

## Корегистрация мультимодальных изображений головного мозга при помощи дентальных стереотаксических локализаторов

### Аннотация

Предложен алгоритм косвенного построения функций корегистрации мультимодальных томографических изображений головного мозга, полученных на фоне маркеров дентальных локализаторов, в зависимости от числа и модальности маркеров.

### Введение

Использование совмещенных мультимодальных томографических изображений головного мозга позволяет объединить сильные стороны каждой модальности, объединив, к примеру, качество визуализации мозговых структур и показатели тканевого метаболизма. Некоторыми специалистами изображения, полученные на гибридных сканерах, рассматриваются как новая модальность.

Аналитические компьютерные методы совмещения мультимодальных изображений опираются на так называемые преобразования корегистрации. Между точками томографических изображений головного мозга одного и того же пациента, полученными в различных томографических модальностях, существует естественное однозначное соответствие. Друг другу соответствуют точки, которые отражают в своей модальности одну и ту же малую область мозга. Функция, которая реализует это соответствие, т. е. функция, преобразующая томографические координаты соответствующих точек из одной модальности в другую, называется функцией корегистрации.

Наибольшее распространение в клинической практике получили методы совмещения изображений головного мозга, опирающиеся на некоторую систему фиксированных на голове пациента точечных мультимодальных ориентиров (fiducials), различимых на получаемых изображениях в применяемых модальностях. Маркировка черепа пациента может производиться различными способами [1]. Предпочтительной по точности, атравматичности, комфортности для пациента и удобству в работе оказалась маркировка посредством дентально фиксируемых локализаторов [2], [3].

### Материалы и методы

Корегистрация мультимодальных томографических изображений головного мозга по внешним маркерам, независимо от способа фиксации маркеров на черепе пациента, обычно проводится стандартно [4], [5]. Используются видимые на изображениях соответствующие друг другу мультимодальные маркеры. Для выравнивания (корегистрации) изображений используются простые алгоритмы «перемещения твердого тела», оптимальным образом, согласно выбранному критерию, совмещающие облако маркеров изображения одной модальности с идентичными маркерами изображения другой модальности. Необходимо заметить, что, по мнению практикующих нейрохирургов, обязательное условие мультимодальности внешних ориентиров значительно ограничивает область применения методов, их использующих [6].

**Цель настоящего исследования** – разработка метода корегистрации мультимодальных изображений головного мозга, полученных на фоне маркеров дентального локализатора, не требующего мультимодальности самих маркеров.

Взаимное расположение маркеров дентального локализатора может быть точно вычислено. Это свойство маркеров позволяет предложить более широкий алгоритм косвенного построения корегистрационных функций.

Исследования проводились на томографических изображениях пациентов нейрохирургического отделения ИМЧ РАН. При выполнении работы использовались магнитно-резонансный томограф «Philips Achieva 3T» («Philips», Нидерланды), а также позитронно-эмиссионный сканер «GE Discovery 710» («General Electric», США). МРТ головного мозга выполнялось

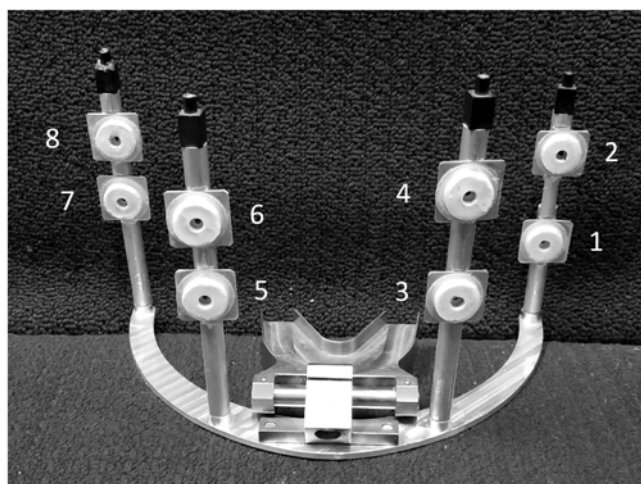


Рис. 1. Стереотаксический навигационный дентальный локализатор, закрепленный на лотке для оттиска зубов пациента. Пронумерованные маркеры – стандартные клеящиеся тороидальные бимодальные метки «Medtronic»

в 3D-режиме (Т1-ВИ) с толщиной срезов 1 мм. При исследовании на ПЭТ/КТ проводили компьютерную томографию головного мозга срезами с толщиной 1 мм и шагом 0,56 мм. Постобработку полученных томограмм проводили при помощи программного обеспечения томографов, а также использовали рабочую станцию «Philips» с пакетом «Philips IntelliSpacePortal» («Philips», Нидерланды).

