

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za elektrotehniko

mag. Darko Škerl, univ. dipl. inž. el.

**Kvantitativno vrednotenje mer
podobnosti za poravnavo
medicinskih slik**

Doktorska disertacija

Mentor: *prof. dr. Franjo Pernuš, univ. dipl. inž. el.*

Ljubljana, junij 2006

Zahvala

Rad bi se zahvalil *prof. dr. Franju Pernušu* in *prof. dr. Boštjanu Likarju* za pomoč pri raziskovanju področja obdelave medicinskih slik, odkrivanju vrzeli v znanosti in za ideje, brez katerih to delo ne bi bilo takšno kot je. Sodelavci dr. Uroš Vovk, mag. Marko Bukovec, Mario Medved, Miran Bürmen, Primož Markelj, mag. Dejan Stojakovič, Tomaž Vrtovec, mag. Jože Derganc, dr. Dejan Tomaževič in dr. Rok Bernard (v laboratoriju od leve proti desni) pa so mi s svojimi idejami in predlogi pomagali ostati na načrtani poti.

Zahvala gre v veliki meri tudi mojim domačim: mami, sestri in bratu za vso podporo pri delu ter seveda moji *Tjaši*, ki me že tako dolgo podpira, pomaga in mi želi vse najboljše.

Hvala

Vsebina

POVZETEK	x
ABSTRACT	xv
1 UVOD	1
1.1 Tehnike zajemanja slik	4
1.1.1 Rentgensko slikanje	5
1.1.2 Računalniška tomografija	5
1.1.3 Magnetna resonanca	7
1.1.4 Pozitronska izsevna tomografija	11
1.2 Poravnava medicinskih slik	13
1.2.1 Poravnava	13
1.2.2 Toga poravnava	15
1.2.3 Netoga poravnava	17
1.2.4 Vezani histogram svetlosti in interpolacija	20
1.2.5 Mere podobnosti	22
2 POSTOPEK ZA VREDNOTENJE MER PODOBNOSTI ZA TOGO PORAVNAVO	35
2.1 Uvod	35
2.2 Postopek za vrednotenje mer podobnosti	38
2.2.1 Potek analize	38
2.2.2 Implementacija postopka za vrednotenje mer podobnosti	41
2.3 Eksperimenti in rezultati	43
2.3.1 Testne slike	43
2.3.2 Implementacijske podrobnosti	44
2.3.3 Analizirane mere podobnosti	45
2.3.4 Rezultati	47
2.4 Zaključek	52
3 VREDNOTENJE MER PODOBNOSTI ZA PORAVNAVO V SLIKOVNO VODENI RADIOTERAPIJI IN KIRURGIJI	57
3.1 Slike in postopki	59
3.1.1 Slike	59
3.1.2 CBCT	60
3.1.3 Mere podobnosti	61
3.2 Poskusi in rezultati	62

3.2.1	Vpliv modalitete predoperativne slike	62
3.2.2	Vpliv števila projekcij uporabljenih za rekonstrukcijo	65
3.2.3	Vpliv števila iteracij na lastnosti mer podobnosti	65
3.2.4	Razprava	67
3.3	Zaključek	71
4	VREDNOTENJE MER PODOBNOSTI ZA TOGO PORAVNAVO SLIK RAZLIČNIH SLIKOVNIH TEHNIK	73
4.1	Uvod	73
4.2	Slike in metode	75
4.2.1	Slike	75
4.2.2	Mere podobnosti	76
4.2.3	Postopek za vrednotenje mer podobnosti	78
4.3	Poskusi in rezultati	78
4.3.1	Vpliv različnih vrst slik na mere podobnosti	78
4.3.2	Vpliv zamenjave plavajoče in mirujoče slike na obnašanje mer podobnosti	79
4.3.3	Primerjava mer podobnosti	81
4.3.4	Podvzorčenje slik	84
4.4	Razprava	85
4.5	Zaključek	88
5	POSTOPEK ZA VREDNOTENJE MER PODOBNOSTI ZA NETOGO PORAVNAVO	89
5.1	Uvod	89
5.2	Metode in materiali	92
5.2.1	Postopek vrednotenja	92
5.2.2	Slike	92
5.2.3	Deformacijski model	93
5.3	Poskusi in rezultati	93
5.3.1	Implementacijske podrobnosti	94
5.3.2	Rezultati	95
5.4	Zaključek	97
6	ZAKLJUČEK	99

Slike

1.1	Rentgenske slike	6
1.2	Prikaz delovanja naprave za računalniško tomografijo	7
1.3	Rezine CT slik	8
1.4	Rezine MR slik	11
1.5	Rezine PET slik	12
1.6	Grafični prikaz postopka poravnave	15
1.7	Dve preprosti sliki predstavljeni s svetlostmi	20
1.8	Primer vezanega histograma	21
1.9	Interpolacija delnih volumnov	22
1.10	Vezani histogram za poravnan par slik (levo), medsebojno premaknjen za 2 mm (sredina) in 5 mm (desno)	26
2.1	Primer poteka mere podobnosti in značilne točke, uporabljene v enačbah za izračun lastnosti (zgoraj). Položaji in vrednosti pozitivnih odvodov (spodaj)	39
2.2	Osnovni deli postopka vrednotenja mer podobnosti	42
2.3	Rezine slik iz posameznih skupin	46
2.4	Palični diagrami, ki prikazujejo variabilnost posameznih lastnosti za MR T1-T2 slike iz skupine 4	49
2.5	Kumulativna vsota števila minimumov (levo) in tveganja nekonvergentnosti (desno) za NMI, H, COR in WC mere podobnosti za slike iz skupine 4 kot funkcija razdalje od globalnega maksimuma. Merilo za <i>RON</i> za WC je na desni strani grafa	52
2.6	Porazdelitev vrednosti petih lastnosti mer podobnosti PSMI in NMI za 8, 16, 32, 64 in 128 uporabljenih svetlosti za izračun vezanega histograma	53
3.1	Dve ortogonalni projekciji ter ena rezina pripadajočih CT in MR slik	60
3.2	Slika rekonstruirana iz štirih (zgoraj) in osmih (spodaj) projekcij. Število iteracij v iteracijskem rekonstrukcijskem postopku je bilo 1, 3, 5 in 7 (od leve proti desni)	61
3.3	Pet lastnosti mer podobnosti (od vrha navzdol) kot funkcija števila 2D slik uporabljenih za CT/CBCT (levi stolpec) in MR/CBCT (desni stolpec) poravnavo. <i>RON</i> mer SMMI in WC v obeh primerih sega preko velikosti ordinate. Za MR/CBCT poravnavo točnost mere PCC ni prikazana	66
3.4	Pet lastnosti mer podobnosti (od vrha navzdol) kot funkcija števila iteracij za CT/CBCT (levi stolpec) in MR/CBCT (desni stolpec) poravnavo. <i>RON</i> mer SMMI in WC v obeh primerih sega preko velikosti ordinate. Za MR/CBCT poravnavo točnost mere PCC ni prikazana	68
4.1	Po ena rezina MR T1 (levo), CT (v sredini) in PET (desno) slik pacienta 001	76
4.2	Palični diagrami za <i>ACC</i> in <i>RON</i> dvanajestih mer podobnosti razporejenih po srednji vrednosti mediane <i>ACC</i> ja za PET/MR T1 poravnave	79
4.3	Palični diagrami za <i>ACC</i> in <i>RON</i> dvanajestih mer podobnosti razporejenih po srednji vrednosti mediane <i>ACC</i> ja za CT/MR T1 poravnave. V zgornji vrstici so uporabljene slike iz skupine 2, v spodnji pa iz skupine 3	80

4.4	Palični diagrami porazdelitve <i>RON</i> na štirih mer podobnosti za katere je bil <i>RON</i> skoraj nič v prejšnjem primeru	80
4.5	Palični diagrami za <i>N_ACC</i> (levi stolpec) in <i>N_RON</i> (desni stolpec) mer podobnosti za PET/MR in MR/PET (zgoraj) ter CT/MR) in MR(CT) (spodaj) poravnave razvrščene glede na srednjo vrednost <i>N_ACC</i>	82
5.1	Dve rezini 3D MR in CT slik vretenca L3 (levo) in dve rezini 3D MR T1 in T2 slik glave (desno)	93
5.2	Slika deformirana za $RD=1\text{ mm}$ (levo) v vseh točkah razen v točki obkroženi s črnim krogom. Na desni je enaka slika, le da je točka, ki je bila prej fiksna, zdaj premaknjena za 20 mm . Točki A in B sta točki za katere so rezultati prikazani v tabeli 5.1	94
5.3	Pet lastnosti (od zgoraj navzdol) mere MI za netogo poravnavo MR in CT slik vretenc L2, L3 in L4. Na vsaki sliki so prikazani še obrisi ustreznih vretenc	95
5.4	Pet lastnosti (od zgoraj navzdol) mere MI za netogo poravnavo treh parov MR T1 in T2 slik glave. Na vsaki sliki so prikazani še obrisi ustreznih lobanj	96

Tabele

2.1	Dimenzije plavajoče slike ter vokslov, enote premikov in rotacij normaliziranega parametričnega prostora, R , N , M in razdalje σ med dvema zaporednima vzorcema na daljici	45
2.2	Točnost (ACC), izrazitost optimuma (DO), območje konvergence (CR), NOM in tveganost nekonvergence RON devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR-CT in MR-PET slikah iz skupin 1a, 2 in 3. Odebeljena števila predstavljaj najboljše, poševna pa najslabše rezultate	48
2.3	Točnost (ACC), izrazitost optimuma (DO), območje konvergence (CR), NOM in tveganost nekonvergence (RON) devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR T1-PD in MR T2-PD slikah iz skupine 1a. Odebeljena števila predstavljajo najboljše, poševna pa najslabše rezultate	51
2.4	Točnost (ACC), izrazitost optimuma (DO), območje konvergence (CR), NOM in tveganost nekonvergence (RON) devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR T1-PD in MR T2-PD slikah iz skupine 1b. Odebeljena števila predstavljajo najboljše, poševna pa najslabše rezultate	51
3.1	Lastnosti devetih mer podobnosti za CT in MR na CBCT poravnavo	64
3.2	mTRE in odstotek uspešnih poravnjav (success rate - SR) CT in MR slik na CBCT slike z različnimi merami podobnosti	64
4.1	p vrednosti za ACC MR/PET (zgoraj desno) in PET/MR (spodaj levo) poravnjav	82
4.2	p vrednosti za ACC MR/CT (zgoraj desno) in CT/MR (spodaj levo) poravnjav	83
4.3	p vrednosti za RON MR/PET (zgoraj desno) in PET/MR (spodaj levo) poravnjav	83
4.4	p vrednosti za RON MR/CT (zgoraj desno) in CT/MR (spodaj levo) poravnjav	83
4.5	Vpliv podvzorčenja na vseh pet lastnosti mer podobnosti. Rezultati v tabeli podajajo razmerja med vrednostmi, ki veljajo za slike z originalno resolucijo ter vrednostmi za slike s povečanimi dimenzijami vokslov	84
5.1	Lastnosti treh najbolj točnih mer podobnosti za netogo poravnavo treh parov MR in CT slik vretenc. Točka A (glej sliko 5.2) je točka, kjer je MI točna in robustna, v točki B pa je MI manj točna in manj robustna	97
5.2	Lastnosti šestih mer podobnosti za netogo poravnavo osmih parov MR T1 in T2 slik možganov	98

Povzetek

Iskanje geometrijske preslikave, ki preslika eno sliko v najboljšo lego glede na drugo sliko, se imenuje poravnava. Poravnava se uporablja pri analizi oblike anatomskih struktur iste ali večih oseb ali pa za združevanje komplementarne informacije prisotne na slikah zajetih z različnimi slikovnimi tehnikami. Vrednotenje poravnave slik je pomemben, a zahteven postopek. Točnost in robustnost postopkov poravnave sta odvisna od vrste elementov kot so postopek zajema slik in nastavitve parametrov zajema, vsebina slik, transformacije na sliki, uporabljena mera podobnosti in uporabljena optimizacija. Zapleten medsebojni vpliv vseh teh parametrov otežuje vrednotenje vplivov posameznih elementov na potek poravnave. V tem delu smo se osredotočili na analizo mer podobnosti za togo in elastično poravnavo slik. Predlagali smo postopka za vrednotenje mer podobnosti, ki omogočata vrednotenje brez uporabe optimizacijskih algoritmov. Omogočata tudi analizo vplivov različnih parametrov kot so šum, svetlostne nehomogenosti, velikost vezanega histograma, podvzorčenje, ... na lastnosti mer podobnosti. Postopka smo v delu natančno opisali. Ovrednotili smo šestnajst mer podobnosti, ki se uporabljajo za poravnavo medicinskih slik. Vrednotenje smo opravili na realnih 3D magnetno resonančnih slikah (MR), na slikah zajetih z računalniško tomografijo (CT), na slikah pozitronske izsevne tomografije (PET) in na rentgenskih slikah (X-žarki).

Vsebina posameznih poglavij:

- **Poglavje 1:** Podan je kratek uvod v slikovne tehnike in postopke poravnave.

- Poglavlje 2: Predstavljen je postopek za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo.
- Poglavlje 3: Predlagani postopek smo uporabili za analizo obnašanja mer podobnosti za poravnavo tridimenzionalnih (3D) slik na dvodimenzionalne (2D).
- Poglavlje 4: Analizirali smo obnašanje nekaterih mer pri togi poravnavi MR, CT in PET slik.
- Poglavlje 5: Predstavljen je postopek za vrednotenje mer podobnosti za netogo poravnavo. Deformacije so modelirane z B zleпки.
- Poglavlje 6: V zaključku je povzeto naše dosedanje delo na področju vrednotenja mer podobnosti, poudarjene so nekatere lastnosti takega vrednotenja, podane pa so tudi možnosti za nadaljnje delo na tem področju.

V nadaljevanju bom na kratko predstavil originalne prispevke.

Postopek za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo

Zaradi pomanjkanja standardiziranega postopka vrednotenja mer podobnosti raziskovalci uporabljajo različne pristope k vrednotenju svojih mer. Tako vrednotenje je zato lahko pristransko in tudi ne omogoča enostavne primerjave rezultatov med raziskovalnimi skupinami. Večina postopkov vrednotenja vključuje optimizacijo tako da so mere podobnosti vrednotene posredno, preko rezultatov poravnave.

Razvili smo od optimizacije neodvisen postopek za vrednotenje mer podobnosti s katerim ocenimo: *točnost*, *izrazitost optimuma*, *konvergenčno območje*, *število minimumov* in *tveganje nekonvergentnosti* mere podobnosti. Teh pet lastnosti opisuje, kako se bo neka mera podobnosti obnašala pri poravnavi slik anatomskih struktur določenih slikovnih tehnik. Postopek je razdeljen na tri dele. V prvem delu se določijo točke v normiranem prostoru parametrov, ki določajo

geometrijsko preslikavo. V drugem delu se izračunajo vrednosti mere podobnosti v posameznih točkah. V zadnjem delu pa se iz točk in vrednosti izračunajo lastnosti mere podobnosti. Ker prvi in zadnji korak nista odvisna od implementacije mere podobnosti, smo na medmrežju postavili sistem za vrednotenje mer podobnosti, ki uporabniku posreduje točke v parametričnem prostoru (prvi korak). Uporabnik v teh točkah izračuna vrednosti svoje mere ter jih posreduje v tretji korak, ki mu vrne izračunane lastnosti mer podobnosti. Tako je vsem, ki bi radi vrednotili mere podobnosti, omogočena neodvisna analiza.

Postopek za vrednotenje mer podobnosti za netogo poravnavo

V poglavju 2 smo predstavili postopek za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo slik. V primeru mehkih tkiv s togo poravnavo ne moremo dovolj dobro poravnati dveh slik. Potrebna je netoga, elastična poravnavo. Zato smo razvili postopek za vrednotenje mer podobnosti za netogo poravnavo medicinskih slik. Postopek temelji na simulaciji netogih deformacij z B zleпки. Točke v parametričnem prostoru in lastnosti mer podobnosti se določajo na podoben način kot pri postopku za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo. S parametri deformacijskega modela lahko določimo lokalnost deformacije, njeno amplitudo ter center.

Analiza lastnosti večjega števila mer podobnosti za togo poravnavo slik, zajetih z različnimi slikovnimi tehnikami

Raziskovalci, ki se ukvarjajo s poravnavo medicinskih slik, pogosto uporabljajo Vanderbiltovo slikovno bazo. Ta baza vsebuje slike, ki so zajete z različnimi slikovnimi tehnikami in za katere je poznana njihova pravilna poravnavo. Na tej bazi smo analizirali obnašanje večjega števila mer podobnosti. V analizo smo zajeli 12 mer podobnosti, ki smo jih testirali na šestih parih MR T1-PET in 16 parih MR T1-CT slik. Ugotovili smo, da geometrijska popačenja MR slik poslabšajo obnašanje mer podobnosti. Ugotovili smo tudi, da medsebojna zamenjava plavajoče in mirujoče slike na nekatere mere podobnosti vpliva bolj kot na druge

ter bolj v primeru poravnave MR slik s PET kot pa s CT slikami. S primerjavo obnašanja mer na tej slikovni bazi smo ugotovili, da med medsebojno informacijo in normalizirano medsebojno informacijo, ki sta najpogosteje uporabljani meri podobnosti, skoraj ni razlik.

Analiza lastnosti mer podobnosti za poravnavo 3D na 2D slike

V tem poglavju smo postopek, opisan v poglavju 2, uporabili za analizo obnašanja mer podobnosti, ki se uporabljajo za 3D/2D poravnavo slik. Iz rentgenskih 2D slik smo z rekonstrukcijo zgradili 3D sliko, ki smo jo poravnavali s 3D MR in CT slikami. Ugotovili smo, da se mere podobnosti bolje obnašajo (večja točnost in robustnost) pri poravnavi CT in rekonstruirane slike kot pa pri poravnavi MR in rekonstruirane slike. Ugotovili smo tudi, da večje število projekcij, iz katerih rekonstruiramo sliko, pozitivno vpliva na točnost in rahlo negativno na robustnost poravnave. Ker je število projekcij povezano s količino prejetega sevanja, smo analizirali, če lahko z večjim številom iteracij iterativnega algoritma za rekonstrukcijo in manjšim številom projekcij dosežemo enako obnašanje mere podobnosti. Ugotovili smo, da večje število iteracij rahlo izboljša točnost mere vendar na račun malo manjše robustnosti. Ugotovili smo tudi, da imata število projekcij in število iteracij večji vpliv na poravnavo MR slik na rentgenske kot pa CT na rentgenske slike. Študija je pokazala, da lahko rezultate poravnave izboljšamo tudi s kombinacijo dveh različnih mer podobnosti (od katerih je ena bolj robustna, druga pa manj robustna, a točnejša).

KLJUČNE BESEDE:

vrednotenje, mera podobnosti, poravnava, B-zlepki, deformacije, transformacije, medicinske slike

Abstract

The search for image transformation that brings one image into the best correspondence with the other image, is called registration. Registration is used with the analysis of the shape of the same anatomical structures of the same or different individuals or it can be used to fuse complementary information present in images of different modalities. Evaluation of a registration method is an important but complex and application-dependent task. The accuracy and robustness of a registration method depend on a number of factors, such as image acquisition protocol and parameter settings, image content, spatial transformation, similarity measure, and optimization. The complex interdependence of these factors makes the assessment of a particular factor on registration difficult even for very specific registration tasks. In this thesis we study the influence of similarity measures on the accuracy and robustness of rigid and non-rigid registrations. To reduce the degree of complexity or uncertainty in similarity measure evaluation, we propose an evaluation protocol that enables optimization-independent quantitative evaluation including the study of the influence of different implementation issues. With the proposed two protocols we have evaluated sixteen different similarity measures used for rigid and non-rigid registrations. The evaluation has been performed on real 3D magnetic resonance (MR) images, real computed tomography (CT), fluoroscopic (X-ray) and PET images. Besides, the effects of histogram binning and some other parameters on the similarity measures have been studied.

Content of chapters:

- Chapter 1: A brief introduction in imaging techniques and registration methods is given.

- Chapter 2: A protocol for evaluation of similarity measures for rigid registration is proposed.
- Chapter 3: The proposed protocol was used to analyze the behavior of similarity measures for 3D/2D registration of vertebrae.
- Chapter 4: We analyzed the behavior of some similarity measures for rigid registration of MR, CT and PET images.
- Chapter 5: A protocol for evaluation of similarity measures for nonrigid registration is given. Deformations are modelled with B-splines.
- Chapter 6: In conclusion we briefly summarize our work in the field of evaluation of similarity measures, some properties of the proposed two protocols and possibilities for further improvements are given.

Original contributions to science will be presented briefly.

A Protocol for Evaluation of Similarity Measures for Rigid Registration

Due to the lack of standardized evaluation procedures researchers use different methods for evaluation of their similarity measures. Such evaluation can therefore be biased and does not enable a simple comparison of results between different research groups. Most methods used for evaluation include optimization schemes. Different optimization strategies have different properties, which can influence the final results.

We have developed an optimization-independent protocol for evaluation of similarity measures. The protocol estimates five properties: *accuracy*, *distinctiveness of optimum*, *capture range*, *number of minima* and a *risk of nonconvergence*. The properties describe the behavior of similarity measures used for rigid registration of medical images of different modalities and anatomical structures. The procedure is divided into three steps. In the first step the points in which

the similarity measure will be evaluated are selected from the parameter space. In the second step the researcher computes the values of the similarity measure in all selected points. Finally, the properties of the similarity measure are computed from the points and corresponding values. Because the first and the last step do not depend on the implementation of the similarity measure, we have set up an evaluation system available from the internet. The system selects the appropriate points (step one) and computes the properties (step three). In this way everyone can independently evaluate their similarity measures.

A Protocol for Evaluation of Similarity Measures for Non-Rigid Registration

We have presented the protocol for evaluation of similarity measures used for rigid registration. In the case of soft tissue rigid registration can not align the images well enough. Nonrigid registration is needed for that purpose. We have developed a protocol for evaluation of similarity measures for nonrigid registration of medical images. The protocol is based on simulation of deformations with B-splines. The points in the parameter space and the properties of the similarity measures are selected and computed in a similar way as in chapter 2. Parameters of the deformation model control the range of deformation, its amplitude and center.

Evaluation of Similarity Measures for Rigid Registration of multi-modal Images

Among the researchers involved in registration of medical images Vanderbilt image database is the most frequently used. It contains images of different modalities and correct registrations, called “gold standard”. We have decided to analyze the behavior of some similarity measures on this large database. We included 12 measures and 6 pairs of MR T1-PET and 16 pairs of MR T1-CT images. We have shown that geometric distortion worsens the behavior of similarity measures. Some similarity measures are more affected than others if floating

and target images are exchanged or swapped. Swapping has a greater impact on MR-PET than on MR-CT image registration. By comparing mutual information and normalized mutual information we have shown that for these images there is almost no difference between them.

Analysis of Similarity Measures for Registration of 3D to 2D Images

We used the protocol described in chapter 2 to evaluate several similarity measures for 3D/2D registration. 2D X-ray projections were used to reconstruct the 3D volumes, which were then registered with MR and CT volumes. Registration of CT to reconstructed images is more accurate than registration of MR to reconstructed images. We have also discovered that increasing the projections from which the image is reconstructed leads to more accurate but slightly less robust registration. Because more acquired projections increases the amount of radiation obtained by the patient, we have analyzed if more iterations of the iterative reconstruction algorithm can compensate the need for more projections. Our findings indicate that more iterations slightly improve the accuracy but has a negative impact on robustness. Changing the number of projections and iterations has a greater impact on registration with MR than the CT images. Results of registration can be improved with the combination of two different similarity measures (robust and accurate one). In this chapter we have also compared the registration with one and with a combination of two similarity measures. We have shown that the combination is more robust than any one of them.

KEY WORDS:

evaluation, similarity measure, registration, B-splines, deformations, transformations, medical images

1 Uvod

Življenjski standard sodobne družbe se ves čas povečuje. S tem je povezana tudi večja skrb za zdravje, zaradi česar se vedno več sredstev vlaga v boljše diagnostične postopke in učinkovitejše zdravljenje.

Pri diagnostiki, načrtovanju in izvajanju terapije ter spremljanju poteka bolezni oz. učinkov zdravljenja si zdravniki vedno bolj pomagajo z medicinskimi slikami. Z odkritjem slikovnih postopkov, kot so magnetna resonanca (MR), ultrazvok (US), računalniška tomografija (CT) in druge, smo si odprli boljši pogled v zgradbo in funkcijo anatomskih struktur. Slikovne tehnike lahko delimo po različnih kriterijih. Glede na prostorske dimenzije slik delimo medicinske slikovne tehnike na tiste, ki zajemajo dvodimenzionalne (2D) in tiste, ki zajemajo tridimenzionalne (3D) slike. Tridimenzionalne slikovne tehnike poskušajo zajeto informacijo o anatomski strukturi ali njeni funkciji predstaviti s 3D slikovnimi podatki, pri čemer se geometrijski odnosi struktur ohranjajo. Tridimenzionalne slike zagotavljajo kvalitetno in podrobno informacijo o določeni anatomiji ali funkciji anatomske strukture. Z različnimi slikovnimi tehnikami lahko pridobimo različno informacijo o anatomskih strukturah in njihovih funkcijah. Slikovne tehnike nadalje delimo na anatomske in funkcijske. Anatomske (rentgen, računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MR), ultrazvok (US)) dajejo informacijo o zgradbi neke strukture, funkcionalne (funkcionalna magnetna resonanca (fMRI), pozitronska izsevna tomografija (PET) in enofotonska izsevna računalniška tomografija (SPECT)) pa o funkciji. S funkcijskimi slikovnimi tehnikami lahko

določimo, kateri del, npr. možganov, je aktiven in kateri ne. Dvodimenzionalne slikovne tehnike delimo na projekcijske in na slikanje preseka. Pri projekcijskih slikovnih tehnikah, značilni predstavnik je rentgenska slikovna tehnika, je 3D informacija o strukturi projicirana na 2D slikovno ravnino. Nasprotno pa slikanje preseka podaja 2D sliko ravnine, ki seka 3D strukturo, primer je ultrazvočna slikovna tehnika. Dodatno lahko slikovne tehnike delimo na tiste, ki se uporabljajo pred terapevtskim posegom, za diagnozo, načrtovanje in simulacijo posega, ter na slikovne tehnike, ki se med samim posegom uporabljajo za spremljanje in nadzor posega. Večino medicinskih slikovnih tehnik lahko uporabimo tako pred terapevtskim posegom kot med samim posegom, vendar različni faktorji, kot so omejitve in zahteve določenih medicinskih postopkov ter kvaliteta, invazivnost, hitrost in cena slikanja omejujejo področja uporabe. Zaradi visoke cene in počasnosti se 3D slikovne tehnike v glavnem uporabljajo za postavljanje diagnoze, za načrtovanje kirurških in radioloških posegov ter za vrednotenje uspešnosti posegov oziroma napredovanja bolezni, njihova uporaba med samim terapevtskim posegom pa je redkejša. Rentgenske slikovne tehnike, kot sta fluoroskopija ali digitalno rentgensko slikanje ter 2D ultrazvok, so občutno cenejše, poleg tega pa zagotavljajo sliko v realnem času. Te slikovne tehnike se uporabljajo tako za diagnozo in načrtovanje terapevtskega posega, kot za nadzor kirurških ali radioloških posegov. Rentgensko slikanje in ultrazvok se zelo pogosto uporabljata, vendar sta dvodimenzionalni slikovni tehniki in zato ne zagotavljata prostorske informacije kot 3D slikovne tehnike. Poleg tega obstaja veliko število anatomskih značilnic, ki so dobro vidne na CT ali MR slikah, niso pa vidne na rentgenskih slikah oziroma ultrazvoku.

Četudi se medicinske slike najpogosteje uporabljajo za postavljanje diagnoze, postajajo vedno bolj pomembne za samo terapijo. Pred operacijo se zdravnik na podlagi potrebne informacije o anatomski strukturi odloči, katere slikovne tehnike bo uporabil. Informacijo, ki mu jo dá posamezna tehnika, mora združiti

v zgoščeno obliko tako, da prikaže le tisto, kar ga zanima. Tako dobi zadostno količino podatkov, na podlagi katerih se lahko odloči za načrt operacije. Tudi med operacijo lahko uporablja medoperativno zajete slike, s katerimi preverja skladnost poteka operacije z načrtom.

Medoperativne slikovne tehnike, kot sta rentgensko slikanje s pomočjo fluoroskopije in ultrazvok, omogočajo kirurgu, da v realnem času spremlja položaj kirurških orodij, ciljano anatomsko strukturo ter okoliške, zdrave in pomembne, anatomske strukture, ki jih ne sme poškodovati. Tako je lahko poškodba zdravih tkiv pri operaciji z uporabo slikovnih tehnologij manjša kot brez uporabe teh tehnologij, saj kirurgu ni treba razgrniti vsega zdravega tkiva, da bi videl strukturo, ki jo kirurško odstranjuje oz. zdravi. Z istočasnim opazovanjem kirurških orodij in okoliških struktur na zaslonu se zdravnik lahko izogne pomembnim živcem, žilam in ostalim strukturam v bližini ciljane strukture, ki bi jih sicer lahko poškodoval. Posamezne medicinske slike so torej zelo pomembne za slikovno podprto postavljanje diagnoz, načrtovanje in slikovno vodenje terapij ter spremljanje učinkov terapij. V zadnjem času pa je vedno pomembnejše tudi združevanje informacij iz večjega števila slik. To dosežemo s postopkom poravnave slik različnih subjektov zajetih z isto slikovno tehniko ob istem času.

Slike pridobljene ob različnih časih ali z različnimi tehnikami slikanja so med seboj praviloma premakanjene in zarotirane ali pa tudi še drugače deformirane. S postopkom poravnave ali registracije slike preslikamo tako, da na obeh oz. vseh slikah iste anatomske strukture ležijo na istih mestih. Postopek poravnave v večini primerov poteka tako, da eno sliko spreminjamo (deformiramo) toliko časa, dokler ni kar najbolj podobna drugi. Lahko pa spreminjamo tudi obe. Po vsakem koraku spreminjanja ene slike moramo biti zmožni oceniti, kako podobni sta si sliki. Za to potrebujemo neko mero podobnosti. Uporabimo jo kot kriterijsko funkcijo pri optimizaciji parametrov geometrijske preslikave. Mera podobnosti ima optimum

(minimum oz. maksimum) pri tisti transformaciji, ki tako spremeni eno sliko, da je kar najbolj podobna drugi.

Obstaja več vrst mer podobnosti, ki se uporabljajo pri poravnavi (registraciji). Ene so informacijske, druge korelacijske. Vsaka ima svoje specifične lastnosti, ki določajo in omejujejo njeno uporabo. Obnašanje mer podobnosti je odvisno od različnega števila parametrov. Nekatere mere imajo parametre, ki jih je potrebno pravilno nastaviti, če hočemo dobiti dobro poravnane slike. Vse pa so na nek način odvisne od vsebine slik, prisotnosti šuma, svetlostnih nehomogenosti, vrste interpolacije, območja in velikosti prekrivanja med slikami, ... Pred izbiro prave mere podobnosti in njeno uporabo je pomembno, da ocenimo kako se bo mera obnašala na značilnih slikah. Če vplive poznamo, se bomo lahko med merami, ki jih imamo na razpolago, odločili za najprimernejšo. Pri poravnavi uporabljamo mere podobnosti v kombinaciji z optimizacijsko metodo. Zaradi tega je pomembno poznati tudi tiste lastnosti mere podobnosti, ki jih lahko uporabimo za nastavitve nekaterih parametrov optimizacije (npr. ustavitveni pogoj). Zaradi naštetega smo razvili postopek za kvantitativno analizo mer podobnosti [1, 2, 3, 4], ki ga bom predstavil v tem delu skupaj z rezultati analize lastnosti šestnajstih mer podobnosti.

1.1 Tehnike zajemanja slik

Poznamo več tehnik zajemanja slik. Nekaj najpogosteje uporabljenih sem omenil že v uvodu. V tem poglavju bom na kratko opisal fizikalno in tehnično ozadje računalniške tomografije (CT), magnetne resonance (MR) in pozitronske izsevne tomografije (PET). Slike zajete s temi tehnikami sem uporabil v poskusih, ki so opisani v naslednjih poglavjih. Naj poudarim, da so medicinske slike sivinske. Področja na slikah lahko po želji pobarvamo, da poudarimo ali ločimo posamezne dele slik ali organe med seboj. Takim barvam pravimo psevdobarve.

1.1.1 Rentgensko slikanje

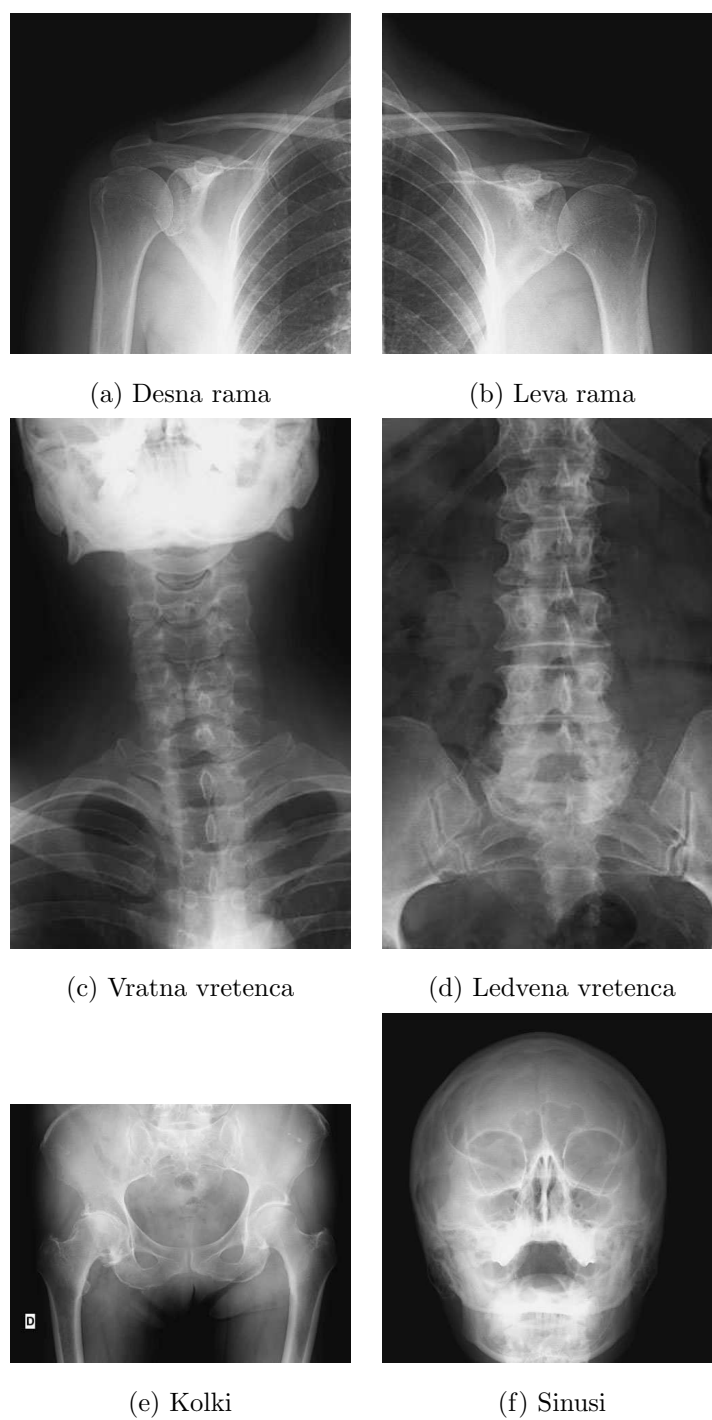
Rentgensko slikanje je najbolj znana metoda, ko omogoča vpogled v notranjost človeškega telesa. Rentgenski ali X-žarki so nevidni žarki, ki prodirajo skozi snov in postanejo vidni na fosforescirajočem zaslonu (ekranu), ki počrni. Ker so različna tkiva različno prepustna za sevanje, bo tudi film bolj počrnel na mestu, kjer je tkivo dobro prepustno (npr. mišica) kot na mestu, kjer je slabo prepustno (npr. kost). Pri opisanem načinu slikanja dobimo le pogled v eni smeri (projekcija) pa tudi tkiva se prekrivajo. Če rentgenske slike iste anatomije zajemamo pod različnimi koti, jih lahko združimo v CT sliko.

