

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

全域性神經纖維追蹤：細胞大小的融入以及結合 q-space 與 DTI 之新影像技術的發展

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2213-E-002-081-

執行期間：91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學醫學工程學研究所

計畫主持人：陳中明

計畫參與人員：曾文毅

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 31 日

全域性神經纖維追蹤：細胞大小的融入以及結合 q-space 與 DTI 之新影像技術的發展

Global fiber tracking: Incorporation of the cell size and the development of a novel imaging technology unifying the ideas of the q-space and the DTI

計畫編號：NSC 91 - 2213 - E - 002 - 081

執行期限：91 年 8 月 1 日至 92 年 7 月 31 日

主持人：陳中明 國立台灣大學醫學工程學研究所

共同主持人：曾文毅 台大醫學院光電生物醫學研究中心

1. 中文摘要

神經纖維路徑是探索大腦結構與功能之間的關係以及臨床診斷的重要資訊。傳統上，此一資訊往往需藉由侵入性的方式而達到。而擴散張量磁振造影(DTI)是目前以非侵入式的方法觀察活體內大腦白質神經纖維方向的最主要技術。然而，由於雜訊與 DTI 無法分辨交叉神經纖維的特性，過去基於區域性最佳化的神經纖維追蹤演算法，皆無法有效的在 DTI 影像中找出合理的神經纖維路徑。在此兩年期計畫的第一年中，我們提出一個全域性的神經纖維追蹤的演算法，此法不但有很好的雜訊免疫力，也能進一步融入細胞大小的資訊。

關鍵詞：神經纖維追蹤、擴散張量磁振造影、Q-空間、神經纖維細胞大小、全域性最佳化。

The nerve fiber trace may serve as crucial information for exploiting the relationship between the brain structure and the brain function and for the clinical diagnosis. Conventionally, acquiring this information usually needs to rely on invasive means. As contrast, the diffusion tensor magnetic resonance imaging (DTI) is nowadays the most prevailing approach to observe in vivo nerve fibers in the white matter noninvasively. Nevertheless, because of the noise and the inherent characteristics of the DTI that cannot differentiate crossover nerve fibers, those previous fiber tracking algorithms based on the ideas of local optimization all fail to find the reasonable nerve fiber traces from the DTI images. In the first year of the two-year project, we have developed a global fiber tracking algorithm, which not only has

an excellent noise-immune ability, but also can further include the cell-size information.

Keywords: Fiber Tracking, Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging, Q-space, Cell Size of Nerve Fiber, Global Optimization

2. 前言

大腦白質的神經纖維追蹤 (fiber tracking)，在臨床上扮演著日益重要的角色。這是因為瞭解大腦白質的神經纖維路徑可以幫助我們探索大腦結構與功能之間的關係[1,2]，包括瞭解大腦功能中心的連接、大腦的發展、大腦白質的疾病、解釋 function MRI 的資料及建立神經活化區與神經網路的關連性等。而神經纖維追蹤的其它應用還包括由徑向線的位移可看出神經腫脹或病灶的壓縮，而由局部的淨位移可看出附近病態組織的區域的變化[3]。而這些工作在以前並沒有一個非侵入性的實驗可以達到。若要獲得大腦白質神經纖維串連的資訊，一般僅能依靠活體內侵入性的實驗而達到，例如使用示蹤劑(tracer)的技術[1]，或是將組織取出，在顯微鏡下觀察。而擴散張量磁振造影(diffusion tensor magnetic resonance imaging, DTI)是目前以非侵入式的方法觀察活體內(*in vivo*)水分子擴散情形，進而獲得大腦白質神經纖維方向的資訊的最主要技術[2]。

回顧有關顯微結構追蹤(tractography)演算法的發展，經常使用 inner product[4-7]，fractional anisotropy[4-9]等方法來解決，是一種 local search，沒有考慮到雜訊所帶來的影響，所以無法克服由雜訊所引起的錯誤搜尋。其它 tractography 的阻礙包括 powder averaging or voxel averaged，曲率太大的纖維的追蹤，以及不

