



Рукопись автора открытого

доступа NIH Neuroimage.

Авторская рукопись; доступно в PMC 2012 с 1 февраля.

Опубликовано в окончательно отредактированном виде как:

Нейровизуализация. 2011 г., 1 февраля; 54 (3): 2033–2044. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.09.025.

# Воспроизводимая оценка показателей сходства ANT при регистрации изображений мозга

Брайан Б. Авантс, Николас Дж. Тастисон, Гэнг Сонг, Филип А. Кук, Арно Кляйн † и Джеймс К. Джи

Лаборатория вычислений и научных исследований Penn Image, Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания 19104

†Психиатрический институт штата Нью-Йорк, Колумбийский университет, Нью-Йорк, Нью-Йорк 10032, США

## 1. Введение

Быстрое развитие технологий биологической и медицинской визуализации увеличивает спрос на инструменты количественной и вычислительной анатомии. Основными инструментами этой развивающейся области являются деформируемые сопоставления между изображениями, независимо от того, основаны ли они на метриках сходства, основанных на интенсивности, наборе точек или на том и другом. В литературе существует несколько категорий отображений. Особый интерес в последнее время представляют диффеоморфные преобразования, которые по определению сохраняют топологию. Сохранение топологии имеет основополагающее значение для сравнения объектов в мире природы, которые, как считается, различаются или изменяются, сохраняя при этом локальные отношения соседства. Исследования цитоархитектонического картирования мозга также предполагают, что расположение типов клеток по всему мозгу в целом сохраняется (Schleicher et al., 2009), что дополнительно мотивирует диффеоморфное картирование в контексте мозга.

Наша ограниченная оценка опубликованных исследований отражает опыт многих других, кто предпочитает рабочую парадигму воспроизводимых исследований (Kovasevic, 2006). Доктор Ковачевич описывает «[воспроизводимое исследование] как идею о том, что в «вычислительных» науках конечным продуктом является не опубликованная статья, а, скорее, вся среда, используемая для получения результатов в статье (данные, программное обеспечение и т. д.).». После неофициального обзора 15 опубликованных статей она обнаружила, что «ни в одной из них не было доступного кода» и «лишь примерно в половине случаев были указаны параметры [алгоритма]». Исследовательское сообщество в области компьютерных наук также выражает обеспокоенность по поводу воспроизводимости (Yoo and Metaxas, 2005; Ibanez et al., 2006). В этой статье мы обсуждаем наш вклад в исследовательское сообщество по анализу медицинских изображений с открытым исходным кодом, которое мы называем ANT (Advanced Neuroimaging Tools). Этот программный пакет, созданный на базе Insight ToolKit (ITK), включает в себя набор инструментов для регистрации изображений, построения шаблонов и сегментации на основе ранее опубликованных исследований. Здесь мы даем обзор пакета и подробно описываем последние технические достижения в духе предыдущих статей, опубликованных в этом журнале (Neu et al., 2005; Zhang et al., 2008; Patel et al., 2010) и с открытым исходным кодом. инструменты регистрации, такие как Elastix (Klein et al., 2010b).

Недавние результаты двух крупномасштабных сравнительных оценок алгоритмов регистрации изображений (Klein et al., 2009), <http://empire10.isi.uu.nl>, пожалуй, наиболее убедительны.

© Elsevier Inc., 2010. Все права защищены.

Отказ от ответственности издателя: это PDF-файл неотредактированной рукописи, принятой к публикации. В качестве услуги нашим клиентам мы предоставляем эту раннюю версию рукописи. Рукопись будет подвергнута редактированию, набору текста и проверке полученного доказательства, прежде чем она будет опубликована в окончательной цитируемой форме. Обратите внимание, что в процессе производства могут быть обнаружены ошибки, которые могут повлиять на содержание, и к этому относятся все юридические ограничения, применимые к журналу.

доказательства, мотивирующие вклад, обсуждаемый в этой статье. Наша модель преобразования симметричной нормализации (SyN) (Avants et al., 2008) стабильно занимает высшие позиции во всех тестах Klein et al. (2009) и заняли первое место в первой фазе оценочного исследования Empire-10 по регистрации внутрисубъектной торакальной КТ (<http://empire10.isi.uu.nl>). В отличие от некоторых других алгоритмов в этих исследованиях, все наши методы (не только SyN) представляют собой программное обеспечение с открытым исходным кодом.

Одна из трудностей при интерпретации результатов этих оценочных исследований заключается в том, что каждый алгоритм использует различную комбинацию модели преобразования (геометрического ограничения на отображение между мозгами), метрики сходства (меры, которая оценивает, насколько похожи два изображения) и мультиразрешения. стратегии оптимизации и повторной выборки, а также настройки параметров. Таким образом, невозможно изолировать влияние модели преобразования от показателя сходства или стратегии оптимизации. Другие аспекты реализации также могут отличаться, в том числе рекомендуют ли авторы использовать данные всей головы или всего мозга. Например, алгоритм DARTEL (Ashburner, 2007) использует данные всей головы и сегментацию для повышения производительности, в то время как другие методы не включают сегментацию. Последующее оценочное исследование Klein et al. (2010a) оценили ART2.0 (Ardekani et al., 2005), SyN и Freesurfer (Fischl and Dale, 2000) на данных всей головы и обнаружили, что как извлечение мозга, так и регистрация с помощью «оптимального» (генерируемого группой) шаблона повысить производительность. Однако Кляйн и др. (2010a) применили общие параметры для ANT, включая показатель сходства, что могло привести к неоптимальным результатам для всего компонента исследования головы.

Следовательно, здесь мы изучаем влияние показателя сходства на маркировку на основе регистрации всей головы с помощью оптимального шаблона. Мы оцениваем эффективность аффинной и нелинейной регистрации ANT, поскольку точность на обоих этапах имеет решающее значение для успешной сегментации/маркировки мозга на основе регистрации. Более того, с этой проблемой регулярно сталкиваются в лабораториях обработки изображений мозга (Ségonne et al., 2004; Sadanathan et al., 2010; Park and Lee, 2009; Lim and Pfefferbaum, 1989; de Boer et al., 2010; Acosta-Cabrero et al., 2008). Одним из преимуществ последовательной и модульной структуры, например, созданной в ANT, является то, что можно оценить один компонент потока обработки, сохраняя при этом все остальные аспекты постоянными.

Структура документа: в разделе 2 представлен обзор моделей преобразования и показателей сходства в ANT, а также их использования с SyN при картировании населения. В разделе 3 представлены результаты серии крупномасштабных экспериментов с использованием набора данных, размеченных вручную LPBA, для оценки регистрации ANT, применяемой для мечения коры и мозга. Наконец, мы завершаем обсуждением наших выводов.

## 2. Теоретический обзор ANT

Следующие три компонента обеспечивают общую схему классификации методов регистрации (Brown, 1992; Ibanez et al., 2002):

- модель преобразования, включающая ядра регуляризации,
- меры сходства (или соответствия) и
- стратегия оптимизации.

В общем, нормализация изображения вычисляет оптимальное преобразование  $f$  в пространстве преобразования, которое сопоставляет каждый  $x$  изображения  $I(x)$  с местоположением на изображении ( $z$ ) путем минимизации функции стоимости, описывающей сходство между  $I$  и SyN, объясненное в подробно ниже, симметризирует эту формулировку и доступен в ANT. Краткое изложение моделей преобразования ANT и мер сходства приведено в таблице 1. Подробности приведены в последующих разделах.

## 2.1. Модели трансформации ANT

Исследователь, занимающийся картированием мозга, может выбирать из множества моделей трансформации с разными степенями свободы. Для деформируемых преобразований одним из подходов является оптимизация в пространстве преобразований, не сохраняющих топологию, но основанных на физике — подход, впервые предложенный Байчи (Bajcsy and Kovacic, 1989). Модели упругого типа, такие как HAMMER (Shen и Davatzikos, 2002), статистическое параметрическое картирование (SPM) (Ashburner and Friston, 2000), деформации свободной формы (FFD) (Rueckert et al., 1999) и «Демоны Тириона» (Thirion), 1998) работают в пространстве векторных полей, не сохраняющем топологию. Другими словами, без применения специальных ограничений эти алгоритмы могут позволить топологии мозга изменяться неконтролируемым образом, что затрудняет интерпретацию деформируемых отображений в функциональных или анатомических исследованиях.

Диффеоморфные преобразования обеспечивают правильные решения с математическими гарантиями расстояния в пространстве деформации и регулярности. Более того, диффеоморфное пространство имеет групповую структуру (Арнольд, 1991). Оптимизация непосредственно внутри этого пространства показывает замечательный успех в различных исследованиях компьютерной анатомии, включающих продольные (Avants et al., 2007; Fox et al., 2001), функциональные (Miller et al., 2005) и популяционные данные (Avants et al., 2007). Мы включили три таких диффеоморфных алгоритма в набор инструментов ANTs на основе предыдущих исследований и нового параметризованного по времени расширения стандартного алгоритма симметричной нормализации (SyN) (Avants et al., 2008).

Однако независимо от текущих тенденций исследований мы признаем, что выбор модели преобразования в конечном итоге зависит от конкретного приложения, что не существует единого выбора, оптимального для всех сценариев (Wolpert and Macready, 1997), и, следовательно, модель преобразования должна выбираться в принципиальная мода. Действительно, несколько недиффеоморфных алгоритмов показали себя весьма хорошо в сравнительном исследовании нежестких алгоритмов регистрации, проведенном Кляйном (Klein et al., 2009). По этой причине ANT также включает в свою общую структуру методы эластичного типа среди вариантов модели преобразования. В этой статье мы сосредоточимся на аффинной регистрации и методе SyN из-за их проверенной надежности, скорости и гибкости.

2.1.1. Жесткие и аффинные линейные преобразования. Стратегии регистрации изображений часто начинаются с линейного преобразования для первоначального глобального выравнивания, за которым следует деформируемое преобразование с более высокими степенями свободы. Линейные преобразования, доступные в ANT, оптимизируют метрику сходства либо среднеквадратической разности (MSQ), кросс-корреляции (CC) или взаимной информации (MI), каждая из которых оптимизирована относительно перевода, вращения и, в случае аффинных трансформации, масштабирование и сдвиг. Последовательная оптимизация каждого компонента линейного преобразования позволяет тщательно контролировать увеличение степеней свободы. ANT также объединяет аффинное преобразование с полем деформируемого преобразования перед выполнением какой-либо интерполяции или понижающей дискретизации. Таким образом, нормализация ANT никогда не требует более одного шага интерполяции изображения и может обращаться к исходным изображениям с полным разрешением. Реализация жесткого отображения в ANT основана на кватернионах с дополнительными условиями масштабирования и сдвига, когда желательно аффинное отображение. Пользователь включает чисто жесткое сопоставление, устанавливая флаг `--do-rigid true`.

2.1.2. Операторы векторного поля для регуляризации. Стратегии деформируемой нормализации обычно вызывают этап регуляризации деформации, который сглаживает поле смещения  $u$  или поле скорости  $v$  или то, и другое с помощью линейного оператора, такого как оператор Лапласа или оператор Навье-Стокса. Эту регуляризацию можно записать как вариационную минимизацию в терминах ее линейного оператора или в терминах функции ядра, действующей на самом поле, например,  $u_{smooth} = K * u$  not Smooth, где  $K *$  обозначает свертку с ядром Грина  $K$ , для линейный оператор,  $L$ . Модели регуляризации ANT работают либо со всем отображением  $\phi$ , либо с градиентом члена подобия, либо с обоими. Одна и та же схема регуляризации доступна для обоих диффеоморфных

и недавняя регистрация деформации свободной формы с прямым манипулированием (DMFFD) (Tustison et al., 2009a). Пользователи ANT могут устанавливать параметры таким образом, чтобы объединялись дискретные стратегии FFD и диффеоморфизмы. ANT предоставляет множество вариантов выбора  $K$ , включая гауссову функцию с изменяющимся  $\sigma$  и множество функций В-сплайна, обе из которых обеспечивают адекватную регулярность для моделей нормализации, используемых в ANT. Хотя в будущих версиях будут включены дополнительные физические операторы, текущие варианты В-сплайна обеспечивают значительную гибкость (Tustison and Gee, 2005), которая еще полностью не изучена.

2.1.3. Диффеоморфные преобразования. Диффеоморфизмы образуют группу дифференцируемых отображений с дифференцируемым обратным (Эбин и Марсден, 1970; Мамфорд, 1998), замкнутую относительно композиции. ANT предполагает, что диффеоморфизм  $\phi$  определен в области изображений  $\Omega$ , и поддерживает аффинное преобразование на границе такое, что  $\phi(\partial\Omega) = A(\partial\Omega)$ , где  $A(\text{Id})$  — аффинное отображение, примененное к тождественному преобразованию. Отображение  $\phi$  с течением времени параметризует семейство диффеоморфизмов  $u(x, t) : \Omega \times t \rightarrow \Omega$ , которые могут быть сгенерированы путем интегрирования (потенциально) зависящего от времени гладкого поля скорости  $u : \Omega \times t \rightarrow \mathbb{R}^d$  через обыкновенное дифференциальное уравнение (ода)

$$\frac{d\phi(\mathbf{x}, t)}{dt} = u(\phi(\mathbf{x}, t), t), \quad \phi(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{x}. \quad (1)$$

Теорема существования и единственности од подразумевает, что интегрирование уравнения (1) порождает диффеоморфизм. Поле деформации, определяемое  $\phi$ , равно  $u(x) = \phi(x, 1) - x$ .

