



ТЕХНИЧЕСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

**Факултет по телекомуникации
Катедра „Радиокомуникации и видеотехнологии“**

**Факултет за германско инженерно обучение и промишлен
мениджмънт
Докторантско училище**

Маг. инж. Диана Свиленова Цветкова

ИЗСЛЕДВАНЕ НА

**АЛГОРИТМИ ЗА СЛИВАНЕ НА ИЗОБРАЖЕНИЯ ОТ
ЯДРЕНО МАГНИТЕН РЕЗОНАНС И ПОЗИТРОННО-
ЕМИСИОННА ТОМОГРАФИЯ НА ПРОСТАТНО-
СПЕЦИФИЧНИЯ МЕМБРАНЕН АНТИГЕН**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

**на дисертация за придобиване на образователна и научна степен
"ДОКТОР"**

Област: 5. Технически науки

**Професионално направление: 5.3 Комуникационна и компютърна
техника**

**Научна специалност: „Теоретични основи на комуникационната
техника“**

Научен ръководител: проф.д-р инж. Веска Георгиева

СОФИЯ, 2026 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрения съвет на Докторантско училище към Факултет за германско инженерно обучение и промишлен мениджмънт на ТУ-София на редовно заседание, проведено на 24.06.2026 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедрения съвет на катедра „Радиокомуникации и видеотехнологии“ към Факултет по телекомуникации на ТУ-София на редовно заседание, проведено на 06.07.2026 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 28.09.2026 г. (понеделник) от 15:00 часа в Конферентната зала на БИЦ на Технически университет – София на открито заседание на научното жури, определено със заповед № ОЖ-5.3-65/ 21.07.2026г. на Ректора на ТУ-София в състав:

1. Доц. д-р инж. Иво Драганов, ТУ-София – председател
2. Проф. д.н. инж. Марин Маринов, ТУ-София – научен секретар
3. Проф. д-р инж. Клаус Тьониес, Ото фон Георике Университет, Магдебург, Германия
4. Проф. д-р инж. Димитър Димитров - пенсионер
5. Проф. д-р Дора Златарева, д.м. – МА, София, Катедра „Образна диагностика“

Рецензенти:

1. доц. д-р инж. Иво Драганов
2. проф. д-р инж. Клаус Тьониес

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в канцеларията на Факултет по телекомуникации на ТУ-София, блок №1, кабинет № 1306.

Дисертантът е редовен докторант към катедра „Радиокомуникации и видеотехнологии“ на Факултета по телекомуникации и към Докторантско училище на Факултет за германско инженерно обучение и промишлен мениджмънт. Изследванията по дисертационната разработка са направени от автора, като някои от тях са подкрепени от научноизследователски проекти.

Автор: маг. инж. Диана Цветкова

Заглавие: Изследване на алгоритми за сливане на изображения от ядрено магнитен резонанс и позитронно-емисионна томография на простатно-специфичния мембранен антиген

Тираж: 20 броя

Отпечатано в ИПК на Технически университет – София

I. ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Актуалност на проблема

Ракът на простатата е сред най-често срещаните злокачествени заболявания при мъжете и изисква своевременна, надеждна и прецизна диагностика. Откриването на туморните огнища, определянето на тяхната локализация, оценяването на разпространението на заболяването и изборът на подходяща терапия зависят в значителна степен от качеството и интерпретацията на използваните медицински изображения.

Мултипараметричната ядрено-магнитна томография (ЯМР) е основен метод за образна диагностика на простатата, тъй като предоставя висока пространствена резолюция и добър мекотъканен контраст. Тя позволява визуализиране на анатомичната структура на простатната жлеза, локализиране на подозрителни области и оценяване на риска от клинично значимо заболяване. Въпреки това, интерпретацията на ЯМР изображенията невинаги е еднозначна. Наличието на артефакти, движение на пациента, ректален газ, промени след биопсия, различно качество на изображенията и неясни лезии могат да затруднят диагностичната оценка и често водят до фалшиво положителни (false positive) или фалшиво отрицателни (false negative) резултати.

Позитронно-емисионна томография на простатно-специфичния мембранен антиген (ПСМА-ПЕТ) предоставя допълнителна функционална и молекулярна информация, свързана с натрупването на радиомаркера ⁶⁸Галий-ПСМА в туморните огнища. Чрез сливане (image fusion) на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения може да се постигне едновременно разглеждане на анатомичните особености на простатата и функционалната информация за локализацията на областите с повишено натрупване на ПСМА-тракера. Подобна интеграция има значение при локализиране на лезии, планиране на таргетирана биопсия, стадиране, откриване на рецидив и планиране на терапевтични процедури.

Въпреки предимствата на интегрираните ПЕТ/ЯМР системи, те са налични само в ограничен брой специализирани центрове и са свързани с високи разходи за придобиване и експлоатация. В клиничната практика ЯМР и ПСМА-ПЕТ/КТ изследванията често се извършват поотделно, в различни лечебни заведения и в различни моменти от време. Това създава необходимост от разработване на софтуерни методи, които да позволят надеждно обединяване на независимо придобити анатомични и функционални образни данни.

Актуалността на дисертационния труд се определя от необходимостта от разработване на ефективен алгоритъм за мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата. Предложеният подход обединява предварителна обработка, деформируема регистрация използвайки невронни мрежи и wavelet-

базирано сливане на изображения, с цел получаване на един единствен по-информативен и визуално интерпретируем слят ЯМР/ПСМА-ПЕТ образ.

Цел на дисертационния труд, основни задачи и методи за изследване

Настоящият дисертационен труд разглежда проблема за сливането (image fusion) на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата. Тъй като двата вида изображения най-често се придобиват независимо едно от друго, преди тяхното сливане е необходимо да бъде осигурено надеждно пространствено съгласуване чрез регистрация.

Цел на дисертационния труд

Целта на дисертационния труд е разработването на цялостен подход за мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата. Предложеният подход има за цел да обедини анатомичната и функционалната информация в общо пространствено представяне, което да подпомогне визуалната интерпретация на мултимодалните данни и да създаде основа за бъдещо приложение в компютърно подпомаганата диагностика, таргетираната биопсия и планирането на терапията.

Основни задачи на дисертационния труд

В съответствие с поставената цел са формулирани следните основни задачи:

- анализ на различията между ЯМР, КТ и ПСМА-ПЕТ данните по отношение на пространствена резолюция, геометрия, интензитетни характеристики и шум;
- разработване на алгоритъм за ЯМР/ПСМА-ПЕТ регистрация, базиран на модели за дълбоко обучение;
 - сравнение на предложения алгоритъм с утвърдени методи за регистрация
- разработване на алгоритми за предварителна обработка и потискане на шум, съобразени със специфичните свойства на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображенията;
- разработване на wavelet-базиран алгоритъм за сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения;
 - сравнение на предложения алгоритъм с утвърдени методи за сливане на изображения.
- Количествено и качествено оценяване на резултатите от регистрацията и сливането на реални клинични ЯМР, КТ и ПСМА-ПЕТ/КТ данни на пациенти с рак на простатата.

Методи на изследване

Методологичната основа на дисертационния труд се базира на методи от областта на медицинската обработка на изображения, компютърното зрение и дълбокото обучение. Предложеният подход обединява предварителна обработка на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни, деформируема регистрация и триизмерно уейвлет-базирано сливане на изображения. Използвани са подходи за деформируема регистрация на ЯМР и КТ данни, пренасяне на деформационно поле към ПСМА-ПЕТ изображения, модалностно-специфична предварителна обработка и триизмерно уейвлет-базирано сливане. Оценяването на разработените алгоритми е извършено чрез количествени показатели и качествена експертна оценка върху реални клинични данни.

Научна новост

Научната новост на дисертационния труд се състои в разработването на цялостен подход за мултимодално сливане на независимо придобити ЯМР и ПСМА-ПЕТ/КТ изображения на простатата. Предложен е индиректен подход за пространствено съгласуване на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данните чрез деформируема КТ–ЯМР регистрация с VoxelMorph-базиран модел и последващо пренасяне на полученото деформационно поле към ПСМА-ПЕТ обема. Новост представлява и систематичното изследване на модално-специфична предварителна обработка, уейвлет преобразуване, уейвлет функция, нива на декомпозиция и стратегии за сливане. Разработен е комбиниран подход за количествено и качествено оценяване на резултатите при липса на референтни данни.

Практическа приложимост

Разработените алгоритми и програмни модули могат да послужат като техническа основа за бъдеща софтуерна система за сливане на независимо придобити ЯМР и ПСМА-ПЕТ/КТ данни в клинична среда. Подходът е приложим при съвместна визуална интерпретация на анатомична структура и функционалност на жлезата.

Модулната структура позволява отделните етапи на регистрация, шумопотискане и сливане да бъдат адаптирани към други набори от данни, протоколи на изследване и бъдещи клинично ориентирани софтуерни системи. Практическата приложимост на разработения подход е демонстрирана чрез обработка на реални клинични данни, предоставени от Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София.

Апробация

Резултатите от дисертацията са публикувани в 7 научни публикации както следва:

- 6 доклада от международни научни конференции, от които 3 доклада в чужбина;
- 1 доклад от национална конференция с международно участие;
- 6 от публикациите са индексирани в Scopus;
- 2 от публикациите са индексирани в Scopus и в Web Of Science;
- представляват части от дейностите по 1 научно-изследователски проект ;

Апробацията на разработения цялостен подход е извършена чрез експериментално изследване върху клинични ЯМР, КТ и 68Галий-ПСМА-ПЕТ/КТ данни от пациенти с рак на простатата, предоставени от Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София. Надеждността на отделните етапи – деформируема регистрация, предварителна обработка и сливане на изображения – е оценена чрез количествени показатели, сравнение с утвърдени методи и качествена експертна оценка от опитен радиолог.

Така е осъществена апробация както в реална клинична среда, така и в научна среда чрез експертна дискусия и обратна връзка.

Публикации

Основни постижения и резултати от дисертационния труд са публикувани в 7 на брой научни публикации, от които 2 самостоятелни. Публикациите са представени в сборници с доклади от 17th и 18th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA), 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), 33-тата Национална конференция с международно участие „Телеком 2025“ и International Workshop „New Approaches for Multidimensional Signal Processing“, които са индексирани в Scopus и 14th FDIBA Conference.

Получените резултати са представени и обсъдени на международни и национални научни форуми, включително конференциите CEMA, FDIBA Conference, ICEST, NAMSP и „Телеком 2025“.

Цитиране

Към юни 2026г. е забелязано едно цитиране на авторски публикации в Scopus.

Структура и обем на дисертационния труд

Дисертационният труд е в обем от **188** страници, като включва увод, **8** глави за решаване на формулираните основни задачи, списък на основните приноси, списък на публикациите по дисертацията и използвана литература. Цитирани са общо **111** литературни източници, като всички **111** са на латиница. Работата включва общо **36** фигури и **18** таблици. Номерата на фигурите и таблиците в автореферата съответстват на тези в дисертационния труд.

II. СЪДЪРЖАНИЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ГЛАВА 1. Въведение

Подточките в тази глава са обобщени в началото на автореферата.

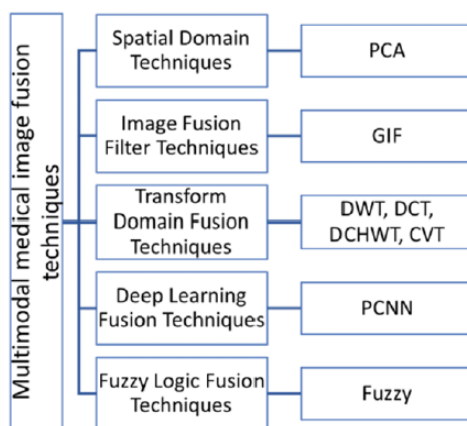
ГЛАВА 2. Мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата – Литературен обзор

➤ Характеристики и особености на ЯМР, КТ и ПСМА-ПЕТ. Артефакти.

Представени са специфичните особености на отделните модалности, техните предимства, ограничения и характерни артефакти.

➤ Въведение в мултимодалното медицинско сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения

Направен е обзор на основните етапи при мултимодалното сливане на медицински изображения: регистрация, извличане на характеристики, нормализация, избор на стратегия за сливане и реконструкция на крайното изображение. Класифицирани са методите за сливане в пространствената област, трансформационните методи, филтър-базираните подходи, методите на базата на разреждени представяния (sparse representation), дълбокото обучение и размитата логика. Схематично тази класификация е показана на фиг. 2.5



Фигура 2.5. Класификация на мултимодалните методи за сливане на изображения [37]

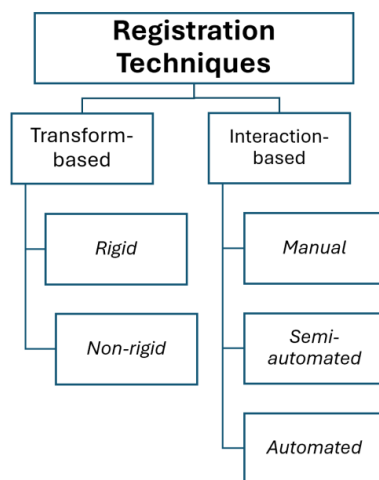
Обсъдени са и основните предизвикателства при сливането на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни. Те са:

- радиометрична несъвместимост между интензитетите на двете модалности;
- необходимост от баланс между анатомичните ЯМР детайли и функционалната ПСМА- ПЕТ информация;
- риск от прикриване на анатомични структури или от изкуствено подчертаване на ПСМА-ПЕТ сигналите;
- възможна загуба на информация или поява на изкуствени образни структури;

- ограничен брой клинични данни, особено при подходи използващи невронни мрежи;
- зависимост от избора на параметри, като тегла, ниво на декомпозиция и филтрация

➤ Литературен обзор на методите за мултимодална регистрация

Разгледани са основните етапи при класическата итеративна регистрация. Подробно са анализирани и техниките за регистрация, базирани на дълбоко обучение. Наравена е класификация на мултимодалните методи за регистрация разграничаваща ги посредством избраната трансформация и нивото на интеракция при самата процедура. Класификацията е показана на фиг. 2.8.



Фигура 2.8. Класификация на регистрационните техники

Обсъдени са и основните предизвикателства при регистрацията на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни. Те са:

- ограничен контраст, различно качество и нееднозначни структурни особености на изображенията;
- по-ниско отношение сигнал/шум при ПСМА-ПЕТ данните;
- промени във формата и положението на простатата между отделните изследвания;
- влияние на изпълването на пикочния мехур и ректума, позиционирането на пациента и условията на изследването върху формата на простатата;
- недостатъчност на твърдите трансформации при деформации на меките тъкани;
- необходимост от регуляризация и контрол на стабилността при деформируемата регистрация;
- зависимост от наличните данни за обучение при дълбоко-обучаващите методи;
- изисквания за надеждност и кратко време за обработка при клинично приложение.

➤ Състояние на проблема на регистрация и сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни при рак на простатата

Направен е анализ на съществуващите подходи за комбиниране на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни при рак на простатата. Установено е, че голяма

част от клиничните изследвания са насочени към диагностичната стойност на интегрирани ПЕТ/ЯМР системи или към отделни етапи от обработката. Ограничени са публикациите, които разглеждат цялостен работен поток за предварителна обработка, деформируема регистрация и сливане на независимо придобити ЯМР и ПСМА-ПЕТ/КТ данни.

Липсва и общоприет подход за комплексно оценяване на регистрационните и fusion резултатите при отсъствие на референтни деформационни полета и еталонни изображения тип „ground truth“.

Състояние на проблема на регистрация и сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни при рак на простатата е таблично представен в таблица 2.7.

Таблица 2.7. Сравнение на досегашни разработки за регистрация и сливане на ЯМР/ПСМА-ПЕТ данни

Изследване	Използвани данни	Основен принос	Софтуер / метод	Оценяване	Основни ограничения
Javitt et al. [84]	ПСМА-ПЕТ/КТ + ЯМР + ултразвук	Клинично сливане на изображения и планиране на биопсия	Мултимодална интеграция на образни данни	Клинична приложимост	Липсва количествена оценка на регистрацията
Chen et al. [81]	ПСМА-ПЕТ/КТ + ЯМР	Диагностична валидация	Не е описан подробно	Чувствителност, специфичност, AUC	Фокус върху диагностиката, а не върху техническата реализация
Arslan et al. [82]	ЯМР, ПСМА-ПЕТ/КТ и слети данни	Клинична оценка на мултимодалната образна диагностика	Клиничен работен поток	Експертна оценка, откриване на тумори	Ограничено техническо описание
Zamboglou et al. [83]	ПСМА-ПЕТ и ЯМР с хистопатологични данни	Хистопатологична валидация	Анализ, базиран на хистологични данни	Локализация на тумора, хистологично съответствие	Липсва анализ на точността на регистрацията
Khoo et al. [85]	ЯМР-насочена биопсия на простатата	Софтуерно подпомагана регистрация	Навигационен софтуер за биопсия	Честота на откриване на клинично значими тумори	Липсва мултимодално сливане с ПСМА-ПЕТ
Mehawed et al. [77]	ПСМА-ПЕТ/КТ + мпЯМР	Ригидна и деформируема регистрация	MIM Maestro	DSC, MSD, HD95, хистопатология	Необходимо е частично ръчно сегментиране

➤ Изводи и начини за разрешаване на проблема

Направеният анализ показва, че комбинираното използване на ЯМР и ПСМА-ПЕТ има значителен потенциал за подпомагане на диагностиката на рака на простатата, но практическото приложение на независимо придобити данни изисква надеждни алгоритми за регистрация и сливане. Съществуващите разработки са насочени предимно към клиничната интерпретация или към отделни етапи на обработката, докато цялостните софтуерни решения за предварителна обработка, деформируема регистрация и генериране на крайно слято изображение са ограничени.

Въз основа на направения обзор са определени основните направления на настоящото изследване: разработване на деформируема

регистрация чрез КТ-компонента на ПСМА-РЕТ/КТ изследването като междинна модалност; прилагане на модалност-специфична предварителна обработка; изследване на wavelet-базирани стратегии за сливане; и комбинирано количествено и качествено оценяване при липса на референтни данни тип „ground truth“.

Обзорът обосновава разработването на цялостен подход, представен в следващите глави, който обединява регистрация, предварителна обработка и сливане на ЯМР и ПСМА-РЕТ изображения на простатата.

Резултатите от изследванията във втора глава са публикувани в [D1] и [D2].

ГЛАВА 3. Разработване на многоетапен хибриден подход за сливане на ЯМР и ПСМА-РЕТ изображения

В трета глава е предложен многоетапен хибриден подход за мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-РЕТ изображения на простатата. Основната цел на подхода е да обедини високорезолуционната анатомична информация от ЯМР с функционалната молекулярна информация от ПСМА-РЕТ в едно общо пространствено представяне.

➤ Общо представяне на предложения многоетапен хибриден подход

Предложеният подход е разработен с оглед на специфичните различия между ЯМР и ПСМА-РЕТ данните, включително различната пространствена резолюция, шумови характеристики, интензитетни разпределения и деформации на меките тъкани. Поради това директното сливане на изходните изображения не е подходящо.

Разработеният работен поток има последователна и модулна структура. Той позволява отделните етапи да бъдат анализирани и оптимизирани самостоятелно, като същевременно се запазва връзката между тях в общия подход за обработка на мултимодални данни. Хибридният характер на подхода се състои в комбиниране на класически методи за обработка на изображения с дълбоко-обучаващи методи за деформируема регистрация.

➤ Описание на алгоритъма на многоетапния хибриден подход

Предложеният подход включва три основни етапа:

а) Мултимодална регистрация на изображенията

Първият етап има за цел да съгласува ЯМР и ПСМА-РЕТ данните в пространството, така че да могат да бъдат представени в една и съща координатна система. За тази цел се използва деформируема регистрация, посредством невронни мрежи, която позволява моделиране на локални и нелинейни деформации на простатата. КТ-компонентът на ПСМА-РЕТ/КТ изследването се използва като междинна анатомична модалност при съгласуването на данните.

б) Модалност-специфична предварителна обработка

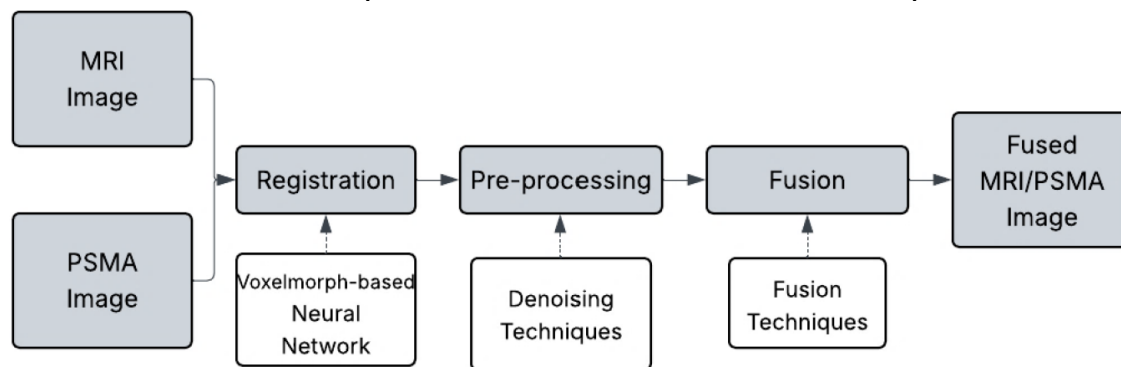
След регистрацията се извършва предварителна обработка на ЯМР и ПСМА-РЕТ изображенията. За двете модалности се използват различни стратегии за потискане на шум, съобразени с техните специфични физични характеристики. Целта е да се подобри качеството на изображенията, като

се запазят анатомичните структури в ЯМР и функционално значимите области на натрупване в ПСМА-ПЕТ. Шумопотискането се извършва след регистрацията, за да се подобри качеството на вече пространствено съгласуваните ЯМР и ПСМА-ПЕТ обеми преди сливането. Предварителното филтриране може да промени характеристиките, използвани при регистрацията, а последващата деформация отново да изгледа ПЕТ сигнала.

