



Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Република Македонија  
ФАКУЛТЕТ ЗА ИНФОРМАТИЧКИ НАУКИ И КОМПЈУТЕРСКО  
ИНЖЕНЕРСТВО - СКОПЈЕ



Катарина Тројачанец

**Пребарување на медицински слики  
базирано на лонгитудинални податоци  
за Алцхајмерова болест**

– Докторска дисертација –

Ментор:  
Проф. д-р Сузана Лошковска

Скопје, Јануари 2018 година

**Ментор:** **Проф. д-р Сузана Лошковска**  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје  
Факултет за информатички науки и компјутерско инженерство – Скопје

**Комисија:** **Проф. д-р Драган Михајлов, претседател**  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје  
Факултет за информатички науки и компјутерско инженерство – Скопје

**Проф. д-р Сузана Лошковска, член**  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје  
Факултет за информатички науки и компјутерско инженерство – Скопје

**Проф. д-р Дејан Ѓорѓевиќ, член**  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје  
Факултет за информатички науки и компјутерско инженерство – Скопје

**Вон. проф. д-р Ивица Димитровски, член**  
Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ – Скопје  
Факултет за информатички науки и компјутерско инженерство – Скопје

**Проф. д-р Цвета Мартиновска Банде, надворешен член**  
Универзитет „Гоце Делчев“ – Штип  
Факултет за информатика – Штип

**Датум на одбрана:** \_\_\_\_\_

**Датум на промоција:** \_\_\_\_\_

**Докторскиот труд е од областа на техничките науки**

*Ќ се заблагодарувам на проф. д-р Сузана Лошковска, мојот ментор, за целокупното искуство што несебично ми го пренесува, што ме води по патеката на кариерата и науката, не дозволувајќи да залутам. Голема благодарност и до целата комисија за поддршката што несебично ми ја дадоа.*

*Му се заблагодарувам на целото мое семејство за разбирањето што секогаш го имаат за мене, што беа со мене и ме поддржуваа дури и кога јас не бев со нив. Посебно им се заблагодарувам на моите родители за безрезервната љубов, поттик и охрабрување што без престан ми ги даваат и што се цврст столб на кој секогаш можам да се потпрам. Им се заблагодарувам и за тоа што зборовите секогаш ќе бидат недоволни да го искажам сето она што само може да се почувствува имајќи ги нив за родители. Неизмерна благодарност на мојот свршеник Бојан што со огромно разбирање и длабока љубов, смело и без двоумење го оди патот на животот заедно со мене, храбро справувајќи се со сите предизвици што тој ги носи со себе. Му се заблагодарувам и на семејството на мојот свршеник што ми пружија втор дом, исполнет со љубов, трпение е поддршка.*

*Голема благодарност и до моите другари Николина, Климентина, Ивана и Томче за нераскинливото и безвременско другарство, како и на Билјана и Панче за моментите поминати заедно работејќи и дружејќи се, за другарството што ме мотивира, поттикнува и подобрува. Му се заблагодарувам и на Благоја Богатиноски за целата поддршка, советите и насоките што секогаш мудро ги избираше и ми ги даваше.*

*Посветено на моето семејство*

# Пребарување на медицински слики базирано на лонгитудинални податоци за Алцхајмерова болест

*Докторска дисертација*

Катарина Тројачанец

## Апстракт

Во докторската дисертација е направено истражување за определување на ефикасна организација и репрезентација на податоците од медицинските случаи за подобрување на процесот на нивно пребарување. Главната цел е добивање семантички и клинички релевантен одговор. Конкретно, ги фокусиравме нашите истражувања кон подобрување на процесот на пребарување на медицински случаи на основа на информациите содржани во снимките од магнетна резонанција (МР) за Алцхајмерова болест (АБ). Снимките ги опишавме со дескриптори за чие генерирање користевме знаење од областа со цел да се подобри семантичката релевантност, прецизноста и ефикасноста на пребарувањето. Имајќи ја предвид природата на апликативното подрачје, односно фактот што АБ е невродегенеративно прогресивно заболување, од посебен интерес се лонгитудиналните податоци, односно податоците добиени од повеќе последователни временски точки, што го рефлектираат напредокот на болеста. Имајќи го ова предвид, во докторската дисертација се направени истражувања во насока на определување на соодветна и оптимална репрезентација што ќе ја рефлектира состојбата на пациентот не само во еден временски момент туку, ќе овозможи и опишување на промените во даден временски период. Дополнително, се осврнавме и на проблемот со некомплетни податоци, што е еден од најголемите предизвици кога се работи со лонгитудинални податоци.

Имајќи ги предвид проблемите на традиционалниот пристап за репрезентација на слика, истражувавме алтернативни пристапи за добивање адекватни информации и оптимално опишување на снимката со користење на знаење од областа. Во таа насока, во нашите истражувања користевме маркери извлечени од снимки од регионите од интерес (РОИ) што ја рефлектираат структурната состојба на мозокот, како што се волуменот на мозочните структури и кортикалната дебелина на региони од кортексот. Дополнително, ја истражувавме и репрезентација базирана на шаблон за мозочна абнормалност што се извлекува од снимките од магнетна резонанција.

Потоа во истражувањето ја вклучивме и временската компонента, односно користевме лонгитудинални податоци (податоци од повеќе временски точки) при пребарувањето со цел дополнително да ја зголемиме прецизноста на пребарувањето. Во таа насока, ги истражувавме репрезентациите базирани на статички и динамички мерки. Репрезентациите составени од статички мерки вклучуваат комбинација од мерките за волумен на кортикалните и поткортикалните региони и кортикалната дебелина

извлечени од достапните снимките направени во повеќе последователни временски точки. Од друга страна, динамичките мерки се однесуваат на мерки што го рефлектираат стадиумот на болеста и степенот на дегенерација, како ратата на промена, процентуалното намалување и симетричното процентуално намалување. Дополнително, ја истражувавме и релевантноста на репрезентација што содржи комбинација од статичките и динамичките мерки, како и шаблонот за мозочна абнормалност. Пристапите за користење на лонгитудиналните податоци во процесот на пребарување предложени во докторската дисертација, се посебно значајни, бидејќи одговараат на природата на апликативното подрачје.

Како резултат на автоматската обработка на снимките, забележавме дека се појавуваат грешки. Со цел да го утврдиме нивното влијание на резултатите од пребарувањето, експериментите ги спроведовме со и без вклучена контрола на квалитет. Покрај тоа, применивме и метод за селекција на карактеристики за намалување на димензијата на дескрипторите, избирање на најрелевантните карактеристики и редуцирање на шумот.

Кога станува збор за лонгитудинални податоци, клучен проблем што може да се појави се некомплетните податоци, односно недостаток на податоци за некоја или повеќе временски точки. Во докторската дисертација е предложен начин за решавање на овој проблем. Всушност, предложивме репрезентацијата на снимките да се прави со динамичките мерки извлечени од достапните временски точки, бидејќи овие мерки го опишуваат прогресот на болеста. Дополнително, со оваа стратегија се обезбедува иста димензија на дескрипторот за сите пациенти, без оглед на достапните временски точки.

Истражуваните техники се евалуирани на стандардизирано множество од Иницијативата за невролошки снимки за АБ, што е јавно достапно и наменето за истражувања поврзани со АБ. Според направената евалуација, употребуваните и предложените стратегии во докторската дисертација, доведоа до попрецизно и клинички порелевантно, но и поефикасно пребарување. Дополнително, со добиените резултати се дава одговор на клучните идентификувани прашања во областа.

Всушност, воведените и користените пристапи во докторската дисертација овозможува пребарувањето наместо на прашањето „најди ги сите случаи со слична визуелна содржина“ да одговара на прашањето „најди ги сите случаи со слични структурни карактеристики на мозокот“ и, уште повеќе, „најди ги сите случаи со слични анатомски промени во мозокот“. Ова е од клучно значење во истражуваната област.

Нашата понатамошна работа е насочена кон откривање на карактеристики користејќи длабоки невронски мрежи. Дополнително, ќе го истражуваме овој пристап и за решавање на проблемот со некомплетни податоци. Покрај тоа, ќе истражуваме и во насока на справување со случаи на пациенти за кои се сменила дијагнозата за време на периодот на испитување.

**Клучни зборови:** содржински базирано пребарување, магнетна резонанција, извлекување карактеристики од снимка, лонгитудинални податоци, Алцхајмерова болест, медицински снимки, медицински случаи, податоци што недостасуваат.

# Medical Image Retrieval Based on Longitudinal Data for Alzheimer's Disease

*PhD Thesis*

Katarina Trojancanec

## **Abstract**

In this thesis, we performed research towards finding an efficient way to organize and represent the data from the medical cases with the aim to improve their retrieval from the large medical databases. The ultimate goal is to provide semantically and clinically relevant answer from the retrieval system. Particularly, we focused our research on improving the medical case retrieval on the bases of the information extracted from Magnetic Resonance Images (MRI) applied to Alzheimer's disease. We represented the images with descriptors generated by using the domain knowledge to improve the semantic relevance, precision and efficiency. Considering the nature of the application domain, i.e. the fact that AD is a neurodegenerative disease that progresses over time, we also approached the problem in a longitudinal manner and we represented the medical cases by using longitudinal information. Additionally, we addressed the problem of incomplete data, which is the main challenge regarding the longitudinal data.

Considering the limitations of the traditional approach for image representation, we investigated alternative approaches towards getting relevant information and optimal image description by using the domain knowledge. In that direction, we used imaging markers extracted from the regions of interest (ROI) that reflect the brain anatomy, such as volume of the brain structures and cortical thickness to generate the descriptor. Additionally, we explored a representation based on the special pattern of abnormality extracted from MRI.

We also included the time component, i.e. we used longitudinal data to represent the patients' cases. For that purpose, we evaluated feature vectors based on static and dynamic features. Descriptors based on the static measures contain a combination of the volumetric measures of the cortical and sub-cortical regions as well as cortical thickness, extracted from the available images acquired at multiple consecutive time points. On the other hand, dynamic measures, such as rate of change, percent change and symmetrized percent change reflect the severity of the disease and the advance of the degeneration. Additionally, we evaluated a representation comprised of a combination of static and dynamic measures.

The experiments were performed with and without quality control (QC) to determine the influence of the errors caused by the automated processing to the results relevance. We also applied feature subset selection to reduce the feature vector dimensionality and to select the most relevant features.

Considering the longitudinal data, a key problem that arises is incomplete data, i.e. lack of data for one or more time points. In this PhD thesis, we also proposed a possible solution for this problem. Namely, we suggested to represent the incomplete data with the dynamic features extracted from the available time points because they provide information about the disease

progression. Additionally, this strategy provides the same dimension of the descriptors for all patients, regardless the number of the available time points.

The proposed techniques were evaluated on a publicly available dataset, provided by the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). The evaluation of the proposed strategies showed improvements in comparison to the research already made in the area. Additionally, the obtained results provided answers to some key questions within this area. Thus, the strategies that we used for image representation during the retrieval process in this PhD thesis provided more precise and clinically more relevant, as well as more efficient image retrieval.

In fact, the approaches proposed and used in this thesis, directed the retrieval from answering the question "find all cases with similar visual content" (characteristic for the traditional approaches) towards "find all cases with similar structural brain characteristics", and even more "find all cases with similar brain changes". This is very important for this research domain.

Our future work is directed towards feature learning using deep neural networks. Additionally, we will explore this approach to address the incomplete data as well. Moreover, we will investigate in the direction of dealing with converters, i.e. patients who converted the diagnosis during the period of examination.

**Keywords:** content-based retrieval, magnetic resonance, feature extraction, longitudinal data, Alzheimer's disease, medical images, medical cases, missing data.



# Содржина

<b>ЛИСТА НА СЛИКИ.....</b>	<b>10</b>
<b>ЛИСТА НА ТАБЕЛИ.....</b>	<b>11</b>
<b>ГЛАВА 1    ВОВЕД .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1    Тема на докторската дисертација .....</b>	<b>14</b>
<b>1.2    Придобивки од докторската дисертација.....</b>	<b>15</b>
<b>1.3    Структура на докторската дисертација.....</b>	<b>16</b>
<b>1.4    Листа на објавени трудови поврзани со докторската дисертација .....</b>	<b>17</b>
<b>ГЛАВА 2    ОПИС НА ПРОБЛЕМОТ .....</b>	<b>18</b>
<b>2.1    Пребарување на медицински случаи за Алцхајмерова болест.....</b>	<b>18</b>
<b>ГЛАВА 3    ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>22</b>
<b>ГЛАВА 4    МЕТОДИ И МАТЕРИЈАЛИ .....</b>	<b>26</b>
<b>4.1    Пребарување на снимки.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2    Репрезентација на снимките .....</b>	<b>27</b>
4.2.1    Обработка на снимките од магнетна резонанција.....	27
4.2.2    Репрезентација на информации во даден временски момент .....	30
4.2.3    Репрезентација со користење на информации од повеќе временски точки .....	35
4.2.4    Селекција на карактеристики .....	40
<b>4.3    Справување со ефектот од различни физички карактеристики на главата</b>	<b>40</b>
<b>4.4    Мерки на сличност.....</b>	<b>41</b>
<b>4.5    Некомплетни податоци .....</b>	<b>41</b>
<b>4.6    Метрики за евалуација.....</b>	<b>42</b>
<b>4.7    Податочни множества за евалуација.....</b>	<b>44</b>
<b>ГЛАВА 5    ЕКСПЕРИМЕНТИ И ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>47</b>
<b>5.1    Репрезентација со користење на информации од првата снимка .....</b>	<b>47</b>

5.1.1	Експериментални поставувања .....	47
5.1.2	Експериментални прашања .....	49
5.1.3	Резултати и дискусија .....	49
<b>5.2</b>	<b>Репрезентација со користење на информации од повеќе временски точки</b> .....	<b>59</b>
5.2.1	Експериментални поставувања .....	59
5.2.2	Експериментални прашања .....	64
5.2.3	Резултати и дискусија .....	64
<b>5.3</b>	<b>Комбинација на статички и динамички карактеристики</b> .....	<b>75</b>
5.3.1	Експериментални поставувања .....	75
5.3.2	Експериментални прашања .....	76
5.3.3	Резултати и дискусија .....	76
<b>5.4</b>	<b>Некомплетни податоци</b> .....	<b>78</b>
5.4.1	Експериментални поставувања .....	78
5.4.2	Експериментални прашања .....	79
5.4.3	Резултати и дискусија .....	79
<b>ГЛАВА 6</b>	<b>ЗАКЛУЧОК</b> .....	<b>82</b>
<b>ДОДАТОК А</b>	.....	<b>85</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА</b>	.....	<b>92</b>

## Листа на слики

Слика 4.1 Основна архитектура на систем за содржински базирано пребарување на слики .....	26
Слика 4.2 Влијание на нехомогеност на интензитетите на сегментацијата. ....	29
Слика 4.3 Разлика во мозочните структури кај здрав возрасен човек и пациент со Алцхајмерова болест. ....	31
Слика 4.4 Илустрација на резултатот од применетите алгоритми за обработка на реални снимки од МР добиени како резултат на обработка со FreeSurfer. ....	32
Слика 4.5 Илустрација на мапа на кортикалната дебелина кај пациент со АБ (а) и кај здрав возрасен човек (б).....	33
Слика 4.6 Пресеци од снимките од пациент со АБ по направена лонгитудинална обработка, на кои е илустрирана промена на волуменот на релевантни структури од првата снимка (а) до снимката по 24 месеци (б) .....	37
Слика 4.7 Кортикална дебелина кај пациент со АБ на првата снимка (а) и таа по 24 месеци (б).....	37
Слика 5.1 Грешки при обработката на снимките. а) грешка во фронталниот дел, б) грешка во темпоралниот дел, с) грешка во делот на коморите, d) целокупна грешка .....	63
Слика 5.2 Најчесто селектираните карактеристики што се избрани во повеќе од 50% од случаите во случај кога се користи дескрипторот СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD. Честотата на селекција е изразена во проценти. ....	77
Слика 5.3 Графички приказ на прецизноста на пребарувањето (изразена преку MAP) кај пациенти за кои недостасува снимката во BT2 кај $x\%$ од пациентите каде $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . Прикажана е средната вредност на MAP од 10 повторувања на случаен избор на пациентите со некомплетни податоци.....	80
Слика 5.4 Графички приказ на прецизноста на пребарувањето (изразена преку MAP) кај пациенти за кои недостасува снимката во BT4 кај $x\%$ од пациентите каде $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . Прикажана е средната вредност на MAP од 10 повторувања на случаен избор на пациентите со некомплетни податоци.....	81

## Листа на табели

Табела 4.1 Методи за обработка на снимките од МР .....	30
Табела 4.2 Број на пациенти вклучени во истражувањата .....	45
Табела 4.3 Временска разлика меѓу секоја временска точка и првата посета на лекар по дијагностичка група.....	45
Табела 4.4 Демографски податоци за пациентите.....	46
Табела 5.1 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина во целост (без примена на селекција на карактеристики) кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидско растојание. ....	50
Табела 5.2 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина со примена на селекција на карактеристики во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидско растојание. ....	51
Табела 5.3 Евалуација на репрезентациите базирани на волуменот и кортикалната дебелина во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Менхетан. ....	51
Табела 5.4 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Канбера. ....	51
Табела 5.5 Фреквенција на селектираните карактеристики. ....	53
Табела 5.6 Евалуација при употреба на нормализирани вредности на волуменот на мозочните структури за опишување на снимките.....	55
Табела 5.7 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидското растојание.....	55
Табела 5.8 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Менхетан. ....	56
Табела 5.9 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Канбера.....	56
Табела 5.10 Евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка без примена на QC.....	65
Табела 5.11 Детални резултати за најсоодветните дескриптори во случај без QC.....	66
Табела 5.12 Евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка со примена на QC. ....	66
Табела 5.13 Детални резултати за дескрипторите Л-ВТ4-вол+кд и Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд со QC.....	67
Табела 5.14 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T123 .....	69
Табела 5.15 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T134.....	69
Табела 5.16 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T234.....	70
Табела 5.17 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T1234.....	70
Табела 5.18 Прецизност на фиксно ниво во случаите со примена на QC.....	71
Табела 5.19 Прецизност на фиксно ниво во случаите без примена на QC.....	72
Табела 5.20 Резултати од евалуацијата на комбинацијата од дескрипторите базирани на динамички мерки .....	74

Табела 5.21 Детални резултати од евалуацијата на комбинацијата од динамичките мерки .....	74
Табела 5.22 Евалуација на комбинацијата од статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD на основа на MAP .....	76
Табела 5.23 Евалуација на комбинацијата од статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD – детални резултати .....	76
Табела 5.24 Пребарување низ некомплетни податоци, каде недостасува снимка од BT2 кај $x\%$ од пациентите каде $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . .....	80
Табела 5.25 Пребарување низ некомплетни податоци, каде недостасува снимка од BT4 кај $x\%$ од пациентите каде $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . .....	80
Табела А.1 Ознаки за регионите добиени по кортикалното парцелирање и поткортикалната сегментација, како и видот на материјата што ги исполнува...	85
Табела А.2 Детални резултати од евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка без примена на QC. ....	87
Табела А.3 Детални резултати од евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка со примена на QC.....	88
Табела А.4 Фреквенција на избраните карактеристики кога за опишување на снимките се користат дескрипторите СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD и СД1-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD .....	89

# Глава 1

## Вовед

Алцхајмерова болест (АБ) е прогресивно невродегенеративно заболување и еден од најчестите облици на деменција кај повозрасните луѓе [1]. Според извештајот на асоцијацијата за Алцхајмерова болест, кај 60-80% од вкупниот број случаи на деменција, се работи за Алцхајмерова болест, а 10-20% од лицата на возраст и постари од 65 години имаат благо когнитивно нарушување (БКН) [2]. Се смета дека 46,8 милиони луѓе во светот имале деменција во 2015 година и дека овој број ќе биде близу 50 милиони до крајот на 2017 година. Се проценува дека овој број речиси двојно ќе се зголемува секои 20 години, достигнувајќи 75 милиони во 2030 година, односно, 131,5 милиони во 2050 година [3].

Карактеристично за АБ е создавање на абнормални кластери од протеински фрагменти составени од бета-амилоидни пептиди и неврофибриларни клопчиња составени од тау-амилоидни фибрили поврзани со загуба на синапсите и невродегенерација [4]. Како резултат на тоа доаѓа до прогресивно влошување на когнитивните функции, намалена способност за извршување на секојдневните активности и невропсихолошки симптоми. За дегенеративните промени предизвикани од болеста сè уште не постои лек, што претставува сериозен проблем. Истражувањата во оваа област имаат за цел да се одложи или спречи развојот на АБ и, евентуално, да се пронајде лек. Во таа насока, наоѓањето на релевантни биомаркери, раното откривање на болеста (по можност дури и пред појавата на првите симптоми), идентификувањето на пациентите за кои постои голема веројатност да развијат АБ, следењето на промената на состојбата на пациентите или прогресот на болеста, реакцијата на терапијата, претставуваат клучни предизвици за истражувачите [5].

Напредокот во генетските истражувања, медицинските достигнувања и развојот на технологијата и техниките за добивање на медицински снимки се цврста подлога за спроведување на истражувањата во оваа област. При тоа, евидентно е и зголемувањето на количеството генерирани податоци што ги содржат медицинските случаи, вклучувајќи медицински снимки на мозок, генетски маркери, резултати од когнитивни тестови и биомаркери во крвта и цереброспиналната течност. Развојот и напредокот во компјутерската науката несомнено го потпомага и овозможува добивањето на релевантни информации од ваков вид на податоци, нивна анализа, визуелизација и извлекување на знаење.

## 1.1 Тема на докторската дисертација

Темата на докторската дисертација е определување на ефикасна организација и репрезентација на податоците од медицинските случаи за подобрување на процесот на нивно пребарување со цел добивање семантички и клинички релевантен одговор.

Медицинските снимки на мозокот имаат клучна улога во рамки на медицинските случаи за АБ. Имајќи ги предвид прецизните и конзистентните маркери за дијагностицирање и следење на развојот на болеста што може да се извлечат од истите [4], нашите истражувања беа насочени кон подобрување на процесот на пребарување на медицински случаи на основа на информациите содржани во медицинските снимки.

За нас од посебен интерес се лонгитудиналните податоци, односно податоците добиени од повеќе последователни временски точки, што го рефлектираат прогресот на болеста. Организацијата, употребата и овозможување на ефикасно пребарување на овој вид на податоци добиени од последователни испитувања во даден временски период е главен предмет на истражување во докторската дисертација.

Имајќи го ова предвид, во докторската дисертација се направени истражувања во насока на определување на соодветна и оптимална репрезентација што ќе ја рефлектира состојбата на пациентот во еден временски момент но, ќе овозможи и приказ на промените во даден временски период.

На почеток, истражувањето беше насочено кон наоѓање на адекватна оптимална репрезентација на ниво на единечна снимка. Имајќи ги предвид проблемите на традиционалниот начин на репрезентација на снимка и недостатоците поврзани со него, истражувани се алтернативни пристапи за добивање на адекватни информации и оптимално опишување на снимката. Димензионалноста на векторите на карактеристики, релевантноста на информациите и нивната експресивност се клучните фактори во процесот на пребарување на медицински снимки. Во таа смисла, истражувана е можноста за определување на репрезентација што во себе носи прецизни и релевантни информации и има оптимални димензии. Наместо општите карактеристики со кои сликите се опишуваат во другите домени, во нашите истражувања користевме знаење од апликативниот домен за репрезентација базирана на маркери извлечени од снимки од магнетна резонанција (МР) што ја рефлектираат структурната состојба на мозокот, како што се волуменот на мозочните структури и дебелината на кората на мозокот. Дополнително, истражувана е и репрезентација што користи шаблон за мозочна абнормалност што се извлекува од снимките од МР.

Потоа во истражувањето беше вклучена временската компонента на медицинските снимки што ја репрезентира болеста. Временската компонента овозможува определување на ефикасна репрезентација на низа од снимки за даден пациент. За таа цел, се користат информации од повеќе последователни снимки од МР направени во даден период на испитување на пациентот. Во овој контекст, може да се земат предвид информациите од сите снимки или само од оние што носат релевантни информации на основа на направената евалуација. Репрезентација што во овој случај е истражувана се базира на повеќе видови информации и тоа: комбинирани маркери извлечени од

достапните снимки, односно, волумен и дебелина на кората на мозочните структури, динамички мерки што го рефлектираат стадиумот на болеста и степенот на дегенерација, како и комбинација на претходните видови информации.

Кога станува збор за лонгитудинални податоци (податоци од повеќе временски точки), истражувањата може да се соочат со сериозен проблем. Постои можност за некои случаи да не се направени скенирања во сите временски моменти. Во таа насока, истражувани се проблемите при користење на некомплетните податоци и се идентификувани насоки за нивно разрешување.

Истражуваните техники се евалуирани на стандардизирано и јавно достапно множество на податоци наменето за истражувања поврзани со Алцхајмеровата болест [6]. Евалуацијата има за цел да покаже како методите што се користат влијаат на релевантноста на пребарувањето и кој пристап е најсоодветен. Добиените резултати се споредени со слични истражувања во областа и покажуваат подобрување на резултатите од пребарувањето во контекст на АБ.

## 1.2 Придобивки од докторската дисертација

Целта на докторската дисертација е да овозможи ефикасна организација и пребарување на медицински случаи поврзани со Алцхајмеровата болест. Фокусот е ставен на користење на лонгитудинални податоци добиени од снимки од МР во повеќе временски точки при следење на состојбата на пациентите. Истражувањата што се реализирани вклучуваа избор и прилагодување на state-of-the-art алгоритмите во областа од интерес и резултираа во надминување на недостатоците на традиционалните методи во пребарувањето на медицинските случаи. Дополнително, новите пристапи за користење на лонгитудиналните информации од последователните испитувања на пациентите во процесот на пребарување се посебно значајни, бидејќи одговараат на природата на апликативното подрачје со што се добија попрецизни и клинички порелевантни, а истовремено и поефикасни резултати од пребарувањето.

Пристапите воведени и користени во докторската дисертација овозможуваат пребарувањето наместо на прашањето „најди ги сите случаи со слична визуелна содржина“ да одговара на прашањето „најди ги сите случаи со слични структурни карактеристики на мозокот“ и, уште повеќе, „најди ги сите случаи со слични анатомски промени во мозокот“.

Добивањето на адекватни информации во одговорот од пребарувањето е значајно за подобро разбирање на болеста, обезбедување релевантни податоци и второ мислење во процесот на дијагностицирање, анализа на реакцијата од лекувањето, следење на прогресот на болеста, како во клиничка, така и во истражувачка околина.

Резултатите од истражувањата за обезбедување на ефикасно и прецизно пребарување на случаи со Алцхајмерова болест овозможуваат подобрување на процесот на наоѓање на медицински случаи со слична патолошка појава, слични анатомски промени, развој на болеста и/или реакција од лекување/терапија. Резултатите како такви може да најдат широка примена во две области:



- Обезбедување на клинички релевантни податоци на лекарите во прав момент со пристап до случаи од претходно испитувани пациенти. Со тоа резултатите може да придонесат кон дооформување на клиничката слика за пациентот и/или да го потпомогнат, подобрат и да го направат поедноставен процесот на дијагностицирање или утврдување на третман/терапија за пациентите и
- за едукациски цели.

Утврдувањето на влијанието на употребата на непотполни податоци, односно, недостаток на снимки од некои временски точки во испитуваниот период е значаен чекор во решавањето на овој клучен проблем во областа. Ова е направено во рамки на предложениот метод во докторската дисертација за репрезентација во случај на некомплетни податоци.

### 1.3 Структура на докторската дисертација

Докторската дисертација е организирана на следниот начин:

- **Втора глава:** Во оваа глава е дефиниран проблем опфатен со докторската дисертација. Опишана е потребата од пребарување на медицински случаи за Алцхајмерова болест низ медицинските бази со користење на снимки од магнетна резонанција. Потоа се наведени клучните предизвици во областа кои ние ги истражуваме во докторската дисертација.
- **Трета глава:** Прегледот на литературата поврзана со докторската дисертација е направен во оваа глава. Дадени се главните насоки на истражување за Алцхајмерова болест и е издвоена насоката во која се насочени нашите истражувањата. Потоа е направен опширен преглед на методите за пребарување на снимки во контекст на АБ и се идентификувани клучните проблеми со кои тие се соочуваат. Тие се јавуваат од повеќе аспекти и тоа: (1) нивото на извлекување информации од снимката од МР; (2) техниката за извлекување на информации; (3) димензијата на дескрипторот; (4) временската компонента. Прегледот е направен во однос на секое од идентификуваните ограничувања.
- **Четврта глава:** Оваа глава се однесува на методите што ги користевме за справување со идентификуваните проблеми во истражувањата од областа. Во истата се опишани методите неопходни за обработка на неврорадиолошките снимки што овозможуваат попрецизно извлекување на информации од снимките од МР. Потоа се опишани техниките за генерирање на репрезентација на снимките. Посебен акцент е ставен на извлекувањето карактеристики од лонгитудиналните снимки и нивна употреба во пребарувањето за Алцхајмерова болест. Покрај тоа се наведени методите за справување со некомплетни податоци. Метриците за евалуација на системите за пребарување се исто така, опишани во ова поглавје, како и медицинските бази што се користат за оваа намена.
- **Петта глава:** Во оваа глава се презентирани резултатите од направените експерименти за евалуација на методите предложени со докторската дисертација. За секој од експериментите се дадени основните карактеристики и поставувања.

Резултатите се прикажани со употреба на генерално прифатените метрики за евалуација на ваквиот вид системи. Покрај тоа, дискутирани се добиените резултати од истражувањето и се истакнати подобрувањата што се постигнати со предложените техники.

- **Шеста глава:** Заклучоците од направеното истражување во докторската дисертација и добиените резултати се поместени во оваа глава. Истакнати се предностите и придобивките од користените методи, како и можните насоки за понатамошно истражување.

#### 1.4 Листа на објавени трудови поврзани со докторската дисертација

1. Trojachanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S.. Longitudinal Brain MRI Retrieval for Alzheimer's Disease Using Different Temporal Information. *IEEE Access*. (IF: 3.244)
2. Trojacanec, K., Kalajdziski, S., Kitanovski, I., Dimitrovski, I., Loshkovska, S. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017, September. Image Retrieval for Alzheimer's Disease Based on Brain Atrophy Pattern. In *International Conference on ICT Innovations* (pp. 165-175). Springer, Cham.
3. Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2016. Medical image retrieval for Alzheimer's Disease using data from multiple time points. In *ICT Innovations 2015* (pp. 215-224). Springer, Cham.
4. Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I., Loshkovska, S. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2015, January. Medical Image Retrieval for Alzheimer's Disease Using Structural MRI Measures. In *International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies* (pp. 126-141). Springer, Cham..
5. Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2015. Content Based Retrieval of MRI Based on Brain Structure Changes in Alzheimer's Disease. In *BIOIMAGING* (pp. 13-22). DOI: 10.5220/0005182200130022.
6. Trojacanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S., 2014. Content Based Image Retrieval in the Context of Alzheimer's Disease. In *Proceedings of the 9th Annual South East European Doctoral Student Conference, DSC 2014*, Thessaloniki (Greece).
7. Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2015. New Representation of Information Extracted from MRI Volumes Applied to Alzheimer's Disease. In *ICT Innovations 2014* (pp. 249-258). Springer, Cham.
8. Trojacanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S, 2014. 3D Content Based Medical Image Retrieval: Basic Concepts and Challenges. In *Proceedings of the 11th International Conference for Informatics and Information Technology*, Bitola (Macedonia).

## Глава 2

# Опис на проблемот

Во ова поглавје е опишана потребата од пребарување на медицински случаи за Алцхајмерова болест низ огромните медицински бази базирано на снимки од магнетна резонанција. Потоа се потенцирани проблемите со кои тоа се соочува, а кои ние ги истражуваме во рамки на докторската дисертација.

### 2.1 Пребарување на медицински случаи за Алцхајмерова болест

Напредокот во медицината и генетиката, како и брзиот развој на технологијата го зголемуваат количеството на генерирани податоци во рамки на медицинските случаи за Алцхајмерова болест. Всушност, секој медицински случај содржи различни видови податоци како на пример, медицински снимки на мозок, генетски маркери, резултати од когнитивни тестови, биомаркери добиени со анализа на крв и цереброспинална течност, како и извештаи и мислења од лекарите. Најчесто тие се разгледуваат и анализираат од страна на лекарите во процесот на дијагностицирање на пациентот или, малку пошироко, во периодот на следење на неговата состојба. Тие потоа остануваат неискористени во клиничките складишта на податоци сè до потребата од нивно бришење. Меѓутоа, ваквите податоци содржат вредни медицински информации заради што е многу важна можноста да се пристапи до нив при дијагностицирање на нови случаи или спроведување на медицински студии и истражувања. Есенцијална е потребата ваквите податоци ефикасно и соодветно да се складираат, организираат и репрезентираат на начин што ќе обезбеди брз и лесен пристап до медицинските случаи, релевантно пребарување низ огромните медицински бази и извлекување на знаење од истите [7], [8].

Во огромното количество генерирани податоци во рамки на овие медицински случаи, снимките што се добиваат како резултат на брзиот развој на неврорадиологијата, меѓу кои и снимките од МР, нудат исклучително добри можности и имаат непроценливо значење за раната дијагноза, прогноза и следење на АБ. Истражувањата покажуваат дека информациите добиени од медицинските снимки на мозокот, нудат дури и попрецизни и поконзистентни маркери за дијагностицирање и следење на развојот на болеста во споредба со когнитивните проценки [9]. На пример, за АБ се карактеристични структурни промени во мозокот, како што е атрофија на сивата маса. Ваквите промени може да се рефлектираат и да се забележат на снимки од магнетна резонанција во форма на промена на волуменот на мозочните структури (пример, хипокампусот, мозочните комори) или намалување на дебелината на кората на мозокот [4]. Начинот на организација и извлекување на знаење од снимките останува клучен предизвик. Затоа, во

фокусот на истражувањата во докторската дисертација е ефикасно пребарување на медицински случаи на основа на информациите извлечени од снимките од МР.

