

**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
«ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ»**

Центр непрерывного образования  
Факультета компьютерных наук

**ИТОГОВЫЙ ПРОЕКТ**

**Построение глубоких сверточных нейронных сетей для автоматической сегментации  
снимков МРТ**

Выполнил (а):

Шахова Ирина Сергеевна

Руководитель:

Кондратьева Екатерина Андреевна

Москва 2021

## **Оглавление**

<b>Введение</b>	<b>3</b>
<b>1. Обзор предметной области</b>	<b>5</b>
<b>2. Входной набор данных</b>	<b>9</b>
<b>3. Методы и инструменты</b>	<b>11</b>
3.1. Предобработка данных	11
3.2. Аугментация данных	12
3.3. Оценка качества модели	14
3.4. Обучение нейронной сети	14
3.5. Визуализация	16
<b>4. Эксперименты</b>	<b>17</b>
4.1. Baseline	17
4.2. Повышение качества сегментации	22
4.3. Проверка качества модели на тестовой выборке	27
<b>5. Применение разработанной модели</b>	<b>31</b>
<b>Заключение</b>	<b>36</b>
<b>Список литературы</b>	<b>37</b>

## **Введение**

Изменения в структурах головного мозга могут служить нейроанатомическими биомаркерами зарождающихся или развивающихся расстройств, диагностика которых затруднена вследствие вариативности симптомов, а также разобщенности классификаций [1]. Так, например, атрофия тканей является одним из распространенных биомаркеров, используемых при диагностике болезни Альцгеймера, эпилепсии, шизофрении, рассеянном склерозе и многих других неврологических заболеваниях и расстройствах [2]. Для количественной оценки изменения объемов структур необходимы сегментация и соответствующие измерения тканей мозга.

Распространенным методом структурного анализа головного мозга является магнитно-резонансная томография (МРТ). Данный способ позволяет получить изображения с высокой контрастностью мягких тканей и высоким пространственным разрешением, а также не представляет известных рисков для здоровья. Использование МРТ-изображений для количественного анализа информации о тканях головного мозга имеет решающее значение в многочисленных диагностических и прогностических протоколах [3].

Сегментация структур мозга по снимкам МРТ представляет собой процесс назначения каждому пикселю (для 2D-изображений) или вокселю (для 3D-изображений) метки, описывающей принадлежность помеченного пикселя/вокселя к той или иной структуре. Таким образом, ручная сегментация снимков МРТ головного мозга и дальнейшее ручное измерение объемов структур путём подсчета пикселей/вокселей, помеченных искомой меткой, представляют собой трудоёмкую задачу [4].

Целью данной работы является автоматизация процесса сегментации структур головного мозга по снимкам МРТ.

Задачи, выполнение которых необходимо для достижения поставленной цели:

- определение набора входных данных и архитектуры нейронной сети;
- построение первоначальной модели для семантической сегментации снимков МРТ головного мозга;
- проведение экспериментов и реализация методов повышения качества сегментации структур головного мозга;
- применение разработанных моделей машинного обучения.

## 1. Обзор предметной области

Применение методов глубокого обучения для решения задач сегментации медицинских изображений и, в частности, снимков МРТ головного мозга, позволяет достичь более высоких результатов по сравнению с классическими подходами машинного обучения и компьютерного зрения. На рисунке 1 представлены графики, демонстрирующие рост количества статей, посвященных применению подходов глубокого машинного обучения для решения задач анализа медицинских изображений.

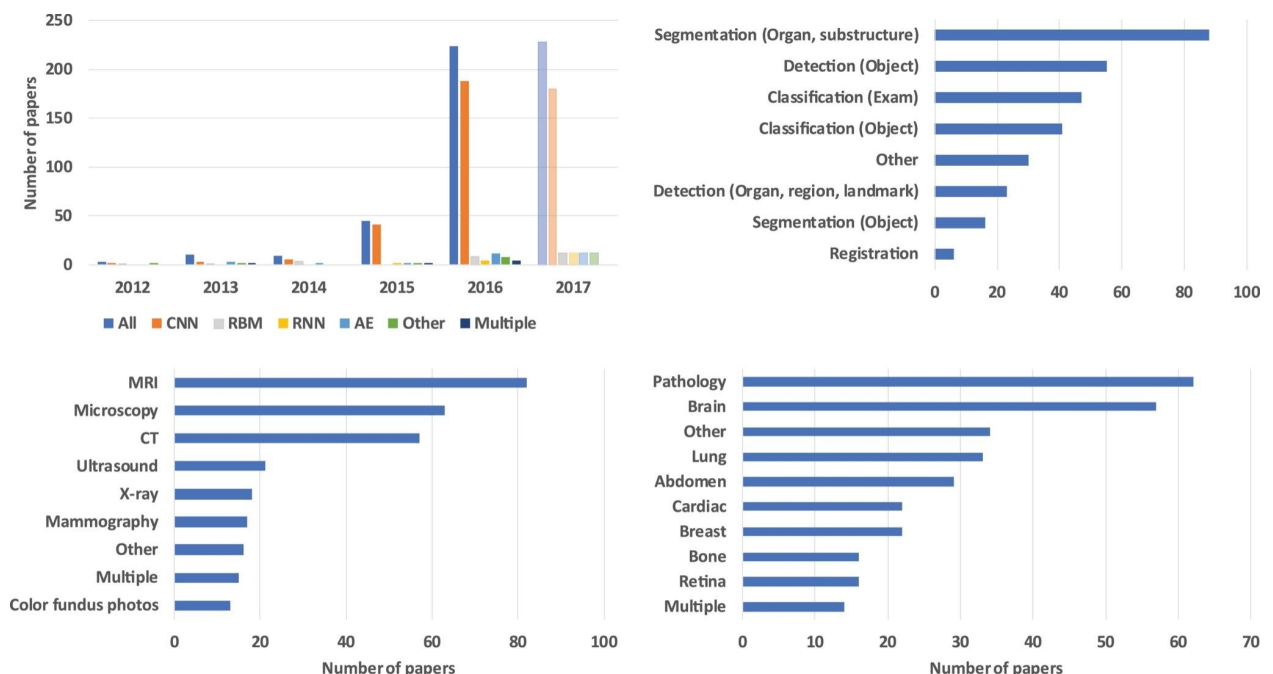


Рисунок 1 – Количество статей, посвященных анализу медицинских изображений [5]

На графиках видно, что уже в 2016 году методы глубокого обучения стали активно применяться для решения задач обработки снимков МРТ, сегментации и автоматического выявления патологий, а также анализа изображений головного мозга.

На текущий момент, подходы, основанные на глубоком обучении, применяются для сегментации опухолей и повреждений мозга [6-11], прогнозирования заболеваний и их прогрессирования [12-13], сегментации отдельных структур [14-24] и полной сегментации головного мозга [25-31].

Ключевым подходом при решении задач сегментации медицинских изображений является использование полносверточных нейронных сетей (FCN), поскольку данный тип сетей позволяет прогнозировать категории всех пикселей одновременно, сохраняя пространственную информацию об их расположении [32].

Основной архитектурой для семантической сегментации медицинских изображений является архитектура U-Net, представленная в 2015 году и на момент написания данной работы процитированная свыше 32 тысяч раз по данным Google Scholar. Данная архитектура была целенаправленно предложена для более эффективного решения задачи семантической сегментации медицинских изображений, а потому её использование позволяет решать указанную задачу с высокой точностью, за меньшее время и не предъявляя требований к размеру набора входных данных.

U-Net представляет собой архитектуру типа «энкодер-декодер», схематично изображенную на рисунке 2. “Энкодер” (левая часть) состоит из повторяющегося применения двух сверток  $3 \times 3$ , за которыми следуют ReLU и операции “max pooling”  $2 \times 2$  с шагом (stride) 2. На каждом “downsampling” шаге количество каналов увеличивается вдвое. “Декодер” (правая часть) состоит из “upsampling” шагов путем свертки (“up-convolution”)  $2 \times 2$ , вдвое уменьшающей количество каналов, конкатенации с соответствующей обрезанной на этапе “энкодера” картой признаков, двух сверток  $3 \times 3$ , каждая из которых сопровождается ReLU. На последнем слое свертка  $1 \times 1$  используется для отображения каждого 64-компонентного вектора признаков на желаемое количество классов. Всего в сети 23 сверточных слоя [33].

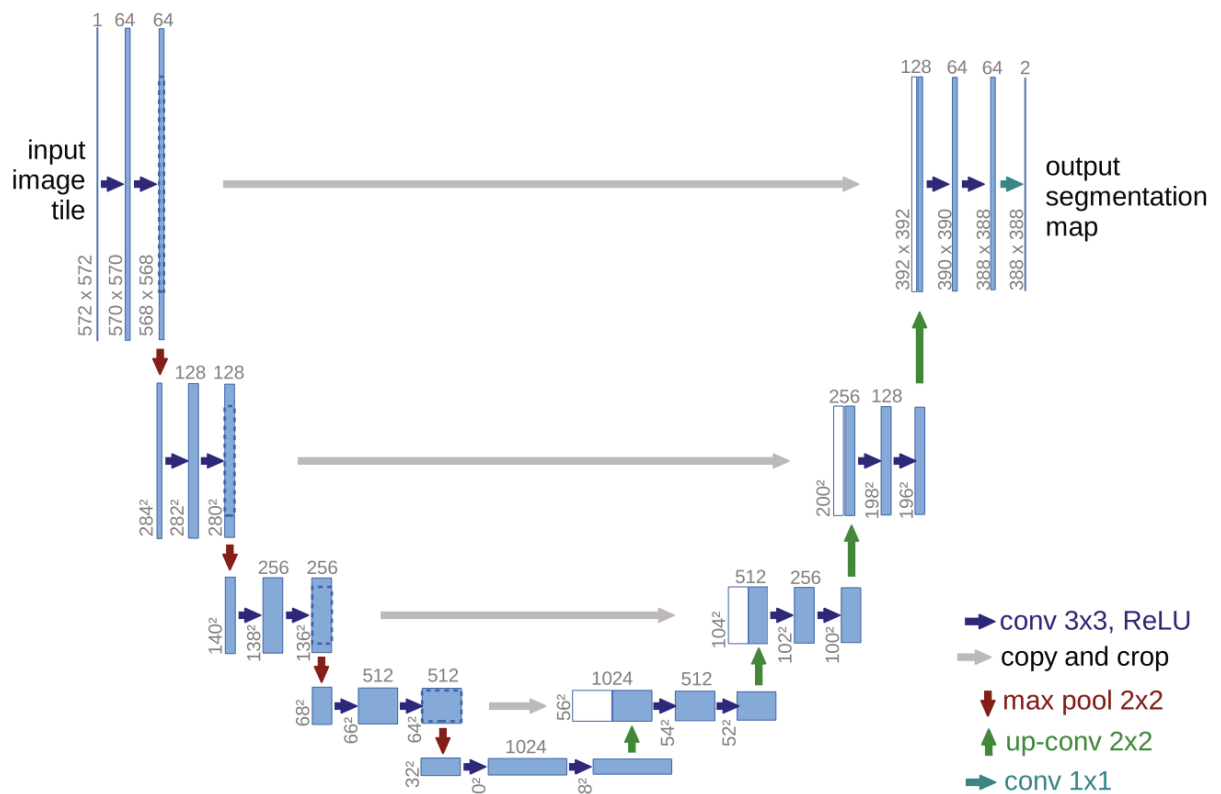


Рисунок 2 – Архитектура U-Net [33]

Обратим внимание, что в классической реализации архитектура U-Net предназначена для работы с двумерными изображениями. Для обработки медицинских 3D-изображений, какими являются рассматриваемые в данной работе результаты МРТ головного мозга, используется архитектура 3D U-Net. Данная архитектура основана на архитектуре U-Net, однако в качестве входных данных 3D U-Net принимает трехмерные объемы и обрабатывает их с помощью соответствующих трехмерных операций, в частности, трехмерных сверток, трехмерных операций “max pooling” и трехмерных “up-convolutional” слоев. Архитектура 3D U-Net дублирует подходы, описанные выше в контексте U-Net, применяя трехмерные операции, тем самым действуя на каждое измерение. Отличием 3D U-Net от U-Net является

применение пакетной (“batch”) нормализации перед каждым ReLU, что обеспечивает лучшую сходимость [34].



## 2. Входной набор данных

В качестве датасета для обучения модели была использована выборка из набора данных проекта Human Connectome (HCP) [35]. Выборка включает в себя данные 427 взрослых здоровых людей в возрасте от 22 до 35 лет. Данные содержат следующие поля:

- *Subject* – идентификатор записи;
- *norm* – ссылка на T1-взвешенное изображение МРТ головного мозга для соответствующей записи;
- *aparc+aseg* – ссылка на маску сегментации структур головного мозга.

Файлы (*norm* и *aparc+aseg*) представлены в формате NIFTI-1 (Neuroimaging Informatics Technology Initiative), используемом для хранения информации об изображениях, полученных в результате магнитно-резонансной томографии [36]. Данные об изображениях включают в себя:

- тензор размерности 256x256x256, один элемент которого соответствует одному вокселю. Для МРТ снимков (*norm*) элементы тензора описывают яркость (intensity) пикселей, для маски сегментации (*aparc+aseg*) – номер класса, соответствующий структуре мозга, к которой принадлежит данный пиксель;
- определения координат, связывающих индекс вокселя с пространственным положением;
- метаданные – сопроводительная информация о данных.

