

SAVREMENI METODI BIOMEDICINSKE VIZUALIZACIJE

Predrag M. Marinković
Elektrotehnički fakultet u Beogradu

Rad po pozivu

Sadržaj - Slikanje objekata u biologiji i medicini zastupljeno je u širokom dijapazonu, od individualnih molekula i ćelija, preko raznih tkiva, pa do kompletnih organa, sistema organa, veza među organima, delova tela i celog tela pacijenta. Ono obuhvata izučavanje funkcionalnih karakteristika, kao što su biofizičke, biohemijske i fiziološke osobine, na potpuno neinvazivan i direktan način. Pouzdane anatomske i fiziološke slike, koje se u ovom trenutku mogu dobiti, odlične prostorne rezolucije i dobrog kontrasta, doprinose većoj pouzdanosti dijagnoze, sigurnijem planiranju terapije i boljem obrazovanju medicinskog osoblja. U poslednje vreme trodimenzionalna (3D) vizualizacija objekata (na morfološkom i funkcionalnom nivou) je postala moguća zahvaljujući uređajima za slikanje koji imaju visoku razoluciju. Revolucionarna inovacija u medicinskoj praksi i biološkim istraživanjima je u direktnoj, potpuno dubinskoj fuziji realnih i virtuelnih podataka u realnom vremenu i 3D vizualizacijom, kako u kliničkoj praksi, tako i u biološkim eksperimentima.

1. UVOD

U početku, biomedicinsko slikanje (imaging) je prvenstveno bilo namenjeno kliničkoj primeni za dijagnostičiranje određenih stanja raznih bolesti, a kasnije su razvijane nove tehnike slikanja koje su mogle biti primenjene ne samo za slikanje ljudi, već i životinja i za razna biološka istraživanja.

A sve je počelo 1895. godine veštačkim dobijanjem X-zraka¹, kada su ostvarene prve transmisionne slike unutrašnjosti ljudskog tela[1]. Ovo otkriće je početak ere rendgenografije i postavilo je temelje medicinskoj disciplini koja se naziva radiologijom. Trebalo je da prođe dosta vremena pa da ova grana medicine dostigne onaj značaj koje su imale ostale discipline medicine i bude priznata. Sedamdesetih i ranih osamdesetih godina prošlog veka pojavile su se savremenije metode medicinskog slikanja, kao što su kompjuterizovana tomografija CT (Computer Assisted Tomography), slikanje magnetskom rezonancijom MRI (Magnetic Resonance Imaging), ultrazvuk US (Ultrasonography), koje su unapredile radiologiju. Radiologija je tih godina dobila (sem klasične radiografije) i metod projekcionog slikanja koji je nazvan fluoroskopijom, koja je vremenom znatno unapredovala, pa je u ovom trenutku u upotrebi digitalna fluoroskopija, a u okviru nje digitalna subtrakciona angiografija. Digitalne metode su prodrle i u ostale grane projekcione radiografije te se, u zadnjoj dekadi prošlog veka, pojavljuju na tržištu uređaji digitalne radiografije (DR) i kompjuterizovane radiografije (CR) [2] (kao indirektni metodi pret-

varanja energije X-zraka u korisnu informaciju) i uređaji na bazi direktnog pretvaranja primarne radiografske slike u električnu informaciju (digitalna radiografija sa selenijumskom pločom). Zajednička osobina sve tri pomenute metode je visoka rezolucija ($150\mu m \times 150\mu m$), visok dinamički opseg informacije (čak do 14 bita), bolji odnos signal/šum i digitalna priroda slike[3].

Nekako paralelno sa radiologijom razvijala se druga disciplina medicine – nuklearna medicina. Njeni počeci takođe datiraju u dalekoj prošlosti kada je Bekereel² otkrio radioaktivnost. Iako su prve primene radionuklida u medicini bile zabeležene početkom dvadesetog veka, bitan napredak u medicinskom slikanju metodama nuklearne medicine postignut je takođe sedamdesetih i osamdesetih godina toga veka kada je Anger[4] napravio prvu gama kameru (pa je nastala i tomografska metoda, koju nazivamo SPECT) i kada je predstavljena pozitronska emisija tomografija (PET)[5]. Tako je najveći razvoj u to doba bio u oblasti dijagnostičke medicine. Paralelno sa dijagnostičkom nuklearnom medicinom razvija se i terapeutska primena otvorenih izvora zračenja.

Poslednjih godina se počelo sa primenom humanih metoda biomedicinskog slikanja na životinjama, ali to nije tako jednostavno zato što većina tehnika medicinskog slikanja nema potreban nivo performansi da bi se dobili dobri podaci pri snimanju životinja. Najveće ograničenje odnosi se na prostornu rezoluciju. Uređaji u humanoj primeni imaju rezoluciju između nešto manje od 2 mm (MRI, CT) do oko 3 mm (PET), što nije dovoljno za praktična slikanja eksperimentalnih životinja (miševa, pacova i zečeva). Takođe je potrebno prilično vremena da se do tih slika dođe. Dok se ljudi mogu zamoliti da se ne kreću za vreme snimanja i da zauzmu određeni položaj, to se ne može očekivati od životinja; iz tog razloga u snimcima mogu nastati ozbiljni artefakti.

Na kraju, optička tomografija, nastala ne u tako dalekoj prošlosti, u nekoliko modaliteta daje mogućnost sasvim neinvazivne dijagnoze u ipak ograničenom, ali ne malom broju primena.

2. MODALITETI BIOMEDICINSKOG SLIKANJA

Vrednost biomedicinskih slika zavisi mnogo od sadržaja koji se u njima nalazi i medicinskog ili naučnog interesa i ciljeva koji motivišu njihovo stvaranje i korišćenje.

Pre planiranja studije slikanja, neophodno je ustanoviti prirodu potrebnih podataka. Postoji veliki broj različitih modaliteta slikanja, a osobenosti nekih od njih (u oblasti radiologije) su date u tabeli 1, dok su u oblasti nuk-

¹Wilhelm Röntgen, nakon otkrića X-zraka, slikao je šaku svoje supruge

²H. Bequerel, otkrio radioaktivnost 1896. godine

learne medicine dati u tabeli 2. Razlika u informacijama koje pružaju razni modaliteti slikanja pokazuje fleksibilnost biomedicinskog slikanja u poređenju sa ostalim metodologijama korišćenim u biomedicinskim istraživanjima.

