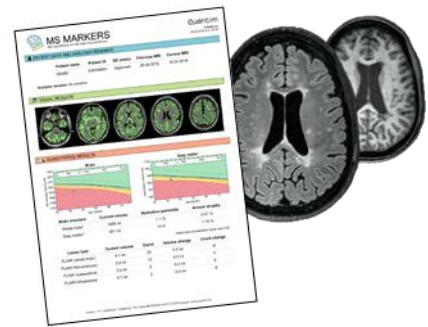


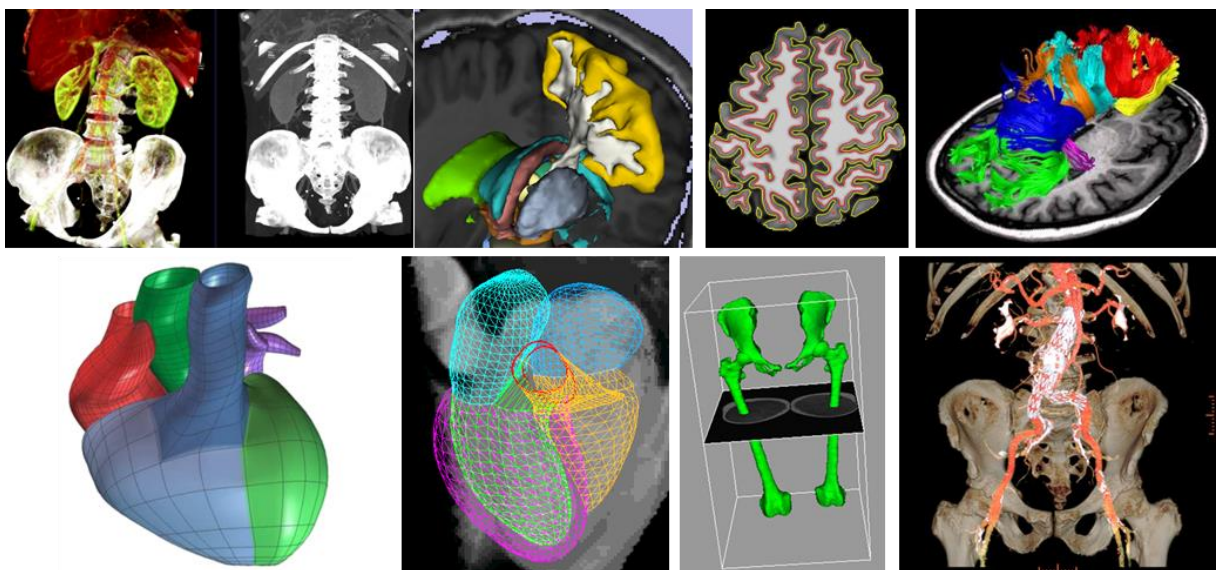
Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Žiga Špiclin



# Analiza medicinskih slik

Predavanja



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta *za elektrotehniko*



Žiga Špiclin

# **Analiza medicinskih slik**

Predavanja

Ljubljana, 2020

## Predgovor

Pričujoča zbirka prosojnic predavanj predstavlja dopolnilno študijsko gradivo pri predmetu Analiza medicinskih slik na Univerzitetnem študiju elektrotehnike 2. stopnje, smer Biomedicinska tehnika. Nastala je iz gradiv za izvedbo predavanj pri tem predmetu v preteklih študijskih letih.

Namen gradiva je seznaniti študente z vsebinami predmeta in podati smernice za kasnejšo izvedbo laboratorijskih vaj, ki se tesno navezujejo na predavanja. Zbirka predavanj obsega 13 poglavij, ki študente seznanijo s področji uporabe analize medicinskih slik, postopki netoge poravnave slik in postopki poravnave 3D in 2D slik v kontekstu slikovnega vodenja posegov, validacijo postopkov poravnave, razgradnjo slik z interaktivnim in avtomatski upragovanjem, razgradnjo s poravnavo atlasov, z rojenjem in uporabo pri razgradnji slik in analizi podatkov, principi in postopki strojnega in globokega strojnega učenja ter njihovo uporabo za namen analize podatkov in razgradnje slik, s postopki modeliranja pojavnosti in oblike ter uporabo pridobljenih modelov za razgradnjo medicinskih slik, s postopki validacije razgradnje slik in razvojem in vrednotenjem kvantitativnih slikovnih biomarkerjev.

Avtor se zahvaljuje vsem sodelavcem Laboratorija slikovne tehnologije na Fakulteti za elektrotehniko, Univeze v Ljubljani, ki so kakorkoli pripomogli k nastanku te zbirke.

Ljubljana, April 2020

Žiga Špiclin

## Kazalo

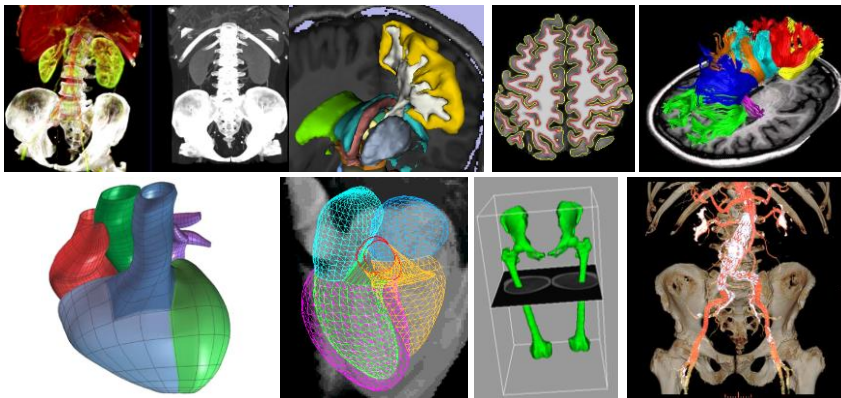
Uvod	5
Netoga poravnava slik	25
Poravnava 3D in 2D	50
Validacija poravnave slik	77
Uvod v razgradnjo	102
Razgradnja slik s poravnavo atlasov	120
Razgradnja z rojenjem značilnic	135
Strojno učenje	150
Globoko strojno učenje	171
Modeliranje pojavnosti	188
Razgradnja z modeli	202
Validacija razgradnje	223
Kvantitativni slikovni biomarkerji	242



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

# Uvod

## Analiza medicinskih slik



2

## Vsebina in potek predmeta

### Predavanja

- Uvod analizo medicinskih slik
- Netoga poravnava slik
- Poravnava 3D in 2D slik
- Razgradnja z rojenjem
- Razgradnja s strojnim učenjem
- Validacija poravnave in razgradnje
- Kvantitativni slikovni biomarkerji

Osnovna znanja

### Laboratorijske vaje

- Uvod v Python in SimpleITK
- Netoga poravnava slik
- Poravnava 3D in 2D slik
- Interaktivna analiza 3D slik
- Razgradnja z rojenjem
- Razgradnja s strojnim učenjem
- Analiza slikovnih biomarkerjev

Cilj je pridobiti **splošno uporabna znanja o analizi medicinskih slik**

- Razgradnja z modeli
- Razgradnja s poravnavo predlog
- Modeliranje pojavnosti in oblike

Vročé teme  
in praksa

### Seminarska naloga

Cilj je pridobiti **specifična in aktualna znanja ter praktične izkušnje**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

L  
S T

### UVOD

Glavna sporočila („take-home messages“)



1. slikovne tehnologije so **več kot le zajem slik**
2. potencial medicinskih slikovnih tehnologij je **v praksi v veliki meri še neizkoriščen**
3. poganjajo razvoj modernih tehnologij kot je **globoko učenje** („deep learning“)
4. predstavljajo **izjemno poslovno priložnost**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---


---

L  
S T

### 1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Pomen medicinskih slik

- **Vsebujejo informacijo o zgradbi ali funkciji** človeškega telesa, organov, tkiv in celic
- Namen slikanja
  - **znanstveni** (študij anatomije in funkcije normalnih in bolezenskih stanj)
  - **klinični** (diagnosticiranje, ter načrtovanje, vodenje in spremljanje učinkov terapije)



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Katere slikovne tehnologije poznate?

Ultrazvok  
Magnetna resonanca  
Infrardeča slikanje  
Svetlobne tehnike  
Mikroskopija  
Rentgenske slikanje  
Računalniška tomografija  
Nuklearna medicina

Wavelength (metri): Radio (10<sup>1</sup>), Microwave (10<sup>2</sup>), Infrared (10<sup>3</sup>), Visible (5 x 10<sup>4</sup>), Ultraviolet (10<sup>6</sup>), X-ray (10<sup>8</sup>), Gamma Ray (10<sup>12</sup>)

About the size of: [Icons for human, elephant, dog, cat, etc.]

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Zgodovina razvoja

1895 1940 1963 1975 1977 2019

Ultrazvok  
Endoskop (optična vlakna)  
CT  
MRI  
PET

Endoskopija  
UZ  
SPECT/CT  
PET

MRI  
CT  
Fluoro  
CBCT  
X-ray

PET  
SPECT/CT  
UZ  
Endoskop

X-ray  
C-arm  
Fluoro  
CT  
MRI

Izbira zavisi od:  
 > organa  
 > patologije  
 > namena  
 > pacienta

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Tehnike slikanja zgradbe / anatomije

INFORMACIJA  
O ZGRADBI

Rentgen  
Fluoroskopija  
Angiografija  
Mamografija  
CT  
MRI  
Ultrazvok  
Endoskopija

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Tehnike slikanja funkcije

INFORMACIJA  
O FUNKCIJI

**PET**

**SPECT/CT**

**fMRI**

Funkcijo (fiziološke aktivnosti) organov in tkiv ocenjujemo z meritvami sprememb v metabolizmu, pretoku krvi, kemični sestavi in absorpciji.

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Število naprav danes

Število MRI naprav

Število CT naprav

Country	MRI (per million population)	CT (per million population)
Japan	34.8	181.3
United States	24.6	133.7
Italy	24.8	43.5
Korea	24.3	48.8
Greece	22.3	29.9
Finland	22.3	22.7
Latvia	19.8	28.6
Switzerland	19.5	35.2
Austria	18.2	32.3
Denmark	18.4	18.7
Spain	16.1	37.8
OECD	14.1	22.5
Belgium	12.1	22.5
Luxembourg	12.3	22.5
Ireland	12.3	21.7
Portugal	12.3	20.3
Estonia	11.8	19.8
Germany	11.8	18.7
Netherlands	11.8	37.8
Ethiopia	11.8	11.8
New Zealand	11.2	12.2
Kazakhstan	10.8	10.8
Turkey	10.5	16.8
France	9.4	15.3
Canada	8.9	14.5
Slovenia	8.7	14.2
Czech Rep.	7.4	14.5
Slova Rep.	6.7	14.2
Chad	6.8	12.3
Poland	6.8	12.3
Portugal	6.8	12.3
Poland	6.4	12.3
United Kingdom	6.1	11.9
Israel	2.1	6.9
Hungary	3.0	7.9
Mexico	2.1	10.3

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Število zajetih slik

Število MRI slikanj

Število CT slikanj

Country	MRI (per 1000 population)	CT (per 1000 population)
Turkey	118	102
United States	107	202
France	91	192
Luxembourg	81	191
Belgium	77	179
Ireland	75	145
Spain	75	145
Greece	68	145
Switzerland	68	145
Denmark	65	145
Ethiopia	62	145
OECD	62	145
Austria	60	145
Australia	58	145
Netherlands	58	145
Slova Rep.	48	145
Finland	48	145
Czech Rep.	45	145
Czech Rep.	45	145
United Kingdom	38	145
Slovenia	35	145
Hungary	35	145
Israel	31	145
Portugal	31	145
Australia	28	145
Korea	28	145
Poland	28	145
Germany	22	145
Ireland	18	145
Chile	13	145

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Število zajetih slik

Country	Composite CT-scanners	Magnetic resonance imaging scanners	PET scanners	Composite CT-scanners	Magnetic resonance imaging scanners	PET scanners	Composite CT-scanners	Magnetic resonance imaging scanners	PET scanners
	(number of units)	(number of units)		(number of scans per 100 000 inhabitants)	(number of scans per 100 000 inhabitants)		(number of scans per 100 000 inhabitants)	(number of scans per 100 000 inhabitants)	(number of scans per 100 000 inhabitants)
Australia	1 572 244	301 756	7 722	1 702	1 702	1 702	1 702	1 702	1 702
Belgium	342 878	66 420	33 666	4 720	814	320	1 377	1 273	3 267
Canada	1 007 158	476 452	33 666	6 876	4 522	320	6 374	6 006	3 267
Denmark	190 727	338 372	35 201	14 186	1 028	627	3 768	1 990	1 035
Germany	4 897 583	1 797 265	35 157	6 951	2 171	41	2 283	1 690	258
France	651 510	87 620	33 666	66 654	1 122	325	26 077	4 508	1 000
Italy	2 771 668	72 262	33 666	2 866	1 871	325	1 666	1 666	1 666
Japan	2 000 000	76 200	33 666	1 761	1 761	325	1 666	1 666	1 666
Spain	4 484 208	3 248 971	33 666	9 879	9 963	234	5 469	4 544	1 512
Sweden	10 064 686	9 810 876	33 666	19 277	1 887	338	19 286	9 866	2 973
USA	300 901	144 669	6 573	7 873	3 485	190	4 381	3 219	1 616
UK	38 205	5 938	11 163	689	3 426	340	3 426	3 426	340
Latvia	319 039	64 613	2 719	19 802	2 205	300	4 166	3 672	3 672
Lithuania	257 845	99 079	446	8 719	3 350	15	2 084	3 196	446
Luxembourg	102 225	47 421	2 719	6 916	7 920	300	6 906	6 906	2 719
Hungary	810 134	383 963	14 280	9 200	3 477	144	11 068	11 498	3 676
Norway	30 168	11 666	816	7 111	2 628	146	2 784	2 991	268
Netherlands	1 181 767	334 364	47 561	7 880	4 998	240	6 054	3 661	507
Austria	1 162 861	692 420	38 649	11 345	5 028	287	7 120	4 847	2 063
Poland	2 100 420	367 442	38 724	11 526	2 280	91	3 217	3 545	1 524
Portugal	4 427 867	1 820	6 880	14 052	2 280	82	6 046	4 268	1 111
Romania	402 510	177 713	2 390	2 200	888	14	3 123	2 643	516
Slovenia	113 303	14 578	0	5 110	3 820	0	4 040	4 143	0
Slovakia	944 860	250 861	6 464	12 276	4 427	110	8 587	8 686	1 607
Finland	172 198	249 268	1 954	3 156	4 528	36	1 459	2 052	160
France	4 732 272	2 332 600	7 810	2 077	2 077	4 380	3 352	3 352	4 380
Sweden	94 666	34 127	37 246	4 462	1 287	1 283	4 478	4 478	1 283
Latvia	1 393	4 179	31 761	9 200	1 054	392	3 780	3 862	1 134
Portugal	43 580	19 030	2 258	2 258	622	29	3 066	3 173	516
Spain	4 264 412	79 781	2 061	6 023	1 023	29	16 222	11 379	1 621
Italy	11 039 894	8 073 582	137 825	14 498	11 916	181	10 222	11 379	1 621

© 2011.  
 \*Composite only.  
 \*\*Composite only.  
 \*\*\*2012.  
 \*\*\*\*PET scanners: hospital only.  
 \*\*\*\*\*PET scanners: hospital only.  
 \*\*\*\*\*PET scanners: number of scans per machine: hospital only.  
 \*\*\*\*\*PET scanners only: 2019.  
 \*\*\*\*\*PET scanners only: machine: 2012.  
 Source: European Centre for Disease Prevention (ECDC), 2019.  
 Source: European Centre for Disease Prevention (ECDC), 2019.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Začetki analize medicinskih slik

1895 1980 2019

➤ KAJ DELAMO  
➤ ZAKAJ / NAMEN

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Kaj je tisto več?

- Izločanje informacij iz slik
  - Vizualno / očno
  - Ročno
  - Avtomatsko
- Postopki avtomatske analize
  - Rekonstrukcija in obnova
  - Razgradnja (ang. image segmentation)
  - Poravnava (ang. image registration)
  - Statistično / fizikalno modeliranje
- Uporaba informacije
  - Odločanje na podlagi slik (diagnoza / terapija)
  - Načrtovanje / izvedba / vrednotenje posegov

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Uporaba informacije

Diagnoza

Vizualizacija

Kvantitativno vrednotenje

Spremljanje napredovanja bolezni

Načrtovanje posega

Spremljanje učinkov terapije

Simulacija posega

Slikovno vodenje terapije

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Primer načrtovanja posega

Vstavljanje pedikularnih vijakov za stabilizacijo hrbtenice

Stabilizacija

Pred-operativno Po-operativno

pedikularni vijaki povezavalna palica

Načrt iz 3D CT slike

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Slikovne tehnike za načrtovanje in izvedbo posegov

Pred-operativne 3D

CT

MRI

CBCT

Med-operativne 2D, 2D+t in 2.5D

RENTGEN

FLOROSKOPIJA

ULTRAZVOK

SVETLOBNE TEHNIKE

→ ni ustrezne slikovne tehnike za neprekinjeno med-operativno zajemanje 3D slik

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

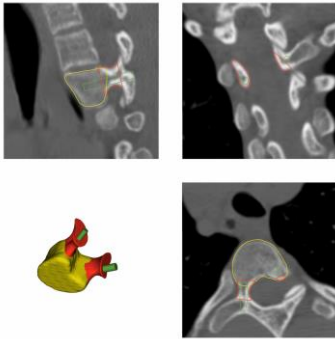
---

---

Avtomatsko načrtovanje trajektorije vijaka

▪ Dodana vrednost?

- Načrtovanje trajektorije, ki minimizira tveganje poškodbe hrtenjače
- Izbira trajektorije in primernih dimenzij vijaka za optimizacijo pritrdilne moči
- Hitrost (2 min), ponovljivost




---

---

---

---

---

---

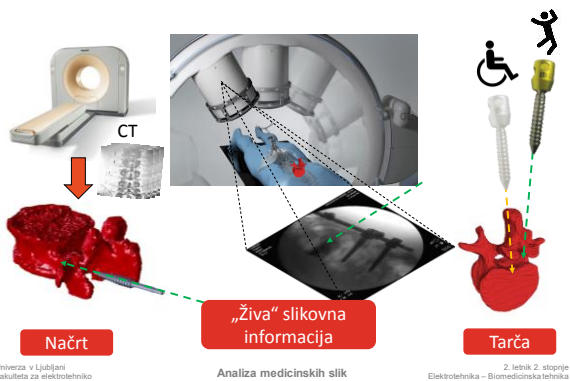
---

---

---

---

Kako v praksi realizirati „optimalen“ načrt?




---

---

---

---

---

---

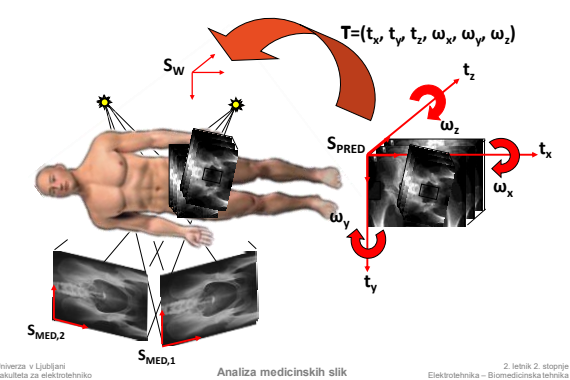
---

---

---

---

Poravnava slika – bolnik na podlagi pred- in med-operativnih slik




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Poravnava slika – bolnik na podlagi pred- in med-operativnih slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Stabilizacija hrbtenice z vstavljanjem vijakov

▪ Dodana vrednost?

**VEČJA NATANČNOST**

**MINIMALNA INVAZIVNOST**

**VEČJA USPEŠNOST**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

1. SLIKOVNE TEHNOLOGIJE SO VEČ KOT LE ZAJEM SLIK

Gradniki modernega sistema za slikovno vodenje

**1 PRED-OPERATIVNE 3D SLIKE IN NAČRTOVANJE POSEGA**

**2 SLEDENJE LEGE KIRURŠKIH ORODIJ**

**3 PROSTORSKA PORAVNAVA MED BOLNIKOM IN 3D SLIKO**

**4 SUPERPOZICIJA SLIK, MODELOV, NAČRTOV IN MED-OPERATIVNIH 2D SLIK NA PRED-OPERATIVNE 3D SLIKE**

**5 ROBOTIKA**

→ So slikovne tehnologije **več kot le zajem slik?**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

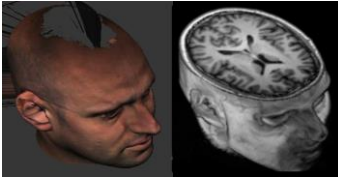
---

---

---

---

Koliko meritev vsebuje 3D slika?



Običajno nekaj 10 meritev

Tipično velikosti 512 x 512 x 512 =  
134217728 meritev

- Kako trenutno vrednotimo slikovno preiskavo?
- Katere dodatne informacije še lahko izločimo?




---

---

---

---

---

---

---

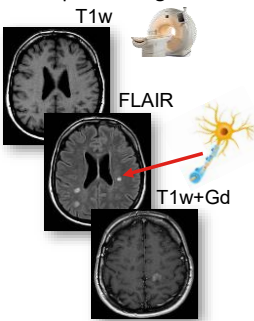
---

---

---

Primer radiološkega vrednotenja

- MR preiskava glave



**Prvi izvid (baseline):**  
V možganovini so vidne številne demielinizacijske lezije infratentorijalno v obeh cerebelarnih hemisferah, pedunklih, ob 4. ventriklu, ponsu centralno, možganskih pedunklih, periventrikularno obojestransko, korpus kalozumu, koroni radiati in subkortikalno obojestransko. Izrazite "črnje luknje" po propadu nevronov so vidne. Po aplikaciji KS se obarvajo lezije, aktivne spremembe so v levi hemisferci levo superiorno centralno jukstakortikalno. Opazna je blaga atrofija možganovine.  
**Mnenje:** Radiološki znaki MS z demielinizacijskimi lezijami so prisotni.

---

---

---

---

---

---

---

---

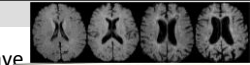
---

---

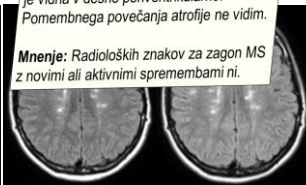
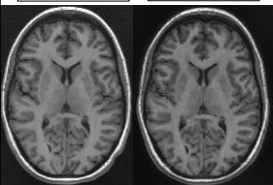
Primer radiološkega vrednotenja

- Zaporedne MR preiskave glave

– Kje so spremembe?



**Primerjalni izvid (follow-up):**  
V primerjavi s predhodno MR preiskavo z dne ..... ne vidim novih demielinizacijskih lezij. Po aplikaciji KS ni obarvanja novih ali preekzistentnih sprememb. Regresija lezij je vidna v desno periventrikularno. Pomembnega povečanja atrofije ne vidim.  
**Mnenje:** Radioloških znakov za zagon MS z novimi ali aktivnimi spremembami ni.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Kako oceniti izgubo možganovine na kratki rok?

▪ Spremembe okoli 1% na leto so očno komaj zaznavne

MR 2015

MR 2016

RAZGRADNJA

PORAVNAVA

ANALIZA

Križenje / Razcepanje

SPREMEMBA VOLUMNA

Gallotianova et al. TPAMI 2015

Gallotianova et al. NeuroImage 2016

Spiclin et al. TIP 2012

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Kako zaznati prisotnost patoloških struktur?

▪ Ročno obrisovanje v 3D je zamudno in težavno opravilo

STANDARDNE MR SEKVENCE

MODELIRANJE SIVIN NORMALNIH TKIV

RAZGRADNJA

PATOLOŠKA TKIVA

FLAIR

T1w

MERITVE VOLUMNOV MOŽGANSKIH STRUKTUR

Gallotianova et al. TPAMI 2015

Gallotianova et al. NeuroImage 2016

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Kvantitativne meritve na podlagi slik

Volumen lezij in sprememba volumna lezij v času

Volumen zdravih možganskih struktur, atrofija in spremembe

Več informacij o stanju, brez dodatne obremenitve za bolnika.

Kvantitativni izvid

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Slike pošljemo v „slikovni laboratorij“

1. ZAJEM MR SLIK PO STANDARDIZIRANEM 3D PROTOKOLU ZA MS
2. IZVOZ SUROVIH DICOM MR SLIK
3. PRENOS NA STREŽNIK IN AVTOMATSKA ANALIZA MR SLIK
4. IZVID Z MERITVAMI LEZIJ IN MOŽGANSKIH STRUKTUR

<https://ms.quantim.eu/>

ANALOGIJA S KRVNIMI PREISKAVAMI

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Primer bolnika: 29 let, M, SPMS (1/4)

- Diagnoza po letu 2005
- Zgodovina terapije:
  - Tysabri: → 11/2013 (61 injekcij)
  - Gilenya: 1/2014 – 3/2014 (pljučnica)
  - brez zdravljenja: 3/2014 – 5/2014 (PML?)
  - Gilenya: 5/2014 →
- Stopnja prizadetosti:

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

Primer bolnika: 29 let, M, SPMS (2/4)

- Vizualni rezultati kvantitativne analize

Razširjenost ventriklov sovпада z izraženo atrofijo, kar pokaže tudi primerjava z enako starimi zdravimi osebami.

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

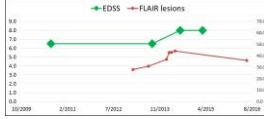
---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN



Primer bolnika: 29 let, M, SPMS (3/4)

EDSS in volumen lezij v času



EDSS in vol. možganovine



- Precej povečan volumen lezij v začetku leta 2014 predstavlja dejavnik tveganja za PML
- Bolnik je bil stabilen pred poslabšanjem v začetku 2014
- Sum na PML v mesecih 2-4/2014 zaradi povečane vnetne aktivnosti, kar se odraža na povečanem volumnu možganovine
- Zadnja MRI študija (6/2016) kaže na povišane spremembe atrofije (0.70%), kar je pričakovano pri SPMS ne glede na učinkovitost IMT
- Korelacija s klinično sliko – ali obstaja dodana vrednost?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

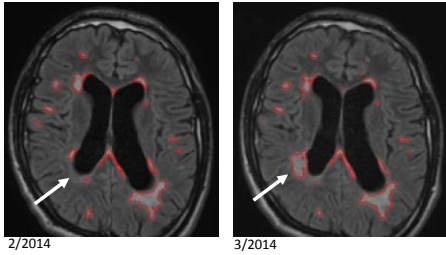
2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN



Primer bolnika: 29 let, M, SPMS (4/4)

Vizualni prikaz sprememb na FLAIR sekvenci

– Najdete razlike med slikama?



- Avtomatsko obrisovanje – ali obstaja dodana vrednost?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN



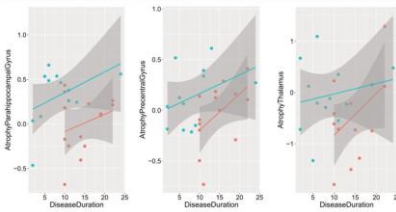
Primer uporabe analize slik v klinični študiji

- Kako telesna vadba vpliva na strukturo možganov pri bolnikih z MS?
  - 28 MS bolnikov
  - 2 skupini, ena vadi, druga ne
  - trajanje 12 tednov

**Table 2: Rates of volumetric change after 12 weeks of RCT**

	IG (n=12)	CG (n=13)	p value
Parahippocampal gyrus percent change	0.34 ± 0.38	0.01 ± 0.29	<0.01
Hippocampus percent change	-0.06 ± 0.43	-0.02 ± 0.60	0.59
Thalamus percent change	-0.06 ± 0.66	-0.48 ± 0.82	0.04
Precentral gyrus percent change	0.13 ± 0.29	-0.05 ± 0.32	0.05
Putamen percent change	-0.39 ± 0.28	0.24 ± 0.70	<0.01
Pallidum percent change	0.02 ± 0.96	-0.21 ± 0.98	0.71

RCT = randomized controlled trial; IG = Intervention Group; CG = Control Group




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## 2. POTENCIAL MST JE V PRAKSI V VELIKI MERI ŠE NEIZKORIŠČEN

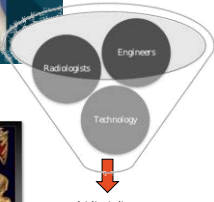
L  
S  
T

Nehvaležna napoved prihodnosti

### HISTORY OF MEASURING BLOOD GLUCOSE



- Radiologija se „digitalizira“ zdaj



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 3. (MST) POGANJAJO RAZVOJ MODERNIH TEHNOLOGIJ KOT JE GLOBOKO UČENJE

L  
S  
T

Kaj je strojno učenje? Kaj je globoko učenje?



- Stroji se učijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj
- V osnovi so to statistični principi, postopki in algoritmi za učenje in napovedovanje na osnovi preteklih opažanj (podatkov)
- Primer: **regresija in razvrščanje**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 3. (MST) POGANJAJO RAZVOJ MODERNIH TEHNOLOGIJ KOT JE GLOBOKO UČENJE

L  
S  
T

Umetna inteligenca v radiologiji



- „Artificial intelligence methods excel at automatically recognizing complex patterns in imaging data and providing quantitative, rather than qualitative, assessments of radiographic characteristics“

A. Hosny et al.: Artificial intelligence in radiology. *Nat. Rev. Cancer*, 2018 Aug;18(8):500-510. doi: 10.1038/s41568-018-0016-5.

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. (MST) POGANJAJO RAZVOJ MODERNIH TEHNOLOGIJ KOT JE GLOBOKO UČENJE L  
S  
T

Kaj je globoko učenje?

- Podpodročje strojnega učenja
  - osnovano na nevronskih mrežah
- Preboj v letu 2012 pri razpoznavi kategorije objektov na barvnih slikah
  - 1000 kategorij, 1 milijon slik
  - napaka enaka človeški (zdaj že manjša, <2%)
- Uporaba na področju analize medicinskih slik *strmo narašča*

Pubmed search: "convolutional neural network" OR ConvNet OR "deep learning"

Why deep learning

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, 2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. (MST) POGANJAJO RAZVOJ MODERNIH TEHNOLOGIJ KOT JE GLOBOKO UČENJE L  
S  
T

Kaj lahko počnemo z globokim učenjem?

- Računalniško-podprta diagnoza
- Razgradnja oz. obrisovanje slik
- Lokalizacija anatomskih struktur
  - Patoloških in zdravih
- Kvantifikacija struktur in dinamike

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, 2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

3. (MST) POGANJAJO RAZVOJ MODERNIH TEHNOLOGIJ KOT JE GLOBOKO UČENJE L  
S  
T

Kako deluje globoko učenje?

- Simulira biološke sisteme
 

$$a_0 \quad w_0$$

$$a_1 \quad w_1$$

$$a_{out} = f\left(\sum_i w_i a_i\right)$$

>100 milijard povezanih nevronov
- Uči se uteži povezav  $w$ 

Vhodna slika

Vrednosti intezitet  
Analiza medicinskih slik

Razvrščanje

Žila  
Ni žila

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, 2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

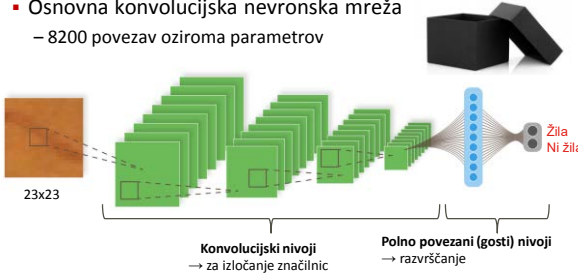
---

---

---

Globoko učenje z konvolucijskimi nevronske mreži

- Osnovna konvolucijska nevronska mreža
- 8200 povezav oziroma parametrov




---

---

---

---

---

---

---

---

---

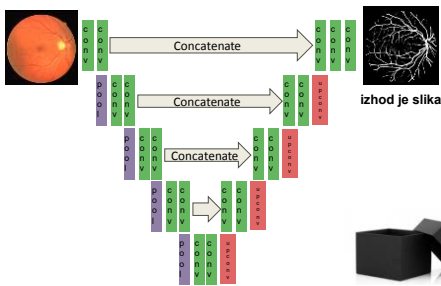
---

---

---

Globoko učenje z konvolucijskimi nevronske mreži

- Moderna konvolucijska nevronska mreža
- Več 10.000 povezav oziroma parametrov




---

---

---

---

---

---

---

---

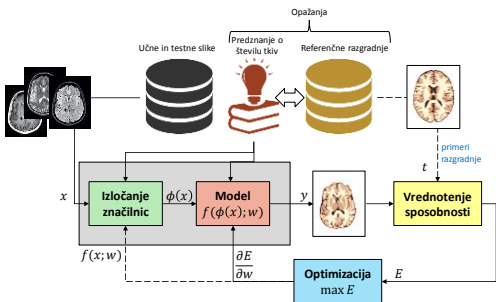
---

---

---

---

Primer uporabe za namen razgradnje MR slik glave




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

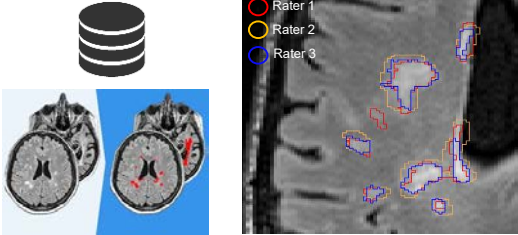
---

---

Predpogoj je kvalitetna učna množica označenih slik

- Potrebujemo eksperta, ki to zna narediti kvalitetno

Učne in testne slike



Različni eksperti se ne nujno strinjajo...

---

---

---

---

---

---

---

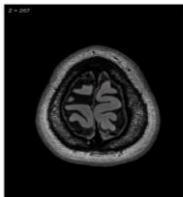
---

---

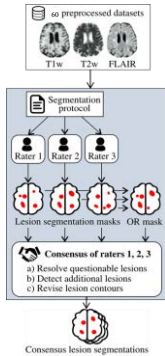
---

Predpogoj je kvalitetna učna množica označenih slik

- Eksperti se morajo tudi uskladiti
  - V znanju, izkušnjah
  - O tem kaj je sploh prava rešitev
  - Ali unikatna rešitev obstaja?



Primer referenčne razgradnje lezij



---

---

---

---

---

---

---

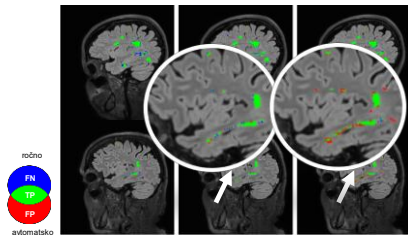
---

---

---

Rezultat obrisovanja lezij z globokim učenjem

- „Črna škatla“ deluje
  - Ali deluje na slikah vseh MR skenerjev?
  - Ali daje ponovljive rezultate?



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Katere pereče težave zdravstva in družbe lahko naslovimo?



Čakalne vrste? Stroški zdravljenja? Kakovost življenja?

- Da, posredno preko
  - Zgodnje diagnostike bolezni
  - Razumevanja patogeneze in podpore razvoju novih zdravil
  - Spremljanja poteka bolezni in učinkovitosti zdravljenja
  - Minimalno invazivnih kirurških posegov

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Seznam uspešnih podjetij in startupov

- Pathfinder **PATHFINDER**
  - Developer of an image-guided surgery device that enables physicians to accurately and efficiently guide resection and/or ablation in soft-tissue organs.

[Video](#)

- Vida **VIDA**
  - Developer of quantitative pulmonary analysis technologies and personalized services for the early detection, evaluation and aiding of treatment of pulmonary disease.

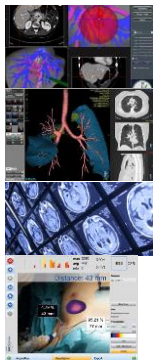
[Spletna stran](#)

- IXICO **IXICO**
  - Clinical trial services, disease diagnostics, imaging data management, and provider of imaging biomarkers.

[Video](#)

- SurgicEye **SURGICEYE**
  - Provider of mobile 3D SPECT imaging, hybrid SPECT/ultrasound imaging, interventional guidance, and navigation during radio-guided surgery.

[Spletna stran](#)



---

---

---

---

---

---

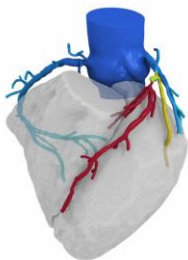
---

---

---

---

Podjetje HeartFlow <http://www.heartflow.com/>



---

---

---

---

---

---

---

---

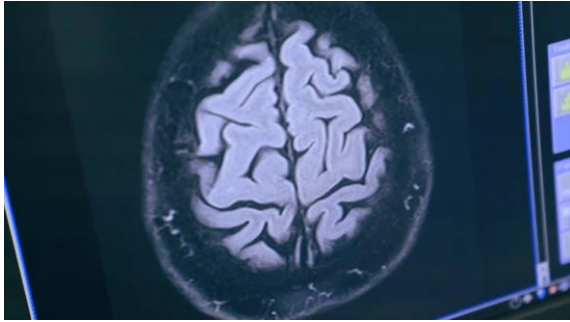
---

---

4. (MST) PREDSTAVLJAJO IZJEMNO POSLOVNO PRILOŽNOST

L  
S  
T

Podjetje Icometrix <https://www.icometrix.com/>



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

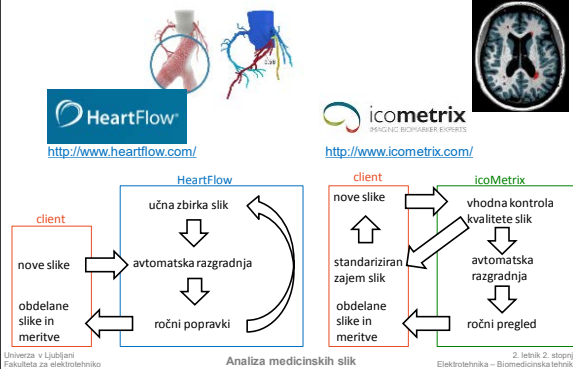
---

---

4. (MST) PREDSTAVLJAJO IZJEMNO POSLOVNO PRILOŽNOST

L  
S  
T

Katera poteka razvoj rešitev v podjetju?



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

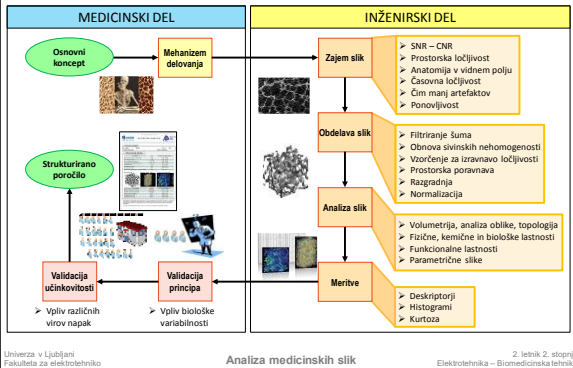
---

---

4. (MST) PREDSTAVLJAJO IZJEMNO POSLOVNO PRILOŽNOST

L  
S  
T

Kako poteka razvoj slikovnih biomarkerjev?



