

VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS

Jaroslav ROKICKI

GALVOS SMEGENŲ MAGNETINIO REZONANSO VAIZDŲ KOMPIUTERINĖ ANALIZĖ

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

TECHNOLOGIJOS MOKSLAI,
ELEKTROS IR ELEKTRONIKOS INŽINERIJA (01T)



Vilnius LEIDYKLA
TECHNIKA 2012

Disertacija rengta 2007–2012 metais Vilniaus Gedimino technikos universitete.

Mokslinis vadovas

doc. dr. Andrius UŠINSKAS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Mokslinis konsultantas

prof. habil. dr. Andrzej CICHOCKI (RIKEN institutas (Japonija), technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Disertacija ginama Vilniaus Gedimino technikos universiteto elektros ir elektronikos inžinerijos mokslo krypties taryboje:

Pirmininkas

prof. dr. Dalius NAVAKAUSKAS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Nariai:

prof. dr. Algidas BASEVIČIUS (Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė viešoji įstaiga Kauno klinikos, biomedicinos mokslai, medicina – 06B),

prof. habil. dr. Audris KOPUSTINSKAS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T),

prof. habil. dr. Romanas MARTAVIČIUS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T),

doc. dr. Artūras SERACKIS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Oponentai:

prof. habil. dr. Arūnas LUKOŠEVIČIUS (Kauno technologijos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T),

prof. dr. Šarūnas PAULIKAS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija – 01T).

Disertacija bus ginama viešame elektros ir elektronikos inžinerijos mokslo krypties tarybos posėdyje 2013 m. sausio 15 d. 10 val. Vilniaus Gedimino technikos universiteto senato posėdžių salėje.

Adresas: Saulėtekio al. 11, LT-10223 Vilnius, Lietuva.

Tel.: (8 5) 274 49 52, (8 5) 274 49 56; faksas (8 5) 270 01 12;

el. paštas: doktor@vgtu.lt

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2012 m. gruodžio mėn. 14 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus Gedimino technikos universiteto bibliotekoje (Saulėtekio al. 14, LT-10223 Vilnius, Lietuva).

VGTU leidyklos „Technika“ 2085-M mokslo literatūros knyga.

© Jaroslav Rokicki, 2012

VILNIUS GEDIMINAS TECHNICAL UNIVERSITY

Jaroslav ROKICKI

COMPUTER AIDED ANALYSIS OF BRAIN IN MAGNETIC RESONANCE IMAGES

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

TECHNOLOGICAL SCIENCES,
ELECTRICAL AND ELECTRONIC ENGINEERING (01T)



LEIDYKLA
Vilnius TECHNIKA 2012

Doctoral dissertation was prepared at Vilnius Gediminas Technical University in 2007–2012.

Scientific Supervisor

Assoc Prof Dr Andrius UŠINSKAS (Vilnius Gediminas Technical University, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T).

Scientific Adviser

Prof Dr Habil Andrzej CICHOCKI (RIKEN Institute (Japan), Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T).

The dissertation is being defended at the Council of Scientific Field of Electrical and Electronic Engineering at Vilnius Gediminas Technical University:

Chairman

Prof Dr Dalius NAVAKAUSKAS (Vilnius Gediminas Technical University, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T).

Members:

Prof Dr Algidas BASEVIČIUS (Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Biomedical Sciences, Medicine – 06B),

Prof Dr Habil Audris KOPUSTINSKAS (Kaunas University of Technology, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T),

Prof Dr Habil Romanas MARTAVIČIUS (Vilnius Gediminas Technical University, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T),

Assoc Prof Dr Artūras SERACKIS (Vilnius Gediminas Technical University, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T).

Opponents:

Prof Dr Habil Arūnas LUKOŠEVIČIUS (Kaunas University of Technology, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T),

Prof Dr Šarūnas PAULIKAS (Vilnius Gediminas Technical University, Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering – 01T).

The dissertation will be defended at the public meeting of the Council of Scientific Field of Electrical and Electronic Engineering in the Senate Hall of Vilnius Gediminas Technical University at 10 a.m. on 15 January 2013.

Address: Saulėtekio av. 11, LT-10223 Vilnius, Lithuania.

Tel.: +370 5 274 49 52, +370 5 274 49 56; fax +370 5 270 01 12;

e-mail: doktor@vgtu.lt

The summary of the doctoral dissertation was distributed on 14 December 2012.

A copy of the doctoral dissertation is available for review at the Library of Vilnius Gediminas Technical University (Saulėtekio av. 14, LT-10223 Vilnius, Lithuania).

Įvadas

Medicininė elektroninė įranga, tokia kaip magnetinio rezonanso (MR) aparatūra, generuoja didelius kiekius duomenų, kuriuos būtina apdoroti. Žmogui yra sunku efektyviai apdoroti tokių duomenų kiekį dėl jų sudėtingumo. Duomenų analizės palengvinimui būtina sukurti automatinius algoritmus. Nuolatos ieškoma būdų varginančius ir daug laiko reikalaujančius analizės žingsnius perkelti techninei įrangai ir palengvinti gydytojų darbą. Tikimasi, kad ateityje magnetinis rezonansas bus sudėtinė privalomojo sveikatos patikrinimo dalis, atliekama bent kartą per metus visiems senyviems visuomenės nariams. Tokiu atveju generuojamų duomenų srautas taptų neįveikiamas gydytojams. Todėl, egzistuoja didelis poreikis MR vaizdų automatinės analizės algoritmų sukūrimui.

Šiame darbe aptariamas automatinių vaizdo apdorojimo algoritmų silpnaprotystės nustatymui kūrimas.

Problemos formulavimas

MR yra paplitęs ir nekenksmingas būdas neinvaziniu būdu atvaizduoti paciento vidinių organų struktūrą. MR įrangos protokolai yra pritaikyti įvairiems MR įrangos gamintojams, todėl skirtingų gamintojų MR įrenginiais gautas vidinių organų vaizdas yra panašus. Šiuo metu MR įranga yra naudojama įvairiems tyrimams. Taip pat silpnaprotystės paveiktų pacientų smegenų srities vaizdinimui. Šiame darbe tiriama problema yra automatinių vaizdo apdorojimo metodų, gebančių nustatyti labiausiai paplitusias silpnaprotystės formas, Alzheimerio ligą ir kraujagyslių demenciją kūrimas.

Silpnaprotystės sukelti smegenų atrofijos padariniai yra neatstatomi, todėl nuolat kuriami nauji vaistai, galintys sulėtinti Alzheimerio ligos progresavimą arba gerinantys kraujagyslių būklę. Yra labai svarbu kuo anksčiau nustatyti ligą ir pradėti gydymą. Todėl šiame darbe tiriamas ankstyvas ir automatinis Alzheimerio ligos nustatymas iš MR vaizdų.

