

УДК 616-073.96-092-08:681.3

Метод автоматического выделения многоочагового МРТ-паттерна у пациентов с рассеянным склерозом, основанный на применении искусственных нейронных сетей

*Косик И. И., Андреева М. А., Федулов А. С., Карапетян Г. М.,
Ермаков В. В., Цвирко В. Н.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Диссеминация очагов демиелинизации в центральной нервной системе, так называемая диссеминация в пространстве является обязательным критерием для постановки диагноза клинически подтвержденного рассеянного склероза. Для определения количества очагов, их размеров, стадии эволюции (активное воспаление, глиоз) и локализации необходимо по возможности точно выделять на МРТ-изображении границы участков разрушения нервной ткани. При многоочаговом поражении этот процесс является чрезвычайно трудоемким и времязатратным, поскольку контуры выделяемых участков, как правило, слабоконтрастны, а само выделение в медицинской практике осуществляется вручную и требует серьезного напряжения внимания врача-специалиста. В статье описан основанный на применении сверточной нейронной сети метод полной автоматизации процедуры сегментации очагов демиелинизации на МРТ-сканах головного мозга.

Ключевые слова: рассеянный склероз, нейронные сети, автоматическая сегментация очагов демиелинизации.

Введение. Рассеянный склероз — тяжелое заболевание центральной нервной системы, ведущее к инвалидности, в том числе лиц молодого, трудоспособного возраста. Активизация исследований данной патологии во всем мире связана с недостаточной изученностью патогенеза и ростом частоты ее встречаемости. Характерным проявлением рассеянного склероза является очаговое поражение центральной нервной системы, обусловленное ауторегрессией против белка миелина в головном и спинном мозге [1]. Возникающие при этом склеротические бляшки (очаги демиелинизации), рассредоточенные вдоль мелких вен головного мозга, в мозжечке, в спинном мозге, а также в зрительных и других черепно-мозговых нервах, становятся важным диагностическим признаком рассеянного склероза. Роль наиболее эффективного на сегодняшний день инструмента визуализации участков демиелинизации играет магнитно-резонансная томография [2]. Однако для оценки состояния патологического процесса одной визуализации очагов на МРТ-срезах недостаточно. Она должна быть дополнена данными о размерах очагов, их интенсивности и локализации. Для получения этой информации очаги прежде всего необходимо выделить. В подавляющем большинстве случаев их границы размыты и обладают слабой контрастностью на фоне вещества мозга. Поэтому выделение на МРТ-изображении патологических участков становится максимально трудоемким, затратным по времени и в то же время наиболее ответственным этапом, от точности результатов которого в значительной степени зависит точность диагностического заключения. Между тем в медицинской практике сегментация очагов осуществляется интерактивно либо ручными методами (оконтуриванием), либо полуавтоматическими. В обоих случаях врач-специалист сначала должен визуально, по уровню яркости и расположению, определить, является ли тот или иной участок МРТ-среда информативным и лишь после этого провести процедуру выделения. Учитывая, что при этом приходится анализировать по меньшей мере 120 срезов (50+40+30 в трех ортогональных проекциях), несложно понять, насколько утомительна такая работа. Это не может не сказаться на точности результатов. Особенно при исследовании многоочаговых паттернов. Повышению производительности и точности диагностического исследования за счет полной автоматизации процедуры сегментации может способствовать внедрение прогрессивных методов анализа МРТ-изображения, опирающихся на возможности искусственного интеллекта.

Цель работы — представление альтернативного традиционному способу автоматической сегментации информативных объектов на МРТ-срезах с помощью компьютерной нейронной сети, реализованного в Белорусском государственном медицинском университете специалистами кафедры нервных и нейрохирургических болезней совместно с лабораторией информационно-компьютерных технологий НИЧ при проведении научных исследований в рамках Государственной научно-технической программы «Новые методы оказания медицинской помощи».

Материалы и методы. Объектом исследования являются представленные в формате Dicom МРТ-серии пациентов с рассеянным склерозом и другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Для получения исходных данных использовались магнитно-резонансные томографы с индукцией магнитного поля не менее 1,5Тл. Из представленного начального набора данных были сформированы в разных режимах (T1, T2, Flair) МРТ-серии 80 пациентов. Непосредственно в сравнительное исследование включены 30 пациентов, имевших не менее двух МРТ-исследований в динамике.

