

Globoke nevronske mreže za zgodnje zaznavanje nevroloških bolezni iz MR slik

Gašper Podobnik, mentor: doc. dr. Žiga Špiclin

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Tržaška 25, 1000 Ljubljana, Slovenija

E-pošta: gp3354@student.uni-lj.si

Povzetek. Globoke nevronske mreže so močno orodje za analizo (medicinskih) slik. V poročilu najprej obravnavam problem detekcije modalitet T_1 -w, T_2 -w, *FLAIR* in *OTHER* z 2D VGG16 prednaučeno nevronske mreže, ki jo analiziram s pomočjo področij aktivacij. V nadaljevanju razvita orodja uporabim na bazi MR slik ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) z namenom klasifikacije slik v skupino zdravih oseb, bolnikov z blago kognitivno motnjo in bolnikov z Alzheimerjevo demenco. Na teh slikah nato opravi analizo področij aktivacije, ki kljub kakovosti modela pokaže na nekaj znanih karakterističnih področij za Alzheimerjevo demenco kot recimo na parietalni reženj.

Ključne besede: Konvolucijske nevronske mreže, magnetna resonanca, razvrščanje, področja največjega pomena za odločitev nevronske mreže, ADNI

Deep neural networks for early diagnosis of neurological disorders from MR images

Deep neural networks are a powerful tool for analysing (medical) images. In this report I use a model based on pretrained VGG16 convolutional neural net and class activation mapping to firstly detect MRI modalities and secondly use this methods on a problem of classifying MR images from ADNI database in three groups: cognitively normal people, people with mild cognitive impairment and people with Alzheimer's disease. I analyse results with class activation maps, which show that despite low accuracy, the model might be focusing on some characteristic regions like parietal region.

1 UVOD

Poročilo pripravljam v okviru predmeta Analiza medicinskih slik. V dogovoru z mentorjem je bila tema moje seminarske naloge nadaljevanje reševanja problema klasifikacije modalitet MR slik v skupine T_1 -w, T_2 -w, *FLAIR* in druge ter apliciranje teh orodij na slike iz ADNI baze. Moje delo je tako obsegalo gradnjo ter analizo modela za razvrščanje modalitet in uporabo istih pristopov na MR slikah oseb iz baze ADNI* z namenom zgodnjega zaznavanja znakov blage kognitivne motnje ali Alzheimerjeve demence ter analizo lokacij na MR slikah, ki največ prispevajo k tej odločitvi. Prvi del poročila zato namenjam razlagi ter testiranju orodij, ki sem jih razvil za namen razvrščanja modalitet, saj ta del predstavlja pomemben del seminarja, v drugem delu pa se osredotočim na rezultate, ki sem jih z uporabo teh orodij dobil na slikah iz ADNI baze.

Z magnetno resonanco lahko zajamemo slike, ki za razliko od CT slik omogočajo bistveno boljši vpogled v mehka tkiva. V primeru slikanja glave lahko ločimo

belo možganovino, sivo možganovino, likvor in druge strukture ter pri pacientih (z diagnosticiranimi ali pa tudi še ne diagnosticiranimi nevrodegenerativnimi boleznimi) tudi razne znake sprememb v možganovini. Glede na parametre MR skenerja, ki jih nastavi radiolog dobimo precej različne slike glede na intenzitete posameznih tkiv ter kontrast med njimi. Dobljene slike imenujemo modalitete MR slik, med najpogostejše uporabljenimi so T_1 -w, T_2 -w, *FLAIR*. V prvem delu projekta sem zgradil model za klasifikacijo modalitete slike na podlagi treh 2D rezin iz celotne slike. Da bi dobil boljši vpogled v delovanje modela, sem po principu opisanem v članku [1] analiziral še območja slike, ki največ prispevajo h končni odločitvi mreže.

