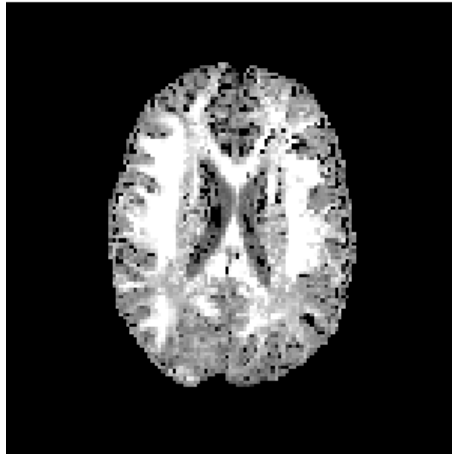


KURTOSIS IMAGING:  
EN 3-PARAMETER MODEL FOR DIFFUSIONSVÆGTET MRI

K s8



BACHELORPROJEKT I FYSIK  
KAARE BJARKE MIKKELSEN — 20050910

MED "NYT" KOMMA

VEJLEDERE: SUNE NØRHØJ JESPERSEN  
HANS FYNBO

12. SEPTEMBER 2008

INSTITUT FOR FYSIK OG ASTRONOMI  
AARHUS UNIVERSITET



### **Abstract**

One way of specifying contrast in an MR image is by means of the diffusional properties of the tissue. For the greater part of MRI history, this diffusion weighting has been done primarily in relation to a 2-parameter model, but, with the arrival of better hardware, attention is turning towards a more sophisticated 3-parameter model, incorporating also the kurtosis,  $K$ , of the probability distribution of the diffusion displacements.

The main purpose of this project has been the investigation of any advantages of this model, over the so-called tried and tested. The means with which this has been pursued ranges from numerical simulations to actual MR-scanning sessions.

Along the way it has also been of interest to delve into the theory of the Cramer-Rao Lower Bound, and what this might do for kurtosis-imaging.

# Indhold

<b>Indhold</b>	<b>ii</b>
<b>1 Introduktion</b>	<b>1</b>
1.1 Indledning . . . . .	1
1.2 MRI . . . . .	1
1.3 Diffusion . . . . .	4
1.4 Kurtosis . . . . .	6
1.5 Anisotropi . . . . .	6
1.6 Terminologi og enheder . . . . .	6
<b>2 Fit og dataopsamling</b>	<b>9</b>
2.1 Måling . . . . .	9
2.2 $K$ , $D$ og $S_0$ . . . . .	11
2.3 Statistiske tests . . . . .	11
2.4 Cramer-Rao Lower Bound . . . . .	14
2.5 Segmentering . . . . .	15
2.6 Simulering . . . . .	16
<b>3 Diskussion og resultater</b>	<b>19</b>
3.1 F-test . . . . .	19
3.2 Simulering . . . . .	20
3.3 $K$ - og $D$ -værdier . . . . .	21
3.4 Fra skanning til skanning . . . . .	24
3.5 Produktplot . . . . .	24
3.6 Opsummering . . . . .	25
<b>Tak Til</b>	<b>29</b>
<b>Litteratur</b>	<b>31</b>

# Kapitel 1

## Introduktion

### 1.1 Indledning

Formålet med denne opgave har været at sammenligne fordele og ulemper ved 2 modeller for diffusion af vand. Disse modeller er hierakiske, hvilket vil sige at den ene er indeholdt i den anden, og vil blive introduceret i Sektion 1.3, i slutningen af dette kapitel. Inden da gennemgås teknikken bag diffusionsvægtede MR-skanninger, skiftende mellem generel teori og hvordan det specifikt blev gjort i mit tilfælde.

I kapitel 2 gennemgås de metoder jeg i databehandlingen har benyttet, samt teorien bag samme. Det vil også her kort blive nævnt hvilke konkrete parametre der blev brugt, og der gives eksempler på målinger. Kort sagt skal dette kapitel forstås som „Udførelse“.

I kapitel 3 præsenteres resultaterne af de i kapitel 2 beskrevne analyser. Spørgsmålet, nemlig fordele og ulemper ved de 2 modeller, søges besvaret, og der sluttet af med en opsummering samt forslag til forbedringer af undersøgelsen.

Foruden at opbygge opgaven med et sprog og en detaljerigdom så det ville være muligt for en gennemsnitlig fysik-studerende med en bachelorgrad at læse den, med udbytte, har jeg også tilstræbt, som det sig hør og bør for en videnskabsmand, at gøre det muligt, for en i emnet velbevandret læser, at reproducere mine resultater. Dette har haft som konsekvens inklusionen af adskillige detaljer og specifikationer som for førnævnte studerende må betegnes som overflødige. Det er for så vidt muligt forsøgt at begrænse den evt. forvirring denne ekstra information ellers kunne tænkes at medføre. Det drejer sig især om slutningen af af-

snittet „K-space“, i dette kapitel, og for begyndelsen af kap. 2.

### 1.2 MRI

MRI er en forkortelse for **M**agnetic **R**esonance **I**maging, hvor **M**agnetic refererer til at der benyttes magnetiske felter til at påvirke prøven, og **R**esonans til at det undersøges ved hvilke indstillinger af feltet signalet fra prøven er størst. Denne information bruges herefter til at udføre en 2D-Fourier-transformation, hvilket fører til et billede af prøven, deraf **I**maging. Jeg vil i dette afsnit forsøge kortfattet at uddybe dette forløb.

Meget groft sagt, så er hoved-remedierne i en MR-skanning: en stor magnet som kan skabe et kraftigt, tilnærmelsesvist homogent felt i et givent område, mindre magneter, som kan bruges til at lægge gradienter i feltet, henover prøven, en antenne som kan udsende en RF-puls til at excitere spinnene i prøven, en spole der kan opfange feltet som denne excitation forårsager, samt selvfølgelig en ADC (Analog-to-Digital-Converter) som kan sample data fra denne spole. Der måles altså kun når ADC'en kører. Nødvendigheden af og samspillet mellem disse remedier følger.

Signalet som måles i en MR-skanning kommer fra et stort antal protoner hvis spins præcesserer om et pålagt magnetfelt. Denne situation er opnået ved kort forinden at have exciteret prøven vha. en  $\pi/2$ -puls, i RF-området, så spinnene, fra at pege i feltets retning, nu er blevet vippet ned i planet vinkelret på feltet. Dette er som bekendt den klassiske anskuelse, og dels af hensyn til opgavens omfang og fokus, dels med en skelen til det faktum at den-

ne anskuelse viser sig tilstrækkelig, vil der i denne opgave ikke blive gået dybere.

Iøvrigt skal det måske bemærkes at det præcessionerende felt kun svarer til en brøkdelen af det samlede antal protoners spin, men på grund af størrelsen af Avogadros tal er det ikke noget problem i praksis.

Præcessionen foregår med en frekvens (Larmor-frekvensen) afhængig af det felt som protonen oplever, givet ved

$$\omega_0 = \gamma B_0, \quad (1.1)$$

hvor  $B_0$  er styrken af feltet,  $B_0$ , og  $\gamma$  er det gyromagnetiske forhold, for hydrogen-protoner i vand ca. lig med  $2,68 \cdot 10^8 \text{ rad}/(\text{s} \cdot \text{Tesla})$ . Hvor andet ikke angives, antages z-aksen at ligge langs  $B_0$ , hvis retning fastlægges af MR-skannerens geometri.

Hvis  $\pi/2$ -pulsen er tilpas homogen henover prøven medfører det at faser for spinnenes præcession ligeledes er det. Dermed står summen af spinnene og roterer, og dette tidsvarierende felt inducerer en strøm i en eller flere spoler næved.

Imidlertid vil denne strøm også variere i tiden, mere præcist som  $A \sin(\omega_0 t + \theta)$ . Denne tidsvarierende strøm er den fundamentale, observerbare størrelse, som alt senere vil blive udregnet på baggrund af. Da  $A$  fortæller om størrelsen af det roterende felt fra prøven, er den første operation at bestemme  $A$ . Dette gøres ved en proces kaldet demodulering, og består i at multiplicere signalet med 2 trigonometriske funktioner, cosinus og sinus, som ligeledes begge står og svinger i tiden, hver med en frekvens på  $\Omega = \omega_0 + \delta\omega$ ,  $\delta\omega \ll \omega_0$ , hvor  $\delta\omega$  repræsenterer den endelige præcision hvormed en frekvens kan indstilles.

Antag i det følgende at signalet stammer fra et lille og homogent udsnit af prøven, så alle rumlige afhængigheder kan negligeres.

De 2 multiplikationer resulterer i to kanaler, benævnt hhv. real og imaginær, en navngivning der vil blive umiddelbart forståelig snart [1, Afsnit 7.3.3].

Ganges først med  $\sin((\omega_0 + \delta\omega)t)$ :

$$\begin{aligned} \text{demoduleret signal} &= \\ A \sin((\omega_0 + \delta\omega)t) \cdot \sin(\omega_0 t + \theta) &= \\ A \frac{1}{2} (\cos(\delta\omega t - \theta)) - \cos((2\omega_0 + \delta\omega)t + \theta) \end{aligned}$$

hvor  $\theta$  er en evt. ekstra fase som signalet måtte have.

Alternativt ganges med  $-\cos((\omega_0 + \delta\omega)t)$ , hvorved fås:

$$-A \frac{1}{2} (\sin((2\omega_0 + \delta\omega)t + \theta) + \sin(\theta - \delta\omega t))$$

Begge de resulterende udtryk er en sum af et meget hurtigt, hhv. et meget langsomt svingende led. Anvendes derefter et filter til at fjerne den højfrekvente del, fås 2 størrelser:

$$A \frac{1}{2} \cos(\delta\omega t - \theta) = A \frac{1}{2} \text{Im} \left( e^{i\delta\omega \cdot t - i\theta} \right) \quad (1.2)$$

$$A \frac{1}{2} \sin(\delta\omega t - \theta) = A \frac{1}{2} \text{Re} \left( e^{i\delta\omega \cdot t - i\theta} \right). \quad (1.3)$$

Disse to kanaler kan kombineres, hvilket giver det komplekse demodulerede signal

$$s(t) \equiv s_{re}(t) + i s_{im}(t). \quad (1.4)$$

Indføres nu en størrelse  $\rho(\mathbf{r})$  kaldet den effektive spin-tæthed, hvis formål i bund og grund er at opsuge en masse proportionalitetskonstanter, og samtidig være et mål for spin-tætheden et givent sted i prøven, kan signalet fra (1.4), integreret over prøven, skrives som

$$s(t) = \int d^3 r \rho(\mathbf{r}) e^{i(\Omega t + \phi(\mathbf{r}, t))}, \quad (1.5)$$

hvor  $\phi(\mathbf{r}, t) = -\int_0^t dt' \omega(\mathbf{r}, t')$  betegnes den akkumulerede fase.

I mine målinger er prøven blevet inddelt i skiver (herefter benævnt slices), som så behandles enkeltvist. Henover en enkelt af disse skiver kan  $\rho$  antages at afhænge af kun 2 koordinater, og da den fungerer som et mål for spintætheden i prøven, vil et plot af  $\rho$ 's opførsel henover skiven kunne fungere som et billede af skiven selv, som havde man taget prøven ud, skive-skåret den og fotograferet stykkerne.

Foreløbig vil denne opdeling blot blive antaget gjort, og hvordan forklares senere.

## Fourier-indkodning

Som antydnet i starten af afsnittet fremskaffes billedet af  $\rho$  vha. Fourier-transformationer:

Antag at der over den exciterede prøve lægges en gradient,  $G$ , i B-feltet, i x-retningen, således at x-komponenten af feltet er:

$$B_x(\mathbf{r}, t) = B_0 + xG(t). \quad (1.6)$$

Så bliver

$$\omega(\mathbf{r}, t) = \omega_0 + \omega_G(x, t), \quad \omega_G(\mathbf{r}, t) = \gamma x G(t). \quad (1.7)$$

Antages det samtidig at  $\delta\omega$  i (1.5) er lig 0 fås at

$$s(t) = \int d^2r \rho(\mathbf{r}) e^{i\phi_G(\mathbf{r}, t)} \quad (1.8)$$

hvor det er brugt at

$$\phi(\mathbf{r}, t) = - \int_0^t dt' (\omega_0 + \omega_G(\mathbf{r}, t')) = -\omega_0 t + \phi_G(\mathbf{r}, t), \quad (1.9)$$

og  $\rho$  antages kun at afhænge af  $x$ - og  $y$ -koordinaterne, som beskrevet ovenfor. Nu udføres så et kunstgreb. Der indføres en *rumlig frekvens*

$$k(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t dt' G(t'), \quad (1.10)$$

hvorved signalet bliver

$$s(k) = \int d^2r \rho(\mathbf{r}) e^{-i2\pi k x}. \quad (1.11)$$

Heraf fremkommer  $s(k)$  som den fouriertransformerede af  $\rho(\mathbf{r})$  integreret på tværs af gradienten. Altså resulterende i et  $s$  kun afhængende af 1 koordinat. Dette udvides nemt til to dimensioner:

$$s(\mathbf{k}) = \int d^2r \rho(\mathbf{r}) e^{-i2\pi \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}}, \quad k_i(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_i(t') dt', \quad (1.12)$$

hvor  $\mathbf{k}$  altså kodes i 2 retninger. Denne ligning er ækvivalent med:

$$\rho(\mathbf{r}) = \int d^2k s(\mathbf{k}) e^{i2\pi \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}}. \quad (1.13)$$

Med andre ord er det altså muligt at finde den effektive spintæthed ved at udnytte (1.12). Imidlertid er det ikke muligt at måle kontinuert, kun diskret, hvilket vil sige at diskret fouriertransformation skal anvendes (med den effekt at billedet bliver diskretiseret, altså kommer til at bestå af pixels). Da hovedvægten af denne opgave ikke er tiltænkt at ligge på matematikken, vil teorien bag diskret fourier transformation ikke blive berørt, på nær at nævne at det svarer til at gange signalet med en sum af deltafunktioner, samt

at afstanden mellem toppene af deltafunktionerne,  $\Delta k$ , skal vælges med omhu. Det sidste skyldes at en for stor afstand vil resultere i et genskabt billede bestående af flere, identiske kopier af det „oprindelige“ billede, forskudt fra hinanden (såkaldt „ghosting“), da Nyquist-sampling-kriteriet fortæller at afstanden mellem disse gentagne billeder er  $1/\Delta k$ . Omvendt vil et for lille  $\Delta k$  svare til for mange, for små pixels, resulterende i et for svagt signal fra den enkelte pixel (og heraf forringet signal-støj forhold). Det forholder sig nemlig sådan at antallet af  $k$ -værdier svarer til antallet af pixels i en række [1, kap. 12.1-4].