Выбор архитектуры нейронной сети. При выборе варианта максимально полной автоматизации процедуры сегментации патологических участков на МРТ-сканах, был сделан упор на подборе архитектуры сверточной нейронной сети (СНС) и стратегии ее обучения, которые бы позволили получать высокую отдачу при ограниченной по объему начальной выборке. Архитектура сети (рисунок 1) состоит из сужающегося участка для захвата контекста, и практически симметричного ему расширяющегося участка, позволяющего получить более точную локализацию и контуры объектов. Подобная организация сети имеет название U-Net [3, 5].

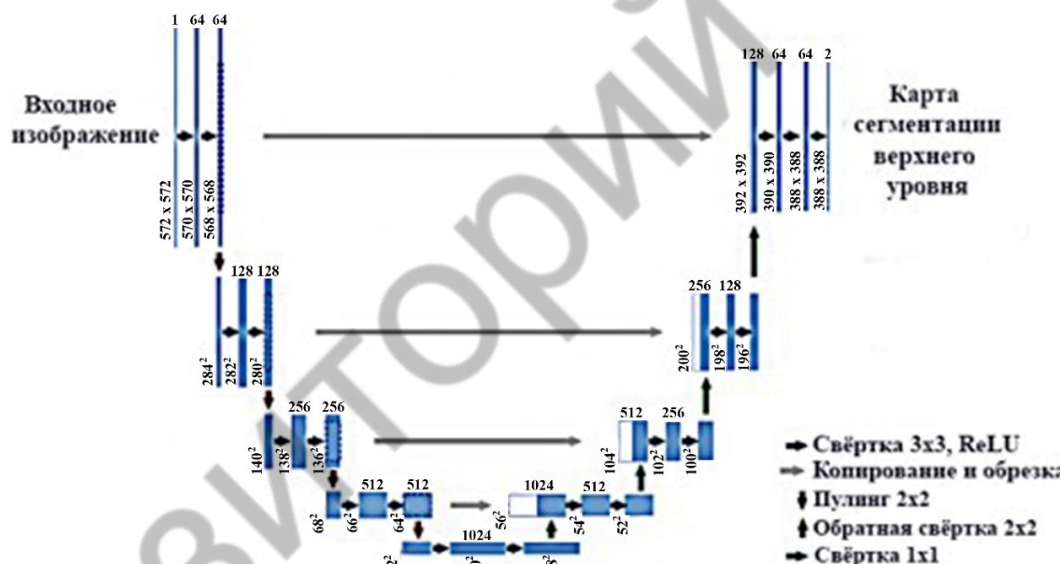


Рисунок 1 – U-Net архитектура СНС

Сужающаяся часть состоит из нескольких слоев, которые в полном соответствии с логикой работы сверточных нейронных сетей кодируют исходное изображение (в нашем случае МРТ-сканы головного мозга) в форме карт, содержащих так называемые нейроны. Каждый нейрон соответствует тому или иному уникальному признаку информативных объектов (в нашем случае очагам демиелинизации). Кодировка производится последовательным применением двух сверток размером 3×3 (без отступа), за каждой из которых следуют функция активации ReLU (Rectified Linear Unit) и операция субдискретизации (или пулинг), при которой набор рядом расположенных нейронов заменяется на один максимальный. Пулинг использует матрицу 2×2 с шагом 2 для понижения размерности. После каждого понижения размерности число признаков удваивается. Расширяющаяся часть сети производит раскодировку для формирования на верхнем уровне отсегментированного изображения очаговых образований. Каждый слой расширяющейся ветви аналогичен слоям левой ветви, но функционирует в обратном направлении: вместо субдискретизации производится обратная свертка 2×2 , увеличивающая размер изображения. При этом за счет обобщения количество признаков уменьшается и они конкатенацией (сшивкой) объединяются с соответствующим набором признаков из сужающейся части. Далее следуют две свертки 3×3 , за каждой из которых обрабатывает функция активации ReLU.

Для решения задачи сегментации очаговых образований предложена модернизация классической архитектуры U-Net, в соответствии с которой в ветвь, осуществляющую преобразование изображения в набор признаков, была интегрирована в виде подсети (так называемый backbone) модель DenseNet (рисунок 2).