Обычно приходится сталкиваться с довольно сложной передачей интенсивности между одним анатомическим экземпляром и другим экземпляром  $\mathcal{I}$ . Таким образом, ANT предоставляет множество возможностей измерения сходства, выходя за рамки традиционной метрики квадрата разницы. Это приводит к следующему обобщению стандартного уравнения диффеоморфного метрического сопоставления больших деформаций (LDDMM) (Beg et al., 2005):

$$v^* = \argmin_v \left\{ \int_0^1 \|Lv\|^2 dt + \lambda \int_{\Omega} \prod_{\sim} (\mathcal{I}, \phi(\mathbf{x}, 1), \mathcal{J}) d\Omega \right\} \quad (2)$$

где  $\prod_{\sim}$  — метрика подобия, зависящая от изображений и отображения, а  $\lambda$  контролирует степень точности сопоставления. Мы обсуждаем установленные альтернативы для  $\prod$  в разделе 2.2.

Используя тот факт, что диффеоморфизм  $\phi$  можно разложить на две компоненты  $\phi_1$  и  $\phi_2$ , можно построить симметричную альтернативу уравнению (2). Теперь определим в  $t \in [0, 0.5]$   $u(x, t) = u_1(x, t)$  и  $u(x, t) = u_2(x, 1 - t)$ , когда  $t \in [0.5, 1]$ . Это приводит к симметричному варианту уравнения (2):

$$\{v_1^*, v_2^*\} = \argmin_{v_{1,2}} \left\{ \int_0^{0.5} \|Lv_1(x, t)\|^2 dt + \int_0^{0.5} \|Lv_2(x, t)\|^2 dt + \lambda \int_{\Omega} \prod_{\sim} (\mathcal{I} \circ \phi_1(\mathbf{x}, 0.5), \mathcal{J} \circ \phi_2(\mathbf{x}, 0.5)) d\Omega \right\}. \quad (3)$$

Обратите внимание, что член регуляризации здесь эквивалентен члену в уравнении 2. Единственным изменением является разделение интеграла на два временных интервала, отражающих основные оптимизированные компоненты поля скорости. Соответствующие симметричные уравнения Эйлера-Лагранжа аналогичны (Miller et al., 2002). Разница здесь в том, что при нахождении  $u^*$  мы минимизируем энергию вариации от любой конечной точки к средней точке преобразования, на что указывает член данных. Эта стратегия «разделяет» оптимизационную зависимость поровну между обоими изображениями. Таким образом, итеративная сходимость на основе градиента деформирует  $\mathcal{I}$  и вдоль геодезической

диффеоморфизм  $\phi$  к фиксированной точке посередине (представленной понятием расстояния формы) между  $\mathcal{I}$  и мотивацией прозвища «Симметричная нормализация» (SyN) для стратегии решения.

Другие диффеоморфные алгоритмы в исследовательской литературе включают DAR-TEL (Ashburner, 2007) и Diffeomorphic Demons (Vercauteren et al., 2007, 2009), оба из которых используют экспоненциальную модель с постоянной скоростью для генерации диффеоморфизмов. Мы включаем — в опции ANT — эти четыре модели диффеоморфного преобразования для параметризации  $\phi(\cdot)$ : геодезический SyN, жадный SyN, экспоненциальное отображение и жадный Exr (на основе диффеоморфных демонов). Как показано в таблице 1, каждая из этих моделей преобразования может использовать множество мер сходства как по отдельности, так и в комбинации.

Жадный Син. Хотя алгоритм Geodesic SyN наиболее точно соответствует теоретическим основам диффеоморфизма, кульминацией которых является уравнение (3), затраты вычислительных ресурсов и памяти значительны из-за плотных во времени вычислений градиента и необходимой реинтеграции диффеоморфизмов после каждого итеративного обновления. Хотя геодезический SyN доступен в ANT 2.0, также доступен более дешевый жадный вариант под названием Greedy SyN, который использовался в крупномасштабной сравнительной оценке алгоритма регистрации изображений (Klein et al., 2009).

Жадная оптимизация уравнения (3) вычисляет градиент только в средней точке полного диффеоморфизма, т.е. при  $t = 0,5$ ,

$$\nabla \Pi = \frac{\partial}{\partial \phi_i} \Pi(\mathcal{I}(\phi_1^{-1}(\mathbf{x}, 0.5)), \mathcal{I}(\phi_2^{-1}(\mathbf{x}, 0.5))) \quad (4)$$

для  $i \in \{1, 2\}$ . Затем  $\phi_1(\mathbf{x}, 0.5)$  и  $\phi_2(\mathbf{x}, 0.5)$  обновляются по сравнению с предыдущей итерацией в соответствии с

$$\phi_i(\mathbf{x}, 0.5) = \phi_i(\mathbf{x}, 0.5) + (\delta K * \nabla \Pi_i(\mathbf{x}, 0.5)) \circ \phi_i(\mathbf{x}, 0.5). \quad (5)$$

Выбор параметра градиентного спуска  $\delta$  обсуждается в разделе 3.3.3. В этом уравнении градиент в средней точке отображается обратно в начало каждого диффеоморфизма. Затем мы обновляем полное сопоставление, явно применяя описанное в (Avants et al., 2008)  $\phi_i^{-1}(\phi_i(\mathbf{x}, 1)) = \mathbf{x}$  в дискретной области, как

## 2.2. Метрики сходства на основе интенсивности ANT

В литературе появляется несколько показателей изображения, основанных на интенсивности, с различной эффективностью в зависимости от их применения. Мы включили три наиболее широко используемых показателя сходства в ANT и рассмотрели в (Hermosillo et al., 2002): среднеквадратическая разница интенсивности (Christensen et al., 1996; Thirion, 1998; Beg et al., 2005; Ashburner, 2007); Vercauteren et al., 2009), кросс-корреляция (Gee, 1999; Ardekani et al., 2005; Avants et al., 2008) и взаимная информация (Viola and Wells, 1997; Rueckert et al., 1999; D); Агостино и др., 2003; Крум и др., 2003; Рогель и Ковачич, 2006; Лоекс и др., 2010; Все реализации этих метрик в ANT следуют одному и тому же интерфейсу ввода-вывода и существуют в классах, специфичных для метрик, которые наследуют базовую функциональность от общего родительского класса. Каждая метрика ожидает на входе только два изображения вместе с соответствующими параметрами. Метрики предполагают, что изображения существуют в одном физическом пространстве. Ниже мы приводим конкретные сведения о реализации каждой метрики и отмечаем, что код для каждой реализации находится в свободном доступе. Мы ограничиваем обсуждение элементами реализации, которые имеют решающее значение для производительности. Кроме того, мы сообщаем о производных пары изображений  $I$  и  $J$  относительно тождественного преобразования, то есть после того, как они были отображены в одно и то же пространство. Сопоставление с другим

домен вводит якобианскую замену переменных, как в (Beg et al., 2005), которую можно ввести как произведение с приведенными здесь производными членами.

2.2.1. Среднеквадратичная разница интенсивности ANT. Простейшей из реализуемых метрик является MSQ. Однако некоторые детали имеют решающее значение. Уравнения производных MSQ, доступные в ANT (через различные параметры командной строки), основаны на вариантах алгоритма Demons (Thirion, 1998). Определите  $g$  как вектор градиента и  $D = I(x) - J(x)$ . Тогда уравнение воздействия MSQ можно записать

$$\nabla_x \text{MSQ} = \frac{D}{D^2 + g^2} g, \quad (6)$$

где  $g = \nabla I(x)$  или  $g = g_s = \nabla I(x) + \nabla J(x)$ . Эти два варианта градиента доступны как параметры командной строки. Кроме того, все метрики ANT реализуют дополнительную силу, то есть градиент подобия по отношению к  $J$ . Этого можно добиться для MSQ, установив  $D = J(x) - I(x)$  и  $g = \nabla J(x)$ . Поскольку SyN использует градиенты как по отношению к  $I$ , так и по  $J$ , нет необходимости использовать «симметризованный градиент»  $g_s$  (как в (Thirion, 1998)). Однако при использовании «асимметричной» модели преобразования ANT (например, LDDMM, Diffeomorphic Demons или традиционного упругого сопоставления в стиле Demons) использование  $g_s$  может повысить производительность за счет предоставления дополнительных сил изображения.

2.2.2. Взаимная корреляция ANT (CC). Текущая версия ANT основывает производную корреляции на нашей предыдущей работе (Avants et al., 2008), но работает намного быстрее из-за редкой, линеаризованной схемы обновления окрестностей и полиномиального расширения CC. условия. Этот новый ускоренный подход к взаимной корреляции аналогичен методам, используемым для эффективной фильтрации нижних частот, медианы и текстурной фильтрации (Wells, 1986; Clausi and Jernigan, 1998; Huang et al., 1979). Взаимную корреляцию можно записать как:

$$CC(x) = \frac{\sum_i ((I(x_i) - \mu_{I(x)}) (J(x_i) - \mu_{J(x)}))^2}{\sum_i (I(x_i) - \mu_{I(x)})^2 \sum_i (J(x_i) - \mu_{J(x)})^2}, \quad (7)$$

где  $x$  находится в центре квадратного окна  $N \times N$  (в двух измерениях),  $\mu$  — среднее значение в окне с центром в точке  $x$ , а  $x_i$  выполняет итерацию по этому окну. Вычисление CC требует больших затрат, если оно выполняется наивно, но его можно ускорить, умножив члены и сохранив локальные переменные для каждого полученного термина. В общем случае рассмотрим полиномиальное уравнение  $\sum_i (a_i - \mu_a) (b_i - \mu_b)$ , которое умножается на  $\sum_i (a_i - \mu_a) (b_i - \mu_b)$ . Каждое слагаемое в уравнении CC выше, может быть представлен как этот полином. Таким образом, чтобы вычислить CC в окне, можно отслеживать каждое из этих пяти значений:  $\sum I(x_i)$ ,  $\sum J(x_i)$ ,  $\sum I(x_i)^2$ ,  $\sum J(x_i)^2$ ,  $\sum I(x_i) J(x_i)$  вместе с количеством вокселей внутри окна, которое является постоянным, за исключением краев изображения. Используя все эти члены, можно вычислить производную CC, как описано в уравнениях (6) и (7) (Avants et al., 2008). Кроме того, обратите внимание, что при переборе изображения только несколько вокселей, составляющих  $\sum I(x_i)$ ,  $\sum J(x_i)$ ,  $\sum I(x_i)^2$ ,  $\sum J(x_i)^2$ ,  $\sum I(x_i) J(x_i)$  изменяются. То есть обновляются только границы окна. В 2D, итерируя слева направо, воксели левого края должны выйти из вычислений, а воксели правого края должны войти в вычисление. ANT использует эту эффективную схему для сокращения общих вычислительных затрат с  $3N^3m + 5N^3p$  до  $3N^2m + 5N^2p$  операций на воксель трехмерного изображения (с некоторыми дополнительными затратами на структуру данных, которая содержит скользящее окно), где  $m$  — стоимость умножения и  $p$  — стоимость добавления. Это дает теоретическое ускорение 5,36, когда  $N = 9$ ,  $m = 2$ ,  $p = 1$ , и 6,65, когда  $N = 9$ ,  $m = 4$ ,  $p = 1$ . В 3D это приводит к эмпирическому ускорению примерно на коэффициент 4 для регистрации мозга с окрестностью размером  $9 \times 9 \times 9$ .

рекомендуемое значение по умолчанию для картирования мозга с помощью SyN, основанного на показателе сходства СС. Для сравнения, в статье Кляйна 2009 года использовалось окно размером  $5 \times 5 \times 5$ . Использование ЦП, компилятора и узла влияет на коэффициент ускорения. Тот факт, что наше практическое ускорение близко к теоретическому пределу, указывает на то, что неоптимизированная реализация СС будет доминировать над временем вычислений для деформируемой регистрации. Таким образом, оптимизация ANT для СС на основе градиента вносит значительный вклад и позволяет использовать большее окно корреляции, чем раньше (Klein et al., 2009), что повышает производительность при регистрации изображений всей головы. Кроме того, наши оптимизации отличаются от известной статьи (Lewis, 1995), в которой оптимизировался неградиентный СС, предполагая постоянную окрестность в одном из двух изображений. В этом оценочном исследовании мы использовали окно по умолчанию  $9 \times 9 \times 9$ .

