


Медицинская Информатика  
Medical Informatics

Олег Пьяных, PhD  
opiany@gmail.com



Раздел 3

CAD: Computer-Aided Diagnostics

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Зачем нужна компьютерная диагностика?

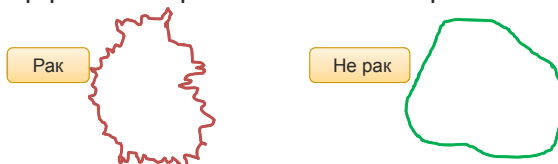
В *некоторых* случаях, компьютеры могут решать диагностические задачи:

- Более эффективно: обработка больших объемов данных
- Более качественно: отслеживание мельчайших деталей
- Быстрее
- Более объективно, чем люди (не зависят от погоды, настроения, и пр.)
- Внимание (!) – это не означает что:
  - «Компьютеры заменят врачей» – иллюзия и страшилка для бездельников
  - Всякое применение компьютера в медицине равносильно CAD

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

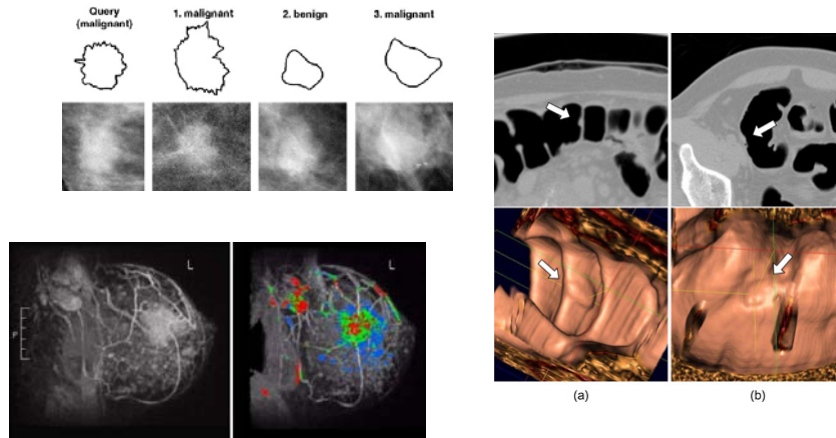
## Как работает CAD

- Принцип работы CAD:
  - Патологии проявляют себя как отклонения от нормальных данных
  - Определяя степень отклонения численно, мы тем самым можем численно оценить степень патологичности
- Например, измеряя размер, форму, периметр, цвет, плотность, фрактальность опухоли, мы можем оценить степень ее злокачественности. Эти расчеты могут быть эффективно решены компьютерами.



Oleg Pinykh opiany@gmail.com

# Измеряя патологичность



<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001600320600127X>,  
<http://suzukilab.uchicago.edu/research.htm>, <http://www.ceessentials.net/article40.html>

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

# Часть 1: Перфузия

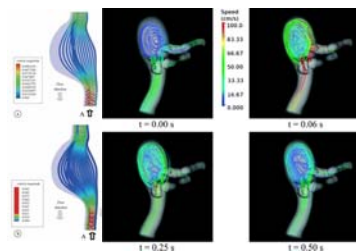
Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Динамические (временные) исследования

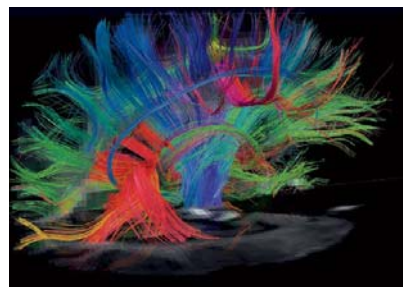
- Статическая информация (статические изображения) не отражает многих процессов, и не всегда достаточно для диагноза
- Временные воздействия на ткани дополнительными препаратами могут помочь увидеть новые данные
- → Динамический анализ медицинских изображений все более востребован в медицине

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Примеры



Анализ распределения скоростей в аорте



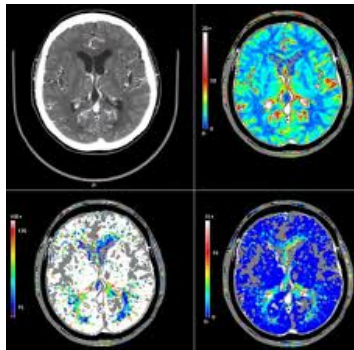
Тензор диффузии головного мозга

[http://old.cymet.net/html/2009848\\_409.html?PHPSESSID=98ca973e889bf0d842be08e090faa6d](http://old.cymet.net/html/2009848_409.html?PHPSESSID=98ca973e889bf0d842be08e090faa6d)  
<http://atlin2100.blogspot.com/2011/02/diffusion-tensor-imaging-becoming-super.html>

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Перфузия

- Перфузия: исследование прохождения через ткани тела контрастных веществ



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Причем здесь медицина?

