

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «МОСКОВСКИЙ ФИЗИКО-
ТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ (ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ)»

На правах рукописи

ЕВСЕЕВ ОЛЕГ ВАЛЕРИАНОВИЧ

РАЗРАБОТКА И ИССЛЕДОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ И
АЛГОРИТМОВ РЕКОНСТРУКЦИИ ТРЕХМЕРНОЙ
ПЛОТНОСТИ ОБЛАКА ТОЧЕК, ЗАДАННОГО СЕРИЕЙ
ПАРАЛЛЕЛЬНЫХ СЕЧЕНИЙ

05.13.17 – Теоретические основы информатики

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Научный руководитель:

д.ф.-м.н., профессор, член-корреспондент РАН

Никитов Сергей Аполлонович

Москва – 2016

Оглавление

Введение	4
ГЛАВА 1 Анализ моделей и алгоритмов объемной реконструкции облака точек по сечениям	9
1.1 Обобщенная методология 3D-реконструкции	9
1.2 Современные методы трехмерной реконструкции.....	11
1.2.1 Реконструкция с помощью вокселей	11
1.2.2 Реконструкция лофтинг-методом.....	15
1.3 Задача объемной реконструкции для облака точек.....	17
1.4 Существующие алгоритмы оценки плотности распределения точек	19
1.4.1 Непараметрическое восстановление плотности распределения.....	19
1.4.2 Параметрическое восстановление плотности распределения.....	20
1.4.3 Восстановление смесей распределений.....	21
1.4.4 Поиск параметров смесей распределений.....	22
1.4.5 Возможность визуализации распределений.....	24
1.5 Границы применимости существующих алгоритмов	26
1.6 Выводы по главе.....	29
ГЛАВА 2 Разработка алгоритма параметрической реконструкции	31
2.1 Формирование двумерных плотностей распределений в сечениях	31
2.2 Методы сплайновой аппроксимации и интерполяции.....	34
2.3 Прямое поточечное восстановление плотности распределений.....	39
2.4 Аппроксимация параметров функций плотности распределений	41
2.5 Переход от плотности распределения к распределению плотности	43
2.6 Реконструкция смесей распределений.....	45
2.7 Случай смеси нормальных распределений	48
2.8 Скоростные характеристики алгоритма	50
2.9 Критерий применимости и точность алгоритма.....	55

2.10 Методика параметрической реконструкции	62
2.11 Пространственная и временная параметрическая реконструкция	64
2.12 Выводы по главе.....	65
ГЛАВА 3 Применение методики параметрической реконструкции	68
3.1 Проверка и анализ работы метода при реконструкции модельных данных	68
3.2 Задача анализа трехмерного распределения нейронов	83
3.3 Программно-алгоритмический комплекс анализа объемного распределения нейронов.....	85
3.4 Подготовка к реконструкции нейронной микроструктуры.....	88
3.5 Адаптированный алгоритм кластеризации нейронов	93
3.6 Модули кластеризации нейронов и согласования кластеров.....	97
3.7 Модуль 3D-реконструкции и визуализации.....	99
3.8 Другие области практического применения параметрической реконструкции	102
3.9 Выводы по главе.....	103
Заключение	105
Список литературы	108
Приложение А Графический интерфейс модулей ПО визуализации трехмерных распределений нейронов.....	118
А.1 Модуль выравнивания слоев.....	118
А.1. Модуль выделения нейронов	119
А.2. Модули кластеризации нейронов и согласования кластеров	120
А.3. Модуль 3D-реконструкции	122
А.4. Методика параметрической реконструкции для облака нейронов.....	123

Введение

Актуальность работы

Использование достижений современной математической теории в прикладных задачах позволяет не только осуществлять надежную и эффективную автоматизацию извлечения, обработки и представления информации, но и формировать новые методы исследования. Место реальных физических образцов и опытных экземпляров во все большей степени занимают компьютерные модели и виртуальные объекты 3D-графики. Подобное состояние объясняется тем, что при работе с цифровыми моделями, помимо большей гибкости, множественности вариантов использования, быстрого вычисления критических характеристик достигается существенная экономия временных и материальных ресурсов.

Безусловно, используемые в исследованиях и разработках модели должны адекватно приближать, аппроксимировать реальные (или создаваемые) объекты. Методы построения адекватных моделей многочисленны и разнообразны: от аналитических – для создания теоретических моделей, до экспериментальных – для создания имитационных моделей, полностью определяемых замерами реальных прототипов. На практике, как правило, имеет место промежуточная ситуация – большинство используемых методов оптимальным образом аппроксимирует относительно небольшие объемы измеренных данных в соответствии с имеющимся аналитическим «каркасом». Типичным примером таких методов является семейство методов 3D-реконструкции [1, 2].

Задачи восстановления трехмерных структур по двумерным данным приобрели большое значение и оказались особенно востребованными в системах визуализации и анализа данных, например, в конфокальной микроскопии или компьютерной рентгеновской и магнитно-резонансной томографии [3-5]. Использование трехмерных моделей помогает углубленному исследованию рассматриваемых

структур, обеспечивая возможности анализа их строения, функций и развития, вплоть до мельчайших деталей.

Однако, в ряде прикладных задач, в которых исходные данные представляют собой набор дискретных точек-вершин в пространстве точечных объектов, заданном набором параллельных сечений, а задача реконструкции сводится к поиску вида адекватного объемного распределения точек, известные типовые математические подходы оказываются неэффективными. Они не всегда позволяют выявить значимую для анализа информацию, либо при их практической реализации требуются чрезмерные вычислительные ресурсы.

В подобных случаях крайне важно иметь эффективный инструмент графического анализа с быстрым построением и визуализацией вариантов объемных распределений исследуемых объектов и выявления связей между ними.

Степень разработанности темы исследования

Рассматриваемая в данной диссертации специфичная проблема реконструкции и визуализации плотности дискретных точек-вершин в пространстве точечных объектов, заданном набором параллельных сечений, анализируется впервые.

В наиболее близком к рассматриваемой проблеме исследовании Д. Н. Воронкова, Р. М. Худоеркова, Ю. В. Дикаловой из лаборатории функциональной морфохимии НЦ неврологии РАМН и З. Г. Брыксиной из ГОУ ВПО МПГУ [6] отражена методология объемной трехмерной реконструкции с помощью вокселей определенной части головного мозга крыс – черной субстанции (ЧС) – по микрофотографиям. Однако в целом исследование этих ученых в значительной части посвящены нейробиологическому анализу полученных результатов. В данной работе при реконструкции с помощью вокселей используется готовое программное обеспечение, и алгоритмы реконструкции не рассматриваются.

В дополнение необходимо привести основные исследования, в которых всецело рассматриваются аспекты и методы решения отдельных подзадач, которые используются при решении рассматриваемой проблемы. Это в первую оче-

редь классический труд «Pattern Recognition and Machine Learning» английского ученого С. М. Bishop [7], который содержит фундаментальные основы методов машинного обучения и подробное описание и характеристики алгоритмов оценки плотности распределения точек. А также труд «The NURBS book» американских ученых L. Piegl и W. Tiller [8].

Цель и задачи работы

1. Исследование методов и алгоритмов реконструкции трехмерного распределения облака точек (набора дискретных точек-вершин в пространстве точечных объектов), заданного серией параллельных сечений.

2. Разработка алгоритма параметрической реконструкции облака точек

3. Проверка и исследование скоростных и точностных характеристик алгоритма параметрической реконструкции.

4. Разработка программной реализации метода параметрической реконструкции при решении конкретной биомедицинской задачи (анализа пространственного распределения нейронов в экспериментальных моделях болезни Паркинсона).

Научная новизна работы

В работе предложен новый эффективный метод параметрической реконструкции, включающий способ проведения реконструкции и быстрый алгоритм восстановления трехмерного распределения облака точек по двумерным распределениям в сечениях.

Теоретическая и практическая ценность работы

Теоретическая значимость работы состоит в разработке алгоритма B-сплайновой аппроксимации параметров функций плотности распределений, а также метода обработки и представления информации при решении актуальной

задачи восстановления трехмерной плотности распределения точечных объектов с использованием данного алгоритма.

Научные и практические результаты диссертационных исследований были использованы в Институте биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН в задаче реконструкции распределений выживших нейронов в ЧС мозга подопытных животных после применения нейротоксина, с помощью которого экспериментально моделируется болезнь Паркинсона с целью разработки новых технологий ее диагностики и лечения. Результаты проведенного исследования (разработанная модель, алгоритмы и программная реализация) позволят внедрить новые эффективные практически реализуемые инструменты обработки и представления информации при проведении нейробиологических экспериментов и гистологических исследований.

Предложенный алгоритм параметрической аппроксимации параметров функций плотности распределений может быть также использован в широком классе практических задачах распознавания речи, биометрической верификации, в задачах классификации и сегментации изображений. В подобных задачах параметрическая аппроксимация многомерных функций плотности распределений позволит сократить вычислительные ресурсы при расчете промежуточных параметров моделей распределений и издержки на их хранение.

Методы исследования

При разработке метода параметрической реконструкции использовались методы поиска плотностей распределений точек и аппарат В-сплайновой аппроксимации. При практической реализации алгоритмов применялись численные методы оптимизации и методы объектно-ориентированного программирования.

Основные положения, выносимые на защиту

Модель облака точек, заданного серией параллельных сечений, и алгоритм восстановления его трехмерной плотности распределения на основе аппарата В-

сплайновой аппроксимации параметров плотностей распределений точек в сечениях.

Способ визуального представления результата параметрической реконструкции поверхностями постоянной плотности, основанный на геометрической интерпретации нормальных распределений в сечениях с помощью изоконтуров плотности.

Методика проведения параметрической реконструкции распределений точек по серии изображений 2D-сечений.

Аналитический критерий применимости параметрической аппроксимации между сечениями для распределений из экспоненциального семейства.

Рекомендации по программно-алгоритмической реализации методики параметрической реконструкции.

Достоверность и обоснованность

Достоверность и обоснованность полученных результатов подтверждена корректностью применения апробированных алгоритмов математической статистики, сплайновой аппроксимации, проверкой точности предложенного алгоритма на модельных данных, а также практической реализацией и экспериментальными исследованиями в составе программно-математического обеспечения автоматизации реконструкции трехмерного распределения нейронов.

ГЛАВА 1

Анализ моделей и алгоритмов объемной реконструкции облака точек по сечениям

1.1 Обобщенная методология 3D-реконструкции

Любая методика компьютерной 3D-реконструкции по сечениям содержит некую последовательность характерных предварительных действий с сечениями. Во многих современных работах, как и в исследованиях тридцатилетней давности, можно найти схожий ряд шагов в неявном виде (например, [9-11]) или явно в составе всех действий по 3D-реконструкции (например, [12, 13]). Причем в работе «Towards Automatic Generation of 3D Models of Biological Objects Based on Serial Sections» [13] последовательность шагов всего процесса реконструкции носит название «geometry reconstruction pipeline», т.е. конвейера (операций для выполнения) геометрической реконструкции. Далее такую последовательность шагов будет называть «конвейер реконструкции» или просто «конвейер».

Обобщая большинство исследований проблемы 3D-реконструкции локализованного объекта (или в общем случае, какой-либо структуры) по изображениям его 2D-сечений, можно выделить следующие основные операции конвейера реконструкции (рисунок 1.1).

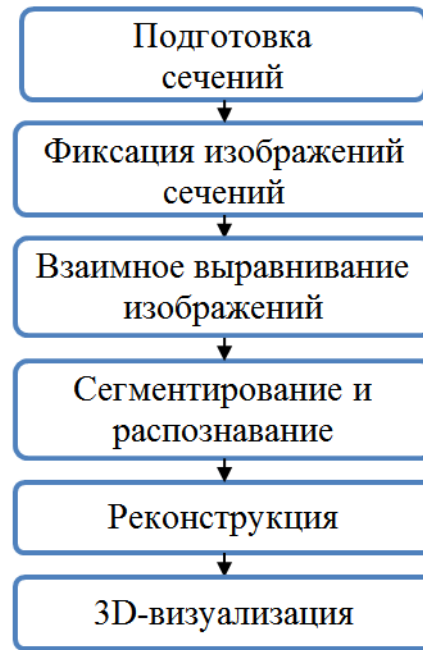


Рисунок 1.1 – Общая схема конвейера 3D-реконструкции объекта по изображениям его 2D-сечений

На первом шаге осуществляется подготовка сечений, которая определяется той или иной спецификой, как самого реконструируемого объекта, так и подхода изучающей его науки. Проиллюстрируем первый этап общего конвейера реконструкции на примере типовой задачи исследования микроструктур мозга из экспериментальной нейробиологии. В этом случае на первом этапе производится извлечение мозга подопытного животного, осуществляется необходимая физическая подготовка. Потом проводится нарезка исследуемого фрагмента на слои, которые после химической обработки с целью окраски и цветового выделения тех или иных элементов, собираются в последовательный массив на подложке.

Вернемся к конвейеру реконструкции в общем виде, на втором шаге в нем производится формирование и сохранение изображений сечений в цифровой форме с помощью соответствующего оборудования.

Третий шаг относится к задаче приведения всех сечений к абсолютным пространственным координатам, путем сочетания операций поворота, сдвига, сжатия или растяжения.

На четвертом шаге тем или иным образом проводится сегментация изображений, т.е. выделяются интересующие структуры и их границы на изображениях, в том числе в соответствии с их цветом при использовании предварительной окраски. Геометрическое представление чаще всего осуществляется в виде замкнутых кривых ограничивающих фрагменты структуры. С сегментацией обычно тесно связана задача распознавания, т.е. классификации элементов объекта. В зависимости от задачи, распознанные структуры также могут при необходимости группироваться в кластеры, т.е. объединяться в новые виртуальные структуры-области.

На заключительных двух этапах на основе выделенных компонент строятся и визуализируются трехмерные объекты по выбранной методике реконструкции, например, в виде набора замкнутых поверхностей, ограничивающих объем, или в виде фигур, составленных из единичных элементов объемного пространства. Иногда целесообразно объединение некоторых шагов конвейера, в частности, этапов реконструкции и визуализации при схожести методик восстановления и визуализации структуры [13].

1.2 Современные методы трехмерной реконструкции

1.2.1 Реконструкция с помощью вокселей

В настоящее время одним из способов представления трехмерных данных является представление в виде объектов составленных из элементов объемного пространства, так называемых, вокселей (рисунок 2).

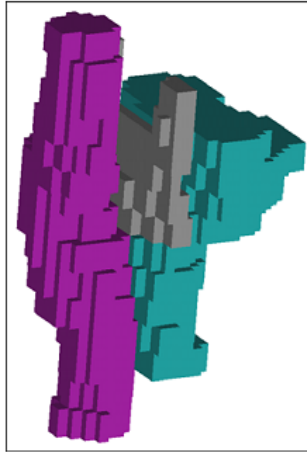


Рисунок 2 – Воксельная компьютерная модель [14]

Однако, помимо непосредственно задачи отображения, эти примитивы прекрасно подходят и повсеместно используются для реконструкции объема из последовательности жестко фиксированных поперечных срезов.

Каждый воксель рассматривается как «кирпичик», однородные цвет и яркость которого определяются базисным пикселем (или сегментом) в сечении. Размеры вокселя по осям X и Y также определяются размерами пикселей, то есть разрешением изображений сечений, а высота – расстоянием между сечениями по оси Z (рисунок 1.3).

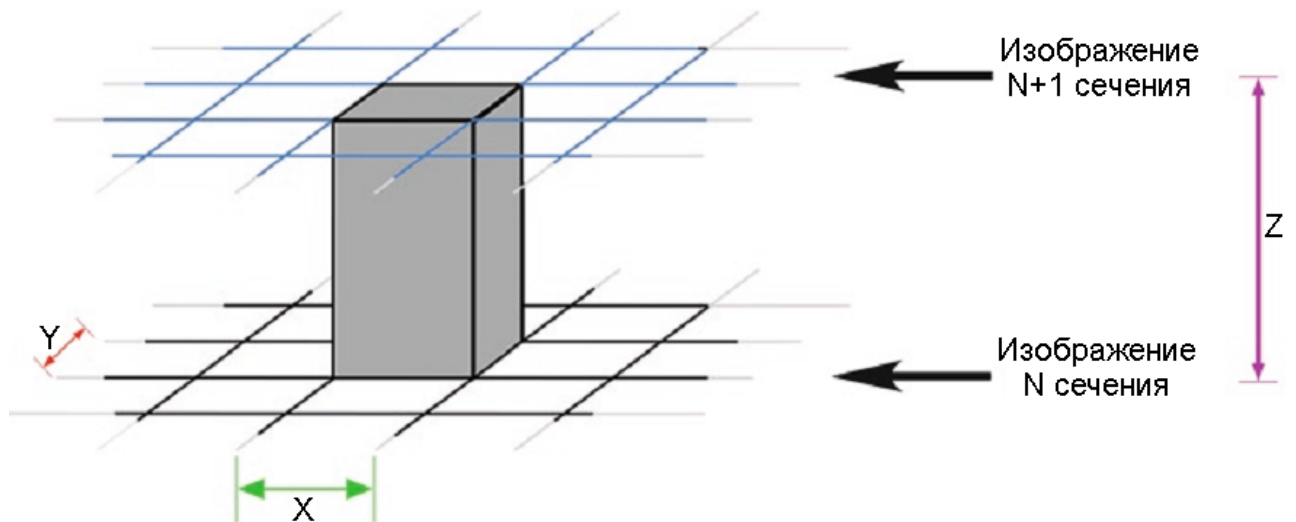


Рисунок 1.3 – Составление вокселя по двум последовательным сечениям. X , Y – размеры пикселя на изображениях, Z – расстояние между сечениями [11]

Обычно расстояние Z между срезами выбирают близким к размерам пикселей, так как математические алгоритмы, используемые в 3D-реконструкции и визуализации, наиболее эффективны при использовании кубических вокселей [14]. Использование сильно анизотропных вокселей может привести к неточностям в реконструируемой поверхности и потере разрешения при визуализации (рисунок 1.4).

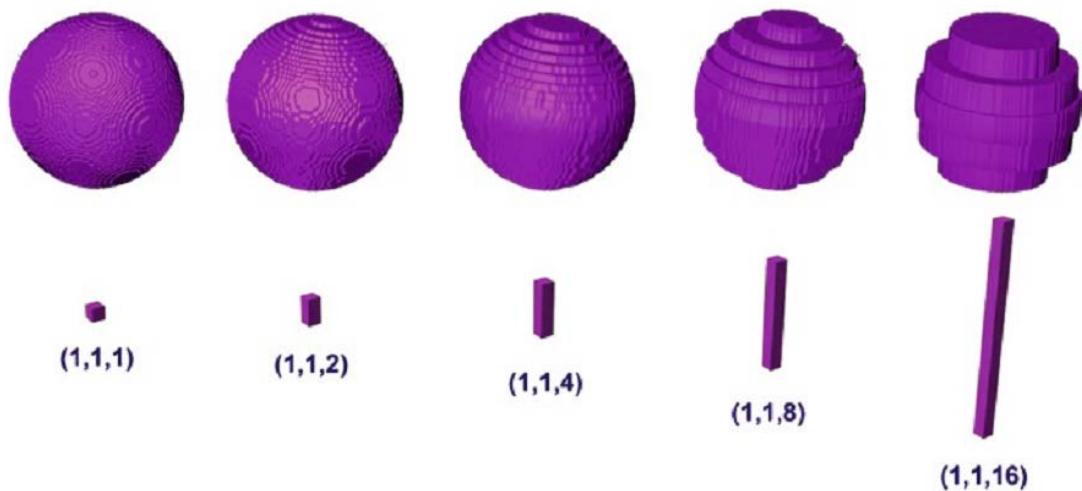


Рисунок 1.4 – Эффект влияния формы вокселей на реконструируемую поверхность. При построении самой левой сферы использованы кубические воксели [11]

Однако, для хранения моделей, представленных в виде трехмерных массивов вокселей, требуются значительные объемы памяти. Например, простой массив из 1024 вокселей в каждом направлении (а ведь это не самое хорошее разрешение в современных графических системах) занимает $1024 \times 1024 \times 1024 \times 4$ байта (3 байта на цветовые каналы: красный, зеленый, синий; и 1 байт на альфа-прозрачность), что соответствует 4 ГБ памяти. Более того, в так называемой обобщенной воксельной модели к этой информации добавляются еще и атрибуты, характеризующие принадлежность вокселя к различным объектам, и/или другие данные. По этим причинам, в реальных практических задачах воксели не используются таким примитивным способом.

Одной из новейших перспективных технологий, позволяющей делать эффективную детализацию воксельных объектов и дающую значительную экономию памяти, является разреженное воксельное восьмеричное дерево. Первый узел дерева – корень, является кубом, содержащим весь объект целиком. Каждый узел или имеет 8 кубов-потомков или не имеет никаких потомков. В результате всех подразбиений получается регулярная трехмерная сетка вокселей, однако, не все воксели содержат части объекта, поэтому в созданном дереве такие воксели не

будут содержаться, то есть дерево будет разреженным. Для того, чтобы каждый раз не обрабатывать пустой воксел – вместо сетки используется октодерево, оно также имеет информацию об индексации вокселей и позволяет оптимальным образом находить соседей вокселя и другую информацию [15].

Тем не менее, использовать воксельные октодеревья для динамической геометрии довольно сложно ввиду больших затрат на вычисления. Особенно этот недостаток сказывается там, где необходима модификация структуры данных в реальном времени. В настоящее время исследуются разные способы дальнейшей оптимизации структур хранения и алгоритмов представления вокселей для устранения указанных недостатков [16].

1.2.2 Реконструкция лофтинг-методом

Одним из наиболее широко применяемых методов трехмерной реконструкции произвольных поверхностей является метод лофтинга (lofting или skinning), когда набор контуров и криволинейный путь, вдоль которого они располагаются, задаются в виде сплайновых кривых. В приложениях наибольшее применение нашли В-сплайновые кривые – линейная комбинация базисных сплайн-функций, представленных многочленами r -й степени и имеющих наименьший носитель при заданной степени, порядке гладкости и разбиении области определения [8].

При трехмерной реконструкции по методу лофтинга сплайны применяются следующим образом: сначала строятся опорные В-сплайновые кривые в сечениях объекта и проводится их согласование, т.е. путем повторной параметризации вычисляются новые контрольные точки. Затем при помощи соответствующих друг другу в последовательности сечений контрольных точек строятся В-сплайновые кривые в направлении между сечениями. В результате двухпараметрическая сеть первичных и построенных В-сплайнов формирует поверхность вида:

$$S(u, v) = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n N_{j,p}(u) N_{i,q}(v) P_{i,j} \quad (1.1)$$

где $N_{j,p}(u)$ – обозначение базисных В-сплайнов, p – степень В-сплайновых кривых в сечениях (u-параметризация), q – степень В-сплайновых кривых в межсрезовом направлении (v-параметризация). Причем степени p и q могут быть различными, хотя на практике обычно $p = q = 3$. Матрица контрольных точек $\{P_{i,j}\}$ размером $(n+1) \cdot (m+1)$ в (1.1) однозначно задает расположение поверхности в пространстве (рисунок 1.5).

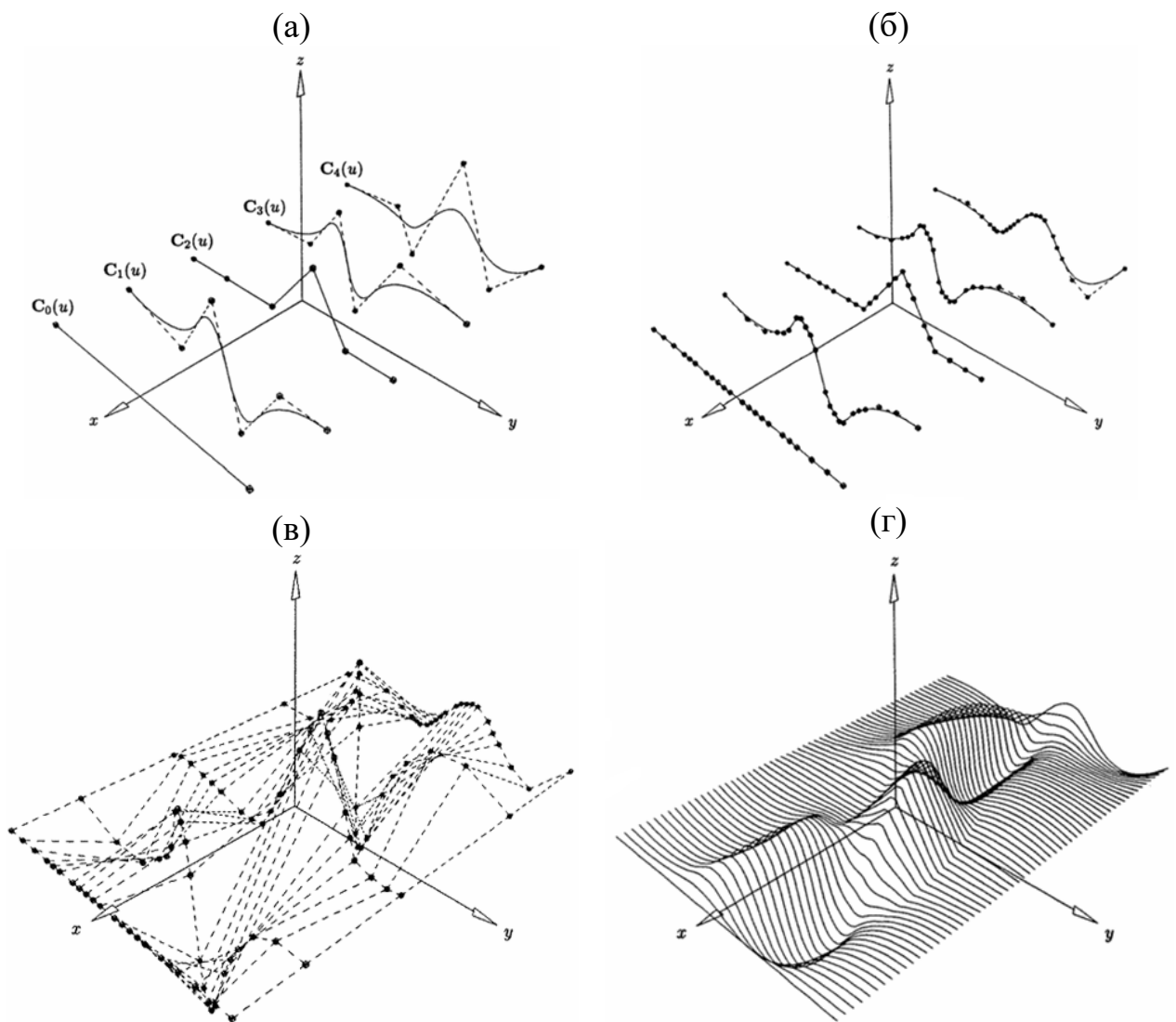


Рисунок 1.5 – Этапы реконструкции поверхности лофтинг-методом [8]: а – кривые в сечениях; б – согласование кривых; в – сеть контрольных точек; г – лофтинг-поверхность

Можно представить лофтинг-поверхности как результат движения меняющейся В-сплайновой кривой контура по другим В-сплайновым кривым. Ввиду этого обстоятельства В-сплайновые поверхности наследуют многие из свойств одномерных сплайнов.

Построение В-сплайновых поверхностей (1.1) методом лофтинга широко используется в современных автоматизированных системах проектирования [17]. Метод отличается большой гибкостью – позволяет создавать поверхности сложной формы, отвечающие при этом требованиям высокой гладкости. Сегодня большинство профессиональных приложений для компьютерной графики работают с неоднородными рациональными В-сплайнами (NURBS) [8]:

$$S(u, v) = \sum_{i=0}^m \sum_{j=0}^n \frac{N_{i,q}(v) N_{j,p}(u) \omega_{i,j}}{\sum_{k=1}^m \sum_{l=1}^n N_{k,q}(v) N_{l,p}(u) \omega_{k,l}} P_{i,j} \quad (1.2)$$

где $\omega_{i,j}$ – веса соответствующих $(n+1) \cdot (m+1)$ контрольных точек $\{P_{i,j}\}$.

Данный метод прекрасно подходит для тех объемных областей, форма которых может быть охарактеризована некоторым набором поперечных сечений. В основе любого подобного объекта всегда лежат траектория (путь) и одно или несколько сечений.

1.3 Задача объемной реконструкции для облака точек

Несмотря на большое значение и широкое применение рассмотренных выше методов 3D-реконструкции, используемые в них типовые математические подходы оказываются неэффективными в задачах, исходные данные в которых представляют собой набор дискретных точек-вершин в пространстве точечных объектов. Представление данных в таком виде следует либо из самой специфики распределения в пространстве точечных объектов, либо, например, из недостаточности массива данных измерений в точках пространства. В таких случаях обычно для обозначения исходного набора точечных объектов используется спе-

циальный термин – облако точек (point cloud). В задаче анализа распределения подобного облака точек в первую очередь интересует вероятность нахождения точек в той или иной области, а вернее плотность их распределения.

На первый взгляд, рассмотренный выше метод реконструкции с помощью вокселей позволяет полностью решить описанную задачу для облака точек. Однако практическая реализация этого метода требуют колоссальных вычислительных ресурсов, а в случаях сильной разреженности точечных данных в пространстве методы реконструкции с помощью вокселей и вовсе не позволяют выявить значимую для анализа информацию. В качестве наглядной иллюстрации данного утверждения выступает рисунок 1.4, демонстрирующий влияние сильно анизотропной формы вокселей на реконструируемую поверхность.

Именно такая ситуация, возникла, например, в проекте по автоматизации процесса подсчета выживших нейронов и анализа их пространственного распределения в экспериментах моделирования болезни Паркинсона, который будет подробно описан в Главе 3.

В подобных случаях крайне важно иметь эффективный инструмент графического анализа с быстрым построением и визуализацией вариантов объемных распределений исследуемых объектов и выявления связей между ними. Таким образом, стоит общая задача построения для плотности распределения такой 3D-функции, которая достаточно хорошо аппроксимировала бы без избыточной сложности реальное объемное распределение исходного массива точек.

В общем виде проблемы аппроксимации дискретных экспериментальных данных непрерывными моделями исследуются давно [18]. Рассмотрим существующие алгоритмы восстановления плотности распределений по дискретным данным. При этом отметим, что хотя до сих пор, в основном, обсуждались данные в трехмерном пространстве, далее будем рассматривать алгоритмы для обобщенного n -мерного пространства.

1.4 Существующие алгоритмы оценки плотности распределения точек

Прямой подход к решению задачи восстановления пространственной плотности распределения точек будем называть такой подход, при котором множество точек $X = \{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$, $x \in R^r$ рассматривается как реализация выборки из одного неизвестного распределения с плотностью $\rho(x)$, и ищется некоторое приближение плотности $\hat{\rho}(x) \approx \rho(x)$.

Существуют три основных разновидности алгоритмов поиска плотности распределения: непараметрический, параметрический и восстановление смесей распределений.

1.4.1 Непараметрическое восстановление плотности распределения

Базовым непараметрическим методом восстановления плотности распределения является метод Парзена-Розенблатта (kernel density estimation) – алгоритм байесовской классификации, основанный на непараметрическом восстановлении плотности по имеющейся выборке [19, 20]. В основе подхода лежит идея о том, что плотность выше в тех точках, рядом с которыми находится большое количество объектов выборки. Парзеновская оценка плотности имеет вид:

$$\rho_h(x) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m \prod_{j=1}^r \frac{1}{h_j} K\left(\frac{x_j - x_j^{(i)}}{h_j}\right), \quad (1.3)$$

где $h \in R^r$ – ширина окна, а $K(u)$ – ядро (произвольная четная, нормированная функция), задающее степень гладкости функции распределения. Термин «окно» происходит из классического вида функции: $K(u) = \frac{1}{2} I_{\{|u| \leq 1\}}$, где $I_{\{\dots\}}$ – индикаторная функция, однако на практике обычно используются все же более гладкие функции, например, ядро Епанечникова $K(u) = \frac{3}{4}(1 - u^2) I_{\{|u| \leq 1\}}$ [21] или гауссова

функция ядра $K(u) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{1}{2}u^2}$. Ширина окна h и вид ядра $K(u)$ – структурные параметры метода, от которых зависит качество восстановления. При этом основное

влияние на качество восстановления плотности распределения оказывает ширина окна, тогда как вид функции ядра не влияет на качество определяющим образом.