в) Уейвлет-базирано сливане на изображенията

В последния етап регистрираните и предварително обработени обеми се обединяват чрез трансформационно-базиран метод, използващ триизмерна дискретна уейвлет трансформация. ЯМР и ПСМА-ПЕТ данните се представят в многомащабна форма, което позволява отделно комбиниране на глобалната информация и локалните структурни детайли. По този начин се цели запазване на анатомичната детайлност на ЯМР, при контролирано включване на функционалните ПСМА-ПЕТ сигнали.

Блокова схема на предложения подход е дадена на фиг.3.1.



Фигура. 3.1 Блокова схема на главния алгоритъм за мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата [D3].

Предложеният многоетапен хибриден подход създава основа за последващото подробно разработване на алгоритмите за регистрация, предварителна обработка и сливане, представени в следващите глави. Резултатите от изследванията в трета глава са представени в публикация [D3].

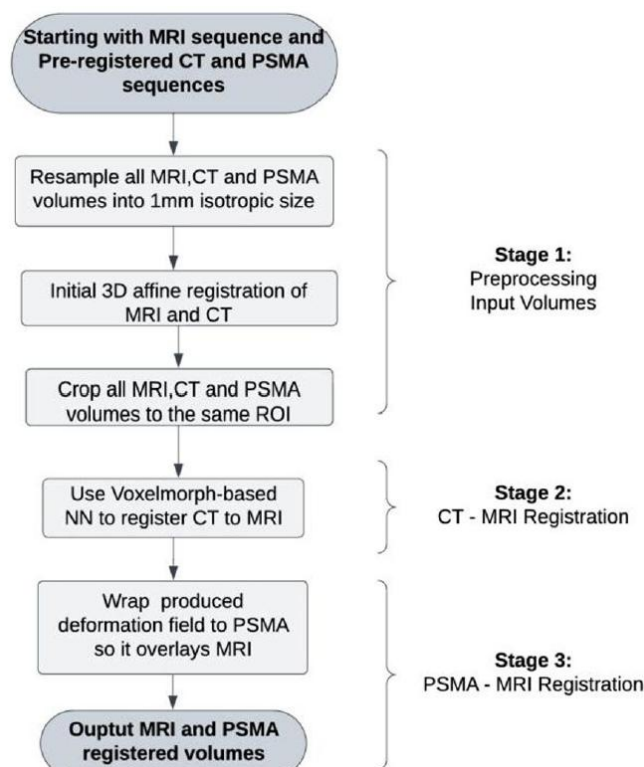
ГЛАВА 4. Алгоритъм за регистрация на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения

➤ Общо представяне на алгоритъма за регистрация

Предложеният алгоритъм се състои от три последователни етапа: предварителна подготовка на входните данни, деформируема КТ–ЯМР регистрация и пренасяне на полученото деформационно поле към ПСМА-ПЕТ обема.

КТ и ПСМА-ПЕТ данните са придобити в рамките на едно и също ПСМА-ПЕТ/КТ изследване и са първоначално пространствено съгласувани. Поради това КТ-компонентът се използва като междинна анатомична модалност при регистрацията на ПСМА-ПЕТ към ЯМР данните.

Блоковата схема на алгоритъма за предварителна обработка е показан на фиг. 4.1.

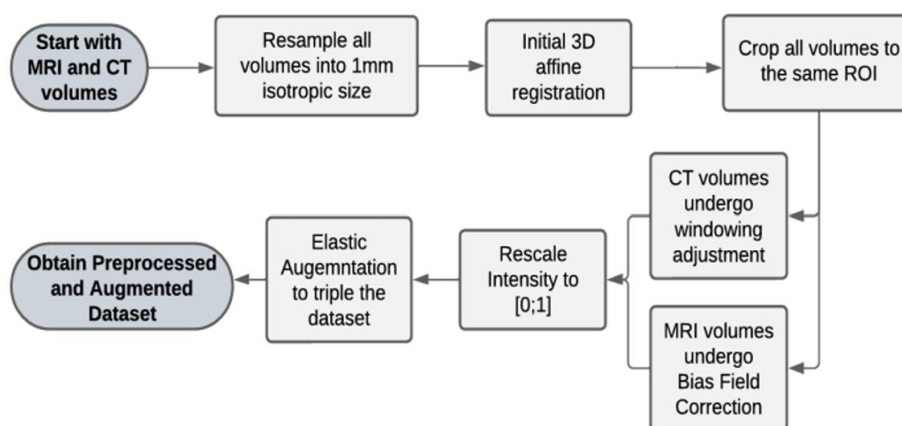


Фигура. 4.1 Блокова схема на алгоритъма за регистрация на ЯМР/ПСМА-ПЕТ изображения [D4]

➤ Първи етап - предварителна подготовка на входните данни

Входните ЯМР, КТ и ПСМА-ПЕТ обеми се ресемплират до изотропен размер на воксела 1 mm^3 . Извършва се първоначално триизмерно афинно подравняване между ЯМР и КТ обеми с цел коригиране на глобалните различия в позицията, ротацията и мащаба. След това изображенията се ограничават до обща област на интерес около простатата.

За ЯМР изображенията е приложена N4ITK корекция на нееднородността на магнитното поле и нормализация на интензитетите. При КТ данните са приложени прозоречна трансформация (windowing) и нормализация в интервала $[0,1]$. С цел повишаване на устойчивостта на модела при ограничения брой клинични случаи е използвана аугментация чрез еластични и малки случайни твърди трансформации. Фигура 4.2 показва схематично стъпките от този етап.



Фигура. 4.2 Подробно описание на първия етап от алгоритъма за регистрация [D4]

➤ **Втори етап – деформируема КТ–ЯМР регистрация**

Поради липсата на референтни деформационни полета за деформируемата регистрация е използван VoxelMorph-базиран модел с неконтролирано обучение. ЯМР обемът е избран за фиксирано изображение, тъй като предоставя по-висок мекотъканен контраст и служи като анатомична референтна модалност, а КТ обемът е използван като подвижно изображение.

Моделът оценява плътно триизмерно деформационно поле между КТ и ЯМР данните:

$$\phi_{CT \rightarrow MRI} = f_{\theta}(I_{CT}, I_{MRI}), \quad (4.1)$$

където f_{θ} обозначава VoxelMorph мрежата с параметри θ , а $\phi_{CT \rightarrow MRI}$ описва локалните нелинейни деформации. Полученото поле се използва за трансформиране на КТ обема към координатната система на ЯМР:

$$I'_{CT}(x) = I_{CT}(x + \phi_{CT \rightarrow MRI}(x)). \quad (4.2)$$

Обучението на модела се извършва чрез комбинирана функция на загуба:

$$\mathcal{L}_{total} = -NCC(I_{MRI}, I'_{CT}) + \lambda_1 \mathcal{L}_{Gradient} + \lambda_2 \mathcal{L}_{Bending}, \quad (4.3)$$

включваща NCC като мярка за сходство между изображенията и регуляризационни компоненти Gradient Loss и Bending Loss за ограничаване на неестествени деформации.

Поради ограничения брой клинични случаи е проведено сравнително изследване на обучението на VoxelMorph модела без и с аугментация на данните. Аугментацията включва еластични деформации преди обучението и малки случайни ригидни трансформации, прилагани по време на обучението. По този начин се увеличава вариабилността на обучаващите примери. Резултатите, представени в Таблица 4.1, показват, че използването на аугментация подобрява качеството на регистрацията и е включено в окончателната конфигурация на предложения модел.

Таблица 4.1 Влияние на аугментацията върху резултатите от КТ–ЯМР регистрацията

Вариант на обучение	NCC	MI	Съвместна ентропия
Изходни данни	0,120	0,450	9,000
Обучение без аугментация	0,157	0,502	8,980
Обучение с аугментация	0,221	0,740	8,520

➤ **Трети етап – индиректна ПСМА-ПЕТ–ЯМР регистрация**

В последния етап деформационното поле, получено при КТ–ЯМР регистрацията, се прилага към ПСМА-ПЕТ обема:

$$I'_{PSMA-PET}(x) = I_{PSMA-PET}(x + \phi_{CT \rightarrow MRI}(x)). \quad (4.4)$$

По този начин ПСМА-ПЕТ данните се привеждат в координатната система на ЯМР без необходимост от директна деформируема регистрация между двете модалности. Предложеният индиректен подход използва предварителното пространствено съгласуване между КТ и ПСМА-ПЕТ и намалява затрудненията, свързани с по-ниската пространствена резолюция, липсата на анатомични детайли и по-високото ниво на шум при ПСМА-ПЕТ данните.

Резултатите от изследванията в четвърта глава са представени в публикации [D2], [D4] и [D5].

ГЛАВА 5. Алгоритъм на етапа на предварителна обработка

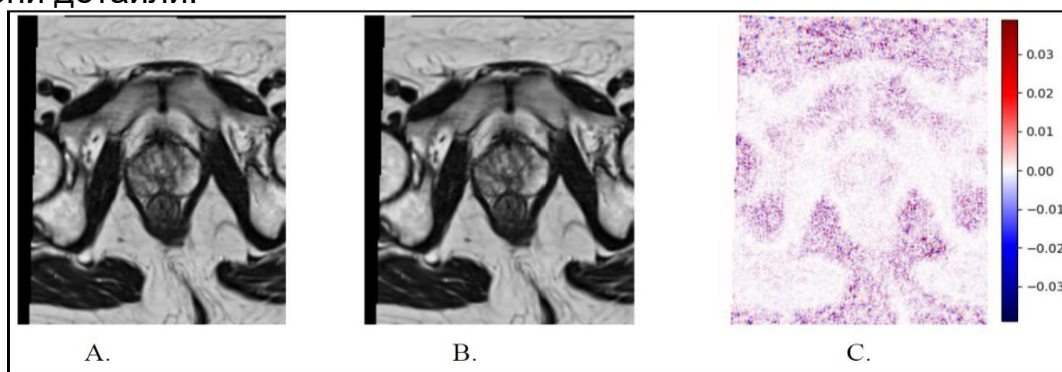
В пета глава е разработен подход за специфична предварителна обработка на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения. Целта е да се потисне шумът и да се подобри качеството на входните данни, като се запазят анатомичните структури в ЯМР и функционално значимите области на натрупване в ПСМА-ПЕТ.

Изследванията в тази глава имат сравнителен характер и служат за избор на подходящи методи за последващата процедура по сливането на ЯМР с ПСМА-ПЕТ данните. Окончателната оценка на избраните методи в рамките на цялостния предложен подход е извършена в седма глава.

➤ Шумопотискане при ЯМР изображения

ЯМР изображенията са повлияни основно от Рисианов шум (Rician noise) и от нееднородности на интензитета. Изследвани са методите Total Variation (TV), Non-Local Means (NLM) и Variance Stabilizing Transform в комбинация с Block Matching 3D (VST+BM3D).

Получените резултати показват, че VST+BM3D е подходящ кандидат за предварителна обработка на ЯМР данни, тъй като осигурява благоприятен баланс между намаляване на шума и запазване на фините анатомични структури. На фиг. 5.1 е представено визуално сравнение между ЯМР изображението преди и след обработка с VST+BM3D, както и остатъчно представяне на ефекта на обработката. Това илюстрира намаляването на шума при запазване на анатомичните контури и фините структурни детайли.

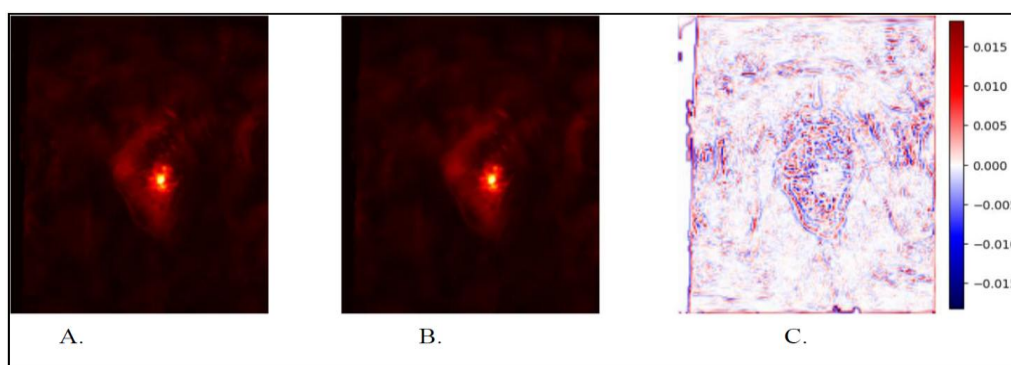


Фигура 5.1. (А) Необработено аксиалено ЯМР-изображение; (В) Аксиалено ЯМР-изображение след шумопотискане с VST + BM3D; (С) Остатъчно представяне на ефекта на шумопотискане.

➤ Шумопотискане при ЯМР изображения

ПСМА-ПЕТ изображенията се характеризират с Пуасонов шум (Poisson noise) и фонове флуктуации, които могат да затруднят визуалната интерпретация на зоните с повишено натрупване на радиофармацевтика. Изследвани са Median filter, Wiener filter, Bilateral filter, Anisotropic Diffusion Filtering (ADF) и Anisotropic Total Variation (ATV).

При първоначалните експерименти Anisotropic Total Variation показва подходящо съчетание между потискане на фоновия шум и запазване на функционалните ПСМА-ПЕТ сигнали. Поради това методът е избран като подходящ кандидат за последващата fusion обработка. На фиг. 5.2 е показан пример за ПСМА-ПЕТ изображение преди и след обработка с ATV, както и остатъчното представяне на ефекта на обработката. Тук фоновите флуктуации са потиснати, като зоните с повишено натрупване на радиотракер остават визуално различни.



Фигура 5.2. (А) Необработено аксиалено ПСМА-ПЕТ-изображение; (В) Аксиалено ПСМА-ПЕТ -изображение след шумопотискане с ATV; (С) Остатъчно представяне на ефекта на шумопотискане

ГЛАВА 6. Алгоритъм за сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения

➤ Общо представяне на уейвлет-базирания алгоритъм

За сливането на пространствено съгласуваните ЯМР и ПСМА-ПЕТ обеми е използвана триизмерна дискретна уейвлет трансформация (3D-DWT). При избрана уейвлет функция w и ниво на декомпозиция L , ЯМР и ПСМА-ПЕТ обемите се разлагат независимо чрез 3D-DWT:

$$C_{w,L}^{\text{MRI}} = \text{DWT}_{3D}^{(w,L)}(I_{\text{MRI}}) \quad (6.1)$$

$$C_{w,L}^{\text{PSMA-PET}} = \text{DWT}_{3D}^{(w,L)}(I_{\text{PSMA-PET}}) \quad (6.2)$$

На всяко ниво се получава апроксимационен поддиапазон LLL , който описва глобалната структура, и седем детайлни поддиапазона:

$$\{LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL, HHH\}. \quad (6.3)$$

Детайлните коефициенти съдържат информация за граници, фини структури и локални интензитетни вариации. При многостепенна

декомпозиция апроксимационният поддиапазон се разлага рекурсивно до предварително зададеното ниво L .

Съответните ЯМР и ПСМА-ПЕТ коефициенти се комбинират чрез избрана стратегия за сливане:

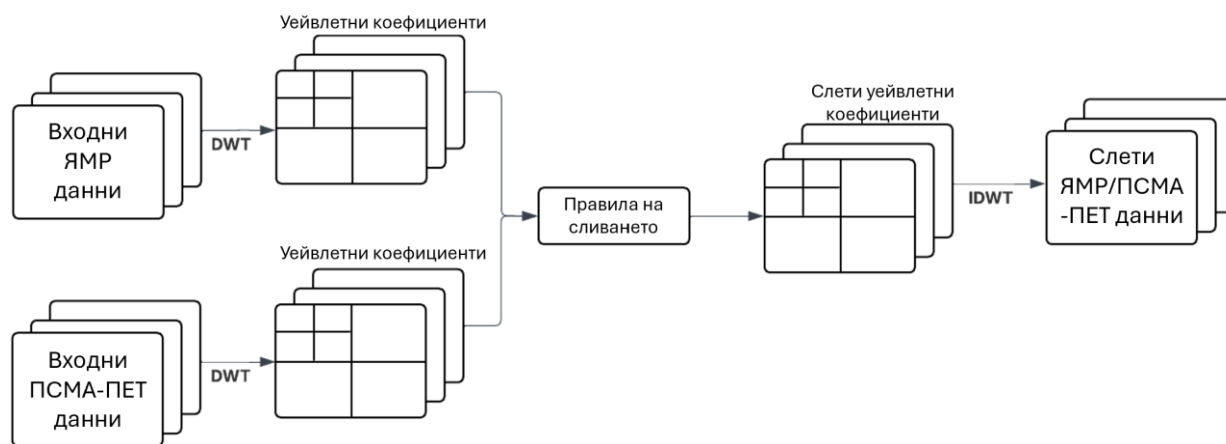
$$C_{s,l}^F = \mathcal{F}_{s,l}(C_{s,l}^{MRI}, C_{s,l}^{PSMA-PET}), \quad (6.4)$$

където s е поддиапазонът, l е нивото на декомпозиция, а $\mathcal{F}_{s,l}$ е правилото за сливане. Изследвани са стратегии за усредняване, енергийно-базиран избор, адаптивно и претеглено комбиниране на коефициентите.

След това крайният fusion обем се реконструира чрез обратна 3D-DWT:

$$I_F = \text{IDWT}_{3D}^{(w,L)}(C_{w,L}^F). \quad (6.5)$$

На фиг. 6.1 е показан принципът на гореописаното уейвлет-базирано сливане.



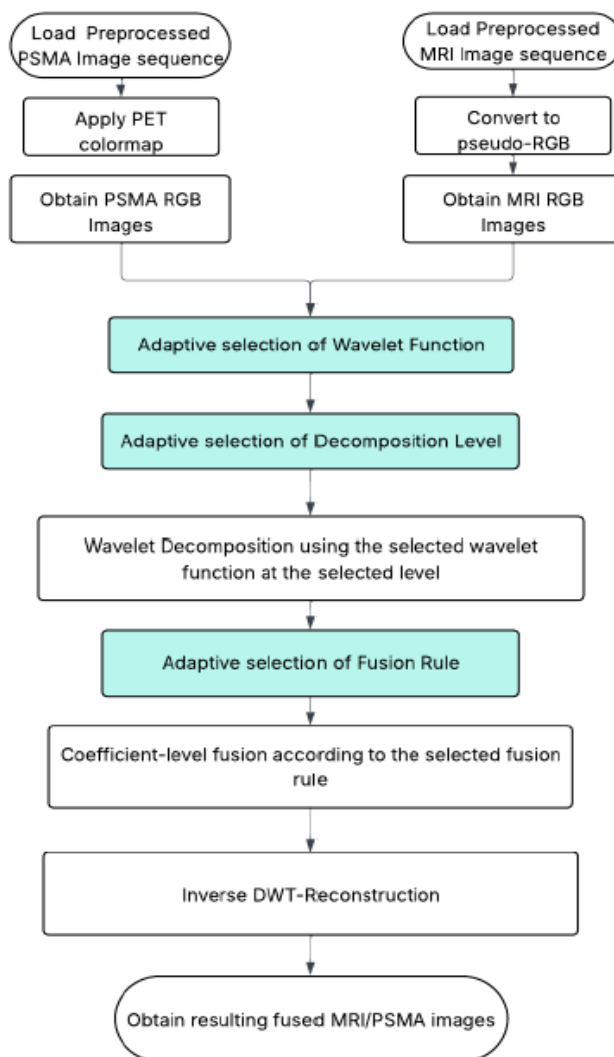
Фиг.6.1 Общ принцип на 3D-DWT-базирано сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения.

➤ Описание на разработения алгоритъм за сливане

В шеста глава е разработен алгоритъм за триизмерно сливане на предварително регистрирани и обработени ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата. Представен е на фиг. 6.2. Целта е да се създаде едно общо изображение, което съчетава анатомичните детайли на ЯМР с функционалната информация от ПСМА-ПЕТ.

Алгоритъмът приема като вход предварително регистрирани и шумопотиснати ЯМР и ПСМА-ПЕТ обеми. За всяка двойка изображения се определят уейвлет функция, дълбочина на декомпозиция и правило за комбиниране на коефициентите. След извършване на 3D-DWT съответните подленти на двете модалности се обединяват чрез избрана стратегия за сливане, а полученият набор от коефициенти се реконструира чрез обратна дискретна уейвлет трансформация.

Особеност на предложения подход е, че трите основни параметъра на сливането — уейвлет функция, ниво на декомпозиция и fusion стратегия — не се разглеждат като фиксирани предварително, а се изследват систематично чрез количествени и качествени критерии.



Фигура 6.2. Блокова схема на алгоритъма за сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения [D7].

➤ Избор на уейвлет функция

Изборът на уейвлет функция е важен, тъй като определя начина, по който анатомичните структури от ЯМР и функционалните ПСМА-ПЕТ сигнали се представят в различните пространствени мащаби. Различните уейвлет семейства се отличават по отношение на симетрия, ортогоналност, брой изчезващи моменти и пространствена локализация.

