

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616-073.75.616.831

## АВТОМАТИЧЕСКАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ ОЧАГОВ В БЕЛОМ ВЕЩЕСТВЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<sup>1,2</sup>Е. П. Магонов, <sup>1</sup>Г. В. Катаева, <sup>2</sup>Т. Н. Трофимова<sup>1</sup>Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup>Российско-финская клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия

## AUTOMATIC WHITE MATTER BRAIN LESIONS SEGMENTATION

<sup>1,2</sup>E. P. Magonov, <sup>1</sup>G. V. Kataeva, <sup>2</sup>T. N. Trofimova<sup>1</sup>N. P. Bechtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Russian-Finnish clinic «Scandinavia», St. Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

Количественная характеристика очагового поражения головного мозга может быть не только диагностическим критерием, но и параметром, позволяющим оценивать динамику развития различных заболеваний центральной нервной системы. Мануальная сегментация является наиболее точным методом измерения общего объема очагов, однако этот метод является время- и трудозатратным. Существуют различные методы автоматической сегментации очагов, которые различаются как используемыми алгоритмами, так и точностью получаемых результатов. В данной работе сравниваются два принципиально разных подхода к автоматической сегментации очагов на основе МРТ-изображений и оценивается возможность использования их в качестве альтернативы мануальному методу.

**Ключевые слова:** очаговое поражение, МРТ, сегментация, постпроцессинговая обработка.

Quantitative characterization of brain lesions may not be only a diagnostic criteria, but also the parameter for dynamic evaluation of various CNS diseases progression. Manual segmentation is the most accurate method of measuring lesions volume, but this method is time- and labor-intensive. There are different methods of automatic lesions segmentation that use different algorithms and have varied accuracy of the results. In this paper we compare two fundamentally different approaches to the automatic lesions segmentation basis on the MRI images and evaluate the possibility of using these methods as an alternative to manual segmentation.

**Key words:** brain lesions, MRI, segmentation, postprocessing.

**Введение.** Очаги в белом веществе головного мозга — это участки измененного МР-сигнала, выявляющиеся при различных заболеваниях. В частности, при демиелинизирующих процессах [1] общий объем очагов, наряду с атрофическими изменениями вещества головного мозга, может являться предиктором тяжести течения заболевания [2], а у пожилых пациентов увеличение количества очагов связывают со снижением когнитивной функции [3] и увеличением риска инсульта [4]. Количественная характеристика общего объема очагов может быть не только диагностическим критерием для некоторых заболеваний, но и параметром, позволяющим при динамическом наблюдении оценивать скорость развития заболевания.

За последние 20 лет было предложено несколько автоматических методов сегментации мозговой ткани и патологических очагов, большинство из них ос-

новано на использовании T1, T2 и PD-взвешенных изображений. Однако в последнее время для сегментации очагов наиболее часто используются T2-взвешенные изображения или FLAIR-импульсная последовательность, которая, благодаря подавлению сигнала от воды, позволяет получить наиболее контрастный гиперинтенсивный сигнал по отношению к неизменным структурам [5]. Использование нескольких импульсных последовательностей МРТ позволяет повысить точность сегментации, так как они содержат взаимодополняющую информацию, что наглядно представлено в исследовании Alfano [6]. В то же время использование лишь T1-взвешенных изображений не позволяет оценить весь объем очагового поражения, так как в ряде случаев очаги имеют изоинтенсивный сигнал по отношению к неизменной мозговой паренхиме. Однако данная импульсная последовательность весьма

полезна для уточнения характера очагового поражения — хронические склеротические очаги на T1-ВИ характеризуются гипоинтенсивным МР-сигналом.

Алгоритмы автоматической сегментации очагов можно условно разделить на две большие категории: контролируемая воксельная классификация и неконтролируемая кластеризация. Среди используемых для сегментации алгоритмов можно выделить интеллектуальный анализ данных, например, метод К-ближайших соседей или метод нечеткой кластеризации. Также используются итеративные условные методы или нейронные сети, например метод опорных векторов (SVM) [7]. Точность разных алгоритмов автоматической сегментации достаточно трудно сравнивать, так как на результат могут влиять не только особенности алгоритмов, но и объем очагового поражения пациентов. Таким образом, наиболее точным способом оценки будет сравнение алгоритмов с мануальной сегментацией при наличии достаточно большого набора исходных данных. В свою очередь, мануальная сегментация — это достаточно длительный и трудоемкий процесс, который занимает не менее одного часа для каждой серии МРТ-изображений, состоящей из 80 срезов.