Точностные характеристики различных преобразований корегистрации мы проверяли на томографических изображениях головного мозга, выполненных на фоне маркеров денального стереотаксического локализатора с восемью бимодальными маркерами (КТ, МРТ). Локализатор – легкая конструкция (рис. 1), состоящая из алюминиевого основания и четырех стержней с маркерами. (Локализатор за основание может фиксироваться на лотке с оттиском зубов пациента.) Маркеры – стандартные клеящиеся тороидальные бимодальные метки («Medtronic», Ирландия). Координаты маркеров локализатора определялись на трехкоординатной измерительной машине «UPMC SARAT 850» («S-ACC», Германия). Для реализации преобразований корегистрации нами использовались возможности функций языка и среды «MATLAB R2017b» («MathWorks», США).

В процессе исследования нами решались следующие задачи:

- 1) формулировка принципов и алгоритмов предлагаемого метода – косвенной корегистрации мультимодальных изображений головного мозга;
- 2) теоретическая оценка возможных погрешностей метода;
- 3) реализация предложенных алгоритмов через функции языка и среды «MATLAB R2017b»;
- 4) проведение томографических исследований с использованием навигационного денального локализатора. Вычисление различных преобразований корегистрации для полученных мультимодальных изображений головного мозга пациента при помощи разработанного метода и изучение точностных характеристик найденных преобразований.

Результаты

Пусть в нашем распоряжении имеется некоторое облако из  $N$  ( $N \geq 3$ ) точечных маркеров. Поместим его в два различных пространства с прямоугольными системами координат ( $СК_1$  и  $СК_2$ ). Точки двух пространств, расположенные одинаково относительно облака маркеров, естественно считать соответствующими друг другу. А преобразование  $\varphi$ , переводящее координаты соответствующих точек из координатной системы одного пространства ( $СК_1$ ) в координаты соответствующих им точек в системе координат ( $СК_2$ ) другого пространства, будем называть преобразованием корегистрации этих координатных систем по облаку идентичных маркеров.

Преобразование корегистрации по облаку маркеров при  $N \geq 3$  в идеальном варианте (при нулевых погрешностях измеренных координат) постоянно и может быть вычислено по произвольно выбранной тройке маркеров. Однако при наличии погрешностей в измерениях преобразование корегистрации по облаку маркеров уже будет отличаться от преобразования, вычисленного по какой-либо тройке маркеров из облака.

Представим теперь выполненную томографию головы пациента с фиксированным денальным локализатором с бимодальными (например, КТ и МРТ) маркерами, которая проводилась на томографах заданных модальностей. Пусть также  $СК_1$  и  $СК_2$  – координатные системы томографов. Рассмотрим преобразование ( $\psi$ ) корегистрации этих координатных систем по облаку бимодальных маркеров локализатора и полученные томографические изображения головы пациента в двух модальностях. Очевидно, что соответствующие друг другу точки на изображениях в двух различных модальностях отображают один и тот же малый объем в голове пациента. Следовательно, обсуждаемое преобразование является стандартным преобразованием корегистрации полученных томографических изображений.

Рассмотрим еще одну теоретическую модель. Имеется денальный локализатор с  $N$  мономодальными маркерами. Облако маркеров локализатора разбивается на два подоблака: подоблако, состоящее из  $N_1$  маркеров первой модальности, и подоблако, состоящее из  $N_2$  маркеров второй модальности ( $N = N_1 + N_2$ ,  $N_1 \geq 3$ ,  $N_2 \geq 3$ ).