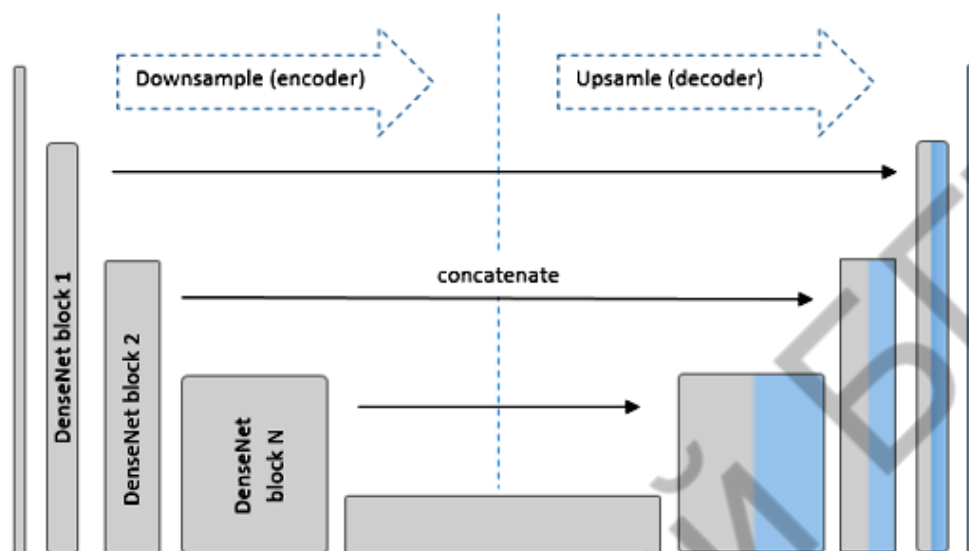


Рисунок 2 — Графическое представление архитектуры U-Net с бэкбоном DenseNet

Сеть DenseNet является развитием модели ResNet, которая отличается высокой эффективностью в сегментации биомедицинских изображений. По возможности распознавания образов она не уступает человеку, обладающему среднестатистическими способностями. Backbones использовались с предобученными на ImageNet весами. Кроме того, в процессе обучения применялась «заморозка» весов, т. е. они принудительно оставались неизменными.

В качестве инструментов реализации программного приложения выбран язык программирования Python в связке с отдельными модулями популярной библиотеки Keras, ориентированной на работу с нейронными сетями.

Подготовка обучающих изображений. При обучении нейронной сети использовались полученные в разных режимах (T1, T2, Flair и т. д.) МРТ-серии 50 пациентов. Кроме этого, применялась аугментация данных (data augmentation) — методика генерирования дополнительных обучающих данных из первоначально имеющегося исходного набора изображений [4]. В нашем случае исходный обучающий набор составил 455 МРТ-серий, полученных из двух и более МРТ-исследований в разных режимах (T1, T2, Flair и т. д.) по каждому из 50 наблюдаемых в течение двух лет пациентов. Для проведения аугментации использовалась библиотека Albumentations, а в качестве параметров аугментации нами были выбраны следующие:

- 1) повороты до 20 градусов;
- 2) сдвиг;
- 3) масштабирование;
- 4) горизонтальное отражение;
- 5) вертикальное отражение;
- 6) изменение резкости;
- 7) изменение гаммы;
- 8) оптическое искажение.

Следует отметить, что для наращивания объема исходных данных применялись методы, учитывающие как геометрическую, так и яркостную вариабельность информативных объектов на исходных изображениях. Методы первого типа позволяли дополнять данные путем переориентаций и масштабирования доступных входных изображений. Это позволяло сети обучиться инвариантности к подобного рода искажениям, даже если они отсутствовали в оригинальных изображениях.

Обучение нейронной сети. Серии разбивались на тренировочные и валидационные в пропорции 75 на 25 % соответственно. Формирование наборов тренировочных и валидационных изображений

именно по сериям продиктовано необходимостью включить МРТ-срезы конкретной серии только в одну выборку (тренировочную либо валидационную). Такой подход позволяет избежать проблемы переобучения, которая могла возникнуть в случае попадания соседних срезов, содержащих похожие очаги, в разные выборки.