Примеры визуализации изображения МРТ головного мозга (*norm*) и соответствующей ему маски сегментации (*aparc+aseg*) приведены на рисунках 3 и 4 соответственно. Визуализация выполнена при помощи инструментов библиотеки Nilearn [37]. Координаты среза для визуализации вычислены автоматически средствами указанной библиотеки [38].

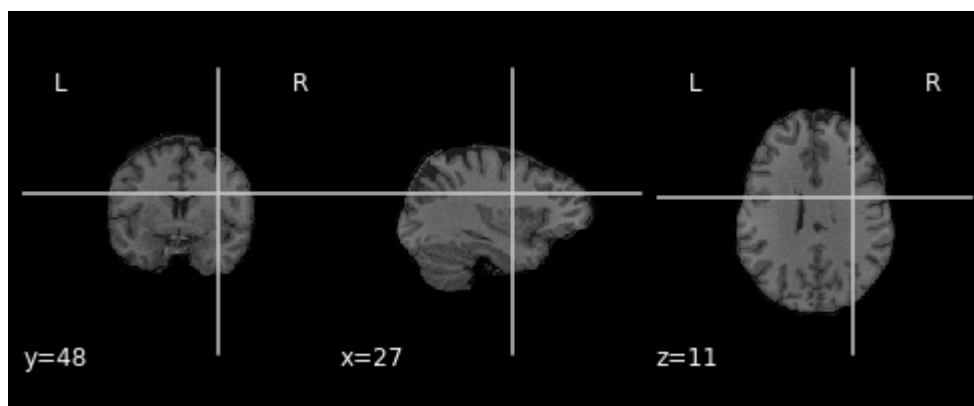


Рисунок 3 – Пример визуализации МРТ-изображения

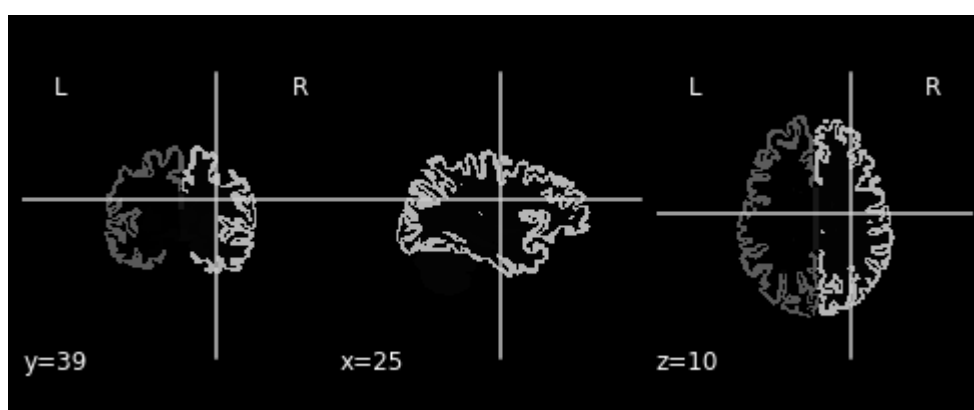


Рисунок 4 – Пример визуализации маски сегментации

Значения яркости пикселей МРТ-изображений, рассматриваемых в данной работе, варьируются от 0 до 174. В маске сегментации представлено 114 классов, каждому классу соответствует отдельная структура, например, значению “4” в *aparc+aseg* соответствует левый боковой желудочек (*Left-Lateral-Ventricle*), значению “16” – ствол головного мозга (*Brain-Stem*), значению “17” – левый гиппокамп (*Left-Hippocampus*) и др [39].

### 3. Методы и инструменты

#### 3.1. Предобработка данных

В качестве основного инструмента в рамках данной работы была выбрана библиотека TorchIO, которая представляет собой решение для обеспечения эффективной работы с медицинскими изображениями в задачах, связанных с применением глубокого обучения [40].

Первым шагом в построении модели для сегментации структур головного мозга стало создание датасета объектов класса *torchio.SubjectsDataset*. Проходом по спискам с ссылками на изображения МРТ и соответствующие им маски сегментации для каждого из 427 объектов исходного датасета был собран словарь, состоящий из двух пар “ключ-значение”:

- *MRI* (*torchio.Image*) – тензор, воксели которого описывают яркость (intensity) пикселей;
- *LABEL* (*torchio.Image*) – тензор, воксели которого описывают метки сегментации.

Далее описанный словарь был сконвертирован в объект класса *torchio.Subject*, из которых состоит результирующий список.

В данной работе было принято решение выделить 80 структур мозга и собрать их в 5 групп: желудочки, ствол головного мозга, гиппокамп, амигдала, серое вещество. Причиной, по которой в работе рассматриваются указанные группы, является необходимость последующего применения разработанной модели на датасете [41], включающем данные людей с такими расстройствами, как шизофрения, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности. Особенности выделенных структур являются нейроанатомическими биомаркерами указанных расстройств, что подробнее будет описано в заключительной главе данной работы.

Данное решение потребовало перекодирования целевой маски сегментации – соответствие исходных (идентификаторов структур) и новых значений (номеров классов) представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Соответствие структур головного мозга и классов сегментации

Название группы	Номер класса	Идентификаторы структур
Желудочки	1	4, 5, 14, 15, 43, 44, 72
Мозговой ствол	2	16
Гиппокамп	3	17, 53
Амигдала	4	18, 54
Серое вещество	5	1002, 1003, 1005, 1006, 1007, 1008, 1009, 1010, 1011, 1012, 1013, 1014, 1015, 1016, 1017, 1018, 1019, 1020, 1021, 1022, 1023, 1024, 1025, 1026, 1027, 1028, 1029, 1030, 1031, 1032, 1033, 1034, 1035, 2000, 2001, 2002, 2003, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022, 2023, 2024, 2025, 2026, 2027, 2028, 2029, 2030, 2031, 2032, 2033, 2034, 2035

### 3.2. Аугментация данных

В ходе проведения экспериментов, описание которых будет представлено в следующей главе, было принято решение об использовании аугментации данных для повышения качества модели. Для определения аугментаций, использование которых целесообразно в рамках решаемой задачи, в первую очередь были рассмотрены аугментации, позволяющие улучшить точность сегментации опухолей на МРТ-изображениях головного мозга [42]. На рисунке 5 представлены результаты сравнительного анализа статей, описывающих применение тех или иных аугментаций для решения указанной задачи.

References	Model	Flip	Rot.	Trans.	Scale	Shear	Elastic	GAD	Pixel-wise	
Albiol et al., 2019	VGG, Inception, Dense		3D affine transformations							
Benson et al., 2018*	CNN (encoder-decoder)	Yes							Random	
Carver et al., 2018	U-Net	Yes								
Chandra et al., 2018	V-Net, ResNet-18, FC-CRF	Yes			Yes					
Dai et al., 2018	Domain-adapted U-Net	Yes								
Feng et al., 2018	U-Net	Yes								
Gholami et al., 2018*	U-Net							PDE		
Isensee et al., 2018	U-Net	Yes	Yes		Yes		Random		Gamma	
Kao et al., 2018	DeepMedic, 3D U-Net	Yes								
Kermi et al., 2018	U-Net	Yes	Yes	Yes						
Lachinov et al., 2018*	Cascaded U-Net	Yes					B-spline		Gaussian	
Ma and Yang, 2018	3D CNN	Yes	Yes		Yes					
McKinley et al., 2018	Dense CNN	Yes	Yes						Shift, scale	
Mehta and Arbel, 2018	U-Net		Yes	Yes	Yes	Yes				
Myronenko, 2018	CNN (encoder-decoder)	Yes			Yes				Shift	
Nuechterlein and Mehta, 2018	3D-ESPNet	Yes			Yes					
Puybureau et al., 2018	VGG-16		Yes		Yes					
Rezaei et al., 2018†	Voxel-GAN		Yes		Yes				Gaussian	
Sun et al., 2018	CNN, DFKZ, 3D CNN	Yes							Gaussian	
Wang et al., 2018†	CNN	Yes	Yes		Yes				Random	
Number of methods utilizing this augmentation→			15	8	2	9	1	2	1	8
Percentage (%) of methods utilizing this augmentation→			75	40	10	45	5	10	5	40

The top-performing techniques (over the unseen test set) are annotated with green.

\*The authors verified the impact of data augmentation of the generalization abilities of their deep models.

†The authors used both training- and test-time data augmentation.

Рисунок 5 – Применение аугментаций для задачи сегментации опухолей [42]

Наиболее высокие значения метрик оценки качества моделей были получены в статьях, выделенных на рисунке 5 зеленым цветом. Обращая внимание на данные результаты, было принято решение рассмотреть для использования в рамках данной работы следующие аугментации, реализованные средствами TorchIO [43]:

- *RandomFlip* – зеркальное отражение вдоль заданных осей;
- *RandomAffine* – случайное аффинное преобразование;
- *RandomGamma* – случайное изменение контраста изображения, путем возведения исходного значения в степень  $\gamma$ ;
- *RandomAnisotropy* – уменьшение размерности изображения вдоль осей и увеличение до исходного;
- *RandomBlur* – размытие изображения с использованием фильтра Гаусса случайного размера;

- *RandomBiasField* – добавление случайных артефактов магнитного поля МРТ, представляемых в виде колебаний яркости пикселей.

### 3.3. Оценка качества модели

Для оценки качества модели была выбрана метрика DICE, как наиболее часто используемая метрика для валидации результатов трехмерных медицинских изображений [44].

Данная метрика (для одного класса) вычисляется как результат деления удвоенной мощности множества, являющегося результатом пересечения целевого тензора (ground truth) и результата сегментации, на сумму их мощностей:

$$DICE = \frac{2 |S_g^1 \cap S_t^1|}{|S_g^1| + |S_t^1|} \quad (1)$$

где  $S_g^1$  – множество пикселей, помеченных номером искомого класса в целевом тензоре;

$S_t^1$  – множество пикселей, помеченных номером искомого класса в тензоре, полученном в результате сегментации.

*DICE* принимает значения от 0 до 1.

### 3.4. Обучение нейронной сети

Обучение модели велось в Google Colab версии Pro с использованием фреймворка PyTorch [45]. Несмотря на то, что Pro-версия предоставляет более производительные видеокарты по сравнению с бесплатной версией Google Colab и с меньшей вероятностью ограничивает использование GPU при продолжительных вычислениях [46], было принято решение

использовать в качестве входных данных не целые МРТ-изображения, а их части (patch) ввиду вычислительной сложности [47]. Так, исходное трехмерное изображение при помощи средств TorchIO разбивается на части размера 64x64x64, из которых собирается набор (batch) размера 16.

Для решения поставленной в рамках данной работы задачи была выбрана архитектура 3D U-Net по причинам, описанным во втором разделе, оптимизатор AdamW [48] и планировщик (scheduler) ReduceLROnPlateau [49] из пакета torch.optim.

В процессе участвуют три набора данных:

- 1) обучающая выборка (384 объекта);
- 2) валидационная выборка (43 объекта);
- 3) тестовая выборка (3 объекта).

Перед началом каждой итерации вычисляется значение функции потерь на валидационной выборке. Функция потерь на данном этапе и далее на каждой итерации вычисляется по формуле:

$$DL (Dice Loss) = \frac{\sum_{i=0}^n (1 - DICE_i)}{n} \quad (2)$$

где  $DICE_i$  – значение метрики на  $i$ -м классе;

$n$  – количество классов.

В контексте данной задачи  $n = 6$ : 5 классов интереса и фон (класс 0).

Каждая итерация (эпоха) состоит из двух процессов: обучения и валидации модели, и включает следующие шаги:

- 1) подгрузка данных с использованием средства TorchIO DataLoader, который позволяет проводить подготовку данных (выделение патчей и сбор батча) параллельно;

- 2) использование модели, полученной после предыдущей итерации на входном наборе данных;
- 3) вычисление функции потерь (общая функция потерь вычисляется как среднее значение функции потерь на каждом batch);
- 4) если выполняется обучение (а не валидация), то пересчитываются градиенты и делается шаг оптимизатора – обновляются параметры модели;
- 5) сохраняются значения метрик.

### 3.5. Визуализация

Отображение результатов сегментации потребовало реализации метода отрисовки полученного тензора, состоящего из меток классов, соответствующих каждому пикселю изображения. Для решения данной задачи была использована библиотека Matplotlib [50]. Визуализация изображения была реализована путем представления центральных срезов 3D-изображения в трех проекциях.

На рисунке 6 представлено изображение целевой маски сегментации (ground truth) случайного объекта выборки.

