

بررسی آتروفی هیپوکامپ در تشخیص بیماری آلزایمر با استفاده از تصاویر MRI مغز

مونا سرحدی^۱، محمدامین شایگان^{۲*}

چکیده

زمینه و هدف: برای درمان مؤثر بیماری آلزایمر (AD: Alzheimer Disease)، تشخیص دقیق این بیماری و مرحله‌ی پیش از آن، یعنی اختلال شناختی خفیف (MCI: Mild Cognitive Impairment) اهمیت دارد. یکی از مهمترین روشهای تشخیص زود هنگام AD، اندازه‌گیری آتروفی است که برای این کار از انواع اسکنهای مغزی مانند MRI استفاده می‌شود. هدف اصلی پژوهش حاضر ارایه یک سیستم تشخیص کامپیوتری به منظور تشخیص زود هنگام AD، با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین، جهت کمک به پزشکان است. سیستم پیشنهادی با بررسی آتروفی هیپوکامپ تصاویر MRI مغز، اقدام به تشخیص AD نموده و دقت تشخیص این بیماری را نیز افزایش می‌دهد.

روش بررسی: در این پژوهش با استفاده از شبکه عصبی کانولوشن و کانتور فعال، عملیات جداسازی هیپوکامپ از سایر بخشهای مغز انجام شد و پس از آن با استفاده از طبقه‌بند ماشین بردار پشتیبان، سه گروه افراد سالم (NC: Normal Control) به تعداد ۴۴ مورد، افراد مبتلا به AD به تعداد ۴۵ مورد و افراد مبتلا به MCI به تعداد ۴۶ مورد تفکیک گردیدند.

یافته‌ها: روش پیشنهادی در این مطالعه، در طبقه‌بندی دوکلاسه AD در برابر NC به ترتیب به میانگین دقت، حساسیت و خاصیت 98.88% ، 98.88% و 98.88% دست یافت. همچنین در طبقه‌بندی دوکلاسه MCI در برابر NC، این روش به ترتیب به میانگین 96.14% دقت، 96.23% حساسیت و 88.21% خاصیت دست یافته است. روش پیشنهادی در مقایسه با نزدیکترین روش رقیب در طبقه‌بندی AD در برابر NC به ترتیب 1.76% بهبود دقت و 2.81% بهبود حساسیت و در طبقه‌بندی MCI در برابر NC به ترتیب 8.79% بهبود دقت و 2.16% بهبود خاصیت را نشان داد. این بهبود ناشی از استفاده از الگوریتم بهبودیافته تقطیع ACM، ترکیب ویژگی‌های استخراجی از تصاویر هیپوکامپ با ویژگی‌های ایجادشده از قبل توسط شبکه ImageNet، حذف ویژگی‌های نامناسب از بردار ویژگی و همچنین استفاده از شبکه عمیق Inception v3 بوده است.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج، ترکیب ویژگی‌های استخراجی از چندضلعی محیطی هیپوکامپ و ویژگی‌های به‌دست آمده از شبکه عمیق، جهت تشخیص AD و MCI می‌تواند کاملاً مناسب باشد.

واژه‌های کلیدی: بیماری آلزایمر، آتروفی، هیپوکامپ، اختلال شناختی خفیف، شبکه عصبی کانولوشن

دریافت مقاله: اردیبهشت ۱۳۹۹

پذیرش مقاله: بهمن ۱۳۹۹

*نویسنده مسئول:

محمدامین شایگان؛

دانشکده فنی و مهندسی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز

Email :
Shayegan@iaushiraz.ac.ir

۱ کارشناس ارشد مهندسی کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲ استادیار گروه کامپیوتر، دانشکده فنی و مهندسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

بیماری آلزایمر (AD: Alzheimer Disease) رایج‌ترین شکل انحطاط سیستم عصبی به صورت زوال عقل (دمانس: Demantia) است که در حال حاضر حدود سی میلیون نفر در جهان از آن رنج می‌برند و انتظار می‌رود که تا سال ۲۰۵۰ تعداد این بیماران دوبرابر شود (۱). این بیماری به‌عنوان پنجمین عامل مرگ‌ومیر توسط سازمان بهداشت جهانی گزارش شده است (۲).

دمانس یک اصطلاح عمومی برای بیماری‌هایی مانند کاهش حافظه و یا دیگر مهارت‌های تفکر است که بر توانایی فرد برای انجام فعالیت‌های روزمره، اثر می‌گذارد. دمانس در اثر آسیب به نورون‌ها ایجاد می‌شود که در نتیجه‌ی این آسیب، نورون دیگر نمی‌تواند عملکرد طبیعی از خود نشان دهد و ممکن است منجر به تغییراتی در حافظه، رفتارهای روزمره و توانایی فکر کردن شود (۳).

مرحله‌ی قبل از MCI، AD نامیده می‌شود که مرحله‌ای میان اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن و مراحل اولیه AD است. در برخی از افراد مبتلا، این نشانه‌ها به صورت پایدار باقی مانده و یا آنکه در طول زمان به حالت طبیعی باز می‌گردند، اما بیش از نیمی از بیماران در عرض پنج سال به زوال عقل مبتلا می‌شوند (۴). از این رو MCI می‌تواند به‌عنوان یک زنگ خطر جدی برای ابتلا به AD محسوب شود (۵).

پیری جمعیت، تاثیر عمیقی بر ظهور اپیدمی زوال عقل دارد و معمولاً بر افراد سالمند تاثیر می‌گذارد (۶). انتظار می‌رود که هزینه‌ی مراقبت از مبتلایان به AD و سایر بیماری‌های زوال عقل، به‌طور چشم‌گیری افزایش یافته و آن را به یکی از پرهزینه‌ترین بیماری‌های مزمن جامعه تبدیل کند. بنابراین تشخیص زودهنگام این بیماری، نقش مهمی در توسعه‌ی درمان‌های موثر و کاهش هزینه‌های مربوط به مراقبت بیمار دارد (۷). تخمین زده شده است که تشخیص زودهنگام و دقیق AD می‌تواند تا ۷/۹ تریلیون دلار در هزینه‌های پزشکی و درمانی صرفه‌جویی کند (۸). در خلال سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۴، مرگ‌ومیر ناشی از سکته مغزی، بیماری قلبی و سرطان پروستات، به ترتیب ۲۱٪، ۱۴٪ و ۹٪ کاهش داشته است، درحالی‌که مرگ‌ومیر ناشی از AD تا ۸۹٪ افزایش یافته است (۹). اعتقاد بر این است که در اولین مرحله قبل از شروع AD، تغییراتی در مغز، خون و مایع مغزی نخاعی

(CSF: Cerebrospinal Fluid) شروع می‌شود (۸). همچنین گزارش شده است که MCI و AD با از دست دادن ماده خاکستری (GrayMatter) در مغز همراه هستند (۱۰). در واقع این مرحله، می‌تواند ۲۰ سال قبل از نشان دادن هر علامت دیگر شروع شود (۱۱).

ترکیب تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته پزشکی و تشخیص الگو (Pattern Recognition)، یک ابزار قدرتمند برای کمک به تشخیص آلزایمر در مراحل اولیه ارائه می‌دهد. این تکنیک‌ها با توجه به بررسی حجم مغز می‌توانند تغییر در اندازه‌ی نواحی مختلف مغز و از بین رفتن بافت‌های آن را نشان دهند. به عبارت دیگر، اندازه‌گیری مناطقی که در طول پیشرفت AD دچار کاهش حجم شده‌اند، می‌تواند به متخصصان مغز و اعصاب در شناسایی و پیشگیری از این بیماری کمک کند.

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI: Magnetic Resonance Imaging) به بیماری‌های بدون علامت، حساس بوده و برای ارائه نشانه‌هایی از بیماری‌ها مناسب است (۱۲). تصویربرداری MRI یک تکنیک مهم برای تشخیص تغییرات غیرطبیعی در بافت‌های مختلف مغز در مراحل اولیه بوده (۱۳) و همچنین اطلاعات ساختاری در مورد مغز را در اختیار گذاشته و به‌طور گسترده برای تشخیص زودهنگام AD استفاده می‌شود (۱۴).

تحقیقات صورت گرفته بر مغز افرادی که در اثر آلزایمر فوت نموده‌اند، کوچک شدن (آتروفی: Atrophy) برخی نواحی مغز را یکی از نشانه‌های برجسته‌ی این بیماری معرفی کرده‌اند. یکی از مهمترین قسمت‌های مغز که در اثر AD تغییر می‌کند، هیپوکامپ (Hippocampus) است (۱۵). شکل هیپوکامپ در AD به شدت تغییر می‌کند که از این تغییر به‌عنوان نشانه‌ای برای تشخیص AD استفاده می‌شود (۱۶).

نشانه‌های AD، کاملاً مشخص و متمایز از سایر بیماری‌های مشابه نیستند و در نتیجه تشخیص آن، به‌ویژه در مراحل اولیه، بسیار مشکل است. بر اساس معیارهای فعلی بالینی، احتمال ابتلا به آلزایمر زمانی تشخیص داده می‌شود که فرد دچار زوال عقل شده و در انجام فعالیت‌های روزانه با مشکلات مهمی روبرو باشد (۱۷). بنابراین تشخیص زودهنگام، نقش بسیار مهمی در جلوگیری از پیشرفت و درمان AD ایفا خواهد کرد (۱۸).