均勻纖維向量場(uniform fiber direction) [3]。所以必須以較小的 voxel 取樣來克服曲率太大的纖維，也可以事前解剖資訊(a priori anatomical information)來解決不均勻纖維向量場。而最近國際上其他研究單位也陸續發表有關神經纖維方向追蹤的演算法[3-10]，使用 region growing algorithm[4]，a priori knowledge[8;10]，神經纖維的曲率 [3;9;10]等來解決雜訊。但是 region growing 只可以用於找出塊狀的大腦灰質部分，無法用於找出大腦白質神經纖維折線。而 a priori knowledge 多使用了解剖學的資訊，對於在取解剖影像及 DTI 影像時不同步，產生 motion，則無法使用，而解剖影像也不一定可以取得到。而假設神經纖維的曲率不會太小來搜尋神經纖維，則可能與某些實際情況不符。

本研究提出之全域性神經纖維追蹤演算法，可分為四個步驟。步驟一為選點的工作。我們用非等張性分率(fractional anisotropy index, FA)排除不是非等張性的點以及細胞尺寸篩選可能的點。步驟二則以霍氏轉換(Hough transform)全域性(global)的統計，找出共線點所組成的線段，如此可以克服雜訊點所引起的錯誤搜尋。此時所用的資訊包含 1st eigenvector 的方向。步驟三則以深度優先搜尋法(depth first search, DFS)找出最長的折線作為初始曲線。步驟四則使用動態規劃理論(dynamic programming)以能量的觀念找出最適合代表 fiber 的曲線，此時所用的資訊亦包含 Hough transform 結果的資訊。而所得結果正確性的分析，將以假體及以含錳對比劑的 T1WI 驗證演算法在老鼠視神經纖維追蹤運作的結果。

3. 全域性神經纖維追蹤演算法

步驟一

我們得到的 DTI map 是建立在假設構成 Diffusion tensor 的橢圓有三個軸，沿著這些軸有三個 eigenvalues，最大的 first eigenvalue 所指向的 eigenvector 方向就是 diffusion 最快的方向，也就是限制性最小的方向，也就是神經纖維的方向，但是當 second eigenvalue 及 third eigenvalue 的大小與 first eigenvalue 相差不多時，代表水分子

的擴散不等性並不明顯，如此以 first eigenvalue 來代表神經纖維的方向，將失去其意義，所以為了使得到的 first eigenvector of DTI 可以代表 fiber 的方向，我們以 fractional anisotropy index (FA) 來表示 diffusion tensor 的方向不等性的程度[2]，FA 為量(magnitude)的表示，如果 FA 越大，則代表水分子的擴散不等張性越大，並代表 first eigenvector of DTI 的方向的意義越大，而 FA 的方程式如 Eq. (1)所述。

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \times \frac{\bar{\lambda}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2} \quad (1)$$

其中

$$\bar{\lambda} = \sqrt{(\lambda_1 - trace)^2 + (\lambda_2 - trace)^2 + (\lambda_3 - trace)^2}$$

$$trace = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

表示擴散張量矩陣

(diffusion tensor)的 trace。

步驟二

使用 Hough transform 的目的是要將 DTI 影像中可能同一條曲線上的點群聚起來。其優點是即使其中有一些雜訊點，也同樣可以串連起來。理想上，神經纖維應該以二次以上的曲線近似之較為恰當，但是當曲線的次數愈高，其所須的計算量就愈大。考量計算時間，在本研究中將以直線線段來近似神經纖維的高次曲線。對於曲率較大的地方，由於所得的直線線段的長度可能會很短，可能會造成相當大的誤差。我們考慮直線線段所組合出來的可能的神經纖維路徑，擴展成帶狀區域，再藉由 dynamic programming 的最佳化過程尋找出神經纖維的高次曲線。此即為步驟三與四所做的努力。

本研究所使用的 Hough transform 與一般的 Hough transform 略有不同，原因是在每一點上 DTI 提供了一個方向向量。更確切的說，影像中每一個點都已知 1st eigenvalue 及其所對應的一組 1st eigenvector，由圖一中，影像中的點由已知的 1st eigenvectors 的 x 向量及 y 向量求出，再經由 x 座標及 y 座標的資訊加上，可以算出 r，而統計出一組(r,)。其中 r 為點方向直線上通過一個定義為原點的法