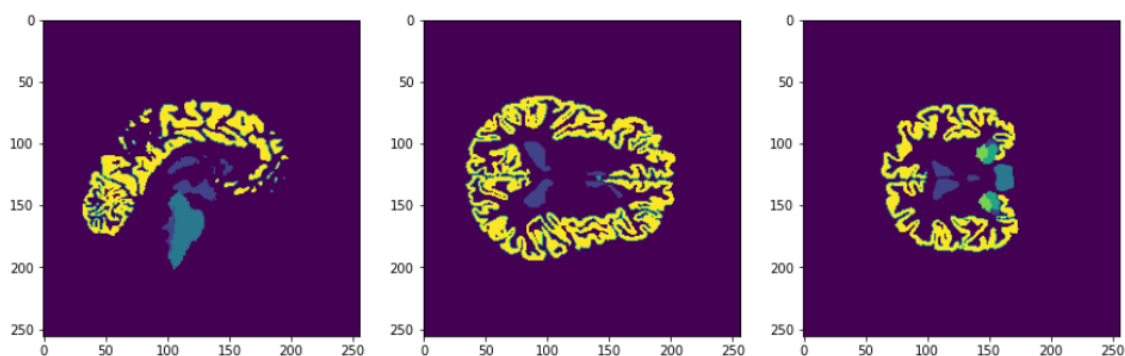


Рисунок 6 – Визуализация маски сегментации



## 4. Эксперименты

### 4.1. Baseline

Первым экспериментом стало обучение первоначальной модели, к входному датасету в данном эксперименте не были применены никакие аугментации и трансформации. Модель была обучена на 10 эпохах. Ввиду тяжеловесности вычислений модель обучалась в два подхода по 5 эпох. После первых 5 эпох обучения веса модели были сохранены и затем подгружены для продолжения обучения.

На рисунках 7 и 8 представлены графики среднего значения функции потерь на обучающей выборке на первых и последующих пяти эпохах соответственно. На рисунках 9 и 10 представлены аналогичные графики для валидационной выборки.

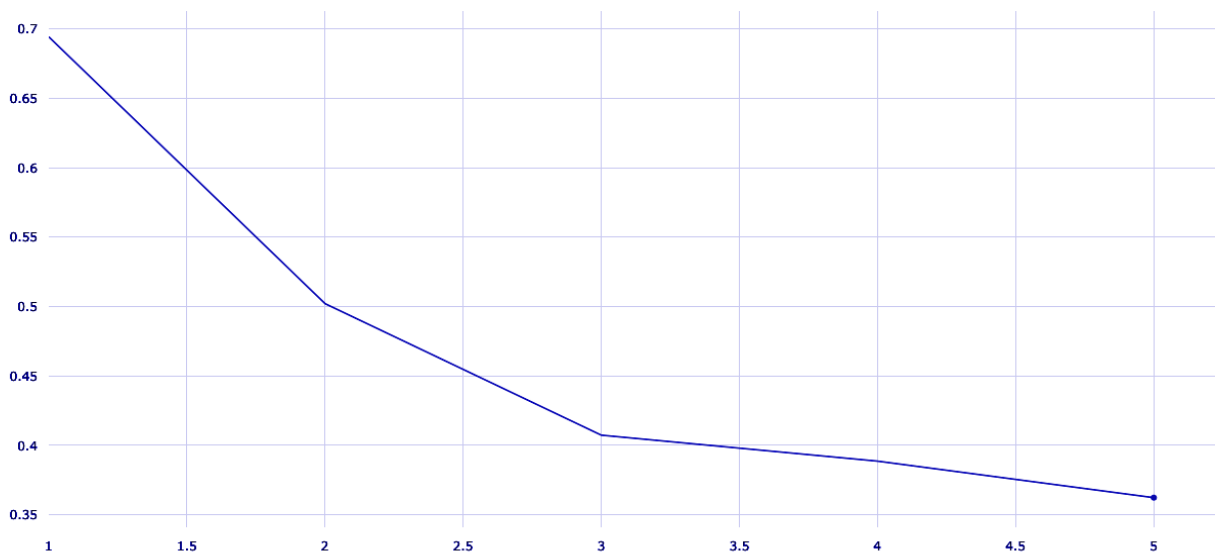


Рисунок 7 – График среднего значения функции потерь на обучающей выборке (эпохи 1-5)

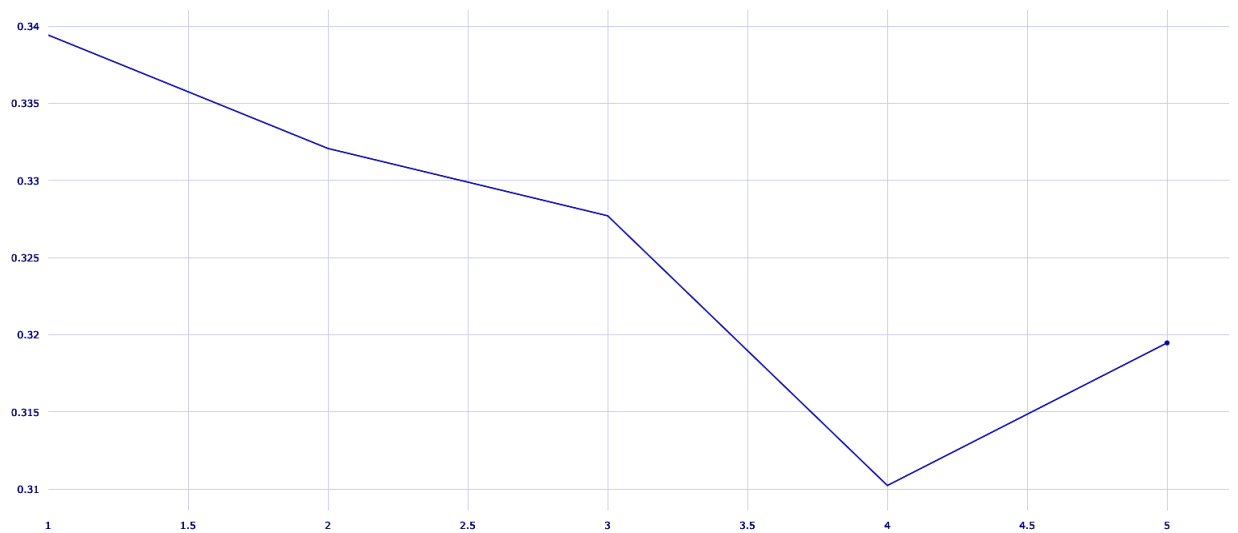


Рисунок 8 – График среднего значения функции потерь на обучающей выборке (эпохи 6-10)

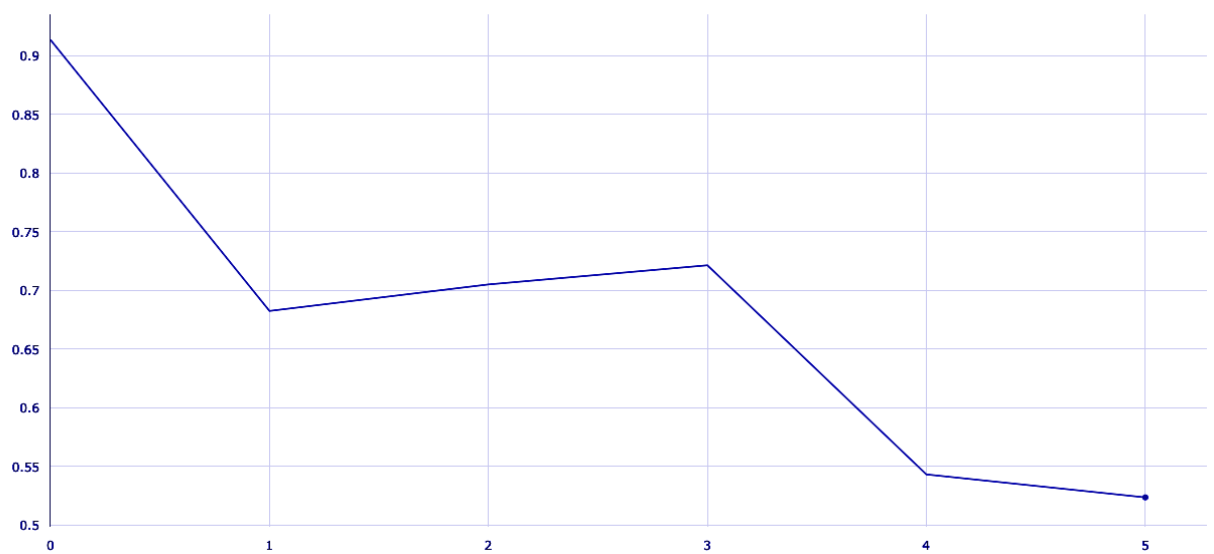


Рисунок 9 – График среднего значения функции потерь на валидационной выборке (эпохи 1-5)

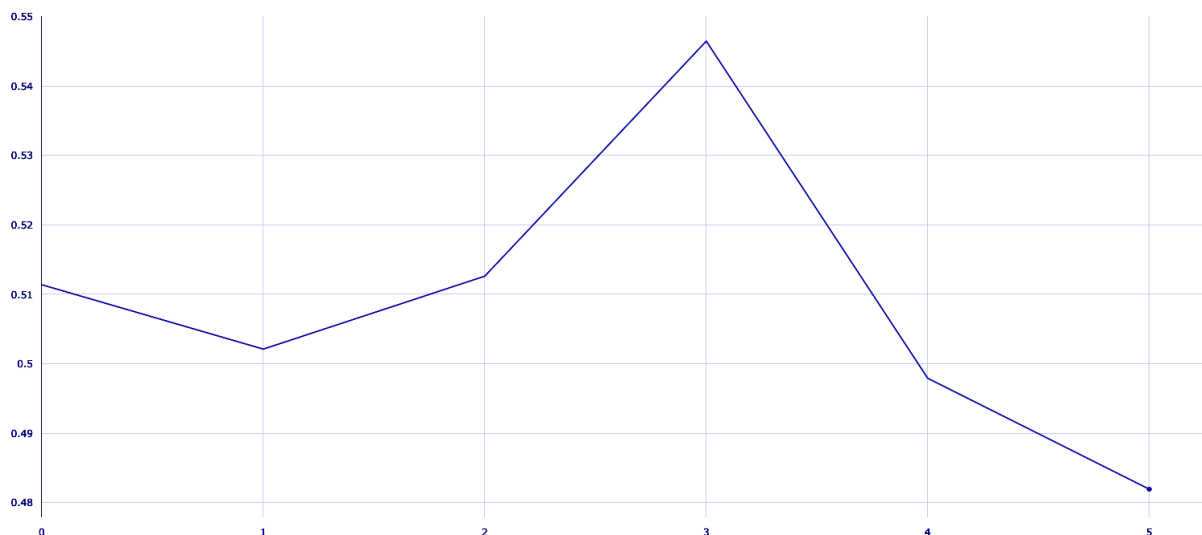


Рисунок 10 – График среднего значения функции потерь на валидационной выборке (эпохи 6-10)

На рисунках 11 и 12 представлены графики изменения значения DICE в разрезе классов на обучающей выборке. На рисунках 13 и 14 – аналогичные значения на валидационной выборке.

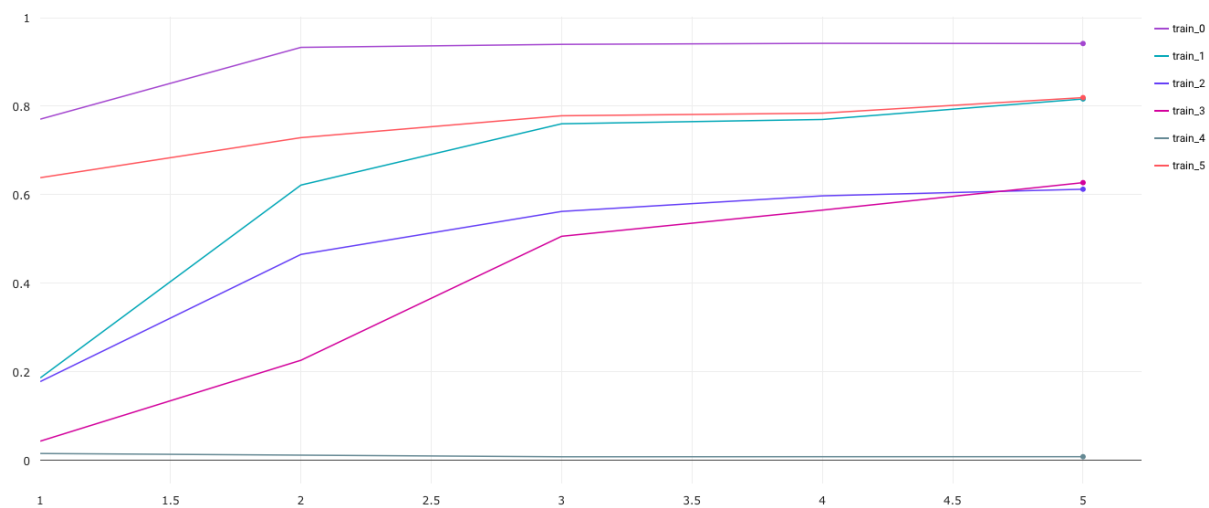


Рисунок 11 – Значения DICE на обучающей выборке (эпохи 1-5)

