



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
Fakulta elektrotechnická
Katedra teorie obvodů

**Určení pozice intrakraniálních stereo-EEG elektrod
v počítačové tomografii**

**Localization of intracranial stereo-EEG electrodes
in computing tomography**

Bakalářská práce

Filip Optl

Praha, květen 2021

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.
Studijní program: Lékařská elektronika a bioinformatika

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Oplt** Jméno: **Filip** Osobní číslo: **483697**
Fakulta/ústav: **Fakulta elektrotechnická**
Zadávající katedra/ústav: **Katedra teorie obvodů**
Studijní program: **Lékařská elektronika a bioinformatika**

II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

Určení pozice intrakraniálních stereo-EEG elektrod v počítačové tomografii

Název bakalářské práce anglicky:

Localization of intracranial stereo-EEG electrodes in computing tomography

Pokyny pro vypracování:

Součástí chirurgické léčby epilepsie je monitorace pomocí intrakraniálního stereo-EEG (SEEG), které jsou stereotakticky zaváděny do suspektních epileptogenních oblastí. Reálná poloha v desítek až stovek implantovaných snímacích kontaktů musí být ověřena v koregistraci post-implantační počítačové tomografii (CT) s anatomickou preoperační magnetickou rezonancí (MR). Pro snadnou navigaci neurologů a neurochirurgů je třeba určit souřadnice každého kontaktu. Doposud jsou souřadnice kontaktů lokalizovány manuálně v 3D prostoru CT. S pokrokem v medicíně a epileptologii narůstá počet implantovaných elektrod a významně tak roste čas potřebný k lokalizaci elektrod. Cílem práce je navrhnout automatický nebo semi-automatický algoritmus vyhledávající SEEG elektrody a jejich kontakty.

- Seznamte se s problematikou SEEG a RTG artefakty
- Nalezněte nebo navrhňte a implementujte semi-automatický nebo automatický postup lokalizace SEEG kontaktů v CT obrazech
- Pro trénování a testování využijte soubor pacientů s již označenými kontakty
- Pokuste se minimalizovat výpočetní náročnost, ověřte chybovost

Seznam doporučené literatury:

- [1] Ashburner, J., Barnes, G., Chen, C. C., Daunizeau, J., Flandin, G., Friston, K., ... & Penny, W. (2014). SPM12 manual. Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK, 2464.
- [2] Kikinis, R., Pieper, S. D., & Vosburgh, K. G. (2014). 3D Slicer: a platform for subject-specific image analysis, visualization, and clinical support. In Intraoperative imaging and image-guided therapy (pp. 277-289). Springer, New York, NY.
- [3] Arnulfo, G., Narizzano, M., Cardinale, F., Fato, M. M., & Palva, J. M. (2015). Automatic segmentation of deep intracerebral electrodes in computed tomography scans. BMC bioinformatics, 16(1), 99.

Jméno a pracoviště vedoucí(ho) bakalářské práce:

Ing. Radek Janča, Ph.D., katedra teorie obvodů FEL

Jméno a pracoviště druhé(ho) vedoucí(ho) nebo konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **15.01.2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **21.05.2021**

Platnost zadání bakalářské práce: **30.09.2022**

Ing. Radek Janča, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) práce

doc. Ing. Radoslav Bortel, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) ústavu/katedry

prof. Mgr. Petr Páta, Ph.D.
podpis děkana(ky)

III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student bere na vědomí, že je povinen vypracovat bakalářskou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací.
Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v bakalářské práci.

Datum převzetí zadání

Podpis studenta

Poděkování

Děkuji svému vedoucímu práce za laskavý přístup, cenné podněty a připomínky, jakož i velkou ochotu a trpělivost. Dále děkuji představitelům našeho studijního programu za jejich nasazení a snahu program neustále zlepšovat, pedagogům za to, že mě dokázali pro mnohé nadchnout a předali mi nové vědomosti a zkušenosti. V neposlední řadě děkuji též svým spolužákům, kteří mě při studiu doprovázeli a činili jej o to příjemnějším.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předloženou práci vypracoval samostatně a že jsem uvedl veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 21. května 2021

Abstrakt

Epilepsie představuje jedno z nejčastějších neurologických onemocnění na světě. Většinu pacientů lze léčit farmakologicky, na část ale léčiva nezabírají a možnou metodou léčby je pak chirurgické odstranění tkáně odpovědné za vznik epileptických záchvatů. Součástí vyšetřovacího protokolu předcházejícího operaci je implantace hloubkových intrakraniálních stereo-EEG elektrod do mozku pacienta pro sledování mozkové aktivity a detekci záchvatů. Kontakty na implantovaných elektrodách je třeba lokalizovat ve snímcích zobrazení mozku, ale manuální metoda lokalizace je časově velmi náročná.

Tato práce se zabývá návrhem algoritmu pro automatickou lokalizaci kontaktů v obrazech výpočetní tomografie (CT). Pro vývoj a testování algoritmu byla k dispozici data osmi pacientů, jimž bylo celkem implantováno 1696 kontaktů na 128 elektrodách. Data pacientů zahrnovala navigační plán implantace elektrod, CT snímky a referenční řešení v podobě souřadnic kontaktů dle manuální lokalizace. Vyvinutý algoritmus využívá trajektorie elektrod z navigačního plánu pro vytvoření Gaussovského modelu směsí. Jednotlivé body předzpracovaného obrazu jsou podle tohoto modelu klasifikovány k příslušným elektrodám, na nichž pak algoritmus postupně určuje polohu kontaktů, a to na základě výpočtu podobnosti skupin obrazových bodů s vytvořenou maskou kontaktu. Takto získané koordináty se porovnávají s referenčním řešením.

Algoritmus dokázal identifikovat všechny kontakty, a to s přesností $0,4 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$ (průměr \pm směrodatná odchylka). V implementovaném programu proběhla lokalizace kontaktů včetně předzpracování obrazu u jednoho pacienta za $48,1 \text{ s} \pm 7,7 \text{ s}$. Vzájemná poloha kontaktů vykazovala axiální odchylku $0,17 \text{ mm}$ ($0,24 \text{ mm}$), psáno jako medián (interkvartilové rozpětí), a radiální odchylku $0,24 \text{ mm}$ ($0,35 \text{ mm}$) oproti dané podobě elektrody.

Vyvinutá metoda automatické lokalizace je výpočetně rychlá a přináší významnou časovou úsporu oproti metodě používané v současnosti. Přesnost lokalizace je srovnatelná se známými automatickými a poloautomatickými metodami lokalizace a umožňuje praktické využití během předoperačních vyšetření. Pro další využití v rámci anatomické lokalizace je třeba přesnost algoritmu zlepšit dalším vývojem.

Klíčová slova: stereo-EEG, CT, automatická lokalizace, epileptochirurgie

Vedoucí práce: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Abstract

Epilepsy is one of the most common neurological diseases in the world. Most patients can be treated pharmacologically. However, some patients are drug-resistant, and those might benefit from surgical removal of the part of the tissue responsible for epileptic seizures. This type of treatment includes pre-operational implantation of deep intracranial stereo-EEG electrodes into a patient's brain to monitor his/her brain activity and detect seizures. Contacts of the implanted electrodes need to be localized within medical images of the brain for subsequent examination purposes, but the manual localization demands a considerable amount of time.

This thesis deals with the design of an algorithm for automatic localization of the contacts in CT images. The algorithm was developed and tested using a data set of eight patients to whom a total of 1696 contacts on 128 electrodes were implanted. Patient data involved a navigation plan for electrode implantation, CT scans, and a reference solution in the form of contacts' coordinates acquired by manual localization. The proposed algorithm uses the trajectories of the electrodes from the navigation plan to create a Gaussian mixture model. According to this model, each voxel of the pre-processed image is assigned to the respective electrode. The algorithm then localizes the contacts on each electrode by calculating the similarity of groups of voxels with a contact's mask. The obtained coordinates are then compared with the reference solution.

The algorithm identified all of the contacts with an accuracy of $0.4 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ (mean \pm standard deviation). Using a program, which implements the proposed algorithm, the localization of all contacts implanted to a single patient takes $48.1 \text{ s} \pm 7.7 \text{ s}$. The mutual position of the contacts included an axial deviation of 0.17 mm (0.24 mm), written as the median (interquartile range), and a radial deviation of 0.24 mm (0.35 mm), compared the computed coordinates to known characteristics of the given electrode.

The proposed method of automatic localization is computationally fast and brings significant time savings compared to the method currently used. The accuracy of obtained localization is similar to the ones gained by known automatic and semi-automatic localization methods, and it allows practical use during pre-operational examinations. For further use in anatomical localization, the accuracy of this algorithm needs to be improved by further development.

Keywords: stereo-EEG, CT, automatic localization, epilepsy surgery

Title translation: Localization of intracranial stereo-EEG electrodes in computing tomography

Supervisor: Ing. Radek Janča, Ph.D.

Obsah

Seznam použitých zkratk	1
1. Úvod	3
1.1. Epilepsie a epileptochirurgie.....	3
1.2. Předoperační vyšetření	4
1.2.1. Magnetická rezonance	4
1.2.2. Stereo elektroencefalografie	4
1.2.3. Výpočetní tomografie.....	5
1.2.4. RTG artefakty.....	6
1.3. Stereotaktické zaměřování, implantace.....	7
1.3.1. Použité elektrody.....	8
1.4. Souřadnicové systémy	8
1.4.1. Transformace souřadnic	9
1.5. Zpracování obrazu.....	10
1.5.1. Koregistrace	10
1.5.2. Segmentace.....	10
1.5.3. Morfologické operace.....	11
1.6. Přehled použitých programů.....	12
1.6.1. 3D Slicer	12
1.6.2. MATLAB.....	13
1.6.3. Statistical Parametric Mapping.....	13
1.7. Současné způsoby lokalizace kontaktů v CT.....	14
1.7.1. Současný stav – Fakultní nemocnice v Motole.....	14
1.7.2. Gabriele Arnulfo, Massimo Narizzano et al., 2015	14
1.7.3. iElectrodes	16
1.7.4. Studentský projekt FEL ČVUT.....	16
1.8. Motivace a cíle práce.....	17

2. Metody a data	19
2.1. Medicínské obrazy a klinická data.....	19
2.2. Použité formáty souborů.....	20
2.3. Definice elektrody a kontaktu	20
2.4. Algoritmus vyhledávání kontaktů	20
2.5. Implementace algoritmu	22
2.5.1. Nastavení konstant	22
2.5.2. Import dat, předzpracování	22
2.5.3. Transformace souřadnicových systémů.....	23
2.5.4. Vytvoření modelu elektrod směsí Gaussovských rozdělení.....	23
2.5.5. Klasifikace elektrod pomocí modelu	24
2.5.6. Identifikace kontaktů.....	25
2.6. Stanovení chyby polohy kontaktů	28
3. Výsledky	29
3.1. Přesnost nalezení kontaktů na elektrodách	29
3.2. Axiální chyba lokalizace kontaktů	30
3.3. Radiální chyba lokalizace kontaktů.....	30
3.4. Časová náročnost automatické lokalizace.....	31
4. Diskuse	33
4.1. Přesnost automatické lokalizace.....	33
4.2. Časová náročnost výpočtu	34
4.3. Limitace navržené metody	34
4.4. Porovnání s ostatními metodami lokalizace	35
4.5. Výhledy na další využití a pokračování práce.....	36
5. Závěr	39
Použitá literatura	41
Seznam příloh	45

Seznam obrázků a tabulek

Obrázky

Obrázek 1: Stereotaktický rám a intrakraniální elektroda	7
Obrázek 2: Souřadnicové systémy.....	9
Obrázek 3: Obraz CT a jeho prahovaná verze.....	11
Obrázek 4: Segmentace mozkových tkání.....	11
Obrázek 5: Morfologické operace	12
Obrázek 6: Vizualizace CT obrazu v programu 3D Slicer.....	13
Obrázek 7: Vývojový diagram navrženého algoritmu.....	21
Obrázek 8: Vstupní data vizualizovaná v MATLAB	24
Obrázek 9: Klasifikované obrazové body	25
Obrázek 10: Podoba kontaktů elektrod v CT obrazu.....	26
Obrázek 11: Postup vyhledávání kontaktů na elektrodě.....	27
Obrázek 12: Axiální a radiální odchylka, rozměry voxelu.....	28
Obrázek 13: Histogram vzdáleností automatické lokalizace od referenčního řešení....	29
Obrázek 14: Krabicový diagram a histogram axiální odchylky.....	30
Obrázek 15: Krabicový diagram a histogram radiální odchylky	30

Tabulky

Tabulka 1: Příklady denzity různých materiálů	5
Tabulka 2: Odchylka automatické lokalizace kontaktů	29
Tabulka 3: Doba běhu programu pro jednotlivé pacienty.....	31

Seznam použitých zkratek

EEG	elektroencefalografie
SEEG	stereo elektroencefalografie
MRI	magnetická rezonance (magnetic resonance imaging)
CT	počítačová tomografie (computed tomography)
RTG	rentgenový; související se zobrazovacími metodami, které používají rentgenové záření
3D	trojrozměrný
HU	Hounsfieldova jednotka (Hounsfield unit)
CRW	stereotaktický systém Cosman, Roberts, Wells
XYZ	kartézský souřadnicový systém
IJK	souřadnicový systém daný indexy v matici
RAS	souřadnicový systém nativního prostoru v milimetrech, orientace os je v těle pacienta doprava, dopředu a nahoru (right, anterior, superior)
MATLAB	akronym programu Matrix Laboratory
SPM	software Statistical Parametric Mapping
FEL	Fakulta elektrotechnická
ČVUT	České vysoké učení technické
ID	jedinečné číslo pacienta
GMM	model směsi Gaussovských rozdělení (Gaussian mixture model)
ROI	oblast zájmu (region of interest)

1. Úvod

Tato práce se zabývá automatickou lokalizací kontaktů na elektrodách pro stereo elektroencefalografii v radiologických snímcích mozku u pacientů trpících epilepsií. Pro plné pochopení problematiky je potřebná základní orientace jak v technické, tak i v medicínské stránce věci. Tato kapitola proto uvádí nezbytné teoretické základy z obou oblastí, dále shrnuje současný stav poznání a v závěru rovněž rozebírá motivaci a cíle práce.

1.1. Epilepsie a epileptochirurgie

Epilepsie je neurologické onemocnění, které se projevuje opakovanými záchvaty v podobě náhlých a vůlí neovlivnitelných změn v mozkové činnosti. Vnější projevy záchvatů zahrnují změny chování, které mohou být doprovázeny poruchou vědomí. Záchvaty jsou způsobeny abnormálními výboji nervových buněk v centrální nervové soustavě. [1] Epilepsie je diagnostikována nejprve po druhém nevyprovokovaném záchvatu. Příčinou tohoto onemocnění mohou být například traumatické poškození mozku, genetické vlivy, nádory, infekce a další. Jedná se o jedno z nejčastějších neurologických onemocnění, postihuje kolem 50 milionů lidí na celém světě. [2]

Většina pacientů může být léčena konzervativně pomocí režimových opatření a vhodných léků (antiepileptika). Přibližně u čtvrtiny pacientů ale léčba antiepileptiky selhává a je třeba vyšetřit, zda lze v jejich případě volit operační zákrok. Ten je indikován cca u 25 % farmakorezistentních pacientů. Epileptochirurgická léčba spočívá v odstranění nervové tkáně zodpovědné za genezi záchvatů (epileptogenní zóny). Cílem tohoto zákroku je vyléčení epilepsie nebo alespoň omezení jejích projevů. V Centru pro epilepsii při Fakultní nemocnici v Motole, odkud také pocházejí patientská data pro tuto práci, po operaci odezní záchvaty u 70-80 % pacientů, jimž byla operačně odstraněna ložiska epilepsie v mozku. [3]

Hned z několika důvodů je epileptochirurgie náročný léčebný postup: samotnému operačnímu výkonu předchází množství diagnostických metod, na léčbě se podílí specializovaný tým odborníků z řad neurologů a epileptologů a celá procedura je také finančně náročná. Navíc je zapotřebí odpovídající technické vybavení. Díky rychlému technologickému pokroku, zpřesnění kritérií pro indikaci operačního výkonu a potvrzení dlouhodobých dobrých výsledků se však od konce 20. století toto odvětví neurochirurgie rychle rozvíjí a počet pacientů léčených tímto způsobem narůstá. [4]

1.2. Předoperační vyšetření

Je-li u pacienta indikována operace s cílem odstranění epileptogenní zóny z mozku, je třeba oblast určenou k odstranění nejprve správně identifikovat. Za tímto účelem se provádí řada předoperačních vyšetření. Elektroencefalografie (EEG) je metoda snímání elektrické aktivity mozku. Sleduje se při ní souvislost vzniku a charakteru záchvatů se zaznamenaným signálem elektrické aktivity, což pomáhá určit místo vzniku záchvatů. Dále se používá magnetická rezonance (MRI), což je zobrazovací metoda, která umožňuje pořídit obraz mozku a v něm identifikovat patologická ložiska. U některých pacientů může být pro přesné určení ložiska indikováno invazivní vyšetření se zavedením hloubkových intrakraniálních elektrod pro monitoraci stereo-EEG (dále jen SEEG). [3]

Pro získání obrazu mozku s implantovanými elektrodami se používá další zobrazovací metoda, a to výpočetní tomografie (CT). V rámci této práce bude navržena automatická lokalizace kontaktů na SEEG elektrodách v CT obrazu pacienta (viz kapitola 2).