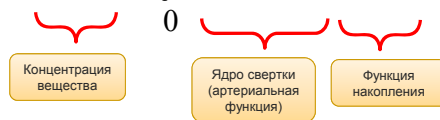
- Контрастные вещества (*контрасты*, вводимые при перфузии) помогают «подсветить» («контрастировать») патологические отклонения в тканях. Подобные отклонения, как правило, нарушают кровоснабжение тканей – и как следствие, изменяют характер протекания контрастов.
- Рак, инсульт и многие другие заболевания могут быть практически незаметны на обычных снимках, но становиться очевидными при перфузии

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## И причем здесь математика?

- Основная модель перфузии описывается уравнением конволюции

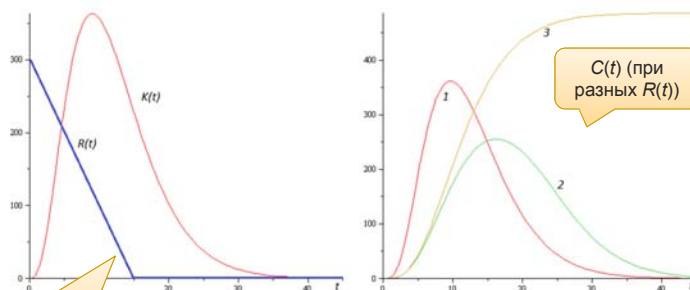
$$C(t) = \int_0^t K(t-\tau)R(\tau)d\tau = K \otimes R$$



- Мы знаем  $C(t)$  (наблюдаемые яркости точек);  
Мы хотим найти  $R(x)$  (функция накопления в данной точке ткани)

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Пример



$R(t)$  (может иметь разные углы наклона)

Угол наклона  $R(t)$  может иметь диагностическое значение: например, различать доброкачественные и злокачественные образования

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## То же самое, но в дискретной форме

- Значения  $C_j$  измеряются как яркости в данной точке изображения  $(x,y)$ , в моменты времени  $t_j$  :

$$C_j(x,y) = C(t_j) = \sum_{i=1}^j K(t_j - t_i) R(t_i) d_i, \quad j=1 \dots N, \quad d_i = t_i - t_{i-1}$$

Число изображений

Как найти отсюда  $R()$  ?



Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## То же самое, как линейное уравнение

$$\mathbf{C} = \mathbf{A}_K \mathbf{R}, \quad \text{где матрица } \mathbf{A}_K(i,j) = \begin{cases} K(t_j - t_i) d_i, & 1 \leq i \leq j \leq N \\ 0, & i > j \geq 1 \end{cases},$$

$$\text{векторы } \mathbf{C} = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ \dots \\ C(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_1 \\ \dots \\ C_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} R(t_1) \\ \dots \\ R(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_1 \\ \dots \\ R_N \end{pmatrix}$$

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## И тут начинается самое интересное

На диагонали стоит  $K(0)$  (т.к.  $i=j$ ), что соответствует самому началу ввода контрастного вещества. Т.е.  $K(0)=0$

Матрица  $A_K$  необратима!

$$\mathbf{C} = \mathbf{A}_K \mathbf{R}, \text{ где матрица } \mathbf{A}_K(i, j) = \begin{cases} K(t_j - t_i) d_i, & 1 \leq i \leq j \leq N \\ 0, & i > j \geq 1 \end{cases},$$

$$\text{векторы } \mathbf{C} = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ \dots \\ C(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_1 \\ \dots \\ C_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} R(t_1) \\ \dots \\ R(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_1 \\ \dots \\ R_N \end{pmatrix}$$

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## А при измерениях в клинике...