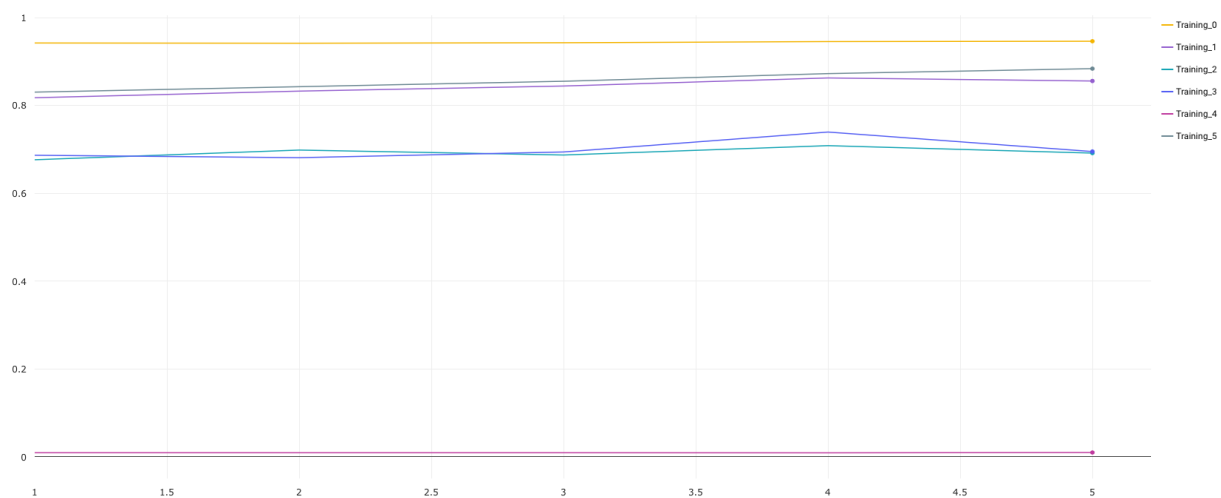


Рисунок 12 – Значения DICE на обучающей выборке (эпохи 6-10)

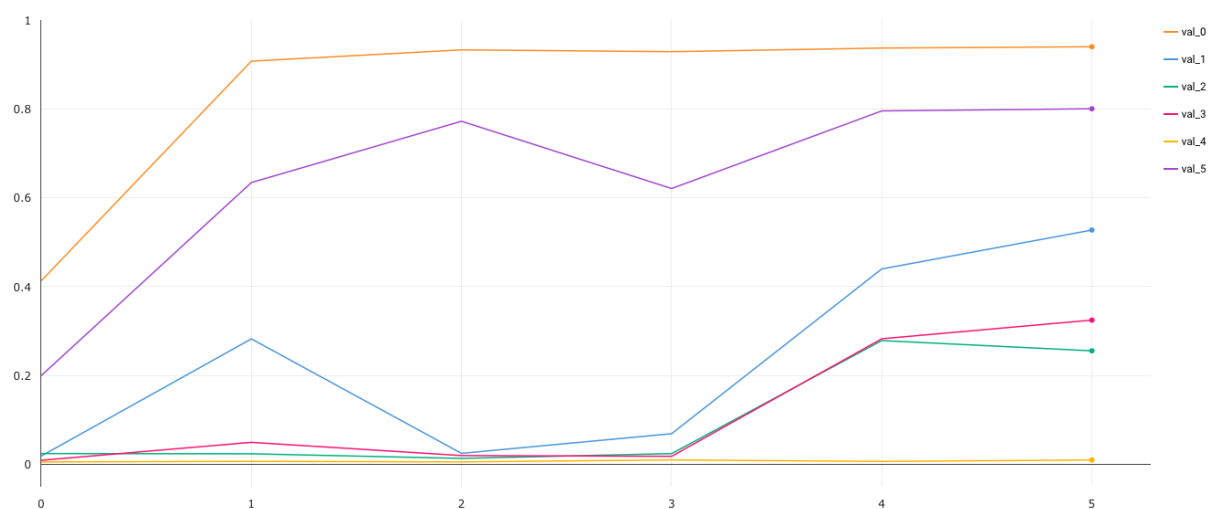


Рисунок 13 – Значения DICE на валидационной выборке (эпохи 1-5)

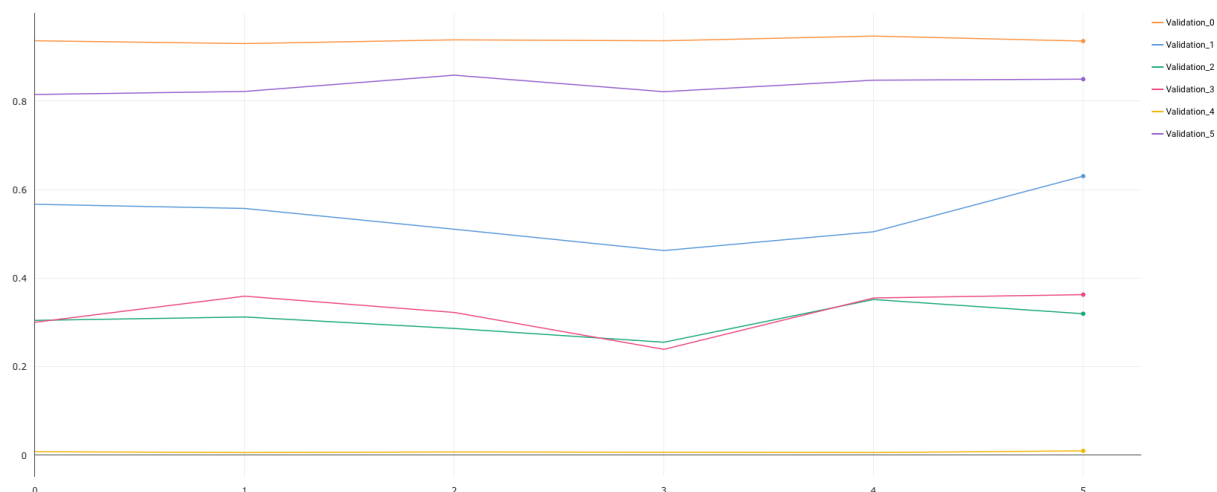


Рисунок 14 – Значения DICE на валидационной выборке (эпохи 6-10)

Средние значения функции потерь после 10 эпох:  $DL (training) = 0.319$ ,  $DL (validation) = 0.482$ .

Значения  $DICE$  в разрезе классов после 10 эпох обучения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Значения  $DICE$  (Baseline-модель)

	0	1	2	3	4	5
<b>Training</b>	0.946	0.855	0.691	0.695	0.009	0.884
<b>Validation</b>	0.935	0.630	0.319	0.362	0.010	0.849

На рисунках 15 и 16 изображены целевая маска сегментации (ground truth) и результаты сегментации с использованием Baseline-модели соответственно.

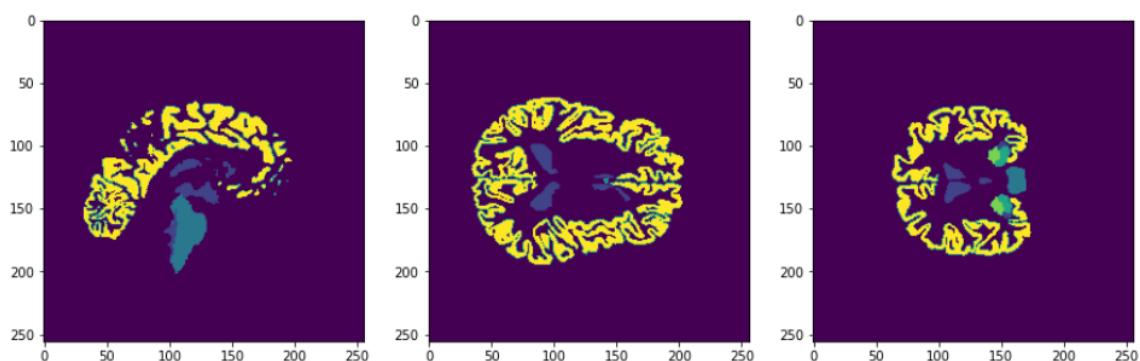


Рисунок 15 – Визуализация ground truth

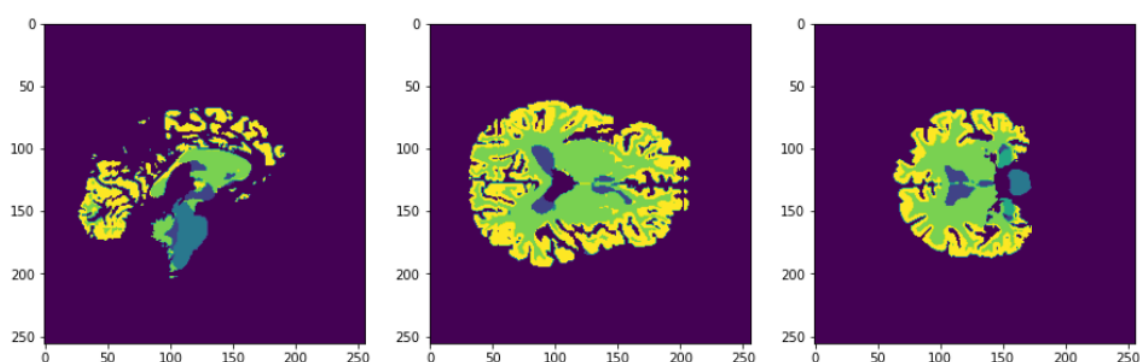


Рисунок 16 – Визуализация результатов сегментации

По представленным результатам можно заметить, что модель научилась определять очертания некоторых структур, однако требует значительной доработки. В то же время можно обратить внимание на то, что эпохи 6-10 не оказали значительного влияния на значения  $DICE$  в разрезе классов (рис. 12 и рис. 14), а значит увеличения количества эпох будет недостаточно для получения устойчивой модели.

#### 4.2. Повышение качества сегментации

Для повышения качества сегментации в первую очередь к входным данным была применена трансформация *crop*, которая позволяет обрезать

изображение, оставив только ту область, в которой присутствуют классы интереса.

Данная трансформация позволила значительно улучшить метрики качества (таблица 3). Средние значения функции потерь после 10 эпох:  $DL (training) = 0.077$ ,  $DL (validation) = 0.201$ .

Таблица 3 – Значения *DICE* (*Baseline*-модель+*crop*)

	0	1	2	3	4	5
<i>Training</i>	0.983	0.926	0.921	0.900	0.877	0.928
<i>Validation</i>	0.994	0.768	0.713	0.760	0.641	0.914

Далее были последовательно применены методы аугментации, описанные в параграфе 3.2. Результаты экспериментов представлены в таблице 4. *Зеленым* в таблице выделены те ячейки, значения в которых превосходят соответствующие значения без рассматриваемой аугментации, *красным* – значения меньше соответствующих значений без рассматриваемой аугментации, *желтым* – значения отличаются не более чем на 0.005 (почти совпадают).

Если рассматриваемая аугментация дала прирост на нескольких классах на валидационной выборке (не считая класса 0), то принималось решение оставить данную аугментацию в модели. Если аугментация улучшений не продемонстрировала – принималось решение об исключении аугментации из модели. *Зеленым* в крайнем левом столбце выделены аугментации, которые было решено оставить в модели, *красным* – те, которые были исключены из модели.

Таблица 4 – Результаты применения методов аугментации

Название аугментации и количество эпох		DL (Val)	DICE (Val)					
			0	1	2	3	4	5
Baseline	5	0.511	0.936	0.567	0.304	0.300	0.008	0.814
	10	0.482	0.935	0.630	0.319	0.362	0.010	0.849
+ Crop	5	0.215	0.989	0.849	0.598	0.776	0.625	0.871
	10	0.201	0.994	0.768	0.713	0.760	0.641	0.914
++ Flip	5	0.193	0.992	0.894	0.676	0.745	0.636	0.898
	10	0.180	0.995	0.895	0.658	0.811	0.625	0.933
+++ Affine	5	0.218	0.988	0.860	0.634	0.766	0.584	0.858
	10	0.209	0.993	0.847	0.687	0.754	0.574	0.886
+++ Gamma	5	0.240	0.988	0.827	0.633	0.708	0.570	0.833
	10	0.221	0.988	0.823	0.648	0.769	0.585	0.856
+++ Anisotropy	5	0.222	0.989	0.812	0.641	0.755	0.598	0.870
	10	0.172	0.992	0.924	0.694	0.796	0.657	0.900
++++ Blur	5	0.204	0.988	0.836	0.696	0.793	0.593	0.866
	10	0.179	0.994	0.889	0.723	0.813	0.584	0.923
+++++ Bias Field	5	0.256	0.983	0.773	0.570	0.732	0.623	0.782
	10	0.159	0.993	0.898	0.728	0.800	0.697	0.930

Можно обратить внимание на то, что аугментации оказываются эффективными на большем количестве эпох, поэтому ожидаем дополнительный прирост качества.

Также видно, что наиболее высокие результаты по ходу проведения экспериментов показали две модели:

- 1) модель, включающая в себя Crop и Flip;
- 2) модель, включающая в себя Crop, Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field.



Было принято решение вести дальнейшую работу с двумя указанными моделями. Данные модели были дополнительно обучены на 30 эпохах (суммарно на 40 эпохах), графики функции потерь представлены на рисунке 17. Первая модель на рисунке называется “... w/o Augmentation” (поскольку включает в себя только 1 аугментацию), вторая – “... with Augmentation”.

