

# 基于磁敏感的磁兼容金属植入物的 正对比磁共振成像

陈 敏<sup>1,2</sup> 史彩云<sup>1</sup> 苏 适<sup>1</sup> 张晓咏<sup>1,3</sup> Jim X. Ji<sup>4</sup> Ying Dong<sup>4</sup>  
刘 新<sup>1</sup> 谢国喜<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院深圳先进技术研究院 劳特伯生物医学成像研究中心 深圳 518055)

<sup>2</sup>(成都理工大学信息科学与技术学院 成都 610000)

<sup>3</sup>(中国科学技术大学电子科学与技术系 合肥 230027)

<sup>4</sup>(Texas A&M University College Station Texas USA)

**摘 要** 在磁共振成像中, 磁共振兼容金属植入物的磁化率较高, 从而导致图像信号的缺失与失真, 严重影响装置的精准定位和评估。2014 年, 有学者提出一种正对比成像方法, 利用偏移 180° 回聚脉冲的自旋回波序列, 结合特有的定量磁化率重建算法, 重建出近距离放射颗粒的正对比图像。在此基础上, 文章对该方法进行进一步扩展, 在西门子 3 T 人体磁共振成像系统上, 将该方法应用到活检针和过滤器等较大金属介入装置的正对比成像。活检针和过滤器水模磁共振成像实验结果表明, 这种正对比成像方法可应用于较大的金属装置, 有效地抑制了金属伪影, 获得清晰的正对比图像, 提高了装置定位和评估的精准度。

**关键词** 正对比磁共振成像; 磁共振成像; 磁共振兼容金属植入物

**中图分类号** R 445.2 **文献标志码** A

## Positive Contrast Magnetic Resonance Imaging for Magnetic Resonance Compatible Metal Implanted Devices Based on Magnetic Susceptibility

CHEN Min<sup>1,2</sup> SHI Caiyun<sup>1</sup> SU Shi<sup>1</sup> ZHANG Xiaoyong<sup>1,3</sup> Jim X. Ji<sup>4</sup> Ying Dong<sup>4</sup>  
LIU Xin<sup>1</sup> XIE Guoxi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>(Paul C. Lauterber Research Center for Biomedical Imaging, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

<sup>2</sup>(College of Information Science and Technology, Chengdu University of Technology, Chengdu 610000, China)

<sup>3</sup>(Department of Electronic Science and Technology, University of Science and Technology of China, Hefei 230027, China)

<sup>4</sup>(Texas A&M University, College Station, Texas, USA)

收稿日期: 2015-09-06 修回日期: 2016-02-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81571669、81120108012、81328013); 深圳市项目(GJHZ20150316143320494、KQCX2015033117354154)

作者简介: 陈敏, 硕士研究生, 研究方向为磁共振成像、图像处理; 史彩云, 研究助理, 研究方向为磁共振快速成像、脑功能成像; 苏适, 研究助理, 研究方向为磁共振快速成像、磁共振脉冲序列设计; 张晓咏, 博士研究生, 研究方向为快速心脏磁共振成像; Jim X. Ji, 副教授, 研究方向为磁共振成像和磁共振脉冲序列设计; Ying Dong, 博士研究生, 研究方向为磁共振成像和图像处理; 刘新, 研究员, 研究方向为心血管磁共振成像; 谢国喜(通讯作者), 博士, 副研究员, 研究方向为磁共振快速成像、磁共振脉冲序列设计, E-mail: gx.xie@siat.ac.cn.

**Abstract** It is difficult to accurately locate the interventional devices because the high susceptibility of these devices leads to signal loss and distortion on magnetic resonance (MR) images. A positive contrast magnetic resonance imaging was developed to generate positive contrast of the brachy therapy seeds using a spin echo sequence with shifted  $180^\circ$  pulse and quantitative susceptibility mapping algorithm in 2014. In this paper, we further extended this method and applied it to visualize larger interventional devices (i.e., biopsy needle and vena cava filter) on Siemens MR scanner. The phantom experiment results demonstrate that the proposed method provided positive contrast images with good quality, and therefore improved the visualization and localization of the devices.