**Цель исследования:** сравнение принципиально различных алгоритмов автоматического измерения объема очагового поражения головного мозга и оценка возможности их применения в качестве альтернативы мануальной сегментации.

**Материалы и методы исследования.** Магнитно-резонансная томография была выполнена 23 пациентам рассеянным склерозом с различным типом течения РС и различной степенью очагового поражения вещества головного мозга: 12 пациентов с единичными, не сливающимися очагами, 7 пациентов с множественными очагами и 4 пациента с обширным очаговым поражением сливного характера.

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, помимо базовых, входили структурные программы, позволяющие получить высококачественные структурные T2-ВИ и FLAIR-изображения для постпроцессинговой морфометрии очагового поражения головного мозга.

Для статистического анализа применялись корреляционный (уровень значимости  $p < 0,01$ ) и однофакторный дисперсионный анализ с *post-hoc* процедурой с использованием критерия Фишера.

**Результаты и их обсуждение.** При мануальной и автоматической сегментации очагов различными методами необходимо, чтобы разные серии имели одинаковое количество срезов, изображения в них были ориентированы в одной плоскости и находились в общем пространстве координат. К тому же, для наиболее высокой скорости работы количество

срезов должно быть минимальным, но достаточным для обнаружения очаговых изменений и сохранения хорошего качества сегментации.

Так как исходные серии изображений различаются между собой не только импульсными последовательностями, но и ориентацией, толщиной и количеством срезов, исходные серии изображений (T1 3D, T2 VISTA и FLAIR VISTA) для каждого пациента регистрировались в стандартной системе координат MNI152 в аксиальной плоскости; таким образом, подготовленные изображения имели изотропные воксели объемом  $1 \text{ мм}^3$ . Для регистрации исходных 3D T1, FLAIR VISTA и T2 VISTA изображений к MNI152 использовалась программа FLIRT, входящая в состав FSL и позволяющая проводить линейную (аффинную) регистрацию.

**Мануальная сегментация.** В связи с тем, что автоматические методы сегментации очагов показали разные и противоречивые результаты, возникла необходимость использовать мануальную сегментацию очагов как «золотой стандарт». В качестве исходных данных для мануальной сегментации использовались подготовленные на этапе предпроцессинга FLAIR-изображения в аксиальной плоскости. T1-ВИ и T2-ВИ использовались лишь для проверки полученных результатов.

Мануальная сегментация проводилась при помощи инструментов стандартного модуля editor, входящего в пакет 3D Slicer, путем последовательного послойного обрисовывания маски очагов поверх подложки с МРТ-изображениями головного мозга. После получения готовой маски и визуального контроля качества общий объем очагов вычислялся при помощи модуля Label Statistics, входящего в пакет 3D Slicer. Также готовая маска очагов для каждого пациента сохранялась в виде отдельного файла в формате *nifti* и в дальнейшем использовалась в машинном обучении пакетом автоматической сегментации очагов WMLS.

Следует отметить, что для вычисления общего объема очагов по имеющейся маске можно использовать программу *fsstats* из пакета FSL, запускаемую с ключом — *V*. Значения объема, полученные при помощи данного метода, идентичны полученным значениям модуля Label Statistics 3D Slicer.

**Автоматическая сегментация.** Автоматические методы анализа очагового поражения могут дополнять визуальный анализ, увеличивать скорость интерпретации данных и предоставлять более точные количественные показатели, что имеет решающее значение при исследованиях в динамике, когда необходимо зафиксировать относительно небольшие изменения объема очагов.

Как обсуждалось выше, существует несколько различных подходов к решению задачи автоматизированной сегментации патологических очагов в веществе головного мозга, основные из которых — это сегментация на основе атласов и сегментация на основе компьютерного обучения. В данной работе

были использованы оба метода, что позволило сравнить точность полученных результатов с мануальной сегментацией и выяснить, какой метод наиболее соответствует критериям автоматизации, аккуратности и применимости в клинических приложениях.

