

تقسیم بندی و حجم سنجی اتوماتیک ضایعات مغزی اسکروز متعدد در تصاویر MR

نویسنده اول: روشنگر جهانگیری

Jahangiri.roshanak@gmail.com

چکیده:

محل و اندازه ی ضایعات ماده سفید در تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) معیار مهمی برای تشخیص، امداد و شناسایی اسکروز متعدد (MS) میباشد. طی تست های بالینی متعددی مقادیر کمی نظیر حجم ضایعات حاصل شده اند که در تشخیص MS به کار می آید. تصویر دستی ضایعه برای تقسیم کردن ضایعات زمان بر بوده و به لحاظ اعتبار ناظر دچار ضعف میباشد. در این مقاله MSmetrix را پیشنهاد میکنیم که یک روش اتوماتیک صحیح و معتبر برای تقسیم کردن ضایعه مبتنی بر MRI است و در آن نیازی به اسکنر یا پروتکل خرید و داده های آموزشی نیست. در MSmetrix تصاویر 3D و FLAIR MR در یک مدل احتمالاتی برای شناسایی ضایعات ماده ی سفید مغز (WM) استفاده میشوند. تقسیم کردن ضایعه ی واقعی بر اساس دانش قبلی راجع به محل و ظاهر ضایعات صورت میپذیرد. میزان صحت و دقت MSmetrix با مقایسه ی خروجی آن با تقسیمات مرجع تخصصی پایگاه های داده ی 20MRI بیماران MS تعیین میشود. همپوشانی فضایی بین MSmetrix و تقسیم بندی تخصصی ضایعه 0.67 ± 0.11 است. ضریب تصحیح داخلی (ICC) برابر ۰.۸ میباشد که نشانگر سازگاری حجمی بین MSmetrix و برچسب زنی تخصصی است. تکرارپذیری حجم های ضایعه ی MSmetrix در ۱۰ بیمار MS ارزیابی شد؛ از این بیماران دو بار در سه اسکنر متفاوت تصویربرداری شد. سازگاری بین تصویر اول و دوم در هر اسکنر با همپوشانی فضایی و تفاوت مطلق حجم ضایعه بین آنها ارزیابی میشود. همپوشانی فضایی 0.69 ± 0.14 و تفاوت کلی حجم ضایعه بین دو تصویر 0.54 ± 0.58 ml بود. در نهایت اینکه میزان صحت و تکرارپذیری MSmetrix در مقایسه با الگوریتم های تقسیم بندی موجود ضایعه ی MS مناسب بود.

واژگان کلیدی: رزونانس مغناطیسی، ضایعه، اسکروز، MSmetrix

مقدمه

اسکلروز متعدد متداول ترین بیماری دمیله کننده ی خطرناک در سیستم عصبی مرکزی است که در آن ضایعات ماده سفید مغز مشاهده میشود. این ضایعات WM در اسکن مغزی تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قابل رویت هستند و در تصاویر بازبانی معکوس مایع رقیق شده بصورت متراکمی دیده میشوند. اسکن MRI مغزی قسمتی از اموری است که در بیمارستان بر بیماران MS جهت تشخیص و کمک صورت میپذیرد. در بیمارستان معمولا ضایعات را با تصویربرداری ها مورد بررسی قرار میدهند. البته در آزمایش های بالینی نشان داده شده است که حجم ضایعه در تشخیص ضایعه تاثیرگذار است. از این جهت است که اندازه گیری حجم ضایعه در عمل حائز اهمیت است. تقسیم بندی دستی ضایعات MS زمان بر میباشد. از اینرو در آزمایش های بالینی و مطالعات پژوهشی بصورت روزافزونی از روشهای اتوماتیک استفاده میشود. هدف نهایی این است که از یک روش کاملا اتوماتیک تقسیم بندی ضایعه استفاده کنیم تا وابستگی ناظر و نیز زمان مورد نیاز بیشتر هم کاهش یابد. این خود برای آزمایش های بزرگ بالینی حائز اهمیت است چراکه نیاز به پردازش مقدار عظیمی داده است. در بیمارستان ها از یک روش اتوماتیک جهت اندازه گیری حجم ضایعه استفاده میشود و خوانش MRI استانداردتر و دقیق تر میگردد. در این مقاله MSmetrix را معرفی میکنیم که یک روش اتوماتیک دقیق برای تقسیم بندی ضایعه ی WM مبتنی بر تصاویر 3D T1-weighted و 3D FLAIR MR است. در این روش نیازی به اسکنر و پروتکل خرید نیست و هیچ نیازی به پایگاه داده ی تصویر آموزشی تقسیم بندی های تخصصی ضایعه نمیباشد. در روش پیشنهادی ضایعات WM در قسمت خارجی مدلینگ میشود؛ در واقع مغز به سه قسمت ماده ی خاکستری، WM و مایع مغزی نخاعی تقسیم میشود.

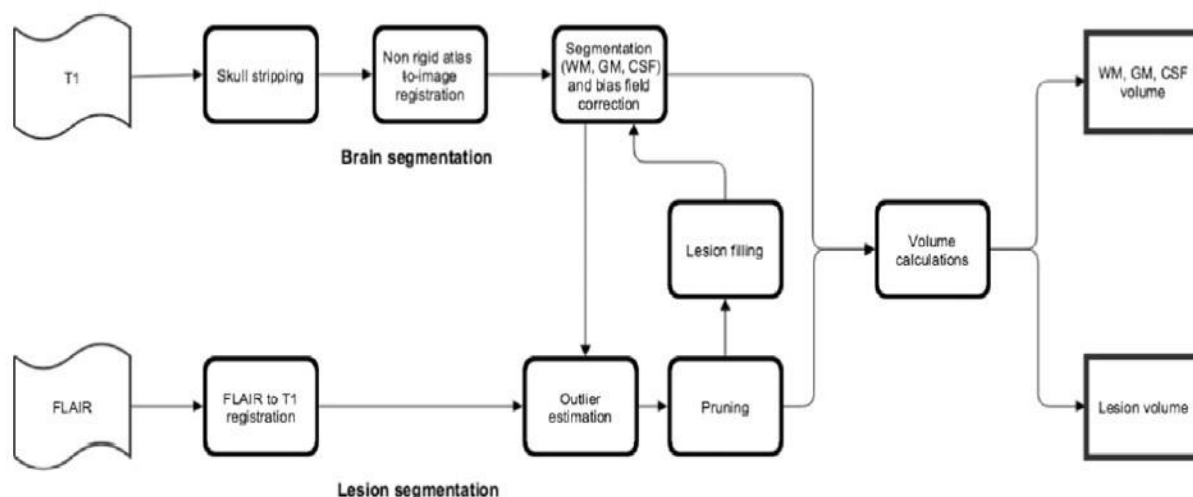
هدف از این مقاله تایید روش پیشنهادی جهت تقسیم بندی ضایعه با استفاده از دو پایگاه داده ی متفاوت حاصله از دو مرکز درمانی میباشد. جدای از این نتایج به لحاظ کیفی و کمی با نرم افزارهای متداول تقسیم بندی نظارت نشده ی ضایعه مقایسه میشوند. یعنی دو نرم افزار LST و Lesion-TOADS

روشها

در این بخش جزئیات بیشتری راجع به روش پیشنهادی تقسیم بندی ضایعه آورده میشود و روشهای متداول تقسیم بندی ضایعه جهت مقایسه بطور خلاصه آورده میشود. علاوه بر این داده ها و تست های تاییدکننده ی مورد استفاده برای ارزیابی روشها توصیف میشوند.

