

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ - ΠΟΛΥΤΕΧΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ



Τομέας: Ηλεκτρονικής και Υπολογιστών (Η.&Υ.)

Εργαστήριο: Εργαστήριο Ενσύρματης Τηλεπικοινωνίας

Διπλωματική Εργασία

Του φοιτητή του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και
Τεχνολογίας

Υπολογιστών της Πολυτεχνικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών

Γεράσιμου Δαμίγου

Αριθμός μητρώου: 228312

Θέμα

Automated Image Analysis For Mouse Brain Lesions Assessment

Επιβλέπων

Αναπληρωτής Καθηγητής Μουστάκας Κωνσταντίνος

Αριθμός Διπλωματικής Εργασίας:

Πάτρα, Φεβρουάριος 2020

ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Πιστοποιείται ότι η διπλωματική εργασία με θέμα

Automated Image Analysis For Mouse Brain Lesions

Assessment

της φοιτητή του Τμήματος Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και

Τεχνολογίας Υπολογιστών

Γεράσιμος Δαμίγος

(Α.Μ.: 228312)

παρουσιάτηκε δημόσια και εξετάστηκε στο τμήμα Ηλεκτρολόγων

Μηχανικών και Τεχνολογίας Υπολογιστών στις

___/___/___

Ο Επιβλέπων Ο Διευθυντής του Τομέα

Κωνσταντίνος Μουστάκας

Αναπληρωτής Καθηγητής

Καθηγητής

Στοιχεία διπλωματικής εργασίας

Θέμα: Automated Image Analysis For Mouse Brain Lesions

Assessment

Φοιτητής: Γεράσιμος Δαμίγος

Ομάδα επίβλεψης

Ομάδα Απεικόνισης Πληροφορίας και Εικονικής Πραγματικότητας

Αναπληρωτής Καθηγητής Κωνσταντίνος Μουστάκας

Εργαστήριο

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΝΣΥΡΜΑΤΗΣ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ

Περίοδος εκπόνησης της εργασίας:

Μάρτιος 2019 - Νοέμβριος 2020

Plagiarism Disclaimer: I hereby declare that this thesis is my own and autonomous work. All sources and aids used have been indicated as such. All texts either quoted directly or paraphrased have been indicated by in-text citations. Full bibliographic details are given in the reference list which also contains internet sources containing URL and access date. This work has not been submitted to any other examination authority.

Περιληψη

Παρά την ύπαρξη πληθώρας τεχνικών επεξεργασίας και ανάλυσης βιοϊατρικών δεδομένων, δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη ένα αμερόληπτο, γρήγορο και αυτόματο πλαίσιο για ανάλυση εγκεφαλικών βλαβών σε τρωκτικά μετα από την πραγματοποιήση ισχαιμικών εγκεφαλικών. Συγκεκριμένα, η ογκομετρική μέτρηση εγκεφαλικών πραγματοποιείται είτε χειροκίνητα (με οπτική εκτίμηση) από ειδικούς, μια μέθοδος η οποία είναι χρονοβόρα και ευαίσθητη στο ανθρώπινο λάθος, είτε χρησιμοποιώντας ημι-αυτοματοποιημένες προσεγγίσεις. Σε αυτή την εργασία αναπτύξαμε μια καινούργια μέθοδο ("Stroke Analyst") για εξ ολοκλήρου αυτοματοποιημένη ανάλυση του οιδήματος του εμφράκτου σε τομές εγκεφάλου βαμμένες σε 2% Triphenyltetrazolium chloride (2% TTC), βασισμένη σε τεχνικές εντοπισμού ακραίων τιμών (outlier detection) και μηχανικής μάθησης. Η μεθοδολογία μας είναι βασισμένη στον υπολογισμό ενός στατιστικού μοντέλου (Άτλαντα) όσον αφορά τη φωτεινότητα του εκάστοτε εικονοστοιχείο (pixel) σε κάθε τομή του εγκεφάλου. Το στατιστικό αυτό μοντέλο έχει δημιουργηθεί έπειτα από ελαστική ευθυγράμμιση υγιών τομών εγκεφάλου. Για τον εντοπισμό της περιοχής της βλάβης σε νέες εικόνες με ισχαιμικό εγκεφαλικό πραγματοποιείται πρώτα αυτόματη αναγνώριση ιστού και υποβάθρου και ευθυγράμμιση των τομών εγκεφάλου με τις αντίστοιχες του Άτλαντα. Από τη διαδικασία αυτή παράγεται ένας πιθανοτικός χάρτης ανωμαλιών, δηλαδή αποκλίνουσων (ακραίων) τιμών από τη φυσιολογική/υγιή βάση (Άτλαντα). Στη συνέχεια ακολουθεί επεξεργασία και φίλτραρισμα του χάρτη με μεθόδους μηχανικής μάθησης με στόχο τη μείωση των ψευδών θετικών σημείων βελτιστοποιώντας τη μεθοδολογία αυτόματου εντοπισμού, αναγνώρισης και μέτρησης των περιοχών οι οποίες έχουν πληγεί από το εγκεφαλικό. Το παραγόμενο λογισμικό επικυρώθηκε σε 80 εργαστηριακά δεδομένα από διαφορετικούς χρήστες. Τέλος, η υλοποίηση όλων των βημάτων της μεθοδολογίας σε γραφικό περιβάλλον με δυνατότητα ρύθμισης παραμέτρων παρέχει τη δυνατότητα επέμβασης και βελτίωσης των επιμέρους βημάτων, ενώ η δημιουργία κατάλληλης διεπαφής χρήστη (user interface) ευελπιστούμε ότι θα διευκολύνει τη χρήση ακόμα και από τεχνικώς μη-εξειδικευμένους κλινικούς οδηγώντας στην ευρεία διάδοση της προτεινόμενης μεθοδολογίας.

Abstract

An unbiased, automated, fast and reliable method for analysis of brain lesions after ischemic stroke is missing. As such, infarct volume analysis is performed either by hand, which is time-consuming and subjected to human error, or use inappropriate semi-automated and simplistic approaches. Here, we developed a novel method ("StrokeAnalyst") for fully automated stroke analysis in brain slices stained with 2% Triphenyltetrazolium chloride (2% TTC), based on complex machine-learning approaches. Our methodology is based on the calculation of tissue-intensity statistics on a common spatial domain (atlas), formed by applying deformable image registration on pathology-free images of mouse brain sections. The mapping of new images with ischemia on this atlas space followed by the application of outlier detection techniques allowed automated localization and quantification of pathological regions that significantly deviated from the normal statistics. Our software was validated in an intra-laboratory setting across different users. Finally, the deployment of the methodological steps through a graphical environment allows to examine intermediate results and fine-tune hyper-parameters, while the development of an appropriate user interface facilitates the exploitation of StrokeAnalyst even by technically non-experienced medical personnel.

Ευχαριστίες

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητη μου και επιβλέποντα της παρούσας διπλωματικής εργασίας κ.Κωνσταντίνο Μουστάκα για την ευκαιρία που μου έδωσε για την πραγματοποίηση της εργασίας αυτής. Ακόμη θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ.Αθανάσιο Λουρμπόπουλο και την ομάδα του εργαστηρίου της φαρμακολογίας της ιατρικής σχολής Αθηνών που χωρίς την συνεισφορά και την εργασία τους δεν θα ήταν δυνατή η εκπόνηση της εργασίας αυτής. Ισως και το πιο μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να το πω στην Δρ.Ευαγγελία Ζαχαράκη για τον χρόνο που αφιέρωσε, τις γνώσεις που μου μετέδωσε και την καθοδήγηση της σε όλη τη διάρκεια της διπλωματικής εργασίας. Τέλος θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στους γονείς μου που είναι πάντα στο πλευρό μου, καθώς και τους φίλους μου που σε όλη τη διάρκεια των σπουδών μου ήταν δίπλα μου και μαζί μεγαλώσαμε ωριμάσαμε και φτάσαμε εδώ που είμαστε.

Μέλη εργαστηρίου φαρμακολογίας: Αθανάσιος Λουρμπόπουλος, Ιωάννης Μουρούζης, Νεφέλη Ζέρβα, Άγγελος Παυλόπουλος, Κωνσταντίνος Φιλιππάκης, Αργυρώ Κουμεντή.

Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων	14
Ακρωνύμια/Λεξικό	17
Κεφάλαιο 1, Εισαγωγή	19
Βιοϊατρική Απεικόνιση και Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνας	19
Βιοϊατρική επεξεργασία ψηφιακής εικόνας και διαγνωστικά συστήματα.	22
Λογισμικά ανάλυσης ιατρικών εικόνων	23
Κεφαλαιο 2, Σκοπός της Εργασίας	25
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και προκλινικές Έρευνες	25
Περιγραφή Πειράματος/Εξαγωγή δεδομένων.	26
Σκοπός εργασίας/λειτουργικό διαγραμμα.	27
Κεφάλαιο 3, Εξαγωγή εξατομικευμένων τομών	30
Το πρόβλημα	30
Κατωφλίωση Εικόνων	31
Εντοπισμός Αντικειμένων	32
Εναλλακτικές Προσεγγίσεις και Παρατηρήσεις	32
Κεφάλαιο 4, Προεπεξεργασία Δεδομένων	36
Κατάτμηση Υποβάθρου (Background segmentation)	36
Τμηματοποίηση με τη μέθοδο των Superpixels	36
Συσταδοποίηση με K-means	38
Markov Random Fields (MRF)	39
Κατάτμηση Υποβάθρου (Background Segmentation)	40
Principal Component Analysis (PCA)	43
Κεφάλαιο 5, Δημιουργία/κατασκευή TTC ατλαντα	46
Ευθυγράμμιση εικόνων	47
Επιλογή παραμέτρων IR	52
Κατασκευή ενός στατιστικού TTC άτλαντα: co-registration στεφανιαίων τομών, στατιστική αναπαράσταση τομών, μέση τομή	53
Ορισμός των ανατομικών περιοχών στον TTC άτλαντα.	56
Κεφάλαιο 6, Αυτόματος Εντοπισμός Εμφρακτου εγκεφαλικού. Automated Lesion Analysis (ALA).	59

Ευθυγράμμιση μη υγιών τομών στον TTC άτλαντα.	59
Υπολογισμός μη υγιών περιοχών με παρατήρηση δειγμάτων που αποκλίνουν από την κανονικότητα (outlier detection).	60
Υπολογισμός του z-score καθε σημείου σε μια εικόνα $V(x)$.	61
Υπολογισμός της Μέσης Γραμμής.	63
Μείωση εσφαλμένων προβλέψεων.	65
Σύγκριση τιμών με το υγιές ημισφαίριο.	66
Προσέγγιση με μοντέλο Μηχανικής Μάθησης	67
Κεφάλαιο 7, Κατασκευή Γραφικού περιβάλλοντος	71
Υπόδειξη λειτουργίας GUI	72
Κεφάλαιο 8, Αποτελέσματα	80
Κατασκευή TTC άτλαντα	80
Αξιολόγηση προεπεξεργασίας δεδομένων	82
Κατάτμηση υποβάθρου (Background Segmentation)	82
Διόρθωση περιστροφής (PCA rotation).	83
Image Registration	84
Εντοπισμός πληγέντος ημισφαιρίου.	86
Αποτελέσματα πρόβλεψης και εντοπισμού του εμφράκτου	86
Ονομασία πληγέντων ανατομικών περιοχών	89
Εμβαδά ημισφαιρίων	90
Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα	92
Βιβλιογραφία	94

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1.1. fMRI.

Εικόνα 1.2. PET scan.

Εικόνα 1.3. Ex vivo απεικονίσεις εγκεφάλων με ισχαιμικό εγκεφαλικό.

Εικόνα 2.1. Εξαγωγή εξατομικευμένων τομών.

Εικόνα 2.2. Λειτουργικό διάγραμμα.

Εικόνα 3.1. Εγκέφαλοι ποντικίων βαμμένοι με TTC.

Εικόνα 3.2. Εξαγωγή δυαδικής εικόνας.

Εικόνα 3.3. **α)** Σημείο bregma. **β)** Τρισδιάστατος χώρος.

Εικόνα 3.4. Εντοπισμός επιμέρους στεφανιαίων τομών.

Εικόνα 4.1. Superpixels.

Εικόνα 4.2. Σκιαγράφηση περιοχών superpixel.

Εικόνα 4.3. K-means clustering.

Εικόνα 4.4. MRF clustering.

Εικόνα 4.5. BG Segmented slice.

Εικόνα 4.6. Μη ευθυγραμμισμένη στεφανιαία τομή.

Εικόνα 4.7. **α)** PCA1. **β)** Ευθυγραμμισμένη εικόνα.

Εικόνα 5.1. Image Registration.

Εικόνα 5.2. Image Registration, linear vs. non-linear.

Εικόνα 5.3. Στεφανιαίες τομές ίδιου x index για την κατασκευή τομής του TTC άτλαντα.

Εικόνα 5.4. Γραμμικά ευθυγραμμισμένες στο επιλεγμένο πρότυπο στεφανιαίες τομές για την κατασκευή του TTC άτλαντα.

Εικόνα 5.5. Γραμμικά και μη γραμμικά ευθυγραμμισμένες εικόνες στο επιλεγμένο πρότυπο για την κατασκευή του TTC άτλαντα.

Εικόνα 5.6. α) Μέση στεφανιαία τομή TTC ατλαντα. β) Εικόνα τυπικής απόκλισης TTC ατλαντα.

Εικόνα 5.7. Μετασχηματισμός εικόνας (στεφανιαίας τομής του ABA) που περιέχει πληροφορία των ανατομικών περιοχών στην αντίστοιχη τομή του TTC ατλαντα.

Εικόνα 6.1. α) Στεφανιαία τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό (bregma -0.82). β) στεφανιαία μέση τομή άτλαντα (- 0.82 bregma).

Εικόνα 6.2. Ευθυγραμμισμένη τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό - 0.82 bregma.

Εικόνα 6.3. Z-score εικόνα στεφανιαίας τομής - 0.82.

Εικόνα 6.4. Z-score image thresholded.

Εικόνα 6.5. α) Υγιής τομή με υπόδειξη της ΜΓ. β) Τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό και υπόδειξη της ΜΓ.

Εικόνα 6.6. Υπολογισμός μέσης γραμμής.

Εικόνα 6.7. α) Δυαδική εικόνα κατωφλιωμένη με το σταθερό κατώφλι $t = 3 \text{ std}$. β) Δυαδική εικόνα κατωφλιωμένη με $t_{new} = 5.23 \text{ std}$.

Εικόνα 6.8. Προεπεξεργασία δεδομένων για την κατασκευή χαρακτηριστικού διανύσματος (feature vector).

Εικόνα 7.1. Βασική διεπαφή.

Εικόνα 7.2. Επιλογή εικόνων από το δίσκο.

Εικόνα 7.3. Προ-επεξεργασία των δεδομένων.

Εικόνα 7.4. Ήμι Αυτόματη διόρθωση κατάτμησης υποβάθρου.

Εικόνα 7.5. TTC άτλαντας.

Εικόνα 7.6. Αποτελέσματα γραμμικού μετασχηματισμού.

Εικόνα 7.7. Οπτικοποίηση εντοπισμού IE.

Εικόνα 7.8. Οπτικοποίηση μη γραμμικού μετασχηματισμού.

Εικόνα 7.9. Οπτικοποίηση z-score εικόνας.

Εικόνα 7.10. Οπτικοποίηση εντοπισμού ημισφαιρίων.

Εικόνα 7.11. Χειροκίνητη διόρθωση ανατομικών περιοχών.

Εικόνα 6.8. Σύγκριση μεθόδων πρόβλεψης ισχαιμικών εγκεφαλικών.

Εικόνα 8.1. Μέσες στεφανιαίες τομές TTC άτλαντα.

Εικόνα 8.2. Στεφανιαίες τομές τυπικής απόκλισης TTC άτλαντα.

Εικόνα 8.3. Ευθυγράμμιση ανατομικών περιοχών σε TTC άτλαντα.

Εικόνα 8.4. Κατάτμηση υποβάθρου σε τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό.

Εικόνα 8.5. PCA ευθυγράμμιση στεφανιαίων τομών.

Εικόνα 8.6. Γραμμικοί μετασχηματισμοί.

Εικόνα 8.7. Ευθυγραμμισμένες στεφανιαίες τομές με και χωρίς αρχική ευθυγράμμιση.

Εικόνα 8.8. Γραμμικά και μη γραμμικά μετασχηματισμένες στεφανιαίες τομές.

Εικόνα 8.9. α) z-score εικόνα στεφανιαίας τομής (-0.58 bregma). **β)** BW εικόνα. Δεξί ημισφαίριο βλάβης.

Εικόνα 8.10. ALA για τέσσερις στεφανιαίες τομές διαφορετικών εγκεφάλων.

Εικόνα 8.11. Oob (out of bag) σφάλμα.

Εικόνα 8.12. α) ALA ισχαιμικού εγκεφαλικού σε τομή με index -0.34. **β)** Λίστα αναγνωρισμένων πληγέντων ανατομικών περιοχών.

Ακρωνύμια/Λεξικό

- **fMRI** := functional Magnetic Resonance Imaging
- **MRI** := Magnetic Resonance Imaging
- **PET** := Positron Emission Tomography
- **CT** := Computer Tomography
- **OCT** := Optical Coherence Tomography
- **ΚΝΣ** := Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
- **TTC** := Triphenyltetrazolium chloride
- **Nissl** := τρόπος βαφής τομών
- **MAP2-immunostained** := τρόπος βαφής τομών
- **ML** := Machine Learning
- **RF** := Random Forest
- **AABB** := Axis Aligned Bounding Box
- **AP** := Anteroposterior Axis
- **BG** := Background, υπόβαθρο ψηφιακής εικόνας
- **BW** := Δυαδική εικόνα, αναφορά σε διαφορετικές δυαδικές εικόνες με χρήση δείκτη.
- **IR** := Image Registration, Ευθυγράμμιση εικόνας
- **ACS** := Active Contour Segmentation
- **PCA** := Principal Component Analysis
- **FP** := False Positive
- **FN** := False Negative
- **ABA** := Allen Brain Atlas
- **SSD** := Sum of Square Distances
- **MSD** := Mean Square Distance
- **MI** := Mutual Information
- **MMI** := Mattes Mutual Information
- **X - index = x_{bregma}** = Θέση στον AP άξονα
- **ALA** := Automated Lesion Analysis

- **MG** := Μέση Γραμμή
- **FS** := Feature Selection
- **RGB** := (Red Green Blue) χώρος απεικόνισης έγχρωμης εικόνας
- **IoU** := Intersection Over Union
- **StD** := Standard Deviation
- **BGS** := Background Segmentation
- **FPR** := False Positive Rate
- **TPR** = Sensitivity := True Positive Rate
- **DSC** := Dice Similarity Coefficient
- **oob** := out of bag, ορολογία που αναφέρεται στο μοντέλο RF
- **IE** := Ισχαιμικό Εγκεφαλικό

Κεφάλαιο 1, Εισαγωγή

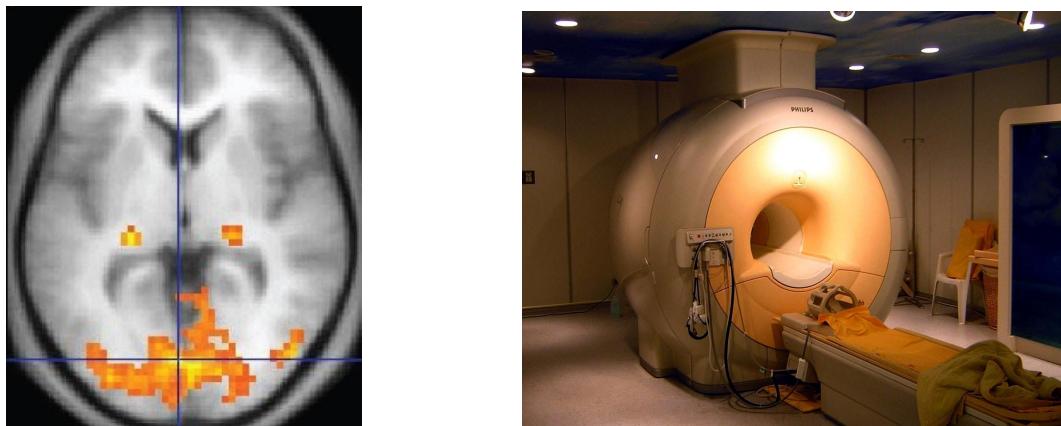
Βιοϊατρική Απεικόνιση και Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνας

Αρχικά γίνεται αναφορά στην βιοϊατρική απεικόνιση και επεξεργασία εικόνας για να γίνουν κατανοητές οι έννοιες της και το πως συμβάλλει στον τομέα της ιατρικής. Η βιοϊατρική απεικόνιση μαζί με την επεξεργασία εικόνας είναι ένας σύγχρονος κλάδος ο οποίος ενεργεί, τόσο για ερευνητικούς σκοπούς, όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς στον ευρύτερο τομέα της ιατρικής. Στιγμιότυπα ζωντανών οργανισμών τα οποία αντικατοπτρίζουν τη φυσιολογική ή μη λειτουργία του οργανισμού μπορούν να συλλεχθούν και να αποτυπωθούν με πληθώρα τρόπων αξιοποιώντας διάφορες μορφές αισθητήρων και την τεχνολογία των υπολογιστών.

Οι βιοϊατρικές τεχνολογίες εικόνας αξιοποιούν διατάξεις καταγραφής εικόνων, όπως, διατάξεις βασισμένες στις ακτίνες-χ, αξονικούς τομογράφους (CT scans) ή ακτινογραφίες, αξιοποιούν τεχνολογίες βασισμένες στον ήχο όπως τεχνολογίες υπερήχων (ultrasound), τεχνολογίες βασισμένες στον μαγνητισμό όπως μαγνητικούς τομογράφους (MRI scans, εικόνα 1.1.β.), διατάξεις SPECT, PET με χρήση ραδιενεργών φαρμακευτικών ουσιών (ανήκουν στον τομέα της πυρηνικής ιατρικής) καθώς και τεχνολογίες βασισμένες σε ακτινοβολίες, όπως η ενδοσκόπηση (endoscopy) και η οπτική τομογραφία συνοχής (OCT). Οι τεχνολογίες αυτές εφαρμόζονται με σκοπό την αποτύπωση της τρέχουσας κατάστασης ενός οργάνου ή ιστού και αξιοποιούνται για την κλινική παρακολούθηση και διαγνωστική διαδικασία των ασθενών. Παρόλα αυτά οι τεχνολογίες αυτές, και άλλες, βρίσκουν μεγάλη εφαρμογή και εκτός κλινικών απαιτήσεων, στον τομέα της έρευνας.

Οι διατάξεις απόκτησης των βιοϊατρικών εικόνων και η επιστήμη πίσω από την μηχανική κατασκευή των αισθητήρων και το λογισμικό που χρησιμοποιείται σε διατάξεις ιατρικής απεικόνισης εξελίσσεται διαρκώς από την ανακάλυψη και την πρώτη χρήση ακτίνων-χ το 1895. Οι πρώτες διατάξεις που έκαναν χρήση ακτίνων-χ χρησιμοποιούσαν film για την αποτύπωση της εικόνας, κάτι που απαιτούσε εκτεταμένη έκθεση των υποκειμένων σε ακτινοβολία ακτίνων-χ. Σύγχρονες διατάξεις ακτίνων-χ έχουν εξελιχθεί και φτάσει στο σημείο να χρησιμοποιούν ηλεκτρονικά σταθερού τύπου (solid state) κάτι το οποίο μειώνει δραστικά το χρόνο έκθεσης των υποκειμένων στην ακτινοβολία σε μερικά χιλιοστά του δευτερολέπτου. Ωστόσο η εξέλιξη της τεχνολογίας και η αξιοποίηση των σύγχρονων ηλεκτρονικών μέσων δε σταματάει εκεί, έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ψηφιακή ανάλυση των εκάστοτε απεικονίσεων, οι οποίες με τη σειρά τους επηρεάζουν την διαδικασία της κλινικής εξέτασης και τις εύστοχες διαγνώσεις,

καθώς και τη διαδικασία της έρευνας. Τέλος, οι περιορισμοί στην απεικόνιση οργάνων, αντιμετωπίστηκαν σε έναν βαθμό με την εισαγωγή φαρμακευτικών σκευασμάτων, όπως σκιαγραφικά μέσα/μέσα αντίθεσης. Τα μέσα αντίθεσης βοηθούν στην απεικόνιση δομών, οργάνων και αγγείων, που μέχρι τότε δεν παρουσίαζαν ευανάγνωστη απεικόνιση. Σήμερα οι ψηφιακές απεικονίσεις με χρήση διατάξεων ακτίνων-χ επιτρέπουν την ψηφιακή διανομή των εικόνων και βελτιώνουν τον κλινικό χρόνο που απαιτείται για μια διάγνωση.



Εικόνα 1.1. α) fMRI ασθενή με τραύμα στον εγκέφαλο¹. β) Διάταξη MRI².

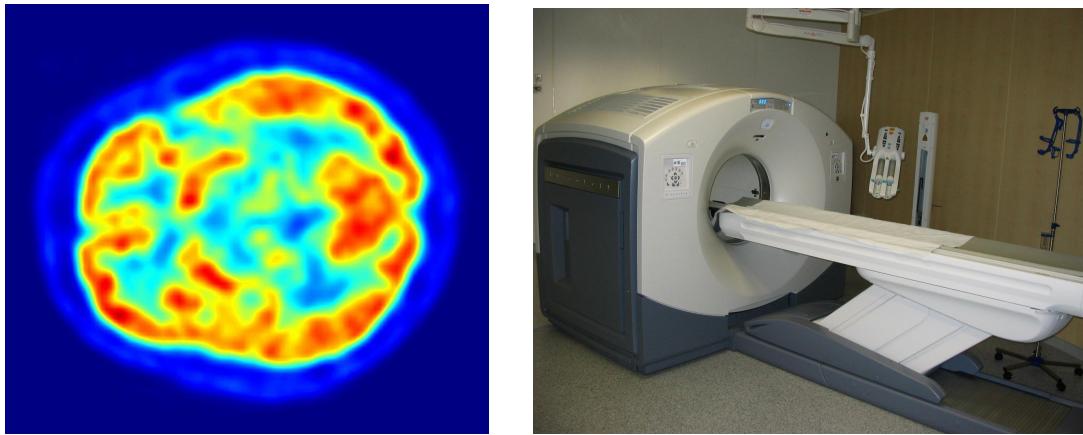
Ωστόσο η εξέλιξη της απεικόνισης των ιατρικών εικόνων δεν σταματάει εδώ, πολύ σημαντική συνεισφορά αποτελεί το γεγονός ότι η αρχή του τομέα αυτού γέννησε δομές όπως ο αξονικός τομογράφος και επέτρεψε στους γιατρούς να παρακολουθήσουν και να εκτελέσουν σε πραγματικό χρόνο επεμβάσεις όπως αγγειογράμματα και βιοψίες. Η τεχνική αυτή είναι γνωστή ως x-ray fluoroscopy και αποτελεί την αρχή των λειτουργικών απεικονίσεων (functional imaging) εικόνα 1.1.α. Οι ειδικοί βρίσκονται πλέον σε θέση να μετρούν την διανομή του αίματος στον ιστο, κάτι το οποίο είναι εξαιρετικά σημαντικό σε περιπτώσεις ασθενών που έχουν ή πιθανολογείται ότι έχουν υποστεί εμφράγματα καρδιάς. Ακόμη ερευνητές χρησιμοποιούν λειτουργικούς μαγνητικούς τομογράφους (functional MRI) για να μετρήσουν λειτουργίες του εγκεφάλου σε ασθενείς που έχουν υποστεί εγκεφαλικά ή τραύματα κεφαλής.

Παραθέτουμε ακόμη μερικές σημαντικές τεχνικές απεικόνισης ιατρικής εικόνας. Οι Τομογράφοι εκπομπής ποζιτρονίων (PET scans) είναι μια τεχνολογία η οποία χρησιμοποιεί ραδιενεργές ουσίες με σκοπό την καταγραφή αλλαγών στον μεταβολισμό,

¹ reproduced from: By OpenStax - <https://cnx.org/contents/FPtK1zmh@8.25:fEl3C8Ot@10/Preface>, CC BY 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30147912>

² reproduced from: KasugaHuang, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=680466>

τη ροή του αίματος και τη χρήση του οξυγόνου στον οργανισμό. Οι τομογράφοι εκπομπής ποζιτρονίων, αξιοποιώντας την εξέλιξη της τεχνολογίας, έχουν και αυτοί βελτιωθεί αισθητά στην πάροδο του χρόνου. Οι PET scans βρίσκουν συχνή εφαρμογή σε προβλήματα όπως, παρακολούθηση της εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιόδους κατάθλιψης και βασίζονται στην απεικόνιση χημικών διαδικασιών του εγκεφάλου.



Εικόνα 1.2. α) αναπαράσταση PET scan³. β) Διάταξη απόκτησης PET scan⁴.

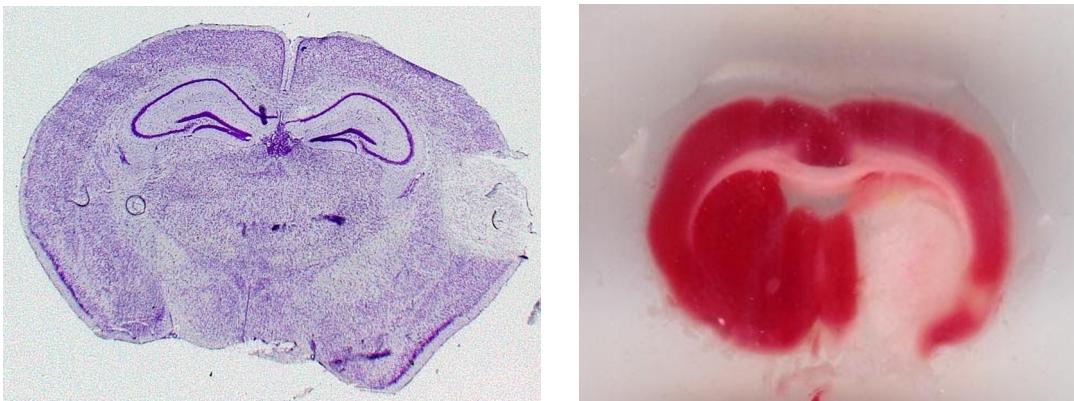
Στην ιατρική απεικόνιση συναντάμε και τεχνικές απεικόνισης οι οποίες εκτελούνται *in vivo* (σε ζωντανό οργανισμό) αλλά *ex vivo*, δηλαδή έξω από τον οργανισμό. Σε *ex vivo* εφαρμογές αξιοποιούνται τεχνικές όπως η MRI, CT κτλ. αλλά βλέπουμε και μια διαφορετική επεξεργασία των εκάστοτε οργανικών δειγμάτων καθώς δίνεται η δυνατότητα επεξεργασίας εκτός του φέροντος οργανισμού η οποία δεν ήταν εφικτή σε *in vivo*. Για παράδειγμα, μερικές από τις *ex vivo* τεχνικές αφορούν πρωτόκολλα επεξεργασίας εγκεφάλων (TTC, MAP2, nissl, εικόνα 1.3.) που κάνουν χρήση χρωστικών ουσιών και στη συνέχεια γίνεται αξιοποίηση μιας διάταξης ψηφιακής απόκτησης για την καταγραφή της ψηφιακής εικόνας. Τεχνικές *ex vivo* βρίσκουν ευρεία εφαρμογή στον τομέα της έρευνας.

Οι τεχνολογίες απεικόνισης εικόνας προσφέρουν νέες τεχνικές κατανόησης του ανθρώπινου σώματος, προσπαθώντας με αυτό τον τρόπο να αυξήσουν την πληροφορία, την οποία λαμβάνουμε, ενώ ταυτόχρονα μειώνεται η συχνότητα και η ανάγκη επεμβατικών τεχνικών.

³ Reproduced from: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PET-image.jpg#/media/File:PET-image.jpg>

⁴ Reproduced from:

<https://commons.wikimedia.org/wiki/File:ECAT-Exact-HR--PET-Scanner.jpg#/media/File:ECAT-Exact-HR-PET-Scanner.jpg>



Εικόνα 1.3. α) Στεφανιαία τομή ποντικού με επεξεργασία nissl και ισχαιμικό εγκεφαλικό. β) Στεφανιαία τομή αρουράριου με ισχαιμικό εγκεφαλικό με επεξεργασία TTC.

Βιοϊατρική επεξεργασία ψηφιακής εικόνας και διαγνωστικά συστήματα.

Η επεξεργασία της ψηφιακής βιοϊατρικής εικόνας αποτελεί έναν τομέα που περιλαμβάνει την ανάλυση, τη βελτίωση και την απεικόνιση ψηφιακών ιατρικών εικόνων, οι οποίες έχουν αποκτηθεί με τη χρήση κάποιας γνωστής διάταξης/τεχνικής (MRI, CT, ultrasound κτλ.) ή και κάποιας νέας πειραματικής/εναλλακτικής δομής. Σήμερα, τεχνικές μοντελοποίησης και ανακατασκευής εικόνας επιτρέπουν την επεξεργασία δυσδιάστατων σημάτων με σκοπό την κατασκευή εικόνων τριών διαστάσεων. Η εξέλιξη του τομέα αυτού έχει επιτύχει την ανακατασκευή δεδομένων σε χρόνο λιγοτερο του ενος δευτερολέπτου. Το επίτευγμα αυτό είναι εντυπωσιακό σε σύγκριση με τις πρώτες προσπάθειες στο χώρο όπου η αποτύπωση μιας τομής ενός αξονικού τομογράφου χρειαζόταν μερικές ώρες, ενώ η ανακατασκευή των δεδομένων για την απόκτηση εικόνων τριών διαστάσεων πάνω από 24 ώρες. Τέλος δίνει τη δυνατότητα επεξεργασίας και αξιοποίησης των δεδομένων τόσο σε ερευνητικούς όσο και σε κλινικούς σκοπούς.

Ο δεύτερος σκοπός της επεξεργασίας της ιατρικής εικόνας, είναι η αυτόματη επεξεργασία και αξιοποίηση των δεδομένων από έναν υπολογιστή. Πλέον έχουμε την δυνατότητα να μην βασιζόμαστε αποκλειστικά στην δια οφθαλμού εκτίμηση ενός ειδικού αλλά να αξιοποιήσουμε λογισμικά επεξεργασίας για την ανάλυση ιατρικής εικόνας. Τα λογισμικά αυτά έχουν σκοπό τον εντοπισμό χαρακτηριστικών, τα οποία ενδεχομένως να μην είναι ορατά εκ πρώτης όψεως στο ανθρώπινο μάτι, αλλά και να βοηθήσουν τους ειδικούς με τον εκτεταμένο φόρτο εργασίας.

Λογισμικά ανάλυσης ιατρικών εικόνων

Ανάλογα με την τεχνική απόκτησης της ιατρικής εικόνας και την συλλογιστική πτορεία που ακολουθείται για τη λήψη της σωστής διάγνωσης στο πρόβλημα το οποίο εξετάζεται, η επεξεργασία και η ανάλυση της ιατρικής εικόνας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση και μέτρηση διαφόρων παραμέτρων. Τέτοιου είδους μετρήσεις και εκτίμησεις μπορεί να αποτελούν: η μέτρηση της διαμέτρου, του μεγέθους και της αγγείωσης ενός όγκου ή οργάνου, η παρακολούθηση της ροής του αίματος ή άλλων υγρών, οι αλλαγές σε μικροσκοπικό επίπεδο που δεν μπορούν εύκολα να διακριθούν από άλλο μέσο κι αλλα. Ωστόσο, η πιο σημαντική συνεισφορά του τομέα αυτού αποδίδεται στο γεγονός ότι οι μηχανικοί αυτοί δεν ασχολούνται τόσο με την έρευνα του “γιατί” αλλα ασχολούνται με τον εντοπισμό των αιτίων και την επίλυση πρακτικών προβλημάτων που ανακύππουν κατα τη διαδικασία αυτή. Πιο συγκεκριμένα, για παράδειγμα, αντί να ερευνούν χαρακτηριστικά της καρδιακής αρρυθμίας σε θεωρητικό επίπεδο, εστιάζουν ειδικά στο σχεδιασμό και την υλοποίηση κάποιου μέσου ώστε να εντοπίζονται τέτοιου είδους αρρυθμίες [46]. Παρακολουθούν το τι χρειάζεται για την επιστήμη της ιατρικής και βοηθούν στην αξιοποίηση των ευρημάτων δημιουργώντας κάποιο πρακτικό μέσο (αλγόριθμο, διάταξη) που ακολουθεί τους διεθνείς κανονισμούς. Η συνεργασία αυτή αποτελεί μια από τις βασικές επιτυχίες της διεπιστημονικότητας.

Παραδείγματα λογισμικών

Στο πανεπιστήμιο της Νότιας Καρολίνας, ερευνητές εργάζονται σε μια τοπικώς εφαρμοζόμενη τεχνική για την αντιμετώπιση καρκινικών όγκων [1]. Η τεχνική αυτή αξιοποιεί τεχνολογίες ανάλυσης και επεξεργασίας εικόνας. Στην επεμβατική ραδιολογία έχει ήδη αρχίσει η χρήση καθετήρων με σκοπό να εφαρμόσουν χημειοθεραπείες απευθείας στα αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν έναν όγκο. Η τεχνική αυτή είναι εφικτή λόγω της ανάλυσης εικόνων και οδηγεί σε αισθητή μείωση της συστημικής (καθολικής) χημειοθεραπείας. Καρκινικός ιστός μπορεί να αφαιρεθεί με την εφαρμογή θερμότητας, είτε μη επεμβατικά χρησιμοποιώντας υπερήχους μεγάλης έντασης είτε με τη χρήση καθετήρων με σκοπό τη διανομή θερμότητας παραγόμενη από μικροκύματα. Στο πανεπιστήμιο της νότιας Καρολίνας ερευνητές χρησιμοποιούν δεδομένα ασθενών και εκτελούν προσομοιώσεις με σκοπό να δημιουργήσουν εξατομικευμένους χάρτες αντιμετώπισης των καρκινικών περιοχών. Οι χάρτες αντιμετώπισης χρησιμοποιούνται σε θεραπείες βασισμένες σε εφαρμογή θερμότητας για την αντιμετώπιση καρκινικών όγκων, ενώ μειώνουν την καταστροφή υγιούς ιστού.