**Сегментация очагов на основе атласов.** В качестве инструмента сегментации очагов на основе использования атласов была выбрана программа LesionTOADS, являющаяся дополнением к MIPAV в составе пакета TOADS-CRUISE, разработанного в Университете Джона Хопкинса.

MIPAV (Medical Image Processing, Analysis, and Visualization) — набор программных средств, предназначенных для всесторонней обработки, анализа и визуализации медицинских изображений, в частности, полученных такими методами, как ПЭТ, МРТ и КТ. MIPAV — это Java-приложение и может запускаться на любой платформе с поддержкой Java-технологии, например Windows, Linux или Macintosh. MIPAV находится в свободном доступе по адресу: <http://mipav.cit.nih.gov>.

LesionTOADS — это дополнение к MIPAV, предназначенное для одновременной классификации тканей головного мозга и сегментации очагов в белом веще-

ментации очагов на основе технологии машинного обучения использовалось открытое программное обеспечение WMLS (White Matter Lesion Segmentation), разработанное в секции анализа биомедицинских изображений (SBIA) департамента радиологии университета Пенсильвании и доступное по адресу <http://www.cbica.upenn.edu/sbia>. Для обеспечения совместимости программы с полученными в ходе сканирования пациентов МРТ-данными, возникла необходимость внести изменения в исходный код и осуществить компиляцию приложения.

Способ сегментации очагов в белом веществе головного мозга [8], реализованный в данном программном пакете, использует комбинацию анализа изображений и методов машинного обучения (опорных векторов). Каждому вокселю изображения присваивается определяющий вектор, который рассчитывается на основе интенсивности сигнала от разных импульсных последовательностей МРТ после их взаимной регистрации. Данный вектор помогает снизить неопределенность между патологическими очагами и нормальной тканью в процессе сегментации.

Весь алгоритм сегментации состоит из четырех шагов, которые схематично отображены на рис. 1.

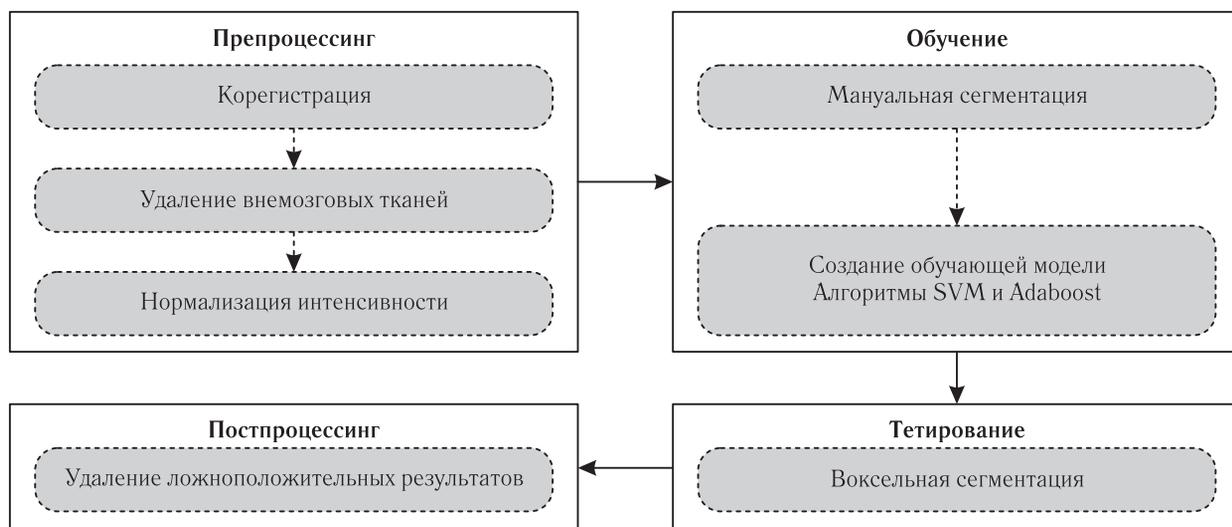


Рис. 1. Алгоритм пакета WMLS, применяемый для сегментации очагов в белом веществе головного мозга.

стве на основе МРТ-изображений. Сегментация происходит на основе как интенсивности, так и атласов.