Данный метод широко применяется при машинном обучении для задач классификации в случаях, когда общий вид функции распределения неизвестен, а известны только некоторые свойства, например, гладкость и непрерывность. Для нахождения оптимальной ширины окна обычно используют принцип максимума правдоподобия с исключением объектов по одному (leave-one-out, LOO) [22].

1.4.2 Параметрическое восстановление плотности распределения

Параметрическое оценивание опирается на семейства функций плотности, задающиеся при помощи одного или нескольких числовых параметров: $\rho(x) = \varphi(x; \theta)$, $x \in R^r$, $\theta \in \Theta$. Одним из способов выбрать из этого семейства функцию плотности, наилучшим образом приближающую исходную, является метод максимума правдоподобия [7]:

$$\theta^* = \arg \max_{\theta \in \Theta} \prod_{i=1}^m \varphi(x^{(i)}; \theta), \quad \hat{\rho}(x) = \varphi(x; \theta^*). \quad (1.4)$$

К примеру, для функции многомерного нормального распределения:

$$\varphi(x; \theta) = N(x; \mu, \Sigma) = \frac{\exp\left(-\frac{1}{2}(x - \mu)^T \Sigma^{-1}(x - \mu)\right)}{\sqrt{(2\pi)^n |\Sigma|}}, \quad x, \mu \in R^n, \Sigma \in R^{n \times n}, \quad (1.5)$$

оценки максимального правдоподобия записываются в явном виде:

$$\mu^* = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x^{(i)}, \quad \Sigma^* = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (x^{(i)} - \mu^*)(x^{(i)} - \mu^*)^T. \quad (1.6)$$

Параметрические методы восстановления используются тогда, когда вид функции распределения известен с точностью до набора параметров, которые позволяют контролировать гибкость модели.

1.4.3 Восстановление смесей распределений

Третьим прямым подходом к поиску плотности распределения является способ восстановления смесей распределений [7]. Данный подход можно считать усложнением параметрического для случаев, когда распределение имеет сложный вид, недостаточно точно описываемый одним распределением.

Плотность распределения $\rho(x)$ в рамках этого подхода представляется в виде смеси, т.е. суммы, распределений с определенными нормировочными коэффициентами:

$$\rho(x) = \sum_{j=1}^k w_j \rho_j(x) = \sum_{j=1}^k w_j \varphi(x; \theta_j) \equiv \rho(x | \{w_j, \theta_j\}), \quad x \in R^n, \quad \sum_{j=1}^k w_j = 1, \quad w_j \geq 0. \quad (1.7)$$

В (1.7) $\rho_j(x)$ – плотности распределения компонент смеси, принадлежащие одному параметрическому семейству $\varphi(x; \theta_j)$, w_j – ее априорная вероятность (вес), k – количество компонент в смеси. Функцию $\rho(x | \{w_j, \theta_j\})$ называют функцией правдоподобия.

Каждый из рассмотренных выше методов нахождения плотности распределений (непараметрический, параметрический и восстановление смесей распределений) применяется при определенных априорных знаниях о плотности распределения (о виде или свойствах функции). Несмотря на то, что, казалось бы, эти подходы имеют разные области применимости, можно выделить и черты сходства между ними. Так непараметрический метод можно рассматривать как предельный частный случай смеси распределений, в которой каждому $x^{(i)}$ соответствует ровно одна компонента с априорной вероятностью $w_i = \frac{1}{m}$ и выбранной функцией плотности (ядром) с центром в точке $x^{(i)}$. Параметрический же подход – другой крайний случай смеси, состоящей из одной компоненты.

Таким образом, описанные три подхода отличаются, в первую очередь, количеством аддитивных компонент в модели распределения: $1 \leq k \leq m$. Поэтому

восстановление смеси из произвольного числа компонент k является в некотором смысле более общим случаем восстановления непрерывной плотности распределения по дискретной выборке.

Смеси распределений нашли широкое применение в задачах кластерного анализа, известных также как задачи автоматической группировки объектов или «классификации без учителя» [23-25]. По этой причине методы поиска параметров смесей распределений, обычно называют кластеризацией, а компоненты смеси – кластерами. Рассмотрим эти методы более подробно.

1.4.4 Поиск параметров смесей распределений

Как уже было отмечено, метод восстановления смесей распределений аналогичен параметрическому подходу восстановления плотности распределений с полным набором параметров $\Omega = (w_1, \dots, w_k, \theta_1, \dots, \theta_k)$. Однако в случае смеси распределений применение напрямую метода максимума правдоподобия затруднено из-за сложной структуры функции правдоподобия, приводящей к трудно решаемым задачам оптимизации [7].

Один из методов поиска параметров смеси (1.7), широко используемый в математической статистике и методах обучения моделей, это – итерационный ЕМ-алгоритм (expectation-maximization) [26]. В общем виде данный алгоритм позволяет найти оценку максимального правдоподобия параметров вероятностных моделей с помощью ввода вспомогательного вектора скрытых переменных. Каждая итерация алгоритма состоит из двух шагов. На Е-шаге (expectation) вычисляется ожидаемое значение функции правдоподобия, при этом скрытые переменные рассматриваются как наблюдаемые. На М-шаге (maximization) вычисляется оценка максимального правдоподобия, таким образом, увеличивается ожидаемое правдоподобие, вычисляемое на Е-шаге. Затем это значение используется для Е-шага на следующей итерации. Алгоритм выполняется до сходимости.

В случае задачи разделения смеси (1.7) на Е-шаге рассчитывается неизвестная апостериорная вероятность того, что объект x_i получен из j -й компоненты

смеси, т.е. находится ожидаемое значение вектора скрытых переменных по текущему приближению вектора параметров $\Omega = (w_1, \dots, w_k, \theta_1, \dots, \theta_k)$:

$$g_{ij} = \frac{w_j \rho_j(x_i)}{\sum_{s=1}^k w_s \rho_s(x_i)}. \quad (1.8)$$

Причем $\sum_{j=1}^k g_{ij} = 1$, для любого из m объектов, т.к. эта сумма имеет смысл полной вероятности принадлежности объекта x_i к смеси.

На М-шаге решается задача максимизации правдоподобия и находится следующее приближение вектора параметров Ω . М-шаг сводится к вычислению весов компонент w_j как средних арифметических и расчету параметров компонент θ_j путем решения k независимых оптимизационных задач:

$$w_j = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m g_{ij}, \quad j = 1 \dots k, \quad (1.9)$$

$$\theta_j = \arg \max_{\theta} \sum_{i=1}^m g_{ij} \ln \varphi(x_i; \theta_j), \quad j = 1 \dots k. \quad (1.10)$$

Затем шаги Е и М повторяются на следующей итерации до сходимости [7].

В частности, в случае смеси нормальных распределений, когда каждая компонента в выражении (1.7) является r -мерным гауссовским распределением с плотностью:

$$\rho_j(x) = N(x; \mu_j, \Sigma_j) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^r |\Sigma_j|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(x - \mu_j)^T \Sigma_j^{-1} (x - \mu_j)\right), \quad (1.11)$$

оптимизационные задачи (1.10) нахождения параметров каждой компоненты смеси сводятся к вычислению вектора средних значений $\mu_j \in R^r$ и матрицы ковариаций $\Sigma_j \in R^{r \times r}$ по достаточным статистикам:

$$\mu_j = \frac{1}{mw_j} \sum_{i=1}^m g_{ij} x_i, \quad \Sigma_j = \frac{1}{mw_j} \sum_{i=1}^m g_{ij} (x_i - \mu_j)(x_i - \mu_j)^T. \quad (1.12)$$

Примеры, связанные с разделением различных смесей с помощью ЕМ-алгоритма, рассмотрены в [27-31].

Среди преимуществ ЕМ-алгоритма можно выделить следующие: надежная статистическая основа, линейное увеличение сложности при росте объема данных, устойчивость к шумам и пропускам в данных, возможность построения желаемого числа кластеров, быстрая сходимость при удачной инициализации. Однако алгоритм имеет и ряд недостатков [32]. В частности, при неудачной инициализации сходимость алгоритма может оказаться медленной. Кроме этого, алгоритм может остановиться в локальном минимуме и дать квазиоптимальное решение.

1.4.5 Возможность визуализации распределений

Помимо поиска математических характеристик достаточно важной является задача визуализации данных, т.е. отображения в наглядной графической форме результатов теоретических расчетов. Заметим, что нормальные распределения (1.11) могут быть визуально представлены в объеме с помощью поверхностей постоянной плотности (изоповерхностей). Такие изоповерхности задаются через формулу постоянства квадратичной формы в экспоненте гауссовского распределения (1.11) [7]:

$$\Delta^2 \equiv \exp\left(-\frac{1}{2}(x - \mu)^T \Sigma_j^{-1}(x - \mu)\right) = const, \quad (1.13)$$

где Δ – расстояние Махаланобиса x от μ , обобщающее понятие евклидова расстояния [33]. Изолинии двумерного нормального распределения представляют собой эллипсы, а изоповерхности трехмерного – эллипсоиды. При этом вектор средних значений μ задает положение центра эллипсоида, а направления главных

осей эллипсоида и их длина определяются собственными векторами $\{u_i\}$ и собственными значениями $\{\lambda_i\}$ ковариационной матрицы Σ соответственно [7].

На рисунке 1.6 представлен эллипс постоянной плотности двухмерного гауссовского распределения, задающий контур, на котором плотность гауссовского распределения отличается в $\exp(-1/2)$ раз от значения плотности в его центре ($x = \mu$).

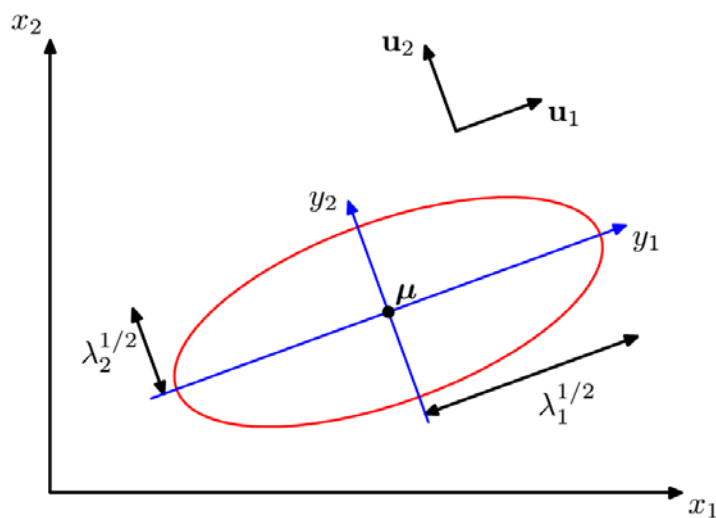


Рисунок 1.6 – Пример визуализации двумерного нормального распределения с помощью изоповерхности плотности [7]

Изоповерхности плотности смеси нормальных распределений (1.7), (1.11) имеют более сложное представление (рисунок 1.7 а), требующее соответственно больших вычислительных ресурсов для расчета.

Однако в случае слабого пересечения изоповерхностей отдельных компонент смеси нормальных распределений они могут быть использованы при визуализации всей смеси распределений. При этом информация о величине весовых коэффициентов w_j j -й компоненты смеси может быть обозначена на рисунке явно (рисунок 1.7 б) или передана цветом по некоторой принятой шкале, например, от синего для минимального значения w_{\min} до красного для максимального w_{\max} .

Дополнительно для удобства при визуализации трехмерных фигур может использоваться различная степень прозрачности изоповерхностей.

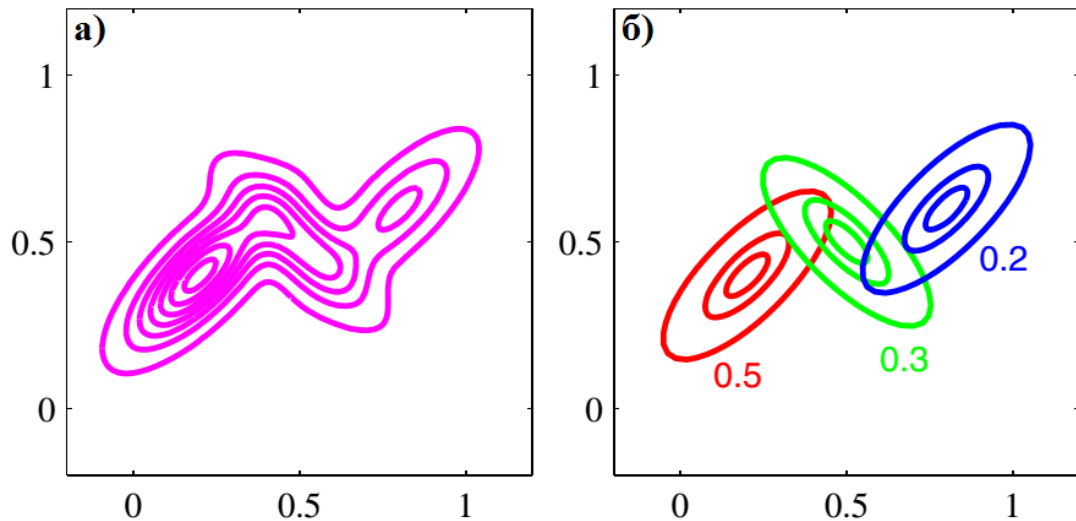


Рисунок 1.7 – Изоконтуры плотности: а) всей смеси, б) каждой отдельной компоненты смеси нормальных распределений [7]

Также отметим еще одно преимущество подобного геометрического представления смеси путем визуализации ее компонент – быстроту их компьютерного построения, поскольку прорисовка простейших примитивов поддерживается современными графическими картами на аппаратном уровне [34].

Таким образом, возможная геометрическая интерпретация (визуализация) распределений состоит в построении изоповерхностей плотности, задающих границы замкнутых областей, вероятность попадания в которые больше либо равна выбранному уровню плотности распределения.

1.5 Границы применимости существующих алгоритмов

Описанные методы поиска плотности распределения точек нашли широкое применение [25, 35, 36], однако, как уже отмечалось, в этих методах исходное облако точек $\{x^{(1)}, \dots, x^{(m)}\}$ рассматривается, как реализация однородной выборки. Существует целый ряд задач реконструкции пространственного распределения точек, в которых данное предположение не выполняется.

В качестве примера можно привести задачи анализа микроструктур в гистологии. Так, на рисунок 1.8 приведено увеличенное изображение в проекции на плоскость XZ («вид сбоку») объемного образца биологической ткани, содержащий точечные включения инородных клеток, пространственное распределение которых по (X, Y, Z) необходимо восстановить. После соответствующей подготовки осуществляется нарезка слоев, перпендикулярно плоскости рисунка по плоскостям XY , проходящим через зеленые отрезки прямых, приведенных на рисунке 1.8. Далее полученные слои фотографируют через просвечивающий микроскоп для дальнейшей цифровой обработки.

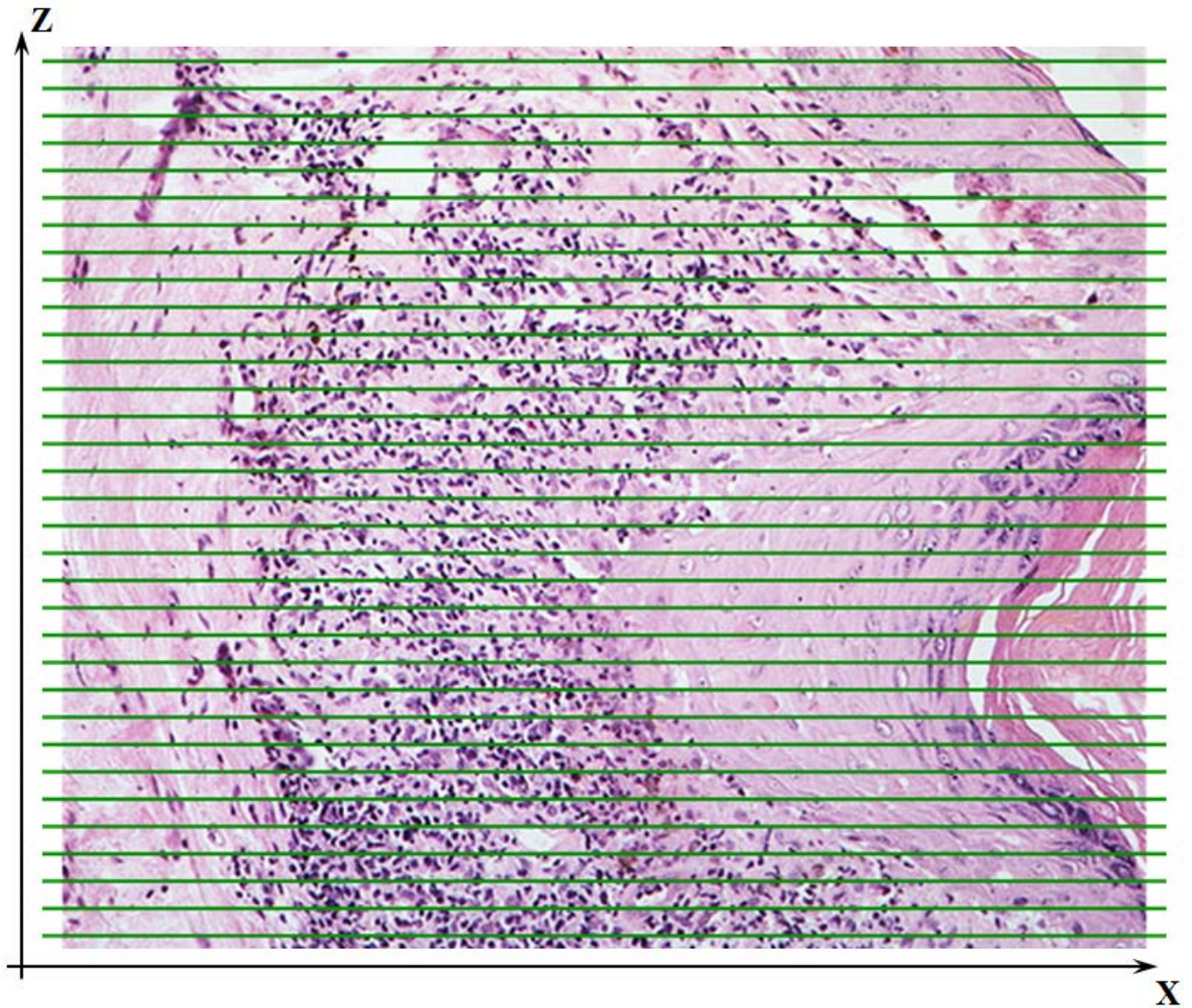


Рисунок 1.8 – Линии нарезки биологической ткани перпендикулярно плоскости рисунка на слои условно одинаковой толщины

При этом слой биоткани конечной толщины при получении микрофотографии фактически заменяется его проекцией на соответствующую плоскость XY с зеленой линией. Очевидно, что в процессе подобного модельного представления исходных данных с помощью набора плоских проекций, методически игнорируется реальная толщина слоя по Z . Кроме того, и сами толщины срезов могут варьироваться в той или иной степени.

По этой причине, применение прямых подходов к восстановлению пространственной плотности распределения точек на основе подобных исходных

данных даст очень грубый результат. Ведь параметры функции плотности распределения будут подбираться так, как будто вероятность попадания точек (центров клеток) в пространство между срезами пренебрежимо мала, несмотря на то, что точки обязательно присутствуют в пространстве между сечениями, а не только в плоскостях сечений.

Приведенный пример показывает, что в ситуациях, в которых неопределенность исходных данных является методически неустранимой [37, 38], при реконструкции по двумерным сечениям необходимо учитывать реальные особенности структуры облака точек. С одной стороны, точки заданы в параллельных плоскостях-сечениях. С другой стороны, в силу специфики конкретной прикладной задачи, заведомо предполагается их наличие в пространстве между сечениями.

1.6 Выводы по главе

В главе рассмотрены исторические этапы развития семейства методов 3D-реконструкции от физического конструирования реальных объемных моделей до компьютерного построения виртуальных объектов 3D-графики. Были приведены основные подходы к графическому представлению трехмерных областей.

Разобраны существующие методы 3D-реконструкции с точки зрения различных практических задач. Проведено обобщение методологий различных алгоритмов реконструкции и приведена общая схема конвейера 3D-реконструкции объектов по изображениям их 2D-сечений.

Выявлен определенный класс задач, в которых реконструируется не форма макрообъекта в объеме, а распределение множества микрообъектов в пространстве. В подобных задачах восстановления вида распределения облака точек типовые математические подходы оказываются неэффективными.

Исследован ряд известных прямых методов оценки плотности распределения точек, применяемых в кластерном анализе. Проанализирован ЕМ-алгоритм поиска параметров смесей распределений, который будет положен в основу нового метода параметрической реконструкции. Показано, что, несмотря на широкое

распространение прямых методов оценки плотности распределений точек, существует ряд случаев, когда математические гипотезы, лежащие в их основе, оказываются неверными. В частности, если точечные объекты методически фиксируются на сечениях, задающих набор исходных данных, а в реальности имеют некоторое невырожденное распределение в пространстве между сечениями, то применение прямых подходов не дает адекватного результата.

Для подобных задач настоятельно необходим поиск новых эффективных методов, позволяющих не только рассчитать функцию трехмерной плотности распределения микрообъектов, но и по возможности визуально представить полученный результат для дальнейшего анализа.

ГЛАВА 2

Разработка алгоритма параметрической реконструкции

Для задач, подобных задаче восстановления пространственной структуры облака микрообъектов в гистологии, может оказаться оправданным провести восстановление функции плотности распределения точек в два этапа: сначала сформировать двумерные распределения в сечениях, а затем реконструировать по ним трехмерное распределение в пространстве между сечениями. Рассмотрим детально возможности, открывающиеся на этом новом пути.

2.1 Формирование двумерных плотностей распределений в сечениях

При разработке основ подхода на этапе формирования двумерных плотностей распределений в сечениях можно опереться на существующие прямые методы поиска плотности двумерных распределений ($r = 2$), которые были описаны в разделе 1.4.

Заметим, что в этом случае исходными данными является набор двумерных координат точек (микроструктур) на каждом отдельном сечении $\{(x, y)_1, \dots, (x, y)_m\}$, $x, y \in R$. Предполагается, что на сечениях выявлены и распознаны все интересующие микроструктуры с некоторой погрешностью, которая носит инструментальный характер. По этой причине, в отличие от трехмерного случая, можно рассматривать набор точек $\{(x, y)_1, \dots, (x, y)_m\}$ в каждом сечении как реализацию однородной выборки и применить известные и хорошо исследованные прямые методы восстановления плотности распределений. При этом целесообразно в качестве модели плотности распределения точек выбрать смеси распределений (1.7) и использовать ЕМ-алгоритм для поиска их параметров.

В предлагаемом методе трехмерной реконструкции особо важным и критичным оказывается этап построения плоских распределений в сечениях. На этом этапе, как и в ряде иных прикладных задач, классический ЕМ-алгоритм в неиз-

менном виде может оказаться неэффективным. Алгоритм имеет ряд существенных недостатков [32, 39], часть которых упоминалась ранее в разделе 1.4.4.

В первую очередь, ЕМ-алгоритм неустойчив к начальным данным, посредством которых инициализируется вектор параметров. Это связано с тем, что алгоритм может сходиться к локальным экстремумам функции правдоподобия. Кроме того, в зависимости от выбора начального вектора параметров будут сильно варьироваться как результат, так и скорость сходимости алгоритма. Другой проблемой ЕМ-алгоритма является его критическая зависимость от априорного значения параметра k – количества компонент в смеси, который может и не вполне соответствовать реальным данным. В результате могут предполагаться либо специфические корректировки для учета характерных особенностей исследуемой сущности [40], либо непосредственное вмешательство в исполнение процедуры поиска параметров распределений, и при необходимости запуск повторной кластеризации при других исходных параметрах k и начальных данных.

Для устранения названных недостатков разработано множество различных модификаций классического ЕМ-алгоритма [41-43]. Одна из них – ЕМ-алгоритм с последовательным добавлением компонент. Данный алгоритм позволяет решить сразу две проблемы: проблему выбора числа компонент и проблему выбора начального приближения. Основная идея данного алгоритма заключается в следующем. Имея некоторый набор компонент, можно выделить объекты $(x, y)_i$, которые хуже всего описываются смесью – это объекты с наименьшими значениями правдоподобия $\rho(x, y)$. По этим объектам строится еще одна компонента, затем она добавляется в смесь, и с полученным в результате новым вектором параметров запускается ЕМ-алгоритм. Так продолжается до тех пор, пока все объекты не окажутся одинаково хорошо покрытыми компонентами смеси.

Входные параметры данного алгоритма R и m_0 . Если функция правдоподобия на объекте (для текущей смеси k распределений) меньше своего максимального значения в R раз, то этот элемент добавляется к U – множеству объектов,

плохо описанных текущей смесью распределений. Множество U полагается пустым и увеличивается по мере добавления в него элементов, при этом если размер U оказался больше m_0 , то считается, что текущая смесь плохо описывает множество объектов X . По элементам множества U строится еще одна компонента смеси и запускается классический ЕМ-алгоритм. Описанные выше шаги повторяются до тех пор, пока число плохо классифицированных объектов во множестве U не станет меньше m_0 [43].

Однако и ЕМ-алгоритм с последовательным добавлением компонент не лишен недостатков. Поскольку параметры R и m_0 выбираются на основании эвристических соображений, то качество кластеризации зависит от удачного или неудачного их выбора для каждой решаемой задачи. При неудачном выборе R и m_0 ЕМ-алгоритм с последовательным добавлением компонент может дать намного меньший максимум функции правдоподобия, чем его классический вариант.

Подводя итог, заметим, что существующие методы восстановления функции плотности распределения позволяют подобрать параметры статистической модели с формальной точки зрения максимизации функции плотности вероятности (или правдоподобия) на данной выборке. По этой причине «автоматический» результат работы упомянутых выше алгоритмов может не вполне соответствовать априорным ограничениям на характер распределений в сечениях. Все это ведет к необходимости модификации соответствующих алгоритмов.

Завершив этап формирования двумерных распределений в сечениях, можно перейти ко второму шагу предлагаемого метода объемной реконструкции – поиску в пространстве между сечениями вида объемной функции распределения по полученным на предыдущем шаге двумерным распределениям. Для этой цели можно применить разные способы аппроксимации.

2.2 Методы сплайновой аппроксимации и интерполяции

Известен целый ряд методов точечной аппроксимации функций по имеющемуся дискретному набору заданных значений [44]. На практике довольно часто применяют аппроксимацию многочленами, что обусловлено удобством аналитических расчетов для самих многочленов и их производных. Однако при этом могут возникать специфические проблемы с ростом числа точек и порядка многочлена: увеличивается число операций по вычислению точек на кривой, появляются осцилляции, не соответствующие свойствам аппроксимируемой функции и т.п. В подобных случаях обычно используют сплайны, т.е. функции с областью определения, заданной в виде объединения конечного числа отрезков, на каждом из которых сплайн совпадает с некоторым алгебраическим многочленом.

В компьютерном моделировании сплайны – это степенные функции одного или двух переменных, графическими образами которых являются кривые линии или криволинейные поверхности. Уравнения сплайнов имеют, обычно, степень не выше третьей, так как именно такая степень является минимально необходимой для гладкой стыковки криволинейных участков [45].

Как было упомянуто ранее, в компьютерной графике широко применяются В-сплайновые кривые или В-сплайны (базисные сплайны) [8], имеющие наименьший носитель для заданной степени, порядка гладкости и разбиения области определения. В-сплайны могут быть представлены линейной комбинацией базисных функций (элементарных В-сплайнов) $N_{i,p}(t)$:

$$r(t) = \sum_{i=0}^n N_{i,p}(t) \cdot P_i, \quad (2.1)$$

где P_0, \dots, P_n – опорные или контрольные точки (в общем случае заданные в n -мерном пространстве), p – степень элементарных В-сплайнов, t – переменная параметризации В-сплайна, заданная на узловом векторе $T = \{t_0, \dots, t_m\}$ (неубыва-

ющая последовательность рациональных чисел), $m+1$ – длина вектора параметризации $m = n + p + 1$.

i -ый элементарный В-сплайн степени p задается рекуррентной формулой Кокса де Бура [46, 47]:

$$N_{i,0}(t) = \begin{cases} 1, & \text{если } t_i \leq t < t_{i+1} \\ 0, & \text{иначе} \end{cases}, \quad (2.2)$$

$$N_{i,p}(t) = \frac{t - t_i}{t_{i+p} - t_i} N_{i,p-1}(t) + \frac{t_{i+p+1} - t}{t_{i+p+1} - t_{i+1}} N_{i+1,p-1}(t).$$

При этом для базисных функций на любом интервале $t \in [t_i, t_{i+1})$ выполняется условие нормировки:

$$\sum_{j=i-p}^i N_{j,p}(t) = 1. \quad (2.3)$$

Описанное представление В-сплайнов обеспечивает большую гибкость, т.к. В-сплайновую кривую можно варьировать: изменяя тип вектора параметризации, меняя степень базисных функций, меняя количество и положение опорных точек, используя повторяющиеся контрольные точки, используя повторяющиеся параметры в векторе параметризации.

Существует несколько различных типов вектора параметризации [48]. По одной из классификаций В-сплайнов выделяют открытые и периодические сплайны.

Вектор параметризации открытого В-сплайна имеет вид:

$$T = \{a, \dots, a, t_{p+1}, \dots, t_{m-p-1}, b, \dots, b\}, \quad (2.4)$$

где a и b – кратные (или фиктивные) узлы, повторяющиеся $p+1$ раз каждый. Обычно, если не оговорено обратное, a и b берут равными 0 и 1 соответственно. Открытые В-сплайны могут иметь равномерную и неравномерную параметриза-

ции. При равномерной $n - p + 2$ существенных параметров $\{t_i\}$ для $p \leq i \leq m - p$ находятся на одинаковом расстоянии друг от друга, т.е. имеется действительное число $d = t_{i+1} - t_i$ для всех $p \leq i \leq m - p - 1$. В любом другом случае имеет место неравномерный открытый В-сплайн. При выполнении аппроксимации следует учесть, что кривые, построенные на основе открытого равномерного и неравномерного векторов параметризации, существенно отличаются друг от друга.

Для периодического В-сплайна все параметры вектора T находятся на одинаковом расстоянии друг от друга. Результирующая кривая получается за счет параллельного переноса элементарных В-сплайнов вдоль вектора параметризации. Параметрический вектор периодического В-сплайна определяет его основное свойство – он не проходит ни через одну контрольную точку [48]. Однако это свойство может быть изменено дублированием опорных точек [49]. Так, например, чтобы В-сплайновая кривая проходила через первую и последнюю опорные точки, необходимо добавить $p - 1$ дублирующих контрольных точек в начале и в конце первоначального набора P_0, \dots, P_n :

$$P_{1-p} = \dots = P_{-1} = P_0; P_{n+p-1} = \dots = P_{n+1} = P_n. \quad (2.5)$$

Отметим два важных свойства В-сплайнов, которые будем использовать в дальнейшем. Изменение одной из контрольных точек P_i , ввиду финитности каждого из В-сплайнов $N_{i,p}(t)$, приведет к деформации $r(t)$ лишь в ближайшей окрестности P_i (локальность В-сплайнов). В-сплайновая кривая лежит внутри выпуклого определяющего многоугольника: все точки аппроксимирующих В-сплайновых кривых лежат внутри объединения всех выпуклых оболочек (многоугольников) $p + 1$ последовательных опорных точек.