**Keywords** positive contrast magnetic resonance imaging; magnetic resonance imaging; Magnetic Resonance compatible metal implanted devices

## 1 引 言

磁共振成像 (Magnetic Resonance Imaging, MRI) 的无辐射、良好软组织对比及任意平面成像使得它成为目前最为流行的临床诊断工具之一。MRI 已经被证实可以应用于磁共振兼容介入装置的导引、监控等<sup>[1,2]</sup>。然而, 这些高磁化率介入装置会导致周围组织迅速失相位, 致使装置及其周围邻域在图像中表现出黑洞现象 (负对比)<sup>[3]</sup>。这种对比很容易导致介入装置与低强度的组织和图像中的空腔/空洞混淆, 从而无法对装置进行精准的定位和评估。

近年来, 为了准确定位和评估这些金属介入装置, 研究者们提出了一系列正 (亮) 对比磁共振成像技术, 这些技术从原理上看主要分为两类。第一类是通过修改脉冲序列来产生正对比成像, 如 2003 年 Seppenwoolde 等<sup>[4]</sup>提出的 white marker 和 2006 年 Mani 等<sup>[5]</sup>提出的 GRASP (Gradient echo acquisition for super-paramagnetic particles with positive contrast) 技术, 虽然这些技术只是对层方向的梯度进行改变且较容易实施, 但所产生正对比区域远大于其真实大小。在 2007 年, Stuber 等<sup>[6]</sup>提出 IRON (Inversion-Recovery With ON-Resonant Water Suppression) 技术, 这项技术虽然能够获得较好的正对比图像效果, 但其操作

较为复杂, 在临床中未能得到广泛应用。第二类是通过后处理的方法, 对梯度回波序列扫描得到的数据进行后处理, 采用特有的重建算法产生正对比成像。如 Liu 等<sup>[7-11]</sup>提出定量磁化率成像 (Quantitative Susceptibility Mapping, QSM), 但现存的 QSM 方法大部分适用于超顺磁氧化铁, 以及对组织内部顺磁性物质进行定量评估, 而不适用于定位这种超高磁性的金属植入器; 在 2008 年, Dahnke 等<sup>[12]</sup>和 Vonken 等<sup>[13]</sup>提出了一种磁化率梯度成像技术 (Susceptibility Gradient Mapping, SGM), 虽然通过分别对三个方向的局部磁场梯度进行成像, 但该技术正对比成像的区域要大于实际植入装置的真实位置区域; 2011 年, Varma 等<sup>[14]</sup>在 SGM 基础上提出了一种新的 SGM 技术, 即 SUMO (SGM using the original resolution) 技术, 相比于 SGM, 该技术需要很高的空间分辨率, 但是其正对比成像的区域仍然要大于实际植入装置的真实位置区域。

在 2014 年, Dong 等<sup>[3]</sup>提出一种正对比成像自旋回波序列 (Spin-Echo, SE), 即基于 SE 序列的正对比成像方法。与经典的 SE 序列不同, 其  $180^\circ$  脉冲不在回波时间 (Echo Time, TE) 的中心, 而是把该脉冲向  $90^\circ$  脉冲方向移动了  $T_{shift}$ , 因此磁化率引起的相位改变作用在  $2T_{shift}$ , 而不是整个 TE, 以此来防止在 TE 时刻由于较高的

磁化率影响,使得植入金属装置邻域像素的快速失相位而无法恢复出金属装置的磁化率值。在之前的研究中, Ji 等仅对放射粒子进行了成像,由于放射粒子尺寸较小(一般为  $4.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm}$ ),在静磁场内产生的局部磁场对静磁场和周边组织的影响较小;但对于较大的活检针等金属介入装置,其尺寸比较大(活检针为  $150\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ ),对静磁场和周边的组织影响较大,故其成像效果还有待验证。此外, Ji 等的研究是基于  $4.7\text{ T}$  的小孔径动物磁共振成像系统,而临床中常用的是大孔径人体  $1.5\text{ T}$  和  $3\text{ T}$  磁共振成像系统。由于在不同磁场强度和不同孔径下,金属的磁化率伪影差异较大,因此基于改进的自旋回波正对比成像方法能否在临床 MRI 系统中实现也有待研究和验证。