В процедуру обучения включались только информативные МРТ-срезы, т. е. те, на которых были обнаружены участки демиелинизации. Срезы, оказавшиеся свободными от патологических участков, в обучении не использовались, так как предварительные испытания показали, что обучение сети на всех срезах приводит к худшим результатам. Примеры формирования обучающих наборов приведены ниже. Понятно, что количество серий, отобранных для одного и того же режима МРТ-сканирования, превышает количество уникальных пациентов, поскольку несколько серий (с разными датами создания) могут относиться к одному пациенту.

Было обучено 2 нейронные сети: одна — на МРТ-сериях, полученных в режиме сканирования T2 TSE; вторая — на всех отобранных изображениях (т. е. использовались все МРТ-режимы). Количество обучающих данных приведено в таблице 1.

Таблица 1 — Количество обучающих данных для каждой модели

МРТ-режимы	Количество 3D-серий		Количество срезов	
	Тренировочные	Валидационные	Тренировочные	Валидационные
T2 TSE	119	40	1500	506
Всерезимы	341	114	4789	1452

Оценка качества нейронной сети. Для оценки качества использовалась метрика Intersection OverUnion [5] (или иначе Jaccardindex — мера Жаккара), задаваемая формулой

$$IoU = \frac{TP}{TP + FP + FN} = \frac{Im_1 \cap Im_2}{Im_1 \cup Im_2} = \frac{Im_1 \cap Im_2}{Im_1 + Im_2 - Im_1 \cup Im_2}, \quad (1)$$

где TP (true positive) — выбор пикселя, реально принадлежащего очагу демиелинизации; FP (False positive) — ошибочный выбор пикселя, не принадлежащего очагу; FN (False negative) — пиксель, ошибочно воспринятый в качестве не принадлежащего очагу; Im_1 — область, выделенная экспертом в качестве очага демиелинизации; Im_2 — область, выделенная нейронной сетью в качестве очага демиелинизации.

Метрика может принимать значения, лежащие в диапазоне от 0 до 1. По сути, она оценивает, насколько точно совпадает область реального очага (реальной будем считать область, выделенную интерактивно экспертом) с областью, отсегментированной автоматически нейронной сетью. Чем выше значение метрики, тем больше совпадение, а, следовательно, тем надежнее работает модель нейронной сети. Однако следует иметь в виду, что данная метрика, согласно формуле (1) не должна восприниматься, как процентное отношение. Сказанное поясняет рисунок 3, на котором один и тот же очаг выделен экспертом и нейронной сетью.

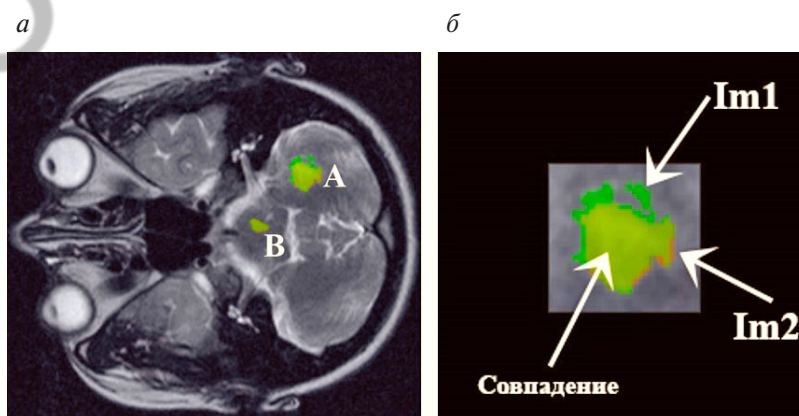


Рисунок 3 — Демонстрация метрики J_{ind} :
 а — полное изображение МРТ-среза, с выделенными очагами А и В;
 б — фрагмент изображения МРТ-среза с очагом А

На рисунке 3, б область совпадения имеет болотный цвет. Участки несовпадения имеют каждый свой цвет. Участок ярко-зеленого цвета (Im1) принадлежит области очага, отмеченной экспертом, но не выделенной нейронной сетью. Коричневым цветом обозначен участок (Im2) области, идентифицированной нейронной сетью в качестве очага демиелинизации, но не отмеченной экспертом. Понятно, что в идеальном случае вся фигура должна была бы иметь болотный цвет.