В случае решения задачи глобальной интерполяции функций необходимо найти такую кривую $r(t)$, которая бы точно проходила через все заданные точки

D_0, \dots, D_n . Таким образом, применение В-сплайновой аппроксимации вида (2.1) в задаче интерполяции сводится к нахождению таких контрольных точек P_0, \dots, P_n и узлового вектора $T = \{t_0, \dots, t_m\}$ ($m = n + p + 1$), что В-сплайновая кривая (2.1) проходит через D_0, \dots, D_n при соответствующих значениях параметра t , называемых узлами интерполяции $\{\tau_0, \dots, \tau_n\}$. При этом существуют различные математические способы узловой параметризации, то есть определения $\{\tau_0, \dots, \tau_n\}$ и $\{t_0, \dots, t_m\}$ [50], которые описываются ниже.

При равномерной параметризации (uniform parameterization) расстояние между узлами постоянно, вне зависимости от расстояния между точками D_0, \dots, D_n . Если рассматривать параметр как время движения точки по некоторой траектории (задаваемой кривой), то равномерное распределение отсекает равные промежутки времени для достижения неравноудаленных пунктов. С кинематической точки зрения это означает, что точка должна двигаться быстрее на протяженных интервалах и замедляться на коротких. Очевидно, что при сильно неравномерном расположении точек-данных в пространстве параметризация такого вида некорректно отражает их реальное распределение.

Чтобы учесть расстояния между интерполируемыми точками при хордовой параметризации используется выбор узловых параметров по хордовой длине (chord length parameterization). Для каждой точки D_i параметр определяется через длину полигона d :

$$d = \sum_{i=1}^n |D_i - D_{i-1}| \quad (2.6)$$

по следующей формуле [50]:

$$\tau_0 = 0; \tau_n = 1; \tau_i = \tau_{i-1} + \frac{|D_i - D_{i-1}|}{d}, i = 1 \dots n-1. \quad (2.7)$$

В отличие от равномерной параметризации, в хордовой шкале учитываются расстояния между точками. Однако даже в этом случае поведение кривой может оказаться неудовлетворительным, прежде всего из-за того, что интерполянт слишком далеко отходит от ломаной, проведенной через целевые точки.

Метод центростремительной параметризации (centripetal parameterization) зарекомендовал себя как одновременно простой и надежный способ выбора параметрической шкалы в задачах интерполяции кривых. Известно, что этот тип параметризации дает в целом лучшие результаты, чем хордовый [51]. В данном методе длина полигона определяются следующим образом:

$$d = \sum_{i=1}^n |D_i - D_{i-1}|^a, \quad (2.8)$$

где a – выбранная положительная степень обычно равная $\frac{1}{2}$, т.е. длина полигона определяется через сумму квадратных корней из расстояний между точками-данными. При этом узловые параметры $\{\tau_0, \dots, \tau_n\}$ определяются выражением:

$$\tau_0 = 0; \tau_n = 1; \tau_i = \frac{\sum_{k=1}^i |D_k - D_{k-1}|^a}{d}, i = 1 \dots n-1. \quad (2.9)$$

С кинематической точки зрения в методе центростремительной параметризации решается задача движения через набор контрольных пунктов «с наибольшим комфортом», то есть с уменьшением скорости на поворотах, в то время как в случае использования хордовой параметризации, напротив, сохраняется примерно одинаковая скорость между контрольными пунктами.

Заметим, что все рассмотренные способы параметризации в общем случае приводят к различным результирующим кривым (рисунок 2.1). По этой причине

необходимо учитывать специфику распределения точек, по которым проводится интерполяция с целью уменьшения требуемых вычислительных ресурсов при сохранении адекватного результата.

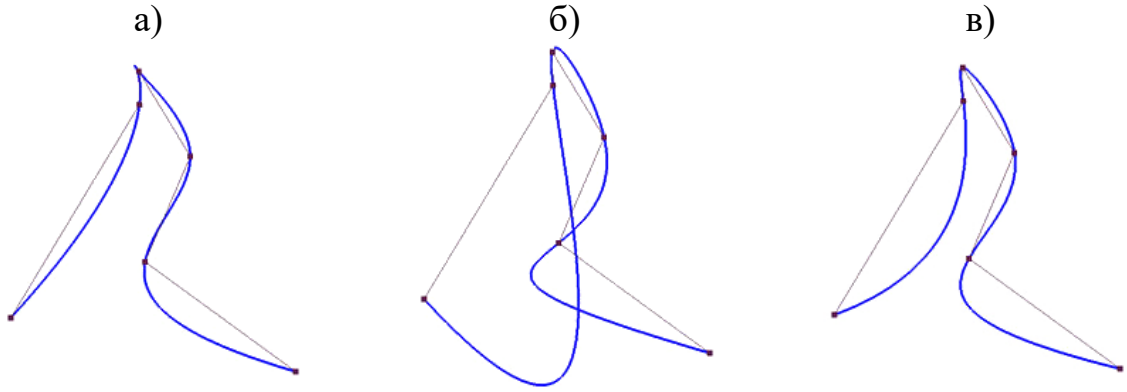


Рисунок 2.1 – Результат интерполяции В-сплайнами при равномерной (а), хордовой (б) и центростремительной (в) параметризации узлов

После определения тем или иным способом параметризации $\{\tau_0, \dots, \tau_n\}$ и на его основе $\{t_0, \dots, t_m\}$ для нахождения искоемых контрольных точек P_0, \dots, P_n в задаче глобальной интерполяции функций необходимо решить систему линейных уравнений:

$$D_k = r(\tau_k) = \sum_{i=0}^n N_{i,p}(\tau_k) \cdot P_i, \quad k = 0, \dots, n \quad (2.10)$$

Заметим, что, несмотря на свойство локальности В-сплайнов, изменение какой-либо одной точки D_k приведет к необходимости перерасчета всех контрольных точек P_i и изменению результирующей кривой.

2.3 Прямое поточечное восстановление плотности распределений

На первый взгляд может показаться, что описанный аппарат В-сплайновой аппроксимации позволяет с точностью до нормировки напрямую восстановить в пространстве между сечениями объемную функцию распределения по сформиро-

ванному набору $n+1$ двумерных распределений $\{\rho_i(x, y)\} \equiv \{\rho(x, y | i)\} \equiv \{\rho(x, y | z_i)\}$, $0 \leq i \leq n$.

Действительно, для каждой точки $(x, y) \in R^2$ можно провести аппроксимацию, например, периодическим В-сплайном степени p :

$$\rho_p(x, y | t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) P_i(x, y). \quad (2.11)$$

Здесь контрольные точки $\{P_i(x, y)\}$, $i = (1-p), \dots, (n+p-1)$ дополнены $p-1$ дублирующими точками согласно (2.5). Если опорные точки рассчитываются из условия равенства аппроксимирующего В-сплайна распределениям $\{\rho(x, y | z_i)\}$ при соответствующих сечениям значениях параметра t , то такая аппроксимация будет отвечать случаю интерполяции. Однако, методы интерполяции сами по себе, в том числе, с помощью В-сплайнов, не накладывают каких-либо ограничений на искомые значения функции в области интерполяции. Так, поскольку В-сплайн не проходит ни через одну контрольную точку, некоторые рассчитанные $\{P_i(x, y)\}$ могут оказаться даже отрицательными. Это может привести к нарушению для функций $\rho(x, y | t)$ в виртуальных сечениях необходимого условия $\rho > 0$ в любой точке.

Если же в качестве контрольных точек $\{P_i(x, y)\}$ напрямую использовать значения функций плотностей распределений в сечениях $\{\rho_i(x, y)\}$ то выражение (2.11) будет отвечать случаю аппроксимации, которую иногда называют сглаживающей интерполяцией:

$$\tilde{\rho}_p(x, y | t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) \rho_i(x, y). \quad (2.12)$$

В силу свойств В-сплайнов, в частности, того, что с их помощью можно представить конечное разложение единицы фактически произвольного интервала действительной оси (2.3), на каждом параметрическом интервале $t \in [t_i, t_{i+1})$ можно интерпретировать набор $N_{j,p}(t)$, $i-p \leq j \leq i$ как дискретное распределение веро-

ятностей полной системы событий. Таким образом, $\tilde{\rho}_p(x, y|t)$ является корректно определенной плотностью распределения вероятностей при всех $t \in [t_i, t_{i+1})$.

С теоретической точки зрения конструкция (2.12) выглядит привлекательно простой и допускает изящную интерпретацию. Однако с точки зрения практической реализации объем требуемых вычислительных операций оказывается чрезмерным. Выражение (2.12) подразумевает, что сглаживающая интерполяция между сечениями в случае приблизительно сотни сечений должна быть выполнена для всей дискретной сетки $\{x, y\}$, обеспечивающей необходимую гладкость (в том числе для возможной последующей компьютерной визуализации). А это, как правило, $10^4 - 10^6$ точек!

Еще к одному недостатку такого метода поточечной аппроксимации можно отнести то, что получаемые функции распределений в виртуальных сечениях могут не принадлежать тому же семейству, что и распределения в реальных (исходных) сечениях. Это обстоятельство сильно затрудняет, например, визуальное представление получившейся картины распределения точек.

С целью преодоления указанных недостатков поточечной аппроксимации необходимо искать иные подходы к реконструкции распределений, которые позволили бы снизить требуемые вычислительные ресурсы.

2.4 Аппроксимация параметров функций плотности распределений

Предположим, что все сформированные в сечениях двумерные распределения $\rho_i(x, y)$ относятся к одному семейству распределений с фиксированным числом параметров:

$$\rho_i(x, y) = \rho(x, y | \{\Omega_{j,i}\}), \quad (2.13)$$

где $\{\Omega_{j,i}\}$, $j = 1 \dots k$ – набор из k параметров на i -ом сечении, дополненный $p - 1$ дублирующими значениями на концах согласно (2.5) ($i = (1 - p), \dots, (n + p - 1)$). Заме-

тим, что данное предположение, как правило, не накладывает серьезных ограничений на этап формирования двумерных плотностей распределений.

Основная идея предлагаемого метода заключается в одномерной аппроксимации каждого параметра Ω_j , $j = 1 \dots k$ по его известным значениям на реальных сечениях $\{\Omega_{j,i}\}$, $i = (1-p), \dots, (n+p-1)$:

$$\Omega_j(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) O_{j,i} \quad (2.14)$$

в функциях плотности распределения (2.13) в сечениях:

$$\rho(x, y|t) = \rho(x, y|\{\Omega_j(t)\}) \quad (2.15)$$

$\{O_{j,i}\}$ в (2.14), $j = 1 \dots k$, $i = (1-p), \dots, (n+p-1)$ – набор контрольных точек В-сплайновой кривой. При этом аналогично тому, как имеет место при поточечной аппроксимации функции плотности распределений, значения этих опорных точек либо совпадают с соответствующими значениями $\{\Omega_{j,i}\}$ для каждой компоненты смеси $j = 1, \dots, k$ (сглаживающая интерполяции), либо рассчитываются так, чтобы интерполируемые функции параметров в сечениях при соответствующих значениях t совпадали с $\{\Omega_{j,i}\}$.

Выражение (2.15) позволяет рассчитать двумерную плотность распределения точек на любом виртуальном сечении при всех допустимых значениях параметра t . Однако, для расчета непосредственно координаты z плоскости t , необходимо рассчитать значения параметров $\{\tau_i\}$, соответствующих контрольным точкам $\{\rho_i(x, y)\} \equiv \{\rho(x, y|z_i)\}$. В случае, если сечения находятся на одинаковом расстоянии друг от друга и выбрана равномерная параметризация В-сплайнов – то параметры $\{\tau_i\}$ соответствуют координатам $\{z_i\}$ с точностью до постоянного коэффициента, равного расстоянию между сечениями по оси Z .

В случае интерполяции параметров распределений (2.14) соответствие узлов интерполяции $\{\tau_i\}$ и контрольных точек (фактически сечений $\{z_i\}$), задается изначально, о чем было упомянуто в разделе 2.2. По $\{\tau_i\}$ определяется узловой вектор T и на их основе рассчитываются значения контрольных точек $\{O_{j,i}\}$, как было приведено ранее в (2.10):

$$\Omega_{j,s} = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(\tau_s) O_{j,i}, \quad s = (1-p), \dots, (n+p-1). \quad (2.16)$$

Таким образом, производится восстановление двумерной плотности распределения точек на виртуальном сечении z из пространства между реальными сечениями. При этом любое распределение в виртуальном сечении принадлежит тому же семейству распределений, что и в реальных сечениях.

2.5 Переход от плотности распределения к распределению плотности

Заметим, что до сих пор не рассматривались вопросы нормировки получаемых функций. Ввиду специфики рассматриваемых задач реконструкции трехмерной плотности облака точек заданного своими двухмерными сечениями, восстановление объемной функции плотности проводится через оценку плотности распределения точек (2.15) на некотором наборе сечений в пространстве между исходными. В зависимости от постановки задачи могут применяться различные условия нормировки.

Так, например, в задачах характерных для гистологии с использованием техники просвечивающей микроскопии, рассматриваемых в разделе 1.5 (см. рисунок 1.8), исходные реальные плоские сечения представляют собой проекцию некоторого слоя определенной толщины. То есть оказывается, что зафиксированные на изображении сечения микрообъекты, на самом деле распределены в слое (пространстве между сечениями). В этом случае делителем в условии нормировки для вычисляемых функций плотности распределения должно быть выбранное число виртуальных сечений между реальными плюс один. Умножение отнормирован-

ных функций плотности распределения между i и $i+1$ сечениями на N_i – число точек на реальном i -ом сечении даст необходимую объемную аппроксимацию плотности точек. При этом расстояние между виртуальными сечениями задается исходя из характерного размера исследуемых микрообъектов соответствующей прикладной задачи.

Последующее усложнение этой задачи предполагает также «прореживание» слоев, при котором в процессе реконструкции участвуют только каждый второй, третий и т.д. слои. Это позволяет сэкономить временные и материальные ресурсы, затрачиваемые на предварительную обработку и распознавание микроструктур на слоях. В подобном подходе фактически увеличивается расстояние между сечениями, являющимися исходными для процесса реконструкции. Применение вышеописанного условия нормировки не даст здесь корректного результата, так как оно выполняет приведение плотности распределения, рассчитанной для i -го сечения, к пространству между i и $i+1$, а требуется к пространству между i и $i+k$ (где k определяется степенью прореживания).

В такой постановке задачи плотность точек на отсутствующих сечениях может быть получена путем домножения плотности распределения (2.15) при соответствующих значениях t на функцию $M(t)$, интерполирующую число точек на исходных сечениях на пространство между ними. Эту функцию целесообразно определить с помощью одномерной В-сплайновой аппроксимации числа точек в исходных сечениях на том же узловом векторе, что и аппроксимацию параметров (2.18):

$$M(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) M_i. \quad (2.17)$$

где M_i – контрольные точки, рассчитанные так, чтобы интерполируемая функция при соответствующих значениях t совпадала с числом точек на исходном сечении N_i .

Тогда расчет распределения плотности точек в пространстве между получившимися после этого шага сечениями с соответствующим условием нормировки может быть выполнен описанным выше способом.

2.6 Реконструкция смесей распределений

В случае, когда функции плотности распределений в сечениях представляют собой смеси распределений (1.7), то сначала необходимо соотнести одну с другой компоненты распределений в различных соседних сечениях.

В элементарном случае слабо пересекающихся кластеров и одинакового количества компонент во всех плоских распределениях естественным представляется связывание кластеров в соседних сечениях по минимальному расстоянию между центрами кластеров, например, в Евклидовой метрике. Однако в более сложных случаях (близко лежащих кластеров, различного количества компонент в смесях, априорной информации о характере общего распределения) этот критерий не действует и возникает проблема выбора оптимального варианта связи кластеров из набора возможных, для последующего корректного построения поверхностей постоянной плотности (изоповерхностей плотности).

Разработка эффективных и робастных методов построения поверхностей по набору контуров в сечении – это нетривиальная задача, особенно для объектов сложной формы и топологии. Прямое применение простейших методов построения поверхностей часто приводит к некорректному результату. Подробно данные проблемы разбираются в [52-54]. В частности, в работе [53] контуры представляют собой границы между различными анатомическими областями мозга. На рисунке 2.2 представлены различные возможные варианты их соединения в сечениях. При этом при построении поверхностей могут возникнуть их самопересечения (в), что может не допускать ясной интерпретации. Поэтому методы построения поверхностей по контурам направлены на формирование корректной, отвечающей прикладной задаче топологии (г, д, е).

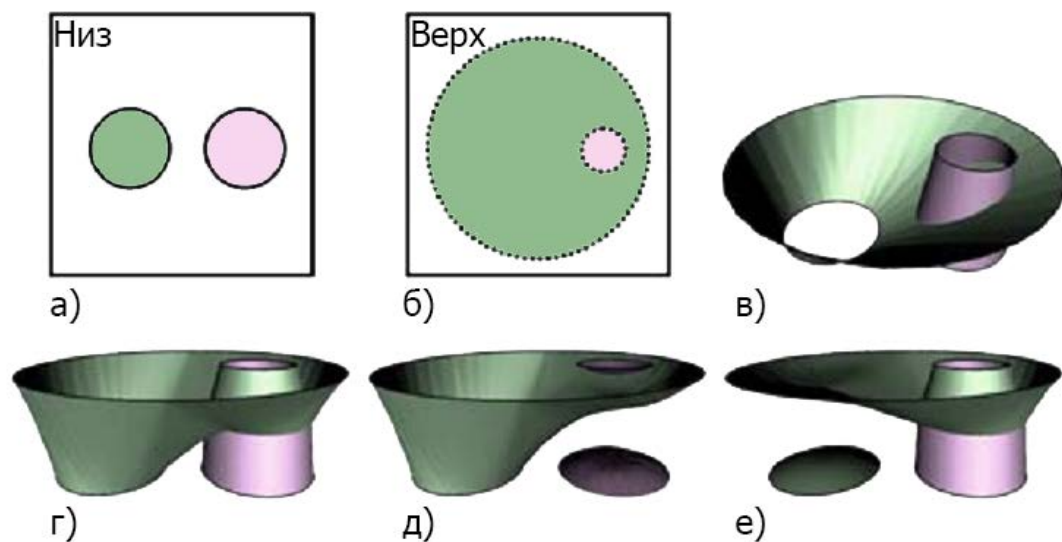


Рисунок 2.2 – Различные варианты построение поверхностей по контурам на соседних сечениях (а, б) [53]

В работе [53] представлен оригинальный метод для построения поверхностей без самопересечений по контурам сложной формы, заданным на параллельных сечениях. Вместо прямого соединения контуров предлагается рассматривать реконструируемые объемные границы в виде абстрактного графа объема (рисунок 2.3), что позволяет получить инструмент выверки топологии результирующих поверхностей.

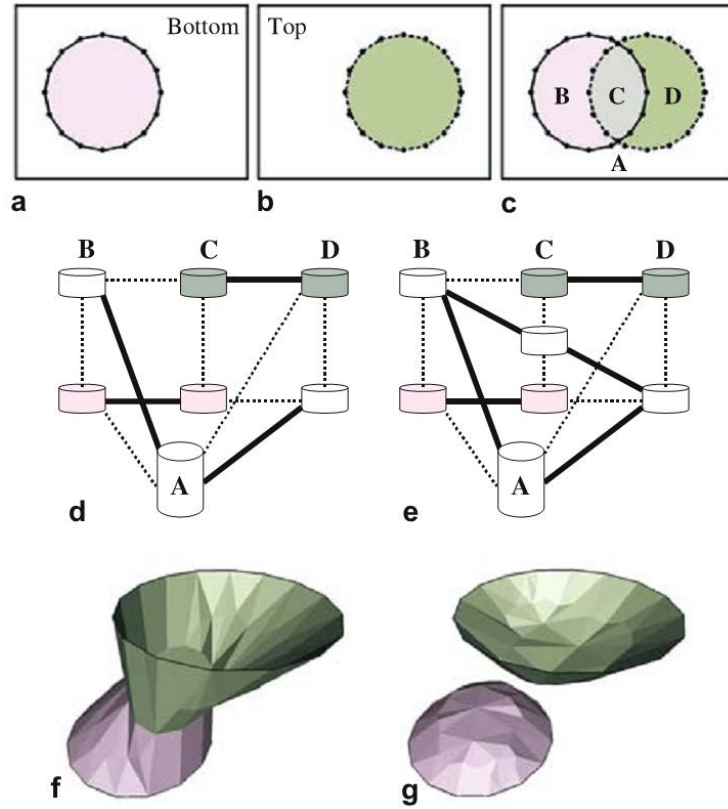


Рисунок 2.3 – Генерация поверхностей: контуры на соседних сечениях (a,b), их ортогональная проекция на общую вспомогательную плоскость (c), начальный и скорректированный графы (d,e) и соответствующие им поверхности (f,g) [53]

Данный метод позволяет автоматически строить поверхности с корректной топологией и дает пользователю удобный механизм изменения при необходимости полученной геометрии без потери строгости. Его можно рассматривать в качестве основы для формирования связи компонент смесей распределений (1.7) на сечениях в сложных случаях.

После того, как граф связей для всех k компонент смесей из разных сечений будет тем или иным образом построен, можно приступить непосредственно к финальным действиям предлагаемого метода реконструкции – процедурам одномерной аппроксимации набора параметров $\Omega = (w_1, \dots, w_k, \theta_1, \dots, \theta_k)$ (2.14):

$$\theta_j(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) \Theta_{j,i}, \quad j = 1, \dots, k, \quad (2.18)$$

$$w_j(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) W_{j,i}, \quad j = 1, \dots, k, \quad (2.19)$$

где $\{\Theta_{j,i}\}$ и $\{W_{j,i}\}$ – наборы контрольных точек, либо совпадающие с $\{\theta_{j,i}\}$ и $\{w_{j,i}\}$ для случая сглаживающей интерполяции, либо рассчитанные из условия интерполяции (2.16), аналогично общему случаю аппроксимации параметров функций плотности распределений.

Как уже отмечалось, методы интерполяции сами по себе, в том числе, с помощью В-сплайнов, не накладывают каких-либо ограничений на искомые значения функции в области интерполяции. Поэтому, чтобы не нарушалось условие положительности весового коэффициента $w_j(t)$, в (2.19) следует использовать сглаживающую интерполяцию $\{W_{j,i}\} \equiv \{w_{j,i}\}$.

При этом в рассматриваемом алгоритме расчета параметров компонент смеси распределений в виртуальных сечениях не удастся избежать нарушения условия нормировки суммы весовых коэффициентов компонент смеси:

$$\sum_{j=1}^k w_j(t) = \sum_{j=1}^k \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) w_{j,i} \neq 1. \quad (2.20)$$

По этой причине к полученному таким образом вектору весовых коэффициентов компонент смеси необходимо применить дополнительную нормировку.

2.7 Случай смеси нормальных распределений

Особый интерес представляет случай смеси нормальных распределений (1.7), (1.11), поскольку для них возможна эффективная графическая интерпретация с помощью изоповерхностей плотности.

При этом для двумерных гауссовских распределений в качестве параметров θ_j в аппроксимации (2.18) могут выступать не только непосредственно вектора средних значений и матрицы ковариаций $\theta_j = (\mu_j, \Sigma_j)$, но и, например, натураль-

ные параметры нормального распределения η_j , а также другие комбинации параметров (μ_j, Σ_j) , диктуемые удобством выбора формы записи нормальных распределений и соответствующими ей точностными характеристиками.

Так при сглаживающей интерполяции натуральных параметров выражение (2.18) принимает вид:

$$\eta_j(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) \eta_{j,i}, \quad j = 1, \dots, k. \quad (2.21)$$

Реконструированные двумерные плотности распределений отдельных компонент смеси на виртуальных сечениях z (соответствующие параметру t) из пространства между реальными сечениями могут быть визуализированы с помощью изоповерхностей плотности, согласно описанной в разделе 1.4.5 технике визуализации гауссовских распределений (рисунок 2.4).

Для этого на каждом реальном и виртуальном сечении строятся эллиптические изоконтурные плотности каждой компоненты смеси. Далее формируется полигональная сетка 3D-кластеров из прямоугольников, соединяющих две рядом расположенные точки одного контура с соответствующими двумя точками соседнего контура. 3D-кластеры представляют собой изоповерхности плотности объемных распределений компонент смеси. При этом, как было отмечено в разделе 1.4.5, информация о величине весового коэффициента w_j j -й компоненты смеси в каждом сечении может быть обозначена на рисунке цветом по некоторой принятой шкале.

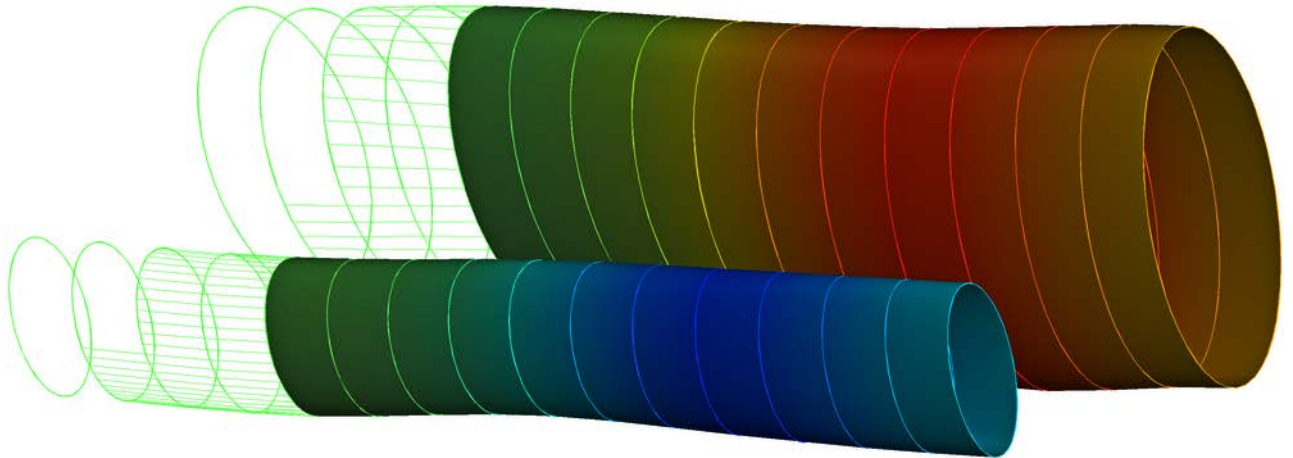


Рисунок 2.4 – Последовательное построение изоповерхностей плотности 3D-кластеров смесей гауссовских распределений в сечениях

Здесь принята цветовая шкала, в которой использованы 240 оттенков – от синего цвета для минимального значения весового коэффициента w_{\min} до красного – для максимального w_{\max} .

Заметим, что число виртуальных сечений между реальными выступает в качестве настроечного параметра гладкости получаемой изоповерхности плотности трехмерных распределений компонент смеси.

2.8 Скоростные характеристики алгоритма

Предложенный алгоритм параметрической реконструкции параметров функций плотности распределений позволяет существенно сократить вычислительные ресурсы в сравнении с алгоритмом прямого поточечного восстановления плотности распределений, описанного выше в 2.3, при относительно небольшом числе параметров. Для доказательства данного утверждения в первую очередь запишем и сравним время выполнения основных трудоемких операций, характерных для обоих алгоритмов. А именно – усредненное время выполнения операции одномерной B-сплайновой интерполяции и аппроксимации (сглаживающей интерполяции) в направлении оси Z некоторой величины по ее известным значениям в узловых точках по формулам (2.11) и (2.12), а также операции вычисления

значения плотности распределения в некоторой точке $(x, y) \in R^2$ на некотором сечении z_i по известным параметрам $\{\Omega_{j,i}\}$ по формуле (2.13) для различных моделей распределений с различным числом параметров. В таблицах 2.1 и 2.2 отражено среднее по 1000 запускам время выполнения упомянутых выше операций в пакете прикладных программ MATLAB [55] на персональном компьютере с четырехядерным процессором Intel Core i5 с частотой 3570 ГГц и 8 Гб оперативной памяти.

Таблица 2.1

Время выполнения, мс	Кол-во сечений			
Операция	50	100	300	1000
В-сплайновая сглаживающая интерполяция сплайнами 3 степени	8,2	16	47	171,7
В-сплайновая сглаживающая интерполяция сплайнами 5 степени	43,0	86,2	268,1	869,5
В-сплайновая интерполяция сплайнами 3 степени	8,4	16,1	52,8	177,9
В-сплайновая интерполяция сплайнами 5 степени	43,9	95,3	278	894,1

При измерении времени выполнения различных типов операций В-сплайновой аппроксимации количество дополнительных промежуточных сечений между исходными составляло 4 сечения.

Таблица 2.2

Тип распределения		Количество параметров	Время расчета значения плотности распределения, мкс
Двумерное t-распределение		4	2,7
Двумерное нормальное распределение		5	3,7
Смесь двумерных нормальных распределений	2 компоненты	12	8,3
	3 компоненты	18	10,9
	5 компонент	30	16,0
	7 компонент	42	21,5

Тип распределения		Количество параметров	Время расчета значения плотности распределения, мкс
	8 компонент	48	25,6
	10 компонент	60	29,2
	15 компонент	90	41,8

Таким образом, как видно из приведенных таблиц, время вычисления значения плотности распределения во всех случаях оказывается как минимум на два, а то и на несколько порядков ниже, чем время выполнения В-сплайновой аппроксимации. В связи с принципами, заложенными в алгоритм прямого поточечного восстановления плотности распределений, расчет значения плотности распределения в некоторой точке $(x, y) \in R^2$ ведется путем В-сплайновой аппроксимации значений плотности распределения в точке (x, y) каждого исходного сечения, т.е. объем операций В-сплайновой аппроксимации превалирует над операциями расчета значения плотности распределения. В то же время в алгоритме аппроксимации параметров после выполнения небольшого фиксированного числа операций В-сплайновой аппроксимации параметров распределений на исходных сечениях, основной вычислительной операцией становится расчет значения плотности распределения.

На рисунке 2.5 представлены графики зависимости от количества точек времени, необходимого для расчета плотности распределения на 496 сечениях (100 реальных и 4 виртуальных между двумя исходным) методом поточечного восстановления плотности (пунктирные линии) и методом аппроксимации параметров (сплошные линии) для смесей нормальных распределений с 3 (красный цвет линий), 5 (черный цвет) и 10 (синий цвет) компонентами.

