

mgr inż. Artur Wujcicki

Rozprawa doktorska – streszczenie

Wyznaczanie map ukrwienia i napowietrzania płuc za pomocą filtracji
sekwencji obrazów rezonansu magnetycznego

Promotor
prof. dr hab. inż. Andrzej Materka

1. Wstęp

Obrazowanie płuc ma już dość długą historię. Techniki medycyny nuklearnej (scyntygrafia) są wykorzystywane do obrazowania płuc od lat 60-tych. Tomografia komputerowa (CT) jest ogólnie dostępna od późnych lat 70-tych. Późniejszy rozwój tych dwóch technik, np. wprowadzenie tomografii SPECT/PET, oraz kolejnych generacji tomografów komputerowych sprawiło, że są one bardzo często wykorzystywane w celach diagnostyki płuc. Techniki medycyny nuklearnej umożliwiają utworzenie obrazów ukrwienia i napowietrzenia płuc, pozwalając na ocenę funkcji życiowych tego organu i wykrycie nieprawidłowości w jego funkcjonowaniu. Tomografia komputerowa ze względu na dużą rozdzielczość przestrzenną jest dzisiaj uważana za referencyjną technikę obrazowania płuc [1]. Zbudowanie hybrydowych skanerów CT/SPECT, CT/PET umocniło rolę tych technik. Wadą tych rozwiązań jest obecność promieniowania jonizującego, które pochłania pacjent podczas badań.

Tej wady nie ma tomografia rezonansu magnetycznego (RM). Uważa się, że jest to bezpieczna metoda obrazowania. Przeciwwskazaniem do badania, z uwagi na obecność pola magnetycznego i impulsów radiowych są rozruszniki serca, neurostymulatory i inne wszczepione urządzenia elektroniczne, jak również implanty i metaliczne ciała obce o dużej podatności magnetycznej. W przypadku obrazowania płuc okazało się, że tomografia RM ze względu na specyficzne właściwości płuc jest trudna, a same płuca są obrazowane jako „ciemne plamy”. Poza obrazowaniem strukturalnym (wizualizującym szczegóły anatomiczne), RM jest używany do obrazowania ukrwienia i napowietrzenia płuc. Obrazowanie ukrwienia w RM bez wykorzystania środków cieniujących jest obecne od lat 80-tych. Użycie środka cieniującego do obrazowania naczyń krwionośnych w latach 90-tych otworzyło drogę do rozpowszechnienia używania techniki RM klinicznie. Obecnie jest to najczęściej wykorzystywana technika RM do wizualizacji ukrwienia płuc. Użycie w latach 90-tych środków cieniujących do obrazowania napowietrzenia płuc udowodniło użyteczność techniki RM do obrazowania funkcjonalnego płuc. Pomimo zalet metod obrazowania płuc RM z użyciem środków cieniujących, mają one ograniczenia. W przypadku map ukrwienia są to reakcje alergiczne na środek cieniujący i dopuszczalna ilość środka cieniującego jaki może być wstrzyknięty w określonym czasie. Środki cieniujące do utworzenia map napowietrzenia (są to gazy wdychane przez pacjenta) muszą być odpowiednio przygotowane i dostarczone, często spoza jednostki wykonującej badania. W takich przypadkach znaczenia nabierają

metody obrazowania płuc nie wykorzystujące środków cieniujących (metody bezkontrastowe).

Od roku 2008 prowadzone są badania nad bezkontrastową metodą obrazowania płuc – FD MRI, ang. *Fourier Decomposition Magnetic Resonance Imaging*. Ma ona szereg zalet: nie wymaga wstrzymywania oddechu podczas badania ani innej metody wyzwalania akwizycji obrazów RM, krótki czas akwizycji danych (co najwyżej kilka minut), oraz – co jest ewenementem pośród metod obrazowania płuc – możliwość wyznaczenia zarówno map ukrwienia i napowietrzania z wykorzystaniem tych samych obrazów RM pozyskanych podczas badania. Nad metodą FD MRI są prowadzone cały czas badania (powtarzalność wyników, weryfikacja użyteczności metody do obrazowania zmian chorobowych płuc, ilościowy opis ukrwienia i napowietrzania). Pomimo znacznych osiągnięć, w literaturze są wskazywane problemy będące źródłem błędów w mapach ukrwienia i napowietrzania wyznaczanych tą metodą. Należą do nich nieuwzględnienie zmienności rytmu serca i częstotliwości oddychania, oraz przenikanie informacji o ukrwieniu do mapy napowietrzania. Do tej pory nie zostało przedstawione rozwiązanie umożliwiające wyeliminowanie obu problemów naraz. W rozprawie przedstawiono metodę pozwalającą na skuteczną redukcję niedoskonałości metody FD MRI. Próba rozwinięcia metody FD MRI jest w opinii autora rozprawy istotna, zwłaszcza że FD MRI ma szansę zastąpić badania scyntygraficzne płuc [13].

2. Cel i teza pracy

Celem pracy jest wyznaczenie map ukrwienia i napowietrzania płuc za pomocą filtracji sekwencji obrazów rezonansu magnetycznego utworzonych bez użycia środków cieniujących (ang. *contrast agents*). Sekwencja obrazów RM wykonana z odpowiednio dużą częstotliwością zawiera informację o ukrwieniu i napowietrzeniu płuc. Informacje te są rozdzielane w dziedzinie częstotliwości – napowietrzenie płuc ma charakter wolnozmienny związany z częstotliwością oddychania, a ukrwienie płuc szybkozmienny związany z rytmem serca. Istotnym parametrem sekwencji obrazów RM jest częstotliwość akwizycji obrazów. Badania prowadzone nad algorytmami wyznaczania map ukrwienia/napowietrzania z sekwencji obrazów RM wykazują, że ograniczenie maksymalnej częstotliwości akwizycji sekwencji obrazów RM ma wpływ na przenikanie informacji o ukrwieniu do mapy napowietrzania płuc. Metoda wyznaczania map ukrwienia i napowietrzania powinna uwzględniać zmienność częstotliwości oddychania i rytmu serca, oraz na ile to możliwe, ograniczyć zawartość składowych ukrwienia w mapie napowietrzania będących wynikiem zbyt małej częstotliwości akwizycji sekwencji obrazów RM.

Teza pracy jest następująca:

Jest możliwe zredukowanie niepożądaney informacji związanej z ukrwieniem w mapach napowietrzania płuc – za pomocą filtru dyskretnego tłumiącego składowe ukrwienia przeniesione w wyniku aliasingu do pasma składowych napowietrzania.

3. Obrazowanie płuc techniką rezonansu magnetycznego

3.1. *Ogólna charakterystyka metod obrazowania płuc rezonansem magnetycznym*

W zależności od wykorzystanej modalności (techniki tomograficznej wykorzystanej do utworzenia obrazu), obraz płuc może inaczej wyglądać (np. inna jasność, kontrast), pomimo że pod względem anatomicznym przedstawia tę samą informację. Jest tak, ponieważ techniki obrazowania wykorzystują różne fizyczne mechanizmy pozwalające na rozróżnienie własności tkanek w obrazie. Obrazy wykonane techniką RM umożliwiają obserwację struktury narządów.