2.2.3. Взаимная информация ANT (MI). Реализация взаимной информации и ее градиента ANT строит совместную гистограмму на основе изображений и извлекает предельные распределения из этой совместной гистограммы. Эта реализация относится к работе (Hermosillo et al., 2002; Mattes et al., 2003; Rogelj et al., 2003), которая хорошо описывает теорию. Основой функции ANTs MI является совместная гистограмма изображений  $I$  и  $J$ , которая создается путем определения значения совместной интенсивности в каждой позиции  $x$  и последующего увеличения ближайшего соседнего интервала в совместной гистограмме. Затем мы нормализуем совместную гистограмму по ее сумме, чтобы построить двумерное совместное вероятностное изображение  $Q: [1, nh] \times [1, nh] \rightarrow [0, 1]$ , где  $nh$ , по умолчанию 32, — количество ячеек на каждый размерность на гистограмме. Мы также определяем субвоксельное отображение значений интенсивности на изображениях  $I$  и  $J$  в  $Q$ . То есть интенсивность  $i = I(x)$  сопоставляется с позицией  $p$  в столбцах совместной гистограммы, а интенсивность  $j = J(x)$  отображается в  $q$  в строках, где линейный интерполянт используется для нахождения непрерывного положения. Затем мы можем интерполировать  $Q$  в непрерывных позициях с помощью кубического ядра B-сплайна, как описано в (Mattes et al., 2003). Производная по  $I(x)$  получена в (Hermosillo et al., 2002):

$$\nabla MI_i = \left( \frac{d_p Q(p, q)}{Q(p, q)} - \frac{df(p)}{f(p)} \right) \nabla I(x), \quad (8)$$

где  $p$  — пространственный индекс столбца совместной гистограммы, определяющий интенсивность в точке  $I(x)$ , а  $q$  — пространственный индекс строки совместной гистограммы, определяющей интенсивность в точке  $J(x)$ . Термин  $d_p Q(p, q)$  представляет собой пространственный градиент совместной гистограммы  $Q$  в направлении столбцов, рассчитанный с помощью интерполятора B-Spline. Термин  $df(p)$  представляет собой пространственный градиент маргинальной гистограммы  $f$  для  $I$ , где маргинальная граница получается из совместной гистограммы, как в (Mattes et al., 2003). Как и в случае с другими метриками, функция ANTs MI также вычисляет производную по  $J$  и использует обе при оптимизации регистрации.

2.2.4. Метрики на основе функций. В дополнение к метрикам на основе интенсивности ANT содержит метрики сходства для регистрации наборов помеченных точек или изображений меток. К ним относятся метрика соответствия ориентиров и две метрики набора точек (Pluta et al., 2009; Tustison et al., 2009b), которые могут учитывать наборы точек различной мощности. Эти показатели набора точек применимы отдельно для строгой регистрации набора точек или параллельно с показателями на основе интенсивности для двойной регистрации интенсивности/набора точек. Доступны точное и частичное (или неполное помеченное) (Pluta et al., 2009) соответствие набора точек, но здесь они не оцениваются.

## 2.3. Создание и маркировка шаблонов ANT

ANT надежно отображает популяции в общее пространство, находя шаблон и набор преобразований, которые дают «наименьшую» параметризацию набора данных. Метод SyGN (симметричная групповая нормализация, произносится как «знак») реализует этот подход и полностью объяснен в (Avants et al., 2010b). Размер параметризации в реализации SyGN ANT определяется метрическим расстоянием между средними аффинными значениями



преобразование и тождественное аффинное преобразование, а также длины диффеоморфизмов. Никаких конкретных предположений для исходного шаблона не требуется. Вместо этого шаблон полностью извлекается из базы данных из  $n$  изображений  $\{I_i\}$ . Обозначим такой шаблон как изображение  $I$ . Наша предыдущая работа (Avants et al., 2010a) обновляет  $I$  как по форме, так и по корреляции, но здесь мы используем евклидово расстояние в качестве показателя среднего внешнего вида. В этом исследовании исходные шаблоны получаются путем усреднения данных перед применением каких-либо преобразований.

SyGN оптимизирует форму  $I$  с помощью диффеоморфизма  $\psi$  (который содержит аффинное преобразование), так что размер и форма мозга сходятся к среднему значению группы. В ANT это достигается за счет итеративной оптимизации следующей энергии:

$$E_I = \sum_i E_{SyN, \Pi}(\bar{I}, J^i, \phi^i) \text{ where } \forall i, \phi^i(\mathbf{x}, 0) = \psi(\mathbf{x}), \quad (9)$$

где  $\psi$  — диффеоморфизм, представляющий начальные условия каждого  $\phi^i$  и SyN дают решения каждой парной задачи. Алгоритм итеративно минимизирует энергию  $E_I$  уравнения (9) по отношению к набору сквозных распределенных вычислений (созданному сценарием ANTs buildtemplateparallel.sh). Кроме того, внешний вид шаблона и форма шаблона приближаются к среднему групповому значению в евклидовом пространстве внешнего вида, аффинном пространстве формы и диффеоморфном пространстве формы. Это контрастирует с такими методами, как застывание (Learned-Miller, 2006) или (Joshi et al., 2004), поскольку ни один из методов явно не оптимизирует геометрическую составляющую шаблона. Таким образом, алгоритм ANTs SyGN дает надежный результат для всех популяций, как будет показано в разделе оценки. Обычно метод сходится менее чем за 10 итераций (обычно от трех до пяти в зависимости от сложности деформаций данных). Учитывая шаблон и набор меток, программа ANTs (ImageSetStatistics) помечает шаблон большинством голосов (Heckemann et al., 2006).

#### 2.4. Реализация ANT: версия SVN 603+

ANT, построенный на основе ITK, поддерживает тот же стиль кодирования, что и его основа. Для большей части своих функций ANT требуется версия 3.20 Insight ToolKit (ITK), что требует установки ITK перед установкой ANT. Весь исходный код ANT доступен в онлайн-репозитории исходного кода SourceForge.<sup>1</sup> Двоичные файлы для Windows, Mac OS X (OSX), 32- и 64-битных LINUX (UNIX Линуса Торвальда) также доступны в том же онлайн-каталоге. В целях обеспечения качества и обслуживания мы создали «панель мониторинга» с открытым исходным кодом <sup>2</sup> для отчетов о тестировании ANT на веб-сайте нашей лаборатории <sup>3</sup> для мониторинга компиляции и тестирования программы ANTs.

Такая конфигурация облегчает сообщение о проблемах пользователей на множестве вычислительных платформ. Все вышеперечисленные методы доступны в ANTs SVN версии 603 и более поздних версиях, скомпилированных со стабильной версией ITK 3.20. Пользователь должен загрузить двоичные файлы или скомпилировать исходный код и запустить встроенные тесты для проверки функциональности. Файл CMakeLists.txt ANTs содержит команды, которые определяют тесты и тестовые данные, используемые при автоматическом тестировании (с помощью команды CMake ctest), и позволяет пользователям оценить, получают ли они ожидаемую производительность от своей собственной установки. Наконец, в таблице 2 мы даем краткое изложение аргументов, доступных для нормализации в пакете ANT. Сюда входит соответствующая спецификация переменных. Более подробную информацию можно найти на сайте ANTs. Эта работа основана на версии ANTs 1.9.1, доступной по адресу

<http://sourceforge.net/downloads/advants/ANTS/>.

<sup>1</sup><http://sourceforge.net/projects/advants/>

<sup>2</sup><http://www.cdash.org>

<sup>3</sup><http://www.picsl.upenn.edu/cdash/index.php?project=ANTS>



### 3. Экспериментальная оценка

Теперь мы применяем вышеуказанные методы, используя гауссову регуляризацию поля скорости, модель преобразования SyN, алгоритм построения шаблона SyGN и метрики MSQ, CC и MI для создания шаблонов посредством перекрестной проверки, маркировки шаблонов большинством голосов и применения шаблонов. в набор проверочных данных LPBA40.

#### 3.1. 3-D оценка нормализации изображения всей головы LPBA40

Набор данных LPBA40 (Shattuck et al., 2008) был собран в Центре визуализации Еврейской системы здравоохранения Норт-Шор-Лонг-Айленд и поддерживается в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. LPBA40 содержит 40 изображений (20 мужчин + 20 женщин) от нормальных, здоровых этнически разнообразных добровольцев со средним возрастом  $29,2 \pm 6,3$  года. Каждому субъекту была проведена 3D SPGR MPT на системе GE 1,5T, в результате чего были получены изображения размером  $0,86 \times 0,86 \times 1,5$  мм3. Каждая MPT в наборе данных LPBA40 была вручную помечена 56 независимыми структурами в Лаборатории нейровизуализации Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе (LONI). Надежность маркировки при повторном тестировании среди оценщиков оценивалась как минимальный коэффициент Жаккара от 0,697 в супрамаргинальной извилине до максимального 0,966 в прямой извилине. Единая маркировка каждого изображения доступна для общественности и используется здесь в качестве данных серебряного стандарта как для обучения, так и для тестирования в нашей схеме перекрестной проверки.

#### 3.2. Конвейер оценки

Оценка начинается с разделения набора данных из 40 субъектов на группу А (субъекты с 1 по 20) и В (субъекты с 21 по 40). Тогда для каждой (аффинной, диффеоморфной) пары метрик (MSQ, MSQ), (CC, CC), (MI, MI), (MSQ, MI), (CC, MI) мы:

1. Создайте шаблон группы А через SyGN.
2. Создайте шаблон группы В через SyGN.
3. Пометьте каждый шаблон большинством голосов.
4. Сопоставьте группу В с шаблоном А и группу А с шаблоном В.
5. Деформируйте метки шаблона с интерполяцией ближайшего соседа для каждого отдельного человека и оцените меры перекрытия с точки зрения истинности как для аффинных, так и для комбинированных аффинных и диффеоморфных карт.

Таким образом, для каждого прогона оценки мы создаем два шаблона (один для группы А и один для группы В) и сопоставляем все неучтенные субъекты с шаблоном противоположной группы. Сценарии, выполняющие эту оценку, доступны в дополнительных материалах и в базе сценариев ANT. Визуальное описание конвейера показано на рисунке 1. Обратите внимание, что метрики аффинной регистрации в ANT взяты из ИТК и объяснены в документации ИТК. Для определения качества регистрации мы используем метрику Жаккара, определяемую как

$$S(R1, R2) = \frac{\#(R1 \cap R2)}{\#(R1 \cup R2)}, \quad (10)$$

который измеряет разницу в размере и расположении между двумя двоичными сегментами, R1 и R2. Оператор  $\#(R)$  подсчитывает количество ненулевых пикселей в области R, которая представляет бинарный объект (например, метку мозга или гиппокампа).

#### 3.3. Выбор параметра

В теоретическом разделе алгоритмы регистрации изображений характеризуются как сочетание модели преобразования, критерия сходства и оптимизации. Здесь мы подробно описываем наш опыт работы с наиболее важными параметрами ANT и объясняем выбор по умолчанию и полезные параметры.

диапазоны. Все параметры, управляемые пользователем, сделанные в этой работе, содержатся в сценариях ANTs `antsIntroduction.sh`, который вызывается `buildtemplateparallel.sh` и обертываются сценарием `LPBA_Leave_N_Out_Ants_Evaluation.sh`, расположенным в разделе «Файлы» веб-сайта ANTs `sourceforge4`.

3.3.1. Модели преобразования. Модель преобразования сама по себе является параметром ANTs. То есть выбирают ли SyN, SyN со временем (геодезическую SyN), модель упругого типа, модель диффеоморфных демонов? В этой работе мы выбрали SyN, поскольку он обеспечивает компромисс скорости, гибкости и производительности. SyN и другие диффеоморфные модели наказывают деформацию линейно, тогда как модели эластичного стиля наказывают деформацию квадратично. Хотя обсуждение этих деталей выходит за рамки статьи, штрафы за линейную деформацию имеют основополагающее значение для обеспечения больших деформаций и надежных картографирования мозга во многих различных формах мозга. Единственным параметром SyN напрямую является размер шага градиентного спуска (обсуждается в разделе 3.3.3). Вторым важным компонентом модели преобразования является регуляризация, связанная с линейным оператором, действующим на поле скорости и/или деформации. В ANTs SyN регуляризацией по умолчанию является `Gauss[3,0]`, что указывает на то, что поле скоростей сглаживается фильтром Гаусса с дисперсией  $3 \times$  интервал изображения. Увеличение значения выше 3 увеличит плавность преобразования (и уменьшит детализацию отображения), а уменьшение этого значения (например, до нуля) уменьшит плавность. Обычно мы не меняем этот параметр. Можно наложить регуляризацию на поле деформации, выбрав ненулевое значение для второй записи в опции регуляризации, например Гаусса `[3,1]`. Варианты регуляризации B-Spline ANTs еще полностью не изучены, но в первоначальных экспериментах они показывают многообещающие результаты.

3.3.2. Показатели сходства. В этой работе ANTs применяет два этапа предварительной обработки, которые влияют на относительный внешний вид мозга и, следовательно, на показатели сходства, обсуждавшиеся выше. ANTs использует алгоритм сопоставления гистограмм, описанный в (Avants et al., 2004; Yoo and Metaxas, 2005), по умолчанию в сценариях, который можно отключить, исключив параметр `--Use-Histogram-Matching` из командной строки. Этот шаг предложен в (Noblet et al., 2006) и показан в предыдущих (неопубликованных) оценках ИТК. Мы также предварительно обрабатываем данные с помощью коррекции смещения ANTs, которая существенно не меняет внешний вид, если не присутствует заметное смещение.