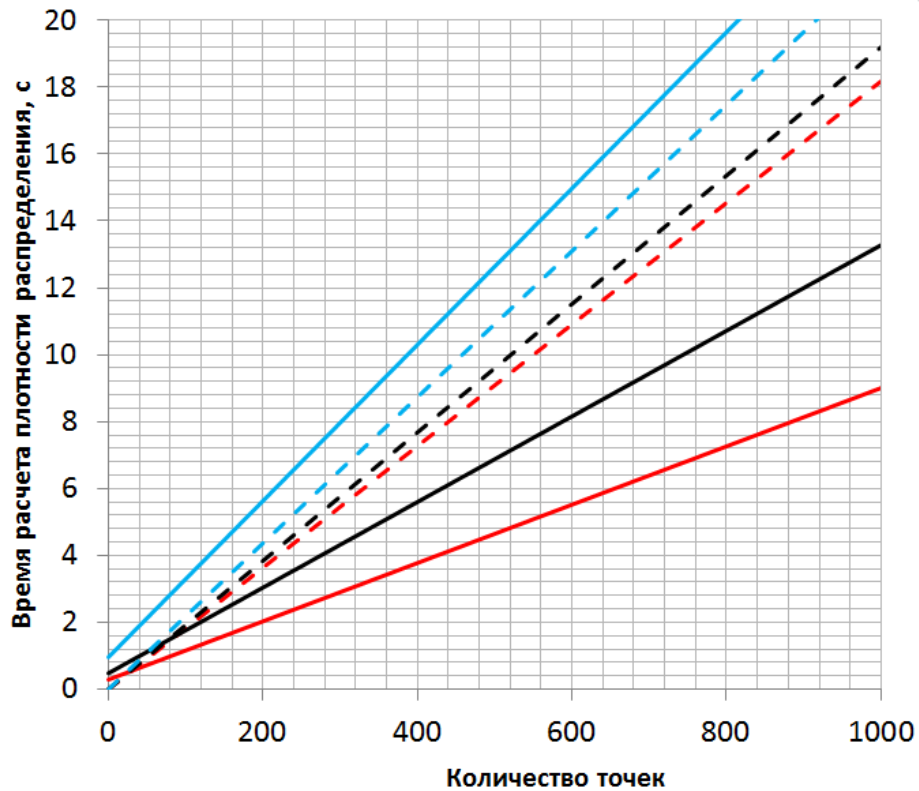


Рисунок 2.5 – График зависимости времени, необходимого для расчета плотности распределения, от количества точек

Как видно из представленного графика при относительно небольшом числе параметров (приблизительно до 50) метод аппроксимации параметров функций плотности распределения дает выигрыш в скорости выполнения расчетов, особенно при характерном количестве точек $10^4 - 10^6$.

Заметим, что в основе алгоритма аппроксимации параметров, как отмечалось выше, лежит предположение, что все двумерные распределения (как на исходных, так и на промежуточных сечениях) относятся к одному типу распределений с фиксированным числом параметров. Выбранный подход позволяет проводить расчет ряда характеристик распределения по параметрам без необходимости вычисления значения плотности распределения в конкретных точках $(x, y) \in R^2$. В частности, к таким характеристикам относятся и параметры изоконтуров плотности двумерных нормальных распределений: собственные векторы $\{u_i\}$ и соб-

ственные значения $\{\lambda_i\}$ ковариационной матрицы Σ , определяющие направления главных осей эллипса и их длину (см. 1.4.5). В тоже время для построения изоко-
нтуров (и реконструкции по ним изоповерхностей) плотности методом поточеч-
ного восстановления плотности необходимо проводить расчет значений плотно-
сти распределения для всей интересующей дискретной сетки $\{x, y\}$.

Так, на рисунке 2.6 зеленая линия отражает время, необходимое для расчета параметров изоконтуров плотности 5-компонентной смеси двумерных гауссов-
ских распределений на 496 сечениях (100 реальных и 4 виртуальных между каж-
дыми двумя исходными). Для наглядности на рисунке 2.6 также приведена
сплошная и пунктирная линии черного цвета, представляющие те же зависимо-
сти, что и на рисунке 2.5.

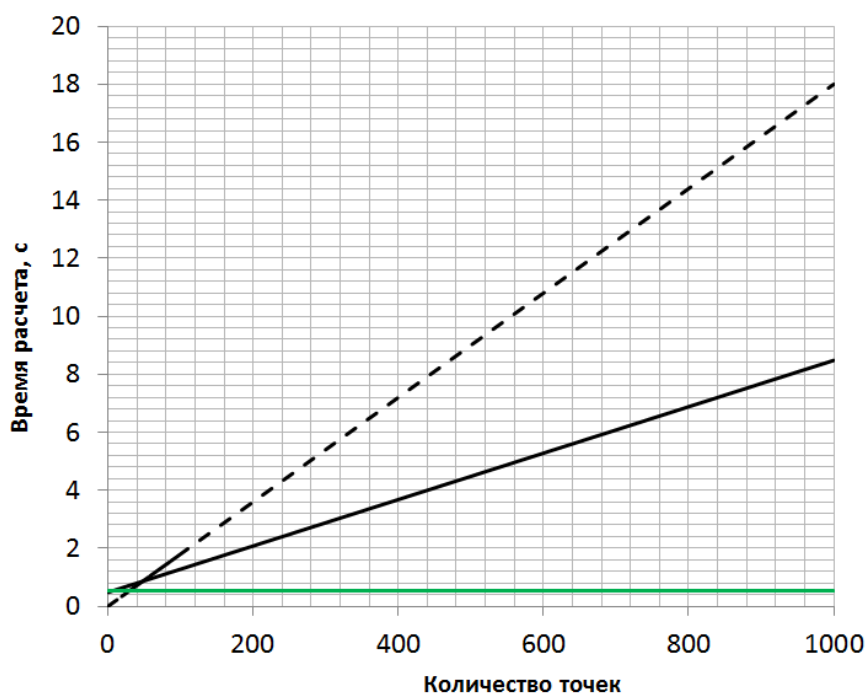


Рисунок 2.6 – Время расчета параметров изоконтуров плотности (зеленая линия) и значений плотности распределения на дискретной сетке точек, представленных ранее на рисунке 2.5 (черные линии)

Таким образом, время расчета подобных характеристик на промежуточных сечениях по известным параметрам распределения на исходных сечениях не зави-

сит от количества точек дискретной сетки $\{x, y\}$, тем самым давая выигрыш относительно метода поточечного восстановления плотности на несколько порядков.

2.9 Критерий применимости и точность алгоритма

Следует обосновать критерии оценки корректности и границы применимости предложенного выше метода аппроксимации параметров функций плотности распределений [56].

Рассмотрим последовательность распределений $\{\rho_i(x, y)\} \equiv \{\rho(x, y | i)\}$, $0 \leq i \leq n$, $x, y \in R$, которая представляет собой соответствующие друг другу (и некоторому 3D-кластеру конструируемого пространственного распределения) компоненты смесей распределений в параллельных сечениях. Предполагаем, что i – это координатная плоскость, которой параллельны все сечения, а сами сечения расположены эквидистантно, с шагом 1, вдоль оси.

Пусть все плотности распределений точек в сечениях $\{\rho(x, y | i)\}$ принадлежат некоторому S-параметрическому семейству распределений $\varphi(x, y | \{a_s\})$.

Будем считать, что семейство $\varphi(x, y | \{a_s\})$ является экспоненциальным [57, 58]:

$$\begin{aligned} \varphi(x, y | \{a_s\}) &= \exp(\Lambda(x, y | \{a_s\})), \\ \Lambda(x, y | \{a_s\}) &= \sum_{s=1}^S a_s b_s(x, y) + c(\{a_s\}) + d(x, y). \end{aligned} \tag{2.22}$$

Семейства распределений экспоненциального типа достаточно часто встречаются на практике [59]. Отметим, в частности, что компоненты гауссовых смесей имеют вид распределений (2.22).

Для целей последующего анализа отметим некоторые свойства экспоненциальных распределений. Во-первых, имеет место условие нормировки:

$$\int \varphi(x, y | \{a_s\}) dx dy = \int \exp\left(\sum_{s=1}^S a_s b_s(x, y) + c(\{a_s\}) + d(x, y)\right) dx dy = 1, \quad (2.23)$$

Дифференцируя условие (2.23) по какому-либо параметру a_s , получим:

$$\int \varphi(x, y | \{a_s\}) (b_s(x, y) + c'_s(\{a_s\})) dx dy = 0, \quad (2.24)$$

$$\overline{b}_s(x, y) = -c'_s(\{a_s\}), \quad (2.25)$$

где $\overline{b}_s(x, y)$ означает среднее значение статистики $b_s(x, y)$ по распределению $\varphi(x, y | \{a_s\})$, $-c'_s(\{a_s\})$ – частную производную от $c(\{a_s\})$ по a_s . Другими словами, (2.25) означает, что статистики $b_s(x, y)$ являются несмещенными оценками функций параметров $\{-c'_s(\{a_s\})\}$. Аналогичным образом, дифференцируя условие (2.24) по какому-либо другому параметру a_v , получим следующее соотношение:

$$\overline{(b_s(x, y) - \overline{b}_s(x, y)) (b_v(x, y) - \overline{b}_v(x, y))} = -c''_{sv}(\{a_s\}), \quad (2.26)$$

которое можно интерпретировать как совпадение матрицы ковариаций статистик $\{b_s(x, y)\}$ и матрицы вторых смешанных производных от $-c(\{a_s\})$. Действуя подобным образом, можно получить любые моменты $\{b_s(x, y)\}$. В частности, приведем необходимый для дальнейшего результат, касающийся четвертых моментов:

$$\overline{(b_s - \overline{b}_s)(b_v - \overline{b}_v)(b_r - \overline{b}_r)(b_q - \overline{b}_q)} = c''_{sv}c''_{rq} + c''_{sr}c''_{vq} + c''_{sq}c''_{vr} - c''''_{svrq}. \quad (2.27)$$

Будем рассматривать выражение (2.12):

$$\tilde{\rho}_p(x, y | t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) \rho(x, y | i), \quad (2.28)$$

как теоретическую цель аппроксимации.

Рассмотрим задаваемую им интерполяцию на каком-либо конкретном интервале $t \in [t_i, t_{i+1})$ между сечениями. Ввиду финитности базисных В-сплайнов,

только $p+1$ слагаемых правой части (2.12), дают ненулевой вклад в $\tilde{\rho}_p(x, y | t)$ на выбранном интервале:

$$\tilde{\rho}_p(x, y | t) = \sum_{l=-p}^0 N_{i+l,p}(t) \rho(x, y | i+l). \quad (2.29)$$

Перепишем условия нормализации элементарных В-сплайнов (2.3) для $t \in [t_i, t_{i+1})$ в следующем виде:

$$\sum_{l=-p}^0 N_{i+l,p}(t) = 1, \quad (2.30)$$

Если изменение параметров от сечения к сечению достаточно гладкое, то для плотностей (2.29) можно воспользоваться локальными разложениями $\Lambda(x, y | \{a_s\})$ по приращениям параметров, например, по приращениям $\delta_s^{il} = a_s^{i+l} - a_s^i$ между i и $i+l$ распределениями:

$$\begin{aligned} \rho(x, y | i+l) &= \exp\left(\Lambda(x, y | \{a_s^{i+l}\})\right) = \exp\left(\Lambda(x, y | \{a_s^i + \delta_s^{il}\})\right) = \\ &= \rho(x, y | i) \exp\left(\sum_{r=1}^S \frac{\partial \Lambda(x, y | \{a_s^i\})}{\partial a_r} \delta_r^{il} + \frac{1}{2} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \frac{\partial^2 \Lambda(x, y | \{a_s^i\})}{\partial a_r \partial a_v} \delta_r^{il} \delta_v^{il} + \dots\right) = \\ &= \rho(x, y | i) \left(1 + \sum_{r=1}^S \frac{\partial \Lambda(x, y | \{a_s^i\})}{\partial a_r} \delta_r^{il} + \frac{1}{2} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v}\right] \delta_r^{il} \delta_v^{il} + \dots\right). \end{aligned} \quad (2.31)$$

Подставляя (2.31) в (2.29), получим:

$$\begin{aligned} \tilde{\rho}_p(x, y | t) &= \rho(x, y | i) \left(\sum_{l=-p}^0 N_{i+l,p}(t) + \sum_{r=1}^S \frac{\partial \Lambda(x, y | \{a_s^i\})}{\partial a_r} \sum_{l=-p}^0 \delta_r^{il} N_{i+l,p}(t) + \right. \\ &\quad \left. + \frac{1}{2} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v}\right] \left[\sum_{l=-p}^0 \delta_r^{il} \delta_v^{il} N_{i+l,p}(t) \right] + \dots \right). \end{aligned} \quad (2.32)$$

Первое слагаемое во втором сомножителе (2.32) в силу формулы (2.30) равно единице. Сплайновая аппроксимация приращений δ_r^{il} во втором слагаемом есть:

$$\sum_{l=-p}^0 \delta_r^{il} N_{i+l,p}(t) = \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r^i \sum_{l=-p}^0 N_{i+l,p}(t) = a_r(t) - a_r^i \quad (2.33)$$

где $a_r(t)$ – В-сплайновая интерполяция параметров $\{a_r^i\}$ исходных распределений:

$$a_r(t) = \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} N_{i+l,p}(t), \quad t \in [t_i, t_{i+1}) \quad (2.34)$$

на выбранном интервале. Соответственно на всем векторе параметризации:

$$a_r(t) = \sum_{i=1-p}^{n+p-1} N_{i,p}(t) a_r^i, \quad v \in T. \quad (2.35)$$

Сплайновую аппроксимацию произведения приращений $\delta_r^{il} \delta_v^{il}$ в третьем слагаемом (2.32) преобразуем следующим образом:

$$\begin{aligned} \sum_{l=-p}^0 \delta_r^{il} \delta_v^{il} N_{i+l,p}(t) &= \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - \\ &- a_r^i \sum_{l=-p}^0 a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_v^i \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} N_{i+l,p}(t) + a_r^i a_v^i \sum_{l=-p}^0 N_{i+l,p}(t) = \\ &= \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r^i a_v(t) - a_v^i a_r(t) + a_r^i a_v^i = \\ &= \sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r(t) a_v(t) + (a_r(t) - a_r^i)(a_v(t) - a_v^i). \end{aligned} \quad (2.36)$$

В итоге, с учетом (2.33), (2.34) и (2.36) перепишем (2.32) в виде:

$$\begin{aligned} \tilde{\rho}_p(x, y | t) &= \rho(x, y | i) \left(1 + \sum_{r=1}^S \frac{\partial \Lambda(x, y | \{a_s^i\})}{\partial a_r} (a_r(t) - a_r^i) + \right. \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] (a_r(t) - a_r^i)(a_v(t) - a_v^i) \Bigg) + \\ &+ \frac{1}{2} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] \left[\sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r(t) a_v(t) \right] + \dots \Bigg). \end{aligned} \quad (2.37)$$

Сравнивая (2.37) с разложением $\exp(\Lambda(x, y | \{a_s(t)\}))$ по приращениям $\delta_s^i(t) = a_s(t) - a_s^i$, видим, что с точностью до членов второго порядка, имеет место представление:

$$\tilde{\rho}_p(x, y | t) = \exp(\Lambda(x, y | \{a_s(t)\})) + R(x, y | t) \quad (2.38)$$

где остаток $R(x, y | t)$ на интервале $t \in [t_i, t_{i+1})$ имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} R_i(x, y | t) &= \frac{\rho(x, y | i)}{2} \sum_{r=1}^s \sum_{v=1}^s \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] \times \\ &\times \left[\sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r(t) a_v(t) \right] + \dots = \\ &= \frac{\rho(x, y | i)}{2} \sum_{r=1}^s \sum_{v=1}^s \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] \left[\sum_{l=-p}^0 (a_r^{i+l} - a_r(t))(a_v^{i+l} - a_v(t)) N_{i+l,p}(t) \right] + \dots \end{aligned} \quad (2.39)$$

В соотношении (2.38) первое слагаемое:

$$\rho(x, y | t) = \exp(\Lambda(x, y | \{a_s(t)\})) \quad (2.40)$$

есть в точности восстановленное по интерполированным параметрам $\{a_s(t)\}$ (2.35) в точке t между слоями j и $j+1$ распределение предлагаемым методом параметрической реконструкции. Его отличие от конструкции прямой интерполяции (2.12) как раз и задается остатком $R(x, y | t)$ (2.39).

Для формирования критерия отличия проанализируем главную – квадратичную по приращениям $\delta_s^i(t) = a_s(t) - a_s^i$ часть $R_i(x, y | t)$, которую обозначим $r_i(x, y | t)$. Преобразуем ее к виду, в котором отсутствуют интерполяции параметров $\{a_s(t)\}$:

$$r_i(x, y | t) = \frac{\rho(x, y | i)}{2} \sum_{r=1}^s \sum_{v=1}^s \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] \left[\sum_{l=-p}^0 a_r^{i+l} a_v^{i+l} N_{i+l,p}(t) - a_r(t) a_v(t) \right] = \quad (2.41)$$

$$= \frac{\rho(x, y | i)}{4} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \left[\frac{\partial^2 \Lambda}{\partial a_r \partial a_v} + \frac{\partial \Lambda}{\partial a_r} \frac{\partial \Lambda}{\partial a_v} \right] \times \\ \times \left[\sum_{l=-p}^0 \sum_{k=-p}^0 (a_r^{i+l} - a_r^{i+k}) (a_v^{i+l} - a_v^{i+k}) N_{i+l,p}(t) N_{i+k,p}(t) \right].$$

Второй сомножитель во внешней сумме (2.41) можно несколько упростить, если ввести локальные приближения $a_r^{i+l} = a_r^i + l \Delta_r^i$, $-p \leq l \leq 0$, где $\Delta_r^i = a_r^{i+1} - a_r^i$ — изменения параметров на границах параметрических интервалов:

$$\begin{aligned} \sum_{l=-p}^0 \sum_{k=-p}^0 (a_r^{i+l} - a_r^{i+k}) (a_v^{i+l} - a_v^{i+k}) N_{i+l,p}(t) N_{i+k,p}(t) = \\ = \Delta_r^i \Delta_v^i \sum_{l=-p}^0 \sum_{k=-p}^0 (l-k)^2 N_{i+l,p}(t) N_{i+k,p}(t) = \\ = 2 \Delta_r^i \Delta_v^i \left(\sum_{l=-p}^0 l^2 N_{i+l,p}(t) - \left[\sum_{l=-p}^0 l N_{i+l,p}(t) \right]^2 \right). \end{aligned} \quad (2.42)$$

Далее, используя формулу (2.30) и следующие свойства периодических В-сплайнов [60]:

$$\begin{aligned} \sum_{l=-p}^0 l N_{i+l,p}(t) &= (t-i), \\ \sum_{l=-p}^0 l^2 N_{i+l,p}(t) &= (t-i)^2 + \frac{p}{12}, \end{aligned} \quad (2.43)$$

упростим выражение (2.42):

$$2 \Delta_r^i \Delta_v^i \left(\sum_{l=-p}^0 l^2 N_{i+l,p}(t) - \left[\sum_{l=-p}^0 l N_{i+l,p}(t) \right]^2 \right) = \frac{p}{6} \Delta_r^i \Delta_v^i. \quad (2.44)$$

Отметим, что в выбранном приближении a_r^{i+l} выражение (2.42), а, следовательно, и $r_i(x, y | t)$ не зависят от t . Учитывая (2.42) и явный вид $\Lambda(x, y | \{a_s(t)\})$ (2.22), перепишем (2.41) в виде:

$$r_i(x, y | t) = \frac{p}{24} \rho(x, y | i) \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S [c''_{rv} + (b_r(x, y) - \bar{b}_r)(b_v(x, y) - \bar{b}_v)] \Delta_r^i \Delta_v^i. \quad (2.45)$$

Окончательно, если в качестве безразмерной величины, характеризующей относительную разность двух аппроксимаций $\tilde{\rho}_p(x, y | t)$ (2.12) и $\rho(x, y | t)$ (2.40) в области $t \in [t_i, t_{i+1})$ ввести невязку $\varepsilon_i(x, y) = \frac{r_i(x, y)}{\rho(x, y | i)}$, то получим:

$$\varepsilon_i(x, y) = \frac{r_i(x, y)}{\rho(x, y | i)} = \frac{p}{24} \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S [c''_{rv} + (b_r(x, y) - \bar{b}_r)(b_v(x, y) - \bar{b}_v)] \Delta_r^i \Delta_v^i. \quad (2.46)$$

Невязка $\varepsilon_i(x, y)$ детально, в каждой точке (x, y) характеризует различие двух аппроксимаций $\tilde{\rho}_p(x, y | t)$ (2.12) и $\rho(x, y | t)$ (2.40) в сравнении с величиной самого распределения $\rho(x, y | i) \approx \tilde{\rho}_p(x, y | t)$ и, тем самым, может быть выбрана в качестве оценки корректности параметрической аппроксимации. Однако столь детальная информация для критерия различия распределений будет избыточной, если требуется иметь оценочную интегральную характеристику их отличия. Очевидно, среднее $\varepsilon_i(x, y)$ по (x, y) для этих целей явно не подходит, поскольку в силу (2.26) оно будет равно нулю. Выберем поэтому в качестве критерия корректности параметрической аппроксимации величину стандартного отклонения $\varepsilon_i(x, y)$:

$$\begin{aligned} \sqrt{\varepsilon_i^2} &= \frac{p}{24} \left[\sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \sum_{s=1}^S \sum_{q=1}^S [(b_s - \bar{b}_s)(b_v - \bar{b}_v)(b_r - \bar{b}_r)(b_q - \bar{b}_q) - c''_{sv} c''_{rq}] \Delta_s^i \Delta_v^i \Delta_r^i \Delta_q^i \right]^{\frac{1}{2}} = \\ &= \frac{p}{24} \left[\sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \sum_{s=1}^S \sum_{q=1}^S [c''_{sr} c''_{vq} + c''_{sq} c''_{vr} - c''''_{svrq}] \Delta_s^i \Delta_v^i \Delta_r^i \Delta_q^i \right]^{\frac{1}{2}} = \\ &= \frac{p}{24} \left[2 \left(\sum_{s=1}^S \sum_{r=1}^S c''_{sr} \Delta_s^i \Delta_r^i \right)^2 - \sum_{r=1}^S \sum_{v=1}^S \sum_{s=1}^S \sum_{q=1}^S c''''_{svrq} \Delta_s^i \Delta_v^i \Delta_r^i \Delta_q^i \right]^{\frac{1}{2}}. \end{aligned} \quad (2.47)$$

где использовано выражение (2.27) для четвертого момента $\{b_s(x, y)\}$.

Критерий (2.47) позволяет по имеющимся данным $\{a_r^i\}$, определив $\Delta_r^i = a_r^{i+1} - a_r^i$, $i = (1-p), \dots, (n+p-2)$, на основании выбранной модели распределений

(2.22) из функции параметров $c\{a_r^i\}$, быстро оценить корректность параметрической аппроксимации в каждом из промежутков между сечениями $t \in [t_i, t_{i+1})$. Там, где величина (2.47) не превосходит выбранного допустимого уровня $\sqrt{\varepsilon_i^2} < \varepsilon$, $0 < \varepsilon < 1$, можно воспользоваться предложенным методом параметрической аппроксимации, там, где нет – следует использовать прямые методы аппроксимации или методы сшивки кусков параметрической аппроксимации в местах резкого изменения параметров.

Таким образом, выше был предложен аналитический критерий оценки точности алгоритма параметрической реконструкции функций плотности распределений из экспоненциального семейства распределений. Практическое численное сравнение точности алгоритма сглаживающей интерполяции параметров (для случая двумерных гауссовских смесей в сечениях) и алгоритма прямого поточечного восстановления плотности распределения будет проведено в Главе 3 при реконструкции модельных данных в 3.1.

2.10 Методика параметрической реконструкции

Опишем общую методику применения параметрической реконструкции при восстановлении вида объемного распределения точек, схематично представленную на рисунке 2.7.



Рисунок 2.7 – Этапы метода параметрической реконструкции

В предварительные этапы входят процедуры подготовки и получения сечений, фиксации и переноса в память компьютера их цифровых изображений, согласования сечений и выявления элементов. С целью оптимизации и доведения до полной автоматизации методов согласования сечений и распознавания в работе алгоритмов должны быть учтены априорные ограничения.

Заметим, что согласование сечений может проводиться и после этапа распознавания характерных плоских структур, в том числе вспомогательных меток на сечениях, которые позволяют в максимальной степени автоматизировать критически важный этап трехмерной реконструкции – согласование сечений друг с другом [61, 62].

После проведения предварительных этапов реконструкции будет получено трехмерное облако точек, которое при необходимости может быть визуализировано. Далее в каждом сечении необходимо решить задачу восстановления двумерной плотности распределения, используя параметрические методы восстанов-

ления плотности, модифицированные с учетом специфики исходных данных. Если при формировании двумерных распределений в сечениях выделяются различные кластеры, как, например, при использовании метода восстановления смесей распределений, то на данном этапе также необходимо провести согласование кластеров на различных сечениях. Степень автоматизации данного процесса тем выше, чем больше могут быть математически формализованы априорные сведения о специфике распределения точек в рассматриваемой области.

На последнем шаге предлагаемого метода реконструкции проводится одномерная аппроксимация найденных параметров функций плотности распределений точек в кластерах. При этом предполагается использование В-сплайновой аппроксимации, сочетающей большую гибкость с хорошей точностью.

Полученный результат позволяет восстановить двумерную плотность распределения в любом виртуальном сечении из пространства между реальными сечениями, тем самым решив задачу поиска пространственной плотности распределения данных. Плотность распределения исходных данных формируется путем одномерной аппроксимации параметров распределений из реальных сечений.

В итоге, если семейства выбранных в сечениях распределений предполагают подходящую геометрическую интерпретацию, полученное пространственное распределение может быть визуализировано для последующего анализа.

2.11 Пространственная и временная параметрическая реконструкция

До сих пор трехмерная параметрическая реконструкция распределений микрообъектов предполагала пространственное восстановление структуры облака точек между сечениями. А именно по набору $n+1$ распределений $\{\rho(x, y | z_i)\} \equiv \{\rho_i(x, y)\} = \rho(x, y | \{\Omega_{j,i}\})$, $0 \leq i \leq n$ в двумерном пространстве XY , путем одномерной аппроксимации параметров Ω_j , $j = 1 \dots k$ (2.15), рассчитывалась двумерная плотность распределения точек в любом виртуальном сечении $\rho(x, y | t) = \rho(x, y | \{\Omega_j(t)\})$, перпендикулярном оси Z . При этом, как уже отмечалось в

разделе 2.4, координата z может быть получена по значениям параметров $\{\tau_i\}$, соответствующих контрольным точкам $\{\rho_i(x, y)\} \equiv \{\rho(x, y | z_i)\}$.

Поскольку результат предложенного метода реконструкции задается параметрически, а третье измерение определяется через множество значений $\{z_i\}$ контрольных точек, очевидно, что возможны обобщения на трехмерное пространство, в котором вместо Z может быть использована временная координата. В этом случае, реконструированное распределение $\rho(x, y | T)$ позволяет вычислить плотность распределения точек в любой промежуточный момент времени T между контрольными событиями $\{T_i\}$, в которые проводятся измерения текущей функции двумерной плотности распределения $\{\rho_i(x, y)\} \equiv \{\rho(x, y | T_i)\}$ точек на плоскости.

Подобный подход принципиально позволяет использовать предложенный метод в задачах количественной оценки изменений распределения плотности точек на плоскости, рассматриваемой в разные моменты времени.

При этом если в качестве функций распределения точек выбраны смеси нормальных распределений (1.7), (1.11), то можно провести трехмерную компьютерную визуализацию с помощью изоповерхностей плотности, описанную ранее. В таком случае предложенный метод параметрической реконструкции выступает как инструмент визуального анализа временных изменений распределения точек на плоскости в объеме трехмерного пространства-времени (X, Y, T) .

2.12 Выводы по главе

На основе методов поиска плотности распределений точек в сечениях и аппарата В-сплайновой аппроксимации разработан новый оригинальный метод восстановления вида объемного распределения множества точек, заданных серией плоских сечений [63]. Этот метод подходит к тем прикладным задачам, в которых прямые методы оценки трехмерной плотности распределений оказываются неэф-

фективными, так как они игнорируют специфику исходных для восстановления плотности распределения данных. В частности, такое игнорирование может проявляться в случаях, когда в силу особенностей техники формирования данных исходные изображения представляют собой проекцию точек из слоя некоторой толщины на плоскость. Подобные ситуации возникают, например, при построении математических моделей нейробиологических микроструктур.

К сильным сторонам предложенной параметрической реконструкции объемного распределения точек следует отнести относительно скромные требования к вычислительным ресурсам и простоту реализации. Причиной этого является уменьшение суммарного числа элементарных операций на этапах алгоритмической обработки данных, в первую очередь, за счет рациональной идеи о возможности сведения типовой аппроксимации всего набора точек к аппроксимации существенно меньшего числа параметров смесей распределений.

В случае выбора смесей гауссовских распределений в качестве модели двумерных распределений на сечениях, предложен инструмент визуализации полученного результата трехмерной реконструкции в наглядной графической форме с помощью поверхностей постоянной плотности распределений. Такие изоповерхности плотности, задают границы замкнутых областей, вероятность попадания микрообъектов в которые больше либо равна выбранному уровню плотности распределения. В подобном случае предложенный новый метод параметрической реконструкции можно рассматривать, в том числе, и как оригинальный инструмент быстрого визуального анализа плотности распределения точек в объеме.

Сформулирован критерий применимости параметрической аппроксимации между сечениями, который позволяет по имеющимся данным, на основе выбранной модели распределений из экспоненциального семейства, быстро оценить корректность параметрической аппроксимации в каждом из промежутков между сечениями.

Поскольку математический результат предложенного метода реконструкции задается параметрически, также предложено обобщение, в котором вместо

третьего пространственного измерения Z может быть использована временная координата T . Вследствие этого метод параметрической реконструкции можно рассматривать и как инструмент визуального анализа временных изменений распределения точек на плоскости.

ГЛАВА 3

Применение методики параметрической реконструкции

В предыдущей главе предлагаемый метод реконструкции обоснован теоретически. При этом проведен анализ времени выполнения вычислений и показано, что требуемый результат может достигаться на несколько порядков быстрее метода поточечной аппроксимации (см. 2.8). Однако для внедрения разработанного метода параметрической реконструкции в прикладных задачах необходима его практическая проверка.

3.1 Проверка и анализ работы метода при реконструкции модельных данных

Очевидно, первоначальную проверку слаженности и корректности этапов реконструкции и анализ работы алгоритмов, в том числе их точности, имеет смысл проводить на заранее подготовленных, модельных (т.е. сгенерированных в соответствии с некоторой моделью) данных. Рассмотрим ряд примеров работы алгоритма на серии таких данных [64], обработка которых выполнялась в пакете прикладных программ MATLAB [55].

При формировании модельных данных следует учитывать специфику рассматриваемых задач, для которых предлагается использовать разработанный метод трехмерной реконструкции. Как отмечалось ранее, в данной работе рассматривается трехмерная реконструкция распределения плотности облака точечных объектов, заданного параллельными сечениями. Значит и модельные данные должны представлять собой набор сечений с заданным количеством точек на каждом из них.

Помимо определенной специфики задачи также следует учитывать и границы применимости предлагаемого метода. Так как в его основе лежат прямые алгоритмы поиска плотности двумерных распределений в сечениях, которые были описаны в разделе 1.4, то их ограничения также являются и ограничениями мето-

да параметрической реконструкции. Как отмечалось в разделе 1.5, в алгоритмах поиска плотности распределений точек последние рассматриваются как реализация однородной выборки. Именно это ограничение и не позволяет использовать их для восстановления функции плотности трехмерного распределения напрямую.

Правомерность использования данных алгоритмов в методе параметрической реконструкции исходит из обоснованного утверждения, что плоские распределения точек в каждом сечении могут быть довольно точно описаны выбранной моделью распределения. По этой причине при формировании модельных данных для первоначальной проверки метода можно расположить точки в каждом сечении, исходя из выбранной модели распределения с заранее известными параметрами. Такой подход позволит сравнить исходные моделируемые распределения с восстановленными в процессе выполнения реконструкции.

В качестве модели распределений в сечениях выберем смесь нормальных распределений, так как эта модель, как было отмечено в 1.4.3, позволяет с хорошей точностью аппроксимировать с небольшим количеством параметров широкий класс сложных распределений. Данная модель помимо получения восстановленных численных параметров смеси также позволит визуализировать результат выполнения метода параметрической реконструкции, как это было показано в разделе 2.7, и тем самым подтвердит реальную возможность использования метода в качестве инструмента быстрого визуального анализа распределений точек в объеме.

