

Аккуратов Владимир Владимирович, студент кафедры ИУ4-КФ

«Программное обеспечение, информационные технологии»,

КФ МГТУ им. Н.Э. Баумана

Аунг Мьо Хейн, студент кафедры ИУ4-КФ «Программное обеспечение,

информационные технологии», КФ МГТУ им. Н.Э. Баумана

Гришунов Степан Сергеевич, студент кафедры ИУ4-КФ «Программное

обеспечение, информационные технологии», КФ МГТУ им. Н.Э. Баумана,

Белов Юрий Сергеевич, кандидат физико-математических наук, доцент
кафедры ИУ4-КФ «Программное обеспечение, информационные технологии»,

КФ МГТУ им. Н.Э. Баумана

ТЕСТИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПРИЗНАКОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ИЗ ДАННЫХ МРТ

Аннотация: Болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенной причиной деменции (приобретенное слабоумие). Эта болезнь разрушительна для тех, кто пострадал, и представляет собой серьезное бремя как для ухаживающих за больными, так и для общества. Как правило, болезнь начинается с малозаметных симптомов, но с течением времени прогрессирует. Наиболее часто на ранних стадиях распознаётся расстройство кратковременной памяти, например, неспособность вспомнить недавно заученную информацию. С развитием болезни происходит потеря долговременной памяти, возникают нарушения речи и когнитивных функций, пациент теряет способность ориентироваться в обстановке и ухаживать за собой. Постепенная потеря функций организма ведёт к смерти. Согласно прогнозам, во всем мире распространенность БА возрастет в четыре раза с 26,6 миллиона в 2006 году до более чем 100 миллионов к 2050 году. Даже скромная задержка в 1 год в начале заболевания и прогрессировании может сократить количество случаев на 9 миллионов, что делает постановку раннего диагноза первостепенной. В данной

работе описаны методы для общего подхода к сегментации подкорковых структур и гиппокампа на изображениях МРТ мозга на основе многоатласного распространения меток и срезах графа, новый метод измерения атрофии структур мозга при помощи одновременной сегментации продольных изображений, представляющих результаты магнитного резонанса (MR).

Ключевые слова: Болезнь Альцгеймера, коллективное обучение, основной компонентный анализ, многомерное масштабирование, локально-линейные вложения, лапласианские собственные карты, МРТ.

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia (acquired dementia). This disease is devastating for those who have suffered and represents a serious burden for both those who care for the sick and for society. Typically, the disease begins with subtle symptoms, but progresses over time. Most often, in the early stages, a short-term memory disorder is recognized, for example, the inability to recall recently learned information. With the development of the disease, there is a loss of long-term memory, speech and cognitive functions are impaired, the patient loses the ability to orient himself in the environment and take care of himself. Gradual loss of body functions leads to death. Worldwide, the prevalence of BA is projected to increase fourfold from 26.6 million in 2006 to more than 100 million by 2050. Even a modest delay of 1 year at the onset and progression of the disease can reduce the number of cases by 9 million, which makes the diagnosis of early diagnosis paramount. This paper describes methods for a general approach to segmentation of subcortical structures and the hippocampus on brain MRI images based on the multi-atlas distribution of marks and graph sections, a new method for measuring brain atrophy using simultaneous segmentation of longitudinal images representing magnetic resonance (MR) results.

Keywords: Alzheimer's disease, collective learning, basic component analysis, multidimensional scaling, local linear investments, Laplacian own maps, MRI.

Введение.

Методы извлечения признаков или биомаркеров из данных МРТ-изображений мозга часто начинаются с автоматического сегментирования областей интереса. Очень популярный метод сегментации - это использование распространения меток, которое преобразует метки из изображения в атласе в невидимое целевое изображение путем выравнивания обоих изображений. Атласы обычно, но не обязательно, маркируются вручную. Точность распространения меток сильно зависит от точности выравнивания базового изображения. Успешно используется сегментация меток в сочетании со слиянием при принятии решений для сегментирования большого количества структур на МР-изображениях мозга [1]. Начальный набор используемых атласов состоит из 30 атласов от молодых и здоровых субъектов. Предложенный метод используется для распространения этого начального набора атласов до 796 базовых изображений ADNI. Результаты показывают, что этот подход обеспечивает более точную сегментацию, по крайней мере частично, из-за связанного с этим уменьшения ошибки регистрации между субъектами.