Измерены координаты маркеров в некоторой прямоугольной системе координат ( $СК_{изм}$ ), и выполнена в обеих модальностях томография головы пациента с фиксированным (на оттиске зубов) локализатором. Найдем два следующих преобразования корегистрации. По подоблаку маркеров первой модальности найдем преобразование корегистрации  $\varphi_1$  между координатной системой первого томографа ( $СК_1$ ) и координатной системой пространства измерений ( $СК_{изм}$ ), а по подоблаку маркеров второй модальности найдем преобразование корегистрации  $\varphi_2$  между координатной системой пространства измерений ( $СК_{изм}$ ) и координатной системой второго томографа ( $СК_2$ ).

Пусть  $M_1$  – некоторая точка на изображении головы пациента, полученном на томографе первой модальности. Применим к ее координатам в координатной системе томографа первой модальности ( $СК_1$ ) первое преобразование корегистрации  $\varphi_1$ . Пусть  $M_{изм}$  – соответствующая ей точка в пространстве измерений. После чего, используя второе преобразование корегистрации  $\varphi_2$ , найдем точку  $M_2$ , соответствующую точке  $M_{изм}$  в пространстве томографа второй модальности. Точки  $M_1$  и  $M_{изм}$  каждая в своем пространстве одинаково расположены относительно маркеров первой модальности денального локализатора. Поскольку сам локализатор является жесткой конструкцией, рассматриваемые точки расположены одинаково относительно всех маркеров локализатора. Точки  $M_{изм}$  и  $M_2$ , каждая в своем пространстве, одинаково расположены относительно маркеров второй модальности денального локализатора, а следовательно, и относительно всего облака маркеров локализатора. Отсюда следует, что при отсутствии погрешностей в измерениях точки  $M_1$  и  $M_2$  на томограммах отражают одну и ту же малую область внутримозгового пространства пациента в двух обсуждаемых модальностях. Таким образом, преобразование  $\psi$  – произведение преобразований  $\varphi_1$  и  $\varphi_2$  – является преобразованием корегистрации для обсуждаемых изображений головы пациента, полученных в двух томографических модальностях на фоне мономодальных маркеров денального локализатора.

**Замечание 1.** Если в обсуждаемой теоретической модели облако маркеров денального локализатора содержит как мономодальные, так и бимодальные маркеры, то для вычисления функции корегистрации можно считать, что бимодальные маркеры входят одновременно в оба мономодальных подоблака. Можно также включить их в любое мономодальное подоблако (полагая маркеры мономодальными). При этом мы найдем различные (возможно, близкие) функции корегистрации для изображений, полученных в двух томографических модальностях на фоне маркеров локализатора.

**Замечание 2.** Томография с локализатором, содержащим только  $N$  ( $N \geq 3$ ) бимодальных маркеров, является частным случаем томографии, описанной в замечании 1. В этом случае подоблако маркеров первой модальности совпадает с подоблаком маркеров второй модальности и с самим облаком маркеров локализатора. Для вычисления преобразования корегистрации вспомогательная координатная система  $СК_{изм}$  не нужна.

### Точностные характеристики корегистрации

Выполняя преобразование корегистрации мультимодальных томографических изображений головного мозга по облаку маркеров локализатора, мы неизбежно совершаем ошибку. Эта ошибка имеет общепризнанную аббревиатуру – TRE (target registration error). Ошибка анизотропна. Она зависит от расположения точки внутримозгового пространства (соответствующей выбранной точке на изображении) относитель-

но центра облака маркеров, от количества маркеров и погрешности в локализации маркеров в каждом из обсуждаемых томографических пространств. Ошибка локализации маркеров также имеет общепризнанную аббревиатуру – FLE (fiducial localization error). Заметим, что погрешности локализации маркеров в СК измерительной системы можно считать пренебрежительно малыми. Тогда, как известно, в случае изотропной и однородной погрешности локализации маркеров в СК каждого томографа справедливо приближенное равенство [7]

$$rms\ TRE(r) = \left( \frac{1}{N} + \frac{1}{3N_1} \sum_{k=1}^3 \frac{d_k^2}{f_k^2} \right)^{\frac{1}{2}} \times rms\ FLE,$$

где *rms* (root mean square) – среднее квадратическое; *r* – произвольная точка внутримозгового пространства; *d<sub>k</sub>* – расстояние точки *r* от *k*-й главной оси облака маркеров; *f<sub>k</sub>* – среднее квадратическое расстояние облака маркеров до своей *k*-й главной оси; *N* – число маркеров.

