НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО”

Кваліфікаційна наукова

праця на правах рукопису

Крашений Ігор Едуардович

УДК 621.37

Метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для діагностування хвороби Альцгеймера

05.11.17 - Біологічні та медичні прилади і системи
15 – Автоматизація та приладобудування

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

____

Науковий керівник: Попов Антон Олександрович, к.т.н., доц.

Київ – 2017

АНОТАЦІЯ

Крашений І.Е. Метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для системи діагностування хвороби Альцгеймера. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за спеціальністю 05.11.17 «біологічні та медичні прилади і системи». – Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», Київ, 2017.

У ***вступі*** наведено загальну характеристику роботи, обґрунтована актуальність теми, сформовані мета і задачі дисертаційної роботи, визначені наукова новизна і практичне значення роботи.

У ***першому розділі*** проведено аналіз наукових джерел щодо хвороби Альцгеймера (ХА) та методів її діагностування. Показано, що своєчасне діагностування ХА є важливим для подальшої успішної терапії, і використання методів, заснованих на аналізі томографічних зображень мозку, є найбільш перспективним та потребує розвитку для діагностування ХА на ранній стадії.

Запропоновано використання засобів нечіткої логіки для діагностування ХА, що дозволяє розглядати дану хворобу як довготривалий процес з нечіткими та розмитими границями між стадіями та відповідно ознаками, які повільно змінюються.

Показано, що на сьогоднішній день методи діагностування ХА за томографічними зображеннями є недостатньо розвиненими та мають ряд недоліків, серед яких є невисока ефективність діагностування на пізній стадії, а також ранній стадії, що майже не розвинена.

У ***другому розділі*** розроблено метод аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА.

Удосконалено метод класифікації, що застосовується при діагностиці ХА, шляхом визначення порогу автоматизованого діагностування ХА.

У ***третьому розділі*** удосконалено методи отримання ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування ХА на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє знизити можливість надмірного діагностування ХА.

Удосконалено метод сортування найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку для діагностування ХА у системах нечіткого логічного висновку. На основі анатомічного атласу визначається просторове розташування областей мозку, а на основі статистичних критеріїв Колмогорова-Смирнова, Стьюдента та Манна-Уітні визначається пріоритет даної області. Такий підхід дозволяє сортувати області інтересу у відповідності до різниці між ними для томографічного зображення здорового і хворого мозку та визначати найбільш дискримінантні області для врахування лише найбільш значущих змін на томографічних зображеннях мозку.

На основі методу головних компонент та реорганізації вокселів томографічних зображень удосконалено метод зменшення розмірності вхідних ознак томографічних зображень при аналізі томографічних зображень мозку засобами нечіткої логіки в системах автоматизованого діагностування ХА. Для цього пропонується провести розрахунок впорядкованого базису власних векторів та сортування їх у відповідності до значень модулів відповідних їм власних чисел.

У ***четвертому розділі*** розроблено загальну структуру системи автоматизованого діагностування ХА на основі нечіткої логіки. Складовими компонентами даної системи є блок попередньої обробки томографічних зображень мозку, блок розрахунку ознак та блоку нечіткого виводу. Для належної роботи системи, а саме формування правил, необхідна також база

даних томографічних зображень мозку людини промаркована у відповідності з діагнозом. Томографічні зображення мозку, що були використані в даній роботі, були отримані з бази даних Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Дана база зображень містить 1.5T/3.0T МРТ та 18F-FDG ПЕТ зображення, що були зареєстровані у 249 суб’єктів, серед яких 68 становлять контрольну групу (NC), 70 становлять групу хворих (AD) та 111 становлять групу людей з когнітивними розладами (MCI).

За запропонованим в роботі алгоритмом синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА за томографічними зображеннями мозку визначено, що алгоритм Subtractive Clustering має бути використано у подальших дослідженнях (точність = 92.4%, проти 86.3% та 85.7% у *C*-means та Fuzzy Grid Partition відповідно).

В ході експериментального дослідження розроблених систем автоматизованого діагностування ХА та помірних когнітивних розладів з використанням методу сортування ознак його апробовано на МРТ- та ПЕТ-зображеннях пацієнтів зі ХА, помірними когнітивними розладами та пацієнтів з контрольної групи. В роботі були досліджені системи на основі уні- та мультимодальних ознак, з використанням перетворення Карунена-Лоева та без, а також з використанням структурних ознак розрахованих на основі МРТ-зображень. В результаті експерименту було визначено, що найкращий результат досягається при використанні мультимодальних ознак з використанням перетворення Карунена-Лоева, а саме ознак, отриманих на основі ПЕТ- та МРТ-зображень. Ефективність розробленої системи автоматизованого діагностування на основі мультимодальних томографічних зображень характеризується такими параметрами:

- діагностування ХА: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;

- діагностування ранньої стадії ХА (помірних когнітивних розладів): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера, нечітка логіка, метод головних компонент, системи нечіткого висновку, томографія, МРТ, ПЕТ, критерій Стьюдента, критерій Манна-Уітні, критерій Колмогорова-Смирнова, томографічні зображення

Публікації, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Крашений, І. Е. Інженерні методи діагностики хвороби Альцгеймера / І. Е. Крашений // Электроника и связь, 1(78), 2014. – С. 15-25. (включено до бази Index Copernicus)
2. Використання перетворення Карунена-Лоева для аналізу МРТ-зображень людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 5(82), 2015. – С. 57-62. (включено до бази Index Copernicus)
3. Використання методів кластеризації в системах нечіткого виводу для діагностики хвороби Альцгеймера на основі ПЕТ-зображень/ І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 2(91), 2016. – С. 56-62. (включено до бази Index Copernicus)
4. Метод діагностики хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 3(92), 2016. – С. 70-81. (включено до баз Index Copernicus)
5. Fuzzy computer-aided Alzheimer’s disease diagnosis based on MRI data / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz. // Current Alzheimer Research, 13(5), 2016. – С. 545-556. (іноземне видання)

Публікації, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Пат. 108030 України на корисну модель , МПК A61B 6/02 (2006.01). Спосіб аналізу томографічних зображень мозку / І.Е. Крашений; № u201600675 ; Заявл. 28.01.16. Опубл. 24.06.16, Бюл. № 12.

7. Крашеный, И. Э. Мультиуровневая система классификации томографических изображений для диагностики болезни Альцгеймера / И. Э. Крашеный // «Кардиостим-2014», 27 февраля - 1 марта : Сборник тезисов - Санкт-Петербург 2014. С. 72.

8. Крашений, І.Е. Аналіз МРТ-зображень людини за допомогою перетворення Карунена-Лоева для діагностики хвороби Альцгеймера / І.Е. Крашений // Пятый Международный Радиоэлектронный Форум «ПРИКЛАДНАЯ РАДИОЭЛЕКТРОНИКА. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ», 14-17 жовтня 2014. – С. 30-32.

9. Крашений, І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера на основі класифікації ПЕТ-зображень мозку людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Всеукраїньска науково-технічна конференція «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування», 10-11 грудня 2015, Харків. – С. 41-42.

10. Крашений І. Е. Автоматична діагностика хвороби Альцгеймера на основі даних локального розподілу сірої речовини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів, 6-8 листопада 2015, Кременчук, Україна, Матеріали конференції. – С. 53-54.

11. Домашенко Д. В. Знаходження інформативних зон кори головного мозку людини для діагностики хвороби Альцгеймера / Д.В. Домашенко, І.Е. Крашений // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 115-119.

12. Крашений І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера за допомогою мультимодальних томографічних зображень мозку людини / І.Е. Крашений, Д.В. Домашенко // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 119-123.

Публікації, які додатково відображають наукові результати дисертації:

13. Krashenyi, I. Study of Alzheimer’s disease classification performance in fuzzy system / I. Krashenyi, A. Popov // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів, 7-9 листопада, 2014, Кременчук, Україна, Матеріали конференції. – С. 85-87.

14. Fuzzy classification of Alzheimer’s Disease using statistical moments / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // 2015 IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 21-24 April 2015, Kiev. – C. 409-412.

15. Application of fuzzy logic for Alzheimer’s disease diagnosis / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // Signal Processing Symposium (SPSympo), 10-12 June 2015, Debe. – C. 1-4.

16. Fuzzy Computer-aided Alzheimer’s Disease Diagnosis of Alzheimer’s Disease Using MRI and PET Statistical Features / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Gorriz // 2016 IEEE 36th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 19-21 April 2016, Kiev. – C. 187-191.

ABSTRACT

Krashenyi I. A fuzzy logic based tomography image analysis method for automated Alzheimer's disease diagnosis. – Qualifying scientific work on the manuscript.

PhD thesis on specialty for candidate's degree of technical science 05.11.17 – Biological and medical devices and systems. – National technical university of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute", Kyiv, 2017.

In the introduction section, some general characteristics of the work are grounded, topicality, goal and objectives of the thesis are formulated, scientific novelty and practical value of work are described.

In the first section, the sources on Alzheimer's disease (AD) and methods of its diagnosis were analyzed. It is shown that early AD diagnosis is very important for further successful therapy, and the use of methods based on the analysis of tomographic images of the brain are the most promising and need to be developed for AD diagnosis at early stage.

The use of fuzzy logic tools for AD diagnosis was proposed. This approach allows to consider the disease as a long-term process with fuzzy and blurred boundaries between the stages, which signs are slowly changing.

It is shown that to date the AD diagnosis methods such as tomography imaging are underdeveloped and have several shortcomings, which include low efficiency diagnosis at early stage that barely developed.

In the second section the new method of the human brain tomographic images analysis based on fuzzy logic for automated diagnosis of AD is developed. The proposed approach of analysis based on fuzzy logic using MRI, PET brain images features, as well as multimodal features based on MRI and PET brain image for AD computer-aided diagnosis is presented. The proposed approach uses clustering algorithm for rule synthesis.

In the third section the improved features extraction method for tomography images of the human brain by identifying the most discriminant regions of interest of the brain and calculation features for AD diagnosis based on anatomical atlases and statistical criteria, which can reduce the possibility of over-diagnosis of AD is developed. To reduce possibility of over-diagnosis and to improve statistical indicators of the performance of automated diagnosis of AD in this work the methods of obtaining features of tomographic images of the human brain by determining the most discriminant regions of interest in tomographic images of the brain and calculating the characteristics based on anatomical atlases and statistical criteria were further developed. The priority area determination is based on the anatomical atlas by the spatial arrangement of regions of the brain, and based on Kolmogorov-Smirnov, Student's and Mann-Whitney statistical criteria. This approach allows to sort the region of interest in accordance with the difference between them for tomographic images of healthy and sick brain and determine the most discriminant region to account only the most significant changes in tomographic images of the brain.

On the basis of the principal component analysis and tomographic images voxel reorganization the feature extraction method was improved. It is achieved by reducing the dimension of input features of tomographic images. For this purpose to calculate an ordered basis of eigenvectors by solving equations and eigenvectors sorting according to values of corresponding eigenvalues modules.

In the fourth chapter the overall structure of the system for AD automated diagnosis based on fuzzy logic was developed. Mean values of voxel intensity in spatial regions of interest which were extracted from normalized MRI or/and PET scans of brain gray matter are used as features. In order to improve the classification performance and to diagnose AD, outputs bagging (averaging) was performed. Tomographic images of the brain that are used in this study were obtained from a database of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). This image contains 1.5T / 3.0T MRI and PET 18F-FDG images, which were recorded from 249

subjects, of which 68 are control group (NC), 70 represent a group of patients (AD) and 111 represent a group of people with cognitive disorders (MCI).

Area under receiver operating characteristic (ROC) was used as a classification performance measure, being function of the number of brain anatomical and functional regions of interest from which the features were extracted. Leave-one-out cross-validation was used to estimate performance of computer-aided system for AD and mild-cognitive impairments, resulting in accuracy, sensitivity, specificity and positive predictive value characteristics of fuzzy classification between different groups. To estimate the threshold of diagnosis, harmonic mean of sensitivity and specificity as well as area under the ROC curve were developed in this work.

During the pilot study the developed computer-aided diagnosis systems for AD and mild-cognitive impairments were tested using MRI and PET data applying the sorting procedure and proposed feature extraction method.

The proposed approach of analysis based on fuzzy logic using MRI, PET brain images features as well as multimodal features based on MRI and PET brain image for AD computer-aided diagnosis was presented. The proposed approach uses clustering algorithm for rule synthesis. Mean values of voxel intensity in spatial regions of interest which were extracted from normalized MRI or/and PET scans of brain gray matter were used as features. In order to improve the classification performance and to diagnose AD, outputs bagging (averaging) was performed.

In the experiment it was determined that the best result was achieved using multimodal features using Karhunen-Loeve transform derived from PET and MRI images. Efficiency of the computer-aided diagnosis based on multimodal tomographic image is characterized by the following parameters:

- diagnosing AD: accuracy 96.7%, positive predictive value 95.7%, sensitivity 94.6%, specificity 94.4%;
- diagnosing early stages of AD (mild-cognitive impairment), accuracy 86.2%, positive predictive value 88.1%, sensitivity 72.9%, specificity 88.9%.

Keywords: Alzheimer's disease, fuzzy logic, principal component analysis, fuzzy inference system, tomography, MRI, PET, *t*-test, *U*-test, Kolmogorov-Smirnov test, neuroimaging

ЗМІСТ

ВСТУП.. 15
1. АНАЛІЗ МЕТОДІВ ТА ЗАСОБІВ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА.. 23
1.1. Сучасні погляди на виникнення та лікування хвороби Альцгеймера..... 23
1.2. Когнітивні тести як метод діагностування хвороби Альцгеймера.......... 27
1.3. Технічні методи та засоби діагностування хвороби Альцгеймера.......... 29
1.3.1. Методи та системи, засновані на аналізі сигналів електроенцефалограм 29
1.3.2. Методи та системи, засновані на аналізі МРТ-зображень................ 33
1.3.3. Методи та системи, засновані на аналізі ОФЕКТ- та ПЕТ-зображень 35
1.4. Порівняльний аналіз технічних методів та засобів діагностування хвороби Альцгеймера 40
1.5. Обґрунтування використання методів аналізу на основі нечіткої логіки для задач автоматизованого діагностування ХА 41
1.6. Висновки до розділу 1 42
2. РОЗРОБКА МЕТОДІВ НЕЧІТКОГО ЛОГІЧНОГО ВИСНОВКУ ДЛЯ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 45
2.1. Використання нечіткого логічного висновку для автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера.. 45
2.2. Теоретичні основи застосування методів нечіткої логіки та нечіткого логічного висновку для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера 46
2.3. Методи оцінки якості автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера в методах аналізу томографічних зображень мозку людини на нечіткої логіки 57
2.3.1. Статистичні оцінки якості діагностики ХА.. 57
2.3.2. Метод визначення діагностичного порогу для оцінки якості автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера в системах нечіткого логічного висновку 60

2.4. Валідація та оцінка ефективності методів класифікації томографічних зображень мозку для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера 66

2.5. Розробка методу аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА........ 69

2.6. Висновки до розділу 2........ 70

3. УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ ОЗНАК ДЛЯ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ З МЕТОЮ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 72

3.1. Анатомічні атласи томографічних зображень........ 73

3.2. Розробка методики сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку людини для діагностування хвороби Альцгеймера........ 75

3.2.1. Зменшення розмірності та фільтрація за допомогою методу головних компонент 84

3.3. Висновки до розділу 3........ 88

4. РОЗРОБКА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМ НЕЧІТКОГО ЛОГІЧНОГО ВИСНОВКУ ДЛЯ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА 90

4.1. Розробка системи нечіткої класифікації для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера........ 90

4.2. Експериментальне визначення способу синтезу системи нечіткого логічного висновку для діагностування ХА........ 92

4.3. Блок-схеми експериментів з визначення ефективності діагностування ХА на основі нечіткої логіки 94

4.4. Експериментальна база даних томографічних зображень мозку 102

4.4.1. База експериментальних МРТ-зображень 102

4.4.2. Експериментальна мультимодальна база томографічних зображень 103

4.5. Попередня обробка томографічних зображень мозку........ 104

4.6. Результати чисельних експериментів з визначення ефективності систем автоматизованого діагностування ХА 106

4.6.1. Вибір ознак на основі відбору та сортування областей томографічних зображень мозку людини 106

4.6.2. Ефективність автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі томографічних зображень мозку 114
4.7. Висновки до розділу 4 131
ВИСНОВКИ 135
СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ 138
ДОДАТОК А 151
ДОДАТОК Б 152
ДОДАТОК В 153
ДОДАТОК Г 155

ВСТУП

Актуальність теми. Хвороба Альцгеймера (ХА) являє собою прогресуюче неврологічне захворювання головного мозку, що веде до необоротної загибелі нейронів і втрати інтелектуальних здібностей, в тому числі пам'яті, мислення, судження, розуміння та можливості вирішувати проблеми [1-7].

На початку свого розвитку ХА завдає шкоду пам'яті, а також можливості вивчати та відтворювати нову інформацію; можливі також і мовленнєві проблеми, тобто неможливість обрати вірні слова для висловлення думки. Проблеми пам'яті, що починають проявлятись на ранній стадії, згодом можуть ускладнитись неможливістю розпізнавати предмети та обличчя, текст, та ін.

ХА є найпоширенішою формою слабоумства серед літніх людей [2]. Це смертельна хвороба, що не має відомих шляхів для лікування. Існують ліки, які можуть допомогти сповільнити розвиток захворювання, але лікування ХА безпосередньо залежить від стадії, кожна з яких має різну симптоматику та різну виразність симптомів. Виділяють три основні стадії хвороби Альцгеймера:

- доклінічні (без ознак або симптомів);
- помірні когнітивні порушення;
- слабоумство.

На сьогоднішній день не існує єдиного підходу до діагностування ХА, і зараз використовують такі методи як нейропсихологічні тести [7-10], біопсію, електроенцефалографію [11-23] або томографію [24-42]. Розвиток ХА починаючи з ранній стадії супроводжується прогресуючою атрофією в локальних областях мозку, зокрема в області гіпокампу, при цьому погіршується обмін речовин та кровоток [6]. Методи томографії вважаються найбільш ефективними для діагностування хвороби Альцгеймера завдяки

можливості оцінити розміри і форму ділянок мозку та тканин за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) [24-28] і функціонування мозку за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) та позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) [30-42].

Аналіз ОФЕКТ/ПЕТ зображень дозволяє виявити зміни в регіональному метаболізмі мозку на ранній стадії ХА, в той час як МРТ надає широкий спектр біомаркерів, які корелюють з прогресуванням ХА. Візуальний аналіз ОФЕКТ/ПЕТ і/або МРТ зображення мозку є складною задачею, і потребує висококваліфікованих і досвідчених лікарів для успішного виявлення наявності ХА, та займає багато часу. На ранній стадії ХА її ознаки слабко виражені та несуть локальний характер тому їх побачити достатньо складно. Отже, існує необхідність у розробці автоматизованих методів для діагностування ХА, зокрема на ранній стадії.

Проблема розробки та підвищення *ефективності* методів діагностування ХА, яку можливо охарактеризувати такими параметрами, як: точність, чутливість, специфічність та ін., займалися провідні науковці [15-23, 25-28, 32-42], але жоден з існуючих методів діагностування ХА не дає можливість ефективно визначити стадію під час діагностування, вони просто дають інформацію про наявність захворювання на пізніх стадіях. В той час як точний діагноз ХА на ранній стадії дасть можливість приділити відповідну увагу і полегшити подальший розвиток захворювання.

Все більше поширення хвороби Альцгеймера зумовлено підвищенням середньої тривалості життя і як наслідок збільшенням групи ризику схильних захворіти хворобою Альцгеймера, своєчасне раннє діагностування якої дає набагато більші шанси на легший перебіг і пригнічення симптомів.

Отже, розроблення нових, та удосконалення існуючих методів та засобів для діагностування хвороби Альцгеймера на основі аналізу томографічних зображень мозку людини є ***актуальною***, складною та важливою науково-

прикладною задачею, вирішення якої дозволить більш ефективно та своєчасно діагностувати хворобу Альцгеймера, зокрема на ранній стадії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертаційного дослідження безпосередньо пов'язана з планом науково-дослідницької роботи кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України «Київський Політехнічний Інститут імені Ігоря Сікорського». Дисертаційне дослідження проводилось в рамках виконання НДР № ДР 0114U002051 «Методи уні- та мультиваріативного аналізу біомедичних сигналів».

Дисертаційна робота виконана в рамках спільного дослідження з Університетом Гранади (Іспанія) відповідно до договору про подвійну аспірантуру.

Мета і задачі дослідження. *Мета роботи* – підвищення ефективності систем діагностування хвороби Альцгеймера, зокрема на ранній стадії, шляхом розвитку та удосконалення методів та засобів аналізу та обробки томографічних зображень мозку.

Об'єктом дослідження томографічні зображення мозку людини.

Предметом дослідження є методи та засоби обробки та аналізу томографічних зображень мозку людини в системах діагностування ХА.

Для досягнення цієї мети були поставлені такі *задачі*:

- проаналізувати існуючі методи та засоби діагностування ХА, визначити їх переваги і недоліки;
- дослідити та удосконалити методи нечіткої класифікації томографічних зображень мозку людини з метою використання в системах діагностування ХА;
- розробити алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера;
- дослідити та удосконалити методи вибору ознак в системах діагностування хвороби Альцгеймера на основі нечіткої логіки;

- розробити метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки та систему автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, зокрема на ранній стадії;
- експериментально дослідити розроблену систему та алгоритми з використанням реальних томографічних зображень мозку людини на різних стадіях ХА для визначення їх ефективності.

Методи дослідження. Методологічною основою дослідження є системне опрацювання та аналіз теоретичного матеріалу, присвяченого фізіологічним чинникам хвороби Альцгеймера, а також дослідженню технічних методів та засобів її діагностування, оцінці їх ефективності та пошуку шляхів її підвищення. В процесі даного дослідження були використані методи теорії сигналів та обробки зображень, статистичного аналізу, а також методи машинного навчання, зокрема синтезу та моделювання систем нечіткого логічного висновку.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше обґрунтовано можливість та доцільність використання методу на основі нечіткої логіки з метою автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, зокрема на ранній стадії.

- вперше створено метод аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки, який дозволяє підвищити ефективність автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера (точність підвищена на 0.7%) та її ранньої стадії – помірних когнітивних розладів (точність підвищена на 4.5%);
- удосконалено метод нечіткої класифікації, що застосовується при автоматизованому діагностуванні ХА, шляхом визначення порогу прийняття рішення на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, який дозволяє визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та

оцінити стандартні діагностичні міри у аналізі томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки;

- набув подальшого розвитку метод вибору ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, що дозволяє здійснити адаптацію процесу аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.

Практичне значення одержаних результатів:

- розроблено структуру та реалізовано систему аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки з метою автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів. Ефективність розробленої системи при використанні мультимодальних томографічних зображень характеризується такими параметрами:
    - діагностування хвороби Альцгеймера: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;
    - діагностування ранньої стадії хвороби Альцгеймера (помірних когнітивних розладів): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%;
- розроблено алгоритм визначення ознак томографічних зображень методом головних компонент в системах автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі нечіткої логіки, особливістю якого є зменшення розмірності простору ознак, що дозволило підвищити точність системи автоматизованого діагностування ХА:
    - при діагностуванні хвороби Альцгеймера на 0.7%;

   - при діагностуванні ранньої стадії хвороби Альцгеймера (помірних когнітивних розладів) на 4.5%;
- розроблено алгоритм вибору діагностичного порогу на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє оцінити ефективність роботи системи аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера засобами нечіткої логіки;
- удосконалено методики визначення ознак томографічних зображень мозку шляхом застосування методу головних компонент, що дозволяє отримати нові ознаки для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера засобами нечіткої логіки;
- розроблено алгоритм сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку, що дозволяє визначити області мозку, які найбільше зазнають впливу хвороби Альцгеймера, та виконати автоматизоване діагностування ХА засобами нечіткої логіки, зокрема на ранній стадії, адаптуючи процес аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера;
- розроблено алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, що дозволяє обирати систему з максимальною ефективністю на основі кривої помилок.

Особистий внесок здобувача. У дисертаційній роботі узагальнено результати теоретичних та експериментальних досліджень, виконаних особисто здобувачем. Роботи [43-46] написані автором дисертації особисто. У роботах, опублікованих з співавторами, дисертанту належать: [47] — розробка методу відбору ознак томографічних зображень мозку для діагностування хвороби Альцгеймера; [48-57] – розробка методів нечіткого логічного висновку, алгоритмів роботи та створення експериментального зразку системи автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі

томографічних зображень різної модальності, а також експериментальні дослідження алгоритму та валідація результатів; [58] — розробка методу знаходження інформативних зон головного мозку для діагностування хвороби Альцгеймера.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, викладених у дисертації, були оприлюднені на:

- Міжнародному конгресі "Cardiostim" (2013 р., м. Санкт-Петербург, Російська Федерація);
- Міжнародних науково-технічній конференції "Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів" (2014 р., 2015., м. Кременчуг);
- Науково-технічному семінарі «Brain image analysis for Alzheimer's disease diagnosis» (2014 р., м. Гранада, Іспанія);
- Міжнародних наукових конференціях "Electronics and Nanotechnology ELNANO" (2015 р., 2016 р., м. Київ);
- Міжнародній науково-технічній конференції "IEEE Signal Processing Symposium - SPSympo" (2015 р., м. Дебе, Республіка Польща);
- Міжнародному радіоелектронному форумі "Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития" (2015 р., м. Харків);
- Всеукраїнській науково-технічній конференції "Актуальні Проблеми Автоматики та Приладобудування" (2015 р., м. Харків);
- Міжнародній науково-технічній конференції молодих вчених «Електроніка» (2016 р., м. Київ);
- у патенті на корисну модель UA108030U.

Публікації. За результатами досліджень опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях, одна з них у виданнях іноземних держав, що індексується Science Citation Index-Expanded, Journal Citation Reports/Science Edition, Neuroscience Citation Index, Current Contents®/Life Sciences, Current Contents®/Clinical Medicine, BIOSIS, BIOSIS

Previews, BIOSIS Reviews Reports and Meetings, MEDLINE/PubMed/Index Medicus, Scopus, EMBASE, Chemical Abstracts, PsycINFO, ProQuest, BIOBASE, EMNursing, EMCare, Alzforum, MediaFinder®-Standard Periodical Directory, Genamics JournalSeek, PubsHub, J-Gate, CNKI Scholar, Suweco CZ та EBSCO [50]; 4 у виданнях України, які включені до міжнародних наукометричних баз [43,47,49,51], 1 патент на корисну модель [46], 10 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій, 3 з яких включені до міжнародної наукометричної бази IEEE Xplore Digital Library [52,53,57].

Результати дисертаційної роботи були впроваджені та пройшли апробацію у Українському інституті стратегічних досліджень МОЗ України (ДОДАТОК А), та в ТМО «Психіатрія» (ДОДАТОК Б). Впровадження та використання результатів роботи підтверджується відповідними актами.

Одержані в дисертації нові результати знайшли застосування в навчальному процесі кафедри фізичної та біомедичної електроніки факультету електроніки КПІ ім. Ігоря Сікорського, а також при підготовці атестаційних робіт бакалаврів, спеціалістів та магістрів (ДОДАТОК В), використано у НДР КПІ ім. Ігоря Сікорського, про що зазначено вище (ДОДАТОК Г).

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел зі 115 найменувань. Робота містить 40 ілюстрацій, 5 таблиць та 4 додатки. Обсяг роботи складає 156 сторінку тексту.

1. АНАЛІЗ МЕТОДІВ ТА ЗАСОБІВ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

1.1. Сучасні погляди на виникнення та лікування хвороби Альцгеймера

Хвороба Альцгеймера – це захворювання, при якому гинуть клітини головного мозку, що призводить до тяжких розладів пам'яті, інтелекту, інших когнітивних функції, а також до серйозних проблем в емоційно-особистісній сфері і поведінці [1,2].

Хвороба Альцгеймера визнана однією з найпоширеніших причин старечого слабоумства (до 40% всіх випадків) [2,3,4]. У 2013 році статистичний звіт від Асоціації Альцгеймера показав, що у віковій групі старших 65 років частина хворих осіб складає 10%. У віковій групі від 85 років, частка становить приблизно 33% і кількість хворих постійно зростає. За останні роки вона збільшилася з 24 мільйонів (2001) майже до 36 мільйонів (2010). За найбільш консервативним прогнозом, діагноз «хвороба Альцгеймера» буде поставлений до 2050 року більше 100 мільйонам хворих у всьому світі.

За статистикою у людей пенсійного віку ризик захворіти хворобою Альцгеймера збільшується вдвічі через кожні п'ять років життя. При такій залежності, чим вище кількість літніх людей у віці від 65 років і чим довше живуть ці люди, тим масштабніше поширення хвороби Альцгеймера. Головна причина зростання числа пацієнтів з хворобою Альцгеймера – збільшення тривалості життя в розвинених і в більшості країн, що розвиваються.

Механізм розвитку хвороби Альцгеймера. За уявленнями сучасної науки, хвороба Альцгеймера викликається тим, що навколо нейронів (і всередині них) формуються білкові відкладення, які перешкоджають зв'язку цих нейронів з іншими клітинами і призводять до їх загибелі. Ці відкладення викликанні «розшаруванням» апарату Гольджі [5], що веде до порушень головної функції – здатності сортувати та пакувати білки в особливі пухирці-везикули для

транспорту їх в середині клітини та за її межами. Розпад апарату Гольджі проходить після того, як у ньому з'являється аномально багато молекул бета-амілоїду, що приводить до активації ферменту cdk5, який знищує апарат Гольджі. У результаті цього виділяється ще більше молекул бета-амілоїду і починається «замкнене коло».

Коли ж кількість нервових клітин і зв'язків між ними знижується критично, мозок перестає справлятися зі своїми звичними функціями, що неодмінно позначається як на поведінці, так і на загальному стані людини. З цього моменту хвороба Альцгеймера проявляється у зовнішніх ознаках. Оскільки ефективних способів перешкоджати утворенню білкових бляшок на сьогоднішній день не знайдено, основним методом медикаментозної боротьби з хворобою Альцгеймера залишається вплив на роботу медіаторів, що забезпечують зв'язок між нейронами. Зокрема, інгібітори ацетилхолінестерази впливають на ацетилхолін, а препарати мемантіна – на глутамат [5].

Симптоми хвороби Альцгеймера. Виділяють основні етапи захворювання та пов'язані з ними ті чи інші симптоми хвороби Альцгеймера – розлади когнітивної, емоційної, комунікативної властивостей.

1. Типовими для початкової стадії хвороби Альцгеймера вважаються *когнітивні розлади*: порушення пам'яті, нестійкість уваги, дезорієнтація в часі. Нерідко хвороба дає про себе знати змінами характеру пацієнта. Він стає грубим, замикається в собі. У деяких випадках (не більше 20%) у хворих спостерігаються напади невмотивованої ревнощів або підозрах в зловмисності близьких людей.

Всі ці зміни сам хворий і його близькі схильні пояснювати перевтомою, депресією, збігом обставин, непорозумінням. Цей період може тривати від кількох місяців до кількох років залежно від факторів, що визначають динаміку хвороби. На думку фахівців, лікування хвороби Альцгеймера найбільш ефективне на ранній стадії [1].

2. На наступній стадії захворювання симптоми посилюються. Забудькуватість прогресує: хворий забуває імена близьких людей, їх зовнішність. Йому все важче згадати назви звичних предметів, від чого все більш відчутними стають як збої у власній промові, так і проблеми з розумінням письмових та усних повідомлень.

На цьому етапі хвороби Альцгеймера симптомом є інертність пацієнта. Його реакції стають стереотипними, шаблонними. Втрата спонтанності веде до байдужості. Професійна діяльність хворого може тривати тільки в тих сферах, де використовуються однотипні, роками вироблені операції.

3. Наступним етапом у розвитку хвороби виступає її розгорнута форма, коли присутні раніше ознаки досягають максимуму. Хворий перестає розуміти звернену до нього мову, а сам виробляє замість фраз залежно від уражених зон або безглузді вигуки, або потік незрозумілих безладних слів (логорея). Розлад мовних дій проявляється як в усній, так і в письмовій формі. Чи не краще справа йде з розумінням малюнків, які перестають сприйматися хворим як єдине ціле. У них виділяються тільки окремі елементи, що виступає ознакою просторової агнозії – неможливості визначати положення предметів у просторі [1,2,4].

Всі інші симптоми також прогресують. Хворий перестає орієнтуватися в часі і просторі: не може назвати ні поточну дату, ні місяць, ні навіть рік, він забуває свій вік, легко може загубитися в раніше добре відомому йому місці, перестає впізнавати знайомих і близьких людей. На цій стадії нерідко відбувається «зсув у минуле»: хворий починає вважати себе дитиною або підлітком. Догляд за хворим серйозно ускладнюється, оскільки він втрачає елементарні навички користування побутовими приладами, не в змозі стежити за собою, дотримуватися елементарних правил гігієни.

Всі ці зміни нерідко супроводжуються помітними зрушеннями в емоційному статусі. Типова для пацієнтів з хворобою Альцгеймера апатія часом може замінюватися дратівливістю. Можливі появи епілептичних нападів,

а також марення і галюцинацій. Останні не носять фантасмагоричний характер, вони складені з химерних комбінацій добре знайомих хворому побутових сцен і протікають на негативному тлі очікування збитку.

4. Кінцева стадія захворювання – глибоке загальне слабоумство, втрата всіх придбаних навичок і збереження лише базових рефлексів (дихального, жувального, ковтального), які підтримують життя організму [2].

Лікування хвороби Альцгеймера. Лікування хвороби Альцгеймера спрямоване на досягнення двоєдиної мети: зупинка/уповільнення розвитку дегенеративного процесу та зниження вираженості симптоматики.

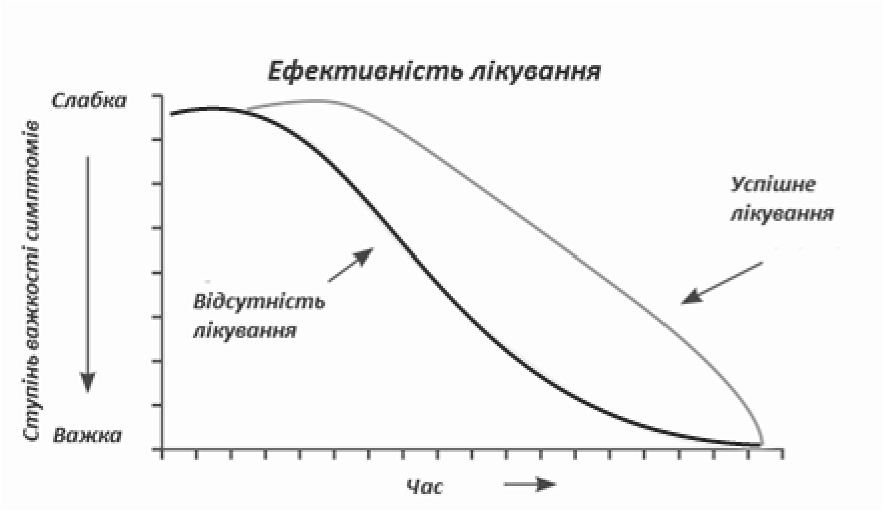


Рис. 1.1. Графік залежності ефекту лікування ХА від ступеня важкості і часу початку лікування

Головна складність в лікуванні хвороби Альцгеймера – відсутність остаточної теоретичної моделі її розвитку. Сьогодні основна гіпотеза походження хвороби Альцгеймера полягає в ідеї про те, що під впливом ряду факторів, головні з яких старіння організму і його генетична схильність, в головному мозку відбувається порушення метаболізму білка-попередника амілоїду. Токсичні відкладення бета-амілоїду призводять до формування сенильних бляшок, що вражають нервові клітини і дрібні кровоносні судини (амілоїднаангіопатія). Подальший механізм загибелі нейронів досі

уточнюється, оскільки існують конкуруючі гіпотези. Крім того, в альтернативних концепціях нерідко заперечується сама ідея токсичного впливу відкладень амілоїду [5].

Відсутність остаточної теорії ускладнює об'єднання зусиль у пошуку відповідного лікування хвороби Альцгеймера. У розрізнених дослідженнях повідомляється про спроби впливати на різні ланки амілоїдного каскаду:

• використання інгібіторів бета- і гамма-секретази для запобігання порушень метаболізму попередника амілоїдного білка,

• робота над інгібіторами формування бета-амілоїду,

• нейтралізація нейротоксичності бета-амілоїду,

• створення інгібіторів нейрофібріллярних сплетінь.

Тим часом невдалі клінічні випробування ряду нових препаратів, що блокують формування амілоїдних бляшок, породжує певний скептицизм щодо означеної вище гіпотези і стимулює створення нових парадигм у поясненні механізмів і – відповідно – у лікуванні хвороби Альцгеймера [2].

1.2. Когнітивні тести як метод діагностування хвороби Альцгеймера

На сьогоднішній день найбільш поширеним методом діагностування хвороби Альцгеймера є когнітивні тести. Дані тести спрямовані в першу чергу на оцінку таких когнітивних функцій людини як пам'ять та сприйняття дійсності [1,7].

Найпростішим тестом, що використовуються для діагностування порушень пам'яті є тест «малювання годинника». Даний тест не потребує таблиць результатів, вимагає мало часу та надає достатній обсяг інформації. Тест представляє собою лише одне завдання: намалювати годинник зі стрілками що показує час, наприклад десять хвилин по одинадцятій (рис. 1.2). В

залежності від успішності результату пацієнт отримує оцінку від 1 до 10. Якщо оцінка нижча ніж 9, то мають місце суттєві розлади у функції пам’яті.

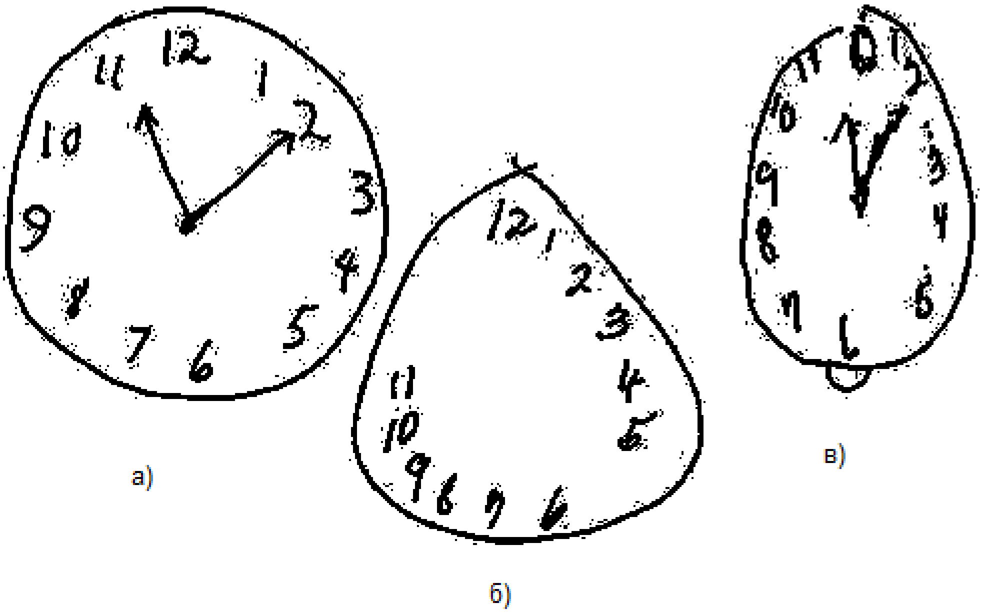


Рис. 1.2. Приклади результатів тесту малювання годинника у пацієнтів з різними неврологічними захворюваннями. А) результат здорової людини; Б) результат людини хворою хворобою Альцгеймера; В) результат людини хворою хворобою Паркінсона

Одним із найбільш поширених та обов’язкових когнітивних тестів, що використовується для діагностування хвороби Альцгеймера, є Оцінювання за малою шкалою оцінки розумового стану (Mini-Mental State Examination, MMSE) [8]. Даний тест складається з дев’яти завдань, за які в сумі можливо отримати 30 балів. Завдання даного тесту спрямовані на оцінку пам’яті, мови, сприйняття дійсності, орієнтації у просторі та часі. В залежності від кількості набраних балів даний тест виділяє кілька стадій: клінічна деменція (MMSE ≤ 16), помірні когнітивні розлади (MMSE = 16…24), легкі когнітивні розлади (MMSE = 25…28) та вікова норма (MMSE = 28…30).