Процесот на пребарување на снимките подразбира опишување на прашалната снимка со дескриптор и потоа споредба на тој опис со дескрипторите на сите снимки во медицинската база низ која се пребарува. Резултат од пребарувањето е подредена листа од снимките по сличност, така што најсличната е прва во листата [10]. За даден медицински случај, за пациент за кој е направена медицинска снимка, таа се задава како прашање на системот за пребарување. Од него како одговор се добива листа од снимки подредени според нивната сличност со прашалната. Главен предизвик е да се добие одговор што семантички одговара на поставеното прашање. На пример, за дадена снимка од случај за нов пациент, од системот се очекува да врати снимки од претходно испитувани пациенти со сличен анатомски фенотип. Придобивката од ваквото сценарио е во тоа што од содржината на високо рангираните медицински снимки во резултатната листа и случаите на кои тие припаѓаат, може да се извлечат значајни информации во насока на дијагностика, прогноза или ефект од дадено лекување на претходно испитувани пациенти [11].

Пребарувањето на медицинските снимки може да биде текстуално-базирано, содржински базирано или со комбинација од двете [7]. Кај текстуално-базираното пребарување се користат текстуални описи за снимките, додека содржински-базираното вклучува описи на основа на визуелните карактеристики на сликите [12]. Додека текстуално-базираното пребарување е ограничено од квалитетот и квантитетот на текстуалната информација [13], содржински-базираното пребарување се соочува со проблемот на семантичка релевантност на автоматски извлечената визуелна информација во однос на очекуваниот резултат од пребарувањето.

Медицинските снимки може да доведат до откривање на скриени визуелни карактеристики поврзани со болеста што вообичаено не се содржат во текстуалните описи или резултатите од испитувањата. Меѓутоа, за разлика од тоа што перформансите на текстуално-базираното пребарување се доведени до задоволително ниво, не може да се каже истото и за визуелното пребарување. Тоа претставува главен предизвик во областа. Затоа ние истражувањето го насочивме кон подобрување на пребарувањето на основа на содржината на снимките од МР.

Во најголема мера резултатите од пребарувањето зависат од изборот на техниката за извлекување на карактеристики и видот на генерираните дескриптори [14]. Традиционалниот пристап во ова поле се соочува со сериозен проблем. Имено, тој вклучува извлекување на визуелни карактеристики од сликите на ниско и средно ниво како боја, текстура, облик или други карактеристики генерирани од визуелната содржина на сликата [7]. Меѓутоа, опишувањето на снимките со вакви карактеристики не е секогаш директно поврзано со перцепцијата која човекот ја има за снимката и со семантичкото значење што таа го носи. Во овој контекст, за дадена прашална снимка од МР, како резултат од пребарувањето ќе се добие листа од снимки со најслични визуелни карактеристики, што незадолжително значи и семантички најслични. Тоа доведува до непрецизно пребарување што може да биде ирелевантно и непрактично во клиничките и истражу-

вачките центри [7], [11]. Дополнително, димензијата на генерираниот вектор од карактеристики може да биде многу голема [15], [16], [17], [18], што доведува до намалување на ефикасноста на пребарувањето. Затоа главниот предизвик е да се најде најсоодветна и најефикасна репрезентација на снимката истовремено, што е суштинско во обезбедувањето на прецизен, семантички релевантен и брз одговор [19]. Во докторската дисертација направивме истражувања во насока на определување репрезентација што ќе ја подобри прецизноста на пребарувањето, а истовремено ќе има што помала димензија.

Имајќи го предвид фактот што АД претставува прогресивно заболување, вклучувањето на временскиот фактор е суштински предизвик што се појавува. Генерално, истражувањата за Алцхајмерова болест може да се поделат на две главни категории имајќи го предвид временскиот фактор: испитувања што користат податоци од една временска точка и такви што користат лонгитудинални податоци. Првата категорија се преферира најчесто заради бројот на достапни податоци во една временска точка (кога за пациентот прв пат е направено испитување) споредено со достапните податоци за повеќе временски точки. Заради поголемиот број податоци во првата временска точка, вака направените истражувања имаат поголема статистичка моќ [20]. Дополнително, предноста од ваквите истражувања се состои во користење/добивање релевантно знаење за моментот кога пациентот прв пат посетил медицинска установа [21].

Ваквите истражувања обезбедуваат информации за моменталната биолошка и невропсихолошка состојба на болеста и затоа се недоволни за рефлектирање на развојот на болеста со текот на времето, односно прогресивната невродегенерација карактеристична за АБ [20]. Во таа насока, во испитување за конкретен пациент се јавува потреба од правење на последователни снимки во даден временски период што се прават најчесто во однапред дефинирани временски точки. Земањето предвид на информациите од ваквите снимки, односно лонгитудинални податоци во процесот на пребарување, нивно соодветно комбинирање и извлекување шаблони за промена, е од голема корист за лекарите и истражувачите. Рефлектирањето на промените што се јавуваат во мозокот како резултат на болеста е значително подескриптивно во споредба со информациите извлечени само од една снимка што ја репрезентира состојбата во еден временски момент кога таа е направена. Во тој контекст, во рамки на докторската дисертација истражувавме и воведовме пристапи за репрезентација на основа на лонгитудинални податоци во насока на подобрување на прецизноста од пребарувањето.

Клучно прашање што се појавува е бројот на временски точки што се користат за извлекување на податоците и како тоа влијае на репрезентативната моќ и робустноста на извлечените карактеристики. На пример, земањето само на две временски точки при лонгитудинална обработка на снимките може да доведе до матни рабови меѓу регионите, наместо јасни и остри што е случај кога се користат повеќе временски точки. Всушност, употребата на повеќе временски точки овозможува подобра корекција на артефактите што се јавуваат кај снимките од МР. Дополнително, поголемиот број временски точки нуди попрецизни информации за промената на структурата на мозокот и степенот на дегенерација. Затоа, поголем број временски точки се очекува да доведе до извлекување на поточни и порепрезентативни карактеристики [22].

Од друга страна, употребата на повеќе временски точки се соочува со сериозен проблем на непотполни податоци, односно недостаток од снимка/и во дел од временските точки. Причина за ова може да биде спреченост на пациентот да ја направи снимката во дефинираната временска точка, оневозможување на пациентот да го продолжи испитувањето, лош квалитет на направената снимка и слично [20]. Влијанието на некомплетните податоци на резултатите од пребарувањето исто така, го истражувавме во докторската дисертација.

## Глава 3

### Преглед на литература

Раното откривање на Алцхајмеровата болест како едно од најчестите невродегенеративни заболувања во денешно време, наоѓањето на дијагностички и биомаркери за прогноза, следењето на прогресот на болеста и откривањето на соодветен начин на лекување се активно поле на истражување. Истражувањата поврзани со Алцхајмерова болест може да се спроведуваат на различни нивоа и од различен аспект. Генерално, може да се идентификуваат неколку главни насоки со напомена дека не постои остра граница меѓу нив и меѓусебно не се исклучуваат:

- дефинирање на фактори на ризик (кардиоваскуларни, поврзани со животниот стил, генетски) и употреба на информациите за развој на препораки и интервенции за превенција [4], [23],
- дијагностика и прогноза – наоѓање на дијагностички и биомаркери за прогноза (биомаркерите од цереброспиналната течност и крвта, како и индикатори од техниките за добивање на медицински снимки) [4], [24], [25],
- анализа на одредување и реакција на терапија [4], [24],
- организација и користење на податоците [4], [17], [16], [18], [26], [27].

Истражувањето во докторската дисертација го фокусиравме кон последната насока, односно кон наоѓање начин за ефикасна организација и подобрување на процесот на пребарување на медицински случаи за добивање на попрецизен и семантички порелевантен одговор. Оваа насока може да понуди одлична основа и добра околина и за останатите насоки на истражување поврзани со АБ. Всушност, за поедноставување и подобрување на процесот на анализа на информациите, неопходно е ефикасно организирање и репрезентација на податоците на начин што ќе обезбеди прецизно и клинички релевантно пребарување и извлекување на знаење. Од посебен интерес за нас е пребарувањето базирано на снимки од магнетна резонанција.

Примената на системите за пребарување на снимки во медицината сè уште се соочува со сериозни проблеми [11]. Имено, истражувањата поврзани со содржински-базираното пребарување се стари веќе 25 години. Но, и покрај тоа што за пребарувањето низ слики со генерална намена се забележуваат значајни достигнувања [10], истото се смета за непрецизно и непрактично кога станува збор за медицински снимки [7][11]. Главната причина се состои во нивната комплексна природа и можноста тие различно да се интерпретираат [10]. На пример, снимките од МР се карактеризираат со ограничена резолуција, нехомогеност на интензитетите, шум, ефект на парцијални волумени и друго, што може да доведат до геометриски неправилности [28] и да го отежнат или да ја намалат прецизноста на пребарувањето. Со цел да се надминат овие проблеми, се прави

специјализација на пребарувањето на медицински снимки во насока на: (1) специфично заболување/абнормалност, како интерстицијални белодробни заболувања [29], АБ [15], [16], [18], [30], итн., (2) дел од телото како мозок [15], [16], [18], [27], [30], бели дробови [29], или (3) техника со која се добиваат медицинските снимки како МР [27], компјутерска томографија [31], компјутерска томографија со висока резолуција [29]. Со цел да се одговори на проблемот во апликативното подрачје, се насочивме кон истражување на пребарување на медицински случаи за АД базирано на снимки од МР на мозок.

Направени се повеќе истражувања за пребарување на снимки за АБ [15], [16], [17], [18], [26], [27], [30], [32], [33]. Тие се соочуваат со проблеми од повеќе аспекти што генерално може да се поделат на следниве категории: (1) нивото на извлекување информации од снимката од МР; (2) техниката за извлекување на информации; (3) димензијата на дескрипторот; (4) временската компонента. Во продолжение е направен преглед во однос на секое од идентификуваните ограничувања. Важно е да се нагласи дека не може да се направи остра граница меѓу нив, односно постоењето на еден вид ограничување може да биде причина за појава и на друг вид ограничување.

Делот од снимката од МР од кој се извлекуваат информации е појдовна точка, но истовремено има клучно влијание за релевантноста на резултатот од пребарувањето. Имено, дел од истражувањата се базираат на информации извлечени од целиот медицински волумен (што го претставува мозокот) [34], [35], а други земаат предвид само избрани пресеци и/или ја прават анализата на 2Д основа (пресек по пресек) [15], [16], [18], [30]. Позитивната страна на пристапот што го користи целиот волумен е што ги зема предвид сите достапни информации. Од друга страна, тој може да биде пресметковно скап и може да вклучи многу редундантни и ирелевантни информации [36]. За таа цел, во ваков случај е потребно да се издвојат исклучително релевантните информации [36]. За вториот пристап неопходно е присуство на експерт од областа за избор на потребните пресеци, што во голем број случаи може да не е достапен. Дополнително, тој се соочува со проблемот на занемарување на важни информации ако не се земат предвид доволно и релевантни пресеци или се занемаруваат просторните информации содржани во медицинскиот волумен ако се прави анализа на 2Д основа на секој пресек посебно.

За справување со овој предизвик можно решение е фокусирање на истражувањата на волумени/региони од интерес (В/РОИ) со користење на знаење од областа [37]. Конкретно, за АД е карактеристична мозочна атрофија во одредени структури во мозокот [4]. Затоа, сегментацијата на В/РОИ е важен чекор што овозможува локализирано следење на патологијата или промена на состојбата на специфичните делови од мозокот што вообичаено ја рефлектираат прогресијата на абнормалноста/болеста, односно промената на состојбата на пациентот [38]. Бидејќи не постои единствена техника за сегментација што доведува до задоволителни резултати во сите апликативни подрачја [39], потребно е да се избере соодветна техника, оптимизирана и специјализирана за даденото апликативно подрачје. Во овој контекст, направени се опсежни истражувања за сегментација во контекст на АБ и анализа на В/РОИ релевантни за детектирање на анатомските промени поврзани со болеста [4], на мозочните структури [37] или специјализирани само за некои мозочни структури, како на пример, хипокампусот [40], [41], [42], [43], [44] и амигдалата



[45]. Развиени се и повеќе софтверски пакети [46] како на пример, FreeSurfer [47] за сегментација на мозочните структури и региони во кората на мозокот [31], [48], Brain Ventricular Quantification [49] за сегментација на коморите во мозокот [50], Statistical Parametric Mapping за сегментација на сивата, белата маса и деловите исполнети со цереброспинална течност [51], Automatic Lateral Ventricle delineation (ALVIN) за сегментација на латералните комори [52] и алатката FIRST што е дел од библиотеката FMRIB (FSL) [52].

Еден од клучните проблеми што се јавува е наоѓање на репрезентација на содржината на снимката што соодветно ќе рефлектира клинички релевантни информации. Генерално, истражувањата за АБ [16], [18], [30] се соочуваат со проблемот на генерирање на недоволно описни вектори на карактеристики и недостаток од семантичко значење [7], [11]. Традиционалниот пристап што при тоа се користи вклучува користење на визуелни дескриптори, опишувајќи ги визуелните карактеристики на сликата, односно фотометриски (боја и текстура) и геометриски (облик) карактеристики [53]. На пример, дескрипторите хистограм на интензитети, локални бинарни шаблони и хистограми на магнитудата на градиентот се користат за генерирање на вектори на карактеристики од средниот пресек од МР [30]. За извлекување карактеристики од избрана група на пресеци од МР се користат дескрипторите дискретна косинусна трансформација, Даубичиева вејвлет трансформација и локални бинарни шаблони [16]. Авторите во [18] користат знаење од областа, односно сознанието дека хипокампусот се смета за мозочна структура врз која АБ има големо влијание. Затоа тие го спроведуваат извлекувањето на визуелни карактеристики на РОИ, односно на хипокампусот, на ниво на пресек. Еден од недостатоците на ова истражување е ставањето на фокусот само на еден РОИ, имајќи ги предвид истражувањата што покажуваат дека АБ се рефлектира во структурни промени во повеќе делови од мозокот [4]. Дополнително, кај овие истражувања се јавува клучен недостаток, односно исклучување на значајни просторни информации. Со цел тоа да се надмине, можно решение е користење на 3Д дескриптори или прилагодувања на 2Д дескрипторите за 3Д простор [54], [55], [56] што може да бидат соодветни и во контекст на АБ.

Меѓутоа, оттука произлегува уште еден критичен аспект кога станува збор за употреба на традиционалниот пристап за извлекување на карактеристики земајќи го предвид целиот медицински волумен. Тоа е димензионалноста на дескрипторите. Тие може да доведат до голема пресметковна комплексност, за чие решавање може да биде потребна оптимизација [27], [38]. На пример, димензијата на векторот кога се користи 3Д дескрипторот Grey Level Co-occurrence Matrices е 13312, 1920 за 3D Wavelet Transforms, 9216 кај Габор трансформации и 11328 за 3Д локални бинарни шаблони [55]. Во ваков случај потребно е да се користат повторно методи за оптимизација на карактеристиките во дескрипторот и/или локализација на ниво на ВОИ.

Генерално, може да се каже дека проблемот со кој се соочуваат овие пристапи е недоволната експресивност, нецелосна репрезентација на информациите содржани во снимките, односно недостаток од семантика и, висока димензионалност.

Друг, алтернативен пристап што користи знаење од областа, може да доведе до поефективна, порелевантна и поефикасна репрезентација на информациите од медицинските волумени. Станува збор за репрезентација што се темели на мерки на

мозочните структури идентификувани како значајни маркери за Алцхајмеровата болест и тоа: волумен на некои мозочни структури и дебелина на кората во некои региони од мозочниот кортекс. Воведувањето на податоци за биомаркерите во основата на овој процес е пристап што ветува многу во насока на семантички издржана репрезентација. Пристапот базиран на маркери добиени од медицинските снимки носи во себе директна информација за структурните промени во релевантните делови од мозокот што е од суштинско значење за истражувањата во областа. Направено е истражување во кое делумно се користи овој пристап. Всушност, се користат волумени на мозочните структури за генерирање на семантички зборови на високо ниво што потоа се користат за пребарување [26] или повеќе-канална анализа на шаблони на атрофија за избор на мозочните структури чиј волумен ќе се земе предвид [32]. Недостатокот на оваа техника се состои во тоа што не се земаат предвид информации за дебелината на мозочната кора, што е значаен маркер за АБ. Евидентна е потребата од комбинација на повеќе индикатори за АБ со цел да се зголеми прецизноста и да се добие клинички порелевантен одговор.

Додека традиционалниот пристап означува опишување на визуелната содржина на снимката или РОИ, алтернативниот пристап само ја користи за одделување на В/РОИ на основа на што потоа се добиваат мерките што се користат за генерирање на векторот на карактеристики. Вака генерираниот вектор носи во себе директна информација за структурните карактеристики во релевантните делови од мозокот што е од суштинско значење за истражувањата во областа. Друга предност на овој пристап е што иницијално вклучува релативно мал број на карактеристики во векторот (вообичаено помалку од 150, зависно од бројот на региони). Затоа, истражувањето во докторската дисертација го насочивме токму кон ваков пристап за генерирање на вектор од карактеристики.

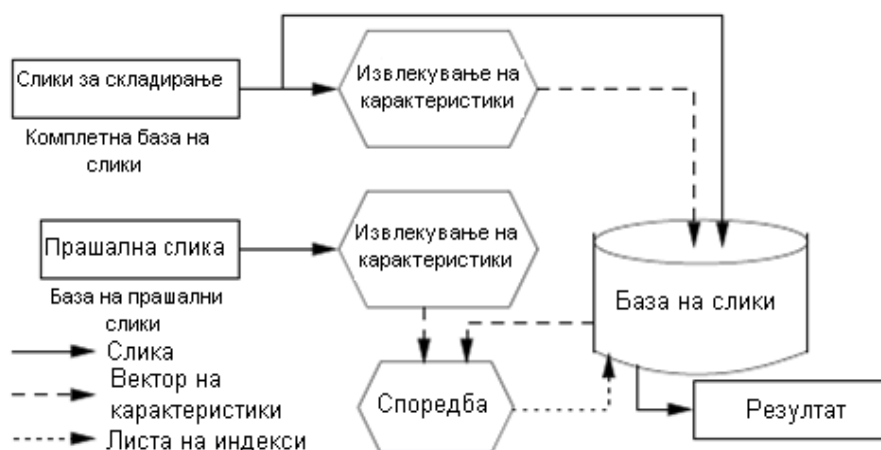
Важно ограничување на направените истражувања за пребарување на снимките за АД е недостатокот од третирање на временската компонента односно употребата на лонгитудинален пристап и информации во пребарувањето. Следењето и земањето предвид на податоци од последователни скенирања направени во даден временски период може да даде одговор на важни прашања поврзани со прогресот на болеста, преминот од благо когнитивно нарушување во АБ и реакција на терапијата кај пациентите. Неодамна е направено истражување во насока на лонгитудинално пребарување [33]. Авторите користат метод базиран на воксели за предвидување на морфолошките промени на мозокот со текот на времето. Меѓутоа, експерименталните резултати во ова истражување се базираат само на две временски точки, што може да се недоволни за извлекување на релевантни и стабилни информации за лонгитудиналните промени [22]. Ефикасната употреба на лонгитудиналните податоци за пребарување на снимки за АД останува отворено клучно прашање во оваа област. Со цел да се продлабочат истражувањата и подобрат резултатите за пребарување на снимките од АД, како и да се надминат ограничувањата и недостатоците на постоечките истражувања, во докторската дисертација главно се фокусираме на проблемот на пребарување на лонгитудинални информации.

## Глава 4

# Методи и материјали

### 4.1 Пребарување на снимки

Основната архитектура на систем за содржински базирано пребарување на слики е прикажана на Слика 4.1 [57].



Слика 4.1 Основна архитектура на систем за содржински базирано пребарување на слики

Пребарувањето се реализира на основа на споредба меѓу репрезентацијата извлечена или изведена од визуелната содржина на прашалната снимка и сите снимки од базата. Во процесот се разликуваат две главни фази. Едната се однесува на извлекување на карактеристики од снимките складирали во базата со снимки. Другата фаза се однесува на генерирање на репрезентација на прашалната слика со употреба на истиот алгоритам за извлекување на карактеристики користен во првата фаза и нејзина споредба со репрезентациите на сите слики од базата. Целта е да се генерира репрезентација што истовремено ќе обезбеди што е можно попрецизна репрезентација на сликата и ефикасност при пребарувањето. По извлекувањето на карактеристики од сликите, истите се складираат во базата за понатамошна употреба. Ефикасноста и прецизноста со која векторите на карактеристики ги опишуваат сликите зависи од видот на самата слика и доменот на проблемот од интерес. Споредбата се прави со метрики за пресметување растојание меѓу прашалната и сите снимки во базата, што треба да одговараат на видот на дескрипторите за снимките. Како резултат се добива подредена листа од сите снимки низ кои се пребарува според растојанието, така што повисоко се рангирани сликите што

се на помало растојание од прашалната слика, односно посличните на неа. И покрај бројните истражувања во оваа област, наоѓањето на соодветна репрезентација на сликите и споредбата меѓу нив се главни критични аспекти.

Во продолжение ги опишуваме специфичните методи што ги користевме и предложивме во докторската дисертација во контекст на пребарување на снимки од магнетна резонанција за Алцхајмерова болест со цел да ја зголемиме неговата прецизност. Во таа насока, прво ги опишуваме алгоритмите за обработка на снимките што треба да се реализираат за попрецизно извлекување на карактеристики, начините за генерирање на дескрипторите, селекција на релевантни карактеристиките и мерките за сличност. Посебен фокус е ставен на репрезентацијата на лонгитудинални снимки, односно дескриптори што вклучуваат информации од снимки од повеќе временски точки. Во овој контекст како сериозен проблем се јавуваат некомплетните податоци. Справувањето со ваквиот предизвик, исто така е опфатено во ова поглавје.

## **4.2 Репрезентација на снимките**

И покрај сè поголемиот замав со кој невролошките снимки се користат за дијагностицирање на невродегенеративните заболувања, сепак, постојат голем број предизвици што се јавуваат. Причина за тоа е комплексноста на патологијата, затоа што невродегенеративните заболувања во најголема мера се прогресивни и се појавуваат во многу различни форми. Затоа обработката и анализата на невролошките снимки се многу комплексни задачи, што подразбираат софистицирани алгоритми за обработка, како корекција на артефакти, регистрација и сегментација, извлекување на карактеристики, препознавање на облици и визуелизација, како и користење на знаење од областа за разбирање на биофизичките и биохемиските информации што ги содржат овие снимки. Овие алгоритми се дел од една поширока област, обработка на невролошки снимки (neuroimaging computing), што се занимава со извлекување и подобрување на релевантни информации што најдобро ќе ја опишат анатомијата и функцијата на мозокот [46].

### **4.2.1 Обработка на снимките од магнетна резонанција**

По добивањето на снимките со МР, потребни се неколку чекори за претпроцесирање со цел да се подобри нивниот квалитет и потоа да се извлечат прецизни информации од истите. Во таа смисла, вообичаен прв чекор е корекција на артефактите што се јавуваат како резултат на скенирањето, вклучувајќи корекција на недостатоците што се резултат на варијации на магнетното поле, односно нехомогеност на интензитети, нелинеарност на градиентот, корекција на дисторзија [58]. Артефактите најчесто се јавуваат како резултат на апаратите за добивање на снимката, околината и движењето на телото. На пример, нехомогените радио-фреквентни калемии во МР скенерот се една причина за предизвикување на артефакти. Причините поврзани со околината се однесуваат на генератори на магнетно поле надвор од човечкото тело, како магнетниот шум што се јавува од енергетските линии и други извори на шум од околината како што се лифтовите, уредите

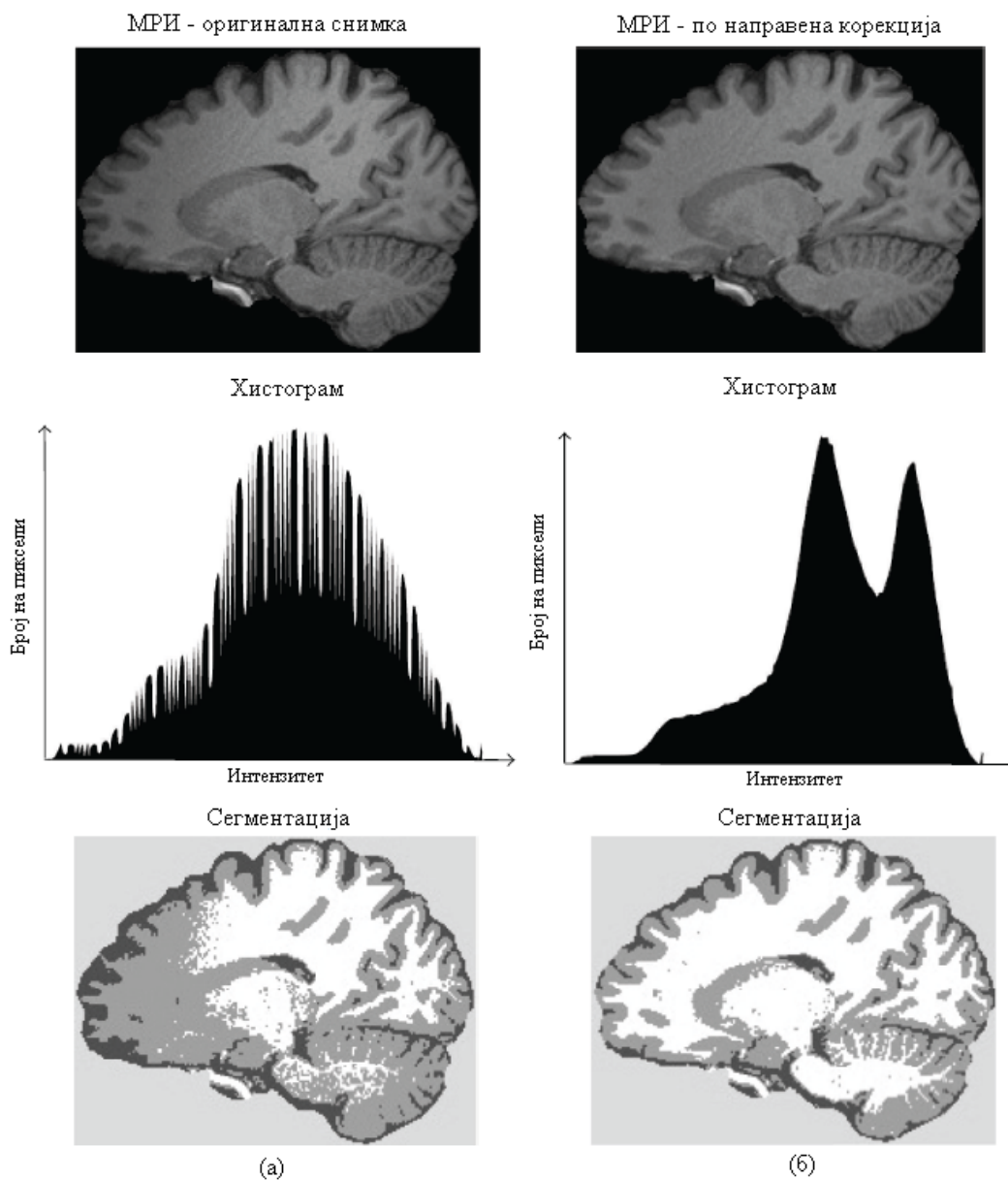
за климатизирање, сообраќајот во близината, механичките вибрации и слично. Артефактите поврзани со движењето се предизвикани од движења на очите, главата, срцевата и мускулната активност и респираторното движење. Покрај тоа, имплантите како пејсмејкерите и вградените дефибрилатори може да доведат до артефакти и да предизвикаат и опасност за пациентите во случаи на употреба на силно магнетно поле, иако постојат нови скенери наменети за ваков вид на пациенти [46]. Отстранувањето на недостатоците од артефактите е важен прв чекор затоа што има директно влијание на ефективност на алгоритмите за понатамошна обработка и извлекување на карактеристики. На Слика 4.2 е даден пример за извршена сегментација на снимка каде е забележана нехомогеност на интензитети, пред и по корекција на недостатокот. Јасно може да се види разликата и влијанието што го има овој резултат врз прецизноста на сегментацијата.

Останатите чекори вклучуваат отстранување на структури што не се дел од мозокот, регистрација, сегментација, реконструкција на површини. Најчесто потоа се прави морфометриска анализа. Алгоритмите што при тоа се користат вообичаено се интегрирани во софтверски пакети со цел да овозможат конзистентност во истражувањата и да го олеснат процесот на обработка на невролошките снимки [46]. Најчесто користени софтверски пакети за оваа намена се FreeSurfer [47], SPM [59], FSL [60], ANTs [61], BrainVisa [62], и BrainSuite [63], [64].

Во докторската дисертација користевме множество техники за обработка на снимките од МР што ги опфаќа наведените чекори со употреба на софтверскиот пакет FreeSurfer. Го избравме овој софтверски пакет бидејќи е покажано дека обработката и морфометриските техники што се користат во FreeSurfer се надежни и стабилни независно од производителот на скенерот и силата на магнетното поле [22], [65]. Прво направивме корекција на движењето со употреба на регистрација со висока прецизност [66]. Овој чекор вклучува и можност за усреднување на повеќе волуметриски T1 снимки, кога се достапни повеќе такви. Речиси е неможно пациентот да остане мирен во период од околу 20-тина минути додека трае скенирањето. Затоа најчесто се прават повеќе пократки скенирања, а потоа се применува корекција на недостатоците од движењето. Потоа преминавме на отстранување на структурите што не се дел од мозокот (на пример, черепот, вратот) со употреба на хибридна процедура за сегментација што го вклучува алгоритмот базиран на „сливови“ (watershed algorithm) и модели на деформабилни површини [67]. Имено, иницијалната сегментација се прави со првиот алгоритам што овозможува погрубо отстранување на најголемиот дел од ткивото што не е мозок. Потоа вториот алгоритам со користење на геометриски и информации добиени од мозочни атласи овозможува fino и прецизно завршување на сегментацијата.

Дополнително, направивме автоматска „Talairach“ трансформација, сегментација на поткортикалната бела маса и волуметриските структури на сивата маса (меѓу кои хипокампус, амигдала, каудат, путамен, комори) [68], [69], нормализација на интензитети [70], обликување на границата меѓу белата и сивата маса, автоматска тополошка корекција [71], [72] и површинска деформација по градиентите на интензитетот за оптимално поставување на границите меѓу сивата и белата маса и меѓу

на сивата маса и цереброспиналната течност на местото каде настанува најголемата промена на интензитетот [73], [74], [75].



Слика 4.2 Влијание на нехомогеност на интензитетите на сегментацијата.

(a) Пример на еден пресек од снимката на која се забележува овој недостаток (на првата слика гледано одгоре). Хистограмот на сликата е прикажан во средина, а резултатот од сегментацијата на сликата долу. (b) резултат по направена корекција на нехомогеност на интензитети (пресекот е прикажан на првата слика гледано одгоре). Хистограмот е прикажан во средина, а сегментираната слика најдолу.

Потоа следуваат низа процедури за деформација за понатамошна обработка и анализа, вклучувајќи површинска инфлација [76], регистрација со сферичен атлас што се базира на индивидуални шаблони што одговараат на кортикалната геометрија кај

различните пациенти [77], поделба на церебралниот кортекс на делови во однос на структурата дефинирана од вдлабнатините и испакнатините на кората на мозокот [78], [79] и креирање на различни површински базирани податоци, вклучувајќи и мапи на закривеност и длабочина на вдлабнатините. Овој метод ги користи информациите за интензитет и континуитет од целокупниот тридимензионален волумен од снимката од МР во алгоритмите за сегментација и деформација со цел да се генерира репрезентација на дебелина на кората на мозокот. Генерираните мапи не се ограничени на резолуцијата на вокселите на оригиналните податоци и затоа се способни да ги детектираат разликите помали од милиметар меѓу различните групи ткива. На крајот од направената обработка се добиваат кортикални региони од интерес (РОИ) како резултат на кортикалното делење и поткортикални РОИ како резултат на поткортикалната сегментација.

Наведените методи во кратки црти се сумирани во табела 4.1.

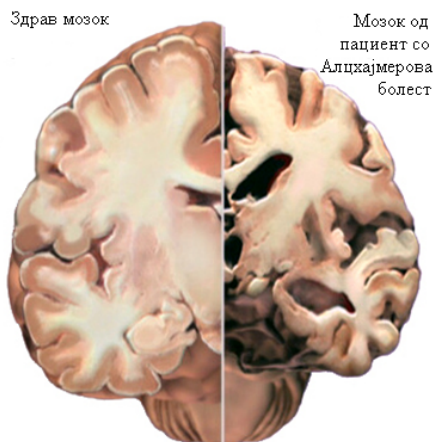
Табела 4.1 Методи за обработка на снимките од МР

Метод
Корекција на артефактите од движење и усреднување
Отстранување на структурите што не се дел од мозокот со користење на хибридна процедура за сегментација
Автоматизирана Talairach трансформација
Сегментација на поткортикална бела маса и сивата маса
Нормализација на интензитети
Подесување на површината што ги дели сивата и белата маса
Автоматизирана тополошка корекција
Деформација на површината според градиентот на интензитетите
Регистрација со сферичен атлас
Делење на церебралниот кортекс на региони на основа на структурата дефинирана од вдлабнувањата и испакнувањата

#### 4.2.2 Репрезентација на информации во даден временски момент

##### 4.2.2.1 Репрезентација со мерки базирани на РОИ

Истражувањата поврзани со АД укажуваат на маркери што овозможуваат дистинкција меѓу пациентите со АБ и здрави возрасни луѓе. Всушност, направени се бројни студии за откривање и потенцирање на можните показатели за АБ и е направена анализа на нивната статистичка зависност во однос на болеста. Тие вклучуваат кортикална дебелина [31], [48], [80], вентрикуларни структури [31], [44], [50], хипокампус [28], [40], [52], [80] и амигдала [40]. На Слика 4.3 е даден пример на кој јасно се гледа разликата на овие структури кај пациент со Алцхајмерова болест и здрав возрасен човек [81].