Grundet at MRI principielt skaber billeder af noget 3-dimensionelt, bruges undertiden betegnelsen voxel, for en 3D-pixel. Dermed svarer et billede altså til projektionen af disse voxels ned i billedets plan. På baggrund af denne sammenhæng (at en pixel altid repræsenterer noget 3-dimensionelt) har jeg heller ikke skelnet videre mellem de to betegnelser.

## K-Space

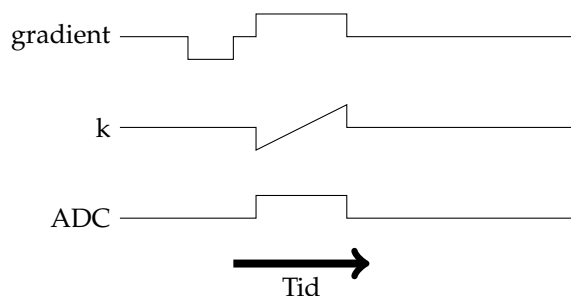
Ud fra det ovenstående er det oplagt at en MR-skanning drejer sig om at få et fornuftigt antal  $k$ -værdier, pænt fordelt, og gerne forholdsvis hurtigt (det sidste fremgår ikke af det forrige, men af at det ofte er levende væv, man har med at gøre). Det koger ned til at finde en fornuftig måde at dække  $k$ -space. I mit tilfælde gøres dette ved at tænke i rækker af punkter. Der vælges 2 intervaller for  $k_x$  og  $k_y$ , og målepunkterne placeres jævnt fordelt indenfor dette område. For overskuelighedens skyld forklares først i 1 D, så 2 D:

**Linje:** Det erindres at

$$k(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t dt' G(t').$$

Antag at man har til hensigt at sample indenfor  $[-k_{max}; k_{max}]$ . Så lægges først en gradient i tiden  $\tau$ , af størrelsen  $-G$ . Så længe det sker indenfor den samme excitation, tæller alle gradienter med i bestemmelsen af  $k$ . Pr. (1.12) vil  $k$  nu have værdien  $-k_{max}$ . Herefter lægges en ny gradient, af størrelsen  $G$ , og denne bibeholdes i  $2\tau$ . I løbet af denne 2. gradient vil  $k$  gennemløbe alle værdier i det ønskede interval, og antallet af benyttede punkter er så

blot et spørgsmål om hvor hurtigt den anvendte ADC (Analog to Digital Converter) samler. I mit tilfælde blev det udnyttet at ADC'en var i stand til at sample med en væsentligt højere frekvens end nødvendigt, så hvert datapunkt blev fundet som gennemsnitsværdien af 5 punkter. Se iøvrigt Figur 1.1.



Figur 1.1: Måling af en linie i k-space.

**Plan:** Udvidelsen til et 2D-område er som følger: området dækkes vha. et antal linjer, der hver især evalueres som ovenfor (dog benyttes startpulsen af  $\tau$  varighed kun ved første måling, derefter „løbes der frem og tilbage“). Linjeskiftene foretages vha. en gradient i y-retningen, således at  $k_y$  ændres. Skridtet i y-retningen afhænger altså af denne pålagte gradient.

**Dækning:** For en ordens, og reproducérbarhedens skyld skal det nævnes at der eksisterer visse kunstgreb som gør det muligt at foretage væsentligt færre målinger end hvad der ovenfor er lagt op til. Udelukkende vha. brute-force ville det for hvert af mine slices have været nødvendigt at tage  $128 \times 128$  punkter, men vha. „half fourie-teknik“ (forskellige matematiske tricks), samt at udnytte at parrallel imaging accelerationsfaktoren for den anvendte MR-skanner er 2, kan man nøjes med  $40 \times 128$ , hvor det altså er i antallet af linjer at der skæres.

### 1.3 Diffusion

#### Kvalitativt

Diffusion refererer til den tilfældige vandring af vævets molekyler, primært vand, som følge af de-

res termiske energi. Det interessante er altså raten hvormed vandmolekylerne i prøven vandrer.

Når man skal beskrive hvordan målinger diffusionsvægtes, er det en fordel at starte med at se på hvordan signalet aftager med tiden. Der er forskellige mekanismer som bidrager til signalets henfald [1, afsnit 4.2 og 4.3]:

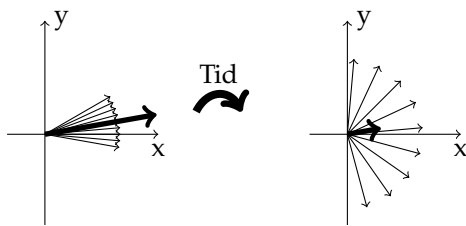
1. Spin-omgivelser vekselvirkning. Som nævnt i forrige afsnit exciterer RF-pulsen spinnene væk fra grundtilstanden, pegende i B-feltets retning. Fordi spinnene er i termisk kontakt med omgivelserne er det muligt for dem at afgive denne energi igen, resulterende i at størrelsen af den longitudinale magnetisering vil vokse op imod ligevægtsværdien, fra før RF-pulsen, med en karakteristisk tid  $T_1$ . Forbundet med dette er en nødvendighed af at vente et vist tidsrum mellem hver excitation, da der ellers ikke vil være nok magnetisering „til rådighed“ til at skabe signalet gangen efter.
2. Inhomogent felt. Det felt et givent spin oplever er en kombination af det pålagte, og af feltet skabt af omgivelserne. Da der på den relevante størrelsesorden er tale om en ikke jævn fordeling af spinnene, resulterer det i at spinnene oplever forskellige feltstyrker, med deraf resulterende forskellige præcessionsfrekvenser. Herudover forringes homogeniteten af feltet yderligere af at den magnetiske susceptibilitet typisk ikke er den samme igennem prøven, samt at det pålagte felt ikke er helt homogent.

Inhomogeniteterne bevirker en faseforskel hvis konsekvens er at spinnene, fra at peges i samme retning, efterhånden kommer bort fra hinanden, resulterende i at den samlede transversale magnetisering, som er den der giver ophav til signalet, formindskes. Dette sker eksponentielt, med karakteristisk tid  $T_2$ . Forløbet er skitseret i Figur 1.2 på næste side.

Der er desværre ikke meget at gøre ved den første mekanisme, men den anden kan til dels afhjælpes. I denne forbindelse tales om en  $T_2'$ -effekt, som er den effekt der udelukkende stammer fra inhomogeniteter i det pålagte felt.

Man indfører et såkaldt ekko, hvilket vil sige at der efter en såkaldt ekkotid, TE, sendes en RF-puls





Figur 1.2: Nedbrydning af signalet (fed pil) som følge af spredning i faserne. Det er underforstået at beskueren befinder sig i det roterende koordinatsystem.

mere ind, denne gang en  $\pi$ -puls. Dette bevirker at spinnene nu præcesserer i den modsatte retning, så de spin der før var foran nu er bagud, og omvendt. Ventes så endnu en TE, er signalet tilbage i max, eller, mere præcist har det den styrke som ville være tilfældet hvis der ikke var  $T_2'$ -effekter til stede.

Nu indføres diffusionsvægtningen: lægges der en gradient inden  $\pi$ -puls, således at det ydre felt varierer på en veldefineret måde igennem prøven, så vil det på samme måde som spin-spin vekselvirkningen resultere i at spinnene udvikler forskellige faser, alt efter hvor i prøven de befinder sig. Lægges den samme gradient, altså samme styrke, retning og varighed, så igen efter  $180^\circ$ -puls, vil der som før præcist være tale om at gradienterne har udlignet hinanden, og man er tilbage ved begyndelsen, *hvis der ikke tages højde for diffusion*. Antages derimod at nogle af protonerne vandrer langs gradienten, således at de ikke bliver udsat for det samme felt før og efter puls nr. 2, så vil de ikke ramme den fase de startede i. Man kan forestille sig at de enten "ikke kommer langt nok", eller "skyder forbi".

Resultatet bliver altså at *stor diffusion fører til stor spredning i faserne, hvilket fører til et svagt resulterende signal*.

### Kvantitativt

Lad S betegne signalet fra en given voxel. Vha. en såkaldt kumulativ ekspansion [6, kap 2.2] kan  $\ln(S)$  skrives som en Taylor-udvikling over graden af diffusionsvægtning,  $b$ . De første 3 led er [2, formel 5]

$$\ln(S(b)) = \ln(S(0)) - bD + \frac{1}{6}b^2D^2K, \quad (1.14)$$

hvor  $D$  betegnes diffusionskoefficienten, og  $K$  kurtosis.  $K$  behandles mere grundigt nedenfor. I litteraturen betegnes  $D$  ofte ADC (Apparent Diffusion Coefficient).  $b$  angiver graden af diffusionsvægtning i målingen, og udregnes vha. [1, formel 21.31]

$$b = \gamma^2 \int_0^t dt'' \left[ \left( \int_0^{t''} G(t') dt' \right) \cdot \left( \int_0^{t''} G(t') dt' \right) \right], \quad (1.15)$$

hvor  $\gamma$  er den gyromagnetiske ratio og  $G$  de anvendte gradienter. Forskellige  $b$ -værdier implementeres i en måling ved at indstille styrken af diffusionsgradienterne indtil udtrykket i (1.15) har den ønskede størrelse. I idealiserede tilfælde er det muligt at opskrive forholdsvist pæne udtryk for  $b$  som funktion af diffusions-gradienterne, men i den knap så pæne virkelighed foregår det ved numerisk integration af ovenstående, for en given konfiguration.

Formålet med denne opgave har været at undersøge fordele og ulemper ved at inddrage 3. led i ekspansionen, altså hvorvidt  $K$  skal tillades at være forskellig fra 0.

### Single-Shot EPI

Navnet på den anvendte sekvens er Single-Shot EPI. Dette refererer til at der kun foretages en excitation pr. slice (deraf single-shot), og EPI står for Echo Planar Imaging (der bruges ekko, og prøven deles op i skiver/planer). I det følgende henledes læserens opmærksomhed på Figur 1.3 på side 7.

Et slice vælges. Dette gøres ved at lægge en såkaldt Slice-Select gradient (på figuren betegnet  $G_{ss}$ ) over prøven. Dette bevirker at Larmorfrekvensen (se (1.1)) opnår en  $z$ -afhængighed, som herefter udnyttes ved valg af RF-pulsens frekvens. Udformningen af excitationspulsen rækker ud over niveauet og omfanget af denne opgave, og der vil ikke yderligere blive brugt plads på den her, på nær at fortælle at for at få en rektangulær frekvensprofil er det nødvendigt at den tidlige indhyldning er en sinc-funktion, da frekvensprofilen er den inverst fourier-transformerede af indhyldningen [1, s. 176]. Da en gradient per definition indfører et inhomogent felt over prøven, vil den umiddelbart føre til problemer af samme art som beskrevet ved mekanisme nr. 2 ovenfor. For at modvirke dette bliver der, efter RF-pulsens ophør, lagt en gradient af samme størrelse, men modsat

fortegn og den halve varighed (i denne forenklede version antages det at spinnene bliver exciteret instantant, midtvejs i Slice-Select gradienten). Bemærk at der tændes for Slice-Select gradienten igen under  $\pi$ -pulsene, men denne gang kan det udnyttes at der finder et spin-flip sted midtvejs, således at profilen denne gang har en simple form.

Herefter pålægges de 2 diffusionsgradienter, med  $\pi$ -pulsene imellem dem. Efter den sidste diffusionsgradient kodes  $y$ -værdien for den første linie (markeret på figuren som „start-sted“), og en cyklus begynder hvor der køres en linie hen (langs  $x$ -aksen, i  $K$ -space), der lægges lidt til  $y$ , der køres tilbage langs linjen, osv. Som markeret på figuren arbejder ADC'en kun når der kodes i  $x$ -værdien.

## 1.4 Kurtosis

Kurtosis kaldes også det fjerde standardiserede moment, og defineres, for en enkelt-variabel sandsynlighedsfordeling  $P(x)$ , som

$$\lambda = \frac{\langle (x - \langle x \rangle)^4 \rangle}{\langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle^2} \quad (1.16)$$

Kurtosis kan tages som et mål for hvor „peaked“ en sandsynlighedsfordeling er. Jo højere  $\lambda$ , jo mere peak (dvs. stor sandsynlighed nær middelværdien, og samtidig en stor hale)[4]. En egenskab ved  $\lambda$  er at alle normalfordelinger, uanset middelværdi og spredning, har  $\lambda = 3$ . Derfor indføres ofte „overskudskurtosis“, defineret som

$$K_{\text{overskud}} = \frac{\langle (x - \langle x \rangle)^4 \rangle}{\langle (x - \langle x \rangle)^2 \rangle^2} - 3 \quad (1.17)$$

Den interessante størrelse,  $x$ , er i denne forbindelse forskydningen i en given retning, givet ved en enhedsvektor,  $\mathbf{n}$ . Hvis  $\mathbf{s}$  betegner forskydningen af et vandmolekyle, er  $\mathbf{n} \cdot \mathbf{s}$  forskydningen i den pågældende retning. Den interessante størrelse er altså

$$K = \frac{\langle (\mathbf{n} \cdot \mathbf{s})^4 \rangle}{\langle (\mathbf{n} \cdot \mathbf{s})^2 \rangle^2} - 3, \quad (1.18)$$

hvor det er udnyttet at vandringen ingen foretrukken retning har.

En af fordelene ved at bruge (1.17) fremfor (1.16) er at sandsynlighedsfordelingen i det frie tilfælde (et glas vand) er normalfordelt [5, afsnit 7.2.2], således at  $K$  i dette tilfælde er 0. Det virker rimeligt, og er også blevet påvist[2], at forhindringer, såsom cellemembraner o.a., bevirker en større peak, altså højere kurtosis.  $K$  kan dermed tolkes som et mål for vævets struktur i et givent område. Det vil senere vise sig at denne sensitivitet overfor struktur klart afspejles i en evne til at skelne mellem vævstyper (Sektion 3.3 på side 22).

Det er et resultat fra Jensen *et al*[2] at (1.18) er det samme  $K$  som estimeres ved brug af (1.14). I denne opgave vil „kurtosis“ betegne „overskudskurtosis“.

