

НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ  
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ  
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»

ФАКУЛЬТЕТ БІОМЕДИЧНОЇ ІНЖЕНЕРІЇ

(повна назва інституту/факультету)

кафедра БІОМЕДИЧНОЇ КІБЕРНЕТИКИ

(повна назва кафедри)

«На правах рукопису»  
УДК 004.932:616-073.756.8

«До захисту допущено»  
Завідувач кафедри БМК

Свген НАСТЕНКО  
(підпис) (ім'я, прізвище)

“05” грудня 2022 р.

**Магістерська дисертація**

на здобуття ступеня магістра

за освітньо-професійною програмою

**«Комп'ютерні технології в біології та медицині»**

зі спеціальності 122 «Комп'ютерні науки»

на тему: **Автоматичне визначення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях**

Виконала: студентка II курсу, групи БС-11мп

**САЗОНОВА Катерина Максимівна**

(прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Науковий керівник: *доцент каф. біомедичної кібернетики (БМК)*

*доц., к.т.н., Алхімова Світлана Миколаївна*

(посада, науковий ступінь, вчене звання, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Консультант з розділів магістерської дисертації:

(назва розділу) ( посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Рецензент: *доцент каф. біомедичної інженерії (БМІ), к.б.н.,*

*Вовянюк Світлана Ігорівна*

(посада, науковий ступінь, вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я, по батькові)

(підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студентка

(підпис)

Київ – 2022 року



6. Орієнтовний перелік графічного (ілюстративного) матеріалу *64 рисунків, 9 таблиць, презентація на 14 слайдів*

7 Орієнтовний перелік публікацій *участь у 2х конференціях, 1 публікація у фаховому виданні категорії Б*

#### 8. Консультанти розділів дисертації

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв

9. Дата видачі завдання **31 серпня 2022 р.**

#### Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Отримати завдання за темою на МД на практику	До 01.11.2022 р	<i>виконано</i>
2	Практика / Науково-дослідна практика	За графіком	<i>виконано</i>
3	Виконання розділів МД (Вступ, літературний огляд, теоретичний, аналітичний, розрахунок стартап-проекту)	До кінця практики	<i>виконано</i>
4	Виконання розділів МД (практична частина, загальні висновки, список джерел)	01.12.2022	<i>виконано</i>
5	Апробація результатів дослідження (публікації, акт впровадження тощо)	01.12.2022	<i>виконано</i>
6	Перевірка МД науковим керівником	29.11.2022 - 01.12.2022	<i>виконано</i>
7	Подання в електронному вигляді МД та анотації до неї на перевірку нормоконтролера та плагіат (UNICHECK) .	01.-04.12.2022	<i>виконано</i>
8	Надання документів на засідання кафедри	03.12.2022	<i>виконано</i>
9	Предзахист МД та допуск до захисту дисертації	05.12.2022	<i>виконано</i>
10	Подання МД рецензенту. Отримання рецензії.	09-15.12.2022	<i>виконано</i>
11	Подання пакету документів по МД та супровідних до неї документів до захисту в ЕК <sup>1</sup>	16.12.2022	<i>виконано</i>
12	Захист МД в ЕК	20-23.12.2022	<i>виконано</i>

Студент

\_\_\_\_\_ (підпис)

**Катерина САЗОНОВА**

\_\_\_\_\_ (ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Науковий керівник МД

\_\_\_\_\_ (підпис)

**Світлана АЛХІМОВА**

\_\_\_\_\_ (ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

Нормоконтролер

\_\_\_\_\_ (підпис)

**Галина КОРНІЄНКО**

\_\_\_\_\_ (ім'я, ПРІЗВИЩЕ)

<sup>1</sup> не пізніше ніж за 5 днів до затвердженої дати захисту МД в ЕК

## РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація за темою «Автоматичне визначення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях» виконана студентом кафедри біомедичної кібернетики ФБМІ Сазоною Катериною Максимівною зі спеціальності 122 «Комп'ютерні науки» за освітньо-професійною програмою «Комп'ютерні технології в біології та медицині» та складається зі: вступу; 4 розділів (аналітичний огляд літературних джерел, теоретична частина, аналітична частина, практична частина), розділу зі стартап проекту, висновків до кожного з цих розділів; загальних висновків; списку використаних джерел, який налічує 56 джерел та додатків. Загальний обсяг роботи 100 сторінок.

**Актуальність теми.** Створена програма допоможе прискорити діагностику та збільшить продуктивність одного окремого лікаря, оскільки йому потрібно буде тільки завантажити данні, а після закінчення роботи програми підтвердити її рішення, такий підхід суттєво зменшить відсоток помилки при визначенні функції артеріального притоку.

**Мета і завдання дослідження.**

**Метою** даної роботи є створення програмного застосунку, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях МРТ головного мозку.

Досягнення цієї мети передбачає виконання наступних **завдань**:

1. Провести аналіз закордонних та вітчизняних літературних джерел з поставленої проблематики.
2. Розробити програмний додаток, що буде:
  - завантажувати файли із обраної директорії;
  - робити припроцесінг даних (сортування та сегментацію);
  - знаходити кандидатів AIF та розраховувати для них перфузійні параметри;
  - розраховувати коефіцієнт якості (для кожного кандидата) та визначати найкращу точку для визначення AIF із використанням цього коефіцієнту;
  - візуалізувати найкращих кандидатів у вигляді графіків, а також відображати значення перфузійних характеристик.

**Об'єктом дослідження** є зображення мозку у форматі DICOM, що були отримані шляхом проведення динамічно контрасної магнітно-резонансної датасет був отримані з програми «TCGA».

**Предметом дослідження** виступає знаходження найкращого місця для AIF.

**Методи дослідження.** Сегментація, бінаризація, розрахунок перфузійних характеристик, знаходження кандидатів AIF.

**Публікації.** За результатами виконаної роботи були опубліковані 2 матеріали конференцій, 1 наукова стаття у фаховому журналі категорії Б:

1. Alkhimova S., Sazonova K. Detection of the Arterial Input Function Using DSC-MRI Data // Proceedings of the V International Scientific and Practical

*Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought».* - Florence, Italy. 2022. P.541-547. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.5>

2. Сазонова, К. М. Аналіз функції артеріального притоку в залежності від розрахунку зведених перфузійних характеристик / Сазонова Катерина Максимівна, Каланунь Остап Андрійович, Алхімова Світлана Миколаївна // *Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference «Modern stages of scientific research development», December 27-30, 2022, Prague, Czech Republic.* – Prague: International Science Group, 2022. – P. 470-474. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.14>
3. Алхімова, С., Сазонова, К. (2023). Автоматичне визначення функції артеріального притоку за даними динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії. *Інформаційні технології та суспільство*, 1(15). (у друці)

**Ключові слова.** AIF; DSC-MRI; DICOM; функція артеріального притоку; параметри гемодинаміки; кількісна перфузія; динамічна сприйнятливість перфузія з контрастуванням; магнітно-резонансна томографія.

#### **Бібліографічний опис МД**

Сазонова, К.М. Автоматичне визначення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях: магістерська дис.: 122 Комп'ютерні науки / Сазонова Катерина Максимівна. – Київ, 2022. – 100 с.

## ABSTRACT

The master's thesis on the topic "*Automatic determination of the arterial inflow function on perfusion images*" was completed by a student of the department of biomedical cybernetics of the FBMI, *Kateryna Sazonova*, majoring in 122 "Computer science" under the educational and professional program "*Computer technologies in biology and medicine*" and consists of : entry; 4 sections (analytical review of literary sources, theoretical part, analytical part, practical part), a section on the startup project, conclusions to each of these sections; general conclusions; the list of used sources, which includes 56 sources and applications. The total volume of work is 100 pages.

**Actuality of topic.** The created program will help speed up diagnosis and increase the productivity of one individual doctor, since he will only need to download the data, and after the program is finished, confirm its decision, this approach will significantly reduce the percentage of error in determining the function of the arterial inflow.

***The purpose and tasks of the research.***

***The purpose*** of this work is to create a software application that will automatically determine the best place for calculating the arterial inflow function on perfusion MRI images of the brain.

Achieving this goal involves the following ***tasks***:

1. To conduct an analysis of foreign and domestic literary sources on the given issue.
2. Develop a software application that will:
  - download files from the selected directory;
  - perform pre-processing of data (sorting and segmentation);
  - find AIF candidates and calculate perfusion parameters for them;
  - calculate the quality factor (for each candidate) and determine the best point for determining the AIF using this factor;
  - visualize the best candidates in the form of graphs, as well as display the values of perfusion characteristics.

***The object of the research*** is brain images in DICOM format, which were obtained by dynamic contrast magnetic resonance imaging. The dataset was obtained from the "TCGA" program.

***The subject of research*** is finding the best location for AIF

***Research methods.*** Segmentation, binarization, calculation of perfusion characteristics, finding AIF candidates.

**Publications.** Based on the results of the work performed, 2 conference materials, 1 scientific article in a category B professional journal were published:

1. *Alkhimova S., Sazonova K. Detection of the Arterial Input Function Using DSC-MRI Data // Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought». - Florence, Italy. 2022. P.541-547. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.5>*

2. *Sazonova, K. M. Analysis of arterial inflow function depending on the calculation of aggregated perfusion characteristics / Sazonova Kateryna Maksimivna, Kalapun Ostap Andriyovych, Alkhimova Svitlana Mykolaivna // Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference "Modern stages of scientific research development" , December 27-30, 2022, Prague, Czech Republic. - Prague: International Science Group, 2022. - P. 470-474. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.14>*
3. *Alkhimova, C., Sazonova, K. (2023). Automatic detection of arterial input function using data of perfusion magnetic resonance imaging. Information technologies and society, 1(15). (in print)*

**Keywords.** *AIF; DSC-MRI; DICOM; arterial inflow function; hemodynamic parameters; quantitative perfusion; dynamic susceptibility of perfusion with contrast; magnetic resonance imaging.*

***Bibliographic description of MD***

Sazonova, K.M. Automatic determination of arterial inflow function on perfusion images: master's thesis. : 122 Computers of science / Kateryna Maksimivna Sazonova. - Kyiv, 2022. - 100 p.

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	<b>10</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>11</b>
<b>РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>14</b>
1.1. Існуючі підходи для визначення AIF .....	15
1.2. Проблематика визначення AIF .....	16
Висновки до розділу 1 .....	18
<b>РОЗДІЛ 2. ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА</b>	<b>20</b>
2.1. DICOM .....	20
2.1.1. Для чого використовується DICOM .....	20
2.1.2. Чому DICOM настільки важливий .....	21
2.1.3. DICOM теги .....	23
2.2. Динамічно контрасна магнітно-резонансна томографія .....	24
2.2.1. Методи перфузії (DSC-MRI) .....	24
2.3. Функція артеріального притоку (AIF) .....	27
2.4. Бінаризація зображень .....	36
2.4.1. Залежність результату бінаризації від початкового зображення ..	38
2.4.2. Що можна бінаризувати .....	40
2.4.3. Проблеми, що можуть виникнути при бінаризації .....	43
2.4.4. Глобальна та локальна бінаризація .....	45
Висновки до розділу 2 .....	47
<b>РОЗДІЛ 3. АНАЛІТИЧНА ЧАСТИНА</b>	<b>48</b>
3.1. Алгоритм автоматичного знаходження AIF .....	48
3.1.1. Графіки глобального болюсу .....	49
3.1.2. Визначення кандидатів AIF .....	49
3.1.3. Розрахунок коефіцієнта якості .....	50
Висновки до розділу 3 .....	50
<b>РОЗДІЛ 4. ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ ЗАДАЧІ ЗА ТЕМОЮ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>51</b>
4.1. Характеристика клінічного матеріалу .....	51
4.2. Реалізація програмного додатку .....	52



Висновки до розділу 4.....	79
<b>РОЗДІЛ 5. РОЗРАХУНОК СТАРТАП ПРОЄКТУ ЗА ТЕМОЮ МАГІСТЕРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ</b>	<b>80</b>
5.1. Резюме проекту.....	80
5.2. Організація проекту.....	81
5.3. Канва бізнес-моделі проекту.....	82
5.4. Ключові види діяльності проекту.....	83
5.4.1. Вид проекту за характером інновації .....	83
5.4.2. Спрямованість проекту .....	83
5.4.3. Висновок щодо науково-технічного рівня ідеї .....	83
5.5. Ціннісні пропозиції та споживачі.....	84
5.6. Взаємовідносини зі споживачами та канали збуту.....	87
5.7. Обґрунтування ресурсів та витрат проекту.....	88
5.7.1. Визначення ціни .....	88
5.7.2. Розрахунок загальних інвестиційних витрат .....	88
5.7.3. Розрахунок виробничих витрат .....	89
5.8. Грошовий потік та оцінка вартості проекту.....	90
Висновки до розділу 5.....	91
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b>	<b>92</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>	<b>93</b>
<b>ДОДАТОК А. СЕРТИФІКАТ МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ</b>	<b>100</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- American College of Radiology (ACR)** - Американський коледж радіології
- Arterial input function (AIF)** - функція артеріального притоку
- Bolus arrival time (BAT)** - час надходження болюсу
- Cerebral blood flow (CBF)** - церебральний кровотік
- Cerebral blood volume (CBV)** - церебральний об'єм крові
- Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)** - міжнародний стандарт, що дозволяє обробляти та зберігати дані медичних зображень
- Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging (DSC-MRI)** - динамічна контрасна магнітно-резонансна томографія
- MCA** - середня мозкова артерія
- Mean transit time (MTT)** - середній час проходження
- National Electrical Manufacturers Association (NEMA)** - Національна асоціація виробників електротехніки
- Time to peak (TTP)** - час до піку
- Tmax** - час до максимуму
- Venous output function (VOF)** - функція венозного викиду
- КТ** - компютерна томографія
- МРТ** - магнітно-резонансна томографія

## ВСТУП

У наш час знаходження найкращого місця для визначення функції артеріального притоку відбувається за допомоги досвідчених спеціалістів: лікар дивиться на МРТ зображення – обирає точку, яку вважає вірною (керуючись своїми знаннями та досвідом), і тільки після цього програма робить розрахунки, але для одного пацієнта це приблизно 100 знімків (залежно від апарату). Очевидно, що така діагностика потребує багато часу і величезну кількість монотонної роботи власноруч. Натомість неправильне визначення AIF впливає на результат операції деконволюції та призводить до неправильного діагнозу. Таким чином, виявлення AIF є одним із ключових етапів у кількісному визначенні параметрів перфузії.

*Актуальність теми.* Створена програма допоможе прискорити діагностику та збільшить продуктивність одного окремого лікаря, оскільки йому потрібно буде тільки завантажити данні, а після закінчення роботи програми підтвердити її рішення, такий підхід суттєво зменшить відсоток помилки при визначенні функції артеріального притоку.

*Метою* даної роботи є створення програмного застосунку, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях МРТ головного мозку.

Досягнення цієї мети передбачає виконання наступних *завдань*:

1. Провести аналіз закордонних та вітчизняних літературних джерел з поставленої проблематики.
2. Розробити програмний додаток, що буде:
  - завантажувати файли із обраної директорії;
  - робити припроцесінг даних (сортування та сегментацію);
  - знаходити кандидатів AIF та розраховувати для них перфузійні параметри;

- розраховувати коефіцієнт якості (для кожного кандидата) та визначати найкращу точку для визначення AIF із використанням цього коефіцієнту;
- візуалізувати найкращих кандидатів у вигляді графіків, а також відображати значення перфузійних характеристик.

Також слід зазначити виконання такого завдання як: *оформлення наукового пошуку у вигляді стартап-проекту*.

*Об'єктом дослідження* є зображення мозку у форматі DICOM, що були отримані шляхом проведення динамічно контрасної магнітно-резонансної датасет був отримані з програми «TCGA».

*Предметом дослідження* виступає знаходження найкращого місця для AIF.

*Методи дослідження*. Сегментація, бінраризація, розрахунок перфузійних характеристик.

В якості *інструментів* були використані: мова програмування *Python* (середовище розробки PyCharm IDE) та такі бібліотеки: *numpy* (робота із масивами даних), *pydicom* (робота із файлами у форматі DICOM), *matplotlib* – (побудова графіків); *PyOpenGL* – відображення медичного зображення, як текстури.

#### *Наукова новизна одержаних результатів*

Основні результати, що були одержані під час процесу вирішення поставлених завдань та становлять наукову новизну дослідження, полягають у наступному: була застосована корекція викидів при побудові кривих AIF, що забезпечує більшу точність знайдених параметрів перфузії.

Все це дало змогу розробити програмний застосунок, що визначає найкраще місце для визначення функції артеріального притоку на перфузійному зображенні МРТ мозку.

#### *Апробація результатів дисертації*

Результати роботи пройшли апробацію на 2 наукових конференціях та наразі до публікації прийнято одну статтю у фаховий журнал категорії Б:

1. Alkhimova S., Sazonova K. *Detection of the Arterial Input Function Using DSC-MRI Data // Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought». - Florence, Italy. 2022. P.541-547. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.5>*

2. Сазонова, К. М. Аналіз функції артеріального притоку в залежності від розрахунку зведених перфузійних характеристик / Сазонова Катерина Максимівна, Калапунь Остап Андрійович, Алхімова Світлана Миколаївна // *Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference «Modern stages of scientific research development», December 27-30, 2022, Prague, Czech Republic. – Prague: International Science Group, 2022. – P. 470-474. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.14>*

3. Алхімова, С., Сазонова, К. (2023). Автоматичне визначення функції артеріального притоку за даними динамічної контрастної магнітно-резонансної томографії. *Інформаційні технології та суспільство*, 1(15). (у друці)

#### *Структура дисертації*

Магістерська дисертація за темою «Автоматичне визначення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях» виконана студентом Сазоною Катериною Максимівною зі спеціальності 122 «Комп'ютерні науки» за освітньо-професійною програмою «Комп'ютерні технології в біології та медицині» побудована за класичним типом та викладена на 100 сторінках машинописного тексту. Вона складається: вступу; 4 розділів (аналітичний огляд літературних джерел, теоретична частина, аналітична частина, практична частина), розділу зі стартап проекту, висновків до кожного з цих розділів; загальних висновків; списку використаних джерел, який налічує 56 джерел та додатків (А – на кирилиці, А – на латиниці). В дисертації представлено 64 рисунки та 9 таблиць.

## РОЗДІЛ 1.

### АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

МРТ-перфузія за допомогою контрасту динамічної сприйнятливості є одним із найбільш часто використовуваних методів перфузії МРТ, який базується на втраті сигналу, спричиненій сприйнятливістю, на T2\*-зважених послідовностях, що є результатом проходження болусу контрасту через капілярне русло [14]. Параметри, що розраховуються найчастіше: церебральний кровотік (CBF), об'єм церебральної крові (CBV), середній час проходження (MTT), час до піку (TTP), час надходження болусу (BAT) та час до максимуму (Tmax) [10].

DSC-MRI є однією з найбільш часто використовуваних методик перфузії при обстеженні хворих з онкологічними захворюваннями (або підозрою на них), ця процедура дозволяє в деталях дослідити не тільки новоутворення, а й ступінь подальшого розповсюдження ракових клітин. Саме контраст при МРТ допомагає виявити пухлину на ранній стадії її формування, коли шанси на лікування пацієнта дуже високі [8]. Крім того, такий вид дослідження можуть використовувати для: визначення ішемічної півтини, щоб у подальшому запобігти інсульту; виявлення метастазів у головному мозку; оцінки стану головного мозку після операції; визначення наявності та ступеню прогресування розсіяного склерозу.

Для кількісного визначення цих параметрів потрібна функція артеріального притоку (AIF), яка визначається як функція, що описує концентрацію контрастної речовини в артерії протягом певного часу. Щоб позбутися дисперсії, яка може з'явитися у наслідок затримку болусу, AIF потребує подальшої деконволюції за допомогою математичних підходів [11]. Вибір області інтересу, є критичним для правильної оцінки AIF та зазвичай включає вибір великої артерії (наприклад, середня мозкова артерія (cerebral MCA) [8]).

## 1.1. Існуючі підходи для визначення AIF

Так як AIF є опорною кривою, вона має досить сильний вплив на результат операції деконволюції. Для підвищення надійності, якості та відтворюваності процес визначення AIF має кілька підходів, включаючи альтернативні методи вимірювання наприклад, застосування протоколів обробки зображень або обробки даних.

Із практичної точки зору, через грубу просторову роздільну здатність даних DSC-MRI, оскільки типовий розмір вокселя становить  $2 \times 2 \times 5$  мм<sup>3</sup>, важко виміряти сигнал зсередини маленької артерії [3]. Крім того, у МРТ-сканерах зазвичай передбачено лише варіант мануального визначення [21]. До того ж AIF, отриманий із одного вокселя або невеликої області, недостатньо надійний, оскільки шум у просторових вимірюваннях і рух у часових вимірюваннях впливають на оцінку AIF. Тому доцільніше витягти AIF в регіоні чи обсязі [5]. Крім того, просторова роздільна здатність перфузійних послідовностей низька, що ускладнює ідентифікацію судин. Тому вибір AIF залежить від кваліфікації, досвіду та майстерності експертів. Велика витрата часу та низька відтворюваність є найбільшими недоліками ручного вибору AIF [21].

Як саме відбувається анотація AIF вручну: клінічний оператор на основі свого досвіду та оцінки обирає невелику кількість пікселів курсором і позначає позицію AIF на даних DSC-MRI (тобто клікає на один із пікселів). Тим часом він перевіряє відповідну криву концентрації болюсного індикатора. Дослідник спочатку вибирає область інтересу, пов'язану з головною живильною судиною, такою як МСА. Зміни кривих щільності часу (TDSs) відображаються відповідно до пікселя під час переміщення курсора. Дослідник визначає розташування пікселя в області інтересу, коли крива узгоджується з характеристиками AIF. Суб'єктивно ідеальне визначення AIF - отримана крива із великою амплітудою, малою шириною, швидким затуханням [53]. Необхідно зазначити, що не обов'язково найперший обраний піксель буде ідеальною AIF, тобто, необхідно буде робити всю процедуру спочатку, а це займе ще деякий час. Взагалі, ручне визначення AIF не є бажаним [21], оскільки руйнує відтворюваність процедури,

крім того низька просторова роздільна здатність даних також ускладнює ручний вибір на контрастних зображеннях [37].

Також, існують напіваавтоматичні алгоритми пошуку, які дозволяють користувачеві визначати AIF [39]. Наприклад, коли лікар має самостійно виділити якусь зону на зображенні, а сама програма шукає AIF уже у цій обраній ROI [37, 45]. Або, коли людині необхідно порухати мишкою для отримання, так званого, випадкового введення [53]. Чи, наприклад, коли результатом виконання програми буде декілька AIF кандидатів, а дослідник має вибрати найкращого.

Автоматичні методи, ті, що можуть працювати без впливу людини, були розроблені для подолання недоліків ручної процедури вибору AIF [53, 37]. Наприклад, є метод заснований на моделюванні кривих поглинання пікселів як гамма-змінних функцій (GVF) [56], він не потребує навчання або попереднього налаштування параметрів. Також, є варіант вибору AIF за допомоги параметричного моделювання [35], вибір кандидатів здійснюється на основі якості дескрипторів. І звісно, існують підходи із використанням нейронних мереж. Наприклад, багатопотокова 3D CNN [21], яка поєднує просторові та тимчасові характеристики разом для оцінки AIF, або AIFNet [18].

## **1.2. Проблематика визначення AIF**

Оскільки різні дослідники працювали над визначенням функцію артеріального притоку, то на даний момент ми маємо досить багату вибірку різноманітних способів вибору AIF, але усі вони мають деякі нюанси чи проблеми, щодо їх роботи.

Mouridsen et al запропонували зробити автоматичний вибір артеріальної вхідної функції за допомогою кластерного аналізу [53], але оскільки була використана k-means clustering techniques цей метод має погану відтворюваність. Yin et al також використовували кластеризацію, але інший метод [54], але як пізніше зазначили Rahimzadeh et al у своїй роботі – однією з основних проблем була схожість кривих артеріальної та пухлинної області, що призводило до неправильного вибору пухлинних кривих замість артеріальних, як потім



з'ясувалося – багато артеріальних кривих були неправильно виключені як шумні криві, а деякі усічені та шумні криві були обрані як AIF [38].

Fan et al змогли створити багатопотокову 3D CNN [21], але для цього дослідження було використано 100 перфузійно-зважених зображень, у них вийшло знайти досить великий датасет для навчання та тестування нейронної мережі, але необхідно сказати, що цього датасету, з якими працювали у даній роботі не має у відкритому доступі, тому не є можливим повторити їх дослідження та взагалі перевірити чи воно працює, як описано [18, 38]. Варіант із згортковою нейронною мережею застосували також Winder et al [52], у якості даних вони використали 100 наборів DSC-MRI пацієнтів із гострим інсультом, які спочатку були отримані в багатоцентровому дослідженні візуалізації інсульту I-KNOW [15, 52], але цих даних теж немає у відкритому доступі. Але, як зазначали Tabbara et al [46] перевірка будь-якого локального методу AIF це складність, оскільки золотий стандарт відсутній. Крім того, Val et al помітили [3], що щоб отримати результат, користувач повинен перевірити кожен воксель, який знаходиться всередині артеріальної досліджуваної ділянки, а це може зайняти багато часу, і існує висока ймовірність пропустити воксель, який може представляти AIF з кращими характеристиками ніж та, що була обрана.

Також, необхідно сказати, що хоча методи сегментації або класифікації можуть ідентифікувати потенційно хороші криві, вони мають деякі обмеження. По-перше, вони вимагають повної ручної анотації всіх «гарних» воксельних кривих [18], що вимагає багато часу, по-друге, вони не завжди можуть гарантувати оптимальну криву AIF вибір, оскільки алгоритми в основному оптимізовані для виконання вибору на основі просторової інформації, а не на часових профілях. Методи сегментації можуть призвести, до небажаного вибору пошкоджених шумом, низькоконтрастних AIF або AIF із затримкою часу, що вносить помилки в алгоритми деконволюції [38, 18].

Tabbara et al запропонували багатоетапний автоматизований вибір функції локального артеріального входу в перфузійній МРТ [47], а раніше, вони проводили дослідження щодо використання кластерного аналізу та пріоритетного потоку [46]. King же зазначив, що ВАТ є хорошим критерієм

вибору AIF як для локальних, так і для глобальних AIF, але у цьому проекті це було неможливо через низьку часову роздільну здатність [33]. Sobhan запропонував прискорити метод виявлення локального AIF замінивши кластеризацію на основі ознак [43].

Для відтворюваного та надійного розрахунку перфузії алгоритм бути детермінованим, а такий алгоритм не може залежати від взаємодії користувача [3] чи випадкової ініціалізації [53, 54]. Вибір зрізу або використання кластеризації k-середніх призводить до невідтворюваних результатів. Тому, вимогами до алгоритму буде – детермінованість і повна автоматичність. Якщо алгоритм використовує лише зображення як вхідні дані та працює без взаємодії користувача чи генератора випадкових чисел, то результатом його роботи будуть відтворювані данні. Алгоритм має анотувати артерію в повному 3D-об'ємі та анотувати лише основний стовбур артерії. Töppes et al запропонували алгоритм, який є детермінованим і повністю не залежить від користувача та його введення [50].

Rahimzadeh et al робота, яких вже буда згадана раніше [38], також зіткнулися із проблемним датасетом, вони використовували Cancer Imaging Archive [17]. По-перше, зображення деяких пацієнтів були отримані з меншою кількістю зрізів, що ускладнювало ідентифікацію зрізу, який містить великі артерії, наприклад МСА. По-друге, популяція дослідження була обмежена 43 пацієнтами з пухлиною мозку. Узагальнення цього методу для клінічних застосувань вимагає оцінки техніки на більших популяціях пацієнтів, включаючи більш різноманітні захворювання, такі як гострий інсульт, артеріальний стеноз та інші розлади мозку.

## **Висновки до розділу 1**

Можна зазначити, що проведення вибору судинної функції вручну вимагає багато часу та має погану відтворюваність і залежить суто від досвіду лікаря, що її проводить. Якщо ж розглядати варіант автоматизації, то потрібно пам'ятати, що AIF за наявності патології можуть бути іншими, ніж у здорових пацієнтів

[44], оскільки ураження можуть бути розташовані в різних областях мозку та потенційно впливати на локальну мікроциркуляцію. Також, є проблема неправильного вибору усічених, шумних або неідеальних кривих помилково як AIF, через наявність дисперсії у початкових даних. Крім того, суттєвою є проблема відсутності медичних даних у відкритому доступі у достатній кількості, а якщо тобі пощастить знайти датасет, дані необхідно розмітити власноруч, а це, як ми знаємо, досить затратний по часу процес.

Підсумовуючи, можна зазначити, що автоматичний вибір AIF може зменшити залежну від користувача варіативність AIF і роботу експертів, але необхідно мати дані для роботи та пам'ятати про нюанси автоматичного визначення.

## **РОЗДІЛ 2.**

### **ТЕОРЕТИЧНА ЧАСТИНА**

#### **2.1. DICOM**

DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) — це стандартний протокол для керування та передачі медичних зображень і пов'язаних даних, який використовується в багатьох закладах охорони здоров'я.

DICOM спочатку був розроблений Національною асоціацією виробників електротехніки (NEMA) і Американським коледжем радіології (ACR). Це зареєстрована торгова марка NEMA, яка регулюється Комітетом стандартів DICOM, який об'єднує користувачів із усіх спеціальностей медичної візуалізації, зацікавлених у стандартизації інформації медичних зображень.

##### **2.1.1. Для чого використовується DICOM**

DICOM — це міжнародний стандарт для передачі та керування медичними зображеннями та даними. Його місія полягає в забезпеченні взаємодії систем, які використовуються для створення, зберігання, спільного використання, відображення, надсилання, запитів, обробки, отримання та друку медичних зображень, а також для керування відповідними робочими процесами [12].

Постачальники, які виробляють обладнання для обробки зображень, наприклад, МРТ, інформаційні системи обробки зображень, наприклад PACS, і пов'язане обладнання часто дотримуються стандартів DICOM, згідно з NEMA.

Ці стандарти можуть застосовуватися до будь-якої галузі медицини, де переважно використовуються технології медичної візуалізації, наприклад радіології, кардіології, онкології, акушерства та стоматології.

Медична візуалізація зазвичай є неінвазивним процесом створення візуального представлення внутрішньої частини пацієнта, яка інакше прихована під шкірою, м'язами та навколишніми системами органів, для діагностичних цілей. Термін «неінвазивний» у цьому контексті означає, що інструменти не вводяться в тіло пацієнта — у більшості випадків — під час сканування.

Медичні зображення використовуються для клінічного аналізу, діагностики та лікування як частина плану догляду за пацієнтом. Зібрану інформацію можна використовувати для виявлення будь-яких анатомічних і фізіологічних аномалій, планування прогресу лікування та надання клініцистам бази даних нормальних сканувань пацієнтів для подальшого використання.

Інформаційні системи обробки зображень, що відповідають стандарту DICOM, значною мірою усунули потребу в плівкових зображеннях і фізичному зберіганні цих елементів. Натомість у наші дні медичні зображення, а також пов'язані дані, що не стосуються зображень, можна безпечно зберігати в цифровому вигляді, чи то на місці, чи то в хмарі.

### **2.1.2. Чому DICOM настільки важливий**

З появою передових технологій візуалізації, таких як комп'ютерна томографія, і зростаючим використанням обчислювальної техніки в клінічній роботі, ACR і NEMA побачили потребу в стандартному методі передачі зображень і пов'язаної інформації між пристроями різних постачальників, відповідно до Міжнародної організації з Стандартизація. Ці пристрої створюють різні формати цифрових зображень.

У 1983 році ACR і NEMA сформували спільний комітет у надії розробити стандарти з метою сприяння передачі інформації цифрових зображень, незалежно від виробника пристрою, а також для сприяння розвитку та розширенню PACS.

Сьогодні DICOM використовується в усьому світі для зберігання, обміну та передачі медичних зображень, що дозволяє інтегрувати медичні пристрої візуалізації від багатьох виробників. Дані пацієнтів і відповідні зображення обмінюються та зберігаються в стандартизованому форматі (рис. 2.1). Без підходу на основі стандартів було б важко обмінюватися даними між різними пристроями для обробки зображень, оскільки їм потрібно було б інтерпретувати кілька форматів зображень.

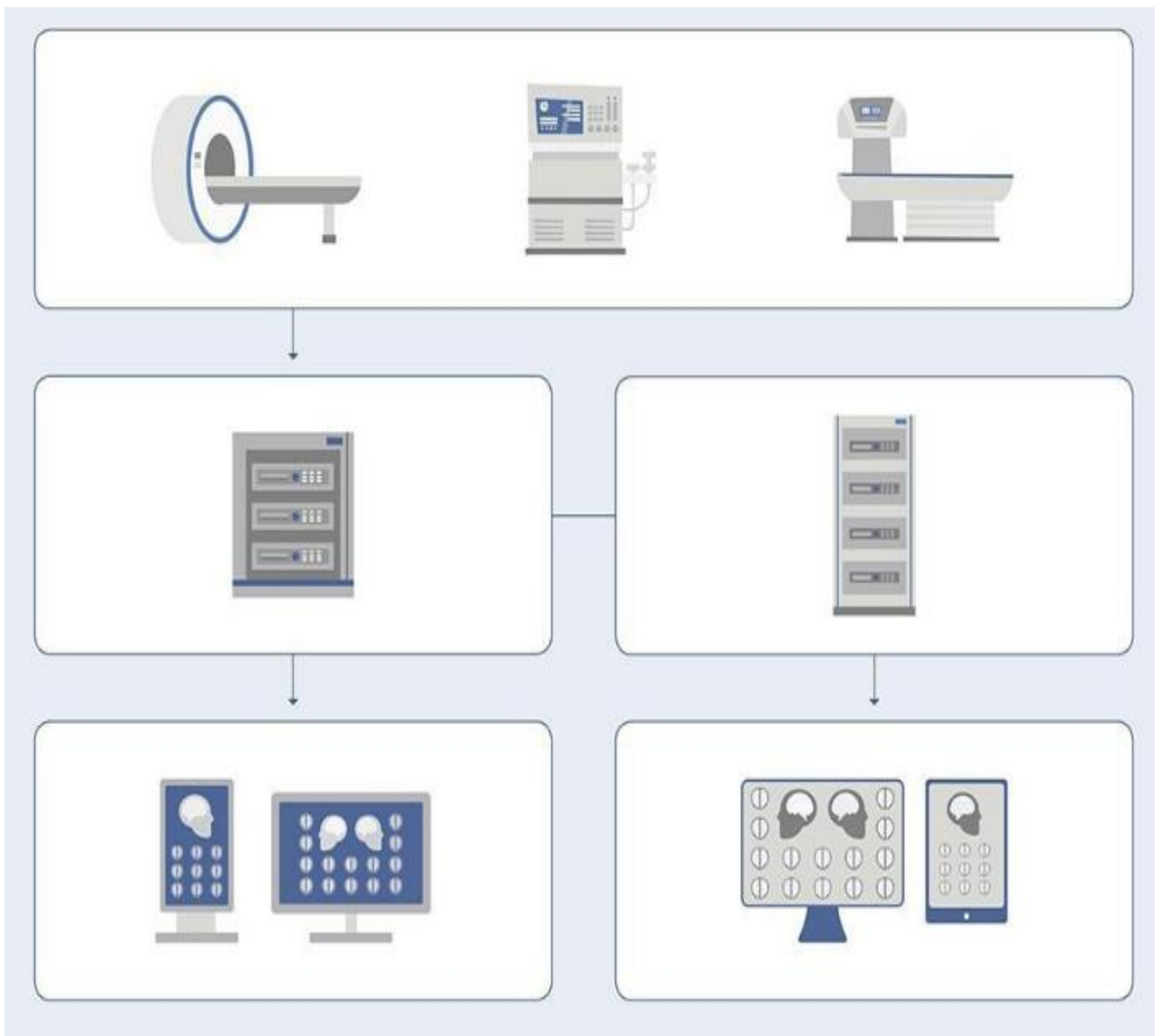


Рисунок 2.1. Огляд медичної системи візуалізації

Завдяки DICOM лікарі мають легший доступ до зображень і звітів, що дозволяє їм поставити діагноз, можливо, з будь-якої точки світу. У свою чергу, пацієнти отримують більш ефективну допомогу.