Оцінка стану людини за шкалою тяжкості деменції (Clinical Dementia Rating, CDR) є також обов’язковою процедурою в процесі діагностування хвороби Альцгеймера [9,10]. Процедура оцінювання за даною шкалою представляє собою структуроване інтерв’ю з пацієнтом і інформатором (особою з найближчого оточення пацієнта). Функціонування пацієнта оцінюється за шістьма основними параметрами (пам’ять, орієнтування, судження та можливість вирішення проблем, соціальна активність і самообслуговування) за шкалою: 0 – без явних ознак; 0.5 – сумнівна деменція; 1 – легка деменція; 2 – помірна деменція; 3 – важка деменція.

Окрім вищенаведених тестів також використовуються і інші тести, такі як шкала Хачиньского, шкала депресії Гамільтона, шкала глобального погіршення, Бостонський тест та ін. [10]. Але на сьогоднішній день завдяки стрімкому розвитку технічних методів діагностування хвороби Альцгеймера, лікарі все частіше обмежуються лише MMSE та CDR, віддаючи перевагу скрінінговим дослідженням перед іншими тестами.

1.3. Технічні методи та засоби діагностування хвороби Альцгеймера

1.3.1. Методи та системи, засновані на аналізі сигналів електроенцефалограм

Окрім методів тестування, для діагностування ХА часто використовують також і методи електроенцефалографії. Електроенцефалографія – метод дослідження головного мозку, заснований на реєстрації різниці електричних потенціалів, що виникають при його роботі [11].

Вивчення діяльності мозку шляхом дослідження його електричної активності є давно визнаним напрямком у нейрофізіології людини. Метод електроенцефалографії був відкритий німецьким психіатром Гансом Бергером

ще в 30-ті роки і підхоплений школою англійських дослідників Метьюс, американською школою Джібса і Джаспера і багатьма іншими. Традиційними галузями застосування методу ЕЕГ є: діагностування епілепсії, оцінка деструктивних порушень, пов'язаних з вогнищевими процесами, особливо при дослідженні в динаміці; оцінка дифузних змін, пов'язаних з енцефалопатією, деменцією, енцефаломієлітом та іншими ураженнями мозку, захворювання, пов'язані з порушенням рівня свідомості [12,13,14].

Електроенцефалограма (ЕЕГ) являє собою складний коливальний електричний процес, який може бути зареєстрований при розташуванні електродів на мозку або на поверхні скальпа, і є результатом електричної сумації та фільтрації елементарних процесів, що протікають в нейронах головного мозку [13].

Для того щоб нейрон генерував потенціал дії, що передає повідомлення іншим нейронам або ефекторним органам, необхідно, щоб власне його збудження досягло певної порогової величини. Рівень збудження нейрона визначається сумою збуджуючих і гальмівних впливів на нього в даній момент через синапс. Якщо сума збуджуючих впливів більша суми гальмівних на величину, що перевищує пороговий рівень, нейрон генерує нервовий імпульс, що поширюється потім по аксону. Описаним гальмівним і збуджувальним процесам в нейроні і його відростках відповідають певної форми електричні потенціали [13,14].

Автоматизоване діагностування хвороби Альцгеймера за допомогою одноканального сигналу ЕЕГ. Класифікація пацієнтів на «хворих» і «здорових» за даною методикою відбувається за допомогою нейронної мережі з використанням генетичного алгоритму [15].

В якості єдиного каналу ЕЕГ використовувались зняті за міжнародною схемою 10/20 сигнали від точки P4. Ці сигнали було сегментовано на 30-секундні відрізки, з яких були отримані 118 ознак:

- 88 спектральних оцінок спектру потужності;

- 28 статистичних оцінок вимірювань;
- 2 хаотичні ознаки.

Після обробки за допомогою генетичного алгоритму було встановлено, що серед усіх цих ознак існує 35 домінантних (виходячи з частоти їх повторення у піддослідній групі). Отримані домінантні ознаки було використано в якості вхідних величин нейронної мережі. Як показали експериментальні дані, точність даного методу складає 73% [15].

Класифікація на основі спектру потужності та вейвлет-характеристик. В роботі [16] пропонується проводити діагностування пацієнтів на основі спектральних характеристик за допомогою нейронної мережі, побудованої за допомогою квантування вектору навчання [17] .

Запропонована в роботі методика полягає у розділенні сигналу ЕЕГ на частотні під діапазони – α (8-13 Гц), β (13-22 Гц), δ (1-4 Гц) та θ (4-8 Гц), та визначенні їх характеристик (відносна потужність та відношення повільних хвиль). Відносна потужність визначається як відношення середньої потужності у кожній підсмузі до середньої потужності у повному сигналі, а відношення повільних хвиль визначається як відношення середньої потужності у кожній підсмузі до суми середніх потужностей у δ- та θ-смугах. Ці параметри передавались у нейронну мережу. Застосування подібної методики, як показали експериментальні дослідження, має точність детектування, рівну 94.7% [16].

В роботах [16,18,19] пропонується отримувати ознаки сигналу ЕЕГ при ХА за допомогою вейвлет-перетворення з використанням материнських функцій Добеші 5-го порядку, Добеші 4-го порядку та квадратичним бі-сплайновим вейвлетом відповідно.

Як показали експериментальні випробування, точність класифікації з використанням ознак, отриманих таким чином, склали 89.4%, 84.1% та 82.4% [16,18,19].

Нелінійні методи аналізу ЕЕГ для діагностування ХА. В роботах [20,21,22] пропонується виконувати класифікувати сигнали пацієнтів на основі їх нелінійних ознак.

В роботі [20] пропонується користуватись неекстенсивною ентропією Кейлліса, яка є узагальненням традиційної ентропії Больцмана-Гіббса.

Надалі показники ентропії Кейлліса обробляються з використанням нейронної мережі, з подальшим отримання діагнозу. Як показали випробування, точність такого підходу складає 93.75%.

В роботах [21,22] представлено результати, що отримані з використання взаємної ентропії, яка визначає нелінійний взаємозв'язок вимірюваних величин, тобто ЕЕГ сигналів, виміряних з різних каналів за міжнародною схемою 10/20.

Пропонується визначати величну взаємної ентропії поміж каналами «вхідних» електродів (Fp1, Fp2, T3, T4) та «вихідними» електродами (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5 та T6). Отриманні результати [27] свідчать про той факт, що величина взаємної ентропії у здорових людей на 20-30% більша, ніж у хворих на ХА.

Методи, засновані на аналізі сигналів ЕЕГ, є дуже чутливими до артефактів різної природи (явища на границі електрод-шкіра, фізіологічні явища та ін.) у сигналах. Наявність артефактів викликає суттєві складнощі у розробці методів аналізу для автоматизованого діагностування, заснованих на аналізі ЕЕГ сигналів.

Також варто зазначити, що методи аналізу ЕЕГ для діагностування хвороби Альцгеймера мають достатньо високі результати, але можливості застосування даної методики на ранній стадії не достатньо досліджені. Тому при належному розвитку методів заснованих на ЕЕГ та методів усунення артефактів у майбутньому існує велика ймовірність витіснити та замінити томографічні дослідження у діагностування хвороби Альцгеймера [23].

1.3.2. Методи та системи, засновані на аналізі МРТ-зображень

Одним з найбільш поширених методів діагностування ХА є діагностування за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ). МРТ є методом візуалізації, що використовується в радіології для візуалізації внутрішніх структур організму в деталях. МРТ використовує властивість ядерного магнітного резонансу (ЯМР) атомів всередині тіла. МРТ може створити більш детальні зображення людського тіла, ніж при використанні рентгенівських променів.

МРТ забезпечує більший контраст між різними м'якими тканинами тіла, що робить його особливо корисним у візуалізації головного мозку, м'язів, серця в порівнянні з іншими методами медичної візуалізації, таких як комп'ютерна томографія (КТ) або планарна рентгенографія. На відміну від комп'ютерної томографії або рентгенографії МРТ не використовує іонізуючі випромінювання [3,24,25].

Для діагностування ХА голову хворого розміщують у томографі та виконують реєстрацію зрізів головного мозку. Оскільки ХА – це хвороба, при якій відбувається руйнування білкових структур мозку, то зображення мозку хворого відрізняється від здорового пацієнта більш глибокими западинами та меншою кількістю мозкової тканини (рис. 1.3).

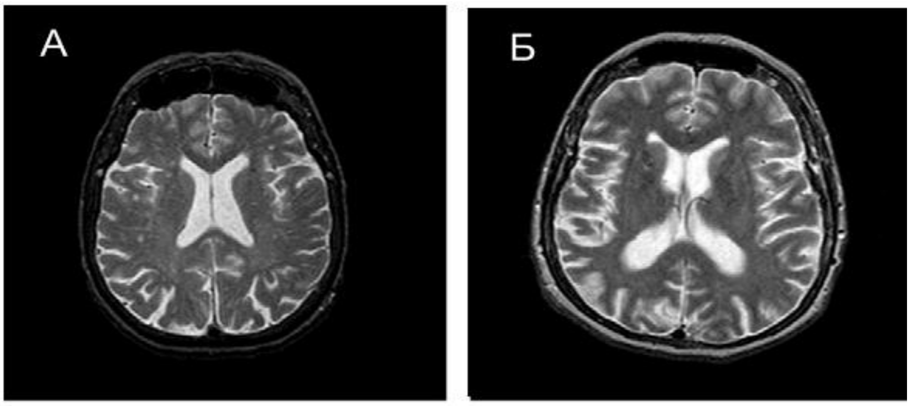


Рис. 1.3. Приклади МРТ-зображень: а) здорової людини, б) хворого хворобою Альцгеймера

Методика класифікації МРТ-зображень за допомогою гібридної класифікації. Дана методика [26] дозволяє визначити наявність або відсутність захворювань мозку, зокрема ХА. Сутність методу гібридної класифікації полягає у триступеневій обробці сигналу для подальшого виділення двох класів: здорові та хворі.

На першій стадії за допомогою двовимірного вейвлет-перетворення з використанням материнської функції Хаара отримуються чотири «під-смуги», три з яких представляють деталізаційні коефіцієнти, а одна з яких відповідає компоненті апроксимації. Далі з отриманих компонент отримуються ознаки МРТ-зображень.

На другому етапі виконується аналіз головних компонент нормалізованих результатів вейвлет-перетворення для того, щоб зменшити кількість ознак. Третій етап потребує використання нейронної мережі, яка дає остаточний результат про приналежність зображення до класу «здорових» або класу «хворих».

Як показали експериментальні дані [26], описаний метод дає 82.69% точності класифікації, як для тренувальних, так і для тестових даних.

Методика класифікації МРТ-зображень за допомогою фрактальної розмірності та спектральної енергії. Дана методика передбачає застосування перетворення Гільберта до МРТ-зображень, що є методом для отримання частотно-часових характеристик нестаціонарного сигналу. Спочатку виконується фільтрація за допомогою фільтра Собеля для визначення контурів мозку на зображеннях. Надалі виконується визначення фрактальної розмірності та оцінка коефіцієнтів асиметрії та ексцесу для розподілу спектральної енергії, які класифікуються надалі за допомогою нейронної мережі, що тренована за алгоритмом спряжених масштабованих градієнтів.

Дана методика показала 91.78% точніості класифікації [27].

Використання статистик першого та другого порядків для класифікації МРТ-зображень мозку. Даний метод засновано на дискретному вейвлет-

перетворенні МРТ-зображень і передбачає використання материнської функції Добеши IV порядку для отримання ознак з МРТ-зображення.

Надалі проводиться розрахунок перших чотирьох центральних моментів розподілу випадкової величини для зображень: математичного очікування, дисперсії, коефіцієнтів асиметрії, ексцесу, та другого кутового моменту, контрасту, кореляції, однорідності та ентропії [28].

За допомогою нейронної мережі сукупності отриманих параметрів класифікуються на класи «здорових» та «хворих» пацієнтів. Дана методика має точність рівну 90.06% [28].

Діагностування ранній стадій хвороби Альцгеймера на з використанням методу опорних векторів. В даній методиці пропонується застосовувати структурні ознаки отриманні з МРТ-зображення та виконувати подальшу класифікацію на основні методу опорних векторів для діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів.

Такий підхід дозволяє отримати точність 88.3% та 81.7 % для хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів відповідно [29].

1.3.3. Методи та системи, засновані на аналізі ОФЕКТ- та ПЕТ-зображень

Методи функціональних томографічних досліджень, що включають в себе однофотонну емісійну комп’ютерну томографію (ОФЕКТ) та позитронно-емісійну томографію (ПЕТ), часто використовують для раннього діагностування ХА.

ПЕТ – є неінвазивним медичним методом отримання томографічних зображень, заснованим на розподілі міченої ізотопами речовини (частіше за все глюкози) в мозковій тканині. Оскільки розподіл глюкози має тісний зв’язок

з мозковою активністю, то ПЕТ є ефективним інструментом у діагностуванняі неврологічних захворювань, зокрема ХА [30,31].

ОФЕКТ – радіонуклідний метод томографічних досліджень внутрішніх органів людини. В ОФЕКТ використовуються радіофармпрепарати, що мають ізотопну мітку, ядра яких при кожному акті радіоактивного розпаду емітують гамма-квант (фотон).

ОФЕКТ та ПЕТ дозволяють отримати зображення зрізів органів, що досліджуються, з подальшою реконструкцією їх тривимірного зображення, визначення функції органів, обчислення об’єму функціонуючої тканини органу шляхом додавання об’ємних елементів, що формують зображення зрізів органу.

Діагностування за допомогою методу опорних векторів. Дана методика пропонує обробляти ОФЕКТ-зображення за допомогою аналізу головних компонентів для зменшення кількості ознак з подальшою класифікацією за допомогою методу опорних векторів [32,33,34,35].

Використання методики опорних векторів обумовлено тим, що такий підхід дозволяє розділити два класи («здорових» та «хворих») за допомогою гіперплощини, що буде рівновіддалена від векторів ознак обох класів на максимальну відстань (рис. 1.4).

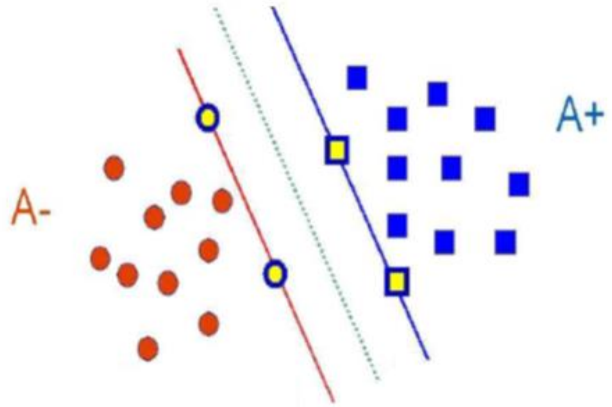


Рис. 1.4. Ілюстрація методу опорних векторів

Коли ж використання лінійного розділення ознак неможливе, то доцільно використовувати функцію ядра, за допомогою відбувається лінеаризація у просторі більш високого порядку. Як показали експериментальні дані [32], такий підхід дозволяє отримати 93% точності класифікації.

У іншій модифікації даного методу [33], в якому аналізуються вокселі окремих областей інтересу за допомогою масок (рис. 1.5), точність визначення наявності хвороби склала 88.6%.

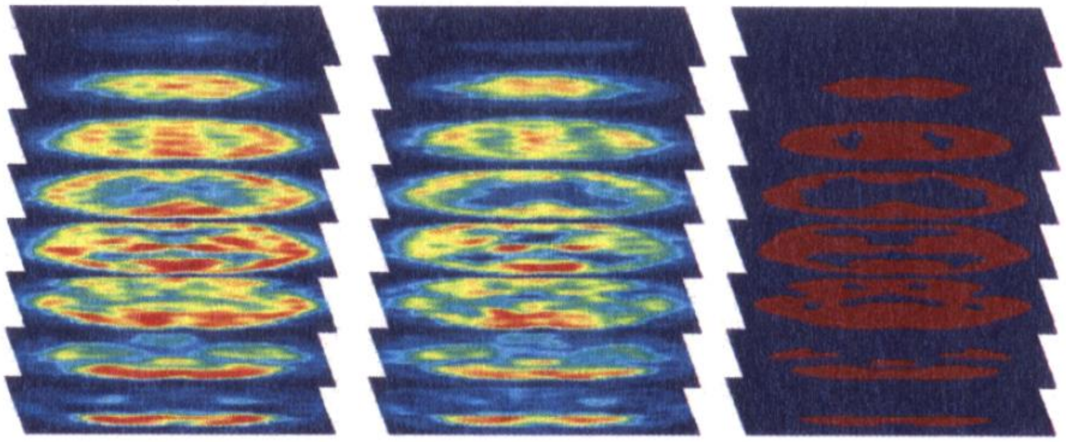


Рис. 1.5. Формування маски. *Ліва колонка:* здоровий пацієнт. *Центральна колонка:* пацієнт хворий ХА. *Права колонка:* усереднена маска

Діагностування хвороби Альцгеймера за допомогою комбінації двовимірного вейвлет-перетворення та методу опорних векторів. Вейвлет-перетворення з використанням материнської функції Габора запропоновано використовувати в роботі [37] для класифікації ОФЕКТ-зображень для діагностування ХА. Вважається, що дані представляють собою набір зображень зрізів головного мозку пацієнтів. Надалі виконується зменшення кількості ознак та їх розділення за допомогою гіперплощини.

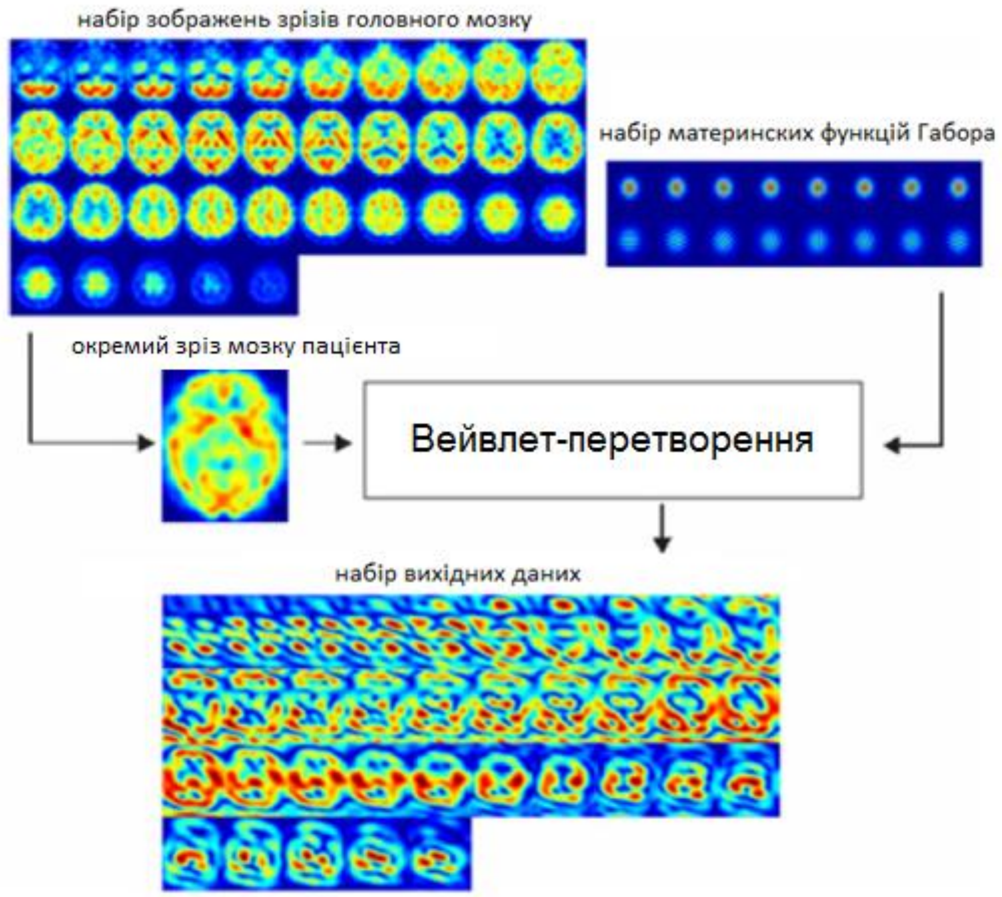


Рис. 1.6. Блок-схема двомірного вейвлет-перетворення з використанням материнських функцій Габора

Як показують експериментальні дослідження, точність класифікації за допомогою даного методу складає 96% [37].

Діагностування за допомогою класифікатору Random Forest. Random Forest – алгоритм машинного навчання, що полягає у використанні ансамблю «розв'язуючих дерев». Даний метод несе в собі дві основні ідеї: метод беггінгу Бреймана та метод випадкових підпросторів. Такий алгоритм часто використовується для задач класифікації, кластеризації та регресії.

Описана методика [38,39] базується на тому твердженні, що місцевий мозковий кровотік для хворих ХА та здорових людей суттєво відрізняться (рис. 1.7), тому обраховується середня інтенсивність вокселів, що відповідають

кровотоку в областях інтересу (μ_1), його відхилення від норми (σ_1^2), та значення *t*-критерія Стьюдента:

$$\mathrm{x}T(x,y,z) = \frac{|\ \mu_1 - \mu_0\ |}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_0^2}}. \qquad (1.1)$$

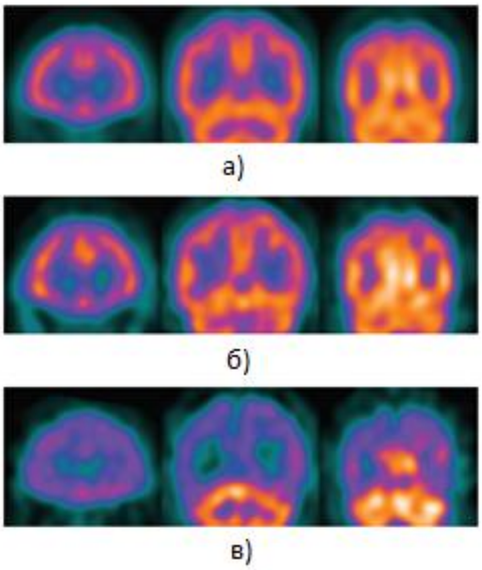


Рис. 1.7 – Контрольні зрізи: а) шаблон, б) здоровий пацієнт, в) хворий ХА пацієнт

Надалі ж, ці параметри обробляються за допомогою алгоритму Random Forest для розділення класів «здорових» та «хворих». Точність класифікації для даного методу складає 96% [38,39].

Діагностування за допомогою наївного байєсівського класифікатора. Для зменшення навантаження на комп'ютер при обчисленнях з векторами високої розмірності проводиться пониження розмірності простору зображення до менш розмірного підпростору, при цьому зберігаючи інформативність первинного зображення. Ця функція реалізується за допомогою аналізу головних компонент, також відомого як метод Карунена-Лоева [40,41,42], а також лінійного дискримінантного аналізу. Надалі ці ознаки обробляються за

допомогою баєсівського наївного класифікатора, що дає змогу автоматизовано діагностувати ХА. Точність даної методики складає 93.41% [40,41].

1.4. Порівняльний аналіз технічних методів та засобів діагностування хвороби Альцгеймера

Всі описані вище методи автоматизованого діагностування ХА мають схожу структуру. Цю структуру можна умовно поділити на три ланки:

- Отримання вхідних даних, що описують активність мозку (ЕЕГ), функціональні зміни (ОФЕКТ/ПЕТ) або структурні зміни (МРТ);
- Аналіз даних та отримання інформативних ознак з можливим використанням методів зменшення розмірності та відбору ознак;
- Класифікація на основі деякого методу машинного навчання (метод опорних векторів, наївний байєсівський класифікатор, нейронні мережі та ін.)

Загальна структура методів автоматизованого діагностування наведена на рис. 1.8.

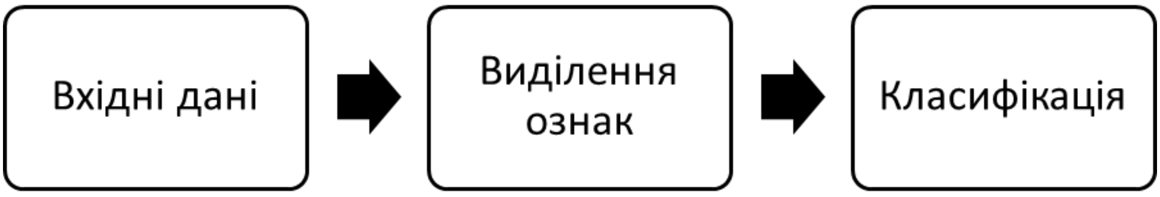


Рис. 1.8. Загальна структура методів автоматизованого діагностування ХА

На основі огляду наукових праць визначено, що найбільш ефективними зараз є методи, що базуються на обробці зображень МРТ та ПЕТ\ОФЕКТ. Точність класифікації пацієнтів з хворобою Альцгеймера з їх допомогою близька до 95%, в той час *діагностування на ранній стадії* є надзвичайно актуальною але майже *не дослідженою*.

Сигнали ЕЕГ не є достатньо інформативними для отримання достатньої кількості корисних ознак для подальшої класифікації, на відміну від зображень МРТ та ПЕТ\ОФЕКТ, які часто дозволяють безпосередньо візуально визначити органічні відхилення. Тим не менш, найкращі результати класифікації демонструють методи, засновані на використанні методу опорних векторів в якості класифікатора [43].

1.5. Обґрунтування використання методів аналізу на основі нечіткої логіки для задач автоматизованого діагностування ХА

Як показав огляд, жоден з існуючих методів та систем не дає можливість визначити стадію ХА, а лише дозволяє класифікувати пацієнта в одну з двох груп: «здоровий» чи «хворий», тим самим нехтуючи проміжними та ранньою стадією. В той самий час, раннє діагностування має особливе значення для подальшого пригнічення симптомів та полегшення життя пацієнту та його оточенню. Саме тому ціллю подальших досліджень має стати розробка методів та систем діагностування хвороби, що базується на класифікації не тільки на класи «здоровий» та «хворий», а й на стадії поміж ними.

В даній роботі висувається припущення, що можливим рішенням даної проблеми може стати використання апарату нечіткої логіки, що вперше був запропонований Л. Заде у 1965 році [59,60,61]. Даний підхід знайшов широке застосування у системах управління, експертних системах та системах

штучного інтелекту [62,63,64,65]. Такий підхід на відміну від всіх інших описаних, не оперує чіткими логічними рівнями. Основою цього методу є функція приналежності, що є кількісною оцінкою того, що даний об'єкт належить до даного класу. Тобто використання такого підходу могло би дозволити формалізувати *ступінь* захворювання як ймовірність того, що даний пацієнт належить до даного класу.

Даний підхід можливо обґрунтувати тим, що ознаки хвороби Альцгеймера будуть прогресувати у часі разом з хворобою, стаючи все більш і більш помітними як на структурних, так і на функціональних зображеннях мозку: атрофії ділянок гіпокампу [48] та кори будуть все більш вираженими, так само як і функціональні порушення роботи пам'яті та інший когнітивних функцій мозку будуть відображатись на функціональних знімках.

Крім того, поняття *стадія* хвороби в даному випадку є відносним критерієм, який кількісно оцінює тяжкість захворювання. Як наслідок, очікується, що границі між стадіями будуть розмитими і нечіткими. Тому застосування підходу нечіткої логіки може бути одним із можливих варіантів вирішення задачі діагностування даної хвороби [43], розвитку якого присвячена ця робота.

1.6. Висновки до розділу 1

Підсумовуючи викладене в розділі 1, можна зробити такі висновки та сформулювати задачі дисертаційного дослідження:

1. Хвороба Альцгеймера є неврологічним захворюванням, що розвивається протягом тривалого часу та призводить до незворотної гибелі нейронів мозку людини. Своєчасне діагностування хвороби Альцгеймера важлива для подальшої успішної терапії. Використання методів, заснованих на

аналізі томографічних зображень мозку, є найбільш перспективним для діагностування хвороби Альцгеймера та потребує розвитку для діагностування хвороби Альцгеймера на ранній стадії.

2. Перспективним є використання апарату нечіткої логіки для діагностування хвороби Альцгеймера та систем автоматизованого діагностування на його основі, що дозволяє розглядати хворобу Альцгеймера як довготривалий процес з нечіткими та розмитими границями між стадіями та відповідно ознаками, які повільно змінюються.
3. На сьогоднішній день методи діагностування ХА за томографічними зображеннями є недостатньо розвиненими та мають ряд недоліків, серед яких є не достатньо висока ефективність діагностування на пізній стадії, а також на ранній стадії, що майже не розвинена. Тому в даній роботі пропонується вирішити такі задачі:

- проаналізувати існуючі методи та засоби діагностування ХА, визначити їх переваги і недоліки;
- дослідити та удосконалити методи нечіткої класифікації томографічних зображень мозку людини з метою використання в системі діагностування ХА;
- розробити алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера;
- дослідити та удосконалити методи вибору ознак в системах діагностування хвороби Альцгеймера на основі нечіткої логіки;
- розробити метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки та систему автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, зокрема на ранній стадії;
- експериментально дослідити розроблену систему та алгоритми з використанням реальних томографічних зображень мозку людини на різних стадіях ХА для визначення їх ефективності.

Результати даного розділу опубліковані у роботах [43,48,43].

2. РОЗРОБКА МЕТОДІВ НЕЧІТКОГО ЛОГІЧНОГО ВИСНОВКУ ДЛЯ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

2.1. Використання нечіткого логічного висновку для автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера

Термін «нечітка логіка» почав використовуватись у кінці 60-х років XX століття. Спочатку він визначав будь-яку логіку, яка мала більше двох можливих істинних значень. На сьогоднішній день даний термін використовується у двох змістах.

В узькому сенсі, нечітка логіка – це логічна система, що є розширенням багатозначної логіки. Нечітка логіка представляє собою спеціальну багатозначну логіку, що націлена на забезпечення формальних основ градуйованого підходу до нечіткості. Під градуйованим підходом розуміється загальний принцип людського мислення, який використовується при спробі визначити, наділений об'єкт властивістю в повній мірі чи тільки частково, оскільки дана властивість є чіткою [59,60,61].

Нечітка логіка у широкому сенсі є розширенням нечіткої логіки у вузькому сенсі та націлена на створення математичної моделі міркувань, притаманних людині, в яких принципову роль відіграє природна мова. У цьому сенсі нечітка логіка рівносильна теорії нечітких множин, тобто класів з нечіткими, розмитими границями.

Використання даного підходу для задач діагностування хвороби Альцгеймера має дозволити в якості цих нечітких класів використовувати стадії хвороби (предеменція, помірна, важка та ін.), границі між якими є розмитими та нечтікими, а в якості лінгвістичних змінних використовувати параметри, які будуть характеризувати окремі структурні або функціональні зміни в мозку людини.

Розробка методів аналізу томографічних зображень мозку для задач діагностування на основі апарату нечіткої логіки потребує розуміння математичного апарату, властивостей, а також методів синтезу функції приналежностей та систем нечіткого логічного висновку, тому ці питання далі розглянуті більш детально.

2.2. Теоретичні основи застосування методів нечіткої логіки та нечіткого логічного висновку для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера

Нечітка підмножина [64] A області мислення U характеризується функцією приналежності $\mu_A : U \to M$, яка кожному елементу y множини U ставить у відповідність число $\mu_A(y)$ з деякої впорядкованої множини M – множини приналежностей (зазвичай $M = [0,1]$), що описує ступінь приналежності елементу y множині A. Іншими словами під нечіткою множиною A розуміється сукупність упорядкованих пар, що складені з елементів y універсальної множини U та відповідних значень функції приналежності $\mu_A(y)$(2.1) [65].

$$A = \{(y, \mu_A(y)) : y \in U\} \tag{2.1}$$

Функція приналежності $\mu_A(y)$ (характеристична функція) вказує в якій мірі елемент y належить до нечіткою множини A. Нечітка множина A може бути розглянута в якості множини зображень, в той час як функція приналежності $\mu_A(y)$ – в якості приналежності того чи іншого зображення до

нечіткої множини A. Якщо $M = \{0,1\}$, то нечітка множина A може розглядатись в якості чіткої або звичайної множини.

Виділяють два методи побудови функцій приналежності [62].

Зазвичай використовують прямі методи, коли експерт або ж просто задає для кожного y з U значення $\mu_A\ y$, або ж визначає функцію приналежності аналітичним шляхом. Як правило, прямі методи формування функції приналежності використовуються для понять, які можливо виміряти, таких як швидкість, час, відстань, тиск, температура та ін., або коли виділяються полярні значення.

При прямих методах використовують групові прямі методи, коли групі експертів демонструють конкретний об'єкт та кожен має охарактеризувати даний об'єкт у відповідності з деяким критерієм. Тоді кількість позитивних відповідей, поділене на загальну кількість експертів, дає значення μ (для даної людини) [64].

На практиці має місце суб'єктивна тенденція зсуву експертами оцінки у напрямі кінців оціночної шкали, тому прямі методи, що засновані на безпосередньому визначенні значень функції приналежності, як правило, використовуються тільки у випадку, коли такі помилки незначні та малоймовірні.

Обернені методи визначення значень функції приналежності застосовуються у випадках, коли відсутні елементарні вимірювані властивості за якими визначається нечітка множина. Наприклад, поняття «врода», яке на відміну від понять «довжина» та «ширина», – важко формалізувати. У таких випадках використовують рангові вимірювання при попарному порівнянні об'єктів, коли встановлюються переваги об'єктів при порівнянні всіх можливих пар.

У обернених методах значення функції приналежності обираються таким чином, щоб задовольнити заздалегідь сформовані умови. Експертна інформація є тільки вихідними даними для подальшої обробки. Додаткові умови можуть

накладатися як на вигляд отриманої інформації, так і на процедуру обробки. Прикладами таких умов можуть бути: функція приналежності має відображати близькість до заздалегідь відомого еталону; об'єкти множини U є точками параметричного простору; результатом процедури обробки має бути функція приналежності, що задовольняє умовам інтервальної шкали; при попарному порівнянні об'єктів, якщо один об'єкт оцінюється у α разів сильніше, ніж другий, то другий об'єкт оцінюється в $1/\alpha$ раз сильніше, ніж перший, та ін.

Обернені методи більш складні та потребують багато ресурсів, ніж прямі, але їх перевагою є те, що вони стійкі до спотворень у відповіді. Для формування μ в таких методах також має використовуватись група експертів [65].

Оскільки на відміну від звичайних множин в теорії нечітких множин ступінь приналежності не обмежена лише значеннями 0 та 1, а може набувати значень на інтервалі $[0,1]$, то операції над нечіткими множинами можуть бути визначені по-різному; при цьому необхідно визначати їх так, щоб в одиничному випадку, коли множина є чіткою, операції переходили у звичайні операції теорії множин, тобто операції над нечіткими множинами мають узагальнювати відповідні операції над звичайними множинами.

Нехай A та B – нечіткі множини на універсальній множині $U, M = [0,1]$.

Включення ($A \subset B$) . Кажуть, що множина B включена (міститься) у B, якщо для всіх y з U $\mu_A(y) < \mu_B(y)$.

Рівність ($A = B$). A та B рівні, якщо для всіх y з U $\mu_A(y) = \mu_B(y)$.

Доповнення ($B = \overline{A}$ або $A = \overline{B}$). A та B доповнюють одна одну, якщо для всіх y U $\mu_A(y) = 1 - \mu_B(y)$.

Перетин ($A \cap B$). Перетином A та B називається найбільша нечітка множина, що міститься одночасно і у A, і у B. Функція приналежності перетину визначається як:

$$\mu_{A\cap B}(y) = \min(\mu_A(y), \mu_B(y)) \tag{2.2}$$

Об'єднання $(A \cup B)$. Об'єднанням A та B називається найменша нечітка підмножина, яка включає як A, так і B. Функція приналежності об'єднання визначається як:

$$\mu_{A\cup B}(y) = \max(\mu_A(y), \mu_B(y)) \tag{2.3}$$

Різниця $(A \setminus B)$. Різницею A та B називається нечітка підмножина, яка міститься у A та не міститься в B. Функція приналежності різниці визначається як:

$$\mu_{A\setminus B}(y) = \min(\mu_A(y), 1 - \mu_B(y)) \tag{2.4}$$

Якщо $B \subset A$, то різниця множин $A \setminus B$ є доповнення множини B до множини A.

Нехай A, B, C – нечіткі множини, тоді виконуються наступні умови:

- *комутативність*: $\begin{matrix} A \cap B = B \cap A; \\ A \cup B = B \cup A. \end{matrix}$
- *асоціативність*: $\begin{matrix} (A \cap B) \cap C = A \cap (B \cap C); \\ (A \cup B) \cup C = A \cup (B \cup C). \end{matrix}$
- *дистрибутивність*: $\begin{matrix} A \cap (B \cup C) = (A \cap B) \cup (A \cap C); \\ A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap (A \cup C). \end{matrix}$
- *ідемпотентність*: $\begin{matrix} A \cup A = A; \\ A \cap A = A. \end{matrix}$
- $A \cup \varnothing = A$

- $A \cap \varnothing = A$.
- $A \cup U = U$.
- $A \cap U = A$.
- *закони Моргана:* $\overline{A \cap B} = \overline{A} \cup \overline{B}$; $\overline{A \cup B} = \overline{A} \cap \overline{B}$.
- $A \cap \overline{A} \neq \varnothing$.
- $A \cup \overline{A} \neq U$.

До цих властивостей, що були запропоновані Л. Заде [59] і звуться максимінними, додаються ще алгебраїчні та органічні властивості, які є найбільш важливими з практичної точки зору:

- *алгебраїчні*: $\mu_{A \cup B}(y) = \mu_A(y) + \mu_B(y) - \mu_A(y)\mu_B(y)$, $\mu_{A \cap B}(y) = \mu_A(y)\mu_B(y)$.
- *органічні*: $\mu_{A \cup B}(y) = \min\{1, \mu_A(y) + \mu_B(y)\}$; $\mu_{A \cap B}(y) = \max\{0, \mu_A(y) + \mu_B(y) - 1\}$.