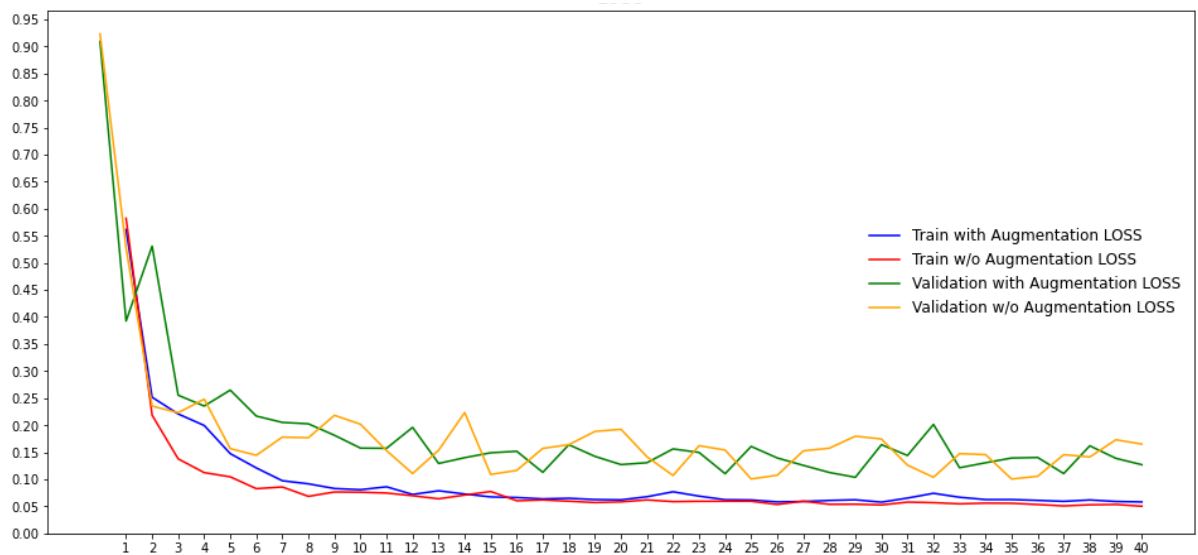


Рисунок 17 – Значения функции потерь для двух финальных моделей

Значения коэффициента  $DICE$  в разрезе каждого класса на валидационной выборке представлены на рисунках 18-23. По аналогии первая модель на рисунках обозначена “NO Aug”, вторая – “Aug”.

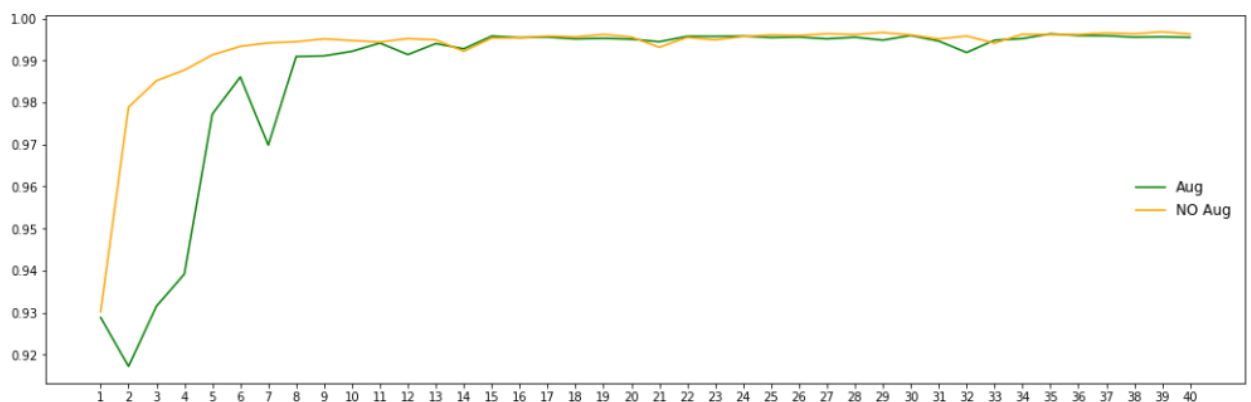


Рисунок 18 – Значение DICE для класса 0

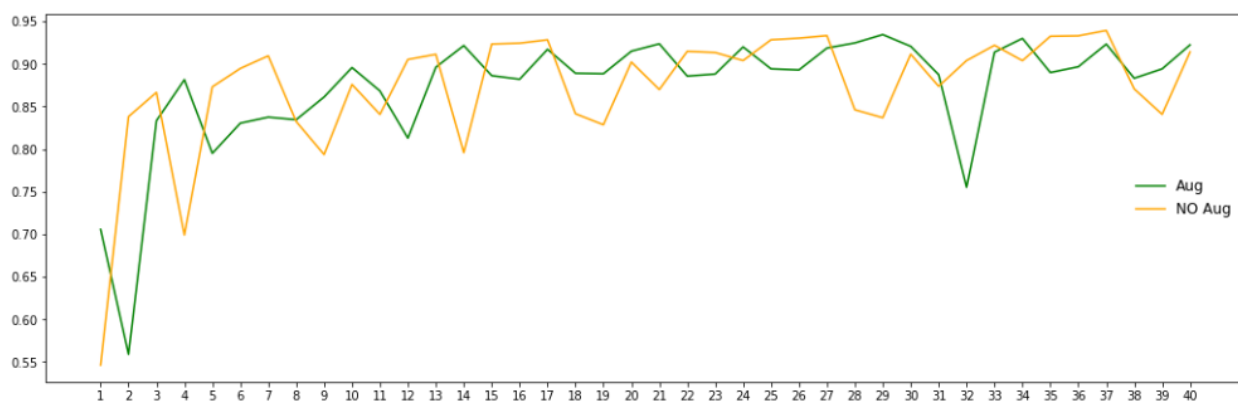


Рисунок 19 – Значение DICE для класса 1

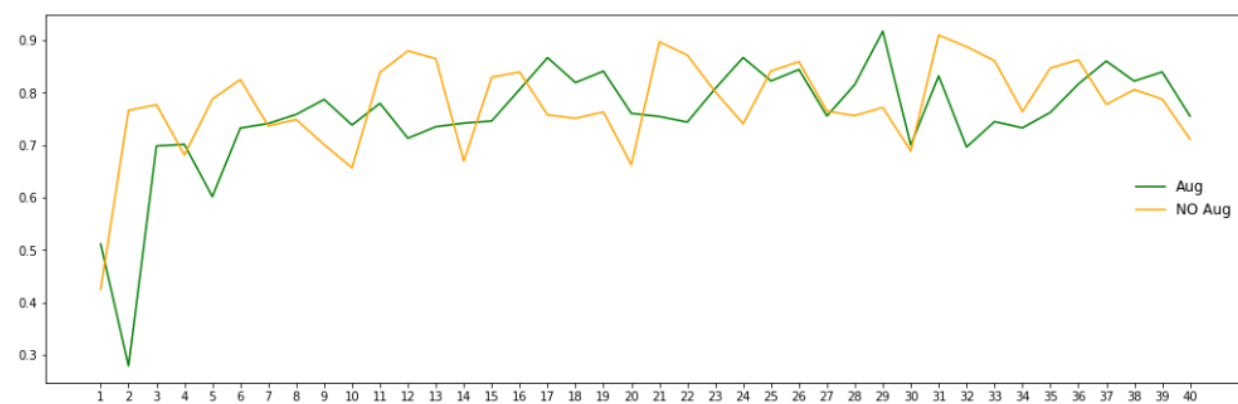


Рисунок 20 – Значение DICE для класса 2

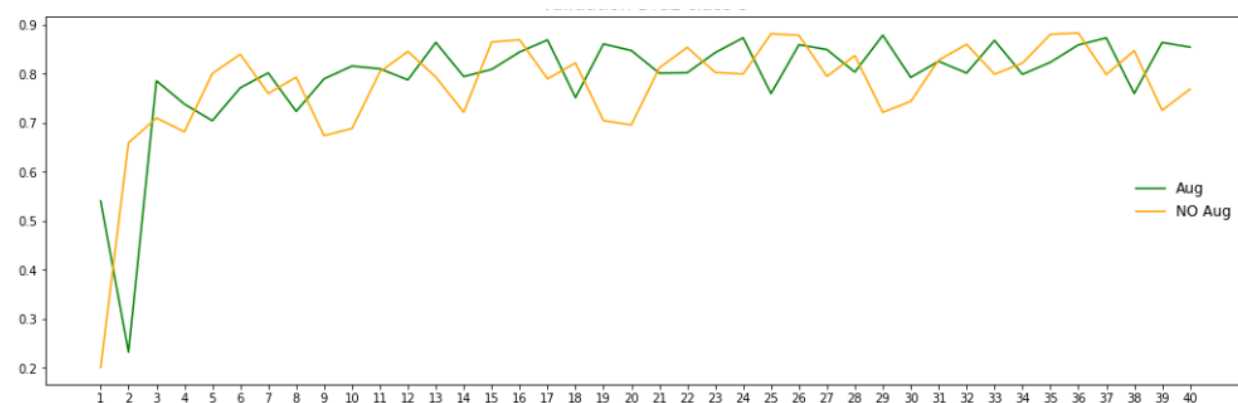


Рисунок 21 – Значение DICE для класса 3

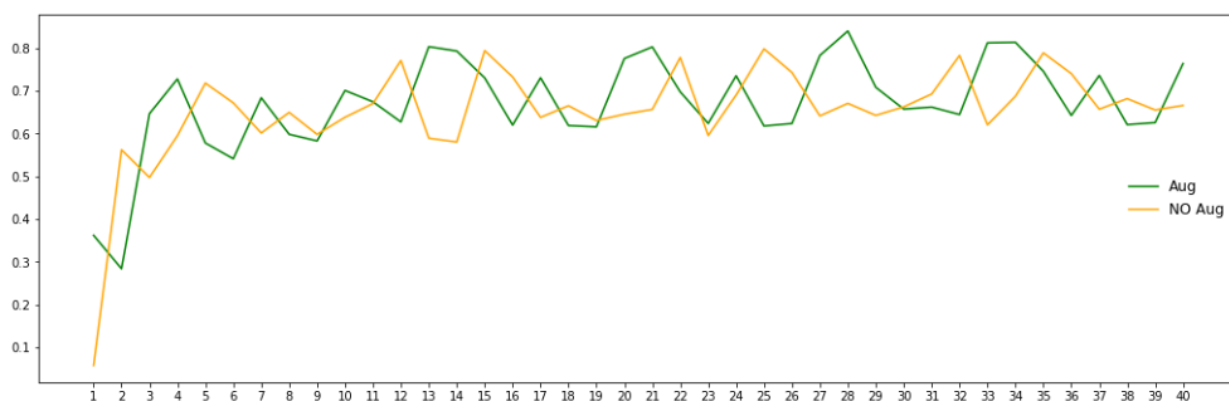


Рисунок 22 – Значение DICE для класса 4

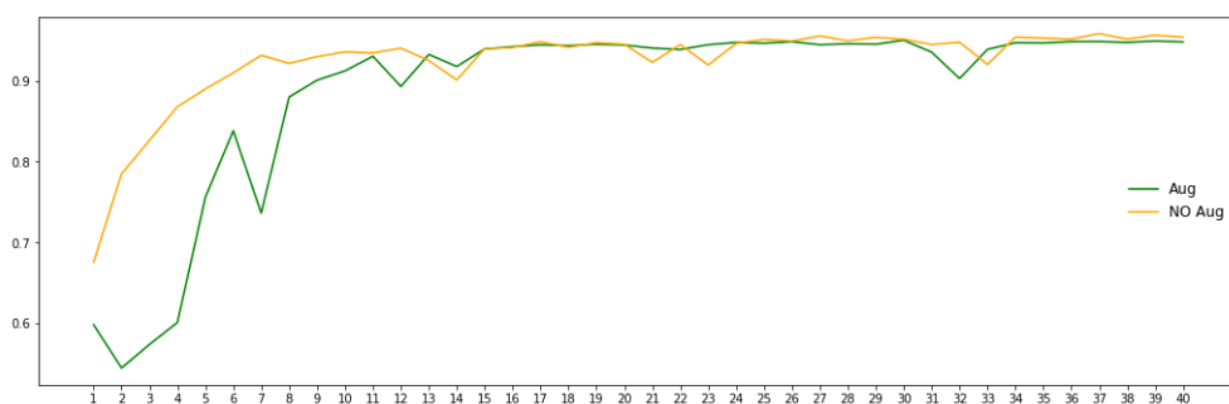


Рисунок 23 – Значение DICE для класса 5

### 4.3. Проверка качества модели на тестовой выборке

Также, валидация модели была сделана на тестовой выборке, состоящей из 3 объектов, которые не входят ни в обучающую, ни в валидационную выборки. На данной выборке помимо коэффициента *DICE* была посчитана метрика Хаусдорфа [51]. В данной реализации метрика вычисляется как среднее расстояние между 95% точек целевой сегментации (ground truth) и предсказанной маской (измеряется в миллиметрах).

Значения *DICE* и метрики Хаусдорфа в разрезе пяти классов интереса представлены в таблицах 5 и 6 соответственно.