Rentgensko slikanje je najhitrejši način, ki omogoča zdravniku diagnozo zlomov kosti, sklepov ali vretenc. Ponavadi se zajameta vsaj dve sliki iz različnih kotov. V primeru težav okoli sklepov se zajamejo tri projekcije. Rentgensko slikanje se uporablja tudi med ortopedskimi operacijami. Z rentgenom lahko odkrivamo nekatere oblike kostnega raka ali artritis ter osteoporozo.

Primeri rentgenskih slik so na sliki 1.1.

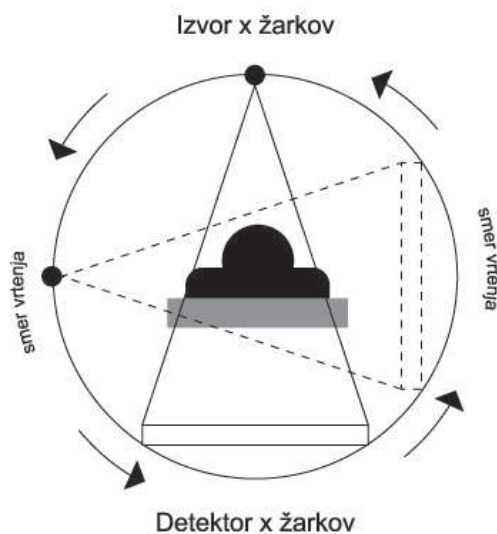
1.1.2 Računalniška tomografija

Z računalniško tomografijo (CT) dobimo 3D slike anatomskih struktur. Ponavadi se zajemajo 2D rezine slike eno za drugo iz katerih zgradimo 3D sliko. 2D rezino dobimo z rekonstrukcijo projekcij X-žarkov iz različnih smeri. Žarke iz različnih kotov projiciramo na detektor. Detektor X-žarkov zazna signal, ki predstavlja slabljenje na poti od izvora žarka skozi objekt do detektorja. Z računalnikom nato obdelamo informacijo, ki jo dobimo iz sensorja, in tako dobimo koeficiente slabljenja. Najpogosteje uporabljena metoda za rekonstrukcijo se angleško imenuje *backprojection* [5]. Na sliki 1.2 je shematično prikazano delovanje CT naprave.



Slika 1.1: Rentgenske slike

Če hočemo primerjati podatke iz drugih CT skenerjev, ki imajo lahko drugačne izvore X-žarkov z drugačno energijo in zato drugačno slabljenje v istem materialu,



Slika 1.2: Prikaz delovanja naprave za računalniško tomografijo

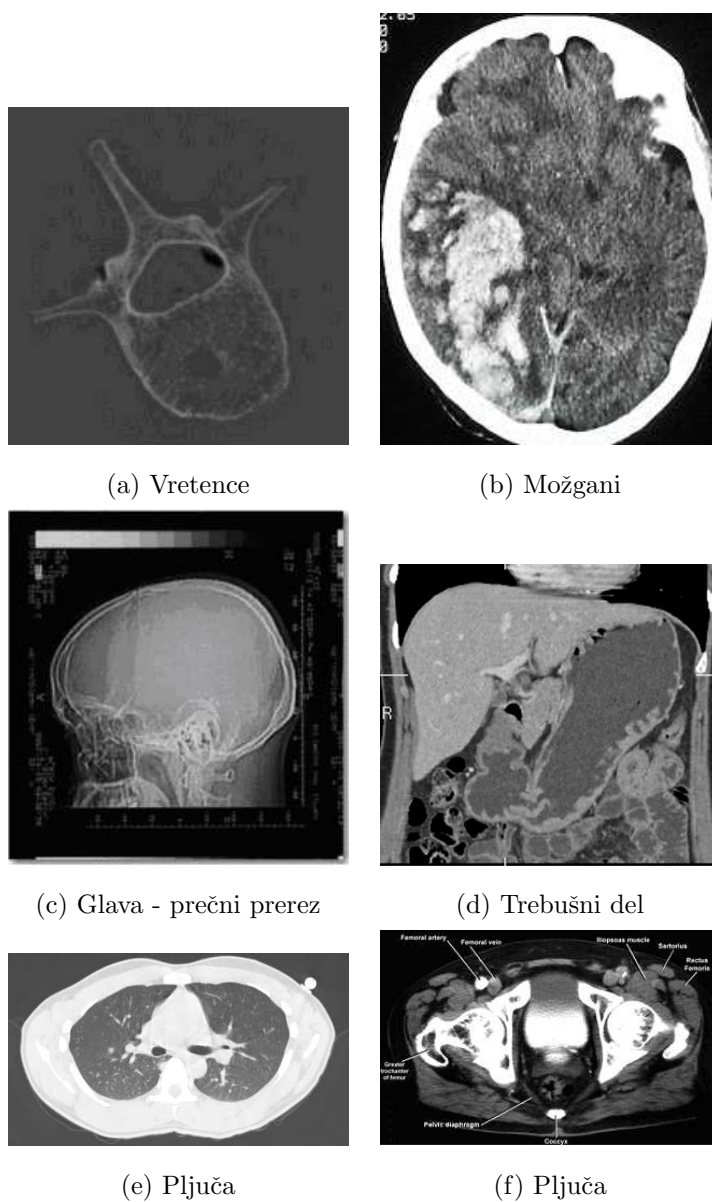
moramo svetlosti vokslov (volumenskih slikovnih elementov) CT slike podati v Hounfield-ovih enotah H :

$$H = \frac{\mu - \mu_W}{\mu_W} \quad (1.1)$$

μ predstavlja linearno slabljenje voksla, μ_W pa predstavlja linearni koeficient slabljenja vode. Voksel je najmanjši element 3D slike. Hounfieldovo število omogoča enostavno kalibracijo CT naprave s pomočjo skeniranja vode. Ker je Hounfieldovo število linearno odvisno od koeficienta slabljenja μ , izgledajo kosti na CT slikah svetleje kot ostalo tkivo. Slika 1.3 prikazuje nekaj primerov CT slik možganov, hrbtenice in medenice.

1.1.3 Magnetna resonanca

Metode za anatomsko slikanje delov teles z jedrsko magnetno resonanco (MR) so v razvoju že od zgodnjih sedemdesetih let. Z odličnim razlikovanjem mehkih tkiv je magnetno resonančno slikanje postalo orodje za diagnozo skoraj vseh



Slika 1.3: Rezine CT slik

možganskih anomalij. Ogawa [6] in Turner [7] sta spoznala, da bi bile MR slike lahko občutljive na količino kisika v krvi v možganih. Tako sta odprla pot v razvoj tehnike fMRI (funkcionalna magnetna resonanca), ki omogoča vpogled tudi v aktivnost (funkcijo) možganov.

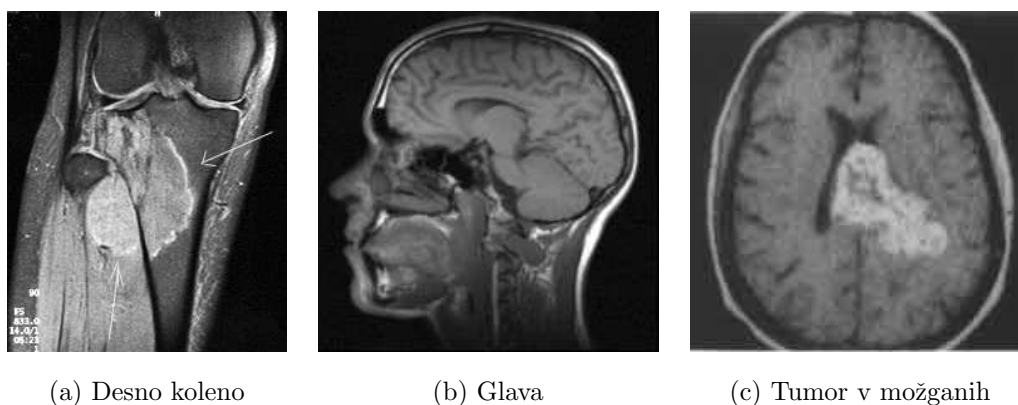
V postopku slikanja z MR predmet slikanja postavimo v močno magnetno polje z gostoto nekaj T . Zaradi zunanjega magnetnega polja se molekule z magnetnim dipolom orientirajo v smeri polja in material tako postane namagneten. Material izpostavimo močnemu radio frekvenčnemu (RF) impulzu, ki je pravokoten na smer magnetnega polja. To v materialu povzroči nihanje molekul. Po impulzu se magnetni dipoli začnejo umirjati. Temu koraku rečemo iznihavanje ali relaksacija. Iznihavanje magnetnih dipolov povzroča spremembo magnetnega polja v okolici materiala, kar lahko zaznamo s sprejemno anteno.

V enem ciklu zajemanja slike merimo iznihavanje magnetnega polja v okolici materiala. Če hočemo uspešno rekonstruirati 2D rezino slike, moramo ponoviti veliko zaporednih odzivov na zaporedje magnetno polje - radio frekvenčni signal. V vsakem ciklu spremenimo gradient magnetnega polja. Debelino rezine določa dolžina RF impulza, faza pa položaj znotraj ene rezine. Svetlost vokslov je odvisna od vrste parametrov. S spreminjanjem teh parametrov dobimo T1, T2 ali PD utežene slike.

Kontrast med tkivi je na T1, T2 in PD slikah različen. Tkiva z malo vodnih molekul, ki se lahko prosto gibljejo, so na MR slikah videti temnejša. Zaradi relativno visokega števila kombinacij različnih parametrov je za natančno diagnozo potrebno razumevanje vpliva posameznih lastnosti organa na njegovo MR-svetlost in vpliva parametrov snemanja na kontrast [8]. Selektivna sprememba katerega koli parametra ima lahko za posledico spremembo kontrasta. Ker želimo zajeti čim bolj kvalitetne slike v čim krajšem času, za zajem uporabljamo kontrastna sredstva, ki zmanjšujejo čase iznihavanja. Pri magnetno resonančnem slikanju kontrastnih sredstev ne vidimo neposredno kot na primer pri rentgenskem slikanju, ampak merimo njihov vpliv na iznihavanje vode v snovi. Končni učinek pa je odvisen od uporabljenega impulznega zaporedja in ni vedno linearno odvisen od odmerka kontrastnega sredstva.

Preiskave z MR so po diagnostičnih področjih razporejene približno na naslednji način: 50 - 60 % slikanja z MR je namenjenega pojasnjevanju patologije glave, 10 - 15 % bolezni hrbtenice, 15 - 20 % kostno-mišičnega sistema in po 5 % patologije trebuha in prsnega koša.

Pomanjkljivosti MR tehnike sta, da snemanje traja dalj časa in da se zato lahko pacient med snemanjem premakne, kar negativno vpliva na kakovost MR slike. CT slikanje je zato primernejše za slikanje nesodelujočih ljudi ter za ugotavljanje znotrajlobanjske krvavitve, saj v prvih urah lažje odkrije svežo kri kot MR. Zaradi visokega magnetnega polja v MR napravi obstaja tudi nekaj nevarnosti za okolico in za samo napravo. Edina resna nevarnost slikanja z MR so feromagnetni materiali v okolici. Veliki feromagnetni predmeti v bližini kot so vlaki ali avtobusi lahko vplivajo na homogenost magnetnega polja in s tem posledično na kakovost slike. Sila, s katero magnet deluje na okoliške feromagnetne predmete, je odvisna od teže predmeta. MR napravo je torej potrebno namestiti v prostor, ki je obdan s Faradayevo kletko. Paziti moramo, da zaradi močnega magnetnega polja v bližino MR naprave ne prinesemo škarij, ključev, verižic in podobno. Zelo pomembno pa je, da se radiolog pred zajemanjem MR slik prepriča o morebitnih feromagnetnih vsadkih, ki jih lahko ima pacient. Na primer že magnetno polje nad $0.01 T$ zmoti delovanje srčnega vzpodbujevalnika in lahko povzroči, da se vključi. Vzpodbujevalnik sicer deluje normalno, vendar se moramo zavedati, da je taka motnja lahko potencialna nevarnost za bolnika, ki ima težave s srcem. Med delovanjem se lahko žice magneta, ki so potopljene v tekoči helij, na nekem delu segrejejo in jim zraste električna upornost, zaradi katere se poveča količina sproščene toplote. To ima lahko za posledico izparitev helija in posledično tudi zadušitev pacienta, če prezračevalni sistem ne bi dobro deloval. Slika 1.4 prikazuje nekaj primerov MR slik.



(a) Desno koleno

(b) Glava

(c) Tumor v možganih

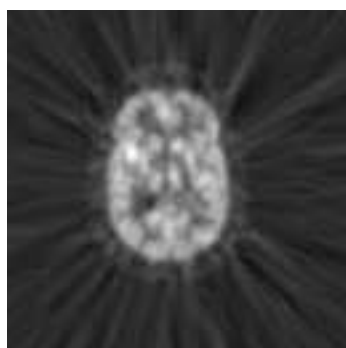
Slika 1.4: Rezine MR slik

1.1.4 Pozitronska izsevna tomografija

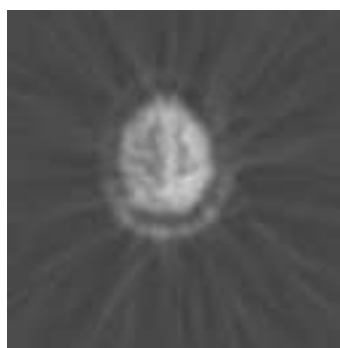
Pozitronska izsevna tomografija (PET) tehnika je neinvazivna tehnika slikanja, ki je namenjena merjenju aktivnosti celic v telesu. V praksi se najpogosteje uporablja pri pacientih z določenimi težavami z možgani ali s srcem, vedno pogosteje pa tudi pri pacientih z rakom. PET tehnika omogoča zajem slik, na katerih je vidna funkcionalnost določene anatomske strukture, prej omenjeni tehniki pa omogočata vpogled v anatomijo telesa. Vidimo lahko torej spremembo v strukturi oz. anatomiji, ki je lahko posledica bolezni. Bolezen pa lahko vpliva tudi na biokemijske procese, ki se lahko pojavijo pred pojavom anatomskih sprememb. PET je torej tehnika, ki omogoča vpogled v nekatere od teh sprememb. Celo pri boleznih kot je Alzheimerjeva bolezen, kjer ni večjih strukturnih sprememb, s PET tehniko lahko vidimo določene biokemijske spremembe.

Pozitronska emisijska tomografija je nuklearnomedicinska preiskava, pri kateri s kratkoživimi izotopi elementov, ki sodelujejo v presnovi (glukoza, ogljik, dušik, vodik, ...) prikažemo najzgodnejše spremembe v presnovi celic, kar je lahko prvi znak rakaste tvorbe. S to metodo odkrivamo maligne tumorje, ki so veliki le nekaj milimetrov in katerih zdravljenje je navadno uspešno. Slikovna tehnika je pomembna za prikaz razširjenosti rakaste bolezni ali njene zgodnje ponovitve.

Pred zajemom PET slike pacientu vbrizgajo radioaktivno snov. PET detektorji nato sprejemajo pozitrone, ki se sproščajo v tkivu. Z izračuni korelacij med detektorji pozitronov dobimo slike krvnih tokov in glukoze aktivnosti. Glukoza prek krvnega obtoka energijsko napaja celice, zato glukoza aktivnost označuje tudi aktivnost nevronov. Takšno slikanje prikazuje vidne razlike med npr. možganskimi aktivnostmi v različnih stanjih, npr. poslušanje glasbe, računanje, pogovor ali spominjanje na pogovor ipd. Slika 1.5 prikazuje nekaj PET slik.



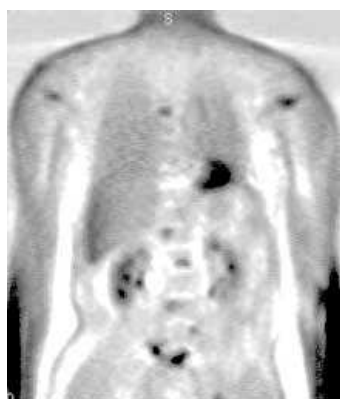
(a) Rezina PET slike glave



(b) Rezina PET slike glave drugega pacienta



(c) PET slika celega telesa



(d) PET slika prsnega koša

Slika 1.5: Rezine PET slik

1.2 Poravnava medicinskih slik

V tem poglavju je razloženih nekaj osnovnih pojmov, ki se uporabljajo pri poravnavi medicinskih slik in se bodo pojavljali v nadaljevanju. Opisal bom tudi matematično ozadje toge poravnave ter podal nekaj primerov netogih poravnav.

1.2.1 Poravnava

Iskanje geometrijske poravnave, ki preslika eno sliko v najboljšo lego glede na drugo sliko, se imenuje poravnava. Poravnavo lahko definiramo tudi kot iskanje take preslikave med koordinatami enega in drugega prostora, ki povzroči da točke v obeh slikah, ki pripadajo istim anatomskim strukturam, ležijo na istih koordinatah. Algoritmi za poravnavo slik iščejo tisto geometrijsko preslikavo med vsemi dovoljenimi preslikavami med dvema ali več prostoroma, ki izpolni oziroma optimizira kriterij o ujemanju prostorov. Kriterij o ujemanju prostorov je lahko kriterijska funkcija ali mera podobnosti, ki opisuje prostorsko ujemanje značilnic, na katerih temelji poravnava. Tako je cilj postopka poravnave najti takšno geometrijsko preslikavo, ki optimizira dani kriterij. Postopke za poravnavo medicinskih slik lahko razdelimo glede na prostorsko domeno, naravo značilnic, na katerih temelji poravnava, naravo geometrijskih preslikav, naravo interakcij z uporabnikom, glede na postopek optimizacije, vrsto (modaliteto) slik in glede na osebek in objekt poravnave [9].

V grobem pa jih lahko delimo na toge in netoge. Pri togi poravnavi eno sliko prilegamo na drugo le z obračanjem in premikanjem. Objekti na sliki po preslikavi ohranijo prvotno obliko. Togo poravnavo uporabljamo, da želeni objekt na eni sliki postavimo na koordinate istega objekta na drugi sliki. Tudi v primeru, da objekta na obeh slikah nimata popolnoma enake oblike, lahko uporabimo tovrstno poravnavo. Toga preslikava ima v 2D prostoru tri prostostne stopnje, v 3D prostoru pa šest. Pri nekaterih slikovnih tehnikah, kot je na primer funkcionalna

magnetna resonanca (fMRI), lahko pride tudi do manjšega popačenja oblike anatomskih struktur. Geometrijskih popačenj ne moremo odpraviti s pomočjo toge poravnave, morali bi spremeniti tudi obliko anatomskih struktur, ne samo njihovega položaja. To dosežemo z netogo poravnavo, ki sliko na določenih mestih krči, na drugih pa širi. Število prostostnih stopenj netoge poravnave je lahko zelo veliko. S kombinacijo obeh poravnav lahko združimo tudi slike, ki so med seboj dokaj različne.

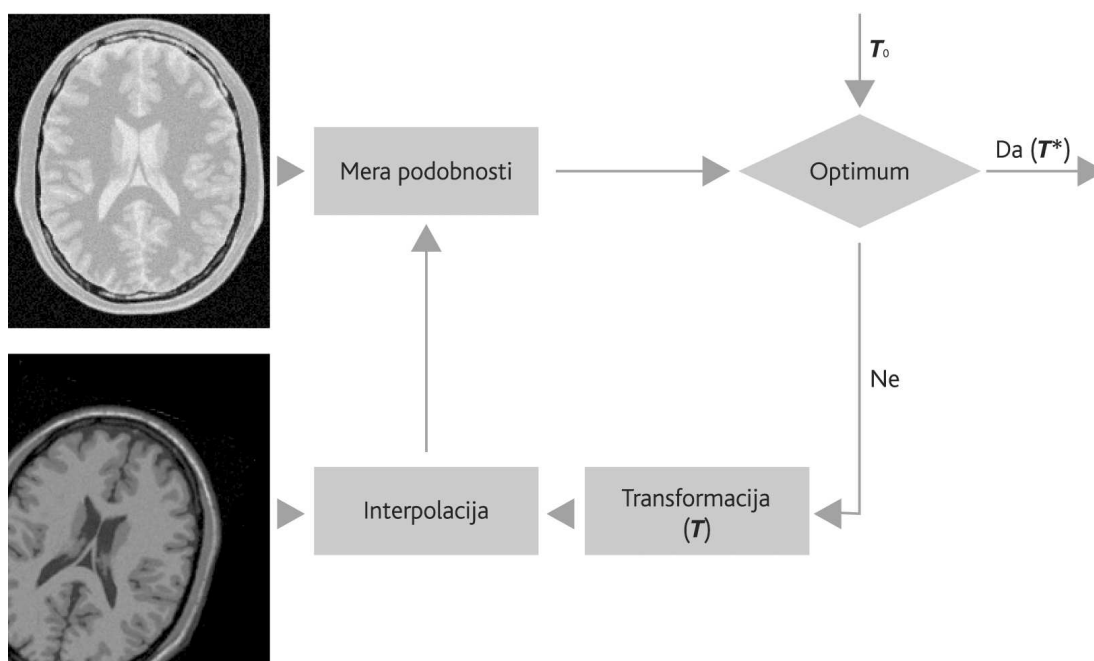
Poravnave lahko delimo tudi na enomodalne in na večmodalne. Enomodalne poravnave so tiste, pri katerih poravnavamo slike, ki so zajete z isto slikovno tehniko. Uporabimo jo, kadar nas zanimajo spremembe anatomije osebe v določenem obdobju ali pa razlike med anatomijo različnih oseb. Poravnava slik različnih modalitet se uporablja za združevanje informacije iz komplementarnih slikovnih tehnik. Večmodalna poravnava je v splošnem bolj zahtevna od enomodalne zaradi zapletenih in neznanih povezav med svetlostjo slikovnih elementov slik.

Poravnavo lahko matematično zapišemo kot iskanje transformacije \mathbf{T}^* , ki bo rezultat naslednje optimizacije:

$$\mathbf{T}^* = \arg \underset{\mathbf{T}}{\text{opt}}(SM(\mathbf{T}(A), B)) \quad (1.2)$$

\mathbf{T}^* je torej tista transformacija, pri kateri sta si sliki $\mathbf{T}(A)$ in B glede na mero podobnosti SM najbolj podobni. $\mathbf{T}(A)$ je transformirana slika A . Grafični potek poravnave je prikazan na sliki 1.6.

Pri togi poravnavi plavajočo sliko (sliko, ki jo spreminjamo) rotiramo ter premikamo. Ker po preslikavi slikovnih elementov nove koordinate vokslov niso vedno celoštevilске, izvedemo interpolacijo, da dobimo podatke o vrednostih na koordinatah mirujoče (referenčne) slike. Nato izračunamo podobnost med obema slikama; mirujočo in transformirano. Rezultat peljemo v optimizacijsko metodo, ki se odloči ali je mera podobnosti dosegla optimum ali še ne. Če mera še ni



Slika 1.6: Grafični prikaz postopka poravnave

dosegla optimuma, potem optimizacija spremeni parametre transformacije in postopek se ponovi. T_0 je začetna preslikava.

Iz slike 1.6 lahko razberemo tri ključne elemente poravnave. To so optimizacijska metoda, interpolacija in mera podobnosti. Vsi trije elementi imajo velik vpliv na rezultat poravnave.

1.2.2 Toga poravnava

Linearno preslikavo predstavimo v obliki produkta med transformacijsko matriko in vektorjem. V dveh dimenzijah lahko vsako točko predstavimo v obliki vektorja

$$\vec{p} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix} \quad (1.3)$$

v treh dimenzijah pa v obliki

$$\vec{p} = \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} \quad (1.4)$$

Zadnji element v obeh vektorjih je potreben zaradi matričnega množenja. Toga transformacija predpostavlja, da se slika navzven obnaša kot tog objekt, ki ga lahko le rotiramo in premikamo. Tridimenzionalna transformacija je predstavljena z matriko \mathbf{T} dimenzije 4×4 . Nove koordinate vseh točk na sliki izračunamo z matričnim množenjem

$$\vec{r} = \mathbf{T} * \vec{r}' \quad (1.5)$$

kjer vektor \vec{r}' vsebuje koordinate pred transformacijo, vektor \vec{r} pa koordinate po transformaciji. Predmet lahko v 3D prostoru rotiramo okrog treh osi, premaknemo pa ga lahko prav tako vzdolž treh osi. S kombinacijo treh rotacij in treh translacij lahko predmet postavimo v poljubno lego v prostoru. Predmet lahko preslikamo na veliko načinov. Transformacijsko matriko \mathbf{T} lahko namreč razdelimo na posamezne podmatrike.

$$\vec{r} = \mathbf{R}_x * \mathbf{R}_y * \mathbf{R}_z * \mathbf{T}_x * \mathbf{T}_y * \mathbf{T}_z * \vec{r}' \quad (1.6)$$

V primeru, da zamenjamo vrstni red translacij in rotacij, se spremenijo tudi matrike, saj množenje matrik ni komutativno. Vse tri translacijske matrike (\mathbf{T}_x , \mathbf{T}_y , \mathbf{T}_z) lahko združimo v matriko \mathbf{T}_p .

$$\mathbf{T}_p = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (1.7)$$

Parametri t_x , t_y in t_z predstavljajo premik v smereh x , y in z . Vrstni red premikov ni pomemben za končni položaj predmeta. Tri rotacijske matrike (najdemo jih

lahko na domači strani MathWorld¹) lahko med seboj zmnožimo na šest načinov, kar dá šest različnih matrik. Vrstni red množenja je torej pomemben. Če točko preslikamo po enačbi 1.6, jo najprej premaknemo nato pa zarotiramo okoli z , y in še x osi. Najpogosteje se toga transformacija izvaja tako, da sliko najprej zavrtimo okoli koordinatnega izhodišča in nato premaknemo. Koordinatno izhodišče je napogosteje v enem od oglišč slike, vendar je bolje, da ga najprej premaknemo v središče slike. To naredimo tako, da koordinate pomnožimo s translacijsko matriko \mathbf{T}_C .

$$\mathbf{T}_C = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & t_{cx} \\ 0 & 1 & 0 & t_{cy} \\ 0 & 0 & 1 & t_{cz} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (1.8)$$

kjer so t_{cx} , t_{cy} in t_{cz} premiki slike v x , y in z smeri, s katerimi postavimo koordinatno izhodišče v središče slike. Pri togi poravnavi je potrebno vedeti, da je vrstni red rotacij in translacij pomemben. Pravtako je tudi pomembno ali najprej rotiramo in nato transliramo ali obratno. V primeru, da zamenjamo vrstni red rotacije in translacije, se matrika \mathbf{T} spremeni.

1.2.3 Netoga poravnava

Ista anatomsko struktura bo na različnih slikah zajetih z isto ali različnimi slikovnimi tehnikami, ležala na različnih mestih in bo tudi različno orientirana. Zaradi naravne variabilnosti anatomskih struktur, njihove netogosti in popačenj, ki jih vnašajo nekatere slikovne tehnike, bodo anatomske strukture imele tudi različne oblike. Takšne slike lahko dobro poravnamo samo z netogo poravnavo.

Netogo poravnavo lahko uporabimo na istem pacientu za poravnavo slik, ki so deformirane zaradi napak pri zajemu, časovnega spreminjanja anatomije kot

¹<http://mathworld.wolfram.com/RotationMatrix.html>

posledica staranja ali delovanja zdravil, lahko odpravljamo napake zaradi premikanja pacienta, bitja srca, dihanja, Netogo poravnavo pa uporabljamo tudi za poravnavo slik različnih pacientov pri katerih oblika anatomskih struktur naravno varira. S pomočjo poravnave velikega števila slik določene populacije lahko gradimo atlase organov in tkiv.

Toga poravnava ima 3 (2D) ali 6 (3D) parametrov. Vsak izmed teh parametrov opiše premik ali rotacijo vseh točk slike v eni smeri ali okoli ene osi. Najbolj preprosta razširitev tega modela transformacije je afina transformacija:

$$\mathbf{T}(x, y, z) = \begin{bmatrix} a_{00} & a_{01} & a_{02} & a_{03} \\ a_{10} & a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{20} & a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \quad (1.9)$$

ki ima v 3D prostoru 12 parametrov in poleg rotacije ter translacije omogoča še skaliranje in raztege. Z afino transformacijo lahko kompenziramo le omejene oblike variabilnosti. Z dodajanjem prostostnih stopenj (DOF ali degree of freedom) omogočamo vedno večjo fleksibilnost deformacije. Kvadratni deformacijski model, ki ima 30 parametrov ali prostostnih stopenj, prikazuje enačba 1.10. Na podoben način lahko ta model razširimo na modele 3., 4. ali 5. stopnje, ki imajo 60, 105 ali 168 prostostnih stopenj. Njihova uporaba za netogo poravnavo pa je omejena, saj taki modeli opisujejo globalne spremembe oblike, manj pa lokalne.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{00} & \dots & a_{08} & a_{09} \\ a_{11} & \dots & a_{18} & a_{19} \\ a_{20} & \dots & a_{29} & a_{29} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x^2 \\ y^2 \\ \dots \\ 1 \end{bmatrix} \quad (1.10)$$

1.2.3.1 Poravnava z uporabo bazičnih funkcij

Namesto polinomov lahko za opis deformacijskega polja uporabimo linearno kombinacijo osnovnih (bazičnih) funkcij $(\Theta_i(x, y, z))$.

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{00} & \dots & a_{0n} \\ a_{10} & \dots & a_{1n} \\ a_{20} & \dots & a_{2n} \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Theta_1(x, y, z) \\ \dots \\ \Theta_n(x, y, z) \\ 1 \end{bmatrix} \quad (1.11)$$

Za osnovne funkcije ponavadi izberemo ortonormalne funkcije kot so Fourierjeve osnovne funkcije.

1.2.3.2 Poravnava z zlepkami

Zlepki izvirajo iz dolgih gibljivih lesenih ali kovinskih trakov, ki so bili uporabljeni za modeliranje površin ladij ali letal. Zvijali so jih z različnimi obtežitvami po dolžini trakov. Podobno idejo lahko uporabimo tudi pri modeliranju deformacij slik. Metode poravnave, ki temeljijo na zlepkah, predpostavljajo, da lahko na slikah, ki jih poravnavamo, najdemo sorodne točke. Te točke imenujemo *kontrolne točke*. Zlepki poskrbijo, da se kontrolna točka na eni sliki preslika v pripadajočo kontrolno točko na drugi sliki. Med kontrolnimi točkami pa zlepki poskrbijo za gladko interpolacijo novih položajev.

Najbolj znani vrsti zlepkov sta *tanka plošča* in *B zlepki*.

Modeliranje deformacij s tanko ploščo ima veliko dobrih lastnosti. Lahko jim dodajamo omejitve kot je npr. togost ali pa jih lahko razširimo v aproksimacijo z zlepkami, kjer je stopnja približka v kontrolnih točkah odvisna od napake položaja kontrolnih točk. B zlepki pa omogočajo zelo lokalno deformacijo, kar predstavlja majhno računsko breme tudi v primeru velikega števila kontrolnih točk.

1.2.4 Vezani histogram svetlosti in interpolacija

8 bitne sivinske slike imajo največ 2^8 (256) sivinskih nivojev. Vezani histogram 8 bitne slike bo imel dimenzije $2^8 \times 2^8$. To pomeni, da bo imel lahko največ 2^{16} različnih vrednosti. Določimo jih tako, da v histogramu vrednost na koordinati (i, j) povečamo za 1 za vsak istoležni par svetlosti (i, j) , na katerega naletimo pri preletu obeh slik. Na koncu še vse elemente delimo z vsoto vseh elementov v histogramu. Dobimo vezani histogram verjetnosti. Vsaka vrednost v histogramu tako predstavlja verjetnost, da se pripadajoči par svetlosti pojavi na istih koordinatah obeh slik. V primeru, da imamo slike z veliko sivinskimi nivoji, dobimo redek histogram ali pa imamo v njem majhne vrednosti. Da zgostimo histogram in zmanjšamo njegovo velikost, razpon sivinskih nivojev razdelimo na enako dolge intervale svin. Recimo, da imamo dve dvodimenzionalni dvobitni sliki dimenzij 2×2 .

1	3
0	2

1	3
1	2

Slika 1.7: Dve preprosti sliki predstavljeni s svetlostmi

Ker sta sliki dvobitni, imata lahko največ 4 različne vrednosti svetlosti. Vezani histogram verjetnosti pojava parov svetlosti bo izgledal kot prikazuje slika 1.8. V primeru, da sta sliki, s katerima gradimo histogram, popolnoma enaki, bodo vse izvendiagonalne vrednosti enake nič. Nekoliko več matematičnega truda je potrebno za določitev vezanega histograma, če eno sliko premaknemo za poljubno razdaljo v poljubni smeri. V tem primeru se slikovni element ali voksel s svetlostjo i slike A v splošnem ne pokriva popolnoma z vokslom s svetlostjo j slike B , ampak leži med štirimi (2D) oz. osmimi (3D) vokslom slike B . Pojavi se vprašanje,

0	0	0	1/4
0	0	1/4	0
1/4	1/4	0	0
0	0	0	0

Slika 1.8: Primer vezanega histograma

na katero mesto v vezani histogram naj zdaj prištejemo enico. To je odvisno od vrste interpolacije, ki jo uporabimo. Najpogosteje se uporabljajo naslednje interpolacije:

1. *Najbližji sosed* (nearest neighbour - NN)

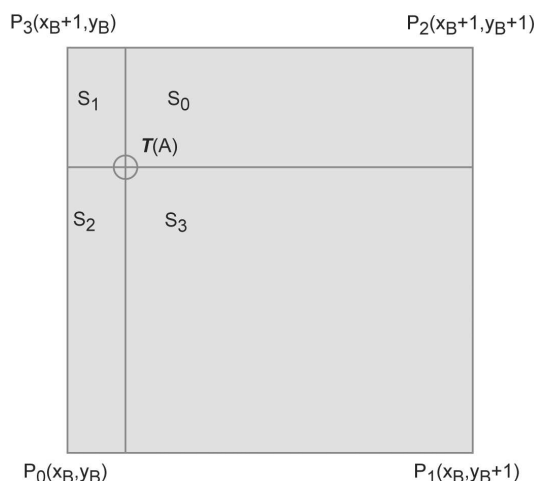
Ker je hitra, to interpolacijo uporabimo, ko poravnava zahteva veliko korakov - interpolacij. V tem primeru vsakemu slikovnemu elementu preslikane slike $\mathbf{T}(A)$ poiščemo najbližji slikovni element na sliki B . Enico prištejemo dobljenemu svetlostnemu paru.

2. *Interpolacija delnih volumnov* (partial volume interpolation - PVI)

Interpolacijo delnih volumnov v primeru 2D slik prikazuje slika 1.9. $\mathbf{T}(A)$ predstavlja transformirano koordinato točke na sliki A , vrednosti P_0 do P_3 pa svetlosti štirih slikovnih elementov med katerimi leži točka $\mathbf{T}(A)$. S_0 do S_3 so površine, na katere transformirana točka $\mathbf{T}(A)$ razdeli površino med štirimi sosednjimi vokslu mirujoče slike B . Vsakemu paru točk $(P_i, I(A))$ v histogramu prištejemo vrednost nasprotne površine oz. volumna. $I(A)$ je svetlost tiste točke slike A , ki jo trenutno transformiramo.

$$(P_i, I(A))_+ = S_i, \forall i \quad (1.12)$$

Podobno, le da z volumni namesto s površinami, interpoliramo v primeru 3D slik.



Slika 1.9: Interpolacija delnih volumnov

3. Trilinearna interpolacija

Pri trilinearni interpolaciji izračunamo novo svetlost po enačbi

$$S_N = \sum_i P_i S_i \quad (1.13)$$

Enico nato prištejemo paru $(S_N, I(A))$. S to interpolacijo v histogram vnašamo neobstoječe svetlosti, kar ni zaželeno.

1.2.5 Mere podobnosti

Ko eno sliko spreminjamo, moramo vedeti, kako dobro je že poravnana z drugo. Sliki moramo torej objektivno primerjati med sabo. Najbolj intuitiven način primerjave temelji na izbiri neke značilnice, katere vrednost pove, kako dobro se sliki prilegata pri določeni preslikavi. Značilnice se imenujejo mere podobnosti. Nekaterim meram podobnosti vrednost narašča, bolj ko se sliki prilegata, drugim pa manjša. Ta razlika med merami ni pomembna, ker lahko s preprosto matematično operacijo obrnemo potek vrednosti mere podobnosti in s tem ne zmanjšamo natančnosti in drugih lastnosti mere. Mere podobnosti lahko razdelimo na globalne in točkovne. Globalne mere podobnosti opisujejo podobnost

celih slik, medtem ko točkovne mere uporabljamo za merjenje podobnosti manjših področij slike ali celo samo posameznih slikovnih elementov [10]. Točkovne mere podobnosti lahko izpeljemo iz globalnih in jih lahko tudi uporabimo za meritev podobnosti celih slik [10]. Mere podobnosti lahko delimo tudi na informacijske in korelacijske. Informacijske mere poskušajo maksimizirati informacijo, ki jo ima ena slika o drugi [11]. Primera takih mer sta medsebojna informacija in entropija. Primeri korelacijskih mer sta korelacijsko razmerje in Woodsov kriterij.