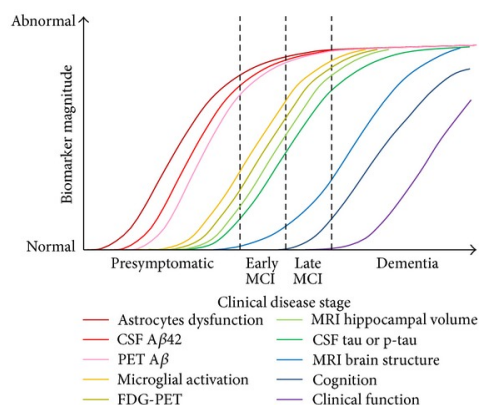
V drugem delu seminarja sem gradil na ideji, ki temelji na grafu prikazanem na sliki 1. Na sliki je sicer prikazan le en biomarker, ki je osnovan na MRI in sicer volumen hipokampusa, ki ga lahko s segmentacijo MR slike določimo za vsakega pacienta in na podlagi tega ocenimo stanje bolnika. Bistveno je to, da naj bi se spremembe v možganovini videle relativno zgodaj v procesu razvoja Alzheimerjeve bolezni (v nadaljevanju AD). MRI pa je v primerjavi z ostalimi napovednimi biomarkerji najmanj invaziven in relativno dostopen, zato je motivacija za razvoj modelov na osnovi informacije iz MR slik logična. Poleg tega je v klinični praksi znano, da je poleg zmanjšanja volumna hipokampusa, za AD karakteristična tudi atrofija parietalnega dela možganov.

2 MATERIALI IN METODE

Vhodni podatki in predobdelava

Za problem klasifikacije modalitet MR slik sem imel na voljo 1135 labeliranih slik, ki sem jih po postopku

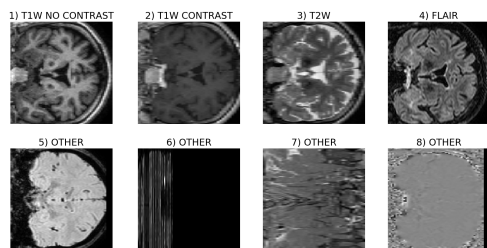
*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative



Slika 1: Znani biomarkerji za pomoč pri diagnozi AD, vir: https://www.researchgate.net/profile/Benoit_Leclerc/publication/235896619/figure/fig2/AS:2030870515302641425431134699/Chronobiological-biomarkers-to-Alzheimers-disease-clinical-stage-This-illustration-is.png

opisanem v poročilu pri predmetu *Seminar iz biomedicinske tehnike* obdelal na tak način, da sem iz vsake slike izluščil tri koronalne rezine prevzorčene na ločljivost (1,1,1) mm. Iz vsake od njih sem vzel okno velikosti 128x128 pikselov ter jih normaliziral na interval [0,1]. Nekaj primerov rezin je prikazanih na sliki 2.

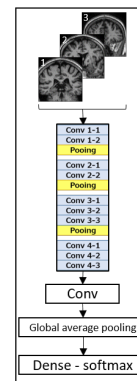
Za drugi del sem uporabil MRI slike oseb iz ADNI baze, ki jih je doktorska študentka Lara Dular s postopki za zmanjševanje šuma in nehomogenosti predobdelala ter afino poravnala na MNI-2009 atlas. Za vsako sliko je v bazi zapisana diagnoza v skupine [CN=zdrave osebe, MCI=osebe z blago kognitivno motnjo, AD=osebe z Alzheimerjevo demenco].



Slika 2: Primeri predobdelanih vhodnih slik za problem modalitet

Struktura konv. nevronske mreže

Jedro uporabljenega konvolucijske nevronske mreže, ki je prikazana na sliki 3, je t.i. mreža VGG16 [2]. VGG16 je sestavljena iz večjih konv. plasti ter t.i. max-pooling (združevalnih) nivojev in na koncu gosto povezanih plasti (dense) in je bila naučena za nalogo prepoznavanja objektov iz vsakdanjih slik (na primer prepoznavanje živali, stavb, predmetov). Motivacija za njeno uporabo leži dejstvu, da so skoraj vsem slikam (ne glede na domeno iz katere prihajajo) skupne neke osnovne značilnice, ki se jih nevronske mreže



Slika 3: Model na podlagi prednaučene mreže VGG16, ki omogoča analizo področij aktivacije

tipično naučijo v prvih plasteh (robovi, kontrasti,...), v kasnejših plasteh pa se naučijo bolj specifičnih značilnic za posamezen problem – uteži v teh plasteh pa naučimo za vsak primer posebej.