توصیف روش

در شکل ۱ بصورت تصویری روش پیشنهادی مرور میشود که ورودی آن تصویر 3D T1-weighted و 3D FLAIR است که از بیمار MS گرفته میشود. این تصاویر از پیش پردازش شده و قبل از اجرای حلقه ی اصلی الگوریتم ثبت میشوند. هر یک از مراحل را با جزئیات بیشتری در زیر توصیف میکنیم.



شکل (۱)

مرحله ی اول یعنی پیش پردازش سه قسمتی است:

در قسمت اول تصویر FLAIR ورودی بیمار بصورت ثابتی با تصویر T1-weighted با استفاده از ضریب همبستگی نرمال ثبت میشود.

در قسمت دوم تصویر ورودی T1-weighted است که در آن هر وکسل به عنوان یک ناحیه ی مغزی یا غیرمغزی دسته بندی میشود. این کار با ثبت سلبی یک ماسک مغزی موجود از MNI-atlas با استفاده از ضریب همبستگی بعنوان مقیاس تشابه صورت میپذیرد.

در قسمت سوم آناتومی احتمالاتی قبل از WM, GM, CSF که از MNI-atlas نیز قابل حصول است به فضای تصویر T1-weighted مجموعه با استفاده از انتقال نسبی و تغییرشکل غیرثابت محاسبه شده در بالا منتقل میشود.

در این قسمت های پیش پردازش در ثبت ثابت و نسبی از روش چندرزولوشنی با طرح مربع حداقل و تطبیق بلاک استفاده میشود. ثبت غیرثابت مبتنی بر مدل تغییرشکل فرم آزاد نوار B میباشد و در آن از روش چندرزولوشنی استفاده میشود.

در مرحله ی دوم که بیشتر بر اساس مطالعه ون لیمپوت و همکارانش است یک مدل احتمالاتی برای تقسیم بندی تصویر T1-weighted مجموعه فرمول بندی میشود. در این مدل یک توزیع گاوسی از کثرت تصویر بازای هر قسمت از بافت فرض میشود. این مدل با استفاده از یک الگوریتم حداکثرسازی انتظار بهینه میشود که در NiftySeg نیز اجرا شد. این الگوریتم بصورت مکرری

پارامترهای هر دسته بافت را محاسبه میکند و نیز پارامترهای میدان بایاس را محاسبه مینماید و ثبات فضایی را تا حصول همگرایی حفظ میکند. بعد از همگرایی الگوریتم EM تصویر

T1-weighted تصحیح شده و به سه قسمت بافت تقسیم میشود یعنی WM, GM و CSF.

در مرحله سوم یک قسمت خارجی از تصویر FLAIR ثبت شده ی همان بیمار با استفاده از سه قسمت بافت حاصله محاسبه میشود. این کار با استفاده از همان الگوریتم EM اجرا میشود که در قسمت دوم توضیح دادیم. با استفاده از تقسیم بندی های بافت تصویر T1-weighted بعنوان اطلاعات اولیه شدت هر قسمت بافت در تصویر FLAIR بعنوان توزیع نرمال مدلینگ میشود و انحراف هر وکسل FLAIR از این مدل محاسبه میشود. این ترسیم بصورت مکرر با الگوریتم EM آپ دیت شده و بعد از همگرایی تصویر FLAIR تصحیح میشود و تصویر مختصر خارجی حاصل میآید. این تصویر مختصر خارجی برای شروع تقسیم بندی ضایعه ی MS در قسمت بعدی استفاده میشود.

در قسمت چهارم ضایعات در نگاشت خارجی را تقسیم بندی میکنیم یعنی نگاشت خارجی را میبریم. برای تمایز قائل شدن بین ضایعات MS یک مقدار اطلاعات اولیه راجع به محل و ظاهر ضایعات بایستی حاصل آید. قسمت خارجی باید در ناحیه ی WM باشد که در آن تقسیم بندی WM از تقسیم بندی تصویر T1-weighted در قسمت دوم حاصل میشود. علاوه بر این تراکم قسمت های خارجی باید در مقایسه با تراکم تصویر FLAIR تصحیح شده باید بالا باشد. تراکم بالا آستانه ای است که برابر با مقدار میانگین باضافه ی دو برابر انحراف استاندارد تراکم های GM در تصویر FLAIR تصحیح شده میباشد. علاوه بر این ماسک دیگری با استفاده از اطلس تصویر T1-weighted برای جدا کردن نواحی مشکل زا به کار برده میشود. در نهایت اینکه هر وکسل خارجی ماسک شده باید تعداد مینیمم ۵ وکسل خارجی مجاور داشته باشد تا شناسایی ضایعه بصورت اشتباه صورت نپذیرد.

در قسمت پنجم این تقسیم بندی ضایعه برای تصویر تصحیح شده استفاده میشود. این روش کلی خیلی شبیه روش LEAP است که در آن انحراف میانگین و معیار تراکم های WM با استفاده از تقسیم بندی WM قسمت دوم محاسبه میشود. در مورد ما تقسیم بندی WM یک تقسیم بندی مختصر میباشد و آستانه اش مقادیر بالای ۰,۵ میباشد. در نهایت اینکه حجم کل با یک کرنال گاوسی شعاع ۱ تعدیل میشود و جهت بازیابی انحراف معیار جهانی تراکم های WM نرمالیزاسیون صورت میپذیرد.

قسمت های ۲ الی ۵ تکرار میشود تا دیگر هیچ تغییری در بافت و تقسیم بندی ضایعه صورت نپذیرد. ایده ی تکرار قسمت دوم و سوم این است که ضایعات در ابتدا WM هستند از اینرو فیلینگ ضایعه ی T1-weighted به تقسیم بندی بهتر بافت های مغزی منجر میشود که بنوبه ی خود تقسیم بندی بهتر بافت ها به سبب ماسک WM بهتر مورد استفاده در قسمت چهارم را در پی دارد. بعد از تکرار آخر بافت ها از تقسیم بندی GM بازیابی میشوند. این بدان سبب است که برخی از ضایعات WM که خیلی نزدیک به GM قشری هستند احتمال دارد به اشتباه تقسیم بندی شوند. این ضایعات به ضایعات از پیش یافته شده در قسمت چهارم افزوده میشوند. متعاقب آن تصویر T1-weighted یک بار دیگر پر شده و تقسیم بندی میشود و تقسیمات نهایی WM, GM و CSF حاصل میآید.

روشهای دیگر

برای مقایسه تست های تاییدکننده برای MSmetrix روی همان پایگاه های داده با استفاده از بسته های نرم افزاری مدرنی اجرا شدند (LST و Lesion-TOADS). شرایط پارامتری پیش فرض در همه ی این اجراها استفاده شد از اینرو تنظیم پارامتری هیچگاه صورت نپذیرفت.