Слика 4.3 Разлика во мозочните структури кај здрав возрасен човек и пациент со Алцхајмерова болест.

Овие истражувања, како и недостатоците на традиционалниот пристап, нè мотивираа да предложиме алтернативна репрезентација на снимките од МР за АБ [82]. Таа се базира на квантитативни мерки изведени од мозочните региони. Се работи за кортикална дебелина пресметана за делови од мозочниот кортекс, како и волумен на поткортикалните и кортикалните региони во мозокот.

Овие мерки ги пресметавме по направената обработка со алгоритмите наведени во претходното поглавје. Конкретно, кортикалната дебелина се пресметува како најмалото растојание од границата меѓу сивата и белата маса до границата на меѓу сивата маса и цереброспиналната течност во секое теме, мерено во милиметри [75]. Со користење на FreeSurfer, направивме автоматска поделба на вкупно 34 РОИ за секој хемисфера според атласот Desikan-Killiany. За секој од овие 68 региони беше пресметано [83]:

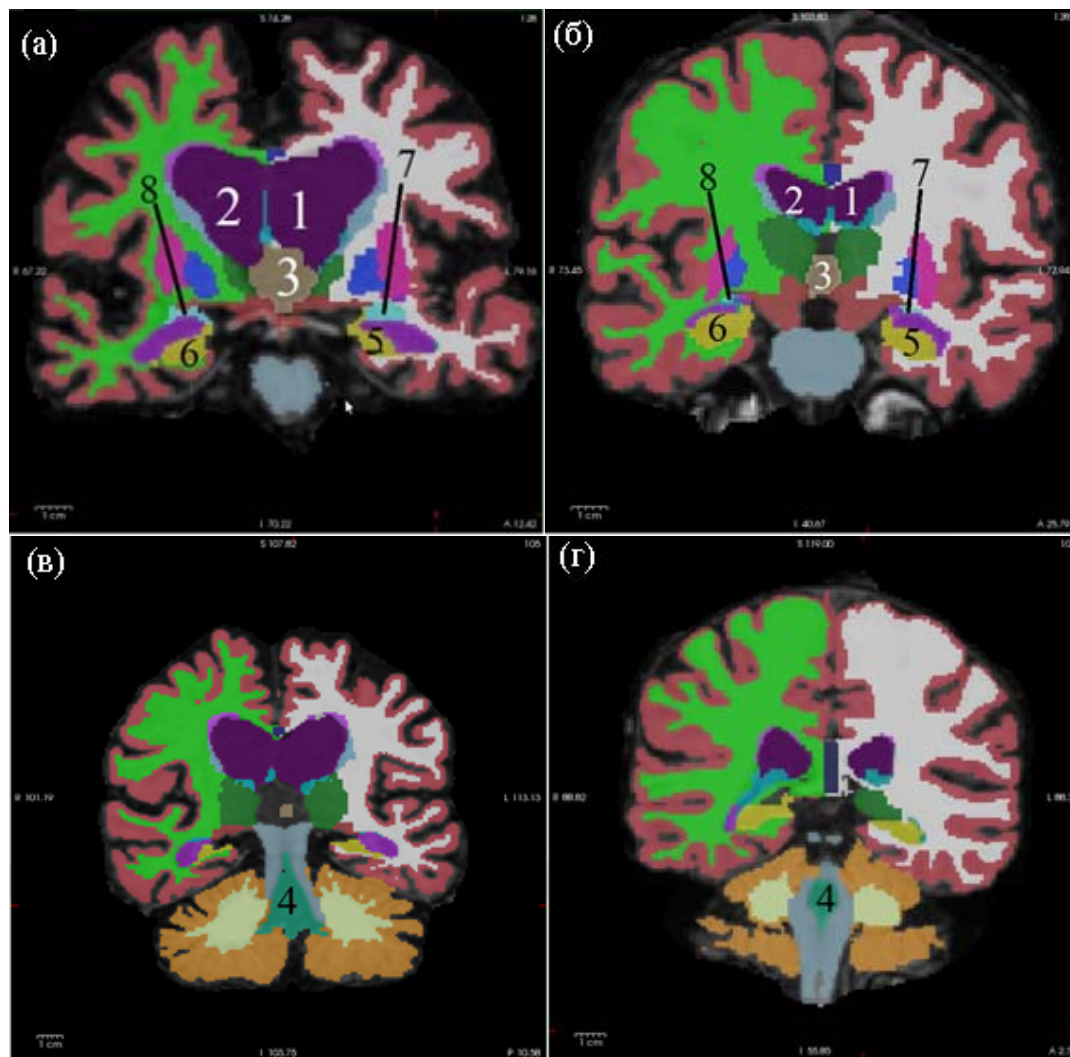
- просечна дебелина (во mm),
- вкупна кортикална површина на границата меѓу сивата маса и цереброспиналната течност (во mm<sup>2</sup>) и
- кортикален волумен на сивата маса (во mm<sup>3</sup>).

Процедурите за мерење на кортикалната дебелина се потврдени со хистолошка анализа [84] и рачни мерења [85], [86]. Од аспект на поткортикалните РОИ, секој воксел во нормализираниот мозочен волумен се доделува на една од 40 лабели со користење на веројатносен атлас. Потоа беше пресметан волуменот на поткортикалните РОИ, како производ од бројот на воксели во регионот и волуменот на еден воксел, секако со направена корекција за парцијални волумени. Сите ознаки за регионите, вклучувајќи ги и кортикалните и поткортикалните, како и видот на материјата што ги исполнува се дадени во Додаток А (табела А.1).

Од мерките што ги пресметавме, ги користевме волуменот на мозочните структури, како и кортикалната дебелина [87], [88], [89]. Причина за ова е што овие мерки се покажани во литературата како значајни маркери за АБ [90], а површината на границата меѓу сивата маса и цереброспиналната течност покажала слаби перформанси во разликување меѓу здрави лица и болни од АД [90], [91]. Затоа оваа мерка не ја користевме.



На Слика 4.4 е дадена илустрација на применетите алгоритми на реални снимки од МР за пациент со дијагностицирана АБ ((а) и (в)) и здрав возрасен човек ((б) и (г)) [82].



Слика 4.4 Илустрација на резултатот од применетите алгоритми за обработка на реални снимки од МР добиени како резултат на обработка со FreeSurfer.

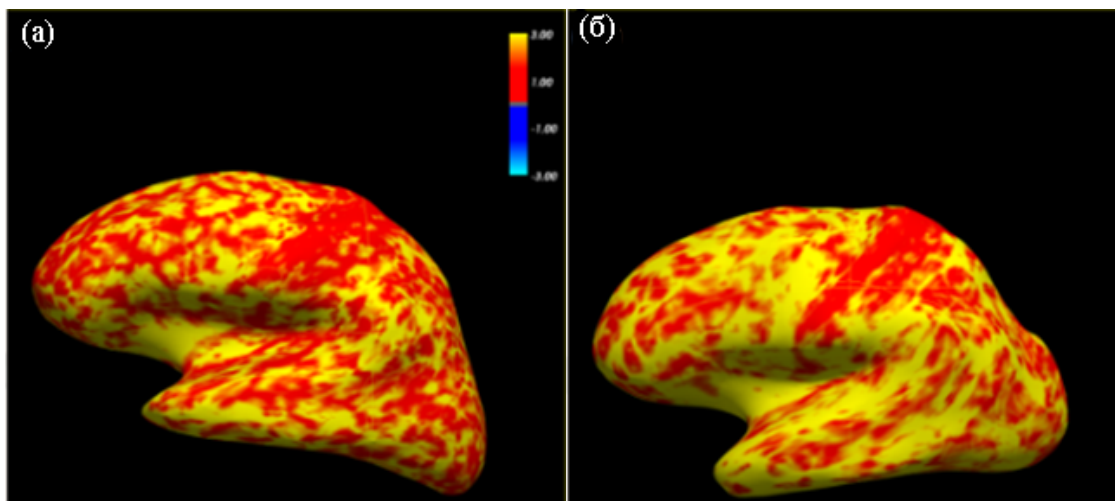
Означени се значајните маркери за АБ: левата латерална комора (1), десната латерална комора (2), третата комора (3), хипокампусот во левата хемисфера (5) хипокампусот во десната хемисфера (6), амигдалата во левата хемисфера (7), амигдалата во десната хемисфера (8) и четвртата комора (4) кај пациент со АБ (а), (в) и здрав пациент (б) и (г).

На овие слики се прикажани поткортикалните структури од интерес и тоа: левата латерална комора (1), десната латерална комора (2), третата комора (3), хипокампусот во левата хемисфера (5) хипокампусот во десната хемисфера (6), амигдалата во левата хемисфера (7) и амигдалата во десната хемисфера (8) на сликите (а) и (б), додека добар поглед на четвртата комора (4) е прикажан на сликите (в) и (г).

Од сликите јасно може да се забележи дека структурите означени со 1, 2, 3, и 4, се зголемени, а структурите со број 5 и 6 се атрофирани кај пациентот со АБ (Слика 4.4 (а) и (в)), во споредба со здравиот пациент (Слика 4.4 (б) и (г)). Ова е илустрација што ја

оправдува употребата на овие параметри како елементи во дескрипторот. Меѓутоа, спротивна е ситуацијата со амигдалата (означена со 7 (во левата хемисфера) и 8 (во десната хемисфера)). Заради овие причини е потребно иницијално да се земат предвид повеќето/сите вакви мерки, а не само неколку од нив.

Од аспект на кортикалната дебелина, на Слика 4.5 е дадена мапа на дебелината кај пациент со АБ (а) и кај здрав човек (б) [82]. Црвената боја означува помала дебелина, а жолтата поголема. Од сликата јасно може да се види дека пациентот со АБ има повеќе делови од кортексот што се потенки, во споредба со здравиот пациент.



Слика 4.5 Илустрација на мапа на кортикалната дебелина кај пациент со АБ (а) и кај здрав возрасен човек (б)

Дефиниравме три репрезентации составени од овие мерки :

1. Дескриптор составен од волумен на поткортикалните и кортикалните структури (123 карактеристики)
2. Дескриптор составен од кортикална дебелина на регионите (68 мерки, по 34 од левата и од десната хемисфера)
3. Комбинација од претходните два со конкатенација (192 карактеристики)

Кога станува збор за волумените на мозочните структури, не ги зедеме предвид мерките за петтата комора, како и областите со темна бела маса во рамки на сивата маса од левата и десната хемисфера. Причината е тоа што за повеќето пациенти има вредност нула. Регионите за кои можеше да се пресметаат мерките за левата и десната хемисфера посебно, ги користевме оригиналните вредности без да пресметуваме просечна вредност. Причина за тоа е што структурните промени не се случуваат идеално симетрично.

Ваквата репрезентација е добра од три аспекти:

- се базира на клучни информации за апликативното подрачје што автоматски се извлекуваат од медицинскиот волумен,
- мала иницијална димензија на дескрипторот,
- можност за адаптација да го рефлектира прогресот на болеста.

#### 4.2.2.2 Репрезентација базирана на шаблон за атрофија на мозокот

Просторниот шаблон на абнормалност за препознавање на Алцхајмеровата болест во рана фаза (Spatial Pattern of Abnormality for Recognition of Early Alzheimer's Disease, SPARE-AD) максимално ја опишува и рефлектира атрофијата на мозокот предизвикана од болеста [92]. Анализата на статистичките параметарски модели што се применуваат на различно ниво (воксел, регион од интерес) е чест метод во истражувањата за невролошки снимки. Податоците што при тоа се добиваат и нивната визуелизација ги рефлектираат просторните шаблони на атрофија на мозокот. Можноста за квантификација на ваквите шаблони и нивното претставување во форма на индекси е од суштинска важност во оваа област [93]. Се смета дека овие индекси се моќен индикатор за АБ што обезбедува оптимално автоматско диференцирање на пациентите со АБ и здравите повозрасни пациенти, како и оние што преминуваат од здрави во пациенти со благо когнитивно нарушување и од БКН во АБ [93]. Овој индекс првично бил пресметан со користење на анализа на ниво на воксели [94]. Потоа е предложена негова подобрена верзија со пресметка на ниво на региони од интерес со користење на современа техника за сегментација што се базира на употреба на повеќе атласи [95] и достапна за истражувањата за АБ [6].

Пресметувањето на SPARE-AD индексот почнува со одделување на мозокот од останатите делови со користење на алгоритам за сегментација што се базира на повеќе атласи [96]. Потоа се врши хиерархиско одделување на РОИ со помош на методот MUSE што користи повеќе атласи за прецизно сегментирање на РОИ [95]. Потоа се прави анализа што овозможува идентификација на шаблони на промена во регионите. За таа цел, се користи класификаторот машини со носечки вектори (support-vector machines, SVM) што се тренира за класификација на пациентите со присутна АБ и здравите пациенти. Со цел да се обезбедат објективни резултати, се користи стратегијата ситеосвен-еден, со што моделот на атрофија се тренира на целото множество освен еден примерок. Примерокот што бил изоставен потоа се користи за примена на моделот. Ова се повторува за секој примерок во множеството [93], [97]. Индексот SPARE-AD се пресметува како растојание од примерокот за тестирање до хипер-рамнината што оптимално ги одвојува двете класи пациенти. Тој го репрезентира степенот на атрофија во специфични региони во мозокот. Всушност, овој индекс претставува сума од вредностите на волуменот на оние мозочните структури што во двете класи најдобро се разликуваат со доделени тежински фактори [93]. Според направените истражувања, се смета дека овој индекс има можност за детектирање на сложени шаблони на атрофија на мозочното ткиво. Според тоа, тој може да обезбеди попрецизно диференцирање на здрави и болни луѓе од чистите РОИ-базирани мерки [97], [98].

Во докторската дисертација се користи SPARE-AD индексот како репрезентација на снимките при пребарувањето. Во таа смисла, креиравме четири сценарија [99] за репрезентација на снимките од МР базирани на индексот SPARE-AD што вклучуваат:

- исклучително SPARE-AD индекс (една карактеристика),
- волумен на поткортикалните и кортикалните региони и SPARE-AD индекс (вкупно 124 карактеристики),

- кортикална дебелина и SPARE-AD (вкупно 69 карактеристики),
- волумен на поткортикалните и кортикалните региони, кортикална дебелина и SPARE-AD (вкупно 193 карактеристики).

### 4.2.3 Репрезентација со користење на информации од повеќе временски точки

#### 4.2.3.1 Лонгитудинални податоци и лонгитудинална обработка

За Алцхајмеровата болест се карактеристични лонгитудиналните податоци што се добиени во различни моменти од периодот на следење на пациентите. Кога станува збор за ваков вид податоци, зависните променливи се следат на исто множество индивидуи повеќе пати во одредени временски точки. Целта е да се земат предвид промените со текот на времето и нивната поврзаност со клинички, експериментални или биолошки фактори. За разлика од испитувањата што се базираат на една временска точка, каде се зема предвид состојбата во даден момент, лонгитудиналните студии овозможуваат проценка на промените во рамки на дада индивидуа од множеството што се случувале низ дефинираните временски точки, без влијание на варијабилноста што може да се јави меѓу индивидуите. На ваков начин може да се направат попрецизни анализи за промените на средната вредност на променливата, како и предвидување на траекторијата за дадената променлива за индивидуата. Ова е од посебно значење, на пример, за проценка на ефектот од терапијата за дадена индивидуа [100], [101]. Овие податоци генерално се карактеризираат со тоа што се подредени по време и варијансата меѓу индивидуите не е константна во текот на набљудуваниот период. Покрај тоа, многу е честа појавата на некомплетни податоци за кои недостасуваат информации од една или повеќе временски точки, а временската разлика меѓу временските точки не е униформна [101].

Со цел да се извлечат објективни и прецизни информации од ваквиот вид податоци, користевме лонгитудинална обработка што ги вклучува информациите од сите временски точки [22]. Важно е да се нагласи дека снимките од сите временски точки беа третираны подеднакво. Имено, снимките од сите временски точки достапни за пациентите прво ги обработивме независно една од друга со алгоритмите наведени во претходното поглавје. Потоа креиравме шаблон за секој од нив на ниво на пациент, земајќи ги предвид снимките од сите временски точки подеднакво, наместо да се прави иницијализација само со снимката од првата временска точка. Шаблонот се генерира со итеративно порамнување на сите достапни снимки со медијана, со употреба на симетрична робусна регистрација. Медијаната може да се смета како робусен шаблон што претставува апроксимација за анатомијата на пациентот, усреднета во однос на време. Генерирањето на шаблонот од  $N$  снимки  $I_i$  е минимизациски проблем во следнава форма (4.1):

$$\{\hat{I}, \hat{\varphi}_i\} := \operatorname{argmin}_{I, \varphi_i} \sum_{i=1}^N E(I_i \circ \varphi_i, I) + D(\varphi_i)^2 \quad 4.1$$

каде треба да се направи естимација на шаблонот  $\hat{I}$  и трансформациите  $\hat{\varphi}_i$  што овозможуваат мапирање на секоја достапна снимка во заеднички простор. Со цел да се обезбеди робусност, мерката за различност меѓу две слики се пресметува на следниот начин:

$$E(I_1, I_2) = \int_{\Omega} |I_1 - I_2| dx \quad 4.2$$

каде  $\Omega$  го означува координатниот простор. Според тоа, за фиксни трансформации  $\varphi_i$  минимизирањето  $\hat{I}$  се добива со медијана на ниво на воксели од сите  $I_i$ . За трансформацијата што се состои од транслација и ротација  $\varphi = (\vec{t}, r) \in \mathbb{R}^3 \times SO(3)$ , се користи следното квадратно растојание:

$$D(\vec{t}, r)^2 = \|\vec{t}\|^2 + \|R - I\|_F^2 \quad 4.3$$

каде се пресметува Фробениус норма од разликата меѓу  $I$  и матрицата на ротација  $R$  со димензија  $3 \times 3$  што ја претставува ротацијата  $r$ . За апроксимација на  $\hat{I}$  потоа се користи следниот итеративен алгоритам:

1. Се пресметува медијана од  $N$  влезни снимки  $\hat{I}$ .
2. Се прави регистрација за секоја влезна снимка  $\hat{I}$  и повторно се вчитува.
3. Се прави повторување од чекор 1 додека трансформацијата  $\varphi_i$  не конвергира.

Регистрацијата ја подесува локација на влезните снимки поблиску до  $\hat{I}$ , така што се очекува подобрување со секој следен чекор. Итеративниот алгоритам се извршува на Гаусова пирамида од снимките со различно многу итерации на секоја резолуција. Ако се работи за ниска резолуција што пресметковно не е скапа, тогаш се прават почести итерации за брзо приближно да се порамнат сите снимки, додека во случај на висока резолуција, само се допрецизира регистрацијата во неколку чекори.

Информациите од шаблонот не се користат директно. Таа служи за иницијализација на алгоритмите за сегментација што следуваат. Употребата на снимки од различен број временски точки влијае на генерирањето на шаблонот и придонесува за различен конечен исход од обработката [22], [66].

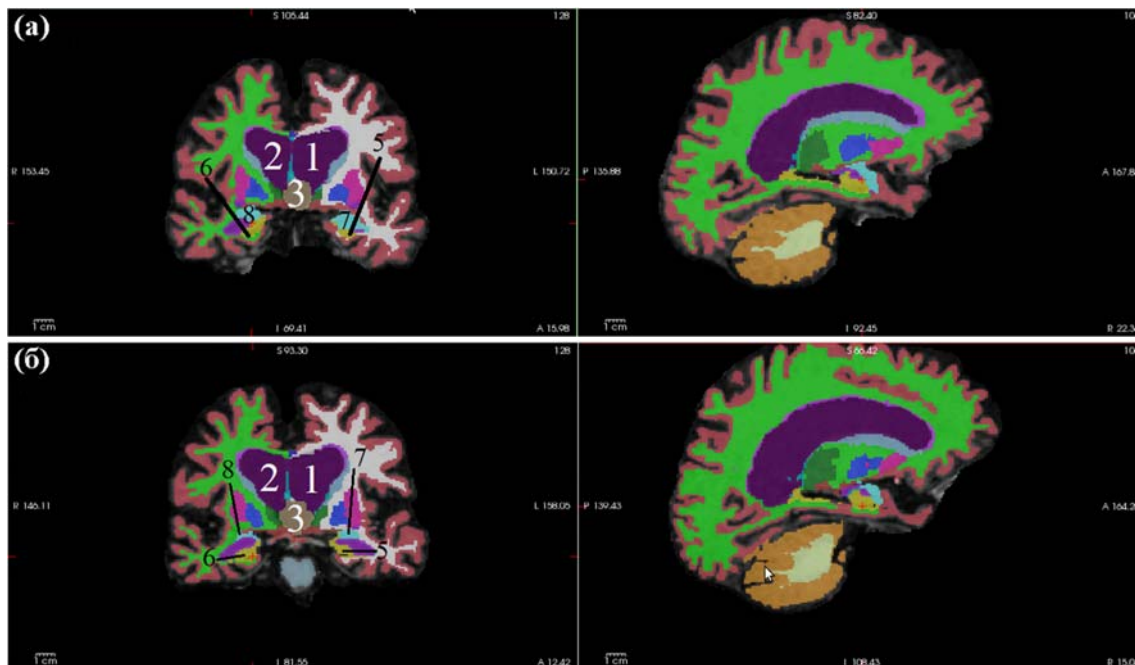
По креирањето на шаблонот од сите снимки, направивме лонгитудинална обработка на снимката од секоја временска точка посебно. Во овој чекор се користат информациите од шаблонот како и од иницијалната обработка на снимките (на ниво на една временска точка) за иницијализација на алгоритмите. Кортикалната и поткортикалната сегментација што се прават во овој чекор вклучуваат многу комплексни нелинеарни оптимизациски проблеми, што најчесто се решаваат со итеративни методи. Потоа следуваат сегментација и квантификација како резултат на што добиваме попрецизни и поконзистентни мерки за волуменот на РОИ и кортикалната дебелина во секоја временска точка, но коригирани на ниво на пациент со користење на сите негови снимки за таа цел. Ваквата лонгитудинална обработка ја реализиравме со софтверскиот пакет FreeSurfer [22].

Користејќи ги лонгитудиналните информациите извлечени од снимките од повеќе временски точки по лонгитудиналната обработка, предложивме репрезентација базирана на статички, динамички мерки и комбинација од нив.

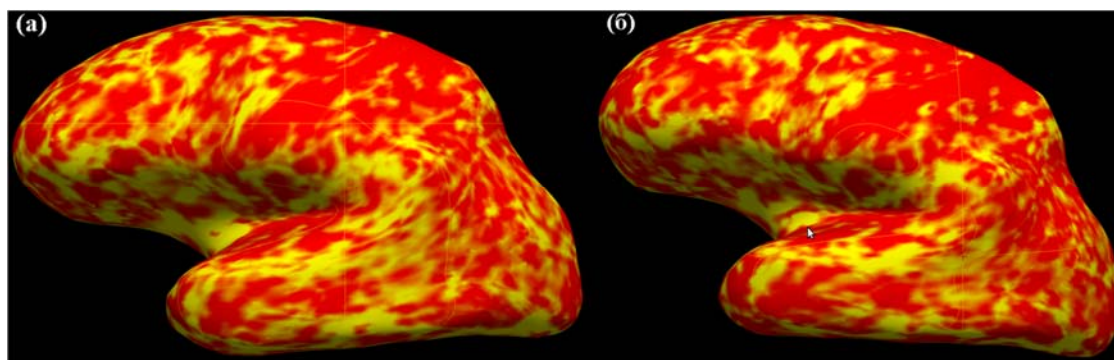
На Слика 4.6 е дадена илустрација од применетите алгоритми за пациент со АБ. Прикажани се пресеци од снимките што се однесуваат на првото скенирање на пациентот (сликата (а)) и по 24 месеци (сликата (б)) во коронален и сагитален поглед по направената

лонгитудинална обработка. На сликата се означени релевантни РОИ според кои може да се забележи прогресот на болеста и тоа страничните комори во левата (1) и десната хемисфера (2), третата комора (3), хипокампусот во лавата (5) и десната (6) хемисфера, како и амигдалата на левата (7) и десната (8) страна од мозокот.

Мали промени во кортикалната дебелина кај пациентот се забележуваат на Слика 4.7. Црвената боја означува потенок кортекс, а жолтата боја поголема кортикална дебелина.



Слика 4.6 Пресеци од снимките од пациент со АБ по направена лонгитудинална обработка, на кои е илустрирана промена на волуменот на релевантни структури од првата снимка (a) до снимката по 24 месеци (b)



Слика 4.7 Кортикална дебелина кај пациент со АБ на првата снимка (a) и таа по 24 месеци (b)

#### 4.2.3.2 Статички карактеристики

Статистичките мерки се однесуваат на волуменот на мозочните региони и кортикалната дебелина. Во овој контекст ги користиме мерките што ги добивме по лонгитудиналната обработка [102]. Ги издвоивме следниве сценарија:

1. Репрезентација составена од комбинација од волумените и кортикалната дебелина во секоја точка  $TP_i$ ,  $i \in \{1, 2, \dots, N\}$ , посебно, каде  $N$  е бројот на достапни снимки за пациентите. Во овој поглед се можни вкупно  $N$  сценарија.
2. Проширена репрезентација од таа дадена во првото сценарио во смисла на комбинација од репрезентациите во повеќе последователни временски точки, со спојување на дескрипторите. На пример, нека се достапни снимки и нивните соодветни репрезентации од четири временски точки:  $VT_1$ ,  $VT_2$ ,  $VT_3$  и  $VT_4$ , каде  $VT_1$  се однесува на снимката кога пациентот прв пат посетил медицинска установа,  $VT_2$  на снимката направена шест месеци покасно,  $VT_3$  – 12 месеци покасно и  $VT_4$  се однесува на снимката направена во 24 месеци. Тогаш се можни следниве конкатенирани дескриптори:
  - $VT_1$  и  $VT_2$ ,
  - $VT_1$ ,  $VT_2$  и  $VT_3$ ;  $VT_2$  и  $VT_3$ ;  $VT_1$  и  $VT_3$
  - $VT_1$ ,  $VT_2$ ,  $VT_3$  и  $VT_4$ ;  $VT_2$ ,  $VT_3$  и  $VT_4$ ;  $VT_1$ ,  $VT_3$  и  $VT_4$ ;  $VT_1$ ,  $VT_2$  и  $VT_4$ ;  $VT_3$  и  $VT_4$ ;  $VT_2$  и  $VT_4$ ;  $VT_1$  и  $VT_4$ ;

Ваквите карактеристики ги нарекуваме статички затоа што ја покажуваат моменталната состојба во даден временски момент кога е направено скенирањето.

#### 4.2.3.3 Динамички карактеристики

И покрај тоа што статичките карактеристики ги вклучуваат информациите од сите достапни временски точки, тие репрезентираат статичка состојба што не дава директна информација за прогресот на болеста. Затоа генериравме динамички мерки за надминување на ова ограничување. Всушност, информациите за секоја статичка мерка од сите достапни временски точки ги редуциравме на три вредности со статистичка анализа. Тие ги рефлектираат брзината и степенот на дегенерација предизвикани од болеста. Овие динамички мерки ги извлековме на ниво на волумен или кортикална дебелина за секој РОИ. Се работи за лонгитудиналните промени претставени со следниве три мерки:

- Рата на промена (Rate of change, RC) – разлика во временска единица. Всушност се пресметува закосеноста на правата што се добива со линеарно порамнување на мерките низ времето за секој пациент. Во зависност од временската променлива и мерката за која се пресметува, RC означува намалување на волуменот изразено во  $mm^3/време$  или намалување на кортикалната дебелина изразено во  $mm/време$  за секој мозочен регион.
- Процентуално намалување (Percent change, PC1/fit) – процентуално намалување на кортикалната дебелина/волуменот во единица време. Се пресметува со нормализација на ратата во однос на соодветната мерка во првата временска точка и се множи со 100 (на пример, процентуално намалување на кортикалната дебелина во една година). Всушност, во истражувањето не ја користевме оригиналната мерка во првата временска точка, туку соодветната вредност во  $VT_1$  што се добива по линеарното порамнување (PC1/fit). Вака пресметаната вредност

е постабилна и отпорна на шум во споредба со оригиналната вредност за мерката во првата ВТ.

- Симетрично процентуално намалување (Symmetrized percent change, SPC) – однос од ратата просек од вредностите за мерката во сите временски точки (наместо само од првата временска точка како во случајот на PC1). Просечната вредност се пресметува од вредноста од линеарното порамнување во средината на временскиот интервал. Оваа мерка е поробусна во споредба со PC1. Причината за тоа е дека мерката во првата временска точка е посклона на шум отколку просечната вредност. Дополнително, SPC е симетрично. Заради тоа се препорачува користењето на оваа мерка во понатамошните истражувања [22].

Користејќи ги овие статистички мерки, дефиниравме шест сценарија [103]:

- Тип 1: RC за волумен (VolumesRC) – ја пресметавме со употреба на информациите од волуменот на мозочните структури и тоа за 55 мерки добиени со поткортикална сегментација и 68 од кортикалното делење (по 34 за секоја хемисфера, лева и десна), вкупно 123;
- Тип 2: RC за кортикалната дебелина (CTRC) – ја пресметавме со употреба на информациите од кортикалната дебелина (по 35 за секоја хемисфера, лева и десна, вкупно 70, вклучувајќи ја и средната кортикална дебелина за секоја хемисфера);
- Тип 3: PC1fit за волумен (VolumesPCfit) – се добива од информациите за волуменот од сите временски точки;
- Тип 4: PC1fit за кортикална дебелина (CTPCfit) – се добива од информациите за кортикалната дебелина од сите временски точки;
- Тип 5: SPC за волумен (VolumesSPC) – ја пресметавме со употреба на информациите од волуменот на мозочните структури;
- Тип 6: SPC за кортикална дебелина (CTSPC) – ја пресметавме со употреба на информациите од кортикалната дебелина.

#### 4.2.3.4 Комбинација од статички и динамички карактеристики

Имајќи ја предвид различната информација што ја носат статичките и динамичките мерки, направивме комбинација од сценаријата што доведоа до највисока прецизност. Во таа насока, ги споивме статичките мерки за кои се покажа дека најдобро ја опишуваат состојбата на пациентот што е поврзана со болеста, како и динамичките мерки што најдобро го рефлектираат прогресот на болеста, односно степенот на дегенерација.

Дополнително, направивме комбинација од лонгитудиналните мерки (статички и динамички) со индексот SPARE-AD заради неговата способност за рефлектирање на раната фаза на болеста. Спојувањето го направивме со едноставна конкатенација.

Со цел да се направи евалуација дали изборот на временски точки што се користат за генерирање на шаблонот влијае на релевантноста и робусноста на извлечените карактеристики, креиравме шаблон на основа на различни множества од временски точки. При тоа не го анализиравме случајот кога се достапни само две временски точки,



бидејќи тогаш шаблонот се генерира како средна вредност од интензитетите на ниво на воксел, бидејќи за две точки медијаната се сведува на средна вредност. Како резултат на тоа се јавуваат нејасни граници меѓу регионите, наместо прецизни како што е случај кога се користат повеќе ВТ за генерирање на шаблонот. Дополнително, за разлика од средната вредност, медијаната добро се справува со екстремни вредности што се јавуваат кај снимки на кои се присутни артефакти предизвикани од движење. Затоа се препорачува користење на што повеќе временски точки [22].

#### **4.2.4 Селекција на карактеристики**

За дополнително намалување на димензионалноста на дескрипторот и избор на оптимално множество од карактеристики, користевме и селекција на карактеристики. За таа цел избравме метод базиран на корелација [104], заради добрите перформанси што ги покажал во истражувањата.

Со овој алгоритам се прави евалуација на подмножество карактеристики земајќи го предвид значењето што секоја од нив го има за предвидување на класата. Покрај тоа се пресметува и степенот на меѓусебна корелација низ карактеристиките. Според тоа, релевантно подмножество содржи карактеристики што меѓу себе се ниско корелирани, а се високо корелирани со класата (АБ, НЛ). Со цел да се изврши фер селекција, алгоритмот се применува независно од прашалната снимка. На таков начин се определува специфично оптимално множество карактеристики за секое прашање посебно.

Со цел да се анализира стабилноста на селектираните карактеристики, пресметавме и фреквенција на избор за секоја карактеристика. Карактеристиките што се избрани за поголем број прашања се постабилни и конзистентни.

Покрај тоа што е наменет да доведе до зголемување на прецизноста на пребарувањето и неговата ефикасност, овој чекор може да доведе и до потврдување/отфрлање на веќе истражувани маркери за АБ, па дури и да доведе до откривање на нови.

### **4.3 Справување со ефектот од различни физички карактеристики на главата**

Јасно е дека секој пациент има различни физички карактеристики, според тоа и различна големина на главата. Заради тоа се јавува клучно прашање, како да се намали ефектот од варијабилноста во големината на главата меѓу пациентите. Во тој контекст, се препорачува да се направи нормализација или корекција на волуменските мерки со димензијата на главата или мозокот. Во најголем број случаи, големината на главата се дефинира како интракранијален волумен (ICV). Волуменските мерки во ваков случај се користат во истражувањата како однос меѓу оригиналната вредност на мерката и ICV. И покрај тоа што често се прави нормализација во истражувањата [90], сепак нема генерално изградено мислење меѓу истражувачите. Од аспект на кортикалната дебелина, во некои истражувања се прави нормализација со средната дебелина. Но, според нив, ваквата нормализација нема значително влијание [90]. Од тие причини, во докторската

дисертација направивме евалуација на влијанието од нормализацијата на волуменските мерки, но не и за кортикалната дебелина.

Вредноста на интракранијалниот волумен за секој пациент ја пресметавме со употреба на софтверскиот пакет FreeSufet. Треба да се нагласи дека овој волумен не се пресметува на стандарден начин, односно преку бројот на воксели во рамки на черепот. Причина за тоа е што на снимка од МР T1, многу е тешко да се направи разлика меѓу черепот и цереброспналната течност бидејќи и двете се темни. Затоа овој волумен се пресметува користејќи ја трансформацијата во просторот MNI305 [105].