Тестирование системы. Система протестирована на 60 T1-взвешенных изображениях МРТ 1,5 Т от разных субъектов в базе данных НВБА. Субъекты в этом исследовании классифицируются по трём группам: пациенты с болезнью Альцгеймера (БА), пациенты с мягким когнитивным расстройством (МКС) и контрольными субъектами (контроль). Из каждой группы случайным образом были отобраны 20 субъектов [2].

Для сегментации использовались два разных набора атласов. Первый набор состоял из 30 изображений НВБА с соответствующими метками гиппокампа. Субъекты отличались от тех, которые использовались для оценки, и были классифицированы, как БА, МКС и элементы управления (по 10 штук). Первый набор атласов был применен для сравнения предлагаемого метода с эталонным разграничением для гиппокампа и мульти атласной сегментацией. Второй набор атласов состоял из 30 ручных атласов, которые вручную разграничены на 83 структуры. Этот набор атласов был использован для

сегментации следующих структур для визуального контроля: гиппокамп, амигдала, скорлупа, таламус, прилежащее ядро и хвостатое ядро [3].

Сравнение с вручную полученными данными

В таблице 1 показано среднее совпадение (индекс подобия, ИС или коэффициент Диса) для сегментации гиппокампа для стандартной мульти атласной сегментации и предлагаемого метода.

Мульти-атлас	$0.842 \pm 0.030 [0.739 - 0.894]$
Предлагаемый метод	$0.860 \pm 0.024 [0.787 - 0.897]$

Таблица 1. Среднее перекрытие SI для сегментации гиппокампа.

На рисунке 1 показана разница между обоими методами для 60 тестовых изображений. Эта разница статистически значима с $p < 0,001$ на двухстороннем сопряженном тесте Стьюдента.

Улучшения с представленным методом аналогичны тем, которые были представлены в, но получены без ручной подготовки моделей интенсивности. Чтобы показать важность такой независимой от последовательности модели, предложенный метод был адаптирован для использования ранее обученной модели интенсивности [4; 5]. Распределение интенсивности вручную очерченного гиппокампа и трёх классов тканей (БВ, СВ, СМЖ) оценивалось по 10 МР НВБА-изображениям, которые были получены на одном сканере. При тестировании этой модели на 30 НВБА-изображениях из разных сканеров с разных сторон, средний совпадение гиппокампа составляло 0,851 по сравнению с 0,848 для стандартной много атласной сегментации и 0,867 для предложенного метода.

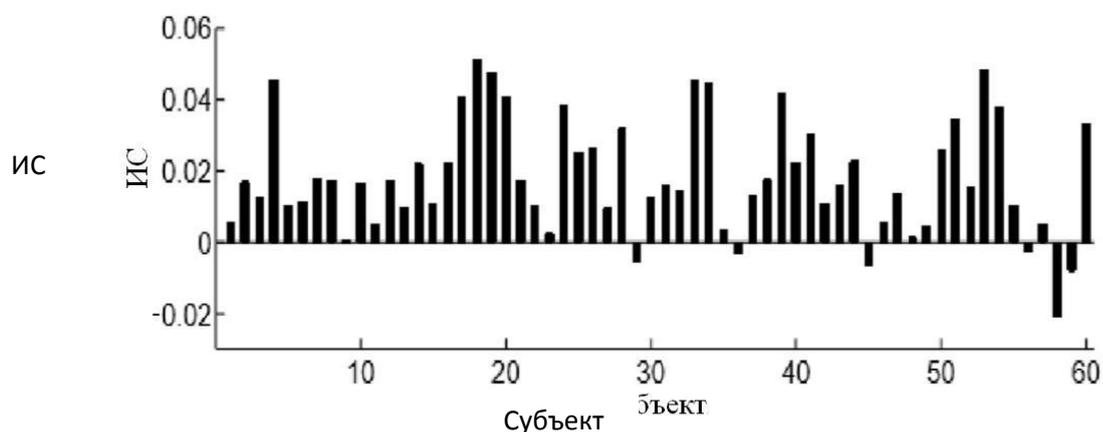


Рисунок 1. Дифференциация межсегментной сегментации и предлагаемый метод сегментации гиппокампа в 60 тестовых случаях.