Μηχανικοί στη Philips [2,3] εργάζονται σε βοηθητικά συστήματα τα οποία έχουν κατασκευαστεί ώστε να προσφέρουν βοήθεια και προτάσεις σε αποφάσεις που

λαμβάνουν οι γιατροί κατα την κλινική τους εργασία. Τα συστήματα αυτά σχεδιάστηκαν με σκοπό την αξιοποίηση όλων αυτών των δεδομένων που καταγράφονται κατα τη συνεχή παρακολούθηση ενός ασθενή. Λιγότερο από 1% αυτών των δεδομένων αξιοποιείται από ένα γιατρό κατα τη διάρκεια της βάρδιας του. Τέτοιου είδους συστήματα συλλέγουν όλα τα δεδομένα όλων των οργάνων παρακολούθησης και τα αξιοποιούν με σκοπό να παράγουν μια πρόβλεψη έτσι ώστε να αξιολογηθεί εάν κάποιο γεγονός απαιτεί άμεση προσοχή ή όχι, ενώ τέλος, ενημερώνουν το προσωπικό του νοσοκομείου για να αντιμετωπίσουν την κατάσταση.

Αν και οι παραπάνω τεχνικές αποτελούν υπερσύγχρονες (*state of the art*) τεχνικές έρευνας και εξέλιξης της βιοϊατρικής απεικόνισης και των διαγνωστικών συστημάτων και τρανό παράδειγμα της ραγδαίας εξέλιξης του επιστημονικού αυτού τομέα, η χρήση των παραπάνω διατάξεων συνεπάγεται και την διάθεση του απαραίτητου οικονομικού κεφαλαίου για την απόκτηση των υπερσύγχρονων αυτών διατάξεων (MRI, fMRI, CT, κτλ.). Παρόλα αυτά εξειδικευμένοι ειδικοί εργάζονται και συμβάλλουν στην εξέλιξη αυτού του τομέα δουλεύοντας στα ίδια προβλήματα και αξιοποιώντας οικονομικότερες αλλά το ίδιο αξιόπιστες τεχνικές. Για παράδειγμά, στον τομέα της μεταφραστικής έρευνας των ισχαιμικών εγκεφαλικών σε τρωκτικά, μια από τις πιο σύγχρονες τεχνικές εντοπισμού ισχαιμικών εγκεφαλικών στηρίζεται στη χρήση MRI διατάξεων, ώστοσο ξεκάθαρος εντοπισμός των ίδιων εγκεφαλικών μπορεί να επιτευχθεί και χωρίς τη χρήση της MRI αλλά με άλλες οικονομικότερες τεχνικές όπως TTC, nissl, MAP2 βαφές του ιστού (βλέπε κεφάλαιο 2). Βέβαια προσεγγίσεις όπως εκείνες των βαφών του ιστού στην συγκεκριμένη περίπτωση υστερούν στην έλλειψη ψηφιακής απεικόνισης και μιας σταθερής συμπαγούς διάταξης απόκτησης των εικόνων, και κατα συνέπεια βασίζονται στην εξ ολοκλήρου κρίση και μελέτη των ειδικών.

Στην εργασία αυτή σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε μια προσπάθεια να αξιοποιήσουμε *state of the art* τεχνικές για ψηφιακή επεξεργασία και ανάλυση ιατρικών εικόνων από στεφανιαίες τομές TTC και να δείξουμε πώς μπορούν να αξιοποιηθούν για την πιθανοτική TTC αναπαράσταση υγιούς εγκεφάλου τρωκτικών, και κατ επέκταση τον εντοπισμό αποκλίνουσων τιμών, μέσω ενός αυτοματοποιημένου πλαισίου εξόρυξης γνώσης.

Κεφαλαιο 2, Σκοπός της Εργασίας

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και προκλινικές Έρευνες

Το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) είναι το πιο οργανωμένο οργανικό σύστημα οσον αφορα την ανατομική και λειτουργική δόμηση του [1,4]. Με αυτό εννοούμε πως κάθε μεμονωμένη ανατομική περιοχή του ΚΝΣ είναι υπεύθυνη για μία συγκεκριμένη λειτουργία, εσωτερική ή εξωτερική, γνώστη ή μη, η οποία αντιστοιχεί στη λειτουργικότητα κάποιου άλλου συστήματος στον οργανισμό. Αυτή η αυστηρή νευροανατομική οργάνωση έχει ως αποτέλεσμα πως, όταν μία οργανική βλάβη συμβεί στο ΚΝΣ ο οργανισμός θα πληγεί από μία συγκεκριμένη λειτουργική διαταραχή, η οποία ελαφρός αποκαθίσταται είτε η ίδια, αλλά, είτε αποκαθίσταται μερικώς η λειτουργία της από την πλαστικότητα του εγκεφάλου [4,5,6]. Αυτή η λειτουργική νευροανατομική αρχιτεκτονική του ΚΝΣ είναι η βάση για τις περισσότερες κλινικές και νευροραδιολογικές διαγνώσεις. Έτσι λοιπόν, κάθε βλάβη στο ΚΝΣ αντιστοιχεί σε κάποιο συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα το οποίο μπορεί να προβλεφθεί εντοπίζοντας την αντίστοιχη νευροανατομική περιοχή [4,5,7,8].

Παρά την σημαντικότητα του παραπάνω εγχειρήματος η πληθώρα των πειραματικών προκλινικών ερευνών στο τομέα των ισχαιμικών εγκεφαλικών που πραγματοποιούνται σε τρωκτικά αναφέρει ως εύρημα αποκλειστικά την τιμή της επιφάνειας του ισχαιμικού εγκεφαλικού [9,10], εντοπισμένο στο ένα από τα δύο ημισφαίρια. Ακολουθώντας αυτή την προσέγγιση αγνοούνται όλες οι λειτουργικές ιδιότητες του ΚΝΣ. Ένα ακόμη ζήτημα που προκύπτει είναι πως η πραγματοποίηση των ογκομετρικών μετρήσεων είναι αποτέλεσμα χρονοβόρων χειροκίνητων διαδικασιών πάνω σε τομες βαμμένες με TTC [10,11], Nissl και MAP2-immunostained [10-12], κάτι το οποίο είναι ευαίσθητο στο ανθρώπινο λάθος και βασισμένο στην υποκειμενική κρίση του κάθε ειδικού χρήστη. Προσπάθειες να βελτιωθεί ο εντοπισμός του εμφράκτου σε τομές βαμμένες με TTC έχουν πραγματοποιηθεί με ημι-αυτόματες τεχνικές (πάνω σε ImageJ, MIPAV και άλλα λογισμικά) κάτι το οποίο, σε κάποιο βαθμό, έχει οδηγήσει στην αντιμετώπιση των προβλημάτων της υποκειμενικότητας του χρήστη [13].

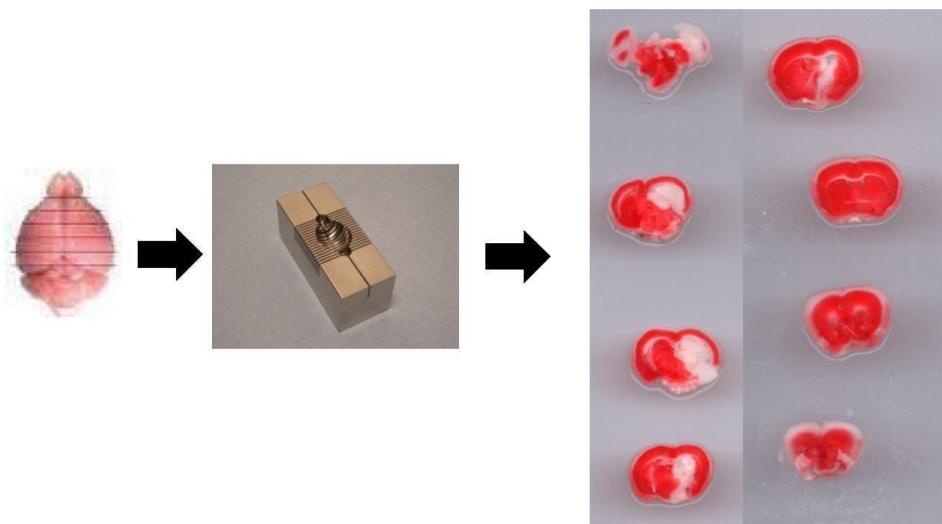
Μια ακόμη προσέγγιση που αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία είναι μέθοδοι οι οποίες βασίζονται σε νευροανατομικούς άτλαντες εγκεφάλων [14]. Οι άτλαντες αποτελούν στατιστικές αναπαραστάσεις των υγιών εγκεφάλων και προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα και πληροφορίες για τον κάθε εγκέφαλο. Όσον αφορά τους άτλαντες, υπάρχουν σε διάφορες μορφές και είναι προϊόν πολλών διαφορετικών αναπαραστάσεων· για παράδειγμα, μια κλασική μορφή που συναντάται είναι άτλαντες οι οποίοι έχουν προέλθει από μαγνητικούς ή αξονικούς τομογράφους (MRI και CT scans). Στις περιπτώσεις αυτές η αναπαράσταση δεν αφομοιώνεται με την καταγραφή ενός εγκεφάλου παρα εκτελείται η διαδικασία σε πληθώρα διαφορετικών εγκεφάλων και

η τελική αναπαράσταση αποτελεί τη μέση αναπαράσταση όλων των δειγμάτων αλλά και την καταγραφή άλλων στατιστικών ροπών (με τον όρο δείγμα αναφερόμαστε στον κάθε ξεχωριστό εγκέφαλο που χρησιμοποιήθηκε). Ακόμη, ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα που προσφέρουν οι άτλαντες, είναι ότι οι περισσότεροι είναι χαρτογραφημένοι. Με τον όρο χαρτογραφημένοι εννοούμε πως καταγράφεται ο χωρικός προσδιορισμός και η ονομασία της κάθε ανατομικής περιοχής του εγκεφάλου.

Στην παρούσα εργασία θα προσεγγίσουμε το ζήτημα του εντοπισμού του εμφράκτου που προκαλεί το ισχαιμικό εγκεφαλικό σε στεφανιαίες τομές εγκεφάλων ποντικών, κάνοντας χρήση ενός νέου άτλαντα και με απώτερο σκοπό όχι μόνο τον εντοπισμό του εμφράκτου αλλα και την αναγνώριση της αντίστοιχης ανατομικής περιοχής.

Περιγραφή Πειράματος/Εξαγωγή δεδομένων.

Αρσενικά C57BL/6N ποντίκια ($n = 45$), 3 μηνών σε ηλικία, χρησιμοποιήθηκαν σε αυτη την εργασία και η διεξαγωγή των πειραμάτων έγινε στο εργαστήριο Φαρμακολογίας της ιατρικής σχολής Αθηνών [12]. Ολα τα ζώα στεγάστηκαν σε περιβάλλον 12/12 ωρών σκοτάδι και φώς. Η διεξαγωγή των πειραμάτων έγινε σύμφωνα με τις ιδρυματικές οδηγίες της ιατρικής σχολής Αθηνών και σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης μετα την έγκριση των αρμόδιων αρχών 15.



Εικόνα 2.1. Διαδικασία εξαγωγής εξατομικευμένων στεφανιαίων τομών από εγκέφαλο ποντικού⁵.

⁵ Part of the image reproduced by:

<https://www.zivicinstruments.com/brain-slicer-matrix-mouse-adult-1mm-coronal-brain-slices-section-stainless-steel.html>

Σε αυτό το πείραμα χρησιμοποιήθηκαν δύο ομάδες ζώων. Η πρώτη ομάδα αποτελείται από 55 υγιή ζώα και χρησιμοποιήθηκε για την κατασκευή του Άτλαντα. Η δεύτερη ομάδα αποτελείται από 15 ζώα στα οποία εφαρμόστηκε χειρουργικά η διαδικασία φράξης της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της μεθόδου που θα περιγραφεί στο υπόλοιπο της εργασίας. Στο τέλος κάθε πειράματος τα ζώα κατέληξαν έπειτα από τερματική αναισθησία. Στη συνεχεία όλα τα ζώα ακολουθούν το πρωτόκολλο της βαφής TTC [12]. Οι εκάστοτε στεφανιαίες τομές για κάθε ζώο συλλέγονται και σκανάρονται ώστε να καταγραφούν ψηφιακά, εικόνα 2.1.. Περισσότερες λεπτομέρειες για την διαδικασία πραγματοποίησης του πειράματος [12].

Σκοπός εργασίας/λειτουργικό διαγραμμα.

Στην παρούσα εργασία προσεγγίζεται το ζήτημα και από τις δύο βασικές σκοπιές του προβλήματος, δηλαδή τον εντοπισμό και τη μέτρηση του όγκου εμφράκτου καθώς και την αναγνώριση της εκάστοτε πληγέντας ανατομικής περιοχής. Το σύστημα που σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε εντοπίζει το έμφρακτο, εκτελεί τις αντίστοιχες ογκομετρικές μετρήσεις και τέλος έχει την δυνατότητα να αναγνωρίζει και να ονοματίζει τις αντίστοιχες ανατομικές περιοχές. Ο σχεδιασμός ενος τέτοιου συστήματος δίνει τη δυνατότητα της σύνδεσης των οργανικών βλαβών με την κλινική εικόνα του κάθε ζώου.

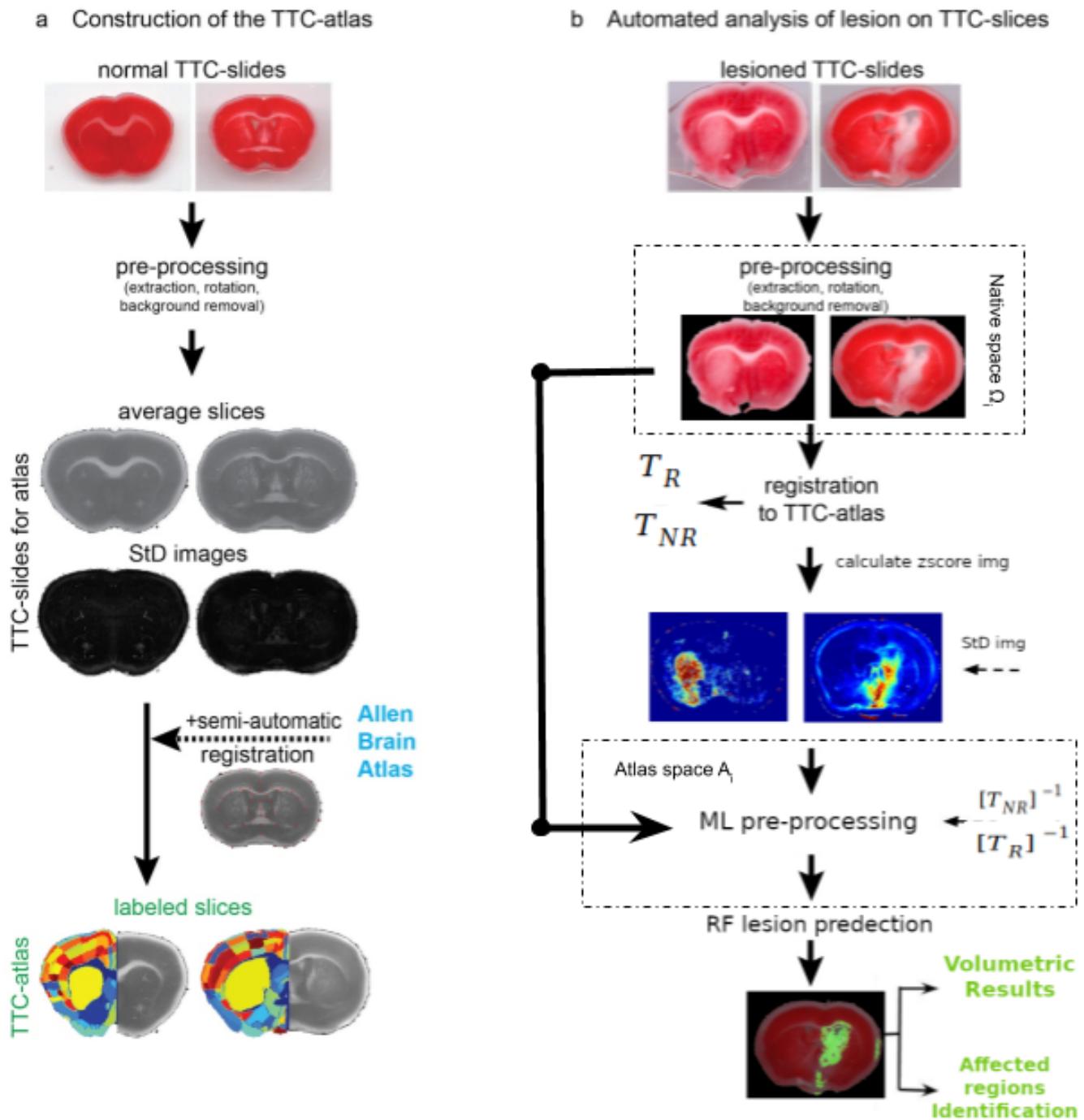
Για την επίτευξή των δυο προαναφερθέντων στόχων χρειαζόμαστε μια αναπαράσταση της κάθε πιθανής τομής στη φυσιολογική, υγιή της μορφή. Για αυτό το σκοπό κατασκευάστηκε ενας δισδιάστατος TTC άτλαντας από στεφανιαίες τομες (εικόνα 2.2. a). Με τον όρο άτλαντα εννοούμε το σύνολο όλων των πιθανών φυσιολογικών στεφανιαίων τομών οι οποίες είναι ικανές να περιγράψουν λεπτομερός και αμερόληπτα τον υγιή εγκέφαλο ενος ποντικού. Κάθε στεφανιαία μέση τομή στον TTC άτλαντα αποτελείται από δύο στατιστικές αναπαραστάσεις. Η πρώτη αφορά τη μέση τιμή της φωτεινότητας του κάθε εικονοστοιχείου (κάθε σημείο του επιπέδου) και η δεύτερη την τυπική απόκλιση της φωτεινότητας του κάθε εικονοστοιχείου του επιπέδου. Η κατασκευή του άτλαντα ολοκληρώνεται με τελευταίο βήμα τη σύνδεση του νέου αυτού άτλαντα με τον Allen Mouse Brain Atlas (AMBA) [16]. Η διαδικασία αυτή επιφέρει την αντιστοίχιση του καινούργιου TTC άτλαντα με όλες τις νευροανατομικές πληροφορίες που παρέχονται από τον AMBA. Οι νευροανατομικές πληροφορίες σε κάθε τομή, δίνουν αργότερα την δυνατότητα της αντιστοίχισης των εντοπισμένων βλαβών με την ακριβή νευροανατομική περιοχή.

Για τον εντοπισμό των εγκεφαλικών βλαβών σε κάθε τομή ακολουθείται η εξής διαδικασία (εικόνα 2.2. b):

- Αρχικά, από το σύνολο των τομών που αποτελούν τον κάθε εγκέφαλο απομονώνουμε την τομή που θέλουμε να εξετάσουμε.

- Η κάθε τομή, προκειμένου να μπορέσει να επεξεργαστεί πρέπει να περιέχει μόνο χρήσιμες πληροφορίες. Δηλαδή τα δεδομένα που θα χρησιμοποιήσουμε σε κάθε τομή να απαρτίζουν μόνο τον ιστό της τομής και τίποτα άλλο. Η αφαίρεση των περιπτών αυτών πληροφοριών (θορύβου) είναι το επόμενο βήμα και το ονομάζουμε κατάτμηση υποβάθρου (background segmentation) και αποτελεί κομμάτι του βήματος “data pre-processing” (εικόνα 2.2. b). Η αποθορυβοποίηση αυτή είναι ένα βήμα ιδιαίτερα σημαντικό για τη συνέχεια της μεθοδολογίας. Ο βασικός λόγος είναι πως εάν αποτύχει, τότε τα επόμενα βήματα της μεθοδολογίας είναι πιθανό να μην μπορούν να ολοκληρωθούν. Η επεξεργασία που εκτελείται στο “data pre-processing” ολοκληρώνεται με μια ευθυγράμμιση της τομής με τον οριζόντιο άξονα.
- Επόμενο βήμα είναι να προβάλουμε την τομή που εξετάζουμε πάνω στην αντίστοιχη τομή του TTC άτλαντα. Η χωρική αυτή ευθυγράμμιση των σημείων είναι απαραίτητη για να υπάρξει στο επόμενο βήμα η δυνατότητα της σύγκρισης. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται ευθυγράμμιση εικόνων (Image Registration).
- Μετά την αντίστοιχιση των τομών (υγιής και εξεταζόμενης τομής) είμαστε σε θέση να συγκρίνουμε το κάθε εικονοστοιχείο της εξεταζόμενης τομής με την αντίστοιχη τομή του άτλαντα και να υπολογίσουμε την απόκλιση του από την κανονικότητα (z-score, outlier analysis). Ο υπολογισμός αυτός είναι μια πρώτη εκτίμηση του ισχαιμικού εγκεφαλικού και αποτελεί είσοδο σε επόμενα βήματα επεξεργασίας.
- Το βήμα που ακολουθεί έχει σκοπό να μειώσει τις λανθασμένες εκτιμήσεις της πρώτης πρόβλεψης. Για το σκοπό αυτό εκπαιδεύουμε ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης το οποίο έχει ως είσοδο την εικόνα που εξετάζουμε αλλα και το αποτέλεσμα της αρχικής πρόβλεψης. Το μοντέλο αυτό σε συνδυασμό με την εφαρμογή ορισμένων τοπολογικών περιορισμών δίνει την τελική πρόβλεψη για το έμφρακτο της τομής που εξετάζεται.
- Το τελευταίο βήμα αποτελείται από την μέτρηση της επιφάνειας του εμφράκτου (ισχαιμικό εγκεφαλικό) καθώς και τον καθορισμό και την αναγνώριση των ανατομικών περιοχών των οποίων έχουν πληγεί από το εγκεφαλικό. Το σύνολο των μετρήσεων της επιφάνειας του εμφράκτου σε κάθε τομή συνδυάζεται με το πάχος της κάθε τομής και αποτελεί την ογκομετρική ανάλυση της τομής.

Στο παρακάτω λειτουργικό διάγραμμα φαίνονται οι δύο κλάδοι της μεθοδολογίας.



Εικόνα 2.2. Λειτουργικό διάγραμμα σχεδιασμένου πλαισίου. **a)** Κατασκευή TTC άτλαντα. **b)** Αυτόματη επεξεργασία και ανάλυση στεφανιαίων τομών.

Κεφάλαιο 3, Εξαγωγη εξατομικευμένων τομών

A. Το πρόβλημα

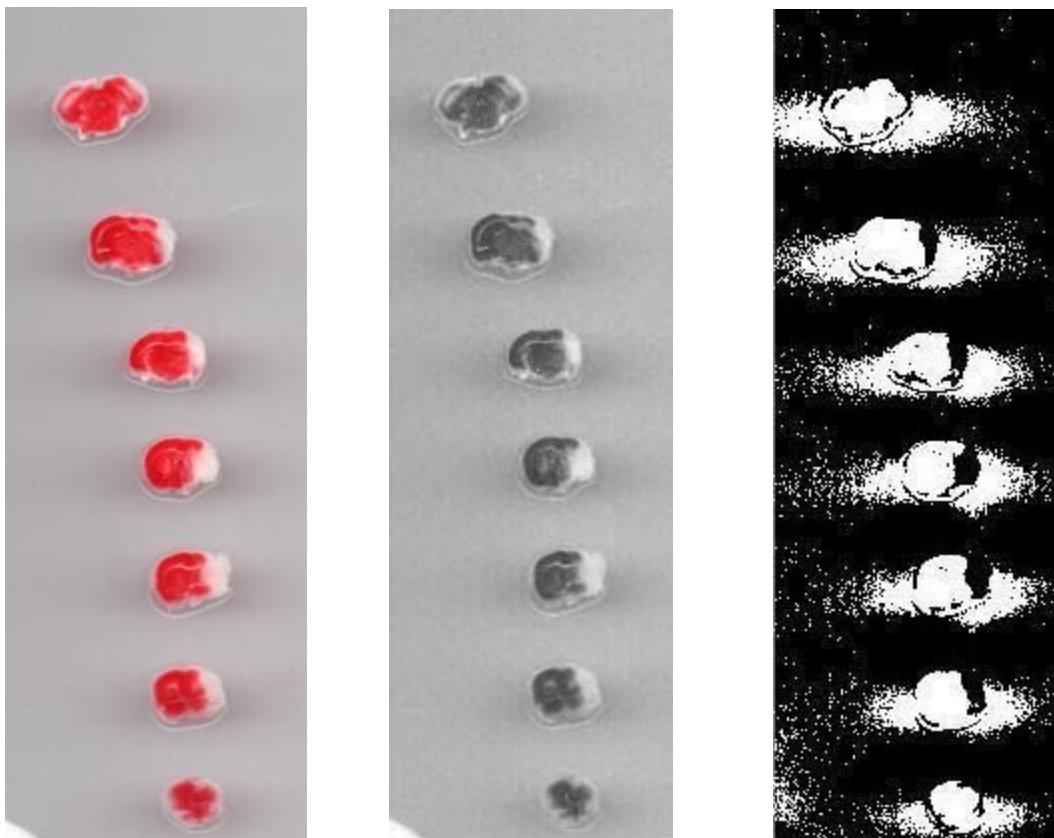
Οι στεφανιαίες τομές που απαρτίζουν τον εγκέφαλο που εξετάζεται κάθε φορά είναι κομμάτι της ίδιας ψηφιακής εικόνας. Ο λόγος που έχει επιλεγεί αυτή η προσέγγιση είναι πως ένας από τους βασικούς σκοπούς της μεθοδολογίας που σχεδιάστηκε είναι να μειώσει τον χρόνο απασχόλησης των ερευνητών με χρονοβόρες εργασίες, όπως η απόκτηση ή η χειροκίνητη ανάλυση της κάθε τομής χωριστά. Πρέπει λοιπόν να εξάγουμε την κάθε τομή και να την αναλύσουμε ξεχωριστά. Το προβλήμα που συναντήσαμε εδώ είναι πως η διακριτική ικανότητα μεταξύ του υποβάθρου (background) και των σημείων (εικονοστοιχείων) της εικόνας που απαρτίζουν ιστό εγκεφάλου στις τομές είναι πολύ μικρή (εικόνα 3.1.). Αυτό είναι αποτέλεσμα της χαμηλής αντίθεσης και της υποβαθμισμένης ποιότητας των εικόνων. Για την αντιμετώπιση των παραπάνω δυσκολιών καταφύγαμε με τη σειρά σε 3 διαφορετικές τεχνικές από τις οποίες επιλέξαμε την καλύτερη.



Εικόνα 3.1. Δύο παραδείγματα εγκεφάλου πτοντικού που έχει πληγεί από ισχαιμικό εγκεφαλικό. Κάθε εικόνα απεικονίζει τις πολλαπλές τομές που έχουν προκύψει επειτά από την εφαρμογή του πρωτοκόλλου TTC.

B. Κατωφλίωση Εικόνων

Ορισμός ψηφιακής εικόνας: Μια ψηφιακή εικόνα είναι η αναπαράσταση μιας δισδιάστατης εικόνας με τη χρήση πεπερασμένων ψηφιακών τιμών οι οποίες ονομάζονται εικονοστοιχεία (pixels). Κάθε εικονοστοιχείο βρίσκεται σε μια συντεταγμένη (x, y) στο χώρο τον δύο διαστάσεων και το χαρακτηρίζει μια τιμή φωτεινότητας $i = [0, 255]$ για εικόνες σε αποχρώσεις του γκρι (grayscale images). Η ίδια λογική εφαρμόζεται και για την αναπαράσταση έγχρωμων εικόνων όπου κάθε κανάλι (σε RGB σύστημα) της έγχρωμης εικόνας αποτελείται από εικονοστοιχεία που λαμβάνουν τις τιμές τους από το σύνολο $[0, 255]$. Περισσότερες πληροφορίες [17].



Εικόνα 3.2. α) έγχρωμη αναπαράσταση εικόνας εγκεφάλου. β) grayscale αναπαράσταση της εικόνας α). γ) δυαδική αναπαράσταση της εικόνας β) έπειτα από κατωφλίωση.

Η κατωφλίωση grayscale εικόνων αποτελεί μια τεχνική όπου, στην απλούστερη της μορφή, εφαρμόζουμε ένα κατώφλι T_h στα εικονοστοιχεία της

εικόνας, τέτοιο ώστε για κάθε σημείο (x, y) να ισχύει $i > Th$. Με τον τρόπο αυτό επιλέγουμε μόνο τα εικονοστοιχεία τα οποία ικανοποιούν αυτό το κατώφλι.

Στο επιμέρους αρχικό πρόβλημα που παρουσιάζεται σε αυτή την εργασία, οι εικόνες αφού μετατραπούν σε grayscale, επεξεργάζονται από μία απλή διαδικασία κατωφλίωσης. Έπειτα από πιλοτικές δοκιμές, ενα κατώφλι T_b επιλέχθηκε για την παραπάνω επεξεργασία. Όπως δείχνουμε και στις παρακάτω δοκιμές η αντίθεση στα όρια της κάθε τομής με το υπόβαθρο, δεν επιτρέπει τον επιτυχή διαχωρισμό των τομών. Εδώ θα θέλαμε να σημειωθεί ότι ο στόχος δεν είναι η ιδανική κατάτμηση των τομών από το background αλλα ο ακριβής εντοπισμός και εξαγωγή των επιμέρους τομών από την αρχική εικόνα.

C. Εντοπισμός Αντικειμένων

Για τον εντοπισμό των εξατομικευμένων στεφανιαίων τομών χρησιμοποιούνται τεχνικές ομαδοποίησης εικονοστοιχείων και εφαρμογής τοπικών περιορισμών¹⁸. Από την αρχική εικόνα που προκειται να επεξεργαστεί μεταβαίνουμε στην επεξεργασία της δυαδικής εικόνας BW που παράξαμε μετα την εφαρμογή του κατωφλίου T_b . Στη δυαδική εικόνα BW ο στόχος του προβλήματος μετασχηματίζεται στην ομαδοποίηση και επιλογή συγκεκριμένων εικονοστοιχείων που ενδέχεται να αποτελούν μια μεμονωμένη τομή. Σε κάθε ομάδα ανατίθεται μια ετικέτα (label) και τα εικονοστοιχεία της ομάδας περικλείονται από ένα Axis Aligned Bounding Box (AABB) [19]. Τέλος σε κάθε αναγνωρισμένη ομάδα, εισάγουμε τοπολογικούς περιορισμούς που πρέπει να ικανοποιούνται για κάθε πιθανή στεφανιαία τομή και αφορούν την ελάχιστη επιφάνεια. Η ελάχιστη επιφάνεια ομάδος, ορίζεται ως η ελάχιστη πιθανή επιφάνεια που μπορει να καταλαμβάνει μια στεφανιαία τομή εγκεφάλου ενήλικου προντικού.

Η παραπάνω απλοική μέθοδος, αν και ιδιαίτερα αποδοτική δεν μπορεί να επιφέρει σταθερά αποτελέσματα. Εγκεφαλικά τείνουν να εμφανίζονται μέχρι και τα όρια της κάθε τομής και λαμβάνουν πολύ κοντινές τιμές φωτεινότητας με αυτές του υπόβαθρου, κατι το οποίο κατά την διαδικασία εξαγωγής των εξατομικευμένων τομών οδηγεί σε μερική απώλεια του ιστού για τις τομές που εμφανίζουν αυτή τη συμπεριφορά.

D. Εναλλακτικές Προσεγγίσεις και Παρατηρήσεις

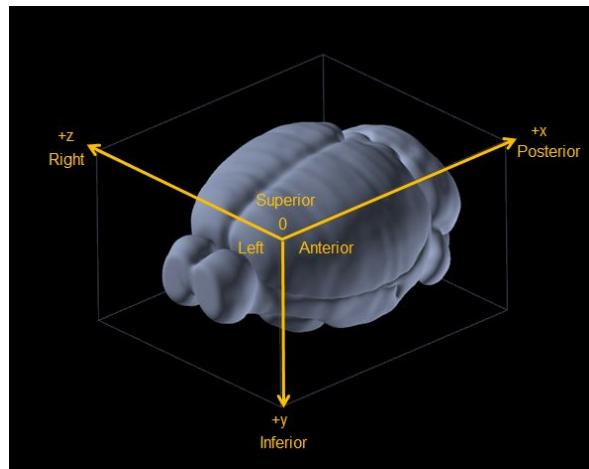
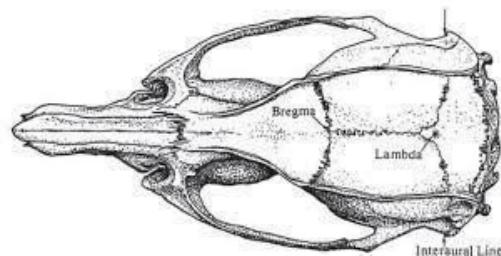
Η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε μέχρι τώρα μπορεί να διατηρηθεί και να χρησιμοποιηθεί με μικρές αλλαγές που θα βελτιώσουν το αποτέλεσμα. Για την ακρίβεια το μόνο βήμα που χρειάζεται να αλλάξει είναι η εξαγωγή της δυαδικής εικόνας BW . Μια λογική επέκταση είναι να εκμεταλλευτούμε το γεγονός ότι οι εικόνες που επεξεργαζόμαστε είναι έγχρωμες. Αυτό που ακολουθεί είναι η

έγχρωμη κατωφλίωση (color thresholding). Σε αυτή την περίπτωση ορίζουμε ένα κατώφλι για το κάθε κανάλι της έγχρωμης εικόνας και με αυτόν τον τρόπο υπολογίζουμε μία νέα δυαδική μάσκα BW . Η διαδικασία που ακολουθεί για την εύρεση των τομών είναι η ίδια με την παραπάνω (εικόνα 3.2. γ). Τα αποτελέσματα που εξάγαμε σε αυτή την περίπτωση δεν παρουσίασαν ιδιαίτερη βελτίωση, πιλοτικές δοκιμές ακολούθησαν και σε αυτή την περίπτωση για να οριστούν τα τρία απαραίτητα κατώφλια T_R , T_G , T_B , όπου οι δείκτες R, G, B υποδεικνύουν τα τρία κανάλια της έγχρωμης εικόνας.

Παρατηρούμε πως, αν και η μέθοδος της έγχρωμης κατωφλίωσης εξετάζει το ζήτημα αξιοποιώντας περισσότερες πληροφορίες (έγχρωμη αναπαράσταση), είναι πιο ευαίσθητη σε μικρές μεταβολές κατά τη διαδικασία της απόκτησης των εικόνων στην ψηφιακή τους μορφή. Μερικές από τις πιο σημαντικές παραμέτρους είναι, η φωτεινότητα του χώρου, η δράση της βαφής TTC, ο χρόνος παραμονής στο ψυγείο καθώς και οι διαφορές που παρουσιάζονται μεταξύ εγκεφάλων διαφορετικών ζώων. Η διαφοροποίηση στην φωτεινότητα των εικόνων, αν και όχι επιθυμητή είναι κάτι αναμενόμενο, τέτοιες διαφορές παρατηρούνται ακόμη και σε πολύ πιο συμπαγή πρότυπα απόκτησης ιατρικών εικόνων όπως οι Μαγνητικές Τομογραφίες (MRI), οι Αξονικές τομογραφίες (CT) κ.α.

Η τελευταία προσέγγιση που δοκιμάστηκε αποτελεί την προσέγγιση και την οποία ακολουθείται. Στην προσέγγιση αυτή υλοποιούμε τεχνικές *image classification* και κάνουμε χρήση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης. Συγκεκριμένα χρησιμοποιούμε το μοντέλο μηχανικής μάθησης του αλγορίθμου Random Forest [20,21]. Ο random forest αποτελεί έναν επιτηρουμένο αλγόριθμο μηχανικής μάθησης που κάνει χρήση ομαδοποιημένων δυαδικών δέντρων για να προβλέψει σε αυτή την περίπτωση, αν το εικονοστοιχείο που εξετάζεται ανήκει είτε στην ομάδα του ιστού, δηλαδή απαρτίζει εικονοστοιχείο που περιγράφει κομμάτι κάποιας τομής, είτε ανήκει στην ομάδα του υπόβαθρου. Ο αλγόριθμος του Random Forest (RF) θα αναληθεί εκτενέστερα στο κεφάλαιο 5. Εδώ θέλουμε να εστιάσουμε στο γεγονός πως το μοντέλο RF που εκπαιδεύτηκε αξιοποιείται για την πρόβλεψη της δυαδικής μάσκας BW [64,68]. Αρχικά εκπαιδεύσαμε ένα μοντέλο RF με 3 εικόνες. Η κάθε εικόνα συνοδεύεται από την αντίστοιχη μάσκα της που υποδεικνύει τα εικονοστοιχεία τα οποία αναπαριστούν περιοχή του ιστού και τα εικονοστοιχεία τα οποία αναπαριστούν περιοχή του υπόβαθρου της εικόνας. Καινούργιες εικόνες εξετάζονται από το μοντέλο και για κάθε εικονοστοιχείο εκτιμάται η πιθανότητα του p_i , όπου $i = 1, \dots, N$ το σύνολο των εικονοστοιχείων, και εκφράζει το ενδεχόμενο να ανήκει στην ομάδα των εικονοστοιχείων που αναπαριστούν ιστό. Στη συνέχεια εφαρμόζουμε ένα κατώφλι με τιμή 0.7, το οποίο σημαίνει ότι η δυαδική μάσκα BW που θα κατασκευάσουμε θα απαρτίζει εικονοστοιχεία τα οποία προβλέφθηκαν από το μοντέλο, με τιμή

μεγαλύτερη από 70%, να είναι εικονοστοιχεία που ανήκουν στην ομάδα που απεικονίζει σημεία του ιστού. Τέλος ακολουθείται η ίδια διαδικασία που ακολουθήθηκε και για την επεξεργασία των δυαδικών μασκών στις προηγούμενες τεχνικές. Ένα AABB χαρακτηρίζει την κάθε τομή και χρησιμοποιείται για να την εξάγουμε ξεχωριστά (εικόνα 3.4.). Οι επιμέρους τομές εξετάζονται οπτικά από έναν ειδικό νευροεπιστήμονα και μια τιμή AP index (anteroposterior axis index) που δείχνει την θέση της κάθε τομής θετικά ή αρνητικά του σημείου bregma δίνεται σε κάθε νέα εικόνα (καθε στεφανιαία τομή) και αποτελεί το μέσο διάκρισης των επιμέρους στεφανιαίων τομών (εικόνα 3.3.). Σε αυτό το σημείο σημειώνουμε πως δεν πραγματοποιείται καμία περαιτέρω επεξεργασία στις επιμέρους τομες.