Obrazy powstałe bez wykorzystania środków cieniujących można zaklasyfikować do jednej grupy. Obrazy płuc wykonane techniką RM mają specyficzne właściwości – niewielka koncentracja atomów wodoru powoduje, że płuca w obrazach RM wyglądają jak „ciemne plamy” z wyraźnymi, stosunkowo jasnymi naczyniami krwionośnymi (zależy to także od użytej sekwencji pomiarowej RM) [2]. Zmiany chorobowe w mięszu płucnym o charakterze guzków i innych patologicznych obszarów w płucach, których gęstość protonowa jest większa od mięszu płucnego są widoczne w obrazach RM [3]. W tomografii RM ważny jest wybór odpowiedniej sekwencji pomiarowej, aby uzyskać zadowalający kontrast pomiędzy obrazowanymi tkankami [3].

Osobną grupę stanowią obrazy płuc uzyskane z użyciem środków cieniujących. Technika RM wykorzystuje wstrzykiwany dożylnie środek cieniujący w celu modyfikacji czasów relaksacji składowych wektora magnetyzacji formującego sygnał RM. Wynikiem jest angiogram RM, bądź sekwencja obrazów (angiogramów) wizualizująca w czasie przepływ środka cieniującego w naczyniach krwionośnych [4, 5]. Angiografia RM jest powiązana z techniką wizualizacji perfuzji (przepływu krwi na poziomie drobnych naczyń krwionośnych). Wyznaczanie obrazów perfuzji płuc jest zazwyczaj wykonywane z użyciem środka cieniującego, ale dodatkowo są wyznaczone ilościowo parametry związane z przepływem krwi: przepływ krwi (w ml/100ml tkanki/min), oraz objętość krwi (w ml/100 ml tkanki) [6].

Środki cieniujące są wykorzystywane także do utworzenia obrazów wentylacji (map napowietrzania), wizualizujących stopień wypełnienia płuc powietrzem (lub gazem użytym podczas badania). W technice RM, do wizualizacji napowietrzania wykorzystuje się specjalnie przygotowane (hiperspolaryzowane) gazy, najczęściej izotopy gazów szlachetnych

^{129}Xe i ^3He . Z uwagi na to, że gazy te mają inną częstotliwość rezonansową (w sensie rezonansu magnetycznego) niż wodór, obrazy płuc przedstawiają tylko miejsca, do których dociera gaz – dla pozostałych miejsc amplituda sygnału wynosi zero. Aplikacja hiperspolaryzowanych gazów umożliwia więc zlokalizowanie miejsc, do których izotop gazu nie dociera ze względu na zmiany patologiczne [7]. Obrazowanie izotopem ^3He umożliwia również wyznaczenie objętości płuc, obserwację procesu oddychania (zapełniania helem płuc w czasie – ang. *dynamic imaging*), wyznaczenie ciśnienia tlenu występującego w płucach [7]. Techniki RM pomiaru napowietrzania płuc razem z technikami RM wyznaczania perfuzji umożliwiają wyznaczenie stosunku V/Q – stosunku wentylacji do perfuzji w obszarze pęcherzyków płucnych, umożliwiając ocenę stanu płuc [8]. Stosunek V/Q jest wielkością bezwymiarową i dla zdrowych płuc ma wartość bliską jedności [9].

Poza przedstawionymi wyżej technikami obrazowania RM płuc, można wyróżnić jeszcze jedną technikę, będącą właściwie fuzją technik tomograficznych. Obrazy powstałe w ten sposób są nazywane obrazami multimodalnymi. Umożliwiają one jednocześnie obserwację na jednym obrazie (multimodalnym) szczegółów anatomicznych (tomografia RM zapewnia dobry kontrast pomiędzy obrazowanymi tkankami), oraz funkcji biologicznych (np. metabolizmu wybranych tkanek z użyciem tomografii PET/SPECT) [10, 11]. Rozdzielczość przestrzenna obrazów wykonanych technikami PET/SPECT jest stosunkowo niewielka w porównaniu do rozdzielczości obrazów wykonanych techniką RM, jednak ze względu na możliwości oceny metabolizmu zmian patologicznych w płucach obrazowanie PET/SPECT płuc jest często wykonywane [2, 12].

Obrazowanie funkcji narządów nazywa się obrazowaniem funkcjonalnym (czynnościowym). Wykorzystując technikę RM, obrazowanie czynnościowe określa się mianem fMRI (ang. *functional Magnetic Resonance Imaging*). W przypadku płuc, obrazowanie czynnościowe obejmuje mapy perfuzji (ukrwienia), wentylacji (napowietrzania), jak również obrazowanie dynamiczne (obrazy płuc w czasie) przedstawiające mechanikę oddychania – ruch przepony, śródpiersia, tchawicy i zmian patologicznych [13].

3.2. Problemy obrazowania płuc rezonansem magnetycznym

Obrazowaniu płuc towarzyszą specyficzne problemy. Oddychanie sprawia, że płuca ulegają deformacji, dodatkowo należy uwzględnić niewielkie ruchy i deformacje serca. W przypadku RM dodatkowym utrudnieniem jest mała gęstość protonowa płuc, co powoduje że mięsz płuc jest prawie niewidoczny [7].

Aby zapobiec deformacji płuc spowodowanej oddychaniem podczas akwizycji obrazów RM, stosuje się wstrzymanie oddechu, ale powoduje to z reguły zmniejszenie rozdzielczości przestrzennej otrzymanego obrazu [3]. W przypadku, gdy czasy akwizycji obrazu trwają dłużej, rzędu minut (z uwagi na użyte do obrazowania sekwencje pomiarowe RM), stosuje się inne techniki kompensacji ruchu płuc. Obejmują one użycie urządzenia umożliwiającego analizę ruchu klatki piersiowej, które połączone z tomografem RM wyzwala proces akwizycji danych w tej samej fazie oddychania. Wyzwalanie akwizycji obrazu może być także związane z krążeniem krwi, i wtedy moment akwizycji jest określany w drodze analizy sygnału ekg lub pulsoksymetru. Użycie szybkich sekwencji pomiarowych RM eliminuje potrzebę analizy tętna, dzięki czemu akwizycja obrazu jest dokonywana tak, aby skompensować tylko ruch przepony [3].