Используя для определения функции корегистрации промежуточное вспомогательное пространство измерительной системы, мы совершаем ошибку дважды – при каждом переходе из одной СК в другую СК, тогда

$$rms\ TRE(r) = \left( \frac{1}{N_1} + \frac{1}{3N_1} \sum_{k=1}^3 \frac{d_{1k}^2}{f_{1k}^2} \right)^{\frac{1}{2}} \times rms\ FLE_1 + \left( \frac{1}{N_2} + \frac{1}{3N_2} \sum_{k=1}^3 \frac{d_{2k}^2}{f_{2k}^2} \right)^{\frac{1}{2}} \times rms\ FLE_2,$$

где *d<sub>1k</sub>* и *d<sub>2k</sub>* – расстояния точки *r* от *k*-й главной оси подоблака контрольных маркеров первой и второй модальностей; *f<sub>1k</sub>* и *f<sub>2k</sub>* – среднее квадратическое расстояния подоблака маркеров до своей *k*-й главной оси соответственно для первой и второй модальностей; *FLE<sub>1</sub>* и *FLE<sub>2</sub>* – ошибки локализации маркеров в каждом из томографов; *N<sub>1</sub>* и *N<sub>2</sub>* – число маркеров локализатора первой и второй модальностей. То есть для некоторой точки внутримозгового пространства суммарная погрешность

корегистрации складывается из двух компонентов в зависимости от модальности изображений и числа маркеров данной модальности у локализатора. Для каждой компоненты погрешность корегистрации зависит от размеров подоблака и расположения точки относительно центра подоблака маркеров обсуждаемой модальности. Погрешность обратно пропорциональна числу маркеров и прямо пропорциональна погрешности локализации маркеров для каждой модальности.

### Практическая часть

Пациентке К., 69 лет, с развернутой стадией болезни Паркинсона с преобладанием дрожания, в связи с исчерпанием возможностей консервативной терапии, инвалидизацией пациентки, были установлены показания к стереотаксической операции на головном мозге. При подготовке к хирургическому лечению – стереотаксической имплантации внутримозговых электродов системы «Medtronic Activa RC» для хронической электростимуляции субталамических ядер – проведена томография головного мозга с локализатором на двух томографах: магнитно-резонансном томографе и рентгеновском мультиспиральном компьютерном томографе.

В табл. 1 приведены координаты маркеров локализатора в СК координатно-измерительной машины (измеренные с точностью до 0,1 мм), а также в координатных системах томографов.

Наличие восьми бимодальных маркеров позволяет построить целое множество преобразований корегистрации между полученными изображениями. Кроме стандартных преобразований по бимодальным маркерам, мы, согласно выдвинутым представлениям, можем задавать различные преобразования корегистрации, полагая некоторые маркеры мономодальными.

Одно из возможных приложений преобразований корегистрации – локализация невидимых в некоторой модальности ориентиров по их координатам в видимой модальности [8]. Основные стереотаксические ориентиры – передняя и задняя спайки мозга: СА, СР. Эти точечные ориентиры видны на

Таблица 1

Координаты маркеров локализатора (в миллиметрах)

Номер маркера	СК <sub>изм</sub> (x, y, z)	СК <sub>1</sub> (x, y, z)	СК <sub>2</sub> (x, y, z)
1	207,93; -381,83; -368,90	97,81; -23,09; -39,02	87,31; -2,90; 82,75
2	206,17; -419,90; -368,50	89,83; -1,46; -1,03	85,63; -46,79; 120,25
3	250,17; -398,60; -291,80	46,02; -90,69; -10,87	35,34; -121,70; 106,50
4	249,20; -436,03; -291,40	37,32; -80,73; 23,12	32,58; -115,52; 143,38
5	333,33; -397,23; -291,30	-35,03; -88,71; -32,27	-46,98; -113,90; 96,50
6	333,73; -424,84; -291,60	-41,28; -80,52; -6,77	-50,10; -108,95; 123,30
7	378,27; -398,56; -365,67	-72,10; -16,15; -62,81	-83,13; -36,89; 80,25
8	377,60; -424,37; -364,80	-78,33; -10,20; -37,04	-84,83; -33,41; 105,88

