УДК 616-71

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ АВТОМАТИЧЕСКОГО ВЫЧИСЛЕНИЯ ОБЪЕМА ВНУТРИЧЕРПНОГО ПРОСТРАНСТВА ПРИ МРТ-МОРФОМЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Е.П.Магонов***, Г.В.Катаева*, Т.Н.Трофимова**

MODERN AUTOMATIC METHODS FOR INTRACRANIAL VOLUME QUANTIFICATION IN MRI-BASED BRAIN MORPHOMETRY

E.P.Magonov****, G.V.Kataeva*, T.N.Trofimova**

*Институт мозга человека им. Н.П.Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, emagonov@gmail.com **ООО «НМЦ-Томография» (Российско-финская клиника «Скандинавия»), Санкт-Петербург

Количественная характеристика структур головного мозга, осуществляемая при помощи МРТ-морфометрии, в особенности при групповых и динамических исследованиях, осложняется существенной вариабельностью размеров черепа и внутричерепных структур в популяции, что требует внедрения дополнительных процедур измерения размеров головы и их учета при статистическом анализе данных. Существуют различные методы автоматической сегментации внутричерепного пространства, которые различаются как используемыми алгоритмами, так и точностью получаемых результатов. В данной работе сравниваются современные алгоритмы вычисления объема внутричерепного пространства на основе МРТизображений с целью найти наиболее точный и при этом быстрый инструмент для использования в морфометрических исследованиях.

Keywords: внутричерепное пространство, МРТ, сегментация, постпроцессинговая обработка

MRI-based morphometric quantitative characterization of brain structures, especially in the group and dynamic studies, is complicated by significant variability of skull and intracranial structures size across the population. This requires some additional procedures for measuring the intracranial volume to use it in the statistical analysis of data. There are various methods of automatic intracranial volume segmentation which use different algorithms with different precision of the results. In this paper we compare the

modern algorithms for intracranial volume quantification based on MR images in order to find the most accurate and fast tool for use in morphometric studies.

Keywords: intracranial volume, MRI, segmentation, postprocessing

Введение

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее современных методов нейровизуализации, который позволяет получать трехмерные изображения с высокой межтканевой контрастностью. Для повышения эффективности диагностики и максимально результативного использования метода МРТ возникает необходимость более полного извлечения информации и проведения сложных компьютеризированных количественных измерений различных структур головного мозга. Основным методом для количественной оценки структур головного мозга является сегментация — классификация тканей, в частности серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости, с целью их количественного анализа.

Морфометрический анализ мозга осложняется существенной вариабельностью размеров черепа и внутричерепных структур в популяции, что требует внедрения дополнительных процедур измерения размеров головы и их учета при сравнительном структурном и функциональном анализе данных, в частности измерении региональных объемов и темпов общей атрофии. Показатели, которые обычно используют для этой цели, включают высоту черепа [1], окружность головы [2] и измерение полного внутричерепного объема на основе МРТ и КТ (Total Intracranial Volume — TIV, в некоторых источниках ТІСУ и ІСУ) [3,4]. Исследования, проведенные с использованием посмертных измерений [5], позволяют предположить, что эти измерения могут служить в качестве приближенных показателей преморбидного (без атрофии) объема мозга. Нормализация с учетом размера головы увеличивает надежность морфометрических измерений, например, различий объема серого вещества в процессе старения [6]. В клинической практике нормализация объемов может использоваться при рутинном применении морфометрии, например, при автоматическом измерении размеров структур мозга и коррекции данных для сравнения показателей отдельных пациентов с нормативными значениями.

Для вычисления объема внутричерепного пространства необходимо выполнить удаление внемозговых структур из исходного изображения. Этот процесс предварительной обработки исходных изображений необходим для большинства алгоритмов сегментации структур головного мозга. Точность выполнения данного этапа имеет исключительную важность для постпроцессинговой обработки МРТизображений и может кардинально влиять на результаты всех следующих этапов. Очевидно, что в случае удаления не только внемозговых, но и относящихся к мозгу тканей, полученные в результате морфометрии числовые результаты будут иметь соответствующую погрешность в меньшую сторону. А в случае, когда помимо ткани мозга на изображениях остаются окружающие структуры (например, мягкие ткани шеи, орбиты, череп), алгоритмы сегментации могут ошибочно относить их к мозговым структурам, что приводит к положительной погрешности.