本文基于西门子  $3\text{ T}$  人体磁共振成像系统,开发满足正对比成像改进的 SE 新序列,结合快速鲁棒的定量磁化率图像重建方法,在应用上进一步的创新,对较大的活检针、静脉滤器等金属介入装置进行成像,并对比 SUMO 方法结果,以初步验证基于改进的自旋回波序列方法在临床应用的可行性,为磁共振正对比成像技术进一步推向临床应用奠定研究基础。

## 2 材料与方法

本文是以定量磁化率成像(Quantitative Susceptibility Mapping, QSM)为算法基础,利用一种改进的 SE 序列作为成像基础,对获取的相位信息进行解卷绕的后处理,利用提出的 SE 序列采集两个不同时刻的图像,通过对解卷绕后的相位做差值可以避免做背景场处理,再结合特有的 QSM 重建算法,重建出磁化率图像。

### 2.1 基于改进的自旋回波序列正对比成像数据采集

传统的 SE 序列如图 1(a)所示,其特点是在  $90^\circ$  脉冲产生一个最大的宏观横向磁化矢量后,

再利用  $180^\circ$  回聚脉冲产生一个自旋回波。但该序列的  $180^\circ$  回聚脉冲使得金属植入物导致主磁场不均匀性被大部分抵消,因此不能用于正对比磁共振成像。

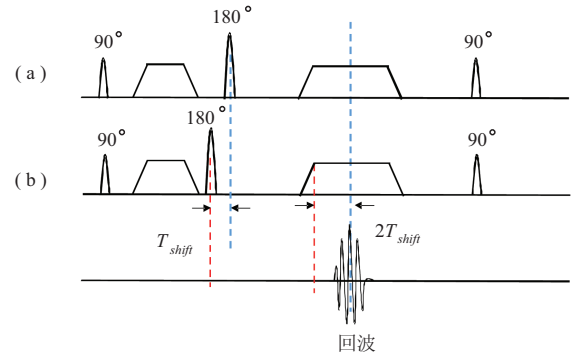


图 1 (a)经典 SE 序列; (b)本文基于自旋回波序列的正对比成像序列

Fig. 1 (a) spin-echo sequence; (b) proposed spin-echo based sequence for positive contrast MRI

为此,基于改进的自旋回波正对比成像序列是在传统 SE 序列基础上,将  $180^\circ$  脉冲向  $90^\circ$  脉冲方向偏移很短的  $T_{shift}$  ( $0.1 \sim 0.4\text{ ms}$ ) 时间(图 1(b)),使得有效回波时间很短(为  $T_{shift}$ ),在避免信号严重缺失的同时得到因组织本身磁化率的差异造成的相位变化。为了消除磁共振系统本身磁场不均匀性造成的相位变换,我们还需采集一组  $180^\circ$  脉冲没有任何偏移的 SE 序列数据,通过这两组数据相减得到由组织本身磁化率差异(局部磁场影响)而产生的相位对比,为  $\Delta\varphi = 2\gamma B_0 T_{shift} \Delta B$ 。这种变化正好体现在相位图中,因此利用图像的相位信息并结合图像的幅值信息,通过后处理算法就可求解出组织的磁化率强度,实现以组织磁化率强度为对比度的正对比磁共振成像。

### 2.2 快速鲁棒的定量磁化率图像重建

对于任意形状目标的磁场都可以写成它的磁化率特性和极化核的卷积<sup>[15,16]</sup>:

$$\delta = \Delta B(r) = d(r) \otimes \chi(r) \quad (1)$$

$$\text{其中, } B(r) = \frac{B(r) - B_0}{B_0}; d(r) = \frac{(3\cos^2\theta - 1)}{4\pi |r|^3};$$

$d(r)$  为极化核;  $B_0$  为主磁场;  $\gamma$  为旋磁比;  $\Delta B(r)$  和  $\delta$  为局部场图;  $\chi(r)$  为要求解的磁化率矩阵;  $\theta$  为  $B_0$  与  $r$  的夹角。由于公式(1)中, 卷积和不方便计算, 因此, 在此我们转化成傅里叶域中的乘积来求解:

$$\begin{aligned} F(\delta) &= F(d) \times F(\chi) \\ &= \left( \frac{1}{3} - \frac{k_z^2}{k^2} \right) \times F(\chi) \\ &= DF(\chi) \end{aligned}$$

