

SROVNÁNÍ OPTIMALIZAČNÍCH ALGORITMŮ PRO ULTRAZVUKOVOU PERFÚZNÍ ANALÝZU METODOU BOLUS & BURST

M. Mézl¹, R. Jiřík²

¹Ústav biomedicínského inženýrství, VUT v Brně; ²Ústav přístrojové techniky AV ČR, v.v.i.

Abstrakt

Předložená studie pojednává o srovnání optimalizačních algoritmů v Optimization toolboxu v Matlabu. Na simulovaných datech pro ultrazvukovou metodu perfúzní analýzy bolus & burst s různými úrovněmi šumu je testována přesnost odhadu arteriální vstupní funkce. Optimalizační problém je definován jako parametrická slepá dekonvoluce, na kterou je pohlíženo jako na minimalizaci střední kvadratické chyby. Na základě výsledků této studie jsou stanovena doporučení pro analýzu dat z preklinických a klinických studií.

1 Úvod

Metoda bolus & burst (B&B) je poměrně nová metoda ultrazvukové perfúzní analýzy (UPA), která kombinuje dva základní a používané přístupy pro perfúzní analýzu – tzv. *bolus tracking* a *burst replenishment* [1, 2]. Pomocí této metody je možné provést plně kvantifikační analýzu perfúzních parametrů - toku krve, objemu krve na mikrokapilární úrovni nebo střední doby průchodu.

Metody označované jako *bolus tracking* využívají aplikaci ultrazvukové kontrastní látky (KL) injekcí a nízkoenergetické zobrazování oblasti zájmu. V rámci perfúzní analýzy jsou vyhodnocovány křivky ultrazvukové intenzity (získané jako střední hodnota v oblasti zájmu), které jsou v lineárním vztahu ke koncentraci KL. Toto vyhodnocení je nejčastěji založeno na proložení naměřených dat statistickým rozdělením (lognormální, gamma a další) [8]. Tento přístup nejčastěji vede ke odhadu parametrů, které mají relaci ke skutečným perfúzním parametrům, ale není možné je fyzikálně kvantifikovat. Plně kvantifikační analýza je možná pomocí aplikace perfúzního modelu založeného na konvoluci arteriální vstupní funkce (AIF) a reziduální funkce tkáně (TRF) [5].

Druhá skupina metod označovaná jako *burst replenishment* využívá aplikace KL pomocí intravenózní infúze a po dosažení ustálené koncentrace kontrastní látky v krevním oběhu dojde k aplikaci sekvence vysokoenergetických pulzů (tzv. burst), které v oblasti zájmu zničí mikrobubliny KL. V rámci perfúzní analýzy je poté vyhodnocováno znovuzaplnění oblasti zájmu kontrastní látkou (tzv. replenishment) [10]. Plně kvantifikační analýza je u této skupiny metod možná s využitím informace o intenzitě odraženého ultrazvuku v krevním řečišti.

Metoda bolus & burst kombinuje oba výše uvedené principy do jednoho [1, 2] Akvizice dat probíhá podle následujícího schématu. V první fázi (bolus fáze) je aplikována KL injekcí (bolus) s následným snímáním s nízkým mechanickým indexem (MI) oblasti zájmu. Po dosažení ustálené hladiny kontrastní látky v oběhu je aplikován burst, který v oblasti zájmu zničí mikrobubliny KL a dále je provedeno snímání opětovného zaplnění oblasti zájmu KL pomocí zobrazování s nízkým MI (replenishment fáze). Časový průběh koncentrace je modelován jako konvoluce AIF a TRF, které jsou formulovány parametricky. Odhad parametrů je proveden slepou dekonvolucí. Metoda byla testována na klinických datech pacientů s Crohnovou chorobou [2, 7] a preklinických datech nádorových myší [3].