## 1.5 Anisotropi

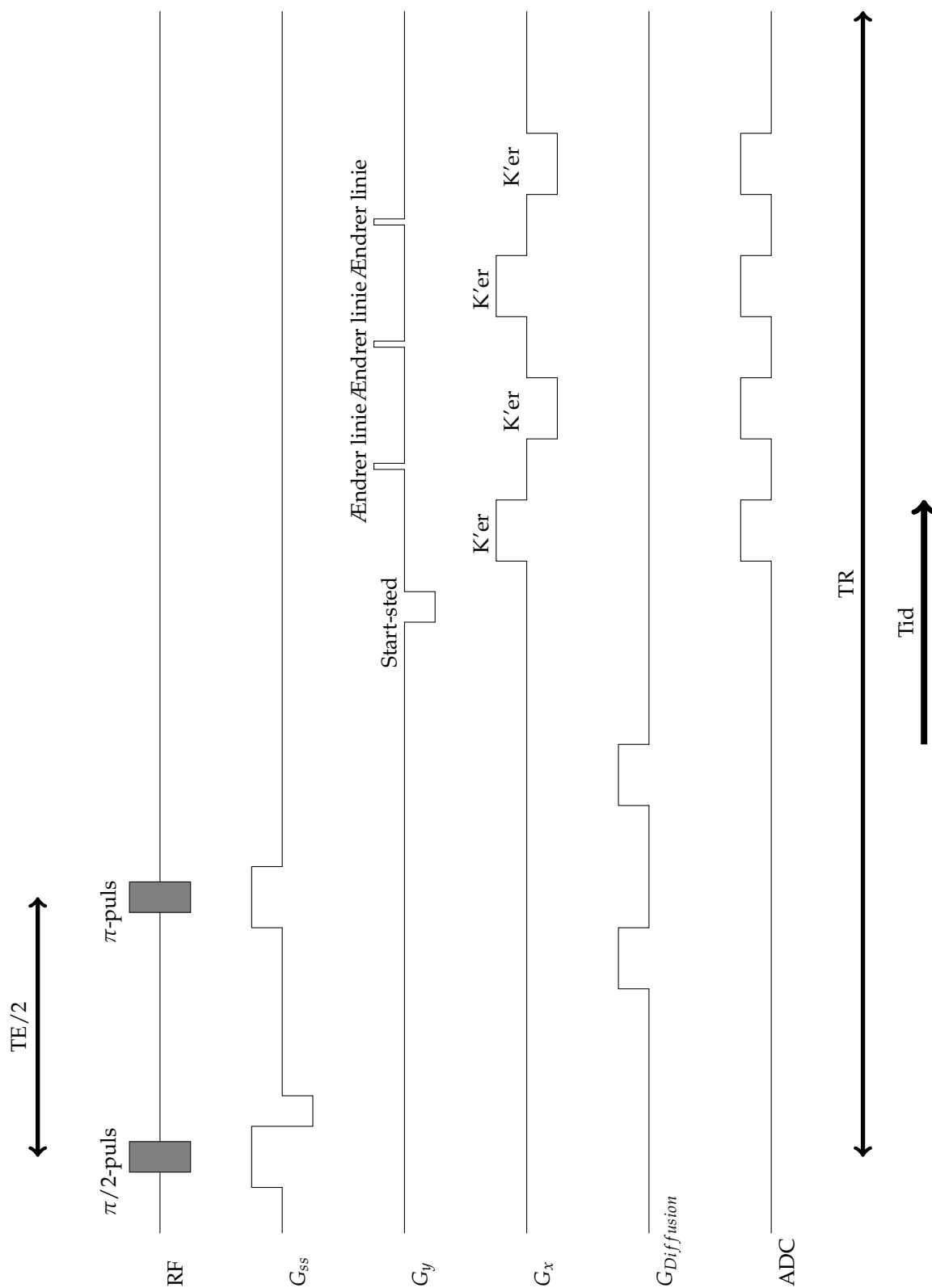
Da kroppens væv ikke fra naturens side er isotropt, men ofte, især gældende for hvid substans i hjernen, stærkt anisotropt, er det, især for  $D$ , gængs praksis at studere gennemsnittet af parameteren over 3 på hinanden ortogonale retninger. Det har vist sig at denne middelværdi er relativt stabil i forhold til valget af retninger [5, s. 215]. Denne praksis er opretholdt i nærværende opgave, hvilket også vil fremgå ved de relevante grafer.

## 1.6 Terminologi og enheder

I løbet af mit projekt har jeg fundet det belejligt at finde på nogle udtryk og forkortelser til diverse objekter. I det følgende vil  $K$ -model benævne alt hvad der har at gøre med (1.14), *Simpel* refererer til modellen hvor  $K = 0$ , og  $s4r3$  er slice 4 retning 3. Slice tælles her nedfra, og retning 1, 2, 3 svarer, på billederne, til  $x$ ,  $y$  og  $z$ -aksen.

I tråd med forrige bemærkning om anisotropi vil en retningsangivelse indikere at der ikke er anvendt middelværdier.

$b$ -værdier, altså vægtningsgrader, angives altid i  $s \cdot \text{mm}^{-2}$ ,  $D$ -værdier i  $\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ , og  $K$  er pr. definition dimensionsløs. Målingerne angives i arbitrære enheder, da den absolutte størrelse er underordnet for billedannelsen.



Figur 1.3: Den anvendte sekvens. „K'er“ angiver de perioder hvor ADC'en samler, altså hvor værdien af  $(k_x, k_y, k_z)$  har en betydning. TR står for „Repetition Time“, og angiver tiden mellem hver excitation.



## Kapitel 2

# Fit og dataopsamling

Al databehandling og alle beregninger er foregået i matlab, hvis andet ikke nævnes. Ligesom alle kommandoerne og programmer som udgangspunkt stammer fra matlab.

### 2.1 Måling

Målingerne blev foretaget på en MR-skanner af mærket SIGNA HDx, produceret af GE Medical Systems, tilknyttet CFIN ved AU. Hvis andet ikke angives, var de 26 b-værdier (i enheder af  $s \cdot mm^{-2}$ )

0	288	2965
0	578	3200
0	882	3528
0	1200	3785
0	1458	4140
0	1740	4418
0	2048	4705
0	2380	5000
0	2665	

Fordelen ved de mange 0'er er at de kan bruges ved alle 3 retninger, og derfor er mindre tidskrævende end de øvrige værdier.

Der blev lavet 4 måleserier (skanninger), 3 med b-værdierne i tabellen ovenfor, og 1 med b'er fundet ved CRLB (se Sektion 2.4 på side 14). Målingerne blev foretaget af 3 omgange over en periode på 4 måneder. På nær det i afsnittet „Fra Skanning til Skanning“ indgående, er der pr. undersøgelse kun anvendt 1 måleserie.

Der blev lavet 15 slices, med tykkelsen 5 mm, højde og bredde 240 mm og afstand 1,5 mm mellem hver. TE var 109,9 ms og TR (repetition time,

tiden mellem hver excitation) var 6000 ms. Hvert slice bestod af 128 X 128 pixels, 1,875 mm på hver led.

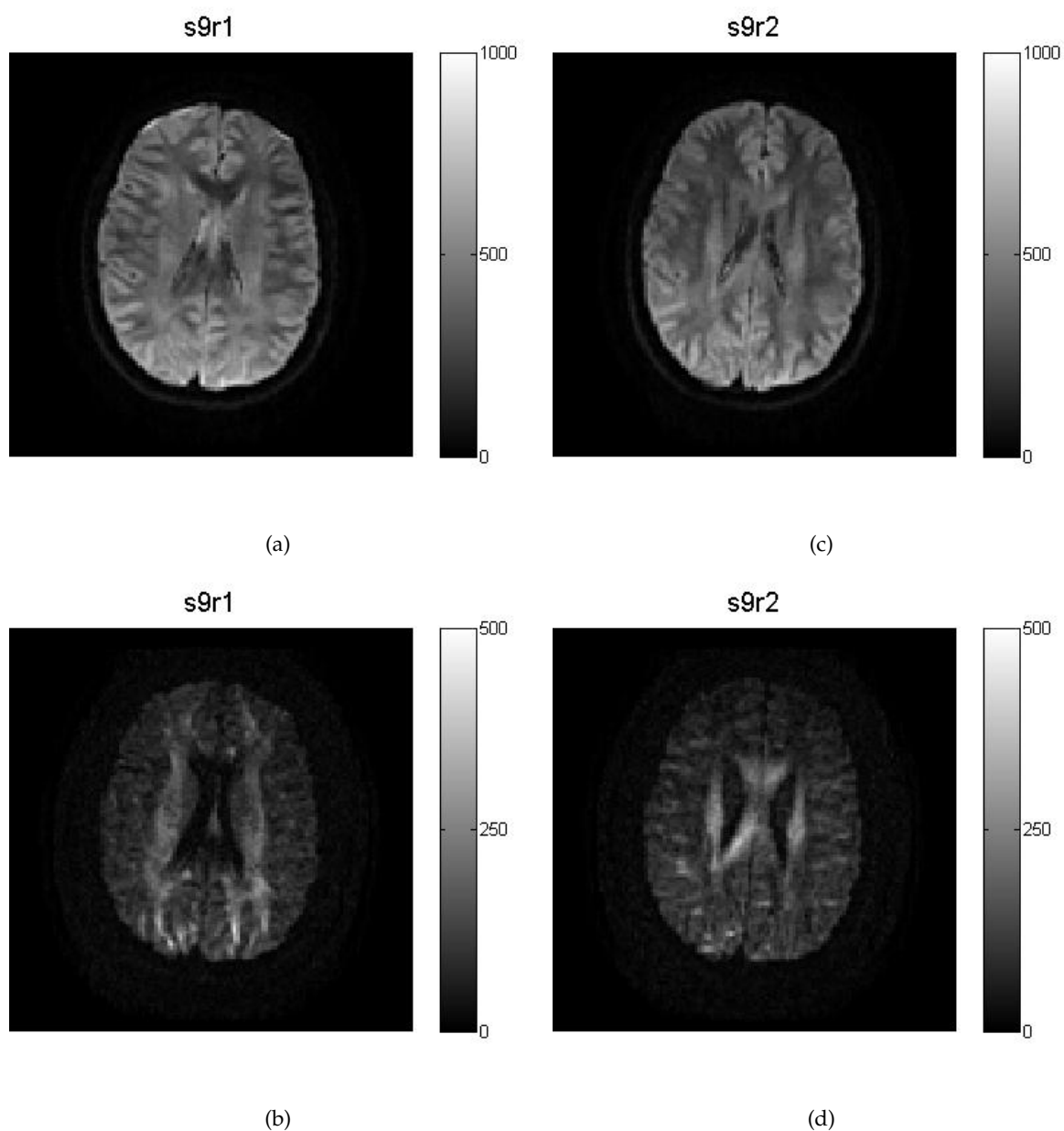
Forsøgsobjektet var hjernen tilhørende en 180 cm høj, 22-årig dansk mand ved almindeligt godt fysisk helbred.

På Figur 2.1 på næste side ses eksempler på målinger. Begge er af s9, med hhv.  $b=578$  og  $2965$ , retning 1 og 2. Det er interessant at se hvordan strukturer på tværs af den valgte retning lyser op, hvilket stemmer fint overens med en tolkning af at diffusionen begrænses på tværs af disse strukturer, resulterende i et stærkere signal, som beskrevet i Sektion 1.3 på side 4.

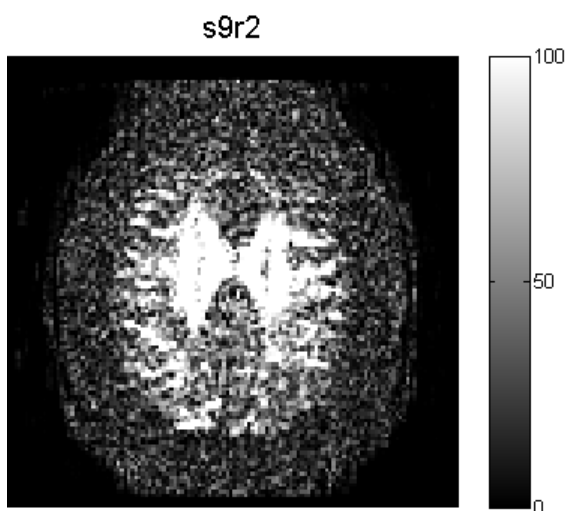
### Estimering af Støj

Baggrundsstøjen blev estimeret ved at se på signalet udenfor hovedet, altså i luften omkring det. På svagt diffusionsvægtede billeder er det ikke klart at der er noget at måle her, men ser man nøjere efter, eller blot på et billede af en meget stærkt diffusionsvægtet måling (se Figur 2.2 på side 11), er det tydeligt at der er en form for "glorie" omkring hovedet. At den ikke er i hele billedet skyldes at skanneren ikke genererer et billede længere væk.

På Figur 2.4 på side 13 ses området brugt til støj-sampling. Et histogram over disse måleværdier ses i Figur 2.3 på side 11. Ud fra dette blev støjgulvet sat til 40 (i samme enheder som målingerne). Støjgulvet blev brugt til at udelukke de målinger som simpelthen var for upålidelige. Det blev gjort ved at undersøge om der var et  $b$  så  $S(b) < 40$ , i et givent punkt. Var der det, blev denne måling, samt målingerne for alle  $b$ 'er større end det fundne, fjernet. Ofte drejede det sig om de 3-4



Figur 2.1: Eksempler på målinger. Vægtningegraderne er 578 i (a) og (c), og 2965 i (b) og (d). Bemærk hvordan „lodrette“ strukturer lyser op i (b), mens det er „vandrette“ i (d). Intensitetsskalaerne er valgt for at fremhæve strukturen i billedet.



Figur 2.2: Der ses tydeligt at være en del „flimmer“ omkring hovedet. Ligeledes bemærkes det at flimmeret ophører i en vis afstand uden for hovedet, en effekt der skyldes at skanneren er indstillet til at lave et „cut-off“ når den er sikker på at være udenfor objektet. s9r2, b=5000.

højeste b-værdier. Denne praksis vil herefter blive betegnet „bmax“.

## 2.2 K, D og $S_0$

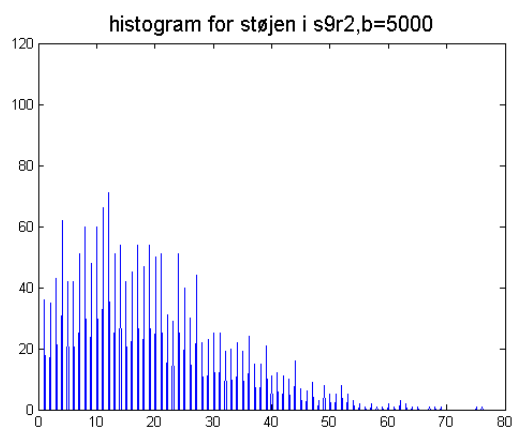
K, D og  $S_0$  blev fundet ved i hver voxel at fitte (1.14) til signalet som funktion af b-værdien. Der blev selvfølgelig i hver enkelt voxel taget højde for det varierende antal pålidelige målinger, som beskrevet ovenfor.