Не всі медичні зображення підтримують формат DICOM, що призвело до розробки крос-документного обміну або XDS. Розширення, відоме як XDS-I, призначене для обробки зображень і дозволяє зберігати зображення в кількох форматах. Багато постачальників медичних систем візуалізації пропонують функції, які інтерпретують формати DICOM і не-DICOM.

Стандарт DICOM — це набір стандартів керування цифровими зображеннями, що постійно розвивається. DICOM надає багатокomпонентний

документ із детальною інформацією про історію, сферу застосування, цілі та структуру стандарту. Ця інформація доступна в Інтернеті в різних форматах файлів і регулярно переглядається та перепублікується.

### 2.1.3. DICOM теги

Елемент даних DICOM або атрибут складається з таких найважливіших частин:

- тег, який ідентифікує атрибут, зазвичай у форматі (XXXX,XXXX) із шістнадцятковими числами, і може бути розділений на номер групи DICOM і номер елемента DICOM;
- представлення значення DICOM (VR), яке описує тип даних і формат значення атрибута.

Існують навіть спеціальні словник даних із DICOM (рис. 2.2), де ви можете шукати потрібний тег за фрагментом групи [41], елементом (також комбінацією групи та елемента), VR або назвою. Наприклад, «,0010» відповідає лише номеру елемента 0010, тоді як «0010» також відповідає номеру групи 0010.

Tag	VR	Name	
(0002,0000)	UL	File Meta Information Group Length	
(0002,0001)	OB	File Meta Information Version	
(0002,0002)	UI	Media Storage SOP Class UID	
(0002,0003)	UI	Media Storage SOP Instance UID	
(0002,0010)	UI	Transfer Syntax UID	
(0002,0012)	UI	Implementation Class UID	
(0002,0013)	SH	Implementation Version Name	
(0002,0016)	AE	Source Application Entity Title	
(0002,0017)	AE	Sending Application Entity Title	
(0002,0018)	AE	Receiving Application Entity Title	
(0002,0100)	UI	Private Information Creator UID	
(0002,0102)	OB	Private Information	
(0004,1130)	CS	File-set ID	
(0004,1141)	CS	File-set Descriptor File ID	
(0004,1142)	CS	Specific Character Set of File-set Descriptor File	
(0004,1200)	UL	Offset of the First Directory Record of the Root Directory Entity	
(0004,1202)	UL	Offset of the Last Directory Record of the Root Directory Entity	
(0004,1212)	US	File-set Consistency Flag	
(0004,1220)	SQ	Directory Record Sequence	
(0004,1400)	UL	Offset of the Next Directory Record	
(0004,1410)	US	Record In-use Flag	
(0004,1420)	UL	Offset of Referenced Lower-Level Directory Entity	
(0004,1430)	CS	Directory Record Type	
(0004,1432)	UI	Private Record UID	
(0004,1500)	CS	Referenced File ID	
(0004,1504)	UL	MRDR Directory Record Offset	Retired
(0004,1510)	UI	Referenced SOP Class UID in File	
(0004,1511)	UI	Referenced SOP Instance UID in File	
(0004,1512)	UI	Referenced Transfer Syntax UID in File	
(0004,151A)	UI	Referenced Related General SOP Class UID in File	
(0004,1600)	UL	Number of References	Retired
(0008,0001)	UL	Length to End	Retired

Рисунок 2.2. Вигляд системи пошуку за тегами

## **2.2. Динамічно контрасна магнітно-резонансна томографія**

Метою МРТ перфузії є забезпечення неінвазивної оцінки функціональних гемодинамічних параметрів. Доступно багато різних методів: артеріальна спін-мічена (ASL), контрастна динамічна сприйнятливість (DSC) і динамічна контрастна (DCE) T1-зважена візуалізація перфузії. Кожен має певні переваги та недоліки; наприклад, перфузійна візуалізація ASL не потребує внутрішньовенного введення гадолінієвого контрастного матеріалу, отже, можна отримати одне або декілька досліджень, не побоюючись токсичності для нирок. DSC і DCE перфузійні візуалізації потребують контрастного матеріалу, але вони більш доступні на клінічних сканерах і пропонують більші співвідношення сигнал/шум. Дані перфузії DCE можуть бути підігнані до однієї з кількох моделей тканинного мікрооточення, що дозволяє безпосередньо вимірювати значущі гемодинамічні параметри.

Візуалізація перфузії застосовувалася до багатьох різних патологічних утворень, які порушують перфузію тканин [34]. Окрім новоутворень, предметом цього огляду, інші захворювання, які досліджуються за допомогою перфузії МРТ, включають запальні захворювання, інфекції, епілепсію та інсульт. Доведено, що параметри гемодинаміки корисні для діагностики та класифікації первинних пухлин головного мозку, направлення біопсії мозку на найбільш агресивний компонент окремого ураження та, нещодавно, для оцінки відповіді на терапію шляхом як відмінності радіаційного некрозу від прогресуючої пухлини, так і шляхом покращення нашої здатність оцінювати відповідь на нові антиангіогенні хіміотерапевтичні засоби.

### **2.2.1. Методи перфузії (DSC-MRI)**

Спільною метою всіх методів перфузії МРТ є створення контрасту зображення, яке моделює концентрацію крові в тканинах. Методи DSC і DCE отримують інформацію про кровотік на основі впливу гадолінієвого контрасту на сигнал МР. Повторні послідовні збори через короткі проміжки часу дозволяють оцінити різні параметри гемодинамічної перфузії. У перфузії DSC, краще встановлений і більш широко використовуваний з двох методів [9], T2-



або T2\*-зважені зображення, отримані для відстеження проходження першого проходу контрасту, який вважається внутрішньосудинним. При перфузії DCE для вимірювання змін концентрації в тканинах отримують T1-зважені зображення. ASL не використовує гадолінієвий контраст.

Перфузію DSC можна отримати за допомогою послідовностей спінового ехо (SE) і градієнтного ехо (GRE). SE-зображення використовують імпульс перефокусування на  $180^\circ$ , який усуває ефекти T2\* і, подібно до послідовності, зваженої за дифузією, вимірює лише втрату сигналу, яка є результатом дифузії протонів через градієнти магнітного поля, індукованого гадолінієм, а також прямого внутрішньосудинного T2 - зміни. Ефект найсильніший там, де контраст гадолінію змінюється найбільш різко на короткій відстані (відносно типової дифузійної відстані в часовому масштабі експерименту; тобто часу відлуння), наприклад, через мембрану капіляра [6]. Таким чином, послідовності SE найбільш чутливі до щільності мікросудин. Методи GRE, з іншого боку, не включають імпульсу перефокусування та більш чутливі до ефектів сприйнятливості гадолінію в діапазоні калібрів судин. Вищезазначений імпульс перефокусування забезпечує коротший час відлуння, тому послідовності GRE є швидшими, ніж послідовності SE, забезпечуючи більшу часову роздільну здатність або ширше поле зору. Оскільки включені ефекти T2\*, зміни сигналу в послідовностях GRE є більшими, і зображення високої якості можна отримати з меншою дозою контрастної речовини [13]. З цих причин послідовності імпульсів GRE найчастіше використовуються клінічно; однак нещодавно були розроблені методики, які прагнуть поєднати переваги візуалізації SE та GRE [40].

Незважаючи на те, що вони не зовсім точні [51], два припущення, які зазвичай робляться під час аналізу даних перфузії DSC, полягають у тому, що зв'язок між втратою сигналу та концентрацією контрасту в межах вокселя є лінійним, і що ефект T1 гадолінію є незначним. Для створення карт перфузії концентрація контрасту обчислюється як функція часу на основі кожного вокселя під час швидкого (передбачуваного внутрішньосудинного) відстеження контрастного болюсу. Площа під кривою час–контраст дає оцінку церебрального об'єму крові (CBV). Час до досягнення максимальної концентрації також можна

отримати безпосередньо з кривої час–контраст. Вимірювання артеріальної вхідної функції дозволяє кількісно визначити церебральний кровотік (CBF) і середній час проходження. У зв'язку з багатьма припущеннями, які необхідно зробити при розрахунку цих параметрів, значення зазвичай повідомляють відносно ділянки паренхіми головного мозку, яка вважається нормальною, зазвичай у контралатеральній півкулі. Показано, що відносні значення менш чутливі до вибору артеріальної вхідної функції [55] і, в деяких випадках, більш точні для прогнозування патології [16]. Двома параметрами ДСК, які зазвичай застосовуються, є відносний CBV (rCBV), який використовується для оцінки перфузії, нормалізованої до контралатеральної білої речовини, і відсоток відновлення сигналу (PSR), який використовується для оцінки негерметичності шляхом вимірювання відновлення кривої сигнал–інтенсивність до базової лінії.

Модель перфузії DSC передбачає наявність інтактного гематоенцефалічного бар'єру (BBB). Найпоширенішою моделлю є однокомпартментна модель, заснована на теорії внутрішньо судинного розведення індикатора, де весь введений контрастний агент залишається обмеженим у васкулатурі. Це припущення є недійсним у більшості патологічних станів – усюди, де є посилення контрасту, BBB має бути порушено. Екстравазація контрастної речовини змінює час релаксації T1 і змінює інтенсивність сигналу МРТ, ускладнюючи будь-яку оцінку параметрів перфузії. Були розроблені методи компенсації цього витоку контрастної речовини із судинної мережі в інтерстиціальний простір та/або ефектів рециркуляції [19], наприклад, шляхом попереднього введення дози внутрішньовенного контрасту перед початком сканування. Кількість контрасту, що вводиться для дози попереднього навантаження, може змінюватися відповідно до місцевих інституційних уподобань на порядок від 0,01 до 0,10 ммоль/кг, без консенсусу щодо оптимальної дози попереднього навантаження для отримання найточніших показників перфузії [7]. Ефекти T1 також можна зменшити за допомогою градієнтних ехо-послідовностей із низьким кутом повороту та подвійних ехо-послідовностей. Використовуючи ехо-послідовність градієнта з низьким кутом повороту (35°) і одну дозу контрасту, Essock-Burns et al. виявили, що показники

об'єму крові як з нелінійного аналізу підгонки, так і з непараметричного аналізу кривої «час–концентрація» дозволили передбачити ділянки мікросудинної гіперплазії в 72 зразках тканин 35 пацієнтів з гліобластомою [20].

### 2.3. Функція артеріального притоку (AIF)

Функція артеріального притоку (AIF) — це крива концентрації контрастної речовини (індикатора) у залежності від часу, виміряна в артеріальній судині, яка живить відповідний орган. Подібним чином функція венозного викиду (VOF) є індикаторною кривою концентрація-час, виміряна у вені, яка дрениє відповідний орган (рис. 2.3).

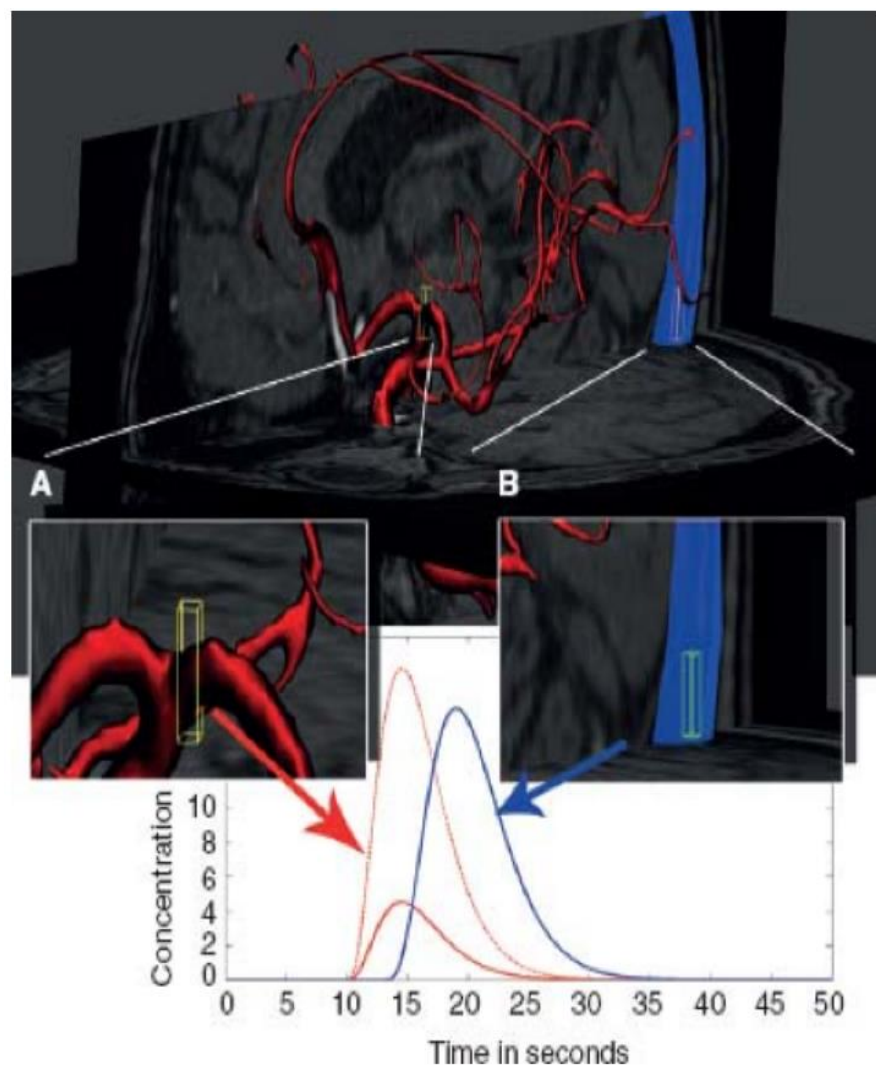


Рисунок 2.3. Артеріальні (червоний) і венозні (синій) судини головного мозку з двома вокселями (жовті кубики), розташовані над артерією та веною

Ці функції є ключовими компонентами моделі згортки, яка є переважною моделлю того, як криві тканинної концентрації в залежності від часу можна використовувати для визначення параметрів перфузії. AIF необхідна для абсолютної кількісної оцінки гемодинамічних параметрів, таких як церебральний кровотік (CBF), церебральний об'єм крові (CBV) і середній час проходження (MTT). Оскільки артерії, з яких вибираються AIF, зазвичай мають менший калібр, VOF часто використовується для корекції AIF на артефакти часткового об'єму [1].

AIF можна розглядати як функцію «постачання», яка описує доставку індикаторного агента з плином часу в тканину, яка знімається. Кожен зображений воксель тканини утримує контрастну речовину протягом різного періоду часу, коли вона перетинає судинне русло, і це утримання розглядається як змазування або дисперсія кривої концентрація AIF-час. Іншими словами, крива тканинної концентрації-часу в кожному вокселі є дисперсною формою AIF. Мета деконволюції полягає в тому, щоб охарактеризувати точну природу цієї дисперсії, оскільки це дозволить виявити MTT через тканину кожного вокселя, а також дозволить розрахувати CBV і CBF. Більш формально, природа дисперсії, яка має місце в кожному вокселі, визначається характерним профілем утримання тканини або функцією залишку імпульсу. Коли функція залишку імпульсу відома, можна оцінити CBF, CBV і MTT.

Завдяки роздільній здатності зображень сучасних систем магнітно-резонансної томографії (МРТ) і комп'ютерної томографії (КТ) часто неможливо знайти воксель, який повністю міститься в артерії, і це означає, що виміряний AIF схильний до деякої міри часткового об'ємний ефект від прилеглих тканин. Іншими словами, об'єм крові в артеріальному вокселі не становить 100%. Це, у свою чергу, призводить до заниження концентрацій індикаторів і, зрештою, до завищення CBF і CBV (рис. 2.3). VOF можна використовувати для корекції AIF за допомогою простої процедури масштабування. Так званий «принцип болюсного фракціонування» стверджує, що площа під кривою «концентрація-час» при першому проходженні є однаковою в усіх судинах нижче за течією від місця введення болюсу. Таким чином, площі під кривими «концентрація-час»

AIF і VOF очікується, що вони будуть ідентичними, поки індикатор залишається внутрішньосудинним.

Часткове збільшення об'єму призводить до зменшення концентрації AIF, пропорційної долі вокселя, зайнятого артеріальною судиною. Порівняння площі під AIF і VOF виявляє ступінь недооцінки концентрації AIF і — коли припускається, що площа під венозним і артеріальним ходом часу має бути однаковою — корекція полягає в простому масштабуванні, щоб привести AIF до рівня така сама площа під кривою концентрація-час, що й VOF [42].

Область під VOF піддається меншому ефекту часткового об'єму через більший калібр венозних судин. Ця схема корекції припускає, що артефакти часткового об'єму призводять до простого зменшення масштабу AIF, що є розумним припущенням для КТ перфузії, але для динамічної сприйнятливості-контрастування (DSC-MRI) ситуація складніша.

Щоб AIF забезпечував точну оцінку перфузії у вокселі, він повинен бути точним відображенням фактичного AIF, який входить у воксель. На практиці AIF визначається одним вимірюванням або як середнє значення кількох вимірювань кривих концентрація-час у проксимальних відділах церебральних артерій, з припущенням, що один AIF є репрезентативним для AIF, що живлять кожен воксель. Це припущення часто є невірним і призводить до помилок у розрахунку CBF і MTT. Незважаючи на ці відомі проблеми з методом, використання єдиного глобального AIF, вибраного з проксимальної судинної системи, залишається найпоширенішою технікою, яка використовується сьогодні у комерційному програмному забезпеченні, а також в опублікованих дослідженнях. Основні причини подальшого використання єдиного глобального AIF, ймовірно, полягають у складності та відсутності перевірки нових автоматизованих методів для виявлення кількох локальних AIF. Крім того, карти, створені за допомогою глобального AIF, більш чутливі до гемодинамічних порушень загалом, які іноді корисні клінічно, а кількісне визначення абсолютного кровотоку є другорядним.

За відсутності артефактів, що спотворюють сигнал, артеріальні та венозні криві «концентрація-час» можна ідентифікувати анатомічно та на основі їх форми та площі під кривою «концентрація-час» за кінетичними принципами

індикатора: вокселі, що покривають артерії та вени, мають більшу площу під кривою концентрація-час, ніж вокселі тканини. Це прямо впливає з кінетичної теорії індикаторів, яка стверджує, що площа під кривою концентрація-час пропорційна CBV. Артеріальні вокселі першими отримують індикаторний агент і покажуть ненульові криві концентрація-час, тобто затримка до прибуття індикатора є короткою. Після артеріального надходження індикатор потрапляє в тканину, а потім остаточно дренажується з тканини венами. Іншою корисною властивістю є перший момент (часове середнє) кривої концентрація-час. Перший момент буде найнижчим в артеріях, вищим у тканинах і навіть вищим у венах. Зі статистичних даних ми знаємо, що перший момент функції розподілу ймовірностей — у нашому випадку AIF і VOF можна побачити функції розподілу ймовірностей для часу проходження контрастної речовини — дає середній час проходження популяції для трасування [4]. Іншими словами, AIF має відносно велику площу, раннє надходження та вузьку форму кривої. Венозна крива також матиме велику площу та загалом більшу площу під кривою, ніж крива AIF через менший частковий об'єм. Венозна крива буде сповільненою відносно AIF і часто виглядає ширшою, ніж AIF, остання через дисперсію під час проходження через тканину.

Як AIF, так і VOF мають помітний пік від болюсного пасажу першого проходу, за яким слідує пік рециркуляції менше половини величини першого піку. Відхилення від цього шаблону, наприклад подвійний пік болюсу першого проходу або концентрації нижче 0, часто вказують на артефакти, такі як рух пацієнта, нерезонансні зміщення пікселів і вкорочення T1. Ряд артефактів може впливати на показання AIF і VOF, багато з яких є специфічними для модальності зображення. Зокрема, DSC-MRI піддається складним спотворенням сигналу, які можуть змінити форму AIF і VOF таким чином, що неможливо відразу визначити як штучний, і деякі з вищезазначених критеріїв можуть призвести до вибору спотворених кривих AIF, як обговорювалося в розділ про артефакти DSC-MRI.

В принципі, автоматичний вибір єдиного глобального AIF пропонує кілька переваг перед ручним вибором AIF. Ручний вибір AIF вимагає наявності навченого оператора для обробки карт, але навіть за наявності навчених

операторів і наявності вищезазначених критеріїв для форми та часу кривих концентрації, дуже мало ймовірно, що незалежні оператори виберуть ідентичні AIF і, як наслідок, створять однакові карти перфузії. Ця відсутність відтворюваності, очевидно, не є бажаною. Автоматичний вибір AIF вирішує ці проблеми та дозволяє створювати швидкі та відтворювані карти перфузії без необхідності спеціально навчених операторів. Протягом багатьох років було запропоновано низку автоматизованих алгоритмів виявлення, але жоден метод не набув популярності як стандартний інструмент для наукових чи клінічних цілей. Більшість алгоритмів виявлення AIF, запропонованих на сьогоднішній день, є детермінованими і створюватимуть ідентичні карти перфузії кожного разу, коли вони запускаються на заданому наборі даних. Кілька алгоритмів покладаються на випадкові вихідні точки для алгоритмів виявлення AIF, і вони не завжди можуть створювати повністю ідентичні карти, коли обробка повторюється. Важливо зазначити, що відтворюваність не означає точності, і що відтворюваність сама по собі має обмежені переваги при оцінці ефективності автоматизованого методу [3].

Основні особливості алгоритмів виявлення AIF можна загалом розділити на два етапи: вилучення параметрів підсумкової кривої та вибір кандидата AIF. У процесі виділення параметрів криві концентрація-час кожного вокселя підсумовуються властивостями форми болюсу, такими як час до піку, ширина болюсу та час прибуття. Потім процес відбору кандидатів AIF визначає обмежену підмножину вокселів із болюсними формами в межах певного діапазону, що відповідає характеристикам сигналу AIF, таким як раннє надходження, високий пік і вузька ширина. Граничні значення для того, що представляє значення, яке відповідає AIF, часто визначають відносно розподілу в усіх вокселях, а не абсолютними значеннями ознак, оскільки вони можуть сильно змінюватися залежно від умов експерименту. Наприклад, ширина болюсу, час до піку та висота болюсу чітко пов'язані з протоколом ін'єкції та низкою інших екстрацеребральних факторів, тому абсолютні порогові значення неможливо визначити заздалегідь.

Часто властивості болюсу визначаються підгонкою до гамма-варіативної функції, але також використовуються інші типи функцій. У методах, заснованих на кластерному аналізі, розглянуті характеристики — це самі криві концентрація-час, які розділені на низька кількість груп (кластерів), де вокселі з подібними кривими концентрація-час групуються разом. Середня крива «концентрація-час» для кожного кластера потім підсумовується вимірюванням форми болюсу; потім це використовується для вибору кластера з властивостями, які найбільше відповідають артеріям. Більшість автоматичних методів, представлених у літературі, оцінювалося за тим, наскільки добре вони відповідають картам, створеним ручним виявленням AIF, неявно використовуючи ручний вибір AIF як золотий стандарт [42].

В принципі, методи виявлення AIF можна оцінити шляхом порівняння створених карт перфузії з еталонним зображенням перфузії золотого стандарту, щоб побачити, чи покращує дана стратегія виявлення AIF відповідність карти перфузії золотого стандарту. Золотий стандарт в принципі може бути отриманий за допомогою інших методів перфузійної візуалізації, таких як позитронно-емісійна томографія (ПЕТ), КТ з ксеноновим підсиленням та артеріальне спінове маркування, але поки що цей підхід був обмежений через складність отримання цих зображень. у швидкій послідовності.

З точки зору кінетики трасувальника, щоб правильно оцінити CBF і MTT, AIF в ідеалі слід визначати там, де він входить у воксель, для якого потрібно розрахувати оцінки перфузії. Очевидно, що це неможливо з поточною роздільною здатністю зображення; AIF зазвичай вибирається там, де вважається, що на нього найменше впливають артефакти, такі як часткове збільшення об'єму, і в той же час він є найбільш репрезентативним для фактичних AIF, що живлять цікаву тканину. AIF часто усереднюють за кількома вокселями в проксимальній судинній системі, щоб збільшити його SNR.

AIF проксимальної судинної мережі на деякій відстані від вокселя ніколи не буде точно відображати фактичну форму AIF, що входить у тканину (рис. 2.4). У міру того, як AIF просувається по цьому тривалому супутньому шляху, він стає більш затриманим і розсіяним порівняно з AIF в ICA. Затримка проявляється як



збільшення часу до прибуття індикатора. На вставці показано поступове збільшення затримки на шляху постачання. Дисперсія проявляється у розширенні AIF із супутньою втратою висоти піку.

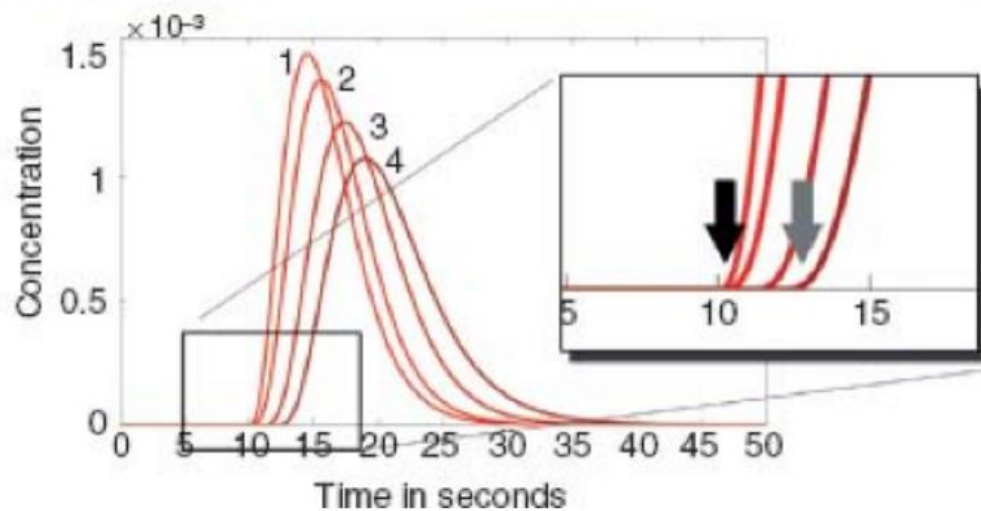
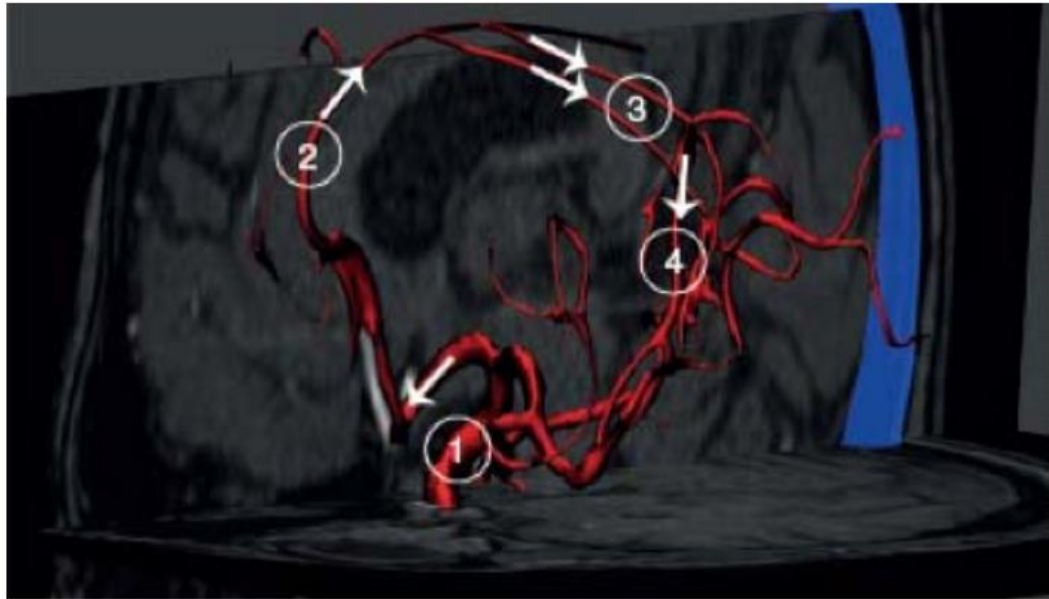


Рисунок 2.4. Артеріальна входна функція (AIF) рухається від внутрішньої сонної артерії (ІСА) до лептоменінгеальних судин передньої мозкової артерії (АСА) – середньої мозкової артерії (МСА) вниз на територію МСА.

Ця різниця між вимірною та фактичною формами AIF виникає під час переходу від місця відбору AIF до тканини та класифікується на два явища: затримка та дисперсія. Що стосується затримки, завжди буде певна затримка між вибраним AIF і фактичним AIF. Ця затримка надходження AIF є просто наслідком затримки потоку від місця вимірювання AIF до вокселя тканини, в

якому ми вимірюємо концентрацію-час. Вибраний AIF також може зазнати дисперсії (тобто розширення), коли він рухається дистально. Ламінарний потік у живильній ємності змушує індикаторні частинки в центрі судини рухатися найшвидше, і результатом цього є розширення болюсу. При гострому інсульті колатеральні судини, що постачають ішемічну ділянку, часто демонструють AIF, який на кілька секунд ширший, ніж проксимальний AIF.

На початку 2000-х років стало зрозуміло, що і затримка, і дисперсія потенційно можуть впливати на карти перфузії таким чином, що обидва ефекти призводять до недооцінки CBF і, отже, до переоцінки MTT. Варто відзначити, що затримка та дисперсія не змінювати площу під кривими концентрація-час; вони лише змінюють форму. З цієї причини на вимірювання CBV не впливають затримка та дисперсія [50].

Питання зміщення від затримки, яке іноді називають чутливістю до затримки, було вирішено шляхом впровадження алгоритмів деконволюції, які були інваріантними до затримки AIF. На рис. 2.5 – рис. 2.6 показано приклади не виправленої та виправленої затримки на картах перфузійної КТ.

Щодо рис. 2.5 карти кровотоку (A), середнього часу проходження (B) і об'єму крові (C) пацієнта з мінімальною затримкою між TDC тканин в обох півкулях і AIF. Усі VMT тканини в лівій півкулі зсуваються на 5 секунд відносно AIF і перераховуються кровотік (D), середній час проходження (E) і об'єм крові (F). При введенні 5-секундної (позитивної) затримки кровотік у лівій півкулі зменшується на 51,5% порівняно з тим, коли затримки немає (A проти D), а середній час проходження збільшується на 131,5% (B проти E), тоді як об'єм крові залишається незмінним (C проти F).

А якщо розглядати рис. 2.6: (A) Кровотік, (B) середній час проходження та (C) об'єм крові. Асиметрія кровотоку, середнього часу проходження та об'єму крові, як показано на рис. 2.5(D, E та F), мінімізуються за допомогою алгоритму деконволюції, що не залежить від затримки. Кровотік, середній час проходження та кровотік у лівій півкулі на 4,4 %, 1,3 % та 4,9 % відповідно вище, ніж за відсутності затримки (ці карти не показано).

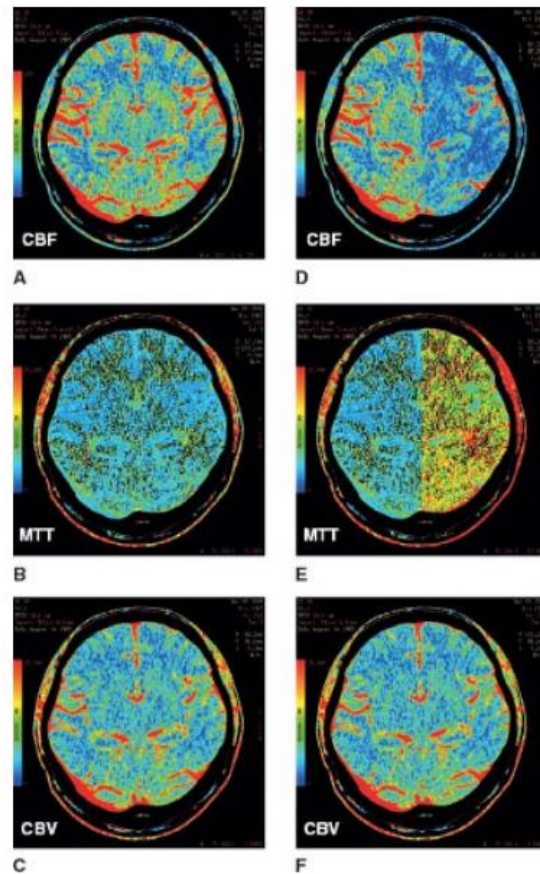


Рисунок 2.5. Вплив затримки між артеріальною входною функцією (AIF) і кривою щільності тканини в часі (TDC) на кровотік, об'єм крові та середній час проходження, розрахований шляхом лінійної деконволюції з SVD, який чутливий до затримки TDC тканини від AIF.

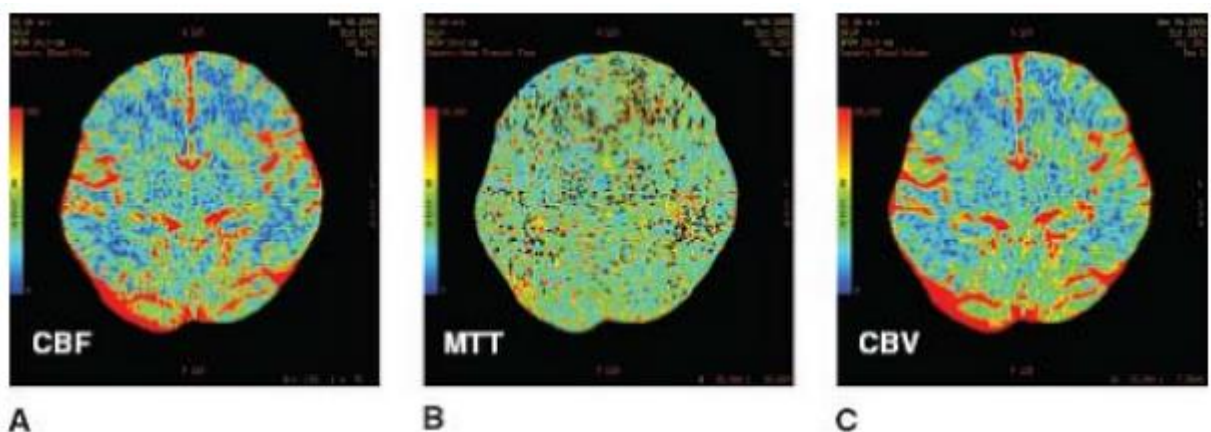


Рисунок 2.6. Карти на рисунку 26.4А, В і С регенеруються за допомогою алгоритму деконволюції, що не залежить від затримки

Проблема чутливості до затримки обмежена конкретним алгоритмом деконволюції, розкладом усіченого сингулярного значення (SVD). Алгоритми

деконволюції, такі як блок-циркулятор SVD, Фур'є або максимізація очікування максимальної правдоподібності (MLEM), нечутливі до затримки. Інші алгоритми корекції базуються на оцінці затримки, а потім зсуві кривих концентрація-час, щоб вирівняти AIF і тканинні криві [7].