Результаты и их обсуждение. Наилучшая точность была получена у обученной модели с размером входных изображений 352×352, размером блока (batch-size) 9 и составила 0.81 (IoU, индекс Жаккара). Использовался оптимизатор Adam, функция потерь: комбинация бинарной кросс-энтропии и функции потерь Серенсена (DiceLoss). Данную модель обучали 100 эпох, используя видеокарту GeForce GTX 1080 Ti. Обучение длилось 4 ч.

Примеры результатов сегментации участков разрушения миелиновой оболочки демонстрируются на рисунках 4–6. Расцветка отдельных участков соответствует пояснениям, дополняющим рисунок 3: зеленый — цвет выделения очага только экспертом, коричневый — цвет выделения очага только нейронной сетью, болотный — цвет совпавших при этом областей очага.

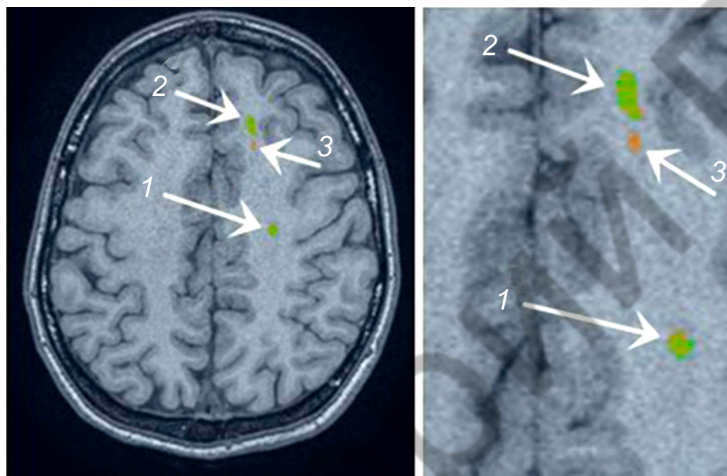


Рисунок 4 — МРТ-срез с результатом сопоставления очагов, выделенных экспертом и нейронной сетью. Справа — в увеличенном виде часть того же изображения

Как видно на рисунке 4, сеть обнаружила все проблемные участки. Два из них (1 и 2) совпали с мнением эксперта, один (3) выделен сетью вопреки мнению невролога. Требуется дополнительная валидация.

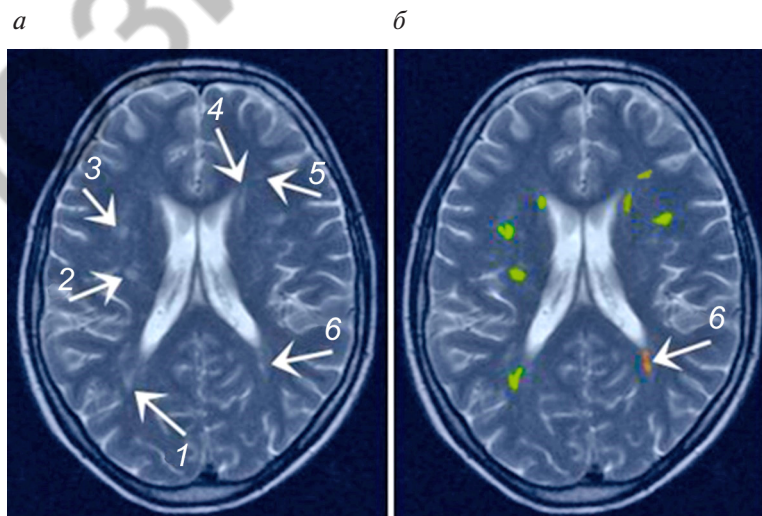


Рисунок 5 — Участки демиелинизации:

а — отмеченные на исходном T2W изображении; *б* — сопоставление результатов выделения экспертом и нейронной сетью (стрелкой обозначена область *б*, идентифицированная как очаг только сетью)

На рисунке 5 сеть также не пропустила ни одного очага, но дополнительно выделила проблемный участок *б*, который эксперт не обозначил в качестве очага демиелинизации. Требуется дополнительная валидация результатов.