即

$$\sigma = F^{-1}DF\chi \quad (2)$$

公式(2)中, 令  $C = F^{-1}DF$ , 则  $\sigma = c\chi$ ,  $D$  是一个数字矩阵。如果直接由公式  $\sigma = c\chi$  求解  $\chi$ , 将会涉及到求解矩阵的可逆。而矩阵  $C$  在  $55^\circ$  (即式(1)中  $\cos^2\theta=1/3$  时) 的时候是不可逆的, 即在点  $k^2=3k_z^2$  时是离散的<sup>[17]</sup>。因此直接求解  $\chi$  是一个病态问题, 无法求解。这时必须引入一个正则化约束求解<sup>[18]</sup>, 进而得到一个准确的近似解。鉴于植入装置的磁化率远大于人体组织的特点, 增加两个约束矩阵并采用  $\ell_1$  范数约束以提高图像重建质量, 重建公式如(3)式所示:

$$\operatorname{argmin} f(\chi, \lambda) = W(C\chi - \Delta B)_2^2 + \lambda \|MG\chi\|_1 \quad (3)$$

其中,  $\lambda$  为正则化参数, 保证数据一致性和稀疏性;  $W$  为加权矩阵;  $M$  为掩膜矩阵;  $G$  为三维一阶梯度。第一项中的加权矩阵  $W$  是由幅值图归一化得到的, 即  $W = I(x, y, z) / \max(I(x, y, z))$ , 其中  $I(x, y, z)$  为幅值图的大小。由于介入装置具有高磁化率, 它的邻近区域数据包含很少的有用信息, 加权矩阵  $W$  的作用是为了减少由介入装置邻近区域引起的不可靠数据的权重。

第二项中的掩膜矩阵  $M$  是由幅值图取阈值

得到的, 它排除了包含高磁化率的介入装置以及邻近区域影响, 从而避免这些区域的过度平滑。同时, 掩膜矩阵  $M$  使整个正则项可以抑制较远像素点的伪影和去除噪声。与其他的 QSM 不同,  $M$  不需要与物质的位置精准相符, 不需要准确计算出介入装置以及邻近区域的磁敏感值来成像。

### 3 实 验

为了验证提出方法在较大金属介入物的正对比成像的可行性, 我们进行了两组实验, 用所提出的基于改进的自旋回波正对比序列在 3 T 磁共振成像扫描仪 (MAGNETOM Trio, Siemens) 上分别获取全采样数据。

第一组实验: 首先把活检针放入装有 1 g/L 硫酸铜溶液的水体模中, 然后采用我们在西门子 3 T 磁共振成像系统平台上开发的自旋回波正对比序列分别在  $T_{shift}=0$  和  $T_{shift}=0.3$  ms 采集两组数据。通过采集的两组数据可以计算出场图

$$\Delta B = \frac{\Delta\varphi}{2\gamma B_0 T_{shift}}, \text{ 其中 } \Delta\varphi \text{ 为相位解卷绕之后的相位变化, } \Delta\varphi = \varphi(T_{shift}=0.3) - \varphi(T_{shift}=0).$$

具体扫描参数如下: 8 通道膝盖线圈, TR=2 000 ms, TE=18 ms, FOV=80×80 mm, 矩阵大小为 128×128×37, 层厚=1.5 mm, 层间隔=25%。