Der blev foretaget to fits, et til (1.14) og et til (2.1). Der blev fittet til S, og ikke  $\ln(S)$ , da  $\ln$ -funktionen ville give et bias i støjen resulterende i et hurtigere aftagende signal, hvilket igen medfører højere D og lavere K. Denne effekt blev både undersøgt og påvist.

Et eksempel på hvordan målinger og fit kunne tage sig ud ses i Figur 2.5 på side 13.

Fittene blev foretaget ved brug af matlab-funktionen `nlinfit`, med startgættene  $S_0 = 900$ ,  $D = 0,001$  og  $K = 0,4$ .

Eksempler på resultater ses i Figur 2.6 på næste



Figur 2.3: Histogram over signalets størrelse i det valgte område. Ud af X-aksen ses størrelsen af signalet, og op ad y-aksen antallet af pixels hvor signalet havde den pågældende størrelse.

side.

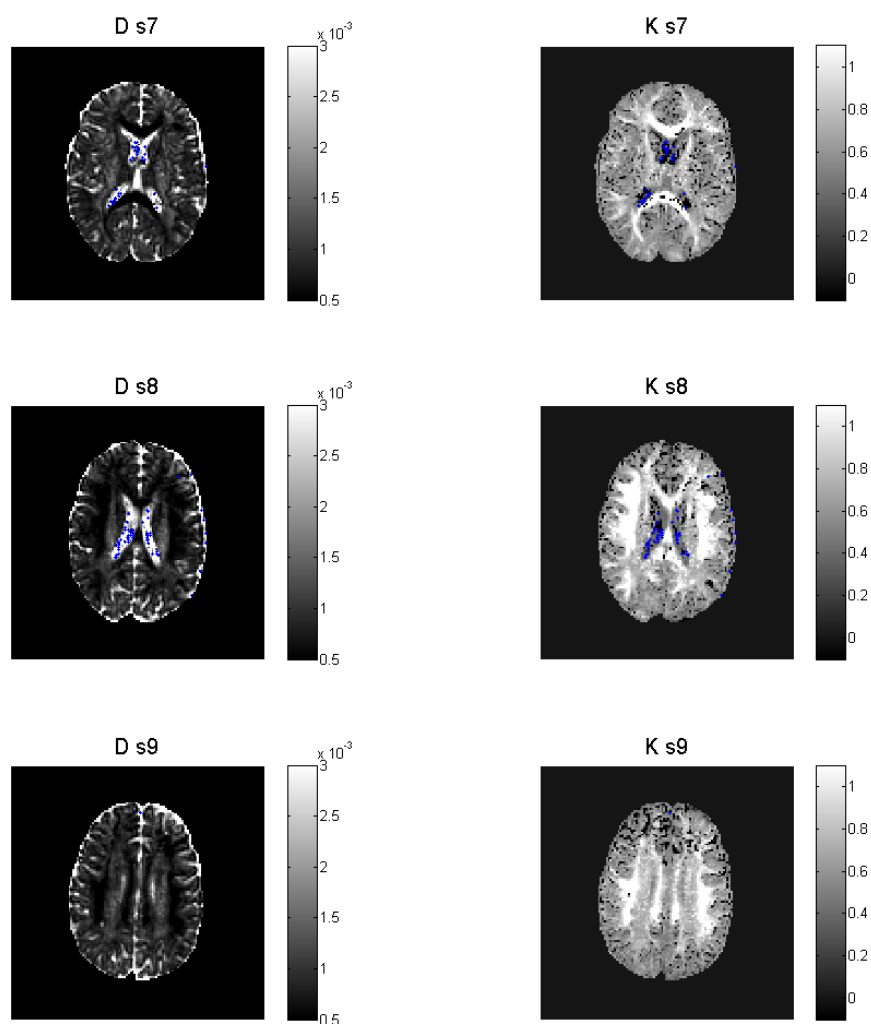
## 2.3 Statistiske tests

Et statistisk test er en måde at evaluere hvor godt en mængde data understøtter et bestemt udsagn (benævnt en „nul-hypotese“), og foregår ved, på baggrund af nogle antagelser om dataene, at bestemme sandsynligheden („p-værdien“) for at man ville have fået data som understøttede hypotesen mindre end de data man har, under antagelse af at hypotesen er korrekt. Førstnævnte antagelser vil som oftest indebære hvilken familie af sandsynlighedsfordelinger der ligger til grund for dataene, hvilket er tilfældet her.

Helt konkret hører der til forskellige hypoteser og sandsynlighedsfordelinger forskellige „teststørrelser“, som ved en test evalueres, og derefter bruges til at finde det område hvorover sandsynlighedstætheden skal integreres for at finde p-værdien. Inden testen har man fastsat et såkaldt signifikansniveau, som er grænsen for hvor lav p må være før hypotesen vil blive forkastet. Den gængse praksis er 5 %.

### F-test

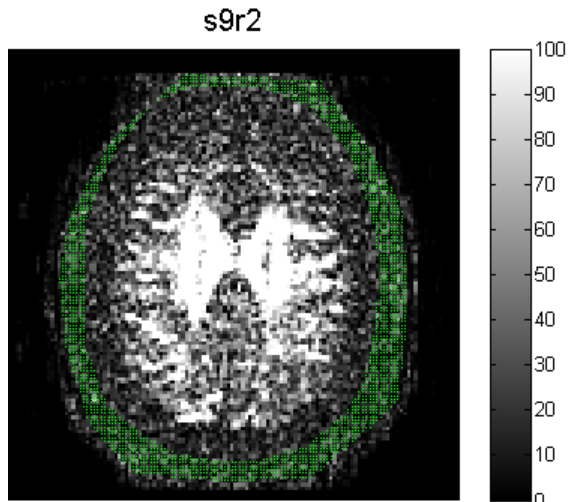
For at undersøge hvorvidt K er en nødvendig parameter blev der foretaget en F-test for overgangen



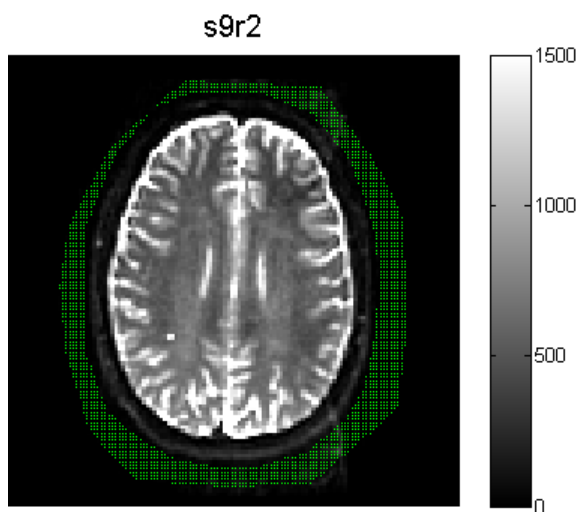
Figur 2.6: Eksempler på D- og K-plots. Blå prikker angiver pixels hvor nlinfit returnerede en fejlmeddelelse. Dette ses typisk at finde sted i ventriklerne inde i midten af hovedet, som primært består af CSF (CerebroSpinal Fluid, altså vand).

Max. og min. af intensitetsskalaerne er sat til at være hhv. 95 %- og 5 %-kvartilerne, for at understrege at forskellen i deltaje-rigdom ikke skyldes mine valg. Enheden for D er som nævnt  $mm^2 \cdot s^{-1}$ , og K er dimensionsløs. 5 %-kvartilen er den værdi til venstre for hvilken 5% af målingerne falder. Tilsvarende for 95%-kvartilen.



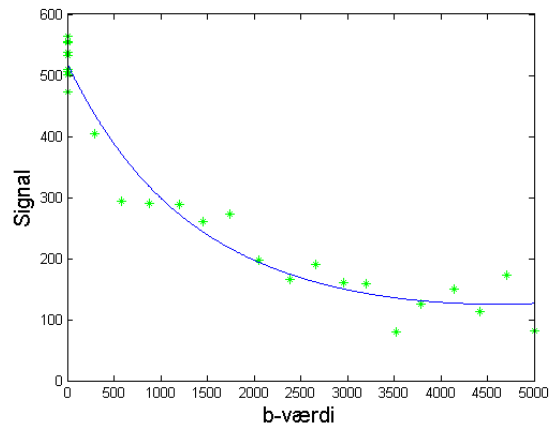


(a)



(b)

Figur 2.4: Området anvendt til at sample støjen, markeret med grøn. (a) har  $b=5000$ , (b) har  $b=0$ . Det ses at der både tages højde for ikke at sample i kraniet, og for ikke at gøre det hvor scanneren sætter signalet lig 0. Intensitetsskalaerne er valgt for at fremhæve strukturen i billedet. Det ses at høje  $b$ -værdier resulterer i svage målinger.



Figur 2.5: Et eksempel på et fit. Grunden til spredningen af målingerne er støjen, som dels stammer fra elektronikken, dels biologiske artefakter, såsom puls, åndedræt, hovedbevægelser, o.a.

fra en model med (1.14) som middelværdistruktur, til en model med  $K=0$ , altså

$$S(b) = S_0 e^{-b \cdot D} \quad (2.1)$$

Det er tilladt at foretage denne test fordi det antages at støjen er gaussisk, og  $b$ -uafhængig (begge er undersøgt og blev fundet at være rimelige antagelser).

Teststørrelsen i denne henseende er [7, s. 187]

$$F = \frac{\left( \frac{RSS_1 - RSS_2}{p_2 - p_1} \right)}{\left( \frac{RSS_2}{n - p_2} \right)}, \quad (2.2)$$

hvor  $n$  er antallet af målinger (svingende, på grund af anvendelsen af  $b_{\max}$ ),  $p_i$  er antallet af parametre i den  $i$ 'te model, og  $RSS$  („Residual Sum of Squares“) er givet ud fra residualerne  $r_i$  som

$$RSS = \sum_{i=1}^n r_i^2. \quad (2.3)$$

Herefter evalueres fordelingsfunktionen for en  $F$ -fordeling med  $(p_2 - p_1, n - p_2)$  frihedsgrader i  $F$ , og dette tal trækkes fra 1, hvorved fås sandsynligheden,  $p$ , for at få data som understøtter modellen dårligere end de data man står med. Dette sammenlignes så med det fastsatte signifikansniveau, og er sandsynligheden mindre, må det sluttes at

model 1 ikke kan erstatte model 2 (model 2 svarer til modellen med 3 parametre, og model 1 til modellen med 2 parametre).

Resultatet af denne undersøgelse gennemgås i næste kapitel.

### T-test

En t-test kan anvendes når det på forhånd antages at man har at gøre med normalfordelinger, og variansen er ukendt.

Hvilket udtryk der skal evalueres afhænger af nulhypotesen. I det følgende vil der blive testet for hvorvidt en middelværdi er 0, og hvorvidt middelværdierne for to sandsynlighedsfordelinger med forskellig varians er ens. Det svarer til de to teststørrelser [7, s. 78-79 og 94-95]

$$t(\mathbf{x}) = \frac{\bar{x}_1}{\sqrt{s^2/n}} \quad (2.4)$$

$$t(\mathbf{x}) = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_{(1)}^2/n_1 + s_{(2)}^2/n_2}}, \quad (2.5)$$

hvor  $\bar{x}_i$ ,  $s_{(i)}^2$ ,  $n_i$  er middelværdi, varians og antal elementer for den  $i$ 'te gruppe af målinger.  $p$  findes vha.

$$p_{obs}(\mathbf{x}) = 2 \left[ 1 - F_{t(g)}(|t(\mathbf{x})|) \right], \quad g = f, \bar{f}. \quad (2.6)$$

Her er  $F_{t(g)}$  fordelingsfunktionen for  $t$  med  $g$  frihedsgrader, og  $\bar{f}$  kan beregnes som

$$\bar{f} = \frac{\frac{s_{(1)}^2}{n_1} + \frac{s_{(2)}^2}{n_2}}{\left(\frac{s_{(1)}^2}{n_1}\right)^2 + \left(\frac{s_{(2)}^2}{n_2}\right)^2} \cdot \left( \frac{f_{(1)}}{f_{(2)}} + \frac{f_{(2)}}{f_{(1)}} \right)$$

I praksis blev alle t-tests udført i matlab vha. hhv. ttest og ttest2.

## 2.4 Cramer-Rao Lower Bound

Cramer-Rao Lower Bound (CRLB) angiver en teoretisk nedre grænse for variansen af en „unbiased“ estimator. Det gør den interessant, da man kunne forestille sig at en minimering af CRLB ville resultere i en minimering af usikkerheden på målingerne.

Mere præcist gælder det at for en sandsynlighedsfordeling  $p(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\theta})$  (hvor  $\boldsymbol{\mu}$  er middelværdi-strukturen, og  $\boldsymbol{\theta}$  parametre), som opfylder

$$E \left[ \frac{\partial \ln p(\boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\theta})}{\partial \boldsymbol{\theta}} \right] = 0, \quad (2.7)$$

(hvor  $E$  repræsenterer at det er tale om „Expectation-value“) vil covarians-matricen,  $C_{\hat{\boldsymbol{\theta}}}$ , af en „unbiased“ estimator,  $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ , opfylde

$$[C_{\hat{\boldsymbol{\theta}}}]_{ij} \leq [I^{-1}(\boldsymbol{\theta})]_{ij}, \quad (2.8)$$

hvor  $I^{-1}(\boldsymbol{\theta})$  er den inverse Fisher-matrix [3, s. 44]. I denne forbindelse tillader jeg mig at minde læseren om at den  $i$ 'te indgang på diagonalen i  $C_{\hat{\boldsymbol{\theta}}}$  er  $\text{var}(\hat{\theta}_i)$ .