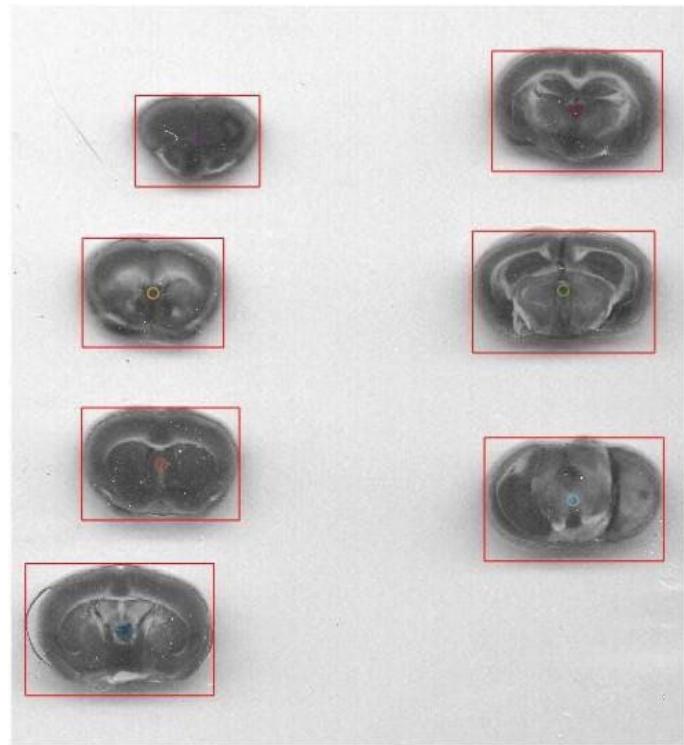
Εικόνα 3.3. α) Σκελετός κεφαλής ποντικού (σημείο bregma)⁶. **β)** τρισδιάστατος χώρος⁷.

⁶ Reproduced by:

https://etd.ohiolink.edu/!etd.send_file?accession=ouhonors1524828526830907&disposition=inline

⁷ Reproduced by: Allen Institute for Brain Science. Allen Brain Atlas API. Available from:

<http://help.brain-map.org/display/devmouse/API>



Εικόνα 3.4. Εντοπισμός επιμέρους στεφανιαίων τομών, περιγεγραμμένες από ΑΑΒΒ.

Κεφάλαιο 4, Προεπεξεργασία Δεδομένων

Κατάτμηση Υποβάθρου (Background segmentation)

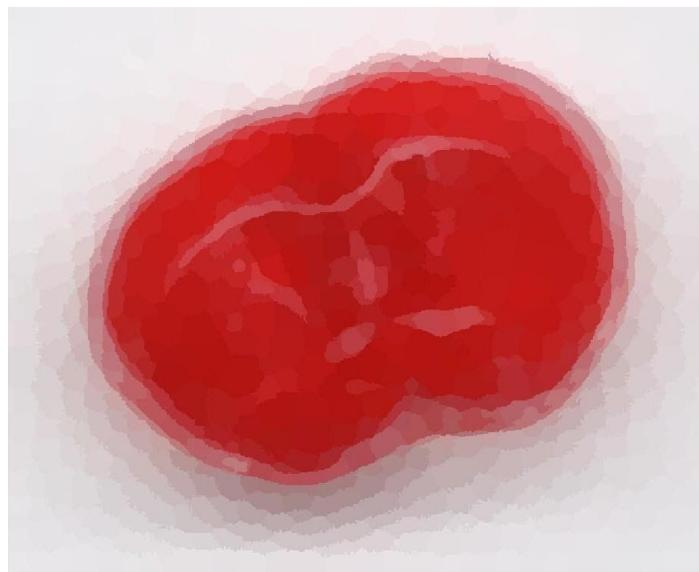
Σε κάθε έναν από τους δύο βασικούς κλάδους της μεθοδολογίας μας, είτε στον κλάδο κατασκευής του TTC ατλαντα είτε στον κλάδο της αυτοματοποιημένης ανάλυσης νέων τομών (βλέπε λειτουργικό διάγραμμα, εικόνα 2.2. b), πριν την χρήση οποιασδήποτε τομής, είναι απαραίτητη η προεπεξεργασία της. Η προεπεξεργασία της κάθε τομής αποτελείται από 2 βασικούς κλάδους. Ο πρώτος κλάδος αφορά τον ακριβή διαχωρισμό της κάθε εικόνας από το υπόβαθρο της. Ο διαχωρισμός αυτός είναι απαραίτητος για την επιτυχία του επόμενου βήματος της μεθοδολογίας (image registration). Λόγο της περιπτής πληροφορίας που περιέχεται στο υπόβαθρο της κάθε τόμης, καθώς και τα μη σαφή όρια του υπόβαθρου με τον ιστό, ο αλγόριθμος του image registration είναι καταδικασμένος να αποτύχει. Για το λόγο αυτό, σε αυτό το πρόβλημα θεωρούμε πως οποιαδήποτε πληροφορία που εμφανίζεται σε κάθε επιμέρους εικόνα τομής και δεν αναπαριστά κομμάτι του ιστού, φυσιολογικού ή μη, θεωρείται θόρυβος. Προβαίνουμε λοιπόν στην προεπεξεργασία της κάθε τομής με σκοπό την δημιουργία μιας μάσκας που θα διαχωρίζει ακριβώς τα όρια του ιστού και του υπόβαθρου.

Ο δεύτερος κλάδος της προεπεξεργασίας γίνεται πάλι με γνώμονα την επιτυχία του image registration και αφορά την ευθυγράμμιση των τομών. Λόγω της τοποθέτησης των τομών στο ψηφιακό scanner εμφανίζονται τομές με διαφορετικές γωνίες ως προς τον οριζόντιο άξονα. Εδώ ορίζουμε τη γωνία ως προς τον οριζόντιο άξονα να είναι αυτή που δημιουργεί ο κύριος άξονας της εικόνας με τον οριζόντιο άξονα. Ο κύριος άξονας αποτελεί τον άξονα για τον οποίο παρουσιάζεται η μέγιστη χωρική διασπορά των εικονοστοιχείων που απαρτίζουν κομμάτι του ιστού. Το βήμα αυτό είναι υπεύθυνο για μία αρχική ευθυγράμμιση των τομών. Η ανάγκη για την επεξεργασία αυτή αποδίδεται στην περίπτωση όπου η γωνία που σχηματίζουν οι κύριοι άξονες δύο εικόνων που πρόκειται να ευθυγραμμιστούν (βήμα image registration), υπερβαίνει τη γωνία αναζήτησης του αλγορίθμου ευθυγράμμισης (βλέπε κεφάλαιο 5). Με την ευθυγράμμιση της κάθε τομής στον οριζόντιο άξονα εξαλειφουμε το παραπάνω πρόβλημα.

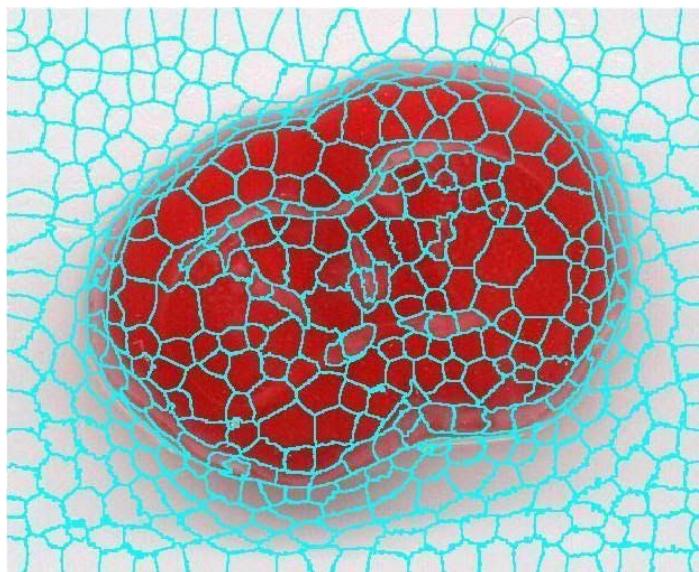
Τμηματοποίηση με τη μέθοδο των Superpixels

Η πρώτη επεξεργασία που γίνεται στην εικόνα είναι ο διαχωρισμός της σε υπερ-εικονοστοιχεία (superpixels). Ορίζουμε ως superpixel [17,22] μια ομάδα από μεμονωμένα εικονοστοιχεία (pixels) τα οποία μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά, εδώ, την φωτεινότητα και το γεγονός ότι πρόκειται για ομάδα γειτονικών εικονοστοιχείων. Τα superpixels αποτελούν δομικό λίθο για πολλές κλασικές προσεγγίσεις όσον αφορά τη διαδικασία της κατάτμησης εικόνας (image segmentation). Μερικά από τα

πλεονεκτήματα που προσφέρουν είναι ότι περιέχουν περισσότερη πληροφορία από τα μεμονωμένα pixels (εικονοστοιχεία) και χρησιμοποιούνται σε απαιτητικά ως προς τον όγκο των δεδομένων προβλήματα καθώς μειώνουν σημαντικά τον υπολογιστικό φόρτο. Κάθε superpixel κατασκευάζεται με τη χρήση πολλών διαφορετικών εικονοστοιχείων και κατα αυτή την έννοια ένα superpixel αποτελεί περιγραφή μιας γειτονιάς (ένα κομμάτι του χώρου). Στο συγκεκριμένο πρόβλημα τα χρησιμοποιούμε για το λόγω ότι κάθε superpixel περιέχει περισσότερη πληροφορία από τα μεμονωμένα pixels (εικόνα 4.1, 4.2), περιέχει πληροφορία της συγκεκριμένης γειτονιάς. Το γεγονός αυτό λειτουργεί θετικά στην διαδικασία της σωστής ομαδοποίησης και κατα συνέπεια σωστής κατάτμησης ορισμένων περιοχών.



Εικόνα 4.1. Αναπαράσταση τομής με superpixels, 1% του αρχικού πλήθους των pixels.



Εικόνα 4.2. Σκιαγράφηση των περιοχών που απαρτίζει κάθε superpixel.

Συσταδοποίηση με K-means

Ο k-means είναι ένας αλγόριθμος ομαδοποίησης δεδομένων ο οποίος διαχωρίζει ένα χώρο δεδομένων σε ομάδες, κάθε μεμονωμένο σημείο δεδομένων (εικονοστοιχείο) είναι αναγκασμένο να ανήκει σε μία ομάδα. Η κάθε ομάδα περιγράφεται από ένα κέντρο το οποίο ορίζεται να είναι ο στατιστικός μέσος όρος των τιμών των δεδομένων της εκάστοτε ομάδας [23]. Πιο συγκεκριμένα, έστω $\{i_1, i_2, \dots, i_n\}$ ενα διάνυσμα παρατηρήσεων (τιμών εικονοστοιχείων). Με τη μορφη

$$I = \begin{bmatrix} i_1 \\ i_2 \\ \vdots \\ i_n \end{bmatrix}$$

Κατά την ομαδοποίηση των εικονοστοιχείων, κάθε συνιστώσα του διανύσματος I αναπαριστά την τιμή φωτεινότητας του εικονοστοιχείου. Εάν πραγματοποιούμε ομαδοποίηση έγχρωμων εικόνων, το I εκφράζει τότε ένα τρισδιάστατο διάνυσμα, η κάθε συνιστώσα του οποίου εκφράζει την ένταση (τιμή φωτεινότητας) ενός εικονοστοιχείου σε ένα από τα τρία βασικά κανάλια της εικόνας. Ο στόχος της ομαδοποίησης k-means είναι η διαμέριση του αρχικού συνόλου Q ($k \leq Q$) των παρατηρήσεων σε k ξένα μεταξύ τους σύνολα ομάδων $C = \{C_1, C_2, \dots, C_k\}$, έτσι ώστε να ικανοποιείται το παρακάτω κριτήριο βελτιστότητας:

$$\arg \min_C = \left(\sum_{j=1}^k \sum_{I \in C_i} \|I - m_i\|^2 \right)$$

οπου m_i είναι το μέσο διάνυσμα (ή κεντροειδές) των δειγμάτων στο σύνολο C_i και $\|\arg\|$ είναι η διανυσματική νόρμα του ορίσματος (συνήθως η ευκλείδεια νόρμα). Με λίγα λόγια, αναζητούμε την ομαδοποίηση των εικονοστοιχείων σε $C = \{C_1, C_2, \dots, C_k\}$ τέτοια ώστε το άθροισμα των αποστάσεων από κάθε σημείο σε ένα σύνολο, προς το μέσο αυτου του συνόλου, να έχει την ελάχιστη τιμή. Αυτή η διαδικασία αποτελεί μια επαναληπτική μέθοδο στην οποία η κάθε επανάληψη απαιτεί τον υπολογισμό του μέσου διανύσματος για το κάθε σύνολο C_i έως ότου η μέθοδος συγκλίνει. Δηλαδή ο τελευταίος υπολογισμός των μέσων διανυσμάτων απέχει ελάχιστα από τον ακριβώς προηγούμενο.

Στο συγκεκριμένο πρόβλημα το κάθε κέντρο αναπαριστά μια ομάδα από εικονοστοιχεία που έχουν κοντινές τιμές (φωτεινότητες). Η χρήση του αλγορίθμου γίνεται σε έγχρωμη εικόνα και στο χώρο του HSV (hue, saturation, value) μοντέλου. Οι

ομάδες με τη σειρά τους απαρτίζουν 1) εικονοστοιχεία τα οποία ανήκουν σε κομμάτι του υποβάθρου (background), 2) εικονοστοιχεία τα οποία ανήκουν σε κομμάτι του υγιή ιστού, 3) εικονοστοιχεία που ανήκουν σε κομμάτι του ιστού που έχει πληγεί από το ισχαιμικό εγκεφαλικό. Σημειώνουμε εδώ πως κατά την βαφή των εγκεφάλων με την TTC ουσία εμφανίζονται υγιείς περιοχές με τιμές φωτεινότητας στο εύρος των περιοχών του εγκεφαλικού (ομάδα 3). Το γεγονός αυτό συνδέεται με τη συμπεριφορά τους κατά την αλληλεπίδραση τους με τη βαφή και εμφανίζεται σε ανατομικές περιοχές όπως η δομή του μεσολοβίου (corpus callosum) ή σε περιοχές στα όρια της στεφανιαίας τομής που επηρεάζονται από την διαδικασία της ψύξης. Οι ανατομικές περιοχές οι οποίες αναμένεται να παρουσιάσουν την παραπάνω συμπεριφορά είναι συγκεκριμένες και εύκολα αναγνωρίζονται κάνοντας χρήση της πληροφορίας που παρέχεται από τον TTC άτλαντα, ωστόσο λόγω της απρόβλεπτης συμπεριφοράς της βαφής κατά την διαδικασία της ψύξης η διαδικασία αυτή κρίνεται ανεπαρκής για τον εντοπισμό του ισχαιμικού εγκεφαλικού και αξιοποιείται αποκλειστικά για την κατάτμηση του υποβάθρου.

K-means classification vs K-means clustering, οι τεχνικές classification και clustering δεν διαφέρουν πολύ μεταξύ τους. Στη βιβλιογραφία ο k-means αλγόριθμος εμφανίζεται ως αλγόριθμος clustering, κάτι το οποίο σημαίνει πως οι ομάδες των δεδομένων που δημιουργούνται δεν γνωρίζουμε σε ποιές από τις 3 ομάδες που ορίσαμε ανήκουν. Το πρόβλημα αυτό επιλύεται στη συγκεκριμένη προσέγγιση και ο k-means μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε προβλήματα classification, δηλαδή προβλήματα τα οποία γνωρίζουμε την αντιστοίχιση των υπολογισμένων ομάδων με τις ορισμένες ομάδες. Εδώ η αντιστοίχιση επιτυγχάνεται με την αρχικοποίηση των κέντρων των ομάδων που αναμένεται να δημιουργηθούν κατά την εκτελεση του αλγορίθμου. Στο δικό μας πρόβλημα ακολούθησαν 10 δοκιμές, σε κάθε δοκιμή ανανεώνεται το κάθε κέντρο. Με την ολοκλήρωση των δοκίμων υπολογίστηκε το μέσο κέντρο φωτεινότητας για κάθε μία από τις 3 ομάδες.

Markov Random Fields (MRF)

Τα μοντέλα Markov Random Fields (MRF) [24,25] έχουν αξιοποιηθεί στην επίλυση διαφόρων προβλημάτων στο χώρο την ανάλυσης ψηφιακών εικόνων και της υπολογιστικής όρασης [56]. Στην εργασία αυτή αξιοποιούμε τα MRF για την επίλυση του προβλήματος της κατάτμησης εικόνας και συγκεκριμένα της βελτιστοποίησης της ομαδοποίησης που επιτυγχάνεται μετά την χρήση του k-means. Το πρόβλημα μπορεί να παραταθεί απλοϊκά στη γενική του μορφή ώς ένα πρόβλημα ορισμένου γράφου (μη-κατευθυνόμενου), σκοπός του οποίου είναι να καταγράψει τις στατιστικές σχέσεις μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών που θέλουμε να περιγράψουμε, εδώ τα εικονοστοιχεία της εικόνας. Για τη βελτιστοποίηση της αρχικής ομαδοποίησης των εικονοστοιχείων (με

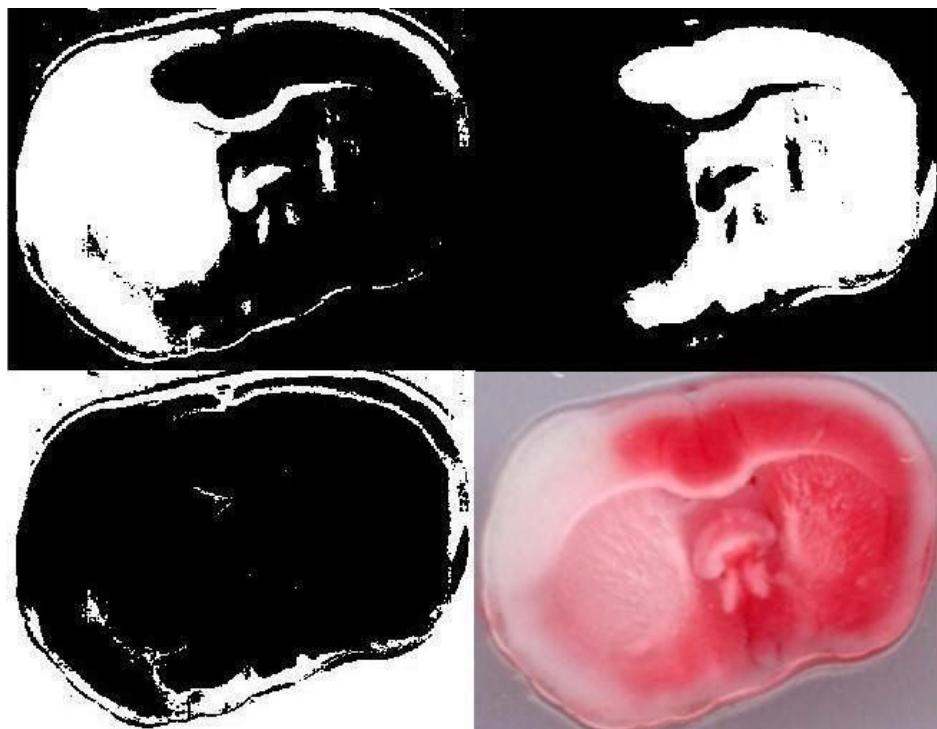
χρήση k-means) θα ορίσουμε το πρόβλημα αυτό ως εξής: έστω ένα σύνολο εικονοστοιχείων V οι οποίες αποτελούν τις κορυφές του ενός γράφου G . Οι ακμές στο γράφο G ορίζονται ως ε και περιγράφουν τη σχέσεις μεταξύ των τυχαίων μεταβλητών (εικονοστοιχεία της εικόνας). Ακόμη ορίζουμε ένα σύνολο από ετικέτες (ομάδες) L που πρέπει να αναθέσουμε σε κάθε κορυφή V_i , οπου $i = 1, \dots, N$ και N ο αριθμός των εξεταζόμενων εικονοστοιχείων. Στο σημείο αυτό εισάγουμε τη θεωρία των MRF. Κάθε φορά που επιχειρούμε να αναθέσουμε μια ετικέτα από το σύνολο L σε μία κορυφή του G υπολογίζουμε το κόστος $g_p(x_p)$, σύμφωνα με την singleton potential function, ενώ κάθε φορά που που θέλουμε να αναθέσουμε ένα ζευγάρι από ετικέτες, έστω x_{p_1} και x_{p_2} σε δύο δια-συνδεδεμένες τυχαίες μεταβλητές p_1 και p_2 (κορυφές του γράφου G) υπολογίζουμε ένα δεύτερο κόστος $f_{p_1 p_2}(x_{p_1}, x_{p_2})$ (pairwise potential function, ppf). Όσον αφορά τα κόστη spf και ppf αποτελούν παραμέτρους που ορίζονται ξεχωριστά σε κάθε διαφορετικό πρόβλημα. Για παράδειγμα στη διαδικασία της κατάτμησης της εικόνας για κάθε ομάδα (3 ομάδες στο συγκεκριμένο πρόβλημα) εικονοστοιχείων καταγράφεται μια συνάρτηση πικνότητας πιθανότητας $\pi(\chi)$ και μπορούμε να γράψουμε για την spf ότι $g_p = -\log(\pi(\chi_p))$. Όπου η $\pi(\chi)$ υπολογίζεται από την έξοδο της αρχικής ομαδοποίησης k-means. Τέλος ο σκοπός μας κατα την ανάθεση των ομάδων (ετικετών) είναι να επιλέξουμε για την κάθε κορυφή (κάθε εικονοστοιχείο) μια από τις 3 διαθέσιμες ομάδες η οποία ελαχιστοποιεί το αντίστοιχο κόστος. Το πρόβλημα ανάγεται σε ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης όπου προσπαθούμε να ελαχιστοποιήσουμε τη σχέση:

$$\underset{\{x_p\}}{\operatorname{argmin}} P(g, f) = \sum_{p \in V} g_p(x_p) + \sum_{(p_1, p_2 \in \varepsilon)} f_{p_1 p_2}(x_{p_1}, x_{p_2})$$

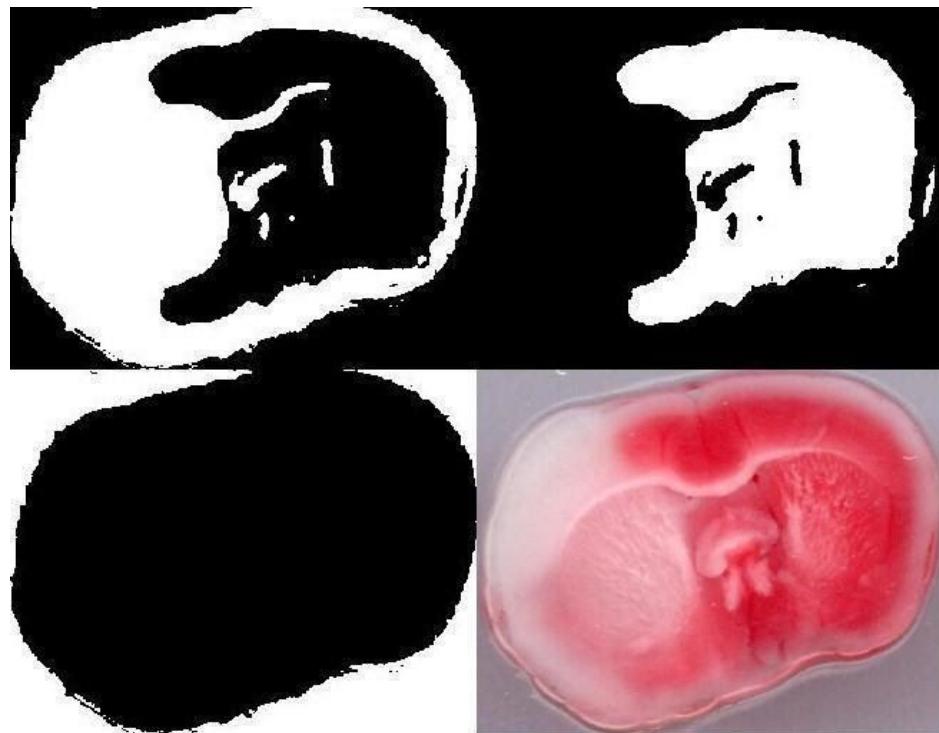
Κατάτμηση Υποβάθρου (Background Segmentation)

Η διαδικασία εξαγωγής του υπόβαθρου (background, BG) ξεκινά με τον διαχωρισμό της εικόνας σε superpixels (...μεγεθος superpixel κτλ). Έπειτα, ορίζουμε τις φωτεινότητες του εκάστοτε superpixel (στην στεφανιαία τομή TTC που εξετάζεται) ως ένα διάνυσμα $I = [i_1, i_2, \dots, i_v]$. Ορίζουμε τις ετικέτες των ομάδων (background, lesion, healthy) στη διαδικασία του image segmentation να είναι $S = [s_1, s_2, s_3]$, όπου το s_i προσδιορίζει σε ποιά από τις 3 ομάδες ανήκει το κάθε superpixel. Οι αντίστοιχες ομάδες, όπως έχει αναφερθεί, είναι (1) το background όπου χαρακτηρίζεται από το s_1 , (2) η υγιής ομάδα όπου χαρακτηρίζεται από το s_2 και (3) η ομάδα του ισχαιμικού εγκεφαλικού όπου χαρακτηρίζεται από το s_3 . Ακολουθεί ομαδοποίηση k-means οπού τα νέα εικονοστοιχεία της εικόνας (superpixels) ομαδοποιούνται και χαρακτηρίζονται ώστε να ανήκουν σε μία ομάδα s_i , όπου $i = 1, 2, 3$. Με την ολοκλήρωση του k-means δημιουργούμε τρεις δυαδικές εικόνες που αναπαριστούν τις τρεις πιθανές ομάδες

δεδομένων (εικόνα 4.3.). Στο σημείο αυτό παρατηρείται το γεγονός πως, λόγω της έλλειψης αντίθεσης των εικόνων στα όρια του ιστού με το υπόβαθρο μερικά εικονοστοιχεία έχουν ταξινομηθεί σε λανθασμένη ομάδα s_i , συγκεκριμένα η σύγχυση παρατηρείται ανάμεσα στα εικονοστοιχεία που ανήκουν στην ομάδα του υποβάθρου και σε εικονοστοιχεία που ανήκουν στα όρια του ιστού και του υποβάθρου. Για την επίλυση αυτού του προβλήματος εκτελούμε βελτιστοποίηση της ομαδοποίησης των δεδομένων με χρήση MRF [24,26]. Με το πέρας της του βήματος αυτού ολοκληρώνεται η ομαδοποίηση των εικονοστοιχείων (εικόνα 4.4.). Επιλέγουμε ως υπόβαθρο όλα τα superpixels που ανήκουν στην ομάδα s_1 και δημιουργούμε μια δυαδική μάσκα $BG_{class}(\chi)$, οπού χ τα εικονοστοιχεία της εικόνας BW και $\chi \in s_1$.

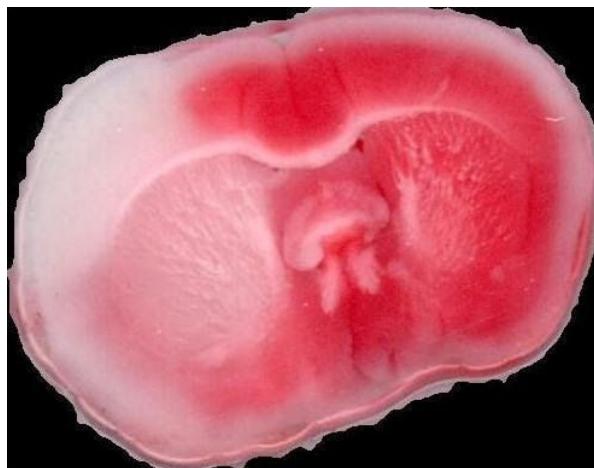


Εικόνα 4.3. K-means ομαδοποίηση δεδομένων.



Εικόνα 4.4. MRF βελτιστοποίηση ομάδων.

Η κατάτμηση του ιστού από το υπόβαθρο ολοκληρώνεται με την εξής διαδικασία: Ορίζουμε την δυαδική εικόνα $BG_{mask}(x) = \overline{BG_{class}(x)}$, όπου ο τελεστής "•" είναι ο τελεστής άρνησης και η κατάτμηση του υποβάθρου ορίζεται από τη σχέση $V_{segmented}(x) = V(x) \circ BG_{mask}(x)$, (εικόνα 4.5.) όπου $V(x)$ η στεφανιαία τομή που επεξεργάζεται και ο τελεστής “◦” αποτελεί τον πολλαπλασιασμό Hadamard, όπου και εκτελείται εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο.



Εικόνα 4.5. Στεφανιαία τομή μετά από κατάτμηση υποβάθρου.

Τέλος, σε μερικές τομές δοκιμάστηκε και χρησιμοποιείται ένα ακόμη βήμα βελτιστοποίησης βασισμένο στην τεχνική των Active Contour Segmentation (ACS) [27-29, 52]. Η ACS που χρησιμοποιούμε εδώ βασίζεται στον εντοπισμό των ορίων μεταξύ των περιοχών που θέλουμε να διαχωρίσουμε σε μία εικόνα. Η αρχικοποίηση αυτού του ορίου γίνεται μέσω της BG_{mask} . Ο ACS αλγόριθμος παραμορφώνει το αρχικό όριο (BG_{mask}) βελτιστοποιώντας μια συνάρτηση ενέργειας. Η συνάρτηση αυτή ενσωματώνει πληροφορίες για τις ακμές που εμφανίζονται στην εικόνα κοντά στα όρια που τίθενται από τη BG_{mask} και στόχος της είναι να εντοπίσει το σημείο που εμφανίζεται η ισχυρότερη ακμή. Η τελική BG_{mask} ανανεώνεται από το αποτέλεσμα του ACS και εφαρμόζεται στην εξατομικευμένη τομή ολοκληρώνοντας έτσι τη διαδικασία της κατάτμησης του υποβάθρου.

Principal Component Analysis (PCA)

Το μόνο βήμα που μένει για να ολοκληρωθεί η προεπεξεργασία των δεδομένων είναι η ευθυγράμμιση των τομών ώστε η γωνία θ που σχηματίζει ο κύριος άξονας της τομής με τον οριζόντιο άξονα, να είναι 0 [30]. Για το σκοπό αυτό υλοποιήθηκε ο αλγόριθμος του PCA στη δυαδική μάσκα που αναπαριστά όλα τα σημεία του ιστού BG_{mask} . Εδώ ο αλγόριθμός PCA χρησιμοποιείται για να υπολογίσουμε τον άξονα στον οποίο παρουσιάζεται η μέγιστη διασπορά των δεδομένων (χωρικά), ο άξονας αυτός ορίζεται στη συγκεκριμένη εργασία ως κύριος άξονας ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως fist Principal Component ή PCA1. Λόγω της μορφολογίας των στεφανιαίων τομών του εγκεφάλου, ο άξονας αυτός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την καθολική περιστροφή και ευθυγράμμιση όλων των τομών με τον οριζόντιο άξονα. Πιο συγκεκριμένα για τον υπολογισμό της γωνίας θ καλούμαστε να υπολογίσουμε την διεύθυνση του PCA1. Έστω ο πίνακας

$$X = \begin{bmatrix} y_1 & x_1 \\ y_2 & x_2 \\ \vdots & \vdots \\ y_N & x_N \end{bmatrix}$$

που απαρτίζει τις συντεταγμένες των εικονοστοιχείων της δυαδικής μάσκας (BG_{mask}) όπου N το πλήθος των εικονοστοιχείων με τιμή 1. Το μέσο διάνυσμα m_x περιέχει τη μέση τιμή των στοιχείων για κάθε στήλη του πίνακα

$$m_x = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N X_k$$

Και ο πίνακας συνδιασποράς

$$P_x = \frac{1}{1-N} \sum_{k=1}^N (X_k - m_x)(X_k - m_x)^T$$

Η αφαίρεση του μέσου είναι σημαντική ώστε ο κύριος άξονας να εκφράζει τη μέγιστη διασπορά των δεδομένων. Ο P_x είναι ένας πραγματικός και συμμετρικός πίνακας 2x2. Συνεπώς, ο καθορισμός ενός ζεύγους ορθοκανονικών ιδιοδιανυσμάτων είναι εφικτός. Έστω ο P_x στη γενική του μορφή

$$P_x = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} var(x_i i) & cov(x_i j) \\ cov(x_i j) & var(x_j j) \end{bmatrix}$$

Για τον υπολογισμό των ιδιοτιμών και των ιδιοδιανυσμάτων και κατα συνέπεια του πρώτου κύριου άξονα πρέπει να λύσουμε την εξίσωση

$$(P_x - \lambda I)e = 0$$

Οπου I ο μοναδιαίος πίνακας, λ το διάνυσμα των ιδιοτιμών και e τα ιδιοδιανυσματα. Οι ιδιοτιμές εκφράζουν το μέτρο των διασπορών και τα ιδιοδιανύσματα την κατεύθυνση τους. Εμάς μας ενδιαφέρει ο υπολογισμός της διεύθυνσης του ιδιοδιανύσματος που αντιστοιχεί στην μεγαλύτερη ιδιοτιμή. Συνεπώς προχωραμε στον υπολογισμό. Αναζητούμε την λύση της (1) η οποία δεν είναι η τετριμένη, δηλαδή $e = 0$. Συνεπώς ο $(P_x - \lambda I)$ πρέπει να είναι μη ιδιόμορφος πίνακας και έτσι οδηγούμαστε στην χαρακτηριστική εξίσωση

$$\det(P_x - \lambda I) = 0$$

Όπου υπολογίζουμε τις ιδιοτιμές με την ακόλουθη σχέση

$$\lambda_1, \lambda_2 = \frac{\text{tr}(P_x) + \sqrt{(\text{tr}(P_x))^2 - 4|P_x|}}{2}$$

Και τέλος τα ιδιοδιανύσματα με την σχέση

$$e_j = \frac{1}{\sqrt{b^2 + (\lambda_j - a)^2}} \begin{bmatrix} b \\ \lambda_j - a \end{bmatrix}$$

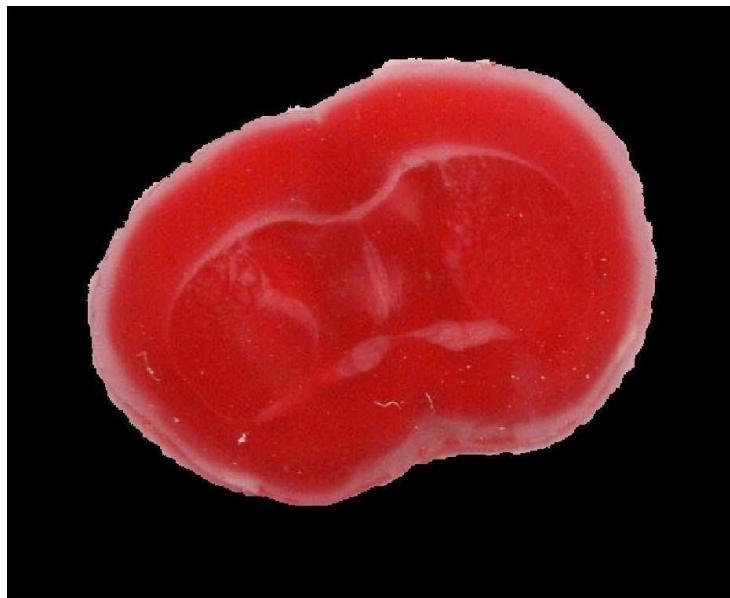
Η γωνία θ που θα σχηματίζει το ιδιοδιάνυσμα που αντιστοιχεί στη μέγιστη ιδιοτιμή με τον οριζόντιο άξονα συντεταγμένων είναι η γωνία περιστροφής που αναζητούμε. Η γωνία θ με τον οριζόντιο άξονα χρησιμοποιείται για να οριστεί ένας πίνακας γραμμικού μετασχηματισμού T_r , όπου

$$T_r = \begin{bmatrix} \cos(\theta) & -\sin(\theta) \\ -\sin(\theta) & \cos(\theta) \end{bmatrix}$$

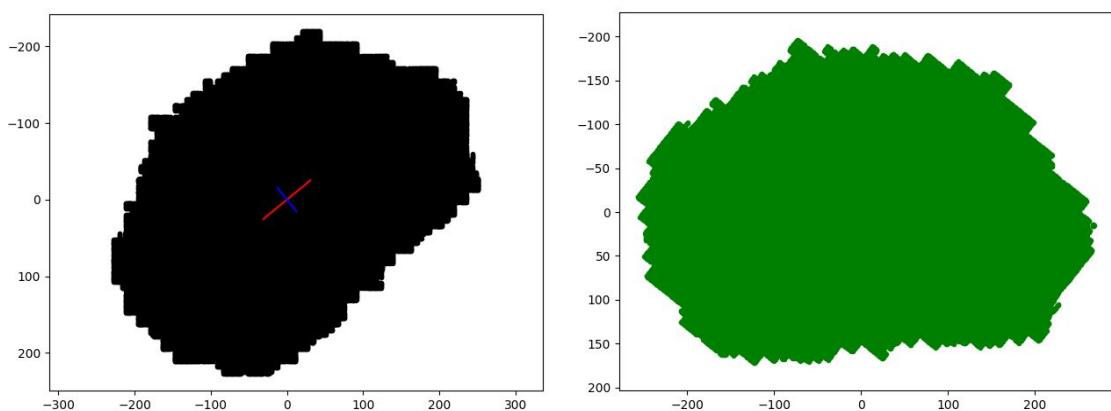
και ο μετασχηματισμός ο οποίος εφαρμόζεται στα εικονοστοιχεία της εικόνας μπορεί να περιγραφεί από μία εξίσωση της μορφής

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \end{bmatrix} = T_r \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}$$

ώστε οι θέσεις των μετασχηματισμένων εικονοστοιχείων x' , y' είναι τέτοιες ώστε η γωνία που θα σχηματίζει ο κύριος άξονας με τον οριζόντιο άξονα είναι ίση με το 0. Μετά την εφαρμογή του T_r στην εικόνα ο PCA1 ταυτίζεται με τον οριζόντιο άξονα και η προεπεξεργασία της κάθε τομής έχει ολοκληρωθεί.



Εικόνα 4.6. Μη ευθυγραμμισμένη στεφανιαία τομή.



Εικόνα 4.7. α) Υπολογισμός κύριου άξονα. **β)** ευθυγράμμιση PCA rotation.