- Как вы думаете, что оказывалось на диагонали  $A_K$  во время клинических измерений?
  1. Нули (я же видел предыдущий слайд !)
  2. Всякая ерунда (я проспал предыдущий слайд)
  3. Всякая ерунда

$$\mathbf{C} = \mathbf{A}_K \mathbf{R}, \text{ где матрица } \mathbf{A}_K(i, j) = \begin{cases} K(t_j - t_i) d_i, & 1 \leq i \leq j \leq N \\ 0, & i > j \geq 1 \end{cases},$$

$$\text{векторы } \mathbf{C} = \begin{pmatrix} C(t_1) \\ \dots \\ C(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} C_1 \\ \dots \\ C_N \end{pmatrix}, \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} R(t_1) \\ \dots \\ R(t_N) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} R_1 \\ \dots \\ R_N \end{pmatrix}$$

Oleg Pinykh opiany@gmail.com



## Кто виноват, Что делать?

- Как найти матрицу, обратную к вырожденной?

$$\mathbf{A}_k = \begin{pmatrix} 0 & a_1 & a_2 \\ 0 & 0 & a_3 \\ 0 & 0 & 0 \end{pmatrix} \quad \text{Или, еще хуже} \quad \mathbf{A}_k = \begin{pmatrix} \varepsilon_1 & a_1 + \varepsilon_4 & a_2 + \varepsilon_5 \\ 0 & \varepsilon_2 & a_3 + \varepsilon_6 \\ 0 & 0 & \varepsilon_3 \end{pmatrix}$$

Ошибки измерений

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## «Исправляем» задачу дополнительными предположениями

$$C(t) = \int_0^t K(t-\tau)R(\tau)d\tau = K \otimes R$$

- Естественно допустить, что функция  $R()$  – гладкая (как функция накопления вещества в органе). В таком случае мы можем хорошо приблизить ее некоторым полиномом достаточно малой степени  $N_r$ :

$$R(t) = \sum_{n=0}^{N_r} r_n t^n$$

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

... и тогда:

$$C(t) = \int_0^t K(t-\tau)R(\tau)d\tau = \int_0^t \left( \sum_{n=0}^{N_r} K(t-\tau)r_n\tau^n \right) d\tau =$$

Полином

$$= \sum_{n=0}^{N_r} r_n \left( \int_0^t K(t-\tau)\tau^n d\tau \right) = \sum_{n=0}^{N_r} r_n f_n(t),$$
$$f_n(t) = \int_0^t K(t-\tau)\tau^n d\tau$$

- Задача нахождения  $R()$  свелась к задаче нахождения коэффициентов  $r_n$ , с более хорошими численными свойствами при малых  $N_r \ll N$ .

Почему?

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

Что мы сделали?

- Доопределив задачу при помощи дополнительных требований (как, например, естественное в контексте задачи требование гладкости ее решений), мы тем самым улучшили ее численные свойства – добившись существования единственного решения
- Доопределение стало возможным за счет удаления избыточной размерности. Мы понизили размерность решения с  $N$  (исходное число изображений) до  $N_r < N$  (число коэффициентов в полиномиальном разложении  $R()$ )

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

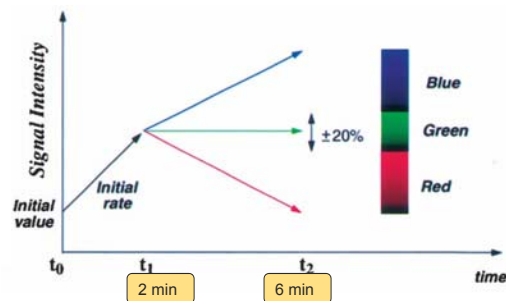
## Понижение размерности задачи

- Понижение размерности задачи играет исключительно важную роль в МИ, так как позволяет:
  - Сделать задачи более разрешимыми
  - Ввести дополнительные и естественные требования к решениям
  - Свести число неизвестных параметров задачи с минимуму
- Последнее позволяет находить клиническое истолкование (небольшого числа) параметров

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Пример: Модель ЗТР

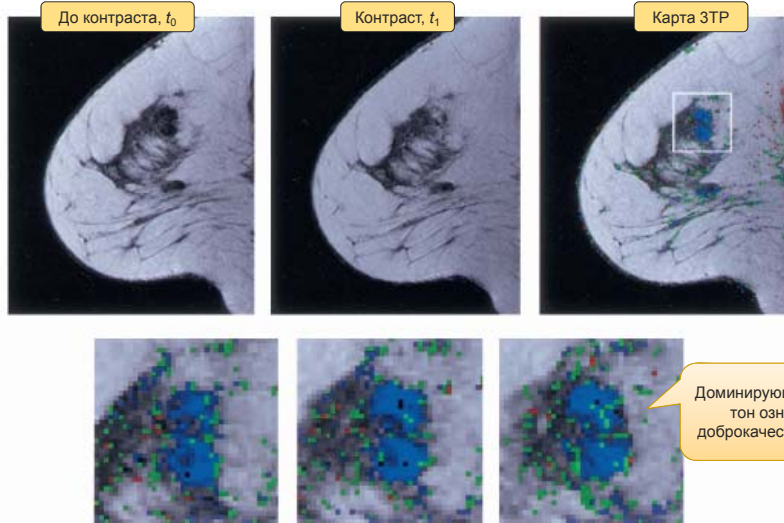
- ЗТР: 3 Time Points. Таким образом, мы сводим всю модель кровотока к 3 временным точкам  $t_0$ ,  $t_1$  и  $t_2$ .
- Изменения в контрасте на интервале  $[t_0, t_1]$  кодируются яркостью, а на  $[t_1, t_2]$  - цветом:



See Furman-Haran E, Degani H., "Parametric analysis of breast MRT", J Comput Assist Tomogr. 2002 May-Jun;26(3):376-86.

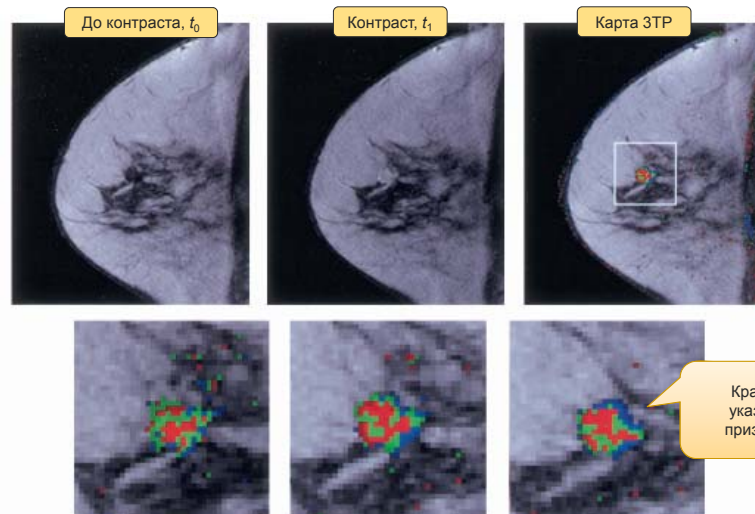
Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## ЗТР Model: Доброкачественное образование



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## ЗТР Model: Опухоль



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

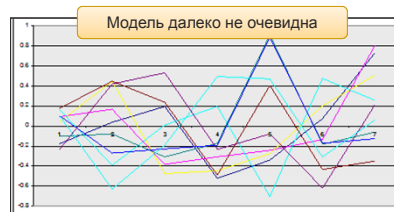
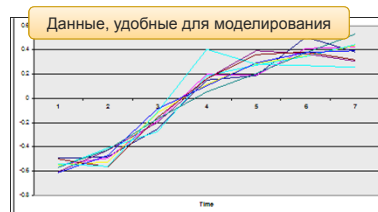
## Все ли так просто?

- CAD с определением параметров модели называется *параметрическим*. Чем может быть ограничено его применение?

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Ограничения параметрического CAD

- Просто? Только при условии что вы **знаете** ваши **параметры** и их клиническое **значение**. В большинстве случаев это загадка.
- Параметрический CAD хорош ровно на столько, на сколько хороша его математическая модель. Все проигнорированное моделью не войдет в диагноз.
- Модель далеко не всегда очевидна и может зависеть от внешних факторов (например, способа получения данных)



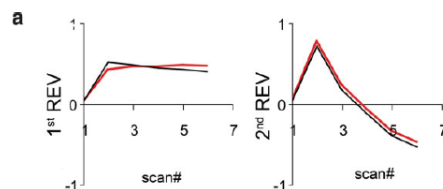
Oleg Pianykh opiany@gmail.com

# Непараметрический CAD

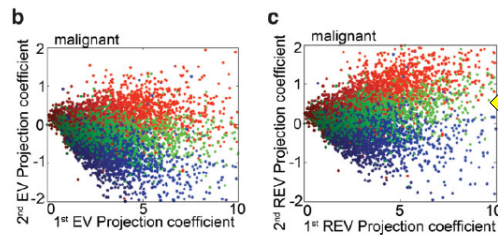
- Непараметрический CAD не полагается на модели *a priori*, опираясь лишь на сами данные.
- Когда главные параметры не известны, часто используется метод главных компонент.