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

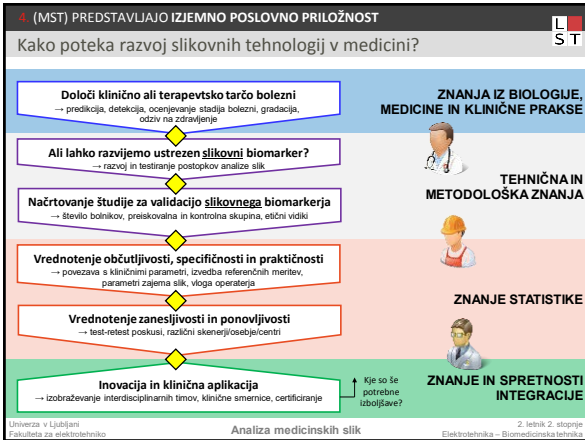
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

4. (MST) PREDSTAVLJAJO IZJEMNO POSLOVNO PRILOŽNOST

Katera so uspešna slovenska podjetja?

- Xlab, [www.medicimaging.com](http://www.medicimaging.com)
- Mediatel, RheumaHelper
- Cosylab, protonska terapija raka

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, 2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

4. (MST) PREDSTAVLJAJO IZJEMNO POSLOVNO PRILOŽNOST

Katera so uspešna slovenska podjetja, inštituti, univerze?

Malo bolj izčrpen seznam:

BAZIČNE RAZISKAVE	PREDKLINIČNI RAZVOJ	KLINIČNE ŠTUDIJE	RAZVOJ TERAPIJ IN PRODUKTOV	POST-APPROVAL IN MARKETING
<ul style="list-style-type: none"> <li>Oi</li> <li>KC</li> <li>FE</li> <li>FRI</li> <li>IJS</li> <li>Nacionalni inštitut za biologijo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GeneFlanet d.o.o.</li> <li>Celica</li> <li>Biomedical d.o.o.</li> <li>Educeli</li> <li>CO BIK</li> <li>HECTO, Zagreb</li> <li>Labens d.o.o.</li> <li>MEDIS d.o.o.</li> <li>Medias International d.o.o.</li> <li>MCMTE</li> <li>NIB</li> <li>UKC</li> <li>Medicinski center</li> <li>US</li> <li>MIJ</li> <li>Veterinarska klinika</li> <li>TK</li> <li>FF</li> <li>UKC LJ - ORL</li> <li>FF</li> <li>Acies Bio d.o.o.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oi</li> <li>KC</li> <li>VE</li> <li>Acies Bio d.o.o.</li> <li>Iskra Medical d.o.o.</li> <li>Lek</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oi</li> <li>Celica</li> <li>TK Kobarid</li> <li>CJM</li> <li>Biomedical d.o.o.</li> <li>Educeli</li> <li>GeneFlanet d.o.o.</li> <li>Iskra Medical d.o.o.</li> <li>Cosylab d.d.</li> <li>Ascalab</li> <li>Lotric</li> <li>Zejn</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Oi → Izvajanje zdravljenja</li> <li>Veterinarska fakulteta</li> <li>UKC LJ</li> <li>UKC MB</li> <li>Cosylab → prodaja na trgu</li> <li>Protonske terapije in sodelovanje s strani</li> <li>Tržne raziskave</li> <li>ultra - Soda</li> <li>Večbakterialno mikrog in makro segmentiranje</li> <li>Aplikacije za spremljanje</li> </ul>

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, 2. letnik 2. stopnje, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

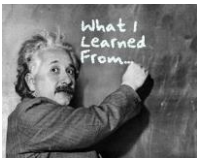
---

---

---

---

Glavna sporočila („take-home messages“)



1. slikovne tehnologije so **več kot le zajem slik**
2. potencial medicinskih slikovnih tehnologij je **v praksi v veliki meri še neizkoriščen**
3. poganjajo razvoj modernih tehnologij kot je **globoko učenje** („deep learning“)
4. predstavljajo **izjemno poslovno priložnost**

---

---

---

---

---

---

---

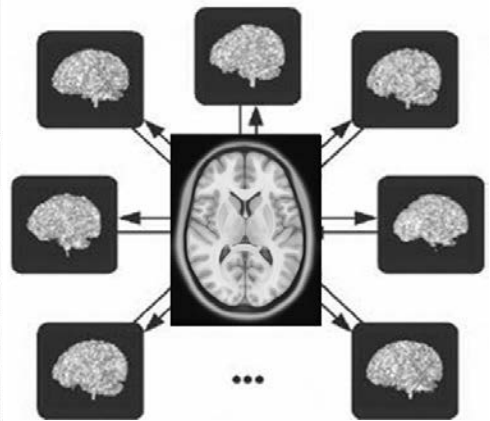
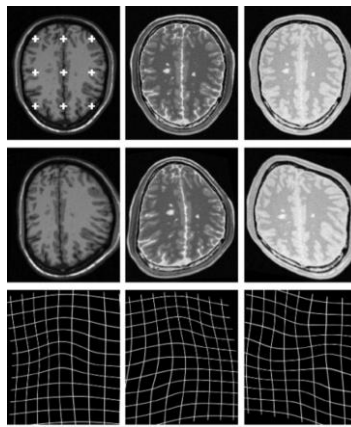
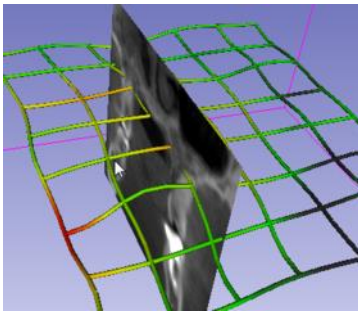
---





# Netoga poravnava slik

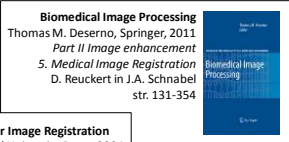
## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
10. Registration and Normalization  
str. 299-332



**Biomedical Image Processing**  
Thomas M. Deserno, Springer, 2011  
Part II Image enhancement  
5. Medical Image Registration  
D. Reuckert in J.A. Schnabel  
str. 131-354



**Numerical Methods for Image Registration**  
Jan Modersitzki, Oxford University Press, 2004  
Part II Non-parametric image registration  
str. 75-180

---

---

---

---

---

---

---

---

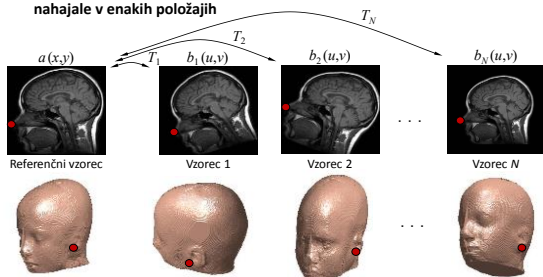
---

---

## Geometrijska poravnava

### DEFINICIJA

- Iskanje optimalnih geometrijskih preslikav, ki bodo slike oz. oblike poravnale tako, da se bodo iste strukture na vseh slikah oz. oblikah nahajale v enakih položajih




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Delitev geometrijskih poravnav

- Geometrijske poravnave lahko razdelimo v skupine glede na različne kriterije:
  - Razežnost slikovnega prostora
  - Osnova za poravnavo
  - Vrsta preslikave**
  - Domena preslikave
  - Način delovanja
  - Določanje parametrov preslikav
  - Slikovne tehnike oz. vrste slik
  - Objekt poravnave
  - Subjekt poravnave**




---

---

---

---

---

---

---

---

---

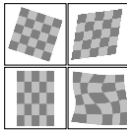
---

## Delitev geometrijskih poravnav

GLEDE NA OBLIKO GEOMETRIJSKE PRESLIKAVE

### Vrsta geometrijske preslikave:

- toge in **netoge**
- linearne in **nelinearne** poravnave



### Domena geometrijske preslikave:

- globalne in **lokalne** poravnave



---

---

---

---

---

---

---

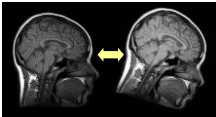
---

## Delitev geometrijskih poravnav

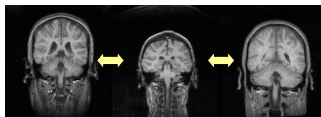
### Subjekt poravnave:

- slike istega bolnika (*intra-subject registration*)
- slike različnih bolnikov (*inter-subject registration*)

Poravnava slik istega bolnika



Poravnava slik različnih bolnikov



---

---

---

---

---

---

---

---

## Zakaj netoga poravnava?

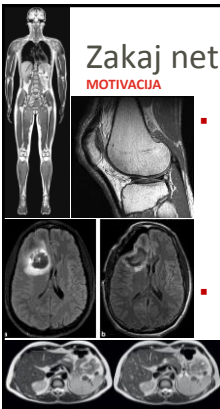
MOTIVACIJA

### Medicinske slike prikazujejo anatomske strukture/funkcijo

- interni organi so netogi (se deformirajo)
- drža telesa se lahko spremeni (tudi položaj skeleta)
- variabilnosti pri bolniku kot posledica staranja, patologije ali kot rezultat zdravljenja
- mapiranje struktur med subjekti – biološka variabilnost

### Primeri iz klinične prakse

- fizična deformacija možganov med operacijo
- normalni premiki mehkih organov v abdomnu zaradi prebave, izločanja, srčnega utripa, dihanja,...
- premikanje bolnika med slikanjem



---

---

---

---

---

---

---

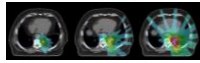
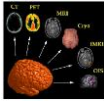
---

# Številne klinične aplikacije

## MOTIVACIJA

### ■ Poravnava slik istega subjekta

- zlivanje informacij iz različnih slikovnih tehnik
- zaznavanje sprememb v času  
→ npr. kot posledica zdravljenja oz. terapije
- načrtovanje in prenos načrta operacije  
→ npr. izračunavanje doze sevanja na podlagi atenuacije iz CT slike in obrisa tumorja v MR sliki



### ■ Poravnava slik različnih subjektov

- statistična analiza slik skupine subjektov  
→ modeliranje variabilnosti struktur zanimanja in izgradnja anatomskih atlasov
- slika subjekta se preslika v prostor anatomskega atlasa, ki predstavlja modelno informacijo za interpretacijo
- razgradnja slike subjekta na osnovi poravnave in zlivanja atlasov



---

---

---

---

---

---

---

---

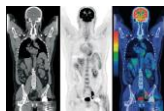
---

---

# Zlivanje PET in CT slike

## PRIMER UPORABE

- Netoga poravnava je nujno potrebna

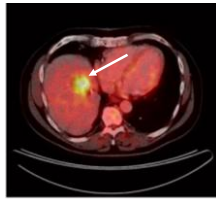


TOGA PORAVNAVA



*Brez kompenzacije premika  
bolnika, dihanja, širjenja tumorja,  
deformacij kot posledice zajema...*

NETOGA PORAVNAVA



*S kompenzacijo netogih premikov*

---

---

---

---

---

---

---

---

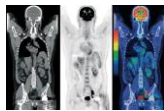
---

---

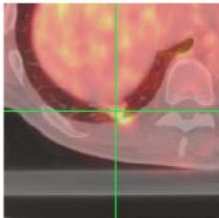
# Zlivanje PET in CT slike

## PRIMER UPORABE

- Netoga poravnava je nujno potrebna

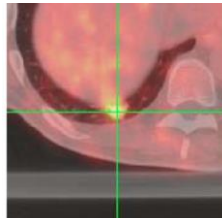


TOGA PORAVNAVA



*Je tumor v pljučih ali v želodcu?*

NETOGA PORAVNAVA



*Izgleda smiselno, vendar ali drži?  
Bi tvegali tožbo zaradi napake v  
programski opremitvi?*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

11

## Analiza delovanja srčne mišice

**PRIMER UPORABE**

- Mrežni model srca z netogo poravnavo prilagojen na 3D ultrazvočno sliko prsnega koša

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

12

## Merjenje atrofije

**PRIMER UPORABE**

- Očno komaj zaznavne spremembe do 1% / leto

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

13

## Merjenje atrofije

**PRIMER UPORABE**

- Očno komaj zaznavne spremembe do 1% / leto

Normative percentile	Annual atrophy
< 1%	0.41%
10%	1.15%

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

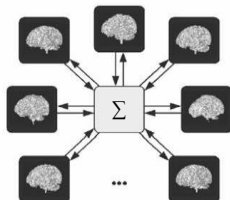
---

---

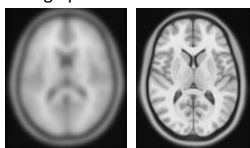
---

# Izgradnja anatomskih atlasov

NETOGA PORAVNAVA  
SLIK V SKUPEN PROSTOR



→ Primer atlasa s togo in netogo poravnavo:



S poravnavo slik **odpravimo prostorska neskladja** med subjekti in preslikamo vse slike v skupen prostor, potem **poravnane slike seštejemo**.

---

---

---

---

---

---

---

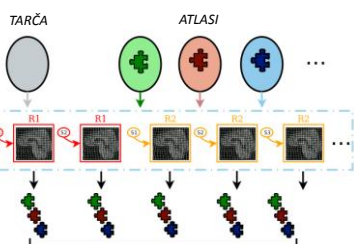
---

---

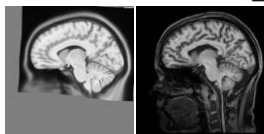
---

# Razgradnja slik z atlasi

NETOGA PORAVNAVA  
ATLASOV NA TARČO



→ Primer poravnave atlasa na sliko subjekta:



ZLIVANJE RAZGRADNJE

---

---

---

---

---

---

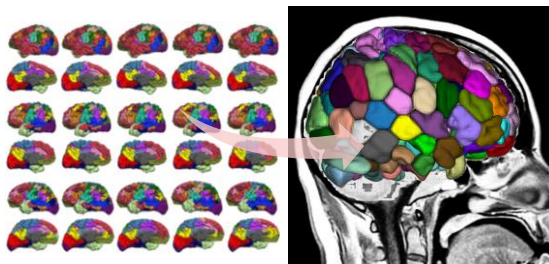
---

---

---

---

# Primer razgradnje možganovine




---

---

---

---

---

---

---

---

---

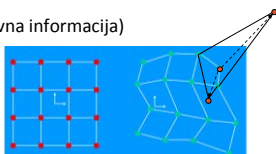
---

# Gradniki poravnave slik

PRIMER UPORABE



- Geometrijska preslikava  $\mathcal{T}(x, y, z)$
- Mera podobnosti  $MP(A, B)$ 
  - Interpolacija (slikovna informacija)
- Regularizacija  $\mathcal{R}(\mathcal{T})$



- Optimizacijski postopek  

$$\mathcal{C}(p) = MP(A, B(\mathcal{T}(p))) + \alpha \mathcal{R}(\mathcal{T})$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

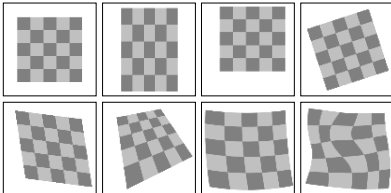
---

# Geometrijske preslikave

- Preslikava slik  
 → vse slikovne elemente preslikamo na nove lokacije  
 → sivinske vrednosti se pri tem ne spreminijo
- Preslikava oblik  
 → vse koordinate preslikamo na nove lokacije



- Kaj omogočajo oz. za kaj so uporabne?




---

---

---

---

---

---

---

---

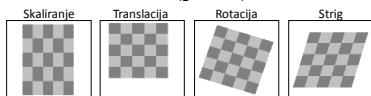
---

---

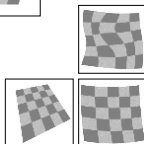
# Vpliv preslikave na slikovne elemente

GLOBALEN ALI LOKALEN

- Toga poravnava
  - Uporablja enostavne preslikave, ki enako vplivajo na vse slikovne elemente (**globalno**)



- Netoga poravnava
  - Različen vpliv na različnih delih slike (**lokalno**)
  - Za meritve ali kompenzacijo drobnih, prostorsko spremenljivih popravkov med parom slik
  - Običajno obvladljive le za majhne deformacije




---

---

---

---

---

---

---

---

---

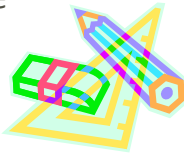
---

# Geometrijske preslikave

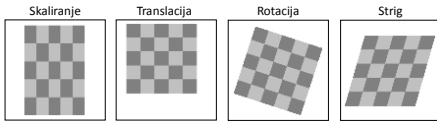
- Formalni zapis geometrijske preslikave:

$$(u, v) = T(x, y)$$

$$(u, v, w) = T(x, y, z)$$



- Najbolj splošna linearna preslikava je **afina preslikava**, ki je sestavljena iz **štirih elementarnih preslikav**:




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Afina preslikava

- Zapišemo kot produkt vektorja koordinat in homogene transformacijske matrike:

$$\begin{bmatrix} u \\ v \\ 1 \end{bmatrix} = \mathbf{T} \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & t_x \\ a_{21} & a_{22} & t_y \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ 1 \end{bmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} u \\ v \\ w \\ 1 \end{bmatrix} = \mathbf{T} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & t_x \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & t_y \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \\ 1 \end{bmatrix}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

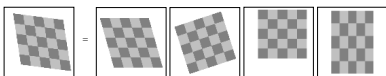
---

---

# Afina preslikava

- Matrični zapis afine preslikave omogoča njen zapis z zaporednim množenjem matrik posameznih elementarnih preslikav v poljubnem vrstnem redu, npr.:

$$\mathbf{T}_{afina} = \mathbf{T}_{strig} \mathbf{T}_{rot} \mathbf{T}_{trans} \mathbf{T}_{skal}$$



- Afina preslikava:
  - ohranja vzporednost med premicami
  - ne ohranja kotov med premicami
  - ne ohranja razdalj med poljubnimi točkami

---

---

---

---

---

---

---

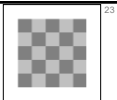
---

---

---



# Nelinearne preslikave

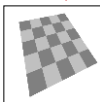


23

## Projektivna preslikava:

- ohranja vzporednost med premicami
- ohranja kote med premicami
- ohranja razdalje med poljubnimi točkami
- število parametrov v 2D
- število parametrov v 3D

NE  
NE  
NE  
8  
15



$T_{2D}$

$$u = \frac{a_{11}x + a_{12}y + t_x}{p_x x + p_y y + 1}$$

$$v = \frac{a_{21}x + a_{22}y + t_y}{p_x x + p_y y + 1}$$

$T_{3D}$

$$u = \frac{a_{11}x + a_{12}y + a_{13}z + t_x}{p_x x + p_y y + p_z z + 1}$$

$$v = \frac{a_{21}x + a_{22}y + a_{23}z + t_y}{p_x x + p_y y + p_z z + 1}$$

$$w = \frac{a_{31}x + a_{32}y + a_{33}z + t_z}{p_x x + p_y y + p_z z + 1}$$

---

---

---

---

---

---

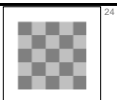
---

---

---

---

# Nelinearne preslikave

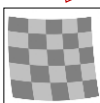


24

## Polinomska preslikava:

- ohranja vzporednost med premicami
- ohranja kote med premicami
- ohranja razdalje med poljubnimi točkami
- število parametrov v 2D
- število parametrov v 3D

NE  
NE  
NE  
 $(n+1)(n+2)$



$T_{2D}$

$$u = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i a_{i-j,j} x^{i-j} y^j$$

$$v = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i b_{i-j,j} x^{i-j} y^j$$

$T_{3D}$

$$u = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \sum_{k=0}^j a_{i-j-k,j-k,k} x^{i-j-k} y^{j-k} z^k$$

$$v = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \sum_{k=0}^j b_{i-j-k,j-k,k} x^{i-j-k} y^{j-k} z^k$$

$$w = \sum_{i=0}^n \sum_{j=0}^i \sum_{k=0}^j c_{i-j-k,j-k,k} x^{i-j-k} y^{j-k} z^k$$

---

---

---

---

---

---

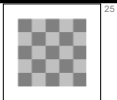
---

---

---

---

# Nelinearne preslikave

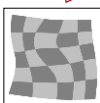


25

## Radialne funkcije:

- ohranja vzporednost med premicami
- ohranja kote med premicami
- ohranja razdalje med poljubnimi točkami
- število parametrov v 2D
- število parametrov v 3D

NE  
NE  
NE  
 $2(3+K)$   
 $3(4+K)$



$T_{2D}$

$$u = a_0 + a_1 x + a_2 y + \sum_{k=1}^K \alpha_k U_k(x, y)$$

$$v = b_0 + b_1 x + b_2 y + \sum_{k=1}^K \beta_k U_k(x, y)$$

$T_{3D}$

$$u = a_0 + a_1 x + a_2 y + a_3 z + \sum_{k=1}^K \alpha_k U_k(x, y, z)$$

$$v = b_0 + b_1 x + b_2 y + b_3 z + \sum_{k=1}^K \beta_k U_k(x, y, z)$$

$$w = c_0 + c_1 x + c_2 y + c_3 z + \sum_{k=1}^K \gamma_k U_k(x, y, z)$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Radialne funkcije

• Radialna funkcija:

$$U_i(x, y) = U_i(\|(x_k, y_k) - (x, y)\|) \quad \text{oz.} \quad U_i(x, y, z) = U_i(\|(x_k, y_k, z_k) - (x, y, z)\|)$$

• Ukrivljanje tanke plošče:

• Gaussova:

• Multikvadriki:

$$U(r) = -r^2 \log r \quad U(r) = e^{-(r/\sigma)^2} \quad U(x, y) = [(x-x_k)^2 + (y-y_k)^2 + d^2]^{1/2}$$

• Poravnava poljubnega števila parov pripadajočih kontrolnih točk

• Možna je interpolacija ( $\lambda = 0$ ) in aproksimacija ( $\lambda > 0$ )

•  $r_{ij}$  je razdalja med parom kontrolnih točk  $(x_i, y_i)$  in  $(x_j, y_j)$

$$\begin{bmatrix} u_1 & v_1 \\ u_2 & v_2 \\ \vdots & \vdots \\ u_K & v_K \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} U(r_{11}) + \lambda_1 & U(r_{12}) & \cdots & U(r_{1K}) & 1 & x_1 & y_1 \\ U(r_{21}) & U(r_{22}) + \lambda_2 & \cdots & U(r_{2K}) & 1 & x_2 & y_2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ U(r_{K1}) & U(r_{K2}) & \cdots & U(r_{KK}) + \lambda_K & 1 & x_K & y_K \\ 1 & 1 & \cdots & 1 & 0 & 0 & 0 \\ x_1 & x_2 & \cdots & x_K & 0 & 0 & 0 \\ y_1 & y_2 & \cdots & y_K & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \alpha_1 & \beta_1 \\ \alpha_2 & \beta_2 \\ \vdots & \vdots \\ \alpha_K & \beta_K \\ a_0 & b_0 \\ a_1 & b_1 \\ a_2 & b_2 \end{bmatrix}$$

$\mathbf{Y} = \mathbf{L} \cdot \mathbf{W}$  • Sistem enačb, rešitev →  $\mathbf{W} = \mathbf{L}^{-1} \cdot \mathbf{Y}$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

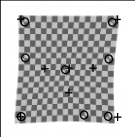
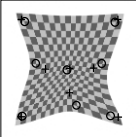
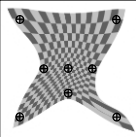
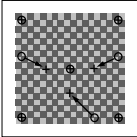
## Radialne funkcije

Kontrolne točke

Interpolacija  $\lambda = 0$

Aproksimacija  $\lambda > 0$

Aproksimacija  $\lambda \gg 0$

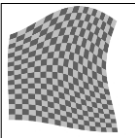
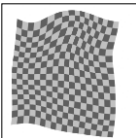
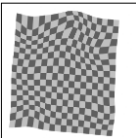
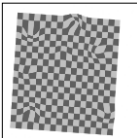


$\sigma_1$

$\sigma_2 > \sigma_1$

$\sigma_3 > \sigma_2$

$\sigma_4 > \sigma_3$




---

---

---

---

---

---

---

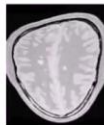
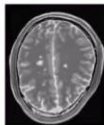
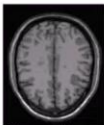
---

---

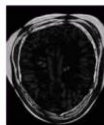
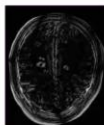
---

## Primer - poravnava z ukrivljanjem tanke plošče

Poravnava 3D medicinskih slik



Referenčna slika



Poravnana - Trenutna

Korak: 9

---

---

---

---

---

---

---

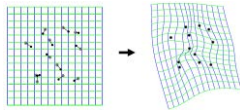
---

---

---

# Lastnosti radialnih funkcij

- Logaritemska funkcija  $U(r) = -r^2 \log r$  je radialno simetrična
  - če kontrolne točke niso enakomerno razporejene lahko dobimo velika popačenja (napake) daleč od točk
- Radialne funkcije so uporabne v primerih ko
  - lokalne geometrijske razlike med slikama niso velike
  - kontrolne točke so enakomerno razporejene po domeni slike
  - gostota točk se ne spreminja bistveno glede na položaj v sliki
  - število kontrolnih točk ni veliko (*računska kompleksnost!*)




---

---

---

---

---

---

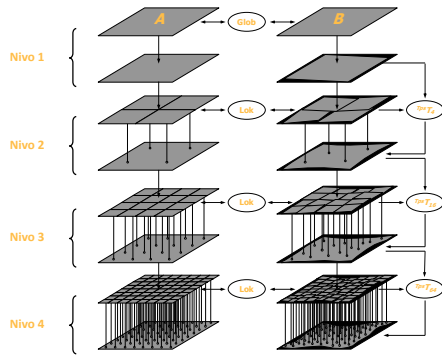
---

---

---

---

# Primer – hierarhična poravnava




---

---

---

---

---

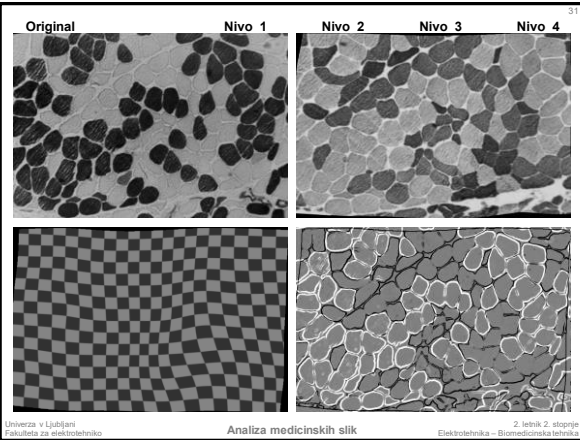
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

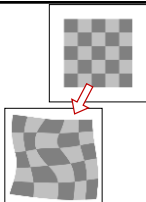
---

# Preslikava z B-zlepki

**B-zlepki:**

- ohranja vzporednost med premicami
- ohranja kote med premicami
- ohranja razdalje med poljubnimi točkami
- število parametrov v 2D
- število parametrov v 3D

NE  
NE  
NE  
2K  
3K



matrika koordinat  
K kontrolnih točk

$$\psi_{i,j} = \begin{bmatrix} x_0 & y_0 \\ \vdots & \vdots \\ x_i & y_j \\ \vdots & \vdots \\ x_K & y_K \end{bmatrix}$$

• Enačbe preslikave za B-zlepke reda d:

$$T_{2D}(\mathbf{p}) = \sum_{l=0}^d \sum_{m=0}^d B_l(u) B_m(v) \psi_{i+l,j+m}$$

tenzorski produkt B-zlepkov v ortogonalnih dimenzijah

$$T_{3D}(\mathbf{p}) = \sum_{l=0}^d \sum_{m=0}^d \sum_{n=0}^d B_l(u) B_m(v) B_n(w) \psi_{i+l,j+m,k+n}$$

---

---

---

---

---

---

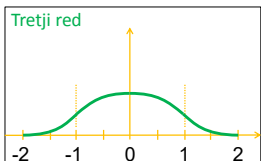
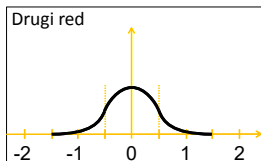
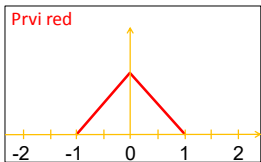
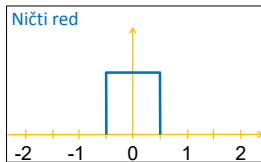
---

---

---

---

# B-zlepki različnih redov




---

---

---

---

---

---

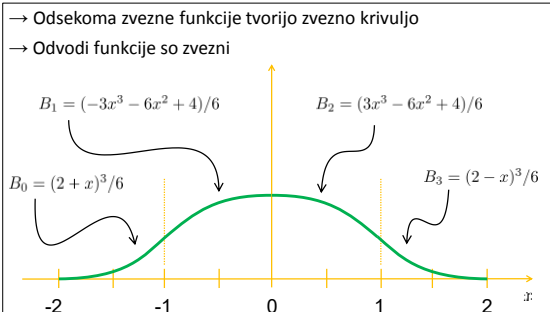
---

---

---

---

# B-zlepki tretjega reda




---

---

---

---

---

---

---

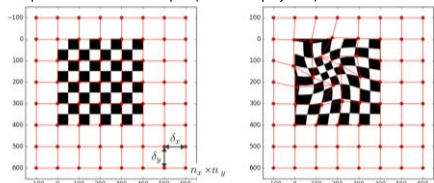
---

---

---

## Kontrolne točke

- V 2D ležijo v pravokotni mreži  $n_x \times n_y$  s koraki  $\delta_x, \delta_y$
- Premik kontrolnih točk iz osnovne lege določa preslikavo
- Preslikava je določena med kontrolnimi točkami
  - število kontrolnih točk, ki določa preslikavo zavisi od reda B-zlepkov
  - primer za kubične B-zlepke (min.  $4 \times 4$  polje k.t.):




---

---

---

---

---

---

---

---

---

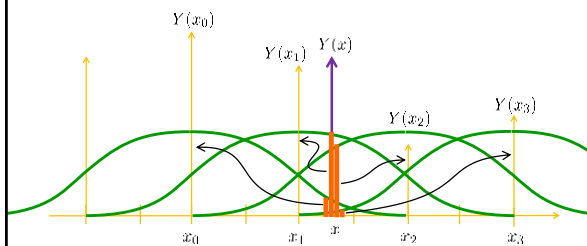
---

---

---

## Interpolacija z B-zlepki

$$Y(x) = \sum_{l=0}^3 B_l(u) Y(x_l)$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

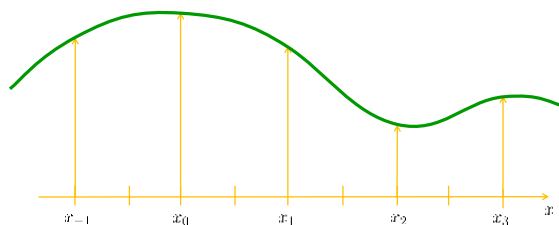
---

---

---

## Interpolacija z B-zlepki

$$Y(x)$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Tenzorski produkt B-zlepkov

$$Y(x, y) = \sum_{l=0}^d \sum_{m=0}^d B_l(u) B_m(v) Y_{l,m}$$

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
 Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Interpolacija s kubičnimi B-zlepki v 2D

Št. kontrolnih točk =  $4^N$

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
 Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Interpolacija s kubičnimi B-zlepki v 2D

Vzorčna mreža k.t.

Vzorčna mreža slike

Za posamezno koordinato mreže!

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
 Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

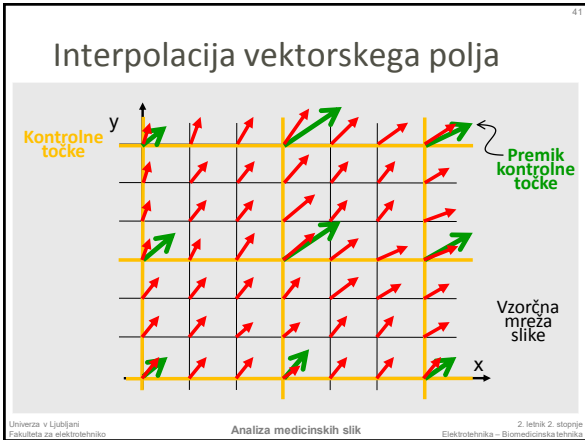
---

---

---

---

---




---

---

---

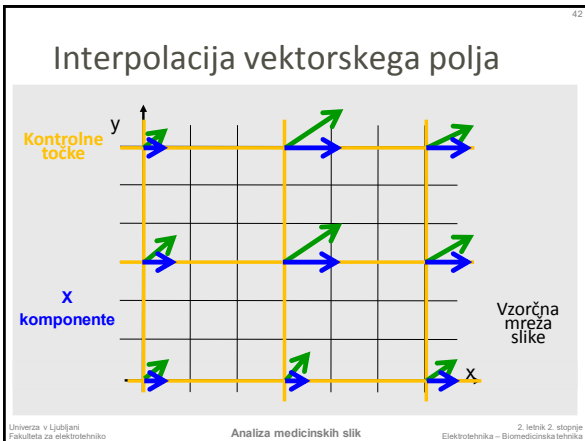
---

---

---

---

---




---

---

---

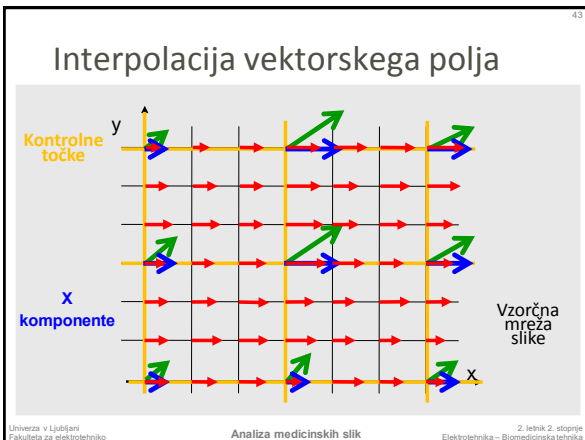
---

---

---

---

---




---

---

---

---

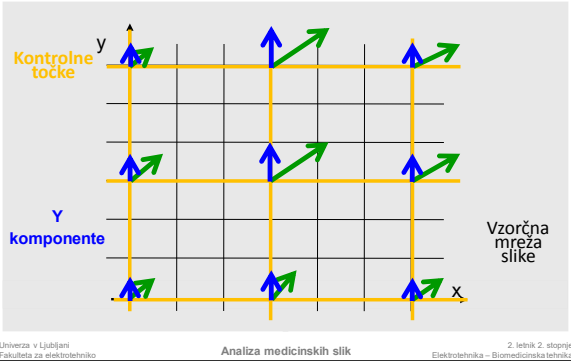
---

---

---

---

# Interpolacija vektorskega polja




---

---

---

---

---

---

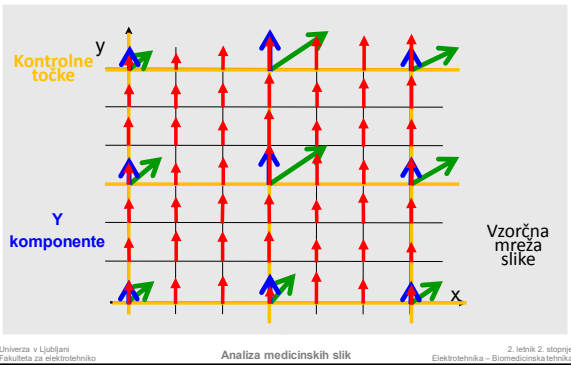
---

---

---

---

# Interpolacija vektorskega polja




---

---

---

---

---

---

---

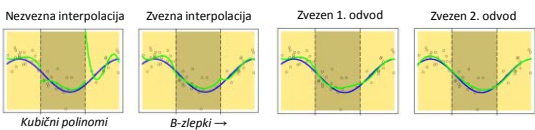
---

---

---

# Zveznost interpolacije in odvodov

- Zvezna interpolacija in zvezni odvodi preprečujejo "preskoke" v polju deformacij
- Radialne funkcije so zvezne in imajo zvezne odvode poljubnega reda
- Kubični B-zlepki so zvezni do odvoda tretjega reda
  - vsi odvodi višjih redov so enaki nič




---

---

---

---

---

---

---

---

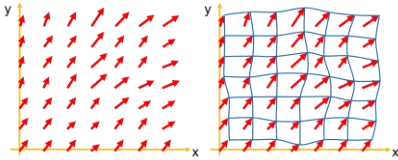
---

---



## Preslikava kot polje deformacij

- Najbolj fleksibilen način „parametrizacije“ preslikave
  - pravimo mu tudi neparametrična preslikava 😊



- Polje deformacij predstavimo kot  $\mathbf{u}(x, y, z) = [t_x, t_y, t_z]^T$
- Zelo veliko število parametrov za tipično 3D medicinsko sliko
  - velikost slike 512 x 512 x 300, 3 komponente za vsak vokal

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere podobnosti

LASTNOST ZA PORAVNAVO

- Katera lastnost določa poravnavo slik?