Таблица 5 – Значения *DICE* на тестовой выборке

Объекты	1	2	3	4	5
<b>Модель 1 (Crop, Flip)</b>					
Объект 1	0.919045	0.95522	0.92159	0.88894	0.887054
Объект 2	0.918744	0.94305	0.913805	0.892033	0.927231
Объект 3	0.928062	0.961151	0.915902	0.894267	0.894201
<b>Модель 2 (Crop, Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field)</b>					
Объект 1	0.913891	0.954342	0.915322	0.887742	0.882257
Объект 2	0.909892	0.943293	0.910658	0.884249	0.922391
Объект 3	0.925711	0.956748	0.911064	0.881926	0.888431

Таблица 6 – Значения метрики Хаусдорфа на тестовой выборке

Объекты	1	2	3	4	5
<b>Модель 1 (Crop, Flip)</b>					
Объект 1	1	1	1	1	2
Объект 2	1	1.73205	1	1	1
Объект 3	1	1	1	1	1.41421
<b>Модель 2 (Crop, Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field)</b>					
Объект 1	1	1	1	1	2.23607
Объект 2	1	2	1	1	1
Объект 3	1	1	1	1	1.41421

По данным, представленным на графиках 17-23, можно заметить, что вторая модель демонстрирует чуть лучшие результаты на 40 эпохах, однако на тестовой выборке данная модель показывает себя несколько хуже, чем первая модель. Впрочем, значение *DICE* обеих моделей  $> 0.9$ .

На рисунках 24-26 представлены ground truth и полученная с использованием первой модели маска сегментации.

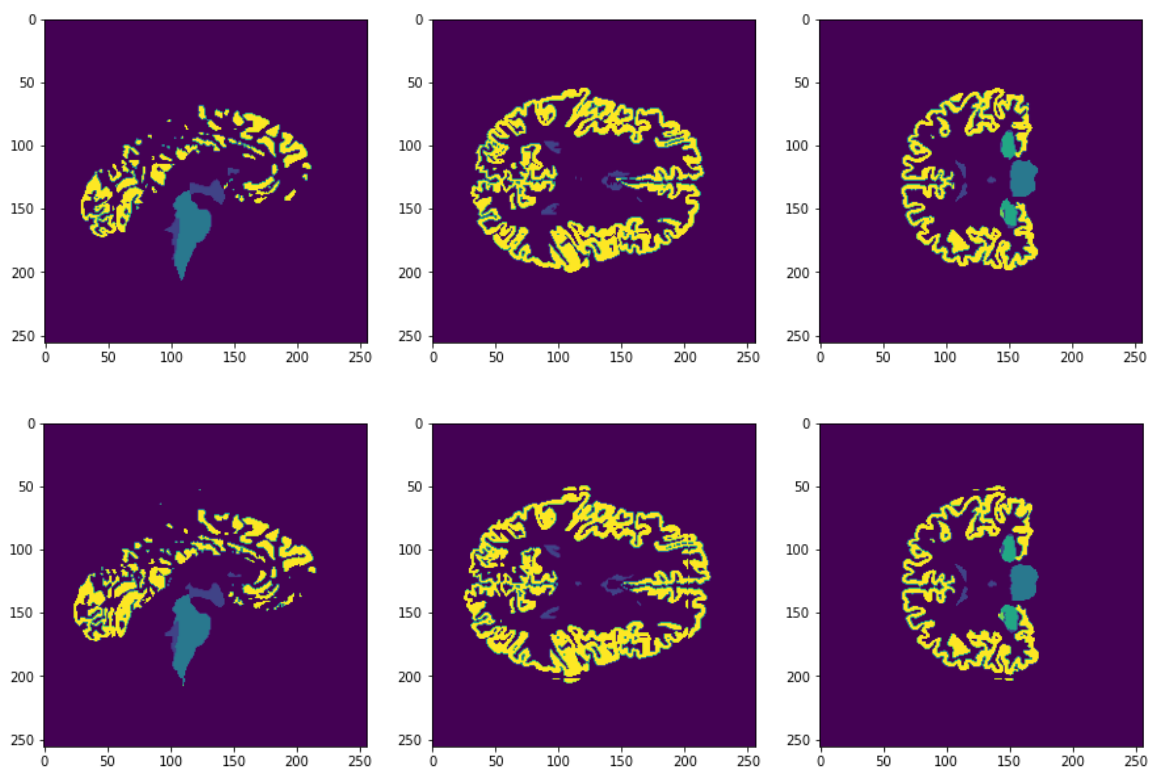


Рисунок 24 – Ground truth (сверху) и результат сегментации (снизу) для первого объекта тестовой выборки

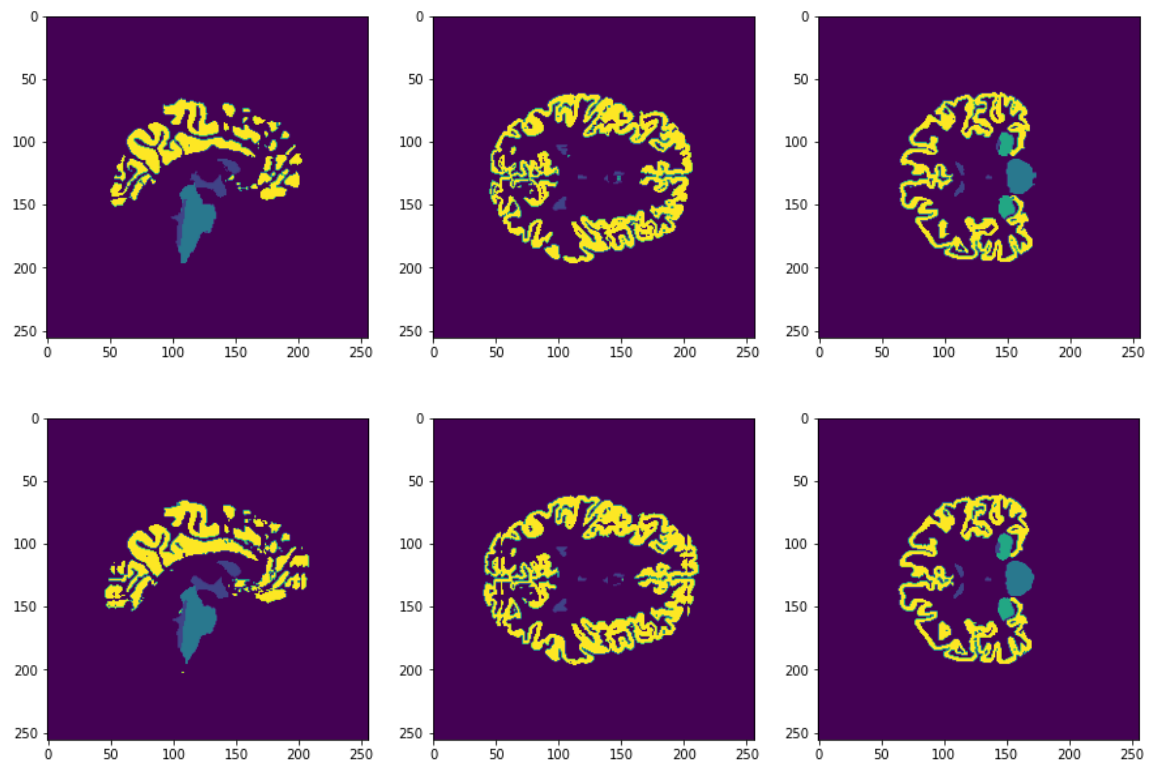


Рисунок 25 – Ground truth (сверху) и результат сегментации (снизу) для второго объекта тестовой выборки

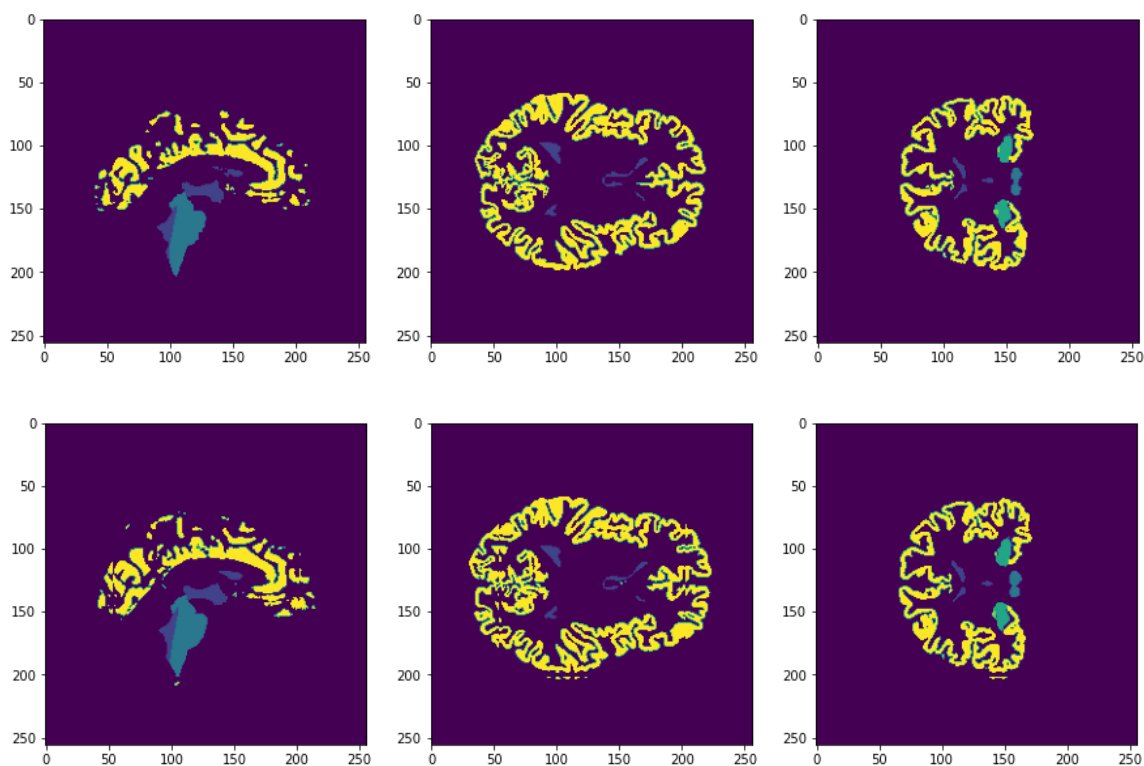


Рисунок 26 – Ground truth (сверху) и результат сегментации (снизу) для третьего объекта тестовой выборки

На изображениях результата сегментации можно заметить некоторые артефакты, предположительно связанные с недостаточно точно подобранным значением перекрытия патчей, из которых собирается итоговое изображение.

## 5. Применение разработанной модели

Описанные в предыдущем разделе модели были применены на наборе данных Консорциума нейropsychиатрических феноменов [52]. Указанный датасет включает в себя результаты магнитно-резонансной томографии 265 участников исследования, из которых: 125 здоровых людей (контрольная группа), 50 участников с диагностированной шизофренией, 49 участников с биполярным расстройством и 41 участник с синдромом дефицита внимания и гиперактивности.

Поскольку данный датасет помимо непосредственно изображений МРТ имеет также маски сегментации, было принято решение дополнительно убедиться в достаточной для формулирования выводов точности работы моделей. Значения *DICE* и метрики Хаусдорфа в разрезе пяти классов интереса представлены в таблицах 7 и 8 соответственно.

Таблица 7 – Среднее значение *DICE* на датасете с патологиями

Модель	1	2	3	4	5
Модель 1 (Crop, Flip)	0.922009	0.953109	0.916726	0.870575	0.832094
Модель 2 (Crop, Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field)	0.914345	0.949545	0.915109	0.872065	0.854387

Таблица 8 – Среднее значение метрики Хаусдорфа на датасете с патологиями

Модель	1	2	3	4	5
Модель 1 (Crop, Flip)	1.135647	1.182843	1.048284	1.168187	1.502312
Модель 2 (Crop, Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field)	1.074296	1.222404	1.028284	1.145768	1.575760

Среднее общее значение *DICE* модели 1 = 0.899, среднее общее значение *DICE* модели 2 = 0.901.

Незначительно лучшие результаты на данном датасете продемонстрировала модель 2, маска сегментации для дальнейшей работы была получена при помощи неё.

По полученной маске сегментации для всех объектов выборки были посчитаны объемы рассматриваемых структур путем суммирования вокселей, помеченных соответствующими номерами классов. Объемы были сопоставлены с диагнозом:

- *CONTROL* – представитель контрольной группы (здоров);
- *SCHZ* – шизофрения;
- *BIPOLAR* – биполярное расстройство;
- *ADHD* – синдром дефицита внимания и гиперактивности.

На рисунках 27-31 представлены “ящики с усами” для каждой из пяти структур в разрезе указанных диагнозов.