Duża liczba znanych sekwencji obrazowania RM płuc umożliwia otrzymanie obrazów o różnych jasnościach tych samych tkanek, umożliwiając rozróżnienie w obrazach płuc zmian chorobowych. W przypadku obrazowania miejsc zmienionych chorobowo, znajdujących się w naczyniach krwionośnych, sytuację komplikuje płynąca krew zmieniająca parametry sygnału RM służącego do obrazowania tkanek w wybranej warstwie. Dodatkowo, charakter przepływu krwi (laminarny, turbulentny) również wpływa na wynik obrazowania naczyń krwionośnych płuc. W technice RM wyróżnia się obrazy wizualizujące krew jako obszary o małej jasności (ang. *black blood*), lub o stosunkowo dużej jasności (ang. *bright blood*). Technika *black blood* umożliwia wizualizację skrzeplin zmniejszających światło naczyń krwionośnych, grubość ścian naczyń krwionośnych (które będą jaśniejsze od krwi) oraz morfologię zatorów żylnych [14]. Obrazy RM wykonane technikami obrazowania *bright blood* pomimo, że obrazują krew jako jasne obszary, nie są inwersją obrazów wykonanych technikami *black blood*. Sekwencje pomiarowe RM, dzięki którym płynąca krew jest wizualizowana jako jasny obszar, różnią się od tych wizualizujących krew jako ciemny obszar tym, że utworzenie sygnału RM jest niezależne od wybranej warstwy obrazowania, podczas gdy dla techniki *black blood* sygnał RM ma swoje źródło w obrazowanej warstwie (przekroju) [15].

Obrazowanie czynnościowe płuc wymagające środków cieniujących, w pewnych aspektach jest problematyczne. W przypadku obrazowania napowietrzania z wykorzystaniem hiperspolaryzowanych gazów problemem może być produkcja i transport gazu, zarówno ze względu na dodatkowe koszty, jak i techniczne szczegóły transportu gazu tak, aby nie utracić utworzonej polaryzacji spinów. Dodatkowo, gaz powinien być odpowiednio zaaplikowany podczas wykonywania badania. Czas relaksacji hiperspolaryzowanego gazu podczas badania

(wdychania gazu) wynosi kilkadziesiąt sekund, i w przeciwieństwie do „klasycznego RM”, w którym sygnał RM może podlegać akwizycji wielokrotnie, utraconej polaryzacji gazu nie da się przywrócić. Z tego powodu, sekwencje obrazowania płuc z wykorzystaniem hiperspolaryzowanych gazów są tak zaprojektowane, aby „oszczędzać” polaryzację spinów gazu (poprzez małe kąty odchylenia wektora magnetyzacji – ang. *flip angle*) [8]. W przypadku obrazowania ukrwienia z wykorzystaniem środków cieniujących ograniczeniem są ostre reakcje alergiczne na środek cieniujący, zmiany skórne u osób z upośledzoną funkcją nerek, oraz wiek pacjenta (noworodki) [16, 17].

3.3. Obrazowanie napowietrzania i ukrwienia płuc techniką RM bez użycia środków cieniujących

O ile obrazowanie napowietrzania płuc z wykorzystaniem specjalnie przygotowanych gazów (środków cieniujących) jest atrakcyjne ze względu na czytelność wynikowego obrazu oraz na możliwość ilościowego opisu napowietrzania, to wymagania dotyczące specjalnej aparatury przygotowującej środek cieniujący mogą sprawić, że obrazowanie bez użycia dodatkowych środków może być metodą konkurencyjną. W przypadku map ukrwienia użycie środka cieniującego może spowodować wystąpienie ostrych reakcji alergicznych. Alternatywą są metody obrazowania ukrwienia płuc nie wymagające środków cieniujących. Zaletą stosowania tych metod obrazowania jest możliwość wielokrotnej akwizycji obrazu RM, podczas gdy dla technik wykorzystujących środek cieniujący akwizycja obrazów jest ograniczona czasem rozprzestrzeniania się środka cieniującego w naczyniach krwionośnych. Szczegółowy przegląd metod wyznaczania map czynnościowych płuc bez wykorzystania środków cieniujących jest przedstawiony w rozprawie.

Zaproponowana w rozprawie metoda wyznaczania map czynnościowych stanowi modyfikację metody FD MRI (ang. *Fourier Decomposition Magnetic Resonance Imaging*) [18]. FD MRI jest metodą umożliwiającą wyznaczenie zarówno map ukrwienia, jak i napowietrzania płuc bez wykorzystania środków cieniujących. FD MRI do wyznaczenia map napowietrzania wykorzystuje zmiany gęstości płuc podczas procesu oddychania. Podczas wydechu, płuca mają mniejszą objętość niż podczas wdechu. Zmniejszanie i zwiększanie się objętości płuc jest równoznaczne ze zwiększaniem i zmniejszaniem ich gęstości protonowej, co powoduje zmiany amplitudy sygnału rezonansu magnetycznego [19]. Jasność płuc w obrazie RM podczas pełnego wydechu jest większa niż dla pełnego wdechu. Ideą metody jest znalezienie na podstawie zmian jasności płuc w sekwencji obrazów RM

częstotliwości oddychania, a następnie wyznaczenie mapy napowietrzania wizualizującej energię tych zmian w wąskim pasmie wokół znalezionej częstotliwości [20].

FD MRI w zakresie wizualizacji ukrwienia jest metodą obrazowania *bright blood*. Wykorzystuje szybką sekwencję pomiarową RM b-SSFP (ang. *balanced Steady-State Free Precession*), będącą modyfikacją sekwencji echa gradientowego. W przypadku b-SSFP szybki bądź turbulentny przepływ krwi powoduje spadek wartości sygnału RM [21]. Zmiany amplitudy sygnału RM krwi spowodowane jej przepływem umożliwiają wydzielenie składowej ukrwienia w metodzie FD MRI i to one, a nie ogólnie duża jasność krwi w obrazie RM stanowią o mapie ukrwienia w metodzie FD MRI. Ideą metody FD MRI w aspekcie ukrwienia płuc jest opis obserwowanych zmian jasności obszarów obejmujących naczynia krwionośne w sekwencji obrazów RM, a następnie utworzenie mapy ukrwienia, która wizualizuje miejsca gdzie płynie (pulsuje) krew. Metoda FD MRI umożliwia wyznaczenie map czynnościowych związanych z tylko jedną częstotliwością oddychania i bicia serca. Odseparowanie składowych ukrwienia i napowietrzania jest dokonywane w dziedzinie częstotliwości, z użyciem transformaty Fouriera. Rozwinięciem metody FD MRI jest metoda WA MRI (ang. *Wavelet Analysis MRI*) wykorzystująca transformatę falkową do dekompozycji sygnałów opisujących zmiany jasności płuc w sekwencji obrazów RM. Metoda WA MRI umożliwia wyznaczenie map czynnościowych płuc, gdy częstotliwość oddychania/rytmu serca zmienia się w czasie [22]. Z uwagi na relatywnie dużą wartość częstotliwości bicia serca ważne jest, aby częstotliwość akwizycji sekwencji obrazów RM była co najmniej dwukrotnie większa niż największa wartość częstotliwości występująca w sygnale opisującym zmiany jasności obrazów płuc. Współcześnie typowa częstość akwizycji sekwencji obrazów RM wynosi 3,33 obrazów/s, i jest to wartość nie gwarantująca eliminacji aliasingu składowej ukrwienia dla typowych częstotliwości bicia serca. Jest to ważne, ponieważ aliasing składowej ukrwienia może powodować artefakty w mapie napowietrzania. Należy podkreślić, że metoda WA MRI również nie gwarantuje redukcji skutków wystąpienia aliasingu składowej ukrwienia. Wykorzystanie transformaty falkowej w metodzie WA MRI zwiększa szanse wystąpienia składowej ukrwienia w mapach napowietrzania.