LST ۲,۲,۱

LST (Lesion Segmentation Tool) v1.2.3 در SPM8 اجرا شد و بر روی یک الگوریتم پیشروی ضایعه ی توصیف شده توسط اشمیت و همکارانش مبتنی شد. بطور کوتاه LST تقسیم بندی های WM, GM, CSF و از تصاویر T1-weighted تعیین میکند و توزیعات تراکم FLAIR این دسته های بافت را محاسبه مینماید. میزان "تراکم بالا" در هر وکسل به لحاظ فاصله از تراکم اصلی توزیعات WM, GM و CSF در تصویر FLAIR برای تعریف نگاشت باور به وجود ضایعه ضرورت دارد. سپس پیشروی ضایعه بطور مکرر بین نگاشت های باور بدبینانه و باور خوشبینانه به وجود ضایعه اجرا میشود تا وقتی که هیچ وکسلی به ضایعات افزوده نشود.

TOADS – ضایعه ۲,۲,۲

ضایعه – TOADS برای نرم افزار MIPAV بعنوان plug-in قابل استفاده است. Lesion-TOADS یک الگوریتم تکرار شونده را برای دسته بندی فازی تراکم های تصویر با استفاده از ترکیب اطلس های توپولوژی و آماری اجرا میکند. یک دسته ضایعه ی بیشتر به مدل تقسیم بندی مغز افزوده میشود؛ ضایعات و WM سپس با انتخاب از ناحیه ی گروه بندی شده جدا میشوند. دانش اولیه راجع به نواحی ای که در آنها مثبت های اشتباه معمولاً رخ میدهد برای تعریف میزان جریمه استفاده میشود. در این روش تصاویر ورودی چند کانالی بطور همزمان تقسیم بندی میشود که در آن از یک طرح توزین تراکم برای بهینه سازی اثر هر کانال در تقسیم بندی هر دسته بافت استفاده میشود. اگرچه این وضعیت پیش فرض نیست ولی با این روش میتوان تصحیحات فیلد بایاس را محاسبه نموده و نایکنواختی ها را تراکم محلی را کنترل کرد. برای مقایسه ی درست MSmetrix و LST که در آن تصحیحات فیلد بایاس پیش فرض گرفته شده اند این گزینه نیز برای Lesion-TOADS مدنظر قرار میگیرد چراکه در غیر اینصورت نتایج آن رقابتی نخواهد بود.

داده ها

پایگاه داده ی ۱

۲۰ بیمار MS در مطالعه ای در مرکز پزشکی دانشگاه VU آمستردام هلند مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه مورد تایید هیئت اصول اخلاقی منطقه قرار گرفت و همه ی بیماران رضایت نامه هایی را امضاء نمودند. تصویربرداری MR با یک اسکنر 3T از کل بدن بیمار صورت پذیرفت. پروتکل موردنظر شامل ۲ توالی 3D بود: یک 3D FLAIR کاملاً اشباع شده، ۱۳۲ قطعه سهمی و

یک توالی اکو گردیدان تخریب شده ی 3D T1-weighted. تقسیم بندی های مرجع ضایعه ی WM بطور دستی با استفاده از تصاویر 3D FLAIR و 3D T1-Weighted توسط یک تیم جراحی اعصاب فوق العاده متخصص صورت پذیرفت. تصاویر 3D T1-weighted و 3D FLAIR ثبت گردید و در صفحه ی محوری از نو افکنده شد؛ تصاویر بصورت محوری قرار گرفته برای شناسایی و تعیین ضایعات استفاده شدند. شناسایی ضایعه توسط سه ارزیاب با استفاده از تصاویر 3D FLAIR اجرا شد؛ ارزیاب ها میتوانستند که تصویر 3D T1 ثبت شده را ببینند. ضایعات فقط وقتی شناسایی میشدند که از ۳ وکسل در صفحه بزرگتر بودند و حداقل دو قطعه ی متوالی داشتند. در قسمت بعدی دو تکنسین آموزش دیده بطور دستی ضایعات شناسایی شده را روی 3D FLAIR با استفاده از MIPAV ترسیم کردند. تقسیم بندی تخصصی ضایعه به گستره ی وسیعی از حجم های ضایعه منجر شد که از ۱,۸۸ تا ۵۰,۹۵ میلی لیتر متغیر بودند. برای مقایسه این تقسیم بندی های ضایعه از فضای تصویر FLAIR به فضای تصویر T1-weighted با استفاده از نزدیک ترین درون یابی همسایه مجددا نمونه برداری شدند.

۲,۳,۲. پایگاه داده ی ۲

۱۰ بیمار MS در یک مطالعه در دانشگاه UZ بروکسل بلژیک مورد بررسی قرار گرفتند. این مطالعه مورد تایید هیئت اخلاقیات منطقه قرار گرفت و همه ی بیماران رضایت نامه هایی را امضاء کردند. از کل بدن هر بیمار توسط اسکنرهای سه کارخانه ی متفاوت تصویربرداری MR صورت پذیرفت. هر بیمار بعد از اسکن اول به اسکن دوم و .. هدایت میشد. پروتکل اسکنر GE دو توالی 3D داشت: یک 3D FLAIR کاملا اشباع شده و یک توالی 3D T1-weighted FSPGR. پروتکل اسکنر سیمنز دو توالی 3D داشت: یک 3D FLAIR کاملا اشباع شده و یک توالی 3D T1-weightd MPRAGE. پروتکل اسکنر فیلیپس دو توالی 3D داشت: یک 3D FLAIR کاملا اشباع شده و یک توالی 3D T1-weighted FSPGR. برای این پایگاه داده هیچ تقسیم بندی تخصصی موجود نبود. همچنین رزولوشن تصاویر T1-weighted و FLAIR حاصله از همه ی اسکنرها بالا بود و از اینرو به سبب نیاز به حافظه ی محاسباتی خیلی بالا هیچ یک از روشها جهت اجرا روی این تصاویر با رزولوشن بالا به کار نیامدند. از اینرو تصویر T1-weighted به رزولوشن پایین تر تغییر داده شد. تصویر FLAIR به رزولوشن پایین تر تغییر داده نشد چون در تصویر T1-weighted در مرحله ی اولیه ی روش ثبت میشود و رزولوشن تصویر T1-weighted را خواهد داشت.

تست های عملکرد

مقایسه ی تقسیم بندی های تخصصی در پایگاه داده ۱

برای پایگاه داده ی ۱ سازگاری روشهای اتوماتیک و تقسیم بندی مرجع تخصصی وکسل به وکسل ارزیابی شد. سازگاری فضایی با شاخص تشابه دایک گزارش گردید و بعنوان نسبت بین تعداد وکسل ها تعریف گردید که در آن تقسیم بندی های رفرنس تخصصی و اتوماتیک و تعداد متوسط وکسل ها سازگاری داشتند. علاوه بر این برای پایگاه داده ی ۱ عملکرد دایک میانگین برای هر روش بطور جداگانه ای برای هر بیمار دارای حجم های کوچک، متوسط و بزرگ ضایعه محاسبه شد. برای حجم کل ضایعه سازگاری بین تقسیم بندی مرجع تخصصی و اتوماتیک با ضریب همبستگی داخلی ارزیابی شد و تفاوت مطلق حجمی نیز محاسبه گردید. ICC مقیاسی است که در آن سازگاری اندازه گیری های صورت پذیرفته توسط ناظران متعدد مدنظر قرار میگردد. در این مقاله

ICC برای فرمول بندی سازگاری کامل استفاده میشود. تفاوت حجمی کامل بعنوان تفاوت مطلق بین حجم کلی گزارش شده با روش اتوماتیک محاسبه میشود و مقدار متناظر حاصله از تقسیم بندی مرجع تخصصی نیز محاسبه میگردد.