1.2.1. Magnetická rezonance

MRI je zobrazovací metoda s velmi dobrou citlivostí pro identifikaci epileptogenních ložisek. Funguje na principu sledování odezvy tkáně umístěné do silného zevního magnetického pole. Na obrazu MRI lze vysledovat patologické změny a údaje o jejich poloze se použijí pro pozdější epileptochirurgické výkony. [4] Tato práce využívá upravené trojrozměrné snímky MRI pro získání masky mozku na obrazu z CT (viz 2.1).

1.2.2. Stereo elektroencefalografie

EEG slouží pro sledování bioelektrické aktivity nervových buněk v mozku a má několik modifikací. Standardně se při pořizování záznamu elektrody umísťují na povrch lebky a takový záznam se nazývá elektroencefalogram. Obdobou je snímání aktivity z mozkové kůry během operace – elektrokortikografie. Oproti předchozím modifikacím umožňuje SEEG získání záznamu přímo z požadované oblasti v mozku. Používají se při ní totiž intracerebrální elektrody, které se implantují do hlubokých mozkových struktur. [5]

Po zavedení elektrod (během operačního zákroku, v anestezii) a probuzení pacienta se po dobu několika dní sleduje a vyhodnocuje signál zachycený elektrodami v mozku a také je možné elektricky testovat mozkové funkce. Při úspěšné lokalizaci epileptogenní zóny je možné přímo pomocí zavedených elektrod provést radiofrekvenční termoablaci, což je méně invazivní zákrok, který ošetří ložisko epilepsie a může mít léčebný účinek. [3]

1.2.3. Výpočetní tomografie

CT je neinvazivní zobrazovací metoda založená na ozařování snímkaného předmětu svazkem rentgenového (RTG) záření. Přístroj pro CT vyšetření obsahuje lampu (zdroj RTG záření) a detektory záření. Lampa vysílá svazek RTG záření, ozářená tkáň určitou část pohltí, část se rozptýlí a část projde až k detektorům. Přístroj se kolem vyšetřovaného předmětu otáčí a tento proces se opakuje v mnoha různých úhlech natočení. Na základě signálu z detektorů je možné dopočítat míru absorpce záření v jednotlivých bodech objektu, čímž vzniká výstupní obraz složený z obrazových bodů, pixelů. V dnešní době se již často používá spirální CT, kde se kromě rotace kolem objektu uplatňuje též posuv rovnoběžný s podélnou osou objektu, což umožňuje trojrozměrnou (3D) rekonstrukci objektu a vzniká 3D obraz. Obrazové body v 3D obrazu se nazývají voxely. [5]

Jednotlivé obrazové body jsou graficky zobrazeny ve stupních šedi a reprezentují číselné hodnoty v Hounsfieldových jednotkách (HU – Hounsfield unit). HU udávají denzitu materiálu (schopnost absorbovat záření) ve srovnání s vodou, jejíž denzita byla stanovena na 0 HU. Kladná hodnota v HU značí materiál s vyšší denzitou, než je denzita vody, záporná hodnota pak materiál s nižší denzitou. [5] Příklady denzity různých materiálů, tkání a orgánů uvádí **Tabulka 1**.

Objekt	Denzita v HU
Vzduch	-1000
Tuk	-40 až -120
Voda	0
Mozkomíšní mok	3 až 14
Starý infarkt mozku	10 až 16
Otok mozku	18 až 26
Čerstvý infarkt mozku	22 až 26
Bílá hmota mozková	25 až 32
Šedá hmota mozková	30 až 40
Kompaktní kost	1000 a více
Slitina platiny a iridia (materiál elektrod)	3000 a více

Tabulka 1: Příklady denzity různých materiálů, tkání a orgánů v HU. Převzato z: [6], upraveno.

V rámci předoperačních vyšetření pacientů, jejichž data byla použita v rámci této práce, se CT používá po implantaci SEEG elektrod pro získání obrazu, ze kterého je možné určit polohu elektrod, respektive kovových kontaktů na elektrodách (viz 2.4). Tyto kontakty totiž mají výrazně vyšší denzitu než okolní nervová tkáň.

1.2.4. RTG artefakty

Artefakty jsou nesrovnalosti v obrazu způsobené nenáhodným šumem. Jsou nežádoucí, protože komplikují interpretaci pořízených snímků. Mohou mít různé podoby, např. proužky, stíny, kruhy, spirály. Zdrojem artefaktů mohou být fyzikální principy (podvzorkování aj.), pacient nebo přístroj. Při CT snímání mohou vznikat následující artefakty [7]:

- kruhový artefakt – Je způsoben změnou detekční účinnosti u některých detektorů, projevuje se ve tvaru kruhu.
- pohybový artefakt – Vzniká v důsledku pohybu pacienta ať už úmyslného (volní pohyby), nebo neúmyslného (pulzace, dýchání).
- kovový artefakt – Vzniká v důsledku saturace dat v místě objektu s největší absorpcí (obvykle kov). Projevuje se výraznými pruhy v různých směrech.
- aliasing artefakt – Dochází k němu kvůli nedostatečné vzorkovací frekvenci, tedy při použití příliš nízkého počtu projekcí nebo detektorů. Tento artefakt způsobuje nevratnou ztrátu informace, tudíž je třeba mu předcházet např. za použití anti-aliasing filtrů.
- partial volume artefakt (tzv. Hounsfieldovy pruhy) – Je způsoben výskytem více struktur v objemu jednoho voxelu.
- artefakty způsobené utvrzováním RTG svazku [8] – Svazek RTG záření je tvořen fotony o různé energii. Fotony o nižší energii jsou v materiálu rychleji absorbovány, čímž narůstá energie zbývající části záření. Paprsky procházející silnější vrstvou materiálu proto mohou být výraznější než paprsky v okrajových částech.
- artefakt vlivem brzdného záření – Fotony RTG svazku záření jsou v bezprostřední blízkosti atomových jader zpomalovány a odchylovány od původního směru. Zároveň vzniká v původním směru brzdné záření [9], které detektory rovněž zachytí. Artefakt se projevuje jako paprsky vyzařující do různých směrů.

Artefakty je obvykle možné potlačit vhodnou volbou parametrů snímání nebo následnou softwarovou úpravou snímků.

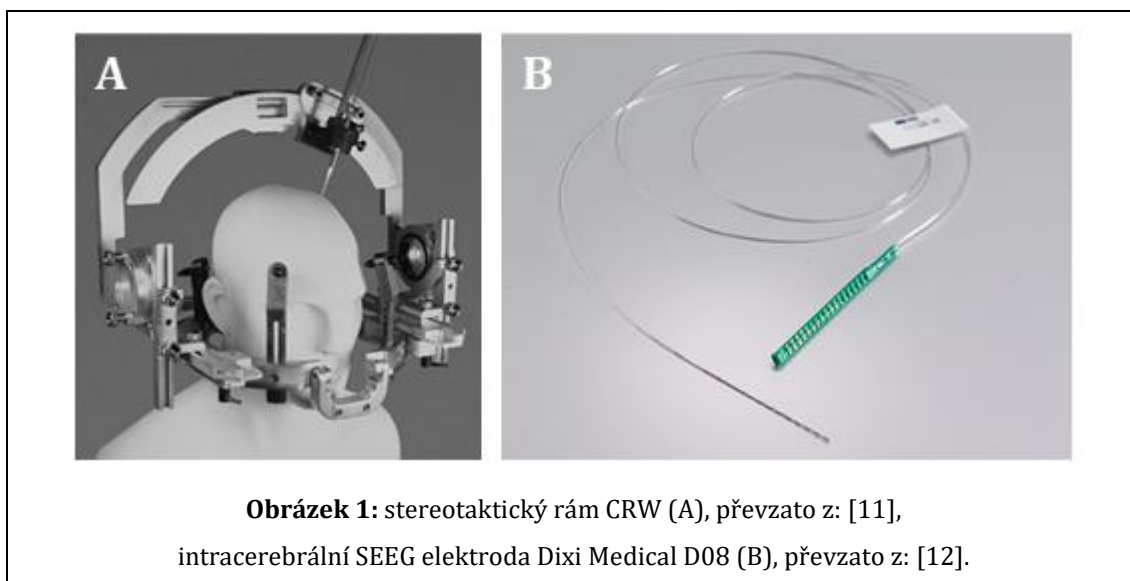
CT obrazy mozku s implantovanými elektrodami mohou být poškozeny zejména artefaktem vlivem brzdného záření a kovovým artefaktem, případně artefakty způsobenými utvrzováním RTG svazku, a to kvůli velké denzitě kovových kontaktů, v jejichž okolí se na obraze objeví paprscité výběžky. Částečného potlačení těchto artefaktů je dosaženo při rekonstrukci obrazu: používá se rekonstrukce na měkké tkáni, která obraz mírně rozmazává. K dalšímu potlačení artefaktů je pak třeba přistoupit volbou vhodných metod zpracování obrazu (viz 2.5.2). Pokud probíhá snímání CT obrazu bez komplikací (pohyb pacienta aj.) a jsou zvoleny správné parametry snímání, ostatní artefakty by se neměly výrazně projevit.

1.3. Stereotaktické zaměřování, implantace

V souvislosti s rozvojem zobrazovací a počítačové techniky v medicíně bylo v historii potřeba zavést navigační systémy, které lékařům umožní jednoznačnou orientaci a přesné zaměřování v těle. Za tímto účelem začaly v neurochirurgii vznikat tzv. stereotaktické atlasy skládající se z řezů mozku ve třech navzájem kolmých rovinách, stereotaktické systémy využívaly ortogonální souřadnice (tři kolmé osy nebo polární souřadnice). Ve druhé polovině 20. století byly stereotaktické atlasy již hojně využívány. Dnes se využívá přesnosti stereotaktického zaměřování ve spojení s technikou i při samotných operacích. K tomu je zapotřebí systém obsahující zobrazovací techniku, lokalizační zařízení, počítač s uživatelským rozhraním a metodu získávání aktuální zpětné vazby. [4]

Stereotaktické zaměřování usnadňuje i navigaci v epileptochirurgii. SEEG elektrody se do mozku zavádějí přes jednotlivé návrty v lebce za použití stereotaktického rámu, což vede k vysoké přesnosti zavedení [3]. Implantace je vedena po trajektoriích podle navigačního plánu, který definuje cílové umístění elektrod i s ohledem na minimalizaci rizika poškození velkých cév a komplikací s tím spojených.

Při operacích pacientů, od nichž pocházejí data použitá v této práci, byly hloubkové intracerebrální elektrody zaváděny pomocí stereotaktického rámu, který se připevnil k lebce pacienta. Přesné zaměřování umožňuje rám díky použití obloukového systému CRW (Cosman, Roberts, Wells). Skládá se z obloukového ramene, které lze předozadně naklápět do požadovaného úhlu, vodícího bloku, který se na obloukovém rameni umístí do požadovaného úhlu, a sondy pro zavedení elektrody do vyvrtaného otvoru v lebce. Pomocí dvou úhlových souřadnic a známé hloubky zavedení elektrody je možné přesně definovat souřadnice bodu v 3D prostoru. [10] Rám s obloukovým systémem CRW je na obrázku 1A níže.



Obrázek 1: stereotaktický rám CRW (A), převzato z: [11], intracerebrální SEEG elektroda Dixi Medical D08 (B), převzato z: [12].

1.3.1. Použité elektrody

Při operacích souvisejících s touto prací byly použity SEEG elektrody Dixi Medical D08, viz obrázek 1B výše. Elektrody mají podobu podlouhlé dutiny s kovovými kontakty na jednom konci a konektory na druhém. Kontakty mají tvar dutého válce s vnějším průměrem 0,8 mm a výškou 2 mm, jejich osa je shodná s podélnou osou elektrody, na které jsou umístěny v pravidelných vzdálenostech a od sebe navzájem je izolují distanční členy o délce 1,5 mm. Kontakty jsou ze slitiny platiny a iridia a na každé elektrodě se jich nachází 5 až 18. [13] Na snímcích CT mají tyto kontakty obvykle denzitu větší než 3500 HU.

1.4. Souřadnicové systémy

Při popisu objektů ve skutečném světě a na obrazech je třeba rozlišovat, v jakém souřadnicovém systému se pohybujeme. Asi nejběžnější souřadnicový systém pro popis prostoru skutečného světa je Kartézský systém souřadnic (v dalších zmínkách jen jako XYZ). Se souřadnicemi XYZ jsme zvyklí běžně pracovat, stačí ukotvit do prostoru kolmé osy a definovat jednotky vzdálenosti. Na poli medicíny můžeme XYZ souřadnice vztáhnout například k zobrazovacímu přístroji.

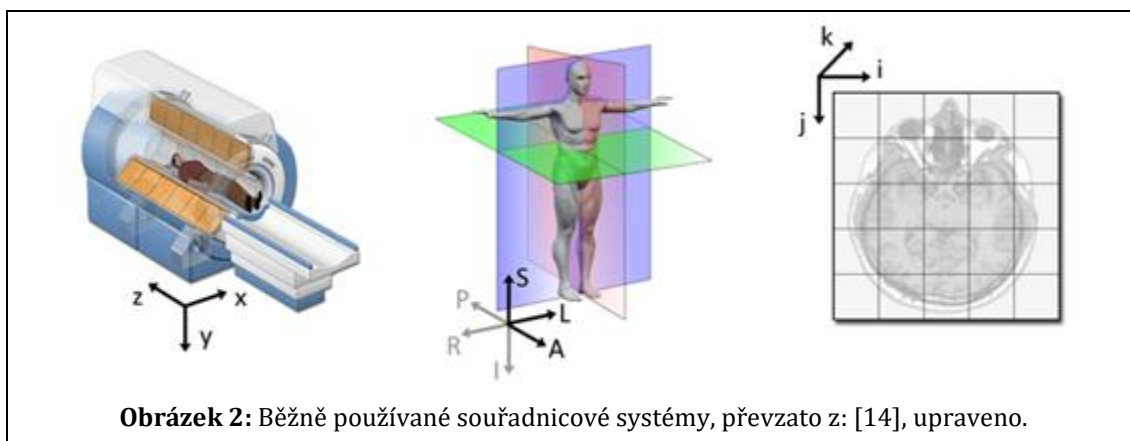
V lékařské terminologii se ale pracuje též s anatomickým souřadnicovým systémem. Jeho osy jsou vztaženy k tělu pacienta (z vlastního pohledu, vstoje) a míří těmito směry:

- zleva doprava (R – towards right) nebo naopak (L – towards left),
- zezadu dopředu (A – towards anterior) nebo naopak (P – towards posterior),
- zespoda nahoru (S – towards superior) nebo naopak (I – towards inferior).

Standardně se užívají osy s kladnými orientacemi RAS nebo LPS, myslitelné jsou však i jiné kombinace uspořádání. [14] K tomuto systému je též třeba zavést jednotky vzdálenosti.