Поняття систем нечіткого логічного висновку має центральне місце у нечіткій логіці [65] та в теорії управління. Нечітким логічним висновком називається процес отримання нечітких висновків стосовно виду нечіткої множини, відповідного поточним значенням входів з використанням бази знань нечітких операцій. Основою нечіткого логічного висновку складає композиційне правило Заде, що формується наступним чином: якщо відомо нечітке відношення $\tilde{R}$ між вхідною (x) та вихідною (y) змінними, то при нечіткому значенні вхідної змінної

$x = \tilde{A}$, нечітке значення вихідної змінної визначається як:

$$y = \tilde{A} \circ \tilde{R} \tag{2.5}$$

де ○ – максимальна композиція.

Незалежно від алгоритму за яким працює система нечіткого логічного висновку, всі вони мають однакову внутрішню будову, зображену на рис 2.1.

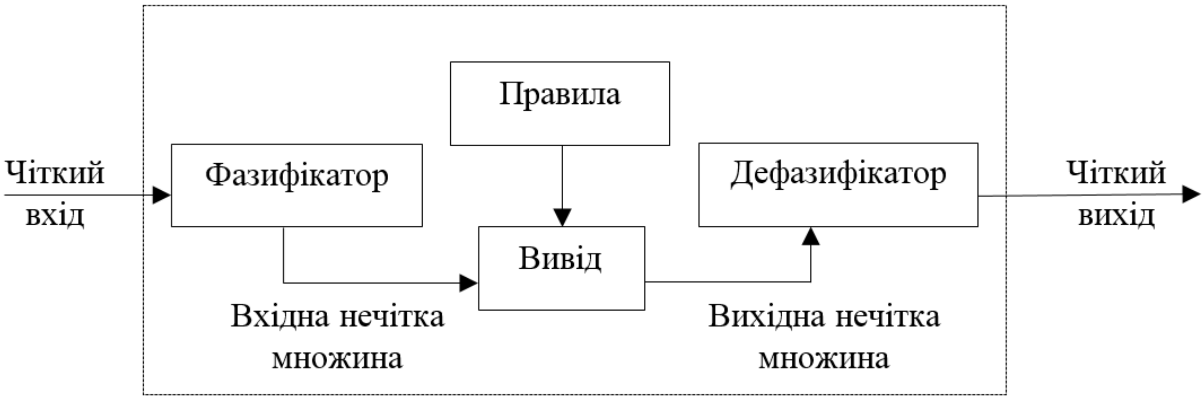


Рис. 2.1. Загальна внутрішня будова нечіткого логічного висновку

Розглянемо особливості роботи найбільш відомих алгоритмів роботи систем нечіткого логічного висновку [66,67]. Для цього введемо наступні позначення:

- x, y – вхідні змінні;
- x_0, y_0 – чіткі значення x, y;
- z – вихідна змінна;
- $\mu_{A_1}, \mu_{A_2}, \mu_{B_1}, \mu_{B_2}, \mu_{C_1}, \mu_{C_2}$ – функції приналежності x, y;

та правила:

- ЯКЩО x є μ_{A_1} ТА y є μ_{B_1} ТОДІ z є μ_{C_1};
- ЯКЩО x є μ_{A_2} ТА y є μ_{B_2} ТОДІ z є μ_{C_2}.

Алгоритм Мамдані. У системах Мамдані база знань базується на нечітких виразах типу «β є α» за допомогою зв'язок «ТА» та «ЯКЩО-ТОДІ» [66]: ЯКЩО x *високий* ТА y , ТОДІ z *високий*.

Етапи нечіткого логічного висновку у такому алгоритмі реалізується наступним чином:

1. Фазифікація: знаходяться степені істинності для передумов кожного правила: $\mu_{A_1}(x_0), \mu_{A_2}(x_0), \mu_{B_1}(y_0), \mu_{B_2}(y_0)$.
2. Вивід: знаходяться рівні усічення для передумов кожного з правил з використанням операції перетину (мінімум):

   $$\alpha_1 = \mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0),$$
   $$\alpha_2 = \mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0).$$

   Та відтин функції приналежності:

   $$\mu_{C'_1}(z) = \alpha_1 \cap \mu_{C_1}(z),$$
   $$\mu_{C'_2}(z) = \alpha_2 \cap \mu_{C_2}(z).$$

3. Композиція: з використанням операції об’єднання (максимум) виконується об’єднання знайдених усічених функцій, що призводить до отримання підсумкової нечіткої підмножини для змінної виходу з функцією приналежності:

   $$\mu_{C\ z} = \mu_{C'_1}\ z \ \cup \mu_{C'_2}(z) = (\mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0)) \cup (\mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0))$$

4. Дефазифікація: за допомогою методу центра тяжіння перехід z від нечіткості до чіткості z_0.

Алгоритм Сугено. В алгоритмі Сугено база знань відрізняється від загального випадку та будується наступним чином [66]:

ЯКЩО x є μ_{A_1} ТА y є μ_{B_1} ТО $z_1 = \alpha_1 x + \beta_1 y,$

ЯКЩО x є μ_{A_2} ТА y є μ_{B_2} ТО $z_2 = \alpha_2 x + \beta_2 y.$

Нечіткий вивід реалізується наступним чином:

1. Фазифікація: знаходяться ступені істинності для передумов кожного з правил: $\mu_{A_1}(x_0), \mu_{A_2}(x_0), \mu_{B_1}(y_0), \mu_{B_2}(y_0)$.
2. Вивід: знаходяться рівні відтину для передумов кожного з правил:

$$\alpha_1 = \mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0),$$
$$\alpha_2 = \mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0).$$

Також знаходяться індивідуальні виходи правил:

$$z_1^* = \alpha_1 x + \beta_1 y,$$
$$z_2^* = \alpha_2 x + \beta_2 y,$$

3. Визначення чіткого значення змінної висновку:

$$z_0 = \frac{\alpha_1 z_1^* + \alpha_2 z_2^*}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

Алгоритм Цукамото. Вхідні дані та база знань у даному алгоритмі такі самі, як і у алгоритмі Мамдані, але в алгоритмі Цукамото робиться припущення щодо того, що $\mu_{C_1}\ z\ , \mu_{C_2}\ z$ – монотонні. Тоді нечіткий логічний вивід реалізується за таким алгоритмом [66,67]:

1. Фазифікація: знаходяться степені істинності для передумов кожного з правил:

$$\mu_{A_1}(x_0), \mu_{A_2}(x_0), \mu_{B_1}(y_0), \mu_{B_2}(y_0)$$

2. Вивід: знаходяться рівні усічення для передумов кожного з правил:

$$\alpha_1 = \mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0),$$
$$\alpha_2 = \mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0).$$

Та знаходиться чітке значення z_1 та z_2 з рівнянь:

$$\alpha_1 = \mu_{C_1}(z)$$
$$\alpha_2 = \mu_{C_2}(z)$$

3. Визначається чітке значення змінної, як зважене середнє z_1 та z_2:

$$z_0 = \frac{\alpha_1 z_1 + \alpha_2 z_2}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

В загальному випадку чітке значення z_0 визначається за допомогою методу центру тяжіння.

Алгоритм Ларсена. Вид баз знань співпадає з видом бази знань для алгоритму Цукамото та Мамдані. Нечіткий вивід реалізується наступним чином [66,68]:

1. Фазифікація: знаходяться степені істинності для передумов кожного з правил: $\mu_{A_1}(x_0), \mu_{A_2}(x_0), \mu_{B_1}(y_0), \mu_{B_2}(y_0)$
2. Вивід: знаходяться рівні усічення для передумов кожного з правил:

   $$\alpha_1 = \mu_{A_1}(x_0) \cap \mu_{B_1}(y_0),$$
   $$\alpha_2 = \mu_{A_2}(x_0) \cap \mu_{B_2}(y_0).$$

   В алгоритмі Ларесна нечітка підмножина змінної висновку для кожного з правил знаходиться наступним чином:

   $$\mu_{C_1'}(z) = \alpha_1 \mu_{C_1}(z),$$
   $$\mu_{C_2'}(z) = \alpha_2 \mu_{C_2}(z).$$

3. Композиція: проводиться об'єднання знайдених часткових нечітких підмножин та знаходиться підсумкова нечітка підмножина для змінної висновку з функцією приналежності:

   $$\mu_{C(z)} = \mu_{C_1'}(z) \cup \mu_{C_2'}(z) = (\alpha_2 \mu_{C_2}(z)) \cup (\alpha_2 \mu_{C_2}(z))$$

4. Приведення до чіткості також проводиться за допомогою методу центру тяжіння.

Томографічне зображення мозку людини являє собою тримірний набір вокслеів. В залежності від роздільної здатності томографа та модальності зображення кількість вокселів може бути більшою мільйона значень. Кожний окремий воксель, в свою чергу, можливо використати в якості окремої вхідної ознаки для задач автоматизованого діагностування ХА.

Оскільки внутрішня структура (кількість правил, кількість входів та кількість змінних у правилах) системі нечіткого логічного висновку суттєво залежить від кількості вхідних ознак, то при наявності більшої кількості вхідних ознак стає важко створювати подібного роду систему вручну. Тому існують автоматизовані методи створення та оптимізації нечітких систем [49].

Fuzzy Grids partition. Нечіткі сітки є одним із найбільш простих методів створення правил на основі тренувальної послідовності. Даний метод формує поділ за допомогою розділення вхідного простору на декілька нечітких шарів, кожен з яких є визначеним функцією приналежності для кожного виміру ознак. Для оптимізації розміру та розташування такої «сітки» зазвичай використовують метод градієнтного спуску. Головним недоліком такого генерування бази правил є експоненціальна залежність кількості правил від кількості входів або функцій приналежності [68,69].

C-means алгоритм є подібним до алгоритму *k*-means [68,70,71,72,73]. *C*-means є одним із найбільш вживаних алгоритмів кластеризації, що використовується в побудові систем нечіткого логічного висновку завдяки невеликій кількості параметрів, що мають бути визначені. Для реалізації даного методу синтезу системи нечіткого логічного висновку необхідно визначити кількість кластерів, рівень нечіткості, критерій зупинки та матрицю, що описує форму кластерів.

У загальному випадку задача кластеризації зводиться до оптимізації цільової функції:

$$J_m(U,V,X) = \sum_{i=1}^{c}\sum_{j=1}^{N} u_{ik}^m d_{ik}^2 = \sum_{i=1}^{c}\sum_{j=1}^{N} u_{ik}^m \left\| x_j - v_i \right\|^2,$$

де $U = \left[u_{ik}\right] \in M_{fc}$ нечіткий поділ матиці

$Z; V = \left[V_1, V_2, V_3, \ldots, V_C\right], V_i \in R^n$ вектор «центрів» кластерів;

$D_{ikA} = \left\| x_k - V_i \right\|_A^2 = (x_k - V_i)^T A (x_k - V_i)$ – квадрат норми

відстані; $m \in [1, \infty)$, що визначає рівень нечіткості вихідних кластерів

[71,72,73].

Subtractive clustering algorithm є модифікацією методу гір, що був описаний у [74]. Метод гір, в свою чергу, дуже подібний до алгоритму нечітких

сіток, але реалізується завдяки поділу простору даних за допомогою розрахунку локальних потенціальних точок. Це досягається наступним чином: простір даних поділяється за допомогою сітки на кластери, надалі, визначається «важливість» (потенціал) кожного вузла сітки за допомогою обрахунку кількості точок навколо.

В методі гір опорним точками (горами) є вузли сітки, в той час як у алгоритму від’ємної кластеризаціїї такими точками є самі дані [74].

Потенціал «гори» визначається в даному методі як:

$$P_i = \sum_{j=1}^{n} \exp\left(-\frac{4\left\| x_i - x_j \right\|^2}{r_a^{\,2}} \right),$$

де x_i нормалізований вектор даних, що визначається як $x_i = \dfrac{x_1^i - \min\ x^i}{\max\ x^i\ - \min\ x^i}$;

n загальна кількість векторів даних,

r_a радіус гіперкулі у просторі даних, що описує величину кластеру.

Після визначення потенціалу всіх «гір» необхідно визначити «гору» з найбільшим потенціалом, яка в подальшому стане вершиною першого кластера. В той час як значення потенціалу всіх інших «гір» мають бути оновленні відповідно до:

$$P_i^1 = P_i - P_1^* \exp\left(-\frac{4\left\| x_i - x_1^{\,*} \right\|^2}{r_b^{\,2}} \right),$$

де P_1^* – найбільша гора,

x_1^* – координата найвищої гори,

r_b – радіус гіперкулі у просторі даних, що описує величину кластеру [75].

Отже, застосовуючи один з цих методів синтезу систем та обравши один з алгоритмів роботи системи можна отримати архітектуру системи автоматизованого діагностування ХА, що реалізує метод нечіткого логічного висновку.

2.3. Методи оцінки якості автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера в методах аналізу томографічних зображень мозку людини на нечіткої логіки

2.3.1. Статистичні оцінки якості діагностики ХА

Основою перевірки системи нечіткого логічного висновку як діагностичного класифікатора є тестова вибірка, в якій «експертом» проставлено відповідність між пацієнтами і класами, до яких вони належать, наприклад, «здоровий» чи «хворий ХА». Для того щоб приймати рішення стосовно того який алгоритм гірше або краще виконує задачу поділу на класи, необхідна чисельна міра його якості. Такими мірами є метрики, що засновані на використанні *матриці невідповідностей* (рис. 2.2) [76,77].

Найпростішою метрикою, що базується на матриці невідповідностей, є частка пацієнтів за якими класифікатор прийняв вірне рішення про наявність або відсутність хвороби або точність [76,78]:

$$ACC = \frac{TP + TN}{TN + TP + FP + FN}. \qquad (2.6)$$

<table>
<tr><th colspan="2" rowspan="2">Категорія</th><th colspan="2">Експертна оцінка</th></tr>
<tr><th>Позитивна</th><th>Негативна</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Оцінка системи</td><td>Позитивна</td><td>TP</td><td>FP</td></tr>
<tr><td>Негативна</td><td>FN</td><td>TN</td></tr>
</table>

Рис. 2.3. Матриця невідповідностей. TP – кількість хворих пацієнтів, що були діагностовані як хворі; FP – кількість здорових пацієнтів, що були діагностовані як хворі, або похибка першого роду; TN – кількість здорових пацієнтів, що були діагностовані як здорові; FN – кількість хворих пацієнтів, що були діагностовані як здорові, або похибка другого роду

У цієї метрики є одна вагома особливість: вона надає всім пацієнтам однакову вагу. Це може некоректно вплинути на результат у разі, якщо розподіл пацієнтів в навчальній вибірці сильно зміщений у бік якогось одного або декількох класів. У цьому випадку у класифікатора є більше інформації з цих класів і відповідно в рамках цих класів він буде приймати більш адекватні рішення. На практиці це призводить до того, що існує ймовірність, що в рамках якогось конкретного класу класифікатор працюватиме некоректно.

Одним з виходів з цієї ситуації є можливість навчання класифікатора за допомогою спеціально підготовленого збалансованого набору даних. Недолік цього рішення полягає в тому, що при балансуванні вибірки втрачається інформація про частоту даних. Ця інформація може виявитися доречною в окремих випадках для прийняття правильного рішення.

Інший вихід полягає в зміні підходу до формальної оцінці якості. В ньому використовують такі характеристики:

- Чутливість ($SENS$) – це відношення кількості хворих пацієнтів, що були діагностовані як хворі, до кількості всіх хворих пацієнтів.

- Специфічність (SPC) – це відношення кількості здорових пацієнтів, що були діагностовані як здорові до кількості пацієнтів з негативним тестом на хворобу.
- Позитивна прогностична цінність (PPV) – це відношення кількості хворих пацієнтів, що були діагностовані як хворі, до кількості пацієнтів з позитивним тестом на хворобу.

Ці значення розраховують на підставі матриці невідповідностей:

$$SENS = TPR = \frac{TP}{TP + FN} \tag{2.7}$$

$$SPC = \frac{TN}{FP + TN} \tag{2.8}$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \tag{2.9}$$

На основі таблиці можливо розрахувати й інші метрики [77]:

$$NPV = \frac{TN}{TN + FN} \tag{2.10}$$

$$FNR = \frac{FN}{P} = \frac{FN}{FN + TP} \tag{2.11}$$

$$F1 = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \tag{2.12}$$

Дані метрики використовуються не так часто як (2.6)-(2.9) через свою специфіку. Так негативна прогностична цінність NPV (2.10) є мірою, що на відміну від (2.9) описує відношення кількості пацієнтів, що були діагностовані як здорові до кількості пацієнтів з позитивним тестом на хворобу, а FNR

(2.11) на відміну від (2.7) – описує відношення кількості здорових пацієнтів, що були діагностовані як хворі, до кількості всіх хворих пацієнтів.

При діагностуванні ХА за томографічними зображеннями мозку така інформація (2.10)-(2.11) не несе суттєвого значення, оскільки описує здорових пацієнтів у тому, чи іншому виді. В той самий час $F1$ є середньозваженим значенням $SENS$ та PPV та досить часто використовується у діагностуванні [81].

В даній роботі пропонується оцінювати якість автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі параметрів, розрахованих на основі матриці невідповідностей, таких як точність, специфічність, позитивна прогностична цінність та чутливість. Такий підхід дозволить не тільки визначити якість автоматизованого діагностування, а й порівняти запропонований підхід з іншими існуючими, результати застосування яких наведені в літературі.

При цьому, керуючись тим фактом, що виходом системи нечіткого логічного висновку є ступень приналежності, то використовуючи такий підхід виникає проблема визначення порогу автоматизованого діагностування. Проблему визначення діагностичного порогу для оцінки якості автоматизованого діагностування пропонується вирішувати за допомогою кривої помилок.

2.3.2. Метод визначення діагностичного порогу для оцінки якості автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера в системах нечіткого логічного висновку

Крива помилок або ROC-крива [79,80] – це графічна характеристика якості бінарного класифікатора, а саме залежність долі вірних позитивних

класифікацій від долі невірних позитивних класифікацій при зміні порогу вирішального правила. Головною перевагою застосування ROC-кривої є її інваріантність відносно відношення ціни помилок I та II родів, що дозволяє дослідити характеристики класифікатора в незалежності від порогу.

Розглянемо задачу класифікації у випадку двох класів хворого хворобою Альцгеймера та здорового, що будуть зватися «позитивним» та «негативним» відповідно. Нехай множина класів буде визначатись як:

$$Y = \{-1, +1\} \tag{2.13}$$

Класифікатор на базі системи нечіткого логічного висновку може бути представлений у виді:

$$a(x) = \operatorname{sign}(f(x, w) - w_0), \tag{2.14}$$

де x – довільний об’єкт;

$f(x, w)$ – дискримінанта функція;

w – вектор параметрів, що визначається за тренувальною вибіркою;

w_0 – поріг.

Рівняння $f(x, w) = w_0$ визначає поверхню поділу. Прикладом є лінійний класифікатор, в якому дискримінанта функція має вид скалярного добутку вектору опису об’єкту на вектор параметрів:

$$a(x) = \operatorname{sign}(\langle x, w \rangle - w_0) \tag{2.15}$$

Крива помилок демонструє, якою буде якість класифікації при довільних w_0 при фіксованому w.

Нехай існує задача вибору об'єктів $X^m = (x_1,...,x_m)$ з відповідними їм вірними відповідями $y_1,...,y_m$. Тоді для класифікатора $a(x)$ можливо визначити дві характеристики якості:

1. Доля хибних позитивних класифікацій (False Positive Rate, FPR):

$$FPR(a, X^m) = \frac{\sum_{i=1}^{m}\left[a(x_i) = +1\right]\left[y_i = -1\right]}{\sum_{i=1}^{m}\left[y_i = -1\right]}; \qquad (2.16)$$

2. Доля вірних позитивних класифікацій (True Positive Rate, TPR):

$$TPR(a, X^m) = \frac{\sum_{i=1}^{m}\left[a(x_i) = +1\right]\left[y_i = +1\right]}{\sum_{i=1}^{m}\left[y_i = +1\right]}. \qquad (2.17)$$

Крива похибок показує залежність *TPR* від *FPR* при зміні порога w_0. Вона проходить через точку $(0,0)$, що відповідає максимум значення w_0 та прямує до точки $(1,1)$, що відповідає мінімальному значенню w_0.

При $w_0 > \max_{1=1..m} f(x_i, w)$ усі об'єкти класифікації класифікуються як негативні, а помилки виникають тільки на позитивних об'єктах, $TPR = 0$, $FPR = 0$.

При $w_0 < \min_{1=1..m} f(x_i, w)$ усі об'єкти класифікуються як позитивні, а помилки виникають тільки на негативних об'єктах, $TPR = 1$, $FPR = 1$.

Крива помилок ніколи не спадає . Чим вища якість класифікації, тим вище лежить крива. На рис. 2.4 (в) наведена ROC-крива, що відповідає найгіршому випадку – алгоритму «випадкового гадання». На рис.2.4(б)

зображено загальний випадок. Найкращий випадок (рис. 2.4 (а)) – це крива, що проходить через точки $(0,0)$; $(0,1)$; $(1,1)$.

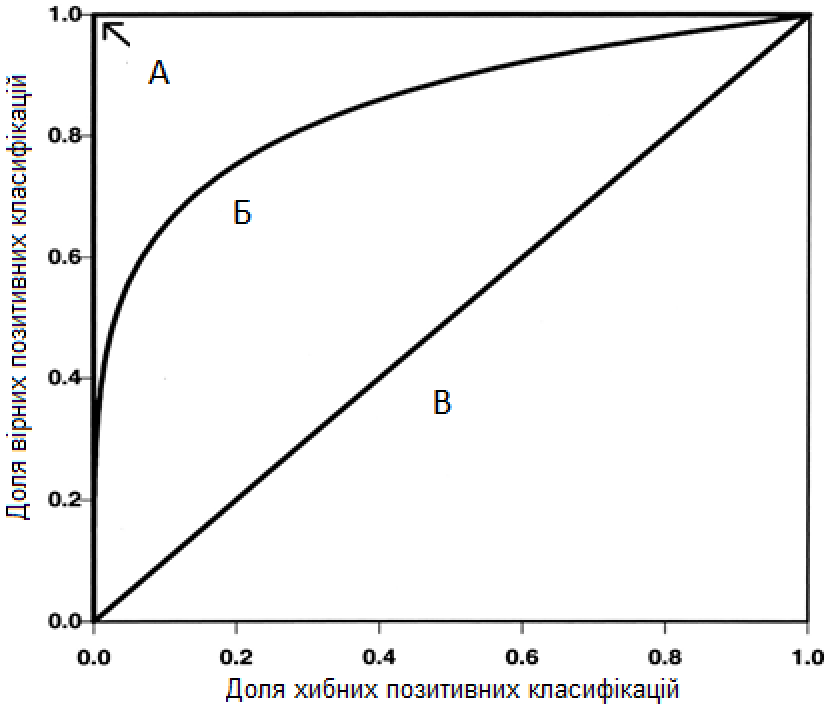


Рис. 2.4. Три можливі форма кривої помилок

Крива помилок може бути обчислена за будь-якою вибіркою, але крива помилок, обчислена за тренувальною вибіркою є оптимістично зміщеною вліво-вгору як наслідок надлишковості навчання. Величину цього зміщення передбачити досить важко, тому на практиці ROC-криву завжди оцінюють на незалежній тестовій вибірці.

Площа під кривою помилок AUC (Area Under Curve) являє собою агреговану характеристику якості класифікації, що не залежить від співвідношення цін похибок. Чим більша величина AUC, тим «кращий» метод класифікації обрано. Даний показник досить часто використовують для порівняння декількох різних класифікаторів [81]. Якщо ж судити про якість моделі за допомогою AUC, то можна використовувати експертну шкалу для значень (табл. 2.1) [82].

Табл. 2.1. Експертна шкала значень AUC

Інтервал значень AUC	**Якість моделі**
0.9–1	Відмінна
0.8–0.9	Дуже добра
0.7–0.8	Добра
0.6–0.7	Середня
0.5–0.6	Незадовільна

Окрім FPR та TPR використовують показники *чутливості* та *специфічності*, які також змінюються на інтервалі $\left[0,1\right]$:

- чутливість алгоритму a співпадає з TPR;
- специфічність алгоритму a визначається як $1-FPR$.

Модель високої чутливості зазвичай дає істинний результат при наявності позитивного наслідку (знаходить позитивні приклади). Навпаки, модель з високою специфічністю частіше дає істинний результат при наявності негативного наслідку (знаходить негативні приклади). Якщо спроектувати це все на діагностування ХА, де модель класифікації пацієнтів на хворих та здорових зветься діагностичним тестом, то виходить наступне:

- чутливий діагностичний тест проявляється у гіпердіагностиці – максимальному запобіганні пропуску хворих;
- специфічний діагностичний тест діагностує тільки достеменно хворих. Це важливо, коли, наприклад, лікування хворого пов’язане з серйозними побічними ефектами і гіпердіагностика не є бажаною.

В роботі пропонується визначати діагностичний поріг на основі кривої помилок та метрики (2.12), яка є гармонічним середнім між чутливістю (2.16) та специфічністю (2.17) [81,83]:

$$F1(T) = \frac{2TP(T)}{2TP(T) + FP(T) + FN(T)} \tag{2.18}$$

де T – величина порогу.

Маючи функцію (2.18) можливо визначити значення порогу T, що відповідає максимуму $F1$, і який вважається оптимальним порогом класифікації [50]:

$$F1_T = \max\left(\frac{2TP(T)}{2TP(T) + FP(T) + FN(T)}\right). \tag{2.19}$$

В роботі запропоновано такий алгоритм пошуку оптимального порогу класифікації для діагностування ХА в системах на основі нечіткої логіки (рис. 2.5).

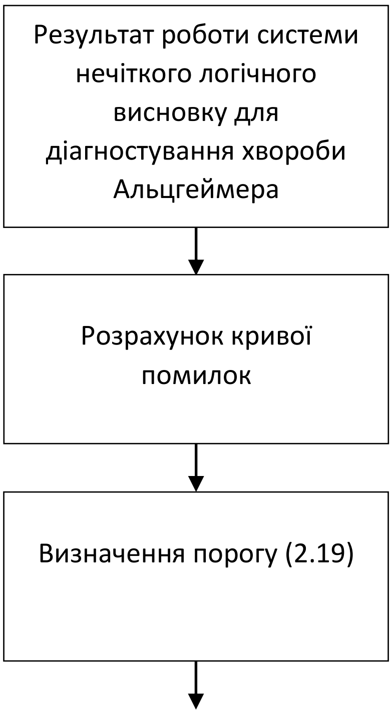


Рис. 2.5. Блок-схема алгоритму пошуку порогу

Відповідно до наведеного алгоритму, його роботу можливо поділити на три етапи:

1. виконати нечітку класифікацію зображень для діагностування ХА;
2. виконати розрахунок кривої помилок на основі результатів нечіткої класифікації, відповідно до (2.16) та (2.17);
3. визначити діагностичний поріг відповідно до (2.19).

Розрахований поріг за алгоритмом наведеному на рис. 2.5 в подальшому буде використано з метою визначення наявності хвороби, а також для розрахунку показників ефективності класифікації.

2.4. Валідація та оцінка ефективності методів класифікації томографічних зображень мозку для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера

Однією з проблем, які виникають при розробці методів аналізу томографічних зображень для діганостування хвороби Альцгеймера, є оцінка ефективності та підтвердження якості моделі, тобто її валідності. Дана проблема виникає через обмеженість набору даних, що використовується для побудови та тренування класифікаторів. Одним з можливих шляхів вирішення цієї проблеми є використання методів поділу даних за певним принципом, який визначається в залежності від структури даних [84]. В даній роботі для валідації та оцінки якості методів аналізу томографічних зображень мозку для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера пропонується використовувати методи перехресної перевірки [85,86,87].

Крос-валідація (перехресна перевірка) – це метод валідації моделі для перевірки того, наскільки успішно отримана модель може працювати на незалежному наборі даних. Один цикл крос-валідації включає в себе розбиття

сукупності даних на частини, побудову моделі на одній окремій частині (тренувальна вибірка) та валідації моделі на решті даних (тестова вибірка). Для зменшення розбиття результатів, різні цикли крос-валідації проводяться на різних розбиттях, а результати валідації усереднюються по всьому циклу [88,89].

Крос-валідація важлива для захисту від прийняття гіпотез, що викликані особливостями даних («помилки третього роду»), особливо коли отримання додаткових даних ускладнено або просто неможливе.

Припустимо, існує модель з одним або кількома незалежними параметрами, і набір даних, на якому ця модель може бути оптимізована (тренувальна послідовність). Процес підгонки оптимізує параметри моделі та дає максимально оптимізовану модель. Якщо використати незалежний набір даних для перевірки моделі з того самого джерела, то зазвичай виявляється, що тестовий набір описується моделлю гірше, ніж тренувальний набір. Цей процес зветься перепідгонка (overfitting), і особливо часто зустрічається у ситуаціях, коли розмір тренувальної послідовності малий, а кількість вхідних параметрів, що описують модель, велика. Крос-валідація – це засіб оцінити здатність моделі працювати на гіпотетичному тестовому наборі, коли такий набір у явному виді отримати неможливо.

Крос-валідація за k блоками (k-fold cross-validation). У цьому випадку початковий набір ознак розрахованих для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера розбивається на *k* однакових за розміром блоків. З *k* блоків один залишається для тестування моделі, а решта *k*-1 блоків використовуються як тренувальна послідовність. Процес повторюється *k* разів, і кожний із блоків розрахованих ознак використовується один раз як тестова послідовність. На виході отримується *k* результатів, по одному на кожен блок ознак, вони усереднюються або комбінуються, і дають одну єдину оцінку-діагноз. В даній роботі пропонується використовувати крос-валідацію з поділом на 10 блоків [88].

Блок-схема цього типу крос-валідації наведена на рис. 2.6.

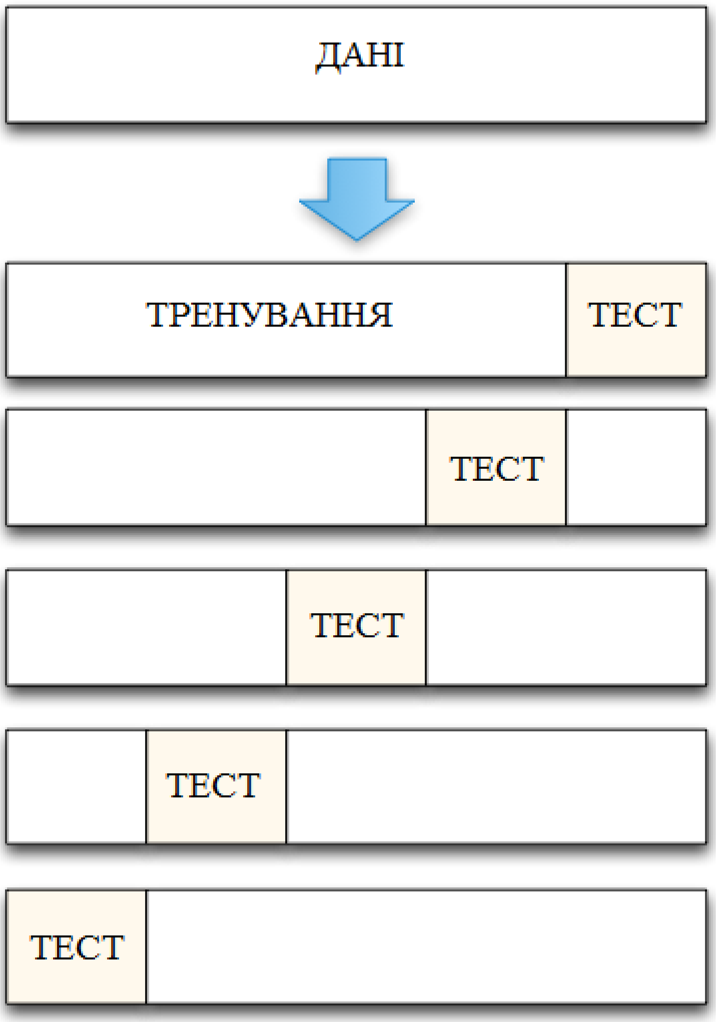


Рис. 2.6. Блок-схема процесу крос-валідації

Поелементна крос-валідація (leave-one-out). Даний метод являє собою різновидність *k*-блокової крос-валідації, де *k* дорівнює числу пацієнтів у базі для яких були розраховані ознаки хвороби Альцгеймера. Тобто ознаки розраховані для кожного окремого пацієнта використовуються в якості тестового набору даних, а решта ознак, отриманих від усіх інших пацієнтів – в якості тренувального. Такий цикл повторюється, поки ознаки, отримані від кожного пацієнта, не будуть використані один раз в якості тестового [87].

2.5. Розробка методу аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА

В підрозділі 1.4 було наведено загальну структуру методів автоматизованого діагностування. Дана структура має три основні блоки: блок вхідних даних, блок отримання ознак та блок класифікації. В цій роботі пропонується використовувати подібну структуру, схематичне зображення якої наведено на рис 2.7.

Розробка методу аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованої діагностики ХА полягає у створенні деякої послідовності дій, виконавши які можливо буде отримати дані про стан пацієнта (провести його діагностування).

Першочергово необхідно провести процедуру розрахунку ознак на основі томографічних зображень мозку. Розрахунок та вибір ознак є дуже важливим процесом оскільки використання недостатньо інформативних ознак, або шумових ознак може призвести до надмірного діагностування.

Надалі проводиться процедура синтезу правил та одночасно з нею фазифікація вхідних ознак. Синтез правил необхідно провести лише раз, але в цій роботі з метою валідації експерименту пропонується проводити синтез правил відповідності до алгоритму leave-one-out наведеному у пункті 2.4. Тобто стільки разів, скільки є наявних томографічних зображень пацієнтів у базі.

Наступною процедурою є нечіткий логічний висновок на основі встановлених правил та дефазикація з метою отримати результат аналізу, тобто результат діагностування.

Даний метод пропонується використовувати у подальших експериментальних дослідженнях діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку людини.

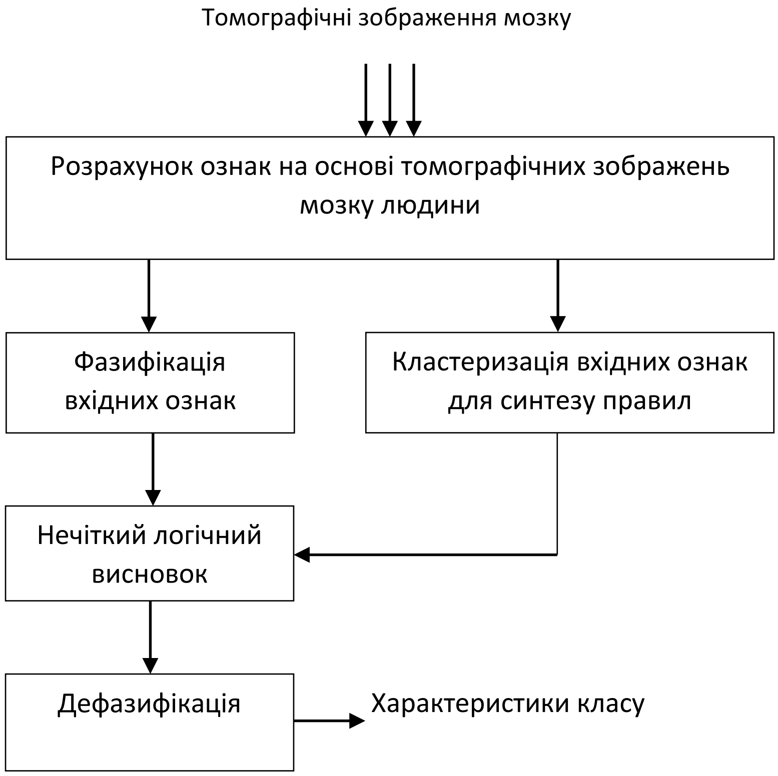


Рис. 2.7. Схема методу аналізу томографічних зображень мозку людини для автоматизованої діагностування ХА

2.6. Висновки до розділу 2

Підсумовуючи викладене в розділі 2, можна зробити такі висновки:

1. Вперше запропоновано використання методу на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, що дозволяє розглядати хворобу Альцгеймера як довготривалий процес з нечіткими та розмитими границями між стадіями та відповідно ознаками, які повільно змінюються.
2. Удосконалено метод нечіткої класифікації, що застосовуються при діагностуванні ХА шляхом визначення порогу прийняття рішення за

допомогою кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри у системі автоматизованого діагностування ХА, що заснована на використанні нечіткого логічного висновку;

3. На основі запропонованого удосконалення методу розроблено алгоритм вибору діагностичного порогу на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє оцінити ефективність роботи системи аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера засобами нечіткої логіки.

Результати даного розділу були опубліковані у [49,50].

3. УДОСКОНАЛЕННЯ МЕТОДІВ ОТРИМАННЯ ОЗНАК ДЛЯ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ З МЕТОЮ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

У 2.5 було представлено опис системи нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА. Для синтезу, тренування, валідації та подальшої успішної роботи такої системи необхідно використовувати так звані ознаки. Як показав огляд літератури, найбільш поширеними ознаками, що використовують для діагностування ХА за томографічними є так звані прямі воксельні ознаки (voxel-as-feature) [32-38]. Проблемою такого підходу є велика розмірність вокселів (більше одно мільйона ознак), велика частина з яких є неінформативною. Саме тому дуже розповсюдженим є використання методів зменшення розмірності ознак та/або підрахунку різноманітних параметрів на основі цих зображень.

В даній роботі для своєчасної успішного діагностування ХА пропонується визначити так звані області інтересу – області, в яких відбуваються першочергові зміни. З медичної літератури відомо [5], що найбільші зміни відбуваються в області гіпокампу (зміни пов’язані з порушеннями пам’яті) та в корі головного мозку (зміни пов’язані з порушеннями сенсорних функцій) – атрофія гіпокампальних ділянок та кори, відповідно.

Окрім локальних змін у областях гіпокампу та корі головного мозку людини відбуваються також і глобальні зміни у інших областях. Ці зміни є менш помітними людському оку і стають більш виродженими тільки на більш пізніх стадіях ХА. Врахування цих структурних та/або функціональних відхилень є дуже критичним для успішної та своєчасного діагностування захворювання, особливо на ранній стадії, коли зовнішні симптоми є слабко вираженими, а для візуального аналізу томографічних зображень мозку необхідні висококваліфіковані лікарі, здатні помітити всі видозміни.

Тому під час розробки методів автоматизованого діагностування ХА за томографічними зображаннями мозку необхідно приділити особливу увагу врахуванню не тільки анатомічних областей інтересу, які висвітлені у медичній літературі, в яких відбуваються найбільш суттєві зміни, а й розглядати ознаки, отримані з інших анатомічних областей, в яких зміни менш помітні. В цій роботі пропонується застосовувати анатомічні атласи областей мозку людини для розрахунку діагностичних ознак.