В качестве исходных изображений можно использовать любые импульсные последовательности, однако алгоритм оптимизирован для пар T1-ВИ и FLAIR-изображений, соответственно, мы использовали те же, что и для мануальной сегментации, предварительно подготовленные на этапе преобработки и зарегистрированные к стандартному пространству MNI152 T1-ВИ и FLAIR-ИП изображения в аксиальной плоскости. В качестве атласов использовались атласы, включенные разработчиком в комплект программы.

**Сегментация очагов на основе технологии машинного обучения.** Для применения метода сег-

1. Шаг предварительной обработки включает взаимную регистрацию МРТ-изображений разных импульсных последовательностей, удаление внемозговых структур, нормализацию интенсивности, а также коррекцию неоднородности.

2. Построение набора обучающих выборок на основе мануальной сегментации, которые затем используются для построения модели классификации с помощью алгоритмов SVM (метод опорных векторов) и AdaBoost (адаптивное усиление классификаторов). В данной части алгоритма использовались данные, ранее полученные при мануальной сегментации.

3. Выполнение воксельной сегментации на основе обученных SVM-моделей.

4. Окончательная сегментация. Исключение ложноположительных вокселей путем измерения распределения дистанции в Гильбертовом пространстве.

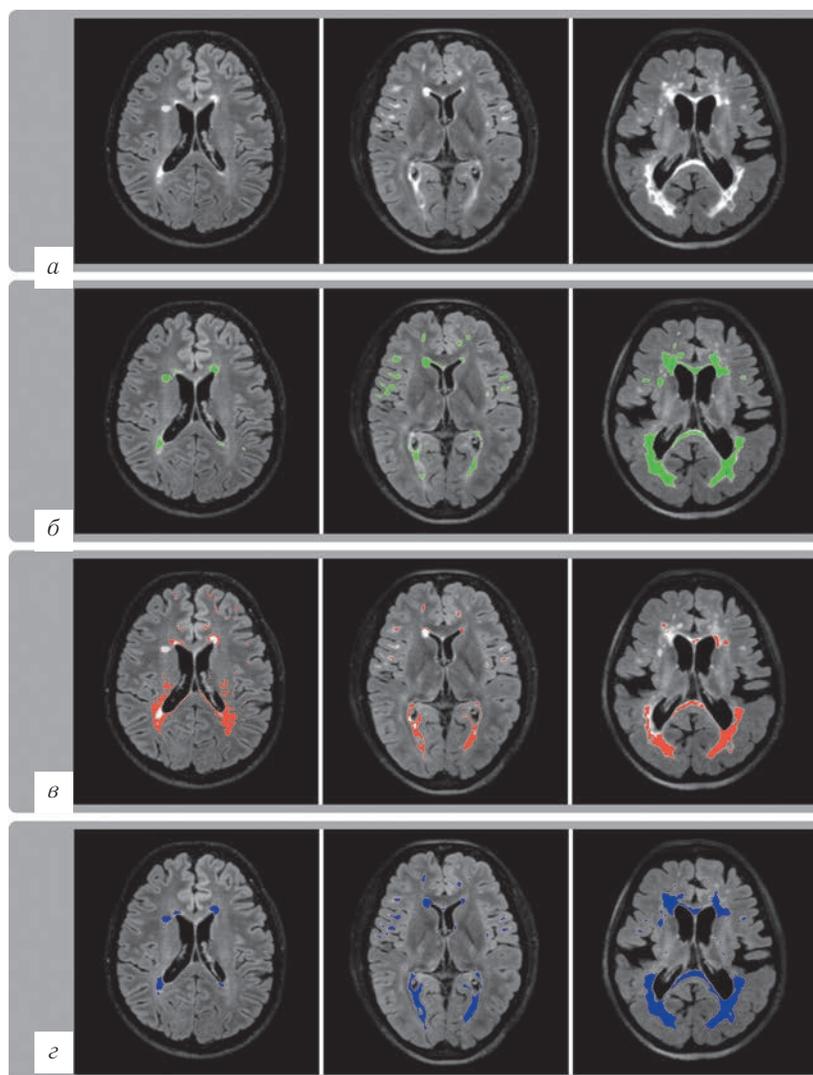
Для процесса обучения были использованы маски очагов, полученные при мануальной сегментации 9 пациентов с различным объемом очагов — три маски с единичными очагами (общий объем очагов  $3664 \text{ мм}^3 \pm 56,95\%$ ), три маски с множественными очагами (общий объем очагов  $22\,410 \text{ мм}^3 \pm 45,57\%$ ) и три маски с максимально выраженным очаговым поражением (общий объем очагов  $94\,940 \text{ мм}^3 \pm 30,7\%$ ). Общее количество выборок для обучения (samples) было ограничено на уровне 24 000 с целью сократить время обучения при сохранении достаточного уровня дискретизации. Таким образом, время обучения составило около 15 часов.