Intenziteta slik	Razgradnja slik	Oslonilne točke

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere podobnosti

DEFINICIJA IN LASTNOSTI

- MP: poljubna skalarna funkcija, določena nad vsemi istoležnimi elementi referenčne  $a(x,y)$  in lebdeče slike oz. oblike  $b(x,y)$ 
  - čim bolj občutljiva na geometrijska neskladja med slikama oz. oblikama
  - čim manj občutljiva na motilna neskladja (npr. šum, geometrijska in sivinska neskladja in popačenja)
  - smiselne, a ne nujne lastnosti so **zveznost**, **metričnost** in v nekaterih primerih **neobčutljivost na specifične preslikave** (geometrijske in/ali sivinske)
- Lastnosti metrike oz. mere razdalje MR
  - nenegativnost:  $MR(a,b) \geq 0$
  - identiteta:  $MR(a,b) = 0$  če in samo če  $a = b$
  - simetričnost:  $MR(a,b) = MR(b,a)$
  - trikotniška neenakost:  $MR(a,c) \geq MR(a,b) + MR(b,c)$

MP ima lahko vse ali pa nobene od lastnosti metrike

---

---

---

---

---

---

---

---

---

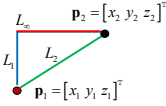
---

# Mere podobnosti

## PODOBOST GEOMETRIJSKIH ZNAČILNIC

- $L_p$  norma oz. razdalja

$$L_p = \|t_1 - t_2\|_p = (|x_1 - x_2|^p + |y_1 - y_2|^p + |z_1 - z_2|^p)^{1/p}$$

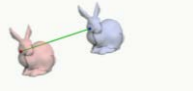


- Hausdorffova razdalja  $HD$  (Hausdorff distance)

→ razdalja med dvema množicama značilnic

$$f(A, B) = \sup_{a \in A} \inf_{b \in B} MR(a, b)$$

$$HD(A, B) = \max \{f(A, B), f(B, A)\}$$



- Jaccardov indeks  $J$  (Jaccard index)

→ podobnost med dvema množicama značilnic

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|}$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

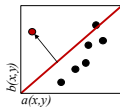
# Mere podobnosti

## PODOBOST SLIKOVNIH ZNAČILNIC

- Srednja kvadratna napaka  $MSE$  (mean square error)

→ občutljiva zaradi kvadrata

$$MSE(a, b) = \frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (a(x_i, y_j) - b(x_i, y_j))^2$$



- Srednja absolutna napaka  $MAE$  (mean absolute error)

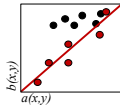
→ manj občutljiva kot  $MSE$

$$MAE(a, b) = \frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J |a(x_i, y_j) - b(x_i, y_j)|$$

- Korelacijski koeficient  $CC$  (correlation coefficient)

→ neobčutljiv na linearne preslikave sivin

$$CC(a, b) = \frac{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (a(x_i, y_j) - \bar{a}) \cdot (b(x_i, y_j) - \bar{b})}{\sqrt{\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (a(x_i, y_j) - \bar{a})^2 \cdot \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (b(x_i, y_j) - \bar{b})^2}}$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Mere podobnosti

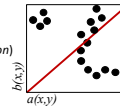
## PODOBOST SLIKOVNIH ZNAČILNIC

- Pri večmodalni poravnavi slik, npr. poravnavi CT in MR slik, sivinske vrednosti niso funkcijsko, ampak le statistično odvisne → prej naštetje mere odpovedo

- Uveljavljajo se informacijsko teoretične mere

→ še najbolj medsebojna informacija  $MI$  (mutual information)

$$MI(a, b) = H(a) + H(b) - H(a, b)$$



- Marginalni entropiji:

$$H(a) = - \sum_{s_a=0}^{L-1} p_a(s_a) \log p_a(s_a)$$

$$H(b) = - \sum_{s_b=0}^{L-1} p_b(s_b) \log p_b(s_b)$$

- Skupna entropija:

$$H(a, b) = - \sum_{s_a=0}^{L-1} \sum_{s_b=0}^{L-1} p_{ab}(s_a, s_b) \log p_{ab}(s_a, s_b)$$

- Ocena skupne verjetnosti iz vezanega histograma sivinskih vrednosti:

$$p_{ab}(s_a, s_b) = \frac{h_{ab}(s_a, s_b)}{IJ}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

53

## Medsebojna informacija

MR T2   Skupni histogram   MR T1   Skupni histogram   MR PD

MR T2   Skupni histogram   MR T1 Rotacija   Skupni histogram   MR PD

Univerza v Ljubljani   Fakulteta za elektrotehniko   Analiza medicinskih slik   2. letnik 2. stopnje   Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

54

## Analiza mer podobnosti

Konvergenčno področje

Točnost

Različni poteki mere podobnosti

Univerza v Ljubljani   Fakulteta za elektrotehniko   Analiza medicinskih slik   2. letnik 2. stopnje   Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

55

## Netoga poravnava = preslikava + mera podobnosti + ...

• Vektorsko polje oz. preslikava deformira sliko A v B

• Inverzno vektorsko polje preslika sliko B v koordinatni sistem A

• Poleg sovpadajočih koordinat med A in B dobimo tudi spremembe oblike (npr. oblike A po deformaciji s preslikavo)

Univerza v Ljubljani   Fakulteta za elektrotehniko   Analiza medicinskih slik   2. letnik 2. stopnje   Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

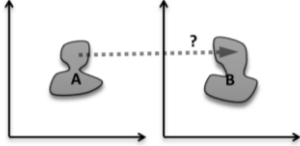
---

---

---

## Netoga poravnava je slabo pogojen problem (1/2) (ang. ill-posed)

- **Lastnosti dobro pogojenih problemov**
  - Rešitev obstaja, rešitev je unikatna, rešitev zavisi neposredno od danih podatkov
  - Če gornje trditve ne držijo je problem slabo pogojen
  - **Primer:** nedoločenost podobnosti na homogenih področjih slike, rešitev je podvržena šumu



---

---

---

---

---

---

---

---

## Netoga poravnava je slabo pogojen problem (2/2)

- Rešitev ni unikatna (obstaja več rešitev)
- Iskalni prostor je  $\infty$ -dimenzionalen
- **(Skoraj) unikatno rešitev dobimo z regularizacijo**
  - Dodatni členi v meri podobnosti, ki kaznujejo nesmiselne deformacije  
→ unikatnost rešitve in računsko obvladljiv iskalni prostor
- Regularizacija temelji na mehanskih modelih
  - Deformacija  $T$  je fizikalno omejena/smiselna, ker gre za deformacije fizičnih anatomskih struktur
  - Optimalna  $T$  naj sliko deformira „samo toliko,“ da se sovpadajoče strukture medsebojno poravnajo

---

---

---

---

---

---

---

---

## Regularizacija netoge poravnave

- Številni mehanski modeli, kot naprimer:
  - **elastični** (slika na gumijasti podlagi)
  - **difuzijski** (vibriranje atomov na osnovi toplotne enačbe)
  - **viskozno-tekočinski** (slika na medeni podlagi)
  - **krivinski** (ang. curvature, variacija viskozno-tekočinskih)
- Optimizacija je **fizikalna simulacija** v času  $t$ , katere cilj je eno sliko/obliko preslikati v drugo glede na izbrano kriterijsko funkcijo
- **Optimizacija ima tri ekvivalentne oblike:**
  - minimizacija globalnega energijskega potenciala
  - variacijska oblika, kot pri metodah končnih elementov
  - Euler-Lagrange (E-L) enačbe, kot pri metodah končnih diferenc

---

---

---

---

---

---

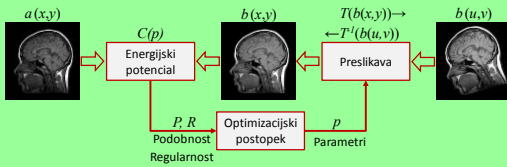
---

---

# Minimizacija energijskega potenciala

- Mera podobnosti in členi za regularizacijo predstavljajo energijski potencial

$$\mathcal{C}(p) = MP(A, B(T(p))) + \alpha \mathcal{R}(T)$$



---

---

---

---

---

---

---

---

---

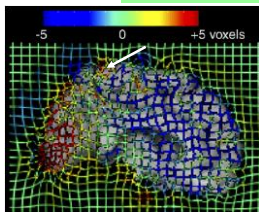
---

# Modeli regularizacije (1/2)

### OMEJUJEJO DEFORMACIJO

- Direktna regularizacija deformacije – kvadrat Evklidske razdalje vektorskega polja deformacij

$$\mathcal{R}(T) = D_x^2 + D_y^2 + D_z^2$$



Bolj kaznuje večje deformacije, ker pričakujemo, da so manj verjetne.



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Modeli regularizacije (2/2)

### OMEJUJEJO DEFORMACIJO

- Energija ukrivljanja (ang. bending energy)

$$\mathcal{R}(T) = \left(\frac{\partial^2 T}{\partial x^2}\right)^2 + \left(\frac{\partial^2 T}{\partial y^2}\right)^2 + \left(\frac{\partial^2 T}{\partial z^2}\right)^2 + 2\left(\frac{\partial^2 T}{\partial x \partial y}\right)^2 + 2\left(\frac{\partial^2 T}{\partial x \partial z}\right)^2 + 2\left(\frac{\partial^2 T}{\partial y \partial z}\right)^2$$

- Jacobijeva determinanta (kodira lokalno raztezanje/krcenje)

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial T_x}{\partial x} & \frac{\partial T_x}{\partial y} & \frac{\partial T_x}{\partial z} \\ \frac{\partial T_y}{\partial x} & \frac{\partial T_y}{\partial y} & \frac{\partial T_y}{\partial z} \\ \frac{\partial T_z}{\partial x} & \frac{\partial T_z}{\partial y} & \frac{\partial T_z}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} j_{xx} & j_{xy} & j_{xz} \\ j_{yx} & j_{yy} & j_{yz} \\ j_{zx} & j_{zy} & j_{zz} \end{bmatrix}$$

$$\mathcal{R}(T) = \log^2 [\det J(T)]$$

- Linearna elastičnost (dva člena utežena s koeficientoma  $\alpha$  in  $\beta$ )

$$\mathcal{R}(T) = \alpha [j_{xx}^2 + j_{yy}^2 + j_{zz}^2 + \frac{1}{2} ((j_{xy} + j_{yx})^2 + (j_{xz} + j_{zx})^2 + (j_{yz} + j_{zy})^2)] + \beta [j_{xx}^2 + j_{yy}^2 + j_{zz}^2]$$

Divergenca                                  Kvadrati simetričnega dela matrike  $J$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# L: Elastična poravnava

MODELIRANJE MAJHNIH PREMIOV OZ. DEFORMACIJ



## Elastični fizikalni model (Lagrange princip)

- Navierjeva parcialna diferencialna enačba (PDE)

$$\mu \nabla^2 \mathbf{u}(x, y, z) + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{u}(x, y, z)) + \mathbf{f}(x, y, z) = 0$$

- parametra elastičnosti sta Laméjevi konstanti  $\mu, \lambda$

Youngov modulus povezuje raztezek in silo na objekt

$$E_1 = \frac{\mu(3\lambda + 2\mu)}{\lambda + \mu}$$

Poissonovo razmerje je razmerje med stranskim krčenjem in dolžinskim raztekom

$$E_2 = \frac{\lambda}{2(\lambda + \mu)}$$

- Koliko smo „napeli“ sliko glede na originalne koord. in silo  $\mathbf{f}(x, y, z)$ ?
- Simulacija izračunava upor fizikalnega modela za dano deformacijo glede na celotno deformacijo od časa  $t=0$  do  $t=z$ daj

- Preslikava je vektorsko polje  $\mathbf{u}(x, t) = \mathbf{u}(x, t_{final})$   
 $\mathbf{x}' = \mathbf{x} - \mathbf{u}(x, t_{final})$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# E: Viskozno-tekočinska poravnava

MODELIRANJE VEČJIH PREMIOV OZ. DEFORMACIJ



- Deformacijo določimo na podlagi časovno spremenljivega polja hitrosti

$$\mathbf{u}(x, y, z, t_{final}) = \int_0^{t_{final}} \mathbf{v}(x, y, z, t) dt$$

- Fizikalni model je Navier-Stokesova PDE (Eulerjev princip)

$$\mu \nabla^2 \mathbf{v}(x, y, z) + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{v}(x, y, z)) + \mathbf{f}(x, y, z) = 0$$

- Podobno elastični poravnavi, le da diferenciramo hitrost deformacije, ne deformacije same
- Kolikšen je „pretok“ slike glede na koordinate ob predhodnem času  $t-dt$ ?
- Simulacija izračunava upor fizikalnega modela za dano deformacijo glede na spremembo deformacije od časa  $t=z$ daj-1 do  $t=z$ daj

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Primerjava Euler in Lagrange regularizacije

## Lagrange

- celotna deformacija se regularizira
- za majhne deformacije
- prevelike omejitve v primeru velikih deformacij
- ni primerna za poravnavo slik med različnimi subjekti

## Euler

- regularizirajo se inkrementalni prispevki k deformaciji
- regularizacija je primerna za velike deformacije, kot pri poravnavi slik med različnimi subjekti
- transformacije so lahko tudi nesmiselne!




---

---

---

---

---

---

---

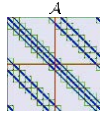
---

---

---

## Reševanje Euler-Lagrange enačb

- Zvezne enačbe oblike  $f(x) + \alpha Ax = 0$
- Rešujemo sistem PDE enačb
- Zunanje sile  $f(x)$  (mera podobnosti)
- Notranje sile  $Ax$  (diferencialni operatorji)
- Diskretiziramo po času in iteriramo



$$\alpha Ax^{(k+1)} = -f(x^{(k)})$$

- Diskretizacija dif. operatorjev in reševanje sistema enačb →

elastic	MG, $O(n)$ ; Krylov-subspace techniques; direct via FFT-techniques, $O(n \log n)$
fluid	like elastic
diffusive	MG, $O(n)$ ; direct DCT, $O(n \log n)$ ; AOS, $O(n)$
curvature	MG $O(n)$ ; direct DCT, $O(n \log n)$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Optimizacijski postopek

- Iskanje **optimalnih parametrov** preslikave, ki da najmanjšo vrednost kriterijske funkcije:

$$\mathcal{C}(p) = MP(A, B(T(p))) + \alpha \mathcal{R}(T)$$

- Cilj je v **čim manj iteracijah** poiskati optimalno podobnost, vendar:
  - vrednosti mere podobnosti so odvisne od vsebine in lastnosti slik
  - vpliv številnih drugih izvedbenih podrobnosti in numeričnih napak
  - lokalni optimumi → podoptimalne poravnave slik
- **Lokalni in globalni** optimizacijski postopki:
  - slednji imajo večjo verjetnost, da najdejo pravi optimum, vendar so računsko zahtevnejši
- Izbira pravega optimizacijskega postopka:
  - pomembno vpliva na **hitrost in zanesljivost poravnave**
  - temeljiti mora na analizi **lastnosti mer podobnosti** (točnost, število lokalnih optimumov, konvergenčno področje)

---

---

---

---

---

---

---

---

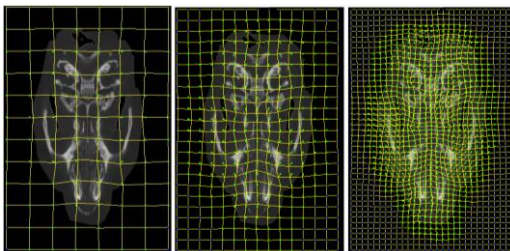
---

---

## Večnivojska optimizacija

S SPREMINJANJEM VZORČENJA PARAMETRIČNEGA PROSTORA

- Gostota kontrolnih točk preslikave z B-zlepki




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Postopki optimizacije

- Iskanje po diskretni mreži v parametričnem prostoru, gradientna metode najhitrejšega spusta/dviga, Gauss-Newtonova in konjugirane smeri, Powellova metoda, simpleksna metoda
- Stohastične metode (psevdo-naključna smer koraka)
  - Simulirano ohlajanje (ang. simulated annealing)
  - Genetski algoritmi
- Večnivojska poravnava (ang. course-to-fine search)
  - spreminjanje diskretnega koraka v parametričnem prostoru preslikave
  - spreminjanje vzorčenja slik

---

---

---

---

---

---

---

---

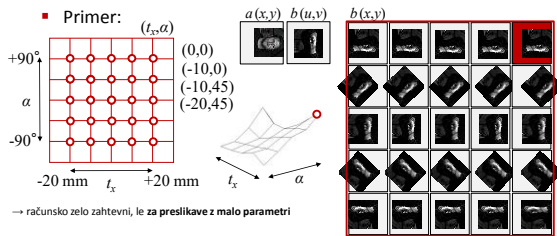
---

---

## Globalen optimizacijski postopek

- Celovito iskanje po parametričnem prostoru (*exhaustive search*)
  - diskretno **vzorčimo parametrični prostor** na smiselnem območju
  - ovrednotimo mero podobnosti v vzorčnih točkah
  - izberemo parametre, pri katerih je podobnost slik oz. oblik največja

Primer:




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lokalen optimizacijski postopek

- Postopek najstrmejšega spusta oz. dviga (*gradient descent/ascent*)

- izračunamo prvi odvod mere podobnosti pri začetnih parametrih preslikave  $\mathbf{x}_0 = (t_x, \alpha)$ :

$$\mathbf{g}(\mathbf{x}_0) = \left. \frac{\partial MP(\mathbf{x})}{\partial \mathbf{x}} \right|_{\mathbf{x}_0}$$

- spremenimo parametre:

$$\mathbf{x}_1 = \mathbf{x}_0 - k \mathbf{g}(\mathbf{x}_0)$$

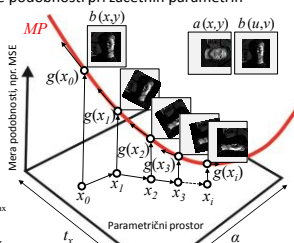
- in ponavljamo postopek:

$$\mathbf{x}_{i+1} = \mathbf{x}_i - k \mathbf{g}(\mathbf{x}_i)$$

- dokler:

$$\|\mathbf{x}_{i+1} - \mathbf{x}_i\| < \varepsilon \quad \text{oz.} \quad i < i_{\max}$$

→ če je mogoče odvod  $MP$  izračunamo analitično, sicer ga ocenimo numerično s končnimi diferenciali




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Povzetek



71

- Uporaba netoge poravnave medicinskih slik
  - različni subjekti / slik iz različnih naprav / istega subjekta ob različnih časih, itd.
- Osnovni gradniki netoge poravnave so
  - prostorska preslikava, mera podobnosti, regularizacija preslikave, optimizacija
- Regularizacija vključuje rabo diferencialnih operatorjev nad preslikavo
  - ločimo Lagrangev in Eulerjev princip, v praksi lahko tudi kombinacija obeh

---

---

---

---

---

---

---

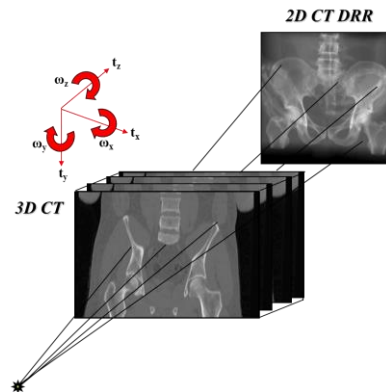
---



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

# Poravnava 3D in 2D slik

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Applied medical image processing: A basic course**  
Wolfgang Birkfellner, CRC Press, 2010  
7. Spatial transforms  
8. Rendering and surface models

**Computer vision: algorithms and applications**  
Richard Szeliski, Springer, 2010  
2.1 Geometric primitives and transformations  
3.6. Geometric transformations  
6.1 2D and 3D feature based alignment  
6.2 Pose estimation



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Uvod

## SLIKOVNO VODENI POSEGI V MEDICINI



---

---

---

---

---

---

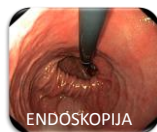
---

---

---

---

## Aplikacije in trendi v medicini



ENDOSKOPIJA



RADIOTERAPIJA/  
RADIOKIRURGIJA



INTERVENTNA  
RADIOLOGIJA

- Nепrestani vložki v razvoj
  - čim manj invazivnih,
  - čim bolj natančnih in
  - čim bolj uspešnih posegov
- Ena izmed novejših tehnologij, ki se pospešeno uvaja v medicinske posege je **slikovno vodenje**



KIRURGIJA

---

---

---

---

---

---

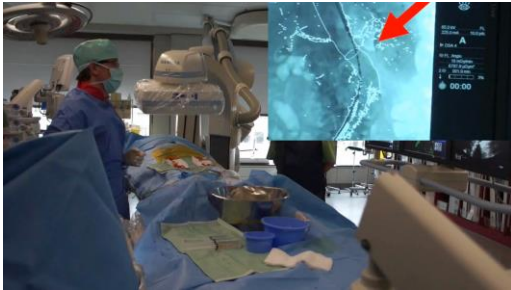
---

---

---

---

## Primer: endovaskularna obnova aorte



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

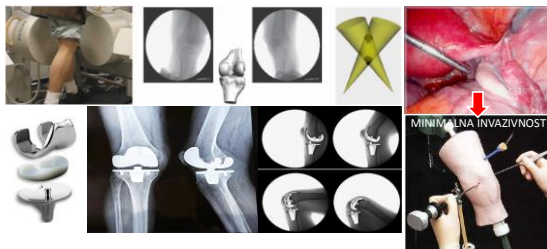
---

---

---

---

## Primer: minimalno invazivna operacija kolena



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

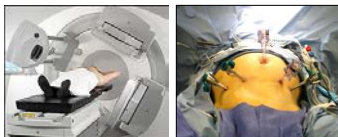
---

---

---

---

## Problematika minimalno invazivnih posegov



- Ker pri **minimalno invazivnih posegih** zdravniki ne vidijo natančne lokacije, oblike in meje ciljane patologije in okoliških struktur, lahko:
  1. **poškodujejo zdrava tkiva**, pomembne živce in žile, kar lahko privede do paralize, močnih krvavitev ali drugih komplikacij
  2. **ne odstranijo vse patologije**, kar tudi lahko pripelje do komplikacij ali celo do zmanjšanja dobe preživetja

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zdravniki bi potrebovali „rentgenski vid“

- ... za izvedbo minimalno invazivnega posega
- Vizualizacija med intervencijo pa je omejena, saj **zdravnik ne vidi anatomskih struktur za razgrnjenimi površinami**
- Za izvedbo posega **zdravnik potrebuje „živo“ sliko 3D anatomije**, kot povratno informacijo




---

---

---

---

---

---

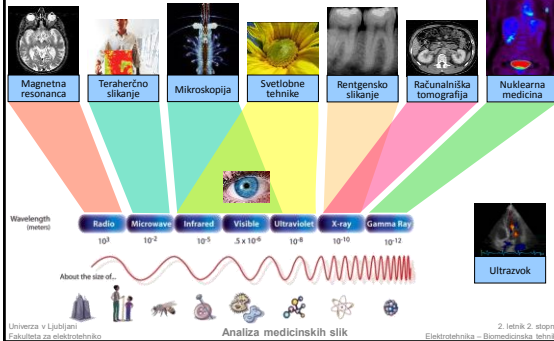
---

---

---

---

## Ali obstaja 3D slikovna tehnika z živo sliko?




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Ali obstaja 3D slikovna tehnika z živo sliko?

- Ta tehnologija bi omogočala zmanjšanje invazivnosti in povečanje natančnosti posega z **direktnim slikovnim vodenjem posega**



Odpri MRI ↑

- Živo 3D slikanje med posegom je trenutno nemogoče, zato današnji pristopi slonijo na **indirektnem slikovnem vodenju**, to je aktivni uporabi podatkov zajetih pred posegom

---

---

---

---

---

---

---

---


---


---


11

## Slikovne tehnike za vodenje


**Pred-operativne 3D**


**CT** 


**MRI** 


**CBCT** 

**Med-operativne 2D, 2D+t in 2.5D**

**RENTGEN** 

**FLOROSKOPIJA** 

**ULTRAZVOK** 

**SVETLOBNE TEHNIKE** 

→ ni ustrezne slikovne tehnike za neprekinjeno med-operativno zajemanje 3D slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---


---

---

---

12

## Slikovno vodenje



**Načrt**      „Živa“ slikovna informacija      **Tarča**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

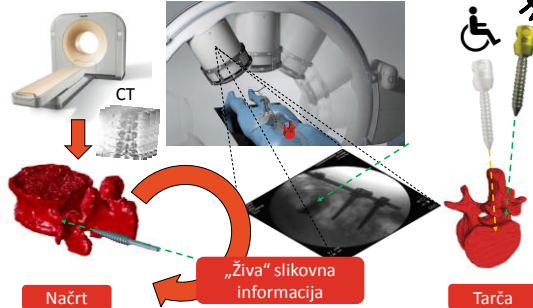
---

---

---

13

## Slikovno vodenje posegov v medicini



**Načrt**      „Živa“ slikovna informacija      **Tarča**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

14

## Zakaj slikovno vodenje?

- Primer:** stabilizacija hrbtenice z vstavljanjem pedikularnih vijakov

**VEČJA NATANČNOST**

**MINIMALNA INVAZIVNOST**

**VEČJA USPEŠNOST**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

15

## Primer: vstavljanje pedikularnih vijakov Adolescentna idiopatska skolioza

Predoperativno

CT - 3D reconstruction  
In operation

Postoperativno

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

16

## Predoperativno načrtovanje

**slika**

Uporabljajo se kot ozadje živim (dinamičnim) medintervencijskim podatkom (kirurška orodja, pretok krvi ...).

**model**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

17

## Izvedba posega s slikovnim vodenjem

Vir: BrainLab (<https://www.brainlab.com>)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

18

## Indirektno slikovno vodenje

- Aktivna uporaba pred-operativnih podatkov (slik, modelov in načrtov) med posegom

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

19

## Namen sistemov vodenja

- Klasičen poseg:** kirurg mentalno poveže splošno anatomsko znanje z dejanskimi strukturami na slikah bolnika in na tej podlagi načrta in izvede plan posega

- Slikovno voden poseg:** sistemi za slikovno vodenje združijo vse dostopne vire informacij in s tem omogočajo lažje načrtovanje, izvedbo in po-operativno vrednotenje posega

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---




20

## Primer: ablacija tumorja v jetrih


Pred-operativna CT slika

↔

Živa US slika



Razmejena CT slika



Sledenje US sondi

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---


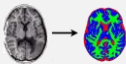

---

---

---

21

## Ključne tehnologije slikovnega vodenja

- **Medicinske slikovne tehnike in postopki obdelave slik**
 → nadomeščajo vid
- **Razgradnja in vizualizacija slik**
 → nadomeščajo mentalno vizualizacijo
- **Poravnava slik, sistemi za sledenje in vmesniki med človekom in računalnikom**
 → nadomeščajo koordinacijo med roko in očesom

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

22

## Gradniki sistema za slikovno vodenje

1 PRED-OPERATIVNE 3D SLIKE IN NAČRT POSEGA

2 SLEDENJE LEGE KIRURŠKIH ORODIJ



3 PROSTORSKA PORAVNAVA MED BOLNIKOM IN 3D SLIKO

4 SUPERPOZICIJA SLIK, MODELOV, NAČRTOV IN MED-OPERATIVNIH 2D SLIK NA PRED-OPERATIVNE 3D SLIKE

5 ROBOTIKA

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Roboti v medicini

- Kirurgija (na daljavo) – daVinci




---

---

---

---

---

---

---

---

# Roboti v medicini

- Brahterapija
- Biopsija



Gabor Fichtinger



© DLR  
www.dlr.de

---

---

---

---

---

---

---

---

# Roboti v medicini

- CyberKnife - radiokirurgija



www.acuray.com

---

---

---

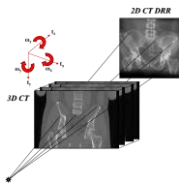
---

---

---

---

---



Vsebina

# PROSTORSKA PORAVNAVA MED BOLNIKOM IN 3D SLIKO

---

---

---

---

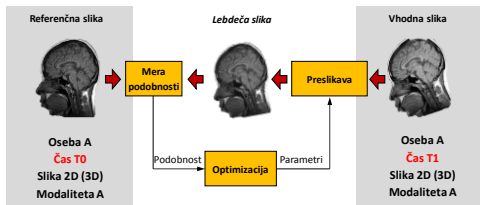
---

---

---

---

## Poravnava slik (za iskanje sprememb)




---

---

---

---

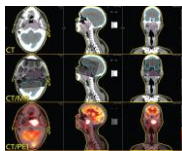
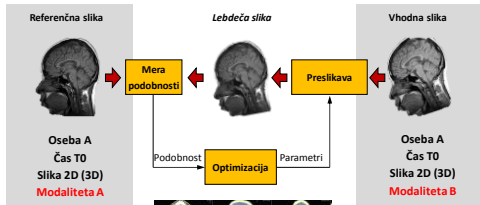
---

---

---

---

## Poravnava slik (za zlivanje informacije)




---

---

---

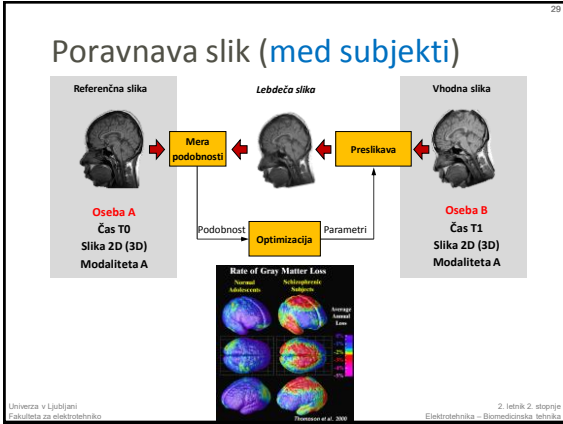
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

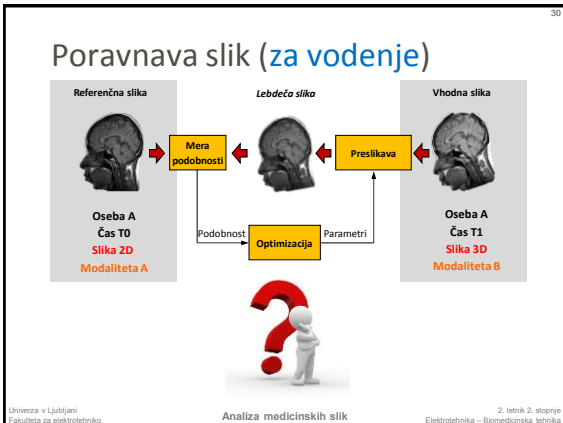
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

31

## Prostorska poravnava za vodenje

- **Cilj:** podatke zajete pred posegom (slike, modeli in načrti) združi s podatki zajetimi med posegom (bolnik, slike, orodja)

PRED

MED

- Glede na dimenzionalnost teh podatkov je poravnava lahko
  - 3D-2D
  - 3D-3D

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

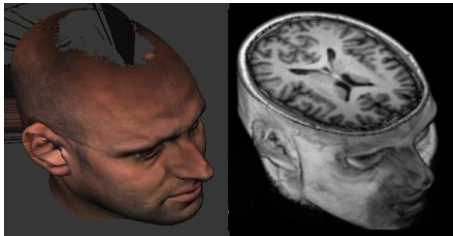
---

---

---

### 3D-3D: Deloma uporabimo neslikovno informacijo, deloma slikovno

- Na osnovi poravnave 3D-3D površin:




---

---

---

---

---

---

---

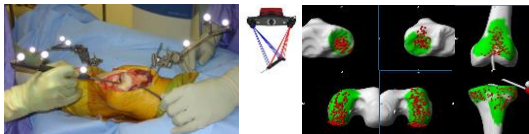
---

---

---

### Določanje preslikave $T=(t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

- Slika:** površine dobimo z razmejitevijo predoperativne 3D slike
- Bolnik:** površine poravnamo z oblakom točk, ki jih dobimo z dotikanjem korespondenčne površine med posegom




---

---

---

---

---

---

---

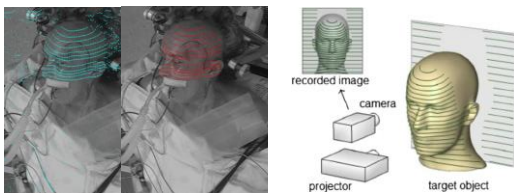
---

---

---

### Določanje preslikave $T=(t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

- Korespondenčne površine na bolniku dobimo z uporabo laserja, strukturirane svetlobe ali stereo kamer




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Določanje preslikave $T=(t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

- V praksi najpogosteje pred posegom na bolnika pritrdimo markerje ali pa uporabimo anatomske oslonilne očke



- Bolnika slikamo z markerji



anatomske oslonilne točke

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Določanje preslikave $T=(t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

- Med posegom se z instrumenti, ki jih sledimo v prostoru, dotikamo markerjev na bolniku in korespondenčnih markerjev na predoperativni sliki bolnika

- Tehnike sledenja markerjem:

<p><b>Mehansko</b> STEREOSKOPSKI OKVIR → sledenje markerjem</p> <p>ROBOT</p>	<p><b>Optično</b> → sledenje markerjem</p> <p>pasivno aktivno</p>	<p><math>\{p_i\}</math>      <math>\{q_i\}</math></p> <p><math>i = 1, 2, \dots, N</math></p>
<p><b>Elektromagnetno</b> → oddajnik inducirani tok v vrtni medij, pravok. navtični senzorja</p> <p>oddajnik    senzor</p>	<p><b>Zaznavanje globine</b> RAČUNALNIŠKO VID → LASER →</p>	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Določanje preslikave $T=(t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

- Uporabimo togo aproksimacijsko poravnavo

$$\begin{bmatrix} u_1 & u_2 & u_K \\ v_1 & v_2 & v_K \\ w_1 & w_2 & w_K \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \mathbf{R} & \mathbf{t} \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 & x_2 & x_K \\ y_1 & y_2 & y_K \\ z_1 & z_2 & z_K \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \quad \mathbf{R} = \mathbf{R}_x \mathbf{R}_y \mathbf{R}_z \quad (3 \times 3)$$

$$\mathbf{t} = [t_x \quad t_y \quad t_z]^T$$

- rešitev z minimizacijo srednje kvadratne napake med korespondenčnimi pari točk
- V kolikor ne poznamo korespondenčnih parov točk
  - uporabimo postopek iterativno najbližje točke (ICP)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

38

## Poravnava 3D slik, modelov in načrtov na 2D slike

CT

T?

C-roka (rentgen)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

39

## 3D-2D poravnava

2D medintervencijska (živa) slika

2D medintervencijska (živa) slika

3D predintervencijska slika (model)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

40

## Osnovni gradniki 3D-2D poravnave

- Geometrijska preslikava
  1. preslikava objekta zanimanja
  2. **preslikava za ujemanje dimenzij**
- Mera podobnosti
  - interpolacija
- Način določanja poravnave
  - optimizacijski postopek

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

41

## Izvedba 3D-2D poravnave

- Informacijo za poravnavo primerjavo preslikamo v isti prostor

1. **preslikava** med koordinatnimi sistemi slik ( $u, v, w \leftrightarrow x, y$ )
2. **dimenzijska korespondenca** (npr. projekcija iz 3D v 2D)

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

42

## 3D-2D: Namesto markerjev uporabimo kar anatomsko informacijo v slikah

$T = (t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$

+ možnost avtomatske izvedbe  
+ poravnava strukture zanimanja  
– dimenzijska neskladja

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

43

## Poravnava slika - bolnik

$T$

3D/2D poravnava

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



44

### 3D-2D poravnava: različne dimenzije

3D PRED

CT

MR

$S_{PRED}$

$S_{MED,1}$   $S_{MED,2}$  ...  $S_{MED,N}$

$S_W$

rentgenske projekcijske slike

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

45

### 3D-2D poravnava: različne modalitete

3D PRED

CT

MR

$S_{PRED}$

$S_{MED,1}$   $S_{MED,2}$  ...  $S_{MED,N}$

$S_W$

rentgenske projekcijske slike

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

46

### 3D-2D poravnava: neskladja

3D PRED

CT

MR

$S_{PRED}$

$S_{MED,1}$   $S_{MED,2}$  ...  $S_{MED,N}$

$S_W$

rentgenske projekcijske slike

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

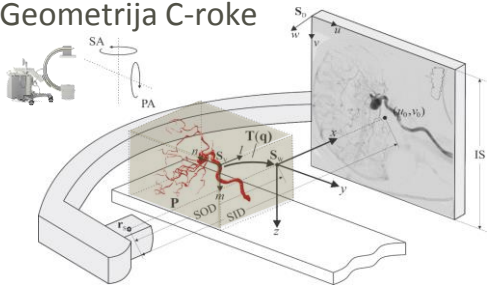
---

---

---

# Geometrija C-roke

47



**Pomen simbolov:** izvor žarčenja  $r_s$ , koordinatni sistemi:  $S_W$  – world,  $S_D$  – detektorska ravnina in  $S_V$  – 3D slika, toga preslikava  $T(q)$  predintervencijske 3D slike in projekcijska matrika  $P$ , ki projicira 3D sliko na detektor. Matrika  $P$  je odvisna od geometrije C-roke in parametrov lege PA, SA, SOD, SID in  $(u_0, v_0)$ .