Antages det at

$$\mathbf{X} \sim N(\boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\theta}), \sigma^2), \quad (2.9)$$

hvor  $\boldsymbol{\mu}$  har  $n$  indgange, svarende til at man udfører  $n$  målinger (og  $\sim$  betyder „er fordelt som“), kan det vises [3, formel 3.31] at

$$[I(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} \left[ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_i} \right]^T \left[ \frac{\partial \boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\theta})}{\partial \theta_j} \right]. \quad (2.10)$$

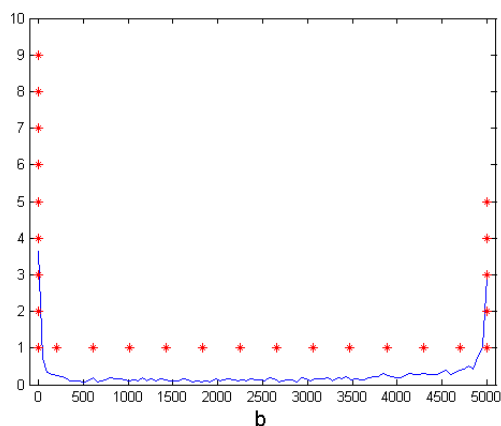
I det forhåndenværende tilfælde bliver det så

$$[I(\boldsymbol{\theta})]_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_b \left( \frac{\partial S(b)}{\partial \theta_i} \frac{\partial S(b)}{\partial \theta_j} \right) \quad (2.11)$$

Hvor  $S$  refererer til (1.14), og  $\boldsymbol{\theta} = [S_0 \ D \ K]$ .

Den rent faktiske udregning fandt sted ved at matlab opskrev det lukkede udtryk for indgang 3 på diagonalen i  $I^{-1}(\boldsymbol{\theta})$ . Dette udtryk, samt dets gradient, blev derefter fodret til fmincon (som minimerer udtrykket ved at stille på de 26 b-værdier), det blev krævet at resultatet skulle ligge mellem 0 og 5000, og startgættene blev sat til 26 tilfældige tal indenfor dette interval. Den øvre grænse blev sat til 5000 pga. hardware-hensyn.

Imidlertid afhænger udtrykket (og dets gradient) af hvilke konkrete værdier af  $S_0$ ,  $D$  og  $K$  det drejer sig om. For at få et repræsentativt ud-snit blev 147 punkter valgt jævnt fordelt over  $s_8$ , og minimeringen blev kørt for hvert  $(S_0, D, K)$ -trippel, hver gang vælgende nye startgæt. Til slut blev lavet et histogram over hvordan alle disse



Figur 2.7: Histogram over hvordan minimeringen placerede  $b$ 'erne, og hvordan dette histogram blev brugt.

punkter lå, og der blev placeret 26 punkter ud fra overvejelser om at efterligne dette, og at  $b=0$ -målinger er tidsbesparende. Histogrammet, samt punkterne, ses i Figur 2.7.

## 2.5 Segmentering

Segmenteringen kaldes også en klassifikation, og formålet med den er at kunne undersøge sammenhængen mellem parameterværdierne og vævets beskaffenhed (primært hvorvidt der er tale om grå eller hvid substans). Segmenteringen foregik ved først at lave en serie af  $T_1$ -vægtede billeder. Det er den måde at lave billeder på som er bedst egnet til at finde biologiske pejlemærker. Disse DICOM-filer blev omdannet til en minc(mnc)-fil, og fodret til programmet „Register“ (ikke et matlab program). Dette sammenlignede så minc-filen med et gennemsnit af 305 billeder af danske hjerner. Ud fra denne sammenligning fandt det de 9 parametre der skulle til for at lave en affin transformation, så forsøgspersonens hjerne kom til at passe til „skabelonen“. Dette benævnes også at den transformeres til „Talairach“-rum. En affin transformation er en rotation, translation og skalering. Formålet med denne manøvre er at man for skabelonen ved hvad der er grå og hvid substans.

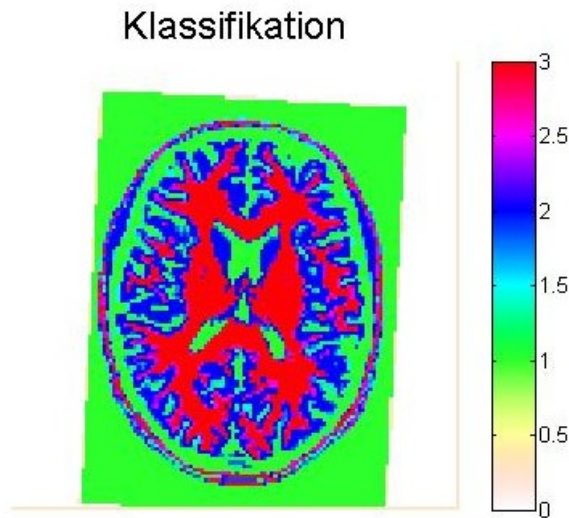
Transformationen blev imidlertid brugt omvendt, nemlig til at bringe grå/hvid-klassifikationen over i samme form som forsøgspersonens hjerne, bl.a. fordi det så kunne

undgås at skulle anvende transformationen på alle andre data.

Resultatet i dette sted i processen er et billede i „samme form“ som forsøgspersonens hjerne, men udelukkende bestående af tallene 1, 2 og 3, se Figur 2.8 på næste side. Her svarer 1 til CSF (CerebroSpinal Fluid), 2 til grå substans og 3 til hvid substans. Da der er 150 slices i minc-filen, og kun 15 diffusionsvægtede billeder, og ikke nogen garanti for at forsøgspersonen lå helt ens under de 2 målinger, var det nødvendigt at finde en transformation fra de diffusionsvægtede billeder til de  $T_1$ -vægtede. I denne proces blev der taget udgangspunkt i s15 (i den diffusionsvægtede serie), hvorefter der blev søgt et  $T_1$ -vægtet billede hvor kraniets omrids havde samme størrelse (grundet den forhåndsdeværende software måtte det nødvendigvis antages at hovedet lå på samme måde hele tiden). I denne forbindelse blev der taget højde for en evt. forskydning i  $x$ - og  $y$ -retningen (2 pixels i begge retninger viste sig at give den bedste overensstemmelse). Efter det omtrentlige område var fundet vha. kraniets omrids, blev udseendet af hjernen benyttet. At s15 blev valgt skyldes at jeg antager at de fleste konturer på mine slices (med særligt fokus på kraniets omrids) ændrer sig hurtigere imellem skiverne i toppen af kraniet end inde i midten, hvilket ville gøre det nemmere at spotte hvorvidt et  $T_1$ -billede lå langt fra det diffusionsvægtede. Overensstemmelse blev bedømt visuelt, ved at studere en blandet visning af de 2 billeder. Til sidst blev der udført kontrol på andre slices. Minc-filen blev indlæst i matlab vha. EMMA-programpakken, udviklet af det Neurologiske Institutet i Montreal, 1995.

Efter der således var blevet tilvejebragt en transformation imellem de 2 datasæt, var det dermed muligt at sammenligne  $K$ - og  $D$ -værdier (f.eks.) med hvorvidt den tilsvarende pixel havde 1, 2 eller 3 som værdi i grå/hvid-klassifikationen.

Da de  $T_1$ -vægtede billeder er 256 X 256 pixels, mens diffusionsbillederne kun er 128 X 128 pixels, kom de transformerede billeder til at bestå af gennemsnitsværdier (4 pixels blev til 1). For at løse det problem valgtes alle værdier mellem 1,8 og 2,2 til at blive behandlet som 2, og alle over 2,8 skulle behandles som 3. Det blev selvfølgelig undersøgt om dette kunne give nogen problemer, men det viste sig at de blandede punkter, indenfor disse intervaller, ikke opfører sig anderledes end de „rene“,



Figur 2.8: s7 1: CSF, 2: grå substans, 3: hvid substans. Den grønne firkant rundt om kraniet er ikke af betydning, den var der da jeg fik billederne.

og under alle omstændigheder er de i stærkt undertal. Punkter med værdier udenfor disse intervaller blev ignoreret.

## 2.6 Simulering

„Simulering“ betyder i denne sammenhæng genereringen af en masse kunstig data ved at lægge noget støj, beskrevet nedenfor, på et signal udregnet vha. (1.14). Til disse data blev så fittet (1.14) og (2.1). Formålet med denne manøvre var, under kontrollerede forhold, at undersøge hvor pålidelige D- og K-estimerne er, hvordan støj påvirker fittene, og om der er noget vundet ved at bruge den ene model fremfor den anden.

Mere præcist, så produceredes data for omkring 100 pixels i s8r3:

$$S_{sim} = S(S_0, D, K, \mathbf{b}) + \mathbf{r} \quad (2.12)$$

Her betegner  $S_{sim}$  de kunstige data,  $S(S_0, D, K, \mathbf{b})$  refererer (1.14), og  $\mathbf{r}$  er en vektor bestående af tilfældigt valgte indgange i en vektor bestående af alle residualer fra fittene til s8r3 (valgt med tilbagelægning).  $S$ ,  $S_{sim}$ ,  $\mathbf{b}$  og  $\mathbf{r}$  har dimension 26.

Det bør overvejes at da simuleringen handler om at finde fordele og ulemper ved de 2 modeller, under antagelse af at signalet opfører sig tilnærmelsesvist som (1.14), indføres der ikke nogen yderligere antagelser ved at skabe støjen på denne måde. Det bliver dog antaget at støjen er uafhængig. For hver simulering blev et nyt  $\mathbf{r}$  genereret, men det samme  $\mathbf{r}$  blev brugt til begge modeller.

Hvert punkt blev simuleret 100 gange, hvilket vil sige at der for hvert  $(S_0, D, K)$ -trippel fremkom 100  $(\hat{D}, \hat{K})$ -par, som kan bruges til at se hvordan D og K-estimerne spreder sig omkring den sande værdi. På forhånd kunne der forventes en vis tendens til at nogle værdier (typisk små D'er og høje K'er) giver data som er mere „modstandsdygtige“ overfor støj, resulterende i generelt bedre estimater.

I enkelte tilfælde fik  $\mathbf{r}$  en sådan udformning at estimerne blev ekstremt anderledes end de sande værdier. Dette sker også i den virkelige verden, men i kraft af at det er så få punkter der er tale om, har de ingen praktisk indvirkning på billedkvaliteten. Imidlertid, da der er tale om en afvigelse på adskillige størrelsesordener, er effekten mærkbar på spredning og middelværdi, hvilket har ført til at de bliver fjernet inden disse udregnes. Da disse ekstrem-pixels netop ikke er noget problem for rigtige målinger, burde det ikke indføre nogen fejl at de også bliver fjernet her.

For at sammenligne hvordan de 2 kontrastformer klarer sig mht. en eller anden egenskab, f.eks. hvor høj præcisionen er (altså hvor lille spredningen er blandt estimerne for det samme punkt), plottes et histogram over antallet af punkter med en værdi for den pågældende egenskab i et givent interval. Imidlertid ligger K typisk mellem 0 og 1, mens D typisk ligger mellem 0,001 og 0,015, hvilket bevirker at D'erne i kraft af deres mindre størrelsesorden ligger langt tættere sammen. Det er naturligvis de relative værdier der er interessante, så for begge parametre er værdierne blevet normeret i forhold til standard-afvigelsen af alle estimerne (da dette vel må kunne tages som et mål for hvilken „range“ vi har med at gøre). Standard-afvigelsen af K er typisk ca. 0,78, mens den for D er omkring 0,0007 i begge modeller (svingende lidt fra gang til gang).

Værdierne i histogrammet er divideret med det totale antal punkter.

For specifikt at grave lidt dybere i robusthed overfor støj har jeg, i plottet over hvor meget estimaterne afviger fra den sande værdi, inkluderet afvigelsen af de „simple“ estimater i forhold til værdierne for et fit til det rene signal, uden pålagt støj. Jeg kalder denne størrelse for den korrigerede værdi (underforstået at jeg korrigerer for at modellen aldrig ville kunne ramme de sande værdier helt).

Ved anvendelsen af  $b$ 'erne fundet ved CRLB anvendes ikke  $b_{\max}$ , i modsætning til de normale  $b$ 'er. Grunden herfor er at CRLB- $b$ 'erne har meget stor overvægt i de høje  $b$ 'er, således at hvis den ene ende blev fjernet, ville der være temmeligt få punkter tilbage. Samtidig gælder det at gentagne målinger af det samme punkt forbedrer signalstøj-forholdet med kvadratroden af antallet af gentagelser, med andre ord skulle støjen være et mindre problem i det yderste punkt end ellers.



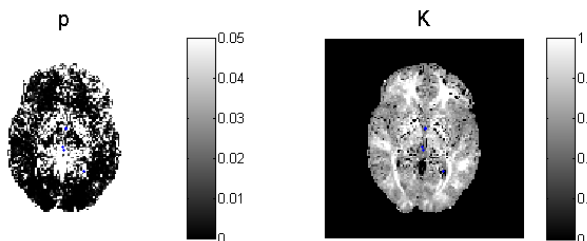
## Kapitel 3

# Diskussion og resultater

Det er nu på tide at se på det egentligt interessante i denne opgave, nemlig resultatet af at anvende de i kap. 2 beskrevne metoder.

### 3.1 F-test

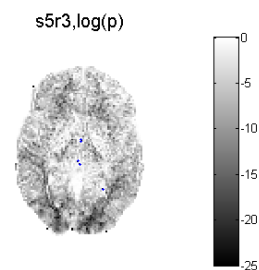
Der blev i hver voxel udført et F-test som beskrevet ovenfor, og signifikansniveauet blev sat til 0,05, hvilket er den normale praksis. Eksempler på resultatet ses i Figur 3.1.



Figur 3.1: Sammenligning af p-plot og K-plot. Man kan se at visse konturer går igen i de 2 plots. Der vises s5r3.

Generelt virker det som om at man, ud fra Goodness-of-Fit betragtninger, måske skal tænke en ekstra gang før Simpel benyttes fremfor K-model. Det ses at der er et svagt mønster, svarende til at p-værdien afhænger af vævstypen. Mere tydeligt ses det i Figur 3.2, hvor der i stedet er plottet  $\log(p)$ , for at få en større variation.

Benyttes grå/hvid-klassifikation, fra segmenteringen, fås billedet i Figur 3.3 på den følgende side, som angiver brøkdelen af p-værdier under en given værdi. Det ses at hhv. 70 % og 80 % af voxlerne har p-værdier under signifikansniveauet. Der

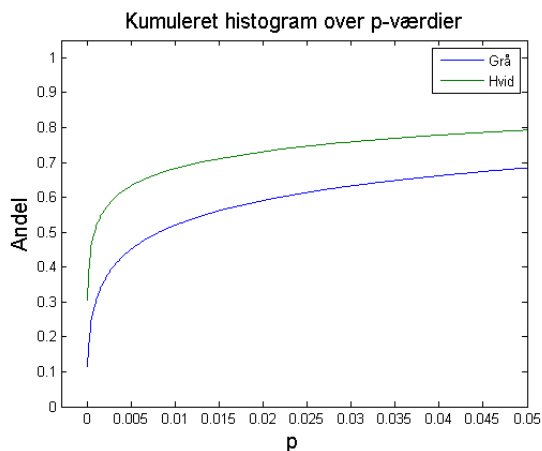


Figur 3.2: log taget på p-værdierne for s5r3.

er altså en klar understøttelse af at K-model beskriver data bedst.