Тестирование и постпроцессинг были выполнены путем запуска программы wmls-all, входящей в пакет WMLS с указанием полученных данных обучения.

Программа wmls-all для всех пациентов автоматизировалось при помощи специально написанного shell-скрипта Linux с последующим автоматическим сбором полученных данных в общий CSV-файл.

*Выбор оптимального метода сегментации очагов.* При визуальном контроле результатов сегментации очагов при помощи автоматических методов программа LesionTOADS в большинстве случаев показала неудовлетворительные результаты. Маски полностью не соответствовали очагам, также были картированы структуры, не относящиеся к очагам. Однако в нескольких случаях результаты оказались удовлетворительными.

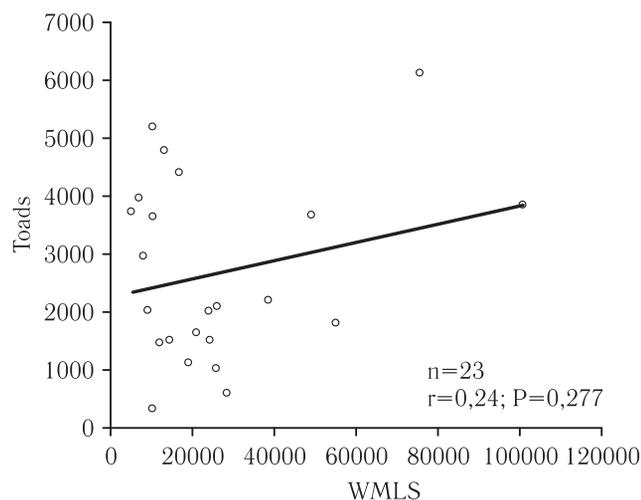
Программа WMLS в большинстве случаев аккуратно картировала очаги, практически в полном соответствии с результатами мануальной сегментации. Однако в единичных случаях оказались картированы внесозговые структуры, относящиеся к глазницам, что объясняется несколько неаккурат-



**Рис. 2.** Визуальный контроль качества сегментации очагов: *a* — исходные изображения с единичными очагами, множественными очагами и выраженным очаговым поражением; *б* — ручная сегментация; *в* — LesionTOADS; *г* — WMLS.

Данная программа включает в себя все необходимые шаги для автоматического тестирования, сегментации и удаления ложноположительных результатов. Выпол-

ним получением маски головного мозга на этапе предпроцессинга программой ROBEX. Примеры визуального контроля показаны на рис. 2, где для



**Рис. 3.** Сравнение результатов двух автоматических методов сегментации очагов: LesionTOADS и WMLS. Значения осей X и Y — общий объем очагов в мм<sup>3</sup>.