3.3.3. Стратегия оптимизации. Параметры градиентного спуска ANTs и параметры оптимизации с несколькими разрешениями, пожалуй, являются наиболее важными, на которые следует обратить внимание пользователя, особенно если пользователь заинтересован в использовании альтернативных моделей преобразования (в дополнение к необходимости хорошего начального жесткого/аффинного отображения перед переходом к деформируемой регистрации). Мы выбираем параметры оптимизации с несколькими разрешениями — как для аффинной, так и для деформируемой регистрации — на основе разрешения входных данных и структуры изображения относительно этого разрешения. Для типичной MPT T1 объемом 1 мм<sup>3</sup> мы используем три уровня в пирамиде Гаусса с разным разрешением. То есть алгоритм регистрации начинается с разрешения  $1 \text{ мм} \times 2n \times n$ , где — количество уровней в пирамиде, и продолжается через разрешения  $1 \text{ мм} \times 2n-1 \times 2n-2$ , пока не  $1 \text{ мм}$  будет достигнуто полное разрешение. По нашему опыту, разрешение мозга размером 1 мм<sup>3</sup> редко бывает полезным для деформируемой регистрации, когда понижение дискретизации превышает  $n = 3$ . Однако дальнейшее понижение дискретизации иногда полезно для преодоления слабой инициализации при аффинной регистрации. Таким образом, когда разрешение входных данных не соответствует этим ожидаемым настройкам, пользователь может захотеть изменить количество разрешений, используемых в деформируемом отображении (управляемое с помощью векторного параметра `--number-of-iterations`). Параметры градиентного спуска, используемые в ANTs основаны на предыдущих исследованиях по оценке аффинной регистрации (Song

Расположение 4script в Интернете: [https://sourceforge.net/downloads/advants/ANTS\\_Evaluation\\_Scripts/](https://sourceforge.net/downloads/advants/ANTS_Evaluation_Scripts/)

2007) и деформируемая регистрация (Авантс и др., 2008). Из-за штрафа за линейную деформацию этот параметр градиента обычно не требуется изменять для SyN. Его полезный диапазон — для геодезического SyN — составляет от 0,1 до 1,0, где оптимальное значение будет зависеть от характера проблемы, выбора регуляризации и данных. Для жадного SyN полезный диапазон уже: от 0,1 до 0,5 для большинства задач и для регуляризации Gauss[3,0]. Увеличение регуляризации поля деформации (ненулевой второй параметр) может потребовать увеличения размера шага градиента. Хотя мы обнаружили, что результаты устойчивы к выбору параметра градиентного спуска, слишком большие значения приведут к колебаниям энергии, а слишком маленькие значения приведут к медленной сходимости.

## 4. Результаты

Сначала мы устанавливаем стабильность шаблона по подразделениям населения и показателям. Затем мы детализируем различия в производительности, сравнивая результаты оценки по различным показателям.

### 4.1. Стабильность шаблона по показателям и группам населения

Мы количественно оцениваем стабильность шаблона, выбирая шаблон группы A (MI, CC) (произвольно) в качестве эталона и сопоставляя все остальные шаблоны с этой ссылкой и сравнивая перекрытие между их метками и метками группы A (MI, CC). Результаты показаны в таблице 3. Значения перекрытия, полученные с помощью аффинной регистрации, превышают значения перекрытия, полученные с помощью деформируемой регистрации для любого субъекта в наборе данных. После деформируемой регистрации значения перекрытия превышают повторяемость, достижимую оценщиками (Shattuck et al., 2008). Уменьшение некоторых значений перекрытия группы A после деформируемой регистрации предполагает, что мы работаем вблизи предела достижимого перекрытия при использовании интерполяции ближайшего соседа. См. примеры по этой проблеме (Klein et al., 2010a). На рисунке 2 показаны шаблоны, полученные в ходе этого исследования, до и после регистрации в шаблоне группы A CC. Точность шаблона MI относительно снижена по сравнению с шаблонами MSQ и CC. Вспоминая, что MI превосходит MSQ с точки зрения перекрытия Жаккара, можно заключить, что точности шаблона недостаточно для определения анатомической точности стратегии регистрации.

### 4.2. Маркировка субъектов вне обучающего набора

Пять пар метрик (аффинных, деформируемых) были выбраны для использования в полном конвейере оценки: от построения шаблона до голосования большинством и маркировки исключенных субъектов. На первом этапе мы последовательно используем одну и ту же метрику: (MSQ, MSQ), (CC, CC) и (MI, MI). На втором этапе мы используем MI в качестве первой метрики еще для двух пар (MI, MSQ) и (MI, CC), поскольку MI показал лучший результат при аффинной регистрации на первом этапе (см. рисунок 3). На уровне аффинной регистрации взаимная информация лучше всего подходит как для извлечения мозга, так и для маркировки более тонких структур.

4.2.1. Извлечение мозга. Начальные результаты аффинной регистрации полученного шаблона показывают явно лучшую производительность при MI, что подтверждено парными Т-тестами на рисунке 3. В то же время, когда всем деформируемым метрикам присваивается одинаковая инициализация с MI метрика, то они работают одинаково, по крайней мере на первый взгляд. Проблема с использованием коэффициента Жаккара при извлечении мозга заключается в том, что небольшие различия в значениях (даже в тысячных долях) могут соответствовать визуально значимым различиям в эффективности маркировки. Это связано с тем, что типичные ошибки представляют собой небольшую составляющую бинарного изображения. Пример маркировки от одного субъекта показан на рисунке 5. Среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение диффеоморфных выделений мозга на основе регистрации (для всех пар показателей) составляет: (MSQ, MSQ) =  $0,938 \pm 0,0197$ , (CC, CC) =  $0,937 \pm 0,0210$ , (MI, MI) =  $0,956 \pm 0,0056$ , (MSQ, MI) =  $0,955 \pm 0,0062$ , (CC, MI) =  $0,958 \pm 0,0054$ . Результаты (MSQ, MSQ) и (CC, CC) значительно ниже, чем результаты (MI, MSQ) и (MI, CC), что указывает на то, что аффинная метрика MI повышает производительность для деформируемых отображений CC и MSQ. Лучший результат в механизме проверки сегментации

(SVE <http://sve.ionu.ucla.edu/>) по состоянию на 10 мая 2010 г. показывает средний коэффициент Жаккара 0,9504, полученный пользователем «scaser» с использованием VBM8.0. Таким образом, эти методы диффеоморфного извлечения мозга на основе шаблонов могут конкурировать с современными методами. Существует разница в экстрактах мозга из SVE и в экстрактах, полученных с помощью LPBA40. Таким образом, цифры оценок не являются строго сопоставимыми. Данные SVE остаются скрытыми, чтобы предотвратить переподгонку данных к результатам.

Поскольку в этом исследовании предполагается использовать только доступные данные, мы ограничиваемся оценкой общедоступных компонентов LPBA40.

4.2.2. Извлечение субрегионов мозга. Тенденции, присутствующие в общем извлечении мозга, сохраняются при оценке перекрытия субрегионов. Общая ошибка по субрегионам показана на рисунке 3, а по регионам — на рисунке 4. В таблице показаны конкретные регионы, в которых производительность различается по разным показателям. Кроме того, неудивительно, что тенденции в столбце MI-affine отражаются в диффеоморфных результатах (все из которых использовали MI-аффинную метрику для инициализации диффеоморфного сопоставления). Корреляции между диффеоморфными и MI-аффинными результатами также сильны, как показано на рисунке. Это еще больше подчеркивает важность аффинной инициализации при определении деформируемого результата. Обратите внимание, что, как показано в (Rohlfing et al., 2004), на величину перекрытия Жаккара различных структур влияет соотношение их поверхности и объема. Это различие необходимо учитывать при интерпретации этих результатов.

#### 4.3. Относительное время расчета для каждой метрики

Мы количественно оцениваем относительное время вычисления метрик сходства с помощью настенных часов с точки зрения времени вычисления метрики средних квадратов (самой простой и быстрой из трех). Мы запускаем 10 итераций вычисления метрики в полном разрешении (то есть без запуска регистрации) на машине, которая номинально простаивает. Входное изображение было трехмерным с размером  $256 \times 124 \times 256$  вокселей, как в данных LPBA40. Результаты: MSQ=1, MI=14,7, CC=19,1, где MSQ занял 22 секунды. Таким образом, метрика CC является наиболее трудоемкой, а метрика MSQ может быть наиболее эффективной для выполнения первоначального извлечения мозга, которое позже может быть уточнено с помощью алгоритма постобработки.

## 5. Обсуждение

### 5.1. Краткое содержание

В этой статье мы даем обзор набора инструментов ANT и подробно описываем реализацию ANT метрик регистрации деформируемых изображений MSQ, CC и MI. Мы также предлагаем новую реализацию метрики CC, которая сокращает время вычислений в 4–5 раз с параметрами по умолчанию при регистрации трехмерного изображения мозга объемом 1 мм<sup>3</sup>. Мы оцениваем влияние этих вариантов метрик – и их аффинных аналогов – на оптимальное построение шаблонов и маркировку мозга на основе шаблонов. Мы используем консервативную стратегию двойной перекрестной проверки, чтобы продемонстрировать стабильность шаблона. Мы установили (количественно), что шаблоны, полученные из подмножеств данных, более похожи друг на друга, чем любой отдельный человек в наборе данных. Эти результаты объясняются законом больших чисел анатомической изменчивости в сочетании с эффектом убывающей отдачи.

То есть мозг разных людей, выбранных в демографической группе, в целом схож, а несколько случайные различия имеют тенденцию усредняться. Кроме того, показатель сходства не оказывает большого влияния на общую форму шаблона. Несмотря на очень высокое сходство шаблонов, после многомерного сопоставления с различными показателями и подгруппами все же существуют небольшие остаточные различия. Для понимания природы и влияния этих различий потребуются дальнейшая работа.

Наши результаты показывают, что аффинная регистрация на основе взаимной информации в ANT обеспечивает лучшую инициализацию для деформируемой регистрации. Взаимная информация, наряду с нормализованной взаимной информацией, имеет преимущества в качестве показателя сходства при работе с вариациями сканера и патоморфологическими изменениями. Вполне возможно, что надежность MI может оказаться необходимым требованием.

долгосрочные, для крупномасштабных клинических исследований. Действительно, как показано в нашей собственной оценке, MI демонстрирует лучшие из трех показателей для аффинной регистрации всей головы. Еще неизвестно, являются ли некоторые варианты MI также оптимальными для деформируемой регистрации. Возможно, что другие реализации аффинной регистрации CC и MSQ будут работать так же хорошо, как MI, но мы предполагаем, что качество MI частично обусловлено его хорошо известной устойчивостью к несовпадающим структурам (например, функциям, существующим вне мозга) и демонстрируют значительные межпредметные различия). Наилучшие диффеоморфные результаты в нашем исследовании получены при инициализации с помощью аффинной регистрации на основе MI, независимо от используемой деформируемой метрики.

Одним из неожиданных результатов нашего исследования является относительное сходство производительности извлечения мозга по деформируемым метрикам после аффинной инициализации с помощью MI. Это говорит о том, что извлечение более крупных структур в этом наборе данных очень чувствительно к качеству аффинной инициализации и менее чувствительно к деформируемой метрике. Однако на рисунке 5 показано, что, казалось бы, небольшие изменения в метрике Жаккара могут привести к визуально очевидным различиям в производительности. Дополнительный материал содержит оценочные значения расстояния Хаусдорфа между экстракциями мозга, которые могут быть более чувствительной мерой в этом приложении.

Двукратная перекрестная проверка уменьшает систематическую ошибку в наших результатах и проверяет обобщение на новые данные (при условии одинакового разрешения, контраста и т. д.). Хотя во всех исследованиях должна использоваться такая стратегия, некоторые из них включают наборы, которые слишком малы, чтобы исключить какие-либо данные (Юшкевич и др., 2009). Другие исследования просто допускают предвзятую стратегию, хотя в этом нет необходимости (Jia et al., 2010). Результаты искусственно завышаются, когда одни и те же данные используются как при тестировании, так и при обучении (Vul et al., 2009; Kriegeskorte et al., 2009). Этот эффект затрудняет сравнение результатов, в которых используется перекрестная проверка, и тех, которые этого не делают.

Текущее исследование также подчеркивает влияние качественной аффинной инициализации на производительность маркировки мозга. Мы сообщаем о корреляции более 0,92 между исходным результатом аффинной регистрации и окончательным результатом деформируемой регистрации, которая сохраняется по всем показателям. Следовательно, качество инициализации при регистрации диффеоморфных изображений имеет решающее значение.

## 5.2. Отношение к другой работе

Помимо (Klein et al., 2009) и (Klein et al., 2010a), в нескольких других исследованиях сравниваются показатели аффинной регистрации (Studholme et al., 1997; Woods et al., 1998) и деформируемой регистрации (Woods и др., 1998; Ноблет и др., 2006). Ноблет и др. (Noblet et al., 2006) используют метрику разницы интенсивностей (и несколько ее преобразований), чтобы продемонстрировать превосходную производительность алгоритма B-Spline по сравнению с алгоритмом Демонов. Многие аспекты метода были проверены, но, насколько нам известно, метод и результаты не были обнародованы. Стадхолм обнаружил (Studholme et al., 1997), что взаимная информация была более надежной для жесткой регистрации данных головы ПЭТ-MPT по сравнению с другими показателями, включая взаимную корреляцию. Пожалуй, наиболее известная исторически оценка принадлежит Хеллиеру и др. (Hellier et al., 2003). По сравнению с оценкой Хеллиера, в текущей работе используется единая структура для тестирования различных показателей сходства без путаницы с различными реализациями предварительной обработки и преобразования. То есть из трех компонентов регистрации, подробно описанных во введении, мы сохраняем два постоянными и оцениваем один. Кроме того, в духе открытой науки наша база кода, оценочные данные и оценочное программное обеспечение полностью доступны.