В качестве показательного тестового примера будем рассматривать два пространственных класса точечных объектов, сгенерированных следующим образом. На каждом из 200 сечений каждый из классов содержит 20 случайно разбросанных по нормальному закону точек. Центры моделируемых распределений расположены на двух прямых, скрещивающихся под небольшим углом друг с другом и осью Z. На рисунке 3.1 показано сформированное облако точек, причем на рисун-

ках 3.1 а) и 3.1 б) для наглядности точки первого пространственного класса обозначены зеленым цветом, а точки второго – красным.

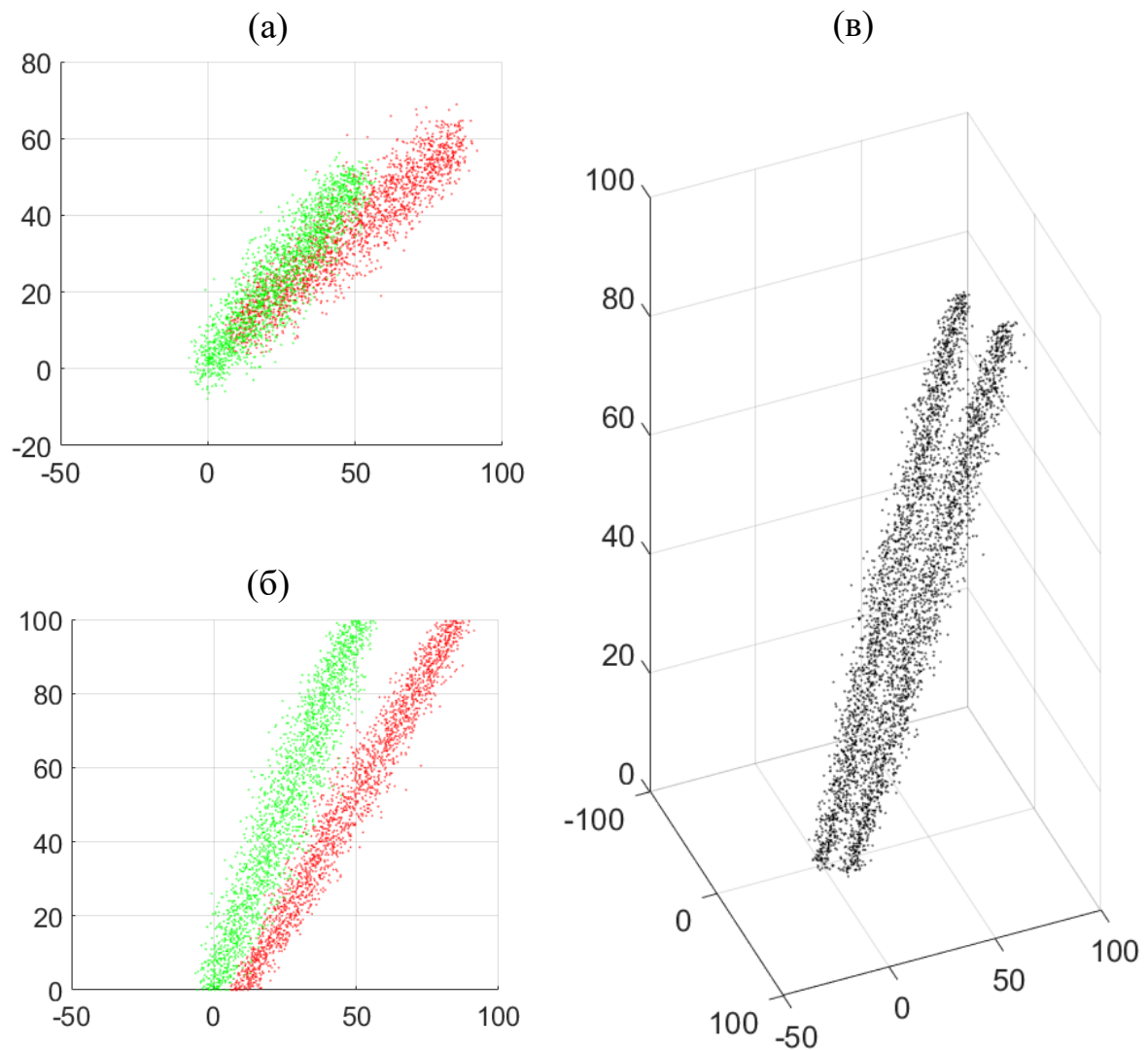


Рисунок 3.1 – Пример модельных данных для тестовой обработки. Проекция на плоскости XY (а), XZ (б) и объемная (в)

Далее имитируется характерная для задач анализа микроструктур в гистологии операция фотографирования слоев с помощью просвечивающего микроскопа, (как это было описано выше в 1.5), а именно каждые s сечений смоделированного облака точек проецируются в одно сечение. Обработанное таким образом облако точек будет содержать соответственно $200/s$ сечений с $20 \cdot s$ точек в каждом. В

качестве иллюстрации данной операции на рисунке 3.2 представлены проекции на плоскость YZ обработанного облака точек для значений $s = 4, 5, 10$.

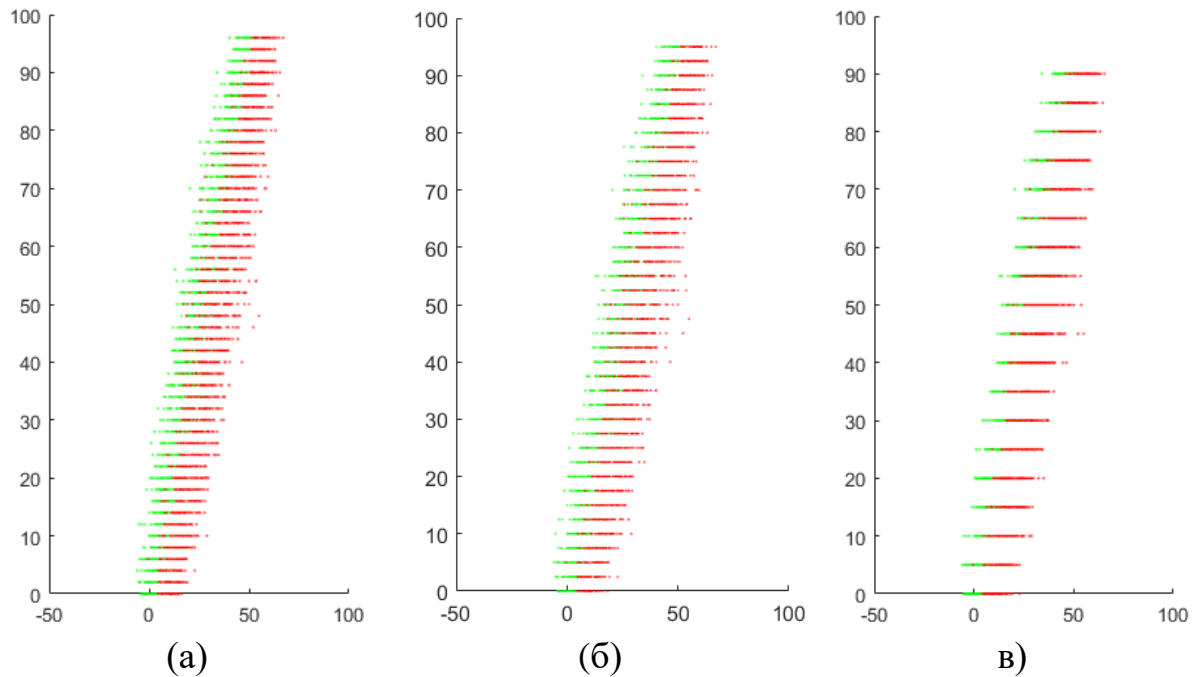


Рисунок 3.2 – Проекция на плоскость YZ облака точек (рисунок 3.1), обработанного путем операций проецирования каждого s сечения в одно сечение для $s = 4$ (а), $s = 5$ (б) и $s = 10$ (в)

Именно такое облако точек, заданное представленными на рисунке 3.2 сечениями, будем рассматривать в качестве исходных данных для реконструкции трехмерной плотности распределения описанными во второй главе методами параметрической и поточечной реконструкции.

Согласно 2.1 на первом шаге реконструкции необходимо сформировать двумерные плотности распределений в каждом исходном сечении. Для этого используется ЕМ-алгоритм для поиска параметров смесей двух двумерных нормальных распределений. Далее проводится соотнесение полученных двумерных кластеров в соседних сечениях (см. 2.6). Ввиду относительной простоты модельных данных для рассматриваемого случая связывание кластеров можно осуществить по минимальному расстоянию между их центрами в Евклидовой метрике.

Далее осуществим поиск значений плотности распределения в промежутках между сечениями алгоритмом прямого поточечного восстановления плотности распределений (см. 2.3), а также алгоритмом сглаживающей интерполяции параметров соответствующих гауссовских распределений (2.4), и сравним полученные результаты. При этом число промежуточных (между двумя исходными) сечениями, на которых рассчитываются значения плотности распределений берется равным $s - 1$, т.е. плотность распределения восстанавливается на всех 200 сечениях (за исключением последних $s - 1$ сечений из-за операций проекции), на которых изначально строился данный тестовый пример (см. рисунок 3.1).

Ниже приведено геометрическое представление результата применения алгоритма сглаживающей интерполяции параметров с помощью двух изоповерхностей распределения плотности отдельных компонент смеси (рисунок 3.3 а) и одной изоповерхности распределения плотности всей смеси (рисунок 3.3 б). При этом значение уровня плотности распределения выбрано 0,954, что в случае одномерного нормального распределения случайной величины соответствует стандартному отклонению от среднего значения на величину двух дисперсий – так называемое правило двух сигм [65].

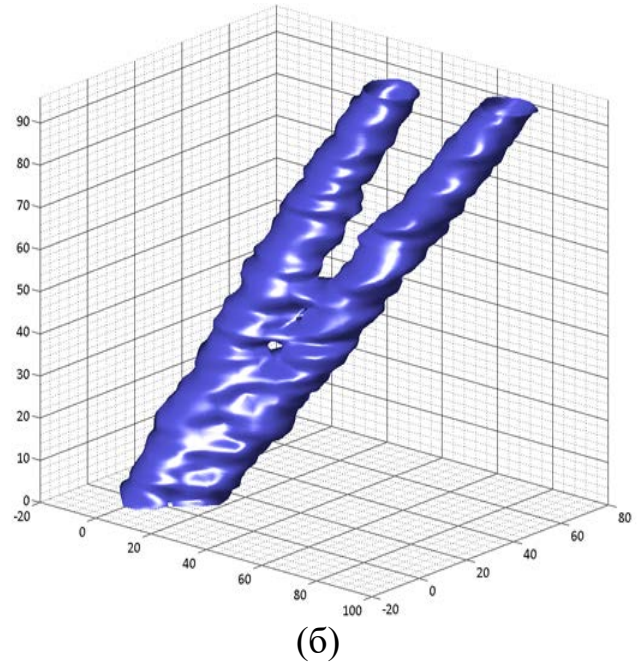
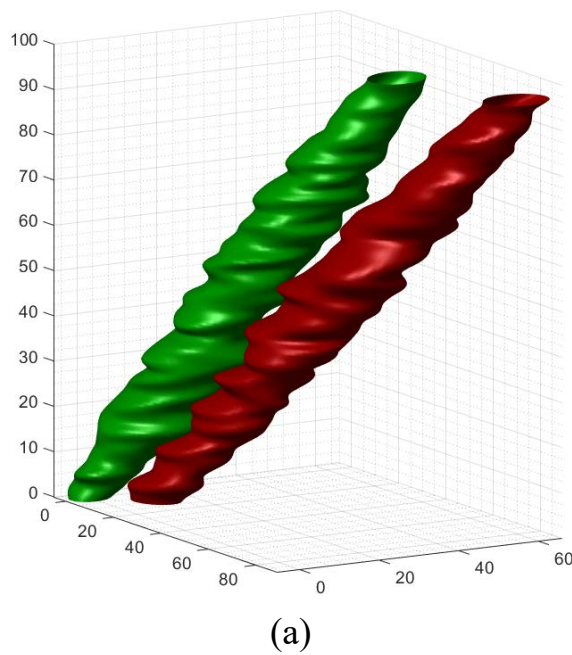


Рисунок 3.3 – Представление результата параметрической трехмерной реконструкции плотности распределения облака точек (см. рисунки 3.1 и 3.2 б) для $s = 4$ с помощью изоповерхностей плотности распределений отдельных компонент смеси (а) и полное распределения всей смеси (б)

Аналогичным образом на рисунке 3.4 приведено геометрическое представление результата применения алгоритма прямого поточечного восстановления плотности распределения с помощью изоповерхностей плотности распределений (по уровню 0,95).

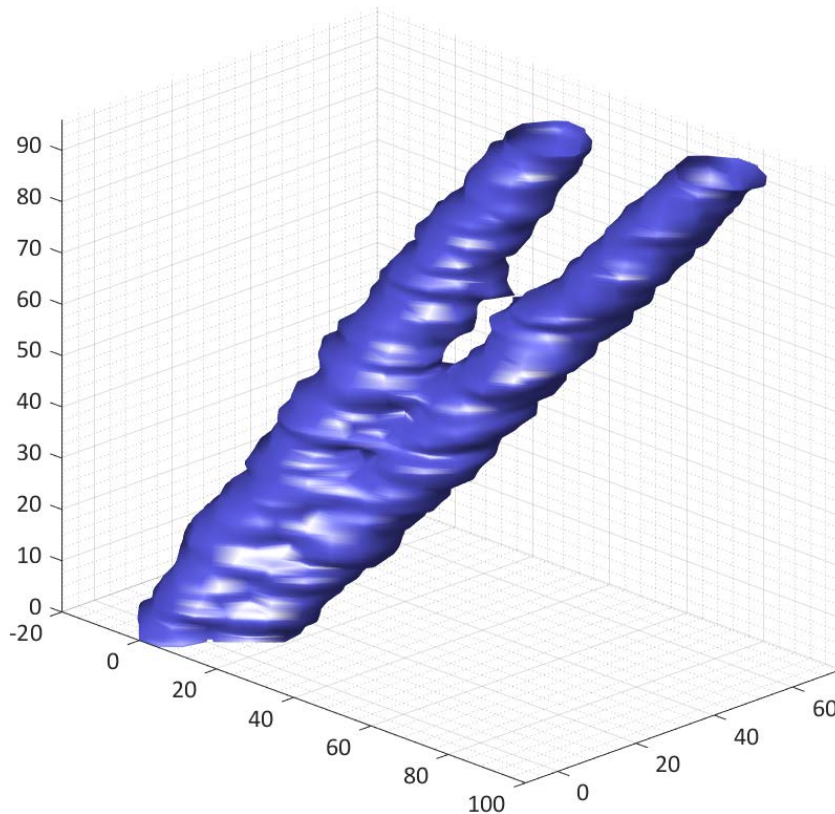


Рисунок 3.4 – Визуальное представление результата алгоритма прямого поточечного восстановления плотности распределения облака точек (см. рисунки 3.1 и 3.2 а) для $s = 4$

Для численного сравнения восстановленных данными алгоритмами плотностей распределения точек между собой и модельными распределениями, на которых изначально строился данный тестовый пример, необходимо выбрать некоторую характерную меру, позволяющую сравнить функции плотности распределения. В качестве такой меры будем использовать дивергенцию (расстояние, расхождение) Кульбака-Лейблера [7], представляющую собой неотрицательнозначный функционал, являющийся мерой удаленности друг от друга двух функций плотности распределений $f(x)$ и $g(x)$:

$$D(f \parallel g) = \int f(x) \log \frac{f(x)}{g(x)} dx. \quad (3.1)$$

Дивергенция Кульбака-Лейблера широко используется в статистике и методах машинного обучения в задачах кластеризации моделей, распознавания голо-

са [66] и изображений [67] и др. Данная мера расстояния в теории информации может интерпретироваться как величина потерь информации при замене истинного распределения $f(x)$ на распределение $g(x)$.

Согласно принципам рассматриваемых методов восстановления плотности распределения как минимум одна из сравниваемых функций $f(x)$ и $g(x)$ в сечениях является смесью двумерных гауссовских распределений, однако вторая может не относиться к какому-то конкретному типу распределений (в случае использования алгоритма прямого поточечного восстановления плотности). Так как даже в случае сравнения двух смесей распределений не существует аналитической формы для расчета дивергенции (3.1), то необходимо использовать какой-либо механизм оценки $D(f \parallel g)$, в частности методы Монте-Карло для оценки вероятностных интегралов [68].

В методах Монте Карло проводится генерация выборки $\{x_1, \dots, x_N\}$, $x \in R^n$ из распределения $f(x)$, которая используется для оценки (3.1):

$$D_{MC}(f \parallel g) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \log \frac{f(x_i)}{g(x_i)} \xrightarrow{N \rightarrow \infty} D(f \parallel g), \quad (3.2)$$

при этом дисперсия ошибки оценки составляет $\frac{1}{N} \text{Var}_f \log f/g$, где Var – обозначение дисперсии. Далее при численных сравнениях функций плотности распределения в качестве N будем использовать 10^6 .

В каждом из 200 сечений (за исключением последних $s - 1$), на которых изначально строился данный тестовый пример (см. рисунок 3.1), проведем попарный расчет расстояния Кульбака-Лейблера между тремя функциями плотности распределения:

- 1) восстановленными с применением алгоритма сглаживающей интерполяции параметров;
- 2) восстановленными алгоритмом прямого поточечного восстановления плотности распределения;

3) используемыми при моделировании первоначального облака точек 3.1.

Так на рисунках 3.5 а)-в) представлены соответствующие графики значений дивергенции в зависимости от номера сечения. При этом входными данными для алгоритмов восстановления плотности являлось облако точек, представленное на рисунке 3.2 б) с числом промежуточных сечений $s = 4$, а степень В-сплайновой аппроксимации в обоих алгоритмах восстановления плотности бралась равной 3.

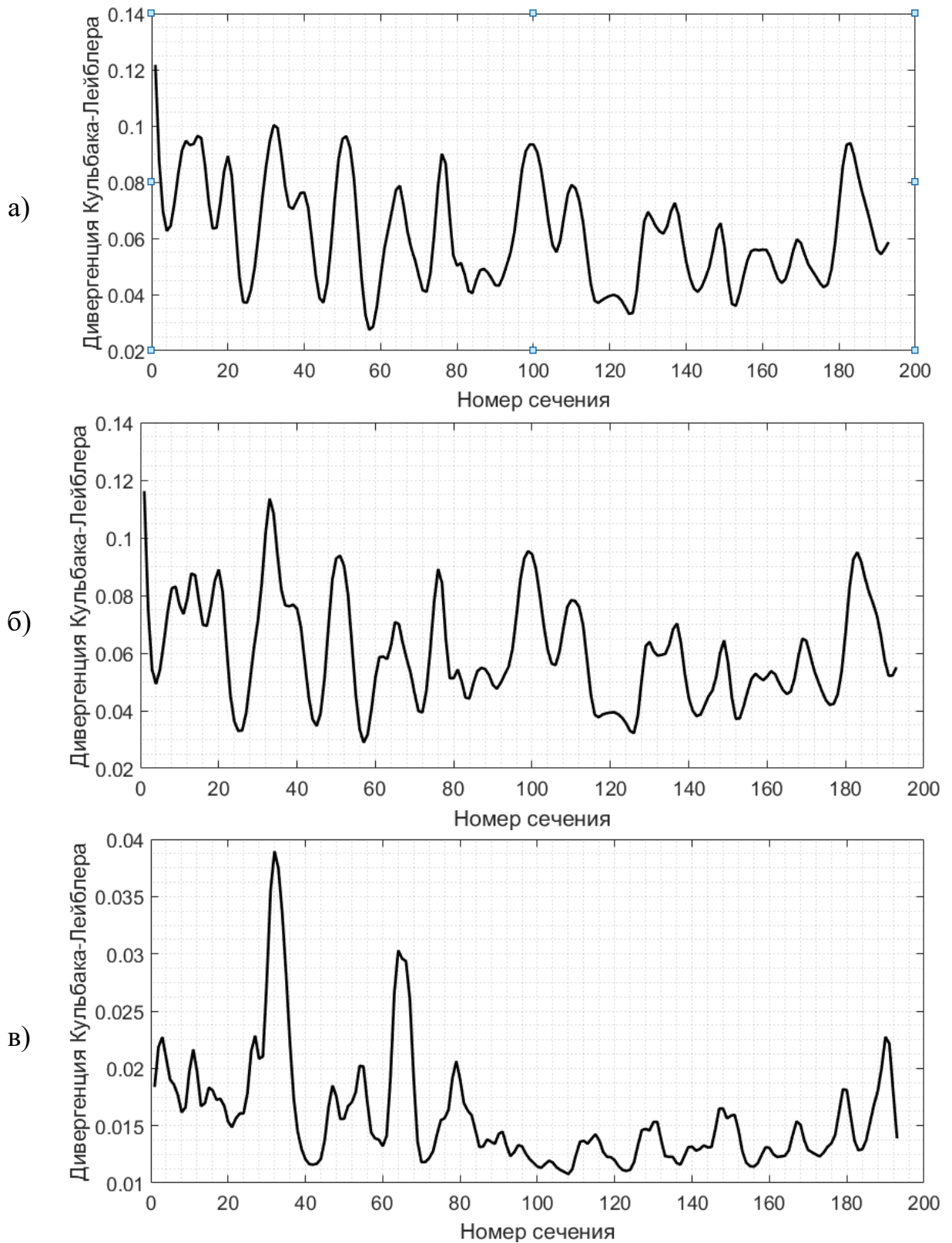


Рисунок 3.5 – Сравнение изначально смоделированного распределения с результатами поточечного восстановления плотности (а) и результатами параметрической реконструкции плотности (б). Сравнение результатов алгоритмов восстановления плотности между собой (в)

Как видно из графиков на рисунке 3.5, плотность распределения, восстановленная предлагаемым в диссертационной работе методом параметрической реконструкции, практически совпадает с плотностью распределения, восстановленной методом поточечного восстановления плотности.

Аналогично рисункам 3.5 б), в) на рисунках 3.6 а), б) и 3.7 а), б) показаны соответствующие графики значений дивергенции для облаков точек, представленных на рисунках 3.2 б), в) с числом промежуточных сечений $s = 5$, $s = 10$.

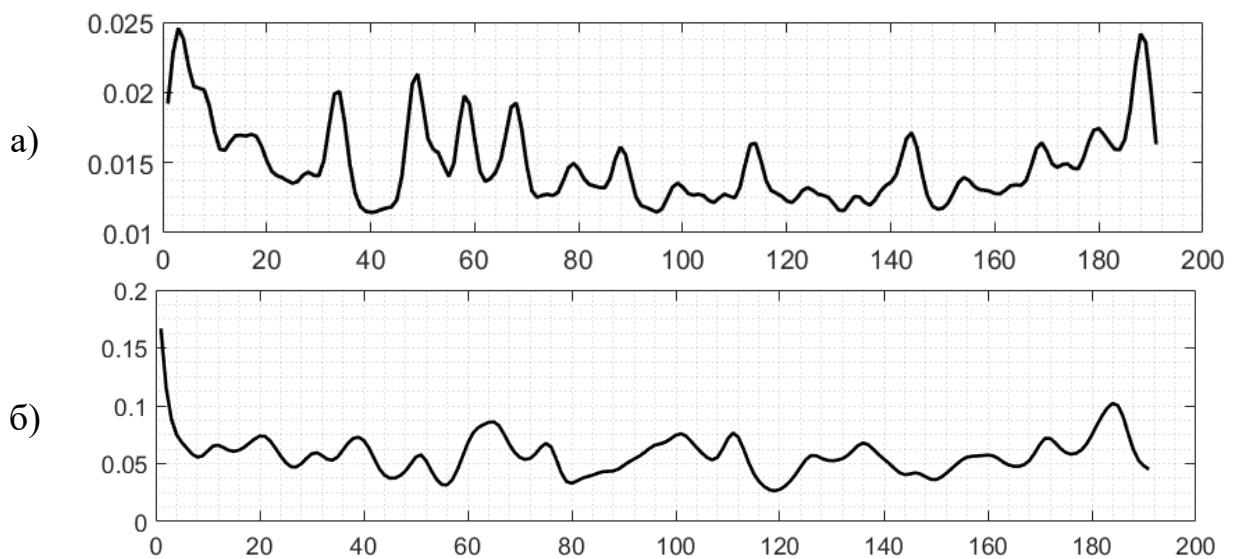


Рисунок 3.6 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с поточечно восстановленной плотностью (а) и плотностью изначальной модели распределения (б) для $s = 5$

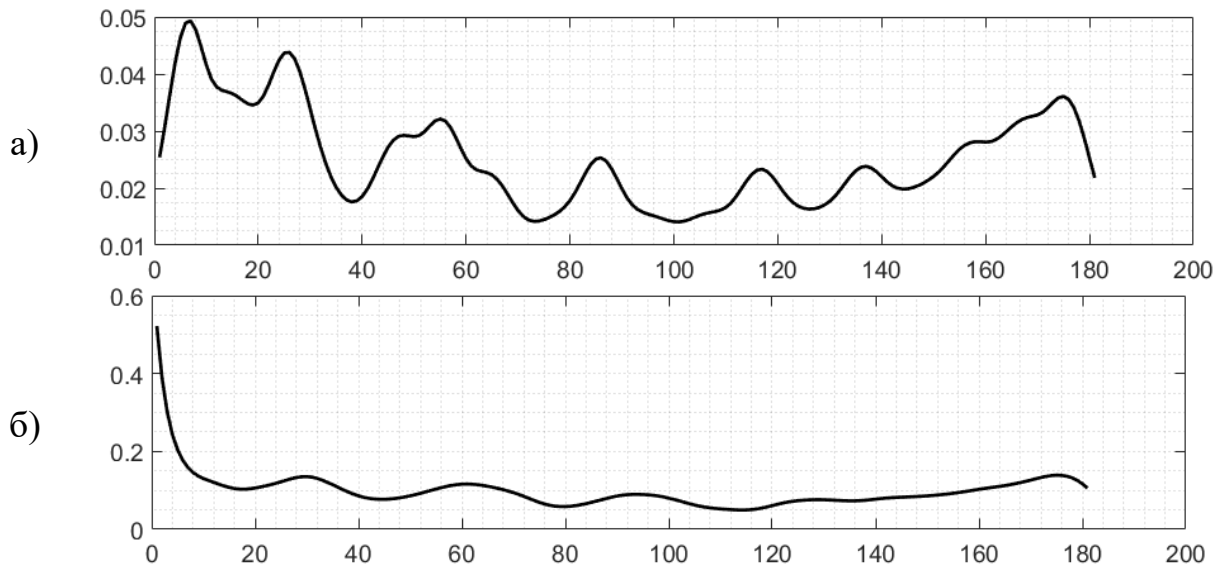


Рисунок 3.7 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с поточечно восстановленной плотностью (а) и плотностью изначальной модели распределения (б) для $s = 10$

В таблицах 3.1 и 3.2 представлены усредненные по всем сечениям числовые характеристики приведенных выше графиков дивергенции Кульбака-Лейблера для различных значений s .

Таблица 3.1 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с поточечно восстановленной плотностью

s	Среднее значение дивергенции по всем сечениям	Стандартное отклонение
4	0,016	0,005
5	0,015	0,003
8	0,02	0,007
10	0,025	0,009
20	0,066	0,015

Таблица 3.2 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с плотностью изначальной модели распределения

s	Среднее значение дивергенции по всем сечениям	Стандартное отклонение
4	0,061	0,018
5	0,058	0,017
8	0,076	0,03
10	0,1	0,05
20	0,29	0,17

Как видно в целом с ростом s – числа сечений облака точек, проецируемых в один слой (одно сечение), начинает увеличиваться дивергенция между восстановленной методом параметрической реконструкции плотности распределения и изначальной моделью (что связано с потерей информации при проецировании). При этом разница между результатами прямого поточечного восстановления плотности и предлагаемого в данной работе метода параметрической реконструкции остается на порядок меньшей.

Аналогично вышеописанному сгенерируем тестовые примеры с 5 пространственными классами точечных объектов. Пусть на каждом из 200 сечений каждый из 5 классов содержит 20 случайно разбросанных по нормальному закону точек. При этом для расположения центров моделируемых распределений будем использовать не только линейную зависимость от Z (как в примере с 2 пространственными классами), но также квадратичную, кубическую и линейно-периодическую (с использованием тригонометрических функций). Тип зависимости и ее параметры для каждого отдельного класса точечных объектов будем выбирать случайным образом.

Сгенерируем 100 вариантов таких облаков точек, и для каждого из них проведем реконструкцию их плотности распределений аналогично описанному выше примеру с двумя пространственными классами точечных объектов.

В таблицах 3.3 и 3.4 представлены усредненные по всем сечениям и по всем 100 тестовым примерам числовые характеристики дивергенции Кульбака-Лейблера для различных значений числа промежуточных сечений s .

Таблица 3.3 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с поточечно восстановленной плотностью

s	Среднее значение дивергенции по всем сечениям	Стандартное отклонение
4	0,075	0,037
5	0,077	0,042
6	0,084	0,052
7	0,088	0,062
8	0,107	0,085
9	0,111	0,089
10	0,160	0,095
11	0,125	0,105
12	0,132	0,114
13	0,142	0,127
14	0,151	0,135
15	0,158	0,135

Таблица 3.4 – Сравнение плотности распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, с плотностью изначальной модели распределения

s	Среднее значение дивергенции по всем сечениям	Стандартное отклонение
4	0,182	0,115
5	0,196	0,160
6	0,222	0,208
7	0,246	0,240
8	0,270	0,260
9	0,313	0,306
10	0,324	0,302
11	0,376	0,347
12	0,396	0,349
13	0,440	0,377

s	Среднее значение дивергенции по всем сечениям	Стандартное отклонение
14	0,477	0,391
15	0,508	0,400

Аналогично примеру с двумя пространственными классами с ростом s – числа сечений облака точек, проецируемых в одно сечение, увеличивается дивергенция между восстановленной методом параметрической реконструкции плотности распределения и изначальной моделью, однако расстояние между результатами прямого поточечного восстановления плотности и предлагаемого в данной работе метода параметрической реконструкции остается в несколько раз меньшей. На рисунке 3.8 представлен график, соответствующий таблицам 3.3 и 3.4.

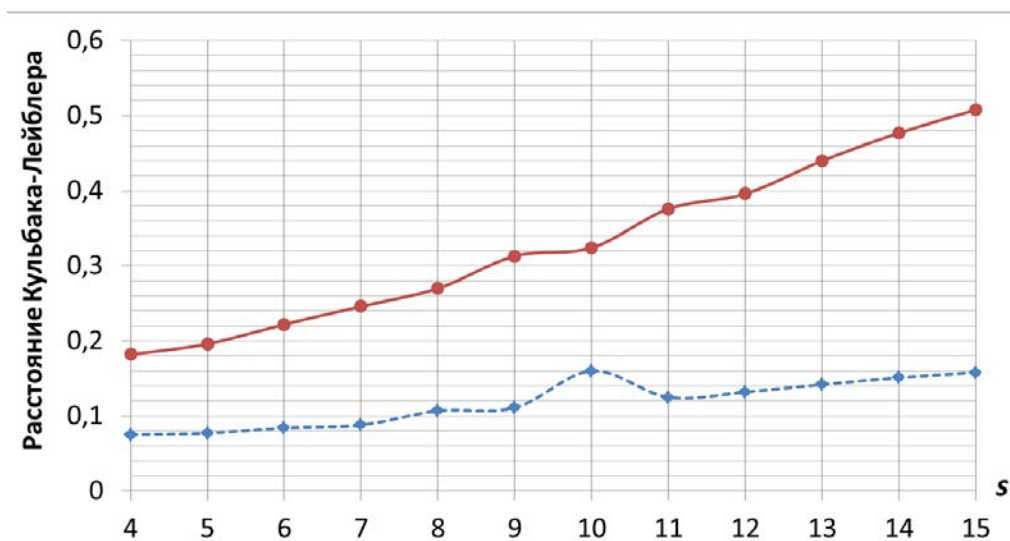


Рисунок 3.8 – Зависимость от числа промежуточных сечений расстояния Кульбака-Лейблера между плотностью распределения, восстановленной методом параметрической реконструкции, и поточечно восстановленной плотностью (синяя пунктирная линия), и плотностью изначальной модели распределения (красная сплошная линия)

Опыт использования нового метода реконструкции, накопленный в ходе детального тестирования на искусственных модельных данных оказался востребованным в реальной и практически важной задаче восстановления пространствен-

ной микроструктуры распределения нейронов при медико-биологических исследованиях, связанных с неврологическими заболеваниями.