В предложения подход са изследвани различни уейвлет функции, като окончателният избор се извършва на основата на резултатите от количествената и качествената оценка на получените fusion изображения. Целта е да се избере такава функция, която да запазва анатомичните граници от ЯМР и локалните области на натрупване от ПСМА-ПЕТ.

➤ Определяне на дълбочината на декомпозиция

Дълбочината на декомпозиция определя броя на последователните разлагания на апроксимационната подлента. По-малката дълбочина на декомпозиция запазва повече локални детайли, докато по-голямата позволява по-изразено разделяне на глобалната и локалната информация. При прекомерна декомпозиция обаче могат да се отслабят значими

структури и да се наруши пространствената цялост на крайното изображение.

➤ Избор на стратегия за сливане

След уейвлет разлагането съответните коефициенти от ЯМР и ПСМА-ПЕТ данните се комбинират чрез избрана стратегия за сливане. Този етап определя относителното участие на анатомичната и функционалната информация в крайното изображение.

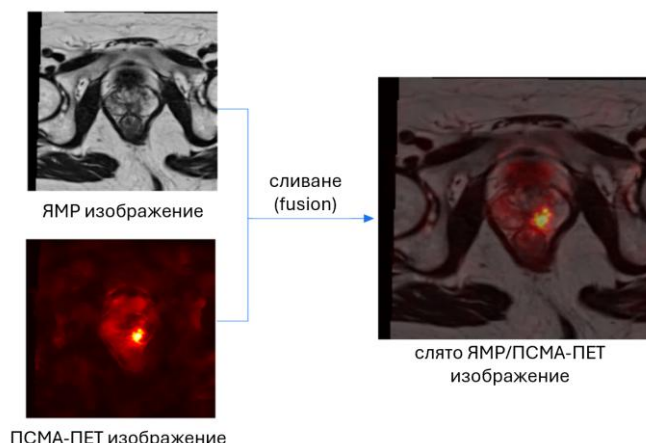
Изследвани са следните стратегии:

- а) средноаритметично сливане на коефициентите;
- б) енергийно-базирано сливане;
- в) IHS-базирано (интензитет–нюанс–наситеност) сливане;
- г) адаптивно енергийно претеглено сливане;
- д) сливане с претегляне според локална значимост;
- е) сливане с фиксирани тегла.

Средноаритметичното сливане осигурява гладък и стабилен резултат, но може да отслаби локалните функционални сигнали. Енергийно-базираните стратегии дават по-голямо значение на коефициентите с повисока локална енергия. IHS-базираният подход позволява комбиниране на анатомичната и функционалната информация чрез разделяне на интензитетните и цветови компоненти. Адаптивните, претеглените и фиксирано претеглените стратегии за сливане позволяват по-гъвкаво управление на съотношението между структурните детайли от ЯМР и функционалната информация от ПСМА-ПЕТ.

➤ Реконструкция на крайния слят обем

След комбиниране на апроксимационните и детайлните коефициенти се извършва обратна триизмерна дискретна уейвлет трансформация. В резултат се получава крайният ЯМР/ПСМА-ПЕТ обем, в който анатомичната информация от ЯМР и функционалната информация от ПСМА-ПЕТ са представени в общо пространствено изображение. На фиг. 6.3 е показан пример за процеса на сливане.



Фигура. 6.3. Сливане на вече регистрирани ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения.

Разработеният алгоритъм осигурява модулна основа за последващо експериментално оценяване и избор на подходяща конфигурация за

изследваните ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни. Резултатите от разработката са представени в публикация [D7].

ГЛАВА 7. Експериментални изследвания, оценяване и дискусия

➤ Използвана база данни

Изследванията са проведени върху клинични данни от 20 пациенти с рак на простатата. Данните са предоставени в рамките на научно сътрудничество между Факултета по германско инженерно обучение и промишлен мениджмънт към Техническия университет – София и Клиниката по нуклеарна медицина към УМБАЛ „Александровска“ ЕАД, София.

За всеки пациент са налични образни данни от три модалности: ЯМР, КТ и 68Галий-ПСМА-ПЕТ/КТ. КТ и ПСМА -ПЕТ данните са придобити с един и същ ПЕТ/КТ скенер в рамките на едно изследване и се приемат за регистрирани. ЯМР изследванията са получени отделно, от различни лечебни заведения, апарати и протоколи. Това води до различия в размерите на обемите, пространствената резолюция, интензитетните характеристики и положението на простатата.

➤ Протокол за оценяване

Тъй като използваните клинични данни не са анотирани, оценяването е извършено чрез комбиниран количествен и качествен подход. Количествените метрики дават обективна информация за сходството, структурната съгласуваност и качеството на получените изображения, но не могат самостоятелно да оценят анатомичната и визуалната правдоподобност на резултатите.

За оценяване на експериментите по регистрация, предварителна обработка и сливане на изображения са използвани, в зависимост от конкретния етап, нормализирана кръстосана корелация (NCC), взаимна информация (MI), съвместна ентропия, максимално съотношение сигнал/шум (PSNR), индекс на структурно сходство (SSIM), коефициент на корелация на Пиърсън (PCC), средна абсолютна грешка (MAE) и време за обработка.

Количествените резултати са допълнени с качествена експертна оценка от опитен радиолог. Скалата, по която е поставена експертната оценка, е представена в таблица 7.1.

Таблица 7.1. Петстепенна скала за качествена експертна оценка

Оценка	Интерпретация	Описание
1	Много лошо	Значително несъответствие или визуално неинтерпретируем резултат
2	Лошо	Налице е подобрение, но остават съществени несъответствия или артефакти
3	Задоволително	По принцип използваем резултат с видими ограничения
4	Добро	Добра пространствена и визуална правдоподобност с незначителни ограничения
5	Много добро	Много добра анатомична и функционална съгласуваност без съществени видими ограничения

Качествената експертна оценка не замества валидация с референтни данни, но допълва количествените резултати с клинично ориентирана оценка на визуалната и анатомично-функционалната правдоподобност.

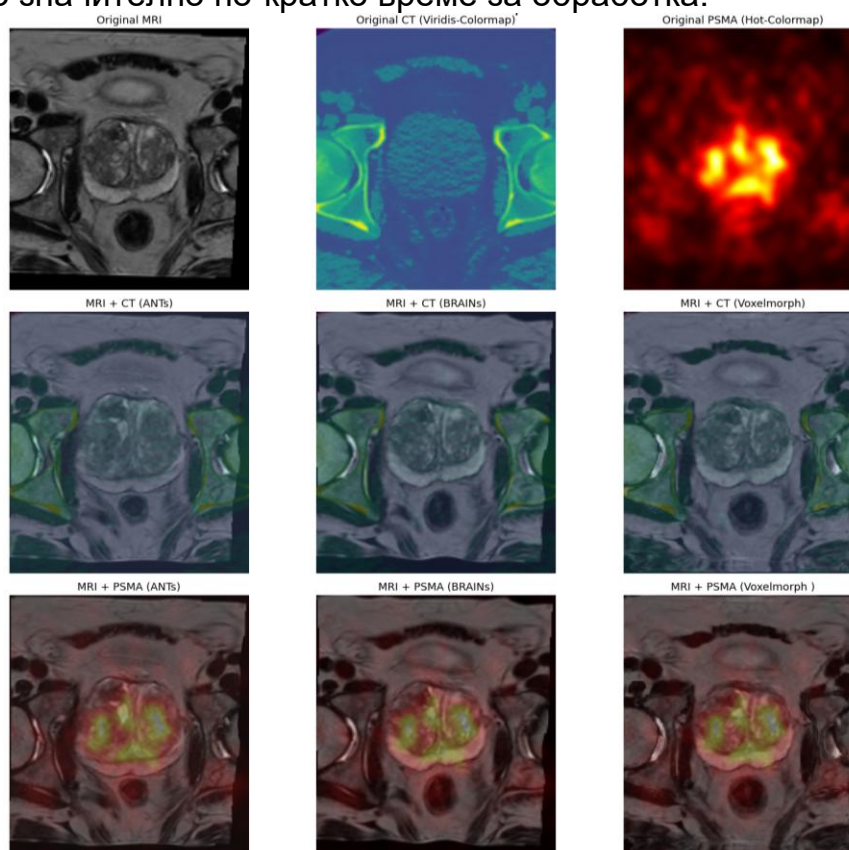
➤ Експерименти за регистрация на изображения

Целта на регистрационните експерименти е да се оцени способността на предложения VoxelMorph-базиран подход да приведе ПСМА-ПЕТ информацията в координатната система на ЯМР чрез деформируема КТ–ЯМР регистрация и последващо пренасяне на деформационното поле към ПСМА-ПЕТ обема.

Предложеният подход е сравнен с класическите методи ANTs и BRAINS, тъй като те са утвърдени инструменти за деформируема регистрация на медицински изображения. Използването им като базови методи позволява обективно оценяване на точността, визуалната правдоподобност и изчислителната ефективност на разработения VoxelMorph-базиран подход.

Фиг 7.1. илюстрира, че предложеният VoxelMorph-базиран подход постига по-добро локално съгласуване в областта на простатата и по-правдоподобна локализация на регистрираните ПСМА-ПЕТ сигнали.

Количествените резултати са представени в таблица 7.3. Всички разгледани методи подобряват пространствената и статистическата съгласуваност спрямо състоянието преди регистрация. Предложеният VoxelMorph-базиран подход постига най-високи стойности на NCC и MI и същевременно значително по-кратко време за обработка.



Фигура 7.1. Визуално сравнение на резултатите от мултимодалната регистрация за представителен аксиален срез.

Таблица 7.3. Количествена оценка на регистрацията ЯМР–ПСМА-ПЕТ

Метод	NCC	MI	Съвместна ентропия	Време	Експертна оценка
Преди регистрация	0,0119	0,2140	91,065	–	–
ANTs	0,1225	0,2682	90,138	17,10 s	3,0
BRAINS	0,0715	0,2533	88,834	30,03 s	3,5
VoxelMorph	0,1283	0,2751	89,121	2,34 s	4,6

Експертната оценка е 3,0/5 за ANTs, 3,5/5 за BRAINS и 4,6/5 за предложения VoxelMorph-базиран метод. Резултатите показват, че в рамките на изследваните данни VoxelMorph осигурява най-благоприятното съчетание между количествени показатели, анатомична правдоподобност и изчислителна ефективност.

➤ Експерименти за предварителна обработка

За разлика от 5.Глава на дисертационния труд, тук предварителната обработка е оценена върху вече регистрираните ЯМР и ПСМА-ПЕТ обеми, за да се определи влиянието на различните методи за шумопотискане върху качеството на следващия етап на сливане.

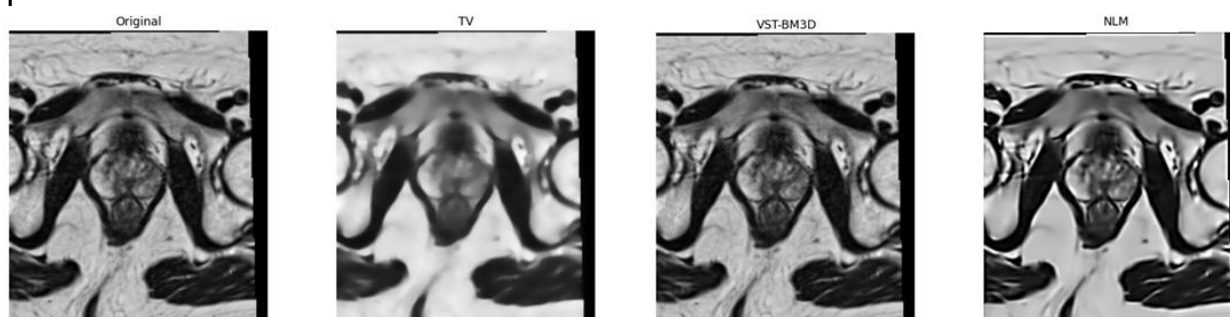
Предварителна обработка на ЯМР изображения.

За шумопотискане в ЯМР изображенията са сравнени Total Variation (TV), Non-Local Means (NLM) и комбинацията Variance Stabilizing Transform с BM3D (VST-BM3D). Количествените резултати от направените експерименти върху ЯМР изображенията са преставени в таблица 7.4.

Таблица 7.4. Сравнение на методи за предварителна обработка при ЯМР изображения

Използван метод	PSNR	SSIM	MI	Entropy	MAE
NLM	52.59	0.96	1.63	3.65	0.006003
VST-BM3D	62.96	0.9999	3.04	3.07	0.000026
TV	28.79	0.8985	1.32	3.25	0.013903

Те показват, че VST+BM3D постига най-добра обща ефективност. Методът получава и най-висока експертна оценка – 4,7/5, тъй като потиска шума при добро запазване на контурите и фините анатомични структури. Визуално сравнение между изследваните подходи е представено на фиг.7.2.



Фигура.7.2. Визуално сравнение на методите за шумопотискане при ЯМР: оригинално изображение, TV, VST+BM3D и NLM (от ляво на дясно)

Предварителна обработка на ПСМА-ПЕТ изображения

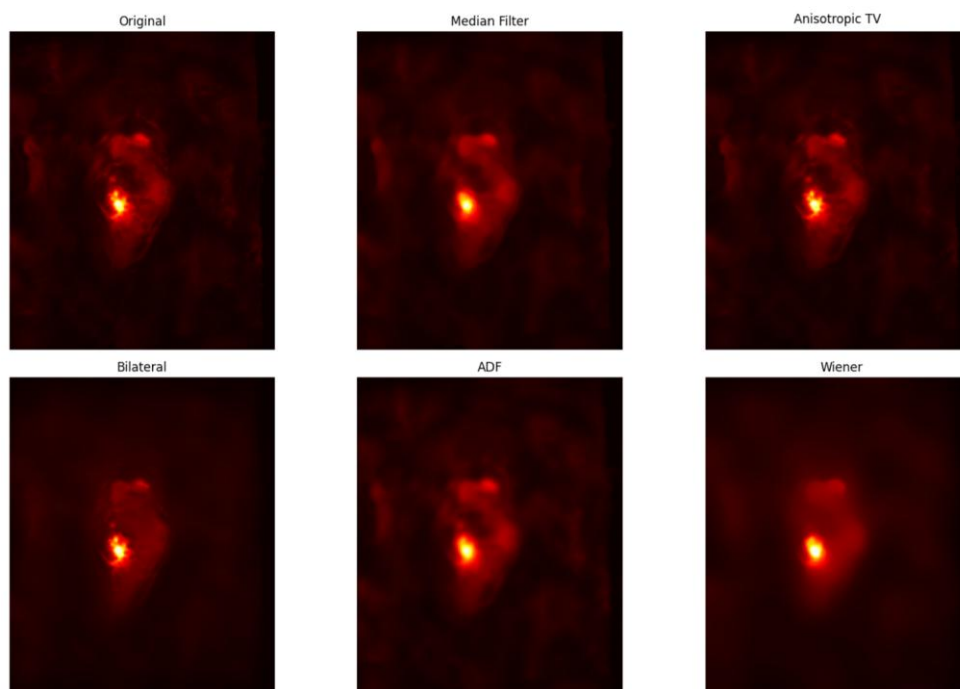
При предварителната обработка на ПСМА-ПЕТ данните е направено сравнение между следните методи: Median filter, Wiener filter, Bilateral filter, Anisotropic Diffusion Filtering (ADF) и Anisotropic Total Variation (ATV). Количествените резултати от направените експерименти върху ПСМА-ПЕТ изображенията са преставени в таблица 7.5.

Таблица 7.5. Сравнение на методи за предварителна обработка при ПСМА-ПЕТ изображения

Използван метод	PSNR	SSIM	MI	Entropic	MAE
Wiener	36.43	0.9544	2.31	4.11	0.002073
ATV	45.90	0.9888	2.66	4.09	0.001032
ADF	35.96	0.9519	2.20	4.21	0.002524
Median	28.33	0.7220	1.24	4.50	0.007388
Bilateral	28.14	0.7017	1.11	4.34	0.007887

Най-добри количествени резултати постига ATV. Методът получава и най-висока експертна оценка – 4,8/5, тъй като намалява фонните флуктуации при запазване на основните функционални области на натрупването на радиотракера. Визуално сравнение между изследваните подходи е представено на фиг.7.3.

Получените резултати показват, че окончателният избор на VST+BM3D за ЯМР и ATV за ПСМА-ПЕТ е обоснован не само от изолирания ефект на шумопотискане, изследван в глава 5 на дисертационния труд, но и от тяхното поведение в рамките на целия мултимодален подход.



Фигура.7.3. Визуално сравнение на методите за шумопотискане при ПСМА-ПЕТ

➤ Експерименти за сливане на изображения

Систематично е изследвано влиянието на три основни параметъра: уейвлет функция, ниво на декомпозиция и стратегия за сливане на коефициентите.

Разгледани са 105 уейвлет функции от библиотеката PyWavelets, комбинирани с нива на декомпозиция от 2 до 6. По този начин са оценени 525 различни конфигурации. Допълнително са сравнени шест стратегии за сливане: средноаритметично сливане на коефициентите; енергийно-базирано сливане; IHS-базирано (интензитет–нюанс–наситеност) сливане; адаптивно енергийно претеглено сливане; сливане с претегляне според локална значимост; сливане с фиксирани тегла.

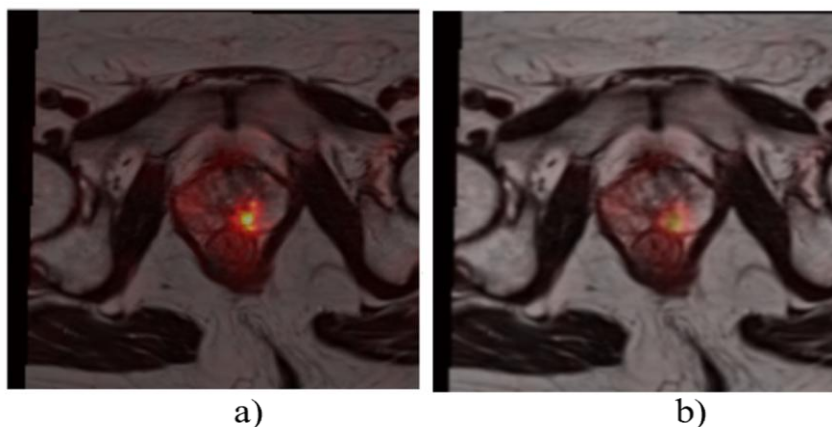
Влияние на уейвлетната функция

След проведените експерименти в таблица 7.6. са представени най-високите резултати от всяко уейвлетно семейство. Количественото сравнение показва, че Discrete Meyer wavelet (dmey) постига най-добра обща ефективност сред изследваните уейвлет семейства. Той получава и най-висока експертна оценка – 4,8/5.

Таблица 7.6. Количествена оценка на най-добрите уейвлет трансформации по семейства

Уейвлет семейство	Уейвлет функция	Ниво на декомпозиция	PSNR	Entropie	PCC	MI	SSIM
dmey	dmey	2	18.30	4.11	0.9476	1.75	0.5400
rbio	rbio3.1	4	18.28	4.04	0.9475	1.74	0.5326
db	db36	3	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
sym	sym6	5	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
coif	coif16	4	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
bior	bior5.5	5	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
haar	haar	2	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.53263

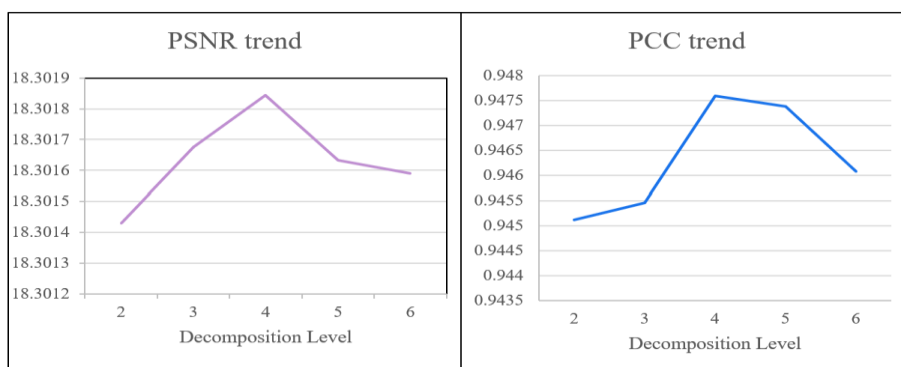
На фиг. 7.4 е представен пример за успешно и неуспешно сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображенията. Фигурата показва, че при подходящ избор на уейвлетна функция анатомичните ЯМР структури се запазват, а функционалната ПСМА-ПЕТ информация остава ясно различима и анатомично локализирана.