3.1. Анатомічні атласи томографічних зображень

Автоматизоване виділення анатомічних областей інтересу у томографічних зображеннях є дуже важливою складовою процесу комп’ютерного діагностування ХА. Для цієї задачі використовують так звані «атласи» мозку. Ці атласи відрізняються один від одного кількістю анатомічних регіонів, тобто деталізацією, та методом отримання. Більшість із них отримані за допомогою статистичних оцінок та ймовірнісних розподілень. Одним із перших атласів був Harvard-Oxford cortical and subcortical structural atlases [91,92,93,94,95]. Даний атлас є ймовірнісним атласом, що охоплює 48 коркових та 21 підкорковий регіони. Цей атлас було розроблено на основі даних сегментації та структурної інформації Гарвардського центра морфометричного аналізу: T1-зважені МРТ-зображення 21 здорового суб’єкта чоловічої статі та 16 здорових суб’єктів жіночої статі у віці від 18 до 50 років були індивідуально сегментовані, а потім за допомогою ймовірнісних мап об’єднані для кожного регіону.

Гістологічний атлас [96,97,98], що було запропоновано у Дослідницькому центрі Юліх, також є ймовірнісним, але на відміну від попереднього він містить

62 області і базується на мікроскопічних та кількісних гістологічних дослідженнях десяти осіб після смерті.

Mindboggle [91,99] містить 101 регіон інтересу. Цей атлас базується на T1-зважених МРТ-зображеннях, які були попередньо оброблені за допомогою пакету програмного забезпечення FreeSurfer, спеціально розробленого для роботи з томографічними зображеннями. Надалі регіони, отримані в результаті роботи ПО, були промарковані в ручну у відповідності з анатомічною будовою мозку.

IBASPM [100,101,102,103] являє собою один із найбільш детальних та найбільш використовуваних атласів мозку людини. Даний атлас існує у кількох версіях, які відрізняються деталізацією: IBASPM116, IBASPM90, IBASPM84, IBASPM71, IBASPM69. Даний атлас також є статистичним та базується на використанні усереднених шаблонів мозку людини, запропонованих Montreal Neurological Institute and Hospital (MNI). Дані шаблони отримані на основі 241 МРТ-зображень здорових людей. Ці зображення були вручну масштабовані та усереднені.

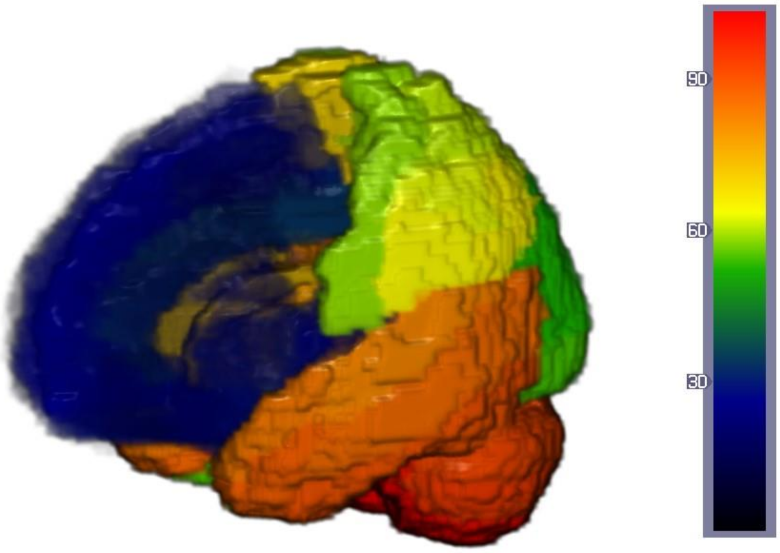


Рис. 3.1. Кольорове представлення мозку людини у вигляді атласу. Кожний колір відповідає окремій області інтересу

В даній роботі пропонується використовувати анатомічні атласи людського мозку для розгляду кожного окремого регіону мозку людини як джерела для окремого набору ознак ХА. Завдяки високому рівню деталізації областей та найбільшій кількості пацієнтів, що були досліджені в рамках створення атласу IBASPM, в даній роботі пропонується використовувати саме його.

Розгляд характеристик, розрахованих в окремих регіонах мозку людини в якості окремих наборів ознак ХА, що пропонується в даній роботі, має дозволити аналізувати на наявність змін та відхилень не весь об'єм мозку, а кожний окремий регіон, в рамках якого локальні зміни є більш суттєвими та мають більший вплив на параметри.

Окрім цього, застосування атласів у даному дослідженні має дозволити визначити регіони з найбільш суттєвими змінами та відхиленнями, не розглядаючи весь мозок загалом. Такий підхід має дозволити уникнути надмірного діагностування, адаптуючи процес аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.

3.2. Розробка методики сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку людини для діагностування хвороби Альцгеймера

У процесі діагностики ХА існує ймовірність надмірного діагностування. Надмірне діагностування у свою чергу має багато недоліків, серед яких в першу чергу варто виділити два аспекти. Перший – медичний: існуватиме висока ймовірність діагностування здорового пацієнта як хворого, та надання йому лікування, яке буде шкодити його здоров'ю. Другий – технічний: використання великої кількості ознак може призвести до складнощів у процесі тренування діагностичної системи (overfitting).

Також, з медичної літератури відомо, що зміни відбуваються не скрізь, а тільки в окремих регіонах, стаючи більш помітними з плином часу. Для того, щоб визначити суттєвість локальних змін та необхідність їх врахування при діагностуванні, пропонується застосовувати методи відбору ознак.

Для того щоб визначити важливість регіонів мозку людини та обрати критерій «ненадмірності» ознак в даній роботі пропонується порівнювати окремі області інтересу, обрані з анатомічного атласу, в деякого усередненого здорового пацієнта та деякого усередненого хворого пацієнта. Розгляд вокселів кожного окремого регіону як окремого набору ознак дозволить в подальшому розраховувати нові ознаки, які б описували характеристики цього регіону у більш зручній формі. Наприклад, розглядаючи мапи розподілу сірої речовини у зображеннях МРТ та розраховуючи середню інтенсивність вокселів в якомусь окремому регіоні можливо отримати середню щільність сірої речовини у межах цього регіону, розглядаючи ПЕТ-зображення та розраховуючи середню щільність вокселів у якомусь окремому регіоні – параметр, який можливо інтерпретувати як середній метаболізм, або середній кровообіг у межах одного окремого регіону.

В той самий час, кількість вокслеів у межах кожного окремого регіону в залежності від розмірів цього регіону може бути достатньо великою. Тому в даній роботі пропонується розглядати інтенсивність кожного окремого вокселя у межах одного окремого регіону томографічного зображення мозку людини, як випадкову величину [104]. Для того, щоб визначити, чи належать два набори вокселів до однієї генеральної сукупності, в даній роботі пропонується використовувати методи перевірки значень параметрів розподілів – статистичні критерії.

Кожен статистичний критерій має свої умови використання. Зазвичай, такими умовами є критерій нормальності, критерій зсуву, критерій згоди, однорідності, тощо [104,105].

Використання в якості критерія різності статистичних тестів базується на припущенні, що розподіл інтенсивностей вокслеів в межах одного окремого регіону інтересу для середнього здорового та середнього хворого пацієнта буде схожим за умови відсутності суттєвих змін в даній області. Якщо ж в області відбуваються зміни, то розподіл інтенсивностей вокселів в межах одного окремого регіону інтересу має бути різним. Ступінь змін визначається величиною несхожості – ймовірністю прийняття або відкидання гіпотези.

Для того, щоб визначити статистичні тести, що можливо використати в даній роботі робиться припущення, що розподіл вокслеів у межах одного окремого регіону деякого усередненого пацієнта мають нормальний закон розподілу. Дане припущення можливо перевірити за допомого одного з методів аналізу законів розподілу ймовірності випадкової величини – критерія Колмогорова-Смирнова [105]. Даний критерій дозволяє перевірити гіпотезу:

$$H_0 : F_n(x) = \Phi(x), \tag{3.1}$$

де $\Phi(x)$ – повністю визначена з точністю до параметрів теоретична функція розподілу;

$F_n(x)$ – емпірична функція розподілу випадкової величини x, що представлена вибіркою $x_1 \le x_2 \le \ldots \le x_n$:

$$F_n\ x\ = \begin{cases} 0,\ x < x_1; \\ i/n,\ x_i \le x < x_{i+1},\ 1 \le i \le n-1; \\ 1,\ x \ge x_n. \end{cases} \tag{3.2}$$

Алгоритм перевірки нульової гіпотези (3.1) має вигляд:

$$D_n^* = \sup_x \left|\Phi(x) - F_n(x)\right| \left(\sqrt{n} - 0.01 + \frac{0.85}{\sqrt{n}}\right). \quad (3.3)$$

В залежності від значення допустимого рівня значущості α та критичного значення D_n^* робиться рішення про прийняття та відкидання нульової гіпотези.

На основі результатів тесту Колмогорова-Смирнова на нормальність розподілу інтенсивностей вокселів у межах одного окремого регіону можливо прийняти рішення щодо можливості застосування того чи іншого статистичного критерія. За умови, що даний тест не відхилить нульову гіпотезу, оптимальним є використання тесту, що порівнює параметри нормальних розподілів – параметричного тесту. Використання параметричних тестів в загальному випадку діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку можливо математично описати наступним чином.

Нехай закон розподілу вокселів (випадкової величини) x у межах одного окремого регіону середнього хворого пацієнта з параметром ε описується розподілом $f(x,\varepsilon)$. Відносно ε можливо висунути наступні гіпотези, що звуться нульовими, у відповідності до яких невідомий параметр $\varepsilon = \varepsilon_0$ та $\varepsilon \neq \varepsilon$ ($\varepsilon > \varepsilon_0$ та $\varepsilon < \varepsilon_0$) ($\varepsilon_0$ – гіпотетичне значення параметру для здорового пацієнта). Ці гіпотези позначаються як:

$$H_0 : \varepsilon = \varepsilon_0 \quad (3.4)$$

Їй протистоїть альтернативна гіпотеза, що записуються:

$$H_0 : \varepsilon \neq \varepsilon . \quad (3.5)$$

Тобто, якщо інтенсивності вокслеів у межах одного окремого регіону взяті з однієї генеральної сукупності та параметр $\varepsilon = \varepsilon_0$, то статистичний тест не відхилить нульову гіпотезу про подібність законів розподілу інтенсивностей вокселів в межах цього регіону, і він не буде розглядатись як область інтересу; якщо ж інтенсивності вокселів будуть вважатися взятими з різних генеральних сукупностей і параметр $\varepsilon \neq \varepsilon_0$– тест відкине нульову гіпотезу і регіони будуть розглядатись в якості областей інтересу.

За умови невідхилення нульової гіпотези про нормальність, в даній роботі пропонується використовувати один з найбільш потужних статистичних тестів використовуваних при нормальному законі розподілу – критерій Стьюдента [105,106]. *t*-критерій Стьюдента – загальна назва класу методів статистичної перевірки гіпотез (статистичних критеріїв), заснованих на розподілі Стьюдента. Найбільш часті випадки застосування *t*-критерію пов’язані з перевіркою рівності середніх значень у двох вибірках [58]. В роботі пропонуєтьяс використовувати двовибіркой критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{n_1 - 1\ s_{X_1}^2 + \ n_2 - 1\ s_{X_2}^2}{n_1 + n_2 - 2}} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}}, \tag{3.6}$$

деn_1 та n_2– кількість значень у виборці;

$s_{X_1}^2$ та $s_{X_2}^2$ – незміщені оцінки дисперсії.

Для застосування даного критерію необхідно, щоб початкові дані мали нормальний розподіл. У разі застосування двох-вибіркового критерію для незалежних вибірок також слід дотримуватися умови рівності дисперсії.

За умови, що тест Колмогорова-Смирнова відкине нульову гіпотезу та визнає розподіл відмінним від нормального, в даній роботі пропонується

використання критерія, що не має прив'язки до якогось визначеного закону розподілу – непараметричного критерія – статистичного критерія, який не враховує ймовірнісного розподілу та базується на рангових операціях.

Будь-який закон розподілу можливо описати параметром положення, що характеризує центр групування випадкових величин, та параметром масштабу, що характеризує ступінь розсіяння випадкових величин відносно центра групування. Для нормального закону розподілу цими значеннями є математичне очікування та стандартне відхилення. В тих випадках, коли закон розподілу невідомий, гіпотези про параметри положення та масштабу перевіряються за допомогою спеціальних критеріїв зсуву та масштабу.

Нехай $f_1(x)$ та $f_2(x)$ – невідомі щільності ймовірності, то гіпотеза зсуву має вигляд:

$$H_0 : f_1(x) = f_2(x). \tag{3.7}$$

Її альтернативою є гіпотеза:

$$H_0 : f_1(x) = f_2(x - \Delta), \tag{3.8}$$

де Δ – зсув, що визначається різницею параметрів положення законів розподілу. Гіпотеза про різність дисперсії формулюється як гіпотеза про параметри масштабу. Наприклад, якщо:

$$\begin{aligned} f_1(x) &= \frac{1}{\tau} f\left(\frac{x-\mu}{\tau}\right), \\ f_2(x) &= f(x-\mu), \end{aligned} \tag{3.9}$$

то гіпотеза про параметри масштабу має вигляд $H_0 : \tau = 1$ та її альтернатива $H_1 : \tau \neq 1$. Такі тести є більш прості у розрахунку, але при цьому вони є менше потужними, ніж параметричні з відомим законом розподілу.

За умови відкидання нульової гіпотези про нормальність в даній роботі пропонується використовувати один з найбільш потужних непараметричних статистичних тестів – ранговий критерій Манна-Уітні-Вілкоксона [105].

U-критерій Манна-Уітні-Вілкоксона – непараметричний статистичний критерій, що використовується для оцінки схожості між двома вибірками за рівнем будь-якої ознаки. Цей критерій дозволяє виявити відмінності в значенні параметра між малими вибірками. Чим менше значення критерію, тим вірогідніше, що відмінності між значеннями параметра у вибірках достовірні.

Для обчислення *U*-критерію необхідно: 1) скласти ранжований ряд з обох вибірок, в якому найменша ознака матиме найменший ранг, а найбільша – найбільший; 2) розділити ранжований ряд на дві вибірки, що складатимуться з елементів першої і другої вибірок; 3) визначати суми рангів та визначити яка з рангових сум більша – T_x; 4) виконати розрахунок за формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x \quad (3.10)$$

де n_1, n_2 – кількість значень у вибірках 1 та 2.

5) перевірити нульову гіпотезу за таблицею значень *U*-критерію у відповідності до рівня значущості α.

Об’єднати критерії Манна-Уітні та критерій Стьюдента можливо за допомогою *p*-значення. *P*-значення – це ймовірність похибки при відкиданні нульової гіпотези (похибка першого роду).

На рис. 3.2 наведено блок-схему алгоритму сортування ознак для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі статистичних критеріїв [51].

Роботу даного алгоритму умовно можливо поділити на кілька етапів:

1. Попередній розрахунок середнього пацієнту для двох груп: контроль та хворі;
2. Попередній розрахунок середнього загального пацієнту, в склад якого входять здорові та хворі;
3. Сегментація окремих просторових регіонів мозку та перевірка закону розподілу інтесивностей вокселів в межах кожного окремого регіону за допомогою критерію Колмогорова-Смирнова.
4. Далі, в залежності від результату критерія Колмогорова-Смирнова, за допомогою критерію Манна-Уітні або критерію Стьюдента виконується розрахунок *p*-значення на основі усередненого хворого та здорового пацієнта.
5. Далі відбувається сортування на основі обрахованого *p*-значення та визначеня найбільш відмінних региіонів.

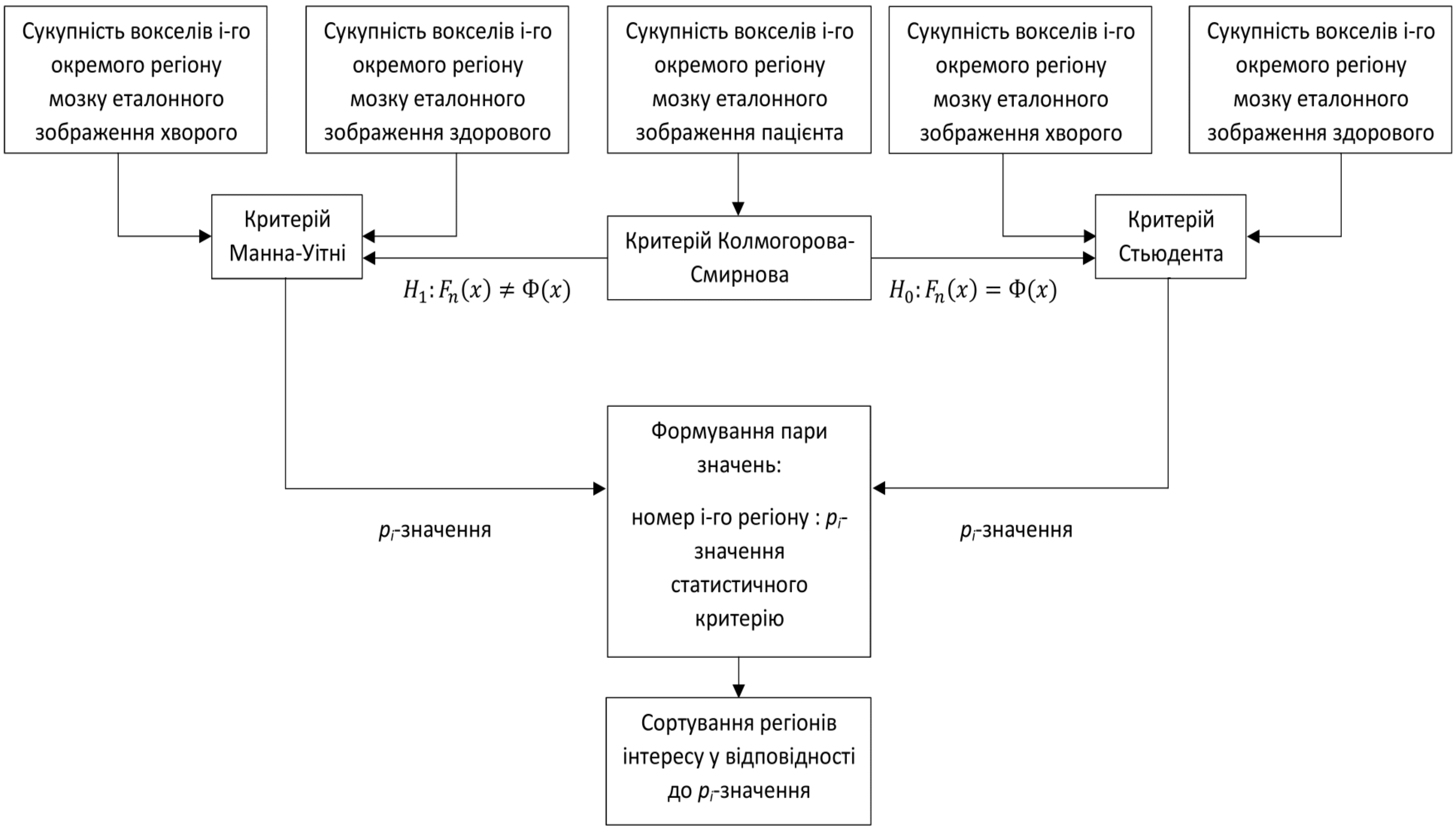


Рис. 3.2. Блок-схема алгоритму сортування ознак для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі статистичних критеріїв. p-значення – ймовірність похибки першого роду

3.2.1. Зменшення розмірності та фільтрація за допомогою методу головних компонент

Однією з можливих проблем, яка виникає при виділенні ознак, є надмірність даних (висока розмірність) та прихованість інформації у шумі [107]. Ця проблема виникає при діагностуванні багатьох хвороб, зокрема ХА за томографічними зображеннями мозку людини. Томографічні зображення мозку окрім загальних особливостей, які притаманні кожній окремій людині, яка належить до деякою групи з відповідними ознаками, на основі яких цих людей можливо виділити, мають ще й індивідуальні особливості, які не є інформативними та можуть знизити якість діагностування. Для подолання цієї проблеми використовують методи зменшення розмірності даних. Одним з таких методів є метод головних компонент, який відомий за своїм застосуванням у розпізнаванні образів, зокрема у розпізнанні обличь [47].

Методом головних компонент, який в своїй основі має перетворення Карунена-Лоева, називається метод розкладу неперервних та дискретних сигналів за власними векторами коваріаційної матриці. В загальному випадку перетворення Карунена-Лоева описується співвідношенням:

$$F(u) = \sum_{k=0}^{N-1} F(k)A(k,u), \tag{3.11}$$

де $A(k,u)$ – функція ядра;

$F(k)$ – k-ий відлік дискретизованого сигналу довжиною N,

ядро $A(k,u)$ якого задовольняє рівняння:

$$\lambda(u)A(k,u) = \sum_{k=0}^{N-1} K_F(k,k')A(k',k), \tag{3.12}$$

де $K_F(k,k')$ – коваріаційна функція дискретизованого сигналу;

$\lambda(u)$ при фіксованих u постійна. Функції $A(k,u)$ є власними функціями коваріаційної матриці дискретизованого сигналу, а $\lambda(u)$ – її власними значеннями.

При побудові базису для перетворення Карунена-Лоева величини власних значень матриці коваріацій є характеристикою дисперсії, яку несе в собі відповідна базисна функція. Чим більшим є власне значення для відповідного власного вектора, тим більшою є дисперсія, яка представлена у ньому . Дисперсія є характеристикою присутності деяких деталей, і її величина характеризується модулями власних значень, що відповідають векторам базису Карунена-Лоева

Можливість використання перетворення Карунена-Лоева для виділення найбільш значущих для діагностування ХА характеристик томографічних зображень мозку була розглянута у межах даної роботи та опублікована [47].

Нехай маємо *P* томографічних зображень мозку людини, кожне з яких описується матрицею I_p, де $p = 1 \ldots P$ значення елементу матриці – є інтенсивністю вокселя зображення, що знаходиться на перетині строки *r*, стовпця *c* та зрізу *s*, $r = 1 \ldots R$, $c = 1 \ldots C$, $s = 1 \ldots S$.

Пропонується отримання базису, в якому можна представляти елементи томографічного зображення, за допомогою перетворення Карунена-Лоева для кожного з рядків зображення. Для цього реорганізація матриць кожного з *P* зображень, і рядок $x_{r,\bullet,s}$ для кожного зображення *p* займає відповідне місце у матриці $X_{r,\bullet,s}$ з розмірністю $P \times C$. Кількість таких матриць складає добуток *R* на *S*.

Наступним кроком є розрахунок матриці коваріацій для кожної матриці $X_{r,\bullet,s}$ з попереднім центруванням та нормалізацією:

$$Z_{r,s} = \mathrm{cov}\left(\frac{X_{r,\bullet,s} - \mu_c}{\sigma_c}\right),$$

де μ_c – середнє значення у стовпці $X_{r,\bullet,s}$;

σ_c – середньо-квадратичне відхилення значень інтенсивності у стовпці $X_{r,\bullet,s}$.

Надалі необхідно виконати розрахунок власних чисел та власних векторів для кожної отриманої матриці $Z_{r,s}$ використовуючи рівняння:

$$(Z - \lambda E) \cdot \vec{V} = 0,$$

де λ – власні числа, $\vec{V}$ – власні вектори, *E* – одинична матриця.

З цього рівняння випливає, що власними числами матриці мають бути числа, що задовольняють рівняння:

$$\det(Z - \lambda E) = 0.$$

Після знаходження розв’язку рівняння, наступним кроком для отримання базису необхідно відсортувати власні вектори у відповідності до значень модулів відповідних їм власних чисел. Відсортовані власні вектори $\vec{V}_c^{ST}\,{}_{c=1}^{C}$ являють собою базис Карунена-Лоева для кожного рядка томографічного зображення мозку, який буде використано в подальших розрахунках ознак томографічних зображень.

Надалі кожний рядок зображення I_p можна розкласти для отримання набору коефіцієнтів розкладу:

$$K[c] = \left\langle \vec{V}_c^{ST}, x_{r,\bullet,s} \right\rangle = \sum_{n=1}^{C} \vec{V}_c^{ST}[n] \cdot x[n],$$

де $\vec{V}_c^{ST}[n]$ – *n*-те значення власного вектору $\vec{V}_c^{ST}$ з базису $\vec{V}_c^{ST} \, {}_{c=1}^{C}$;

$x[n]$ – *n*-ий елемент зі строчки $x_{r,\bullet,s}$.

Отже, за допомогою наведеної процедури можна отримати розклад кожного рядка томографічного зображення в отриманому для нього базисі, та досліджувати його спектр.

На рис. 3.3 подано типову залежність внеску кожної базисної функції в початковий сигнал в залежності від номеру базисної функції для деякого рядка МРТ-зображення.

На рис. 3.3 видно, що вклад різних базисних векторів в відновлений сигнал буде різним, залежно від того, яким є модуль власного значення. Оскільки базис є впорядкованим, то найбільші дисперсійні внески несуть в собі компоненти з першими номерами. Тому можливо зробити припущення, що найбільш характерні (загальні) властивості (ознаки) для деякої групи можливо виділити за допомогою поновлених зображень за першими компонентами, які несуть найбільш вагомий внесок, а часткове за останніми компонентами [47,45].

Використання запропонованого перетворення для задач автоматизованого діагностування ХА можливо в якості «фільтра» для зображень, що дозволить видалити неінформативні складові, залишивши найбільш загальні ознаки.

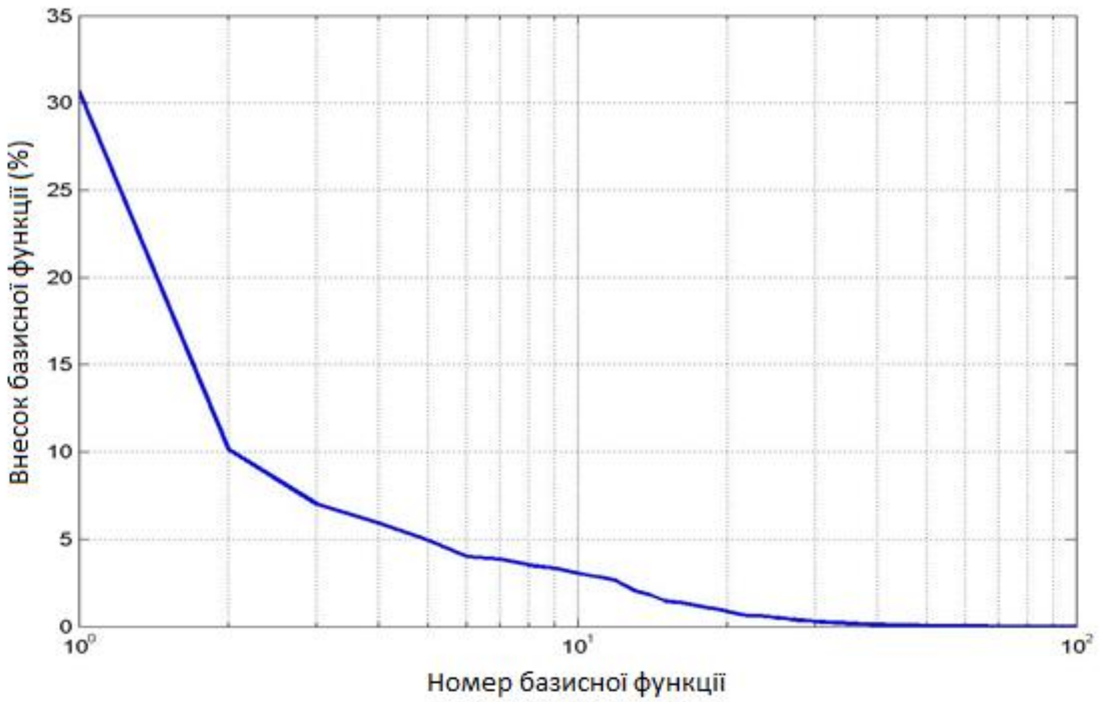


Рис. 3.3. Залежність відсоткового внеску впорядкованих власних векторів від порядкового номера (частка дисперсії базисних функцій)

3.3. Висновки до розділу 3

Підсумовуючи викладене в розділі 3, можна зробити такі висновки:

1. Набув подальшого розвитку метод вибору ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування хвороби Альцгеймера на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє уникнути надмірного автоматизованого діагностування та здійснити адаптацію процесу аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.

2. На основі запропонованого методу сортування найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку для діагностування хвороби Альцгеймера у системах нечіткого логічного висновку на основі анатомічного атласу та статистичних критеріїв Стьюдента, Колмогорова-Смирнова та Уітні-Манна було розроблено алгоритм для сортування областей інтересу, що дозволяє визначити області мозку, які найбільше зазнають впливу хвороби Альцгеймера, та виконати автоматизоване діагностування ХА засобами нечіткої логіки, зокрема на ранній стадії, уникаючи надмірного діагностування та адаптуючи процес аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.
3. Вдосконалено методики визначення ознак томографічних зображень в системах автоматизованого діагностування ХА на основі нечіткої логіки шляхом зменшення розмірності на основі методу головних компонент, що дозволяє отримати нові ознаки для задач автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку.

Результати даного розділу були опубліковані у [58,51,47,45].

4. РОЗРОБКА ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СИСТЕМ НЕЧІТКОГО ЛОГІЧНОГО ВИСНОВКУ ДЛЯ АВТОМАТИЗОВАНОГО ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

4.1. Розробка системи нечіткої класифікації для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера

Розробка системи нечіткої класифікації полягає у порівняльному аналізі методів на основі експериментальних результатів синтезу систем нечіткого логічного висновку та виборі певного методу використовуючи діагностичні міри, розраховані з використанням діагностичного порогу.

Для побудови системи нечіткого логічного висновку для діагностування ХА необхідно визначитися з методом синтезу та з алгоритмом роботи системи. Як зазначено в підрозділі 1.4, загальна будова систем автоматизованого діагностування має три основні блоки: блок вхідних даних, блок отримання ознак та блок класифікації. В даній роботі пропонується використовувати таку будову системи автоматизованого діагностування ХА.

Для належної роботи даної системи, як видно з рис. 4.1, окрім системи нечіткого логічного висновку необхідно визначитись ознаками та методами їх розрахунку, з критеріями оцінки ефективності діагностування системи, а також з методами валідації експерименту для підтвердження теорії.

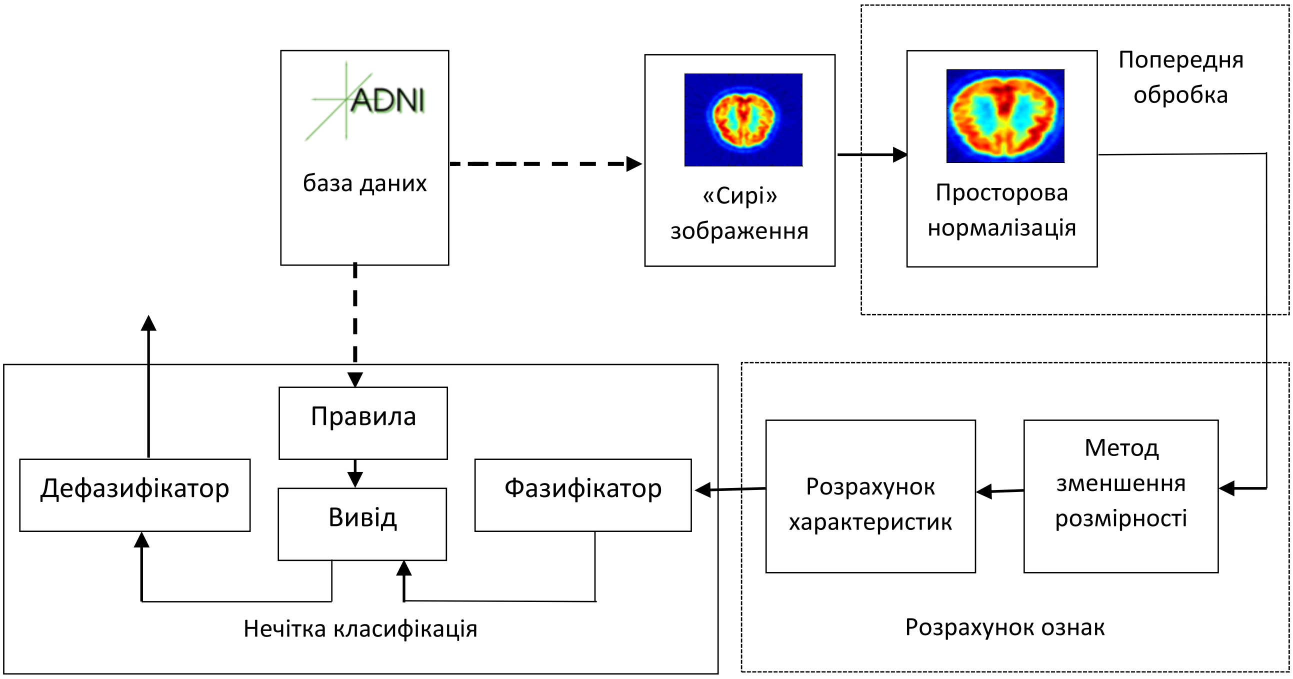


Рис. 4.1. Загальна структура системи автоматизованого діагностування ХА на основі нечіткої логіки

З метою визначення алгоритму синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера пропонується провести експериментальне дослідження, в якому методи Fuzzy Grids, *C*-means та Subtractive Clustering будуть порівняні у системах для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку [49].

В якості критеріїв порівняння будуть використані міри точності, специфічності, чутливості та позитивної прогностичної цінності. На основі показників цих мір буде визначено деякий метод побудови систем нечіткого логічного висновку, що буде використано у діагностуванні хвороби Альцгеймера.

Даний метод пропонується використовувати у подальших експериментальних дослідженнях діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку людини.

Також варто зазначити, що в якості алгоритму роботи системи нечіткого логічного висновку пропонується використовувати алгоритм Сугено, що є досить простим у реалізації, потребує менших обчислювальних ресурсів та більш придатний для чисельних вхідних величин [90].

4.2. Експериментальне визначення способу синтезу системи нечіткого логічного висновку для діагностування ХА

З метою визначення алгоритму синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованго діагностування хвороби Альцгеймера було проведено експериментальне дослідження, в якому методи Fuzzy Grids, *C*-means та Subtractive Clustering були порівняні у системах для діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку [49] з використанням ознак розрахованих за ПЕТ зображень.

В таблиці 4.1 наведені стандартні діагностичні міри, розраховані для трьох алгоритмів синтезу систем нечіткого логічного висновку, а на рис. 4.2 наведені відповідні криві помилок.

Табл. 4.1. Стандартні діагностичні міри, розраховані для трьох алгоритмів синтезу систем нечіткого логічного висновку

	Точність (accuracy)	Специфічність (specificity)	Чутливість (sensitivity)	Позитивна прогностична точність (positive predictive value)
Subtractive Clustering	*0.924*	*0.897*	0.879	*0.841*
C-means	0.863	0.874	*0.895*	0.739
Fuzzy Grid Partition	0.857	0.874	0.689	0.739

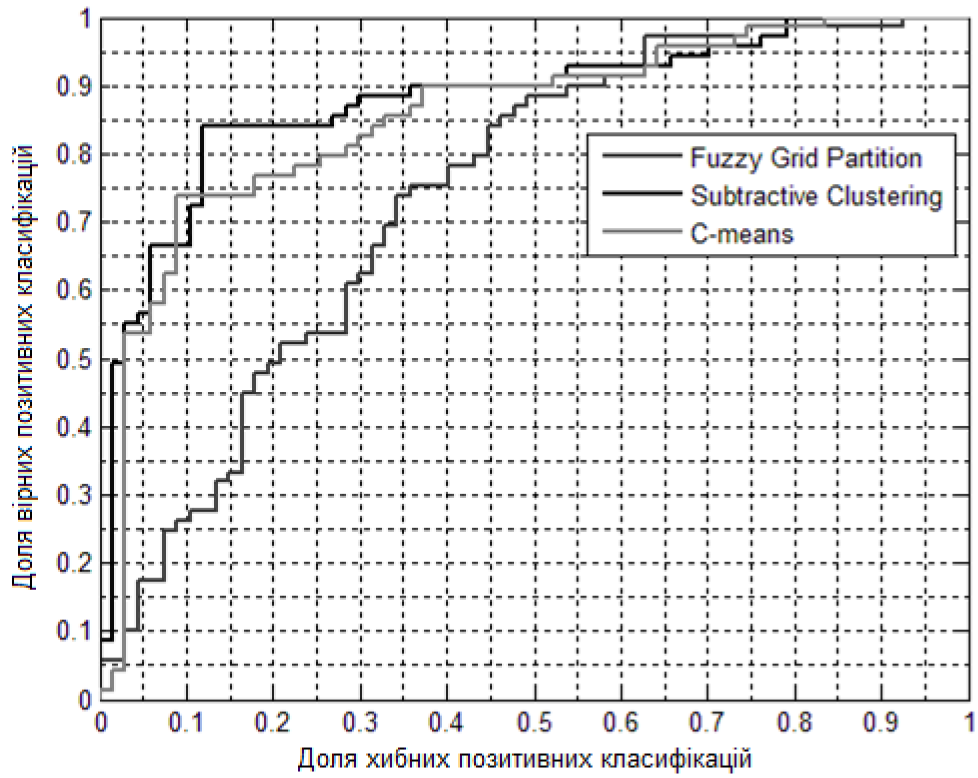


Рис. 4.2. Криві помилок, розраховані для трьох алгоритмів синтезу систем нечіткого логічного висновку

Як видно, метод Fuzzy Grid Partition суттєво поступається за результатами методам *C*-means та Subtractive Clustering, які мають приблизно однакові результати, але Subtractive Clustering за своїми результатами є більш застосовним у діагностування хвороби Альцгеймера. Окрім цього, варто зазначити, що метод нечітких сіток має суттєвий недолік, пов’язаний з експоненціальною залежністю кількості правил від кількості входів або функцій приналежності.

Тому в подальших експериментах в даній роботі пропонується використовувати Subtractive Clustering для генерування системи нечіткого логічного висновку для автоматизованої діагностування хвороби Альцгеймера.

4.3. Блок-схеми експериментів з визначення ефективності діагностування ХА на основі нечіткої логіки

В даній роботі для підтвердження теоретичних положень, та нових методик, запропонованих в дисертації, було виконано три серії експериментів для діагностування хвороби Альцгеймера за допомогою використання систем нечіткого логічного висновку.

У першому експерименті пропонується визначити найбільш дискримінанті області мозку людини, на основі яких надалі будуть обраховані ознак для подальших експериментів у відповідності до алгоритму, який запропоновано у підрозділі 3.2.

В другому експерименті з метою визначення алгоритму синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера пропонується провести експериментальне дослідження, в якому методи Fuzzy Grids, *C*-means та Subtractive Clustering будуть порівняні у системах для діагностування хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку [49]. В цьому експерименті в якості алгоритму роботи пропонується використовувати алгоритм Сугено, як найбільш придатний для подібних задач. В даній роботі буде використано алгоритм зображений на рис. 3.2. для сортування та відбору регіонів за інформативністю. В якості модальності вхідних ознак пропонується використовувати ПЕТ-зображення. Надалі в кожному виділеному регіоні ПЕТ-зображення мозку людини проводиться розрахунок середньої щільності тканини μ_i [52,53], які в подальшому і стають ознаками, що подаються до класифікатора. Блок-схема даного експерименту зображена на рис. 4.3.