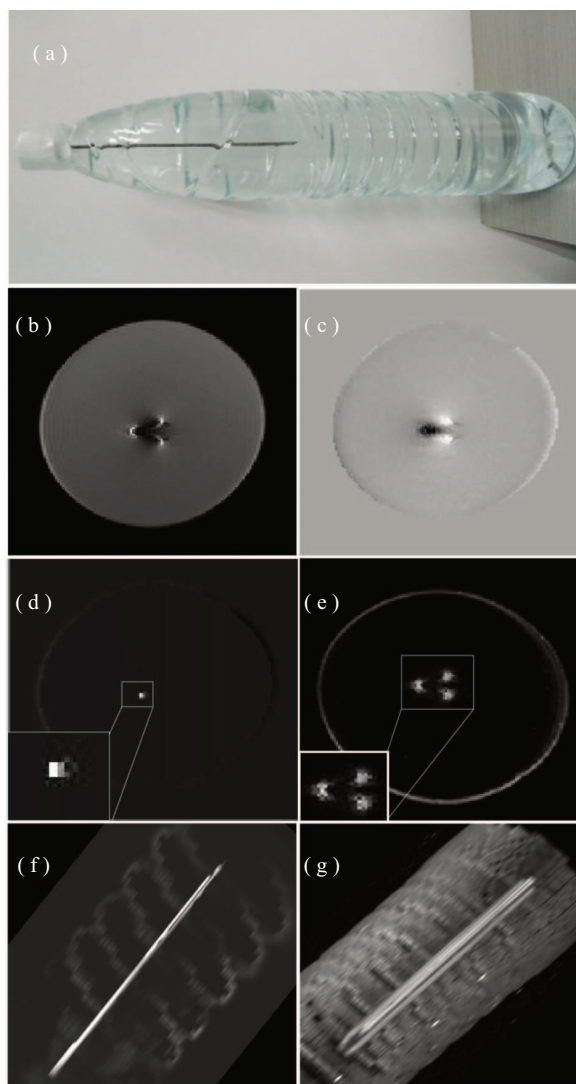
第二组实验: 把腔静脉过滤器植入 1% 的琼脂仿体中, 同样采用 SE 序列分别在  $T_{shift}=0$  和  $T_{shift}=0.3$  ms 采集两组数据。具体扫描参数如下: 8 通道膝盖线圈, TR=2 000 ms, TE=18 ms, FOV=90×90 mm, 矩阵大小为 192×192×26, 层厚=1.5 mm。

此外, 我们还将使用经典的 SUMO 方法对两组实验数据进行重建与本文提出的改进的自旋回波正对比成像方法进行对比, 以直观地显示自旋回波正对比成像方法在磁共振兼容金属植入物

成像上的优势。

## 4 实验结果与分析

基于改进的自旋回波正对比成像方法在活检针实验中的重建结果如图 2 所示。其中, 图 2(a)



(a) 活检针水模; (b) 扫描得到的幅值图; (c) 由相位计算出的场图; (d) 本文方法重建出的正对比图; (e) SUMO 方法重建出的正对比图; (f) 基于改进的自旋回波正对比成像方法的三维最大密度投影图; (g) SUMO 方法的三维最大密度投影图