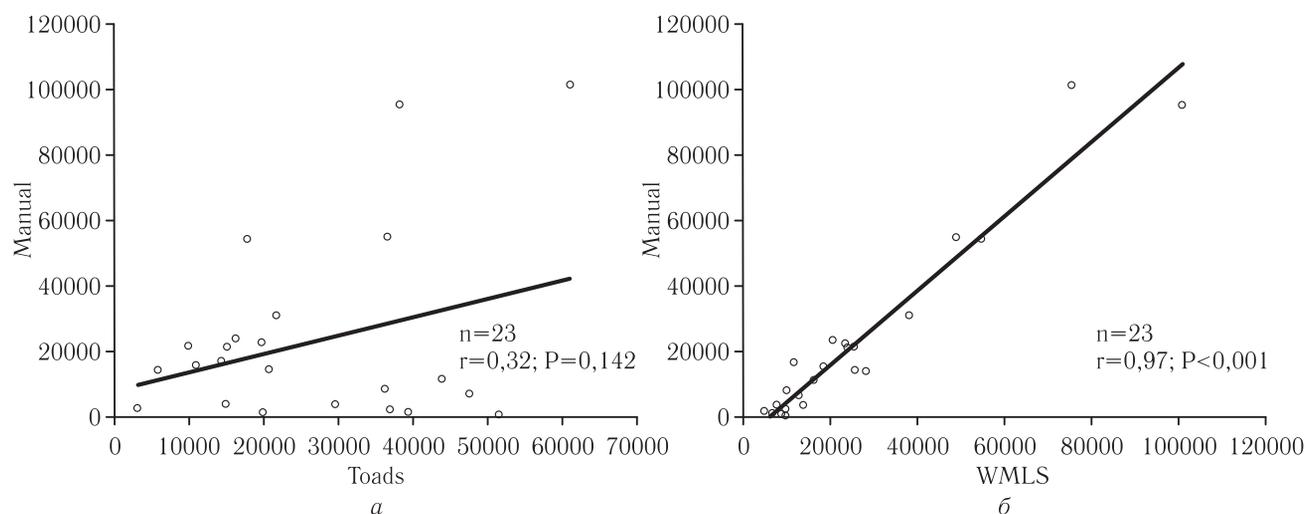
На рис. 4 представлены сравнения результатов мануальной сегментации очагов с каждым из методов автоматической сегментации.

Как видно из рисунка 4, статистически значимой корреляции между мануальной сегментацией и автоматическим методом LesionTOADS не наблюдается. Напротив, между результатами мануальной сегментации и автоматическим методом WMLS наблюдается высокая корреляция. Помимо этого, у данных методов наблюдаются близкие числовые значения общего объема очагов, что показано на рис. 5.

**Выводы:**

1. Наиболее точным методом сегментации очагов из рассмотренных нами является метод WMLS, основанный на машинном обучении.

2. Несмотря на то, что для начального обучения программы WMLS необходимо потратить определенное время, используя мануальную сегментацию, дальней-



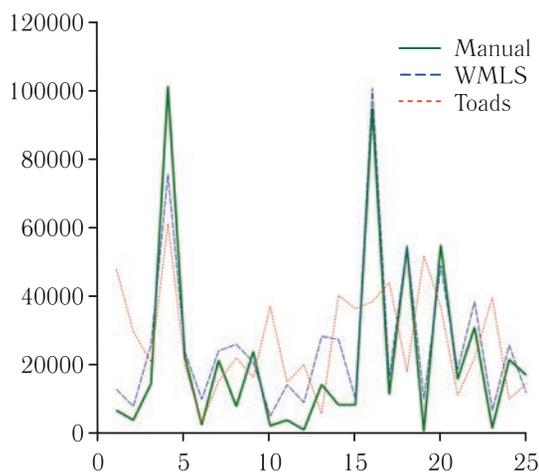
**Рис. 4.** Сравнение результатов мануальной сегментации с каждым из автоматических методов: LesionTOADS и WMLS. а — сравнение мануальной сегментации с LesionTOADS; б — сравнение мануальной сегментации с WMLS. Значения осей X и Y — общий объем очагов в мм<sup>3</sup>.

каждого метода приведены примеры сегментации в случае единичных очагов, множественных очагов и выраженного очагового поражения.

Из рис. 2 видно, что визуально наиболее точные результаты по сравнению с ручной сегментацией показывает WMLS. LesionTOADS в целом «угадывает» расположение очагов, однако, несмотря на наши многочисленные усилия по настройке различных параметров программы, в частности пороговых значений уровня яркости очагов, в большинстве наборов исходных нам не удалось добиться корректной сегментации.

Как указывалось выше, использовать мануальную сегментацию очагов в качестве референтного метода нас побудило сравнение результатов, полученных двумя автоматическими методами (рис. 3).

Как видно из рис. 3, значения общего объема очагов, полученные при использовании двух различных автоматических методик, коррелируют слабо, что свидетельствует о том, что как минимум один из методов не является правильным.



**Рис. 5.** Абсолютные значения объема очагов, полученные при помощи разных методов сегментации. Значения по оси X — отдельные случаи; значения по оси Y — общий объем очагов в мм<sup>3</sup>.

