

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

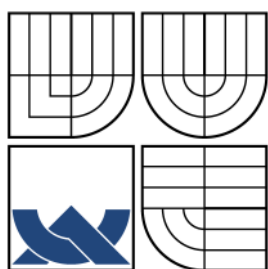
FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

REGISTRACE OBRAZŮ - APLIKACE V OFTALMOLOGII A
ULTRASONOGRAFII

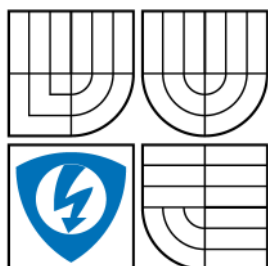
DOKTORSKÁ PRÁCE
DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Ing. VRATISLAV HARABIŠ



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ



FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND
COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

REGISTRACE OBRAZŮ - APLIKACE V OFTALMOLOGII A ULTRASONOGRAFII

IMAGE REGISTRATION - APPLICATION IN OPHTHALMOLOGY AND
ULTRASONOGRAPHY

DOKTORSKÁ PRÁCE
DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Ing. VRATISLAV HARABIŠ

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

doc. Ing. RADIM KOLÁŘ, Ph.D.

BRNO 2013

ABSTRAKT

Registrace medicínských obrazů je v dnešních dnech široce používána, ale zároveň je i jednou z oblastí zájmu vědeckého výzkumu. Stále nové a vylepšené zobrazovací systémy si žádají stále lepší a výkonnější metody registrace obrazu. Takovou oblastí je i kontrastní ultrazvukové zobrazování. Díky časově proměnlivému kontrastu v obraze, nízkému poměru signál/šum a specifickému šumu typu spekle je registrace ultrazvukových obrazu velice náročná. Dalším problémem je hodnocení kvality registrace. V této dizertační práci je představena metoda registrace ultrazvukových kontrastních sekvencí založena na automatické fragmentaci sekvence do podsekvencí. Následně jsou registrovány obrazy s podobnými vlastnostmi. Dále je představena nová metoda pro hodnocení kvality registrace na základě porovnání perfuzních modelů. Metoda registrace i hodnocení byla testována jak na datech získaných za pomoci fantomu, tak i na reálných pacientských datech. Výsledky pak byly porovnány se standardními metodami publikovanými v odborných článcích.

Druhá menší část práce je tvořena ukázkami aplikací různých registračních metod v oftalmologii a návrhy na jejich zlepšení. Jedná se o oblast zobrazovacích systému, kde se registračních metod široce využívá. Kromě jasových registračních metod zde nachází velké uplatnění metody registrace založené na detekci významných bodů. Představené registrační přístupy tak směřují především k detekci těchto významných bodů a stanovení jejich vzájemných korespondencí v jednotlivých obrazech.

KLÍČOVÁ SLOVA

registrace obrazu, ultrazvuk, kontrastní látky, perfuzní analýza, perfuzní modely, hodnocení kvality registrace, oftalmologie, sítnice, fundus obraz

ABSTRACT

Image registration is widely used in clinical practice. However image registration and its evaluation is still challenging especially with regards to new possibilities of various modalities. One of these areas is contrast-enhanced ultrasound imaging. The time-dependent image contrast, low signal-to-noise ratio and specific speckle pattern make preprocessing and image registration difficult. In this thesis a method for registration of images in ultrasound contrast-enhanced sequences is proposed. The method is based on automatic fragmentation into image subsequences in which the images with similar characteristics are registered. The new evaluation method based on comparison of perfusion model is proposed. Registration and evaluation method was tested on a flow phantom and real patient data and compared with a standard methods proposed in literature.

The second part of this thesis contains examples of application of image registration in ophthalmology and proposition for its improvement. In this area the image registration methods are widely used, especially landmark based image registration method. In this thesis methods for landmark detection and its correspondence estimation are proposed.

KEYWORDS

image registration, ultrasound, contrast agents, perfusion analysis, perfusion models, registration evaluation, ophthalmology, retina, fundus image

HARABIŠ, Vratislav *Registrace obrazů - aplikace v oftalmologii a ultrasonografii*: doktorská práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2013. 108 s. Vedoucí práce byl doc. Ing. Radim Kolář, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou doktorskou práci na téma „Registrace obrazů - aplikace v oftalmologii a ultrasonografii“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího doktorské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené doktorské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této doktorské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

Brno

.....

(podpis autora)

Poděkování

Rád bych zde poděkoval všem, kteří mě podporovali během doktorského studia a umožnili mi vytvořit tuto práci. Děkuji svému školiteli doc. Ing. Radimu Kolářovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, podnětné návrhy a přízeň v průběhu mého doktorského studia. Dále děkuji prof. Ing. Ivu Provazníkovi, Ph.D. vedoucímu Ústavu biomedicínského inženýrství za výborné podmínky ke studiu a stálou podporu.

Zvláštní poděkování patří také mé ženě Radce a dceři Gitě za nekonečnou lásku, trpělivost a inspiraci.

OBSAH

Úvod	11
1 Současný stav	13
1.1 Diagnostické využití ultrazvukových obrazů	15
1.2 Metody registrace ultrazvukových obrazů	16
1.3 Diagnostické využití oftalmologických obrazů	21
1.4 Metody registrace oftalmologických obrazů	22
2 Cíle práce	27
3 Zdroje dat v ultrazvukových zobrazovacích systémech	28
3.1 Základní veličiny	28
3.2 Ultrazvukové kontrastní látky	30
3.3 Vlastnosti kontrastních látek v ultrazvukovém poli	31
3.4 Vybrané klinické aplikace ultrazvukových kontrastních látek	32
3.5 Fantom pro kontrastní ultrazvuková měření	34
3.6 Perfuzní analýza a perfuzní modely	36
3.6.1 Intravaskulární perfuzní modely	36
3.6.2 Matematické modely	38
3.6.3 Kompartmentové modely	39
3.6.4 Fyzikální modely	40
3.7 Porovnání perfuzních modelů	41
3.7.1 Odhad modelů	42
3.7.2 Výsledky aproximace a porovnání perfuzních modelů	44
4 Metoda registrace ultrazvukových dat	49
4.1 Předzpracování ultrazvukových dat	49
4.2 Vzájemná informace	51
4.3 Postup registrace	52
4.4 Software pro registraci ultrazvukových sekvencí	54
5 Hodnocení kvality registrace ultrazvukových dat	57
5.1 Subjektivní hodnocení	57
5.2 Objektivní hodnocení	58
5.2.1 Hodnocení na základě známé transformace	58
5.2.2 Hodnocení na základě strmosti hran	60
5.2.3 Hodnocení na základě detekce hran	62
5.2.4 Hodnocení na základě porovnávání perfuzních modelů	63

6	Oftalmologické aplikace	71
6.1	Zdroje oftalmologických dat	71
6.2	Registrace oftalmologických dat	75
6.2.1	Registrace AF a IR obrazů	75
6.2.2	Výsledky registrace AF a IR obrazů	79
6.2.3	Registrace fundus obrazů	81
6.2.4	Registrace OCT a fundus obrazů	83
7	Závěr	86
	Literatura	89
	Seznam zkratk	107

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Blokové schéma procesu registrace dvou obrazů.	13
3.1	Průběh perfuzní křivky při snímání pomocí metody <i>bolus and burst</i> . .	34
3.2	Schéma základního perfuzního modelu.	35
3.3	Schéma rozšířeného perfuzního modelu pro měření AIF a VOF. . . .	36
3.4	Obečné schéma zpracování ultrazvukových dat. Čárkovaný obdélník představuje zpracování signálu pro naši perfuzní analýzu. RF - rekonstruovaná RF data se vzorkovací frekvencí 20 MHz; Obálka - detekce obálky; LOG - dynamická (logaritmická) komprese, Filtř - digitální pásmová propust pro druhou harmonickou; Video data jsou získána pomocí transformace z polární do kartézských souřadnic.	37
3.5	Extrahovaná kontrastní křivka $I(t)$ a příklad pre-kontrastního, kontrastního a pos-kontrastního obrazu v sekvenci.	43
3.6	Příklady aproximace naměřených dat jednotlivými modely: (a) pro rychlost průtoku fantomem $FR = 220$ ml/min; (b) pro rychlost průtoku fantomem $FR = 25$ ml/min.	45
3.7	Odhady parametrů pro různé rychlosti průtoku pomocí představených modelů (rychlost aplikace bolusu $BR = 165$ ml/min): (a) krabicový graf jednotlivých odhadů MTT, čárkovaně je vyznačená hodnota $MTT_{physical}$; (b) krabicový graf jednotlivých odhadů T_p , čárkovaně je vyznačená hodnota $T_{p_{labeled}}$	45
4.1	Příklady snímků lidského srdce během kontrastního zobrazování s vyznačenými ROI pro registraci: (a) prekontrastní fáze; (b) kontrastní fáze.	49
4.2	Průběh kritériální funkce (normalizovaná vzájemná informace - NMI): (a) pro dva originální obrazy pro transformaci posunu v rozsahu -30 až 30 pixelů v horizontálním a vertikálním směru; (b) ta samá situace pro obrazy upravené mediánovou filtrací (velikost použité masky je 9x9) a zvýrazněním hran (délka $l = 7$).	50
4.3	Proces registrace snímků v sekvenci.	53
4.4	Průběh kontrastu v obraze $RMSC_{ROI}$ v sekvenci snímků. Číslo I. až IV. představují automaticky rozdělené podsekvence.	54
4.5	Grafické uživatelské rozhraní programu pro registraci ultrazvukových sekvencí.	55
5.1	Tomografická rovina fantomem, arteriální vstupní funkce AIF, venózní výstupní funkce a oblast zájmu TOI jsou vyznačeny.	60

5.2	Průměrný obrázek vypočtený z: (a) originální sekvence; (b) sekvence registrované pomocí základní NMI metody s jedním referenčním snímkem; (c) sekvence registrované pomocí naší metody.	61
5.3	větle vyznačené významné hrany detekované na průměrném obrazu a vyhodnocená hodnota SR pro: (a) originální (neregistrovanou sekvenci); (b) sekvenci registrovanou pomocí základní NMI metody s jediným referenčním snímkem; (c) sekvenci registrovanou naší metodou.	63
5.4	Snímek epigastrické oblasti s nádorem na slinivce. Vyznačeny jsou TOI v nádoru a břišní aortě.	65
5.5	Oblasti zájmu (TOI) pro perfuzní analýzu vyznačené na snímku z kontrastní fáze sekvence.	67
5.6	Průběh perfuzní křivky ve střední části septa získané na originální sekvenci včetně odhadnutých modelů.	67
5.7	Průběh perfuzní křivky v apikální části septa získané na originální sekvenci včetně odhadnutých modelů.	68
5.8	Průběh perfuzní křivky ve střední části septa získané na registrované sekvenci včetně odhadnutých modelů.	70
5.9	Průběh perfuzní křivky v apikální části septa získané na registrované sekvenci včetně odhadnutých modelů.	70
6.1	Fundus snímek pořízený pomocí kamery Canon CR-1 Mark II.	72
6.2	Fundus snímek pořízený pomocí kamery Canon CF-60 UVi.	73
6.3	Jednotlivé barevné složky fundus snímku pořízeného pomocí fundus kamery Canon CR-1 Mark II.	73
6.4	Obrazy optického disku nasnímaného pomocí HRA2 [®] : (a) AF obraz; (b) IR obraz.	74
6.5	Předzpracování obrazu pomocí normalizace nerovnoměrného osvětlení a filtrace anisotropní difuzí: (a) originální obraz; (b) obraz po zpracování.	75
6.6	Zvýraznění optického disku, zleva doprava: obraz po segmentaci cév, vymazání cév pomocí eroze, zvýraznění optického disku pomocí dilatace.	77
6.7	Odhad polohy středu optického disku pomocí dvou ortogonálních projekcí.	78
6.8	Výsledky registrace AF a IR obrazů.	80
6.9	Ukázka OCT skenu s označenými významnými strukturami.	83
6.10	Schématické znázornění metody registrace OCT skenů a fundus obrazu.	84
6.11	Pozice jednotlivých OCT skenů: (a) před registrací, (b) po registraci.	85

SEZNAM TABULEK

3.1	Frekvence ultrazvuku využívané v diagnostických systémech	28
3.2	Průměrné hodnoty MTT a T_p získané pomocí aproximace naměřených dat jednotlivými modely pro různé rychlosti průtoku při různých rychlostech aplikace kontrastní látky. Vypočtené p-hodnoty pomocí ANOVA testu jsou uvedeny společně s hodnotami MTT získanými pomocí vztahu (3.8) na základě fyzikálních parametrů fantomu představeném v kapitole kap:phantom a průměrné hodnoty T_p určené na základě manuálního označení čtyř různých odborníků.	47
3.3	Průměrné hodnoty MSE pro každý model. Minimální hodnoty jsou vyznačeny tučně.	48
5.1	Průměrná chyba a směrodatná odchylka výsledných transformačních parametrů získaných pomocí navržené registrační metody. Průměrná chyba transformačních parametrů $\bar{t}_x, \bar{t}_y$ je v pixelech a $\bar{\phi}$ ve stupních. Směrodatná odchylka transformačních parametrů $\sigma(t_x), \sigma(t_y)$ je v pixelech a $\sigma(\phi)$ je ve stupních.	59
5.2	Průměrná chyba a směrodatná odchylka odhadu transformačních parametrů pomocí základní metody registrace obrazů založené na jednom referenčním snímku a vzájemné informaci.	59
5.3	Odhady parametrů MTT, T_p a střední chyba odhadu modelu (MSE) pro různé hodnoty průtoku perfuzním modelem.	64
5.4	Odhadnuté perfuzní parametry sekvence slinivky.	66
5.5	Parametry odhadnuté z echokardiografických dat.	69
6.1	Klasifikace výsledků registrace.	79

ÚVOD

Rozvoj nových diagnostických přístupů a zobrazovacích modalit klade požadavky na vývoj komplexnějších metod analýzy obrazů. Jako prvním krokem často bývá registrace obrazů, protože je potřeba stanovit jednotné prostorové souřadnice. Přesnější diagnostika totiž často využívá kombinace informací z více zobrazovacích modalit, jindy je zase nutno sledovat vývoj v čase. Kromě samotné diagnostiky najdou registrační metody své uplatnění i v dalších oblastech, kde se využívá zobrazovacích modalit, jako je například obrazově řízená terapie [151].

Registrace obrazů pořízených jednou modalitou (monomodální registrace) může sloužit k sestavení dílčích obrazů do výsledného obrazu, který přesahuje zorné pole zobrazovacího systému. Další možností je sledování vývoje scény v čase. Jde zejména o automatické zpracování videosekvencí nebo dat pořízených s určitým časovým odstupem. Pokud se scéna v čase mění výrazně, je již potřeba multimodální přístup k registraci obrazů. Multimodální metody registrace umožňují registrovat snímky pořízené různými modalitami (například ultrazvukový zobrazovací systém a RTG výpočetní tomografie [62]) nebo obrazy jedné modality, ale s výraznými změnami ve struktuře nebo jasů (videosekvence při perfuzním zobrazování [49]).

Registrace obrazů pořízených pomocí ultrazvukových zobrazovacích systémů je mnohem náročnější. Je to způsobeno především dvěma faktory, jako je přítomnost charakteristického šumu (spekle) a všeobecně nízkým kontrastem v ultrazvukových obrazech. Výzkum je zaměřen na vývoj přesnějších a rychlejších registračních metod pro registraci větších souborů dat. Současně s přesností je výpočetní náročnost důležitým parametrem pro registraci obrazů získaných během kontrastního zobrazování. Při kontrastním zobrazování pomocí bolusu kontrastní látky je navíc potřeba multimodální přístup, protože se výrazně mění jas objektů (kontrast) v obraze.

Zpracování obrazů ze zobrazovacích systémů používaných v oftalmologii jsou jednou z oblastí, kde dosáhla registrace obrazů velkého uplatnění. Pro diagnostické účely se uplatňují jak monomodální přístupy například pro zvětšení zorného pole zobrazovacích systémů, tak i multimodální metody pro porovnávání obrazů různých modalit. V této oblasti byla představena a publikována celá řada registračních metod, ale některé problémy stále zůstávají. Jde zejména o nové optimalizační metody, které mohou urychlit proces registrace, zvláště u obrazů s velkým rozlišením. Otevřeným problémem rovněž zůstává metodika vyhodnocení kvality registrace a srovnávání jednotlivých metod.

Tato dizertační práce je zaměřena na metody registrace obrazů v ultrasonografii a oftalmologii. Jde o dvě odlišné oblasti, ale některé získané poznatky lze uplatnit u obou částí. V ultrasonografii se jedná především o registraci obrazů pro perfuzní zobrazování. Klíčovým problémem je také hodnocení kvality registrace, které ovlivní

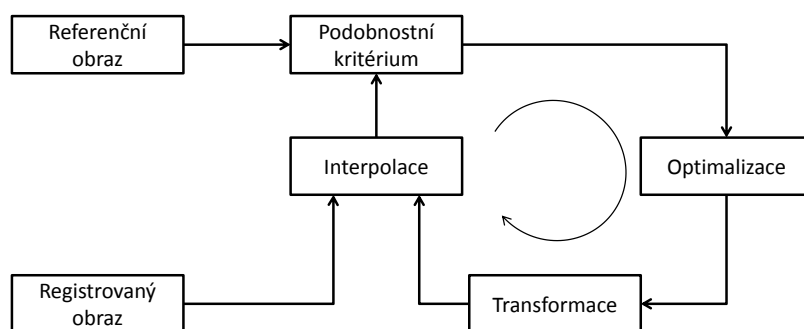
další kroky v analýze obrazů. V oftalmologii se jedná o zcela odlišný druh obrazů, kdy jsou mnohem výraznější hrany, zřetelné cévní řečiště a další struktury. To slouží jako zdroj významných bodů (hrany, větvení cév), které lze následně použít pro registraci obrazu. Druhá část práce je tak tvořena ukázkami aplikace některých vybraných registračních metod v oftalmologii.

Předložená práce je členěna do 8 kapitol, které pokrývají jak úvod a popis problematiky registrace obrazů, tak i popis navržených metod. V první kapitole je shrnut současný stav jak diagnostického využití ultrazvukových a oftalmologických zobrazovacích systémů, tak i problematiky registrace obrazů z těchto modalit. Druhá kapitola shrnuje vytyčené cíle práce. V třetí kapitole je popsán princip funkce ultrazvukových zobrazovacích systémů a tím související vlastností získaných dat. Je zde kladen důraz rovněž na ultrazvukové kontrastní látky a kontrastní ultrazvukové sekvence, jejichž registrace a vyhodnocení tvoří podstatnou část této práce. Ve čtvrté kapitole je představený postup registrace pro kontrastní ultrazvukové sekvence. Rigidní registrace založená na vzájemné informaci využívá dělení na podsekvence a paralelního přístupu pro zpracování velkých počtů snímků v sekvenci. V páté kapitole jsou představeny metody pro hodnocení kvality registrace. Převážnou část této kapitoly tvoří navržená metoda hodnocení založená na porovnávání perfuzních modelů. Šestou kapitolu tvoří popis zobrazovacích modalit v oftalmologii, které jsme využili pro získání vhodných dat k registraci. V sedmé kapitole jsou shrnuty některé aplikace registrace oftalmologických dat. Jedná se zejména o autofluorescenční, infračervené a klasické fundus obrazy. Je zde rovněž zmínka o možnosti registrace fundus a OCT dat. Závěry celé práce jsou shrnuty v osmé kapitole.

1 SOUČASNÝ STAV

Snímání scény nebo objektu v různém čase, z různých perspektiv nebo pomocí různých zobrazovacích modalit obvykle zapříčiní rozdílný souřadný systém v jednotlivých snímcích. Pro jejich další zpracování je často potřeba obrazy transformovat do jednoho souřadného systému, tedy provést registraci obrazů [181]. Registrace obrazů je tedy jednou ze základních operací v mnoha oblastech zpracování a analýzy obrazů, jako je například zpracování satelitních fotografií [177], systémy počítačového vidění [13] nebo oblast zpracování medicínských dat [42].

Základní schéma procesu registrace obrazů je naznačeno na Obr. 1.1. Vstupem registrace je dvojice obrazů (referenční a registrovaný obraz) a výstupem jsou parametry prostorové transformace pro registrovaný obraz. K nalezení parametrů transformace se využívá optimalizačních metod, které hledají vhodnou transformaci na základě maximalizace/minimalizace podobnostního kritéria.



Obr. 1.1: Blokové schéma procesu registrace dvou obrazů.

Obecně lze metody registrace obrazů rozdělit podle řady kritérií [181], mezi ty hlavní patří:

- Základ registrace
 - Jasové (výpočet podobnosti pomocí jasových hodnot pixelů)
 - Významné body (detekce významných bodů a stanovení jejich korespondence)
- Použité zobrazovací modalitty
 - Monomodální (registrace obrazů pořízených pomocí jednoho zobrazovacího systému)
 - Multimodální (registrace obrazů z více modalit)
- Transformace
 - Rigidní (transformace posun, rotace, změna měřítka)
 - Flexibilní (pružné transformace, např. B-splajn)

- Nalezení parametrů transformace
 - Vypočtené (přímo vypočtené)
 - Optimalizace (nalezení parametrů transformace použitím optimalizace)

Jasové registrace pracují přímo s jasovými hodnotami pixelů obrazů. Prostorová transformace mezi obrazy se nachází pomocí tzv. podobnostních kritérií. Pro svou jednoduchost se často používá součet čtverců rozdílů (sum square differences - SSD) [89, 96]. Pokročilejším kritériem je vzájemná korelace [3] a fázová korelace [126, 91, 11]. Zřejmě nejčastěji používaným kritériem je vzájemná informace (mutual information) [152, 60], která je často považována za referenční kritérium registrace obrazů.

Detekce významných bodů pomocí různých operátorů a segmentačních technik je důležitá pro druhou skupinu metod registrace. Jako významné body mohou být použity jednotlivé izolované body [177], ale také křivky [15] nebo modely povrchů objektů [45]. Dalším krokem je nalezení odpovídajících si bodů a tím stanovení výsledné transformace mezi obrazy.

Volba vhodného typu transformace, optimalizace a podobnostního kritéria záleží především na registrovaných obrazech. Pokud registrujeme obrazy získané pomocí jedné modality, hovoříme o monomodální registraci. Registrace obrazů z různých modalit, multimodální registrace, je mnohem náročnější vzhledem k často velice rozdílným vlastnostem zobrazovacích modalit [6]. V některých případech i u registrace obrazů pořízených jednou modalitou je vyžadován multimodální přístup. Je to zejména v případech, kdy se vlastnosti snímané scény výrazně mění [49].

Zejména vlastnosti zobrazovacích modalit ovlivní volbu transformace obrazu. Nejčastěji je uvažována rigidní transformace, která je ve 2D dána třemi parametry (posun ve směru souřadnic x , y a rotace). V některých případech může být rozšířena ještě o změnu měřítka v jednotlivých souřadnicích. Pokud se v transformaci uplatní i zkosení obrazu, jedná se již o afinní transformaci.

K popisu nelineárních neboli pružných transformací je potřeba mnohem více parametrů než u lineárních. Tyto transformace mohou být popsány například polynomy [19], B-splajny [77] nebo Bézierovými funkcemi [155]. Vzhledem k velkému počtu potřebných parametrů jsou registrace s pružnými transformacemi velice náročné. Nejčastěji se jich využívá jako druhý krok po rigidní transformaci pro potlačení různých deformací, které mohly vzniknout díky vlastnostem zobrazovacího systému, anatomickým rozdílům, změně nebo pohybem tkáně.

Hlavním cílem registrace je nalezení parametrů výsledné prostorové transformace obrazu. Přímý výpočet těchto parametrů je možný u registrací založených na detekci významných bodů, za předpokladu nízkého počtu nalezených bodů. U jasových registrací lze přímo určit parametry transformace pomocí fázové korelace. Tato metoda je založena na Fourierově posuvném teorému, takže lze přímo určit posun

v souřadnicích x, y [91]. Transformace obrazů do log-polárních souřadnic umožní nalézt i parametry otočení a změny měřítka [174].

Převážná část jasových registrací využívá optimalizace pro nalezení parametrů transformace. Hodnotící funkce je tvořena podobnostním kritériem a parametry transformace. Pomocí optimalizace se hledá globální extrém (minimum nebo maximum, v závislosti na volbě podobnostního kritéria) této hodnotící funkce, který odpovídá výsledné optimální transformaci. Mezi používané optimalizační metody pro registraci obrazů patří metody bez znalosti gradientu, např. Nelder-Meadova simplexová metoda [121], a gradientní metody, např. Lavenberg-Marquardtova metoda [111].

Velké uplatnění nacházejí také heuristické a metaheuristické metody optimalizace, například simulované žíhání [107] nebo optimalizace založené na genetických algoritmech [150]. Volba optimalizační metody je do jisté míry ovlivněna právě vlastnostmi obrazů, volbou podobnostního kritéria a transformace. Zejména optimalizace při velkém počtu parametrů transformace (pružné transformace) bývá značně výpočetně a časově náročná. Rovněž samotné optimalizační metody jsou limitovány, například použití genetických algoritmů nezaručuje nalezení globálního extrému.

1.1 Diagnostické využití ultrazvukových obrazů

Ultrazvukové zobrazovací systémy se v medicíně využívají jako velice rozšířený a populární diagnostický systém, zejména díky ekonomické dostupnosti a své bezpečnosti. Studium vlivu ultrazvukového vlnění na živou tkáň byla věnována velká pozornost, protože se využívá i pro diagnostiku v prenatálním období. Autoři v [180] shrnuli závěry z různých klinických studií za období 25 let a vyhodnotili, že se zatím neprokázal nepříznivý účinek ultrazvukového vlnění využívaného pro diagnostické účely. Samozřejmě výzkum v této oblasti nadále intenzivně pokračuje. Autoři v [44] se zabývali vlivem prenatálního ultrazvukového vyšetření na vznik autistických poruch, což se nepotvrdilo. I přes tyto závěry je nutno dbát na určité doporučení a minimalizovat možnost vzniku případných nežádoucích účinků zejména u zobrazování plodu. Tyto doporučení jsou shrnuta v [163].

Ultrazvukové zobrazovací systémy nacházejí své uplatnění v mnoha oblastech diagnostiky i řízené terapie. Jedná se zejména o abdominální oblast, kde jsou orgány snadno přístupné pro ultrazvukové systémy. Jedná se tak o diagnostiku různých onemocnění, především zánětů, např. Crohnova choroba [106], a nádorů, např. rakovina slinivky [102], jater [161] nebo renálních nádorů [99]. Rakovina slinivky patří mezi nejsmrtelnější rakovinné onemocnění na světě [54]. K její diagnostice se využívá zejména endoskopický ultrazvukový systém [143]. V pokročilé fázi je toto onemoc-

nění provázeno výskytem metastáz v okolních orgánech, jako jsou játra nebo mízní uzliny [97], což je rovněž možné diagnostikovat pomocí ultrazvukových zobrazovacích systémů [136].

Využití ultrazvukových zobrazovacích systémů v kardiologii tvoří samostatný obor echokardiografie. Onemocnění kardiovaskulárního systému patří totiž k nejčastějším příčinám smrti v rozvinutých zemích [141]. Echokardiografie se uplatní zejména při hodnocení velikosti a tvaru srdce, funkce chlopní a pohyblivosti jednotlivých částí myokardu [101]. Díky tomu lze diagnostikovat různé vrozené vady nebo onemocnění srdce. Mezi nejzávažnější onemocnění patří ischemická choroba srdeční, která může vyústit v infarkt myokardu [112].

Využití kontrastních látek přináší nové diagnostické možnosti zobrazovacích systémů. Kontrastní látky jsou využívány jak ve výpočetní tomografii [119], nukleární magnetické rezonanci [66], tak i ve scintigrafii [167]. Rovněž v ultrazvukových lze využít speciálních kontrastních látek, pomocí kterých je možné výraznit některé orgány jako je srdce a jeho dutiny v echokardiografii [64]. Kontrastní látky nacházejí uplatnění také pro hodnocení prokrvení tkání v režimu dynamického zobrazování, ať už se jedná o hodnocení prokrvení myokardu [31].

1.2 Metody registrace ultrazvukových obrazů

Po dlouhou dobu byla registrace ultrazvukových obrazů na okraji zájmu výzkumných týmů, z důvodu nízké kvality obrazů [58]. Nové ultrazvukové systémy přinášejí nejen lepší kvalitu obrazu, ale také se stávají stále levnější a snadněji dostupnější modalitou pro různá diagnostická vyšetření. To klade nové požadavky na zpracování ultrazvukových obrazů a také jejich registraci. Rozvíjejí se jak monomodální, tak především mnohem častěji používané multimodální registrační metody. I přes zlepšování kvality ultrazvukových zobrazovacích systémů zde stále přetrvávají některé problémy a omezení. Jde zejména o nízký kontrast v obraze a přítomnost charakteristického šumu typu spekle. Tato omezení činí registraci ultrazvukových obrazů mnohem obtížnější než je tomu u jiných zobrazovacích modalit. Zde je předložen přehled metod registrace ultrazvukových obrazů, které se v současné době uplatňují.

Registrace ultrazvukových obrazů je velice náročný problém a dosažené výsledky jdou do značné míry ovlivněny kvalitou pořízených obrazů. Toto hledisko mnoho autorů opomíjí a tak v článcích často chybí přesnější specifikace ultrazvukového zobrazovacího systému, použité sondy a režimu akvizice, při které byla testovací data pořízena. Vzhledem k těmto nedostatkům je jen velice obtížné vyhodnotit a porovnat výsledky jednotlivých metod.

O náročnosti registrace ultrazvukových obrazů svědčí také to, že v mnoha pracích autoři zvolili manuální registrace. Autoři v [30] představili metodu pro rekonstrukci 3D obrazu tepny z jednotlivých 2D skenů pořízených pomocí intrakoronární ultrazvukové sondy. Pomocí manuálně označených markerů je v jednotlivých 2D skenech proveden odhad posunu. Manuální registrace obrazů pomocí 6D počítačové myši (space ball) je základ metody popsané v [110] pro plánování operace jater s využitím dat z ultrazvukového a CT zobrazovacího systému. Rovněž metoda fúze MRI a transrektálních ultrazvukových obrazů pro řízenou biopsii prostaty popsána v [175] využívá manuální registraci obrazů jako jeden z dílčích kroků.

Metoda představená v [132] představuje počátky automatické registrace ultrazvukových obrazů. Autoři zde vytvořili poloautomatickou metodu registrace pro zlepšení kvality obrazů pomocí složení více dílčích obrazů pořízených pomocí ultrazvukového systému v B-módu při snímání pod různými úhly. V tomto případě se tedy jedná o monomodální registraci. Jednotlivé obrazy jsou nejprve pomocí manuálního nastavení prahu segmentovány a převedeny do binární podoby. Jako transformační model bylo zvoleno pouze posunutí a jako podobnostní kritérium byl vybrán korelační koeficient. Autoři metodu ověřili jen na fantomových datech, kde dosáhla akumulované chyby (pro snímání v rozmezí -15° až 15° s krokem 1°) 2.4 mm (15 pixelů). Pro ověření funkčnosti algoritmu byl vytvořen pokročilejší fantom z chirurgické rukavice naplněné materiálem s vlastnostmi podobnými tkáni. Dosažené výsledky na tomto fantomu jsou zhodnoceny pouze subjektivně.

V echokardiografii se metody registrace obrazů často uplatňují v oblastech diagnostiky ischemických oblastí myokardu. Jedná se o metody pro hodnocení pohyblivosti myokardu v definovaných segmentech [149]. Autoři v [95] představili pružnou metodu registrace obrazů v sekvenci ultrazvukových dat pro hodnocení pohyblivosti myokardu. Tato metoda využívá SSD jako podobnostní kritérium a transformační model je založen na B-splajnech. Jednotlivé obrazy v sekvenci jsou registrovány průběžně v po sobě jdoucím pořadí. Tento přístup má velkou nevýhodu v možnosti přenosu chyby registrace na další obrazy v pořadí. Pro částečné potlačení této chyby je registrace provedena oběma směry v sekvenci.

Následně v [96] autoři představili upravenou verzi této registrační metody, kde použili prostorově-časový přístup k registraci, aby zcela odstranili nedostatky zapříčiněné postupnou registrací po sobě jdoucích obrazů. V tomto případě je celá sekvence obrazů registrována najednou, kde je jako referenční obraz zvolen snímek na konci diastoly, protože jej lze velice snadno identifikovat pomocí R-vlny v EKG signálu. Pro odhad parametrů transformace byla v původní verzi použita optimalizace založená na Lavenberg-Marquardtově metodě, v upravené verzi autoři zvolili gradientní optimalizaci spolu s pyramidovým podvzorkováním obrazů. Navržené metody byly testovány především na syntetických datech (sekvence 25 obrazů) a autoři

rovněž srovnali oba přístupy. Upravená metoda založená na prostorovo-časové registraci obrazů dosáhla průměrné geometrické chyby 1.265 pixelů, zatímco původní metoda s postupnou registrací obrazů průměrné geometrické chyby 4.815 pixelů. Metoda byla testována na reálných klinických datech, ale nebyla hodnocena přesnost registrace, ale jen metodika hodnocení pohyblivosti myokardu. Autoři pak v [94] provedli srovnání této metody s výsledky získanými pomocí Dopplerova měření.

Podobnou metodu registrace založenou na B-splajnech představili autoři v [57]. Odhad parametrů je proveden pomocí Broyden Fletcher Goldfarb Shannonové optimalizační metody a jako podobnostní kritérium je opět zvolen SSD. Hlavním přínosem představené metody je definice anatomického souřadného systému, který respektuje anatomické struktury. Proti klasické kartézské souřadnici je umožněna přesnější konstrukce B-splajnů vzhledem k anatomii srdce. Metoda byla testována na datech pořízených in-vivo na pěti pokusných ovcích plemene Suffolk. Výsledky ukazují, že použití anatomického souřadného systému je srovnatelné s klasickým kartézským systémem, nicméně anatomický souřadný systém se jeví jako názornější a intuitivnější pro klinické experty.

K velice používaným metodám pro sledování pohyblivosti myokardu patří také "speckle tracking" (ST). Jedná se o metodu založenou na principu sledování interferenčního šumu (speklí) pro odhadnutí pohybu ve scéně. Tato metoda byla představena v [165] pro odhad rychlosti toku krve. Na základě výpočtu korelace speklí mezi jednotlivými obrazy v sekvenci je možné odhadnout směr a rychlost pohybu. Metoda se následně začala aplikovat v klasické echokardiografii a vznikla tak technika "speckle tracking echocardiography" (STE), která slouží jako alternativa k Dopplerovským měřením pohyblivosti. Přehled jejího využití a vyhodnocení dosahovaných výsledků je provedeno v [41].