برای پایگاه داده ی ۱ کیفیت روشهای اتوماتیک وکسل به وکسل ارزیابی میشود. توانایی مان در تقسیم بندی ضایعات به دقت گزارش شده و به عنوان نسبت بین مثبت های درست و تعداد کل وکسل های ضایعه در تقسیم بندی مرجع تخصصی تعریف میشود. میزان تناسب تقسیم بندی به دقت اندازه گیری میشود و بعنوان نسبت بین مثبت های درست و تعداد کل وکسل های ضایعه در تقسیم بندی اتوماتیک تعریف میگردد. از آنجاییکه MSmetrix یک روش تکرار شونده است مزیت حاصله طی تکرارها با گزارش شاخص تشابه دایک برای پایگاه داده ی ۱ تعیین میشود. برای تعیین اینکه آیا تفاوت آماری بین MSmetrix و LST و بین MSmetrix و Lesion-TOADS وجود دارد یا نه دو تست اجرا میگردد.

ارزیابی قابلیت تکثیر حجم ضایعه در پایگاه داده ی ۲

برای پایگاه داده ی ۲ ده بیمار دو بار در هر اسکنر مورد بررسی قرار گرفتند. برای حجم کل ضایعه سازگاری بین اسکن اول و دوم در هر اسکنیر با شاخص تشابه دایک و تفاوت حجم مطلق ارزیابی شد که در بخش ۲,۴,۱ توصیف شده است. در اینجا دو تست ولیکسن بجای تست t بعنوان شاخص تشابه دایس اجرا شد.

نتایج

تایید صحت (مجموعه داده ۱)

در این بخش ابتدا نتایج کمی را ارائه می‌دهیم و سپس نتایج کیفی را می‌آوریم؛ در اینجا نتایج تقسیم بندی با ارائه ی بهترین و بدترین حالات هر روش اتوماتیک ارزیابی میشود.

نتایج کمی

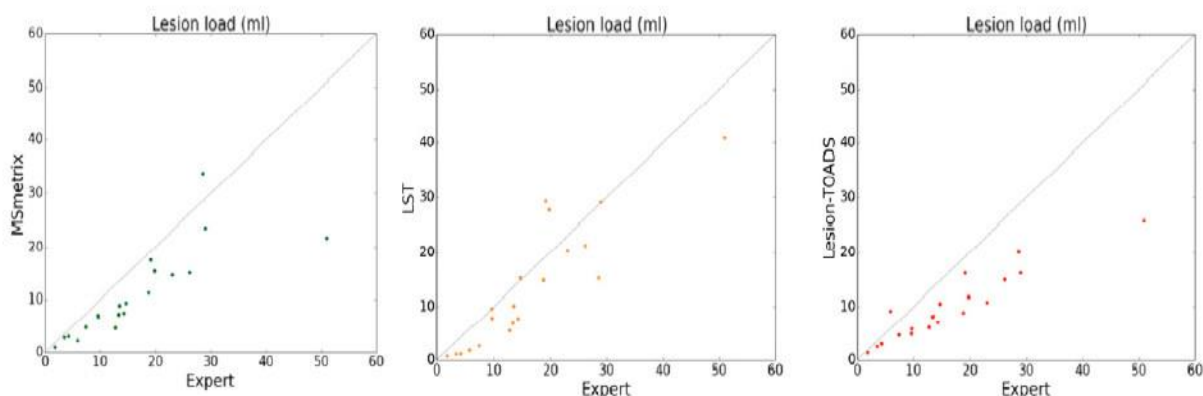
در جدول ۱ نتایج کمی ارائه میشود که در آن شاخص تشابه دایس به متوسط ۰,۶۷ برای MSmetrix، ۰,۶۱ برای Lesion-TOADS و ۰,۵۵ برای LST میرسد.

برای تصویرسازی تصحیح حجمی هر روش اتوماتیک جهت تقسیم بندی مرجع تخصصی در شکل ۲ طرح های حجم کل ضایعه آورده شده است. MSmetrix بخوبی با حجم ضایعه ی مرجع تخصصی هماهنگی دارد ولی در کل در آن بصورت کلی حجم ضایعه در مقایسه با تقسیم بندی تخصصی مرجع ضایعه کمتر برآورد میشود. در Lesion-TOADS این کمتر برآورد کردن بیشتر هم هست. خطای مطلق حجم و حجم کل ضایعه با مقادیر مرجع تخصصی LST بهتر هماهنگی دارد.

برای حصول درک بهتر از عملکرد تقسیم بندی، میزان حساسیت و دقت در جدول ۲ برای هر یک از روشهای اتوماتیک آورده شده است. حساسیت به میانگین ۰,۵۷ برای MSmetrix، ۰,۵۰ برای Lesion-TOADS و LST میرسد. MSmetrix دقیق تر است؛ دقت میانگین آن ۰,۸۳ میباشد.

در جدول ۳ عملکرد میانگین دایس هر روش برای بیمارانی با حجم ضایعه ی کوچک، متوسط و بزرگ ارائه شده است و بر اساس تقسیم بندی مرجع تخصصی محاسبه شده است. به همین سبب است که پایگاه داده به سه حدفاصل تقسیم میشود. از این جدول میتوان نتیجه گرفت که همه ی روشها در عملکردشان برای حجم ضایعه ی بزرگ افزایشی را نشان میدهند.

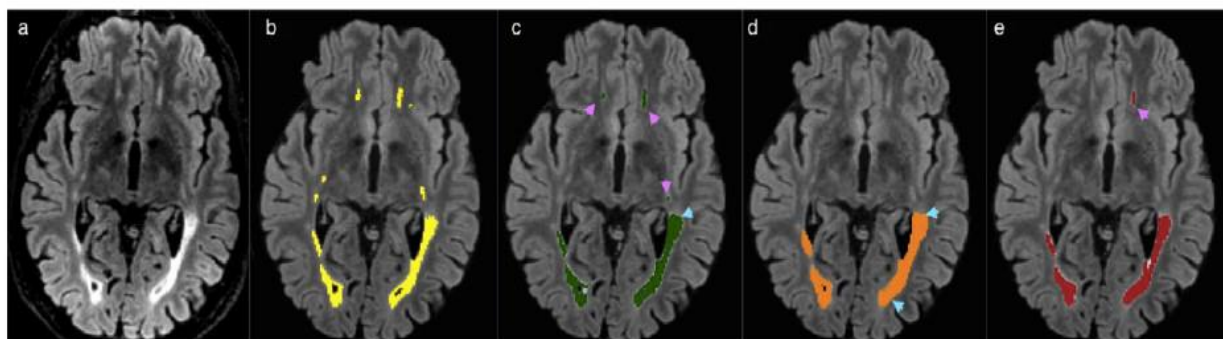
شاخص تشابه دایس برای MSmetrix از 0.51 ± 0.14 در تکرار ۱ تا 0.60 ± 0.13 در تکرار ۲، تا 0.66 ± 0.11 در تکرار ۳ میرسد که تاییدی است بر مزیت استفاده از روش تکرارشونده ی پیشنهادی. بعد از توقف در تکرار ۳ توازنی بین حساسیت و دقت ایجاد میشود.