Сравнение результатов, представленных здесь, и результатов недавней статьи (Heckemann et al., 2010) позволяет предположить, что маркировка с использованием нескольких шаблонов превосходит маркировку с использованием одного шаблона. Как видно из работы Klein 2009, в частности из рисунка 5, относительная производительность перекрытия между алгоритмами в значительной степени одинакова для всех наборов оценочных данных. Однако абсолютные значения производительности имеют заметные различия. Таким образом, необходимо проявлять осторожность при прямом сравнении значений перекрытия по данным LPBA40 с значениями из Hammers 2003/Heckemann 2010, в частности потому, что данные LPBA40 ниже.

разрешение. Кроме того, в текущем исследовании маркировка оценивается посредством нормализации всей головы, тогда как Heckemann 2010 (и Klein 2009) нормализуют изображения, извлеченные из мозга.

Несмотря на эти предостережения, маркировка с несколькими шаблонами, вероятно, в целом дает преимущество в производительности, и поэтому мы предоставляем сценарий `ants_multitemplate_labeling.sh` по адресу [https://sourceforge.net/downloads/advants/ANTS\\_Evaluation\\_Scripts/](https://sourceforge.net/downloads/advants/ANTS_Evaluation_Scripts/), который реализует стратегию нескольких шаблонов с помощью ANT. Фактически, методы, используемые в этой статье для маркировки нашего шаблона группы, и методы, используемые в стандартной маркировке нескольких шаблонов, принципиально схожи. Таким образом, для реализации многошаблонной маркировки с помощью ANT не требуется никаких новых разработок. Мы также предоставляем по указанному выше адресу результаты многошаблонной маркировки, полученные на основе набора данных Hammers путем применения сценария `ants_multitemplate_labeling.sh` к 19 наборам данных на <http://www.brain-development.org/> (Hammers et al., 2003). Хеккеманн и др., 2006). Результаты конкурентоспособны с обоими (Heckemann et al., 2006, 2010), хотя последний, похоже, использует другой набор меток. Наиболее близкое сравнение можно провести с (Heckemann et al., 2006), в котором используется почти тот же набор меток, хотя всего имеется 30 наборов данных. Наши результаты включали только 19 доступных в настоящее время онлайн. Однако в настоящее время мы концентрируемся на стратегиях маркировки с одним шаблоном из-за значительных человеческих усилий, необходимых для создания согласованных ручных маркировок для разных наборов данных. В подавляющем большинстве демографических исследований используется единое шаблонное пространство, и основная цель данной статьи — подробно описать структуру с открытым исходным кодом для реализации и оценки таких исследований. Некоторые из этих исследований о

Пользователи ANT используют эту технологию в различных областях применения, включая, помимо прочего, анализ фМРТ (Yassa et al., 2010), морфометрию (Hanson et al., 2010), анатомическую маркировку анатомии человека и мыши, а также в компьютерном зрении. ANT доказали свою эффективность в крупномасштабных исследованиях по нормализации не только у здоровых субъектов, но и у больных с большой анатомической вариабельностью. Avants et al. (2008); Кляйн и др. (2010a). Метод SyN от ANTs недавно показал лучший результат в объективной регистрационной оценке с использованием вручную отмеченных внутрисубъектных пар томов КТ грудной клетки (испытание EMPIRE-10 для MICCAI 2010, <http://empire10.isi.uu.nl>). Методы большой деформации ANT легко адаптируются к обработке пациентов со склерозом, вызванным эпилепсией (Авантс и др., 2010b), болезнью Альцгеймера (Юшкевич и др., 2010), легкими когнитивными нарушениями (Ясса и др., 2010) и субъектами с подтвержденной аутопсией лобно-височная деменция, вызывающая тяжелую вентрикуломегалию (Avants et al., 2010a). Наконец, подмножество набора инструментов ANTs находится в стадии разработки для включения в версию 4 Insight Toolkit, что позволит использовать эти методы большему количеству пользователей, повысит надежность и обеспечит постоянную поддержку пользователей.

### 5.3. Недостатки данного исследования

Целью данной статьи было использование метрики сходства в качестве интересующей переменной. Таким образом, мы не оценивали влияние моделей трансформации и регуляризации на точность регистрации и оставляем это на будущее. Большое количество вариантов проектирования параметров или алгоритмов, как незаметных, так и очевидных, также было выбрано на основе опыта и хороших инженерных принципов, но без прямой оценки. Например, мы не исследовали множество диапазонов возможных стратегий понижающей дискретизации, которые можно было бы использовать в нашей системе с несколькими разрешениями. В качестве второго примера мы не использовали интерполяцию частичного объема в нашей реализации MI, как рекомендовал Маес (Maes et al., 1997). Размер совместной гистограммы при ИМ также может влиять на производительность. Однако мы считаем, что существует более фундаментальная проблема с использованием глобального показателя MI для внутримодальной регистрации. Более «гибкие» соответствия MI (относительно CC или MSQ) могут снизить точность. Несмотря на это утверждение, из-за важности деталей реализации его трудно доказать, использование нормализованного или ненормализованного MI или других реализаций, таких как мера сходства максимального расстояния-градиента-величины (Gan and Chung, 2005). ANT также обеспечивают возможность включения корковых ограничений, что, как было показано, улучшает регистрацию мозга (Hellier и Barillot,

2003), но такие данные не используются в данном анализе. Кроме того, мы не оценивали данные, не относящиеся к мозгу или МРТ. Таким образом, мы, возможно, не сможем обобщить эти результаты на другие модальности или другие органы. Наконец, мы отмечаем, что измерение точности маркировки мозга экспертами-оценщиками само по себе имеет ограничения. Например, в некоторых структурах оценщики могут систематически ошибаться. Во-вторых, биологическая достоверность карт не оценивается, как и способность обнаружения тонких групповых эффектов на структуру мозга.

#### 5.4. Окончательные выводы

В этом документе подробно описаны основные стратегии нормализации ANT и представлен обзор других аспектов набора инструментов. Мы фокусируемся на деформируемых метриках подобия и некоторых моделях преобразования, доступных в ANT, даем философию реализации и количественное обоснование стандартных метрик подобия ANT как в деформируемой, так и в аффинной регистрации. Мы предлагаем новую быструю реализацию метрики CC для деформируемой регистрации, количественно оцениваем новейшую производительность ANT при маркировке мозга в наборе данных LPBA40 и показываем, что производительность извлечения мозга конкурентоспособна по сравнению с лучшими доступными результатами. Однако в настоящее время сложно сравнивать наши результаты по регионам по данным LPBA40 с другими методами. Частично это связано с тем, что в литературе мало опубликованных результатов по данным LPBA40, а, во-вторых, те, которые существуют в литературе, используют разные подходы к перекрестной проверке или ее отсутствие. Мы также подчеркиваем сходство шаблонов, полученных на основе демографических данных, и подтверждаем важность аффинной регистрации для эффективности деформируемой регистрации. Самое главное, что в этом исследовании представлены справочные сценарии (написанные на bash с переводом на Python) и код, который можно воспроизводимо применять к общему набору оценочных данных. Мы призываем других исследователей сравнить эти результаты, используя аналогичную схему двойной перекрестной проверки, а также коэффициент Жаккара в качестве показателя оценки. Дополнительный материал предоставляет данные о перекрытиях Дайса, соотношениях истинных/ложных положительных результатов и показателях Хаусдорфа, а также, если другие исследователи предпочитают эти меры.

## Дополнительный материал

Дополнительные материалы см. в веб-версии PubMed Central.

## Благодарности

ANTs поддерживается грантом R01EB006266-01 Национального института биомедицинской визуализации и биоинженерии и администрируется Центром вычислительной биологии Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе. Мы также хотели бы поблагодарить Рэя Разлиги за проверку кода MI ANTs и улучшение его ясности и реализации.

## Рекомендации

- Акоста-Кабронеро Дж., Уильямс ГБ, Перейра Дж.МС., Пенгас Дж., Нестор П.Дж. Влияние удаления черепа и коррекции радиостатного смещения на сегментацию серого вещества для морфометрии на основе вокселей. *Нейровизуализация*. 2008 февраль; 39 (4): 1654–1665. [В pubmed: 18065243]
- Ардекани Б.А., Гукемус С., Бахман А., Хоптман М.Дж., Войташек М., Ниренберг Дж. Количественный анализ. сравнение алгоритмов межсубъектной регистрации объемных 3D-сканирований МРТ головного мозга. *Неврологические методы*. 2005 март; 142(1):67–76. [В pubmed: 15652618]
- Арнольд, В.И. Обыкновенные дифференциальные уравнения. Спрингер-Верлаг; 1991.
- Эшбернер Дж. Быстрый алгоритм регистрации диффеоморфных изображений. *Нейровизуализация*. 2007 октябрь; 38(1):95–113. [В pubmed: 17761438]
- Эшбернер Дж., Фристон К. Морфометрия на основе вокселей — методы. *Нейровизуализация*. 2000 г.; 11:805–821. [В pubmed: 10860804]
- Авантс Б, Андерсон С, Гроссман М, Джи Дж.К. Пространственно-временная нормализация для продольного анализа атрофии серого вещества при лобно-височной деменции. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2007 г.; 10 (Часть 2): 303–310.



- Авантс Б., Сундарам Т., Дуда Дж.Т., Джи Дж.К., Нг Л. Понимание образов. А.К. Петерс, Ч. Нежесткое изображение  
Постановка на учет. 2004: 307–348.
- Авантс Б.Б., Кук П.А., Унгар Л., Джи Дж.К., Гроссман М. Деменция вызывает коррелированное снижение целостности белого вещества и  
толщины коры: многомерное нейровизуализирующее исследование с разреженным каноническим корреляционным анализом.  
Нейровизуализация. 2010a апрель; 50(3):1004–1016. [B pubmed: 20083207]
- Авантс Б.Б., Эпштейн К.Л., Гроссман М., Джи Дж.К. Регистрация симметричных диффеоморфных изображений с кросс-корреляцией:  
оценка автоматизированной маркировки пожилого и нейродегенеративного мозга. Анал с медицинским изображением.  
2008 февраль; 12(1):26–41. [B pubmed: 17659998]
- Авантс Б.Б., Тастисон Н.Дж., Сонг Дж., Джи Дж.К. ANTS: расширенные инструменты нормализации с открытым исходным кодом для  
нейроанатомии. Лаборатория вычислений и науки Penn Image. 2009 год
- Авантс Б.Б., Юшкевич П., Плуто Дж., Минкофф Д., Корчиковски М., Детре Дж., Джи Дж.К. Оптимальный матричный эффект в исследованиях  
гиппокампа больных популяций. Нейровизуализация. 2010b февраль; 49(3):2457–2466.  
[B pubmed: 19818860]
- Байчи Р., Ковачич С. Упругое согласование с несколькими разрешениями. Компьютерное зрение, графика и обработка  
изображений. 1989 год; 46:1–21.
- Бег М.Ф., Миллер М.И., Труве А., Юнес Л. Вычисление метрических отображений большой деформации с помощью геодезических  
поток диффеоморфизмов. Межд. Дж. Компьютер. Зрение. 2005 г.; 61(2):139–157.
- Браун ЛГ. Обзор методов регистрации изображений. Обзоры вычислительной техники ACM. 1992 г., декабрь; 24  
(4): 325–376.
- Кристенсен Дж.Э., Рэббит Р.Д., Миллер М.И. Деформируемые шаблоны с использованием кинематики большой деформации. Транзакции  
IEEE по обработке изображений. 1996 год; 5 (10): 1435–1447. [B pubmed: 18290061]
- Клаузи Д.А., Джерниган М.Э. Быстрый метод определения особенностей совпадения текстур. IEEE Транс. Гео.  
весло смысл 1998 год; 36(1):298–300.
- Крам ВР, Хилл ДЛГ, Хоукс диджей. Теоретико-информационные меры сходства в нежесткой регистрации.  
Инф-процесс, медицинская визуализация. 18 июля 2003 г.: 378–387. [B pubmed: 15344473]
- Д'Агостино Э., Маес Ф., Вандермейлен Д., Сутенс П. Модель вязкой жидкости для мультимодальных нежестких  
регистрация изображений с использованием взаимной информации. Анал с медицинским изображением. 2003 декабрь; 7 (4): 565–575. [B  
pubmed: 14561559]
- де Бур Р., Вруман Х.А., Икрам М.А., Верноой М.В., Бретелер М.Б., ван дер Лугт А., Ниссен В.Дж.  
Исследование точности и воспроизводимости автоматических методов сегментации тканей головного мозга при МРТ.  
Нейровизуализация. июль 2010 г.; 51(3):1047–1056. [B pubmed: 20226258]
- Эбин Д.Г., Марсден Дж. Группы диффеоморфизмов и движение несжимаемой жидкости. Анналы  
Математика. 1970 год; 92:102–163.
- Фишль Б., Дейл АМ. Измерение толщины коры головного мозга человека по магнитно-резонансным изображениям. Proc Natl Acad  
Sci, США, сентябрь 2000 г.; 97(20):11050–11055. [B pubmed: 10984517]
- Фокс Н., Крам В., Скахилл Р., Стивенс Дж., Янссен Дж., Россор М. Визуализация начала и прогрессирования  
Болезнь Альцгеймера с воксельным сжатием серийных магнитно-резонансных изображений. Ланцет.  
2001 г.; 358:201–205. [B pubmed: 11476837]
- Ган Р, Чунг АС. Многомерная надежная регистрация изображений на основе взаимной информации с использованием  
максимальная величина градиента расстояния. Инф-процесс, медицинская визуализация. 2005 г.; 19: 210–221. [B pubmed:  
17354697]
- Ну и дела, Джей Си. О сопоставлении объемов мозга. Распознавание образов. 1999 год; 32:99–111.
- Хаммерс А., Аллом Р., Кепп М.Дж., Фри С.Л., Майерс Р., Лемье Л., Митчелл Т.Н., Брукс Д, Дункан Дж.С.  
Трехмерный атлас максимальной вероятности человеческого мозга с особым упором на височную долю. Карта мозга Hum. август  
2003 г.; 19 (4): 224–247. [B pubmed: 12874777]
- Хэнсон Дж.Л., Чанг М.К., Авантс Б.Б., Ширткифф Э.А., Джи Дж.К., Дэвидсон Р.Дж., Поллак С.Д. Ранний стресс – это  
связанные с изменениями в орбитофронтальной коре: тензорное морфометрическое исследование структуры мозга и  
поведенческого риска. Дж. Нейроски. июнь 2010 г.; 30(22):7466–7472. [B pubmed: 20519521]
- Хеккеманн Р.А., Хайнал Й.В., Альджабар П., Рюкерт Д., Хаммерс А. Автоматическая анатомическая МРТ головного мозга.  
сегментация, сочетающая распространение меток и объединение решений. Нейровизуализация. 2006 октябрь; 33(1):115–126.  
[PubMed: 16860573]
- Хеккеманн Р.А., Кейханинежад С., Альджабар П., Рюкерт Д., Хайнал Й.В., Хаммерс А., Инициатива ADN.  
Улучшение регистрации межузбъектных изображений с использованием информации о классе ткани повышает надежность и