Autoři v [25] propojili ST metodu s metodou sledování tvaru (shape tracking) pro stanovení deformace při 4D echokardiografii. Metoda sledování tvaru je založena na sledování bodů na povrchu myokardu mezi jednotlivými snímky a následně pomocí modelu nebo interpolace stanoví míru posunutí celého myokardu. Tyto významné body mohou být stanoveny na základě obrazové segmentace. K porovnávání jednotlivých bodů se využívá nejen jejich polohy, ale například také zakřivení v daném místě. Výpočet výsledného posunutí jen na základě těchto bodů je výpočetně velice náročné, proto pro zpřesnění autoři metodu doplnili i o ST. Výsledky této metody byly ověřeny na 3D ultrazvukových obrazech srdce pěti psů. Byl použit skener Philips iE33 spolu se sondou X7-2, která byla umístěna ve vodě nad srdcem pro snímání při otevřeném hrudníku. Snímání bylo provedeno šest týdnů po chirurgicky provedené okluzi na levé přední descendentní koronární arterii. Získané výsledky byly porovnány s výsledky získanými pomocí magnetické rezonance. Výsledné stanovení deformace myokardu koreluje s výsledky z magnetické rezonance

s výjimkou anteriorní a anterolaterální oblasti hrotu srdce. Tato oblast byla poblíž místa infarktu u většiny zvířat, což způsobuje menší pohyb a tím i mnohem větší náchylnost k chybám.

Metody ST nacházejí využití pro rekonstrukci tzv. freehand 3D ultrazvukových obrazů [166], [40]. Principem této rekonstrukce je použití klasické 2D ultrazvukové sondy, což umožňuje ručně nasnímat postupně řezy v různých rovinách a po prostorové transformaci z nich následně složit celý 3D objem.

Hlubší pohled na ST metody je představen v [116], kde se autoři zaměřili na stanovení základních omezení, které ovlivňují možnosti sledování měkkých tkání. Autoři se zaměřili na stanovení korelace mezi prostorovou transformací speklí a tkáně. Z jejich výsledků vyplývá, že rotace o více než 5° stejně jako deformace o více než 20% způsobuje ztrátu korelace mezi spekly (dekorelace) a tím znemožňuje stanovení pohybu tkáně. Podobný negativní vliv může mít i pouhý posun v případě použití sektorových sond. Posun v souřadnicích (x, y) totiž vyvolává rotaci vzhledem k jejich PSF. Problémem je rovněž pohyb tkáně respektive sondy mimo rovinu snímání [21]. O eliminaci těchto nepříznivých vlivů se pokusili autoři v [98], kde představili metodu párové filtrace. Výsledky této metody jsou ověřeny pouze na fantomech za předpokladu lineárního konvolučního modelu ve vzdáleném ultrazvukovém poli, znalosti PSF a dalších parametrů jako je například prostorová frekvence měniče, což je v reálných aplikacích velice obtížně definovatelné.

Kromě těchto monomodálních metod byly představeny i některé multimodální registrační metody. V [62] je představena metoda pro registraci 2D ultrazvukových obrazů tlukoucího srdce a 3D modelu pořízeného pomocí CT. Autoři zde představili metodu pro dynamickou registraci preoperativních 3D CT skenů a realtime 2D US skenů srdce. Pro přesné sledování polohy ultrazvukové sondy využili systému Polaris, který umožňuje přesnost určení pozice ~ 0.3 mm. Synchronizace mezi sekvencemi je provedena na základě EKG záznamu. V perioperační fázi je provedená manuální registrace (posun a rotace) rekonstruovaného 3D US obrazu s preoperativním 3D CT skenem. Následně je transformace zpřesněna pomocí vzájemné informace jako podobnostního kritéria a gradientní optimalizační metody. V intraoperační fázi se registrují preoperační 3D obrazy vzhledem k 2D US obrazům. Pro inicializaci transformace se využívá výsledků z perioperační registrace obrazů a výsledná transformace je nalezena na základě maximalizace vzájemné informace. Metoda byla testována jak na statickém fantomu, kde dosahovala chyby 1.37 ± 0.34 mm, tak i na fantomu simulující funkci srdce, kde dosáhla průměrné chyby 1.69 ± 0.36 mm. Autoři předložili také výsledky registrace dat získaných během pokusů na zvířatech. Zde metoda dosahovala průměrné chyby 3.55 ± 1.49 mm.

Autoři v [92] představili multimodální registrační metodu pro registraci 3D US obrazů a CT skenů jater určená zejména pro sledování průběhu operace. Metoda je

založena na kombinaci intenzitní registrace a registrace pomocí významných bodů. Metoda využívá thin-plate spline registraci [156] s využitím normalizovaného gradientního pole [46] jako podobnostního kritéria. Metoda byla testována na klinických datech ze tří pacientů. Pro jednotlivé pacienty byla dosažena průměrná chyba 2.6 ± 2.0 mm, 3.6 ± 3.4 mm a 4.9 ± 4.3 mm.

Registrace obrazů je také jeden ze základních kroků zpracování obrazů pro perfuzní analýzu. Perfuzní analýza je založena na principu sledování časového průběhu koncentrace kontrastní látky v určité oblasti zájmu (region of interest - ROI) [80]. Registrační metody se využívají pro zpracování časových sekvencí obrazů pro potlačení pohybů způsobených pohybem pacienta, orgánů a ultrazvukové sondy. V některých případech je obtížné rozlišit, zda volit monomodální nebo multimodální přístup, zejména pokud dochází k výraznějším změnám kontrastu v obrazech. S ohledem na tuto skutečnost je potřeba zvolit správnou podobnostní kritériální funkci, například metoda registrace ultrazvukových obrazů pro perfuzní analýzu představená v [70] je založena na vzájemné korelaci. Stejnou kritériální funkci využívají autoři v [123] pro registraci sekvencí ultrazvukových dat získaných při kontrastním zobrazování myokardu. Využili flexibilní registrační metodu představenou v [56] a doplnili ji o Bayesovský přístup. Dosažené výsledky porovnali s manuálním zarovnáváním, kde nebyly patrné významné rozdíly. Nicméně automatická registrace umožňuje zakreslení větších ROI.

Při perfuzní analýze není vždy nutné registrovat celé obrazy, postačuje správně stanovit polohu vybrané ROI. Příkladem může být metoda představena v [108], kde autoři upravili iterativní diferenční metodu popsanou v [104] aby vytvořili techniku pro výpočet optického toku ve scéně. Výsledky metody porovnali s metodami porovnávání bloků v obraze založených na normalizované SSD a na normalizované vzájemné korelaci jako kritériálních funkcích. Stejných metod pro porovnávání bloků využili i autoři v [160] pro sledování ROI při kontrastní echokardiografii. Jako kritériální funkce byla zvolena suma absolutních odchylek (SAD) a pro výpočet kritériální funkce byla implementovaná metoda popsána v [12]. Dosažené výsledky byly ověřeny na experimentálních datech pořízených při kontrastní echokardiografii psa (kříženec, váha 19.8 kg). Autoři se nezabývali vyhodnocením geometrické přesnosti sledování ROI, ale jen porovnáním odhadnutých perfuzních parametrů s fyziologickými hodnotami. Nicméně výsledky ukazují, že metoda je využitelná pro perfuzní analýzu.

Představené metody představují základní přehled metod a přístupů využívaných v oblasti monomodální (US-US) i multimodální (US-CT, US-MRI, atd.) registrace ultrazvukových obrazů. Nicméně nové aplikace jako je perfuzní analýza pomocí kontrastního zobrazování v ultrasonografii a rozvoj zobrazovacích systémů si žádají rychlejší a přesnější metody registrace. Dalším základním problémem je i způsob

hodnocení kvality registrace případně stanovení přesnosti sledování ROI. Někteří autoři provádějí pouze subjektivní srovnání dosažených výsledků, v jiných případech jsou metody testovány pouze na syntetických datech, což znemožňuje přímé porovnání jednotlivých metod.

1.3 Diagnostické využití oftalmologických obrazů

V oftalmologii jde zejména o diagnostiku věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD), glaukomu a diabetické retinopatie (DR) s ohledem na přesnost a výpočetní náročnost při rutinním vyšetření. Tato onemocnění patří v Evropě mezi největší příčiny ztráty zraku dospělých jedinců (VPMD - 26%, glaukom - 20.5%, DR - 8.9%) [134].

Příčinou VPMD je vážné poškození sítnice, a to v místě nejostřejšího vidění, makuly. Díky změnám v cévnatce a Bruchově membráně dochází k nedostatku živin přiváděných do buněk na sítnici a tím pádem i k makule. Tímto dochází k jejímu poškození a ke snížení schopnosti centrálního vidění. Na očním pozadí mohou rovněž vznikat tzv. novotvořené cévy, které způsobují méně častou, ale mnohem nebezpečnější vlhkou formu VPMD. U suché formy VPMD je příčinou zánik pigmentových buněk a buněk citlivých na světlo [100].

Pro diagnostiku se využívá jak klasické barevné kamery, tak snímání sítnice pomocí HRA 2 (Heilderberg Retina Angiograph) v blízké infračervené oblasti (IR) ($\lambda = 830 \text{ nm}$) a autofluorescenčním módu (AF) (excitace $\lambda = 535 - 580 \text{ nm}$, emise $\lambda = 615 - 715 \text{ nm}$). IR umožňuje zobrazit novotvořené cévy v sítnici a AF slouží pro zobrazení metabolických procesů sítnice. Pro včasnou diagnostiku jsou oba odpovídající obrazy porovnávány, což vyžaduje provedení přesné registrace obrazů [164, 37].

Dalším závažným onemocněním je glaukom, u kterého dochází k poškození očního nervu a tím k postupnému poškození zraku. Problémem je, že pro pacienty je tato nemoc zpočátku zcela bezpříznaková, protože k výpadkům dochází zejména v periferní oblasti vidění. První příznaky výpadku centrálního vidění dochází až v rozvinutých fázích onemocnění. Pro diagnostiku se využívá zejména optický koherentní tomografický systém (OCT), který umožňuje zobrazit tloušťku nervových vláken [87, 148].

Výzkum směřuje i k využití obrazů získaných pomocí fundus kamery k hodnocení tloušťky vrstvy nervových vláken. To by umožnilo včasnější diagnózu při běžném rutinním vyšetření pomocí fundus kamery. Tyto metody jsou založeny na celé řadě metod texturní analýzy, jako je například filtrace pomocí přizpůsobených filtrů [55], využitím směrové spektrální analýzy, detekce hran a změny jasu [69], nebo s využitím Markovových řetězců [125].

Rovněž DR patří mezi nejrozšířenější příčiny ztráty zraku v západní Evropě [38]. Onemocnění postihuje krevní cévy vyživující sítnici, kdy v prvních fázích nemoci vznikají mikroaneurysmata, hemoragie a tvrdé exsudáty [27]. Diagnostika se zaměřuje právě na detekci těchto vad sítnice. Je snahou vyvinout automatický diagnostický systém, který umožní automatické zpracování velkého počtu obrazů a vyhodnocení přítomnosti charakteristických znaků onemocnění DR [147].

1.4 Metody registrace oftalmologických obrazů

Registrace obrazů je v mnoha případech nezbytný krok ve všech vyjmenovaných diagnostických oblastech. Může se jednat o registraci obrazů různých modalit - multimodální registrace (AF a IR, OCT a fundus) nebo monomodální registrace pro sledování rozvoje nemoci a její následné léčby. Zde je předložen přehled stávajících metod pro registraci oftalmologických obrazů. Hlavní nedostatkem většiny publikovaných článků je chybějící popis parametrů použitého zobrazovacího systému. Autoři se omezují pouze na popis velikosti snímků v pixelech, ale mnohdy zcela chybí informace o zorném poli (FOV), což je nezbytné pro správné určení prostorové rozlišovací schopnosti.

Registrace založená na významných bodech nachází v oftalmologii velké uplatnění v porovnání s jasovými metodami. V obrazech sítnice jsou totiž velké homogenní plochy, které jsou náročné na zpracování pomocí jasových metod. Další výhodou registrace na základě významných bodů je možnost využití takto detekovaných bodů pro diagnostické účely. Jako významné body zde totiž mohou sloužit cévy a jejich větvení, optický disk a další struktury.

Autoři v [178] představili multimodální registrační metodu, jejímž základem je detekce cévního řečiště a jeho větvení. Korespondující body jsou detekovány na základě úhlu, který svírají příslušné cévy. Následně je nalezena prostorová transformace pomocí Houghovy transformace s využitím Bayesovského přístupu.

Pro sestavení velkého obrazu sítnice z dílčích menších obrazů je v [157] představena metoda založená na detekci významných bodů. Autoři zde dosáhli 97% úspěšnost registrace obrazů zdravé sítnice a 88.3% na obrazech nemocné sítnice. Využívá se zde upraveného algoritmu Iterative Closest Point (ICP) [9], který byl vytvořen pro minimalizaci vzdáleností dvou souborů bodů. Tento algoritmus je rovněž využit v [59], kde je představena metoda pro rychlou “on-line” registraci obrazů sítnice. Využívá kvadratického transformačního modelu a porovnávání významných bodů, které tvoří tzv. konstelace. Autoři uvedli dva přístupy, kdy v tom prvním zaměřeném na přesnost využívali obrazy o velikosti 1024x1024 pixelů a dosáhli průměrné chyby 1.12 pixelů (medián chyby 0.94 pixelů) v porovnání se zlatým standardem.

Druhý přístup byl optimalizován na rychlost, zde jsou využity podvzorkované obrazy na poloviční velikost 512x512 pixelů. Průměrná chyba byla 1.21 pixelů (medián chyby 1.05 pixelů), ale registrace jednoho páru trvala pouze 52 ms na 900 MHz PentiumIII procesoru. Algoritmus ICP se často využívá nejen pro registraci 2D obrazů, ale i 3D obrazů [22, 73].

Další možností je využití hranových detektorů, například v [20] je představena registrační metoda založená na Harrisově detektoru a speciálnímu deskriptoru, který je částečně invariantní vůči jasů v obrazu [19]. Tento deskriptor je použit pro párování odpovídajících bodů. Algoritmus byl otestován na 168 párech obrazů, kdy 151 párů bylo zaregistrováno přesně (medián chyby byl menší než 1.5 pixelů). V [179] je představena registrační metoda, která využívá pro detekci významných bodů deskriptor soběpodobnosti. Tento deskriptor se zaměřuje především na popis geometrie významného bodu než na jeho jas. Díky tomu je možné jej využít i k multimodální registraci. K nalezení transformace je využito metody lineárního programování. Tento přístup umožnil simultánně řešit korespondenci bodů spolu s nalezením transformace. Metoda dosahuje průměrné přesnosti 1.2 pixelu, ale byla testována jen na 19 párech obrazů.

Multimodální registrace popsána v [114] je založena na detekci korespondence významných bodů pomocí samoorganizujících se map (self organizing maps). Autoři zde dosáhli na 24 obrazech (modrozelený obraz, fluoresceinový angiogram a angiogram s indocyaninovou zelení) o velikosti 1024x1024 pixelů střední kvadratickou odchylkou od 1.56 do 4.26 pixelů.

Aktuálně se rovněž rozvíjejí moderní registrační metody založené na teorii grafů. Metoda popsána v [29] je založena na porovnávání cévního řečiště pomocí přístupu teorie grafů. Představená metoda je založena na ICP algoritmu a autoři dosáhli průměrné chyby 0.8052 pixelů na sadě 48 obrazů pacientů.

Přesnost těchto metod je v mnoha případech ovlivněna právě přesností detekce jednotlivých významných bodů a jejich vzájemné korespondence. Právě díky tomu je mnohdy obtížné využít tyto metody pro registraci obrazů s různými patologickými strukturami, jako jsou exsudáty, hemoragie, a další. Představené metody jsou rovněž často navrženy pro práci s obrazy s nízkým rozlišením, což neodpovídá dnešním fundus kamerám, které jsou schopny snímat obrazy o velikosti 14 Mpix a více. Právě přesná lokalizace významných bodů v referenčním a registrovaném obraze je typickým problémem pro tyto typy obrazů.

Druhá skupina registračních metod je založena na různých kritériích porovnávání jasů pixelů. Mezi nejpoužívanější kritéria patří: suma rozdílů kvadrátů, vzájemná korelace a vzájemná informace. Právě v [140] je představena registrační metoda založená na vzájemné informaci, která je velice používaná pro registraci obrazů sítnice. Navržena metoda využívá optimalizační metodu simulovaného žíhání pro nalezení

výsledné transformace (posun, rotace a změna měřítko). Testování bylo provedeno na sadě 49 párů obrazů a dosažena přesnost byla 0.5 pixelů. Jako zlatý standard pro srovnání byla použita registrace s využitím úplného prohledávání prostoru parametrů. Registrační metoda také využívá přístupu postupného podvzorkování.

Metoda pro registraci obrazu z konfokálního laserového skenovacího oftalmoskopu a klasického barevného obrazu sítnice představena v [144] rovněž využívá jako kritéria vzájemnou informaci. V tomto případě je kritérium doplněno i o informaci o některých strukturách v obrazu. Pyramidový přístup s postupným podvzorkováním umožňuje rychlejší a přesnější nalezení parametrů transformace pomocí různých optimalizačních metod (úplné prohledávání, simulované žíhání, gradientní metody). Pro testování byla použita sada 27 obrazů a testovaly se i různé způsoby výpočtu vzájemné informace. Hodnocení kvality registrace bylo provedeno subjektivně rozdělením výsledků do čtyř tříd: 0 - špatný, 1 - průměrný, 2 - dobrý, 3 - vynikající.

Autoři v [85] představili metodu registrace a fúze obrazu ze skenovacího konfokálního laserového oftalmoskopu a klasického obrazu sítnice, kde opět využili jako kritérium vzájemnou informaci. Se stejným kritériem pracuje metoda představena v [86] pro registraci autofluorescenčních obrazů. Jedná se o flexibilní registraci, kde je využito B-splajnu jako modelu prostorové transformace. Normalizovaná vzájemná korelace je zase využita pro registraci infračervených a autofluorescenčních obrazů v [81, 83] jako prostředek pro podporu diagnostiky glaukomu.

Vzájemná informace jako velice rozšířené kritérium našlo uplatnění i v [75], kde je představena metoda pro odstranění skvrn a odlesků při snímání videozáznamů sítnice. Celá metoda je založena na rigidní registraci jednotlivých obrazů videosekvence, a sledování pohybů odlesků a jejich nahrazení nezkresleným obrazem. Metoda byla otestována na šesti videozáznamech sítnice.

Odlišný přístup k registraci obrazů představili autoři v [23]. Pro registraci obrazů pomocí jasové metody využili teorie grafů. Globální optimalizační problém řeší pomocí metody prořezávání grafů. Metoda byla testována jen na pěti párech obrazů mozku z magnetické rezonance a pěti párech obrazů sítnice, všechny o velikosti 256x256 pixelů.

Tyto registrační metody většinou spojuje jeden hlavní problém a to je optimalizace. Zejména při velkých obrazech a při komplexnějším transformačním modelu je optimalizace značně výpočtově i časově náročná. Některé optimalizační přístupy navíc nezaručují nalezení globálního extrému a to ani v případě, že je použit pyramidový přístup s postupným podvzorkováním. Vzhledem k těmto nedostatkům je potřeba další rozvoj těchto registračních metod.

Jako jednou z možností je kombinace obou přístupů, a to jasové registrace a registrace založené na detekci významných bodů. Jednoduší princip kombinace těchto přístupů představili autoři v [113]. Zde je využito segmentace cévního řečiště pomocí

přizpůsobených filtrů a následné binární obrazy jsou použity pro hledání parametrů transformace. K tomu je využita metoda simulovaného žíhání a genetické algoritmy. Výsledky získané na 26 párech obrazů sítnice ukazují, že představena automatická registrace je přesnější než manuální registrace. Autoři v [18] představili komplexnější metodu, která v sobě kombinuje segmentaci krevního řečiště pomocí přizpůsobené filtrace, odhad posunu pomocí korelačního koeficientu a konečnou přesnou registraci pomocí významných bodů a algoritmu ICP. Jako transformační model je zvolená kvadratická a afinní prostorová transformace.

Speciálním případem je registrace pomocí fázové korelace. Jedná se o jasovou metodu, kde se využívá Fourierova posuvného teorému. Tuto metodu použili autoři v [173] pro odhad posunu, rotace a měřítka při registraci obrazů sítnice. Dosažené výsledky jsou prezentovány pouze na dvou příkladech. Nicméně fázová korelace se využívá i v jiných oblastech registrace obrazů, jako je například 3D registrace obrazů z magnetické rezonance [11] nebo pro registraci oční duhovky pro biometrické systémy [61].

Poměrně odlišnou oblastí je registrace tomografických dat získávaných pomocí optické tomografické koherence (OCT). Na rozdíl od uvedených modalit OCT umožňuje získání tomografických řezů sítnic. Jedná se tak tedy o zobrazení jednotlivých vrstev sítnice.

Speciálním příkladem registrace obrazů je registrace OCT a fundus dat. Jedná se o multimodální registraci, kde je snahou registrace tomografických řezů sítnic (OCT) a obrazu sítnice (fundus). Snahou je tedy nalezení přesné pozice OCT skenu ve fundus obrazu. Díky tomu dojde k eliminaci pohybového artefaktu a navíc fuze těchto obrazů umožní další diagnostické hodnocení pomocí těchto dvou modalit.

Snímání OCT dat je prováděno laserem postupně po jednotlivých řezech. I přes vysokou rychlost snímání se mohou v obraze objevit pohybové artefakty způsobené zejména tzv. mikrosakadami (drobné rychlé pohyby očí)[139]. V článku [82] je představena registrační metoda, kde se pro předregistraci dat využívá fázové korelace. Následně jsou jednotlivé OCT řezy segmentovány, aby byla oddělená vrstva s cévami. Cévní struktury jsou totiž patrné jak v OCT datech, tak i na fundus snímcích. Pozice jednotlivých řezů pak byla nalezena pomocí kombinace korelačního kritéria a vzájemné informace. Metoda byla implementována bez optimalizace s využitím metody úplného prohledávání.

Zobrazovací systémy nejen v oftalmologii se stále rozšiřují a mají stále lepší parametry zobrazení, což rovněž klade požadavky na vývoj nových registračních postupů. Jde zejména o nové metody, které dokáží zpracovávat obrazy o velkém rozlišení dostatečně rychle pro běžné rutinní vyšetření. Dalším problémem v této oblasti je vyhodnocení dosažené kvality registrace a srovnání jednotlivých metod. Autoři často uvádějí průměrnou chybu nebo medián absolutní chyby v pixelech. Díky

tomu nelze provést přímé srovnání jednotlivých metod. U některých představených metod také chybí testování na dostatečném objemu dat. Metody jsou často testovány jen na velice omezeném souboru dat a navíc pouze na datech pořízených na zdravých pacientech. Přitom v praxi je často důležitá schopnost algoritmu zpracovávat data s různými patologickými strukturami.

2 CÍLE PRÁCE

Hlavními cíli disertační práce je zejména registrace obrazů v oblasti ultrazvukových zobrazovacích systémů. Jednotlivé cíle lze specifikovat jako:

1. Vývoj metod pro registraci ultrazvukových obrazů v kontrastní echokardiografii. Ověření těchto metod i pro ultrazvukové obrazy v kontrastním zobrazování i v jiných medicínských oborech.
2. Vývoj metod, které mohou vhodně prezentovat kvalitu registrace. Jde jak o stanovení metodiky subjektivního hodnocení, tak i metod pro objektivní vyhodnocení výsledků registrace.
3. Tvorba ucelené aplikace pro přehlednější a automatizovanou registraci sad obrazů.

Vytvořené registrační metody a postupy mají být zaměřeny zejména na zpracování sad obrazů, jde zejména o sekvence pořízené pomocí kontrastní ultrasonografie. Tyto velké objemy dat kladou i velké požadavky na výpočetní výkon, takže se zde nabízí možnost využití prostředků paralelního programování.

Registrace oftalmologických obrazů tvoří pouze menší část této práce. Jedná se především o ověření stávajících metod, zejména pak registrací založených na významných bodech. V této oblasti totiž existuje celá řada metod, které jsou hojně využívány v praxi. Nicméně i zde stále probíhá výzkum nových, robustnějších a rychlejších metod registrace, které nalézají uplatnění jak v medicíně, tak i v jiných oblastech jako je například biometrie. Hlavní cíle v oblasti registrace oftalmologických obrazů lze tedy specifikovat jako:

1. Ověření stávajících metod pro registraci autofluorescenčních a infračervených obrazů sítnice.
2. Ověření metod registrace obrazů pořízených s delším časovým odstupem pomocí fundus kamery.
3. Nalezení nových metod a postupů, které povedou na rychlejší a přesnější registraci snímků sítnice.

3 ZDROJE DAT V ULTRAZVUKOVÝCH ZOBRAZOVACÍCH SYSTÉMECH

3.1 Základní veličiny

Ultrazvukové zobrazovací systémy jsou založeny na detekci a zobrazení akustické energie odražené na rozhraních v těle. Na základě toho lze rekonstruovat šedotónové obrazy, které zobrazují strukturu tkání v těle. Z fyzikálního hlediska je ultrazvuk mechanické vlnění o frekvenci vyšší než je frekvence slyšitelného zvuku (~ 20 kHz). Rychlost šíření ultrazvukového vlnění c v $[\text{m} \cdot \text{s}^{-1}]$ je konstantou pro daný materiál:

$$c = \lambda \cdot f \quad (3.1)$$

kde λ představuje vlnovou délku v $[\text{m}]$ a f je frekvence mechanického vlnění v $[\text{Hz}]$. Rychlost šíření je dána především hustotou a tuhostí materiálu. Vyšší tuhost způsobuje vyšší rychlost a naopak vyšší hustota snižuje rychlost šíření. Schopnost materiálu přenášet mechanické vlnění je dána akustickou impedancí Z dána v jednotce $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{s}^{-1}]$, která je daná jako:

$$Z = \rho \cdot c, \quad (3.2)$$

kde je ρ hustotou materiálu v $[\text{kg} \cdot \text{m}^{-3}]$. Pro měkké tkáně je stanovena průměrná rychlost šíření ultrazvukového vlnění na 1540 ms^{-1} .

Pro diagnostické účely se používají frekvence od 2 MHz, přehled používaných frekvencí pro různé medicínské aplikace je uveden v Tab. 3.1.

Tab. 3.1: Frekvence ultrazvuku využívané v diagnostických systémech

Frekvence [MHz]	Aplikace, oblast použití
2.5	Hluboko uložené orgány, porodnictví, kardiologie
3.5	Běžná abdominální vyšetření, porodnictví
5.0	Cévní vyšetření, vyšetření prsu, gynekologie
7.5	Vyšetření prsu, štítná žláza
10.0	Vyšetření prsu, štítná žláza, povrchové žíly a struktury
40.0 - 100.0	Speciální systémy pro studie na malých zvířatech

Současné ultrazvukové diagnostické přístroje jsou založeny na detekci a zobrazení odražených ultrazvukových vln (echa). Je samozřejmě možné využít také tzv. transmisní ultrazvukové zobrazování, ale to není v současné době klinicky využíváno. Pro vznik echa je nezbytná přítomnost rozhraní, které způsobí odražení části

ultrazvukové energie. Pokud se ultrazvuk šíří v homogenním prostředí, nedochází zde k žádným odrazům. V případě rozhraní dvou materiálů s odlišnými fyzikálními vlastnostmi vznikne rozhraní, na kterém dochází k odrazu ultrazvukového vlnění. Pokud jsou tyto rozhraní dostatečně velké, jedná se o tzv. zrcadlové reflektory. Velikost odražené energie lze vyjádřit na základě akustických impedancí materiálů (Z_1, Z_2) tvořících rozhraní jako:

$$R = \frac{(Z_2 - Z_1)^2}{(Z_2 + Z_1)^2}, \quad (3.3)$$

kde R je koeficient odrazu.

Většina odrazů v lidském těle nevzniká na těchto zrcadlových reflektorech, ale na částicích v orgánech, které jsou menší, než je vlnová délka ultrazvukového záření. V tomto případě se jedná o difúzní reflektory (rozptylující částice), které rozptylují dopadající ultrazvukovou energii do všech směrů. Díky konstruktivní a destruktivní interferenci těchto difúzních ech vzniká typický šum zvaný spekle. Projevuje se jako určitá textura v jednotlivých orgánech.

Pokud ultrazvukové vlnění přechází z jednoho do druhého prostředí s odlišnou rychlostí šíření, pak se zde uplatní zákon lomu:

$$\frac{\sin(\theta_1)}{\sin(\theta_2)} = \frac{c_1}{c_2}, \quad (3.4)$$

kde je θ_1 úhel dopadu ultrazvukového svazku na rozhraní, θ_2 je úhel lomu svazku a c_1 a c_2 jsou rychlosti šíření ultrazvuku v jednotlivých prostředích. Je to důležité zejména v diagnostice, kde tento vliv může způsobit zkreslení obrazu. Díky lomu ultrazvukového paprsku se totiž některé struktury mohou zobrazit ve zcela odlišné pozici.

Ultrazvukové vlnění je rovněž při svém průchodu prostředím pohlcováno a přeměněno na teplo. Z toho důvodu je potřeba definovat akustický výkon (P) vyjádřen ve wattech [W] nebo miliwattech [mW]. Protože působíme ultrazvukovým vlněním na určitou plochu S , definujeme si také jeho intenzitu I :

$$I = \frac{P}{S}, [\text{W} \cdot \text{cm}^{-2}; \text{W}, \text{cm}^2]. \quad (3.5)$$

Po změření intenzity ultrazvukového pole v určitých místech prostředí lze také určit útlum. Ten udává, do jaké míry je ultrazvukové vlnění pohlcováno a přeměněno na teplo. Útlum se nejčastěji vyjadřuje relativně v decibelech [dB].

Další důležitou veličinou pro diagnostické využití ultrazvuku je mechanický index, který udává náchylnost ke vzniku kavitací v mediu. Mechanický index (MI) je definován jako:

$$MI = \frac{P_{neg}}{\sqrt{f}}, \quad (3.6)$$

kde P_{neg} je amplituda negativního impulzu a f je frekvence ultrazvuku. Mechanický index je definován pro oblast fokusace ultrazvukového svazku, takže závisí na hloubce (s rostoucí hloubkou klesá) a rovněž na laterální pozici v obraze (klesá k okrajům sektoru). Vzhledem k tomu, že jeho výpočet je poměrně komplexní problém, nelze srovnávat mechanické indexy na přístrojích od různých výrobců. Obvyklá hodnota MI pro klinické ultrazvukové zobrazovací systémy je mezi 0.2 až 2.0.

3.2 Ultrazvukové kontrastní látky

Kontrastní látky se široce využívají v diagnostice pomocí zobrazovacích modalit jako je výpočetní tomografie, magnetická rezonance nebo radionuklidové zobrazování. Kontrastní látky se stále více prosazují také v ultrasonografii. Pro jejich využití hovoří možnost zlepšit diagnostiku pomocí relativně neinvazivního vyšetření a ušetřit pacienta od dalších náročných a invazivnějších vyšetření.

Hlavním principem kontrastních látek pro zobrazovací modalit je změna vlastností primárního parametrického pole. Při ultrazvukovém vyšetření se nabízí změna akustické impedance, proto se využívají kontrastní látky tvořeny mikrobublinkami vzduchu nebo jiného plynu. Rychlost šíření ultrazvuku ve vzduchu je totiž značně odlišná od rychlosti šíření ultrazvuku ve tkáni, což představuje velký koeficient odrazu.

Mezi první ultrazvukové kontrastní látky patří ručně připravované roztoky s mikrobublinkami vzduchu. Tyto kontrastní látky byly připravovány mícháním ručně [43]. Velikost získaného echa tak do značné míry ovlivňovala viskozita použitého média pro přípravu kontrastní látky. S rostoucí viskozitou se také zvětšoval počet relativně stabilních mikrobublinek, které zůstaly v roztoku zachyceny. Hlavní nevýhodou těchto kontrastních látek je především krátká životnost mikrobublinek (v řádech jednotek sekund) a také poměrně velký průměr mikrobublinek. Tyto kontrastní látky tak byly využívány převážně v echokardiografii.

Pro zvýšení stability mikrobublinek se začaly vyvíjet kontrastní látky, které měly mikrobublinky stabilizované určitými membránami. Dalším požadavkem rovněž bylo vytvoření mikrobublinek, které by měly srovnatelné rozměry s rozměry červených krvinek. Pokud tyto podmínky byly splněny, pak dokázala kontrastní látka projít bez větších ztrát srdcem a kapilárním řečištěm. První takovou kontrastní látku představili autoři v [35], kde pomocí sonifikátoru vyrobili mikrobublinky stabilizované pomocí albuminu. Tato kontrastní látka byla následně komerčně vyráběna jako Albunex (Mallinckrodt Medical, Inc., St Luis, Mo).

Problémem těchto kontrastních látek je ten, že použitá membrána je velice tenká a vzduch tak může snadno difundovat zpět do krve. Rychlost této difuze není ovliv-

něna jen vlastnostmi kontrastní látky, ale rovněž zaleží na vlastnostech krve každého pacienta. Díky tomu dochází k značnému zkrácení efektivní doby pro detekovatelnost těchto kontrastních látek. Novější kontrastní látky se snaží tyto nedostatky odstranit. Jedná se zejména o zvýšení odražené ultrazvukové energie a také o zabránění difúze plynu z mikrobublinek do okolí. Místo vzduchu se tak využívají jiné plyny, například perfluorouhlovodíky. Mezi představitele patří Optison (Nycomed-Amersham, Oslo, Norsko), což jsou mikrobublinky perfluoropropanu stabilizované pomocí albuminu. Velikost bublinek je podobná jako u předchůdce této látky, Albunexu. Další kontrastní látkou je SonoVue (Bracco, Milano, Itálie), která je tvořena mikrobublínkami fluoridu sírového stabilizovaných pomocí fosfolipidů. Obě tyto kontrastní látky jsou schváleny ke klinickému využití v EU.

3.3 Vlastnosti kontrastních látek v ultrazvukovém poli

Ultrazvukové kontrastní látky, na které působí ultrazvukové pole, vykazují hned několik jevů. Pokud je využito ultrazvukového vlnění s o nízké energii ($MI < 0.1$), dochází k lineárnímu zvýraznění odraženého echa. Jedná o základní princip, kterého se využilo pro návrh a výrobu prvních kontrastních látek. Při působení ultrazvukového vlnění o vyšších energiích ($MI = 0.1$ až 0.5) dochází k nelineárním jevům - generování vyšších harmonických složek.

Při průchodu ultrazvukových vln dochází k rozkmitání jednotlivých bublin, které se stlačují a rozpínají. Podobně jako jiné struktury, tak i mikrobubliny mají svou rezonanční frekvenci. Mikrobubliny o průměru $3.0\ \mu\text{m}$ (rozměr používaných kontrastních látek) mají rezonanční frekvenci kolem 3 MHz, což je právě frekvence využívaná v klasických ultrazvukových zobrazovacích systémech.

Tento jev lze vysvětlit jako nesymetrii v oscilacích mikrobublin při velkých amplitudách kmitů. Pokud je mikrobublina stlačována ultrazvukovou vlnou, stává se tužší a více odolává snaze o její stlačení. Naopak při působení záporné ultrazvukové vlny se mikrobublina stává pružnější a snadněji se rozpíná. Tento nelineární pohyb vytváří ultrazvuk obsahující vyšší harmonické složky, který lze zaznamenat pomocí ultrazvukového měniče. Při buzení mikrobublin ultrazvukovým vlněním o frekvenci 3 MHz tak dochází ke generování signálu, který obsahuje harmonickou složku o dvojnásobné frekvenci, tedy 6 MHz. Toho lze využít a pomocí vhodných filtrů vybrat pouze oblast s vyššími harmonickými složkami. Díky tomu lze získat echa odražená výhradně od kontrastní látky a potlačit okolní tkáň. Takový mód se označuje jako harmonické zobrazení a je nabízen v převážné většině konvenčních ultrazvukových zobrazovacích systémů [14].