Розпорошеність AIF виявилася набагато складнішою перешкодою для подолання. Простіше кажучи, AIF розсіюється як судном, у якому він рухається, так і у вокселі вимірювання, і оскільки чиста дисперсія є комбінацією двох невідомих джерел дисперсії, важко оцінити компонент, який є специфічним для тканина.

## 2.4. Бінарізація зображень

Автоматичні кодери не можуть розпізнавати зображення через шуми в зображеннях, інакше називають «обробкою зображень». Щоб уникнути фонового шуму, створюваного на зображеннях, ми будемо використовувати метод бінарізації, який зазвичай використовується в штучному інтелекті.

Бінарізація зображення – це процес отримання зображення у градаціях сірого та перетворення його на чорно-біле, що фактично зменшує інформацію, що міститься в зображенні, з 256 відтінків сірого до 2: чорно-білого, бінарного зображення. Це іноді називають пороговим визначенням зображення, хоча порогове визначення може створювати зображення з більш ніж 2 рівнями сірого.

Це форма або сегментація, за допомогою якої зображення ділиться на складові об'єкти [23]. Це завдання, яке зазвичай виконується під час спроби вилучення об'єкта із зображення. Однак, як і багато інших операцій обробки зображень, це не є тривіальним і залежить виключно від вмісту зображення. Хитрість полягає в тому, що зображення, які здається легкими для конвертації в чорно-біле, часто не є такими.

Процес бінарізації працює шляхом знаходження порогового значення на гистограмі – значення, яке фактично ділить гистограму на дві частини, кожна з яких представляє один із двох об'єктів, або об'єкт і фон (рис. 2.7). У цьому

контексті це відоме як глобальне порогове визначення (про локальне порогове значення ми поговоримо пізніше).

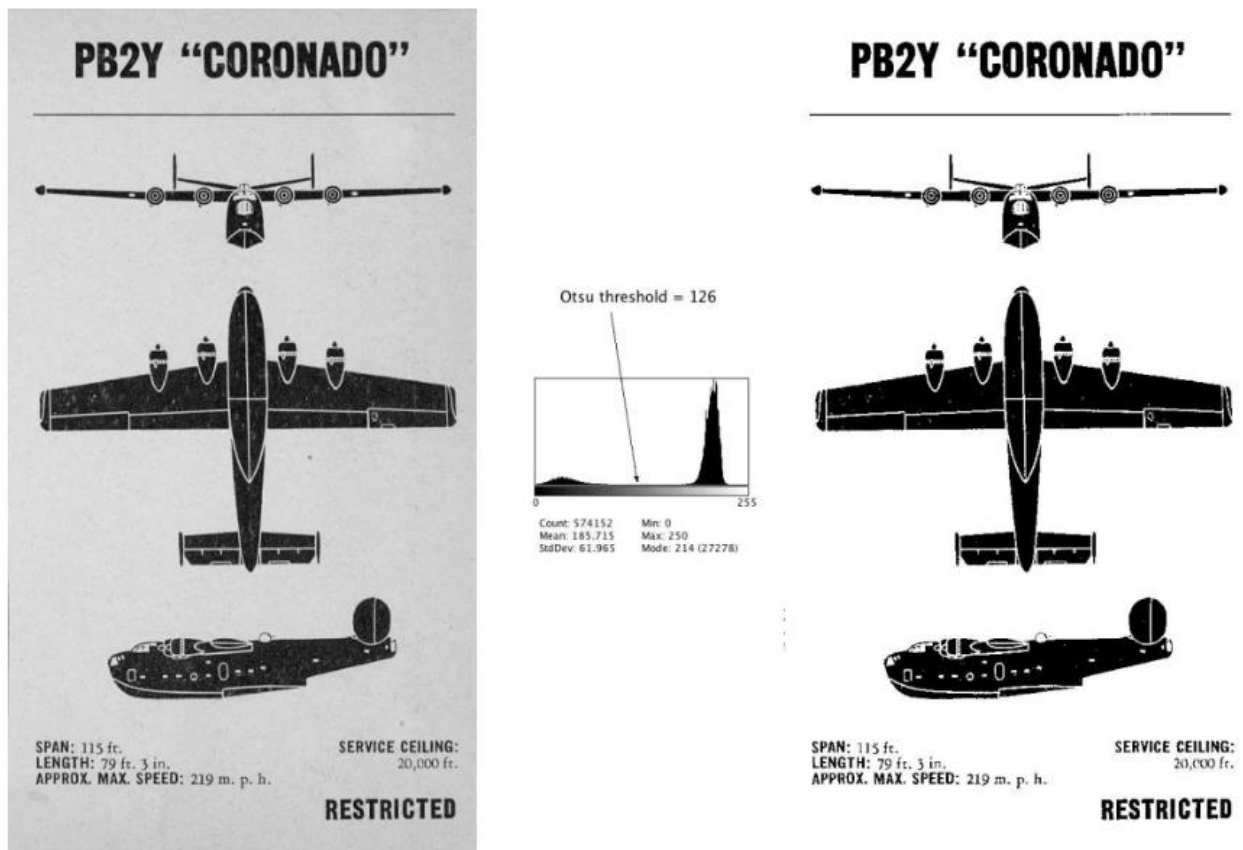


Рисунок 2.7. Картки споттерів літаків часів Другої світової війни (ліворуч), порогове значення за допомогою алгоритму Оцу (праворуч).

Більшість алгоритмів порогового значення працюють, використовуючи певний тип інформації для прийняття рішення про те, де знаходиться порогове значення. Іноді інформація є статистичною та використовує середнє значення, медіану, ентропію, іноді інформація надається у формі характеристик форми гістограми. Алгоритм Оцу є одним із класичних порогових алгоритмів, представлених Нобуюкі Оцу в 1979 році [36]. Алгоритм працює, вичерпно шукаючи порогове значення, яке мінімізує зважену дисперсію всередині класу, або, іншими словами, максимізує дисперсію між класами.

Обчислене порогове значення становить 126, показано в поєднанні з гістограмою. Щоб зробити зображення двійковим, пікселям менше 126 встановлюється значення 0, тоді як пікселям  $\geq 126$  встановлюється значення 1

(або 255, якщо ви хочете його переглянути). Зверніть увагу, що об'єкт часто відображається чорним, а фон білим. Хтось може вважати це нелогічним, однак об'єкти часто виглядають як темні сутності на білому тлі, тому це не нереально. Незалежно від використовуваного алгоритму якість результату в кінцевому рахунку залежить від складності зображення. Зображення з простими об'єктами, швидше за все, будуть успішно сегментовані, ніж зображення з багатьма різними об'єктами.

У літературі існують буквально сотні порогових алгоритмів, але на сьогоднішній день жоден не працює в загальному вигляді, тобто може бути застосований до будь-якого зображення із задовільним результатом.

#### 2.4.1. Залежність результату бінарзації від початкового зображення

Як і багато речей в обробці зображень, якість виходу бінарзації зображення безпосередньо залежить від якості даних у вихідному зображенні. Іноді ми віримо, що зображення буде легко сегментувати, але ця віра затьмарюється здатністю нашого ока виділяти об'єкти, і ми забуваємо, що алгоритми бачать речі в іншому світлі. Система зору людини отримує повну картину того, на що вона дивиться, і тому може інтерпретувати в контексті. Комп'ютер отримує купу пікселів.

Ось три зображення з різним вмістом (рис. 2.8).

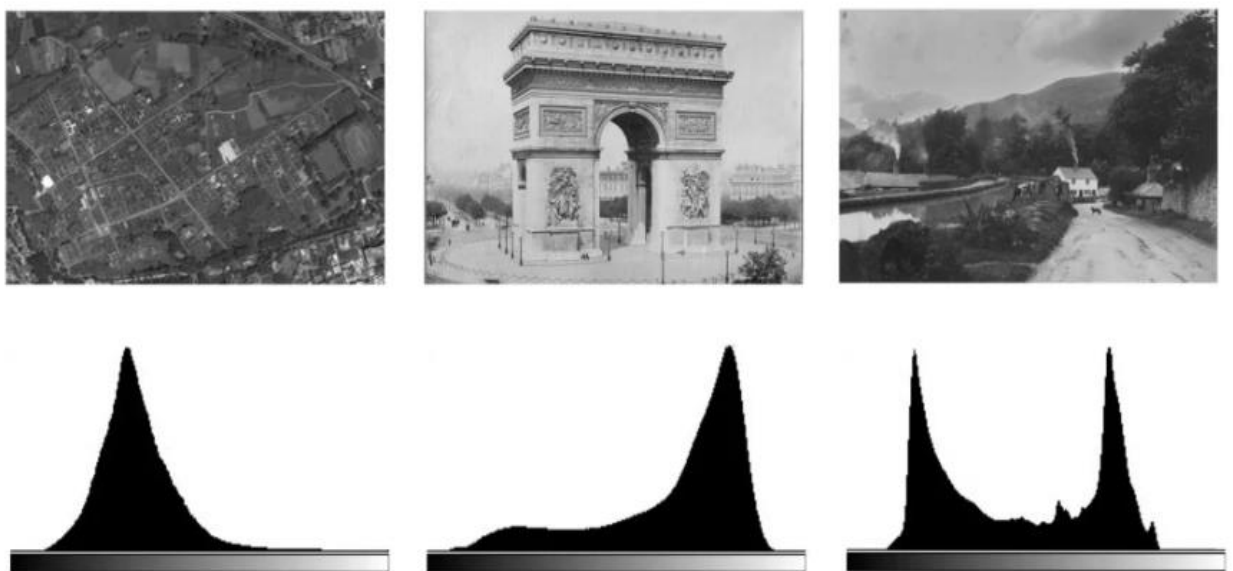


Рисунок 2.8. Різні зображення за змістом

Перший – аерофотознімок з унімодальною гистограмою, другий – нечітку гистограму зі зміщенням у бік значень високої інтенсивності. Третє — бімодальне, але саме зображення не містить двох відмінних ознак. Усі три зображення було б важко перетворити на двійковий [24].

Іноді навіть якщо здається, що дані добре обробляються, проблеми криються в тонкощах. Деякі зображення не можна ефективно перетворити на бінарні зображення – насправді деякі зображення неможливо ефективно сегментувати будь-яким способом (рис. 2.9).

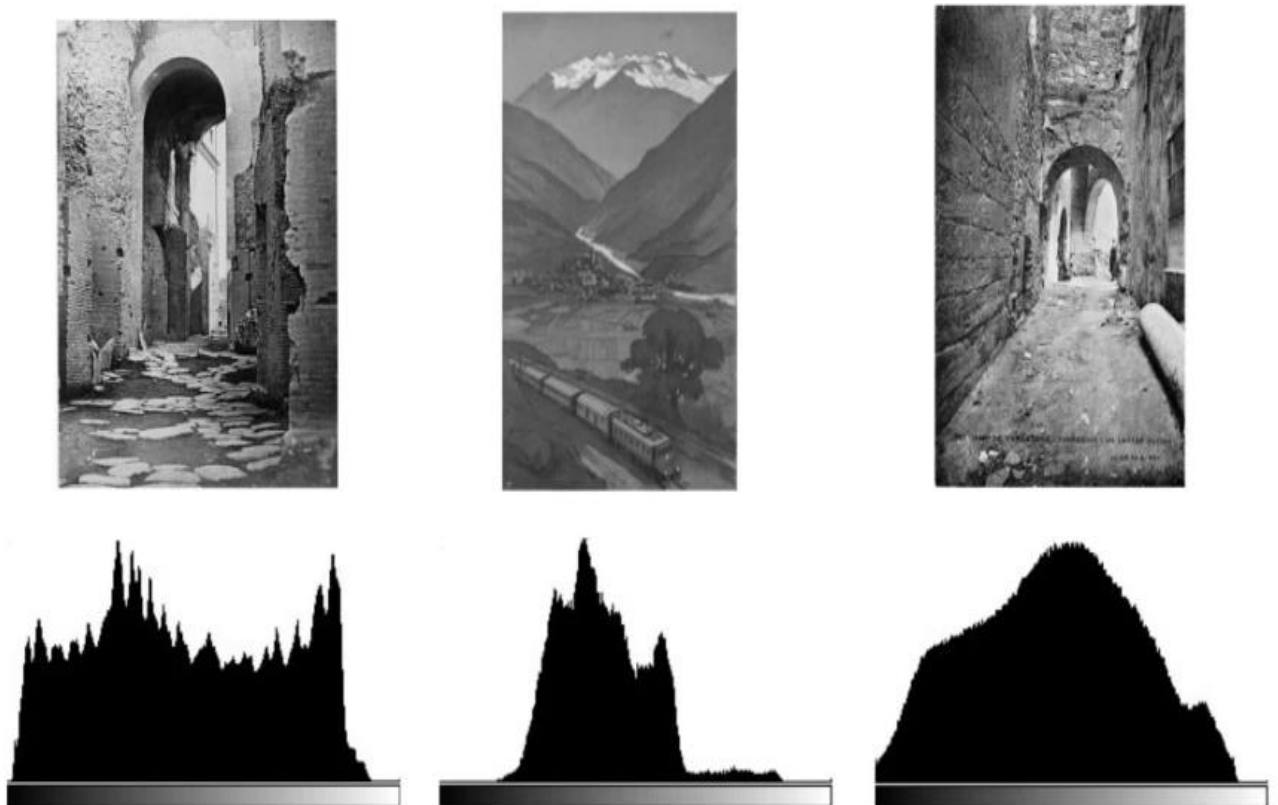


Рисунок 2.9. Зображення, що неможливо сегментувати

Ці три зображення показують зображення, яке є нечітким мультимодальним, одномодальне зображення з міні-піками та одномодальне пікове зображення, яке охоплює весь діапазон значень інтенсивності. Ці три зображення також вважаються складними для бінаризації.

У багатьох алгоритмах бінаризації зображення поріг обчислюється на основі глобальної статистики, тому, хоча гистограма показує бімодальний

розподіл, це лише представлення того, як значення інтенсивності розподіляються на зображенні, а не те, де вони розподілені. 100 різних зображень можуть мати однаковий розподіл, але радикально різні порогові результати. Вони не враховують просторовий розподіл пікселів.

Бінаризація зображення нерозривно пов'язана з гистограмою зображення, тобто одновимірним представленням розподілу сірого всередині зображення. Існує багато форм гистограми, хитрість полягає в тому, щоб перетворити зображення в градаціях сірого на двійкове без втрати ключової інформації, і для цього бінаризація є певним мистецтвом.

Якщо ви обробляєте зображення, які всі дуже схожі, деякі експерименти забезпечать засоби визначення порогів для зображень, щоб отримати дуже схожі результати в усіх випадках. Наприклад, розглянемо фабрику, яка виготовляє будівельні іграшки, яка використовує систему перевірки зображень для перевірки точності деталей. Усі частини фотографуються з рівномірним освітленням, а між об'єктами та фоном достатньо контрасту, щоб зробити завдання легким і відтворюваним. У теорії багато видаляють зуби, але не внутрішні отвори, інші видаляють внутрішні отвори за рахунок деяких зубів. Це не ідеальна система.

Уявіть, що ви намагаєтесь створити загальний алгоритм порогового значення? Важко? Так, високо. Тож бінаризація стає мистецтвом, тому що вам часто доводиться використовувати творчий підхід до пошуку відповідного алгоритму для виконання порогового значення – і в деяких випадках це може бути занадто складним зображенням, щоб будь-який алгоритм міг дати результати [25].

#### **2.4.2. Що можна бінаризувати**

Зрештою, не кожне зображення можна сегментувати за допомогою порогового визначення. Найкращі зображення для визначення порогів – це ті, де об'єкти інтересу добре відокремлені. Є багато зображень, які неможливо належним чином сегментувати будь-яким способом (наявність кольору на зображеннях дійсно допомагає, але не є панацеєю від сегментації). Хороші приклади речей, які призводять до прийнятних порогових результатів,



включають такі речі, як текстові зображення, чорно-білі малюнки та зображення, де об'єкти можна легко розрізнити (рис. 2.10).

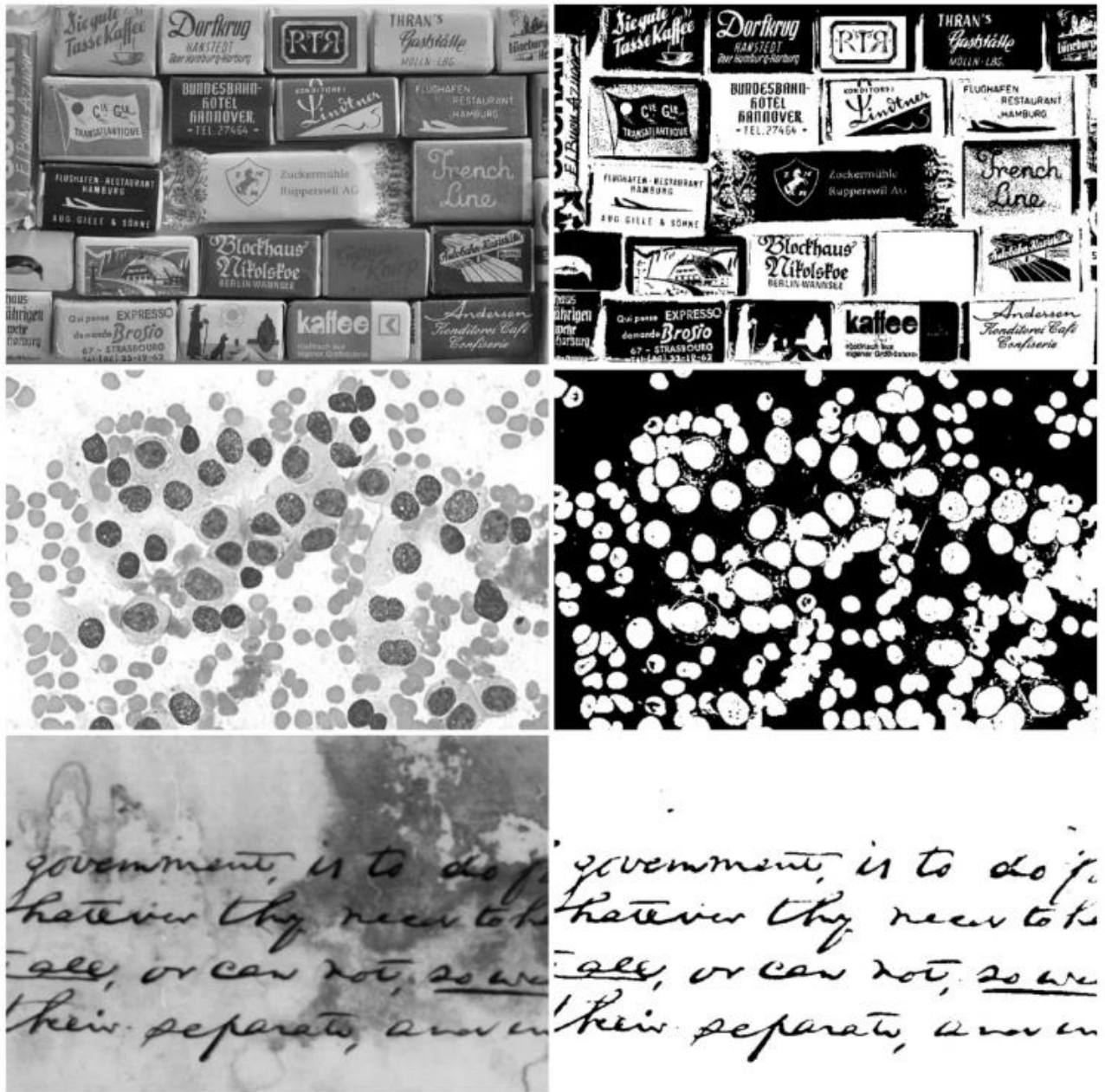


Рисунок 2.10. Зображення, на яких об'єкти, що легко розпізнаються

Вибір глобального чи локалізованого порогового алгоритму насправді залежить від вмісту, який ви хочете сегментувати, і від того, чи він скомпрометований іншими речами на зображенні, наприклад, неоднорідний фон, об'єкти, що накладаються один на одного. Не існує ідеального порогового

алгоритму [26], і деякі зображення не є оптимальними для перетворення на бінарне зображення або навіть зображення з чотирма розділами.

Хорошим прикладом бінаризації є перетворення друкованих ілюстрацій у їхні цифрові двійкові представлення. Спочатку трохи передісторії. Вінтажні друковані ілюстрації, як правило, були безперервними, тобто зображення не складалося з тисяч «точок», як це використовується в напівтоновому друку, який імітує лише безперервний тон [27]. Було використано чорнило, яке робило зображення безперервними – це подібно до випадку аналогової плівки або навіть фотографій, створених за допомогою процесу фотогравюрування, створюючи безперервні тони фотографії.

Проблема з бінаризацією полягає в тому, що за винятком найбільш тривіальних випадків, наприклад чіткі висококонтрастні об'єкти, як-от чорний текст на білому фоні або приклади карток споттерів літаків, це може бути складним процесом. Простий алгоритм, який добре працює на бімодальних зображеннях, наприклад Отцу, також не працюватиме тут (рис. 2.11).



Рисунок 2.11. Складне зображення для бінаризації

Ця сцена страждає від відсутності контрасту. Перше запитання, звичайно, полягає в тому, яка мета порогового значення? На зображенні немає жодної чіткої риси. Але уявімо, що ми хочемо створити чорно-біле зображення, щоб надрукувати футболку одним кольором (це не так нереально, тому що люди так роблять). На кшталт бімодального, але більше рівня до трьох піків [28].

Якби довелося остаточно розділити зображення на два компоненти, є місце, де це може статися і, швидше за все, це буде десь у западині між крайнім лівим піком і більшим мультипіком. Бінаризація за допомогою Оцу дає порогове значення 117 і створює таке зображення (рис. 2.12).



Рисунок 2.12. Бінаризоване зображення методом Оцу

### 2.4.3. Проблеми, що можуть виникнути при бінаризації

Обмеження порогового значення зазвичай пов'язані з невідповідністю даних, що містяться на зображенні. Іноді з глобальної точки зору може здаватися, що зображення легко розрізнити на об'єкт і фон, як зображення, показане у

прикладі вище. Але подивіться на оригінальне зображення трохи ближче, і виникають проблеми.

Однією з основних проблем є неоднорідність регіонів. Зазвичай це проявляється в суміжних областях, які не є одним безперервним тоном сірого, тобто неоднорідними. Розгляньте наведене нижче зображення (рис. 2.13). У суміжних областях, таких як площина та фон, є розриви. У цьому випадку ці дефекти не є такими проблемними, але часто трапляються зображення, на яких різниця між об'єктом і фоном не така велика.

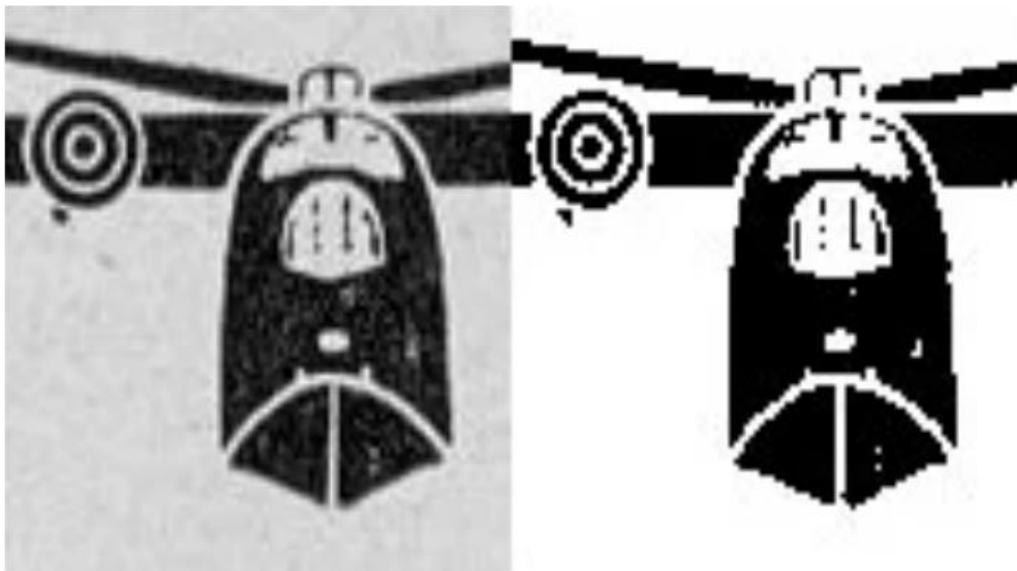


Рисунок 2.13. Приклад проблеми неоднорідних регіонів

Під час сегментування об'єкта з фонових областей чисті, чіткі східчасті краї – це мрія працювати. Саме такими, якими вони здаються, майже вертикальними краями від одного сірого тону до іншого. Краї на площині здаються досить чіткими, поки ви не придивитесь і не зрозумієте, що це не так – вони здаються більш нерівними. Криві на об'єктах, які також здавалися чіткими, такими не є, і це трюк очей, які за нижчої роздільної здатності роблять криві плавними. Лише після укрупнення регіонів проблеми проявляються. Зубчасті контури буквально перетворюються на зубчасті краї після завершення процесу бінаризації.

Зображення, які є дуже складними, буде важко ефективно перевести в бінарний формат. Якщо на зображенні є більше одного об'єкта, використання 2-рівневого порогового алгоритму може бути не таким корисним. Можливо, можна використати більш складну техніку сегментації або, можливо, вивчити використання кольору.

Варіантом вирішення всіх проблем наведених вище може бути тим, що на деяких зображеннях можна виправити розриви інтенсивності шляхом застосування певної форми фільтра [29], що зберігає краї, наприклад, фільтра Кувахара. Якщо є дуже дрібні деталі, може також знадобитися покращити роздільну здатність зображення.

#### **2.4.4. Глобальна та локальна бінарізація**

Бінарізація буває двох видів: глобальної та локальної. Глобальні методи, як-от ті, що покладаються на гістограми, використовують інформацію з усього зображення, щоб знайти один поріг, який створить бінарне зображення. Локальні методи визначають різне порогове значення для кожного пікселя на основі характеристик навколишньої області. Локалізовані техніки іноді розглядаються як панацея від зображень із дрібними деталями. Вони часто покладаються на статистику з місцевих околиць і тому страждають від відсутності глобального контексту, тобто вони не знають, що один піксель може бути пов'язаний з іншим в об'єкті чи регіоні [30]. Розглянемо різні підходи до бінарізації на прикладі мурах (рис. 2.14).



Рисунок 2.14. Початкове зображення мурах

Мурахи темні, фон світлий, тому сегментація має бути простою за допомогою порогового значення, чи не так? Давайте подивимося на гістограму один величезний пік зміщений до світлого кінця спектра інтенсивності та, ймовірно, пов'язаний із фоном. Мурахи знаходяться на іншому кінці - і не дуже чітко. Ось кілька найкращих підходів (рис. 2.15).

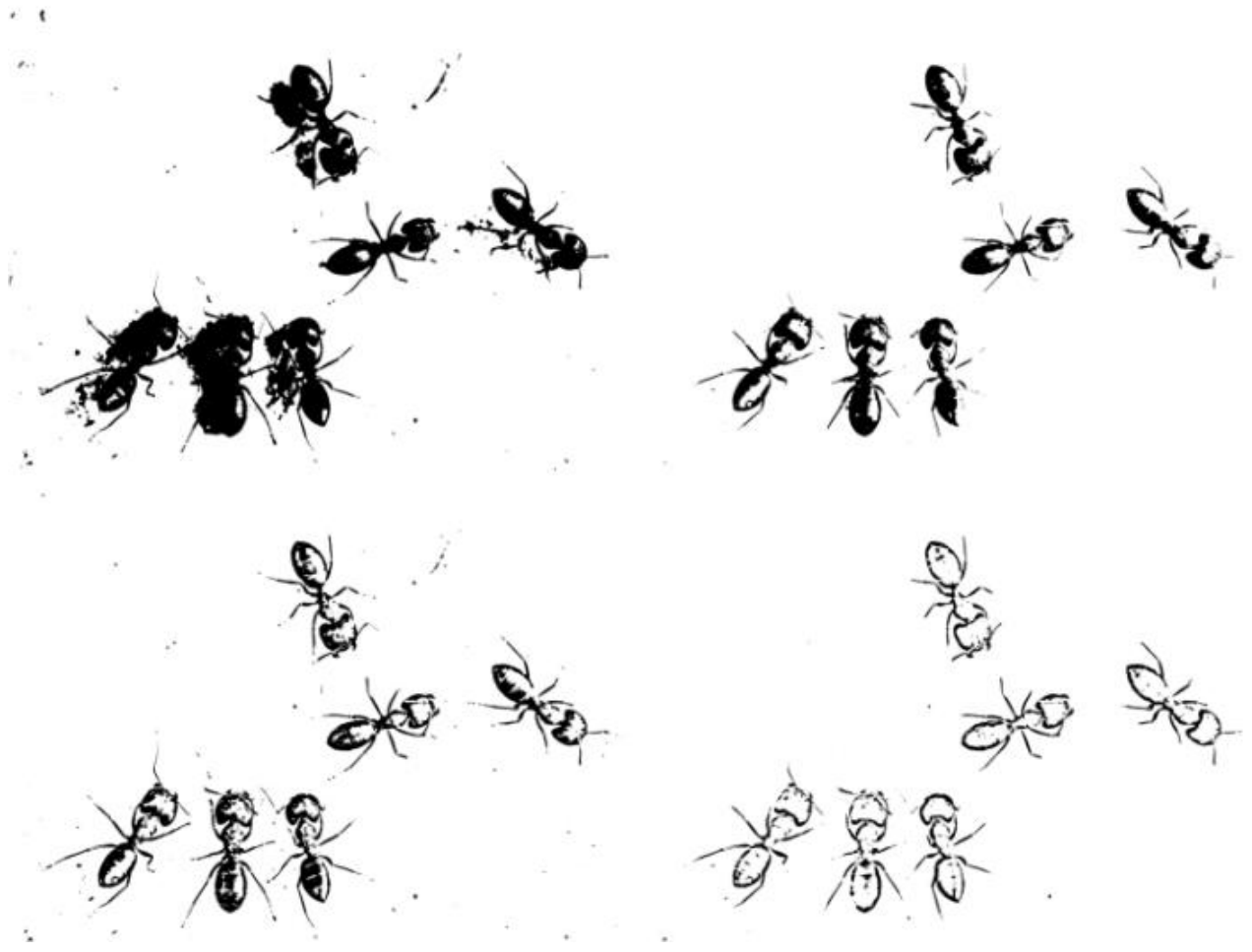


Рисунок 2.15. Бінарні зображення: Оцу (верхній ліворуч), Мінімальна помилка (верхній правий), Фансалкар (нижній лівий) і Саувола (нижній правий)

По-перше, з класичних міркувань, Оцу – який витягує мурах, а також деякі їхні тіні. Інший глобальний метод, мінімальна помилка, добре витягує кожен мураха, але в тілі мурашки є дірки, які, ймовірно, пов'язані з відображеннями[31]. З точки зору локального порогового значення, Саувола виділяє контури мурах, а алгоритм Фансалкар (модифікація порогового значення Саувола, яка краще працює з зображеннями з низьким контрастом) дає результат

десь між мінімальною помилкою та Саувола. Іноді зображення здаються хорошими кандидатами на порогове значення через вміст, який вони містять. Але не всі алгоритми працюють постійно [32].

## **Висновки до розділу 2**

У розділі було розглянуто теоретичні знання стосовно динамічно контрасної магнітно-резонансної томографії, функції артеріального притоку, формату DICOM. А також бінарізації, порівняння різних методів та засад щодо застосування бінарізації до зображень.

## РОЗДІЛ 3.

### АНАЛІТИЧНА ЧАСТИНА

#### 3.1. Алгоритм автоматичного знаходження AIF

Нижче приведена блок-схема загального алгоритму визначення AIF за допомоги програмного застосунку написаного на мові програмування Python (рис. 3.1).

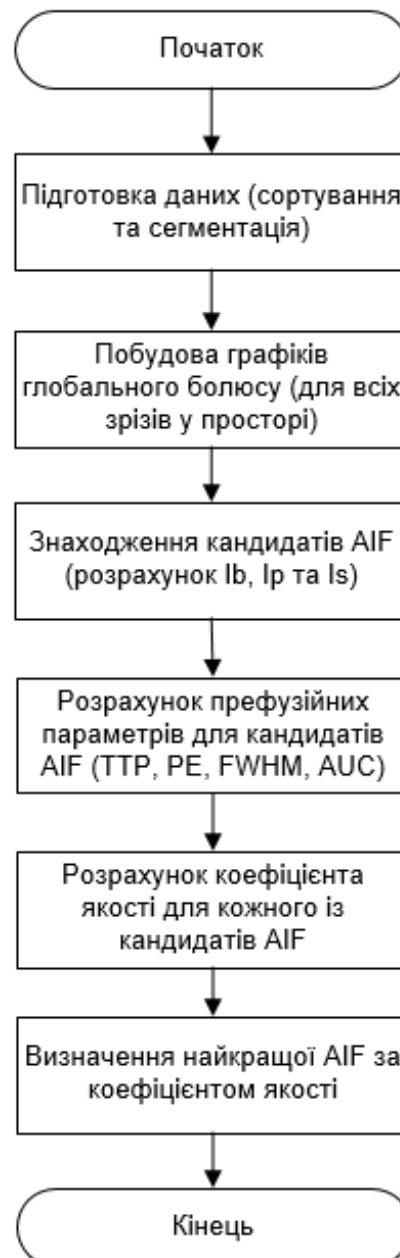


Рисунок 3.1. Алгоритм знаходження найкращої AIF



### 3.1.1. Графіки глобального болюсу

Щоб побудувати графік глобального болюсу, потрібно спочатку перевести інтенсивність пікселів у контрастність за формулою (3.1),

$$C(t) = -\frac{k}{TE} \cdot \ln\left(\frac{S(t)}{\text{baseline}}\right) \quad (3.1)$$

де  $C(t)$  – це значення концентрації контрастної речовини у момент часу  $t_0$ ,  $\text{baseline}$  – початкове значення інтенсивності сигналу,  $S(t)$  – значення інтенсивності сигналу у момент часу  $t$ ,  $TE$  – значення величини часу відлуння під час проведення сканування,  $k$  – константа, залежить від багатьох чинників, тому для розрахунків допускають, що значення величини  $k$  однакове для всіх пікселів зображення ( $k = 1$ ).