V doktorski disertaciji sem analiziral obnašanje 16 različnih mer podobnosti. Analiziral sem 14 globalnih mer podobnosti in dve točkovni meri. Za izračun vseh mer smo potrebovali vezani histogram svetlosti obeh slik. Če imata sliki enake dimenzije slikovnih elementov in če sliko premikamo le vzdolž osi koordinatnega sistema za velikost slikovnega elementa, potem je histogram enostavno izračunljiv. V primeru, da sliko rotiramo ali premikamo za vrednost, ki ni enaka velikosti slikovnega elementa, pa je za izračun histograma potrebna interpolacija. Z merami podobnosti ocenjujemo, kako podobni sta si prekrivajoči se področji plavajoče (tiste, ki jo preslikujemo) in mirujoče (referenčne) slike. Področje prekrivanja na obeh slikah bom označeval z Ω . V tem področju se nahaja L slikovnih elementov mirujoče slike B , ki se prekrivajo s plavajočo sliko A . $\Omega = \{\omega : \omega \in B \cap \mathbf{T}(A)\}$, kjer je \mathbf{T} poravnava določena s K parametri. Svetlost slikovnega elementa na položaju ω transformirane slike $\mathbf{T}(A)$ označimo z $z_a(\omega)$, pripadajočo svetlost na sliki B pa z $z_b(\omega)$. V splošnem koordinate slikovnih elementov slike A , $\mathbf{T}(A)$, ne bodo sovpadale s koordinatami slikovnih elementov slike B . Zato je potrebno referenčno sliko B interpolirati, da dobimo $z_b(\omega)$. Množico svetlosti prekrivajočega področja plavajoče in mirujoče slike označujemo z Z_a , $Z_a = \{z_a\}$ in Z_b , $Z_b = \{z_b\}$. Verjetnost pojava sivine z_a , $z_a \in Z_a$ in z_b , $z_b \in Z_b$ označujemo s $p(z_a)$ in $p(z_b)$. Vezano verjetnost pojava para svetlost (z_a, z_b) na istih lokacijah v sliki $\mathbf{T}(A)$ in B pa označujemo s $p(z_a, z_b)$. Verjetnosti $p(z_a)$, $p(z_b)$ in $p(z_a, z_b)$ najenostavneje določimo s pomočjo vezanega histograma pojavnosti posameznih svetlosti

$h(z_a, z_b)$. Vsako število v histogramu, ki je določen s pari svetlosti (z_a, z_b) , pove, kolikokrat položaj slikovnega elementa s svetlostjo z_a na sliki $\mathbf{T}(A)$ sovпада s položajem slikovnega elementa s svetlostjo z_b na sliki B . Če vsako število v histogramu pojavnosti delimo z vsoto vseh števil v histogramu, dobimo verjetnostno porazdelitev parov svetlosti $p(z_a, z_b)$. Verjetnost $p(z_a)$ dobimo tako, da seštejemo vezane verjetnosti po enačbi $p(z_a) = \sum_{z_b} p_{z_a, z_b}$. Na podoben način izračunamo tudi verjetnosti $p(z_b)$.

Analiziral sem naslednjih 16 mer podobnosti:

1. Entropija [12]
2. Medsebojna informacija [13]
3. Normirana medsebojna informacija [13]
4. Simetrična gradientna medsebojna informacija [14]
5. Asimetrična gradientna medsebojna informacija [15]
6. Entropijski korelacijski koeficient [16]
7. Medsebojna informacija na osnovi Havrda - Charvatove entropije 2. reda [17]
8. Medsebojna informacija na osnovi Havrda - Charvatove entropije 3. reda [17]
9. Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 2. reda [18]
10. Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 3. reda [18]
11. Korelacijsko razmerje [19]
12. Woodsov kriterij [20]
13. Korelacijski koeficient
14. Energija histograma [12]

15. Točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije [10]
16. Spremenjena točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije [10]

S $H(Z_a)$ and $H(Z_b)$ označimo Shannonovi entropiji slik $\mathbf{T}(A)$ in B , s $H(Z_a, Z_b)$ pa vezano entropijo obeh slik.

$$\begin{aligned} H(Z_a) &= - \sum_{z_a} p(z_a) \log(p(z_a)) \\ H(Z_b) &= - \sum_{z_b} p(z_b) \log(p(z_b)) \\ H(Z_a, Z_b) &= - \sum_{z_a, z_b} p(z_a, z_b) \log(p(z_a, z_b)) \end{aligned} \quad (1.14)$$

Šestnajst mer podobnosti, ki so bile vse izračunane iz vezanega histograma svetlosti $h(z_a, z_b)$, so opisane v naslednjih podglavjih.

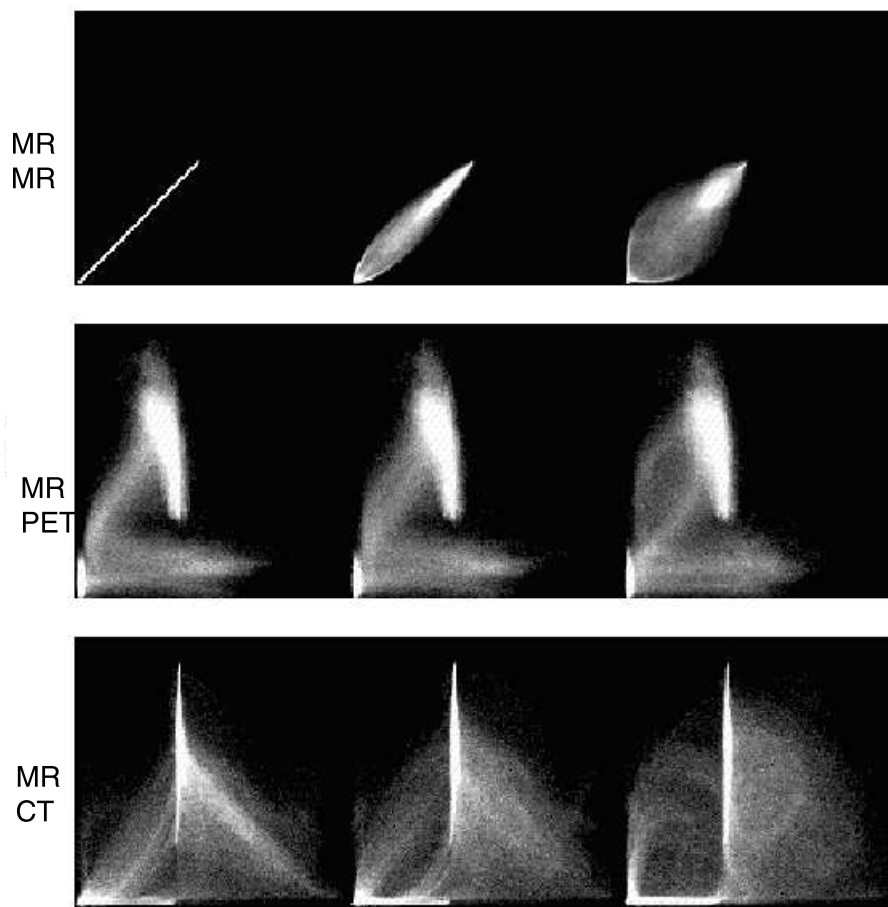
1.2.5.1 Vezana entropija (H)

Vezana entropija $H(Z_a, Z_b)$ je merilo za količino informacije med slikama. Če sta si sliki $\mathbf{T}(A)$ in B popolnoma tuji, bo vezana entropija enaka vsoti entropij posameznih slik. Bolj ko sta si sliki podobni, nižja je vezana entropija v primerjavi s posameznima.

$$H(Z_a, Z_b) \leq H(Z_a) + H(Z_b) \quad (1.15)$$

Ker je entropija minimalna pri optimalni poravnavi, smo jo množili z -1, da smo dobili maksimum v optimumu.

Vrednosti $p(z_a, z_b)$, ki se pojavljajo v enačbi za vezano entropijo, se spreminjajo s preslikavo slike A . Če si histogram predstavljamo kot 2D sliko, lahko vrednosti predstavimo s sivinami. Višja kot je vrednost, večja je svetlost. Na sliki 1.10 lahko vidimo, da slabše ko se sliki prekrivata manj izraziti postajajo roji svetlih točk, ki ustrezajo istim anatomskim strukturam. Črna področja predstavljajo svetlostne pare, ki ne obstajajo ali pa jih je zelo malo. Nепoravnano povzroči zmanjšanje najvišjih vrednosti in povečanje števila neobstojećih parov.



Slika 1.10: Vezani histogram za poravnan par slik (levo), medsebojno premaknjen za 2 mm (sredina) in 5 mm (desno)

To se odraža v povečani entropiji. S poravnavo, ki temelji na minimizaciji vezane entropije, dosežemo čim višje vrednosti v histogramu in čim večje število neobstoječih svetlostnih parov. Želimo minimizirati vezano entropijo. Preprosta oblika enačbe za vezano entropijo lahko skriva pomembno slabost te mere. Vezana entropija je odvisna od preslikave T , ker je $p(z_a, z_b)$ odvisna od območja prekrivanja obeh slik, ki ga določa preslikava T . Če se s preslikavo T poveča delež prekrivajočega se področja, ki ustreza zraku (nizke vrednosti svetlosti), se bodo povečale verjetnosti v nižjih svetlostnih intervalih in zmanjšala vezana entropija.

Če se prekrivanje področij z zrakom zmanjša, se zmanjša verjetnost pojavnosti nižjih svetlostnih parov in poveča se vezana entropija. Poravnava, ki poskuša minimizirati vezano entropijo, bo tako želela povečati področje z zrakom, kar bo vodilo k napačni poravnavi.

Entropija je tudi odvisna od interpolacije. Interpolacija sliko nekoliko zamegli in s tem ostri histogram slik. Spremeni se vezani histogram ter z njim vezana verjetnostna porazdelitev.

1.2.5.2 Medsebojna informacija (MI)

Problem prekrivanja, ki je značilen za vezano entropijo, lahko delno rešimo tako, da poleg vezane entropije upoštevamo tudi entropijo področja prekrivanja posamezne slike. Čeprav je informacijska vsebina slik ves čas konstantna, je informacija prekrivajočega se dela slik odvisna od preslikave \mathbf{T} . Transformacija slike zahteva interpolacijo, ki prav tako vpliva na verjetnosti. Enačbo, ki združuje obe vrsti entropije, je leta 1948 predlagal Shannon. “Mera prenosa informacije” je postala poznana pod imenom “Medsebojna informacija”:

$$MI(Z_a, Z_b) = H(Z_a) + H(Z_b) - H(Z_a, Z_b) \quad (1.16)$$

Danes se pogosto in uspešno uporablja za poravnavo medicinskih slik različnih modalitet.

Medsebojna informacija opisuje, kako dobro ena slika opisuje drugo. Maksimalno vrednost zavzame pri optimalnem prekrivanju slik. Medsebojno informacijo lahko zapišemo tudi drugače.

$$MI(Z_a, Z_b) = H(Z_a) - H(Z_b|Z_a) = H(Z_b) - H(Z_a|Z_b) \quad (1.17)$$

Pogojna entropija v zgornji enačbi bo nič, če poznavanje svetlosti slike A omogoča popolnoma točno napoved svetlosti slike B . Optimizacija medsebojne informacije dá transformacijo, s katero sliko A preslikamo tako da bo najboljše opisovala sliko B . Pomembnejše lastnosti medsebojne informacije so [13]:

- | | |
|--------------------|---|
| 1. Nenegativnost | $MI(Z_a, Z_b) \geq 0$ |
| 2. Neodvisnost | $MI(Z_a, Z_b) = 0 \Leftrightarrow p_{AB}(z_a, z_b) = p(z_a)p(z_b)$ |
| 3. Simetrija | $MI(Z_a, Z_b) = MI(Z_b, Z_a)$ |
| 4. Samoinformacija | $MI(Z_a, Z_a) = H(Z_a)$ |
| 5. Omejenost | $MI(Z_a, Z_b) \leq \min(H(Z_a), H(Z_b))$ $\leq (H(Z_a) + H(Z_b))/2$ $\leq \max(H(Z_a), H(Z_b))$ $\leq H(Z_a, Z_b)$ $\leq H(Z_a) + H(Z_b)$ |

1.2.5.3 Normirana medsebojna informacija (NMI)

S spreminjanjem položaja plavajoče slike, se spreminja tudi velikost področja prekrivanja obeh slik. Poleg spremembe medsebojnega odnosa med slikovnimi elementi, zaradi katere se spremeni vezani histogram, se spremeni tudi število slikovnih elementov, ki prispevajo k histogramu. Spremembe v področjih z zelo majhnimi vrednostmi svetlosti lahko nesorazmerno veliko prispevajo k medsebojni informaciji. Zato so bile predlagane različne normalizacije medsebojne informacije [11]:

$$I_1(Z_a, Z_b) = \frac{2I(Z_a, Z_b)}{H(Z_a) + H(Z_b)} \quad (1.18)$$

$$I_2(Z_a, Z_b) = H(Z_a, Z_b) - I(Z_a, Z_b) \quad (1.19)$$

Predlagana pa je bila tudi naslednja:

$$I_3(Z_a, Z_b) = \frac{H(Z_a) + H(Z_b)}{H(Z_a, Z_b)} \quad (1.20)$$

Tretja različica se je izkazala za bolj robustno kot medsebojna informacija. Vse tri različice normirane medsebojne informacije so med seboj povezane po naslednji

enačbi:

$$I_3(Z_a, Z_b) = \frac{H(Z_a) + H(Z_b)}{H(Z_a, Z_b)} = \frac{I(Z_a, Z_b)}{H(Z_a, Z_b)} + 1 = \frac{1}{I_1(Z_a, Z_b) - 2} \quad (1.21)$$

1.2.5.4 Simetrična gradientna medsebojna informacija (SMMI)

Ta mera združuje več značilnic slike (npr. svetlosti in gradienti). Predpostavlja, da imajo osnovne značilnice (svetlosti) poljubne porazdelitve, ki jih lahko ocenimo iz histogramov, dodatne značilnice (gradienti) pa imajo skoraj normalno porazdelitev.

SMMI mero podobnosti izpeljemo iz enačbe za medsebojno informacijo. Argumenta Z_a in Z_b sta sedaj vektorja, sestavljena iz osnove in dodatne značilnice.

$$Z_a = (I_a, V_a) \text{ in } Z_b = (I_b, V_b) \quad (1.22)$$

Z uporabo matematičnih zakonitosti lahko izpeljemo

$$SMMI(Z_a, Z_b) = MI(I_a, I_b) + AI(I_a, I_b, V_a, V_b) \quad (1.23)$$

AI (dodatna informacija ali *additional information*) predstavlja dodatno informacijo k medsebojni informaciji

$$AI(I_a, I_b, V_a, V_b) = H(V_a | I_a) + H(V_b | I_b) - H(V_a, V_b | I_a, I_b) \quad (1.24)$$

Pogojne entropije izračunamo kot $H(V|I) = \sum_i p(i)H(V|i)$, entropijo dodatne značilnice pa lahko ocenimo iz $H(V) = \frac{1}{2} \log |\Sigma_v| + \frac{n}{2} \log(2\pi e)$.

1.2.5.5 Asimetrična gradientna medsebojna informacija (AMMI)

Ta mera je podobna meri SMMI. Predpostavlja pa, da ima le ena značilnica plavajoče slike poljubno porazdelitev, medtem ko so vse ostale značilnice plavajoče in mirujoče slike normalno porazdeljene in zato lahko njihove verjetnosti ocenimo z pomočjo kovariančnih matrik.

1.2.5.6 Entropijski korelacijski koeficient (ECC)

Izračunamo ga po naslednji enačbi:

$$ECC(Z_a, Z_b) = \sqrt{\frac{2MI(Z_a, Z_b)}{H(Z_a) + H(Z_b)}} \quad (1.25)$$

kjer je $MI(Z_a, Z_b)$ medsebojna informacija, $H(Z_a)$ in $H(Z_b)$ pa entropiji.

1.2.5.7 Medsebojna informacija na osnovi Havrda-Charvatove entropije 2. reda (HC2)

Havrda-Charvatova entropija 2. reda je definirana kot:

$$HCe2(X) = 1 - \sum_x p^2(x) \quad (1.26)$$

Medsebojna informacija določena na osnovi Havrda-Charvatove entropije 2. reda pa je definirana kot:

$$HC2(Z_a, Z_b) = HCe2(Z_a) + HCe2(Z_b) - HCe2(Z_a, Z_b) - HCe2(Z_a)HCe2(Z_b) \quad (1.27)$$

1.2.5.8 Medsebojna informacija na osnovi Havrda-Charvatove entropije 3. reda (HC3)

Havrda-Charvatova entropija 3. reda je definirana kot:

$$HCe3(X) = \frac{1}{2}(1 - \sum_x p^3(x)) \quad (1.28)$$

Medsebojna informacija določena na osnovi Havrda-Charvatove entropije 3. reda pa je definirana kot:

$$HC3(Z_a, Z_b) = HCe3(Z_a) + HCe3(Z_b) - HCe3(Z_a, Z_b) - 2HCe3(Z_a)HCe3(Z_b) \quad (1.29)$$

1.2.5.9 Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 2. reda (RE2)

Renyi-jeva entropija 2. reda je definirana kot:

$$Re2(X) = -\log\left(\sum_i p^2(x_i)\right) \quad (1.30)$$

Medsebojno informacijo pa izračunamo kot

$$RE2(Z_a, Z_b) = Re2(Z_a) + Re2(Z_b) - Re2(Z_a, Z_b) \quad (1.31)$$

1.2.5.10 Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 3. reda (RE3)

Renyi-jeva entropija 3. reda je definirana kot:

$$Re3(X) = -\frac{1}{2}\log\left(\sum_i p^3(x_i)\right) \quad (1.32)$$

Medsebojno informacijo pa izračunamo kot

$$RE3(Z_a, Z_b) = Re3(Z_a) + Re3(Z_b) - Re3(Z_a, Z_b) \quad (1.33)$$

1.2.5.11 Korelacijsko razmerje (COR)

Predpostavimo, da sta sliki A in B poravnani. Če naključno izbiramo istoležne slikovne elemente iz obeh slik, opazimo da so taki pari statistično odvisni. Vsem slikovnim elementom z intenziteto z_a na sliki A pripada nek roj intenzitet na sliki B . Te intenzitete so med seboj lahko zelo različne in tudi roji se zaradi tega lahko prekrivajo. Torej lahko iz intenzitet slike A predvidimo intenzitete slike B . Ta argument velja le, če sta sliki dobro poravnani. Kot merilo poravnaniosti lahko torej uporabimo funkcijsko odvisnost med obema slikama. Pojavi se vprašanje, kako meriti funkcijsko odvisnost med slikama. Svetlostne vrednosti slik lahko obravnavamo kot naključne spremenljivke. Določitev funkcijske odvisnosti med dvema

takima spremenljivkama lahko obravnavamo kot regresijski problem. Recimo, da hočemo določiti, kako natančno A opisuje B .

1. Poiščemo funkcijo $Q(A)$, ki bo svetlosti slike A spremenila tako, da se bodo kar najboljše ujemale s svetlostmi slike B
2. Izmerimo kvaliteto ujemanja

Najprej je treba določiti kriterijsko funkcijo. Primerna izbira je varianca, ki je merilo razpršenosti okoli povprečne vrednosti. Funkcijo Q določimo na naslednji način:

$$Q_{opt} = \arg(\min_Q \text{Var}[Z_b - Q(Z_b)]) \quad (1.34)$$

V tej enačbi funkcija \arg vrne funkcijo Q , pri kateri je varianca najmanjša. Če za funkcijo Q ne vpeljemo nobenih omejitev, je rezultat [19]

$$Q_{opt}(z_a) = \int z_b p(z_b | z_a) dz_b \quad (1.35)$$

kjer je $p(z_b | z_a)$ pogojna porazdelitvena funkcija verjetnosti B -ja pri predpostavki, da je $A = z_a$. Zdaj uporabimo naslednji teorem

$$\text{Var}(Z_b) = \text{Var}(E(Z_b | Z_a)) + \text{Var}(Z_b - E(Z_b | Z_a)) \quad (1.36)$$

Varianca spremenljivke Z_b je razdeljena na dva dela. Prvi del je merilo B -ja, ki ga lahko predvidimo z A -jem, drugi pa je merilo B -ja, ki je neodvisen od A -ja. Pri poravnavi želimo minimizirati drugi del. Le ta je lahko majhen zaradi dveh razlogov. Sliki sta lahko med seboj zelo odvisni, ali pa sama slika B daje zelo malo informacije. V primeru poravnave lahko varianco spremenljivke (slike) B izračunamo le na področju, kjer se sliki prekrivata in je lahko zelo majhna, če se sliki slabo prekrivata. Če bi torej minimizirali le drugi del, bi tako sliki popolnoma razmaknili eno glede na drugo. Bolj smiselno je torej za kriterijsko funkcijo izbrati razmerje med prvim delom variance in celotno varianco:

$$COR(Z_b | Z_a) = \frac{\text{Var}(E(Z_b | Z_a))}{\text{Var}(Z_b)} = 1 - \frac{\text{Var}(Z_b - E(Z_b | Z_a))}{\text{Var}(Z_b)} \quad (1.37)$$

Tej kriterijski funkciji pravimo *korelacijsko razmerje*. Meri funkcijsko odvisnost med A -jem in B -jem. Vrednosti korelacijskega razmerja se gibljejo med 0 (ni odvisnosti) in 1 (popolna odvisnost). Korelacijsko razmerje je neobčutljivo na množenje slike B s skalarjem. Lastnost korelacijskega razmerja je, da $COR(Z_b|Z_a)$ ni enako $COR(Z_a|Z_b)$.

1.2.5.12 Woodsov kriterij (WC ali tudi PIU)

Woodsov kriterij ali Woodsova mera podobnosti je definirana kot:

$$WC(Z_b|Z_a) = \frac{1}{L} \sum_{z_b} L_{z_b} \frac{\sigma_{z_b}}{m_{z_b}} \quad (1.38)$$

kjer je $\sigma_{z_b} = \sqrt{\frac{1}{L_{z_b}} \sum_{x \in X_{z_b}} (z_a^2(x) - m_{z_b}^2)}$, m_{z_b} pa povprečna svetlost slike A znotraj področja X_{z_b} . $X_{z_b} \subseteq X$ je podpodročje prekrivajočega se področja X , kjer so svetlosti slike B enake z_b . L_{z_b} je število slikovnih elementov v X_{z_b} . Algoritem minimizira normalizirano standardno deviacijo svetlosti ene slike znotraj področij z enakomerno svetlostjo na drugi sliki. Originalni Woodsov kriterij je množen z -1, ker bomo pri vseh merah iskali maksimum.

1.2.5.13 Korelacijski koeficient (PCC)

Izračunamo ga po enačbi:

$$PCC(Z_a, Z_b) = \frac{Cov(Z_a, Z_b)^2}{Var(Z_a)Var(Z_b)} \quad (1.39)$$

Korelacijski koeficient je merilo linearne odvisnosti med spremenljivkama, njegova zaloga vrednosti pa je interval $[-1, 1]$.

1.2.5.14 Energija histograma (E)

Enačba za energijo histograma E je zelo preprosta.

$$E(Z_a, Z_b) = \sum_{z_a, z_b} p^2(z_a, z_b) \quad (1.40)$$

Vsoto tvorimo po vseh svetlostnih parih. Pri poravnavi iščemo maksimum energije. Zaradi kvadrata je vpliv manjših verjetnosti nizek, vpliv večjih verjetnosti pa večji. Povečevanje energije ima za posledico zbijanje in povečevanje rojev.

1.2.5.15 Točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije (PSMI)

Točkovne mere definiramo kot mere, s katerimi lahko merimo podobnost posameznih slikovnih elementov oz. področij. P. Rogelj *in ostali* [10] so jih izpeljali iz globalnih mer podobnosti [10]. Iz medsebojne informacije, ki je zapisana z enačbo 1.33, so avtorji izpeljali naslednjo mero podobnosti:

$$\begin{aligned} PSMI(Z_a, Z_b) &= \sum_{z_a, z_b} p(z_a, z_b) PSMI(z_a, z_b) \\ PSMI(Z_a, Z_b) &= \log\left(\frac{p_{MI}(Z_a, z_b)}{p_{MI}(z_a)p_{MI}(z_b)}\right) \end{aligned} \quad (1.41)$$

Funkcija $PSMI$ se imenuje funkcija točkovne podobnosti in je ocena svetlostne odvisnosti med slikama, ko sta sliki dobro poravnani. Meritev podobnosti se izvede v dveh korakih. Najprej iz obeh slik A in B določimo $PSMI(Z_a, Z_b)$. V naslednjem koraku določimo podobnost dveh točk tako, da v funkciji točkovne podobnosti poiščemo vrednost, ki pripada svetlostima ter jo nato množimo z verjetnostjo. Funkcijo točkovne podobnosti lahko izračunamo le enkrat v celem postopku poravnave. Zaradi tega je ta mera tudi časovno nezahtevna.

1.2.5.16 Spremenjena točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije (PSUH)

Ta mera je zelo podobna meri opisani v prejšnjem podpoglavju.

$$\begin{aligned} PSUH(Z_a, Z_b) &= \sum_{z_a, z_b} p(z_a, z_b) SH_{MI}(z_a, z_b) \\ SH_{MI}(Z_a, Z_b) &= \log\left(\frac{p_{MI}^2(Z_a, z_b)}{p_{MI}(z_a)p_{MI}(z_b)}\right) \end{aligned} \quad (1.42)$$

Razlika je le v kvadriranju števca logaritma.

2 Postopek za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo

Objava:

Darko Škerl, Boštjan Likar in Franjo Pernuš, “**A Protocol for Evaluation of Similarity Measures for Rigid Registration**”, *IEEE Transactions on Medical Imaging*, letnik 25, številka 6, strani: 779- 791, junij 2006

2.1 Uvod

Diagnosticiranje, načrtovanje in izvrševanje terapije ter študij normalnih in patoloških stanj na velikih populacijah lahko izboljšamo pomočjo informacije dobljene iz slik zajetih z slikovnimi tehnikami kot so npr. računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MR), pozitronska izsevna tomografija (PET), ultrazvok (US) [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Poravnava slik, s katero slike istih anatomskih struktur enakih ali različnih modalitet preslikamo v tak položaj, da se vsebini kar najbolje prilegata, je eden ključnih korakov pri združevanju informacije. Poravnava dveh slik je netrivialni problem zaradi možnih velikih razlik v vsebini slik, ki so lahko posledica naravnih bioloških variacij, različnih slikovnih tehnik, napak na slikah (šum, svetlostne nehomogenosti, ...), položaja pacienta v slikovni napravi, sprememb anatomije pacienta zaradi staranja, poteka bolezni ali terapije. Postopki poravnave medicinskih slik so bili analizirani v večih prispevkih [9, 11, 21]. V preteklosti so metode poravnave v glavnem slonele na korespondenčnih točkah dveh slik. V zadnjih letih pa so večje

pozornosti deležne mere globalne podobnosti t.i. *mere podobnosti*. Poravnave, ki slonijo na merah podobnosti, prilagajajo parametre ustreznega prostorskega transformacijskega modela, dokler mera podobnosti ne doseže optimuma. Ob danih slikah ter ustreznem transformacijskem modelu je izid poravnave v glavnem odvisen od mere podobnosti in optimizacije. Zaradi zapletene odvisnosti mere podobnosti in optimizacije je celo za preproste naloge poravnave težko določiti vpliv enega ali drugega faktorja na poravnavo.

Na mero podobnosti lahko gledamo kot na K -dimenzionalno funkcijo, kjer je K dimenzija parametričnega prostora transformacijskega modela. Za togo poravnavo 2D ali 3D slik je ta parameter 3 ali 6. V idealnem primeru bi imeli v K -dimenzionalnem prostoru, kjer vrednost v vsaki točki predstavlja vrednost mere podobnosti, izrazit maksimum (minimum) in monotono padajoče (naraščajoče) vrednosti z oddaljenostjo od optimuma. Območje transformacij okoli optimuma, v katerem so vrednosti mere podobnosti monotone funkcije oddaljenosti od optimuma, se imenuje *območje konvergence*. Razdalja med optimumom, v katerega je poravnava konvergirala, in pravim optimumom (imenujemo ga "*zlati standard*") se imenuje *točnost*. Vsaka mera bo imela tudi lokalne optimume med katerimi bodo tisti, ki so posledica interpolacijskih napak in/ali lokalnih ujemanj med svetlostni slikovnih elementov majhni - neizraziti. Mera podobnosti naj bi konvergirala v isti optimum v vseh poskusih poravnave ne glede na začetno neujemanje slik [32], implementacijske podrobnosti in razlike med slikami. S kombinacijo mere podobnosti in optimizacijske metode naj bi dobili točno in robustno poravnavo.

Vsaka izmed obstoječih mer podobnosti ima drugačne lastnosti in je zato drugače občutljiva na različne modalitete, vsebino slik, vzorčenje slik, interpolacijo, način tvorjenja vezanega histograma, velikost prekrivanja med slikami in napake na slikah kot so šum, svetlostne nehomogenosti in geometrijska popačenja. Da bi lahko izbrali najprimernejšo mero podobnosti ter optimizacijo, je zaželeno

a-priori informacija o obnašanju mer podobnosti v odvisnosti od prej omenjenih faktorjev. Vendar tudi v preprostem primeru toge poravnave 2D slik, ki zahteva optimizacijo samo treh parametrov, je parametrični prostor prevelik, da bi mero lahko analizirali v vsaki točki prostora. Nekaj informacije o obnašanju mere podobnosti lahko dobimo iz točnosti in robustnosti same poravnave. Objavljenih je bilo nekaj študij, v katerih so avtorji analizirali različne mere podobnosti [12, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40] (glej [22, 23] za več referenc). Uporabljeni so bili različni pristopi za analizo poravnave temelječih na merah podobnosti. Če je poznana prava poravnava (“zlati standard”), lahko analiziramo rezultate poravnave, ki so začeti iz različnih položajev [33, 36, 37]. Če “zlati standard” ni na voljo, ali ni dovolj natančen, lahko poravnave ovrednotimo z vizualno kontrolo rezultatov poravnave [33, 41, 42, 43, 44] ali z določitvijo konsistence preslikave [34, 45, 46, 47].

Bolj direktno, z izločitvijo faktorja optimizacije, lahko mere podobnosti vrednotimo tako, da analiziramo poteke mer podobnosti ob sistematičnem premikanju ali rotiranju ene slike okoli “zlatega standarda” [13, 22, 46, 48, 49, 50, 51]. Podobno kot vrednotenje preko poravnave tudi ta pristop daje omejeno informacijo o obnašanju mere podobnosti, ker je le-ta ovrednotena le na majhnem delu parametričnega prostora. Poleg tega je ta informacija kvalitativna.

V tem poglavju bomo predstavili postopek za bolj poglobljeno, od optimizacije neodvisno in sistematično vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo medicinskih slik. Predlagani postopek je dostopen preko interneta¹. Tako smo raziskovalcem omogočili neodvisno vrednotenje in primerjavo novih in izboljšanih mer podobnosti ter izbiro najprimernejše mere podobnosti za določen problem. Postopek vrednotenja bomo uporabili na različnih merah podobnosti ter različnih slikah. Tako bomo pokazali njegovo uporabnost. Vse mere podobnosti bomo vrednotili v šest dimenzionalnem parametričnem prostoru (trije premiki in tri rota-

¹<http://lit.fe.uni-lj.si/Evaluation>

cije). Da bi bili karseda pošteni, smo vse mere podobnosti izračunali iz istega 2D histograma ali vezane porazdelitve verjetnosti dveh slik. Vrednotenje smo izvedli na realnih CT in MR slikah hrbtenice, realnih MR slikah možganov ter realnih MR in PET slikah možganov. Za vse slikovne pare je bil poznan "zlati standard". Poleg tega smo s postopkom analizirali tudi vpliv različnega števila svetlostnih parov (binov) na izračun vezanega histograma.

2.2 Postopek za vrednotenje mer podobnosti

2.2.1 Potek analize

Na mero podobnosti lahko gledamo kot na K -dimenzionalno funkcijo, kjer je K dimenzija parametričnega prostora transformacijskega modela. Parametrični prostor torej definirajo parametri prostorske preslikave, ki naj bi pripe-
ljala dve sliki v isti položaj. Ta prostor najprej normiramo, tako da bodo imele enake spremembe posameznih parametrov približno enak vpliv na doseg transformacije. Če je parametrični prostor normiran, lahko uporabimo Evklidsko razdaljo, da določimo razdaljo med optimumom mere podobnosti in položajem "prave" poravnave t.i. "zlatim standardom". Recimo, da je položaj prave poravnave v koordinatnem izhodišču K -dimenzionalnega parametričnega prostora. $SM(\vec{X})$ naj bo vrednost mere podobnosti v točki \vec{X} . \vec{X} je vektor normiranih parametrov. Vrednosti mere podobnosti $SM(\vec{X}_{n,m})$, kjer je $n = 1, 2, \dots, N$ in $m = -M/2, \dots, 0, \dots, M/2$, izračunamo v $M + 1$ ekvidistančnih točkah, ki ležijo na N daljicah. Vsaka daljica je določena s točko $\vec{X}_{n,-M/2}$, ki jo izberemo naključno na razdalji R od izhodišča in okoli izhodišča zrcaljeno točko, ki jo označimo z $\vec{X}_{n,M/2}$. Vse začetne točke so torej naključno porazdeljene po hiper-krogli s polmerom R in središčem v $\vec{X}_{n,0}$ ali krajše \vec{X}_0 .

$$R = \left\| \vec{X}_{n,M/2} \right\| \quad (2.1)$$

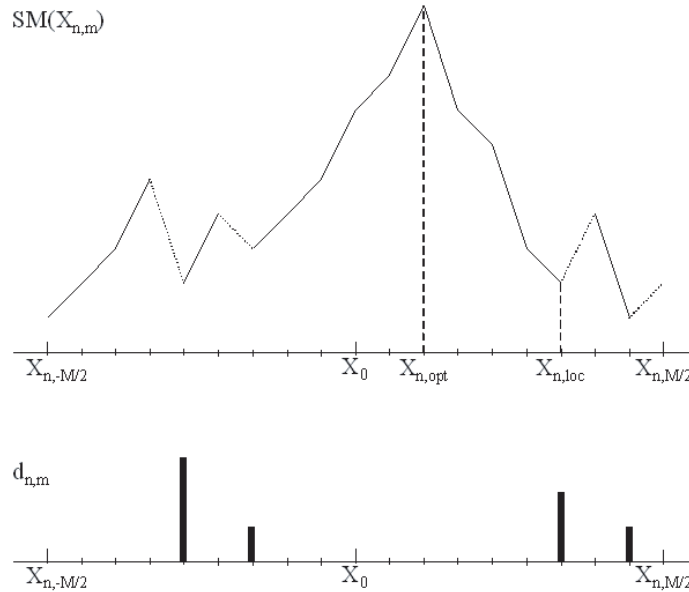
Mera podobnosti je torej izračunana v $NM + 1$ točkah parametričnega prostora. Vrednosti $SM(\vec{X}_{n,m})$, ki jih dobimo, skaliramo na interval med 0 in 1 po naslednji enačbi.

$$SM(\vec{X}_{n,m}) = \frac{SM(\vec{X}_{n,m}) - SM_{min}}{SM_{max} - SM_{min}} \quad (2.2)$$

$SM(\vec{X}_{n,m})$ na desni strani zgornje enačbe je vrednost mere podobnosti pred skaliranjem, SM_{min} je minimalna vrednost in SM_{max} maksimalna vrednost izmed $NM + 1$ vrednosti mere podobnosti pred skaliranjem. Recimo, da je $\vec{X}_{n,opt}$ točka na n -ti daljici (glej sliko 2.1), kjer mera podobnosti zavzame optimalno (maksimalno) vrednost, $SM(\vec{X}_{n,opt})$ pa vrednost mere podobnosti v točki $\vec{X}_{n,opt}$:

$$opt = arg \max_m SM(\vec{X}_{n,m}) \quad (2.3)$$

Na osnovi vrednosti mer podobnosti, ki so bile izračunane v $NM + 1$ točkah zno-



Slika 2.1: Primer poteka mere podobnosti in značilne točke, uporabljene v enačbah za izračun lastnosti (zgoraj). Položaji in vrednosti pozitivnih odvodov (spodaj)

traj hiper-krogel s polmerom R , ki omejuje preiskovani parametrični prostor, smo meri določili pet značilnic: *točnost*, *izrazitost optima*, *območje konvergence*, *število lokalnih optimumov* in *tveganost nekonvergence*.