Při působení ultrazvuku o vyšší energii ($MI > 0.5$) dochází k přechodnému nelineárnímu odrazu, který je způsoben destrukcí mikrobublin. Hranice mezi energiemi, kdy ještě nedohází k destrukci mikrobublin není ostře dána, záleží na typu kontrastní látky a také na rozměrech jednotlivých mikrobublin [8].

3.4 Vybrané klinické aplikace ultrazvukových kontrastních látek

Ultrazvukové kontrastní látky umožnily rozvoj nových zobrazovacích metod a vyšetření. První použití kontrastních látek v ultrasonografii je v článku z roku 1970 [34], kde je autoři využili při echokardiografii, ve které se kontrastní látky využívají v největší míře.

Jedno z hlavních využití kontrastních látek je zvýraznění rozhraní mezi krevním řečištěm a tkání. Toho se dá s úspěchem využít v echokardiografii pro zlepšení diagnostiky pohyblivosti myokardu, lepšímu vymezení endokardu nebo pro diagnostiku abnormalit na koronárních artériích [74]. Podobným způsobem mohou být ultrazvukové kontrastní látky využity i v jiných oblastech, například při abdominálním vyšetření. Zde se jedná především zvýraznění některých orgánů, artérií nebo patologických tkání [4, 131, 169].

Druhou rozvíjející se oblastí využití kontrastních látek je perfuzní zobrazování a analýza. Tato oblast je stále v experimentální fázi, ale dosažené a publikované výsledky ukazují na velký potenciál těchto metod v různých oblastech. Jedná se jak o měření na speciálních fantomech, tak aplikacích v echokardiografii nebo v abdominální ultrasonografii [1, 17, 76, 80].

Metody perfuzní analýzy pomocí ultrazvukových kontrastních látek lze rozdělit do dvou základních oblastí. První z nich je metoda reperfuze (anglicky burst-replenishment). Při ní se pacientovi zavede průběžnou infúzi kontrastní látka, tak aby se její koncentrace v krevním řečišti ustálila. V určitém okamžiku se do tkáně vyšle ultrazvukový puls s velkým mechanickým indexem, který v definované oblasti způsobí destrukci mikrobublinek kontrastní látky. Poté se skener opět přepne do režimu snímání (nízký MI), zaznamenává se sekvence obrazů, kdy dochází k opětovnému naplnění oblasti kontrastní látkou, a následně se tato sekvence dat analyzuje [26].

Reperfuční křivka získaná po destrukci mikrobublin může být nejjednodušeji modelována jako exponenciální funkce nebo pokročilejšími funkcemi [2, 63]. Maximum křivky A proporcionálně odpovídá frakčnímu objemu krve. Odhadem časové konstanty β exponenciální funkce lze zjistit hodnotu rychlosti průtoku krve, která porčně odpovídá $A \cdot \beta$. Nevýhodou tohoto přístupu je právě to, že hodnoty β a $A \cdot \beta$

odpovídají pouze proporčně skutečným perfuzním parametrům. Konstanty poměru jsou neznámé a ovlivněny mnoha faktory jako například množstvím infuze, rychlostí infuze, hodnotou clearance kontrastní látky, útlumem ultrazvukového svazku, ale také samotným nastavením ultrazvukového systému.

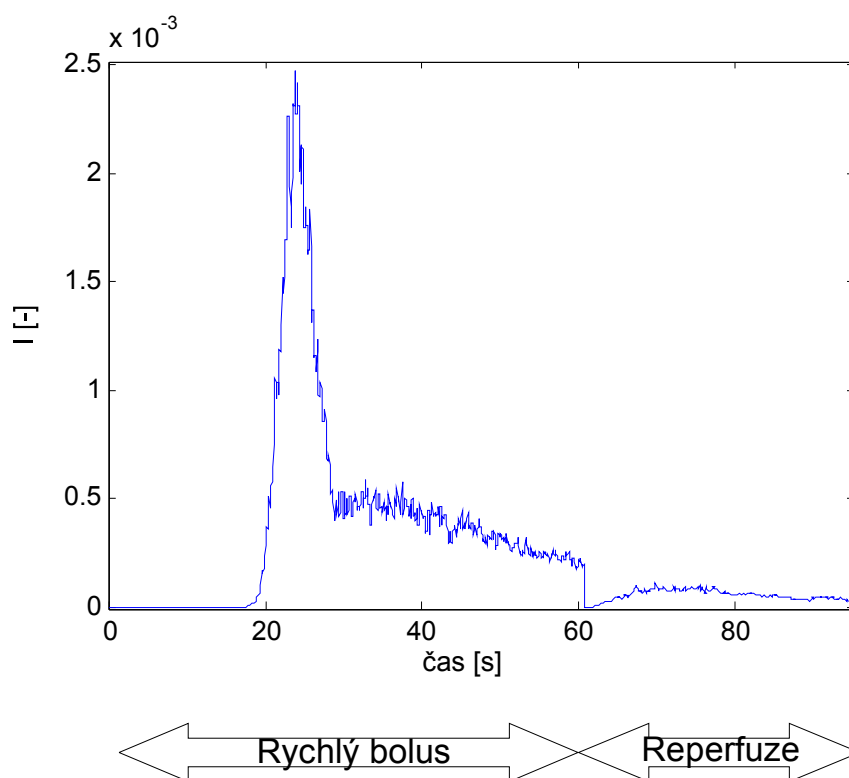
Druhou oblastí jsou tzv. metody rychlého bolusu (anglicky *fast bolus*), někdy také označovaná jako metoda sledování bolusu (anglicky *bolus-tracking*). Při těchto metodách je do krevního oběhu pacienta vstříknut definovaný objem (bolus) kontrastní látky a je zaznamenávána sekvence obrazů. Perfuzní křivka je následně extrahovaná z analyzované oblasti zájmu. Extrahovaná křivka vypovídá o kinetice bolusu a v odborné literatuře se tak tato metoda občas také označuje jako *bolus kinetics* [33].

Analýzou perfuzních křivek lze odhadnout několik semikvantitativních parametrů tkáně, například maximální intenzitu (*peak-intensity*), plocha pod křivkou (*area under curve* - AUC), čas dosáhnutí maximální intenzity (*time-to-peak* - Tp)[93] a střední doba průtoku (*mean transit time* - MTT)[88]. Mezi hlavní nevýhody těchto metod nejčastěji patří zanedbání vlivu časového zpoždění a změny tvaru křivky vlivem arteriálního vstupu (označovaná jako *arterial input function* - AIF). To vede k nejednoznačným interpretacím výsledků, protože se zde kombinuje vliv AIF a perfuzních parametrů tkáně. Samotná AIF je rovněž dána samotnou aplikací bolusu a závisí na cévním řečišti daného pacienta a místě vpichu.

Abychom potlačili nevýhody představených perfuzních metod, zkombinovali jsme je a vytvořili jsme metodu označenou jako *bolus and burst*. Tato metoda v sobě kombinuje snadnou a rychlou aplikaci bolusu kontrastní látky a možnost absolutní kvantifikace fyzikálních perfuzních parametrů. Navíc získáním informací z obou částí (rychlý bolus a reperfuze) lze docílit mnohem robustnější odhad MTT než je tomu u klasických perfuzních metod.

Metoda *bolus and burst* je založena na aplikaci bolusu kontrastní látky, která je následně snímána stejně jako je tomu u klasické bolusové metody (použitý nízký MI). V pozdější fázi, kdy už se většina kontrastní látky vymyje z oblasti zájmu a její koncentrace klesá jen pozvolna, použijeme ultrazvukový pulz s vysokou energií. Tím dojde k destrukci mikrobublin a následně můžeme s nízkým MI zaznamenat reperfuze fázi. Pokles koncentrace kontrastní látky z této poslední fáze kompenzujeme, aby získané výsledky reperfuze byly validní. Příklad průběhu perfuzní křivky je uveden na Obr. 3.1.

Registrace obrazů v sekvenci je prvním krokem u každé představené perfuzní metody. Je to náročný úkol, protože v sekvencích dochází k prudkým změnám kontrastu v obraze. U metody rychlého bolusu je to dáno průtokem bolusu kontrastní látky oblastí zájmu a u reperfuze zase opětovným plněním oblastí kontrastní látkou po provedené destrukci mikrobublinek (tzv. flash). Vzhledem k tomu, že u reper-



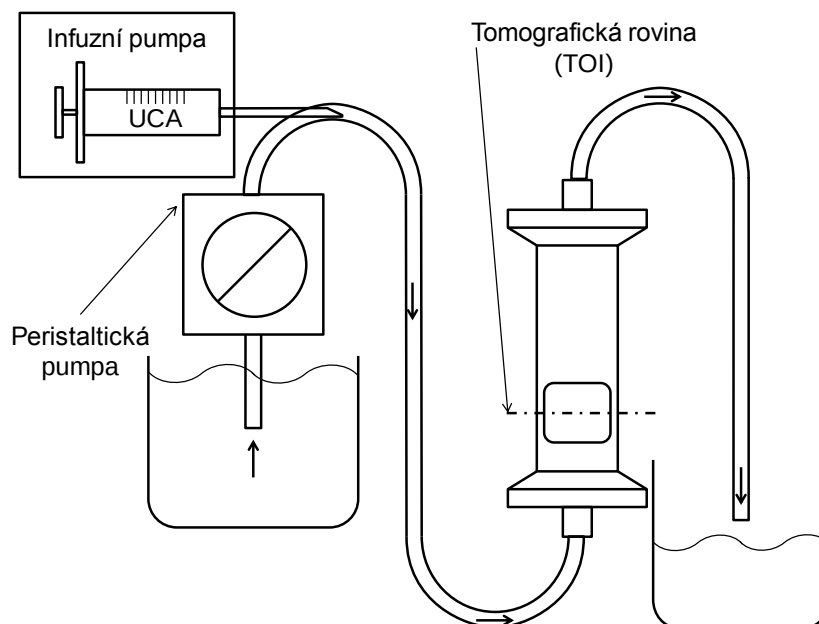
Obr. 3.1: Průběh perfuzní křivky při snímání pomocí metody *bolus and burst*.

fuze je potřeba speciální skener (musí být vybaven módem pro flash), tak se dále budeme výhradně metodami rychlého bolusu, které využijeme jak prostředek pro získání vhodných testovacích dat, tak i způsob pro vyhodnocení kvality registrace obrazů.

3.5 Fantom pro kontrastní ultrazvuková měření

Pro ověření navržených metod perfuzní analýzy a rovněž pro ověření metod zpracování ultrazvukových sekvencí jsme navrhli a sestavili speciální fantom. Základem konstrukce tohoto fantomu je vertikálně umístěný dialyzační filtr (F60S, Fresenius, Bad Homburg, Německo), viz Obr. 3.2. Kapiláry dialyzačního filtru s primárním objemem 82 ml simulují vaskulární řečiště. Vzhledem k velkému útlumu ultrazvukového vlnění je do pláště filtru vyříznuto akustické okénko, které je překryto mylarovou fólií. Pro zapojení filtru byly použity silikonové trubičky a pro nastavení požadovaného průtoku bylo použito peristaltické čerpadlo (Masterflex L/S, Cole-Parmer, Vernon Hills, USA). Pomocí volby průměru a délky jednotlivých trubiček můžeme

nastavit další důležité parametry modelu. Jde zejména o objem mezi místem vpichu a tomografickou rovinou. Pro přesné dávkování a danou rychlost vstříknutí bolusu kontrastní látky (SonoVue[®], Bracco, Itálie) využíváme infuzní pumpu (SyringePump NE-1050, SyringePump, Fermiglide, USA).

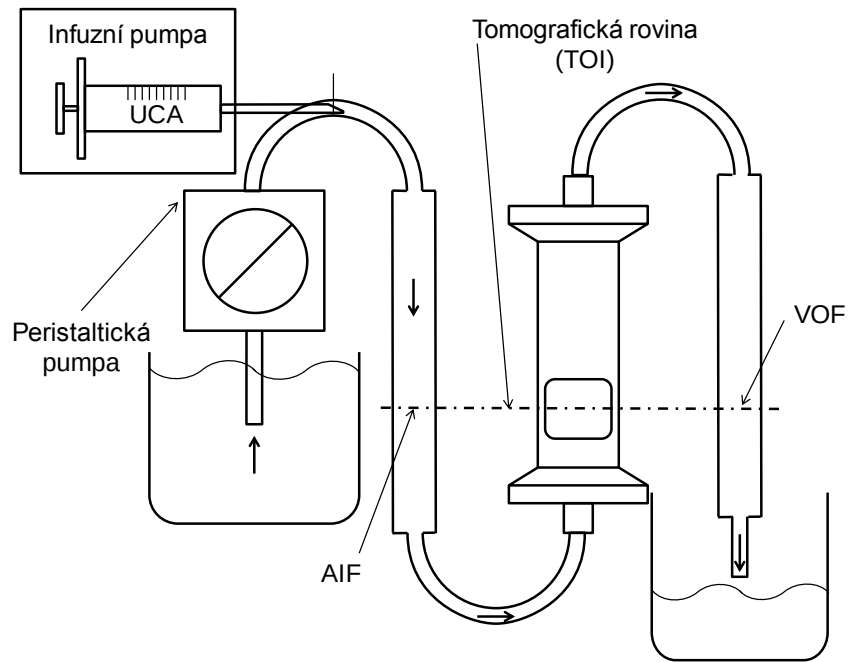


Obr. 3.2: Schéma základního perfuzního modelu.

Celý systém je naplněn fyziologickým roztokem a je umístěn ve vodě v ultrazvukové vaně. Sekundární část dialyzačního filtru je před samotným měřením napuštěna rovněž fyziologickým roztokem a následně je uzavřena. Tento systém byl navržen a sestaven na základě našeho výzkumu [117] a rovněž na základě prací několika dalších týmů [39, 172]. Zatím neexistuje přesná standardizace pro simulaci mikrokapilár pro ultrazvukové experimenty, ale ukazuje se, že dialyzační filtry jsou pro tyto účely velice vhodné [171].

Pro pokročilejší metody perfuzní analýzy využívající dekonvoluci jsme tento model upravili, viz Obr. 3.3. Tyto metody totiž vyžadují měření vstupní arteriální funkce (anglicky: *arterial input function* - AIF) a žilní výstupní funkce (anglicky: *venous output function* - VOF) [71]. Model jsme doplnili o trubičky širšího průměru tak, aby v nich bylo možné měřit průběh koncentrace kontrastní látky (AIF, VOF).

K měření jsme využili komerční ultrazvukový zobrazovací systém (VingMed Vivid 5, GE Healthcare, Waukesha, USA) s 2.2 MHz sektorovou sondou, který nám umožňuje snímat radiofrekvenční (RF) data obsahující 1. a 2. harmonickou složku echa. Při snímání používáme ultrazvukového vlnění s nízkým mechanickým indexem



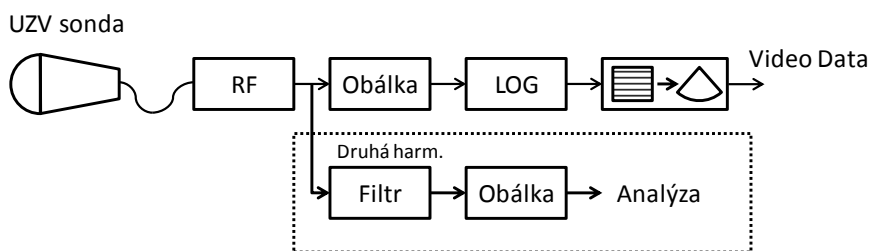
Obr. 3.3: Schéma rozšířeného perfuzního modelu pro měření AIF a VOF.

($MI=0.1$) abychom zabránili destrukci mikrobublinek kontrastní látky. Pro různé hodnoty průtoku perfuzním fantomem využíváme vhodného vzorkování obrazové sekvence ($T_{vz} = 300$ až 750 ms), protože ultrazvukový systém je limitován vnitřní pamětí. Lze nahrávat pouze sekvence o maximální délce cca 180 snímků. Takto nasnímané ultrazvukové sekvence dále předzpracováváme, abychom je mohli využít k samotné perfuzní analýze. Předzpracování ultrazvukových dat se skládá především z filtrace RF dat pro rozdělení první a druhé harmonické složky signálu. Pro následnou perfuzní analýzu využíváme pouze obraz druhé harmonické složky, který vznikne pomocí detekce obálky v signálu. Z těchto obrazů již můžeme extrahovat příslušné perfuzní křivky. Obecné schéma zpracování ultrazvukových dat je znázorněno na Obr. 3.4, kde v čárkovaném obdélníku naznačen postup pro získání perfuzních křivek.

3.6 Perfuzní analýza a perfuzní modely

3.6.1 Intravaskulární perfuzní modely

Hlavním cíle metod perfuzní analýzy je měření časového průběhu koncentrace ultrazvukové kontrastní látky v definované tkáni (tissue of interest - TOI). V závislosti na dané aplikaci může být jako TOI zvolena část myokardu (echokardiografie)[17],



Obr. 3.4: Obecné schéma zpracování ultrazvukových dat. Čárkovaný obdélník představuje zpracování signálu pro naši perfuzní analýzu. RF - rekonstruovaná RF data se vzorkovací frekvencí 20 MHz; Obálka - detekce obálky; LOG - dynamická (logaritmická) komprese, Filtr - digitální pásmová propust pro druhou harmonickou; Video data jsou získána pomocí transformace z polární do kartézských souřadnic.

část zdravé nebo patologické tkáně například u abdominální ultrasonografie [4]. Díky analýze perfuzních křivek, které reprezentují změnu koncentrace kontrastní látky, lze odhadovat důležité parametry popisující míru perfuze tkáně [159]. Obecně se v perfuzní analýze odhadují semikvantitativní parametry, které popisují vlastnosti perfuze zkoumané tkáně na mikrovaskulární úrovni s ohledem na AIF.

Mezi nejdůležitější parametry patří střední doba průtoku (anglicky: mean transit time - MTT) a čas maximální koncentrace (time-to-peak - Tp). MTT představuje průměrnou dobu v [s], za kterou projdou mikrobublínky kontrastní látky přes TOI a Tp zase dobu v [s], za kterou dosáhne koncentrace UCA v TOI maxima. Mezi další důležité parametry patří objem krve v TOI na jednotku hmotnosti [$\text{ml} \cdot \text{g}^{-1}$], průtok krve [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$] v TOI na jednotku hmotnosti v [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$] [67, 80]. Tyto parametry mohou být vypočítány v případě, pokud je známá (změřená nebo odhadnutá) arteriální vstupní funkce (anglicky: arterial input function - AIF), a rovněž jestli jsou dodrženy další předpoklady - hematokrit ve velkých cévách a poměr mezi hematokritem v malých a velkých cévách je znám [72, 71]. Posledním důležitým parametrem je plocha pod křivkou (anglicky: area under curve - AUC), která má fyzikální rozměr [$\text{g} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1}$].

V obecném pohledu lze perfuzní křivky interpretovat také jako funkce hustoty pravděpodobnosti času průchodu kontrastní látky přes TOI. To je vztaženo k množství kontrastní látky procházející TOI za jednotku času. Rychlost průtoku a objem modelu lze určit pomocí Stewart-Hamiltonových rovnic [133]:

$$F = \frac{m}{AUC}, \quad (3.7)$$

$$V = F \cdot MTT, \quad (3.8)$$

kde F je průtok, V je objem modelu a m je hmotnost kontrastní látky. Tato představené časové parametry mohou být z perfuzních křivek odhadnuty na základě různých modelů, které lze rozdělit do několika kategorií popsaných dále.

3.6.2 Matematické modely

Matematické modely jsou založeny na podobnosti tvaru perfuzní křivky a specifické matematické funkce, která je použita pro aproximaci naměřených dat. Distribuční funkce log-normálního rozložení pravděpodobnosti je široce používaná funkce v dilučních metodách [142]. Log-normální distribuční funkci lze zapsat jako [159]:

$$f_{log-norm}(t) = \frac{AUC}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(t)-\mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad (3.9)$$

kde AUC je plocha pod křivkou, μ je průměr a σ je směrodatná odchylka normálního rozdělení logaritmu nezávislé proměnné t . MTT je moment prvního řádu Log-normálního rozložení [32]:

$$MTT = e^{\mu+\sigma^2} \quad (3.10)$$

a Tp lze vyjádřit jako:

$$Tp = e^{\mu-\sigma^2}. \quad (3.11)$$

Přestože byl tento model založen na podobnosti reálné a modelované křivky, autoři v [135] ukázali, že jej lze odvodit pomocí rozložení průtoku krve a kinetiky kontrastní látky za použití stochastického modelu představeného v [170]. Tento model je založen na fraktálech, kde každá mateřská céva generuje dvě dceřiné cévy. Pokud je poměr průtoku dceřinými cévami náhodná veličina v intervalu $(0,1)$ s libovolným rozdělením pravděpodobností a síť cév obsahuje velký počet generací, pak rozložení pravděpodobnosti průtoku kontrastní látky odpovídá Log-normální funkci.

Dalším matematickým modelem je Lagged model představený autory v [7]. Tento model je založen na konvoluci funkce normálního rozdělení pravděpodobnosti a exponenciální funkce. Funkce normálního rozložení představuje náhodné disperzní jevy způsobené turbulencemi v systému a exponenciála prvního řádu reprezentuje procesy míchání v jednotlivých kompartmentech. Samotní autoři poznamenávají, že tento model nereprezentuje reálnou tkáň, k tomu by bylo zapotřebí použít mnohem komplexnější popis.

Lagged funkce může být vyjádřena pomocí konvolučního integrálu [28] funkce normálního rozložení $f(t)$ a exponenciální funkce $g(t)$:

$$f_{lagg}(t) = \int_{-\infty}^t f(\tau)g(t-\tau)d\tau. \quad (3.12)$$

Tuto funkci lze vyjádřit pomocí aproximace založené na chybové funkci [28]:

$$f_{lagg}(t) = AUC \frac{1}{2} K [1 + erf(L)], \quad (3.13)$$

kde:

$$\begin{aligned} K &= \lambda e^{[-\lambda t - \frac{\mu^2}{2\sigma^2} + \frac{(\mu + \lambda\sigma^2)^2}{2\sigma^2}]}, \\ L &= \frac{t - \mu - \lambda\sigma^2}{\sqrt{(2\sigma^2)}} \end{aligned} \quad (3.14)$$

a $erf(L)$ je Gaussova chybová funkce. Parametr μ a σ^2 je MTT a jeho variance v kompartmentu reprezentovaného Gaussovým rozložením pravděpodobnosti. Parametr λ představuje rychlostní konstantu (strmost) exponenciální funkce.

Celková MTT tohoto modelu je definována jako:

$$MTT = \mu + \frac{1}{\lambda}. \quad (3.15)$$

Parametr T_p neexistuje, protože tento model nemá časový základ.

3.6.3 Kompartimentové modely

Jedná se o modely založené na kompartmentovém popisu perfuze tkáně. Modelované křivky popisují závislosti mezi místem vpichu bolusu a vybranou TOI. Hlavním předpokladem pro kompartmentové modely je nekonečně krátký bolus kontrastní látky na vstupu. Samotný kompartmentový model je tvořen malými komorami, ve kterých dochází k ideálnímu mísení kontrastní látky. Průtok modelem je konstantní a je možný pouze jeden směr průtoku jednotlivými kompartmenty. Koncentraci kontrastní látky v kompartmentu po aplikaci bolusu lze matematicky vyjádřit jako:

$$f_c(t) = c_0 e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (3.16)$$

kde τ představuje časovou konstantu, která závisí na rychlosti průtoku a objemu daného kompartmentu. Konstanta c_0 je koncentrace kontrastní látky v čase $t = 0$.

Jednotlivé kompartmenty představují v reálném systému jednotlivé části. Například v případě kontrastní echokardiografie jednotlivé kompartmenty představují levou komoru, část myokardu a vyživující tepnu. Obvykle k popisu tkáně nestačí pouze jeden kompartment, ale je potřeba využít multikompartmentového modelu. Matematickým zápisem to vede na distribuční funkci Erlangova rozložení pravděpodobnosti [120]:

$$f_{Erlang}(t) = c_0 \frac{e^{-\frac{t}{\tau}} \left(\frac{t}{\tau}\right)^{k-1}}{\tau (k-1)!}, \quad (3.17)$$

kde k je počet kompartmentu v modelu, který ovlivní především tvar výsledné křivky, protože šikmost této funkce je definována jako $2/\sqrt{k}$. Autoři v [103] srovnali Erlangovou a log-normální distribuční funkci pro aproximaci perfuzních křivek a zjistili, že tyto funkce dávají velice podobné výsledky. Zobecněním Erlangovy distribuční funkce, kdy parametr k není jen celočíselný, je distribuční funkce Gamma rozložení pravděpodobnosti [32]:

$$f_{Gamma}(t) = c_0 \frac{e^{-\frac{t}{\tau}} \left(\frac{t}{\tau}\right)^{k-1}}{\tau \Gamma(k)}, \quad (3.18)$$

kde $\Gamma(k)$ představuje gamma funkci [138]. Parametry MTT pro Erlangovo a Gamma rozložení je dána jako [32]:

$$MTT = \tau k. \quad (3.19)$$

A hodnota parametru TP je dána:

$$Tp = \tau(k - 1). \quad (3.20)$$

3.6.4 Fyzikální modely

Poslední skupina modelů je založena na fyzikálním popisu chování částic (mikrobublinek) po aplikaci bolusu kontrastní látky. Pohyb těchto látek lze popsat aplikací modelů pro popis difuze a průtoku pro diluční křivky. Poprvé byl tento popis použit autory v [154]. Tyto fyzikální modely byly upraveny pro popis pohybu kontrastní látky přes rovnou nekonečně dlouhou trubku [120]. Tento pohyb se skládá z podélné difuze a lineárního proudění. Matematicky lze tento pohyb vyjádřit jako:

$$\frac{\partial C(x, t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x, t)}{\partial x^2} - v \frac{\partial C(x, t)}{\partial x}, \quad (3.21)$$

kde $C(x, t)$ je koncentrace kontrastní látky na pozici x v čase t . Parametr D je koeficient podélné difuze a v je rychlost proudění. Pokud se jedná o model složitějšího systému (např. průtok krve mikrokapilárami v nádorové tkáni), pak D představuje souhrnný parametr všech fyzikálních mechanismů, jako je Brownův pohyb, turbulentní proudění atd. Rovnici 3.21 řešili autoři v [124] pro impulzní aplikaci bolusu a výsledná časová závislost koncentrace je dána jako:

$$f_{LDRW}(t) = \frac{AUC}{\mu} e^{\lambda} \sqrt{\frac{\lambda \mu}{2\pi t}} e^{-\frac{\lambda}{2} \left(\frac{t}{\mu} + \frac{\mu}{t}\right)}. \quad (3.22)$$

Popsaný model umožňuje násobný průchod kontrastní látky modelem a průměrná doba, po kterou mikrobublinky zůstávají v definovaném objemu (TOI) se označuje jako MRT (anglicky *mean residence time*). MRT rovněž představuje první

moment funkce $f_{LDRW}(t)$, což je v kontrastu s předchozími modely. Hodnoty MTT a MRT jsou definovány jako:

$$MTT = \mu \equiv x_0/v, \quad (3.23)$$

$$MRT = \mu \left(1 + \frac{1}{\lambda}\right), \quad (3.24)$$

kde x_0 je vzdálenost mezi vstupní a výstupní částí TOI, v je rychlost průtoku modelem a $\lambda \equiv \mu v^2/2D$. Parametr λ^{-1} představuje šikmost křivky a rozdíl mezi MRT a MTT je $\mu/\lambda = 2D/v^2$. Z toho vyplývá, že v případě velké rychlosti mikrobublinek (v^2) v porovnání s hodnotou $2D$ je difúzní složka zanedbatelná a hodnota MRT se bude blížit MTT. Funkce (3.22) je známá jako Local Density Random Walk (LDRW). Hodnota Tp lze určit z parametrů μ a λ jako:

$$Tp = \left(\frac{\mu}{2\lambda}\right) \left(\sqrt{1 + 4\lambda^2} - 1\right). \quad (3.25)$$

3.7 Porovnání perfuzních modelů

Perfuzní modely představené v kapitole 3.6 vedou k odhadu důležitých perfuzních parametrů systému. Pokud se na perfuzní analýzu podíváme z pohledu registrace obrazů, kdy správná registrace je důležitým krokem pro správnou a přesnou perfuzní analýzu, můžeme tyto modely použít také jako kritérium pro zhodnocení kvality registrace obrazu. Nejprve je potřeba tyto modely porovnat a stanovit do jaké míry odpovídají reálnému systému.

Vyhodnocením a porovnáním perfuzních modelů se zabývali autoři v [159]. Jako testovací data jim posloužily kontrastní ultrazvukové sekvence zobrazující žluté tělísko (corpus luteum) ovce a také metastáze na játrech u člověka. Pro perfuzní analýzu použili bolus SonoVue a data nasníмали ultrazvukovým skenerem Philips iU22 (Philips Medical Systems, Bothell, WA). Extrahované perfuzní křivky následně proložili jednotlivými perfuzními modely (Log-normal, Gamma, Erlang, LDRW a Lagged). K porovnání modelů využili jen koeficientu determinance (R^2) a střední kvadratickou chybu (MSE). Je tedy patrné, že vyhodnotili pouze míru přesnosti proložení naměřených dat daným modelem, ale vůbec nehodnotili, s jakou přesností mohou jednotlivé modely odhadnout důležité perfuzní parametry.

Abychom mohli specifikovat možnost použití perfuzních modelů jako kritéria pro hodnocení kvality registrace, tak jsme se nejprve věnovali vyhodnocení a porovnání jednotlivých modelů. Zajímala nás přesnost a také robustnost odhadu důležitých perfuzních parametrů.

3.7.1 Odhad modelů

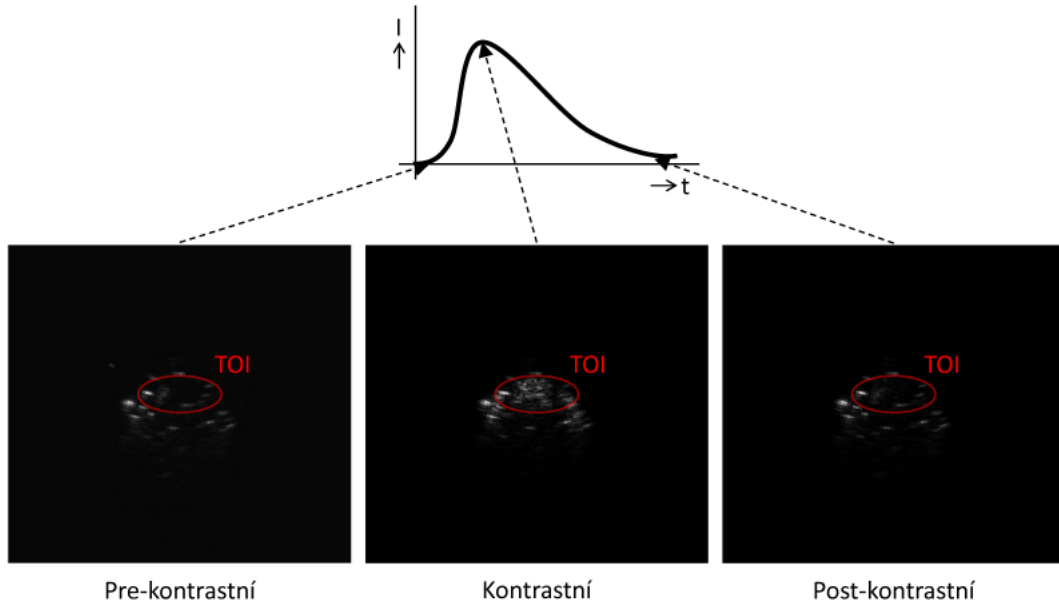
Pro testování a porovnání jednotlivých perfuzních modelů jsme použili perfuzní křivky, které jsme získali měření na základním fantomu představeném v kapitole 3.5. Fantomová měření nám totiž umožnila přesné stanovení důležitých perfuzních parametrů a jejich srovnání s výsledky jednotlivých modelů.

Pro získání odpovídajících dat jsme použili nastavení fantomu, kde objem mezi místem aplikace kontrastní látky a tomografickou rovinou byl 35.9 ml. Pro snímání radiofrekvenčních (RF) dat v druhé harmonické jsme použili 2.2 MHz sondu. Abychom omezili destrukci mikrobublinek kontrastní látky, nastavili jsme nízký mechanický index ($MI = 0.1$). Na použité peristaltické pumpě jsme nastavovali jednotlivé rychlosti průtoku ($FR = 220, 140, 100, 56$ a 25 ml/min). Vzhledem k paměťovým omezením skeneru jsme museli použít různé vzorkovací časy (od 300 do 750 ms). Pro každou rychlost průtoku jsme nastavili tři různé rychlosti aplikace bolusu (110, 165 a 220 ml/min). V článku [51] jsme dokázali, že vliv těchto rychlostí aplikace bolusu při těchto hodnotách FR je na výslednou křivku zanedbatelný. Samotná disperze bolusu v trubičkách a dialyzátoru má mnohem větší vliv než rychlost aplikace v daném rozsahu.

Pro každou hodnotu rychlosti průtoku a rychlosti aplikace kontrastní látky jsme získali obrazovou sekvenci zhruba 180 snímků, které jsme dále zpracovali. Samotné zpracování spočívá ve filtraci, pomocí které separujeme první a druhou harmonickou složku FR obrazů, následuje detekce obálky, logaritmická komprese a transformace z polárních do kartézských souřadnic pro zobrazení. Proces zpracování naměřených ultrazvukových dat je zobrazen na Obr. 3.4. Perfuzní křivky jsou extrahovány z obrazu po detekci obálky z druhé harmonické složky, jak je zobrazeno na Obr. 3.4 čárkovaným obdélníkem.

Extrahované perfuzní křivky představují závislost obrazové intenzity v čase ($I(t)$) ve vybrané TOI, viz Obr. 3.5. V tomto případě byla TOI vybrána v části dialyzátoru co nejblíže k ultrazvukové sondě, abychom eliminovali vliv útlumu. Vhodnou transformací lze převést obrazovou intenzitu na jednotky koncentrace. V případě použití nízkých koncentrací kontrastní látky je tato transformace lineární, ale v našem případě tohle není potřeba provádět, protože se soustředíme na porovnání jednotlivých modelů pomocí dvou důležitých časových parametrů (T_p a MTT). Hodnoty I jsou bezrozměrné a vyjadřují průměrnou hodnotu jasu pixelů v dané TOI.

Pro nalezení přesných parametrů musíme aproximovat naměřená data jednotlivými modely. Samotnou aproximaci jsme řešili jako minimalizační úlohu pomocí funkce *fminsearch* v prostředí Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) na základě střední kvadratické chyby (MSE). Tato minimalizační funkce využívá simplexní algoritmus Nelder-Mead [115]. Výsledkem této optimalizace je nalezení



Obr. 3.5: Extrahovaná kontrastní křivka $I(t)$ a příklad pre-kontrastního, kontrastního a pos-kontrastního obrazu v sekvenci.

všech parametrů modelu, který pak co nejpřesněji reprezentuje (z hlediska MSE) naměřená data.