線長度， θ 為該法線與一個定義軸的夾角，而若已知 r 及 pixel 的座標 (x_1, y_1) ，則 r 的計算式如 Eq.(2) 所示。

$$r = \sqrt{\left(\frac{y_1 + x_1/\tan\theta}{\cot\theta \cdot \cos^2\theta}\right)^2 + \left(\frac{y_1 + x_1/\tan\theta}{\csc^2\theta}\right)^2} \quad (2)$$

當不同點所求出來的 (r, θ) 在參數平面 Hough space 有相同值時，表示對應這個值 (r, θ) 的每個點可能在影像上共線，統計出最大的幾組 (r, θ) 表示可能在影像上為有意義的共線，如此 r 及 θ 有明確的範圍，可以使程式在撰寫及執行上不會產生太大的問題，其中 θ 的範圍為正負 90° ， r 的範圍即為影像的寬度。

步驟三

我們由 Hough transform 的結果得到了許許多多組的共線狀況。由於 θ 是有正負 12° 的容許誤差，而每一個點是有 25 組 (r, θ) 的運算，所以我們會得到很多重疊線段，而這裡所使用消除重疊線段的方法是利用線段向量的比對方法，比較兩兩線段向量的方向及之間的最短垂直距離，在方向不超過 0.5° ，最短垂直距離不超過 0.5 個 pixel 的狀況之下，我們確定二者線段重疊，再利用線段向量的起迄座標關係，我們可以將包含在其它線段的線段捨去，而兩兩交錯的線段則可以取其造成最大線段的起迄點資訊來代表此一線段，如此並不會改變影像在視覺上的效果，但是卻大幅度的整理出有用而不重複的資訊，而線段向量比對法相較於拿整個線段的值去比對則可以節省許多時間。

在這些重疊的線段中，這一個步驟是將使用者所指定的起始點視為樹狀結構的 root。再以 depth first search 方式找出最長的幾條路徑做為最佳化的基礎。所謂 depth first search 就是由起點沿著樹狀結構走的點，會先往深度的方向走下去，途中如果遇到 node 點則記錄所有 node 點的座標，當深度走到底之後，紀錄所走的點數即為距離，再回到上一次遇到的 node 的繼續向深度走，當深度走到底之後，也紀錄所走的點數，即為距離。如此走完整個 tree

structure 則可以得到起點到每一個終點的距離。然後再選取最大、次大、第三大等等的距離的路徑，以這些路徑為基礎，使用 morphological operations 中的 dilation，擴展出一帶狀區域，作為神經纖維可能出現的區域。

步驟四

Dynamic programming 是一個 global optimization 的方法。在本研究中，它的主要任務是從步驟三所得的帶狀區域中，根據給定的能量函數，找出最佳的神經纖維路徑。而能量函數的設計，可謂本研究的重點。初期我們將首先考慮如下的能量函數：

$$E = -\alpha V_s + \beta\phi(\Delta\theta) + \gamma\varphi(\Delta s) \quad (3)$$

其中 α 、 β 和 γ 是權重因子 (weighted factor)，皆為正值。 V_s 代表神經纖維的長度。由於此項的係數為負，意味著我們希望神經纖維愈長愈好。此項是尋找最佳神經纖維路徑的過程中，增長的主要力量。而 $\Delta\theta$ 則是所考慮的神經纖維路徑與 DTI 的 fist eigen vector 的角度差。由於此項係數為正，所以扮演著 penalty 的角色，也就是希望此角度差愈小愈好。根據 Lin et al. 的研究 [11]，DTI 中我們所得到的 θ 有 13.6166° 的誤差。因此在角度差在 12° 以內，我們給予小的 penalty，而其他角度則給予大的 penalty。為了避免 hard thresholding 的缺點，我們將此 penalty 函數定為 $\phi(\Delta\theta) = 1 + \tanh(5 \cdot (\Delta\theta - 45^\circ))$ 。

能量函數中的第三項為細胞大小的函數。它所描述的是此神經纖維路徑中所有細胞的大小的相似程度。同樣的，我們可以考慮細胞大小的多種統計量，如平均值、標準差、各維度大小的比值等等。

由於 dynamic programming 是根據每個 stage 計算 cost。假設步驟三所得的帶狀區域較傾向上下走向，那麼在本研究中，stage 的定義為每個橫列。更具體的說，在帶狀區域中，每一路徑，先走縱向再走橫向，然後一起統計其 cost。