Področja aktivacije nevronske mreže - CAM

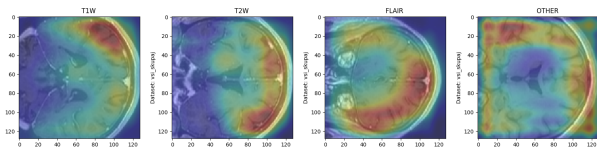
Jedro uporabljenega modela na sliki 3 je sicer VGG16, vendar je struktura prilagojena tako, da omogoča analizo področij aktivacij (v nadaljevanju CAM) kot je predstavljeno v [1]. Gosto povezana plast je le ena (s softmax aktivacijsko funkcijo na izhodu), saj se tako v postopku CAM ne izgubi prostorska aktivacija, ki nas zanima.

3 REZULTATI

Model, ki sem ga predstavil v prejšnjem poglavju, v poročilu pri predmetu *Seminar iz biomedicinske tehnike* imenujem model 3. Zaradi jednatosti ne bom navajal analize iz omenjenega poročila, temveč se bom osredotočil na analizo CAM. Naj le omenim, da gre za model, ki je pri testiranju na vseh enajstih testnih množicah dosegel povprečno natančnost razvrščanja 96 %.

Prvi eksperiment, ki sem ga izvedel na slikah področij aktivacij nevronske mreže je bilo enostavno povprečje vseh CAM-ov, ki sem jih predhodno normaliziral tako, da so predstavljali neke vrste funkcijo 'gostote pomembnosti' - vsota vseh vrednosti za vsak CAM je bila 1. Tako dobljene slike sem nato povprečil za vse slike, ki pripadajo istemu razredu (recimo T_1 -w) ter nato še za vse slike, ki so bile klasificirane kot T_1 -w. Analiza je pokazala, da med tako dobljenima slikama pri nobeni izmed modalitet ne prihaja do vidnih razlik. Nadalje sem primerjal še povprečne CAME za različne učne množice podatkov (za vsako modaliteto posebej). Zaključek je podoben prejšnjemu - večjih razlik ni bilo opaziti. Kar pa je zanimivo pa so razlike med povprečnimi CAM slikami za različne modalitete. Na sliki 4 so prikazani povprečni CAMi za vse slike iste modalitete iz baze 1135 slik.

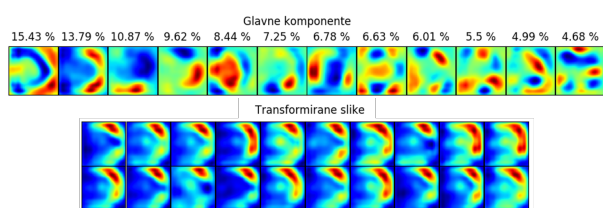
Ti rezultati so precej zanimivi. Še najlažje je razložiti aktivacijo za slike iz razreda *OTHER* (skrajno desno



Slika 4: Področja povprečne aktivacije po modalitetah za vse slike iz množice slik za detekcijo modalitet (slike v ozadju so dodane le za lažjo prostorsko predstavu)

na sliki 4), kjer je CAM precej enakomerno porazdeljen po celotni sliki (rdeča barva prikazuje področja večje aktivacije, modra pa področja manjše). Razlog za to verjetno leži v zelo raznolikih slikah tipa *OTHER* v učni množici - kot je razvidno tudi s slike 2.

Povprečna aktivacija za razred *FLAIR* kaže na področja, na podlagi katerih se tudi sam odločam, ko poskušam določiti modaliteto MRI slike. Gre za področja bele in sive možganovine (WM in GM), ki imajo značilen kontrast pri T_1 -w in *FLAIR* slikah. Za razred T_2 -w je povprečni CAM težje interpretirati. Pričakoval bi večjo aktivacijo okoli ventriklov, kjer je značilen kontrast med likvorjem in WM ter GM. Podobno velja za T_1 -w, kjer je sicer področje zmerne aktivacije precej široko, vendar je rdečo območje dokaj ozko osredotočeno na območje parietalnega režnja le na eni strani glave, kar je težko interpretirati. Enako pokaže analiza prvih treh glavnih komponent za CAME (analiza velja le za T_1 -w slike) ter analiza transformiranih slik, kar je prikazano na sliki 5 spodaj. Zanimivo je, da je atrofija te regije zelo tipična za bolnike z Alzheimerjevo demenco, vendar to ni verjeten razlog za osredotočenost na to regijo slike, saj so bile slike CAMov pridobljene na slikah heterogene populacije, ki je vključevala tako zdrave osebe kot tudi bolnike z nevrodegenerativnimi boleznimi, vendar ne specifično samo AD bolnikov.