Практическая проверка метода трехмерной параметрической реконструкции была проведена в Институте радиотехники и электроники им. В.А.Котельникова РАН (ИРЭ РАН) в ходе совместных с Институтом биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН) и Вычислительным центром им. А.А. Дородницына РАН (ВЦ РАН) междисциплинарных научных исследований. Они выполнялись в рамках федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России» Министерства образования и науки Российской Федерации.

3.2 Задача анализа трехмерного распределения нейронов

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, неврологические и психические заболевания по числу больных и затратам на лечение и реабилитацию в ближайшее время переместятся на первое место, опередив сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [69].

В настоящее время особую значимость обретают всесторонние исследования нейродегенеративных заболеваний – медленно прогрессирующих, наследственных или приобретенных заболеваний нервной системы, связанных с гибелью нейронов [70]. К ним относятся болезни Паркинсона (БП) и Альцгеймера, рассеянный склероз и др., которые десятилетиями развиваются в скрытой форме и нередко проявляются на пике профессиональной и социальной активности человека [71]. Проведенные исследования показывают, что число больных БП в 10 наиболее населенных странах к 2030 году достигнет величины порядка девяти миллионов [72].

Характерной особенностью БП является то, что она развивается в течение длительного времени в доклинической стадии, и только после потери порогового числа нейронов ($\approx 70\%$) в ЧС начинают проявляться нарушения моторики (и другие характерные симптомы), и заболевание переходит в клиническую стадию. Ча-

стота заболевания БП колеблется от 60 до 140 человек на 100 тысяч населения, при этом процент людей с БП в возрастной группе старше 60 лет составляет 1 %, а старше 85 лет – от 2,6 % до 4 % [70, 73].

БП связывают с гибелью нейронов в ЧС, при этом предполагается, что по мере дегенерации нейронов включаются механизмы пластичности мозга, способствующие компенсации функциональной недостаточности погибших нейронов [71]. Детальное изучение данных компенсаторных процессов и разработка модели БП – одна из важнейших задач нейронаук, направленная на поиск новых возможностей диагностики и лечения БП [74-76].

Клиническим исследованиям и испытаниям новых методов диагностики и лечения людей должны предшествовать разработка и апробация перспективных технологий на адекватных экспериментальных моделях заболеваний, созданных при использовании подопытных животных на основе широкого спектра современных подходов. Разрабатываемые в ИБР РАН модели различных стадий БП, предполагают определение количества выживших нейронов и анализ их функционального состояния при различных схемах применения нейротоксина, с помощью которого моделируется течение БП [75, 77].

В качестве источника экспериментальных данных для построения модели БП используются цифровые микроскопические изображения дофаминергических нейронов (МИН) и волокон срезов головного мозга экспериментальных животных (с разрешением 0.012 мкм²/пиксел). Выжившие нейроны на фотографиях представляют собой темные округлые клетки со светлым ядром и выявляются на фронтальных серийных срезах компактной части ЧС толщиной 20 мкм (рисунок 3.9). Они являются ключевым звеном регуляции моторного поведения, а их прогрессирующее отмирание приводит к развитию БП [78].

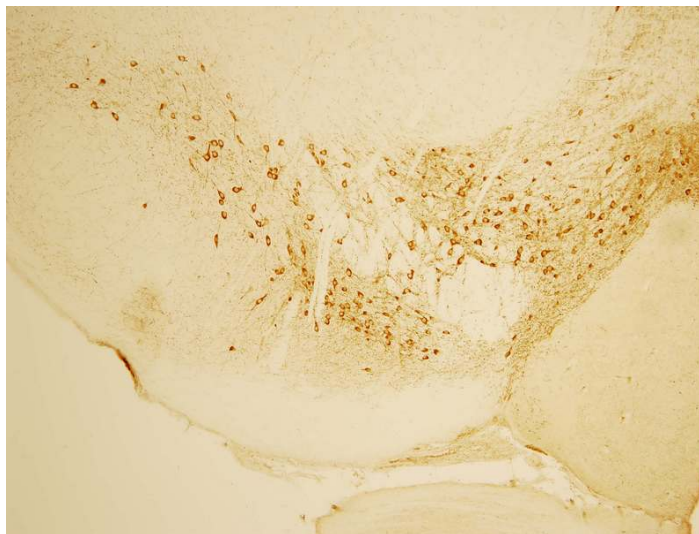


Рисунок 3.9 – Изображение среза ЧС с химически выделенными нейронами

Обработка экспериментальных данных осуществляется следующими действиями: приготовление замороженных срезов; иммуноцитохимическое выявление нейронов и приготовление образцов для микросъемки; перенос изображений тел нейронов и их аксонов в память компьютера для математических операций с оцифрованными данными.

Получение достоверных результатов требует обработки статистически значимых объемов экспериментального материала. Отсутствие автоматизации данного процесса делает экспериментальное моделирование БП чрезмерно трудоемким и затратным. За счет внедрения и оптимизации автоматизированных процедур обработки и анализа данных моделирование БП могло бы продвигаться гораздо быстрее и рациональнее. Однако, помимо задач распознавания нейронов на каждом отдельном изображении срезов ЧС, очень важно предложить средства для полноценного анализа характера распределения нейронов по всему объему ЧС.

3.3 Программно-алгоритмический комплекс анализа объемного распределения нейронов

Для решения описанных выше задач в ИБР РАН, ВЦ РАН и ИРЭ РАН был проведен ряд совместных научных исследований [79]. Ранее в работах сотрудни-

ков ИБР РАН и ВЦ РАН было показано, что автоматизация распознавания нейронов и анализа отростков нейронов позволяет снизить материальные затраты на порядок, а временные затраты на два порядка [80, 81].

На основе сделанных научных работ для решения задачи анализа объемного распределения нейронов был создан программно-алгоритмический комплекс (ПАК) визуализации трехмерных распределений нейронов по двумерным данным, извлекаемым из цифровых изображений с помощью различных систем автоматического распознавания [38]. В ПАК были использованы разработанные нами новые алгоритмы параметрической реконструкции, обсужденные в Главе 2.

Предложенная и описанная методика реконструкции (см. рисунок 2.7) легла в основу архитектуры программного обеспечения [82, 83], получившей модульную структуру (рисунок 3.10).

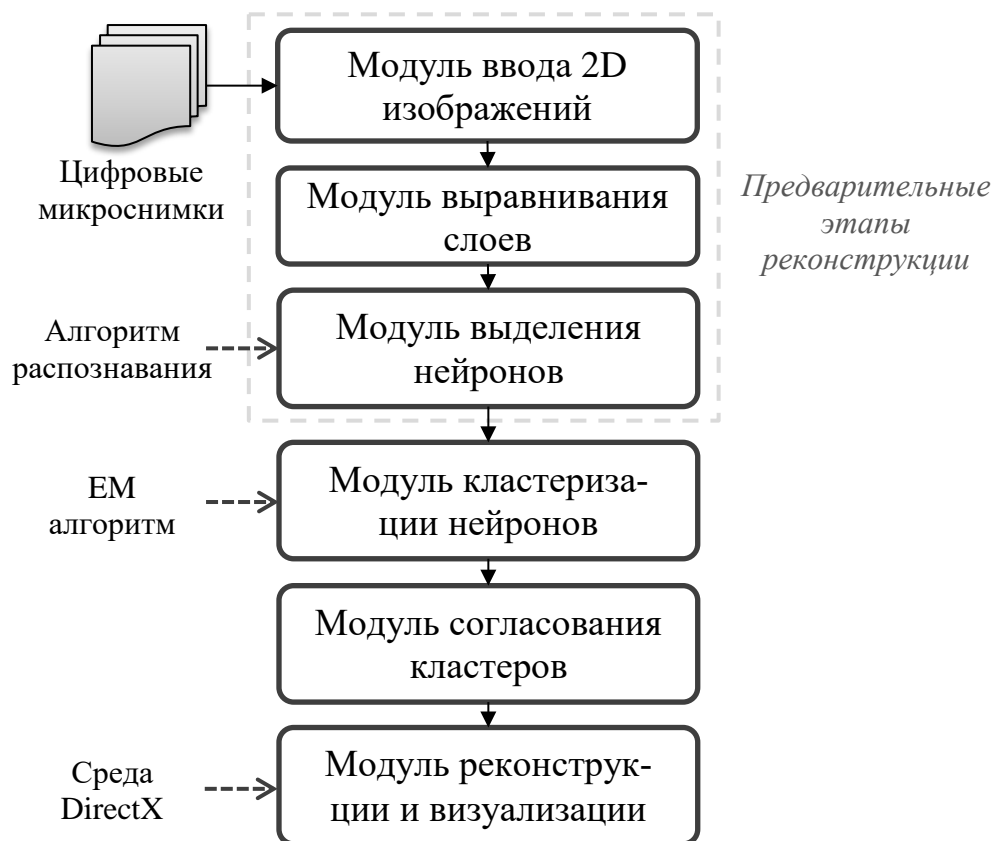


Рисунок 3.10 – Модульная структура ПАК реконструкции

Заложенный в архитектуру программно-алгоритмического обеспечения конвейер операций отражен в оконном интерфейсе пользовательской программы – на форме представлен следующий набор вкладок: выравнивание слоев, выделение нейронов, кластеризация нейронов, выравнивание кластеров, 3D-реконструкция. На вкладках обеспечиваются средства ручного и автоматического редактирования для соответствующего шага процесса. На рисунке 3.11 представлен пример графического пользовательского интерфейса программы.

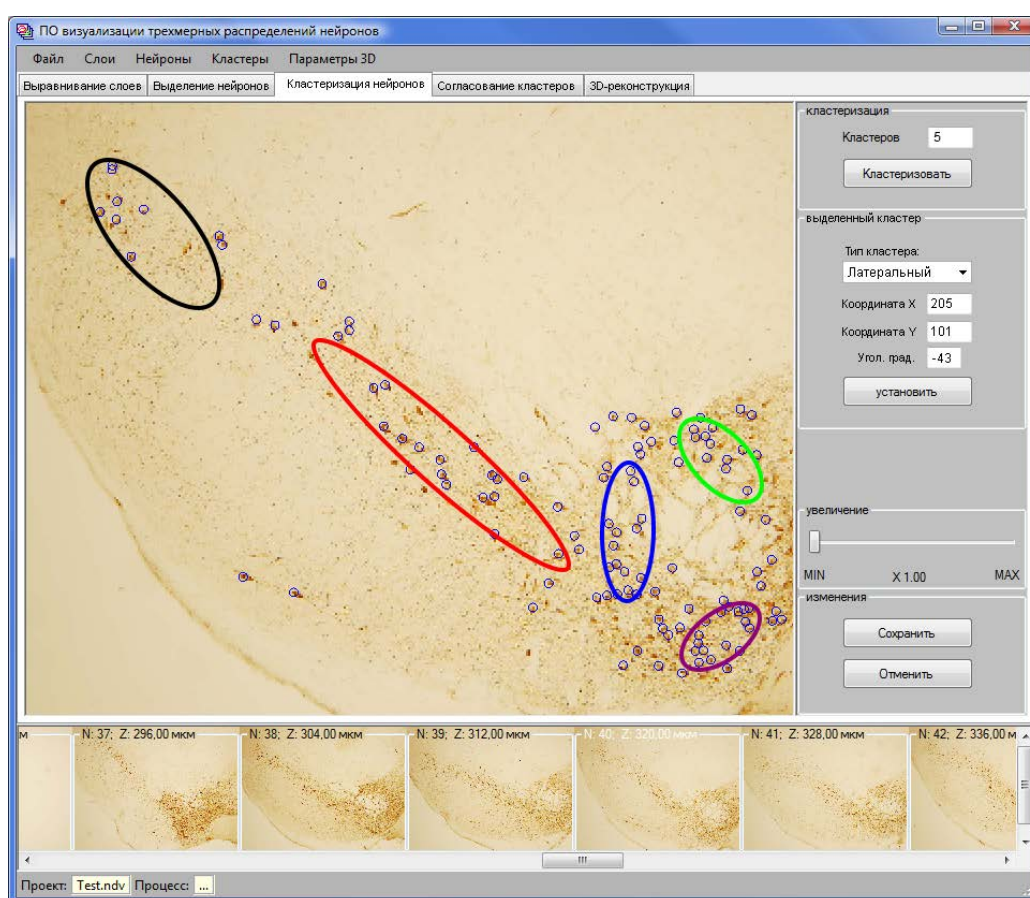


Рисунок 3.11 – Графический пользовательский интерфейс ПАК реконструкции объемных распределений нейронов на этапе их кластеризации

Рассмотрим детально процесс использования ПАК реконструкции, разбитый по рабочим стадиям и модулям, для обработки конкретного экспериментального материала.

3.4 Подготовка к реконструкции нейронной микроструктуры

До непосредственного использования функциональности ПАК по реконструкции пространственного распределения нейронов предполагается осуществление процедур нарезки, подготовки, фотографирования слоев ЧС, их выравнивания и распознавания нейронов. Упомянутые ранее предварительные действия с физическими слоями ЧС (нарезка, окрашивание нейронов и фотографирование слоев) проводились на соответствующих средствах ИБР РАН [75]. Непосредственно на вход ПАК поступает массив цифровых изображений слоев через интерфейс модуля импорта файлов.

Модуль выравнивания слоев

Основные задачи, решаемые в модуле выравнивания слоев: согласование изображений соседних срезов (текущего относительно предыдущего) и выделения эллиптической области анализа (для текущего среза).

Работа в данном модуле ПАК начинается с выбора какого-либо среза из импортированного набора, кроме самого первого. При этом на форме также воспроизводится и изображение предыдущего слоя, а текущий слой может визуализироваться с некоторым настраиваемым исходя из удобства пользователя уровнем прозрачности.

Далее проводится операции по согласованию текущего слоя относительно предыдущего: последовательность перемещений и поворотов изображений до совмещения характерных структур ЧС или вспомогательных маркеров, если таковые были использованы. Все изменения записываются в локальную базу данных (БД) в виде координат сдвига (x, y) и угла поворота φ текущего среза относительно самого первого, который рассматривается в качестве базового (глобальные оси XU совпадают с локальными осями XU первого среза). Затем проводятся операции по редактированию эллиптической области анализа, то есть области, распределение нейронов в которой интересует исследователя в первую очередь. Сюда входят операции перемещения центра эллипса (x_a, y_a) , изменения размеров по-

луосей эллипса (a, b) и его поворота на угол φ_a относительно глобальной оси X. При этом в модуле дана возможность скопировать параметры области анализа с предыдущего среза и продолжить редактирование.

Алгоритмическая схема модуля выравнивания слоев представлена на рисунке 3.12.

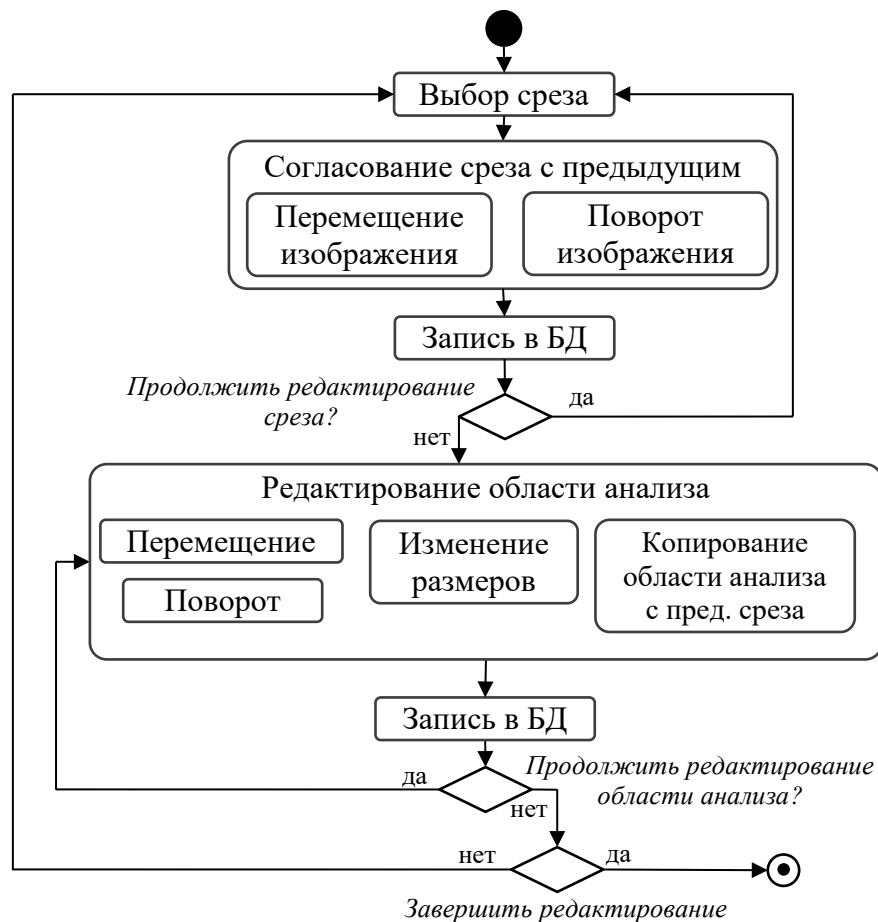


Рисунок 3.12 – Блок-схема модуля выравнивания слоев

Для обеспечения функциональной поддержки перечисленных операций на вкладке выравнивания слоев графического интерфейса ПАК присутствуют все необходимые средства управления и редактирования (вид экранной формы пользовательского интерфейса приведен в приложении А).

Модуль выделения нейронов

Данный модуль предназначен для формирования массива глобальных координат нейронов, помеченных вручную или автоматически с помощью алгоритмов распознавания. Центр каждого отмеченного нейрона характеризуется своими локальными координатами $(\tilde{x}_i, \tilde{y}_i)$ на изображении среза.

Графический редактор модуля выделения нейронов позволяет при необходимости добавлять нейрон в заданной точке изображения среза. Предварительно отметив какой-либо нейрон, можно изменить координаты его центра, либо совсем исключить его из множества распознанных нейронов. Глобальные координаты нейронов (x_i, y_i) , рассчитанные на основе информации о согласовании локальных координат срезов в предыдущем модуле выравнивания слоев, сохраняются в БД для дальнейшего использования.

В рассматриваемом модуле также реализована возможность импортировать файл, содержащий координаты автоматически распознанных внешним ПО нейронов, загрузить и отобразить их в редакторе нейронов текущего среза. Файл должен иметь текстовый формат и содержать строки со значениями номера среза, номера нейрона в срезе, горизонтальной и вертикальной локальных координат центра нейрона (в пикселях), разделенных символами «;» и табуляции. На рисунке 3.13 представлена блок-схема модуля выделения нейронов. Вид формы выделения нейронов графического интерфейса ПАК приведен в приложении А.

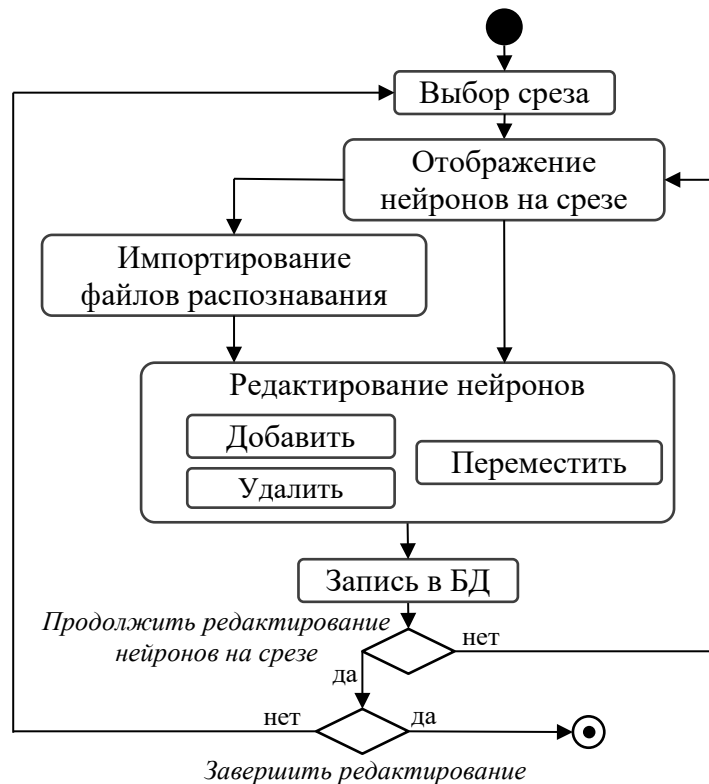


Рисунок 3.13 – Блок-схема модуля выделения нейронов

Решение проблемы распознавания нейронов на плоских изображениях предложено сотрудниками ВЦ РАН. Разработанный ими математический аппарат [80] основан на совместном использовании методов теории анализа изображений и теории распознавания образов, математической морфологии, дескриптивных алгебр изображений, теории информации и методов математической статистики. Предложенный метод анализа МИН позволяет эффективно провести автоматизированный анализ изображений нейронов с точностью, сопоставимой с точностью визуального анализа изображений нейронов, проводимого при изучении БП без использования средств автоматизации анализа изображений. Метод обладает сходимостью, устойчивостью к малым вариациям исходных данных, имеет квадратичную вычислительную сложность.

На рисунке 3.14 приведена блок-схема метода идентификации и обнаружения нейронов, разработанного сотрудниками ВЦ РАН.

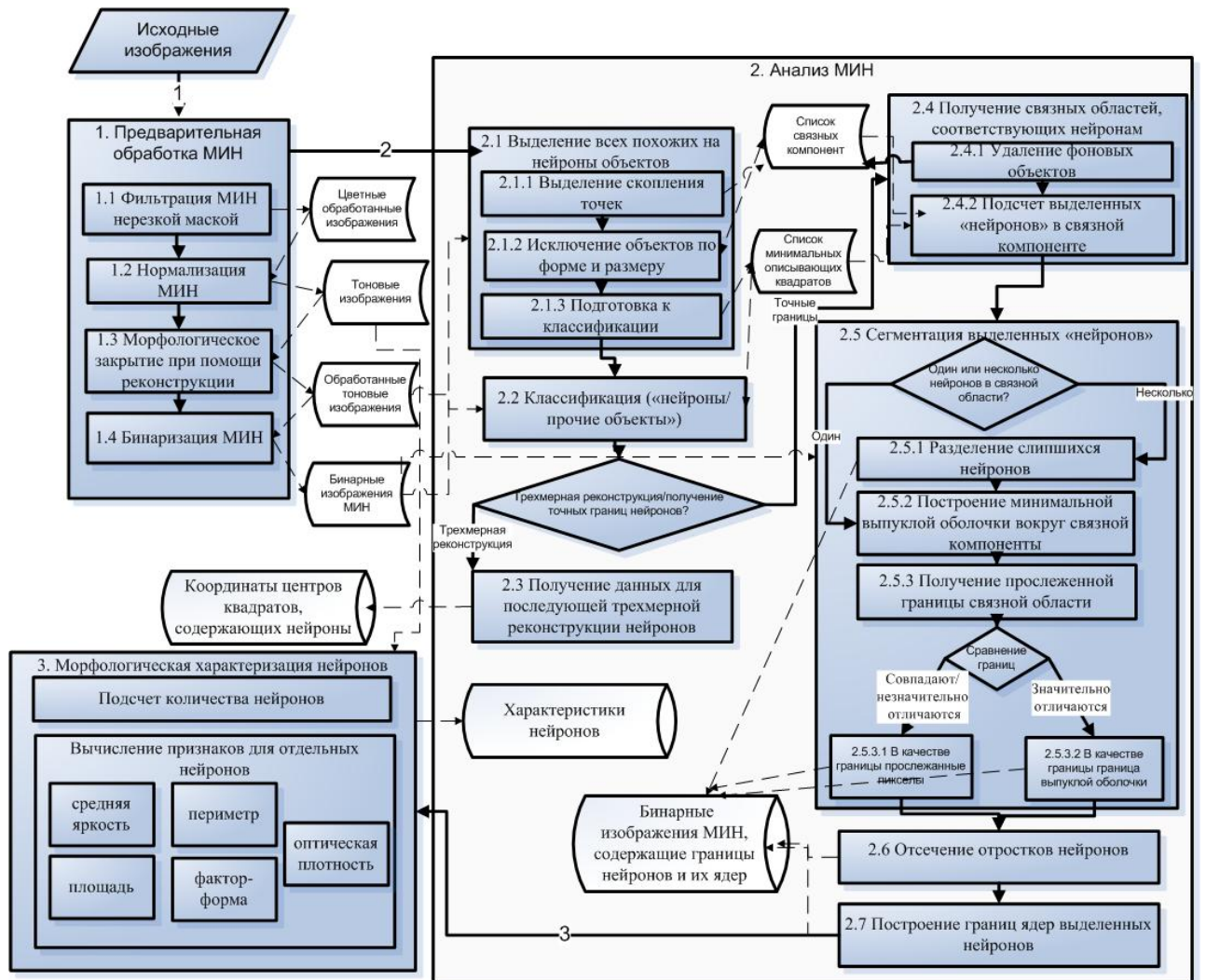


Рисунок 3.14 – Блок-схема метода идентификации и обнаружения нейронов [81]

Реализация метода, проиллюстрированного на рисунке 3.14, позволяет получить массив координат центров нейронов в описанном выше текстовом формате, пригодном для импорта в модуль выделения нейронов.

Таким образом, результатом обработки серии МИН в модулях выравнивания и распознавания ПАК является множество точек – центров нейронов в трехмерном пространстве, заданное набором дискретных параллельных сечений (рисунок 3.15).

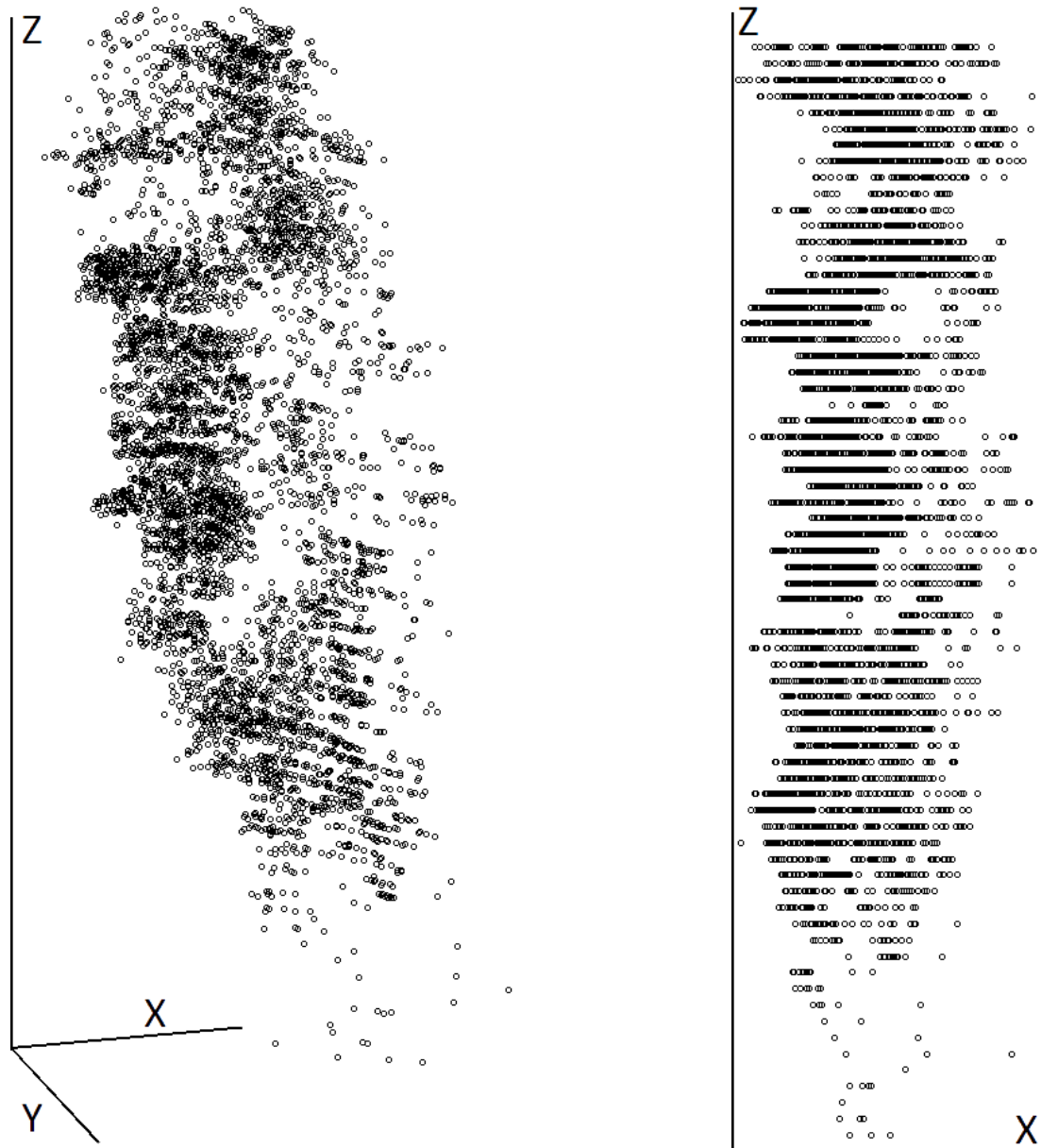


Рисунок 3.15 – Результат предобработки исходных экспериментальных данных

3.5 Адаптированный алгоритм кластеризации нейронов

Согласно описанной в Главе 2 методике трехмерной параметрической реконструкции следующими этапами являются поиск параметров двумерных смесей распределений (кластеризация) нейронов, определение типов кластеров и совмещение их в соседних слоях по типу и расположению. Перед описанием соответствующих модулей ПАК заметим, что полученное облако точек-нейронов (рисунок 3.15) не вполне адекватно описывается прямыми методами поиска плотности

распределения облака точек, которые были упомянуты в Главе 1, и требует применения альтернативных алгоритмов.

Для проверки этой гипотезы применим к полученному облаку точек прямой метод поиска ЕМ-алгоритмом параметров смесей трехмерных нормальных распределений с 7, 20 и 60 компонентами. Полученные результаты трехмерной кластеризации представлены графически на рисунке 3.16, сообразно описанному в разделе 1.4.5 способу визуализации смеси гауссовских распределений. При этом информация о величине весовых коэффициентов компонент смеси передана с помощью спектральной световой шкалы, в которой синий цвет отвечает относительному минимуму, а красный – максимуму.