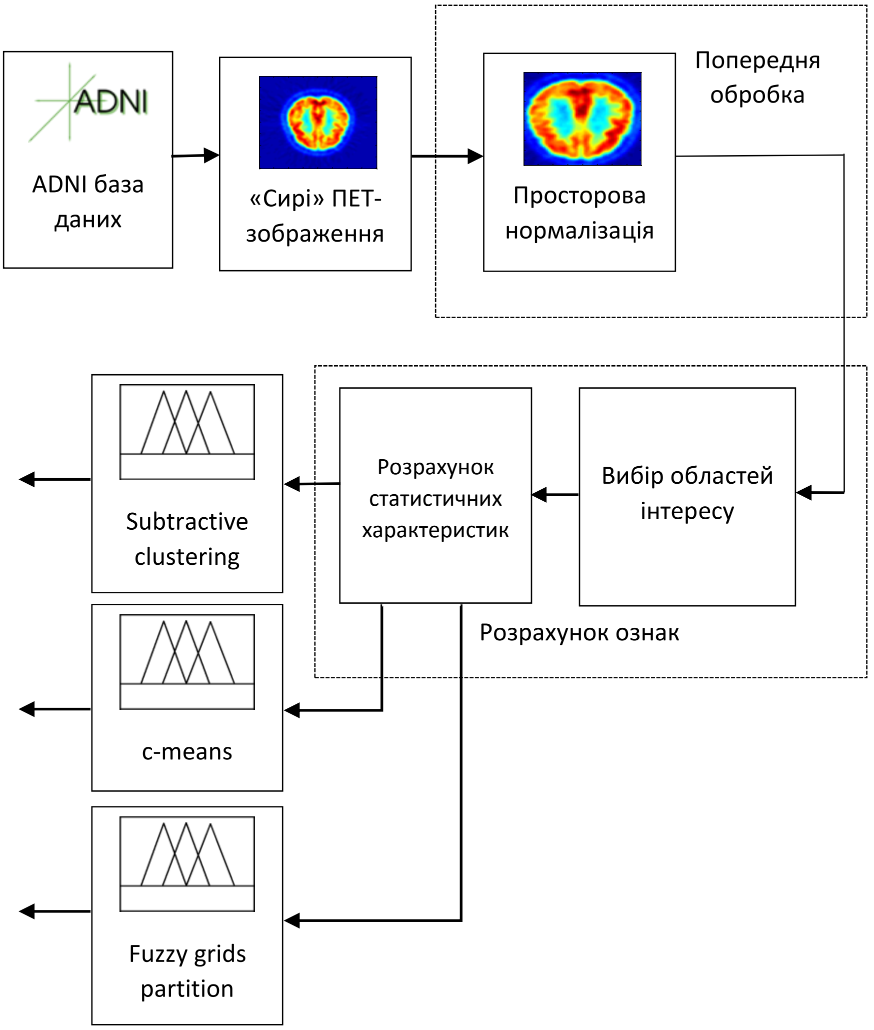


Рис. 4.3. Блок-схема експерименту для визначення алгоритму синтезу системи нечіткого логічного висновку

Третій експеримент складається з кількох частин, що відрізняються внутрішньою будовою та типом вхідних ознак систем нечіткого логічного висновку У першій частині третього експерименту діагностування відбувається за допомогою даних, отриманих лише з МРТ-зображень [53]. Схема розробленої та досліджуваної системи наведена на рис. 4.4.

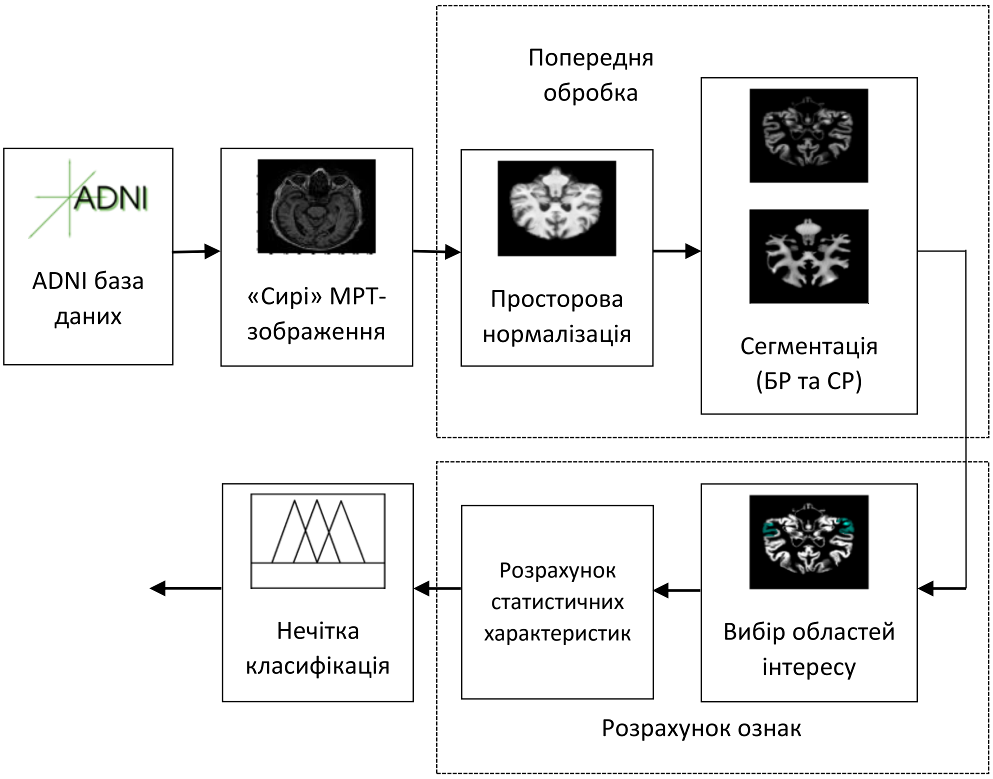


Рис. 4.4. Блок-схема системи автоматизованого діагностування ХА на основі МРТ-зображень мозку людини

Спочатку проводиться попередня обробка, метою якої є усунення із зображення кісток черепа, судин та інших неінформативних об’єктів та просторова нормалізація у відповідності до шаблону. Надалі в даній методиці МРТ-зображення сегментуються за допомогою спеціального програмного забезпечення на три підкласи, кожен з яких відповідає відповідним тканинам мозку: цереброспінальна рідина, а також біла та сіра речовина. В подальшому в роботі пропонується використовувати лише зображення із сірою речовиною, оскільки з медичної літератури відомо, що саме там відбуваються найбільш суттєві зміни. У відповідності до анатомічних областей інтересу зображення сірої речовини розділяється на регіони за допомогою спеціального анатомічного атласу IBASPM. За допомогою статичного тесту дані регіони сортуються для визначення «важливості» – тобто найбільш важливими регіонами є ті регіони, в які у здорового та хворого різняться найбільше. В

даній роботі буде використано алгоритм зображений на рис. 3.2 для сортування та відбору регіонів за інформативністю. Надалі в кожному виділеному регіоні проводиться розрахунок середньої щільності тканини μ_i, які в подальшому і стають ознаками, що подаються до класифікатора.

У другій частині третього експерименту діагностування відбувається за допомогою даних, отриманих лише з ПЕТ-зображень [55]. В даній методиці ПЕТ-зображення, на відміну від попереднього експерименту, не сегментуються. Всі інші кроки такі ж самі як і у попередній методиці: просторова нормалізація, вибір областей інтересу, розрахунок ознак та класифікація. Блок-схема досліджуваної системи зображена на рис. 4.5.

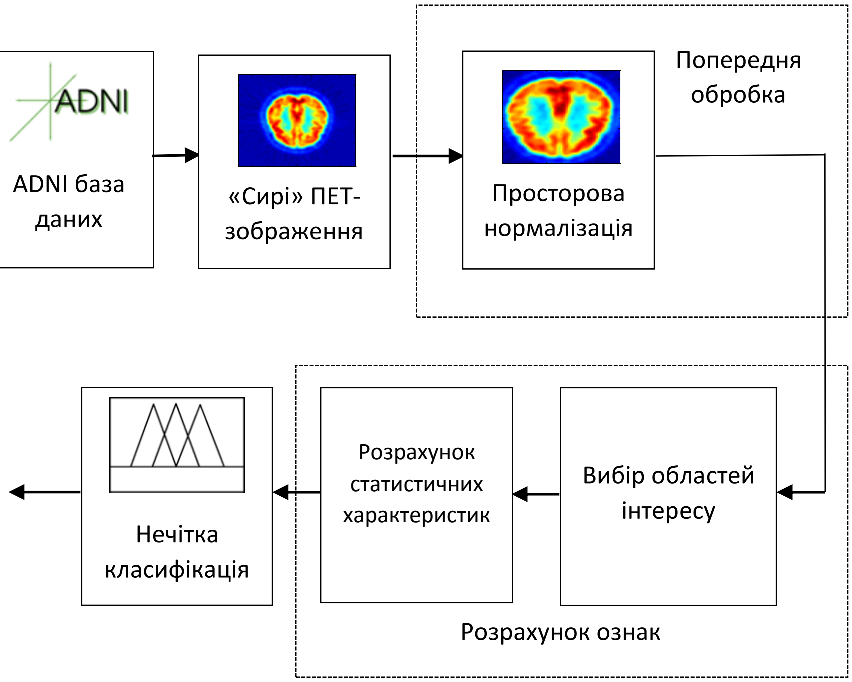


Рис. 4.5. Блок-схема системи автоматизованої діагностування ХА на основі ПЕТ-зображень мозку людини

В третій частині третього експерименту всі розраховані ознаки у незалежності від модальності відбираються за інформативністю за допомогою алгоритму, наведеному на рис. 3.2. Далі на основі отриманих ознак створюється нечітка система та відбувається класифікація на основі мультимодальних ознак [56]. Блок-схема досліджуваної системи зображена на рис 4.6.

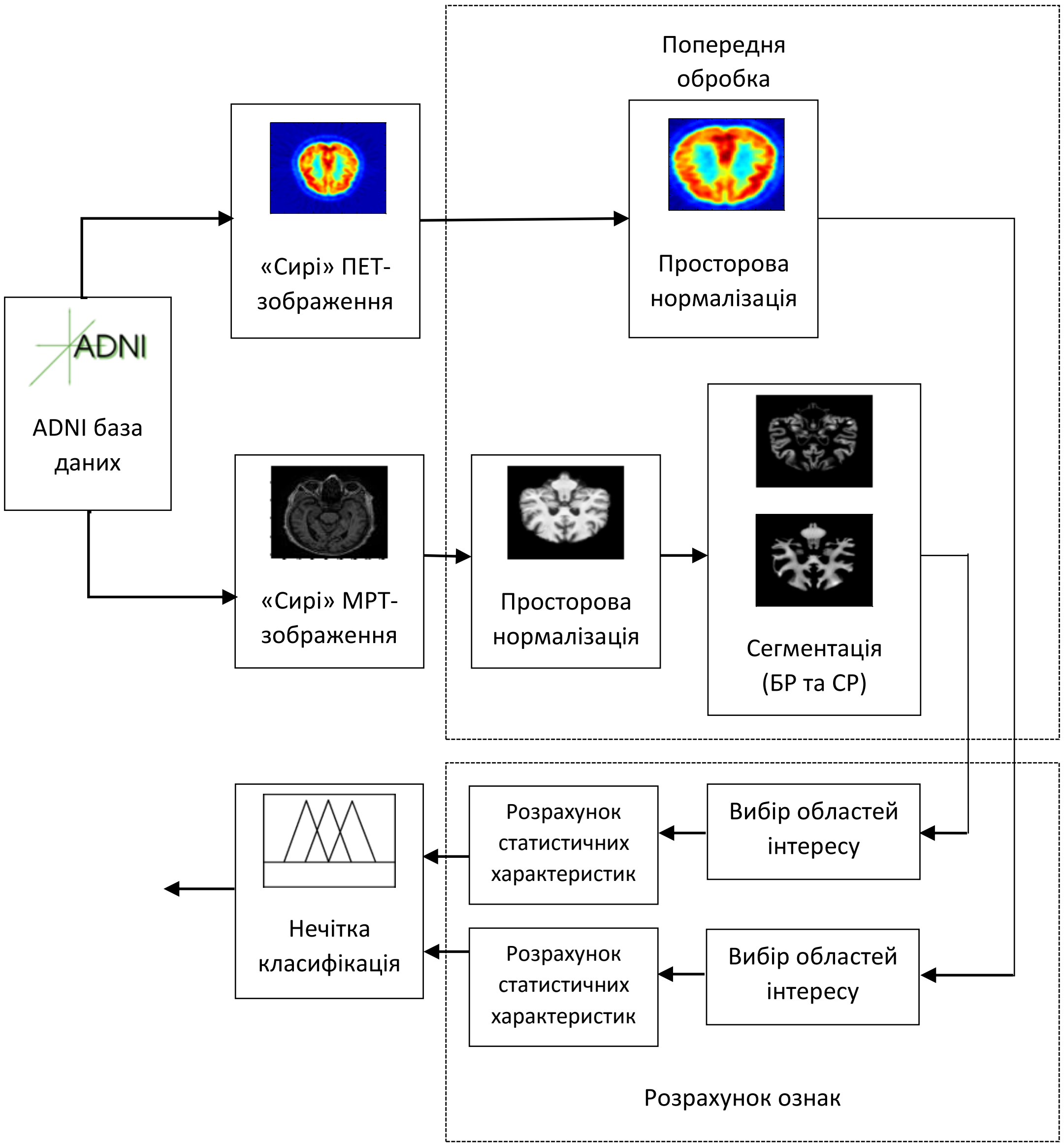


Рис. 4.6. Блок-схема системи автоматизованої діагностування ХА на основі мультимодальних томографічних зображень мозку людини

У четвертій частині третього експерименту пропонується використовувати «голосування», що реалізується за допомогою усереднення виходів нечітких систем описаних у першому експерименті [57]. Блок-схема досліджуваної системи зображена на рис 4.7.

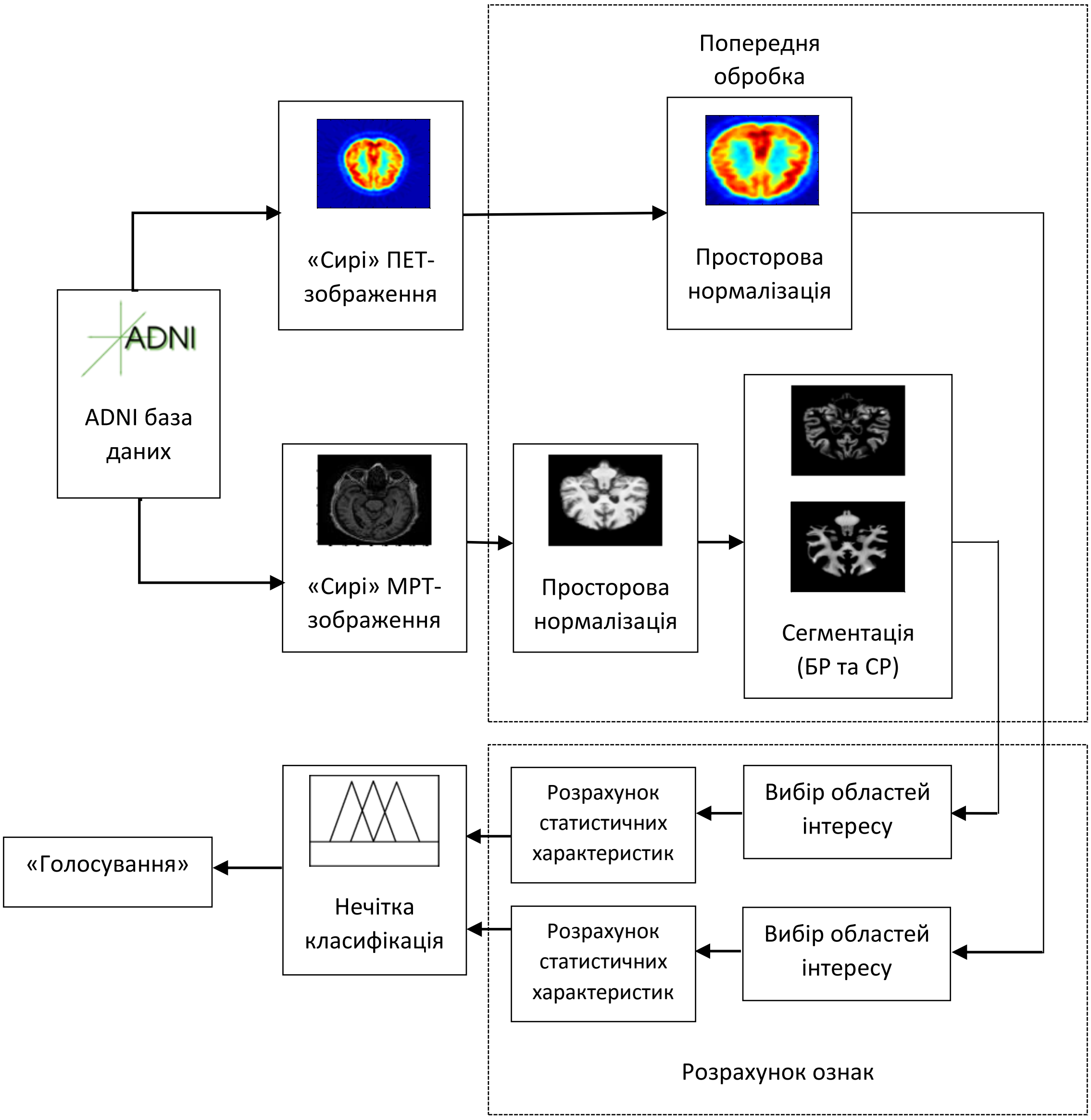


Рис. 4.7. Блок-схема системи автоматизованої діагностування ХА на основі мультимодальних томографічних зображень мозку людини з використанням голосування

У п’ятій частині третього експерименту пропонується окрім «голосування», реалізованого у попередньому експерименті, використовувати також перетворення Карунена-Лоева, застосування якого для діагностування хвороби Альцгеймера було описане у розділі 3 пункті 2.1. Блок-схема досліджуваної системи зображена на рис. 4.8.

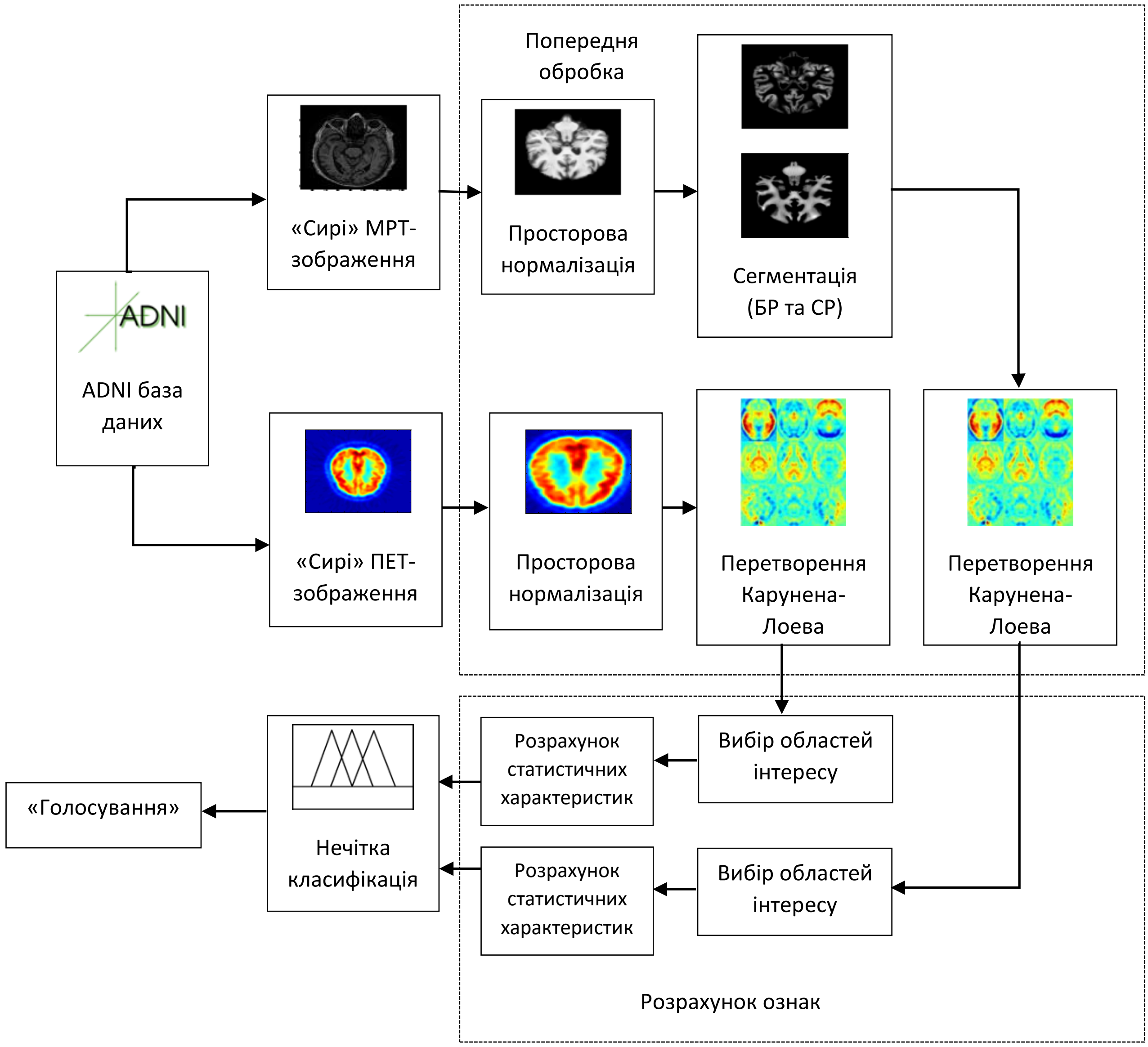


Рис. 4.8. Блок-схема системи автоматизованого діагностування ХА на основі мультимодальних томографічних зображень мозку людини з використанням голосування та перетворення Карунена-Лоева

У шостій частині третього експерименту, так само як і четвертій і п'ятій, об'єднуються перші два. В даному експерименті використовуються мультимодальні ознаки, отримані на основі аналізу МРТ- та ПЕТ-зображень. ПЕТ ознаки – такі самі, як і у попередніх експериментах, в той час як на основі МРТ-зображень були розраховані структурні характеристики мозку з допомогою спеціалізованого програмного забезпечення FreeSurfer [114]. Дані

ознаки, були відсортовані за допомогою критерія Стьюдента для двох вибірок та потім з них відібрані найбільш інформативні. Блок-схема досліджуваної системи на рис. 4.9.

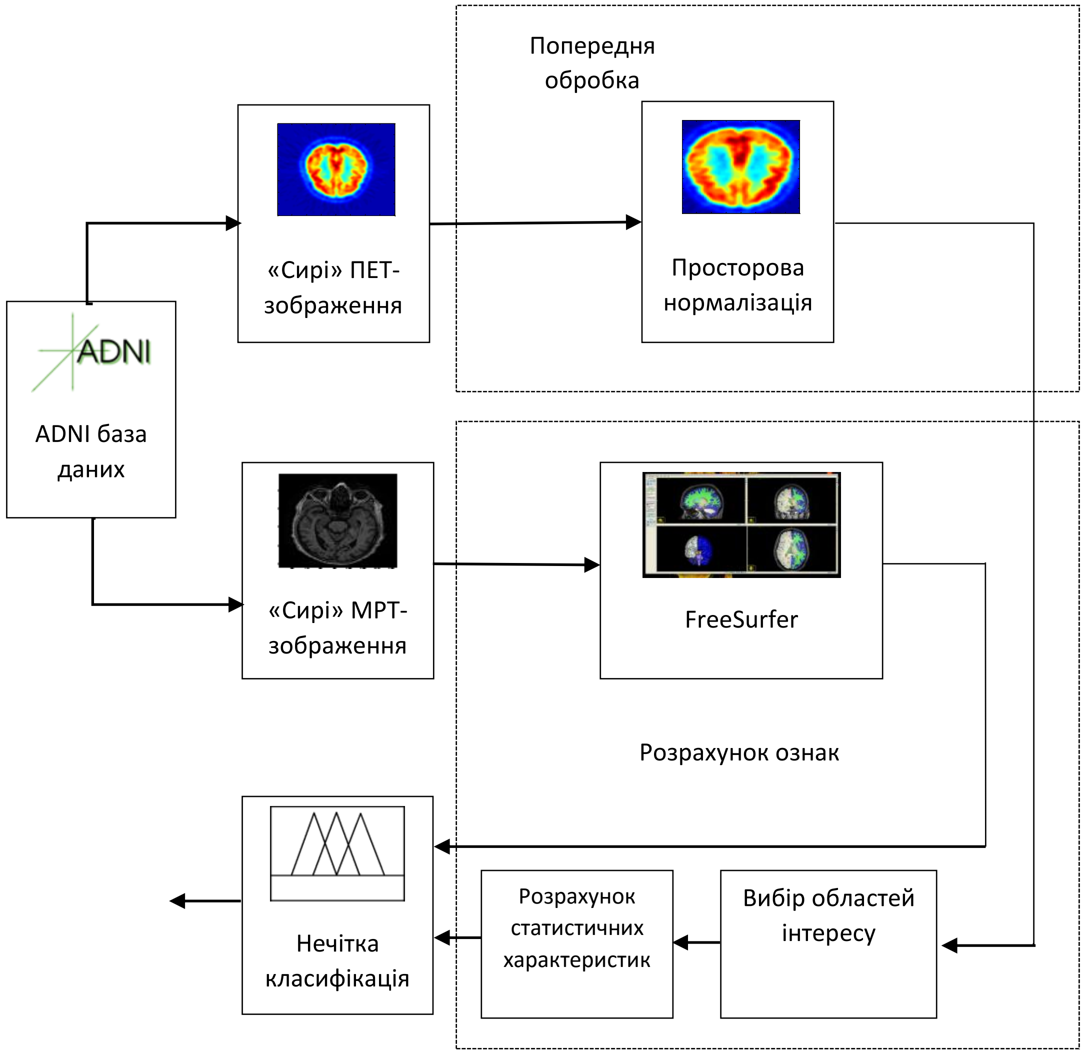


Рис. 4.9. Блок-схема системи автоматизованого діагностування ХА на основі мультимодальних томографічних зображень мозку людини з використанням структурних ознак з використанням голосування

4.4. Експериментальна база даних томографічних зображень мозку

Томографічні зображення мозку, що були використані в даній роботі, були отримані з бази даних Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) [108]. Дана ініціатива була створена в 2003 році Національним Інститутом старіння, Національним Інститутом Біомедичних зображень та Біоінженерії, Управлінням санітарного нагляду за якістю харчових продуктів и медикаментів, приватними фармацевтичними організаціями та неприбутковими організаціями як партнерський проект на 5 років. Першочерговою ціллю ADNI було дослідження можливості оцінки за допомогою МРТ, ПЕТ та інших біологічних маркерів та нейропсихологічних досліджень окремо та в комбінаціях розвитку когнітивних розладів та ранньої стадії ХА, визначення чутливих та специфічних маркерів на ранній стадії для розробки нових методів лікування та моніторингу його ефективності.

В продовж досліджень були зареєстровані дані у більш ніж 1500 волонтерів у віці від 55 до 90 років з більш ніж 50 міст США та Канади [108].

4.4.1. База експериментальних МРТ-зображень

Дана база зображень містить 1.5Т та 3.0Т МРТ зображення, що були зареєстровані у 818 суб'єктів, серед яких 229 становлять контрольну групу (NC), 188 становлять групу хворих (AD) та 401 становлять групу людей з когнітивними розладами (MCI). Ці зображення були використані для тренування, валідації та тестування розробленої нечіткої системи автоматизованого діагностування ХА. Демографічні дані представлені у табл. 4.2. При формуванні бази даних всі пацієнти пройшли нейропсихологічні тести

на додачу до МРТ-досліджень та віднесені лікарем до відповідних груп за такими критеріями:

1. NC: MMSE = 24…30; CDR = 0, без депресій та без слабоумства;
2. MCI: MMSE = 24…30; CDR = 0.5, незначні втрати пам’яті, відсутність слабоумства та виражених когнітивних розладів (помірні когнітивні розлади);
3. AD: MMSE = 20…26; CDR = 0.5…1.

Табл. 4.2. Демографічні дані пацієнтів (МРТ-зображення)

Діагноз	Кількість	Вік	Стать (Ч/Ж)	MMSE
NC	229	75.97±5.0	119/110	29.00±1.0
MCI	401	74.85±7.4	258/143	27.01±1.8
AD	188	75.36±7.5	99/98	23.28±2.0

4.4.2. Експериментальна мультимодальна база томографічних зображень

Дана база зображень містить 1.5Т та 3.0Т МРТ та 18F-FDG ПЕТ зображення, що були зареєстровані у 249 суб’єктів, серед яких 68 становлять контрольну групу (NC), 70 становлять групу хворих (AD) та 111 становлять групу людей з когнітивними розладами (MCI). Ці зображення були використані для тренування, валідації та тестування розробленої мультимодальної нечіткої системи діагностування ХА. Демографічні дані представлені у таблиці 4.3. Всі пацієнти пройшли нейропсихологічні тести на додачу до МРТ досліджень. На основі нейропсихологічних тестів була виконана попередня діагностування з критеріями відбору такими самими, як і для МРТ бази.

Табл. 4.3. Демографічні дані пацієнтів мультимодальної бази

Діагноз	Кількість	Вік	Стать (Ч/Ж)	MMSE
NC	68	75.97±5.0	43/25	29.06±1.08
MCI	111	74.85±7.4	76/35	26.68±2.16
AD	70	75.36±7.5	46/24	22.84±2.91

4.5. Попередня обробка томографічних зображень мозку

Усі МРТ-зображення, використовувані у даній роботі, є попередньо оброблені, сегментовані і кореєстровані T1-зважені зображення з бази даних ADNI [108]. Оскільки зображення з бази ніяк попередньо не оброблені, то першочергово було усунено череп та проведена просторова нормалізація, яка необхідна для того, щоб МРТ зображення мозку всіх пацієнтів відповідали стандартному шаблону. Дану процедуру було виконано за допомогою програмного пакету статистично-параметричного мапінгу (SPM) та набору інструментів з пакету воксельної морформетрії (VBM) [109,110,111] за такими етапами:

Попередня обробка та кореєстрація. Даний процес керувався за допомогою ймовірнісних мап тканин мозку. Для кожного пацієнта було обчислене індивідуальне нелінійне деформаційне поле, що найкраще накладається на ймовірнісну мапу тканин. Ймовірнісні мапи тканин були розроблені Міжнародним консорціумом мапінгу мозку (ICBM). Ці мапи містять в собі мапи розподілу тканин головного мозку (цереброспінальна рідина, а також біла та сіра речовини). Роздільна здатність зображень (міжвоксельна відстань) була знижена до 2 мм, а зображення були масштабовані у відповідності до шаблонів з розмірами $121 \times 145 \times 121$ вокселів. Для виконання

просторової нормалізації було використано перетворення DARTEL [110]. Дана процедура була виконана за допомогою VBM 8 [109,110,111].

Сегментація. Для відображення законів розподілу інтенсивностей для кожного класу тканин головного мозку в даній роботі були використані по дві гаусівські функції. Використання декількох компонентів для представлення тканини дозволяє враховувати часткові об’ємні ефекти і сіру речовину глибокого залягання, що відрізняється від коркової. З метою виправлення просторових артефактів та модуляції інтенсивності зображень була проведена регуляризація зміщення. Також була виконана просторова адаптивна фільтрація для вилучення шуму зі збереженням країв. Розмір згладжувального фільтра було отримано за допомогою локальних дисперсій. З метою кодування просторових обмежень сусідніх вокселів було використано випадкове поле Маркова (ВПМ) з ваговим коефіцієнтом 0.15. Пакет SPM-VBM зі стандартними шаблонами був використаний з метою сегментації кісток черепа. В результаті даних процедур були отримані мапи розподілу ймовірності, при цьому величина кожного вокселя відповідала приналежності даного вокселя до одного з трьох типів тканин (біла речовина, сіра речовина, та спинномозкова рідина).

В експериментальних дослідженнях, що були проведені в межах цієї роботи, були використані лише мапи розподілу сірої речовини, як найбільш інформативні з медичної точки зору [6].

ПЕТ-зображення, які були використані в даній роботі, належать до трьох серій експериментальних досліджень ADNI1, ADNI2 та ADNI GO [108,112]. В якості препарату-маркера у всіх дослідженнях була фтордезоксиглюкоза (FDG).

Всі дослідження проводились на інтервалі від 30 до 60 хвилин після ін’єкції. ADNI1-дослідження складалося із серії в шість п’ятихвилинних томограм, ADNI2 та ADNI GO – трьох п’ятихвилинних томограм. Всі томограми були корєстровані одна відносно іншої для компенсації рухів людини. Підсумкове ПЕТ-зображення було отримано усередненням серій.

ПЕТ-зображення кожного суб'єкту було переорієнтовано, масштабоване для відповідності до стандартної воксельної сітки 160×160×96 з кроком 1,5мм, та відфільтроване сканер-специфічним фільтром. Така процедура була виконана для того, щоб ПЕТ-зображення отримані за допомогою різного обладнання можливо було порівнювати та обробляти більш просто.

Згодом, зображення були нормалізовані за допомогою загальної афінної моделі з 12 параметрами, використовуючи програмне забезпечення SPM8 [111,113].

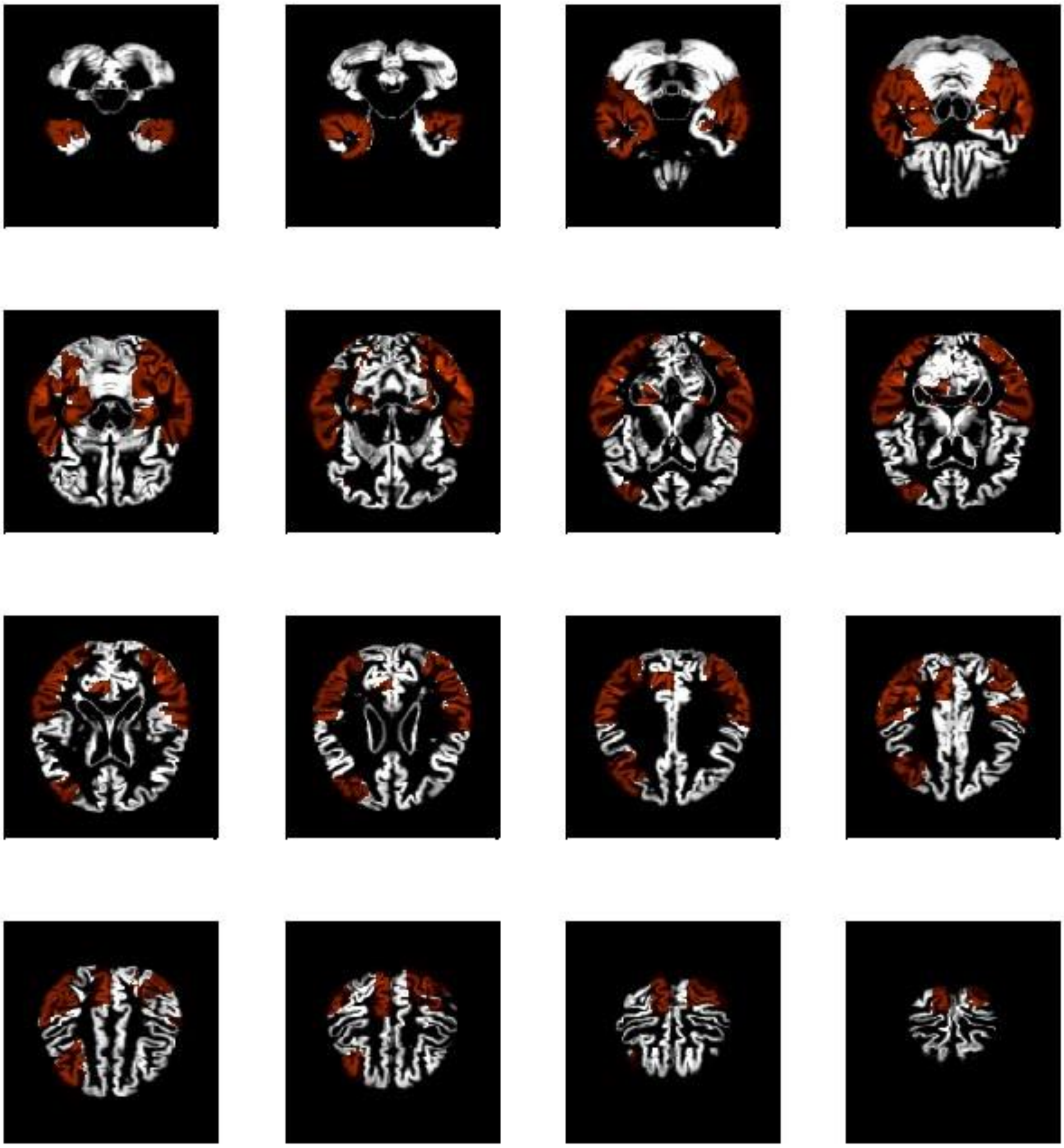
4.6. Результати чисельних експериментів з визначення ефективності систем автоматизованого діагностування ХА

4.6.1. Вибір ознак на основі відбору та сортування областей томографічних зображень мозку людини

Першочергово було реалізовано алгоритм вибору ознак на основі відбору та сортування областей томографічних зображень мозку людини у середовищі MATLAB R2014b. В табл. 4.4 та на рис. 4.10-4.11 наведені 40 регіонів, що мають найбільші *p*-значення, для МРТ- та ПЕТ-зображень відповідно. Дані ознаки в подальшому були використані в експериментальних дослідженнях систем для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на базі нечіткої логіки.