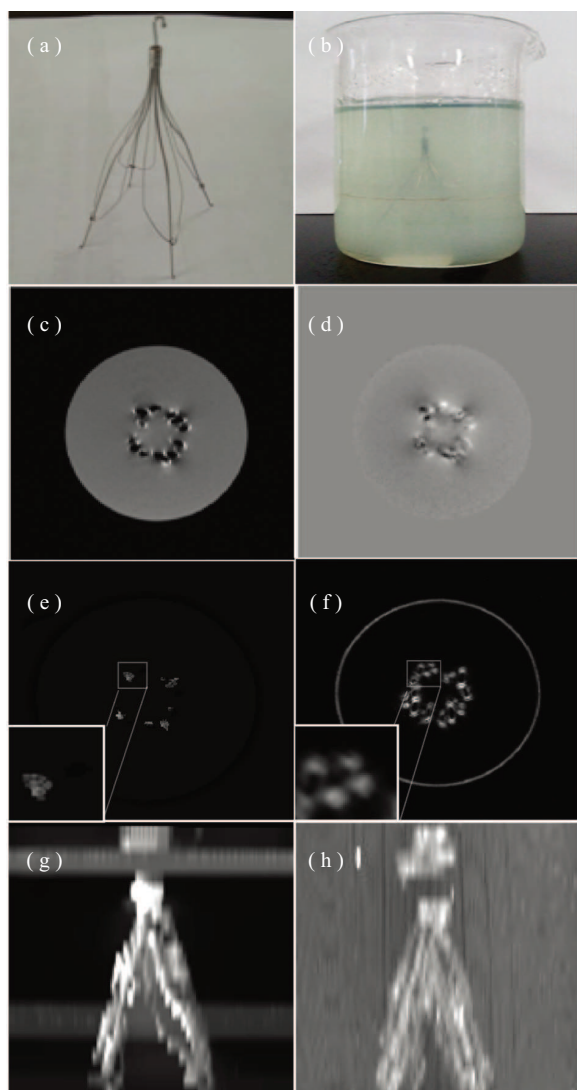
图 2 活检针正对比结果

Fig. 2 Positive contrast images of biopsy needle

为活检针实验水模, 活检针材质为 Ni-Ti 合金, 直径大小为 2 mm。水模内为硫酸铜溶液, 用于延长仿体的 T1、T2 衰减。图 2(b)和(c)分别为幅值图和由相位图所求出的局部场图, 从局部场图可以看出磁化率引起的局部场变化。图 2(d)为基于改进的自旋回波序列方法的正对比图, 能正对比地显示活检针的准确位置, 其大小也接近于植入装置的真实大小。图 2(e)为 SUMO 方法重建出的正对比图, SUMO 是对植入物周围局部磁场的三个方向梯度进行成像, 由于活检针体积较大, 所产生的局部磁场对周围邻域组织产生影响也较大, 所以获得的正对比图像不能正确反映活检针的位置和大小。图 2(f)和(g)分别为基于改进的自旋回波序列方法和 SUMO 方法重建出的三维正对比重建图, 可以观察到, 相比于 SUMO, 基于改进的自旋回波序列方法能很好地显示出活检针的整体轮廓, 更清晰准确地判断出活检针的所在位置。

图 3 为腔静脉过滤器的重建结果。其中, 图 3(a)为腔静脉过滤器, 材质为 Ni-Ti 合金; 图 3(b)为实验所使用的仿体; 图 3(c)和(d)分别为幅值图和由相位图所求出的局部场图; 图 3(e)和(g)分别为本文方法重建出的磁敏感图以其三维最大密度投影图; 图 3(f)和(h)分别为 SUMO 方法的正对比结果和三维最大密度投影图。由图 3(g)和图 3(f)对比结果可知, 本文方法能够更清晰的正对比可视化较大金属植入装置。

表 1 为在活检针实验中, 本文方法和 SUMO 方法获得所有扫描层的幅值图和重建出的正对比图像的半强度区域的平均值。其中, 半强度区域是指与区域内小于/大于  $(I_{\max} - I_{\min})/2$  像素点个数, 其中  $I_{\max}$  和  $I_{\min}$  分别为该区域内最大值与最小值的像素点。半强度区域是与周边组织不同的像素点的个数, 即磁性物质所占的像素点个数, 可以直观地反映出活检针在传统的负对比幅值图与正对比磁化率图所占像素点个数的统计值, 有



(a)腔静脉过滤器; (b)过滤器仿体; (c)扫描得到的幅值图; (d)由相位计算出场图; (e)本文方法重建出的正对比图; (f)SUMO方法重建出的正对比图; (g)本文方法的三维最大密度投影图像; (h)SUMO方法的三维最大密度投影图

图3 腔静脉过滤器正对比结果

Fig. 3 The positive contrast images of vena cava filter

效地评估所提方法减少金属伪影的有效性和定位的准确性。

由表 1 可以看出, 本文方法和 SUMO 方法都能产生正对比图像, 提供活检针的准确定位与可视化。对比可知, 本文方法有效减少金属伪影所带来的黑洞现象(负对比): 通过对比幅值图和正对比结果图, 活检针以及受到其磁化率伪影影

响的周围组织的像素点平均减少了 85%; 本文方法的正对比磁化率图的半强度区域减少到 6~7 个像素点, 与活检针的大小相近(2 mm, 约 8 个像素点), 提高了活检针定位与评估的准确性。SUMO 虽然也能产生正对比图像, 但其结果(61 个像素点)比幅值图受影响的像素点(43)还要多 42%, 远远高于活检针的真实大小(约 8 个像素点), 严重影响了活检针定位与评估的准确性。

表 1 本文方法和 SUMO 方法在活检针实验中的半强度区域统计值

Table 1 Mean value of half-intensity regions and reduction rates obtained by the proposed method and SUMO in the biopsy needle experiments