Odhad perfúzních parametrů u metody B&B je založen na slepé dekonvoluci, která je formulována jako minimalizace střední kvadratické chyby mezi měřenou a modelovanou křivkou koncentrace. Úkolem této práce je srovnání běžně dostupných optimalizačních metod v Optimization Toolbox v Matlabu na simulovaných datech.

2 Materiály a metody

2.1 Optimalizační problém

Časový průběh koncentrace kontrastní látky v oblasti zájmu (ROI), $C_R(t)$, je popsán konvolucí arteriální vstupní funkce (AIF) a reziduální funkce tkáně (TRF) jako [6]

$$C_R(t) = F_b \int_0^\infty AIF(\tau)R(t - \tau)d\tau, \quad (1)$$

kde parametr F_b je tok krve v ml/min/ml tkáně.

Parametrické vyjádření TRF, $R(t)$, je v nejjednodušší podobě definováno jako klesající exponenciální funkce

$$R(t) = \begin{cases} 0 & t \leq 0 \\ e^{-\beta t} & t > 0, \end{cases} \quad (2)$$

kde β je jediný odhadovaný parametr. Perfúzní parametr střední doba průchodu (MTT) je potom definován jako převrácená hodnota tohoto parametru ($MTT = 1/\beta$).

Parametrické vyjádření AIF je definováno jako součet tří gamma funkcí, AIF_{3gam} , [3]

$$AIF_{3gam}(t) = t^\alpha \sum_{i=1}^3 A_i e^{-\tau_i t}, \quad (3)$$

kde α , A_i a τ_i jsou parametry modelu (celkem 7 parametrů).

Odhad parametrů modelu probíhá pomocí slepé dekonvoluce, která je definována jako minimalizace střední kvadratické chyby mezi měřenou křivkou koncentrace v ROI a jejím modelem podle rovnice (1) s parametrickými vyjádřeními TRF, resp. AIF, podle (2), resp. (3). Minimalizace je provedena s diskretizovanou časovou osou, tzn. nezávislá proměnná t je nahrazena indexy n a m . Minimalizace je realizována pro obě části signálu - fázi bolusu i fázi replenishmentu jako [3]:

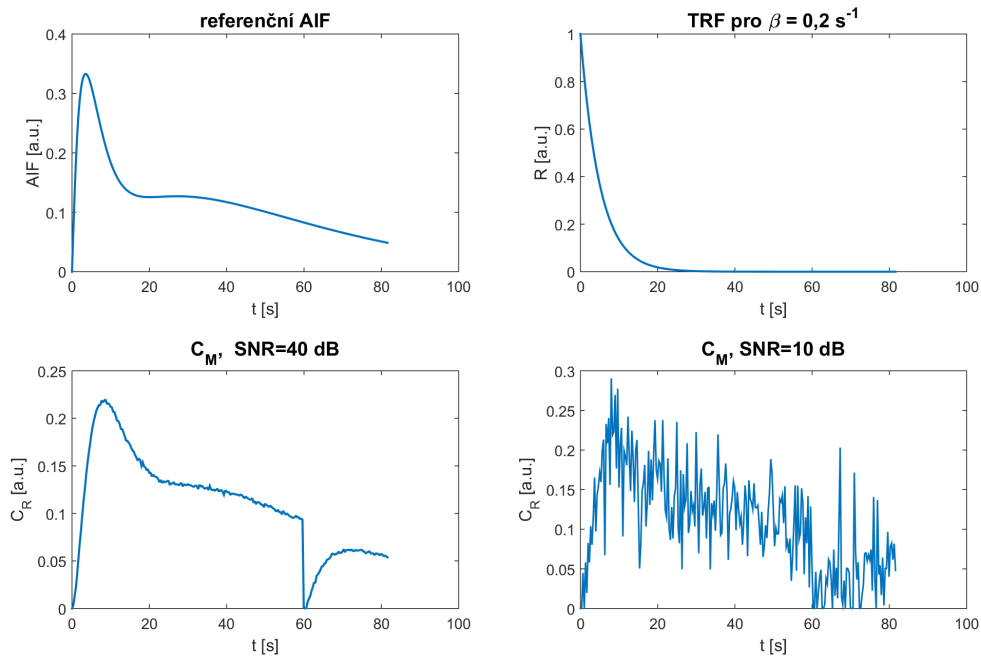
$$w_1 \sum_{n=0}^{b_1} \left[C_m(n) - F_b \sum_{m=0}^{b_1} AIF(m)R(n - m) \right]^2 + \quad (4) \\ + w_2 \sum_{n=b_2}^{N-1} \left[C_m(n) - F_b \sum_{m=b_2}^{N-1} AIF(m)R(n - m) \right]^2.$$