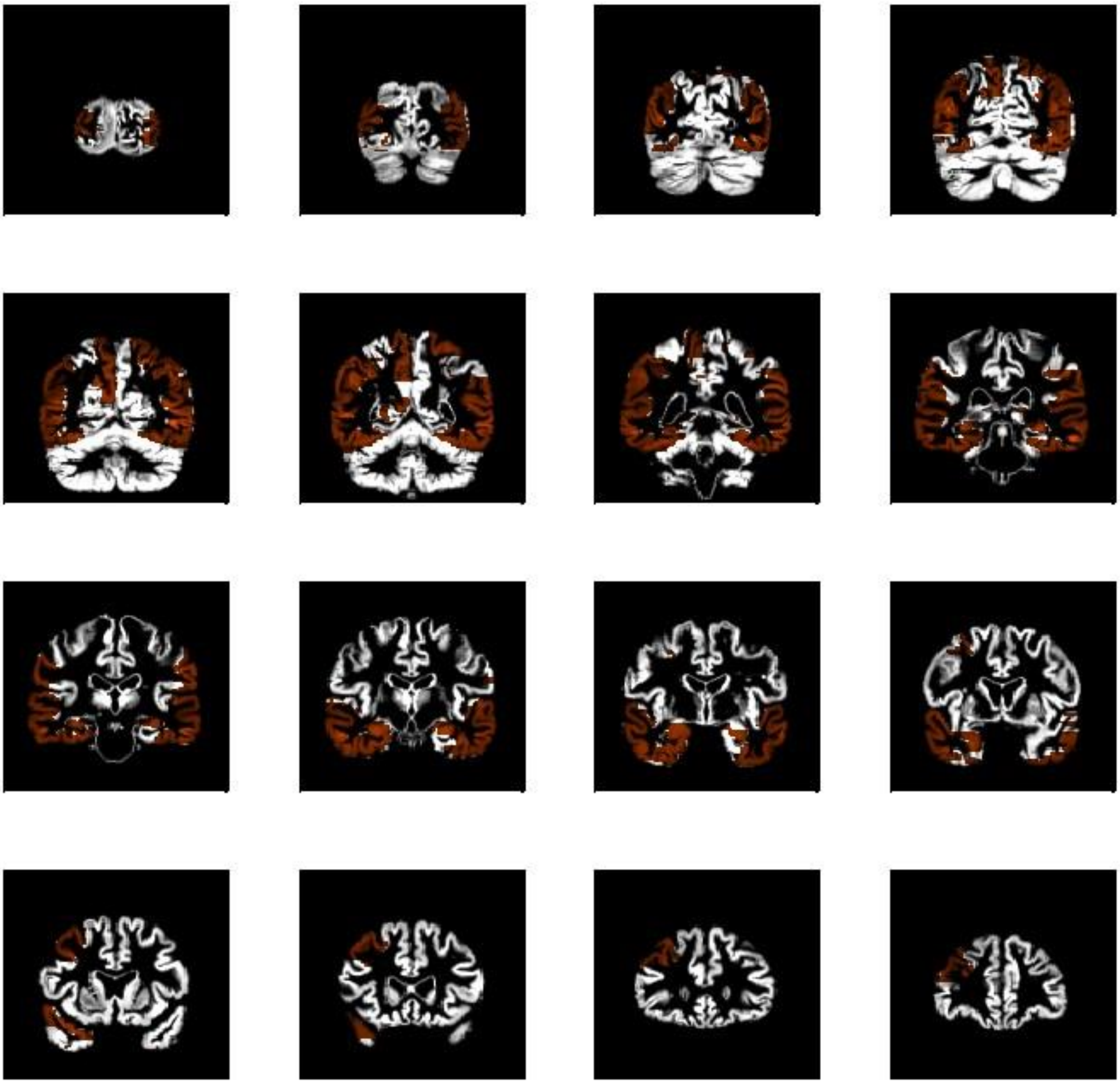
Табл. 4.4. 40 регіонів, що мають найбільші *p*-значення

№	Назва області інтересу ПЕТ	Назва області інтересу МРТ
1	*Angular_R*	Parietal_Sup_L
2	*Angular_L*	*Precentral_L*
3	Cerebelum_4_5_L	*Postcentral_R*
4	Cerebelum_6_L	Cingulum_Mid_R
5	*Cingulum_Post_L*	Parietal_Inf_R
6	Cerebelum_3_L	*Hippocampus_L*
7	Cerebelum_4_5_R	Precentral_R
8	Cerebelum_3_R	Frontal_Sup_R
9	Cerebelum_6_R	*Postcentral_L*
10	Vermis_3	Cuneus_R
11	*Postcentral_R*	Parietal_Sup_R
12	Vermis_1_2	Frontal_Sup_Medial_R
13	Vermis_9	Parietal_Inf_L
14	Paracentral_Lobule_L	Supp_Motor_Area_R
15	Vermis_8	Frontal_Mid_L
16	Parietal_Inf_L	Hippocampus_R
17	Cerebelum_8_R	Paracentral_Lobule_L
18	*Postcentral_L*	*Precuneus_L*
19	*Temporal_Inf_R*	Occipital_Sup_L
20	Temporal_Mid_R	Supp_Motor_Area_L
21	*Putamen_L*	*Paracentral_Lobule_R*
22	*Precentral_L*	*Angular_R*
23	*Precuneus_R*	Cingulum_Mid_L
24	Vermis_4_5	Frontal_Sup_L
25	Cerebelum_8_L	Frontal_Mid_R
26	Cingulum_Post_R	*Cingulum_Post_L*
27	Putamen_R	*Angular_L*
28	Parietal_Inf_R	Occipital_Sup_R
29	Cerebelum_9_R	Occipital_Mid_L
30	Vermis_6	Frontal_Sup_Medial_L
31	Precentral_R	*Putamen_L*
32	Temporal_Mid_L	Frontal_Inf_Orb_R
33	*Paracentral_Lobule_R*	Heschl_L
34	Supp_Motor_Area_L	Lingual_R
35	Temporal_Inf_L	*Precuneus_R*
36	*Precuneus_L*	SupraMarginal_L
37	ParaHippocampal_R	Pallidum_L
38	Supp_Motor_Area_R	Olfactory_L
39	ParaHippocampal_L	Occipital_Inf_L
40	*Hippocampus_L*	*Temporal_Inf_R*



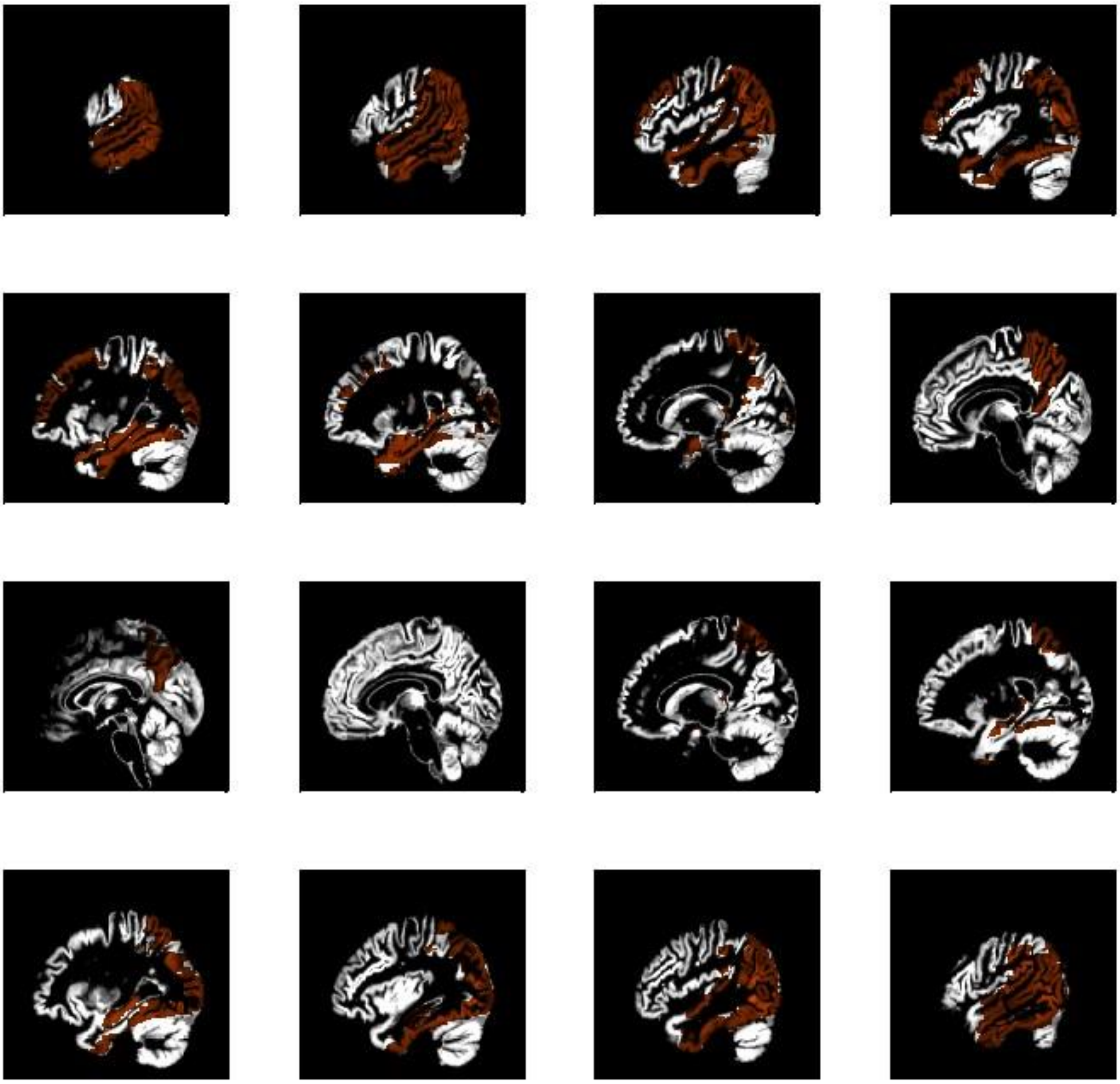
А)

Рис. 4.10. 40 регіонів, що мають найбільші *p*-значення, що позначенні на МРТ-зображеннях мозку людини: А) аксіальна проекція; Б) корональна проекція; В) сагітальна проекція, аркуш 1



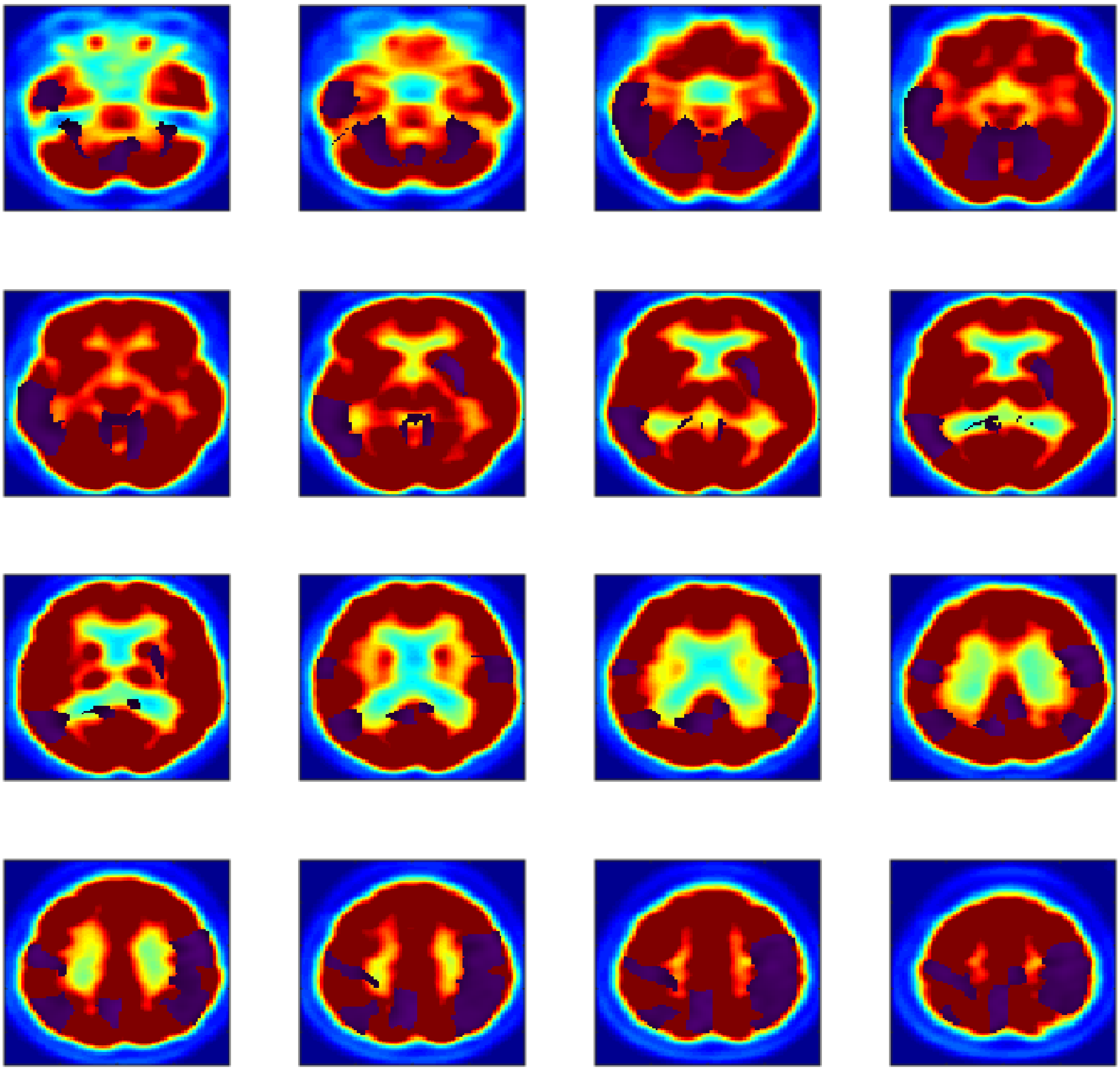
Б)

Рис. 4.10., аркуш 2



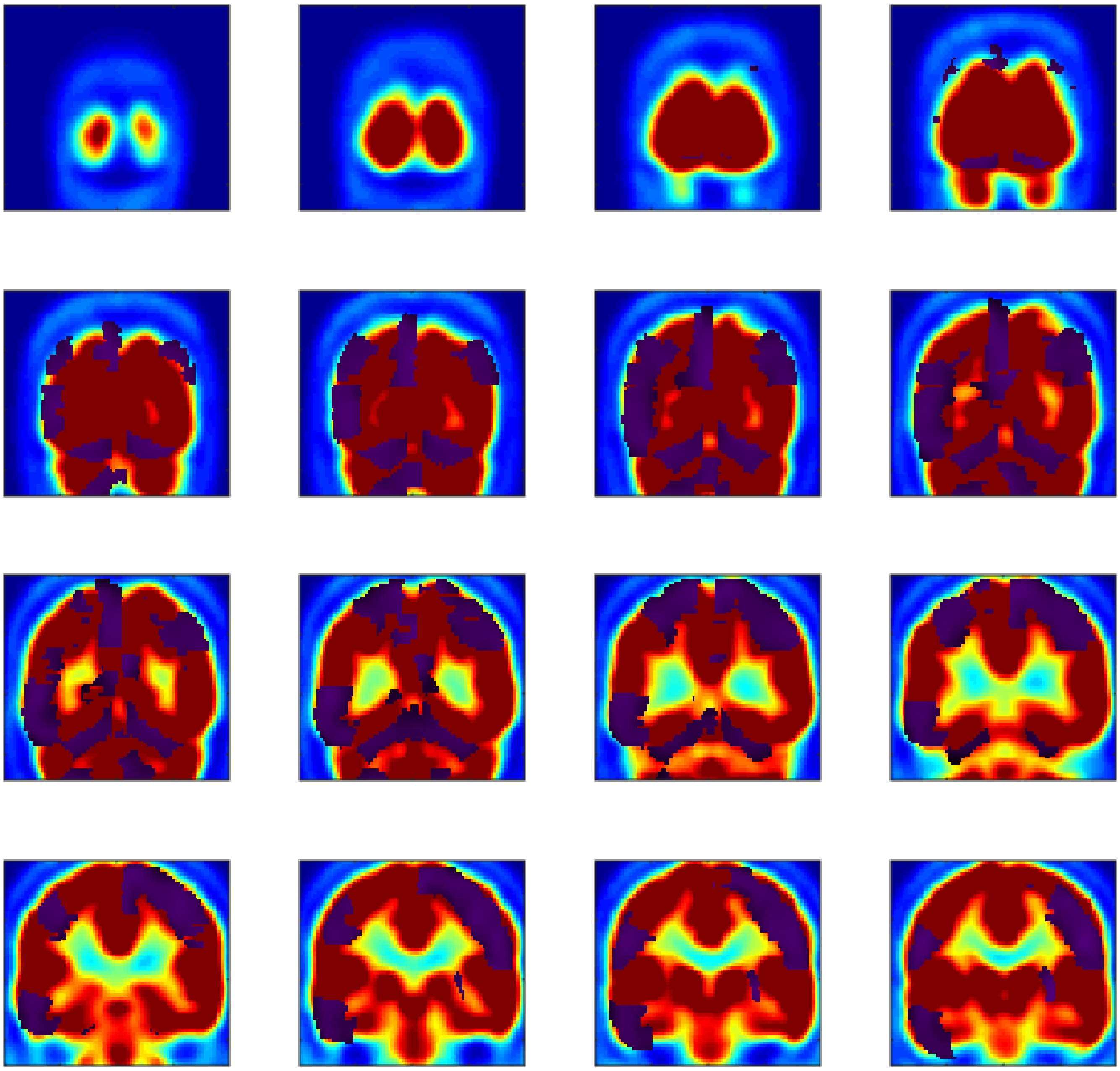
В)

Рис. 4.10., аркуш 3



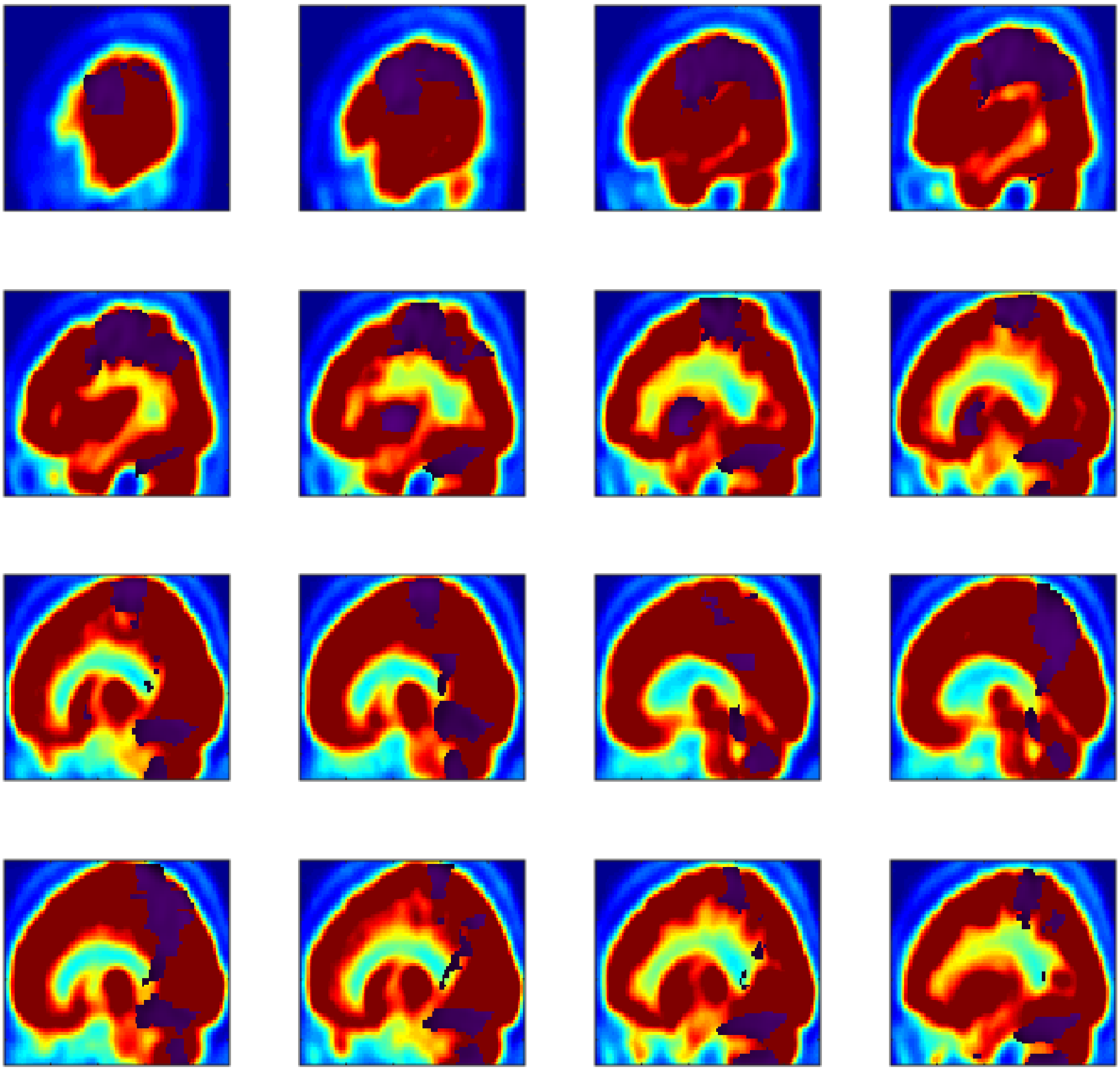
А)

Рис. 4.11. 40 регіонів, що мають найбільші *p*-значення, що позначенні на ПЕТ-зображеннях мозку людини: А) аксіальна проекція; Б) корональна проекція; В) сагітальна проекція, аркуш 1



Б)

Рис. 4.11., аркуш 2



В)

Рис. 4.11., аркуш 2

4.6.2. Ефективність автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі томографічних зображень мозку

У рамках першого та другого експерименту було синтезовано дві незалежні системи нечіткого логічного висновку за алгоритмом Subtractive Clustering:

- використовуючи середню щільність сірої речовини в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів МРТ-зображень);
- використовуючи середній метаболізм в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів ПЕТ-зображень);

Дані системи були створені та перевірені за допомогою баз томографічних зображень трьох різних типів пацієнтів (NOR – контрольна група, AD – хворих хворобою Альцгеймера, MCI – пацієнтів з помірними когнітивними розладами). Для визначення якості автоматизованого діагностування була використана методика один проти одного (one vs one) [115] в результаті якої були визначені площі під кривою помилок в залежності від кількості вхідних ознак для кожного типу класифікації. Залежності площі під кривою помилок від кількості регіонів інтересу наведені на рис. 4.12.

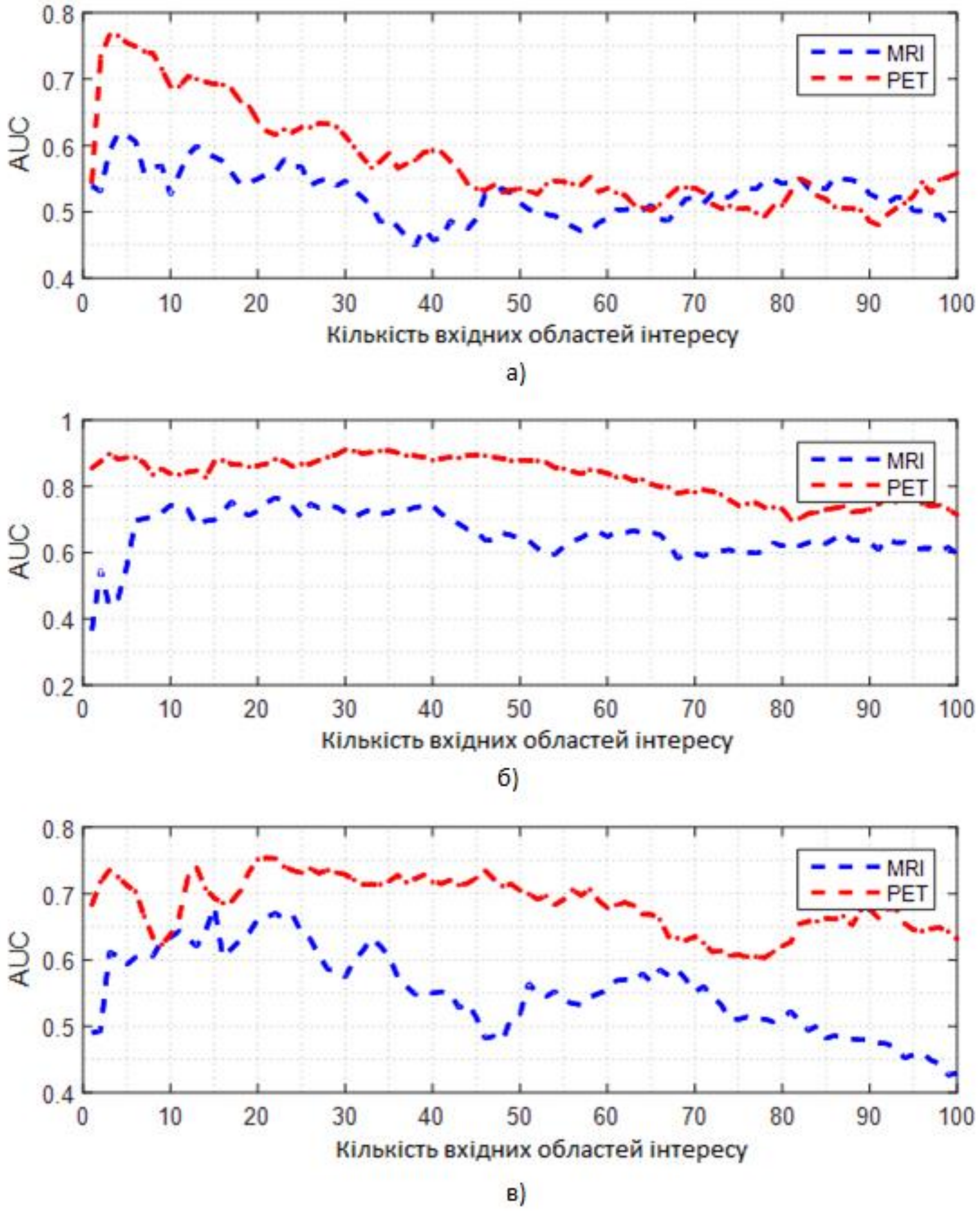
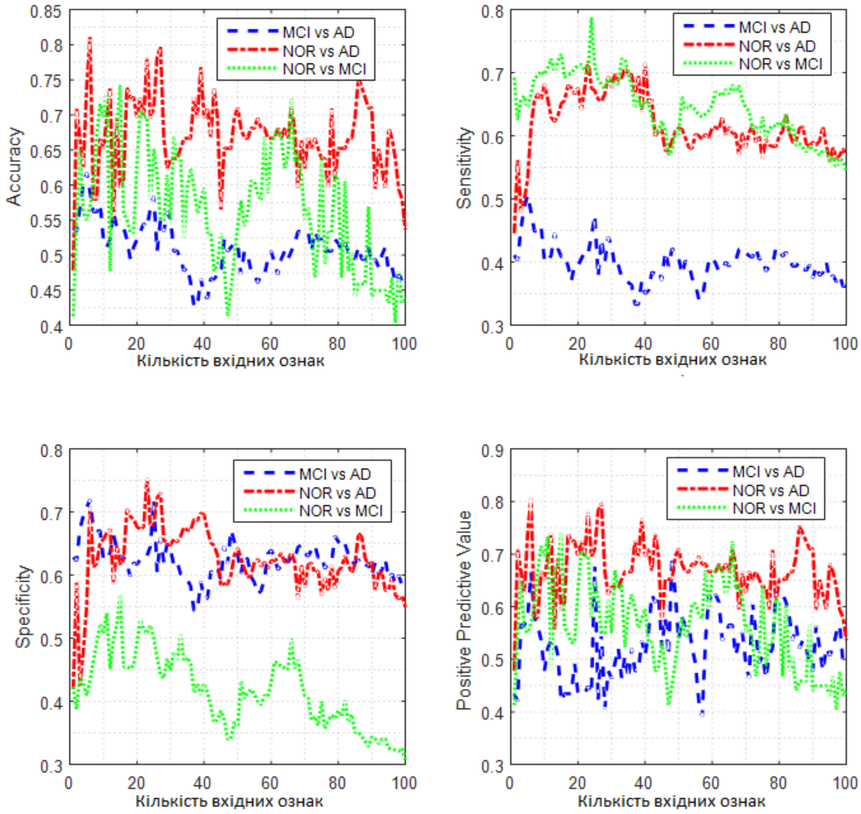
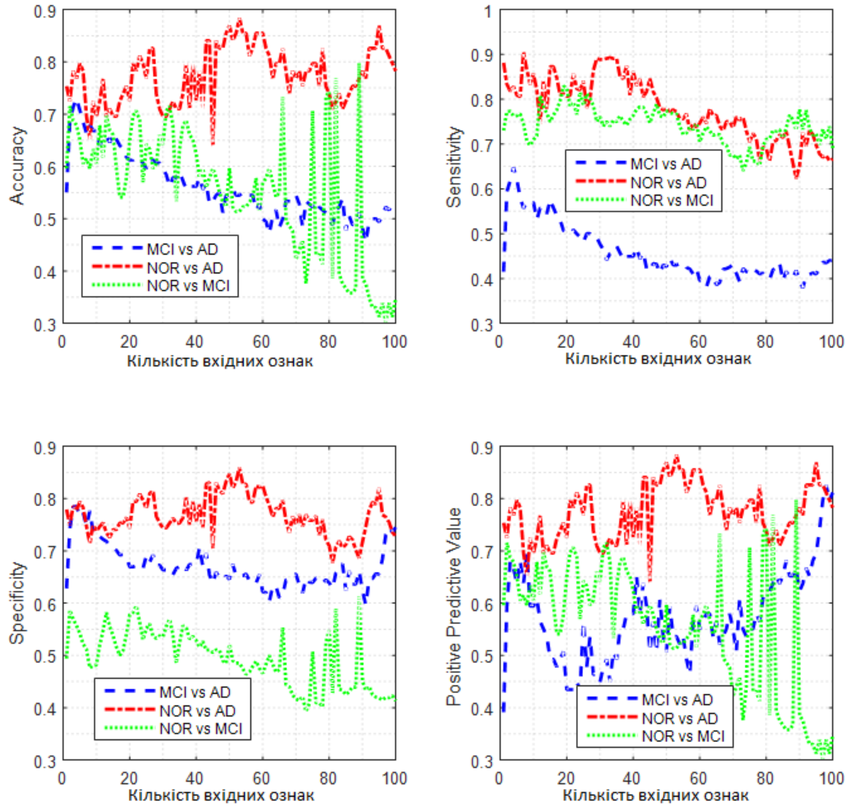


Рис. 4.12. Залежності площі під кривою помилок від кількості регіонів інтересу: МРТ та ПЕТ а) MCI проти AD; б) NOR проти AD; в) NOR проти MCI



А)



Б)

Рис. 4.13. Залежності стандартних діагностичних мір від кількості регіонів інтересу: А) МРТ; Б) ПЕТ

На рис. 4.12 видно, що площа під кривою помилок для автоматизованого діагностування на основі ПЕТ-зображень більша, ніж для МРТ-зображень для всіх областей інтересу, що були взяті у даному дослідженні. Це також підтверджується рис. 4.13, де видно, що діагностування на основі ПЕТ-зображень є більш специфічною, більш точною та більш чутливою. Тобто діагностування на основі ознак, отриманих на основі ПЕТ-зображень, демонструє кращі результати, ніж на основі ознак, що були отримані на основі МРТ-зображень для всіх випадків класифікації.

З метою підвищення загальної якості автоматизованого діагностування пропонується провести наступні експерименти, наведені на рис. 4.6.

У третьому експерименті була синтезована одна система нечіткого логічного висновку за алгоритмом Subtractive Clustering, використовуючи середню щільність сірої речовини в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів МРТ-зображень) та середній метаболізм в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів ПЕТ-зображень).

Дана система були створена та перевірена за допомогою баз томографічних зображень трьох різних груп пацієнтів (NOR – контрольна група, AD – хворих хворобою Альцгеймера, MCI – пацієнтів з помірними когнітивними розладами). Для визначення якості автоматизованого діагностування була використана методика один проти одного (one vs one) в результаті якої були визначені площі під кривою помилок в залежності від кількості вхідних ознак для кожного типу класифікації. Залежності площі під кривою помилок від кількості регіонів інтересу наведені на рис. 4.14. На рис. 4.15 зображені залежності статистичних мір від кількості вхідних ознак.

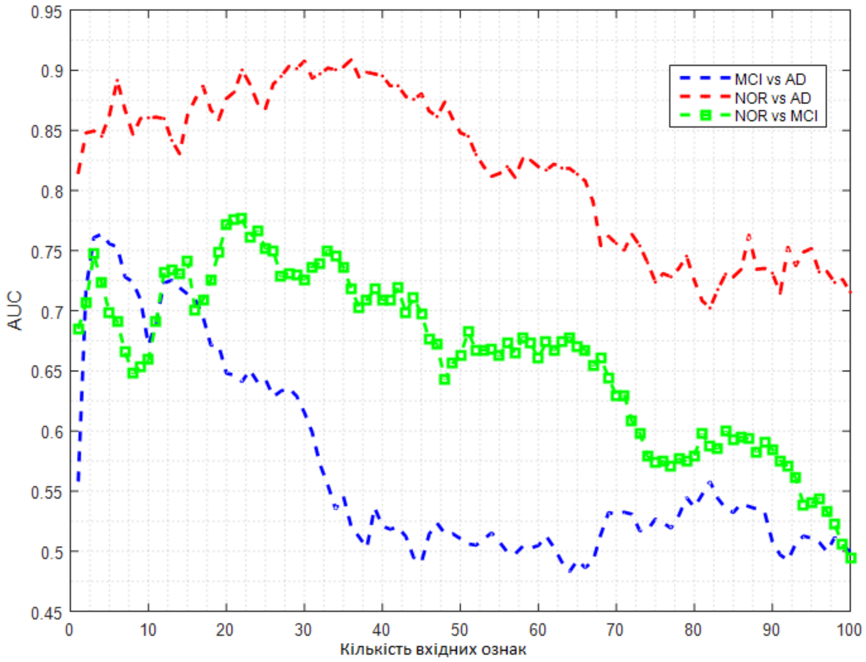


Рис. 4.14. Залежності площі під кривою помилок від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ та ПЕТ у системі без «голосування»

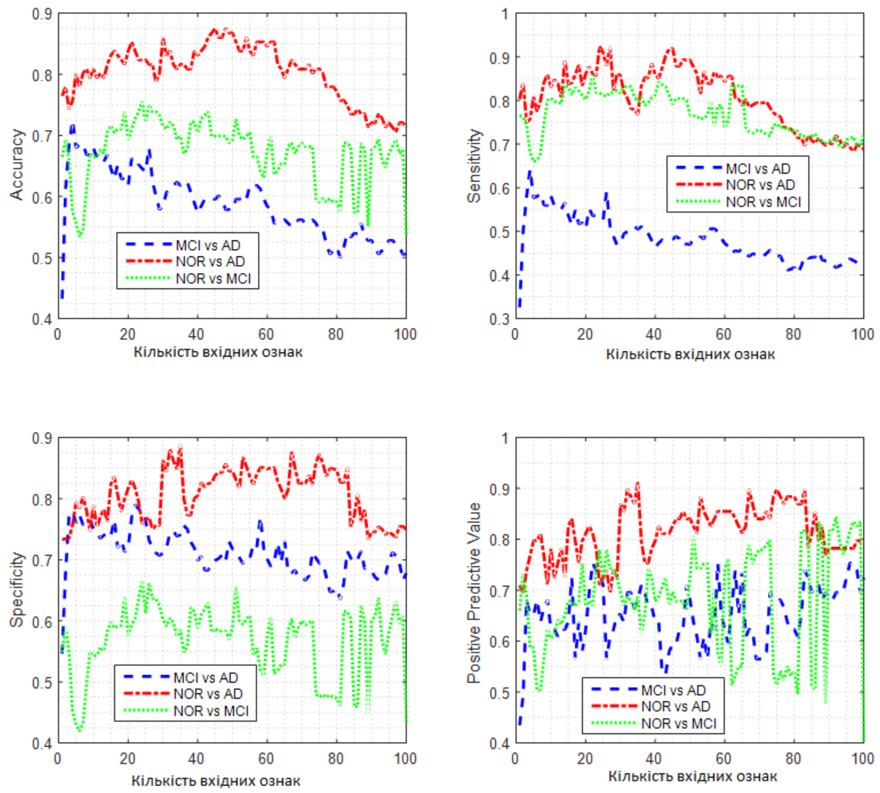


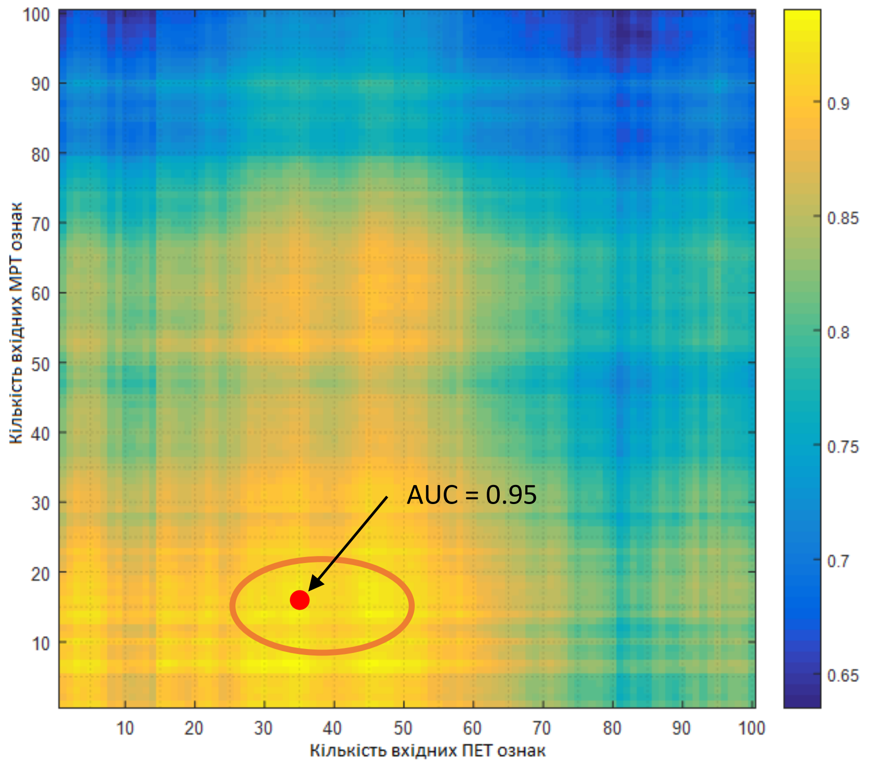
Рис. 4.15. Залежності стандартних діагностичних мір від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ та ПЕТ у системі без «голосування»

Порівнюючи результати з попереднього експерименту та поточного можна побачити, що використання мультимодальних ознак призводить до підвищення результатів діагностування для кожного можливого випадку.