2.2.1.1 Točnost

Točnost ACC je ocena razdalje med verjetnim optimumom in pravo poravnavo. Če je položaj n -tega optimuma $\vec{X}_{n,opt}$ in položaj "zlatega standarda" \vec{X}_0 , je točnost ACC definirana po enačbi:

$$ACC = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left\| \vec{X}_{n,opt} - \vec{X}_0 \right\|^2} \quad (2.4)$$

2.2.1.2 Izrazitost optimuma

Naslednja pomembna lastnost mere podobnosti, ki jo želimo oceniti, je nedoločenost položaja optimuma ali obnašanje mere podobnosti v bližini optimuma. Ko se mera približuje optimumu, lahko njena vrednost hitro narašča in potem hitro pade, ko se od optimuma oddaljujemo. Lahko pa narašča in pada počasi. Če mera narašča počasi, pravimo da je njen optimum manj izrazit kot optimum mere, ki narašča hitreje. To informacijo zajamemo v lastnosti, ki smo jo poimenovali *izrazitost optimuma* DO . Izrazitost je povprečna sprememba vrednosti mere podobnosti v bližini globalnega optimuma. Definirana je kot funkcija razdalje s , $s = k * \sigma$, $k = 1, 2, \dots, M/2$, kjer je σ razdalja med dvema zaporednima točkama na daljici, od optimuma:

$$DO(s) = \frac{1}{2sN} \sum_{n=1}^N (2 * SM(\vec{X}_{n,max}) - SM(\vec{X}_{n,max-k}) - SM(\vec{X}_{n,max+k})) \quad (2.5)$$

2.2.1.3 Območje konvergence

Območje konvergence CR mere podobnosti ocenimo iz razdalje med globalnimi optimumi in najbližjimi lokalnimi optimumi $X_{n,loc}$ (glej 2.1).

$$CR = \min_n \left\| \vec{X}_{n,opt} - \vec{X}_{n,loc} \right\| \quad (2.6)$$

Dobra mera podobnosti naj bi imela veliko območje konvergence.

2.2.1.4 Število minimumov

Število minimumov $NOM(r)$ je vsota vseh minimumov mere podobnosti na razdalji r od globalnih optimumov na vseh N daljicah. $NOM(r)$ je torej kumulativna vsota vseh minimumov kot funkcija razdalje r . Največkrat nas bo zanimalo število lokalnih optimumov $NOM(R)$ v celotnem parametričnem prostoru, ki ga pregledujemo. $NOM(R)$ bomo krajše označevali z NOM .

2.2.1.5 Tveganje nekonvergentnosti

Tveganje nekonvergentnosti RON opisuje obnašanje mere podobnosti v okolici vseh N globalnih optimumov. Definirano je kot povprečje vseh pozitivnih gradientov $d_{n,m}$ (slika 2.1) gledano iz optimuma ven na razdalji r od N optimumov.

$$RON(r) = \frac{1}{2rN} \sum_{n=1}^N \sum_{m=\max-k}^{\max+k} d_{n,m} \quad (2.7)$$

$d_{n,m}$ pa izračunamo po naslednji enačbi:

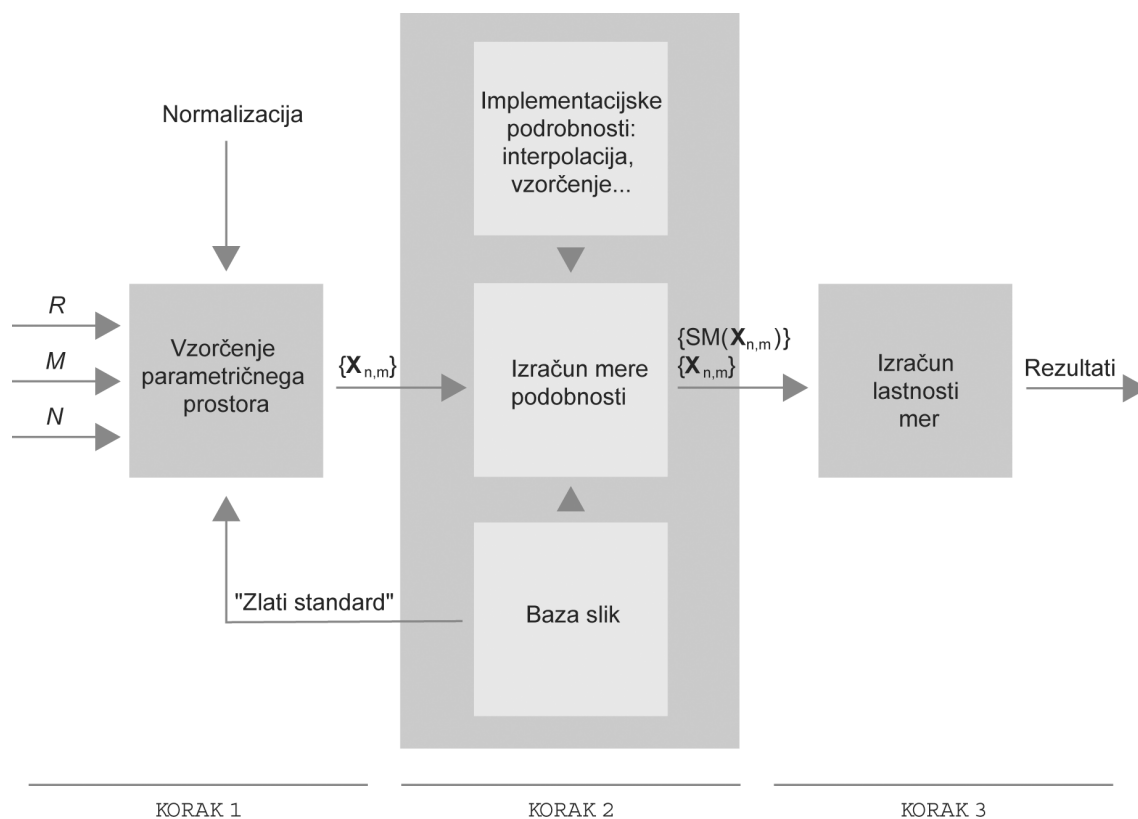
$$d_{n,m} = \begin{cases} SM(\vec{X}_{n,m-1}) - SM(\vec{X}_{n,m}) & \text{če } m < \max \text{ \& } SM(\vec{X}_{n,m-1}) > SM(\vec{X}_{n,m}) \\ SM(\vec{X}_{n,m+1}) - SM(\vec{X}_{n,m}) & \text{če } m > \max \text{ \& } SM(\vec{X}_{n,m+1}) > SM(\vec{X}_{n,m}) \\ 0 & \text{ostalo} \end{cases} \quad (2.8)$$

Velika vrednost $RON(r)$ pomeni, da ima mera podobnosti veliko in/ali "široke" lokalne maksimume, h katerimi optimizacija lahko konvergira. Želimo si, da bi imela mera podobnosti čim manjše vrednosti ACC , NOM in RON ter čim večje vrednosti DO in CR . Torej, da bi bila mera točna, da bi imela izrazit optimum, široko območje konvergence, malo lokalnih optimumov in da bi bili ti neizraziti, t.j. da bi bila mera gladka.

2.2.2 Implementacija postopka za vrednotenje mer podobnosti

Postopek vrednotenja mer podobnosti je sestavljen iz treh korakov (slika 2.2):

1. Vzočenje parametričnega prostora
2. Izračun vrednosti mere podobnosti
3. Izračun lastnosti mer podobnosti



Slika 2.2: Osnovni deli postopka vrednotenja mer podobnosti

Zaradi vzorčenja in skaliranja parametričnega prostora moramo izbrati R , N in M . Vrednosti mere podobnosti $SM(\vec{X}_{n,m})$ izračunamo v drugem koraku v množici točk $\vec{X}_{n,m}$. Točke in vrednosti predstavljajo vhod v tretji korak, v katerem izračunamo vseh pet lastnosti mere podobnosti. Prvi (vzorčenje parametričnega prostora) in tretji (izračun lastnosti mere podobnosti) korak sta neodvisna od implementacije mere podobnosti. Zaradi tega smo ta dva koraka

objavili na internetu². Ko uporabnik določi dimenzije parametričnega prostora, normalizacijske parametre, število daljic N , število točk na daljici $M + 1$, polmer hiper-krogle R in parametre “zlate poravnave”, program izračuna skupino točk $\vec{X}_{n,m}$ in jih sporoči uporabniku. Če uporabnik ne poda parametrov “zlatega standarda”, program predvideva, da je položaj “zlatega standarda” enak $\vec{0}$. Uporabnik nato izračuna vrednosti svoje mere podobnosti $SM(\vec{X}_{n,m})$ (če v prvem koraku ne poda “zlatega standarda”, ga mora v tem koraku upoštevati in ustrezno zmnožiti transformacijske matrike) ter jih skupaj s točkami posreduje postopku vrednotenja (tretji korak), ki izračuna vse lastnosti mere podobnosti ter jih vrne uporabniku.

2.3 Eksperimenti in rezultati

2.3.1 Testne slike

V eksperimentih smo uporabili pet skupin tridimenzionalnih slik. Za slike v vsaki skupini smo imeli na razpolago tudi “zlati standard”.

- Skupina 1a [52]: Poravnane T1, T2 in PD MR slike možganov ($256 \times 256 \times 25$ vokslov, 8 bitov) zdravega prostovoljca (slika 2.3, tabela 2.1)
- Skupina 1b [52]: Poravnane T1, T2 in PD MR slike možganov ($256 \times 256 \times 25$ vokslov, 8 bitov) prostovoljca s tumorjem (slika 2.3, tabela 2.1)
- Skupina 2 [29, 53]: MR T1 slika vretenca L3 ($238 \times 238 \times 22$ vokslov, 8 bitov) in z njo poravnana CT slika ($512 \times 512 \times 233$ vokslov, 8 bitov) z vretenci L1 do L5 (slika 2.3, tabela 2.1)
- Skupina 3 [35]: MR T2 ($256 \times 256 \times 26$ vokslov, 8 bitov) in PET ($128 \times 128 \times 15$ vokslov, 8 bitov) sliki možganov (slika 2.3, tabela 2.1). Sliki pripadata pacientu 1 iz RIRE (retrospective image registration evaluation) projekta [35].

²<http://lit.fe.uni-lj.si/Evaluation>

Ker za ti dve sliki nismo poznali “zatega standarda”, smo kot standard uporabili poravnavo dobljeno z mero SMMI [14] (glej podpoglavje 1.2.5.4, stran 29). Ta poravnava je, kot so razkrili avtorji RIRE projekta, zelo blizu pravega “zatega standarda” (povprečni TRE=0.87 mm) dobljenega z markerji.

- Skupina 4: 10 skupin poravnanih MR T1, T2 in PD slik ($181 \times 217 \times 181$ vokslov, 8 bitov) glave³ (slika 2.3, tabela 2.1).

2.3.2 Implementacijske podrobnosti

Vse vrednotene mere podobnosti smo izračunali iz istega 2D histograma. Za izračun histograma smo uporabili interpolacijo delnih volumnov [13]. Za slike iz skupin 1 in 4 je bil “zlati standard” enak $\vec{0}$, kar je pomenilo, da so bile slike poravnane. Zato v točki \vec{X}_0 ni bila potrebna interpolacija. Histogram bi bil torej v tej točki izračunan drugače kot drugje. Zaradi tega bi bila lahko točka $\vec{0}$ favorizirana glede na ostale. Da bi se izognili težavam v točki \vec{X}_0 zaradi popolnega ujemanja vokslov, smo plavajoče slike premaknili iz točk \vec{X}_0 v $\vec{X}_{n,m}$. Za to smo uporabili trilinearno interpolacijo. Vezani histogram plavajoče in mirujoče slike smo nato izračunali z upoštevanjem transformacije med \vec{X}_0 in $\vec{X}_{n,M/2}$. Za slike iz skupin 2 in 3, ki so vsebovale neporavnane slike različnih modalitet in dimenzij vokslov, prevzorčenje ni bilo potrebno, saj “zlati standard” ni bil enak $\vec{0}$. Vrednost mere podobnosti v točki $\vec{X}_{n,m}$ smo izračunali s preslikavo plavajoče slike iz \vec{X}_0 direktno v $\vec{X}_{n,m}$.

V 6 dimenzionalnem parametričnem prostoru (3 rotacije in 3 premiki) toge preslikave 3D slik smo ovrednotili 9 mer podobnosti. Parametrični prostor smo najprej normalizirali, tako da je 10% minimalne dimenzije plavajoče slike predstavljalo enoto premika. Enota rotacije je bila izbrana tako, da sta premik za

³<http://www.loni.ucla.edu/ICBM>

Tabela 2.1: Dimenzije plavajoče slike ter vokslov, enote premikov in rotacij normaliziranega parametričnega prostora, R , N , M in razdalje σ med dvema zaporednima vzorcema na daljci

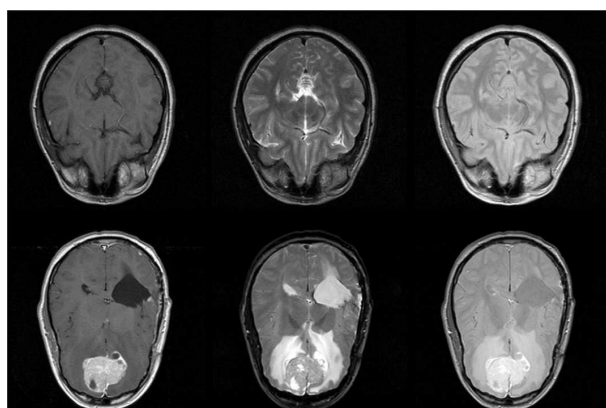
Skupina	Dimenzija slik (mm)			Dimenzija vokslov (mm)			Enota (mm)	Enota (rad)	R	N	M	σ (mm)
	X	Y	Z	X	Y	Z						
1a	256	256	125	1	1	5	12.5	0.065	37.5	50	200	0.375
1b	256	256	100	1	1	5	10	0.053	30.0	50	200	0.300
2	93	93	42	0.39	0.39	1.9	4.2	0.061	12.6	50	200	0.126
3	332	332	120	2.59	2.59	8	12	0.050	36.0	50	200	0.360
4	181	217	181	1	1	1	18.1	0.108	54.3	50	200	0.543

eno enoto in rotacija za eno enoto povzročila približno enak povprečni premik vokslov slike. Polmer hiper-kroglice R smo nastavili na 3 enote, kar je pomenilo, da smo mere analizirali v točkah, ki so bile od “zlatega standarda” \vec{X}_0 oddaljene največ 30% minimalne dimenzije plavajoče slike. Parameter M smo postavili na 200, tako da je bila razdalja σ ($\sigma = 2R/M$) med dvema zaporednima točkama na daljci veliko manjša od najmanjše dimenzije voksla katerekoli slike (Tabela 2.1). Parameter N smo določili eksperimentalno tako, da smo ga povečevali od 5 do 50 s korakom 1 in računali vrednosti lastnosti mer podobnosti pri vsaki vrednosti N -ja. Ugotovili smo, da so se vrednosti stabilizirale, ko je N dosegel 40. Zato smo se odločili postaviti N na 50. V tabeli 2.1 so podane dimenzije slik, velikosti vokslov, R , N , M ter razdalja σ med dvema zaporednima točkama na N daljicah za izbrane skupine slik, na katerih smo eksperimentirali. V vseh rezultatih sta točnost in območje konvergence podani v mm , izrazitost optimuma v $10^{-3}/mm$ in tveganje nekonvergentnosti v $10^{-6}/mm$.

2.3.3 Analizirane mere podobnosti

S protokolom za vrednotenje mer podobnosti smo analizirali naslednjih 9 mer:

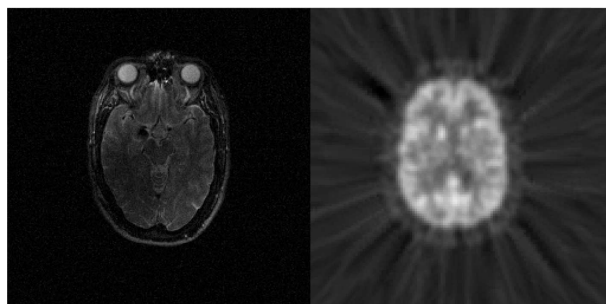
1. Medsebojna informacija (MI) (podpoglavje 1.2.5.2, stran 27)
2. Normirana medsebojna informacija (NMI) (podpoglavje 1.2.5.3, stran 28)
3. Entropijski korelacijski koeficient (ECC) (podpoglavje 1.2.5.6, stran 30)



(a) Skupini 1a (zgoraj) in 1b (spodaj)



(b) Skupina 2



(c) Skupina 3

Slika 2.3: Rezine slik iz posameznih skupin

4. Vezana entropija (H) (podpoglavje 1.2.5.1, stran 25)
5. Točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije (PSMI)(podpoglavje 1.2.5.15, stran 34)

6. Spremenjena točkovna mera podobnosti na osnovi medsebojne informacije (PSUH)(podpoglavje 1.2.5.16, stran 34)
7. Energija histograma (E) (poglavje 1.2.5.14, stran 33)
8. Korelacijsko razmerje (COR) (poglavje 1.2.5.11, stran 31)
9. Woodsov kriterij (WC) (poglavje 1.2.5.12, stran 33)

2.3.4 Rezultati

V prvem eksperimentu smo analizirali obnašanje devetih mer podobnosti na slikah različnih modalitet (MR T1-T2, MR-CT, MR-PET) in različnih anatomskih struktur (glava in vretenca). Rezultati so prikazani v tabeli 2.2.

Levi stolpec pri vsaki lastnosti predstavlja rezultate za MR T1-T2 slike iz skupine 1a, srednji stolpec za MR-CT slike iz skupine 2 in desni stolpec za MR-PET slike iz skupine 3. Plavajoče slike so bile MR T1 pri MR T1-T2 parih, MR pri MR-CT parih ter PET pri MR-PET parih. Število različnih intenzitet v histogramu je bilo 256 v vseh treh primerih. Z NOM smo označili $NOM(R)$, z RON pa $RON(R)$. Odebeljene številke v tabeli 2.2 predstavljajo najboljše, poševne pa najslabše rezultate v posameznem stolpcu. Sodeč po rezultatih za MR T1-T2 slike so bile mere MI, NMI, ECC, H, PSMI, PSUH in COR natančne, imele pa so tudi izrazit globalni maksimum in veliko območje konvergence. Glede na značilnici NOM in RON pa sta bili meri PSMI in PSUH najboljši. Na MR-CT slikah so se kot najprimernejše izkazale iste mere kot v primeru MR T1-T2 slik razen H in PSUH. Vezana entropija H in PSUH sta imeli majhno območje konvergence, vendar pa je imela mera PSUH relativno majhen RON , kar kaže da je imela malo in majhne lokalne optimume, od katerih pa je bil vsaj eden blizu optimuma. Mera WC se je bolje obnesla na teh slikah kot na slikah MR T1-T2. Bila je natančna, vendar je imela več lokalnih optimumov kot mere, ki so se izkazale za najboljše. Območja konvergenč vseh mer so bila pri MR-PET slikah

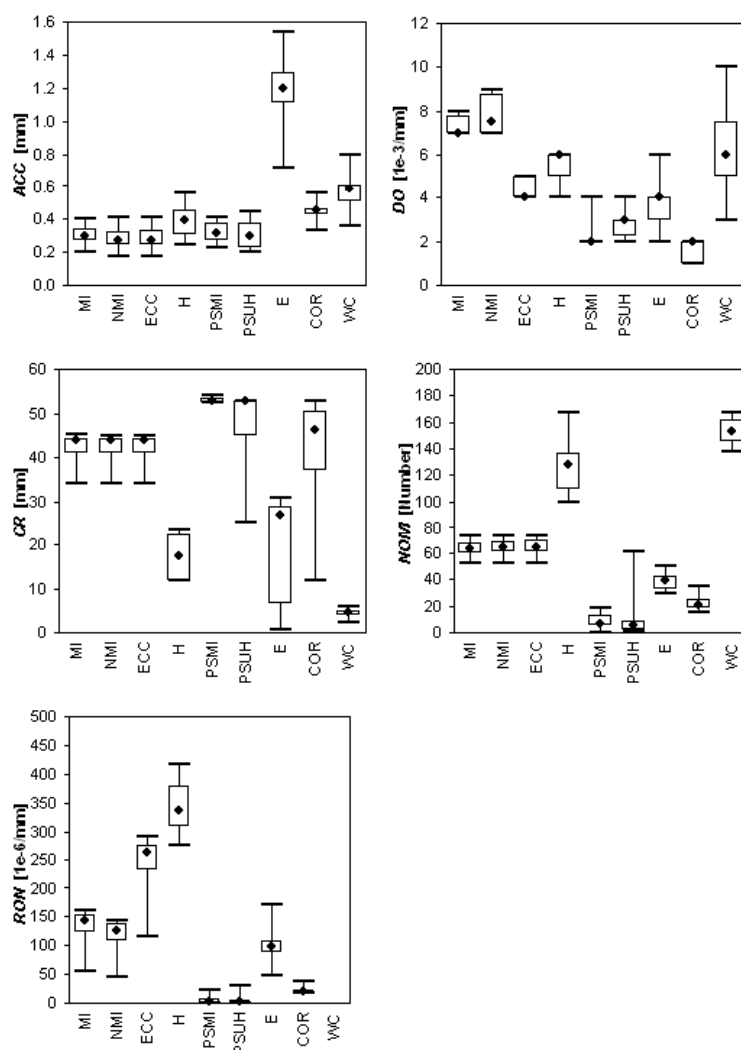
Tabela 2.2: Točnost (*ACC*), izrazitost optimuma (*DO*), območje konvergence (*CR*), *NOM* in tveganost nekonvergence *RON* devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR-CT in MR-PET slikah iz skupin 1a, 2 in 3. Odebeljena števila predstavljaj najboljše, poševna pa najslabše rezultate

	<i>ACC</i>			<i>DO</i>			<i>CR</i>			<i>NOM</i>			<i>RON</i>		
	MR-MR	MR-CT	MR-PET	MR-MR	MR-CT	MR-PET	MR-MR	MR-CT	MR-PET	MR-MR	MR-CT	MR-PET	MR-MR	MR-CT	MR-PET
MI	1.1	0.6	3.4	12	12	3	34.4	12.6	<i>0.4</i>	50	0	66	37.7	0.0	183.6
NMI	1.1	1.1	3.1	13	12	3	34.4	12.6	<i>0.4</i>	48	0	55	30.3	0.0	130.6
ECC	1.1	1.1	3.1	8	7	<i>2</i>	34.4	12.6	<i>0.4</i>	48	0	58	38.1	0.0	115.3
H	1.1	<i>0.7</i>	<i>2.2</i>	5	10	4	18.0	<i>0.8</i>	<i>0.4</i>	32	38	189	8.8	245.5	956.4
PSMI	1.1	1.1	<i>4.2</i>	5	6	4	37.1	12.6	4.0	3	0	12	1.7	0.0	16.0
PSUH	1.1	1.1	1.9	4	6	3	18.3	1.0	<i>0.4</i>	1	3	96	0.0	2.1	150.8
E	<i>2.5</i>	<i>1.0</i>	2.5	<i>1</i>	9	3	<i>0.4</i>	<i>0.8</i>	<i>0.4</i>	6	<i>72</i>	<i>349</i>	4.9	<i>874.1</i>	<i>1648.1</i>
COR	1.2	1.1	1.8	4	5	<i>2</i>	34.8	3.4	<i>0.4</i>	11	18	77	6.9	14.8	62.6
WC	1.3	1.1	2.1	10	10	<i>2</i>	5.6	7.7	<i>0.4</i>	<i>114</i>	41	190	<i>3941.6</i>	111.8	1114.6

razmeroma majhna, kar smo pričakovali saj sta si sliki zelo različni. Območje konvergence mere PSMI je bilo 4 *mm*, vse ostale mere pa so imele prvi lokalni minimum že pri 0.4 *mm*. Mera PSMI je bila najbolj gladka (imela je najmanjša *NOM* in *RON*). Na osnovi teh rezultatov bi lahko predlagali, da je za poravnavo MR-PET slik smiselno naprej uporabiti mero PSMI, ki je gladka in iz optimuma dobljenega s to mero nadaljevati z mero COR ali PSUH, ki sta bolj točni. Po [20] je mera WC najbolj primerna za MR-PET poravnavo. Rezultati v tabeli 2.2 pa nakazujejo, da se mera WC na teh slikah slabše obnaša kot mere, ki temeljijo na Shannonovi entropiji.

Ker so rezultati v tabeli 2.2 dobljeni samo na enem paru slik, smo v naslednjem poskusu uporabili 10 parov MR slik iz skupine 4. Analizirali smo, kako se lastnosti mer spreminjajo znotraj večje podatkovne baze. Rezultate podajamo samo za MR T1-T2 slike.

MR T2 slike smo izbrali za plavajoče, število različnih intenzitet uporabljenih za vezani histogram pa je bilo 64. Za vse mere podobnosti smo porazdelitev vrednosti predstavili z minimalno in maksimalno vrednostjo ter mediano, prvim in tretjim kvartiljem (slika 2.4). Variabilnost mer na osnovi Shannonove entropije je bila relativno majhna v primerjavi z ostalimi tremi merami. Podobne rezultate



Slika 2.4: Palični diagrami, ki prikazujejo variabilnost posameznih lastnosti za MR T1-T2 slike iz skupine 4

kot smo jih dobili za MR T1-T2 slike, smo dobili tudi za MR T2-PD ter MR T1-PD slike. Čeprav imajo slike glave iz skupin 1a in 4 različne dimenzije, dimenzije vokslov in so bile zajete z različnimi napravami, so se mere podobno obnašale na obeh skupinah slik, kar kažeta tabeli 2.2 in 2.3.

Opravili smo tudi Studentov t-test parov med vsemi kombinacijami mer in za vse lastnosti. p vrednosti so pokazale, da se točnosti mer podobnosti, ki temeljijo

na Shannonovi entropiji statistično signifikantno ne razlikujejo med seboj in da so te mere ($p < 0.001$) različne od ostalih treh mer (E, COR in WC).

Dodatno informacijo glede obnašanja mer podobnosti lahko dobimo, če narišemo število minimumov ($NOM(r)$) ter tveganje nekonvergentnosti ($RON(r)$) kot funkcijo razdalje r od globalnega maksimuma. Slika 2.5 prikazuje povprečni $NOM(r)$ in $RON(r)$ za korelacijsko mero COR, simetrično mero NMI, entropijo H ter nesimetrično mero WC za 10 MR T1-T2 slik iz skupine 4. Število različnih intenzitet uporabljenih za vezani histogram je bilo 64. Vrednosti $NOM(R)$ za H in WC sta skoraj enaki, vendar ima WC več minimumov blizu optimuma kot H. Število minimumov WC-ja je začelo naraščati pri sedmih mm , število minimumov H-ja pa je začelo naraščati šele pri 30 mm . NMI in COR sta imela manj minimumov, ki so bili tudi dokaj daleč od optimumov. Grafi za RON so zelo podobni grafom za NOM , kar kaže na to, da je za te slike razlog za nekonvergentnost teh mer število minimumov in ne toliko njihova izrazitost (slika 2.5).

Naredili smo tudi poskus, v katerem smo medsebojno zamenjali plavajoče in mirujoče slike iz skupine 4, tako da je bila plavajoča MR T1 slika namesto MR T2. Lastnosti devetih mer podobnosti in razmerja med njimi se niso signifikantno spremenila. V povprečju so se ACC , DO , CR , NOM in RON spremenili za 30, 16, 12, 19, in 37%. Največje spremembe smo opazili pri meri WC, kar je bilo tudi pričakovano, saj je mera WC nesimetrična mera.

V naslednjem poskusu pa smo ovrednotili devet mer podobnosti na MR T1, T2 in PD slikah zdravega pacienta iz skupine 1a in pacienta s tumorjem iz skupine 1b. Rezultate prikazujeta tabeli 2.3 in 2.4.

MR T1 slika je bila plavajoča pri T1-T2 ter T1-PD poravnava, T2 pa pri T2-PD poravnava. V vseh primerih je bilo število različnih svetlosti v vezanem histogramu enako 256. Skoraj vse mere so bile bolj točne, imele so bolj izrazit optimum, večje območje konvergence, manjše število minimumov ter manjše tveganje nekonvergentnosti, ko so bile uporabljane na slikah zdravega pacienta kot

Tabela 2.3: Točnost (ACC), izrazitost optimuma (DO), območje konvergence (CR), NOM in tveganost nekonvergence (RON) devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR T1-PD in MR T2-PD slikah iz skupine 1a. Odebeljena števila predstavljajo najboljše, poševna pa najslabše rezultate

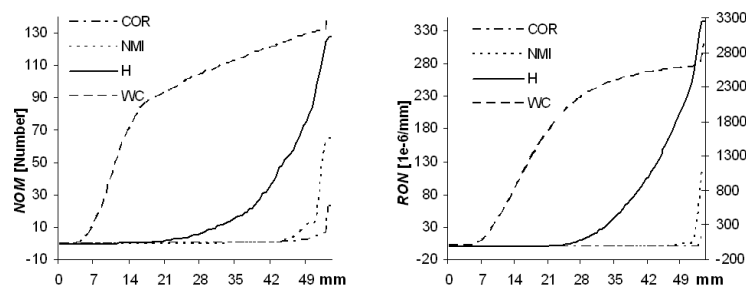
	ACC			DO			CR			NOM			RON		
	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD
MI	1.1	1.0	0.4	12	12	18	34.4	34.4	34.4	50	52	56	37.7	47.6	45.8
NMI	1.1	1.0	0.4	13	13	20	34.4	34.4	34.4	48	50	54	30.3	37.9	38.4
ECC	1.1	1.0	0.4	8	8	12	34.4	34.4	34.4	48	51	54	38.1	48.6	53.7
H	1.1	1.0	0.6	5	6	9	18.0	18.0	17.6	32	37	42	8.8	10.5	11.5
PSMI	1.1	1.0	0.4	5	5	6	37.1	37.1	37.1	3	5	3	1.7	2.9	0.3
PSUH	1.1	1.0	0.6	4	4	6	18.3	37.4	37.4	1	0	0	0.0	0.0	0.0
E	<i>2.5</i>	<i>2.5</i>	<i>1.1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>0.4</i>	<i>0.4</i>	<i>0.4</i>	6	4	4	4.9	6.2	2.4
COR	1.2	1.0	0.4	4	5	6	34.8	36.3	37.4	11	7	0	6.9	3.5	0.0
WC	1.3	1.1	0.3	10	16	27	5.6	4.9	4.9	<i>114</i>	<i>101</i>	<i>101</i>	<i>3941.6</i>	<i>6642.6</i>	<i>7146.9</i>

Tabela 2.4: Točnost (ACC), izrazitost optimuma (DO), območje konvergence (CR), NOM in tveganost nekonvergence (RON) devetih mer podobnosti na MR T1-T2, MR T1-PD in MR T2-PD slikah iz skupine 1b. Odebljena števila predstavljajo najboljše, poševna pa najslabše rezultate

	ACC			DO			CR			NOM			RON		
	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD	T1-T2	T1-PD	T2-PD
MI	1.4	1.2	0.8	3	8	6	25.2	25.2	25.8	64	62	60	175.3	162.6	101.2
NMI	1.3	1.2	0.7	3	9	7	25.5	25.2	25.8	62	61	60	136.4	131.1	83.8
ECC	1.3	1.2	0.7	2	6	5	25.2	25.2	25.8	62	61	60	142.9	140.9	96.2
H	1.6	1.2	0.8	2	4	3	0.6	<i>0.3</i>	<i>0.3</i>	69	71	59	79.3	55.3	41.2
PSMI	1.4	1.2	0.9	2	4	3	27.9	29.1	29.1	12	8	9	17.7	9.3	17.0
PSUH	1.3	1.2	0.6	2	3	2	0.6	29.7	0.3	4	0	2	0.7	0.0	0.4
E	<i>5.3</i>	<i>4.0</i>	2.2	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0.3</i>	<i>0.3</i>	<i>0.3</i>	25	20	25	47.9	18.5	23.3
COR	3.6	1.3	1.1	<i>1</i>	3	<i>1</i>	<i>0.3</i>	28.8	<i>0.3</i>	27	7	15	47.6	4.4	16.7
WC	3.3	1.3	<i>3.7</i>	2	7	4	<i>0.3</i>	5.3	<i>0.3</i>	<i>139</i>	<i>103</i>	<i>126</i>	<i>2237.5</i>	<i>6203.9</i>	<i>7030.7</i>

pa na slikah pacienta s tumorjem. Na obeh skupinah slik so bile najboljše mere, ki temeljijo na Shannonovi entropiji, še posebno mere PSMI in PSUH ter COR.

V zadnjem poskusu smo analizirali vpliv števila uporabljeni svetlosti v vezanem histogramu na obnašanje mer podobnosti za MR T1-T2 slike iz skupine 4. MR T2 slike smo izbrali za plavaajoče. Slika 2.6 prikazuje lastnosti mer PSMI in NMI za 8, 16, 32, 64 in 128 različnih svetlosti, uporabljenih za vezani histogram. Število svetlosti je imelo relativno majhen vpliv na točnost obeh mer podobnosti, vendar slika 2.6 nakazuje, da se točnost rahlo izboljša s povečevanjem števila

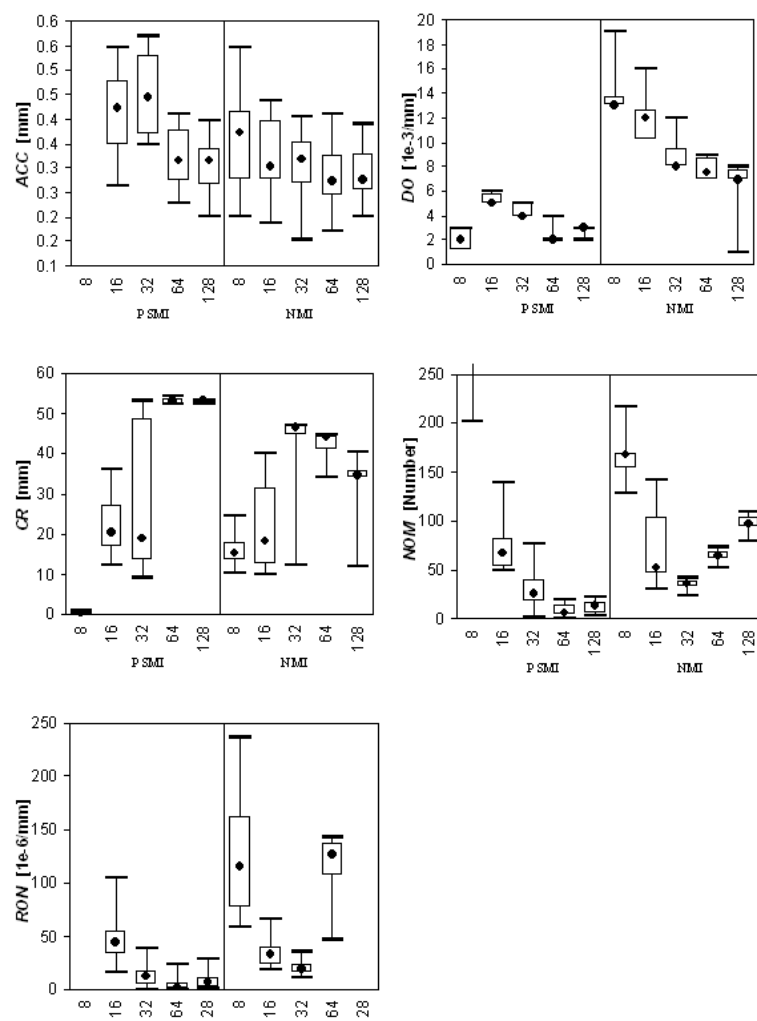


Slika 2.5: Kumulativna vsota števila minimumov (levo) in tveganja nekonvergentnosti (desno) za NMI, H, COR in WC mere podobnosti za slike iz skupine 4 kot funkcija razdalje od globalnega maksimuma. Merilo za RON za WC je na desni strani grafa

svetlosti. Izrazitost optimuma je bila boljša pri manjšem številu intenzitet, razen za PSMI pri osmih različnih svetlostih. Iz porazdelitve ostalih treh lastnosti (CR , NOM in RON) lahko razberemo optimalno vrednost števila svetlosti. Za PSMI je optimalno število svetlosti enako 64, za NMI pa 32. Pri teh vrednostih smo dobili največje vrednosti za CR ter najmanjše za NOM in RON . Ta poskus kaže na uporabnost postopka za optimalno izbiro tega pomembnega parametra.