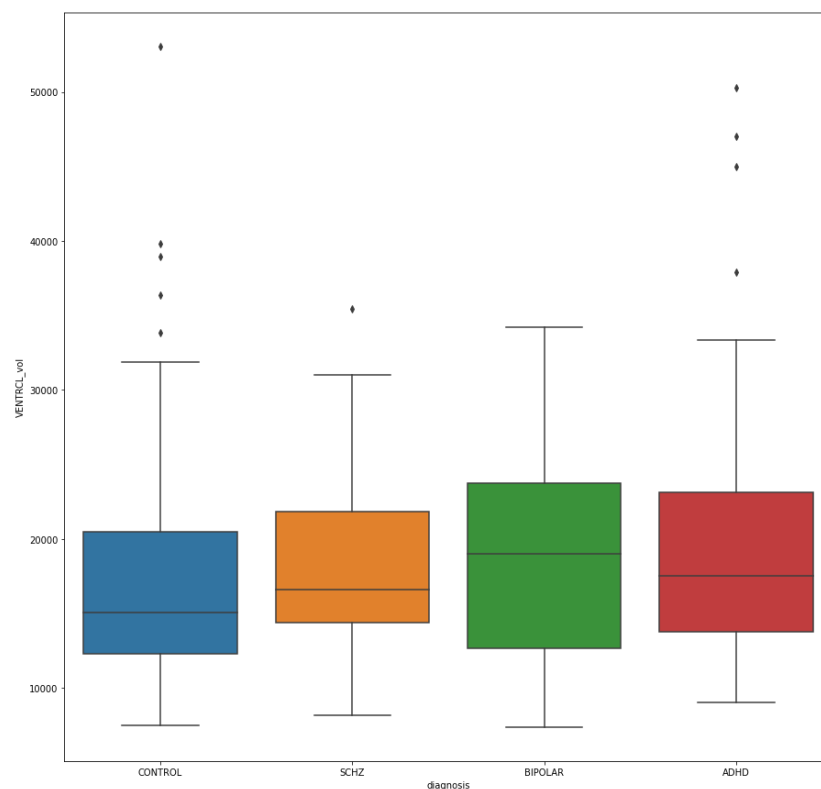


Рисунок 27 – Распределение объемов желудочков



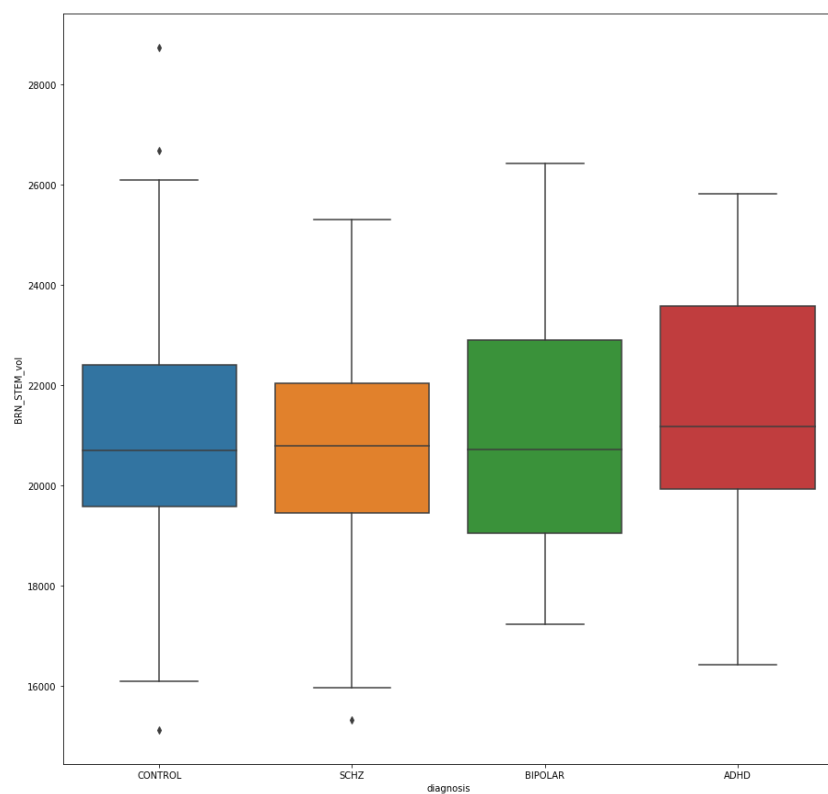


Рисунок 28 – Распределение объемов мозгового ствола

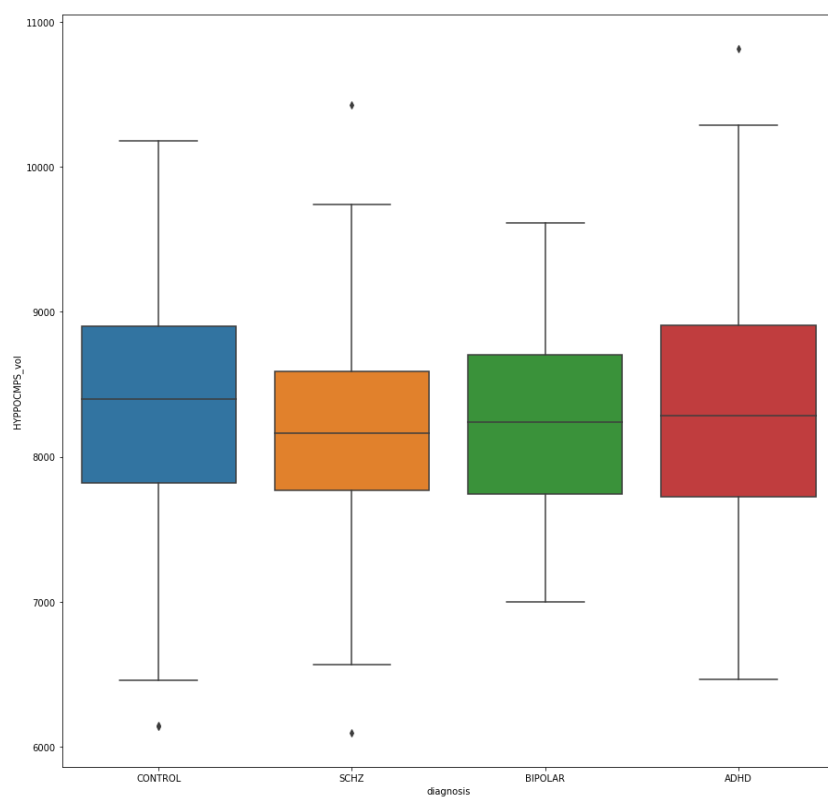


Рисунок 29 – Распределение объемов гиппокампа

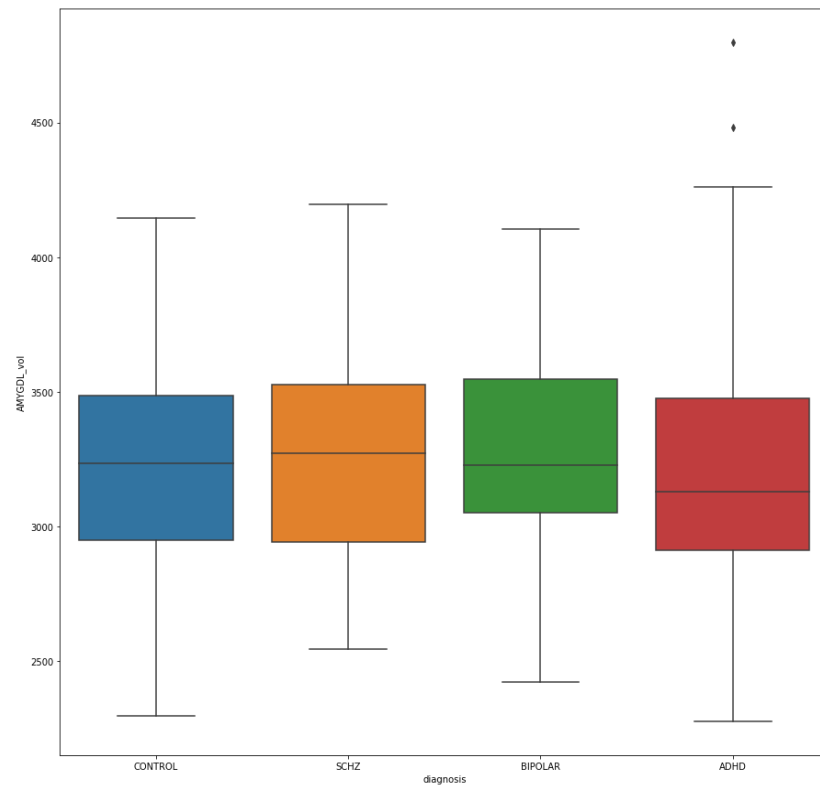


Рисунок 30 – Распределение объемов амигдалы

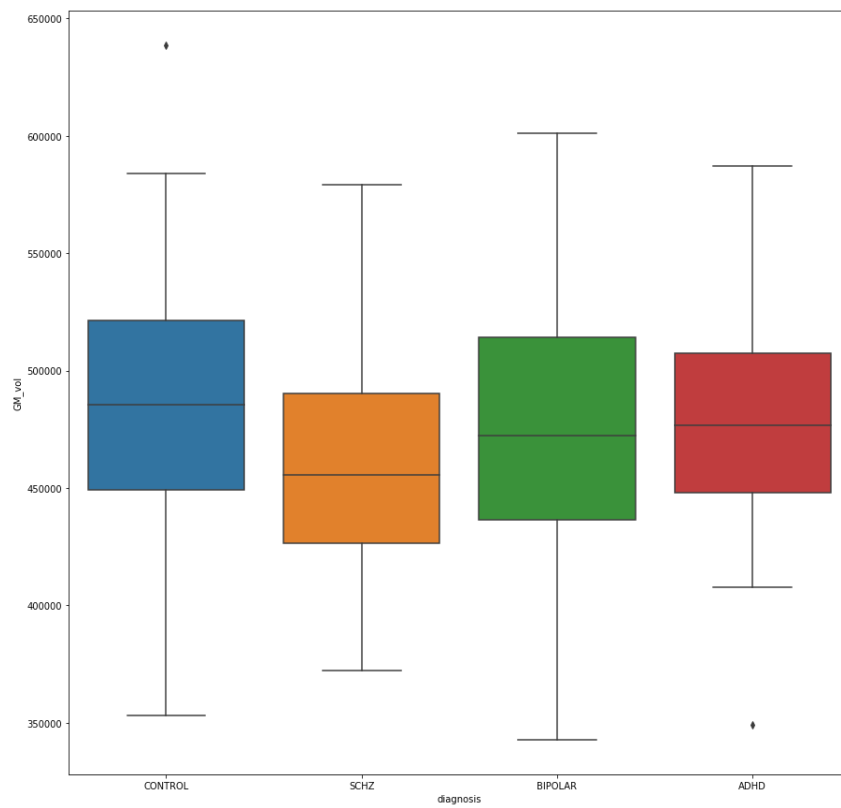


Рисунок 31 – Распределение объемов серого вещества

На рисунках 27 и 31 можно обратить внимание на то, что объемы желудочковой системы у участников с рассматриваемыми расстройствами в целом несколько больше в сравнении с контрольной группой, притом у больных шизофренией в среднем наблюдаются меньшие объемы серого вещества. Сделанные выводы подтверждаются научными источниками [53-54] – данные особенности являются одними из нейроанатомических биомаркеров отмеченных расстройств. Также, в литературе упоминаются склеротические изменения гиппокампа у больных шизофренией [55], характеризующиеся, в том числе, уменьшением объема тканей, что также можно отметить на рисунке 29. Такая же особенность гиппокампа характерна и для людей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности наряду с уменьшенными объемами амигдалы [56] – различимо на рисунке 30.

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная в рамках данной работы модель имеет качество сегментации, достаточное для наблюдения тенденций изменения объемов рассмотренных структур головного мозга.

## Заключение

В результате выполнения данной работы была достигнута цель – построены модели на основе глубоких нейронных сетей для сегментации структур на снимках МРТ. Были выделены 80 структур, собранных в 5 групп: желудочки, ствол головного мозга, гиппокамп, амигдала и серое вещество.

Были разработаны несколько нейронных сетей на основе архитектуры 3D U-Net, в результате экспериментов были отобраны две из них, демонстрирующие наиболее высокие результаты ( $DICE > 0.9$ ):

- модель с трансформацией Crop и аугментацией Flip;
- модель с трансформацией Crop и аугментациями Flip, Anisotropy, Blur, Bias Field.

Разработанные модели были применены на наборе данных с патологиями (шизофрения, биполярное расстройство, синдром дефицита внимания и гиперактивности), построены и проанализированы графики распределений объемов структур в разрезе расстройств.

Дальнейшая работа может быть посвящена расширению набора сегментируемых структур, повышению качества сегментации, а также более подробному анализу набора данных с учетом возраста, пола и других сопроводительных характеристик.

## Список литературы

1. N. Koutsouleris et al. Individualized differential diagnosis of schizophrenia and mood disorders using neuroanatomical biomarkers // Brain. – Volume 138, Issue 7. – 2015. – p. 2059–2073. – URL: <https://academic.oup.com/brain/article/138/7/2059/254068> (дата обращения: 09.10.2021).
2. Akkus, Z., Galimzianova, A., Hoogi, A. et al. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions // Journal of Digital Imaging. – V. 30. – 2017. – p. 449–459. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10278-017-9983-4> (дата обращения: 09.10.2021).
3. Z. Wang, L. Zhang. Semantic Segmentation of Brain MRI Based on U-net Network and Edge Loss // 19th International Symposium on Distributed Computing and Applications for Business Engineering and Science (DCABES). – 2020. – p. 154-157. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/9277749> (дата обращения: 09.10.2021).
4. M.A. Deeley, A. Chen, R. Datteri et al. Comparison of manual and automatic segmentation methods for brain structures in the presence of space-occupying lesions: a multi-expert study // Physics in Medicine & Biology. – V. 56, N. 14. – 2011. – URL: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/56/14/021> (дата обращения: 09.10.2021).
5. G.Litjens, T. Kooi, B.E. Bejnordi et al. A survey on deep learning in medical image analysis // Medical Image Analysis. – V. 42. – 2017. – p. 60-88. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841517301135> (дата обращения: 09.10.2021).
6. Dong H., Yang G., Liu F., et al. Automatic Brain Tumor Detection and Segmentation Using U-Net Based Fully Convolutional Networks // Medical Image Understanding and Analysis. – V. 723. – 2017. – URL:

[https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-60964-5\\_44](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-60964-5_44) (дата обращения: 09.10.2021).