---

---

---

---

---

---

---

---

---

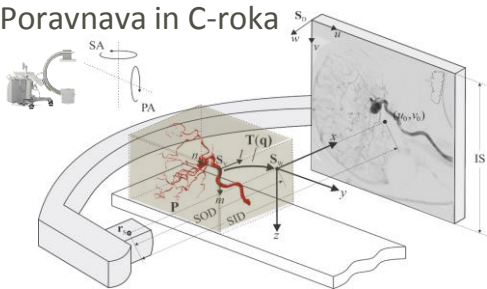
---

---

---

# Poravnava in C-roka

48



3D-2D poravnava v splošnem obsega oceno dveh geometrijskih preslikav:

1. **prostorsko preslikavo  $T(q)$** ,  $q = (t_x, t_y, t_z, \omega_x, \omega_y, \omega_z)$  3D slike in
2. **projekcijo  $P$  točke v 3D prostoru na 2D ravnino detektorja**, ki je določena z geometrijo in lego C-roke

---

---

---

---

---

---

---

---

---

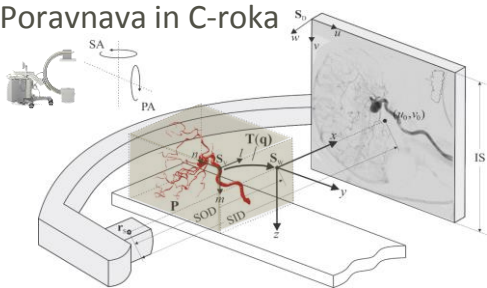
---

---

---

# Poravnava in C-roka

49



$$T(q) = \begin{pmatrix} \cos W_x \cdot \cos W_y & \cos W_x \cdot \sin W_y \cdot \sin W_z - \sin W_x \cdot \cos W_z & \cos W_x \cdot \sin W_y \cdot \cos W_z + \sin W_x \cdot \sin W_z & t_x \\ \sin W_x \cdot \cos W_y & \sin W_x \cdot \sin W_y \cdot \sin W_z + \cos W_x \cdot \cos W_z & \sin W_x \cdot \sin W_y \cdot \cos W_z - \cos W_x \cdot \sin W_z & t_y \\ -\sin W_y & \cos W_y \cdot \sin W_z & \cos W_y \cdot \cos W_z & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \\ l \\ 1 \end{pmatrix}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Poravnava in C-roka

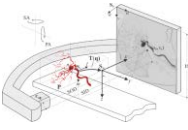
### Zapis projekcije in parametri

$$P = \begin{bmatrix} -SID & 0 & -u_0 \\ 0 & -SID & -v_0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} R_{Pz} R_{Sd} \\ 0 \\ -SOD \end{bmatrix}$$

$$R_{Pd} = \begin{bmatrix} \cos(PA) & 0 & \sin(PA) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(PA) & 0 & \cos(PA) \end{bmatrix}$$

$$R_{Sd} = uu^T + \cos(SA) \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - uu^T + \sin(SA) \begin{bmatrix} 0 & -u_z & u_y \\ u_z & 0 & -u_x \\ -u_y & u_x & 0 \end{bmatrix}$$

$$u = (u_x, u_y, u_z)^T = \begin{bmatrix} R_{Pd}^T \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \\ R_{Pd}^T \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix} \end{bmatrix}$$




---

---

---

---

---

---

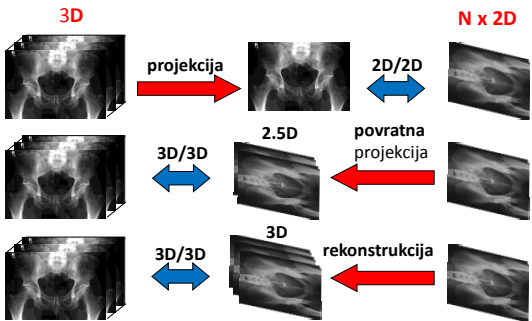
---

---

---

---

## Ujemanje dimenzij za poravnavo




---

---

---

---

---

---

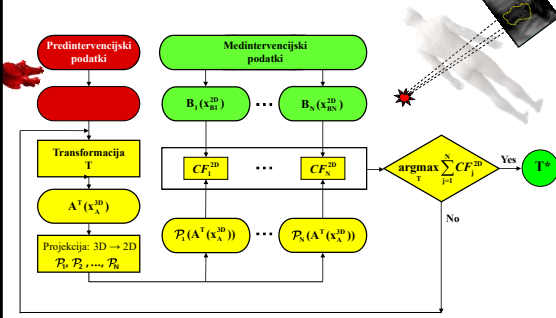
---

---

---

---

## Ujemanje dimenzij s projekcijo




---

---

---

---

---

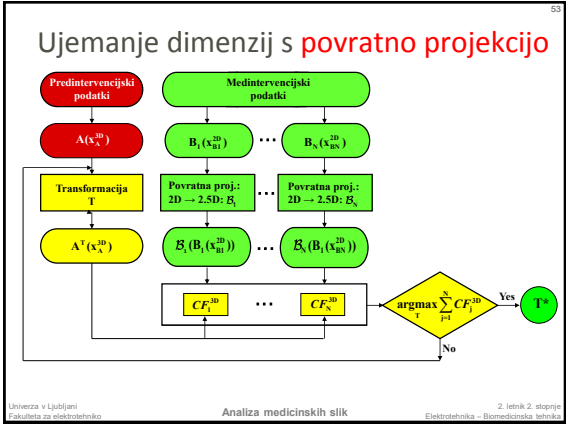
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

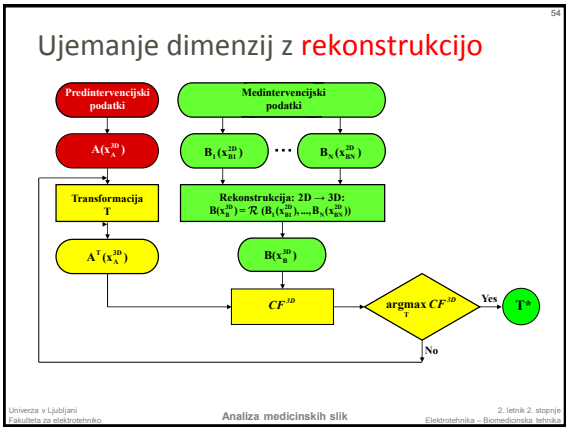
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

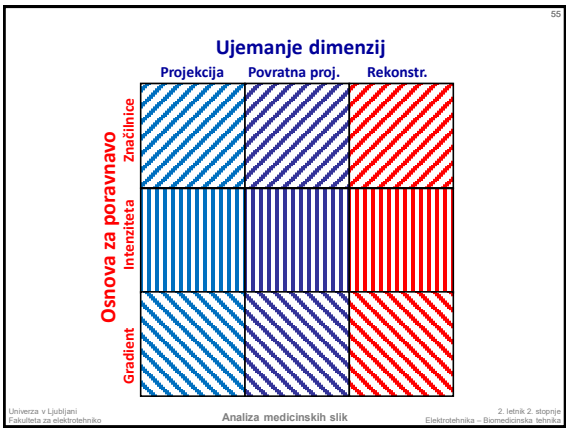
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

56

## Postopki 3D-2D poravnave

### Preslikava dimenzije

Markelj et al., Media 2008

**Projekcija    Povratna proj.    Rekonstrukcija**

**Osnova za poravnavo**  
Značilnice  
Intenziteta  
Odvodi

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

57

## Postopki 3D-2D poravnave

### Preslikava dimenzije

Markelj et al., Media 2008

**Projekcija    Povratna proj.    Rekonstrukcija**

**Osnova za poravnavo**  
Značilnice  
Intenziteta  
Odvodi

**! MED-OPERATIVNE OBIČAJNO ZAJETE V ENEM POGLEDU**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

58

## Ujemanje dimenzij

**Projekcija    Povratna proj.    Rekonstr.**

**Osnova za poravnavo**  
Značilnice  
Intenziteta  
Gradient

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

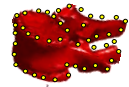
---

---

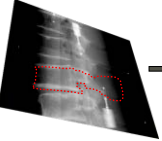
---

---

## Postopki, ki temeljijo na značilnicah



- **Značilnice so geometrijske veličine**, kot so izolirane točke ali množica točk, ki predstavljajo krivuljo, obris ali površino
- **Značilnice se izločijo z razmejitvijo** (segmentacijo) ujemajočih se anatomskih struktur na 3D in 2D slikah




---

---

---

---

---

---

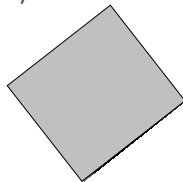
---

---

---

---

## Značilnice / Projekcija (2D-2D) / Povratna projekcija (3D-3D)




---

---

---

---

---

---

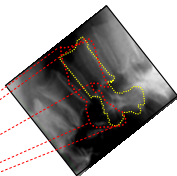
---

---

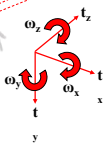
---

---

## Značilnice / Projekcija (2D-2D)



J. Feldmar et al. 3D-2D projective registration of free-form curves and surfaces. *Computer Vision Image Understanding* 65: 403-424, 1997.




---

---

---

---

---

---

---

---

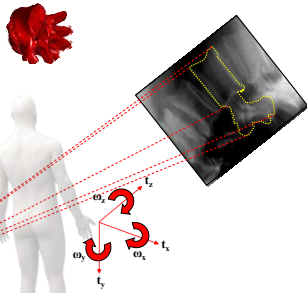
---

---

## Značilnice / Povratna projekcija (3D-3D)

S. Lavalley et al. Recovering the position and orientation of free-form objects from image contours using 3D distance maps. *IEEE PAMI* 17: 378-390, 1995.

A. Guezic et al. Anatomy-based registration of CT-scan and intraoperative X-ray images for guiding a surgical robot. *IEEE TMI* 17: 715-728, 1998.




---

---

---

---

---

---

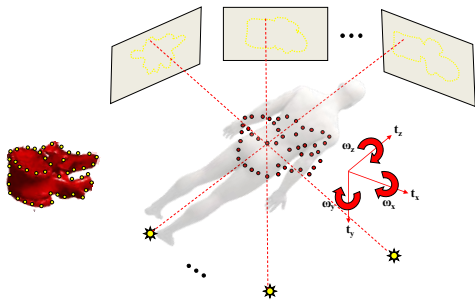
---

---

---

---

## Značilnice / Rekonstrukcija (3D-3D)




---

---

---

---

---

---

---

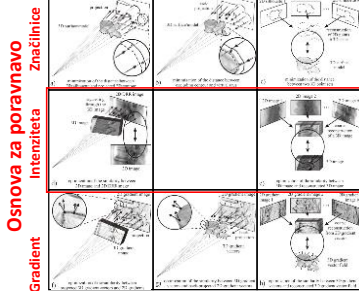
---

---

---

## Ujemanje dimenzij

Projekcija Povratna proj. Rekonstr.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Intenziteta / Projekcija (2D-2D)**

**3D CT**

**2D CT DRR**

**2D X-ray**

**M. Goiten et al.** Multidimensional treatment planning. 2. beam eye view, back projection, and projection through CT sections. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 9: 789-797, 1983.

**L. Lemieux et al.** A patient-to-computed-tomography image registration method based on digitally reconstructed radiographs. *Medical Physics* 21: 1749-1760, 1994.

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Intenziteta / Rekonstrukcija (3D-3D)**

2D image 1

2D image 2

...

2D image N

coarse reconstruction of a 3D image

3D image

**D. Tomazevic et al.** 3-D/2-D registration by integrating 2-D information in 3-D. *IEEE TMI* 25: 17-27, 2006.

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**Ujemanje dimenzij**

	Projekcija	Povratna proj.	Rekonstr.
<b>Osnova za poravnavo</b>			
<b>Značilnice</b>			
<b>Intenziteta</b>			
<b>Gradient</b>			

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

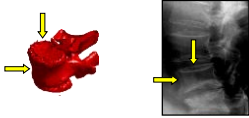
---

---



## Metode, ki slonijo na gradientih

- **Motivacija:** izraziti gradienti intenzitet na rentgenskih slikah so povezani z obrisi (volumenskimi gradienti) 3D anatomskih struktur
- Rentgenski žarki, ki so tangencialni na anatomske strukture tvorijo robove na rentgenski sliki




---

---

---

---

---

---

---

---

---

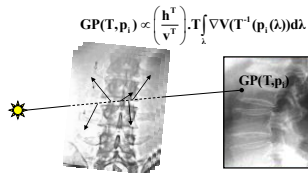
---

## Metode, ki slonijo na gradientih

- **Lastnost projekcije gradienta:**
  - velikost gradienta v točki rentgenske slike je enaka integralu uteženih projekcij volumenskih gradientov na slikovno ravnino
  - utež je enaka relativni razdalji med 3D točko in izvorom žarčenja

H. Liviyatan et al. Gradient-based 2-D/3-D rigid registration of fluoroscopic X-ray to CT. *IEEE TMI* 22: 1395-1406, 2003.

D. Tomazevic et al. 3-D/2-D registration of CT and MR images to X-ray images. *IEEE TMI* 22: 1407-1416, 2003.




---

---

---

---

---

---

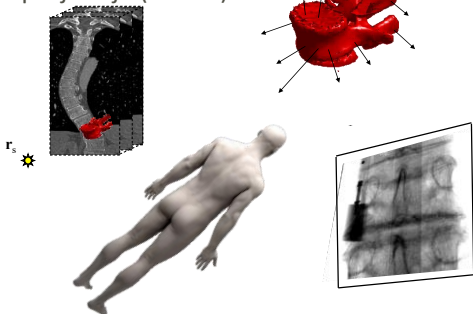
---

---

---

---

## Gradient / Projekcija (2D-2D) / Povratna projekcija (3D-3D)




---

---

---

---

---

---

---

---

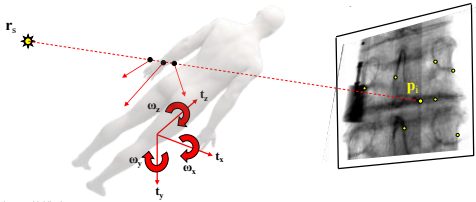
---

---

## Gradient / Projekcija (2D-2D)

H. Lívyan et al. Gradient-based 2-D/3-D rigid registration of fluoroscopic X-ray to CT. *IEEE TMI* 22: 1395-1406, 2003.

$$\sum_i \|GP(T, p_i)\|$$




---

---

---

---

---

---

---

---

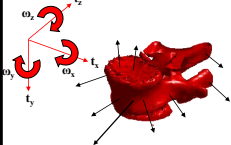
---

---

---

---

## Gradient / Povratna projekcija (3D-3D)



$$T' = \operatorname{argmax}_T \frac{\sum_i |v_{Ai}| |v_{Bi}| \cos \alpha}{\sum_i |v_{Ai}| \sum_i |v_{Bi}|}$$

D. Tomazevic et al. 3-D/2-D registration of CT and MR images to X-ray images. *IEEE TMI* 22: 1407-1416, 2003.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

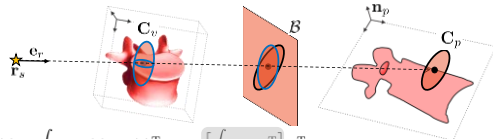
---

---

---

## Gradient / Povratna projekcija (3D-3D)

- Lokalna kovariančna matrika kodira lokalno obliko anatomske strukture → analiza lastnih vrednosti



$$C_v(r) = \int_{\Omega_v} g_{bv}(r) g_{bv}(r)^T \approx \Gamma_B \left[ \int_{\Omega_v} g_v g_v^T \right] \Gamma_B^{-T}$$

$$C_p(r) = \int_{\Omega_p} g_{bp}(r) g_{bp}(r)^T \approx c^2 \Gamma_B^{-1} \left[ \int_{\Omega_p} g_p g_p^T \right] \Gamma_B^{-T}$$

izračunana v lokalnem pravokotnem oknu  $\Omega_v = \Omega_v(r_v, h)$   
 $\Omega_p = \Omega_p(r_p, c \cdot h)$

Z. Špičlin et al. Fast and robust 3D to 2D image registration by backprojection of gradient covariances. *WBIIR*, 2014.

3D in 2D kovarianci

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gradient / Povratna projekcija (3D-3D)

- MP je tenzorski skalarni produkt (TSP)

Peeters et al. VPTF 2009

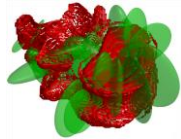
$$s_{TSP}(C_v, C_p) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \lambda_{v,i} \lambda_{p,j} (\mathbf{e}_{v,i} \circ \mathbf{e}_{p,j})^2$$



- normaliziramo TSP (NTSP), da izenačimo skalo

- NTSP izračunamo za vseh  $K$  3D oslonilnih točk

$$SM = \sum_{i=1}^K s_{NTSP}(C_v, C_p)$$




---

---

---

---

---

---

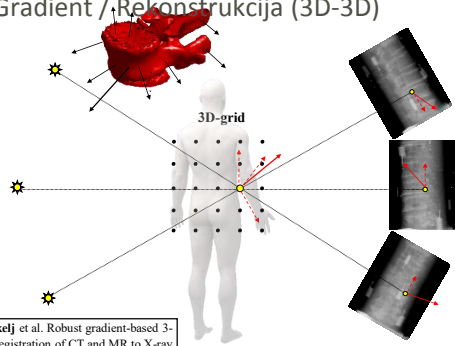
---

---

---

---

## Gradient / Rekonstrukcija (3D-3D)



P. Markež et al. Robust gradient-based 3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images. *IEEE TMI* 27: 1704-1714, 2008.

---

---

---

---

---

---

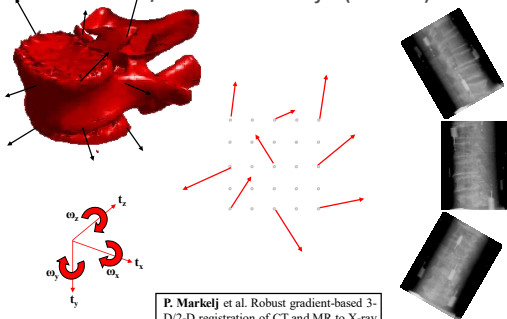
---

---

---

---

## Gradient / Rekonstrukcija (3D-3D)



P. Markež et al. Robust gradient-based 3-D/2-D registration of CT and MR to X-ray images. *IEEE TMI* 27: 1704-1714, 2008.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Osnovni gradniki 3D-2D poravnave, ki jih že poznate

- Geometrijska preslikava
  1. preslikava objekta zanimanja
  2. preslikava za ujemanje dimenzij
- Mera podobnosti
  - interpolacija
- Način določanja poravnave
  - optimizacijski postopek

---

---

---

---

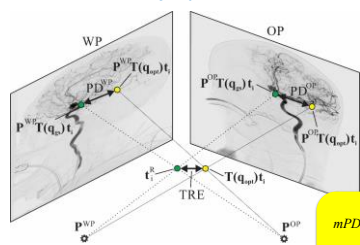
---

---

---

---

## Kako dobro deluje poravnava? → Validacija poravnave naslednjč



$$mPD = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P^WP T(q_w) t_i - P^OP T(q_o) t_i|$$

$$mTRE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |T(q_o) t_i - t_i^o|$$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek

- Poravnava 3D-2D slik se precej uporablja za namen slikovnega vodenja minimalno invazivnih posegov
- Pri 3D-2D poravnavi slik želimo najti optimalno geometrijsko preslikavo tako, da se po poravnavi in po preslikavi za ujemanje dimenzij iste strukture nahajajo na isti lokaciji
- Ključni gradnik je postopek za ujemanje dimenzij, ki zavisi od mere podobnosti ter od uporabljenih slikovnih tehnik
  - Projekcija, povratna projekcija ali rekonstrukcija
  - npr. digitalno rekonstruirani radiograf (DRR)




---

---

---

---

---

---

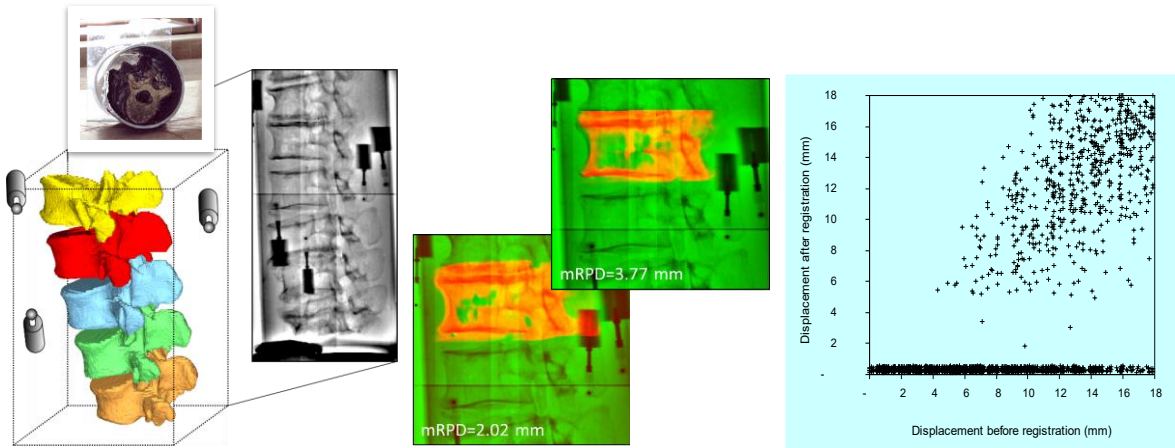
---

---



# Validacija poravnave slik

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura

**Validation in Medical Image Processing**  
P. Jannin, E. Krupinski, S. Warfield  
IEEE Transactions on Medical Imaging  
Volume: 25, Issue: 11, 2006  
<https://doi.org/10.1109/TMI.2006.883282>

**Validation Data for 2D/3D Registration of Medical Images**  
Dejan Tomažević, Boštjan Likar, Franjo Pernuš  
Computer Aided Surgery, 9(4):137-144, 2004  
<https://dx.doi.org/10.1080/10929080500097687>

**A framework for automatic creation of gold-standard rigid 3D-2D registration datasets**  
Hennadii Madan, Franjo Pernuš, Ziga Spiclin  
International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 12(2):263-275, 2017  
<https://dx.doi.org/10.1007/s11548-016-1482-4>

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Namen in možnosti vrednotenja oz. validacije
  - izvori napak in negotovosti
- Validacijska hipoteza
- Gradniki metodologije validacije
  - slikovna podatkovna baza, „temeljna resnica“ oz. referenčni postopek, mere oz. kriteriji in protokol validacije
- Javne baze, mere in protokoli vrednotenja
  - primeri vrednotenja toge 3D-3D, toge 3D-2D in netoge poravnave

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Namen vrednotenja (1/2)



- Kako dobro deluje moj (novi) postopek poravnave?
  - Kako dobro deluje moj novi postopek poravnave v primerjavi s sodobnimi postopki?
- **Odgovor bo dalo vrednotenje** (ang. validation)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Izvori napak in negotovosti



- Na področju obdelave in analize medicinskih slik
  - povezani z objektom slikanja in so posledica naravne biološke variabilnosti normalnih in patoloških struktur (in funkcij)
  - povezani s položajem pacienta med slikanjem



✓ Biološka variabilnost



✓ Položaj pacienta

P. Jannin et al. Guest Editorial: Validation in medical image processing. IEEE TMI Vol. 25, No. 11, 2006

---

---

---

---

---

---

---

---

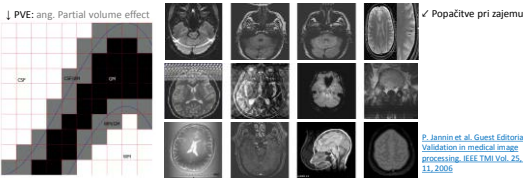
---

---

## Izvori napak in negotovosti



- Povezani z zajemanjem slik
  - omejena prostorska ločljivost slik ter s tem povezan efekt delnih volumnov
  - geometrijska in intenzitetna popačenja slik
  - variabilnost samih podatkov (naprave različnih proizvajalcev, različne starosti naprav, različne nastavitve naprav za zajemanje slik, ...)



↓ PVE: ang. Partial volume effect

✓ Popačitev pri zajemu

P. Jannin et al. Guest Editorial: Validation in medical image processing. IEEE TMI Vol. 25, No. 11, 2006

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Namen vrednotenja (2/2)



### TEHNIČNI VIDIKI

- Razumeti in osvetliti **značilnosti in obnašanje** postopka ter oceniti **delovanje in omejitve**
- Objektivna **primerjava** različnih metod

V tem predavanju

### SPLOŠNI VIDIKI

- Proučevanje **kliničnih** učinkov postopka
- Ocena **socialnih in ekonomskih** učinkov

V klinični študiji




---

---

---

---

---

---

---

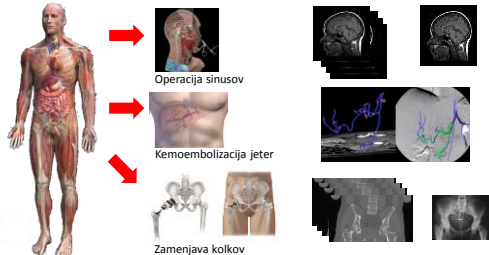
---

---

---

## Izvedba validacije poravnave

- Validacija postopka ali celotnega sistema mora biti izvedena glede na **klinični kontekst oz. namen**



---

---

---

---

---

---

---

---

## Formalizacija kliničnega konteksta validacije



- Ni trivialna, je pa potrebna z ozirom na klinično uporabnost postopka
- Cilj validacijske študije opišemo s **hipotezo**

**hipoteza** hipotéza -e ž (e) *nedokazana, zgolj verjetna trditev, domneva*: ovreči, postaviti, potrditi hipotezo; dvomljiva, tvegana hipoteza

- S postopkom validacije hipotezo bodisi potrdimo bodisi zavržemo

---

---

---

---

---

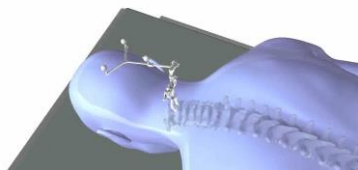
---

---

---

## Primer validacijske hipoteze

- Na področju slikovno vodene kirurgije – **vstavljanje pedikularnih vijakov**



---

---

---

---

---

---

---

---



## Primer validacijske hipoteze

- “V kontekstu slikovno vodene vstavitve pedikularnih vijakov lahko določen postopek 3D/2D poravnave, ki sloni na slikovnih intenzitetah in s tem povezanimi merami podobnosti, v manj kot 2 sekundah poravna 3D CT sliko (s prostorsko resolucijo 1mm) ledvenih vretenc L1-L5 z dvema 2D rentgenskima slikama (s prostorsko resolucijo 0.1 mm), ki prikazujeta ista vretenca, v bazi 50 pacientov, z natančnostjo mTRE (ocenjena na 4 točkah na vsakem pediklu), ki je manjša od 0.5mm, če je začetni odklik CT slike od pravilne lege manjši od 20mm.”



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina validacijske hipoteze

2D medintervencijska  
(živa) slika



2D medintervencijska  
(živa) slika



3D predintervencijska  
slika (model)



- Klinični kontekst
- Anatomska struktura
- Postopek poravnave
- Število in karakteristike slik
- Hitrost
- Natančnost in mesto
- Število pacientov

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacijski kriteriji

- **Klinično pomembni kriteriji oz. mere:**
  - točnost
  - natančnost; ponovljivost; zanesljivost
  - robustnost
  - sposobnost odkrivanja napak
  - kompleksnost delovanja
  - čas računanja
- **Potrebno jih je razviti oz. formalizirati**



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Gradniki postopka validacije



- Metodologijo vrednotenja čim bolj standardiziramo z:
  - zasnovo validacijske **slikovne podatkovne baze**
  - določitev korespondenčne **“temeljne resnice”** (ang. “ground truth”) in njene natančnosti
  - zasnovo validacijskega **protokola**
  - zasnovo validacijskih **mer oz. kriterijev**

---

---

---

---

---

---

---

---

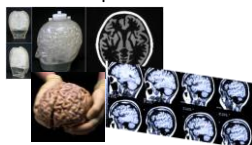
## Tipi slikovnih podatkovnih baz

- V podatkovni bazi so lahko
  - sintetične (simulirane) slike
  - slike fizičnih fantomov
  - slike kadavrov
  - slike pacientov

- običajno nezahtevna študija
- nerealni klinični kontekst
- ne vključuje biološke variabilnosti
- referenčna poravnava popolnoma določena



- visoka zahtevnost študije (etičnost, privlačnost, invazivnost)
- dejanski klinični kontekst in dejanska biološka variabilnost (zavisi od števila slik)
- zahteven dostop do referenčne poravnave



Z vsakim od 4 izvorov (tipov) slik je povezano določanje (dostopnost do) temeljne resnice poravnave in dostopnost do slikovne podatkovne baze.

---

---

---

---

---

---

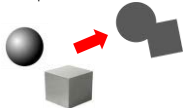
---

---

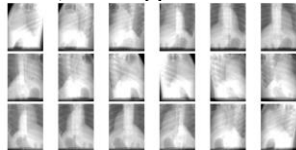
## Sintetične ali simulirane slike

- Redko zajamejo (izražajo) bogato variabilnost anatomskih struktur in artefaktov, kot je to v primeru slik pacientov
- Pogosto uporabljamo predvsem za zgodnje testiranje postopkov

- 3D/2D poravnava slik**
- projekcija znana
  - preslikava znana



DRR slike kot virtualno platno




---

---

---

---

---

---

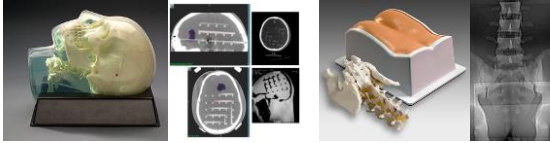
---

---

## Slike fizičnih fantomov

- Fantomi redko odražajo bogato variabilnost anatomskih struktur in patologij, ki je prisotna na slikah pacientov
- Pogosto uporabljamo predvsem za zgodnje testiranje postopkov

→ **CIRSov fantom lobanje in ledvenega dela** je narejen iz materialov, ki dajo verne rentgenske, CT in MR slike



[www.cirsinc.com](http://www.cirsinc.com)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

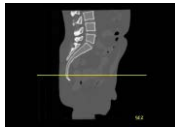
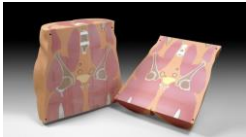
---

---

---

## Slike fizičnih fantomov: primeri

Primer kvalitetnega fantoma je **CIRSov fantom okoličja**, ki vsebuje anatomske natančne posnetke kosti, hrustanca, hrbtenjače, vretenc, mišic, prebavil, mehurja, prostate ter maščevja. Fantom je narejen iz epoksi materialov, ki odražajo gostoto in atenuacijske lastnosti človeških tkiv (1% od 50 keV do 25 MeV).



Stranski prerez CT slike

AP rentgen

[www.cirsinc.com](http://www.cirsinc.com)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Slike fizičnih fantomov: primeri

Primer fantoma **prsnega dela telesa**, ki vsebuje anatomske natančne posnetke kosti, mehkih tkiv, žilja, hrbtenjače, vretenc, mišic ter maščevja. Fantom omogoča vstavljanje različnih patologij (npr. pljučnih tumorjev - nodulov).



Mixed GSD with single eccentric solid field (Ils. 1-7)

Scan No.	Field Size	Field Type	Material	Material	Material	Material
1	10x10cm	AP	1	1	1	1
2	10x10cm	AP	1	1	1	1
3	10x10cm	AP	1	1	1	1

Mixed GSD with single eccentric solid field (Ils. 8-10)

Scan No.	Field Size	Field Type	Material	Material	Material	Material
4	10x10cm	AP	1	1	1	1
5	10x10cm	AP	1	1	1	1
6	10x10cm	AP	1	1	1	1

Mixed GSD with double eccentric solid field (Ils. 11, 12)

Scan No.	Field Size	Field Type	Material	Material	Material	Material
7	10x10cm	AP	1	1	1	1
8	10x10cm	AP	1	1	1	1
9	10x10cm	AP	1	1	1	1

Pure GSD (Ils. 13)

Scan No.	Field Size	Field Type	Material	Material	Material	Material
10	10x10cm	AP	1	1	1	1
11	10x10cm	AP	1	1	1	1
12	10x10cm	AP	1	1	1	1



Patološki tumorji v obliki vstavkov

<https://www.kyotokagaku.com>

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

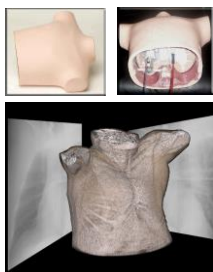
---

---

## Slike fizičnih fantomov: primeri

Primeri dinamičnih fantomov prsnega dela hrbtnice za simulacijo premika tumorja zaradi dihanja in bitja srca za namen validacije obsevalnih sistemov.

[www.cirsinc.com](http://www.cirsinc.com)



<https://www.kyotokagaku.com>



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Slike kadavrov in pacientov

- Za validacijo lahko uporabimo mnogo več kadavrov in pacientov kot fantomov
- Slike velikega števila kadavrov in pacientov odražajo bogato biološko variabilnost normalnih in patoloških struktur
- „Temeljno resnico“ poravnave lažje določimo pri kadavrih kot pacientih (pri kadavrih invazivnost *ni problem*)



<http://www.body-vital.si>

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Javno dostopne slikovne baze



- Dejanske slike pacientov izdatno pomagajo pri validaciji postopkov, primerjavi delovanja postopkov ter dovoljujejo preučevanje robustnosti
- Vključevale naj bi tudi “težke” in manj pogoste primere (različne patologije in stanja)
- Potrebno jih je dopolnjevati s slikami novih pacientov, s slikami novih modalitet, slikovnih protokolov in kliničnih aplikacij

Obstajajo **specializirane baze glede na klinični kontekst**, v zadnjem času pa tudi splošne v obliki **slikovnih biobank!**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

## Specializirane javne baze



- **RIRE: Retrospective Image Registration Evaluation**
  - Za namen fuzije slik glave s **togo poravnavo** (CT, T1-, T2-, PD-MR, PET)
  - Slike 19 subjektov, referenčna toga poravnava z markerji
- **NIREP: Non-Rigid Image Registration Evaluation Project**
  - Za namen izgradnje atlasov iz MR slik glave z **netogo poravnavo**
  - Slike 16 subjektov, kriteriji vrednotenja glede na razgradnjo 32 struktur
- **DIR-LAB: Deformable Image Registration Laboratory**
  - Sledenje tumorjev z netogo poravnavo 4D CT za izvedbo obsevanja
  - Slike 10 bolnikov s tumorji, 10 s COPD, vrednotenje preko oslonilnih točk
- **Gold standard for 3D-2D registration of cerebral angiograms**
  - Za navigacijo in izvedbo znotrajžilnih posegov s 3D in 2D odštevno angiografijo na osnovi **toge 3D/2D poravnave slik**
  - Slike 25 bolnikov z cerebralnimi malformacijami, vrednotenje preko markerjev

## Slikovne biobanke



- **Primeri** javno dostopnih slikovnih biobank
  - UK biobank imaging study:
    - <https://imaging.ukbiobank.ac.uk/>
    - MRI skeni 30k+ oseb (srce, možgani, kosti, žilje)
  - European biobank for medical imaging (v nastajanju):
    - <https://www.myesr.org/article/145>
  - Israel Big data health project (v nastajanju):  
<https://www.reuters.com/article/us-israel-health/israel-to-launch-big-data-health-project-idUSKBN1H10LW>

**Slikovne biobanke so večinoma brez oznak in pripadajočih referenčnih poravnav (drugačen namen). Slednje je potrebno ustvariti – kako?**

## Referenčna poravnava

**ALI TEMELJNA RESNICA PORAVNAVE**



- Štirje tipi validacijskih slikovnih baz (simulirane, fantomi, kadavri in pacienti) se razlikujejo po temeljni resnici poravnave, ki se razteza od absolutne do nikakršne
- Vrste temeljne resnice poravnave:
  - **zlati standard:** v primeru sintetičnih slik popolnoma poznana
  - **zlati/srebrni standard:** določena iz slik fantomov in kadavrov
  - **bronasti standard:** če uporabljamo slike pacientov, ki so zajete med klinično diagnostiko ali posegom, prava poravnava ni poznana, v tem primeru si pomagamo z razgradnjo struktur ali označevanjem oslonilnih točk
- Način določanja temeljne resnice lahko vnese negotovosti, ki jih moramo med validacijo upoštevati

Primeri

# VALIDACIJA TOGE PORAVNAVE

---

---

---

---

---

---

---

---

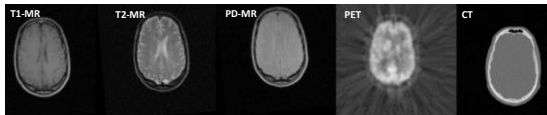
## Podatkovna baza RIRE

<http://www.insight-journal.org/rire/index.php>



Michael J. Fitzpatrick

- Slike dejanskih bolnikov
  - za namen zlivanja večmodalnih slik glave (CT, MR, PET)
  - uporabljeni klinični protokoli zajema
  - 19 bolnikov vključenih z večmodalnimi slikami
  - za 1 bolnika dostopna referenčna poravnava (zlati standard) vrednotenje na slikah 18 bolnikov je slepo (objektivnost!)