Данные, полученные в результате удаления внемозговых структур, используются для вычисления объема внутричерепного пространства, который, в свою очередь, служит референтным значением для нормализации объемов структур головного мозга при статистической обработке результатов групповых и динамических исследований.

При статистическом анализе объемных показателей головного мозга у пациентов с различными вариантами течения рассеянного склероза мы столкнулись с отсутствием «золотого стандарта» вычисления внутричерепного пространства, что побудило нас проанализировать и сравнить несколько автоматических методов и выбрать наиболее точный и при этом быстрый способ, применимый для нормализации полученных значений объемов мозговых структур.

Цель исследования — сравнение различных алгоритмов автоматического измерения объема внутричерепного пространства и оценка возможности их применения для нормализации объемов структур головного мозга при статистической обработке данных.

Материалы и методы

Магнитно-резонансная томография была выполнена 151 пациентам, из них 85 больных рассеянным склерозом, 21 больной ВИЧ-инфекцией и 45 здоровых добровольцев.

Исследования выполнялись на томографе Philips Achieva с магнитной индукцией 3 Тл. При проведении исследований использовалась 8-канальная радиочастотная головная катушка с технологией SENSE. Для проведения МРТ-исследований был составлен специальный протокол, в который входили структурные 3D T1-взвешенные изображения, которые использовались для вычисления морфометрических показателей, в частности объем внутричерепного пространства. Параметры T1 3D-изображений были адаптированы из протоколов ADNI (доступны по ссылке http://www.adni-info.org/scientists/MRIProtocols.aspx) с некоторыми изменениями, специфическими для используемого томографа. Для статистического анализа применялись корреляционный (уровень значимости p < 0,01) и однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc процедурой с использованием критерия Фишера. Также для сравнения результатов измерений внутричерепного пространства, выполненных различными способами без наличия референсного метода, использовался метод оценки согласованности измерений Блэнда— Алтмана.

Для определения оптимального и наиболее универсального средства удаления внемозговых структур и расчета объема внутричерепного пространства (ICV) в данной работе рассматриваются и сравниваются четыре программных продукта, использующих разные алгоритмы и особенности работы.

Brain Extraction Tool (BET) — программа, входящая в пакет FSL, разработанный аналитической группой FMRIB Оксфордского университета. ВЕТ использует алгоритм [7] удаления внемозговой ткани на T1- и T2-изображениях, а также для сегментации внутренней и внешней поверхности черепа и внешней поверхности кожи головы при условии достаточного качества исходных изображений.

Программа ВЕТ позволяет задавать различные параметры обработки исходных изображений, которые непосредственно влияют как на результат, так и на скорость работы. Наиболее важные из них — порог фракционной интенсивности, вертикальный градиент порога фракционной интенсивности, а также различные дополнительные параметры постпроцессинга, позволяющие, в частности, дополнительно вырезать из исходных объемов структуры орбит и мягкие ткани шеи. С целью достижения качественного результата в процессе работы были испытаны различные параметры и подобраны наиболее подходящие для обработки исходных МРТизображений.

Atlas Based Classification (ABC) — это комплексное программное обеспечение, разработанное в Университете Северной Каролины и Университете штата Юта. Программа включает в себя алгоритмы регистрации фильтрации, сегментации и коррекции неоднородности МРТ-изображений на основе использования атласов. Инструмент является кроссплатформенным и может быть запущен либо в среде 3D Slicer, либо как самостоятельная программа. В данной работе использовалась версия, запускаемая из командной строки Linux, что обеспечило возможность написать скрипт для многопоточной обработки изображений группы пациентов.

Robust Brain Extraction (ROBEX) использует оригинальный алгоритм [8], позволяющий проводить быстрое и аккуратное удаление внемозговых структур. Для программы характерна высокая скорость работы и отсутствие необходимости вводить дополнительные параметры.