Časové indexy b_1 a b_2 vymezují aplikaci burstu do oblasti zájmu, $C_m(n)$ odpovídá měřené křivce koncentrace v ROI. Váhy w_1 a w_2 upravují vliv jednotlivých částí křivky.

2.2 Simulovaná data

Pro účely této studie byl vygenerován soubor simulovaných dat založený na reálných měřeních [6]. Ukázkový naměřený průběh AIF byl parametrizován pomocí rovnice (3) a takto získaná referenční AIF byla použita pro generování simulovaného průběhu podle rovnice (1) s definovaným $MTT = 5$ s. Takto získaný průběh byl zašuměn aditivním šumem s Gaussovským rozložením hodnot tak a nulovou střední hodnotou. Byl stanoven poměr signál-šum jako poměr mezi výkonem nezašuměného signálu a výkonem šumu.

Soubor simulovaných dat obsahoval pět úrovní šumu odpovídající SNR 10, 20, 30, 40 a 50 dB. Pro každou úroveň bylo generováno 100 realizací náhodného šumu. Celkem tak datový soubor obsahuje 500 unikátních průběhů. Ukázka simulovaných dat je na Obr. 1.



Obrázek 1: Příklad simulovaných dat - referenční AIF (vlevo nahoře), TRF s nastaveným parametrem $\beta = 0,2 \text{ s}^{-1}$ (vpravo nahoře), křivka C_R s úrovní šumu 40 dB (vlevo dole) a křivka C_R s úrovní šumu 10 dB (vpravo dole).

2.3 Optimalizační metody

Pro minimalizaci kritéria (4) byl použit Optimization Toolbox v Matlabu ve verzi R2015a. Na samotnou optimalizaci bylo pohlíženo jako na nepodmíněnou optimalizační úlohu (unconstrained optimization) i na úlohu podmíněnou (constrained optimization). Omezení (podmínky) byla definována jako minimální a maximální hodnoty, kterých mohou jednotlivé parametry nabývat. Tato omezení byla volena heuristicky na základě předchozích simulací.

Pro srovnání bylo testováno celkem pět algoritmů - tři pro podmíněnou optimalizaci (funkce `fmincon`) a dvě pro nepodmíněnou optimalizaci (funkce `fminunc` a `fminsearch`). U funkce `fmincon` byly použity algoritmy - *active-set*, *interior-point* a *sqp*. Jednotlivé algoritmy se liší ve způsobu řešení tzv. Kuhn–Tuckerových podmínek. U nepodmíněné optimalizace pomocí funkce `fminunc` byl použit algoritmus *quasi-newton*, který využívá BFGS (Broyden-Fletcher-Goldfarb-Shanno) algoritmus pro aproximaci Hessovy matice. Nepodmíněná optimalizace pomocí funkce `fminsearch` využívá nederivační Nelderův-Meadův algoritmus. [9]

Všechny algoritmy byly testovány s původním nastavením, měnil se pouze použitý algoritmus. Startovací pozice byla volena náhodně z okolí skutečného řešení. Pro zvýšení robustnosti byla optimalizace opakována ze 100 náhodných pozic a za výsledný odhad byl vybrán nejlepší ze všech odhadů. Celkem tak bylo tedy provedeno 100 simulací pro 100 průběhů s pěti úrovněmi šumu pomocí pěti metod, celkem tedy 250 000 běhů optimalizace.