2.4 Zaključek

Pomembni deli poravnave slik, ki jih je potrebno izbrati in ki vplivajo na kakovost poravnave, so mera podobnosti, optimizacijska metoda in implementacijske podrobnosti kot so vrsta interpolacije, število uporabljenih svetlosti, način določanja verjetnostne porazdelitve, podvzorčenje, ... Zaradi zapletene soodvisnosti teh parametrov je tudi za preproste primere poravnave težko določiti vpliv posameznega parametra na rezultat poravnave. Vpliv posameznega faktorja lahko ovrednotimo tako, da ga spreminjamo [36, 37, 46, 54, 55], pri čemer ostale parametre držimo na fiksni vrednosti. Da bi lahko analizirali obnašanje mer podobnosti kot funkcijo vsebine slik, interpolacije, podvzorčenja, šuma, svetlostnih nehomogenosti in geometrijskih popačenj, smo razvili od optimizacije neodvisen postopek za vrednotenje mer podobnosti. S postopkom lahko ocenimo



Slika 2.6: Porazdelitev vrednosti petih lastnosti mer podobnosti PSMI in NMI za 8, 16, 32, 64 in 128 uporabljenih svetlosti za izračun vezanega histograma

obnašanje mer podobnosti preko petih lastnosti (točnost, izrazitost optimuma, območje konvergence, število minimumov in tveganje nekonvergentnosti). Postopek je uporaben za 2D ali 3D slike enakih ali različnih modalitet, ki jih togo poravnavamo. Če hočemo postopek uporabiti, potrebujemo par slik za katerega poznamo pravo poravnavo oz. “zlati standard”. V tem poglavju smo postopek uporabili za vrednotenje devetih mer podobnosti na slikah različnih modalitet, vsebin ter številu različnih sivinskih nivojev vezanega histograma.

Postopek vrednotenja mer podobnosti zahteva, da normaliziramo parametrični prostor in izberemo število daljic N , ki sekajo hiper-kroglo in gredo skozi “zlato standard”, ter število točk na vsaki daljci $M + 1$. Z normalizacijo parametričnega prostora določimo razmerje med enoto premikov in enoto rotacij. Točke, v katerih bodo računane vrednosti mere podobnosti, so določene z vrednostmi R , M in N ter z naključno izbiro N točk na hiper-krogli. Število premic N je odvisno od dimenzij parametričnega prostora. Večja kot je dimenzija, več daljic je potrebnih. Za togo poravnavo 3D slik je parametrični prostor 6D. Polmer hiper-krogle R smo postavili na 3 enote in enoto na 10% najmanjše dimenzije plavajoče slike. S tem, ko smo postavili M na 200, je bila razdalja σ , $\sigma = 2R/M$, med dvema zaporednima točkama na premici manjša od najmanjše dimenzije voksla slike. Eksperimentalno smo pokazali, da se lastnosti zelo malo spreminjajo, če se N povečuje od 40 do 50. Na podlagi teh izsledkov smo se odločili, da bomo postavili N na 50, tako da smo mero podobnosti izračunali v 10.001 različnih točkah ($NM + 1$) znotraj hiper-krogle. Parametre R , M in N pa lahko izberemo tudi na kakšen drugačen način. Na primer, R lahko nastavimo v skladu s pričakovano začetno oddaljenostjo (neporavnanostjo) med slikama ali glede na pričakovano območje konvergence mere podobnosti. Razdaljo σ med dvema točkama lahko izberemo glede na pričakovano točnost mere podobnosti. Za izbrani R je potem $M = 2R/\sigma$.

Analizirali smo devet mer podobnosti za poravnavo MR-MR, MR-CT in MR-PET slik. Da bi se izognili vplivu različnih implementacijskih podrobnosti, smo vse mere podobnosti izračunali iz 2D vezanega histograma. Za izračun vezanega histograma smo uporabili interpolacijo delnih volumnov. Predlagani postopek pa ni omejen le na tiste mere, ki jih lahko izračunamo iz vezanega histograma. Lahko ga uporabimo za analizo katere koli mere podobnosti.

Rezultati, prikazani v tabeli 2.2 in slikah 2.4 in 2.5 kažejo, da se na MR slikah od vseh mer najboljše obnašajo mere, ki temeljijo na Shannonovi entropiji.

Te mere so bile točne, imele so izrazit globalni maksimum, veliko konvergenčno področje pa tudi relativno veliki vrednosti NOM in RON . Najboljši meri podobnosti sta bili PSMI in PSUH [10], vendar ti dve meri zahtevata inicializacijo. V primeru MR-CT kombinacije so se kot najboljše izkazale iste mere kot pri MR-MR poravnava. Poleg teh pa tudi meri COR in WC. Po pričakovanju so območja konvergence mer podobnosti v primeru poravnave MR-PET slik manjša kot v primeru MR-MR ali MR-CT. Mera podobnosti COR je bila na MR-PET slikah najbolj točna, sledila ji je mera WC. Glede na značilnice CR , NOM in RON je bila najboljša mera PSMI. Mera E pa je dala najslabše rezultate.

Tabeli 2.3 in 2.4 prikazujeta lastnosti mer, ko smo jih uporabili na MR slikah zdravih možganov in možganov s tumorjem. Na slikah možganov brez tumorja so bile mere podobnosti bolj točne in gladke, imele pa so tudi večja območja konvergence. Mere so bile najbolj točne pri T2-PD slikah.

Iz slik 2.4 in 2.6 lahko sklepamo, da za analizo lastnosti mer podobnosti ne potrebujemo veliko parov značilnih slik z znanim “zlatim standardom”, saj lastnosti niso veliko nihale, če smo mere uporabili na podobnih slikah (enaka slikovna tehnika in vsebina). Čeprav so imele slike iz skupin 1a in 4 različne velikost slikovnih elementov, število rezin in izvor, smo prišli do enakih zaključkov, ko smo primerjali obnašanje različnih mer na teh dveh skupinah. To je pomembna ugotovitev, saj je težko dobiti veliko število parov slik z znano pravilno poravnavo.

Analizirali smo tudi vpliv števila uporabljenih svetlosti vezanega histograma na obnašanje mer podobnosti. Opazili smo (slika 2.6), da se s povečevanjem števila svetlosti od 8 do 128, tveganje nekonvergentnosti najprej izboljša, potem pa se spet poslabša. To je skladno z ugotovitvami, do katerih je prišel Tsao [56].

Postopek vrednotenja mer lahko pomaga raziskovalcem, da izberejo najbolj primerno mero podobnosti ali pa zaporedje različnih mer. Fei *in ostali* [57] so, na primer, uporabili korelacijski koeficient pri nižji ločljivosti slik ter medsebojno informacijo pri polni ločljivosti ter tako dobili boljše rezultate.

Zaradi lokalnih minimumov ima izbira optimizacijske metode na poravnavo zelo velik vpliv, še posebno na konvergenco poravnave. Predlagani postopek vrednotenja je od optimizacije neodvisen. Rezultate vrednotenja lahko uporabimo za izbiro optimizacijske metode. Tveganje nekonvergentnosti (*RON*) ter število minimumov (*NOM*) ocenjujeta verjetnost, da mera podobnosti ne bo konvergirala v pravi optimum ampak v lokalnega. Predlagana definicija območja konvergence je dokaj stroga. Definirana je kot najmanjša izmed razdalj med N optimumi in N najbližjimi minimumi. Območje konvergence je odvisno od števila, položaja in velikosti (izrazitosti) lokalnih optimumov. Kumulativno število minimumov ter tveganje nekonvergentnosti kot funkcija razdalje od optimuma sta kriterija, s katerim lahko ocenimo število, položaj in izrazitost lokalnih optimumov. Zato sta ta dva kriterija uporabna za izbiro optimizacijske metode. Naslednja lastnost, ki je lahko uporabna za izbiro optimizacijske metode, je *DO* ali izrazitost optimuma. Z njim lahko določimo ustavitveni kriterij optimizacijske metode.

Predlagani postopek lahko, poleg za izbiro optimizacijske metode ter mere podobnosti, uporabimo tudi za:

1. analizo vplivov vzorčenja, interpolacije, velikosti področja prekrivanja, šuma, svetlostnih nehomogenosti in geometrijskih popačenj
2. primerjavo različnih mer podobnosti
3. primerjavo različnih implementacij iste mere podobnosti
4. analizo določenih implementacijskih podrobnosti na obnašanje mer podobnosti
5. primerjavo mer podobnosti uporabljenih pod različnimi pogoji kot so različne modalitete in vsebina slik

3 Vrednotenje mer podobnosti za poravnavo v slikovno vodeni radioterapiji in kirurgiji

Objava:

Darko Škerl, Boštjan Likar in Franjo Pernuš, “**Evaluation of similarity measures for reconstruction-based registration in image-guided radiotherapy and surgery**”, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 65(3), str. 943-953, Julij 2006

Natančna lokalizacija ciljnih in občutljivih okoliških tkiv na slikah zajetih pred in med posegom predstavlja velik izziv za slikovno vodeno obsevanje in minimalno invazivne kirurške posege. Razvoj 3D slikovnih tehnik, kot so računalniška tomografija (CT), magnetna resonanca (MR) in pozitronska emisijska tomografija (PET), omogoča vedno bolj natančno lokalizacijo različnih anatomskih struktur. Razgradnja slik omogoča lokalizacijo struktur na slikah zajetih pred posegom, medtem ko med posegom strukture lokaliziramo oz. verificiramo pacientov položaj s pomočjo poravnave slik zajetih pred in med posegom. Poravnava omogoča, da za vsako točko na eni sliki določimo istoležno točko na drugi sliki. Moderno načrtovanje in izvajanje radioterapije ali minimalno invazivnih kirurških posegov temelji na slikovni informaciji, ki jo dobimo s pomočjo razgradnje, poravnave in prikaza [58, 59, 60].

Za preverjanje položaja pacienta v operacijski sobi so bile uporabljene različne metode poravnave, ves čas pa se pojavljajo tudi nove. Novejša in tudi dokaj priljubljena metoda sloni na poravnavi 2D rentgenskih projekcij z digitalnimi re-

konstruiranimi radiografi (DRR) [61, 62]. DRRji so 2D projekcije slik izračunane za različne kote projekcij skozi CT sliko [63, 64]. Neznani položaj CT slike zajete pred posegom glede na rentgensko sliko, ki prikazuje anatomske strukture v trenutnem položaju pacienta v operacijski sobi, lahko določimo z optimizacijo mere podobnosti, ki jo izračunamo med DRRjem in rentgensko sliko [61, 36, 65, 66, 67]. Točno in robustno poravnavo naj bi dobili z dobro mero podobnosti ter primerno optimizacijo.

Na žalost je poravnava DRRjev in pripadajočih rentgenskih ali fluoroskopskih slik razmeroma počasna zaradi dolgotrajnega računanja DRRjev. Računanje lahko rahlo pohitrimo z računanjem DRRjev na katerih so le strukture, ki nas zanimajo [65] ali pa z uporabo metod za hitro izračunavanje DRRjev [68]. Naslednja slabost poravnave z DRRji pa je, da ni primerna za poravnavo rentgenskih ali fluoroskopskih in MR slik saj med DRRji dobljenimi iz MR slik ter rentgenskimi slikami skorajda ni povezav [29]. Velika slabost poravnave z DRRji pa je tudi izguba dragocene 3D informacije pri projiciranju 3D slike na 2D ravnino.

Slabosti te metode so vzpodbudile razvoj novih postopkov, ki slonijo na rekonstrukciji 3D slik iz 2D projekcij (cone beam CT - CBCT) in poravnavi 3D CT ali MR slike na 3D CBCT sliko [69, 70, 71, 72, 15]. Pri tem postopku mero podobnosti izračunamo med dvema 3D namesto med množico 2D slik. V radioterapiji sta se uveljavila dva pristopa, ki se razlikujeta glede na to ali so uporabljeni kilo- (kV) ali mega-voltni (MV) žarki za slikanje [73, 59]. V slikovno vodeni minimalno invazivni kirurgiji se za zajem fluoroskopskih slik uporablja C-roka [74, 15]. Pomembna klinična težava pri teh tehnikah je dodatno sevanje, kateremu je ob vsakem slikanju izpostavljen pacient. Da bi bil pacient izpostavljen čim manjšemu sevanju, je zaželeno, da je CBCT slika rekonstruirana iz čim manjšega števila 2D projekcij. Posledično bo kakovost CBCT slike, rekonstruirane iz majhnega števila projekcij, slaba. Mera podobnosti, s katero avtomatsko poravnavamo CT in MR na CBCT sliko mora biti čim manj občutljiva na slabo kakovost slik.

Mera podobnosti, ki danes uživa sloves točne in robustne mere, je medsebojna informacija [43, 13]. Če pa sliki ne vsebujeta dovolj informacije, je lahko tudi poravnava z medsebojno informacijo neuspešna. Neuspeh je še bolj verjeten, če poravnavamo MR na CBCT sliko. Najboljši način, s katerim zmanjšamo vpliv pomanjkanja informacije, je da poleg intenzitet uporabimo še prostorsko informacijo, npr. v obliki gradientov [15].

Izvedli smo dva poskusa. Da bi lahko izbrali najboljšo mero podobnosti za poravnavo na osnovi rekonstrukcije s čim manjšim številom projekcij, smo najprej analizirali obnašanje devetih mer podobnosti za togo poravnavo CT in MR slik na CBCT slike. Obnašanje vsake mere smo analizirali na javno dostopnih slikah hrbtenice [75] s postopkom za vrednotenje [3] predstavljenim v poglavju 2. Da bi pokazali, da je informacija dobljena s postopkom vrednotenja tudi pokazatelj obnašanja mere, ki jo optimiziramo, smo slike poravnali z vsemi devetimi merami in z uporabo optimizacije. Poravnavo smo ovrednotili z metodologijo predstavljeno v [75], s katero lahko ocenimo točnost in robustnost mere.

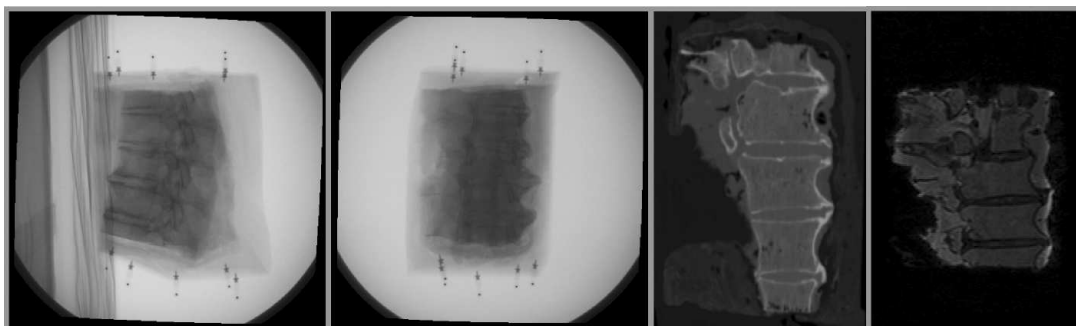
3.1 Slike in postopki

3.1.1 Slike

Javno dostopna podatkovna baza¹ je sestavljena iz stotih 2D rentgenskih slik in tridimenzionalnih 3DRX, CT in MR slik dveh odmrznjenih segmentov hrbtenice [75]. Prvi segment hrbtenice sestavljajo tri ledvena vretenca, drugi pa pet. Rentgenske slike so bile zajete s 3D rotacijsko C-roko (Integris BV 5000, Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). Med osem sekundnim intervalom, v katerem roka naredi 180° okoli hrbtenice, se zajame 100 projekcij, iz katerih se rekonstruira 3D 3DRX slika [76]. Ker je bila C-roka kalibrirana, so bila geometrijska razmerja med retgenskimi projekcijami in 3DRX slikama (ena za vsak odsek)

¹<http://www.isi.uu.nl/Research/Databases>

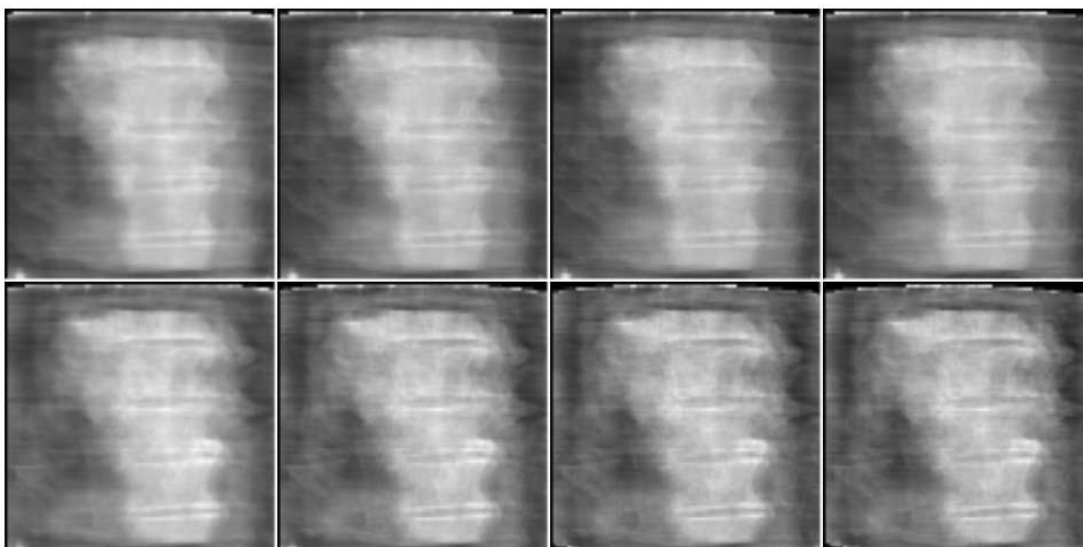
poznana. CT slike segmentov hrbtenic sta bili zajeti s CT napravo proizvajalca Philips (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). MR slike sta bili zajeti s klinično 1.5 T MR napravo (Gyroscan NT, Philips Medical System, Best, The Netherlands). 3D/3D “zlati standard” med 3DRX in pripadajočimi CT in MR slikami je bil dobljen z maksimizacijo medsebojne informacije [13]. Slika 3.1 prikazuje dve ortogonalni rentgenski projekciji in po eno rezino CT ter MR slike prvega segmenta hrbtenice. Slika 3.2 pa prikazuje rezine CBCT slik rekonstruiranih iz različnega števila 2D slik ter pri različnem številu iteracij. Osem področij zanimanja (VOI) je bilo ročno določenih na 3DRX slikah tako, da je vsako področje zanimanje vsebovalo eno vretenca. VOIji so bili iz 3DRX transformirani na CT in MR z upoštevanjem znanega “zlatega standarda” poravnave med 3D slikami. Rekonstruirane CBCT slike so vsebovale vsa vretenca (3 oz. 5).



Slika 3.1: Dve ortogonalni projekciji ter ena rezina pripadajočih CT in MR slik

3.1.2 CBCT

Da bi lahko analizirali vpliv števila rentgenskih projekcij na kvaliteto CBCT slike in posledično na mero podobnosti ter poravnavo, smo rekonstruirali več CBCT slik z različnim številom rentgenskih projekcij. Več projekcij vodi do rekonstruirane 3D slike (CBCT), ki je boljše kvalitete. Za rekonstrukcijo smo uporabili simultano algebraično rekonstrukcijsko metodo (SART) [77]. SART je



Slika 3.2: Slika rekonstruirana iz štirih (zgoraj) in osmih (spodaj) projekcij. Število iteracij v iteracijskem rekonstrukcijskem postopku je bilo 1, 3, 5 in 7 (od leve proti desni)

počasna metoda, a hitra za implementacijo. Z njo lahko dosežemo dobre rezultate v primerih, ko rekonstruiramo iz majhnega števila projekcij ali pa so projekcije prostorsko neenakomerno porazdeljene. S povečevanjem števila iteracij se povečujejo rekonstrukcijske napake. Te so posledica numeričnih napak, ki se v vsaki iteraciji povečujejo. Povečevanje števila iteracij ima za posledico daljši čas rekonstrukcije. Poleg vpliva števila projekcij smo analizirali tudi vpliv števila iteracij na obnašanje mer podobnosti.

3.1.3 Mere podobnosti

Vrednotili smo naslednje mere podobnosti:

1. Asimetrična gradientna medsebojna informacija (AMMI) (podpoglavje 1.2.5.5, stran 29)
2. Simetrična gradientna medsebojna informacija (SMMI) (podpoglavje 1.2.5.4, stran 29)

3. Vezana entropija (H) (podpoglavje 1.2.5.1, stran 25)
4. Medsebojna informacija (MI) (podpoglavje 1.2.5.2, stran 27)
5. Normirana medsebojna informacija (NMI) (podpoglavje 1.2.5.3, stran 28)
6. Entropijski korelacijski koeficient (ECC) (podpoglavje 1.2.5.6, stran 30)
7. Korelacijsko razmerje (COR) (podpoglavje 1.2.5.11, stran 31)
8. Woodsov kriterij (WC) (podpoglavje 1.2.5.12, stran 33)
9. Korelacijski koeficient (PCC) (podpoglavje 1.2.5.13, stran 33)

3.2 Poskusi in rezultati

Mere podobnosti smo ovrednotili s postopkom opisanim v poglavju 2. V vseh spodaj opisanih poskusih je bil N 50, polmer hiper-kroglice (R) 35 mm, število intervalov na vsaki izmed N daljic 140, σ 0.5 mm, s 1, NOM pa je bil enak NOM/N . Vse mere podobnosti so bile izračunane na prekrivajočih se vokslih plavajoče in mirujoče slike. V vseh poskusih je bila CBCT slika mirujoča, področja zanimanja MR in CT slik pa so bila plavajoče slike. Mere smo računali iz 2D vezanega histograma ali vezane porazdelitve verjetnosti svetlosti dveh slik. Za izračun vezanega histograma smo uporabili 64 sivinskih nivojev in interpolacijo delnih volumnov [13]. Ker smo za vsa vretenca prišli do približno enakih zaključkov, prikazujemo rezultate le za prvo vretence prvega odseka (glej podpoglavje 3.1.1).

3.2.1 Vpliv modalitete predoperativne slike

Najprej smo analizirali, kako se mere obnašajo, če poravnavamo CT ali MR sliko na CBCT slike. Da bi analizirali CT/CBCT poravnave, smo CBCT sliko rekonstruirali iz štirih projekcij z eno iteracijo. Za MR/CBCT poravnavo pa

smo CBCT sliko rekonstruirali iz osmih projekcij in s tremi iteracijami algoritma SART. Izbira števila 2D slik, ki so uporabljene za rekonstrukcijo, temelji na rezultatih, ki so jih dobili Tomažević *in ostali* [15]. Zaradi večjih razlik med MR in CBCT slikami CBCT sliko rekonstruiramo iz večjega števila slik. Tabela 3.1 prikazuje vrednosti petih lastnosti devetih mer podobnosti. Odebljena števila predstavljajo najboljše, poševna pa najslabše vrednosti. Mera AMMI se je pri CT/CBCT poravnavi izkazala kot najbolj točna, imela je najbolj izrazit optimum, majhni *RON* in *NOM* vrednosti ter velik *CR*. PCC je imela najmanjši *NOM*, kar kaže na dobro robustnost, a ni bila tako točna kot AMMI in SMMI. Pri MR/CBCT poravnavah je bila AMMI spet med robustnimi, vendar pa manj točna kot SMMI. Dve meri, ki sta se izkazali za robustni sta bili MI in NMI. Po pričakovanjih sta se meri pri MR/CBCT poravnavah slabše obnašali kot pri CT/CBCT poravnavah.

Število projekcij in iteracij, ki smo jih uporabili za rekonstrukcijo, je bilo enako kot prej. Rezultate poravnave smo ovrednotili s standardiziranim postopkom za vrednotenje 3D/2D poravnav [75]. S tem postopkom lahko ovrednotimo točnost preko *srednje napake poravnave ciljnih točk* (*mean target reconstruction error - mTRE*). Vsi slikovni elementi v področju zanimanja so bili uporabljeni kot ciljne točke. Vrednotenje zahteva, da se za vsak CT ali MR VOI in CBCT izvede veliko število poravnav iz različnih začetnih položajev. V [75] je predlaganih 200 začetnih položajev za vsakega izmed osmih področij zanimanja. Začetni položaji so naključno izbrani okoli “zlatega standarda”, tako da je razdalja do “zlatega standarda” merjena v mTRE enakomerno porazdeljena na intervalu od 1 mm do 20 mm. Na vsakem mm razdalje na tem intervalu je izbranih po deset začetnih položajev. Za iskanje optimuma je bila uporabljena Powellova optimizacijska metoda. Poravnave smo ocenili kot uspešne, če je bila končna razdalja med “zlatim standardom” in najdenim optimumom manjša ali enaka 2 mm. Rezultati poravnave so podani v tabeli 3.2. Rezultati v tabelah 3.2 in 3.1 kažejo na povezavo

Tabela 3.1: Lastnosti devetih mer podobnosti za CT in MR na CBCT poravnavo

	CT/CBCT					MR/CBCT				
	<i>ACC</i>	<i>DO</i>	<i>CR</i>	<i>NOM</i>	<i>RON</i>	<i>ACC</i>	<i>DO</i>	<i>CR</i>	<i>NOM</i>	<i>RON</i>
AMMI	0.11	26.68	25.6	0.14	6.8	0.96	7.00	14.41	0.26	31.1
SMMI	0.24	26.01	18.1	1.58	659.3	0.43	14.17	10.43	1.72	1486.0
MI	0.79	8.43	25.6	0.12	26.8	1.24	3.15	24.84	0.18	86.2
NMI	0.82	9.07	25.6	0.12	27.1	1.20	3.37	24.84	0.14	80.6
ECC	0.82	5.82	25.6	0.14	36.4	1.20	1.93	24.84	0.18	137.4
H	0.84	7.04	23.3	0.28	110.8	0.85	2.59	0.50	0.34	142.7
COR	1.16	1.36	27.9	0.10	14.2	1.24	0.9	0.50	0.24	50.0
WC	1.17	2.15	23.3	0.50	437.3	0.96	1.3	0.50	0.66	827.1
PCC	0.61	4.92	27.1	0.10	15.0	4.52	1.4	0.50	0.48	113.5

Tabela 3.2: mTRE in odstotek uspešnih poravnav (success rate - SR) CT in MR slik na CBCT slike z različnimi merami podobnosti

	CT/CBCT		MR/CBCT	
	mTRE[mm]	SR[%]	mTRE[mm]	SR[%]
AMMI	0.3347	96.0	1.2897	91.5
SMMI	0.6643	88.0	0.4070	76.5
MI	1.3413	94.5	1.8480	82.0
NMI	1.4069	94.5	1.8303	47.5
ECC	1.3517	96.0	1.8369	83.0
H	1.6328	89.5	1.8200	33.5
COR	1.7421	96.5	>	0
WC	1.9676	39.5	>	0
PCC	1.2692	92.5	>	0
Kombinacija	0.6471	93.0	0.4149	93.0

ocenjenega obnašanja mer in kvaliteto poravnave. Odstotek uspešnih poravnav MR/CBCT z merami COR, WC in PCC je bil 0. To pomeni, da je bil mTRE v vseh 200 poravnava večji od 2 mm. To smo označili z znakom '>' v tabeli 3.2. Te rezultate bi lahko predvideli iz tabele 3.1 saj se mere COR, WC in PCC niso izkazale kot točne niti robustne. Rezultati v tabeli 3.1 so pokazali tudi da je mera AMMI zelo točna in robustna pri CT/CBCT poravnavi ter da je SMMI najbolj točna pri MR/CBCT poravnavi.

Slike CT in MR smo poravnali s CBCT slikami z uporabo kombinacij različnih mer podobnosti. CT/CBCT poravnavo smo začeli z mero PCC, ki naj bi bila glede na tabelo 3.1 zelo robustna. Ko smo dosegli optimum, smo nadaljevali z mero SMMI. Podoben poskus smo izvedli tudi za MR/CBCT poravnavo, le da smo namesto mere PCC na začetku uporabili COR. Optimizacija te mere

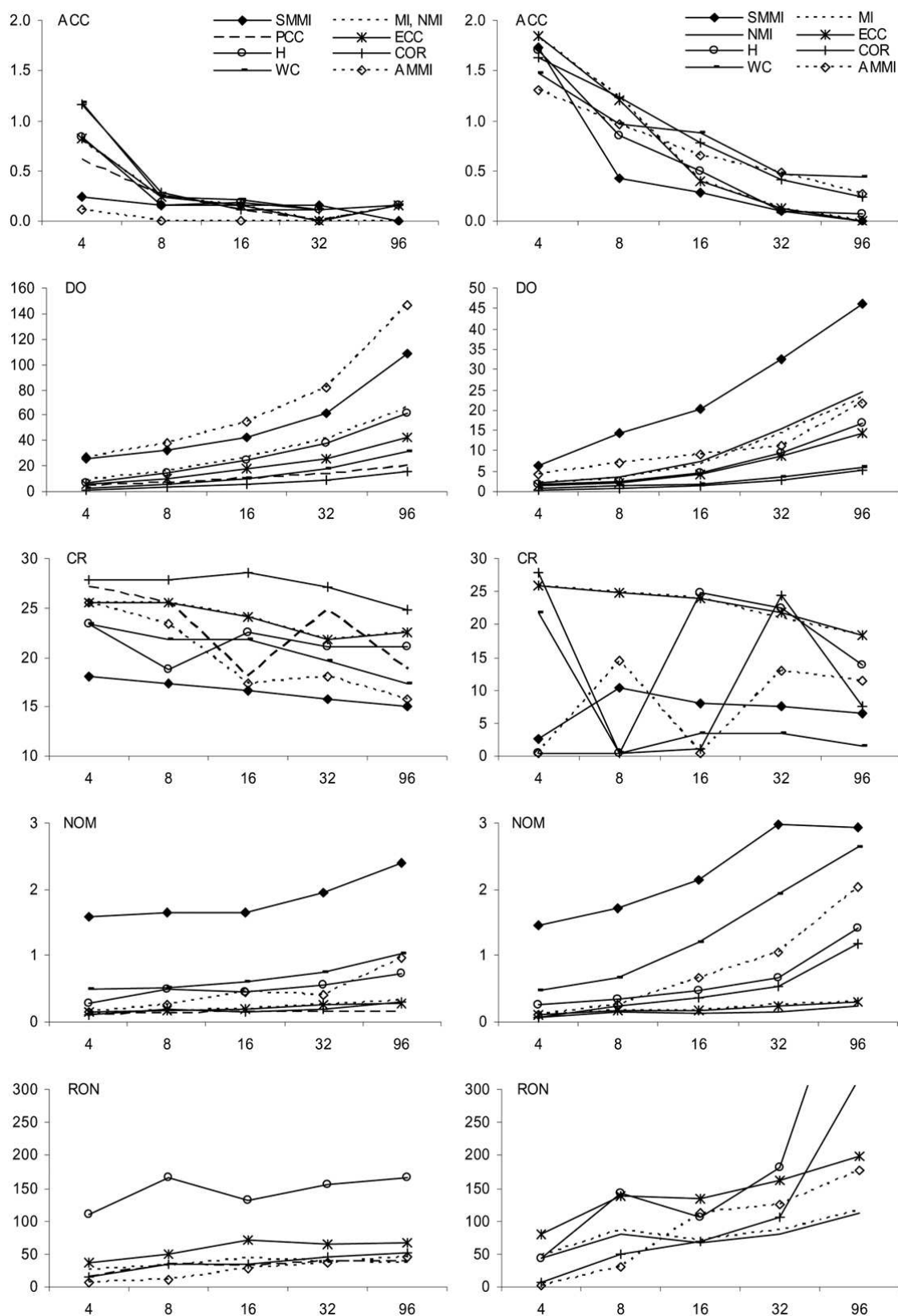
sama po sebi ni bila preveč uspešna, saj je bil mTRE v vseh primerih večji od 2 mm. Glede na podatke v tabeli 3.1 smo sklepali, da je COR robustna, a precej nenatančna mera. Rezultati tega poskusa, prikazani v zadnji vrstici tabele 3.2, kažejo da lahko s kombinacijo mer dosežemo veliko boljšo robustnost, ne da bi s tem poslabšali točnost.

3.2.2 Vpliv števila projekcij uporabljenih za rekonstrukcijo

V tem poskusu smo ovrednotili lastnosti mer podobnosti glede na število projekcij uporabljenih za rekonstrukcijo. CBCT slike smo rekonstruirali iz 4, 8, 16, 32 in 96 projekcij in z eno, ko smo poravnavali CT sliko, ali tremi, ko smo poravnavali MR sliko, iteracijami algoritma SART. Rezultati, ki so prikazani na sliki 3.3, kažejo da se točnost in izrazitost optimuma vseh mer podobnosti izboljša z večjim številom uporabljenih projekcij. Z večjim številom uporabljenih projekcij pa so mere postale nekoliko manj robustne, kar se je pokazalo s porastom vrednosti *NOM* in *RON*. To lahko razložimo s tem, da se z vedno večjim številom 2D slik na 3D rekonstruirani sliki pojavi več podrobnosti, ki poravnave vodijo v lokalne optimume. Ker se točnost izboljšuje in robustnost slabša, je optimalna vrednost števila projekcij med osem in šestnajst za CT ter okoli 16 za MR slike. Spet je očitno, da se mere bolje obnašajo, ko poravnavamo CT na CBCT slike. Število projekcij je imelo večji vpliv na MR/CBCT kot CT/CBCT poravnave. Vzrok je verjetno spet v manjši podobnosti med MR in CBCT slikama.

3.2.3 Vpliv števila iteracij na lastnosti mer podobnosti

V tem poskusu smo spreminjali število iteracij od 1 do 7 in analizirali vpliv iteracij na lastnosti mer podobnosti. CBCT slika je bila rekonstruirana iz štirih (CT/CBCT) ali osmih projekcij (MR/CBCT). Rezultati na sliki 3.4 kažejo, da se lastnosti skorajda ne spreminjajo več, če število iteracij povečamo preko 3. Število iteracij ni imelo skorajda nikakršnega vpliva na robustnost in izrazitost



Slika 3.3: Pet lastnosti mer podobnosti (od vrha navzdol) kot funkcija števila 2D slik uporabljenih za CT/CBCT (levi stolpec) in MR/CBCT (desni stolpec) poravnavo. *RON* mer SMMI in WC v obeh primerih sega preko velikosti ordinate. Za MR/CBCT poravnavo točnost mere PCC ni prikazana

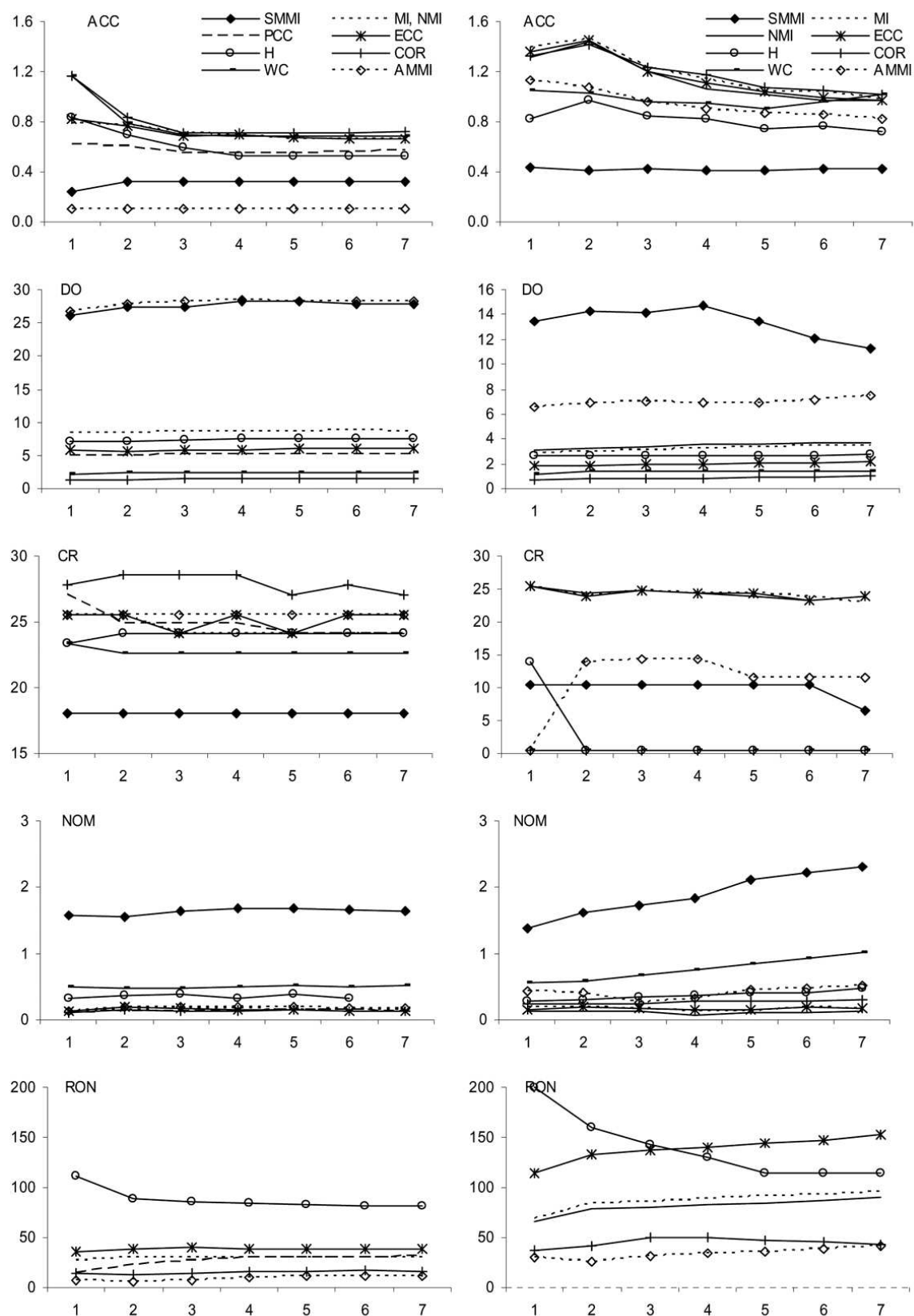
optimuma, medtem ko se je točnost nekaterih mer (H, WC in COR) izboljšala, če smo uporabili slike rekonstruirane s tremi iteracijami namesto z eno. Glede na te ugotovitve in na dejstvo, da povečevanje števila iteracij povečuje čas, ki je potreben za rekonstrukcijo, je najbolje uporabiti med 3 in 5 iteracij.