方法	幅值图	正对比图	减少率 (%)
本文方法	43	6.3	85
SUMO	43	61	-42

## 5 结 论

本文是以基于改进的自旋回波正对比成像序列为基础, 结合 QSM 重建技术以求解活检针和腔静脉过滤器的磁化率来实现较大金属介入装置在临床人体磁共振下的正对比成像。实验结果表明: 与传统的 SUMO 方法相比, 该方法能准确定位较大金属介入装置并清晰正对比地显示其形状和大小, 更有利于磁共振兼容介入装置无创性检查与评估。

## 参 考 文 献

- [1] Lewin JS. Interventional MR imaging: concepts, systems, and applications in neuroradiology [J]. American Journal of Neuroradiology, 1999, 20(5): 735-748.
- [2] Nordmeyer J, Gaudin R, Tann OR, et al. MRI may be sufficient for noninvasive assessment of great vessel stents: an in vitro comparison of MRI, CT, and conventional angiography [J]. American Journal of Roentgenology, 2010, 195(4): 865-871.

- [3] Dong Y, Chang Z, Xie GX, et al. Susceptibility-based positive contrast MRI of brachytherapy seeds [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2014, 74(3): 716-726.
- [4] Seppenwoolde JH, Viergever MA, Bakker CJ. Passive tracking exploiting local signal conservation: the white marker phenomenon [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2003, 50(4): 784-790.
- [5] Mani V, Briley-Saebo KC, Itskovich VV, et al. Gradient echo acquisition for superparamagnetic particles with positive contrast (GRASP): sequence characterization in membrane and glass superparamagnetic iron oxide phantoms at 1.5T and 3T [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2006, 55(1): 126-135.
- [6] Stuber M, Gilson WD, Schär M, et al. Positive contrast visualization of iron oxide-labeled stem cells using inversion-recovery with ON-resonant water suppression (IRON) [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2007, 58(5): 1072-1077.
- [7] Liu T, Xu W, Spincemille P, et al. Accuracy of the morphology enabled dipole inversion (MEDI) algorithm for quantitative susceptibility mapping in MRI [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2012, 31(3): 816-824.
- [8] Zhao Q, Langley J, Lee S, et al. Positive contrast technique for the detection and quantification of superparamagnetic iron oxide nanoparticles in MRI [J]. *NMR in Biomedicine*, 2011, 24(5): 464-472.
- [9] De Rochefort L, Liu T, Kressler B, et al. Quantitative susceptibility map reconstruction from MR phase data using bayesian regularization: validation and application to brain imaging [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2010, 63(1): 194-206.
- [10] Langkammer C, Schweser F, Krebs N, et al. Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study [J]. *Neuroimage*, 2012, 62(3): 1593-1599.
- [11] Liu T, Wisnieff C, Lou M, et al. Nonlinear formulation of the magnetic field to source relationship for robust quantitative susceptibility mapping [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2013, 69(2): 467-476.
- [12] Dahnke H, Liu W, Herzka D, et al. Susceptibility gradient mapping (SGM): a new postprocessing method for positive contrast generation applied to superparamagnetic iron oxide particle (SPIO)-labeled cells [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 60(3): 595-603.
- [13] Vonken EJ, Schär M, Stuber M. Positive contrast visualization of nitinol devices using susceptibility gradient mapping [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2008, 60(3): 588-594.
- [14] Varma G, Clough RE, Acher P, et al. Positive visualization of implanted devices with susceptibility gradient mapping using the original resolution [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2011, 65(5): 1483-1490.
- [15] Liu J, Liu T, De Rochefort L, et al. Morphology enabled dipole inversion for quantitative susceptibility mapping using structural consistency between the magnitude image and the susceptibility map [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2560-2568.
- [16] Kressler B, De Rochefort L, Liu T, et al. Nonlinear regularization for per voxel estimation of magnetic susceptibility distributions from MRI field maps [J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2010, 29(2): 273-281.
- [17] Cheng YCN, Neelavalli J, Haacke EM. Limitations of calculating field distributions and magnetic susceptibilities in MRI using a Fourier based method [J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2009, 54(5): 1169-1189.
- [18] Wang Y, Liu T. Quantitative susceptibility mapping (QSM): decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker [J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2015, 73(1): 82-101.