Κεφάλαιο 5, Δημιουργία/κατασκευή TTC άτλαντα

Σε αυτό το κεφάλαιο της εργασίας θα αναλύσουμε το λόγο ύπαρξης ενός TTC άτλαντα, τη χρήση του στη μεθοδολογία μας και την διαδικασία που ακολουθήθηκε για την κατασκευή του (εικόνα 2.2. α). Το πρόβλημα που αντιμετωπίζουμε, όπως έχει αναφερθεί (κεφαλαιο 2), χωρίζεται σε δύο βασικούς στόχους. Ο πρώτος στόχος αφορά τον εντοπισμό και τη μέτρηση του εγκεφαλικού σε μία στεφανιαία τομή εγκεφάλου. Η προσέγγιση αυτού του στόχου έχει αναλυθεί και σχολιαστεί σε διάφορα άρθρα στη διεθνή βιβλιογραφία [31-34]. Ωστόσο οι περισσότερες τεχνικές (πάνω σε πρωτόκολλα TTC) είτε βασίζονται σε τμήματα που απαιτούν χειροκίνητη είσοδο από χρήστη είτε αποδέχονται στα αποτελέσματα τους διάφορες μορφές εσφαλμένου εντοπισμού περιοχών (false positives, false negatives).

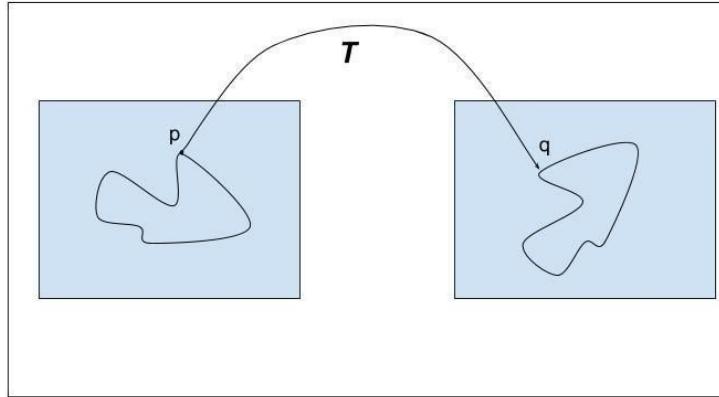
Πληθώρα των μεθόδων εντοπισμού του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε τομές TTC βασίζονται σε τεχνικές κατωφλίωσης και άλλες απλοϊκές μεθόδους οι οποίες κρίνονται ελλιπείς όσον αφορά την αρχική τους εκτίμηση και έπειτα επεξεργάζονται περαιτέρω από ειδικούς για το τελικό αποτέλεσμα. Η αιτία αυτής της συμπεριφοράς εξηγείται από το γεγονός ότι τα ισχαιμικά εγκεφαλικά σε τομές βαμμένες με TTC, (1) παρουσιάζουν εξαιρετικά όμοια εμφάνιση με υγιείς ανατομικές περιοχές του εγκεφάλου και (2) οτι η διαδικασία του TTC πρωτοκόλλου αποτελείται από πληθώρα παραμέτρων οι οποίες με τη παραμικρή διαφοροποίηση επηρεάζουν σημαντικά την εμφάνιση της κάθε τομής. Ο στατιστικός TTC άτλαντας μας παρέχει την ευχέρεια, αρχικά να εντοπίζουμε τέτοιου είδους περιοχές αλλα και τη δυνατότητα να εξετάζουμε το κάθε εικονοστοιχείο συγκρίνοντας το με την αναμενόμενη τιμή που παρουσιάζεται στον άτλαντα [55]. Εν κατακλείδι, για τον εντοπισμό του εμφράκτου δε θα βασιστούμε μόνο στην εμφάνιση μιας τομής αλλά και θα αξιοποιήσουμε τον TTC άτλαντα και ένα μοντέλο μηχανικής μάθησης.

Ο δεύτερος βασικός στόχος είναι η ονομασία των ήδη εντοπισμένων ανατομικών περιοχών. Πρόκειται για άλλη μια διαδικασία η οποία στα πειράματα που ακολουθούν το πρωτόκολλο TTC εκτελείται χειροκίνητα από ειδικούς είτε δεν εκτελείται καθόλου. Για την ολοκλήρωση του δεύτερου στόχου στρεφόμαστε ξανα προς την κατεύθυνση του άτλαντα. Το βήμα αυτό είναι εύκολο στην υλοποίηση καθώς κατα την κατασκευή του άτλαντα αξιοποιούμε έναν ήδη χαρτογραφημένο άτλαντα, τον Allen Brain Atlas (ABA) και ευθυγραμμίζουμε/αντιστοιχίζουμε τον ABA στον δικό μας TTC άτλαντα. Το μόνο που μένει για την ονομασία των πληγέντων ανατομικών περιοχών είναι να προβάλουμε τις εντοπισμένες περιοχές στους ανατομικούς χάρτες του ABA.

Αρχικά θα παρουσιάσουμε την διαδικασία της ευθυγράμμισης των εικόνων (image registration) η οποία είναι απαραίτητη στη διαδικασία της κατασκευής του TTC άτλαντα.

Ευθυγράμμιση εικόνων

Η διαδικασία του Image Registration (IR) μεταξύ δύο εικόνων έχει σκοπό την παραμόρφωση της κινούμενης εικόνας (Moving image) $I_M(x)$, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη δυνατή ευθυγράμμιση με τη σταθερή εικόνα (Fixed image) $I_F(x)$. Η διαδικασία IR είναι μια πολύ διαδεδομένη και χρησιμοποιημένη τεχνική στον χώρο της ανάλυσης και επεξεργασίας ψηφιακών εικόνων και βρίσκει μεγάλη εφαρμογή σε πολλές εφαρμογές, όπως, προβλήματα ευθυγράμμισης εικόνων από δορυφόρους, προβλήματα μηχανικής μάθησης, προβλήματα που αφορούν αναπαράσταση και επεξεργασία ιατρικών εικόνων κ.α. Η διαδικασία του IR υλοποιείται αναζητώντας τις απαραίτητες μετατοπίσεις $u(x)$ οπού κατα την εφαρμογή τους θα επιτευχθεί η χωρική ευθυγράμμιση της κινούμενης εικόνας $I_M(x + u(x))$ με τη σταθερή εικόνα στόχο, $I_F(x)$ [35,58]. Ο μετασχηματισμός αυτός ορίζει την αντιστοίχιση των εικονοστοιχείων της σταθερής εικόνας στην κινούμενη εικόνα και μπορεί να γραφτεί στη γενική μορφή $T(x) = x + u(x)$.



Εικόνα 5.1. Image registration, αριστερά η σταθερή εικόνα, δεξιά η κινούμενη εικόνα.

Έπειτα ακολουθεί η αξιολόγηση του μετασχηματισμού. Η αξιολόγηση αυτή εκφράζεται από μία συνάρτηση απόστασης ή αντίστοιχα από μία συνάρτηση ομοιότητας (Similarity measure) η οποία ποσοτικοποιεί την διαφορά των δύο εικόνων. Τέτοιους είδους συναρτήσεις απόστασης αποτελούν μετρικές όπως η Sum of Square Distances (SSD), το correlation ratio και η Mutual Information (MI). Καλούμαστε λοιπόν να λύσουμε το παρακάτω πρόβλημα

$$\hat{T} = \underset{T}{\operatorname{argmin}} C(T; I_F, I_M) \quad , \text{και}$$

$$C(T; I_F, I_M) = -S(T; I_F, I_M) + \gamma P(T)$$

όπου S η μετρική της απόστασης και \hat{T} ο μετασχηματισμός που θέλουμε να επιτύχουμε **ελαχιστοποιώντας τη συναρτηση κοστους C** . Τέλος, καθώς προβλήματα IR αποτελούν ελλιπώς ορισμένα προβλήματα ορίζεται ο περιορισμός P και ο συντελεστής βάρους γ . Το πρόβλημα έχει μετατραπεί πλέον σε ένα πρόβλημα εύρεσης της βέλτιστης λύσης σε σχέση με τη συναρτηση κοστους C . Στη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζονται δύο εκδοχές για τη λύση του προβλήματος, είτε με παραμετρική λύση είτε χωρίς παραμετρική λύση. Εμεις θα αναφερθούμε στην παραμετρική λύση του προβλήματος.

Λύση του IR με παραμετρικές μεθόδους.

Η έννοια της παραμετροποίησης του προβλήματος βασίζεται στη λογική της απλοποίησης του αρχικού προβλήματος. Αντί να προσπαθήσουμε να λύσουμε επαναληπτικά ένα πρόβλημα εύρεσης της βέλτιστης συνάρτησης μετασχηματισμού \hat{T} , δηλαδή αναζητώντας τη βέλτιστη συνάρτηση σε ένα χώρο άπειρων συναρτήσεων, εναλλακτικά ορίζουμε ένα διάνυσμα παραμέτρων που χρησιμοποιείται για το μετασχηματισμό της κινούμενης εικόνας $I_M(x)$ και λύνουμε το πρόβλημα της βελτιστοποίησης ως προς αυτές τις παραμέτρους. Με αυτό τον τρόπο μειώνουμε τον αριθμό των δυνατών μετασχηματισμών. Έστω το παραπάνω πρόβλημα παραμετροποιημένο ως προς k

$$\hat{T}_\kappa = \underset{T_\kappa}{\operatorname{argmin}} C(T_\kappa; I_F, I_M) \quad [1]$$

όπου το διάνυσμα k περιέχει τις τιμές της παραμετροποίησης του μετασχηματισμού. Για παράδειγμα ας θεωρήσουμε έναν μετασχηματισμό άκαμπτου σώματος (rigid transformation) στο δισδιάστατο χώρο, τότε το διάνυσμα k θα περιέχει τις τιμές για τις παραμέτρους: (1) γωνία περιστροφής θ , (2) μετατόπισης ως προς x , (3) μετατόπισης ως προς y , δηλαδή $k = k(\theta, x, y)$ και τότε η σχέση [1] γράφεται και ώς

$$\hat{k} = \underset{\kappa}{\operatorname{argmin}} C(\kappa; I_F, I_M)$$

οπου και γίνεται εμφανής η απλοποίηση του προβλήματος [57].

Μετρικές ομοιότητας

Πολλές εκφράσεις για την ποσοτικοποίηση της ομοιότητας δυο εικόνων μπορούν να βρεθούν στη βιβλιογραφία. Σε αυτή την εργασία θα αναφέρουμε μερικές από τις πιο βασικές καθώς και θα σχολιάσουμε την επιλογή που ακολουθήσαμε.

- **Mean Squared Difference (MSD)**, Η MSD περιγράφεται από τη σχέση

$$MSD(\mu, I_F, I_M) = \frac{1}{|\Omega|} \sum_{x_i \in \Omega} (I_F(x_i) - I_M(T_\kappa(x_i)))^2$$

όπου Ω_F ο χώρος της σταθερής εικόνας I_F και $|\Omega_F|$ ο αριθμός των εικονοστοιχείων. Διθέντος ενός μετασχηματισμού T η MSD μπορεί εύκολα να υπολογιστεί εκτελώντας τις διαφορές των τετραγώνων επαναληπτικά σε ολόκληρο το σύνολο των εικονοστοιχείων. Η MSD ενδείκνυται για εικόνες οι οποίες προέρχονται από την ίδια διάταξη και με σαφώς ορισμένες παραμέτρους, π.χ. MRI, CT κτλ.

- **Mutual Information (MI)** [58,59] περιγράφεται από τη σχέση

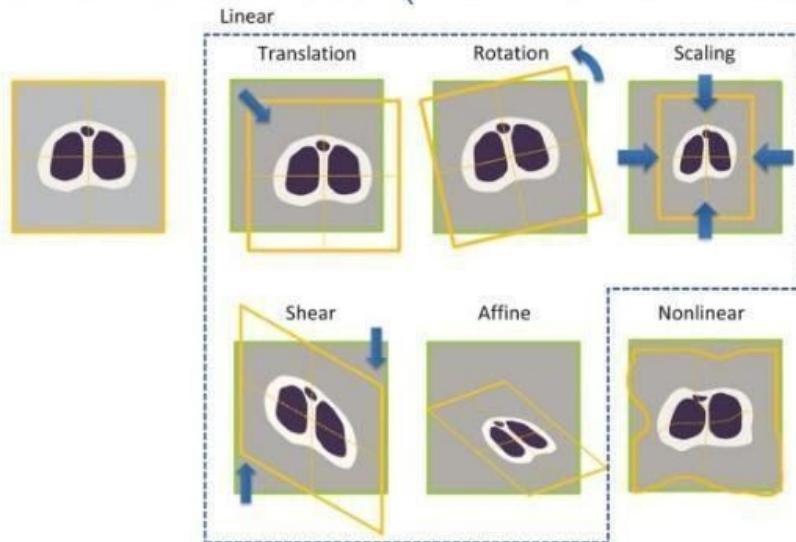
$$MI(\kappa; I_F, I_M) = \sum_{m \in L_M} \sum_{f \in L_F} p(f, m, \kappa) \log_2 (p(f, m; \kappa) p_F(f) p_M(m; \kappa))$$

όπου L_F και L_M είναι ζευγάρια από κανονικά διατεταγμένα κέντρα κάδων φωτεινότητας, p είναι η πιθανότητα της ένωσης, και p_F , p_M είναι οι περιθωριακές πιθανότητες της σταθερής και της κινούμενης εικόνας. Η μετρική ενδείκνυται για περιπτώσεις όπου οι εικόνες δεν προέρχονται από την ίδια διάταξη με αποτέλεσμα οι φωτεινότητες και η αντίθεση των δύο εικόνων να διαφέρουν αισθητά. Στην εργασία αυτή θα χρησιμοποιηθεί μία παραλλαγή της μετρικής αυτής, συγκεκριμένα τη μετρική **Matte Mutual Information (MMI)** [36,37,59].

Μετασχηματισμοί IR

Οι μετασχηματισμοί στην διαδικασία του image registration έχουν ιδιαίτερη σημασία καθώς είναι υπεύθυνοι για τον τύπο της παραμόρφωσης που θα επιτραπεί ανάμεσα στην σταθερή εικόνα I_F και την κινούμενη εικόνα I_M . Αυξάνοντας την δυνατότητα παραμόρφωσης κατά τη σειρά που αναφέρονται οι δυνατοί μετασχηματισμοί είναι: (1) translation, (2) rigid, (3) similarity, (4) affine, (5) nonrigid B-spline, (6) nonrigid thin plate spline (εικόνα 5.2.).

Deformation Model (linear vs. non-linear)



Εικόνα 5.2. Image registration, linear vs. non-linear ⁸.

- **Similarity Μετασχηματισμός**

Ένας μετασχηματισμός Similarity εκφράζεται από την παραμετρική σχέση

$$T_k = sR(x - c) + t + c$$

οπου s είναι ένας πραγματικός συντελεστής, R είναι ένας πίνακας περιστροφής, t το διάνυσμα της μετατοπισης και c το κέντρο της περιστροφής του μετασχηματισμού. Στην περίπτωση αυτή η ελευθερία που μας παρέχει ο μετασχηματισμός αυτός σημαίνει πως η εικόνα λαμβάνεται σαν ένα άκαμπτο σώμα του οποίου του επιτρέπονται μετατοπίσεις, περιστροφές, αυξομειώσεις στο μέγεθος ισοτροπικά. Ο πίνακας των παραμέτρων κ σχηματίζεται από τα στοιχεία του πίνακα περιστροφής και το διάνυσμα της μετατοπισης t .

- **Affine Μετασχηματισμός**

Ένας μετασχηματισμός Affine εκφράζεται από την παραμετρική σχέση

$$T_\kappa = A(x - c) + t + c$$

όπου ο πίνακας A δεν έχει περιορισμούς, το διάνυσμα t είναι το διάνυσμα των μετατοπίσεων και το c είναι το κέντρο περιστροφής του μετασχηματισμού. Στην περίπτωση αυτή η εικόνα λαμβάνεται σαν ένα άκαμπτο σώμα του οποίου του

⁸ Reproduced by: Image processing and recognition for biological images - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Geometric-transformation-functions-for-image-registration-Note-that-affine_fig11_236125496 [accessed 30 Oct, 2020]

επιτρέπονται μετατοπίσεις, περιστροφές, αυξομειώσεις στο μέγεθος και μετασχηματισμοί στρέψης. Ο πίνακας των παραμέτρων κ σχηματίζεται από τα στοιχεία του πίνακα $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$ και το διάνυσμα της μετατόπισης t . Συνεπώς το διάνυσμα κ θα είναι $\kappa = (a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}, t_x, t_y)^T$ όπου t_x, t_y η μετατόπιση στον άξονα x και y αντίστοιχα.

- **B-splines (B-S) μετασχηματισμοί.**

Ο B-S μετασχηματισμός ανήκει στην κατηγορία των μη γραμμικών μετασχηματισμών και ορίζεται παραμετρικά από τη σχέση

$$T_\mu(x) = x + \sum_{x_k \in N_x} p_k \beta^3 \left(\frac{x - x_k}{\sigma} \right)$$

οπου x_k τα σημεία ελέγχου, β^3 το τρίτου βαθμού πολυώνυμο B-spline, p_k το διάνυσμα των συντελεστών του B-S, σημείων ελέγχου και N_x όλα τα σημεία ελέγχου. Ένα πολύ σημαντικό πλεονέκτημα των B-S είναι ότι ο μετασχηματισμός ενός σημείου βασίζεται μόνο σε μερικά κοντινά σημεία ελέγχου, το γεγονός αυτό οδηγεί και σε γρηγορότερος υπολογισμούς καθώς και στην αντιμετώπιση τοπικών παραμορφώσεων.

- **Thin-plate splines (TPS)**

Οι μετασχηματισμοί Thin-plate splines είναι μετασχηματισμοί οι οποίοι λαμβάνουν την εικόνα σαν ένα σώμα το οποίο του επιτρέπεται η κάμψη, σε αντίθεση με τους μετασχηματισμούς Affine και similarity και ανήκουν και αυτοί στην κατηγορία των μη γραμμικών μετασχηματισμών [60-62]. Τέτοιους είδους μετασχηματισμοί, όπως και ο μετασχηματισμός των **B-splines** χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπίσουν τοπικές μη γραμμικές παραμορφώσεις. Οι TPS μετασχηματισμοί αποτελούν υποκατηγορία της πιο γενικής ιδέας των kernel μετασχηματισμών. Ο μετασχηματισμός βασίζεται σε K σημεία ελέγχου μεταξύ της κινούμενης και της σταθερής εικόνας: x_k^{fix} και x_k^{mov} , $k = 1, 2, \dots, K$ αντίστοιχα και μπορεί να γραφεί ως ένα άθροισμα ενός Affine στοιχείου και ενός μη γραμμικού στοιχείου

$$T_\mu = x + Ax + t + \sum_{x_k^{fix}} c_k G(x - x_k^{fix})$$

όπου $G(r)$ είναι μια συνάρτηση βάσης και c_k συντελεστές που αντιστοιχούν σε κάθε σημείο ελέγχου. Οι συντελεστές c_k , οι πίνακες A και το διάνυσμα t υπολογίζονται από τις μετατοπίσεις (“διαφορές”) των σημείων ελέγχου $d_k = x_k^{mov} - x_k^{fix}$. Η επιλογή της συνάρτησης βάσης $G(r)$ επηρεάζει την φυσική

συμπεριφορά του μετασχηματισμού (“τις παραμορφώσεις”). Ο TPS προτιμάται κυρίως για την ευελιξία που προσφέρει με την ιδιότητα του ότι μπορεί να χωριστεί σε έναν γραμμικό και έναν μη γραμμικό μετασχηματισμό.

Επιλογή παραμέτρων IR

Στο παρόν πρόβλημα συναντώνται συχνά παραμορφώσεις που για να αντιμετωπιστούν χρειάζονται και γραμμικές και μη γραμμικές προσεγγίσεις [35,38]. Οι μη γραμμικές παραμορφώσεις στον ιστό μπορεί να είναι αποτέλεσμα πολλών διαφορετικών αιτίων. Ο πιο βασικός και αναμενόμενος διμορφισμός παράγεται από το ίδιο το εγκεφαλικό καθώς οι πληγέντες περιοχές έχουν την τάση να διογκώνονται και να αλλάζουν τη φυσιολογική τους ανατομία (tissue swelling [39]) καθώς και να επηρεάζουν την ανατομία των γειτονικών περιοχών. Ένα ακόμη αναμενόμενο αίτιο παραμόρφωσης είναι η διαδικασία της κοπής των επιμέρους τομών εγκεφάλου. Ο εγκέφαλος ο οποίος αποτελείται από περίπου 73 % νερό, παρά την διαδικασία της ψύξης του στο πρωτόκολλο του TTC παραμένει ευάλωτος σε παραμορφώσεις τόσο κατα την διαδικασία της κοπής όσο και κατα την διαδικασία της τοποθέτησης των τομών για την ψηφιακή καταγραφή.

Για το παραπάνω πρόβλημα IR που κληθήκαμε να λύσουμε γίνεται σαφές πως πρέπει να το αντιμετωπίσουμε γραμμικά αλλα και μη γραμμικά. Η διαδικασία γίνεται σε δύο βήματα. Στο πρώτο βήμα λύνουμε ένα πρόβλημα παραμετροποιημένου Affine μετασχηματισμού [52] με χρήση της μετρικής MMI με σκοπό να αντιμετωπίσουμε τις γραμμικές διαφορές των δύο εικόνων (μετατοπίσεις, περιστροφές κτλ.). Το βήμα του γραμμικού μετασχηματισμού υλοποιείται σε περιβάλλον Matlab R018b και με τη χρήση του image registration toolbox [9]. Το δεύτερο βήμα είναι υπεύθυνο για την αντιμετώπιση των αναμενόμενων τοπικών παραμορφώσεων στην κινούμενη εικόνα και επιλέγουμε σύμφωνα με τα παραπάνω ένα μη γραμμικό μετασχηματισμό (B-S ή TPS). Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται με τη χρήση του λογισμικου Dramms [40]. Σύμφωνα με τα παραπάνω το πρόβλημα που καλούμαστε να λύσουμε ορίζεται σύντομα ως εξής:

Έστω ένα ζεύγος εικόνων I_F και I_M ορισμένες η καθεμία στον δικό τους μοναδικό χώρο: $\Omega_F \subset R^2$ και $\Omega_M \subset R^2$ αντίστοιχα. Αναζητούμε έναν μετασχηματισμό T τέτοιο ώστε να φέρει την εικόνα $I_M(T_k(x))$ στο χώρο της εικόνας I_F (ή να ευθυγραμμίσει στον ίδιο χώρο τις δύο εικόνες). Ορίζουμε το μετασχηματισμό $T_k(x)$, ώς

$$T_k(x) = T_k^{NR}(T_{\hat{k}}^R(x)) = (T_k^{NR} \circ T_{\hat{k}}^R)(x), \dots [\text{σχέση 2}]$$

όπου T_k^{NR} το μη γραμμικό στοιχείο και $T_{\hat{k}}^R$ το γραμμικό στοιχείο και ο τελεστής “◦” υποδεικνύει ότι ο γραμμικός μετασχηματισμός αποτελεί είσοδο στο μη γραμμικό.

Κατασκευή ενός στατιστικού TTC άτλαντα: co-registration στεφανιαίων τομών, στατιστική αναπαράσταση τομών, μέση τομή

Ο πρώτος δομικός στόχος στην μεθοδολογία μας είναι η κατασκευή ενός TTC άτλαντα (εικόνα 2.2.a) του οποίου κάθε εικονοστοιχείο θα απαρτίζει στατιστικές ροπές [47] (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) και αργότερα θα χρησιμοποιηθεί για τον αυτόματο εντοπισμό του εμφράκτου σε οποιαδήποτε στεφανιαία τομή.

Αρχικά καθορίζουμε ένα σύστημα συντεταγμένων που να περιγράφει τη συσχέτιση του πραγματικού κόσμου με τον άτλαντα. Κάθε εξατομικευμένη τομή υπαρχει στο δικό της ξεχωριστό σύστημα συντεταγμένων $\Omega_N \in R^2$ οπου N είναι ο αριθμός των αποκτηθέντων στεφανιαίων τομών. Κάθε εγκέφαλος περιγράφεται σε ένα τρισδιάστατο σύστημα συντεταγμένων με τους τρεις βασικούς άξονες να είναι ο x με κατεύθυνση Anterior-to-Posterior, ο y με κατεύθυνση Dorsal-to-Ventral και ο z με κατεύθυνση medio-lateral (εικόνα 4.7. β). Πρακτικά σε αυτό το σύστημα συντεταγμένων κάθε τομή περιγράφεται από ένα στεφανιαίο επίπεδο σε ένα σημείο του άξονα x , όπου για $x = 0$ βρίσκεται το επιπέδο που τέμνει το σημείο bregma ($x > 0$ απαρτίζει ένα επίπεδο εμπρόσθια του σημείου bregma ενώ $x < 0$ απαρτίζει ένα επίπεδο οπίσθια του σημείου bregma) ενώ ο 'άξονας z πρόκειται για τον άξονα της μέσης γραμμής του εγκεφάλου (για $z > 0$ βρισκόμαστε στο δεξί ημισφαίριο και για $z < 0$ βρισκόμαστε στο αριστερό ημισφαίριο) [53]. Με την ολοκλήρωση την κατασκευής του άτλαντα κάθε στεφανιαίο επίπεδο (στεφανιαία τομή) του TTC άτλαντα θα απαρτίζεται από το δικό του μοναδικό σύστημα συντεταγμένων $A_K \in R^2$ όπου $K = 1, 2, \dots, 81$ και είναι ο αριθμός των τομών του TTC άτλαντα.

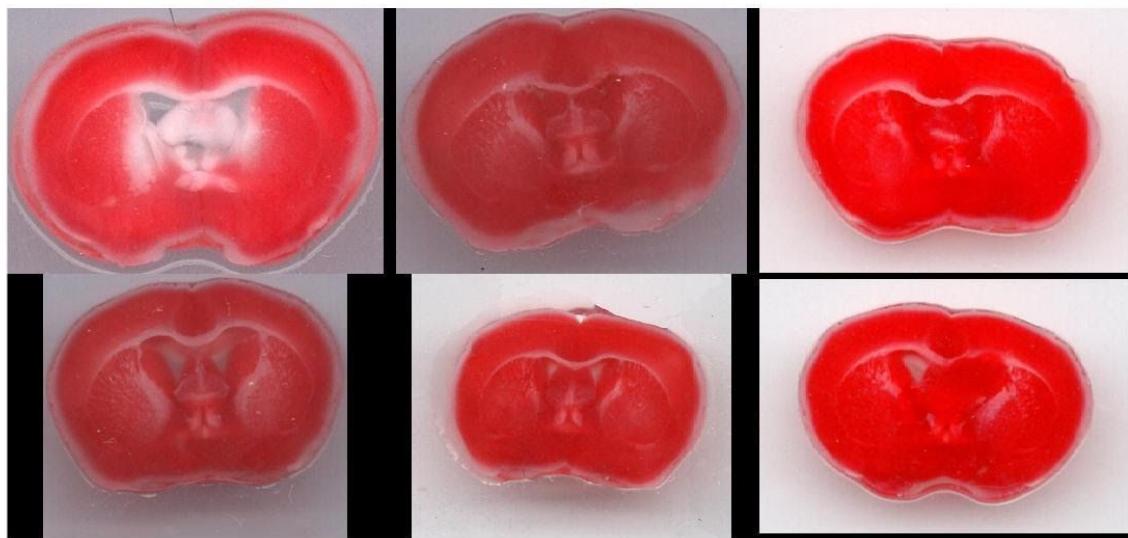
Στη συνέχεια κατασκευάζουμε ένα στατιστικό μοντέλο (στατιστικό TTC άτλαντας) που απαρτίζει τις φωτεινότητες του κάθε εικονοστοιχείου και περιγράφει τις στατιστικές του ιδιότητες (μέση τιμή και τυπική απόκλιση) σε κάθε επιμέρους στεφανιαία τομή του TTC άτλαντα. Εδώ ο σκοπός έγκειται στην ευθυγράμμιση των τομών που θα χρησιμοποιηθούν για την κατασκευή της κάθε μέσης στεφανιαίας τομής, πρόκειται για την έννοια της κοινού συστήματος συντεταγμένων A_K του TTC άτλαντα. Για τεχνικούς λόγους, κυρίως λόγω του πάχους των τομών και πιθανών εκτός του επιπτέδου παραμορφώσεων, η ανακατασκευή ενός τριών διαστάσεων εγκεφάλου με τεχνικές image stitching θα ήταν δύσκολη και η ακρίβεια του αποτελέσματος ανεπαρκής (λόγω της πληροφορίας που χάνεται από το μεγάλο πάχος των τομών). Κατά συνέπεια ένας συγκεκριμένος χώρος 3 διαστάσεων δε θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αποδεκτό πρότυπο. Για το λόγο αυτό, για κάθε ξεχωριστό σημείο του άξονα x (x - index) επιλέγουμε μία πρότυπη στεφανιαία τομή και την ορίζουμε ως πρότυπο 2D χώρο (εικόνα 5.3.). Σε αυτόν τον πρότυπο χώρο εκτελούμε τη διαδικασία του image

registration για κάθε άλλη τομή που χαρακτηρίστηκε στο ίδιο επίπεδο (ιδίο χ - index), όπου η σταθερή εικόνα (fixed image) είναι η πρότυπη εικόνα και η κινούμενη εικόνα (moving image) είναι, κάθε φορά, μία από τις υπολειπόμενες τομές του επιλεγμένου χ - index. Αυτή η διαδικασία αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως "co-registration" και ολοκληρώνεται σε δύο βήματα, ένα γραμμικό και ένα μη-γραμμικό μετασχηματισμό. Συγκεκριμένα ορίζουμε x_{bregma} να είναι το χ - index των στεφανιαίων τομών που εξετάζουμε και A_{temp} η στεφανιαία τομή που επιλέγεται ως πρότυπο. Για τις υπολειπόμενες τομές $X_i = X_1, X_2, \dots, X_{N-1}$ όπου N το σύνολο των διαθέσιμων στεφανιαίων τομών για το x_{bregma} και εδώ $N-1$ καθώς έχουμε επιλέξει μια στεφανιαία τομή σαν πρότυπο, λύνουμε το πρόβλημα IR που περιγράφεται από τη [σχέση 2] και θέτουμε $I_F = A_{temp}$ και $I_M = X_i$, οπού $i = 1, \dots, N-1$. Ονομάζουμε τις μετασχηματισμένες στεφανιαίες τομές στο χώρο του A_{temp} να είναι $X_{registered, i}$, όπου $i = 1, \dots, N-1$.

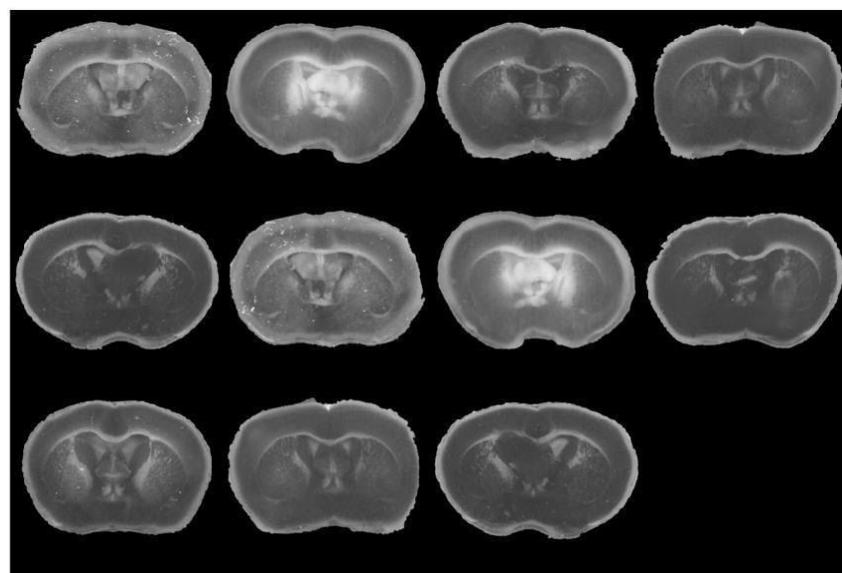
Τελικά, σε κάθε index x , μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του γραμμικού και του μη γραμμικού μετασχηματισμού για όλες τις εικόνες στο δεδομένο index, είμαστε σε θέση να κατασκευάσουμε τις στατιστικές απεικονίσεις του άτλαντα. Αρχικά κατασκευάζουμε την μέση εικόνα (μέση στεφανιαία τομή) να είναι $X_{average} = A_i = \frac{1}{N}(A_{temp} + X_1 + X_2 + \dots + X_{N-1})$, όπου η πρόσθεση λαμβάνει χώρα εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο και N ο αριθμός των εικόνων δειγμάτων για τη θέση x_{bregma} που εξετάζουμε (εικόνα 5.5.). Η τελική εικόνα που προκύπτει από τη διαδικασία αυτή είναι η μέση εικόνα ($X_{average} = A_i$) για το index x . Η εικόνα της τυπικής απόκλισης, (Std image) εικόνα 5.6. υπολογίζεται αντίστοιχα από τη σχέση

$$X_{STD} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^{N-1} (X_i - X_{average})^2}, \text{ όπου οι υπολογισμοί εκτελούνται εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο.}$$

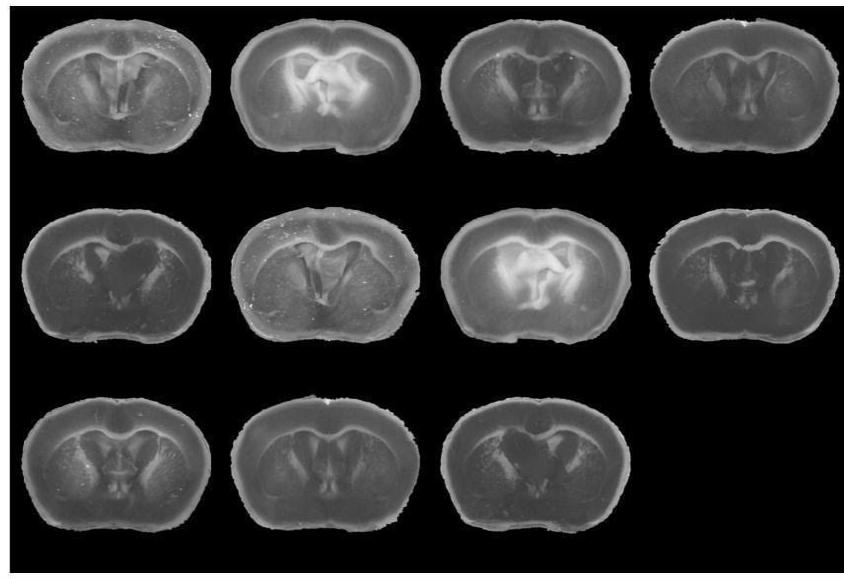
Τέλος υποθέτουμε πως στο πείραμα μας οι μέσες φωτεινότητες των εικόνων όλων των εικονοστοιχείων ακολουθούν κανονική κατανομή (Gaussian Distribution). Αυτές οι δύο παράμετροι αποτελούν τις πιο πιθανές εκτιμήσεις για κάθε στεφανιαία τομή TTC στο αντίστοιχο index x και θα χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό του εμφράκτου. Σε αυτό το σημείο θα θέλαμε να σχολιάσουμε πως για να αυξήσουμε τον αριθμό των δειγμάτων μας σε κάθε χ - index και επακόλουθα να μειώσουμε την εμφάνιση μικρών ατελειών (artifacts) που μπορεί να εμφανίζονται σε μερικά από τα δείγματα μας, αξιοποιούμε την ιδιότητα της συμμετρίας του εγκεφάλου. Συγκεκριμένα, στα δείγματα κάθε επιπέδου χρησιμοποιούνται και τα συμμετρικά τους ως προς τον άξονα που ορίζει η μέση γραμμή της εκάστοτε τομής (εικόνα 5.4.).



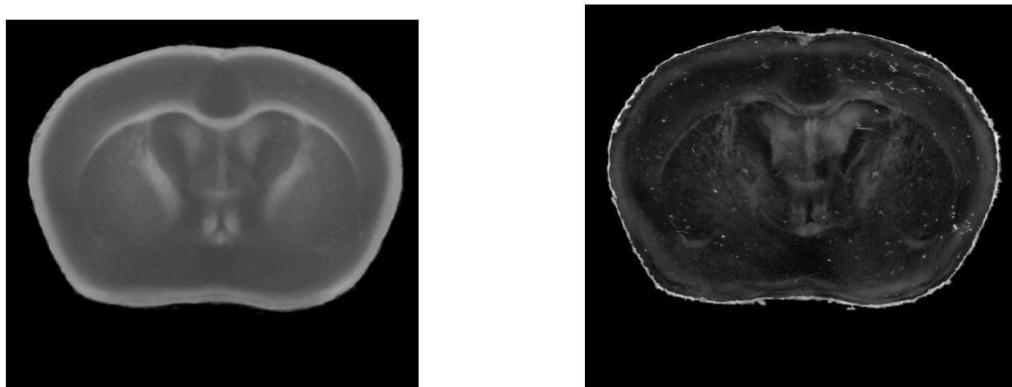
Εικόνα 5.3. Στεφανιαίες τομές ίδιου \times index για την κατασκευή τομής του TTC ατλαντα.



Εικόνα 5.4. Γραμμικά ευθυγραμμισμένες στο επιλεγμένο πρότυπο στεφανιαίες τομές για την κατασκευή του TTC άτλαντα. Για όλες τις τομές εκτός του προτύπου έχουν χρησιμοποιηθεί και οι κατοπτρικές τους.



Εικόνα 5.5. Γραμμικά και μη γραμμικά ευθυγραμμισμένες εικόνες στο επιλεγμένο πρότυπο για την κατασκευή του TTC άτλαντα.



Εικόνα 5.6. α) Μέση στεφανιαία τομή TTC ατλαντα. **β)** Εικόνα τυπικής απόκλισης TTC ατλαντα.

Ορισμός των ανατομικών περιοχών στον TTC άτλαντα.

Παρά την κατασκευή του TTC άτλαντα ερχόμαστε αντιμέτωποι με το πρόβλημα ότι ο καινουργιος ατλαντας δεν είναι χαρτογραφημένος, δηλαδή οι ανατομικές περιοχές του άτλαντα δεν είναι ορισμένες. Η χαρτογράφηση του TTC άτλαντα είναι μια

απαραίτητη διαδικασία στο πρόβλημα το οποίο σκοπεύουμε να επιλύσουμε, καθώς είναι απαραίτητη για την διαδικασία της ονομασίας των πληγέντων περιοχών. Σε αυτό το βήμα προτρέχουμε στην διαδικασία ορισμού των ανατομικών περιοχών για κάθε στεφανιαία μέση τομή του άτλαντα. Την πληροφορία των ανατομικών περιοχών μπορούμε να την εξάγουμε από έναν ήδη χαρτογραφημένο άτλαντα, όπου σε αυτή την περίπτωση πρόκειται για τον ABA.