3.2.4 Razprava

Rekonstrukcija CBCT slik iz kV ali MV žarkov in njihova poravnava s CT in MR slikami je bila pred kratkim predlagana kot možna metoda za lokalizacijo pacienta med obsevanjem in minimalno invazivnimi kirurškimi posegi [15, 69, 70, 71, 72]. Prednosti poravnave s CBCT slikami pred poravnavo z DRRji so predvsem:

- CBCT slike so tridimenzionalne in zato vsebujejo več informacije
- imajo boljši kontrast med mehкими tkivi
- lažje jih primerjamo s CT slikami [58]

S poravnavo dveh 3D slik se torej izognemo izgubi informacije, ki je potrebna za robustno in točno poravnavo, kar zgodi pri poravnavi z DRRji. Pomemben klinični pomislek pri uporabi CBCT slik je dodatna doza sevanja, kateri so izpostavljeni pacienti med zajemom projekcij. Skupna doza sevanja potrebna za zajem kV ali MV CBCTjev je približno enaka produktu števila projekcij in doze prejete pri eni sliki. Pouliot [69] je rekonstruiral MV CBCT iz 180 projekcij, doza ki jo je prejel pacient pa je bila 15 cGy (centigrayev). Jaffray [70] je rekonstruiral MV in kV CBCT sliki iz 90 MV in 195 kV projekcij anatomskega modela glave. Prejeti dozi sta bili 138 cGy in 3.1 cGy . V [78] je bila CBCT slika rekonstruirana iz 321 projekcij. Z zmanjšanjem sevanja pod 2 cGy bi lahko CBCT uporabljali dnevno in količina sevanja ne bi narasla preko dovoljene količine. Dozo pa lahko zmanjšamo tudi z razvojem bolj občutljivih detektorjev X-žarkov ali pa z rekonstrukcijo CBCT slik iz majhnega števila projekcij. V zadnjem primeru bi imeli



Slika 3.4: Pet lastnosti mer podobnosti (od vrha navzdol) kot funkcija števila iteracij za CT/CBCT (levi stolpec) in MR/CBCT (desni stolpec) poravnavo. *RON* mer SMMI in WC v obeh primerih sega preko velikosti ordinate. Za MR/CBCT poravnavo točnost mere PCC ni prikazana

nizkokvalitetno CBCT sliko. Torej, če želimo poravnati CT in MR slike na CBCT slike na osnovi mer podobnosti, mora biti mera podobnosti sposobna dobro delovati kljub slabi kvaliteti ene izmed slik. S podanimi slikami in modelom transformacije (toga ali netoga) je kvaliteta poravnave odvisna predvsem od mere podobnosti in optimizacijske metode.

Vsaka izmed številnih mer podobnosti predstavljenih v preteklosti ima različne lastnosti in je zato različno občutljiva na vrsto slikovne tehnike, vsebino slik, podvzorčenje, interpolacijo, velikost področja prekrivanja, šum, svetlostne nehomogenosti, ... Da bi lahko izbrali najbolj primerno mero podobnosti in njeno implementacijo, je torej zaželeno imeti neko *a-priori* informacijo o obnašanju mere podobnosti.

V tem poglavju smo analizirali devet mer podobnosti uporabljenih za togo poravnavo CT in MR na CBCT slike. Vse mere podobnosti smo izračunavali iz 2D histograma ali vezane porazdelitve verjetnosti pojava svetlosti dveh slik. Na ta način smo izločili vpliv interpolacije in načina kreiranja histograma na mero. Lastnosti devetih mer smo analizirali na javno dostopni bazi slik, ki jo sestavljajo CT, MR in rentgenske projekcije, za katere je bil poznan "zlati standard" poravnave [75]. Rezultati analiz mer podobnosti so pomembni za poravnavo CT ali MR na kV CBCT slike [70, 78, 15].

CT je danes najpomembnejša slikovna tehnika za načrtovanje poteka postopka ali pozicioniranja pacienta. Rezultati v tabeli 3.1 kažejo, da je za CT/ kV CBCT poravnavo najprimernejša pred kratkim predstavljena mera AMMI [15]. Izkazala se je kot najbolj točna in robustna med vsemi, imela pa je tudi najbolj izrazit optimum. Osnova mere AMMI so svetlosti ter svetlostni gradienti obeh slik. Svetlosti slik zagotavljajo dokaj veliko območje konvergence, medtem ko gradienti prispevajo k točnosti mere. Informacija o lastnostih mer podobnosti, ki smo jo dobili s pomočjo postopka za vrednotenje mer podobnosti, se dobro ujema s točnostjo in robustnostjo 200 CT/CBCT poravnave. Startni položaji so bili ena-

komerno porazdeljeni na intervalu od 1 *mm* do 20 *mm* od “zlatega standarda”. Z mero AMMI je bila dosežena točnost poravnave 0.33 *mm*, uspešnih poravnava je bilo 96%.

Magnetno resonančne slike so v primerjavi s CT primernejše za prikazovanje mehkih tkiv. Pogosto se uporabljajo za določanje lege tumorja in okoliškega tkiva. Zaradi geometrijskih popačenj MR slik in zaradi slabe korelacije med MR in rentgenskimi slikami, pa se MR slike danes redko uporabljajo za načrtovanje obsevanja in pozicioniranje pacienta neposredno pred obsevanjem. S poravnavo lahko združimo prednosti MR (dobro viden tumor) in CT (primeren za načrtovanje doze sevanja) slik, vendar na račun stroškov in časa zajema dveh slik. Uporaba MR slik za načrtovanje terapije in tudi za določanje pozicije pacienta bi lahko izboljšala točnost pozicioniranja, saj bi odpadla MR/CT poravnava in napaka poravnave, zmanjšali bi se stroški posega, saj bi se izognili zajemu CT slike, prihranili pa bi tudi čas pacientov, osebja in naprave [79]. V [79] so pokazali, da ni pomembnejših razlik med načrtovanjem obsevanja s pomočjo CT ali MR slik pri enakih nastavitvah žarka in dozah. Za pozicioniranje pacienta z MR slikami je bilo predlaganih tudi nekaj metod z DRRji iz MR slik [79, 80]. V tem poglavju smo analizirali mere, ki bi bile lahko primerne za MR/CBCT poravnavo, s katero bi lahko natančno pozicionirali pacienta. Rezultati v tabeli 3.1 kažejo, da je mera SMMI najbolj točna, a tudi najmanj robustna. Za CT/CBCT poravnavo je AMMI najbolj robustna, saj ima najmanjši vrednosti *RON* in *NOM*. Informacije o lastnostih mer podobnosti, ki jih je dal postopek za vrednotenje mer podobnosti, se dobro ujemajo z ugotovitvami dobljenimi z 200 poravnavami. Za MR/CBCT poravnavo je bila najvišja točnost in odstotek uspešnih poravnava dosežen s kombinacijo mer podobnosti. Poravnavo smo začeli s COR in, ko je ta dosegla svoj optimum, nadaljevali s SMMI. Večja točnost in robustnost CT/CBCT v primerjavi z MR/CBCT je bila zaradi večjih razlik med MR in CBCT slikami pričakovana.

Analizirali smo tudi vpliv števila 2D projekcij iz katerih je bila rekonstruirana CBCT slika na obnašanje mer podobnosti. Kot smo pričakovali sta se točnost in izrazitost optimuma znatno izboljšali, če je bila CBCT slika rekonstruirana iz več projekcij. To smo opazili tako za CT kot tudi za MR na CBCT poravnavo. Na žalost pa so se lastnosti, ki opisujejo robustnost, poslabšale. Glede na rezultate, predstavljene na sliki 3.3, je optimalno število projekcij za CT in MR na CBCT poravnavo okoli 16. Še boljše rezultate pa lahko pričakujemo, če CT ali MR sliko najprej poravnamo na CBCT sliko rekonstruirano iz štirih ali osmih projekcij. Taka poravnava ne bo preveč točna, lahko pa njen optimum uporabimo za inicializacijo CT ali MR poravnave na CBCT slike rekonstruirane iz 16 projekcij. Več iteracij rekonstrukcijskega algoritma pa vodi do večje točnosti, medtem ko na ostale lastnosti devetih mer podobnosti število iteracij skoraj ne vpliva. Povečevanje števila iteracij povečuje čas potreben za rekonstrukcijo. Ta čas je odvisen od velikosti področja, ki ga rekonstruiramo, ločljivosti projekcije, števila projekcij ter števila iteracij. Čas potreben za rekonstrukcijo narašča linearno s številom projekcij in iteracij. V našem primeru je bilo potrebnih okoli 5 s na projekcijo in iteracijo z 2.8 GHz Pentium IV računalnikom. Če bi rekonstruirali z dvema iteracijama, bi torej potrebovali 10 s.

3.3 Zaključek

Uporaba poravnave na osnovi rekonstrukcije za pozicioniranje pacienta in uporaba MR slik za načrtovanje obsevanja je dokaj slabo raziskana. Da bi obsevalne doze čimbolj zmanjšali, morajo biti CBCT slike rekonstruirane iz majhnega števila projekcij dobljenih z uporabo ali kV ali MV žarkov. Analizirali smo obnašanje mer podobnosti za poravnavo CT ali MR na CBCT slike rekonstruirane z različnimi parametri. S postopkom za vrednotenje smo lahko našli najboljše vrednosti teh parametrov in najprimernejšo mero podobnosti. Pokazali smo, katera od izbranih mer podobnosti se za tovrstno poravnavo najbolje

obnese. Ni pa samoumevno, da se bo mera, ki se je v tem primeru obnesla najbolje, enako obnašala tudi na slikah drugih anatomskih struktur, saj je obnašanje mere odvisno tudi od vsebine slik. Pokazali smo, da kombinacija različnih mer podobnosti lahko vodi do bolj robustne poravnave. Točnost CT/CBCT in tudi MR/CBCT poravnav je relativno dobra, če uporabimo pravo mero podobnosti. Klinično uporabo tovrstnih poravnav za poziciranje pacienta bi se zato splačalo še bolj podrobno raziskati.

4 Vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo slik različnih slikovnih tehnik

Objava:

Darko Škerl, Boštjan Likar, Michael J. Fitzpatrick in Franjo Pernuš, “**Evaluation of similarity measures for rigid registration of multi-modal images**”, *poslano v revijo: Neuroimage*, 2006

4.1 Uvod

Avtomatska analiza medicinskih slik različnih modalitet in dimenzij je sredstvo za hitro, točno, robustno, efektivno in objektivno določanje značilnic na slikah. V zadnjih desetletjih je poravnava slik hitro prerasla v eno izmed najpomembnejših področij raziskav obdelave medicinskih slik [11, 21, 9]. Razlog za naraščajoče zanimanje za poravnavo izhaja neposredno iz namena zajema slik:

- v vrsti kliničnih aplikacij se zajema slike različnih modalitet z namenom združevanja komplementarne informacije o anatomiji pacienta
- spremljanje organov ali tkiv skozi čas in opazovanje poteka bolezni ali učinkov zdravljenja
- tvorba podatkovnih baz slik, ki omogočajo primerjavo slik posameznih pacientov z nekim povprečjem med večimi pacienti

- porast števila minimalno invazivnih posegov povečuje tudi kirurgovo zaupanje v medoperativno slikovno nadzorovanje poteka postopka z 2D ali tudi s 3D slikovnimi tehnikami slabe kvalitete ter primerjavo poteka z načrtom narejenim na visokokvalitetnimi predoperativnimi 3D slikami [22, 23, 24, 28, 29, 30, 31].

Metode poravnave lahko razdelimo na dve vrsti: take, ki temeljijo na vsebini slike in take, ki temeljijo na svetlostih vokslov [9, 11, 21]. Metode, ki temeljijo na vsebini slike, zahtevajo razgradnjo obeh slik. Sliki, ki ju poravnavamo, lahko že vsebujeta organe ali dele organov, ki so dobro vidni in se jih lahko loči od preostale slike [81, 82, 83, 84], lahko pa med zajemom slik na pacienta togo pritr-dimo markerje, ki bodo vidni na zajetih slikah [85, 86]. Zadnji način je invaziven in neprijeten za pacienta. Natančna avtomatska razgradnja slik je zahteven problem, ročna razgradnja pa je časovno potratna in odvisna od izkušenj in znanja tistega, ki razgrajuje. Napake v razgradnji vplivajo na skupno napako poravnave. Metode, ki temeljijo na svetlostih vokslov pa ne potrebujejo razgradnje in tako tudi njihova točnost ni odvisna od napak razgradnje. Te metode optimizirajo funkcijo, s katero merimo podobnost slik, ki jih poravnavamo. Glavna prednost teh metod je, da je izračun vrednosti funkcij ali mer podobnosti enostaven.

Poravnava z merami podobnosti prilagaja parametre ustreznega transformacijskega modela, dokler mera podobnosti ne doseže optimuma. S podanimi slikami in transformacijskim modelom je izid poravnave v glavnem odvisen od mere podobnosti in optimizacijske metode. Zaradi zapletene soodvisnosti med mero podobnosti in optimizacijo je analiza vplivov obeh na rezultat poravnave težavna tudi za preproste primere poravnave. Številne mere podobnosti predstavljene v preteklosti imajo različne lastnosti [22, 23, 35, 36, 56, 57, 87] in so zato različno odvisne od vrst slik, njihove vsebine, izbire plavajoče in mirujoče slike, vzorčenja, interpolacije, velikosti področja prekrivanja, ... V tem poglavju bomo uporabili postopek predstavljen v poglavju 2 na strani 35 za vrednotenje mer podobnosti

za togo poravnavo CT (poglavje 1.1.2, stran 5), MR (poglavje 1.1.3, stran 7) in PET (poglavje 1.1.4, stran 11) slik. Poleg analize vpliva različnih vrst slik na obnašanje mer, smo analizirali tudi vpliv zamenjave plavajoče in mirujoče slike. V vseh poskusih smo uporabili slike in “zlati standard” podatkovne baze iz projekta Vanderbilt University Retrospective Image Registration Evaluation (RIRE)¹ [35].

4.2 Slike in metode

4.2.1 Slike

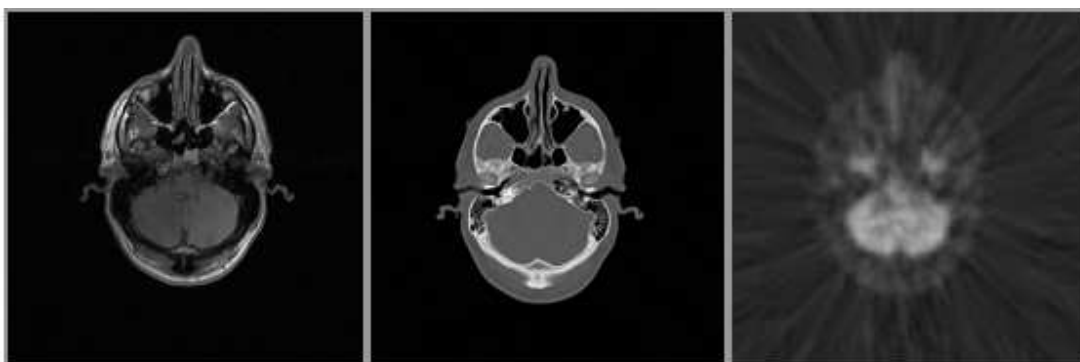
Uporabili smo CT, MR T1 ter PET slike glave in pripadajoče “zlate standarde” iz RIRE projekta, ki je bil namenjen primerjavi različnih metod poravnave. “Zlati standard” je bil dobljen s pomočjo vstavljenih zunanjih markerjev, ki so bili vidni na vseh slikah. CT slike so bile zajete z napravo Siemens DR-H, MR slike s Siemens SP 1.5 T in PET slike s Siemens/CTI ECAT 933/08-16. Parametri zajema MR T1 slik so bili: TE = 15 ms, TR = 650 ms za 20 rezin in TR = 800 ms za 26 rezin. Za zajem PET slike so vsakemu pacientu vbrizgali 10 mCi ¹⁸F-fluorodeoxyglukoze. Zajem slik se je začel okoli 45 minut po vbrizgu in je trajal okoli 25 minut. Nekaj MR slik je bilo geometrijsko popravljenih s tehniko, ki sta jo predstavila Chang in Fitzpatrick [88, 89]. Vzrok za geometrijsko popačenje MR slik je nehomogenost magnetnega polja. Ocenjena točnost “zlatega standarda” je okoli 0.39 mm za CT/MR poravnave in 1.6 mm za PET/MR poravnave. Dodatne informacije o zajemu teh slik so opisane v [35].

Slike so imele naslednje lastnosti:

- Ločljivost CT slik v x in y smeri je bila 512 in med 28 in 34 v z smeri. Dimenzija voksla je bila 0.65 mm v x in y smeri ter 4.0 mm v z smeri.

¹<http://www.vuse.vanderbilt.edu/~image/registration>

- Ločljivost MR slik je bila 256 v x in y smeri ter med 20 in 26 v z smeri. Dimenzija vokslov je bila med 1.25 in 1.28 mm v x in y smeri ter 4.0 mm v z smeri.
- V x in y smeri je bila ločljivost PET slik 128, v z smeri pa 15. V x in y smeri je bila dimenzija vokslov 2.59 mm in 8.0 mm v z smeri.



Slika 4.1: Po ena rezina MR T1 (levo), CT (v sredini) in PET (desno) slik pacienta 001

Za analizo smo tvorili tri skupine parov slik.

- Skupina 1: 6 pripadajočih geometrijsko popravljenih MR T1 in PET slik (pacienti 001, 002, 005, 007, 008 in 009) v bazi RIRE
- Skupina 2: 7 pripadajočih geometrijsko popravljenih MR T1 in CT slik (pacienti 001 do 007)
- Skupina 3: 9 pripadajočih geometrijsko nepopravljenih MR T1 in CT slik (pacienti 101 do 109)

Slika 4.1 prikazuje rezine CT, MR T1 in PET slike.

4.2.2 Mere podobnosti

Ovrednotili smo naslednjih 12 mer podobnosti:

1. Simetrična gradientna medsebojna informacija (SMMI) (poglavje 1.2.5.4, stran 29)
2. Medsebojna informacija (MI) (poglavje 1.2.5.2, stran 27)
3. Normirana medsebojna informacija (NMI) (poglavje 1.2.5.4, stran 29)
4. Entropijski korelacijski koeficient (ECC) (poglavje 1.2.5.6, stran 30)
5. Vezana entropija (H) (poglavje 1.2.5.1, stran 25)
6. Medsebojna informacija na osnovi Havrda-Charvatove entropije 2. reda ($\alpha = 2$) (HC2) (poglavje 1.2.5.7, stran 30)
7. Medsebojna informacija na osnovi Havrda-Charvatove entropije 3. reda ($\alpha = 3$) (HC3) (poglavje 1.2.5.8, stran 30)
8. Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 2. reda ($\alpha = 2$) (RE2) (poglavje 1.2.5.9, stran 31)
9. Medsebojna informacija na osnovi Renyijeve entropije 3. reda ($\alpha = 3$) (RE3) (poglavje 1.2.5.10, stran 31)
10. Energija histograma (E) (poglavje 1.2.5.14, stran 33)
11. Korelacijsko razmerje (COR) (poglavje 1.2.5.11, stran 31)
12. Woodsov kriterij (PIU) (poglavje 1.2.5.12, stran 33)

Vse mere podobnosti so bile izračunane med prekrivajočimi se vokslji plavajoče in mirujoče slike. Iz teh vokslov je bil izračunan 2D vezani histogram verjetnosti pojava parov svetlosti in gradientov (SMMI) obeh slik. Uporabili smo interpolacijo delnih volumnov. Ker imata meri H in PIU v optimumu minimalno vrednost, sta bila množena z -1, da smo minimum spremenili v maksimum.

4.2.3 Postopek za vrednotenje mer podobnosti

Postopek za vrednotenje mer podobnosti je v podrobnosti predstavljen v poglavju 2 na strani 35. Izmed petih omenjenih lastnosti bomo v tem delu analizirali le dve. To sta točnost (ACC) in tveganje nekonvergentnosti (RON), ki je merilo robustnosti.

4.3 Poskusi in rezultati

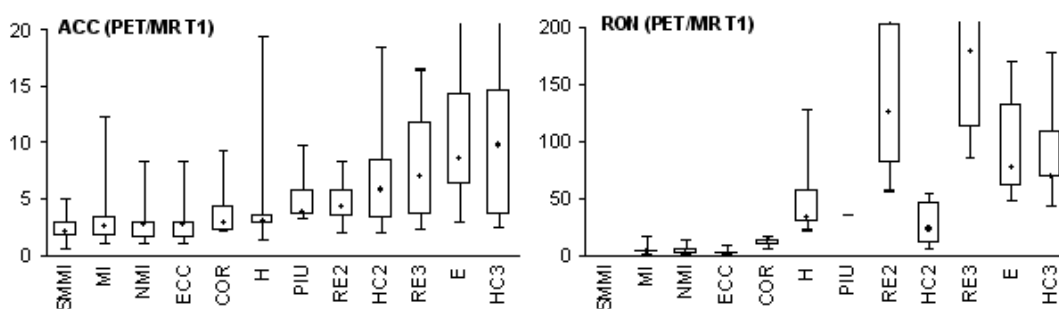
Število različnih svetlostnih nivojev v histogramu je bilo 64. R smo nastavili na 35 mm, N na 50 in M na 80. M smo izbrali na tak način, da je bila razdalja med dvema zaporednima točkama na daljicah manjša ali enaka dimenziji voksla (glej [3] in tudi poglavje 2).

4.3.1 Vpliv različnih vrst slik na mere podobnosti

Najprej bomo prikazali rezultate analize mer podobnosti za PET/MR in CT/MR poravnavo. V teh in naslednjih poskusih je prva modaliteta vedno plavajoča in druga mirujoča. Slika 4.2 prikazuje palične diagrame točnosti (ACC) in tveganja nekonvergenca (RON) dvanajstih mer podobnosti za PET/MR poravnavo slik skupine 1. Rezultati kažejo, da so najboljše mere za PET/MR poravnavo MI, NMI, ECC in COR. Vse so točne, saj so imele srednjo vrednost ACC okoli 2 mm. Te mere so tudi dokaj robustne. Od vseh sta bili najbolj robustni meri MI in NMI. SMMI je bila najbolj točna od vseh, a je imela zelo velik RON (ni prikazan na sliki, ker je večji od maksimalne vrednosti na ordinati), kar kaže na to, da ima ta mera veliko oz. izrazite lokalne optimume in zato ni robustna. HC2 pa je bila dokaj robustna, a ne preveč točna.

Slika 4.3 prikazuje palične diagrame za ACC in RON dvanajstih mer podobnosti uporabljenih na slikah iz skupin 2 in 3. Rezultati za slike iz skupine 2 (CT/geometrijsko popravljene MR T1) kažejo so bile spet najbolj točne mere MI,

NMI in ECC. Mere MI, NMI, ECC, HC2, HC3 in COR pa so bile najbolj gladke in zato tudi najbolj robustne. Po pričakovanjih so bile mere manj točne na slikah iz skupine 3. Ne samo vrednosti, ampak tudi variacije porazdelitev *ACC* in *RON* so bile večje za slike iz skupine 3 kot za slike iz skupine 2. Spet so bile najboljše mere MI, NMI in ECC, ki so bile skoraj identične. Primerjava rezultatov za slike iz skupin 1 in 2 (slike 4.2 in 4.3 (zgoraj)) kaže, da so bile skoraj vse mere bolj točne pri poravnavi CT slik na MR T1. Mere so bile tudi bolj gladke. Ker je

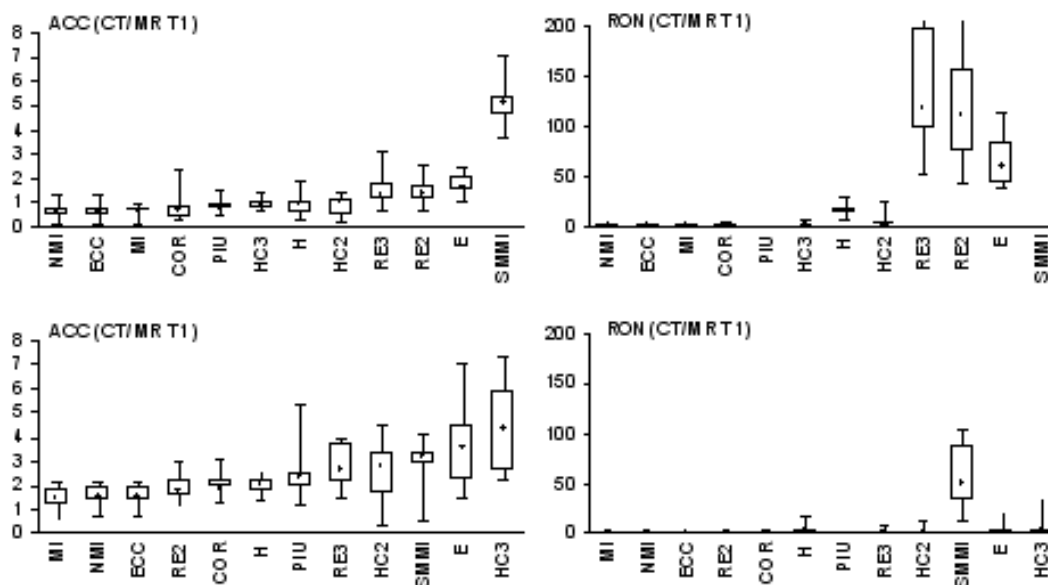


Slika 4.2: Palični diagrami za *ACC* in *RON* dvanajstih mer podobnosti razporejenih po srednji vrednosti mediane *ACC*ja za PET/MR T1 poravnave

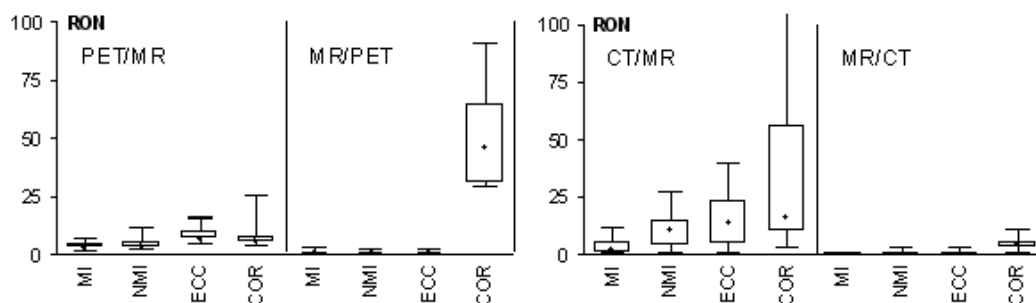
bil *RON* mer MI, NMI, ECC in COR skoraj nič, smo naredili še en poskus, v katerem smo povečali polmer R na 70 mm . Na ta način smo zmanjšali področje prekrivanja in pričakovali smo, da bo NMI boljša od MI, saj so Studholme *in ostali* [49] odkrili, da je mera NMI boljša od MI v primerih, ko je področje prekrivanja obeh slik relativno majhno. Znotraj področja s polmerom R smo merili *RON* mer MI, NMI, ECC in COR. Rezultati so prikazani na sliki 4.4.

4.3.2 Vpliv zamenjave plavajoče in mirujoče slike na obnašanje mer podobnosti

V naslednjem poskusu smo analizirali vpliv zamenjav plavajoče in mirujoče slike na obnašanje mer podobnosti. Najprej smo določili *ACC* in *RON* za vse mere podobnosti za PET(MR)/MR(PET) in CT(MR)/MR(CT) poravnave. Za



Slika 4.3: Palični diagrami za ACC in RON dvanajstih mer podobnosti razporejenih po srednji vrednosti mediane ACC ja za CT/MR T1 poravnave. V zgornji vrstici so uporabljene slike iz skupine 2, v spodnji pa iz skupine 3



Slika 4.4: Palični diagrami porazdelitve RON na štirih mer podobnosti za katere je bil RON skoraj nič v prejšnjem primeru

CT/MR in MR/CT poskuse so bile uporabljene geometrijsko popravljene slike iz skupine 2. Da bi ocenili vpliv zamenjave plavajoče (F) in mirujoče (T) slike, smo z normalizacijo razlik ACC jev in RON ov glede na povprečno vrednost definirali dve značilnici:

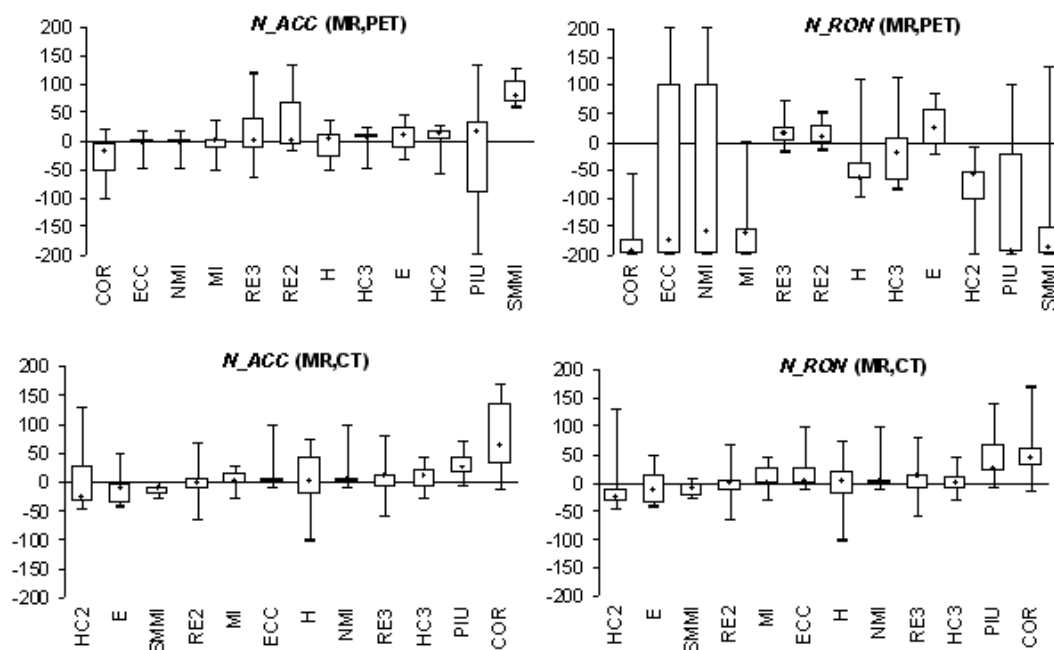
$$N_ACC(F, T) = 2 \frac{ACC_{F,T} - ACC_{T,F}}{ACC_{F,T} + ACC_{T,F}} 100\% \quad (4.1)$$

$$N_RON(F, T) = 2 \frac{RON_{F,T} - RON_{T,F}}{RON_{F,T} + RON_{T,F}} 100\%$$

Če sta vrednosti N_ACC ali N_RON enaki 0, sta ACC in RON vrednosti enaki ne glede na to katera slika je plavajoča in katera mirujoča. Če so vrednosti N_ACC ali N_RON negativne, so $ACC_{F,T}$ in $RON_{F,T}$ boljše (manjše) kot $ACC_{T,F}$ in $RON_{T,F}$. Slika 4.5 prikazuje palični diagram porazdelitve N_ACC in N_RON vrednosti. Vrednosti $N_ACC(MR, PET)$ so porazdeljene okoli nič, kar nakazuje da ima zamenjava plavajoče in mirujoče slike majhen vpliv na ACC skoraj vseh mer razen SMMI, ki je najbolj točna, če je PET plavajoča in MR mirujoča slika. Porazdelitve $N_RON(MR, PET)$ za SMMI, MI, NMI, ECC, H, HC2, HC3, COR in PIU kažejo, da se robustnost izboljša, če za plavajočo sliko uporabimo MR in ne PET. Vrednost $N_ACC(MR, CT)$ so tudi razporejene okoli ničle. Porazdelitve $N_RON(MR, CT)$ kažejo, da bi bilo za nekatere mere (porazdelitve pod ničlo) bolje uporabiti MR kot plavajočo sliko, za nekatere (porazdelitve nad ničlo) pa je bolje, če uporabimo CT sliko kot plavajočo. Za MI ni pomembno katera slika je plavajoča in katera mirujoča. Pri NMI in ECC pa lahko pričakujemo rahlo boljše rezultate, če uporabimo CT kot plavajočo sliko.

4.3.3 Primerjava mer podobnosti

V tem poskusu pa smo izračunali statistično signifikantnost razlik med vrednostmi ACC ja in RON a različnih mer podobnosti za poravnavo MR(PET) / PET(MR) in MR(CT)/CT(MR). Razlike med vrednostmi mer podobnosti smo določili s Studentovim t-testom parov. Za MR/CT in CT/MR poravnave so bile uporabljene slike iz skupine 2. p vrednosti v zgornjem desnem delu tabel 4.1, 4.2, 4.3 in 4.4 pripadajo MR/PET (tabele 4.1 in 4.3) ali MR/CT (tabele 4.2 in 4.4) poravnavam. Vse p vrednosti večje od meje signifikantnosti



Slika 4.5: Palični diagrami za N_ACC (levi stolpec) in N_RON (desni stolpec) mer podobnosti za PET/MR in MR/PET (zgoraj) ter CT/MR in MR(CT) (spodaj) poravnave razvrščene glede na srednjo vrednost N_ACC

Tabela 4.1: p vrednosti za ACC MR/PET (zgoraj desno) in PET/MR (spodaj levo) poravnav

	SMMI	MI	NMI	ECC	H	HC2	HC3	RE2	RE3	E	COR	PIU
SMMI		0.05	0.06	0.07	0.48	0.22	0.08	0.18	0.11	0.09	0.06	0.31
MI	0.25		0.32	0.35	0.15	0.03	0.02	0.04	0.04	0.02	0.47	0.07
NMI	0.33	0.12		0.07	0.12	0.02	0.02	0.04	0.04	0.02	0.34	0.06
ECC	0.33	0.13	0.05		0.12	0.02	0.02	0.04	0.04	0.02	0.37	0.06
H	0.17	0.10	0.10	0.10		0.10	0.03	0.25	0.18	0.01	0.14	0.26
HC2	0.05	0.01	0.02	0.02	0.10		0.01	0.50	0.37	0.04	0.03	0.40
HC3	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02		0.24	0.36	0.29	0.02	0.14
RE2	0.06	0.24	0.06	0.06	0.41	0.15	0.06		0.07	0.20	0.04	0.36
RE3	0.02	0.07	0.03	0.03	0.21	0.39	0.26	0.09		0.30	0.04	0.19
E	0.03	0.01	0.02	0.02	0.01	0.03	0.14	0.05	0.19		0.02	0.10
COR	0.15	0.40	0.01	0.01	0.21	0.03	0.02	0.22	0.05	0.02		0.07
PIU	0.03	0.05	0.00	0.00	0.47	0.12	0.04	0.35	0.11	0.03	0.00	

($\alpha = 0.05$) so prikazane odebeljeno in označujejo, da mere **niso** signifikantno različne. V vseh tabelah vrednost 0.00 označuje vrednosti manjše od 0.005.