امروزه حجم بسیار زیادی از داده‌ها، به‌خصوص در حوزه سلامت وجود دارد. طبق نتایج به‌دست آمده، عملیات پیش‌پردازش، انتخاب ویژگی

گزارش شده است.

برای تشخیص زود هنگام AD, Kheder و همکاران با استفاده از قطعه‌بندی بافت در تصاویر مغز روشی ارائه دادند (۲۲). روش پیشنهادی به منظور ایجاد تمایز بین کلاسه‌های AD, MCI و NC، از الگوریتم حداقل مربعات جزئی (PLS: Partial Least Squares) و تجزیه و تحلیل مولفه‌های اصلی (PCA: Principal Component Analysis) استفاده کرده است. تصاویر مربوط به ۱۸۸ بیمار مبتلا به AD، ۴۰۱ بیمار مبتلا به MCI و ۲۲۹ مورد سالم از پایگاه داده ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سیستم طراحی شده، حداکثر حساسیت ۸۵/۱۱٪ و دقت ۹۱/۲۷٪ را در تشخیص بیماران AD از NC به دست آورده است. تحقیق بر روی بیومارکرهایی نظیر ضخامت قشر مغز، حجم ساختارهای مغزی، شکل و بافت هیپوکامپ با استفاده از مجموعه داده‌های ADNI و AIBL (The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle) توسط Sorensen و همکاران انجام شد (۲۳). نتایج حاصل نشان داد که از میان بیومارکرهای مختلف، حجم هیپوکامپ و حفره‌های مغزی، بافت هیپوکامپ و ضخامت لوب آهیانه (Parietal Lobe)، برای تمایز سه کلاس AD, MCI و NC از یکدیگر، اطلاعات بیشتری در اختیار می‌گذارند. در نهایت این محققان به دقت ۶۲/۷٪ در ایجاد تمایز میان سه گروه فوق دست یافتند.

جهت استخراج ویژگی‌های مناسب از تصاویر MR مدت‌دار (تصاویری که در طی زمان تهیه شده‌اند)، Zhang و همکاران روشی را ارائه دادند (۲۴). در این روش احتیاجی به قطعه‌بندی بافت‌ها نیست، چرا که landmark های جداساز، در تمامی مغز یافت شده و ویژگی‌های آماری مورد نیاز بر اساس آنها استخراج می‌شوند. دقت این روش در طبقه‌بندی دو گروه AD از NC ۸۸/۳۰٪ و در طبقه‌بندی دو گروه MCI از NC ۷۹/۲۰٪ بوده است.

به منظور استخراج اطلاعات بافت لایه‌های هیپوکامپ، Feng و همکاران از نگاشت پواسون (Poisson Map) استفاده کردند (۲۵). نگاشت پواسون، هیپوکامپ را به کانتورهایی (Contours) تقسیم‌بندی می‌کند که در هر کانتور، اطلاعاتی از شکل و بافت هیپوکامپ نهفته است. در نهایت

و استخراج ویژگی‌های مناسب از این داده‌ها، جزو چالش‌هایی هستند که ذهن محققان را در این زمینه به خود مشغول کرده است. لذا هدف اصلی پژوهش حاضر، استخراج مجموعه‌ای از بهترین ویژگی‌ها از تصاویر MRI مغز به منظور تشخیص زود هنگام AD با بررسی آتروفی هیپوکامپ و با استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین بوده، به گونه‌ای که ابعاد مسئله کاهش و دقت تشخیص بیماری نیز افزایش یابد. در این راستا، نوآوری‌های معرفی شده در این مقاله شامل استفاده از کانتور فعال (Active Contour) برای قطعه‌بندی دقیق‌تر تصاویر MRI، معرفی ویژگی‌های جدید استخراجی از چندضلعی احاطه‌کننده‌ی هیپوکامپ و ترکیب آن با ویژگی‌های حاصل از یک شبکه عمیق کانولوشنی به منظور ایجاد بردار ویژگی نهایی و همچنین استفاده از فرایند انتقال دانش از شبکه Inception به شبکه‌ی مورد استفاده در این پژوهش می‌باشند.

به منظور شناسایی AD, Sarraf و Tofighi از شبکه عصبی عمیق بر روی تصاویر fMRI (functional MRI) استفاده کردند (۱۹). تصاویر fMRI، تغییرات کارایی مغز بر اساس فشار خون را منعکس می‌کنند. فرض بر این است که افزایش تحریکات عصبی فعالیت نورون‌ها، سبب افزایش خون در آن منطقه از مغز می‌شود. در این تحقیق، طبقه‌بندی برای داده‌های افراد بالاتر از ۷۵ سال، بررسی شده است که نهایتاً دقت ۹۶/۸۵٪ در تشخیص بیماران مبتلا به آلزایمر از افراد سالم (NC: Normal Controls) حاصل شده است.

در تحقیقی دیگر، Kruthika و همکاران (۲۰) اجزای مغز را به وسیله‌ی نرم‌افزار FreeSurfer (۲۱) تحلیل کرده و بر این اساس، ویژگی‌هایی برای آموزش و آزمایش یک طبقه‌بند ماشین‌بردار پشتیبان (SVM: Support Vector Machine)، تهیه کردند. نرم‌افزار FreeSurfer به صورت خودکار بیومارکرهای (Biomarker) نواحی مغز را استخراج می‌کند. هدف اصلی آن محققان، بررسی میزان نقش ساختارهای مغزی در تشخیص آلزایمر بوده است. در آن مقاله از ۷۰۰ تصویر MRI متشکل از سه کلاس AD, MCI و NC استفاده و ویژگی‌ها از هیپوکامپ، لوب گیج گاهی، کل مغز، حفره‌های مغزی، ماده خاکستری مغز و قشر درونی استخراج شده‌اند. نهایتاً نقش هیپوکامپ در بررسی و تشخیص میان بیماران مبتلا به آلزایمر و افراد سالم، ۹۵/۷۵٪ و در تشخیص افراد سالم از MCI، ۶۴/۰۹٪

یک طبقه‌بند بیزین (Bayesian) برای مشخص کردن تغییرات لایه‌های مختلف و تعیین نوع کلاس داده‌ها استفاده شده است. دقت به‌دست آمده در طبقه‌بندی دو گروه AD از NC، برابر با ۰/۸۵۰ و در MCI از NC برابر با ۰/۷۰۵ بوده است.

یک روش خودکار برای تشخیص AD، با استفاده از اندازه‌گیری ضخامت قشر مغز از تصاویر MRI توسط Das و Kalita پیشنهاد شد (۲۶). در ابتدا با استفاده از الگوریتم ژنتیک و بر اساس رشد منطقه‌ای، قشر مغز جدا و سپس ضخامت آن با استفاده از تکنیک تبدیل فاصله (Distance Transform) محاسبه می‌شود. داده‌های مورد استفاده در این تحقیق، از پایگاه داده‌ی ADNI، شامل ۲۰ مورد NC، ۲۰ مورد AD و ۲۰ مورد MCI بوده است. در نهایت گروه NC با دقت ۱۰۰٪، افراد MCI با دقت ۸۰٪ و افراد AD با دقت ۸۵٪ تشخیص داده شده‌اند.

در مقایسه با تحقیقات پیشین در این حوزه، Rajeesh و همکاران با بررسی ۱۴۶ مورد NC و ۱۳۳ مورد AD از تصاویر MRI پایگاه داده‌ی ADNI بیان کردند که چگونه ویژگی‌های بافت هیپوکامپ در تصاویر MRI، می‌توانند به‌عنوان پارامترهایی برای تشخیص AD استفاده شوند (۲۷). نتایج آن تحقیق نشان داد که با انتخاب ویژگی‌های مناسب از بافت هیپوکامپ، می‌توان افراد AD را از NC تشخیص داد. در این روش، ۶۹ ویژگی بافتی از هیپوکامپ استخراج شده است. دقت روش پیشنهادی، برای ایجاد تمایز میان گروه NC و گروه AD، ۹۳/۶٪ بوده است.

اثر بخشی طبقه‌بند جنگل تصادفی برای تشخیص آلزایمر، توسط Lebedev و همکاران بررسی گردیده است (۲۸). آنها از پایگاه داده ADNI، ۱۸۵ مورد AD و ۲۲۵ مورد NC را استفاده کردند. نرم‌افزار FreeSurfer برای قطعه‌بندی مورد استفاده قرار گرفته و داده‌های ضخامت قشر و داده‌های حجمی با واریانس صفر یا نزدیک صفر حذف شدند. نهایتاً با ترکیب روش‌های تصویربرداری عصبی و ویژگی‌های ریخت‌شناسی، دقت تشخیص از ۷۹/۵٪ به ۸۳/۳٪ ارتقا یافته است.

استخراج صفات غیرمتقارن از طریق فیلترکردن تصویر و به‌کار بردن آنها برای طبقه‌بندی تصویر با استفاده از پاسخ‌های جهت‌دار فیلترهای گابور (Gabor filter)، توسط Poloni و همکاران پیشنهاد شده است (۲۹). دقت به‌دست آمده توسط آنها در تشخیص AD از NC ۸۲/۵۹٪ و در MCI از NC ۶۹/۴۴٪ بوده است.