---

---

---

---

---

---

---

---

## Zlati standard RIRE

<http://www.insight-journal.org/rire/index.php>



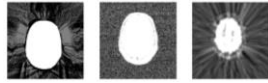
- Zlati standard določen na podlagi poravnave markerjev in stereotaktičnega okvirja
  - markerji in okvir maskirani in obnovljeni v danih slikah, da ne vplivajo na postopke poravnave
- Tarče so oglišča 3D slik



Originalne slike z markerji in okvirjem



Maskirane slike



Obnovljene slike brez markerjev in okvirja

---

---

---

---

---

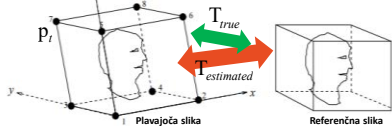
---

---

---

# Mere vrednotenja postopkov

- **RIRE določa dve meri kakovosti poravnave**
  - **Točnost postopka**
    - mTRE: ang. median Target Registration Error
  - **Robustnost postopka**
    - maxTRE: ang. maximum Target Registration Error
- $$\text{med } TRE = \text{med} \left[ \| T_{\text{true}} P_i - T_{\text{estimated}} P_i \| \right]$$
- $$\text{max } TRE = \max \left[ \| T_{\text{true}} P_i - T_{\text{estimated}} P_i \| \right]$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Primer: vrednotenje postopkov

[West et al. Comparison and evaluation of retrospective intermodality image brain image registration techniques, Journal of Computer Assisted Tomography, 1997](#)

- **12 različni postopkov toge poravnave**
- različne mere podobnosti, optimizacija

MR Modality	Technique												N
	BA	CO	HA	HP	MAI	MAL	NO	PE	RO3	RO4	WO1	WO2	
T1	4.6	3.6	2.8	3.2	3.5	4.2	3.6	2.9	4.0	3.4	2.3	3.1	7
PD	5.2	2.9	4.2	3.1	4.7	4.0	4.1	3.3	4.3	3.3	2.9	3.1	7
T2	4.7	2.8	2.7	2.4	5.3	4.9	4.6	3.3	4.0	3.6	3.6	3.4	7
T1 rect.	3.2	2.8*	3.6	2.5	3.9	3.6	3.9	2.8	3.8	3.6	2.0	2.0	4
PD rect.	4.5	3.0	3.2	3.0	4.7	3.6	4.4	2.8	3.6*	4.1*	2.5	2.3	5
T2 rect.	3.9	2.0	3.3	2.2	4.0	3.6	5.2	2.9	3.8	3.4	2.5	2.4	5

MR Modality	Technique												N
	BA	CO	HA	HP	MAI	MAL	NO	PE	RO3	RO4	WO1	WO2	
T1	11.5	12.7	12.1	9.3	10.6	8.5	11.4	10.0	9.4	5.9	5.8	6.0	7
PD	11.2	9.2	10.3	8.1	9.8	9.3	8.9	11.3	8.8	7.1	6.8	6.3	7
T2	12.3	7.5	17.4	8.3	15.0	12.3	7.3	13.4	9.0	7.3	8.4	7.3	7
T1 rect.	6.0	3.7*	17.7	6.0	7.7	8.4	14.2	7.9	7.3	8.9	4.2	5.0	4
PD rect.	11.0	7.3	10.1	7.5	9.2	9.4	7.4	11.0	6.6*	6.6*	5.5	5.4	5
T2 rect.	9.8	7.1	10.2	9.3	10.9	12.4	11.2	15.2	5.8	7.1	6.0	6.1	5

- **Še vedno aktivno: glej rezultate v živo ([link](#))**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Primer: vizualno vrednotenje

- **S superpozicijo robov iz premične na ref. sliko**
- **Uspešna poravnava**
- **Neuspešna poravnava**

T2-CT

T1-PET

---

---

---

---

---

---

---

---

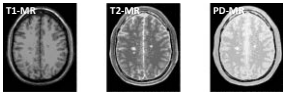
---

---

## Podatkovna baza BrainWeb

<http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>

- Numerični simulacijski fantom (več namenov)
  - generira MR slike glave glede na parametre simulatorja
  - modalitete T1, T2, PD, izhod so 3D MR slike
  - anatomska informacija je dana iz predloge
  - 20 predlog zdravih oseb, 1 oseba s tremi stopnjami patologije (lezije v beli možganovini)
  - simulacija artefaktov (šum v poljubni stopnji in sivinske nehomogenosti v poljubni stopnji)
  - zlati standard poravnave med MR slikami je popolnoma določen



Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Primeri

## VALIDACIJA TOGE 3D/2D PORAVNAVE

---

---

---

---

---

---

---

---

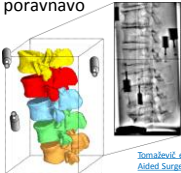
---

---

## Podatkovna baza „Ljubljana 1“

<http://lik.fe.uni-lj.si/tools>

- Kadaver ledvenega dela hrbtenice
  - vretenca L1-L5
  - 3D CT in MR slika
  - 18 rentgenov [0 - 170 deg]
  - 6 markerjev za referenčno poravnavo



Zornaljevič et al. Computer Aided Surgery, 2004



Kadaver ledvene hrbtenice



Šest markerjev

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

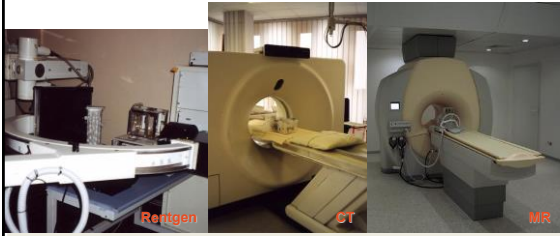


# Podatkovna baza „Ljubljana 1“

<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>

- Zajem slik kadvra

Tomažević et al. Computer Aided Surgery, 2004




---

---

---

---

---

---

---

---

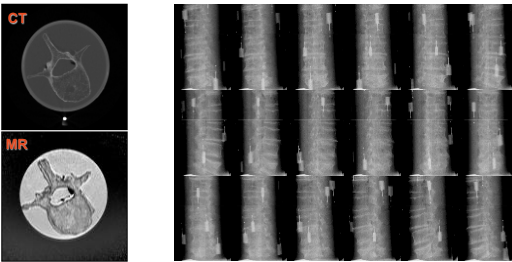
---

---

# Podatkovna baza „Ljubljana 1“

<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>

- Predintencijske 3D slike
- Medintencijske 2D slike (18x rentgen iz različnih pogledov)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Zlati standard „Ljubljana 1“

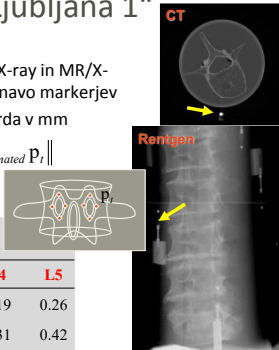
<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>

- Referenčna poravnava CT/X-ray in MR/X-ray slik pridobljena s poravnavo markerjev
- Natančnost zlatega standarda v mm

$$TRE(p_i) = \|T_{true} p_i - T_{estimated} p_i\|$$

(ang. Target Registration Error)

- Ocenjena RMS TRE v mm



Tomažević et al. Computer Aided Surgery, 2004

	Vretence				
	L1	L2	L3	L4	L5
CT	0.2	0.15	0.15	0.19	0.26
MR	0.33	0.24	0.24	0.31	0.42

---

---

---

---

---

---

---

---

---

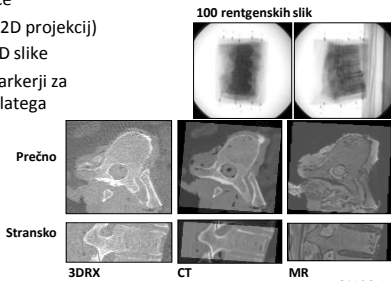
---

## Podatkovna baza „Utrecht“

Ni več javno na voljo

### ▪ Kadaver dveh odmrznjenih delov hrbtenice

- 3DRX (100 2D projekcij)
- CT in MR 3D slike
- Kovinski markerji za validacijo zlatega standarda




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zlati standard „Utrecht“



- Slikovni sistem 3DRX je kalibriran
  - projekcijska geometrija rentgenskih slik glede na rekonstruirano 3DRX sliko in popačitev rentgenskih slik sta poznani
  - 3DRX slika in 100 rentgenskih slik, ki so bile popravljene glede na popačitev, predstavljajo podatkovno bazo z zlatim standardom
- Zlati standard poravnave rentgenskih in 3DRX slike je prenešen na CT in MR slike s pomočjo poravnave (medsebojna informacija) CT in MR slike na 3DRX sliko
- Markerji so uporabljeni za validacijo zlatega standarda
  - RMS napaka na mestih markerjev je 0.8 mm

---

---

---

---

---

---

---

---

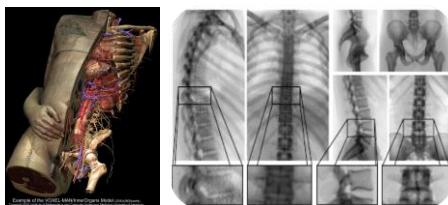
---

---

## Podatkovna baza „Ljubljana 2“

<http://lik.fe.uni-lj.si/tools>

- Visoko-kakovostni **simulirani DRR posnetki** na osnovi CT slik iz javno dostopne baze „Visible Human Project“ ([link](#))
  - 3D CT slike celega telesa, zajeto post mortem



Marletti et al. Standardized evaluation methodology for 3D/2D registration based on the Visible Human data set. Medical Physics, 2010

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Podatkovna baza „Dunaj“

- Kadaver glave prašiča
  - kV in MV rentgenske slike
  - CT in T1, T2, PD MR 3D slike
  - CT in MR kompatibilni markerji za referenčno poravnavo




---

---

---

---

---

---

---

---

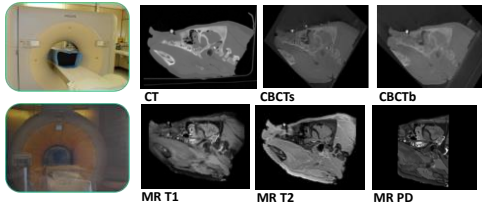
---

---

# Podatkovna baza „Dunaj“

<https://doi.org/10.1117/12.844488>

- Zajem 3DCT, MR in CBCT slik




---

---

---

---

---

---

---

---

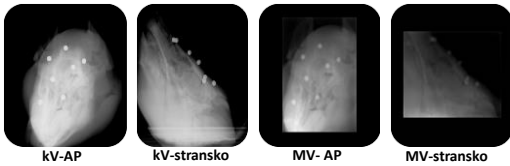
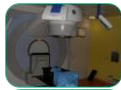
---

---

# Podatkovna baza „Dunaj“

<https://doi.org/10.1117/12.844488>

- Zajem kV in MV rentgenskih slik




---

---

---

---

---

---

---

---

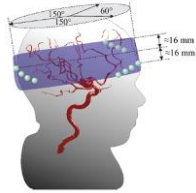
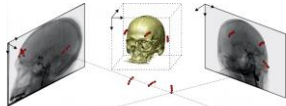
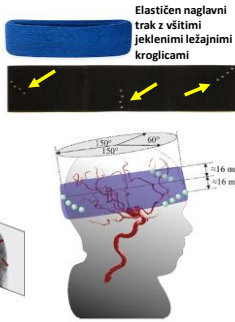
---

---

# Podatkovna baza „Ljubljana 3“

<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>

- Možganski angiogrami
  - 25 bolnikov slikanih med znotrajžilnim posegom
  - 3D rotacijska angiografija (RA) z in brez kontrasta, 3D odštevna angiografija (DSA), 2D rentgen z in brez kontrasta, 2D DSA (AP+LAT)
  - Kovinski markerji za zlati standard




---

---

---

---

---

---

---

---

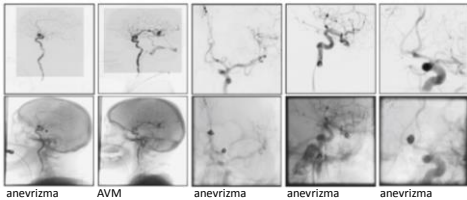
---

---

# Podatkovna baza „Ljubljana 3“

<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>

- Slike zajete med dejanskim znotrajžilnim posegom
  - Vsebuje patologiji možganskega žilja, in sicer anevrizme in arteriovenožno malformacijo (AVM)




---

---

---

---

---

---

---

---

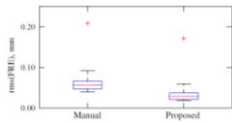
---

---

# Zlati standard „Ljubljana 3“



- Referenčna poravnava 3D- in 2D-DSA slik pridobljena z **avtomatsko poravnavo markerjev**
- Tarče za točke središčnice žilja
- Natančnost zlega standarda FRE v mm



(ang. Fiducial Registration Error)

Mohan et al. A framework for automatic creation of gold-standard rigid 3D-2D registration datasets, ICARS, 2018




---

---

---

---

---

---

---

---

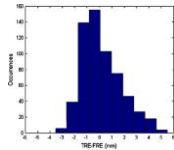
---

---



# Protokoli validacije

- **Zahteva določitev:**
  - števila in pogledov rentgenskih slik, ki bodo uporabljene za 3D/2D poravnave
  - števila začetnih odmikov od zlatega standarda poravnave; iz teh položajev štarša postopek poravnave
  - velikosti odmikov (premiki in rotacije) iz lege zlatega standarda, običajno izraženi v začetnem TRE
  - začetni odmiki določeni naključno, vendar kontrolirano glede na maksimalni interval in posamezne podintevala začetnega TRE



Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

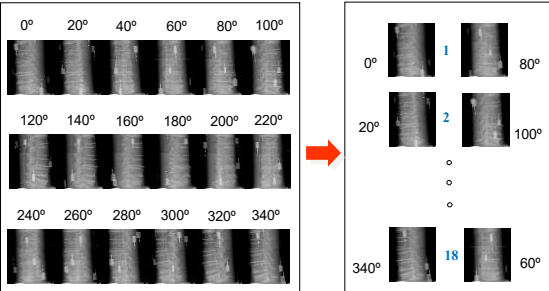
---

---

---

# „Ljubljanski“ protokol validacije

- **Število slik in pogledi:** 18 parov slik (kot med slikama: 80°)



Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

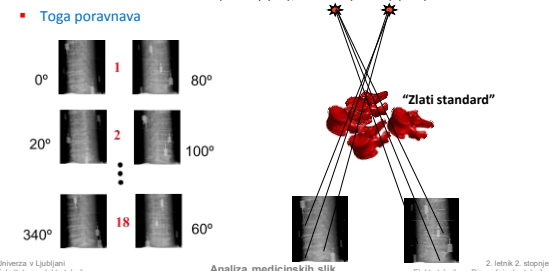
---

---

---

# „Ljubljanski“ protokol validacije

- **Število odmikov:** 25 na par vretenc (18x5x25=2250)
- **Odmik:** definiran v normaliziranem parametričnem prostoru
- **Velikost odmikov:** 0-18mm (0-52°) (CT); 0-9mm (0-26°) (MR)
- **Toga poravnava**



Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

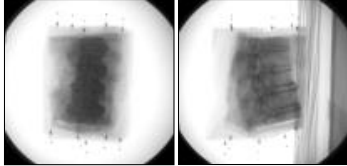
---

---

---

# „Utrechtški“ protokol validacije

- Število slik in pogledi: izmed 100 zajetih rentgenskih slik na vsak kos hrbtenice izberemo 2 sliki (prvo in tisto, ki je približno 90 stopinj zasukana glede na prvo)




---

---

---

---

---

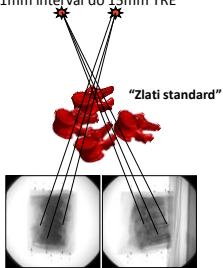
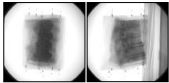
---

---

---

# „Utrechtški“ protokol validacije

- Odmiki: definirani kot mTRE (fiksno število točk na hrbtenici)
- Število odmikov: 150, 10 na vsak 1mm interval do 15mm TRE
- Velikost odmikov: 15mm
- Toga poravnava




---

---

---

---

---

---

---

---

# Validacijska mera oz. kriterij

- Meri oz. ocenjuje
    - točnost
    - uspešnost (odstotek natančnih poravnav\*)
    - velikost področja konvergence nekega postopka 3D/2D poravnave
- } Zanesljivost, robustnost

\*pod klinično pomenljivim pragom

---

---

---

---

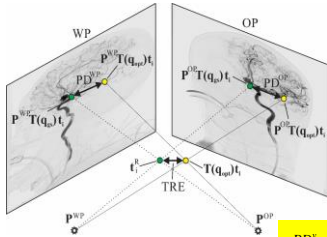
---

---

---

---

## Validacijska mera: točnost



$$mPD^v = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |P^v T(q_w) t_i - P^v_o T(q_o) t_i|$$

$$mTRE = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |T(q) t_i - t_i^e|$$

mTRE: ang. mean Target Registration Error  
 mPD: ang. mean Projection Distance  
 (mRPD: mean Reprojection Distance)

---

---

---

---

---

---

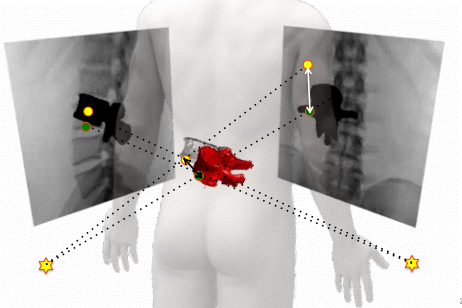
---

---

---

---

## 3D/2D poravnava




---

---

---

---

---

---

---

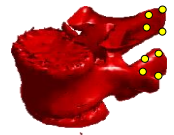
---

---

---

## Validacijske mere „Ljubljana 1“

- 8 oslonilnih točk - tarč (4 na vsakem pediklu)
  - **točnost:** mTRE
  - **uspešnost:** delež uspešnih\* poravnav
- \* Poravnava je uspešna, če je na vsaki tarči i, i=1,2, ..., 8, TREi manjši od 2mm




---

---

---

---

---

---

---

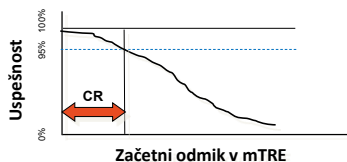
---

---

---

## Validacijske mere „Utrecht“

- Fiksno število tarč, ki pokrivajo celotno vretence
  - **točnost**: mTRE fiksnega števila tarč
  - **uspešnost**: delež uspešnih\* poravnav
  - **področje zajema (CR; ang. capture range)**: % uspešnosti
- \* Poravnava je uspešna, če je mTRE manjši od 2mm




---

---

---

---

---

---

---

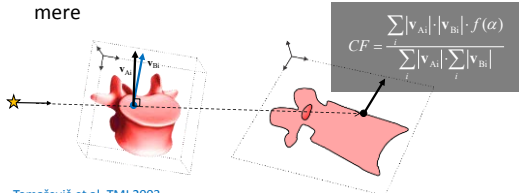
---

---

---

## Primer: vrednotenje postopka

- Poravnava na osnovi povratne projekcije gradientov (BGB)
- “Ljubljanski” podatki, zlati standard, protokol in mere



Tomažević et al. TMI 2003

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: rezultati s CT sliko

- Točnost, zanesljivost:



	Before registration				After registration				Successful registrations (%)		
	Rms(TRE) (mm)	Max(TRE) (mm)	Rms( $\gamma$ ) (°)	Max( $\gamma$ ) (°)	Rms(TRE) (mm)	Max(TRE) (mm)	Rms( $\gamma$ ) (°)	Max( $\gamma$ ) (°)	0-6mm	6-12mm	12-18mm
L1	6.0	21.7	13.7	51.6	0.36	0.70	0.35	0.86	98.6	55.0	10.9
L2	5.5	19.9	11.5	34.2	0.30	1.17	0.48	3.22	93.3	45.0	2.7
L3	5.8	21.1	13.2	35.4	0.22	0.62	0.37	1.23	91.3	56.3	6.8
L4	6.1	23.7	12.7	41.1	0.24	0.44	0.32	0.50	94.0	42.4	6.8
L5	6.6	25.7	14.2	52.0	0.49	1.05	0.34	1.92	96.7	42.0	12.9

- Čas izračuna:
  - 20 s (2x rentgen)

---

---

---

---

---

---

---

---

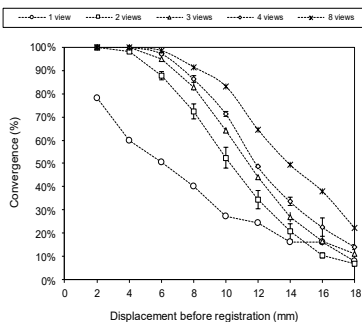
---

---



## Primer: rezultati s CT sliko

- **Konvergenca postopka glede na število 2D pogledov v poravnavi**




---

---

---

---

---

---

---

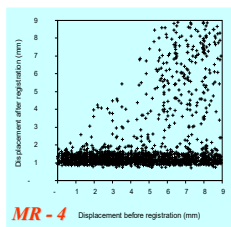
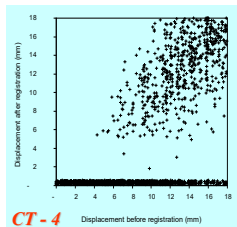
---

---

---

## Primer: rezultati s CT in MR sliko

- V obliki razsevnega diagrama
  - začetni mTRE (pred) glede na končni mTRE (po poravnavi)




---

---

---

---

---

---

---

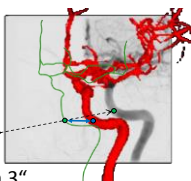
---

---

---

## Primer: primerjalno vrednotenje

- **Pet postopkov 3D/2D poravnave**
  - MIP/DRR based registration by mutual information (MI) [Hjipwell et al. TMI 2003](#)
  - Gradient projection (GPR) & backprojection (BGB) [Liviyatan et al. TMI 2003 & Tomažević et al. TMI 2003](#)
  - Matching of geometric primitives (MGP) [Mitrović et al. TMI 2013](#)
  - Backprojection of gradient covariances (BGC) [Spiclin et al. WBIR 2014](#)
- **Optimizacija toge preslikave**
  - Powellov postopek in BOBYQA [Powell 1964, Powell 2009](#)
- **Mera za natančnost**
  - mean reprojection distance (mRPD)
  - ker gre za poravnavo z enim 2D pogledom
- **Podatki „Ljubljana 1“ in „Ljubljana 3“**
  - protokol „Utrecht“




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

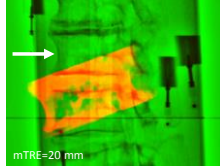
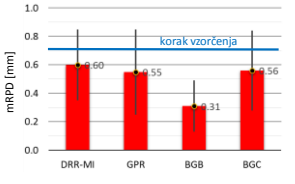
# Točnost poravnave („Ljubljana 1“)

Merjeno kot **mRPD** uspešnih poravnav\* v mm

\*Poravnava je bila uspešna če je končni mRPD < 2 mm Tomažević et al. TMI 2003

### Rezultati preko L1-5 vretenc

SR → 39.3% 36.5% 61.3% 80.8%



mTRE=20 mm

400 poravnav z naključnim 2D pogledom  
 Začetni mTRE je bil 0–20 mm  
 Naključne toge preslikave  
 • Translacija [-20, 20] mm  
 • Rotacija [-10, 10] deg

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

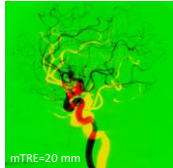
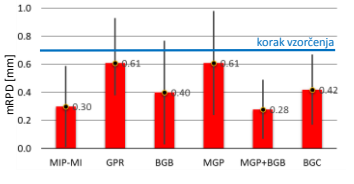
# Točnost poravnave („Ljubljana 3“)

Merjeno kot **mRPD** uspešnih poravnav\* v mm

\*Poravnava je bila uspešna če je končni mRPD < 2 mm Mitrović et al. TMI 2013

### Rezultati preko 10ih parov angiogramov

SR → 77.4% 61.2% 52.4% 73.2% 79.5% 82.2%



mTRE=20 mm

4000 poravnav na postopek  
 Začetni mTRE je bil 0–20 mm  
 Naključna toga preslikava  
 • Translacija [-20, 20] mm  
 • Rotacije [-10, 10] deg

---

---

---

---

---

---

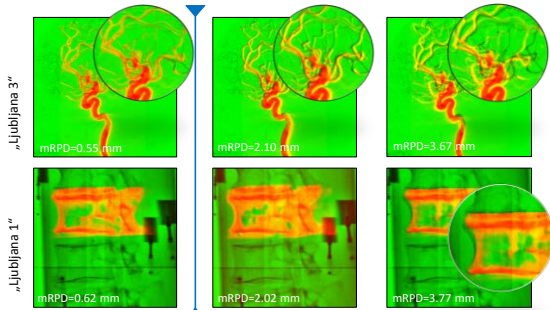
---

---

---

---

# Kaj pomeni 2 mm napake mRPD?




---

---

---

---

---

---

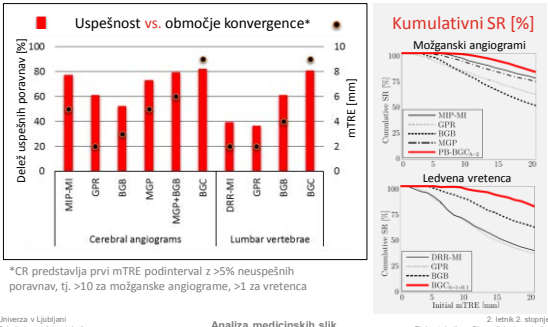
---

---

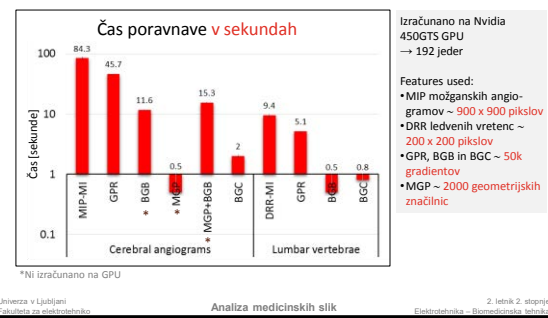
---

---

# Zanesljivost poravnave



# Časi poravnave



Primeri

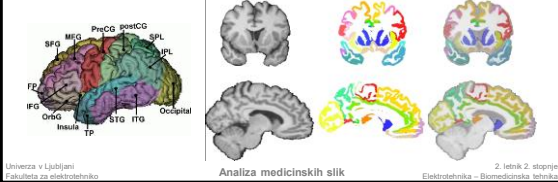
## VALIDACIJA NETOGE PORAVNAVE



## Podatkovna baza NIREP

<http://www.nirep.org/>

- T1 MR slike dejanskih oseb
  - za izdelavo atlasov možganov in razgradnjo
  - 8 moških in 8 žensk starosti 25 do 48 let
  - ločljivost  $0.7 \times 0.7 \times 1.5 \text{ mm}^3$ , matrika  $256 \times 256 \times 124$
  - vsi slikani na enem 1.5 GE Signa skenerju
  - bronze standard z ročnim obrisovanjem 32 subkortikalnih struktur



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

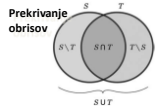
---

---

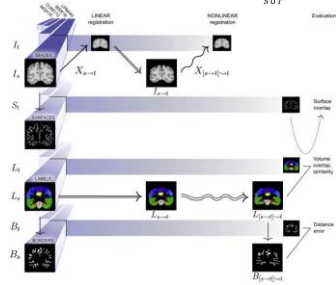
---

---

## Protokol in mere kakovosti poravnave



- **Točnost:** prekrivanje obrisov istih struktur (površina/volumen), razdalja do robov
- **Veljavnost:** transitivnost (kopičenje napak pri poravnavi večih slik) in inverzna konsistenca (vpliv vrstnega reda slik)



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

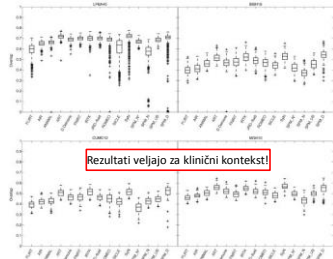
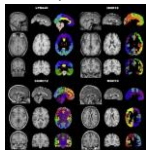
---

---

## Primer: primerjava postopkov

[Klein et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. Neuroimage, 2009](#)

- 14 različnih postopkov netoge poravnave
  - različne preslikave in
  - mere podobnosti
  - različne regularizacije
  - različne optimizacije
- Štiri baze podatkov



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

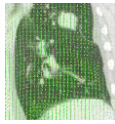
---

---

---

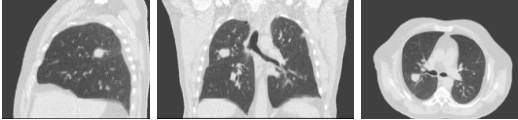
## Podatkovna baza DIR-LAB

<http://www.dir-lab.com>



### 4D CT slike dejanskih oseb

- za vrednotenje sistemov sledenja tumorjev pri obsevanju, netoga poravnava naj bi kompenzirala gibanje zaradi dihanja in bitja srca
- problemi zaradi nezveznosti preslikave med pljuči in prsnim košem
- 10 bolnikov s tumorji, 10 s COPD (ang. chronic obstructive pulmonary disease)



---

---

---

---

---

---

---

---

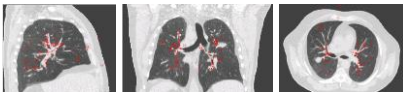
---

---

## Protokol in mere kakovosti poravnave DIR-LAB

### Bronze standard za vrednotenje netoge poravnave preko ročno označenih oslonilnih točk

- označijo eksperti (izkušeni radiologi) na značilnih lokacijah (npr. bifurkacije dihalnih poti)
- od 342 do 1561 točk v celotni sliki, točke označene v času
- lokalizacijska napaka pri treh ponovitvah med 0.70 in 1.13 mm



- Mera kakovosti je točnost kot mTRE (za n=300 točk)
- Rezultati se osvežujejo v živo ([link](#))

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek

- Metodologijo vrednotenja čim bolj standardiziramo z
  - zasnovano slikovne podatkovne baze in določljivo korespondenčne "temeljne resnice" in njene natančnosti
  - zasnovano validacijskega protokola in kriterijev oz. mer
- Slikovna podatkovna baza je lahko sintetična, s fantomi, kadavri ali dejanskimi pacienti
  - biološka variabilnost ↔ težavnost določanja "temeljne resnice"
- Klinično pomembne kriterije oz. mere vrednotenja je potrebno razviti in formalizirati v obliki hipoteze
  - Točnost, natančnost, ponovljivost, zanesljivost, sposobnost odkrivanja napak, čas računanja, število pacientov
  - Razlikujejo se glede na klinični kontekst in postopek poravnave



---

---

---

---

---

---

---

---

---

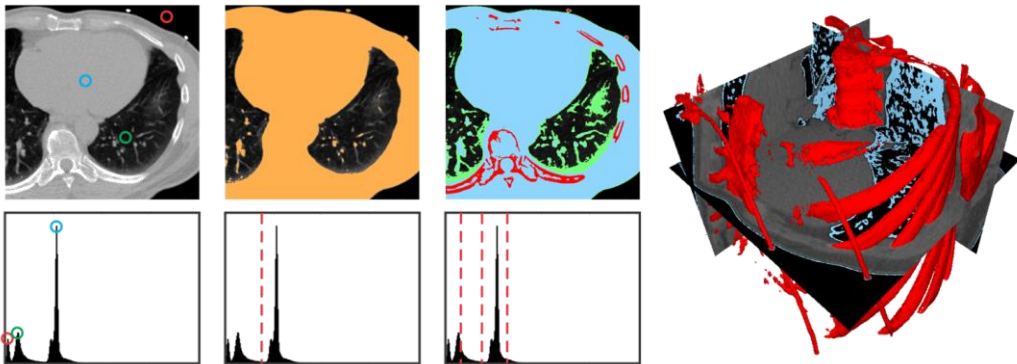
---



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

# Uvod v razgradnjo

## Analiza medicinskih slik



# Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
6. *Segmentation: Principles and Basic Techniques*  
str. 186-225



**A review of Medical Image Segmentation: Methods and Available Software**  
D.J. Withey and Z.J. Koles, International Journal of Biomagnetism, št. 10, iz. 3, str. 125-148, 2008

---

---

---

---

---

---

---

---

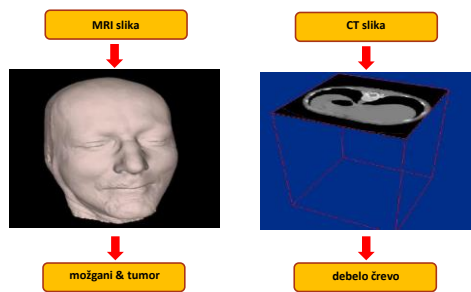
---

---

---

---

# Razgradnja (ang. segmentation)




---

---

---

---

---

---

---

---

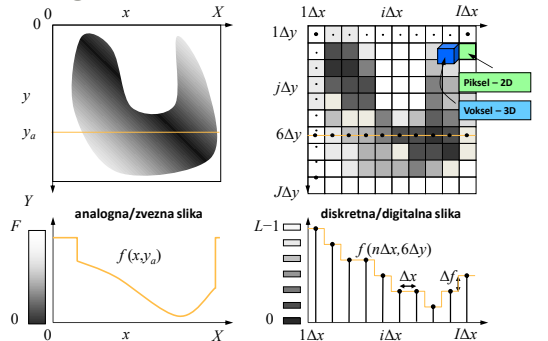
---

---

---

---

# Digitalna slika




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Poimenovanje / Pomen (SSKJ)

- **segmentation** (ang.) the process of dividing something into parts or segments
- **segmentacija** segmentácija -e ž (á) knjiž. razčlenitev, razčlenjenost: segmentacija teksta / živali z značilno segmentacijo telesa
- **razdelítev** glagolnik od razdeliti: iz celote narediti dele, npr. glede na prostor, površino
- **razgrádnja** -e ž (ā) glagolnik razgraditi: razgradnja organskih snovi / razgradnja beljakovin, maščob
- **razmejiti** razmejiti -ím dov., razmémil (í i) določiti, označiti mejo med čim: razmejiti zemljišča / razmejiti države / razmejiti realizem in naturalizem / razmejiti dobro od slabega ločiti

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razgradnja: neformalna definicija

- Segmentacija je **razdelitev** slike na **povezana, neprekrivajoča** se **področja** (dele/objekte + ozadje), katerih unija predstavlja **celotno** sliko
- Segmentacija je razdelitev slike na manjše število področij (delov), kjer so slikovni elementi (piksel, voksel), iz katerih je sestavljeno katerikoli področje, medsebojno **podobni** in se bistveno **razlikujejo** od slikovnih elementov drugih področij

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razgradnja: formalna definicija

- Naj bo  $R$  domena slike, ki jo razgradimo na  $n$  področij  $R_1, R_2, \dots, R_n$ , tako da zadostimo naslednjim petim pogojem:

1. Razgradnja mora biti popolna  $\rightarrow$  vsak slikovni element mora biti razvrščen v področje:

$$R_1 \cup R_2 \cup \dots \cup R_n = R$$

2. Področja morajo biti medsebojno nezdružljiva:

$$R_i \cap R_j = \emptyset \text{ za vsak } i \text{ in } j; i \neq j$$

3. Slikovni elementi v področju morajo biti povezani, npr. z robovi ali z vogali:

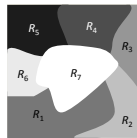
$$R_i \text{ je povezana množica slikovnih elementov; } i = 1, 2, \dots, n$$

4. Vse vrednosti v področju morajo biti enake ali pa dovolj podobne:

$$Q(R_i) = 1 \text{ za vsak } i = 1, 2, \dots, n$$

5. Sosednja področja morajo biti različna v smislu logične izjave Q:

$$Q(R_i \cup R_j) = 0 \text{ za vsaki dve sosednji področji } R_i \text{ in } R_j$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Razgradnja in Povezanost

Naj bo  $R$  domena slike, ki jo razgradimo na  $n$  področij  $R_1, R_2, \dots, R_n$ , tako da zadostimo naslednjim petim pogojem:

- Razgradnja mora biti popolna → vsak slikovni element mora biti razvrščen v področje:
 
$$R_1 \cup R_2 \cup \dots \cup R_n = R$$
- Področja morajo biti medsebojno nezdružljiva:
 
$$R_i \cap R_j = \emptyset \text{ za vsak } i \text{ in } j, i \neq j$$
- Slikovni elementi v področju morajo biti povezani, npr. z robovi ali z vogali:
 
$$R_i \text{ je povezana množica slikovnih elementov; } i = 1, 2, \dots, n$$
- Vse vrednosti v področju morajo biti enake ali pa dovolj podobne:
 
$$Q(R_i) = 1 \text{ za vsak } i = 1, 2, \dots, n$$
- Sosednja področja morajo biti različna v smislu logične izjave Q:
 
$$Q(R_i \cup R_j) = 0 \text{ za vsaki dve sosednji področji } R_i \text{ in } R_j$$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razgradnja in Podobnost/različnost

Naj bo  $R$  domena slike, ki jo razgradimo na  $n$  področij  $R_1, R_2, \dots, R_n$ , tako da zadostimo naslednjim petim pogojem:

- Razgradnja mora biti popolna → vsak slikovni element mora biti razvrščen v področje:
 
$$R_1 \cup R_2 \cup \dots \cup R_n = R$$
- Področja morajo biti medsebojno nezdružljiva:
 
$$R_i \cap R_j = \emptyset \text{ za vsak } i \text{ in } j, i \neq j$$
- Slikovni elementi v področju morajo biti povezani, npr. z robovi ali z vogali:
 
$$R_i \text{ je povezana množica slikovnih elementov; } i = 1, 2, \dots, n$$
- Vse vrednosti v področju morajo biti enake ali pa dovolj podobne:
 
$$Q(R_i) = 1 \text{ za vsak } i = 1, 2, \dots, n$$
- Sosednja področja morajo biti različna v smislu logične izjave Q:
 
$$Q(R_i \cup R_j) = 0 \text{ za vsaki dve sosednji področji } R_i \text{ in } R_j$$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Podobnost/Različnost

- Značilnica
  - intenziteta
  - barva
  - oddaljenost
  - tekstura
  - idr.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

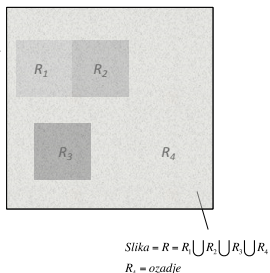
---

---

## Podobnost/Različnost: primer 1

### Značilnica

- intenziteta →
- barva
- oddaljenost
- tekstura
- idr.




---

---

---

---

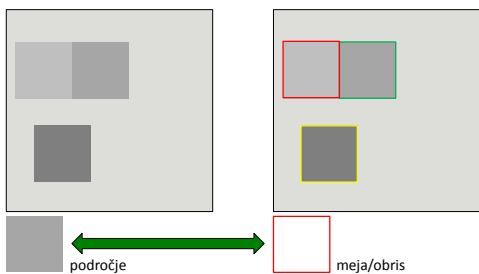
---

---

---

---

## Rezultat razgradnje: področje / meja




---

---

---

---

---

---

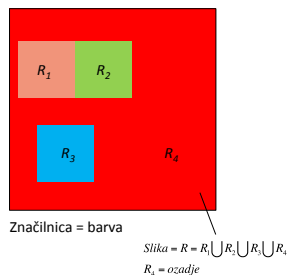
---

---

## Podobnost/Različnost: primer 2

### Značilnica

- intenziteta
- barva →
- oddaljenost
- tekstura
- idr.




---

---

---

---

---

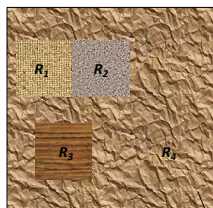
---

---

---

## Podobnost/Različnost: primer 3

- Značilnica
  - intenziteta
  - barva
  - oddaljenost
  - **tekstura** →
  - idr.



Značilnica = tekstura

Slika =  $R = R_1 \cup R_2 \cup R_3 \cup R_4$   
 $R_1 = \text{ocudje}$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Podobnost/Različnost: primer 4

- Značilnica?



Objekt = hiša      Značilnica = ???

**Potrebno je (pred)znanje !!**

---

---

---

---

---

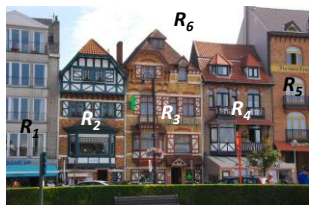
---

---

---

## Podobnost/Različnost: primer 5

- Značilnica?



Objekt = hiša      Značilnica = ???

**Potrebno je (pred)znanje !!**

---

---

---

---

---

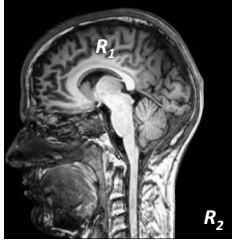
---

---

---

# Podobnost/Različnost: primer 6

- Značilnica?



Objekt = možgani Značilnica = ???  
Ozadje = vse ostalo



Objekt = okolčje Značilnica = ???  
Ozadje = vse ostalo

Potrebno je (pred)znanje !!

Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

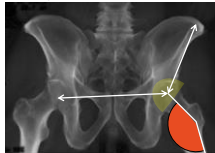
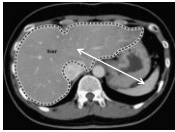
---

---

---

# (Pred)znanje

- **Znanje o podatkih – sliki** (ang. data knowledge) v obliki predpostavk o zveznosti, homogenosti, lokalni gladkosti značilnic znotraj področja  $R_i$
- **Znanje o slikanih objektih** (ang. domain knowledge) v obliki predpostavk o obliki, lokaciji, orientaciji, relacijah do drugih objektov



Kako predstaviti –  
zapisati predznanje o  
slikanih strukturah?  
→ modeli



Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

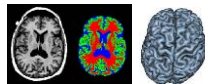
---

---

---

---

# Namen razgradnje



- **Poenostaviti in/ali spremeniti sliko** v predstavitev oz. zapis, ki je bolj smiseln ali lažji za analizo:
  - piksli → področja/obrisi
  - vokseli → volumni/površine
- **Razgraditi sliko na področja**, ki so izolirana ali pa smiselno povezana glede na neko ciljno aplikacijo
  - ločiti objekte oz. organe od ozadja
- **Omogočiti kvantitativno analizo** objektov oz. organov
  - volumen, površina, obseg, število, oblika, gibanje,...