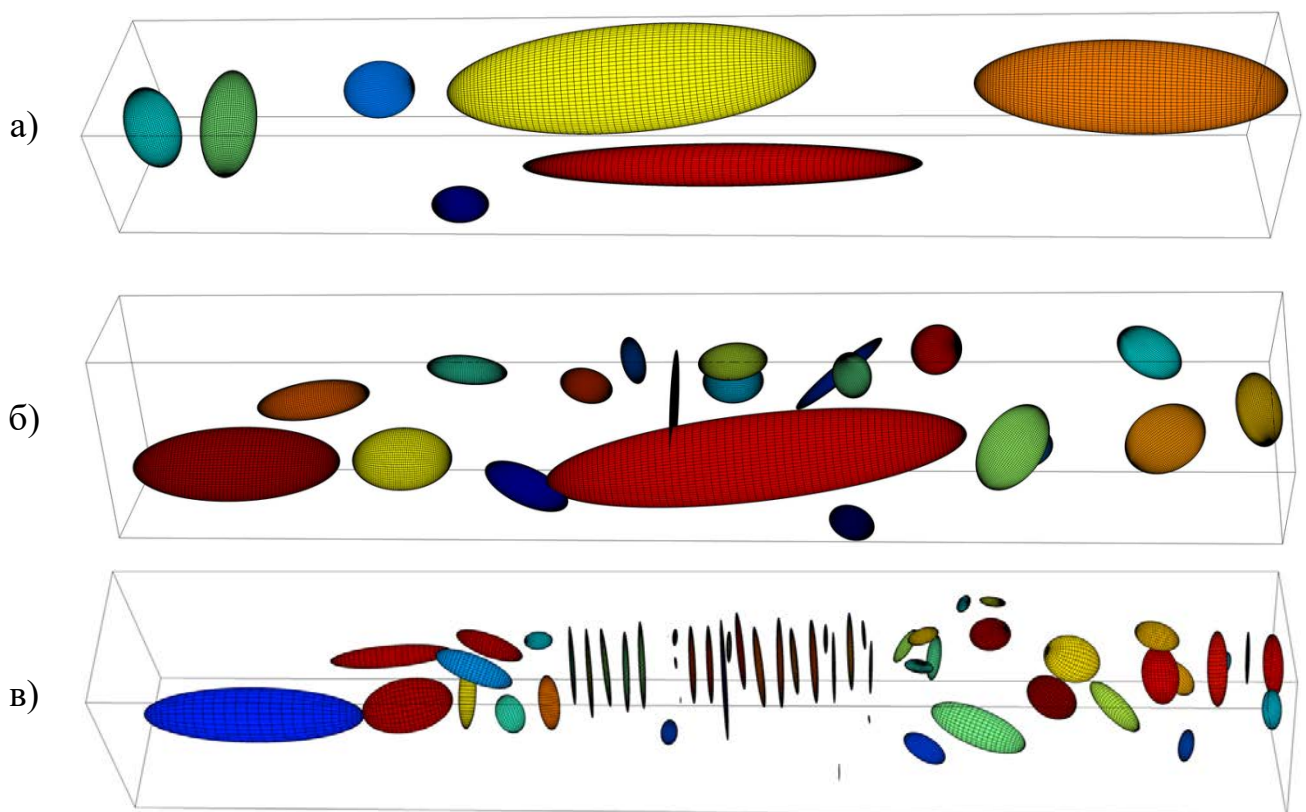


Рисунок 3.16 – Многокомпонентные смеси нормальных распределений нейронов в объеме: а) 7 компонент, б) 20, в) 60 (изоповерхности плотности на расстоянии дисперсии от центров)

Как видно, при небольшом количестве компонент смеси получается довольно грубая графическая интерпретация, полезная лишь для простейшего оце-

ночного анализа. А увеличение их количества до числа сечений и более, загрожая общую картину распределения обилием кластеров, дает тривиальный результат – набор сплюснутых эллипсоидов, локализованных вблизи плоскостей срезов. Отсюда следует, что рассматриваемая задача относится к разряду тех, в которых прямые методы восстановления плотности распределения оказываются неэффективными. В то же время модель распределения нейронов в ЧС принято представлять в виде некоторых объемных скоплений. При этом основными интересующими специалистов характеристиками являются количество содержащихся в них нейронов и пространственное расположение самих скоплений.

Таким образом, можно сделать вывод, что в рассматриваемой прикладной задаче восстановления объемного распределения нейронов оказывается продуктивным использовать вместо прямых методов новый метод параметрической реконструкции, описанный в Главе 2. При этом, поскольку основной целью разработки ПАК было создание инструмента быстрого анализа распределений нейронов, в качестве модели распределений нейронов на плоских срезах ЧС были выбраны смеси нормальных распределений из-за возможности их визуализации с помощью изоповерхностей плотности, как это было описано ранее.

Как отмечалось, для повышения степени автоматизации процесса параметрической реконструкции на различных ее этапах следует использовать априорные сведения о специфике распределения точек в рассматриваемой области. Так в рассматриваемой задаче была выявлена характерная особенность распределений нейронов на большом количестве срезов – слабое перекрытие скоплений-кластеров. Выбор подобных срезов из общего набора осуществлялся исходя из моделей БП, полученной в ходе более ранних исследований ИБР РАН. Это позволило существенно упростить ЕМ-алгоритм кластеризации на данных срезах и тем самым уменьшить итоговые требования к вычислительным ресурсам, необходимым для решения задачи формирования двумерных плотностей распределения в сечениях.

Слабое перекрытие кластеров означает, что все компоненты $\rho_j(x, y)$ смеси (1.7) для двумерного случая малы в сравнении с той $\rho_{\tilde{j}}(x, y)$, к центру $(x_{\tilde{j}}, y_{\tilde{j}})$ которой ближе всего находится рассматриваемый нейрон (x_i, y_i) , и ими можно пренебречь.

С учетом данного предположения формула (1.8) для вычисления скрытых переменных на Е-шаге приобретают следующий вид:

$$g_{ij} = \begin{cases} 1, & \text{если } j = \tilde{j} \\ 0, & \text{если } j \neq \tilde{j} \end{cases} \quad (3.3)$$

Соответствующие формулы (1.9) и (1.10) для вычисления весов компонент w_j и оценка параметров компонент θ_j на М-шаге запишутся как:

$$w_j = \frac{\sum_i g_{ij}}{m} = \frac{m_j}{m}, \quad j = 1 \dots k, \quad (3.4)$$

$$\theta_j = \arg \max_{\theta_j} \sum_{i=1}^m g_{ij} \ln \varphi \left(\begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix}; \theta_j \right), \quad j = 1 \dots k, \quad (3.5)$$

где m_j – число нейронов в j -ом кластере (для которых центр j -го кластера ближайший), а суммирование по i в формулах проводится только по нейронам кластера (т.е. по всем i , для которых $g_{ij} = 1$).

В качестве модели распределений в сечениях была выбрана смесь гауссовских распределений (1.7), (1.11). В этом случае соответствующая оценка параметров компонент (3.5) в адаптированном ЕМ-алгоритме принимает вид:

$$\begin{pmatrix} \mu_j^x \\ \mu_j^y \end{pmatrix} = \frac{1}{m_j} \sum_i g_{ij} \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix}, \quad \begin{pmatrix} \sigma_j^{xx} & \sigma_j^{xy} \\ \sigma_j^{xy} & \sigma_j^{yy} \end{pmatrix} = \frac{1}{m_j} \sum_i g_{ij} \begin{pmatrix} x_i - \mu_j^x \\ y_i - \mu_j^y \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_i - \mu_j^x & y_i - \mu_j^y \end{pmatrix}. \quad (3.6)$$

Заметим, что предложенная аппроксимация и представление границ областей кластеров регулярными эллиптическими изоконтурными плотностями, вопросов

у специалистов-нейробиологов не вызвала. Действительно, при моделировании целесообразно ориентироваться на конструктивные элементы по возможности более простой структуры, что позволяет сэкономить ресурсы на разработку модели. И в случае выбора эллиптической формы достигается разумная степень простоты – возможность элементарного аналитического задания контура.

3.6 Модули кластеризации нейронов и согласования кластеров

Адаптированный ЕМ-алгоритм на реальных срезах ЧС показал хорошие характеристики: при заданном количестве кластеров и при достаточно грубых априорных расположениях их центров $\begin{pmatrix} \mu_j^x \\ \mu_j^y \end{pmatrix}$ распределение нейронов по кластерам устанавливается за 4-5 итераций и параметры кластеров $\begin{pmatrix} \sigma_j^{xx} & \sigma_j^{xy} \\ \sigma_j^{xy} & \sigma_j^{yy} \end{pmatrix}$ хорошо соответствуют ожидаемым значениям. Алгоритм начинает работу с инициализации, т.е. задания некоторого начального числа кластеров и некоторого приближенного решения, которое может быть выбрано из предыдущего кластера с учетом данных модели БП (вариант по умолчанию), без учета или с учетом данных модели БП, сгенерировано случайно или задано пользователем.

Модуль кластеризации нейронов предназначен для автоматического выделения групп нейронов на срезах, с использованием именно этого адаптированного ЕМ-алгоритма. С помощью функциональных возможностей согласования кластеров полученные на предыдущем шаге кластеры соотносятся на соседних срезах по типам. Эта процедура может быть проведена как вручную, так и автоматически выбором ближайшего по расстоянию между центрами кластера предыдущего слоя (если кластеры предыдущего слоя уже типизированы).

Помимо прочего в данных модулях предусмотрена принципиальная возможность корректировать также расположения и размеры эллиптических кластеров. Однако, очевидно, что в таком случае кластеры не будут представлять собой геометрическую интерпретацию реальной плотности распределения нейронов на

данном сечении. Подобный режим был реализован для тестирования функциональности программы, а также для возможности использования ПАК при ручной реконструкции трехмерных объектов или областей, допускающих аппроксимацию эллиптическими контурами своих границ в сечениях.

Для модулей работы с кластерами на рисунке 3.17 представлена обобщенная блок-схема кластеризации нейронов и согласования кластеров с отмеченными характерными для разных процедур специализированными шагами.



Рисунок 3.17 – Блок-схема модулей кластеризации нейронов (1) и согласования кластеров (2)

Визуальные инструменты редактирования формы кластеров аналогичны тем, что используются при задании эллиптической области анализа. Вид формы выделения нейронов графического интерфейса ПАК приведен в приложении А.

Заметим, что при необходимости цикл последовательных операций, реализуемых в описанных выше модулях выравнивания слоев, выделения и кластеризации нейронов, согласования кластеров может повторяться итеративно несколько раз, с корректировкой и уточнением на каждой итерации получающихся промежуточных распределений, объектов и с увеличением степени их согласованности, адекватности общим модельным представлениям.

3.7 Модуль 3D-реконструкции и визуализации

Последний шаг процесса параметрической реконструкции – непосредственно аппроксимация параметров компонент смесей распределений в слоях и визуализация их изоповерхностей плотности, как это было описано в Главе 2. Пользователь может задавать параметры алгоритма межсрезовой аппроксимации: порядок гладкости аппроксимирующих В-сплайнов и количество виртуальных сечений между реальными, на которых рассчитываются параметры компонент смеси (2.21).

На основе полученных плоских параллельных эллиптических контуров строятся 3D-кластеры, как было показано в разделе 1.4.5. 3D-кластеры представляют собой изоповерхности плотности трехмерных распределений компонент смеси. Если до этого на срезах была определена область анализа в модуле выравнивания слоев, то аналогично 3D-кластерам по эллиптическим контурам области анализа также строится поверхность трехмерной области анализа. Блок-схема модуля 3D-реконструкции и визуализации представлена на рисунке 3.18.

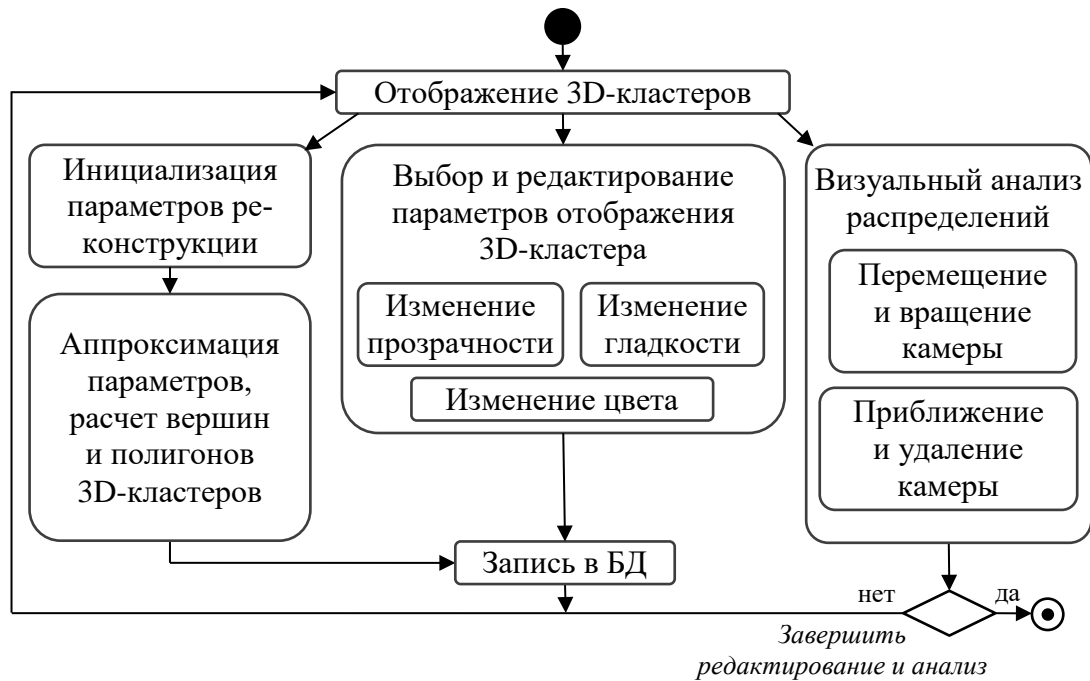


Рисунок 3.18 – Блок-схема модуля 3D-реконструкции нейронов

Элементы управления, присутствующие в модуле на форме графического интерфейса, позволяют пользователю задавать параметры визуализации: цвет и прозрачность 3D-кластеров, а также количество точек, используемых для построения эллипсов с помощью примитива «линия». Визуальный анализ рассчитанных распределений осуществляется привычными современными средствами работы с трехмерными объектами: перемещение и вращение, приближение и отдаление камеры. Форма графического интерфейса модуля 3D-реконструкции представлена на рисунке 3.19.

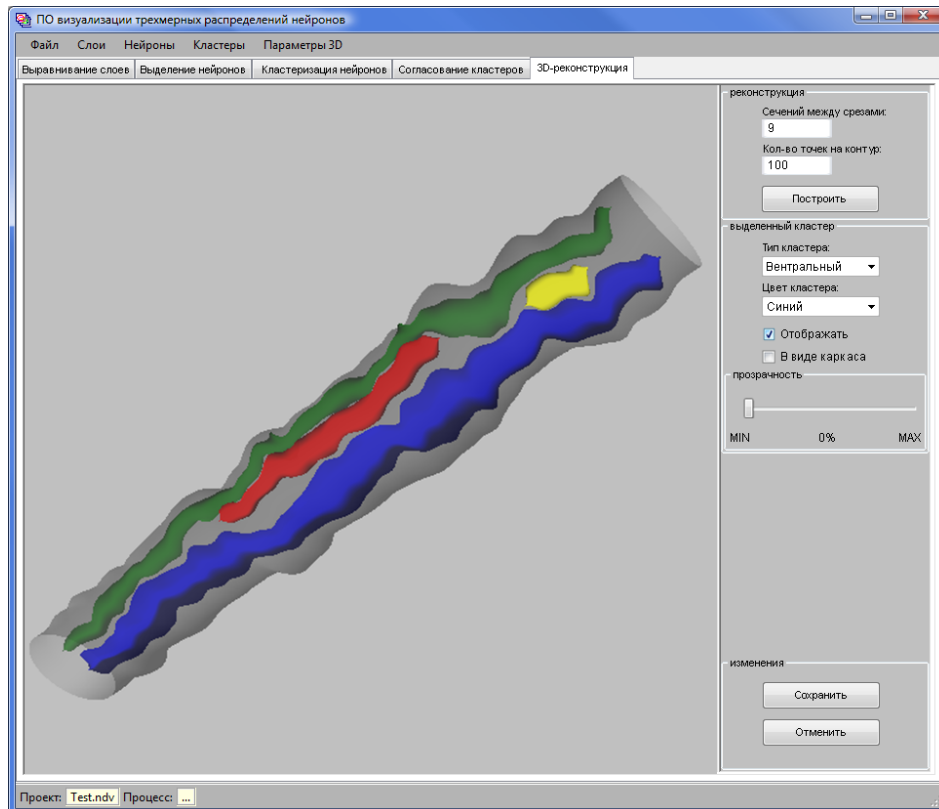


Рисунок 3.19 – Графический интерфейс модуля 3D-реконструкции

В качестве средства визуализации был использован широко распространенный набор низкоуровневых программных интерфейсов DirectX, который обычно применяется для создания высокопроизводительных мультимедиа-приложений [84]. DirectX предлагает большой набор необходимых библиотечных функций, а также поддерживается многими видеокартами современных компьютеров.

При составлении наглядной 3D-реконструкции изоповерхностей постоянно-го уровня плотности распределения нейронов одной из основных технических особенностей является необходимость работы с прозрачными элементами, в том числе и с учетом удаленности элемента изображения (Z-буферизация). Библиотека DirectX содержит необходимый набор интерфейсов для работы с эффектами прозрачности, который позволяет реализовывать довольно сложные 3D-сценарии с десятками объектов, не расходуя при этом на визуализацию слишком много

времени. Помимо этого, имеющийся в DirectX функционал анимации может быть использован в дальнейшем, например, для демонстрации динамики процессов.

Совокупность исходных материалов (изображения срезов, описания, особые замечания) и полученных результатов (распределений, распознанных нейронов, кластеров, 3D-поверхностей) для каждого конкретного набора экспериментальных данных составляют отдельный проект внутри ПАК, который может быть сохранен и загружен на любом этапе реконструкции.

3.8 Другие области практического применения параметрической реконструкции

Несмотря на то, что данная работа посвящена восстановлению трехмерной плотности по двумерным данным, предложенный в Главе 2 алгоритм параметрической реконструкции не накладывает никаких принципиальных ограничений на размерность данных. Таким образом, он может быть применен в широком классе практических задач, где может потребоваться аппроксимация функций плотности распределений, в частности смесей гауссовских распределений.

В связи с этим отметим работу [85], в которой рассматривается подход к учету шума в статистических моделях отдельных речевых единиц для повышения надежности распознавания речи при различных условиях окружающей среды. Для этого используется непрерывная модель заданного диапазона параметров шума, что позволяет провести точное моделирование любых предсказуемых условий шума окружающей среды. Метод связывает друг с другом процессы разделения ЕМ-алгоритмом смесей гауссовских распределений речевых единиц для различных моделируемых значений сигнал-шум из заданного диапазона с плотной дискретизацией. Затем осуществляется усреднение, прореживание и интерполяция параметров моделей с использованием кубических эрмитовых сплайнов с целью сокращения потребности в цифровых ресурсах для хранения набора параметров моделей, соответствующих каждому отдельному значению сигнал-шум.

Как отмечалось в 2.11 результат предложенного в данной работе метода реконструкции задается параметрически, а измерение, вдоль которого осуществляется аппроксимация, определяется через множество значений контрольных точек. Таким образом, в вышеописанной задаче учета шума в статистических моделях отдельных речевых единиц в качестве оси, вдоль которой происходит одномерная аппроксимация параметров функций плотности распределения (2.15), выступает параметрическая ось значений отношения сигнал-шум из заданного интервала. В связи с тем, что любая сплайн-функция для заданной степени, гладкости и области определения может быть представлена как В-сплайновая кривая (линейная комбинация базисных сплайнов) [45], интерполяция кубическими эрмитовыми сплайнами в работе [85], является фактически частным случаем рассмотренного в Главе 2 метода аппроксимации с помощью В-сплайнов.

Помимо задач распознавания речи [85] и биометрической верификации спикера [86] предлагаемый в диссертации метод параметрической реконструкции также может быть использован в задачах классификации и сегментации изображений [87, 88]. Это позволит сократить издержки на хранение параметров моделей распределений, полученных при различных условиях проведения кластеризации исходных данных, а также быстро получить промежуточные значения параметров моделей, без необходимости проводить полный процесс кластеризации при определенных условиях.

3.9 Выводы по главе

Проведение проверки метода параметрической реконструкции на модельных данных подтвердило работоспособность алгоритмов восстановления трехмерной плотности распределения точек, а также корректность и слаженность основных этапов реконструкции, включая визуализацию полученного результата.

Метод опробован на реальной и практически важной задаче анализа пространственной микроструктуры распределения нейронов в медико-биологическом экспериментальном моделировании болезни Паркинсона. Разработанный про-

граммно-алгоритмический комплекс реконструкции и визуализации трехмерных распределений нейронов по двумерным данным основан на предложенном в диссертации новом методе параметрической реконструкции.

Выбранная архитектура и способ внедрения специального программного обеспечения позволили использовать накопленный ИБР РАН и ВЦ РАН практический опыт междисциплинарных научных исследований по распознаванию нейронов на гистологических срезах. Созданный комплекс не только дал возможность осуществить надежную и эффективную автоматизацию извлечения информации о нейронах из изображений срезов головного мозга лабораторных животных, но и предоставил инструмент быстрого визуального анализа их трехмерного распределения. Программное обеспечение имеет модульную структуру и рациональный интерфейс, позволяющий пройти необходимые шаги параметрической 3D-реконструкции, используя принятые автоматические алгоритмы с возможностью настройки их параметров. При этом на каждом этапе сохранена возможность ручного редактирования автоматически полученных результатов. Методика параметрической реконструкции распределения нейронов отражена в адаптированной к подобным задачам схеме конвейера реконструкции (см. приложение А).

Новый метод параметрической 3D-реконструкции, предложенный в диссертации, оказался продуктивным и удобным при восстановлении микроструктуры пространственного распределения нейронов в экспериментальных моделях БП.

При этом предложенный метод параметрической реконструкции может быть использован не только в практических задачах восстановления трехмерной плотности по двумерным данным, но и в широком классе практических задач распознавания речи, биометрической верификации, в задачах классификации и сегментации изображений. В подобных задачах параметрическая аппроксимация многомерных функций плотности распределений (в частности смесей гауссовских распределений) позволит сократить вычислительные ресурсы при расчете промежуточных параметров моделей распределений и затраты на их хранение.

Заключение

В диссертационной работе были рассмотрены существующие современные методы 3D-реконструкции и обобщенная методика их применения. Выявлен определенный тип задач, в которых реконструируются не отдельные объемные объекты, а распределение микрообъектов в пространстве, и для которых специальные методы реконструкции до сих пор не предлагались. Проанализированы известные методы кластерного анализа для прямой оценки плотности распределений. Выявлены особенности задач восстановления объемного распределения микрообъектов, заданных серией плоских сечений, в которых прямые методы не дают должного результата. Обоснована необходимость разработки новых подходов (методов) быстрого расчета параметров распределений микрообъектов в пространстве.

Предложен новый оригинальный метод восстановления объемного распределения множества точек. Разработанный метод основан на поиске плотности распределений точек в сечениях и В-сплайновой аппроксимации параметров двумерных распределений в трехмерном пространстве.

К сильным сторонам предложенной параметрической реконструкции объемного распределения точек следует отнести относительно скромные требования к вычислительным ресурсам и простоту реализации. Это является следствием уменьшения суммарного числа элементарных операций на этапах алгоритмической обработки данных, в первую очередь за счет рациональной идеи о возможности сведения задачи к аппроксимации малого числа параметров смесей распределений.

В случае использования в качестве плоских распределений в сечениях смесей гауссовских распределений разработанный метод предполагает удобную визуализацию полученного результата в наглядной графической форме с помощью поверхностей постоянной плотности распределений. Такие изоповерхности плот-

ности задают границы замкнутых областей, вероятность попадания микрообъектов в которые больше либо равна выбранному уровню плотности распределения.

Вследствие этого метод параметрической реконструкции можно рассматривать, в том числе, и как оригинальное средство быстрого визуального анализа распределения точек в объеме.

Проверены алгоритмы параметрической реконструкции на модельных данных, подтверждена как работоспособность нового метода восстановления трехмерной плотности распределения точек в целом, так и корректность и слаженность основных этапов реконструкции, включая визуализацию полученного результата. Проведена численная оценка точности алгоритма аппроксимации параметров в сравнении с алгоритмом поточечного восстановления плотности распределения.

На основе разработанного метода параметрической реконструкции был создан программно-алгоритмический комплекс визуализации трехмерных распределений нейронов по двумерным данным, извлекаемым из цифровых изображений с помощью различных систем автоматического распознавания, в том числе на базе перспективных отечественных разработок [81, 80]. Созданный комплекс позволяет эффективно обрабатывать значительный объем информации по множеству микроснимков из нейробиологических экспериментов. Возможность параметрической реконструкции пространственного распределения нейронов и его визуализации дает новый эффективный и надежный инструмент анализа при исследованиях болезни Паркинсона в новейших экспериментальных моделях [75, 77].

Полученные результаты подтверждает целесообразность практического применения предложенного в диссертации метода в задачах реконструкции распределения точечных объектов. Представляется наиболее перспективными использование разработанного метода в тех задачах восстановления трехмерной плотности распределения точечных объектов, где остро необходим инструмент быстрого анализа, выполняемого, в том числе, совместно или параллельно с использованием других алгоритмов 3D-реконструкции.

Помимо этого результаты диссертационной работы могут иметь практическую ценность в широком классе задач, где может потребоваться аппроксимация функций плотности распределений: распознавание речи, биометрическая верификация, задачи классификации и сегментации изображений.

Список литературы

- 1) Three-dimensional reconstruction of light microscopy image sections: present and future [Text] / W. Yuzhen, R. Xu, G. Luo, J. Wu // *Frontiers of Medicine*. – 2015. – Vol. 9. – P. 30-45.
- 2) A Brief History of Neuronal Reconstruction [Text] / S. L. Senft // *Neuroinformatics*. – 2011. – Vol. 9. – P. 119-128.
- 3) Three-dimensional highresolution volume rendering (HRVR) of computed tomography data: Applications to otolaryngology-head and neck surgery [Text] / R. E. Davis [et al.] // *Laryngoscope*. – 1991. – Vol. 101. – P. 573-582.
- 4) Three-dimensional confocal microscopy: Volume investigation of biological specimens [Text] / D. Buetow [et al.]. – Academic Press, San Diego, 1994. – 507 p. – ISBN 9780126683301.
- 5) New Approaches to Diagnosing Male Infertility, Part II: The Role of Confocal Microscopy and Three-Dimensional Reconstruction in Visualization of Reinke's Crystals [Text] / V. Kozina, Ježek D. // *Atlas on the Human Testis*. – 2013. – P. 261-263.
- 6) Пространственная организация черной субстанции мозга крысы [Электронный ресурс] / Д. Н. Воронков, Р. М. Худоевков, Ю. В. Дикалова, З. Г. Брыксина. – 2011. – Режим доступа: [http:// www.neurolab.narod.ru/](http://www.neurolab.narod.ru/)
- 7) Pattern Recognition and Machine Learning [Text] / C. M. Bishop. – Springer, 2007.
- 8) The NURBS book, Second Edition [Text] / L. Piegl, W. Tiller. – Springer, 1997. – 646 p.
- 9) Three Dimensional Reconstruction from Serial Sections [Text] / C. Levinthal, R. Ware // *Nature*. – 1972. – Vol. 236. – P. 207-210.
- 10) Three-dimensional computerised atlas of the rat brain stem precerebellar system: approaches for mapping, visualization, and comparison of spatial distribution

data [Text] / A. Brevik, T. B. Leergaard, M. Svanevik, J. G. Bjaalie // *Anatomy and Embryology*. – 2001. – Vol. 204. – P. 319-332.

11) 3D Reconstruction of Confocal Image Data [Text] / T. C. Trusk // *Basic Confocal Microscopy*. – Springer New York, 2011. – P. 243-272.

12) External marker-based automatic congruencing: a new method of 3D reconstruction from serial sections [Text] / S. Johannes, W. J. Weninger, G. B. Müller // *The Anatomical Record*. – 1997. – Vol. 248. – P. 583–602.

13) Towards Automatic Generation of 3D Models of Biological Objects Based on Serial Sections [Text] / V. J. Dercksen [et al.] // *Mathematics and Visualization*. – 2008. – P. 3-25.

14) Scanline surfacing: Building separating surfaces from planar contours [Text] / D. Weinstein // *Visualization 2000. Proceedings*. – 2000. – P. 283-289.

15) A method for voxel visualization of 3D objects [Text] / N. A. Taranukha, Z. A. Izabekov // *Programming and Computer Software*. – 2007. – Vol. 33. – P. 336-342.

16) GigaVoxels: A Voxel-Based Rendering Pipeline For Efficient Exploration Of Large And Detailed Scenes [Электронный ресурс] / C. Crassin // PhD thesis. Universite de Grenoble, France. – 2011. – Режим доступа: http://maverick.inria.fr/Membres/Cyril.Crassin/thesis/CCrassinThesis_EN_Web.pdf

17) Design, fabrication, and metrology of ultra-precision optical freeform surface for progressive addition lens with B-spline description [Text] / W.-Y. Hsu, Y.-L. Liu, Y.-C. Cheng [et al.] // *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*. – 2012. – Vol. 63. – P. 225-233.

18) *Numerical Approximation Methods* [Text] / H. Cohen. – Springer New York, 2011. – 485 p.

19) Remarks on Some Nonparametric Estimates of a Density Function [Text] / M. Rosenblatt // *The Annals of Mathematical Statistics*. – 1956. – Vol. 27. – P. 832-837.

20) On Estimation of a Probability Density Function and Mode [Text] / E. Parzen // The Annals of Mathematical Statistics. – 1962. – Vol. 33. – P. 1065-1076.

21) Non-Parametric Estimation of a Multivariate Probability Density [Text] / V. A. Epanechnikov // Theory of Probability and Its Applications. – 1969. – Vol. 14. – P. 153–158.

22) Математические методы обучения по прецедентам (теория обучения машин) [Электронный ресурс] / К. В. Воронцов // Курс лекций ВМК МГУ и МФТИ. – 2011. – Режим доступа:

<http://www.machinelearning.ru/wiki/images/6/6d/Voron-ML-1.pdf>

23) Robust Speaker Identification Based on t-Distribution Mixture Model [Text] / L. Younjeong [et al.] // Lecture Notes in Computer Science. – 2005. – Vol. 3809. – P. 896-899.

24) Use of distribution mixtures with stochastic identification of multivariant objects [Text] / Sysoev Yu.S., V. V. Krivin, V. G. Beketov // Measurement Techniques. – 2007. – Vol. 50. – P. 575-580.

25) Applied Multivariate Statistical Analysis [Text] / W. Härdle, L. Simar. – Springer Berlin Heidelberg, 2007. – 458p.

26) A view of the EM algorithm that justifies incremental, sparse, and other variants [Text] / N. Radford, H. Geoffrey, M. I. Jordan // Learning in Graphical Models. – MIT Press, Cambridge, MA. – 1999. – pp. 355–368.

27) Finite Mixture Distributions [Text] / B. S. Everitt, D. J. Hand. – Chapman and Hall Ltd, London, 1981. – ISBN-13: 978-94-009-5899-9.

28) Statistical Analysis of Finite Mixture Distributions [Text] / D. M. Titterington, A. F. Smith, U. E. Makov. – Chichester, New York: Wiley, 1985. – 243 p. – ISBN 0471907634.

29) Mixture Models: Inference and Application to clustering [Text] / G. McLachlan, K. Basford. – Marcel Dekker, New York, 1988. – Vol. 84. – 253 p. – ISBN 0824776917.