در تحقیقی دیگر، Bi و همکاران یک روش یادگیری عمیق کاملاً بدون نظارت را برای تشخیص AD معرفی کردند (۳۰). این تحقیق بر روی ۱۰۷۵ تصویر MRI شامل ۲۴۳ مورد AD، ۵۲۵ مورد MCI و ۳۰۷ مورد NC مربوط به پایگاه داده ADNI انجام شده است. آن محققان ابتدا شبکه‌ی عصبی کانولوشن بدون نظارت (Unsupervised CNN) را برای استخراج ویژگی‌ها از تصاویر MRI پیاده‌سازی کرده و سپس از پیش‌بینی‌کننده‌ی نظارت نشده، برای دستیابی به تشخیص نهایی استفاده کردند. با استفاده از این روش، دقت به‌دست آمده در تشخیص AD از NC، ۸۹/۱۵٪ و در تشخیص MCI از NC، ۹۲/۰۶٪ بوده است.

روش بررسی

با توجه به آن‌که بسیاری از تحقیقات صورت گرفته بر روی AD، از داده‌های موجود در پایگاه داده‌ی معیار ADNI استفاده کرده‌اند، از این‌رو در این پژوهش نیز از تصاویر MRI مغز با وزن T1 و فرمت MINC (Medical Imaging Net CDF)، از پایگاه داده ADNI و زیرمجموعه تصاویر مربوط به آلزایمر استفاده شد. داده‌های موجود در این پایگاه داده، مربوط به بیماران مبتلا به AD، پارکینسون، افراد مبتلا به MCI، افراد دارای کهولت سن و افراد سالم (NC) بوده که در وب‌سایت این مرکز به صورت رایگان در دسترس است. تصاویر این پایگاه داده توسط افراد خیره برچسب‌گذاری شده‌اند.

جدول ۱ اطلاعات مربوط به داده‌های مورد استفاده در این تحقیق شامل تعداد بیماران هر طبقه، سن و جنسیت آنها را نشان می‌دهد.

جدول ۱: خلاصه داده‌های موجود در پایگاه داده ADNI

اطلاعات بالینی	NC	MCI	AD
تعداد	۴۴	۴۶	۴۵
سن (سال)	۷۶±۷	۷۵±۸	۷۵±۸
جنسیت (زن/مرد)	۲۲/۲۲	۲۷/۱۹	۲۴/۲۱

کنار هم گذاشتن ویژگی‌های به‌دست آمده از شبکه عمیق Inception باعث ایجاد یک بردار ویژگی بسیار بزرگ برای هر فرد خواهد شد. لیکن به‌دلیل شباهت بافت مغز و بافت هیپوکامپ، ویژگی‌های مذکور با یکدیگر همبستگی زیادی دارند. لذا با استفاده از الگوریتم کاهش ویژگی PCA، زیرفضای حاوی بیشترین اطلاعات یافته شده و از آن به‌عنوان ویژگی‌های اصلی استفاده می‌شود. به ویژگی‌های به‌دست آمده از طریق PCA، ویژگی‌های مربوط به چندضلعی محیطی هیپوکامپ نیز اضافه شده و مجموعه ویژگی‌های نهایی برای هر فرد ایجاد می‌شود. نهایتاً برای طبقه‌بندی سه کلاس MCI، AD و NC از طبقه‌بند SVM استفاده شده است. در ادامه، مراحل اجرای روش پیشنهادی توضیح داده می‌شود.

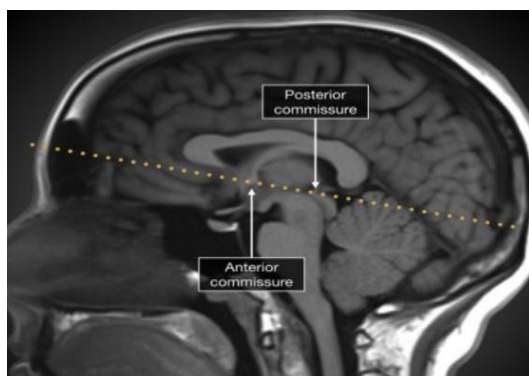
• **آماده سازی داده‌ها:** به‌منظور افزایش کیفیت تصاویر و حذف نویز، در ابتدا مجموعه داده‌ها پردازش می‌شوند. از آنجاکه اسکن مغز در اندازه و شکل برای افراد مختلف، متفاوت است، یکسان‌کردن اندازه تصاویر در شناسایی ساختارهای مختلف مغز کمک خواهد کرد. هیپوکامپ در بخش مشخصی از مغز قرار دارد و برای طبقه‌بندی به تمامی اطلاعات تصویر مغز نیاز نیست. در نتیجه بخشی از مغز که هیپوکامپ در آن قرار دارد، به‌عنوان زیرتصویر اصلی جدا می‌شود.

تصاویر MRI، براساس چشم‌انداز sagittal و به‌وسیله‌ی خطی که anterior را به posterior (خط AC-PC: The Anterior Commissure (AC) and Posterior Commissure (PC) متصل می‌کند، جهت‌دهی می‌شود (شکل ۱).

مراحل پیش‌پردازش (حذف نویز، آرتیفکت‌ها، یکسان‌سازی اندازه و یکسان کردن هیستوگرام روشنایی تصاویر) بر روی داده‌ها انجام گرفت. ضخامت اسلایسها ۱/۲ میلی‌متر و از ۱۳۵ سوژه‌ی مختلف انتخاب شده است. نحوه‌ی تصویربرداری این تصاویر به‌صورت Sagittal (براساس محور طولی) است. همان‌گونه‌که در جدول ۱ مشخص است، تعداد این داده‌ها تقریباً متعادل بوده و از هر سه گروه MCI، NC و AD به تعداد تقریباً یکسانی ورودی، وجود دارد.

در پژوهش حاضر با استفاده از کانتور فعال، که کارایی مناسبی برای طبقه‌بندی قسمت مشخصی از یک تصویر دارد، بخش هیپوکامپ مغز از تصاویر استخراج شده و بر اساس ویژگی‌هایی که شبکه عمیق به‌دست می‌آورد، طبقه‌بندی داده‌ها انجام شده است. مدل مورد استفاده برای طبقه‌بندی، خود از یک شبکه عمیق برای یافتن چندضلعی محیطی هیپوکامپ استفاده می‌کند. به این صورت‌که ابتدا از یک چندضلعی تصادفی شروع و بر اساس میدان برداری گرادپان تصویر، خود را به لبه‌های هیپوکامپ می‌چسباند و یک چندضلعی محیطی برای آن تولید می‌کند.

برای هر فرد، هیپوکامپ چپ و هیپوکامپ راست وجود دارد. لذا به ازای هر اسلایس مغز یک فرد، دو زیرتصویر، هر کدام شامل یک بخش از هیپوکامپ تهیه می‌شود. جهت انجام فرایند استخراج ویژگی، چندضلعی محیطی حاصل از طبقه‌بندی به یک شبکه عمیق به‌نام Inception داده می‌شود. این ویژگی‌ها، اطلاعاتی درباره شکل هیپوکامپ، شامل فاصله‌ی پاره‌خط واصل بین نقاط مختلف چندضلعی از یکدیگر و همچنین حجم نهایی هیپوکامپ هستند.



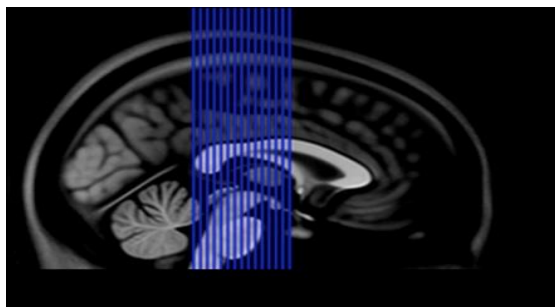
شکل ۱: خط AC-PC

از محل قرار گرفتن این خط در یک تصویر MRI نشان داده شده است. تصاویر با چرخش لازم به‌گونه‌ای تنظیم می‌شوند که این خط به حالت افقی قرار بگیرد. این کار به کمک نرم‌افزار

در این پژوهش، خط AC-PC که محل اتصال دو خط داخلی anterior و posterior در تصاویر مغز است، به‌عنوان معیاری برای تنظیم تصاویر، در نظر گرفته شده است. در شکل ۱ نمونه‌ای

انجام می شود.

نشان می دهد.



شکل ۲: اسلایس بندی مجدد تصاویر مغز در طول خط AC-PC (منطقه با فطوح آبی)

مطابق با پروتکل HarP (Harmonized hippocampal Protocol) انجام می گردد (۳۱).

• تهیه زیر تصاویرها: شکل ۳ نمونه ای از هیپوکامپ جدا شده در سه مقطع مختلف مغز را نشان می دهد.