Glede točnosti CT/MR poravnav je SMMI mera podobnosti signifikantno različna od ostalih mer, medtem ko MI, NMI in ECC medsebojno niso signi-

Tabela 4.5: Vpliv podvzorčenja na vseh pet lastnosti mer podobnosti. Rezultati v tabeli podajajo razmerja med vrednostmi, ki veljajo za slike z originalno resolucijo ter vrednostmi za slike s povečanimi dimenzijami vokslov

	ACC		DO		CR		NOM		RON	
	P1	P2	P1	P2	P1	P2	P1	P2	P1	P2
SMMI	0.7	1.1	0.6	1.0	0.7	0.7	1.5	1.4	1.1	1.7
MI	0.6	1.9	1.4	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0
NMI	0.9	2.7	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ECC	0.9	2.7	1.3	1.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
H	1.2	0.7	0.8	1.2	0.7	1.4	1.0	0.4	0.8	0.3
HC2	0.2	2.0	2.2	1.0	0.0	0.0	>	>	>	>
HC3	2.1	0.7	0.9	1.1	1.4	0.7	8.0	3.0	22.3	1.5
RE2	0.2	1.5	2.6	1.2	0.7	0.7	2.4	2.0	2.5	1.4
RE3	0.2	1.4	2.5	1.1	0.7	0.7	1.9	1.6	1.7	1.1
E	1.2	0.7	1.8	1.2	0.7	0.7	2.5	1.3	4.6	1.0
COR	0.8	0.9	0.9	1.1	0.0	0.0	>	>	>	>
PIU	0.8	1.2	1.2	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

fikantno različne. Tabele kažejo, da med MI in NMI merama podobnosti ni signifikantnih razlik tako glede točnosti kot tudi glede robustnosti.

4.3.4 Podvzorčenje slik

Izvedli smo tudi poskus v katerem smo slike podvzorčili, da bi analizirali kako podvzorčenje vpliva na lastnosti mer podobnosti. Uporabili smo slike pacienta 1 in 2 iz skupine 2. Originalna dimenzija vokslov MR in CT slik v x in y smeri je bila 2.5×2.5 ter $1.25 \times 1.25 \text{ mm}^2$. Dimenzije smo povečali na 3.5×3.5 ter $2.25 \times 2.25 \text{ mm}^2$.

V tabeli 4.5 je prikazan vpliv podvzorčenja na vseh pet lastnosti mer podobnosti opisanih v poglavju 2. Tabela podaja razmerja vrednosti lastnosti mer med originalnimi in podvzorčenimi slikami.

Znak '>' pomeni, da sta bila NOM ali RON enaka nič v primeru podvzorčenih slik. Odebeljena števila pa označujejo tista razmerja za katera se je za ta dva para slik izkazalo, da se ustrezna mera glede določene lastnosti bolj obnaša za slike z originalno dimenzijo vokslov.

Iz tabele vidimo, da so mere podobnosti bolj robustne, če slike podvzorčimo. Razlog za to je verjetno v bolj zamegljenih robovih med anatomskimi strukturami v primeru podvzorčenih slik. Točnost in izrazitost optimuma pa sta boljša v primeru poravnave slik z originalnimi dimenzijami vokslov, kar je tudi pričakovano.

4.4 Razprava

Na poravnavo slik lahko gledamo kot na matematični problem optimizacije kriterijske funkcije, ki ji rečemo mera podobnosti. Mero podobnosti uporabljamo za oceno ujemanja oz. podobnosti dveh slik. V preteklosti se je veliko delalo na iskanju novih mer podobnosti, vendar se je delalo tudi na analizi vplivov optimizacijskih algoritmov na poravnavo [46, 54]. Zaradi zapletene soodvisnosti mer podobnosti in optimizacijskih algoritmov je težko določiti vpliv enega in drugega faktorja na poravnavo. Številne mere podobnosti predstavljene v preteklosti imajo različne lastnosti in so zato različno občutljive na izbiro plavajoče in mirujoče slik, področje prekrivanja, vzorčenje, interpolacijo, ... Če hočemo razviti zanesljivo metodo poravnave, moramo vnaprej poznati odvisnost lastnosti mer podobnosti od prej omenjenih vplivov. Jasno je, da je tudi v preprostem primeru poravnave 2D slik, ko moramo optimizirati 3 parametre, nemogoče izračunati vrednost mere podobnosti v vsaki točki tega prostora. Nekaj informacije o lastnosti mer lahko dobimo s točnostjo in robustnostjo same poravnave. V preteklosti je bilo objavljenih kar nekaj člankov, ki primerjajo mere [12, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40] (glej [22, 23] za še več referenc). Raziskovalci so uporabljali različne pristope, s katerimi so ovrednotili poravnave. Če je pravilna poravnava ("zlati standard") poznana, lahko kakovost poravnave ocenimo s poravnavo iz večih različnih točk parametričnega prostora [33, 36, 37]. Če pa "zlati standard" ni poznan ali pa ni dovolj natančen, lahko kakovost poravnave ocenimo z vizualnim prikazom rezultata [33, 41, 42, 43, 44] ali z ocenjevanjem konsistentnosti transformacij [45, 46, 47, 37]. Bolj direktno, z eliminiranjem opti-

mizacije iz procesa, lahko mere podobnosti ovrednotimo tako da narišemo poteke mer, ko spreminjamo enega izmed parametrov in tako sliko premikamo ali rotiramo okoli “zlatega standarda” [13, 22, 48, 46, 49, 50, 51]. Vendar tudi ta način vrednotenja daje le omejeno informacijo o obnašanju mer podobnosti. Da bi lahko bolj podrobno preučevali lastnosti mer podobnosti, smo razvili postopek za vrednotenje mer podobnosti, ki izključuje optimizacijo (poglavje 2, stran 35). V tem poglavju smo se osredotočili le na dve lastnosti mer: točnost in tveganje nekonvergentnosti. Ti dve lastnosti mer sta najbolj zanimivi. Točnost je razdalja med “zlatim standardom” in transformacijo h kateri poravnava konvergira. Robustnost pa je zmožnost metode poravnave, da v večih poskusih da enake rezultate [32] ne glede na začetni položaj. Robustnost je odvisna od števila in velikosti (širine) lokalnih optimumov znotraj področja možnih začetnih razhajanj.

S primerjavo točnosti (ACC) in tveganje nekonvergentnosti (RON) smo ovrednotili 12 mer podobnosti - 9 informacijskih in 3 korelacijske. Najbolj popularni meri podobnosti sta informacijski meri medsebojna informacija in normirana medsebojna informacija [13, 22, 23, 43]. Ostale informacijske mere so bile v primerjavi s tema dvema merama deležne relativno majhne pozornosti. Pluim *in ostali* [38] so primerjali medsebojno informacijo z nekaterimi informacijskimi merami za togo poravnavo kliničnih MR, CT in PET slik iz RIRE projekta [35]. Wachowiak *in ostali* [40] so tudi primerjali informacijske mere na osnovi Renyijeve in Havrda-Charvatove entropije. Red (α) so postavili na 0.25, 0.5, 0.9, 1.1, 1.25, 1.5 in 2. Robustnost mer podobnosti na osnovi Renyijeve in Havrda-Charvatove entropije je odvisna od parametra α . Mere so postale manj robustne, ko se je α povečal od 2 do 3. Naši rezultati potrjujejo trditve, ki sta jih navedla Pluim in Wachowiak. Simetrična gradientna medsebojna informacija (SMMI), sestavljena iz svetlosti in gradientov, je bila predstavljena šele pred kratkim [14]. Rezultati na sliki 4.2 kažejo, da je bila za PET/MR poravnavo ta mera zelo točna, a je imela zelo slabo robustnost in bi bila zato težka za optimizacijo. Slabo robu-

stnost smo opazili tudi za ostale mere razen za MI, NMI, ECC in COR. Ker je bila SMMI točna, a ni bila robustna, bi za začetek poravnave lahko uporabili kakšno bolj robustno mero, kot je na primer MI. Iz tako dobljenega optimuma bi lahko poravnavo nadaljevali s točnejšo mero SMMI. NMI naj bi bila bolj robustna in točna v primerih, ko je področje prekrivanja med slikami relativno majhno [49]. Rezultati na slikah 4.2 in 4.3 in rezultati v tabelah 4.1 - 4.4 kažejo, da med merama MI in NMI ni signifikantnih razlik. Razlog za podobno obnašanje obeh mer je verjetno v relativno velikem področju prekrivanja plavajoče in mirujoče slike. Izgleda, da je s povečanjem polmera R , ki določa področje začetnega prekrivanja, na 70 mm področje prekrivanja še vedno relativno veliko. Poravnave PET in MR slik naj bi bile manj točne in robustne kot CT/MR poravnave saj CT slike vsebujejo več informacije kot PET slike. To smo z našimi rezultati potrdili.

Avtorji v člankih o poravnavi slik velikokrat ne navajajo, katera slika je bila plavajoča in katera mirujoča. Nekateri avtorji pa izberejo plavajočo in mirujočo sliko obratno kot drugi. Na primer, Meyer *in ostali* [90] so uporabili CT ali MR slike kot plavajoče in PET ali SPECT kot mirujoče slike, Zhu in Cochoff [55] pa sta uporabila SPECT kot plavajoče in MR kot mirujoče slike. Nekateri avtorji (Maes *in ostali* [13]) so pokazali, da je pomembno, katera vrsta slike je izbrana kot plavajoča in katera kot mirujoča. S slikami iz RIRE projekta in medsebojno informacijo so opazili, da je bila CT/MR poravnava manj točna kot MR/CT. Glede robustnosti je bila MR/CT poravnava tudi boljše od CT/MR. Za MR in PET slike pa so opazili, da je MR/PET poravnava rahlo točnejša kot PET/MR. Wells *in ostali* [43] pa so mnenja, da izbira plavajoče in mirujoče slike nima velikega pomena. Da bi določili vpliv izbire plavajoče in mirujoče slike na točnost in robustnost različnih mer podobnosti, smo opravili poskus v katerem smo zamenjali plavajočo in mirujočo sliko. Rezultati na sliki 4.5 in tabelah 4.1 - 4.4 kažejo, da se nekatere mere obnašajo drugače, tudi če so matematično simetrične. Zamenjava plavajoče in mirujoče slike je imela največji vpliv na robustnost (RON)

pri poravnavi MR in PET slik. Za meri MI in NMI lahko pričakujemo večjo robustnost, če za plavajočo izberemo MR in za mirujočo PET sliko. Razliko v obnašanju lahko pripišemo interpolacijski metodi, ki v enem primeru interpolira eno sliko, v drugem pa drugo. Naši rezultati potrjujejo ugotovitve Guimonda *in ostalih* [91], ki so netogo poravnavali CT, MR in PET slike. Ugotovili so, da je za plavajočo sliko najbolje izbrati sliko z največ strukturami. V splošnem ima zamenjava plavajoče in mirujoče slike majhen vpliv na točnost MR/PET in MR/CT poravnave in na robustnost MR/CT poravnave.

4.5 Zaključek

Upamo, da bodo rezultati predstavljeni v tem poglavju lahko pomagali raziskovalcem pri izbiri najprimernejše mere podobnosti ali kombinacije mer. Primerjali smo 12 mer podobnosti in ugotovili, da je medsebojna informacija najbolj primerna za poravnavo CT in PET slik na MR T1. Pokazali smo, da popravljane geometrijskih popačenj izboljša obnašanje vseh mer podobnosti razen SMMI. Primerjava medsebojne informacije in normirane medsebojne informacije kaže, da za tovrstno poravnavo med njima skoraj ni razlik.

Zahvala

Slike in "zlati standard" so del projekta "Retrospective Image Registration Evaluation", National Institutes of Health, Project Number 8R01EB002124-03. Glavni raziskovalec je J. Michael Fitzpatrick, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA. Zahvalili bi se tudi Ramyi Balachandran in Ningu Xu iz Vanderbilta, Nashville, ZDA za pomoč pri "zlatem standardu".

5 Postopek za vrednotenje mer podobnosti za netogo poravnavo

Objava:

Darko Škerl, Boštjan Likar in Franjo Pernuš, “**Evaluation of Similarity Measures for Non-Rigid Registration**”, *WBIR 2006, Utrecht: The Netherlands, Springer-Verlag, LNCS 4057*, str: 160-168, 2006

5.1 Uvod

Poravnava medicinskih slik je postala zelo aktivno raziskovalno področje. Pregled metod poravnave lahko najdemo v [9, 92]. Glede na naravo geometrijskih transformacij, poravnave delimo na toge in netoge. Toge transformacije so sestavljene iz rotacij in premikov. Netoge transformacije pa lahko modeliramo z zlepki, Navier-Laméjevimi enačbami, tekočinskimi modeli, ... Netoga poravnava je zelo pomembna za združevanje komplementarne informacije slik enakih ali različnih modalitet. Netogo lahko poravnavamo tudi slike različnih pacientov z namenom analize anatomske variabilnosti znotraj neke populacije ali pa poravnavamo atlas na pacienta in tako prenesemo določeno informacijo iz atlasa na pacienta [11, 93, 94].

Točnost in robustnost metod poravnave sta odvisni od vrste, vsebine in kakovosti slik, transformacije, mere podobnosti, optimizacije in vrste implementacijskih podrobnosti. Zaradi zapletene soodvisnosti teh faktorjev je težko določiti

vpliva posameznega faktorja na rezultat poravnave. Zaradi tega je bilo predstavljenih več metod za vrednotenje metod poravnave [35, 95, 96, 97]. Ena glavnih ovir pri vrednotenju metod poravnave je pomanjkanje prave poravnave imenovane “zlati standard”, ki obstaja le za nekatere slike. Ta problem je še posebno očitien pri netogi poravnavi saj točna preslikava med vsemi točkami dveh realnih slik ni znana. Vizualna kontrola, ki temelji na opazovanju razlike slik, robov in anatomskih struktur, omogoča kvalitativno oceno uspešnosti poravnave. Ta pristop se je uporabljal za togo poravnavo [41] in ker zajema analizo celotne slike, ga lahko uporabimo tudi za netogo poravnavo [98]. Vizualna kontrola je lahko subjektivna zaradi majhnih lokalnih deformacij, ki jih opazovalec morda niti ne opazi. Določitev točnosti kot kvantitativne mere kvalitete poravnave je možna le, če je poznana prava transformacija [97]. Za RIRE projekt¹ [35] so uporabili zunanje zaznamovalce, ki so jih togo pritrčili na lobanjo slikanega pacienta. Tako so dobili “zlati standard” za togo poravnavo večmodalnih slik. Za netogo poravnavo bi zaznamovalce lahko pritrčili na kožo ali kar na tkivo. Zaznamovalci na koži niso invazivni, a so lahko vzrok za napake zaradi premikanja kože ali zaradi relativno velike razdalje do področja zanimanja, ki je ponavadi nekje v notranjosti telesa. Zaznamovalci, pritrjeni na tkiva, so zelo invazivni in jih lahko vstavimo le z operativnimi posegi. Poleg tega pa so taki zaznamovalci po tkivu razporejeni preveč na redko, da bi lahko določali natančno preslikavo v vsaki točki tkiva. Zadnje drži tudi, če za zaznamovalce uporabimo nekatere značilne anatomske točke. “Zlati standard” pa lahko tudi simuliramo. Za netogo simulacijo premikanja najbolj pogosto nekaj točk premaknemo za znano razdaljo, premik v ostalih točkah pa določimo z interpolacijo z zlepci [99, 100]. Točke, ki jih premaknemo, so lahko anatomske, geometrijske ali pa so to lahko presečišča pravilne ali nepravilne mreže na sliki. V splošnem lahko postopke za netogo poravnavo delimo na tiste, ki temeljijo na enakih točkah na obeh slikah [93, 99, 101, 102],

¹<http://www.vuse.vanderbilt.edu/~image/registration>

tiste, ki temeljijo na svetlostni informaciji [10, 93, 103, 104, 105] ter na tiste, ki uporabljajo tako svetlostno kot točkovno informacijo [93].

Kvaliteto ujemanja med slikama pa merimo z merami podobnosti, ki naj imajo optimum v točki, kjer se obe sliki kar najboljše ujemata. Mera podobnosti je eden izmed faktorjev, ki imajo največji vpliv na rezultat poravnave. Raziskovalci do informacije o lastnostih mere podobnosti pridejo z analizo rezultatov poravnave, z risanjem poteka mere podobnosti kot funkcijo parametrov transformacije ali z optimizacijo mere podobnosti. V [96] so avtorji z uporabo določenih lokalnih in globalnih lastnosti primerjali šest postopkov poravnave. Pokazali so, da se kvaliteta poravnave izboljšuje s povečevanjem števila prostostnih stopenj transformacije. V [10, 97] so avtorji določali kvaliteto poravnave tako, da so primerjali rezultate poravnave s simulirano transformacijo. D'Agostino *in ostali* [106] so ovrednotili kvaliteto poravnave s koeficientom prekrivanja tkiv na obeh slikah. Zaradi pomanjkanja standardiziranega postopka vrednotenja mer podobnosti, so raziskovalci uporabili različne pristope k vrednotenju. Nekaj teh metod potrebuje "zlato standard" v obliki razgrajenih slik, ostale pa v obliki preslikav med točkami na obeh slikah. Poleg tega pa samo ena lastnost, npr. točnost, ni dovolj za opis obnašanja mer podobnosti niti za togo niti za netogo poravnavo.

V prispevku [3] ter v poglavju 2 smo predstavili postopek za bolj poglobljeno in od optimizacije neodvisno vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo². V tem poglavju bomo predstavili razširitev postopka na vrednotenje mer podobnosti za netogo poravnavo. Za modeliranje geometrijskih deformacij bomo uporabili B-zlepke. Pokazali bomo, da je postopek uporaben za analizo postopkov poravnave, ki temeljijo na skupini enakomerno ali neenakomerno razporejenih korespondenčnih točk, ko so npr. deformacije modelirane z zlepkami. V spodnjih poskusih smo kot "zlato standard" za netogo poravnavo privzeli "zlato standard" za togo poravnavo.

²<http://lit.fe.uni-lj.si/Evaluation>

5.2 Metode in materiali

5.2.1 Postopek vrednotenja

Mera podobnosti je funkcija vseh parametrov deformacijskega modela. V 3D je vsako točko možno premakniti v x , y in z smeri. Število dimenzij deformacijskega modela je tako trikrat večje od števila korespondenčnih točk. Da bi določili lastnosti mere podobnosti za eno ali skupino točk, ki ležijo na isti anatomski strukturi, ostalih točk ne smemo premikati. Tako je mera podobnosti funkcija premikov ali popačenja le enega dela anatomije.

\vec{X}_0 naj bo "zlati standard" za eno točko v tridimenzionalnem parametričnem prostoru in naj bo $SM(\vec{X})$ vrednost mere podobnosti v točki \vec{X} ; $\vec{X} = [x, y, z]$. Mero podobnosti vrednotimo na enak način kot v poglavju 2. Na enak način določimo N , M in R . Prav tako mere podobnosti normaliziramo po enačbi 2.2. Vse lastnosti mer izračunavamo po enačbah, ki smo jih predstavili v poglavju 2.

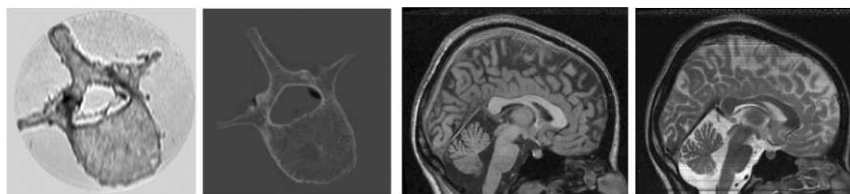
5.2.2 Slike

Uporabili smo dve skupini slik. Vse slike so bile shranjene v osem bitni ločljivosti.

1. Skupina 1: Sestavljena je bila iz treh MR slik vretenc L2, L3 in L4 in CT slike hrbteničnega segmenta L1-L5 [29]. Področje zanimanja na MR sliki je bilo veliko $238 \times 238 \times 22$, v CT sliki pa $512 \times 512 \times 233$ vokslov. Dimenzije vokslov so bile $0.4 \times 0.4 \times 1.9 \text{ mm}^3$ za MR ter $0.3 \times 0.3 \times 1 \text{ mm}^3$ za CT sliko.
2. Skupina 2: Sestavljalo jo je osem parov poravnanih MR T1 in T2 slik glave³. Dimenzije slik so bile $217 \times 181 \times 181$ vokslov. Dimenzije vokslov pa $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

³<http://www.loni.ucla.edu/ICBM>

Slika 5.1 prikazuje 2D rezine nekaterih 3D slik, ki so bile uporabljene v poskusih v tem poglavju. Za vretenca je bil “zlati standard” dobljen z zunanjimi zaznamki, za glavo pa s togimi okvirji pritrjenimi na glavo.



Slika 5.1: Dve rezini 3D MR in CT slik vretenca L3 (levo) in dve rezini 3D MR T1 in T2 slik glave (desno)

5.2.3 Deformacijski model

Obstaja veliko deformacijskih modelov, ki temeljijo na enakomerno ali neenakomerno razporejenih korespondenčnih točkah. Med njimi se zlepki tanke plošče [107] in B zlepki [100] pogosto uporabljajo za modeliranje netogih deformacij. Glede na [108] lahko od B zlepkov pričakujemo boljše lastnosti pri zahtevani točnosti v primerjavi z drugimi metodami podobnih zmogljivosti. B zlepke so za netogo poravnavo predlagali tudi Rueckert *in ostali* [94]. Zato smo se za modeliranje deformacij odločili za B zlepke. Osnova deformacijskega modela je enakomerna mreža točk imenovanih *kontrolne točke*. Število kontrolnih točk določa gibljivost modela, stopnja B zlepkov pa določa gladkost interpolacije.

5.3 Poskusi in rezultati

V to analizo smo vključili šest mer podobnosti.

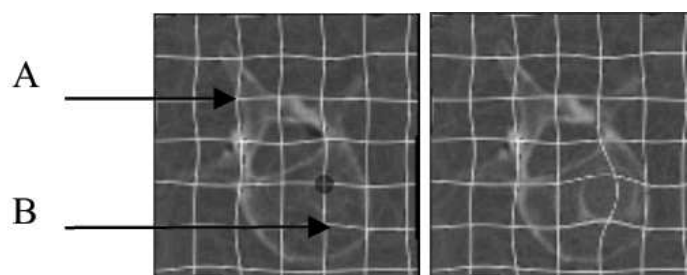
1. Medsebojna informacija (MI)(glej 1.2.5.2, stran 27)
2. Normirana medsebojna informacija (NMI) (glej 1.2.5.3, stran 28)
3. Asimetrična gradientna medsebojna informacija (AMMI)(glej 1.2.5.5, stran 29)

4. Korelacijsko razmerje (COR)(glej 1.2.5.11, stran 31)
5. Entropija (H)(glej 1.2.5.1, stran 25)
6. Energija histograma (E)(glej 1.2.5.14, stran 33)

Pokazati želimo, kako se te mere obnašajo, če deformiramo različne dele vretenc in hrbtenice. Vse mere podobnosti smo izračunali na podoben način kot v poglavju 2.

5.3.1 Implementacijske podrobnosti

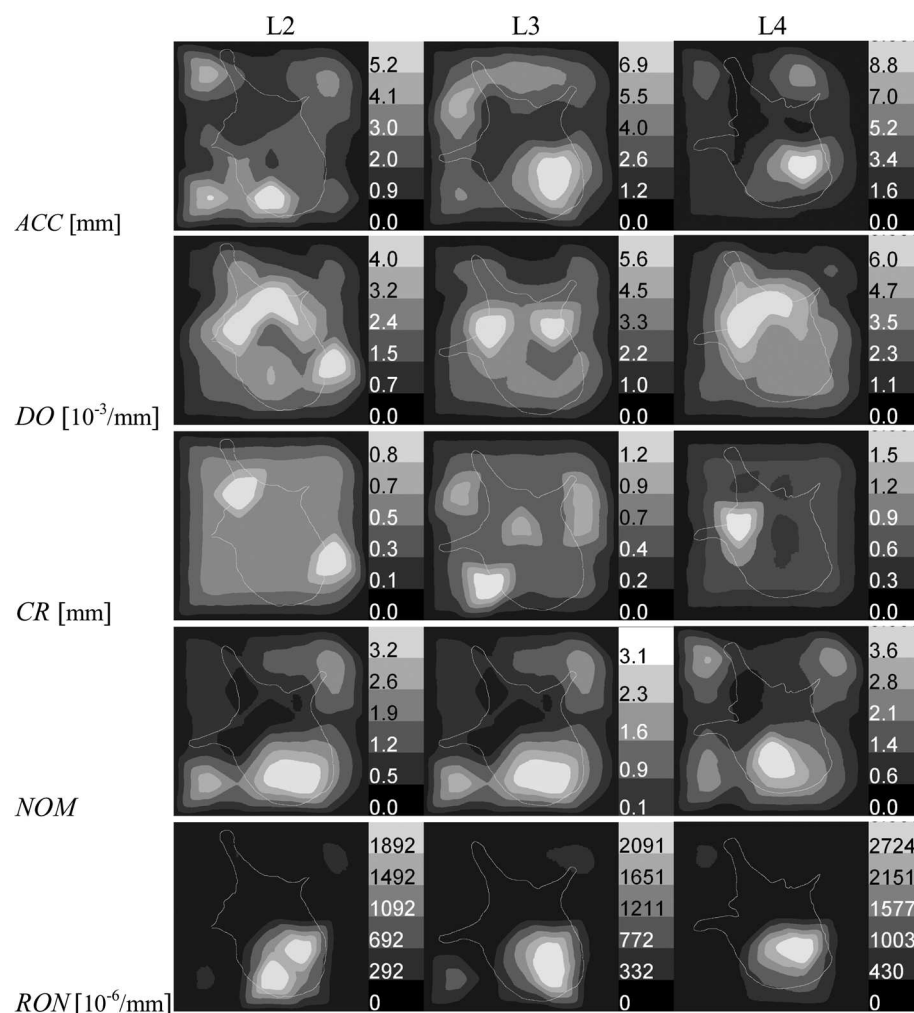
Za izračun vezanega histograma potrebnega za vseh šest mer podobnosti smo uporabili interpolacijo delnih volumnov [13]. Parametri postopka za vrednotenje R , N in M so bili 20 mm , 50 in 80 . σ je bila tako enaka 0.5 mm . Uporabili smo B zlepke tretjega reda in 3D mrežo dimenzij $7 \times 7 \times 7$ kontrolnih točk. Vrednotenje mer podobnosti smo izvedli na notranjih 5×5 kontrolnih točkah srednje rezine (75 parametrov deformacijskega modela). Ko smo računali lastnosti mer za določeno kontrolno točko, so bile vse ostale kontrolne točke premaknjene iz “zlatega standarda” za parameter RD , ki je bil v tem primeru enak 1 mm . S tem smo dosegli bolj realistično simulacijo poravnave (slika 5.2).



Slika 5.2: Slika deformirana za $RD=1\text{ mm}$ (levo) v vseh točkah razen v točki obkroženi s črnim krogom. Na desni je enaka slika, le da je točka, ki je bila prej fiksna, zdaj premaknjena za 20 mm . Točki A in B sta točki za katere so rezultati prikazani v tabeli 5.1

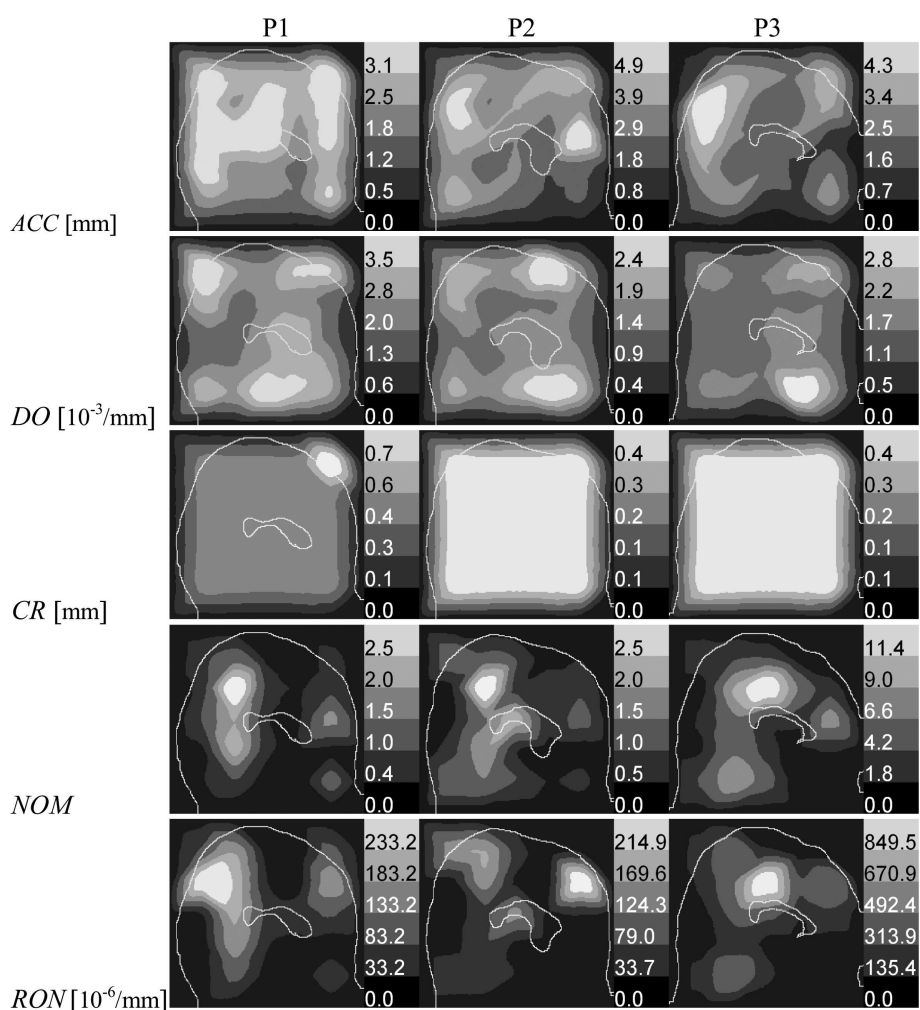
5.3.2 Rezultati

V prvem poskusu smo analizirali obnašanje mer podobnosti za poravnavo slik iz skupine 1. Slika 5.3 prikazuje interpolirane vrednosti petih lastnosti mer podobnosti za mero MI za vretenca L2-L4. Vrednosti lastnosti so zapisane v obliki legende na desni strani slik. Za vsa tri vretenca lahko opazimo, da je mera MI bolj točna in robustna v območju izrastka kot v območju telesa vretenca. Poleg tega je v območju izrastka optimum tudi bolj izrazit.



Slika 5.3: Pet lastnosti (od zgoraj navzdol) mere MI za netogo poravnavo MR in CT slik vretenca L2, L3 in L4. Na vsaki sliki so prikazani še obrisi ustreznih vretenca

Slika 5.4 pa prikazuje vseh pet lastnosti mere MI za tri pare realnih MR T1 in T2 slik. Lahko opazimo, da je MI manj robustna in točna v stenskem režnju. Robustnost pa je slaba tudi v čelnem režnju. Rezultati so med slikami dokaj konsistentni.



Slika 5.4: Pet lastnosti (od zgoraj navzdol) mere MI za netogo poravnavo treh parov MR T1 in T2 slik glave. Na vsaki sliki so prikazani še obrisi ustreznih lobanj

Tabela 5.1 prikazuje kvantitativne rezultate vrednotenij šestih mer podobnosti za netogo poravnavo treh parov MR in CT slik vretenc. Lokalna primerjava med merami je podana v točkah A in B, medtem ko povprečna vrednost lastnosti mere podobnosti omogoča globalno primerjavo lastnosti. Tako MI kot tudi NMI sta

Tabela 5.1: Lastnosti treh najbolj točnih mer podobnosti za netogo poravnavo treh parov MR in CT slik vretenc. Točka A (glej sliko 5.2) je točka, kjer je MI točna in robustna, v točki B pa je MI manj točna in manj robustna

	MI			NMI			AMMI		
Lokalna primerjava: Točka A									
	L2	L3	L4	L2	L3	L4	L2	L3	L4
<i>ACC</i>	1.2	1.4	0.6	1.1	1.4	0.5	3.2	1.4	0.8
<i>DO</i>	3.0	3.1	5.2	2.8	3.1	5.4	6.3	6.4	11.8
<i>CR</i>	1.0	0.5	0.4	1.0	0.9	7.0	0.5	0.5	0.4
<i>NOM</i>	0.1	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1	3.6	6.8	10.9
<i>RON</i>	2.0	6.1	6.1	2.8	4.3	7.2	585.3	1071.5	1447.6
Lokalna primerjava: Točka B									
<i>ACC</i>	2.5	6.7	2.2	2.3	6.0	1.9	0.6	0.9	0.5
<i>DO</i>	2.1	3.4	3.5	2.4	3.0	3.8	10.2	10.0	15.1
<i>CR</i>	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.4
<i>NOM</i>	3.4	3.8	2.7	3.6	4.3	2.6	21.7	19.1	23.5
<i>RON</i>	1139.2	2376.3	1302.2	1093.5	1901.8	1129.4	3106.6	2826.0	4057.2
Globalna primerjava: Povprečne vrednosti (std) petih lastnosti mer podobnosti									
	MI	NMI	AMMI	COR	H	E			
<i>ACC</i>	2.7 (1.7)	2.6 (1.7)	1.2 (0.7)	4.5 (2.7)	3.5 (1.8)	3.3 (1.4)			
<i>DO</i>	2.8 (1.4)	2.8 (1.3)	9.4 (2.9)	1.9 (1.5)	1.5 (0.6)	1.2 (0.7)			
<i>CR</i>	0.5 (0.2)	0.7 (0.8)	0.5 (0.0)	0.5 (0.1)	0.5 (0.0)	0.5 (0.0)			
<i>NOM</i>	1.4 (1.1)	1.4 (1.1)	14.5 (6.3)	2.9 (1.6)	2.4 (1.2)	4.4 (1.7)			
<i>RON</i>	388 (686)	326 (554)	2020 (1166)	641 (795)	228 (247)	324 (259)			

natančni in robustni v območju izrastka (točka A). Tam je mera AMMI robustna, a manj točna. V območju telesa (točka B) sta MI in NMI manj točni, medtem ko je AMMI tam veliko bolj točna, a manj robustna. Globalna primerjava s povprečjem in standardno deviacijo petih lastnosti mer vseh točk na vseh slikah, podana na dnu tabele 5.1, kaže da imata MI in NMI zelo podobne lastnosti. V splošnem je AMMI bolj točna, a manj robustna mera podobnosti kot MI in NMI. COR je najmanj točna od vseh analiziranih mer.

Globalna primerjava lastnosti mer podobnosti osmih parov MR T1 in T2 slik glave je podana v tabeli 5.2.

5.4 Zaključek

Postopek za vrednotenje mer podobnosti za togo poravnavo (glej poglavje 2) smo razširili na postopek za vrednotenje netoge poravnave. S predlaganim postopkom lahko določimo pet lastnosti mer podobnosti za vsak par točk defor-

Tabela 5.2: Lastnosti šestih mer podobnosti za netogo poravnavo osmih parov MR T1 in T2 slik možganov

Globalna primerjava: Povprečne vrednosti (std) petih lastnosti mer podobnosti						
	MI	NMI	AMMI	COR	H	E
<i>ACC</i>	2.8 (1.0)	2.9 (1.1)	0.9 (0.6)	7.6 (4.1)	4.6 (2.5)	7.1 (3.4)
<i>DO</i>	1.7 (0.7)	1.7 (0.6)	7.8 (2.3)	2.5 (2.3)	1.0 (0.4)	0.7 (0.4)
<i>CR</i>	0.6 (1.7)	0.5 (0.2)	0.4 (0.0)	0.5 (0.2)	0.4 (0.0)	0.4 (0.0)
<i>NOM</i>	2.0 (2.1)	2.0 (2.1)	14.9 (7.6)	1.8 (1.3)	3.4 (2.3)	3.1 (2.2)
<i>RON</i>	133 (153)	133 (149)	1726 (1261)	1222 (1577)	244 (294)	222 (313)

macijskega modela. To nam omogoča izračun lokalnih lastnosti mer podobnosti. Uporabnost postopka smo prikazali na poravnanih MR in CT slikah treh ledvenih vretenc in osmih poravnanih MR T1 in T2 slikah glave. Netoga poravnava je pogosto potrebna za tovrstne slike. Možgani se v nekaterih točkah lahko deformirajo tudi za 20 *mm* med operacijo pri odprti lobanji [109], MR slike pa so lahko geometrijsko deformirane tudi zaradi popačenj ali nehomogenosti magnetnega polja.