Analiza medicinskih slik

---

---

---

---

---

---

---

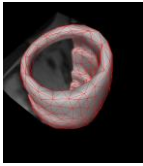
---

---

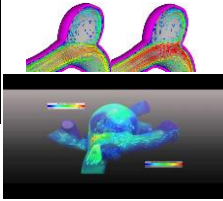
---

# Namen: kvantitativna analiza

- Analiza delovanja srčne mišice
- Tveganje za rupturo anevrizme
- Napovedovanje poteka bolezni in odziva na zdravljenje



Nasir Navab, CAMPR, TUM



RISC Software GmbH - Medical Informatics  
<https://www.youtube.com/watch?v=ulPqinMh5m0>



2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Izzivi in problemi pri razgradnji medicinskih slik

- naravna biološka variabilnost normalnih anatomskih struktur
- patologija/travma → spremenjene anatomske strukture
- položaj pacienta med slikanjem (predvsem 2D)
- različne slikovne naprave (proizvajalec, generacija,...)
- različni nastavitveni parametri slikanja
- geometrijske in svetlostne popačitve slik
- šum v slikah
- učinek delnih volumnov (ang. partial volume effect)

---

---

---

---

---

---

---

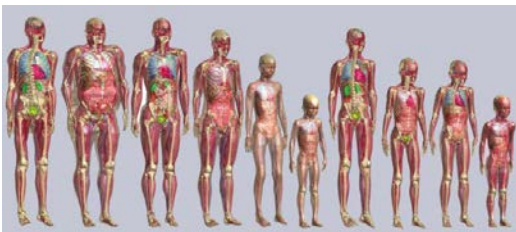
---

---

---

# Naravna biološka variabilnost

- "All men are created equal,, (T. Jefferson)




---

---

---

---

---

---

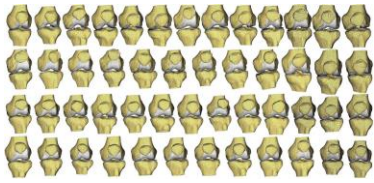
---

---

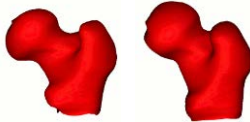
---

---

# Naravna biološka variabilnost



Model kolenskega sklepa skupine ljudi



Nikolaos Triantis

---

---

---

---

---

---

---

---

# Patologija/travma

- spremenjene anatomske strukture



---

---

---

---

---

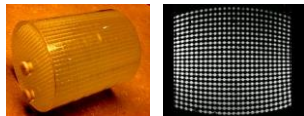
---

---

---

# Popačitve slik

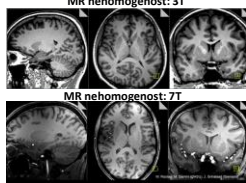
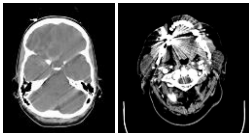
- geometrijske



fantom      slika fantoma

- svetlostne

CT: premik      CT: kovinski predmet



---

---

---

---

---

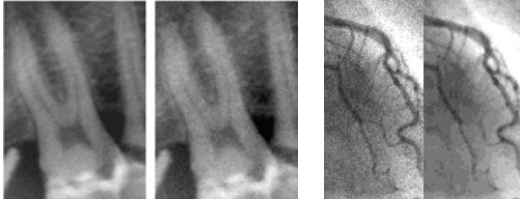
---

---

---

## Šum v slikah

- Nezaželena variabilnost intenzitete




---

---

---

---

---

---

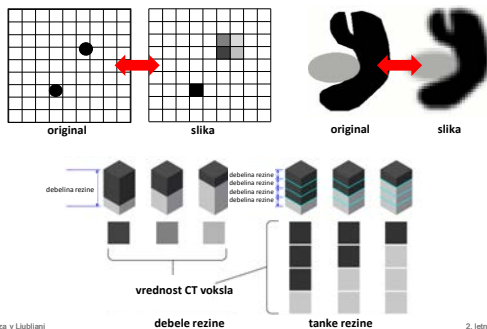
---

---

---

---

## Učinek delnih volumnov




---

---

---

---

---

---

---

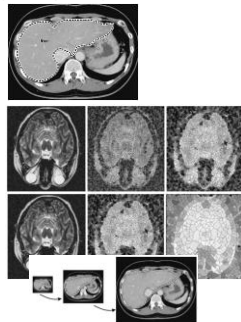
---

---

---

## Razvrstitev postopkov (glede na strategijo razgradnje)

- **Razdelitev na objekt in ozadje**  
(ang. foreground segmentation)  
→ fokus na en objekt, kakovost razgradnje ozadja ni pomembna
- **Hierarhična (večstopenjska) razgradnja**  
→ postopno kombiniranje pikslov/vokslov v gruče
- **Večnivojska razgradnja**  
(ang. scale space)  
→ vzporedna razgradnja v nivojih in identifikacija skale objektov zanimanja




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Razvrstitev postopkov (glede na rezultat razgradnje)

Generacija ↑

Generacija ↑	3. Znanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modeli oblik</li> <li>Modeli pojavnosti</li> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Povezane površine</li> <li>Deformabilni organizmi</li> <li>Na osnovi atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na osnovi atlasov</li> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Strojno učenje</li> </ul>
	2. Optimizacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deformabilni modeli</li> <li>Minimalne poti</li> <li>Sledenje tarče</li> <li>Iskanje grafov</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Statistično razpoznavanje vzorcev</li> <li>Rojenje c-kih povprečij</li> <li>Iskanje grafov</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>
	1. Ad-hoc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hevistično sledenje roba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upragovanje (intenzitet)</li> <li>Rast področja</li> <li>Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>

Rezultat: **Obris/Meja**      Rezultat: **Površina/Volumen**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Razvrstitev postopkov (glede na način delovanja razgradnje)

Generacija ↑

Generacija ↑	3. Znanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modeli oblik</li> <li>Modeli pojavnosti</li> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Povezane površine</li> <li>Deformabilni organizmi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na osnovi atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na osnovi atlasov</li> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Strojno učenje</li> </ul>
	2. Optimizacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deformabilni modeli</li> <li>Iskanje grafov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalne poti</li> <li>Sledenje tarče</li> <li>Iskanje grafov</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Statistično razpoznavanje vzorcev</li> <li>Rojenje c-kih povprečij</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>
	1. Ad-hoc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rast področja</li> <li>Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upragovanje (intenzitet)</li> <li>Rast področja</li> <li>Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upragovanje (intenzitet)</li> </ul>

Način delovanja: **Lastnosti področja**      Način delovanja: **Sledenje meje**      Način delovanja: **Razvrstitev pikslov**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Interaktivna razgradnja

- Laboratorijska vaja ([BrainSeg3D](#))



Uporablja se za določitev **zlatega standarda** razdelitve!



the gold standard

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



**Razvrstitev postopkov**  
(glede na način delovanja razgradnje)

Generacija

<b>3.</b> Znanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Modeli oblik</li> <li>Modeli pojavnosti</li> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Povezane površine</li> <li>Deformabilni organizmi</li> </ul>	• Na osnovi atlasov	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na osnovi pravil</li> <li>Strojno učenje</li> </ul>	
<b>2.</b> Optimizacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>Deformabilni modeli</li> <li>Iskanje grafov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Minimalne poti</li> <li>Sledenje tarče</li> <li>Iskanje grafov</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>	• Statistično razpoznavanje vzorcev	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rojenje c-tih povprečij</li> <li>Nevronske mreže</li> <li>Večresolucijski postopki</li> </ul>
<b>1.</b> Ad-hoc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rast področja</li> <li>Ločevanje/združevanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Upragovanje (intenzitet)</li> <li>Rast področja</li> <li>Ločevanje/združevanje področij</li> </ul>	• Upragovanje (intenzitet)	
	Način delovanja: <i>Lastnosti področja</i>	Način delovanja: <i>Sledenje meje</i>	Način delovanja: <i>Razvrstitev pikslov</i>	

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko Analiza medicinskih slik Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Upragovanje

- Medicinske tehnike poudarijo anatomijo in patologijo
- Anatomska struktura zanimanja se običajno razlikuje od ostalih struktur v njeni okolici – je svetlejša ali temnejša
- To lastnost lahko izkoristimo za razgradnjo slike s postopkom upragovanja – prikažemo samo tiste piksele, ki imajo sivinsko vrednoste v določenem razponu

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko Analiza medicinskih slik Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Upragovanje

- **Upragovanje** (ang. thresholding) je postopek kvantizacije vrednosti slikovnih elementov (pikslov, vokslov) v dva (več) razreda(ov), s katerim razdelimo objekt(e) in ozadje glede na izbrani(e) prag(ove) (ang. threshold)  $a_{prag}$ , ki je (so) ponavadi konstanta(e)
  - upragovanje = binarizacija v primeru dveh razredov

Univerza v Ljubljani  
 Fakulteta za elektrotehniko Analiza medicinskih slik Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

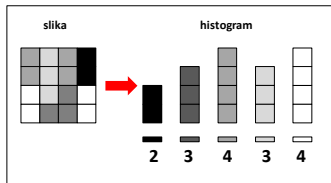
---

---

---

# Predznanje: histogram

- Podaja statistiko pojavljanja intenzitet (sivin, barvi ali drugih značilnic) slikovnih elementov v sliki




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Predznanje: histogram

- Histogram  $h$  diskretnih vrednosti meritev na območju  $[0, K-1]$  je diskretna funkcija:
 
$$h(r_k) = n_k$$
- kjer  $r_k$   $k$ -ta diskretna vrednost;  $k = 0, 1, \dots, K-1$ ;  $n_k$  pa število vzorcev z diskretno vrednostjo  $r_k$ .
- Histogram 8-bitne ( $K=256$ ) sivinske slike  $I$  pa je:

$$h(k) = n_k = \text{št. pixlov v sliki } I \text{ z vrednostjo } k$$

Se histogram teh slik razlikuje?




---

---

---

---

---

---

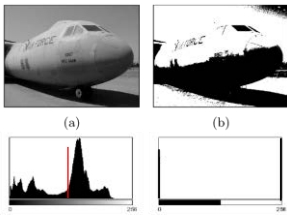
---

---

---

---

# Upragovanje



$$T = 128 \quad a_0 = 0 \quad a_1 = 255$$

---

---

---

---

---

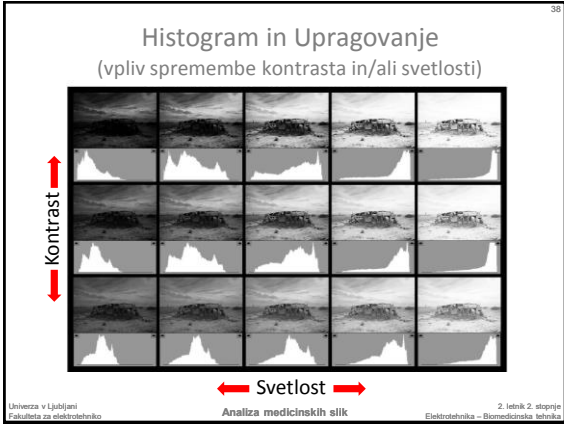
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

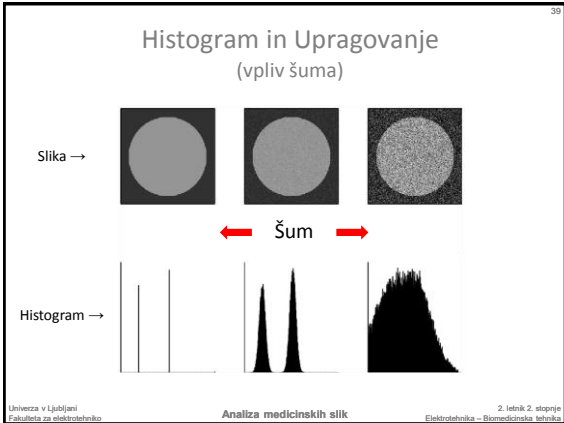
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

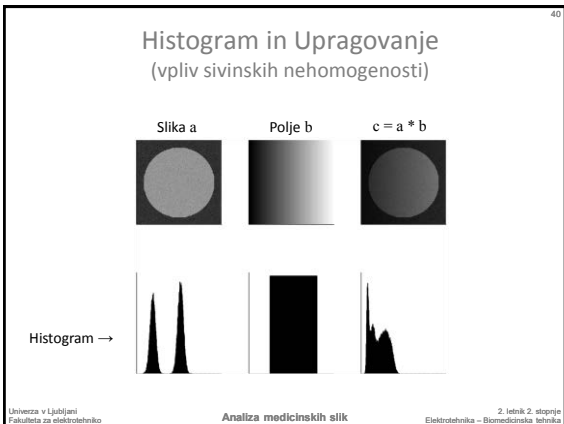
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

41

## Upragovanje

(brez in s popravkom sivinskih nehomogenosti)

Sliki in histograma →

Razgradnji →

Univerza v Ljubljani Analiza medicinskih slik 2. letnik 2. stopnje  
Fakulteta za elektrotehniko Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

42

## Upragovanje

(kje je optimalni prag?)

$a_T$                        $T$

Univerza v Ljubljani Analiza medicinskih slik 2. letnik 2. stopnje  
Fakulteta za elektrotehniko Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

43

## Upragovanje

(kje je optimalni prag?)

$a_T$                        $T?$

Univerza v Ljubljani Analiza medicinskih slik 2. letnik 2. stopnje  
Fakulteta za elektrotehniko Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razvrstitev postopkov upragovanja

- postopki, ki temeljijo na obliki (zglajenega) histograma  
→ vrhovi, doline, ukrivljenosti
- rojenje intenzitet (ang. clustering) ali modeliranje histograma z mešanico dveh ali več Gaussovih porazdelitev
- entropija objekta in ozadja ali križna entropija med originalno in binarno sliko
- postopki, ki temeljijo na atributih objekta in merijo podobnost med originalno in binarizirano sliko
- postopki, ki uporabljajo prostorske verjetnostne porazdelitve višjih redov – entropija višjega reda, so-pojavnost intenzitet
- postopki, ki uporabljajo lokalno statistiko – vsak slikovni element uvrstijo glede na značilnosti v okolici piksla / voksla

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Otsu upragovanje

- Iščemo prag  $T_{opt}$ , ki minimizira varianco znotraj (w-within) razreda:

$$T_{opt} = \underset{0 \leq T \leq M-1}{\operatorname{argmin}} \sigma_w^2(T) \quad \sigma_w^2(T) = \omega_1 \sigma_1^2(T) + \omega_2 \sigma_2^2(T)$$

- Uteži  $\omega_1$  in  $\omega_2$  sta verjetnosti razredov  $C_1$  in  $C_2$ :

$$\omega_1 = \sum_{k=0}^{T-1} p_k = \frac{\sum_{k=0}^{T-1} n_k}{M \cdot N} \quad \omega_2 = \sum_{k=T}^{K-1} p_k = \frac{\sum_{k=T}^{K-1} n_k}{M \cdot N} \quad p_k = \frac{n_k}{M \cdot N}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Otsu upragovanje

- Iščemo prag  $T_{opt}$ , ki minimizira varianco znotraj (w-within) razreda:

$$T_{opt} = \underset{0 \leq T \leq M-1}{\operatorname{argmin}} \sigma_w^2(T) \quad \sigma_w^2(T) = \omega_1 \sigma_1^2(T) + \omega_2 \sigma_2^2(T)$$

- Varianci  $\sigma_1^2$  in  $\sigma_2^2$ :

$$\sigma_1^2(T) = \sum_{k=0}^{T-1} p_k (k - \mu_1(T))^2 = \sum_{k=0}^{T-1} \frac{n_k}{\sum_{k=0}^{T-1} n_k} (k - \mu_1(T))^2 \quad \mu_1(T) = \sum_{k=0}^{T-1} p_k \cdot k = \frac{\sum_{k=0}^{T-1} n_k \cdot k}{\sum_{k=0}^{T-1} n_k}$$

$$\sigma_2^2(T) = \sum_{k=T}^{K-1} p_k (k - \mu_2(T))^2 = \sum_{k=T}^{K-1} \frac{n_k}{\sum_{k=T}^{K-1} n_k} (k - \mu_2(T))^2 \quad \mu_2(T) = \sum_{k=T}^{K-1} p_k \cdot k = \frac{\sum_{k=T}^{K-1} n_k \cdot k}{\sum_{k=T}^{K-1} n_k}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

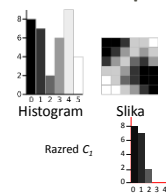
---

---

---

---

## Otsu upravljanje: primer (1/2)



Histogram

Slika

Razred  $C_1$

Test:  $T=3$

Razred  $C_2$

uzor:  $\omega_1 = \frac{\sum_{k=0}^{C_1} n_k}{M \cdot N} = \frac{8+7+2}{36} = 0,4722$

redni vrednoti:  $\mu_1 = \frac{\sum_{k=0}^{C_1} k \cdot n_k}{\sum_{k=0}^{C_1} n_k} = \frac{(0 \times 8) + (1 \times 7) + (2 \times 2)}{17} = 0,6471$

varianca:  $\sigma_1^2 = \frac{\sum_{k=0}^{C_1} k^2 \cdot n_k}{\sum_{k=0}^{C_1} n_k} - (\mu_1)^2 = \frac{(0^2 \times 8) + (1^2 \times 7) + (2^2 \times 2)}{17} - (0,6471)^2 = \frac{(0 \times 8) + (1 \times 7) + (4 \times 2)}{17} - (0,4187 \times 8) + (0,1246 \times 7) + (1,8304 \times 2) = 0,4637$

uzor:  $\omega_2 = \frac{\sum_{k=C_1+1}^{C_2} n_k}{M \cdot N} = \frac{6+9+4}{36} = 0,5278$

redni vrednoti:  $\mu_2 = \frac{\sum_{k=C_1+1}^{C_2} k \cdot n_k}{\sum_{k=C_1+1}^{C_2} n_k} = \frac{(3 \times 6) + (4 \times 9) + (5 \times 4)}{19} = 3,8947$

varianca:  $\sigma_2^2 = \frac{\sum_{k=C_1+1}^{C_2} k^2 \cdot n_k}{\sum_{k=C_1+1}^{C_2} n_k} - (\mu_2)^2 = \frac{(3^2 \times 6) + (4^2 \times 9) + (5^2 \times 4)}{19} - (3,8947)^2 = \frac{(9 \times 6) + (16 \times 9) + (25 \times 4)}{19} - (4,8033 \times 6) + (0,0997 \times 9) + (4,8864 \times 4) = 0,5152$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

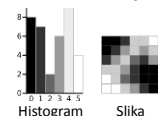
---

---

---

---

## Otsu upravljanje: primer (2/2)



Histogram

Slika

Razgradnja za prag  $T$

	$T=0$	$T=1$	$T=2$	$T=3$	$T=4$	$T=5$
$\omega_1$	0	0,222	0,4167	0,4722	0,6389	0,8889
$\mu_1$	0	0	0,4667	0,6471	1,2609	2,0313
$\sigma_1^2$	0	0	0,2489	0,4637	1,4102	2,5303
$\omega_2$	1	0,7778	0,5833	0,5278	0,3611	0,1111
$\mu_2$	2,3611	3,0357	3,7143	3,8947	4,3077	5,0000
$\sigma_2^2$	3,1196	1,9639	0,7755	0,5152	0,2130	0
$\sigma_{\omega}^2$	3,1196	1,5268	0,5561	<b>0,4909</b>	0,9779	2,2491

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Otsu upravljanje: alternativna formulacija

- Hitrejši postopek temelji na maksimiranju variance med razredoma:

$$T_{opt} = \arg \max_{0 \leq T \leq K-1} \sigma_{\omega}^2(T)$$

$$\sigma_{\omega}^2(T) = \omega_1(T) \sigma_1^2(T) + \omega_2(T) \sigma_2^2(T)$$

$$\sigma_{\omega}^2(T) = \sigma^2 - \sigma_{\omega}^2(T) = \omega_1(T) (\mu_1(T) - \mu)^2 + \omega_2(T) (\mu_2(T) - \mu)^2 \quad \mu = \omega_1(T) \mu_1(T) + \omega_2(T) \mu_2(T)$$

$$\sigma_{\omega}^2(T) = \omega_1(T) \omega_2(T) (\mu_1(T) - \mu_2(T))^2$$

$$T_{opt} = \arg \max_{0 \leq T \leq K-1} \sigma_{\omega}^2(T) = \arg \max_{0 \leq T \leq K-1} (\omega_1(T) \omega_2(T) (\mu_1(T) - \mu_2(T))^2)$$

	$T=0$	$T=1$	$T=2$	$T=3$	$T=4$	$T=5$
$\sigma_{\omega}^2$	0	1,5928	2,5635	<b>2,6287</b>	2,1417	0,8705

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

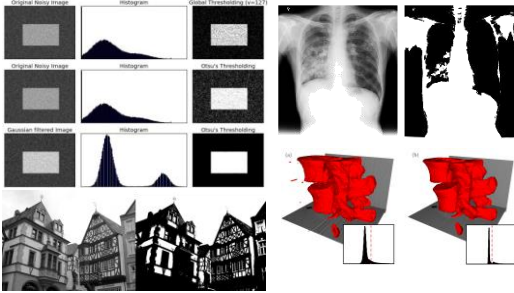
---

---

# Otsu upragovanje: več primerov

## Sintetične in klasične slike

## Medicinske slike




---

---

---

---

---

---

---

---

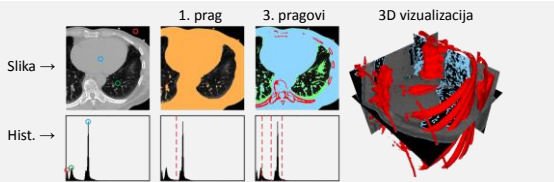
---

---

# Otsu upragovanje: več pragov

- Kriterijsko funkcijo variance razredov lahko razširimo za določanje poljubnega števila pragov  
→ trije pragovi

$$\sigma_B^2(\tau_1, \tau_2) = \omega_A(\tau_1)(\mu_A(\tau_1) - \mu)^2 + \omega_B(\tau_1, \tau_2)(\mu_B(\tau) - \mu)^2 + \omega_C(\tau_2)(\mu_C(\tau_2) - \mu)^2$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Povzetek



- Razgradnja je razmejitev slike na področja
  - Nепrekrivajoča, povezana, medsebojno različna glede na neko značilnico (intenziteta, barva, tekstura, oddaljenost)
- Rezultat razgradnje je lahko področje ali meja področja
- Postopke razgradnje kronološko razvrščamo med „ad-hoc“ (upragovanje), z optimizacijo in z vgrajenim (pred)znanjem
- (Pred)znanje je za kakovostno razgradnjo medicinskih slik nujno
  - velika biološka variabilnost, patologija/tramva, artefakti slik, tehnik
- Avtomatsko upragovanje se pogosto temelji na postopku Otsu
  - analiziramo le histogram sivinske slike tako, da nabor hipotetičnih pragov minimiziramo (maksimiziramo) varianco znotraj (med) področij (ji), ki jih ti pragovi določajo

---

---

---

---

---

---

---

---

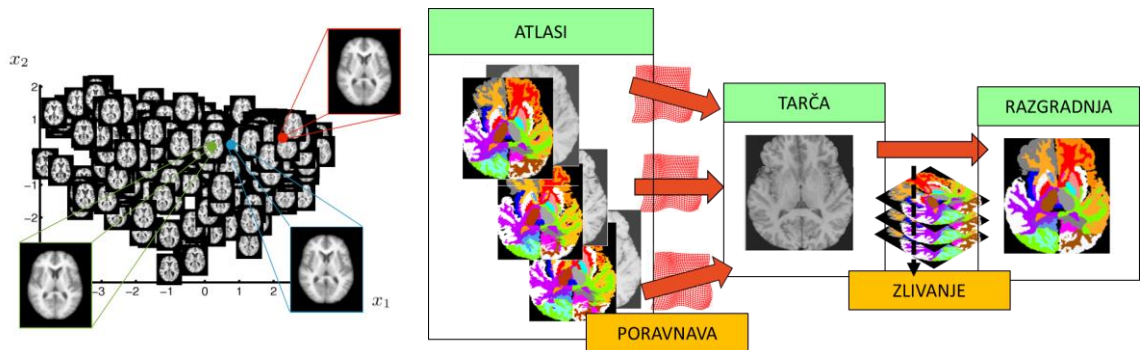
---

---



# Razgradnja slik s poravnavo atlasov

## Analiza medicinskih slik

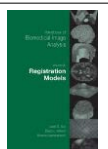




## Študijska literatura



**A review of atlas-based segmentation for magnetic resonance brain images**  
M. Cabezas in sodelavci,  
*Computer Methods and Programs in Biomedicine*  
vol. 104, str. e158-e177, 2011



**Quo Vadis, Atlas-Based Segmentation?**  
T. Rohlfing, Springer, 2005  
*Handbook of Biomedical Image Analysis*  
Volume III: Registration Models  
str. 435-486



**Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey**  
J.E. Iglesias in M.R. Sabuncu,  
*Medical Image Analysis*  
vol. 25, št. 1, str. 205-219, 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razvrstitev postopkov (glede na način delovanja razgradnje)

<b>Generacija</b> ↑	<b>3. Znanje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modeli oblik</li> <li>• Modeli pojavnosti</li> <li>• Na osnovi pravil</li> <li>• Povezane površine</li> <li>• Deformabilni organizmi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> <li>• Na osnovi prouč</li> <li>• Strojno učenje</li> </ul>
	<b>2. Optimizacija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformabilni modeli</li> <li>• Iskanje grafov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalne poti</li> <li>• Sledenje tarče</li> <li>• Iskanje grafov</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistično razpoznavanje vzorcev</li> <li>• Rejone c-4th povprečij</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>
	<b>1. Ad-hoc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> </ul>
		Način delovanja: <b>Lastnosti področja</b>	Način delovanja: <b>Sledenje meje</b>	Način delovanja: <b>Razvrstitev pikslav</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Pomen a priori informacije pri razgradnji
  - Topološki in statistični atlas
- Načini razgradnje z atlas
- S poravnavo topoloških atlasov, s poravnavo in zlivanjem topoloških atlasov, statistična razgradnja
- State-of-the-art: zlivanje atlasov in postopki
  - Glasovanje z večino, uteženo, povprečenje oblike, STAPLE
- Rešitve poravnave skupine slik
  - Za izgradnjo statističnih atlasov (mono-modalni primer)
  - in nepristransko poravnavo topoloških atlasov (multi-modalni primer)

---

---

---

---

---

---

---

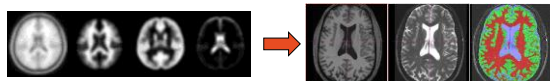
---

---

---

## Razgradnja slik

- Avtomatska razgradnja slik je zahtevna
  - zaradi popačitev in artefaktov v slikah in če
  - imajo strukture zanimanja enako sivino, teksturo, ipd.
- Pomagamo si z *a priori* anatomsko informacijo
  - v obliki vnaprej določenih zakonitosti o lastnostih struktur
  - z zbirko podobnih že razgrajenih slik



---

---

---

---

---

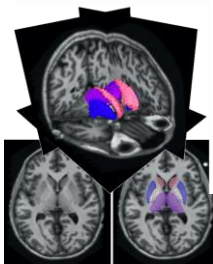
---

---

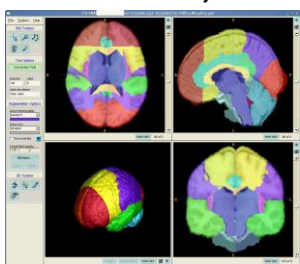
---

## Primeri zahtevne razgradnje slik

Strukture s podobno sivino,  
teksturo in obliko



Razmejitev struktur neodvisna  
od slikovne informacije



---

---

---

---

---

---

---

---

## Kaj naj kodira a priori informacija?

**Predznanje o strukturah**

- Statistika sivinskih vrednosti
- Statistika oblike
- Lokacija struktur

**Soodvisnost struktur**

- Zvezna/povezana oblika
- Relativni položaj
- Pojavnost sivin
- Sosednje strukture
- Simetrija



---

---

---

---

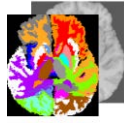
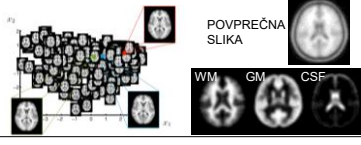
---

---

---

---

## Oblike *a priori* slikovne informacije

TOPOLOŠKI ATLAS	STATISTIČNI ATLAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Slika in pripadajoča razgradnja enega subjekta</li> <li>Razgradnja je lahko ročna ali avtomatska</li> <li>Determinističen</li> </ul> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pravimo jim lahko tudi populacijski ali verjetnostni</li> <li>Zabjemajo anatomsko variabilnost s kodiranjem informacije iz slik večih različnih subjektov (tudi po skupinah glede na starost, spol, etnično pripadnost, bolezen)</li> <li>Gradimo jih lahko na osnovi topoloških atlasov</li> </ul> 
<small>Univerza v Ljubljani Fakulteta za elektrotehniko</small>	<small>Analiza medicinskih slik Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika 2. letnik 2. stopnje</small>

---

---

---

---

---

---

---

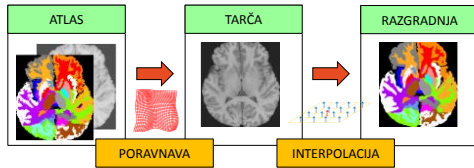
---

---

---

## Razgradnja s preslikovanjem značk

- A priori* informacija je podana v obliki topološkega atlasa (*slika in razgradnja*)
- Razgradnjo prevedemo v poravnavo slik




---

---

---

---

---

---

---

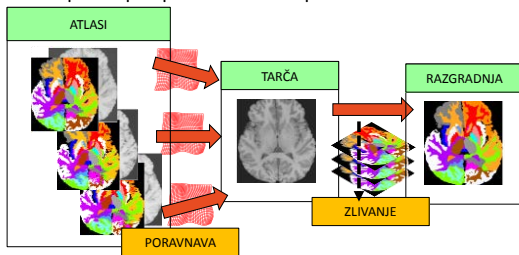
---

---

---

## Razgradnja z zlivanjem značk

- Uporabimo več topoloških atlasov, da zmanjšamo vpliv napak poravnave in napak v atlasih




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

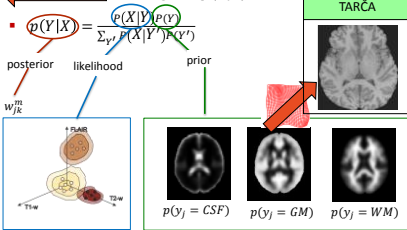
## Razgradnja s statističnim atlasom

- Razgradnja z rojenjem in statistična razgradnja,

npr.:

- razgradnja z maksimizacijo a posteriori verjetnosti:

$$Y = \arg \max p(Y|X)$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Strategije in lastnosti razgradnje z atlasi

	PRESLIKOVANJE ZNAČK	ZLIVANJE ZNAČK	STATISTIČNA RAZGRADNJA
OPIS	Topološki atlas poravnano v prostor nove slike in preslikamo značke.	Množico topoloških atlasov poravnano v prostor nove slike in preslikamo ter zlijemo/združimo značke.	Statistični atlas uporabimo v postopkih statističnega modeliranja in razgradnje nove slike.
PREDNOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intuitivno</li> <li>Enostavna implementacija</li> <li>Ena poravnava</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaobjame anatomsko variabilnost</li> <li>Minimizira količino osamelecev</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zaobjame anatomsko variabilnost</li> <li>Ena poravnava, več značilnic v razgradnji</li> </ul>
SLABOSTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ne zaobjame anatomске variabilnosti</li> <li>Precej zavisi od kvalitete atlasa in poravnave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Izbira in kombiniranje atlasov</li> <li>Število poravnav zavisi od števila atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uteževanje prispevka/vpliva statističnega atlasa</li> <li>Kompleksno modeliranje</li> </ul>
UPORABA	<ul style="list-style-type: none"> <li>Definicija območja zanimanja ali</li> <li>Inicializacija razgradnje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Razgradnja struktur z dobro definirano obliko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Razgradnja novih struktur in struktur z visoko anatomsko variabilnostjo</li> </ul>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Multi-atlas segmentation of biomedical images: A survey

### RAZGRADNJA Z ZLIVANJEM ZNAČK

- Trditev iz preglednega članka [2015]:

- „Multi-atlas segmentation, first introduced in 2004, is becoming one of the **most widely used and successful image segmentation methods** in biomedical applications. By manipulating and utilizing the entire datasets of atlases it has the **flexibility to better capture anatomical variations.**“

---

---

---

---

---

---

---

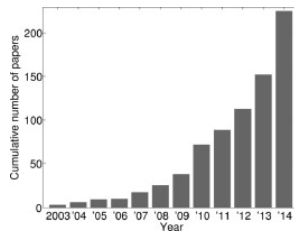
---

---

---

## Raziskave in razvoj razgradnje z zlivanjem značk

- Kumulativno število člankov, ki predstavljajo nov MAS postopek ali novo aplikacijo




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zlivanje značk iz večih atlasov

- Zakaj potrebujemo več atlasov?
  - Poravnani atlas ne ustreza anatomiji tarče
  - **Napake poravnave** zaradi topoloških razlik med anatomijo atlasa in tarče in zaradi suboptimalne izbire parametrov poravnave
  - **Napake atlasa** zaradi sistematskih in naključnih napak pri ročni ali avtomatski razgradnji
- Za optimalne rezultate zlivanja potrebujemo
  - Zbirko primernih (tarči podobnih) atlasov
  - Znanje o natančnosti in zanesljivosti atlasov (v splošnem teh lastnosti ne poznamo, lahko pa jih ocenimo med zlivanjem)

---

---

---

---

---

---

---

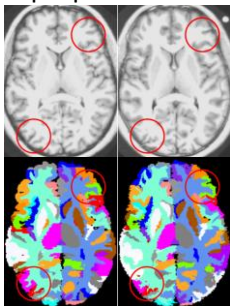
---

---

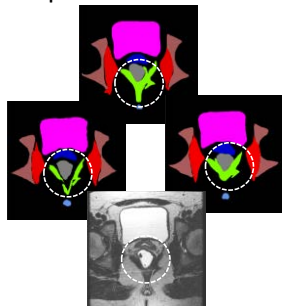
---

## Primeri in vpliv napak

Napake poravnave



Napake atlasov




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Postopki za zlivanje atlasov

- Glasovanje z večino
- Uteženo glasovanje
  - Uteževanje atlasov (globalno) ali slikovnih elementov (lokalno)
- Povprečnje oblike
- Statistično zlivanje
  - Algoritem STAPLE




---

---

---

---

---

---

---

---

## Glasovanje z večino

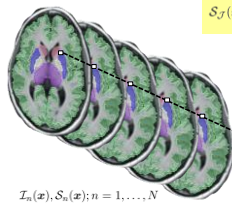
### MAJORITY VOTING

- Pri glasovanju maksimiziramo kriterijsko funkcijo
  - med značkami poravnanih slik:

$$\mathcal{S}_l(\mathbf{x}) = \operatorname{argmax}_l \sum_{n=1}^N w_n(\mathbf{x}) \cdot f(\mathcal{T}_n(\mathcal{S}_n(\mathbf{x})), l), l \in L$$

$$f(\mathcal{T}_n(\mathcal{S}_n(\mathbf{x})), l) \begin{cases} 1 & \mathcal{T}_n(\mathcal{S}_n(\mathbf{x})) = l \\ 0 & \mathcal{T}_n(\mathcal{S}_n(\mathbf{x})) \neq l \end{cases}$$

GLASOVANJE Z VEČINO:  $w_n(\mathbf{x}) = 1/N$   
 → uteži so enake in neodvisne od lokacije  
 → slabost je prostorska nezveznost razgradnje




---

---

---

---

---

---

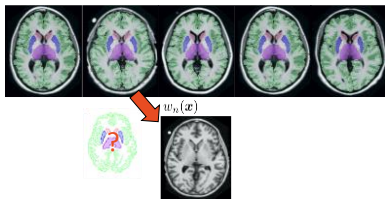
---

---

## Uteženo glasovanje

### WEIGHTED VOTING

- Primernost atlasa za razgradnjo tarče ovrednotimo z medsebojno podobnostjo




---

---

---

---

---

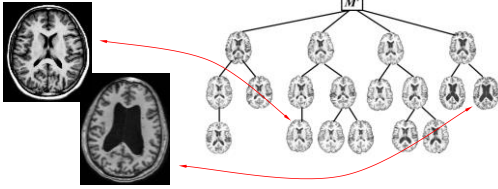
---

---

---

## Izbira podobnih atlasov za razgradnjo tarče

- Kriteriji podobnosti med atlasom in tarčo
  - **Demografski:** spol, starost, etnična skupina
  - **Slikovni:** lokalna/globalna podobnost med slikami
  - **Klinični:** diagnoza, terapija




---

---

---

---

---

---

---

---

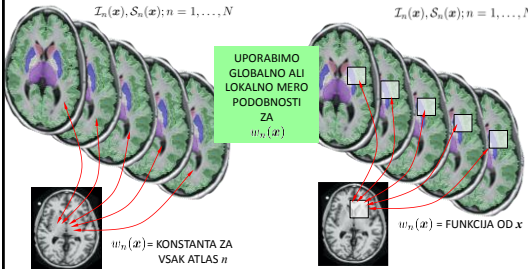
## Uteženo glasovanje z uporabo slikovne informacije

### Globalna podobnost

$$T_n(x), S_n(x); n = 1, \dots, N$$

### Lokalna podobnost

$$T_n(x), S_n(x); n = 1, \dots, N$$




---

---

---

---

---

---

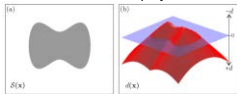
---

---

## Povprečenje oblike

### SHAPE-BASED AVERAGING

- Eksplicitno zagotavlja zveznost razgradnje
  - Za vsak topološki atlas izračunamo polje Evklidskih razdalj



- Določimo povprečno razdaljo do vsake značke glede na vse atlase

$$D_l(x) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N d_{n,l}(x),$$

- Končno razgradnjo dobimo z minimizacijo razdalje preko vseh značk

$$S(x) = \operatorname{argmin}_l D_l(x), l \in L$$

---

---

---

---

---

---

---

---

23

## Povprečjenje oblike

SHAPE-BASED AVERAGING

→ POTEK POSTOPKA

Surface Plot of  $D_{max}(F)$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

24

## Statistično zlivanje

- **STAPLE** (ang. Simultaneous Truth and Performance Level Estimation)
  - Oceni *prikrito* kakovost atlasov in *prikrito* razgradnjo nove slike s pomočjo večih **medsebojno neodvisnih** atlasov
  - Kakovost se lahko oceni lokalno/globalno z uporabo sivinske informacije in/ali atlasov
  - **Omogoča primerjavo med in z različnimi ekspertnimi obrisovalci**
- Številne različice
  - STAPLE MAP, Probabilistic STAPLE, LOP STAPLE, Empirical Bayesian based STAPLE, LOCAL MAP STAPLE
- STAPLE in različice so Bayesijski algoritmi
  - Za oceno prikritih parametrov kakovosti in prikrite razgradnje

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

25

## STAPLE

- Prikrita razgradnja  $T_i$  vsakega slikovnega elementa  $i = 1, \dots, N$ 
  - Lahko je binarna spremenljivka (0/1)
  - Lahko je kategorična (0,1,2,3,...)
- Ekspert  $j$  naredi atlas  $D_{ij}, i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, R$
- Kakovost eksperta  $\theta_{js's}$  opišemo z verjetnostjo, da pripiše značko  $s'$  kadar je pravilna značka  $s$

za vse pikse/voksle

$s'$	1	FP	TP
	0	TN	FN
		0	1
		s	s

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN}$$

→ občutljivost  
ang. sensitivity

$$TNR = \frac{TN}{TN+FP}$$

→ specifičnost  
ang. specificity

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# STAPLE

ZA BINARNE ZNAČKE



26

- Kakovost ekspertnih obrisovalcev je lahko večparametrična lastnost
  - naprimer občutljivost  $p_j$  in specifičnost  $q_j$
  - ki ju določimo glede na prikrto razgradnjo  $T_i$
- STAPLE je iterativen postopek, kjer v iteraciji  $t = 0$  izberemo vrednosti  $p_j^0$  in  $q_j^0$
- Uporabimo dvokoračen Expectation-Maximization (EM) algoritem za oceno prikritih parametrov  $p_j, q_j$  in  $T_i$ 
  - **E:** ocenimo verjetnost  $T_i=1$  pri fiksnih  $p_j, q_j$
  - **M:** posodobimo oceno  $p_j, q_j$  pri fiksnih verjetnostih za  $T_i=1$

---

---

---

---

---

---

---

---

# STAPLE

ZA BINARNE ZNAČKE



27

- **V koraku E (=Expectation)** izračunamo pričakovano verjetnost  $W_i^t$ , da ima piksel/voksel  $i$  vrednost  $T_i=1$ 
  - izračunamo verjetnost, da obrisovalci označijo 1 (zavisi od  $p_j^t$ )
$$A_i^t = P(T_i = 1) \cdot \prod_{j \in \{j|D_{ij}=1\}} p_j^t \cdot \prod_{j \in \{j|D_{ij}=0\}} (1 - p_j^t)$$

a priori verjetnost      verjetnost, da označijo pravilno      verjetnost, da označijo nepravilno
  - izračunamo verjetnost, da obrisovalci označijo 0 (zavisi od  $q_j^t$ )
$$B_i^t = (1 - P(T_i = 1)) \cdot \prod_{j \in \{j|D_{ij}=0\}} q_j^t \cdot \prod_{j \in \{j|D_{ij}=1\}} (1 - q_j^t)$$
  - sledi, da je

$$W_i^t = \frac{A_i^t}{A_i^t + B_i^t}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

# STAPLE

ZA BINARNE ZNAČKE



28

- **V koraku M (=Maximization)** glede na  $W_i^t$  posodobimo
  - občutljivost  $p_j^t$

$$p_j^{t+1} = \frac{\sum_{\{i|D_{ij}=1\}} W_i^t}{\sum_{i=1}^N W_i^t}$$

- in specifičnost obrisovalcev  $q_j^t$

$$q_j^{t+1} = \frac{\sum_{\{i|D_{ij}=0\}} (1 - W_i^t)}{\sum_{i=1}^N (1 - W_i^t)}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

# STAPLE

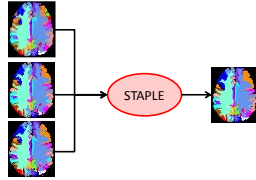
SPOŠNA OBLIKA ZA KATEGORIČNE ZNAČKE



**K:**  $\arg \max_{\theta} \log f(\mathbf{D}, \mathbf{T}|\theta)$

**E:**  $W_{si}^t = \frac{\rho_{si} \prod_j \theta_j^t D_{ij} s}{\sum_{s'} \rho_{s'i} \prod_j \theta_j^t D_{ij} s'}$

**M:**  $\theta_j^{t+1} = \frac{\sum_i D_{ij} = s' W_{si}^t}{\sum_i W_{si}^t}$



- Verjetnost prikrite razgradnje:  $W_{si} = f(T_i = s | \mathbf{D}_i)$
- A priori verjetnost prikrite razgradnje:  $\rho_{si} = f(T_i = s)$
- Parametri kakovosti ekspertnih obrisovalcev:  $\theta_{j's} = f(D_{ij} = s' | T_i = s)$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# STAPLE in sivinska informacija



- V primeru anatomskih razlik med atlasom in tarčo gre lahko za
  - neskladje med značkami ali razliko v sivinskih vrednostih
- Zato je smiselno vključiti sivinske vrednosti atlasa in tarče v proces zlivanja
- Različice algoritma omogočajo različne načine:
  - **Probabilistic STAPLE:** razgradnje se lahko spremenijo na podlagi sivinskih vrednosti
  - **LOP-STAPLE:** podobnost sivinskih vrednosti je faktor zanesljivosti v procesu zlivanja
  - **MAP STAPLE:** sivinska vrednost se uporabi kot a priori informacija

---

---

---

---

---

---

---

---

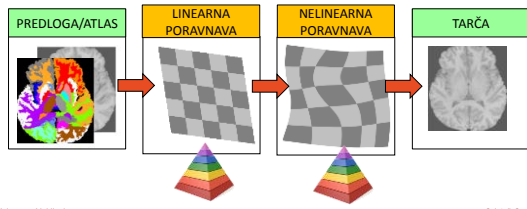
---

---

# Poravnava atlasa na novo sliko

UPORABA PORAVNAVE SLIK

- Postopek poravnave zavisi od pričakovanih prostorskih neskladij med atlasom in sliko
  - v splošnem poravnava med različnimi subjekti



---

---

---

---

---

---

---

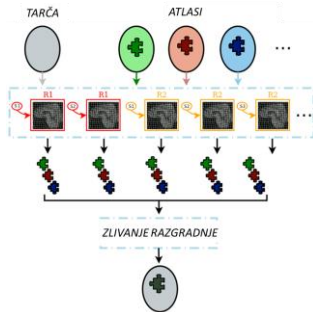
---

---

---

## Zmanjševanje vpliva napak poravnave

- Uporaba večih topoloških atlasov
- Uporaba različnih postopkov poravnave
  - Zlivanje značk vseh različno poravnanih topoloških atlasov




---

---

---

---

---

---

---

---

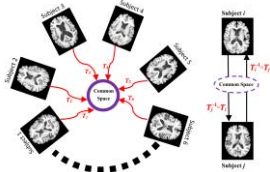
---

---

## Izgradnja statističnih atlasov

### UPORABA PORAVNAVE SLIK

- Poravnava slik v skupen prostor
  - ustrezna definicija prostora zagotavlja nepristranskost
    - norma preslikav v skupen prostor naj bo čim manjša
    - kompozitum direktne in inverzne preslikave parov slik je identiteta




---

---

---

---

---

---

---

---

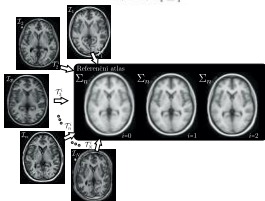
---

---

## Nepristranska poravnava monomodalnih slik v skupen prostor

- Iščemo preslikave  $h$  in novo skupno sliko  $I$

$$\{\hat{h}_i, \hat{I}\} = \operatorname{argmin}_{h_i \in S, I} \sum_{i=1}^N E(I_i \circ h_i, I)^2 + D(e, h_i)^2$$



Na začetku so vse preslikave identitete  $e$ , skupna slika  $I$  pa naključno izbrana slika.