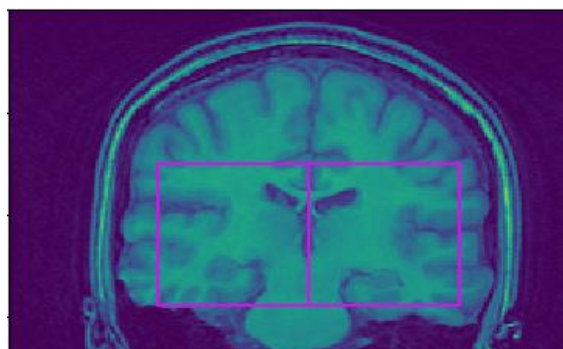
از آنجا که قطعه بندی بر روی خط AC-PC انجام گرفته و بقیه اسلایس ها حذف می شوند، باید ابتدا تصاویر را بر محور خط AC-PC نرمال کرده و سپس اسلایس های اضافی مربوط به خارج از این خط را حذف نمود. بعد از تنظیم تصویر در راستای خط AC-PC، تصویر مغز در طول این خط دوباره اسلایس بندی می شود. این دو مرحله پیش پردازش



شکل ۳: ردیف اول هیپوکامپ مربوط به مقطع Axial، ردیف دوم هیپوکامپ مربوط به مقطع Coronal، ردیف سوم هیپوکامپ مربوط به مقطع Sagittal

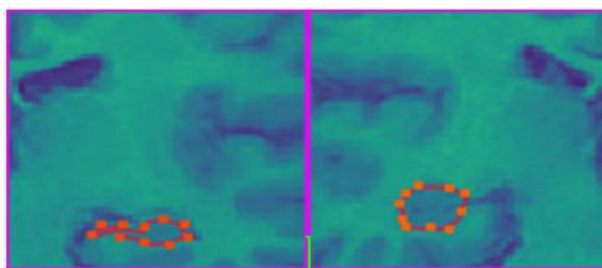
یک شکل منظم داشته و لبه های بسیار هموارتری دارد. در نتیجه می توان با استفاده از مقطع Coronal به IOU بهتری دست یافت. در شکل ۴ محل قرار گرفتن هیپوکامپ چپ و راست در بخش مشخصی از مغز نشان داده شده است.

لازم به ذکر است که زیر تصاویرها از مقطع Coronal از تصاویر MRI (ردیف میانی شکل ۳) تهیه می شوند. دلیل این امر آن است که برای ارزیابی الگوریتم قطعه بندی، از معیار IOU (Intersection Over Union) استفاده شده که یک معیار ارزیابی رایج برای سنجش میزان دقت تقسیم بندی تصویر است (۳۲). شکل هیپوکامپ از زاویه Coronal، شباهت بیشتری به



شکل ۴: دو زیر تصویر شامل هیپوکامپ چپ و هیپوکامپ راست

• **آموزش مدل قطعه‌بندی:** مدل قطعه‌بندی بر اساس الگوریتم قطعه‌بندی کانتور فعال (ACM: Active Contour Model) بنا شده است (۳۳). هیپوکامپ مرز مشخص و واضحی از سایر قسمت‌ها نداشته و شکل آن نیز از فردی به فردی دیگر مختلف است. در روش پیشنهادی، بر اساس مرز میان دو قطعه موجود در ground truth مجموعه داده‌ها، اطراف هر هیپوکامپ چپ و راست یک چندضلعی ایجاد می‌شود. سپس الگوریتم بهبود یافته قطعه‌بندی ACM اجرا شده که هدف آن، رسیدن به منحنی موجود در ground truth است. به عبارت دیگر الگوریتم ACM هیپوکامپ را قطعه‌بندی و یک چندضلعی به‌عنوان خروجی تولید می‌کند (شکل ۵).



شکل ۵: چندضلعی حاصل از قطعه‌بندی هیپوکامپ

و فاصله‌ی هر کدام از راس‌های چندضلعی تا بقیه راس‌های این چندضلعی‌ها، به‌عنوان ویژگی در نظر گرفته می‌شوند (شکل ۶).



شکل ۶: نمونه پارامترهای به‌دست آمده برای هیپوکامپ

تعیین‌کننده‌ای در حل مسئله هستند، اما بافت و ویژگی‌های داخلی هیپوکامپ را توصیف نمی‌کنند. استفاده از شبکه عمیق از پیش آموزش داده‌شده، برای استخراج ویژگی‌هایی مانند بافت و لبه‌هاست. از این‌رو این شبکه بدون آموزش مجدد، تست می‌شود.

• **تشکیل بردار ویژگی‌ها:** هر اسکن مغزی شامل تعدادی زیرتصویر است. ویژگی‌های به‌دست آمده از تمامی زیرتصویرها کنار هم قرار گرفته و یک بردار ویژگی برای آن اسکن مغزی تشکیل می‌شود. از آنجاکه تعداد اسلایس‌هایی که شامل هیپوکامپ هستند برای هر اسکن مغزی متفاوت است، غالباً طول بردار ویژگی به‌دست آمده یکسان نیست. لذا برای حفظ

به‌دلیل وجود دو بخش از هیپوکامپ و تفاوت هیپوکامپ چپ و راست، دو زیرتصویر هر یک شامل یک بخش از هیپوکامپ تهیه می‌شود. به‌دلیل تقارن موجود و اینکه صرفاً ویژگی‌های هیپوکامپ مهم هستند، برای افزایش دقت مدل قطعه‌بندی، یکی از دو زیرتصویر معکوس می‌شود. این امر منجر به استفاده از یک شبکه عمیق ساده‌تر در مرحله قطعه‌بندی شده و فرایند یادگیری و قطعه‌بندی را آسانتر می‌کند.

• **نرمال‌سازی داده‌ها:** تصاویر تهیه‌شده از مغز، توسط دستگاه‌های مختلفی تهیه می‌شوند که از لحاظ طیف روشنایی، توزیع یکسانی ندارند. لذا، توسط الگوریتم معادل‌سازی هیستوگرام روشنایی، این یکسان‌سازی انجام می‌شود.

• **استخراج ویژگی‌ها از چندضلعی‌ها:** خروجی الگوریتم قطعه‌بندی، چندضلعی‌های احاطه‌کننده‌ی هیپوکامپ هستند. محیط، مساحت

• **استخراج ویژگی توسط شبکه از پیش آموزش دیده:** به‌دلیل انتزاعی بودن ویژگی‌هایی که توسط شبکه‌های عمیق ایجاد می‌شود، می‌توان از انتقال دانش برای این شبکه‌ها استفاده کرد. در انتقال دانش، فرایند آموزش بر روی مجموعه داده دیگری انجام می‌شود. مجموعه داده‌ی اولیه در این تحقیق، مجموعه داده ImageNet است که حاوی بیش از ۱۰ میلیون تصویر بوده و در ۱۰۰۰ کلاس مجزا دسته‌بندی شده‌اند. شبکه عمیق مورد استفاده، شبکه Inception است که توسط شرکت گوگل بر روی این مجموعه داده آموزش دیده و مقادیر پارامترهای آن از طریق وب قابل دسترس و دانلود می‌باشند (۳۴). اگرچه ویژگی‌های به‌دست آمده از شبکه عمیق، ویژگی‌های

موقعیت و معنای ویژگی‌ها، به ازای ویژگی‌هایی که برای برخی از اسکن‌های مغزی وجود ندارد، مقدار صفر قرار داده خواهد شد.

• **کاهش بعد:** به ازای هر زیرتصویر، دو دسته ویژگی تولید و سپس برای هر اسکن مغزی، بردارهای مربوط، با هم ترکیب و هم اندازه می‌شوند. بردار حاصل به ازای هر تصویر، بیش از صد هزار ویژگی دارد که دارای همبستگی زیادی با هم هستند؛ زیرا همگی از هیپوکامپ یک فرد استخراج شده‌اند. به دلیل ابعاد بسیار زیاد ویژگی‌ها، سیستم دچار مشکل بیش‌برازش (overfitting) خواهد شد. لذا از الگوریتم PCA برای کاهش تعداد ویژگی‌ها استفاده گردید. در روش پیشنهادی، تعداد ویژگی‌های اولیه به دست آمده برابر با ۱۱۸۳۲۲ بود که پس از اعمال الگوریتم PCA، به ۱۱۱ عدد کاهش یافت.

• **طبقه‌بندی نهایی:** بعد از کاهش بُعد بردارهای ویژگی، از طبقه‌بند SVM برای جدا کردن سه کلاس MCI، AD و NC تصاویر اسکن مغزی استفاده می‌شود.

یافته‌ها

به ازای هر زیرتصویر شامل هیپوکامپ، یک چندضلعی مشخص‌کننده هیپوکامپ تولید شد. اشتراک قسمت داخلی این چندضلعی با چندضلعی اولیه، که بر اساس برچسب تهیه شده است، نشان می‌دهد که الگوریتم پیشنهادی به چه میزان در امر قطعه‌بندی، موفق بوده است. از آنجاکه اندازه هیپوکامپ در اسلایس‌های مختلف یک تصویر MRI متفاوت است، مقدار اشتراک چندضلعی حاصل با چندضلعی اصلی در هر اسلایس از تصاویر، با یکدیگر جمع و از آنها میانگین گرفته شد که مقدار نرمال شده‌ای به‌عنوان مبنای سنجش دقت الگوریتم پیشنهادی قرار گیرد.