Společný parametr pro optimalizaci všech modelů je AUC. Dalším základním parametrem pro všechny modely s výjimkou Lagged modelu je časové zpoždění t_0 způsobené zpožděním bolusu mezi místem aplikace a TOI. V literatuře se obvykle zavádí za parametr t substituce $t - t_0$, viz [159]. Toto není příliš přesné, protože většina modelů vychází z distribučních funkcí rozložení pravděpodobnosti, které jsou definovány pro nezávislé proměnnou $t \in (0, \infty)$. Proto ve vztazích (3.9), (3.13), (3.17), (3.18) a (3.22) zavádíme substituci $t - t_0$ pro $t > t_0$; a pro $t < t_0$ je odpovídající funkce rovna nule. Třetím základním parametrem výchozí jas v obraze I_0 , který je způsobem přítomnosti šumu. Tento parametr jednoduše přidává stejnosměrnou složku do všech modelů. Všechny modely mají další své dva parametry, s výjimkou Lagged modelu, který má další tři parametry.

Pro přesnou optimalizaci pomocí funkce *fminsearch* musíme provést počáteční odhad parametrů. K odhadu AUC jsme využili aplikací numerické integrace pomocí lichoběžníkového pravidla na získanou křivku s odečteným ofsetem I_0 . Následně jsme našli maximální hodnotu I_{max} funkce $I(t)$ a poté jsme vybrali tu část funkce, která odpovídá $I(t) > 0.8 \cdot I_{max}$. Pozice prostředního vzorku z takto vybrané části odpovídá počátečnímu odhadu hodnoty T_p . Hodnota tohoto vzorku je zase počáteční odhad maximální hodnoty intenzity I_{est} funkce $I(t)$. Odhad ofsetu I_0 jsme získali jako mini-

mální hodnotu sestupné části průběhu od T_p po konec signálu (část, ve které dochází k vymývání kontrastní látky z TOI). Odhad časového zpoždění t_p jsme získali z naběžné části po T_p (část perfuzní křivky, kde dochází k plnění TOI kontrastní látkou) jako pozici prvního vzorku, který je menší než $0,1 \cdot I_{est}$ a zároveň pět následujících vzorků je větší než $0,1 \cdot I_{est}$.

Jak již bylo zmíněno, tak perfuzní křivky mohou být modelovány jako funkce rozložení hustoty pravděpodobnosti. Z toho vyplývá, že průměr (E) a rozptyl (VAR) můžeme odhadnout přímo z měřených perfuzních křivek. Jak je uvedeno v [84], parametry μ_{est} a σ_{est}^2 log-normální distribuce můžeme odhadnout jako:

$$\mu_{est} = \log(E) - 0.5 \cdot \log\left(1 + \left(\frac{VAR}{E^2}\right)\right), \quad (3.26)$$

$$\sigma_{est}^2 = \log\left(1 + \frac{VAR}{E^2}\right). \quad (3.27)$$

Parametry τ_{est} a k_{est} pro Erlangovou a Gamma distribuci můžeme odhadnout podle vztahů:

$$k_{est} = \frac{E^2}{VAR}, \quad (3.28)$$

$$\tau_{est} = \frac{E}{k_{est}}. \quad (3.29)$$

V Erlangově modelu parametr k představuje počet kompartmentů v modelu, takže je definován jako kladné celé číslo. Jako počáteční odhad tak použijeme zaokrouhlenou hodnotu k_{est} a při optimalizačním procesu uvažujeme pouze omezený počet možných kompartmentů, takže počítáme s parametrem $k \in (k_{est} - 2, k_{est} + 2)$.

Počáteční odhady parametrů μ a δ LDRW modelu odvodíme ze soustavy rovnic (3.23) a (3.25).

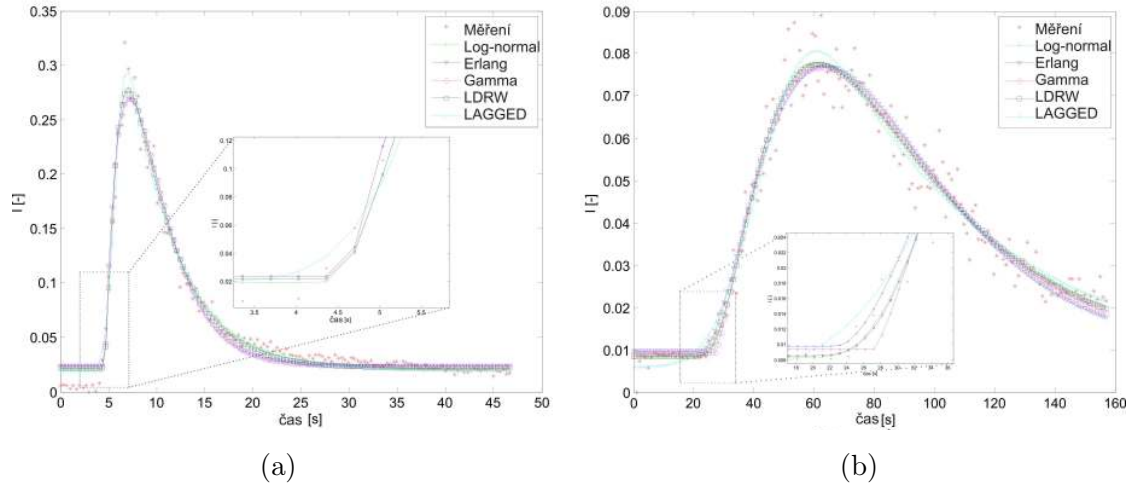
U Lagged modelu provádíme počáteční odhad parametrů ve dvou krocích. Nejprve odhadneme parametr δ pomocí aproximace jednoduché exponenciály na sestupnou část naměřené perfuzní křivky (od T_p do konce signálu). Následuje odhad parametrů μ a σ^2 pomocí vztahu (3.15) a druhého momentu M_2 , který je dán jako:

$$M_2 = MTT^2 + \sigma^2 + \frac{1}{\lambda^2}. \quad (3.30)$$

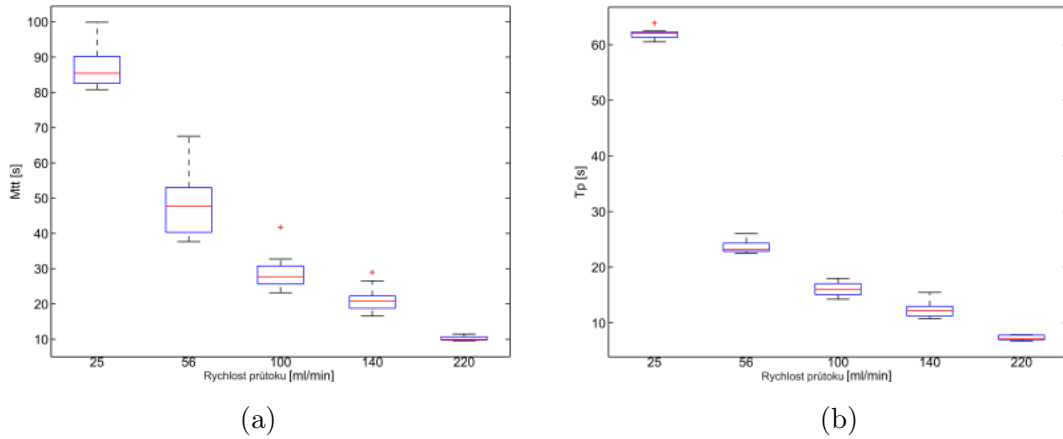
3.7.2 Výsledky aproximace a porovnání perfuzních modelů

Příklady výsledků aproximace jednotlivých modelů lze vidět na Obr. 3.6. Jsou zde znázorněny dvě perfuzní křivky pro různé rychlosti průtoku média perfuzním fantomem. Pro porovnání jednotlivých modelů zde uvedeme několik objektivních i subjektivních poznatků. Jak je patrné z Obr. 3.6, tak aproximace pre-kontrastní části je poměrně nepřesná, především pak pro vysoké průtoky fantomem, jak lze vidět

na Obr. 3.6a. Jak ukazuje Obr. 3.6b, tak aproximace pro nízké průtoky fantomem jsou mnohem přesnější s výjimkou Lagged modelu. U Lagged modelu jsme vypočítávali, že subjektivně dobře aproximuje oblasti maxima perfuzní křivky (okolo T_p), ale vzestupná fáze křivky je méně přesná než u ostatních modelů.



Obr. 3.6: Příklady aproximace naměřených dat jednotlivými modely: (a) pro rychlost průtoku fantomem $FR = 220$ ml/min; (b) pro rychlost průtoku fantomem $FR = 25$ ml/min.



Obr. 3.7: Odhady parametrů pro různé rychlosti průtoku pomocí představených modelů (rychlost aplikace bolusu $BR = 165$ ml/min): (a) krabicový graf jednotlivých odhadů MTT, čárkovaně je vyznačená hodnota $MTT_{physical}$; (b) krabicový graf jednotlivých odhadů T_p , čárkovaně je vyznačená hodnota $T_{p,labeled}$.

Jak již bylo zmíněno, pro kvantitativní vyhodnocení jsme se zajímali hlavně o časové perfuzní parametry MTT a T_p . Na Obr. 3.7 jsou prostřednictvím krabicových

grafů znázorněny odhady těchto parametrů pomocí jednotlivých modelů pro různé rychlosti průtoku. Jak je patrné z Obr. 3.7a, tak parametr MTT je více závislý na zvoleném typu modelu (vyšší rozptyl hodnot pro $FR < 220$ ml/min) než je tomu u hodnot parametru T_p na Obr. 3.7b. Tyto závěry rovněž vyplývají z jednotlivých vztahů (3.10), (3.19) a (3.23) pro výpočet MTT. Z nich je patrné, že výpočet MTT je více citlivý na jednotlivé parametry než je tomu u odpovídajících vztahů (3.11), (3.20) a (3.25) pro výpočet T_p . Lagged model zde není zmiňován, protože tento model nemá časový základ, takže může být odhadnuta pouze hodnota parametru MTT. Vyšší rozptyl hodnot MTT pro rychlost průtoku 25 a 56 ml/min je nejspíše způsobena nekompletně změřenou sestupnou částí perfuzní křivky (fáze vymývání kontrastní látky), což je patrné z Obr. 3.6b). Tento problém vznikl díky paměťovým omezením ultrazvukového systému.

Průměrné hodnoty a odpovídající směrodatné odchylky parametrů MTT a T_p pro jednotlivé modely jsou uvedeny v Tab. 3.2. Tyto hodnoty můžeme porovnat s odhadnutými hodnotami $MTT_{physical}$ a $T_{p,labeled}$. Hodnota $MTT_{physical}$ představuje reálnou hodnotu střední doby průtoku fantomu vypočtenou na základě vztahu 3.8 z objemu modelu a dané rychlosti průtoku. Přesnost takto zjištěného parametru je dána především odhadem objemu (35.9 ml) mezi místem aplikace bolusu a pozicí tomografické roviny. Tento objem je tvořen objemem proporční primární částí dialyzačního filtru (24.12 ml) a objemem příslušných hadiček (11.78 ml). Parametr $T_{p,labeled}$ vyjadřuje hodnotu mediánu z časů maximální koncentrace, které na křivkách vybrali čtyři odborníci. Tyto parametry ($MTT_{physical}$ a $T_{p,labeled}$) byly vybrány jako referenční údaje pro porovnání přesností jednotlivých perfuzních modelů.

Když porovnáme hodnotu $MTT_{physical}$ s hodnotami MTT jednotlivých modelů, je zcela patrné, že $MTT_{physical}$ vychází téměř ve všech případech nepatrně nižší. Je to dáno několika důvody, zejména výpočet 3.8 předpokládá ideální bolus aplikovaný za nekonečně krátkou dobu, což je v praxi neproveditelné. Dalším důvodem může být nepřesnost v odhadu objemu V . Třetím podstatným důvodem je vliv turbulentního proudění v modelu. Nelze totiž předpokládat, že v celém modelu je výhradně laminární proudění, což ovlivní pohyb mikrobublinek a tím i výsledné perfuzní křivky.

Při analýze jednotlivých modelů zjistíme, že log-normální model nám dává vyšší MTT pro všechny rychlosti průtoku s výjimkou MTT u Lagged modelu pro $FR = 25$ ml/min, které vychází nepatrně vyšší. Předpokládáme, že je to způsobeno nekompletní sestupnou částí křivky, protože chybějící část křivky do značené míry ovlivňuje odhad parametru δ , který představuje jmenovatel ve výrazu 3.15. Hodnoty získané pomocí log-normálního modelu rovněž vykazují vyšší směrodatné odchylky. Porovnatelné hodnoty MTT poskytují Lagged a LDRW modely, ale hodnoty Lagged modelu mají menší směrodatnou odchylku. Párový t-test ($p = 0.05$) potvrzuje,

že tyto dvě distribuce mají totožnou průměrnou hodnotu (s výjimkou pro nejmenší rychlost průtoku). Modely Gamma a Erlang jsou založeny na kompartmentovém modelování a na základě tohoto předpokladu dávají velice podobné výsledky. Toto se potvrdilo (t-test, $p = 0.05$) pro vyšší rychlosti průtoku, pro rychlosti průtoku menší než 100 ml/min jsou rozdíly statisticky významné.

Tab. 3.2: Průměrné hodnoty MTT a T_p získané pomocí aproximace naměřených dat jednotlivými modely pro různé rychlosti průtoku při různých rychlostech aplikace kontrastní látky. Vypočtené p-hodnoty pomocí ANOVA testu jsou uvedeny společně s hodnotami MTT získanými pomocí vztahu (3.8) na základě fyzikálních parametrů fantomu představeném v kapitole kap: fantom a průměrné hodnoty T_p určené na základě manuálního označení čtyř různých odborníků.

Rychlost průtoku [ml/min]		220	140	100	56	25
Log-normal	$\overline{MTT}$ [s]	10.86±0.82	24.11±2.99	35.06±5.90	60.99±6.11	89.24±5.16
	$\overline{T_p}$ [s]	7.20±0.52	12.28±1.61	15.81±1.27	23.04±0.24	61.35±0.76
Erlang	$\overline{MTT}$ [s]	9.67±0.10	18.33±1.83	23.93±1.25	38.40±1.05	82.34±1.92
	$\overline{T_p}$ [s]	7.35±0.43	12.89±1.45	16.96±0.91	25.44±0.69	62.78±0.98
Gamma	$\overline{MTT}$ [s]	9.72±0.15	19.27±1.79	26.10±1.16	41.69±1.86	83.56±3.00
	$\overline{T_p}$ [s]	7.32±0.49	12.45±1.61	15.85±1.53	23.49±0.54	61.96±0.57
LDRW	$\overline{MTT}$ [s]	10.19±0.41	21.22±2.03	29.39±2.76	48.42±3.26	86.25±3.92
	$\overline{T_p}$ [s]	7.19±0.54	12.19±1.66	15.59±1.36	22.68±0.20	61.28±0.76
Lagged	$\overline{MTT}$ [s]	10.59±0.38	22.30±2.33	29.75±1.73	49.97±2.98	93.99±5.41
Anova (Prob.)	MTT	0.0321	0.001	0.0129	0.0001	0.0362
	T_p	0.964	0.871	0.5891	0.0004	0.1448
Odhadnutá	$MTT_{physical}$ [s]	9.8	15.4	21.5	38.5	86.2
Odhadnutá	$T_{p labeled}$ [s]	7.1	11.9	15.4	22.4	61.2

Rovněž manuálně vybranou hodnotu $T_{p labeled}$ jsme porovnali s hodnotami T_p jednotlivých modelů. Hodnotu $T_{p labeled}$ jsme zvolili jako *zlatý standard* a porovnali s ostatními modely nejen relativně ale také absolutně.

Pro vyhodnocení a porovnání hodnot T_p a MTT pro každou použitou rychlost průtoku jsme použili test ANOVA. Z Tab. 3.2 je zřejmé, že hodnoty T_p pro jednotlivé modely jsou statisticky stejné s výjimkou případu pro rychlost průtoku 56 ml/min. Při analýze hodnot MTT je opět zřejmé, že mají vyšší varianci, což nám výsledky ANOVA testu potvrdily.

Co se týče přesnosti aproximace jednotlivými modely, hodnoty střední kvadratické chyby MSE jsou uvedeny v Tab. 3.3. Hodnoty MSE pro jednotlivé modely jsou nízké a velice podobné. Nejmenší chybu má Log-normální model, což je v kontrastu s odhadnutými hodnotami MTT, které se nejvíce liší od očekávaných hodnot. To je způsobeno nejspíše vztahem (3.10) pro výpočet hodnoty MTT, kde i malý rozdíl

Tab. 3.3: Průměrné hodnoty MSE pro každý model. Minimální hodnoty jsou vyznačeny tučně.

Průtok [ml/min]	220	140	100	56	25
Log-normal	1.40E-05	6.20E-05	4.00E-06	2.40E-05	1.60E-05
Erlang	2.60E-05	1.72E-04	8.30E-06	3.84E-05	1.94E-05
Gamma	2.60E-05	1.31E-04	6.30E-06	3.00E-05	1.83E-05
LDRW	1.81E-05	7.76E-05	4.63E-06	2.60E-05	1.64E-05
lagged	1.40E-05	8.59E-05	4.56E-06	3.36E-05	1.81E-05

v hodnotách parametrů modelu znamená velký vliv na výsledné hodnotě MTT. Samotné perfuzní křivky obsahují šum, takže nízká hodnota MSE ještě negarantuje přesný odhad perfuzních parametrů.

Výsledné srovnání jednotlivých modelů ukazuje, že aproximace Log-normálním modelem má nejmenší MSE, což souhlasí s výsledky autorů v [159], ale zároveň odhaduje vyšší hodnoty MTT než je očekávaná hodnota. Tato chyba je v porovnání s ostatními modely vysoká a vyskytuje se u všech rychlostí průtoku. Můžeme tedy vyslovit závěr, že Log-normální model není příliš vhodný pro perfuzní analýzu, protože se vyznačuje vysokou senzitivitou parametrů MTT a T_p na parametrech modelu (δ a σ). Nevýhodou tohoto modelu je samozřejmě také vysoká variance odhadovaných výsledků, jak ukazuje Tab. 3.2. LDRW a Lagged modely dávají velice podobné výsledky, nevýhodou Lagged modelu je absence časové základny a tedy i možnosti analýzy T_p . Kompartmentové modely jsou rovněž použitelné, ale v některých případech značně zjednodušují měřený systém, což může vést k nepřesným interpretacím výsledků.

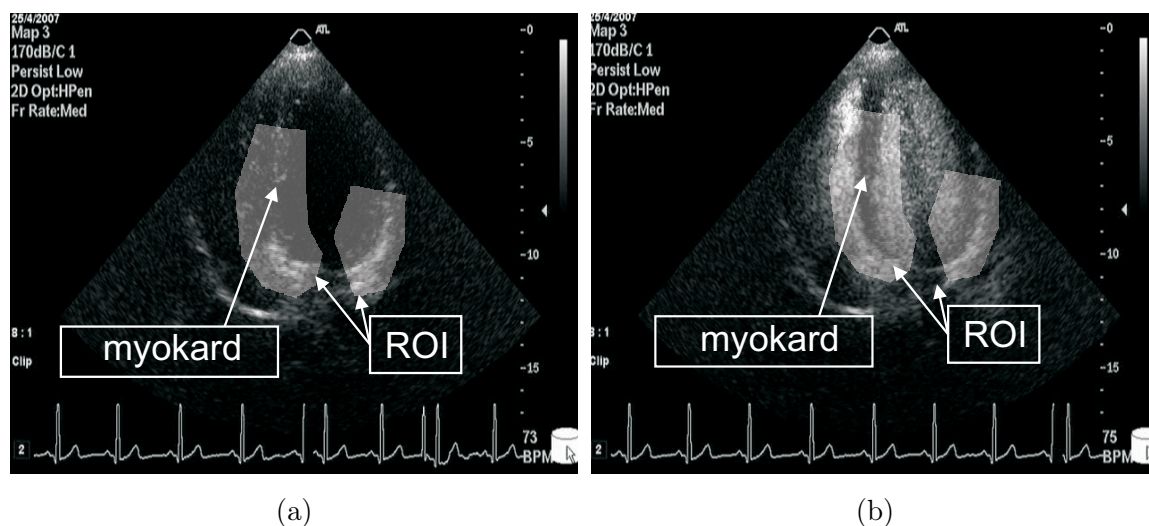
Experimentem jsme rovněž zjistili, že hodnoty parametrů MTT jsou mnohem více citlivé k drobným změnám parametrů modelů než je tomu u T_p . Hlavní problém spatřujeme v sestupné části křivky, kde se i drobné odchylky značně projeví na výsledné hodnotě MTT. Nicméně tyto nedostatky nezabraňují využití modelů pro hodnocení kvality registrace obrazů, jak bude vysvětleno dále. Výsledky z porovnání perfuzních modelů jsme publikovali v článku [52].

4 METODA REGISTRACE ULTRAZVUKOVÝCH DAT

Registrace ultrazvukových sekvencí pro perfuzní analýzu klade hned několik důležitých nároků. Nasnímané sekvence zpravidla obsahují až stovky snímků, které je nutné správně vzájemně registrovat. Metody sledování speklí používané v echokardiografii zde nemůžeme použít, protože výsledné sekvence mají mnohem menší snímkovací frekvenci, než tyto metody vyžadují. K registraci snímků v sekvence tak musíme přistupovat jako k problému registrace dvou snímků, který je naznačen na Obr. 1.1.

Prvním důležitým kritériem, které vyplynulo z diskuze s lékaři odborných pracovišť, je požadavek na relativně malou časovou náročnost výsledného algoritmu. Jedná se zejména o požadavek pracovníků v onkologii, kde požadují možnost kompletní perfuzní analýzy během jedné návštěvy pacienta. Kompletní perfuzní analýza, kde je registrace obrazů nezbytným krokem, by měla trvat maximálně několik desítek minut. Od tohoto primárního požadavku se tak odvíjí volba všech dílčích kroků registrace ultrazvukových sekvencí.

4.1 Předzpracování ultrazvukových dat



Obr. 4.1: Příklady snímků lidského srdce během kontrastního zobrazování s vyznačenými ROI pro registraci: (a) prekontrastní fáze; (b) kontrastní fáze.

Prvním krokem registrace ultrazvukových sekvencí je filtrace pro potlačení speklí. Byla představena celá řada metod pro potlačení speklí a rovněž bylo ukázáno, že mají

pozitivní vliv na použitou kritériální funkci (např. vzájemná informace) [153]. Základní metody jsou založeny na klasické mediánové filtraci a na jejích modifikacích s adaptivními váhami [118, 36].

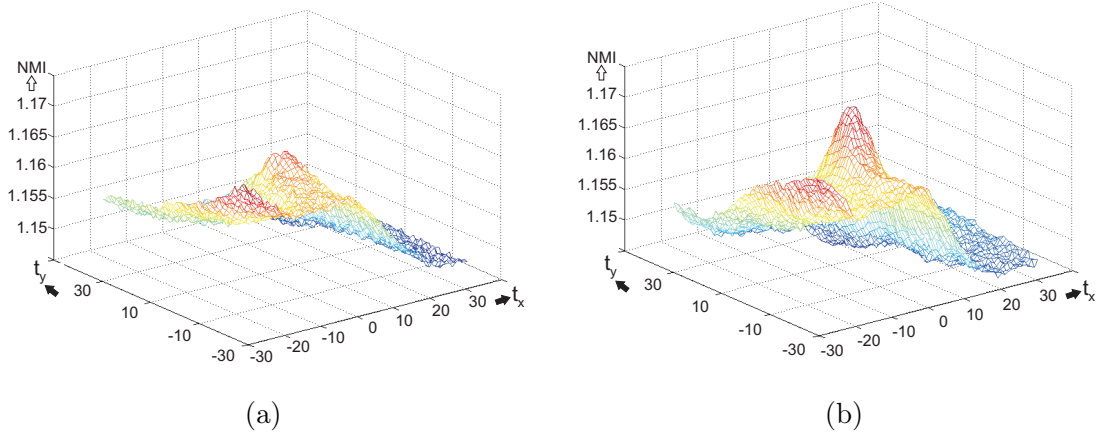
Další velice známou a používanou metodou pro potlačení speklí je filtrace založená na anizotropní difuzi představena v [129]. Tato filtrace je založena na jevu difuze, kde částice jedné látky samovolně a náhodně rozptylují v prostoru. Metoda filtrace je doplněna o detekci hran, které pak tvoří bariéru pro difuzi částice. Výsledný obrazový filtr tak vyhlazuje homogenní části v obraze a hrany přitom zůstanou zachovány.

Dalším krokem předzpracování může být zvýraznění hran v obraze. Zejména v případě, že použijeme rychlou mediánovou filtraci, následné zvýraznění hran není příliš výpočetně náročné a přispívá k lepšímu výslednému tvaru kritériální funkce. Pro zvýraznění hran jsme vytvořili dva operátory, h_y pro vertikální hrany a h_x pro horizontální hrany. Operátory jsou dány jako:

$$h_y = \vec{a}' \times \{ -1 \ 0 \ 1 \} \quad (4.1)$$

$$h_x = h_y', \quad (4.2)$$

kde $\vec{a}$ je jedničkový vektor o délce l . Délka l by měla být přibližně stejná jako je průměrná velikost speklí. V našich případech (fantomová i reálná měření) jsme volili délku l v rozsahu 7 až 9.



Obr. 4.2: Průběh kritériální funkce (normalizovaná vzájemná informace - NMI): (a) pro dva originální obrazy pro transformaci posunu v rozsahu -30 až 30 pixelů v horizontálním a vertikálním směru; (b) ta samá situace pro obrazy upravené mediánovou filtrací (velikost použité masky je 9x9) a zvýrazněním hran (délka $l = 7$).

Na Obr. 4.2 je zřetelně vidět vliv předzpracování obrazu na výsledný tvar průběhu kritériální funkce. Jako vstupní obrazy jsme volili prekontrastní a kontrastní

snímek lidského srdce, zobrazeny na Obr. 4.1. Průběh kritériální funkce (NMI, viz Kapitola 4.2) pro posun v horizontálním i vertikálním směru v rozsahu -30 až 30 pixelů lze vidět na Obr. 4.2a. Je zřejmé, že výsledná funkce má nepříliš výrazné globální maximum spolu s mnoha podobnými lokálními extrémy. Jak lze vidět na Obr. 4.2b, v případě použití mediánového filtru (velikost masky 9x9) a zvýraznění hran (délka $l = 7$) jsme získali průběh kritériální funkce, kde je globální maximum zvýrazněno a lokální extrémy jsou potlačeny.

4.2 Vzájemná informace

Jedna z nejpoužívanějších kritériálních funkcí pro registraci obrazu je vzájemná informace (anglicky *Mutual Information*). Tato metoda se často používá také jako zlatý standard pro multimodální registraci obrazu. Vzhledem k vlastnostem ultrazvukových sekvencí jsme si ji vybrali jako základní podobnostní kritérium pro registraci ultrazvukových sekvencí.

Vzájemná informace obrazu A a B , $I(A, B)$, představuje míru podobnosti mezi těmito obrazy. Velikost $I(A, B)$ je podle [152] dána jako:

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B), \quad (4.3)$$

kde $H(A)$ a $H(B)$ jsou Shanonovy entropie obrazů A a B , a $H(A, B)$ je vzájemná entropie těchto obrazů. Vzájemná informace je definována pro překrývající se obrazy a v literatuře lze pro ni nalézt více výrazů [47, 168]. Například pokud se obrazy překrývají pouze jedním pixelem, pak hodnota $I(A, B)$ je maximální, ale kvalita registrace určitě nemusí být optimální. Pro potlačení efektu zvyšující se hodnoty vzájemné informace při klesající kvalitě registrace se často využívá normalizované vzájemné informace (NMI). NMI je definována jako:

$$NMI(A, B) = \frac{H(A) + H(B)}{H(A, B)}. \quad (4.4)$$

Hodnota NMI může být rovněž vyhodnocována jen v určité definované oblasti zájmu (ROI) obrázku. Tato oblast se vybírá manuálně před samotnou registrací tak, aby obsahovaly struktury, které jsou důležité pro přesný proces registrace obrazů. Například v kontrastní echokardiografii to jsou především srdeční stěny (myokard). Samozřejmě můžeme použít i více ROI na jednom snímku, jak je ukázáno na Obr. 4.1. Zde jsme vybrali především srdeční stěny, které tvoří důležité struktury pro registraci. Chlopně jsme záměrně vynechali, protože jejich pohyb by přispíval k nepřesnosti registrace.

4.3 Postup registrace

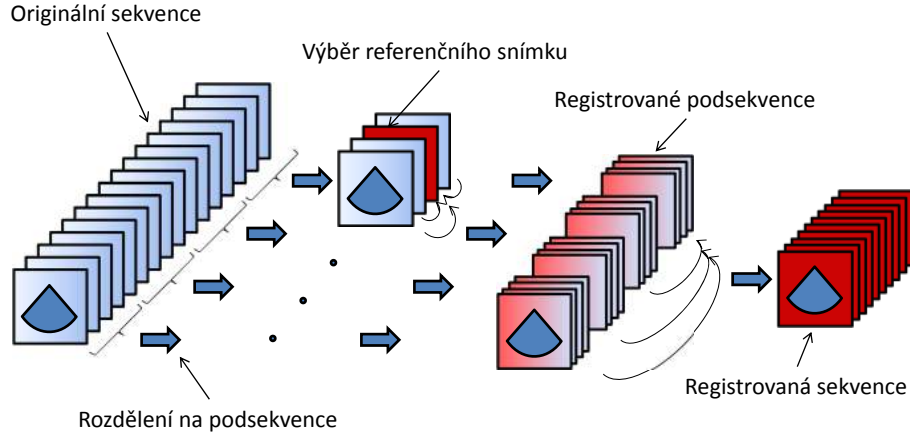
Pro registraci sekvence snímků jsme předpokládali rigidní transformaci. Tento předpoklad je dán především požadavky na rychlost registrace. Jak se ukazuje, tak pro perfuzní analýzu tato transformace poskytuje dostatečně přesné výsledky. Pokud to vyžaduje charakter snímků, je samozřejmě možné využít některou flexibilních transformací pro zpřesnění výsledků.

Rigidní transformace je dána třemi parametry: horizontálním a vertikálním posunem (t_x a t_y) v pixelech a úhlem rotace (φ) ve stupních. Tuto transformaci a NMI jako podobnostní funkci jsme testovali metodou úplného prohledávání. Hodnoty NMI jsme určili v prostorové mřížce danou parametry $t_x \in (-30, 30)$, $t_y \in (-30, 30)$, $\varphi \in (-7, 7)$ s krokem 1 pixel pro posun a 1° pro rotaci. Je tedy zřejmé, že pro registraci jedné dvojice snímků s využitím úplného prohledávání musí být hodnota NMI vyhodnocena ve zhruba 56000 bodech. Proces registrace celé sekvence (cca 74 snímků) zabral na našem hardware (cluster dvou počítačů; procesory Intel Core 2 Quad, 4GB RAM, implementace v Matlabu) přibližně 300 minut. Tyto výsledky jsme označili jako referenční a vůči nim jsme pak porovnali výsledky dosažené pomocí optimalizační metody.

Jako vhodnou optimalizaci jsme vybrali globální optimalizaci založenou na simulovaném žíhání [145]. Volba této metody je dána především tvarem NMI funkce, která může mít několik lokálních extrémů a v některých případech dosti nevýrazné globální optimum. Maximální počet iterací jsme experimentálně nastavili na 1800. Registrace celé sekvence 74 snímků nám následně zabere jen pouze 16 minut, což znamená asi 20násobné zrychlení v porovnání s metodou úplného prohledávání.

Pro přesnou perfuzní analýzu musí být všechny snímky v sekvenci správně registrovány. Základní přístup využívá jednoho referenčního snímku, ke kterému jsou všechny ostatní snímky registrovány. Kvalita výsledné registrace je tak značně ovlivněna výběrem tohoto snímku. Dalším přístupem je postupná registrace snímků. První snímek v sekvenci je vybrán jako referenční a vůči němu se registruje druhý. Následně tento druhý registrovaný snímek je vybrán za referenční a vůči němu se registruje třetí, a tak registrace postupuje celou sekvencí. Nevýhodou tohoto přístupu je postupné šíření chyby registrace.

Abychom tyto nedostatky potlačili, navrhli jsme vlastní přístup k registraci sekvence založený na rozdělení do podsekvencí a automatické volbě referenčního snímku. Princip metody je zobrazen na Obr. 4.3. V prvním kroku tohoto registračního procesu rozdělíme originální sekvenci na dílčí podsekvence na základě obrazového kontrastu. Jako kritérium jsme zvolili střední kvadratickou hodnotu kontrastu RMSC (anglicky *root mean square contrast*), kterou jsme vyhodnotili pro ROI v kaž-



Obr. 4.3: Proces registrace snímků v sekvenci.

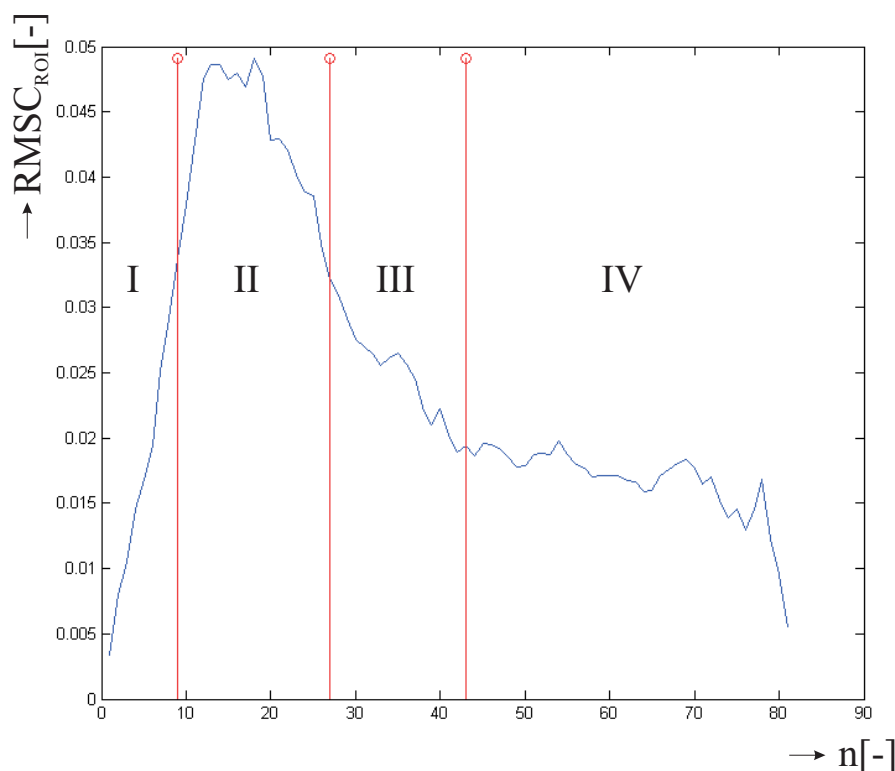
dém snímku sekvence podle definice [128]:

$$RMSC_{ROI}(n) = \sqrt{\frac{1}{M} \sum_{i,j \in ROI} (X_{i,j}(n) - \bar{X}(n))^2}, \quad (4.5)$$

kde $X_{i,j}(n)$ je hodnota jasu pixelu na pozici i, j v ROI pro n -tý snímek v sekvenci a $\bar{X}(n)$ je průměrná hodnota jasu pixelů z ROI pro n -tý snímek sekvence. Obrazový jas $X_{i,j}$ je normalizován v rozsahu $[0,1]$. Průběh funkce $RMSC_{ROI}$ je zobrazen na Obr. 4.4.