точность анатомической сегментации на основе мультиатласа. Нейровизуализация. 2010 май; 51(1):221–227. [В PubMed: 20114079]

Хеллиер П., Барилло К. Сочетание плотного подхода и подхода, основанного на ориентирах, для нежесткой регистрации. IEEE Трансмедицинская визуализация. 2003 февраль; 22 (2): 217–227. [В pubmed: 12715998]

Хеллиер П., Барийо С., Коруш И., Жибо Б., Гуальер Г.Л., Коллинз Д., Эванс А., Маландейн Г., Аяче Н., Кристенсен Г., Джонсон Х. Ретроспективная оценка межсубъектной регистрации мозга. IEEE Трансмедицинская визуализация. 2003 сентябрь; 22 (9): 1120–1130. [В pubmed: 12956267]

Эрмосильо Дж., Шеф-повар отеля С., Фожерас О. Вариационные методы сопоставления мультимодальных изображений. Международный журнал компьютерного зрения. 2002 декабрь; 50(3):329–343.

Хуан Т., Ян Г., Тан Г. Быстрый алгоритм двумерной медианной фильтрации. IEEE ASSP. 1979 год; 27 (1): 13–18.

Ибанез, Л.; Авила, РС.; Эйлуорд, СР. Открытый исходный код и открытая наука: как это меняет сообщество медицинских изображений; Учеб. Международного симпозиума по биомедицинской визуализации; 2006.

Ибанез Л., Нг Л., Джи Дж.К., Эйлуорд С. Шаблоны регистрации: общая структура регистрации изображений Insight Toolkit. Международный симпозиум IEEE по биомедицинской визуализации. Июль 2002 г.: 345–348.

Цзя Х, Ву Г, Ван Ц, Шен Д. Поглощение: создание Атласа путем самоорганизованной регистрации и объединения. Нейровизуализация. июль 2010 г.; 51(3):1057–1070. [В pubmed: 20226255]

Джоши С., Дэвис Б., Джомьер М., Гериг Г. Построение несмещенного диффеоморфного атласа для вычислительных вычислений. анатомия. Нейровизуализация. 2004 г.; 23 Доп. 1: C151–C160. [В pubmed: 15501084]

Кляйн А, Андерссон Дж, Ардекани Б.А., Эшбернер Дж, Авантс Б, Чанг М.К., Кристенсен Г.Е., Коллинз Л.Д., Джи Дж., Хеллиер П., Сонг Дж.Х., Дженкинсон М., Лепаж С., Рюкерт Д., Томпсон П., Веркаутерен Т., Вудс Р.П., Манн Дж.Дж., Парси Р.В. Оценка 14 алгоритмов нелинейной деформации, применяемых для регистрации МРТ головного мозга человека. Нейровизуализация. 2009 январь.

Кляйн А, Гош С.С., Авантс Б, Йео БТТ, Фишл Б, Ардекани Б, Джи Дж.К., Манн Дж.Дж., Парси Р.В. Оценка объемных и поверхностных методов регистрации изображений мозга. Нейровизуализация. 2010 г., май; 51 (1): 214–220. [В pubmed: 20123029]

Кляйн С., Старинг М., Мерфи К., Виргеввер М.А., Плуим Дж.П.В. Elastix: набор инструментов для регистрации медицинских изображений на основе интенсивности. IEEE Трансмедицинская визуализация. 2010b январь; 29 (1): 196–205. [В pubmed: 19923044]

Ковачевич Ю. От главного редактора. Транзакции IEEE по обработке изображений. 2006 г.; 15:12. [ПабМед: 16435533]

Кригескорте Н., Симмонс В.К., Беллгоуэн ПСФ, Бейкер К.И. Круговой анализ в системной нейробиологии: опасность двойного погружения. Нат Нейроски. 2009 май; 12 (5): 535–540. [В pubmed: 19396166]

Узнал-Миллер Э.Г. Модели изображений, управляемые данными, посредством непрерывного выравнивания суставов. IEEE Транс-шаблон Анальный Маха Интел. 2006 февраль; 28 (2): 236–250. [В pubmed: 16468620]

Льюис, Дж. Интерфейс видения. Канадское общество обработки изображений и распознавания образов. 1995. Быстрая нормализованная взаимная корреляция; п. 120-123.

Лим К.О., Пфеффербаум А. Сегментация МР-изображений головного мозга на пространства спинномозговой жидкости, белое и серое вещество. J Comput Assist Томогр. 1989 год; 13 (4): 588–593. [В pubmed: 2745775]

Лоеккс Д., Слагмолен П., Маес Ф., Вандермейлен Д., Сутенс П. Нежесткая регистрация изображений с использованием условной взаимной информации. IEEE Трансмедицинская визуализация. январь 2010 г.; 29 (1): 19–29. [В pubmed: 19447700]

Маес Ф., Коллинсон А., Вандермейлен Д., Маршал Г., Сутенс П. Регистрация мультимодальных изображений максимизация взаимной информации. IEEE Трансмедицинская визуализация. апрель 1997 г.; 16 (2): 187–198. [В pubmed: 9101328]

Мэттс Д., Хейнор Д.Р., Вессель Х., Левеллен Т.К., Юбенк В. Регистрация изображений ПЭТ-КТ в грудной клетке с использованием деформаций произвольной формы. IEEE Трансмедицинская визуализация. 2003 январь; 22 (1): 120–128. [В pubmed: 12703765]

Миллер М.И., Труве А., Юнес Л. О метрике и уравнениях Эйлера-Лагранжа вычислительной анатомии. Анну Рев Биомед Инж. 2002 г.; 4:375–405. [В pubmed: 12117763]

Миллер М.И., Труве А., Юнес Л. Геодезическая съемка для вычислительной анатомии. J. Представлено математическое изображение и видение. 2005 г.

Мамфорд Д. Теория шаблонов и видение. Математические вопросы обработки сигналов и L'Image, Институт Анри Пуанкаре. 1998 год; 3:7–13.

Neu SC, Valentino DJ, Toga AW. Лони-дебабелер: медиатор для программного обеспечения нейровизуализации. Нейровизуализация. 2005 февраль; 24(4):1170–1179. [В pubmed: 15670695]

Ноблет В., Генрих С., Хейтц Ф., Армспех Дж.П. Ретроспективная оценка сохраняющего топологию нежесткого метода регистрации. Анал с медицинским изображением. июнь 2006 г.; 10 (3): 366–384. [В pubmed: 16497537]

Пак Дж.Г., Ли К. Зачистка черепа на основе выращивания областей для магнитно-резонансных изображений мозга. Нейровизуализация. 2009 октябрь; 47 (4): 1394–1407. [В pubmed: 19389477]

Патель В., Динов И.Д., Хорн Дж.Д.В., Томпсон П.М., Тоба А.В. Одинокий разум: отличные метаданные для dwi. Нейровизуализация. июнь 2010 г.; 51(2):665–676. [В pubmed: 20206274]

Плута Дж., Авантс Б.Б., Глини С., Авате С., Джи Дж.К., Детре Дж.А. Внешний вид и неполное соответствие этикетки для сегментации гиппокампа на основе диффеоморфного шаблона. Гиппокамп. июнь 2009 г.; 19(6):565–571. [PubMed: 19437413]

Рогель П., Ковачевич С., Джи Дж.К. Точечные меры сходства для нежесткой регистрации мультимодальных данных. Компьютерное зрение и понимание изображений. 2003 г.; 92:112–140.

Рогель П., Ковачич С. Симметричная регистрация изображений. Анал с медицинским изображением. июнь 2006 г.; 21 (3): 484–493. [В pubmed: 15896998]

Ролфинг Т., Брандт Р., Мензель Р., Маурер Ч.Р. Оценка стратегий выбора атласа для сегментации изображений на основе атласа с применением к изображениям мозга пчел, полученным конфокальной микроскопией. Нейровизуализация. апрель 2004 г.; 21 (4): 1428–1442. [В pubmed: 15050568]

Рюкерт Д., Сонода Л., Хейс С., Хилл Д., Лич М., Хоукс Д. Нежесткая регистрация с использованием свободной формы деформации: применение к МР-изображениям молочной железы. IEEE Трансмедицинская визуализация. август 1999 г.; 18(8):712–721. [PubMed: 10534053]

Саданантхан С.А., Чжэн В., Чи М.В.Л., Загороднов В. Зачистка черепа с использованием разрезов графа. Нейровизуализация. январь 2010 г.; 49(1):225–239. [В pubmed: 19732839]

Шлейхер А., Моросан П., Амунц К., Зиллес К. Количественный архитектурный анализ: новый подход к корковому картированию. J Аутизм среди разработчиков. 2009 июль.

Сегонн Ф., Дейл А.М., Буса Э., Глесснер М., Салат Д., Хан Х.К., Фишль Б. Гибридный подход к проблеме вскрытия черепа при МРТ. Нейровизуализация. июль 2004 г.; 22 (3): 1060–1075. [В pubmed: 15219578]

Шаттук Д.В., Мирза М., Адисетийо В., Ходжаткашани С., Саламон Г., Нарр К.Л., Полдрак Р.А., Билдер Р.М., Тоба А.В. Построение 3D вероятностного атласа корковых структур человека. Нейровизуализация. 2008 февраль; 39 (3): 1064–1080. [В pubmed: 18037310]

Шен Д., Давацкиос К. Хаммер: Механизм сопоставления иерархических атрибутов для эластичной регистрации. Транзакции IEEE по медицинской визуализации. 2002 г.; 21 (11): 1421–1439. [В pubmed: 12575879]

Песня, Г.; Аванц, Б.; Джи, Дж. Материалы семинара по математическим методам анализа биомедицинских изображений. 2007. Многостартовый метод с предварительным обучением регистрации изображений.

Стадхолм С., Хилл Д.Л., Хоукс Дж. Автоматизированная трехмерная регистрация изображений мозга магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии путем многократной оптимизации мер сходства вокселей. Мед Физ. 1997 январь; 24(1):25–35. [В pubmed: 9029539]

Тао Дж., Хе Р., Датта С., Нараяна П.А. Симметричная обратная последовательная нелинейная регистрация, управляемая взаимной информацией. Программы вычислительных методов Биомед. август 2009 г.; 95(2):105–115. [В pubmed: 19268386]

Тирион Дж.П. Сопоставление изображений как процесс диффузии: аналогия с демонами Максвелла. Медицинский имидж Анализ. 1998 год; 2 (3): 243–260. [В pubmed: 9873902]

Тастисон, Нью-Джерси, Авантс Б.Б., Джи Дж.К. Регистрация изображений деформации произвольной формы с прямым манипулированием. IEEE Процесс трансизображения. 2009а март; 18(3):624–635. [В pubmed: 19171516]

Тастисон, Нью-Джерси, Авате С.П., Сонг Джи, Кук Т.С., Джи Дж.К. Новая теоретико-информационная мера для управления компромиссом между надежностью и чувствительностью при регистрации набора точек DMFFD. Инф-процесс, медицинская визуализация. 2009б; 21:215–226. [В PubMed: 19694265] К. Тастисон,

штат Нью-Джерси, Джи Дж. К. ND С Аппроксимация рассеянных данных B-сплайном. Журнал «Инсайт». 2005 г. опубликовано в Интернете.