مدل مورد استفاده جهت قطعه‌بندی، شامل یک شبکه عمیق برای تخمین پارامترهای مدل ACM برای هر زیرتصویر بود. از آنجاکه مدل ACM برای انجام قطعه‌بندی، متکی بر لبه‌های یک قطعه است و از طرفی لبه‌های هیپوکامپ چندان واضح نیستند، استفاده از ACM به‌تنهایی، نتایج ضعیفی تولید می‌کرد. با این وجود، شبکه عمیق با انتخاب متاپارامترهای مناسب برای هر زیرتصویر، شکل و نحوه یافتن قطعه را مدیریت می‌کند.

در تحقیق حاضر برای طراحی معماری شبکه عمیق، از چهارچوب TensorFlow استفاده شد. در این پژوهش معماری‌های ۴، ۵ و ۶ لایه با

مجموعه فیلترهای مختلفی در دو تا چهار لایه کانولوشن، جمعاً به تعداد ۱۲ مجموعه، آزمایش شدند و با بررسی پارامتر IOU، نهایتاً معماری ۶ لایه شامل ۴ لایه کانولوشن به‌ترتیب با ۳۲ فیلتر ۷*۷، ۶۴ فیلتر ۵*۵، ۱۲۸ فیلتر ۳*۳ و ۱۲۸ فیلتر ۳*۳ دیگر و دو لایه MLP انتخاب گردید. مقدار پارامتر IOU برای این معماری برابر با ۹۵/۸۴٪ به دست آمد.

در این تحقیق، دو دسته ویژگی برای هر اسلایس انتخاب شد. دسته اول، ویژگی‌های "مبتنی بر شکل" (Polygon Features) و دسته دوم ویژگی‌های "استخراج شده توسط شبکه عمیق" بودند. به منظور بررسی کارایی هر یک از این دو دسته ویژگی، آزمایش دیگری به‌منظور جداسازی دو گروه AD از NC، با استفاده از هر کدام از این دو دسته ویژگی به تنهایی و همچنین به‌صورت استفاده همزمان، صورت گرفت. در این آزمایش، سیستم پیشنهادی با استفاده از ویژگی‌های مبتنی بر شکل، استفاده از ویژگی‌های استخراج شده از شبکه عمیق و استفاده همزمان از هر دو گروه ویژگی فوق، به ترتیب به دقت‌های ۸۵/۶٪، ۷۷/۴۶٪ و ۹۸/۷۷٪ دست یافت. از این آزمایش مشخص گردید که استفاده تنها از هر کدام از دسته ویژگی‌های "مبتنی بر شکل" یا ویژگی‌های "استخراجی توسط شبکه عمیق"، به‌دقت قابل قبولی نمی‌رسند، لیکن استفاده از ترکیب هر دو گروه ویژگی‌های مورد بحث، میزان دقت طبقه‌بندی را به مقدار فراوانی بهبود می‌دهد.

در ادامه به منظور مقایسه قدرت سه نسخه از شبکه‌ی Inception، آزمایش دیگری برای طبقه‌بندی دو گروه AD از NC، انجام شد. دقت حاصل در این آزمایش با استفاده از سه شبکه‌ی Inception v1، Inception v2 و Inception v3 به ترتیب برابر با ۹۷/۱۱٪، ۹۷/۱۲٪ و ۹۸/۰۲٪ به دست آمد که برتری نسبی شبکه عمیق Inception v3 را در مقایسه با دو نسخه‌ی دیگر این شبکه نشان می‌دهد.

در تحقیقات پزشکی، برای تعیین صحت یک آزمایش تشخیص بیماری، علاوه بر پارامتر دقت (Accuracy: ACC) غالباً از معیارهای مرسوم دیگر همچون حساسیت (Sensitivity: SEN)، خاصیت (Specificity: SPE) و نمودار ROC استفاده می‌شود (۳۵). "حساسیت" یک آزمایش تشخیص بیماری، توانایی آن روش در تشخیص صحیح افرادی است که به بیماری مبتلا هستند (مثبت واقعی). "خاصیت" یک آزمایش تشخیص بیماری، توانایی تشخیص صحیح افرادی است که به بیماری مبتلا

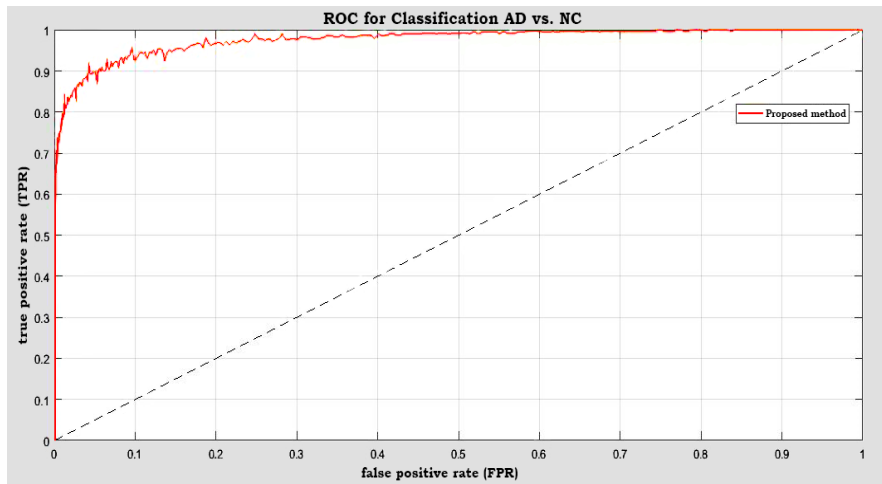
نهایتاً با استفاده از طبقه‌بند SVM، اقدام به طبقه‌بندی کلاس AD از NC و همچنین طبقه‌بندی کلاس MCI از NC گردید.

نیستند(منفی واقعی). "حساسیت" بالا به تنهایی نتایج آزمایش خوبی را به وجود نمی‌آورد. این آزمایش باید برای همه افراد بدون بیماری نیز، منفی باشد که این توانایی توسط معیار "خاصیت" بیان می‌شود(۳۶).

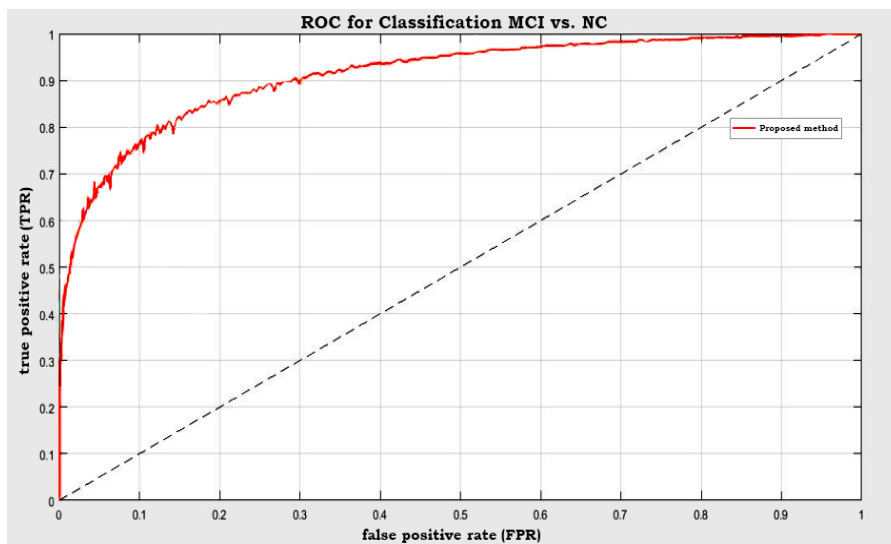
جدول ۲: نتایج حاصل از طبقه‌بندی دوکلاس AD در مقابل NC و طبقه‌بندی دوکلاس MCI در مقابل NC

	ACC (%)	SEN (%)	SPE (%)
AD vs. NC	98.77	98.74	97.96
MCI vs. NC	96.14	96.23	88.21

جدول ۲ مقادیر میانگین به دست آمده برای پارامترهای دقت، حساسیت و خاصیت این دو آزمایش را نشان می‌دهد.



نمودار ۱: منحنی ROC (مشخصه عملکرد سیستم) برای طبقه‌بندی AD در برابر NC



نمودار ۲: منحنی ROC (مشخصه عملکرد سیستم) برای طبقه‌بندی MCI در برابر NC

تصاویر MRI مغز برای تشخیص زودهنگام AD بوده است. این هدف با بررسی آتروفی هیپوکامپ و استفاده از الگوریتم‌های یادگیری ماشین به گونه‌ای حاصل شد که ابعاد مسئله کاهش و دقت تشخیص بیماری نیز افزایش یافت. در ادامه برخی از تحقیقات مشابه که قابل مقایسه با روش پیشنهادی بوده، معرفی و ارزیابی شده و با تحقیق حاضر مقایسه می‌گردند.

نمودارهای ۱ و ۲ نیز به ترتیب نمودار ROC مربوط به طبقه‌بندی دو گروه AD در برابر NC و همچنین MCI در برابر NC را نشان می‌دهند.