Obrazová data jsou popsána v samostatném souřadnicovém systému v prostoru indexů obrazových bodů – voxelů (dále IJK prostor). Jednotlivé osy reprezentují souřadnice voxelů v 3D obrazu (respektive souřadnice pixelů ve dvojrozměrném obrazu). [14] Indexy, neboli hodnoty na souřadnicových osách, jsou celočíselné a bezrozměrné. Program MATLAB (viz 1.6.2) používá indexování v tomto pořadí: řádek, sloupec, hloubka (třetí rozměr) matice a první index má hodnotu 1 (oproti tomu některé programovací jazyky indexují od 0).

Voxel má obecně tvar kvádrů, stejné indexy na různých osách IJK prostoru tudíž mohou reprezentovat různé vzdálenosti. Popsané systémy souřadnic znázorňuje obrázek 2 na další straně.



1.4.1. Transformace souřadnic

Pokud jsou známy orientace souřadnicových os a rozlišení použitého zobrazovacího přístroje, odpovídají rozměry voxelu tomuto rozlišení a obraz je možné převádět mezi oběma souřadnicovými systémy (z IJK do RAS nebo LPS). Transformace z IJK do RAS je afinní transformace, která se skládá z lineární transformace a posunutí, jak udává rovnice (1):

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i \\ j \\ k \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} t_1 \\ t_2 \\ t_3 \end{bmatrix} \quad (1),$$

kde $\mathbf{x} = [x_1, x_2, x_3]^T$ je vektor souřadnic v RAS, $[i, j, k]$ je vektor souřadnic v IJK, matice \mathbf{A} s řádky $[A_{11}, A_{12}, A_{13}]$, $[A_{21}, A_{22}, A_{23}]$ a $[A_{31}, A_{32}, A_{33}]$ je transformační matice z IJK do RAS a $\mathbf{t} = [t_1, t_2, t_3]^T$ je vektor posunutí. [14] Horní index T značí transpozici vektoru.

Aby bylo možné vyjádřit obě operace pomocí jedné transformační matice, je možné zavést homogenní souřadnice, které rozšíří prostor o jednu dimenzi. U všech vektorů (vektor \mathbf{x} , vektor souřadnic v IJK a vektor posunutí) se stanoví na poslední pozici hodnota 1 a matice \mathbf{A} se rozšíří o poslední sloupec v podobě rozšířeného vektoru posunutí. Zbylé hodnoty v posledním řádku matice \mathbf{A} se doplní nulami. [14] Rovnici (1) je pak možno přepsat do tvaru (2):

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} A_{11} & A_{12} & A_{13} & t_1 \\ A_{21} & A_{22} & A_{23} & t_2 \\ A_{31} & A_{32} & A_{33} & t_3 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} i \\ j \\ k \\ 1 \end{bmatrix} \quad (2).$$

S maticemi a vektory v homogenních souřadnicích se snáze pracuje, a má-li rozšířená matice \mathbf{A} inverzi, pak je možné aplikovat i inverzní transformaci z RAS do IJK.

1.5. Zpracování obrazu

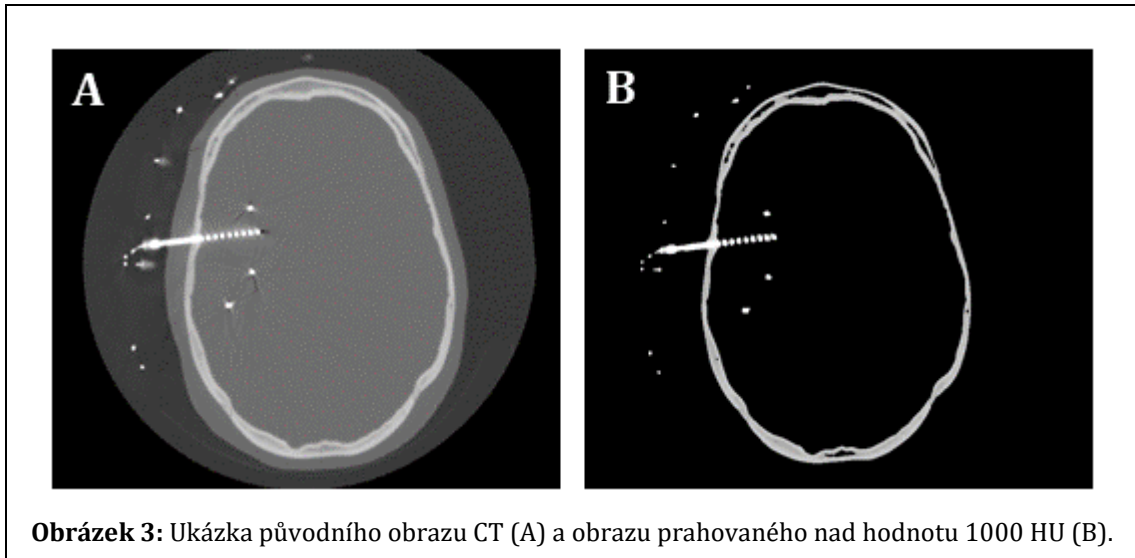
Pro práci s medicínskými obrazy se používají kromě geometrických transformací také další techniky zpracování obrazu uvedené v následujícím textu.

1.5.1. Koregistrace

Koregistrace slouží k vzájemnému zarovnání dvou různých obrazů. K tomuto účelu se využívá známých informací o vzájemné poloze obrazů nebo detekce významných bodů na obou obrazech. Poté se jeden obraz (případně oba) transformuje tak, aby si obrazové body na obou obrazech prostorově odpovídaly. Využívá se k tomu afinní transformace, která reprezentuje otočení v prostoru, posunutí, změnu rozměrů podél souřadnicových os a případně další operace. Po transformaci se v obou obrazech hledá hodnota obrazové funkce na stejných místech v prostoru. Voxely/pixely obrazů však mohou být navzájem posunuté, protože transformací obrazu může dojít k posunu jejich souřadnic mimo obor celých čísel, a to zvláště v případě koregistrace obrazů o různém rozlišení. Pro nalezení hodnot obrazové funkce ve stejných bodech prostoru se proto používá interpolace neboli dopočítání hodnoty v neznámém bodě ze známých hodnot funkce bodů v okolí. Existují různé metody interpolace (příkladem metoda nejbližšího souseda, bilineární a bikubická interpolace aj.), které se navzájem liší zejména výpočetní náročností a přesností. Volba konkrétní metody pak záleží na požadavcích uživatele. Po koregistraci si obrazové body obou obrazů v prostoru navzájem odpovídají a shodné objekty na obou obrazech se překrývají.

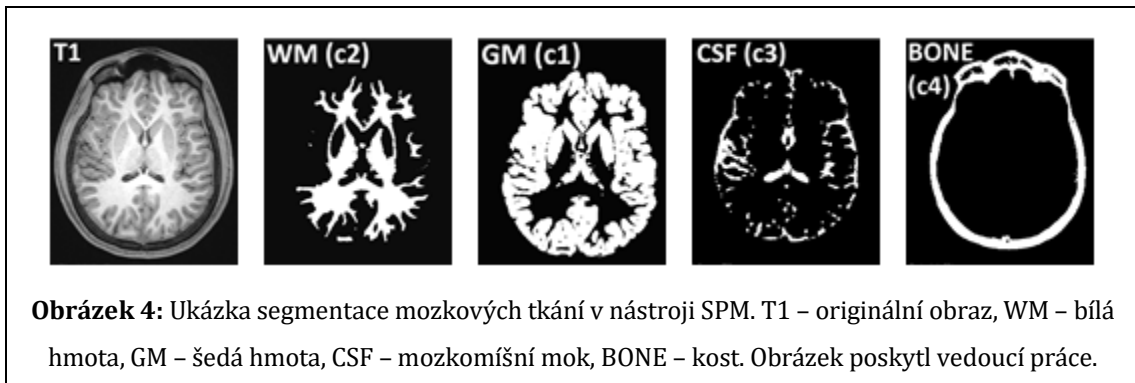
1.5.2. Segmentace

Segmentace úzce souvisí s interpretací obrazových dat. Segmentací se totiž rozumí členění obsahu obrazu na jednotlivé objekty na základě interpretace toho, co obraz zachycuje. Jednotlivé segmenty pak reprezentují objekty reálného světa zachycené na obrazu. [15] Jedním z možných způsobů segmentace je prahování obrazu na základě hodnot obsažených v pixelech/voxelech: Pokud je známá hodnota intenzity obrazové funkce určitého objektu na snímku získaném při použití dané zobrazovací metody a je jedinečná (ostatní objekty na snímku mají jiné hodnoty), můžeme objekt segmentovat tak, že z celého obrazu vybereme pouze pixely/voxely odpovídajících hodnot (odstraníme pixely/voxely s hodnotami většími nebo menšími, než je očekávané rozmezí). Srovnání obrazu CT v původní podobě a po prahování ukazuje obrázek 3 na další straně.



Obrázek 3: Ukázka původního obrazu CT (A) a obrazu prahovaného nad hodnotu 1000 HU (B).

Pokročilé metody segmentace v oblasti neurologie umožňuje například nástroj Statistical Parametric Mapping, zkráceně SPM (viz 1.6.3). Pro nitrolební oblast dokáže vytvořit pravděpodobnostní model výskytu různých tkání (bílá hmota, šedá hmota, mozkomíšní mok a ostatní), které pak segmentuje. [16] Na obrázku 4 je příklad segmentace tkání na MRI snímku hlavy.



Obrázek 4: Ukázka segmentace mozkových tkání v nástroji SPM. T1 – originální obraz, WM – bílá hmota, GM – šedá hmota, CSF – mozkomíšní mok, BONE – kost. Obrázek poskytl vedoucí práce.

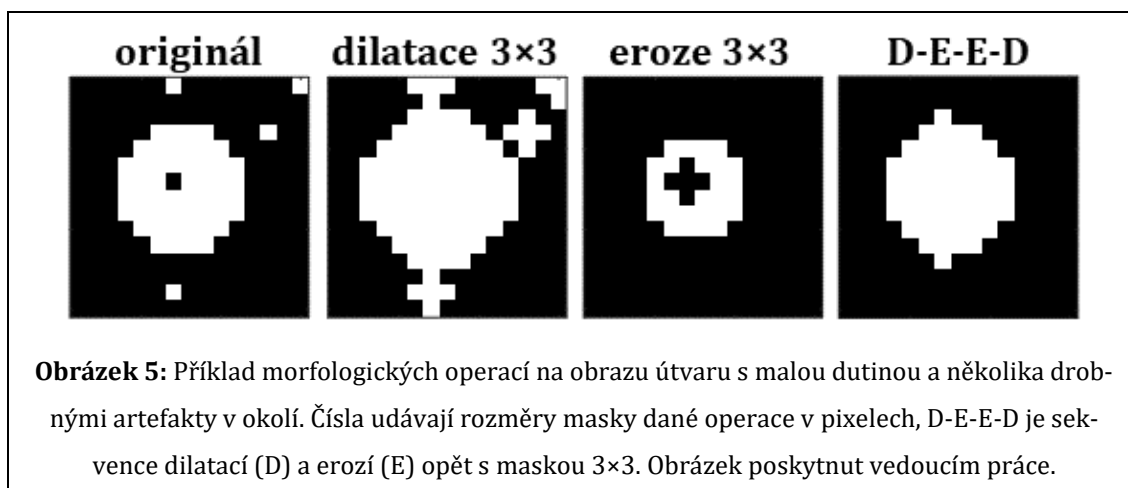
1.5.3. Morfologické operace

Morfologické operace jsou nelineární transformace, které s obrazem pracují jako s množinami bodů. Nejjednodušší je tedy případ binárního obrazu (obsahuje jen logické hodnoty 0 nebo 1). Morfologická operace uvažuje daný obraz a k němu masku (tzv. strukturní element), obraz se pak podle masky upravuje. Ukázka morfologických operací je na obrázku 5.

První možnou operací je dilatace, která skládá dohromady body obou množin: do každého nenulového obrazového bodu s příslušným okolím vloží danou masku. Dilataci je možné vnímat jako sjednocení posunutých bodových množin. Ve zpracování obrazu se proto používá například k zacelování nespojitostí (děr, otvorů). Tato operace není invertovatelná.

Druhou možnou operací je eroze, která zachovává pouze ty obrazové body, jejichž okolí obsahuje všechny body dané masky, ostatní vynuluje. Používá se proto především k odstranění drobných útvarů na obrazu, což často mohou být nežádoucí artefakty. Ani eroze není invertovatelná.

Dilatace následovaná erozí se stejným strukturním elementem se nazývá uzavření, eroze následovaná dilatací se stejným strukturním elementem se nazývá otevření. [15]



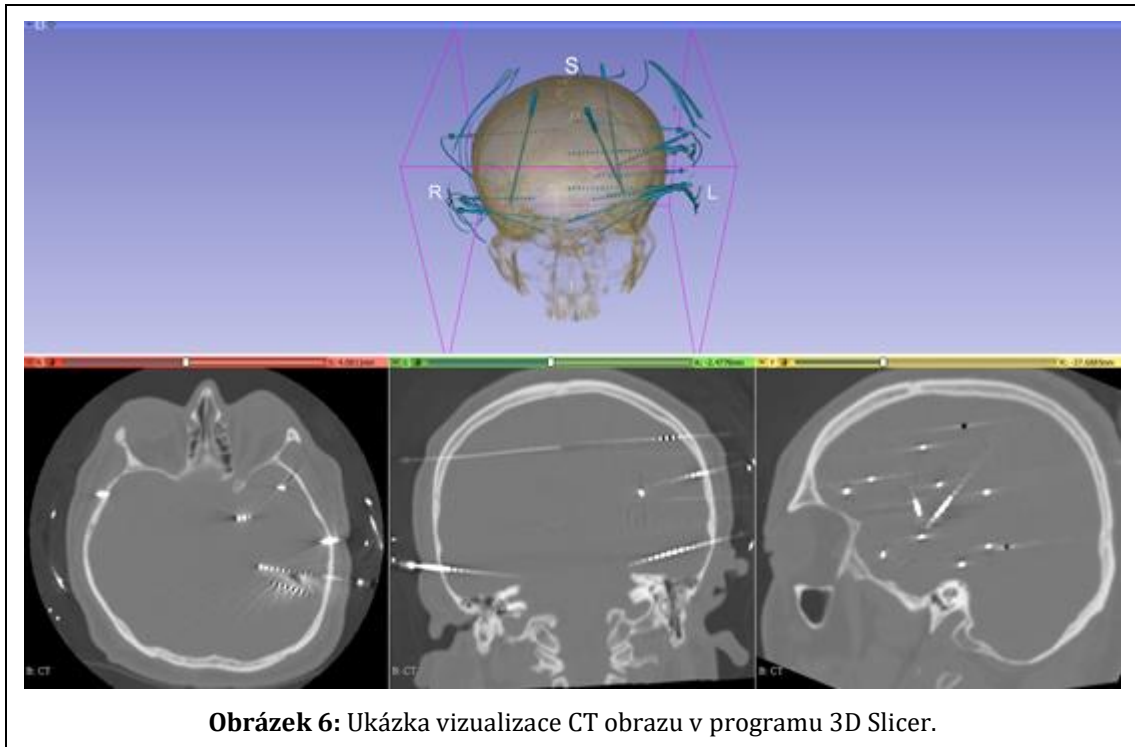
1.6. Přehled použitých programů

V rámci této práce bylo použito několik specializovaných programů a nástrojů umožňujících vizualizaci, analýzu či zpracování obrazových dat. Patří mezi ně 3D Slicer (použitý ve verzi 4.11.20200930), MATLAB (verze R2020b) a SPM12. Vzhledem k tomu, že mimo kontext zpracování medicínských obrazů nemusejí být zmíněné programy a nástroje všeobecně známé, jsou v dalším textu stručně charakterizovány.

1.6.1. 3D Slicer

3D Slicer je bezplatný open source software pro zpracování obrazu s důrazem na klinické a biomedicínské aplikace. Mezi funkce 3D Sliceru patří vizualizace medicínských obrazů, segmentace a registrace obrazů, generování a zobrazení objemů a další. Dále umožňuje použití externích doplňků a psaní vlastních skriptů v jazyce Python pro rozšířené možnosti zpracování dat dle konkrétní aplikace. [17] Podporuje standardy formátování dat DICOM i NIfTI. Program je vytvářen komunitou vývojářů a svým uživatelům poskytuje podporu v rámci diskusního fóra. K dispozici je také podrobná dokumentace. [18]

V rámci této práce byl program 3D Slicer používán pro vizuální kontrolu vstupních dat a pro vizuální vyhodnocení výsledků a jejich porovnání s referenčním řešením. Obrázek 6 zachycuje spuštěný program 3D Slicer s upraveným obrazem CT.