FreeSurfer представляет собой набор инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур головного мозга, который позволяет сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество, вычислять такие параметры, как толщина и глубина извилин, выполнять межсубъектный анализ путем проекции индивидуальных изображений коры на сферическую поверхность стандартного размера [9,10]. FreeSurfer также способен разделять кортикальное вещество на анатомические регионы и вычислять статистические данные о толщине, площади и объеме для каждого региона [11]. В дополнение к алгоритмам реконструкции поверхности, FreeSurfer включает сложный автоматизированный алгоритм сегментации внутренних анатомических структур на основе объединения информации от интенсивности изображения, вероятностного расположения структур с использованием атласа и локальных пространственных соотношений между подкорковыми структурами [11,12]. Процесс удаления мозговых структур программой FreeSurfer выполняется в процессе работы общего скрипта recon-all, что занимает существенное время (в среднем более 20 часов для набора данных одного исследования).

Результаты и их обсуждение

Поскольку «золотой стандарт» автоматизированного удаления внемозговых структур на момент написания работы не определен, для сравнения различных алгоритмов было решено использовать визуальный контроль результатов, состоящий из двух этапов:

1. Последовательный послойный просмотр полученных изображений головного мозга в трех плоскостях для исключения участков с некачественным удалением внемозговых структур.

2. Последовательное послойное наложение полученной маски головного мозга на исходное изображение для исключения ошибочного удаления мозговой паренхимы.

Контроль качества выполнялся в графической среде 3D Slicer, позволяющей загружать исходные изображения и полученные маски в формате NIFTI, выводить на экран реформатированные срезы изображений в разных плоскостях, а также менять прозрачность масок для визуализации исходного изображения — «подложки». Примеры полученных результатов показаны на рис.1.

Как видно из рисунка 1, наиболее аккуратные результаты получены при использовании программы ROBEX, при том, что время выполнения задачи у данного программного обеспечения наименьшее — около 3 минут. Во всех наборах изображений отмечается достаточно высокая точность сегментации.



Рис.1. Типичные результаты удаления внемозговых структур различными программами: а — FSL, б — ABC, в — ROBEX, г — FreeSurfer

У FSL даже после подбора оптимальных параметров прослеживается тенденция к занижению границ мозга и удалению части мозговой паренхимы. При уменьшении порога фракционной интенсивности наблюдается обратная картина — мягкие ткани шеи структуры глазниц классифицируются как мозговая ткань. Результаты ABC характеризуются относительно невысокой точностью и нерегулярностью — в одних наборах изображений отмечается отнесение к мозговой ткани экстракраниальных структур, а в других — удаление фрагментов боковых желудочков и межполушарной щели. FreeSurfer в ряде случаев показывает близкие к ROBEX результаты по точности сегментации, однако в большинстве случаев отмечается попадание мягких тканей шеи и костей черепа в результаты, а также удаление фрагментов ликвора на уровне боковых желудочков и межполушарной щели. К тому же общее время работы FreeSurfer с одним набором данных составляет около 25 часов, а процедуру удаления внемозговых структур невозможно запустить отдельно от остальных.

В таблице приведено сравнение различных характеристик и показателей программ FSL, ABC, ROBEX и FreeSurfer.

Характеристика	FSL	ABC	ROBEX	FreeSurfer
Среднее время работы (на используемой нами системе)	~60 минут	~22 минуты	~3 минуты	~25 часов
Средний объем ВЧП, мм ³	1375028,375	1411154,0	1432176,125	1645886,0
Относительное стандартное отклонение	8,73%	9,40%	9,32%	10,61%
Возможность автоматизации	Дa	Дa	Да	Дa

Характеристики программ FSL, ABC, ROBEX, FreeSurfer



Рис.2. Пример корреляционной связи между результатами вычисления ВЧП различными программами: a — FreeSurfer и FSL, б — ABC и FSL, в — ROBEX и FSL, г — ROBEX и FreeSurfer, д — ROBEX и ABC, е — ABC и FreeSurfer. Единицы измерения — мм³



Рис.3. Анализ Бленда-Алтмана разницы результатов вычисления ВЧП различными программами: а — FreeSurfer и FSL, б — ABC и FSL, в — ROBEX и FSL, г — ROBEX и FreeSurfer, д — ROBEX и ABC, е — ABC и FreeSurfer. Единицы измерения — мм³

На рис.2 и 3 показаны результаты корреляционно-регрессионного анализа и анализа по методу Блэнда—Алтмана значений объема внутричерепного пространства (ВЧП), полученных различными программами.