بحث

هدف از مطالعه‌ی حاضر، یافتن مجموعه‌ای از بهترین ویژگی‌ها از



به منظور شناسایی AD، Ahmed و همکاران علاوه بر تصاویر sMRI (structural MRI) از تصاویر DTI (Diffusion Tensor Imaging) نیز استفاده کرده و نشان دادند که ترکیب اطلاعات این دو مجموعه داده، از لحاظ دقت، تفاوت معنی داری با استفاده از هر کدام از این دو نوع اطلاعات به تنهایی دارد (۳۷). در این پژوهش از مجموعه داده‌های ADNI شامل ۵۲ مورد NC، ۵۸ مورد MCI و ۴۵ مورد AD استفاده شده است. نخست تصاویر توسط نرم‌افزار FSL با یکدیگر ترکیب و سپس با اعمال فیلتر گاوسین (Gaussian filter) از نویز آنها کاسته شده و در ادامه، ناحیه هیپوکامپ از تصویر مغز استخراج شده است. آنها از مایع میان مغزی به عنوان اطلاعات کلیدی هیپوکامپ به عنوان ویژگی استفاده کردند. در نهایت، دقت به دست آمده برای طبقه‌بندی افراد NC از AD، ۹۰/۲٪ و برای طبقه‌بندی MCI از NC، ۷۹/۴۲٪ بوده است.

ترکیب چندین مدل تنک (Spars) با یکدیگر، به منظور کنترل ظرفیت مدل تشخیص AD، توسط Suk و Shen پیشنهاد شد (۳۸). ایده اصلی روش مذکور استفاده از یک شبکه عمیق برای ترکیب طبقه‌بندها است. بدین صورت که پاسخ هر مدل اسپارس بر روی داده‌ها به یک شبکه عمیق داده می‌شود. بعد از مرحله آموزش، شبکه عمیق یاد گرفته است که چگونه طبقه‌بندهای مختلف را با هم ترکیب کند تا حداکثر تعمیم به دست آید. داده‌های مورد استفاده در این تحقیق ۸۰۵ تصویر MRI از پایگاه داده ADNI شامل ۱۸۶ مورد AD، ۳۹۳ مورد MCI و ۲۲۶ مورد NC بوده و دقت حاصل از این روش برای تفکیک میان AD و NC، ۹۰/۲۸٪ بوده است.

استفاده‌ی همزمان از تصاویر MRI و PET به منظور تشخیص زودهنگام آلزایمر از یک شبکه عمیق توسط Shi و همکاران معرفی گردید (۳۹). در این تحقیق تصاویر MRI به سه بافت ماده خاکستری، ماده سفید و مایع بین مغزی تقسیم می‌شوند. داده‌های مورد استفاده در این پژوهش، مربوط به ۵۱ بیمار مبتلا به AD، ۹۹ مورد MCI و ۵۲ مورد سالم از پایگاه داده ADNI است. دقت به دست آمده برای طبقه‌بندی NC از AD برابر با ۹۷/۱۳٪ و برای طبقه‌بندی MCI از NC برابر با ۸۶/۹۹٪ بوده است. در تحقیقی دیگر، Liu و همکاران به بررسی مشکلات ناشی از روش‌های مبتنی بر ROI (Region Of Interest) پرداختند (۴۰). نواحی مختلف مغز می‌توانند ویژگی‌های مختلفی برای تشخیص آلزایمر ارائه دهند.

ROI بر اساس همین تقسیم مغز به نواحی مختلف کار خود را شروع می‌کند. برای استخراج ویژگی‌های مناسب از ROI ها، بایستی ظرفیت مدل‌ها را با توجه به دانش اولیه در باره مورد کارکرد نواحی مختلف مغز، کنترل کرد. این محققان در مرحله اول، کل مغز را به ۹۰ ناحیه تقسیم کردند و سپس با ترکیب ناحیه‌ها در لایه‌های بعد، تعداد نواحی را نهایتاً به یک ناحیه (کل مغز) کاهش دادند. میزان همبستگی بین ناحیه‌های مختلف در هر لایه، توسط ضریب همبستگی پیرسون محاسبه و به عنوان ویژگی برای طبقه‌بندی مورد استفاده قرار گرفته است. دقت حاصل از روش پیشنهادی برای تفکیک میان افراد NC از افراد AD، ۹۴/۶۵٪ و برای جداسازی MCI از NC، ۸۵/۷۹٪ گزارش شده است.

در پژوهشی دیگر برای دسته‌بندی بیماری AD، ترکیب ویژگی‌های هیپوکامپ چپ و راست توسط ترکیب شبکه عصبی بازگشتی (RNN: Recurrent Neural Network) با یک شبکه عصبی کانولوشن به نام (DenseNets) توسط Li و همکاران پیشنهاد شد (۴۱). این روش با استفاده از پنجره‌های کوچک تعبیه شده روی تصاویر هیپوکامپ، ویژگی‌های شدت روشنایی و شکل هیپوکامپ را یاد می‌گیرد. داده‌های مورد استفاده در این تحقیق، از پایگاه داده ADNI شامل ۲۱۶ مورد NC، ۱۹۴ مورد AD و ۳۹۷ مورد MCI می‌باشد. دقت به دست آمده در طبقه‌بندی دو گروه AD از NC، برابر با ۸۹/۰۱٪ و در MCI از NC برابر با ۷۵٪ بوده است.

در زمینه‌ی تشخیص AD، یک چارچوب یادگیری عمیق چند مدلی، مبتنی بر شبکه عصبی کانولوشن (CNN)، برای تقسیم‌بندی خودکار هیپوکامپ، توسط Liu و همکاران پیشنهاد شده است (۴۲). در این تحقیق، یک مدل عمیق CNN چندمنظوره برای یادگیری مشترک تقسیم‌بندی هیپوکامپ و طبقه‌بندی بیماری ساخته می‌شود. آنها تصاویر MRI موجود در پایگاه داده ADNI مربوط به ۴۴۹ شرکت‌کننده شامل ۹۷ مورد AD، ۲۳۳ مورد MCI و ۱۱۹ نفر NC را به طور تصادفی انتخاب کردند. دقت حاصل از پیاده‌سازی این روش برای تفکیک میان AD و NC، ۸۸/۹٪ و MCI از NC برابر با ۷۶/۲٪ بوده است.

جدول ۳، مقایسه‌ی نتایج حاصل از روش پیشنهادی را با برخی از تحقیقات انجام شده در این حوزه، در حالت دو کلاس AD در مقابل NC نشان می‌دهد.

جدول ۳: مقایسه‌ی روش پیشنهادی با ادبیات تمقیق در حالت دو کلاسه AD در مقابل NC

Method	ACC(%)	SEN(%)	SPE(%)
Biomarker+Multiple Kernel Learning (۳۷)	۹۰/۲	۸۲/۹۲	۹۷/۲
MOLR+DeepESRNet (۳۸)	۹۰/۲۸	۹۲/۶۵	۸۹/۰۵
MM-SDPN (۳۹)	۹۷/۱۳	۹۵/۹۳	۹۸/۵۳
Hierarchical Net+MKBOOST (۴۰)	۹۴/۶۵	۹۵/۰۳	۹۱/۷۶
Hybrid CNN+RNN (۴۱)	۸۹/۱	۸۴/۶	۹۳/۱
Multi-task deep CNN+DenseNet (۴۲)	۸۸/۹	۸۶/۶	۹۰/۸
The Proposed Method	۹۸/۷۷	۹۸/۷۴	۹۷/۹۶

NC، از سایر روش‌های رقیب بهتر عمل کرده است.

جدول ۴، مقایسه‌ی نتایج حاصل از روش پیشنهادی را با برخی از تحقیقات انجام‌شده در این حوزه، در حالت دو کلاسه‌ی MCI در مقابل NC نشان می‌دهد.

نتایج گزارش‌شده در جدول ۳، برتری روش پیشنهادی در تشخیص AD از NC را در پارامترهای دقت و حساسیت نشان می‌دهد. در این مورد منحصرًا الگوریتم MM-SDPN (۳۹) در پارامتر خاصیت، به نتایج کمی بهتر نایل شده است. علاوه بر دقت، حساسیت بهتر در این نتایج به معنی آن است که روش پیشنهادی، در تشخیص صحیح افراد مبتلا به AD از افراد

جدول ۴: مقایسه روش پیشنهادی با ادبیات تمقیق در حالت دو کلاسه MCI در مقابل NC

Method	ACC(%)	SEN(%)	SPE(%)
Biomarker+Multiple Kernel Learning (۳۷)	۷۹/۴۲	۷۱/۵۸	۸۶/۰۵
MOLR+DeepESRNet (۳۸)	۷۴/۲۰	۷۸/۷۴	۶۶/۳۰
MM-SDPN (۳۹)	۸۷/۲۴	۹۷/۹۱	۶۷/۰۴
Hierarchical Net+MKBOOST (۴۰)	۸۴/۷۹	۸۸/۹۱	۸۰/۳۴
Hybrid CNN+RNN (۴۱)	۷۵/۰	۸۱/۹	۶۲/۲
Multi-task deep CNN+DenseNet (۴۲)	۷۶/۲	۷۹/۵	۶۹/۰۸
The Proposed Method	۹۶/۱۴	۹۶/۲۳	۸۸/۲۱

۳ و ۴ از تصاویر MRI موجود در پایگاه داده استاندارد ADNI استفاده کرده‌اند.