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

# От ЗТР к 2РС



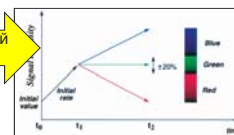
Вместо параметрической модели ЗТР, мы проецируем кривые контраста в каждой точке снимка на пространство 2 главных компонент



Две главные компоненты позволяют эффективно распознать злокачественную опухоль без моделирования

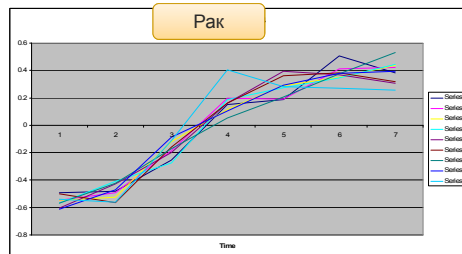
Непараметрический анализ

Параметрический анализ

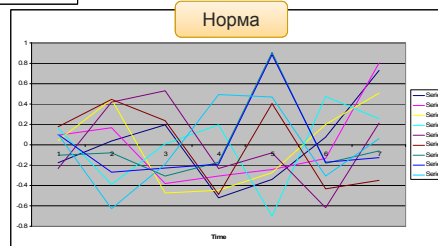


Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## ЗТР в анализе рака простаты

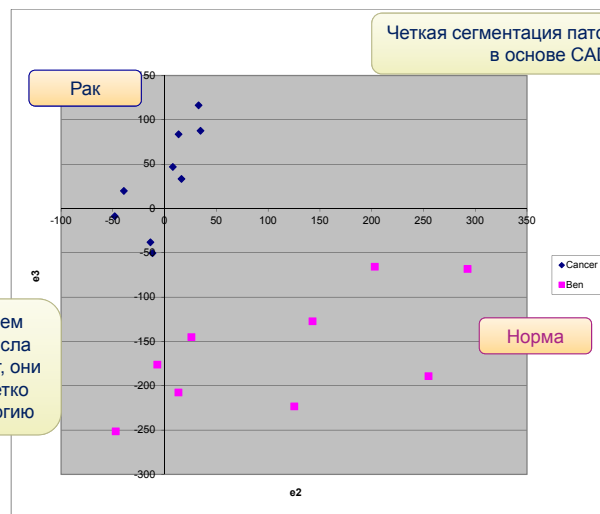


Исходные данные располагались в 7-мерном пространстве (7 временных измерений яркости в каждом пикселе). Заметьте что злокачественные пиксели ведут себя иначе, но как это проще увидеть?



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## То же самое в пространстве 2й и 3й главных компонент

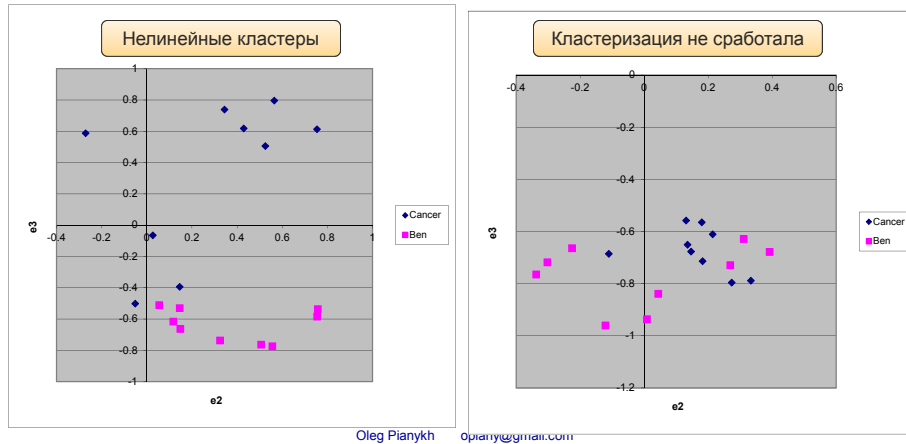


Хоть мы и не знаем клинического смысла главных компонент, они позволили нам четко распознать патологию

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Но может повезти меньше...

- Главные компоненты не универсальный рецепт для CAD, и с ними могут быть проблемы:



## Непараметрические модели в CAD

- Преимущества:
  - Не требуют изначальных предположений
  - Адаптируются к различным данным
  - Терпимы к артефактам
- Недостатки:
  - Проблемы с интерпретацией
  - Как результат, часто превращаются из науки в искусство. Без четкого понимания значения моделей они не имеют смысла



## Часть 2: Текстурный анализ

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

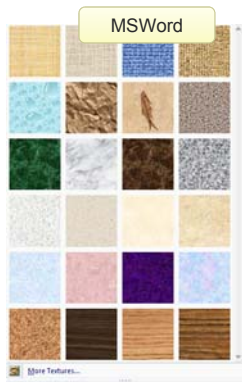
## Продолжение идеи

- Перфузия позволяет нам увидеть невидимое: показать внутренние свойства ткани органа, недоступные на обычном снимке
- А почему бы не попытаться трансформировать и сам обычный снимок так, чтобы он показал ранее невидимые процессы?
- Медицинские изображения снимаются с большим пространственным и яркостным разрешением. В них много деталей, первоначально невидимых глазу, но (возможно) имеющих большое диагностическое значение