Таблица 2

Перевод МРТ-координат (в миллиметрах) комиссур СА<sub>МРТ</sub> (1,36; 0,03; 7,97), СР<sub>МРТ</sub> (3,35; 24,43; 2,37) в КТ-координаты для различных вариантов преобразования корегистрации

Условие (количество маркеров и их модальность)	Вычисленные координаты КТ, мм	
	СА	СР
Восемь бимодальных маркеров (N <sub>1</sub> = N <sub>2</sub> = 8)	-0,94; -32,50; 142,36	1,76; -7,69; 139,58
Четыре бимодальных маркера 1, 2, 3, 4 (N <sub>1</sub> = N <sub>2</sub> = 4)	0,21; -32,28; 144,60	3,09; -7,45; 142,20
Четыре бимодальных маркера 1, 2, 7, 8 (N <sub>1</sub> = N <sub>2</sub> = 4)	-0,7; -32,39; 142,38	1,91; -7,59; 139,52
Маркеры 1, 2, 3, 4 – бимодальные; маркеры 5, 6, 7, 8 – КТ-маркеры (N <sub>1</sub> = 4, N <sub>2</sub> = 8)	0,30; -32,13; 144,73	3,20; -7,31; 142,27
1, 2, 7, 8 – МРТ-маркеры; 3, 4, 5, 6 – КТ-маркеры (N <sub>1</sub> = N <sub>2</sub> = 4)	-0,3; -32,35; 142,31	2,44; -7,56; 139,46
1, 2, 3, 4 – МРТ-маркеры; 5, 6, 7, 8 – КТ-маркеры (N <sub>1</sub> = N <sub>2</sub> = 4)	0,07; -31,89; 144,88	2,94; -7,08; 142,36
Визуально определенные координаты комиссур КТ СА <sub>КТ</sub> (-0,93; -31,06; 141,29), СР <sub>КТ</sub> (2,13; -6,04; 138,13)		

изображениях на правильно построенных срезах в обеих модальностях (рис. 2). Соответственно, нам известны их координаты (в миллиметрах) в обеих модальностях:  $CA_{MPT}$  (1,36; 0,03; 7,97),  $CA_{КТ}$  (-0,93; -31,06; 141,29),  $CP_{MPT}$  (3,35; 24,43; 2,37),  $CP_{КТ}$  (2,13; -6,04; 138,13).

Для оценки погрешности корегистрации для различных функций можно вычислить координаты основных стереотаксических ориентиров, используя преобразование корегистрации, и сравнить их с известными значениями. В табл. 2 приведены полученные результаты для нескольких вариантов преобразования.

Из таблицы видно, что координаты комиссур на КТ-изображениях, вычисленные по всему облаку бимодальных маркеров локализатора, с допустимой для стереотаксических операций на головном мозге погрешностью [9] отличаются от визуально определенных координат. Близкий результат дает преобразование корегистрации по подоблаку, образованному бимодальными маркерами с номерами 1, 2, 7, 8. Согласно теоретическим представлениям, это легко объясняется смещением центра подоблака к затылку по сравнению с центром всего облака маркеров. Наконец, важно отметить, что, разбивая облако маркеров локализатора на два мономодальных подоблака: подоблако маркеров с номерами 1, 2, 7, 8 и подоблако маркеров с номерами 3, 4, 5, 6, мы также получаем КТ-координаты комиссур, практически неотличимые (менее 1 мм) от расчета, проведенного по восьми бимодальным маркерам. В то же время вычисления, построенные на подоблаках боковых маркеров с номерами 1, 2, 3, 4 и с номерами 5, 6, 7, 8, приводят к расхождениям в координатах более 1 мм.