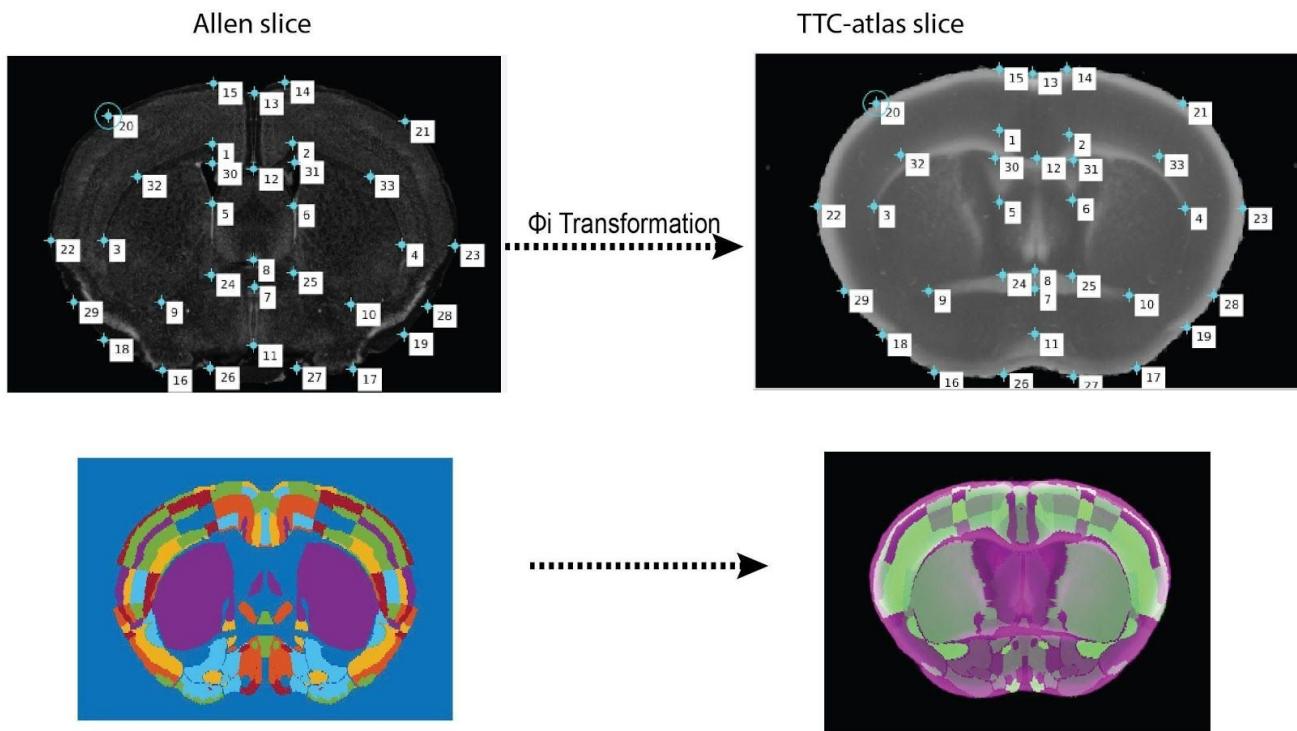
Ο ABA απαρτίζει τον μέσο εγκέφαλο ενός ενήλικου ποντικιού. Πρόκειται για μια απεικόνιση εγκεφάλου στις 3 διαστάσεις και οι δομές που χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του είναι οι δομές της Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI). Ο ABA αποτελείται από 528 στεφανιαίες τομές πάχους 25 μμ. Είναι γεγονός ότι οι στεφανιαίες τομές σε κάθε άτλαντα (TTC και ABA) διαφέρουν σημαντικά στην εμφάνιση, αυτό συμβαίνει λόγο της επεξεργασίας και της δομής που χρησιμοποιήθηκε για την ψηφιακή απόκτηση τους. Για την κατασκευή του ABA χρησιμοποιήθηκαν μονιμοποιημένες, αφυδατωμένες τομές σε παραφορμαλδεΰδη, ενώ για τον TTC, μη-αφυδατωμένες τομές έπειτα από την επεξεργασία που επιβάλλει το TTC πρωτόκολλο. Η διαφορά αυτή του πρωτοκόλλου επεξεργασίας απόκτησης και αναπαράστασης μεταξύ των δύο ατλάντων οδηγεί στην διαπίστωση ότι η αυτόματη διαδικασία του IR αποτελεί ένα δύσκολο πρόβλημα και στη συγκεκριμένη περίπτωση αποτυγχάνει. Για το λόγο αυτό καταφεύγουμε σε μία ημιαυτόματη, υποβοηθούμενη από ειδικό, διαδικασία IR αντίστοιχων στεφανιαίων τομών των δύο αναπαραστάσεων (TTC άτλαντα και ABA).

Θα περιγραφεί η διαδικασία του IR για ένα index x, μεταξύ μιας τομής του TTC άτλαντα και της αντίστοιχης του ABA. Εδώ η υλοποίηση έγινε με Matlab 2018rb και αξιοποίηση IR βασισμένο σε σημεία ελέγχου. Τα σημεία ελέγχου ορίζονται και στις δύο εικόνες (κινούμενη και εικόνα στόχο) από έναν ειδικό ερευνητή και αναπαριστούν το ίδιο σημείο στο φυσικό κόσμο. Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε είναι, μετασχηματισμός με Piecewise Linear Transformation [41,51]. Η μεθοδολογία μπορεί να περιγραφεί σε απλοική μορφή βημάτων ως εξής:

- Σε κάθε εικόνα γίνεται ο ορισμός των αντίστοιχων σημείων ελέγχου.
- Μια ιδανική τριγωνοποίηση εκτελείται για τα τρίγωνα που δημιουργούνται μεταξύ των σημείων ελέγχου σε κάθε εικόνα.
- Για κάθε ζεύγος τριγώνων μεταξύ των δύο εικόνων εκτελείται ένας γραμμικός μετασχηματισμός, αξιοποιώντας μια συνάρτηση κόστους, εκτελείται έτσι ώστε τα δύο τρίγωνα να έχουν τη βέλτιστη ευθυγράμμιση.
- Τέλος τα σημεία που ανήκουν στην επιφάνεια μεταξύ των τριγώνων προσδιορίζονται μέσω γραμμικής ή πολυωνυμικής παρεμβολής μεταξύ των σημείων ελέγχου.

Αξιοποιώντας την παραπάνω υλοποίηση από το λογισμικό της Matlab 2018rb σε κάθε αντίστοιχο ζεύγος εικόνων, ένας ειδικός προσδιορίζει σημεία ελέγχου (> 40 , εικόνα 5.7.) και ελέγχονται στη συνέχεια από δύο ακόμη ειδικούς. Ο παραπανω αλγόριθμος

εκτελείται και ο μετασχηματισμός (T_{CP}) που προκύπτει αποθηκεύεται και χρησιμοποιείται για την ευθυγράμμιση της τομής του ABA στην αντίστοιχη τομή στόχο του TTC άτλαντα. Το αποτέλεσμα του μετασχηματισμού αξιολογείται οπτικά από τρεις ειδικούς. Τέλος ο αποθηκευμένος μετασχηματισμός T_{CP} χρησιμοποιείται για την ευθυγράμμιση των ανατομικών μασκών που προσφέρονται από τον ABA στον TTC άτλαντα. Οι ανατομικές μάσκες του ABA περιέχουν τιμές με ετικέτες (labels) όπου η κάθε ετικέτα αντιστοιχίζεται σε ένα λεξικό και υποδεικνύει την αντίστοιχη ανατομική περιοχή.



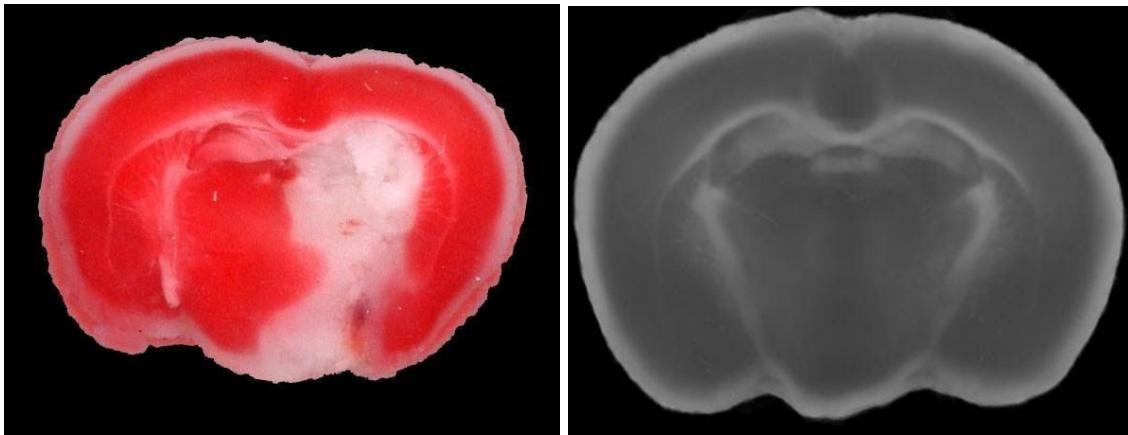
Εικόνα 5.7. Μετασχηματισμός εικόνας (στεφανιαίας τομής του ABA) που περιέχει πληροφορία των ανατομικών περιοχών στην αντίστοιχη τομή του TTC ατλαντα.

Κεφάλαιο 6, Αυτόματος Εντοπισμός Εμφρακτου εγκεφαλικού. Automated Lesion Analysis (ALA).

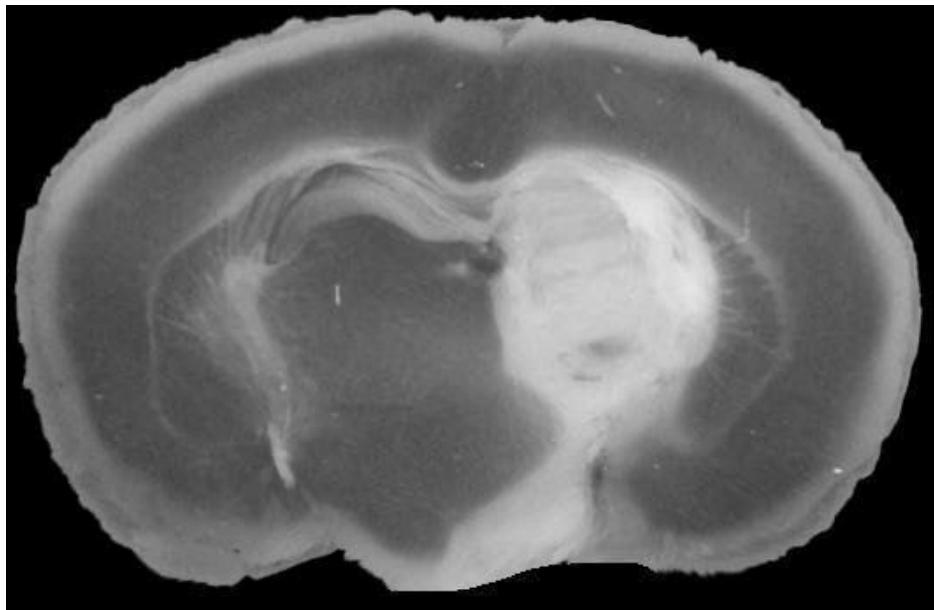
Ευθυγράμμιση μη υγιών τομών στον ΤΤC άτλαντα.

Βρισκόμαστε πλέον στον δεύτερο κλάδο της μεθοδολογίας αυτής, καθώς έχουμε ολοκληρώσει την κατασκευή του άτλαντα (εικόνα 2.2. a) και αναζητούμε την διαδικασία με την οποία θα εξετάζουμε αυτόματα νέες στεφανιαίες τομές εγκεφάλου (εικόνα 2.2. b). Εγκέφαλοι από ζώα που παρουσιάζουν εγκεφαλικό επεξεργάστηκαν όπως συζητήθηκε στα κεφαλαιο 3 . Η αυτόματη ανάλυση και επεξεργασία κάθε τομής νέου εγκεφάλου για τον εντοπισμό του εγκεφαλικού, αν υπάρχει, ξεκινάει με την αναγνώριση και ονομασία της θέσης κάθε στεφανιαίας τομής σε σχέση με το επίπεδο που ορίζει το σημείο bregma (x index). Η διαδικασία αυτή εκτελείται από έναν ειδικό και πρόκειται για το τελευταίο βήμα περισυλλογής των δεδομένων. Στη συνέχεια κάθε υποκείμενη τομή $V(x)$ ευθυγραμμίζεται αυτόματα στην αντίστοιχη φυσιολογική τομή του άτλαντα. Η αντιστοίχιση της υποδεικνύεται από τη χαρακτηρισμένη θέση (x index) κάθε υποκείμενης τομής $V(x)$.

Η ευθυγράμμιση της τομής $V(x)$ με την αντίστοιχη τομή του άτλαντα $A_i(x)$ αποτελεί πρόβλημα IR και η διαδικασία που ακολουθείται είναι όμοια με αυτή που περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5, δηλαδή προηγείται ένας Affine γραμμικός μετασχηματισμός και στη συνέχεια ένας μη γραμμικός μετασχηματισμός μεταξύ των δύο εικόνων. Σημειώνουμε πως η κύρια διαφορά με την προηγούμενη IR διαδικασία είναι η επιλογή της μετρικής του Mutual Saliency η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική στην αντιστοίχιση των περιοχών των οποίων έχουν υποστεί εγκεφαλικό με τις αντίστοιχες υγιείς περιοχές στον ΤΤC άτλαντα [40]. Εδώ το ρόλο της κινούμενης εικόνας έχει η εικόνα $V(x)$ και το ρόλο της εικόνας στόχου (σταθερής εικόνας) έχει η αντίστοιχη εικόνα του άτλαντα $A_i(x)$. Σκόπος είναι ο μετασχηματισμός της υποκείμενης εικόνας $V(x)$ στο χώρο του ΤΤC άτλαντα Ω_A (εικόνα 6.1.a) ώστε να είμαστε σε θέση να χρησιμοποιήσουμε τις ανατομικές και στατιστικές πληροφορίες που περιέχει ο ΤΤC άτλαντας. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας δημιουργούνται και αποθηκεύονται δύο μετασχηματισμοί, T_{aff} και T_{def} . Ο μετασχηματισμός T_{aff} αποτελεί τον πίνακα του γραμμικού μετασχηματισμού που συνδέει τη $V(x)$ εικόνα με την $A_i(x)$, ενώ ο T_{def} είναι ο μετασχηματισμός που αντιστοιχεί στο μη γραμμικό μετασχηματισμό μεταξύ της εικόνας, η οποία έχει ήδη μετασχηματιστεί γραμμικά και της στεφανιαίας τομής $A_i(x)$. Οι δύο αποθηκευμένοι μετασχηματισμοί αξιοποιούνται σε επόμενο βήμα της μεθοδολογίας και το κάθε ζεύγος T_{aff} , T_{def} αποτελεί μοναδικό ζεύγος μετασχηματισμών μεταξύ κάθε εικόνας $V(x)$ και της αντίστοιχης της $A_i(x)$.



Εικόνα 6.1. α) Στεφανιαία τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό (bregma -0.82). β) στεφανιαία μέση τομή άτλαντα (- 0.82 bregma).



Εικόνα 6.2. Ευθυγραμμισμένη τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό, μετά από την εφαρμογή T_{aff} , T_{def} στη θέση - 0.82 bregma.

Υπολογισμός μη υγιών περιοχών με παρατήρηση δειγμάτων που αποκλίνουν από την κανονικότητα (outlier detection).

Ο εντοπισμός του εμφράκτου, δηλαδή ο εντοπισμός των μη υγιών περιοχών του ιστού οι οποίες παρουσιάζουν φωτεινότητες, κοντά στις φωτεινότητες του άσπρου χρώματος γίνεται αρχικά με την μέθοδο του z-score [42,43]. Η μέθοδος του z-score υπακούει στην εξής απλοική λογική: Υποθέτουμε πως το κάθε εικονοστοιχείο σε κάθε στεφανιαία τομή (σε κάθε x index) που εξετάζεται ακολουθεί κανονική κατανομή

(Gaussian distribution). Αν για μια καινούργια υποκείμενη εικόνα $V(x)$ σε μία θέση index x θέλουμε να εξετάσουμε ένα εικονοστοιχείο της και γνωρίζουμε τις στατιστικές ροπές της μέσης τιμής και της τυπικής του απόκλισης, τότε είναι εφικτό να υπολογίσουμε κατά πόσο αποκλίνει το εικονοστοιχείο αυτό από την κανονικότητα, δηλαδή πόσο πιθανό είναι το σημείο αυτό να αποτελεί φυσιολογικό σημείο ή μη.

Υπολογισμός του z-score καθε σημείου σε μια εικόνα $V(x)$.

Ορίζουμε $I(x)$ την φωτεινότητα του εικονοστοιχείου x σε μια στεφανιαία τομή δύο διαστάσεων. Υπολογίζουμε την απόκλιση του κάθε σημείου από τη μέση τιμή της κανονικής κατανομής χρησιμοποιώντας την σχέση που περιγράφει το z-score και είναι:

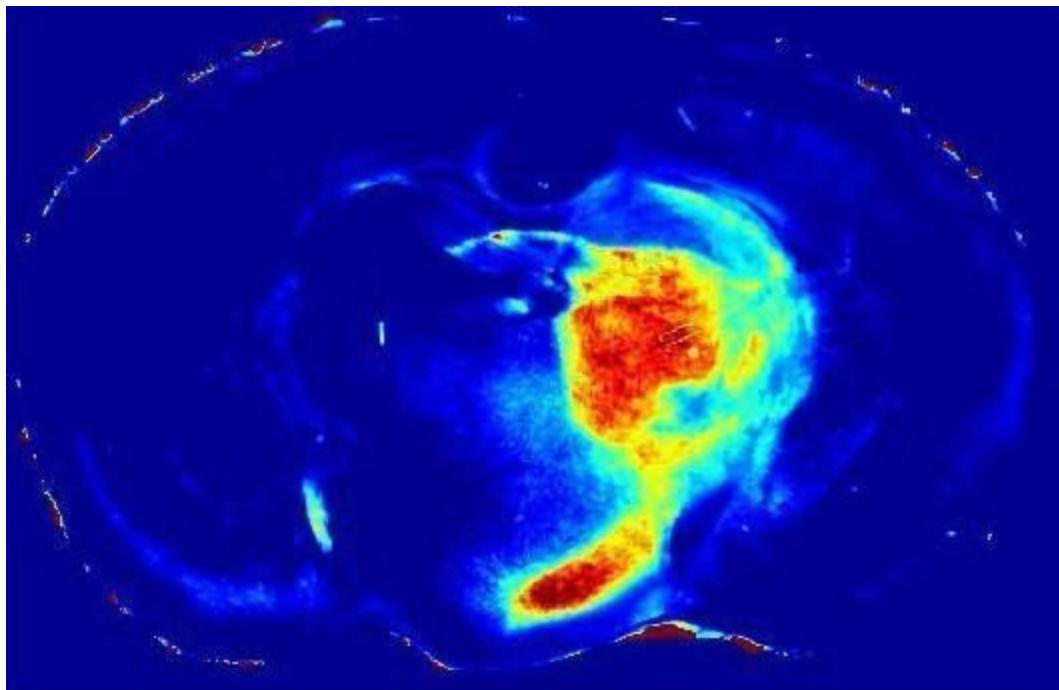
$$Z(x) = \frac{I(x) - M(x)}{STD(x)}$$

όπου $M(x)$ και $STD(x)$ αποτελούν τη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση για κάθε εικονοστοιχείο x του TTC άτλαντα. Η τιμή $Z(x)$ υποδεικνύει πόσες φορές αποκλίνει από τη μέση τιμή (υγιή τιμή) το σημείο x , όπου ο αριθμός των φορών εκφράζεται σε πολλαπλάσια της τυπικής απόκλισης (εικόνα 6.3.).

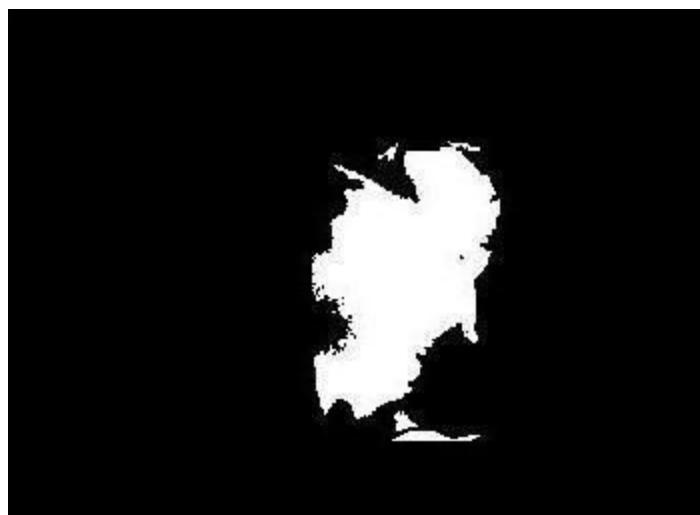
Συνεπώς τα μη υγιή σημεία (μη υγιής ιστός), εντοπίζονται να είναι τα σημεία τα οποία αποκλίνουν σημαντικά από την κανονικότητα. Η απόφαση αυτή κρίνεται βάση ενός επιλεγμένου κατωφλίου t . Δηλαδή, τα σημεία x για τα οποία ισχύει $Z(x) > t$ (εικόνα 6.4.) χαρακτηρίζονται, αρχικά, ως μη υγιή σημεία. Η τιμή του κατωφλίου t επιλέχθηκε μετά από την εξέταση 10 αντιπροσωπευτικών στεφανιαίων τομών που παρουσίασαν εγκεφαλικό. Οι τομές αυτές ανήκουν στο σύνολο όλων των χρησιμοποιηθέντων τομών. Με το τέλος της διαδικασίας της κατωφλίωσης υπολογίζουμε την αρχική πρόβλεψη των μη υγιών περιοχών και την ονομάζουμε L_z .

Παρόλα αυτά, κατά την προηγούμενη διαδικασία αναγνώρισης μη υγιών περιοχών, οι αντίστοιχες προβλέψεις ενδέχεται να περιλαμβάνουν είτε πραγματικά σημεία εμφράκτου είτε ιστό ο οποίος παρουσιάζεται μη υγιής λόγο τεχνουργημάτων. Συνήθως τα τεχνουργήματα αυτά δημιουργούνται κατά τη διαδικασία της βαφής TTC, τη διαδικασία της ψύξης ή τη διαδικασία της κοπής. Πρόκειται για εσφαλμένες θετικές προβλέψεις (false positives, FP). Ορισμένα FP's παρουσιάζουν τιμή σήματος σχεδόν πανομοιότυπη με αυτή των σημείων του εμφράκτου, για παράδειγμα τέτοιου είδους σημεία συναντάμε στα όρια της κάθε τομής και η φύση αυτής της συμπεριφοράς είναι αποτέλεσμα της διαδικασίας της ψύξης. Άλλα FP's, αποτελούν σημεία που ο ιστός μπορεί να είναι μη καθαρός ή να έχει δημιουργηθεί κάποια διαφοροποίηση στην εμφάνιση κατα τη διαδικασία απόκτησης των τομών. Ομαδοποιούμε την δημιουργία των μη υγιών σημείων σε 3 κατηγορίες. (1) Σημεία που πραγματικά εντοπίζουν το έμφρακτο, (2) σημεία που αποτελούν κάποιο τεχνούργημα της βαφής ή γενικότερα του πρωτοκόλλου TTC, (3) τυχαία σημεία λόγω θορύβου. Για την αντιμετώπιση των

παραπάνω εσφαλμένα αναγνωρισμένων σημείων ακολουθούμε δύο διαφορετικές προσεγγίσεις.



Εικόνα 6.3. Z-score εικόνα στεφανιαίας τομής - 0.82. Με μπλε χρώμα παρουσιάζει μηδενικές τιμές τυπικής απόκλισης και κόκκινο χρώμα οι μέγιστη τιμή τυπικής απόκλισης.



Εικόνα 6.4. Δυαδική εικόνα αναπαράστασης ακραίων τιμών όπου, $z\text{-score} > 3 \text{ std.}$

Όσον αφορά την τρίτη κατηγορία (σημεία που δημιουργήθηκαν λόγω θορύβου) καταφεύγουμε σε μεθόδους μορφολογικής επεξεργασίας εικόνας [44]. Μια διαδικασία

image erosion ακολουθείται από μία διαδικασία image dilation για την εξάλειψη μεμονωμένων σημείων που δεν μπορεί να αποτελούν σημεία εγκεφαλικού. Στη συνέχεια εισάγουμε ορισμένους τοπολογικούς περιορισμούς στην αρχική πρόβλεψη του εμφράκτου [50], συγκεκριμένα επιτρέπουμε την ύπαρξη εμφράκτων οπου δεν ξεπερνούν τα όρια τα οποία ορίζονται από την μέση γραμμή της κάθε στεφανιαίας τομής. Για το λόγο αυτό αν το έμφρακτο επεκτείνεται και στα δύο ημισφαίρια (σπάνιο φαινόμενο), σύμφωνα με την αρχική πρόβλεψη L_z επιλέγεται ως το πληγέν ημισφαίριο αυτό που παρουσιάζει πολύ μεγαλύτερη επιφάνεια εμφράκτου ή αντίστοιχα επιφάνεια μη υγιή ιστού. Στην περίπτωση που οι επιφάνειες του εμφράκτου, και στα δύο ημισφαίρια, παρουσιάζουν τιμές με πολύ μικρή απόκλιση, τότε οι τομές αυτές προωθούνται για περαιτέρω εξέταση από κάποιον ειδικό. Με την ολοκλήρωση αυτής της διαδικασίας ολοκληρώνεται το ενδιάμεσο βήμα στον τελικό εντοπισμό του εμφράκτου και ο καθορισμός του ημισφαιρίου που έχει πληγεί.

Υπολογισμός της Μέσης Γραμμής.

Ο ακριβής υπολογισμός της μέσης γραμμής (ΜΓ) είναι κρίσιμος για τον ακριβή προσδιορισμό των δύο ημισφαιρίων καθώς και την πραγματική εκτίμηση του ισχαιμικού εγκεφαλικού (εικόνα 6.5.) [49]. Για αυτό, σε αυτή την εργασία έχουμε την ανάγκη για τον προσδιορισμό του άξονα συμμετρίας κάθε στεφανιαίας τομής του ΤΤC ατλαντα χρησιμοποιώντας μια απλοϊκή μέθοδο που αναπτύχθηκε στα πλαίσια αυτού του προβλήματος. Αρχικά χρησιμοποιώντας τη δυαδική αναπαράσταση της κάθε τομής, δηλαδή μια εικόνα που αναπαριστά με τιμή 1 καθε σημείο που απαρτίζει σημείο του ιστού και με 0 κάθε σημείο που ανήκει στο background, υπολογίζουμε τα όρια της κάθε τομής. Δύο όρια για τον κάθετο άξονα και δύο όρια για τον οριζόντιο άξονα. Οι προσδιορισμοί των ορίων είναι απαραίτητοι ώστε να καθοριστεί μια τιμή h και μια τιμή w . Ορίζουμε ως h το όριο του ύψους, ίσο με το ύψος της κάθε τομής και w , το όριο του πάχους να είναι το $\frac{1}{2}$ του πάχους της τομής. Το h και το w με τη σειρά τους ορίζουν δύο παραλληλόγραμμα, το δεύτερο διαδοχικά του πρώτου, χωρίς επικάλυψη (εικόνα 6.5.). Παρουσιάζουμε περιληπτικά την μεθοδολογία στα παρακάτω βήματα:

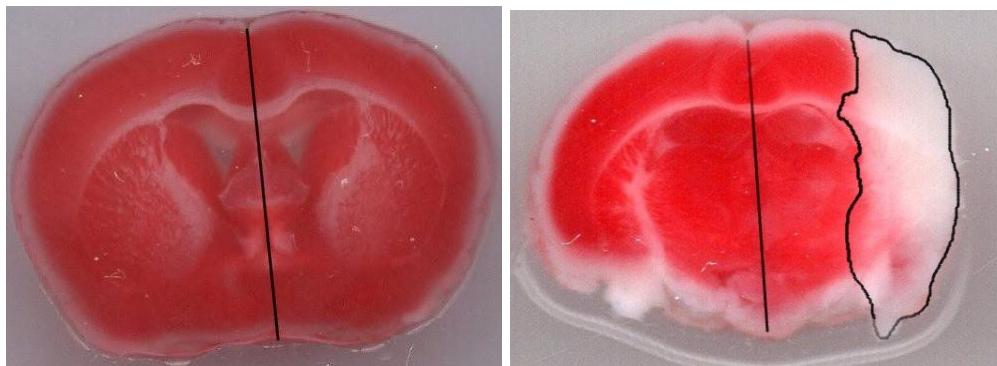
1. Τα δύο ίδια δειγματοληπτικά κουτιά αρχικοποιούνται στο αριστερό οριζόντιο όριο, το ένα σε σειρά με το άλλο.
2. Για κάθε θέση που βρίσκονται δειγματοληπτούν το αντίστοιχο κομμάτι της εικόνας. Το δείγμα που σύλλεξε το δεύτερο κουτί στρέφεται ως προς τον κάθετο άξονα και υπολογίζεται η κατοπτρική του εικόνα.
3. Μεταξύ των δύο κουτιών υπολογίζεται η μετρική του αθροίσματος του τετραγωνικού σφάλματος Sum of Squared Differences (SSD) μεταξύ των εικονοστοιχίων της εικόνας που έχει συλλέξει το πρώτο κουτί και της κατοπτρικής που έχει συλλέξει το δεύτερο. **Σημείωση:** Η κάθε τομή βρίσκεται σε

grayscale αναπαράσταση. Συνεπώς η SSD υπολογίζεται μεταξύ grayscale εικονοστοιχείων.

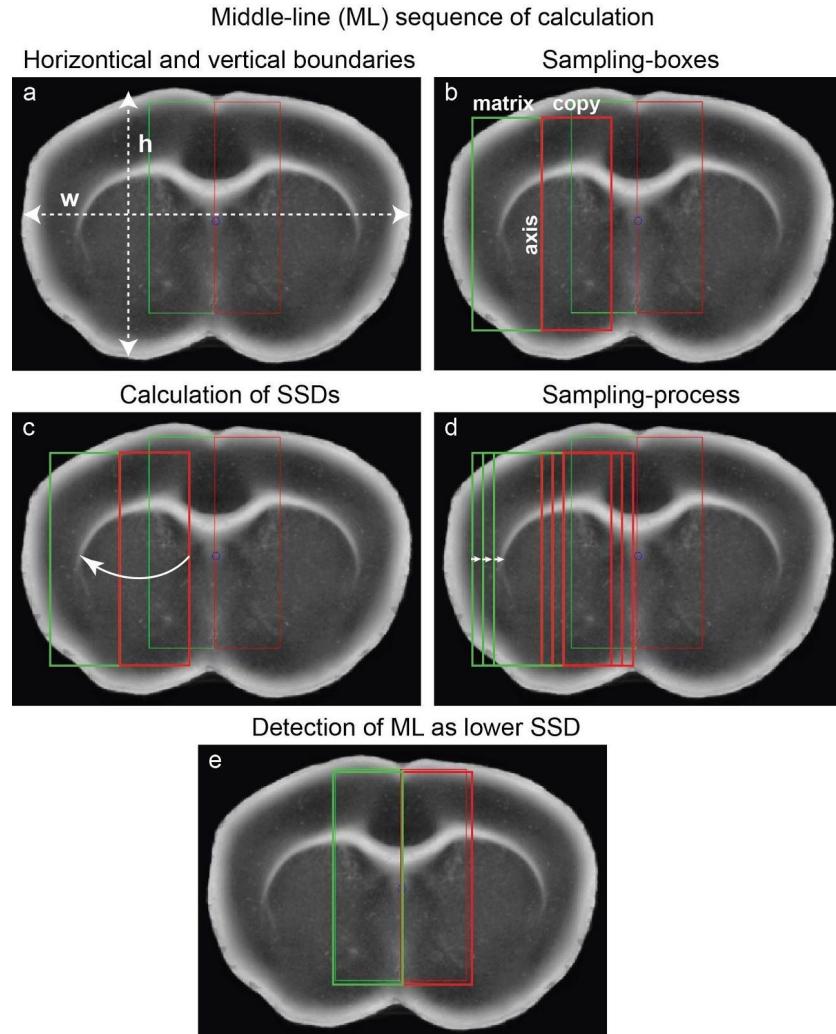
4. Για κάθε σημείο η SSD μετρική καθώς και ένας δείκτης που υποδεικνύει την θέση του τέλους του πρώτου κουτιού και κατ επέκταση την αρχή του δεύτερου αποθηκεύεται σε μία λίστα L .
5. Τα βήματα **2** έως **4** επαναλαμβάνονται έως ότου όλη η έκταση της τομής, η οποία ορίζεται από τα οριζόντια όρια, να έχει καλυφθεί. Δηλαδή μέχρι το πέρας του δεύτερου κουτιού να είναι στο δεξί όριο της τομής. Το βήμα σάρωσης σε κάθε επανάληψη αντιστοιχεί σε ένα εικονοστοιχείο κατα τα δεξιά.
6. Από τη λίστα L εντοπίζουμε τη μικρότερη SSD τιμή, $x_{ML} = \text{argmin}(L)$, και τον αντίστοιχο δείκτη της. Ο δείκτης αυτός υποδεικνύει και τον άξονα συμμετρίας της τομής.

Τελικά, διαφορετικές τιμές για το h και το w μπορούν να ληφθούν και η εκτέλεση του παραπάνω αλγορίθμου να επαναληφθεί. Η μέση γραμμή επιλέγεται να είναι η κάθετη γραμμή για την οποία οι διαφορετικές εκτελέσεις του αλγορίθμου συγκλίνουν.

Μια επέκταση της απλοϊκής αυτής διαδικασίας θα ήταν η αξιοποίηση της για περιστροφές της μέσης γραμμής. Η διαδικασία αυτή θα ακολουθούσε 1) την περιστροφή της αρχικά εντοπισμένης μέσης γραμμής ελέγχοντας αν για την εξεταζόμενη περιστροφή η μετρική SSD λάμβανε μικρότερη τιμή, 2) την τμηματοποίηση της και περιστροφή του κάθε τμήματος με σκοπό να αποτυπωθούν τοπικές παραμορφώσεις. Ωστόσο δεν υλοποιήθηκε η παραπάνω επέκταση καθώς υποθέτουμε πως κάθε μέση στεφανιαία τομή του TTC αποτελεί μια συμμετρική τομή (ως προς την μέση γραμμή) και έχει βέλτιστα ευθυγραμμιστεί μετά την ολοκλήρωση του βήματος προεπεξεργασίας PCA.



Εικόνα 6.5. α) Υγιής τομή με υπόδειξή της ΜΓ. **β)** Τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό και υπόδειξή της ΜΓ.



Εικόνα 6.6. **a)** Όρια εικόνας w και h . **b)** Δειγματοληπτικά κουτιά. **c)** Κατοπτρισμός του δεύτερου κουτιού ως προς τον κάθετο άξονα και υπολογισμός SSD. **d)** Βήμα κατά τον οριζόντιο άξονα. **e)** Εντοπισμός μέσης γραμμής.

Μείωση εσφαλμένων προβλέψεων.

Η διακύμανση στις φωτεινότητες των εικονοστοιχείων που συναντάμε στις τομες TTC είναι αναμενόμενη και προκαλεί διακύμανση και στα αποτελέσματα των προβλέψεων. Για το λόγο αυτό η επιλογή ενός σταθερού κατωφλίου t ενδέχεται να προκαλέσει την αυξημένη εμφάνιση εσφαλμένων προβλέψεων, είτε πρόκειται για false positives, είτε για false negatives. Συνεπώς η επιλογή ενός σταθερού κατωφλίου κρίνεται ακατάλληλη και περαιτέρω επεξεργασία κρίνεται απαραίτητη. Για τη διαδικασία της μείωσης των εσφαλμένων προβλέψεων ακολουθήθηκαν δύο προσεγγίσεις και τα

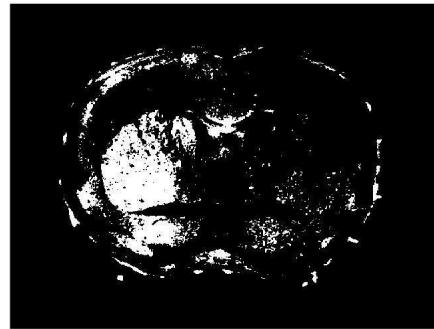
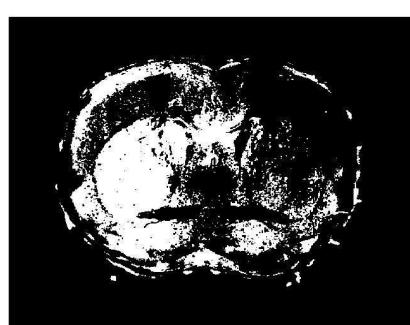
αποτελέσματα τους συγκρίνονται στο κεφάλαιο 7. Η πρώτη προσέγγιση ακολουθεί τη σκοπιά της μηχανικής μάθησης και της εκπαίδευσης ενός μοντέλου για την τελική πρόβλεψη του εμφράκτου [47,48]. Η δεύτερη προσέγγιση βασίζεται στη πληροφορία που μας προσφέρει το υγιές ημισφαίριο στην εικόνα $V(x)$ που εξετάζεται και χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό ενός νέου κατωφλίου t εξατομικευμένο για την κάθε τομή.

Σύγκριση τιμών με το υγιές ημισφαίριο.

Θα εξετάσουμε μια μέθοδο η οποία αναπτύχθηκε αρχικά για τον εντοπισμό των ισχαιμικών εγκεφαλικών καθώς κατέγραψε αξιόλογη επιτυχία και αποτέλεσε την βασική επιλογή στα πρώιμα στάδια του σχεδιασμού του πλαισίου της αυτόματης αναγνώρισης και εντοπισμού του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Στη συνέχεια καταρρίφθηκε και αντικαταστάθηκε από τη μέθοδο του εντοπισμού των ισχαιμικών εγκεφαλικών με τη χρήση μοντέλων μηχανικής μάθησης (εικόνα 2.2. b).