#### 4.4 Мерки на сличност

Мерката на сличност треба да одговара на начинот на репрезентација на случаите. Постојат истражувања во кои мерките на сличност доведуваат до значителни промени во перформансите на пребарувањето. Изборот на соодветна мерка на сличност е во насока на зголемување на семантичката сличност директно поврзана со областа од интерес.

Во докторската дисертација користевме три мерки за сличност: Евклидско растојание (4.4), Менхетан (4.5) и Канбера (4.6) [106], што покажаа значително подобри резултати од останатите.

$$d^{euc}(i, j) = \sqrt{\sum_{k=0}^{n-1} |y_{i,k} - y_{j,k}|^2} \quad 4.4$$

$$d^{man}(i, j) = \sum_{k=0}^{n-1} |y_{i,k} - y_{j,k}| \quad 4.5$$

$$d^{can}(i, j) = \sum_{k=0}^{n-1} \frac{|y_{i,k} - y_{j,k}|}{|y_{i,k}| + |y_{j,k}|} \quad 4.6$$

каде  $d$  е растојанието меѓу репрезентациите  $i$  и  $j$ , а  $k$  е индексот на карактеристиката во дескрипторот. Должината на векторите од карактеристики е означена со  $n$ .

#### 4.5 Некомплетни податоци

Употребата на повеќе временски точки се соочува со сериозен проблем. Се работи за можноста од појава на некомплетни податоци, односно недостаток на снимка/и во некоја временска точка. [20]. Едно можно решение на овој проблем е да се исклучат сите пациенти со некомплетни податоци. Но, тогаш значително може да се намали бројот на пациенти вклучени во истражувањето, односно се пациенти низ кои се пребарува. Со тоа всушност се исклучува и можноста од нив да се извлече можеби важно знаење или се доведува во прашање релевантноста на резултатите заради намалениот број примероци вклучени во истражувањето.

Друго можно решение без да се наруши големината на множеството е со вметнување на податоци [20]. Така би се надополниле оние карактеристики во дескрипторот што

одговараат на временската точка што недостасува, со цел да се задржи иста димензија на векторот кај сите снимки и вештачки да се дополнат информациите што недостасуваат..

Во докторската дисертација предлагаме алтернативно решение на ниво на лонгитудиналната обработка на податоците, имајќи го предвид начинот на генерирање на динамичките карактеристики. Имено, за секој пациент за кој недостасува временска точка, предлагаме да се генерира шаблон само од достапните временски точки за него, користејќи го лонгитудиналниот пристап за обработка. Потоа за репрезентација предлагаме да се користат исклучиво динамичките карактеристики. На ваков начин од достапните информации ќе се креира репрезентација како и за снимките од останатите пациенти од истиот вид и со истата димензија. Во докторската дисертација се евалуира влијанието на временската точка што недостасува користејќи го овој пристап.

## 4.6 Метрики за евалуација

Евалуацијата на перформансите на системите за пребарување на слики има значајна улога за надминување на нивните недостатоците и истите. Целта на евалуацијата на системите за содржински базирано пребарување е да се оцени квалитетот на техниките применети во различните фази и колку тие одговараат на поставените прашања. За таа цел, потребно е да се обезбедат објективни и квантитативни мерки за нивните перформанси. Во таа насока, во продолжение се наведени неколку стандардни методи што најчесто се користат при евалуација на перформансите на системите за пребарување, што главно доаѓаат од пошироката област на пребарување на информации.

Често користени мерки во овој поглед се прецизноста (precision) и одзивот (recall), што се пресметуваат според (4.7) и (4.8), соодветно. Всушност, прецизноста го нагласува присуството на релевантни снимки повисоко во листата што се добива како резултат (колку се корисни резултатите), додека одзивот се однесува на комплетноста на добиените резултати. Прецизноста и одзивот се основни концепти на кои се базираат многу други мерки за евалуација [107].

$$\text{прецизност} = \frac{\text{број на релевантни слики добиени како резултат}}{\text{вкупен број на резултантни слики}} \quad 4.7$$

$$\text{одзив} = \frac{\text{број на релевантни слики добиени како резултат}}{\text{вкупен број на релевантни слики}} \quad 4.8$$

Со користење на прецизноста и одзивот, може да се исцрта график, таканаречен PR – график (Precision-Recall graph), на чии оски се претставени овие мерки, така што за секое ниво на одзивот е зададена соодветната вредност за прецизноста [107]. Графикот се исцртува на основа на интерполирани вредности за прецизноста на 11 стандардни нивоа за одзивот и тоа:  $r \in \{0.0, 0.1, 0.2, \dots, 1.0\}$ . Нека системот како резултат враќа  $n$  слики. Тогаш за секое  $k \in [0, n]$  се пресметува прецизност и одзив за секое множество од првите  $k$  добиени слики. Овие вредности потоа се претставуваат на графикот. Со цел да се добие монотона крива, во следниот чекор од генерирањето на PR – графикот се поставува:

$$p_{interp}(r) = \max_{r' \geq r} p(r') \quad 4.9$$

Всушност, интерполираната вредност за прецизноста за ниво  $r$  на одсивот се дефинира како највисока прецизност за секое ниво на одсивот  $r' \geq r$ .

Прецизност на ниво  $x$  (Precision at  $x$ ,  $P_x$ ) е прецизност што се пресметува за првите  $x$  слики во листата. Таа се пресметува на специфични фиксни нивоа (вообичаено повисоко во листата, во зависност од вкупниот број на резултантни слики). На пример, вообичаени вредности се 1, 5, 10, 30, 100, 1000, итн. [108]. Специјален случај е таканаречената мерка „ $R$ -Precision“ ( $RP$ ), што се пресметува како прецизност на ниво  $R$ , каде  $R$  е вкупниот број на релевантни слики.

Средна прецизност (Average Precision,  $AP$ ) е мерка што ги комбинира прецизноста и одсивот, бидејќи ги зема предвид соодветните вредности на позициите што одговараат на релевантните слики [107]. Всушност, се пресметува како средна вредност на вредностите на прецизноста по секоја добиена релевантна слика во резултантната листа:

$$AP = \frac{\sum_r P_r}{R} \quad 4.10$$

каде  $r$  е рангот на секоја релевантна слика,  $R$  е вкупниот број на релевантни слики, а  $P_r$  е прецизноста за првите  $r$  добиени слики во резултатот од пребарувањето. Оваа мерка е многу осетлива на рангирањето на сликите во резултантната листа. Релевантните слики што се повисоко рангирани повеќе придонесуваат во просечната вредност отколку релевантните слики што се пониско рангирани. Промената во рангирањето на релевантните слики има значајно влијание на вредноста на средната прецизност.  $AP$  се смета за соодветна евалуациска мерка од аспект на нагласување на добивањето повеќе релевантни слики повисоко рангирани во резултатот од пребарувањето [107].

Перформансите на системот за пребарување на слики во целина најчесто се мери со метриката „Mean Average Precision“ ( $MAP$ ). Се пресметува како аритметичка средина на вредностите за средната прецизност за секоја слика од множество прашални слики:

$$MAP = \frac{1}{n} \sum_n AP_n \quad 4.11$$

каде  $AP$  е средна прецизност за дадена прашална слика од евалуациското множество. Ова мерка долго време важи за стандардна мерка за евалуација на системите за пребарување на информации генерално, вклучувајќи ги и системите за пребарување на слики. Според ова мерка, подобри се системите што обезбедуваат што повеќе релевантни слики да се повисоко рангирани во резултатот од пребарувањето. Тоа се рефлектира преку повисока вредност за  $MAP$ . Највисоката вредност на  $MAP$  што еден систем може да ја постигне зависи од неговиот одсив. Системот може да има многу висока прецизност за сликите што се повисоко рангирани и покрај тоа што има ниска вредност за  $MAP$  [109].

#### 4.7 Податочни множества за евалуација

Употребата на големи и разновидни бази со медицински снимки со стандардизирана структура е од суштинско значење за обезбедување на фер и непристрасни резултати што лесно може да се споредат меѓу истражувачите [110]. Во продолжение се неколку медицински бази со снимки за АД:

- Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) – Содржи снимки од магнетна резонанција, позитронско емисионска томографија (Positron Emission Tomography, PET), други биомаркери, како маркери од цереброспинална течност, статус на АРОЕ и генотип со целосен геном добиен од примерок од крв, како и клинички и невропсихолошки проценки [6];
- Australia Imaging, Biomarker and Lifestyle Flagship Study of Aging (AIBL) – Се работи за сестринска база на ADNI, наменета за откривање на биомаркери, когнитивни карактеристики, здравствени и фактори поврзани со животниот стил што може да доведат до развој на АД, насочувајќи се кон рано откривање на болеста [111];
- Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) – OASIS е наменета да овозможи слободен пристап до снимки од МР на мозокот за научници и истражувачи со цел да се олесни доаѓањето до нови откритија во клиничката невронаука [112];
- Minimal Interval Resonance Imaging in Alzheimer's Disease (MIRIAD) – Се работи за база на снимки од МР на мозокот кај пациенти со Алцхајмерова болест и здрави постари лица. Снимките се направени во интервали од 2 недели до 2 години, со цел да се испита можноста за користење на МР во клинички испитувања за терапии за Алцхајмеровата болест [113].

За евалуација на методите во докторската дисертација се користеше базата ADNI, заради нејзината широка примена во истражувањата, добра организација и структура на податоците, означени податоци, сеопфатност на податоци. Податоците се достапни за пациенти со дијагностицирана АД, БКН и здрави повозрасни луѓе (НЛ) за период од три години, со можност за зголемување на овој период до дополнителни шест години со податоци кои тековно се добиваат за пациентите [114]. Ние фокусот го ставивме на снимките од МР, достапни како MPRAGE T<sub>1</sub> тридимензионални снимки (или еквивалентни на нив) направени на регуларни интервали од шест или 12 месеци, наменети за морфометриска анализа за лиза на возраст од 55 до 90 година што се дел од стандардизираните листи. Овие листи се креирани за истражувачите да може да прават меѓусебни методолошки споредби и да се ублажи ризикот дека разликите што се јавуваат се резултат на различното множество со кое се прави евалуација. Во нив се вклучени снимките за кои барем една од двете T<sub>1</sub> снимки (оригинална и повторена) помине процедура за контрола на квалитетот дефинирана од страна на Клиниката Мајо [115] за сите временски точки, односно посети на пациентот во медицинската установа. Другиот услов за вклучување на снимките во стандардизираните листи е да се направени на ист апарат за МР заради обезбедување технички конзистентни податоци.

Снимките се достапни со различни нивоа на претпроцесирање со цел да се намалат недостатоците што се јавуваат како резултат на добивањето на снимките. Во таа смисла се направени корекции за нелинеарност на градиентот и нехомогеност на интензитетот. Дополнително се достапни и снимки со направена корекција на дисторзија базирана на фантомски снимки. Сепак, со цел да не се ограничуваат истражувањата, достапни се и оригиналните снимки без спроведени корекции [114].

Конкретно, во експериментите што се однесуваат на репрезентација на снимките од првата посета на медицинска установа од страна на пациентите (baseline MRI), се користи стандардизираната листа од ADNI со ваков вид на снимки. Бројната состојба на вклучените пациенти е дадена во табела 4.2.

Од друга страна, за направените лонгитудинални експерименти, ја користевме стандардизираната листа со достапни снимки од четири временски точки и тоа кога пациентот прв пат посетил медицинска установа, 6, 12 и 24 месеци покасно. Од оваа листа ги селектиравме пациентите за кои се достапни снимките од сите четири временски точки. Бројната состојба на пациентите е дадена во табела 4.2. Табела 4.3 ја содржи временската разлика меѓу секоја временска точка и првата посета на медицинска установа, а демографските податоци за пациентите се дадени во табела 4.4.

Табела 4.2 Број на пациенти вклучени во истражувањата

	АБ	НЛ	Вкупно
Прва посета (baseline)	188	229	417
Лонгитудинални податоци од четири временски точки	168	99	267

Кратенки: АБ – пациенти со дијагностицирана Алцхајмерова болест, НЛ – група на пациенти кај кои не е дијагностицирана Алцхајмерова болест

Табела 4.3 Временска разлика меѓу секоја временска точка и првата посета на лекар по дијагностичка група

Временска точка	Време поминато од првата посета на лекар (години)	
	АБ	НЛ
BT1 (Baseline)	0	0
BT2 (шест месеци)	0.57 (0.05)	0.58 (0.06)
BT3 (една година)	1.07 (0.05)	1.08 (0.07)
BT4 (две години)	2.09 (0.14)	2.1 (0.11)

Кратенки: BT – Временска точка.

Временската разлика е дадена во формат: средна вредност (стандардна девијација).

Табела 4.4 Демографски податоци за пациентите

Променлива	Дијагностичка група	
	АБ	НЛ
Пациенти (број)	99	168
Пол (машки/женски, број)	52/47	85/83
Образование (години)	14.91 (2.95)	15.98 (2.85)
<b>BT1 (Baseline)</b>		
Возраст (години)	75.32 (7.46)	76.03 (5.10)
Резултат од MMSE	23.17 (1.94)	29.19 (0.95)
Global CDR	0.77 (0.25)	0.00 (0.00)
Вкупен резултат од NPI-Q	3.42 (3.25)	0.30 (0.80)
Вкупен резултат од FAQ	13.40 (7.00)	0.15 (0.64)
<b>BT2 (6 месеци)</b>		
Возраст (години)	75.88 (7.46)	76.60 (5.11)
Резултат од MMSE	22.32 (3.23)	29.08 (1.00)
Global CDR <sup>a</sup>	0.89 (0.27)	0.02 (0.09)
Вкупен резултат од NPI-Q	3.71 (3.78)	0.57 (1.26)
Вкупен резултат од FAQ	15.65 (7.49)	0.23 (0.79)
<b>BT3 (една година)</b>		
Возраст (години)	76.38 (7.46)	77.10 (5.11)
Резултат од MMSE	20.97 (4.27)	29.18 (1.15)
Global CDR <sup>b</sup>	0.98 (0.47)	0.03 (0.13)
Вкупен резултат од NPI-Q	5.04 (4.86)	0.63 (1.48)
Вкупен резултат од FAQ <sup>b</sup>	17.62 (6.88)	0.21 (0.98)
<b>BT4 (две години)</b>		
Возраст (години)	77.41 (7.46)	78.12 (5.12)
Резултат од MMSE <sup>c</sup>	18.88 (5.62)	29.10 (1.14)
Global CDR <sup>d</sup>	1.28 (0.62)	0.05 (0.16)
Вкупен резултат од NPI-Q	4.87 (4.79)	0.71 (1.57)
Вкупен резултат од FAQ <sup>e</sup>	20.34 (6.78)	0.38 (1.26)

Кратенки: АБ – пациенти со дијагностицирана Алцхајмерова болест, НЛ – група на пациенти кај кои не е дијагностицирана Алцхајмерова болест, BT – Временска точка, MMSE – Mini-Mental State Examination, CDR – Clinical Dementia Rating, NPI-Q – Neuropsychiatric Inventory Questionnaire, FAQ = Functional Activities Questionnaires.

Податоците за образованието, возраста, резултатот од MMSE, Global CDR, вкупниот резултат од NPI-Q и од FAQ се дадени во формат: средна вредност (стандардна девијација).

Заради некомплетните демографски податоци во некои случаи, големината на примерокот за кој се пресметани во означените случаи е следниов:

<sup>a</sup> 167 за НЛ      <sup>b</sup> 165 за НЛ      <sup>c</sup> 167 за НЛ  
<sup>d</sup> 97 за АБ      <sup>e</sup> 96 за АБ и 166 за НЛ      <sup>f</sup> 98 за АБ и 165 за НЛ.

## Глава 5

# Експерименти и дискусија

Во ова поглавје се опишани експериментите направени во докторската дисертација за секоја од истражуваните насоки. Прво се опишани експерименталните поставувања, по што се наведени клучните прашања на кои се одговара со даден експеримент. Потоа се презентирани резултатите од експериментите и е направена опсежна дискусија поврзана со нив. На крај се истакнати одговорите на дефинираните клучни прашања и придобивките од направеното истражување.

### 5.1 Репрезентација со користење на информации од првата снимка

Во овој дел е дадено образложение на експериментите кои се однесуваат на пребарување на основа на информациите добиени од првата временска точка, односно од снимката направена при првата посета на медицинска установа од страна на пациентот. Целта е да се определи кои информации извлечени од првата снимка доведуваат до најголема прецизност на пребарувањето, а истовремено и до најефикасно пребарување.

#### 5.1.1 Експериментални поставувања

Со цел да се најде најсоодветната и најефикасната репрезентација на снимките од МР при пребарувањето, направивме евалуација на повеќе сценарија.

- **Дескриптори базирани на мерки за РОИ:**
  - C1\_вол – Дескриптор составен од волуменот на поткортикалните и кортикалните структури (123 карактеристики),
  - C2\_кд – Дескриптор составен од кортикалната дебелина на регионите (68 карактеристики, по 34 од левата и од десната хемисфера),
  - C3\_вол+кд – Комбинација од претходните два дескриптора со конкатенација (192 карактеристики),
- **Дескриптори базирани на индексот SPARE-AD / мерки за РОИ:**
  - C4\_SPARE – Дескриптор базиран исклучително на индексот SPARE-AD (една карактеристика),
  - C5\_вол+SPARE – Дескриптор составен од волуменот на поткортикалните и кортикалните региони и SPARE-AD (вкупно 124 карактеристики),
  - C6\_кд+SPARE – Дескриптор составен од кортикалната дебелина и SPARE-AD (вкупно 69 карактеристики),
  - C7\_вол+кд+SPARE – Дескриптор составен од волуменот на поткортикалните и кортикалните региони, кортикалната дебелина и SPARE-AD (вкупно 193 карактеристики).



Првите две сценарија ги креиравме користејќи знаење од областа, односно мерки што ги опишуваат анатомските карактеристики на мозокот од пациентот, а на кои се манифестира болеста. Користевме мерки за волуменот на поткортикалните и кортикалните региони во мозокот (сценариото C1\_вол), како и мерки за кортикалната дебелина на регионите во мозочниот кортекс (сценариото C2\_кд). Евалуацијата на овие две сценарија има за цел да покаже кој вид на мерки подобро ја опишува состојбата на пациентите и доведува до попрецизно пребарување. Потоа направивме комбинација од двата вида мерки (сценариото C3\_вол+кд), со цел да видиме дали се комплементарни, односно дали нивната комбинација ќе ги подобри резултатите од пребарувањето во споредба со тие добиени на основа на сценаријата C1\_вол и C2\_кд. Комбинацијата е направена со спојување на двата дескриптора.

Мерките ги добивме со целосно автоматско извршување на низата алгоритми за обработка на снимки од МР од една временска точка со програмскиот пакет FreeSurfer (опишани во поглавјето 4.2.1). За намалување на ефектот од разликите во физичките карактеристики на пациентите [90], односно големината на главата, направивме и нормализација на мерките за волумен на мозочните структури. Тоа го реализиравме со пресметување на односот меѓу вредноста на мерката и интракранијалниот волумен. Бидејќи направените истражувања за нормализација на кортикалната дебелина немаат значително влијание за разликување меѓу здравите и болните пациенти [90], во експериментите не правевме нормализација на овие мерки.

Четвртото сценарио се однесува на дескриптор што го содржи исклучително индексот SPARE-AD (C4\_SPARE). Останатите три сценарија (C5-C7) ги генериравме така што направивме комбинација од мерките за волумен и кортикална дебелина со овој индекс.

За наведените сценарија, применивме техника за селекција на карактеристики. За таа цел го користевме алгоритмот базиран на корелација (Correlation-based Feature Selection, CFS). Како резултат на алгоритмот се добива оптимално подмножество карактеристики од целиот дескриптор, чиј број на елементи не се задава однапред, туку се одредува од страна на алгоритмот. Според него, оптималното подмножество карактеристики содржи елементи што се високо корелирани со класата (во нашиот случај пациенти со АБ и здрави пациенти), а некорелирани меѓу себе. Целта е намалување на корелираноста меѓу елементите во дескрипторот ( $f$ ), а да се зголеми корелацијата со класата ( $c$ ). Овој критериум се дефинира со Пирсоновиот коефициент, пресметувајќи го односот  $f/c$ , при што повисока вредност означува подобро подмножество [104].

Со цел да се обезбеди фер селекција, не смее да се користат информациите од прашалната снимка. Затоа изборот на најрелевантните карактеристики го правевме независно од прашањето. Тоа значи дека селектиравме посебно множество од најрелевантни карактеристики за секое пребарување, независно од прашалната снимка во пребарувањето.

Покрај тоа, ја меревме фреквенцијата на селектирање на секоја карактеристика посебно, со цел да добиеме информација кои карактеристики се најстабилни, односно најчесто селектирани од страна на алгоритмот.

Евалуацијата ја направивме користејќи ја стандардизираната листа од снимки од МР од податочното множество ADNI од моментот кога пациентите прв пат посетиле

медицинска установа (вкупно 417). Бидејќи бројот на снимки не е многу голем, користевме стратегија сите-освен-еден. Тоа значи дека од целото множество за евалуација, секоја снимка се зема како прашање и се прави пребарување низ сите останати.

За евалуација ги користевме стандардните метрики: MAP и  $R_x$ . Тука треба да се нагласи дека снимката/случајот добиен(а) како резултат се смета за релевантна ако пациентот на кој се однесува има иста дијагноза како и прашалната (АБ или НЛ).

### 5.1.2 Експериментални прашања

Експерименталната евалуација направена во овој дел треба да даде одговор на прашањата поврзани со употреба на информациите од снимката направена при првата посета на пациентот на медицинска установа. Во овој контекст се дефинирани следниве прашања:

1. Кои мерки извлечени од снимката направена при првата посета на медицинска установа од страна на пациентот, образуваат репрезентација што ќе доведе до највисока прецизност од пребарувањето?
2. Дали селекцијата на карактеристики доведува до поефикасна и попрецизна репрезентација на снимките?
3. Како влијае справувањето со варијабилноста на големината на главата кај пациентите на прецизноста на пребарувањето?
4. Кој вид репрезентација, таа што се базира на мерките за РОИ или на индексот што го опишува шаблонот за атрофија на мозокот, е посоодветна за пребарување на снимки од МР за АБ?
5. Дали комбинацијата на повеќе видови мерки го подобрува резултатот од пребарувањето?
6. Кои мерки се најстабилни, односно најконзистентни?

Со цел да се даде одговор на прашањата, ги споредивме резултатите од пребарувањето направено на основа на сценаријата C1-C7. Дополнително, ги анализиравме резултатите од пребарувањето базирано на оригиналната репрезентација и таа што ги содржи исклучително селектираните карактеристики. Направивме и анализа на фреквенцијата на селекција на секоја карактеристика посебно.

### 5.1.3 Резултати и дискусија

#### 5.1.3.1 *Дескриптори базирани на мерки за РОИ*

Направената евалуација на дескрипторите во сценаријата C1\_вол, C2\_кд и C3\_вол+кд е прикажана во табела 5.1. Во овој случај се користени оригиналните вектори на карактеристики што го содржат волуменот од сите поткортикални и кортикални структури, кортикалната дебелина од сите региони во кортексот или комбинација од нив. Сличноста меѓу снимките се одредува со Евклидско растојание. Табелата ги содржи вредностите за MAP, како генерална евалуациска мерка за споредба на пребарувањето. Според добиените резултати може да се заклучи дека дескрипторот составен од мерките

за кортикалната дебелина доведува до највисока прецизност, 5% повисока од прецизноста добиена кога снимките беа опишани со волуменот на мозочните структури, односно 2% повисока од комбинираниот дескриптор. Интересно е да се забележи дека комбинацијата од мерките за волуменот и кортикалната дебелина доведува до подобрување во однос на дескрипторот составен само од волумен на поткортикалните структури, но, не и од репрезентацијата базирана на кортикална дебелина. Тоа значи дека додавањето дополнителни карактеристики не секогаш доведува и до подобри резултати, односно некогаш може да воведи и шум.

Табела 5.1 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина во целост (без примена на селекција на карактеристики) кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидско растојание.

Сценарио	MAP
C1_вол	0.61
C2_кд	0.66
C3_вол+кд	0.64

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност

Потоа применивме техника за селекција на карактеристики, со цел да се издвојат најрелевантните и дополнително да се намали димензијата на векторот од карактеристики. Резултатите од направената евалуација се дадени во Табела 5.2 5.2. Покрај вредности за MAP, оваа табела дополнително содржи и R-прецизност, како и прецизност на фиксни нивоа со цел да се добие подетална снимка за перформансите. Според овие резултати може да се забележи значително подобрување на вредноста на MAP во споредба со случајот без примена на селекција на карактеристики. Всушност, селекцијата на карактеристики доведе до подобрување на прецизноста од 7-9% за секој од случаите соодветно. Во овој случај, комбинацијата од сите мерки со спроведена селекција на релевантното множество карактеристики доведе до најдобра средна прецизност од 0.75. Тоа значи дека кога за опишување на снимките се користи комбинација од мерки за волумен и кортикална дебелина и од нив се избере оптималното подмножество со примена на алгоритам за селекција на карактеристики, повеќе релевантни снимки се повисоко рангирани во резултатот од пребарувањето. На пример, ако прашалната снимка е од случај за пациент за кој е дијагностицирана АБ, тогаш во резултатната листа повисоко се рангираните снимките од медицински случаи на пациенти кои исто така, имаат АБ. При тоа, важно е да се нагласи дека класата, односно дијагнозата за пациентите се користи само за евалуација на перформансите на пребарувањето. Генерално, самиот процес на пребарување може да се реализира без воопшто да постои информација за дијагнозата на пациентите.

Анализирајќи ги сценаријата C1-C3 базирани на ROI-мерки, може да се заклучи дека кога ќе се избере оптималното множество карактеристики од комбинираниот дескриптор се добива најрелевантен опис базиран на ROI-мерките. Причина за ова е тоа што мерките за волумен и кортикална дебелина се комплементарни, а со примена на селекцијата на

карактеристики се редуцира шумот и се исклучуваат меѓусебно корелираните карактеристики. Истиот заклучок може да се изведе и на основа на R-прецизноста и прецизноста пресметана на фиксни позиции. Дополнително, се забележува дека прецизноста пресметана кога се користи комбинираниот дескриптор побавно опаѓа, односно повисоко во листата со добиени резултати се присутни повеќе релевантни снимки.

Табела 5.2 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина со примена на селекција на карактеристики во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидско растојание.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C1_вол	0.70	0.65	0.76	0.76	0.76	0.75	0.75	0.75
C2_кд	0.73	0.68	0.79	0.78	0.77	0.77	0.77	0.77
C3_вол+кд	0.75	0.70	0.81	0.81	0.81	0.81	0.80	0.80

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност  
 RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки  
 P<sub>x</sub> - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
 $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Во овој дел дополнително направивме евалуација и со користење на други метрики за пресметување на растојанието меѓу прашалната снимка и сите останати снимки во множеството низ кое се пребарува. Во продолжение се прикажани резултатите добиени со користење на растојанијата Менхетан (табела 5.3) и Канбера (табела 5.4).

Табела 5.3 Евалуација на репрезентациите базирани на волуменот и кортикалната дебелина во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Менхетан.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C1_вол	0.71	0.66	0.77	0.76	0.76	0.76	0.76	0.75
C2_кд	0.73	0.68	0.77	0.79	0.77	0.77	0.77	0.76
C3_вол+кд	0.75	0.70	0.79	0.81	0.80	0.80	0.80	0.80

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност  
 RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки  
 P<sub>x</sub> - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
 $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Табела 5.4 Евалуација на репрезентациите базирани на волумен и кортикална дебелина во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Канбера.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C1_вол	0.71	0.66	0.75	0.77	0.76	0.76	0.76	0.75
C2_кд	0.73	0.68	0.79	0.79	0.78	0.77	0.77	0.77
C3_вол+кд	0.75	0.70	0.82	0.80	0.80	0.80	0.79	0.79

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност  
 RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки  
 P<sub>x</sub> - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
 $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Забележавме дека овие растојанија даваат многу слични соодветни вредности за прецизноста, кога се работи за дескрипторите базирани на мерките за РОИ. Дополнително, во случај на употреба на кое било од трите растојанија со применета селекција на карактеристики остануваат истите заклучоци што ги изведовме во случајот на Евклидско растојание. Резултатите добиени со останатите метрики за кои беше направена евалуација дадоа значително полоши резултати и затоа не се прикажани.

Генерално, може да се забележи дека селекцијата на карактеристики доведува до значително зголемување на прецизноста на пребарувањето. Со цел да се направи анализа на стабилноста на карактеристиките селектирани од страна на алгоритмот, пресметавме фреквенција на избраните карактеристики (табела 5.5). Во табелата се прикажани само оние карактеристики што се селектирани најмалку еднаш од страна на алгоритмот.

Според табела 5.5, во случај на дескриптор составен од волуменски мерки, хипокампусот од левата и десната хемисфера, амигдалата од левата хемисфера, темпоралниот рог од двете странични комори беа селектирани во сите случаи од поткортикалните структури. Од кортикалните структури, беа селектирани волумените на енторхиалниот дел во левата и десната хемисфера, како и на инфериорниот темпорален дел од левата хемисфера и паракхипокампусот од десната хемисфера. По нив следуваат волуменот на паракхипокампусот и прекунеусот во левата хемисфера, како и инфериорниот париетален дел и предниот пол од десната хемисфера што не беа селектирани само во неколку случаи. Останатите мерки за волуменот беа селектирани во значително помалку случаи (помалку од 10% од случаите). Дополнително, од овие резултати може да се забележи дека незначително повеќе мерки за волуменот се селектирани од левата хемисфера во мозокот отколку од десната.

Што се однесува на мерките за кортикалната дебелина, шест карактеристики беа селектирани во сите експерименти, две карактеристики беа селектирани во сите освен еден и една карактеристика во сите освен три експерименти. По една карактеристика беше селектирана во 84,7%, 79,9% и 64,5% од случаите. Сите други беа избрани во помалку од 20% од случаите. Дури и кога се користи кортикалната дебелина за опишување на снимките, повторно малку постабилни се мерките од десната хемисфера.

Кога алгоритмот за селекција на карактеристики го применивме на комбинацијата од волуменските мерки и кортикалната дебелина, забележавме дека повторно се најчесто селектирани (во сите или во најголемиот дел од случаите) скоро истите карактеристики што беа селектирани во случаите на посебните дескриптори.

Може да се каже дека стабилноста на селектираните карактеристики при опишување на снимките со конкатениран вектор одговараа на онаа кај посебните вектори. Дополнително, се забележува дека е таа многу висока во сите три случаи. Тоа значи дека во најголем број од случаите беа селектирани истите мерки, односно мала е варијабилноста на оптималното множество карактеристики што е автоматски избрано од страна на алгоритмот. Уште повеќе, треба да се истакне дека најчесто селектираните карактеристики се наведени во литературата како значајни маркери за болеста. Со тоа уште еднаш се потврдува оправданоста на употребата на алгоритам за селекција на карактеристики.

Табела 5.5 Фреквенција на селектираните карактеристики.

Карактеристики \ Дескриптор	Волумени	Кортикална дебелина	Волумени + кортикална дебелина
Left-Inf-Lat-Vent_0	100.0		99.8
Left-Hippocampus_0	100.0		100.0
Left-Amygdala_0	100.0		100.0
Right-Inf-Lat-Vent_0	100.0		2.4
Right-Putamen_0	0.2		0.2
Right-Hippocampus_0	100.0		100.0
EstimatedTotalIntraCranialVol_0	0.2		0.2
lh_ entorhinal_ volume_0	100.0		100.0
lh_fusiform_ volume_0	1.5		0.5
lh_inferiorparietal_ volume_0	6.3		
lh_inferiortemporal_ volume_0	100.0		100.0
lh parahippocampal_ volume_0	97.3		
lh_precuneus_ volume_0	94.9		59.1
lh_supramarginal_ volume_0	0.2		
rh_ entorhinal_ volume_0	100.0		100.0
rh_fusiform_ volume_0	0.2		
rh_inferiorparietal_ volume_0	92.3		
rh_inferiortemporal_ volume_0	0.2		
rh_isthmuscingulate_ volume_0	6.8		0.5
rh parahippocampal_ volume_0	100.0		75.1
rh_frontalpole_ volume_0	99.5		
lh_bankssts_thickness_0		99.3	100.0
lh_ entorhinal_ thickness_0		100.0	100.0
lh_fusiform_ thickness_0		68.5	0.5
lh_inferiorparietal_ thickness_0		1.0	40.9
lh_inferiortemporal_ thickness_0		100.0	100.0
lh_isthmuscingulate_ thickness_0			0.2
lh_medialorbitofrontal_ thickness_0		4.4	3.1
lh_middletemporal_ thickness_0		100.0	100.0
lh parahippocampal_ thickness_0		100.0	100.0
lh_rostralanteriorcingulate_ thickness_0		99.8	99.3
lh_insula_ thickness_0		0.2	0.2
rh_bankssts_thickness_0		18.6	6.1
rh_ entorhinal_ thickness_0		100.0	100.0
rh_fusiform_ thickness_0		1.2	7.3
rh_inferiorparietal_ thickness_0		84.7	80.1
rh_inferiortemporal_ thickness_0		79.9	84.5
rh_isthmuscingulate_ thickness_0		0.2	44.1
rh_middletemporal_ thickness_0		100.0	100.0
rh parahippocampal_ thickness_0		98.8	100.0
rh_posteriorcingulate_ thickness_0		0.2	0.2
rh_precuneus_ thickness_0		11.4	19.6
rh_rostralanteriorcingulate_ thickness_0		0.2	0.2
rh_temporalpole_ thickness		0.5	
rh_insula_ thickness		0.2	

Во однос на димензијата на векторот од карактеристики, кога снимките ги опишавме со дескриптор составен само од мерки за волуменот, во најголем број од случаите (94%) беа селектирани 13 карактеристики. Во однос на дескрипторот составен од кортикалната дебелина, во 51% случаи должината на векторот од карактеристики беше 12, а во 31% - 11. Кога за репрезентација на снимките од МР користевме конкатениран вектор од волуменот на мозочните структури и кортикалната дебелина, во 50% оптималното множество карактеристики броеше 21 карактеристика, а во 20% 18 карактеристики. Ова е воедно случајот кога добивме највисока вредност за MAP и за прецизноста на фиксни позиции. Во сите останати случаи димензијата на дескрипторите е за неколку карактеристики поголема (не повеќе од 6), односно помала.