Фигура 7.4. Пример за а) успешно ЯМР/ПСМА-ПЕТ слято изображение с dmey- wavelet на ниво 2, ; б) неуспешно ЯМР/ПСМА-ПЕТ слято изображение с haar - wavelet на ниво 1;

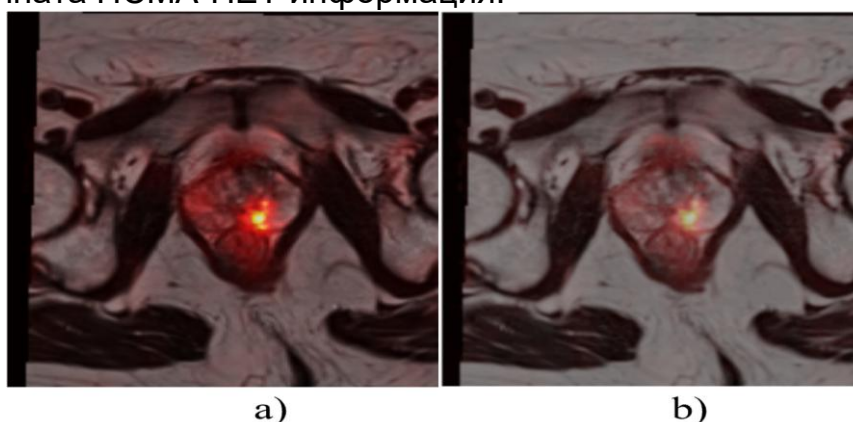
Влияние на уейвлетната функция

Изследването на нивото на декомпозиция показва, че с увеличаването му качеството на fusion изображението първоначално се подобрява и достига максимум при ниво 4. При това ниво PSNR и PCC показват най-високи стойности (виж. Фиг.7.5). При по-високи нива на декомпозиция се наблюдава леко влошаване на резултатите поради увеличено изглаждане и възможна загуба на детайлна информация.



Фигура 7.5. Развитие на PSNR и PCC в зависимост от нивото на разлагане

Визуалната оценка изобразена на фигура 7.6. и експертната оценка от 4,6/5 за фиг.7.6.а) и 3,3/5 за фиг 7.6.б) потвърждават, че средните нива на декомпозиция, по-специално нива 3–4, осигуряват най-добър компромис между запазване на анатомичните детайли и интегриране на функционалната ПСМА-ПЕТ информация.



Фигура 7.6. резултати от ЯМР/ПСМА-ПЕТ сливането при различни нива на разлагане: а) rbio3.1 на ниво 4; б) Haar на ниво 6

Влияние на уейвлетната функция

Количествените резултати от шестте разгледани стратегии за сливане са представени в таблица 7.7. *Сливането с фиксирани тегла* постига най-високи стойности на PSNR, ентропия и SSIM, като едновременно с това поддържа високи стойности на PCC и MI.

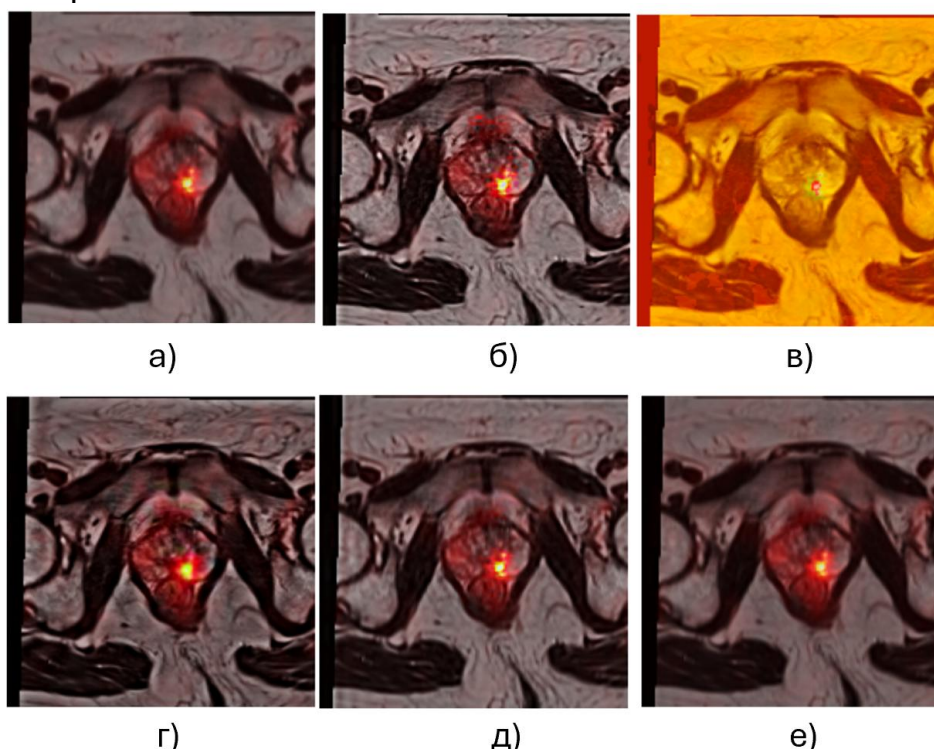
Таблица 7.7. Оценка на стратегиите за сливане

Стратегия за сливане	PSNR	Ентропия	PCC	MI	SSIM	Експертна оценка
Средноаритметично сливане на коефициентите	18.23	4.63	0.9483	1.83	0.5501	3,6
Енергийно-базирано сливане	19.65	4.10	0.9518	1.22	0.6003	4,0

IHS-базирано сливане	18	4.65	0.9604	1.72	0.6004	1
Адаптивно енергийно претеглено сливане	17.31	4.10	0.9522	1.22	0.5995	3,9
Сливане с претегляне според локална значимост	17.21	4.54	0.9529	1.23	0.5939	4,3
Сливане с фиксирани тегла	20.34	5.13	0.9522	1.83	0.6111	4,7

Качествената оценка показва, че сливането с фиксирани тегла постига най-добро съчетание между анатомична структура, видимост на функционалните ПСМА-ПЕТ сигнали и отсъствие на значими визуални артефакти.

На фиг. 7.7 е показано визуално сравнение на шестте стратегии за сливане на изображения.



Фигура 7.7. Сравнение на fusion стратегиите: а) Средноаритметично сливане на коефициентите; б) Енергийно-базирано сливане; в) IHS-базирано сливане; г) Адаптивно енергийно претеглено сливане; д) Сливане с претегляне според локална значимост; е) Сливане с фиксирани тегла

Сравнение с алтернативни методи за сливане

Предложеният уейвлет-базиран метод, използвайки най-удовлетворяващата го уейвлетна функция, ниво на разлагане и стратегия за сливане е сравнен с метода на главните елементи (PCA), метод с Лапласова пирамида и Кървлет трансформация. Резултатите са представени в таблица 7.8.

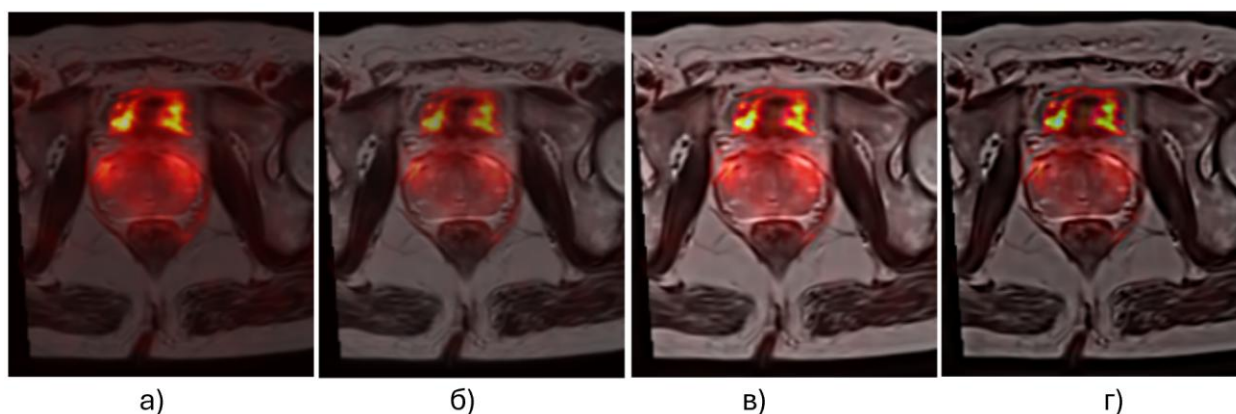
Таблица 7.8. Оценка на различни ЯМР/ПСМА-ПЕТ методи за сливане

Метод за сливане	PSNR	SSIM	Ентропия	PCC	MI	Експертна оценка
PCA	9.46	0.3491	3.18	0.9189	2.96	3,0
Лапласова пирамида	14.26	0.6997	4.89	0.9430	2.50	4,0

Уейвлет трансформация	20.34	0.6111	5.13	0.9522	1.83	4,8
Кървлет трансформация	14.17	0.7031	4.90	0.9508	1.44	4,1

Уейвлет-базираният подход постига най-висок PSNR, ентропия и PCC и получава най-високата експертна оценка – 4,8/5. Кървлет-базираният подход показва по-висока стойност на SSIM, но при качествената оценка се наблюдават локални артефакти и несъответствия в области с висока интензивност на ПСМА-ПЕТ сигнала. PCA показва висока MI, но по-ниски PSNR и SSIM, което потвърждава необходимостта резултатите да се интерпретират чрез комбинация от метрики, а не чрез един показател.

На фиг. 7.8 е представено визуално сравнение на четирите разгледани метода. Уейвлет-базираното сливане запазва анатомичните детайли от ЯМР, като едновременно с това осигурява ясно и правдоподобно представяне на функционалната ПСМА-ПЕТ информация.



Фигура 7.8. Визуално сравнение на ЯМР/ПСМА-ПЕТ сляти изображения, получени чрез: а) PCA; б) Лапласова пирамида; в) Уейвлет трансформация; г) Кървлет трансформация.

➤ **Обобщение на експерименталните резултати**

На основата на количествените показатели и качествената експертна оценка е определена следната конфигурация като най-подходяща в рамките на изследваните варианти:

- уейвлет функция: Discrete Meyer wavelet (dmey);
- ниво на декомпозиция: ниво 3–4;
- стратегия за сливане: Сливане с фиксирани тегла.

Резултатите показват, че предложеният VoxelMorph-базиран регистрационен подход, комбиниран с VST+BM3D за ЯМР, ATV за ПСМА-ПЕТ и 3D-DWT сливане с dmey и Стратегия за сливане с фиксирани тегла, позволява получаване на пространствено съгласувани и визуално интерпретируеми ЯМР/ПСМА-ПЕТ сляти изображения в рамките на разгледания клиничен набор от данни.

➤ **Ограничения на експерименталната оценка**

Основно ограничение е ограниченият брой клинични случаи, който не позволява пълна оценка на обобщаващата способност на метода върху големи и по-хетерогенни пациентски групи. Липсват референтни

деформационни полета и еталонни слети изображения, поради което оценката се базира на косвени количествени показатели и качествена експертна проверка.

Получените резултати следва да се разглеждат като експериментална техническа оценка на предложения подход, а не като пълна клинична валидация. Необходими са бъдещи изследвания с по-големи набори от данни, повече независими експерти, допълнителна клинична валидация и адаптивни или дълбоко-обучаващи методи за сливане на медицинските данни.

ГЛАВА 8. Заключение и бъдещи насоки

В дисертационния труд е разработена и експериментално оценен цялостен подход за обработка и сливане на независимо придобити ЯМР и ПСМА-ПЕТ/КТ изображения на простатата. Подходът обединява деформируема КТ–ЯМР регистрация, пренасяне на деформационното поле към ПСМА-ПЕТ данните, модалностно-специфична предварителна обработка и триизмерно уейвлет-базирано сливане.

Проведените експерименти върху 20 клинични случая показват приложимостта на предложения подход за пространствено съгласуване и съвместна визуализация на анатомична ЯМР и функционална ПСМА-ПЕТ информация. Оценяването е извършено чрез количествени показатели и качествена експертна оценка, поради липсата на референтни деформационни полета и идеални слети изображения.

Бъдещата работа ще бъде насочена към валидиране на подхода върху по-големи и многоцентрови набори от данни, включване на хистопатологични референтни данни и оценка от повече независими експерти. Перспективни направления са разработването на адаптивни методи за автоматичен избор на параметри за процедурата на сливане, повишаване на изчислителната ефективност и интегриране на разработения подход в интерактивни системи за визуализация и компютърно подпомагана диагностика.

III. НАУЧНИ, НАУЧНО-ПРИЛОЖНИ И ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ

➤ Научни приноси

1. Разработен е цялостен подход за мултимодално сливане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения на простатата, който обединява регистрация, предварителна обработка и триизмерно уейвлет-базирано сливане. Той предлага предимства спрямо методите, описани в литературата. (Глава 3, раздели 3.1–3.2; методическа реализация в глави 4–6; експериментална оценка в Глава 7.)
2. Предложен е подход за пространствено съгласуване на ЯМР и ПСМА-ПЕТ данни чрез използване на КТ-компонента на ПСМА-ПЕТ/КТ изследването като междинна анатомична модалност. Оцененото при КТ–ЯМР регистрацията деформационно поле се пренася към ПСМА-ПЕТ обема. (Глава 4, раздели 4.1–4.4.2, по-специално раздел 4.4 и подраздел 4.4.1.)
3. Разработен и изследван е адаптивен VoxelMorph-базиран модел за деформируема КТ–ЯМР регистрация при ограничен брой клинични данни, включително използване на неконтролирано обучение, регуляризация на деформационното поле и аугментация на данните. (Глава 4, раздел 4.3 и подраздел 4.3.1; експериментална оценка в Глава 7, раздел 7.5.)

➤ Научно-приложни приноси

1. Реализирани са алгоритми за предварителна обработка на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения, включващи сравнение и избор на подходящи методи за потискане на шум според характеристиките на съответната модалност. (Глава 5, раздели 5.1–5.5, по-специално раздели 5.3 и 5.4; експериментална оценка в Глава 7, раздел 7.6.)
2. Извършено е сравнително изследване на предложения VoxelMorph-базиран регистрационен подход с класическите методи ANTs и BRAINS върху едни и същи клинични тестови случаи. (Глава 7, раздел 7.5, по-специално подраздели 7.5.1–7.5.4.)
3. Разработен е триизмерен уейвлет-базиран алгоритъм за сливане на анатомична ЯМР и функционална ПСМА-ПЕТ информация. Алгоритъмът позволява отделно обработване и комбиниране на апроксимационните и детайлните коефициенти. Предложеният алгоритъм предлага предимство спрямо PCA, Laplacian Pyramid и Curvelet Transform. (Глава 6, раздели 6.1–6.6, по-специално подраздел 6.1.1 и раздел 6.2; Глава 7, подраздел 7.7.5.)
4. Извършен е систематичен анализ на влиянието на уейвлет функцията, дълбочината на декомпозиция и стратегията за сливане върху количествените и визуалните характеристики на получените fusion изображения. Определена е подходяща конфигурация за сливане в рамките на изследваните данни: Discrete Meyer wavelet, средна

дълбочина на декомпозиция и Fixed-Weight Fusion. (Глава 6, раздели 6.3–6.5; Глава 7, подраздели 7.7.2–7.7.4 и 7.7.6.)

5. Предложена е комбиниран подход за оценяване на регистрационни, предварителни и fusion резултати при липса на референтни данни тип „ground truth“, която обединява количествени метрики и качествена експертна оценка. (Глава 7, раздел 7.3, по-специално подраздел 7.3.4; приложение в раздели 7.5–7.7.)

➤ Приложни приноси

1. Разработени са програмни модули на Python за регистрация, предварителна обработка, сливане и количествено оценяване на ЯМР, КТ и ПСМА-ПЕТ данни. (Глави 4–7; раздел 7.4, „Имплементационна среда“.)
2. Разработена е графична потребителска среда за зареждане на ЯМР и ПСМА-ПЕТ изображения, избор на параметри на fusion алгоритъма, визуализация на крайния резултат и изчисляване на показатели за качество. (Приложение А1: „Графична потребителска среда за MRI/ПСМА образна фузия“.)

IV. ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

3D-DWT	Three-Dimensional Discrete Wavelet Transform	mpMRI	Multiparametric Magnetic Resonance Imaging
ADF	Anisotropic Diffusion Filtering	MSD	Mean Surface Distance
ANTs	Advanced Normalization Tools	N4ITK	N4 Bias Field Correction
ATV	Anisotropic Total Variation	NCC	Normalized Cross-Correlation
AUC	Area Under the Curve	NLM	Non-Local Means
BM3D	Block-Matching and 3D Filtering	PCA	Principal Component Analysis
BRAINS	BRAIn Image Software	PCC	Pearson Correlation Coefficient
DSC	Dice Similarity Coefficient	PSNR	Peak Signal-to-Noise Ratio
DWT	Discrete Wavelet Transform	ROI	Region of Interest
HD95	95th-percentile Hausdorff Distance	SSIM	Structural Similarity Index Measure
IHS	Intensity–Hue–Saturation	TV	Total Variation
MAE	Mean Absolute Error	VST	Variance-Stabilizing Transform
MI	Mutual Information		

V. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- [D1] D. Tsvetkova, V. Georgieva, V. Hadzhiyska, and Y. Gramatikov, "Review of multimodal medical image fusion techniques and their application in prostate cancer," in Proceedings of the 17th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA 2023), Athens, Greece, 2023, pp. 16–20, ISSN 1314-2100.
- [D2] D. Tsvetkova and V. Georgieva, "Comparison of various registration methods on MRI and PSMA-PET medical images of the prostate gland," in Proceedings of the 18th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA 2024), Sofia, Bulgaria, 2024, pp. 16–21, ISSN 1314-2100.
- [D3] D. Tsvetkova and V. Georgieva, "Comparison of different fusion techniques on MRI and PSMA-PET images of the prostate gland," in Proceedings of the 33rd National Conference with International Participation "TELECOM 2025", Sofia, Bulgaria, 2025, ISSN 2837-5246.
- [D4] D. Tsvetkova, V. Georgieva and Y. Gramatikov, "A Voxelmorph-Based Neural Network Approach for Multimodal Image Registration of MRT and PSMA-PET Images of the Prostate Gland," 2025 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), Ohrid, North Macedonia, 2025, doi: 10.1109/ICEST66328.2025.11098347.
- [D5] D. Tsvetkova, "Training Unsupervised Deep Learning Model for Multimodal Prostate Image Registration," 2025 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), Ohrid, North Macedonia, 2025, doi: 10.1109/ICEST66328.2025.11098192.
- [D6] D. Tsvetkova, "Preprocessing Strategies for MRT and CT Images of the prostate in Neural Network Applications", First FDIBA Summer Conference and 14th FDIBA Conference, November 28-29, 2024, FDIBA Conference Proceedings, Vol.8, 2024, Volume 8, pp.9-13, ISSN 2535-132X (Printed), ISSN 2535-1338 (Online).
- [D7] D. Tsvetkova, V. Georgieva, Wavelet-Based Image Fusion of Pre-Registered MRT and PSMA-PET Scans of the Prostate Gland, New Approaches for Multidimensional Signal Processing (Proceeding of International Workshop NAMSP 2025), Springer Nature Switzerland AG – *in print*

VI. ЦИТИРАНИЯ НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ПО ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

- [D1]
- 1. S. Sautbekov, B. Massinas, F. Karagiannopoulos, P. Frangos, and M. Sautbekova, "Radiation of a Vertical Hertzian Dipole Above a Lossless Medium with Flat Interface: Calculation of the Transmitted Electromagnetic (EM) Field by Using a Geometrical Optics (GO) Novel Image Theory Approach," in Proc. 18th Int. Conf. Communications, Electromagnetics and Medical Applications (CEMA 2024), pp. 28-32, Sofia, Bulgaria, Oct. 2024

VII. НАУЧНИ ОТЛИЧИЯ

Настоящият дисертационен труд е разработен в рамките на научноизследователски проект „Алгоритми за мултимодално сливане на изображения от ЯМР и ПСМА-ПЕТ на простатата“ с № 242ПД0003-07/24. Проектът получава най-високата оценка сред всички подадени проекти в рамките на програмата за подпомагане на научноизследователски проекти на докторанти.

VIII. ИСПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА

- [37] Liu Z., Yin H., Chai Y., Yang S.: A novel approach for multimodal medical image fusion," *Expert Systems with Applications*, 41(16), 7425–7435, (2014).
- [84] M. C. Javitt, A. Kravtsov, Z. Keidar, S. Abadi, and G. E. Amiel, "Multimodality Image Fusion with PSMA PET/CT and High-Intensity Focused Ultrasound Focal Therapy for Primary Diagnosis and Management of Prostate Cancer: A Planned Research Initiative," *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 8, no. 4, Art. no. e0037, Oct. 2017, doi: 10.5041/RMMJ.10312.
- [81] M. Chen et al., "Combination of 68Ga-PSMA-PET/CT and Multiparametric MRI Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Lesion-by-Lesion Analysis," *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. 7, pp. 944–949, Jul. 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.221010.
- [82] A. Arslan, E. Karaarslan, A. L. Güner, Y. Sağlıcan, M. B. Tuna, O. Özışık, and A. R. Kural, "Comparison of MRI, PSMA PET/CT, and Fusion PSMA PET/MRI for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer," *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 45, no. 2, pp. 210–217, Mar.–Apr. 2021, doi: 10.1097/RCT.0000000000001116.
- [83] C. Zamboglou, V. Drendel, C. A. Jilg, H. C. Rischke, T. I. Beck, W. Schultze-Seemann, T. Krauss, M. Mix, F. Schiller, U. Wetterauer, M. Werner, M. Langer, M. Bock, P. T. Meyer, and A. L. Grosu, "Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and Multiparametric MRI for Gross Tumour Volume Detection in Patients with Primary Prostate Cancer Based on Slice by Slice Comparison with Histopathology," *Theranostics*, vol. 7, no. 1, pp. 228–237, Jan. 2017, doi: 10.7150/thno.16638.
- [85] Z. El Jiani, S. El Filali, E. H. Benlahmar and F.-Z. Alaoui, "Overcome medical image data scarcity by data augmentation techniques: A review," in *Proc. 2022 Int. Conf. Microelectron. (ICM)*, Casablanca, Morocco, Dec. 2022, pp. 21–24, doi: 10.1109/ICM56065.2022.10005544.
- [77] Mehawed, G., Roberts, M. J., Bugeja, J., Dowling, J., Stewart, K., Gunasena, R., F. Malczewski, N. J. Rukin, and R. Murray, "A Pilot Study of PSMA PET/CT and MRI Fusion for Prostate Cancer: Software to Replace PET/MRI Hardware," *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 23, p. 7384, Dec. 2024, doi:10.3390/jcm13237384.