Mapy napowietrzania uzyskane metodą FD MRI zostały porównane do map wentylacji uzyskanych metodą SPECT/CT [23]. Wykazano, że mapy napowietrzania otrzymane metodami SPECT/CT i FD MRI dają zbieżne wyniki. Metoda FD MRI została również zweryfikowana pod kątem powtarzalności wyników i użyteczności map napowietrzania do celów diagnostycznych [24]. Jakość map napowietrzania w została określona jako dobra,

choć około 30% map napowietrzania nie nadawała się do celów diagnostycznych. Mapy ukrwienia otrzymywane metodą FD MRI są zbieżne z mapami ukrwienia uzyskanymi metodą SPECT [23] oraz DCE (ang. *Dynamic Contrast Enhanced* – metoda wyznaczania map ukrwienia z wykorzystaniem środka cieniującego) [25]. Jakość map ukrwienia wyznaczonych metodą FD MRI jest gorsza od tych uzyskanych techniką DCE [25]. Metoda FD MRI umożliwia detekcję zmian chorobowych płuc na podstawie obserwacji map ukrwienia [25, 26], chociaż badania potwierdzają błędy obrazowania uniemożliwiające ich wykorzystanie w celach diagnostycznych dla około 10% liczby pacjentów zdrowych [23] i chorych [26].

Jako źródło błędów obrazowania w metodzie FD MRI została wskazana nieregularność cykli oddychania i krążenia, która nie pozwala dokładnie rozdzielić składowych ukrwienia oraz napowietrzania [26]. Biorąc pod uwagę, że do celów diagnostycznych nadaje się tylko 70% map napowietrzania oraz 90% map ukrwienia wyznaczanych metodą FD MRI, wyznaczenie transmitancji filtrów składowych ukrwienia i napowietrzania dopasowanych do charakteru tych składowych jest ważne z punktu widzenia poprawy jakości map czynnościowych. Poprawne rozdzielenie składowych ukrwienia i napowietrzania implikuje również eliminację informacji o ukrwieniu z map napowietrzania. Przedstawiona w rozprawie metoda wyznaczania map ukrwienia i napowietrzania redukuje powyższe niedoskonałości metody FD MRI.

4. Materiały i metody

4.1. Przygotowanie obrazów RM płuc

Obrazy rezonansu magnetycznego płuc wykorzystane do udowodnienia tezy rozprawy zostały zarejestrowane dla pięciu zdrowych pacjentów w wieku 23–28 lat. Pisemna zgoda pacjentów została zaakceptowana przez Komisję Etyki Badań Naukowych Wydziału Medycznego Mannheim Uniwersytetu Heidelberg. Obrazy z sekwencji zostały dopasowane za pomocą metody nieszywnego dopasowania (ang. *non-rigid registration*) [27]. Dopasowanie obrazów zapewnia, że piksel o współrzędnych (x,y) referuje do tego samego szczegółu anatomicznego we wszystkich dopasowanych obrazach RM z sekwencji. Dokładność dopasowania obrazów RM płuc algorytmem przedstawionym w [27] jest nieznacznie lepsza od referencyjnych algorytmów wykorzystywanych do dopasowania obrazów biomedycznych [28].

4.2. Jednowymiarowy sygnał płuc

Zmiany jasności piksela w czasie t , dla współrzędnej (x, y) , w sekwencji dopasowanych obrazów rezonansu magnetycznego płuc definiują jednowymiarowy sygnał płuc, opisany dla metody FD MRI wzorem (1) [18].

$$R(x, y, t) = i_o - A_R \cos^6\left(\frac{\pi t}{\tau_r} - \varphi_r\right) + A_C \sin^4\left(\frac{\pi t}{\tau_c} - \varphi_c\right) \quad (1)$$

Składnik kosinusoidalny opisuje zmiany sygnału napowietrzenia, składnik sinusoidalny zmiany sygnału ukrwienia dla współrzędnej (x, y) w obrazie płuc. Stałe A_R i A_C opisują udział składowych napowietrzenia i ukrwienia w sygnale. Składnik i_o jest składową stałą sygnału, τ_r , φ_r oraz τ_c , φ_c reprezentują okres i fazę składowych, odpowiednio napowietrzenia i ukrwienia. Funkcja sygnału płuc (1) determinuje zależności pomiędzy amplitudami harmonicznymi napowietrzenia i ukrwienia, opisanych wzorem (2).

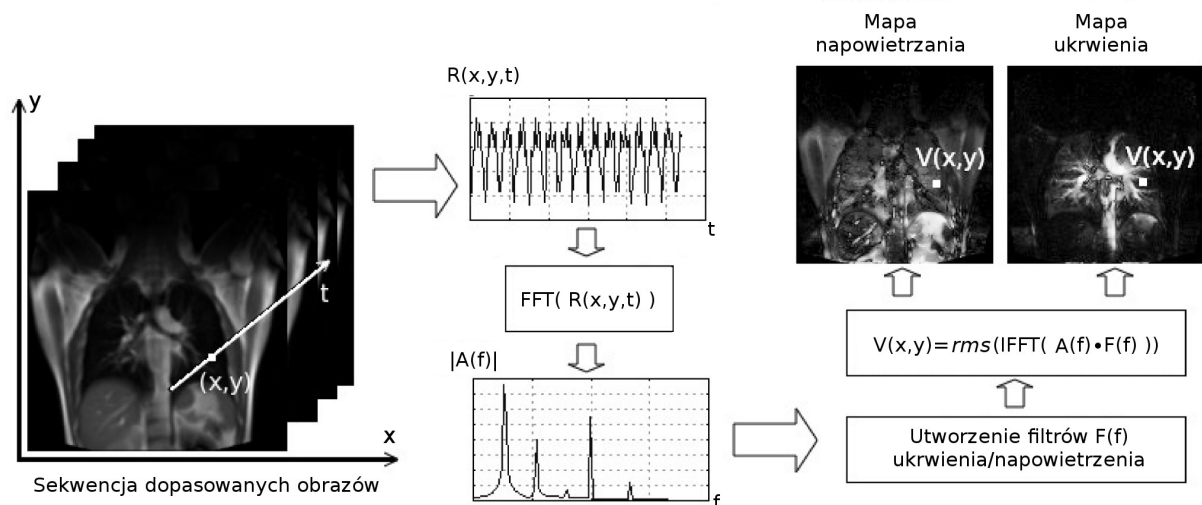
$$\begin{aligned} A_{R1}/A_{R2} &= 2,5 \\ A_{R2}/A_{R3} &= 6 \\ A_{C1}/A_{C2} &= 4 \end{aligned} \quad (2)$$

A_{Rk} i A_{Ck} , dla $k=1,2,3$ oznaczają amplitudy harmonicznymi, odpowiednio napowietrzenia i ukrwienia. Zakres częstotliwości oddychania i rytmu serca wynosi dla osób dorosłych typowo 10–20 oddechów/min i 60–100 uderzeń serca/min.