Obrázek 6: Ukázka vizualizace CT obrazu v programu 3D Slicer.

1.6.2. MATLAB

MATLAB (akronym pro Matrix Laboratory) je komplexní program pro matematické výpočty, analýzu dat, grafické vizualizace a vývoj algoritmů. [19] MATLAB umožňuje vyhodnocování jednotlivých příkazů, ale také psaní vlastních skriptů a funkcí. Kromě základních funkcí je možné používat rozšiřující toolboxy se specifickým zaměřením (např. zpracování signálů, statistika a strojové učení, optimalizace a další). MATLAB umí nativně pracovat s vícerozměrnými maticemi a vektory, což usnadňuje aplikace v oblasti zpracování obrazu.

V této práci byl MATLAB (obvykle verze R2020b) využit pro implementaci algoritmu lokalizace kontaktů intrakraniálních elektrod včetně vizualizace výsledků. MATLAB je pro studenty ČVUT dostupný pod školní licencí.

1.6.3. Statistical Parametric Mapping

Statistical Parametric Mapping (zkráceně SPM) je volně dostupný soubor softwarových nástrojů pro analýzu obrazových dat, zejména pro obrazy mozku. Využívá algoritmy známé z oblastí statistiky a zpracování obrazu. Je k dispozici jako rozšíření pro MATLAB (tj. toolbox s funkcemi, které lze v MATLAB spustit) nebo jako kompilovaná verze spustitelná samostatně. Pracuje s daty ve formátu NIfTI, ale umožňuje také import dat v jiném formátu. [20]

V této práci byly při předzpracování obrazů CT a MRI použity funkce z SPM ve verzi SPM12 v podobě rozšíření pro MATLAB, a to pro načítání obrazů a koregistraci.

1.7. Současné způsoby lokalizace kontaktů v CT

Obecně vzato je možné kontakty SEEG elektrod lokalizovat kompletně manuálně, za použití poloautomatických nástrojů nebo zcela automaticky. Ruční lokalizace je pracná a časově nejnáročnější, automatické metody lokalizace kontaktů však zatím nejsou příliš rozvinuté. Poloautomatické nástroje stále spoléhají na částečnou spolupráci uživatele, dokážou však lokalizaci urychlit částečně automatickým postupem. Na základě rešerše byly zjištěny konkrétní přístupy popsané níže.

1.7.1. Současný stav – Fakultní nemocnice v Motole

Kontakty implantovaných elektrod jsou u epileptických pacientů ve Fakultní nemocnici v Motole v současnosti lokalizovány ručně s pomocí nástroje BioImage Suite, který lokalizaci usnadňuje. Umožňuje ruční lokalizaci ve dvojrozměrné projekci obrazu, třetí souřadnici software dopočítá automaticky podle maximálních hodnot v CT snímku. Navíc využívá známé parametrizace použitých elektrod (vzdálenosti mezi kontakty na elektrodě, poloha kontaktů na křivce co nejvíce podobné přímce) pro zpřesnění lokalizace kontaktů. Při lokalizaci kontaktů na rovných elektrodách dokáže na základě ručního označení několika kontaktů identifikovat zbývající a dopočítat jejich souřadnice. [21]

Takto získaná lokalizace se v této práci považuje za vzor pro ověření správnosti dosažených výsledků a v dalším textu je zmiňována už jen jako ruční lokalizace či referenční řešení.

1.7.2. Gabriele Arnulfo, Massimo Narizzano et al., 2015

Skupina výzkumníků z oddělení informatiky na University of Genoa a z centra pro neurovědy na University of Helsinki publikovala v roce 2015 článek o metodě pro plně automatickou detekci intrakraniálních EEG elektrod v CT obraze. Jimi vyvinutá metoda je popsána níže na základě tohoto článku [22].

Na vstupu jsou k dispozici: MRI obraz mozku, navigační plán implantace elektrod a CT obrazy (preimplantační a postimplantační). Obrazy CT se předzpracují: od postimplantačního obrazu se odečítá preimplantační obraz CT, čímž dojde k vynulování voxelů shodných v obou obrazech (např. kosti). Dále se obraz prahuje nad požadovanou hodnotu (1600 HU), ostatní voxely jsou vynulovány. V takto upraveném obraze zůstávají nenulové hodnoty jen

ve voxelech reprezentujících kovové kontakty elektrod. Předzpracovaný obraz je využit k lokalizaci kontaktů.

Na základě údajů o polohách začátků a konců elektrod se po vypočítaných trajektoriích postupně prochází prostor. Začíná se nalezením nejnvnitřnějšího (ve vztahu k lebce) nenulového bodu na elektrodě, tj. bodu nejbližšího k cílovému bodu navigačního plánu pro danou elektrodu. V jeho okolí jsou nalezeny další nenulové body, jejich těžiště je považováno za střed kontaktu. Další kontakty se hledají cyklicky za využití těchto kroků:

1. Prodloužení trajektorie z předchozího bodu. Za trajektorii se považuje spojnice dvou předchozích kontaktů, případně trajektorie daná směrovým vektorem z navigačního plánu (nejsou-li na elektrodě nalezeny již alespoň 2 body).
2. Nalezení dalšího nejbližšího bodu na prodloužené trajektorii.
3. Růst okolí nalezeného bodu – okolo bodu se hledají další voxely obsahující nenulové hodnoty v blízkosti dané trajektorie.
4. Stanovení středu nového kontaktu do těžiště skupiny bodů nalezených v předchozím kroku.

Za problematické se považují jevy křížení nebo dotyku dvou elektrod a prohnutí elektrody (tj. odchýlené od přímé trajektorie). Přiřazení kontaktů ke správné elektrodě v případě křížení nebo dotyku dvou elektrod je ošetřeno dopočítáváním vzdálenosti nalezeného kontaktu k sousedním kontaktům na obou sporných elektrodách. Na základě známých vzdáleností kontaktů na elektrodách je možné určit, ke které elektrodě kontakt skutečně patří. V potaz může být brána i příslušnost kontaktu do stejné hemisféry mozku, ve které leží elektroda. Správná lokalizace i v případě prohnutí elektrody je v algoritmu zajištěna díky tomu, že kromě prvních dvou kontaktů na každé elektrodě jsou kontakty následující hledány vždy prodloužením úsečky mezi předchozími dvěma kontakty. Taková polopřímka dokáže oblouk v krátkém úseku aproximovat s dostatečnou přesností.

Algoritmus byl implementován v jazyce C++, poté byla provedena automatická lokalizace pro data 12 pacientů s celkovým počtem 503 hledaných kontaktů. Automatická lokalizace kontaktů u jednoho pacienta proběhla za 0,8 s, zatímco ruční lokalizace u každého pacienta trvala přibližně 1 hodinu. Přesnost lokalizace byla ověřena porovnáním s ručně lokalizovanými kontakty. Všechny kontakty byly úspěšně identifikovány, chyba lokalizace (vzdálenost od polohy určené manuálně) byla $0,5 \text{ mm} \pm 0,06 \text{ mm}$ (průměr \pm směrodatná odchylka). Autoři uvádějí, že dodatečné úpravy lokalizace nejsou potřebné a přesnost lokalizace je dostatečná. Zprv z důvodu, že není možné určit, která metoda lokalizace byla objektivně přesnější (ve skutečnosti může být ruční lokalizace méně přesná, přestože se považuje za referenční řešení). Zadruhé je chyba lokalizace podstatně menší než typické

rozměry epileptogenní zóny, která má být odstraněna (v řádu centimetrů). Nepřesnost v lokalizaci proto nemá vliv na nalezení epileptogenní zóny.

Autoři uvádějí, že se jedná o první automatickou metodu pro lokalizaci intrakraniálních SEEG elektrod. Je tedy zřejmé, že až do nedávné doby byla automatická řešení lokalizace zcela nedostupná a výzkum v této oblasti je zatím málo rozvinutý.

1.7.3. iElectrodes

Open-source toolbox iElectrodes představuje poloautomatickou metodu lokalizace EEG elektrod, a to jak hlubokých, tak i povrchových (ty mohou mít podobu pásků nebo mřížky). Algoritmus vyhledávání kontaktů elektrod a validace výsledků lokalizace na vzorku dat 22 pacientů byly publikovány v článku [23], ze kterého vychází i text této dílčí kapitoly.

U pacientů je snímán MRI a CT obraz. Na MRI obrazu se segmentuje mozek, obrazy z MRI a CT jsou koregistrovány. Obrazy jsou dále normalizovány. Vytváří se maska mozku, která je dilatována a/nebo erodována. Předzpracované obrazy jsou vstupem pro toolbox iElectrodes (implementovaný v MATLAB), který umožňuje lokalizaci kontaktů na elektrodách.

Obraz CT se je maskován na oblast mozku a prahován tak, aby v něm zůstaly pouze voxely reprezentující elektrody (ostatní voxely jsou vynulovány). Uživatel definuje velikost masky mozku a hodnotu prahování CT obrazu a následně kreslicím nástrojem označí voxely podle příslušností k elektrodám. Poté je spuštěna automatická lokalizace kontaktů na elektrodách, voxely jsou rozřazeny do shluků reprezentujících jednotlivé kontakty pomocí algoritmu k-means. Využívá se znalosti počtu kontaktů na jednotlivých elektrodách.

Na datech 22 pacientů byla provedena lokalizace 1242 kontaktů, jejíž správnost byla vizuálně ověřena a porovnána s tzv. zlatého standardu ruční lokalizace, což je lokalizace určená na základě průměrování ručních lokalizací provedených nezávisle na sobě několika experty. Vzdálenost od zlatého standardu byla $0,56 \text{ mm} \pm 0,28 \text{ mm}$ (průměr \pm směrodatná odchylka) napříč všemi typy elektrod, respektive $0,46 \text{ mm} \pm 0,18 \text{ mm}$ pro podmnožinu hlubokých elektrod. Poloautomatická lokalizace trvala pro každou elektrodu 2-3 minuty, což je dle autorů přibližně poloviční čas ve srovnání s kompletní ruční lokalizací.

1.7.4. Studentský projekt FEL ČVUT

Téma podobné této práci bylo na FEL ČVUT již řešeno skupinou studentů v rámci semestrálního projektu. Ti porovnávali dva možné přístupy: detekci kontaktů hledáním maxim v obrazu CT a automatickou detekci pomocí neuronové sítě. První zmíněná metoda spočívala v hledání lokálních maxim v obrazu CT s potlačováním lokálního okolí, lokální

maxima se pak považovala za nalezené kontakty. Ty byly dále prokládány přímkami a v případě vyhovění daných podmínek byla přímka s příslušnými kontakty označena za elektrodu. Tato metoda detekovala kontakty s průměrnou úspěšností 91,45 % a byla účinnější než navržená neuronová síť s průměrnou úspěšností 67,7 %. [24]

1.8. Motivace a cíle práce

Aby byla léčba epilepsie dostupná co největšímu počtu pacientů, kteří ji potřebují, je nezbytné dobře využít kapacitu a časové možnosti specializovaných epileptochirurgických center. Rychlá automatická lokalizace kontaktů na implantovaných intracerebrálních SEEG elektrodách může pomoci významně ušetřit čas při vyhodnocování výsledků implantace a plánování operačních výkonů.

Přesně lokalizované kontakty však nejsou jen nezbytným podkladem pro navigaci lékaře při epileptochirurgii, slouží také jako podklad pro anatomickou orientaci a porovnání souřadnic kontaktů s anatomickými atlasy, čehož se využívá například v paralelním výzkumu kognitivních funkcí.

Dostupné poloautomatické metody lokalizace jsou sice časově úspornější než metody manuální, stále však výrazně pomalejší oproti plné automatizaci. Ruční a poloautomatické metody navíc vyžadují součinnost odborníka nebo alespoň obeznámeného uživatele. V neposlední řadě je třeba zmínit, že v souvislosti s pokrokem na poli medicíny i techniky postupně narůstají počty implantovaných elektrod a s tím i množství hledaných kontaktů. Zatímco dříve bylo běžné pracovat s CT obrazem obsahujícím přibližně 50 kontaktů, dnes nejsou výjimkou implantace až s 250 kontakty. Dá se tedy očekávat, že ruční a poloautomatické metody lokalizace se pro svou časovou náročnost v budoucnu stanou zcela nevyhovujícími.

Cílem této práce je proto navrhnout a implementovat algoritmus, který umožní rychlou automatickou lokalizaci implantovaných kontaktů v CT obraze v kontextu stávající situace ve Fakultní nemocnici Motol, tedy za využití již dostupných patientských dat a bez nutnosti měnit zavedené vyšetřovací protokoly. Výstupem by měl být program využitelný pro automatickou lokalizaci kontaktů v rámci předoperačních vyšetření ve stávající podobě.

2. Metody a data

Předmětem práce je lokalizace SEEG kontaktů na snímcích CT jednotlivých pacientů po zavedení hloubkových intracerebrálních elektrod. Metoda lokalizace kontaktů je založená na vytvoření modelu elektrod podle navigačního plánu lékařů a identifikace jednotlivých kontaktů v tomto modelu. V této kapitole jsou blíže popsána používaná data a návrh algoritmu včetně jeho implementace.

2.1. Medicínské obrazy a klinická data

Data použitá v této práci pocházejí od 8 pacientů, kteří podstoupili epileptochirurgický zákrok ve Fakultní nemocnici Motol. V rámci předoperačních vyšetření bylo těmto pacientům implantováno celkem 128 elektrod, na nichž se nacházelo 1696 kontaktů. Data pacientů byla k dispozici jen v anonymní podobě, každý pacient byl označen pouze jedinečným číslem (dále v textu je uváděné pouze jako ID). Pro každého pacienta byly získány následující soubory:

- `CT.nii` – Soubor obsahující obrazová data z CT. Součástí tohoto souboru je 3D matice, která udává hodnoty CT obrazu (v HU) v příslušných voxelech a transformační matice pro zobrazení voxelů z IJK prostoru do nativního prostoru RAS.
- `ccT.nii` – Soubor obsahující obrazová data mozku segmentovaného z MRI obrazu. Matice v tomto souboru obsahuje pouze binární hodnoty: 1 na souřadnicích, které reprezentují mozek, 0 na ostatních souřadnicích. Tuto matici proto chápeme jako obrazovou masku mozku.
- `navi_plan_native.csv` – Tabulka s navigačním plánem elektrod. Obsahuje seznam implantovaných elektrod a pro každou z nich udává písmenné označení, souřadnice vstupu elektrody do prostoru zachyceného na obrazu CT, souřadnice cílového bodu implantace (koncový bod na elektrodě), jednotkový směrový vektor (udávající trajektorii mezi cílovým bodem a vstupem) a nakonec počet kontaktů, které se na dané elektrodě nacházejí.
- `electrodes.csv` – Tabulka souřadnic všech ručně označených implantovaných kontaktů s jejich textovým označením. Slouží jako referenční řešení.

2.2. Použité formáty souborů

Obrazová data s příponou `.nii` pocházejí z CT a MRI, jedná se o tzv. NIfTI formát. Ten slouží pro uchovávání medicínských obrazů a soubory v tomto formátu obsahují jak samotný obraz, tak i hlavičku s bližšími údaji o souboru (např. rozměr obrazu, velikost voxelu, transformační matici pro zobrazení do nativního prostoru) [25].

Tabulky jsou ukládány ve formátu s příponou `.csv`, se kterým je možné pracovat jak v MATLAB, tak i v tabulkovém editoru Microsoft Excel.

Skripty a funkce napsané v MATLAB se ukládají do formátu s příponou `.m`. MATLAB dále používá kontejner s příponou `.mat`, který umožňuje uložení proměnných vytvořených při chodu programu pro opakované nebo pozdější použití.