Det er her vigtigt at bemærke at (2.2) tager højde for at når hierarkiske modeller sammenlignes, vil flere frihedsgrader altid give et mindst lige så godt fit. Hvis F-testet angiver at K er en fordelagtig parameter at medtage, så betyder det at K faktisk giver brugbar information, at forbedringen af fittet er bedre end hvad en vilkårligt valgt ændring af modellen ville afstedkomme.

I relation til nogle af de senere resultater er det interessant at se på sammenhængen mellem D, K og p. Det viser sig nemlig, at plottet de i Figur 3.14 på side 26 viste scatter-plot, med det krav at kun punkter med et gennemsnitligt p (dvs. midlet over de 3 retninger) under 0,05 skal medtages, så forsvinder punkterne med D større end ca. 0,0035, og K mindre end 0,4. Sammenholdes dette med at det er svært at forestille sig at noget i prøven skulle have friere diffusion end vand (som har en D-værdi på omtrent 0,003), og at små, især negative,



Figur 3.3: p-værdier for grå og hvid substans. Bemærk at langt størsteparten har p-værdier under 0.05.

værdier for K er svære at forklare teoretisk, kunne en mulig forklaring være at disse punkter tilhører voxels hvor K er en redundant parameter. Det vil sige at der er for mange parametre, og er det tilfældet kan de have en tendens til at kompensere for hinanden, hvilket fører til „forkerte“ værdier.

For en ordens skyld skal det nævnes at langt hovedparten af „de røde“ områder, behandlet i Sektion 3.3 på side 23, og alle de interessante, i de store plamager som vist i Figur 3.11 på side 25, skyldes K-værdier som ikke lader til at forsvinde når kravet om små p-værdier gennemtvinges. Ligeledes, da CSF netop viste sig at have D-værdier i området omkring 0,003, er denne opdagelse heller ikke et nævneværdigt problem for D-kontrasten (omtalt på side 23).

### 3.2 Simulering

For at undersøge „accuracy“, altså hvor god en parameter er til at ramme den sande værdi, trods støjen, blev for hver af de udvalgte pixels udregnet

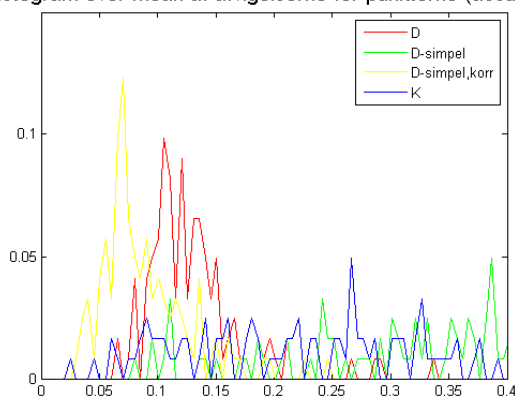
$$\frac{1}{100} \sum_{i=1}^{100} |G - \hat{G}_i| ,$$

hvor G er den relevante parameter. De 100 refererer til antallet af gentagelser. For at undersøge „precision“, altså hvor internt konsistent en parameter bliver bestemt, uden hensyn til om resulta-

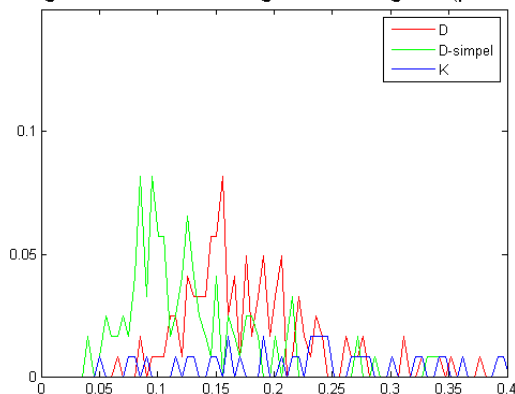
tet er „den sande“ værdi, blev for hver pixel udregnet std. afv. af de 100 estimater.

I Figur 3.4 ses udsnit af histogrammer over hvordan disse værdier fordelte sig, for standard-b'erne. I Figur 3.5 på modstående side er K vist alene, for nemmere at kunne sammenlignes med Figur 3.6 på næste side, hvor b'erne fundet vha. CRLB er anvendt. Det ses, at indenfor simuleringen bliver estimeringen væsentligt forbedret ved at anvende CRLB.

Histogram over mean af afvigelse for punkterne (accuracy)



Histogram over standardafvigelse af målingerne (precision)



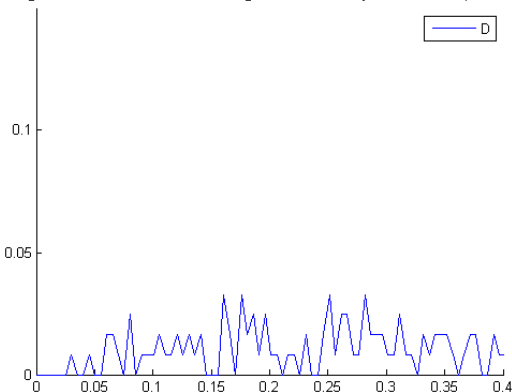
Figur 3.4: Øverst: plot over estimaternes afvigelser fra den sande værdi. Nederst: plot over estimaternes interne spredning.

Det er værd at bemærke at modellen er mere robust overfor støj når der kun er 2 frihedsgrader i stedet for 3. Men da en ekstra parameter typisk vil medføre at funktionen nemmere kan tilpasse sig perversiteterne indført af støjen, resulterende i mere „forkerte“ estimater, er det ikke overrasken-

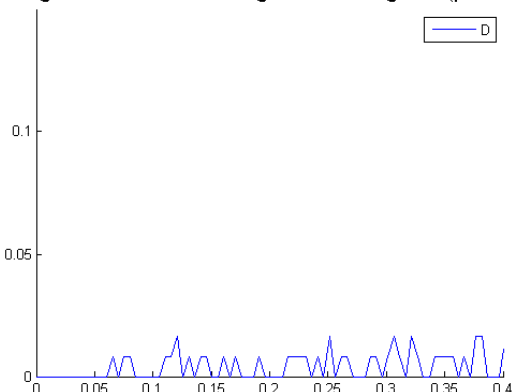


de. Iøvrigt lader det også til at D er mere robust overfor støj end K, men da K især bestemmes ud fra signalet ved de høje b-værdier, hvor SNR er mindst favorabel, er det jo også forventeligt.

Histogram over mean af afvigelseerne for punkterne (accuracy)



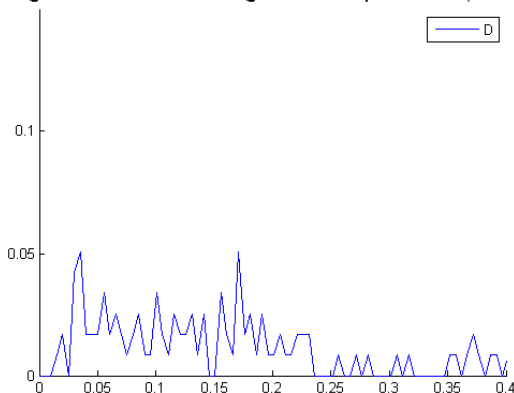
Histogram over standardafvigelse af målingerne (precision)



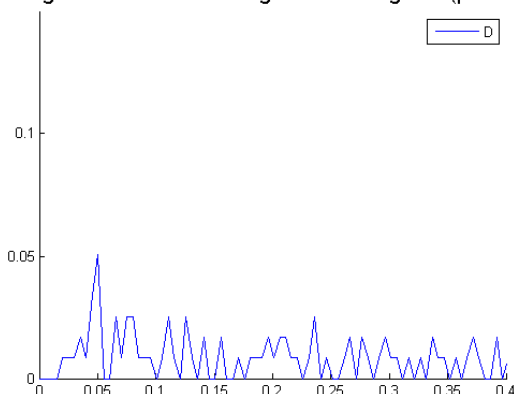
Figur 3.5: Histogrammer over hhv. gennemsnittet af den absolutte afvigelse mellem de estimerede værdier og den sande, og over standardafvigelsen, for „almindelige“ b'er.

Til slut er det interessant at se på om støjen indfører et bias. Svaret ses i form af histogrammerne i Figur 3.7 på den følgende side, samt ved at se at middelværdien af afvigelseerne (med fortegn) er  $-0,15694$ ,  $-0,04163$  og  $0,069098$  for hhv. K, D og D-simpel-korr.. Disse tal er normeret ved std. afv., og det ses fra både tal og figurer at støjen vil have en tendens til at flytte en anelse på K, mens de 2 D'er er relativt uberørte. Et t-test med signifikansniveau 0,05 på de 3 mængder afslører dog at det kun er D-simpel-korr. der kan antages at have

Histogram over mean af afvigelseerne for punkterne (accuracy)



Histogram over standardafvigelse af målingerne (precision)



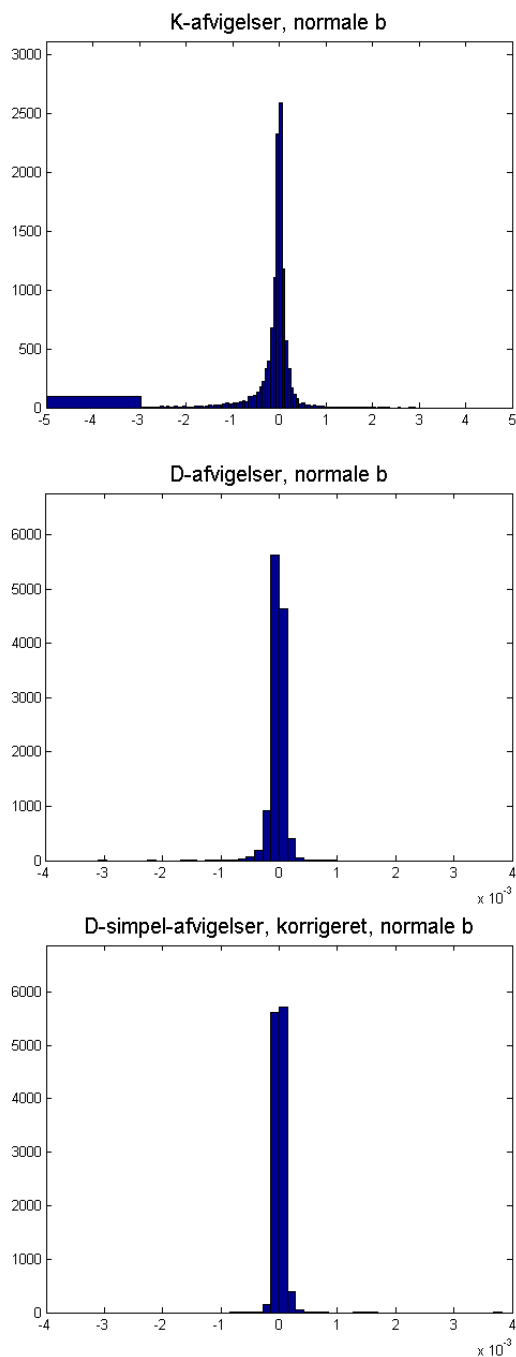
Figur 3.6: Histogrammer over hhv. gennemsnittet af den absolutte afvigelse mellem de estimerede værdier og den sande, og over standardafvigelsen, for b'er fundet vha. CRLB.

middelværdi 0. Hypotesen forkastes for de 2 andre.

Det ændrer ikke markant på disse bias-resultater hvis b'erne fundet ved CRLB benyttes i stedet.

### 3.3 K- og D-værdier

Et andet interessant spørgsmål er hvorvidt K som kontrastform giver bedre resultater end D. Ud fra simuleringen kunne det tyde på at det ikke var tilfældet, men der er mere end en måde at stille det spørgsmål på, og det er nu tid til at se på nogle andre.



Figur 3.7: Histogrammer over afvigelsen ml. estimator og den sande værdi. Det er fundet som est.-sand.

### Grå/hvid kontrast

Ved at anvende segmenteringen, beskrevet i forrige kapitel, kan det ses hvordan K- og D-værdierne afhænger af vævstypen. Histogrammer over resultatet ses i Figur 3.8 på næste side. Det ses at K giver en bedre adskillelse af de 2 substanser, og at D tilsyneladende i højere grad afhænger af andre egenskaber. Det er ikke overraskende at D, i simpelmodellen, faktisk lader til at skelne mellem de to, da den nu skal arbejde „dobbel“. En t-test på hypotesen at de 2 fordelinger har samme middelværdi (altså at parameteren har samme middelværdi for grå og hvid substans), med signifikansniveau 0,05 bliver forkastet for K og D, men kan ikke forkastes for D-simpel.

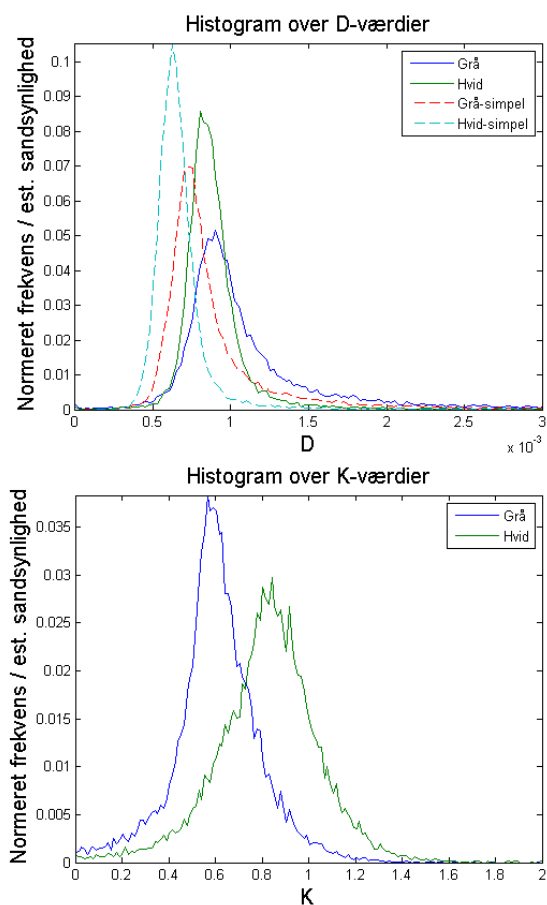
Undersøgelser indikerer at den lille peak i D-plottet i Figur 3.9 på modstående side er CSF, således at D faktisk skelner ganske godt imellem CSF og resten.