Όπως έχει αναφερθεί, στην συγκεκριμένη εργασία βασιζόμαστε στην υπόθεση πως τα έμφρακτα που θα συναντήσουμε στις στεφανιαίες τομές που εξετάζουμε δεν θα ξεπερνούν τη μέση γραμμή της τομής. Η υπόθεση αυτή μας αφήνει με το συμπέρασμα πως το ημισφαίριο που δεν θα χαρακτηριστεί ως το ημισφαίριο που παρουσιάζει το έμφρακτο, θα απαρτίζει μόνο υγιή ιστό. Το “υγιές” αυτό ημισφαίριο χρησιμοποιείται εδώ για την πρόβλεψη μιας νέας τιμής κατωφλίου t . Πιο συγκεκριμένα χρησιμοποιούμε τις τιμές της z-score του υγιούς ημισφαιρίου και καθορίζουμε ένα νέο κατώφλι για το μη υγιές ημισφαίριο. Σε αυτό το πείραμα έχει επιλεχθεί ως κατώτερο όριο η τιμή των 3 std. Για τιμές μικρότερες από το κατώτερο όριο αποφασίζουμε με σιγουριά πως δεν αποτελούν ακραίες τιμές και τις χαρακτηρίζουμε φυσιολογικές. Για το λόγο αυτό αποκλείουμε αυτές τις τιμές από αυτή τη διαδικασία πρόβλεψης του καινούργιου κατωφλίου. Παρόλα αυτά βρισκόμαστε ακόμη στην επεξεργασία του υγιούς ημισφαιρίου και έχουμε αφαιρέσει τα προσδιορισμένα με σιγουριά φυσιολογικά σημεία. Αυτό το εγχείρημα μας αφήνει με σημεία τα οποία έχουν τιμή μεγαλύτερη των 3 std (μονάδων τυπικής απόκλισης) και αποτελούν μέρος του υγιή ιστού. Υπολογίζουμε τον αριθμό αυτών των σημείων και το ποσοστό που αποτελούν σε σύγκριση με το μη υγιές ημισφαίριο. Αν το ποσοστό υπερβαίνει την τιμή του 5% χρησιμοποιούμε αυτά τα σημεία ώστε να υπολογίζουμε ένα νέο κατώφλι για το ημισφαίριο του εμφράκτου. Η ιδέα αυτή βασίζεται στο γεγονός πως αν αυτά τα σημεία βρισκόντουσαν στο ημισφαίριο του εμφράκτου θα αποτελούσαν σημεία εσφαλμένων προβλέψεων. Η τιμή για το νέο κατώφλι υπολογίζεται μετά από μία ανάλυση με αξιοποίηση του αλγορίθμου k-means. Δύο κέντρα υπολογίζονται ανάμεσα στα εναπομείναντα “υγιή” σημεία και το νέο κατώφλι t_{new} υπολογίζεται να είναι η τιμή του μεγαλύτερου κέντρου (εικόνα 6.7.). Τέλος αξιοποιώντας το νέο κατώφλι στο υγιές ημισφαίριο, υπολογίζουμε την τελική πρόβλεψη του εμφράκτου να είναι L_{final} , όπου $L_{final}(x) = Z(x) > t_{new}$, οι τελικές προβλέψεις του

εμφράκτου για όλες τις στεφανιαίες τομές που απαρτίζουν κάθε εγκέφαλο αξιοποιούνται τελικά για τις ογκομετρικές μετρήσεις του κάθε εγκεφάλου.



Εικόνα 6.7. α) Δυαδική εικόνα κατωφλιωμένη με το σταθερό κατώφλι $t = 3 \text{ std}$. **β)** Δυαδική εικόνα κατωφλιωμένη με $t_{new} = 5.23 \text{ std}$.

Προσέγγιση με μοντέλο Μηχανικής Μάθησης

Η δεύτερη προσέγγιση αφορά τον υπολογισμό πρόβλεψης του ισχαιμικού εγκεφαλικού με χρήση μοντέλου μηχανικής μάθησης (εικόνα 2.2. b). Με τον τρόπο αυτό στοχεύουμε ξανά στον υπολογισμό του ισχαιμικού εγκεφαλικού με μειωμένη εμφάνιση εσφαλμένων προβλέψεων. Στην τεχνική αυτή αξιοποιούμε τη z-score εικόνα της κάθε τομής, την ίδια την εικόνα $V(x)$ (μετά την προ-επεξεργασία) και την αρχική εκτίμηση για το έμφρακτο (το αναγνωρισμένο ημισφαίριο) με σκοπό να παράξουμε μια τελική πρόβλεψη για τον εντοπισμό του εμφρακτού.

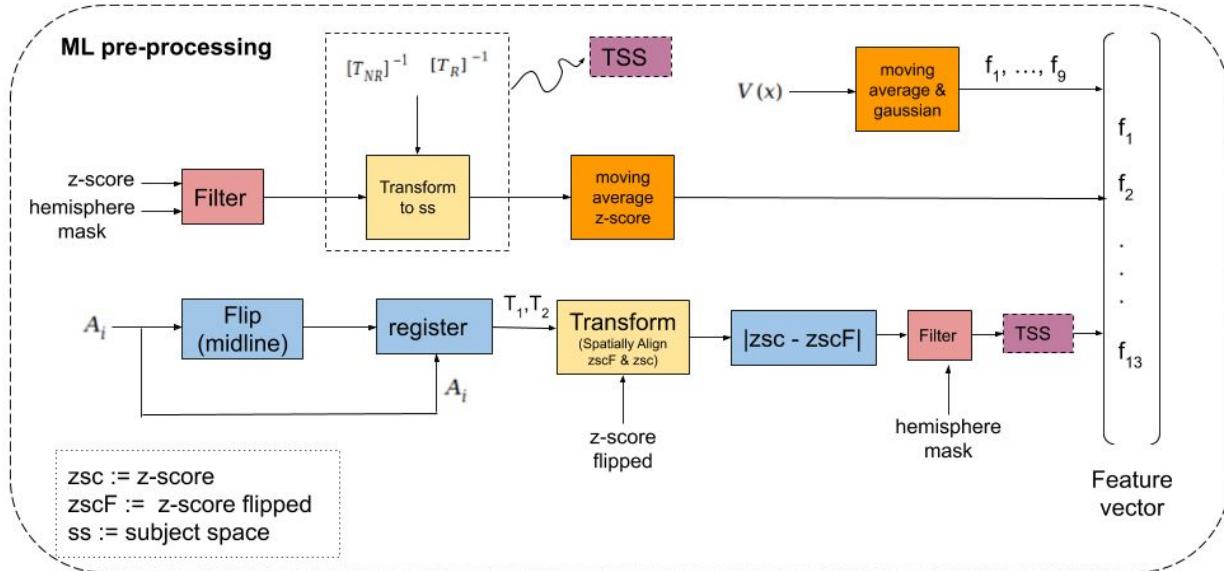
Η μεθοδολογία που ακολουθείται στοχεύει στην εκπαίδευση ενός μοντέλου μηχανικής μάθησης και στην αξιοποίηση του για την πρόβλεψη των τελικών μασκών L_F , όπου L_F μια δυαδική μάσκα που οριοθετεί τις περιοχές που έχουν πληγεί από ισχαιμικό εγκεφαλικό [65,66]. Το μοντέλο που εκπαιδεύτηκε είναι ένα Random Forest μοντέλο. Ο λόγος που επιλέχθηκε ξανά ένα Random Forest μοντέλο είναι πως, όπως και έχει σχολιαστεί στην βιβλιογραφία, τα μοντέλα που ακολουθούν τη λογική της ψηφοφορίας αξιοποιώντας σύνολα δυαδικών δέντρων παρουσιάζουν καλύτερη συμπεριφορά στο φαινόμενο του overfitting, κάτιον οποίο θέλουμε να αποφύγουμε δεδομένου του σχετικά μικρού δείγματος που μας διατίθεται για την εκπαίδευση και την αξιολόγηση του μοντέλου.

Η εκπαίδευση του μοντέλου έγινε με σκοπό την αναγνώριση του υγιή ιστού από τον μη υγιή ιστό. Συλλέξαμε 15 στεφανιαίες τομές από 6 διαφορετικούς εγκεφάλους και προσπαθώντας να καλύψουμε δειγματοληπτικά όλη την έκταση του άξονα x [67]. Στη

συνέχεια ένας ειδικός νευροεπιστήμονας όρισε χειροκίνητα και με ακρίβεια τις περιοχές που έχουν πληγεί από το εγκεφαλικό και δημιουργήθηκαν οι αντίστοιχες μάσκες (ground truth masks). Οι μάσκες αυτές αποτελούν δυαδικές μάσκες ευθυγραμμισμένες με κάθε αντίστοιχη τομή και υποδεικνύουν με την τιμή 1 οτι το εικονοστοιχείο αυτό αφορά εικονοστοιχείο που περιγράφει σημείο ισχαιμικού εγκεφαλικού και με 0 οταν δεν αφορά σημείο ισχαιμικού εγκεφαλικού. Οι μάσκες χρησιμοποιήθηκαν για την υπόδειξη των τιμών ενδιαφέροντος κατα την εκπαίδευση του μοντέλου.

Όπως σε κάθε μοντέλο μηχανικής μάθησης το σημαντικότερο βήμα είναι η επιλογή των χαρακτηριστικών (feature selection, FS) που θα αξιοποιηθούν για την περιγραφή του προβλήματος. Η επιλογή των χαρακτηριστικών είναι ύψιστης σημασίας και παρουσιάζει μεγάλη επιρροή στο αποτέλεσμα της πρόβλεψης [63]. Εδώ επιλεγουμενα σύνολο 13 χαρακτηριστικών για να περιγράψουμε την κάθε στεφανιαία τομή. Τα πρώτα 9 χαρακτηριστικά προέρχονται από την ίδια την εικόνα μετα το στάδιο προεπεξεργασίας των δεδομένων. Τα 9 αυτα χαρακτηριστικά χωρίζονται σε 3 χαρακτηριστικά για κάθε κανάλι της εγχρωμης αναπαράστασης της κάθε τομής. Η κάθε τομή επεξεργάζεται σε RGB (Red, Green, Blue, color space) χώρο όπου το R κανάλι αφορά τη συγκέντρωση του κόκκινου χρώματος στην εικόνα, το G κανάλι την συγκέντρωση του πράσινου χρώματος και το B κανάλι τη συγκέντρωση του μπλε χρώματος. Τα 3 κανάλια συνδυάζονται και δημιουργούν ένα τρισδιάστατο χώρο απεικόνισης του κάθε εικονοστοιχείου. Τα 3 χαρακτηριστικά διανύσματα που περιγράφουν το κάθε κανάλι είναι (1) η αυτούσια τιμή φωτεινότητας του κάθε εικονοστοιχείου (2) η τιμή του κάθε εικονοστοιχείου μετα την καθολική επεξεργασία του καναλιού από μία επεξεργασία φίλτρου μέσης τιμής (ΦΜΤ) με εφαρμογή σε περιοχές 3x3 και (3) την τιμή του κάθε εικονοστοιχείου έπειτα από την επεξεργασία του καναλιού με ένα Γκαουσιανό φίλτρο με παραμέτρους επεξεργασίας, $\sigma = 2$ για το συνελικτικό πυρήνα. Το πρώτο χαρακτηριστικό διάνυσμα αφορά τα ίδια τα εικονοστοιχεία και τα δύο υπόλοιπα αφορούν πληροφορία που εντοπίζεται μόνο με εξέταση των γειτονιών. Στη συνέχεια τα 4 υπολειπόμενα χαρακτηριστικά διανύσματα αντλούν την πληροφορία που αποκτήθηκε κατα τον πρώιμο εντοπισμό των εμφράκτων. Για την ακρίβεια το πρώτο εκ των τεσσάρων διανυσμάτων αναφέρεται στις τιμές της z-score εικόνας που έχουμε εξάγει ενώ το δεύτερο αφορά την πληροφορία της γειτονιάς που μπορούμε να εξάγουμε από αυτές τις εικόνες, δηλαδη μετα απο την εφαρμογή ενός ΦΜΤ με γειτονιά επεξεργασίας 5x5 εικονοστοιχεία. Πρόκειται για δύο πολύ σημαντικά χαρακτηριστικά διανύσματα καθώς περιέχουν ολη την πληροφορία της απόκλισης των τιμών από την κανονικότητα. Τα δύο τελευταία χαρακτηριστικά διανύσματα που εξάγουμε για κάθε τομή $V(x)$ αφορούν μια πολύ σημαντική πληροφορία, πρόκειται για την αριθμητική διαφορά μεταξύ των τιμών των δύο ημισφαιρίων της κάθε τομής. Ωστόσο η διαφορά αυτή λαμβάνεται στην z-score εικόνα. Συγκεκριμένα, το τρίτο χαρακτηριστικό διάνυσμα ενσωματώνει στο μοντέλο πληροφορία που περιγράφει την σχέση μεταξύ του υγιούς και του μη υγιούς ημισφαιρίου μετα τον προσδιορισμό της απόκλισης των αντίστοιχων

τιμών από την κανονικότητα. Για την κατασκευή του τρίτου χαρακτηριστικού διανύσματος προηγείται μια διαδικασία IR όπου από το μη υγιές ημισφαίριο υπολογίζεται το κατοπτρικό του ως προς τη μέση γραμμή και έπειτα ευθυγραμμίζεται (μετασχηματίζεται) με το υγιές, εικόνα 6.8.

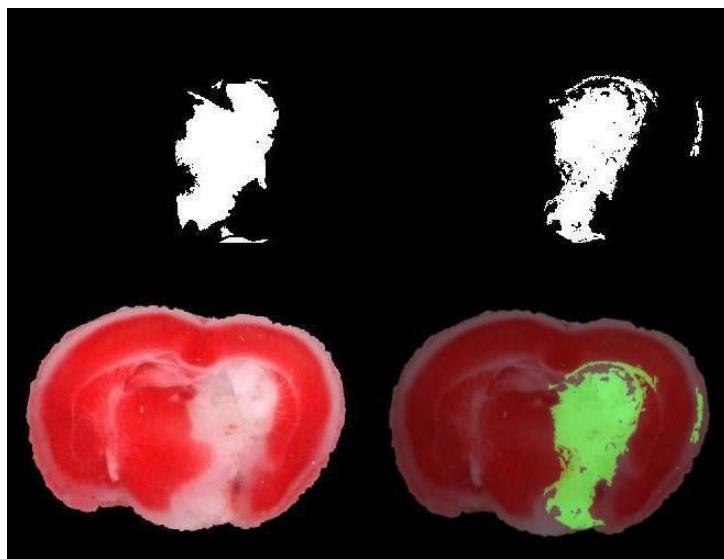


Εικόνα 6.8. Προεπεξεργασία δεδομένων για την κατασκευή χαρακτηριστικού διανύσματος (feature vector).

Τέλος, υπολογίζεται η αριθμητική τους διαφορά, εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο. Για τον υπολογισμό του τελευταίου χαρακτηριστικού διανύσματος, στοχεύουμε μια ακόμη φορά στην παρατήρηση της γειτονιάς των εικόνων και υπολογίζουμε μια νέα εικόνα διαφοράς μετά το πέρας της διαδικασίας ΦΜΤ με γειτονιά επεξεργασίας 5×5 . Εδώ, επισημαίνουμε πως το μοντέλο αξιοποιεί στεφανιαίες τομές οι οποίες βρίσκονται η καθεμία στον δικό της μοναδικό χώρο Ω_i . Συμπεραίνουμε λοιπόν πως για τον υπολογισμό των χαρακτηριστικών διανυσμάτων, τόσο κατά την εκπαίδευση αλλα και κατά την χρήση του μοντέλου είναι απαραίτητη η προεπεξεργασία των δεδομένων. Για την ακρίβεια η z-score εικόνα που χρησιμοποιείται είναι απαραίτητο να μετασχηματιστεί από τον χώρο A_i του TTC άτλαντα στον χώρο Ω_i της εξεταζόμενης τομής. Ακόμη ο υπολογισμός της διαφοράς των δύο ημισφαιρίων στην εικόνα z-score απαιτεί μια διαδικασία IR μεταξύ των δύο ημισφαιρίων. Η συγκεκριμένη διαδικασία IR εκτελείται μεταξύ της στεφανιαίας τομής του TTC άτλαντα και της κατοπτρικής της ως προς τη μέση γραμμή όπου και εξάζονται οι αντίστοιχοι μετασχηματισμοί. Οι μετασχηματισμοί αυτοί αξιοποιούνται για την ευθυγράμμιση των δύο z-score ημισφαιρίων και μετά τον υπολογισμό της διαφοράς τους, η εικόνα της διαφοράς μετασχηματίζεται με τη σειρά της στο χώρο Ω_i . Η τελευταία διαδικασία που εκτελείται σε όλες τις χαρακτηριστικές εικόνες είναι αυτή του αποκλεισμού εικονοστοιχείων που δεν ανήκουν στο πληγέν ημισφαίριο. Η

τελική αυτή διαδικασία είναι απαραίτητη καθώς (1) μειώνουμε τον όγκο των δεδομένων στη μέση, (2) το υγιές ημισφαίριο αποτελεί “θόρυβο” στην εκπαίδευση του μοντέλου, (3) χαρακτηριστικά όπως η διαφορά των ημισφαιρίων στην z-score εικόνα δεν θα είχαν νόημα. Ολόκληρη η προ-επεξεργασία των δεδομένων για την κατασκευή του χαρακτηριστικού διανύσματος παρουσιάζεται στην εικόνα 6.8.

Τα δεκατρία χαρακτηριστικά διανύσματα που περιγράφουν κάθε τομή προς εξέταση $V(x)$ μαζί με τις ορισμένες, από τους ειδικούς μάσκες, υπολογίζονται στις 15 τομές που έχουν επιλεγεί για την εκπαίδευση του μοντέλου. Ένα RF μοντέλο εκπαιδεύεται με 100 δυαδικά δένδρα και χρησιμοποιείται για την τελική πρόβλεψη του εγκεφαλικού σε κάθε νέα εξεταζόμενη τομή $V(x)$. Εδώ θα θέλαμε να σημειωθεί πως το μοντέλο εκτιμά την πιθανότητα $P(x) = [0, 1]$, όπου x οι συντεταγμένες του εικονοστοιχείου που προβλέπεται. Για $P(x) = 0$ εκτιμάται ότι το αντίστοιχο εικονοστοιχείο δεν έχει καμία πιθανότητα να είναι σημείο του εμφράκτου και για $P(x) = 1$ αποτελεί σίγουρα σημείο που περιγράφει το εμφράκτο. Έτσι λοιπόν για το κάθε εικονοστοιχείο x στην εικόνα $V(x)$ εκτιμάται μια πιθανότητα $P(x)$ και κατασκευάζουμε την πιθανοτική εικόνα του εμφράκτου $V_{RF}(x)$. Τέλος επιλέγοντας ένα κατώφλι t_{RF} κατασκευάζουμε την δυαδική εικόνα L_{RF} όπου είναι και η τελική πρόβλεψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Η μεθοδολογία της δεύτερης προσέγγισης αποτελεί την μεθοδολογία που επιλέχθηκε και αξιοποιείται τελικά για την ογκομετρική ανάλυση της κάθε τομής καθώς και την αναγνώριση και ονομασία των επιμέρους πληγέντων ανατομικών περιοχών.



Εικόνα 6.9. α) Πρόβλεψη ισχαιμικού εγκεφαλικού με τη μέθοδο εξατομικευμένου κατωφλίου. β) Πρόβλεψη με τη χρήση μοντέλου RF. γ) Στεφανιάτια τομή προς εξέταση. δ) Επικάλυψη RF πρόβλεψης εγκεφαλικού στην στεφανιάτια τομή.

Κεφάλαιο 7, Κατασκευή Γραφικού περιβάλλοντος

Το πλαίσιο επεξεργασίας ιατρικών εικόνων που αναπτύχθηκε στην εκπόνηση της εργασίας αυτής, έχει ως έναν από τους βασικούς του γνώμονες την άμεση χρήση του πλαισίου από ειδικούς. Ο σκοπός αυτός είναι υψίστης σημασίας καθώς προσφέρει στους ειδικούς πρόσβαση σε περισσότερη πληροφορία (πληροφορία ανατομικών περιοχών, πληροφορία απόκλισης από την κανονικότητα, εκτίμηση IE) στην έρευνα των ειδικών πάνω στα IE καθώς και τους διευκολύνει με τη μείωση του εκτεταμένου φόρτου εργασίας.

Για την αξιοποίηση των μεθόδων κρίθηκε απαραίτητη η κατασκευή ενός γραφικού περιβάλλοντος (Graphical User Interface, GUI) για την εύκολη πρόσβαση και χρήση των μεθόδων από τους ειδικούς. Βασική προϋπόθεση στο σχεδιασμό του GUI ορίστηκε να είναι η δυνατότητα χρήσης του GUI από οποιοδήποτε πιθανό χρήστη, εξαλείφοντας την ανάγκη τεχνικής γνώσης όσον αφορά τους υλοποιημένους αλγορίθμους. Οι βασικές λειτουργίες που προσφέρονται στο χρήστη είναι:

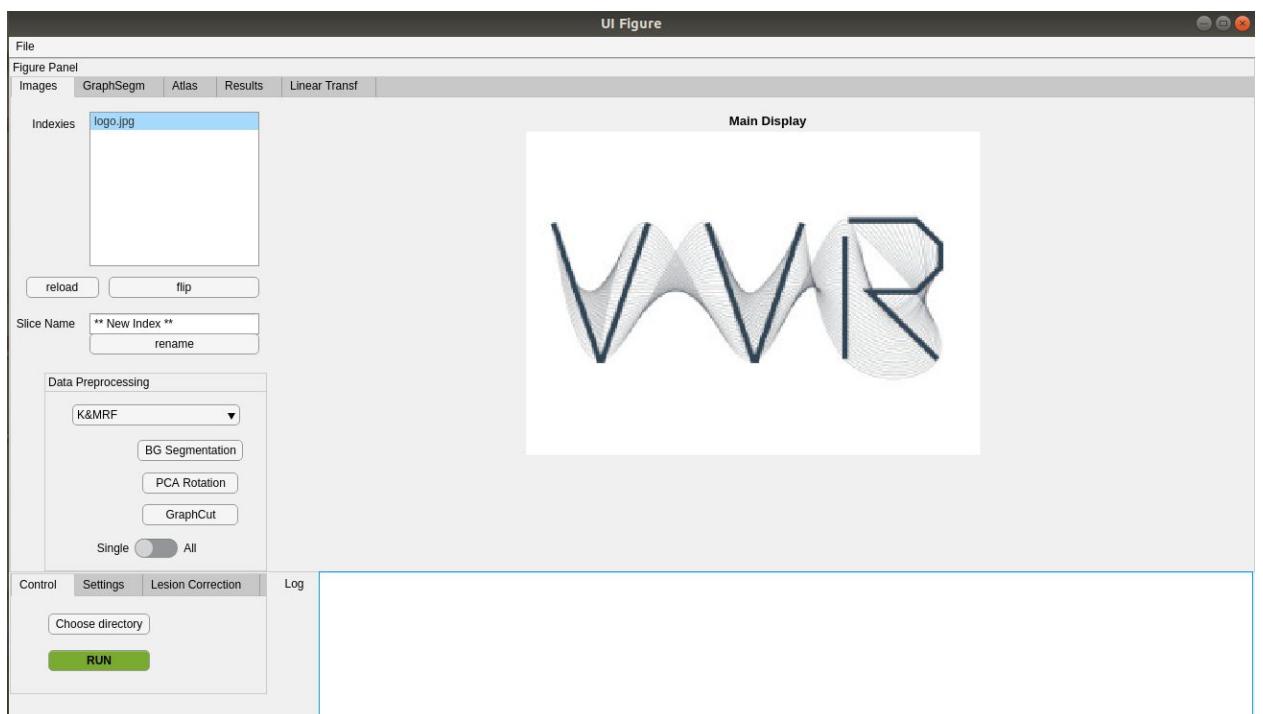
- Οπτική αλληλεπίδραση με τον TTC άτλαντα και τις στεφανιαίες τομές που τον απαρτίζουν.
- Προεπεξεργασία των δεδομένων (στεφανιαία τομή προς εξέταση).
- Εκτέλεση του ALA
- Δυνατότητα για οπτική αλληλεπίδραση με όλα τα βήματα του ALA
 - Γραμμικό και μη γραμμικό μετασχηματισμό.
 - Z-score εικόνα σαν heat map, οπτική αξιολόγηση απόκλισης από την κανονικότητα για το κάθε εικονοστοιχείο.
 - Εκτίμηση ισχαιμικού εγκεφαλικού.
 - Οπτικοποίηση IE επικαλυπτόμενο στην εξεταζόμενη τομή.
 - Ογκομετρικές μετρήσεις.
 - Ονομασία πληγέντων ανατομικών περιοχών.
 - Δυνατότητα βελτίωσης του τελικού αποτελέσματος, δυνατότητα “επτικοινωνίας” με το χρήστη.

Υπόδειξη λειτουργίας GUI

Παραθέτουμε τη διαδικασία που ακολουθείται για την επεξεργασία μιας στεφανιαίας τομής καθώς και τις δυνατότητες που παρέχονται για περαιτέρω επεξεργασία και ρύθμιση των παραμέτρων.

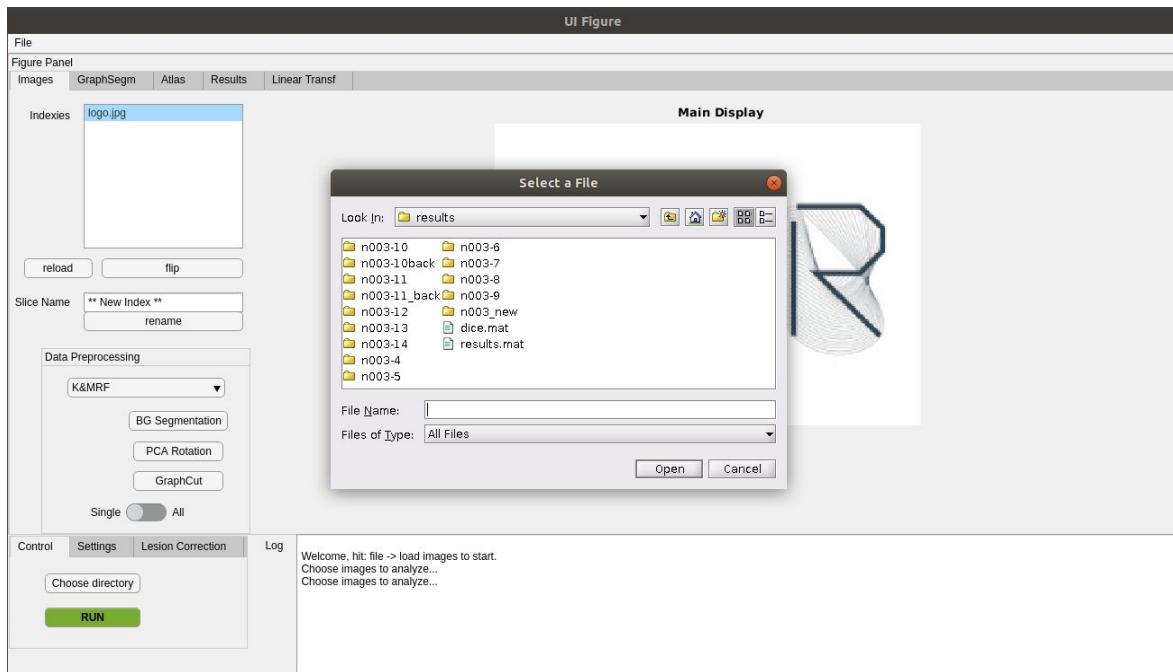
Περιβάλλον έναρξης:

Το βασικό περιβάλλον παρουσιάζεται στην εικόνα 7.1. και αποτελείται από 5 καρτέλες, "Tabs": Images, GraphSegm, Atlas, Results, Linear Transf. Ακόμη κάτω αριστερά παρέχετε ένα δεύτερο Tab Group με την δυνατότητα ρυθμίσεων, όπως την τοποθεσία εξαγωγής των αποτελεσμάτων, την επιλογή του γραμμικού μετασχηματισμού και την εκτέλεση της ALA.



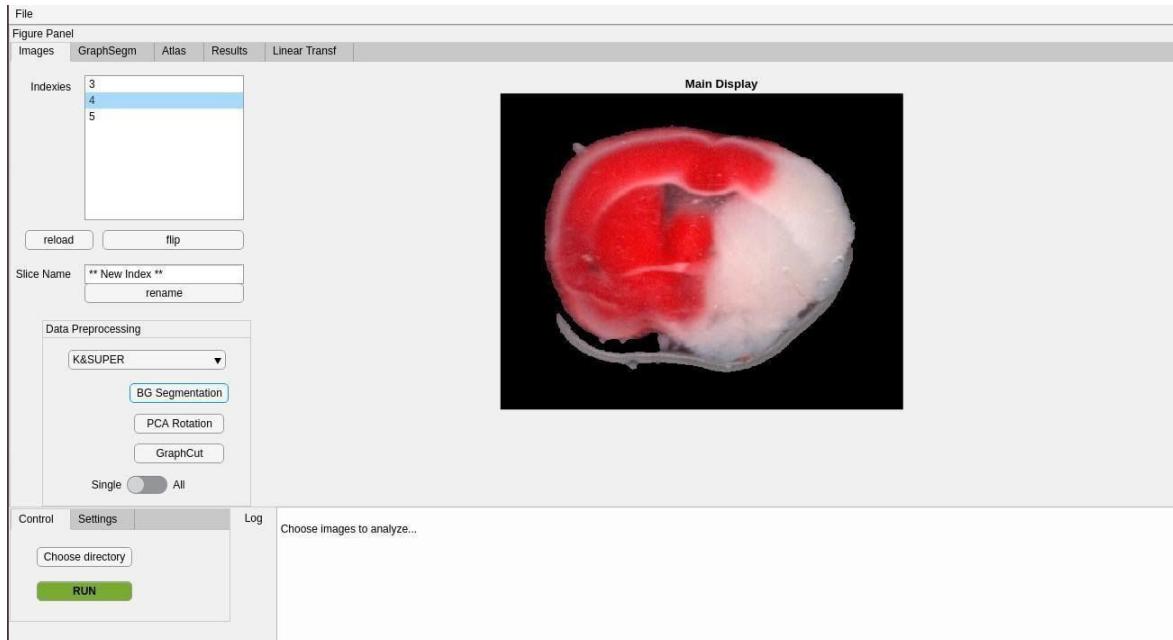
Εικόνα 7.1. Βασική διεπαφή.

Για την φόρτωση των δεδομένων (εικόνων) χρησιμοποιείται το κουμπί File -> Load Images στην πάνω αριστερά γωνία του βασικού παραθύρου και μας επιτρέπει την επιλογή φόρτωσης εικόνων από το δίσκο (εικόνα 7.2.).



Εικόνα 7.2. Επιλογή εικόνων από το δίσκο.

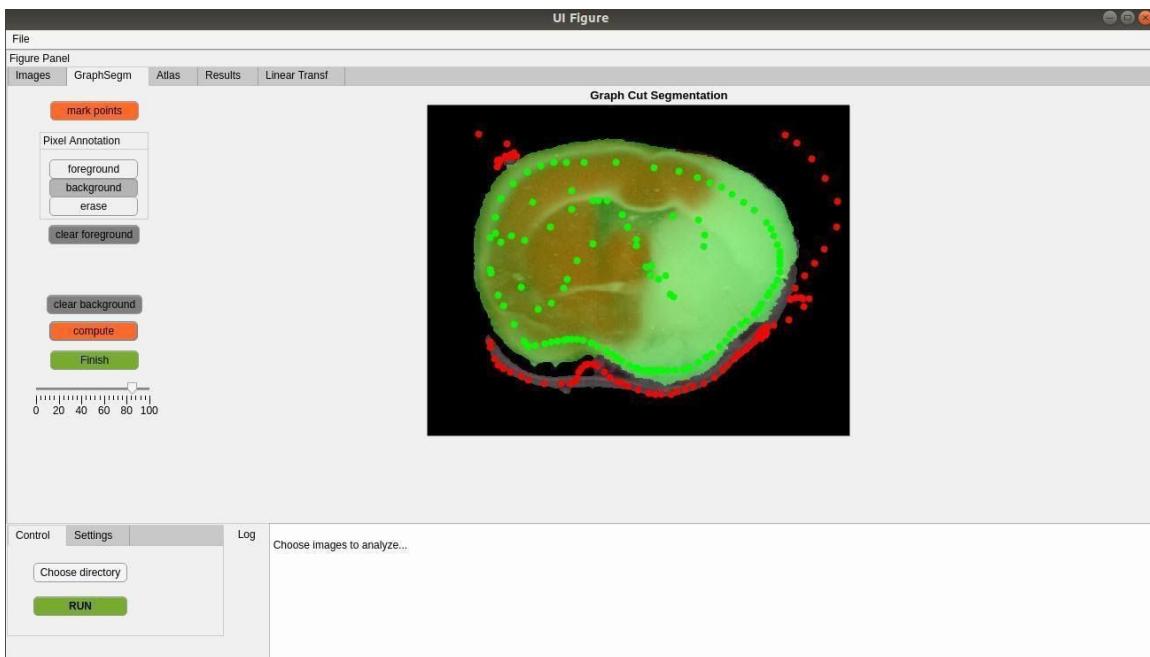
Προεπεξεργασία δεδομένων:



Εικόνα 7.3. Προ-επεξεργασία των δεδομένων.

Στο βασικό μενού περιλαμβάνονται οι εξής λειτουργίες:

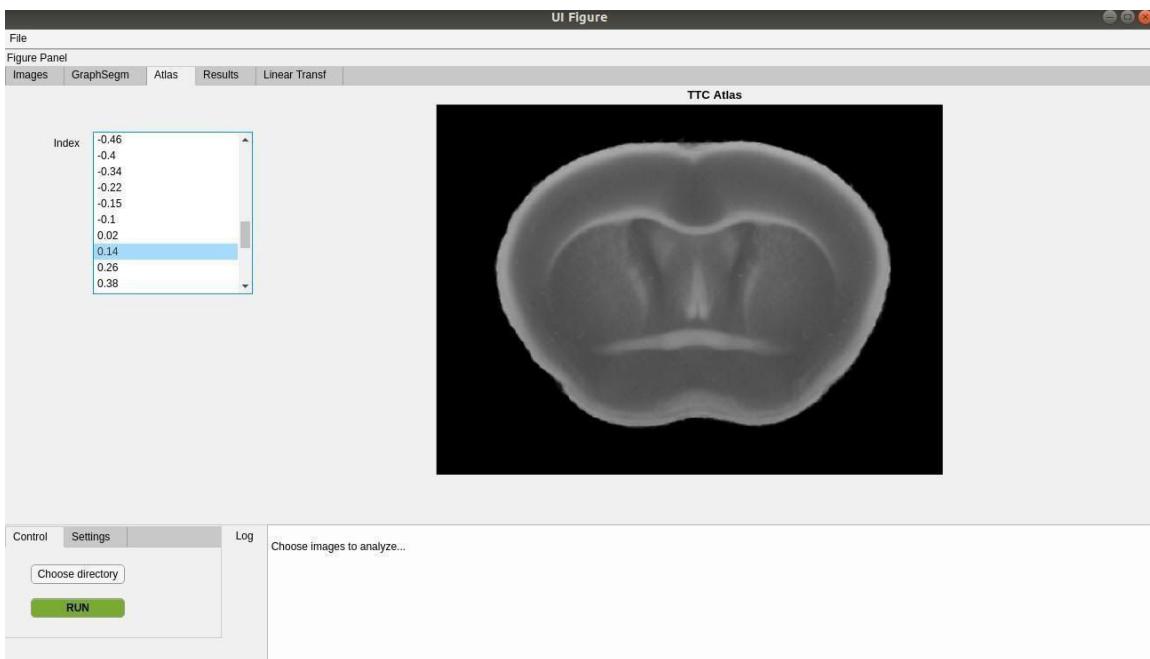
- Εξαγωγή υποβάθρου (BG segmentation), με δύο μεθόδους K-means & average superpixels και K-means & MRF (εικόνα 7.3.).
- Η επιλογή PCA rotation της ευθυγράμμισης των τομών με τον οριζόντιο άξονα.
- Το κουμπί επιλογής Single vs All που επιτρέπει στον χρήστη την επεξεργασίας εξατομικευμένων εικόνων έναντι της επεξεργασίας όλων των εικόνων μαζί.
- Η επιλογή της ημι-αυτόματης κατάτμησης υποβάθρου με υλοποίηση του αλγορίθμου Graph-Cut (εικόνα 7.4.).



Εικόνα 7.4. Ημι Αυτόματη διόρθωση κατάτμησης υποβάθρου.

TTC άτλαντας και ονομασία δειγμάτων προς εξέταση:

Στην καρτέλα Atlas δίνεται η δυνατότητα προβολής όλων των στεφανιαίων τομών του TTC άτλαντα (εικόνα 7.5.). Η κάθε στεφανιαία τομή μπορεί εύκολα να επιλεχθεί από τη λίστα που περιλαμβάνει το σύνολο όλων των τομών στα αριστερά του πεδίου εμφάνισης.



Εικόνα 7.5. TTC άτλαντας.