شکل (۲)

نتایج کیفی

در شکل های زیر در این بخش تصویر FLAIR اولیه بعد از تقسیم بندی ضایعه از تقسیم بندی تخصصی مرجع (زرد)، MSmetrix (سبز)، LST (نارنجی) و Lesion-TOADS (قرمز) آورده میشود.



شکل (۳)

شکل ۳ بهترین حالت را برای MSmetrix نشان میدهد که بهترین حالت برای Lesion-TOADS نیز هست. این حالت دایس: ۰,۶۹، حساسیت: ۰,۸۷، و دقت: ۰,۵۷ را برای LST دارد. حساسیت بالا و دقت پایین LST به سبب وجود ضایعات مثبت اشتباه و برآورد بیشتر حدود ضایعه است. بین MSmetrix و Lesion-TOADS شاخص تشابه دایس بالاتر MSmetrix قرار دارد که به سبب حساسیت بالاتر است. توجه داشته باشید که ضایعاتی که با پیکان صورتی نشان داده شده اند با MSmetrix انتخاب شده اند.

در شکل ۴ بدترین حالت برای MSmetrix نشان داده شده است. LST و Lesion-TOADS عملکرد قابل مقایسه ای دارند. این مقادیر برای حساسیت پایین و شاخص شباهت پایین دایس در همه ی روشها صدق میکند. precision: 0.73, sensitivity: 0.35, Dice: 0.47. برخی از ضایعات در نظر گرفته نشده اند یا کوچک تر برآورد شده اند.

مثال‌های بیشتری از مجموعه داده‌ی ۱ در قسمت ضمیمه آورده شده است.

ارزیابی تکثیر (مجموعه داده‌ی ۲)

در این بخش ابتدا نتایج کمی ارائه میشود و سپس نتایج کیفی را می‌آوریم که در آن نتایج بصری برای MSmetrix, LST و Lesion-TOADS آورده شده اند.

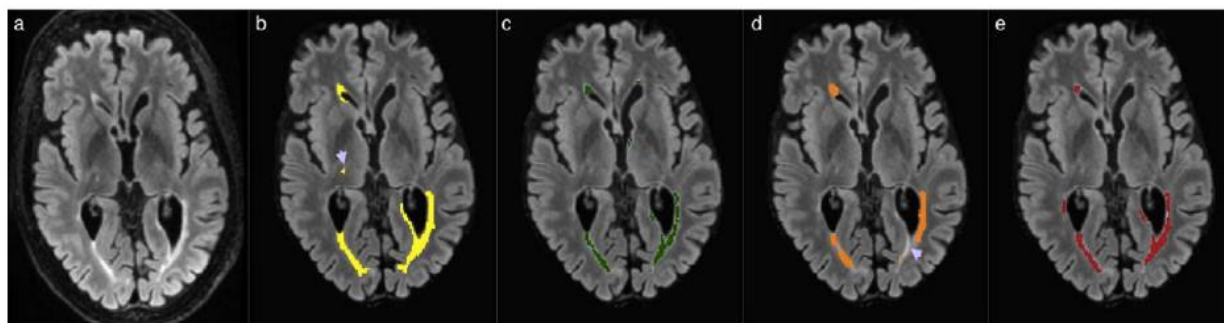
نتایج کمی

در جدول ۴ نتایج کمی آورده شده است که در آن شاخص تشابه دایس به میانگین ۰,۷۱ برای LST, ۰,۶۹ برای MSmetrix و ۰,۶۳ برای Lesion-TOADS میرسد. تفاوت حجمی مطلق ضایعه برای LST کمتر از MSmetrix و Lesion-TOADS است.

برای تصویرسازی سازگاری حجمی بین اسکن ۱ و اسکن ۲ روشهای اتوماتیک متناظر، در شکل ۵ طرح Bland-Altman برای حجم کل ضایعه در هر روش برای اسکن ۱ در مقایسه با حجم در اسکن ۲ آورده شده است.

نتایج کیفی

در اشکال زیر در این بخش تصویر FLAIR اولیه بعد از تقسیم بندی های ضایعه در LST, MSmetrix و Lesion-TOADS آورده میشود. در هر شکل ردیف اول متناظر با تقسیم بندی ضایعه در اسکن ۱ و ردیف دوم متناظر با تقسیم بندی ضایعه در اسکن ۲ است.



شکل (۴)

شکل ۶ بهترین حالت را برای MSmetrix نشان میدهد. در این حالت LST همان عملکرد را دارد و MSmetrix بعد از Lesion-TOADS می‌آید. یک شاخص خوب تشابه برای MSmetrix و LST عمدتاً به سبب این واقعیت است که هر دو روش

در تقسیم بندی ضایعه در اسکن ۱ و اسکن ۲ سازگار هستند ولی Lesion-TOADS متفاوت است و منجر به شاخص تشابه دایس پایین تری میشود.

در شکل ۷ بدترین حالت برای MSmetrix آورده شده است. در این حالت Lesion-TOADS بهترین عملکرد را دارد و LST بعد از آن قرار میگیرد. شاخص تشابه پایین دایس برای MSmetrix به سبب تشخیص اشتباه ضایعه در هر یک از اسکن ها میباشد تشابه بالاتر دایس برای Lesion-TOADS در مقایسه با MSmetrix و LST عمدتا به سبب عملکرد کاملا سازگار آن در شناسایی ضایعات خوب و بد در اسکن ۱ و اسکن ۲ برای این حالت است. برای LST شاخص تشابه پایین تر دایس عمدتا به سبب این واقعیت است که ضایعات اشتباه متعددی را در هر یک از اسکن ها شناسایی میکند. ولی هر دو MSmetrix و Lesion-TOADS حساس تر هستند و بنابراین ضایعات کوچکتر را شناسایی میکنند ولی LST در اکثر حالات نمیتواند این ضایعات کوچک را شناسایی کند.

مثال های بیشتری از مجموعه داده ۲ در قسمت ضمیمه آورده شده است.

بحث و نتیجه گیری

در این مقاله یک روش دقیق برای تقسیم بندی ضایعه ی WM پیشنهاد شد و در آن الگوریتم پر کننده ی ضایعه برای تصاویر T1-weighted و یک پروسه ی تکرارشونده با استفاده از تصویر T1-weighted برای تقسیم بندی بافت WM/GM/CSF و تصویر FLAIR برای شناسایی و تقسیم بندی ضایعه به کار گرفته شد. این روش کاملا اتوماتیک است و ثابت شده است کهظ برای اسکنرهای متفاوت بدون تنظیم پارامتر دقیق میباشد. بر خلاف مطالعه ی قبلی که در آن تصاویر چند کانالی بطور همزمان برای تقسیم بندی ضایعه استفاده شد در اینجا رویکردی را استفاده میکنیم که در آن سعی بر تقلید از تخصص انسانی است. در مطالعه ی ما تصاویر T1-weighted و FLAIR بصورت مستقل به منظور استفاده ی کامل از مشخصات اصلی هر حالت بکار برده شدند. البته اولین ارزیابی بصری عملکرد روش ما با تصاویر 3D T1-weighted و 2D FLAIR MR نتایج خوبی را حاصل میدهد.