Далі, необхідно отримати усереднене значення концентрації для кожного із зображень та побудувати графік. З якого можна буде визначити момент часу надходження контрасту ( $t_0$ ) та максимальне підсилення сигналу ( $PE$ ), які будуть використані для розрахунку  $I_b$ ,  $I_p$  та  $I_s$ .

### 3.1.2. Визначення кандидатів AIF

Необхідно провести додаткові розрахунки. Спочатку знайдемо допоміжне базове зображення ( $I_b$ ) за формулою (3.2),

$$I_b = \frac{\sum_{i=1}^{t_0-1} I_i}{t_0 - 1} \quad (3.2)$$

де  $t_0$  – момент часу надходження контрасту,  $I_i$  – інтенсивність певного пікселя.

Потім вже можна братися за знаходження допоміжного зображення, що буде ілюструвати найбільшу концентрацію контрасту ( $I_p$ ) за формулою (3.3). Оскільки максимум в окремих пікселях може з'явитися трохи раніше або трохи пізніше. Тому при розрахунках буде розглядатися декілька найближчих зображень, а тільки одне з найбільшою амплітудою ( $PE$ ).

$$I_p = \frac{\sum_{PE-2}^{PE+2} I_i}{5} \quad (3.3)$$

І щоб отримати результуюче зображення  $I_s$  необхідно відняти від зображення найбільшої концентрації значення базового зображення (3.4), завдяки цьому можна визначити пікселі-кандидати, для яких уже і будуть розраховані перфузійні параметри.

$$I_s = I_p - I_b \quad (3.4)$$

### 3.1.3. Розрахунок коефіцієнта якості

Після підрахунку всіх перфузійних параметрів для кандидатів AIF, нам необхідно якось оцінити якість цих кандидатів, це можна зробити завдяки формулі (3.5). Якщо ми вважаємо, що для найкращої AIF значення максимального підсилення ( $PE$ ) та площі під кривою ( $AUC$ ) мають бути як можливо великими, а час до моменту максимального підсилення ( $TTP$ ) та повна ширина на рівні половини амплітуди ( $FWHM$ ) – мінімальними.

$$Q_{AIF} = \frac{PE + (1 - TTP) + (1 - FWHM) + AUC}{4} \quad (3.5)$$

### Висновки до розділу 3

У даному розділі було розглянуто алгоритм автоматичного визначення AIF функції, а також більш детально розглянути деякі з його кроків, а саме побудова графіків глобального болусу (окремо для кожного зрізу у просторі), процес визначення кандидатів AIF за наведеними формулами та розрахунок коефіцієнту якості для знайдених кандидатів, щоб оцінити якість роботи алгоритму.

## РОЗДІЛ 4.

# ПРАКТИЧНА РЕАЛІЗАЦІЯ ЗАДАЧІ ЗА ТЕМОЮ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

### 4.1. Характеристика клінічного матеріалу

Для даної дипломної роботи, була використана база даних із програми «Атлас геному раку» (TCGA) [49]. Завдяки цій програмі було за період з 2006-2018 років було молекулярно охарактеризовано понад двадцять тисяч первинних видів раку. Протоколи обробки та збору даних доступні в базі даних дослідження біозразків Національного інституту раку США [48].

Датасет складається з декількох папок із даними, кожна з таких папок містить зображення у форматі DICOM та текстові файли у яких міститься інформація щодо маски певного зрізу. Частковий вміст однієї з них можна побачити на рис. 4.1.

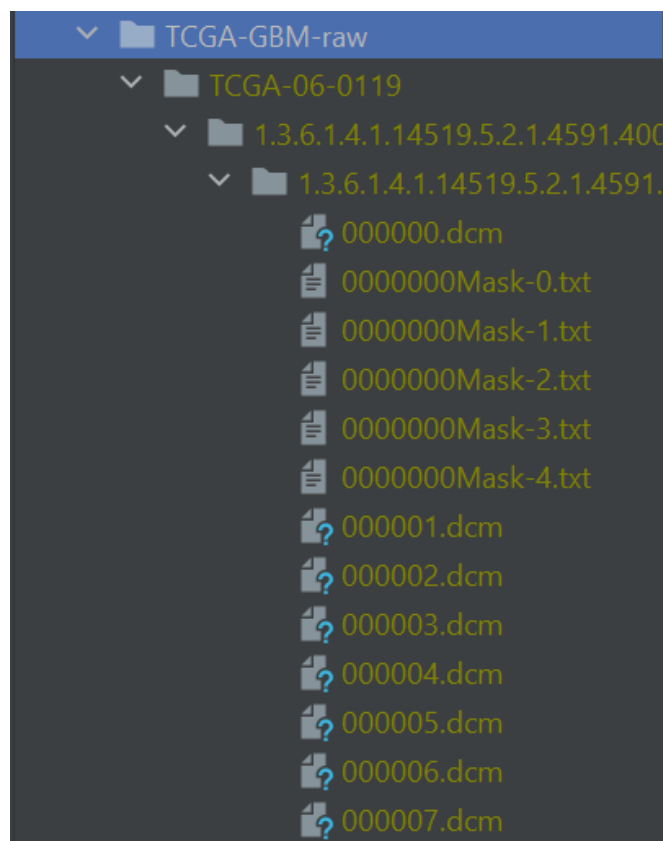


Рисунок 4.1. Датасет, використаний у роботі

Дані, зібрані для конкретного випадку в TCGA, могли відрізнятись залежно від якості та кількості зразка, типу раку або технології, доступної на момент аналізу. У цій роботі були використані необроблені дані у форматі DICOM, до яких немає відкритого доступу, тому вони знаходяться під захистом копірайт.

## 4.2. Реалізація програмного додатку

Цей програмний застосунок було реалізовано із використанням мови програмування Python та середовища розробки PyCharm IDE, а також бібліотек:

- numpy – робота із масивами даних;
- pydicom – робота із файлами у форматі DICOM;
- matplotlib – побудова графіків;
- PyOpenGL – відображення медичного зображення, як текстури.

Після запуску програми буде відображено перше зображення першого зрізу (рис. 4.2).

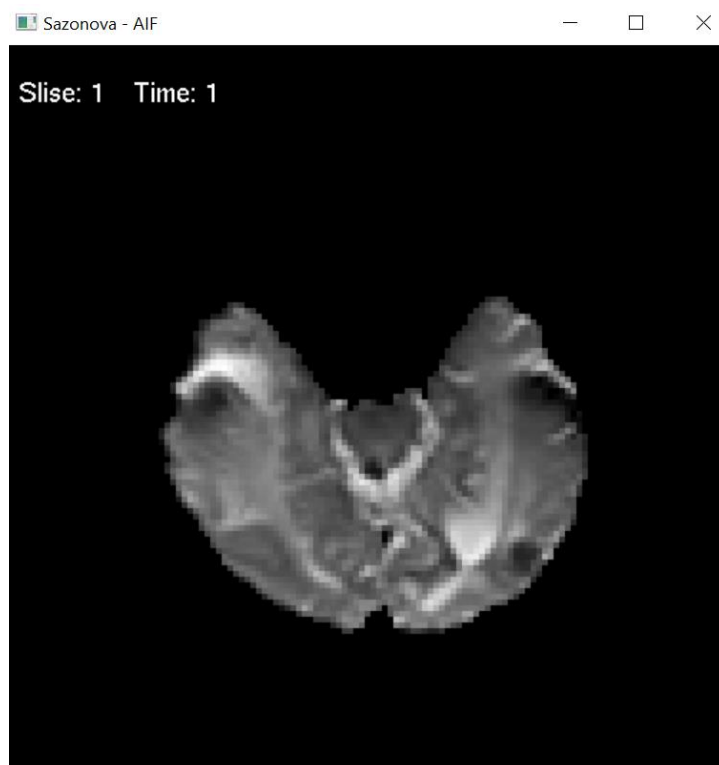


Рисунок 4.2. Перше зображення першого зрізу

У папці також є тексові файли із маскою, які теж необхідно правильно зчитати та накласти на зображення. Маю зазначити, що зображення, що відображається при запуску програми (рис. 4.2) вже є сегментованим, тобто на нього уже була накладена маска, а початкове зображення виглядає інакше (рис. 4.3), воно містить забагато зайвого, що може вплинути на якість роботи алгоритму.

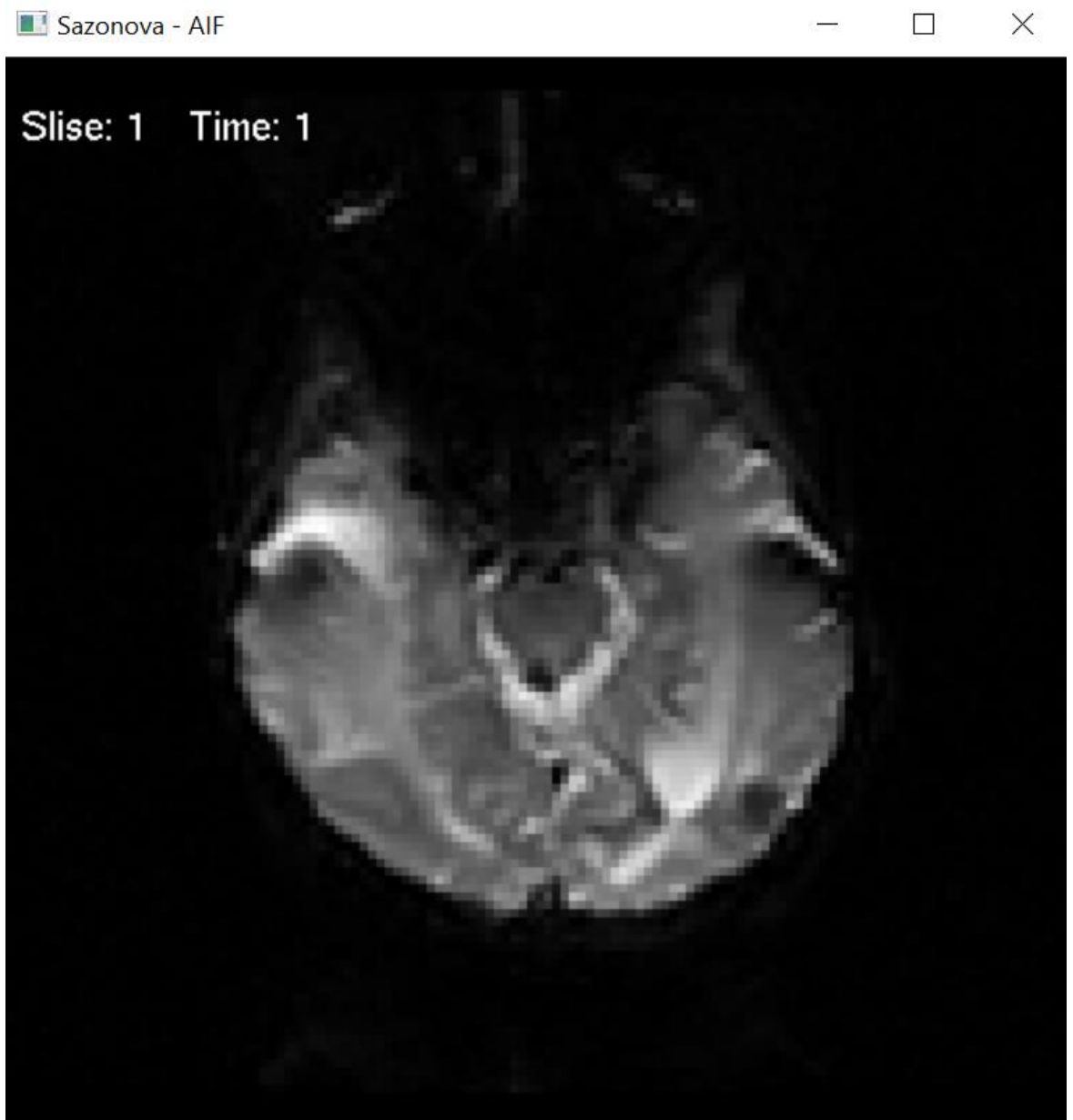


Рисунок 4.3. Несегментоване перше зображення першого зрізу

У папці TCGA-06-0119, що була використана для роботи, містилися данні про 5 зрізів у просторі та кожен з цих зрізів має по 95 зображень за часом.

Програма дозволяє переглянути всі ці зрізи за допомоги кнопок клавіатури (у англійській розкладці):

- W – гортати зрізи вперед за положенням у просторі;
- S – гортати зрізи назад за положенням у просторі;
- D – гортати зрізи вперед за положенням у часі;
- A – гортати зрізи вперед за положенням у часі;

На наступних зображеннях можна побачити відображення різних зрізів у різний момент часу (рис. 4.4 – рис. 4.8).

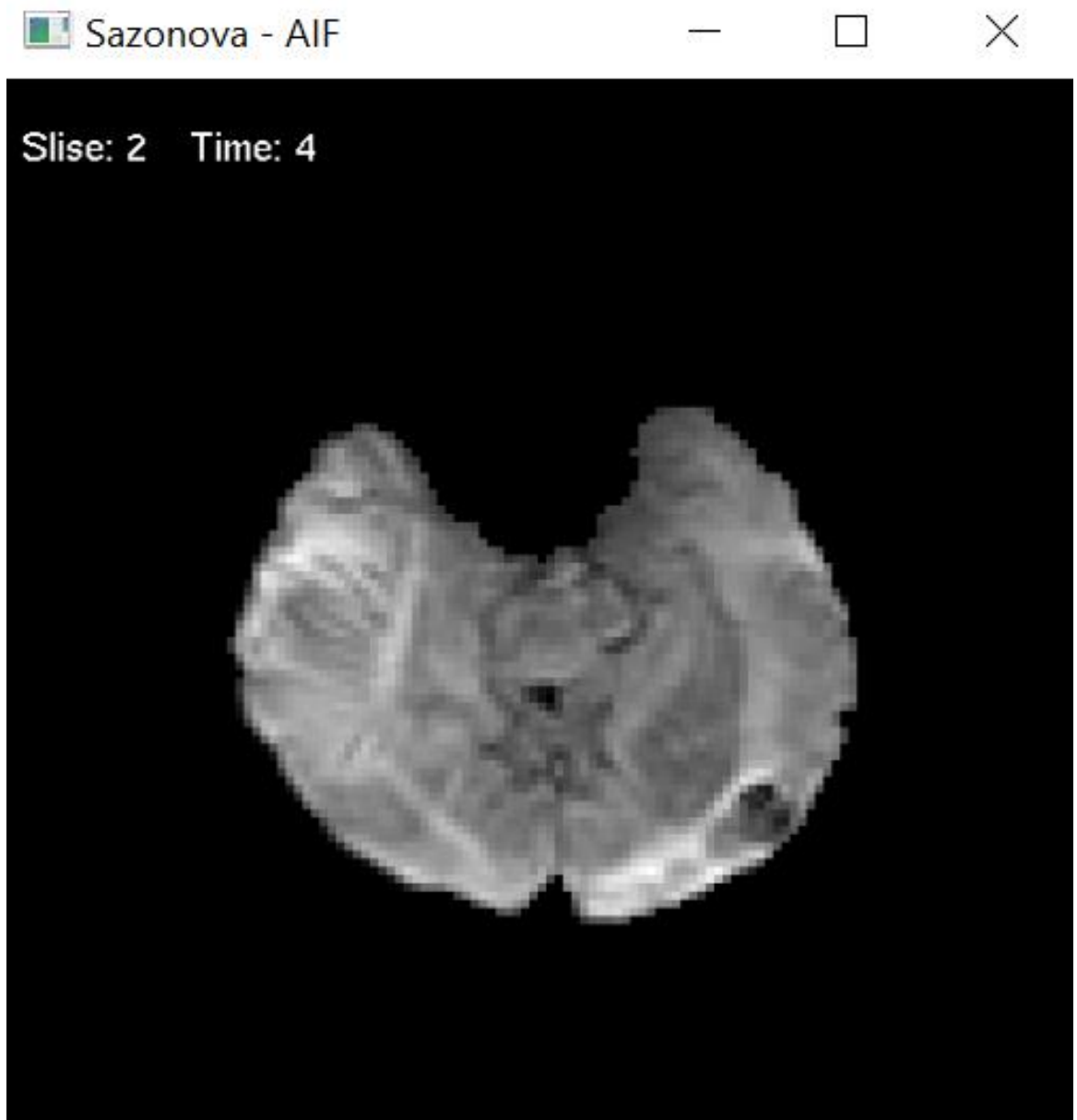


Рисунок 4.4. Четверте за часом зображення другого зрізу

Дані, що знаходяться у папці не є сортованими, тому при зчитуванні DICOM зображень необхідно додатково відсортувати їх за номером зрізу та за часом для коректної візуалізації, до речі, у лівому верхньому куті можна побачити цю інформацію.

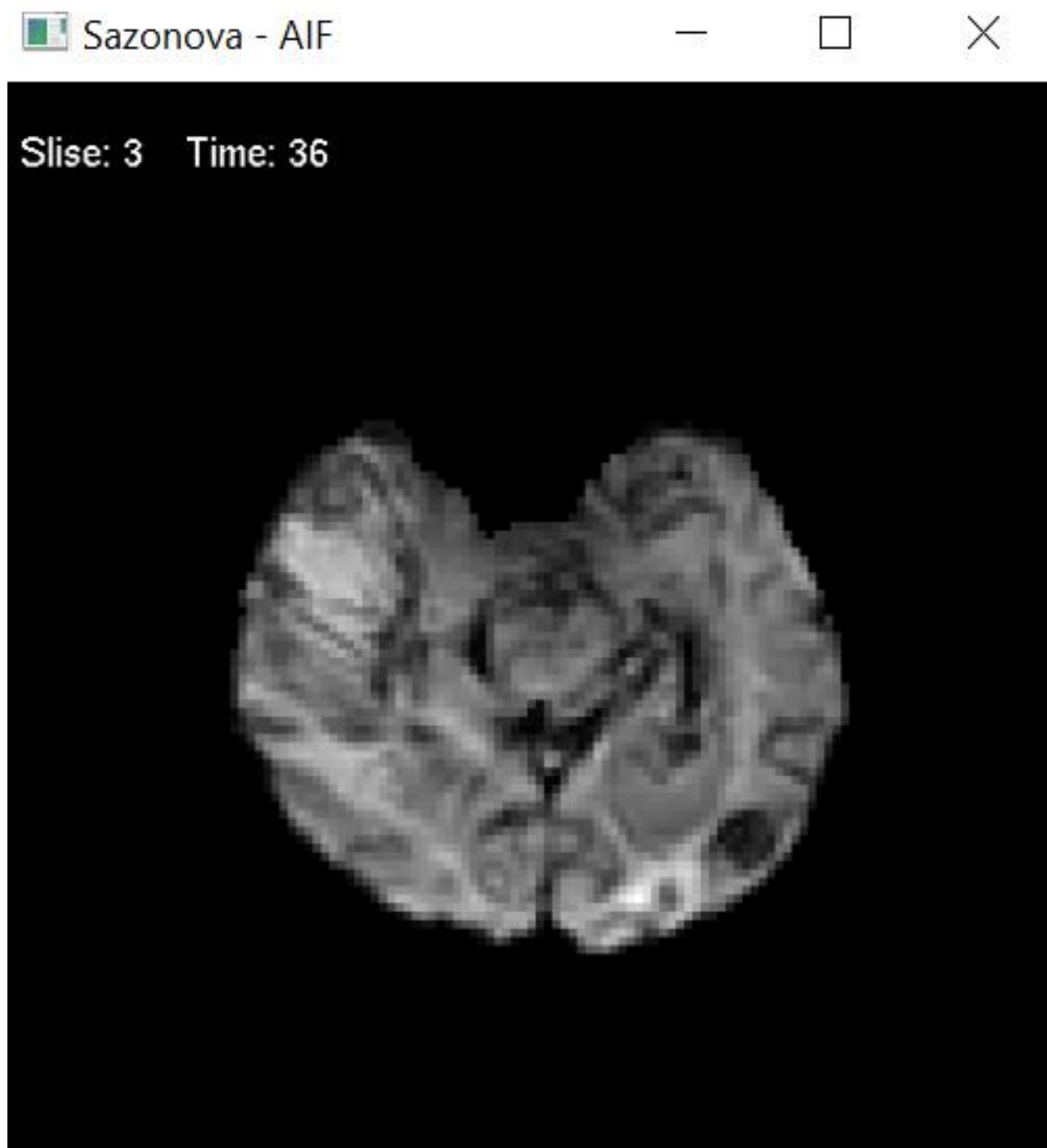


Рисунок 4.5. Тридцять шосте зображення третього зрізу

Також можна наглядно відслідкувати, коли було надходження контрасту до мозку під час проведення дослідження. Наприклад, якщо порівняти зображення до надходження контракту (рис. 4.6) та після (рис. 4.7).

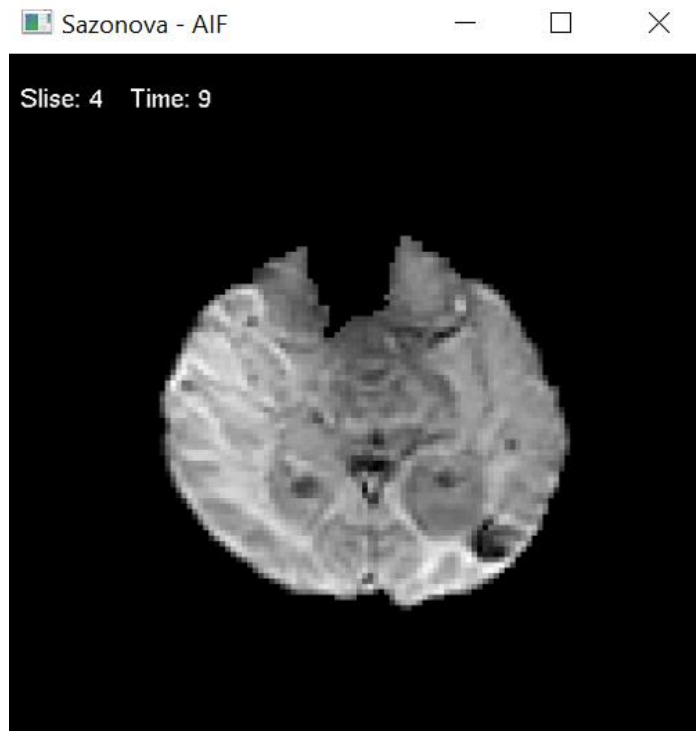


Рисунок 4.6. До надходження контрасту

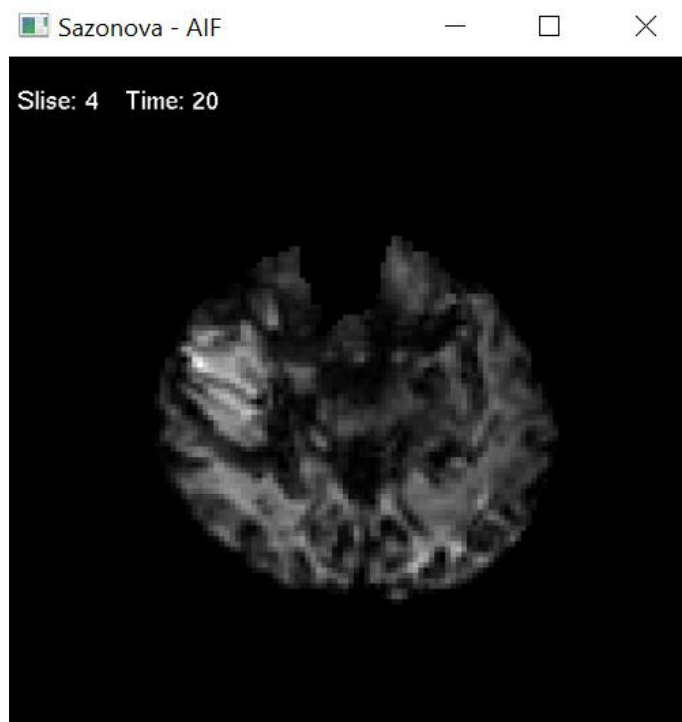


Рисунок 4.7. Контрастна речовина надійшла у мозок



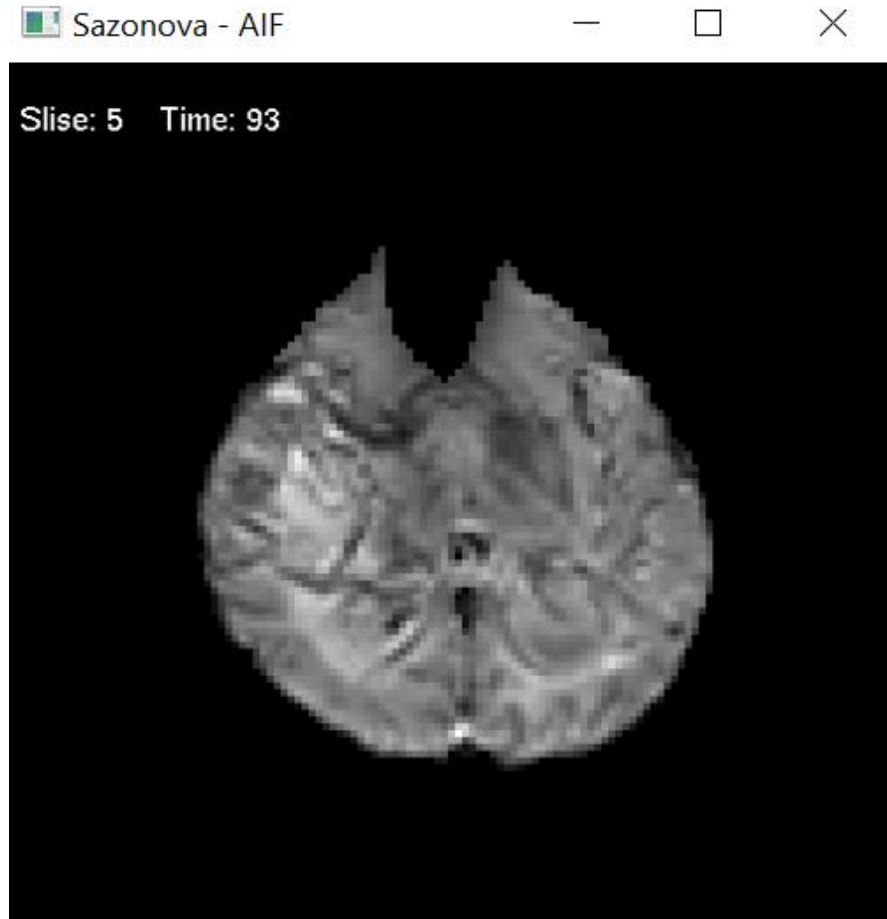


Рисунок 4.8. Дев'яносто третє зображення п'ятого зрізу

Якщо ж натиснути на літеру «G» на клавіатурі, то будуть побудовані графіки глобального болюсу для кожного зі зрізів (рис. 4.9 – рис. 4.13).

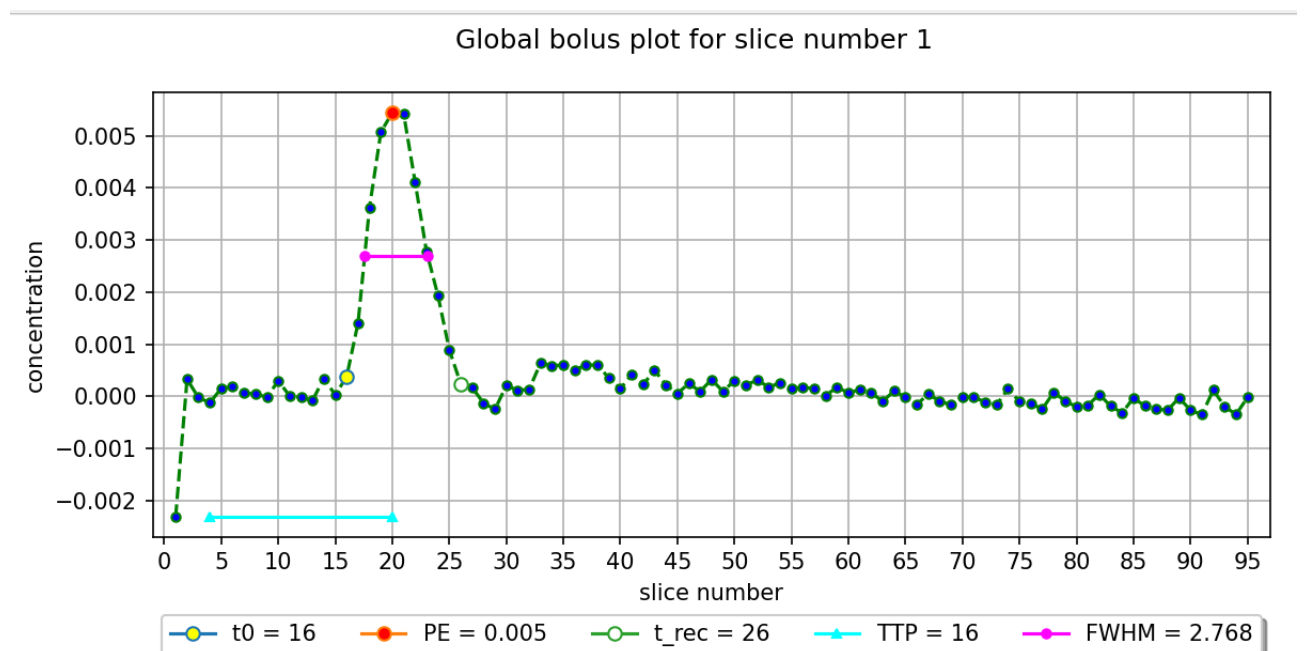


Рисунок 4.9. Графік глобального болюсу для першого зрізу

Оскільки ми пам'ятаємо, що графік глобального болусу – це усереднений графік контрастності зображення, тобто кожна точка графіку – це усереднене значення одного із зображень у часі даного зрізу.