TECHNICAL UNIVERSITY OF SOFIA

FACULTY OF TELECOMMUNICATIONS
Department of Radio communications and Video technologies

GERMAN ENGINEERING AND INDUSTRIAL MANAGEMENT FACULTY
Doctoral School

Diana Svilenova Tsvetkova, MSc.

ALGORITHMS FOR MULTIMODAL IMAGE FUSION OF MRI AND PSMA-PET IMAGE DATA OF THE PROSTATE

ABSTRACT of Ph.D THESIS

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases in men, and reliable imaging is essential for its diagnosis, staging, and treatment planning. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) provides detailed anatomical information and high soft-tissue contrast, whereas prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) provides complementary functional and molecular information through radiotracer uptake.

This dissertation presents a comprehensive approach for multimodal fusion of independently acquired prostate MRI and PSMA-PET images. Their integration is challenging because the examinations may be performed at different times, using different imaging systems and protocols. As a result, the data may differ in spatial resolution, geometry, intensity characteristics, noise, patient positioning, and soft-tissue deformation.

The proposed workflow consists of three main stages: deformable image registration, modality-specific preprocessing, and three-dimensional wavelet-based image fusion. First, MRI, CT, and PSMA-PET volumes are resampled, initially aligned, and restricted to a common region of interest around the prostate. The CT component of the PSMA-PET/CT examination is used as an intermediate anatomical modality for spatial alignment. A VoxelMorph-based deep-learning model estimates a dense deformation field between CT and MRI volumes. This field is subsequently propagated to the initially aligned PSMA-PET volume, allowing the functional PET information to be transferred into the MRI coordinate system without direct deformable MRI–PSMA-PET registration.

After registration, MRI and PSMA-PET images undergo denoising procedures tailored to the characteristics of each modality. The final fusion is performed using a three-dimensional discrete wavelet transform. Different wavelet functions, decomposition depths, and coefficient-fusion strategies are investigated to achieve a balanced representation of anatomical MRI structures and functional PSMA-PET signals.

The approach is evaluated using real clinical MRI, CT, and gallium-68 PSMA-PET/CT data from patients with prostate cancer. The registration method is compared with ANTs and BRAINS, while the fusion approach is compared with principal component analysis, Laplacian Pyramid, and Curvelet Transform methods. Quantitative metrics are combined with qualitative expert assessment because voxel-wise ground-truth deformation fields and reference fusion images are unavailable.

The results demonstrate the technical feasibility of the proposed modular workflow and provide a basis for future validation on larger, multicentre clinical datasets.



TECHNICAL UNIVERSITY OF SOFIA

**Faculty of Telecommunications
Department "Radio communications and Video
technologies"**

**German Engineering and Industrial Management Faculty
Doctoral School**

MSc Eng. Diana Svilenova Tsvetkova

ALGORITHMS FOR MULTIMODAL IMAGE FUSION OF MRI AND PSMA-PET IMAGE DATA OF THE PROSTATE

ABSTRACT

of a dissertation for the acquisition of the educational and scientific degree
"DOCTOR OF PHILOSOPHY"

Field: 5. Technical Sciences

Professional field: 5.3. Communication and Computer Engineering

Scientific specialty: Theoretical Foundations of Communication Technology

Scientific supervisor: Prof. Veska Georgieva

SOFIA, 2026.

The dissertation has been reviewed and approved for defense by the Department Council of the Department of the Doctoral School at the German Engineering and Industrial Management Faculty of the Technical University of Sofia at a regular meeting held on 24.06.2026.

The dissertation has been reviewed and approved for defense by the Department Council of the Department of “Radio communications and Video technologies” at the Faculty of Telecommunications of the Technical University of Sofia at a regular meeting held on 06.07.2026.

The public defense of the dissertation will take place on 28.09.2026 (Monday) at 15:00 in the Conference Hall of the Library Information Center at the Technical University of Sofia, at an open session of the scientific jury appointed by Order No. OJ- 5.3- 65 / 21.07.2026 of the Rector of the Technical University of Sofia, composed of:

1. Assoc. Prof. Dr. Eng. Ivo Draganov, TU-Sofia – Chairman
2. Prof. Dr. Eng. Marin Marinov, TU-Sofia – Scientific Secretary
3. Prof. Dr. Eng. Klaus Tönies, Otto von Georike University, Magdeburg, Germany
4. Prof. Dr. Eng. Dimitar Dimitrov - Retired
5. Prof. Dr. Dora Zlatareva, MD – MA, Sofia, Department of Imaging Diagnostics

Reviewers:

1. Assoc. Prof. Dr. Eng. Ivo Draganov
2. Prof. Dr. Eng. Klaus Tönies

The materials related to the defense are available to interested parties at the office of the Faculty of Telecommunications at the Technical University of Sofia, Block 1, Room 1306.

The PhD candidate is a doctoral student at the Department of “Radio communications and Video technologies” of the Faculty of Telecommunications and at the Doctoral School at the German Engineering and Industrial Management Faculty. The research in the dissertation has been conducted by the author, with some parts supported by research projects.

Author: MSc Eng. Diana Tsvetkova

Title: Algorithms for multimodal image fusion of mri and psma-pet image data of the prostate

Print run: 10 copies

Printed at the Publishing House of the Technical University of Sofia

I. GENERAL CHARACTERISTICS OF THE DISSERTATION

Relevance of the Problem

Prostate cancer is among the most common malignant diseases in men and requires timely, reliable, and precise diagnosis. The detection of the tumour, determination of their location, assessment of disease extent, and selection of appropriate therapy depend to a considerable extent on the quality and interpretation of the medical images used.

Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) is a principal imaging modality for the prostate because it provides high spatial resolution and good soft-tissue contrast. It enables visualisation of the anatomical structure of the prostate gland, localisation of suspicious areas, and assessment of the risk of clinically significant disease. However, interpretation of MRI images is not always unambiguous. Artifacts, patient motion, rectal gas, post-biopsy changes, variable image quality, and equivocal lesions may complicate diagnostic assessment and often lead to false-positive or false-negative results.

Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) provides additional functional and molecular information related to the accumulation of the ^{68}Ga -PSMA radiotracer in tumour lesions. By fusing MRI and PSMA-PET images, the anatomical features of the prostate can be combined with functional information on the localisation of regions with increased PSMA-tracer uptake. Such integration is relevant for lesion localisation, targeted-biopsy planning, staging, recurrence detection, and planning of therapeutic procedures.

Despite the advantages of integrated PET/MRI systems, they are available in only a limited number of specialised centres and are associated with high acquisition and operating costs. In clinical practice, MRI and PSMA-PET/CT examinations are often performed separately, in different healthcare institutions and at different time points. This creates a need for software methods that enable reliable integration of independently acquired anatomical and functional imaging data.

The relevance of this dissertation is determined by the need to develop an effective algorithm for multimodal fusion of prostate MRI and PSMA-PET images. The proposed approach integrates preprocessing, deformable registration using neural networks, and wavelet-based image fusion in order to obtain a single, more informative, and visually interpretable fused MRI/PSMA-PET image.

Objective of the Dissertation, Main Tasks, and Research Methods

This dissertation addresses the problem of fusing MRI and PSMA-PET images of the prostate. Since the two image types are most commonly acquired independently, reliable spatial alignment through registration is required before their fusion.

Objective of the Dissertation

The aim of the dissertation is to develop a comprehensive approach for multimodal fusion of prostate MRI and PSMA-PET images. The proposed approach seeks to combine anatomical and functional information in a common spatial representation to support the visual interpretation of multimodal data and provide a basis for future application in computer-aided diagnosis, targeted biopsy, and therapy planning.

Main Tasks of the Dissertation

In accordance with the stated aim, the following main tasks were formulated:

- analysis of the differences between MRI, CT, and PSMA-PET data with regard to spatial resolution, geometry, intensity characteristics, and noise;
- development of an MRI/PSMA-PET registration algorithm based on deep-learning models;
 - comparison of the proposed algorithm with established registration methods;
- development of preprocessing and denoising algorithms tailored to the specific properties of MRI and PSMA-PET images;
- development of a wavelet-based algorithm for the fusion of MRI and PSMA-PET images;
 - comparison of the proposed algorithm with established image-fusion methods;
- quantitative and qualitative evaluation of the registration and fusion results using real clinical MRI, CT, and PSMA-PET/CT data from patients with prostate cancer.

Research Methods

The methodological basis of the dissertation relies on methods from medical image processing, computer vision, and deep learning. The proposed approach integrates MRI and PSMA-PET preprocessing, deformable registration, and three-dimensional wavelet-based image fusion. Methods for deformable registration of MRI and CT data, propagation of a deformation field to PSMA-PET images, modality-specific preprocessing, and three-dimensional wavelet-based fusion were employed. The developed algorithms were evaluated using quantitative indicators and qualitative expert assessment on real clinical data.

Scientific Contribution

The scientific novelty of the dissertation lies in the development of a comprehensive approach for multimodal fusion of independently acquired prostate MRI and PSMA-PET/CT images. An indirect approach is proposed for spatial alignment of MRI and PSMA-PET data through deformable CT-MRI registration using a VoxelMorph-based model, followed by propagation of the estimated deformation field to the PSMA-PET volume. Further novelty lies in the systematic investigation of modality-specific preprocessing, wavelet transform, wavelet function, decomposition levels, and fusion strategies. A combined

approach for quantitative and qualitative evaluation of results in the absence of reference data has been developed.

Practical Applicability

The developed algorithms and software modules can serve as a technical basis for a future software system for fusion of independently acquired MRI and PSMA-PET/CT data in a clinical environment. The approach is applicable to the combined visual interpretation of anatomical structure and functional information of the gland.

The modular structure allows the individual stages of registration, denoising, and fusion to be adapted to other datasets, examination protocols, and future clinically oriented software systems. The practical applicability of the developed approach was demonstrated through processing of real clinical data provided by the Nuclear Medicine Clinic at Aleksandrovska University Hospital, Sofia.

Approbation of the Results

The results of the dissertation have been published in 7 scientific publications as follows:

- 6 papers in international scientific conferences, 3 of the papers were presented abroad;
- 1 paper in a national conference with international participation;
- 6 of the publications are indexed in Scopus;
- 2 of the publications are indexed in Scopus and in Web Of Science
- the results represent parts of the activities of one research project.

The developed comprehensive approach was appraised through experimental investigation of clinical MRI, CT, and 68Ga-PSMA-PET/CT data from patients with prostate cancer, provided by the Nuclear Medicine Clinic at Aleksandrovska University Hospital, Sofia. The reliability of the individual stages - deformable registration, preprocessing, and image fusion - was assessed using quantitative indicators, comparison with established methods, and qualitative expert assessment by an experienced radiologist.

Thus, approbation was performed both in a real clinical environment and in a scientific environment through expert discussion and feedback.

Publications

The main achievements and results of the dissertation have been published in 7 scientific publications, 2 of which are single-author publications. The publications were presented in the proceedings of the 17th and 18th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA), the 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), the 33rd National Conference with International Participation "Telecom 2025", the International Workshop "New Approaches for Multidimensional Signal Processing", which are all indexed in Scopus and in the 14th FDIBA Conference.

The obtained results were presented and discussed at international and national scientific forums, including the CEMA, FDIBA Conference, ICEST, NAMSP, and “Telecom 2025” conferences.

Citations

As of June 2026, one citation of the author’s publications has been recorded in Scopus.

Structure and Scope of the Dissertation

The dissertation comprises **188** pages and includes an introduction, 8 chapters addressing the formulated main tasks, a list of the main contributions, a list of publications related to the dissertation, and references. A total of **111** references are cited, all **111** are in Latin script. The work includes **36** figures and **18** tables. The numbering of the figures and tables in the author’s abstract corresponds to that in the dissertation.

II. CONTENT OF THE DISSERTATION

CHAPTER 1. Introduction

The subsections of this chapter are summarised at the beginning of the author's abstract.

CHAPTER 2. Multimodal Fusion of Prostate MRI and PSMA-PET Images - Literature Review

➤ Characteristics and Features of MRI, CT, and PSMA-PET. Artifacts.

The specific features of the individual modalities, their advantages, limitations, and characteristic artifacts are presented.

➤ Introduction to Multimodal Medical Fusion of MRI and PSMA-PET Images

An overview is provided of the main stages of multimodal medical image fusion: registration, feature extraction, normalisation, selection of a fusion strategy, and reconstruction of the final image. Fusion methods are classified into spatial-domain methods, transform-domain methods, filter-based approaches, deep-learning methods, and fuzzy-logic methods. This classification is schematically illustrated in Fig. 2.5.

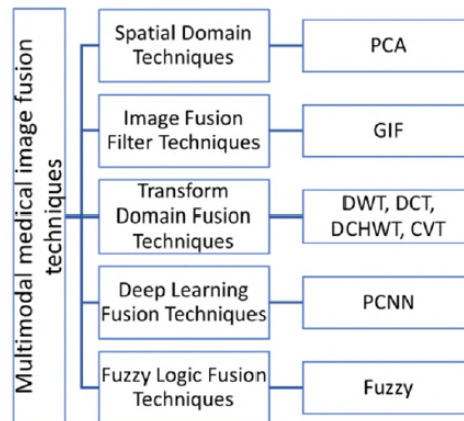


Figure 2.5. Classification of multimodal image-fusion methods [37]

The main challenges in fusing MRI and PSMA-PET data are also discussed. They are:

- radiometric incompatibility between the intensities of the two modalities;
- the need to balance anatomical MRI details and functional PSMA-PET information;
- the risk of obscuring anatomical structures or artificially over-emphasising PSMA-PET signals;
- possible information loss or appearance of artificial image structures;
- a limited number of clinical datasets, especially for approaches using neural networks;
- dependence on parameter selection, such as weights, decomposition level, and filtering.

➤ Literature Review of Multimodal Registration Methods

The main stages of classical iterative registration are considered. Registration techniques based on deep learning are also analysed in detail. A classification of multimodal registration methods according to the selected transformation and the level of interaction during the procedure is presented in Fig. 2.8.

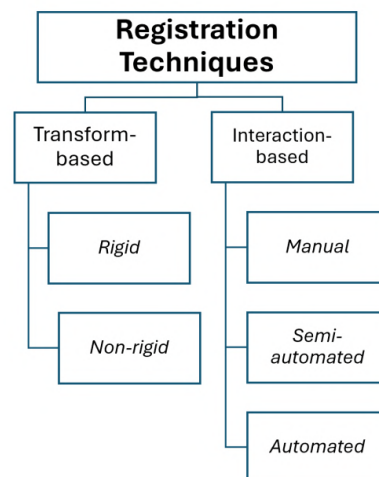


Figure 2.8. Classification of registration techniques

The main challenges in the registration of MRI and PSMA-PET data are also discussed. They are:

- limited contrast, variable quality, and ambiguous structural features of the images;
- lower signal-to-noise ratio in PSMA-PET data;
- changes in prostate shape and position between examinations;
- the influence of bladder and rectal filling, patient positioning, and examination conditions on prostate shape;
- the inadequacy of rigid transformations for soft-tissue deformations;
- the need for regularisation and stability control in deformable registration;
- dependence on available training data in deep-learning methods;
- requirements for reliability and short processing time in clinical applications.

➤ State of the Art in Registration and Fusion of MRI and PSMA-PET Data in Prostate Cancer

Existing approaches for combining MRI and PSMA-PET data in prostate cancer were analysed. It was found that a large proportion of clinical studies focus on the diagnostic value of integrated PET/MRI systems or on individual processing stages. Publications addressing a complete workflow for preprocessing, deformable registration, and fusion of independently acquired MRI and PSMA-PET/CT data remain limited.

There is also no generally accepted approach for comprehensive evaluation of registration and fusion results in the absence of reference deformation fields and ground-truth reference images.

The state of the art in registration and fusion of MRI and PSMA-PET data in prostate cancer is presented in Table 2.7.

Table 2.7. Comparison of previous developments for registration and fusion of MRI/PSMA-PET data

Study	Data Used	Main Contribution	Software / Method	Evaluation	Main Limitations
Javitt et al. [84]	PSMA-PET/CT + MRI + ultrasound	Clinical image fusion and biopsy planning	Multimodal imaging-data integration	Clinical applicability	No quantitative registration assessment
Chen et al. [81]	PSMA-PET/CT + MRI	Diagnostic validation	Not described in detail	Sensitivity, specificity, AUC	Clinical focus; technical methods not detailed
Arslan et al. [82]	MRI, PSMA-PET/CT, and fused data	Clinical assessment of multimodal imaging	Clinical workflow	Expert assessment, tumour detection	Limited technical description
Zamboglou et al. [83]	PSMA-PET and MRI with histopathological data	Histopathological validation	Histology-based analysis	Tumour localisation, histological correspondence	No analysis of registration accuracy
Khoo et al. [85]	MRI-guided prostate biopsy	Software-assisted registration	Biopsy-navigation software	Detection rate of clinically significant tumours	No multimodal fusion with PSMA-PET
Mehawed et al. [77]	PSMA-PET/CT + mpMRI	Rigid and deformable registration	MIM Maestro	DSC, MSD, HD95, histopathology	Partial manual segmentation is required

➤ Conclusions and Approaches to Solving the Problem

The analysis shows that the combined use of MRI and PSMA-PET has substantial potential to support prostate-cancer diagnosis; however, the practical use of independently acquired data requires reliable registration and fusion algorithms. Existing developments are primarily directed toward clinical interpretation or individual processing stages, whereas comprehensive software solutions for preprocessing, deformable registration, and generation of a final fused image remain limited.

Based on the review, the main directions of the present study were defined: development of deformable registration using the CT component of the PSMA-PET/CT examination as an intermediate modality; application of modality-specific preprocessing; investigation of wavelet-based fusion strategies; and combined quantitative and qualitative evaluation in the absence of ground-truth reference data.

The review justifies the development of the comprehensive approach presented in the following chapters, which integrates registration, preprocessing, and fusion of prostate MRI and PSMA-PET images.

The results of the investigations in Chapter 2 have been published in [D1] and [D2].

CHAPTER 3. Development of a Multistage Hybrid Approach for Fusion of MRI and PSMA-PET Images

Chapter 3 proposes a multistage hybrid approach for multimodal fusion of prostate MRI and PSMA-PET images. The main objective of the approach is to combine high-resolution anatomical information from MRI with functional molecular information from PSMA-PET in a common spatial representation.

➤ General Overview of the Proposed Multistage Hybrid Approach

The proposed approach was developed with regard to the specific differences between MRI and PSMA-PET data, including different spatial

resolution, noise characteristics, intensity distributions, and soft-tissue deformations. Therefore, direct fusion of the original images is not appropriate.

The developed workflow has a sequential and modular structure. It allows the individual stages to be analysed and optimised independently while preserving their connection within the overall multimodal-data processing approach. The hybrid nature of the approach lies in the combination of classical image-processing methods with deep-learning methods for deformable registration.

➤ Description of the Multistage Hybrid Algorithm

The proposed approach includes three main stages:

a) Multimodal image registration

The first stage aims to spatially align MRI and PSMA-PET data so that they can be represented in the same coordinate system. For this purpose, deformable registration using neural networks is applied, enabling modelling of local and nonlinear prostate deformations. The CT component of the PSMA-PET/CT examination is used as an intermediate anatomical modality for alignment of the data.

b) Modality-specific preprocessing

After registration, MRI and PSMA-PET images undergo preprocessing. Different denoising strategies tailored to the specific physical characteristics of the two modalities are used. The aim is to improve image quality while preserving anatomical MRI structures and functionally significant uptake regions in PSMA-PET. Denoising is performed after registration to improve the quality of the already spatially aligned MRI and PSMA-PET volumes before fusion. Pre-filtering may alter features used for registration, while the subsequent deformation may smooth the PET signal again.

c) Wavelet-based image fusion

In the final stage, the registered and preprocessed volumes are combined using a transform-domain method based on the three-dimensional discrete wavelet transform. MRI and PSMA-PET data are represented in multiscale form, enabling separate combination of global information and local structural details. This aims to preserve MRI anatomical detail while incorporating functional PSMA-PET signals in a controlled manner.

A block diagram of the proposed approach is given in Fig. 3.1.

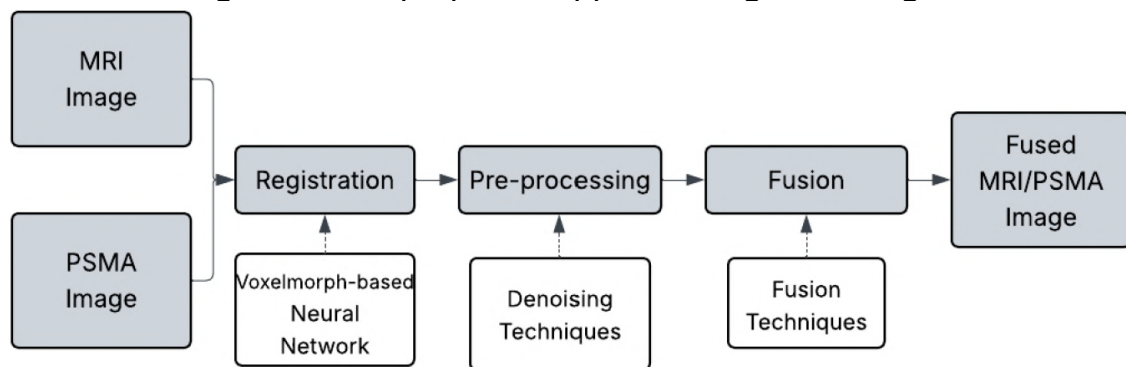


Figure 3.1. Block diagram of the main algorithm for multimodal fusion of prostate MRI and PSMA-PET images [D3].