مسئله ی تقسیم بندی ضایعه ی MS طی ۱۵ سال اخیر مورد توجه فراوانی بوده است. اگرچه ضایعات WM در تصویر FLAIR قابل رویت هستند شناسایی و توصیف اتوماتیک هنوز خود یک چالش تلقی میشوند. تمییز ضایعات MS از WM "کثیف" و مصنوعات ارتعاشی CSF در FLAIR خیلی سخت هست چراکه موقعیت های فضایی یکسانی را دارند و با ضایعات MS مشابه هستند. جدای از این ضایعات MS که در تصاویر FLAIR قابل رویت هستند تغییرات تراکم خیلی بالایی را دارند و از اینرو ضایعات را میتوان به دو دسته ی متراکم یا نسبتا متراکم تقسیم بندی کرد. شناسایی ضایعات خیلی متراکم کاملا آسان است.

تقسیم بندی دستی ضایعه زمان بر است و مشکل تغییرپذیری داخلی دارد. در مطالعات گزارش میشود که برآورد کلی حجم ضایعه فقط در وضعیت های ایده آل تغییرپذیری کمی دارد مثلا وقتی شناسایی ضایعه با یک ناظر واحد صورت میپذیرد و توصیف ضایعه با ارزیاب های متعددی صورت میپذیرد. البته این نتایج خوب در وضعیت واقعی بازتولید نمیشوند وقتی که شناسایی و توصیف ضایعه توسط متخصصان در مراکز مختلف صورت میپذیرد مثلا تصاویر MR از ۲۴ بیمار MS توسط ۲ متخصص تقیم بندی شدند و تغییرپذیری به تفاوت حجم نسبی ۶۸ درصد رسید. تقسیم بندی نیمه اتوماتیک ضایعه به این معناست که شناسایی ضایعه توسط کاربر متخصص و یک روش اتوماتیک برای "پیشروی ضایعه" صورت میپذیرد. این روش از ترسیم دستی سازگارتر است ولی هنوز زمان بر بوده و قابلیت تکثیر ندارد.

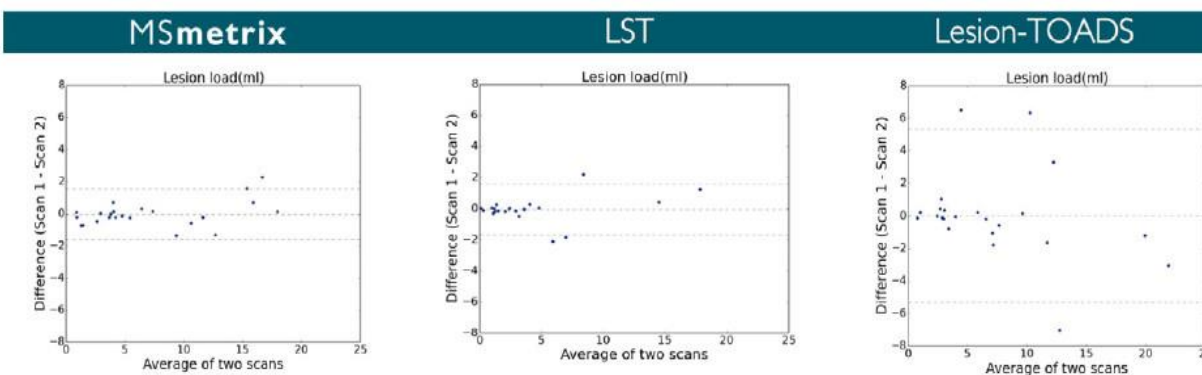
روشهای اتوماتیک این مزیت را دارند که در مقایسه با روشهای دستی یا نیمه اتوماتیک سازگار و سریع هستند. برخی از روشهای تقسیم بندی اتوماتیک ضایعه به خانواده ی روشهای طبقه بندی نظارت شده تعلق دارند که در آنها یک مجموعه داده ی آموزشی نیاز است تا مدلی ساخته شود که میتواند برای بیماران جدید جهت تقسیم بندی استفاده شود. بسته به مشخصات استخراج شده از تصاویر و نوع طبقه بندی متغیرهای متعددی پیشنهاد شده است. اگرچه نتایج فوق العاده ای را میتوان با طبقه بندی نظارت شده ی مجموعه داده ی آموزشی حاصل کرد این روشها دو اشکال دارند. اولی اینکه ساختن مجموعه داده ی آموزشی جدید که همه ی ضایعات MS از تمامی انواع و تراکم ها را در بر بگیرد سخت است. مشکل غیر جزئی دوم به سبب پیش پردازش تصویر جدید است بطوریکه با مشخصات مجموعه داده ی آموزشی تطابق داشته باشد. بعبارت دیگر روشهای نظارت شده فقط وقتی نتیجه ی خوبی میدهند که تصویر جدید در مجموعه ی آموزش بخوبی نشان داده شود.

خانواده ی دیگر روشها مبتنی بر طبقه بندی نظارت نشده است و در آن نیازی به تصاویر آموزشی نیست. روش پیشنهادی ما، LST و Lesion-TOADS به این دسته تعلق دارند. این روشها معمولا مبتنی بر مدلینگ تصادفی تراکم و کسل هستند. در آنها مغز به سه قسمت WM, GM, CSF تقسیم میشود و اغلب بر روشهای پس پردازشی مبتنی هستند. این فرضیات که به منظور تقسیم

بندی ضایعات صورت پذیرفته تاثیر بزرگی بر نتایج دارد. از این نکته نظر MSmetrix با LST تشابهاتی دارد چراکه در هر دو روش لایه های خارجی فوق متراکم شناسایی میشوند. با این وجود پروسه ی تکرار شونده ی MSmetrix برای این است که امکان تخمین مطمئن ماسک WM داده شود چراکه تقسیم بندی WM/GM/CSF تصویر T1-weighted باید در هر تکرار بهبود یابد. در سوی دیگر Lesion-TOADS از یک مکانیزم پیشرفته ی ترکیب اطلاعات از توالی های MR متفاوت استفاده میکند تا بطور همزمان ضایعات و ساختارهای مغز را تقسیم بندی کند. این مکانیزم ها تعداد زیادی پارامتر دارند که نیاز به تنظیم آنها میباشد. تاثیر اینکه همه ی پارامترها را در حالت پیش فرض نکه داریم زمانی روشن است که نتایج Lesion-TOADS روی مجموعه داده ی ۱ و ۲ مقایسه کنیم. تصاویر مجموعه داده ی ۲ بخوبی تصاویر مجموعه داده ی ۱ نبودند که موجب کاهش قابل توجه در عملکرد تقسیم بندی Lesion-TOADS در مجموعه داده ی ۲ شدند. با کنترل کیفیت بصری تقسیم بندی های حاصله، Lesion-TOADS مقدار بزرگی از مثبت های اشتباه را تولید میکند.