Pro automatické rozdělení snímků do podsekvencí jsme vytvořili následující postup. Hranice mezi podsekvencemi I a II je dána jako pozice prvního snímku, pro který platí $RMSC_{roi} > 0.7 \cdot \max(RMSC)$, kde $\max(RMSC)$ představuje maximální kontrast v sekvenci. Hranice mezi podsekvencemi II a III je jako pozice posledního snímku v sekvenci, pro který opět platí $RMSC_{roi} > 0.7 \cdot \max(RMSC)$. Průměrná hodnota $RMSC_{ROI}$ zbývajících částí tvoří kritérium pro hranici mezi podsekvencemi III a IV. Hranice je dána pozicí prvního snímku, jehož hodnota $RMSC_{ROI}$ klesne pod tento průměr. Hlavním cílem tohoto navrženého heuristického přístupu je snaha o registraci snímků, které mají podobné vlastnosti.

Následuje krok automatického výběru referenčního snímku pro každou podsekvenci. Ten vždy vybíráme jako snímek s maximální $RMSC_{ROI}$ pro každou část. Vzhledem k tomuto snímku pak registrujeme zbývajících snímky v dané podsekvenci. Výsledkem je tedy sada čtyř podsekvencí s registrovanými snímky. Posledním krokem je vzájemná registrace těchto podsekvencí. Z každé podsekvence vytvoříme průměrný obraz, a ty následně vzájemně registrujeme. Také u těchto průměrných obrazů vyhodnocujeme $RMSC_{ROI}$ a obraz s nejvyšší hodnotou označíme jako referenční. K tomuto obrazu registrujeme zbývajících. Výsledkem je tedy kompletní sekvence,



Obr. 4.4: Průběh kontrastu v obraze $RMSC_{ROI}$ v sekvenci snímků. Čísla I. až IV. představují automaticky rozdělené podsekvence.

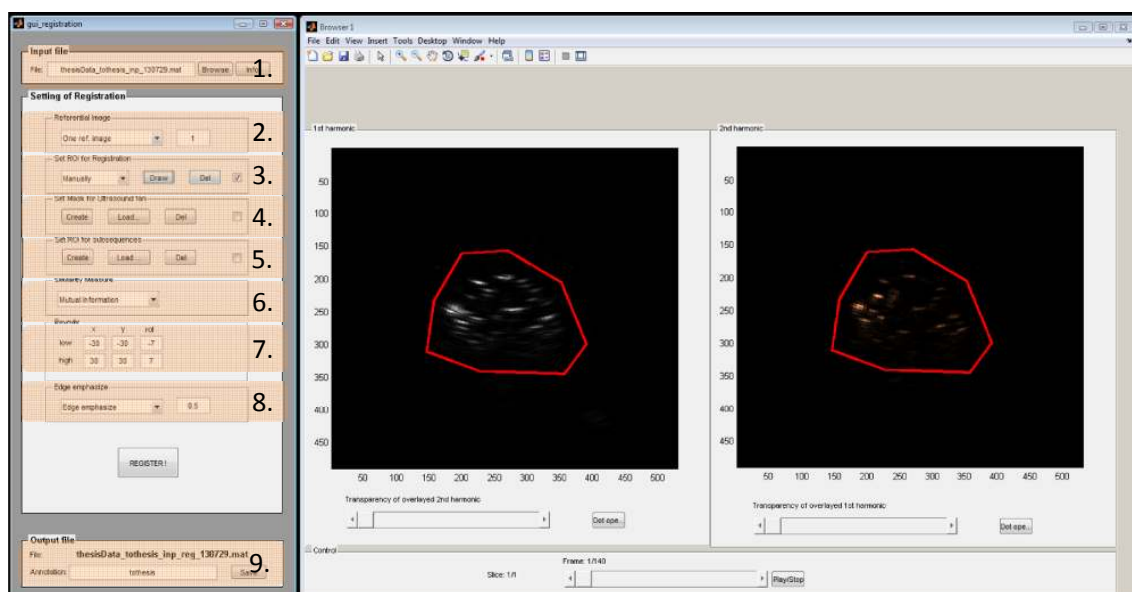
ve které jsou navzájem registrovány všechny snímky. Tento přístup nám rovněž umožňuje využít paralelního přístupu pomocí multiprocesorových a/nebo multipočítačových systému. Registrace snímků v sekvenci lze totiž rozdělit na registraci jednotlivých nezávislých dvojic snímků.

4.4 Software pro registraci ultrazvukových sekvencí

Navrženou metodu pro registraci ultrazvukových sekvencí jsme implementovali v programovém prostředí MATLAB 2009b (The MathWorks, Inc., Massachusetts, USA) a doplnili o přehledné uživatelské rozhraní. To umožňuje uživatelům snadnou a přehlednou registraci ultrazvukových sekvencí. Po kompilaci pomocí MATLAB Compileru program funguje jako samostatná aplikace, k běhu vyžaduje pouze knihovny MATLAB Run Time Environment.

Program jsme rovněž připravili ve formě zásuvného modulu pro ucelený softwarový nástroj určený pro pokročilou perfuzní analýzu z ultrazvukových kontrastních

dat. Tento komplexní softwarový nástroj je vyvíjen ve spolupráci s Ústavem přístrojové techniky AV, ČR v Brně (<http://wiki.isibrno.cz>, sekce Perfusion).



Obr. 4.5: Grafické uživatelské rozhraní programu pro registraci ultrazvukových sekvencí.

Na Obr. 4.5 je zobrazeno grafické uživatelské rozhraní programu, kde vlevo se nachází základní panel s nastavením registrace a vpravo je prohlížeč pro vizualizaci dat a pro výběr příslušných masek. Jednotlivé možnosti nastavení jsou očíslovány:

1. Otevření souboru s ultrazvukovou sekvencí pro registraci.
2. Nastavení typu registrace. Možno vybrat základní, kdy se registruje celá sekvence k vybranému referenčnímu snímku, nebo registrace pomocí rozdělení na podsekvence popsána v kapitole 4.3.
3. Označení oblasti zájmu (ROI) pro registraci obrazu. Možno vybrat ručně nebo načíst ze souboru.
4. (Volitelné) možnost výběru masky pro potlačení vlivu vějířovitého tvaru snímků případně pro potlačení doplňujících popisků na okraji obrázků. Tyto části obrazu mohou ovlivnit hodnotu kritériální funkce.
5. (Volitelné) možnost vybrat oblast zájmu, která se má použít při vzájemné registraci průměrných snímků podsekvencí (viz kapitola 4.3).
6. Výběr podobnostního kritéria: (Výchozí) Normalizovaná vzájemná informace, kosinova podobnost (pro testovací účely).
7. Omezení prostoru pro hledání výsledné transformace.
8. (Volitelné) možnost zvýraznění hran v obraze pro zlepšení průběhu kritériální funkce.

9. Možnost doplnění poznámek k souboru a uložení výsledků registrace do souborů.

Výsledek registrace je uložen do mat souboru. Data jsou doplněna o strukturu info, která obsahuje všechny podrobnosti o nastavení registrace, tak aby tyto výsledky bylo možné analyzovat, hodnotit a porovnávat. Funkčnost a vzhled samostatného programu a zásuvného modulu jsou totožné.

5 HODNOCENÍ KVALITY REGISTRACE ULTRA-ZVUKOVÝCH DAT

5.1 Subjektivní hodnocení

Základní hodnocení kvality registrace obrazů probíhá na základě subjektivního hodnocení jedním nebo více pozorovateli. Pro snadnější a přesnější hodnocení se využívá několika přístupů, jakým způsobem se pozorovateli snímky promítají. Zde uvádíme několik nejčastějších přístupů, které lze pro subjektivní hodnocení kvality využít:

- Průhlednost - Přes referenční snímek je zobrazen registrovaný snímek s definovanou průhledností. Tato metoda je využitelná zejména pro multimodální registraci, kde více vyniknou různé struktury. Vhodné rovněž je, pokud má pozorovatel možnost měnit míru průhlednosti obrazu
- Barevné kanály - Šedotónový referenční a registrovaný obraz vytváří barevné složky (například červenou - R, a zelenou - G) ve výsledném RGB obrazu. Zde je opět vhodné umožnit pozorovateli plynulou změnu vah jednotlivých barevných složek.
- Rozdílový obraz - Od referenčního obrazu se odečte obraz registrovaný. V ideálním případě by se oba obrazy měly zcela odečíst. V případě chyb v registraci vyniknou právě chybně registrované struktury. Tento způsob není příliš vhodný pro multimodální registraci.
- Šachovnicové zobrazení - Na referenční obraz je aplikována maska v podobě šachovnice a pro registrovaný obraz je tato šachovnice invertována. Po sečtení obou obrazů lze na výsledném obrazu hodnotit, jakým způsobem na sebe navazují jednotlivé struktury. Tato metoda je vhodná zejména na obrazy (i multimodální), které obsahují dobře zřetelné a ostré hrany.
- Detekce hran - V registrovaném obraze jsou detekovány hrany, které jsou následně zobrazeny na referenční obraz. Pozorovatel tak může hodnotit, jakým způsobem hrany navazují.

Pozorovatelé se následně snaží odhadnout chybu transformace v pixelech. Tohle hodnocení vyžaduje určitou zkušenost pozorovatele a zpravidla se pro hodnocení využívá několika nezávislých odborníků v oblasti zpracování obrazů.

Vzhledem k charakteru ultrazvukových obrazů a také tomu, že ultrazvukové sekvence pro perfuzní analýzu obsahují desítky až stovky snímků, je subjektivní hodnocení nezávislými pozorovateli téměř nemožná.

5.2 Objektivní hodnocení

Objektivní hodnocení kvality registrace je velice náročná úloha. Je to dáno zejména tím, že jen zřídka dokážeme přesně definovat ideální požadovanou transformaci mezi obrazy. Vzhledem k těmto omezením se ve většině případu provádí relativní zhodnocení, kdy se porovnává navržená metoda registrace s jinou metodou (označovanou jako zlatý standard) nebo s výchozím stavem. K nejnáročnějším úkolům patří hodnocení kvality multimodální registrace a také registrace obrazů, které mají nízký poměr signál/šum (např. ultrazvukové snímky).

Abychom mohli objektivně vyhodnotit kvalitu registrace ultrazvukových sekvencí, navrhli jsme několik postupů, které jsou založeny na některých zobrazeních pro subjektivní hodnocení. Rovněž jsme vytvořili zcela novou metodu hodnocení kvality registrace ultrazvukových sekvencí pro perfuzní analýzu na základě odhadu perfuzních parametrů.

5.2.1 Hodnocení na základě známé transformace

Pro přesné a absolutní vyhodnocení kvality registrace, je potřeba znát přesnou transformaci, které máme dosáhnout. Toho lze docílit jen v omezených případech, kdy je transformace obrazu zjišťována dalším pozičním systémem nebo je pevně dána. K tomuto účelu jsme použili měření na fantomu, viz Kapitola 3.5. Abychom na obrazu neměli pouze kulatý dialyzační filtr, u kterého by se velice obtížně odhadovalo správné natočení, použili jsme pokročilý fantom z Obr. 3.3.

Na Obr. 5.1 jsou označeny jednotlivé části fantomu. Fantom a ultrazvuková sonda byla v průběhu experimentu fixována, takže jsme vyloučili jakýkoliv pohyb. Výsledná nasnímaná sekvence má všechny snímky správně registrovány. Abychom mohli otestovat náš algoritmus, tak jsme na jednotlivé snímky aplikovali náhodnou, ale známou transformaci z intervalu $t_x, t_y \in (-20, 20)$ pixelů a $\varphi \in (-5^\circ, 5^\circ)$.

Pro nalezení transformace jsme použili naši registrační metodu s úplným prohledáváním prostoru daném hranicemi: $t_x, t_y \in (-30, 30)$ s krokem 1 pixel a $\varphi \in (-7^\circ, 7^\circ)$ s krokem 1° . Testování probíhalo na čtyřech sekvencích (pro nastavené rychlosti průtoku: 88, 93, 253 a 260 ml/min), kde každá obsahovala zhruba 174 snímků. Chybu transformace jsme následně určili pro každý snímek v sekvenci. Pro každou sekvenci jsme stanovili průměrnou chybu odhadu transformačních parametrů a její směrodatnou odchylku na základě metody odhadu kvantil [109]. Výsledky jsou zobrazeny v Tab. 5.1.

Naše registrační metoda dosahuje maximální průměrné chyby 1.64 ± 1.35 pixelů v odhadu parametru t_x , 0.83 ± 0.68 pixelů v odhadu parametru t_y a $0.71^\circ \pm 0.63^\circ$

Tab. 5.1: Průměrná chyba a směrodatná odchylka výsledných transformačních parametrů získaných pomocí navržené registrační metody. Průměrná chyba transformačních parametrů $\bar{t}_x, \bar{t}_y$ je v pixelech a $\bar{\phi}$ ve stupních. Směrodatná odchylka transformačních parametrů $\sigma(t_x), \sigma(t_y)$ je v pixelech a $\sigma(\phi)$ je ve stupních.

Sekv.	Průtok [ml/min]	$\bar{t}_x$ [pix.]	$\sigma(t_x)$ [pix.]	$\bar{t}_y$ [pix.]	$\sigma(t_y)$ [pix.]	$\bar{\phi}$ [°]	$\sigma(\phi)$ [°]
1	88	1.48	1.40	0.74	0.68	0.55	0.48
2	93	1.64	1.35	0.75	0.73	0.71	0.63
3	253	1.58	1.70	0.83	0.68	0.55	0.51
4	260	1.38	1.24	0.75	0.66	0.62	0.63

Tab. 5.2: Průměrná chyba a směrodatná odchylka odhadu transformačních parametrů pomocí základní metody registrace obrazů založené na jednom referenčním snímku a vzájemné informaci.

Sekv.	Průtok [ml/min]	$\bar{t}_x$ [pix.]	$\sigma(t_x)$ [pix.]	$\bar{t}_y$ [pix.]	$\sigma(t_y)$ [pix.]	$\bar{\phi}$ [°]	$\sigma(\phi)$ [°]
1	88	15.38	17.19	23.07	8.40	3.09	3.55
2	93	5.47	6.43	17.79	4.59	2.27	2.82
3	253	4.95	4.40	19.55	2.55	2.02	2.45
4	260	4.48	4.06	15.45	4.21	3.18	3.00



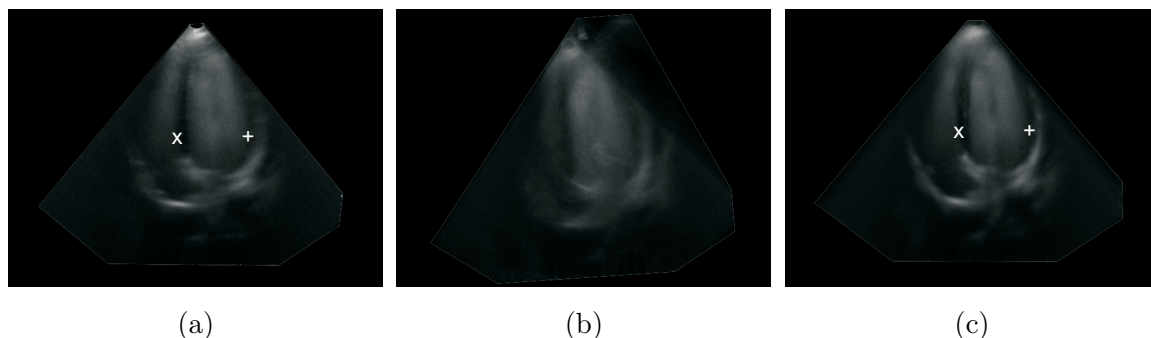
Obr. 5.1: Tomografická rovina fantomem, arteriální vstupní funkce AIF, venózní výstupní funkce a oblast zájmu TOI jsou vyznačeny.

v odhadu natočení φ . Abychom mohli naši metodu porovnat se základní přístupem, neprováděli jsme žádné předzpracování a registrovali jsme snímky v sekvenci k jednomu referenčnímu snímku pomocí vzájemné informace. Snímek s největším obrazovým kontrastem $RMSC$ jsme vybrali jako referenční a ostatní snímky vůči němu registrovali. Výsledné průměrné chyby pro jednotlivé sekvence jsou uvedeny v Tab. 5.2. Je tedy zřejmé, že je zde mnohem větší chyba odhadu parametrů, která dosahuje průměrné chyby až 15 ± 17.19 pixelů v odhadu parametru t_x , 23.07 ± 8.40 pixelů v odhadu parametru t_y a $3.18^\circ \pm 3.00^\circ$ v odhadu natočení φ . Rovněž jsme vysledovali, že v tomto případě chyba velice závisí na volbě referenčního snímku. Nevhodně zvolený snímek, zejména z fáze bez přítomnosti kontrastní látky, zcela znemožní registraci snímků sekvence.

5.2.2 Hodnocení na základě strmosti hran

Předchozí způsob vyhodnocení nelze použít na reálná klinická data, kde neznáme výslednou transformaci. Jedná se o ultrazvukovou sekvenci srdce (2komorový pohled od hrotu) při kontrastním vyšetření. Zdravému dobrovolníkovi byla aplikovaná kontrastní látka (SonoVue) a následně byla pořízená sekvence snímků spouštěných EKG signálem. Jednotlivé snímky tak byly ovlivněny pohyby pacienta a rovněž pohyby sondy.

Pro hodnocení kvality registrace celých sekvencí snímků jsme vytvořili tzv. průměrný obraz celé sekvence. Tento obraz vznikl prostým sečtením všech snímků a podělením počtem snímků v sekvenci. Předpokladem je, že v případě přesně registrované sekvence vznikne průměrný obraz s ostrými hranami, zatímco chyby v registraci způsobí rozmazání těchto hran.



Obr. 5.2: Průměrný obrázek vypočtený z: (a) originální sekvence; (b) sekvence registrované pomocí základní NMI metody s jedním referenčním snímkem; (c) sekvence registrované pomocí naší metody.

Na Obr. 5.2a je patrné, že průměrný obrázek originální sekvence je rozmazaný a hrany nejsou příliš výrazné. To je způsobeno pohybem mezi jednotlivými snímky v sekvenci. Průměrný obraz ze sekvence registrované pomocí základní NMI metody s jedním referenčním snímkem je zobrazen na Obr. 5.2b. Zde je naprosto zřejmé, že registrace zcela selhala. Průměrný obrázek sekvence registrované naší metodou je zobrazen na Obr. 5.2c a vyplývá z něj, že ve srovnání s průměrným snímkem z originální sekvence má ostřejší a zřetelnější hrany.

Pro objektivní srovnání jsme vyhodnotili hodnoty strmosti definovaných hran. Strmost u originální (neregistrované) sekvence v bodě X je 0.92 a bodě $+$ je 1.25. U registrované sekvence tyto hodnoty vycházejí vyšší, v bodě X je strmost 1.64 a v bodě $+$ je 1.73. Z tohoto hodnocení je tedy zřejmé, že došlo ke zlepšení strmosti hran a tím můžeme hodnotit registraci za úspěšnou.

Nevýhodou tohoto hodnocení je zejména nutnost vybrat vhodnou hranu pro hodnocení. Strmost rovněž do jisté míry ovlivní samotná kontrastní látka, která způsobuje změnu kontrastu v obraze. V našem případě při snímání srdce se výrazným způsobem změnil kontrast v srdečních dutinách, nicméně hrany reprezentující rozhraní mezi dutinami a srdeční stěnou zůstanou zachovány.

5.2.3 Hodnocení na základě detekce hran

Rozšířením předchozí hodnotící metody je využití detekce hran v obraze [162]. Pro hodnocení jsme opět využili průměrný obraz sekvence, ve kterém se snažíme nalézt dlouhé a výrazné hrany. Pro jejich detekci jsme modifikovali Sobelův horizontální a vertikální operátor [122]:

$$i_y = \begin{vmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 & 2 & 2 & 2 & 1 & 1 & 1 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -1 & -1 & -1 & -1 & -2 & -2 & -2 & -1 & -1 & -1 & -1 \end{vmatrix}, \quad (5.1)$$

$$i_x = i_y^T. \quad (5.2)$$

Výsledný obraz se zvýrazněnými hranami jsme vypočetli jako:

$$I = \sqrt{I_x^2 + I_y^2}, \quad (5.3)$$

kde I_x , respektive I_y je odezva vstupního obrazu na operátor i_x , respektive i_y . Obraz jsme následně prahovali:

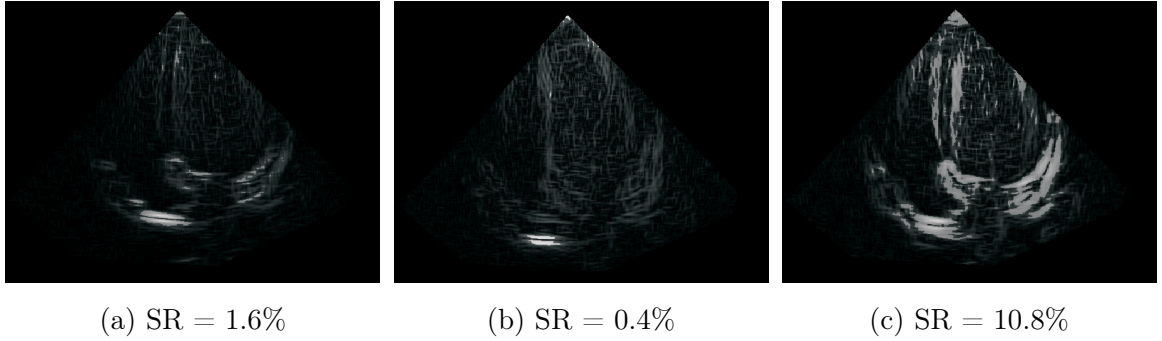
$$I_T = \begin{cases} 1 & : I > T \\ 0 & : I \leq T \end{cases} \quad (5.4)$$

Hodnota prahu T se určuje empiricky na základě charakteru obrazu. V případě ultrazvukové sekvence srdce jsme volili $T = 0.2$. Tento přístup potlačí nevýznamné a krátké hrany. Pro hodnocení jsme zavedli poměr ostrosti (sharpness ratio - SR), které je možné určit jako:

$$SR = \frac{1}{n} \sum I_T \cdot 100[\%], \quad (5.5)$$

kde n je počet pixelů v obraze. Pro potlačení vlivu různých popisků v obraze nebo vějířovitého tvaru ultrazvukových snímků lze použít vhodné masky, poté hodnota n je počet pixelů dané masky. Hodnota SR reprezentuje procentní poměr oblastí s hranami k celkové velikosti obrazu. Hodnota SR rovněž závisí na charakteru daného obrazu, takže ji lze využít především jako relativní měřítko kvality registrace.

Na Obr. 5.3 jsou zobrazeny výsledky hodnocení SR na ultrazvukové sekvenci srdce. Průměrný obrázek z originální sekvence dosahuje $SR = 1.6\%$. Z průměrného snímku získaného registrací pomocí NMI a jednoho referenčního snímku je patrné, že v tomto případě registrace zcela selhala, protože dosahuje pouze $SR = 0.4\%$. Registrace pomocí naší metody ukazuje výrazné zlepšení hran v průměrném snímku na hodnotu $SR = 10.8\%$.



Obr. 5.3: větle vyznačené významné hrany detekované na průměrném obrazu a vyhodnocená hodnota SR pro: (a) originální (neregistrovanou sekvenci); (b) sekvenci registrovanou pomocí základní NMI metody s jediným referenčním snímkem; (c) sekvenci registrovanou naší metodou.

5.2.4 Hodnocení na základě porovnávání perfuzních modelů

Hlavní myšlenkou této metody pro hodnocení kvality registrace je právě vliv registrace na extrahovanou perfuzní křivku a na odhad parametrů. Pokud budeme křivku extrahovat z TOI originální nebo nepřesně registrované sekvence, pak bude křivka obsahovat výrazný šum způsobený pohyby mezi jednotlivými snímky v porovnání s perfuzní křivkou extrahovanou z přesně registrované sekvence. Tento vliv se projeví také ve zvýšeném rozptylu odhadnutých hodnot perfuzních parametrů, jako jsou MTT a T_p pomocí různých modelů. Registrovaná sekvence by měla vést na mnohem hladší křivku a odhady MTT a T_p pomocí jednotlivých modelů by měly být podle předpokladu velice podobné. Rovněž hodnota chyby aproximace (MSE) bude podle předpokladu mnohem nižší u registrované sekvence než u té originální (neregistrované).

Tyto předpoklady jsme využili pro hodnocení registrace ultrazvukových sekvencí pro perfuzní analýzu. Navrhli jsme využít variační koeficient c_v parametrů MTT a T_p získaných pomocí různých modelů a střední hodnotu μ chyby proložení MSE jako možné kritérium pro hodnocení kvality registrace. Předpokládáme, že přesně registrované sekvence vedou na nízké hodnoty c_v (to znamená podobné hodnoty MTT a T_p u různých modelů) a rovněž na nízkou hodnotu μ (to znamená nízké MSE). Pro odhady MTT a T_p jsme použili modely představené v Kapitole 3.6, tedy Log-normální, Erlangův, Gamma a LDRW. Model Lagged jsme vyloučili, protože neumožňuje odhad parametru T_p . Pro ověření jednotlivých modelů a jejich vlivů na hodnotu c_v jsme použili sekvence nasnímané na fantomu, které jsme využili pro hodnocení výsledné transformace v Kapitole 5.2.1.

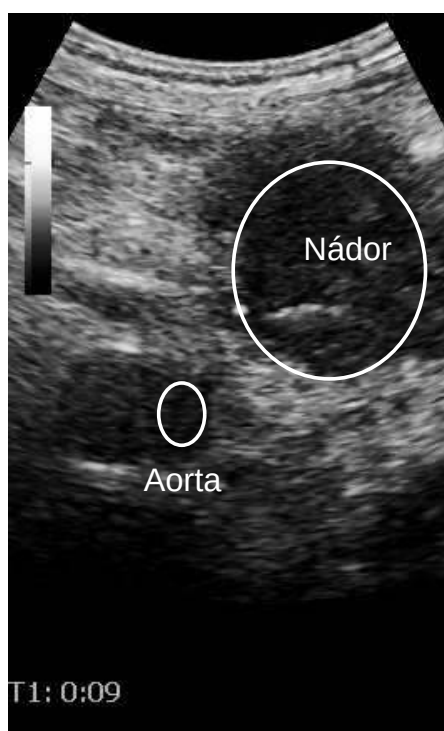
V Tab. 5.3 jsou shrnuty odhady parametrů MTT, T_p a rovněž průměrné chyby

Tab. 5.3: Odhady parametrů MTT, Tp a střední chyba odhadu modelu (MSE) pro různé hodnoty průtoku perfuzním modelem.

	Průtok [ml/min]			Průtok [ml/min]			Průtok [ml/min]			Průtok [ml/min]		
	88			93			253			260		
Model	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE
Log-normální	59.76	37.52	$1.29 \cdot 10^{-5}$	61.31	40.26	$4.01 \cdot 10^{-5}$	24.95	17.01	$1.80 \cdot 10^{-5}$	23.85	12.88	$9.09 \cdot 10^{-6}$
Gamma	53.85	37.74	$1.32 \cdot 10^{-5}$	55.04	41.21	$4.20 \cdot 10^{-5}$	22.78	17.00	$1.75 \cdot 10^{-5}$	22.36	13.19	$9.46 \cdot 10^{-6}$
Erlang	47.69	39.93	$2.22 \cdot 10^{-5}$	50.39	42.02	$4.23 \cdot 10^{-5}$	21.25	17.56	$2.00 \cdot 10^{-5}$	21.44	12.23	$1.05 \cdot 10^{-5}$
LDRW	57.54	37.17	$1.31 \cdot 10^{-5}$	59.92	40.09	$4.01 \cdot 10^{-5}$	24.42	16.95	$1.81 \cdot 10^{-5}$	23.59	13.70	$9.12 \cdot 10^{-6}$
	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ
	0.096	0.033	$1.54 \cdot 10^{-5}$	0.088	0.022	$4.11 \cdot 10^{-5}$	0.072	0.0017	$1.84 \cdot 10^{-5}$	0.049	0.047	$9.54 \cdot 10^{-6}$

odhadu modelu MSE. Vysledovali jsme, že hodnota MSE je nepatrně větší u Erlangova modelu v porovnání s ostatními modely. Je to dáno nejspíše celočíselným odhadem počtu kompartmentů v Erlangově modelu. Tato tabulka potvrzuje závěry z dříve vyhodnoceného srovnání mezi perfuzními modely v Kapitole 3.7. Parametry MTT a T_p mají nízký varianční koeficient, ale je zřejmé, že odhad T_p je robustnější.

Pro ověření možností těchto modelů na reálných datech jsme využili *in-vivo* sekvence. Jedná se o sekvensi zachycující epigastrickou oblast, ve které je zřetelný nádor na slinivce, viz Obr. 5.4. Pohyby mezi jednotlivými snímky jsou v tomto případě zanedbatelné a registrace není potřeba. Tato sekvence je tak vhodná pro ověření odhadu jednotlivých modelů.



Obr. 5.4: Snímek epigastrické oblasti s nádorem na slinivce. Vyznačeny jsou TOI v nádoru a břišní aortě.

V Tab. 5.4 jsou uvedeny jednotlivé odhady perfuzních parametrů v břišní aortě a také v nádoru. Odhadnutá hodnota MTT v aortě i v nádoru má velice nízký varianční koeficient, pro aortu $c_v = 0.0013$ a pro nádor $c_v = 0.046$. Hodnota variančního koeficientu pro T_p v aortě $c_v = 0.047$ je nepatrně vyšší než pro nádor $c_v = 0.012$. Je to způsobeno pravděpodobně tím, že v aortě dojde k T_p za krátkou dobu a drobné rozdíly se tak projeví ve vyšší hodnotě c_v . Rovněž vyšší hodnota MSE ukazuje na možný vliv oscilací perfuzní křivky, který je způsobený proměnnou rychlostí proudění krve a změnami tlaku [159].

Výsledky jsou opět srovnatelné s výsledky porovnání jednotlivých perfuzních modelů v Kapitole 3.7. Také v tomto případě Log-normální model odhaduje vyšší hodnoty MTT než zbývající modely. Chyba proložení MSE je také porovnatelná s měřením na fantomu, jak ukazuje Tab. 3.3.

Tab. 5.4: Odhadnuté perfuzní parametry sekvence slinivky.

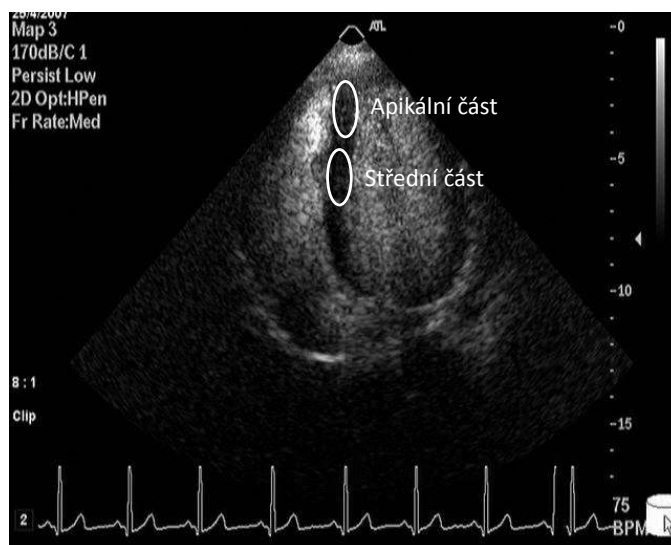
	Aorta			Nádor		
Model	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE
Lognormal	14.56	12.88	$7.41 \cdot 10^{-5}$	72.46	25.47	$1.05 \cdot 10^{-5}$
Gamma	14.41	13.19	$7.20 \cdot 10^{-5}$	67.73	24.95	$1.38 \cdot 10^{-5}$
Erlang	14.13	12.23	$7.76 \cdot 10^{-5}$	65.50	24.84	$1.98 \cdot 10^{-5}$
LDRW	14.44	13.70	$7.36 \cdot 10^{-5}$	71.27	25.36	$1.06 \cdot 10^{-5}$
	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ
	0.0013	0.047	$7.43 \cdot 10^{-5}$	0.046	0.012	$1.37 \cdot 10^{-5}$

Navrženou metodu hodnocení jsme následně využili pro stanovení kvality registrace ultrazvukové sekvence srdce spouštěné pomocí EKG signálu. Na Obr. 5.5 jsou vyznačeny naše TOI ze kterých jsme extrahovali příslušné křivky. Jedná se o apikální a střední část myokardu septa srdce. Tyto oblasti byly vybrány záměrně tak, aby nebyly stíněny dalšími srdečními strukturami a aby se potlačil vliv útlumu ultrazvuku. Vzhledem k tomu, že v samotném myokardu se projeví vliv kontrastní látky mnohem méně, než je tomu u levé komory, je zde nutná přesná registrace jednotlivých snímků. Případné pohyby snímků totiž způsobí chybné vyhodnocení kontrastu v myokardu.

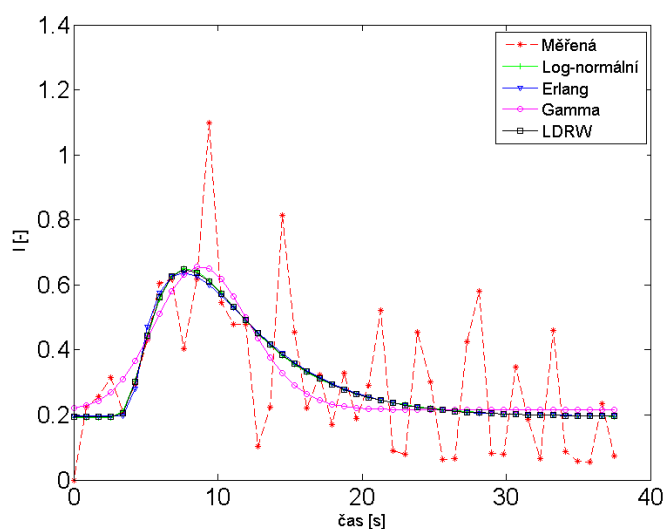
Perfuzní křivky a odhad parametrů MTT a Tp jsme vyhodnotili nejprve pro originální (neregistrovanou) sekvenci a následně pro sekvenci registrovanou pomocí naší metody. Vyhodnocení sekvence registrované pomocí základní NMI metody s jediným referenčním snímkem je zcela nemožná, protože již předchozí hodnocení ukázaly, že tato metoda naprosto selhala.

Na Obr. 5.6 je zobrazen průběh koncentrace kontrastní látky ve střední části septa získané na originální sekvenci. Křivka obsahuje výrazné špičky, které jsou způsobeny pohyby mezi jednotlivými snímky. Je tedy zřejmé, že nelze provést platný odhad parametrů MTT a Tp, respektive odhadnuté parametry vůbec neodpovídají dané oblasti a jejím fyzikálním vlastnostem. Na Obr. 5.7 je průběh koncentrace v apikální části septa pro neregistrovanou sekvenci. Zde je zřejmé, že došlo ke zcela chybnému a nevhodnému odhadu parametrů jednotlivých modelů.