برخی از دلایل عملکرد بهتر روش پیشنهادی در مقایسه با روش‌های موجود دیگر در این حوزه شامل موارد زیر می‌باشند:

- استفاده از الگوریتم بهبود یافته تقطیع ACM برای یافتن دقیق‌تر هیپوکامپ از سایر بخش‌های تصویر مغز. بدیهی است که هرچه بهتر ناحیه حاوی هیپوکامپ مشخص شود، ویژگی‌های مناسبتری از آن برای فرایند شناسایی استخراج خواهد شد.

- استفاده از بردار ویژگی ترکیبی حاصل از چندضلعی محیطی هیپوکامپ و ویژگی‌های تولیدی توسط شبکه عمیق به‌کار رفته.

- استفاده از فرایند موثر انتقال دانش، با استفاده از شبکه‌ی از پیش‌آموزش دیده ImageNet به‌منظور استخراج ویژگی‌های با اهمیت

همان‌طور که بیان شد تشخیص MCI، چالش اصلی محققان در زمینه تشخیص زودهنگام آلزایمر است (۴). از آنجاکه MCI مرحله‌ای میان اختلالات شناختی ناشی از افزایش سن و مراحل اولیه AD است، تغییرات در مغز هنوز در این مرحله واضح نبوده و بنابراین تشخیص آن نیز مشکل‌تر است (۴). نتایج گزارش‌شده در جدول ۴، برتری روش پیشنهادی در تشخیص MCI از NC را در پارامترهای دقت و خاصیت نشان می‌دهد. از میان روش‌های رقیب، روش MM-SDPN (۳۹) با اختلاف بسیار کمی در به‌دست آوردن پارامتر "حساسیت" در جداسازی دو کلاس MCI از NC بهتر بوده است. اما مدل پیشنهادی در این تحقیق در تشخیص MCI نسبت به NC، در برآورد پارامترهای "دقت" و "خاصیت"، با اختلاف معنی‌داری بهتر عمل کرده است. تمامی روش‌های مقایسه‌شده با روش پیشنهادی (منابع ۳۷ الی ۴۲)، در جداول

از تصویر هیپوکامپ همانند بافت و لبه‌ها.

• حذف ویژگی‌های زائد از بردار ویژگی توسط الگوریتم کاهش بعد PCA و در نتیجه کاهش پیچیدگی شبکه و جلوگیری از رخداد بیش‌برازش در آموزش شبکه عصبی. یکی از محدودیت‌های مهم تحقیق حاضر، عدم دسترسی به داده‌های موجود در ایران بود. داده‌هایی که حتی در صورت دسترسی، به دلیل پراکندگی و معلوم نبودن دقیق بازه زمانی آنها، قابل بررسی و تحقیق نمی‌باشند. لذا از داده‌های موجود در پایگاه داده‌ی استاندارد ADNI استفاده شد. همچنین در موارد استفاده از شبکه‌های عمیق، هرچه تعداد داده‌های ورودی بیشتر باشد، سیستم طراحی‌شده آموزش بیشتری یافته و خروجی مدل، دقت بهتری خواهد داشت. لیکن در این تحقیق، به دلیل محدودیت‌های سخت‌افزاری، حجم ورودی‌ها کم در نظر گرفته شدند که این امر قطعاً راندمان نهایی روش را کاهش داده است.

نتیجه‌گیری

امروزه حجم بسیار زیادی از داده‌ها، به‌خصوص در حوزه‌ی سلامت وجود دارد. طبق تحقیقات انجام‌شده، عملیات پیش‌پردازش، انتخاب ویژگی و استخراج ویژگی‌های مناسب از این داده‌ها، هنوز هم جزو چالش‌هایی هستند که ذهن محققان در این زمینه را به خود مشغول کرده‌اند.

با توجه به آنکه AD با سرعت نسبتاً زیادی در حال پیشرفت در میان جوامع بشری بوده و به‌عنوان یکی از عوامل مهم مرگ‌ومیر انسانها به‌شمار می‌آید و همچنین با توجه به هزینه‌های بسیار زیاد مراقبت از این بیماران، یافتن روش‌های پیش‌بینی زودهنگام آن و همچنین ایجاد تمایز بین این بیماری و مرحله قبل از آن، یعنی MCI، بسیار حایز اهمیت است.

در تحقیق حاضر، به‌منظور تشخیص زودهنگام AD و همچنین تمایز آن از MCI، تلاش گردید تا تصویر بخش هیپوکامپ از تصاویر MRI مغز به‌طور دقیق جدا شده و سپس مجموعه‌ای از بهترین ویژگی‌های متمایزکننده از آن استخراج شود. در این راستا از الگوریتم‌های پیشرفته‌ی هوش مصنوعی همچون الگوریتم ACM برای عمل تقطیع هیپوکامپ، شبکه عصبی عمیق Inception v3، الگوریتم

کاهش بعد PCA و همچنین مفهوم پیشرفته‌ی انتقال دانش از شبکه از پیش آموزش دیده ImageNet استفاده گردید تا ابعاد مسئله‌ی در دست بررسی کاهش و دقت تشخیص و تمایز بیماری افزایش یابد. مقایسه‌ی نتایج حاصل از روش پیشنهادی با نزدیک‌ترین روش‌های رقیب در این حوزه یعنی الگوریتم MM-SDPN و الگوریتم Biomarker+Multiple Kernel Learning نشان داد که روش پیشنهادی به ترتیب موفق به ۱/۶۴٪ بهبود دقت و ۲/۸۱٪ بهبود حساسیت در طبقه‌بندی AD در برابر NC و همچنین به ترتیب ۸/۹٪ بهبود دقت و ۲/۱۶٪ بهبود خاصیت در طبقه‌بندی MCI از NC شده است. بهبود نتایج حاصل، ناشی از استفاده از الگوریتم بهبودیافته تقطیع ACM، استفاده از ترکیب ویژگی‌های استخراجی از ساختار تصاویر هیپوکامپ و ویژگی‌های ایجادشده از قبل توسط شبکه ImageNet، حذف ویژگی‌های نامناسب از بردار ویژگی ایجاد شده توسط الگوریتم کاهش ابعاد PCA و همچنین استفاده از شبکه عمیق Inception v3 بوده است. سیستم پیشنهادی می‌تواند به‌عنوان همیار پزشک، اقدامات سریع و مناسبی برای تشخیص AD و MCI انجام داده و هم در تسریع بهبود بیماری و هم در کاهش هزینه‌های درمانی، نقش مهمی داشته باشد.

به‌منظور افزایش دقت روش پیشنهادی و با توجه به نامتوازن بودن داده‌ها (مساوی نبودن تعداد داده‌ها در کلاسهای مختلف)، می‌توان از تکنیک‌های داده‌افزایی (Data Augmentation) استفاده کرد. استفاده از سایر بیومارکرهای موجود به‌عنوان ویژگی و تجمیع خروجی‌های حاصل از طبقه‌بندهای تجمعی (Ensemble) و همچنین استفاده از سایر طبقه‌بندها در لایه‌ی آخر شبکه نیز از عوامل احتمالی بهبود راندمان روش پیشنهادی خواهند بود. همچنین جهت بهبود و عمومیت یافتن نتایج، بهتر است از داده‌های وسیع با تنوع بیشتری استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم مونا سرحدی در مقطع کارشناسی ارشد مهندسی کامپیوتر-هوش مصنوعی با عنوان «تشخیص زودهنگام بیماری آلزایمر بر اساس شبکه عصبی کانولوشن و کانتور فعال با استفاده از تصاویر MRI مغز» از دانشکده فنی و مهندسی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز بوده است.