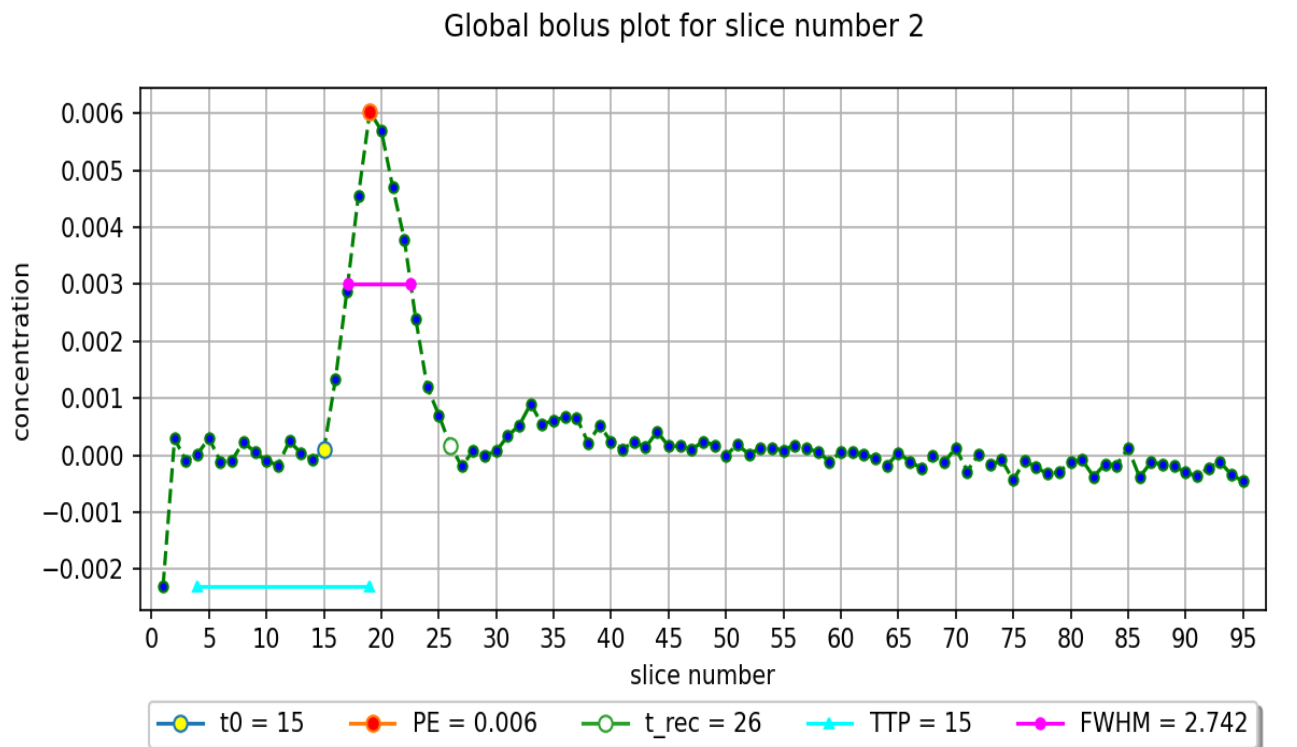


Рисунок 4.10. Графік глобального болусу для другого зрізу

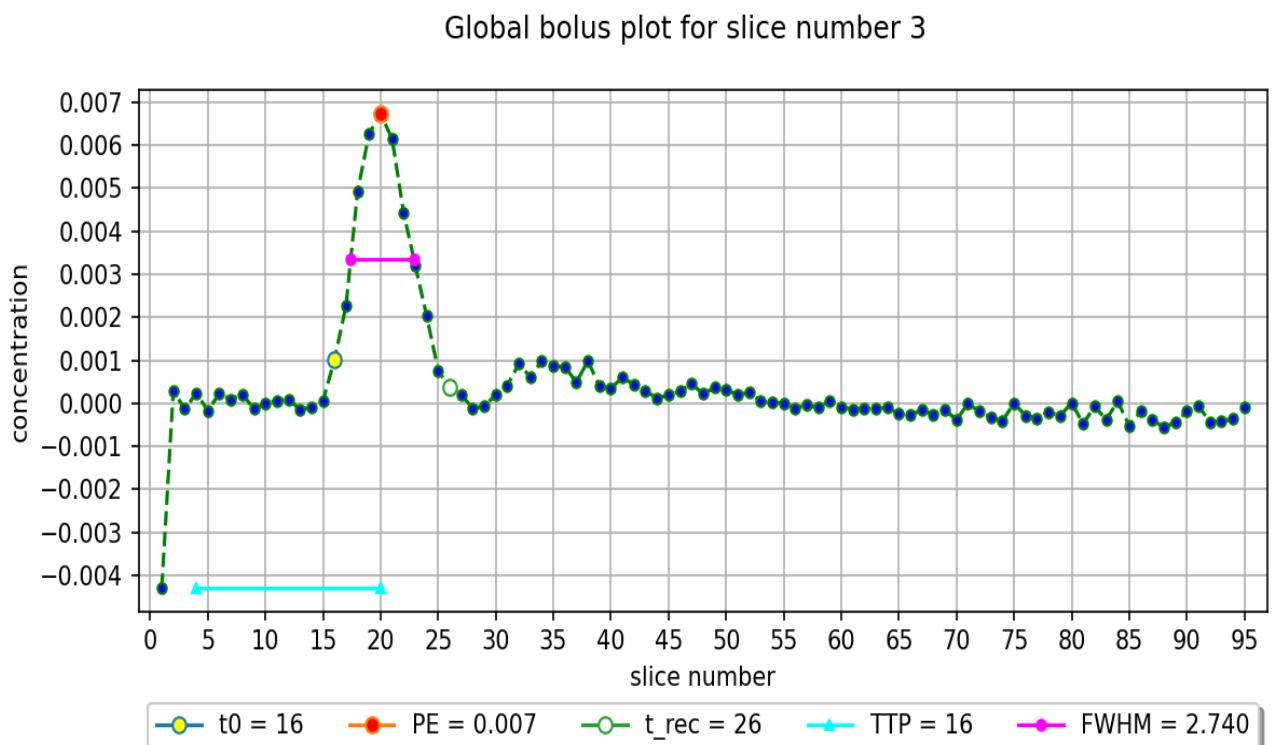


Рисунок 4.11. Графік глобального болусу для третього зрізу

Global bolus plot for slice number 4

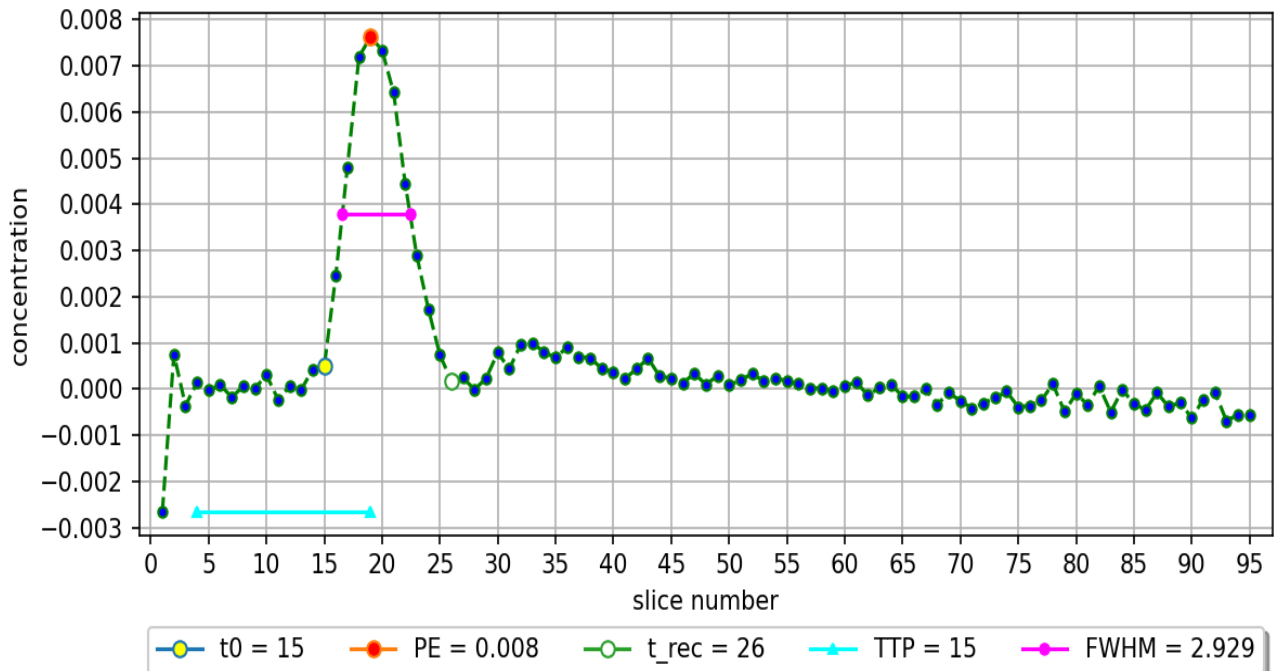


Рисунок 4.12. Графік глобального болюсу для четвертого зрізу

Global bolus plot for slice number 5

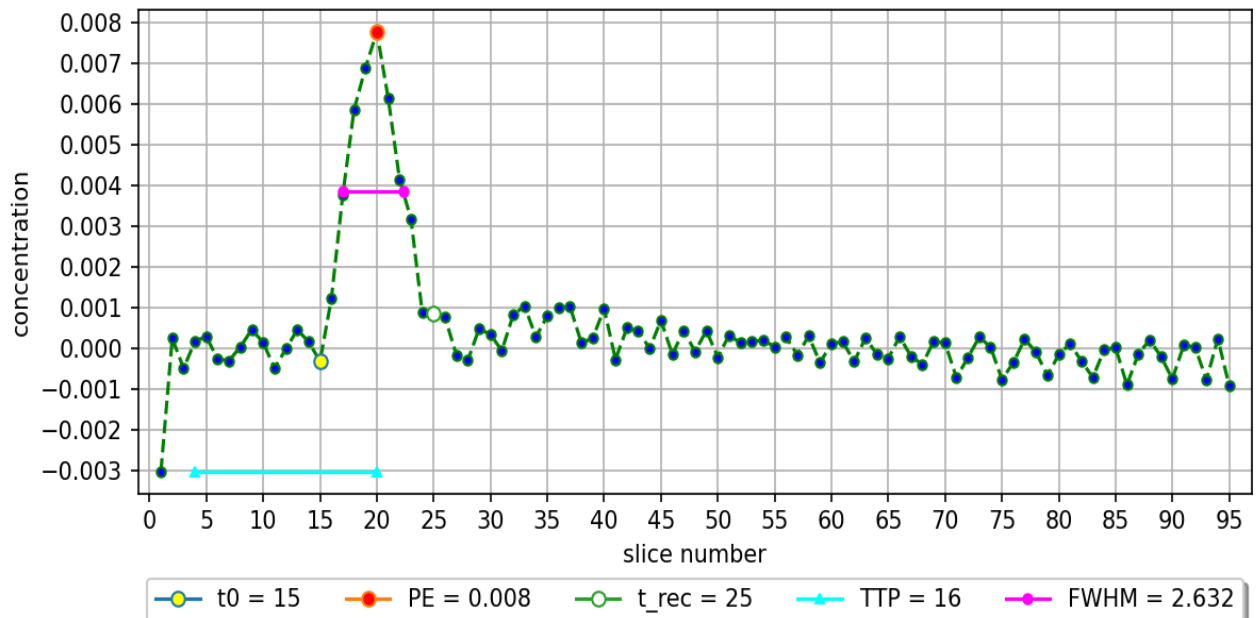


Рисунок 4.13. Графік глобального болюсу для п'ятого зрізу

На графіках представлених вище додатково відмічені точки моменту часу надходження контрасту ( $t_0$ ) – жовтим кольором та максимального підсилення сигналу ( $PE$ ) – червоним кольором. Ці значення знадобляться нам у подальшому, для знаходження кандидатів AIF.

Важливо зазначити, що для всіх графіків і глобального болюсу і кандидатів було здійснено корекцію витоків. На рис. 4.14 та рис. 4.15 оранжевою лінією позначено початкову лінію, тобто ту, що була до проведення корекції.

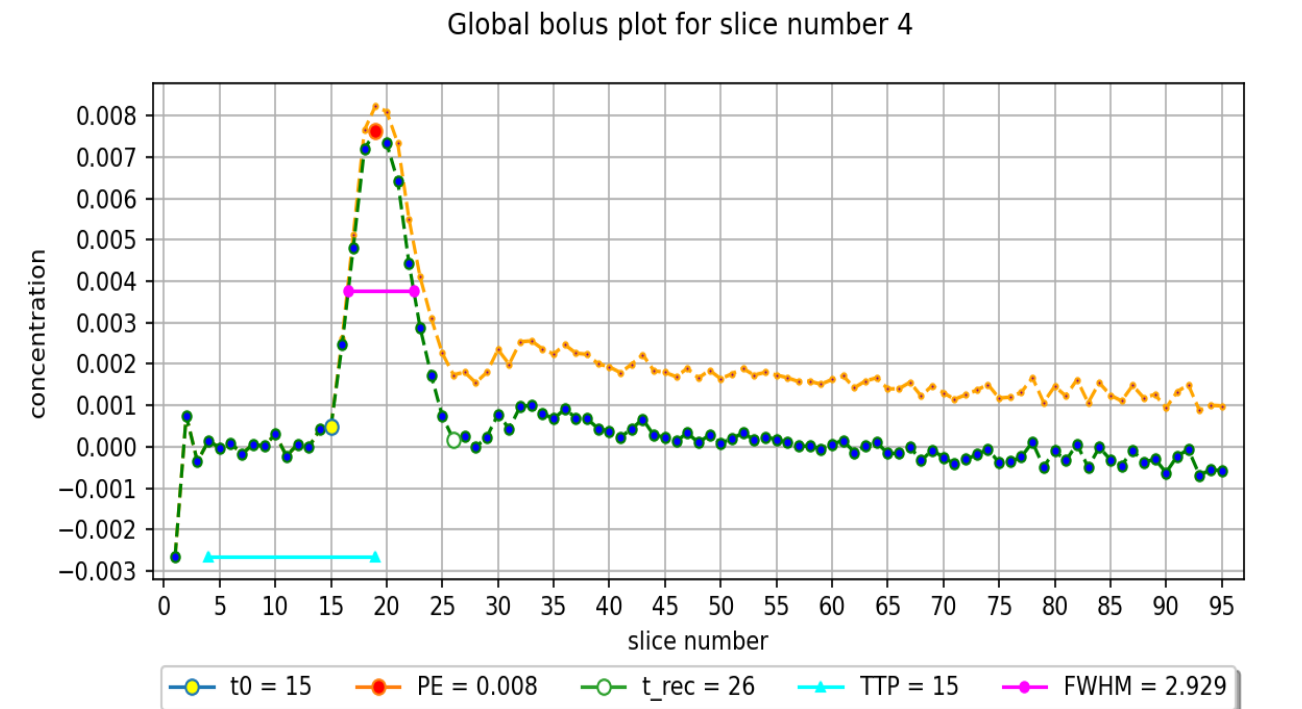


Рисунок 4.14. Графік глобального болюсу до та після корекції для четвертого зрізу

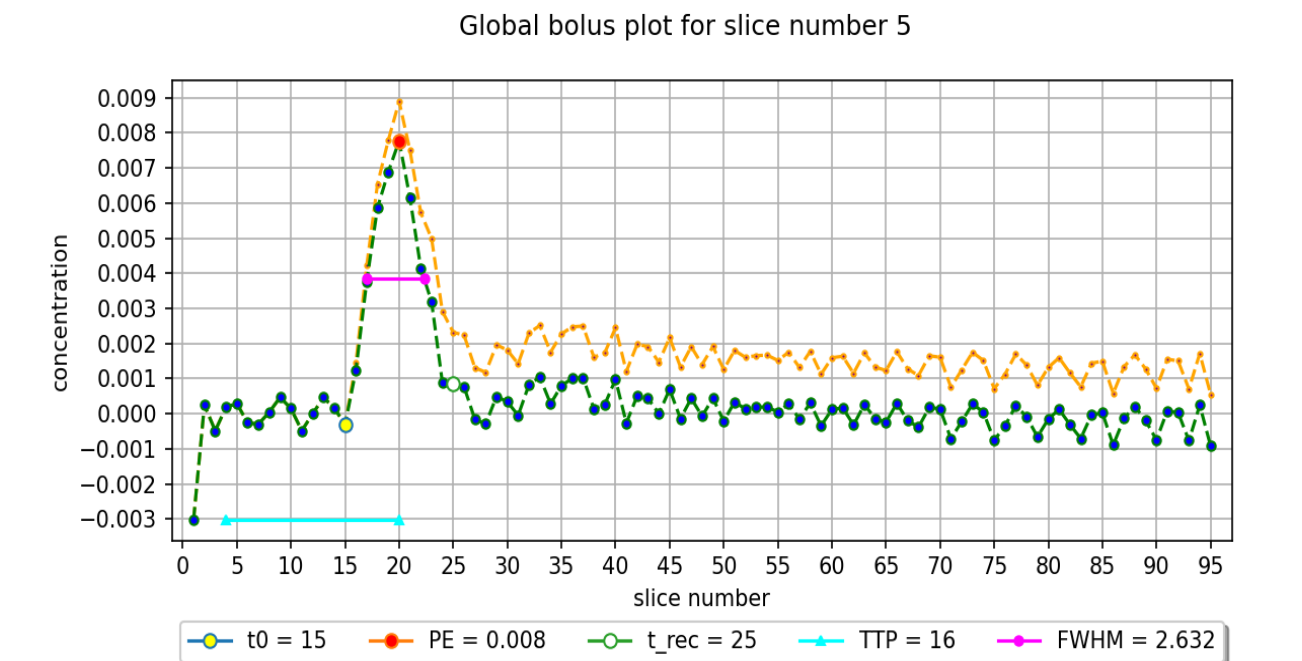


Рисунок 4.15. Графік глобального болюсу до та після корекції для п'ятого зрізу

Крім отриманих графіків також були здійснені розрахунки за формулами (3.2–4). Користувач може отримати загальні графіки усіх кандидатів за результатами цих розрахунків (рис. 4.16 – рис. 4.20).

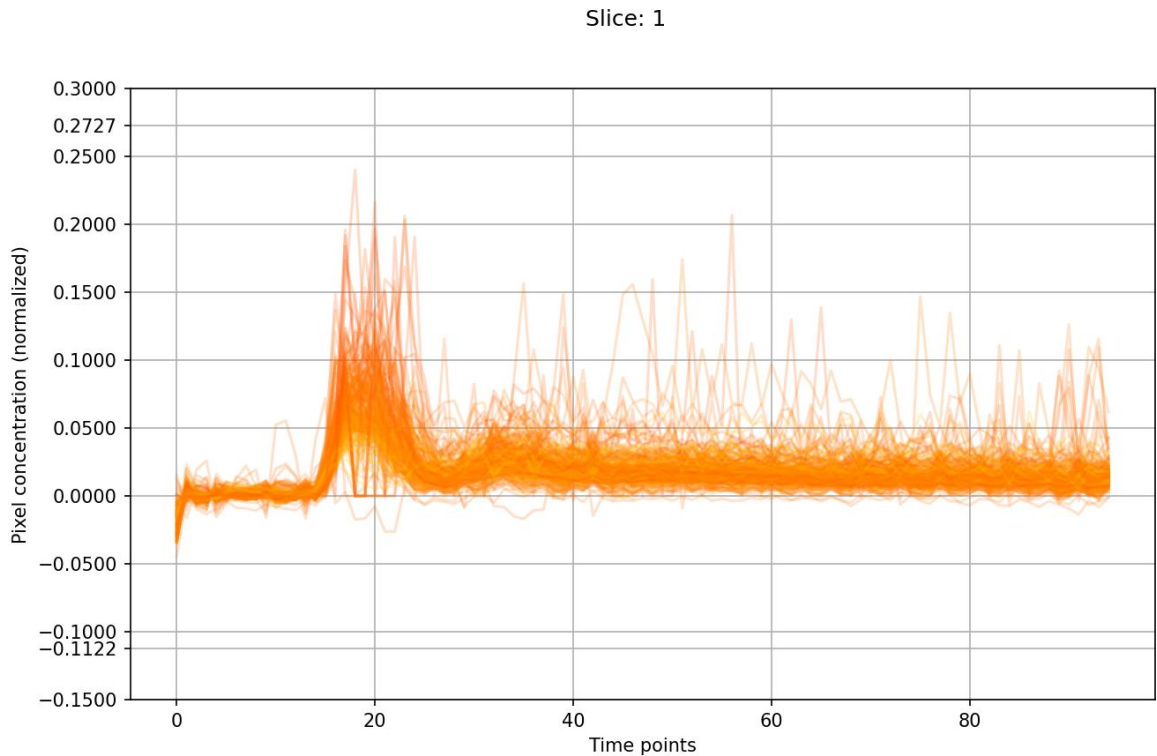


Рисунок 4.16. Графік усіх кандидатів AIF для першого зрізу

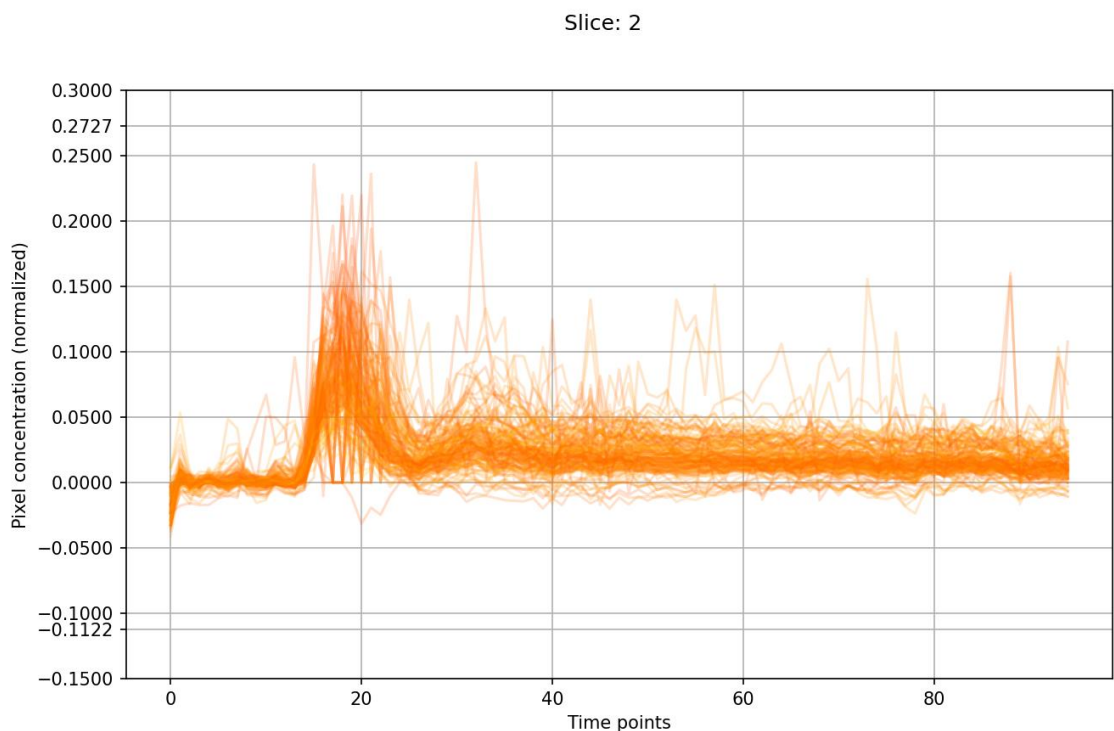


Рисунок 4.17. Графік усіх кандидатів AIF для другого зрізу

Як видно на графіках кількість ліній кожного зрізу може відрізнятися, як наприклад на рис. 4.20 зображена менша кількість кандидатів порівняно з іншими зрізами.

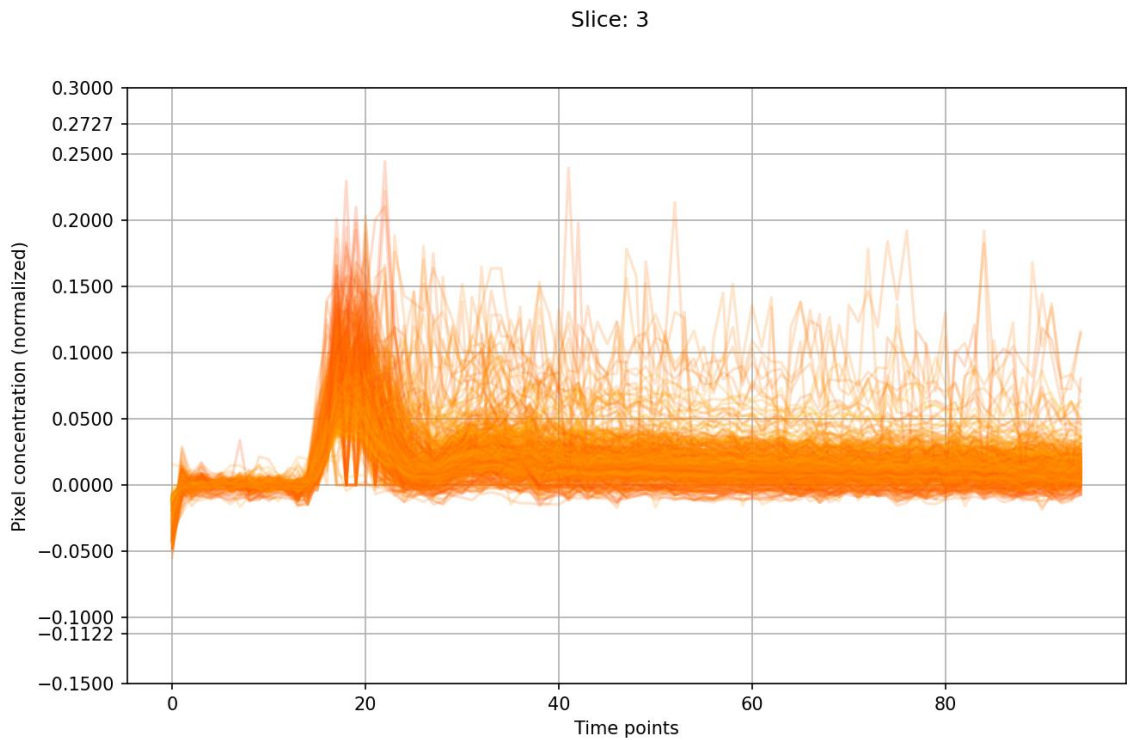


Рисунок 4.18. Графік усіх кандидатів AIF для третього зрізу

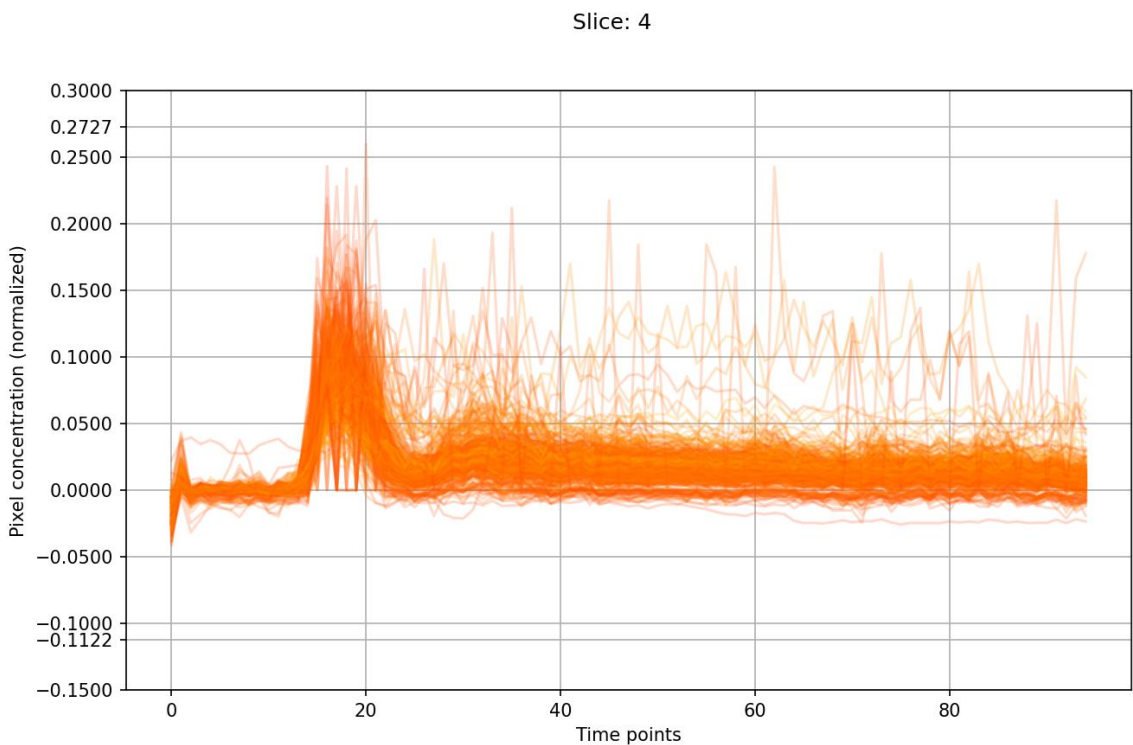


Рисунок 4.19. Графік усіх кандидатів AIF для четвертого зрізу

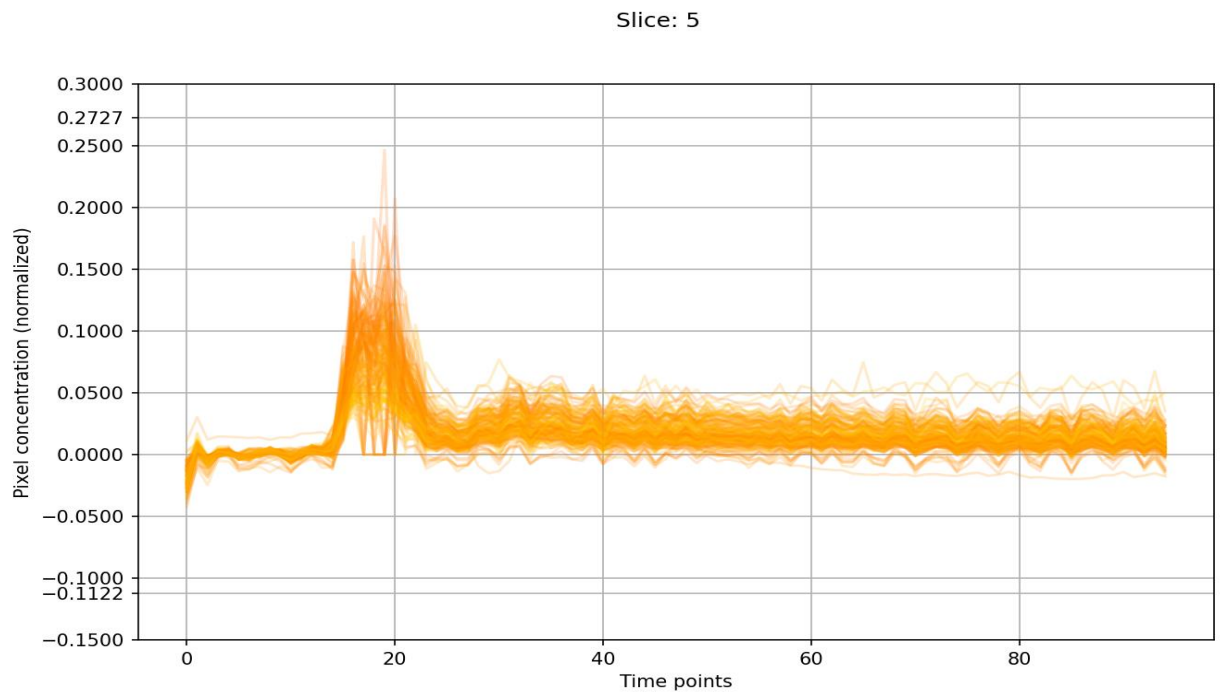


Рисунок 4.20. Графік усіх кандидатів AIF для п'ятого зрізу

Результуючі зображення також було розраховано, можна переглянути їх відображення (рис. 4.21 – рис. 4.25) у вигляді різнокольорових пікселів натиснувши на літеру «N».

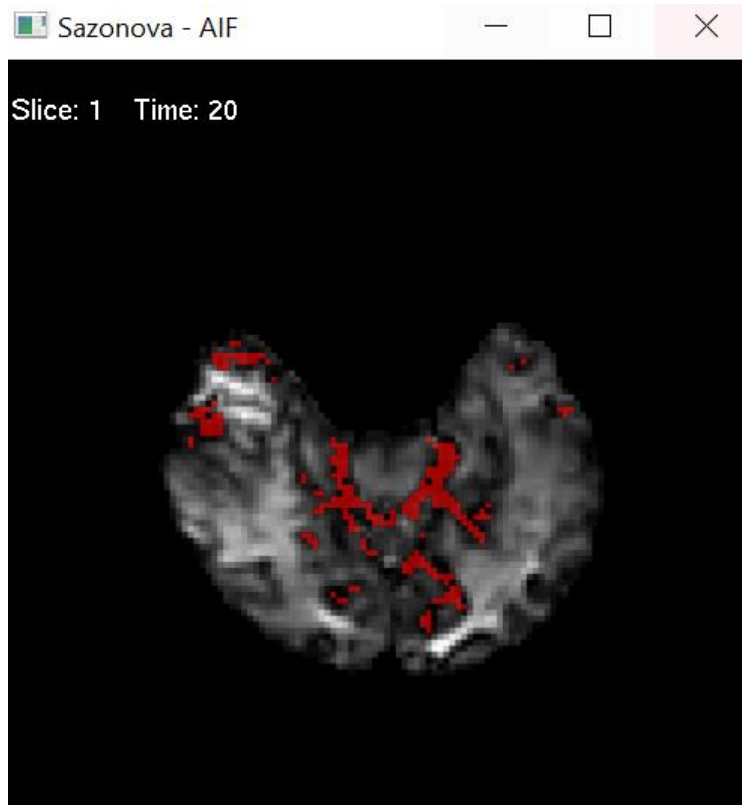


Рисунок 4.21. Кандидати AIF для першого зрізу

Червоні точки – це кандидати AIF для даного зрізу. Завдяки тому, що є можливість пересуватися по різним зображенням за допомоги кнопок: w, s, a d; то можна оцінити візуально, що дійсно знайденні точки знаходяться на місці затемнення, тобто алгоритм по знаходженню працює правильно.

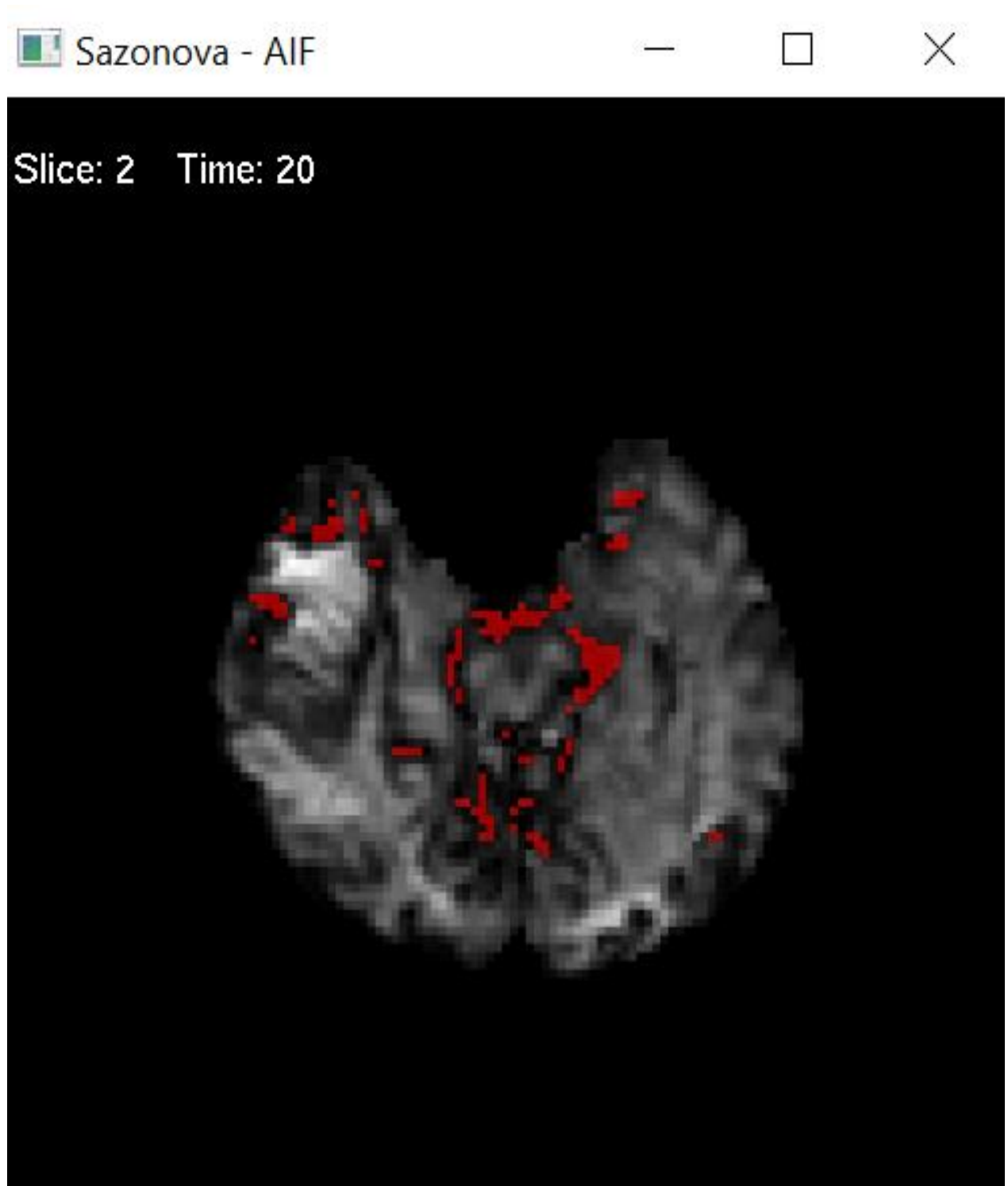


Рисунок 4.22. Кандидати AIF для другого зрізу



Якщо достатньо збільшити зображення, то можна побачити, окремі пікселі, що також сприяє оцінці.

Наприклад, на зображенні із третім зрізом (рис. 4.23) ми спостерігаємо досить багато точок-кандидатів, тому необхідно розраховувати коефіцієнт якості, щоб відкинути усі недійсні точки.