### Scatter-plot

Plottes et scatter-plot over D og K fås Figur 3.10 på side 24. Grundet mængden af punkter er der en del overlap. For at modvirke problemerne forbundet med dette er de to grupper plottet i blanded rækkefølge, så begge er øverst noget af tiden. Dette bevirker at hvis den ene er mangetallig i et område hvor den anden gruppe kun har få, vil de mange skjule de få, men til gengæld er det muligt at spotte områder hvor begge grupper har høj tæthed.

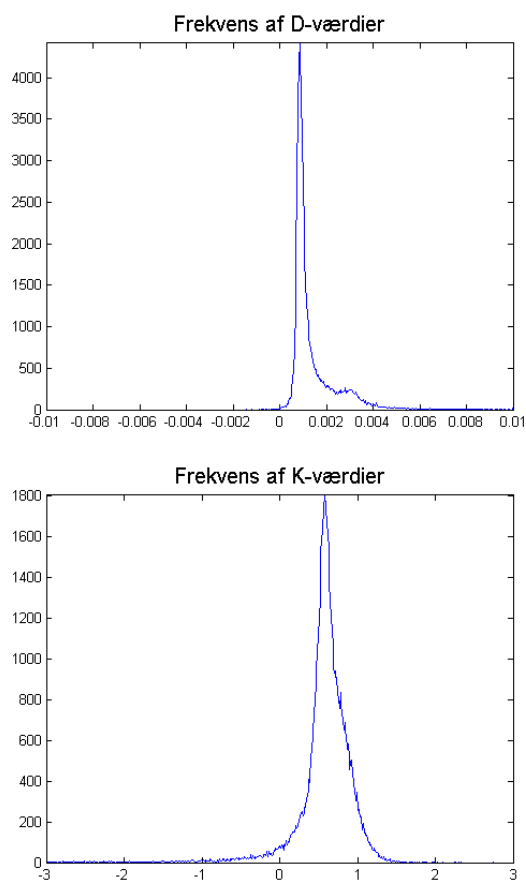
Det rigtig interessante er ikke så meget grå- og hvid opdelingen (udover at man kan se at der ikke er megen ny information at hente ovenpå Figur 3.8 på modstående side), men derimod at for visse værdier af K og D er der større variation, og dermed kontrast, at hente i den ene parameter fremfor den anden. Dog lyder det umiddelbart mere brugbart end det er, for kastes et blik på Figur 3.9 på næste side, fremgår det at langt, langt størsteparten af punkterne befinder sig i „krydset“ på scatter-plottet, hvor der ikke er noget at vinde ved at bruge den ene parameter fremfor den anden.

Det er iøvrigt meget godt at bemærke at disse værdier for K for grå og hvid substans stemmer overens med hvad der rapporteres i Jensen et al. [2, s. 1437].



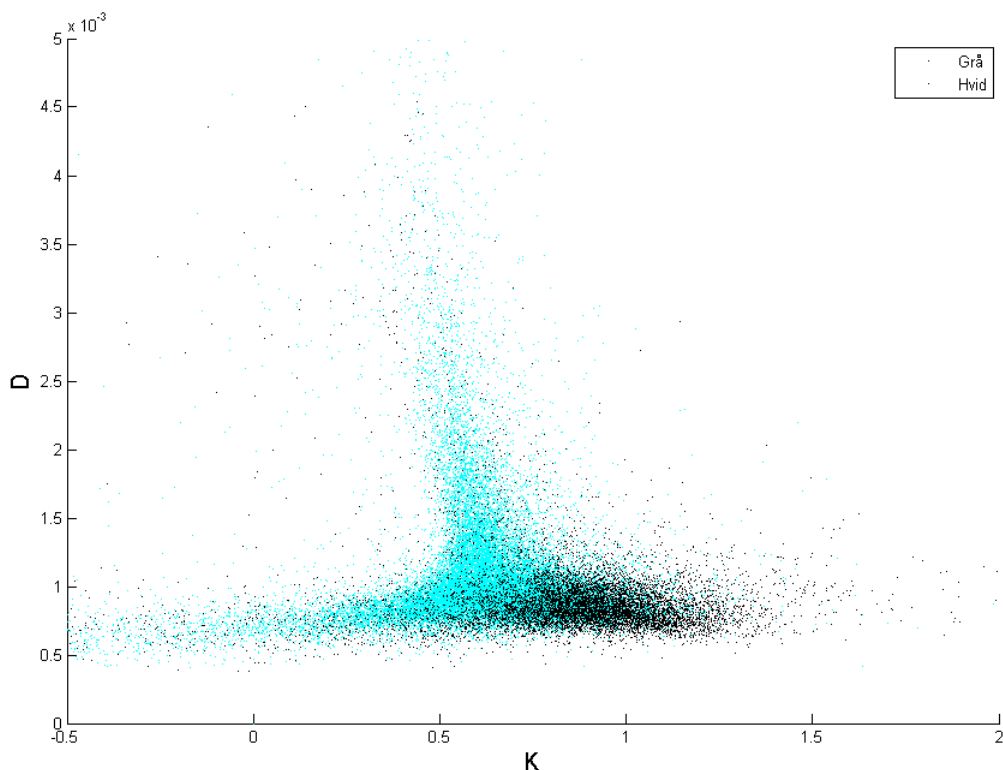
Figur 3.8: Histogrammer over gennemsnitlige K- og D-værdier fordelt på grå og hvid substans. At kurven er så jævn skyldes at jeg har anvendt alle 15 slices (fremfor blot et enkelt).

Det ses at for D-værdier under ca. 0,0011 er der langt større spredning i K end i D, svarende til at K giver kontrast steder hvor D faktisk er temmeligt ensformig. På Figur 3.11 på side 25 er lavet plots af D og K for s8 og kontrasten er indstillet så det klart fremgår i hvilke områder det kunne være fordelagtigt at vælge den ene parameter fremfor den anden. Af D-plottet kunne man få en mistanke om at det især er på overfladen af hjernen at D er en fordel. Derfor Figur 3.12 på side 25, som viser D-plottet for s14. Det ville tilsyneladende her være en fordel at bruge D fremfor K. Det skal selvfølgelig understreges at selvom det ud fra ovenstående kunne *tyde på* at D ville give en bedre kontrast, så er der ingen garantier givet. Det ville



Figur 3.9: Histogrammer over gennemsnitlige D- og K-værdier for alle slices. Det er værd at bemærke at den lille skulder i D-plottet stemmer godt overens med D-værdien for vand, 0,003, styrkende teorien om at den har CSF som ophav.

kun komme til veje ved rent faktisk at undersøge det. Dette er forsøgt i Figur 3.13 på side 26. Det lader til at være tilfældet. En undersøgelse af D-værdierne for CSF, ved brug af segmenteringen, indikerer at det kunne være tilstedeværelsen af dette som skaber den øgede kontrast. I forbindelse med disse kontrast-overvejelser, nu for K, gøres opmærksom på Figur 2.6 på side 12, indeholdende s8 og s9. Disse er de eneste slices indeholdende store „røde“ områder.



Figur 3.10: Scatter-plot over gennemsnitlige D- og K-værdier. Sort er grå substans, turkis hvid.

### 3.4 Fra skanning til skanning

Slutteligt har jeg forsøgt at se på hvordan D og K opfører sig fra skanning til skanning. Desværre er det ikke muligt at sammenligne punkter direkte, min dækning af hjernen er simpelthen for dårlig til at jeg kan regne med at kunne finde det samme sted 2 gange. Ydermere har en bevægelsesartefakt gjort det uheldigt at forsøge at anvende segmenteringen på andre skanninger end nr. 2 (som de navngives på Figur 3.15 på side 27) Jeg må således nøjes med at se på det overordnede billede, altså om der er nogen generelle tendenser for hvordan D og K ligger fra gang til gang. Til dette er anvendt histogrammer og scatter-plots.

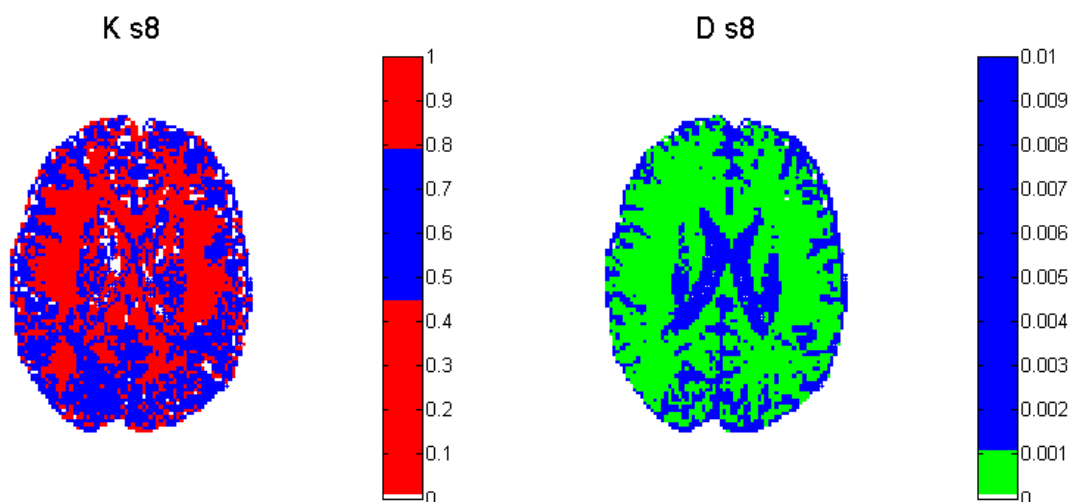
I Figur 3.14 på side 26 ses scatterplot over (D,K), for 3 skanninger med standard-b'er. I Figur 3.15 på side 27 ses histogrammer over D og K for de 4 skanninger. Der ses ikke at være den store forskel.

I Figur 3.16 på side 27 er (K,D) for b'er fundet ved CRLB plottet istedet, med og uden brug af bmax. Det skal nævnes at en lignende transformation var at se for målingerne for de normale b'er, når bmax blev fjernet.

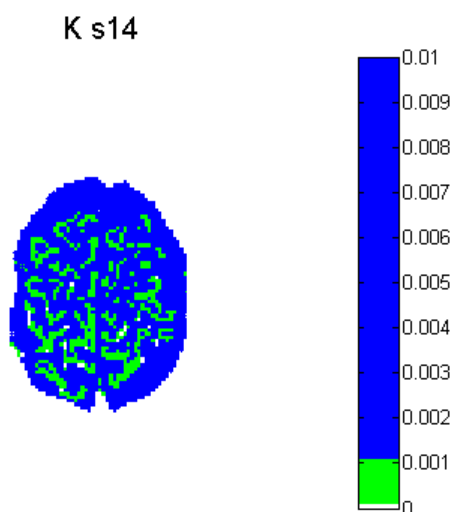
### 3.5 Produktplot

Hvis Figur 2.6 på side 12 studeres nøje, bemærkes det at det ene plot har en tendens til at lyse op hvor det andet er mørkt, og omvendt. Altså at der ikke er markant ny information at hente ved at beskue det ene plot frem for det andet. Af dette kunne man inspireres til at studere produktet af de to størrelser, som således må give udslag når førnævnte tendens ikke holder stik. Et sådant plot er vist i Figur 3.17 på side 28, sammenlignet med et D, og et D-simpel plot.

Det umiddelbart interessante ved denne



Figur 3.11: Anskueliggørelse af hvor de 2 kontraster er fordelagtige. For K er de røde områder gode, mens det er blå for D-plottet.



Figur 3.12: D for s14. Blå angiver områder hvor D ville have en større spredning end K.

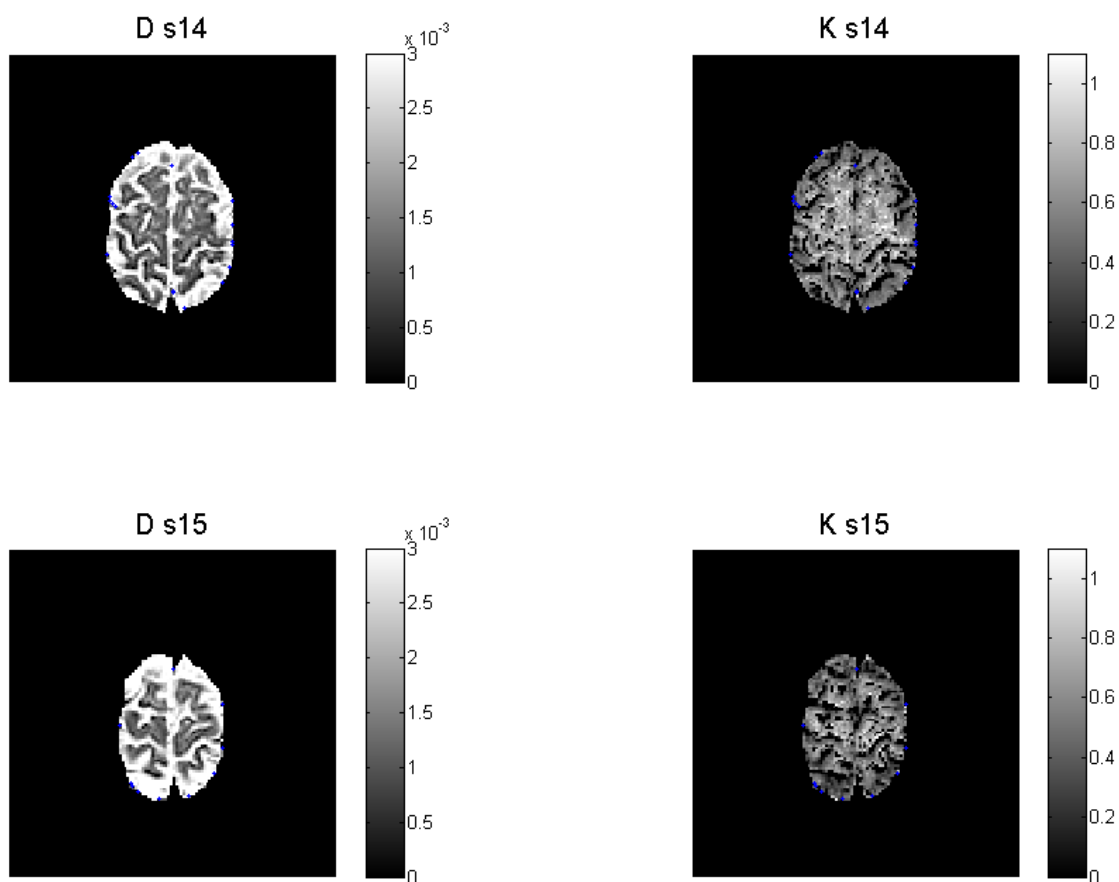
størrelse er dens opførsel i simuleringen, som det ses i Figur 3.18 på side 28. Det er tilsyneladende den størrelse som klarer sig suverænt bedst over-

for støj, målt på denne måde. Hvis det viste sig at produktet kunne bruges klinisk er det sandsynligt at Figur 3.18 på side 28 faktisk er et af de bedste argumenter for at bruge K-model fremfor Simpel.