Ankstyvas Alzheimerio ligos nustatymas iš MR duomenų atliktas naudojant originalius signalų ir vaizdų apdorojimo metodus. Ypatingai pabrėžiant patikimų, jautrių ir specifinių žymių išskyrimą iš MR duomenų, bei jų taikymą automatinio klasifikavimo uždaviniams. Sergantieji Alzheimerio liga buvo stebimi kelis metus, tad šiame darbe aptarti ir Alzheimerio ligos sukelti pokyčiai, vykstantys žmogaus smegenyse, lyginant juos su tipiniu smegenų senėjimo procesu.

Darbo aktualumas

Medicininėje praktikoje signalų ir vaizdų apdorojimo algoritmai automatiniam Alzheimerio ligos nustatymui arba kraujagyslių kokybės kontrolei kol kas nėra plačiai taikomi. Automatinio būdu išskirtos žymės iš struktūrinių MR duomenų gali padėti diagnozuoti Alzheimerio ligą. Patikimi ir automatiniai MR vaizdų apdorojimo metodai gali būti naudojami kognityviniais rezultatais pagrįstos diagnozės

patvirtinimui. Tokiu būdu galima gydymą pradėti kuo anksčiau.

Sudėtiniai signalų ir vaizdų apdorojimo MR duomenų apdorojimo algoritmai yra būtini šios elektroninės įrangos sukuriama srauto valdymui, apdorojimui ir atvaizdavimui patrauklia ir lengvai suprantama forma, tenkinančia tiek gydytojus radiologus, tiek pacientus.

Tyrimų objektas

Šio darbo tyrimų objektas yra galvos smegenų MR tomogramos, gautos taikant T1 relaksacijos registravimo režimą, su 1,5 T magnetu. Be to, taikomi signalų ir vaizdų apdorojimo algoritmai jautrių ir specifinių žymių automatiniam išskyrimui iš MR duomenų ir jų pritaikymas automatinio klasifikavimo uždaviniams.

Darbo tikslas

Šio darbo tikslas yra sukurti skaitmeninius vaizdo apdorojimo metodus, tinakančius ankstyvam Alzheimerio arba kraujagyslių srities ligų sukeltos silpnaprotystės nustatymui iš smegenų srities MR vaizdų.

Darbo uždaviniai

Darbo tikslui pasiekti buvo sprendžiami šie uždaviniai:

1. Išanalizuoti naujausią mokslinę literatūrą apie kraujagyslių skeletavimą, Alzheimerio ligos žymes, jų progresavimą ir pritaikymą automatiniam ligos nustatymui.
2. Sukurti triukšmams atsparų, patikimą, sužymėtą, glotnų, vieno taško plokščio kraujagyslių skeletavimo algoritmą, gebantį charakterizuoti kraujagyslių medį MR vaizduose. Sukurti metodus vertinančius skeleto kokybę.
3. Nustatyti žymes, lemiančias subjekto perėjimą iš stabilaus būvio į sutrikusių pažintinių gebėjimų fazę ir į progresavusią Alzheimerio ligos fazę. Įvertinti šias žymes taikant automatinio klasifikavimo metodus.
4. Automatinio būdu iš MR vaizdų išskirti Alzheimerio ligos ir kognityvinių funkcijų sutrikimą turinčių pacientų progresijos žymes. Įvertinti jų tinkamumą automatiniam klasifikavimo uždaviniams.
5. Pritaikyti naujus duomenų apdorojimo metodus, tokius kaip tenzorių dekompozicija automatiniam žymių išskyrimui iš MR vaizdų.

Tyrimų metodika

Šiame darbe įgyvendinti skeleto išskyrimo algoritmai pagrįsti trimačių Gaušo branduolių ir žingsninio judėjimo pagrindu. Alzheimerio progresijos žymių išskyrimui ir klasifikavimui naudojami tenzorių dekompozicijos ir diskriminančių analizės metodai. Algoritmų įgyvendinimui buvo naudojama MATLAB aplinka, automatiniam smegenų segmentavimui FreeSurfer programinė įranga. Vaizdų vi-

zualizavimas buvo atliktas naudojant MevisLab programinę įrangą ir Visualization Toolkit biblioteką.

Darbo mokslinis naujumas

1. Pasiūlyti žingsninis ir Gauso branduoliais pagrįsti kraujagyslių skeletavimo algoritmai yra atsparūs paviršiniam triukšmui.
2. Pasiūlytas Alzheimerio ligos nustatymo metodas taikant jungtines žymes pagerina sergančiųjų Alzheimerio liga (AL) ir pacientų su silpnais kognityvinių funkcijų sutrikimais (SKFS) klasifikavimo rezultatus 3–5 %, lyginant su pavienių žymių metodu. Rezultatai gali būti taikomi Alzheimerio diagnozės patvirtinimui, papildant kognityviniais testais pagrįstą diagnozę.
3. Pasiūlytas tenzorių dekompozicija pagrįstas metodas leidžia išvengti smegenų srities segmentavimo. Taip eliminuojama netikslaus segmentavimo problema, nes žymės yra išskiriamos tiesiai iš neapdoroto smegenų srities masyvo.
4. Dėl sunkumų nustatyti tikslią ribą tarp Amono rago ir migdolo branduolio iš MR vaizdų, pasiūlyta šių sričių tūrį nagrinėti išvien. Integruota žymė pagerina klasifikavimo rezultatus lyginant su atveju, kai abiejų sričių tūriai naudojami atskirai.

Darbo rezultatų praktinė reikšmė

1. Dvimačiais Gauso branduoliais pagrįstas kraujagyslių skeletavimo algoritmas buvo taikomas atliekant mokslinius tyrimus pagal mokslinių tiriamųjų darbų vykdymo sutartį su UAB „Elintos prietaisai“ Nr. E07-57/2140-MA. Tyrimų tema „Interaktyvių algoritmų, skirtų erdviųjų modelių elementų identifikavimui ir jų geometriniam išlyginimui, analizė ir tyrimas“.
2. Žingsninis kraujagyslių skeletavimo algoritmas buvo kuriamas ir naudojamas kaip tarpinis žingsnis galvos aneurizmų paieškoje ir jų parametru skaičiavime Europos tyrimų, plėtros ir bendradarbiavimo programos finansuojamame projekte „Žmogaus galvos kraujagyslių aneurizmos srities analizė angiogramose“; Nr. E! 3475, akronimas AMRA.
3. Automatinio Alzheimerio ligos nustatymo tyrimai buvo atlikti smegenų tyrimo instituto RIKEN pažangaus smegenų signalų apdorojimo laboratorijoje, Japonijoje.