Как видно из рис.3, наблюдается высокая статистически значимая корреляция (p < 0,001) между результатами измерения объема внутричерепного пространства всеми используемыми программами.

На графиках оценки согласованности измерений методом Блэнда—Алтмана (рис.3) для всех пар программ здесь и далее указаны используемые средние разности измерений, характеризующие систематическое расхождение и стандартные отклонения, характеризующие степень разброса результатов.

Наиболее высокая корреляция наблюдается между результатами расчетов ROBEX и FSL, в то время как наилучшая согласованность определяется между ROBEX и ABC.

Выводы

При анализе ошибок, совершаемых различными алгоритмами при удалении внемозговых структур, нам не удалось обнаружить общей для всех проблемы — различные программы могут ошибочно оставлять глазницы, мягкие ткани шеи, либо вырезать фрагменты боковых желудочков.

Наиболее быстрым и при этом точным инструментом удаления внемозговых структур и вычисления внутричерепного пространства из рассмотренных нами является программа ROBEX.

FSL, являясь одним из наиболее распространенных и универсальным инструментом, используемым при МРТ-морфометрии головного мозга, тем не менее плохо подходит для вычисления объема внутричерепного пространства, так как имеет тенденцию к выраженному сужению границ головного мозга.

FreeSurfer, напротив, характеризуется завышением объема внутричерепного пространства за счет включения в результаты внемозговых структур.

АВС для вычисления внутричерепного пространства использует модель, основанную на использовании атласов, которая, как известно, страдает неточностью при значительном количестве подкожного жира [13]. Вероятно, этим объясняются неточные результаты сегментации.

- Graves A.B., Mortimer J.A., Larson E.B. et al. Head circumference as a measure of cognitive reserve. Association with severity of impairment in Alzheimer's disease. The British journal of psychiatry, 1996, no. 169, vol. 1, pp. 86-92.
- Edland S.D., Xu Y., Plevak M. et al. Total intracranial volume: Normative values and lack of association with Alzheimer's disease. Neurology, 2002, no. 2, vol. 59, pp. 272-274.
- Voevodskaya O., Simmons A., Nordenskjöld R., et al. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. Frontiers in aging neuroscience, 2014, no. 6(264), pp. 220-224.
- Epstein H.T., Epstein E.B. The relationship between brain weight and head circumference from birth to age 18 years. American Journal of Physical Anthropology, 1978, no. 4, vol. 48, pp. 471-473.
- Mathalon D.H., Sullivan E.V., Rawles J.M., Pfefferbaum A. Correction for head size in brain-imaging measurements. Psychiatry research, 1993, no. 3, vol. 55, p. 179.
- 7. Smith S.M. Fast robust automated brain extraction. Human Brain Mapping, 2002, no. 17, vol. 3, pp. 143-155.
- Iglesias J.E., Liu C.Y., Thompson P., Tu Z. Robust Brain Extraction Across Datasets and Comparison with Publicly Available Methods. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2011, no. 30, vol. 9, pp. 1617-1634.
- Dale A.M., Fishl B., Sereno M.I. Cortical surface-based analysis I: Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage, 1999, no. 9, pp. 179-194.
- Fischl B., Sereno M.I., Dale A.M. Cortical surface-based analysis II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. Neuroimage, 1999, no. 9, pp. 195-207.
- Fischl B., van der Kouwe A., Destrieux C. et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. Cerebral Cortex, 2004, no. 14, pp. 11-22.
- Fischl B., Salat D., Busa E. et al. Whole brain segmentation. Automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron, 2002, no. 33, vol. 3, pp. 341-355.
- Keihaninejad S., Heckemann R.A., Fagiolo G. et al. A robust method to estimate the intracranial volume across MRI field strengths (1.5T and 3T). Neuroimage, 2010, no.50(4), pp.1427-1437.

Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H. et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men. Archives of General Psychiatry, 2001, no. 58, vol. 5, pp. 461-465.