Dla częstotliwości akwizycji obrazów rezonansu magnetycznego $f_s=3,33$ Hz, maksymalna częstotliwość bicia serca, która nie powoduje aliasingu drugiej harmonicznnej sygnału ukrwienia wynosi $f_s/4=0,83$ Hz (50 uderzeń serca/min). Jest to częstotliwość stosunkowo niewielka. Na przykład dla rytmu serca obserwowanego u osób zdrowych 90 uderzeń serca/min, druga harmonicznna sygnału ukrwienia w wyniku aliasingu będzie mieć częstotliwość 0,33 Hz. Odpowiada to częstotliwości oddychania 19,8 oddechów/min, co może powodować artefakty w mapie napowietrzania płuc.

4.3. Mapy ukrwienia i napowietrzania płuc

Jednowymiarowy sygnał płuc $R(x, y, t)$ wyznaczony dla współrzędnej (x, y) , utworzony z wartości jasności pikseli sekwencji dopasowanych obrazów rezonansu magnetycznego dla tej współrzędnej, zawiera informacje o ukrwieniu i napowietrzeniu płuc. Proces znajdowania tych informacji stanowi modyfikację metody FD MRI w zakresie wyznaczania transmitancji filtrów rozdzielających składowe ukrwienia/napowietrzania oraz wyznaczania wartości jasności pikseli map czynnościowych płuc [29]. Schemat przedstawionej w rozprawie metody wyznaczania map ukrwienia i napowietrzania płuc jest przedstawiony na rys. 1.



Rys. 1. Proces powstawania map ukrwienia i napowietrzania z sekwencji dopasowanych obrazów rezonansu magnetycznego płuc

Sygnał płuc $R(x, y, t)$, utworzony dla każdej współrzędnej (x, y) oddzielnie, jest poddawany transformacji Fouriera (FFT). Wyznaczone w ten sposób widmo $A(f)$, określone dla współrzędnej (x, y) , jest filtrowane filtrami $F(f)$ utworzonymi oddzielnie dla sygnału ukrwienia i napowietrzania płuc. Transmitancja filtrów $F(f)$ jest wyznaczana na podstawie analizy widma sygnałów $R(x, y, t)$ zawartych tylko w obszarze płuc. Transmitancja filtrów $F(f)$ może przenosić bez tłumienia wiele składowych widma,

umożliwiając poprawne wydzielenie składowych ukrwienia/napowietrzania gdy są one zmienne w czasie. Idea metody znajdowania transmitancji filtrów składowych ukrwienia i napowietrzania jest przedstawiona w podrozdziale 4.4. Filtrowanie widma sygnałów $R(x, y, t)$ wykonywane jest w dziedzinie częstotliwości, oddzielnie dla filtru składowej napowietrzania i ukrwienia. Po wykonaniu filtracji jest wyznaczana odwrotna transformata Fouriera (IFFT), w wyniku której powstają dwa stosy obrazów – jeden stos zawiera obrazy z informacją o ukrwieniu, drugi o napowietrzeniu płuc. Dla każdego ze stosów wyznaczany jest jeden wynikowy obraz, będący odpowiednio mapą ukrwienia i napowietrzania. Mapy czynnościowe powstają w wyniku wyznaczenia dla współrzędnych (x, y) wartości skutecznej sygnału (ang. *rms value*) utworzonego z wartości jasności pikseli ze stosu przefiltrowanych obrazów, dla tej samej współrzędnej. Dzięki takiemu podejściu, ze stosu dopasowanych obrazów płuc są wyznaczane tylko dwa obrazy – mapy zawierające dla każdej współrzędnej (x, y) wartość skuteczną sygnału, odpowiednio ukrwienia i napowietrzania.

4.4. Filtry składowych napowietrzania i ukrwienia

Filtry składowych napowietrzania i ukrwienia powinny przenosić bez tłumienia składowe sygnałów płuc określone odpowiednio drugim i trzecim składnikiem równania (1). Pasma przepustowe tych filtrów powinny być jak najwęższe aby ograniczyć możliwość wystąpienia w mapach czynnościowych płuc niepożądanych składowych. Ta uwaga jest szczególnie ważna dla filtru napowietrzania (ograniczenie możliwości wystąpienia w mapie napowietrzania składowych sygnału ukrwienia). Z drugiej strony, zmienność w czasie częstotliwości oddychania może wymagać filtru o szerszym pasmie przepustowym. Transmitancje filtrów są wyznaczane na podstawie analizy widmowej sygnałów płuc przedstawionych w podrozdziale 4.2 i są opisane tylko w dziedzinie częstotliwości.

Sygnały płuc dla każdej współrzędnej (x, y) są przetwarzane oddzielnie, po usunięciu z nich składowej stałej. Tak przygotowane sygnały płuc są poddawane krótkoczasowej transformacie Fouriera (STFT), dzięki której zmiany częstotliwości oddychania i rytmu serca są lepiej zlokalizowane w czasie. Każdy fragment sygnału (wyodrębniony na potrzeby STFT) jest sprawdzany czy może zostać zaklasyfikowany jako sygnał napowietrzania lub ukrwienia. Szczegółowe warunki określające przynależność fragmentów sygnału płuc do grupy sygnałów napowietrzania/ukrwienia są przedstawione w rozprawie. Obejmują one sprawdzanie podobieństwa proporcji amplitudy harmonicznych tych fragmentów do proporcji określonych wzorem (2). Do odrzucenia błędnie zaklasyfikowanych fragmentów sygnałów jest wykorzystana informacja o jasności obrazu płuc oraz histogram amplitudy podstawowej

harmonicznej wstępnie znalezionych fragmentów sygnałów płuc, odpowiednio ukrwienia i napowietrzania. Wyznaczone podstawowe harmoniczne składowych ukrwienia i napowietrzania są agregowane w celu utworzenia histogramu częstotliwości podstawowej harmonicznej, odpowiednio składowej ukrwienia i napowietrzania. Wartości częstotliwości, które występują najliczniej w histogramie, tworzą pasmo przepustowe filtrów. Transmitancja filtrów dla tych dyskretnych częstotliwości ma wartość 1, dla pozostałych wartość zero. W rozprawie filtry sygnałów napowietrzania (ukrwienia) o pasmie utworzonym ze zbioru 90% częstotliwości występujących najliczniej w znalezionych fragmentach sygnałów napowietrzania (ukrwienia), zostały nazwane podstawowymi filtrami napowietrzania (ukrwienia). Mapy czynnościowe płuc utworzone z użyciem takich filtrów zostały nazwane podstawowymi mapami napowietrzania (ukrwienia).