The proposed multistage hybrid approach provides a basis for the subsequent detailed development of the registration, preprocessing, and fusion algorithms presented in the following chapters.

The results of the investigations in Chapter 3 are presented in publication [D3].

CHAPTER 4. Algorithm for Registration of MRI and PSMA-PET Images

➤ General Overview of the Registration Algorithm

The proposed algorithm consists of three consecutive stages: preprocessing of the input data, deformable CT-MRI registration, and propagation of the resulting deformation field to the PSMA-PET volume.

CT and PSMA-PET data are acquired within the same PSMA-PET/CT examination and are initially spatially aligned. Therefore, the CT component is used as an intermediate anatomical modality for registration of PSMA-PET data to MRI.

The block diagram of the registration algorithm is shown in Fig. 4.1.

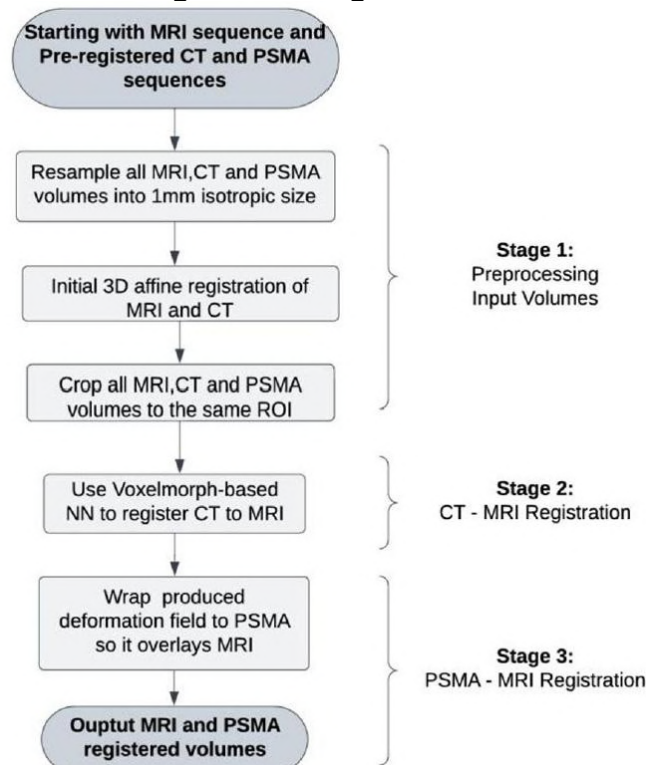


Figure 4.1. Block diagram of the algorithm for registration of MRI/PSMA-PET images [D4].

➤ First Stage - Preprocessing of the Input Data

The input MRI, CT, and PSMA-PET volumes are resampled to an isotropic voxel size of 1 mm^3 . An initial three-dimensional affine alignment between the MRI and CT volumes is performed to correct global differences in position, rotation, and scale. The images are then restricted to a common region of interest around the prostate.

For MRI images, N4ITK bias-field correction and intensity normalisation are applied. For CT data, windowing and normalisation to the interval $[0, 1]$ are applied. To improve model robustness given the limited number of clinical cases,

augmentation using elastic and small random rigid transformations is employed. Figure 4.2 schematically shows the steps of this stage.

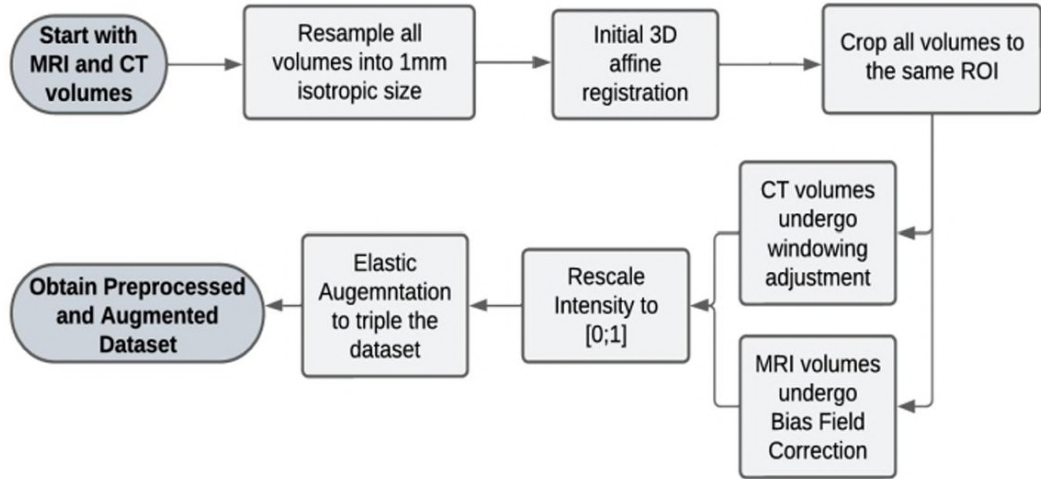


Figure 4.2. Detailed description of the first stage of the registration algorithm [D4].

➤ Second Stage - Deformable CT-MRI Registration

Because reference deformation fields are unavailable for deformable registration, a VoxelMorph-based model with unsupervised learning is used. The MRI volume is selected as the fixed image because it provides higher soft-tissue contrast and serves as the anatomical reference modality, while the CT volume is used as the moving image.

The model estimates a dense three-dimensional deformation field between CT and MRI data:

$$\phi_{CT \rightarrow MRI} = f_{\theta}(I_{CT}, I_{MRI}), \quad (4.1)$$

where f_{θ} denotes the VoxelMorph network with parameters θ , and $\phi_{CT \rightarrow MRI}$ describes the local nonlinear deformations. The resulting field is used to transform the CT volume into the MRI coordinate system:

$$I'_{CT}(x) = I_{CT}(x + \phi_{CT \rightarrow MRI}(x)). \quad (4.2)$$

The model is trained using a combined loss function:

$$\mathcal{L}_{total} = -NCC(I_{MRI}, I'_{CT}) + \lambda_1 \mathcal{L}_{Gradient} + \lambda_2 \mathcal{L}_{Bending}, \quad (4.3)$$

The loss function includes NCC as an image-similarity measure and Gradient Loss and Bending Loss regularisation components to limit unnatural deformations.

Because of the limited number of clinical cases, a comparative investigation of VoxelMorph training with and without data augmentation was performed. The augmentation includes elastic deformations before training and small random rigid transformations applied during training. In this way, the variability of the training examples is increased. The results presented in Table 4.1 show that augmentation improves registration quality and was included in the final configuration of the proposed model.

Table 4.1. Effect of augmentation on CT-MRI registration results

Training Variant	NCC	MI	Joint Entropy
Input data	0.120	0.450	9.000
Training without augmentation	0.157	0.502	8.980
Training with augmentation	0.221	0.740	8.520

➤ Third Stage - Indirect PSMA-PET-MRI Registration

In the final stage, the deformation field obtained during CT-MRI registration is applied to the PSMA-PET volume:

$$I'_{\text{PSMA-PET}}(x) = I_{\text{PSMA-PET}}(x + \phi_{\text{CT} \rightarrow \text{MRI}}(x)). \quad (4.4)$$

Thus, PSMA-PET data are brought into the MRI coordinate system without the need for direct deformable registration between the two modalities. The proposed indirect approach uses the pre-existing spatial alignment between CT and PSMA-PET and reduces the difficulties associated with lower spatial resolution, lack of anatomical detail, and higher noise in PSMA-PET data.

The results of the investigations in Chapter 4 are presented in publications [D2], [D4], and [D5].

CHAPTER 5. Algorithm for the Preprocessing Stage

Chapter 5 develops an approach for modality-specific preprocessing of MRI and PSMA-PET images. The purpose is to suppress noise and improve the quality of input data while preserving anatomical MRI structures and functionally significant uptake regions in PSMA-PET.

The investigations in this chapter are comparative and serve to select suitable methods for the subsequent fusion of MRI and PSMA-PET data. The final evaluation of the selected methods within the proposed overall approach is performed in Chapter 7.

➤ Denoising of MRI Images

MRI images are mainly affected by Rician noise and intensity inhomogeneity. The Total Variation (TV), Non-Local Means (NLM), and Variance Stabilizing Transform combined with Block Matching 3D (VST+BM3D) methods were investigated.

The obtained results show that VST+BM3D is a suitable candidate for preprocessing of MRI data because it provides a favourable balance between noise reduction and preservation of fine anatomical structures. Figure 5.1 presents a visual comparison of the MRI image before and after VST+BM3D processing, together with a residual representation of the processing effect. This illustrates noise reduction while preserving anatomical contours and fine structural details.

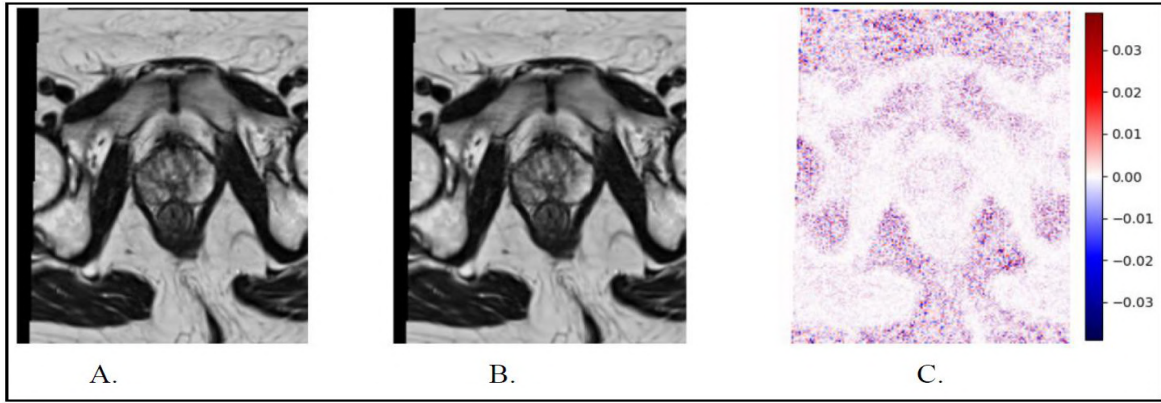


Figure 5.1. (A) Unprocessed axial MRI image; (B) Axial MRI image after denoising with VST+BM3D; (C) Residual representation of the denoising effect.

➤ Denoising of PSMA-PET Images

PSMA-PET images are characterised by Poisson noise and background fluctuations, which may complicate visual interpretation of regions with increased radiopharmaceutical uptake. Median filtering, Wiener filtering, bilateral filtering, Anisotropic Diffusion Filtering (ADF), and Anisotropic Total Variation (ATV) were investigated.

In the initial experiments, Anisotropic Total Variation demonstrated an appropriate combination of background-noise suppression and preservation of functional PSMA-PET signals. Therefore, the method was selected as a suitable candidate for the subsequent fusion stage. Figure 5.2 shows an example of a PSMA-PET image before and after ATV processing, together with a residual representation of the processing effect. Background fluctuations are suppressed while regions with increased radiotracer uptake remain visually distinguishable.

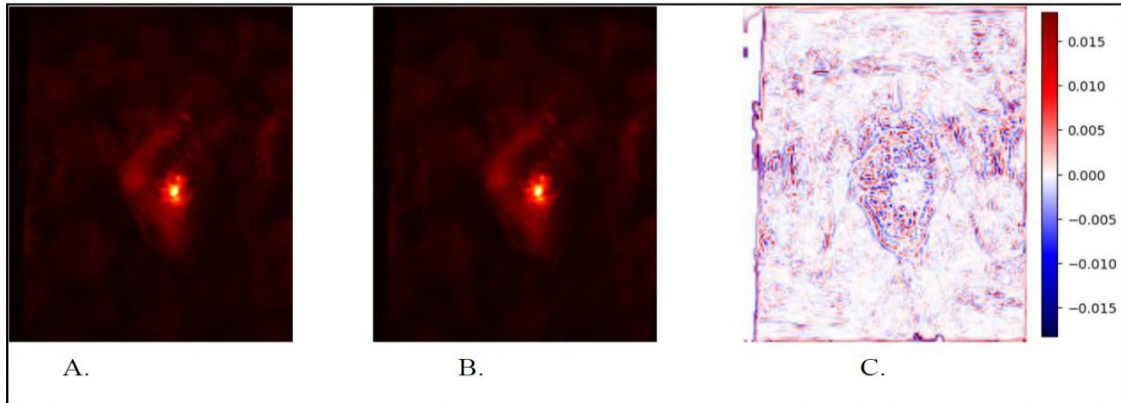


Figure 5.2. (A) Unprocessed axial PSMA-PET image; (B) Axial PSMA-PET image after denoising with ATV; (C) Residual representation of the denoising effect.

CHAPTER 6. Algorithm for Fusion of MRI and PSMA-PET Images

➤ General Overview of the Wavelet-Based Algorithm

For fusion of the spatially aligned MRI and PSMA-PET volumes, a three-dimensional discrete wavelet transform (3D-DWT) is used. For a selected wavelet function w and decomposition level L , the MRI and PSMA-PET volumes are independently decomposed using 3D-DWT:

$$C_{w,L}^{MRI} = DWT_{3D}^{(w,L)}(I_{MRI}) \quad (6.1)$$

$$C_{w,L}^{PSMA-PET} = DWT_{3D}^{(w,L)}(I_{PSMA-PET}) \quad (6.2)$$

At each level, an approximation subband LLL describing the global structure and seven detail subbands are obtained:

$$\{LLH, LHL, LHH, HLL, HLH, HHL, HHH\}. \quad (6.3)$$

The detail coefficients contain information on boundaries, fine structures, and local intensity variations. In multilevel decomposition, the approximation subband is recursively decomposed up to the predefined level L .

The corresponding MRI and PSMA-PET coefficients are combined using a selected fusion strategy:

$$C_{s,l}^F = \mathcal{F}_{s,l}(C_{s,l}^{MRI}, C_{s,l}^{PSMA-PET}), \quad (6.4)$$

where s denotes the subband, l denotes the decomposition level, and $\mathcal{F}_{s,l}$ denotes the fusion rule. Averaging, energy-based selection, adaptive, and weighted coefficient-combination strategies were investigated.

The final fused volume is then reconstructed by inverse 3D-DWT:

$$I_F = IDWT_{3D}^{(w,L)}(C_{w,L}^F). \quad (6.5)$$

The principle of the wavelet-based fusion is shown in Fig. 6.1.

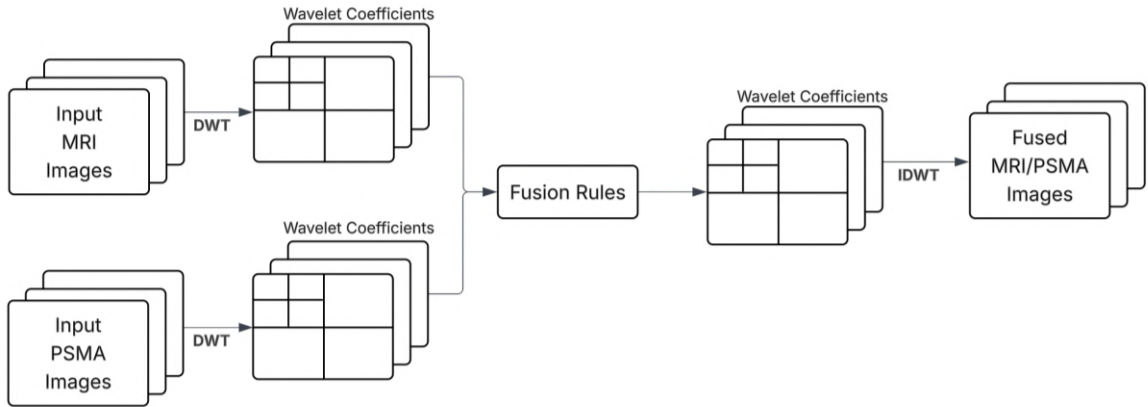


Figure 6.1. General principle of 3D-DWT-based fusion of MRI and PSMA-PET images.

➤ Description of the Developed Fusion Algorithm

Chapter 6 develops an algorithm for three-dimensional fusion of pre-registered and preprocessed prostate MRI and PSMA-PET images. It is presented in Fig. 6.2. The aim is to create a single image that combines MRI anatomical details with functional information from PSMA-PET.

The algorithm takes pre-registered and denoised MRI and PSMA-PET volumes as input. For each image pair, a wavelet function, decomposition depth, and coefficient-combination rule are determined. After 3D-DWT, the

corresponding subbands of the two modalities are combined using a selected fusion strategy, and the resulting coefficient set is reconstructed by inverse discrete wavelet transform.

A feature of the proposed approach is that the three main fusion parameters - wavelet function, decomposition level, and fusion strategy - are not treated as fixed in advance but are systematically investigated using quantitative and qualitative criteria.

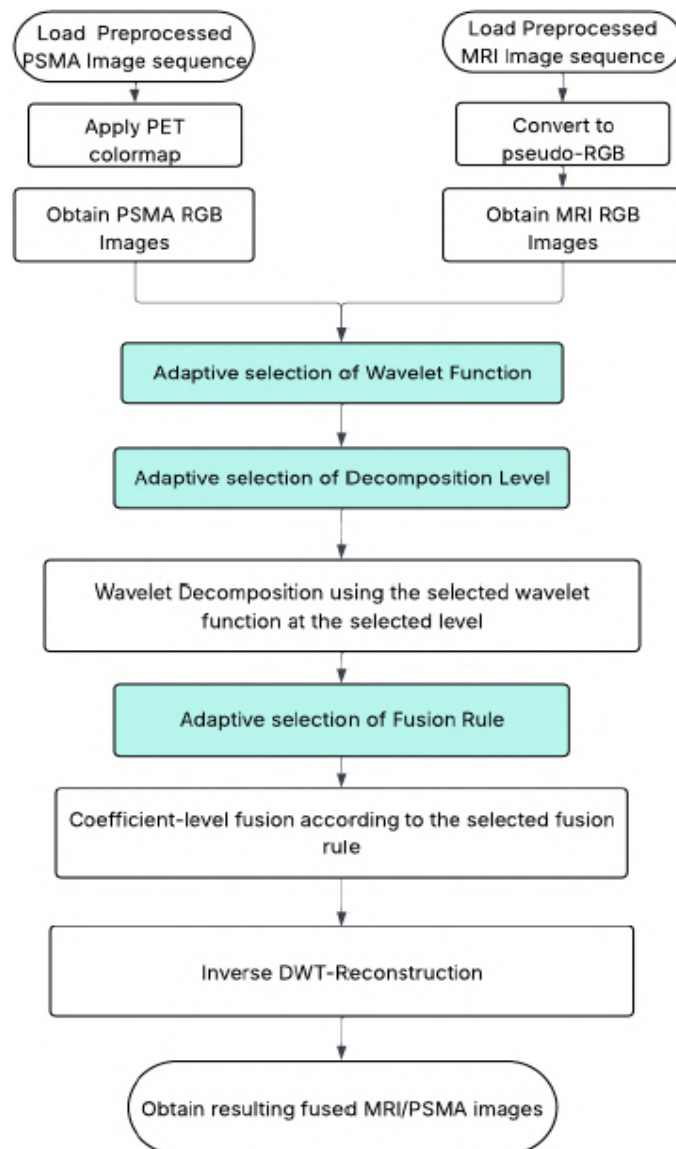


Figure 6.2. Block diagram of the algorithm for fusion of MRI and PSMA-PET images [D7].

➤ Selection of Wavelet Function

The choice of wavelet function is important because it determines how anatomical MRI structures and functional PSMA-PET signals are represented at different spatial scales. Different wavelet families differ in terms of symmetry, orthogonality, number of vanishing moments, and spatial localisation.

Different wavelet functions were investigated in the proposed approach, and the final selection was made on the basis of quantitative and qualitative evaluation of the resulting fused images. The aim is to select a function that preserves anatomical MRI boundaries and local PSMA-PET uptake regions.

➤ Selection of Decomposition Depth

The decomposition depth determines the number of consecutive decompositions of the approximation subband. A lower decomposition depth preserves more local details, whereas a higher depth permits more pronounced separation of global and local information. However, excessive decomposition may weaken relevant structures and compromise the spatial integrity of the final image.

➤ Selection of Fusion Strategy

After wavelet decomposition, the corresponding coefficients from the MRI and PSMA-PET data are combined using a selected fusion strategy. This stage determines the relative contribution of anatomical and functional information in the final image.

The following strategies were investigated:

- a) average selection scheme;
- b) energy-based fusion;
- c) IHS-based (intensity-hue-saturation) fusion;
- d) adaptive energy-weighted fusion;
- e) fusion weighted according to local saliency;
- f) fixed-weight fusion.

The fusion conducted with the average selection scheme provides a smooth and stable result but may weaken local functional signals. Energy-based strategies assign greater importance to coefficients with higher local energy. The IHS-based approach enables combination of anatomical and functional information by separating intensity and colour components. Adaptive, weighted, and fixed-weight fusion strategies allow more flexible control of the proportion between MRI structural details and functional PSMA-PET information.