Добиените резултати доведуваат до подобрување во однос на направените истражувања со користење на традиционалниот пристап за репрезентација на снимките направени од другите истражувачи [18], со напомена дека постои разлика во подмножествата снимки што се избрани од ADNI за тестирање од страна на истражувачите. Имено, тие добиваат највисока просечна прецизност на ниво на првата снимка во одговорот од пребарувањето од 74%, што е 8% пониска од највисоката прецизност што ние ја добивме на истото ниво.

Од сето ова може да се заклучи дека комбинацијата на волуменски и мерки за кортикалната дебелина доведува до најдобри резултати кога дескрипторот е составен од ROI-базирани мерки со применета селекција на карактеристики. Со други зборови, комбинираниот вектор ги подобрува перформансите на пребарувањето од посебните дескриптори, а исто така има релативно мала димензија.

#### *5.1.3.2 Справување со ефектот од различни физички карактеристики на главата*

Со цел да се намали ефектот од варијабилноста во големината на главата меѓу пациентите, воведовме нормализација на мерките за волумен. Тоа го направивме со пресметување на односот меѓу оригиналната вредност на мерката со вредноста на интракранијалниот волумен (ICV). Резултатите од евалуацијата на дескрипторот составен од нормализирани вредности за волуменот се дадени во табела 5.6. Заради комплетност се дадени и резултатите од дескрипторот базиран на кортикалната дебелина иако за овие вредности не се прави нормализација. Дадените резултати ја илустрираат прецизноста на пребарувањето за трите мерки на сличност.

На ваков начин всушност се добиваат мерки за волуменот што реално ја отсликуваат атрофијата или зголемувањето на мозочните структури предизвикано од болеста. Со други зборови, по нормализацијата нивната релевантност се зголемува. Тоа директно влијае и на резултатите од пребарувањето, што се рефлектира во значително подобрување на прецизноста на пребарувањето. Во оваа ситуација дескрипторот составен од волуменот на мозочните структури доведува до поголема прецизност на пребарувањето во однос на кортикалната дебелина. Сепак, со комбинација од двата вида мерки достигнавме највисока прецизност. Повторно, трите метрики за растојание меѓу снимките даваат многу слични резултати.

Табела 5.6 Евалуација при употреба на нормализирани вредности на волуменот на мозочните структури за опишување на снимките

Сценарио \ MAP	Евклидско растојание	Растојание Менхетан	Растојание Канбера
C1_вол	0.75	0.75	0.74
C2_кд	0.73	0.73	0.73
C3_вол+кд	0.77	0.77	0.77

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност

### 5.1.3.3 Дескриптори базирани на SPARE-AD

Во овој дел се презентирани резултатите од евалуацијата на дескрипторите што се базираат на индексот SPARE-AD (C4\_SPARE, C5\_вол+SPARE, C6\_кд+SPARE, C7\_вол+кд+SPARE). Резултатите се групирани по метриката што се користи за пресметување на растојание. Треба да се нагласи дека за сценариото C4\_SPARE Евклидското растојание се сведува на Менхетан и како резултат на тоа се добива иста вредност. Сепак, резултатите се прикажани и во двата случаи заради конзистентност.

Според добиените резултати, евидентна е релевантноста на индексот SPARE-AD во репрезентација на снимките. Имајќи ги предвид резултатите прикажани во табела 5.7, најдобра вредност за евалуациската метрика MAP се добива во случај кога векторот е составен исклучително од овој индекс. Оваа вредност е повисока и во однос на вредностите за MAP добиени на основа на ROI-базираните дескриптори (табела 5.2). R-прецизноста го потврдува истото. Меѓутоа, највисока P1 и P5 добивме кога за опишување на снимките користевме конкатениран вектор од ROI-базираните мерки и индексот SPARE-AD. Останатите вредности за прецизностите се многу слични.

Табела 5.7 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со Евклидското растојание.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C4_SPARE	0.81	0.76	0.83	0.83	0.83	0.83	0.84	0.84
C5_вол+SPARE	0.77	0.72	0.84	0.83	0.82	0.81	0.81	0.81
C6_кд+SPARE	0.77	0.71	0.84	0.83	0.83	0.83	0.82	0.82
C7_вол+кд+SPARE	0.78	0.73	0.86	0.84	0.83	0.83	0.83	0.82

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност

RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки

Px - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Разгледувајќи ги резултатите прикажани во табела 5.8, сценариото C4\_SPARE повторно доведува до најдобра прецизност од пребарувањето. Всушност, може да се заклучи дека резултатите добиени на основа на Евклидското и растојанието Менхетан се многу слични (исти за C4\_SPARE, бидејќи се работи за истиот начин на пресметување на растојанието во овој случај). Дополнително, и во двата случаи може да се забележи глатко опаѓање на прецизноста низ првите фиксни нивоа, задржувајќи ја повисоката прецизност на повисоките нивоа. Во двата случаи, комбинацијата на ROI-базираните



дескриптори со индексот SPARE-AD доведуваат до подобри резултати во споредба со посебните дескриптори. Но, најдобро сценарио останува да биде тоа базирано на дескрипторот составен само од индексот SPARE-AD.

Табела 5.8 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Менхетан.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C4_SPARE	0.81	0.76	0.83	0.83	0.83	0.83	0.84	0.84
C5_вол+SPARE	0.78	0.73	0.84	0.83	0.82	0.82	0.82	0.81
C6_кд+SPARE	0.77	0.72	0.84	0.84	0.83	0.83	0.82	0.81
C7_вол+кд+SPARE	0.79	0.74	0.84	0.84	0.83	0.83	0.83	0.83

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност  
 RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки  
 P<sub>x</sub> - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
 $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Во случај кога се користи растојанието Канбера за споредба на снимките, се забележува дека метриката е посоодветна за ваков вид на репрезентација (табела 5.9), бидејќи доведува до подобрување од најмалку 3% за вредностите на MAP во однос на резултатите добиени со другите две метрики. Можно објаснување за подобрувањата што се добиваат користејќи го растојанието Канбера во ваков вид репрезентација е неговата сензитивност на мали промени во близина на нулата [106].

Најдобро сценарио е тоа базирано на комбинација од мерките за кортикална дебелина и индексот SPARE-AD. Дополнително, вредноста за MAP добиена во овој случај (0.85) е најдобар резултат за сценаријата што вклучуваат информации од првата временска точка. R-прецизноста е исто така најдобра во овој случај. Но, највисока P1 добивме во случај на конкатениран вектор од POI-базираните мерки и индексот SPARE-AD. Меѓутоа, потоа побрзо опаѓа прецизноста во овој случај, за во повисоките нивоа да биде слична со прецизноста добиена на основа на останатите сценарија.

Табела 5.9 Евалуација на репрезентациите базирани на индексот SPARE-AD во случај кога сличноста меѓу снимките се определува со растојанието Канбера.

Сценарио	MAP	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
C4_SPARE	0.84	0.80	0.83	0.83	0.83	0.83	0.84	0.84
C5_вол+SPARE	0.84	0.79	0.88	0.85	0.84	0.85	0.85	0.85
C6_кд+SPARE	0.85	0.81	0.86	0.86	0.85	0.85	0.85	0.86
C7_вол+кд+SPARE	0.84	0.79	0.89	0.86	0.86	0.87	0.86	0.87

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност  
 RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки  
 P<sub>x</sub> - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
 $x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Комбинацијата на индексот SPARE-AD со мерките за волумен не доведува до зголемување на прецизноста. Сметаме дека причина за ова е што овој индекс се добива

како резултат на волуменот на мозочните структури што обезбедува најдобро одделување меѓу пациентите со и без дијагностицирана АБ, односно веќе ја носи информацијата добиена од волуменот. Од друга страна, комбинацијата со друг вид на информација, односно кортикалната дебелина, доведува до подобрување на прецизноста од 1%.

Што се однесува до димензијата на векторот од карактеристики, најефикасно сценарио дефинитивно е C4\_SPARE, само со една карактеристика. Имајќи го предвид позитивното влијание на техниката за селекција на карактеристики од претходните експерименти, во сите други сценарија (C5\_вол+SPARE, C6\_кд+SPARE и C7\_вол+кд+SPARE), беше применет алгоритмот за селекција на оптималното множество карактеристики. На таков начин димензијата на дескрипторите беше дополнително редуцирана. Меѓу другите карактеристики селектирани во најголем дел од случаите, вклучувајќи ги волуменот на хипокампусот, амигдалата, темпоралниот рог на коморите, енторхиналниот дел, како и кортикалната дебелина на енторхиналниот дел, индексот SPARE-AD беше селектиран во сите случаи. Во случајот на дескриптор составен од волуменот на мозочните структури и SPARE-AD (C5\_вол+SPARE), во најголемиот број од случаите беа селектирани 13 карактеристики. Кога снимките ги опишувавме со мерки за кортикалната дебелина во комбинација со SPARE-AD, примената на алгоритмот за селекција доведе до вектор од осум карактеристики во најголемиот број случаи. За сценариото C7\_вол+кд+SPARE беа селектирани 20 мерки во најголем број од случаите.

Имајќи ги предвид резултатите од евалуацијата на сценаријата што се однесуваат на првата посета на пациентите на медицинска установа, дескрипторот базиран на мерките за волумен со нивна нормализација со интракранијалниот волумен за намалување на ефектот од различни димензии на главата кај пациентите е супериорен во однос векторот составен од кортикалната дебелина на регионите од мозочниот кортекс. Сепак, може да се каже дека бидејќи носат различни и релевантни информации, нивната комбинација, односно конкатенираниот вектор од волуменот и кортикалната дебелина на мозочните структури доведе до највисока прецизност од РОИ-базираните мерки со примена на техниката за селекција на карактеристики. Тоа значи дека и двата вида мерки опишуваат релевантни промени во мозочната структура кај пациентите и меѓусебно се надополнуваат кога се работи за снимки во еден временски момент.

Селекцијата на карактеристики доведе до значително подобрување на резултатите од пребарувањето. На ваков начин беа користени само релевантните информации извлечени од медицинските снимки, редуцирајќи го при тоа и шумот. Воедно, на ваков начин се намали и димензијата на дескрипторите на снимките до не повеќе од 20 елементи. Нормализацијата на мерките за волумен со што се намалува влијанието на различната големина на главата кај различни пациенти значително го подобрува резултатот од пребарувањето. Причина за ова е што на ваков начин се користат мерки што реално ја опишуваат промената во мозокот предизвикана од болеста.

Индексот SPARE-AD покажа моќна карактеристика за репрезентација на снимките и доведе до подобрување на прецизноста од пребарувањето. Во овој поглед, може да издвоиме неколку заклучоци. Највисока вредност за MAP се добива при конкатенација на кортикалната дебелина со овој индекс, но, не и со комбинација со мерките за волумен.

Можна причина за ова е тоа што индексот SPARE-AD се пресметува од мрките за волумен, што значи дека во извесна мера ги содржи тие информации. Со други зборови, додавањето на мерките за волумен не ги зголемува значително информациите. Сепак, нивната комбинација придонесува за повисока прецизност во повисоките нивоа. Во случај кога димензијата на векторот е ограничување, тогаш најефикасна е репрезентацијата составена само од индексот SPARE-AD и се препорачува нејзиното користење, а прецизноста што во овој случај се добива е само 1% пониска. Иако не може да се направи директна споредба со истражувањата од други автори, заради разликите во избор на подмножества од базата на снимки од ADNI, сепак може да се каже дека се забележуваме подобрување во резултатите што ги добивме. Така, во [18] најдобрата прецизност на ниво на највисоко рангираната снимка во резултатот од пребарувањето е 0.74. На истото ниво, најдобрата прецизност што ние ја добивме е 0.89 при комбинација на индексот SPARE-AD, мерките за волумен и кортикалната дебелина за опишување на снимките, или 0.86 при комбинација на SPARE-AD со кортикалната дебелина (случај кога добивме воедно и највисока вредност за генералната евалуациска мерка MAP).

Анализирајќи го влијанието на комбинирањето на информациите, комбинацијата од повеќе видови мерки го подобри резултатот од пребарувањето во смисла на MAP во случај на ROI-базираниот дескриптор, но, само со примена на селекција на карактеристиките. Покрај тоа, комбинацијата од волуменот или кортикалната дебелина на мозочните структури со SPARE-AD доведе до подобрување на соодветните вектори што не го содржат индексот. Комбинацијата на SPARE-AD со кортикалната дебелина на регионите во мозокот доведе до највисока вредност на MAP. Во сите овие случаи имавме применето техника за селекција на карактеристики.

Генерално, направената анализа на фреквенцијата на селекција за секоја од мерките укажува на стабилни карактеристики (не постои голема варијабилност во изборот на оптимално множество карактеристики, односно во најголемиот дел од случаите се избрани исти карактеристики). Дел од нив се волуменот на хипокампусот, амигдалата, темпоралниот рог од двете странични комори од поткортикалните структури. Од кортикалните региони беа селектирани волумените на енторхиналниот, како и на инфериорниот темпорален дел, парахипокампусот, прекунеусот и инфериорниот париетален дел. Мерките за дебелина на кората се исто така, стабилни. Меѓу нив посебно се издвојува дебелината на енторхиналниот кортекс. Забележавме дека незначително повеќе мерки беа селектирани од левата хемисфера. Овие резултати прелиминарно може да укажуваат на тоа дека болеста побрзо ги зафаќа регионите од левата хемисфера на мозокот. Сепак, потребно е да се направи дополнителна анализа со цел да го потврдиме ваквиот првичен заклучок. Поголемиот дел од наведените мерки што автоматски беа селектирани со техниката за селекција, според литературата се потврдени маркери за АБ. Тоа ја оправдува употребата на методот што го користиме во докторската дисертација.

Стратегиите на кои се базира пребарувањето во овој дел овозможуваат како резултат да се добијат случаи со најсличен шаблон на атрофија на мозокот кога болеста е во рана фаза, односно при првата посета на пациентот на медицинска установа. Придобивките од добивањето прецизен одговор во оваа фаза во клинички услови се во неколку насоки:

- Помош при поставување на дијагноза по првата направена снимка, без да се остава пациентот во исчекување за одредување на неговата медицинска состојба;
- Помош при одредување на терапија/третман додека болеста не напредувала (потенцијално рана фаза);
- Увид во карактеристиките на болеста во (потенцијално) рана фаза на основа на слични случаи со атрофија на мозокот и добивање знаење од нив.

## **5.2 Репрезентација со користење на информации од повеќе временски точки**

### **5.2.1 Експериментални поставувања**

Со цел дополнително да ги подобриме резултатите од пребарувањето, односно да добиеме семантички порелевантен одговор, го вклучивме и временскиот фактор. За таа цел, за опишување на медицинските случаи, користевме информации извлечени од снимки направени во повеќе временски точки. Бидејќи АБ е прогресивно невродегенеративно заболување, сметавме дека информациите за состојбата на мозокот во повеќе точки од даден временски период ќе доведат до поекспресивни описи за случаите и, со тоа до попрецизни резултати од пребарувањето.

Експериментите спроведени во овој дел подразбираат дека се достапни снимки од повеќе временски точки за пациентите. Со цел да се направи фер споредба и да се утврдат придобивките од применетите методи, од стандардизираните листи со лонгитудинални податоци од ADNI, ги користевме случаите за кои се достапни снимки за четири временски точки (опишано во поглавјето 4.7). Всушност, за секој пациент ги зедовме предвид снимката кога прв пат посетил медицинска установа (BT1), снимката направена шест (BT2), 12 (BT3) и 24 (BT4) месеци покасно. Сметавме дека две временски точки се малку за опишување на прогресот на болеста. Дополнително, алгоритмите што се користат за обработка на снимките од повеќе временски точки, во случај на употреба само на две снимки се сведуваат на пресметување на средна вредност, наместо на медијана (поглавје 4.7) што резултира во непрецизни и нестабилни резултати. Од друга страна, зголемувањето на бројот на временски точки, го намалува бројот на пациенти за кои се достапни снимките во тие временски точки. Затоа, експериментите ги правевме со четири и три временски точки.

Со цел да извлечеме стабилни карактеристики што ќе ги користиме за опишување на медицинските случаи, направивме лонгитудинална обработка на достапните снимки за секој пациент. Снимките од сите временски точки за сите пациенти прво ги обработивме со множеството алгоритми за обработка на снимки во една временска точка (опишана во поглавјето 4.2.1). Потоа за секој пациент генериравме шаблон на основа на неговите претходно независно обработени снимки. На крај снимката од секоја временска точка ја обработивме со лонгитудиналната постапка (поглавје 4.2.3.1). По извршената обработка

ги извлековме морфометриските мерки за РОИ. За обработката на снимките го користевме програмскиот пакет FreeSurfer. Алгоритмите беа извршени целосно автоматски, без мануелни интервенции. Целта е да го намалиме субјективниот фактор и да ги испитаеме можностите на целосно автоматизираните процедури независни од човечки фактор.

Во овој дел направивме евалуација на дескрипторите составени од различни видови карактеристики и тоа: статички, динамички и нивна комбинација. Додека статичките карактеристики ја опишуваат состојбата на пациентите во различни временски моменти, динамичките го опишуваат прогресот на болеста. Бидејќи носат различни информации, испитувавме и како нивната комбинација ќе влијае на перформансите на пребарувањето. Дополнително, направивме анализа на релевантноста на карактеристиките извлечени со лонгитудинална обработка на три и четири временски точки.

### 5.2.1.1 Статички карактеристики

Направивме евалуација на статичките карактеристики извлечени од повеќе временски точки. Всушност, по направената лонгитудинална обработка на снимките, за секој пациент пресметавме волумен на поткортикалните и кортикалните структури, како и кортикалната дебелина на регионите од кортексот. Во овој случај тие се коригирани користејќи ги информациите од сите снимки за пациентот, преку генерирањето на шаблонот на основа на достапните снимки. Ги евалуиравме следниве сценарија:

- За секоја временска точка (BT1, BT2, BT3 и BT4) ги евалуиравме дескрипторите базирани на волумен на кортикалните и поткортикалните региони (вкупно 123 карактеристики), кортикалната дебелина (вкупно 70 карактеристики, за секој од регионите во левата и десната хемисфера, по 34, како и средната дебелина во секоја хемисфера) и комбинација од волуменот и кортикалната дебелина за мозочните структури (вкупно 193 карактеристики). На ваков начин се добиваат четири сценарија:
  - Л-BT1 (волумен, кортикалната дебелина и комбинација од нив во временската точка BT1)
  - Л-BT2 (волумен, кортикалната дебелина и комбинација од нив во временската точка BT2)
  - Л-BT3 (волумен, кортикалната дебелина и комбинација од нив во временската точка BT3)
  - Л-BT4 (волумен, кортикалната дебелина и комбинација од нив во временската точка BT4)
- Комбинација од дескрипторите од повеќе последователни временски точки, така што за секоја временска точка по првата се земаат податоците од неа и претходните временски точки. Така издвојуваме 11 сценарија:
  - Л-BT1+BT2 (конкатенација од дескрипторите во BT1 и BT2),
  - Л-BT1+BT3 (конкатенација од дескрипторите во BT1 и BT3),
  - Л-BT1+BT4 (конкатенација од дескрипторите во BT1 и BT4),
  - Л-BT2+BT3 (конкатенација од дескрипторите во BT2 и BT3),

- Л-ВТ2+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ2 и ВТ4),
- Л-ВТ3+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ3 и ВТ4),
- Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3 (конкатенација од дескрипторите во ВТ1, ВТ2 и ВТ3),
- Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ1, ВТ2 и ВТ4),
- Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ1, ВТ3 и ВТ4),
- Л-ВТ2+ВТ3+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ2, ВТ3 и ВТ4),
- Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4 (конкатенација од дескрипторите во ВТ1, ВТ2, ВТ3 и ВТ4).

Очекувавме дека временските точки што се пооддалечени од првата може да доведат до помоќна репрезентација, подобро рефлектирајќи го напредокот на болеста, бидејќи со прогресот на болеста, структурните промени во мозок се поизразени.

Покрај тоа, за сите сценарија применивме и техника за селекција на карактеристики базирана на корелација (CFS) за избор на најрелевантните меѓу нив.

### 5.2.1.2 Динамички карактеристики

Во овој дел направивме евалуација на динамичките карактеристики. За таа цел, временските податоци за секој пациент ги редуциравме на една статистичка мерка за секој регион. Во таа смисла, за секој регион за кој имавме пресметани волумен и кортикална дебелина, пресметавме рата на промена, процентуална промена или симетрична процентуална промена на таа мерка со текот на времето. Во пресметките на мерките што ги рефлектираат лонгитудиналните промени, времето го изразивме во години. Во таа насока ги дефиниравме следниве сценарија за евалуација:

- Л-ВолРП – рата на промена на волуменот (55 мерки за поткортикалните РОИ и 68 од кортикалните РОИ (по 34 за секоја хемисфера, лева и десна), вкупно 123)
- Л-КДРП – рата на промена на кортикалната дебелина (по 35 мерки за кортикалните региони, вклучувајќи ја и средната кортикална дебелина за секоја хемисфера, вкупно 70)
- Л-ВолПН – процентуално намалување на волуменот (55 мерки за поткортикалните РОИ и 68 од кортикалните РОИ (по 34 за секоја хемисфера, лева и десна), вкупно 123)
- Л-КДПН – процентуално намалување на кортикалната дебелина (по 35 мерки за кортикалните региони, вклучувајќи ја и средната кортикална дебелина за секоја хемисфера, вкупно 70)
- Л-ВолСПН – симетрично процентуално намалување на волуменот (55 мерки за поткортикалните РОИ и 68 од кортикалните РОИ (по 34 за секоја хемисфера, лева и десна), вкупно 123)
- Л-КДСПН – симетрично процентуално намалување на кортикалната дебелина (по 35 мерки за кортикалните региони, вклучувајќи ја и средната кортикална дебелина за секоја хемисфера, вкупно 70)

Во овој дел не само што ја евалуиравме соодветноста на овие репрезентации при пребарувањето, туку ја анализиравме и нивната способност за репрезентација кога се

извлечени од различен број на временски точки. За таа цел, го евалуиравме и изборот на временски точки на основа на кои се генерира шаблонот и влијанието на извлечените податоци врз прецизноста од пребарувањето. За секој пациент генериравме шаблони со различно подмножество временски точки. При тоа, не ги зедовме предвид комбинациите само од две временски точки, бидејќи шаблонот се генерира како медијана на ниво на воксели што кога се работи за две снимки се сведува на средна вредност. Како резултат на тоа, може да се добијат непрецизни информации извлечени од медицинските волумени, во споредба со случајот кога за креирање на шаблонот се вклучени повеќе временски точки. Од друга страна, зголемувањето на бројот на временски точки, го намалува бројот на пациенти со комплетни податоци, а со тоа и точноста на извлечените заклучоци. Затоа генериравме шаблон на основа на три или четири временски точки:

- T123 – шаблон изграден од снимите во временските точки VT1, VT2 и VT3,
- T134 – шаблон изграден од снимите во временските точки VT1, VT3 и VT4,
- T234 – шаблон изграден од снимите во временските точки VT2, VT3 и VT4,
- T1234 – шаблон изграден од снимите во временските точки VT1, VT2, VT3 и VT4.

За шаблоните T123 и T134 е карактеристично тоа што има речиси исто растојание меѓу временските точки. Во првиот шаблон, растојанието е шест месеци (меѓу првата и втората и меѓу втората и третата временска точка). Вториот шаблон е генериран на основа на снимките направени со временска разлика од 12 месеци. И покрај тоа што шаблоните T234 и T1234 се креирани од снимки на различно растојание меѓу нив, сепак тоа растојание е приближно исто меѓу пациентите што се вклучени во истражувањето. Целта беше да направиме анализа дали карактеристиките извлечени на основа на различните шаблони влијаат на релевантноста на мерките.

Дескриптори ги генериравме на основа на четирите шаблони. Експериментите ги спроведовме во исти услови за сите сценарија со цел да се направи објективна споредба.

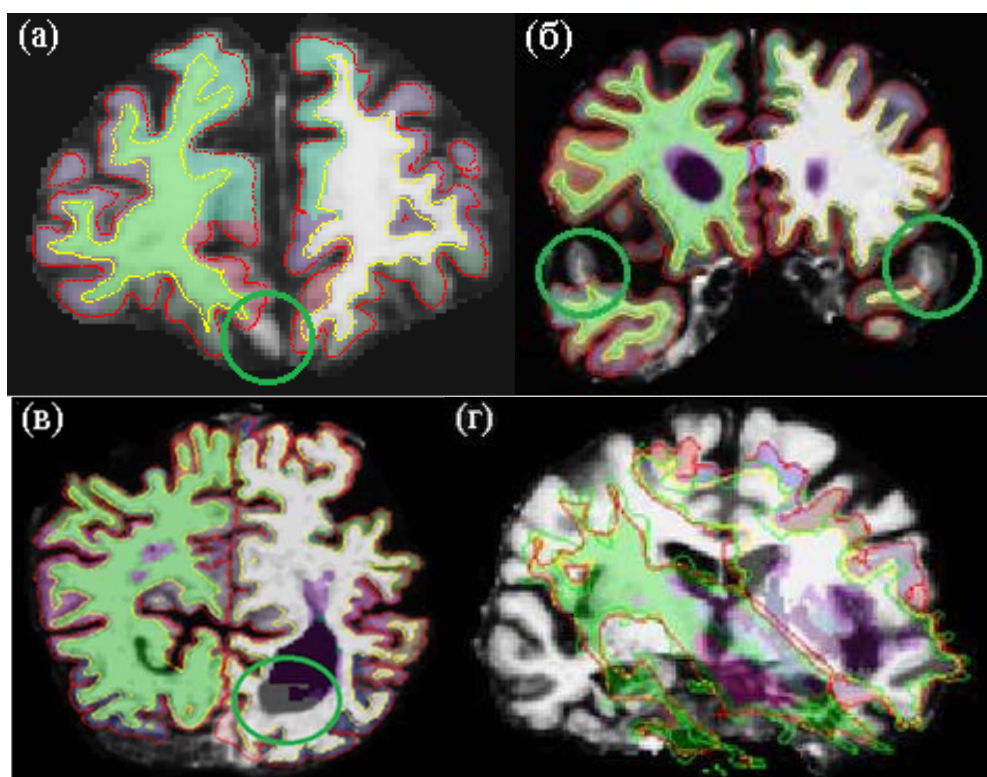
Потоа направивме комбинација од динамичките карактеристики извлечени на основа на шаблонот што даде најдобра прецизност и ги евалуиравме следниве сценарија:

- Л-ВолРП+КДРП – конкатенација на ратата на промена на волуменот и кортикалната дебелина (вкупно 193)
- Л-ВолПН+КДПН – конкатенација на процентуалното намалување на волуменот и кортикалната дебелина (вкупно 193)
- Л-ВолСПН+КДСПН – конкатенација на симетричното процентуално намалување на волуменот и кортикалната дебелина (вкупно 193)
- Л-ВолСите – конкатенација на динамичките мерки за волумен (вкупно 369)
- Л-КДСите – конкатенација на динамичките мерки за КД (вкупно 210)
- Л-СитеДинамички – конкатенација на динамичките карактеристики (вкупно 579).

Во сите експерименти ја применивме техниката за селекција на карактеристики CFS. Споредбата меѓу снимките ја направена со растојанието Менхетан. Го избравме ова растојание за споредба бидејќи доведе до најдобра прецизност во најголем дел од случаите, од повеќе испитани растојанија меѓу кои: Канбера, Евклидското, растојанието

на Чебишев и косинусната сличност. При тоа, треба да се нагласи дека Евклидското растојание и Канбера дадоа многу слични резултати со растојанието Менхетан, кои се драстично подобри во однос на резултатите добиени со останатите метрики.

Бидејќи не може да се очекува автоматската обработка совршено да ги реализира алгоритмите, посебно имајќи ја предвид комплексната природа на снимките, воведовме контрола на квалитет. По проверката на обработените податоци, во некои случаи забележавме грешки што се јавуваат како резултат на обработката. Пример за вакви грешки според Центарот за снимки за невродегенеративни болести (UCSF) е даден на Слика 5.1 [6]. Овие грешки може да бидат глобални или регионални. Глобалните грешки се јавуваат најчесто на ниво на целата снимка, како резултат на екстремно лошиот квалитет на снимката, проблеми при регистрацијата или грешки во обработката. Од друга страна, регионалните грешки се појавуваат во еден или повеќе региони.



Слика 5.1 Грешки при обработката на снимките. а) грешка во фронталниот дел, б) грешка во темпоралниот дел, с) грешка во делот на коморите, d) целокупна грешка

Ги идентификувавме пациентите со такви грешки во најмалку една временска точка. Поради недостаток од медицински експерт и со цел да обезбедиме целосно автоматизирана обработка, ги исклучивме овие случаи и ги спроведовме експериментите како за оригиналното множество, така за подмножеството за кое не беа забележани проблеми при обработката. Ова подмножество опфати 153 пациенти, 41 со АБ и 112 здрави повозрасни лица. Со цел да направиме евалуација на влијанието на примената на QC, евалуацијата на статичките и динамичките мерки ја реализиравме на целото множество и на подмножеството издвоено по спроведување на контролата на квалитетот.



## 5.2.2 Експериментални прашања

### 5.2.2.1 Статички карактеристики

Евалуацијата на статичките мерки има за цел да даде одговор на следниве прашања:

1. Која временска точка содржи информации што доведуваат до најдобра прецизност од пребарувањето?
2. Дали комбинација од информациите од различни временски точки го подобрува пребарувањето?
3. Дали комбинацијата од волуменот и кортикалната дебелина во различни временски точки го подобрува пребарувањето?
4. Дали описот со дескриптори составени со карактеристики добиени со лонгитудинална обработка доведува до поголема прецизност во споредба со дескрипторите што се генерираат од информациите извлечени од снимката направена кога пациентот прв пат посетил медицинска установа?
5. Како влијае контролата на квалитетот на резултатите од пребарувањето?
6. Кои карактеристики се најчесто автоматски селектирани?

### 5.2.2.2 Динамички карактеристики

Експериментите што се базираат на динамичките карактеристики се наменети да дадат одговор на следниве прашања:

1. Која репрезентација базирана на динамички мерки доведува до највисока прецизност?
2. Какво е влијанието на изборот на временски точки на прецизноста од пребарувањето?
3. Дали комбинацијата на динамичките мерки го подобрува пребарувањето?
4. Како влијае контролата на квалитетот на резултатите од пребарувањето?
5. Кои карактеристики најчесто се селектирани автоматски во рамки на репрезентацијата?

### 5.2.2.3 Комбинација од статички и динамички карактеристики

Експериментите во овој дел целат кон одговор на следниве прашања:

1. Дали комбинацијата од статичките, динамичките мерки и индексот SPARE-AD доведува до подобрување на прецизноста?

## 5.2.3 Резултати и дискусија

### 5.2.3.1 Статички карактеристики

Експерименталните резултати (на основа на MAP) за дефинираните сценарија базирани на статичките карактеристики се дадени во табела 5.10 во случај кога се користи целото множество за евалуација, односно во табела 5.12 во случај на применета QC. За сценаријата за кои добивме највисока усреднета средна прецизност, дополнително ги прикажуваме и деталните резултати, односно R-прецизност и прецизност на фиксни нивоа (табела 5.11 и табела 5.13).

Според добиените резултати може да се извлечат неколку заклучоци. Во однос на сценаријата во кои се користи дескрипторот што содржи информации од посебните временски точки, прецизноста на пребарувањето се подобрува во насока на користење на информациите од временската точка што е пооддалечена од првата посета на медицинска установа. Ова важи и за дескрипторите составени посебно од волумен и од кортикална дебелина, како и за нивната комбинација. Конкретно, почнувајќи со вредност на MAP од 0.77, за дескрипторот базиран на волумен, 0.74 за кортикалната дебелина и 0.78 за нивната комбинација, истата расте до 0.81, 0.79 и 0.83, соодветно во случај кога не е применета QC (табела 5.10). Во случајот кога применивме QC (табела 5.12), вредностите за MAP почнуваат од 0.80 за дескрипторот составен од мерки за волуменот на кортикалните и поткортикалните региони, 0.77 за дескрипторот базиран на кортикалната дебелина и 0.81 за нивната комбинација, а се движат до 0.86, 0.83 и 0.86 соодветно.

Разгледувајќи ги овие резултати од медицинска гледна точка, тие се многу логични и ги потврдуваат нашите очекувања. Всушност, како што болеста напредува, анатомските промени во релевантни мозочни структури се поистакнати кај пациентите со АБ. Според тоа, може да се заклучи дека ваквиот вид репрезентација соодветно го рефлектира напредокот на болеста. Од посебните дескриптори, мерите за волумен во сите временски точки генерално доведоа до подобра прецизност на пребарувањето.

Табела 5.10 Евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка без примена на QC.