Веркаутерен Т., Пеннек Х, Перчант А., Аяче Н. Диффеоморфные демоны с использованием иерархии решателей конечных разностей itk. Insight Journal — Открытый научный семинар MICCAI, 2007 г. 2007 год

Веркаутерен Т., Пеннек Х., Перчант А., Аяче Н. Диффеоморфные демоны: эффективное непараметрическое изображение Регистрация. Нейровизуализация. 2009 г.; 45 (1 дополнение): S61–S72. [В pubmed: 19041946]

- Виола П., Уэллс В.М. Согласование путем максимизации взаимной информации. Международный журнал компьютерного зрения. 1997 год; 24(2):137–154.
- Вул Э., Харрис С., Винкельман П., Пашлер Х. Удивительно высокие корреляции в исследованиях фМРТ эмоций, личности и социального познания. Перспективы психологической науки. 2009 г.; 4 (3): 274–290.
- Уэллс ВМ. Эффективный синтез гауссовских фильтров с помощью каскадных однородных фильтров. IEEE Транс. Паттерн Анал. Машина Интел. 1986 год; 8 (2): 234–239.
- Вулперт Д., Макриди В. Никаких теорем бесплатного обеда для оптимизации. Транзакции IEEE на эволюционном уровне Вычисление. 1997 г., апрель; 1 (1): 67–82.
- Вудс Р.П., Графтон С.Т., Уотсон Дж.Д., Сикотт Н.Л., Мацциотта Дж.К. Автоматическая регистрация изображений: II. межпредметная проверка линейных и нелинейных моделей. J Comput Assist Tomogr. 1998 год; 22(1):153–165. [PubMed: 9448780]
- Ясса М.А., Старк С.М., Баккер А., Альберт М.С., Галлахер М., Старк С.Л. Структурная и функциональная МРТ высокого разрешения СА3 гиппокампа и зубчатой извилины у пациентов с амнестическими легкими когнитивными нарушениями. Нейровизуализация. июль 2010 г.; 51(3):1242–1252. [В pubmed: 20338246]
- Ю ТС, Метаксас ДН. Открытая наука, сочетающая открытые данные и программное обеспечение с открытым исходным кодом: Медицинский имидж анализ с помощью Insight Toolkit. Анал с медицинским изображением. 2005 декабрь; 9 (6): 503–506. [В pubmed: 16169766]
- Юшкевич П.А., Авантс Б.Б., Дас С.Р., Плута Дж., Алтинай М., Крейдж С., Инициатива ADN. Смещение в оценке атрофии гиппокампа с использованием морфометрии на основе деформации возникает из-за асимметричной глобальной нормализации: иллюстрация в данных ADNI 3T MRI. Нейровизуализация. апрель 2010 г.; 50 (2): 434–445. [В pubmed: 20005963]
- Юшкевич П.А., Авантс Б.Б., Плута Дж., Дас С., Минкофф Д., Механик-Гамильтон Д., Глинн С., Пикап С., Лю В., Джи Дж.К., Гроссман М., Детре Дж.А. Компьютерный атлас гиппокампа человека с высоким разрешением по данным посмертной магнитно-резонансной томографии при 9,4 т. Нейровизуализация. 2009 январь; 44(2):385–398. [В pubmed: 18840532]
- Чжан Дж., Лян Л., Андерсон Дж.Р., Гейтвуд Л., Роттенберг Д.А., Стротер СК. Оценка и сравнение конвейеров обработки фМРТ на основе glm и сва с системой оценки конвейера обработки фМРТ на основе Java. Нейровизуализация. июль 2008 г.; 41(4):1242–1252. [В pubmed: 18482849]

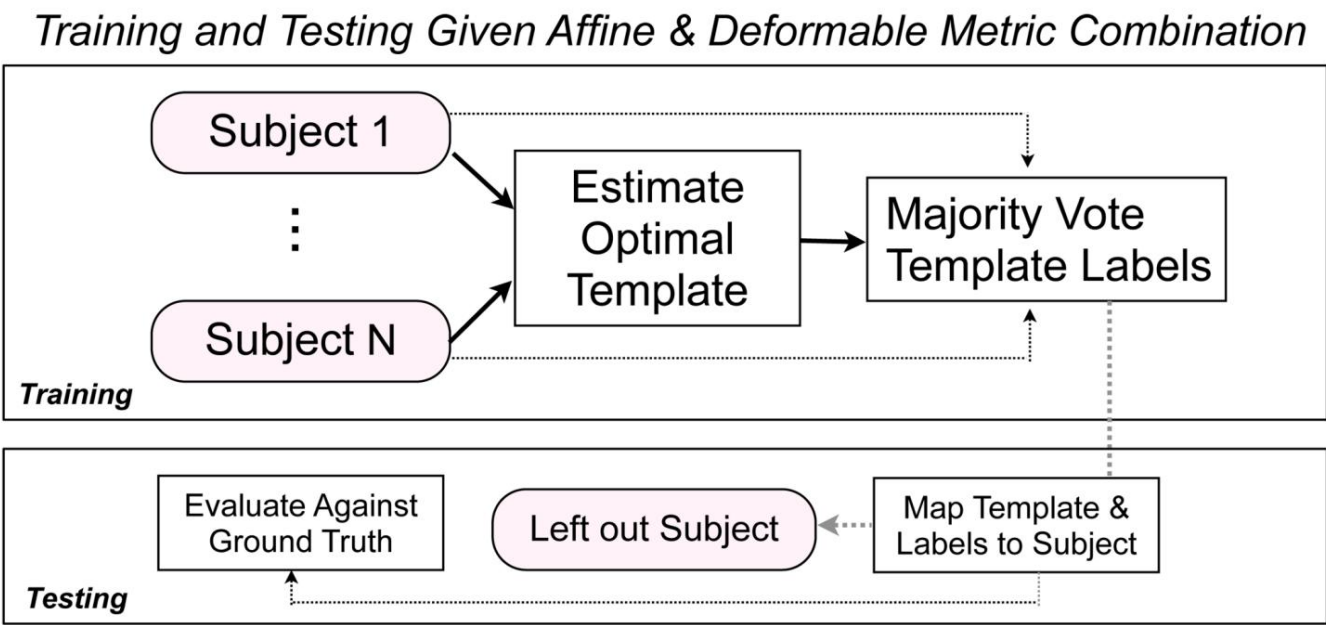
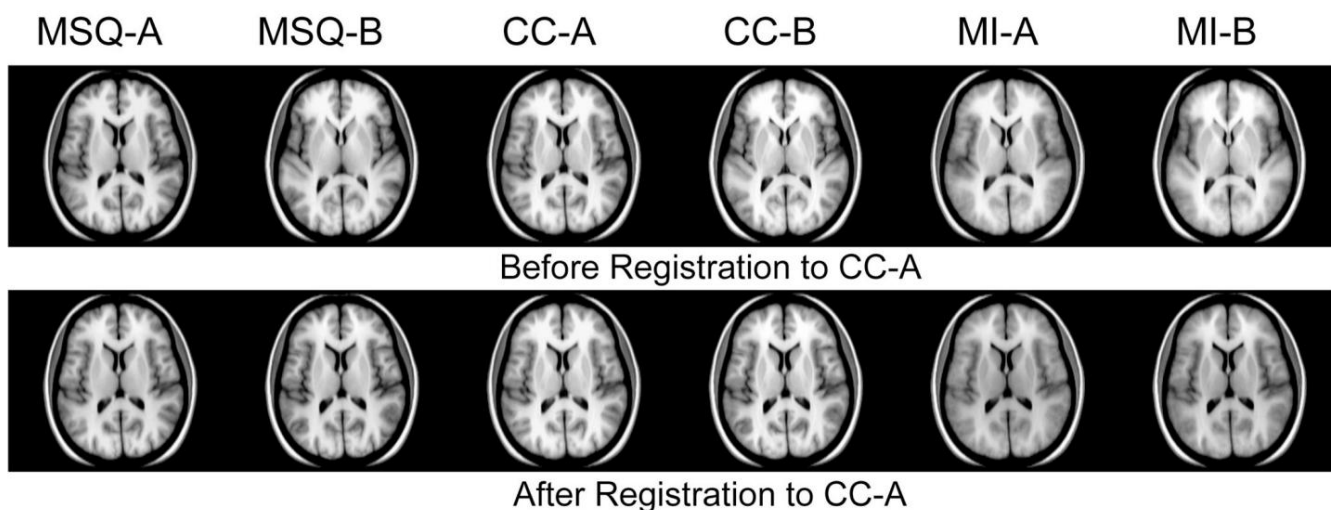
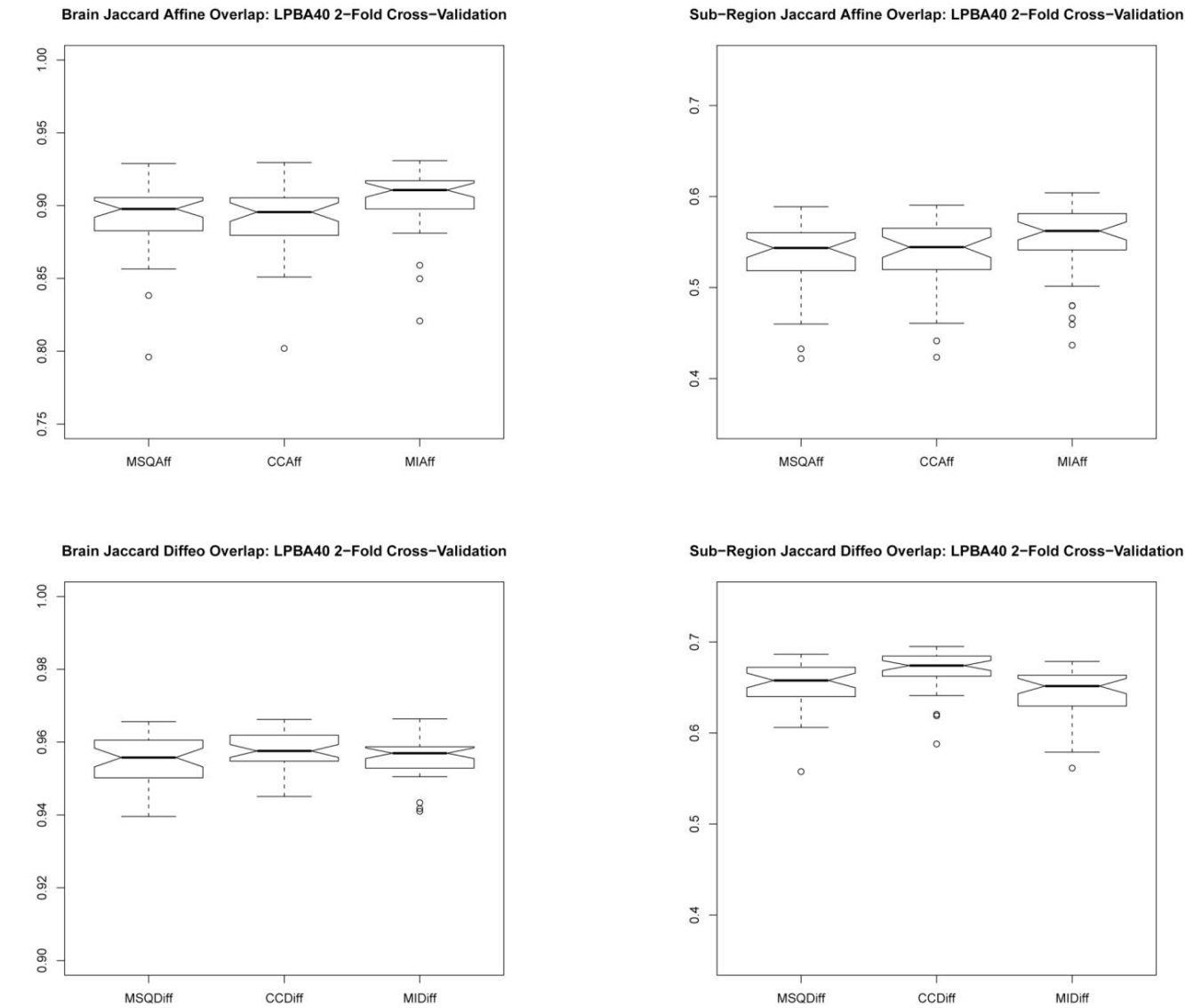


Рисунок 1.  
Конвейер оценки использует двойную перекрестную проверку и оценивает следующее (аффинное, деформируемые) пары метрик: (MSQ,MSQ), (CC,CC), (MI,MI), (MI,MSQ), (MI,CC). ЛПБА  
Метки набора данных предоставляют основную информацию об оцениваемой регистрации субъекта.



Фигура 2.

Два ряда аксиальных срезов (нейрологическое соглашение, т.е. слева от субъекта находится слева от зрителя), взятых из каждого из шаблонов, построенных на основе группы субъектов А или В, и путем (аффинной, диффеоморфной) регистрации в соответствии с (MI, MSQ), (MI, CC), или (MI, MI). В верхнем ряду показаны шаблоны до регистрации в шаблоне группы А (MI, CC), а в нижнем ряду — после диффеоморфной регистрации. Высокое перекрытие Жаккарда между наборами этикеток этих шаблонов количественно определяет и подтверждает с анатомической точки зрения визуальное сходство внешнего вида шаблонов. В верхнем ряду можно увидеть относительную ясность шаблонов MSQ, CC и MI. Поскольку четкость шаблона не увеличивается строго с результатами нашей оценки производительности, можно заключить, что одной ясности шаблона недостаточно для определения нейроанатомической точности алгоритма.