شکل (۵)

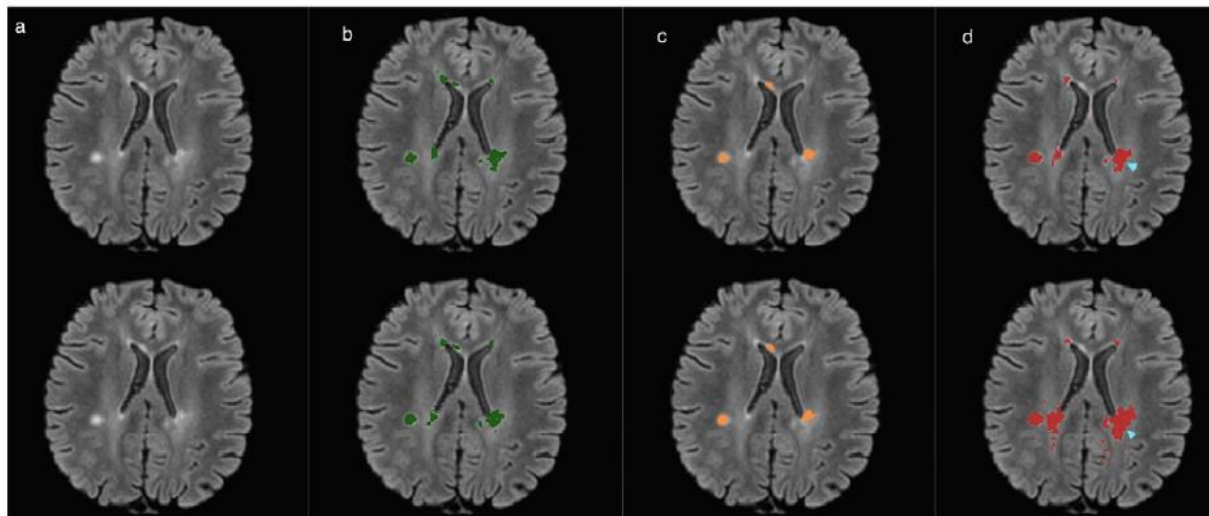
کمک زیادی که این مطالعه به این حوزه ی تحقیقی کرده است تایید MSmetrix بواسطه ی یک تعداد آزمایش میباشد. در مجموعه داده ی ۱ که برای ارزیابی صحت دسته بندی استفاده شد میتوانستیم مشاهده کنیم که MSmetrix هم پوشانی نسبتا خوبی با تقسیم بندی تخصصی داشت. حساسیت مناسب MSmetrix حاکی از آن است که میتواند ضایعات جزئی را بصورت مناسبی تقسیم کند ولی هنوز یک تعداد ضایعات خیلی ریز یا ضایعات در مرز GM و WM را رد میکند. البته MSmetrix کاملا برای تقسیم بندی ضایعات کوچک، متوسط و بزرگ سازگار است. ضایعات مثبت اشتباه اکثرا در نزدیک شاخ فرونتال قرار دارند. در مجموعه داده ی ۲ تکثیرپذیری قسمت و نیز حجم های ضایعه ارزیابی میشوند چراکه تکثیرپذیری روی داده های تست-تست مجدد جنبه ی خیلی مهمی است. منابع اصلی ناسازگاری تفاوت هایی است که در تخمین مرزهای ضایعه بین هر دو اسکن و تفاوت ها در شناسایی ضایعات کوچکتر وجود دارد.



شکل (۵)

مقایسه ی بین ابزارهای تقسیم بندی ضایعه ی موجود، LST و Lesion-TOADS حاکی از عملکرد بهتر MSmetrix میباشد. شاخص تشابه دایس نسبت به تقسیم بندی مرجع تخصصی بطور قابل توجهی برای MSmetrix بیشتر از LST و Lesion-TOADS است. وقتی جزئیات را بیشتر بررسی میکنیم میتوانیم دقت قابل توجه را در مقایسه با LST توضیح دهیم. میتوان گفت که LST ضایعات یا ضایعات فوق را متراکم میکند. همچنین افزایش در عملکرد همپوشانی تقسیم بندی LST کارکردی جهت بوجود آمدن ضایعه است. علاوه بر این LST اغلب ضایعات اشتباهی را در جسم پینه ای معرفی میکند. برای Lesion-TOADS

دقت قابل مقایسه ولی حساسیت کمتر در مقایسه با MSmetrix حاکی از آن است که مقدار بیشتری از مثبت‌های اشتباه در تقسیم بندی Lesion-TOADS وجود دارد. Lesion-TOADS مثل LST و MSmetrix نیز حاکی از افزایش در هم

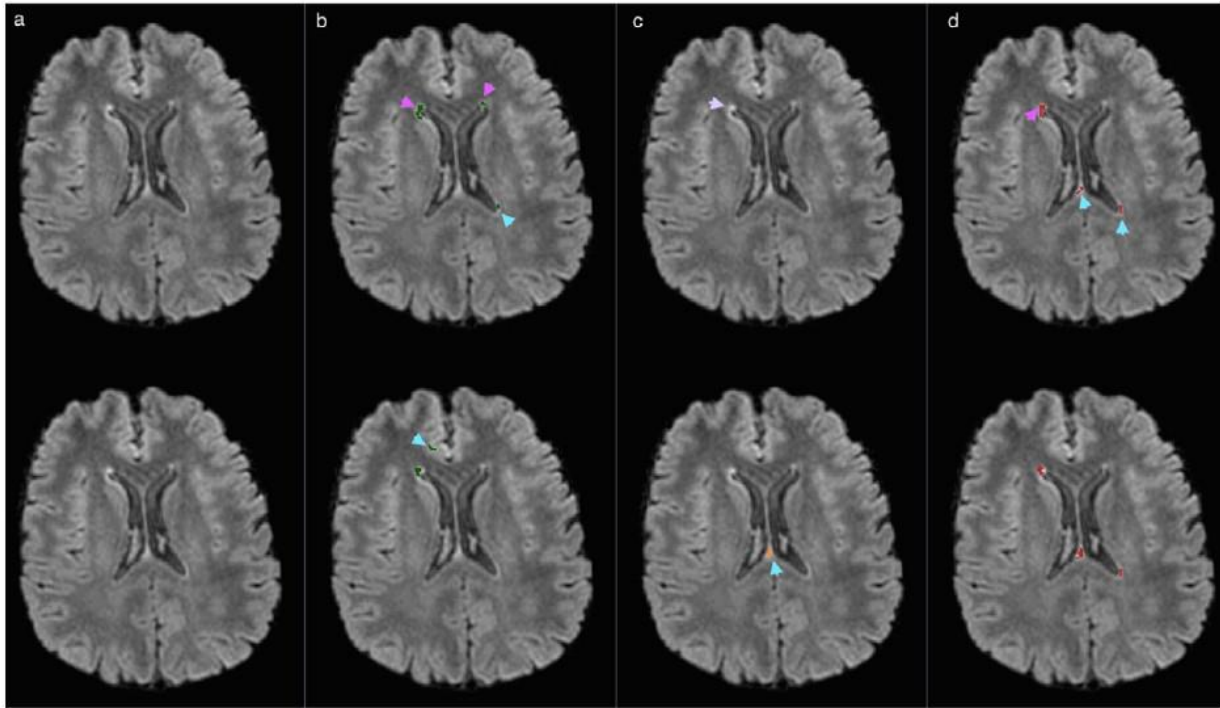


پوشانی تقسیم بندی می‌باشد.