4. 結果與討論

在本研究中，我們使用假體、注入錳

之老鼠視神經、以及老鼠大腦之 DTI 或 q-DTI 影像驗證我們所提出的全域性神經纖維追蹤演算法。使用假體的目的是為了驗證神經纖維追蹤演算法及以 q-space 量測細胞大小實驗的準確性。們的假體是使用 PE 管，PE 管的內徑為 $50\ \mu\text{m}$ ，外壁的部分為 $150\ \mu\text{m}$ ，所以整體的直徑是 $350\ \mu\text{m}$ 。我們將管內以細針在高壓下灌水充滿管內，並確保管內不會有殘存的空氣，模擬出水分子在受到障礙物的環境下擴散的情形，並將管子以規則的方式纏繞排列在塑膠版上，模擬出神經纖維成束且規則出現的狀況。圖二所示為在假體 DTI 影像中，使用全域性神經纖維追蹤演算法，成功的追蹤出管束纏繞成圈的結構。

圖三則顯示全域性神經纖維追蹤演算法應用於老鼠視神經追蹤的兩個結果，證之於 Mn^{2+} 影像，有相當高的一致性。接著參考 Bram Stieltjes et al. 的統計分析方法 [5]，來作定量的分析，分別以 p 及 n 來代表含 Mn^{2+} 顯影的 T1WI 的老鼠視神經及以神經纖維追蹤演算法所得到的結果的 pixel 間的關係：nn 代表沒有包含 tract 的 pixels，pn 及 np 代表只包含一條正確或實驗結果 tract 的 pixels，pp 代表包含正確及實驗結果 tracts 的 pixels，而 total numbers of pixel $N = nn + np + pn + pp$ 。則可用下列四式求出期望值，

$$\begin{aligned} E_{nn} &= (nn + np)(nn + pn)/N \\ E_{np} &= (nn + np)(np + pp)/N \\ E_{pn} &= (nn + pn)(pn + pp)/N \\ E_{pp} &= (pn + pp)(np + pp)/N \end{aligned}$$

並且可以求出 Observed Agreement、Expected Agreement 及 κ 值：

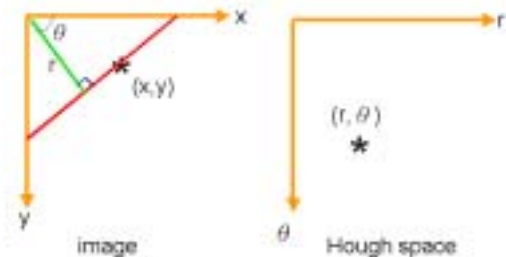
$$\begin{aligned} \text{Observed Agreement} &= (nn+pp)/N*100 \\ \text{Expected Agreement} &= (E_{nn}+ E_{pp})/N*100 \\ \kappa &= \frac{\text{ObservedAgreement} - \text{ExpectedAgreement}}{100 - \text{ExpectedAgreement}} \end{aligned}$$

當 $\text{value} = 0.01-0.2$ ，我們可以說這二個 tract 沒有顯著的關係(slight)，當 $\text{value} = 0.21-0.4$ ，我們可以說這二個 tract 關係尚可(fair)，當 $\text{value} = 0.41-0.6$ ，我們可以說這二個 tract 有適度的關係(moderate)，當 $\text{value} = 0.61-0.8$ ，我們可以說這二個 tract 有顯著的關係

(substantial)，當 $\text{value} = 0.81-1.0$ ，我們可以說這二個 tract 的相關性接近完美(almost perfect)。而我們的實驗結果 value 大於 0.8，可以說是相關性接近完美。