References

1. Barnes DE & Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet, Neurology* 2011; 10(9): 819-28.
2. Acharya UR, Fernandes SL, WeiKoh JE, Ciaccio EJ, Fabell MK, Tanik UJ, et al. Automated detection of Alzheimer's disease using brain MRI images—a study with various feature extraction techniques. *Journal of Medical Systems* 2019; 43(9): 302.
3. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11(3): 332-84.
4. Tang X, Holland D, Dale AM, Younes L, Miller MI & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Shape abnormalities of subcortical and ventricular structures in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Detecting, quantifying, and predicting. *Human Brain Mapping* 2014; 35(8): 3701-25.
5. Ding J & Huang Q. Prediction of MCI to AD conversion using Laplace eigenmaps learned from FDG and MRI images of AD patients and healthy controls, Chengdu: 2nd International Conference on Image, Vision and Computing (ICIVC), 2017.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W & Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2013; 9(1): 63-75.
7. Paquerault S. Battle against Alzheimer's disease: The scope and potential value of magnetic resonance imaging biomarkers. *Academic Radiology* 2012; 19(5): 509-11.
8. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 2018; 14(3): 367-429.
9. Alzheimer's Association. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2017; 13(4): 325-73.
10. Lin W, Tong T, Gao Q, Guo D, Du X, Yang Y, et al. Convolutional neural networks-based MRI image analysis for the Alzheimer's disease prediction from mild cognitive impairment. *Frontiers in Neuroscience* 2018; 12(1): 777.
11. Alberdi A, Aztiria A & Basarab A. On the early diagnosis of Alzheimer's disease from multimodal signals: A survey. *Artificial Intelligence in Medicine* 2016; 71(1): 1-29.
12. Rathore S, Habes M, Iftikhar MA, Shacklett A & Davatzikos C. A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer's disease and its prodromal stages. *NeuroImage* 2017; 155(1): 530-48.
13. Balafar MA, Ramli AR, Saripan MI & Mashohor S. Review of brain MRI image segmentation methods. *Artificial Intelligence Review* 2010; 33(3): 261-74.
14. Westman E, Cavalin L & Wahlund LO. Volumetric MRI as a diagnostic tool in Alzheimer's disease. New York: In *Immunotherapy and Biomarkers in Neurodegenerative Disorders*; 2016: 181-98.
15. Islam J & Zhang Y. Brain MRI analysis for Alzheimer's disease diagnosis using an ensemble system of deep convolutional neural networks. *Brain Informatics* 2018; 5(2): 2.
16. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. What is normal in normal aging? Effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and the hippocampus. *Progress in Neurobiology* 2014; 117(1): 20-40.
17. Belleville S, Fouquet C, Hudon C, Zomahoun HT, Croteau J & Consortium for the Early Identification of Alzheimer's disease-Quebec. Neuropsychological measures that predict progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's type dementia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review* 2017; 27(4): 328-53.
18. Hosseini Asl E, Keynton R & El Baz A. Alzheimer's disease diagnostics by adaptation of 3D convolutional network, Arizona: International Conference on Image Processing (ICIP) IEEE, 2016.
19. Sarraf S & Tofighi G. Classification of Alzheimer's disease using fmri data and deep learning convolutional neural networks. Available at: <https://arxiv.org/pdf/1603.08631.pdf>. 2016.

20. Kruthika KR, Rajeswari, Pai A, Maheshappa HD & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Classification of alzheimer and MCI phenotypes on MRI data using SVM. Available at: <http://lrc.acharyainstitutes.in:8080/jspui/bitstream/123456789/997/1/Classification%20of%20Alzheimer%20and%20MCI%20phenotypes%20on%20MRI%20data%20using%20SVM.pdf>. 2017.
21. Fischl B. FreeSurfer. *Neurocomputing* 2012; 62(2): 774-81.
22. Khedher L, Ramirez J, Gorriz JM, Brahim A, Segovia F & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Early diagnosis of Alzheimer's disease based on partial least squares, principal component analysis and support vector machine using segmented MRI images. *Neurocomputing* 2015; 151(1): 139-50.
23. Sorensen L, Igel C, Pai A, Balas I, Anker C, Lillholm M, et al. Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry. *NeuroImage* 2017; 13(1): 470-82.
24. Zhang J, Liu M, An L, Gao Y & Shen D. Alzheimer's disease diagnosis using landmark-based features from longitudinal structural MR images. (*IEEE*) *Journal of Biomedical and Health Informatics* 2017; 21(6): 1607-16.
25. Feng X, Yang J, Laine AF & Angelini ED. Alzheimer's disease diagnosis based on anatomically stratified texture analysis of the hippocampus in structural MRI, Washington: 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), 2018.
26. Das D & Kalita SK. Atrophy measure of Brain cortex to detect Alzheimer's disease from magnetic resonance images. Singapore: In *Advances in Electronics, Communication and Computing*; 2018: 407-14.
27. Rajeesh J, Moni RS, Palanikumar S & Gopalakrishnan T. Discrimination of Alzheimer's disease using hippocampus texture features from MRI. *Asian Biomedicine* 2012; 6(1): 87-94.
28. Lebedev AV, Westman E, Van Westen GJ, Kramberger MG, Lundervold A, Aarsland D, et al. Random Forest ensembles for detection and prediction of Alzheimer's disease with a good between-cohort robustness. *NeuroImage, Clinical* 2014; 6(1): 115-25.
29. Poloni KM, De Oliveira IA, Tam R, Ferrari RJ & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain MR image classification for Alzheimer's disease diagnosis using structural hippocampal asymmetrical attributes from directional 3-d log-gabor filter responses. *Neurocomputing* 2021; 419(1): 126-35.
30. Bi X, Li S, Xiao B, Li Y, Wang G & Ma X. Computer aided Alzheimer's disease diagnosis by an unsupervised deep learning technology. *Neurocomputing* 2020; 392(1): 296-304.
31. Boccardi M, Bocchetta M, Morency FC, Collins DL, Nishikawa M, Ganzola R, et al. Training labels for hippocampal segmentation based on the EADC-ADNI harmonized hippocampal protocol. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11(2): 175-83.
32. Rahman MA & Wang Y. Optimizing intersection-over-union in deep neural networks for image segmentation. USA: Springer International Publishing; 2016: 234-44.
33. Kass M, Witkin A & Terzopoulos D. Snakes: Active contour models. *International Journal of Computer Vision* 1988; 1(4): 321-31.
34. Szegedy C, Liu W, Jia Y, Sermanet P, Reed S, Anguelov D, et al. Going deeper with convolutions, Boston: IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition(CVPR), 2015.
35. Wong HB & Lim GH. Measures of diagnostic accuracy: Sensitivity, specificity, PPV and NPV. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2011; 20(4): 316-8.
36. Van Stralen KJ, Stel VS, Reitsma JB, Dekker FW, Zoccali C & Jager KJ. Diagnostic methods I: sensitivity, specificity, and other measures of accuracy. *Kidney International(The Journal of International Society of Nephrology)* 2009; 75(12): 1257-63.
37. Ahmed OB, Benois-Pineau J, Allard M, Catheline G, Amar CB & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Recognition of Alzheimer's disease and Mild cognitive impairment with multimodal image-derived biomarkers and multiple kernel learning. *Neurocomputing* 2017; 220(1): 98-110.
38. Suk HI & Shen D. Deep ensemble sparse regression network for Alzheimer's disease diagnosis, Athens: 7th International Workshop on Machine Learning in Medical Imaging, 2016.

39. Shi J, Zheng X, Li Y, Zhang Q & Ying S. Multimodal neuroimaging feature learning with multimodal stacked deep polynomial networks for diagnosis of Alzheimer's disease. (IEEE) Journal of Biomedical and Health Informatics 2017; 22(1): 173-83.
40. Liu J, Li M, Lan W, Wu FX, Pan Y & Wang J. Classification of Alzheimer's disease using whole brain hierarchical network. (IEEE/ACM) Transactions on Computational Biology and Bioinformatics 2016; 15(2): 624-32.
41. Li F, Liu M & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A hybrid convolutional and recurrent neural network for hippocampus analysis in Alzheimer's disease. Journal of Neuroscience Methods 2019; 323(1): 108-18.
42. Liu M, Li F, Yan H, Wang K, Ma Y, Shen L, et al. A multi-model deep convolutional neural network for automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease. NeuroImage 2020; 208(1): 116459.



Hippocampal Atrophy Studying in Alzheimer's Disease Diagnosis Using Brain MRI Images

Mona Sarhadi¹ (M.S.), Mohammad Amin Shayegan^{2*} (Ph.D.)

¹ Master of Science in Computer Engineering, Faculty of Engineering, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

² Assistant Professor, Department of Computer, Faculty of Engineering, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Abstract

Received: Apr 2020
Accepted: Jan 2021

Background and Aim: For effective treatment of Alzheimer's disease (AD), it is important to accurately diagnosis of AD and its earlier stage, Mild Cognitive Impairment (MCI). One of the most important approaches of early detection of AD is to measure atrophy, which uses various kinds of brain scans, such as MRI. The main objective of the current research was to provide a computerized diagnostic system for early diagnosis of AD, using learning machine algorithms, to help physicians. The proposed system diagnoses AD by examining the hippocampal atrophy of brain MRI images and increases the accuracy of the diagnosis.

Materials and Methods: In this study, hippocampus was segmented from the other parts of the brain by using active contour and convolutional neural network and then, three groups of "Normal Controls: NC", AD and MCI were classified by using the SVM classifier.

Results: The proposed method has succeeded in classifying AD against NC with 98.77%, 98.74% and 97.96% in average for accuracy, sensitivity and specificity, respectively. Also in classification of MCI against NC, the mean accuracy, sensitivity and specificity of 96.14%, 96.23% and 88.21% were achieved, respectively. Compared with the nearest rival method, the proposed method showed improvement accuracy and sensitivity of classification AD from NC with 1.64% and 2.81% respectively. Also, in classification of MCI from NC it showed improvement for accuracy with 8.9% and sensitivity with 2.16%, respectively. Improving in results were due to the use of a modified ACM segmentation algorithm, the use of a combination of features extracted from hippocampal images and features already created by the ImageNet network, the removal of inappropriate features from the feature vector, and the use of deep Inception v3 network.

Conclusion: Based on the results, the combination of polygon surrounding the hippocampus features and deep network features can be useful for detection of AD and MCI.

Keywords: Alzheimer's Disease, Atrophy, Hippocampus, Mild Cognitive Impairment, Convolutional Neural Network

*Corresponding Author:
Shayegan MA
Email:
Shayegan@iaushiraz.ac.ir