شکل (۶)

اولین مجموعه داده‌ی ارائه شده در این مقاله شامل تقسیم بندی‌های مرجع تخصصی نیز در مطالعه‌ی استیونیک و همکارانش استفاده شدند که به معنای این است که امکان مقایسه‌ی مستقیم نتایج وجود دارد. نتایج در مطالعه‌ی استیونیک و همکارانش را میتوان بعنوان بهترین حالت مدنظر قرار داد چراکه طبقه بندی نزدیک تری همسایه استفاده میشود. یک پیکربندی بهینه جستجو شده است و پس پردازش برای کاهش تعداد نواحی مثبت اشتباه به کار گرفته شده است. شاخص تشابه دایس میانگین بعد از پس پردازش به ماکزیمم 0.75 ± 0.08 رسید. تناظر حجمی به لحاظ ICC مقدار 0.93 بود. این اعداد را میتوان با نتایج LST, MSmetrix و Lesion-TOADS مقایسه کرد.

در رابطه تکثیرپذیری تقسیم بندی ضایعه همپوشانی مشابه و تفاوت حجم مشابه ضایعه را بین MSmetrix و LST یافتیم. هر دو روش اتوماتیک تقریباً میزان سازگاری یکسانی دارند. در مقایسه Lesion-TOADS حدود خیلی بزرگتری از سازگاری را نشان میدهد که حاکی از تکثیرپذیری ضایعه‌ی خیلی کمتری است. مشابه با MSmetrix, Lesion-TOADS جهت معرفی نواحی مثبت اشتباه در دو اسکن متوالی سازگار نیست و دوم اینکه مثل MSmetrix در تقسیم بندی حدود ضایعه در اسکن‌های تست-ری تست حساس نیست.



شکل (۷)

در نهایت میتوان گفت که روش اتوماتیک پیشنهادی جهت تقسیم بندی ضایعه یعنی MSmetrix تقسیم بندی های دقیق تر از ابزارهای نرم افزاری پیشرفته ارائه میدهد. باور ما بر این است که MSmetrix بواسطه ی دقت و اتوماسیونی که دارد میتواند در ارزیابی های بالینی عادی بیماران MS مثرتر واقع شود.

منابع و مأخذ

Cardoso, M.J., 2012. NiftySeg: Statistical Segmentation and Label Fusion Software Package. <http://niftyseg.sourceforge.net/index.html> Last visited: 30-01-2015.

Chard, D.T., Jackson, J.S., Miller, D.H., Wheeler-Kingshott, C.A., 2010. Reducing the impact of white matter lesions on automated measures of brain gray and white matter

volumes. *J. Magn. Reson. Imaging* 32 (1), 223–228. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.2221420575080>

Compston, A., Coles, A., 2008. Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648), 1502–1517. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61620-718970977](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61620-718970977).

Dice, L.R., 1945. Measures of the amount of ecologic association between species. *Ecology* 26 (3), 297–302. <http://dx.doi.org/10.2307/1932409>.

5) Filippi, M., Horsfield, MA, Rovaris, M., Yousry, T., Rocca, M.A., Baratti, C., Bressi, S., Comi, G.,

1998. Intraobserver and interobserver variability in schemes for estimating volume of

brain lesions on MR images in multiple sclerosis. *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol.* 19 (2), 239–2449504472.

García-Lorenzo, D., Francis, S., Narayanan, S., Arnold, D.L., Collins, D.L., 2013. Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Med. Image Anal.* 17 (1), 1–18. <http://dx.doi.org/10.1016/j.media.2012.09.00423084503>.

10.1016/j.media.2012.09.00423084503.

7) Koch, G.G., 1982. Intraclass correlation coefficient. In: Kotz, S., Johnson, N.L. (Eds.), *Encyclopedia of Statistical Sciences*. John Wiley & Sons, New York, NY, USA, pp. 213–217.

8) Modat, M., 2010. NiftyReg. <http://cmictig.cs.ucl.ac.uk/wiki/index.php/NiftyReg>, Last visited: 30-01-2015.

9) Modat, M., Ridgway, G.R., Taylor, Z.A., Lehmann, M., Barnes, J., Hawkes, D.J., Fox, N.C., et al., 2010. Fast free-form deformation using graphics processing units. *Comput. Methods Programs Biomed.* 98 (3), 278–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmpb.2009.09.00219818524>.

10) Mortazavi, D., Kouzani, A.Z., Soltanian-Zadeh, H., 2012. Segmentation of multiple sclerosis lesions in MR images: a review. *Neuroradiology* 54 (4), 299–320. <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-011-0886-721584674>.

- 11) Ourselin, S., Stefanescu, R., Pennec, X., 2002. Robust registration of multimodal images: towards real-time clinical applications. *Medical Image Computing and Computer- Assisted Intervention* 2489, 140–147.
- 12) Polman, C.H., Reingold, S.C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J.A., Filippi, M., Fujihara, K., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Lublin, F.D., Montalban, X., O'Connor, P., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Waubant, E., Weinshenker, B., Wolinsky, J.S., 2011. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol.* 69 (2), 292–302. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.2236621387374>.
- 13) Schmidt, P., Gaser, C., Arsic, M., Buck, D., Förchler, A., Berthele, A., Hoshi, M., Ilg, R., Schmid, V.J., Zimmer, C., Hemmer, B., Mühlau, M., 2012. An automated tool for detection of FLAIR-hyperintense white-matter lesions in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 59 (4), 3774–3783. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.03222119648>.
- 14) Shiee, N., Bazin, P.L., Ozturk, A., Reich, D.S., Calabresi, P.A., Pham, D.L., 2010. A topology-preserving approach to the segmentation of brain images with multiple sclerosis lesions. *NeuroImage* 49 (2), 1524–1535. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.00519766196>.
- 15) Steenwijk, M.D., Pouwels, P.J.W., Daams, M., van Dalen, J.W., Caan, M.W.A., Richard, E., Barkhof, F., Vrenken, H., 2013. Accurate white matter lesion segmentation by k nearest neighbor classification with tissue type priors (kNN-TTPs). *Neuroimage Clin.* 3 (3), 462–469. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.003>.
- 16) Tur, C., Montalban, X., Tintoré, M., et al., 2011. Interferon beta-1b for the treatment of primary progressive multiple sclerosis: five-year clinical trial follow-up. *Arch. Neurol.* 68 (11), 1421–1427. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.24122084124>.
- 17) Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., Colchester, A., Suetens, P., 2001. Automated segmentation of multiple sclerosis lesions by model outlier detection. *I.E.E.E. Transactions Med. Imaging* 20 (8), 677–688. <http://dx.doi.org/10.1109/42.93823711513020>.
- 18) Van Leemput, K., Maes, F., Vandermeulen, D., Suetens, P., 1999. Automated model-based tissue classification of MR images of the brain. *I.E.E.E. Transactions Med. Imaging* 18 (10), 897–908. <http://dx.doi.org/10.1109/42.81127010628949>.
- 19) Vrenken, H., Jenkinson, M., Horsfield, M.A., Battaglini, M., van Schijndel, R.A., Rostrup, E., Geurts, J.J., Fisher, E., Zijdenbos, A., Ashburner, J., Miller, D.H., Filippi, M., Fazekas, F., Rovaris, M., Rovira, A., Barkhof, F., de Stefano, N., MAGNIMS Study Group, 2013. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. *J. Neurol.* 260 (10), 2458–2471. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6762-523263472>.