5. 結論

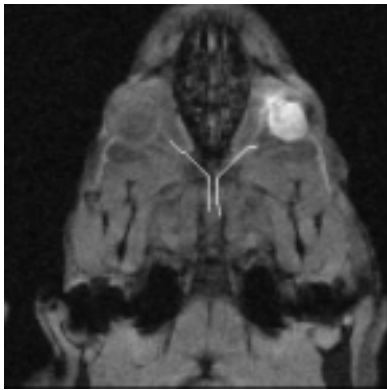
在本研究中，們完成了在 DTI 上的全域性神經纖維追蹤演算法，不同於傳統的神經纖維追蹤演算法，我們所提出的演算法藉由全域性最佳化的觀念，如 Hough transform 與 dynamic programming，克服雜訊在追蹤神經纖維時的干擾。本研究對於學術的具體貢獻為(1)以全域性最佳化的方式取代區域性最佳化的方式進行神經纖維追蹤；(2)提出一個有效的全域性神經纖維追蹤演算法。



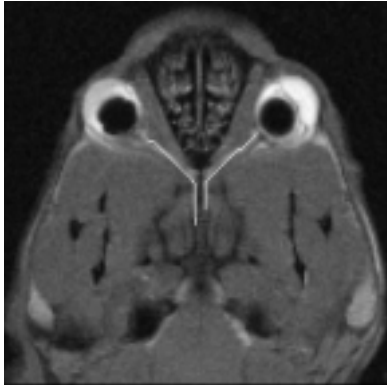
圖一：Hough transform 的示意圖，說明影像中共線點與其參數平面之間的關係。



圖二：全域性神經纖維追蹤演算法應用於成束管狀假體的結果與 DTI 1st eigenvector 的疊影。



(a)



圖三：全域性神經纖維追蹤演算法運用在老鼠含錳離子顯影驗證之視神經 DTI 影像的追蹤上。

6. 參考文憲

- [1] Susumu Mori, Peter B. Barker. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and application. *The Anatomical Record (New Anat.)* 1999; 257: 102-109.
- [2] Denis Le Bihan, Jean-Francois Mangin, Cyril Poupon, Chris A. Clark, Sabina Pappata, Nicolas Molko, Hughes Chabriat. Diffusion tensor imaging: concepts and application. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001; 13: 534-546.
- [3] Peter J. Basser, Sinisa Pajevic, Carlo Pierpaoli, Jeffrey Duda, Akram Aldroubi. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine* 2000; 44: 625-632.
- [4] Susumu Mori, Ryuta Itoh, Jiangyang Zhang, Walter E.Kaufmann, Peter C.M.van Zijl, Meiyappan Solaiyappan, and Paul Yarowsky. Diffusion Tensor Imaging of the Developing Mouse Brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 46, 18-23. 2001.
- [5] Bram Stieltjes, Walter E.Kaufmann, Peter C.M.van Zijl, Kim Fredericksen, Godfrey D.Pearlson, Meiyappan Solaiyappan, and Susumu Mori. Diffusion tensor imaging and axonal tracking in the human brainstem. *NeuroImage* 14, 1-13. 2001.
- [6] Rong Xue, Peter C.M.van Zijl, Barbara J.Crain, Meiyappan Solaiyappan, and Susumu Mori. In vivo three-dimensional reconstruction of rat brain axonal projections by diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 42[6], 1123-1127. 1999.
- [7] Susumu Mori, Barbara J.Crain, V.P.Chacko, and Peter C.M.van Zijl. Three-dimensional tracking of axonal projection in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 45[2], 265-269. 1999.
- [8] Thomas E.Conturo, Nicolas F.Lori, Thomas S.Cull, Erbil Akbudak, Abraham Z.Snyder, Joshua S.Shimony, Robert C.McKinstry, Harold Burton, and Marcus E.Raichle. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 96[18], 10422-10427. 1999.
- [9] Derek K.Jones, Andrew Simmons, Steve C.R.Williams, and Mark A.Horsfield. Non-invasive assessment of axonal fiber connectivity in the human brain via diffusion tensor MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 42[1], 37-41. 1999.
- [10] C.Poupon, C.A.Clark, V.Frouin, J.Regis, I.Bloch, D.Le Bihan, and J.-F.Mangin. Regularization of diffusion-based direction maps for the tracking of brain white mater fascicles. *NeuroImage* 12, 184-195. 2000.
- [11] Ching-Po Lin, Wen-Yih Isaac Tseng, Hui-Cheng Cheng, and Jyh-Horng Chen. Validation of diffusion tensor magnetic resonance axonal fiber imaging with registered Manganese enhanced optic tracts. *NeuroImage* 14[5], 1035-1047. 2001.