Tip podataka	MRI	CT	US	MRSI	fMRI
Anatomski	+	+	+		
Fiziološki			+	+	
Metabolički				+	
Genetički	+				
Funkcionalni			+		+
Farmakološki	+				

Skraćenice: MRSI = Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging (spektroskopsko slikanje magnetskom rezonancijom, fMRI = funkcionalni MRI (funkcionalno slikanje magnetskom rezonancijom).

Tabela 1. *Biomedicinski podaci do kojih se može doći na neinvazivan način putem uobičajenih modaliteta slikanja u radiologiji.*

2.1. Kompjuterizovana tomografija

Aparatura kompjuerizovane tomografije se pojavljivala u više generacija, a u ovom trenutku se koristi spiralna (helikoidalna) CT, koja podrazumeva kontinualno pomeranje kreveta za pacijenta tokom akvizicije podataka i stalnu rotaciju izvora X-zračenja, što znatno smanjuje vreme snimanja, a postoji niz drugih prednosti u odnosu na prethodnu generaciju uređaja. Funkcionisanje se zasniva na snimanju u lepezastoj geometriji atenuacije X-zraka u telu u velikom broju projekcija. Dobijeni volumetrijski podaci se specijalnim postupcima rekonstrukcije slike pretvaraju u slike slojeva ili 3D sliku. CT je modalitet medicinskog slikanja koji pruža anatomske slike visoke rezolucije (512×512 do 1024×1024 piksela).

2.2. Slikanje magnetskom rezonancijom

Slikanje magnetskom rezonancijom, koja je skoro potpuno neinvazivna tehnika slikanja ljudskog tela, zasnovano je na pojavi nuklearne magnetske rezonancije. Aparatura se sastoji iz snažnog magneta koji stvara izuzetno jako statičko magnetsko polje. Tri dodatna magneta, poznata kao gradijentni kalemovi, podešavaju vrednost rezultantnog polja (u kome se nalazi pacijent) u prostoru i vremenu. Radiofrekventni kalem omogućava emisiju kratkog RF impulsa ka pacijentu i prihvatanje signala koji nakon toga dolazi iz njega. Formiranje 2D ili 3D slike se kod ovih uređaja može ostvariti na više načina. Dobijene slike zavise od koncentracije protona u tkivu i vremenskih relaksacionih konstanti poznatih kao T_1 i T_2 . Prostorna rezolucija je porediva sa onom kod CT sistema, a dobijene slike su morfološke, ali je moguće pratiti i metaboličke procese (fMRI).

2.3. Slikanje ultrazvukom

Ultrazvuk je dijagnostički modalitet u izuzetno intenzivnom razvoju, prvenstveno zbog relativne bezbednosti

slikanja, malog gabarita uređaja i niske cene koštanja nabavke i održavanja. Ovi uređaji rade u A modu (kada se snima amplituda povratnog eha u vremenu, M modu (pogodnom za neke kardiološke studije) i B modu (u kome se slika 2D mapa promene akustične impedanse). Korišćenjem Doplerovog efekta moguće je snimati pokretne objekte. Kvalitet slike zavisi od karakteristika opreme i veštine lekara. Ultrazvuk ima mnoge prednosti i komplementarnosti u odnosu na projekcionu radiografiju X-zracima, CT i MRI.

Tip podataka	γ -kamera	SPECT	PET
Anatomski			
Fiziološki			
Metabolički			+
Genetički			+
Funkcionalni	+	+	+
Farmakološki	+		+

Skraćenice: SPECT = Single Photon Emission Computed Tomography (jednofotonska emisijska kompjuterizovana tomografija), PET = Positron Emission Tomography (pozitronska emisijska tomografija).

Tabela 2. *Biomedicinski podaci do kojih se može doći na neinvazivan način putem uobičajenih modaliteta slikanja u nuklearnoj medicini.*

2.4. Modaliteti snimanja u nuklearnoj medicini

Gama kamera, koja je osnovni uređaj nuklearne medicine, opremljena olovnim kolimatorom sa više desetina hiljada malih otvora (koji nepovoljno utiče na osetljivost), prihvata jednofotonsko gama zračenje koje dolazi iz pacijenta samo ako je u pravcu vidnog polja (i penumbre) otvora na kolimatoru. Zračenje koje prođe kroz kolimator interaguje u monolitnom scintilatoru stvarajući svetlosne bleske koji se registruju relativno velikim brojem fotomultiplikatora, uz čiju se pomoć i dobro osmišljenim algoritmom određuje pozicija interakcije u osnovnoj rezoluciji od najmanje 64×64 piksela.

Pomoću gama kamera moguće je pratiti raspodelu radiofarmaka (obeležanih jednofotonskim gama emiterima) u okviru organa, sistema ili celog tela pacijenta i na osnovu tog snimanja doneti zaključak o funkciji. Sam proces snimanja može biti statički ili dinamički (u tom slučaju se dobija film, od više desetina okvira, vremensko-prostorne promene koncentracije radiofarmaka u objektu snimanja). Vrlo često (npr. kod kardioloških studija) je potrebno snimanje uskladiti sa nekim parametrima, a gama kamera se koristi u tomografijim aplikacijama kod SPECT i GSPECT (Gated SPECT) studija i SPECT studija celoga tela.

PET je neinvazivna dijagnostička (u suštini 4D) tehnika snimanja namenjena za merenje metaboličke aktivnosti ćelija ljudskog tela uz pomoć pozitronskog emitera, jedinstvena po tome što pruža slike osnovne biohemijske funkcije tela, za razliku od tradicionalnih dijagnostičkih tehnika (CT, MRI itd.), koje daju anatomske slike ljudskog tela, kod kojih je osnovna pretpostavka da će se

promene u anatomskoj strukturi, do kojih je došlo usled oboljenja, moći videti. Međutim, promene u biohemijskim procesima dolaze mnogo pre nego što se anatomske promene mogu konstatovati. Upravo PET studijama je moguće videti rane promene u biohemijskim procesima, kada se još strukturalne promene ne mogu primetiti.

Slikanje gama kamerom ili uz pomoć PET sistema je jednostavan proces. Koristi se bolus radioaktivnog materijala, kod koga je radionuklid vezan u okviru jedinjenja koja su bliska onima u telu. Nakon primene slika se raspodela tog materijala u ljudskom telu.