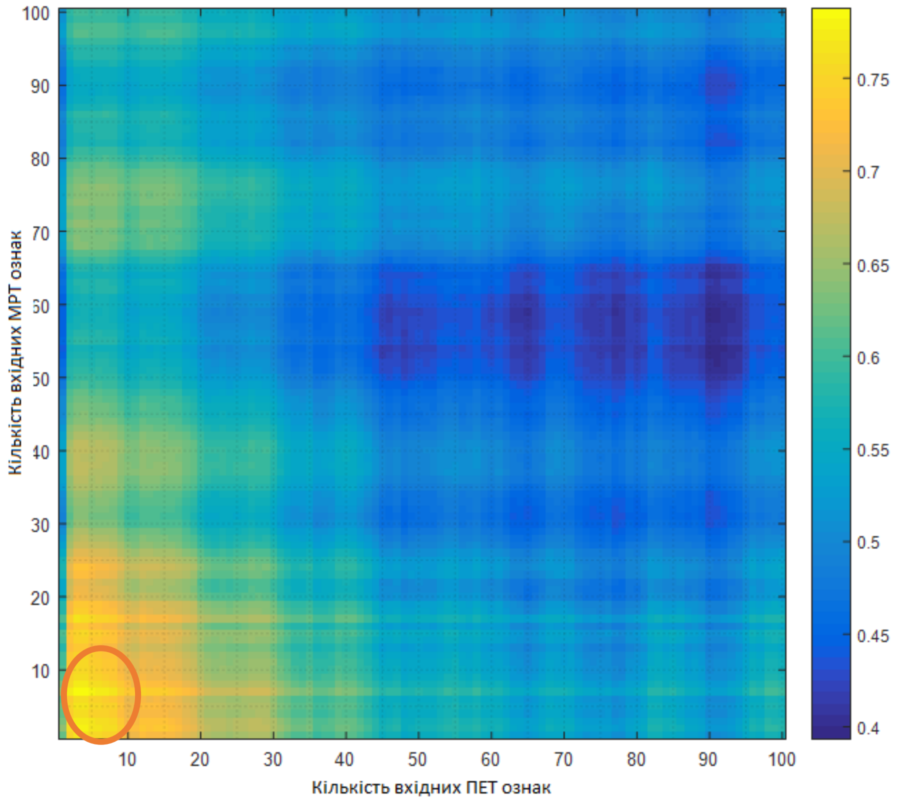
З метою покращення отриманих результатів у наступному експерименті пропонується розробити систему з «голосуванням» та оцінити її діагностичні показники. У рамках третього експерименту було синтезовано одну систему, що складалась з двох підсистем: перша система нечіткого логічного висновку за алгоритмом Subtractive Clustering використовуючи середню щільність сірої речовини в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів МРТ-зображень), друга – середній метаболізм в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів ПЕТ-зображень). Виходом даної системи є середньозважений вихід двох підсистем.

Дана система були створена та перевірена за допомогою баз томографічних зображень трьох різних типів пацієнтів (NOR – контрольна група, AD – хворих хворобою Альцгеймера, MCI – пацієнтів з помірними когнітивними розладами). Для визначення якості автоматизованого діагностування була використана методика один проти одного (one vs one) в результаті якої були визначені площі під кривою помилок в залежності від кількості вхідних ознак для кожного типу класифікації. Результатом даного експерименту є мапа. Ця мапа була розрахована як функція від кількості ознак отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає площі під кривою помилок використовуючи ту чи іншу комбінацію ознак. Результат наведено на рис. 4.16.

На рис. 4.17 зображені аналогічні мапи, в яких колір, замість площі під кривою помилок, відповідає стандартним діагностичним мірам.

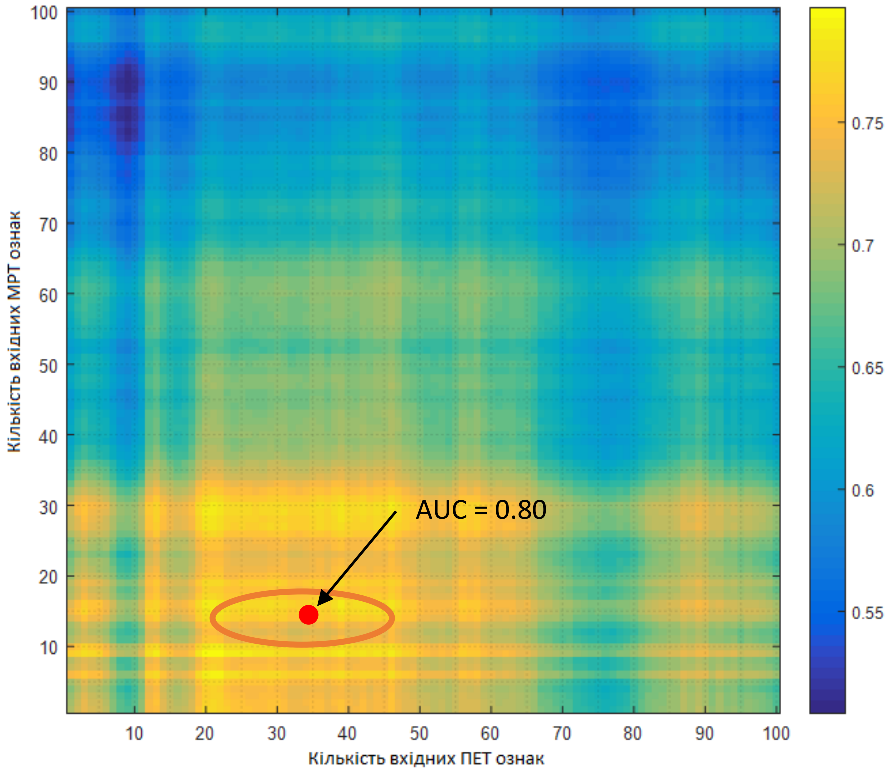


А)



Б)

Рис. 4.16. Мапи розраховані як функція від кількості ознак отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає площі під кривою помилок: А) AD проти NOR; Б) MCI проти AD; В) NOR проти MCI, аркуш 1

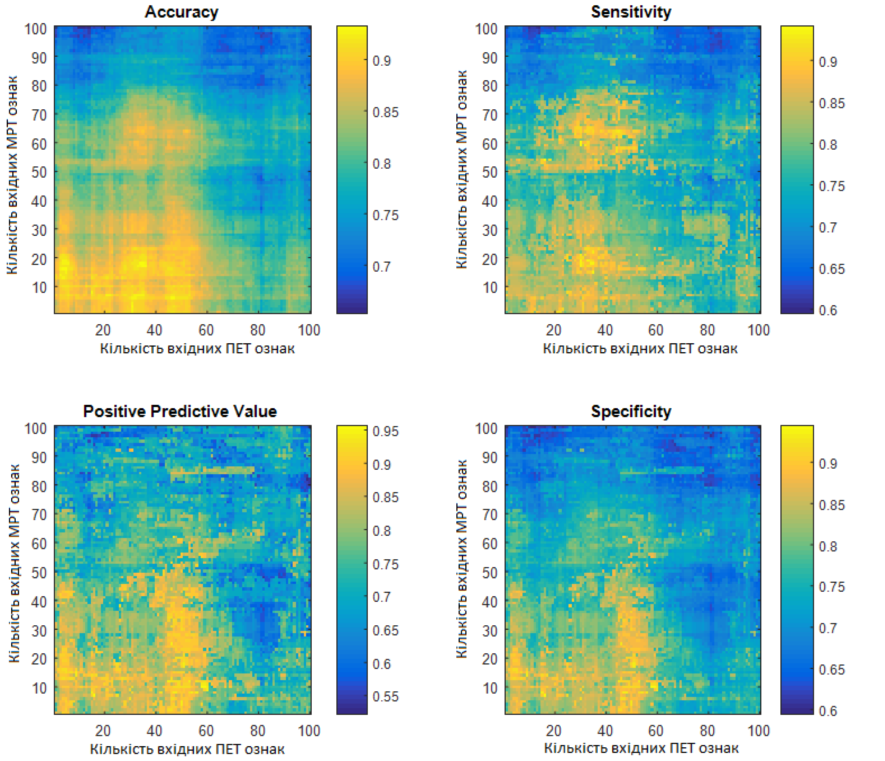


В)

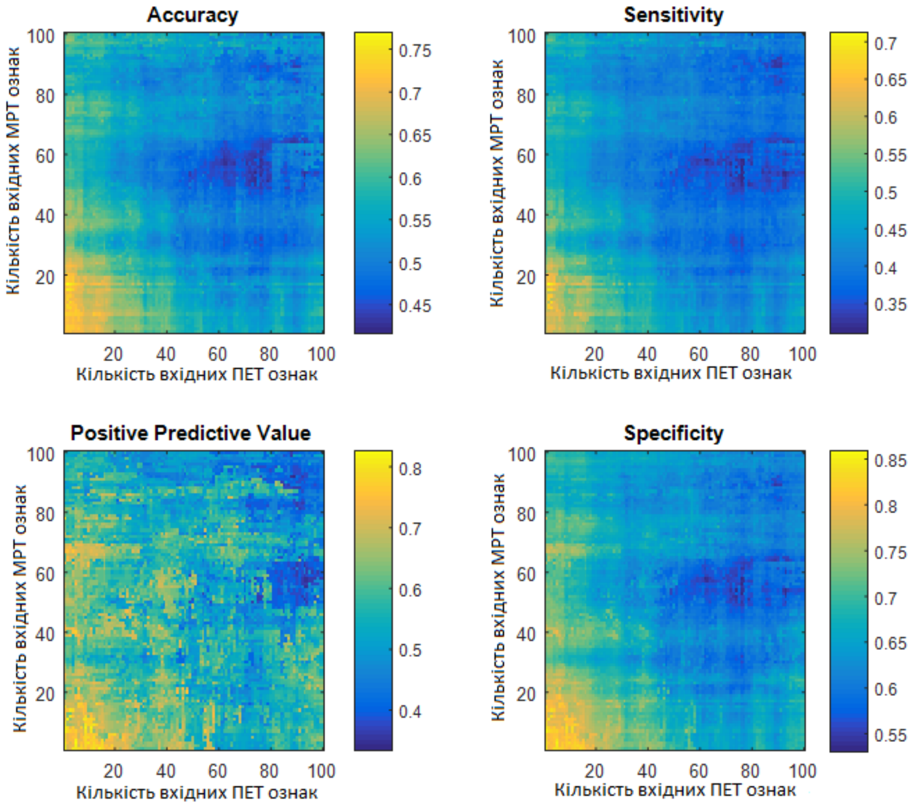
Рис. 4.16., аркуш 2

Як видно з рис. 4.16, найкращою є система, заснована на використанні параметрів отриманих на основі від 8 до 24 областей інтересу МРТ-зображення та від 25 до 50 областей інтересу ПЕТ-зображення (рис. 4.16, (а)). Вибір такої кількості областей інтересу приводить до того, що площа під кривою, тобто якість класифікації, сягає AUC = 0.95 для випадку діагностування пізньої стадії, та AUC = 0.8 – для ранньої стадії (рис. 4.16 (а) та рис. 4.16 (в) відповідно).

Також варто зазначити, що з пацієнти з когнітивними розладами та хворобою Альцгеймера мають значно більше спільного, ніж пацієнти з контрольної групи та когнітивними розладами (рис 4.16 (б)). Даний факт призводить до скорочення переліку областей інтересу, в яких можливо спостерігати зміни.

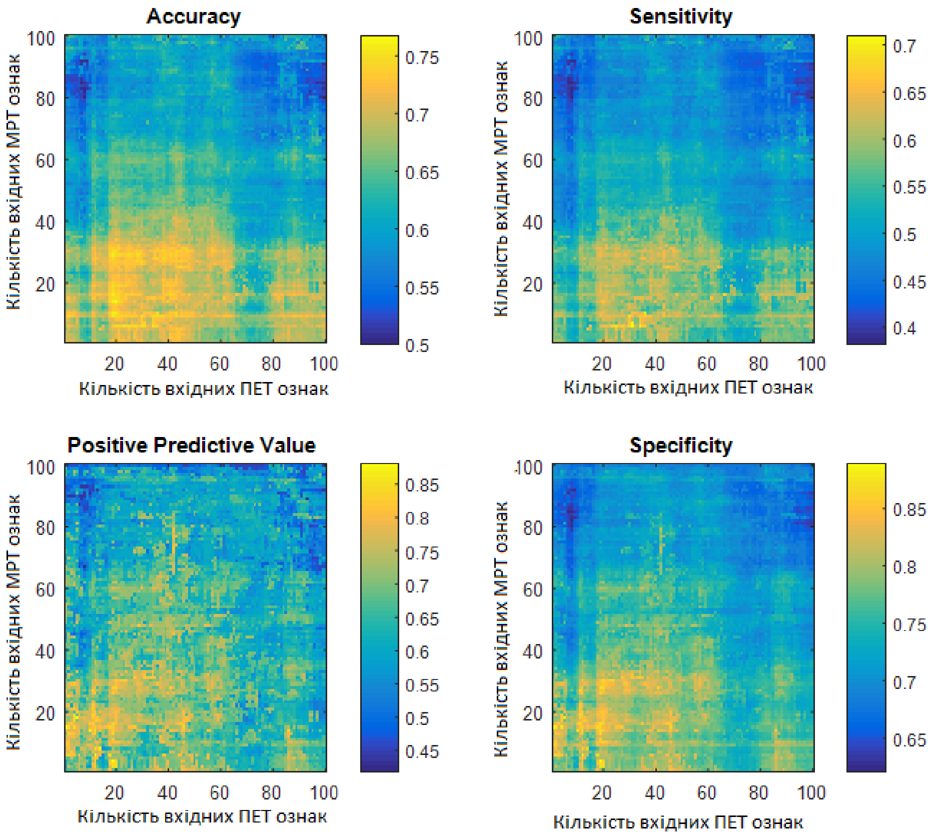


А)



Б)

Рис. 4.17. Мапи розраховані як функція від кількості ознак отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає стандартним діагностичним мірам: А) AD проти NOR; Б) MCI проти AD; В) NOR проти MCI, аркуш 1



В)

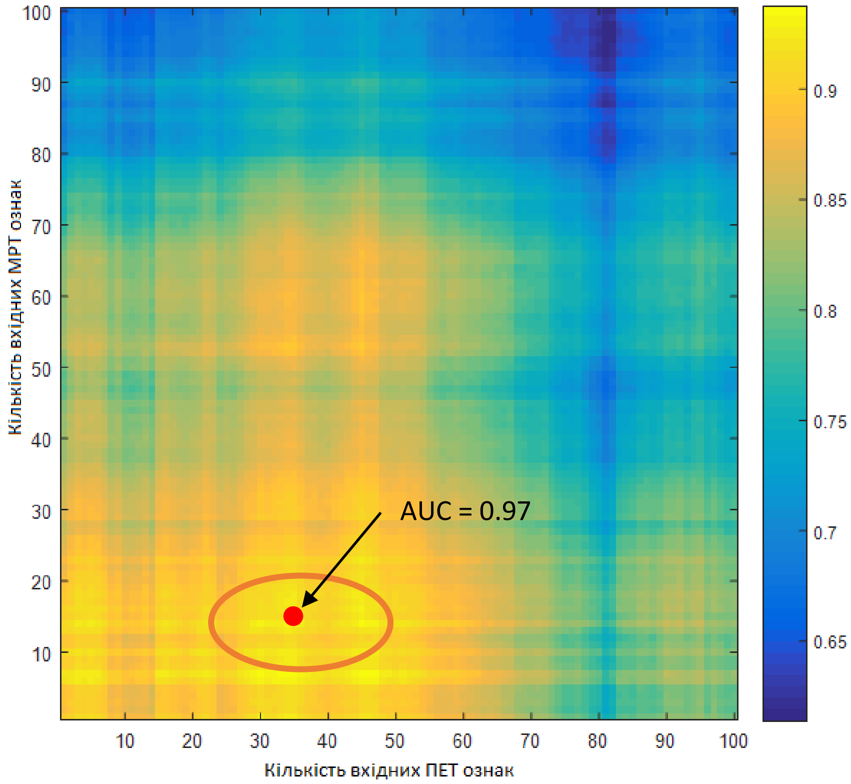
Рис. 4.17., аркуш 2

З метою покращення отриманих результатів у наступному експерименті пропонується розробити систему з «голосуванням», в якій буде використано методику описану у пункті 3.2.1 на основі перетворення Карунена-Лоева та оцінити її діагностичні показники. У рамках третього експерименту було синтезовано одну систему, що складалась з двох підсистем: перша підсистема нечіткого логічного висновку за алгоритмом Subtractive Clustering використовуючи середню щільність сірої речовини в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів МРТ-зображень) попередньо оброблену за допомогою перетворення Карунена-Лоева, друга – середній метаболізм в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів ПЕТ-зображень). Виходом даної системи є середньозважений вихід двох підсистем.

Дана система були створена та перевірена за допомогою баз томографічних зображень трьох різних типів пацієнтів (NOR – контрольна

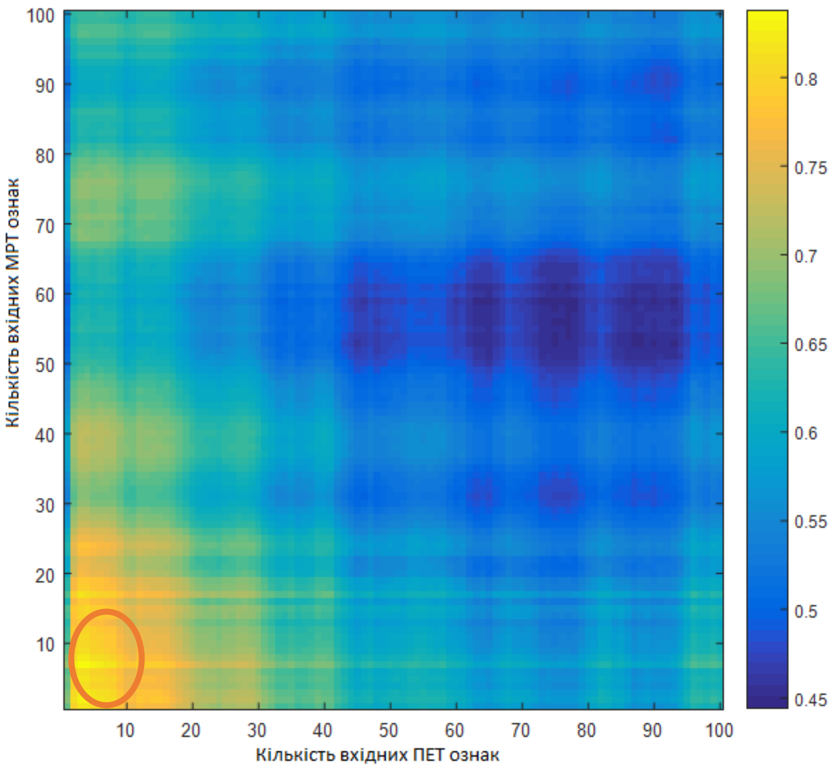
група, AD – хворих хворобою Альцгеймера, MCI – пацієнтів з помірними когнітивними розладами). Для визначення якості автоматизованого діагностування була використана методика один проти одного (one vs one) в результаті якої були визначені площі під кривою помилок в залежності від кількості вхідних ознак для кожного типу класифікації. Результатом даного експерименту є мапа. Ця мапа була розрахована як функція від кількості ознак отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає площі під кривою помилок використовуючи ту чи іншу комбінацію ознак. Результат наведено на рис. 4.18.

На рис. 4.19 зображені аналогічні мапи, в яких колір, замість площі під кривою помилок, відповідає стандартним діагностичним мірам.

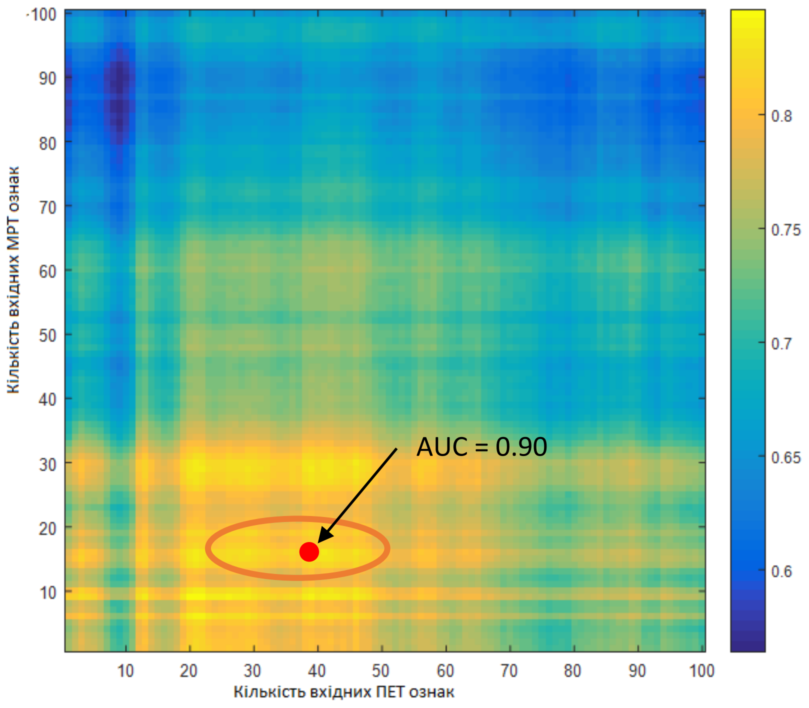


А)

Рис. 4.18. Мапи розраховані як функція від кількості ознак, отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає площі під кривою помилок: А) AD проти NOR; Б) MCI проти AD; В) NOR проти MCI, аркуш 1



Б)



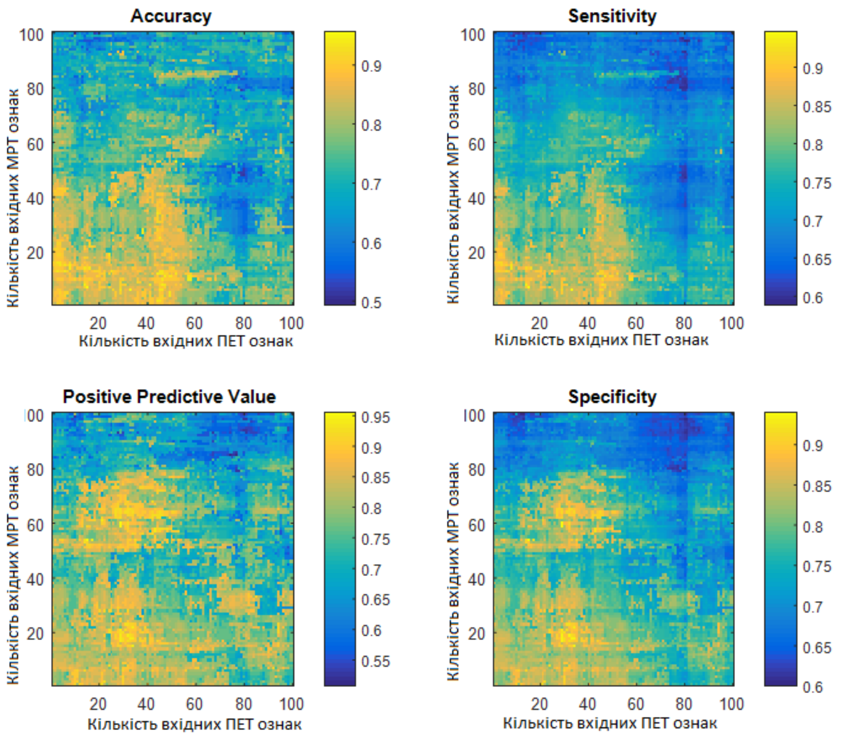
В)

Рис. 4.18., аркуш 2

Як видно з рис. 4.18, найкращою є система, заснована на використанні параметрів отриманих на основі аналізу від 8 до 24 областей інтересу МРТ-

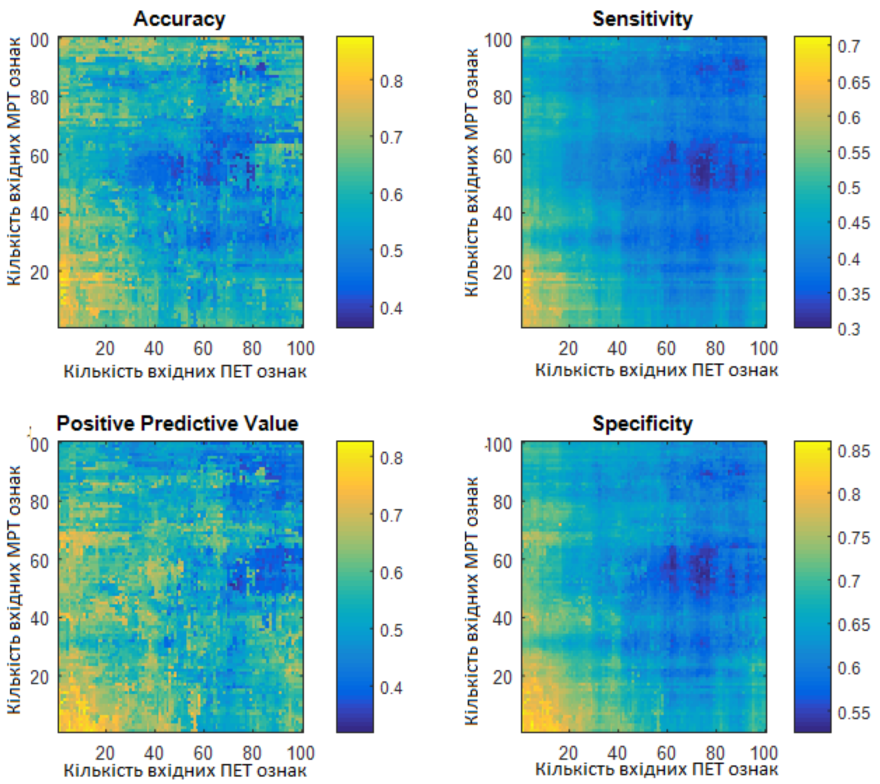
зображення та від 25 до 50 областей інтересу ПЕТ-зображення (рис. 4.18, (а)). Як видно, отримані в результаті даного експерименту мапи, є подібними до мап з попереднього експерименту, але при цьому показники досліджуваних діагностичних параметрів значно вищі, зокрема для *ранньої* стадії.

Вибір такої кількості областей інтересу приводить до того, що площа під кривою, тобто якість класифікації, сягає AUC = 0.97 для випадку діагностування пізніх стадій, та AUC = 0.9 – для ранньої стадії (рис. 4.18 (а) та рис. 4.18 (в) відповідно).

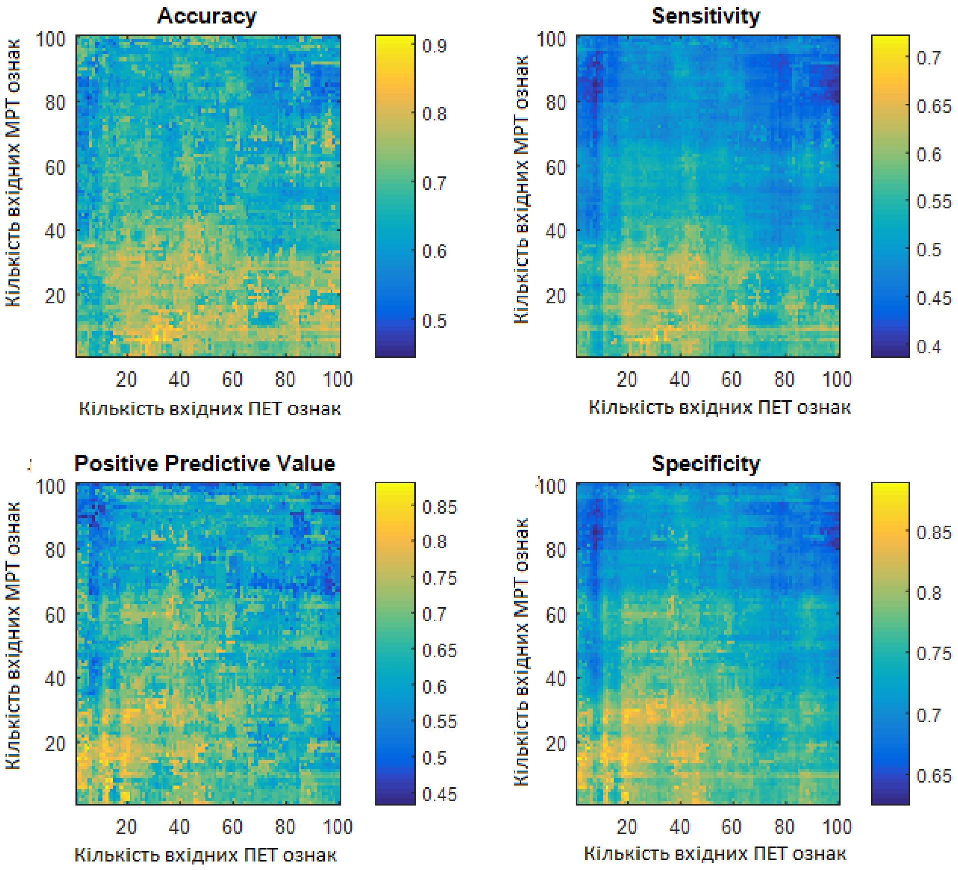


А)

Рис. 4.19. Мапи, розраховані як функція від кількості ознак, отриманих на основі МРТ- та ПЕТ-зображень, в якій колір відповідає стандартним діагностичним мірам: А) AD проти NOR; Б) MCI проти AD; В) NOR проти MCI, аркуш 1



Б)



В)

Рис. 4.19., аркуш 2

У наступному експерименті була створена система на основі ознак, отриманих за допомогою FreeSurfer, що були попередньо відсортовані за алгоритмом наведеним на рис. 3.2. Двадцять найбільш інформативних параметрів наведено у табл. 4.5.

Табл. 4.5. Двадцять найбільш інформативних параметрів розрахованих за допомогою FreeSurfer

	Параметр		Параметр
1	rh_entorhinal_area	11	rh_inferiortemporal_area
2	Right-Hippocampus	12	rh_middletemporal_area
3	lh_inferiortemporal_thickness	13	rh_inferiorparietal_area
4	Left-Hippocampus	14	rh_WhiteSurfArea_area
5	lh_middletemporal_thickness	15	lh_fusiform_thickness
6	lh_supramarginal_thickness	16	lh_superiortemporal_thickness
7	lh_inferiorparietal_thickness	17	Left-Amygdala
8	lh_MeanThickness_thickness	18	Left-Inf-Lat-Vent
9	lh_bankssts_thickness	19	lh_caudalmiddlefrontal_thickness
10	lh_entorhinal_thickness	20	rh_superiorfrontal_area

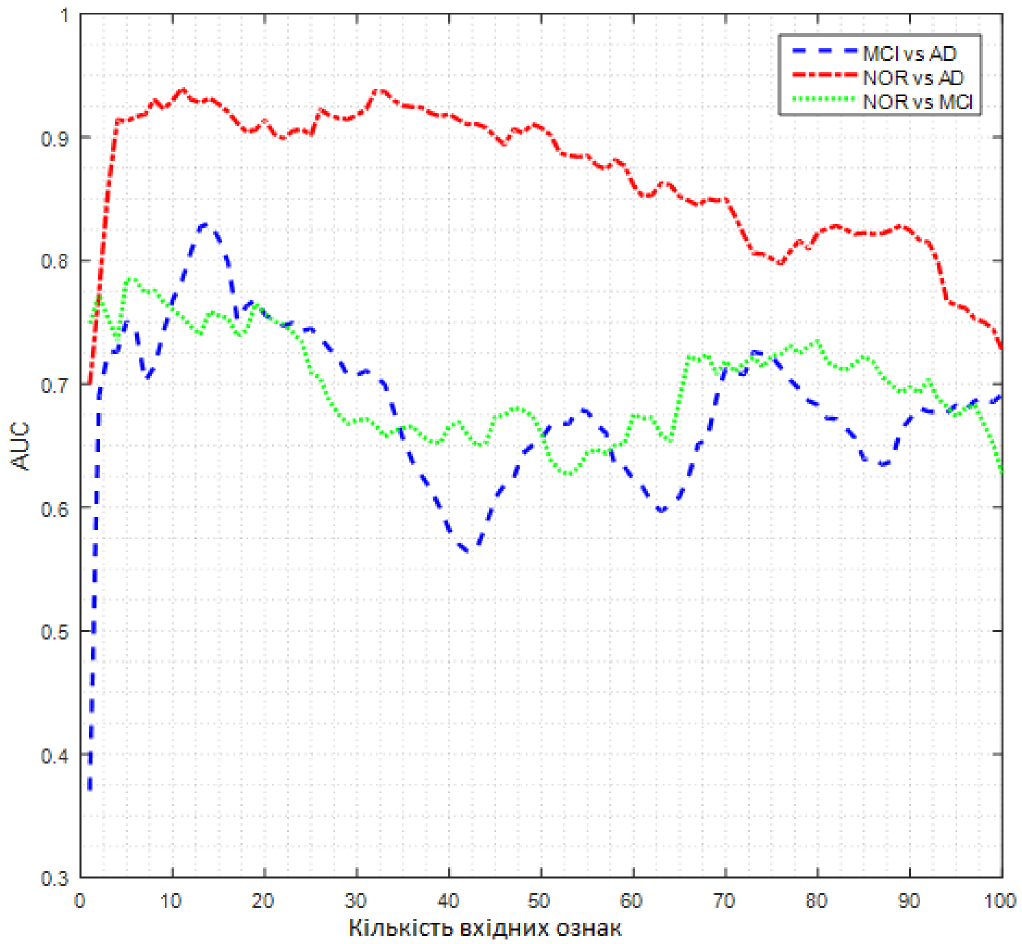


Рис. 4.20. Залежності площі під кривою помилок від кількості вхідних ознак для структурних ознак отриманих на основі МРТ з використанням FreeSurfer

Порівнюючи результати попередніх експериментів з результатами, отриманими на основі FreeSurfer, видно, що використання структурних ознак, отриманих за допомогою FreeSurfer, дає високі результати як для діагностування ХА, так і для діагностування ранньої стадії. Тому в подальшому пропонується дослідити можливість використання мультимодальних ознак отриманих на основі ПЕТ-зображень та МРТ-зображень з використанням FreeSurfer.

В роботі пропонується використовувати 15 найбільш дискримінантних ознак отриманих за допомогою FreeSurfer, як число для всіх можливих випадків діагностування (рис. 4.20).

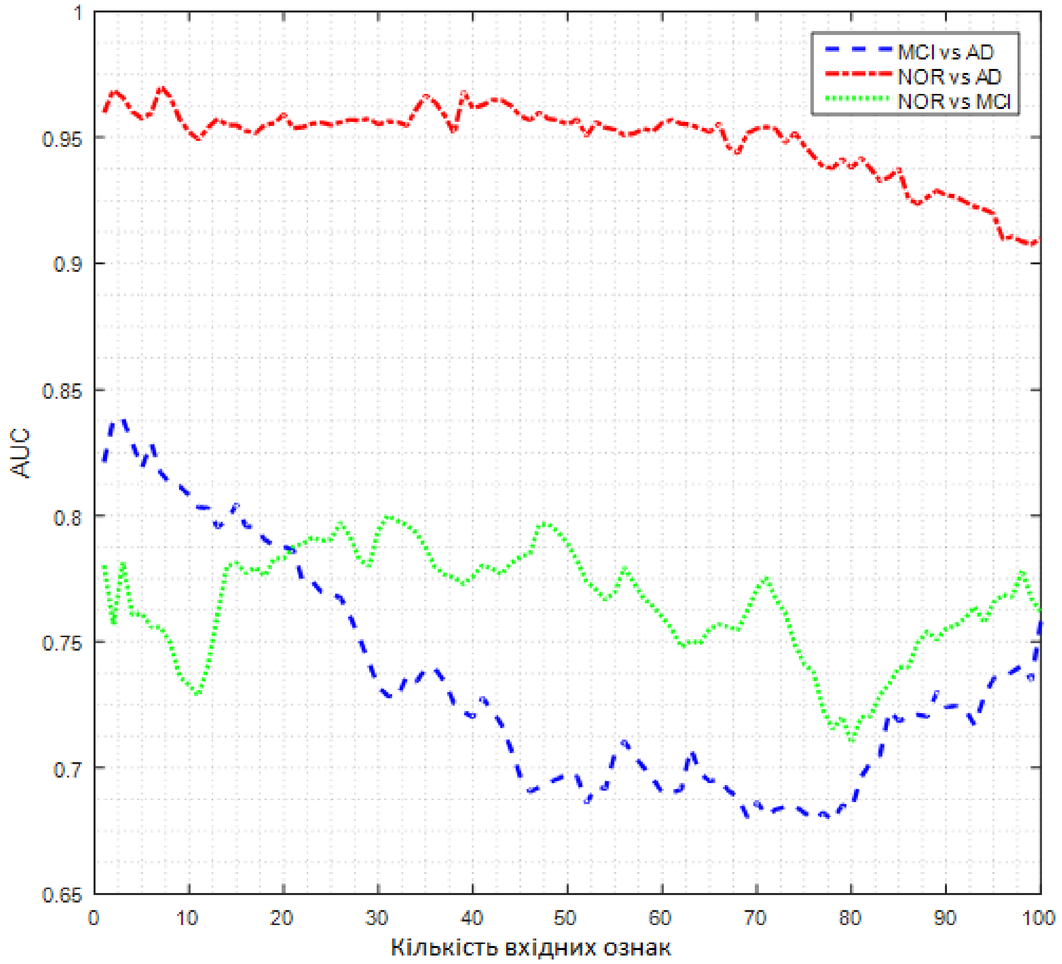


Рис. 4.21. Залежності площі під кривою помилок від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ- з використанням FreeSurfer та ПЕТ-зображень

Як видно з рис. 4.22 метод заснований на використанні ознак отриманих за допомогою FreeSurfer та ПЕТ-зображень демонструє дуже високі, але при цьому не стабільні результати, оскільки наявні суттєві флуктуації на залежностях статистичних характеристик від кількості регіонів ПЕТ-зображень.