2.3. Definice elektrody a kontaktu

Elektrodou se v kontextu navrženého algoritmu a implementace myslí množina všech voxelů, o kterých se předpokládá, že zachycují obraz implantované hloubkové intracerebrální elektrody. Elektrody mají význam tříd pro pozdější klastrování. **Kontakty** jsou v obrazu shluky bodů s předpokládaným kulovým tvarem, společně vytvářejí elektrody. Jednotlivé kontakty jsou popsány písmenným prefixem, který udává příslušnost k elektrodě, číslem udávajícím pořadí na elektrodě a souřadnicemi středu.

Pro každého pacienta je známý počet implantovaných elektrod i počet kontaktů na každé z nich. Kontakty jsou na elektrodách rozmístěné v konstantních vzdálenostech (3,5 mm, viz kapitola 1.3.1), jejichž délka je rovněž známá. Pro zjednodušení se uvažuje kulový tvar kontaktů se známým průměrem (2 mm). Ve skutečnosti mají kontakty tvar válce s podélnou osou ležící na ose elektrody, známý průměr odpovídá výšce válce. Přesnější podoba kontaktu kvůli rozlišení CT obrazu nemusí být zřetelná.

2.4. Algoritmus vyhledávání kontaktů

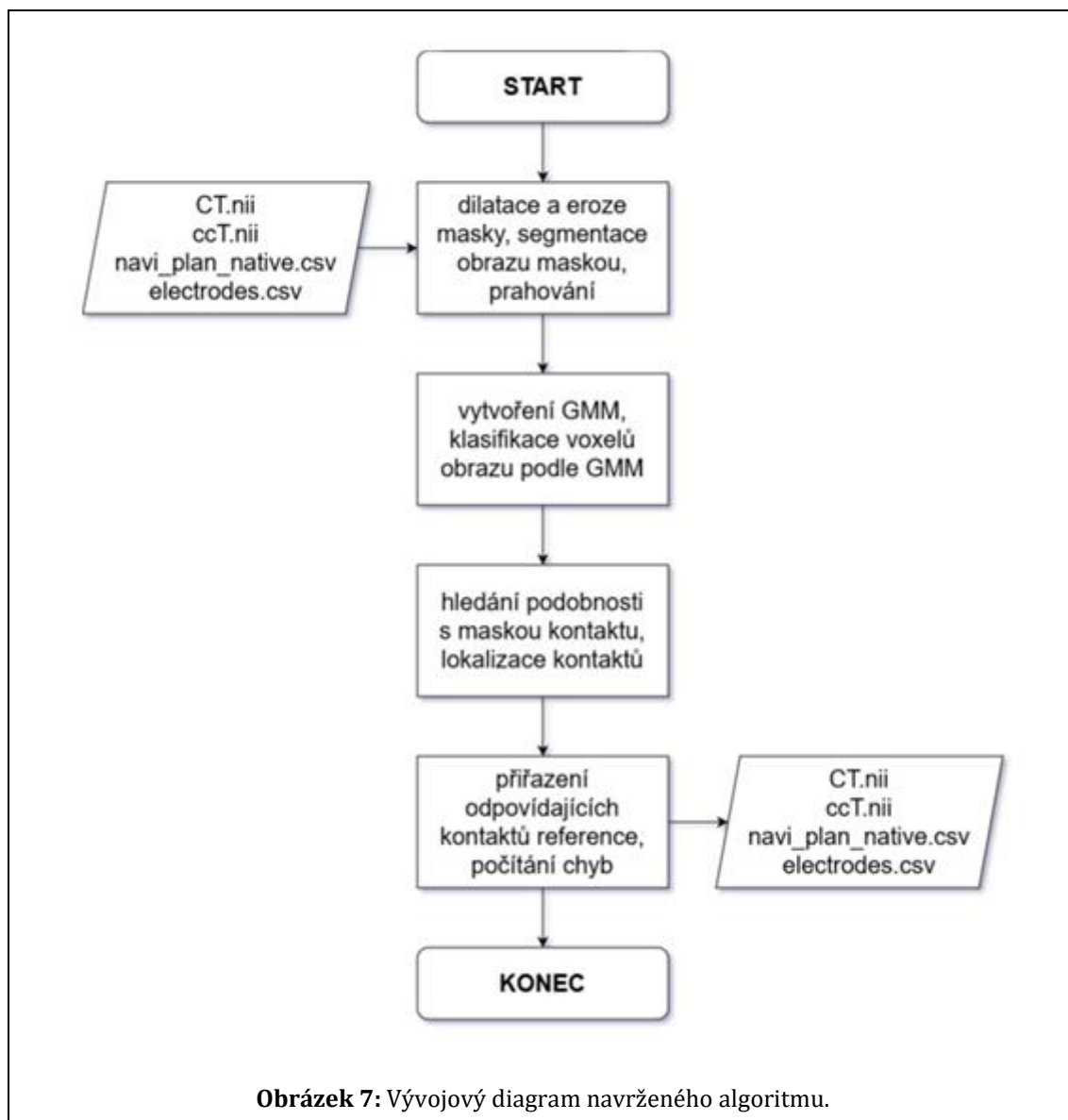
Navržený algoritmus se skládá z několika základních kroků, které budou později detailně popsány v kontextu implementace. Od načtení všech dostupných vstupních dat postupuje tímto způsobem:

1. Úprava masky mozku (obrazu MRI) morfologickými operacemi dilatace a eroze pro odstranění šumu a dutin, například prostorů mezi gyry (uzavření).
2. Maskování CT obrazu maskou mozku.
3. Prahování maskovaného CT obrazu pro segmentaci kovových elektrod.

4. Identifikace elektrod pomocí modelu směsí Gaussovského rozdělení (GMM – Gaussian mixture model) s inicializací tříd dle trajektorií stereotaktického navigačního plánu.
5. Vyhledávání kulových kontaktů na jednotlivých elektrodách.

Cílem algoritmu je generovat seznam nalezených kontaktů a jejich souřadnic v nativním prostoru. Dále je potřeba správné pojmenování kontaktů, tedy určení prefixu dle elektrody a pořadového čísla v rámci elektrody.

Algoritmus zachycuje také vývojový diagram na obrázku 7 níže.



Obrázek 7: Vývojový diagram navrženého algoritmu.

2.5. Implementace algoritmu

Implementace programu v MATLAB je členěna do několika sekcí. Při vývoji to umožňuje snazší hledání chyb díky postupnému spouštění jednotlivých sekcí. Kód je navíc přehlednější a pro čtenáře lépe srozumitelný. Následující dílčí kapitoly popisují jednotlivé sekce implementovaného programu.

2.5.1. Nastavení konstant

Za úvodními instrukcemi a inicializací čistého prostředí v kódu nalezneme nastavení konstant. Tyto konstanty představují proměnné, jejichž hodnotu volí uživatel a během celého chodu programu se nemění. Jedná se o následující proměnné:

- `PT_DIAMETER` – průměr kontaktů v milimetrech; (výchozí hodnota: 2 mm),
- `PT_DIST` – vzájemná vzdálenost kontaktů v milimetrech; (3,5 mm),
- `FOLDER_PATH` – plná cesta ke složce s daty pacientů; textový řetězec,
- `PATIENT_NUM` – ID pacienta a zároveň jméno složky, ve které se nacházejí data daného pacienta; celé číslo,
- `OVERWRITE` – binární přepínač, který určuje, zda se mají data znovu načíst a předzpracovat, i když už jsou ve složce pacienta k dispozici předzpracovaná data z předchozího chodu programu; hodnota 0 (použití stávajících dat) nebo 1 (opětovné načtení a předzpracování),
- `REFERENCE` – binární přepínač, kterým uživatel dává najevo, zda je ve složce pacienta k dispozici referenční řešení pro finální porovnání přesnosti detekce (u prospektivních pacientů v budoucnu umožňuje spustit program před dodáním ručně označených souřadnic); hodnota 0 (řešení není dostupné) nebo 1 (je),
- `PLOT` – binární přepínač, který zapíná/vypíná vykreslování grafů v MATLAB; hodnota 0 (vypnuto) nebo 1 (zapnuto).

2.5.2. Import dat, předzpracování

Ze souboru `CT.nii` se importuje CT obraz a transformační matice z IJK prostoru do nativního RAS prostoru. Ze souboru `ccT.nii` se importuje maska mozku (z obrazu MRI), která se interpoluje na rozměr CT (probíhá tzv. reslicing), aby bylo možné obrazy koregistrovat. Načítání obrazových matic a reslicing s následnou koregistrací probíhají v SPM.

Pro zacelení děr v površích a odstranění drobných artefaktů se použijí morfologické operace dilatace a eroze. Potřebné funkce (`dilateN`, `erodeN`, `morphological_mask`) byly poskytnuty vedoucím práce. Tím se získává binární maska mozku.

Po dokončení morfologických operací probíhá prahování obrazu CT nad hodnotu 3500 HU, díky čemuž v obrazových hodnotách zůstávají pouze body se stejnou nebo vyšší intenzitou odpovídající kovovým kontaktům a ostatní jsou vynulovány. Kromě kovových kontaktů na elektrodách této podmínce vyhoví i další kovové předměty zachycené na obrazu CT (konektory elektrod, zavaděče a podobně). Ty je možné odstranit vymaskováním obrazu pouze na oblast mozku, tedy vynulováním voxelů mimo tuto oblast.

Výstupem tohoto bloku jsou následující proměnné:

- `brainCT`: Předzpracovaný obraz CT, který obsahuje nenulové hodnoty pouze u voxelů ve vymaskované oblasti, tj. v mozku (jinde jsou hodnoty vynulovány).
- `fullCT`: Prahovaný původní obraz CT, který obsahuje i hodnoty z okolí mozku. Některé kontakty na elektrodách mohou ležet mimo vymaskovanou oblast, a tak bude později obraz v této podobě zapotřebí.
- `T_matlab2mm`: Transformační matice z prostoru IJK do nativního prostoru RAS v milimetrech.
- `vox_size`: Udává rozměry voxelu v milimetrech.

2.5.3. Transformace souřadnicových systémů

Pomocí afinní transformační matice se CT obraz transformuje z indexačního IJK prostoru matice do nativního prostoru zobrazení v RAS v milimetrech. Nadále zůstávají k dispozici matice obrazu v obou podobách. Hodnoty v milimetrech jsou potřeba například k počítání vzájemných vzdáleností mezi různými body v IJK prostoru.

2.5.4. Vytvoření modelu elektrod směsí Gaussovských rozdělání

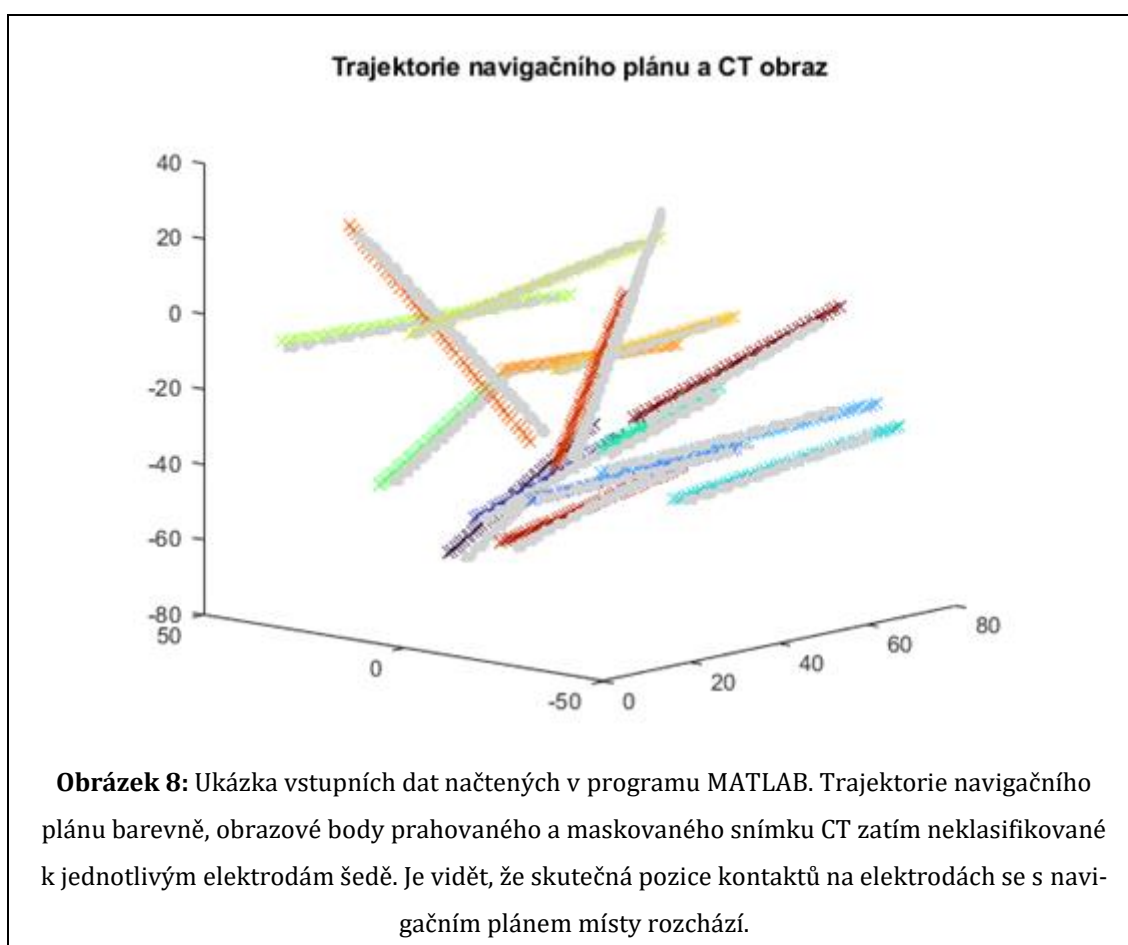
Aby bylo možné identifikovat elektrody v obrazu, vytváří se jejich model pomocí směsi Gaussovských rozdělání (dále jen GMM – Gaussian mixture model), který pro každý bod v prostoru udává míru příslušnosti k různým třídám (klastrům, tj. elektrodám) [26].

Pro inicializaci modelu jsou využity informace z navigačního plánu, tedy souřadnice cílového bodu elektrody v mozku, směrový vektor a počet kontaktů na elektrodě (což umožňuje dopočítat koncový bod elektrody) a proporcionální zastoupení elektrody v obrazu (počet kontaktů na dané elektrodě ku celkovému počtu všech kontaktů).

GMM reprezentuje třídy jako Gaussovské (normální) rozdělení v 3D prostoru, tedy elipsoidy udávající pravděpodobnost výskytu bodů na dané hladině od středu. Iniciální Gaussovské distribuce pro jednotlivé elektrody jsou tedy protáhlé ve směru trajektorií elektrod.

Úkolem trénování GMM je na základě RAS souřadnic bodů prahovaného a maskovaného obrazu (brainCT transformované do RAS) upravit třídy dle reálných trajektorií implantovaných elektrod zachycených v obrazu. Prahovaný a maskovaný obraz použitý pro trénování je totiž tvořen voxely zachycujícími elektrody. Pro potřeby odhadu GMM byla využita MATLAB funkce `fitgmdist`.

Příklad rozdílu navigačních trajektorií a skutečně implantovaných elektrod v naprahovaném a maskovaném CT obrazu je na obrázku 8.