Сценарио	MAP		
	Волумен	Кортикална дебелина	Волумен + кортикална дебелина
Л-ВТ1	0.766	0.735	0.781
Л-ВТ2	0.781	0.745	0.792
Л-ВТ1+ВТ2	0.788	0.752	0.793
Л-ВТ3	0.801	0.776	0.817
Л-ВТ1+ВТ3	0.785	0.746	0.797
Л-ВТ2+ВТ3	0.797	0.781	0.812
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3	0.799	0.781	0.811
Л-ВТ4	0.815	0.795	<b>0.825</b>
Л-ВТ1+ВТ4	0.809	0.790	0.820
Л-ВТ2+ВТ4	0.809	0.792	0.821
Л-ВТ3+ВТ4	<b>0.817</b>	<b>0.802</b>	<b>0.825</b>
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4	0.810	0.793	0.819
Л-ВТ1+ВТ 3+ВТ4	0.814	0.798	0.824
Л-ВТ2+ВТ 3+ВТ4	<b>0.817</b>	0.798	0.824
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ 3+ВТ4	0.812	0.798	0.823

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност

Табела 5.11 Детални резултати за најсоодветните дескриптори во случај без QC

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
Л-ВТ4-вол	0.767	0.865	0.856	0.844	0.847	0.845	0.841
Л-ВТ4-кд	0.745	0.809	0.843	0.834	0.830	0.831	0.827
Л-ВТ4-вол+кд	<b>0.778</b>	<b>0.869</b>	0.862	0.865	0.860	0.857	0.852
Л-ВТ3+ВТ4-вол	0.767	0.839	0.852	0.850	0.849	0.850	0.845
Л-ВТ3+ВТ4-кд	0.750	0.846	0.846	0.845	0.848	0.845	0.837
Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд	<b>0.778</b>	0.835	0.854	0.857	0.860	0.860	0.857
Л-ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол	0.767	0.839	0.856	0.858	0.851	0.848	0.845
Л-ВТ3+ВТ3+ВТ4-кд	0.746	0.843	0.831	0.843	0.842	0.835	0.831
Л-ВТ4+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.775	0.861	0.855	0.861	0.857	0.860	0.858

Кратенки: RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број релевантни снимки

Px - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде  
x ∈ {1,5,10,15,20,30}

Табела 5.12 Евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка со примена на QC.

Сценарио	MAP		
	Волумен	Кортикална дебелина	Волумен + кортикална дебелина
Л-ВТ1	0.798	0.771	0.811
Л-ВТ2	0.819	0.801	0.830
Л-ВТ1+ВТ2	0.818	0.799	0.823
Л-ВТ3	0.830	0.812	0.836
Л-ВТ1+ВТ3	0.834	0.807	0.834
Л-ВТ2+ВТ3	0.834	0.806	0.837
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3	0.830	0.806	0.838
Л-ВТ4	0.854	0.826	0.862
Л-ВТ1+ВТ4	0.849	0.824	0.863
Л-ВТ2+ВТ4	<b>0.855</b>	<b>0.827</b>	0.861
Л-ВТ3+ВТ4	<b>0.855</b>	0.826	<b>0.864</b>
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4	0.846	<b>0.827</b>	0.861
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4	0.854	0.824	0.863
Л-ВТ2+ВТ3+ВТ4	0.853	0.823	0.862
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4	0.849	0.822	0.862

Кратенки: MAP – усреднета средна прецизност

Во поглед на комбинираниите дескриптори, конкатенацијата на дескрипторите од мерките за волуменот и дебелината на кората доведе до подобрување на резултатот во споредба со посебните дескриптори. Исклучок од ова е само еден случај во кој добивме

резултати исти како со употреба на подобриот од двата дескриптори, а во другите подобри најмалку за еден процент во споредба со резултатите од посебните дескриптори.

Но, кога се работи за комбинирање на временските точки, не секогаш добивавме подобрување на прецизноста од пребарувањето. Резултатите во неколку случаи покажаа пониска прецизност отколку таа за пребарувањето на основа на дескрипторите во посебните временски точки. Причина за ова може да биде додавањето на карактеристики (вообичаено од временските точки поблиски до правата) што не се во голема мера релевантни, но, сепак одговараат на условот за избор од страна на алгоритмот за селекција на карактеристики. Сепак, може да се каже дека комбинацијата на информациите од подоцнежните временски точки, посебно ако е вклучена последната точка, е посоодветна. Всушност, кога за опишување на снимките се користи дескриптор што содржи информации од подоцнежната точка, тогаш прецизноста е подобра отколку дескрипторот базиран на информациите од една или повеќе точки во пораниот период. Релевантноста на мерките во подоцнежните временски точки е оправдана од медицински аспект затоа што атрофијата на мозокот предизвикана од болеста со текот на времето е поизразена.

Најдобрите резултати ги добивме со конкатенираниот дескриптор од волуменот и кортикалната дебелина во третата и четвртата временска точка и само во четвртата точка. Вредноста за MAP во овој случај е 0.825 кога евалуацијата ја правевме на целото множество, односно 0.864 со применета контрола на квалитет. Во случаите во кои не е вклучена QC комбинацијата истите сценарија што покажаа највисока вредност за MAP, доведоа и до највисока R-прецизност, а сценариото базирано само на четвртата временска точка до највисока вредност за P1. Во сценаријата што ги евалуиравме по примена на QC, највисока R-прецизност добивме со истото сценарио на основа на кое добивме и највисока вредност за MAP. Највисока вредност за P1 добивме со конкатенација на мерките за волумен од втората и четвртата временска точка, но прецизноста во овој случај побрзо опаѓа во споредба со таа што се добива во случајот на комбинација на статичките информации од третата и четвртата временска точка.

Табела 5.13 Детални резултати за дескрипторите Л-ВТ4-вол+кд и Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд со QC

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
Л-ВТ2+ВТ4-вол	0.808	<b>0.922</b>	0.895	0.891	0.885	0.879	0.863
Л-ВТ2+ВТ4-кд	0.785	0.876	0.873	0.863	0.859	0.850	0.827
Л-ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.812	0.882	0.890	0.892	0.893	0.884	0.866
Л-ВТ3+ВТ4-вол	0.806	0.935	0.903	0.896	0.891	0.885	0.861
Л-ВТ3+ВТ4-кд	0.779	0.863	0.856	0.854	0.849	0.847	0.831
Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд	<b>0.817</b>	0.908	0.906	0.901	0.894	0.886	0.871
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол	0.800	0.915	0.898	0.882	0.877	0.869	0.853
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-кд	0.785	0.876	0.877	0.865	0.858	0.849	0.826
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.813	0.889	0.895	0.892	0.893	0.882	0.868

RP - прецизност на ниво R, каде R е вкупниот број на релевантни снимки

Px - прецизност на ниво x (за првите x снимки во листата), каде

$x \in \{1,5,10,15,20,30\}$

Треба да се нагласи дека добиените резултати од евалуацијата укажуваат на тоа дека дескрипторите базирани на информациите од која било временска точка по првата

самостојно или која било комбинација на информациите, доведуваат до повисока прецизност од таа добиена со информациите во првата временска точка. Тоа значи дека лонгитудиналните статички мерки овозможуваат попрецизни описи на снимките за АБ.

Од аспект на селектираните карактеристики од страна на алгоритмот за селекција на оптималното множество, стабилноста на карактеристиките во најголем дел од случаите е многу висока во двата случаи, кога дескрипторите се составени од мерки за секоја временска точка посебно и од комбинирани дескриптори. Најчесто селектираните карактеристики што ги добивме со оваа техника, во литературата се наведени како значајни маркери за АБ. Меѓу нив се волуменот на хипокампусот, темпоралниот рог на латералните комори, амигдалата, дебелината на кората на енторхиналниот дел итн. [4] Интересно е да се забележи дека во случај на конкатенираните вектори од повеќе временски точки, почесто се селектираат карактеристиките од подоцнежната/ите временска/и точка/и. Ова е оправдано бидејќи тогаш болеста е во понапредна фаза.

Од аспект на димензијата на векторот на карактеристики, кога се користат информациите од посебните временски точки за репрезентација на снимките, дескрипторот најчесто има меѓу 16 и 21 за векторот од мерки за волумен, од 6 до 13 за дескрипторите составени од мерките за кортикална дебелина, 22-25 карактеристики во конкатенираниот вектор во најголем број од случаите по примена на алгоритмот. Во случајот на конкатенираните вектори, методот за селекција на карактеристики ја редуцира димензијата на дескрипторот на 27-30 карактеристики кога се конкатенираат информациите од мерките за волумен и кортикална дебелина од две временски точки, 31-33 во случај на три временски точки и најчесто 33 карактеристики кога се комбинираат дескрипторите од сите четири временски точки. Со тоа може да се каже дека е направено значително намалување на димензиите на векторите од карактеристики.

Пребарувањето базирано на статичките карактеристики овозможува добивање на случаи што имаат слична анатомска состојба на мозокот во фиксни временски моменти по почетокот на следењето на болеста.

### *5.2.3.2 Динамички карактеристики*

Во ова поглавје ги презентираме резултатите од евалуацијата на динамичките карактеристики. Вредностите за MAP и R-прецизност се групирани според шаблонот на основа на кој се пресметани. Табела 5.14 ги содржи резултатите (според MAP и R-прецизност) што се добиени кога се користат информациите од првите три временски точки (T123). Евалуацијата на мерките извлечени на основа на шаблонот (T134) се презентирани во табела 5.15. Во табела 5.16 се дадени вредностите за MAP и R-прецизност во случај кога се користи шаблонот T234, додека резултатите за евалуацијата на дескрипторите базирани на шаблонот T1234 се сумирани во табела 5.17. Во овие табели се прикажани резултатите во двата случаи, со и без примена на контрола на квалитет (QC).

Мерките што ги пресметавме на основа на лонгитудиналната обработка на снимките од временскиот точки VT1, VT3 и VT4 доведоа до најдобри резултати од случаите што вклучуваат лонгитудинални податоци од три временски точки. Дополнително, може да се забележи дека во двата случаи кое се базираат на последните две временски точки

(случаите базирани на T134 и T234) дадоа подобри резултати во споредба со тие што се извлечени на основа на шаблонот T123. До истиот заклучок дојдовме и во случај кога применивме QC и во случајот без QC (табела 5.14 - табела 5.16).

Табела 5.14 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T123

Дескриптор	Без QC		Со QC	
	MAP	RP	MAP	RP
T123_Л-ВолРП	0.69	0.65	0.75	0.72
T123_Л-ВолПН	<b>0.70</b>	<b>0.64</b>	0.75	<b>0.71</b>
T123_Л-ВолСПН	<b>0.70</b>	<b>0.64</b>	<b>0.76</b>	<b>0.71</b>
T123_Л-КТРП	0.62	0.59	0.69	0.66
T123_Л-КТПН	0.65	0.61	0.70	0.66
T123_Л-КТСПН	0.65	0.61	0.70	0.67

Кратенки: MAP = усреднета средна прецизност; RP = прецизност на првите R резултантни случаи, каде R е вкупниот број на релевантни случаи; QC = контрола на квалитет; RP = рата на промена; ПН = процентуално намалување; СПН = симетрично процентуално намалување; КД = кортикална дебелина. Дескрипторите се означени со ознака T123\_X, каде T123 е ознака за шаблонот генериран со лонгитудинална обработка на временските точки BT1, BT2 и BT3, а X е векторот од карактеристики што ги содржи карактеристиките извлечени на основа на шаблонот T123.

Табела 5.15 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T134

Дескриптор	Без QC		Со QC	
	MAP	RP	MAP	RP
T134_Л-ВолРП	0.74	0.65	0.81	0.77
T134_Л-ВолПН	<b>0.78</b>	<b>0.64</b>	<b>0.83</b>	<b>0.78</b>
T134_Л-ВолСПН	<b>0.78</b>	<b>0.64</b>	<b>0.83</b>	<b>0.78</b>
T134_Л-КТРП	0.69	0.59	0.74	0.70
T134_Л-КТПН	0.72	0.61	0.76	0.72
T134_Л-КТСПН	0.72	0.61	0.77	0.72

Кратенки: MAP = усреднета средна прецизност; RP = прецизност на првите R резултантни случаи, каде R е вкупниот број на релевантни случаи; QC = контрола на квалитет; RP = рата на промена; ПН = процентуално намалување; СПН = симетрично процентуално намалување; КД = кортикална дебелина. Дескрипторите се означени со ознака T134\_X, каде T134 е ознака за шаблонот генериран со лонгитудинална обработка на временските точки BT1, BT3 и BT4, а X е векторот од карактеристики што ги содржи карактеристиките извлечени на основа на шаблонот T134.

Во случајот кога мерките за лонгитудиналните промени ги извлековме со лонгитудинална обработка, забележавме подобрување во прецизноста на пребарувањето (според MAP и R-прецизност) (табела 5.17). Конкретно, евидентно е значително подобрување во однос на евалуацијата базирана на шаблоните T123 и T234 на основа на MAP. Ова важи за сите експерименти со и без QC. Сепак, ако направиме споредба меѓу резултатите добиени со евалуација на T134 и T1234, добивме исти вредности за MAP кога дескрипторот беше составен од SPC за волуменот на мозочните структури (0.78) или од ратата на промена на кортикалната дебелина (0.69) во случај кога не беше вклучена QC. Од друга страна, во експериментите со QC, мерките извлечени на основа на четири временски точки доведоа до повисока вредност за MAP во споредба со тие

базирани на три временски точки во сите случаи. Репрезентацијата генерирана на основа на шаблонот T1234 доведе до повисоки вредности за R-прецизноста генерално.

Табела 5.16 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T234

Дескриптор	Без QC		Со QC	
	MAP	RP	MAP	RP
T234_Л-ВолРП	0.72	0.68	0.78	0.75
T234_Л-ВолПН	<b>0.74</b>	<b>0.69</b>	<b>0.80</b>	<b>0.76</b>
T234_Л-ВолСПН	<b>0.74</b>	<b>0.69</b>	<b>0.80</b>	<b>0.76</b>
T234_Л-КТРП	0.65	0.61	0.73	0.70
T234_Л-КТПН	0.68	0.63	0.74	0.71
T234_Л-КТСПН	0.67	0.63	0.74	0.71

Кратенки: MAP = усреднета средна прецизност; RP = прецизност на првите R резултантни случаи, каде R е вкупниот број на релевантни случаи; QC = контрола на квалитет; РП = рата на промена; ПН = процентуално намалување; СПН = симетрично процентуално намалување; КД = кортикална дебелина. Дескрипторите се означени со ознака T234\_X, каде T234 е ознака за шаблонот генериран со лонгитудинална обработка на временските точки VT2, VT3 и VT4, а X е векторот од карактеристики што ги содржи карактеристики извлечени на основа на шаблонот T234.

Табела 5.18 (со примена на QC) и табела 5.19 (без примена на QC) ги содржат вредностите за прецизност на фиксно ниво. Во секоја табела резултатите се групирани според шаблонот. Во случај кога е применета QC дескрипторите базирани на T1234 дадоа подобри резултати во споредба со случаите базирани на T123 и T234, освен едно сценарио. Се работи за P1 што се добива при употреба на ратата на промена на волумените извлечени од VT2, VT3, и VT4. Разликата е само 1%.

Табела 5.17 Евалуација на динамичките мерки базирани на шаблонот T1234

Дескриптор	Без QC		Со QC	
	MAP	RP	MAP	RP
T1234_Л-ВолРП	0.76	0.71	0.82	0.78
T1234_Л-ВолПН	<b>0.79</b>	<b>0.73</b>	<b>0.84</b>	<b>0.80</b>
T1234_Л-ВолСПН	0.78	<b>0.73</b>	<b>0.84</b>	0.79
T1234_Л-КТРП	0.69	0.66	0.77	0.74
T1234_Л-КТПН	0.73	0.67	0.79	0.75
T1234_Л-КТСПН	0.73	0.68	0.79	0.75

Кратенки: MAP = усреднета средна прецизност; RP = прецизност на првите R резултантни случаи, каде R е вкупниот број на релевантни случаи; QC = контрола на квалитет; РП = рата на промена; ПН = процентуално намалување; СПН = симетрично процентуално намалување; КД = кортикална дебелина. Дескрипторите се означени со ознака T1234\_X, каде T1234 е ознака за шаблонот генериран со лонгитудинална обработка на временските точки VT1, VT2, VT3 и VT4, а X е векторот од карактеристики што ги содржи карактеристики извлечени на основа на шаблонот T1234.

Споредувајќи ги резултатите од евалуацијата на дескрипторите базирани на шаблоните T1234 и T134, заклучивме дека тие се слични, иако може да се каже дека во

најголемиот број случаи шаблонот T1234 обезбедува мерки што се посоодветни. Всушност, во дел од случаите што ја користат ратата на промена на волумените извлечени на основа на VT1, VT2, VT3, и VT4 од една страна и VT1, VT3, и VT4 од друга страна, добивме иста вредност за прецизноста (за Л-ВолРП и Л-ВолСПН) и 1% подобра за P10 во случај на T134\_Л-ВолРП. Ова се однесува на случаите со QC (табела 5.18). Во експериментите без QC, ситуацијата е слична во случај на дескрипторите Л-ВолПН, Л-ВолСПН, и Л-КТРП, за кои забележавме иста или 1% повисока прецизност во случај на T134 споредено со случајот со четири временски точки. За сите други случаи, динамичките мерки извлечени со користење на снимките од четирите временски точки дадоа подобра прецизност на фиксно ниво.

Табела 5.18 Прецизност на фиксно ниво во случаите со примена на QC

Дескриптор	P1	P5	P10	P20	P30
T123_Л-ВолРП	0.78	0.78	0.77	0.77	0.76
T123_Л-ВолПН	0.76	0.79	0.78	0.78	0.77
T123_Л-ВолСПН	0.79	0.79	0.79	0.78	0.76
T123_Л-КТРП	0.76	0.72	0.71	0.70	0.69
T123_Л-КТПН	0.74	0.74	0.72	0.71	0.70
T123_Л-КТСПН	0.74	0.74	0.73	0.71	0.71
T134_Л-ВолРП	0.84	0.84	0.85	0.83	0.81
T134_Л-ВолПН	0.89	0.87	0.86	0.85	0.83
T134_Л-ВолСПН	0.87	0.87	0.86	0.84	0.83
T134_Л-КТРП	0.78	0.76	0.76	0.76	0.75
T134_Л-КТПН	0.80	0.80	0.79	0.78	0.77
T134_Л-КТСПН	0.78	0.79	0.79	0.79	0.77
T234_Л-ВолРП	0.85	0.80	0.80	0.79	0.78
T234_Л-ВолПН	0.85	0.82	0.81	0.81	0.80
T234_Л-ВолСПН	0.84	0.82	0.81	0.81	0.80
T234_Л-КТРП	0.79	0.74	0.75	0.73	0.73
T234_Л-КТПН	0.80	0.75	0.76	0.75	0.74
T234_Л-КТСПН	0.80	0.75	0.76	0.75	0.74
T1234_Л-ВолРП	0.84	0.85	0.84	0.83	0.82
T1234_Л-ВолПН	0.90	0.88	0.87	0.86	0.84
T1234_Л-ВолСПН	0.90	0.87	0.86	0.85	0.84
T1234_Л-КТРП	0.82	0.80	0.79	0.77	0.77
T1234_Л-КТПН	0.82	0.82	0.81	0.80	0.79
T1234_Л-КТСПН	0.85	0.82	0.81	0.80	0.79

Кратенки: P1 = прецизност на ниво на првиот резултантен случај, P5 = прецизност од првите 5 резултантни случаи, P10 = прецизност од првите 10 резултантни случаи, P20 = прецизност од првите 20 резултантни случаи, P30 = прецизност од првите 30 резултантни случаи, QC = контрола на квалитет.



Во случај кога вклучивме QC, односно кога ги отстранивме сите случаи во кои беа забележани грешки при процесирање, добивме значително подобрување на генералната прецизност од пребарувањето, односно повисоки вредности за MAP. Во однос на евалуацијата базирана на прецизност на фиксно ниво, во случајот на процентуалното намалување или симетричното процентуално намалување на волуменот, што е за 1% повисоко кај T123 без QC или исто кога се користи дескрипторот Л-КТРП извлечен од информациите на временските точки 1, 3 и 4, на ниво на највисоко рангираната снимка при пребарување. Но, опаѓањето на прецизности низ нивоата во овие случаи е многу побрзо кога не се применува QC. Во сите други случаи забележавме подобра прецизност кога е вклучена QC, отколку кога не е.

Табела 5.19 Прецизност на фиксно ниво во случаите без примена на QC

Дескриптор	P1	P5	P10	P20	P30
T123_Л-ВолРП	0.73	0.74	0.73	0.72	0.72
T123_Л-ВолНП	0.81	0.77	0.76	0.74	0.74
T123_Л-ВолСНП	0.81	0.76	0.75	0.74	0.73
T123_Л-КТРП	0.63	0.66	0.65	0.64	0.63
T123_Л-КТНП	0.63	0.68	0.68	0.68	0.67
T123_Л-КТСНП	0.64	0.68	0.68	0.68	0.67
T134_Л-ВолРП	0.78	0.79	0.79	0.78	0.77
T134_Л-ВолНП	0.86	0.84	0.83	0.83	0.82
T134_Л-ВолСНП	0.85	0.83	0.83	0.82	0.82
T134_Л-КТРП	0.78	0.73	0.73	0.73	0.72
T134_Л-КТНП	0.75	0.76	0.76	0.75	0.75
T134_Л-КТСНП	0.76	0.75	0.75	0.75	0.75
T234_Л-ВолРП	0.73	0.77	0.76	0.75	0.75
T234_Л-ВолНП	0.81	0.78	0.78	0.78	0.78
T234_Л-ВолСНП	0.78	0.77	0.78	0.77	0.77
T234_Л-КТРП	0.67	0.68	0.68	0.67	0.66
T234_Л-КТНП	0.72	0.71	0.71	0.70	0.70
T234_Л-КТСНП	0.73	0.70	0.70	0.70	0.69
T1234_Л-ВолРП	0.81	0.81	0.81	0.80	0.80
T1234_Л-ВолНП	0.85	0.84	0.83	0.83	0.82
T1234_Л-ВолСНП	0.87	0.84	0.83	0.83	0.82
T1234_Л-КТРП	0.73	0.73	0.73	0.72	0.72
T1234_Л-КТНП	0.77	0.77	0.77	0.76	0.76
T1234_Л-КТСНП	0.78	0.78	0.77	0.76	0.76

Кратенки: P1 = прецизност на ниво на првиот резултантен случај, P5 = прецизност од првите 5 резултантни случаи, P10 = прецизност од првите 10 резултантни случаи, P20 = прецизност од првите 20 резултантни случаи, P30 = прецизност од првите 30 резултантни случаи, QC = контрола на квалитет.

Од аспект на видот на репрезентацијата, дојдовме до заклучок дека волуменските промени обезбедуваат подобра прецизност од пребарувањето во споредба со промените на кортикалната дебелина (табела 5.14 - табела 5.17) на основа на генералните евалуациски мерки MAP и R-прецизност. Најдобрата вредност за MAP (0.84) всушност ја добивме користејќи го дескрипторот T1234\_Л-ВолНП и T1234\_Л-ВолСНП во експериментите со QC. Дескрипторот T1234\_Л-ВолНП доведе и до најдобра вредност за R-прецизност (0.80). Во експериментите без QC, најдобрата вредност за MAP ја добивме со користење на дескрипторот T1234\_Л-ВолНП, а највисока R-прецизност за дескрипторите T1234\_Л-ВолНП и T1234\_Л-ВолСНП.

Највисока P1 прецизност (0.9) во случаите со QC повторно со употреба на дескрипторот Л-ВолНП и Л-ВолСН, а во случаите кога не вклучивме QC, дескрипторот Л-ВолСНП доведе до најдобра вредност за P1. Овие дескриптори без извлечени користејќи ги информациите од сите временски точки.

Што се однесува до дескрипторите составени од промена на кортикалната дебелина, највисока вредност за MAP од 0.79 добивме за векторите T1234\_Л-КТНП и T1234\_Л-КТСНП. Овие сценарија доведоа и до највисока RP од оние базирани на промената на кортикалната дебелина. Сепак, овие резултати се полоши во споредба со промените на волуменот. Овој заклучок го потврдија и вредностите за прецизноста на фиксни нивоа.

По направената анализа на бројот на селектирани карактеристики може да се забележи дека за сите дескриптори беше селектирано оптимално множество карактеристики со приближно ист број елементи. Сепак, овој број е драстично намален во споредба со оригиналната димензија на дескрипторите. Всушност, 19–21 карактеристики беа селектирани како најрелевантни во најголем дел од случаите за сценаријата базирани на волумен, кои воедно доведоа и до најдобра прецизност на пребарувањето. Кај останатите дескриптори што содржат кортикални карактеристики, 12–14 мерки беа селектирани во најголемиот број случаи.

Направената евалуација од аспект на динамичките мерки дава добар увид во релевантноста и ефикасноста на лонгитудиналните информации што се користат за опишување на случаите при пребарувањето. Во однос на информациите добиени со лонгитудинална обработка на три временски точки, случаите во кои се вклучени подоцнежните временски точки, обезбедуваат подобри резултати. Причината за ова е тоа што подоцните скенирања се направени кога болеста е во понапредна фаза и промените на мозокот се поизразени. Пребарувањето на основа на четири временски точки доведе до генерално подобрување во споредба со случаите базирани на три временски точки. Ова е логично затоа што информациите добиени од шаблонот добиен со користење на повеќе временски точки е постабилен [22]. Сепак, забележавме споредливи резултати со сценаријата базирани на шаблонот T134. Веруваме дека еднаквото временско растојание меѓу временските точки, заедно со присуството на подоцнежните снимки, ги прават информациите базирани на TP1, TP3 и TP4 посоодветни од другите информации базирани на три временски точки и се споредливи со оние добиени со користење на сценаријата со четирите временски точки. Така, во ситуација кога времето за обработка или бројот на снимки се ограничени, препорачуваме да се користат информации од временски точки

на еднакво растојание со присуство на снимките кога болеста е во понапредна фаза. Кога не постојат вакви ограничувања, препорачуваме да се користат што е можно повеќе временски точки со цел да се обезбедат порелевантни и попрецизни мерки.

При изборот дали да се користат лонгитудиналните промени на волуменот или кортикалната дебелина, експериментите покажуваат дека промените базирани на волуменот се супериорни. Тие на глобално ниво обезбедуваат подобри резултати од пребарувањето. Според добиените резултати, препорачуваме да се користат процентуалното намалување или симетричното процентуално намалување заради нивната способност ефикасно и прецизно да го опишат развојот на болеста. Дополнително, алгоритмот за селекција на карактеристики овозможува значително намалување на димензијата на дескрипторот, што го прави процесот на пребарување поефикасен. Неминовно е да се нагласи дека меѓу најчесто автоматски селектираните карактеристики со овој алгоритам, ги идентификувавме промените во мозочните структури на кои, според литературата, болеста има најголемо влијание. Меѓу нив се промените во волуменот на латералните комори, роговите на латерални комори, третата комора, хипокампусот, левиот дел од амигдалата, енторхиалниот кортекс, парахипокампусот.

Потоа направивме и комбинација на динамичките карактеристики. Експерименталните резултати се дадени во табела 5.20. За поголема прегледност, во табелата се дадени и резултатите од пребарувањето добиени на основа на посебните дескриптори.

Табела 5.20 Резултати од евалуацијата на комбинацијата од дескрипторите базирани на динамички мерки

МАР	Волумен	Кортикална дебелина	Волумен + кортикална дебелина
Рата на промена	0.82	0.77	0.82
Процентуално намалување	0.84	0.79	0.84
Симетрично процентуално намалување	0.84	0.79	0.84
Сите	0.84	0.79	0.84

Кратенки: МАР – усреднета средна прецизност

Табела 5.21 Детални резултати од евалуацијата на комбинацијата од динамичките мерки

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
Л-ВолРП	0.78	0.84	0.85	0.84	0.84	0.83	0.82
Л-ВолПН	0.79	0.90	0.88	0.87	0.86	0.86	0.84
Л-ВолСПН	0.79	0.90	0.87	0.86	0.86	0.85	0.84
Л-ВолСите	0.79	0.89	0.87	0.86	0.86	0.85	0.84
Л-КДРП	0.74	0.82	0.80	0.79	0.78	0.77	0.77
Л-КДПН	0.75	0.82	0.82	0.81	0.81	0.80	0.79
Л-КДСПН	0.75	0.85	0.82	0.81	0.80	0.80	0.79
Л-КДСите	0.75	0.84	0.82	0.81	0.80	0.80	0.79
Л-ВолРП+КДРП	0.78	0.88	0.86	0.84	0.84	0.83	0.82
Л-ВолПН+КДПН	0.79	0.88	0.88	0.86	0.85	0.85	0.84
Л-ВолСПН+КДСПН	0.79	0.89	0.87	0.86	0.85	0.85	0.84
Л-СитеДинамички	0.79	0.89	0.88	0.86	0.85	0.85	0.84

Од добиените резултати може да се забележи дека со комбинирањето на динамичките мерки не се добива значително подобрување на резултатите. Највисока вредност за прецизноста се добива кога дескрипторот е составен од процентуалното намалување и симетричното процентуално намалување на волуменот, како и на конкатенираните дескриптори од ПН и СПН на мерките за волуменот и кортикалната дебелина. Истата вредност за MAP се доби и со конкатенација на сите лонгитудинални промени на волуменот и воопшто на сите динамички мерки. Овие заклучоци ги потврдуваат и деталните резултати прикажани во табела 5.21.

Имајќи предвид дека со конкатенацијата се зголемува димензијата на дескрипторот, а според резултатите со неа не се доби значително подобрување, од динамичките мерки препорачуваме да се користат процентуалното намалување и симетричното намалување на волуменот на мозочните структури. Со употреба на ваков дескриптор за опишување на медицинските случаи при пребарување, како резултат се добиваат случаи што имаат сличен прогрес на болеста и степенот до кој таа се развила.

### **5.3 Комбинација на статички и динамички карактеристики**

#### **5.3.1 Експериментални поставувања**

Евидентно е дека статичките и динамичките карактеристики репрезентираат различни аспекти од снимките. Додека статичките ја репрезентираат состојбата на пациентот во даден временски момент од испитувањето, динамичките го рефлектираат прогресот на болеста. Меѓутоа, не смее да се занемари ниту еден од овие аспекти. Бидејќи се работи за комплексно заболување, а со цел да покриеме што повеќе аспекти карактеристични за него, направивме комбинација од различните видови информации. Да утврдиме дали тие се надополнуваат, евалуирајме комбинации од сценаријата базирани на статички и динамички мерки со конкатенација на векторите од карактеристики. При тоа ги евалуирајме сценаријата кои според направените експерименти во претходните фази дадоа најдобри/најефикасни резултати и тоа:

- СД1-Вол34+КД34+ВолПН – конкатенирани мерки за волуменот и кортикалната дебелина од третата и четвртата временска точка и процентуалното намалување на волуменот;
- СД2-Вол34+КД34+ВолСПН – конкатенирани мерки за волуменот и кортикалната дебелина од третата и четвртата временска точка и симетричното процентуално намалување на волуменот;
- СД3-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD – конкатенирани мерки за волуменот и кортикалната дебелина од третата и четвртата временска точка, процентуалното намалување на волуменот и индексот SPARE-AD;
- СД4-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD – конкатенирани мерки за волуменот и кортикалната дебелина од третата и четвртата временска точка, симетричното процентуално намалување на волуменот и индексот SPARE-AD;

### 5.3.2 Експериментални прашања

Евалуацијата направена во овој дел има за цел да одговори на прашањата:

1. Дали комбинацијата од статички и динамички мерки доведува до подобрување на прецизноста на пребарувањето?
2. Дали комбинацијата од статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD доведува до подобрување на прецизноста на пребарувањето?

### 5.3.3 Резултати и дискусија

Во табела 5.22 се презентирани резултатите од евалуацијата на комбинираниите дескриптори базирани на статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD. Во оваа табела се прикажани резултатите на основа на вредноста на MAP, додека деталните резултати за R-прецизноста и прецизноста на фиксно ниво се дадени во табела 5.23. Според добиените резултати од евалуацијата, може да се заклучи дека комбинацијата доведува до подобрување во сите случаи. Всушност, најдобрата прецизност што воопшто ја достигнавме во истражувањето се добива кога снимките ги опишавме со статички мерки за волуменот и кортикалната дебелина од последните две временски точки (третата и четвртата), процентуалното намалување или симетричното процентуално намалување и индексот SPARE-AD. Вредноста на MAP во овој случај е 0.88.