Po registraci celé sekvence pomocí naší metody jsme opět provedli extrakci perfuzních křivek, odhad modelů a odhad parametrů MTT a Tp. Průběh křivky

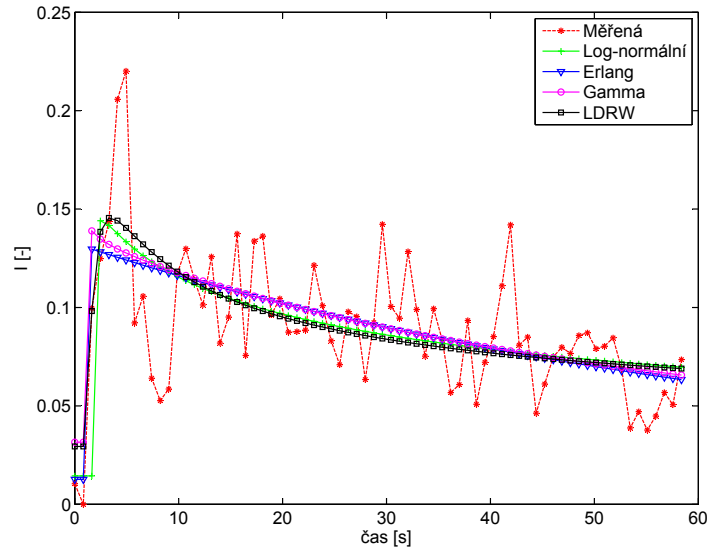


Obr. 5.5: Oblasti zájmu (TOI) pro perfuzní analýzu vyznačené na snímku z kontrastní fáze sekvence.



Obr. 5.6: Průběh perfuzní křivky ve střední části septa získané na originální sekвени včetně odhadnutých modelů.

ve střední části septa po registraci je zobrazen na Obr. 5.8 a v apikální části na Obr. 5.9. Měřítka na ose y se změnila v porovnání s průběhy z originálních sekvecí a proto je i na těchto průbězích jsou patrné jisté oscilace. Nicméně výsledky v Tab. 5.5 ukazují, že se chyba proložení MSE výrazně snížila spolu s variančními koeficienty. Z průběhu je rovněž patrné, že v krevním oběhu pacienta nejspíše zů-



Obr. 5.7: Průběh perfuzní křivky v apikální části septa získané na originální sekvenci včetně odhadnutých modelů.

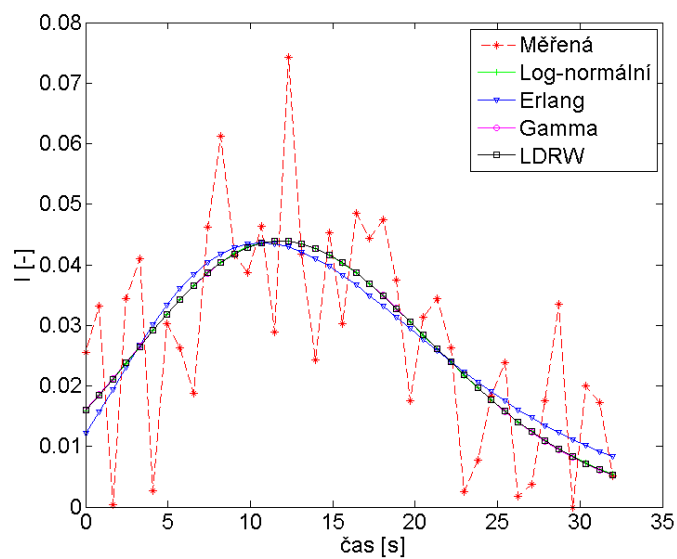
staly nějaké pozůstatky kontrastní látky z předchozích experimentů, protože křivky nezačínají na nulové úrovni. Každopádně tohle neovlivní vyhodnocení kvality registrace, protože perfuzní modely lze jednoduše doplnit o odhad stejnosměrné složky perfuzní křivky.

V Tab. 5.5 jsou shrnuty výsledky odhadu MTT, T_p i chyby proložení MSE před a po registraci ultrazvukové sekvence. Z tabulky vyplývá, že průměrná chyba proložení μ byla pro originální sekvenci řádově větší než u registrované sekvence. Varianční koeficient c_v MTT je rovněž významně větší pro neregistrovanou sekvenci v porovnání pro sekvenci registrovanou (hodnota $c_v = 0.105$ ve střední části septa v porovnání s $c_v = 0.030$ pro stejnou část septa registrované sekvence). Hodnoty MTT pro apikální část septa byly mírně vyšší s variančním koeficientem $c_v = 0.017$. Vyšší hodnoty MTT jsou dány fyziologickými vlastnostmi tkáně. Odhady T_p korespondují s hodnotami MTT a rovněž ukazují na podstatné rozdíly mezi neregistrovanou sekvencí ($c_v = 0.067$) a registrovanou sekvencí ($c_v = 0.004$). Odhad T_p pro apikální část rovněž vykazuje poměrně vysokou stabilitu ($c_v = 0.005$). Tyto výsledky také korespondují s předchozími zjištěními v kapitole 3.7, kde se ukázalo, že odhady T_p jsou stabilnější než MTT.

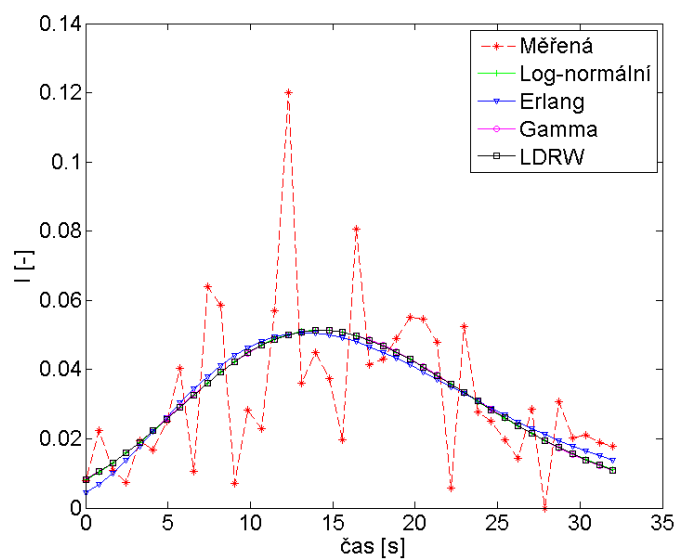
Je tedy zřejmé, že hodnotu variančního koeficientu odhadu MTT a T_p můžeme považovat za určitou míru kvality registrace snímků v sekvenci. Dosažené výsledky na reálných datech opět korespondují s předešlými závěry z porovnání perfuzních modelů. Výsledky dosažené v této kapitole jsme publikovali v článku [50].

Tab. 5.5: Parametry odhadnuté z echokardiografických dat.

	Originál (střední)			Registrovaná (střední)			Registrovaná (apikální)		
Model	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE	MTT	Tp	MSE
Log-normální	11.64	7.8	$2.48 \cdot 10^{-3}$	19.94	13.19	$1.31 \cdot 10^{-4}$	20.60	14.46	$2.76 \cdot 10^{-4}$
Gamma	9.14	8.79	$2.64 \cdot 10^{-3}$	18.73	13.25	$1.31 \cdot 10^{-4}$	19.78	14.47	$2.76 \cdot 10^{-4}$
Erlang	11.26	7.62	$2.57 \cdot 10^{-3}$	18.75	13.24	$1.35 \cdot 10^{-4}$	20.03	14.32	$2.79 \cdot 10^{-4}$
LDRW	11.30	7.77	$2.53 \cdot 10^{-3}$	19.35	13.14	$1.31 \cdot 10^{-4}$	20.14	14.45	$2.76 \cdot 10^{-4}$
	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ	c_v	c_v	μ
	0.105	0.067	$2.56 \cdot 10^{-3}$	0.030	0.004	$1.32 \cdot 10^{-4}$	0.017	0.005	$2.77 \cdot 10^{-4}$



Obr. 5.8: Průběh perfuzní křivky ve střední části septa získané na registrované sekvenci včetně odhadnutých modelů.



Obr. 5.9: Průběh perfuzní křivky v apikální části septa získané na registrované sekvenci včetně odhadnutých modelů.

6 OFTALMOLOGICKÉ APLIKACE

Registrace oftalmologických obrazů vede často k metodám založených na detekci významných bodů, které představují hrany nebo místa větvení jednotlivých cév. Samozřejmě i přes tyto vlastnosti oftalmologických obrazů se i v této oblasti uplatní jasové registrace. Mnohdy se tyto dva přístupy také kombinují. Méně náročné metody, např. fázová korelace, není příliš přesná, ale umožní přibližné slícování obrazů. U náročnější a přesnější metody pak můžeme více omezit oblast možných řešení a tím dojde k zrychlení celého procesu registrace.

V této kapitole představíme rozšířené zobrazovací systémy, které se v oftalmologii využívají. Jedná se tak především o fundus kamery pro snímání sítnice oka ve viditelném spektru. Dále to jsou laserové skenovací oftalmoskopy a angiografy, které snímají odrazy (popřípadě i autofluorescenci) na určité vlnové délce. Speciální případ tvoří optický koherentní tomograf, který umožňuje snímání řezů sítnice oka.

Následuje představení vybraných aplikací registrace různých oftalmologických dat. Základním představitelem jsou AF a IR obrazy (vysvětleno dále). Zde lze s úspěchem využít registrace založené na detekci významných bodů podobně jako je tomu u fundus obrazů. Speciální případ pak tvoří metoda vzájemné registrace dat optické koherentní tomografie a fundus obrazu.

6.1 Zdroje oftalmologických dat

Pro diagnostiku oka, zejména pak pro vyšetření sítnice, se využívá několika zobrazovacích systémů. Jedná se především o metody oftalmoskopie, tedy zobrazení očního pozadí (sítnice). Pro zaznamenání obrazu se využívá tzv. fundus kamery. Optika kamery je založena na principu nepřímé oftalmoskopie. Obraz sítnice oka se následně zaznamenává vhodným detektorem, v současné době to jsou výhradně CCD senzory. Pro osvětlení sítnice se využívá zdroje světla ve viditelném spektru. Pro potlačení odrazů je světlo tvarováno pomocí prstencového zrcadla.

Fundus kamery se dělí na dva základní typy. První typ představují mydriatické kamery, které pro svou činnost vyžadují mydriázu, tedy rozšíření zornice. Toho lze dosáhnout aplikací speciálních očních kapek. Tento postup umožňuje zobrazení širšího zorného pole (typicky 50°). Protože se během vyšetřování do oka pacienta svítí světlem ve viditelném spektru, je to pro pacienta nepříjemné. Rovněž určitou dobu po vyšetření má pacient zhoršené vidění.

U nemydriatických fundus kamer není rozšíření zornice potřeba. Z toho důvodu tyto kamery nabízejí menší zorné pole (typicky do 45°). Během ostření se sítnice nasvětluje infračerveným světlem, aby se zabránilo zúžení zorničky. Až pro samotné získání obrazu se využije výboj světla ve viditelném spektru. To způsobí dočasné

zúžení zorničky, ale zpravidla za několik desítek sekund se zornička opět rozšíří a vyšetření je možné opakovat.

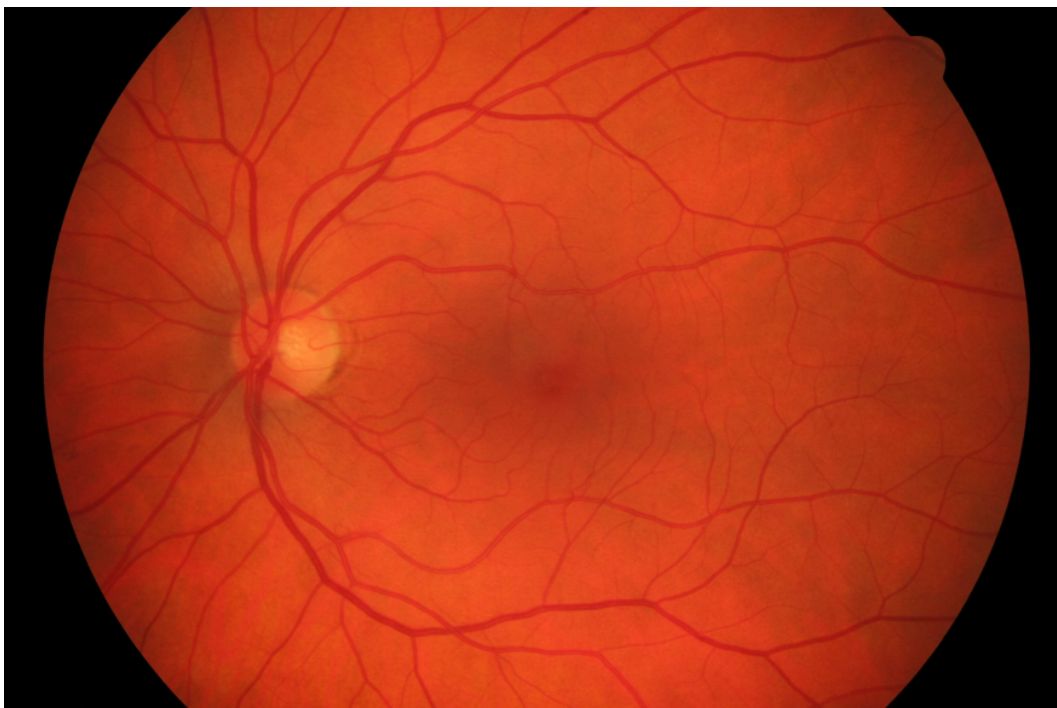
Pro snímání experimentálních obrazů sítnice jsme využili nemydriatické fundus kamery Canon CR-1 Mark II (Canon, Middlesex, Británie). Tato kamera umožňuje snímat zorné pole 45° . Potřebná šířka zorničky je pouze 4 mm. Jako snímač obrazu slouží digitální zrcadlovka z řady Canon EOS. Ukázka pořízeného snímku je na Obr. 6.1.

Rovněž jsme využili databáze oftalmologických obrazů pořízených pomocí mydriatické fundus kamery Canon CF-60 UVi (Canon, Middlesex, Británie) s vestavěným fotoaparátem Canon EUS-20D, zorné pole je 60° . Ukázka pořízeného snímku je na Obr. 6.2. V porovnání s nemydriatickou kamerou je zřejmý větší zorný úhel kamery a rovněž je snímek jasnější. Rovněž se zde do takové míry neuplatňuje jev nerovnoměrného osvětlení, které je na Obr. 6.1 zřetelné.

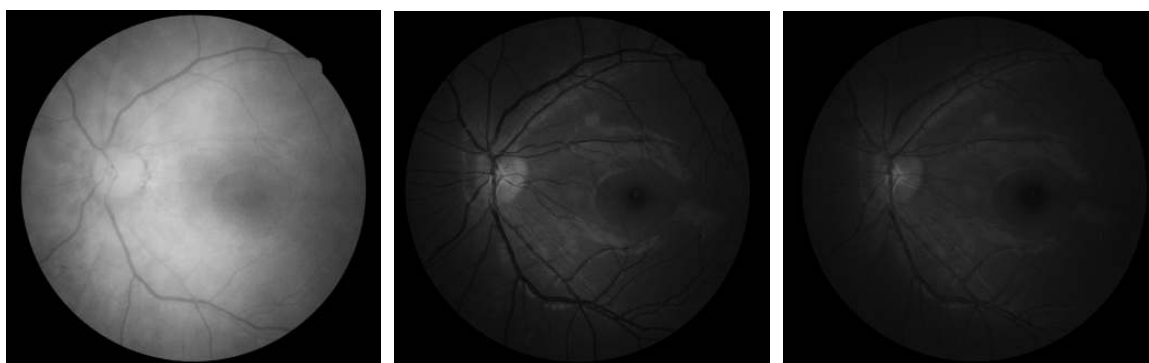


Obr. 6.1: Fundus snímek pořízený pomocí kamery Canon CR-1 Mark II.

Rozlišení výsledných obrázků z nemydriatické i mydriatické kamery je dáno nastavením použitého fotoaparátu. Rozlišení fotoaparátů Canon EOS dosahuje hodnot v rozmezí 8 až 18 Mpix. Takové rozlišení je pro diagnostiku fundus snímků více než dostatečné. V praxi jsou pak obrázky pro další zpracování podvzorkovány. Výsledná velikost pak je 1920×1200 a menší (např. 1024×768) podle daných potřeb pro další zpracování a analýzy.



Obr. 6.2: Fundus snímek pořízený pomocí kamery Canon CF-60 UVi.



(a) červená

(b) zelená

(c) modrá

Obr. 6.3: Jednotlivé barevné složky fundus snímku pořízeného pomocí fundus kamery Canon CR-1 Mark II.

Pro registraci obrazu i pro analýzu cévního stromu se snímky snímají v podobě surových dat. To nám následně umožní výběr barevných kanálů, které nesou diagnostickou informaci. Cévy, nervová vlákna a optický disk jsou nejvýraznější v zeleném kanálu jak lze vidět na Obr. 6.3. V některých případech je možné využít také kombinaci zeleného a modrého kanálu.

K dalším zobrazovacím modalitám patří laserové skenovací metody. Jednou z nich je Heilderbergský retinální angiograf (HRA2[®]), což je konfokální laserový skenovací



(a)

(b)

Obr. 6.4: Obrazy optického disku nasnímaného pomocí HRA2[®]: (a) AF obraz; (b) IR obraz.

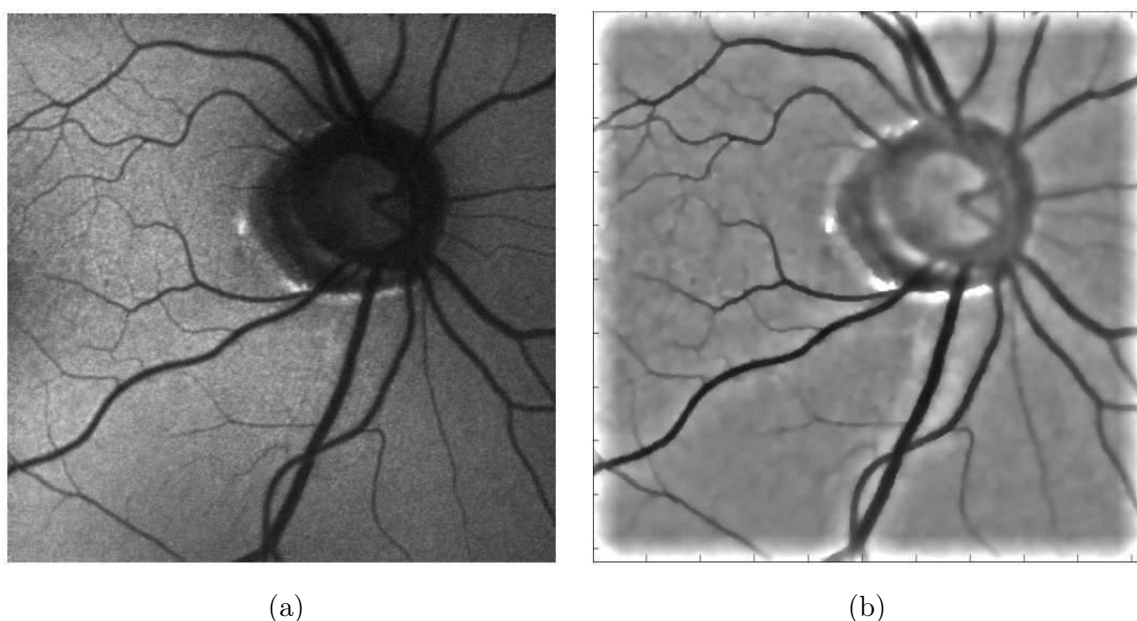
system, který umožňuje provádět angiografická vyšetření fluoresceionu a indocyani-
nové zeleně. Tato vyšetření mohou být prováděná samostatně nebo současně.

K dispozici jsme měli data pořízena v autofluorescenčním (AF) a infračerveném (IR) módu. AF data se snímala modrým laserem s vlnovou délkou $\lambda = 488\text{nm}$. Tento laser vybudil lipofuscin, který následně emituje světlo s delší vlnovou délkou (kolem 500 nm). Pro snímání IR dat se tkáň skenovala laserem s vlnovou délkou $\lambda = 820\text{nm}$. Příklady AF a IR obrazů jsou uvedeny na Obr. 6.4.

6.2 Registrace oftalmologických dat

6.2.1 Registrace AF a IR obrazů

AF a IR obrazy sítnice oka, především pak okolí optického disku, jsou využívány pro diagnostiku různých onemocnění, například věkem podmíněné makulární degenerace nebo glaukomu [158]. Ukazuje se, že kombinace uvedených obrazů vede k přesnější diagnóze [79]. Protože jsou obrazy v jednotlivých módech snímány postupně, je registrace obrazů prvním nezbytným krokem pro jejich validní fúzi. Na základě předešlé práce představené v [78], kde byl použit intenzitní přístup k registraci obrazů, jsme se zaměřili na zrychlení procesu pomocí registrace významných bodů.



Obr. 6.5: Předzpracování obrazu pomocí normalizace nerovnoměrného osvětlení a filtrace anisotropní difuzí: (a) originální obraz; (b) obraz po zpracování.

Jako jeden z významných bodů jsme označili střed optického disku. Vzhledem k použitým vlnovým délkám při snímání v jednotlivých modalitách jsou zobrazeny různé struktury a disk v AF obraze se výrazně liší od disku v IR obraze. Proto jsme se zaměřili především na detekci středu optického disku. Tento střed nám pak slouží jako bod pro počáteční odhad vzájemného posunu jednotlivých obrazů. Pacient se může mezi snímáním jednotlivých obrazů pohnout, ale předpokládáme především posun v obraze, rotace nebude tak významná vzhledem k anatomii oka a způsobu snímání. Další deformace nepředpokládáme.

Pro samotnou registraci jsme jako významné body vybrali jako pozici křížení a větvení jednotlivých cév v obou obrazech. Větvení má ve většině případů podobu

tvaru Y, kdy dochází k větvení na dvě další cévy. V některých případech může dojít také ke křížení cév. Tato křížení mohou mít podobu tvaru X.

Naši snahou je nalézt větvení především výrazných velkých cév v okolí optického disku. Tyto výrazné větvení a křížení jsou poměrně snadno detekovatelné v obou obrazech, zatímco detekce větvení drobných cév již není tak přesná a zbytečně by do procesu registrace vnášela nepřesnosti.

Tyto obrazy jsou poměrně zašuměny a často se zde projevuje jev nerovnoměrného osvětlení. Z toho důvodu jsme nejprve provedli korekci osvětlení a zvýšení kontrastu pomocí metody představené v [24]. Příklad předzpracování je zobrazen na Obr. 6.5. Odhad modelu osvětlení je proveden jako výpočet průměru jasu v okně o velikosti 31 pixelů. Tato velikost je zvolená právě s ohledem na šířku nejvýznamnějších cév (maximální šířka 10 pixelů), aby došlo k jejich rozmazání a dále neovlivňovaly odhad osvětlení.

Pro potlačení šumu jsme využili filtrace založené na anizotropní difuzi [129]. Tento filtr nám umožnil filtraci velkých homogenních oblastí snímku a přitom zachoval hrany jednotlivých cév. Pro modelování diffuze byly představeny dvě funkce [129]:

$$c(x, y, t) = e^{\left(-\left(\frac{\nabla I(x, y, t)}{\kappa}\right)^2\right)}, \quad (6.1)$$

která se hodí pro zachování kontrastních hran oproti těm méně kontrastním. Druhá difuzní funkce dána jako:

$$c(x, y, t) = \frac{1}{\left(1 + \left(\frac{\nabla I(x, y, t)}{\kappa}\right)^2\right)}, \quad (6.2)$$

kde κ představuje práh pro řízení proudění. Tato funkce je vhodná pro případy, kdy je potřeba zachovat větší homogenní oblasti oproti menším. Právě tuto funkci jsme vybrali pro filtraci AF a IR obrazů. Díky tomu dojde k potlačení šumu na velkých homogeních oblastech (sítěnice) i na potlačení artefaktu středové reflexe na velkých cévách v IR obrazech. Přestože jsou AF a IR obrazy poněkud odlišné, oba byly předzpracovány se stejným nastavením pro potlačení nerovnoměrného osvětlení (velikost okna = 31) a pro filtraci (Počet iterací = 20, $\kappa = 7$).

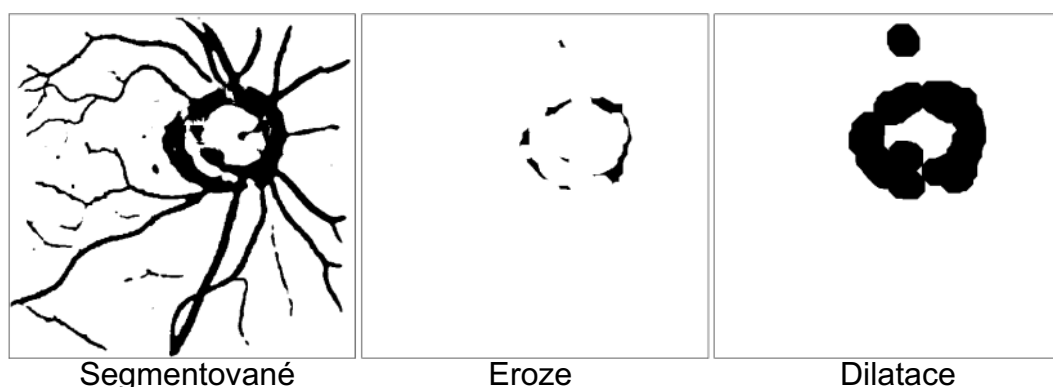
Druhým krokem byla prostá segmentace cév pomocí metody představené v [127]. Předzpracované obrazy již mají podobnou strukturu, takže lze využít jednu segmentační metodu na oba obrazy. Segmentace cév probíhala po částech v oknech o velikosti 32x32. Tato metoda odhaduje práh pro binarizaci obrazu. Pokud nalezený práh byl menší než 0.4, tak bylo dané okno vyhodnoceno jako pozadí bez výrazných cév a segmentováno nebylo. Výsledný práh byl dále násoben konstantou 1.10, abychom dostali stabilnější výsledky. Tuto konstantu jsme stanovili experimentálně.

Takto extrahované cévy mají šířku od 4 do 8 pixelů, takže jsme provedli ztenčení na šířku 1 pixelu pomocí morfologických operací [90]. Takto ztenčené linie jsme

použili pro samotnou detekci větvení nebo křížení. V okně o velikosti 3x3 pixely pro každý pixel ztenčené cévy jsme vyhodnocovali součet všech pixelů. Pokud byl tento součet větší než 3, pak byl daný pixel zaznamenán do matice možných větvení. V dalším kroku na těchto zaznamenaných bodech opět vyhodnocujeme součet všech pixelů v okolí 3x3. Díky tomu dojde k nalezení vždy jednoho pixelu, který představuje pozici větvení nebo křížení cév.

Protože AF a IR mód zobrazuje mírně odlišné struktury, tak i výsledkem detekce významných bodů je různý počet nalezených větvení a křížení v jednotlivých obrazech. Z toho důvodu musíme nejprve stanovit korespondující body a zbylé body z registračního procesu vyřadit. Pro stanovení korespondencí mezi body nejprve provedeme předregistraci pomocí středu optického disku.

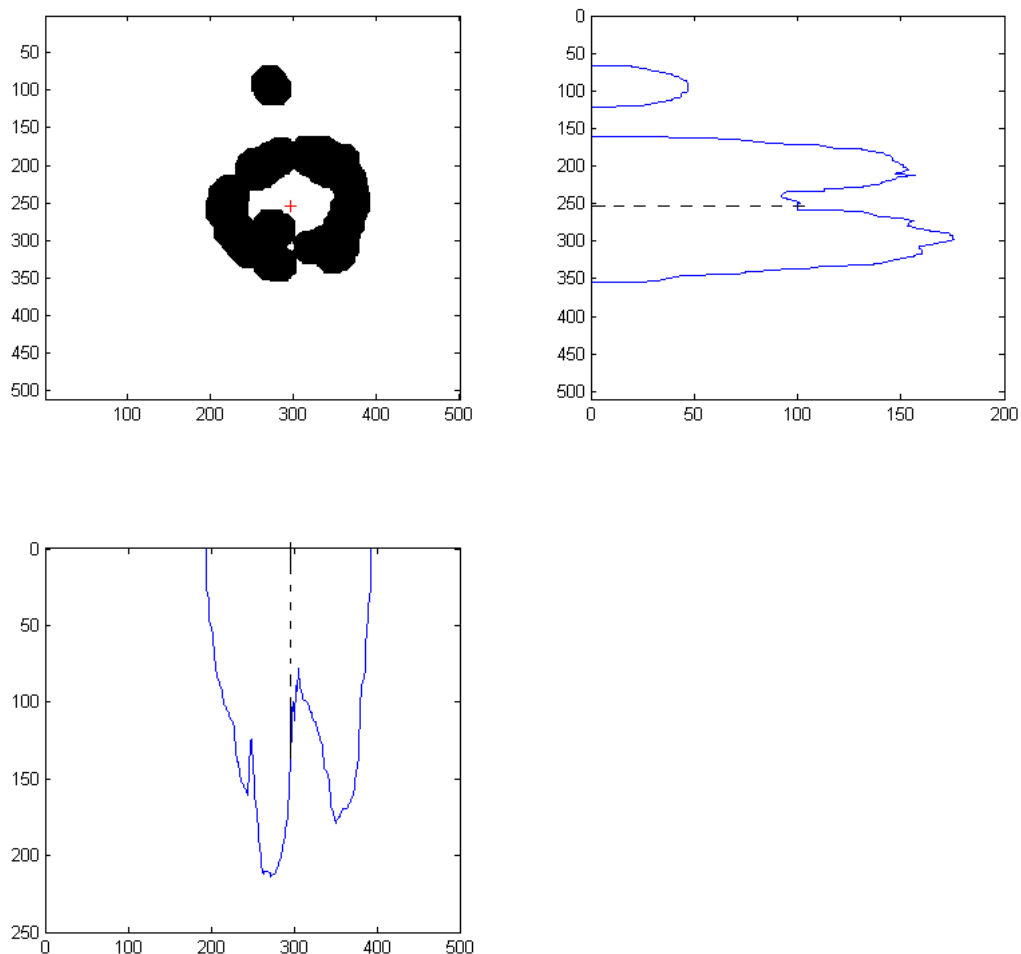
Segmentovaný obraz nejprve morfologicky erodujeme, a tím dojde k odstranění jednotlivých cév, struktury optického disku zůstanou zachovány. Tyto struktury následně zvýrazníme pomocí morfologické dilatace. Výsledný obraz pak obsahuje zvýrazněný optický disk v podobě velkého kruhu nebo prstence, jak lze vidět na Obr. 6.6.



Obr. 6.6: Zvýraznění optického disku, zleva doprava: obraz po segmentaci cév, vymazání cév pomocí eroze, zvýraznění optického disku pomocí dilatace.

Odhad polohy středu optického disku provedeme pomocí dvou ortogonálních projekcí obrazu se zvýrazněnými strukturami. Z jednotlivých projekcí stanovíme střed dané projekce, jak je zobrazeno na Obr. 6.7. Zpracováváme pouze ty části projekce, které mají v dané projekci co největší obsah pod křivkou. Tím dojde k eliminaci různých nevýznamných artefaktů.

Detekované středy optického disku na AF a IR obrazu prohlásíme za počátek souřadnicového systému a vzhledem k nim přepočteme pozice jednotlivých významných bodů. Tím dojde k předregistraci obrazů, kde je jako transformace provedeno posunutí v horizontálním a vertikálním směru.



Obr. 6.7: Odhad polohy středu optického disku pomocí dvou ortogonálních projekcí.

Pro nalezení korespondujících bodů použijeme následující postup:

1. AF obraz je nastaven jako referenční. Pro každý významný bod v AF je hledán nejbližší bod v IR obrazu. Vzdálenost mezi body nesmí být větší než 40 pixelů.
2. IR obraz je nastaven jako referenční. Pro každý významný bod v IF je hledán nejbližší bod v AF obrazu. Vzdálenost mezi body nesmí být větší než 40 pixelů.
3. Jako korespondující body jsou označeny pouze párové body nalezené v kroku 1 a 2.

Hodnota 40 pixelů determinuje maximální vzájemný posun obrazů. Výsledkem detekce je přibližně deset párů korespondujících bodů pro jednu AF a IR dvojici. Tohle je dostatečný počet bodů pro zvolenou transformaci (posun a rotace).

Pro nalezení parametrů transformace jsme použili Lavenberg-Marquartovou optimalizaci [105] s použitím metody *Iterative Closest Points* (ICP), představenou v [10]. Program pro registraci byl vytvořen pomocí open source knihoven ITK (www.itk.org) [65].

6.2.2 Výsledky registrace AF a IR obrazů

Automatickou detekcí významných bodů jsme testovali na 35 párech AF a IR obrazů (velikost 512x512 pixelů) z naší databáze. Dosažené výsledky jsou uspokojivé, vždy se podařilo nalézt dostatek korespondujících významných bodů pro následnou registraci. Příklady výsledků registrace jsou uvedeny na Obr. 6.8 pomocí šachovnicového zobrazení.

Pomocí šachovnicového zobrazení jsme provedli vyhodnocení kvality registrace obrazů. Každý registrovaný pár jsme zařadili do jedné ze čtyř tříd:

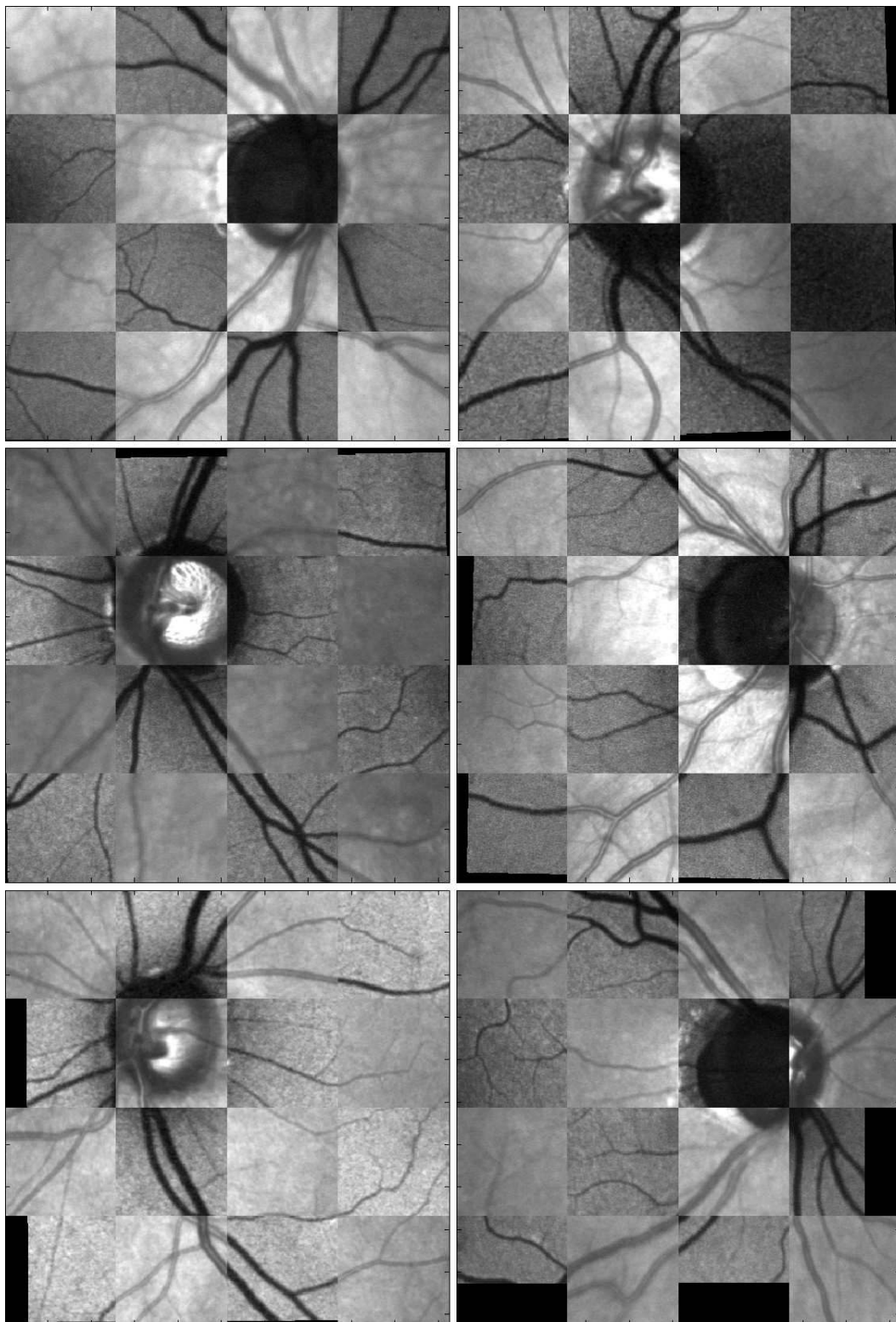
1. Excellent - nejlepší kvalita registrace, žádné viditelné posuny mezi obrazy.
2. Good - drobné nepřesnosti v registraci (1 - 5 pixelů).
3. Moderate - významnější nepřesnosti (6 - 15 pixelů).
4. Poor - zcela chybná registrace obrazů.