4.5. Ilościowa ocena map ukrwienia i napowietrzania

Ilościowa ocena pozwalająca określić poprawność map ukrwienia i napowietrzania jest zazwyczaj dokonywana poprzez porównanie otrzymanych wyników z metodą referencyjną, tej samej lub innej modalności. Porównania te są dokonywane dla tych samych typów obrazów funkcjonalnych, tzn. mapa ukrwienia z mapą ukrwienia, a mapa napowietrzania z mapą napowietrzania [23, 24, 26]. Dla FD MRI nie opublikowano metody ilościowej oceny obrazów ukrwienia i napowietrzania pomiędzy sobą, co jest ważne ze względu na możliwość wystąpienia aliasingu składowej ukrwienia. Z tego względu w rozprawie zaproponowano informację wzajemną jako miarę pozwalającą ocenić parę obrazów: ukrwienia i napowietrzania. W rozprawie została przedstawiona analiza wpływu przenikania informacji o ukrwieniu do mapy napowietrzania na tę miarę, uwzględniając fizyczną strukturę płuc. W wyniku analizy zostało stwierdzone, że zmniejszanie się informacji wzajemnej pomiędzy mapami ukrwienia i napowietrzania wskazuje na poprawę procesu rozdzielania składowych ukrwienia i napowietrzania. Stwierdzono także, że zmniejszenie informacji wzajemnej pomiędzy referencyjną mapą napowietrzania (w pracy przyjęto, że jest to podstawowa mapa napowietrzania) a mapą napowietrzania wyznaczoną innym filtrem wąskopasmowym jest wskaźnikiem zbyt wąskiego pasma przepustowego tego filtru. Zaproponowana miara odseparowania składowych ukrwienia i napowietrzania, razem z oceną informacji zawartej w mapie napowietrzania umożliwia dobór filtrów składowych sygnału płuc jak najlepiej rozdzielających składowe ukrwienia i napowietrzania.

5. Wyniki

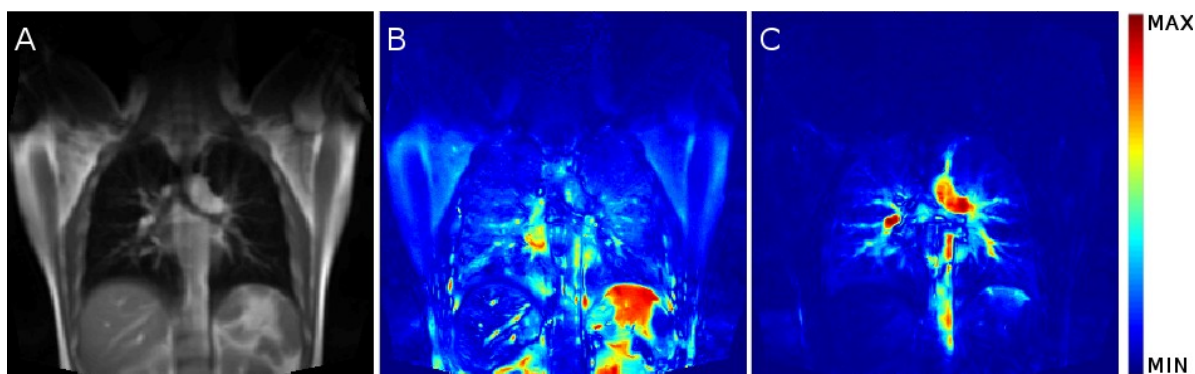
5.1. *Transmitancja filtrów ukrwienia i napowietrzania*

W rozprawie zostały wyznaczone transmitancje podstawowych filtrów ukrwienia i napowietrzania oraz transmitancje filtrów napowietrzania przenoszących bez tłumienia składowe o dwóch i jednej najczęściej występującej w sygnałach płuc częstotliwości. Zostały one użyte do wyznaczenia map czynnościowych. Dla dwóch z pięciu pacjentów pasmo przenoszenia podstawowych filtrów zostało utworzone z kilku (od 4 do 5) dyskretnych częstotliwości, potwierdzając zasadność użycia STFT w algorytmie wyznaczania transmitancji filtrów. Dla podstawowych filtrów składowych ukrwienia i napowietrzania została wyznaczona miara rozproszenia ich pasma przenoszenia, wykorzystując definicję *fractional bandwidth* używaną w telekomunikacji do określenia rozproszenia pasma anten.

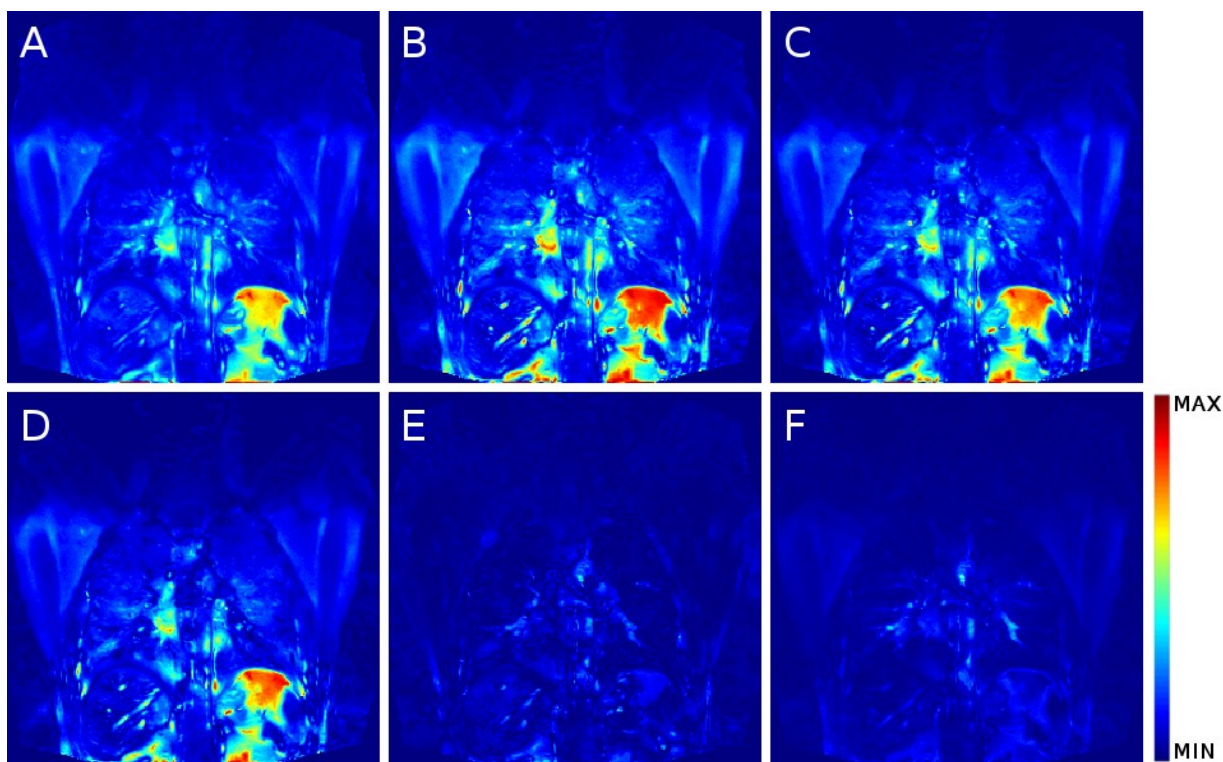
Transmitancje podstawowych filtrów zostały zweryfikowane przez porównanie ich ze spektrogramami sygnałów płuc, wyznaczonymi dla miejsc gdzie dominuje składowa ukrwienia (obszar naczyń krwionośnych) bądź napowietrzania (obszar mięszu płucnego).