Табела 5.22 Евалуација на комбинацијата од статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD на основа на MAP

Дескриптор	MAP
СД1-Вол34+КД34+ВолПН	0.87
СД2-Вол34+КД34+ВолСПН	0.87
СД3-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD	0.88
СД4-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD	0.88

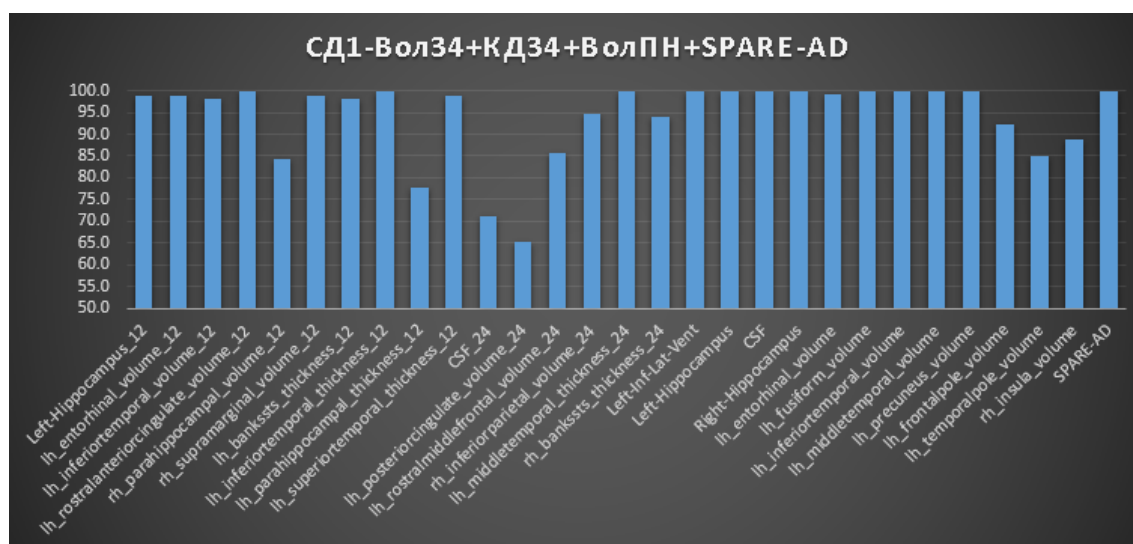
Табела 5.23 Евалуација на комбинацијата од статички, динамички мерки и индексот SPARE-AD – детални резултати

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P25	P30
СД1-Вол34+КД34+ВолПН	0.83	0.90	0.91	0.90	0.89	0.89	0.88	0.87
СД1-Вол34+КД34+ВолСПН	0.83	0.90	0.90	0.90	0.89	0.88	0.88	0.87
СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD	0.83	0.90	0.91	0.91	0.90	0.90	0.89	0.88
СД1-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD	0.83	0.91	0.91	0.90	0.90	0.89	0.89	0.88

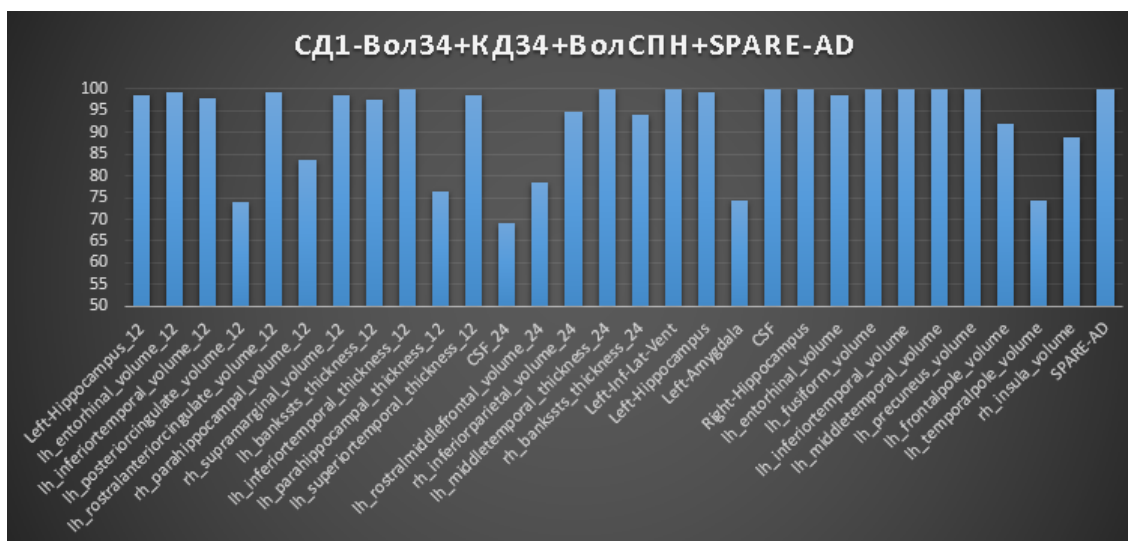
Дополнително, ја пресметавме фреквенцијата на селекција на карактеристиките во двата случаи. Графичкиот приказ за карактеристиките што се селектирани повеќе од 50% за пребарувањето што се базира на дескрипторот СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD е дадено на Слика 5.3. Кога снимките ги опишавме со дескрипторот СД1-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD, најчесто селектираните мерки се прикажани на

Слика 5.4. Интересно е да се забележи дека покрај познатите маркери за АБ, индексот SPARE-AD е селектиран во сите случаи и во двете сценарија. Покрај тоа, повеќето статички и динамички карактеристики со најголема честота на избирање се од левата хемисфера. Целосен приказ на фреквенцијата со која се селектирани карактеристиките е дадена во поглавјето Додаток А во табела А.4. Бројот на карактеристики во оптималните дескриптори во најголемиот број случаи беше 31-33 и во двете сценарија.

Подобрувањето на прецизноста од пребарувањето што се добива со комбинација на статичките и динамичките мерки и индексот SPARE-AD може да се објасни со различните аспекти кои ги опишуваат тие. Имено, индексот SPARE-AD ефикасно и прецизно ја опишува структурната промена во мозокот на пациентот предизвикана од болеста добиена на основа на првата направена снимка за пациентот. Всушност овој индекс ја рефлектира раната фаза на болеста. Потоа комбинацијата од статичките мерки за волуменот и кортикалната дебелина на мозочните структури (кои претходно покажавме дека се надополнуваат) во третата и четвртата временска точка ги опишуваат промените во мозокот во фиксни временски точки (статична состојба) кога болеста е во понапредна фаза. На крај целосниот прогрес на болеста и степенот до кој таа се развила (динамички аспект) е опишан со процентуалното намалување (односно симетричното процентуално намалување) на волуменот на мозочните структури што се покажаа како супериорни динамички индикатори при пребарувањето. Спојувањето на сите овие аспекти во еден дескриптор го прави истиот сеопфатен и моќен во опишување на медицинскиот случај на основа на снимки од МР и со тоа доведува до највисока прецизност на пребарувањето. Ваквиот дескриптор всушност овозможува пребарувањето да се сведе на добивање на случаи што имаат најсличен шаблон на атрофија на структури зафатени од болеста во нејзината рана фаза, најслични анатомска состојба на мозокот со развојот на болеста (во подоцните временски моменти) и најслична динамика на развој на болеста (промена во мозочната структура) со случајот што се задава како прашање.



Слика 5.2 Најчесто селектираните карактеристики што се избрани во повеќе од 50% од случаите во случај кога се користи дескрипторот СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD. Честотата на селекција е изразена во проценти.



Слика 5.2 Најчесто селектираните карактеристики што се избрани во повеќе од 50% од случаите во случај кога се користи дескрипторот СД1-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD. Честотата на селекција е изразена во проценти.

## 5.4 Некомплетни податоци

### 5.4.1 Експериментални поставувања

Во ова поглавје се прикажани резултатите од евалуацијата направена во врска со некомплетни податоци. Според предложената стратегија, за репрезентацијата на снимките од пациентите што не се комплетни, користевме динамички мерки извлечени по лонгитудиналната обработка и генерирањето на шаблон само од достапните снимки. Во тој контекст ги дефиниравме двете најкарактеристични и најчесто застапени сценарија и едно референтно:

- M1 – од  $x\%$  случајно избрани пациенти се отстранети снимките во BT2, каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ , задржувајќи најмалку 50% пациенти со достапни снимки за сите временски точки.
- M2 – од  $x\%$  случајно избрани пациенти се отстранети снимките во BT4, каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ , задржувајќи најмалку 50% пациенти со достапни снимки за сите временски точки.
- M3 – се користи како референтно сценарио. Достапни се сите четири временски точки за сите пациенти.

Карактеристично за овие сценарија е тоа што и двете ја содржат првата временска точка. Во клиничка средина ова е најчесто случај бидејќи се работи за снимка направена при првата посета на медицинска установа и во најголем број од случаите е достапна и со добар квалитет. Не го евалуиравме сценариото во кое недостасува третата временска точка, затоа што при лонгитудиналната обработка на останатите достапни снимки во

ваков случај се јавуваше грешка што бараше мануелни интервенции во обработката или исклучување на случаите со цел да се задржи целосно автоматизираната обработка. Друга карактеристика на M1 и M2 е тоа што временските точки што се достапни се наоѓаат на исто временско растојание (12 месеци за M1, односно шест месеци за M2). Дополнително, само едното ја содржи временската точка што е најоддалечена од првата посета на лекар, што според претходните експерименти има влијание на резултатите од пребарувањето.

Бидејќи се работи за случаен избор на пациентите за кои недостасува временска точка, а со цел да добиеме репрезентативни резултати, направивме по десет повторувања на случајниот избор на пациенти кај кои ќе недостасуваат снимки. Потоа пресметавме средна вредност на прецизноста за секое од направените десет повторувања. Резултатите од пребарувањето базирани на овие сценарија се споредени со резултатите од пребарувањето низ комплетното множество од сите четири временски точки (M3).

#### **5.4.2 Експериментални прашања**

Направената евалуација има за цел да се одговори на следново прашање:

1. Како влијае недостатокот од една снимка во различна временска точка на резултатите од пребарувањето во однос на целосно комплетни податоци?
2. Дали временската точка во која снимката недостасува влијае на резултатите од пребарувањето?
3. Како се менува прецизноста на пребарувањето со зголемување на бројот на пациентите со некомплетни податоци?

#### **5.4.3 Резултати и дискусија**

Ова поглавје ги содржи резултатите од евалуацијата на сценаријата поврзани со податоците што недостасуваат. Од страна на дескрипторите, ги прикажуваме само лонгитудиналните промени на волумените на кортикалните и поткортикалните региони, бидејќи во претходните евалуации доведоа до подобри резултати споредено со лонгитудиналните промени на кортикалната дебелина. Во табела 5.24 се дадени резултатите поврзани со сценариото M1 за различен процент пациенти кај кои недостасува снимка од временската точка 2. Графичкиот приказ на овие резултати е прикажан на Слика 5.3.

Што се однесува до евалуацијата на сценариото M2 за различен процент пациенти кај кои недостасува снимка од временската точка 4, резултатите се прикажани во табела 5.25, а нивниот графичкиот приказ на Слика 5.4.

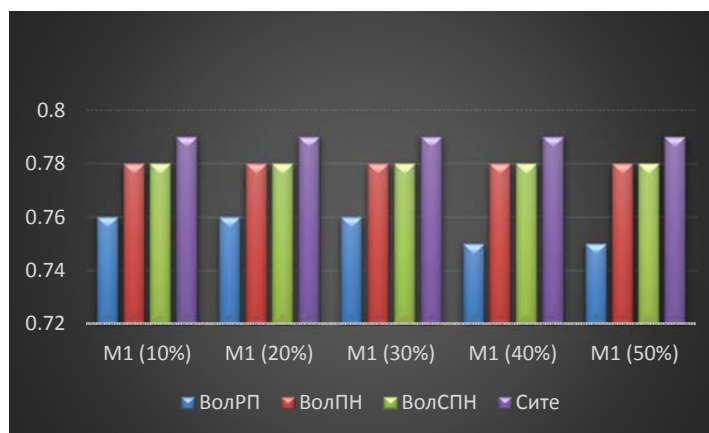
Од направената евалуација може да се забележи дека резултатите зависат од временската точка што одговарана на снимката што недостасува. Всушност, во однос на првото множество, алгоритмот одлично се справува со податоците што недостасуваат. Ратата на промена ја има истата вредност како и кога се комплетни податоците кога бројот на пациенти со некомплетни податоци е не поголем од 30% од вкупниот број пациенти во испитуваното множество. Вредноста на процентуалното намалување и симетричното процентуално намалување останува константна со зголемувањето на



бројот на пациенти со некомплетни снимки, што ги прави стабилни карактеристики, погодни во случај на некомплетни податоци. Меѓутоа, треба да се нагласи дека процентуалното намалување доведе до 1% намалување на вредноста на MAP во споредба со случајот кога множеството е со комплетни податоци. Комбинацијата од сите рати доведе до најдобар резултат во смисла на MAP. И во овој случај вредноста на MAP не се менува и покрај зголемувањето на бројот на пациентите со некомплетни податоци до 50% и е иста со соодветната вредност во случај на целосно комплетно множество.

Табела 5.24 Пребарување низ некомплетни податоци, каде недостасува снимка од BT2 кај  $x\%$  од пациентите каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ .

Средна вредност за MAP од 10 повторувања	M1 (10%)	M1 (20%)	M1 (30%)	M1 (40%)	M1 (50%)	M3
ВолРП	0.76	0.76	0.76	0.75	0.75	0.76
ВолПН	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.79
ВолСПН	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78
Сите	0.79	0.79	0.79	0.79	0.79	0.79

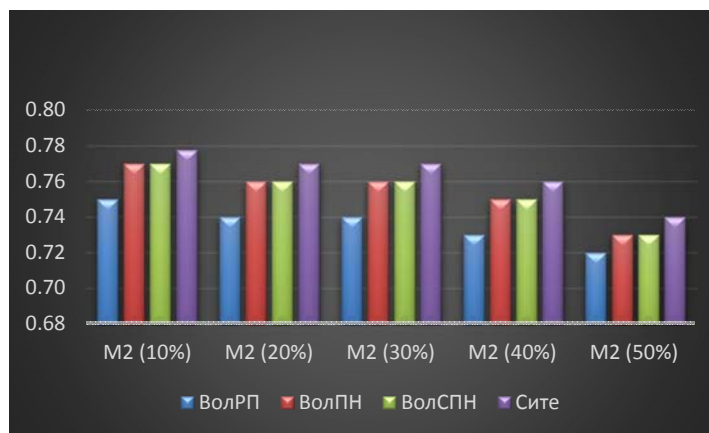


Слика 5.3 Графички приказ на прецизноста на пребарувањето (изразена преку MAP) кај пациенти за кои недостасува снимката во BT2 кај  $x\%$  од пациентите каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . Прикажана е средната вредност на MAP од 10 повторувања на случаен избор на пациентите со некомплетни податоци.

Табела 5.25 Пребарување низ некомплетни податоци, каде недостасува снимка од BT4 кај  $x\%$  од пациентите каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ .

Средна вредност за MAP од 10 повторувања	M2 (10%)	M2 (20%)	M2 (30%)	M2 (40%)	M2 (50%)	M3
ВолРП	0.75	0.74	0.74	0.73	0.72	0.76
ВолПН	0.77	0.76	0.76	0.75	0.73	0.79
ВолСПН	0.77	0.76	0.76	0.75	0.73	0.78
Сите	0.78	0.77	0.77	0.76	0.74	0.79

Во однос на второто сценарио, може да се забележи намалување на вредноста на MAP за 1-2% со зголемување на бројот на пациенти со некомплетни податоци до 50%. Дури и со 10% пациенти со некомплетни податоци, во овој случај се забележува намалување на прецизноста. Со зголемување на овој процент на 20, повторно има намалување на прецизноста за 1%, но, таа останува иста кога бројот на пациенти кај кои недостасува снимка е 30%. Потоа повторно следува намалување на вредноста на MAP. Повторно комбинацијата од сите рати доведува до најдобри резултати, а од посебните дескриптори најдобри се тие базирани на процентуално намалување и симетрично процентуално намалување (со исти соодветни вредности за MAP).



Слика 5.4 Графички приказ на прецизноста на пребарувањето (изразена преку MAP) кај пациенти за кои недостасува снимката во BT4 кај  $x\%$  од пациентите каде  $x \in \{10, 20, 30, 40, 50\}$ . Прикажана е средната вредност на MAP од 10 повторувања на случаен избор на пациентите со некомплетни податоци.

Според направената евалуација, заклучоците до кои дојдовме при евалуација на дескрипторите се рефлектираат и во способноста за справување со податоци што недостасуваат. Имено, присуството на временска точка што е временски пооддалечена од првата посета на медицинска установа, ги прави карактеристиките порелевантни и постабилни. Всушност, способноста на алгоритмот да се справи со некомплетни податоци при пребарувањето во голема мера е поврзано со лонгитудиналната обработка на снимките, односно од стабилноста и релевантноста на резултатите од лонгитудиналната обработка користејќи ги достапните точки. Имено, според претходното истражување беше заклучено дека карактеристики извлечени од временските точки 1, 3 и 4 се понадежни и доведуваат до поголема прецизност во споредба со тие извлечени на основа на временските точки 1, 2 и 3. Тоа директно се рефлектираше и на сценаријата со некомплетни резултати.

## Глава 6

### Заклучок

Во докторската дисертација беше истражувано пребарување на медицински случаи на основа на снимки од магнетна резонанција за АБ. За таа цел направивме истражување во насока на наоѓање релевантна и ефикасна репрезентација на снимките. Фокусот особено го ставивме на пребарување на основа на лонгитудинални податоци заради прогресивната природа на болеста.

Истражувањата ги насочивме кон алтернативен пристап за извлекување на карактеристики што ќе овозможат репрезентација во даден временски момент, но соодветно ќе го рефлектираат и прогресот на болеста. Во таа смисла, направивме евалуација на репрезентацијата базирана на мерки за волуменот на мозочните структури и кортикалната дебелина. Ја истражувавме и репрезентацијата базирана на просторен шаблон за абнормалност што е погоден за рано откривање на болеста. Како резултат на направената евалуација во овој дел, дадовме одговор на прашањата кои од мерките најсоодветно и најефикасно ги репрезентираат снимките од првата посета на пациентот на медицинска установа. Од аспект на РОИ-базираните мерки, комбинацијата од волуменот на кортикалните и поткортикалните мозочни структури и кортикалната дебелина доведе до највисока прецизност. Се работи за комплементарни мерки што ја опишуваат промената во структурата на мозокот како резултат на болеста и затоа нивната комбинација го опишува пациентот подобро од секој од двата вида мерки посебно. Меѓутоа, индексот SPARE-AD доведе до дополнително подобрување на резултатите од пребарувањето. Имено, тој го детектира и опишува шаблонот карактеристичен за атрофија на мозочните структури предизвикана од болеста на основа на волуменот на регионите во мозокот. Во комбинација со кортикалната дебелина што дополнително дава информација и за промените што настануваат од тој аспект, доведе до најдобри резултати добиени со користење на информациите од првата временска точка. Комбинацијата со волуменот на посебните региони и индексот SPARE-AD не резултираше во значително подобрување. Причина за тоа може да биде тоа што самиот индекс веќе носи информација поврзана со волуменот на мозочните структури. Треба да се нагласи дека дескрипторот базиран само на индексот доведе до прецизност што е 1% помала од таа добиена со комбинација на индексот со кортикалната дебелина. Во првиот случај тој е составен само од еден елемент, индексот SPARE-AD, а во вториот осум карактеристики. Според тоа, ако димензијата на дескрипторот е ограничување, тогаш препорачуваме употреба на дескриптор составен исклучиво од индексот SPARE-AD. Направената евалуација во овој дел покажа дека воведувањето на селекција на карактеристики со употреба на алгоритамот базиран на корелација (CFS) значително ги

подобрува резултатите од пребарувањето и дополнително ја намалува димензијата на дескрипторот. Резултатите што при тоа ги добивме се подобри и поефикасни во споредба со другите истражувања во областа. Методите што ги користиме за опишување на снимките од МР во една временска точка при пребарувањето, овозможуваат во листата од снимки што се добива како резултат на пребарувањето повисоко да се рангирани оние случаи со најсличен шаблон на атрофија на мозокот кога болеста е во рана фаза, односно при првата посета на пациентот на медицинска установа.

Од аспект на лонгитудиналната репрезентација, направивме евалуација на статички и динамички карактеристики, како и нивна комбинација. Цента на ваквата репрезентација беше да се вклучи и временскиот фактор, односно промената во мозочните структури што е резултат на болеста од различен аспект и тоа: состојба во различни моменти од периодот на следење на пациентите (статичка состојба) и развојот на болеста изразен преку динамичките мерки. Во овој дел направивме евалуација не само на релевантноста на овие карактеристики, туку и на нивната способност да ја опишат состојбата на пациентот кога се достапни снимки во различен временски момент. Дополнително ги анализиравме и селектираните карактеристики. Резултатите од направените експерименти покажаа дека репрезентацијата што се базира на лонгитудинални податоци е посоодветна и подобро го опишува овој вид на снимки во споредба со дескрипторот генериран со податоци само од првата временска точка. Всушност, употребата на информации од последните временски точки како за статичките, така и за динамичките карактеристики доведува до попрецизно пребарување. Ова е оправдано бидејќи како што болеста напредува, така се поизразени структурните промени што ние ги користиме за генерирање на дескрипторите. Волуменот на структурите вообичаено е супериорен во однос на кортикалната дебелина. За статичките мерки комбинацијата од волумен и кортикална дебелина од последните временски точки доведува до најдобри резултати. Од аспект на динамичките мерки, употребата на снимки од повеќе временски точки или снимки што се направени на приближно исто временско растојание или се временски пооддалечени од првата посета на лекар, доведува до постабилни и порелевантни карактеристики, а со тоа и до поголема прецизност.

Со цел да опфатиме повеќе аспекти за опишување на состојбата на пациентите предизвикана од болеста, направивме комбинација од најрелевантните статички и динамички мерки и индексот SPARE-AD. Со комбинацијата од мерките за волумен на кортикалните и поткортикалните региони и кортикалната дебелина од последните две достапни временски точки (третата и четвртата), процентуалното намалување (или симетричното процентуално намалување) на волуменот и индексот SPARE-AD што во претходната евалуација доведоа до најпрецизни/најефикасни резултати, ја добивме и највисоката прецизност на пребарувањето генерално. Причина за ваквиот резултат е тоа што со индексот SPARE-AD се опишува состојбата на мозокот во раната фаза на болеста односно при првата посетана медицинска установа, комбинацијата од статичките мерки за волумен и кортикална дебелина на мозочните структури во третата и четвртата временска точка ги опишуваат промените во мозокот во фиксни временски точки (статична состојба) кога болеста е во понапредна фаза, а прогресот на болеста и степенот

до кој таа се развила е опишан со динамичките мерки процентуалното намалување (односно симетричното процентуално намалување) на волуменот на мозочните структури. На ваков начин генериравме сеопфатна репрезентација на медицинските случаи базирана на информациите добиени од лонгитудиналните снимки. Ова го постигнавме со релативно мала димензија на дескрипторот, 31-33 елементи во најголем дел од случаите.

Овој начин на репрезентација всушност овозможува пребарувањето да се сведе на добивање на случаи што имаат најсличен шаблон на атрофија на структурите зафатени од болеста во нејзината рана фаза, најслична анатомска состојба на мозокот со развојот на болеста (во подоцните временски моменти) и најслична динамика на развој на болеста (промена во мозочната структура) со случајот што се задава како прашање.

Може да се каже дека мерките за волумен се супериорни во споредба со кортикалната дебелина во поглед и на статичките и на динамичките мерки во една или повеќе временски точки. Покрај тоа, треба да се нагласи дека карактеристиките кои беа автоматски селектирани со употреба на алгоритмот за селекција, според литературата се значајни индикатори за АБ. Дополнително, интересно е тоа што во поголем број од случаите, мерките од левата хемисфера беа позастапени во оптималното подмножество карактеристики од дескрипторот, определено од страна на алгоритмот CFS. Ова може да значи дека болеста има поголемо влијание или побрзо се шири во левата хемисфера. Сепак, со цел да се потврди ова, потребано е да се направи дополнително истражување.

Некомплетноста на податоците е сериозен проблем што се јавува кај употребата на лонгитудинални податоци. За таа цел направивме евалуација на решението на проблемот што го предложивме. Евалуацијата ја направивме на основа на неколку најкарактеристични и најзастапени сценарија во кои недостасуваше една временска точка. Дополнително, го менувавме и процентот на пациенти со некомплетни податоци. Од направените експерименти добивме доста надежни резултати. Заклучивме дека справувањето со некомплетните податоци користејќи го овој метод зависи од обработката на достапните податоци, односно на која временска точка одговара снимката што недостасува, на кое временско растојание се правени снимките и дали се достапни снимки од временски точки што се временски пооддалечени од првата посета на медицинска установа. Сепак, процентуалното намалување и симетричното процентуално намалување, како и комбинацијата од сите динамички мерки покажаа голема стабилност посебно ако се достапни снимки што се направени кога болеста е во понапредна фаза.

Нашата идна работа се состои во понатамошно учење на карактеристиките користејќи длабоки невронски мрежи и развој на архитектури од вакви мрежи во лонгитудинална насока. Дополнително, ќе го истражуваме ваквиот пристап и за справување со податоци што недостасуваат. На ваков начин се очекува да се подобри релевантноста на репрезентациите на уште повисоко ниво. Ќе направиме истражување и во насока на справување со пациенти кои во текот на испитувањето преминуваат од една во друга дијагностичка категорија.

## Додаток А

Листа на ознаки за регионите добиени по кортикалното парцелирање и поткортикалната сегментација, како и видот на материјата што ги исполнува со употреба на софтверскиот пакет FreeSurfer

Табела А.1 Ознаки за регионите добиени по кортикалното парцелирање и поткортикалната сегментација, како и видот на материјата што ги исполнува

Вид на материја	Код
непознато	0
кортекс	1
поткортикална сива маса	2
бела маса	3
цереброспинална течност	4
глава	5

Број	Ознака	Код	Број	Ознака	Код
0	Unknown	0	1014	ctx-lh-medialorbitofrontal	1
2	Left-Cerebral-White-Matter	3	1015	ctx-lh-middletemporal	1
4	Left-Lateral-Ventricle	4	1016	ctx-lh-parahippocampal	1
5	Left-Inf-Lat-Vent	4	1017	ctx-lh-paracentral	1
7	Left-Cerebellum-White-Matter	3	1018	ctx-lh-parsopercularis	1
8	Left-Cerebellum-Cortex	2	1019	ctx-lh-parsorbitalis	1
10	Left-Thalamus-Proper	2	1020	ctx-lh-parstriangularis	1
11	Left-Caudate	2	1021	ctx-lh-pericalcarine	1
12	Left-Putamen	2	1022	ctx-lh-postcentral	1
13	Left-Pallidum	2	1023	ctx-lh-posteriorcingulate	1
14	3rd-Ventricle	4	1024	ctx-lh-precentral	1
15	4th-Ventricle	4	1025	ctx-lh-precuneus	1
16	Brain-Stem	3	1026	ctx-lh-rostralanteriorcingulate	1
17	Left-Hippocampus	2	1027	ctx-lh-rostralmiddlefrontal	1
18	Left-Amygdala	2	1028	ctx-lh-superiorfrontal	1
24	CSF	4	1029	ctx-lh-superiorparietal	1
26	Left-Accumbens-area	2	1030	ctx-lh-superiortemporal	1
28	Left-VentralDC	3	1031	ctx-lh-supramarginal	1
30	Left-vessel	4	1032	ctx-lh-frontalpole	1
31	Left-choroid-plexus	4	1033	ctx-lh-temporalpole	1
41	Right-Cerebral-White-Matter	3	1034	ctx-lh-transversetemporal	1
43	Right-Lateral-Ventricle	4	1035	ctx-lh-insula	1
44	Right-Inf-Lat-Vent	4	2001	ctx-rh-bankssts	1

46	Right-Cerebellum-White-Matter	3	2002	ctx-rh-caudalanteriorcingulate	1
47	Right-Cerebellum-Cortex	2	2003	ctx-rh-caudalmiddlefrontal	1
49	Right-Thalamus-Proper	2	2005	ctx-rh-cuneus	1
50	Right-Caudate	2	2006	ctx-rh-entorhinal	1
51	Right-Putamen	2	2007	ctx-rh-fusiform	1
52	Right-Pallidum	2	2008	ctx-rh-inferiorparietal	1
53	Right-Hippocampus	2	2009	ctx-rh-inferiortemporal	1
54	Right-Amygdala	2	2010	ctx-rh-isthmuscingulate	1
58	Right-Accumbens-area	2	2011	ctx-rh-lateraloccipital	1
60	Right-VentralDC	3	2012	ctx-rh-lateralorbitofrontal	1
62	Right-vessel	4	2013	ctx-rh-lingual	1
63	Right-choroid-plexus	4	2014	ctx-rh-medialorbitofrontal	1
72	5th-Ventricle	4	2015	ctx-rh-middletemporal	1
80	non-WM-hypointensities	2	2016	ctx-rh-parahippocampal	1
85	Optic-Chiasm	3	2017	ctx-rh-paracentral	1
130	Air	5	2018	ctx-rh-parsopercularis	1
165	Skull	5	2019	ctx-rh-parsorbitalis	1
172	Vermis	2	2020	ctx-rh-parstriangularis	1
174	Pons	3	2021	ctx-rh-pericalcarine	1
257	CSF-ExtraCerebral	4	2022	ctx-rh-postcentral	1
258	Head-ExtraCerebral	5	2023	ctx-rh-posteriorcingulate	1
1001	ctx-lh-bankssts	1	2024	ctx-rh-precentral	1
1002	ctx-lh-caudalanteriorcingulate	1	2025	ctx-rh-precuneus	1
1003	ctx-lh-caudalmiddlefrontal	1	2026	ctx-rh-rostralanteriorcingulate	1
1005	ctx-lh-cuneus	1	2027	ctx-rh-rostralmiddlefrontal	1
1006	ctx-lh-entorhinal	1	2028	ctx-rh-superiorfrontal	1
1007	ctx-lh-fusiform	1	2029	ctx-rh-superiorparietal	1
1008	ctx-lh-inferiorparietal	1	2030	ctx-rh-superiortemporal	1
1009	ctx-lh-inferiortemporal	1	2031	ctx-rh-supramarginal	1
1010	ctx-lh-isthmuscingulate	1	2032	ctx-rh-frontalpole	1
1011	ctx-lh-lateraloccipital	1	2033	ctx-rh-temporalpole	1
1012	ctx-lh-lateralorbitofrontal	1	2034	ctx-rh-transversetemporal	1
1013	ctx-lh-lingual	1	2035	ctx-rh-insula	1

Комплетни детални резултати од евалуацијата на комбинација од статичките карактеристики се дадени во табела А.2 (без примена на QC) и табела А.3 (со примена на QC).

Табела А.2 Детални резултати од евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка без примена на QC.

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
Л-ВТ1-вол	0.719	0.816	0.813	0.806	0.806	0.805	0.798
Л-ВТ1-кд	0.692	0.798	0.794	0.786	0.784	0.778	0.768
Л-ВТ1-вол+кд	0.735	0.820	0.834	0.826	0.817	0.813	0.812
Л-ВТ2-вол	0.729	0.839	0.844	0.836	0.827	0.818	0.809
Л-ВТ2-кд	0.703	0.831	0.795	0.795	0.787	0.781	0.776
Л-ВТ2-вол+кд	0.742	0.839	0.839	0.834	0.834	0.831	0.823
Л-ВТ1+ВТ2-вол	0.740	0.820	0.833	0.834	0.826	0.823	0.816
Л-ВТ1+ВТ2-кд	0.711	0.820	0.802	0.792	0.789	0.788	0.782
Л-ВТ1+ВТ2-вол+кд	0.744	0.820	0.834	0.834	0.830	0.826	0.822
Л-ВТ3-вол	0.752	0.835	0.858	0.849	0.844	0.840	0.831
Л-ВТ3-кд	0.725	0.809	0.827	0.822	0.819	0.819	0.815
Л-ВТ3-вол+кд	0.768	0.839	0.854	0.851	0.852	0.855	0.851
Л-ВТ1+ВТ3-вол	0.736	0.820	0.831	0.824	0.825	0.820	0.817
Л-ВТ1+ВТ3-кд	0.702	0.820	0.787	0.791	0.784	0.777	0.777
Л-ВТ1+ВТ3-вол+кд	0.751	0.843	0.838	0.829	0.829	0.829	0.827
Л-ВТ2+ВТ3-вол	0.746	0.843	0.850	0.845	0.837	0.831	0.827
Л-ВТ2+ВТ3-кд	0.734	0.824	0.815	0.823	0.824	0.822	0.815
Л-ВТ2+ВТ3-вол+кд	0.762	0.858	0.858	0.848	0.846	0.847	0.844
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-вол	0.750	0.835	0.843	0.842	0.837	0.831	0.824
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-кд	0.736	0.828	0.831	0.825	0.822	0.818	0.812
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-вол+кд	0.762	0.835	0.847	0.848	0.845	0.845	0.842
Л-ВТ4-вол	0.767	0.865	0.856	0.844	0.847	0.845	0.841
Л-ВТ4-кд	0.745	0.809	0.843	0.834	0.830	0.831	0.827
Л-ВТ4-вол+кд	0.778	0.869	0.862	0.865	0.860	0.857	0.852
Л-ВТ1+ВТ4-вол	0.760	0.835	0.852	0.845	0.841	0.839	0.834
Л-ВТ1+ВТ4-кд	0.744	0.813	0.831	0.833	0.831	0.828	0.822
Л-ВТ1+ВТ4-вол+кд	0.773	0.846	0.857	0.858	0.855	0.852	0.848
Л-ВТ2+ВТ4-вол	0.759	0.843	0.855	0.854	0.848	0.845	0.837
Л-ВТ2+ВТ4-кд	0.747	0.824	0.825	0.832	0.830	0.826	0.819
Л-ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.772	0.824	0.861	0.863	0.859	0.857	0.850
Л-ВТ3+ВТ4-вол	0.767	0.839	0.852	0.850	0.849	0.850	0.845
Л-ВТ3+ВТ4-кд	0.750	0.846	0.846	0.845	0.848	0.845	0.837
Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.778	0.835	0.854	0.857	0.860	0.860	0.857
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол	0.761	0.813	0.848	0.852	0.846	0.843	0.836
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-кд	0.748	0.858	0.831	0.834	0.833	0.829	0.824
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.770	0.835	0.861	0.858	0.858	0.855	0.850
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-вол	0.766	0.850	0.859	0.854	0.843	0.842	0.840
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-кд	0.750	0.843	0.830	0.835	0.836	0.837	0.831
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.776	0.861	0.861	0.854	0.854	0.859	0.857
Л-ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол	0.767	0.839	0.856	0.858	0.851	0.848	0.845
Л-ВТ3+ВТ3+ВТ4-кд	0.746	0.843	0.831	0.843	0.842	0.835	0.831
Л-ВТ4+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.775	0.861	0.855	0.861	0.857	0.860	0.858
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол	0.764	0.839	0.849	0.846	0.841	0.840	0.840
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-кд	0.750	0.828	0.834	0.836	0.840	0.837	0.831
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.775	0.846	0.854	0.854	0.854	0.860	0.859



Табела А.3 Детални резултати од евалуација на статичките карактеристики добиени со лонгитудинална обработка со примена на QC.