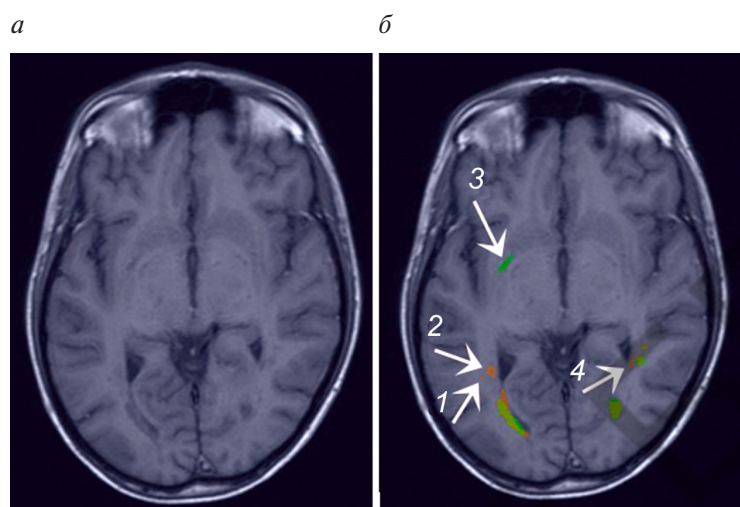


Рисунок 6 — Сегментация очагов демиелинизации:
а — исходное T1W изображении; *б* — сопоставление результатов эксперта и нейронной сети (стрелкой обозначены области несовпадения)

На рисунке 6 нейронная сеть не идентифицировала в качестве очага демиелинизации участок *3*, но при этом обнаружила участки *1*, *2*, *4*, по каким-то причинам не отмеченные экспертом. Требуется дополнительный анализ результатов, но прогноз в пользу нейронной сети.

Среднее время сегментации сопоставимого качества составило при ручном оконтуривании 40 мин, при полуавтоматическом выделении (с применением инструмента «умная кисть») в шесть раз меньше — около 7 мин, а полностью автоматический метод оказался на порядок быстрее полуавтоматического, потребовав меньше минуты.

Сравнительная характеристика результатов, полученных экспертом и нейронной сетью по количеству очагов, выделенным на идентичных срезах МРТ-исследования произвольно выбранного одного и того же пациента представлена на рисунке 7 и в таблице 1.

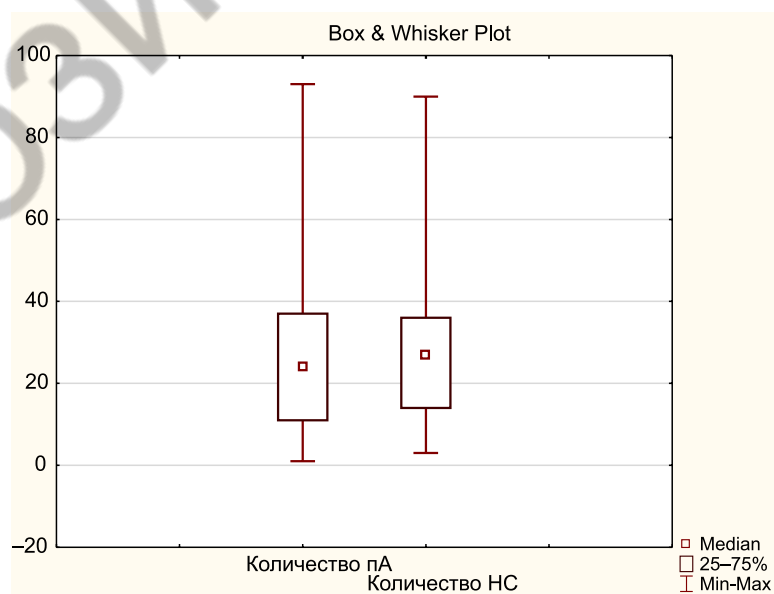


Рисунок 7 — Графическое представление данных по количеству выделенных очагов экспертом полуавтоматическим методом (количество пА) и с использованием нейронной сети (количество НС)

Таблица 1 — Описательная статистика по результатам сегментации

Метод	Mean	Med	Min	Max	Q _{min}	Q _{max}	σ
Автоматический	27	27	3	90	14	36	17
Эксперт (п/а)	26	24	1	93	11	37	18

Примечание. Mean — среднее количество очагов, выделенных на всех анализируемых срезах МРТ-серии; Med — значение медианы по тем же данным; Min и Max — минимальное и максимальное количество очагов, выделенных на одном МРТ-срезе; Q_{min} и Q_{max} — значения нижней и верхней квартилей, σ — среднее квадратическое отклонение.