Визуальный осмотр

Визуальный осмотр результатов сегментации, полученных из второго множества атласов, подтвердил результаты, описанные выше, и показал улучшенные результаты сегментации по сравнению со стандартной сегментацией с несколькими атласами [6].

Рисунок 2 показывает 3D-рендеринг для 6 сегментированных структур, а в поперечном срезе - результаты для таламуса, скорлупы и хвостового ядра.

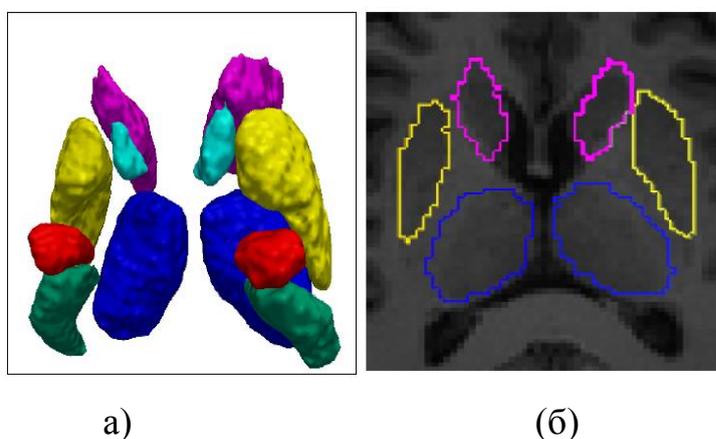


Рисунок 2. (а)3D-рендеринг результата сегментации для предлагаемого метода (б): Поперечный раздел, показывающий контуры сегментации.

На рисунке 3 результаты сегментации с несколькими атласами и улучшенной сегментации, основанная на предложенном методе, показаны для левого гиппокампа и миндалина для МР-изображения пациента с БА [7]. Кроме того, показаны примеры предметно специфического атласа, которые построил предложенный метод. В этом примере включение автоматически обученной

модели интенсивности исключает значительную ложноположительную маркировку [8].

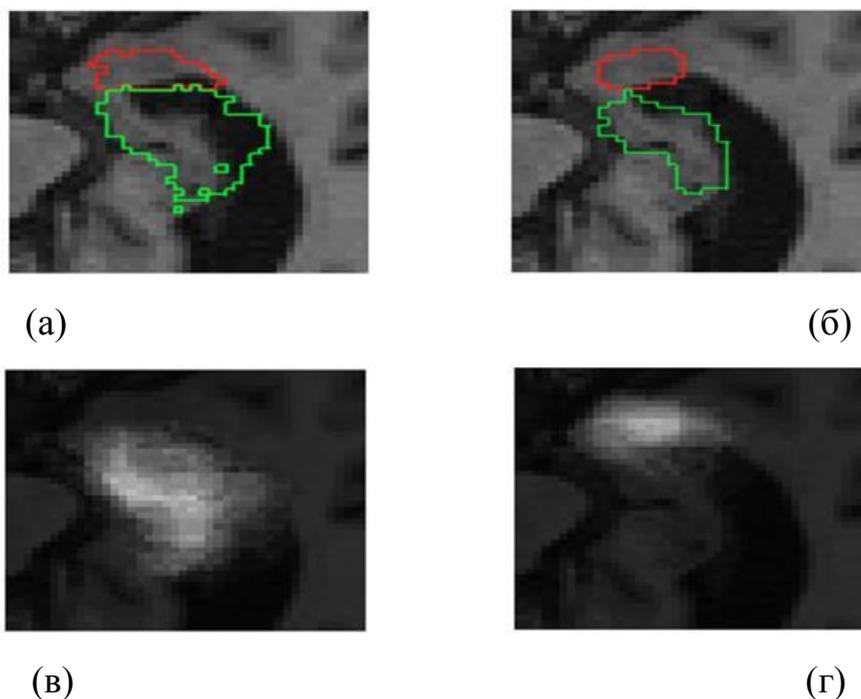


Рисунок 3. Результаты сегментации для МР-изображения пациента с БА. (а) результаты сегментации с несколькими атласами, (б) результаты для предлагаемого метода, (в) предметные вероятностные атласы для гиппокампа, (г) предметные вероятностные атласы для миндалины.