Ginamieji teiginiai

1. Pasiūlytas žingsninis skeletavimo algoritmas sugeba išskirti sužymėtą, glotnų, triukšmui atsparų, vienmatį kraujagyslių srities skeletą iš MR vaizdų.

2. Alzheimerio ligos stadija gali būti tiksliai nustatyta taikant žymes, išskirtas iš MR įrangos duomenų. Žymės, geriausiai nusakančios ligos stadiją, yra Amono rago sritis, uodžiamoji žievė ir migdolo branduolys. Integruoto Amono rago srities ir migdolo branduolio tūrio taikymas pagerina žymės diskriminacines savybes.
3. Magnetinio rezonanso duomenys gali būti naudojami automatiniam Alzheimerio ligos diagnozavimui. Naudojant pasiūlytus automatinius smegenų sričių analizės algoritmus buvo pasiektas 85 % tikslumas, taikant pavienių sričių analizę, ir 88 % tikslumas, naudojant sudėtinę žymę.

Disertacijos struktūra

Disertaciją sudaro įvadas ir 4 skyriai: skeletavimo ir Alzheimerio ligos nustatymo metodų apžvalga, kraujagyslių skeletavimas magnetinio rezonanso vaizduose, Alzheimerio ligos požymiai ir jos nustatymo metodai ir automatinio klasifikavimo rezultatai.

Pirmajame skyriuje apžvelgiama naujausia literatūra skeletavimo ir automatinio Alzheimerio ligos nustatymo temomis. Skyriaus pabaigoje formuluojami disertacijos uždaviniai. Antrajame skyriuje pristatomi du kraujagyslių skeletavimo metodai. Pirmas metodas yra pagrįstas judėjimu išilgai ilgiausio spindulio nubrėžto kraujagyslės viduje. Antras metodas yra pagrįstas vaizdo sąsūka su Gauso branduoliais. Taip pat įvertinama išskirtų skeletų kokybė pagal suformuotus kriterijus. Algoritmai lyginami tarpusavyje, taip pat su rankiniu būdu išskirtu skeletu bei iteratyvaus ploninimo algoritmais. Trečiajame skyriuje pateikta darbe naudojamų subjektų duomenų analizė. Aptariami darbe naudojami metodai. Tyrinėjami smegenų žievinių ir požievinių struktūrų pokyčiai laike. Ketvirtas skyrius skirtas Alzheimerio ligos žymių, išskirtų iš magnetinio rezonanso duomenų, kokybės įvertinimui. Taip pat pateikiami automatinės klasifikacijos rezultatai. Disertacijos pabaigoje apibendrinami darbo rezultatai ir pateikiamos bendrosios išvados.

Darbo apimtis – 124 puslapiai, kuriuose pateikta: 34 paveikslai, 27 lentelės. Disertacijoje remtasi 117 cituojamu literatūros šaltiniu. Darbas turi 3 priedus.

1. Skeletavimo ir Alzheimerio ligos nustatymo metodų apžvalga

Skeletavimas yra naudojamas kaip tarpinis žingsnis įvairioms medicininėms ir pramoninėms problemoms spręsti. Skeletavimo uždavinys yra sudėtingas ir vis dar ne iki galo išspręstas. Priklausomai nuo įeities duomenų tipo ir siekiamo rezultato, buvo sukurta galybė skeletavimo algoritmų. Juos galima suskirstyti į kelias grupes: atstumų žemėlapių, kelio planavimo, geometriniai, harmoniniai, ploninimo ir bendro lauko metodai.

Alzheimerio liga yra opi visuomenę kamuojanti problema. Numatoma, kad Alzheimerio ligonių skaičius patrigubės per artimiausius 40 metų. Šio metu Alzheimerio liga nustatoma atliekant pažintinių funkcijų testavimą (MMSE, ADAS ir CDR testus). Alzheimerio liga yra lėtai progresuojanti, tad pasirodžius pirmiesiems išorinės silpnaprotystės požymiams, smegenys būna neatstatomai pažeistos. Tuo metu kai kurių smegenų struktūrų (Amono rago, migdolo branduolio) tūris sumažėja 10–30 %.

Ankstyvam ir automatiniam Alzheimerio ligos nustatymui naudojami įvairūs metodai:

- tiesioginis, kai klasifikavimui naudojami smegenų pilkosios, baltosios masės tikimybių žemėlapiai;
- atlasu pagrįsti, kai smegenys segmentuojamos, registruojant jas su atlasu. Klasifikavimui naudojami įvairūs anatomiciniai smegenų segmentai;
- pavienių sričių parametrais pagrįsti, kuriuose dažniausiai analizuojamos sritys yra Amono ragas ir uodžiamoji žievė.

Pasaulyje sukurta daug programinės įrangos, gebančios atlikti smegenų segmentavimą bei registravimą su smegenų srities šablonais. Tyrimų metu buvo nustatyta, kad tiksliausiai segmentavimas atliekamas su FreeSurfer ir FSL įranga.

2. Kraujagyslių skeletavimas magnetinio rezonanso vaizduose

Kraujagyslių skeletavimas buvo įgyvendintas MATLAB terpėje taikant du metodus. Pirmo metodo veikimas remiasi trimačio vaizdo sąsūka su Gauso branduoliais ir jų išvestinėmis. Tokiu būdu sudaroma 3×3 Heso matrica ir apskaičiuojamos jos tikrinės vertės $|\lambda_1| < |\lambda_2| < |\lambda_3|$. Mažiausią tikrinę vertę atitinkantis vektorius nusako linijos kryptį, tuo tarpu likę tikriniai vektoriai nusako plokštumą, statmeną linijos kryptčiai. Skeleto taškas nustatomas aproksimuojant linijos profilį trimačiu polinomu $p(x, y, z)$ ir nustatant jo maksimalią vertę. Išskyrus skeletą, jo taškai apjungiami ir sužymimi. Kartu atliekamas esamų taškų filtravimas, nutrūksusių skeleto šakų apjungimas ir neinformatyvių šakų šalinimas.