2.5. Optičke metode slikanja

Optička tomografija, koja se razvija tokom poslednje decenije, zasnovana je na jednostavnoj ideji da svetlost, koja prolazi kroz telo, izlazi iz njega u maloj količini provlačeći se kroz tkivo koje joj je na putu. Koristi fotone u bliskom infracrvenom spektru (700 nm do 900 nm), koja može penetrirati u tkivo i uz pomoć koje bi se mogli slikati delovi tela, a na osnovu tih slika dobiti razne informacije (na primer, prisutnost tumora u grudima žena). Optičko tomografsko slikanje daje prostornu mapu optičkih karakteristika dela tela koji se ispituje[7].

Čini se da je optička tomografija na bazi bliske infracrvene svetlosti idealna neinvazivna vizualizaciona dijagnostička tehnika zbog njenih malih propratnih efekata i niske cene koštanja.

Fotoni koji prolaze kroz tkivo, s obzirom da je ono uglavnom neprovidna sredina, se rasejavaju mnogo puta pre nego što ga napuste. Poslednjih deset godina razvijena je tehnika vremenske spektroskopije. Bliska infracrvena svetlost iz diode, koja se pulsira ili se njen intenzitet sinusoidalno menja, ulazi u tkivo i rasejava se i apsorbuje. Detektori mere svetlost koja putuje kroz tkivo (što se dešava kod optičke mamografije), ili se vraća nazad ka površini (kao kod slikanja mozga). U prvom slučaju se radi o impulsnim sistemima u vremenskom domenu, a u drugom slučaju o po intenzitetu modulisanim svetlosnim sistemima u frekventnom domenu.

Alternativni metod za optičko slikanje je optička koherentna tomografija (OCT), koja obezbeđuje visoku rezoluciju. OCT se obično poredi sa ultrazvukom jer daje slike istog oblika[6]. Korišćenjem bliske infracrvene svetlosti, postiže se penetracija do 3 mm, ali je rezolucija reda 10 μm , što je za red veličine bolje nego kod ultrazvuka. Kod ovih uređaja koristi se interferencija direktne svetlosti i koherentno rasejane svetlosti iz tkiva, što omogućava merenje vremenskog kašnjenja eha i amplitude rasejane svetlosti. Koristi se svetlosni izvor niske koherencije. Savremeni sistemi mogu da formiraju sliku rezolucije 250×250 piksela rezolucije $5 \mu\text{m}$ do $10 \mu\text{m}$ koja se može menjati tokom vremena brzinom od 8 okvira u sekundi. Osnovna primena je u optičkoj biopsiji.

Optički modaliteti medicinskog slikanja pružaju informacije o fiziologiji i funkciji.

3. OSNOVNE KARAKTERISTIKE BIOMEDICINSKOG SLIKANJA

Glavna osobenost medicinskog slikanja je neinvazivnost, pa je pacijent, na taj način, ostao nedirnut bez obzira na cilj i način odvijanja slikanja. Nijedna tehnika nije tako moćna u oblasti neinvazivnog ustanovljavanja anatomske strukture i funkcije ljudskog tela, kao što je to medicinsko slikanje. Suprotno onome što se dešavalo u prošlom veku, kada je uvek bilo neophodno pristupiti sekciranju u cilju utvrđivanja anatomije, slikanjem se takve studije mogu obaviti na živom organizmu (*in vivo*) na lagodan način. Medicinsko slikanje je dalo novu ulogu anatomima u smislu razvoja novih znanja kako bi mogli saradivati sa lekarima drugih disciplina.

Ne manje značajna činjenica je da je potreban tim eksperata, od stručnjaka za fundamentalne nauke, do elektroinženjera i fizičara, da bi se proizvela slika visokog kvaliteta i iz nje izvukla smisljena informacija.

Moguće je dobiti multimodalne informacije na osnovu različitih modaliteta slikanja.

Slikanje, takođe, ima veliku prednost u tome što pruža informacije o regionu od interesa (ROI), a pri tome se zadržavaju prostorni odnosi prema ostalom prostoru unutar tela, bez obzira da li su to funkcionalna, farmakološka ili genetička ispitivanja.

Biomedicinsko slikanje podrazumeva korišćenje energije u raznim oblicima, bez koje ne bi ni bilo slike. Popularne metode slikanja koriste elektromagnetski spektar u oblasti visokih frekvencija (radiografija X-zracima, CT, MR, SPECT, PET), dok drugi načini slikanja, kao što je to ultrazvuk (US), koristi energiju mehaničkih talasa koji se prostiru kroz objekat snimanja. Radiološke metode slikanja se zasnivaju na interakciji elektromagnetskog zračenja (ili ultrazvučnog talasa) sa tkivom pacijenta. Primarna medicinska slika, koja se može detektovati na različite načine, je posledica interakcije toga zračenja sa materijalom (za elektromagnetsko zračenje to je proces fotoelektričnog efekta, razne vrste rasejanja i eventualno, ako ima energetske uslova, proces proizvodnje para elektron-pozitron). Izvor zračenja je van pacijenta, što razlikuje tu medicinsku disciplinu od nuklearne medicine, kod koje se radioaktivni agenti (radiofarmaci) ubacuju u pacijenta (injekcijom ili na neki drugi način – udisanjem ili gutanjem) i rezultujuća slika je odraz metaboličkih ili fizioloških interakcija između agenta i tkiva. Nuklearna medicina ne pruža informaciju na nivou morfologije, već mnogo značajnije podatke – na nivou funkcije, metabolizma i fiziologije.

4. REKONSTRUKCIJA SLIKE I INVERZNI PROBLEM

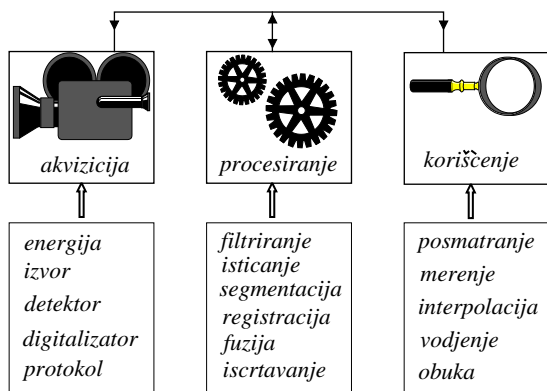
Tomografija je slikanje sloja unutar objekta koji se ispituje. Rekonstrukcija tomografske slike je matematička veza između podataka merenja i slike sloja. Dobivanje slike sloja $f(x, y)$ iz projekcija $p(s, \theta)$ je nekorektno postavljen problem, koji je zasnovan na Radovoj transformaciji $p(s, \theta) = \int_{l(\theta)} f(x, y) dl$.