➤ Reconstruction of the Final Fused Volume

After combining the approximation and detail coefficients, an inverse three-dimensional discrete wavelet transform is performed. The resulting final MRI/PSMA-PET volume represents MRI anatomical information and PSMA-PET functional information in a common spatial image. An example of the fusion process is shown in Fig. 6.3.

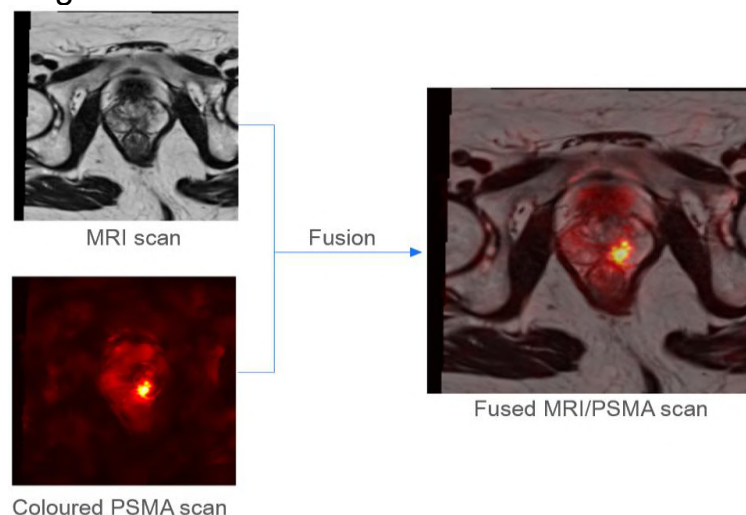


Figure 6.3. Fusion of previously registered MRI and PSMA-PET images.

The developed algorithm provides a modular basis for subsequent experimental evaluation and selection of an appropriate configuration for the investigated MRI and PSMA-PET data. The results of the development are presented in publication [D7].

CHAPTER 7. Experimental Studies, Evaluation, and Discussion

➤ Dataset Used

The studies were conducted using clinical data from 20 patients with prostate cancer. The data were provided within a scientific collaboration between the Faculty of German Engineering Education and Industrial Management at the Technical University of Sofia and the Nuclear Medicine Clinic at Aleksandrovska University Hospital, Sofia.

For each patient, imaging data from three modalities are available: MRI, CT, and 68Ga-PSMA-PET/CT. CT and PSMA-PET data were acquired using the same PET/CT scanner during one examination and are considered registered. MRI examinations were acquired separately, using different healthcare institutions, scanners, and protocols. This results in differences in volume dimensions, spatial resolution, intensity characteristics, and prostate position.

➤ Evaluation Protocol

Because the clinical data used are not annotated, evaluation was performed using a combined quantitative and qualitative approach. Quantitative metrics provide objective information on similarity, structural consistency, and quality of the resulting images, but cannot independently assess the anatomical and visual plausibility of the results.

Depending on the particular stage, normalised cross-correlation (NCC), mutual information (MI), joint entropy, peak signal-to-noise ratio (PSNR), structural similarity index (SSIM), Pearson correlation coefficient (PCC), mean absolute error (MAE), and processing time were used to evaluate the registration, preprocessing, and image-fusion experiments.

The quantitative results were complemented by qualitative expert assessment from an experienced radiologist. The scale used for the expert assessment is presented in Table 7.1.

Table 7.1. Five-point scale for qualitative expert assessment

Score	Interpretation	Description
1	Very poor	Substantial mismatch or visually uninterpretable result
2	Poor	Improvement is present, but substantial mismatches or artifacts remain
3	Satisfactory	Generally usable result with visible limitations
4	Good	Good spatial and visual plausibility with minor limitations
5	Very good	Very good anatomical and functional consistency without substantial visible limitations

Qualitative expert assessment does not replace validation using reference data, but complements the quantitative results with a clinically oriented assessment of visual and anatomical-functional plausibility.

➤ Image Registration Experiments

The objective of the registration experiments is to evaluate the ability of the proposed VoxelMorph-based approach to bring PSMA-PET information into the MRI coordinate system through deformable CT-MRI registration and subsequent propagation of the deformation field to the PSMA-PET volume.

The proposed approach was compared with the classical ANTs and BRAINS methods because they are established tools for deformable medical-image registration. Their use as baseline methods enables objective evaluation of the accuracy, visual plausibility, and computational efficiency of the developed VoxelMorph-based approach.

Figure 7.1 illustrates that the proposed VoxelMorph-based approach achieves better local alignment in the prostate region and more plausible localisation of the registered PSMA-PET signals.

The quantitative results are presented in Table 7.3. All considered methods improve spatial and statistical consistency compared with the state before registration. The proposed VoxelMorph-based approach achieves the highest NCC and MI values and, at the same time, a substantially shorter processing time.

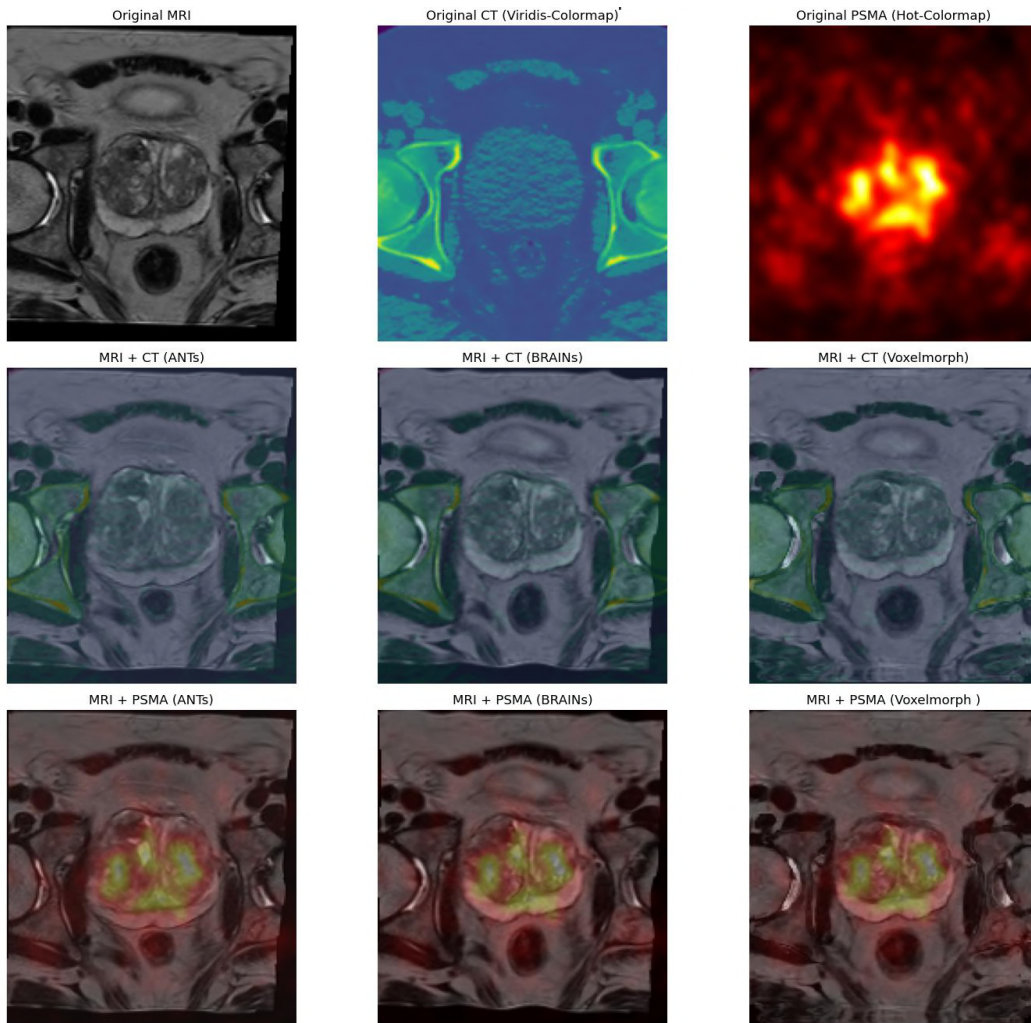


Figure 7.1. Visual comparison of multimodal registration results for a representative axial slice.

Table 7.3. Quantitative evaluation of MRI-PSMA-PET registration

Method	NCC	MI	Joint Entropy	Time	Expert score
Before registration	0,0119	0,2140	91,065	–	–
ANTs	0,1225	0,2682	90,138	17,10 s	3.0
BRAINS	0,0715	0,2533	88,834	30,03 s	3.5
VoxelMorph	0,1283	0,2751	89,121	2,34 s	4.6

The expert assessment was 3.0/5 for ANTs, 3.5/5 for BRAINS, and 4.6/5 for the proposed VoxelMorph-based method. The results show that, within the investigated data, VoxelMorph provides the most favourable combination of quantitative indicators, anatomical plausibility, and computational efficiency.

➤ Preprocessing Experiments

Unlike Chapter 5 of the dissertation, preprocessing is evaluated here on the already registered MRI and PSMA-PET volumes in order to determine the influence of different denoising methods on the quality of the subsequent fusion stage.

Preprocessing of MRI Images

For denoising of MRI images, Total Variation (TV), Non-Local Means (NLM), and the combination of Variance Stabilizing Transform with BM3D (VST-BM3D) were compared. The quantitative results of the MRI-image experiments are presented in Table 7.4.

Table 7.4. Comparison of preprocessing methods for MRI images

Used Method	PSNR	SSIM	MI	Entropy	MAE
NLM	52.59	0.96	1.63	3.65	0.006003
VST-BM3D	62.96	0.9999	3.04	3.07	0.000026
TV	28.79	0.8985	1.32	3.25	0.013903

They show that VST+BM3D achieves the best overall performance. The method also received the highest expert score - 4.7/5 - because it suppresses noise while preserving contours and fine anatomical structures well. A visual comparison of the investigated approaches is presented in Fig. 7.2.

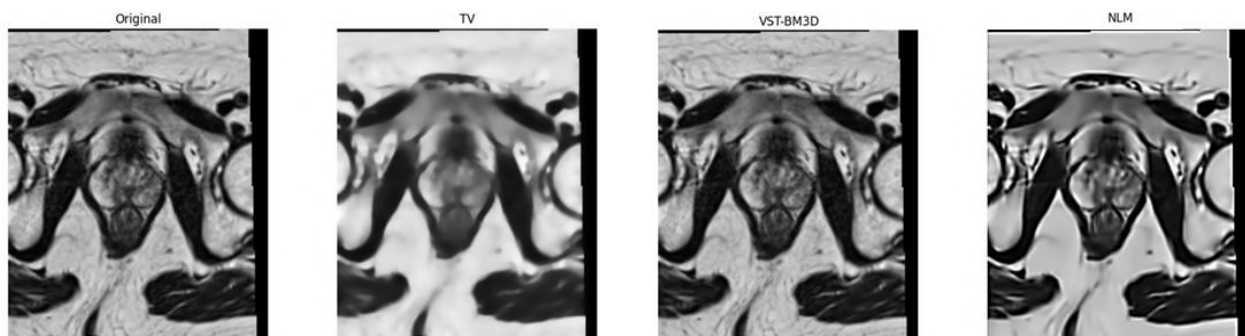


Figure 7.2. Visual comparison of MRI denoising methods: original image, TV, VST+BM3D, and NLM (from left to right).

Preprocessing of PSMA-PET Images

For preprocessing of PSMA-PET data, the following methods were compared: median filter, Wiener filter, bilateral filter, Anisotropic Diffusion Filtering (ADF), and Anisotropic Total Variation (ATV). The quantitative results of the PSMA-PET image experiments are presented in Table 7.5.

Table 7.5. Comparison of preprocessing methods for PSMA-PET images

Used Method	PSNR	SSIM	MI	Entropic	MAE
Wiener	36.43	0.9544	2.31	4.11	0.002073
ATV	45.90	0.9888	2.66	4.09	0.001032
ADF	35.96	0.9519	2.20	4.21	0.002524
Median	28.33	0.7220	1.24	4.50	0.007388
Bilateral	28.14	0.7017	1.11	4.34	0.007887

ATV achieves the best quantitative results. The method also received the highest expert score - 4.8/5 - because it reduces background fluctuations while preserving the main functional regions of radiotracer uptake. A visual comparison of the investigated approaches is presented in Fig. 7.3.

The obtained results show that the final choice of VST+BM3D for MRI and ATV for PSMA-PET is supported not only by the isolated denoising effect investigated in Chapter 5 of the dissertation, but also by their behaviour within the entire multimodal approach.

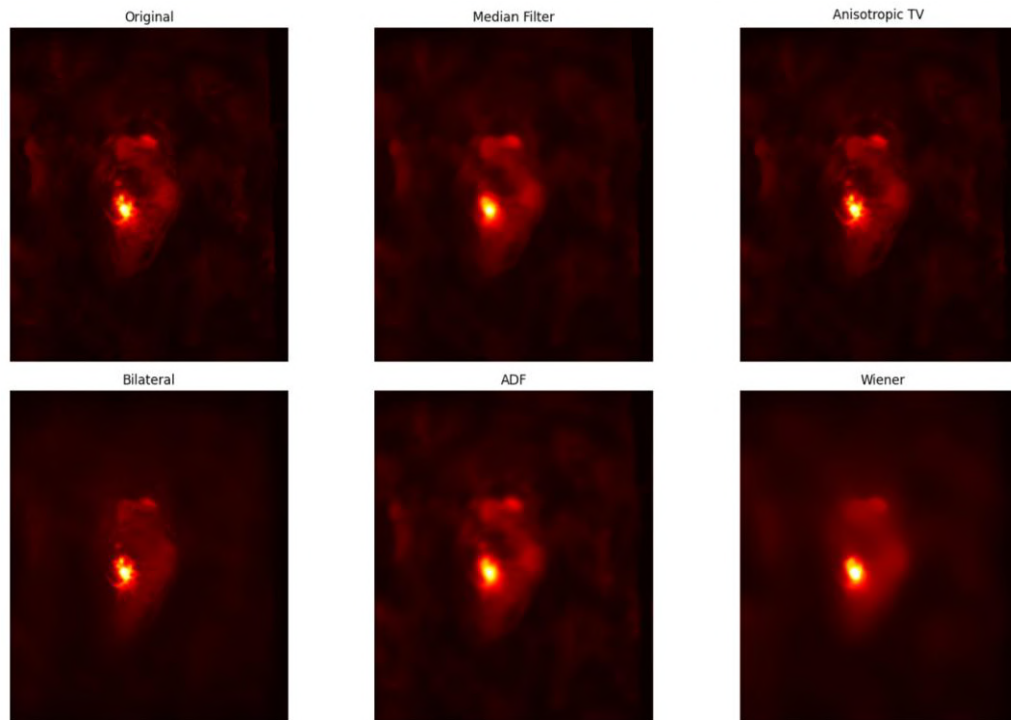


Figure 7.3. Visual comparison of denoising methods for PSMA-PET.

➤ Image-Fusion Experiments

The influence of three main parameters was systematically investigated: wavelet function, decomposition level, and coefficient-fusion strategy.

A total of 105 wavelet functions from the PyWavelets library were considered, combined with decomposition levels from 2 to 6. Thus, 525 different

configurations were evaluated. In addition, six fusion strategies were compared: fusion using average selection scheme; energy-based fusion; IHS-based fusion; adaptive energy-weighted fusion; fusion weighted according to local saliency; and fixed-weight fusion.

Effect of the Wavelet Function

Following the experiments, Table 7.6 presents the highest results from each wavelet family. The quantitative comparison shows that the Discrete Meyer wavelet (dmey) achieves the best overall performance among the investigated wavelet families. It also received the highest expert score - 4.8/5.

Table 7.6. Quantitative evaluation of the best wavelet transforms by family

Wavelet Family	Wavelet Function	Decomposition Level	PSNR	Entropy	PCC	MI	SSIM
dmey	dmey	2	18.30	4.11	0.9476	1.75	0.5400
rbio	rbio3.1	4	18.28	4.04	0.9475	1.74	0.5326
db	db36	3	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
sym	sym6	5	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
coif	coif16	4	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
bior	bior5.5	5	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.5326
haar	haar	2	18.27	4.05	0.9475	1.74	0.53263

Figure 7.4 presents an example of successful and unsuccessful fusion of MRI and PSMA-PET images. The figure shows that, with an appropriate choice of wavelet function, anatomical MRI structures are preserved while functional PSMA-PET information remains clearly distinguishable and anatomically localised.

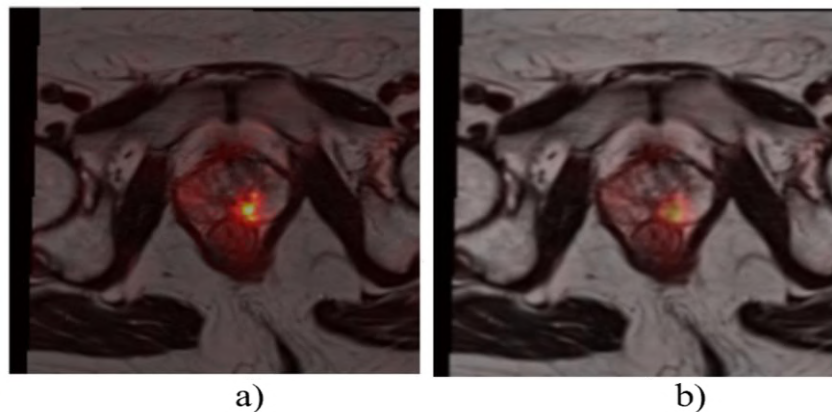


Figure 7.4. Example of: (a) successful fused MRI/PSMA-PET image using the dmey wavelet at level 2; (b) unsuccessful fused MRI/PSMA-PET image using the Haar wavelet at level 1.

Effect of the Decomposition Level

The investigation of the decomposition level shows that, as it increases, fusion-image quality initially improves and reaches a maximum at level 4. At this level, PSNR and PCC attain their highest values (see Fig. 7.5). At higher decomposition levels, a slight deterioration is observed due to the increased smoothing and possible loss of detailed information.

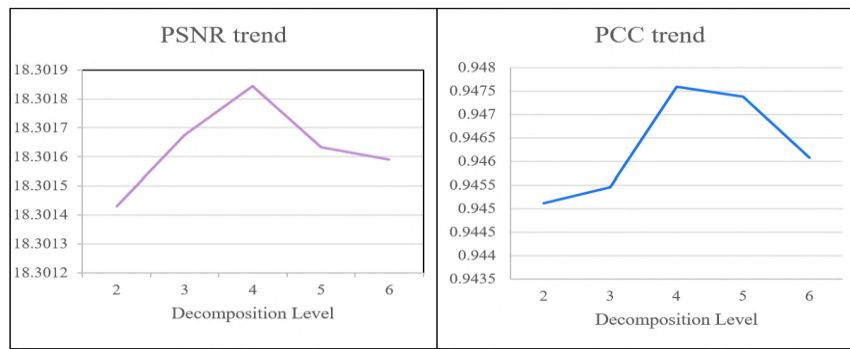


Figure 7.5. Development of PSNR and PCC as a function of decomposition level.

The visual evaluation shown in Fig. 7.6 and the expert scores of 4.6/5 for Fig. 7.6(a) and 3.3/5 for Fig. 7.6(b) confirm that medium decomposition levels, in particular levels 3-4, provide the best compromise between preservation of anatomical details and integration of functional PSMA-PET information.

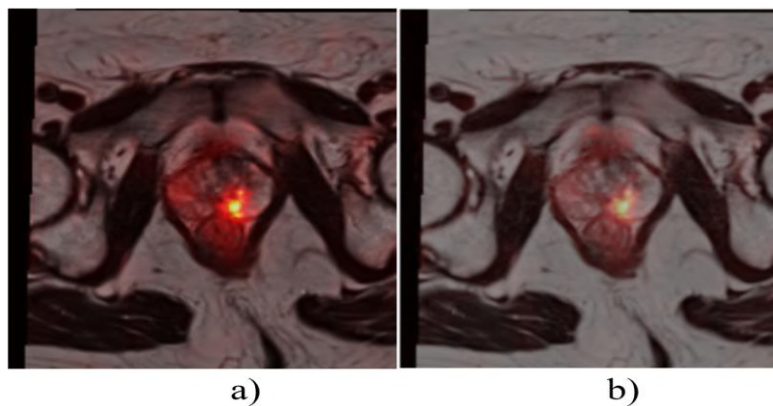


Figure 7.6. Results of MRI/PSMA-PET fusion at different decomposition levels: (a) rbio3.1 at level 4; (b) Haar at level 6.

Effect of the Fusion Strategy

The quantitative results for the six considered fusion strategies are presented in Table 7.7. Fixed-weight fusion achieves the highest PSNR, entropy, and SSIM values while maintaining high PCC and MI values.

Table 7.7. Evaluation of fusion strategies

Fusion Strategy	PSNR	Entropy	PCC	MI	SSIM	Expert Assessment
Fusion with average selection scheme	18.23	4.63	0.9483	1.83	0.5501	3.6
Energy-based fusion	19.65	4.10	0.9518	1.22	0.6003	4.0
IHS-based fusion	18	4.65	0.9604	1.72	0.6004	1
Adaptive energy-weighted fusion	17.31	4.10	0.9522	1.22	0.5995	3.9
Fusion weighted according to local saliency	17.21	4.54	0.9529	1.23	0.5939	4.3
Fixed-weight fusion	20.34	5.13	0.9522	1.83	0.6111	4.7

The qualitative assessment shows that fixed-weight fusion achieves the best combination of anatomical structure, visibility of functional PSMA-PET signals, and absence of significant visual artifacts.