Γραμμικός Μετασχηματισμός:

Στην καρτέλα γραμμικός μετασχηματισμός δίνεται η δυνατότητα της οπτικής αξιολόγησης του γραμμικού μετασχηματισμού μεταξύ μιας προ-επεξεργασμένης στεφανιαίας τομής και της αντίστοιχης του TTC άτλαντα (εικόνα 7.6.). Η λειτουργία αυτή αποτελεί λειτουργία υψίστης σημασίας καθώς προσφέρει στον χρήστη πληροφορία για το αποτέλεσμα του πρώτου σταδίου της διαδικασίας της ευθυγράμμισης αλλά και την επιλογή μεταξύ διαφορετικών γραμμικών μετασχηματισμών ('rigid', 'translation', 'similarity', 'affine'). Ακόμη αποτελεί έναν πολύ αποτελεσματικό τρόπο για την επιλογή του κατάλληλου x-index της στεφανιαίας τομής που εξετάζεται, καθώς ο χρήστης μπορεί να επιλέξει διαφορετικά indexes, συμβουλευόμενος του TTC άτλαντα και του αποτελέσματος του γραμμικού μετασχηματισμού επιλέγοντας το x-index για το οποίο επιτυγχάνεται η βέλτιστη γραμμική ευθυγράμμιση. Η ονομασία του x-index λαμβάνει χώρα στην πρώτη καρτέλα, ενώ η σύμβαση που ακολουθείται για την ονομασία είναι "bn*__" για τομές που βρίσκονται αρνητικά του σημείου bregma (bregma negative, bn) και "bp*__" για τομές που βρίσκονται θετικά του σημείου bregma. Τα σύμβολα "__" αποτελούν τους αριθμούς που προσδιορίζουν τη θέση π.χ. "Bp0_14" ενώ το σύμβολο

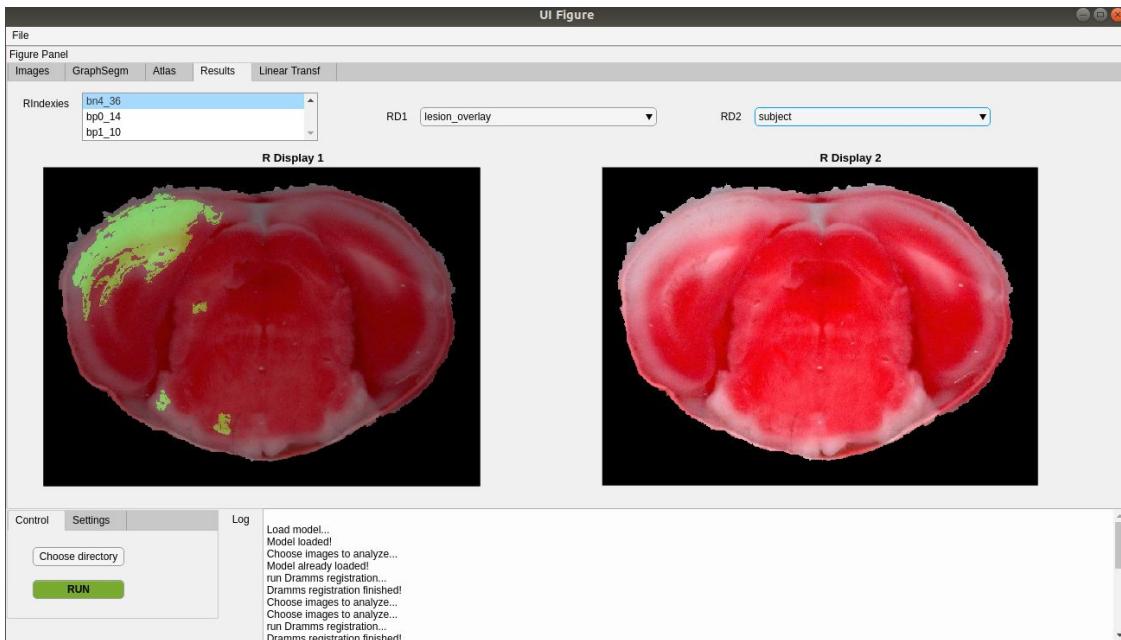
“_” την υποδιαστολή. Οι θέσεις προσδιορίζονται με ακρίβεια δύο δεκαδικών ψηφίων, π.χ. “Bn1_70”.



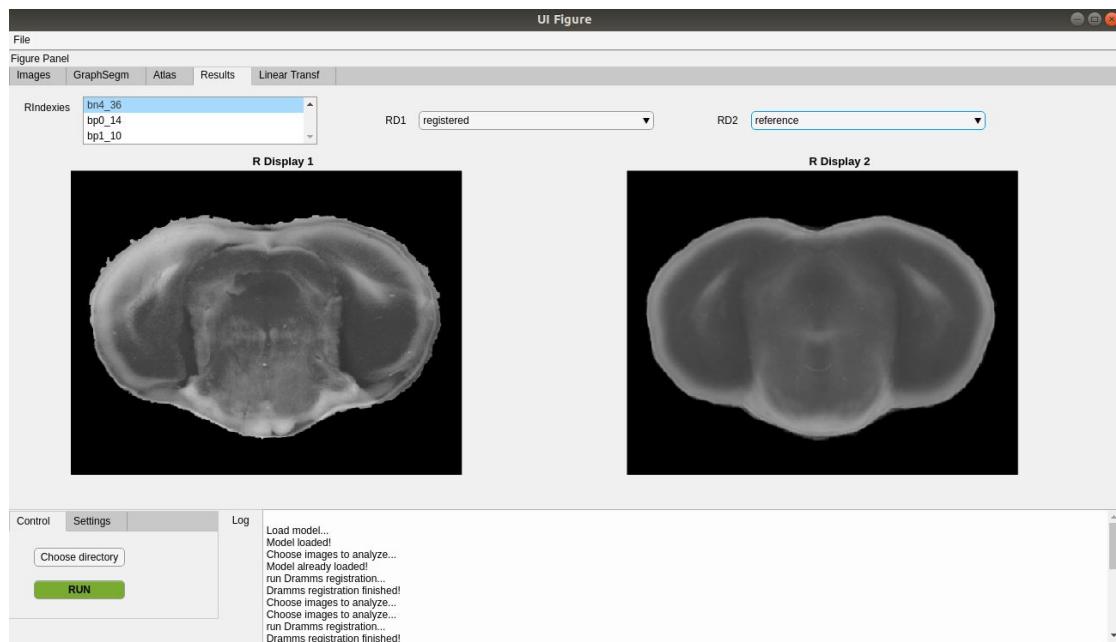
Εικόνα 7.6. Αποτελέσματα γραμμικού μετασχηματισμού.

Εκτέλεση ALA:

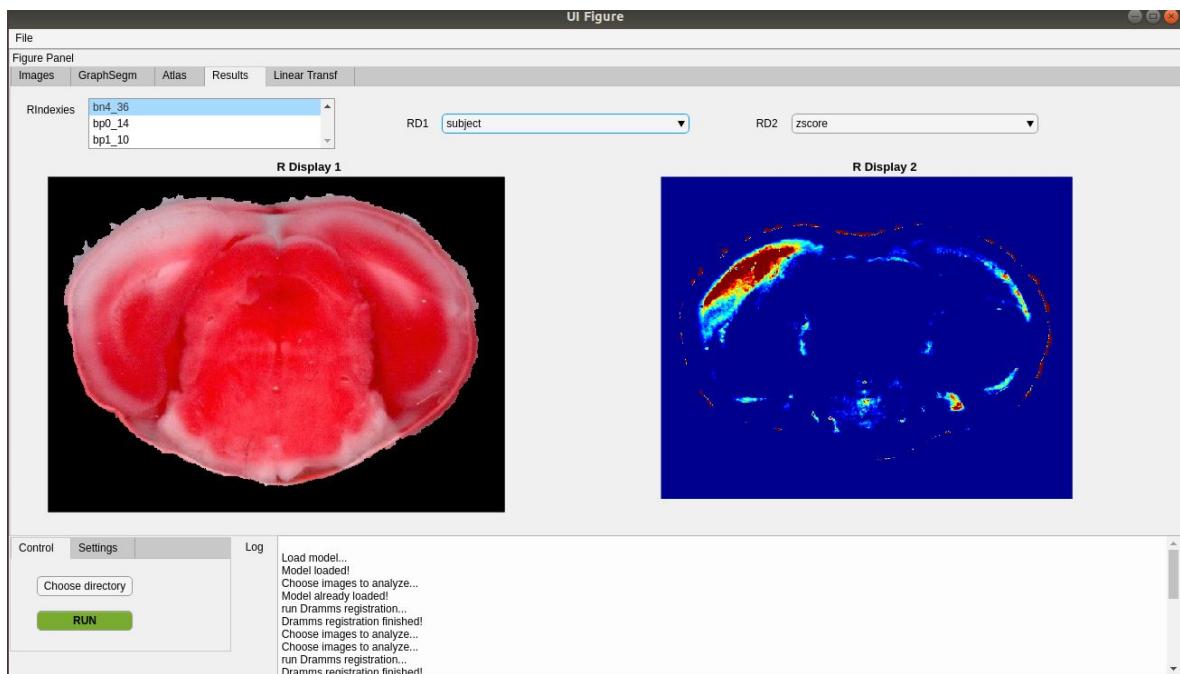
Με τη χρήση του κουμπιού “Run” (εικόνα 7.5) εκτελείται η αυτόματη επεξεργασία (ALA) των στεφανιαίων τομών το αποτέλεσμα της οποίας παρουσιάζεται στην καρτέλα “Results” ενώ οι ογκομετρικές μετρήσεις και οι πληγέντες περιοχές καταγράφονται σε δύο ξεχωριστά αρχεία στον επιλεγμένο φάκελο. Στην καρτέλα “Results”, ο χρήστης μπορεί να επιλέξει την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων σε οποιαδήποτε διαφορετικό ζεύγος επιθυμεί ενώ παρακάτω παρουσιάζουμε τα αποτελέσματα για τα ζεύγη των: (1) registered - reference όπου διακρίνεται το αποτέλεσμα του μη γραμμικού μετασχηματισμού σε σύγκριση με την στεφανιαία τομή του άτλαντα (εικόνα 7.8.), (2) την εκτίμηση του εγκεφαλικού (εικόνα 7.7.), (3) την εικόνα z-score (εικόνα 7.9.) και (4) την εκτίμηση των ημισφαιρίων (εικόνα 7.10.).



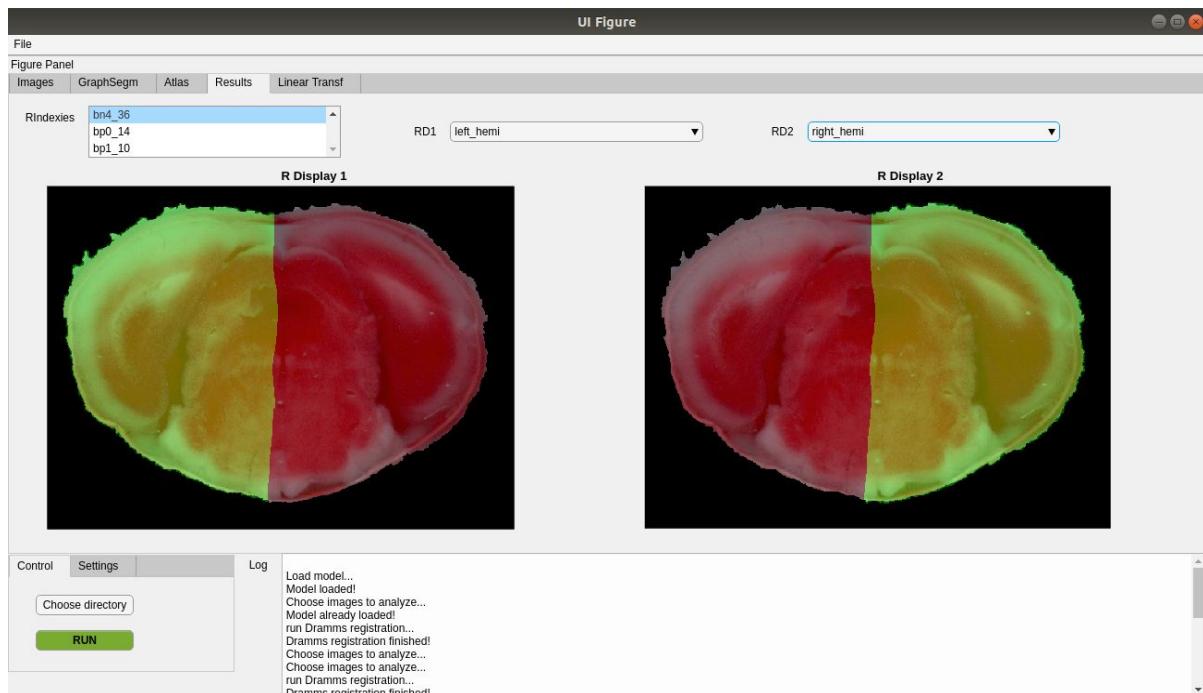
Εικόνα 7.7. Οπτικοποίηση εντοπισμού IE.



Εικόνα 7.8. Οπτικοποίηση μη γραμμικού μετασχηματισμού.



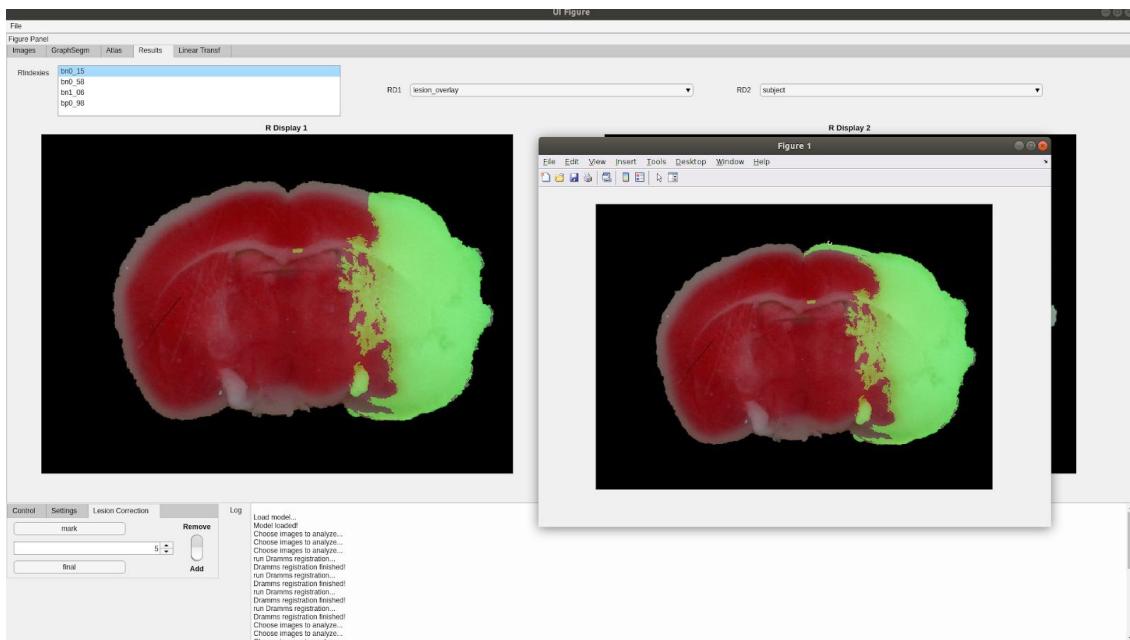
Εικόνα 7.9. Οπτικοποίηση z-score εικόνας.



Εικόνα 7.10. Οπτικοποίηση εντοπισμού ημισφαιρίων.

Δυνατότητα βελτίωσης εκτίμησης:

Σε αυτή την καρτέλα δίνουμε στο χρήστη τη δυνατότητα διόρθωσης της εκτίμησης του εγκεφαλικού για την επίτευξη του ιδανικού αποτελέσματος στην περίπτωση όπου η ALA έχει αποτύχει στην βέλτιστη εκτίμηση του (εικόνα 7.11.).



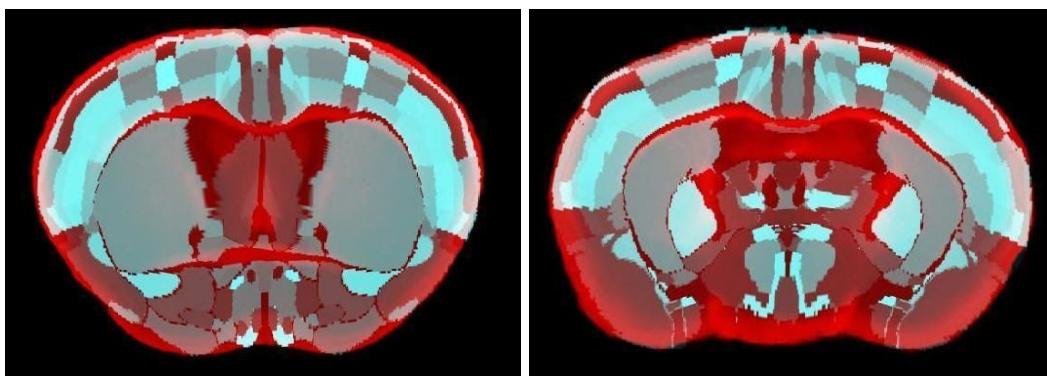
Εικόνα 7.11. Χειροκίνητη διόρθωση ανατομικών περιοχών.

Κεφάλαιο 8, Αποτελέσματα

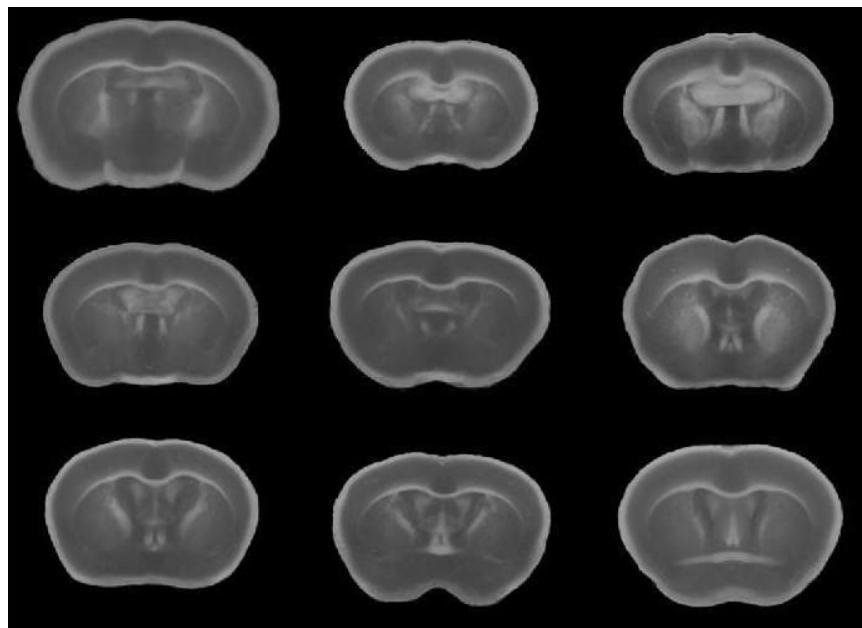
Στο κεφάλαιο αυτό καταγράφουμε τα αποτελέσματα της ALA και τα συγκρίνουμε με αυτά ειδικών ερευνητών με σκοπό να αξιολογήσουμε την απόδοση του πλαισίου αυτόματης ανάλυσης εγκεφαλικών βλαβών που αναπτύχθηκε. Θα σχολιάσουμε την απόδοση της αυτόματης προεπεξεργασίας των δεδομένων όσον αφορά την κατάτμηση του υποβάθρου (IoU metric) και την PCA ευθυγράμμιση των εικόνων. Ακόμη θα σχολιάσουμε την κατασκευή του άτλαντα και την ακρίβεια της πρόβλεψης του ισχαιμικού εγκεφαλικού. Για το τελευταίο, τα αποτελέσματα του ALA θα συγκριθούν με αποτελέσματα ειδικών ερευνητών.

Κατασκευή TTC άτλαντα

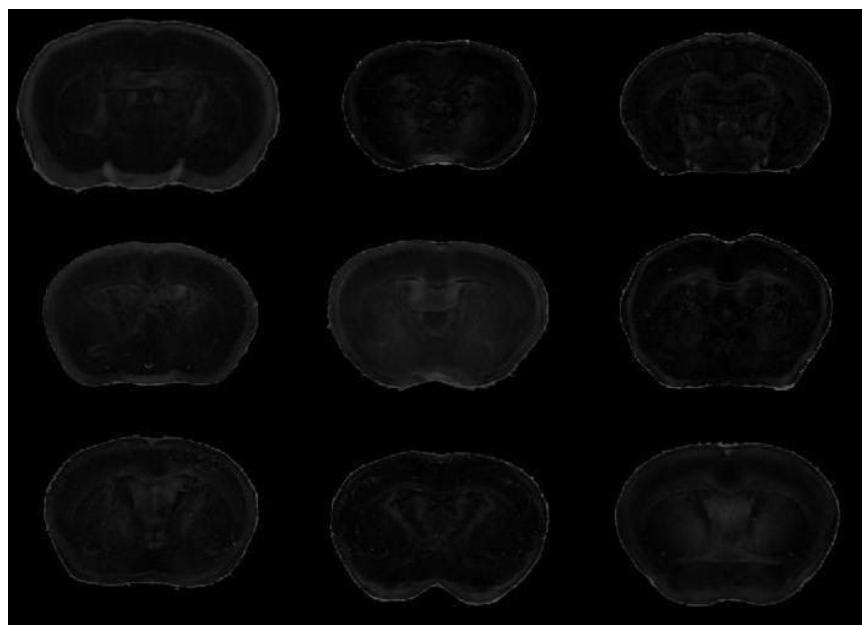
Για την κατασκευή του άτλαντα συλλέχθηκαν $n = 576$ στεφανιαίες τομές από $n_1 = 71$ εγκεφάλους ποντικών. Από τις 576 στεφανιαίες τομές 59 τομές εξαιρέθηκαν (προβλήματα χρώσης, ψύξης ή κοπής) και οι υπολειπόμενες $576 - 59 = 517$ τομές αξιοποιήθηκαν για την τελική κατασκευή του άτλαντα. Οι τομές αυτές εκτείνονται στη διεύθυνση του άξονα χ από τη θέση bregma negative 6.96 μέχρι τη θέση bregma positive 2.96 (ο άξονας έχει αρχή το σημείο της bregma). Με την ολοκλήρωση της κατασκευής του TTC άτλαντα δημιουργήθηκαν 81 μέσες στεφανιαίες τομές και αντίστοιχα 81 εικόνες που καταγράφουν την τυπική απόκλιση κάθε εικονοστοιχείου κάθε τομής εικόνα 7.1, 7.2. Κάθε μέση τομή αποτελείται από $n_2 = 3-8$ στεφανιαίες τομές οι οποίες αθροίζονται με τις συμμετρικές τους (ως προς την μέση γραμμή) και αξιοποιούνται για τη δημιουργία της μέσης στεφανιαίας τομής και της εικόνας της τυπικής απόκλισης (StD image). Έπειτα όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 5 έγινε η αντιστοίχιση των τομών με τον ABA εικόνα 7.3.



Εικόνα 8.3. α) 0.14 bregma, ευθυγράμμιση ανατομικών περιοχών σε TTC άτλαντα. **β)** -0.58 bregma, ευθυγράμμιση ανατομικών περιοχών σε TTC άτλαντα.



Εικόνα 8.1. Μέσες στεφανιαίες τομές TTC άτλαντα για τις θέσεις: -0.58, -0.46, -0.40, -0.34, -0.22, -0.15, -0.10, 0.02, 0.14.



Εικόνα 8.2. Στεφανιαίες τομές τυπικής απόκλισης TTC άτλαντα για τις θέσεις: -0.58, -0.46, -0.40, -0.34, -0.22, -0.15, -0.10, 0.02, 0.14.

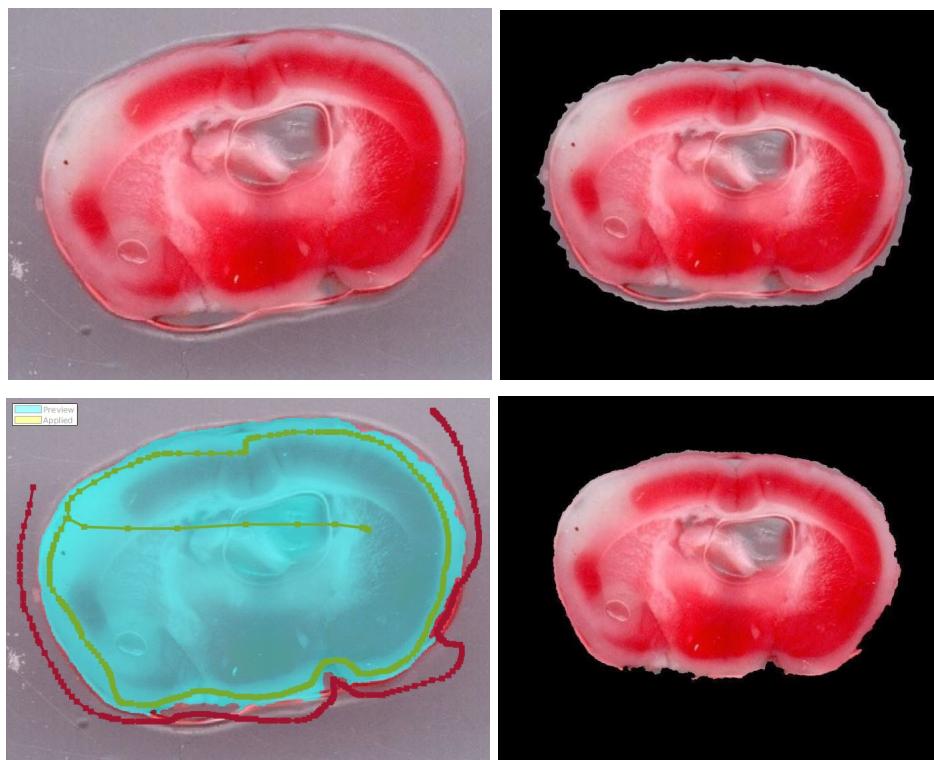
Αξιολόγηση προεπεξεργασίας δεδομένων

Κατάτμηση υποβάθρου (Background Segmentation)

Για την αξιολόγηση της προεπεξεργασίας των δεδομένων όσον αφορά την διαδικασία του background segmentation (BGS) χρησιμοποιήθηκε η μετρική Intersection over Union (IoU) που ορίζεται από τη σχέση

$$IoU = \frac{\text{manual} \cap \text{prediction}}{\text{manual} \cup \text{prediction}}$$

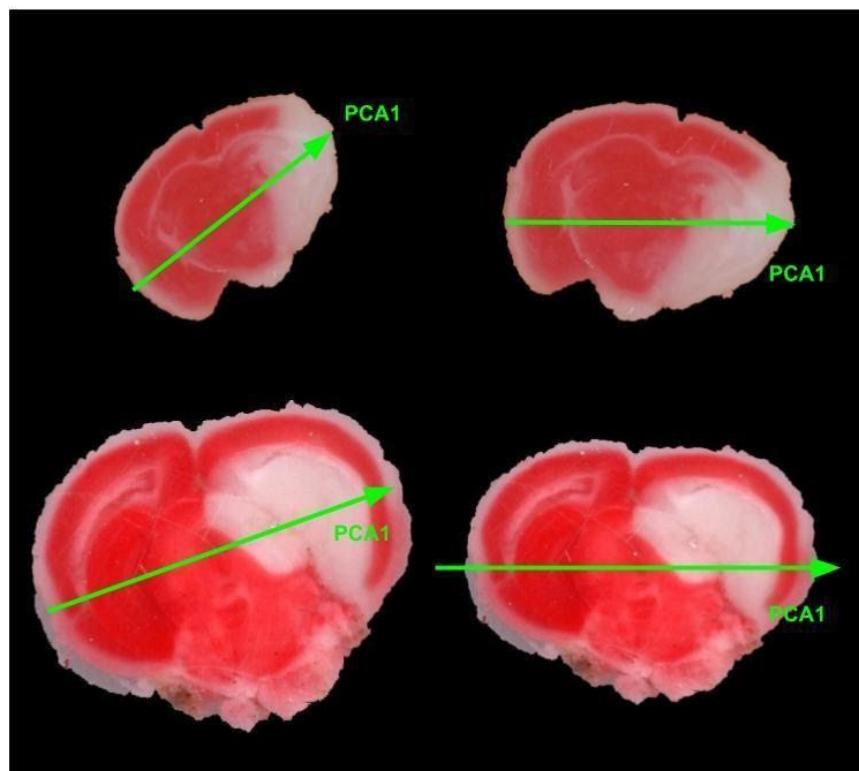
και με τον όρο manual αναφερόμαστε σε δυαδικές εικόνες μάσκες που έχουν δημιουργηθεί από ειδικούς και υποδεικνύουν την περιοχή που δεν αποτελεί ιστό εγκεφάλου σε κάθε τομή ενώ με τον όρο prediction αναφερόμαστε στη αντίστοιχη δυαδική αναπαράσταση που έχει εκτιμηθεί από την διαδικασία του αυτοματοποιημένου background segmentation. 20 στεφανιαίες τομές χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αυτόματης διαδικασία του BGS και το σκόρο υπολογίστηκε να είναι 93,17% (μέση τιμή) και με τυπική απόκλιση μεταξύ των τομών $STD = 0.98$. Τέλος για την κατασκευή του TTC άτλαντα από το σύνολο όλων των διαθέσιμων στεφανιαίων τομών το 94.98% χρησιμοποιήθηκαν χωρίς περαιτέρω επεξεργασία, ενώ το υπολειπόμενο 5.2% των τομών χρειάστηκε υποβοηθούμενη από χρήστη διόρθωση για την επιτυχία της σωστής εξαγωγής του υπόβαθρου εικόνα 8.4.



Εικόνα 8.4. Κατάτμηση υποβάθρου σε τομή με ισχαιμικό εγκεφαλικό. α) Στεφανιαία τομή (bregma -0.58). β) Αυτόματη κατάτμηση υποβάθρου με k-means και MRF. γ) ημι-αυτόματη κατάτμηση εικόνας από ειδικό με χρήση graph cut αλγορίθμου. δ) αποτέλεσμα ημι-αυτόματης κατάτμησης και PCA rotation.

Διόρθωση περιστροφής (PCA rotation).

Κάθε εικόνα με το πέρας της ολοκλήρωσης της διαδικασίας της κατάτμησης από το υπόβαθρο επεξεργάζεται στη συνέχεια για την ευθυγράμμιση του κύριου άξονα της PCA1 με τον οριζόντιο άξονα. Λόγω της φυσιολογίας του προβλήματος αναμένουμε ο PCA1 να συμπίπτει με τον επιθυμητό άξονα περιστροφής των στεφανιαίων τομών και αυτό συμβαίνει στην πληθώρα των πειραμάτων. Πειράματα που αποκλίνουν από την αναμενόμενη συμπεριφορά είναι πειράματα τα οποία έχουν υποστεί έντονη παραμόρφωση είτε ως αποτέλεσμα της εγκεφαλικής βλάβης και της απρόβλεπτης διόργκωσης του πληγέντος ημισφαιρίου είτε λόγω της διαδικασίας εξαγωγής από το σύνολο του εγκεφάλου (διαδικασία κατάτμησης του εγκεφάλου σε μεμονωμένες στεφανιαίες τομές) (εικόνα 8.5.).

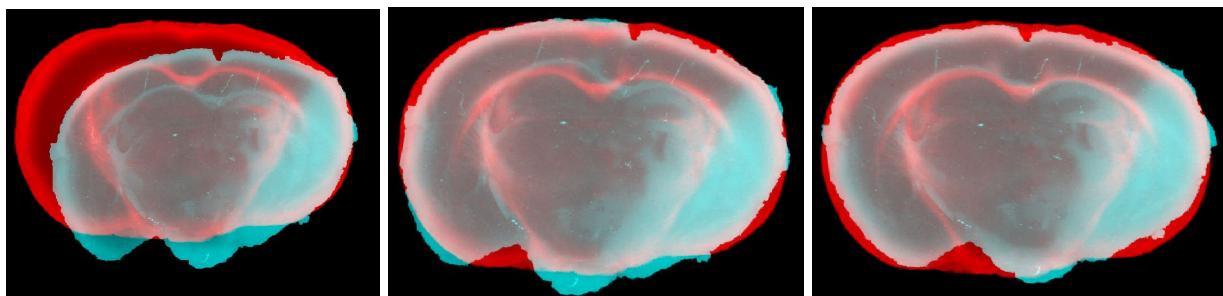


Εικόνα 8.5. α) στεφανιαία τομή παραμορφωμένη κατά τη διαδικασία κατάτμησης του εγκεφάλου, παραμόρφωση του κύριου άξονα. β) PCA περιστροφή της τομής α). γ) στεφανιαία τομή παραμορφωμένη από την διόργκωση του πληγέντος ημισφαιρίου, ανεπηρέαστος PCA1. δ) PCA περιστροφή της τομής γ).

Στις περιπτώσεις όπου παρατηρείται αλλίωση του PCA1, αν και δεν παρατηρήθηκε αποτυχία της διαδικασίας του IR, υπάρχει η δυνατότητα χειροκίνητης διόρθωσης της κλίσης της τομής ώστε η ευθυγράμμιση της να αποτελεί ιδανικότερη αρχική συνθήκη για τη διαδικασία του IR.

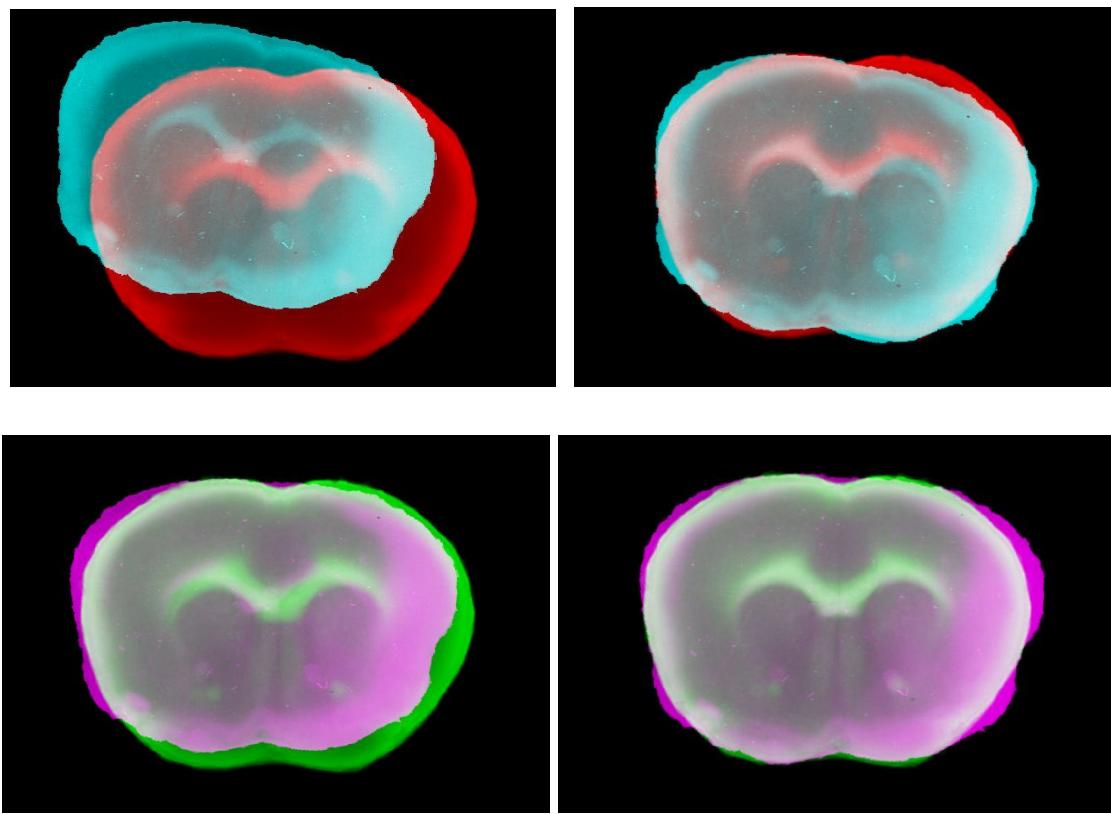
Image Registration

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 5 τεχνικές IR είναι απαραίτητες για την χωρική ευθυγράμμιση των προς εξέταση στεφανιαίων τομών με τις αντίστοιχες τους τομές στον άτλαντα. Ένας γραμμικός μετασχηματισμός ακολουθείται από έναν μη γραμμικό μετασχηματισμό στη διαδικασία του IR. Σε αυτό το τρίμηνο θα παραθέσουμε παρατηρήσεις που έχουν σχέση με την επιλογή των μετασχηματισμών και την αξιοπιστία τους. Όσον αφορά τον γραμμικό μετασχηματισμό, για να πετύχουμε τη βέλτιστη ευθυγράμμιση καταλήγουμε στις επιλογές των Affine και Similarity μετασχηματισμών. Όλες οι αξιολογήσεις γίνονται οπτικά και κρίνονται ως προς την αρχική συνθήκη που δημιουργούν για τον μη γραμμικό μετασχηματισμό που ακολουθεί. Ο γραμμικός μετασχηματισμός για την ευθυγράμμιση της κινούμενης εικόνας $V(x)$ με την αντίστοιχη σταθερή εικόνα $A_i(x)$ εκτελείται κατα μέσο όρο σε χρόνο ~ 0.5 sec.



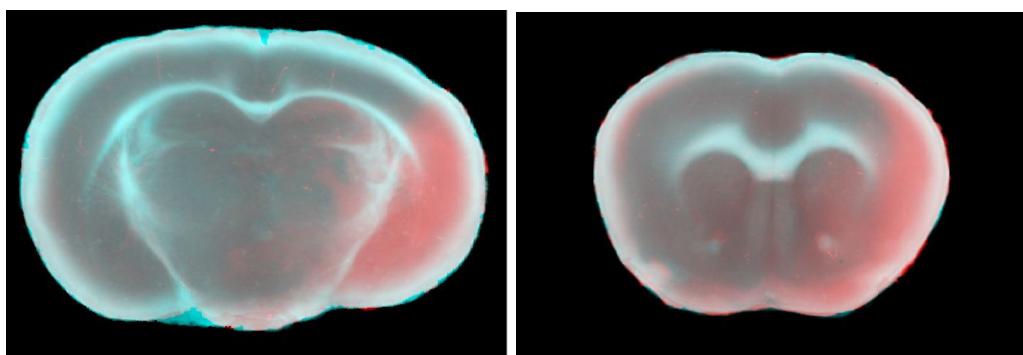
Εικόνα 8.6. Γραμμικοί σχηματισμοί στεφανιαίας τομής $V(x)$ με την αντίστοιχη τομή του άτλαντα $A_i(x)$. **α)** Μη ευθυγραμμισμένη τομή. **β)** Μετασχηματισμός similarity. **γ)** Μετασχηματισμός Affine.

Όπου και παρατηρούμε πως ο similarity μετασχηματισμός δεν έχει καταφέρει τη βέλτιστη δυνατή ευθυγράμμιση. Εδώ θα θέλαμε να σημειωθεί πως οι αρχικές συνθήκες, δηλαδή η αρχική θέση των δύο εικόνων έχει μεγάλο αντίκτυπο στο αποτέλεσμα των μετασχηματισμών καθώς τέτοιου είδους προβλήματα είναι ευάλωτα σε λύσεις που “κολλάνε” σε τοπικά ελάχιστα κατα την επίλυση του βήματος βελτιστοποίησης (δηλαδή της εύρεσης του βέλτιστου μετασχηματισμού T_{linear}). Για το λόγο αυτό δικαιολογείται το βήμα της PCA προεπεξεργασίας.