Tradicionalne metode rešavanja Radonove transforma-

cije putem Furieove transformacije (zване FBP, CBP itd.) u ovom trenutku postepeno, ali sigurno, zamenjuju iterativne metode rekonstrukcije, kako 2D, tako i 3D slike. Iterativne metode su, u stvari, algebarske i zasnovane su na teoriji optimizacije i algebri, a do rešenja se dolazi na iterativan način, te ih to kvalifikuje kao iterativne. Kod SPECT i PET sistema metodi koji koriste Pua-sonovu statistiku (EM-MLM, OS-MLM itd.) imaju sve više primene s obzirom da mogu uspešno prihvatiti podatke sa visokim kvantnim šumom, a daju mnogo bolju sliku (koja je još i apsolutno kvantifikovana) nego što se dešava ako se primeni transformacioni pristup problemu (pre svega, u pogledu boljeg kontrasta i prigušenja kvantnog šuma).

5. ETAPE BIOMEDICINSKOG SLIKANJA

Biomedicinsko slikanje je proces sa povratnim uticajima, koji se može predstaviti dijagramom toka na slici 1, a sastoji se iz tri glavna elementa: akvizicije seta podataka, procesiranja podataka i produktivnog korišćenja seta podataka.



Sl. 1. Dijagram toka medicinskog slikanja na kome je prikazana veza između akvizicije, procesiranja slike i korišćenja slike

Evidentan povratni uticaj procesiranja i korišćenja slike može pomoći pri definisanju boljih načina akvizicije podataka u cilju dolaženja do boljih, koji bi ubrzali procesiranje i bili od veće koristi.

Akvizicija se odnosi na poznavanje vrste zračenja (koje se obično naziva energijom), koje potiče iz nekog izvora i detektuje se, a dobijeni podaci se moraju digitalizovati i pripremiti za procesiranje.

Procesiranje slike obuhvata predobradu slike – filtriranje, poboljšanje kvaliteta slike – restauraciju, segmentaciju, registraciju, fuziju slike i iscrtavanje.

Na kraju, sledi vizualizacija, što spada u korišćenje slike.

5.1. Energija, izvor i detektor

Da bi se biomedicinska slika dobila potrebno je zračenje, koje potiče iz nekog izvora, registruje se u odgovarajućem

detektoru i sa sobom nosi energiju. Vrsta zračenja zavisi od modaliteta medicinskog slikanja. X-zračenje se koristi u projekcionoj radiografiji i CT uređajima. Gama-zračenje, koje potiče iz jednofotonskih gama-emitera ili nastaje anihilacijom pozitrona i elektrona (što je slučaj kod dvofotonske emisije tomografije), se primenjuje u nuklearno-medicinskim studijama. Rad MRI sistema zasnovan je na korišćenju RF zračenja u oblasti kratkih talasa, dok se kod ultrazvuka energija prenosi akustičnim talasima. Optički sistemi koriste elektromagnetske talase u IC ublasti itd.

Zračenje dolazi iz izvora zračenja (npr. X-cevi, radionuklida itd.) Vrsta detektora prilagođena je korišćenom zračenju. Pravilan odabir detektora i njegov kvalitet imaju bitan uticaj na krajnji rezultat slikanja.

5.2. Akvizicija i digitalizacija

Kvantizacija je prvi korak neophodan za povezivanje sa računarom i ostalim digitalnim procesorima. Pod kvantizacijom uobičajeno smatramo diskretizaciju kontinualnog analognog signala, pri čemu se svakom uzorku pridružuje binarni kod, a može se obaviti na linearan ili nelinearan način.

Medicinska slika se reprezentuje funkcijom $f(x, y)$, gde je f proporcionalno sa nivoom sivog, dok su (x, y) prostorne koordinate. Ona se mora digitalizovati (diskretizovati) po prostoru (koordinatama x i y) i po nivou sivog (f). Specificirana je brojem elemenata po pravcu (M), što zahteva m bita i brojem nivoa sivog (G), što zahteva g bita, pa je dimenzija digitalizovane slike ($M \times M$) piksela. Ukupni memorijski zahtev je ($M \times M \times m \times g$).

5.3. Isticanje

Da bi se slika vizualizovala, obično ju je potrebno poboljšati, a u ovom trenutku se koristi veliki broj različitih tehnika koje omogućavaju da to tog poboljšanja dođe, a jedna od njih je isticanje. Stoga je isticanje manipulacija slikom, koja uključuje operacije koje poboljšavaju preglednost slike pri posmatranju i prikazivanju na ekranu. Obično je to subjektivan proces i oslanja se na procenu posmatrača, ali je ipak vrlo važna klasa procesiranja slike. Kod isticanja (takođe poznatog kao filtriranje propuštanjem visokih frekvencija) ideja je da se naglase ivice u sceni koja se posmatra. Prema tome, pod isticanjem obično podrazumevamo izoštravanje motiva u slici. Isticanje slike uključuje manipulaciju nivoima sivog, kontrastom, smanjenjem šuma, pojačanjem ivica, glačanjem, filtriranjem, interpolacijom, uveličanjem i na kraju pseudobojeanjem. U kliničkoj primeni koristi se da bi se poboljšale i istakle informacije koje su relevantne za dijagnozu.

5.4. Filtriranje

Filtriranje slike je vid njene predobrade, a cilj je redukcija šuma, isticanje regiona ili osobina, a metode koje se koriste su procesiranje u prostornom i transformacionom domenu. Standardne tehnike filtriranja uobičajeno nisu

pogodne za primenu na medicinskim slikama, već se razvijaju tehnike koje uzimaju u obzir strukturu tkiva koje se snima.

5.5. Segmentacija

Segmentacija je postupak deobe slike na njene sastavne delove i najvažniji je korak prilikom obrade slike. Automatizacija ovog procesa je vrlo složena i potpunu automatizaciju je teško uspešno ostvariti. Obično je stepen automatizacije procesa segmentacije obrnuto proporcionalan pouzdanosti rezultata. S druge strane, manuelna segmentacija je mučan i spor proces. Stoga su, uobičajeno, procesi segmentacije semiautomatski, kod kojih se segmentacija inicira i vodi od strane korisnika, ali se u većem delu automatski izračunava.