P-Values for Differences in Performance Measured by Paired Student's T-test				
	MI-Aff vs MSQ-Aff	MI-Aff vs CC-Aff	CC-Diff vs MSQ-Diff	CC-Diff vs MI-Diff
brain Jaccard overlap	0.000013	0.000027	0.000573	0.004005
cortical region Jaccard overlap	0.000132	0.001254	"1.03e-8"	"1.79e-14"

Рисунок 3. Мы используем метрику перекрытия Жаккара (пересечение зарегистрированных помеченных регионов над их объединением) для сравнения производительности в этой оценке. Данные визуализируются в виде прямоугольной диаграммы с насечками. Эти графики показывают медиану ближе к центру прямоугольника. Края поля ограничивают медианы данных выше и ниже медианы. Усы и точки показывают минимум и максимум данных, и любые нанесенные точки могут считаться выбросами. Мы использовали парные Т-тесты Стьюдента, чтобы определить, являются ли различия в производительности значимыми. На этом рисунке результаты перекрытия MSQAff, CCAff и MIAff сообщают о качестве аффинного сопоставления с производным шаблоном из результатов (MSQ, MSQ), (CC, CC) и (MI, MI). Результаты деформирования для этих трех прогонов не показаны. Аффинная регистрация на основе MI



дал наилучшую производительность для маркировки как мозга, так и коры головного мозга, тем самым обеспечив наилучшее инициализация для последующей деформируемой регистрации. По этой причине MSQDiff, CCDiff и Все результаты MIDiff используют метрику MI для аффинного компонента и MSQ, CC и MI во время деформируемая регистрация.

LPBA40 Label	Mean Jaccard Overlap for Each Region and Each Method: 2-Fold Cross-Validation					
	MSQAff	CCAff	MIAff	MSQDiff	CCDiff	MIDiff
182_brainstem	0.655	0.658	0.66	0.717	0.735	0.729
181_cerebellum	0.649	0.651	0.659	0.71	0.729	0.724
166_R_hippocampus	0.635	0.639	0.643	0.678	0.708	0.697
165_L_hippocampus	0.625	0.627	0.633	0.669	0.709	0.692
164_R_putamen	0.545	0.552	0.561	0.619	0.637	0.625
163_L_putamen	0.548	0.552	0.559	0.608	0.639	0.622
162_R_caudate	0.484	0.49	0.502	0.634	0.663	0.578
161_L_caudate	0.475	0.482	0.494	0.61	0.648	0.568
122_R_cingulate_gyrus	0.495	0.498	0.508	0.578	0.593	0.599
121_L_cingulate_gyrus	0.483	0.485	0.491	0.569	0.587	0.59
102_R_insular_cortex	0.397	0.399	0.42	0.501	0.514	0.52
101_L_insular_cortex	0.383	0.384	0.378	0.483	0.496	0.489
92_R_fusiform_gyrus	0.444	0.444	0.453	0.568	0.568	0.569
91_L_fusiform_gyrus	0.479	0.479	0.488	0.625	0.616	0.61
90_R_lingual_gyrus	0.408	0.409	0.42	0.567	0.59	0.499
89_L_lingual_gyrus	0.408	0.41	0.421	0.569	0.6	0.502
88_R parahippocampal_gyrus	0.541	0.541	0.544	0.598	0.62	0.593
87_L parahippocampal_gyrus	0.547	0.547	0.556	0.582	0.616	0.597
86_R_inferior_temporal_gyrus	0.445	0.452	0.46	0.556	0.567	0.515
85_L_inferior_temporal_gyrus	0.45	0.452	0.462	0.555	0.574	0.517
84_R_middle_temporal_gyrus	0.462	0.467	0.473	0.532	0.56	0.527
83_L_middle_temporal_gyrus	0.472	0.475	0.481	0.543	0.561	0.538
82_R_superior_temporal_gyrus	0.485	0.49	0.498	0.539	0.571	0.553
81_L_superior_temporal_gyrus	0.508	0.515	0.514	0.564	0.583	0.57
68_R_cuneus	0.371	0.375	0.388	0.471	0.482	0.453
67_L_cuneus	0.367	0.366	0.372	0.463	0.476	0.443
66_R_inferior_occipital_gyrus	0.464	0.467	0.492	0.557	0.572	0.562
65_L_inferior_occipital_gyrus	0.46	0.465	0.484	0.564	0.584	0.569
64_R_middle_occipital_gyrus	0.358	0.361	0.397	0.5	0.524	0.474
63_L_middle_occipital_gyrus	0.379	0.382	0.421	0.539	0.564	0.527
62_R_superior_occipital_gyrus	0.375	0.382	0.399	0.504	0.536	0.508
61_L_superior_occipital_gyrus	0.406	0.41	0.413	0.525	0.563	0.506
50_R_precuneus	0.513	0.516	0.54	0.684	0.689	0.657
49_L_precuneus	0.513	0.518	0.546	0.688	0.696	0.661
48_R angular_gyrus	0.455	0.463	0.472	0.602	0.602	0.577
47_L angular_gyrus	0.471	0.475	0.506	0.62	0.626	0.601
46_R_supramarginal_gyrus	0.451	0.455	0.463	0.596	0.602	0.581
45_L_supramarginal_gyrus	0.481	0.484	0.504	0.606	0.613	0.602
44_R_superior_parietal_gyrus	0.441	0.442	0.47	0.598	0.621	0.603
43_L_superior_parietal_gyrus	0.435	0.436	0.47	0.595	0.602	0.588
42_R_postcentral_gyrus	0.432	0.435	0.463	0.604	0.619	0.573
41_L_postcentral_gyrus	0.468	0.472	0.49	0.632	0.66	0.601
34_R_gyrus_rectus	0.464	0.468	0.485	0.635	0.647	0.608
33_L_gyrus_rectus	0.479	0.482	0.503	0.63	0.635	0.617
32_R_lateral_orbitofrontal_gyrus	0.54	0.546	0.564	0.698	0.738	0.702
31_L_lateral_orbitofrontal_gyrus	0.525	0.534	0.551	0.688	0.727	0.68
30_R_middle_orbitofrontal_gyrus	0.468	0.475	0.484	0.567	0.61	0.592
29_L_middle_orbitofrontal_gyrus	0.49	0.501	0.505	0.596	0.617	0.604
28_R_precentral_gyrus	0.455	0.491	0.508	0.598	0.677	0.669
27_L_precentral_gyrus	0.455	0.489	0.503	0.598	0.672	0.669
26_R_inferior_frontal_gyrus	0.496	0.536	0.55	0.58	0.713	0.677
25_L_inferior_frontal_gyrus	0.523	0.553	0.569	0.602	0.715	0.69
24_R_middle_frontal_gyrus	0.465	0.48	0.513	0.661	0.692	0.672
23_L_middle_frontal_gyrus	0.478	0.493	0.536	0.649	0.689	0.674
22_R_superior_frontal_gyrus	0.718	0.721	0.748	0.899	0.892	0.881
21_L_superior_frontal_gyrus	0.683	0.685	0.708	0.822	0.849	0.844
Brain	0.892	0.892	0.905	0.965	0.968	0.956
All LPBA Data	0.535	0.539	0.554	0.648	0.669	0.643

Рисунок 4.

Таблица, представляющая данные, используемые в коробчатых диаграммах на рисунке 3, а также показывающая эффективность каждого метода по регионам. Корреляция результатов в столбце MIAff со столбцами (MSQ, CC, MI)Diff равно (0,921, 0,922, 0,944), что указывает на решающую роль аффинная инициализация.

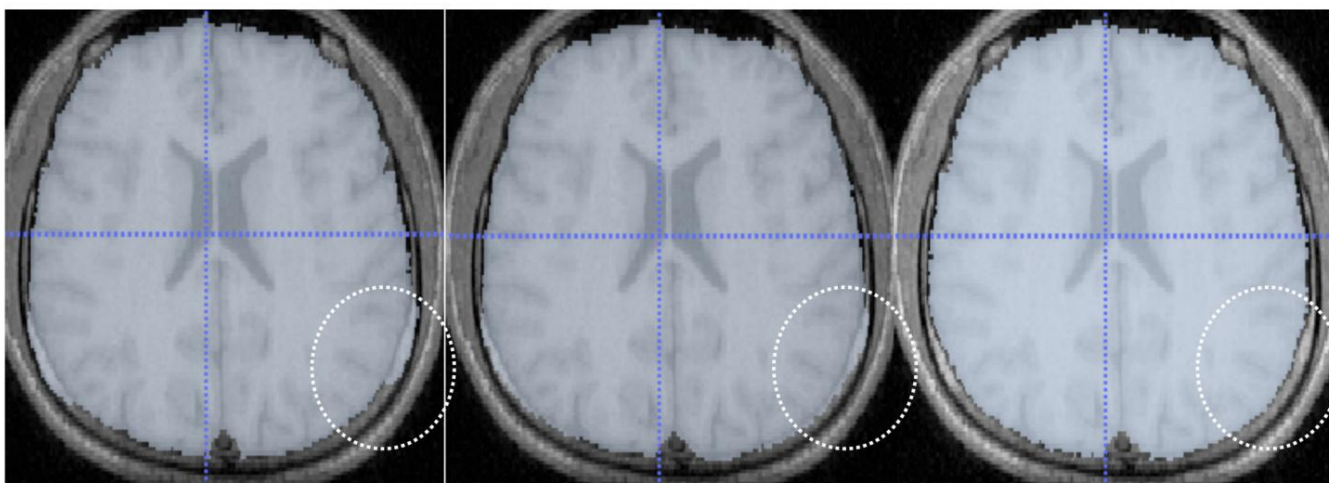


Рисунок 5.

Коэффициенты Жаккара могут быть похожими, но иметь совершенно разные ошибки, что определяется визуально. Мы выделили одну область ошибки в обведенной области. Значения Жаккара слева направо:

0,945078, 0,951205 и 0,952316. Среднее значение Жаккара/стандартное отклонение на основе (MI,CC) для диффеоморфных экстракция мозга по всему набору данных составляет:  $0,958 \pm 0,005$ . Это число определяется из взятия среднее и стандартное отклонение извлечения мозга перекрываются при отображении группы В на шаблон группы А (MI,CC) и наоборот.

Таблица 1

Метрики преобразований и сходства доступны в ANT.

Категория	Преобразование, $\phi$	Меры сходства	Краткое описание
Линейный	Жесткий†	MSQ, CC, MI	перевод и вращение
	Аффинный †	MSQ, CC, MI	жесткий, масштабируемый и сдвигающий
Эластичный	Деформируемый	CC, PR, MI, MSQ, JHCT, PSE	Алгоритм, похожий на демонов
	ДМФД	CC, PR, MI, MSQ, JHCT, PSE	вариант ФФД
	Экспоненциальный	CC, PR, MI, MSQ, JHCT, PSE	минимизирует $u(x)$
Диффеоморфный	Жадный Син†	CC, PR, MI, MSQ, JHCT, PSE минимизирует $u(x, t)$ локально во времени	
	Геодезический SyN† CC, PR, MI, MSQ, JHCT, PSE минимизирует $u(x, t)$ за все время.		

Акронимы показателя сходства: MSQ = среднеквадратическая разница, CC = взаимная корреляция, PR = CC после вычитания локального среднего значения из изображения, MI = взаимная информация, JHCT = расхождение Йенсена-Хаврды-Чарвата-Цаллиса, PSE = ожидание набора точек.

ANT также обеспечивает обратную трансформацию, обозначенную символом «†». Для обоих аффинных типов доступны только метрики MSQ, CC и MI. и деформируемая регистрация и оцениваются здесь с помощью модели преобразования Greedy SyN.

Таблица 2

Различные флаги и переменные для различных возможностей регистрации изображений. Дополнительную информацию можно найдено на сайте ANTs (Avants et al., 2009). Переменная  $\Delta$  представляет длину шага градиента.

Аргумент	Флаг	Переменные/демонстрационные параметры
Линейный	Итерации	--количество аффинных итераций
	Сходство	--affine-metric-type
	Аффинный или жесткий	--do-жесткий
Деформировать.	Сходство изображений	--метрика,-м
	Сходство набора точек	--метрика,-м
	Итерации/Уровень	--итерации,-я
	Регуляризация	--регуляризация,-r
	Трансформация	--преобразование,-t
	Трансформация	--геодезический
	Совпадение гистограммы $\mathcal{J}$ ,	--use-histogram-matching
Разное.	NN Интерполяция	--use-NN
	Изображение маски	--маска,-x
	Именование выходов	--output-naming,-o

Таблица 3

Стабильность шаблона достигается за счет показателей, а также аффинной и деформируемой регистрации.

Стабильность шаблона		
Метрики сходства A	Aff	A
(MI, MSQ) Афф	0,873	0,763
(MI, MSQ) Разница	0,865	0,799
(МИ, СС) Афф	1	0,775
(МИ, СС) Разница	1	0,815
(МИ, МИ) Афф	0,880	0,777
(МИ, МИ) Разница	0,866	0,809