## Выводы

1. Предложен обобщенный алгоритм косвенного построения функций корегистрации для мультимодальных изображений головного мозга, выполненных на фоне маркеров денального стереотаксического локализатора. В отличие от общепринятых, разработанный алгоритм допускает мономодальность маркеров. Косвенные вычисления преобразований основаны на предварительном точном измерении конфигурации маркеров.

2. Для произвольной точки внутримозгового пространства пациента дана теоретическая оценка точности корегистрации в зависимости от числа, модальности маркеров, а также от расположения точки относительно центров подоблаков маркеров каждой модальности и от размеров этих подоблаков.

3. Для нескольких вариантов преобразования корегистрации показаны (согласующиеся с теоретическими представлениями) результаты преобразования основных внутримозговых ориентиров (СА, СР) при переходе из одной модальности (МРТ) в другую (КТ).

## Список литературы:

1. Stieglitz L.H. et al. The Silent Loss of Neuronavigation Accuracy: A Systematic Retrospective Analysis of Factors Influencing the Mismatch of Frameless Stereotactic Systems in Cranial Neurosurgery // Neurosurgery. 2013. Vol. 72. № 5. PP. 796-807.
2. Холявин А.И., Низковолос В.Б., Аничков А.Д., Полонский Ю.З. Способ маркировки головы пациента при работе с интраоперационной безрамной нейронавигацией / Патент RU 2607404С2. Опубликовано 10.01.2017. БИ № 1.
3. Песков В.А., Холявин А.И., Полонский Ю.З. Локализаторы для безрамных нейронавигационных систем // Медицинская техника. 2020. № 2. С. 7-10.
4. Viereger Max A., Antoine Maintz J.B. A survey of medical image registration // Medical Image Analysis. 1998. Vol. 2. Iss. 1. PP. 1-36.
5. Capek M., Vegenkittl R. et al. Multimodal medical volume registration based on spherical markers // WSCG. 2001. PP. 17-24.
6. Agrawal D., Steinbok P. Fiducials: Achilles' heel of image-guided neurosurgery: An attempt at indigenization and improvement // Clin. Neurosurg. 2009. Vol. 56. PP. 80-83.
7. Fitzpatrick J.M. The role of registration in accurate surgical guidance / Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H // Journal of Engineering in Medicine. 2010. Vol. 224. № 5. PP. 607-622.
8. Полонский Ю.З., Богдан А.А. Локализация невидимых точечных ориентиров на мультимодальных томографических изображениях головного мозга // Медицинская техника. 2019. № 5. С. 11-14.
9. Холявин А.И., Аничков А.Д. Методы наведения в современной стереотаксической нейрохирургии. – М.: Российская академия наук, 2017. С. 168.

Юрий Зусьевич Полонский,  
д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник,  
Институт мозга человека  
им Н.П. Бехтеревой РАН,  
Андрей Александрович Богдан,  
мл. научный сотрудник,  
Андрей Иванович Холявин,  
д-р мед. наук, зав. лабораторией,  
лаборатория стереотаксических методов,  
Институт мозга человека  
им Н.П. Бехтеревой РАН,  
г. С.-Петербург,  
e-mail: ihbpol@mail.ru

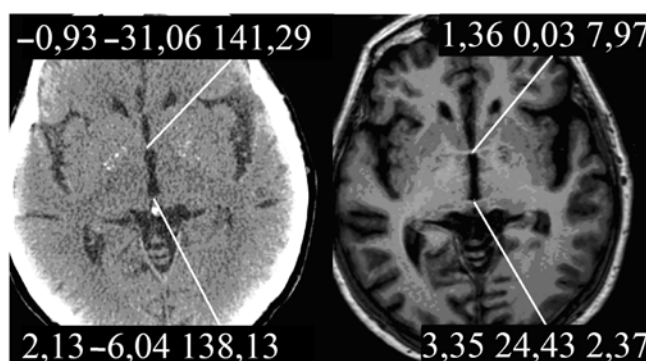


Рис. 2. Пациентка К. На изображениях КТ (слева) и МРТ (справа) отмечены основные стереотаксические ориентиры – передняя и задняя спайки мозга