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Texture analysis

- Текстуры:



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

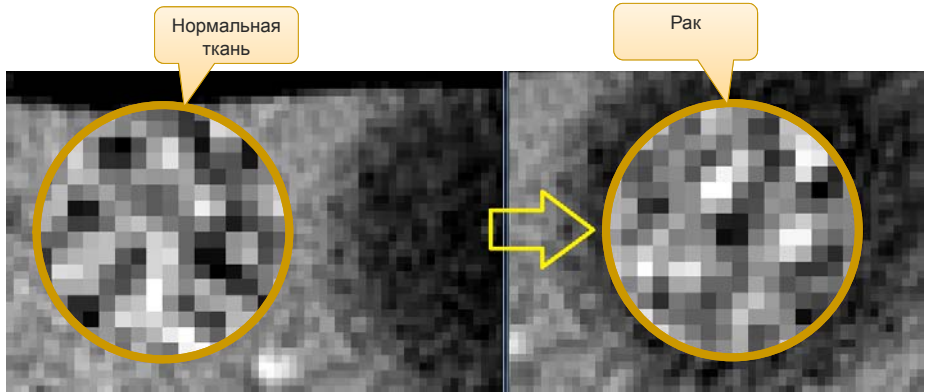
## Как «увидеть невидимое»?

- Взять исходное изображение
- Преобразовать его некоторым образом (например, представить в виде разложения Фурье)
- Подобрать такое преобразование, коэффициенты которого коррелируются с клинической картиной
- Вместо исходного изображения, показать изображение величин коэффициентов

Мы «смотрим» на изображение через «линзу» некоторого преобразования.

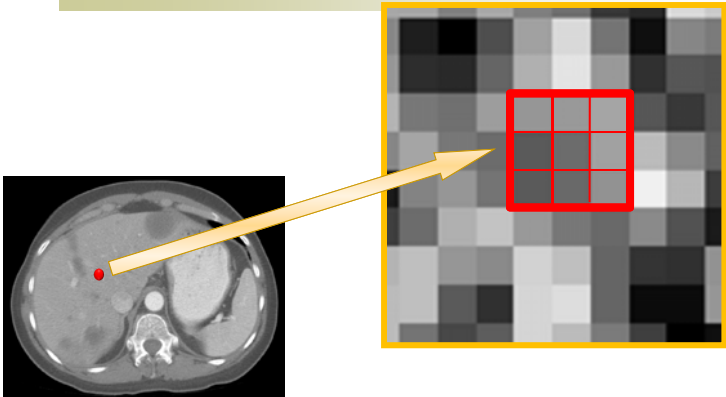
Oleg Pianykh opiany@gmail.com

# Текстура



Oleg Pinykh opiany@gmail.com

# Вектор текстуры



$$V(x_0, y_0) = \begin{pmatrix} (x_0 - 1, y_0 + 1) & (x_0, y_0 + 1) & (x_0 + 1, y_0 + 1) \\ (x_0 - 1, y_0) & (x_0, y_0) & (x_0 + 1, y_0) \\ (x_0 - 1, y_0 - 1) & (x_0, y_0 - 1) & (x_0 + 1, y_0 - 1) \end{pmatrix}$$

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Пример 1: Параметрические текстуры

- Параметрические текстуры получаются «сверткой» 2-мерной функции изображения  $I(x,y)$  с некоторой функцией  $F(x,y;p)$ , где  $p$  – вектор параметров
- Пример: гауссово распределение  $G(x,y;p=\sigma)$  в роли  $F(x,y;p)$  позволяет «размыть» все детали изображения размером меньше  $\sigma$  :

$$T(x_0, y_0; \sigma) = \iint_{(x,y) \in U} I(x,y) e^{-\frac{(x-x_0)^2 + (y-y_0)^2}{2\sigma^2}} dx dy,$$

Текстура точки  $(x_0, y_0)$

Свертка изображения с гауссовым фильтром

$$U : (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \leq R^2$$

Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## LoG фильтр

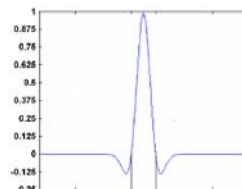
- Laplacian of Gaussian (LoG) фильтр выделяет объекты данной определенного размера:

Gaussian

$$G(x, y; \sigma) = e^{-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}} \Rightarrow$$

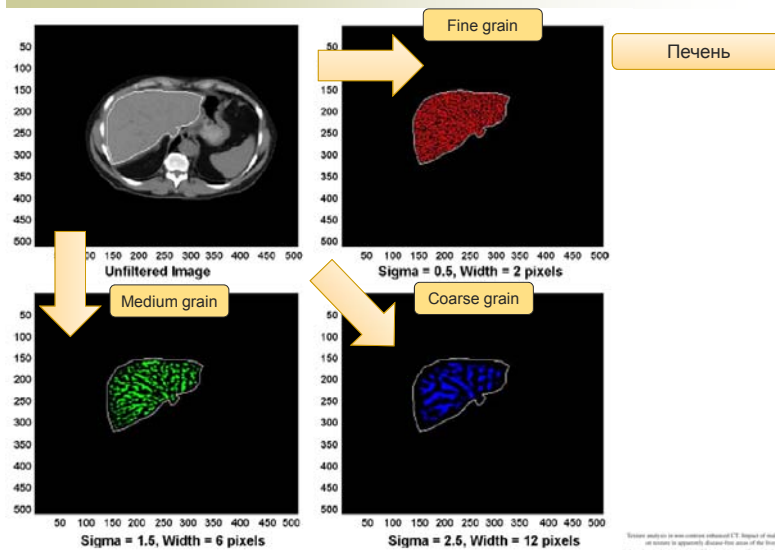
$$LoG(x, y; \sigma) = \left(1 - \frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right) e^{-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}}$$

LoG



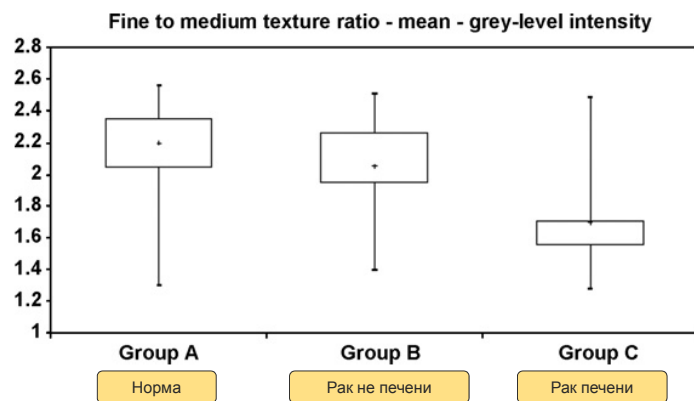
Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Параметрические текстуры



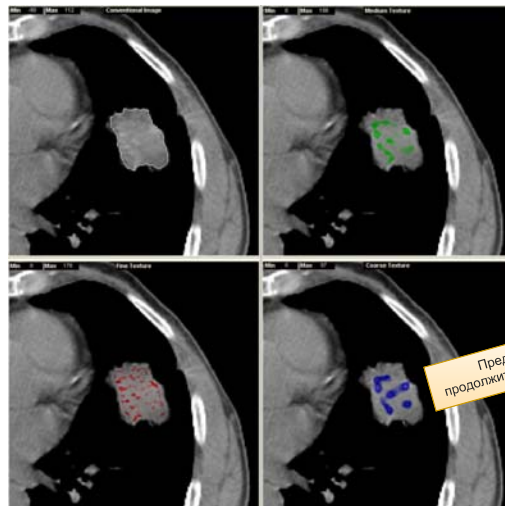
Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Результат LoG-обработки

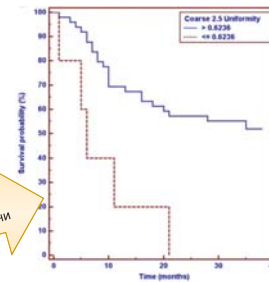


Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Параметрические текстуры



Легкие



Предсказание продолжительности жизни

Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 136(12):1334-1340, 2010

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Интересные приложения

- Классификация жесткости ткани (журнал "Meat Science")
- Определение температуры ткани



Fig. 1. Original image of a tough sample.

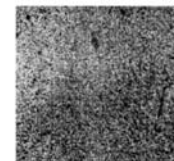


Fig. 3. Segmented image of the tough sample shown in Fig. 1.

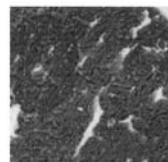


Fig. 2. Original image of a tender sample.

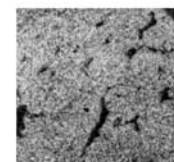


Fig. 4. Segmented image of the tender sample shown in Fig. 2.