Оценка распределения полученных данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилка и показала, что распределение отличается от нормального ($W < 0,05$), поэтому проверка на достоверность выявленных различий проводилась непараметрическим тестом Манна — Уитни для двух независимых, сопряженных выборок.

U-критерий оказался равным 3250,5; $Z = -0,63$. С вероятностью ошибки $p = 0,53$ (при уровне значимости $\alpha = 0,05$) можно утверждать, что обнаруженные различия носят случайный характер. Таким образом результаты в определении количества очаговых образований автоматическим методом достоверно соответствуют результатам эксперта.

В целом сеть успешно обнаруживала проблемные участки на МРТ-срезах, полученных в разных режимах. Наиболее точные результаты со специфичностью 88 % получаются на изображениях T2 TSE. Обращает внимание, что размеры выделенных сетью участков не всегда совпадают в точности с размерами этих же участков, выделенных экспертом. Это связано с неоднозначностью границ очагового образования и далеко не всегда результат автоматической сегментации сети оказывался менее точным, особенно, когда очагов много на разных срезах. В процессе сегментации для получения правдоподобной общей картины очагового поражения специалист должен был убедиться в наличии или отсутствии участков демиелинизации на срезах всех трех проекций — аксиальной, коронарной и сагиттальной. Попытки сократить число анализируемых проекций приводили к завышению истинного количества очагов, так как без контроля в трех проекциях сильно смещенные относительно друг друга отдельные части одного и того же очага, обнаруженные, например, на соседних аксиальных срезах, воспринимались как обособленные, несвязные объекты. Работая в условиях серьезного напряжения, невролог устает и со временем его внимание ослабевает. В результате по совокупности двух основных параметров — точности выделения и затрачиваемому на это времени — автоматический метод имеет преимущество.

Заключение. Предлагаемое решение по автоматическому выделению патологических участков с помощью искусственных нейронных сетей позволило на порядок повысить скорость анализа состояния многоочаговых патологических паттернов сложной формы (с традиционного ручного, требующего не менее 40 мин на пациента, и полуавтоматического, занимающего около 7 мин, до 52 с с использованием автоматического метода), получить стопроцентную повторяемость результатов анализа и при этом резко снизить нагрузку на специалистов по лучевой диагностике, неврологов и рентгенологов.

Литература

1. Тринберг, Д. А. Клиническая неврология / Д. А. Тринберг, М. Дж. Аминоф, Р. П. Саймон; пер. с англ. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 520 с.
2. Рожкова, З. З. Современные методы магнитно-резонансной томографии для диагностики рассеянного склероза / З. З. Рожкова // Международный неврологический журнал. — 2008. — № 2(18). — С. 15–17.
3. Ronneberger, O. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation / O. Ronneberger, P. Fischer, T. Brox. — Mode of access: <https://arxiv.org/pdf/1505.04597.pdf>. — Data of access: 24.10.2020.
4. Adaptive data augmentation for image classification / A. Fawzi [et al.] // Image Processing (ICIP), IEEE International Conference on. — 2016. — P. 3688–3692.
5. Соловьев, Р. А. Автоматическая сегментация спутниковых снимков на базе модифицированной сверточной нейронной сети UNET / Р. А. Соловьев, Д. В. Тельпухов, А. Г. Кустов // Инженерный вестник Дона. — 2017. — № 4. — Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/avtomaticheskaya-segmentatsiya-sputnikovyh-snimkov-na-baze-modifitsirovannoy-svyortochnoy-neyronnoy-seti-unet>. — Дата доступа: 24.10.2020.

A method based on the use of artificial neural networks for the automatic identification of a multifocal pattern in MR images of patients with multiple sclerosis

Kosik I., Andreeva M., Fedulov A., Karapetsian R., Tsvirko U., Ermakov V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Demyelination foci are an important symptom of multiple sclerosis, a serious disease of the central nervous system. Segmentation of foci on MRI scans is a necessary procedure to obtain information about their number, size, localization and intensity. However, with a multifocal lesion, segmentation of the foci becomes an extremely tedious and time-consuming task for the expert. Because the contours of the lesions are often low-contrast. In addition, manual segmentation is subjective and prone to human error. The article describes a method based on the use of a convolutional neural network to fully automate the segmentation of demyelination foci on MRI scans.

Keywords: multiple sclerosis, neural networks, automatic segmentation of demyelination foci.

Поступила 26.10.2020