шая сегментация массива данных может выполняться в автоматическом режиме и с высокой точностью.

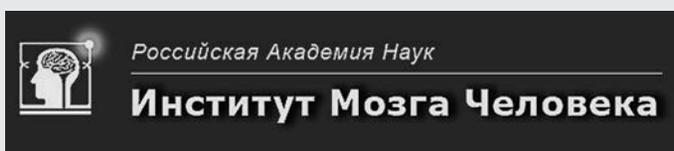
3. Наименее трудозатратный и наиболее быстрый метод LesionTOADS страдает низкой точностью, что не позволяет использовать его как альтернативу мануальной сегментации очагового поражения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ormerod I. E. C. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions / I. E. C. Ormerod, D. H. Miller, W. I. McDonald, E. P. G. H. DU Boulay, P. Rudge, B. E. Kendall, I. F. Moseley, G. Johnson, P. S. Tofts, A. M. Halliday, A. M. Bronstein, F. Scaravilli, A. E. Harding, D. Barnes, K. J. Zilkha // *Brain*.— 1987.— Vol. 6, № 110.— С. 1579–1616.
2. Bakshi R. Predicting clinical progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale / R. Bakshi, M. Neema, B. C. Healy, Z. Liptak, R. A. Betensky, G. J. Buckle, S. A. Gauthier, J. Stankiewicz, D. Meier, S. Egorova, A. Arora, Z. D. Guss, B. Glanz, S. J. Khoury, C. R. Guttmann, H. L. Weiner // *Archives of neurology*.— 2008.— Vol. 11, № 65.— С. 1449–1453.
3. De Groot J. C. Periventricular cerebral white matter lesions predict rate of cognitive decline / J. C. De Groot, F. E. De Leeuw, M. Oudkerk, J. Van Gijn, A. Hofman, J. Jolles, M. M. Breteler // *Annals of Neurology*.— 2002.— С. 335–341.
4. Vermeer S. E. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: the Rotterdam Scan Study / S. E. Vermeer, M. Hollander, E. J. van Dijk, A. Hofmann, P. J. Koudstaal, M. M. Breteler // 2003.— Vol. 5, № 34.— С. 1126–1129.
5. De Boer R. White matter lesion extension to automatic brain tissue segmentation on MRI / R. de Boer, H. A. Vrooman, F. van der Lijn, M. W. Vernooij, M. A. Ikram, A. van der Lugt, M. M. Breteler, W. J. Niessen // *Neuroimage*.— 2009.— Vol. 4, № 45.— С. 1151–1161.
6. Alfano B. Automated segmentation and measurement of global white matter lesion volume in patients with multiple sclerosis / B. Alfano, A. Brunetti, M. Larobina, M. Quarantelli, E. Tedeschi, A. Ciarmiello, E. M. Covelli, M. Salvatore // 2000.— Vol. 6, № 12.— С. 799–807.
7. Магонов Е. П. Автоматическая сегментация МРТ-изображений головного мозга: методы и программное обеспечение / Е. П. Магонов, Т. Н. Трофимова // *Лучевая диагностика и терапия*.— 2012.— № 3 (2).— С. 35–40.
8. Lao Z. Q. Computer-assisted segmentation of white matter lesions in 3D MR images, using support vector machine / Z. Q. Lao, D. G. Shen, D. F. Liu, A. F. Jawad, E. R. Melhem, L. J. Launer, R. N. Bryan, C. Davatzikos // *Academic Radiology*.— 2008.— Vol. 3, № 15.— С. 300–313.

Поступила в редакцию: 18.08.2014 г.

Контакт: Евгений Магонов, emagonov@gmail.com



В Институте мозга человека открыт набор в аспирантуру по следующим специальностям:

- лучевая диагностика, лучевая терапия;
- нервные болезни;
- нейрохирургия;
- медицинская психология;
- физиология;
- патологическая физиология.

Обучение проводится в очной, заочной форме, на бюджетной и коммерческой основе. Также проводится набор в ординатуру по специальности:

- рентгенология.

### Контактная информация:

Телефон отдела аспирантуры: +7 (812) 234-93-43

<http://www.ihb.spb.ru>

Шемякина Наталья Вячеславовна