Оценка сегментации гиппокампа

Для оценки, было произведено сравнение автоматической сегментации изображений НВБА и полуавтоматической сегментации гиппокампа с ручной корректировкой.[9] Это сравнение было выполнено для всех изображений, для которых НВБА предоставляет ссылочную сегментацию (182 из 796). Сравнение этих 182 субъектов (таблица 2) со всей популяцией из 796 субъектов (таблица 3) показывает, что подгруппа характерна для всей популяции с точки зрения возраста, пола, МОПС и патологии.

	N	M/F	Возраст	ЭМПС
Нормальный	57	27/30	$71.1 \pm 4.60[70-89]$	$29.29 \pm 0.76[26-30]$
МКС	84	66/18	$76.05 \pm 6.77[60-89]$	$27.29 \pm 3.22[24-30]$
БА	41	21/20	$76.08 \pm 12.80[57-88]$	$23.12 \pm 1.79[20-26]$

Таблица 2. Характеристики субъектов, использованные для сравнения ручной и автоматической сегментации.

Пример сегментации правого гиппокампа субъекта БА показан на рисунке 4. Можно наблюдать четкую перегруппировку в пространство СМЖ и, в частности, недостаточную сегментацию в передней части гиппокампа, как в случае сегментации с несколькими атласами, так и без восстановления интенсивности (методы I и II). Тот факт, что коррекция на основе интенсивности не может компенсировать эту ошибку, связан с высокой пространственной ошибкой в этой области, вызванной значительной несогласованностью большинства атласов в этой области. Полученную высокую пространственную ошибку нельзя преодолеть с помощью схемы коррекции интенсивности. При использовании предложенной структуры без уточнения интенсивности (метод III) можно избежать топологических ошибок, но избыточная сегментация в пространстве СМЖ все еще присутствует. Рисунок также показывает, что всех наблюдаемых проблем можно избежать, используя предложенный подход. Разница между всеми парами пяти методов статистически значима с $p < 0.001$ на двухстороннем парном t-критерии Стьюдента.

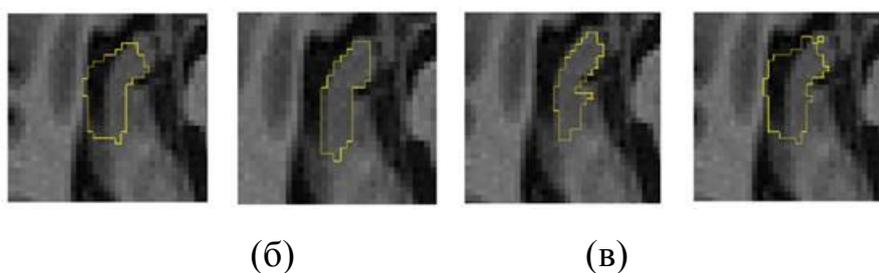


Рисунок 4. Сравнение результатов сегментации правого гиппокампа на поперечном срезе. (а) Прямой, (б) Прямой,GC, (в) LEAP,N=300, (г)Ручной.

	левый гиппокамп	правый гиппокамп
прямой	$0.775 \pm 0.087[0.470-0.904]$	$0.790 \pm 0.080[0.440-0.900]$
Прямой,GC	$0.820 \pm 0.064[0.461-0.903]$	$0.825 \pm 0.065[0.477-0.901]$
LEAP,N=300, no GC	$0.808 \pm 0.054[0.626-0.904]$	$0.814 \pm 0.053[0.626-0.900]$
LEAP,N=1	$0.838 \pm 0.023[0.774-0.888]$	$0.830 \pm 0.024[0.753-0.882]$
LEAP,N=300	$0.848 \pm 0.033[0.676-0.903]$	$0.848 \pm 0.030[0.729-0.905]$

Таблица 3. Индекс сходства (SI) для сегментации гиппокампа.