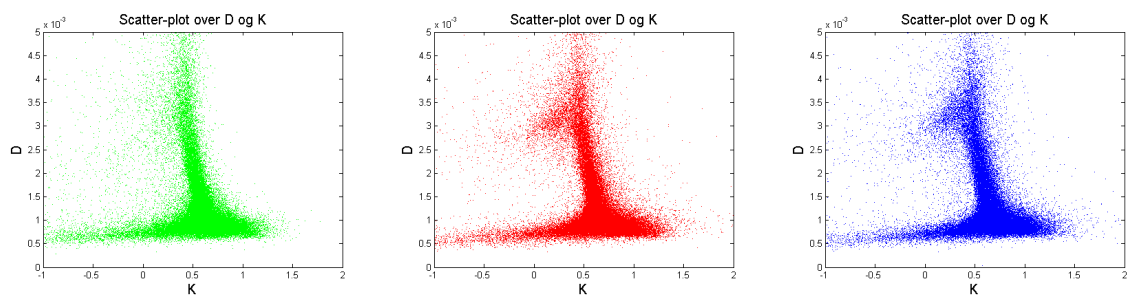
Der kan selvfølgelig være et problem forbundet med at simuleringen tester produktet hver retning for sig, mens det er muligt at andre hensyn vil diktere at det er produktet af middelværdien der skal studeres. I midlertid har det vist sig, ved at gøre prøve, at produktet af middelværdien, og middelværdien af produktet, er så godt som identiske. Hvorfor har ikke været muligt at klarlægge, men det er tydeligt at overensstemmelsen ikke er et tilfælde.

### 3.6 Opsummering

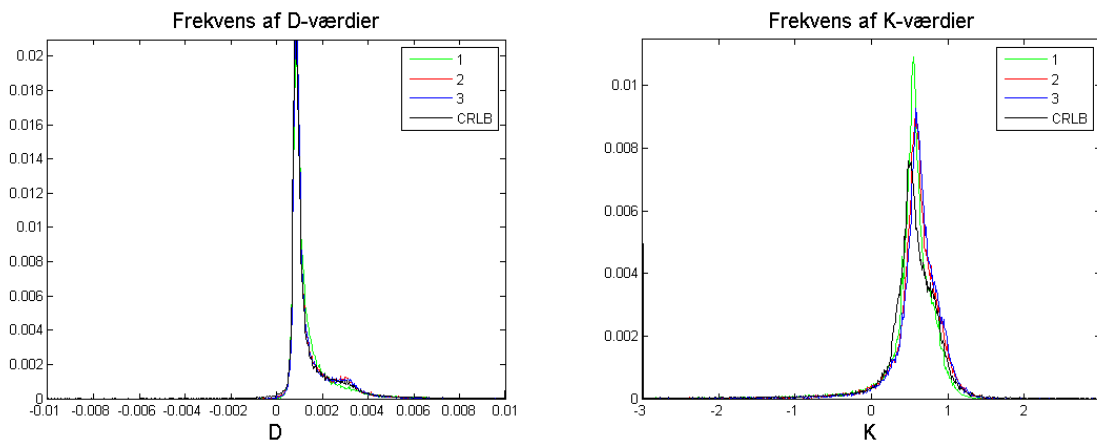
Det blev vist at K i størstedelen af hjernen er en nødvendig parameter for at beskrive diffusionsvægtede målinger, hvis  $b$  tillades at gå op til 5000. Da min bachelor er taget i fysik og ikke matematik/statistik, skal jeg ikke afvise at mere sofistikerede tests skulle være til rådighed, evt. hvor det ikke behøves antages at støjen er  $b$ -uafhængig (dermed ikke sagt at denne antagelse er urimelig), skulle det for nogen være interessant at grave dy-



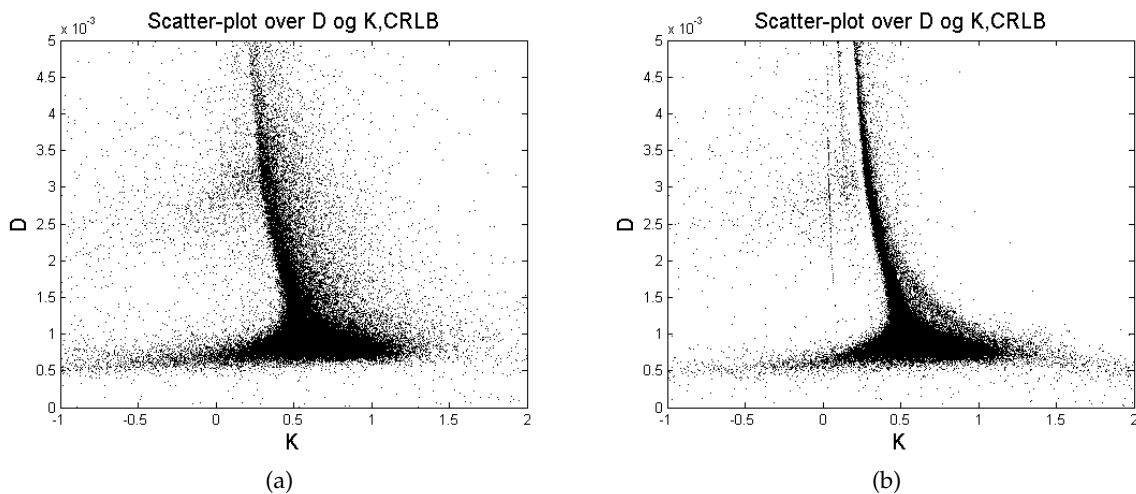
Figur 3.13: Sammenligninger af billedkvaliteten for K og D.



Figur 3.14: Scatter-plot for 3 skanninger, alle med standard-b'er. Farverne er de samme som i Figur 3.15 på modstående side, og alle D- og K-værdier er gennemsnitsværdier. Der ses at være ganske god overensstemmelse mellem de 3 grupper placering, dog skiller 1 sig en smule ud, af ukendte årsager.



Figur 3.15: Histogrammer over D og K for de 4 skanninger.

Figur 3.16: Scatter-plot over (K,D)-værdier. I målingerne er anvendt CRLB-b'ere.  $b_{max}$  er anvendt for (a), men ikke for (b).

bere i netop denne del af opgaven.

Indenfor præcisionen dikteret af de forhåndenværende midler blev der påvist indikationer på at D- og K-estimerne fremkommet ved anvendelse af K-model er pålidelige størrelser, som anskuet skanninger imellem. Det ville være ønskværdigt om måleserier blev gennemført med så høj præcision i placering af forsøgsobjekt og slices at en direkte voxel-per-voxel sammenligning kunne udføres.

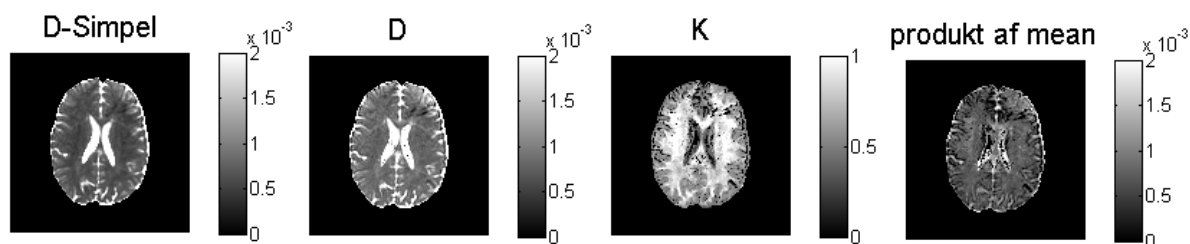
Under samme vilkår blev påvist indikationer af at  $b$ -værdier fundet ved at minimere CRLB kan

øge præcisionen af K-estimerne.

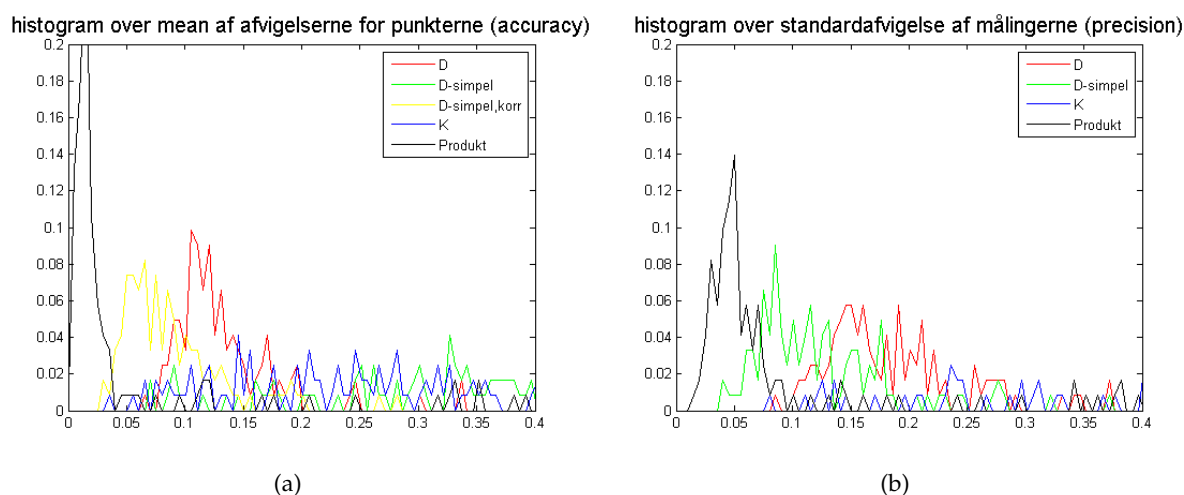
Vha. simuleringer blev det fundet at produktet af K og D var overordentligt robust overfor støj, estimeret som beskrevet i Sektion 2.6 på side 16. Hvorvidt dette er interessant må dog afhænge af den medicinske anvendelighed af denne parameter, og kan således ikke bedømmes i dette projekt.

### Simpel vs. K-model

Det blev fundet at K-model beskriver data væsentligt bedre end Simpel, samt at K formår at skel-



Figur 3.17: Sammenligning af D-simpel, D og produkt, for s8r3.



Figur 3.18: Histogrammer over hhv. gennemsnittet af den absolutte afvigelse mellem de estimerede værdier og den sande, (a), og over standardafvigelsen, (b), for „almindelige“ b'er.

ne mellem grå og hvid substans i en grad som langt overgår hvad der er at opnå med Simpel-modellen. I simuleringerne viste det sig at den ekstra parameter gør modellen mere følsom overfor støj.

### D-kontrast vs. K-kontrast

I spørgsmålet om fordele og ulemper ved de 2 kontrastformer D og K, indenfor K-model, viste det sig at D praktisk taget ikke skelner mellem grå og hvid substans, til gengæld mellem væv og CSF. Modsat skelner K i høj grad mellem hvid og grå substans. Der blev også påpeget områder hvor de 2 kontrastformer hver især muligvis ville være særligt egnede.



# Tak Til

Følgende personer har på den ene eller anden måde været behjælpelige under udarbejdelsen af forhåndenværende projekt:

**Sune Nørhøj Jespersen**

*Ph.D, M.Sc.*

*Center of Functionally Integrative Neuroscience,  
Århus Universitet*

**Michael Geneser**

*Radiograf*

*Center of Functionally Integrative Neuroscience,  
Århus Universitet*

**Ryan Sangill**

*Ph.D, M.Sc.*

*Center of Functionally Integrative Neuroscience,  
Århus Universitet*

**Eva B. Vedel Jensen**

*Professor, dr. scient*

*Institut for Matematiske Fag, Århus Universitet*

**Hans Otto Uldall Fynbo**

*Assistant Research Professor*

*Institut for Fysik og Astronomi, Århus Universitet*

**Preben Blæsild**

*Lektor, cand. scient*

*Institut for Matematiske Fag, Århus Universitet*

**Mallar Chakravarty**

*Post-Doctoral researcher*

*Center of Functionally Integrative Neuroscience,  
Århus Universitet*

**Trine Saugstrup**

*B.Sc.*

*Institut for Matematiske Fag, Århus Universitet*

**Lise Bach Lystlund**

*B.Sc.*

*Institut for Matematiske Fag, Århus Universitet*

**Lars Vittorio Traiano Occhionero**

*B.Sc.*

*Institut for Fysik og Astronomi, Århus Universitet*

**Jørgen Mikkelsen Zederkof**

*Spec. Alm. Med.*

*Ryomgård*

**Niels Hygum Nielsen**

*B.Sc.*

*Institut for Fysik og Astronomi, Århus Universitet*



# Litteratur

- [1] Haacke et al.:Magnetic Resonance Imaging, Physical Principles and Sequence Design  
*John Wiley & Sons, inc. 1999*
- [2] Jens H. Jensen et. al: Diffusional Kurtosis Imaging: The Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Means of Magnetic Resonance Imaging  
*Magnetic Resonance in Medicine 53, s. 1432-1440, (2005)*
- [3] Steven M. Kay: Fundamentals of Statistical Signal Processing, Vol. I: Estimation Theory  
*PTR Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1993*
- [4] Eric Weisstein: Wolfram Mathworld.  
<http://mathworld.wolfram.com/Kurtosis.html>  
<http://mathworld.wolfram.com/CentralMoment.html>  
(18. august 2008)
- [5] Paul Tofts et al: Quantitative MRI of the brain, Measuring Changes Caused by Disease  
*John Wiley & Sons, Ltd. 2003*
- [6] Astrid Frøhlich Staantum: Diffusion in Biological Tissue: A Theoretical Approach  
*Faculty of Health Sciences, University of Århus, 2008*
- [7] Preben Blæsild & Jørgen Granfeldt: Statistics with Applications in Biology and Geology  
*Chapman & Hall/CRC 2003*