Figure 7.7 presents a visual comparison of the six image-fusion strategies.

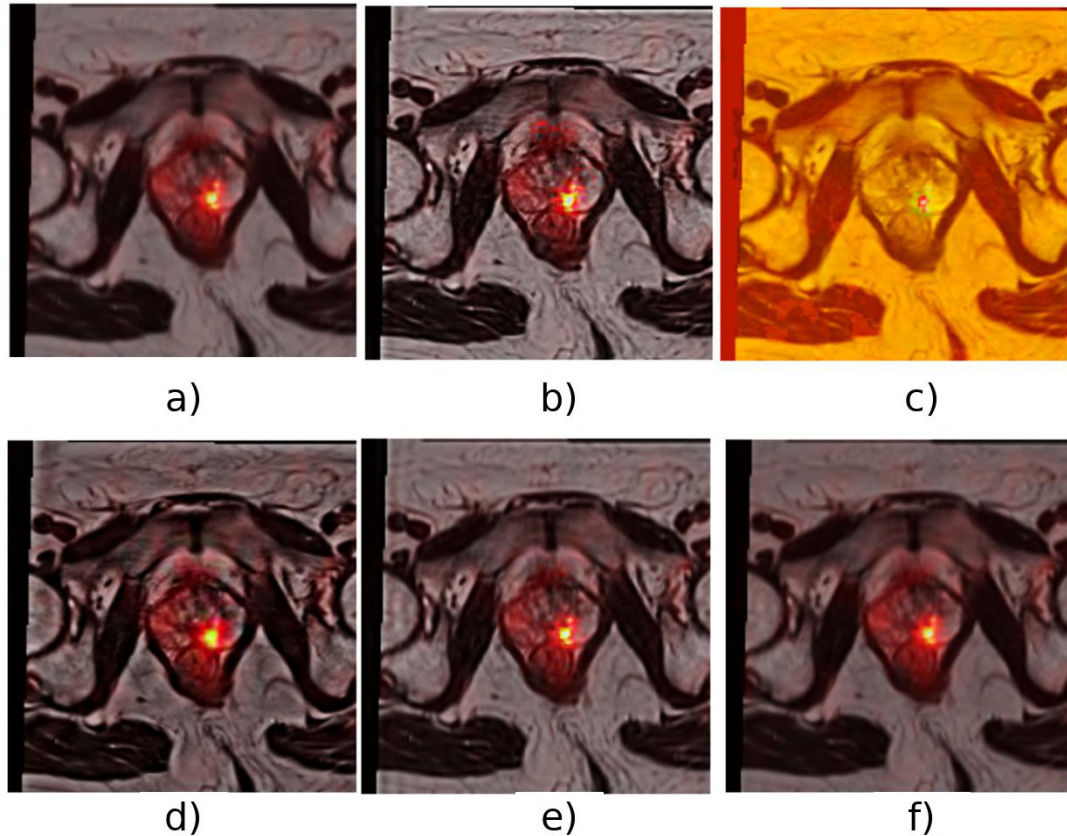


Figure 7.7. Comparison of fusion strategies: (a) fusion with average selection scheme; (b) energy-based fusion; (c) IHS-based fusion; (d) adaptive energy-weighted fusion; (e) fusion weighted according to local saliency; (f) fixed-weight fusion.

Comparison with Alternative Fusion Methods

The proposed wavelet-based method, using its most satisfactory wavelet function, decomposition level, and fusion strategy, was compared with principal component analysis (PCA), the Laplacian-pyramid method, and Curvelet transform. The results are presented in Table 7.8.

Table 7.8. Evaluation of different MRI/PSMA-PET fusion methods

Fusion Method	PSNR	SSIM	Entropy	PCC	MI	Expert Assessment
PCA	9.46	0.3491	3.18	0.9189	2.96	3.0
Laplacian Pyramid	14.26	0.6997	4.89	0.9430	2.50	4.0
Wavelet Transform	20.34	0.6111	5.13	0.9522	1.83	4.8
Curvelet Transform	14.17	0.7031	4.90	0.9508	1.44	4.1

The wavelet-based approach achieves the highest PSNR, entropy, and PCC and receives the highest expert score - 4.8/5. The Curvelet-based approach shows a higher SSIM value, but qualitative assessment reveals local artifacts and inconsistencies in regions with high PSMA-PET signal intensity. PCA shows high MI but lower PSNR and SSIM, confirming the need to interpret results using a combination of metrics rather than a single measure.

Figure 7.8 presents a visual comparison of the four methods considered. Wavelet-based fusion preserves anatomical MRI details while providing a clear and plausible representation of functional PSMA-PET information.

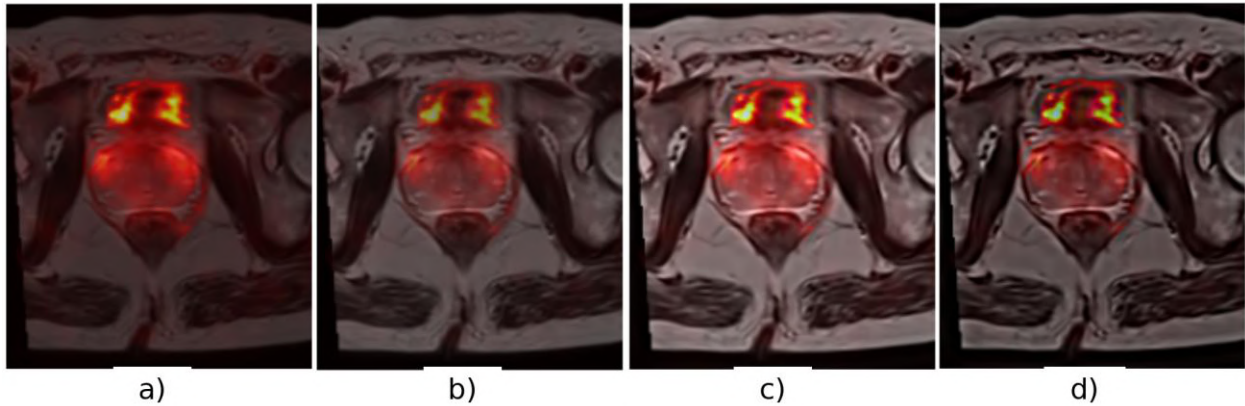


Figure 7.8. Visual comparison of fused MRI/PSMA-PET images obtained using: (a) PCA; (b) Laplacian Pyramid; (c) Wavelet Transform; (d) Curvelet Transform.

➤ **Summary of Experimental Results**

Based on the quantitative indicators and qualitative expert assessment, the following configuration was determined as the most appropriate among the investigated variants:

- wavelet function: Discrete Meyer wavelet (dmey);
- decomposition level: levels 3-4;
- fusion strategy: fixed-weight fusion.

The results show that the proposed VoxelMorph-based registration approach, combined with VST+BM3D for MRI, ATV for PSMA-PET, and 3D-DWT fusion using dmey and fixed-weight fusion, enables the generation of spatially aligned and visually interpretable fused MRI/PSMA-PET images within the considered clinical dataset.

➤ **Limitations of the Experimental Evaluation**

A principal limitation is the limited number of clinical cases, which does not allow a full assessment of the method's generalisation ability on larger and more heterogeneous patient groups. Reference deformation fields and ground-truth fused images are unavailable; therefore, the evaluation relies on indirect quantitative indicators and qualitative expert review.

The obtained results should be regarded as an experimental technical evaluation of the proposed approach rather than a complete clinical validation. Future investigations with larger datasets, more independent experts, additional clinical validation, and adaptive or deep-learning fusion methods for medical data are required.

CHAPTER 8. Conclusion and Future Directions

This dissertation develops and experimentally evaluates a comprehensive approach for processing and fusing independently acquired prostate MRI and PSMA-PET/CT images. The approach integrates deformable CT-MRI registration, propagation of the deformation field to PSMA-PET data, modality-specific preprocessing, and three-dimensional wavelet-based fusion.

The experiments conducted on 20 clinical cases demonstrate the applicability of the proposed approach for spatial alignment and joint visualisation of anatomical MRI and functional PSMA-PET information. Evaluation was performed using quantitative indicators and qualitative expert assessment owing to the absence of reference deformation fields and ideal fused images.

Future work will focus on validating the approach on larger and multicentre datasets, incorporating histopathological reference data, and obtaining assessment from more independent experts. Promising directions include the development of adaptive methods for automatic selection of fusion parameters, increased computational efficiency, and integration of the developed approach into interactive visualisation and computer-aided diagnosis systems.

III. SCIENTIFIC, SCIENTIFIC-APPLIED, AND APPLIED CONTRIBUTIONS

➤ Scientific Contributions

1. A comprehensive approach for multimodal fusion of prostate MRI and PSMA-PET images has been developed, integrating registration, preprocessing, and three-dimensional wavelet-based fusion. It offers advantages over methods reported in the literature. (*Chapter 3, Sections 3.1-3.2; methodological implementation in Chapters 4-6; experimental evaluation in Chapter 7.*)
2. An approach for spatial alignment of MRI and PSMA-PET data using the CT component of the PSMA-PET/CT examination as an intermediate anatomical modality has been proposed. The deformation field estimated during CT-MRI registration is propagated to the PSMA-PET volume. (*Chapter 4, Sections 4.1-4.4.2, in particular Section 4.4 and Subsection 4.4.1.*)
3. An adaptive VoxelMorph-based model for deformable CT-MRI registration with a limited number of clinical data has been developed and investigated, including the use of unsupervised learning, deformation-field regularisation, and data augmentation. (*Chapter 4, Section 4.3 and Subsection 4.3.1; experimental evaluation in Chapter 7, Section 7.5.*)

➤ Scientific-Applied Contributions

1. Algorithms for preprocessing MRI and PSMA-PET images have been implemented, including comparison and selection of suitable denoising methods according to the characteristics of each modality. (*Chapter 5, Sections 5.1-5.5, particularly Sections 5.3 and 5.4; experimental evaluation in Chapter 7, Section 7.6.*)
2. A comparative study of the proposed VoxelMorph-based registration approach with the classical ANTs and BRAINS methods was performed on the same clinical test cases. (*Chapter 7, Section 7.5, particularly Subsections 7.5.1-7.5.4.*)
3. A three-dimensional wavelet-based algorithm for fusion of anatomical MRI and functional PSMA-PET information has been developed. The algorithm enables separate processing and combination of approximation and detail coefficients. The proposed algorithm offers advantages over PCA, Laplacian Pyramid, and Curvelet Transform. (*Chapter 6, Sections 6.1-6.6, particularly Subsection 6.1.1 and Section 6.2; Chapter 7, Subsection 7.7.5.*)
4. A systematic analysis of the influence of the wavelet function, decomposition depth, and fusion strategy on the quantitative and visual characteristics of the obtained fused images was performed. A suitable fusion configuration was determined within the investigated data: Discrete Meyer wavelet, medium decomposition depth, and Fixed-Weight Fusion. (*Chapter 6, Sections 6.3-6.5; Chapter 7, Subsections 7.7.2-7.7.4 and 7.7.6.*)
5. A combined approach for evaluating registration, preprocessing, and fusion results in the absence of ground-truth reference data has been proposed. It

combines quantitative metrics and qualitative expert assessment. (*Chapter 7, Section 7.3, particularly Subsection 7.3.4; applied in Sections 7.5-7.7.*)

➤ **Applied Contributions**

1. Python software modules for registration, preprocessing, fusion, and quantitative evaluation of MRI, CT, and PSMA-PET data have been developed. (*Chapters 4-7; Section 7.4, “Implementation Environment”.*)
2. A graphical user interface has been developed for loading MRI and PSMA-PET images, selecting fusion-algorithm parameters, visualising the final result, and calculating quality metrics. (*Appendix A1: “Graphical User Interface for MRI/PSMA Image Fusion”.*)

IV.LIST OF ABBREVIATIONS

3D-DWT	Three-Dimensional Discrete Wavelet Transform	mpMRI	Multiparametric Magnetic Resonance Imaging
ADF	Anisotropic Diffusion Filtering	MSD	Mean Surface Distance
ANTs	Advanced Normalization Tools	N4ITK	N4 Bias Field Correction
ATV	Anisotropic Total Variation	NCC	Normalized Cross-Correlation
AUC	Area Under the Curve	NLM	Non-Local Means
BM3D	Block-Matching and 3D Filtering	PCA	Principal Component Analysis
BRAINS	BRAIn Image Software	PCC	Pearson Correlation Coefficient
DSC	Dice Similarity Coefficient	PSNR	Peak Signal-to-Noise Ratio
DWT	Discrete Wavelet Transform	ROI	Region of Interest
HD95	95th-percentile Hausdorff Distance	SSIM	Structural Similarity Index Measure
IHS	Intensity–Hue–Saturation	TV	Total Variation
MAE	Mean Absolute Error	VST	Variance-Stabilizing Transform
MI	Mutual Information		

V. LIST OF PUBLICATIONS RELATED TO DISSERTATION WORK

- [D1] D. Tsvetkova, V. Georgieva, V. Hadzhiyska, and Y. Gramatikov, "Review of multimodal medical image fusion techniques and their application in prostate cancer," in Proceedings of the 17th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA 2023), Athens, Greece, 2023, pp. 16–20, ISSN 1314-2100.
- [D2] D. Tsvetkova and V. Georgieva, "Comparison of various registration methods on MRI and PSMA-PET medical images of the prostate gland," in Proceedings of the 18th International Conference on Communications, Electromagnetic and Medical Applications (CEMA 2024), Sofia, Bulgaria, 2024, pp. 16–21, ISSN 1314-2100.
- [D3] D. Tsvetkova and V. Georgieva, "Comparison of different fusion techniques on MRI and PSMA-PET images of the prostate gland," in Proceedings of the 33rd National Conference with International Participation "TELECOM 2025", Sofia, Bulgaria, 2025, ISSN 2837-5246.
- [D4] D. Tsvetkova, V. Georgieva and Y. Gramatikov, "A Voxelmorph-Based Neural Network Approach for Multimodal Image Registration of MRT and PSMA-PET Images of the Prostate Gland," 2025 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), Ohrid, North Macedonia, 2025, doi: 10.1109/ICEST66328.2025.11098347.
- [D5] D. Tsvetkova, "Training Unsupervised Deep Learning Model for Multimodal Prostate Image Registration," 2025 60th International Scientific Conference on Information, Communication and Energy Systems and Technologies (ICEST), Ohrid, North Macedonia, 2025, doi: 10.1109/ICEST66328.2025.11098192.
- [D6] D. Tsvetkova, "Preprocessing Strategies for MRT and CT Images of the prostate in Neural Network Applications", First FDIBA Summer Conference and 14th FDIBA Conference, November 28-29, 2024, FDIBA Conference Proceedings, Vol.8, 2024, Volume 8, pp.9-13, ISSN 2535-132X (Printed), ISSN 2535-1338 (Online).
- [D7] D. Tsvetkova, V. Georgieva, Wavelet-Based Image Fusion of Pre-Registered MRT and PSMA-PET Scans of the Prostate Gland, New Approaches for Multidimensional Signal Processing (Proceeding of International Workshop NAMSP 2025), Springer Nature Switzerland AG – *in print*

VI. CITATIONS OF PUBLICATIONS RELATED TO THE DISSERTATION

- [D1]
- 1. S. Sautbekov, B. Massinas, F. Karagiannopoulos, P. Frangos, and M. Sautbekova, "Radiation of a Vertical Hertzian Dipole Above a Lossless Medium with Flat Interface: Calculation of the Transmitted Electromagnetic (EM) Field by Using a Geometrical Optics (GO) Novel Image Theory Approach," in Proc. 18th Int. Conf. Communications, Electromagnetics and Medical Applications (CEMA 2024), pp. 28-32, Sofia, Bulgaria, Oct. 2024

VII. SCIENTIFIC AWARDS

This dissertation was developed within the research project "Algorithms for Multimodal Fusion of MRI and PSMA-PET Images of the Prostate", No. 242ПД0003-07/24. The project received the highest evaluation among all submitted projects under the programme for supporting doctoral students' research projects.

VIII. BIBLIOGRAPHY

- [37] Liu Z., Yin H., Chai Y., Yang S.: A novel approach for multimodal medical image fusion,” *Expert Systems with Applications*, 41(16), 7425–7435, (2014).
- [84] M. C. Javitt, A. Kravtsov, Z. Keidar, S. Abadi, and G. E. Amiel, “Multimodality Image Fusion with PSMA PET/CT and High-Intensity Focused Ultrasound Focal Therapy for Primary Diagnosis and Management of Prostate Cancer: A Planned Research Initiative,” *Rambam Maimonides Medical Journal*, vol. 8, no. 4, Art. no. e0037, Oct. 2017, doi: 10.5041/RMMJ.10312.
- [81] M. Chen et al., “Combination of 68Ga-PSMA-PET/CT and Multiparametric MRI Improves the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: A Lesion-by-Lesion Analysis,” *Journal of Nuclear Medicine*, vol. 60, no. 7, pp. 944–949, Jul. 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.221010.
- [82] A. Arslan, E. Karaarslan, A. L. Güner, Y. Sağlıcan, M. B. Tuna, O. Özışık, and A. R. Kural, “Comparison of MRI, PSMA PET/CT, and Fusion PSMA PET/MRI for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer,” *Journal of Computer Assisted Tomography*, vol. 45, no. 2, pp. 210–217, Mar.–Apr. 2021, doi: 10.1097/RCT.0000000000001116.
- [83] C. Zamboglou, V. Drendel, C. A. Jilg, H. C. Rischke, T. I. Beck, W. Schultze-Seemann, T. Krauss, M. Mix, F. Schiller, U. Wetterauer, M. Werner, M. Langer, M. Bock, P. T. Meyer, and A. L. Grosu, “Comparison of 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and Multiparametric MRI for Gross Tumour Volume Detection in Patients with Primary Prostate Cancer Based on Slice by Slice Comparison with Histopathology,” *Theranostics*, vol. 7, no. 1, pp. 228–237, Jan. 2017, doi: 10.7150/thno.16638.
- [85] Z. El Jiani, S. El Filali, E. H. Benlahmar and F.-Z. Alaoui, “Overcome medical image data scarcity by data augmentation techniques: A review,” in *Proc. 2022 Int. Conf. Microelectron. (ICM)*, Casablanca, Morocco, Dec. 2022, pp. 21–24, doi: 10.1109/ICM56065.2022.10005544.
- [77] Mehawed, G., Roberts, M. J., Bugeja, J., Dowling, J., Stewart, K., Gunasena, R., F. Malczewski, N. J. Rukin, and R. Murray, “A Pilot Study of PSMA PET/CT and MRI Fusion for Prostate Cancer: Software to Replace PET/MRI Hardware,” *J. Clin. Med.*, vol. 13, no. 23, p. 7384, Dec. 2024, doi:10.3390/jcm13237384.



TECHNICAL UNIVERSITY OF SOFIA

FACULTY OF TELECOMMUNICATIONS

Department of Radio communications and Video technologies

GERMAN ENGINEERING AND INDUSTRIAL MANAGEMENT FACULTY

Doctoral School

Diana Svilenova Tsvetkova, MSc.

ALGORITHMS FOR MULTIMODAL IMAGE FUSION OF MRI AND PSMA-PET IMAGE DATA OF THE PROSTATE

ABSTRACT of Ph.D THESIS

Prostate cancer is one of the most common malignant diseases in men, and reliable imaging is essential for its diagnosis, staging, and treatment planning. Multiparametric magnetic resonance imaging (MRI) provides detailed anatomical information and high soft-tissue contrast, whereas prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) provides complementary functional and molecular information through radiotracer uptake.

This dissertation presents a comprehensive approach for multimodal fusion of independently acquired prostate MRI and PSMA-PET images. Their integration is challenging because the examinations may be performed at different times, using different imaging systems and protocols. As a result, the data may differ in spatial resolution, geometry, intensity characteristics, noise, patient positioning, and soft-tissue deformation.

The proposed workflow consists of three main stages: deformable image registration, modality-specific preprocessing, and three-dimensional wavelet-based image fusion. First, MRI, CT, and PSMA-PET volumes are resampled, initially aligned, and restricted to a common region of interest around the prostate. The CT component of the PSMA-PET/CT examination is used as an intermediate anatomical modality for spatial alignment. A VoxelMorph-based deep-learning model estimates a dense deformation field between CT and MRI volumes. This field is subsequently propagated to the initially aligned PSMA-PET volume, allowing the functional PET information to be transferred into the MRI coordinate system without direct deformable MRI–PSMA-PET registration.

After registration, MRI and PSMA-PET images undergo denoising procedures tailored to the characteristics of each modality. The final fusion is performed using a three-dimensional discrete wavelet transform. Different wavelet functions, decomposition depths, and coefficient-fusion strategies are investigated to achieve a balanced representation of anatomical MRI structures and functional PSMA-PET signals.

The approach is evaluated using real clinical MRI, CT, and gallium-68 PSMA-PET/CT data from patients with prostate cancer. The registration method is compared with ANTs and BRAINS, while the fusion approach is compared with principal component analysis, Laplacian Pyramid, and Curvelet Transform methods. Quantitative metrics are combined with qualitative expert assessment because voxel-wise ground-truth deformation fields and reference fusion images are unavailable.

The results demonstrate the technical feasibility of the proposed modular workflow and provide a basis for future validation on larger, multicentre clinical datasets.