Predlagani postopek omogoča kvantitativno lokalno in globalno vrednotenje lastnosti mer podobnosti za netogo poravnavo. Rezultati takih vrednotenj lahko pomagajo raziskovalcem pri izbiri najboljše kombinacije mere podobnosti in optimizacijskega postopka. Postopek lahko uporabljamo tudi za analizo kombinacij mer podobnosti, s katerimi dosežemo bolj robustno in točno poravnavo. Rezultati zgornjih raziskav so pokazali, da bi bilo dobro poravnavo začeti z MI ali NMI, ki sta robustni, ter nato nadaljevati z AMMI, ki je bolj točna mera.

Ker smo parameter M postavili na 80, je bila razdalja σ , $\sigma = 2R/M$, v območju najmanjše velikost voksla slik, ki smo ju poravnavali. Vrednost mere podobnosti je bila določena v 4001 ($NM + 1$) točkah parametričnega prostora. Za izbiro parametrov N , M in R lahko uporabimo tudi druge pristope. R je npr. lahko enak pričakovanemu začetnemu razmiku med slikama ali pričakovanemu konvergenčnemu območju mere podobnosti. Za dani R je število intervalov M na vsaki daljici lahko pogojeno s pričakovano točnostjo mere podobnosti. Če je σ izbrana glede na pričakovano točnost, potem je $M = 2R/\sigma$.

6 Zaključek

Kakovost poravnave je odvisna od vrste faktorjev, ki jih je treba določiti. To so mera podobnosti, vrsta interpolacije, optimizacijska metoda, podvzorčenje, število uporabljenih svetlosti, ... Nekateri faktorji so med seboj tako prepleteni, da ni možno vrednotiti vpliva vsakega posebej na kakovost poravnave. V večini člankov so mere podobnosti ovrednotene skupaj z optimizacijsko metodo. Ker optimizacija vpliva tako na točnost kot na robustnost poravnave, smo se za vrednotenje mer podobnosti odločili optimizacijo izločiti iz vrednotenja. Razvili smo dva postopka vrednotenja mer podobnosti, ki ne vsebujeta optimizacije. Parametre poravnave smo izbrali čim bolj podobne vrednostim, ki se uporabljajo v realnih poravnava. Prvi postopek je uporaben za analizo mer podobnosti za togo poravnavo, drugi pa za netogo. Oba postopka smo uporabili na realnih slikah različnih slikovnih tehnik in anatomskih struktur s tumorjem in brez tumorja.

V poglavju 2 smo ugotovili, da so mere bolj točne in gladke na slikah glave brez tumorja. Ugotovili smo, da lastnosti mer ne nihajo veliko, če jih uporabimo na slikah enake slikovne tehnike in vsebine. To je pomembna ugotovitev saj omogoča večjo stopnjo zaupanja v rezultate dobljene na majhni bazi podatkov. Potrdili smo tudi ugotovitve nekaterih raziskovalcev, ki so prišli do zaključka, da se s povečevanjem števila uporabljenih svetlostnih nivojev iz 8 do 128 robustnost najprej izboljšuje in nato pada.

Analizo obnašanja mer v primeru poravnave 2D in 3D slik vretenc smo opravili v poglavju 3. Pred postopkom vrednotenja smo iz 2D projekcij rekonstruirali 3D sliko anatomije nato pa smo opravili analizo po postopku, ki smo ga predlagali v poglavju 2. Ugotovili smo, da večje število uporabljenih projekcij v postopku rekonstrukcije izboljša točnost poravnave vendar rahlo poslabša robustnost. Ob zajemu večjega števila projekcij pa je potrebna večja količina radioaktivnega sevanja, kar ni zaželeno. Zato smo preverili koliko lahko dodatne iteracije v postopku rekonstrukcije doprinesejo h kvaliteti poravnave. Prišli smo do zaključka, da dodatne iteracije ne pomagajo poravnavi toliko kot dodatne projekcije.

Analizo smo opravili tudi na Vanderbiltovi podatkovni bazi realnih, togo in, v nekaterih primerih, netogo poravnanih MR, CT in PET slik. Potrdili smo, da je poravnava MR in PET slik manj točna in robustna kot pa poravnava MR in CT slik. Pri poravnavi včasih že problem narekuje, katera slika naj bo plavajoča in katera mirujoča. Velikokrat pa imamo možnost izbire plavajoče in mirujoče slike. Nekateri avtorji izbiri ne posvečajo veliko pozornosti, nekateri pa so mnenja, da je izbira pomembna. Zato smo se odločili, da s postopkom vrednotenja mer ocenimo katere slike je bolje uporabiti kot plavajoče in katere kot mirujoče. Ugotovili smo, da je večina mer nekoliko bolj točna in robustna, če za plavajočo uporabimo MR sliko. To potrjuje ugotovitev avtorjev, ki predlagajo uporabo slike z več strukturami kot plavajočo.

V poglavju 5 pa smo postopek predstavljen v poglavju 2 razširili na analizo elastičnih deformacij. Ta postopek nam omogoča izračun lokalne in globalne občutljivosti mer podobnosti. S prvo ocenjujemo obnašanje mer na določenem področju slike ali na določeni anatomiji. Če pa nas zanima globalna ocena obnašanja mer, pa opravimo lokalno analizo na večih področjih slike ter nato povprečimo lastnosti.

V doktorski disertaciji smo se lotili še nerešenih, a pomembnih, problemov vrednotenja mer podobnosti. Z razvitima protokoloma lahko določimo pet med-

sebojno bolj ali manj neodvisnih lastnosti mer podobnosti, ki nam omogočajo kvantitativno analizo in načrtovanje postopkov poravnave ter primerjavo lastnosti mer. Raziskovalci se lahko tako posvetijo le problemu razvoja ali izboljšave mere podobnosti. S postopkoma enakomerno in sistematično analiziramo vse smeri parametričnega prostora, kar v splošnem počne tudi optimizacijska metoda med poravnavo v praksi. Težava postopkov pa je, da trajata precej dolgo. Vsak poskus v poglavjih od 2 do 4 je trajal nekaj ur. Še posebej pa je očitna časovna zahtevnost postopka za vrednotenje elastične poravnave, ki lahko traja tudi več kot en dan. Pri elastični poravnavi je težava tudi v tem, da B-zlepki, ki smo jih predlagali, ne opisujejo vseh možnih postopkov elastičnih poravnav in deformacij, ki se pojavljajo v praksi. Zato bi bilo potrebno oceniti tudi kako je obnašanje mer podobnosti odvisno od vrste deformacij. V nadaljevanju bi bilo potrebno preučiti tudi možnosti za pohitritev postopka za vrednotenje elastičnih poravnav.

Problem vrednotenja mer je zelo zapleten in tudi rešitve, ki so predlagane v tem delu, ne dajejo odgovora na vsa vprašanja, ki se lahko pojavijo v povezavi z merami podobnosti. Upamo pa, da bosta protokola iz poglavij 2 in 5 pripomogla k čim bolj učinkovitemu reševanju problemov poravnave slik, rezultati analiz v poglavjih 3 in 4 pa da bodo koristna informacija za sedanje in bodoče raziskovalce s tega področja.

Literatura

- [1] Darko Škerl, Boštjan Likar, Rok Bernard, Franjo Pernuš. “A protocol for optimization-independent similarity measure evaluation.” V James C. Gee, J. B. Antoine Maintz, Michael W. Vannier, uredniki, *Workshop on Biomedical Image Registration*, letnik 2717 od *Lecture Notes in Computer Science*, strani 330–338. Springer-Verlag, Philadelphia, 2003.
- [2] Darko Škerl, B. Likar, F. Pernuš. “Evaluation of nine similarity measures used in rigid registration.” V J. Kittler, M. Petrou, M. Nixon, E.R. Hancock, uredniki, *ICPR*, letnik 3, strani 794–797. Cambridge, 2004.
- [3] Darko Škerl, B. Likar, F. Pernuš. “A Protocol for Evaluation of Similarity Measures for Rigid Registration.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 25(6): strani 779–791, 2006.
- [4] Darko Škerl, Boštjan Likar, Franjo Pernuš. “Evaluation of Similarity Measures for Non-Rigid Registration.” V Josien P. W. Pluim, B. Likar, Frans Gerritsen, uredniki, *sprejeto v Workshop on Biomedical Image Registration*, *Lecture Notes in Computer Science* 4057, strani 160–168. Springer-Verlag, Utrecht, 2006.
- [5] Shannon, Claude Elwood, Weaver, Warren. *The mathematical theory of communication*. University of Illinois Press, Urbana, 1949.
- [6] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, D. W. Tank. “Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation.” *Proc Natl Acad Sci U S A*, letnik 87(24): strani 9868–72, 1990.
- [7] R. Turner, D. Le Bihan, C. T. Moonen, D. Despres, J. Frank. “Echo-planar time course MRI of cat brain oxygenation changes.” *Magn Reson Med*, letnik 22(1): strani 159–66, 1991.
- [8] Franci Demšar, Vladimir Jevtič, Goran G. Bačič. *Slikanje z magnetno resonanco*. Littera picta, Ljubljana, 1996.
- [9] J. B. Maintz M. A. Viergever. “A survey of medical image registration.” *Med Image Anal*, letnik 2(1): strani 1–36, 1998.
- [10] Peter Rogelj, Stanislav Kovačič, James C. Gee. “Point similarity measures for non-rigid registration of multi-modal data.” *Computer Vision and Image Understanding*, letnik 92: strani 112–140, 2003.

-
- [11] Joseph V. Hajnal, Derek L.G. Hill, David J. Hawkes. *Medical image registration*. The Biomedical Engineering. CRC Press, 2001.
- [12] Morten Bro-Nielsen. "Rigid registration of CT, MR and cryotomography images using a GLCM framework." V *CVRMed/MRCAS'97*, letnik 1205, strani 171–180. Springer Lecture Notes in Computer Science, 1997.
- [13] F. Maes, A. Collignon, D. Vandermeulen, G. Marchal, P. Suetens. "Multimodality image registration by maximization of mutual information." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 16(2): strani 187–98, 1997.
- [14] D. Tomažević, B. Likar, F. Pernuš. "Multi-feature mutual information." V J. M. Fitzpatrick M Sonka, uredniki, *Proc. SPIE, Medical Imaging: Image Processing*, letnik 5370, strani 143–154. San Diego, 2004.
- [15] D. Tomažević, B. Likar, F. Pernuš. "3-D/2-D registration by integrating 2-D information in 3-D." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 25(1): strani 17–27, 2006.
- [16] J. Astola I. Virtanen. "Entropy correlation coefficient, a measure of statistical dependence for categorized data.", 1982.
- [17] J. H. Havrda F. Charvat. "Quantification methods of classification processes: Concepts of structural alpha entropy." *Kybernetika 3*, strani 30–35, 1967.
- [18] A. Renyi. *Probability theory*. North Holland, Amsterdam, 1970.
- [19] Alexis Roche, Gregoire Malandain, Xavier Pennec, Nicholas Ayache. "The correlation ratio as a new similarity measure for multimodality image registration." V *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, letnik 1496, strani 1115–1124. Springer Verlag, 1998.
- [20] R. P. Woods, J. C. Mazziotta, S. R. Cherry. "MRI-PET registration with automated algorithm." *Journal of Comp. Assist. Tomography*, letnik 17(4): strani 536–546, 1993.
- [21] D. J. Hawkes. "Algorithms for radiological image registration and their clinical application." *J Anat*, letnik 193 (Pt 3): strani 347–61, 1998.
- [22] F. Maes, D. Vandermeulen, P. Suetens. "Medical image registration using mutual information." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 91: strani 1699–1722, 2003.
- [23] J. P. Pluim, J. B. Maintz, M. A. Viergever. "Mutual-information-based registration of medical images: a survey." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(8): strani 986–1004, 2003.

-
- [24] B.F. Hutton, M. Braun, L. Thurfjell, D.Y.H. Lau. "Image Registration: an essential tool for nuclear medicine." *Nucl. Med. Mol. Imag.*, letnik 29: strani 559–577, 2002.
- [25] P. J. Slomka, D. Dey, C. Przetak, U. E. Aladl, R. P. Baum. "Automated 3-dimensional registration of stand-alone (18)F-FDG whole-body PET with CT." *J Nucl Med*, letnik 44(7): strani 1156–67, 2003.
- [26] W. C. Lavelly, C. Scarfone, H. Cevikalp, R. Li, D. W. Byrne, A. J. Cmelak, B. Dawant, R. R. Price, D. E. Hallahan, J. M. Fitzpatrick. "Phantom validation of coregistration of PET and CT for image-guided radiotherapy." *Med Phys*, letnik 31(5): strani 1083–92, 2004.
- [27] K. Chinzei, S.K. Warfield, N. Hata, C.M.C. Tempany, F.A. Jolesz, R. Kikinis. "Planning, simulation and assistance with intraoperative MRI." *Minim. Invasiv. Ther.*, letnik 12: strani 59–64, 2003.
- [28] Jr. Galloway, R. L. "The process and development of image-guided procedures." *Annu Rev Biomed Eng*, letnik 3: strani 83–108, 2001.
- [29] D. Tomažević, B. Likar, T. Slivnik, F. Pernuš. "3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(11): strani 1407–1416, 2003.
- [30] A.W. Toga P.M. Thompson. "The role of image registration in brain mapping." *Image and Vision Computing*, letnik 19: strani 3–24, 2001.
- [31] D. Shen, Z. Lao, J. Zeng, W. Zhang, I. A. Sesterhenn, L. Sun, J. W. Moul, E. H. Herskovits, G. Fichtinger, C. Davatzikos. "Optimized prostate biopsy via a statistical atlas of cancer spatial distribution." *Med Image Anal*, letnik 8(2): strani 139–50, 2004.
- [32] P. Jannin, J. M. Fitzpatrick, D. J. Hawkes, X. Pennec, R. Shahidi, M. W. Vannier. "Validation of medical image processing in image-guided therapy." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 21(12): strani 1445–9, 2002.
- [33] C. Studholme, D. L. Hill, D. J. Hawkes. "Automated 3-D registration of MR and CT images of the head." *Med Image Anal*, letnik 1(2): strani 163–75, 1996.
- [34] C. Studholme, D. L. Hill, D. J. Hawkes. "Automated three-dimensional registration of magnetic resonance and positron emission tomography brain images by multiresolution optimization of voxel similarity measures." *Med Phys*, letnik 24(1): strani 25–35, 1997.
- [35] J. West, J. M. Fitzpatrick, M. Y. Wang, B. M. Dawant, Jr. Maurer, C. R., R. M. Kessler, R. J. Maciunas, C. Barillot, D. Lemoine, A. Collignon, F. Maes, P. Suetens, D. Vandermeulen, P. A. van den Elsen, S. Napel, T. S. Sumanaweera, B. Harkness, P. F. Hemler,

- D. L. Hill, D. J. Hawkes, C. Studholme, J. B. Maintz, M. A. Viergever, G. Malandain, R. P. Woods, et al. "Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques." *J Comput Assist Tomogr*, letnik 21(4): strani 554–66, 1997.
- [36] G. P. Penney, J. Weese, J. A. Little, P. Desmedt, D. L. Hill, D. J. Hawkes. "A comparison of similarity measures for use in 2-D-3-D medical image registration." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 17(4): strani 586–95, 1998.
- [37] M. Holden, D. L. Hill, E. R. Denton, J. M. Jarosz, T. C. Cox, T. Rohlfing, J. Goodey, D. J. Hawkes. "Voxel similarity measures for 3-D serial MR brain image registration." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 19(2): strani 94–102, 2000.
- [38] J. P. Plum, J. B. Maintz, M. A. Viergever. "f-information measures in medical image registration." V M Sonka K. M. Hanson, uredniki, *Proc. SPIE, Medical Imaging: Image Processing*, letnik 4322, strani 579–587. San Diego, 2001.
- [39] J. H. Hipwell, G. P. Penney, R. A. McLaughlin, K. Rhode, P. Summers, T. C. Cox, J. V. Byrne, J. A. Noble, D. J. Hawkes. "Intensity-based 2-D-3-D registration of cerebral angiograms." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(11): strani 1417–26, 2003.
- [40] Mark P. Wachowiak, Renata Smolikova, Terry M. Peters. "Multiresolution biomedical image registration using generalized information measures." V Ellis Randy E. Peters Terry M., uredniki, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, letnik 2879, strani 846–853. Springer-Verlag, Montreal, Canada, 2003.
- [41] J. M. Fitzpatrick, D. L. Hill, Y. Shyr, J. West, C. Studholme, Jr. Maurer, C. R. "Visual assessment of the accuracy of retrospective registration of MR and CT images of the brain." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 17(4): strani 571–85, 1998.
- [42] O. Nestares D. J. Heeger. "Robust multiresolution alignment of MRI brain volumes." *Magn Reson Med*, letnik 43(5): strani 705–15, 2000.
- [43] 3rd Wells, W. M., P. Viola, H. Atsumi, S. Nakajima, R. Kikinis. "Multi-modal volume registration by maximization of mutual information." *Med Image Anal*, letnik 1(1): strani 35–51, 1996.
- [44] J. C. Wong, C. Studholme, D. J. Hawkes, M. N. Maisey. "Evaluation of the limits of visual detection of image misregistration in a brain fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET-MRI study." *Eur J Nucl Med*, letnik 24(6): strani 642–50, 1997.

-
- [45] P. A. Freeborough, R. P. Woods, N. C. Fox. "Accurate registration of serial 3D MR brain images and its application to visualizing change in neurodegenerative disorders." *J Comput Assist Tomogr*, letnik 20(6): strani 1012–22, 1996.
- [46] M. Jenkinson S. Smith. "A global optimisation method for robust affine registration of brain images." *Med Image Anal*, letnik 5(2): strani 143–56, 2001.
- [47] L. Lemieux, U. C. Wiesmann, N. F. Moran, D. R. Fish, S. D. Shorvon. "The detection and significance of subtle changes in mixed-signal brain lesions by serial MRI scan matching and spatial normalization." *Med Image Anal*, letnik 2(3): strani 227–42, 1998.
- [48] Albert C.S. Chung, 3rd Wells, W. M., Alexander Norbash, W. Eric L. Grimson. "Multi-modal image registration by minimizing Kullback-Leibler distance." V Takeyoshi Dohi R. Kikinis, uredniki, *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2000*, letnik 1935, strani 266–275. 2000.
- [49] C. Studholme, D. L. Hill, D. J. Hawkes. "An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment." *Pattern Recognition*, letnik 32: strani 71–86, 1999.
- [50] B. Likar F. Pernuš. "A Hierarchical approach to elastic registration based on mutual information." *Image Vision Computing*, letnik 19: strani 33–44, 2001.
- [51] J. P. Pluim, J. B. Maintz, M. A. Viergever. "Mutual information matching in multiresolution contexts." *Image Vision Computing*, letnik 19: strani 45–52, 2001.
- [52] R. P. Velthuizen, L. P. Clarke, S. Phuphanich, L. O. Hall, A. M. Bensaid, J. A. Arrington, H. M. Greenberg, M. L. Silbiger. "Unsupervised measurement of brain tumor volume on MR images." *J Magn Reson Imaging*, letnik 5(5): strani 594–605, 1995.
- [53] D. Tomaževič, B. Likar, Franjo Pernuš. "Gold standard 2D/3D registration of X-ray to CT and MR images." V Takeyoshi Dohi R. Kikinis, uredniki, *Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention*, letnik 2489 od *Lecture Notes in Computer Science*, strani 461–468. Springer-Verlag, Tokio, 2002.
- [54] F. Maes, D. Vandermeulen, P. Suetens. "Comparative evaluation of multiresolution optimization strategies for multimodality image registration by maximization of mutual information." *Med Image Anal*, letnik 3(4): strani 373–86, 1999.
- [55] Y. M. Zhu S. M. Cochoff. "Influence of implementation parameters on registration of MR and SPECT brain images by maximization of mutual information." *J Nucl Med*, letnik 43(2): strani 160–6, 2002.

-
- [56] J. Tsao. "Interpolation artifacts in multimodality image registration based on maximization of mutual information." *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(7): strani 854–64, 2003.
- [57] B. Fei, A. Wheaton, Z. Lee, J. L. Duerk, D. L. Wilson. "Automatic MR volume registration and its evaluation for the pelvis and prostate." *Phys Med Biol*, letnik 47(5): strani 823–38, 2002.
- [58] T. R. Mackie, J. Kapatoes, K. Ruchala, W. Lu, C. Wu, G. Olivera, L. Forrest, W. Tome, J. Welsh, R. Jeraj, P. Harari, P. Reckwerdt, B. Paliwal, M. Ritter, H. Keller, J. Fowler, M. Mehta. "Image guidance for precise conformal radiotherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 56(1): strani 89–105, 2003.
- [59] D. A. Jaffray. "Emergent technologies for 3-dimensional image-guided radiation delivery." *Semin Radiat Oncol*, letnik 15(3): strani 208–216, 2005.
- [60] T. M. Peters. "Image-guided surgery: from X-rays to virtual reality." *Comput Methods Biomech Biomed Engin*, letnik 4(1): strani 27–57, 2000.
- [61] L. Lemieux, R. Jagoe, D. R. Fish, N. D. Kitchen, D. G. Thomas. "A patient-to-computed-tomography image registration method based on digitally reconstructed radiographs." *Med Phys*, letnik 21(11): strani 1749–60, 1994.
- [62] K. G. Gilhuijs, P. J. van de Ven, M. van Herk. "Automatic three-dimensional inspection of patient setup in radiation therapy using portal images, simulator images, and computed tomography data." *Med Phys*, letnik 23(3): strani 389–99, 1996.
- [63] G. W. Sherouse, K. Novins, E. L. Chaney. "Computation of digitally reconstructed radiographs for use in radiotherapy treatment design." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 18(3): strani 651–8, 1990.
- [64] M. Goitein, M. Abrams, D. Rowell, H. Pollari, Wiles J. "Multidimensional treatment planning. 2. Beam eye-view, back projection, and projection through CT sections." *Int J Radiation Oncology Biology Physics*, letnik 9: strani 789–797, 1983.
- [65] J. Weese, G. P. Penney, P. Desmedt, T. M. Buzug, D. L. Hill, D. J. Hawkes. "Voxel-based 2-D/3-D registration of fluoroscopy images and CT scans for image-guided surgery." *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, letnik 1(4): strani 284–93, 1997.
- [66] S. Clippe, D. Sarrut, C. Malet, S. Miguet, C. Ginestet, C. Carrie. "Patient setup error measurement using 3D intensity-based image registration techniques." *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 56(1): strani 259–65, 2003.

-
- [67] L. M. Sirois, D. H. Hristov, B. G. Fallone. “Three-dimensional anatomy setup verification by correlation of orthogonal portal images and digitally reconstructed radiographs.” *Med Phys*, letnik 26(11): strani 2422–8, 1999.
- [68] T. Rohlfing, D.B. Russakoff, Denzler J, Mori K, C.R. Maurer Jr. “Progressive attenuation fields: Fast 2D-3D image registration without precomputation.” *MEDICAL PHYSICS*, letnik 32(9): strani 2870–2880, 2005.
- [69] J. Pouliot, A. Bani-Hashemi, J. Chen, M. Svatos, F. Ghelmansarai, M. Mitschke, M. Aubin, P. Xia, O. Morin, K. Bucci, 3rd Roach, M., P. Hernandez, Z. Zheng, D. Hristov, L. Verhey. “Low-dose megavoltage cone-beam CT for radiation therapy.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 61(2): strani 552–60, 2005.
- [70] D. A. Jaffray, D. G. Drake, M. Moreau, A. A. Martinez, J. W. Wong. “A radiographic and tomographic imaging system integrated into a medical linear accelerator for localization of bone and soft-tissue targets.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 45(3): strani 773–89, 1999.
- [71] R. I. Berbeco, S. B. Jiang, G. C. Sharp, G. T. Chen, H. Mostafavi, H. Shirato. “Integrated radiotherapy imaging system (IRIS): design considerations of tumour tracking with linac gantry-mounted diagnostic x-ray systems with flat-panel detectors.” *Phys Med Biol*, letnik 49(2): strani 243–55, 2004.
- [72] E. C. Ford, J. Chang, K. Mueller, K. Sidhu, D. Todor, G. Mageras, E. Yorke, C. C. Ling, H. Amols. “Cone-beam CT with megavoltage beams and an amorphous silicon electronic portal imaging device: potential for verification of radiotherapy of lung cancer.” *Med Phys*, letnik 29(12): strani 2913–24, 2002.
- [73] B. A. Groh, J. H. Siewerdsen, D. G. Drake, J. W. Wong, D. A. Jaffray. “A performance comparison of flat-panel imager-based MV and kV cone-beam CT.” *Med Phys*, letnik 29(6): strani 967–75, 2002.
- [74] J. H. Siewerdsen, D. J. Moseley, S. Burch, S. K. Bisland, A. Bogaards, B. C. Wilson, D. A. Jaffray. “Volume CT with a flat-panel detector on a mobile, isocentric C-arm: pre-clinical investigation in guidance of minimally invasive surgery.” *Med Phys*, letnik 32(1): strani 241–54, 2005.
- [75] E. B. van de Kraats, G. P. Penney, D. Tomažević, T. van Walsum, W. J. Niessen. “Standardized evaluation methodology for 2-D-3-D registration.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 24(9): strani 1177–89, 2005.

- [76] M. Grass, R. Koppe, E. Klotz, R. Proksa, M. Kuhn, H. Aerst, J. Op de Beek Beek. “Three-dimensional reconstruction of high contrast objects using C-arm image intensifier projection data.” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, letnik 23: strani 311–321, 1999.
- [77] A. H. Andersen A. C. Kak. “Simultaneous algebraic reconstruction technique (SART): a superior implementation of the ART algorithm.” *Ultrasound Imaging*, letnik 6(1): strani 81–94, 1984.
- [78] D. A. Jaffray, J. H. Siewerdsen, J. W. Wong, A. A. Martinez. “Flat-panel cone-beam computed tomography for image-guided radiation therapy.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 53(5): strani 1337–49, 2002.
- [79] L. Chen, Jr. Price, R. A., L. Wang, J. Li, L. Qin, S. McNeeley, C. M. Ma, G. M. Freedman, A. Pollack. “MRI-based treatment planning for radiotherapy: dosimetric verification for prostate IMRT.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 60(2): strani 636–47, 2004.
- [80] C. R. Ramsey, D. Arwood, D. Scaperoth, A. L. Oliver. “Clinical application of digitally-reconstructed radiographs generated from magnetic resonance imaging for intracranial lesions.” *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, letnik 45(3): strani 797–802, 1999.
- [81] S. Lavalley R. Szeliski. “Recovering the Position and Orientation of Free-Form Objects from Image Contours Using 3d Distance Maps.” *Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, letnik 17(4): strani 378–390, 1995.
- [82] A. Gueziec, K. Wu, A. Kalvin, B. Williamson, P. Kazanzides, R. Van Vorhis. “Providing visual information to validate 2-D to 3-D registration.” *Med Image Anal*, letnik 4(4): strani 357–74, 2000.
- [83] A. Gueziec, P. Kazanzides, B. Williamson, R. H. Taylor. “Anatomy-based registration of CT-scan and intraoperative X-ray images for guiding a surgical robot.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 17(5): strani 715–728, 1998.
- [84] A. Hamadeh, S. Lavalley, P. Cinquin. “Automated 3-dimensional computed tomographic and fluoroscopic image registration.” *Comput Aided Surg*, letnik 3(1): strani 11–9, 1998.
- [85] Jr. Maurer, C. R., J. M. Fitzpatrick, M. Y. Wang, Jr. Galloway, R. L., R. J. Maciunas, G. S. Allen. “Registration of head volume images using implantable fiducial markers.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 16(4): strani 447–62, 1997.

-
- [86] D.B. Russakoff, T. Rohlfing, A. Ho, D.H. Kim, R. Shahidi, J.R. Adler, C.R. Maurer. “Evaluation of Intensity-Based 2D-3D Spine Image Registration Using Clinical Gold-Standard Data.” *Lecture notes in computer science*, (2717): strani 151–160, 2003.
- [87] Timo Makela, Mika Pollari, Jyrki Lotjonen, Nicoleta Pauna, Anthonin Reilhac, Patrick Clarysse, Isabelle E. Magnin, Toivo Katila. “Evaluation and comparison of surface and intensity based rigid registration methods for thorax and cardiac MR and PET images.” *letnik* 2674, strani 224–233. Springer Verlag, 2003.
- [88] Jr. Maurer, C. R., G. B. Aboutanos, B. M. Dawant, S. Gadamsetty, R. A. Margolin, R. J. Maciunas, J. M. Fitzpatrick. “Effect of geometrical distortion correction in MR on image registration accuracy.” *J Comput Assist Tomogr*, *letnik* 20(4): strani 666–79, 1996.
- [89] H. Chang J. M. Fitzpatrick. “A technique for accurate magnetic resonance imaging in the presence of field inhomogeneities.” *IEEE Trans Image Process*, *letnik* 11: strani 319–329, 1992.
- [90] C. R. Meyer, J. L. Boes, B. Kim, P. H. Bland, K. R. Zasadny, P. V. Kison, K. Koral, K. A. Frey, R. L. Wahl. “Demonstration of accuracy and clinical versatility of mutual information for automatic multimodality image fusion using affine and thin-plate spline warped geometric deformations.” *Med Image Anal*, *letnik* 1(3): strani 195–206, 1997.
- [91] A. Guimond, A. Roche, N. Ayache, J. Meunier. “Three-dimensional multimodal brain warping using the demons algorithm and adaptive intensity corrections.” *IEEE Trans Med Imaging*, *letnik* 20(1): strani 58–69, 2001.
- [92] P.M. Thompson A.W. Toga. “Warping strategies for intersubject registration.” V Isaac Bankman, urednik, *Handbook of Medical Image Processing*, strani 569–601. Academic Press, 1999.
- [93] H. J. Johnson G. E. Christensen. “Consistent landmark and intensity-based image registration.” *IEEE Trans Med Imaging*, *letnik* 21(5): strani 450–61, 2002.
- [94] D. Rueckert, L. I. Sonoda, C. Hayes, D. L. Hill, M. O. Leach, D. J. Hawkes. “Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images.” *IEEE Trans Med Imaging*, *letnik* 18(8): strani 712–21, 1999.
- [95] R. P. Woods. “Validation of Registration Accuracy.” V Isaac Bankman, urednik, *Handbook of Medical Image Processing*, strani 491–498. Academic Press, 1999.
- [96] P. Hellier, C. Barillot, I. Corouge, B. Gibaud, G. Le Goualher, D. L. Collins, A. Evans, G. Malandain, N. Ayache, G. E. Christensen, H. J. Johnson. “Retrospective evaluation of

- intersubject brain registration.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(9): strani 1120–30, 2003.
- [97] J. A. Schnabel, C. Tanner, A. D. Castellano-Smith, A. Degenhard, M. O. Leach, D. R. Hose, D. L. Hill, D. J. Hawkes. “Validation of nonrigid image registration using finite-element methods: application to breast MR images.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(2): strani 238–47, 2003.
- [98] E. R. Denton, L. I. Sonoda, D. Rueckert, S. C. Rankin, C. Hayes, M. O. Leach, D. L. Hill, D. J. Hawkes. “Comparison and evaluation of rigid, affine, and nonrigid registration of breast MR images.” *J Comput Assist Tomogr*, letnik 23(5): strani 800–5, 1999.
- [99] K. Rohr, M. Fornefett, H. S. Stiehl. “Approximating thin-plate splines for elastic registration: Integration of landmark errors and orientation attributes.” V A. Kuba M. Samal, uredniki, *LNCS*, letnik 1613, strani 252–265. Springer-Verlag, 1999.
- [100] M. Unser. “Splines: A Perfect Fit for Signal and Image Processing.” *IEEE Signal Processing Magazine*, letnik 16(6): strani 22–38, 1999.
- [101] C. Davatzikos, J. L. Prince, R. N. Bryan. “Image registration based on boundary mapping.” *IEEE Transactions On Medical Imaging*, letnik 15(1): strani 112–115, 1996.
- [102] P. Thompson A. W. Toga. “A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain.” *Ieee Transactions On Medical Imaging*, letnik 15(4): strani 402–417, 1996.
- [103] R. Bajcsy S. Kovačič. “Multiresolution Elastic Matching.” *Computer Vision, Graphic, and Image Processing*, letnik 46: strani 1–21, 1989.
- [104] G. E. Christensen, R. D. Rabbitt, M. I. Miller. “Deformable templates using large deformation kinematics.” *Ieee Transactions On Image Processing*, letnik 5(10): strani 1435–1447, 1996.
- [105] A. D. d’Aische, M. De Craene, X. Geets, V. Gregoire, B. Macq, S. K. Warfield. “Efficient multi-modal dense field non-rigid registration: alignment of histological and section images.” *Medical Image Analysis*, letnik 9(6): strani 538–546, 2005.
- [106] E. D’Agostino, F. Maes, D. Vandermeulen, P. Suetens. “An information theoretic approach for non-rigid image registration using voxel class probabilities.” *Med Image Anal*, 2005.
- [107] F. L. Bookstein. “Thin-plate splines and the decomposition of deformations.” *Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, letnik 11: strani 567–585, 1989.

- [108] P. Thevenaz, T. Blu, M. Unser. “Interpolation revisited.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 19(7): strani 739–58, 2000.
- [109] T. Hartkens, D. L. Hill, A. D. Castellano-Smith, D. J. Hawkes, Jr. Maurer, C. R., A. J. Martin, W. A. Hall, H. Liu, C. L. Truwit. “Measurement and analysis of brain deformation during neurosurgery.” *IEEE Trans Med Imaging*, letnik 22(1): strani 82–92, 2003.

Stvarno kazalo

INTERPOLACIJA

Interpolacija delnih volumnov, 21, 22, 54, 62, 77, 94

Najbližji sosed, 21

Trilinearna interpolacija, 22, 44

KONTROLNE TOČKE, 19, 93, 94

LASTNOSTI MER

Število minimumov, 41

Izrazitost optimuma, 39, 40, 65, 71

Območje konvergence, 36, 40

Točnost, 36, 39, 40, 65, 78, 86

mTRE, 63

Tveganje nekonvergentnosti, 41, 78, 86

Odstotek uspešnih poravnav, 64

Robustnost, 37

MERA PODOBNOSTI, 14, 15

AMMI, 29, 61, 93

COR, 31, 47, 62, 77, 94

E, 33, 47, 77, 94

ECC, 30, 45, 62, 77

H, 46, 62, 77, 94

HCE2, 30, 77

HCE3, 30, 77

MI, 27, 45, 62, 77, 93

NMI, 28, 45, 62, 77, 93

PCC, 33, 62

PSMI, 34, 46

PSUH, 34, 47

RE2, 31, 77

RE3, 31, 77

SMMI, 29, 61, 77

WC ali PIU, 33, 47, 62, 77

POSTOPEK ZA VREDNOTENJE, 4, 37, 38, 52, 54, 56, 70, 74, 86, 91, 97, 98

SLIKOVNE TEHNIKE

fluoroskop, 2, 3, 58

funkcionalna magnetna resonanca, 1, 8, 14

magnetna resonanca, 1, 2, 4, 7–10, 35, 38, 43, 44, 47–51, 55, 57–60, 62–65, 67, 69–72, 75, 76, 78, 79, 81, 86–88, 92, 96–98

pozitronska emisijska tomografija, 1, 4, 11, 12, 35, 38, 43, 47, 48, 54, 57, 75, 76, 78, 79, 81, 82, 86–88

računalniška tomografija, 1, 2, 4–8, 38, 43, 47, 55, 57–60, 62, 64, 65, 67, 69–72, 75, 76, 78–82, 86–88, 92, 95–98

rentgen, 1–3, 5, 9, 57–60, 69, 70

SPECT, 1, 87

ultrazvok, 1–3, 35

ZLATI STANDARD, 36, 37, 44, 53, 54, 60, 69, 75, 90–93

Izjava

Izjavljam, da sem doktorsko disertacijo izdelal samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Franja Pernuša. Izkazano pomoč drugih sodelavcev sem v celoti navedel v zahvali.

Ljubljana, junij 2006

mag. Darko Škerl, univ. dipl. inž. el.