электронный журнал
МОЛОДЕЖНЫЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
Издатель ФГБОУ ВПО "МГТУ им. Н.Э. Баумана". Эл No. ФС77-51038.

**УДК 57.087**
**05.11.00**

# Разработка и исследование алгоритмов анализа ультраструктуры белого вещества головного мозга человека по электронно-микроскопическим изображениям

**# 07, июль 2012**

Шашин А.Е.

*Студент,*
*кафедра «Медико-технические информационные технологии»*

*Научный консультант: Артюхова О.А.,*
*аспирант кафедры «Биомедицинские технические системы»*

*Научный руководитель: Самородов А.В.,*
*к.т.н., доцент, доцент кафедры «Биомедицинские технические системы»*

МГТУ им. Н.Э. Баумана
magistrater@yandex.ru

Шизофрения является одной из основных проблем современной психиатрии, имеющей существенное социально-экономическое значение, поскольку ею страдает около 1 % населения. В настоящее время отсутствует единая точка зрения в отношении этиологии и патогенеза этого тяжелого психического заболевания. Важными патогенными факторами, по предположительным данным, полученным в исследованиях, являются генетическая предрасположенность, условия жизни в раннем детстве, нейробиологические нарушения, психологические и социальные взаимодействия. В настоящее время активно изучаются нейробиологические механизмы заболевания.

Гистопатологические исследования позволяют получить важную информацию о морфологических особенностях ткани головного мозга и имеющихся нарушениях, которые могут свидетельствовать о наличии и степени выраженности психических заболеваний. Различные электронно-микроскопические исследования показали ультраструктурные изменения миелиновых нервных волокон, повреждения и вырождение олигодендроцитов в префронтальной коре при шизофрении [3]. Также существует гипотеза о том, что в белом веществе головного мозга человека при шизофрении происходит изменение нейронных связей и нарушение процессов миелинизации.

Качественные исследования показали, что ультраструктура миелинизированных нервных волокон хорошо сохраняется у больных шизофренией и в контрольной группе. Таким образом, важно выделить наиболее информативные морфологические показатели изменений белого вещества головного мозга, сопряженные с заболеванием, а также возрастом больных. Для этого необходимо разработать алгоритм анализа и обработки изображений исследуемых препаратов.

Пример анализируемого изображения приведен на рисунке 1. Исследуемые изображения имеют разрешение 12,1 нм/пиксель.

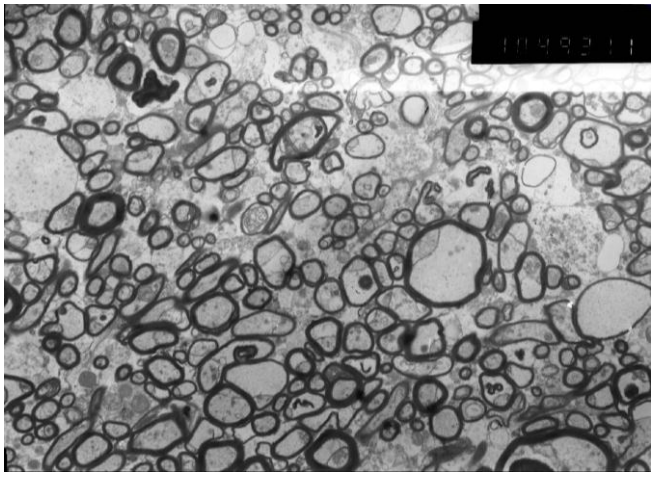

Рис. 1. Изображение препарата белого вещества головного мозга человека

Разрабатываемый алгоритм условно можно разделить на следующие основные блоки:

а) автоматизированная обработка изображения:

1) предобработка;
2) бинаризация;
3) постобработка;
4) переопределение ложно детектированных объектов
5) разметка

б) ручная коррекция изображения;

в) автоматизированная обработка параметров изображения:

1) вычисление интегральных параметров изображения;
2) вычисление параметров отдельных аксонов и их количества;
3) оценка распределения изображений и аксонов по рассчитанным параметрам;
4) количественная оценка различий между двумя группами изображений по уровням рассматриваемых параметров с помощью статистических критериев.

На качество обработки изображения могут отрицательно влиять наличие шумов и различные дефекты, которые свойственны отсканированным изображениям и цифровым снимкам. Предобработка направлена на удаление шумов и сглаживание изображения.

Поскольку на изображении присутствует шум импульсного характера, представляющий собой ограниченный набор пиковых значений, медианная фильтрация будет достаточно эффективна. В результате применения медианного фильтра наклонные участки и резкие перепады значений яркости на изображениях не изменяются. Это очень полезное свойство, поскольку для исследуемых изображений контуры несут основную информацию. Для фильтрации же высокочастотного шума подойдёт фильтр Гаусса из-за небольшого размытия обрабатываемого изображения.

При бинаризации изображения яркость каждого пикселя B(x,y) сравнивается с пороговым значением яркости BT(x,y). Если значение яркости пикселя выше значения яркости порога, то на бинарном изображении соответствующий пиксель будет белым, в противном случае - черным.

Поскольку исследуемые изображения имеют высокое разрешение, то необходимо использовать метод с высокой скоростью работы. Среди алгоритмов локальной адаптивной бинаризации выделяется метод Ниблэка. Идея данного метода состоит в варьировании порога яркости бинаризации от точки к точке на основании локального значения стандартного отклонения. Порог яркости в каждой точке (x, y) рассчитывается так:

$$B(x, y) = m(x, y) + k * s(x, y),$$

где m(x,y) и s(x,y) – среднее и стандартное отклонение выборки для некоторой окрестности точки. Размер окрестности должен быть минимальным, но таким, чтобы сохранить локальные детали изображения. В то же время размер должен быть достаточно большим, чтобы понизить влияние шума на результат (для исследуемых изображений будем использовать 75). Значение k определяет, какую часть границы объекта взять в качестве самого объекта (для хорошего разделения объектов, если они представлены черным цветом, выбирают -0,2).

Метод Ниблэка не лишён недостатков. В местах плавного перехода яркости он дает ложные объекты с небольшим шумом. Поэтому для более чёткого выделения структур белого вещества полезно будет применить глобальный минимум и глобальный максимум: если цвет меньше глобального минимума - ставится чёрный, если больше глобального максимума – ставится белый. Их положение определяется на основе локальных максимумов гистограммы в области белого и чёрного цвета, а также локального минимума, расположенного между этими двумя максимумами.

Морфологическое замыкание представляет собой применение эрозии к результату дилатации. Производится удаление темных деталей на изображении. Данный метод позволяет избавиться от шума, который появился после бинаризации.

Далее производится рассмотрение чёрных и белых объектов и их переопределение в случае, если они не соответствуют определённым условиям. Под объектами понимаются чёрные и белые четырёхсвязные области. Предъявляемые требования следующие: для белых объектов значение площади должно быть больше 100 пикселей, для чёрных – больше 500 и должно присутствовать, по крайней мере, одно отверстие.

На этапе разметки производится выделение четырёх связных областей белых пикселей соответствующих определённым условиям, а именно: площадь больше 150 и меньше 35000 пикселей, отношение площади области к площади описанного многоугольника больше 0,6 и длина минимальной оси больше 10 пикселей.

Далее производится непосредственно разделение изображения на 3 части: серым выделяется нейропиль, белым – внутренние области, а чёрным – миелиновая оболочка аксона.

Ручная коррекция позволяет вносить изменения в сегментированное изображение посредством закрашивания области, выделяемой многоугольником, переопределения области и проведения линии.

Переопределение областей и закрашивание области, выделяемой многоугольником, производится по схожим методикам. Отличие заключается в методе выделения области интереса: получение бинарного изображения в первом случае наращиванием области постоянной яркости, начиная с указанной точки, а во втором – посредством ввода вершин многоугольника, ограничивающего область интереса. Далее с помощью полученной маски производится переназначение цвета всей области интереса. Линия же проводится посредством создания массива координат, полученных интерполяцией по заданным двум точкам и присваивания точкам сегментированного изображение предопределённого значения цвета.

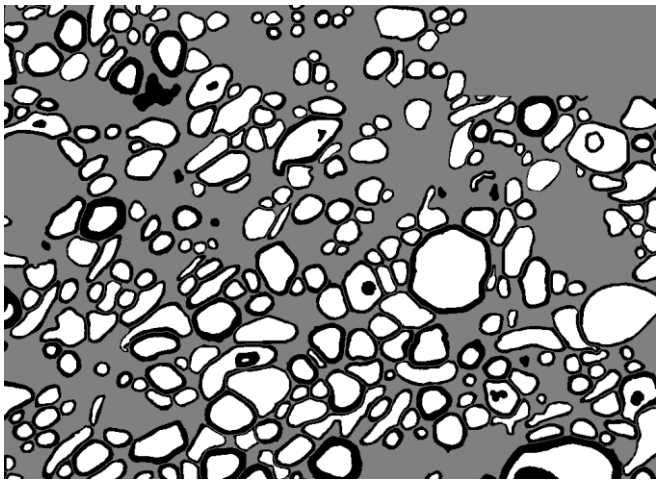

Рис. 3. Результат ручной коррекции

Результат ручной коррекции представлен на рисунке 3.

Под интегральными параметрами изображения подразумеваются показатели, рассчитываемые в целом для всего изображения, а именно:

а) плотность миелинового волокна;

б) плотность аксонов.

Под плотностью, как миелинового волокна, так и аксонов подразумевается отношение площади этих областей на всем изображении к общей площади изображения. Плотность аксона учитывает, как его внутреннюю область, так и миелиновую оболочку.

Расчёт параметров производится для аксонов, чьи внутренние области не находятся на границе изображения. Под параметрами аксонов подразумеваются:

а) толщина миелиновой оболочки;

б) отношение площади миелиновой оболочки к площади аксона;

в) степень округлости аксона;

г) эксцентриситет аксона.

Данный этап требует подготовки изображения для расчётов. Для этого миелиновая оболочка истончается до кольца единичной толщины, соответствующего её средней линии. Толщину же миелиновой оболочки можно рассчитать делением исходной площади миелиновой оболочки на длину средней линии.

Отношение площади миелина к площади аксона рассчитывается как результат деления количества пикселей, составляющих миелиновую оболочку, к количеству пикселей, составляющих аксон (миелиновая оболочка с «залитыми» дырами).

Степень округлости определятся по формуле:

$$SO = 4 * \pi * S_a / P_a^2,$$

где $S_a$ – площадь аксона, $P_a$ – периметр аксона.

Также рассчитывается эксцентриситет аксона.

Для оценки распределения изображений и аксонов по рассчитанным параметрам требуется рассмотреть весь массив полученных данных и рассчитать средние значения, дисперсию и медиану.

Для определения того, существует ли различия в распределении двух выборок, используется дисперсионный анализ, в частности критерий Стьюдента. Эти критерии основаны на допущении, что наблюдаемый признак подчиняется нормальному распределению. Существуют также непараметрические критерии, основанные на рангах, которые не нуждаются в предположениях о типе

распределения. Единственное их требование состоит в том, чтобы тип распределения в сравниваемых совокупностях был одинаковым.

Непараметрическими аналогами критерия Стьюдента являются T и U-критерии Манна-Уитни.

В экспериментальных исследованиях необходимо использовать изображения препаратов белого вещества головного мозга людей близкого возраста во избежание большой разницы, связанной с возрастными изменениями. Выбираем 10 изображений препаратов белого вещества головного мозга больной шизофренией женщины 71 года и 10 – мужчины 72 лет из контрольной группы, осуществляем их обработку и анализ.

На основании таблицы, используя более строгий критерий, рассмотрим гипотезы об отсутствии различий в распределениях по каждому параметру в двух группах с учётом того, что критическое значение обоих критериев при уровне значимости 0,05 составляет 1,960.

Рассчитанные значения критериев Манна-Уитни

| Параметр | U-критерий | T-критерий |
|---|---|---|
| Толщина миелиновой оболочки | 6,8318 | 7,3124 |
| Отношение площади миелина к площади аксона | 13,3653 | 13,8459 |
| Степень округлости аксонов | 3,1651 | 3,1651 |
| Эксцентриситет аксонов | 1,4979 | 1,9785 |
| Количество аксонов | 0,3780 | 0,3402 |
| Плотность аксонов | 1,0583 | 1,0205 |
| Плотность миелина | 0,1512 | 0,1134 |

Гипотезы об отсутствии различий в распределениях толщины миелиновой оболочки, отношения площади миелиновой оболочки аксона к площади всего аксона и степени округлости аксонов в двух группах отклоняются с уровнем значимости 0,05. Гипотезы об отсутствии различий в распределениях эксцентриситета аксонов, количества аксонов, плотности аксонов и плотности миелина в двух группах принимаются с уровнем значимости 0,05.

Таким образом, с помощью разработанного алгоритма возможно анализировать изображения препаратов белого вещества головного мозга человека, рассчитывать параметры этих изображений, а также параметры отдельных аксонов, выявляя при этом информативные для шизофрении признаки.

## Список литературы

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. – 459 с.

2. Гонсалес Р., Вудс Р., Эддинс С. Цифровая обработка изображений в среде MATLAB.- М.: Техносфера, 2006. – 616 с.

3. Уранова Н.А. Дофаминергическая система мозга при шизофрении: Автореф. дис. на соиск. уч. степ. д-ра мед. наук. М.:1995. – 32 с.

4. Федоров А.В. Бинаризация чёрно-белых изображений: состояние и перспективы развития / под ред. Ю.Н. Филипповича. URL: http://www.philippovich.ru/Library/Books/ITS/wwwbook/ist4b/its4/fyodorov.htm (дата обращения: 18.02.2012).