5.2. *Mapy ukrwienia i napowietrzania*

Mapy napowietrzania zostały wyznaczone dla wszystkich pacjentów, dla wszystkich wyznaczonych transmitancji filtrów. W przypadku map ukrwienia zostały wyznaczone tylko podstawowe mapy. Dodatkowo zostały wyznaczone mapy napowietrzania utworzone filtrami dolnoprzepustowymi (symulacja metody WA MRI) w celu pokazania, że mapy napowietrzania wyznaczone tą metodą mogą zawierać informację o ukrwieniu (ze względu na aliasing drugiej harmonicznej składowej ukrwienia). Przykładowe podstawowe mapy czynnościowe wyznaczone zaproponowaną metodą są przedstawione na rys. 2. Na rys. 3 są przedstawione mapy napowietrzania dla tego samego pacjenta, wyznaczone różnymi filtrami napowietrzania, w tym filtrem dzięki któremu możliwe było stłumienie informacji o ukrwieniu (rys. 3D). W rozprawie przedstawiono uzasadnienie efektu stłumienia składowej ukrwienia w mapie napowietrzania z rys. 3D na podstawie analizy transmitancji wyznaczonych filtrów.



Rys. 2. (A) Koronalny przekrój płuc pacjenta #1, wraz z wyznaczoną podstawową mapą napowietrzania (B), i podstawową mapą ukrwienia (C)



Rys. 3. Mapy napowietrzania płuc dla pacjenta #1, utworzone z wykorzystaniem filtrów o różnych transmitancjach. (A) Mapa napowietrzania utworzona filtrem dolnoprzepustowym (symulacja metody WAMRI), (B) podstawowa mapa napowietrzania, (C) i (D) mapy napowietrzania utworzone filtrami przenoszącymi składowe napowietrzania o dwóch, i jednej najczęściej występującej częstotliwości, (E) bezwzględna różnica obrazów (A) i (D), (F) bezwzględna różnica obrazów (B) i (D). Obrazy (E) i (F) wizualizują miejsca, gdzie składowe sygnału ukrwienia zostały stłumione po zawężeniu pasma przenoszenia filtru sygnału napowietrzania

5.3. Zawartość informacyjna map ukrwienia i napowietrzania

Dla wszystkich pacjentów została wyznaczona informacja wzajemna pomiędzy podstawową mapą ukrwienia i mapami napowietrzania uzyskanymi dla różnych transmitancji filtrów składowej napowietrzania. Wyznaczono także informację wzajemną pomiędzy mapami napowietrzania (dla tego samego pacjenta, uzyskanymi filtrami o różnych transmitancjach) w celu sprawdzenia, jak redukcja pasma przenoszenia filtru napowietrzania wpływa na zawartość informacyjną mapy napowietrzania. Informacja wzajemna została wyznaczona dla całych map ukrwienia/napowietrzania, oraz dla prostokątnego obszaru obejmującego płuca pacjentów. Dla pacjentów, dla których w mapach napowietrzania została zaobserwowana informacja o ukrwieniu, jest widoczny trend zmniejszania się informacji wzajemnej pomiędzy mapami ukrwienia i napowietrzania przy zawężaniu pasma przenoszenia filtrów napowietrzania, niezależnie czy jest brana pod uwagę informacja wzajemna wyznaczona pomiędzy całymi mapami czynnościowymi, czy tylko dla obszaru zawierającego płuca pacjentów. Dla pacjentów, dla których do map napowietrzania nie przenika informacja o ukrwieniu, nie został zaobserwowany wyraźny trend zmian informacji wzajemnej pomiędzy mapami czynnościowymi podczas zawężania pasma przepustowego filtru napowietrzania. W rozprawie przedstawiono także dyskusję, dlaczego filtr dolnoprzepustowy nie jest odpowiednim filtrem do wyznaczania map napowietrzania.

6. Podsumowanie

Celem pracy było wyznaczenie map ukrwienia i napowietrzania płuc za pomocą filtracji sekwencji obrazów RM płuc. Wykorzystano przygotowane w Uniwersytecie Heidelberg w Mannheim sekwencje obrazów RM płuc (dopasowanie obrazów płuc i wybór sekwencji pomiarowej RM przeprowadzili współpracownicy z Mannheim). Opracowano algorytm wyznaczający transmitancję filtrów składowych ukrwienia i napowietrzania, w którym zastosowano model sygnału płuc do rozpoznawania miejsc gdzie jest zawarta informacja o ukrwieniu bądź napowietrzaniu płuc. Dzięki takiemu podejściu nie ma potrzeby ręcznego przygotowania obszarów zainteresowania, na podstawie których jest wyznaczana transmitancja filtrów sygnału płuc. Algorytm wyznaczania transmitancji filtrów uwzględnia zmienność częstotliwości oddychania i rytmu serca wykorzystując transformatę STFT. Do zmniejszenia zawartości składowych ukrwienia w mapie napowietrzania (powstałych w wyniku aliasingu) zastosowano strategię zawężania pasma przepustowego filtru napowietrzania, pozostawiając w pasmie przepustowym tylko te częstotliwości oddychania, które pojawiają się najczęściej w sygnałach płuc analizowanej sekwencji obrazów. Zmniejszenie zawartości składowej ukrwienia w mapach napowietrzania zostało zweryfikowane wizualnie oraz wykorzystując obrazy różnicowe wyznaczone z wykorzystaniem map napowietrzania utworzonych przed i po zmniejszeniu ilości składowych ukrwienia w tych mapach. Została wyznaczona miara odseparowania składowych sygnału płuc dla map napowietrzania utworzonych przed i po redukcji składowych ukrwienia. Otrzymane w rozprawie wyniki są zgodne z przewidywaniami, co pozwala stwierdzić że teza pracy została wykazana, a cel pracy osiągnięty.