Эти результаты ясно показывают улучшенную точность сегментации и надёжность для предлагаемого метода. Гипотеза заключается в том, что, избегая прямой регистрации изображений, расстояние которых во встроенном

пространстве слишком велико, но вместо этого, регистрируя изображения с помощью нескольких промежуточных изображений, можно значительно улучшить точность сегментации и надежность сегментации с несколькими атласами. Чтобы проверить эту гипотезу, точность сегментации была определена как функция расстояний в вложении системы координат, а также количества промежуточных этапов. Таблица 3 показывает это для пяти методов сегментации в виде диаграмм десяти столбцов: Каждый график столбцов соответствует среднему перекрытию ИС 18 изображений (20 на последнем графике). Первый график представляет 18 изображений, наиболее близких к оригинальным атласам, следующий график представляет изображения немного дальше от оригинальных атласов и так далее. Эти результаты показывают превосходство предложенного метода по сравнению с подходами сегментации с несколькими атласами при сегментации изображений, отличных от исходного набора атласов. С увеличением расстояния от исходных атласов в изученном многообразии, точность прямой много атласной сегментации (метод I), а также сегментации с множеством атласов с уточнением интенсивности (метод II), неуклонно снижается. Напротив, LEAP с обеими параметрами показывает устойчивый уровень точности сегментации. Интересно видеть, что описанный метод с шириной шага $N = 1$ (метод IV) приводит к худшим результатам, чем прямые методы с несколькими атласами до определенного расстояния от исходных атласов. Это можно объяснить ошибками регистрации, накопленными на многих этапах регистрации. Однако, с увеличением расстояния от атласов, выигрыш от использования промежуточных шаблонов перевешивает эту ошибку регистрации. Более того, накопленные ошибки регистрации, по-видимому, лишь незначительно увеличиваются после определенного количества регистраций. Частично это объясняется коррекцией интенсивности на каждом этапе сегментации нескольких атласов, которая корректирует небольшие ошибки регистрации.

Заключение. В данной статье описаны результаты улучшенных методов извлечения признаков или биомаркеров из изображений МРТ. Интересно

заметить следующее: не смотря на то, что прогнозы полученные на основе снимков МРТ имеют не лучшее качество, они способны привнести полезную информацию и немного улучшить результат прогноза при использовании их вместе с клиническими признаками. Эффект от представления МРТ виден при долгосрочном прогнозе, а описанные методы позволяют улучшить качество прогноза, особенно при совместном их применении.

Библиографический список:

1. Голенков А. В., Малышкина Ю. Н., Сподина Е. А., Ундеров Д. А. Ошибки в диагностике и лечении болезни Альцгеймера // Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 397-401.

2. Бондарчук А. С., Боровик В. С., Гуцул В. И. Интеллектуальные робототехнические и мехатронные системы. М.: STT Publishing, 2017. 110 с.

3. Комлева Ю. К., Кувачева Н. В., Лопатина О. Л. - Современные представления о патогенезе болезни Альцгеймера: новые подходы к фармакотерапии (обзор). //Современные технологии в медицине. 2015. Т.7. №3. С. 139-148.

4. Толибов Д. С., Рахимбаева Г. С. - Апробация нового диагностического комплекса биомаркеров для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера //Медицинские новости. 2016. №4. С. 63-65.

5. Кручинин И. И., Аунг Мью Хейн, Аккуратов В. В. Исследование алгоритмов сегментации атласов // Научно-технические технологии в приборостроении и развитии инновационной деятельности в вузе: материалы Всероссийской научно-технической конференции: Издательство МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2018. Т.3.С. 103-105.

6. Хейн А. М., Аккуратов В. В., Рыбкин С. В. Исследование методов извлечения признаков болезни Альцгеймера из данных МРТ // Международный студенческий научный вестник. – 2019. – № 1. URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=19462> (дата обращения: 18.01.2019).

7. K. M. Pohl, S. Bouix, and M. Nakamura et al. A hierarchical algorithm for MR brain image parcellation. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2007. T. 9. №26. C. 1201-1212.

8. Trojanowski. J. Q. Searching for the Biomarkers of Alzheimers. *Practical Neurology*. 2015. № 3. C. 30–34.

9. X. Hua, B. Gutman, C. Boyle. Accurate measurement of brain changes in longitudinal MRI scans using tensor-based morphometry. *NeuroImage*, In Press, Accepted Manuscript. 2011. №10. C. 4-14.