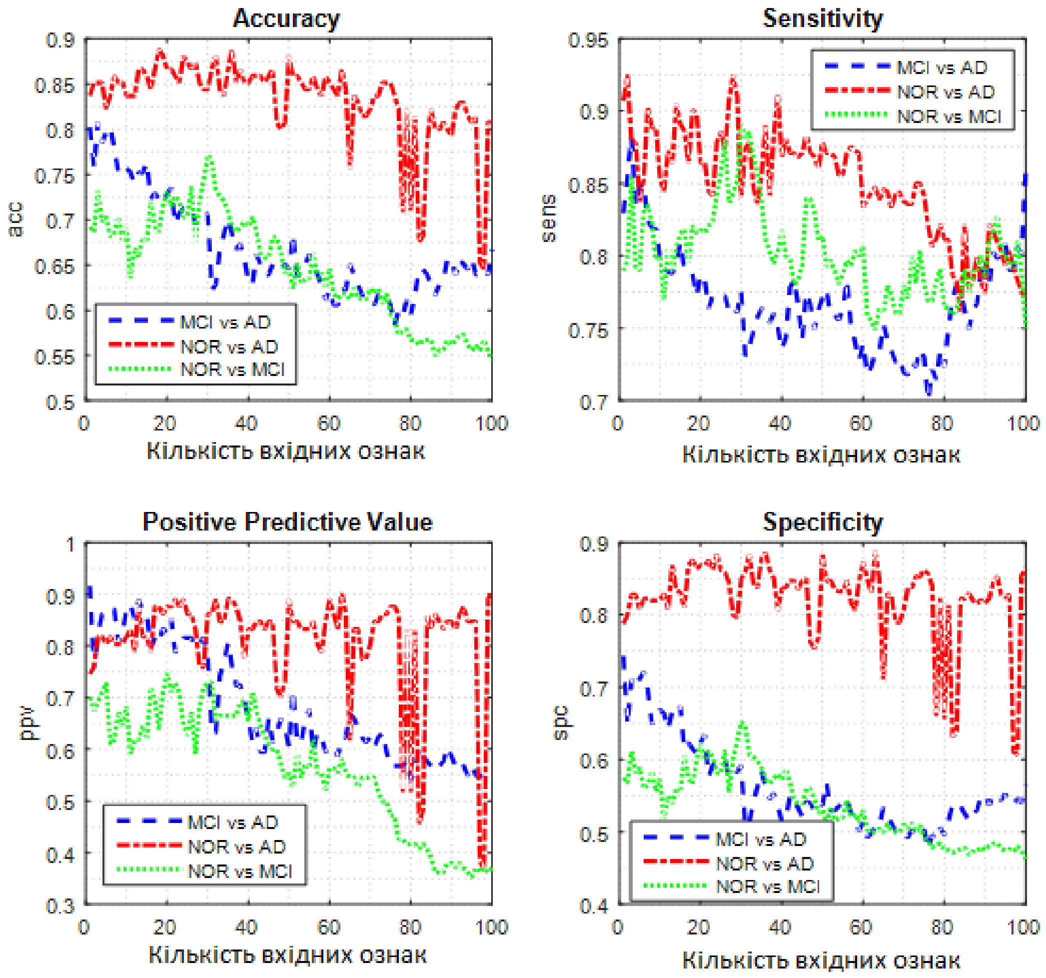


Рис. 4.22. Залежності стандартних статистичних мір від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ- з використанням FreeSurfer та ПЕТ-зображень

4.7. Висновки до розділу 4

1. Розроблено загальну структуру системи аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування ХА.
2. В ході експериментального дослідження систем на основі розробленого методу відбору та сортування областей інтересу його

апробовано на МРТ- та ПЕТ-зображеннях пацієнтів зі хворобою Альцгеймера та пацієнтів з контрольної групи з бази томографічних зображень ADNI [112]. В результаті експерименту було визначено, що на структурних та функціональних зображеннях найбільш суттєві зміни відбуваються в не завжди одних і тих самих областях. Із 40 найбільш інформативних областей наведених у таблиці 4.3 тільки 30% збігаються для структурних та функціональних зображень мозку людини. Дана інформація може бути корисна лікарям-діагностам – оскільки даним областям має бути приділена особлива увага.

3. Розроблено алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для діагностування хвороби Альцгеймера, що дозволяє обирати систему з максимальною ефективністю на основі кривої помилок.
4. На основі алгоритму вибору методу синтезу систем нечіткого логічного висновку для автоматизованого діагностування ХА за томографічними зображеннями мозку визначено, що алгоритм Subtractive Clustering має бути використано у подальших дослідженнях (точність = 0.924, проти 0.863 та 0.857 у C-means та Fuzzy Grid Partition відповідно). Використання підходу нечіткої логіки у даній роботі дозволяє розглядати задачу автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі томографічних зображень мозку, як задачу нечіткої класифікації.
5. На основі запропонованого методу аналізу томографічних зображень мозку людини на основі для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів з використанням методів відбору та сортування областей інтересу було розроблено п’ять алгоритмів, що різняться між собою комбінаціями вхідних ознак та структурами систем нечіткого логічного висновку, що дозволило проводити аналіз томографічних зображень мозку для

автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів та обрати найбільш ефективний.

6. В ході експериментального дослідження розроблених систем для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів його апробовано на МРТ- та ПЕТ-зображеннях пацієнтів зі хворобою Альцгеймера, помірними когнітивними розладами та пацієнтів з контрольної групи з бази томографічних зображень ADNI [112]. В результаті експерименту було визначено, що найкращий результат досягається при використанні мультимодальних ознак з використанням перетворення Карунена-Лоева, а саме ознак, отриманих на основі ПЕТ- та МРТ-зображень. Ефективність розробленої системи для автоматизованого діагностування на основі мультимодальних томографічних зображень характеризується такими параметрами:
   - діагностування хвороби Альцгеймера: точність = 0.967, позитивна прогностична цінність = 0.957, чутливість = 0.946, специфічність = 0.944;
   - діагностування ранньої стадії хвороби Альцгеймера (помірних когнітивних розладів): точність = 0.862, позитивна прогностична цінність = 0.881, чутливість = 0.729, специфічність = 0.889;
7. При використанні структурних параметрів отриманих на основі МРТ-зображень з використанням просторових та поверхневих структурних ознак та функціональних параметрів – на основі ПЕТ-зображень, що були розраховані безпосередньо з ПЕТ-зображень ефективність діагностування ХА характеризується наступними параметрами: точність = 0.938, позитивна прогностична цінність = 0.905, чутливість = 0.924, специфічність = 0.886 при суттєвих флуктуаціях залежностей даних діагностичних мір від кількості областей інтересу, що

використовуються в якості вхідних параметрів для системи для автоматизованого діагностування ХА.

8. При аналізі томографічних зображень мозку на основі ознак, отриманих на безпосередньо з ПЕТ- та МРТ-зображень ХА та *ранньої стадії* хвороби Альцгеймера – помірних когнітивних розладів, ефективність діагностування характеризується наступними параметрами:
   - діагностування хвороби Альцгеймера: точність = 0.932, позитивна прогностична цінність = 0.957, чутливість = 0.941 специфічність = 0.944;
   - діагностування ранньої стадії хвороби Альцгеймера (помірних когнітивних розладів): точність = 0.767, позитивна прогностична цінність = 0.880, чутливість = 0.729, специфічність = 0.889.
9. При використанні структурних параметрів отриманих на основі з використанням просторових та поверхневих структурних ознак та функціональних, що були розраховані безпосередньо з ПЕТ-зображень ефективність діагностування ХА характеризується наступними параметрами: точність = 0.769, позитивна прогностична цінність = 0.749, чутливість = 0.872 специфічність = 0.659 також при суттєвих флуктуаціях.

Результати даного розділу були опубліковані у [49,52-57].

ВИСНОВКИ

В роботі вирішено важливе науково-прикладне завдання – підвищення ефективності систем діагностування ХА, зокрема на ранній стадії, шляхом розробки нових та удосконалення існуючих методів аналізу та обробки томографічних зображень мозку. Запропоновано метод та систему, що дозволяють виконувати аналіз томографічних зображень для автоматизованого діагностування ХА засобами нечіткої логіки не лише на пізніх стадіях, а й на ранніх, а саме провести діагностування помірних когнітивних розладів. В роботі досягнуто таких наукових та практичних результатів:

1. Проаналізовано існуючі методи та засоби діагностування ХА з використанням сигналів електроенцефалограм, зображень МРТ, ПЕТ та ОФЕКТ, когнітивних тестів, та визначено, що їх основними недоліками є неможливість ефективно визначати ХА на ранніх стадіях.
2. Вперше запропоновано та досліджено метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, що дозволяє з точністю 96.7% підтвердити наявність хвороби.
3. Розроблений метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки було реалізовано у системі, яка дозволяє отримати діагностичні параметри для хвороби Альцгеймера та її ранньої стадії – помірних когнітивних розладів. Ефективність розробленої автоматизованої системи діагностування на основі мультимодальних томографічних зображень:
   - хвороба Альцгеймера: точність 96.7%, позитивна прогностична цінність 95.7%, чутливість 94.6%, специфічність 94.4%;

- ранні стадії хвороби Альцгеймера (помірні когнітивні розлади): точність 86.2%, позитивна прогностична цінність 88.1%, чутливість 72.9%, специфічність 88.9%.

4. Удосконалено метод нечіткої класифікації для застосування в системі автоматизованого діагностуванні хвороби Альцгеймера шляхом визначення порогу прийняття рішення за допомогою використання кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, який дозволяє визначити ступінь вираженості ознак хвороби Альцгеймера пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри у системі автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера, що заснована на використанні нечіткого логічного висновку.
5. На основі удосконаленого методу було розроблено алгоритм вибору діагностичного порогу на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, що дозволяє оцінити ефективність роботи системи аналізу томографічних зображень мозку для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера засобами нечіткої логіки.
6. Набув подальшого розвитку метод вибору ознак томографічних зображень мозку людини шляхом визначення найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностування хвороби Альцгеймера на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє уникнути надмірного автоматизованого діагностування та здійснити адаптацію процесу аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.
7. Розроблено алгоритм сортування та вибору ознак томографічних зображень мозку, що дозволяє визначити області мозку, які найбільше зазнають впливу хвороби Альцгеймера, та виконати автоматизоване діагностування ХА засобами нечіткої логіки, зокрема на ранній стадії,

уникаючи надмірного діагностування та адаптуючи процес аналізу зображень при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера.

8. Розроблено алгоритм синтезу систем нечіткого логічного висновку для діагностування хвороби Альцгеймера, що дозволяє обирати систему з максимальною ефективністю на основі кривої помилок.

Таким чином, можна стверджувати, що поставлені задачі вирішені, а мета роботи досягнута.

Одержані в дисертації нові результати знайшли застосування в навчальному процесі кафедри фізичної та біомедичної електроніки факультету електроніки КПІ ім. Ігоря Сікорського, а також при підготовці атестаційних робіт бакалаврів, спеціалістів та магістрів, використано у НДР КПІ ім. Ігоря Сікорського, про що зазначено вище. Результати роботи рекомендується впроваджувати в лікувально-діагностичних закладах та медичних наукових установах, а також на підприємствах з вироблення томографічного обладнання. Результати дисертаційної роботи були впроваджені та пройшли апробацію у Українському інституті стратегічних досліджень МОЗ України, та в ТМО «Психіатрія». Впровадження та використання результатів роботи підтверджується відповідними актами (додаток А-Г).

СПИСОК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ

1. Болезнь Альцгеймера [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://memini.ru/encyclopaedia/111.
2. Mayeux R. Early Alzheimer’s Disease / R. Mayeux. // New England Journal of Medicine. – 2010. – №362. – C. 2194–2201.
3. Vemuri P. Role of structural MRI in Alzheimer’s disease / P. Vemuri, C. Jack. // Alzheimer’s Research & Therapy. – 2010. – №2. – 10 с.
4. Nowotny P. Alzheimer Disease / P. Nowotny, J. Known, A. Goate. // ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES Nature Publishing Group www.els.net. – 2001. – C. doi10.1038/npg.els.0000228.
5. Querfurth H. Mechanisms of Disease: Alzheimer’s Disease / H. Querfurth, F. LaFerla. // The New England Journal of Medicine. – 2010. – №362. – C. 329–344.
6. Relationships between Hippocampal Atrophy, White Matter Disruption, and Gray Matter Hypometabolism in Alzheimer’s Disease / [N. Villain, B. Desgranges, V. Viader та ін.]. // Journal of Neuroscience. – 2008. – №28. – C. 6174–6181
7. Чухловина М. Л. Деменция. Диагностика и лечение / М. Л. Чухловина. – СПб: Питер, 2010. – 360 с.
8. Folstein M. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. / M. Folstein, S. Folstein,, P. McHugh. // Journal of Psychiatric Research. – 1975. – №12. – C. 189–198.
9. Morris J. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. / J. Morris. // Neurology. – 1993. – №43. – C. 2412–2414.
10. Оценочные (рейтинговые) шкалы [Електронний ресурс] // НЦПЗ – Режим доступу до ресурсу: http://www.psychiatry.ru/lib/54/book/28/chapter/64.
11. Niedermeyer E. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields / E. Niedermeyer, F. da Silva. – Lippincot Williams & Wilkins, 2006. – 1256 с. – ISBN 0-7817-5126-8.

12. Abou-Khalil, B. Atlas of EEG & Seizure Semiology / B. Abou-Khalil, K. E. Musilus. – Elsevier, 2006. – 250 c. – ISBN 978-0-7506-7513-0.

13. Гнездицкий В. В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга) / В. В. Гнездицкий. – М. : Медпресс-информ, 2004. – 626 с. – ISBN 5-8327-0058-9.

14. Зенков Л. Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л. Р. Зенков. – Таганрог : Издательство ТРТУ, 1996. – 358 с. – ISBN 5-230-24735-5.

15. Cho S. Y. Automatic Recognition of Alzheimer's Disease with Single Channel EEG Recordings / S. Y. Cho, B. Y. Kim // Proceedings of the 25thAnnual International Conference of the IEEE EMBS, Cancun, Mexico September 17-21,2003. – C. 2655-2668.

16. Yagneswaran S. Power Frequency and Wavelet Characteristics in Differentiating Between Normal and Alzheimer EEG / S. Yagneswaran, M. Baker, A. Petrosian // Proceedings of the Second Joint EMES/BMES Conlerence Houston,TX USA, October 23-26.2002. – C.46-47.

17. Sato A. Generalized Learning Vector Quantization / A. Sato, K. Yamada. // Advances in neural information processing systems. – 1996. – №8. – C. 423–429.

18. Petrosian A. Recurrent neural Network and Wavelet Transform based Distinction Between Alzheimer and Control EEG / A. Petrosian, D. Prokhorov, R. Schiffer // Proceeding of The First Joint BMES/EMBS Conference Serving Humanity, Advancing Technology, 13-16 October, 1999, Atlanta, Georgia USA. – C. 1185.

19. Jacques G. Multiresolution Analysis for Early Diagnosis of Alzheimer's Disease / G. Jacques, J. L. Frymiare, J. Kounis and others // Proceeding of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Francisco, CA USA, September 1-5, 2004. – C. 251-254.

20. De Bock Th. J. Early Detection of Alzheimer’s Disease Using Nonlinear Analysis of EEG via Tsillis Entropy / Th. J. De Bock, S. Das, M. Mhsin, and others // Conference Proceeding BSEC 2010 BRAiN, Oak Ridge, TN USA, 25-26 May, 2010. – C. 1-4.

21. Wan B. Electroencephalogram Mutual Information Entropy Analysis for Alzheimer’s Disease / B. Wan, X. Gao, X. Liu and others // International Conference on Electrical and Control Engineering (ICECE), Yichang, China, 16-18 September, 2011. – C. 4486-4489.

22. Abasolo D. Electroencephalogram Background Activity Characterization with Approximate Entropy and Auto Mutual Information in Alzheimer’s Disease Patients / D. Abasolo, R. Hornero, P. Escuerdo // Proceeding of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS Cite Internationale, Lyon, France, 23-26 August, 2007. – C. 6191-6194

23. Neiman E. EEG in Dementia and Encephalopathy [Електронний ресурс] / E. Neiman // Medscape – Режим доступу до ресурсу: http://emedicine.medscape.com/article/1138235-overview.

24. Magnetic Resonance Imaging (MRI Scan) / W. C. Sheil // MedicineNet.com.27 April, 2012. – Режим доступу : http://www.medicinenet.com/mri_scan/article.htm

25. Novelline,R. A.Squire’s fundamentals of radiology / R. A. Novelline. – Harvard University Press, 2004. – 660 c. – ISBN 0-674-83339-2.

26. Zhang Y. A hybrid method for MRI brain image classification / Y. Zhang, Zh. Dong, L. Wu // Expert System with Applications 38 (2011). – C. 1049-1053. – doi:10.1016/j.eswa.2011.02.012.

27. Lahmiri S. Automatic Brain MR Images Diagnosis Based on Edge Fractal Dimension and Spectral Energy Signature / S. Lahmiri, M. Boukadoum // 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Diego, California USA, 28 August – 1 September, 2012. – C. 6243-6246.

28. Aggarwal N. First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images / N. Aggarwal, R. K. Agrawal // Journal of Signal and Information Processing, 3, 2012. – С. 146-153.

29. Martínez E. Classication of Mild Cognitive Impariment and Alzheimer\'s Disease Patients: a Multiscale and Multivariate SVM Approach [Електронний ресурс] / Eduard Vilaplana Martínez // École Polytechnique Fédérale de Lausanne. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: http://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/16153/MT_Eduard_Vilaplana_Martinez.pdf?sequence=4.

30. Single-photon-emission computed tomography (SPECT) in neurotologic assessment: a preliminary report / [R. Sataloff, S. Mandel, E. Muscal та ін.]. // The American Journal of Otology. – 1996. – №6. – С. 909–916.

31. Rahmim A. Review article: PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges / A. Rahmim, H. Zaidi // Nuclear Medicine Communications Vol. 29 (3), 2008. – С. 193-207.

32. Alvarez I. Alzheimer’s diagnosis using eigenbrains and support vector machine / J. M. Gorriz, J. Ramirez, D. Sals-Gonzalez //Electronic Letters Vol. 45 (7), 26 March, 2009. – С. 342-343.

33. Automatic Computer Aided Diagnosis Tool using Component-based SVM / [J. M. Gorriz, J. Ramirez, A. Lassl та ін] // Nuclear Science Symposium Conference Record 2008, Dresden, Germany, 19-25 October, 2008. – С. 4392-4395.

34. Computer aided diagnosis system for the Alzheimer’s disease based on partial least squares and random forest SPECT image classification / [J. Ramírez, J. Górriz, F. Segovia та ін.]. // Neuroscience Letters. – 2010. – №472. – С. 99–103.

35. A comparative study of feature extraction methods for the diagnosis of Alzheimer’s disease using the ADNI database / [F. Segovia, J. Górriz, J. Ramírez та ін.]. // Neurocomputing. – 2012. – №75. – С. 64–71.

36. Multimodal classification of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / [D. Zhang, Y. Wang, L. Zhou та ін.]. // NeuroImage. – 2011. – №55. – С. 856–867.

37. Padilla P. Alzheimer's disease detection in functional images using 2D Gabor wavelet analysis / P. Padilla, J. M. Gorriz, J. Ramirez, R. Chaves // Electronic Letters Vol. 46 (8), 15 April 2010. – С.556-558.

38. Computer aided diagnosis of the Alzheimer's Disease combining SPECT-based feature selection and Random forest classifiers / [J. Ramirez, R. Chaves, J. M. Gorriz, та ін.] // Nuclear Science Symposium Conference Record 2009, Orlando, FLO, USA, 24 October - 1 November, 2009 . – С. 2738-2742.

39. SPECT image classification using random forests / [J. Ramirez, J. M. Gorriz, R. Chaves та ін.] // Electronic Letters Vol. 45 (12), 4 June 2009. – С.604-605.

40. Automatic tool for Alzheimer's diagnosis using PCA and Bayessian classification rules / [M. Lopez, J. Ramirez, J. M. Gorriz та ін.] // Electronic Letters Vol. 45 (8), 9 April 2009. – С.389-391.

41. Multivariate approaches for Alzheimer's disease diagnosis using Bayesian classifiers / [M. Lopez, J. Ramirez, J. M. Gorriz та ін.] // Nuclear Science Symposium Conference Record 2009, Orlando, FLO, USA, 24 October - 1 November, 2009 . – С. 3190-3193.

42. Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machines / [I. Álvarez, J. Górriz, J. Ramírez та ін.]. // Bio-Inspired Systems: Computational and Ambient Intelligence. Springer. – 2009. – С. 973–980.

43. Крашений, І. Е. Інженерні методи діагностики хвороби Альцгеймера / І. Е. Крашений // Электроника и связь, 1(78), 2014. – С. 15-25.

44. Крашеный, И. Э. Мультиуровневая система классификации томографических изображений для диагностики болезни Альцгеймера / И. Э. Крашеный // «Кардиостим-2014», 27 февраля - 1 марта : Сборник тезисов - Санкт-Петербург 2014. С. 72.

45. Крашений, І.Е. Аналіз МРТ-зображеньт людини за допомогою перестворення Карунена-Лоева для діагностики хвороби Альцгеймера / І. Е. Крашений // Пятый Международный Радиоэлектронный Форум «ПРИКЛАДНАЯ РАДИОЭЛЕКТРОНИКА. СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ», 14-17 жовтня 2014. – С. 30-32.

46. Пат. 108030 України на корисну модель , МПК A61B 6/02 (2006.01). Спосіб аналізу томографічних зображень мозку / І.Е. Крашений; № u201600675 ; Заявл. 28.01.16. Опубл. 24.06.16, Бюл. № 12.

47. Використання перетворення Карунена-Лоева для аналізу МРТ-зображень людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 5(82), 2015. – С. 57-62.

48. Krashenyi, I. Study of Alzheimer’s disease classification performance in fuzzy system / I. Krashenyi, A. Popov // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об’єктів, 7-9 листопада, 2014, Кременчук, Україна, Матеріали конференції. – С. 85-87.

49. Використання методів кластеризації в системах нечіткого виводу для діагностики хвороби Альцгеймера на основі ПЕТ-зображень/ І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 2(91), 2016. – С. 56-62.

50. Fuzzy computer-aided Alzheimer’s disease diagnosis based on MRI data / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz. // Current Alzheimer Research, 13(5), 2016. – С. 545-556.

51. Метод діагностики хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Электроника и связь, 3(92), 2016. – С. 70-81.

52. Application of fuzzy logic for Alzheimer’s disease diagnosis / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // Signal Processing Symposium (SPSympo), 10-12 June 2015, Debe. – С. 1-4.

53. Fuzzy classification of Alzheimer's Disease using statistical moments / I. Krashenyi, J. Ramírez, A. Popov, J. M. Górriz // 2015 IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 21-24 April 2015, Kiev. – C. 409-412.

54. Крашений І. Е. Автоматична діагностика хвороби Альцгеймера на основі даних локального розподілу сірої речовини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Фізичні процеси та поля технічних і біологічних об'єктів, 6-8 листопада 2015, Кременчук, Україна, Матеріали конференції . – С. 53-54.

55. Крашений, І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера на основі класифікації ПЕТ-зображень мозку людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов // Всеукраїньска науоково-технічна конференція «Актуальні проблеми автоматики та приладобудування», 10-11 грудня 2015, Харків. – С. 41-42.

56. Крашений І. Е. Діагностика хвороби Альцгеймера за допомогою мультимодальних томографічних зображень мозку людини / І.Е. Крашений, Д.В. Домашенко // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 119-123.

57. Fuzzy Computer-aided Diagnosis of Alzheimer's Disease Using MRI and PET Statistical Features / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Gorriz // 2016 IEEE 36th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO), 19-21 April 2016, Kiev. – C. 187-191.

58. Домашенко Д. В. Знаходження інформативних зон кори головного мозку людини для діагностики хвороби Альцгеймера / Д. В. Домашенко, І. Е. Крашений // IX Міжнародна Науково-Технічна Конференція Молодих Вчених «Електроніка-2016», 13-15 квітня 2016, Київ, Україна С. 115-119.

59. Zadeh L. Fuzzy sets / L. Zadeh. // Information and control. – 1965. – №8. – C. 338–353.

60. Zadeh L. Fuzzy algorithms / L. Zadeh. // Information and control. – 1968. – №12. – C. 94–102.

61. Zadeh L. Fuzzy sets versus probability / L. Zadeh. // Proceedings of the IEEE. – 1980. – №68. – С. 421.

62. Рыжов А. П. Элементы теории нечетких множеств и ее приложений / А. П. Рыжов. – М. : Диалог-МГУ, 1998. – 81 с.

63. Кофман А. Введение в теорию нечетких множеств: Пер. с франц. / А. Кофман. – М. : «Радио и связь», 1982. – 432 с.

64. Яхъяева Г. Э. Нечеткие множества и нейронные сети: Учебное пособие / Г. Э. Яхъяева. – М. :БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 316 с. – ISBN 5-94774-510-0.

65. Макеева А.В. Основы нечеткой логики. Учебное пособие для вузов / А. В. Макеева. – Н. Новгород : ВГИПУ, 2009. – 59 с.

66. Рогозин О. В. Метод нечеткого вывода решения в задаче подбора программного обеспечения на основе качественных характеристик этого обеспечения как объекта инвестиций, ч.1 / О. В. Рогозин // Приборы, методы и технологии, №2, 2009. – С. 45-54.

67. Рогозин, О. В. Метод нечеткого вывода решения в задаче подбора программного обеспечения на основе качественных характеристик этого обеспечения как объекта инвестиций, ч.2 / О. В. Рогозин // Приборы, методы и технологии, №3, 2009. – С. 43-49.

68. Sharma D. Designing and modeling fuzzy control Systems / D. Sharma. // International Journal of Computer Applications. – 2011. – №16. – С. 46–53.

69. Hu Y. Simple Fuzzy Grid Partition for Mining Multiple-level Fuzzy Sequential Patterns / Y.-C. Hu. // Cybernetics and Systems. – 2007. – №38. – С. 203–228.

70. Bezdek J. The fuzzy c-means clustering algorithm / J. Bezdek, R. Ehrlich, W. Full. // Computers & Geosciences. – 1984. – №10. – С. 191–203.

71. Bezdek J. Pattern recognition with fuzzy objective function algorithms / J. Bezdek. – New York: Springer, 1981. – 256 с.

72. Cannon R. Efficient implementation of the fuzzy c-means clustering algorithms / R. Cannon, J. Dave, J. Bezdek. // IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. – 1986. – №2. – С. 248–255.

73. Lloyd S. Least squares quantization in PCM. / S. Lloyd // IEEE Transactions on Information Theory –1982. – №28. – С.129–137.

74. Yager R. Approximate clustering via the mountain method / R. Yager, D. Filev. // IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics. – 1994. – №24. – С. 1279–1284.

75. Babuška R. Fuzzy clustering algorithms with applications to rule extraction / R. Babuška // Fuzzy Systems in Medicine / Robert Babuška. – Berlin: Springer, 2012. – С. 139–173.

76. Воронцов К. В. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов / К. В. Воронцов // Математические вопросы кибернетики / К. В. Воронцов. – М. : Физматлит, 2004. – (Математические вопросы кибернетики). – С. 5–36.

77. Rice J. Mathematical Statistics and Data Analysis (with CD Data Sets) (Available 2010 Titles Enhanced Web Assign) / Rice. – Belmont: Thomson/Brooks/Cole, 2007. – 688 с. – (Duxbury advanced series).

78. Эфрон Б. Нетрадиционные методы многомерного статистического анализа / Б. Эфрон. – М.: Финансы и статистика, 1988. – 263 с.

79. Metz C. Basic principles of ROC analysis / Metz. // Seminars in Nuclear Medicine. – 1978. – №11. – С. 283–298.

80. Fawcett T. An introduction to ROC analysis / Fawcett. // Pattern Recognition Letters. – 2006. – №27. – С. 861–874.

81. Powers D. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation / Powers. // Journal of Machine Learning Technologies. – 2011. – №2. – С. 37–63.

82. Статистические методы анализа в клинической практике / П. О.Румянцев, В. А. Саенко, У. В. Румянцева, С. Ю. Чекин. – Обнинск: ГУ РМНЦ РАМН. – 46 с.

83. Goutte C. A probabilistic interpretation of precision, recall and F-score, with implication for evaluation / C. Goutte, F. Gaussier. // Advances in Information Retrieval. – 2005. – №3408. – С. 345–359.

84. Оценка качества работы классификаторов [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://cgm.computergraphics.ru/content/view/106.

85. Langford J. Quantitatively Tight Sample Complexity Bounds : дис. докт. / Langford, 2002. – 124 с.

86. Mullin M. Complete Cross-Validation for Nearest Neighbor Classifiers / Mullin. // Proceedings of International Conference on Machine Learning. – 2000. – С. 1137–1145.

87. Arlot S. A survey of cross-validation procedures for model selection. Statistics Surveys / S. Arlot, A. Celisse. // Statistics Surveys. – 2010. – №4. – С. 40–79.

88. Geisser S. Predictive inference: an introduction / Geisser. – New York: Chapman & Hall, 1993. – 240 с.

89. Kohavi R. A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection / Kohavi. // 14th international joint conference on Artificial intelligence. – 1995. – №2. – С. 1137–1143.

90. Kaur A. Compari son of Mamdani - Type and Sugeno - T ype Fuzzy Inference Systems for Air Conditioning System / A. Kaur, A. Kaur. // International Journal of Soft Computing and Engineering (IJSCE). – 2012. – №2. – С. 323–325.

91. Atlases [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases .

92. Decreased volume of left and total anterior insular lobule in schizophrenia / [N. Makris, J. Goldstein, D. Kennedy та ін.]. // Schizophr Res. – 2006. – №83. – С. 155–171.

93. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder / [J. Frazier, S. Chiu, J. Breeze та ін.]. // Am J Psychiatry. – 2005. – №162. – C. 1256–1265.

94. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest / [R. Desikan, F. Ségonne, B. Fischl та ін.]. // Neuroimage. – 2006. – №31. – C. 968–980.

95. Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: sex effects and genetic vulnerability / [J. Goldstein, L. Seidman, N. Makris та ін.]. // Biol Psychiatry. – 2007. – №15. – C. 935–945.

96. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data / [S. Eickhoff, K. Stephan, H. Mohlberg та ін.]. // Neuroimage. – 2005. – №25. – C. 1325–35.

97. Testing anatomically specified hypotheses in functional imaging using cytoarchitectonic maps / S.Eickhoff, S. Heim, K. Ziles, K. Amunts. // Neuroimage. – 2006. – №32. – C. 570–582.

98. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited / [S. Eickhoff, T. Paus, S. Caspers та ін.]. // Neuroimage. – 2007. – №36. – C. 511–521.

99. Klein A. 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol / A. Klein, J. Tourville. // Frontiers in Neuroscience. – 2012. – №6. – C. 1–12.

100. An anatomically comprehensive atlas of the adult human brain transcriptome / [M. Hawrylycz, E. Lein, A. Guillozet-Bongaarts та ін.]. // Nature. – 2012. – №489. – C. 391–399.

101. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: Validation of the Lancaster transform / [A. Laird, J. Robinson, K. McMillan та ін.]. // Neuroimage. – 2010. – №51. – C. 677–683.

102. Using the Talairach atlas with the MNI template / M. Brett, K. Christoff, R. Cusack, J. Lancaster. // Neuroimage. – 2001. – №13. – C. 85.

103. Alemán-Gómez Y. IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping / Y. Alemán-Gómez, L. Melie-García, P. Valdés-Hernandez. // Neuroimage (CD-Rom in NeuroImage). – 2006. – №27.

104. Проверка статистических гипотез [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://www.machinelearning.ru/wiki/index.php?title=%D0%9F%D1%80%D0%BE%D0%B2%D0%B5%D1%80%D0%BA%D0%B0_%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%81%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%B5%D1%81%D0%BA%D0%B8%D1%85_%D0%B3%D0%B8%D0%BF%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%B7.

105. Кобзарь А. И. Прикладная математическая статистика / А. И. Кобзарь. – М. : Физматлит, 2006. – 816 с. – (Для инженеров и научных работников.).

106. Student. THE PROBABLE ERROR OF A MEAN / Student. // Biometrika. – 1908. – №6. – С. 1–25.

107. Ахмед, Н. Ортогональные преобразования при обработке цифровых сигналов / Н. Ахмед, К.Р. Рао, – М. : «Связь», 1980. –248 с.

108. Sharing Alzheimer's Research Data with the World [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://adni.loni.usc.edu/ .

109. Ashburner J. Voxel-Based Morphometry—The Methods / J. Ashburner, K. Friston. // Neuroimage. – 2000. – №11. – С. 805–821.

110. Poldrack R. Handbook of functional MRI data analysis / R. Poldrack, J. Mumford, T. Nichols., 2011. – 238 с.

111. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach / [K. Friston, A. Holmes, Worsley та ін.]. // Human brain mapping. – 1994. – №2. – С. 189–210.

112. ADNI Procedures, Protocols and Grants [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://www.adni-info.org/Scientists/ADNIStudyProcedures.html.

113. SPM8 [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8/.

114. FreeSurfer Software Suite [Електронний ресурс] – Режим доступу до ресурсу: http://freesurfer.net/.

115. Rifkin R. In Defense of One-Vs-All Classification / R. Rifkin, A. Klautau. // Journal of Machine Learning Research. – 2004. – №5. – С. 101–141.

ДОДАТОК А

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора
ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»
Слабкий Г.О.
"____"__________2016 р.

Акт
впровадження результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. в діяльність ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

Комісія фахівців ДУ «Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України» склала цей акт про практичне використання результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. «Метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для діагностування хвороби Альцгеймера».

Використання результатів наукових досліджень Крашеного І.Е., а саме:

- розробленого методу нечіткої класифікації, що застосовується при автоматизованому діагностуванні хвороби Альцгеймера з визначенням порогу прийняття рішення на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності, дозволило визначити ступінь вираженості ознак хвороби Альцгеймера пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри у аналізі томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки;
- розробленої методики визначення ознак томографічних зображень мозку шляхом застосування методу головних компонент дозволило отримати нові ознаки для автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера засобами нечіткої логіки.

Впровадження результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. в практику дозволило підвищити ефективність діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів в медичній практиці.

Цей акт не є підставою для отримання винагороди.

Акт складений для пред'явлення в спеціалізовану вчену раду Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» у зв'язку з захистом дисертації Крашеним І.Е. за спеціальністю 05.11.17 – «Біологічні та медичні прилади і системи».

Заступник з наукової роботи
«Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»
д.р.мед.наук, проф. Дзюба О.М.

ДОДАТОК Б

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ТМО «Психіатрія»
у місті Києві
Мішиєв В.Д.
«17» 11. 2016 р.

Акт
впровадження результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е.
в ТМО «ПСИХІАТРІЯ» у місті Києві

Комісія фахівців ТМО «Психіатрія»у місті Києві склала цей акт про практичне використання результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. «Метод аналізу томографічних зображень мозку на основі нечіткої логіки для діагностування хвороби Альцгеймера».

Використання результатів наукових досліджень Крашеного І.Е., а саме :

- розробленого методу аналізу томографічних зображень мозку людини на основі нечіткої логіки, дозволило розширити можливості діагностування хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів;
- розробленого алгоритму визначення ознак томографічних зображень методом головних компонент в системах автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера на основі нечіткої логіки, особливістю якого є зменшення розмірності простору ознак, та алгоритму вибору оптимального діагностичного порогу на основі кривої помилок та критерія гармонічного середнього чутливості та специфічності дозволило підвищити точність системи автоматизованого діагностування хвороби Альцгеймера.

Таким чином, впровадження результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. дозволяє покращити якість прийняття діагностичного рішення щодо наявності хвороби Альцгеймера та помірних когнітивних розладів.

Дійсний акт не є підставою для одержання винагороди.

Акт складений для пред'явлення в спеціалізовану вчену раду Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут» у зв'язку з захистом дисертації Крашеним І.Е. за спеціальністю 05.11.17 – «Біологічні та медичні прилади і системи».

Відповідальний за впровадження
заступник директора з медичної частини — Ігнатов М. Ю.

ДОДАТОК В

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Перший проректор

КПІ ім. Ігоря Сікорського

__________ Ю.І. Якименко

“08” ____12____ 2016 р.

АКТ

впровадження результатів дисертаційної роботи І.Е. Крашеного в навчальний процес факультету електроніки Національного технічного університету України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”

Комісія спеціалістів кафедри фізичної та біомедичної електроніки Національного технічного університету України “Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського ” склала цей акт про те, що в навчальному процесі при підготовці фахівців за напрямком 6.050801 “Мікро- та наноелектроніка” та за спеціальностями 8.05080102 “Фізична та біомедична електроніка” використовуються результати наукових досліджень, проведених у дисертаційній роботі І.Е. Крашеного «МЕТОД АНАЛІЗУ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МОЗКУ НА ОСНОВІ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА», а саме:

– новий метод на основі нечіткої логіки для автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера на основі ознак, отриманих з томографічних зображень мозку, а також структури програмного комплексу на основі апарату нечіткої логіки, що дозволяє проводити автоматичну діагностику

хвороби Альцгеймера, а також помірних когнітивних розладів – у дисциплінах «Теорія сигналів», «Теорія біомедичних сигналів», «Біомедичні електронні системи»;

– метод сортування найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностики хвороби Альцгеймера на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв – при підготовці атестаційних робіт бакалаврів, спеціалістів та магістрів.

Впровадження результатів дисертаційної роботи І.Е. Крашеного «МЕТОД АНАЛІЗУ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МОЗКУ НА ОСНОВІ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА» в навчальний процес дозволило застосувати новітні теоретичні та практичні розробки в галуззі методів та засобів обробки біомедичних зображень у навчальній та науковій діяльності студентів, та, як наслідок, підвищити рівень підготовки фахівців на кафедрі фізичної та біомедичної електроніки.

Зав. каф. ФБМЕ, д.т.н., проф. В.І. Тимофєєв

Декан ФЕЛ, д.т.н., проф. В.Я. Жуйков

ДОДАТОК Г

"ЗАТВЕРДЖУЮ"
Проректор з наукової роботи
Національного технічного
університету України
"Київський політехнічний інститут
ім. Ігоря Сікорського"
_______________ М.Ю. Ільченко
"___" __________ 2016 р.

АКТ

використання результатів дисертаційної роботи Крашеного Ігоря Едуардовича у науково-дослідній роботі "Методи уні- та мультиваріативного аналізу біомедичних сигналів", що виконується у Національному технічному університеті України "Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського "

Комісія у складі декана факультету електроніки, д.т.н., проф. В.Я Жуйкова, завідувача кафедри ФБМЕ, д.т.н., проф. В.І. Тимофєєва, заст. зав. кафедри ФБМЕ, к.т.н., доц. В.А. Казміренка Національного технічного університету України "Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського" склала цей акт про те, що результати наукових досліджень, виконаних у дисертаційній роботі І.Е. Крашеного на тему: «МЕТОД АНАЛІЗУ ТОМОГРАФІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ МОЗКУ НА ОСНОВІ НЕЧІТКОЇ ЛОГІКИ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА», використовуються у ініціативній НДР «Методи уні- та мультиваріативного аналізу біомедичних сигналів» (державний реєстраційний номер 0114U002051), а саме:

- метод на основі нечіткої логіки для автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера на основі ознак, отриманих з томографічних зображень мозку, який дозволяє покращити характеристики ефективності діагностики для хвороби Альцгеймера та її ранньої стадії (помірних когнітивних розладів);

- метод визначення оптимального порогу автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера на основі кривої помилок та гармонічного середнього чутливості та специфічності, який дозволяє оптимально визначити ступінь вираженості ознак ХА пацієнта та оцінити стандартні діагностичні міри діагностики у системі автоматизованої діагностики ХА, що заснована на використанні нечіткого виводу;
- метод сортування найбільш дискримінантних областей інтересу томографічних зображень мозку та розрахунку ознак для діагностики хвороби Альцгеймера на основі анатомічних атласів та статистичних критеріїв, який дозволяє знизити можливість надмірної діагностики та підвищити статистичні показники якості автоматизованої діагностики ХА;
- алгоритм вибору, відбору та сортування ознак томографічних зображень мозку, що дозволяє уникаючи надмірної діагностики визначити області мозку, що найбільш зазнають впливу хвороби Альцгеймера та виконати діагностику хвороби.

Таким чином, впровадження результатів дисертаційної роботи Крашеного І.Е. дозволило покращити ефективність прийняття діагностичного рішення діагностики хвороби Альцгеймера, зокрема на ранніх стадіях.

Декан факультету електроніки, д.т.н., проф. — В.Я. Жуйков

Зав. каф. ФБМЕ, д.т.н., проф. — В.І. Тимофєєв

Заст. зав. каф. ФБМЕ, к.т.н., доц. — В.А. Казміренко