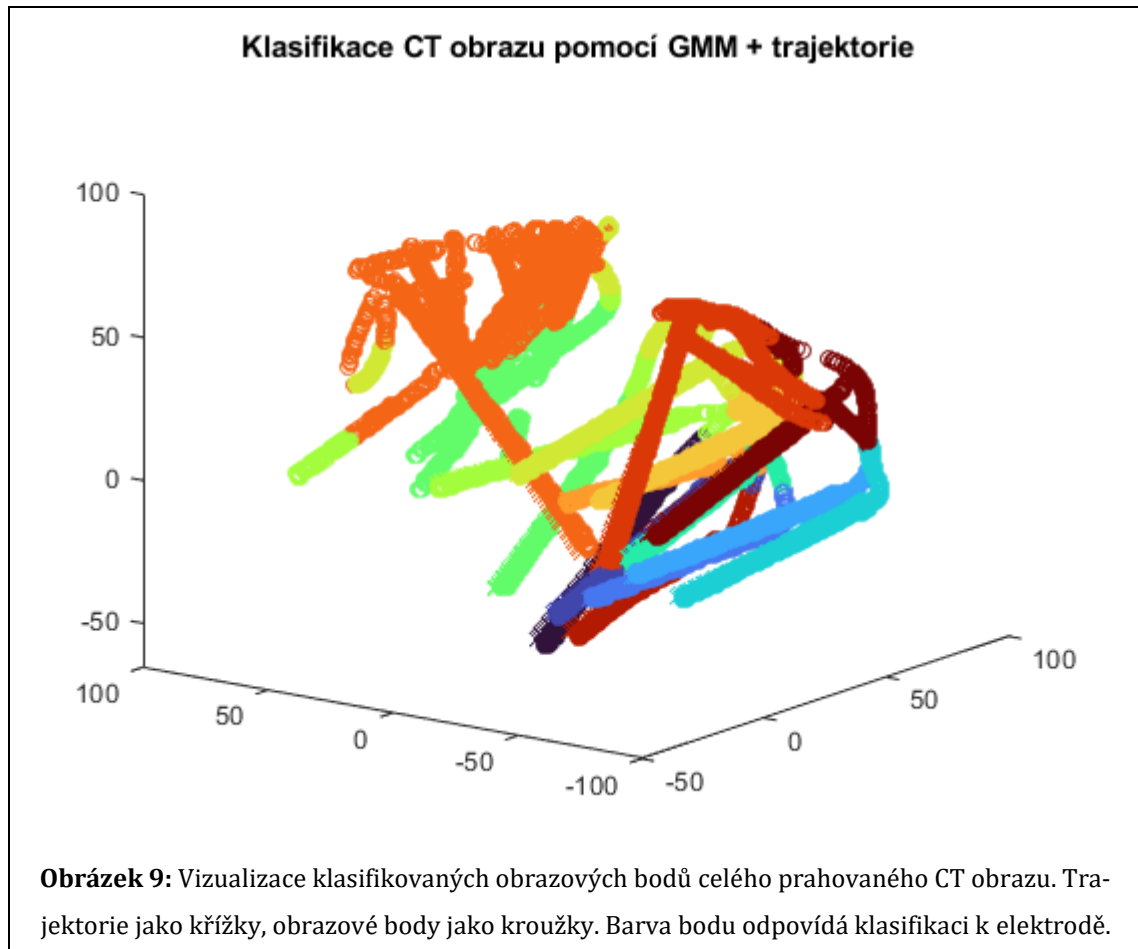


2.5.5. Klasifikace elektrod pomocí modelu

Nalezený GMM se následně použije ke klasifikaci voxelů kompletního prahovaného obrazu CT (`fullCT`). Každý bod v obrazu je tedy přiřazen do odpovídající třídy (k příslušné elektrodě), a to za využití MATLAB funkce `cluster`, jejímž vstupem je natrénovaný model a množina bodů ke klasifikaci, výstupem je pak vektor, jehož složky udávají pro každý bod

třídu, do které náleží. Výsledkem je tedy klasifikace voxelů, z nichž se skládají jednotlivé elektrody a v nichž se postupně budou identifikovat jednotlivé kontakty.

Výstup klasifikace celého CT obrazu je zobrazen na obrázku 9.



2.5.6. Identifikace kontaktů

Identifikace kontaktů na elektrodách má dvě fáze a probíhá pro každou elektrodu zvlášť nezávisle na ostatních. Vždy se tedy vybírá oblast zájmu (dále ROI – region of interest). Voxely náležící ostatním elektrodám jsou vždy ignorovány.

V první fázi se postupně koreluje ROI dané elektrody se vzorovou maskou. Zjišťuje se podobnost skupiny voxelů s předem definovanou maskou, která reprezentuje očekávanou podobu nalezeného kontaktu. Podobnost je definována vzájemnou energií masky a CT obrazu, viz rovnice (4).

Korelační maska je vytvořena ve funkci `gaus_mask`. Má kulový tvar (v RAS) a hodnoty v jednotlivých voxelích masky odpovídají zastoupení v normálním rozdělení [27], jak popisuje rovnice (3):

$$g(\mathbf{m}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^3 \cdot \det(\Sigma)}} \cdot e^{(-\frac{1}{2}(\mathbf{m}-\mu)^T \Sigma^{-1}(\mathbf{m}-\mu))} \quad (3),$$

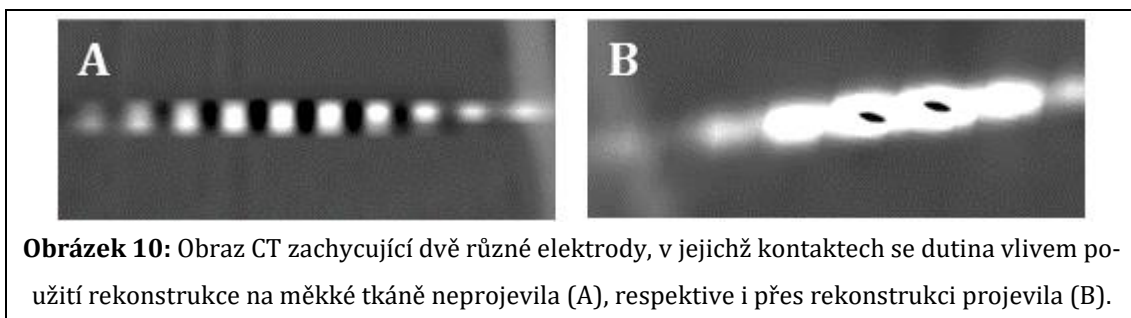
kde $g(\mathbf{m})$ je hodnota masky v jejím voxelu $\mathbf{m} = [m_i, m_j, m_k]^T$, Σ je kovarianční matice popisující směrodatnou odchylku ve 3D elipsoidu a $\boldsymbol{\mu} = [\mu_i, \mu_j, \mu_k]^T$ je vektor průměrných hodnot přes všechny vektory \mathbf{m} zastoupené v masce.

Maska je v IJK prostoru zarovnána k počátku, jednotlivé složky vektoru \mathbf{m} proto nabývají hodnot od 1 do rozměru masky na příslušné ose IJK prostoru. Například pro masku o rozměrech $11 \times 11 \times 5$ budou složky m_i a m_j vektoru \mathbf{m} nabývat hodnot od 1 do 11, složka m_k hodnot od 1 do 5 a bude platit $\boldsymbol{\mu} = [6, 6, 3]$, což odpovídá středu masky. Rozměry masky jsou voleny tak, aby při umístění do středu kontaktu sahala až k hranicím kontaktů sousedních. Její průměr je proto v RAS prostoru 5 mm (průměr kontaktu + $2 \times$ délka distančního členu, viz 1.3.1), rozměry v IJK prostoru se dopočítávají jako podíl rozměrů v milimetrech a rozlišení CT. V případě, že rozměr masky v IJK prostoru vyjde sudý, zvětší se o 1.

Kovarianční matice Σ udává šířku spektra Gaussovského rozdělení, v případě masky tedy udává váhu jednotlivých bodů. Úzké spektrum bude přiřkládat větší váhu bodům v okolí středu masky, široké spektrum vede k rovnoměrnějšímu zastoupení jednotlivých bodů. Cílem masky je potlačovat body na okrajích, kde už můžou ležet sousední kontakty, a zároveň nediskriminovat body v blízkosti středu, kde pravděpodobně leží body aktuálního kontaktu. Protože požadujeme symetrickou kulovou masku, je kovarianční matice diagonální. Heuristicky se osvědčila jednotková matice. Diagonální matice s vyššími hodnotami málo potlačují artefakty na krajích masky, ty s nižšími hodnotami zase přiřkládají přílišnou váhu bodům v nejbližším okolí středu.

Alternativně by bylo možné vytvořit vlastní masku, která není založena na Gaussovském rozdělení, což je však implementačně náročnější. Masku je totiž třeba vytvořit pokaždé v jiných rozměrech daných rozlišením CT, nestačí tedy vytvořit jednu matici jako prototyp. Gaussovská maska je pro účely váhování významnosti jednotlivých bodů dostatečná.

Jak již bylo uvedeno, ve skutečnosti jsou kontakty kovové válce známých rozměrů (viz 1.3.1). Uvnitř jsou duté a při vhodné orientaci elektrody se tato dutina projeví i v obrazu CT. Z tohoto důvodu byl u masky vynulován středový bod (což odpovídá dutině v kontaktu). Heuristicky se potvrdilo, že použití masky s nulovou hodnotou středu vede k získání přesnějších výsledků, proto je v implementaci použita právě tato podoba masky. Obrázek 10 ukazuje na dvou příkladech kontakt v CT obrazu s dutinou a bez ní.

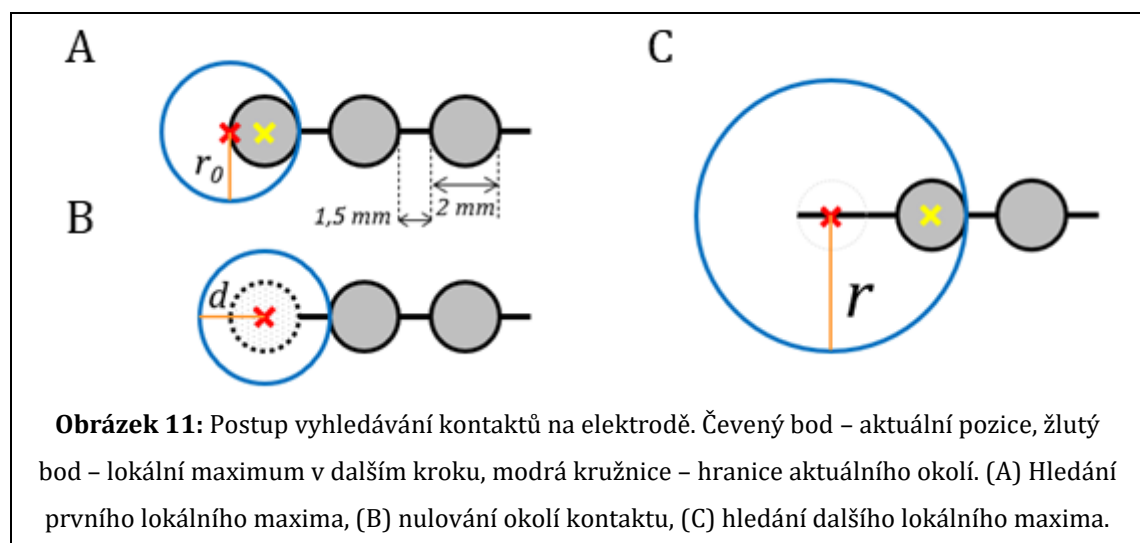


Obrázek 10: Obraz CT zachycující dvě různé elektrody, v jejichž kontaktech se dutina vlivem použití rekonstrukce na měkké tkáni neprojevila (A), respektive i přes rekonstrukci projevila (B).

Pro porovnání podobnosti jednotlivých voxelů \mathbf{v} a jejich okolí s použitou maskou je zavedena vlastnost **podobnost** $s(\mathbf{v})$ – rovnice (4) níže, v kódu `similarity`. Obraz CT obsahuje pro každý voxel hodnotu obrazové intenzity reprezentující absorpci RTG záření v HU. Podobnost je tedy definována vzájemnou energií ROI v CT obrazu a předepsané masky. Platí, že pro velkou podobnost je žádoucí, aby byly hodnoty intenzity v obrazu CT co nejvyšší v blízkosti středu kulové masky. Hodnota v samotném středovém voxelu ale nemá na podobnost vliv, protože se používá maska s nulovou hodnotou středu.

$$s(\mathbf{v}) = \sum_{a=1}^{a_{max}} \sum_{b=1}^{b_{max}} \sum_{c=1}^{c_{max}} \left(g_{a,b,c} \cdot \mathbf{v}_{i-\mu_i+a, j-\mu_j+b, k-\mu_k+c} \right) \quad (4),$$

kde $s(\mathbf{v})$ je podobnost okolí voxelu $\mathbf{v} = [v_i, v_j, v_k]^T$ v CT obrazu s maskou g . Indexy a, b, c udávají souřadnice voxelu v masce a nabývají všech hodnot přípustných v dané masce g (tj. hodnot od 1 do a_{max} , respektive b_{max} nebo c_{max}). Vektor $\boldsymbol{\mu}$ udává souřadnice středu masky stejně jako v rovnici (3). Výpočet podobnosti není aplikován na celý obrazový prostor, je omezen pouze na voxely a okolí v ROI, kde intenzita odpovídá kovovým elektrodám. Pro výpočet podobnosti byla v MATLAB vytvořena funkce `find_contacts`. Výše definovaná míra podobnosti není normalizovaná a slouží pouze k identifikaci lokálních maxim uvnitř ROI.



Druhá fáze lokalizace kontaktů spočívá ve vyhledávání lokální maximální hodnoty podobnosti v jednotlivých úsecích elektrod. Nejdříve se najde voxel reprezentující svou intenzitou elektrodu co nejbližší k cíli elektrody dle navigačního plánu. V okruhu $r_0 = 2$ mm (proměnná r_0 ve funkci `find_contacts`, odpovídá průměru kontaktu) se hledá lokální maximum podobnosti, čímž se nalezne střed kontaktu na hrotu elektrody. Poté se vynuluje okolí tohoto bodu v okruhu $d = 2,5$ mm (proměnná d_{el} , odpovídá vzdálenosti od středu jednoho kontaktu k okraji sousedního kontaktu). Tím se potlačí voxely aktuálního kontaktu a je možné hledat další lokální maximum podobnosti, tentokrát do poloměru $r = 4,5$ mm (proměnná r , vzdálenost od středu kontaktu ke konci dalšího kontaktu). Nalezené maximum tedy odpovídá pozici dalšího kontaktu. Tento postup je opakován do té

doby, než je na dané elektrodě nalezen celkový počet kontaktů. Toto vyhledávání probíhá ve funkci `max_similarity`. Schematické znázornění popsanych vzdáleností je na obrázku 11.

2.6. Stanovení chyby polohy kontaktů

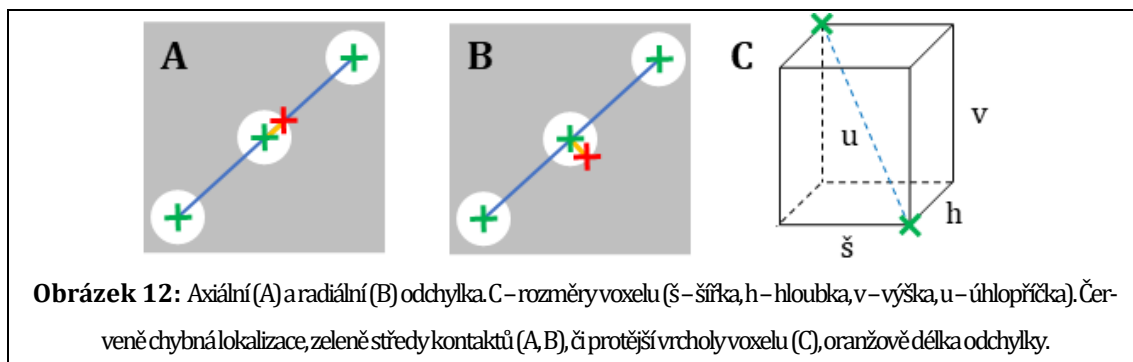
U výsledků získaných metodami popsány výše byla ověřena chybovost identifikace elektrody, pořadí kontaktů a polohy identifikovaných kontaktů, a to porovnáním shodně označených kontaktů s referenčním řešením. U shodně označených kontaktů se zjišťovala jejich vzájemná absolutní vzdálenost a dále odchylka v axiálním i radiálním směru, viz obrázek 12. Za správně lokalizovaný kontakt je považován ten, jehož vzdálenost od referenčního řešení je menší než 1,75 mm (tzn. leží blíže ke středu shodně označeného kontaktu než ke středu sousedního kontaktu).