- Postopek poravnave:**
- Izračunamo povprečno sliko  $I$
  - Izvedemo poravnavo med posamezno sliko  $I_i$  in  $I$
  - Ponavljamo koraka 1. in 2. dokler se skupna slika  $I$  spreminja

---

---

---

---

---

---

---

---

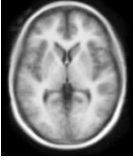
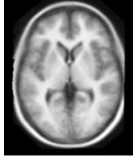
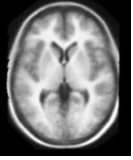
---

---

# Izračun povprečne slike

TA ŽE PREDSTAVLJA POPULACIJSKI ATLAS

- V primeru, da so slike monomodalne!

ARITMETIČNO POVPREČJE	GEOMETRIČNO POVPREČJE	HARMONIČNO POVPREČJE
$\hat{x} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \mathcal{I}_n(\mathcal{T}_n^s(x))$	$\hat{x} = \left[ \frac{1}{N} \prod_{n=1}^N \mathcal{I}_n(\mathcal{T}_n^s(x)) \right]^{1/N}$	$\hat{x} = \left[ \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{1}{\mathcal{I}_n(\mathcal{T}_n^s(x))} \right]^{-1}$
		

---

---

---

---

---

---

---

---

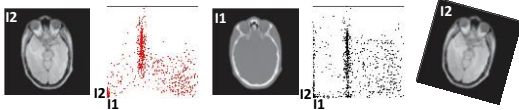
---

---

# Nepristranska poravnava večmodalnih slik v skupen prostor

UPORABNA PRI NAČRTOVANJU IN PRENOSU NAČRTA OBSĚVANJA

- Pri večmodalnih slikah ne moremo predpostaviti korelacije med sivinskimi vrednostmi
  - Povprečna slika kot reference za poravnavo je nesmiselna
  - Korespondence določimo z analizo vezanega prostora svin



- Uporabimo statistične mere podobnosti
  - Medsebojna informacija, vezana entropija, Renyi entropija

---

---

---

---

---

---

---

---

---

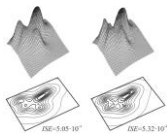
---

# Postopek z minimizacijo vezane entropije slik

## 1. Ocena vezane gostote verjetnosti

- Parzen estimator z Hilbert jedrom

$$p^s(z) = \frac{1}{V_D M \log M} \sum_{j=1}^M \frac{1}{\|z - z_j\|^D}$$



## 2. Ocena vezane entropije slik $H(I_1, I_2, \dots, I_N)$

- Aproksimacija s povprečenjem namesto  $p \cdot \log(p)$

## 3. Popravek parametrov

- Linearna aproksimacija sprememb parametrov
- Iterativna minimizacija vezane entropije z Newtonovo metodo

$$\sum_i \sum_{j \neq i} W_{ij}^g \|d_{ij}^g\|^{-2} \frac{\partial d_{ij}^g}{\partial \theta} \left[ d_{ij}^g + \frac{\partial d_{ij}^g}{\partial \theta} \Delta \theta \right] = 0$$

Gravitacijski potencial  $g(r)/r^2$

---

---

---

---

---

---

---

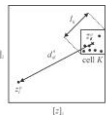
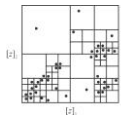
---

---

---

## Postopek z minimizacijo vezane entropije slik

- Hierarhična delitev vezanega prostora sivin
  - ideja: interakcije med bolj oddaljenimi točkami aproksimiramo z interakcijami točka-skupina točk (tako zmanjšamo kompleksnost)



Računska kompleksnost  
 $O(N^2) \rightarrow O(N \log N)$

- Kriterij za aproksimacijo:
  - Izračunaj interakcijo točka-skupina ČE:  $|k|d_{ik}^2 \geq \phi$
  - SICER: hierarhično razdeli celico v  $2^D$  podcelic

---

---

---

---

---

---

---

---

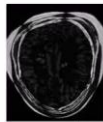
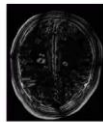
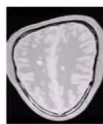
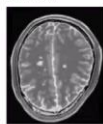
---

---

## Postopek z minimizacijo vezane entropije slik

Poravnava 3D medicinskih slik

Vse slike se deformirajo, vendar deformacijo referenčne slike pristoječno k deformaciji preostalih slik



Korak: 9

---

---

---

---

---

---

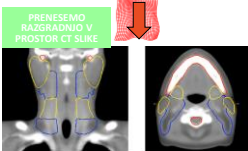
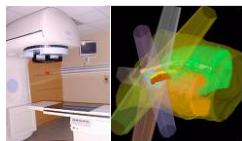
---

---

---

---

## Primer: Načrtovanje obsevanja glave in vratu



Določimo optimalne vpadne kote in doze obsevanja

---

---

---

---

---

---

---

---

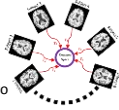
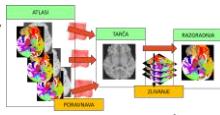
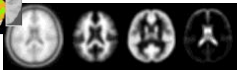
---

---

## Povzetek



- **A priori informacija**
  - topološki in statistični atlasi
- **Strategije razgradnje**
  - temeljijo na netogi poravnavi atlasov
  - s preslikovanjem ali zlivanjem značk
  - uporabo v statistični razgradnji
- **Postopki zlivanja značk**
  - glasovanje z večino in uteženo glasovanje
  - povprečenje oblik in statistično zlivanje
- **Nujna je kvalitetna poravnava atlasov**
  - npr. s postopki za nepristransko skupinsko poravnavo




---



---



---



---



---



---

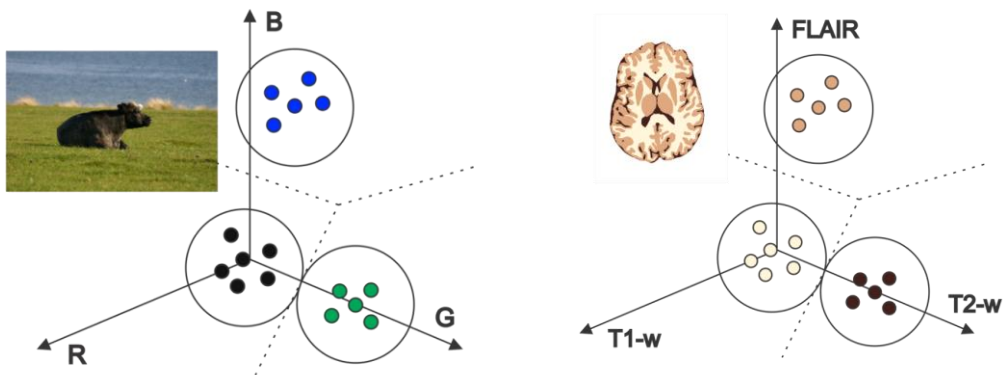


---




# Razgradnja slik z rojenjem značilnic

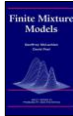
## Analiza medicinskih slik




## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
7. *Segmentation in Feature Space*  
str. 211-232



**Finite Mixture Models**  
Geoffrey McLachlan, David Peel, Wiley, 2000



**Robust Estimation of Unbalanced Mixture Models on Samples with Outliers**  
A. Galimzianova, F. Pernuš, B. Likar, Ž. Spiclin, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence St. 37, letnik 11, str. 2273-2285, 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razvrstitev postopkov (glede na način delovanja razgradnje)

<b>Generacija</b> ↑	<b>3. Znanje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modeli oblik</li> <li>• Modeli pojavnosti</li> <li>• Na osnovi pravil</li> <li>• Povezane površine</li> <li>• Deformabilni organizmi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> <li>• Na osnovi pravil</li> <li>• Strojno učenje</li> </ul>
	<b>2. Optimizacija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformabilni modeli</li> <li>• Iskanje grafov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalne poti</li> <li>• Sledenje tarče</li> <li>• Iskanje grafov</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistično razpoznavanje vzorcev</li> <li>• Rojenje c-tih povprečij</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>
	<b>1. Ad-hoc</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/druževanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> </ul>
		Način delovanja: <b>Lastnosti področja</b>	Način delovanja: <b>Sledenje meje</b>	Način delovanja: <b>Razvrstitev pikslov</b>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Uvod v razgradnjo in rojenje
  - Nadzorovani in nenadzorovani postopki
- Nenadzorovani postopki
  - Rojenje s  $k$ -timi povprečji
  - Mehko rojenje s  $k$ -timi povprečji
  - Rojenje s srednjim premikom
- Rojenje in statistično razpoznavanje vzorcev
  - Modeli Gaussovih mešanic (GMM)
  - Expectation-Maximization (EM)
- Obrezovanje osamelcev in razgradnja patologij

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Razgradnja slik

**Naravne slike:**

Informacija za razumevanje slike zajeta z obliko, barvo, teksturo, intenziteto,...

**Medicinske slike:**

Diagnostično pomembna informacija zajeta večinoma z intenziteto, potem lokacijo, obliko,...

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razpoznavanje vzorcev: definicije

(ang. pattern recognition)

- Vzorec** je nek skupek določenih lastnosti oz. značilnosti, ki jih lahko zaznamo in označimo (npr. slika, signal)
- Razpoznavanje vzorcev** je proces identifikacije vzorcev
  - naprimer razvrščanje (ang. classification), regresija (ang. regression), razčlenjanje (ang. parsing)
- Razpoznavanje temelji na učenju**, ki je lahko:
 

**Nadzorovano učenje**  
(ang. supervised learning)

→ temelji na **učenju** iz primerov

**Nenadzorovano učenje**  
(ang. unsupervised learning)

→ temelji na **učenju** na osnovi podobnosti značilnic

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razpoznavanje vzorcev in podjetništvo

**Nadzorovano učenje**  
(ang. supervised learning)

**Nenadzorovano učenje**  
(ang. unsupervised learning)

avtomatska razgradnja in analiza žilja

avtomatska razgradnja in analiza MR slik glave

→ 12 Startups Diagnosing Medical Images With AI  
<http://www.analyze.com/2017/08/12-startups-diagnosing-medical-images-ai/>

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

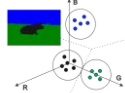
---



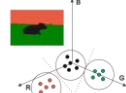
# Razgradnja slik z rojenjem

RAZGRADNJA V PRIMERU SPREMEMB SCENE NA SLIKI

ozadje: "sončen dan"



ozadje: "poletni večer"



ozadje: "jesenski večer"



ozadje: "poletni večer"



MOTIVACIJA: KLJUB VELIKIM SPREMEMBAM SCENE SE GRUČE OZ. ROJI ZNAČILNIC OHRANJAJO

---

---

---

---

---

---

---

---

---

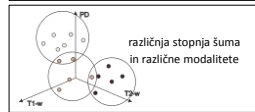
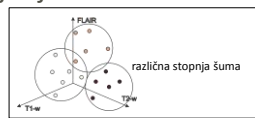
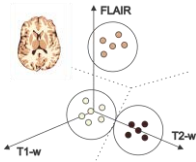
---

---

---

# Razgradnja slik z rojenjem

ROJENJE V PROSTORU ZNAČILNIC



- tudi različne naprave oz. skenerji
- različne nastavitve zajema slik in
- različni pogoji zajema slik

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Rojenje s $k$ -timi povprečji

OPIS POSTOPKA

- **Vhod:** značilnice  $x_j$ , število gruč  $K$
- **Inicializacija:** naključno izberi centre gruč  $\mu_k$
- **Optimizacija:** nabor gruč  $S = \{S_k\}$  je optimalen pri

$$S^* = \arg \min_S \sum_{k=1}^K \sum_{x_j \in S_k} \|x_j - \mu_k\|^2$$

(v vsaki gruči so vzorci blizu centra gruče)

pri čemer so oznake gruče  $c(x_j) = \{k | x_j \in S_k\}$

- pri optimizaciji izmenično izvajamo dva koraka:
  1. označimo vse vzorce  $x_j \in S$  glede na najbližji center  $\mu_k$
  2. premaknemo center gruče  $\mu_k$
 → končaj ko se oznake vzorcev  $c(x_j)$  ne spreminjajo več
- **Izhod:** gruče  $S_k$  in centri  $\mu_k$  po končni iteraciji postopka

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

14

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: primer

INICIALIZACIJA IN ITERACIJE

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

15

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: video

→ 2D vzorci so uniformno porazdeljeni  
→ različno število vzorcev  $n$  in in gruč  $k$

Kakšne oblike gruč lahko opišemo s  $k$ -timi povprečji?

<https://www.youtube.com/watch?v=BVFG7fd1H30>

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

16

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: aplikacija

RAZGRADNJA MR SLIK GLAVE

- Scenarij 1: {T1-w, T2-w, FLAIR}

- Scenarij 2: {T1-w, T2-w, PD}

Referenčna razgradnja

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

17

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: aplikacija

RAZGRADNJA MR SLIK GLAVE

▪ **Scenarij 1**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

18

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: aplikacija

RAZGRADNJA MR SLIK GLAVE

▪ **Scenarij 2**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

19

## Rojenje s $k$ -timi povprečji: aplikacija

RAZGRADNJA MR SLIK GLAVE

▪ **Scenarij 1: {T1-w, T2-w, FLAIR}**

▪ **Scenarij 2: {T1-w, T2-w, PD}**

Referenčna razgradnja

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

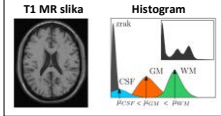
---

---

# Rojenje s $k$ -timi povprečji

## POVZETEK

- **Prednosti:**
  - enostavna implementacija
  - hitro izvajanje; računska kompleksnost zavisi linearno od števila vzorcev  $n$ , tj.  $O(n)$
- **Slabosti:**
  - le diskretno razvrščanje vzorcev (→ mehko rojenje)
  - oblika gruč je vedno krog (2D), sfera (3D),... (→ **srednji premik**)
  - vnaprej je potrebno poznati število gruč  $K$  (→ **srednji premik**)
  - oznake gruč so lahko naključne zaradi naključne inicializacije, kar lahko rešimo s (pred)znanjem




---

---

---

---

---

---

---

---

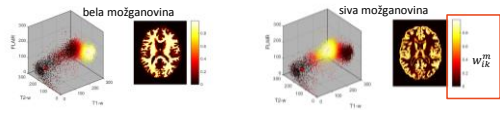
---

---

# Mehko rojenje s $K$ -timi povprečji

## OPIS POSTOPKA (ang. fuzzy C-means clustering = FCM clustering)

- **Motivacija:** modeliranje negotovosti razvrščanja



$$S^* = \arg \min_S \sum_{k=1}^K \sum_{j \in S_k} w_{jk}^m \|x_j - \mu_k\|^2$$

pripadnost  
(ang. membership)

$$w_{jk}^m = \left( \frac{\|x_j - \mu_c\|}{\|x_j - \mu_k\|} \right)^{-2/(m-1)}$$

- **Prednost:** mehke meritve, npr. volumna sive možganovine, so lahko bolj natančne (omilijo učinek delnih prostornin - PVE)

---

---

---

---

---

---

---

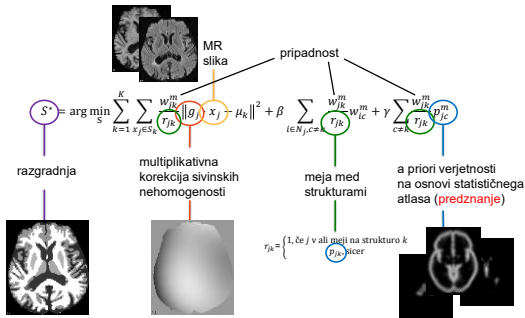
---

---

---

# Mehko rojenje s $K$ -timi povprečji

## RAZGRADNJA MR SLIKE GLAVE




---

---

---

---

---

---

---

---

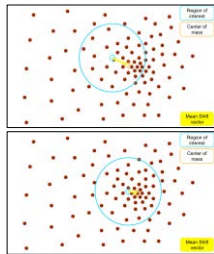
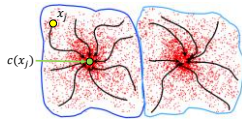
---

---

## Rojenje s srednjim premikom

OPIS POSTOPKA (ang. mean shift clustering)

- Motivacija:** modeliranje poljubne oblike gručice in *samodejno* ugotavljanje števila gruči
- Iterativni postopek** za iskanje gruči vzorcev:
  - izberi naključno točko in širino okna  $h$
  - izračunaj središče (mean) vzorcev v oknu
  - premakni okno v novi položaj
  - ponavljaj koraka 2. in 3. do konvergence
- Ponovimo za vsak vzorec  $x_j$ , nato pripišemo
- oznake  $c(x_j)$  glede na končni položaj okna




---

---

---

---

---

---

---

---

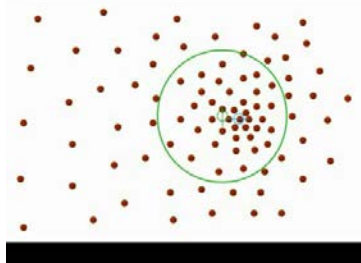
---

---

---

---

## Rojenje s srednjim premikom



<https://www.youtube.com/watch?v=kmaQAsotT9s>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Rojenje s srednjim premikom

OPIS POSTOPKA (ang. mean shift clustering)

- Postopek sestoji iz dveh ključnih komponent:**
  - ocena gostote verjetnosti vzorcev s Parzen jedrom (ang. Parzen kernel density estimator)
  - in ocena gradienta (1. odvoda)
- Ocena gostote verjetnosti

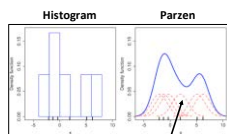
$$f_{h,K}(x) = \frac{c_{K,d}}{N h^d} \sum_{i=1}^N K\left(\frac{\|x - x_i\|}{h}\right)$$

- in pripadajoča ocena gradienta

$$\nabla f_{h,K}(x) = \frac{c_{K,d}}{N h^{d+2}} \sum_{i=1}^N K\left(\frac{\|x - x_i\|}{h}\right) \left[ \frac{\sum_{i=1}^N x_i K\left(\frac{\|x - x_i\|}{h}\right)}{\sum_{i=1}^N K\left(\frac{\|x - x_i\|}{h}\right)} - x \right]$$

gostota verjetnosti     srednji premik

→ večjo zanesljivost lahko dosežemo z „median shift“  
→ hitrejšo konvergenco lahko dosežemo z „max shift“



Parzen jedro  $K(\|x - x_i\|)$  - okno s širino okna  $h$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

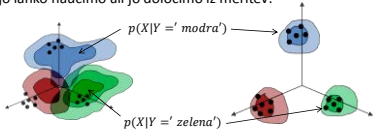
---





# Statistično razpoznavanje vzorcev

- **značilnice**  $X = \{x_j\}$  so vzorci meritev
- **oznake**  $Y = \{y_j\}$  so skrite spremenljivke
- $X$  naj bo naključna spremenljivka z gostoto verjetnosti (p.d.f.)  $p(X|Y)$ , ki se jo lahko naučimo ali jo določimo iz meritev:



- **cilj razpoznavanja:** oceni  $Y$  iz meritev (statistično sklepanje)
  - maximum likelihood:  $Y = \arg \max p(X|Y)$
  - maximum a posteriori:  $Y = \arg \max p(Y|X)$
- slednji omogoča vključevanje (pred)znanja

---

---

---

---

---

---

---

---

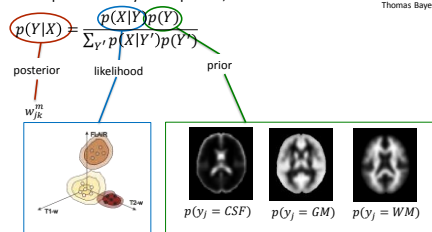
---

---

# Statistično razpoznavanje vzorcev

## BAYESOVA ODLOČITVENA TEORIJA

- **maximum a posteriori:**  $Y = \arg \max p(Y|X)$ 
  - uporabimo Bayesovo pravilo, da dobimo



→ učenje gostote verjetnosti iz meritev      → (pred)znanje; npr. prostorsko poravnan anatomski atlas

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Učenje gostote verjetnosti $Y = \arg \max P(X|Y)P(Y)$

- Histogram, Parzen jedra, **Gaussovi modeli mešanic (GMM)** (ang. Gaussian mixture models)

- **GMM** je parametrični model

$$P(X|Y = k) = P(X|\theta_k)$$

- Porazdelitev gručepisuje

### Gaussova funkcija

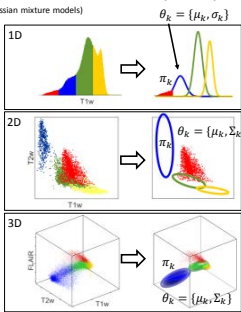
$$1D: p(x_j|\mu_k, \sigma_k) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x_j - \mu_k)^2}{2\sigma^2}}$$

$$ND: p(x_j|\mu_k, \Sigma_k) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^N |\Sigma|}} e^{-\frac{1}{2}(x_j - \mu_k)^T \Sigma_k^{-1} (x_j - \mu_k)}$$

- Celotna porazdelitev je

$$p(x_j|\theta) = \sum_{k=1}^K \pi_k \cdot p_k(x|\theta_k)$$

utež      Gauss




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Učenje gostote verjetnosti z GMM

- Prileganje Gaussovih modelov mešanice (GMM) s postopkom Expectation-Maximization (EM)
  - E-korak: oceni pripadnost gruči (indikator  $z_{nk} \in \{0,1\}$ )

$$\tau(z_{nk}) = \frac{\pi_k N(x_n | \mu_k, \Sigma_k)}{\sum_{j=1}^K \pi_j N(x_n | \mu_j, \Sigma_j)} \rightarrow \text{fiksni parametri}$$

- M-korak: posodobi parametre

$$N_k = \sum_{n=1}^N \tau(z_{nk}) \quad \mu_k^{new} = \frac{\sum_{n=1}^N \tau(z_{nk}) x_n}{N_k}$$

$$\Sigma_k^{new} = \frac{1}{N_k} \sum_{n=1}^N \tau(z_{nk}) (x_n - \mu_k^{new})(x_n - \mu_k^{new})^T$$

$$\pi_k^{new} = \frac{N_k}{N} \rightarrow \text{ustavimo iteriranje, če se parametri ne spremenijo}$$

---

---

---

---

---

---

---

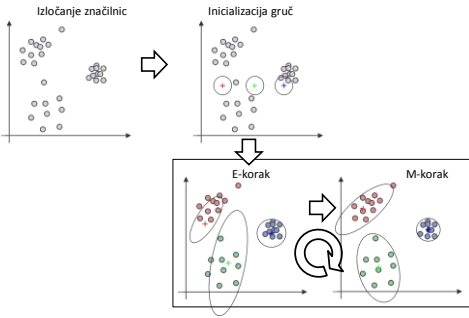
---

---

---

# Učenje gostote verjetnosti z GMM

Expectation-Maximization (EM)



---

---

---

---

---

---

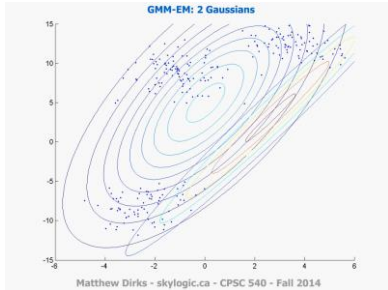
---

---

---

---

# Učenje gostote verjetnosti z GMM



<https://www.youtube.com/watch?v=B36fzChfyGU>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

35

## Učenje gostote verjetnosti z GMM

RAZGRADNJA T1 MR SLIKE GLAVE

Vhodna slika (značilnica intenziteta)

Razgradnja (barvno kodirana)

→ tri dominantne strukture

→ model se dobro prilaga različnim gostotam verjetnosti

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

36

## Učenje gostote verjetnosti z GMM

POVZETEK

- **Prednosti:**
  - relativno malo parametrov  $\{\pi_k, \mu_k, \Sigma_k\}$  za vsak  $k$
  - zelo fleksibilni modeli
- **Slabosti:**
  - poznati je treba število gručk  $K$
  - problemi s singularnostjo  $\Sigma_k$ ; majhne gručke imajo lahko velik vpliv na oceno verjetnosti  $P(X|Y)$
  - osamelci imajo velik vpliv na oceno parametrov

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

37

## Problem ali izziv osamelcev ( $\lambda$ )

večmodalne MR slike glave

prileganje Gaussovih modelov mešanic

razgradnja

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

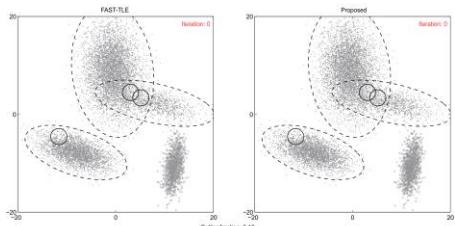
---

---

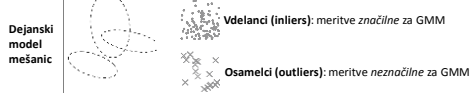
---

---

# Prileganje GMM z osamelci



Outlier fraction: 0.10  
Trimmed fraction: 0.10




---

---

---

---

---

---

---

---

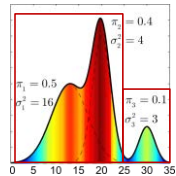
---

---

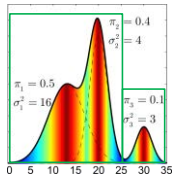
# Obrezovanje osamelcev

OUTLIER TRIMMING

Razvrščanje po log-verjetnosti (log-likelihood)



Razvrščanje po zaupanju (confidence)



- FAST-TLE**
- favorizira gruče z majhno skalo (singularnost  $\Sigma_k$ )
  - pripiše malo vrednost gruči z malo vzorci (mali  $n_k$ )
- C-TLE (Galimstarova et al. 2015)**
- + ohranja vdelance za heterogene gruče
  - + dobra ocena parametrov tudi pri neuravnoteženih mešanicah (različni  $n_k$ )

---

---

---

---

---

---

---

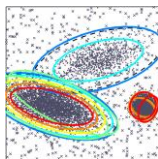
---

---

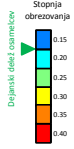
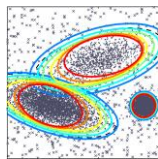
---

# Obrezovanje osamelcev

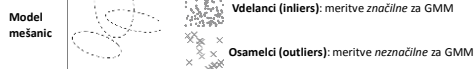
FAST-TLE (likelihood order)



C-TLE (confidence order)



→ prileganje GMM neobčutljivo na delež osamelcev




---

---

---

---

---

---

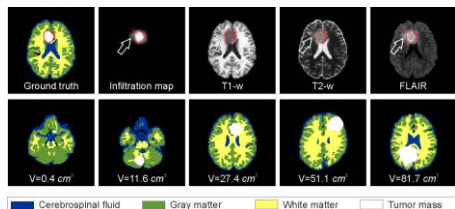
---

---

---

---

## Razgradnja MR slik s tumorji



- **Izziv:** tumorji so zelo različnih velikosti, npr. odvisno od stadija (zelo različno število osamelcev)
- TumorSim 1.2 [Prastawa et al. MedIA 2009] (<http://www.nitrc.org/projects/tumorsim>)
- BrainWeb 20 T1 MR fantomi glave [Aubert-Broche et al. IEEE TMI 2006] (<http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>)
- 100 večmodalnih MR slik glave s tumorji različnih velikosti in znano referenčno razgradnjo (baza podatkov dostopna na <http://itk.fe.uni-lj.si/brain>)

---

---

---

---

---

---

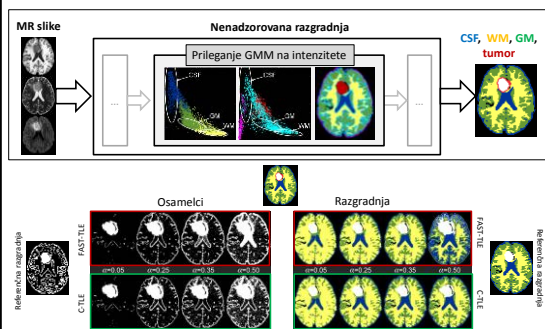
---

---

---

---

## Razgradnja MR slik s tumorji




---

---

---

---

---

---

---

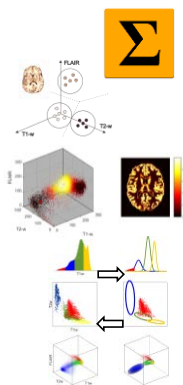
---

---

---

## Povzetek

- (Ne)nadzorovano učenje
  - Ali so dane oznake vzorcev?
- Več postopkov rojenja
  - k-ta povprečja, mehka k-ta povprečja, srednji premik, modeli mešanic
  - običajno moramo poznati število gruč
- Občutljivost na osamelce zmanjšamo z iterativnim obrezovanjem vzorcev
- V postopek razgradnje z rojenjem je potrebno vgraditi (pred)znanje
  - oznake gruč ne sovpadajo z oznakami anatomskih struktur




---

---

---

---

---

---

---

---

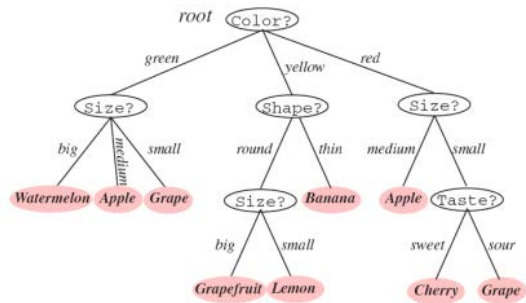
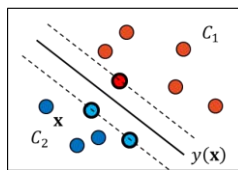
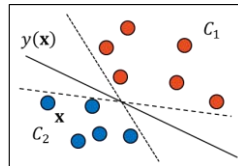
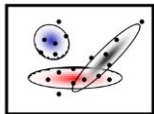
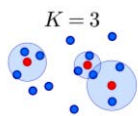
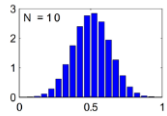
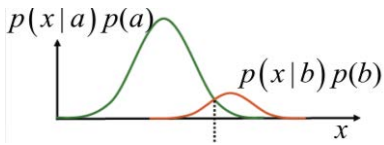
---

---



# Strojno učenje

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
12. *Classification and Clustering*  
str. 379-411

**Machine Learning (SS 2016)**

Prof. Dr. Bastian Leibe

<https://www.vision.rwth-aachen.de/course/8/>



**RWTH AACHEN**  
UNIVERSITY



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- **Uvod v strojno učenje**
  - Cilji, orodja, razvrščanje in regresija, koncepti
- **Bayesova teorija odločanja**
  - Gradniki, optimalna odločitev, modeliranje porazdelitev
  - Primer razgradnje slik s k-NN razvrščevalnikom
- **Odločitvene funkcije na osnovi razdalje**
  - Adaptive linearne in nelinearne
  - Ideja podpornih vektorjev
- **Odločitvena drevesa**
  - Naključna drevesa in naključni gozdovi
  - Primeri medicinske diagnostike ter detekcije in razgradnje v medicinskih slikah

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Uvod v strojno učenje

ANG. MACHINE LEARNING

- **Statistično strojno učenje: definicija**
  - Principi, postopki in algoritmi za učenje in napovedovanje na osnovi preteklih opažanj (podatkov)
- **Cilj strojnega učenja**
  - Stroji naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj
- **Že prisotno v večini inženirskih rešitev**
  - razpoznavanje govora (npr. diktiranje izvidov) in ročno pisanih črk, strojni vid (npr. razpoznavna obrazov) in izločanje informacije (npr. indeksiranje slik in videov)
  - zaznavanje poneverb (npr. pri kreditnih karticah), filtriranje besedil (npr. e-pošte), igranje iger (npr. strategija botov), robotika
- **Tudi na področju analize medicinskih slik**
  - avtomatska kvantifikacija slik (npr. preko razgradnje slik)
  - (zgodnje) diagnosticiranje bolezni (npr. iz množice kliničnih in parakliničnih parametrov), gradacija npr. tumorjev, napovedovanje poteka bolezni (biomarkerji)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Uvod v strojno učenje

## KLJUČNA VPRAŠANJA

→ Stroj naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- **Zakaj?**
  - Učenje je ključni del vsakega inteligentnega/avtonomnega sistema
  - Omogoča prilagodljivost sistemov in sposobnost posploševanja znanj
  - Poskušamo razumeti in posnemati proces učenja pri človeku
- **Učenje je najpomembnejši del!**
  - Znanja ne želimo (ali pa ne zmoremo) predstaviti sami
  - Stroj naj se nauči relevantne odločitvene funkcije samodejno glede na pretekla opažanja in se prilagodi danim okoliščinam
- **Orodja za strojno učenje**
  - Statistika, verjetnostni račun, teorija odločanja, teorija informacij, optimizacija

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Uvod v strojno učenje

## KLJUČNA VPRAŠANJA

→ Stroj naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- **Naloga**
  - Pogosto jo izrazimo z matematično funkcijo oz. modelom  $y = f(x; w)$
  - kjer je  $x$  vhod,  $y$  izhod in  $w$  parametri (ki se jih „naučimo“)
- **Razvrščanje in regresija**
  - Regresija: zvezen  $y$
  - Razvrščanje: diskreten  $y$ 
    - npr. oznaka razreda, lahko tudi *posteriori* verjetnost razreda

---

---

---

---

---

---

---

---

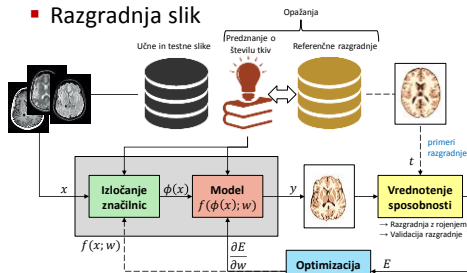
---

---

# Razvrščanje: primer



## ▪ Razgradnja slik



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---






---

---

---

---

---

---

---

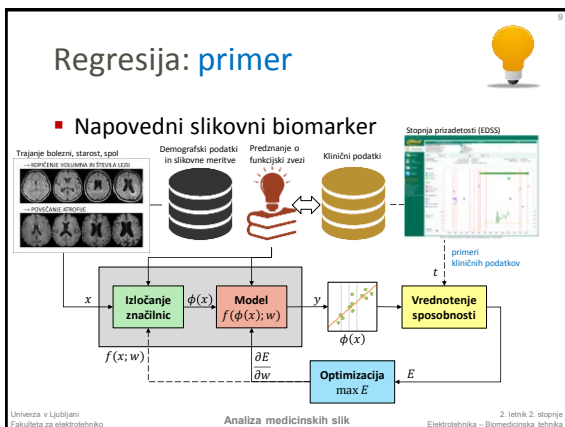
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

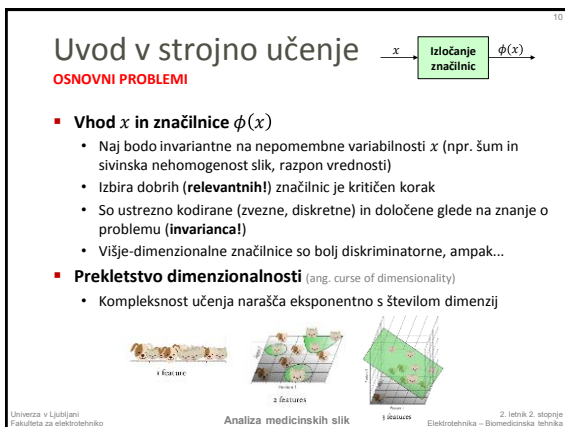
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

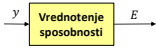
---

---

---

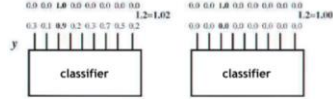
# Uvod v strojno učenje

## KLJUČNA VPRAŠANJA



→ Stroji naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- Vrednotenje sposobnosti  $E$** 
  - kriterij sposobnosti definiramo sami (npr. 99% pravilno razvrščanje)
  - običajno s skalarno vrednostjo
  - lahko večparametrično (npr. sposobnost posploševanja: vrednost  $E$  na učnih in testnih podatkih)
- Vrednotenje delno pravilnega izhoda**
  - Uteževanje različnih tipov napak?