5.6. Fuzija slike

Fuzija slike je integracija različitih voksela slike (čije gustine su dobijene različitim modalitetima slikanja) u jedinstvene voksele, na taj način stvarajući sliku koja je potencijalno mnogo korisnija u dijagnostičke svrhe. Modaliteti slikanja koji mogu dati fuzionisanu sliku su CT i MRI, CT i PET, CT i SPECT itd. Na primer, slike dobijene fuzijom CT i PET omogućavaju da se stanje funkcije, ako je ona cilj studije, dobro locira u okvirima organa koji se ispituje. Stanje funkcije daje PET, a morfologiju organa CT; tek zajedno ove slike pružaju sveobuhvatniju informaciju nego svaka sama za sebe. Fuzija funkcionalno-anatomske slike je u ovom trenutku "vruća tema".

5.7. Restauracija slike

Restauracija slike je poseban vid poboljšanja njenog kvaliteta (na primer, odstranjenje zamagljenja usled pokretanja pacijenta tokom akvizicije podataka). Poboljšanje kvaliteta izrazito zavisi od vrste primene i subjektivnih kriterijuma. Postupci restauracije mogu se realizovati u prostornom i frekventnom domenu.

Restauracija slike uključuje takve operacije kao što su rekonstrukcija i korekcija slike koja je degradirana, na primer, šumom ili lokalnim pomerajima.

Kod linearnih sistema prostorna degradacija slike može se modelovati putem prostorno invarijantne funkcije širenja tačke ili impulsnim odzivom i aditivnim šumom. Restauracija slike može se obaviti tehnikama linearnog filtriranja (inverzni filter, adaptivni Vinerov filter itd.) i nelinearnog filtriranja (median filter, statistički skalirajući filter itd.).

5.8. Registracija

Cilj registracije slike, koja je u širokoj upotrebi, je da se usaglate slike dobijene različitim modalitetima slikanja (npr. slike dobijene PET i MRI sistemima), koja se naziva multimodalnom registracijom, ili usaglate slike ostvarene u različitim trenutcima vremena istim modalitetom slikanja (na primer, slike pre i posle neke intervencije), koja se naziva unimodalnom registracijom. U kliničkoj dijagnostičkoj praksi je od izuzetne važnosti preciznost registracije, koja mora biti moćna i robusna.

5.9. Iscrtavanje

Iscrtavanje je osnova kompjuterske grafike. Podrazumeva stvaranje slike sa geometrijskim oblicima na računaru uz upotrebu boja i senki u cilju davanja slici dodatne dimenzije promenom njenog izgleda pomoću svetla i senke. Takve slike su vrlo stvarne, kvaliteta koji se može porediti sa fotografijom.

Za 3D vizualizaciju u medicini u upotrebi su površinsko iscrtavanje i zapreminsko iscrtavanje.

Prvi korak površinskog iscrtavanja je formiranje površine strukture (koja se može realizovati na nekoliko načina), dok je drugi korak iscrtavanje te površine na 2D ekranu, tokom koga se koriste geometrijske transformacije (kao što su povećanje/umanjenje, translacija i rotacija), projektovanje, uklanjanje skrivenih delova i senčenje. Priroda procesa iscrtavanja zavisi od usvojenih uslova posmatranja. Tehnike iscrtavanja, zbog redukcije dimenzija, moraju na neki način stvoriti iluziju tri dimenzije.

Zapreminsko iscrtavanje je tehnika iscrtavanja koja polazi direktno od 3D podataka po vokselima (datih u nivoima sivog ili kao binarna slika). Glavni koraci postupka su pretprocesiranje podataka i iscrtavanje.

5.10. Vizualizacija

U medicinskoj praksi i biološkim studijama bilo je potrebno vizualizacijom naći vezu između anatomske strukture i biološke funkcije i na osnovu toga otkriti i lečiti bolest ili povredu. Ova vizualizacija tradicionalno je bila direktna, putem hirurgije ili biopsije, ili indirektna, ali tada je bilo potrebno u mislima sagledati ono što je od interesa.

Vizualizaciju treba razlikovati od slikanja. Slikanje se prvenstveno odnosi na prikupljanje podataka, u digitalnoj formi, iz objekta, bilo u dve ili tri dimenzije. Ovaj pojam se obično generalizuje tako da uključuje u sebe procesiranje, prikazivanje i analizu seta podataka.

Vizualizacija je dvodimenzionalno (2D) ili trodimenzionalno (3D) vizualno predstavljanje biomedicinskih podataka dobijenih slikanjem. U medicini, vizualizacija objekata se prostire duž široke skale, od individualnih molekula i ćelija, preko različitih tkiva, pa do delova tela ili celog tela.

3D vizualizacija je transformacija ili prikazivanje 3D objekta na taj način da se može primetiti njegova trodimenzionalna priroda. Takvo prikazivanje ide od zasenčenih grafika na 2D displeju (koji se ponakada navode kao $2\frac{1}{2}D$), do stereoskopskih tipova prikazivanja, koji zahtevaju pomoć specijalnih naočara za posmatranje, do autostereografskih i holografskih 3D displeja, koji ne zahtevaju nikakva pomagala, pa sve do dubinskih displeja koji projektuju posmatrača u scenu, kao što su okruženja virtuelne realnosti. Ali termin vizualizacija, koji se koristi u kompjuterskom slikanju, takođe eksplicitno uključuje sposobnost manipulacije, analize i prikazivanja informacije.

Vizualizacija u realnom vremenu, u aplikacijama kompjuterskog displeja, podrazumeva izglaćanu promenu slike, što se realizuje dovoljno brzom promenom okvira,

a generalno je prihvaćena brzina od 15 do 30 okvira u sekundi.

Interaktivna vizualizacija se odnosi na dovoljno brz odziv sistema koji je osetljiv na akciju korisnika (pokretanje miša li pritisak na neku tipku), tako da korisnik može skoro trenutno primetiti reakciju na neku akciju. Nivo interaktivnosti zavisi od aplikacije ili procedure snimanja, te se veća brzina odziva zahteva, na primer, kod vrlo dinamičkih situacija (pozicioniranja katetera), a manje brzine kod statičkih primena (studije tumora).

U kliničkoj primeni i biomedicinskim istraživanjima koristi se čitav niz kompjuterskih metoda vizualizacije. Za 3D setove podataka koriste se i 2D i 3D tehnike prikazivanja. Kod mnogih biomedicinskih sistema za slikanje postoji ograničenja u optimalnoj orijentaciji 2D slike jer postoje ograničenja u pozicioniranju objekta snimanja ili detektora. Zato su važne tehnike kojima se može dobiti optimalan 2D prikaz iz 3D volumetrijskih podataka u površi ma kakve orijentacije i oblika (najčešće - ravni).