Navržený postup registrace jsme porovnali s volně dostupným softwarem gdbICP (Generalized Dual Bootstrap ICP) představený autory v [176]. Tento program umožňuje registraci obrazů pomocí flexibilních transformací, což vede přesnějším výsledkům. To je do jisté míry potvrzeno v Tab. 6.1. Do nejlepší první třídy je zařazeno 21 obrazů v porovnání s 9 obrazy u naší metody. Vzhledem k tomu, že jsme zvolili rigidní transformaci, tak je nejvíce výsledků začleněno do druhé a třetí třídy. Naše metoda selhala pouze ve dvou, zatímco gdbICP v pěti případech. Bylo to zejména v případech, kde sítnice vykazovala jisté patologie (velký počet větvení a křížení cév v malé oblasti, chaotický růst cév). V těchto případech docházelo ke špatnému vyhodnocení korespondujících bodů.

Tab. 6.1: Klasifikace výsledků registrace.

	1 - Excellent	2 - Good	3 - Moderate	4 - Poor	Průměr
Naše metoda	9	14	10	2	2.14
gdbICP	21	7	2	5	1.80

Hlavním přínosem naší metody je zejména rychlost registrace. Registrace jednoho páru zabere přibližně 10 sekund včetně předzpracování a filtrace. U gdbICP softwaru registrace jednoho páru trvá přibližně 50 sekund. Obě metody byly testovány na běžném počítači (Intel Core 2, 1.83 GHz). Metodu detekce významných bodů jsme publikovali v článku [48] a metodu registrace a výsledky jsme prezentovali v příspěvku [53].



Obr. 6.8: Výsledky registrace AF a IR obrazů.

6.2.3 Registrace fundus obrazů

Rovněž u klasických fundus snímků je registrace obrazů jedním z důležitých kroků pro diagnostiku různých onemocnění. Může se jednat o monitorování různých změn na sítnici, jako je například sledování progresu onemocnění diabetickou retinopatií. Poznatků o změnách na sítnici lze využít pro zjištění průběhu léčby a naplánování dalších léčebných postupů. Ve své podstatě tato problematika spadá do skupiny monomodální registrace obrazů, ale vzhledem k možným změnám na sítnici je tento problém mnohem složitější.

Pro registraci fundus snímků lze aplikovat celou řadu registračních metod. Jsou to metody, které byly představeny pro různé další medicínské zobrazovací modalitty (CT, PET, MRI, ultrazvuk, atd.). Tyto metody jsou následně upraveny pro potřeby registrace fundus snímků.

V našem případě můžeme využít podobného principu jako u registrace AF a IR snímků, který je popsán v kapitole 6.2.1. Jedná se tedy o detekci významných bodů a nalezení jejich korespondence. Vzhledem k monomodální povaze fundus snímků můžeme jako první krok použít registraci založenou na fázové korelaci. Pomocí této metody přibližně odhadneme posun a rotaci, což nám umožní přesnější nalezení korespondujících významných bodů.

Metoda fázové korelace je založena na Fourierově posuvném teorému [68]. Pokud máme dvě funkce $f_1(x, y)$ a $f_2(x, y)$, které se liší pouze posunem o x_0 a y_0 :

$$f_2(x, y) = f_1(x - x_0, y - y_0). \quad (6.3)$$

Pro jejich obrazy ve spektrální oblasti pak platí:

$$F_2(u, v) = F_1(u, v)e^{-j(ux_0+vy_0)} \quad (6.4)$$

Poté vypočteme normalizované vzájemné spektrum s použitím komplexně sdruženého spektra:

$$\frac{F_2(u, v)F_1(u, v)^*}{|F_2(u, v)F_1(u, v)^*|} = e^{-j(ux_0+vy_0)}. \quad (6.5)$$

Pokud provedeme inverzní Fourierovu transformaci pravé části výrazu, získáme Diracův impuls $\delta(x - x_0, y - y_0)$ a souřadnicích (x_0, y_0) , které definují právě posun mezi funkcemi [5]. Tento postup lze dále rozšířit také pro odhad vzájemného natočení mezi funkcemi, což vede na Fourier-Mellinovu transformaci. Vzhledem k vlastnostem Fourierovy transformace, prostorová rotace a posun 2D funkce:

$$f_2(x, y) = f_1(x \cos \theta_0 + y \sin \theta_0 - x_0, -x \sin \theta_0 + y \cos \theta_0 - y_0) \quad (6.6)$$

lze ve spektrální oblasti vyjádřit jako:

$$F_2(u, v) = e^{-j(ux_0+vy_0)} F_1(u \cos \theta_0 + v \sin \theta_0, -u \sin \theta_0 + v \cos \theta_0). \quad (6.7)$$

Z toho vyplývá, že amplitudová spektra takových funkcí jsou stejná, pouze natočená. Odhad rotace můžeme provést pomocí převodu spektra do polárních souřadnic, kde se rotace transformuje na posun. To lze snadno odhadnout pomocí fázové korelace vyjádřené v rovnici (6.5). Změnu měřítka lze rovněž odhadnout pomocí fázové korelace v logaritmických souřadnicích [137].

Vzhledem k tomu, že se v případě dvou registrovaných fundus snímků nejedná o dvě identické funkce, ale pouze podobné funkce, není Diracův impuls v některých případech příliš patrný a navíc jeho poloha neodpovídá přesně posunu transformace. Nicméně jako první krok pro registraci slouží pro kompenzaci velkého posunu, rotace a změny měřítka mezi registrovanými obrazy.

V dalším kroku detekujeme významné body, tedy větvení a křížení cév. K tomuto využíváme rozšířený přístup jako u AF a IR obrazů v kapitole 6.2.1. Na segmentovaných a ztenčených cévách detekujeme větvení a křížení pomocí banky binárních filtrů, které reprezentují možné způsoby větvení a křížení.

Po detekci významných bodů na referenčním a registrovaném musíme stanovit, které body korespondují. Kolem každého detekovaného bodu v referenčním obrazu vybereme okolí (oblast zájmu) a opět pomocí fázové korelace se snažíme najít odpovídající oblast na referenčním snímku. Odhad posunu v okolí významného bodu provedeme pomocí rovnice (6.5).

Následně testujeme kvalitu fázové korelace pomocí kvantifikace korelační funkce. S použitím rovnice (6.5) můžeme korelační funkci $C(i, j)$ definovat jako:

$$C(i, j) = \text{DFT}^{-1} \left[\frac{F_2(u, v) F_1(u, v)^*}{|F_2(u, v) F_1(u, v)^*|} \right] \quad (6.8)$$

Kvalita je následně stanovena na základě hodnoty předešlé funkce jako:

$$Q = 1 - \frac{1}{NM} \sum_{i,j} \begin{cases} 1, & C(i, j) < 0.75 \cdot MAX \\ 0, & jinak \end{cases} \quad (6.9)$$

kde MAX představuje maximální hodnotu a NM počet pixelů, tedy velikost vybrané oblasti zájmu. Pokud jsou oblasti zájmu vysoce korelované, pak kvalita Q se blíží hodnotě 1. Pro rozdílné oblasti zájmu hodnota Q rychle klesá.

Jako model transformace jsme vybrali kvadratický model zakřivení sítnice oka, který byl navržen v [16]. Tato transformace je dána pomocí 12parametrické polynomiální rovnice. Nalezení správné transformace vede na soustavu lineárních rovnic, které lze řešit pomocí Gaussovy eliminační metody.

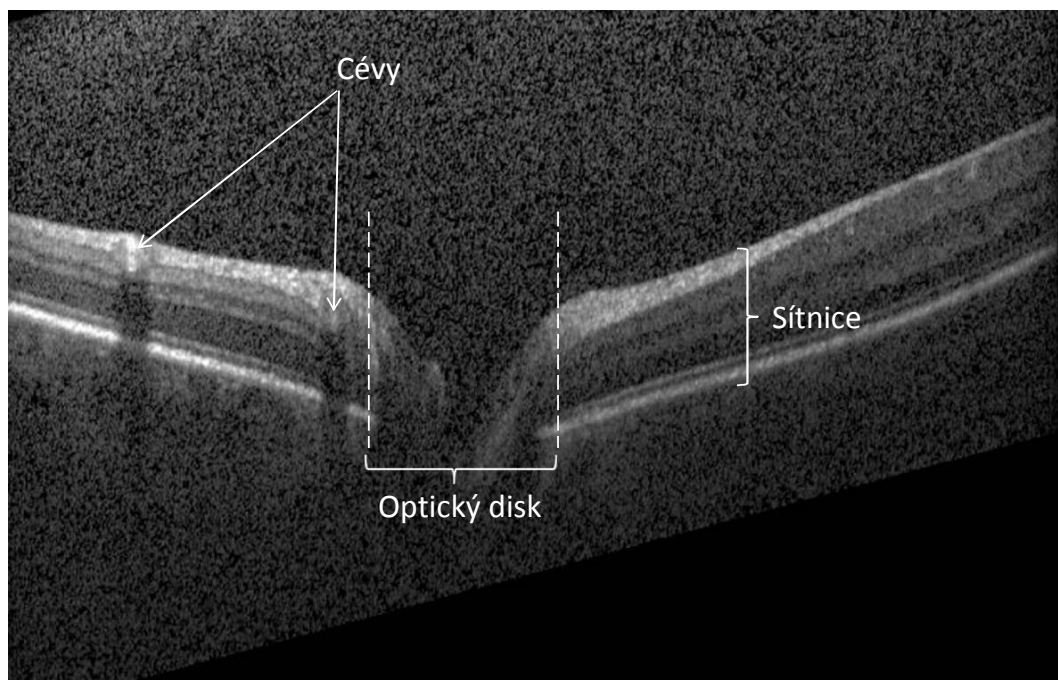
Navrženou metodu jsme testovali na dvou datasetech. Jedna sada 44 párů obrazů byla pořízená na fundus kameře Canon CF-60UV s fotoaparátem Canon EOS 20D

(3504x2336 pixelů, zorné pole 60°). Jednalo se o pacienty s diabetickou retinopatií v různých stádiích. Druhá sada tvořena 77 páry obrazů zdravých jedinců byla pořízená na fundus kameře Canon CR-1 s fotoaparátem Canon EOS 40D (3888x2592 pixelů, zorné pole 60°). Pro další práci byly obě sady podvzorkovány na velikost 1500x1000 pixelů.

Dosažené výsledky ukázaly, že představená metoda dosahuje vysoké přesnosti registrace obrazů jak zdravých tak i pacientů s diabetickou retinopatií. U nemocných pacientů byla průměrná chyba 1.13 ± 0.57 pixelů v porovnání s manuální registrací, kde chyba dosahovala průměrné hodnoty 2.27 ± 0.74 . U zdravých pacientů průměrná chyba registrace dosahovala 0.93 ± 1.19 pixelů v porovnání s průměrnou chybou manuální registrace 1.98 ± 0.65 . Dosažená přesnost je tak v některých případech i vyšší než porovnatelné výsledky uvedené v literatuře [16, 146].

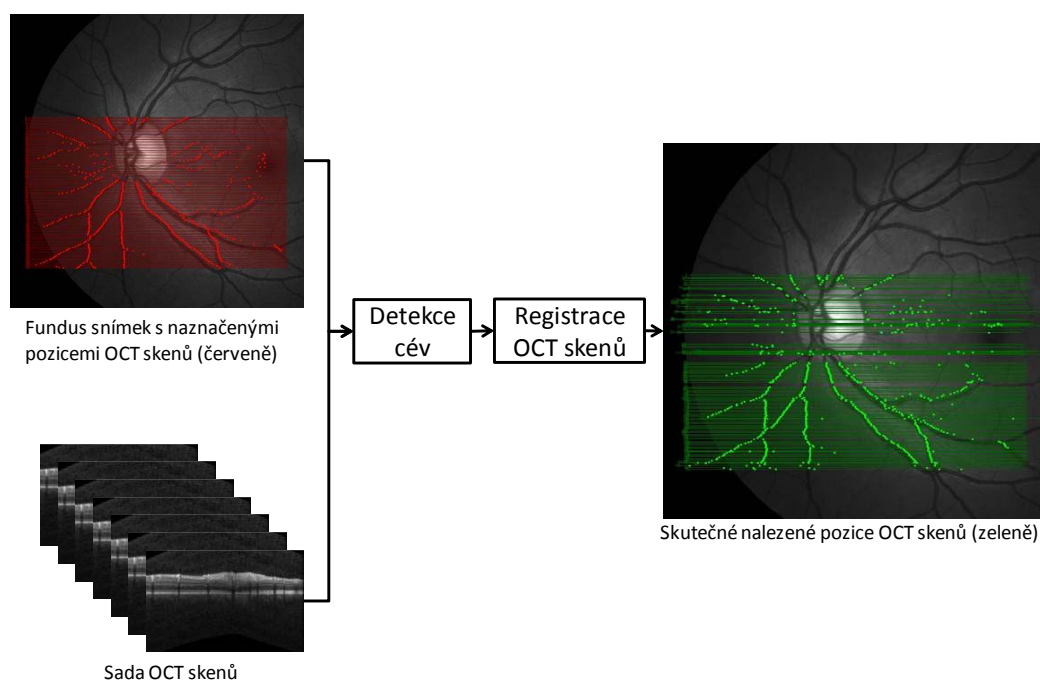
6.2.4 Registrace OCT a fundus obrazů

Speciálním příkladem registrace obrazů je registrace OCT a fundus dat. Jedná se o multimodální registraci, kde je snahou registrace tomografických řezů sítnice (OCT), viz Obr. 6.9, a obrazu sítnice (fundus). Snahou je tedy nalezení přesné pozice OCT skenu ve fundus obrazu. Díky tomu dojde k eliminaci pohybového artefaktu a navíc fuze těchto obrazů umožní další diagnostické hodnocení pomocí těchto dvou modalit.



Obr. 6.9: Ukázka OCT skenu s označenými významnými strukturami.

Snímání OCT dat je prováděno laserem postupně po jednotlivých řezech. I přes vysokou rychlost snímání se mohou v obraze objevit pohybové artefakty způsobeny zejména tzv. mikrosakadickými pohyby (drobné rychlé pohyby očí)[139]. V článku [82] je představena registrační metoda, kde se pro předregistraci dat využívá fázové korelace. Následně jsou jednotlivé OCT řezy segmentovány, aby byla oddělená vrstva s cévami. Cévní struktury jsou totiž patrné jak v OCT datech, tak i na fundus snímcích. Pozice jednotlivých řezů pak byla nalezena pomocí kombinace korelačního kritéria a vzájemné informace. Metoda byla implementována bez optimalizace s využitím metody úplného prohledávání.



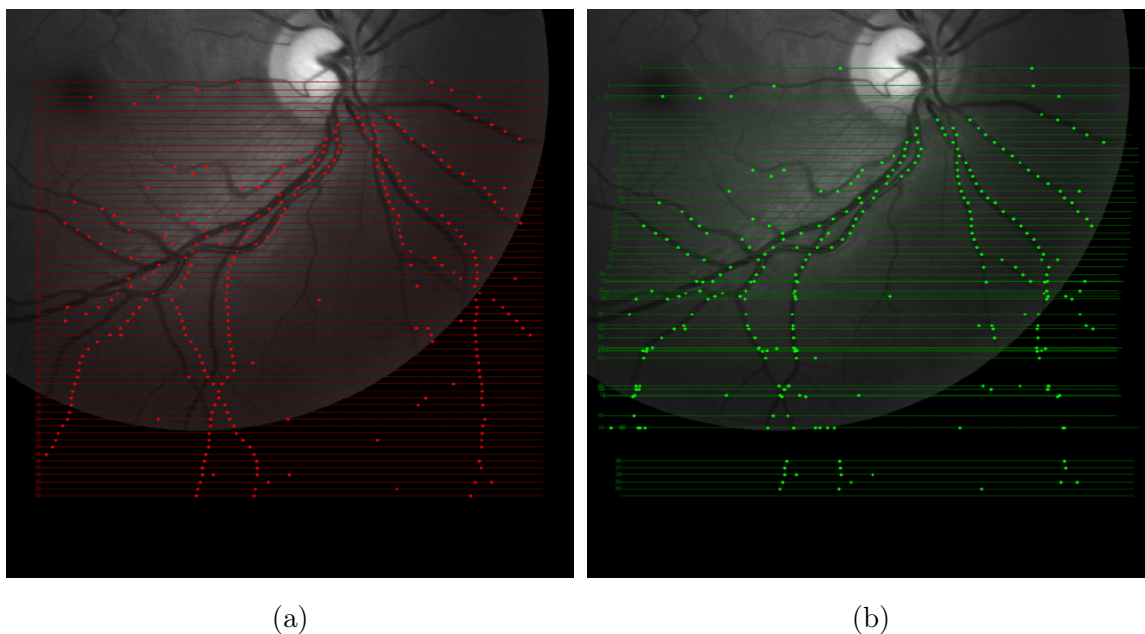
Obr. 6.10: Schématické znázornění metody registrace OCT skenů a fundus obrazu.

Tuto metodu registrace OCT a fundus obrazů zpracovala a upravila pod mým vedením ve své diplomové práci studentka Ing. Petra Podlipná [130]. První krok představené metody spočívá v předregistraci obrazu ze skenovací laserové oftalmoskopie (SLO) a fundus obrazu. SLO obraz se právě často kombinuje s OCT daty, aby bylo patrné, ze které části sítnice jsou jednotlivé skeny. Díky předregistraci se tak potlačí výrazný posun a vzájemná rotace. Tento krok je založen na korelačním koeficientu jako podobnostním kritériu a jako transformační model bylo zvoleno posunutí, rotace a změna měřítka.

Další částí je již samotná registrace jednotlivých OCT skenů a fundus obrazu. Postup registrace je znázorněn na Obr. 6.10. Důležitým krokem je detekce cév v OCT datech a rovněž ve fundus obrazech. V OCT datech je detekována nejjasnější vrstva

(zpravidla pigmentový epitel), která tvoří 1D funkci pro detekci cév. Funkce je filtrována (mediánová filtrace) a pomocí prahování jsou na funkci detekovány poklesy jasu (artefakty způsobené cévami). Výsledkem je tedy binární signál, který představuje pozice cév v daném OCT skenu.

Podobným způsobem jako v OCT datech jsou cévy detekovány také ve fundus obrazu. Jednotlivé řádky a sloupce fundus obrazu jsou považovány za 1D funkci jasu. Pomocí stejné metody (filtrace a prahování) jsou detekovány cévy ve fundus obrazu. Pro přesnější lokalizaci cév je tato detekce opakována i pro natočené obrazy (krok 22.5°). Akumulací dílčích výsledků je získán binární obraz cévního řečiště ve fundus snímku. Tento obraz slouží k nalezení pozice jednotlivých binarizovaných OCT skenů. Hledání probíhá v omezeném prostoru, který je dán posuny ve směru x a y a změnou měřítka (natažení nebo zkrácení skenu). Jako podobnostní kritérium slouží korelační koeficient.



Obr. 6.11: Pozice jednotlivých OCT skenů: (a) před registrací, (b) po registraci.

Na Obr. 6.11a je znázorněná pozice jednotlivých OCT řezů (červené linky) s vyznačenými cévami vzhledem k fundus snímku. Je zřejmé, že dále od optického disku jsou OCT skeny posunuty. Jak je patrné z Obr. 6.11b, tak po registraci došlo k zarovnání jednotlivých skenů do správných pozic. Samotné hodnocení kvality registrace je v tomto případě velice obtížné. Hodnocení je tak provedeno především subjektivně. Nicméně fosažené výsledky ukazují, že metoda je úspěšná a přesnost registrace je porovnatelná s výsledky v [82].

7 ZÁVĚR

Disertační práce je zaměřena zejména na metody registrace ultrazvukových sekvencí při kontrastním zobrazování. Registrace jednotlivých snímků v sekvenci totiž tvoří první nezbytný krok pro další zpracování a extrakci příslušných perfuzních křivek. V této dizertační práci byla navržena a realizována metoda pro registraci jednotlivých snímků v sekvenci. Vzhledem k velkému počtu snímků v jedné sekvenci (desítky až tisíce) bylo využito přístupu rozdělení na podsekvence. To umožnilo využít paralelního programování pro zrychlení celého algoritmu.

Nedílnou součástí registrace jsou také kroky předzpracování, které slouží k potlačení šumu a zvýraznění významných struktur (hran) pro registraci. Pro základní potlačení šumu se ukázal vhodný mediánový filtr. Pokročilejší metodou pro potlačení speklí je filtrace založená na anizotropní difúzi, která umožní vyhlazení homogenních ploch a zachování hran v obraze. Zvýrazněním hran pomocí hranového operátoru (viz rovnice (4.1) a 4.2) lze dosáhnout zvýraznění globálního extrému v kritériální funkci (normalizovaná vzájemná informace). Tímto je splněný první z vytyčených cílů práce.

Významnou částí práce je také vyhodnocení kvality registrace. Jedná se o velice komplexní problém, protože v mnoha případech nelze stanovit přesnou registraci a vzhledem k ní porovnávat dosažené výsledky. Navržená metoda hodnocení vychází ze základních perfuzních modelů, které slouží pro odhad perfuzních parametrů. Hodnocení kvality registrace je založeno na předpokladu, že chybně registrované sekvence povedou k většímu výskytu šumu na extrahované perfuzní křivce a tím i k rozptylu odhadnutých parametrů. Pro ověření této domněnky byly perfuzní modely vzájemně porovnány.

Co se týče výsledků porovnání modelů vzhledem k dosažené střední kvadratické chybě, tak bylo dosaženo podobných výsledků jako v literatuře. Na druhou stranu bylo také prokázáno, že hodnocení chyby proložení neznamená přesný odhad perfuzních parametrů. Toto se podařilo dosáhnout pomocí dat měřených na speciálně navrženém fantomu. Tento fantom umožňuje přesně kontrolovat a nastavovat některé důležité parametry (objem, rychlost průtoku) a tím správně stanovit přesné perfuzní parametry. Ukazuje se tak, že přesnost odhadu perfuzních parametrů je do značné míry ovlivněna způsobem výpočtu parametru z proložené perfuzní křivky. Rovněž se ukázalo, že parametr T_p je na výpočet mnohem stabilnější (dává konstantní výsledky pro konstantní nastavení fantomu) než je tomu u parametru MTT. Hodnoty odhadnutých parametrů a jejich variance pak může následně sloužit právě jako určitá metrika pro stanovení přesnosti registrace.

Kromě porovnání dosažených výsledků se známou transformací u fantomových dat jsme rovněž představili pomocná kritéria pro hodnocení kvality registrace ul-

trazvukové sekvence. Je jím hodnocení strmostí hran v průměrných obrazech registrované sekvence. Z toho vychází také druhé kritérium, které pomocí automatické detekce hran hodnotí míru a ostrost hran v průměrném obraze. Tato pomocná kritéria poslouží především jako doplnění subjektivního hodnocení kvality registrace, protože to je v případě ultrazvukových obrazů velice náročné. Díky své charakteristice (nízký kontrast, velký šum) je nezbytné, aby tato data hodnotil odborník, který má zkušenosti s ultrazvukovými obrazy. Tyto části týkající se hodnocení kvality registrace ultrazvukových sekvencí pak představují splnění druhého cíle práce.

Navržené metody a postupy registrace ultrazvukových sekvencí byly implementovány v prostředí MATLAB do samostatné aplikace. Doplněním o grafické uživatelské prostředí pak vznik účinný nástroj, který uživateli umožní snadný a přehledný přístup k registraci ultrazvukových sekvencí. Program byl také upraven do podoby zásuvného modulu, aby jej bylo možné využít v komplexním softwarovém řešení pro pokročilou perfuzní analýzu z naměřených dat. Touto částí je splněn třetí cíl práce z oblasti ultrazvukových dat.

V oblasti registrace oftalmologických dat se jednalo především o ověření stávajících registračních metod a postupů. V práci je představeno několik vybraných aplikací registrace oftalmologických obrazů. Jedná se o registraci AF a IR snímků získaných pomocí HRA2[®]. Obrazy obsahují optický disk a okolní cévní řečiště. Vzhledem k tomu, že optický disk se v obrazech jeví odlišně, lze zde s úspěchem využít registrace pomocí významných bodů. V práci tak byla představena metoda pro automatickou detekci větvení a křížení cév. Poloha těchto křížení se pak využije pro stanovení vzájemné korespondence bodů a odhad transformace pomocí algoritmu ICP. Dosažené výsledky ukazují, že přesnost registrace je mírně nižší, než je tomu u jasových registrací, ale navržený postup je výrazně rychlejší. Je tedy zřejmé, že je vhodnou kombinací jasových a bodových registrací lze využít jejich pozitivních vlastností. Bodové registrace mohou sloužit jako hrubý odhad transformace a jasové registrace pak již výsledek pouze zpřesní. Tímto byl splněn první cíl práce z oblasti registrace oftalmologických obrazů.

Podobný přístup byl využit při registraci fundus obrazů. Jako první krok představovala registrace pomocí fázové korelace. Jedná se o velice rychlou metodu pro odhad transformace mezi obrazy. Pro zpřesnění výsledku byl využit princip detekce významných bodů (větvení a křížení cév) založený na segmentaci cévního řečiště a přizpůsobené filtraci. Jedná se o rozšířený přístup detekce, který byl představen v případě registrace AF a IR obrazů. Došlo tak k zrychlení registrace a přesnost dosahuje porovnatelných a v některých případech i lepších výsledků než jsou uvedeny v literatuře. To dokazuje, že byl splněn druhý a třetí bod z vytyčených cílů v oblasti registrace oftalmologických obrazů.

Speciální případ registrace oftalmologických dat tvoří OCT data a fundus obraz.

Jedná se totiž o obrazy snímané v kolmých rovinách, kdy fundus obraz představuje snímek povrchu sítnice, zatímco OCT je tomografický řez sítnicí. Jedná se o speciální druh registrace, kdy je snaha nalézt pozici OCT řezu ve fundus snímku na základě detekce cév. Toho lze docílit segmentací cév a následnou binarizací obou obrazů. Jako podobnostní kritérium bylo využito korelačního koeficientu. Pomocí úplného prohledávání byla nalezena přesná pozice řezu, kdy se jednalo o rigidní transformaci (posun a změna měřítka). Metody registrace OCT a fundus snímků zatím nebyly příliš publikovány, ale dosažené výsledky ukazují, že lze vyhledávat pozice OCT skenů ve fundus obrazech.

Na úplný závěr bych rád zdůraznil ty části dizertační práce, které jsou dle našeho názoru inovativní. Registrace ultrazvukových sekvencí jsou velice náročné. Při registraci vzhledem k jednomu referenčnímu snímku jsou výsledky do značné míry ovlivněny právě výběrem toho snímku. Tento problém se nám podařilo překonat tím, že jsme představili postup registrace, který je založen na automatickém rozdělení do podsekvencí. Tímto jsme minimalizovali vliv výběru referenčního snímku a také jsme využili paralelizace pro zrychlení celého algoritmu. Rovněž hodnocení kvality registrace je komplexní problém. Naše hodnocení jsme založili na základních perfuzních modelech pro odhad perfuzních parametrů. Vycházíme z předpokladu, že přesně registrovaná data vedou na perfuzní křivku bez výrazných zákrmitů a tím k podobnému odhadu perfuzních parametrů pomocí různých modelů. Rozptyl hodnot parametrů T_p a MTT se tak ukázal jako vhodné kritérium pro stanovení přesnosti registrace.

Pro ověření přesnosti odhadu jsme provedli vzájemné porovnání perfuzních modelů. Toto srovnání v literatuře již bylo provedeno. Naše výsledky tyto hodnoty potvrdily, nicméně jsme dokázali, že pro hodnocení přesnosti modelů není vhodné používat střední kvadratickou chybu proložení. Nízká chyba proložení perfuzní křivky totiž ještě neznamená, že dokážeme přesně odhadnout daný perfuzní parametr.

V oblasti oftalmologických obrazů jsme představili metodu detekce významných bodů. Jedná se o větvení nebo křížení jednotlivých cév. Tuto metodu lze využít na různých typech obrazu (AF, IR i fundus). Jedná se o rychlou metodu, které kromě registrace pomocí významných bodů může najít uplatnění i v jiných oblastech, například biometrii.

LITERATURA

- [1] ARDITI, M., FRINKING, P. J. a., ZHOU, X. et al. A new formalism for the quantification of tissue perfusion by the destruction-replenishment method in contrast ultrasound imaging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. červen 2006, roč. 53, č. 6. S. 1118–29. ISSN 0885-3010.
- [2] ARDITI, M., FRINKING, P. J. A., ZHOU, X. et al. A new formalism for the quantification of tissue perfusion by the destruction-replenishment method in contrast ultrasound imaging. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. červen 2006, roč. 53, č. 6. S. 1118–29. ISSN 0885-3010.
- [3] AVANTS, B. B., EPSTEIN, C. L., GROSSMAN, M. et al. Symmetric diffeomorphic image registration with cross-correlation: evaluating automated labeling of elderly and neurodegenerative brain. *Medical image analysis*. únor 2008, roč. 12, č. 1. S. 26–41. ISSN 1361-8423.
- [4] BADEA, R., SEICEAN, A., DIACONU, B. et al. Contrast-enhanced ultrasound of the pancreas—a method beyond its potential or a new diagnostic standard? *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*. červen 2009, roč. 18, č. 2. S. 237–42. ISSN 1841-8724.
- [5] BALCI, M. a FOROOSH, H. Subpixel registration directly from the phase difference. *EURASIP Journal on Applied Signal Processing*. 2006.
- [6] BANKMAN, I. *Handbook of medical imaging: processing and analysis*. [b.m.]: Academic Press, 2000. 910 s.
- [7] BASSINGTHWAIGHTE, J. B., ACKERMAN, F. H. a WOOD, E. H. Applications of the lagged normal density curve as a model for arterial dilution curves. *Circulation research*. Duben 1966, roč. 18, č. 4. S. 398–415. ISSN 0009-7330.
- [8] BECHER, H. a BURNS, P. Handbook of contrast echocardiography. *Frankfurt and New York: Springer Verlag*. 2000.
- [9] BESL, P. a MCKAY, H. A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1992, roč. 14, č. 2. S. 239–256. ISSN 01628828.
- [10] BESL, P. a MCKAY, H. A method for registration of 3-D shapes. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1992, roč. 14, č. 2. S. 239–256. ISSN 01628828.

- [11] BICAN, J. a FLUSSER, J. 3D Rigid registration by cylindrical phase correlation method. *Pattern Recognition Letters*. červenec 2009, roč. 30, č. 10. S. 914–921. ISSN 01678655.
- [12] BROX, T., BRUHN, A., PAPENBERG, N. et al. High accuracy optical flow estimation based on a theory for warping. *Computer Vision-ECCV 2004*. 2004, roč. 4, May. S. 25–36.
- [13] BRUNELLI, R. *Template Matching Techniques in Computer Vision*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, březn 2009. ISBN 9780470744055.
- [14] CALLIADA, F., CAMPANI, R., BOTTINELLI, O. et al. Ultrasound contrast agents Basic principles. 1998, roč. 27. S. 157–160.
- [15] CAN, A., STEWART, C., ROYSAM, B. et al. A feature-based, robust, hierarchical algorithm for registering pairs of images of the curved human retina. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. Březn 2002, roč. 24, č. 3. S. 347–364. ISSN 01628828.
- [16] CAN, A., STEWART, C., ROYSAM, B. et al. A feature-based, robust, hierarchical algorithm for registering pairs of images of the curved human retina. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. Březn 2002, roč. 24, č. 3. S. 347–364. ISSN 01628828.
- [17] CARR, C. I. a LINDNER, J. R. Myocardial perfusion imaging with contrast echocardiography. *Current Cardiology Reports*. Květn 2008, roč. 10, č. 3. S. 233–239. ISSN 1523-3782.
- [18] CHANWIMALUANG, T. Hybrid retinal image registration. *IEEE transactions on Information Technology in Biomedicine*. 2006, roč. 10, č. 1. S. 129–142.
- [19] CHEN, J., SMITH, R., TIAN, J. et al. A novel registration method for retinal images based on local features. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference*. Leden 2008, roč. 2008. S. 2242–5. ISSN 1557-170X.
- [20] CHEN, J., TIAN, J., LEE, N. et al. A partial intensity invariant feature descriptor for multimodal retinal image registration. *IEEE transactions on biomedical engineering*. 2010, roč. 57, č. 7. S. 1707–18. ISSN 1558-2531.
- [21] CHEN, J.-F., FOWLKES, J. B., CARSON, P. L. et al. Determination of scan-plane motion using speckle decorrelation: Theoretical considerations and initial

- test. *International Journal of Imaging Systems and Technology*. 1997, roč. 8, č. 1. S. 38–44. ISSN 0899-9457.
- [22] CHETVERIKOV, D., STEPANOV, D. a KRSEK, P. Robust Euclidean alignment of 3D point sets: the trimmed iterative closest point algorithm. *Image and Vision Computing*. Březen 2005, roč. 23, č. 3. S. 299–309. ISSN 02628856.
 - [23] CHOWDHURY, A. a ROY, R. Non-rigid biomedical image registration using graph cuts with a novel data term. *9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. 2012. S. 446–449.
 - [24] CHRÁSTEK, R. *Automated Retinal Image Analysis for Glaucoma Screening and Vessel Evaluation*. [b.m.]: Logos-Verlag, 2006. 216 s. ISBN 9783832511913.
 - [25] COMPAS, C. B., WONG, E. Y., HUANG, X. et al. A combined shape tracking and speckle tracking approach for 4D deformation analysis in echocardiography. In *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*. [b.m.]: IEEE, květen 2012. S. 458–461. ISBN 978-1-4577-1858-8.
 - [26] COSGROVE, D. a LASSAU, N. Imaging of perfusion using ultrasound. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. červenec 2010. ISSN 1619-7089.
 - [27] CUNHA VAZ, J. Characterization and relevance of different diabetic retinopathy phenotypes. *Developments in ophthalmology*. Leden 2007, roč. 39. S. 13–30. ISSN 0250-3751.
 - [28] DAVIS JR, G. a KUTNER, M. The Lagged Normal Family of Probability Density Functions Applied to Indicator-Dilution Curves. *Biometrics*. 1976. S. 669–675.
 - [29] DENG, K., TIAN, J., ZHENG, J. et al. Retinal Fundus Image Registration via Vascular Structure Graph Matching. *International journal of biomedical imaging*. Leden 2010, roč. 2010. ISSN 1687-4196.
 - [30] DHAWALE, P., GRIFFIN, N., WILSON, D. et al. Calibrated 3-D reconstruction of intracoronary ultrasound images with cardiac gating and catheter motion compensation. In *Proceedings Computers in Cardiology*. [b.m.]: IEEE Comput. Soc. Press, 1992. S. 31–34. ISBN 0-8186-3552-5.
 - [31] DIETRICH, C. F., AVERKIOU, M. A., CORREAS, J.-M. et al. An EFSUMB Introduction into Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound (DCE-US) for Quantification of Tumour Perfusion. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. Srpen 2012, roč. 33, č. 4. S. 344–351. ISSN 1438-8782.