Zaproponowana metoda została zweryfikowana tylko dla danych uzyskanych od grupy pacjentów zdrowych. Z tego powodu zaproponowana metoda wymaga dalszej weryfikacji, zwłaszcza w przypadkach zaburzonego przepływu krwi w naczyniach krwionośnych płuc oraz z zaburzonym procesem wymiany gazowej płuc. Należy się spodziewać, że dla miejsc zmienionych chorobowo, sygnał ukrwienia bądź napowietrzania będzie miał małą amplitudę, co spowoduje, że wyznaczony dla tego miejsca fragment mapy czynnościowej będzie mieć małą jasność. To istotne z medycznego punktu widzenia przypuszczenie wymaga jednak dodatkowych badań.

7.Literatura

- [1] Verschakelen JA, De Wever W. *Computed Tomography of the Lung. A Pattern Approach*, Springer-Verlag, 2007.
- [2] Haberkorn U, Schoenberg S. *Imaging of lung cancer with CT, MRT and PET*, Lung Cancer, vol. 34, 2001, s. 13–23.
- [3] Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. *MR imaging of the chest: A practical approach at 1.5 T*, European Journal of Radiology, vol. 64, 2007, s. 345–355.
- [4] Kauczor HU, Ley S. *Thoracic Magnetic Resonance Imaging 1985 to 2010*, J Thorac Imaging, vol. 25, 2010, s. 34–38.
- [5] Meaney J, Boyle G, O'Keeffe S. *Contrast-enhanced magnetic resonance angiography: Current status, theoretical limitations and future potential*, Radiography, vol. 13, 2007, s. 31–44.
- [6] Ley S, Ley-Zaporozhan J. *Pulmonary perfusion imaging using MRI: clinical application*, Insights Imaging, vol. 3, 2012, s. 61–71.
- [7] Mills GH, Wild JM, Eberle B, Van Beek EJR, *Functional magnetic resonance imaging of the lung*, British Journal of Anaesthesia, vol. 91, 2003, s. 16–30.
- [8] Fain SB, Korosec FR, Holmes JH, O'Halloran R, Sorkness R, Grist T. *Functional Lung Imaging Using Hyperpolarized Gas MRI*, Journal of Magnetic Resonance Imaging, vol. 25, 2007, s. 910–923.
- [9] Glenny RW. *Teaching ventilation/perfusion relationships in the lung*, Advances in Physiology Education, vol. 32, 2008, s. 192–195.
- [10] Lee SY, Jeon SI, Jung S, Chung IJ, Ahn Ch. *Targeted multimodal imaging modalities*, Advanced Drug Delivery Reviews, vol. 76, 2014, s. 60–78.
- [11] Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. *V/Q Scanning Using SPECT and SPECT/CT*, The Journal of Nuclear Medicine, vol. 54, 2013, s. 1588–1596.
- [12] Chua S, Gnanasegaran G, Cook G. *Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases*, Semin Nucl Med, vol. 39, 2009, s. 416–430.
- [13] Biederer J, Heussel CP, Puderbach M, Wielpuetz MO. *Functional Magnetic Resonance Imaging of the Lung*, Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, vol. 35, 2014, s. 74–82.
- [14] Song HK, Wright A, Wolf R, Wehrli F. *Multislice Double Inversion Pulse Sequence for Efficient Black-Blood MRI*, Magnetic Resonance in Medicine, vol. 47, 2002, s. 616–620.
- [15] Contreras S, Arencibia A, Gil F, Miguel A, Ramírez G, Vázquez J. *Black and bright-blood sequences magnetic resonance angiography and gross sections of the canine thorax: An anatomical study*, The Veterinary Journal, vol. 185, 2010, s. 231–234.
- [16] Bauman G, Eichinger M. *Ventilation and perfusion magnetic resonance imaging of the lung*, Polish Journal of Radiology, vol. 77, 2012, s. 37–46.
- [17] Schlaudecker J, Bernheisel Ch. *Gadolinium-Associated Nephrogenic Systemic Fibrosis*, American Family Physician, vol. 80, 2009, s. 711–714.
- [18] Bauman G, Puderbach M, Deimling M, Jellus V, Chefed'hotel C, Dinkel J, et al. *Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of Fourier decomposition in proton MRI*, Magnetic Resonance in Medicine, vol. 62, 2009, s. 656–664.

- [19] Bankier AA, O'Donnell CR, Mai VM, Storey P, De Maertelaer V, Edelman RR, et al. *Impact of lung volume on MR signal intensity changes of the lung parenchyma*, J Magn Reson Imaging, vol. 20, 2004, s. 961–966.
- [20] Bauman G. *Development of a non-contrast-enhanced method for spatially resolved lung ventilation and perfusion measurement using magnetic resonance imaging*, Ph.D. thesis, Heidelberg University, <http://en.youscribe.com/catalogue/reports-and-theses/knowledge/development-of-a-non-contrast-enhanced-method-for-spatially-resolved-1437531>, 2010, dostep: 29.12.2013.
- [21] Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor AM, Muthurangu V. *Clinical Cardiac MRI*, Springer-Verlag, 2012.
- [22] Bauman G, Dinkel J, Puderbach M, Schad LR. *Time-resolved lung perfusion- and ventilation-weighted MRI by Wavelet Analysis*, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., vol. 18, 2010, s. 2507.
- [23] Bauman G, Lützen U, Ullrich M, Gaass T, Dinkel J, Elke G, et al. *Pulmonary Functional Imaging: Qualitative Comparison of Fourier Decomposition MR Imaging with SPECT/CT in Porcine Lung*, Radiology, vol. 260, 2011, s. 551–559.
- [24] Lederlin M, Bauman G, Eichinger M, Dinkel J, Brault M, Biederer J, et al. *Functional MRI using Fourier decomposition of lung signal: Reproducibility of ventilation- and perfusion-weighted imaging in healthy volunteers*, European Journal of Radiology, vol. 82, 2013, s. 1015–1022.
- [25] Bauman G, Puderbach M, Heimann T, Kopp-Schneider A, Fritzsche E, Mall MA, et al. *Validation of Fourier decomposition MRI with dynamic contrast-enhanced MRI using visual and automated scoring of pulmonary perfusion in young cystic fibrosis patients*, European Journal of Radiology, vol. 82, 2013, s. 2371–2377.
- [26] Sommer M, Bauman G, Koenigkam-Santos M, Draenkow C, Heussel CP, Kauczor HU, et al. *Non-contrast-enhanced preoperative assessment of lung perfusion in patients with non-small-cell lung cancer using Fourier decomposition magnetic resonance imaging*, European Journal of Radiology, vol. 82, 2013, s. 879–887.
- [27] Hermosillo G, Ched'hotel C, Faugeras O. *Variational methods for multimodal image matching*, International Journal of Computer Vision, vol. 50, 2002, s. 329–343.
- [28] Wujcicki A, Materka A. *Quantitative and Qualitative Evaluation of Selected Lung MR Image Registration Techniques*, Lecture Notes in Computer Science, vol. 8671, 2014, s. 653–660.
- [29] Wujcicki A, Corteville D, Materka A, Schad LR. *Perfusion and ventilation filters for Fourier-decomposition MR lung imaging*, Zeitschrift für Medizinische Physik, vol. 25, 2015, s. 66–76.