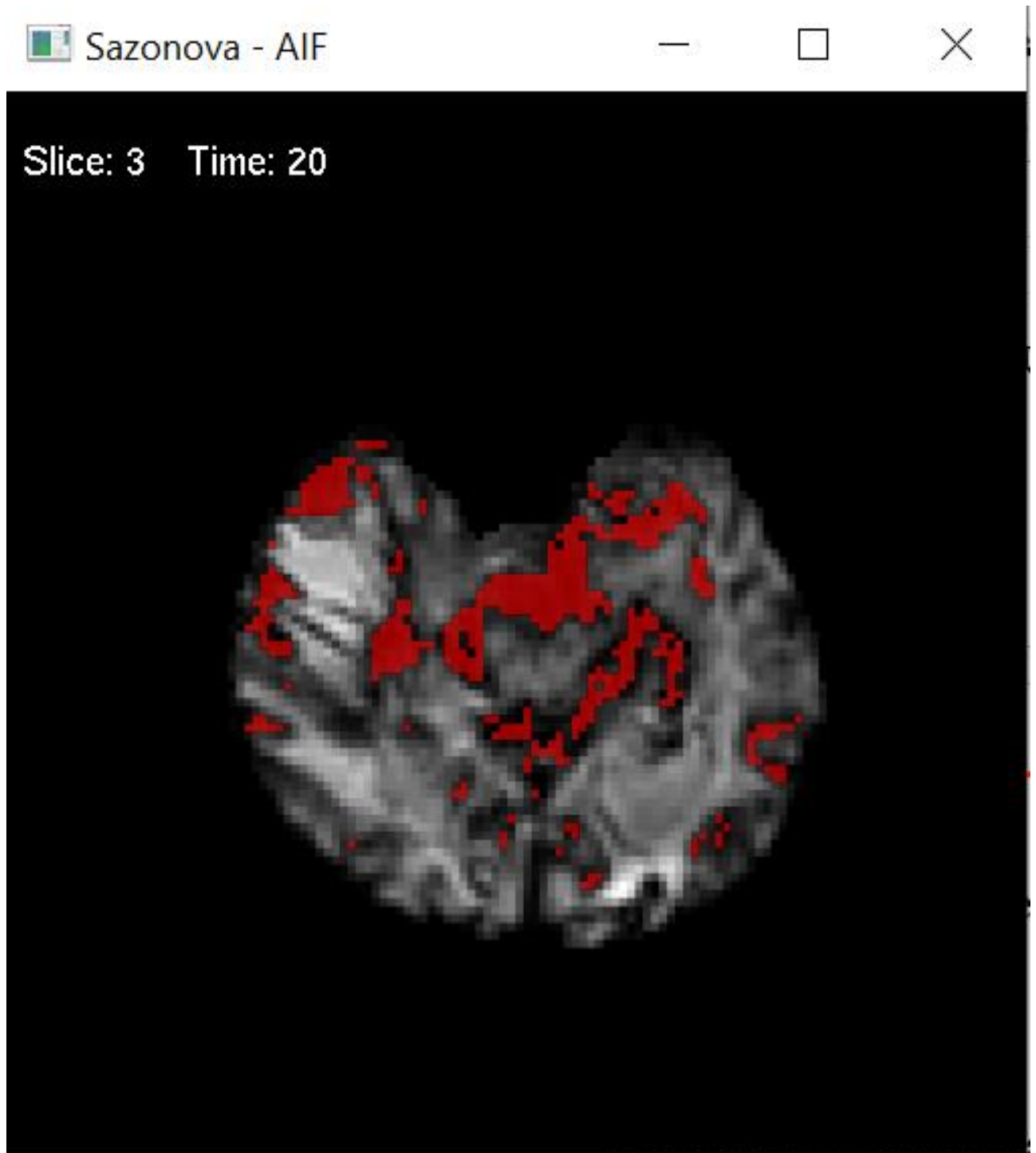


Рисунок 4.23. Кандидати AIF для третього зрізу

Та ж ситуація із четвертим зрізом (рис. 4.24) багато точок-кандидатів, а ось із п'ятим (рис. 4.25) вже інша справа, але, якщо казати відверто, їх все одно більше ніж на першому зрізі (рис. 4.21).

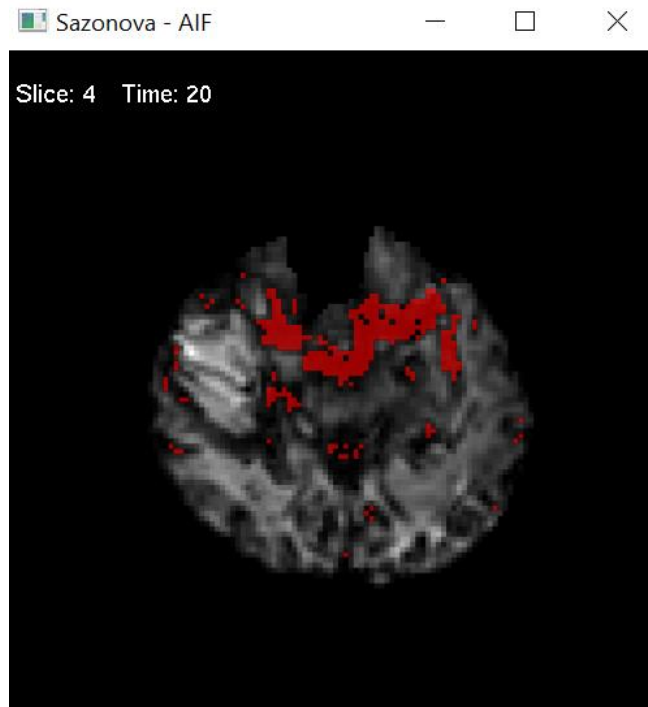


Рисунок 4.24. Кандидати AIF для четвертого зрізу

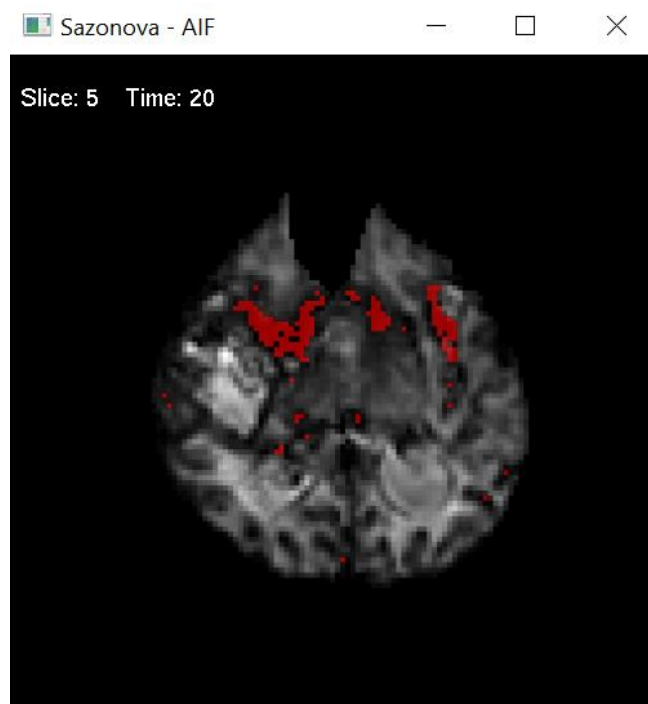


Рисунок 4.25. Кандидати AIF для п'ятого зрізу

Після знаходження кандидатів для кожного з них було розраховано відповідні перфузійні параметри, які користувач може побачити у легенді графіку, та побудовано графіки «найкращого кандидата» (рис. 4.26 – рис. 4.30).

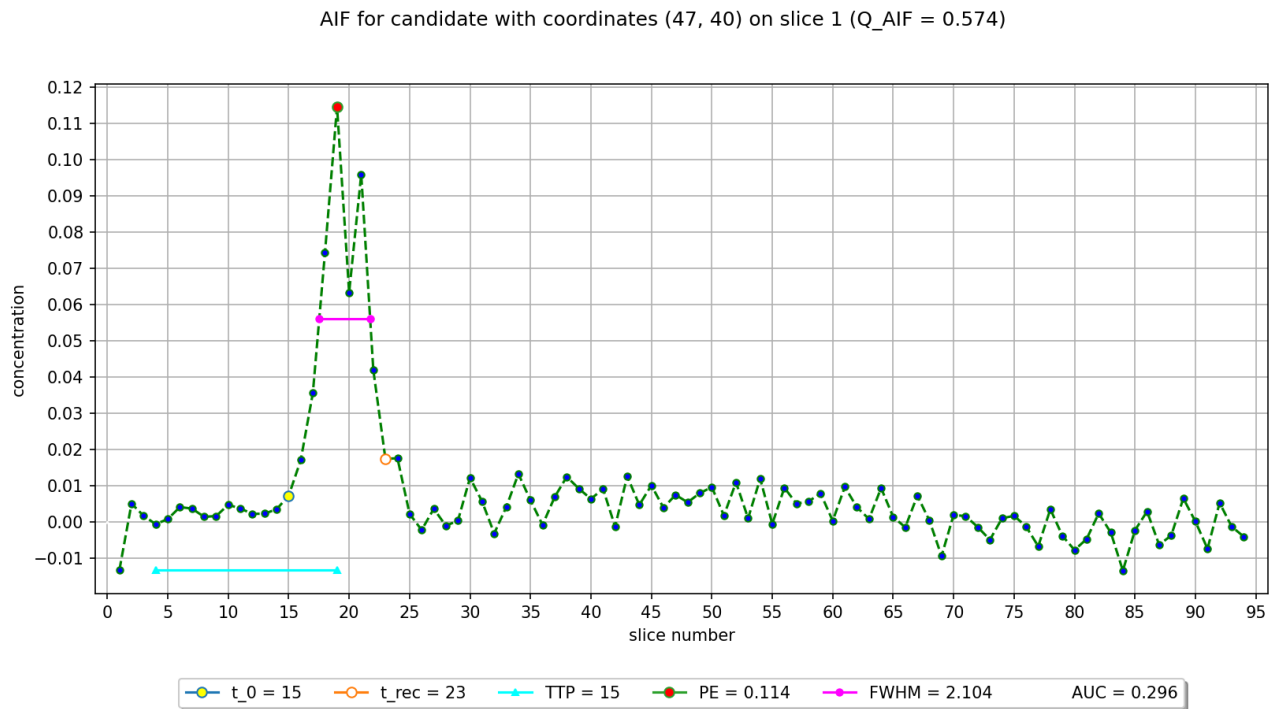


Рисунок 4.26. Найкращий графік AIF для першого зрізу

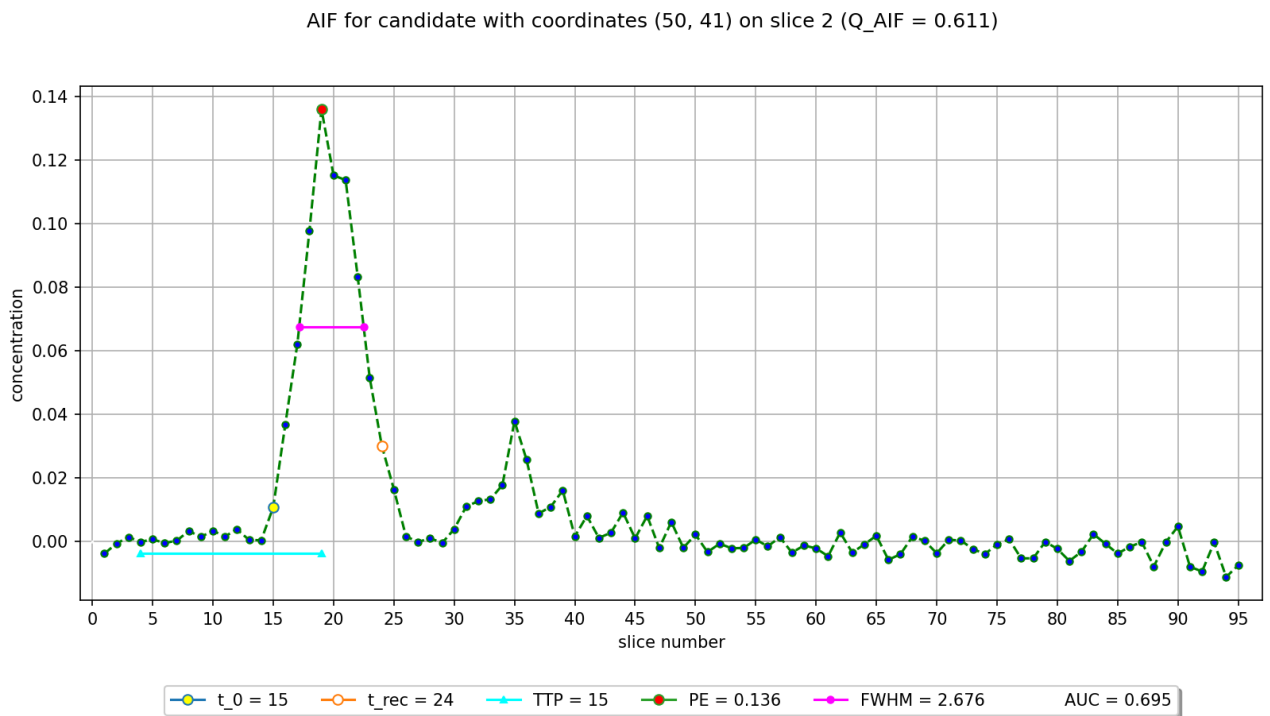


Рисунок 4.27. Найкращий графік AIF для другого зрізу

До речі, на рис. 4.27 дуже чітко видно рециркуляцію після проходження контрасту – це коли контраст після першого проходження робить повне коло по тілу людини и знов проходить з кров'ю там же, де вже був раніше.

AIF for candidate with coordinates (42, 46) on slice 3 ( $Q_{AIF} = 0.632$ )

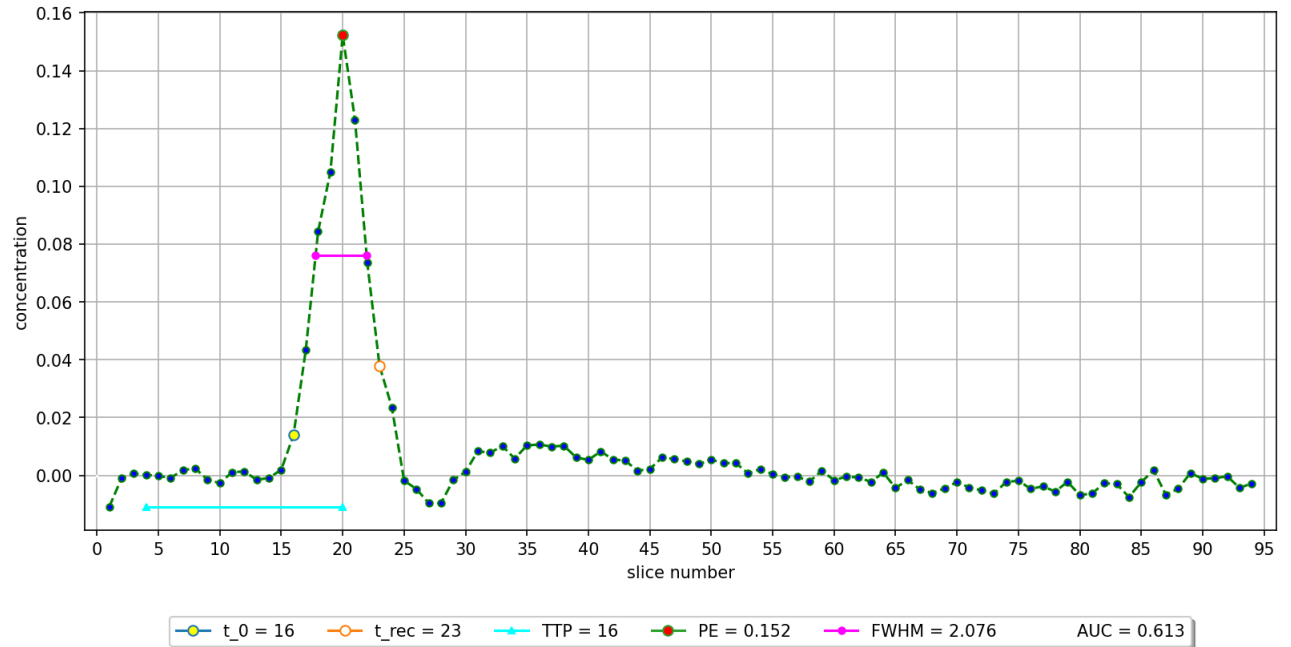


Рисунок 4.28. Найкращий графік AIF для третього зрізу

AIF for candidate with coordinates (46, 52) on slice 4 ( $Q_{AIF} = 0.316$ )

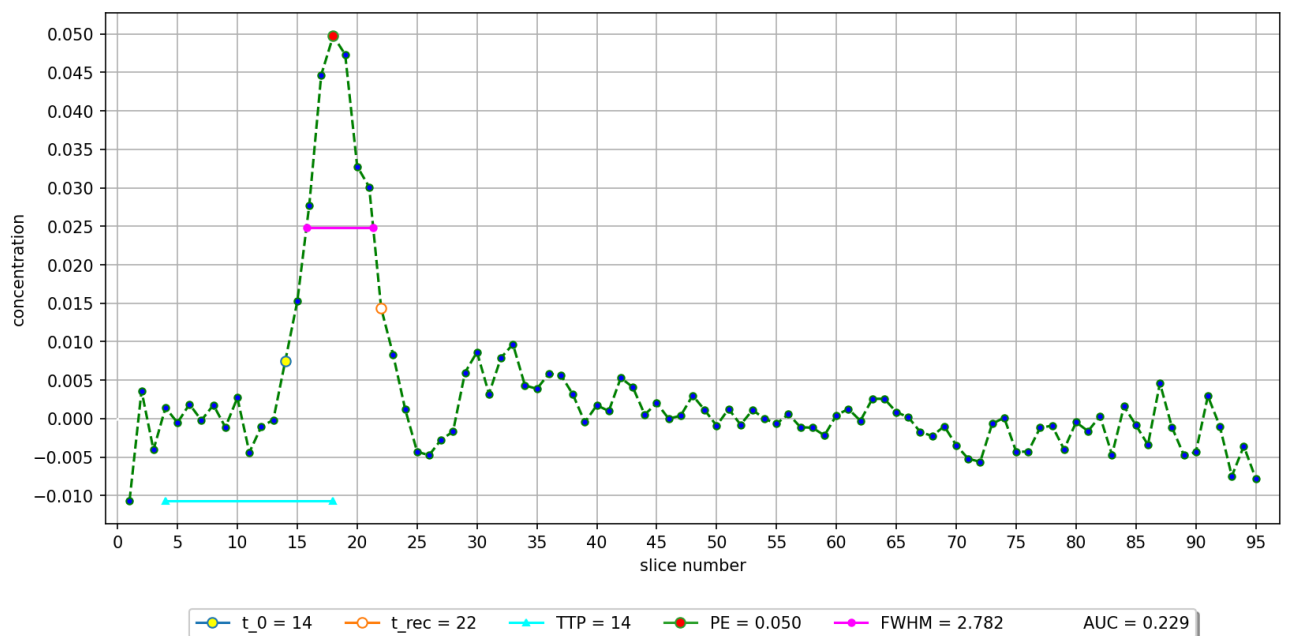


Рисунок 4.29. Найкращий графік AIF для четвертого зрізу

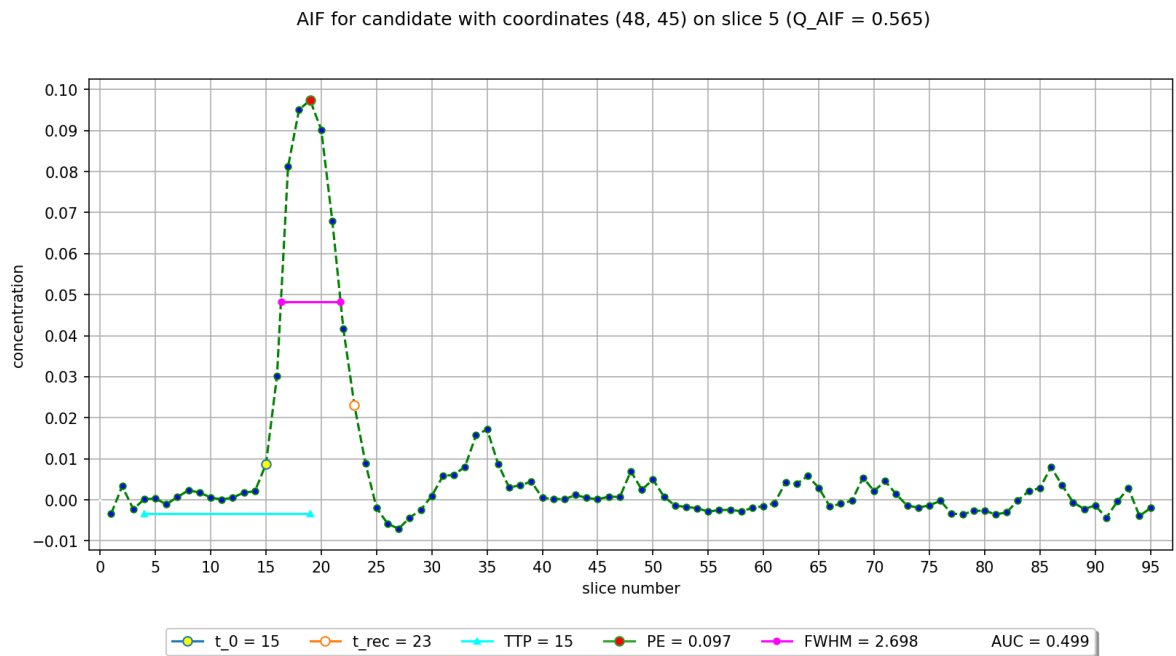


Рисунок 4.30. Найкращий графік AIF для п'ятого зрізу

Для демонстрації адаптивності алгоритму було здійснено розрахунки за формулами (3.2–4), і для інших даних (була обрана інша папка із зображеннями/масками), результат загальних графіків усіх кандидатів можна бачити нижче (рис. 4.31 – рис. 4.35).

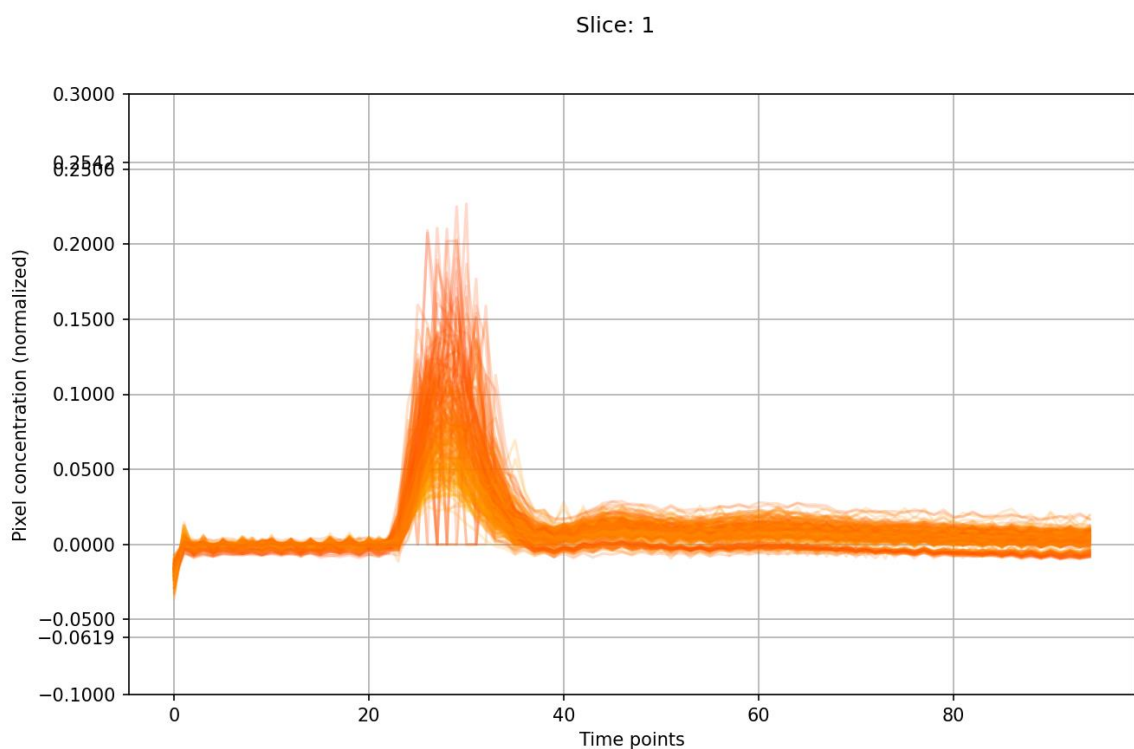


Рисунок 4.31. Графік кандидатів AIF для першого зрізу (другий сет)

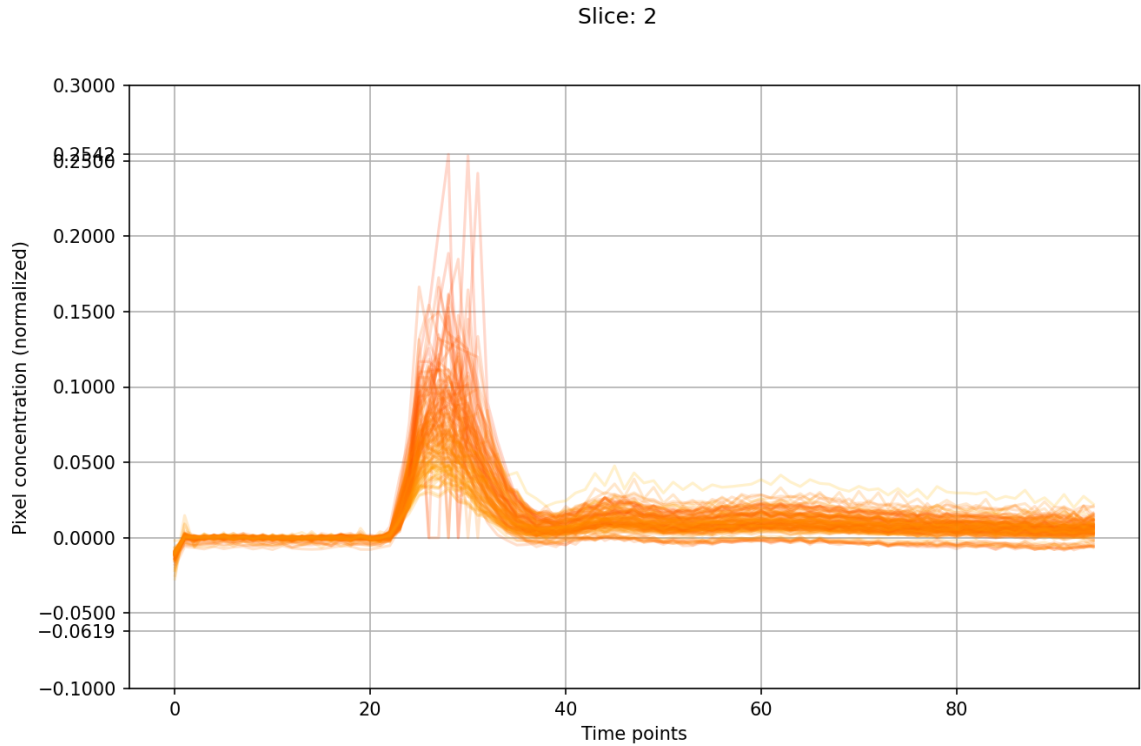


Рисунок 4.32. Графік кандидатів AIF для другого зрізу (другий сет)

На графіках видно, що для цього набору даних немає таких «шумних» кандидатів, як було для першого зрізу (рис. 4.16 – рис. 4.20), це може бути результатом того, що похибка при знятті даних була меншою.

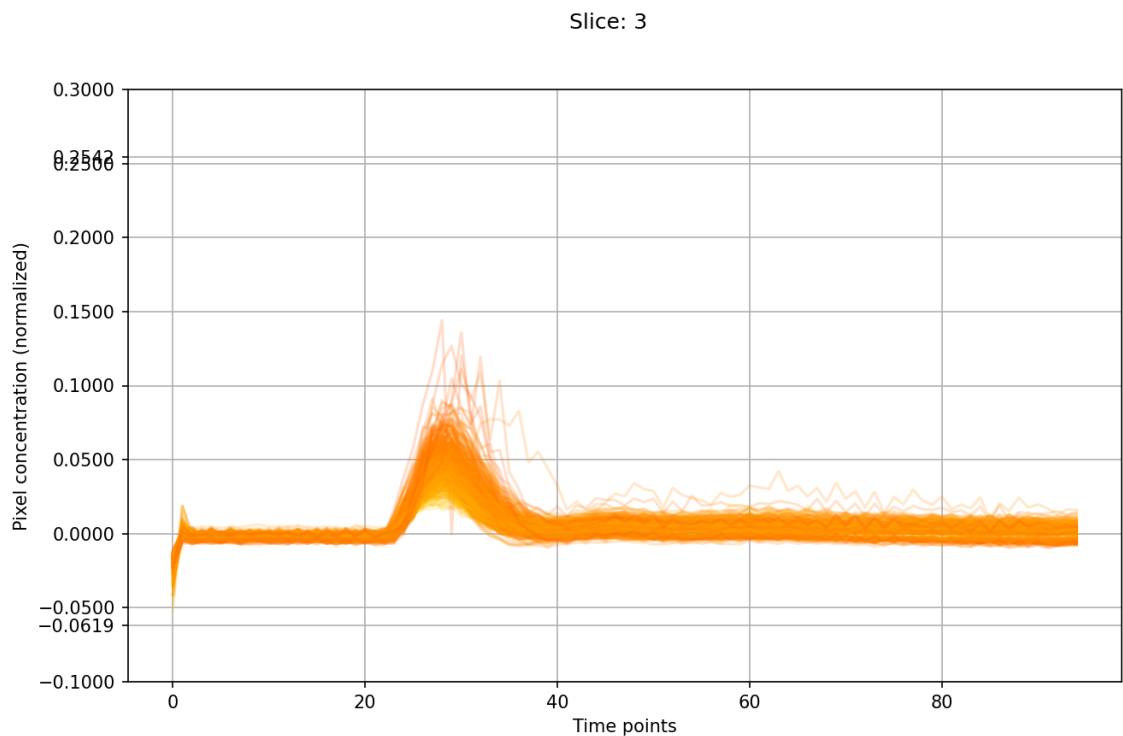


Рисунок 4.33. Графік кандидатів AIF для третього зрізу (другий сет)

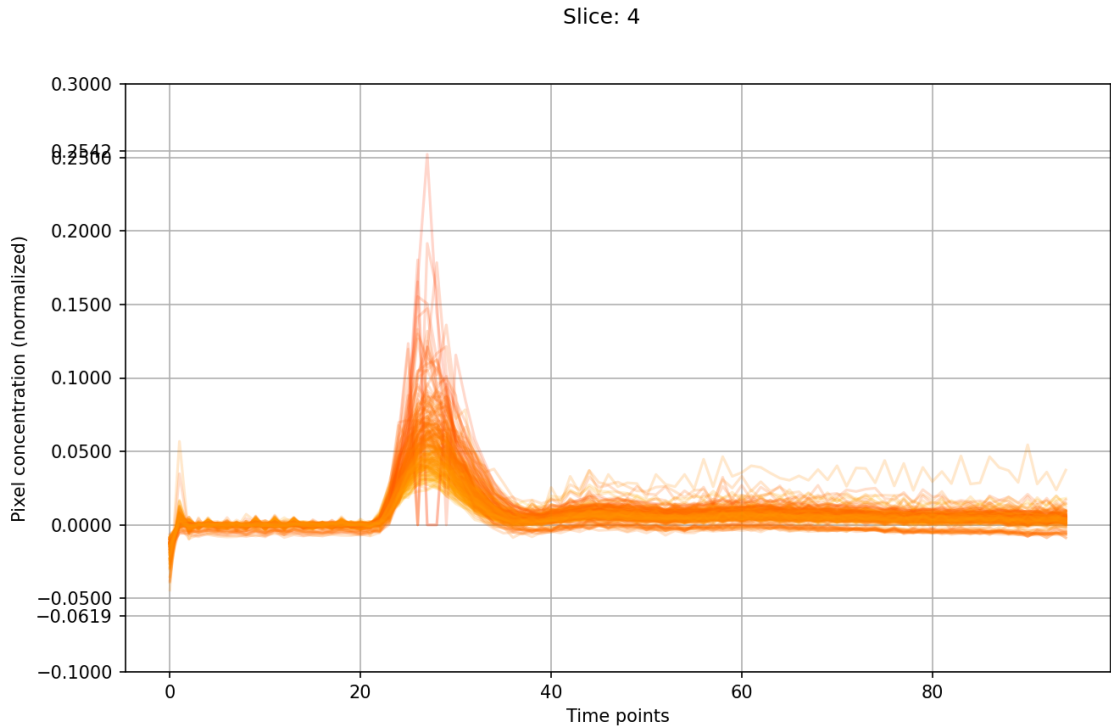


Рисунок 4.34. Графік кандидатів AIF для четвертого зрізу (другий сет)

Але якщо звернути увагу на рис. 4.35, то там присутні такі, дещо «шумні» криві, але загальна якість усіх зрізів все одно є кращою ніж у першому сеті даних.

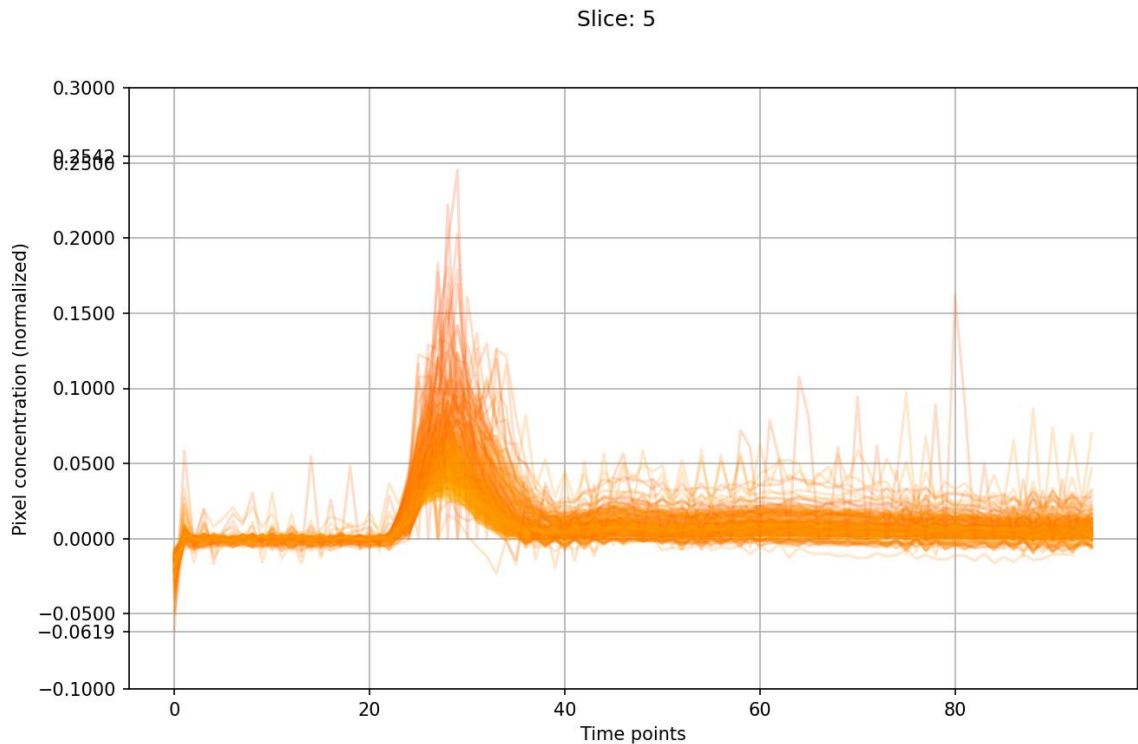


Рисунок 4.35. Графік кандидатів AIF для п'ятого зрізу (другий сет)

Як і раніше результуючі зображення було розраховано, переглянути їх відображення можна у вигляді кольорових пікселів (рис. 4.36 – рис. 4.40) натиснувши на літеру «N».