Pro posouzení správnosti odhadu byla vyhodnocena souhrnná relativní chyba odhadu AIF [4], která je stanovena pro celý průběh AIF a všechny realizace šumu na dané hladině ve srovnání s referenčním průběhem AIF v procentech. Pro srovnání časové náročnosti jednotlivých algoritmů byla vyhodnocena také průměrná výpočetní doba pro odhad parametrů u jedné realizace šumu.

3 Výsledky

Výsledky souhrnné relativní chyby odhadu AIF jsou uvedeny v Tab. 1 pro všechny kombinace úrovně šumu a použitých algoritmů. Pro velmi nízké úrovně šumu (SNR 40 a 50 dB) byly obdrženy obdobné výsledky se souhrnnou relativní chybou odhadu AIF menší než 0,5 %. Nejlepších výsledků pro úroveň šumu 50 dB dosahoval algoritmus *interior-point*, který je ale zároveň i nejpomalejším algoritmem. Na střední úrovni šumu (SNR 30 dB) bylo dosaženo srovnatelných výsledků pomocí algoritmů *sqp*, *active-set* a *quasi-newton*. Pro vyšší úrovně šumu (20 a 10 dB) poskytují nelepší výsledky algoritmy *sqp* a *quasi-newton*, u kterých je souhrnná relativní chyba odhadu AIF menší než 7 %.

Časová náročnost byla srovnávána na základě průměrného výpočetního času na perfúzní analýzu jedné křivky (tedy jedné realizace šumu). Nejlepších výsledků bylo dosaženo pomocí algoritmu *active-set* ve funkci *fmincon* a poté algoritmy *sqp* a *quasi-newton*. Nejhorších výpočetních časů bylo dosaženo pomocí algoritmu *interior-point*, což je dáno faktem, že tento algoritmus umožňuje tzv. *large-scale* podmíněnou optimalizaci.

Tabulka 1: SOUHRNNÁ RELATIVNÍ CHYBA ODHADU AIF PRO KOMBINACE ÚROVNÍ ŠUMU A POUŽITÝCH ALGORITMŮ V PROCENTECH A PRŮMĚRNÉHO VÝPOČETNÍHO ČASU V SEKUNDÁCH.

funkce	algoritmus	SNR [dB]					výp. čas [s]
		50	40	30	20	10	
fmincon	active-set	0,093	0,27	0,73	2,17	7,1	15
fmincon	interior-point	0,087	0,27	0,78	2,42	7,64	60
fmincon	sqp	0,15	0,29	0,71	2,12	6,87	27
fminsearch	nonderivative	0,11	0,27	0,79	2,31	7,52	50
fminunc	quasi-newton	0,26	0,32	0,72	2,19	6,71	31

4 Závěr

Pro nízké úrovně šumu (SNR ≥ 30 dB) byla souhrnná relativní chyba odhadu AIF menší než 1 % a tedy odhad parametrů modelu velmi přesný. Se zvyšující se hodnotou šumu docházelo k větším odchylkám mezi referenční a odhadnutou křivkou AIF a tím i nárustu vyhodnocované chyby. Pro perfúzní analýzu metodou bolus & burst je šum v datech kritický pro správný odhad perfúzních parametrů. Jak ukázala prvotní studie [6] na preklinických datech, dosažitelná hodnota šumu je mezi 10 a 20 dB. Pro tyto hodnoty se jako nejvhodnější ukazuje algoritmus *sqp* ze skupiny metod pro podmíněnou optimalizaci, popř. algoritmus *quasi-newton* pro nepodmíněnou optimalizaci. Obě metody mají také přijatelný výpočetní čas.