5.11. Virtuelna endoskopija

Realna endoskopija je standardna dijagnostička i hirurška tehnika. Endoskopi su tanki cavasti fiber-optički uređaji koji omogućavaju ispitivanje šupljih anatomskih oblasti, tako što se kroz prirodni otvor ili napravljeni mali otvor na telu uvlače i vode kroz oblasti od interesa, slično kao što je kretanje rudara kroz okno rudnika. Bez obzira na sve prednosti, realna endoskopija može biti vrlo neprijatna za pacijenta.

Virtuelna endoskopija se poslednjih desetak godina nametnula kao nova tehnika slikanja i vizualizacije. Koristi se uglavnom u cilju posmatranja unutrašnjih površina šupljih organa. Obično virtuelnom endoskopijom nazivamo navigaciju virtuelne kamere kroz 3D rekonstrukciju pacijentove anatomije u cilju pretraživanja unutrašnjih struktura, sa namerom da se pomogne pri dijagnozi (bez operacije) i pri planiranju hiruških zahvata[8, 9]. Virtuelna endoskopija se standardno realizuje na takav način da se vizualizuje 3D model atomske strukture i definiše trajektorija kamere unutar modela, po kojoj se ona kreće. Tokom putovanja virtuelne kamere kroz model, lekar na ekranu može pratiti njenu poziciju unutar modela, pogledati šta je u vidnom polju i kontrolisati, radi bolje orijentacije, poziciju kamere na 2D slikama slojeva.

Virtuelna endoskopija primenjuje se na mnogim različitim organima. Tako su u upotrebi bronhoskopija (koja se koristi u simulaciji komplikovanih slučajeva i u edukaciji), kolonoskopija (koja predstavlja film virtuelnog leta kamere kroz debelo crevo, pri čemu se 3D model prikazuje u boji, a sumljive zone kolorišu unapred dogovorenim bojom), pankreatoskopija, laringoskopija, endoskopija sinusa, otoskopija, angioskopija itd.

Dijagnostički potencijal virtuelne endoskopije je u ovom trenutku veliki. Virtuelna endoskopija, koja se zasniva na korišćenju podataka 3D rekonstrukcije dobijenih CT i MRI uređajima, obezbeđuje jedinstven portret unutrašnjih površina atomske strukture. Suprotno prezentaciji sloj po sloj, ova nova tehnika slika kontinualne površine i omogućava interaktivno ispitivanje, navigaciju i manevrisanje unutar unutrašnje površine šupljih un-

utrašnjih organa ili cevastih struktura. Strukture van tih površina se takođe mogu kontinualno pratiti i prikazati.

Poredeći je sa realnom endoskopijom, virtuelna endoskopija ima nekoliko prednosti:

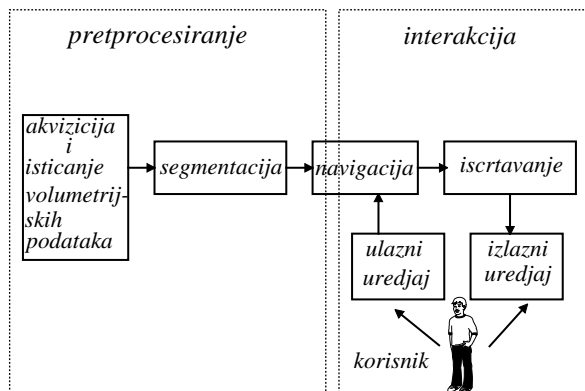
- Moguća je interaktivna kontrola parametara virtuelne kamere, kao i vidnog polja.
- Navigacija se može ostvariti kroz šuplje organe, ali i kroz strukture koje nisu prazne (na primer, krvne sudove).
- Virtuelna kamera može proći kroz zidove organa da bi se videla susedna anatomija, što nije zamislivo u realnoj endoskopiji. Virtuelna endoskopija nije ograničena (kao što je to kod realne) na posmatranje prostora omeđenog unutrašnjim površinama. Duboko prodiranje u tkivo pruža mogućnost predstave tumora u celini i određivanje njegove veličine.
- Moguće je automatsko pomeranje virtuelne kamere duž generisanog puta.
- Virtuelna endoskopija se može koristiti za planiranje hiruškog zahvata.
- Potpuno je neinvazivna.
- Minimalno je nekomforna u poređenju sa realnom endoskopijom (na primer, kod virtuelne kolonoskopije, creva se obično naduvavaju vazduhom, što je jedini uzrok osećaja neprijatnosti).
- Nema potrebe za sedativima i anestezijom.
- U nekim slučajevima je iste senzitivnosti kao realna endoskopija.
- Postoji mogućnost da se virtuelna endoskopska procedura ponovi onoliko puta koliko je to potrebno na bazi istih podataka sa različitim navigacionim planovima.
- Može se koristiti za edukaciju pacijenta u vezi njegove medicinske situacije.
- Vizualizacijom virtuelnom endoskopijom izbegavaju se rizici vezani za realnu endoskopiju, naročito tokom obuke.
- Mogu se ispitivati oni delovi tela koji nisu dostupni realnoj endoskopiji.
- Vrš se istraživanja koja bi omogućila virtuelnu biopsiju.

Međutim, ona ima i značajne nedostatke:

- Cena koštanja.
- Izlaganje radijaciji u slučaju korišćenja CT.
- Virtuelna endoskopska prezentacija tomografskih podataka ograničena je prostornom rezolucijom rekonstruisanih površina, ali se očekuje da će tehnološka poboljšanja CT i MRI unaprediti prostornu rezoluciju.
- Ne postoji mogućnost uzimanja bioptičkih uzoraka.
- Postoji mogućnost dobijanja lažnih rezultata (na primer, kod kolonoskopije, u slučaju izostanka dobre pripremljenosti pacijenta za pregled, zaostali fekalni sadržaj se može krivo protumačiti kao polip).

Poslednjih nekoliko godina na tržištu se pojavilo nekoliko sistema za virtuelnu endoskopiju. Iako su svi ti sistemi ograničeni na određenu primenu, ipak među njima ima nekih sličnosti.