7. J. Amin, M. Sharif, M. Yasmin et al. Big data analysis for brain tumor detection: Deep convolutional neural networks // *Future Generation Computer Systems*. – V. 87. – 2018. – p. 290-297. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167739X1732229X> (дата обращения: 09.10.2021).
8. M. Arunachalam, S.R. Savarimuthu. An efficient and automatic glioblastoma brain tumor detection using shift-invariant shearlet transform and neural networks // *International Journal of Imaging Systems and Technology*. – V. 27, I. 3. – 2017 – p. 216-226. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ima.22227> (дата обращения: 09.10.2021).
9. K. Kamnitsas, C. Ledig, V. F.J. et al. Efficient multi-scale 3D CNN with fully connected CRF for accurate brain lesion segmentation // *Medical Image Analysis*. – V. 36. – 2017. – p. 61-78. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1361841516301839> (дата обращения: 09.10.2021).
10. Rezaei M., Yang H., Meinel C. Deep Neural Network with l2-Norm Unit for Brain Lesions Detection // *Neural Information Processing*. – V. 10637. – 2017. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-70093-9\\_85](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-70093-9_85) (дата обращения: 09.10.2021).
11. Varghese Alex, Kiran Vaidhya, Subramaniam Thirunavukkarasu et al. Semisupervised learning using denoising autoencoders for brain lesion detection and segmentation // *Journal of Medical Imaging*. – 4(4), 041311. – 2017. – URL: <https://www.spiedigitallibrary.org/journals/journal-of-medical-imaging/volume-4/issue-4/041311/Semisupervised-learning-using-d>

- enoising-autoencoders-for-brain-lesion-detection-and/10.1117/1.JMI.4.4.041311.short?SSO=1 (дата обращения: 09.10.2021).
12. Lee, G., Nho, K., Kang, B. et al. Predicting Alzheimer's disease progression using multi-modal deep learning approach // Scientific Report. – 9. – 2019. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-37769-z> (дата обращения: 09.10.2021).
  13. J. Qi, J. Tejedor. Deep multi-view representation learning for multi-modal features of the schizophrenia and schizo-affective disorder // 2016 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). – 2016. – p. 952-956. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document7471816> (дата обращения: 09.10.2021).
  14. Ryo Ito, Ken Nakae, Junichi Hata et al. Semi-supervised deep learning of brain tissue segmentation // Neural Networks. – V. 116. – 2019. – p. 25-34. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0893608019300954> (дата обращения: 09.10.2021).
  15. J. Sun, M. Fu. A Multi-Strategy Combined Grey Wolf Optimization Algorithm // 2019 4th International Conference on Mechanical, Control and Computer Engineering (ICMCCE) – 2019. – p. 898-8984. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8969253> (дата обращения: 09.10.2021).
  16. Jingcong Li, Zhu Liang Yu, Zhenghui Gu et al. MMAN: Multi-modality aggregation network for brain segmentation from MR images // Neurocomputing. – V. 358. – 2019. – p. 10-19. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925231219306873> (дата обращения: 09.10.2021).
  17. Nikita Nogovitsyn, Roberto Souza, Meghan Muller et al. Testing a deep convolutional neural network for automated hippocampus segmentation in a longitudinal sample of healthy participants // NeuroImage. – V.197. – 2019.

- p. 589-597. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811919304008> (дата обращения: 09.10.2021).
18. Hao Chen, Qi Dou, Lequan Yu et al. VoxResNet: Deep voxelwise residual networks for brain segmentation from 3D MR images // *NeuroImage*. – V. 170. – 2018. – p. 446-455. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811917303348> (дата обращения: 09.10.2021).
19. Benjamin Thyreau, Kazunori Sato, Hiroshi Fukuda et al. Segmentation of the hippocampus by transferring algorithmic knowledge for large cohort processing // *Medical Image Analysis*. – V. 43. – 2018. – p. 214-228. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1361841517301597> (дата обращения: 10.10.2021).
20. Jose Dolz, Christian Desrosiers, Ismail Ben Ayed. 3D fully convolutional networks for subcortical segmentation in MRI: A large-scale study // *NeuroImage*. – V. 170. – 2018. – p. 456-470. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811917303324> (дата обращения: 10.10.2021).
21. A. Fedorov, J. Johnson, E. Damaraju et al. End-to-end learning of brain tissue segmentation from imperfect labeling // 2017 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN). – 2017. – p. 3785-3792. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7966333> (дата обращения: 10.10.2021).
22. Fausto Milletari, Seyed-Ahmad Ahmadi, Christine Kroll et al. Hough-CNN: Deep learning for segmentation of deep brain regions in MRI and ultrasound // *Computer Vision and Image Understanding*. – V. 164. – 2017. – p. 92-102. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1077314217300620> (дата обращения: 10.10.2021).
23. Akkus, Z., Galimzianova, A., Hoogi, A. et al. Deep Learning for Brain MRI Segmentation: State of the Art and Future Directions // *J Digit Imaging*. –



30. – 2017. – p. 449–459. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10278-017-9983-4> (дата обращения: 10.10.2021).
24. Wenlu Zhang, Rongjian Li, Houtao Deng et al. Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation // NeuroImage. – V. 108. – 2015. – p. 214-224. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811914010660> (дата обращения: 10.10.2021).
25. Coupé P. et al. AssemblyNet: A Novel Deep Decision-Making Process for Whole Brain MRI Segmentation // Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. V. 11766. – 2019. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-32248-9\\_52](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-030-32248-9_52) (дата обращения: 10.10.2021).
26. Yuankai Huo, Zhoubing Xu, Yunxi Xiong et al. 3D whole brain segmentation using spatially localized atlas network tiles // NeuroImage. – V. 194. – 2019. – p. 105-119. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811919302307> (дата обращения: 10.10.2021).
27. Amod Jog, Andrew Hoopes, Douglas N. Greve et al. PSACNN: Pulse sequence adaptive fast whole brain segmentation // NeuroImage. – V. 199. – 2019. – p. 553-569. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811919304252> (дата обращения: 10.10.2021).
28. Roy A.G., Conjeti S., Sheet D. et al. Error Corrective Boosting for Learning Fully Convolutional Networks with Limited Data // Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention. – V. 10435. – 2017. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-66179-7\\_27](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-66179-7_27) (дата обращения: 10.10.2021).
29. Christian Wachinger, Martin Reuter, Tassilo Klein. DeepNAT: Deep convolutional neural network for segmenting neuroanatomy // NeuroImage. – V. 170. – 2018. – p. 434-445. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811917301465>  
(дата обращения: 10.10.2021).

30. P. Moeskops, M. A. Viergever, A. M. Mendrik et al. Automatic Segmentation of MR Brain Images With a Convolutional Neural Network // IEEE Transactions on Medical Imaging. – vol. 35, no. 5. – 2016. – p. 1252-1261. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7444155> (дата обращения: 10.10.2021).
31. A. de Brébisson, G. Montana. Deep neural networks for anatomical brain segmentation // IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition Workshops. – 2015. – p. 20-28. – URL: <https://ieeexplore.ieee.org/document/7301312> (дата обращения: 10.10.2021).
32. Liu X, Song L, Liu S et al. Review of Deep-Learning-Based Medical Image Segmentation Methods // Sustainability. – 2021. – 13(3). – URL: <https://www.mdpi.com/2071-1050/13/3/1224/htm> (дата обращения: 10.10.2021).
33. Ronneberger O., Fischer P., Brox T. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation // International Conference on Medical image computing and computer-assisted intervention. – Springer, Cham, 2015. – p. 234-241. – URL: [https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-24574-4\\_28.pdf](https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-3-319-24574-4_28.pdf) (дата обращения: 10.10.2021).
34. Çiçek Ö., Abdulkadir A., Lienkamp S.S. et al. 3D U-Net: Learning Dense Volumetric Segmentation from Sparse Annotation // Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. – V. 9901 – 2016. – URL: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-46723-8\\_49](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-46723-8_49) (дата обращения: 10.10.2021).

35. HCP Young Adult // Connectome. – URL: <https://www.humanconnectome.org/study/hcp-young-adult> (дата обращения: 10.10.2021).
36. The NIFTI file format // Brainder. – URL: <https://brainder.org/2012/09/23/the-nifti-file-format/> (дата обращения: 10.10.2021).
37. nilearn.plotting.plot\_anat // Nilearn: Statistical Analysis for NeuroImaging in Python. – URL: [https://nilearn.github.io/modules/generated/nilearn.plotting.plot\\_anat.html#nilearn.plotting.plot\\_anat](https://nilearn.github.io/modules/generated/nilearn.plotting.plot_anat.html#nilearn.plotting.plot_anat) (дата обращения: 10.10.2021).
38. INCF Neurostars. – URL: <https://neurostars.org/t/how-does-nilearn-plotting-plot-anat-automatically-calculate-cut-coords/17412> (дата обращения: 10.10.2021).
39. kondratevakate/your-brain-mri-visualization // GitHub. – URL: <https://github.com/kondratevakate/your-brain-mri-visualization/blob/master/tutorials/saving-brain-regions.ipynb> (дата обращения: 10.10.2021).
40. Fernando Pérez-García, Rachel Sparks, Sébastien Ourselin. TorchIO: A Python library for efficient loading, preprocessing, augmentation and patch-based sampling of medical images in deep learning // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – V. 208. – 2021. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169260721003102> (дата обращения: 10.10.2021).
41. UCLA Consortium for Neuropsychiatric Phenomics LA5c Study. – URL: <https://openneuro.org/datasets/ds000030/versions/1.0.0> (дата обращения: 10.10.2021).
42. Nalepa Jakub, Marcinkiewicz Michal, Kawulok Michal. Data Augmentation for Brain-Tumor Segmentation: A Review // Frontiers in Computational Neuroscience. – V. 13. – 2019. – URL:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncom.2019.00083> (дата обращения: 10.10.2021).
43. Augmentation // TorchIO 0.18.59 documentation. – URL: <https://torchio.readthedocs.io/transforms/augmentation.html> (дата обращения: 10.10.2021).
44. Taha, A.A., Hanbury, A. Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool // BMC Medical Imaging. – V. 15. – 2015. – URL: <https://bmcmmedimaging.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12880-015-0068-x> (дата обращения: 10.10.2021).
45. PyTorch. – URL: <https://pytorch.org> (дата обращения: 11.10.2021).
46. Google Colab. – URL: <https://colab.research.google.com/signup> (дата обращения: 11.10.2021).
47. Bumshik Lee, Nagaraj Yamanakkanavar, Jae Young Choi. Automatic segmentation of brain MRI using a novel patch-wise U-net deep architecture // PLOS ONE. – 2021. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0236493> (дата обращения: 11.10.2021).
48. AdamW // PyTorch 1.9.1 documentation. – URL: <https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.optim.AdamW.html> (дата обращения: 11.10.2021).
49. ReduceLROnPlateau // PyTorch 1.9.1 documentation. – URL: [https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.optim.lr\\_scheduler.ReduceLROnPlateau.html](https://pytorch.org/docs/stable/generated/torch.optim.lr_scheduler.ReduceLROnPlateau.html) (дата обращения: 11.10.2021).
50. matplotlib.pyplot.imshow // Matplotlib 3.4.3 documentation. – URL: [https://matplotlib.org/stable/api/\\_as\\_gen/matplotlib.pyplot.imshow.html](https://matplotlib.org/stable/api/_as_gen/matplotlib.pyplot.imshow.html) (дата обращения: 11.10.2021).
51. Surface distance metrics // GitHub. – URL: <https://github.com/deepmind/surface-distance> (дата обращения: 11.10.2021).

52. Gorgolewski KJ, Durnez J, Poldrack RA. Preprocessed Consortium for Neuropsychiatric Phenomics dataset // F1000Res. – 2017. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664981/> (дата обращения: 11.10.2021).
53. Reite, M., Reite, E., Collins, D. et al. Brain size and brain/intracranial volume ratio in major mental illness // BMC Psychiatry. – 2010. – URL: <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-10-79> (дата обращения: 11.10.2021).
54. Gisela Sugranyes, Elena de la Serna, Soledad Romero. Gray Matter Volume Decrease Distinguishes Schizophrenia From Bipolar Offspring During Childhood and Adolescence // Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry. – V. 54, I. 8. – 2015. – p. 677-684. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890856715002920> (дата обращения: 11.10.2021).
55. Аведисова А.С. Связь между шизофренией и эпилепсией: история вопроса и современное состояние проблемы // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – Т. 116, №9. – 2016. – с. 126-132. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26738397> (дата обращения: 11.10.2021).
56. Susan Scutti. Brains of those with ADHD show smaller structures related to emotion // CNN Health. – 2017. – URL: <https://edition.cnn.com/2017/02/15/health/adhd-brain-scans-study> (дата обращения: 11.10.2021).