- [32] EVANS, M., HASTINGS, N. a PEACOCK, B. Statistical distributions. *Measurement Science and Technology*. 2001, roč. 12. S. 117.
- [33] EYDING, J., WILKENING, W. a POSTERT, T. Brain perfusion and ultrasonic imaging techniques. *European Journal of Ultrasound*. 2002, roč. 16, 1-2. S. 91–104.
- [34] FEIGENBAUM, H., STONE, J. M., LEE, D. a. et al. Identification of Ultrasound Echoes from the Left Ventricle by Use of Intracardiac Injections of Indocyanine Green. *Circulation*. Duben 1970, roč. 41, č. 4. S. 615–621. ISSN 0009-7322.
- [35] FEINSTEIN, S. B., TEN CATE, F. J., ZWEHL, W. et al. Two-dimensional contrast echocardiography. I. In vitro development and quantitative analysis of echo contrast agents. *Journal of the American College of Cardiology*. Leden 1984, roč. 3, č. 1. S. 14–20. ISSN 07351097.
- [36] FERNANDEZ, A. a MATEO, J. L. Methodological Approach to Reducing Speckle Noise in Ultrasound Images. In *2008 International Conference on BioMedical Engineering and Informatics*. [b.m.]: IEEE, květen 2008. S. 147–154. ISBN 978-0-7695-3118-2.
- [37] FLECKENSTEIN, MONIKA, M., SCHMITZ-VALCKENBERG, STEFFEN, M. a G. HOLZ, FRANK, M. *Fundus Autofluorescence Imaging in Clinical Use*. 2010.
- [38] GABRIELE, E. *Diabetic Retinopathy (Developments in Ophthalmology)*. 1. vyd. [b.m.]: Karger Publishers, 2007. 169 s. ISBN 978-3805582438.
- [39] GAUTHIER, T. P., AVERKIOU, M. A. a LEEN, E. L. S. Perfusion quantification using dynamic contrast-enhanced ultrasound: the impact of dynamic range and gain on time-intensity curves. *Ultrasonics*. Leden 2011, roč. 51, č. 1. S. 102–6. ISSN 1874-9968.
- [40] GEE, A. H., JAMES HOUSDEN, R., HASSENPFUG, P. et al. Sensorless free-hand 3D ultrasound in real tissue: speckle decorrelation without fully developed speckle. *Medical image analysis*. Duben 2006, roč. 10, č. 2. S. 137–49. ISSN 1361-8415.
- [41] GEYER, H., CARACCIOLO, G., ABE, H. et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Duben 2010, roč. 23, č. 4. S. 351–69; quiz 453–5. ISSN 1097-6795.

- [42] GOSHTASBY, A. *2-D and 3-D image registration for medical, remote sensing, and industrial applications*. 1. vyd. [b.m.]: Wiley-Interscience, 2005. 284 s. ISBN 9780471649540.
- [43] GRAMIAK, R. a SHAH, P. Echocardiography of the aortic root. *Investigative radiology*. 1968.
- [44] GREETHER, J. K., LI, S. X., YOSHIDA, C. K. et al. Antenatal ultrasound and risk of autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. únor 2010, roč. 40, č. 2. S. 238–45. ISSN 1573-3432.
- [45] GUCKENBERGER, M., BAIER, K., RICHTER, A. et al. Evolution of surface-based deformable image registration for adaptive radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiation oncology (London, England)*. Leden 2009, roč. 4. S. 68. ISSN 1748-717X.
- [46] HABER, E. a MODERSITZKI, J. Intensity gradient based registration and fusion of multi-modal images. *Methods of information in medicine*. Leden 2007, roč. 46, č. 3. S. 292–9. ISSN 0026-1270.
- [47] HAJNAL, J., HAWKES, D. a HILL, D. *Medical image registration*. [b.m.]: CRC, 2001. ISBN 0849300649.
- [48] HARABIS, V. a KOLAR, R. Automatic landmarks detection for retinal image registration. In *Proceedings of Biosignal 2008*. Brno: Spie, 2008. S. 256–260. ISSN 0277786X.
- [49] HARABIS, V. a KOLAR, R. Registration of Ultrasound Image Sequences for Perfusion Analysis. *Image (Rochester, N.Y.)*. 2011, Eusipco. S. 1015–1019.
- [50] HARABIS, V., KOLAR, R., JIRIK, R. et al. Perfusion Curves Modelling for Evaluating of Ultrasound Image Registration. In *Biosignal 2010*. Brno: [b.n.], 2010.
- [51] HARABIS, V., KOLAR, R. a MEZL, M. Influence of injection speed of contrast agent on perfusion analysis using fast bolus method. *Ultrasonics Symposium (IUS)*. 2012.
- [52] HARABIS, V., KOLAR, R., MEZL, M. et al. Comparison and evaluation of indicator dilution models for bolus of ultrasound contrast agents. *Physiological measurement*. únor 2013, roč. 34, č. 2. S. 151–62. ISSN 1361-6579.

- [53] HARABIŠ, V. Automatic Landmarks Detection for Retinal Image Registration. In *Proceedings of The 14th Conference Student EEICT 2008*. Brno: [b.n.], 2008.
- [54] HARIHARAN, D., SAIED, A. a KOCHER, H. M. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. Leden 2008, roč. 10, č. 1. S. 58–62. ISSN 1365-182X.
- [55] HAYASHI, Y., NAKAGAWA, T., HATANAKA, Y. et al. Detection of retinal nerve fiber layer defects in retinal fundus images using Gabor filtering. *Proceedings of SPIE*. 2007, roč. 6514. S. 65142Z–65142Z–8. ISSN 0277786X.
- [56] HAYTON, P. M., BRADY, M., SMITH, S. M. et al. A non-rigid registration algorithm for dynamic breast MR images. *Artificial Intelligence*. říjen 1999, roč. 114, 1-2. S. 125–156. ISSN 00043702.
- [57] HEYDE, B. a CLAUS, P. Motion and deformation estimation of cardiac ultrasound sequences using an anatomical B-spline transformation model. *9th IEEE International Symposium on Imaging (ISBI)*. 2012. S. 266–269.
- [58] HILL, D. L., BATCHELOR, P. G., HOLDEN, M. et al. Medical image registration. *Physics in medicine and biology*. Březen 2001, roč. 46, č. 3. S. R1–45. ISSN 0031-9155.
- [59] HONG, S., STEWART, C., ROYSAM, B. et al. Frame-rate spatial referencing based on invariant indexing and alignment with application to online retinal image registration. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. Březen 2003, roč. 25, č. 3. S. 379–384. ISSN 0162-8828.
- [60] HU, Y., TANG, J., JIANG, H. et al. A Fast Algorithm to Estimate Mutual Information for Image Registration. *2008 The 9th International Conference for Young Computer Scientists*. Listopad 2008. S. 720–724.
- [61] HUANG, J.-Z., TAN, T.-N., MA, L. et al. Phase Correlation Based Iris Image Registration Model. *Journal of Computer Science and Technology*. Květen 2005, roč. 20, č. 3. S. 419–425. ISSN 1000-9000.
- [62] HUANG, X., MOORE, J., GUIRAUDON, G. et al. Dynamic 2D ultrasound and 3D CT image registration of the beating heart. *IEEE transactions on medical imaging*. Srpen 2009, roč. 28, č. 8. S. 1179–89. ISSN 1558-0062.

- [63] HUDSON, J. M., KARSHAFIAN, R. a BURNS, P. N. Quantification of flow using ultrasound and microbubbles: a disruption replenishment model based on physical principles. *Ultrasound in medicine & biology*. Prosinec 2009, roč. 35, č. 12. S. 2007–20. ISSN 1879-291X.
- [64] HUNDLEY, W., KIZILBASH, A. M., AFRIDI, I. et al. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. Listopad 1998, roč. 32, č. 5. S. 1426–1432. ISSN 07351097.
- [65] IBANEZ, L., SCHROEDER, W. L. a CATES, J. *The ITK Software Guide*. Second. [b.m.]: Kitware, Inc., 2005. ISBN 1-930934-15-7.
- [66] IDÉE, J.-M., PORT, M., RAYNAL, I. et al. Clinical and biological consequences of transmetallation induced by contrast agents for magnetic resonance imaging: a review. *Fundamental & clinical pharmacology*. Prosinec 2006, roč. 20, č. 6. S. 563–76. ISSN 0767-3981.
- [67] JACKSON, A., BUCKLEY, D. L. a PARKER, G. J. M. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. [b.m.]: Springer, 2005. 311 s. ISBN 978-3-540-42322-5.
- [68] JAN, J. *Digital signal filtering, analysis and restoration*. [b.m.]: The Institution of Engineering and Technology, 2000. 407 s. ISBN 978-0852967607.
- [69] JAN, J., ODSTRČILIK, J., GAZAREK, J. et al. Retinal image analysis aimed at blood vessel tree segmentation and early detection of neural-layer deterioration. *Computerized medical imaging and graphics : the official journal of the Computerized Medical Imaging Society*. Zář 2012, roč. 36, č. 6. S. 431–41. ISSN 1879-0771.
- [70] JAYAWEERA, A. a MATTHEW, T. Method for the quantitation of myocardial perfusion during myocardial contrast two-dimensional echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1990, roč. 3, č. 2. S. 91–98.
- [71] JIRIK, R., NYLUND, K., GILJA, O. H. et al. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. únor 2013, roč. 60, č. 2. S. 310–9. ISSN 1525-8955.

- [72] JIRIK, R., NYLUND, K., GILJA, O. H. et al. Multichannel Blind Ultrasound Perfusion Analysis Combining Bolus-Tracking and Burst-Replenishment. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. 2012.
- [73] JOST, T. a HUGLI, H. A multi-resolution ICP with heuristic closest point search for fast and robust 3D registration of range images. *3-D Digital Imaging and Modeling, 2003. 3DIM 2003*. 2003. S. 0–6.
- [74] KAUL, S. Cardiovascular Applications of Ultrasound Contrast Agents. *US cardiology*. 2009, roč. 6, č. 1. S. 25–30.
- [75] KHAN, M. F., SAQIB, M., SIDDIQUI, A. M. et al. Removal of blobs from retinal videos using intra-video registration. *2011 4th International Conference on Biomedical Engineering and Informatics (BMEI)*. říjen 2011, roč. 1, c. S. 462–466.
- [76] KISSI, A., CORMIER, S., POURCELOT, L. et al. Perfusion analysis of nonlinear liver ultrasound images based on nonlinear matrix diffusion. *Scale Space and PDE*. 2005, roč. 3459. S. 528–535.
- [77] KLEIN, S. a STARING, M. Elastix: a toolbox for intensity-based medical image registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2010.
- [78] KOLAR, R. a JAN, J. Semiautomatic detection and evaluation of autofluorescent areas in retinal images. *29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society EMBS*. 2007.
- [79] KOLAR, R., JAN, J. a KUBECKA, L. Computer support for early glaucoma diagnosis based on the fused retinal images. *Scripta Medica (BRNO)*. 2006.
- [80] KOLAR, R., JIRIK, R., HARABIS, V. et al. Advanced Methods for Perfusion Analysis in Echocardiography. *Physiol. Res*. 2010, roč. 59, č. 1. S. S33–S41.
- [81] KOLÁR, R., LAEMMER, R., JAN, J. et al. The segmentation of zones with increased autofluorescence in the junctional zone of parapapillary atrophy. *Physiological measurement*. Květen 2009, roč. 30, č. 5. S. 505–16. ISSN 0967-3334.
- [82] KOLAR, R. a TASEVSKY, P. Registration of 3d retinal optical coherence tomography data and 2d fundus images. *Biomedical Image Registration*. 2010.

- [83] KOLAR, R., KUBECKA, L. a JAN, J. Registration and fusion of the autofluorescent and infrared retinal images. *International journal of biomedical imaging*. Leden 2008, roč. 2008. S. 513478. ISSN 1687-4188.
- [84] KRISHNAMOORTHY, K. *Handbook of Statistical Distributions with Applications*. [b.m.]: Chapman and Hall/CRC, 2006. 376 s. ISBN 978-1584886358.
- [85] KUBECKA, L. a JAN, J. Retinal image fusion and registration. *Proceedings of the 3rd European Medical and Biological Engineering Conference*. 2005.
- [86] KUBECKA, L., JAN, J., KOLAR, R. et al. Improving quality of autofluorescence images using non-rigid image registration. *Proc. 14th EUSIPCO conf. Florence*. 2006, MI.
- [87] KUBENA, T. a KOFRONOVA, M. *The mystery of glaucoma*. [b.m.]: InTech, 2011. 352 s. ISBN 9789533075679.
- [88] KUENEN, M. P. J., MISCHI, M. a WIJKSTRA, H. Contrast-ultrasound diffusion imaging for localization of prostate cancer. *IEEE transactions on medical imaging*. Srpen 2011, roč. 30, č. 8. S. 1493–502. ISSN 1558-254X.
- [89] KYBIC, J. a UNSER, M. Fast parametric elastic image registration. *IEEE transactions on image processing : a publication of the IEEE Signal Processing Society*. Leden 2003, roč. 12, č. 11. S. 1427–42. ISSN 1057-7149.
- [90] LAM, L., LEE, S. a SUEN, C. Thinning methodologies-a comprehensive survey. *IEEE Transactions on pattern analysis and . . .*. 1992.
- [91] LANG, L. a ZHANG, X. Application of Phase Correlation Algorithm in Material Identification. *2008 4th International Conference on Wireless Communications, Networking and Mobile Computing*. říjen 2008. S. 1–3.
- [92] LANGE, T., PAPENBERG, N., HELDMANN, S. et al. 3D ultrasound-CT registration of the liver using combined landmark-intensity information. *International journal of computer assisted radiology and surgery*. Leden 2009, roč. 4, č. 1. S. 79–88. ISSN 1861-6429.
- [93] LASSAU, N., KOSCIELNY, S., ALBIGES, L. et al. Metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib: early evaluation of treatment response using dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. únor 2010, roč. 16, č. 4. S. 1216–25. ISSN 1078-0432.

- [94] LEDESMA CARBAYO, M. J., MAHÍA CASADO, P., SANTOS, A. et al. Cardiac motion analysis from ultrasound sequences using nonrigid registration: validation against Doppler tissue velocity. *Ultrasound in medicine & biology*. Duben 2006, roč. 32, č. 4. S. 483–90. ISSN 0301-5629.
- [95] LEDESMA CARBAYO, M. a KYBIC, J. Cardiac motion analysis from ultrasound sequences using non-rigid registration. *4th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*. 2001. S. 889–896.
- [96] LEDESMA CARBAYO, M. J., KYBIC, J., DESCO, M. et al. Spatio-temporal nonrigid registration for ultrasound cardiac motion estimation. *IEEE transactions on medical imaging*. Zář 2005, roč. 24, č. 9. S. 1113–26. ISSN 0278-0062.
- [97] LI, D., XIE, K., WOLFF, R. et al. Pancreatic cancer. *Lancet*. Březen 2004, roč. 363, č. 9414. S. 1049–57. ISSN 1474-547X.
- [98] LIANG, T. a YU, W. A coupled filtering method to solve feature-motion decorrelation in speckle tracking. In *2010 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. [b.m.]: IEEE, 2010. S. 312–315. ISBN 978-1-4244-4125-9.
- [99] LIGHTFOOT, N., CONLON, M., KREIGER, N. et al. Impact of Noninvasive Imaging on Increased Incidental Detection of Renal Cell Carcinoma. *European Urology*. 2000, roč. 37, č. 5. S. 521–527. ISSN 1421993X.
- [100] LIM, L. S., MITCHELL, P., SEDDON, J. M. et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. Květen 2012, roč. 379, č. 9827. S. 1728–38. ISSN 1474-547X.
- [101] LINDQVIST, P., CALCUTTEA, A. a HENEIN, M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. Březen 2008, roč. 9, č. 2. S. 225–34. ISSN 1532-2114.
- [102] LINDSELL, D. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract. *The Lancet*. únor 1990, roč. 335, č. 8686. S. 390–393. ISSN 01406736.
- [103] LINTON, R., LINTON, N. a BAND, D. A new method of analysing indicator dilution curves. *Cardiovascular Research*. Prosinec 1995, roč. 30, č. 6. S. 930–938. ISSN 0008-6363.

- [104] LUCAS, B. a KANADE, T. An iterative image registration technique with an application to stereo vision. *Proceedings of the 7th international joint conference on Artificial intelligence*. 1981, roč. 2. S. 674–679.
- [105] MABROUK, M., SOLOUMA, N. a KADAH, Y. Survey of retinal image segmentation and registration. *GVIP Journal*. 2006.
- [106] MACONI, G., PARENTE, F., BOLLANI, S. et al. Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn’s disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *The American journal of gastroenterology*. Srpen 1996, roč. 91, č. 8. S. 1604–9. ISSN 0002-9270.
- [107] MAGLOGIANNIS, I. a ZAFIROPOULOS, E. Automated medical image registration using the simulated annealing algorithm. *Methods and Applications of Artificial Intelligence, Lecture Notes in Computer Science*. 2004. S. 456–465.
- [108] MALPICA, N., SANTOS, A., ZULUAGA, M. A. et al. Tracking of regions-of-interest in myocardial contrast echocardiography. *Ultrasound in medicine & biology*. Březen 2004, roč. 30, č. 3. S. 303–9. ISSN 0301-5629.
- [109] MANLY, B. F. *Multivariate statistical methods: a primer*. Third. [b.m.]: Chapman & Hall/CRC, 2005. ISBN 1584884142.
- [110] MARKERT, M., WEBER, S. a LUETH, T. Manual registration of ultrasound with CT/planning data for hepatic surgery. *Stud Health Technol Inform*. 2007.
- [111] MARQUARDT, D. An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *Journal of the society for Industrial and Applied Mathematics*. 1963.
- [112] MARWICK, T. *Stress Echocardiography*. London: Springer London, 2009. 325–350 s. ISBN 978-1-84882-292-4.
- [113] MATSOPOULOS, G. K., MOURAVLIANSKY, N. a., DELIBASIS, K. K. et al. Automatic retinal image registration scheme using global optimization techniques. *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Březen 1999, roč. 3, č. 1. S. 47–60. ISSN 1089-7771.
- [114] MATSOPOULOS, G. Multimodal registration of retinal images using self organizing maps. *Medical Imaging*. 2004, roč. 23, č. 12. S. 1557–1563.
- [115] MCKINNON, K. I. M. Convergence of the Nelder–Mead Simplex Method to a Nonstationary Point. *SIAM Journal on Optimization*. 1998, roč. 9, č. 1. S. 148. ISSN 10526234.

- [116] MEUNIER, J. a BERTRAND, M. Ultrasonic texture motion analysis: theory and simulation. *IEEE transactions on medical imaging*. Leden 1995, roč. 14, č. 2. S. 293–300. ISSN 0278-0062.
- [117] MEZL, M., JIRIK, R., HARABIS, V. et al. Quantitative Ultrasound Perfusion Analysis in Vitro. In *Proceedings of Biosignal 2010: Analysis of Biomedical Signals and Images*. 2010. S. 279–283.
- [118] MICHAILOVICH, O. V. a TANNENBAUM, A. Despeckling of medical ultrasound images. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. Leden 2006, roč. 53, č. 1. S. 64–78. ISSN 0885-3010.
- [119] MILES, K. a. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *European journal of radiology*. červen 1999, roč. 30, č. 3. S. 198–205. ISSN 0720-048X.
- [120] MISCHI, M., JANSEN, A. H. M., KALKER, A. a. C. M. et al. Identification of ultrasound contrast agent dilution systems for ejection fraction measurements. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*. Březen 2005, roč. 52, č. 3. S. 410–20. ISSN 0885-3010.
- [121] NELDER, J. a MEAD, R. A simplex method for function minimization. *The computer journal*. 1965.
- [122] NG KUANG CHERN, N. a ANG, M. Practical issues in pixel-based autofocusing for machine vision. *Proceedings 2001 ICRA. IEEE International Conference on Robotics and Automation (Cat. No.01CH37164)*. 2001. S. 2791–2796.
- [123] NOBLE, J., DAWSON, D., LINDNER, J. et al. Automated, nonrigid alignment of clinical myocardial contrast echocardiography image sequences: comparison with manual alignment. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Leden 2002, roč. 28, č. 1. S. 115–123. ISSN 03015629.
- [124] NORWICH, K. H. a ZELIN, S. The dispersion of indicator in the cardiopulmonary system. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*. Březen 1970, roč. 32, č. 1. S. 25–43. ISSN 0007-4985.
- [125] ODSTRČILIK, J., KOLAR, R., HARABIS, V. et al. Retinal Nerve Fiber Layer Analysis via Markov Random Fields Texture Analysis. In *18-th European Signal Processing Conference EUSIPCO - 2010*. Aalborg: [b.n.], 2010. S. 1650–1654.

- [126] OJANSIVU, V. a HEIKKILA, J. Image Registration Using Blur-Invariant Phase Correlation. *IEEE Signal Processing Letters*. červenec 2007, roč. 14, č. 7. S. 449–452. ISSN 1070-9908.
- [127] OTSU, N. A threshold selection method from gray-level histograms. *Automatica*. 1975.
- [128] PELI, E. Contrast in complex images. *Journal of the Optical Society of America. A, Optics and image science*. říjen 1990, roč. 7, č. 10. S. 2032–40. ISSN 0740-3232.
- [129] PERONA, P. a MALIK, J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. červenec 1990, roč. 12, č. 7. S. 629–639. ISSN 01628828.
- [130] PODLIPNÁ, P. *Multimodální registrace obrazů sítnice*. Vysoké Učení Technické v Brně, 2011. 46 s. Diplomová práce.
- [131] POSTEMA, M. a GILJA, O. H. Contrast-enhanced and targeted ultrasound. *World journal of gastroenterology : WJG*. Leden 2011, roč. 17, č. 1. S. 28–41. ISSN 1007-9327.
- [132] PRINCE, L. J. a BARBER, E. F. A Method for the Reduction of Blurring Due to Registration Error in Compound Ultrasound Images. In *Ultrasonics Symposium*. 1982. S. 650–654.
- [133] PROFANT, M. a VYSKA, K. The Stewart-Hamilton equations and the indicator dilution method. *SIAM Journal on Applied Mathematics*. 1978.
- [134] PROKOFYEVA, E. a ZRENNER, E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review. *Ophthalmic research*. Leden 2012, roč. 47, č. 4. S. 171–88. ISSN 1423-0259.
- [135] QIAN, H. a BASSINGTHWAIGHTE, J. B. A class of flow bifurcation models with lognormal distribution and fractal dispersion. *Journal of theoretical biology*. červenec 2000, roč. 205, č. 2. S. 261–8. ISSN 0022-5193.
- [136] QUAIA, E., BERTOLOTTO, M., FORGÁCS, B. et al. Detection of liver metastases by pulse inversion harmonic imaging during Levovist late phase: comparison with conventional ultrasound and helical CT in 160 patients. *European radiology*. Březen 2003, roč. 13, č. 3. S. 475–83. ISSN 0938-7994.

- [137] REDDY, B. a CHATTERJI, B. An FFT-based technique for translation, rotation, and scale-invariant image registration. *IEEE Transactions on Image Processing*. 1996.
- [138] REKTORYS, K. *Survey of applicable mathematics*. [b.m.]: The MIT Press, 1969. 982 s. ISBN 978-0262180313.
- [139] RICCO, S., CHEN, M. a ISHIKAWA, H. Correcting motion artifacts in retinal spectral domain optical coherence tomography via image registration. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Lecture Notes in Computer Science*. 2009.
- [140] RITTER, N., OWENS, R., COOPER, J. et al. Registration of stereo and temporal images of the retina. *IEEE transactions on medical imaging*. Květen 1999, roč. 18, č. 5. S. 404–18. ISSN 0278-0062.
- [141] ROGER, V. L., GO, A. S., LLOYD JONES, D. M. et al. Heart disease and stroke statistics–2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. Leden 2012, roč. 125, č. 1. S. e2–e220. ISSN 1524-4539.
- [142] ROGNIN, N. G., FRINKING, P., COSTA, M. et al. In-vivo perfusion quantification by contrast ultrasound: Validation of the use of linearized video data vs. raw RF data. *2008 IEEE Ultrasonics Symposium*. Listopad 2008. S. 1690–1693.
- [143] RÖSCH, T., DITTLER, H.-J., STROBEL, K. et al. Endoscopic ultrasound criteria for vascular invasion in the staging of cancer of the head of the pancreas: A blind reevaluation of videotapes. *Gastrointestinal Endoscopy*. říjen 2000, roč. 52, č. 4. S. 469–477. ISSN 00165107.
- [144] ROSIN, P., MARSHALL, D. a MORGAN, J. Multimodal retinal imaging: new strategies for the detection of glaucoma. *Proceedings. International Conference on Image Processing*. 2002, roč. 1. S. III–137–III–140.
- [145] RUTENBAR, R. Simulated annealing algorithms: an overview. *IEEE Circuits and Devices Magazine*. 1989, roč. 5, č. 1. S. 19–26. ISSN 87553996.
- [146] RYAN, N., HENEGHAN, C. a CHAZAL, P. de. Registration of digital retinal images using landmark correspondence by expectation maximization. *Image and Vision Computing*. Zář 2004, roč. 22, č. 11. S. 883–898. ISSN 02628856.
- [147] SÁNCHEZ, C. I., NIEMEIJER, M., DUMITRESCU, A. V. et al. Evaluation of a computer-aided diagnosis system for diabetic retinopathy screening on public

- data. *Investigative ophthalmology & visual science*. červen 2011, roč. 52, č. 7. S. 4866–71. ISSN 1552-5783.
- [148] SAVINI, G., BARBONI, P. a CARBONELLI, M. OCT for glaucoma: Today and tomorrow. *Ophthalmology Times Europe*. 2012, roč. 8, č. 4.
 - [149] SCHILLER, N. B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation*. Září 1991, roč. 84, 3 Suppl. S. I280–7. ISSN 0009-7322.
 - [150] SEIXAS, F. L., OCHI, L. S., CONCI, A. et al. Image registration using genetic algorithms. In *Proceedings of the 10th annual conference on Genetic and evolutionary computation - GECCO '08*. New York, New York, USA: ACM Press, 2008. S. 1145. ISBN 9781605581309.
 - [151] SHAMS, R., SADEGHI, P., KENNEDY, R. et al. A Survey of Medical Image Registration on Multicore and the GPU. *IEEE Signal Processing Magazine*. Březen 2010, roč. 27, č. 2. S. 50–60. ISSN 1053-5888.
 - [152] SHAMS, R., SADEGHI, P. a KENNEDY, R. a. Gradient Intensity: A New Mutual Information-Based Registration Method. *2007 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*. červen 2007. S. 1–8.
 - [153] SHEKHAR, R. a ZAGRODSKY, V. Mutual information-based rigid and nonrigid registration of ultrasound volumes. *IEEE transactions on medical imaging*. Leden 2002, roč. 21, č. 1. S. 9–22. ISSN 0278-0062.
 - [154] SHEPPARD, C. a SAVAGE, L. The random walk problem in relation to the physiology of circulatory mixing. *Phys. Rev.* 1951, roč. 83. S. 489–490.
 - [155] SOZA, G., BAUER, M. a HASTREITER, P. Non-rigid registration with use of hardware-based 3D Bézier functions. *Medical Image Computing and Computer - Assisted Intervention*. 2002. S. 1–8.
 - [156] SPRENGEL, R., ROHR, K. a STIEHL, H. Thin-plate spline approximation for image registration. *Proceedings of 18th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 1996, roč. 3. S. 1190–1191.
 - [157] STEWART, C. V., TSAI, C.-L. a ROYSAM, B. The dual-bootstrap iterative closest point algorithm with application to retinal image registration. *IEEE transactions on medical imaging*. Listopad 2003, roč. 22, č. 11. S. 1379–94. ISSN 0278-0062.

- [158] STEWART, C. Computer vision algorithms for retinal image analysis: Current results and future directions. *Computer Vision for Biomedical Image Applications*. 2005.
- [159] STROUTHOS, C., LAMPASKIS, M., SBOROS, V. et al. Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. červen 2010, roč. 57, č. 6. S. 1296–1310. ISSN 0885-3010.
- [160] SUN, F.-R., ZHANG, M.-Q., JIA, X.-B. et al. Region of interest tracking in real-time myocardial contrast echocardiography. *Journal of medical systems*. Duben 2011, roč. 35, č. 2. S. 163–7. ISSN 0148-5598.
- [161] TANAKA, S. a KITAMURA, T. Hepatocellular carcinoma: sonographic and histologic correlation. *American Journal of Roentgenology*. 1983, roč. 140, č. 4. S. 701–707.
- [162] TANNENBAUM, J. M. *Accommodation in Computer Vision*. Stanford University, 1970. Ph. D. Dissertation.
- [163] TER HAAR, G. Ultrasonic imaging: safety considerations. *Interface focus*. Srpen 2011, roč. 1, č. 4. S. 686–97. ISSN 2042-8901.
- [164] THEELEN, T., BERENDSCHOT, T. T. J. M., HOYNG, C. B. et al. Near-infrared reflectance imaging of neovascular age-related macular degeneration. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie*. Prosinec 2009, roč. 247, č. 12. S. 1625–33. ISSN 1435-702X.
- [165] TRAHEY, G. E., ALLISON, J. W. a RAMM, O. T. von. Angle independent ultrasonic detection of blood flow. *IEEE transactions on bio-medical engineering*. Prosinec 1987, roč. 34, č. 12. S. 965–7. ISSN 0018-9294.
- [166] TUTHILL, T. A., KRÜCKER, J. F., FOWLKES, J. B. et al. Automated three-dimensional US frame positioning computed from elevational speckle decorrelation. *Radiology*. Listopad 1998, roč. 209, č. 2. S. 575–82. ISSN 0033-8419.
- [167] UNDERWOOD, S. R., ANAGNOSTOPOULOS, C., CERQUEIRA, M. et al. Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. únor 2004, roč. 31, č. 2. S. 261–91. ISSN 1619-7070.

- [168] VAJDA, I. *Theory of statistical inference and information*. [b.m.]: Kluwer Academic Pub, 1989. ISBN 9027727813.
- [169] VALENTINO, M., SERRA, C., PAVLICA, P. et al. Blunt Abdominal Trauma: Diagnostic Performance of Contrast-enhanced US in Children - Initial Experience1. *Radiology*. 2008, roč. 246, č. 3. S. 903. ISSN 0033-8419.
- [170] VAN BEEK, J. H., ROGER, S. A. a BASSINGTHWAIGHTE, J. B. Regional myocardial flow heterogeneity explained with fractal networks. *The American journal of physiology*. Listopad 1989, roč. 257, 5 Pt 2. S. H1670–80. ISSN 0002-9513.
- [171] VELTMANN, C., LOHMAIER, S., SCHLOSSER, T. et al. On the design of a capillary flow phantom for the evaluation of ultrasound contrast agents at very low flow velocities. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Květen 2002, roč. 28, č. 5. S. 625–634. ISSN 03015629.
- [172] VOGEL, R., INDERMÜHLE, A., REINHARDT, J. et al. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *Journal of the American College of Cardiology*. Březen 2005, roč. 45, č. 5. S. 754–62. ISSN 0735-1097.
- [173] WANG, W., CHEN, H., LI, J. et al. A Registration Method of Fundus Images Based on Edge Detection and Phase-Correlation. In *First International Conference on Innovative Computing, Information and Control - Volume I (ICI-CIC'06)*. [b.m.]: IEEE, 2006. S. 572–576. ISBN 0-7695-2616-0.
- [174] WOLBERG, G. a ZOKAI, S. Robust image registration using log-polar transform. In *Proceedings 2000 International Conference on Image Processing (Cat. No.00CH37101)*. [b.m.]: IEEE, 2000. S. 493–496. ISBN 0-7803-6297-7.
- [175] XU, S., KRUECKER, J. a TURKBHEY, B. Real-time MRI-TRUS fusion for guidance of targeted prostate biopsies. *Computer Aided Surgery*. 2008, roč. 13, November 2007. S. 255–264.
- [176] YANG, G., STEWART, C. V., SOFKA, M. et al. Registration of challenging image pairs: initialization, estimation, and decision. *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*. Listopad 2007, roč. 29, č. 11. S. 1973–89. ISSN 0162-8828.
- [177] YU, L., ZHANG, D. a HOLDEN, E.-J. A fast and fully automatic registration approach based on point features for multi-source remote-sensing images. *Computers & Geosciences*. červenec 2008, roč. 34, č. 7. S. 838–848. ISSN 00983004.

- [178] ZANA, F. a KLEIN, J. C. A multimodal registration algorithm of eye fundus images using vessels detection and Hough transform. *IEEE transactions on medical imaging*. Květen 1999, roč. 18, č. 5. S. 419–28. ISSN 0278-0062.
- [179] ZHENG, Y., HUNTER, A., WU, J. et al. Landmark matching based automatic retinal image registration with linear programming and self-similarities. *Information Processing in Medical Imaging Lecture Notes in Computer Science*. 2011, roč. 6801. S. 674–685.
- [180] ZISKIN, M. C. a PETITTI, D. B. Epidemiology of human exposure to ultrasound: A critical review. *Ultrasound in Medicine & Biology*. Leden 1988, roč. 14, č. 2. S. 91–96. ISSN 03015629.
- [181] ZITOVA, B. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*. 2003, roč. 21, č. 11. S. 977–1000. ISSN 02628856.

SEZNAM ZKRATEK

AF autofluorescenční mód snímání sítnice

AIF arteriální vstupní funkce

AUC plocha pod křivkou

CT výpočetní tomografie

DR diabetická retinopatie

FOV zorné pole

ICP Iterative Closest Point

IR infračervený mód snímání sítnice

LDRW local density random walk

MI mechanický index

MRI nukleární magnetická rezonance

MSE střední kvadratická chyba

MTT střední doba průtoku

NMI normalizovaná vzájemná informace

OCT optická koherentní tomografie

RF radiofrekvenční

ROI oblast zájmu

RTG Rentgenové záření

SAD suma absolutních odchylek

SSD součet čtverců rozdílů

ST metoda typu speckle tracking

STE speckle trackingová echokardiografie

TOI zájmová tkáň

Tp čas dosáhnutí maximální intenzity

UCA ultrazvuková kontrastní látka

US ultrazvukový zobrazovací systém

VOF venózní výstupní funkce

VPMD věkem podmíněná makulární degenerace