Tipičan sistem za virtuelnu endoskopiju čine moduli za pretprocesiranje (koji ne zahtevaju veliko opterećenje procesora) i nekoliko modula za interakciju (kod kojih su kritični resursi računara) - slika 2. Sistem za virtuelnu



Sl. 2. Blok šema sistema za virtuelnu endoskopiju.

endoskopiju sastoji se iz:

- Modula za akviziciju i isticanje seta volumetrijskih podataka. Ovaj modul obezbeđuje unos 3D podataka slike, a do njih se dolazi nekim od uobičajenih modaliteta medicinskog slikanja, kao što su CT, MRI itd. Vrlo često je neophodno primeniti tehnike procesiranja slike (na primer, filtriranje) u cilju poboljšanja kvaliteta 3D podataka i mogućnosti izvođenja narednih koraka na uspešan način.
- Modula za segmentaciju kojom se iz seta 3D podataka odvađa objekat od okoline. Rezultat ovog važnog procesa mogu biti 3D podaci iste dimenzije kao početni, 3D podaci niže dimenzije, površinski (2D) podaci, granične linije (1D) ili tačke (0D). Ukoliko je set podataka jednostavniji, utoliko ih je lakše vizualizovati, ali se gubi više informacija, pa interpretacija podataka može biti otežana. Modul za segmentaciju definiše objekat u okviru celog volumetrijskog seta podataka koji je od interesa za korisnika (kolonu, traheju itd.)
- Modula za navigaciju koji ostvaruje interakciju sa korisnikom (koji kontroliše kretanje virtuelne kamere), a uloga mu je još u mapiranju kretanja kamere i u podešavanju njenih parametara. Korisnik ne sme imati osećaj "izgubljenosti u svemiru" niti frustrirajući osećaj zbog ograničenog prostora kroz koji se kamera kreće.

Tokom virtuelne endoskopije tačka posmatranja se kreće unutar seta podataka i samo mali deo od celokupnih podataka će se videti. O ovome vodi računa modul za navigaciju, kako bi se smanjio broj podataka koji se šalje modulu za iscrtavanje. Sem što snabdeva modul za iscrtavanje podacima, modul za navigaciju takođe priprema podatke o parametrima

kamere (na primer, informacije o poziciji kamere i orijentaciji). Činjenica da se samo ograničeni set podataka prosleđuje modulu za iscrtavanje ima za posledicu smanjeni zahtev za memorijskim prostorom i veću, skoro realnu, brzinu kretanja kamere. Virtuelna kamera se može voditi manuelno (kada se interaktivno menjaju pozicija kamere, fokalna tačka, vidno polje i drugi parametri) ili automatski duž planiranog puta (što je često mnogo ugodnije pri upotrebi). Teškoće pri manuelnoj navigaciji se javljaju zbog velikog broja parametara koje korisnik treba da podešava, što ga može potpuno dezorijentisati. Nedostatak automatske navigacije, koja je unapred planirana, je manjak interaktivnosti, što može iziskivati dosta truda od korisnika u cilju postizanja željenog rezultata. Zato se teži vođenoj navigaciji, koja je nešto između manuelne i automatske navigacije. Korisnik može kontrolisati parametre kamere, ali su uvedena izvesna ograničenja, kao što je održanje pozicija kamere na optimalnom unapred određenom putu. Time se gubi osećaj dezorijentacije, a zadržan je osećaj interaktivnosti.

- Modula ulaznog uređaja, koji se odnosi na sam uređaj putem koga se interaguje sa korisnikom. Postoji znatan broj mogućih načina interakcije sa sistemom za virtuelnu endoskopiju. Ti uređaji mogu biti tastatura ili 2D miš, ali se koristi i 3D uređaj sa šest stepeni slobode. Razvijeni su i specijani ulazni uređaji namenjeni samo za virtuelnu endoskopiju.
- Modula za iscrtavanje. Nakon što je određena pozicija kamere i izvršena priprema podataka, obavlja se iscrtavanje uz pomoć nekoliko različitih tehnika, čiji izbor zavisi od željene tačnosti i brzine kojom se okviri filma trebaju da menjaju. Neophodno je istaći da bi se pri procesu iscrtavanja trebalo da koristi projektovnije u perspektivi (a ne paralelno projektovanje), s obzirom da je tačka posmatranja unutar seta podataka, pa bi došlo do gubitka osećaja dubine. Većina endoskopskih sistema su zasnovani na površinskom iscrtavanju, ali se ne isključuje upotreba zapreminskog iscrtavanja. Sve procedure iscrtavanja su veoma zahtevne što se tiče brzine rada kompjutera (pogotovu ako se želi brzina u realnom vremenu od 30 okvira u sekundi, projektovanje u perspektivi i volumetrijski pristup), pa se u tu svrhu uobičajeno koriste, od računarske opreme, najmodernije radne stanice.
- Modula izlaznog uređaja putem koga se korisniku prikazuju rezultati iscrtavanja, a to su monitor, displej montiran na glavi itd.

6. FANTASTIČNA BUDUĆNOST?

Dvadeset prvi vek će verovatno biti doba kada će, u razvijenim zemljama, svaka osoba, kao nikada ranije, birati način svog života, uključujući i nivo medicinske zaštite. Kombinujući takvu očekivanu potrebu za lecarskom negom i trenutne trendove u razvoju informacione tehnologije i komunikacija, kao i napretke u raznim bazičnim naukama relevantnim za biomedicinsko slikanje

i skoro promptnoj primeni otkrića u tehnologiji, može se očekivati, bez sumnje, da će doći do brzog razvoja biomedicinskog slikanja, posebno molekularnog slikanja.

Molekularno slikanje podrazumeva *in-vivo* slikanje promena na ćelijskom i molekularnom nivou, kao i na genetskom nivou (što je osnova patoloških promena), a to je u potpunoj suprotnosti sa sadašnjim metodama medicinskog slikanja kojima se prate uznapredovale patološke promene tkiva. Suprotno onome što se dešava kod konvencionalnog slikanja, molekularno slikanje kvantifikuje biohemijske abnormalnosti na molekularnom nivou (što je pitanje biologije i hemije), koje su, u stvari, uzrok bolesti. Na taj način se može detektovati bolest u najranijoj fazi, pre nego što se bilo kakvi simptomi pojave. Molekularno slikanje će verovatno omogućiti pronalaženje novih bio-markera za rano otkrivanje bolesti, a to će omogućiti formiranje vrlo specifičnih markera uz čiju pomoć će se primenjivati terapija. Instrumenti pomoću kojih se realizuje molekularno slikanje su, u ovom trenutku, modaliteti slikanja u nuklearnoj medicini: PET i SPECT.