30) Identifiability in Stochastic Models [Text] / B. L. S. Prakasa Rao. – Academic Press, Boston–San Diego–New York–London–Sydney–Tokyo–Toronto, 1992. – ISBN 978-0-12-564015-2.

31) Finite Mixture Models [Text] / G. McLachlan, D. Peel. – John Wiley and Sons, New York, 2000. – p. 456. – ISBN 978-0-471-00626-8.

32) The EM Algorithm, Its Randomized Implementation and Global Optimization: Some Challenges and Opportunities for Operations Research [Text] / W. Jank // Operations Research/Computer Science Interfaces Series. – 2006. – Vol. 36. – P. 367-392. – ISBN 978-0-387-39933-1

33) Классификация многомерных наблюдений [Текст] / С. А. Айвазян, З. И. Бежаева, О. В. Староверов. – М.: Статистика, 1974. – 240 с.

34) Extending the graphic pipeline with new GPU-accelerated primitives [Электронный ресурс] / R. Toledo, B. Lévy // 24th International gOcad Meeting, Nancy, France. – 2004. – Режим доступа:

http://www.gpucomputing.net/sites/default/files/papers/2741/gpu_accelerated_primitives.pdf

35) Risk and Asset Allocation [Text] / A. Meucci. – N.Y.: Lehman Brothers, Inc., 2005. – 547 p. – ISBN-13 978-3-540-22213.

36) Multivariate Fairly Normal Traffic Model for Aggregate Load in Large-Scale Data Networks [Text] / F. Mata, J. L. García-Dorado, J. Aracil // Lecture Notes in Computer Science. – 2010. – Vol. 6074. – P. 278-289. – ISBN 978-3-642-13314-5.

37) Quantitative time series reconstruction of Eemian temperature at three European sites using pollen data [Text] / N. Kühl, T. Litt // Vegetation History and Archaeobotany. – 2003. – Vol. 12. – P. 205-214. – ISBN 0939-6314.

38) Метод параметрической реконструкции трехмерных распределений нейронов по серии изображений двумерных срезов головного мозга мышей [Текст] / О. В. Евсеев, С. А. Никитов, В. Е. Анциперов // Журнал «Нелинейный мир». – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 28-29.

39) Choosing initial values for the EM algorithm for finite mixtures [Text] / D. Karlis, E. Xekalaki // Computational Statistics & Data Analysis. – 2003. – Vol. 41. – P. 577-590.

40) An EM Algorithm for Fitting a Four-Parameter Logistic Model to Binary Dose-Response Data [Text] / G. E. Dinse // Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics. – 2011. – Vol. 16. – P. 221-232.

41) EM Algorithm with PIP Initialization and Temperature-Based Selection [Text] / Y. Ishikawa, R. Nakano // Lecture Notes in Computer Science. – 2008. – Vol. 5179. – P. 58-66.

42) Automatic determination of the number of components in the EM algorithm of restoration of a mixture of normal distributions [Text] / D. P. Vetrov, D. A. Kropotov, A. A. Osokin // Computational Mathematics and Mathematical Physics. – 2010. – Vol. 50. – P. 733-746.

43) EM-алгоритм с последовательным добавлением компонент [Электронный ресурс] / К. В. Павлов. – 2009. – Режим доступа:

http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=EM-алгоритм_с_последовательным_добавлением_компонент

44) Approximation Theory and Methods [Text] / M. J. D. Powell. – Cambridge University Press, 1981. – 352 p.

45) A practical guide to splines [Text] / C. de Boor. – Springer-Verlag New York, 1978. – 348 p. – ISBN 978-0-387-95366-3

46) On Calculating with B-Splines [Text] / C. de Boor // Jour. Approx. Theory. – 1972. – Vol. 6. – P. 50-62.

47) The numerical evaluation of B-splines [Text] / M. G. Cox // Jour. Inst. Math. Applic. – 1972. – Vol. 10. – P. 134-149.

48) B-Splines and Its Applications [Text] / S. Biswas, B. C. Lovell // Bézier and Splines in Image Processing and Machine Vision. – Springer London, 2008. – P. 109-131.

49) Study of B-Spline Interpolation, Correction and Inverse Algorithm [Text] / L. Chunshi, L. Yu, Z. Yimin // Lecture Notes in Electrical Engineering. – 2012. – Vol. 123. – P. 215-221.

50) Наилучшая параметризация в задачах приближения кривых и поверхностей [Текст] / Е. Б. Кузнецов, А. Ю. Якимович // Журнал вычислительной математики и математической физики. – 2005. – Т. 45. – № 5. – С. 760–774.

51) Choosing nodes in parametric curve interpolation [Text] / E. T. Y. Lee // Computer-Aided Design. – 1989. – Vol. 21. – P. 363-370.

52) Three-dimensional modeling of human organs and its application to diagnosis and surgical planning [Электронный ресурс] / B. Geiger. – RR-2105. – INRIA. – 1993. – Режим доступа: <https://hal.inria.fr/inria-00074567/>

53) Building 3D surface networks from 2D curve networks with application to anatomical modeling [Text] / T. Ju [et al.] // The Visual Computer. – 2005. – Vol. 21. – P. 764-773.

54) Geometric Tomography with Topological Guarantees [Text] / O. Amini, J. Boissonnat, P. Memari // Discrete & Computational Geometry. – 2013. – Vol. 50. – P. 821-856.

55) MATLAB – пакет прикладных программ для решения задач технических вычислений [сайт]. – Режим доступа:

<http://www.mathworks.com/products/matlab/>

56) Метод параметрической аппроксимации плотности распределения набора дискретных 3-D вершин, представленных в виде облака точек [Текст] / В. Е. Анциперов, О. В. Евсеев, Ю. В. Обухов // Журнал радиоэлектроники: электронный журнал. – 2012. – № 8.

57) Статистические выводы и связи [Текст] / М. Кендалл, А. Стьюарт. – М.: Наука, 1973. – Т. 2. – 466 с.

58) Теоретическая статистика [Текст] / Д. Кокс, Д. Хинкли. – М.: Мир, 1978. – 560 с.

59) Probability for Statistics and Machine Learning [Text] / A. DasGupta. – Springer New York, 2011. – 782 p. – ISBN 978-1-4419-9633-6.

60) Cardinal Spline Interpolation [Text] / I. Schoenberg. – Society for Industrial and Applied Mathematics, 1973. – 125 p.

61) Tissue arrays as fiducial markers for section alignment in 3-D reconstruction technology [Text] / G. Bussolati, C. Marchiò, M. Volante // J Cell Mol Med. – 2005. – Vol. 9. – P. 438-45.

62) External Marker-Based Automatic Congruencing: A New Method of 3D Reconstruction from Serial Sections [Text] / J. Streicher, W. J. Weninger, G. B. Müller // The Anatomical Record. – 1997. – Vol. 248. – P. 583–602.

63) Reconstruction of the Parameters of the Spatial Distribution of Objects by Their Traces in a Set of Parallel Sections [Text] / O. V. Evseev, V. E. Antsiperov, Yu. V. Obukhov // Pattern Recognition and Image Analysis. – 2015. – Vol. 25, N 1. – P. 27-32. – ISBN 978-5-88940-130-8.

64) Метод трехмерной параметрической реконструкции плотности распределения точечных объектов [Текст] / О. В. Евсеев, С. А. Никитов, В. Е. Анциперов // Радиотехника и электроника. – 2014. – Т. 59, № 3. – С. 279-288. – ISBN 0033-8494.

65) Курс общей теории статистики [Текст] / В. З. Аладьев, В. Н. Харитонов. – Fultrus Book, 2006. – 250 с. – ISBN 1-59682-086-1

66) An efficient integrated gender detection scheme and time mediated averaging of gender dependent acoustic models [Text] / P. Olsen, S. Dharanipragada // Proceedings of Eurospeech. – 2003. – Vol. 4. – P. 2509–2512.

67) An efficient image similarity measure based on approximations of KL-divergence between two gaussian mixtures / J. Goldberger, S. Gordon, H. Greenspan // Proceedings of ICCV. – 2003. – Vol. 1. – P. 487–493.

68) Приближенные способы байесовского вывода: методы Монте Карло по схеме марковских цепей [Электронный ресурс] / Д.П. Ветров, Д.А. Кропотов //

Курс лекций «Байесовские методы машинного обучения» ВМК МГУ. – 2011. – Режим доступа:

http://www.machinelearning.ru/wiki/images/6/6b/BMMO11_10.pdf

69) Global Burden of Neurological and Mental Disorders [Электронный ресурс] // Society for Neuroscience. – 2014. – Режим доступа:

<http://www.brainfacts.org/policymakers/global-burden-of-neurological-and-mental-disorders/>

70) Болезни нервной системы [Текст] / Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман. – М.: Медицина, 2001. – Т. 2. – 744 с.

71) Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, лечение, профилактика) [Текст] / Г. Н. Крыжановский [и др.]. – М.: Медицина, 2002. – 336 с.

72) Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [Text] / E. R. Dorsey [et al.] // Neurology. – 2007. – Vol. 68. – P. 384-386.

73) Epidemiology of Parkinson's disease [Text] / L. M. de Lau, M. M. Breteler // Lancet Neurol. – 2006. – Т. 5. – С. 525-535.

74) An Integrated Ontology-Based Model for the Early Diagnosis of Parkinson's Disease [Text] / A. Alexiou, M. Psiha, P. Vlamos // IFIP Advances in Information and Communication Technology. – 2012. – Vol. 382. – P. 442-450.

75) Experimental modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease [Text] / V. G. Khaindrava [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 150. – P. 566-569.

76) Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма Т.1 [Текст] / Под. ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014. – 580с. – ISBN 978-5-91522-400-0. – ISBN 978-5-91522-395-9 (т. 1).

77) Modeling of preclinical and clinical stages of Parkinson's disease in mice [Text] / M. V. Ugrumov [et al.] // Neuroscience. – 2011. – Vol. 181. – P. 175-188.

78) Advances in Our Understanding of the Mechanisms of the Neurotoxicity of mptp and Related Compounds [Text] / K. F. Tipton, T. P. Singer // Journal of Neurochemistry. – 1993. – Vol. 61. – P. 1191-1206.

79) Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма Т.2 [Текст] / Под. ред. М.В. Угрюмова. – М.: Научный мир, 2014. – 848с. – ISBN 978-5-91522-400-0. – ISBN 978-5-91522-401-7 (т. 2).

80) Automating Extraction and Analysis of Dopaminergic Axon Terminals in Images of Frontal Slices of the Striatum [Text] / I. B. Gurevich, E. A. Kozina, A. A. Myagkov, M. V. Ugryumov, V. V. Yashina // Pattern Recognition and Image Analysis: Advances in Mathematical Theory and Applications. – 2010. – Vol. 20. – P. 349-359.

81) A new method for automated detection and identification of neurons in microscopic images of brain slices [Text] / I. B. Gurevich [et al.] // Pattern Recognition and Image Analysis. – 2012. – Vol. 22. – P. 558-569.

82) Пат. 2504012 Российская Федерация: МПК⁵¹ G 06 Т 7/00, G 06 Т 9/00. Автоматизированная система реконструкции 3D распределения нейронов по серии изображений срезов головного мозга [Текст] / В. Е. Анциперов, О. В. Евсеев, Ю. В. Обухов, М. В. Угрюмов, Е. А. Козина, А. А. Колачева; патентообладатель ИРЭ РАН. – № 2012123656/08; заявл. 08.06.2012; опубл. 10.01.2014, Бюл. № 1. – 20 с.

83) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2016610850. Программно-алгоритмический комплекс анализа объемного распределения нейронов [Текст] / О. В. Евсеев, В. Е. Анциперов. Дата поступления: 11.09.2015. Дата регистрации: 20.01.2016.

84) The History of Graphics: Software's Sway Over Silicon [Text] / A. Kerin // Handbook of Visual Display Technology. – Springer Berlin Heidelberg, 2012. – P. 2511-2517.

85) Smooth interpolation of Gaussian mixture models [Text] / P. Zelinka // Radioelektronika. 19th International Conference. – 2009. – P. 323-325.

86) A Pruning Approach for GMM-Based Speaker Verification in Mobile Embedded Systems [Text] / C.C. Leung, Y. S. Moon, H. Meng // Proceedings of First International Conference. – Springer Berlin, 2004. – P. 607-613.

87) Fast Approximate GMM Soft-Assign for Fine-Grained Image Classification with Large Fisher Vectors [Text] / J. Krapac, S. Šegvić // Proceedings of 37th German Conference. – Springer International, 2015. – P. 470-480.

88) Image Segmentation Using a Local GMM in a Variational Framework / J. Liu , H. Zhang // Journal of Mathematical Imaging and Vision. –2012. – Vol. 46. – P. 161-176.

Приложение А

Графический интерфейс модулей ПО визуализации трехмерных распределений нейронов

А.1 Модуль выравнивания слоев

На рисунке А.1 представлен интерфейс модуля выравнивания слоев разработанного ПАК. На форме в главной области редактирования (выделенной рамкой и обозначенной цифрой 1 на рисунке) отображены два среза, находящиеся в процессе совмещения, каждый со своей эллиптической областью анализа.

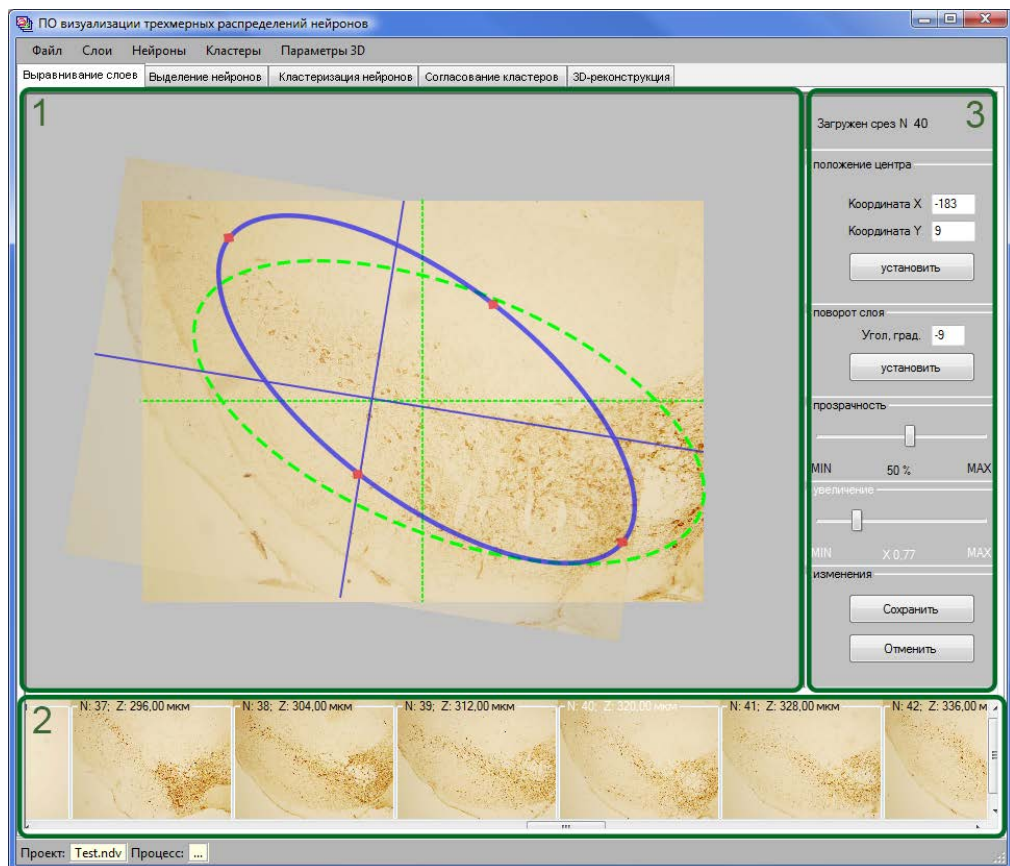


Рисунок А.1 – Интерфейс модуля выравнивания слоев

На нижней панели (область 2 рисунка) отображается список всех слоев, участвующих в реконструкции для осуществления выбора текущего среза, который необходимо согласовать с предыдущим.

На панель редактирования параметров (область 3 рисунка) выведены управляющие графические элементы. Они позволяют задать смещение центра текущего слоя относительно предыдущего по осям X и Y в пикселях и угол поворота в градусах. Размеры эллиптической области анализа задаются непосредственно в области редактирования с помощью перемещения опорных маркеров эллипса. Произведенные изменения можно сохранить в базу данных или отменить. Также на форме присутствуют элементы задающие параметры отображения: изменение степени прозрачности текущего слоя и масштаб области редактирования.

Помимо названных функций обработки изображений, связанных с элементами управления, реализована возможность перемещения и поворота текущего слоя, а также изменения масштаба непосредственно в области редактирования.

A.1. Модуль выделения нейронов

Интерфейс модуля выделения нейронов представлен на рисунке A.2. На форме в главной области редактирования отображен текущий срез и небольшими окружностями синего цвета отмечены центры выделенных нейронов. На панели редактирования присутствуют графические элементы, позволяющие добавлять нейрон, задавать координаты выделенного нейрона по осям X и Y в пикселях или удалить его. Через главное меню можно выбрать и загрузить файл текстового формата, содержащий координаты нейронов, автоматически выделенные системой распознавания.

Как и в модуле выравнивания слоев, здесь доступны сохранение внесенных изменений и настройка параметров отображения, а также возможность перемещения нейронов непосредственно в области редактирования.

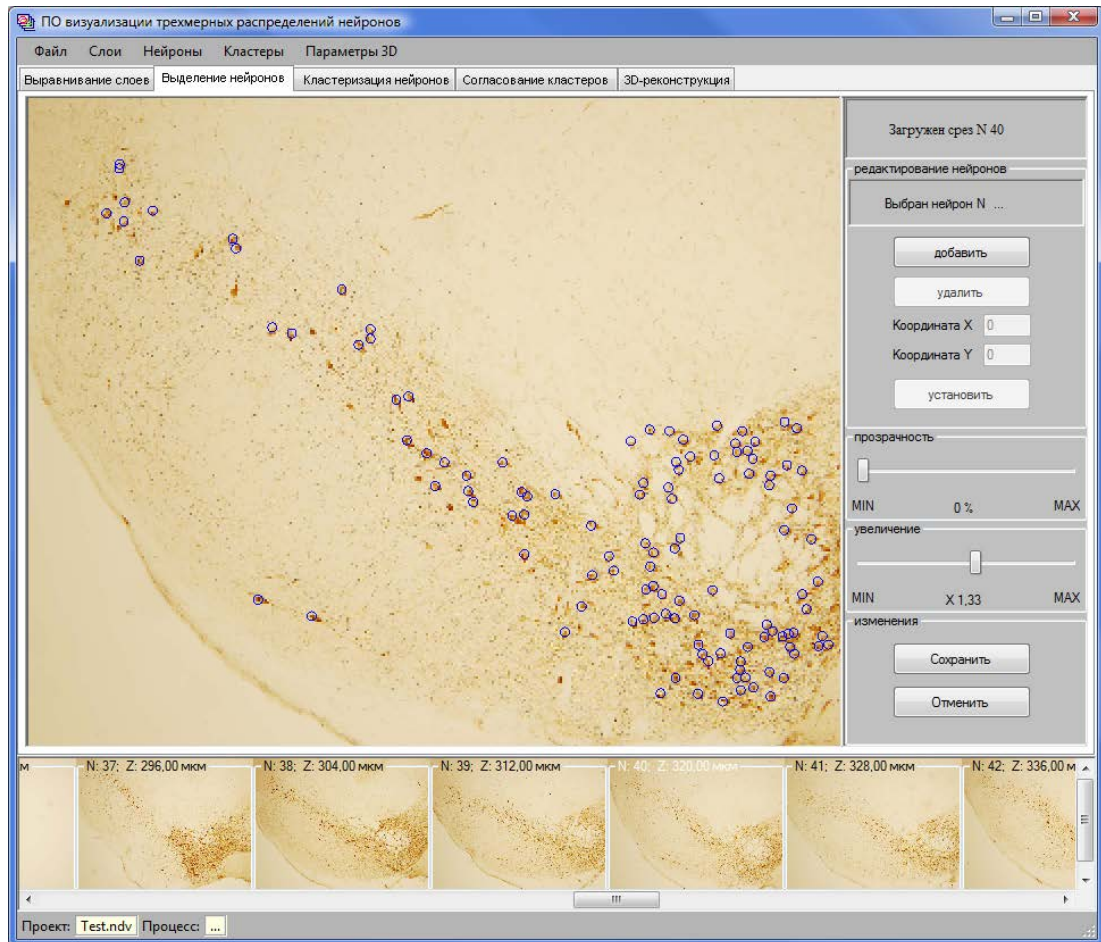


Рисунок А.2 – Графический интерфейс модуля выделения нейронов

А.2. Модули кластеризации нейронов и согласования кластеров

В основной области редактирования модуля кластеризации отображаются текущий срез, центры выделенных на предыдущем шаге нейронов и эллиптические границы кластеров, представляющие собой изоконтурные плотности компонент смеси нормальных распределений. Кнопка «Кластеризовать» позволяет запустить автоматическую кластеризацию нейронов с помощью адаптированного ЕМ-алгоритма с настраиваемым числом компонент искомой смеси нормальных распределений. Предоставлена возможность задать тип кластера.

В модуле согласования кластеров (рисунок А.3) для удобства пользователя на форме графического интерфейса наряду с текущим слоем отображается предыдущий слой, аналогично экранному интерфейсу модуля выравнивания сло-

ев, а также полученные на предыдущем шаге кластеры слоев. Автоматическое согласование кластеров текущего и предыдущего среза осуществляется по критерию минимального расстояния между их центрами. Эта процедура также может быть осуществлена вручную с помощью выбора кластера и определения его типа.

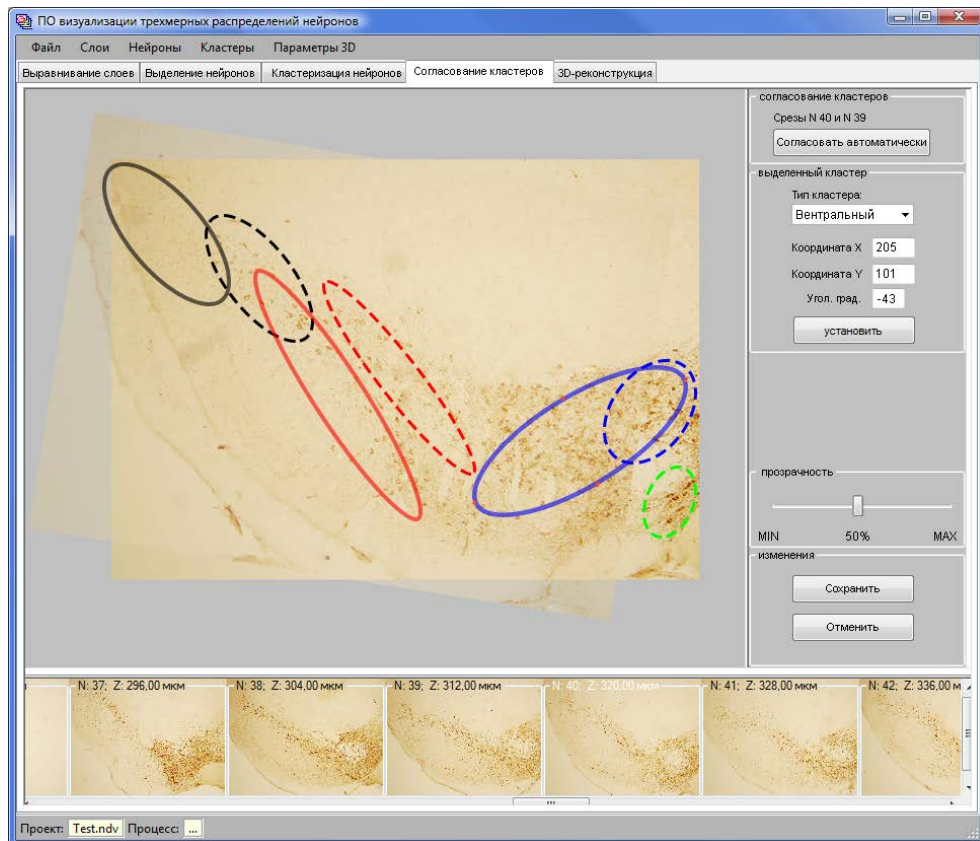


Рисунок А.3 – Графический интерфейс модуля согласования кластеров

Как отмечалось ранее, в данных модулях пользователь может при необходимости корректировать расположение и размеры эллиптических кластеров. Это может быть осуществлено непосредственно в области редактирования, либо с помощью графических элементов задающих смещение и угол поворота эллиптических кластеров.

А.3. Модуль 3D-реконструкции

Графический пользовательский интерфейс модуля 3D-реконструкции представлен на рисунке А.4. В главной области редактирования, где показаны трехмерные кластеры, полученные в процессе параметрической реконструкции, осуществляется визуальный анализ результата. В качестве параметров отображения можно настроить цвет и степень прозрачности выбранного 3D-кластера. Также можно полностью скрыть кластер или отобразить его в виде каркаса, то есть визуализировать только контур треугольников, из которых состоят поверхности без их сплошной заливки. Так же, как во всех модулях ПАК, здесь реализована возможность отмены внесенных изменений или сохранения их в БД.

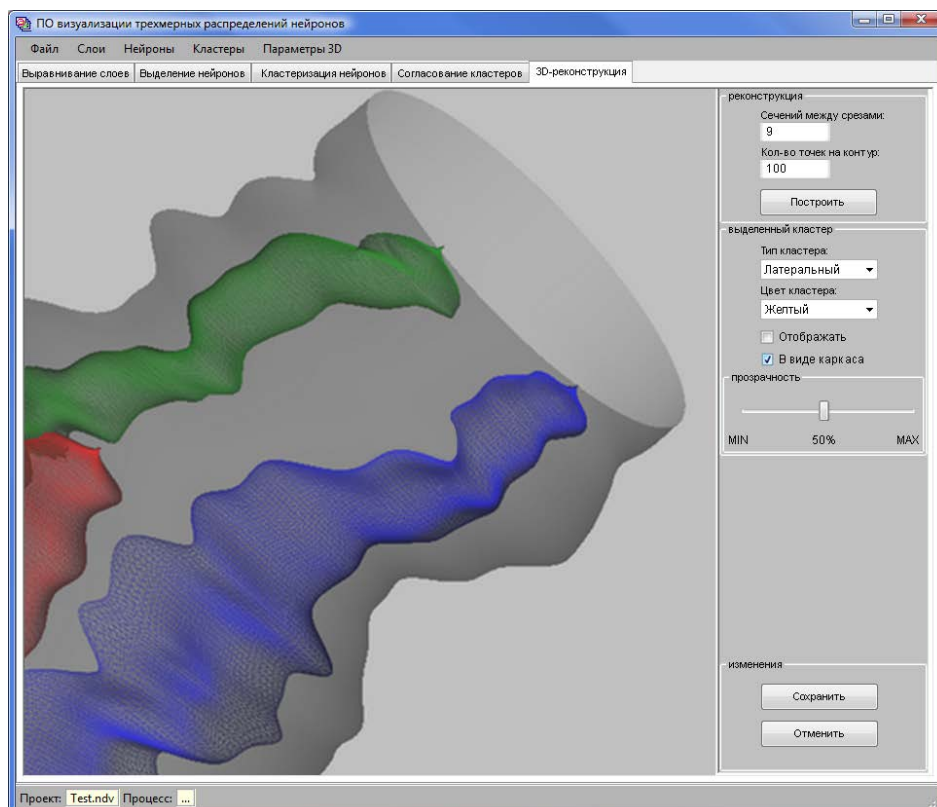


Рисунок А.4 – Графический интерфейс модуля 3D-реконструкции

А.4. Методика параметрической реконструкции для облака нейронов

На рисунке А.5 в упрощенной схеме конвейера отражена общая методика предложенного метода параметрической реконструкции применительно к задаче восстановления вида трехмерного распределения нейронов.

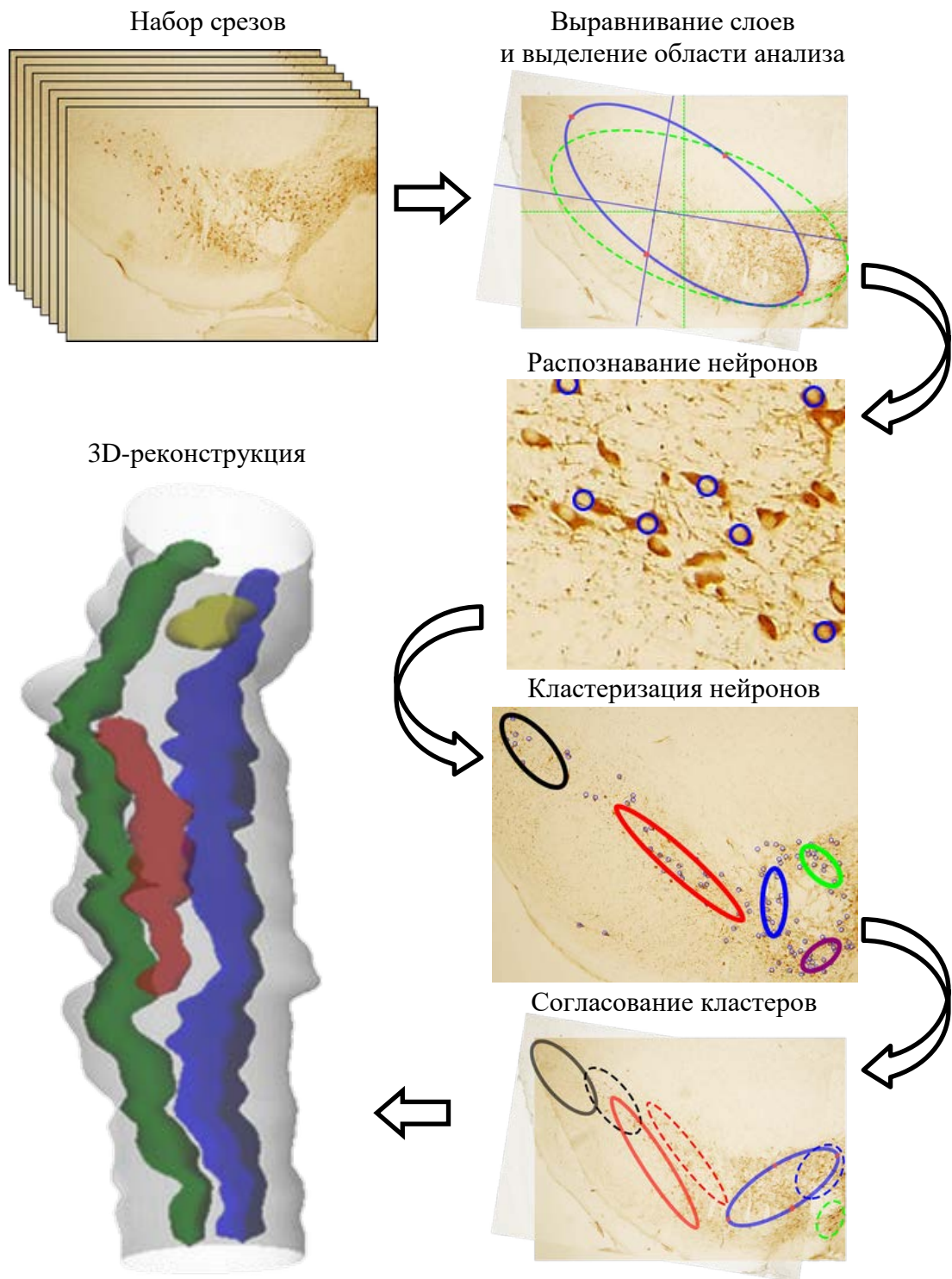


Рисунок А.5 – Упрощенная схема конвейера параметрической реконструкции