Дескриптор	RP	P1	P5	P10	P15	P20	P30
Л-ВТ1-вол	0.755	0.869	0.851	0.842	0.834	0.823	0.807
Л-ВТ1-кд	0.730	0.830	0.825	0.820	0.807	0.797	0.777
Л-ВТ1-вол+кд	0.770	0.856	0.851	0.855	0.854	0.844	0.821
Л-ВТ2-вол	0.778	0.863	0.854	0.848	0.848	0.843	0.829
Л-ВТ2-кд	0.763	0.843	0.842	0.837	0.827	0.820	0.812
Л-ВТ2-вол+кд	0.792	0.882	0.867	0.863	0.860	0.854	0.839
Л-ВТ1+ВТ2-вол	0.776	0.869	0.860	0.856	0.847	0.838	0.822
Л-ВТ1+ВТ2-кд	0.764	0.856	0.830	0.834	0.835	0.824	0.807
Л-ВТ1+ВТ2-вол+кд	0.784	0.869	0.859	0.852	0.852	0.846	0.829
Л-ВТ3-вол	0.783	0.895	0.885	0.872	0.866	0.856	0.835
Л-ВТ3-кд	0.772	0.856	0.856	0.842	0.839	0.829	0.813
Л-ВТ3-вол+кд	0.800	0.869	0.881	0.869	0.863	0.857	0.839
Л-ВТ1+ВТ3-вол	0.788	0.876	0.884	0.873	0.866	0.858	0.846
Л-ВТ1+ВТ3-кд	0.768	0.856	0.850	0.845	0.837	0.825	0.807
Л-ВТ1+ВТ3-вол+кд	0.798	0.889	0.875	0.869	0.866	0.859	0.841
Л-ВТ2+ВТ3-вол	0.790	0.895	0.875	0.869	0.860	0.858	0.847
Л-ВТ2+ВТ3-кд	0.769	0.882	0.855	0.835	0.826	0.823	0.810
Л-ВТ2+ВТ3-вол+кд	0.800	0.889	0.873	0.872	0.863	0.859	0.844
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-вол	0.786	0.889	0.869	0.861	0.858	0.853	0.840
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-кд	0.769	0.882	0.855	0.835	0.826	0.823	0.810
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3-вол+кд	0.796	0.882	0.877	0.874	0.869	0.864	0.848
Л-ВТ4-вол	0.809	0.902	0.892	0.892	0.884	0.876	0.863
Л-ВТ4-кд	0.782	0.837	0.860	0.850	0.850	0.846	0.830
Л-ВТ4-вол+кд	0.816	0.895	0.888	0.889	0.888	0.883	0.867
Л-ВТ1+ВТ4-вол	0.804	0.895	0.893	0.882	0.880	0.875	0.856
Л-ВТ1+ВТ4-кд	0.783	0.850	0.861	0.852	0.845	0.842	0.827
Л-ВТ1+ВТ4-вол+кд	0.816	0.889	0.895	0.897	0.893	0.887	0.868
Л-ВТ2+ВТ4-вол	0.808	0.922	0.895	0.891	0.885	0.879	0.863
Л-ВТ2+ВТ4-кд	0.785	0.876	0.873	0.863	0.859	0.850	0.827
Л-ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.812	0.882	0.890	0.892	0.893	0.884	0.866
Л-ВТ3+ВТ4-вол	0.806	0.935	0.903	0.896	0.891	0.885	0.861
Л-ВТ3+ВТ4-кд	0.779	0.863	0.856	0.854	0.849	0.847	0.831
Л-ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.817	0.908	0.906	0.901	0.894	0.886	0.871
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол	0.800	0.915	0.898	0.882	0.877	0.869	0.853
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-кд	0.785	0.876	0.877	0.865	0.858	0.849	0.826
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ4-вол+кд	0.813	0.889	0.895	0.892	0.893	0.882	0.868
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-вол	0.807	0.928	0.910	0.899	0.889	0.881	0.863
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-кд	0.778	0.869	0.854	0.854	0.847	0.846	0.829
Л-ВТ1+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.815	0.908	0.911	0.900	0.893	0.884	0.865
Л-ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол	0.804	0.922	0.906	0.892	0.888	0.881	0.864
Л-ВТ3+ВТ3+ВТ4-кд	0.780	0.882	0.869	0.858	0.848	0.841	0.822
Л-ВТ4+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.814	0.908	0.906	0.898	0.892	0.885	0.867
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол	0.801	0.915	0.906	0.893	0.883	0.875	0.857
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-кд	0.780	0.876	0.868	0.854	0.846	0.841	0.820
Л-ВТ1+ВТ2+ВТ3+ВТ4-вол+кд	0.814	0.908	0.905	0.901	0.893	0.885	0.866

Табела А.4 Фреквенција на избраните карактеристики кога за опишување на снимките се користат дескрипторите СД1-Вол34+КД34+ВолПН+SPARE-AD и СД1-Вол34+КД34+ВолСПН+SPARE-AD

Мерка	ВолПН	ВолСПН
Left-Hippocampus_12	98.69281	98.69281
Left-Amygdala_12	1.30719	0.653595
CSF_12	0.653595	0
Left-Accumbens-area_12	0.653595	0.653595
Left-VentralDC_12	15.68627	15.68627
lh entorhinal volume_12	98.69281	99.34641
lh inferiorparietal volume_12	0.653595	0.653595
lh inferiortemporal volume_12	98.03922	98.03922
lh isthmuscingulate volume_12	0.653595	0.653595
lh parahippocampal volume_12	0.653595	0
lh postcentral volume_12	0.653595	0.653595
lh posteriorcingulate volume_12	32.02614	73.85621
lh rostralanteriorcingulate volume_12	100	99.34641
lh superiortemporal volume_12	0.653595	0.653595
rh inferiorparietal volume_12	0.653595	0.653595
rh parahippocampal volume_12	84.31373	83.66013
rh posteriorcingulate volume_12	1.30719	1.960784
rh rostralmiddlefrontal volume_12	7.843137	13.0719
rh supramarginal volume_12	98.69281	98.69281
lh bankssts thickness_12	98.03922	97.38562
lh inferiorparietal thickness_12	1.960784	1.30719
lh inferiortemporal thickness_12	100	100
lh middletemporal thickness_12	6.535948	9.150327
lh parahippocampal thickness_12	77.77778	76.47059
lh rostralmiddlefrontal thickness_12	0.653595	0.653595
lh superiorparietal thickness_12	1.30719	1.30719
lh superiortemporal thickness_12	98.69281	98.69281
rh bankssts thickness_12	3.267974	3.921569
rh caudalmiddlefrontal thickness_12	0.653595	0
rh inferiorparietal thickness_12	2.614379	2.614379
rh isthmuscingulate thickness_12	0.653595	0.653595
rh middletemporal thickness_12	7.189542	7.189542
rh precuneus thickness_12	3.921569	7.189542
rh supramarginal thickness_12	0	0.653595
Left-Hippocampus_24	8.496732	10.45752
Left-Amygdala_24	6.535948	6.535948
CSF_24	71.24183	69.28105
Right-Amygdala_24	0.653595	0
CC Posterior_24	0.653595	0.653595

SubCortGrayVol_24	0.653595	0.653595
TotalGrayVol_24	1.30719	1.30719
SupraTentorialVol_24	3.267974	3.267974
lh_caudalanteriorcingulate_volume_24	0.653595	0.653595
lh_entorhinal_volume_24	15.03268	26.79739
lh_inferiortemporal_volume_24	1.960784	1.960784
lh_isthmuscingulate_volume_24	3.267974	5.882353
lh_middletemporal_volume_24	33.98693	48.36601
lh parahippocampal_volume_24	13.0719	16.33987
lh_postcentral_volume_24	38.56209	39.21569
lh_posteriorcingulate_volume_24	65.35948	24.8366
lh_rostralmiddlefrontal_volume_24	85.62092	78.43137
rh_inferiorparietal_volume_24	94.77124	94.77124
rh_medialorbitofrontal_volume_24	43.79085	32.02614
rh_middletemporal_volume_24	0.653595	0.653595
rh_posteriorcingulate_volume_24	3.921569	4.575163
rh_precentral_volume_24	19.60784	27.45098
rh_rostralmiddlefrontal_volume_24	7.189542	11.11111
rh_superiorfrontal_volume_24	16.33987	22.22222
lh_bankssts_thickness_24	0.653595	0.653595
lh_caudalmiddlefrontal_thickness_24	0.653595	0.653595
lh_fusiform_thickness_24	3.921569	3.921569
lh_inferiorparietal_thickness_24	4.575163	3.921569
lh_medialorbitofrontal_thickness_24	0.653595	0.653595
lh_middletemporal_thickness_24	100	100
lh parahippocampal_thickness_24	1.30719	0
rh_bankssts_thickness_24	94.11765	94.11765
rh_caudalmiddlefrontal_thickness_24	0	0.653595
Left-Lateral-Ventricle	2.614379	6.535948
Left-Inf-Lat-Vent	100	100
Left-Thalamus-Proper	1.30719	1.30719
Left-Caudate	3.921569	3.921569
Left-Putamen	0.653595	1.960784
3rd-Ventricle	0.653595	0.653595
Left-Hippocampus	100	99.34641
Left-Amygdala	0.653595	74.5098
CSF	100	100
Right-Inf-Lat-Vent	0.653595	1.960784
Right-Thalamus-Proper	0.653595	0.653595
Right-Caudate	7.189542	7.189542
Right-Hippocampus	100	100
rhCortexVol	0.653595	0.653595
SupraTentorialVolNotVent	2.614379	1.960784

lh entorhinal volume	99.34641	98.69281
lh fusiform volume	100	100
lh inferiortemporal volume	100	100
lh middletemporal volume	100	100
lh parahippocampal volume	4.575163	7.843137
lh posteriorcingulate volume	2.614379	2.614379
lh precuneus volume	100	100
lh frontalpole volume	92.15686	92.15686
lh temporalpole volume	84.96732	74.5098
rh inferiorparietal volume	0	0.653595
rh medialorbitofrontal volume	0	0.653595
rh precuneus volume	1.960784	1.960784
rh rostralanteriorcingulate volume	2.614379	2.614379
rh superiorparietal volume	10.45752	10.45752
rh temporalpole volume	2.614379	3.267974
rh insula volume	88.88889	88.88889
SPARE-AD	100	100

## Литература

- [1] Winblad, B., Amouyel, P., Andrieu, S., Ballard, C., Brayne, C., Brodaty, H., Cedazo-Minguez, A., Dubois, B., Edvardsson, D., Feldman, H. and Fratiglioni, L., 2016. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *The Lancet Neurology*, 15(5), pp.455-532.
- [2] Alzheimer's Association, 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), pp.325-373.
- [3] Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.C., Wu, Y.T. and Prina, M., 2016. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015: *The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trend*.
- [4] Weiner, M.W., Veitch, D.P., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Cairns, N.J., Green, R.C., Harvey, D., Jack, C.R., Jagust, W., Liu, E. and Morris, J.C., 2013. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), pp.e111-e194.
- [5] Nho, K., Risacher, S.L., Crane, P.K., DeCarli, C., Glymour, M.M., Habeck, C., Kim, S., Lee, G.J., Mormino, E., Mukherjee, S. and Shen, L., 2012. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain imaging and behavior*, 6(4), pp.551-567.
- [6] Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Available from: <<http://adni.loni.usc.edu/>>. 30.10.2017
- [7] Mourão, A., Martins, F. and Magalhães, J., 2015. Multimodal medical information retrieval with unsupervised rank fusion. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 39, pp.35-45.
- [8] Pinho, E., Godinho, T., Valente, F. and Costa, C., 2017. A Multimodal Search Engine for Medical Imaging Studies. *Journal of digital imaging*, 30(1), pp.39-48.
- [9] Ye, J., Wu, T., Li, J. and Chen, K., 2011. Machine learning approaches for the neuroimaging study of Alzheimer's disease. *Computer*, 44(4), pp.99-101.
- [10] Piras, L. and Giacinto, G., 2017. Information fusion in content based image retrieval: A comprehensive overview. *Information Fusion*, 37, pp.50-60.
- [11] Faria, A.V., Oishi, K., Yoshida, S., Hillis, A., Miller, M.I. and Mori, S., 2015. Content-based image retrieval for brain MRI: An image-searching engine and population-based analysis to utilize past clinical data for future diagnosis. *NeuroImage: Clinical*, 7, pp.367-376.
- [12] Hwang, K.H., Lee, H. and Choi, D., 2012. Medical image retrieval: past and present. *Healthcare informatics research*, 18(1), pp.3-9.
- [13] Cao, Y., Steffey, S., He, J., Xiao, D., Tao, C., Chen, P. and Müller, H., 2014. Medical image retrieval: a multimodal approach. *Cancer informatics*, 13(Suppl 3), p.125.

- [14] Qayyum, A., Anwar, S.M., Awais, M. and Majid, M., 2017. Medical image retrieval using deep convolutional neural network. *Neurocomputing*.
- [15] Agarwal, M. and Mostafa, J., 2009, September. Image Retrieval for Alzheimer's Disease Detection. In *MCBR-CDS* (pp. 49-60).
- [16] Agarwal, M. and Mostafa, J., 2011, June. Content-based image retrieval for Alzheimer's disease detection. In *Content-Based Multimedia Indexing (CBMI), 2011 9th International Workshop on* (pp. 13-18). IEEE.
- [17] Cai, W., Liu, S., Wen, L., Eberl, S., Fulham, M.J. and Feng, D., 2010, September. 3D neurological image retrieval with localized pathology-centric CMRGlc patterns. In *Image Processing (ICIP), 2010 17th IEEE International Conference on* (pp. 3201-3204). IEEE.
- [18] Mizotin, M., Benois-Pineau, J., Allard, M. and Catheline, G., 2012, September. Feature-based brain MRI retrieval for Alzheimer disease diagnosis. In *Image Processing (ICIP), 2012 19th IEEE International Conference on* (pp. 1241-1244). IEEE.
- [19] Trojancanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S., 2014. 3D Content Based Medical Image Retrieval: Basic Concepts and Challenges. In *Proceedings of the 11th International Conference for Informatics and Information Technology*, Bitola (Macedonia).
- [20] Thung, K.H., Wee, C.Y., Yap, P.T. and Shen, D., 2016. Identification of progressive mild cognitive impairment patients using incomplete longitudinal MRI scans. *Brain Structure and Function*, 221(8), pp.3979-3995.
- [21] Eskildsen, S.F., Coupé, P., Fonov, V.S., Pruessner, J.C., Collins, D.L. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2015. Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: predicting disease progression. *Neurobiology of aging*, 36, pp.S23-S31.
- [22] Reuter, M., Schmansky, N.J., Rosas, H.D. and Fischl, B., 2012. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*, 61(4), pp.1402-1418.
- [23] Imtiaz, B., Tolppanen, A.M., Kivipelto, M. and Soininen, H., 2014. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochemical pharmacology*, 88(4), pp.661-670.
- [24] Cummings, J.L., 2010. Integrating ADNI results into Alzheimer's disease drug development programs. *Neurobiology of aging*, 31(8), pp.1481-1492.
- [25] Carrillo, M.C., Dean, R.A., Nicolas, F., Miller, D.S., Berman, R., Khachaturian, Z., Bain, L.J., Schindler, R. and Knopman, D., 2013. Revisiting the framework of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, 9(5), pp.594-601.
- [26] Liu, S., Cai, W., Song, Y., Pujol, S., Kikinis, R. and Feng, D., 2013b. A bag of semantic words model for medical content-based retrieval. In *MICCAI Workshop on Medical Content-Based Retrieval for Clinical Decision Support*.
- [27] Simonyan, K., Modat, M., Ourselin, S., Cash, D.M., Criminisi, A. and Zisserman, A., 2012, October. Immediate ROI Search for 3-D Medical Images. In *MCBR-CDS* (pp. 56-67).

- [28] Gerardin, E., Chételat, G., Chupin, M., Cuingnet, R., Desgranges, B., Kim, H.S., Niethammer, M., Dubois, B., Lehéricy, S., Garnero, L. and Eustache, F., 2009. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. *Neuroimage*, 47(4), pp.1476-1486.
- [29] Depeursinge, A., Zrimec, T., Busayarat, S. and Müller, H., 2011, March. 3D lung image retrieval using localized features. In *SPIE Medical Imaging* (pp. 79632E-79632E). International Society for Optics and Photonics.
- [30] Akgül, C. B., Ünay, D., and Ekin, A., 2009. Automated diagnosis of Alzheimer's disease using image similarity and user feedback. In *Proceedings of the ACM International Conference on Image and Video Retrieval*, pp. 34.
- [31] Moore, D.W., Kovanlikaya, I., Heier, L.A., Raj, A., Huang, C., Chu, K.W. and Relkin, N.R., 2011. A pilot study of quantitative MRI measurements of ventricular volume and cortical atrophy for the differential diagnosis of normal pressure hydrocephalus. *Neurology research international*, 2012.
- [32] Liu, S., Cai, W., Wen, L. and Feng, D., 2013a, April. Multi-channel brain atrophy pattern analysis in neuroimaging retrieval. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2013 IEEE 10th International Symposium on* (pp. 202-205). IEEE.
- [33] Liu, S., Liu, S., Zhang, F., Cai, W., Pujol, S., Kikinis, R. and Feng, D., 2015a, April. Longitudinal brain MR retrieval with diffeomorphic demons registration: What happened to those patients with similar changes?. In *Biomedical Imaging (ISBI), 2015a IEEE 12th International Symposium on* (pp. 588-591). IEEE.
- [34] Liu, S., Cai, W., Wen, L., Eberl, S., Fulham, M.J. and Feng, D.D., 2011, August. Generalized regional disorder-sensitive-weighting scheme for 3D neuroimaging retrieval. In *Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE* (pp. 7009-7012). IEEE.
- [35] Liu, S., Cai, W., Wen, L. and Feng, D.D., 2012, September. Multiscale and multiorientation feature extraction with degenerative patterns for 3D neuroimaging retrieval. In *Image Processing (ICIP), 2012 19th IEEE International Conference on* (pp. 1249-1252). IEEE.
- [36] Mladenic, D., 2006. Feature selection for dimensionality reduction. *Lecture Notes in Computer Science*, 3940, p.84.
- [37] Heckemann, R.A., Keihaninejad, S., Aljabar, P., Gray, K.R., Nielsen, C., Rueckert, D., Hajnal, J.V., Hammers, A. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2011. Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*, 56(4), pp.2024-2037.
- [38] Müller, H. and Greenspan, H., 2012, October. Overview of the Third Workshop on Medical Content-Based Retrieval for Clinical Decision Support (MCBR-CDS 2012). In *MCBR-CDS* (pp. 1-9).
- [39] Farag, A.A., Ahmed, M.N., El-Baz, A. and Hassan, H., 2005. Advanced segmentation techniques. *Handbook of biomedical image analysis*, 1, pp.479-533.

- [40] Lötjönen, J., Wolz, R., Koikkalainen, J., Julkunen, V., Thurfjell, L., Lundqvist, R., Waldemar, G., Soininen, H., Rueckert, D. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2011. Fast and robust extraction of hippocampus from MR images for diagnostics of Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 56(1), pp.185-196.
- [41] Morra, J.H., Tu, Z., Apostolova, L.G., Green, A.E., Avedissian, C., Madsen, S.K., Parikshak, N., Hua, X., Toga, A.W., Jack, C.R. and Weiner, M.W., 2008. Validation of a fully automated 3D hippocampal segmentation method using subjects with Alzheimer's disease mild cognitive impairment, and elderly controls. *Neuroimage*, 43(1), pp.59-68.
- [42] Chupin, M., Gérardin, E., Cuingnet, R., Boutet, C., Lemieux, L., Lehericy, S., Benali, H., Garnero, L. and Colliot, O., 2009a. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*, 19(6), pp.579-587.
- [43] Boccardi, M., Ganzola, R., Bocchetta, M., Pievani, M., Redolfi, A., Bartzokis, G., Camicioli, R., Csernansky, J.G., De Leon, M.J., Detolledo-Morrell, L. and Killiany, R.J., 2011. Survey of protocols for the manual segmentation of the hippocampus: preparatory steps towards a joint EADC-ADNI harmonized protocol. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26(s3), pp.61-75.
- [44] Nestor, S.M., Gibson, E., Gao, F.Q., Kiss, A., Black, S.E. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2013. A direct morphometric comparison of five labeling protocols for multi-atlas driven automatic segmentation of the hippocampus in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 66, pp.50-70.
- [45] Chupin, M., Hammers, A., Liu, R.S., Colliot, O., Burdett, J., Bardinet, E., Duncan, J.S., Garnero, L. and Lemieux, L., 2009b. Automatic segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by hybrid constraints: method and validation. *Neuroimage*, 46(3), pp.749-761.
- [46] Liu, S., Cai, W., Liu, S., Zhang, F., Fulham, M., Feng, D., Pujol, S. and Kikinis, R., 2015b. Multimodal neuroimaging computing: the workflows, methods, and platforms. *Brain informatics*, 2(3), pp.181-195.
- [47] FreeSurfer. Available from: <<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>>. [01.10.2017]
- [48] Yuan, L., Wang, Y., Thompson, P.M., Narayan, V.A., Ye, J. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2012. Multi-source feature learning for joint analysis of incomplete multiple heterogeneous neuroimaging data. *NeuroImage*, 61(3), pp.622-632.
- [49] Accomazzi V., Lazarowich R., Barlow, C. J., and Davey, B., 2009. U.S. Patent No. 7,596,267. Washington, DC: U.S. Patent and Trademark Office.
- [50] Nestor, S.M., Rupsingh, R., Borrie, M., Smith, M., Accomazzi, V., Wells, J.L., Fogarty, J., Bartha, R. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2008. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain*, 131(9), pp.2443-2454.
- [51] Cataldo, R., Agrusti, A., De Nunzio, G., Carlà, A., De Mitri, I., Favetta, M., Quarta, M., Monno, L., Rei, L. and Fiorina, E., 2013. Generating a minimal set of templates for the hippocampal region in MR neuroimages. *Neuroimaging*, 23(3), pp.473-483.



- [52] Leonardo, I., 2012. Atrophy Measurement Biomarkers using Structural MRI for Alzheimer's Disease. In *The 15th Int. Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)* (Vol. 258).
- [53] Akgül, C.B., Rubin, D.L., Napel, S., Beaulieu, C.F., Greenspan, H. and Acar, B., 2011. Content-based image retrieval in radiology: current status and future directions. *Journal of Digital Imaging*, 24(2), pp.208-222.
- [54] Scovanner, P., Ali, S. and Shah, M., 2007, September. A 3-dimensional sift descriptor and its application to action recognition. In *Proceedings of the 15th ACM international conference on Multimedia* (pp. 357-360). ACM.
- [55] Qian, Y., Gao, X., Loomes, M., Comley, R., Barn, B., Hui, R. and Tian, Z., 2011, February. Content-based retrieval of 3D medical images. In *The Third International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine (eTELEMED 2011)* (pp. 7-12).
- [56] Gao, X., Qian, Y., Loomes, M., Comley, R., Barn, B., Chapman, A., Rix, J., Hui, R. and Tian, Z., 2011. Retrieval of 3D medical images via their texture features. *International Journal On Advances in Software*, 4(3), pp. 499-509.
- [57] Glatard, T., Montagnat, J. and Magnin, I.E., 2004, October. Texture based medical image indexing and retrieval: application to cardiac imaging. In *Proceedings of the 6th ACM SIGMM international workshop on Multimedia information retrieval* (pp. 135-142). ACM.
- [58] Despotović, I., Goossens, B. and Philips, W., 2015. MRI segmentation of the human brain: challenges, methods, and applications. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2015.
- [59] Penny, W.D., Friston, K.J., Ashburner, J.T., Kiebel, S.J. and Nichols, T.E. eds., 2011. *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Academic press.
- [60] Jenkinson, M., Beckmann, C.F., Behrens, T.E., Woolrich, M.W. and Smith, S.M., 2012. Fsl. *Neuroimage*, 62(2), pp.782-790.
- [61] Avants, B.B., Tustison, N.J., Song, G., Cook, P.A., Klein, A. and Gee, J.C., 2011. A reproducible evaluation of ANTs similarity metric performance in brain image registration. *Neuroimage*, 54(3), pp.2033-2044.
- [62] BrainVISA/Anatomist. Available from: <<http://brainvisa.info/>>. [01.10.2017]
- [63] BrainSuite. Available from: <<http://brainsuite.org>>. [01.10.2017]
- [64] Shattuck, D.W. and Leahy, R.M., 2002. BrainSuite: an automated cortical surface identification tool. *Medical image analysis*, 6(2), pp.129-142.
- [65] Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., Busa, E., Pacheco, J., Albert, M., Killiany, R. and Maguire, P., 2006. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage*, 32(1), pp.180-194.
- [66] Reuter, M., Rosas, H.D. and Fischl, B., 2010. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *Neuroimage*, 53(4), pp.1181-1196.
- [67] Ségonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H.K. and Fischl, B., 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage*, 22(3), pp.1060-1075.

- [68] Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., Van Der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S. and Montillo, A., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron*, 33(3), pp.341-355.
- [69] Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Ségonne, F., Quinn, B.T. and Dale, A.M., 2004a. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage*, 23, pp.S69-S84.
- [70] Sled, J.G., Zijdenbos, A.P. and Evans, A.C., 1998. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 17(1), pp.87-97.
- [71] Fischl, B., Liu, A. and Dale, A.M., 2001. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1), pp.70-80.
- [72] Ségonne, F., Pacheco, J. and Fischl, B., 2007. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(4), pp.518-529.
- [73] Dale, A.M. and Sereno, M.I., 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *Journal of cognitive neuroscience*, 5(2), pp.162-176.
- [74] Dale, A.M., Fischl, B. and Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis: I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage*, 9(2), pp.179-194.
- [75] Fischl, B. and Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(20), pp.11050-11055.
- [76] Fischl, B., Sereno, M.I. and Dale, A.M., 1999a. Cortical surface-based analysis: II: inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage*, 9(2), pp.195-207.
- [77] Fischl, B., Sereno, M.I., Tootell, R.B. and Dale, A.M., 1999b. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Human brain mapping*, 8(4), pp.272-284.
- [78] Desikan, R.S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., Blacker, D., Buckner, R.L., Dale, A.M., Maguire, R.P., Hyman, B.T. and Albert, M.S., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31(3), pp.968-980.
- [79] Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D.H., Busa, E., Seidman, L.J., Goldstein, J., Kennedy, D. and Caviness, V., 2004b. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1), pp.11-22.
- [80] Sabuncu, M.R., Desikan, R.S., Sepulcre, J., Yeo, B.T.T., Liu, H., Schmansky, N.J., Reuter, M., Weiner, M.W., Buckner, R.L., Sperling, R.A. and Fischl, B., 2011. The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease. *Archives of neurology*, 68(8), pp.1040-1048.
- [81] Alzheimer's Association. Available from: <<http://www.alz.org/>>. [30.10.2017]

- [82] Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2015. New Representation of Information Extracted from MRI Volumes Applied to Alzheimer's Disease. In *ICT Innovations 2014* (pp. 249-258). Springer, Cham.
- [83] Gerrits, N.J., van Loenhoud, A.C., van den Berg, S.F., Berendse, H.W., Foncke, E.M., Klein, M., Stoffers, D., van der Werf, Y.D. and van den Heuvel, O.A., 2016. Cortical thickness, surface area and subcortical volume differentially contribute to cognitive heterogeneity in Parkinson's disease. *PLoS one*, *11*(2), p.e0148852.
- [84] Rosas, H.D., Liu, A.K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R.J., Salat, D.H., van Der Kouwe, A., Jenkins, B.G., Dale, A.M. and Fischl, B., 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology*, *58*(5), pp.695-701.
- [85] Kuperberg, G.R., Broome, M.R., McGuire, P.K., David, A.S., Eddy, M., Ozawa, F., Goff, D., West, W.C., Williams, S.C., van der Kouwe, A.J. and Salat, D.H., 2003. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *60*(9), pp.878-888.
- [86] Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Greve, D.N., Desikan, R.S., Busa, E., Morris, J.C., Dale, A.M. and Fischl, B., 2004. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral cortex*, *14*(7), pp.721-730.
- [87] Trojacanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S., 2014. Content Based Image Retrieval in the Context of Alzheimer's Disease. In *Proceedings of the 9th Annual South East European Doctoral Student Conference, DSC 2014*, Thessaloniki (Greece).
- [88] Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2015. Content Based Retrieval of MRI Based on Brain Structure Changes in Alzheimer's Disease. In *BIOIMAGING* (pp. 13-22). DOI: 10.5220/0005182200130022.
- [89] Trojacanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I., Loshkovska, S. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2015, January. Medical Image Retrieval for Alzheimer's Disease Using Structural MRI Measures. In *International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies* (pp. 126-141). Springer, Cham.
- [90] Schwarz, C.G., Gunter, J.L., Wiste, H.J., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Ward, C.P., Senjem, M.L., Vemuri, P., Murray, M.E., Dickson, D.W. and Parisi, J.E., 2016. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *NeuroImage: Clinical*, *11*, pp.802-812.
- [91] Voevodskaya, O., Simmons, A., Nordenskjöld, R., Kullberg, J., Ahlström, H., Lind, L., Wahlund, L.O., Larsson, E.M., Westman, E. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2014. The effects of intracranial volume adjustment approaches on multiple regional MRI volumes in healthy aging and Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, *6*.
- [92] Toledo, J.B., Da, X., Bhatt, P., Wolk, D.A., Arnold, S.E., Shaw, L.M., Trojanowski, J.Q. and Davatzikos, C., 2013. Relationship between plasma analytes and SPARE-AD defined brain atrophy patterns in ADNI. *PLoS one*, *8*(2), p.e55531.
- [93] Habes, M., Erus, G., Toledo, J.B., Zhang, T., Bryan, N., Launer, L.J., Rosseel, Y., Janowitz, D., Doshi, J., Van der Auwera, S. and Von Sarnowski, B., 2016. White matter

- hyperintensities and imaging patterns of brain ageing in the general population. *Brain*, 139(4), pp.1164-1179.
- [94] Davatzikos, C., Genc, A., Xu, D. and Resnick, S.M., 2001. Voxel-based morphometry using the RAVENS maps: methods and validation using simulated longitudinal atrophy. *NeuroImage*, 14(6), pp.1361-1369.
- [95] Doshi, J., Erus, G., Ou, Y., Resnick, S.M., Gur, R.C., Gur, R.E., Satterthwaite, T.D., Furth, S., Davatzikos, C. and Alzheimer's Neuroimaging Initiative, 2016. MUSE: MUlti-atlas region Segmentation utilizing Ensembles of registration algorithms and parameters, and locally optimal atlas selection. *NeuroImage*, 127, pp.186-195.
- [96] Doshi, J., Erus, G., Ou, Y., Gaonkar, B. and Davatzikos, C., 2013. Multi-atlas skull-stripping. *Academic radiology*, 20(12), pp.1566-1576.
- [97] Davatzikos, C., Xu, F., An, Y., Fan, Y. and Resnick, S.M., 2009. Longitudinal progression of Alzheimer's-like patterns of atrophy in normal older adults: the SPARE-AD index. *Brain*, 132(8), pp.2026-2035.
- [98] Davatzikos, C., Bhatt, P., Shaw, L.M., Batmanghelich, K.N. and Trojanowski, J.Q., 2011. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiology of aging*, 32(12), pp.2322-e19.
- [99] Trojancanec, K., Kalajdziski, S., Kitanovski, I., Dimitrovski, I., Loshkovska, S. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2017, September. Image Retrieval for Alzheimer's Disease Based on Brain Atrophy Pattern. In *International Conference on ICT Innovations* (pp. 165-175). Springer, Cham.
- [100] Fitzmaurice, G.M., Laird, N.M. and Ware, J.H., 2012. *Applied longitudinal analysis* (Vol. 998). John Wiley & Sons.
- [101] Bernal-Rusiel, J.L., Greve, D.N., Reuter, M., Fischl, B., Sabuncu, M.R. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2013. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with linear mixed effects models. *Neuroimage*, 66, pp.249-260.
- [102] Trojancanec, K., Kitanovski, I., Dimitrovski, I. and Loshkovska, S., 2016. Medical image retrieval for Alzheimer's Disease using data from multiple time points. In *ICT Innovations 2015* (pp. 215-224). Springer, Cham.
- [103] Trojancanec K., Kitanovski I., Dimitrovski I., Loshkovska S.. Longitudinal Brain MRI Retrieval for Alzheimer's Disease Using Different Temporal Information. *IEEE Access*.
- [104] Hall, M.A. and Holmes, G., 2003. Benchmarking attribute selection techniques for discrete class data mining. *IEEE Transactions on Knowledge and Data engineering*, 15(6), pp.1437-1447.
- [105] Buckner, R.L., Head, D., Parker, J., Fotenos, A.F., Marcus, D., Morris, J.C. and Snyder, A.Z., 2004. A unified approach for morphometric and functional data analysis in young, old, and demented adults using automated atlas-based head size normalization: reliability and validation against manual measurement of total intracranial volume. *Neuroimage*, 23(2), pp.724-738.
- [106] Cha, S.H., 2007. Comprehensive survey on distance/similarity measures between probability density functions. *City*, 1(2), p.1.

- [107] Li, Z., Zhang, X., Müller, H. and Zhang, S., 2017. Large-scale Retrieval for Medical Image Analytics: A Comprehensive Review. *Medical Image Analysis*.
- [108] Kitanovski, I., Strezoski, G., Dimitrovski, I., Madjarov, G. and Loskovska, S., 2017. Multimodal medical image retrieval system. *Multimedia Tools and Applications*, 76(2), pp.2955-2978.
- [109] Deserno, T.M. ed., 2011. *Biomedical image processing*. Springer Science & Business Media.
- [110] Kumar, A., Kim, J., Cai, W., Fulham, M. and Feng, D., 2013. Content-based medical image retrieval: a survey of applications to multidimensional and multimodality data. *Journal of digital imaging*, 26(6), pp.1025-1039.
- [111] Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Study of Ageing. Available from: <<https://aibl.csiro.au/>>. [15.10.2017]
- [112] Open Access Series of Imaging Studies. Available from: <<http://www.oasis-brains.org/>> [15.10.2017]
- [113] Minimal Interval Resonance Imaging in Alzheimer's Disease. Available from: <<http://www.ucl.ac.uk/drc/research/methods/mirriad-scan-database>>. [15.10.2017]
- [114] Wyman, B.T., Harvey, D.J., Crawford, K., Bernstein, M.A., Carmichael, O., Cole, P.E., Crane, P.K., DeCarli, C., Fox, N.C., Gunter, J.L. and Hill, D., 2013. Standardization of analysis sets for reporting results from ADNI MRI data. *Alzheimer's & Dementia*, 9(3), pp.332-337.
- [115] Jack, C.R., Bernstein, M.A., Fox, N.C., Thompson, P., Alexander, G., Harvey, D., Borowski, B., Britson, P.J., L Whitwell, J., Ward, C. and Dale, A.M., 2008. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI): MRI methods. *Journal of magnetic resonance imaging*, 27(4), pp.685-691.