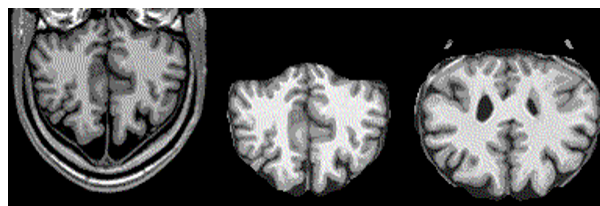


Slika 5: Glavne komponente in delež njihovih varianc (zgoraj) ter z glavnimi komponentami transformirane slike (spodaj)

Analizi na primeru detekcije modalitet sem namenoma posvetil nekaj več prostora, saj je pomembno izhodišče za nadaljnjo analizo področij aktivacije za klasifikacijo slik iz ADNI baze. Ugotovitev, da so pri detekciji modalitet CAMi osredotočeni na lokalna podobmočja sicer ni bila pričakovana in tudi ne namiguje na to, da enako pričakujemo pri modelu za klasifikacijo v [CN, MCI, AD]. Kljub temu pa nudi zanimiv vpogled v mrežo. Pri eksperimentu na slikah iz ADNI baze, bo analiza področij CAM še zanimivejša, saj bi povprečni CAM lahko pokazal na spremembo regije v možganih

(poleg že poznane zmanjšanja hipokampusa), ki bi služila kot napovedni biomarker.

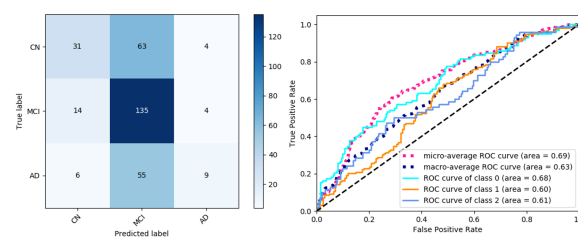
Model na sliki 3 sem skladno s strategijo, da razvita orodja uporabim na slikah iz baze ADNI za namene razvrščanja, uporabil za klasifikacijo v skupine [CN, MCI, AD]. Gre za začetni izziv, ki ni neposredno skladen z naslovom poročila, je pa pomemben korak, saj poda povratno informacijo o tem ali je uporaba 2D modela sploh smiselna. Dodatno pa z izvedbo CAM analize na klasificiranih slikah lahko pridemo do področij zanimanj, ki bi utegnili sovpadati s področji, ki bi so karakteristična za zgodnjo detekcijo nevroloških bolezni.



Slika 6: Tri rezine iz treh različnih učnih množic podatkov za razvrščanje v [CN, MCI, AD]

Na sliki 6 so prikazane tri rezine iz treh različnih učnih množic, ki sem jih uporabil za detekcijo bolezni. Za vsakega pacienta sem izbral po tri zaporedne rezine ($a=[179, 180, 181]$ ali $b=[158, 159, 160]$ v MNI-2009 atlasu). V prvem setu podatkov so bile slike enake levi sliki (brez uporabe segmentacijskih algoritmov za maskiranje možganov) z rezinami a , v drugi in tretji množici pa so bile t.i. skull striped MRI slike: v drugi vzorčene po rezinah a v tretji pa po b .

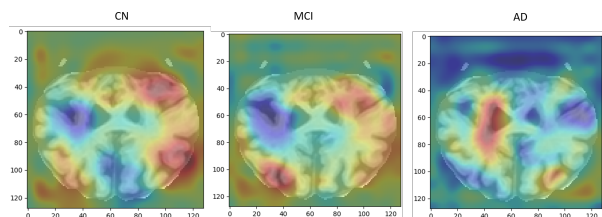
Predlagani model ni na nobeni od treh množic podatkov dosegel več kot 65 % natančnost razvrščanja, ne glede na eksperimente z različnim številom epochov, različno kriterijsko funkcijo, učno konstanto ali optimizacijskim algoritmom. V primeru prevelikega števila epochov (okvirno >200) je prišlo do nasičenja učenja.



Slika 7: Rezultati na množici skull striped b

Rezultati in izris CAM področij so prikazani na slikah 7 in 8. Natančnost na testni množici je bila 54,5 %, kar je boljše od naključnega modela, ki bi razvrščal s približno 33,3 % natančnostjo, vendar daleč od najboljših modelov.