Classification of tough and tender beef by image texture analysis

J. L. J. Tan\*, P. Shatalid

Department of Biological Engineering, University of Missouri-Columbia, MO 65211, USA

Received 27 January 2006; received in revised form 4 August 2006; accepted 9 August 2006

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Непараметрические текстуры

- Непараметрический анализ: выражаем текстуры через них самих. Иными словами:
  - В окрестности каждой точки берем значения пикселей  $I(x,y)$ :

$$V(x_0, y_0) = \begin{pmatrix} (x_0 - 1, y_0 + 1) & (x_0, y_0 + 1) & (x_0 + 1, y_0 + 1) \\ (x_0 - 1, y_0) & (x_0, y_0) & (x_0 + 1, y_0) \\ (x_0 - 1, y_0 - 1) & (x_0, y_0 - 1) & (x_0 + 1, y_0 - 1) \end{pmatrix}$$

- Выбираем некоторый базис полученной системы векторов  $V()$
- Проецируем все  $V(x,y)$  на этот базис
- Строим изображение наиболее значимых коэффициентов

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Как оптимально выбрать непараметрический базис?

- Разумно выбирать базисы  $\varphi$  так, чтобы в как можно меньшем числе координат содержалось как можно больше первоначальной нормы изображения:

$$V(x_0, y_0) = \underbrace{\sum_{k=1}^{N_B} b_{x_0, y_0}^k}_{\text{Приближение вектора в базисе } \varphi} \varphi_k + \underbrace{E(x_0, y_0)}_{\text{Ошибка приближения}}$$

Вектор локальных яркостей

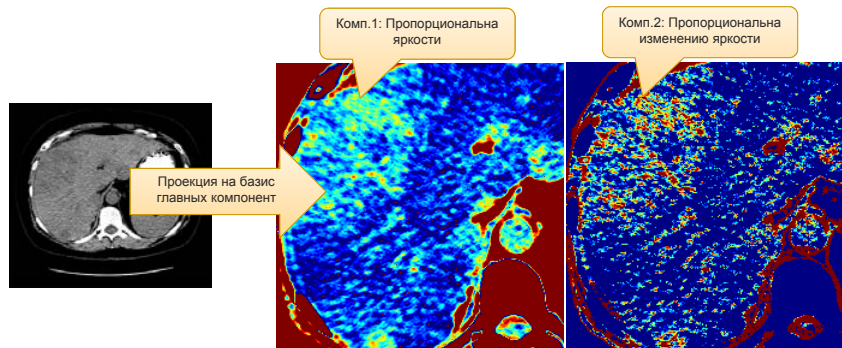
Приближение вектора в базисе  $\varphi$

Ошибка приближения

- Отсюда выбирать базисы  $\varphi$  по методу главных компонент

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Пример 2: непараметрические текстуры



Oleg Pianykh opiany@gmail.com

## Классификация коэффициентов

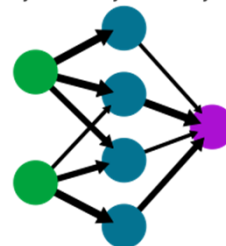
- Коррелируем коэффициенты текстурного анализа с патологией

или

- Создаем более сложные методы «проецирования» на известные клинические наблюдения (нейронные сети как пример)

A simple neural network

input layer hidden layer output layer



Oleg Pianykh opiany@gmail.com



## CAD применяется не только к изображениям

- Например:
  - Вейвлет-анализ частот в голосе человека может помочь с определением патологий гортани, связок
  - Анализ частот пульса может много сказать о здоровье
  - Анализ текста личных записей пациента (напр., писем) может выявить психологические проблемы (депрессия, суицид)
  - Анализ описательных заключений врачей может обнаружить новые детали заболеваний

Oleg Pinykh opiany@gmail.com

## Особенности создания и внедрения CAD

- Статическое обоснование качества программы (алгоритма)
- Данные о чувствительности и надежности алгоритма (sensitivity, specificity); требования к исходным данным

$$\text{sensitivity} = \frac{\text{number of true positives}}{\text{number of true positives} + \text{number of false negatives}}$$

= probability of a positive test, given that the patient is ill

$$\text{specificity} = \frac{\text{number of true negatives}}{\text{number of true negatives} + \text{number of false positives}}$$

= probability of a negative test given that the patient is well

- Сертификация
- За все отвечает врач (CAD только рекомендует)
- Как и всё в МИ, любой CAD-проект начинается с клинической потребности в нем (!)

Oleg Pinykh opiany@gmail.com