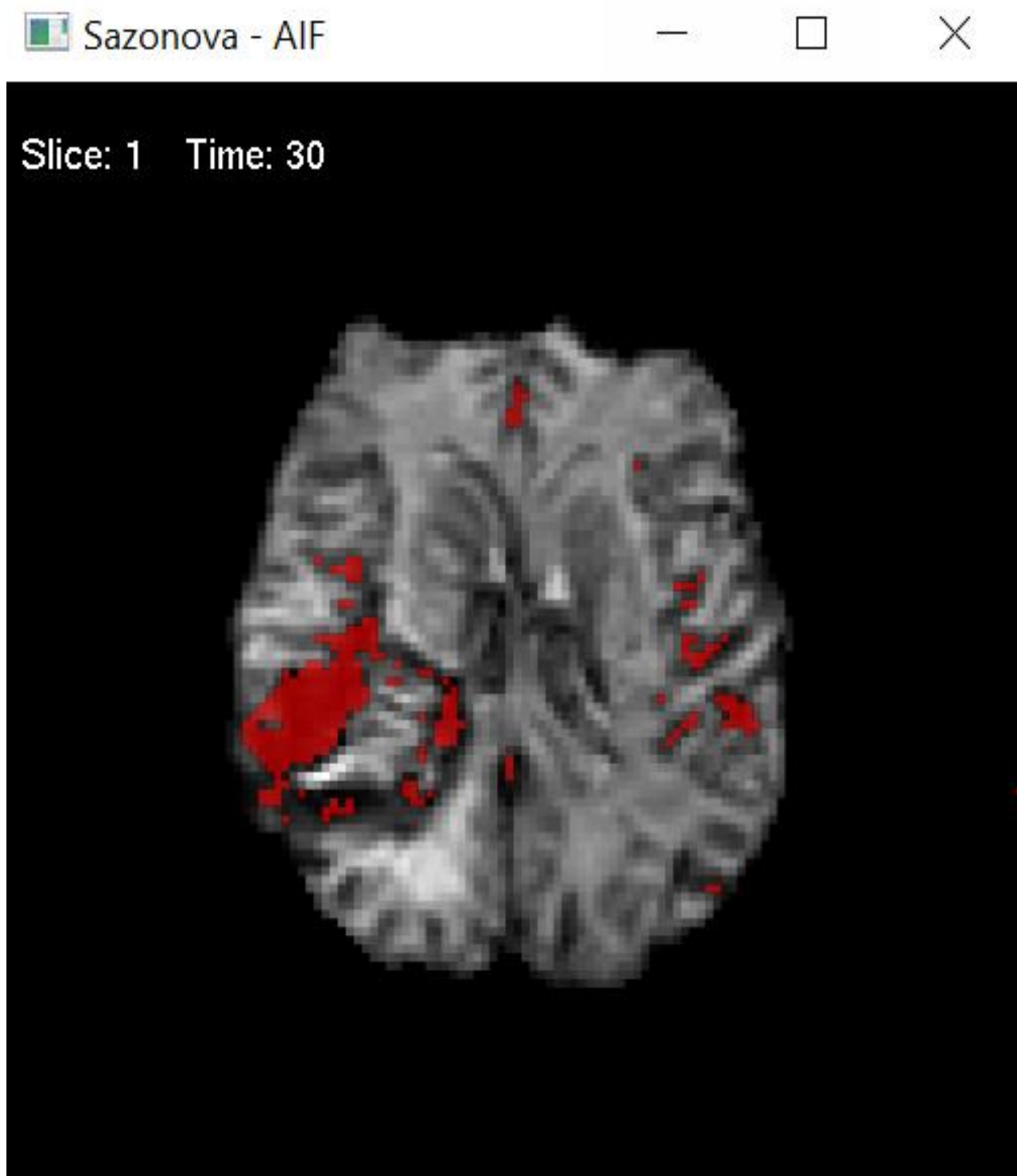


Рисунок 4.36. Кандидати AIF для першого зрізу (другий сет)



У даному датасеті на відміну від попереднього маємо повне зображення мозку. Звісно маска була накладена, але тут вона не відрізає майже половину зображення, що також може вплинути на аналіз.

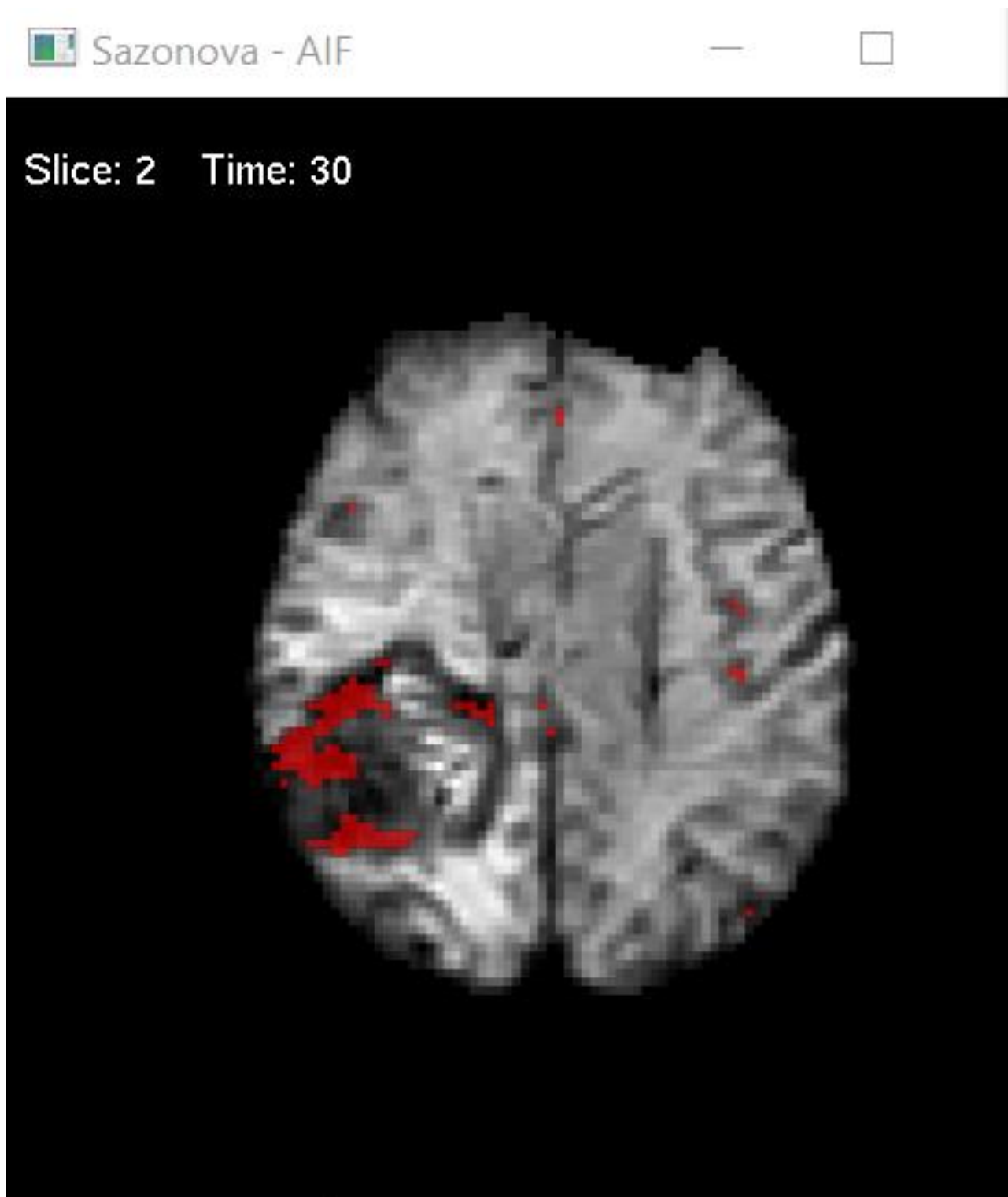


Рисунок 4.37. Кандидати AIF для другого зрізу (другий сет)

Зверніть вашу увагу, що на третьому зрізі другого датасету (рис. 4.38), ми маємо досить велику кількість точок-кандидатів, але графік, де представлені усі кандидати не дуже зашумленим (рис. 4.33).

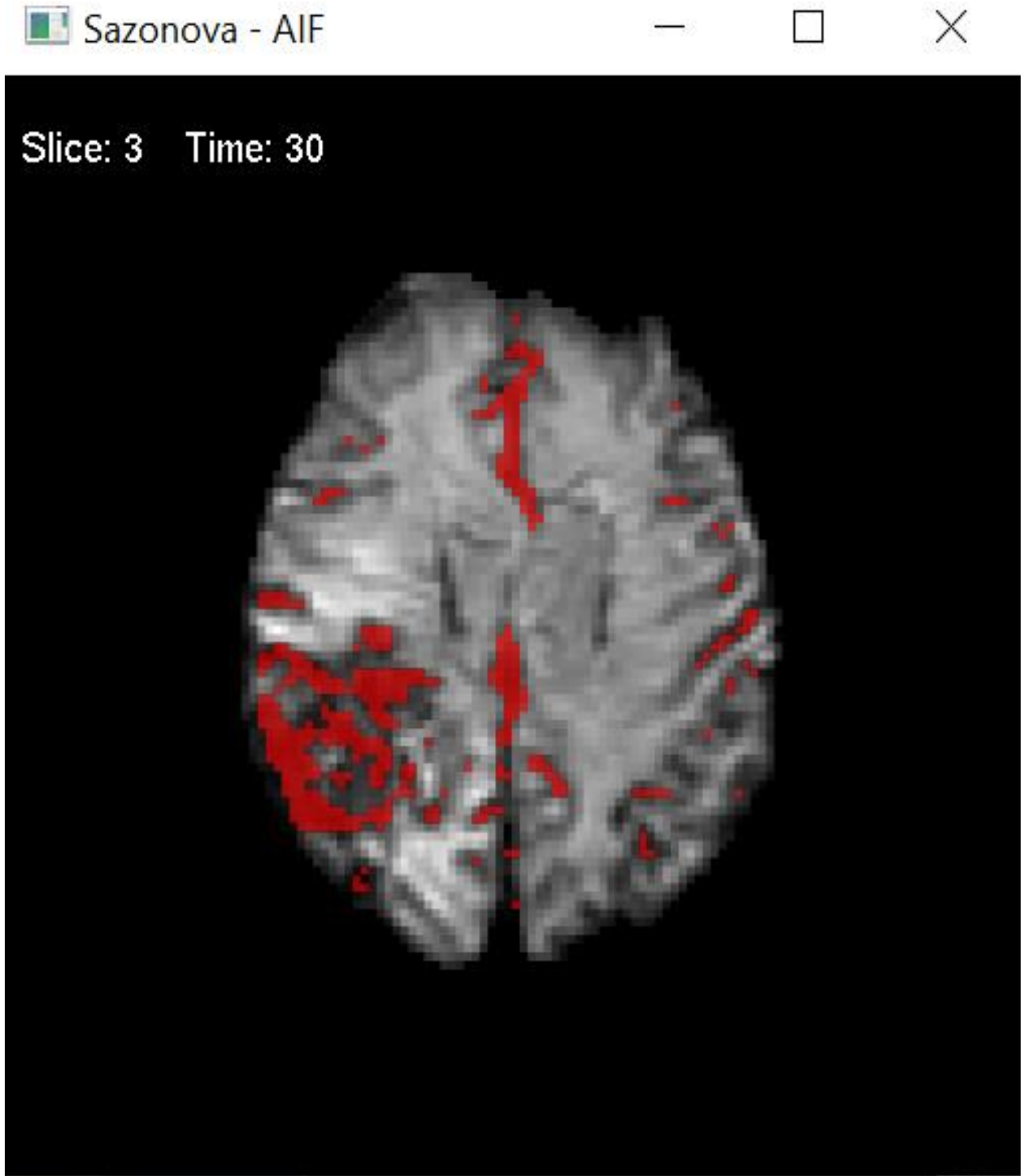


Рисунок 4.38. Кандидати AIF для третього зрізу (другий сет)

Якщо розглядати четвертий зріз (рис. 4.39), то можна явно бачити, що дійсно деякі кандидати знаходяться на центральній лінії, де і є МСА. Але інші точки також розкидані по місцям проходження контрасту.

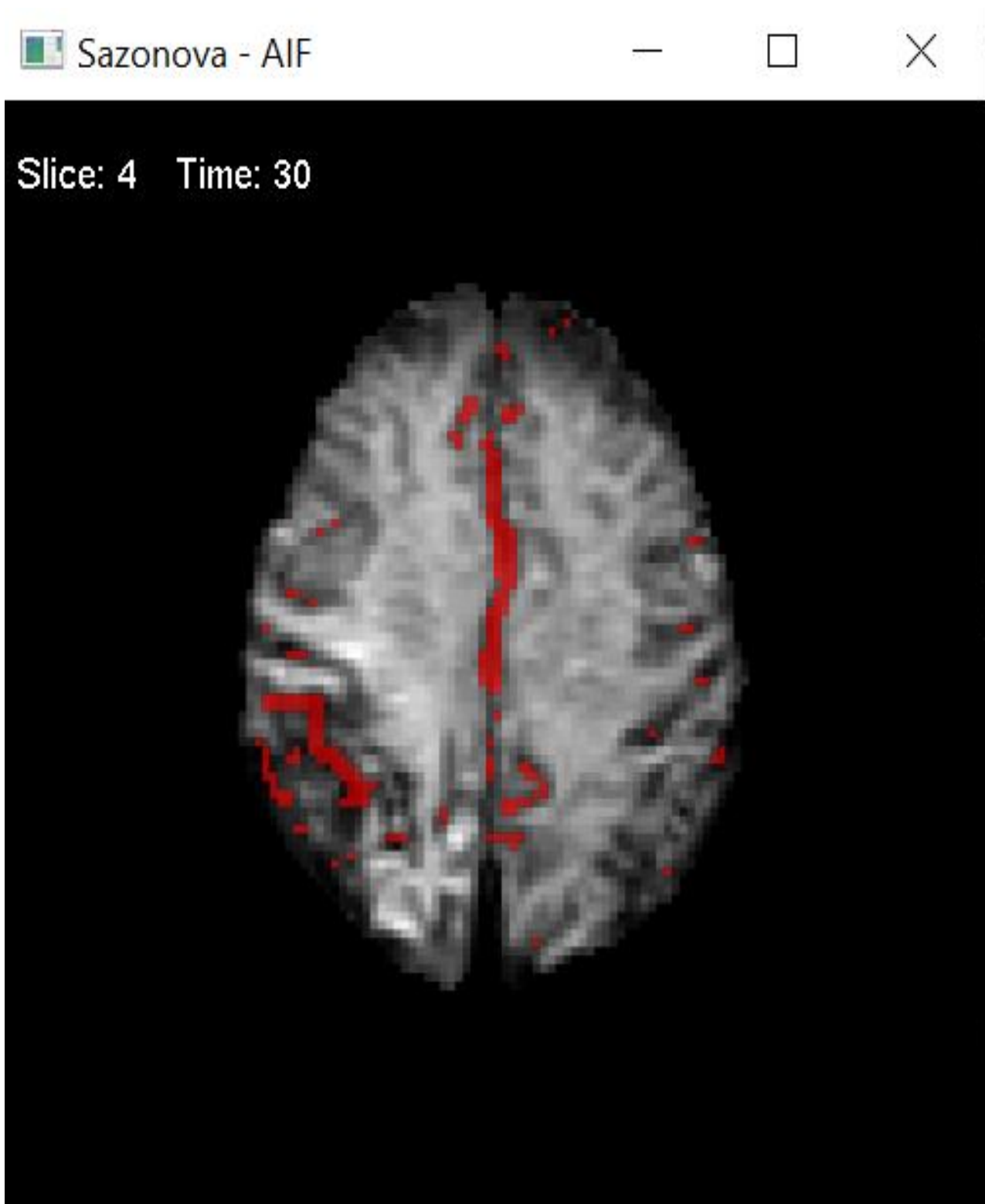


Рисунок 4.39. Кандидати AIF для четвертого зрізу (другий сет)

До речі, на відміну від першого сету тут надходження контрасту відбувається пізніше, на тридцятому зрізі, а не на двадцятому. Оскільки бейзлайн буде довшим (ніж у першому випадку), то це очевидно впливає на розрахунки і інших перфузійних параметрів.

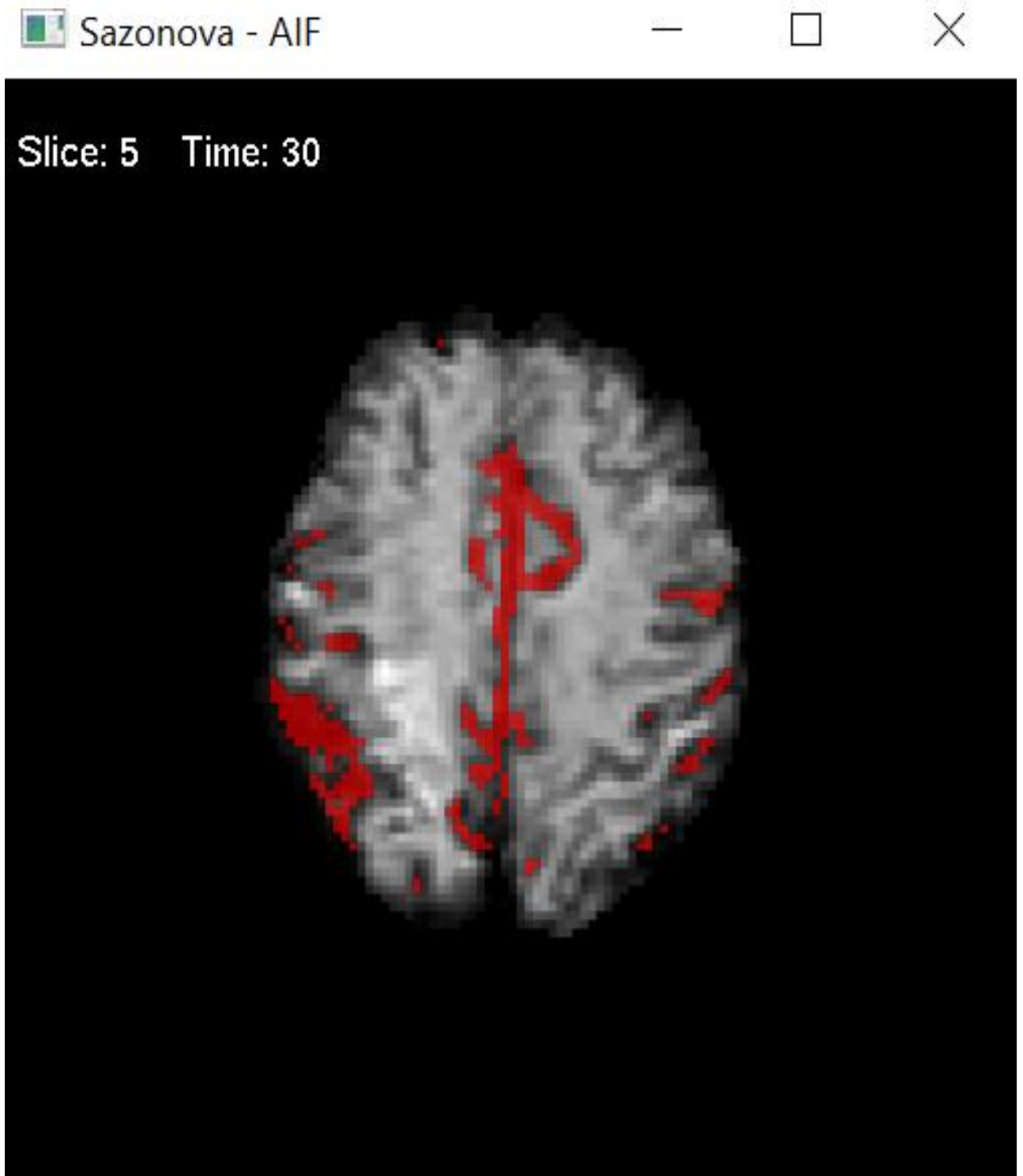


Рисунок 4.40. Кандидати AIF для п'ятого зрізу (другий сет)

Як і раніше, нижче наведено графіки, що є найкращими AIF для кожного зрізу, але вже не першого датасету, а другого (рис. 4.41 – рис. 4.45). У даному випадку усі коефіцієнти якості становлять значення вищі за 0.6.

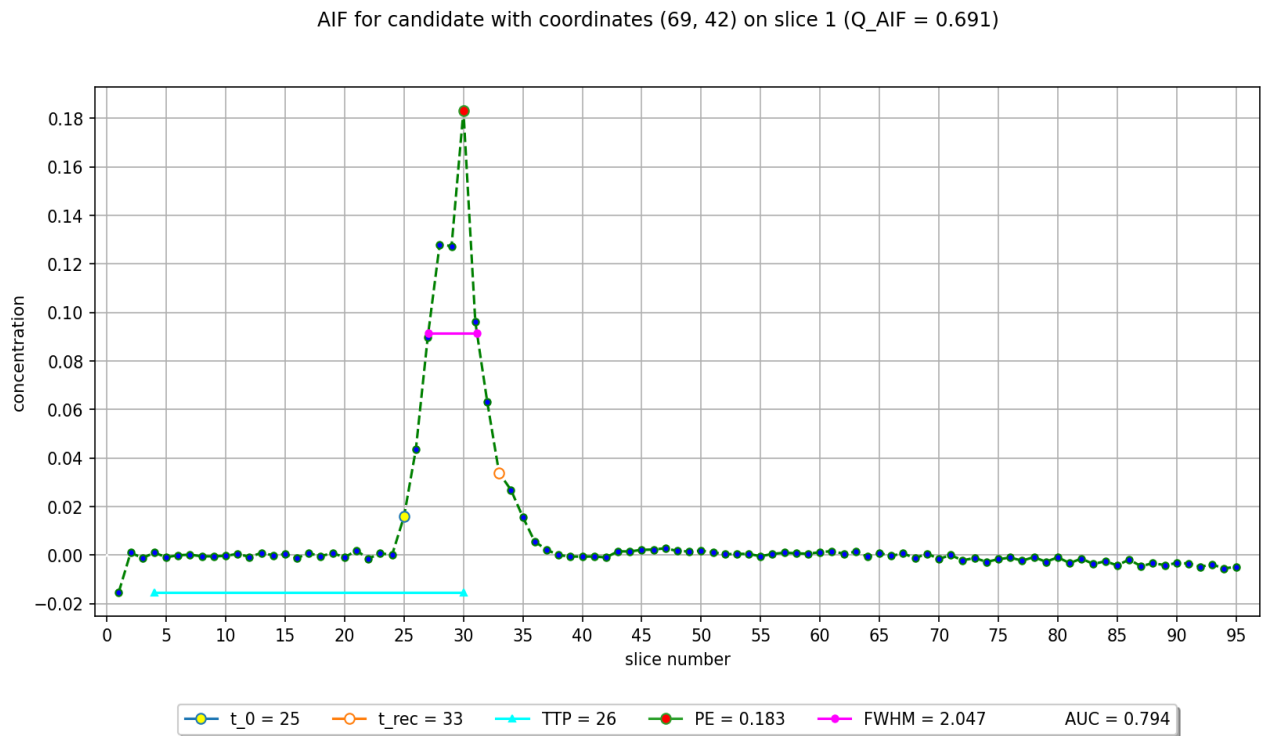


Рисунок 4.41. Найкращий графік AIF для першого зрізу (другий сет)

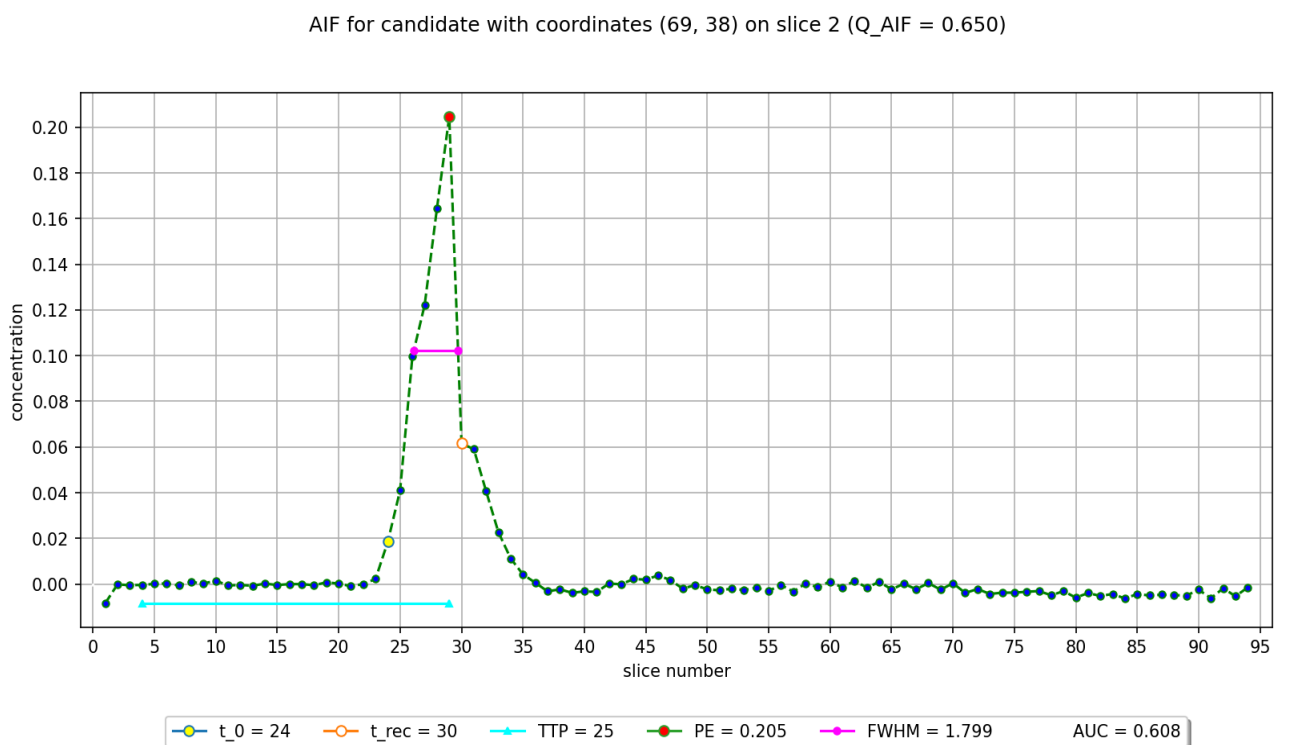


Рисунок 4.42. Найкращий графік AIF для другого зрізу (другий сет)

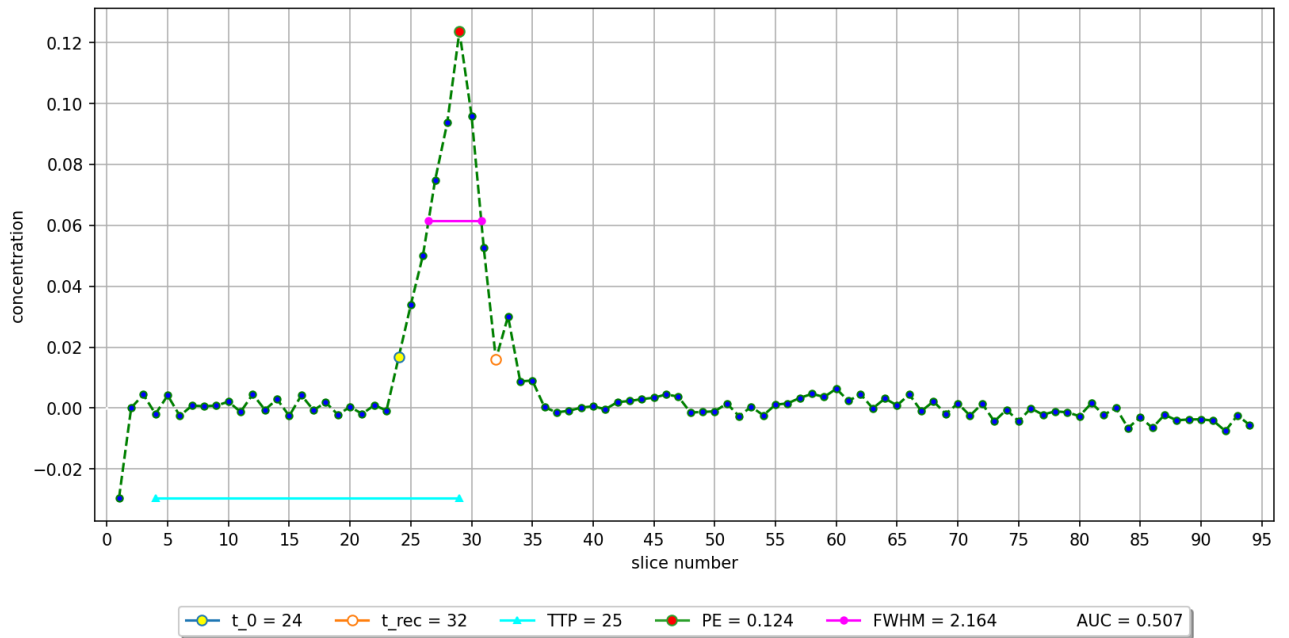
AIF for candidate with coordinates (67, 33) on slice 3 ( $Q_{AIF} = 0.756$ )

Рисунок 4.43. Найкращий графік AIF для третього зрізу (другий сет)

На рис. 4.44 представлена так звана «ідеальна» AIF, окрім коефіцієнту, що становить 0.778, пік концентрації (PE) є високим, його ширина (FWHM) мінімальна, а площа під кривою (AUC) має також велике значення.

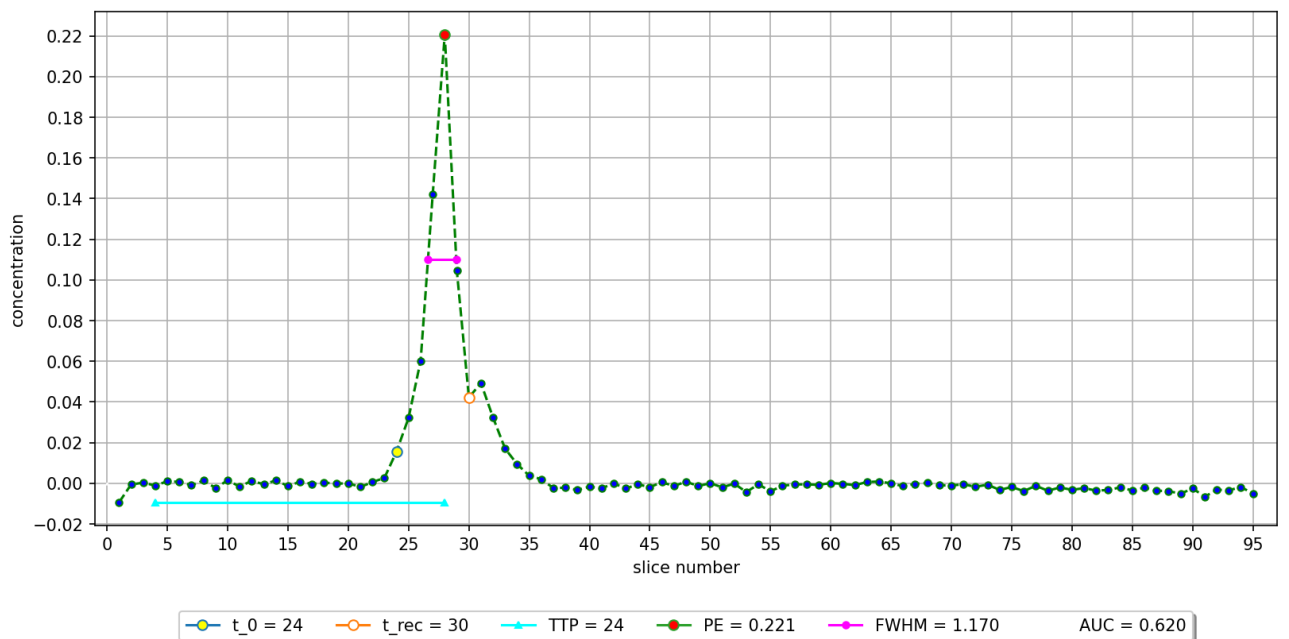
AIF for candidate with coordinates (68, 40) on slice 4 ( $Q_{AIF} = 0.778$ )

Рисунок 4.44. Найкращий графік AIF для четвертого зрізу (другий сет)

AIF for candidate with coordinates (74, 36) on slice 5 ( $Q_{AIF} = 0.659$ )

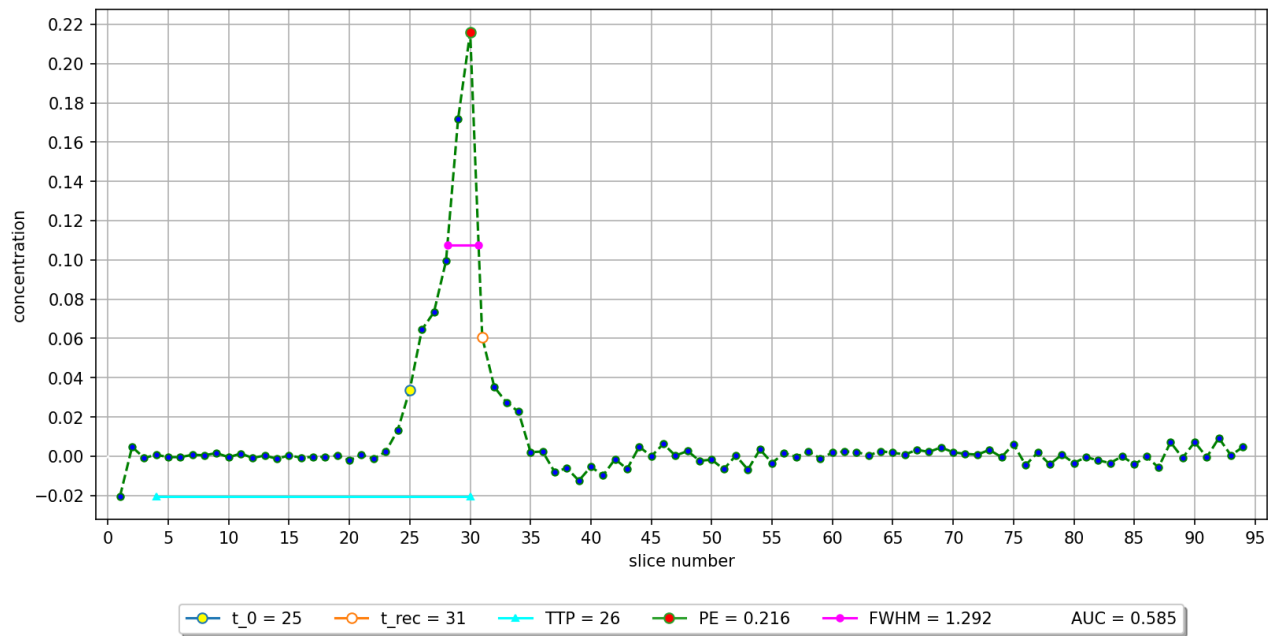


Рисунок 4.45. Найкращий графік AIF для п'ятого зрізу (другий сет)

#### Висновки до розділу 4

У даному розділі було представлено характеристику датасету. Представлено вигляд програмного інтерфейсу та продемонстровано його функціональність, а саме побудова графіків глобального болусу та визначення кандидатів AIF та розрахунок для них перфузійних параметрів.