Εικόνα 8.7. **α)** Στεφανιαία τομή χωρίς PCA ευθυγράμμιση. **β)** Ευθυγραμμισμένη τομή α) με Affine μετασχηματισμό. **γ)** Στεφανιαία τομή με PCA ευθυγράμμιση. **δ)** Ευθυγραμμισμένη τομή γ) με Affine μετασχηματισμό.

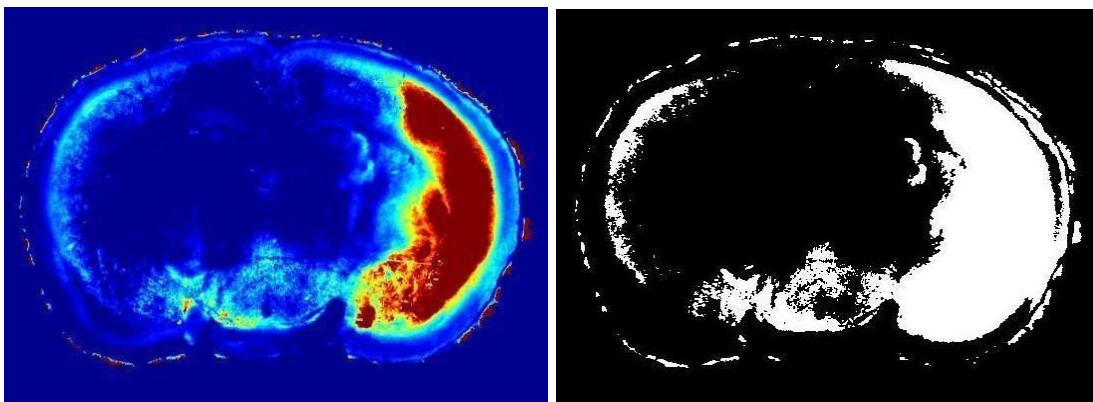
Για τον μη γραμμικό μετασχηματισμό επιλέχθηκε, μετά από πιλοτικές δοκιμές μεταξύ άλλων, το λογισμικό Dramms. Ο χρόνος εκτέλεσης του βήματος αυτού κατα μέσο όρο είναι ~ 5.5 min (Intel® Core™ i5-4210U CPU @ 1.70GHz \times 4, 8 GB RAM, Ubuntu 18.04.5 LTS, 64-bit OS).



Εικόνα 8.8. Γραμμικά και μη γραμμικά μετασχηματισμένες στεφανιαίες τομές.

Εντοπισμός πληγέντος ημισφαιρίου.

Για τον εντοπισμό του πληγέντος ημισφαιρίου εφαρμόστηκε το κατώφλι $t = 3$ μονάδων τυπικής απόκλισης. Η επιλογή αυτή ακολουθεί την υπόθεση που γίνεται για τα δεδομένα μας, δηλαδή ότι ακολουθούν κανονική κατανομή, συνεπώς όσα σημεία αποκλίνουν περισσότερο από 3 μονάδες τυπικής απόκλισης από το μέσο θεωρούνται ακραία σημεία. Έστω η εικόνα $V(x) \in A_i$ (ευθυγραμμισμένη στην αντίστοιχη της τομή στον TTC άτλαντα) και η δυαδική εικόνα που παράγουμε μετά την κατωφλίωση $BW(x) = V(x) > t$. Η εικόνα BW , εικόνα 8.9, δεν κρίνεται κατάλληλη για τον εντοπισμό του εγκεφαλικού καθώς ένα σταθερό κατώφλι κρίνεται ανεπαρκές για τη λύση του προβλήματος. Ωστόσο γίνεται χρήση της εικόνας BW για τον καθορισμό του πληγέντος ημισφαιρίου. Το ημισφαίριο με τα περισσότερα εικονοστοιχεία στην εικόνα BW χαρακτηρίζεται ως το ημισφαίριο της βλάβης. Να σημειωθεί εδώ ότι στην περίπτωση που το πλήθος των εικονοστοιχείων στα δύο ημισφαίρια διαφέρει σε τιμή μικρότερη του ϵ , ή $|LeftArea - RightArea| < \epsilon$, η επιλογή του πληγέντος ημισφαιρίου αφήνεται στον ειδικό.



Εικόνα 8.9. α) z-score εικόνα στεφανιαίας τομής (-0.58 bregma). β) BW εικόνα. Δεξί ημισφαίριο βλάβης.

Αποτελέσματα πρόβλεψης και εντοπισμού του εμφράκτου

Σε αυτό το κεφάλαιο θα παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα του αυτόματου εντοπισμού των ισχαιμικών εγκεφαλικών σε στεφανιαίες τομές βαμμένες με TTC. Για την αξιολόγηση αυτή χρησιμοποιήθηκαν 12 εγκέφαλοι ποντικών από τους οποίους εξάγαμε 72 στεφανιαίες τομές. Όλες οι τομές επεξεργάστηκαν με τη χρήση του πλαισίου

επεξεργασίας που δημιουργήθηκε για την εκπόνηση αυτής της εργασίας, καθώς και από δύο ειδικούς (έναν έμπειρο και ένα αρχάριο) οι οποίοι περιέγραψαν χειροκίνητα πληγέντες περιοχές σε κάθε στεφανιαία τομή. Στην αξιολόγηση αυτή συγκρίνουμε τα ευρήματα των ειδικών μεταξύ τους και με την αυτόματη ανάλυση αλλά και σε ζεύγη των δύο. Εξετάζουμε τις δύο περιπτώσεις της αυτόματης πρόβλεψης, (1) την πρόβλεψη με χρήση του μοντέλου μηχανικής μάθησης και (2) τη πρόβλεψη με την εφαρμογή κατωφλίου βασισμένοι στο υγιές ημισφαίριο. Για την αξιολόγηση της αναγνώρισης του εμφράκτου χρησιμοποιήθηκαν τρεις μετρικές βασισμένες στην χωρική επικάλυψη, (1) False Positive Rate (FPR), (2) True Positive Rate (TPR), (3) Dice Similarity Coefficient και ορίζονται αντίστοιχα από τις σχέσεις:

$$F P R = \frac{|\overline{M} \cap A|}{|\overline{M}|}$$

$$T P R = \frac{|M \cap A|}{|M|}$$

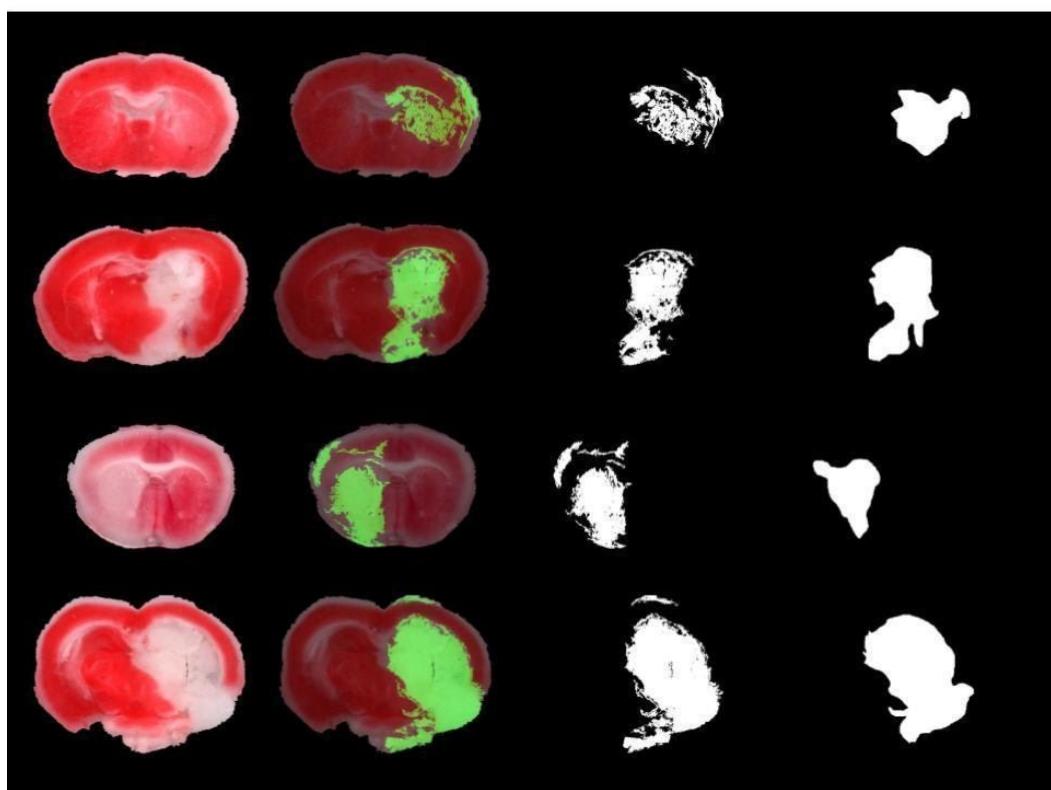
$$D S C = \frac{2|M \cap A|}{|M| + |A|}$$

όπου M και A είναι η χειροκίνητη εκτίμηση και η αυτόματη πρόβλεψη αντίστοιχα, ο συμβολισμός \overline{M} αντιπροσωπεύει την συμπληρωματική αναπαράσταση και ο τελεστής $| \cdot |$ περιγράφει τον αριθμό των αναγνωρισμένων εικονοστοιχείων.

Τα αποτελέσματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας που βασίζεται στην πρόβλεψη με χρήση RF μοντέλου σε σύγκριση με την απλούστερη μέθοδο εντοπισμού βασισμένη στην κατωφλίωση καθοδηγούμενη από το υγιές ημισφαίριο παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα και αφορούν το σύνολο των εικόνων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μεθόδων. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση (για όλες τις τομές αξιολόγησης) είναι 79% για το DSC 2.1% για το FPR και 80% για το TPR.

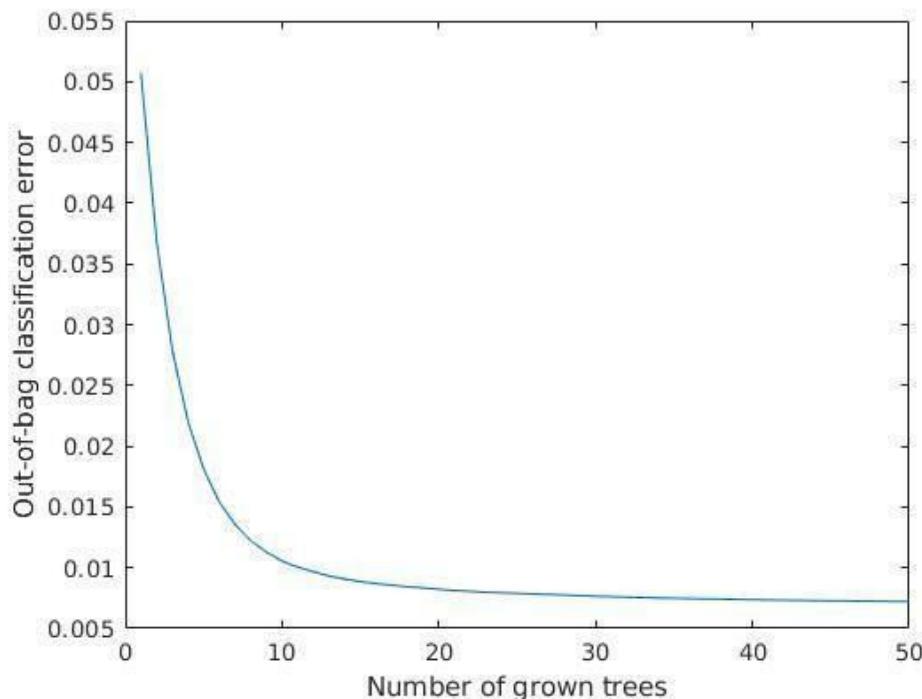
	Random Forest	Thresholding
FPR (False Positive Rate)	0.021 ± 0.016	0.027 ± 0.019
TPR (sensitivity)	0.80 ± 0.12	0.69 ± 0.14
DSC (DICE)	0.79 ± 0.10	0.70 ± 0.11

Για την σκοπιά της οπτικής αξιολόγησης της μεθόδου παρουσιάζουμε αποτελέσματα της πρόβλεψης με χρήση του μοντέλου μηχανικής μάθησης για διαφορετικές στεφανιαίες τομές στην εικόνα 8.10. Κάθε γραμμή αντιστοιχεί σε διαφορετικό εγκέφαλο ποντικού. Η πρώτη στήλη απαρτίζει τις προ-επεξεργασμένες, προς εξέταση στεφανιαίες τομές, η δεύτερη στήλη απαρτίζει την αυτόματη πρόβλεψη του εγκεφαλικού επικαλυπτόμενα στην ίδια την στεφανιαία τομή, ενώ στην τρίτη και την τέταρτη στήλη απαρτίζονται αυτούσια η πρόβλεψη για το εγκεφαλικό και η χειροκίνητη περιγραφή από τον ειδικό αντίστοιχα. Παρατηρούμε πως βασική διαφοροποίηση μεταξύ των αυτόματων εκτιμήσεων και των περιγεγραμμενών εκτιμήσεων του ειδικού αποτελεί το γεγονός ότι η εκτίμηση που προέρχεται από την ALA δεν είναι συμπαγής, δηλαδή περιέχει κενά ή *false negatives*. Το παραπάνω πρόβλημα θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με τεχνικές μορφολογικής επεξεργασίας εικόνας (*image closing*). Αν και με αυτή την επιλογή παρατηρείται βελτίωση στις τιμές των μετρικών αξιολόγησης (DSC, FPR, TPR), η επιλογή αυτή δεν ακολουθήθηκε καθώς εκτιμάται ότι περιοχές οι οποίες αναγνωρίζονται σωστά από την ALA θα ομοιογενοποιηθούν με το σύνολο της πρόβλεψης οδηγώντας σε πιθανόν εσφαλμένες αναγνωρίσεις (αύξηση του FPR).



Εικόνα 8.10. ALA για τέσσερις στεφανιαίες τομές διαφορετικών εγκεφάλων. Στην τρίτη στήλη παρατίθενται δυαδικές εικόνες με τις προβλέψεις της ALA. Στην τέταρτη στήλη οι αντίστοιχες δυαδικές εικόνες με την εκτίμηση του ειδικού. Τα DSC για κάθε τομή είναι: 0.87, 0.91, 0.88, 0.94 με σειρά από πάνω προς τα κάτω.

Μια διαφορετική προσέγγιση αξιολόγησης της πρόβλεψης της ALA βασίζεται στην αξιολόγηση του ίδιου του μοντέλου RF. Ο RF αλγόριθμός δίνει τη δυνατότητα αξιολόγησης του μοντέλου αξιοποιώντας τα out-of-bag (oob) δεδομένα [2]. Όπως αναφέρεται στη βιβλιογραφία τα oob δεδομένα αποτελούν δεδομένα τα οποία εξαιρέθηκαν κατά την διαδικασία της εκπαίδευσης του μοντέλου και για το λόγο αυτό μπορούν να αξιοποιηθούν για την αξιολόγηση ενός μοντέλου σαν να πρόκειται για ένα Test Set δεδομένων (δεδομένα δοκιμών). Στην εικόνα 7.11. παρουσιάζουμε την εκτίμηση του σφάλματος oob εκφραζόμενη ως την πιθανότητα ενός εικονοστοιχείου να είναι λανθασμένη.

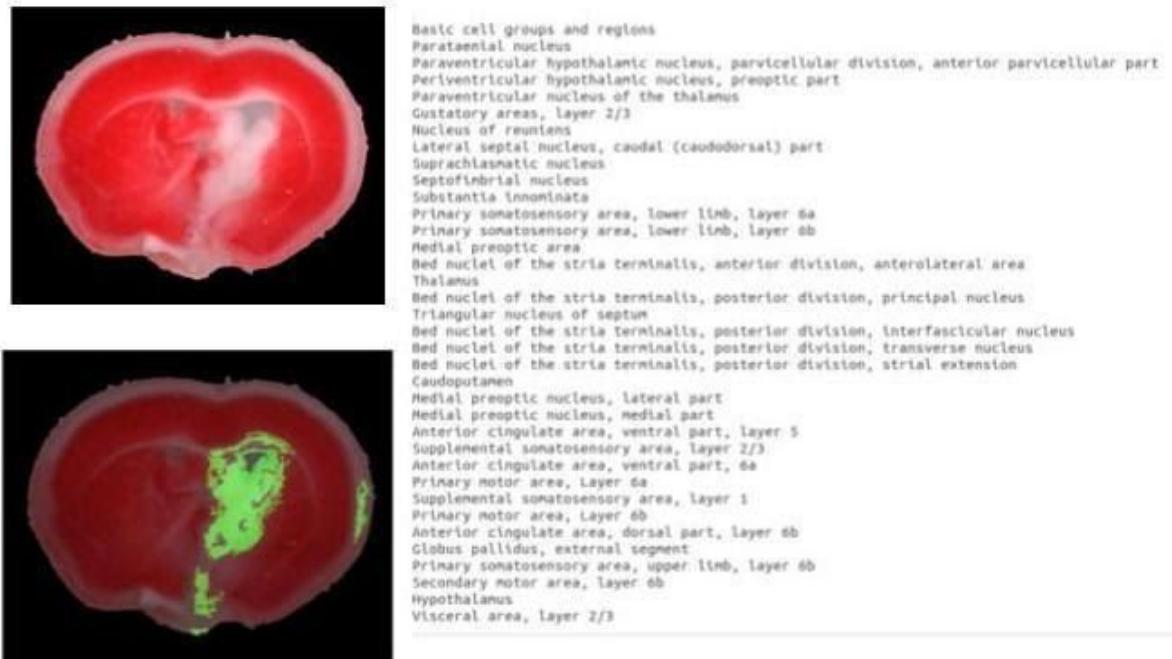


Εικόνα 8.11. oob (out of bag) σφάλμα. Στον κάθετο άξονα η πιθανότητα ενός εικονοστοιχείου να είναι λανθασμένα αναγνωρισμένο. Στον οριζόντιο άξονα ο αριθμός των δέντρων του μοντέλου RF.

Ονομασία πληγέντων ανατομικών περιοχών

Την διαδικασία της ALA ολοκληρώνει η αναγνώριση των πληγέντων ανατομικών περιοχών. Στην ανατομική μάσκα που περιγράφει τις περιοχές της εκάστοτε φυσιολογικής στεφανιαίας τομής εφαρμόζεται ως περιορισμός η πρόβλεψη της ALA, συγκεκριμένα εκτελείται η διαδικασία $L_{pre} \circ Label_{mask} = Affected$, οπου ο τελεστής " \circ " απαρτίζει τον πολλαπλασιασμό εικονοστοιχείο προς εικονοστοιχείο Hadamard. Οι τιμές

των εικονοστοιχείων της ψηφιακής εικόνας *Affected* αντιστοιχίζονται σε ένα “λεξικό” το οποίο παρέχει ο ABA και εξάγονται ονομαστικά εικόνα **. Να σημειωθεί εδώ πως σε κάθε επεξεργασία εκτελούνται τοπολογικοί περιορισμοί που ορίζουν την επιτρεπόμενη επιφάνεια αναγνώρισης, συγκεκριμένα, χαριν παραδείγματος, μεμονωμένα εικονοστοιχεία δεν λαμβάνονται υπόψη ως πληγείσες περιοχές.



Εικόνα 8.12. α) ALA ισχαιμικού εγκεφαλικού σε τομή με index -0.34. **β)** Λίστα αναγνωρισμένων πληγέντων ανατομικών περιοχών.

Εμβαδα ημισφαιρίων

Ο υπολογισμός του εμβαδού εκτελείται με την σχέση $NoP(x) \cdot P_{area}$ όπου $NoP(x)$ είναι ο αριθμός των εικονοστοιχείων στην αντίστοιχη δυαδική μάσκα που υποδεικνύει το κάθε ημισφαίριο και $P_{area} = 0.021 \cdot 0.021$ το εμβαδόν που καταλαμβάνει το κάθε εικονοστοιχείο. Η τιμή του P_{area} αποτελεί τη συσχέτιση του πραγματικού με τον ψηφιακό κόσμο και σχετίζεται άμεσα με την ανάλυση με την οποία αποκτώνται τα ψηφιακά δεδομένα. Σε κάθε μία από τις στεφανιαίες τομές που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των μεθόδων ένας ειδικός περιέγραψε χειροκήνιτα τις πραγματικές μάσκες των ημισφαιρίων. Για την αξιολόγηση της εκτίμησης των μασκών των ημισφαιρίων αξιοποιήθηκε η μετρική του IoU. Από το σύνολο των στεφανιαίων τομών υπολογίστηκε η μετρική IoU να είναι 0.965 (μέση τιμή) με τυπική απόκλιση 0.0093.

Πρέπει να σημειωθεί εδώ πως αν και ο δείκτης αξιολόγησης υποδεικνύει ένα εξαιρετικό αποτέλεσμα ο βέλτιστος εντοπισμός των ημισφαιρίων είναι κρίσιμης σημασίας. Ο λόγος για αυτό είναι πως η σωστή αναγνώριση των δύο ημισφαιρίων υποδεικνύει την επιτυχία ή μη στην ευθυγράμμιση της μέσης γραμμής μεταξύ της στεφανιαίας τομής που εξετάζεται και της αντίστοιχης του TTC ατλαντα. Κατα συνέπεια σχετίζεται με την επιτυχία του IR και της σωστής αναγνώρισης των ανατομικών περιοχών.

Παρατηρήσεις και Συμπεράσματα

Σε αυτή την εργασία σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε ένα πλαίσιο αυτόματης επεξεργασίας και ανάλυσης στεφανιαίων τομών εγκεφάλου ποντικού (ALA) με σκοπό τον εντοπισμό ισχαιμικών εγκεφαλικών σε τομές βαμμένες με TTC. Κατα την διαδικασία της υλοποίησης δημιουργήθηκε για πρώτη φορά ένας καινούργιος TTC άτλαντας που καταγράφει και αναπαριστά τη μέση υγιή απεικόνιση ενός εγκεφάλου ποντικού. Η προτεινόμενη μέθοδος δεν απαιτεί χειροκίνητη είσοδο από το χρήστη παρα μόνο την αναγνώριση του στεφανιαίου επιπέδου της κάθε τομής (bregma index, AP axis).

Στην βιβλιογραφία ο εντοπισμός ανωμαλιών, εδώ το ισχαιμικό εγκεφαλικό (IE), μπορεί να επιτευχθεί είτε με επιτηρούμενες μεθόδους είτε με μη-επιτηρούμενες μεθόδους. Στη μέθοδο μας συγκρίναμε δύο διαφορετικές προσεγγίσεις στον εντοπισμό του IE. Η πρώτη προσέγγιση αποτελεί μια ημί-επιτηρούμενη μέθοδο και κάνει χρήση μόνο του στατιστικού TTC άτλαντα. Η μέθοδος αυτή βασίζεται στον εντοπισμό του ιδανικού κατωφλίου ώστε να επιλεχθούν τα κατάλληλα εικονοστοιχεία που απαρτίζουν το IE, δοθέντος της πιθανοτικής αναπαράστασής του (z-score map). Η δεύτερη μέθοδος αποτελεί μια επιτηρούμενη μέθοδο και κάνει χρήση της πιθανοτικής αναπαράστασής του IE (z-score map) αλλα και παραπάνω πληροφορίας από κάθε εξεταζόμενη τομή, με σκοπο να εντοπίσει το IE. Οι δύο μέθοδοι συγκρίθηκαν και αποδείχθηκε ότι η δεύτερη μέθοδος υπερισχύει σε αξιοπιστία κατα μια μέση τιμή 10% για την μετρική DSC αλλά και παρουσιάζει μικρότερη διακύμανση.

Τα αποτελέσματα της μεθόδου μας εκτελέστηκαν σε πραγματικά δεδομένα και έδειξαν ότι η μέθοδος μας παράγει πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα όσον αφορά την πρόβλεψη IE. Η οπτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε σύγκριση με την εκτίμηση του ειδικού, αλλά και ο FPR (..) δείκτης, μας δείχνουν ότι η μέθοδος δεν υπερεκτιμά περιοχές IE. Εδώ θα θέλαμε να σημειωθεί το γεγονός ότι κατα τη διεξαγωγή των πειραμάτων οι δείκτες DSC, FPR, TPR υπολογίστηκαν κατα μέσο όρο κάνοντας χρήση όλων των διαθέσιμων στεφανιαίων τομών. Στο σύνολο των τομών αυτών βρίσκονταν ενα ποσοστό 39% τομών οι οποίες ήταν στό όριο της αποδεκτής ποιότητας. Εξαιρώντας τις τομές αυτές ο δείκτης του DSC λαμβάνει την τιμή του 0.91 και παρουσιάζει μια τυπική απόκλιση 0.06 μονάδων. Ακόμη, στεφανιαίες τομές οι οποίες ανήκαν σε εγκεφάλους που παρουσίαζαν IE αλλά οι ίδιες δεν παρουσίαζαν καθόλου IE, εξαιρέθηκαν για το λόγο ότι αναγνωρίζονταν σωστά ως υγιής τομείς (DSC ~0.98) και κατα συνέπεια υπερίσχυαν θετικά στον υπολογισμό του μέσου όρου των δεικτών αξιολόγησης(DSC, FPR, TPR).

Τέλος η μέθοδος που αναπτύχθηκε στην εργασία αυτή μπορεί να αξιοποιηθεί και για πληθώρα άλλων πρωτοκόλλων όπως MAP2, Nissl. Ακόμη η ίδια μέθοδος, με τον ίδιο άτλαντα, εφαρμόστηκε σε εγκεφάλους αρουραίων λόγω του ότι παρουσιάζουν παρόμοια ανατομία με αυτή των ποντικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η μέθοδος γενικεύει καλά διατηρώντας τις τιμές των μετρικών αξιολόγησης, αν και εκτιμάται ότι η

κατασκευή ενός TTC άτλαντα ακολουθώντας την προτεινόμενη μεθοδολογία, ειδικό για εγκέφαλο αρουραίου, θα μπορούσε να πετύχει ακόμα καλύτερη απόδοση στον εντοπισμό του IE.

Βιβλιογραφία

1. Haemmerich, D. Mathematical modeling of impedance controlled radiofrequency tumor ablation and ex-vivo validation. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2010**, 1605–1608 (2010).
2. Breiman, L. OUT-OF-BAG ESTIMATION, University of CaliforniaBerkeley, CA. 94708.
3. Patient monitoring for quick, confident and consistent care.
<https://www.usa.philips.com/healthcare/solutions/patient-monitoring>.
4. Guidolin, D., Marcoli, M., Maura, G. & Agnati, L. F. New dimensions of connectomics and network plasticity in the central nervous system. *Rev. Neurosci.* **28**, 113–132 (2017).
5. Satterthwaite, T. D. & Davatzikos, C. Towards an Individualized Delineation of Functional Neuroanatomy. *Neuron* vol. 87 471–473 (2015).
6. Yamaguchi, M. *et al.* Neural stem cells and neuro/gliogenesis in the central nervous system: understanding the structural and functional plasticity of the developing, mature, and diseased brain. *J. Physiol. Sci.* **66**, 197–206 (2016).
7. Pineiro, R. *et al.* Relating MRI changes to motor deficit after ischemic stroke by segmentation of functional motor pathways. *Stroke* **31**, 672–679 (2000).
8. Vataja, R. *et al.* MRI correlates of executive dysfunction in patients with ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* **10**, 625–631 (2003).

9. Konczak, J. *et al.* Recovery of upper limb function after cerebellar stroke: lesion symptom mapping and arm kinematics. *Stroke* **41**, 2191–2200 (2010).
10. Plantin, J. *et al.* Quantitative Assessment of Hand Spasticity After Stroke: Imaging Correlates and Impact on Motor Recovery. *Front. Neurol.* **10**, 836 (2019).
11. Bederson, J. B. *et al.* Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke* **17**, 1304–1308 (1986).
12. Lourbopoulos, A. *et al.* Inadequate food and water intake determine mortality following stroke in mice. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **37**, 2084–2097 (2017).
13. Friedländer, F. *et al.* Reliability of infarct volumetry: Its relevance and the improvement by a software-assisted approach. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **37**, 3015–3026 (2017).
14. Zacharaki, E. I., Hoga, C. S., Shen, D., Biros, G. & Davatzikos, C. Non-diffeomorphic registration of brain tumor images by simulating tissue loss and tumor growth. *Neuroimage* **46**, 762–774 (2009).
15. Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M. & Altman, D. G. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Osteoarthritis Cartilage* **20**, 256–260 (2012).
16. Lein, E. S. *et al.* Genome-wide atlas of gene expression in the adult mouse brain. *Nature* **445**, 168–176 (2007).
17. Midha, S., Vijay, R. & Kumari, S. Analysis of RGB and YCbCr color spaces using wavelet transform. *2014 IEEE International Advance Computing Conference*

- (IACC) (2014) doi:10.1109/iadcc.2014.6779461.
18. Somasundaram, K. & Kalaiselvi, T. Automatic brain extraction methods for T1 magnetic resonance images using region labeling and morphological operations. *Comput. Biol. Med.* **41**, 716–725 (2011).
 19. Cai, P. et al. Collision Detection Using Axis Aligned Bounding Boxes. *Gaming Media and Social Effects* 1–14 (2014) doi:10.1007/978-981-4560-32-0_1.
 20. Cascianelli, S. et al. Role of Artificial Intelligence Techniques (Automatic Classifiers) in Molecular Imaging Modalities in Neurodegenerative Diseases. *Curr. Alzheimer Res.* **14**, 198–207 (2017).
 21. Touw, W. G. et al. Data mining in the Life Sciences with Random Forest: a walk in the park or lost in the jungle? *Brief. Bioinform.* **14**, 315–326 (2013).
 22. Fulkerson, B., Vedaldi, A. & Soatto, S. Class segmentation and object localization with superpixel neighborhoods. *2009 IEEE 12th International Conference on Computer Vision* (2009) doi:10.1109/iccv.2009.5459175.
 23. Steinley, D. K-means clustering: a half-century synthesis. *Br. J. Math. Stat. Psychol.* **59**, 1–34 (2006).
 24. Paragios, N. et al. (Hyper)-graphical models in biomedical image analysis. *Medical Image Analysis* vol. 33 102–106 (2016).
 25. Song, R., Liu, Y., Martin, R. R. & Rosin, P. L. Markov Random Field-Based Clustering for the Integration of Multi-view Range Images. *Advances in Visual Computing* 644–653 (2010) doi:10.1007/978-3-642-17289-2_62.
 26. Held, K. et al. Markov random field segmentation of brain MR images. *IEEE Trans. Med. Imaging* **16**, 878–886 (1997).

27. Lee, H.-Y., Codella, N. C. F., Cham, M. D., Weinsaft, J. W. & Wang, Y. Automatic Left Ventricle Segmentation Using Iterative Thresholding and an Active Contour Model With Adaptation on Short-Axis Cardiac MRI. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* vol. 57 905–913 (2010).
28. Chan, T. F. & Vese, L. A. Active contours without edges. *IEEE Trans. Image Process.* **10**, 266–277 (2001).
29. Caselles, V., Kimmel, R. & Sapiro, G. Geodesic active contours. *Proceedings of IEEE International Conference on Computer Vision* doi:10.1109/iccv.1995.466871.
30. Rehman, H. Z. U. & Lee, S. Automatic Image Alignment Using Principal Component Analysis. *IEEE Access* vol. 6 72063–72072 (2018).
31. Zacharaki, E. I. & Bezerianos, A. Abnormality segmentation in brain images via distributed estimation. *IEEE Trans. Inf. Technol. Biomed.* **16**, 330–338 (2012).
32. Zacharaki, E. I. & Bezerianos, A. Segmentation of pathology by statistical modeling and distributed estimation. *2011 10th International Workshop on Biomedical Engineering* (2011) doi:10.1109/iwbe.2011.6079015.
33. Kanas, V. G. *et al.* Combining Outlier Detection with Random Walker for Automatic Brain Tumor Segmentation. *IFIP Advances in Information and Communication Technology* 26–35 (2012) doi:10.1007/978-3-642-33412-2_3.
34. Kabir, Y., Dojat, M., Scherrer, B., Forbes, F. & Garbay, C. Multimodal MRI segmentation of ischemic stroke lesions. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* **2007**, 1595–1598 (2007).
35. Klein, S., Staring, M., Murphy, K., Viergever, M. A. & Pluim, J. elastix: A Toolbox

- for Intensity-Based Medical Image Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging* vol. 29 196–205 (2010).
36. Woo, J., Stone, M. & Prince, J. L. Multimodal registration via mutual information incorporating geometric and spatial context. *IEEE Trans. Image Process.* **24**, 757–769 (2015).
37. Mattes, D., Haynor, D. R., Vesselle, H., Lewellyn, T. K. & Eubank, W. Nonrigid multimodality image registration. *Medical Imaging 2001: Image Processing* (2001) doi:10.1117/12.431046.
38. Sotiras, A., Davatzikos, C. & Paragios, N. Deformable medical image registration: a survey. *IEEE Trans. Med. Imaging* **32**, 1153–1190 (2013).
39. Gartshore, G., Patterson, J. & Macrae, I. M. Influence of ischemia and reperfusion on the course of brain tissue swelling and blood-brain barrier permeability in a rodent model of transient focal cerebral ischemia. *Exp. Neurol.* **147**, 353–360 (1997).
40. Ou, Y., Sotiras, A., Paragios, N. & Davatzikos, C. DRAMMS: Deformable registration via attribute matching and mutual-saliency weighting. *Med. Image Anal.* **15**, 622–639 (2011).
41. Goshtasby, A. Piecewise linear mapping functions for image registration. *Pattern Recognition* vol. 19 459–466 (1986).
42. Shiffler, R. E. Maximum Z Scores and Outliers. *The American Statistician* vol. 42 79 (1988).
43. Ong, K. H., Ramachandram, D., Mandava, R. & Shuaib, I. L. Automatic white matter lesion segmentation using an adaptive outlier detection method. *Magn.*

Reson. Imaging **30**, 807–823 (2012).

44. Maragos, P. Tutorial On Advances In Morphological Image Processing And Analysis. *Visual Communications and Image Processing* (1986) doi:10.1117/12.937249.

45. <https://www.embs.org/about-biomedical-engineering/our-areas-of-research/biomedical-imaging-image-processing/>

46. Hermann M, Schunke AC, Schultz T, Klein R. Accurate Interactive Visualization of Large Deformations and Variability in Biomedical Image Ensembles. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 2016; 22(1): 708-17.

47. Erus G, Zacharaki EI, Davatzikos C. Individualized statistical learning from medical image databases: application to identification of brain lesions. *Med Image Anal* 2014; 18(3): 542-54.

48. Kopeć CD, Bowers AC, Pai S, Brody CD. Semi-automated atlas-based analysis of brain histological sections. *J Neurosci Methods* 2011; 196(1): 12-9.

49. Nowinski WL. Computational and mathematical methods in brain atlasing. *Neuroradiol J* 2017; 30(6): 520-534.

50. Fartaria MJ, Sati P, Todea A, Radue EW, Rahmazadeh R, O'Brien K et al. Automated Detection and Segmentation of Multiple Sclerosis Lesions Using Ultra-High-Field MP2RAGE. *Invest Radiol* 2019; 54(6): 356-364.

51. Image enhancement method using piecewise linear transforms. 2004 12th European Signal Processing Conference; 6-10 Sept. 2004, 2004.

52. Mandal PK, Mahajan R, Dinov ID. Structural brain atlases: design, rationale, and applications in normal and pathological cohorts. *J Alzheimers Dis* 2012; 31 Suppl

3: S169-88.

53. Franklin KBJ, Paxinos G. *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, 3rd Edition edn Academic Press, Elsevier, 2007.
54. Caselles V, Kimmel R, Sapiro G. Geodesic Active Contours. *International Journal of Computer Vision* 1997; 22(1): 61-79.
55. Alchatzidis S, Sotiras A, Zacharaki EI, Paragios N. A Discrete MRF Framework for Integrated Multi-Atlas Registration and Segmentation. *International Journal of Computer Vision* 2017; 121(1): 169-181.
56. Held K, Rota Kops E, Krause BJ, Wells WM, 3rd, Kikinis R, Muller-Gartner HW. Markov random field segmentation of brain MR images. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16(6): 878-86.
57. T. Vercauteren, X. Pennec, E. Malis, A. Perchant, and N. Ayache, “Insight into efficient image registration techniques and the demons algorithm,” in Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging, pp. 495–506, Springer, 2007.
58. J. P. Pluim, J. A. Maintz, and M. A. Viergever, “Mutual-information-based registration of medical images: a survey,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 986–1004, 2003.
59. D. Mattes, D. R. Haynor, H. Vesselle, T. K. Lewellen, and W. Eubank, “Pet-ct image registration in the chest using free-form deformations,” *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 22, no. 1, pp. 120–128, 2003.
60. S. Klein, M. Staring, and J. P. Pluim, “Evaluation of optimization methods for nonrigid medical image registration using mutual information and b-splines,”

- IEEE transactions on image processing, vol. 16, no. 12, pp. 2879–2890, 2007.
61. W. R. Crum, T. Hartkens, and D. Hill, “Non-rigid image registration: theory and practice,” *The British journal of radiology*, vol. 77, no. suppl_2, pp. S140–S153, 2004.
62. S. Klein and M. Staring, “elastix—the manual,” 2015.
63. Hassaballah M., Abdelmgeid A.A., Alshazly H.A. (2016) Image Features Detection, Description and Matching. In: Awad A., Hassaballah M. (eds) Image Feature Detectors and Descriptors. Studies in Computational Intelligence, vol 630. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28854-3_2
64. Xuefei Bai, Wenjian Wang, Saliency-SVM: An automatic approach for image segmentation, *Neurocomputing*, Volume 136, 2014, Pages 243-255, ISSN 0925-2312.
65. Wu Qiu, Hulin Kuang, Ericka Teleg, Johanna M. Ospel, Sung II Sohn, Mohammed Almekhlafi, Mayank Goyal, Michael D. Hill, Andrew M. Demchuk, and Bijoy K. Menon
66. Yasheng Chen, Rajat Dhar, Laura Heitsch, Andria Ford, Israel Fernandez-Cadenas, Caty Carrera, Joan Montaner, Weili Lin, Dinggang Shen, Hongyu An, Jin-Moo Lee, Automated quantification of cerebral edema following hemispheric infarction: Application of a machine-learning algorithm to evaluate CSF shifts on serial head CTs, *NeuroImage: Clinical*.
67. D. Mahapatra, "Analyzing Training Information From Random Forests for Improved Image Segmentation," in *IEEE Transactions on Image Processing*, vol. 23, no. 4, pp. 1504-1512, April 2014, doi: 10.1109/TIP.2014.2305073.

68. F. Schroff , A. Criminisi , A. Zisserman. Object Class Segmentation using Random Forests.