Pokud je vzdálenost menší než úhlopříčka 1 voxelu (viz obrázek 12C), znamená to, že voxel vybraný automatickou lokalizací jako střed kontaktu nebo jeho soused jsou nejbližší možný voxel od polohy v referenčním řešení. Vzdálenost mezi sousedními voxely je totiž nejvyšší délka úhlopříčky voxelu (pro sousedství stěnou, hranou nebo vrcholem). Vzdálenost od referenčního řešení tedy byla porovnána i s délkou úhlopříčky voxelu v daném obraze.

Bylo ověřeno, jak dobře nalezené lokalizace odpovídají parametrům skutečné elektrody (ty jsou blíže popsány v kapitole 1.3.1). Na elektrodě v axiálním směru leží kontakty v konstantních vzájemných vzdálenostech. Je tedy žádoucí, aby i dvojice po sobě jdoucích kontaktů nalezených automatickou lokalizací mezi sebou zachovávaly tuto vzdálenost. Byla vyhodnocena absolutní axiální odchylka od této vzdálenosti.

Dále lze předpokládat, že kontakty leží na jedné přímce. Při implantaci se elektroda může od přímého průběhu mírně odchýlit, ale krátké úseky elektrody je nadále možné proložit přímkou. Při stanovení radiální odchylky tedy bylo sledováno také to, jaká je kolmá vzdálenost středu kontaktu od přímky prokládající středy dvou okolních kontaktů.

Oba parametry popisující elektrody byly porovnány u automatické a ruční lokalizace. Pomocí dvouvýběrového Wilcoxonova testu (někdy též nazývaný Mannův-Whitneyho U-test) bylo ověřeno, zda jsou odchylky lokalizace u obou metod (ruční, automatická) stejné [28].



3. Výsledky

Implementovaný program byl vyvíjen a testován v programu MATLAB ve verzi R2020b na počítači s procesorem Intel Core i5-3470, operační paměť 8 GB a operačním systémem Microsoft Windows 10 Pro. Tímto byly získány výsledky automatické lokalizace kontaktů pro všech 8 pacientů. Výsledky byly porovnány s referenčním řešením.

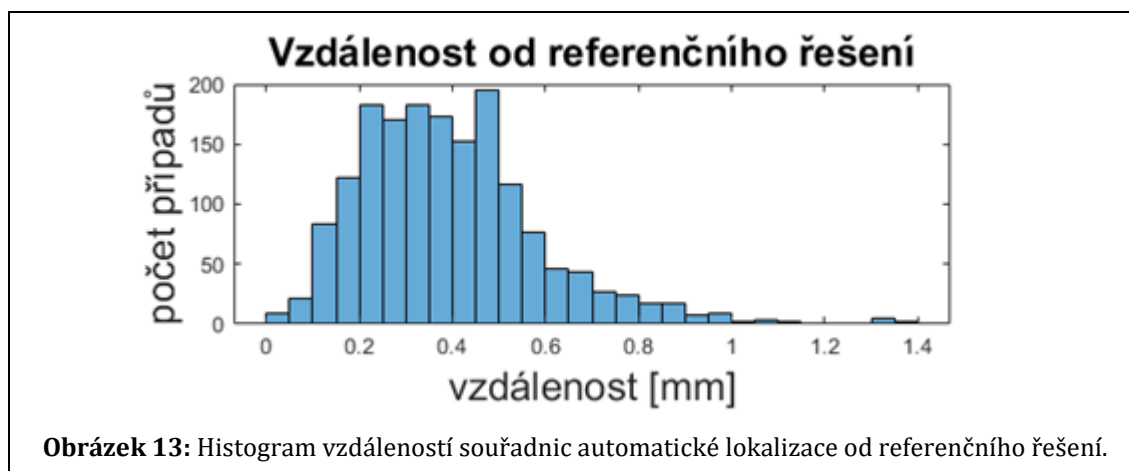
3.1. Přesnost nalezení kontaktů na elektrodách

U 8 pacientů bylo implantováno celkem 128 elektrod se 1696 kontakty, tedy průměrně $16 \pm 1,6$ elektrod (průměr \pm směrodatná odchylka) a $212 \pm 38,1$ kontaktů na pacienta.

Vzdálenost od referenčního řešení byla $0,4 \text{ mm} \pm 0,2 \text{ mm}$. Všechny kontakty byly správně identifikovány, z toho u 1684 kontaktů (tj. 99,3 %) byla vzdálenost menší než úhlopříčka jedoho voxelu a u zbývajících 12 kontaktů (0,7 %) menší než dvojnásobek úhlopříčky voxelu. Porovnání vzdálenosti od referenčního řešení s úhlopříčkou voxelu v příslušném CT obrazu shrnuje **Tabulka 2**, histogram vzdáleností ukazuje obrázek 13.

Odchylka lokalizace	Počet kontaktů	Podíl [%]
< 1 × úhlopříčka voxelu	1684	99,3
< 2 × úhlopříčka voxelu	12	0,7
> 2 × úhlopříčka voxelu	0	0

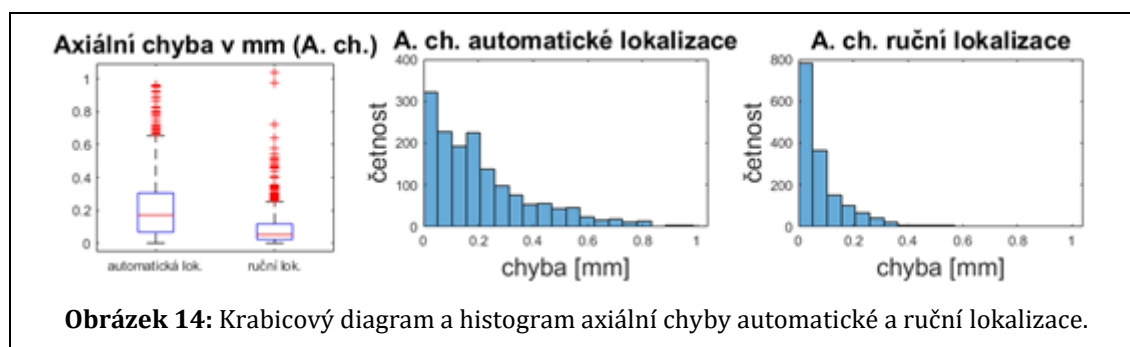
Tabulka 2: Vzdálenost vypočítané polohy kontaktů od referenčního řešení. Každý údaj je zařazen pouze do nejpřesnějšího intervalu, kterému vyhovuje. Podíly zaokrouhleny na desetiny procenta.



3.2. Axiální chyba lokalizace kontaktů

U obou metod lokalizace byla sledována schopnost správně parametrizovat použitou elektrodu. Jeden z důležitých parametrů je konstantní vzdálenost mezi sousedními kontakty. Výsledky axiální chyby, tj. odchylky od očekávané vzdálenosti 3,5 mm mezi sousedními kontakty, jsou prezentovány s přesností na 2 desetinná místa ve formě mediánu (interkvartilového rozpětí). Axiální chyba byla u automatické lokalizace byla 0,17 mm (0,24 mm), u ručně lokalizovaných kontaktů 0,05 mm (0,09 mm).

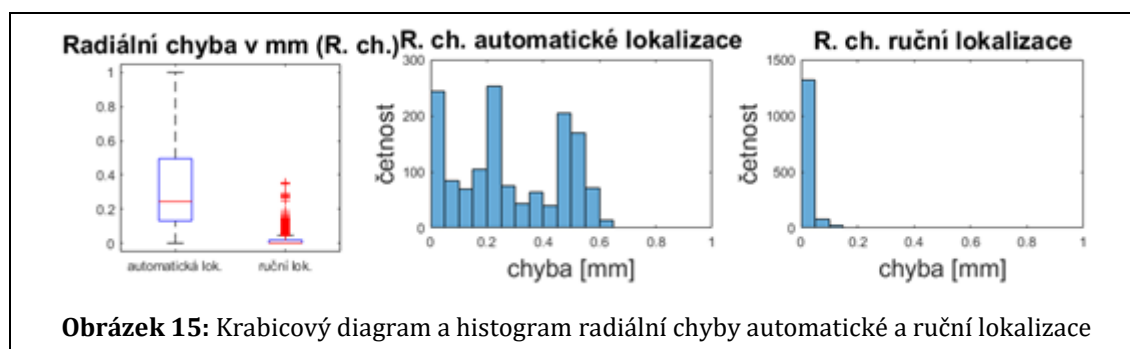
Ruční metoda vykazuje signifikantně nižší chybu nežli automatická metoda ($p < 0,001$, U-test). Obrázek 14 ukazuje krabicový diagram a histogram axiální chyby obou metod.



3.3. Radiální chyba lokalizace kontaktů

Druhým sledovaným parametrem popisujícím vlastnosti elektrody dle výsledků lokalizace byla radiální chyba. Výsledky jsou prezentovány ve stejné formě jako u axiální chyby a v případě chyby menší než 0,01 mm je uvedena hodnota v odpovídajícím řádu. Radiální chyba byla u automatické lokalizace 0,24 mm (0,35 mm), u ručně lokalizovaných kontaktů $9,5 \cdot 10^{-5}$ mm (0,02 mm).

Ruční metoda vykazuje signifikantně nižší chybu nežli automatická metoda ($p < 0,001$, U-test). Obrázek 15 ukazuje krabicový diagram a histogram radiální chyby obou metod.



3.4. Časová náročnost automatické lokalizace

Časová náročnost výpočtu byla měřena pro dva případy: zaprvé plný výpočet včetně předzpracování obrazu za použití SPM toolboxu (`OVERWRITE = 1`, `REFERENCE = 1`, `PLOT = 1`), zadruhé urychlený výpočet při použití předzpracovaných obrazů CT uložených v podobě matic programu MATLAB (`OVERWRITE = 0`, `REFERENCE = 1`, `PLOT = 1`). Při plném výpočtu byl běh programu $48,1 \text{ s} \pm 7,7 \text{ s}$ (průměr \pm směrodatná odchylka), při rychlém běhu přibližně $8,4 \text{ s} \pm 1,2 \text{ s}$. Konkrétní naměřené časy uvádí **Tabulka 3** níže. Pro porovnání výpočetní náročnosti jsou v ní uvedeny i rozměry obrazových matic, rozlišení CT a počty elektrod a kontaktů u jednotlivých pacientů.

Pacient	PV [s]	RV [s]	Rozlišení CT [mm]			Rozměry CT [-]			El.	Kon.
1	44,3	7,8	0,429	0,429	1	512	512	148	15	186
2	39,0	6,6	0,5	0,5	1	427	427	172	13	156
3	50,7	9,7	0,429	0,429	1	512	512	186	18	288
4	53,0	8,3	0,439	0,439	1	512	512	162	15	193
5	50,8	9,4	0,429	0,429	1	512	512	181	17	215
6	46,8	8,7	0,441	0,441	1	512	512	166	17	224
7	61,7	9,7	0,368	0,368	1	512	512	166	16	221
8	38,4	7,2	0,5	0,5	1	397	397	160	17	213

Tabulka 3: Doba běhu programu pro jednotlivé pacienty. Plný výpočet (PV) znamená, že byly znovu načítány výchozí vstupní soubory, rychlý výpočet (RV) udává dobu při použití uložených proměnných z předchozího běhu. Rozlišení a rozměry CT obrazu, počty elektro (El.) a kontaktů (Kon.) jsou uvedeny pro porovnání výpočetní náročnosti programu u jednotlivých pacientů.

Výpočet byl opakován pro nejpomalejší běh, přičemž byla provedena detailní analýza časové náročnosti jednotlivých sekcí kódu v MATLAB programu. Celková doba výpočtu byla tentokrát 57,7 s, z toho jednotlivé sekce zabraly následující podíl:

- Import dat, předzpracování obrazu (viz kapitola 2.4.1): 89,3 %
- Vykreslování CT obrazu s trajektoriemi navigačního plánu: 0,6 %
- Vytvoření GMM a klasifikace (viz 2.4.4-2.4.5): 0,7 %
- Vykreslování klasifikovaných bodů CT obrazu: 0,2 %
- Identifikace kontaktů (viz 2.4.6): 6,8 %
- Vykreslování klasifikovaných elektrod s nalezenými kontakty: 1,1 %
- Exportování výsledků: 1,3 %

Sekce s dobou běhu kratší než 0,05 s nejsou uvedeny. Součet podílů ostatních sekcí je vlivem zaokrouhlování 100 %, protože podíl vynechaných sekcí byl menší než 0,05 %.

4. Diskuse

Podařilo se navrhnout a implementovat algoritmus pro automatickou lokalizaci kontaktů SEEG elektrod v CT snímcích pacienta, jedná se tak o další možný přístup k řešení této problematiky. Tato kapitola blíže rozebere zjištěné výsledky a limitace navržené metody, uvede porovnání s jinými známými metodami a naznačí další možný vývoj tohoto projektu.

4.1. Přesnost automatické lokalizace

Cílem bylo automatickou metodou správně lokalizovat kontakty a následně ověřit přesnost lokalizace ve všech zkoumaných parametrech, jimiž byly: vzdálenost poloh nalezených ruční a automatickou metodou, axiální odchylka a radiální odchylka. Podařilo se správně identifikovat všechny kontakty, téměř všechny pak byly lokalizovány do nejbližšího možného voxelu od referenčního řešení nebo do voxelu sousedního. Tyto hodnoty byly získány výpočtem vzdálenosti od referenčního řešení. Vytvořená metoda automatické lokalizace však vykazovala statisticky téměř trojnásobně vyšší chybovost u axiální odchylky a téměř dvacetinásobně vyšší chybovost u radiální odchylky.

Přesnost vyvinuté metody automatické detekce je srovnatelná s přesností metody, kterou navrhl Arnulfo a kol. v [22]. Autoři zmíněné metody uvádějí, že taková přesnost je pro lokalizaci kontaktů SEEG elektrod dostačující, jelikož chyba je výrazně menší než rozměry epileptogenní zóny, která se při následné operaci má z mozku odstranit. S tím lze sice souhlasit, ale pro další využití v rámci anatomické lokalizace aj. nemusí být dostatečná.

Schopnost metody najít kontakty tak, aby jejich vzájemná poloha odpovídala parametrům použité elektrody, byla výrazně horší než u ruční lokalizace, tj. axiální i radiální chyba automatické metody byly výrazně větší. Poloha kontaktů určená ruční metodou se tedy více podobá skutečné elektrodě s konstantními vzdálenostmi mezi kontakty a přímým průběhem. To je způsobeno tím, že ruční metoda lokalizace je semiautomatická, využívá známých parametrů elektrody k prokládání odhadů polohy kontaktu. Automatizované vyhledávání bylo zaměřeno výhradně na hledání bodů, jejichž okolí se co nejvíce podobá masce kontaktu. Podobnost s maskou byla využita jako rozhodující kritérium. Ukázalo se tedy, že bez zohlednění známých parametrů automatická lokalizace zaostává v popisu elektrody za ruční metodou. Dá se proto očekávat, že výsledky automatické lokalizace je možné ještě dále zpřesnit následnou úpravou podle parametrů elektrody obdobným způsobem, jako využívá metoda ruční. Taková úprava výsledků může být jedním z možných pokračování projektu.

4.2. Časová náročnost výpočtu

Měřením bylo prokázáno, že výpočet probíhá dostatečně rychle. Výpočty zahrnující předzpracování obrazů trvaly řádově desítky sekund, výpočty založené na obrazech již předzpracovaných proběhly v rámci jednotek sekund. Oba tyto postupy tudíž zaručují významnou úsporu času oproti ručním a poloautomatickým metodám, při nichž lokalizace může trvat i desítky minut.

Během implementace algoritmu byly zohledněny standardní kroky k časové a paměťové optimalizaci: pro rychlejší chod byly opakovaně používané proměnné ukládány do paměti, pro nižší paměťovou náročnost byly naopak jednorázově používané proměnné s velkým datovým objemem vytvářeny pouze lokálně v rámci volaných funkcí a velké obrazové matice analyzovány po blocích. V tomto ohledu by bylo možné provést podrobnější analýzu možné úspory času a paměti v průběhu výpočtů, ovšem ukázalo se, že se nejedná o limitující faktory a v rámci tohoto projektu je jejich význam ve srovnání s dalším zpřesňováním lokalizace zanedbatelný.