Međutim, mogu se sagledati neke prepreke razvoju molekularnog slikanja. Među njima su nepostojanje opšte prihvaćenih standarda u oblasti medicinskog slikanja, baza medicinskih podataka kojima se jednostavno pristupa i donekle animozitet lekara prema novim kompjuterskih tehnologijama.

Problem sa standardima je upravo taj da ih previše ima. Iako nije idealan, DICOM [10, 12] se sve više nameće da postane standard u medicini, a PACS-RIS[11, 12] postaje rešenje problema čuvanja medicinskih slika u bolnicama. U ovom trenutku nema sličnih standarda u kompjuterskom programiranju i internet komunikaciji.

Postoji potreba da se standardizuju baze medicinskih slika i patoloških slika, koje moraju postati svima raspoložive i do njih se mora dolaziti na jednostavan način; na tom polju treba još mnoga da se radi.

Trebalo bi prevazići nepoverenje lekara prema 3D medicinskom slikanju i vizualizaciji. Do toga će doći daljim usavršavanjem biomedicinskog slikanja i vizualizacije (koja sama sebe mora da nametne lekaru) i boljom edukacijom lekara (što je pitanje sistema obrazovanja).

Opravdano je očekivati unapređenje PET i SPECT tehnologije, čiji trenutni dosezi ne zadovoljavaju sasvim potrebe molekularnog slikanja. U budućnosti, zahtevaće se, u aplikacijama molekularnog slikanja, osetljivost reda nanomola po litru, a prostorna rezolucija trebalo bi da bude takva da se otkriju lezije veličine milimetra.

U ovom trenutku se kinetika i dinamika farmaka modeluju u okviru regije od interesa pomoću srednje vrednosti koncentracija farmaka unutar organa koji se studira. Međutim, u ranoj fazi oboljenja, do promene dolazi u maloj oblasti organa, koja je dimenzija milimetra. Kinetički model celog organa ili dela organa ne može dati dovoljno informacija o maloj leziji. Usput se, koristeći modele sa srednjim vrednostima, izgubi i na prostornoj rezoluciji. U budućim primenama biće potrebno razviti kinetičke modele zasnovane na vokselima, ali pre toga treba imati pouzdanu vokselizovanu volumetrijsku sliku dobijenu metodama slikanja u nuklearnoj medicini.

Na kraju, treba imati u vidu da kvantitativna nesigurnost slikanja u nuklearnoj medicini zavisi od 3D iterativnih algoritama rekonstrukcije slike. Međutim, još nije prevaziđen problem enormno velike matrice odziva sistema, koja zauzima gigabajte memorijskog protora i čije izračunavanje zahteva velike resurse računara. Očekuje se da će u budućnosti ovaj problem biti prevaziđen.

7. ZAKLJUČAK

Istorija biomedicinskog slikanja je puna epohalnih tehnoloških doprinosa. Sadašnje mogućnosti su izuzetne (o čemu je bilo reči u ovom radu), a o fantastičnoj budućnosti treba razmišljati samo sa optimizmom. Važni zahtevi koji se postavljaju za vreme koje dolazi, koji će sigurno doprineti boljoj medicinskoj zaštiti, su:

- povećanje rezolucije u prostoru i u vremenu slika i procedura;
- ostvarenje pouzdane automatske anatomske i funkcionalne segmentacije na osnovu volumetrijskih podataka dobijenih snimanjem;
- brza i robusna multidimenzionalna registracija slike i fuzija slike;
- tačna klasifikacija karakteristika i osobina tkiva i
- realistično zapreminsko iscrtavanje i vizualizacija.

Na kraju treba reći da cena koštanja novih tehnologija (koja nije mala) ne bi trebalo da bude limitirajući faktor tom progresu i uvek je treba porediti sa mogućnostima tih tehnologija u boljoj medicinskoj zaštiti stanovništva i produžetku veka ljudi.

LITERATURA

- [1] T. M. Lehmann, H. P. Meinzer, T. Tolxdorff, "Advances in Biomedical Image Analysis. Past, Present and Future Challenges", *Methods Inf Med*, vol.4, pp.308-314, 2004.
- [2] Zang-Hee Cho, Joie. P. Jones and Manbir Singh, *Foundations of Medical Imaging*, John Wiley & Sons Inc., 1993.
- [3] Perry Sprawls, Jr., *Physical Principles of Medical Imaging*, Second Edition, Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin, 1997.
- [4] J. T. Bushberg, J.A. Seibert, E.M. Leidholdt and J. M. Boone, *The Essential Physics of Medical Imaging*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1994.
- [5] A. C. Kak and M. Slaney, *Principles of Computerized Tomographic Imaging*, New York, IEEE Press, 1988.
- [6] J. Fujimoto, "Biomedical imaging using optical coherence tomography", *SPIE*, Vol.3749, p.402, 1999.
- [7] <http://www.nap.edu/openbook/0309053870/html/157.html>, "Mathematics and Physics of Emerging Biomedical Imaging", The National Academy of Science, pp. 157-165, 1996.
- [8] D.J.Vining, A.R. Padhani, S. Wood, et al., "Virtual bronchoscopy: a new perspective for viewing the tracheo-bronchial tree", *Radiology*, 189(p):438, 1993.

- [9] R. A. Robb, *"Three-Dimensional Biomedical Imaging - Principles and Practice"*, VCH Publishers, New York, NY 1995.
- [10] R. Hindel, *Implementation of DICOM 3.0 Standard - A Pragmatic Handbook*, RSNA, 1994.
- [11] H. U. Lemke, M. L. Rhodes, C. C. Jaffe, R. Felix, *Computer Assisted Radiology, CAR-95*, Sprinder-Verlag, Berlin, 1991.
- [12] <http://www.nema.org>

Abstract – Visualization of objects in biology and medicine extend across vast range of scale, from individual molecules and cells, through the varieties of tissue and interstitial interfaces, to complete organs, organ systems and body part. It includes examination of functional attributes of these systems, such as biophysical and physiological properties, on noninvasive manner. Accurate anatomic and function images, that is now possible, enhance diagnosis, accurate treatment planing, and education/training. Object and functional visualization in three dimensions (3D) is now possible with the advent of high resolution tomography scanners and imaging systems. Revolutionary innovation in the practice of medicine in biology investigations lies in direct, fully immersed, fusion of real and virtual information data in real-time and 3D visualization in clinical practice and biological experiments.

THE MODERN METHODS OF BIOMEDICAL
VISUALIZATION

Predrag M. Marinković