## РОЗДІЛ 5.

# РОЗРАХУНОК СТАРТАП ПРОЄКТУ ЗА ТЕМОЮ МАГІСТЕРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ

### 5.1. Резюме проекту

У наш час знаходження найкращого місця для визначення функції артеріального притоку відбувається за допомоги досвідчених спеціалістів: лікар дивиться на МРТ зображення – обирає точку, яку вважає вірною (керуючись своїми знаннями та досвідом), і тільки після цього програма робить розрахунки, але для одного пацієнта це приблизно 100 знімків (залежно від апарату). Очевидно, що така діагностика потребує багато часу і величезну кількість монотонної роботи власноруч.

Є ідея створити програмний застосунок, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на префузійних зображеннях МРТ головного мозку. Ця програма допоможе прискорити діагностику та збільшить продуктивність одного окремого лікаря, оскільки йому потрібно буде тільки завантажити данні, а після закінчення роботи програми підтвердити її рішення, такий підхід суттєво зменшить відсоток помилки при визначенні функції артеріального притоку. Якщо орендувати сервіс у хмарі (наприклад AWS), де будуть розміщуватися усі обчислювальні потужності, це дозволить поширювати програму по всьому світу, оскільки доступ до хмари є скрізь де є Інтернет. Крім того в обслуговуванні оренда сервісу на AWS буде коштувати десь 100 доларів на місяць, що значно дешевше інших варіантів.

Основними споживачами будуть діагностичні центри, державні лікарні, приватні лікувальні заклади та лікарі із приватною практикою, які роблять такий вид дослідження як МРТ із введенням контрасту - для отримання префузійних зображень, а також навчальні заклади для розширення освітньої бази – вивчення нових методів діагностики. Очікуванні обсяги продажу від 350 до 450 з усього світу, передбачувана частка ринку буде складати 100%, оскільки у даному



проекті використовується інноваційний підхід до автоматичного визначення функції артеріального притоку, а саме власний алгоритм машинного навчання аналогів якого, на даний момент, не існує.

Ініціатор проекту має повну вищу технічну освіту отриману на базі Національного технічного університету України «Київського політехнічного інституту імені Ігоря Сікорського», факультет біомедичної інженерії (ФБМІ) за освітньою програмою «Комп'ютерні науки у біології та медицині». Також, має практичний досвід роботи (3 роки) як Python Data Scientist.

Загальна кількість витрат буде складати 17 909 000 гривень, горизонт планування – 3 роки. Точка безбитковості буде досягнена вже у 2му році, при цьому доходу за 1й рік вистачить, щоб повернути всі кошти інвестора вкладені за 1й рік, а за 2й рік покрити усі інші витрати, що залишилися. Крім того прибуток за 3 роки буде складати приблизно 30 мільйонів гривень. Детальніші розрахунки представленні у таблиці нижче (рис. 5.1).

роки	витрати	клієнти (к-сть)	дохід	ціна за одну ліцензію на рік
1	4,973,000	50	3,750,000	75,000
2	6,468,000	220	16,500,000	
3	6,468,000	380	28,500,000	
				<b>прибуток за 3 роки</b>
				30,841,000
	<b>загальні витрати</b>		<b>загальний дохід</b>	
	17,909,000		48,750,000	

Рисунок 5.1. Розрахунок загальних витрат, загального доходу та прибутку

## 5.2. Організація проекту

**Назва проекту:** Автоматичне визначення функції артеріального притоку на перфузійних зображеннях

Організація проекту створена на базі національного технічного університету України «Київського політехнічного інституту імені Ігоря Сікорського», що був заснований у 1898 році. За організаційно-правовою формою заклад є державною організацією. Адреса: Україна, 03056, м. Київ, Солом'янський район, пр-т Перемоги, 37.

Статус проекту: стартап. На базі даного державного закладу було створено всеукраїнську інноваційну систему «Sikorsky Challenge Україна» основна місія якої, підтримка та розвиток нових ідей та стартап проектів. Тому університет, має сильний досвід у роботі з проектами такого роду.

### 5.3. Канва бізнес-моделі проекту

На рисунку 5.2 показано канву бізнес моделі для стартап проекту.

<p><b>(8) КЛЮЧОВІ ПАРТНЕРИ</b>  <i>Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»</i></p>	<p><b>(4) КЛЮЧОВІ ВИДИ ДІЯЛЬНОСТІ</b>  <i>дослідно-конструкторська та дослідно-технологічна робота, освоєння випуску нової продукції, запровадження нової технології</i></p>	<p><b>(5) ЦІННІСНІ ПРОПОЗИЦІЇ</b>  <i>Програмний додаток, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на префузійних зображеннях МРТ головного мозку, допоможе підвищити точність діагностики та значно прискорить її</i></p>	<p><b>(6) ВЗАЄМВІДНОСИНИ ЗІ СПОЖИВАЧАМИ</b>  <i>Програма має бути продуктивною, забезпечувати глобальний доступ до системи та конфіденційність даних пацієнтів, підтримувати можливість інтеграції з іншими системами, працювати на малопотужних ПК, мати зрозуміту та об'ємну документацію та забезпечувати цілодобову підтримку</i></p>	<p><b>(5) СПОЖИВЧІ СЕГМЕНТИ</b>  <i>- лікарі-діагностичні центри, державні лікарні, приватні лікувальні заклади, лікарі із приватною практикою)          - викладачі та студенти (навчальні заклади)</i></p>
<p><b>(6) КЛЮЧОВІ РЕСУРСИ</b>  <i>Технології розробки програмного забезпечення, команда програмістів-розробників, а також команда для підтримки готового застосування</i></p>		<p><b>(6) КАНАЛИ ЗБУТУ</b>  <i>- індивідуальні пропозиції від регіональної мережі для лікувального закладу          - бюджетні закупівлі, участь у державних тендерах          - безкоштовне онлайн ліцензування          - роздрібні онлайн продажі</i></p>		
<p><b>(7) СТРУКТУРА ВИТРАТ</b>  <i>- інвестиційні (проведення досліджень, розробка технології, придбання устаткування, організація діяльності та запуск проекту, витрати на управління)          - виробничі (загальногосподарські витрати, витрати на оплату праці)          - інші витрати (ризик)          Найбільше витрат буде відведено на оплату праці.</i></p>		<p><b>(8) ПОТОКИ НАДХОДЖЕННЯ ДОХОДІВ</b>  <i>Точка безбитковості буде досягнена вже у 2му році, при цьому доходу за 1й рік вистачить, щоб повернути всі кошти інвестора вкладені за 1й рік, а за 2й рік покрити усі інші витрати, що залишилися.          Крім того прибуток за 3 роки буде складати приблизно 30 мільйонів гривень.</i></p>		

Рисунок 5.2. Канва бізнес моделі проекту

## **5.4. Ключові види діяльності проекту**

### **5.4.1. Вид проекту за характером інновації**

*Дослідно-конструкторська робота:* дослідження існуючих підходів і алгоритмів, проектування структури програмного додатку, визначення функціональності кожного із модулів, кодування функціональності модулів, функціональне тестування, інтеграційне тестування, наскрізне тестування (від початку до кінця), тестування продуктивності.

*Дослідно-технологічна робота:* розробка інструкцій із застосування програмного комплексу

*Освоєння випуску нової продукції:* інсталяція ПЗ та навчання користувачів

*Запровадження нової технології:* дослідна експлуатація програмного комплексу, збирання зворотного зв'язку, усунення недоробок.

### **5.4.2. Спрямованість проекту**

*Випуск ПО, конкурентоспроможного на світовому ринку:* за умови оренди сервісу у хмарі (наприклад AWS), де будуть розміщуватися усі обчислювальні потужності, це дозволить поширювати програму по всьому світу, оскільки доступ до хмари є скрізь де є Інтернет.

*Збільшення продуктивності та поліпшення умов праці та поліпшення ефективності діагностики та лікування хворих:* ця програма допоможе прискорити діагностику та збільшити продуктивність одного окремого лікаря, оскільки йому потрібно буде тільки завантажити данні, а після закінчення роботи програми підтвердити її рішення, такий підхід суттєво зменшить відсоток помилки при визначенні функції артеріального притоку.

### **5.4.3. Висновок щодо науково-технічного рівня ідеї**

*Немає аналогів в світі:* ідея створити програмний застосунок, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на префузійних зображеннях МРТ головного мозку. А використання нейронних мереж дозволить збільшити точність знаходження цього місця (завдяки функції навчання) у порівнянні з іншими існуючими методиками.

Нижче в табл. 5.1 наведено основні бізнес процеси проекту, розбиття було виконано за різними групами.

Таблиця 5.1

**Основні бізнес процеси проекту**

Група процесів	Бізнес-процес	Ступінь опрацювання бізнес-процесу	
		є реалізованим	буде реалізованим
Розробка продукції	розробка та конструювання продукції	+	
	розробка і конструювання процесу	+	
	технологічна підготовка виробництва	+	
Вимоги споживачів	дослідження розвитку ринку	+	
	організація маркетингу і продажів		+
	тендерне розміщення замовлень		+
Виконання замовлень	забезпечення і матеріально-технічний збут		+
	планування і управління виробництвом		+
	виробництво продукції		+
	розподіл продукції і логістика		+
Обслуговування споживача	після продажне обслуговування		+
	повернення продукції		+

**5.5. Ціннісні пропозиції та споживачі**

*Покращення и здешевлення задоволення існуючих потреб:* як знаходження найкращого місця для визначення функції артеріального притоку відбувається зараз: лікар дивиться на МРТ зображення – обирає точку, яку вважає вірною (керуючись своїми знаннями та досвідом), і тільки після цього програма робить розрахунки, але для одного пацієнта це приблизно 100 знімків (залежно від апарату). Очевидно, що така діагностика потребує багато часу і величезну кількість монотонної роботи власноруч.

Тому є ідея створити програмний застосунок, що буде автоматично визначати найкраще місце для обчислення функції артеріального притоку на префузійних зображеннях МРТ головного мозку. Це допоможе прискорити діагностику та збільшить продуктивність одного окремого лікаря, оскільки йому

потрібно буде тільки завантажити данні, а після закінчення роботи програми підтвердити її рішення, такий підхід суттєво зменшить відсоток помилки при визначенні функції артеріального притоку.

Якщо орендувати сервіс у хмарі (наприклад AWS), де будуть розміщуватися усі обчислювальні потужності, це дозволить поширювати програму по всьому світу, оскільки доступ до хмари є скрізь де є Інтернет. Крім того в обслуговуванні оренда сервісу на AWS буде коштувати десь 100 доларів на місяць, що значно дешевше інших варіантів.

У табл. 5.2 наведено зміст ідеї проекту, напрямки застосування, сегменти споживачів та цінність для споживачів.

Таблиця 5.2

### Зміст ідеї проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Сегменти споживачів	Цінність для споживачів
Підвищення точності діагностики та її прискорення	Діагностичні центри	Лікарі-діагности	Мінімізація часу на знаходження найкращого місця для обчислення функції артеріального притоку
	Державні лікарні	Лікарі-діагности	
	Приватні лікувальні заклади	Лікарі-діагности	
	Лікарі із приватною практикою	Лікарі-діагности	
	Навчальні заклади	Викладачі, студенти	Розширення освітньої бази – вивчення нових методів діагностики

Аналогів на даний момент не існує оскільки у даному проекті використовується інноваційний підхід до автоматичного визначення функції артеріального притоку, а саме власний алгоритм машинного навчання аналогів якого не має. Є програми, що виконують схожу діагностику, але вони мають істотну різницю у реалізації.

У табл. 5.3 представлено технологічний аудит проекту, а на рисунку 5.3 – SWOT-аналіз проекту.

Таблиця 5.3

## Технологічний аудит проекту

№	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	Знаходження найкращого місця для обчислення функції артеріального притоку	Нейронна мережа, машинне навчання	Доступні у різноманітних варіаціях	Можлива реалізація на різних мовах програмування (найоптимальнішою є Python)
2		Використання графічних фільтрів		Можлива реалізація не на всіх мовах програмування (лише C# або C++)
3		Застосування сегментації та фільтрації		
4		Оцінка яскравості градацій сірого на зображенні		

**Обрана технологія реалізації ідеї проекту:** нейронна мережа та машинне навчання (дає змогу автоматично визначити найкраще місце для визначення AIF-функції, система із функцією самонавчання не потребує контролю) за допомоги мови програмування Python (є велика кількість бібліотек для роботи з масивами даних, обробки зображень та створення нейронних мереж)

<p><b>Сильні сторони (S):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– використання нейронних мереж та машинного навчання</li> <li>– використання хмарних технологій</li> <li>– невисокі вимоги до обчислювальних ресурсів</li> </ul>	<p><b>Слабкі сторони (W):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– важко знайти медичні данні для тестування додатку на етапі розробки (конфіденційні данні)</li> <li>– для отримання матеріалів для первинного навчання нейронної мережі необхідна допомога кваліфікованого діагноста</li> <li>– для розмітки вибірки даних, додатково необхідно реалізувати програму для медичного консультанта (лікаря-діагноста) та забезпечити його необхідним обладнанням</li> </ul>
<p><b>Можливості (O):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– широка потреба у використанні даного програмного продукту</li> </ul>	<p><b>Загрози (T):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– складність впровадження нових технологій серед працівників діагностичних центрів</li> </ul>

Рисунок 5.3. SWOT-аналіз

## 5.6. Взаємовідносини зі споживачами та канали збуту

У табл. 5.4 можемо бачити сегменти споживачів, а також канали збуту.

Таблиця 5.4

### Споживачі та канали збуту

№	Сегмент споживачів	Особливості поведінки	Вимоги споживачів	Канали збуту
1	Діагностичні центри	<ul style="list-style-type: none"> <li>- закуповують продукцію на всю мережу діагностичних центрів</li> <li>- вимагають можливості доступу та роботи з даними з будь-якої точки світу</li> <li>- потрібна інтеграція з іншими системами</li> <li>- необхідна наявність підтримки (не критичний характер, але потрібна)</li> </ul>	<p><b>до продукції</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- продуктивність програми</li> <li>- глобальний доступ до системи</li> <li>- можливість інтеграції з іншими системами</li> </ul> <p><b>до компанії-постачальника</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- наявність підтримки 8/5</li> </ul>	Регіональна мережа представництв, що готує індивідуальні пропозиції для кожного діагностичного центру або їх групи
2	Державні лікарні	<ul style="list-style-type: none"> <li>- не мають великих фінансових можливостей</li> <li>- сильно залежать від розподілу бюджетних коштів</li> <li>- віддають перевагу централізованим закупівлям через органи місцевої влади</li> </ul>	<p><b>до продукції</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- мінімальна вартість</li> </ul> <p><b>до компанії-постачальника</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ліцензування (оптова закупівля для всіх державних лікарень)</li> </ul>	Бюджетні закупівлі, участь у державних тендерах
3	Приватні лікувальні заклади	<ul style="list-style-type: none"> <li>- особлива увага приділяється конфіденційності даних - сильно залежать від внутрішньої системи клініки</li> <li>- мають обмежені потужності обчислювальних засобів (ПК)</li> <li>- критично необхідна цілодобова підтримка</li> </ul>	<p><b>до продукції</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- інтеграція з внутрішньою системою клініки</li> <li>- конфіденційність даних від пацієнтів</li> <li>- можливість використання програми на малопотужних ПК</li> </ul> <p><b>до компанії-постачальника</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- забезпечення цілодобової підтримки</li> </ul>	Регіональна мережа представництв, що готує індивідуальні пропозиції для кожного приватного лікувального закладу або їх групи

№	Сегмент споживачів	Особливості поведінки	Вимоги споживачів	Канали збуту
4	Лікарі із приватною практикою	- не мають великих грошових засобів - вимагають можливості доступу та роботи з даними з будь-якої точки світу - необхідна наявність підтримки (не критичний характер, але потрібна)	<b>до продукції</b> - глобальний доступ до системи <b>до компанії-постачальника</b> - наявність підтримки 8/5	Роздрібні онлайн продажі
5	Навчальні заклади	- мета полягає у наочній демонстрації у навчальних цілях - зацікавлені у можливості отримання ліцензій для навчальних закладів -вкрай зацікавлені у докладних інструкціях щодо використання ПЗ	<b>до продукції</b> - можливість безкоштовного використання з метою навчання - можливість використання програми на малопотужних ПК <b>до компанії-постачальника</b> - наявність зрозумілої та об'ємної документації	Безкоштовне онлайн ліцензування

## 5.7. Обґрунтування ресурсів та витрат проекту

### 5.7.1. Визначення ціни

Ціну за одну ліцензію на рік було визначення експериментально, шляхом оцінки точки безбитковості, якщо одна ліцензія буде коштувати 75 тисяч гривень, тоді у *перший же рік можна буде повернути всі кошти інвестора вкладені за 1й рік*, а за 2й рік покрити всі інші витрати, що залишилися, до того ж прибуток за 3 роки буде складати приблизно 30 мільйонів гривень.

### 5.7.2. Розрахунок загальних інвестиційних витрат

*Проведення досліджень:* купити медичний дата сет, зарплата для людини, що буде шукати дані, оплата лікарю-консультанту за розмітку даних.



*Розробка або придбання технології:* зарплатня команді програмістів, що будуть розробляти додаток (data scientist, front-end developer, database architect (лише на 1 місяць)).

*Придбання устаткування:* місце у хмарі, придбання ПК.

*Організація діяльності та запуск проекту:* оренда офісу.

*Витрати на управління:* зарплата директору та бухгалтеру.

Узагальненні розрахунки наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

### Початкові інвестиційні витрати

№	Назва етапу	Терміни виконання	Обсяги фінансування, тис. грн.
1.	Проведення досліджень	2 місяця	180
2.	Розробка або придбання технології	3 місяця	320
3.	Придбання устаткування	-	120
4.	Організація діяльності та запуск проекту	3 місяця	120
5.	Витрати на управління	1 місяць	130
6.	Інші витрати (ризик)	-	300
<b>Разом</b>			<b>1170</b>

#### 5.7.3. Розрахунок виробничих витрат

*Витрати на оренду та утримання приміщень, обладнання за 2022* потрібно обчислювати лише приміщення за 7 місяців, остільки інші витрати (за 3 місяці) були враховані в інвестиційних витратах.

*Витрати на оплату праці:* зарплата для команди розробки була врахована у інвестиційні витрати, як і зарплата для директора і бухгалтера за 1й місяць, тому у 2022 зарплата для директора, бухгалтера, команди цілодобової підтримки (6 людей), та програмістів (2 людини), що будуть підтримувати роботу додатку із технічного боку розраховуються на 7 місяців.

Узагальненні розрахунки для виробничих витрат наведено у таблиці 5.6, а загальні витрати на реалізацію проекту по роках у табл. 5.7.

Таблиця 5.6

**Виробничі витрати**

№ з/п	Стаття витрат	Сукупні витрати за період, тис. грн.		
		2022	2023	2024
1.	Загальногосподарські витрати	-	-	-
1.1.	витрати на оренду та утримання приміщень, обладнання	210	380	380
1.2.	комунальні витрати	63	108	108
1.3.	витрати на збут, просування та рекламу	100	100	100
2.	Витрати на матеріальні ресурси (комплектуючі, сировина)	-	-	-
3.	Витрати на оплату праці	3430	5880	5880
4.	Інші витрати (якщо є)	-	-	-
<b>Разом:</b>		<b>3803</b>	<b>6468</b>	<b>6468</b>

Таблиця 5.7

**Загальні витрати на реалізацію проекту по роках**

Показник	Значення по роках, грн.			Разом
	2022	2023	2024	
Інвестиційні витрати (табл. 5.5)	1 170 000	-	-	1 170 000
Виробничі витрати (табл. 5.6)	3 803 000	6 468 000	6 468 000	16 739 000
Обсяг загальних витрат, в тому числі за рахунок	4 973 000	6 468 000	6 468 000	<b>17 909 000</b>
– власних коштів	1 973 000	468 000	468 000	2 909 000
– коштів інвестора	3 000 000	6 000 000	6 000 000	15 000 000

**5.8. Грошовий потік та оцінка вартості проекту**

Чистий дисконтований дохід (NPV, Net Present Value) – це різниця між надходженнями та інвестиціями, отриманими за весь період реалізації проекту.

Формування грошового потоку, а також акумульованого грошового потоку від реалізації проекту за 3 роки можна побачити у табл. 5.8, а розрахунок вартості проекту за допомоги різних методів (мультиплікаторів та скролінгу) у табл. 5.9.

Таблиця 5.8

**Формування грошового потоку від реалізації проекту**

№	Показник	Значення по роках			Разом
		2022	2023	2024	
1.	Надходження від проекту (виручка від реалізації продукції, послуг) (D)	3 750 000	16 500 000	28 500 000	48 750 000
2.	Загальні витрати (див. табл. 5.7) (I)	4 973 000	6 468 000	6 468 000	17 909 000
3.	Грошовий потік ( $3 = 1 - 2$ ) (CF)	-1 223 000	10 032 000	22 032 000	<b>30 841 000</b>
4.	Акумуляований грошовий потік ( $\Delta CF$ )	-1 223 000	8809000	<b>30 841 000</b>	-

Таблиця 5.9

**Розрахунок вартості проекту**

Найменування методу	Умови застосування	Отримана оцінка	Частка венчурного інвестора	Рішення щодо інвестування в проект
Метод мультиплікаторів	Стартап перебуває на завершальній стадії розробки	15,1 млн	15%	Інвестувати
Метод скорингу	Стартап перебуває на завершальній стадії розробки	15,1 млн	15%	Інвестувати

**Висновки до розділу 5**

У даному розділі було представлено резюме проекту, його організацію, канву бізнес-моделі проекту, а також ключові види діяльності проекту, пропозиції та споживачі, були наведені приклади каналів збуту. Крім того, було проведено розрахунки інвестиційних, виробничих та загальних витрат і оцінено дані проект з точки зору можливості фінансування

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Після проведення аналізу літератури та оцінки існуючих підходів до визначення функції артеріального притоку. Можна зазначити, що надійне та точне кількісне визначення перфузії сильно залежить від AIF, тому правильний вибір AIF є вирішальним кроком для аналізу даних DSC-MRI [2]. Ручний вибір AIF займає багато часу і повністю залежить від досвіду оператора, який його виконує. Більше того, щоб забезпечити відтворені та надійні результати, виявлення AIF має виконуватися без визначення зрізу, регіону чи будь-яких інших дій, які виконує оператор, у той же час, сама реалізація алгоритму не повинна використовувати випадкові ініціалізатори на будь-якому кроці процес виявлення.

Програмна реалізація була здійснена за допомоги мови програмування Python. Датасет, що містить зображення у форматі DICOM, використаний у роботі було отримано із програми «Атлас геному раку» (TCGA).

Для здійснення автоматизації було вирішено використати алгоритм пошуку кандидатів AIF. Важливо зазначити, що при підготовці даних було здійснено корекцію викидів, що значно впливає на розрахунок перфузійних параметрів. Після цього було здійснено побудову графіків глобального болюсу, визначення кандидатів AIF та розрахунок для них перфузійних параметрів. Також було розраховано коефіцієнти якості і за ними визначено найкращого кандидата, їх також було візуалізовано у вигляді графіків-кривих.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmed, Z. (2020). *Advancements to the reference region model for dynamic contrast enhanced MRI*. McGill University (Canada).
2. Alkhimova S., Sazonova K. Detection of the Arterial Input Function Using DSC-MRI Data // Proceedings of the V International Scientific and Practical Conference «Modern and global methods of the development of scientific thought». - Florence, Italy. 2022. P.541-547. doi: <https://doi.org/10.46299/ISG.2022.2.5>
3. Bal, S. S., Chen, K., Yang, F. P. G., & Peng, G. S. (2022). Arterial input function segmentation based on a contour geodesic model for tissue at risk identification in ischemic stroke. *Medical Physics*, 49(4), 2475-2485.
4. Bammer, R. (2016). *MR and CT perfusion and pharmacokinetic imaging: clinical applications and theoretical principles*. Lippincott Williams & Wilkins.
5. Bleeker, E. J., van Osch, M. J., Connelly, A., van Buchem, M. A., Webb, A. G., & Calamante, F. (2011). New criterion to aid manual and automatic selection of the arterial input function in dynamic susceptibility contrast MRI. *Magnetic resonance in medicine*, 65(2), 448-456.
6. Boxerman, J. L., Hamberg, L. M., Rosen, B. R., & Weisskoff, R. M. (1995). MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magnetic resonance in medicine*, 34(4), 555-566.
7. Boxerman, J. L., Prah, D. E., Paulson, E. S., Machan, J. T., Bedekar, D., & Schmainda, K. M. (2012). The role of preload and leakage correction in gadolinium-based cerebral blood volume estimation determined by comparison with MION as a criterion standard. *American journal of neuroradiology*, 33(6), 1081-1087.
8. Boxerman, J. L., Quarles, C. C., Hu, L. S., Erickson, B. J., Gerstner, E. R., Smits, M., ... & Jumpstarting Brain Tumor Drug Development Coalition Imaging Standardization Steering Committee Arons David F Kingston Ann Sandak

- David Wallace Max Musella Al Haynes Chas. (2020). Consensus recommendations for a dynamic susceptibility contrast MRI protocol for use in high-grade gliomas. *Neuro-oncology*, 22(9), 1262-1275.
9. Bruening, R., Kwong, K. K., Vevea, M. J., Hochberg, F. H., Cher, L., Harsh, G. T., ... & Rosen, B. R. (1996). Echo-planar MR determination of relative cerebral blood volume in human brain tumors: T1 versus T2 weighting. *American journal of neuroradiology*, 17(5), 831-840.
  10. Calamante, F. (2012). Perfusion magnetic resonance imaging quantification in the brain. In *Visualization Techniques* (pp. 283-312). Humana Press, Totowa, NJ.
  11. Calamante, F., Gadian, D. G., & Connelly, A. (2002). Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use. *Stroke*, 33(4), 1146-1151.
  12. Charles M. DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) [Электронный ресурс] / Megan Charles. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.techtarget.com/searchhealthit/definition/DICOM-Digital-Imaging-and-Communications-in-Medicine>
  13. Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Thomas, B., Shroff, M. M., & Haacke, E. M. (2009). Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*, 29(5), 1433.
  14. Chen, F., & Ni, Y. (2014). *Magnetic Resonance Imaging of Cancer Therapy*. *Cancer Theranostics*, 95–126. doi:10.1016/b978-0-12-407722-5.00007-4
  15. Cheng, B., Forkert, N. D., Zavaglia, M., Hilgetag, C. C., Golsari, A., Siemonsen, S., ... & Thomalla, G. (2014). Influence of stroke infarct location on functional outcome measured by the modified rankin scale. *Stroke*, 45(6), 1695-1702.
  16. Christensen, S., Mouridsen, K., Wu, O., Hjort, N., Karstoft, H., Thomalla, G., ... & Østergaard, L. (2009). Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-

- 6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis. *Stroke*, 40(6), 2055-2061.
17. Clark, K., Vendt, B., Smith, K., Freymann, J., Kirby, J., Koppel, P., ... & Prior, F. (2013). The Cancer Imaging Archive (TCIA): maintaining and operating a public information repository. *Journal of digital imaging*, 26(6), 1045-1057.
  18. de la Rosa, E., Sima, D. M., Menze, B., Kirschke, J. S., & Robben, D. (2021). AIFNet: Automatic vascular function estimation for perfusion analysis using deep learning. *Medical Image Analysis*, 74, 102211.
  19. Emblem, K. E., Bjornerud, A., Mouridsen, K., Borra, R. J., Batchelor, T. T., Jain, R. K., & Sorensen, A. G. (2011). T1-and T2\*-dominant extravasation correction in DSC-MRI: Part II—predicting patient outcome after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 31(10), 2054-2064.
  20. Essock-Burns, E., Phillips, J. J., Molinaro, A. M., Lupo, J. M., Cha, S., Chang, S. M., & Nelson, S. J. (2013). Comparison of DSC-MRI post-processing techniques in predicting microvascular histopathology in patients newly diagnosed with GBM. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 38(2), 388-400.
  21. Fan, S., Bian, Y., Wang, E., Kang, Y., Wang, D. J., Yang, Q., & Ji, X. (2019). An automatic estimation of arterial input function based on multi-stream 3D CNN. *Frontiers in neuroinformatics*, 13, 49.
  22. Ferreira, R. M., Lev, M. H., Goldmakher, G. V., Kamalian, S., Schaefer, P. W., Furie, K. L., ... & Sanelli, P. C. (2010). Arterial input function placement for accurate CT perfusion map construction in acute stroke. *AJR. American journal of roentgenology*, 194(5), 1330.
  23. IMAGE BINARIZATION (1) : INTRODUCTION [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/02/13/image-binarization-1-introduction/>.

24. IMAGE BINARIZATION (1B) : IT'S ALL ABOUT THE DATA [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/02/17/image-binarization-1b-its-all-about-the-data/>.
25. IMAGE BINARIZATION (2) : ART OR SCIENCE? [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/02/21/image-binarization-2-art-or-science/>.
26. IMAGE BINARIZATION (3) : WHAT SHOULD BE BINARIZED? [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/02/25/image-binarization-3-what-should-be-binarized/>.
27. IMAGE BINARIZATION (4) : A SIMPLE EXAMPLE [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/03/08/image-binarization-4-a-simple-example/>.
28. IMAGE BINARIZATION (5) : A HARDER EXAMPLE [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/03/11/image-binarization-5-a-harder-example/>.
29. IMAGE BINARIZATION (6) : THE PITFALLS [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/03/10/image-binarization-6-the-pitfalls/>.
30. IMAGE BINARIZATION (7) : WHAT ABOUT LOCAL THRESHOLDING ALGORITHMS? [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/04/05/image-binarization-7-what-about-local-thresholding-algorithms/>.
31. IMAGE BINARIZATION (8) : AN EXAMPLE OF DIFFERING APPROACHES [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу:



<https://craftofcoding.wordpress.com/2017/04/08/image-binarization-8-an-example-of-differing-approaches/>.

32. IMAGE BINARIZATION (9) : WHY IMAGE PROCESSING INVOLVES TINKERING [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа до ресурсу: <https://craftofcoding.wordpress.com/2017/04/12/image-binarization-9-why-image-processing-involves-tinkering/>.
33. King, A. (2021). *Quantitative Perfusion Measurements in a Novel Large Animal Stroke Model* (Doctoral dissertation, Open Access Te Herenga Waka-Victoria University of Wellington).
34. Lacerda, S., Shiroishi, M. S., & Law, M. (2011). Clinical applications of dynamic contrast-enhanced (DCE) permeability imaging. In *Functional Neuroradiology* (pp. 117-137). Springer, Boston, MA.
35. Lipinski, S., & Kalicka, R. (2018). Automatic selection of arterial input function in DSC-MRI measurements for calculation of brain perfusion parameters using parametric modelling. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 13(6).
36. Otsu, N., “A threshold selection method from gray-level histograms”, *IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics*, 9(1), pp.62–66 (1979)
37. Peruzzo, D., Bertoldo, A., Zanderigo, F., & Cobelli, C. (2011). Automatic selection of arterial input function on dynamic contrast-enhanced MR images. *Computer methods and programs in biomedicine*, 104(3), e148-e157.
38. Rahimzadeh, H., Kazerooni, A. F., Deevband, M. R., & Rad, H. S. (2019). An efficient framework for accurate arterial input selection in DSC-MRI of glioma brain tumors. *Journal of Biomedical Physics & Engineering*, 9(1), 69.
39. Schmainda, K. M., Prah, M. A., Rand, S. D., Liu, Y., Logan, B., Muzi, M., ... & Quarles, C. C. (2018). Multisite concordance of DSC-MRI analysis for brain tumors: results of a National Cancer Institute Quantitative Imaging Network Collaborative Project. *American Journal of Neuroradiology*, 39(6), 1008-1016.
40. Schmiedeskamp, H., Straka, M., Newbould, R. D., Zaharchuk, G., Andre, J. B., Olivot, J. M., ... & Bammer, R. (2012). Combined spin-and gradient-echo perfusion-weighted imaging. *Magnetic resonance in medicine*, 68(1), 30-40.

41. Search for DICOM Tags: [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://www.dicomlibrary.com/dicom/dicom-tags/>
42. Silva, F. S. D. (2018). *Perfusion MRI quantification for Multi-Echo EPIK sequence in brain tumour patients* (Doctoral dissertation).
43. Sobhan, R. (2020). *Methods for assisting the automation of Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging Analysis* (Doctoral dissertation, University of East Anglia).
44. Starck, L., Skeie, B. S., Bartsch, H., & Grüner, R. (2022). Arterial input functions in dynamic susceptibility contrast MRI (DSC-MRI) in longitudinal evaluation of brain metastases. *Acta Radiologica*, 02841851221109702.
45. Straka, M., Albers, G. W., & Bammer, R. (2010). Real-time diffusion-perfusion mismatch analysis in acute stroke. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 32(5), 1024-1037.
46. Tabbara, R., Connelly, A., & Calamante, F. (2018). Automatic selection of local arterial input functions in perfusion MRI using cluster analysis and priority-flooding. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med* (Vol. 26, p. 2179).
47. Tabbara, R., Connelly, A., & Calamante, F. (2020). Multi-stage automated local arterial input function selection in perfusion MRI. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 33(3), 357-365.
48. The Cancer Genome Atlas (TCGA) [Электронный ресурс] – Режим доступа до ресурсу: <https://brd.nci.nih.gov/brd/sop-compendium/show/701>
49. The Cancer Genome Atlas Program [Электронный ресурс]. – 2018. – Режим доступа до ресурсу: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>
50. Tönnies, C., Janssen, S., Golla, A. K., Uhrig, T., Chung, K., Schad, L. R., & Zöllner, F. G. (2021). Deterministic Arterial Input Function selection in DCE-MRI for automation of quantitative perfusion calculation of colorectal cancer. *Magnetic resonance imaging*, 75, 116-123.
51. Van Osch, M. J., Vonken, E. J. P., Viergever, M. A., van der Grond, J., & Bakker, C. J. (2003). Measuring the arterial input function with gradient echo

- sequences. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 49(6), 1067-1076.
52. Winder, A., d'Esterre, C. D., Menon, B. K., Fiehler, J., & Forkert, N. D. (2020). Automatic arterial input function selection in CT and MR perfusion datasets using deep convolutional neural networks. *Medical Physics*, 47(9), 4199-4211.
  53. Yang, J., Kim, J. H., Im, G. H., Heo, H., Yoon, S., Lee, J., ... & Jeon, P. (2011). Evaluation of antiangiogenic effects of a new synthetic candidate drug KR-31831 on xenografted ovarian carcinoma using dynamic contrast enhanced MRI. *Korean Journal of Radiology*, 12(5), 602-610.
  54. Yin, J., Yang, J., & Guo, Q. (2014). Evaluating the feasibility of an agglomerative hierarchy clustering algorithm for the automatic detection of the arterial input function using DSC-MRI. *PloS one*, 9(6), e100308.
  55. Zaro-Weber, O., Moeller-Hartmann, W., Heiss, W. D., & Sobesky, J. (2012). Influence of the arterial input function on absolute and relative perfusion-weighted imaging penumbral flow detection: a validation with 15O-water positron emission tomography. *Stroke*, 43(2), 378-385.
  56. Zhu, Y., Chang, M. C., & Gupta, S. (2011, March). Automated determination of arterial input function for DCE-MRI of the prostate. In *Medical Imaging 2011: Computer-Aided Diagnosis* (Vol. 7963, pp. 266-273). SPIE.

ДОДАТОК А.  
СЕРТИФІКАТИ МІЖНАРОДНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ