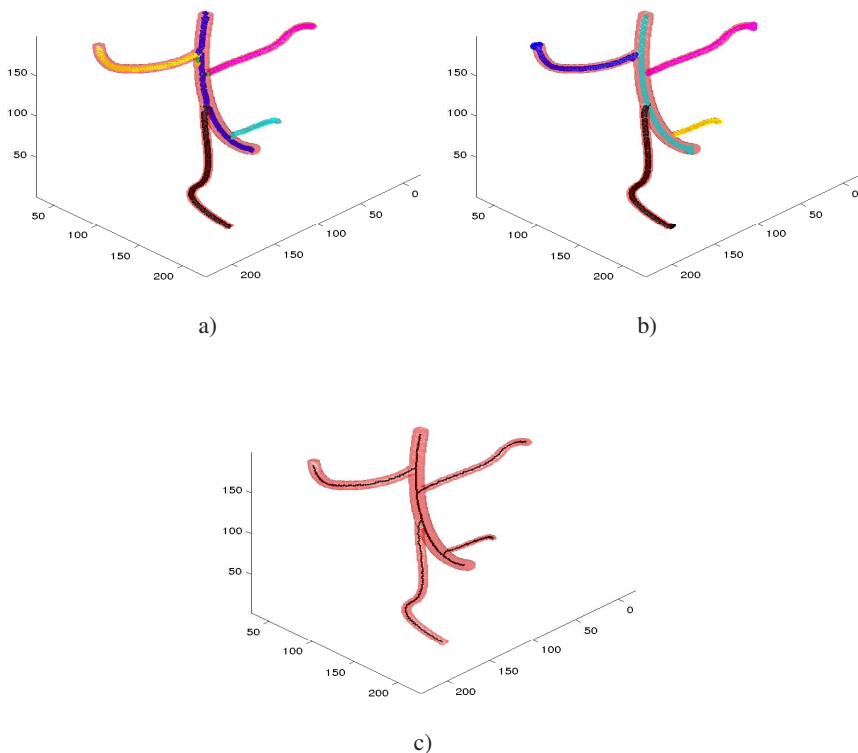
Žingsninio algoritmo pagrindas yra judėjimas išilgai kraujagyslės ilgiausio spindulio kryptimi. Algoritmas inicializuojamas bet kuriame kraujagyslių srities taške. Judėjimas vyksta iš pradinio taško brėžiant spindulius, kurių ilgį riboja objekto paviršius. Judama ilgiausio spindulio kryptimi. Centravimo žingsnyje yra išskiriama plokštuma, statmena judėjimo kryptčiai, o skeleto taškas perkeliamas į kraujagyslės profilio svorio centrą.

Skeletų įvertinimui buvo aptartos jų savybės: tolydumas, glotnumas, atsparumas triukšmui, sužymėjimo kokybė, plonumas, tikslumas, topologijos išsaugoji-

mas ir patikimumas. Skeletai palyginti tarpusavyje (1a ir 1b pav.), su iteratyvaus ploninimo algoritmo rezultatais (1c pav.) ir su rankiniu būdu išskirtu skeletu, taikant įvairius kraujagyslių modelius.

3. Alzheimerio ligos požymiai ir jos nustatymo metodai

Alzheimerio ligos automatiniam nustatymui iš MR duomenų buvo išskirtos žymės, gebančios diskriminuoti tarp sergančiųjų Alzheimerio liga ir kognityviškai sveikų subjektų. Žymių nustatymui smegenys buvo segmentuotos ir programinės įrangos FreeSurfer pagalba išskirta 10 požievinųjų ir žievinių smegenų sričių: tarpinis smegenų gumbas, pilkasis branduolys, kiautas, Amono ragas, uodžiamoji



1 pav. Skeleto išskyrimas kraujagyslių modeliui: a) žingsninis b) branduolių c) iteratyvaus ploninimo metodais

1 lentelė. Darbe naudotų duomenų subjektų duomenų analizė

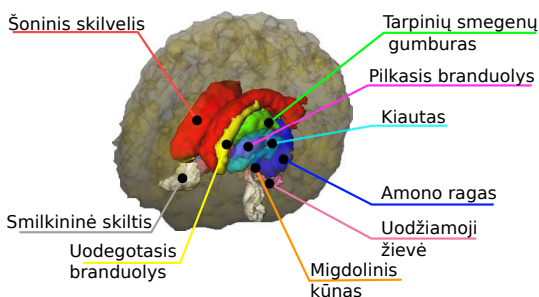
Rūšis	Vyrai	Moterys	Amžius±(SD)	MMSE±(SD)
AL	25	23	76,6 ± 6,3	23,5 ± 1,9
SPS	79	40	75,1 ± 7,4	27,2 ± 1,6
KS	40	26	76,3 ± 4,6	29,2 ± 0,9

žievė, migdolinis kūnas, uodeguotasis branduolys, smilkinė sritis, šoninis ir trečiasis skilveliai (2 pav.). Sukurti vaizdų apdorojimo algoritmai Alzheimerio ligai nustatyti buvo naudojami su ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) duomenų bazės duomenimis. ADNI – tai 2004 startavęs, penkerių metų trukmės projektas. Šios duomenų bazės pagrindu tyrimams buvo atrinkti 233 subjektų duomenys: 66 Kongnityviškai sveiki subjektai (KS), 119 subjektų su silpnais kognityvinių funkcijų sutrikimais (SKFS) ir 48 Alzheimerio ligoniniai (AL). Kiekvienas šiame darbe naudojamas subjektas buvo stebimas 2-us metus, atliekant MR tyrimus kartą per 6 arba 12 mėnesių (išsamesnė subjektų duomenų analizė ir MMSE kognityvinių testų rezultatai pateikti 1 lentelėje).

Be to, šiame darbe pasiūlyta viena nauja žymė. Dėl MR įrangos ypatumų, yra sudėtinga nustatyti tikslią ribą tarp migdolinio kūno ir Amono rago sričių, tad šių sričių tūriai buvo integruoti.

Visi pacientai buvo stebimi du metus, dėl šios priežasties yra įmanoma įvertinti nagrinėjamų sričių pokyčius laike, taip pat pokyčius tarp skirtingų subjektų grupių. Kai pacientui pasireiškia išoriniai demencijos požymiai, Alzheimerio liga jau yra progresavusi ir tam tikros jo smegenų sritys yra negrįžtamai pažeistos. Be to, Alzheimerio pacientų smegenys mažėja greičiau, lyginant su sveikų žmonių smegenimis.

Žmonių smegenys yra skirtingų dydžių, tai daro įtaką ir poževinėms smegenų



2 pav. Darbe nagrinėtos smegenų sritys

sritims. Šiame darbe buvo išnagrinėti du smegenų suvienodinimo būdai, registravimas su MNI šablonu, taikant 12 laisvės laipsnių, ir normalizavimas, taikant bendrą smegenų tūrį.

Didžiausi skirtumai tarp AL ir KS pacientų buvo nustatyti (registravimo su MNI šablonu atveju): šoniniame skilvelyje +40,0 %, Amono rage –25,0 % ir uodžiamajoje žievėje –24,4 %. Šoninis skilvelis AL grupėje yra didesnis lyginant su KS grupe, nes susitraukus bet kuriai sričiai, besiribojančiai su skilveliu, jo tūris padidėja.

Lyginant KS ir SKFS, didžiausi skirtumai tarp grupių nustatyti tose pačiose srityse: šoniniame skilvelyje +13,7 %, Amono rage –10,2 % ir uodžiamajoje žievėje –7,2 %. Pas AL pacientus greičiausiai traukėsi uodžiamoji žievė –6,6 %, tuo tarpu KS grupėje mažėjimas vyko –4,2 %, o SKFS grupėje –3,7 % per metus.

4. Automatinio klasifikavimo rezultatai

Žymių diskriminacinių savybių įvertinimui buvo naudojami du metodai: Fišerio rikiavimas ir ROC kreivės. Fišerio rikiavimas buvo naudojamas dėl jo artimo sąryšio su tiesinės diskriminančių analizės klasifikavimo metodais:

$$F = \frac{S_B}{S_W}, \quad (1)$$

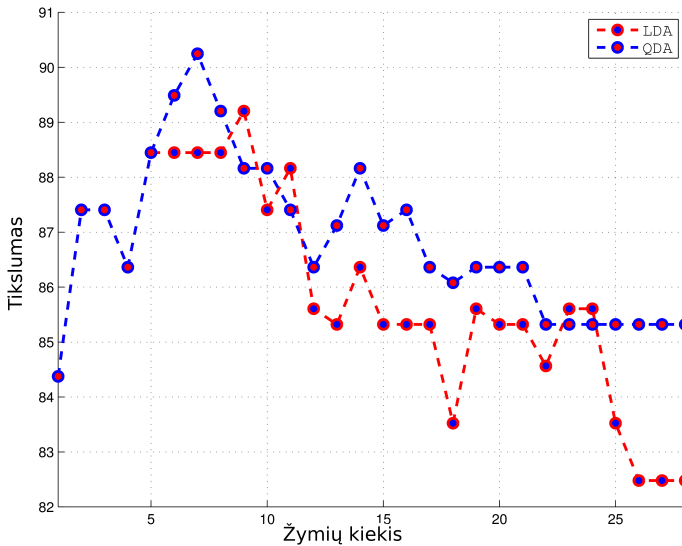
čia, S_B nusako duomenų išsisklaidymą tarp klasių, o S_W – duomenų išsisklaidymą kiekvienos klasės viduje.

Tuo tarpu, ROC kreivių metodas yra daug labiau paplitęs žymių diskriminacinių savybių įvertinimo būdas, leidžiantis rezultatus palyginti su kitų autorių darbais.

Atlikus tyrimus buvo nustatyta, kad taikant abu metodus geriausiai diskriminuojančių žymių trejetukas sutampa: Amono ragas (plotas po kreive (PPK) = 0,91), uodžiamoji žievė (PPK = 0,92) ir migdolinis kūnas (PPK = 0,91). Integravus Amono rago ir migdolinio kūno tūrius PPK pagerėja iki 0,94, kai tūrių matavimas atliekamas po 24 mėn. nuo pirmojo vizito dienos.

Klasifikavimas buvo atliekamas atskirai AL ir SKFS atvejams. Klasifikavimui buvo naudojami tiesinės ir kvadratinės diskriminančių analizės metodai ir „viskas išskyrus vieną“ padalinimo į grupes metodas, kai visi pavyzdžiai išskyrus vieną naudojami klasifikatoriaus apmokymui, o likęs pavyzdys – testavimui. Procedūra kartojama, kol kiekvienas iš pavyzdžių bent kartą panaudojamas testavimui.

Klasifikavimui naudojant pavienių žymių metodą, geriausi rezultatai buvo gauti naudojant integruotą Amono rago ir migdolinio kūno tūrį tikslumas = 85,4 % (jautrumas (JTR) = 80,3 %, specifiškumas (SPE) = 87,5 %) AL/NK klasifikavimo atveju ir 67,9 % (JTR = 72,7 %, SPE = 63,0 %), SKFS/KS klasifikavimo atveju.

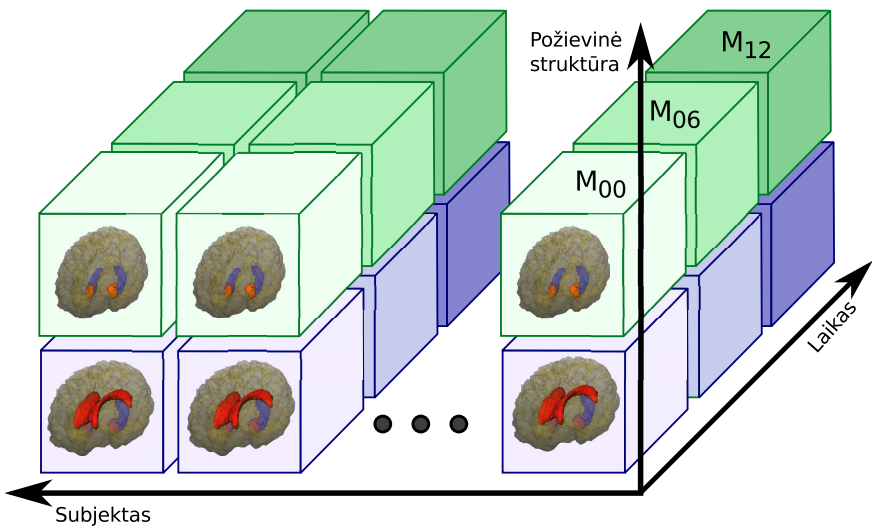


3 pav. Sergančiųjų Alzheimerio liga automatinio klasifikavimo rezultatai

Sudėtinių žymių metodo taikymo rezultatai pavaizduoti 3 paveiksle. Geriausi rezultatai pasiekiami naudojant 7 žymes (tikslumas = 88,5 % JTR = 89,4 %, SPE = 87,5 %) AL/KS atveju ir 4 žymes SKFS atveju, tikslumas = 71,2 % (JTR = 72,7 %, SPE = 69,8 %).

Taikant tenzorių dekompoziciją buvo sukurtas 6-matis tenzorius, kuris buvo padalintas į dvi dalis – atraminį tenzorių, (kurio išmatavimai daug mažesni lyginant su įėjties duomenimis) ir bazines matricas, nusakančias bendrus smegenų sričių bruožus bei bendrus laikinius pokyčius tarp skirtingų subjektų. Tuo tarpu atraminis tenzorius nusako skirtumus tarp subjektų.

Tenzoriaus sudarymui, buvo naudojama smegenų sritis, kurioje aptiksliai yra Amono ragas ir migdolinis kūnas. Tenzorius sudaromas tokiu būdu: smegenų sritis yra registruojamos su MNI šablonu ir išskiriama $46 \times 43 \times 83$ mm smegenų sritis aplink Amono ragą. Veiksmas atliekamas atskirai dešiniajam ir kairiajam pusrutuliams – 2, kiekvienam vizitui – 4, bei pacientui – 48 + 66. Tad tenzoriaus dydis yra $46 \times 43 \times 83 \times 2 \times 4 \times 114$ (4 pav.), po dekompozicijos atraminio tenzoriaus dydis sumažėja iki $3 \times 11 \times 17 \times 2 \times 3$. Naudojant Fišerio diskriminančių metodą iš atraminio tenzoriaus išrenkamos žymės su stipriausiomis diskriminančiomis savybėmis (geriausi rezultatai buvo gauti naudojant 49 žymės). Žymių



4 pav. Tenzoriaus, skirto Alzheimerio ligos nustatymui, struktūra

kiekis ir atraminio tenzoriaus matmenys nustatomi iteratyviai bandant visas įmanomas kombinacijas, kol gaunamas geriausias klasifikavimo rezultatas. Parametrų parinkimui buvo naudojamas tiesinis ir kvadratinis diskriminančių analizės klasifikatorius, taikant 10-ies sulenkimų patikrą. Didžiausias tikslumas siekė 76,1 % AL/KS klasifikavimo atveju.

Bendrosios išvados

Šioje daktaro disertacijoje nagrinėjami kraujagyslių skeletavimo algoritmai ir Alzheimerio ligos automatinis nustatymas. Darbe buvo pasiūlytas skeletavimo algoritmas, pagrįstas judėjimu išilgai ilgiausio spindulio. Kitas pasiūlytas algoritmas yra Gauso branduolių metodas pritaikytas trimačiai erdvei. Siekiant darbe numatytų tikslų, gauti rezultatai leidžia suformuluoti tokias išvadas:

1. Žingsninis skeletavimo algoritmas yra tinkamas vieno taško pločio, sužymėto, atsparaus triukšmui, subvokselinio tikslumo skeleto išskyrimui.
2. Gauso branduoliais pagrįsto metodo taikymas skeletą irgi išskiria su subvokseliniu tikslumu, tačiau skeleto kokybei stiprią įtaką daro branduolio parametrai. Esant įvairaus pločio kraujagyslių, skeleto kokybė suprastėja.
3. Esant glotniam kraujagyslių paviršiui, tiksliausiai kraujagyslių skeletą iš-

skiria iteratyvaus ploninimo metodus. Žingsninio skeletavimo metodus (1,1–1,8 taško tikslumu, priklausant nuo naudoto modelio), žingsninis metodus (1,0–3,7) taško, o Gauso branduolių metodus (1,3–7,9) taško tikslumu. Tačiau paveikus kraujagyslių paviršių triukšmu, žingsninio ir Gauso branduolių metodų rezultatai išlieka nepakitę, o iteratyvaus ploninimo tikslumas tesiekia 6,1–7,0 taško.

Kitoje disertacijos dalyje aptariamas automatinis ankstyvių ir patikimų žymių išskyrimas Alzheimerio ligos nustatymui taikant MR duomenis. Rezultatai leidžia suformuluoti tokias išvadas:

4. Geriausiai nusakančiomis Alzheimerio ligos stadiją žymėmis, išskirtomis iš MR duomenų yra Amono rago (PPK = 0,92) ir uodžiamosios žievės (PPK = 0,92) tūriai. Pasiūlytas integruotas Amono rago ir migdolo branduolio tūris pagerina PPK iki 0,94.
5. Pavienių žymių atveju tiksliausias klasifikavimo rezultatas buvo pasiektas taikant integruotą Amono rago ir migdolo branduolio tūrį ir siekė 85,4 % (JTR = 80,3 %, SPE = 87,5 %) sergančiųjų Alzheimerio liga atveju ir 67,9 % (JTR = 72,7 %, SPE = 63,0 %) pažintinių funkcijų sutrikimą turinčių subjektų atveju.
6. Sudėtinių žymių naudojimas pagerino klasifikavimo rezultatus 3,1 % Alzheimerio ligonių atveju. Geriausias pasiektas tikslumas – 88,5 % (JTR = 89,4 %, SPE = 87,5 %), naudojant 7 žymes. Pažintinių sutrikimų, turinčių pacientų automatinio klasifikavimo rezultatai pagerėjo 3,3 %, iki 71,2 % (JTR = 72,7 %, SPE = 69,8 %), kai buvo naudojamos 4 žymės.
7. Tenzorių dekompozicijos naudojimas leidžia išvengti segmentavimo žingsnio atrenkant žymes. Geriausias rezultatas buvo pasiektas naudojant 6-mačius tenzorius, sudarytus iš Amono rago, bei migdolo branduolio bei aplinkinių taškų ir siekė 76,1 % tikslumą, klasifikuojant Alzheimerio pacientus.

Autoriaus mokslinių publikacijų disertacijos tema sąrašas

Recenzuojamuose mokslo žurnaluose

Rokicki, J.; Matiukas, V.; Ušinskas, A.; Adaškevičius, R. 2010. Extraction of centre line from curvilinear objects, *Opto-Electronics Review Springer* 19(1): 22–29. ISSN 1230-3402. (INSPEC).

Rokicki, J. 2010. Skeletavimo metodų apžvalga, *Mokslas – Lietuvos ateitis = Science – future of Lithuania: Elektronika ir elektrotechnika* 2(1): 19–22. ISSN 2029-2341. (IndexCopernicus).

Rokicki, J.; Miniotas, D.; Meilūnas, M.; Ušinskas, A. 2007. An algorithm for step-wise skeletonization of blood vessel network, *Elektronika ir elektrotechnika* 8(80): 87–90. ISSN 1392-1215. (Thomson Reuters Web of Science).

Kituose mokslo leidiniuose

Rokicki, J.; Hiyoshi, H.; Vialatte, F; Ušinskas, A; Cichocki, A. 2012. Early Alzheimer's Disease Progression Detection Using Multi-Subnetworks of the Brain, *NCTA 2012*, 684–691. (INSPEC).

Matiukas, V.; Paulinas, M.; Rokicki, J. 2009. Trimačio modelio sudarymas skaitmeninei kraujagyslių analizei tomogramose, *Virtualūs instrumentai biomedicinoje, 2009 = Virtual instruments in biomedicine, 2009*, 1–4.

Rokicki, J. 2008. Kraujagyslių srities išskyrimo iš magnetinio rezonanso angiogramų apžvalga, *Mokslas – Lietuvos ateitis = Science – future of Lithuania: Elektronika ir elektrotechnika*, 16–24.

Rokicki, J.; Matiukas, V. 2008. Kraujagyslių skeletavimo metodų bei jų panaudojimo būdų apžvalga, *Virtualūs instrumentai biomedicinoje, 2008 = Virtual instruments in biomedicine, 2008*, 19–26.

Paulinas, M.; Rokicki, J. 2008. Panašios formos paviršių, centrinės ašies radimo ir filtravimo metodika, *Biomedicininė inžinerija = Biomedical engineering*, 209–212.

Rokicki, J.; Meilūnas, M. 2007. Blood network skeletonization, *Biomedicininė inžinerija = Biomedical engineering*, 174–150.

Rokicki, J.; Paulinas, M.; Meilūnas, M. 2006. Aneurizmos srities aproksimavimas geometrinėmis figūromis, *Biomedicininė inžinerija = Biomedical engineering*, 145–149.

Ušinskas, A.; Paulinas, M.; Rokicki, J. 2005. Trimačio modelio sudarymas skaitmeninei kraujagyslių analizei tomogramose, *Biomedicininė inžinerija = Biomedical engineering*, 248–251.

Rokicki, J.; Paulinas, M.; Ušinskas, A. 2005. Taškų pasiskirstymo modelio panaudojimas aneurizmų atpažinimui MRI tomogramose, *Biomedicininė inžinerija = Biomedical engineering*, 261–264.

Apie autorių

Jaroslav Rokicki gimė 1982 m. liepos 1 d. Vilniuje. 2004 m. įgijo kompiuterinių sistemų inžinerijos bakalauro laipsnį Vilniaus Gedimino technikos universiteto Elektronikos fakultete. 2006 m. įgijo kompiuterinių sistemų inžinerijos mokslo magistro laipsnį Vilniaus Gedimino technikos universiteto Elektronikos fakultete. 2007–2012 m. – Vilniaus Gedimino technikos universiteto doktorantas. Jaro-

slav Rokicki 2010 metais atliko praktiką „Sanyo“ kompanijos mokslinių tyrimų ir plėtros skyriuje. Nuo 2011 metų tyrimus atliko smegenų tyrimo instituto RIKEN pažangaus smegenų signalų apdorojimo laboratorijoje, Japonijoje.

COMPUTER AIDED ANALYSIS OF BRAIN IN MAGNETIC RESONANCE IMAGES

Problem under Investigation

MRI is a powerful, non-invasive hardware technology, with developed standard protocols for different MRI hardware vendors. Everyday it is becoming more widely accessible. MRI hardware is used for a number of tasks, one of them is to screen and visualize the brain of patients with diagnosed dementia. The problem investigated in this thesis is to develop digital image processing methods for prevention of the most widespread types of dementia, namely Alzheimer's disease and vascular dementia.

Dementia related brain atrophy is irreversible and new drugs, which are able to slow down the progression of it, are being developed. Therefore, its early and automatic detection is important. Early detection of Alzheimer's disease will be performed by applying our novel image and signal processing techniques. This thesis particularly focuses on sensitive and specific marker extraction from longitudinal data, and feature extraction and automatic classification of potential Alzheimer's subjects based mainly on MRI data. Moreover, Alzheimer's disease (AD) caused brain changes will be analyzed and compared with the normal brain aging process.

Topicality of the Thesis

Currently there is no widely accepted automatic signal or image processing methods for the detection of Alzheimer's disease or description of the blood vessels' quality in medical routines. Data produced by structural MRI hardware, promises to aid diagnosis with easily obtainable markers for the AD disease and vascular dementia progression. The development of reliable and automatic MRI digital image analysis methods can reinforce the disease diagnosis based on cognitive scores and help to start patient treatment earlier.

Complex signal and image algorithms are needed to manage the huge amount of data produced by these electronic devices, to process it and manipulate data to the shape easily comprehensible by physicians and patients.

Research Object

Research object of this thesis is medical images of human brain obtained by using T1 weighted MRI hardware with 1.5 T. Moreover, we apply novel techniques of image and signal processing for the sensitive and specific feature extraction from the MRI data for automatic classification tasks.

The Aim of the Thesis

The goal of this work is to develop digital image processing methods suitable for the early detection of dementia caused by Alzheimer's or vascular disease from the MRI scans of the brain.

Thesis Tasks

The main tasks relating to the aim of the work are as follows:

1. To analyze recent literature on the blood vessel skeletonization, Alzheimer's disease markers, their progression and application for the automatic disease detection tasks.
2. To create a robust, reliable, labeled, smooth, one-pixel blood vessel skeletonization algorithm for digital MRI scans that is capable to describe blood vessel network and to develop methods for the qualitative description of the extracted skeleton.
3. To define MRI based markers leading to the conversion from cognitive normal state to Mild Cognitive Impairment (MCI) and the markers leading to more advanced states of Alzheimer's disease (AD). To evaluate the extracted markers using the automatic classification methods and cross-validation procedures.
4. To create method for the automatic AD and MCI classification based on the MRI data.
5. To apply the novel digital processing techniques, such as tensor decomposition, to the problem of markers extraction from MRI data.

Research Methodology

In this work kernel based and step-wise based skeleton extraction, tensor decomposition, discriminant analysis classification methods were applied. Algorithms were implemented in MATLAB programming environment, automatic brain segmentation was done using FreeSurfer software. The visualizations were done with MevisLab software and The Visualization Toolkit library.

Scientific Novelty

1. The proposed step-wise skeleton extraction and kernel-based algorithms are resistant to the surface noise.
2. The multi region based AD and MCI subnetworks classification technique improves the results by 3–5% if compared to one based on solitary subnetwork and can be applied to confirm or consolidate AD or MCI diagnosis based solely on the cognitive assignments.

3. Tensor decomposition based method can help to remove tedious and imprecise segmentation step of brain subnetworks while extracting the robust AD progression markers directly from the raw MRI data.
4. Due to difficulties in defining the precise boundary between the hippocampus and amygdala regions, it was proposed to integrate both of them. Integrated volume improves classification results in comparison to the case when region volumes are analyzed separately.

Practical Significance of Achieved Results

1. 2D version of Kernel based skeletonization algorithm was used in the joint research project “Interactive Algorithms for Spatial Model Element Identification and Smoothing“ with JSC “Elintos prietaisai”.
2. Step-wise skeletonization algorithm was used as an intermediate step for the aneurysm detection in pan-European EUREKA project AMRA (E!3475) named ”Automatic Detection and Analysis of Human Intracranial Saccular Aneurysms on Angiography Images”.
3. Automatic AD detection methods based on MRI data were developed and tested during the internship at the Advanced Brain Signal Processing Lab, Brain Science Institute, RIKEN, Japan.

Defended Statements

1. Proposed parameters free, step-wise skeletonization algorithm is able to extract labeled, smooth, one pixel wide skeleton from the segmented MRI images.
2. Alzheimer’s disease progression can be effectively identified using MRI hardware based markers, the volumes of hippocampus, entorhinal cortex and amygdala. Due to the problems of identifying the precise border between the amygdala and hippocampus an integrated volume marker for the both structures is proposed.
3. MRI hardware based markers can be used for the early and automatic Alzheimer’s disease detection. Proposed automatic brain image analysis algorithms, based on the volumetric changes evaluation in subcortical structures allow us to achieve accuracy of 85%, for single brain sub-network, and accuracy of 88% when a combination of features was used.

Approval of the Results

The main thesis results were published in 12 scientific papers, of which 3 papers were published in the peer-reviewed scientific journals, 6 in the proceedings

of the international conferences and 3 in the proceedings of national conferences. Moreover, results were presented in 21 scientific conferences (based in Lithuania, Estonia, Latvia and Spain).

Paper entitled “Early Alzheimer’s Disease Progression Detection Using Multi-Subnetworks of the Brain” was awarded the prize for the best student paper at the 5th International Conference of Neural Computation Theory and Applications, NCTA 2012 in Barcelona.

Part of the research was completed while performing a joint research project “Analysis and Research of Interactive Algorithms for Identification and Processing of 3D Models”, Nr. E07-57/2140-MA with JSC “Elintos prietaisai”. The research aimed to develop and implement algorithms for the unorganized point cloud extraction from 2D data, cloud filtering and surface reconstruction.

The other part of research was accomplished during pan-European EUREKA project AMRA (E!3475), entitled “Automatic Detection and Analysis of Human Intracranial Saccular Aneurysms on Angiography Images”. The research aimed to develop algorithms on MRI data in order to evaluate the region of intracranial saccular aneurysm and to implement the new computer aided medical diagnostic tools for the personal computer use.

Dissertation Structure

Dissertation consists of 4 chapters: introduction, review of skeletonization and Alzheimer’s disease detection methods, blood vessel skeletonization, materials and methods for Alzheimer’s disease, results of automatic classification and general conclusions. In the Introduction the research object, main goal and tasks, scientific novelty, research object, practical significance and defended statements are presented.

Chapter 1 reviews the most recent literature about skeletonization and automatic Alzheimer’s disease detection methods. Chapter is concluded by defining the problems which are being solved in this PhD thesis. Chapter 2 deals with the blood vessel segmentation methods. Two new skeleton extraction methods were proposed. First one, called step-wise, is based on the step-wise traversing along the longest ray through the blood vessel tree. Second one, called kernel-based was expanded in this work to 3D space. Algorithms quality was discussed, quantified and compared against manually extracted skeleton for the blood vessel models. Moreover, all the algorithms were compared against iterative thinning method. Chapter 3 describes used Alzheimer’s subjects data together with its analysis methods. Second part of this chapter describes the cross sectional and longitudinal changes in the brain among different groups of subjects. Chapter 4 discusses the robustness of the MRI based disease markers. 10 cortical and subcortical MRI based volumetric markers were investigated. In the second part of the chapter automatic classifica-

tion results were discussed. Work is summarized by general conclusions chapter.

There are 3 appendixes attached to the thesis. Thesis consists of 130 pages, with 34 pictures, 27 tables and 117 references.

General Conclusions

This PhD thesis investigates the blood vessel's skeleton extraction and Alzheimer's disease progression. One novel algorithm, based on the step-wise tracing along the longest ray was proposed. The other proposed algorithm was extension of Gauss kernel based method to 3D space. While developing algorithms we obtained these important results:

1. Skeleton extracted by means of step-wise algorithm is one dimensional, reliable, robust, indexed and has sub-voxel precision.
2. Gaussian-kernel algorithm also works with sub-voxel precision, but it is extremely sensitive regarding the kernel width parameter. Therefore, its performance drops dramatically when the blood vessel's diameter varies a lot.
3. If blood vessel surface is smooth the most precise skeleton is extracted by means of iterative thinning (1.1–1.8 voxel precision, depending on the model), step-wise (1.0–3.7) and kernel-based (1.3–7.9). If the object's surface is noisy, the step-wise and kernel-based results remain unaltered, while the performance of iterative thinning algorithm drops to 6.1–7.0 points.

The other part of PhD thesis deals with the extraction of early and robust MRI based markers to detect Alzheimer's disease. The following results were obtained:

4. In AD case the most important markers were hippocampus (AUC = 0.92) and entorhinal cortex (AUC = 0.92). Proposed unified marker, consisting of hippocampus and amygdala volumes improves the AUC to 0.94.
5. The best classification score for a single feature was obtained when hippocampus+amygdala marker was used with b-ACC = 85.4% (SEN = 80.3%, SPE = 87.5%) in the AD and 67.9% (SEN = 72.7%, SPE = 63.0%) in the MCI case.
6. Multi feature approach gives the classification results improvement by 3.1% compared to the single feature case for the AD/NC classification. The best result was 88.5% (SEN = 89.4%, SPE = 87.5%) when 7 features were used. In the MCI case multi-feature approach improved the result by 3.3%, to b-ACC = 71.2% (SEN = 72.7%, SPE = 69.8%) when 4 features vector was used.
7. Tensor decomposition allows us to omit tedious and time consuming seg-

mentation step and extract MRI markers directly from the gray-scale data. In the case of AD, the best classification result was obtained by extracting the hippocampus and amygdala regions, reaching the accuracy of 76.1%.

About the Author

Jaroslav Rokicki was born in Vilnius, in 1982. First received degree was in the field of Electronic Engineering, Faculty of Electronics, Vilnius Gediminas Technical University, 2004. Master of Science in Electronic Engineering was received from the Faculty of Electronics, Vilnius Gediminas Technical University, 2006. In 2007–2012 – PhD student of Vilnius Gediminas Technical University. Jaroslav Rokicki 2010 m. made an industrial internship in R&D department of Sanyo company, Japan. Since 2011 he continued working on the PhD thesis in the Lab for the Advanced Brain Signal Processing, RIKEN Institute, Tokyo, Japan.

Jaroslav Rokicki
jarek.rokicki@gmail.com

**GALVOS SMEGENŲ MAGNETINIO REZONANSO VAIZDŲ
KOMPIUTERINĖ ANALIZĖ**

Daktaro disertacijos santrauka
Technologijos mokslai, elektros ir elektronikos inžinerija (01T)

**COMPUTER AIDED ANALYSIS OF BRAIN IN MAGNETIC RESONANCE
IMAGES**

Summary of Doctoral Dissertation
Technological Sciences, Electrical and Electronic Engineering (01T)

2012 12 14. 1,5 sp. l. Tiražas 70 egz.
Vilniaus Gedimino technikos universiteto leidykla „Technika“,
Saulėtekio al. 11, LT-10223 Vilnius, <http://leidykla.vgtu.lt>
Spausdino UAB „Ciklonas“,
J. Jasinskio g. 15, LT-01111 Vilnius