Reference

- [1] JIŘÍK, Radovan, Kim NYLUND, Odd Helge GILJA, Martin MÉZL, Vratislav HARABIŠ, Radim KOLÁŘ, Michal STANDARA a Torfinn TAXT. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. 2013, 60(2): 310-319.
- [2] JIŘÍK, Radovan, Kim NYLUND, Torfinn TAXT, Martin MÉZL, Trygve HAUSKEN, Vratislav HARABIŠ, Radim KOLÁŘ, Michal STANDARA a Odd Helge GILJA. Parametric ultrasound perfusion analysis combining bolus tracking and replenishment. 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium. IEEE, 2012, : 1323-1326.
- [3] JIŘÍK, Radovan, Karel SOUČEK, Martin MÉZL, Michal BARTOŠ, Eva DRAŽANOVÁ, Frantisek DRÁFI, Lucie GROSSOVÁ, Jiří KRATOCHVÍLA, Ondřej MACÍČEK, et al. Blind deconvolution in dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound. 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, 2014, 60(2): 4276-4279.

- [4] KRATOCHVÍLA, Jiří, Radovan JIŘÍK, Michal BARTOŠ, Michal STANDARA, Zenon STARČUK a Torfinn TAXT. Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model in parametric multi-channel blind AIF estimation using DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2015, : n/a-n/a.
- [5] MÉZL, Martin, Radovan JIŘÍK, Vratislav HARABIŠ, Radim KOLÁŘ, Michal STANDARA, Kim NYLUND, Odd Helge GILJA, Torfinn TAXT, Odd Helge GILJA, et al. Absolute ultrasound perfusion parameter quantification of a tissue-mimicking phantom using bolus tracking [Correspondence]. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*. IEEE, 2015, 62(5): 983-987.
- [6] MÉZL, Martin, Radovan JIŘÍK, Karel SOUČEK a Radim KOLÁŘ. Evaluation of Accuracy of Bolus and Burst Method for Quantitative Ultrasound Perfusion Analysis with Various Arterial Input Function Models. 2015 IEEE International Ultrasound Symposium. 2015, (in press).
- [7] NYLUND, Kim, Radovan JIŘÍK, Martin MÉZL, Sabine LEH, Trygve HAUSKEN, Frank PFEFFER, Svein ØDEGAARD, Torfinn TAXT, Odd Helge GILJA, et al. Quantitative Contrast-Enhanced Ultrasound Comparison Between Inflammatory and Fibrotic Lesions in Patients with Crohn's Disease. *Ultrasound in Medicine*. IEEE, 2013, 39(7): 1197-1206.
- [8] STROUTHOS, Costas, Marios LAMPASKIS, Vassilis SBOROS, Alan MCNEILLY, Michalakis AVERKIOU, Kim NYLUND, Odd Helge GILJA, Torfinn TAXT, Odd Helge GILJA, et al. Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. IEEE, 2010, 57(6): 1296-1310.
- [9] VENKATARAMAN, P. Applied optimization with MATLAB programming. 2nd ed. Hoboken, N.J.: John Wiley, 2009, xvi, 526 p. ISBN 04-700-8488-X.
- [10] WEI, K., A. R. JAYAWEERA, S. FIROOZAN, A. LINKA, D. M. SKYBA, S. KAUL, Odd Helge GILJA, Torfinn TAXT, Odd Helge GILJA, et al. Quantification of Myocardial Blood Flow With Ultrasound-Induced Destruction of Microbubbles Administered as a Constant Venous Infusion. *Circulation*. IEEE, 1998, 97(5): 473-483.

Martin Mézl

Ústav biomedicínského inženýrství, Vysoké učení technické v Brně.

e-mail: mezl@feec.vutbr.cz

Radovan Jiřík

Ústav přístrojové techniky AV ČR, v.v.i..

e-mail: jirik@isibrno.cz