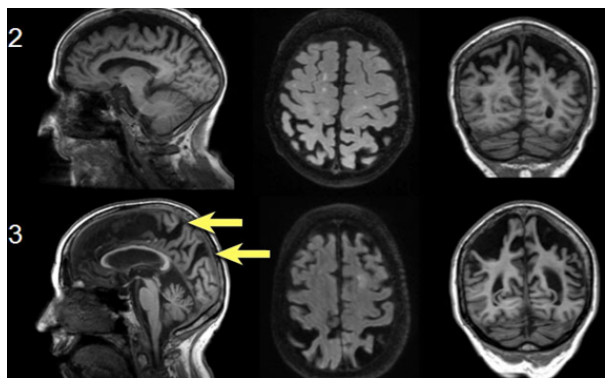
CAM področja so si podobna za množici CN in MCI, za AD pa so precej drugačna. Radiologi v praksi pogosto ocenjujejo prietialno atrofijo, ki je s puščicami označena na sliki 9. Slika tudi pojasnjuje motivacijo



Slika 8: CAM področja za množico skull striped b

za izbor rezin [179, 180, 181] in [158, 159, 160], ki pokrivajo ravno ta del možganov. Na sliki 8 pri skupini MCI je recimo vidno rdeče območje okoli parietalnega režnja pri AD pa območje okoli ventriklov, ki je tudi karakteristično (bolniki z AD imajo pogosto povečane ventrikle). Dejstvo, da je tudi na sliki CN označeno področje blizu parietalnega režnja lahko pomeni, da se je model naučil, da je to območje pri zdravih manj atrofirano kot pri bolnikih z MCI ali AD. Slika 8 torej ponudi nekaj smiselnih področji zanimanja, kar bi bilo vrednost nadalje analizirati s 3D modelom.

Ocenjujem namreč, da je vzrok za slabe rezultate predvsem v slabi informaciji na vhodu, saj tri rezine še ne morejo nadomestiti celotne 3D slike možganov. Problem slabe informacije na vhodu pa je verjetno povezan tudi s tem, da je na sliki 8 CN) kar precej regij, z visokim povprečnimi vrednostmi CAM, kar kaže na to, da model ni uspel najti karakterističnih področij.



Slika 9: Primer parietalne atrofije

4 DISKUSIJA

Rezultati modela 3 na problemu detekcije modalitet so zelo spodbudni in nakazujejo to, da je uporaba prenesenega učenja smiselna izbira. Analiza CAM področij na slikah modalitet nudi zanimiv vpogled v regije pomembne za odločanje. Za skupino *FLAIR* in *OTHER* so regije aktivacije razumljive, saj so to tiste regije, na podlagi katerih se o modaliteti slike odločim tudi sam. Za T_1 -w in T_2 -w pa je težje razložiti področja aktivacije.

Rezultati klasifikacije v skupine [CN, MCI, AD] so glede na literaturo, kjer je natančnost razvrščanja za tovrstne probleme tipično krepko nad 75 % [3], precej

slabi. Po drugi strani pa analiza CAM področij pokaže na nekaj smiselnih področij, na katere se pri postavljanju diagnoze osredotočajo tudi radiologi. Glede na slabo sposobnost razvrščanja je smiselno premisliti o uporabi 3D konvolucijskih nevronske mreže, saj na ta način lahko na vhod pripeljemo bistveno več informacije o pacientu (3D MR sliko). Take mreže bodo nudile tudi bolj natančen vpogled v pomembne regije možganov, na podlagi katerih se model odloča.

5 PRILOGA

Poročilu pripenjam povezavo do github strani, kjer sta na voljo model za klasifikacijo modalitet MRI slik ter model za klasifikacijo v skupine [CN, MCI, AD]. Na strani je na voljo opis ter primer uporabe modelov.

Povezava: https://github.com/gasperpodobnik/GasperP_AMS.

LITERATURA

- [1] B. Zhou, A. Khosla, A. Lapedriza, A. Oliva, and A. Torralba, "Learning Deep Features for Discriminative Localization," in *Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, vol. 2016-Decem, pp. 2921–2929, 2016.
- [2] K. Simonyan and A. Zisserman, "Very deep convolutional networks for large-scale image recognition," in *3rd International Conference on Learning Representations, ICLR 2015 - Conference Track Proceedings*, International Conference on Learning Representations, ICLR, 2015.
- [3] D. Zhang, Y. Wang, L. Zhou, H. Yuan, and D. Shen, "Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment," *NeuroImage*, vol. 55, pp. 856–867, apr 2011.