4.3. Limitace navržené metody

Na základě známých a dostupných údajů se navržená metoda lokalizace kontaktů jeví jako dostatečně přesná, zároveň je však možné nadále ji vylepšovat. Hlubší analýza výsledků a další rozvoj metodiky jsou však omezeny limitacemi uvedenými níže.

Absolutní přesnost lokalizace kontaktů není možno ověřit jiným způsobem než porovnáním výsledných hodnot s ruční lokalizací. Jiné údaje o poloze kontaktů nejsou dostupné. Míru přesnosti je proto možné vztáhnout také k rozlišení CT obrazu, což má vliv na nejlepší možnou teoretickou přesnost. Pokud tedy dojde k zavedení metody umožňující přesnost lepší, než je rozlišení obrazu, nebude možné stanovit, která metoda lokalizace udává přesnější výsledky. Dosažení přesnosti pod hranici rozlišení obrazu je možné například za použití interpolace nebo proložení a vycentrováním souřadnic kontaktů polynomiální funkcí apod.

Nasazení navržené metody je omezeno požadavky na formát vstupních dat a jejich uspořádání. Metoda byla vyvíjena tak, aby co nejnázve umožňovala případné nasazení pro vyhodnocování patientských dat ve Fakultní nemocnici Motol se současně používaným softwarem. V jiných nemocnicích a dalších zdravotnických zařízeních však mohou být zavedeny odlišné vyšetřovací protokoly, jiné formáty pro uchovávání medicínských dat apod., což by využití navrženého programu komplikovalo a bylo by nutné ho upravit podle konkrétních požadavků dané instituce. Nejedná se tedy o všeobecně zaměřený program s podporou pro

široké spektrum standardů uchovávání medicínských dat, nýbrž o účelově navržený nástroj pro konkrétní použití.

Ve srovnání s ruční metodou lokalizace je třeba také zmínit fakt, že navržený algoritmus pouze vykonává definovaný postup a nedokáže reagovat na neočekávané situace. V problematických případech může algoritmus selhat, i když na testovaném souboru pacientů k selhávání nedocházelo. Odhadem se může jednat například o situaci, kdy vstupní obrazy nemají dostatečnou kvalitu, případně obsahují artefakty, které se nepodaří odstranit v průběhu zpracování. Dalším problémem může být špatně zavedená elektroda, která se příliš odchyluje od původního navigačního plánu. Pokud se při implantaci elektroda od navržené trajektorie vzdaluje rychleji, než se přibližuje k cílovému bodu implantace, může dojít k chybné identifikaci této elektrody. V případě selhání algoritmu by bylo nutné provést korekci chybně určených kontaktů ručně.

4.4. Porovnání s ostatními metodami lokalizace

Základní metodou pro porovnání byla ruční lokalizace kontaktů, tedy metoda používaná v současnosti. Oproti ní je navržená metoda výrazně rychlejší, zato méně přesná. Poznatky získané z obou způsobů lokalizace je možné spojit pro další zlepšení navrženého algoritmu.

Dále byla zmíněna poloautomatická metoda vyhledávání kontaktů pomocí open-source toolboxu *iElectrodes*. Přesnost *iElectrodes* uváděná v článku [23] je prakticky totožná s přesností metody navržené v této práci. Navíc se jedná pouze o metodu poloautomatickou, která pro svou činnost vyžaduje průběžné zásahy uživatele – zejména vyznačení jednotlivých elektrod v obrazu. Získávání lokalizace kontaktů touto metodou je proto výrazně pomalejší než pomocí automatické lokalizace navržené v této práci. Navrženou metodu lze na základě těchto skutečností označit za výhodnější pro řešení zadaného problému. Výhodou *iElectrodes* je schopnost lokalizovat také kontakty z elektrokortikografických elektrod, které jsou uspořádány v pruhu nebo do mřížky. Tyto typy elektrod se však v kontextu tohoto projektu již prakticky nepoužívají a v případě potřeby postačuje jejich kontakty lokalizovat ručně.

Ze zmíněných metod je pro srovnání s vyvinutou metodou zřejmě nejzajímavější automatická lokalizace popsaná v [22]. Její autoři dosáhli výsledků s podobnou přesností, ale výpočet probíhal výrazně rychleji: dle autorů pouze 0,8 s. Patrným rozdílem je implementace v jazyce C++. Lze dohledat porovnání rychlosti jazyka C++ a programu MATLAB: autoři článku [29] uvádějí, že výpočet při implementaci totožného algoritmu běžel v programu MATLAB 9× až 11× pomaleji než v C++. Jednalo se však o algoritmus z oboru ekonomie a není jisté, zda je zkušenost autorů článku přenositelná na případ této práce. Není tak jasné,

do jaké míry může být rozdíl v rychlosti výpočtu způsoben použitým programovacím jazykem. Objektivní porovnání časové náročnosti by bylo možné zřejmě jen v případě, že by obě metody vycházely ze stejných patientských dat. Na zmíněné metodě jsou dále určité zajímavé způsoby řešení problému křížení či dotyku dvou elektrod nebo prohnutí elektrody. V rámci doposud použitých patientských dat dokázala i metoda navržená v této práci tyto problémy překonat, a to díky použití GMM, který dokázal kontakty klasifikovat ke správným elektrodám (u komplikovaných případů kontrolováno vizuálně v průběhu výpočtu). Pro porovnání robustnosti obou metod bylo potřeba aplikovat je obě na obecný vzorek patientských dat s větším množstvím problematických elektrod. V případě prokázání větší úspěšnosti jednoho z postupů by pak bylo možné horší metodu dále doplnit o dílčí algoritmy pro překonání problémů, jež nedokáže správně vyřešit.

4.5. Výhledy na další využití a pokračování práce

Analýza výsledků měření a porovnání různých metod lokalizace vedly k získání námětů na další možné pokračování práce s výhledem jednak na využití stávajícího algoritmu k získání dalších výsledků, jednak na možné úpravy metodiky s cílem zpřesnění lokalizace.

Program je též možné podrobněji analyzovat z hlediska optimalizace paměťových nároků a výpočetní náročnosti, ale také z hlediska použitých proměnných a parametrů výpočtu (jako je například maska kontaktu), jejichž různé modifikace mají vliv na přesnost lokalizace. To se týká nejen samotného výpočetního algoritmu, ale též metod zpracování obrazu. Při získávání CT obrazu se nyní používá rekonstrukce na měkké tkáně, která mírně rozmazává elektrody a pro aktuální využití se jeví jako výhodná. Do budoucna je možné použít také rekonstrukci, která umožňuje získat obraz zachovávající přesný tvar elektrod. Zmíněné modifikace by mohly – ať už jednotlivě, nebo současným využitím vícero z nich – vést ke zpřesnění automatické lokalizace.

Samostatnou zmínku si zaslouhuje možnost následné úpravy dat po dokončení výpočtu. Jak se ukázalo porovnáním navržené metody s referenčním řešením, prokládání nalezených výsledků v souladu se známou parametrizací elektrody může být postupem vhodným k získání věrnějšího popisu elektrody. Výstup navrženého algoritmu tedy nemusí být považován za výstup definitivní. Hodnoty je možné dále upravovat, jako možné metody se jeví například prokládání úseků elektrody lineární aproximací (úsečkou) nebo vyrovnávání vzdáleností mezi kontakty vychýlenými axiálně na opačné strany.

Posledním námět se týká možnosti využití navrženého algoritmu, který byl implementován v programu MATLAB. Velkou uživatelskou základnu na poli medicíny má též program 3D Slicer, který umožňuje integraci doplňků psaných v jazyce Python. Navíc oproti

programu MATLAB umožňuje zpracování obrazu v uživatelsky přívětivém grafickém rozhraní a je bezplatný. Nabízí se tedy možnost navržený algoritmus implementovat jako doplněk pro program 3D Slicer, který by pak umožňoval práci s CT snímky v plném rozsahu této problematiky.



5. Závěr

Cíl práce – navržení algoritmu pro automatické zjištění polohy kontaktů intrakraniálních elektrod SEEG v CT obrazu mozku – byl naplněn. Při testování úspěšnosti na souboru patientských dat dokázal navržený algoritmus lokalizovat všechny implantované kontakty s uspokojivou přesností, navíc výrazně rychleji než aktuálně používaná metoda ruční lokalizace. Implementovaný program se proto jeví jako vhodný pro praktické využití v rámci předoperačních vyšetření pacientů trpících epilepsií, nicméně na základě provedené analýzy výsledků bude nutné tento program nadále vyvíjet a zvyšovat tím jeho přesnost.

Použitá literatura

- [1] SEIDL, Zdeněk a Jiří OBENBERGER. *Neurologie pro studium i praxi*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2004, s. 241-242. ISBN 80-247-0623-7.
- [2] KULIŠŤÁK, Petr. *Klinická neuropsychologie v praxi*. Vydání první. Praha: Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum, 2017, s. 309-310. ISBN 9788024630687.
- [3] Epileptochirurgie - FN Motol. *Fakultní nemocnice v Motole* [online]. Praha, 2012 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: <https://www.fnmotol.cz/kliniky-a-oddeleni/spolecna-pracoviste/neurochirurgicka-klinika/programy-kliniky/epileptochirurgie/>
- [4] DBALÝ, Vladimír. *Epileptochirurgie dospělých*. 1. vyd. Praha: Grada, 2004, s. 13-14. ISBN 80-247-0598-2.
- [5] NEVŠÍMALOVÁ, Soňa, Jiří TICHÝ a Evžen RŮŽIČKA. *Neurologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2002, s. 111-113. ISBN 80-246-0502-3.
- [6] VÁLEK, Vlastimil a Pavel ELIÁŠ. *Moderní diagnostické metody*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1998, s. 8. ISBN 80-7013-294-9.
- [7] KOŤOVÁ, Markéta. *Modelování artefaktů procesu CT RTG zobrazení*. Brno, 2011. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství.
- [8] BARRETT, Julia a Nicholas KEAT. Artifacts in CT: Recognition and Avoidance. *RadioGraphics* [online]. 2004, **24**(6), 1679-1691 [cit. 2021-05-14]. ISSN 0271-5333. Dostupné z: doi:10.1148/rg.246045065
- [9] NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA, ed. *Biofyzika v medicíně*. 1. vyd. Praha: Manus, 2003, s. 263-264. ISBN isbn80-86571-03-3.
- [10] *Integra Radionics CRW, Stereotaktický systém: Manuál uživatele*. Burlington, USA: Integra Radionics, Inc., 2007.
- [11] Setting Up a Movement Disorder Surgery Practice. In: *Neupsy Key* [online]. 2016 [cit. 2021-05-18]. Dostupné z: <https://neupsykey.com/setting-up-a-movement-disorder-surgery-practice/>

-
- [12] DIXI medical. In: *Renishaw* [online]. c2001-2021 [cit. 2021-05-18]. Dostupné z: <https://www.renishaw.cz/cs/dixi-medical--24260>
- [13] Microdeep Depth Electrodes. In: *CARDION s. r. o.* [online]. Besançon: Dixi Medical [cit. 2021-03-15]. Dostupné z: <http://www.cardion.cz/file/120/microdeep-electrode-1.pdf>
- [14] Coordinate systems. In: *Slicer Wiki* [online]. Slicer Wiki, 2014 [cit. 2021-05-11]. Dostupné z: https://www.slicer.org/wiki/Coordinate_systems
- [15] HLAVÁČ, Václav a Miloš SEDLÁČEK. *Zpracování signálů a obrazů*. Vyd. 1. Praha: Vydavatelství ČVUT, 2000, s. 110, 179-182. ISBN 80-01-02114-9.
- [16] ASHBURNER, Josh, Gareth BARNES, Chun-Chuan CHEN a Jean DAUNIZEAU. SPM12 Manual. In: *SPM12 Software - Statistical Parametric Mapping* [online]. London, UK: The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, 2020 [cit. 2021-05-11]. Dostupné z: https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/spm12_manual.pdf
- [17] KIKINS, R., K. VOSBURGH a S. PIEPER. 3D Slicer: A Platform for Subject-Specific Image Analysis, Visualization, and Clinical Support. JOLESZ, F. *Intraoperative Imaging and Image-Guided Therapy*. New York, NY: Springer, s. 277-289. ISBN 978-1-4614-7656-6.
- [18] *3D Slicer image computing platform* [online]. 3D Slicer, 2021 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: <https://www.slicer.org/>
- [19] MATLAB - MathWorks - MATLAB & Simulink. In: *MathWorks* [online]. Natick, Massachusetts: The MathWorks, Inc., c1994-2021 [cit. 2021-05-11]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/products/matlab.html>
- [20] SPM12 Software - Statistical Parametric Mapping. *SPM* [online]. London, UK: The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology, c1994-2021 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>
- [21] JANČA, Radek. *Multimodální koregistrace medicínských obrazů v epileptochirurgii*. Praha: České vysoké učení technické, Fakulta elektrotechnická, Intracranial Signal Analysis Research Group, 2017.
- [22] ARNULFO, Gabriele, Massimo NARIZZANO, Francesco CARDINALE, Marco FATO a Jaakko PALVA. Automatic segmentation of deep intracerebral electrodes in computed tomography scans. *BMC Bioinformatics* [online]. 2015, **16**(1) [cit. 2021-05-07]. ISSN 1471-2105. Dostupné z: doi:10.1186/s12859-015-0511-6

-
- [23] BLENKMANN, Alejandro, Holly PHILLIPS, Juan PRINCICH, James ROWE, Tristan BEKINSCHTEIN, Carlos MURAVCHIK a Silvia KOCHEN. IElectrodes: A Comprehensive Open-Source Toolbox for Depth and Subdural Grid Electrode Localization. *Frontiers in Neuroinformatics* [online]. 2017, **11**, 1-16 [cit. 2021-05-07]. ISSN 1662-5196. Dostupné z: doi:10.3389/fninf.2017.00014
- [24] BARNOVÁ, Julie, Adrián PITOŇÁK a Tomáš TWARDZIK. Detekce intrakraniálních elektrod. In: *GitLab* [online]. Praha: České vysoké učení technické, Fakulta elektrotechnická, 2020 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: https://gitlab.fel.cvut.cz/pitonadr/vir-sem/-/blob/master/FOR_FILIP/poster_VIR_barnojul_twardtom_pitonadr.pdf
- [25] WINKLER, A. M. The NIFTI file format. *Brainder*. [online]. 2012 [cit. 2021-05-09]. Dostupné z: <https://brainder.org/2012/09/23/the-nifti-file-format/>
- [26] Create Gaussian mixture model - MATLAB. *MathWorks* [online]. The MathWorks, Inc., c1994-2021 [cit. 2021-05-11]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/stats/gmdistribution.html>
- [27] Mehrdimensionale Normalverteilung. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, c2001-2021 [cit. 2021-05-10]. Dostupné z: https://de.wikipedia.org/wiki/Mehrdimensionale_Normalverteilung
- [28] Biostatistika. PAVLÍK, Tomáš a Ladislav DUŠEK. *Biostatistika*. Vyd. 1. Brno: Akademické nakladatelství CERM, 2012, 68-69, 87-88. ISBN 978-80-7204-782-6.
- [29] A comparison of programming languages in economics. In: *NBER Working Paper Series* [online]. Cambridge, MA: National Bureau of Economic Research, 2014 [cit. 2021-05-14]. Dostupné z: https://www.nber.org/system/files/working_papers/w20263/w20263.pdf

Seznam příloh

Přílohou této práce je CD s balíčkem nástrojů pro automatickou lokalizaci kontaktů SEEG elektrod v CT obrazu mozku. Jednotlivé soubory jsou na CD uspořádány v této struktuře:

/		
	bakalarska_prace.pdf	- plný text bakalářské práce
	matlab/	- složka s implementovaným programem
	dilateN.m	- pomocná funkce (dilatace)
	dist2line.m	- pomocná funkce (vzdálenost bodu a přímky)
	erodeN.m	- pomocná funkce (eroze)
	find_contacts.m	- pomocná funkce (hledání kontaktů)
	gaus_mask.m	- pomocná funkce (tvorba masky)
	main.m	- hlavní skript pro spuštění programu
	max_similarity.m	- pomocná funkce (hledání podobnosti)
	morphological_mask.m	- pomocná funkce (morfologická maska)
	preprocess.m	- pomocná funkce (předzpracování obrazu)
	README.txt	- pokyny ke správnému spuštění programu