---

---

---

---

---

---

---

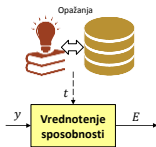
---

---

---

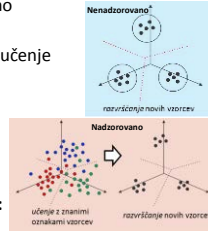
# Uvod v strojno učenje

## KLJUČNA VPRAŠANJA



→ Stroji naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- Podatki brez oznak  $t$** : nenezorovano učenje  
ang. unsupervised learning
- Podatki z oznakami  $t$** : nadzorovano učenje  
ang. supervised learning
  - npr. slike in referenčna razgradnja
- Nekaj podatkov z, nekaj pa brez oznak**: ang. semi-supervised learning
- Brez opažanj**: ang. learning by doing
- Povratna informacija/nagrajevanje**: ang. reinforcement learning




---

---

---

---

---

---

---

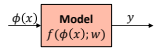
---

---

---

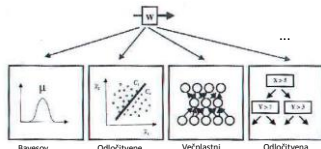
# Uvod v strojno učenje

## KLJUČNA VPRAŠANJA



→ Stroji naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- Model  $f(\phi(x); w)$** 
  - $w$ : opisuje družino funkcij (npr. porazdelitev značilnic v modelih mešanic)
  - $w$ : indeks v prostoru hipotez (npr. povezave slikovnih in kliničnih meritev pri napovednih biomarkerjih)
  - $w$ : vektor, matrika povezav, graf,...
- Znotraj škatle:**




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

14

## Uvod v strojno učenje

KLJUČNA VPRAŠANJA

$\frac{\partial E}{\partial w}$  → Optimizacija  $\max E$  ←  $E$

→ Stroji naj se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj

- Učenje običajno pomeni optimizacijo
  - iskanje po prostoru hipotez  $w$  oz.
  - iskanje „najboljše“ funkcije ali parametrov modela  $w$
  - npr. z maksimizacijo  $y = f(\phi(x); w)$  glede na mero sposobnosti  $E$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

15

## Bayesova teorija odločanja

- Na primeru razpoznavanja pisanih znakov
  - Cilj: na podlagi slike želimo podati oznako črke (a/b) tako, da bo verjetnost napačnega razvrščanja oznak minimalna

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

16

## Bayesova teorija odločanja

- Gradnik 1: prior (a priori verjetnost)  $P(C_k)$ 
  - Verjetnost oznake ( $C_k = \{a, b\}$ ) še predno vidimo podatke (sliko)
  - Primer:
    - 
    -

$C_1 = a$        $p(C_1) = 0.75$   
 $C_2 = b$        $p(C_2) = 0.25$

- V splošnem velja:  $\sum_k p(C_k) = 1$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

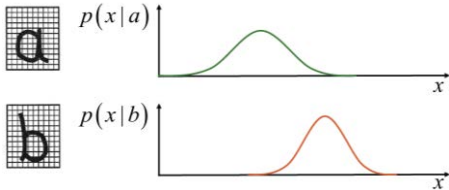
---

## Bayesova teorija odločanja



### Gradnik 2: pogojna verjetnost $p(x|C_k)$

- Naj bo  $x$  skalarna značilnica, ki meri ali opisuje določene lastnosti vhodnih podatkov
- Potem  $p(x|C_k)$  opisuje verjetnost (likelihood) razreda  $C_k$




---

---

---

---

---

---

---

---

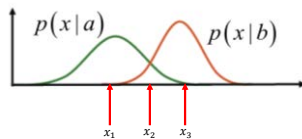
---

---

## Bayesova teorija odločanja



### Kako bi razvrstili $x_1, x_2$ in $x_3$ ?



- Ste upoštevali, da je a priori verjetnost  $p(a) = 0,75$  in  $p(b) = 0,25$ ?
- Na kakšen način formalizirati odločanje z upoštevanjem a priori in pogojne verjetnosti?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Bayesova teorija odločanja



### Gradnik 3: posteriorna verjetnost $p(C_k|x)$

- Ta nas običajno zanima saj podaja verjetnost oznake  $C_k$  za dano vrednost značilnice  $x$
- Bayesov teorem

$$p(C_k|x) = \frac{p(x|C_k)p(C_k)}{p(x)} = \frac{p(x|C_k)p(C_k)}{\sum_i p(x|C_i)p(C_i)}$$

- Interpretacija gornje enačbe

$$\text{Posterior} = \frac{\text{Likelihood} \times \text{Prior}}{\text{Normalization factor}}$$

---

---

---

---

---

---

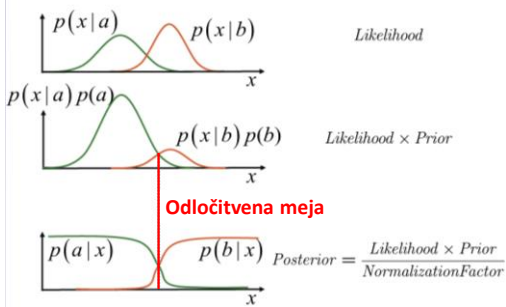
---

---

---

---

## Bayesova teorija odločanja




---

---

---

---

---

---

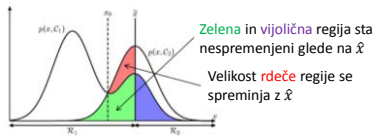
---

---

## Bayesova teorija odločanja



- Cilj: minimizacija verjetnosti napačnega razvrščanja**



$$\begin{aligned}
 p(\text{mistake}) &= p(\mathbf{x} \in \mathcal{R}_1, \mathcal{C}_2) + p(\mathbf{x} \in \mathcal{R}_2, \mathcal{C}_1) \\
 &= \int_{\mathcal{R}_1} p(\mathbf{x}, \mathcal{C}_2) d\mathbf{x} + \int_{\mathcal{R}_2} p(\mathbf{x}, \mathcal{C}_1) d\mathbf{x} \\
 &= \int_{\mathcal{R}_1} p(\mathcal{C}_2|\mathbf{x})p(\mathbf{x})d\mathbf{x} + \int_{\mathcal{R}_2} p(\mathcal{C}_1|\mathbf{x})p(\mathbf{x})d\mathbf{x}
 \end{aligned}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

## Bayesova teorija odločanja



- Optimalna odločitev**

- Odločimo se za  $\mathcal{C}_1$  če

$$p(\mathcal{C}_1|x) > p(\mathcal{C}_2|x)$$

- Kar je ekvivalentno

$$p(x|\mathcal{C}_1)p(\mathcal{C}_1) > p(x|\mathcal{C}_2)p(\mathcal{C}_2)$$

- Oziroma v obliki razmerja verjetnosti (likelihood-ratio test)

$$\frac{p(x|\mathcal{C}_1)}{p(x|\mathcal{C}_2)} > \frac{p(\mathcal{C}_2)}{p(\mathcal{C}_1)}$$

**Odločitveni prag**

---

---

---

---

---

---

---

---

## Diskriminantne funkcije



- Razvrščanje izvedemo s primerjanjem

- Diskriminantnih funkcij oblike

$$y_1(x), \dots, y_K(x)$$

- Razvrstimo  $x$  v razred  $C_k$  če

$$y_k(x) > y_j(x) \quad \forall j \neq k$$

- Primeri funkcij iz Bayesove teorije odločanja

$$y_k(x) = p(C_k|x)$$

$$y_k(x) = p(x|C_k)p(C_k)$$

$$y_k(x) = \log p(x|C_k) + \log p(C_k)$$

---

---

---

---

---

---

---

---

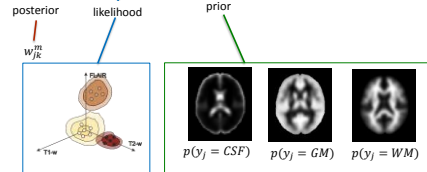
---

---

## Razgradnja slik na osnovi Bayesove teorije odločanja: primer

- maximum a posteriori:**  $Y = \arg \max p(Y|X)$
- uporabimo Bayesovo pravilo, da dobimo

$$p(Y|X) = \frac{p(X|Y)p(Y)}{\sum_{Y'} p(X|Y')p(Y')}$$



→ učenje gostote verjetnosti iz meritev

→ (pred)znanje; npr. prostorsko poravnano anatomski atlas

---

---

---

---

---

---

---

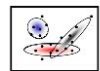
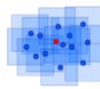
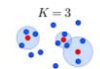
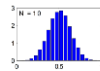
---

---

---

## Učenje gostote verjetnosti

- Iščemo verjetnosti  $p(X|Y)$ ,  $p(X)$ ,  $\forall x$
- Neparametrični postopki
  - Histogram
  - k-najbližjih sosedov (k-NN)
  - Parzen jedro (KDE)
- Parametrični postopki
  - Porazdelitvene funkcije
  - Mešanice porazdelitvenih funkcij
    - k-povprečij, Gaussova mešanica (GMM)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Neparametrično učenje gostote verjetnosti



- **Histogram:** ocena  $p(x)$  je običajno nezanesljiva za večdimenzionalne značilnice → prekletstvo dimenzionalnosti
- Uporabimo približek

$p(x) \approx \frac{K}{NV}$

fiksen  $V$   
določi  $K$

fiksen  $K$   
določi  $V$

**Parzen jedro:**  
→ postavi jedro  $k$  v točko  $x$  in določi število točk  $K$  znotraj jedra s prostornino  $V$

**k-najbližjih sosedov:**  
→ povečuj prostornino jedra  $V$  dokler ne prešteješ natanko  $K$  točk znotraj jedra

---

---

---

---

---

---

---

---

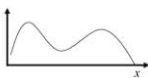
---

---

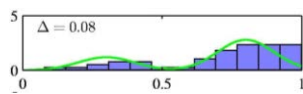
---

---

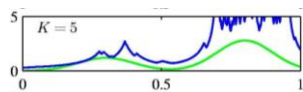
## Neparametrično učenje gostote verjetnosti: primer



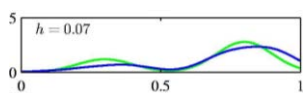
### Histogram



### k-najbližjih sosedov



### Parzen jedro




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Razvrščanje s k najbližjih sosedov (k-NN) ang. k nearest neighbors

- Bayesovo razvrščanje

$$p(C_j | \mathbf{x}) = \frac{p(\mathbf{x} | C_j) p(C_j)}{p(\mathbf{x})}$$

- Kjer so

$$p(\mathbf{x}) \approx \frac{K}{NV}$$

$$p(\mathbf{x} | C_j) \approx \frac{K_j}{N_j V} \rightarrow p(C_j | \mathbf{x}) \approx \frac{K_j}{N_j V} \frac{N_j NV}{K} = \frac{K_j}{K}$$

$$p(C_j) \approx \frac{N_j}{N}$$

Glasujemo glede na večino oznak  $K$  najbližjih sosedov

---

---

---

---

---

---

---

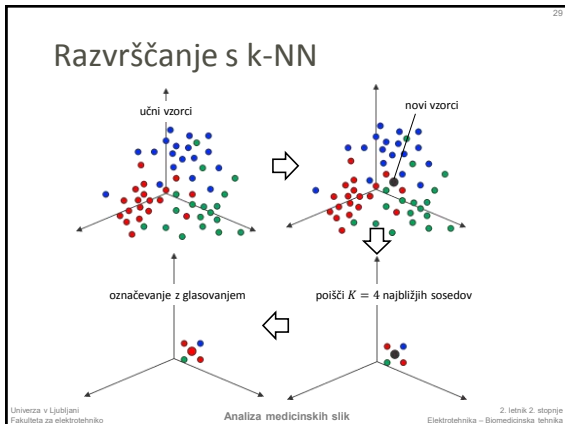
---

---

---

---

---




---

---

---

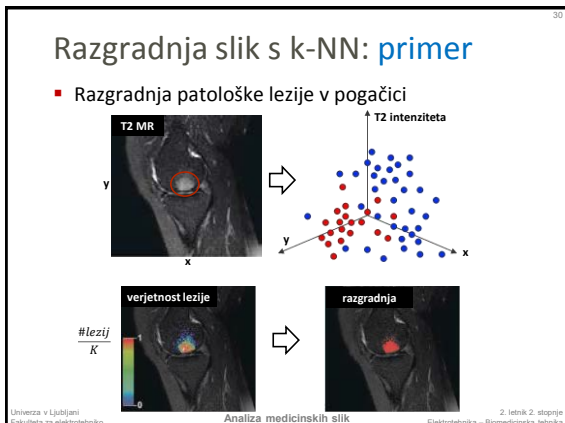
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Različni postopki reševanja problema razvrščanja

- Generativni postopki:**  $y_k(x) \propto p(x|C_k)p(C_k)$ 
  - najprej učenje pogojnih gostot verjetnosti  $p(x|C_k)$  in *a priori* verjetnosti  $p(C_k)$  za vsak razred
  - nato z Bayesovim teoremom določi pripadnost vzorca  $x$  razredu
- Diskriminativni postopki:**  $y_k(x) = p(C_k|x)$ 
  - najprej nauči *posteriori* verjetnosti  $p(C_k|x)$  za vsak razred, nato določi pripadnost novega vzorca  $x$  razredu
- Alternativni postopki**
  - direktno učenje diskriminantne funkcije  $y_k(x)$  in direktna preslikava  $x$  v oznako razreda

↓

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

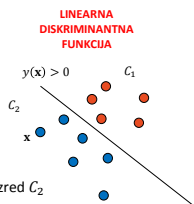
---

---



## Diskriminantne funkcije na osnovi razdalje vzorca do meje

- Alternativni postopki
  - Neposredno kodiraj odločitveno mejo
  - Brez modeliranja gostot verjetnosti
  - Direktno minimiziraj napako razvrščanja
- Primer za dva razreda
  - $y_1(x) > y_2(x)$
  - $\Leftrightarrow y_1(x) - y_2(x) > 0$
  - $\Leftrightarrow y(x) > 0$
  - $y(x) > 0$ : odloči se za razred  $C_1$ , sicer razred  $C_2$




---

---

---

---

---

---

---

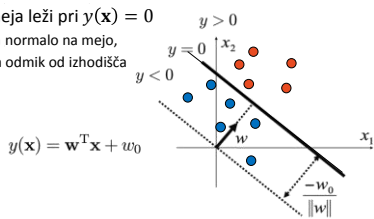
---

---

---

## Linearne diskriminantne funkcije

- Funkcije oblike  $y(\mathbf{x}) = \mathbf{w}^T \mathbf{x} + w_0$ , kjer so parametri
  - $\mathbf{w}$ : vektor *linearnih* uteži
  - $w_0$ : konstanta, ki definira prag (ang. bias, threshold)
- Odločitvena meja leži pri  $y(\mathbf{x}) = 0$ 
  - $\mathbf{w}$  predstavlja normalo na mejo,
  - $-w_0 / \|\mathbf{w}\|$  pa odmik od izhodišča




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Hevristično učenje linearnih binarnih diskriminantnih funkcij

- Za problem razvrščanja
  - Cilj: novi vzorec  $\mathbf{x}$  razvrsti v enega izmed  $K$  razredov  $C_k$
  - Vhodni podatki: učni vzorci  $\mathbf{X} = \{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N\}$  in oznake  $\mathbf{T} = \{t_1, \dots, t_N\}$
  - Kodiranje oznak za dva razreda  $t_i \in \{-1, 1\}$
- Algoritem učenja za dva razreda

Postavi vrednosti konstante  $w_0$  in uteži  $\mathbf{w} = [w_1, \dots, w_N]$  na majhne, naključno izbrane vrednosti **PONAVLJAJ** DOKLER razvrščanje ni popolno ali povprečna napaka je manjša od  $\epsilon_{min}$ , **ali** doseženo maksimalno število ponovitev

izberi vzorec  $\mathbf{x}_i$  iz učne množice in izračunaj  $y(\mathbf{x}_i; \mathbf{w}_0, \mathbf{w})$   
 Če  $C(\mathbf{x}_i) \neq \text{sign}(y(\mathbf{x}_i; \mathbf{w}_0, \mathbf{w}))$  **POTEM** za naključno izbrani vrednosti  $c, k > 0$   
 $w_i = w_i + c \cdot C(\mathbf{x}_i) \cdot x_i$   
 $w_0 = w_0 + c \cdot C(\mathbf{x}_i) \cdot k$

**KONČAJ** Če  
**KONČAJ** **PONAVLJAJ**

---

---

---

---

---

---

---

---

---

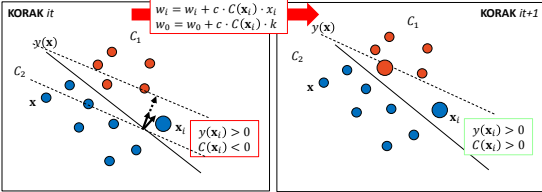
---

# Hevristično učenje linearnih binarnih diskriminantnih funkcij

## Ilustracija delovanja

Postavi vrednosti konstante  $w_0$  in vseh  $w = \{w_1, \dots, w_N\}$  na magice; naključno izbrane vrednosti. **PONAVLJAJ DOKLER** razvrščanje ni popolno ali povprečna napaka je manjša od  $\epsilon_{max}$ , ali doseženo maksimalno število pometov. izberi vnesi  $k_1$  (druge meročice in izračunaj  $y(x_k, w_k, w)$ ). Če  $C(x_k) \neq \text{sign}(y(x_k, w_k, w))$  **POTEM** za naključno izbrani vrednosti  $c, k > 0$ :  
 $w_k = w_k + c \cdot C(x_k) \cdot x_k$   
 $w_0 = w_0 + c \cdot C(x_k) \cdot x_k$

končaj Če  
 KONČAJ PONAVLJAJ




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

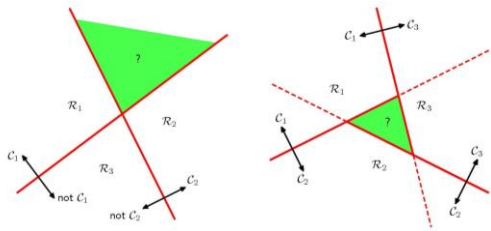
---

---

# Strategije binarnega razvrščanja v primeru več kot dveh razredov

eden-proti-vsem  
one-vs-all

en-proti-enemu  
one-vs-one




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Posplošitev na več razredov in učenje

## Za problem razvrščanja

- Cilj:** novi vzorec  $x$  razvrsti v enega izmed  $K$  razredov  $C_k$
- Vhodni podatki:** učni vzorci  $X = \{x_1, \dots, x_N\}$  in oznake  $T = \{t_1, \dots, t_N\}$
- Kodiranje oznak za več razredov  $t_i \in \{0,1,0,0,0\}$  (ang. 1-of- $K$  coding scheme)

## Direktna minimizacija srednje kvadratne napake

$$E(\mathbf{w}) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K (y_k(x_n; \mathbf{w}) - t_{kn})^2$$

$$= \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K (\mathbf{w}_k^T \mathbf{x}_n - t_{kn})^2$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Učenje z gradientno metodo

- Z uporabo postopka najstrmejšega spusta (ang. gradient descent)

$$w_{kj}^{(\tau+1)} = w_{kj}^{(\tau)} - \eta \left. \frac{\partial E(\mathbf{w})}{\partial w_{kj}} \right|_{\mathbf{w}^{(\tau)}}$$

↑  
hitrost „učenja“

- „Batch learning“: če uporabimo vse učne vzorce
- „Sequential updating“: če uporabimo posamezen vzorec

$$E(\mathbf{w}) = \sum_{n=1}^N E_n(\mathbf{w})$$

$$w_{kj}^{(\tau+1)} = w_{kj}^{(\tau)} - \eta \left. \frac{\partial E_n(\mathbf{w})}{\partial w_{kj}} \right|_{\mathbf{w}^{(\tau)}}$$

---

---

---

---

---

---

---

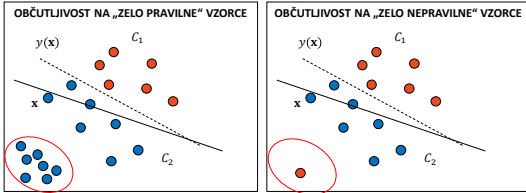
---

---

---

# Problemi in omejitve

- Vzorci daleč od optimalne meje imajo lahko zelo velik vpliv na položaj meje



- REŠITEV:
  - za določanje meje upoštevaj le vzorce ob optimalni meji (**podporni vektorji**)

---

---

---

---

---

---

---

---

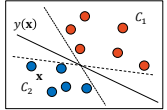
---

---

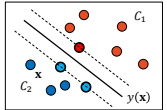
# Podporni vektorji: ideja

ang. support vector machines (SVM)

- Obstaja lahko več optimalnih linearnih razmejitev
  - Kako lahko izberemo optimalno mejo tako, da bo možnost napačne razvrstitve čim manjša?



- Izberemo mejo, ki maksimizira razdaljo do učnih vzorcev ob meji → tem pravimo **podporni vektorji**




---

---

---

---

---

---

---

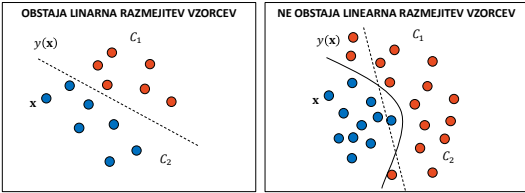
---

---

---

## Problemi in omejitve

- Porazdelitev vzorcev oz. značilnic v dveh ali več razredih ni vedno mogoče razmejiti z linearno mejo



- REŠITVE:
  - nelinearna meja (**visokodimenzionalno vgneždenje**)
  - odsekoma linearna ali nelinearna meja (**SVM, večplastni perceptron,...**)

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Visokodimenzionalno vgneždenje

- Za primer odločitvene meje kvadratične oblike
  - $y(\mathbf{X}; \mathbf{w}_0, \mathbf{w}) = w_0 + w_1 u_1 + w_2 u_2 + w_3 u_3 + w_4 u_4 + w_5 u_5$
  - kjer so  $u_1 = x_1, u_2 = x_2, u_3 = x_1 x_2, u_4 = x_1^2$  in  $u_5 = x_2^2$
- V splošnem lahko uporabimo poljubno nelinearno funkcijo  $\phi(\mathbf{x})$ , ki preslika v nov prostor vsak vektor značilnic  $\mathbf{x}$ 
  - $y(\mathbf{x}; \mathbf{w}_0, \mathbf{w}) = \sum_{j=0}^M w_{kj} \phi_j(\mathbf{x})$ , pri čemer  $\phi_0(\mathbf{x}) = 1$
  - z odvajanjem vgneženih funkcij enostavno dobimo popravek parametrov z gradientno metodo

$$\frac{\partial E_n(\mathbf{w})}{\partial w_{kj}} = \left( \sum_{j=1}^M w_{kj} \phi_j(\mathbf{x}_n) - t_{kn} \right) \phi_j(\mathbf{x}_n)$$

$$= (y_k(\mathbf{x}_n; \mathbf{w}) - t_{kn}) \phi_j(\mathbf{x}_n)$$

primerjaj s heurističnim učenjem →

$$w_{kj}^{(\tau+1)} = w_{kj}^{(\tau)} - \eta (y_k(\mathbf{x}_n; \mathbf{w}) - t_{kn}) \phi_j(\mathbf{x}_n)$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kodiranje odločitvene meje poljubne oblike

- S kombiniranjem suboptimalnih, „mehkih“ razvrščevalnikov oz. s kombiniranjem linearnih odločitvenih funkcij
  - Odločitvena drevesa in gozdovi (**danés**)
  - Globoko učenje z večplastnim perceptronom in konvolucijskimi nevronskimi mrežami (**naslednjič**)

---

---

---

---

---

---

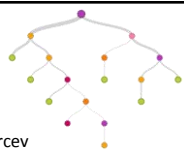
---

---

---

---

## Odločitvena drevesa



- Tehnika poznana že iz 60-ih let
- Uporabna za različne tipe vhodnih vzorcev
  - zvezne in diskretne vrednosti (tudi take brez koncepta podobnosti ali vrstnega reda)
- Enostavna interpretacija: če ... sicer pravila (ang. if-else rules)
- Odpornost na manjkajoče podatke (značilnice)
- V domeni medicine široko uporabna tehnika
  - strojna medicinska diagnostika
  - za detekcijo patologije v medicinskih slikah
  - za namen razgradnje medicinskih slik
  - za določanje relevance značilnic
  - katerikoli problem razpoznavanja in regresije

---

---

---

---

---

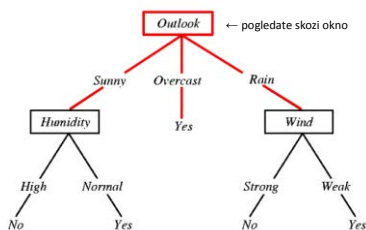
---

---

---

## Kaj je odločitveno drevo?

- Kako se odločite ali greste v soboto zjutraj na tek?



---

---

---

---

---

---

---

---

## Učenje odločitvenih dreves

- Iskanje optimalnega odločitvenega drevesa je računsko zahtevno
- „Požrešna“ rast od zgoraj navzdol
  - začnemo v koremskem vozlišču (ang. root node)
  - delimo učne podatke na neprekrivajoče dele (upravanje!) tako, da izberemo značilnico, ki najbolj deli podatke
  - končamo deljenje v vozlišču, ki vsebuje vzorce z enako oznako, sicer rekurzivno nadaljujemo postopek
- Končnim vozliščem pravimo listna vozlišča (ang. leaf nodes)

---

---

---

---

---

---

---

---

# CART ogrodje

(ang. Classification And Regression Trees)

- Osnovna vprašanja
  - Koliko delitev narediti v vsakem vozlišču?
  - katero značilnico izberemo za delitev vozlišča?
  - katero vozlišče proglasimo za listno vozlišče oz. list?
  - Kako preprečiti nasičenje učenja (ang. overfitting)?
  - Kako upoštevati „nečista“ (ang. impure) listna vozlišča pri razvrščanju?
  - Kako uporabiti v primeru manjkajočih značilnic?

---

---

---

---

---

---

---

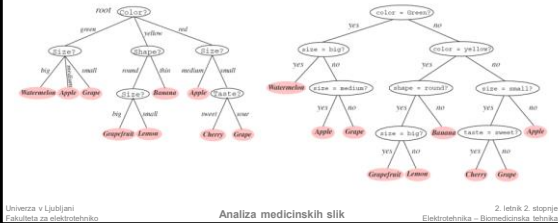
---

---

---

# Koliko delitev v vsakem vozlišču?

- Vsako odločitveno drevo lahko prevedemo v ekvivalentno drevo s po dvema delitvama na vozlišče (binarno drevo)
  - drevesa tako rastejo v globino




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

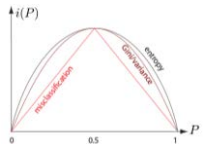
# Katero značilnico izberemo za delitev vozlišča?

- Želimo čim enostavnejša/manjša drevesa
- Optimiziramo mero „nečistosti“ delitve (ang. impurity)
  - idealno po delitvi v vsakem listu dobimo vzorce iz istega razreda
- Cilj: izberi delitev, ki najbolj zmanjša „nečistost“  $i(N)$

$$\Delta i(N) = i(N) - P_L i(N_L) - (1 - P_L) i(N_R)$$

- Mera „nečistosti“ na osnovi entropije
  - information gain

$$i(N) = - \sum_j p(C_j|N) \log_2 p(C_j|N)$$




---

---

---

---

---

---

---

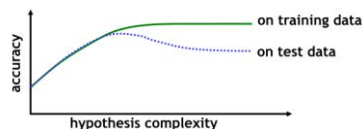
---

---

---

## Kako preprečiti nasičenje učenja?

- Odločitveno drevo, ki optimalno razvrsti učne vzorce ni nujno drevo z največjo sposobnostjo posploševanja
  - rezultati na testnih vzorcih so lahko mnogo slabši
  - v primeru malo vzorcev za posamezen razred in
  - običajno za pregloboka drevesa
  - rešimo z obrezovanjem dreves (ang. pruning)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

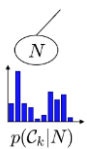
---

## Kako upoštevati „nečista“ listna vozlišča pri razvrščanju?

- Označimo listno vozlišče glede na
  - razred s prevladujočim številom vzorcev, vsako listno vozlišče glasuje za razred

$$C_N = \arg \max_k p(C_k | N)$$

- v vsakem listu zgradimo posteriori porazdelitev verjetnosti razreda glede na učne vzorce, odločamo o razredu na podlagi posteriori verjetnosti akumulirane preko vseh listov




---

---

---

---

---

---

---

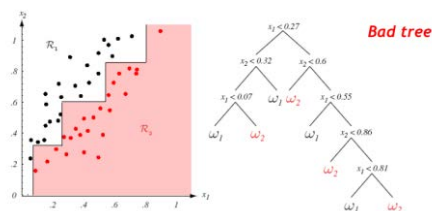
---

---

---

## Pomembnost izbire ustreznih značilnic

- Neprimerne značilnice
  - dobimo kompleksno razmejitev vzorcev (posploševanje?)




---

---

---

---

---

---

---

---

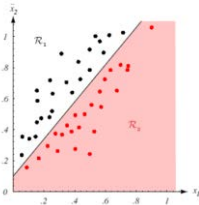
---

---

# Pomembnost izbire ustreznih značilnic

## Primerne značilnice

- na osnovnih značilnicah uporabimo tehnike kot so PCA, ICA, LDA,...



$$-1.2 \omega_1 + \omega_2 < 0.1$$

---

---

---

---

---

---

---

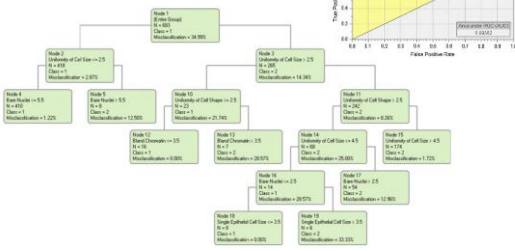
---

---

---

# Odločitveno drevo: diagnostika

## Diagnostika raka dojke



<https://link.springer.com/article/10.1007/s00521-012-1196-7>

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Naključna drevesa

- Pri gradnji odločitvenih dreves večino časa porabimo za iskanje *globalno* optimalne delitve
- Ideja naključnih dreves
  - uporabi globalno suboptimalne delitve
  - uporabi majhno število naključno izbranih atributov za iskanje delitve
  - na teh določi optimalno delitev, ki maksimizira *information gain* oz. minimizira funkcijo napake

$$\Delta E = \sum_{k=1}^K \frac{|S_k|}{|S|} \sum_{j=1}^N p_j \log_2(p_j)$$

---

---

---

---

---

---

---

---

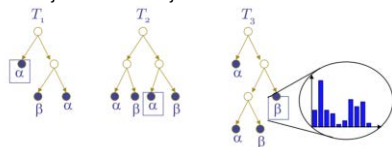
---

---



## Naključni gozdovi

- Nauči večje število  $L$  naključnih dreves  $T$



- Preko vseh dreves  $l = 1, \dots, L$  in vseh listov  $\eta$  akumuliraj posteriori verjetnosti za namen razvrščanja

$$p(C|\mathbf{x}) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L p_{l,\eta}(C|\mathbf{x})$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

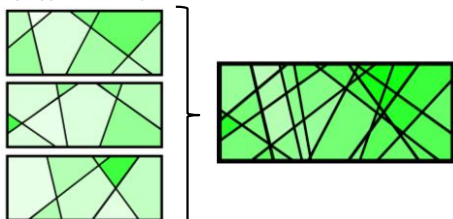
---

## Naključni gozdovi: interpretacija

- Določajo poljubno kompleksno odločitveno funkcijo

POSAMEZNA NAKLJUČNA ODLOČITVENA DREVEŠA

NAKLJUČNI GOZD




---

---

---

---

---

---

---

---

---

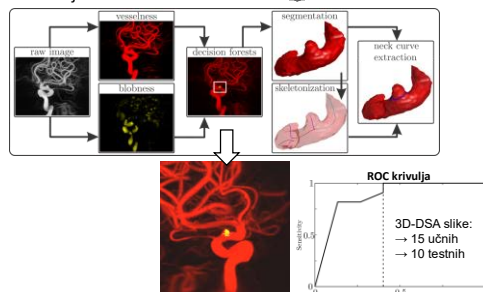
---

---

---

## Naključni gozdovi: detekcija

- Detekcija intrakranijskih anevrizem [Jeran et al., MICCAI 2015]




---

---

---

---

---

---

---

---

---

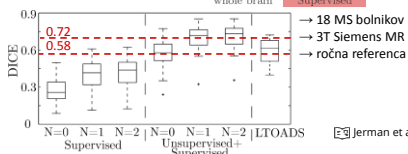
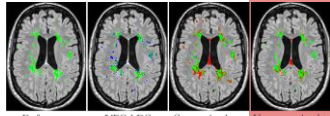
---

---

---

## Naključni gozdovi: razgradnja

- Popravek razgradnje lezij bele možganovine



Značilnice:



- 18 MS bolnikov
- 3T Siemens MR
- ročna referenca

Jerman et al., MICCAI 2015

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek



- Cilj: „stroji“ se naučijo sposobnosti izvajanja nalog iz opažanj**
- Bayesova teorija odločanja**
  - temelji na učenju porazdelitev gostote verjetnosti (neparametrično: histogram, k-NN, Parzen jedro; parametrično: GMM)
  - optimalna odločitev minimizira verjetnost napake
- Diskriminantne funkcije na osnovi razdalje**
  - linearne funkcije enostavno učimo, poljubno mejo dobimo z vgnezdenjem značilnic, obstaja več optimalnih mej (SVM!)
- Odločitvena drevesa in naključni gozdovi**
  - za zvezne in diskretne ter mešane tipe vzorcev
  - enostavno učenje, dobra interpretacija, določanje stopnje relevantnosti značilnic, zmožnost posploševanja je lahko omejena
- Izločanje značilnic v teh postopkih je ročno!**

---

---

---

---

---

---

---

---

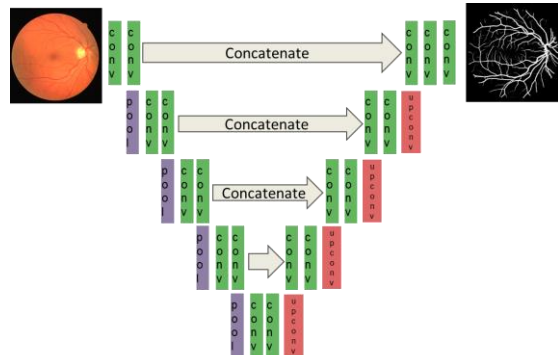
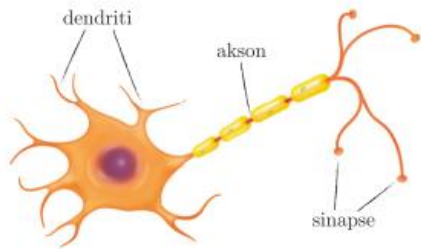
---

---



# Globoko strojno učenje

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
12. *Classification and Clustering*  
str. 379-411

**Machine Learning (SS 2016)  
In Advanced Machine Learning (WS 2016)**  
Prof. Dr. Bastian Leibe  
<https://www.vision.rwth-aachen.de/course/8/>  
<https://www.vision.rwth-aachen.de/course/12/>



**A tutorial on Deep Learning in Medical Image Analysis**  
Ivana Išgum, Bob D. de Vos, Nikolas Lessmann, Jelmer M. Wolterink, Mads Nielsen, Akshay Pai



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Kaj je „globoko učenje“?
- Umetne nevronske mreže
  - Večplastni perceptron
- Konvolucijske nevronske mreže
  - Konvolucijski nivo za izločanje značilnic
  - Tehnike in prijemi pri učenju
  - Primeri detekcije in razgradnje patologije v medicinskih slikah

---

---

---

---

---

---

---

---

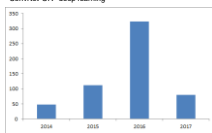
---

---

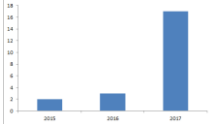
## Kaj je „globoko učenje“?

- Podpodročje strojnega učenja
- Osnovano na nevronskih mrežah
- Preboj v letu 2012 pri razpoznavi kategorije objektov na barvnih slikah (1000 kategorij, 1 mil slik)
  - zmogljivost (napaka) enaka človeški
- Uporaba na področju analize medicinskih slik *stmo* narašča

Pubmed search: "convolutional neural network" OR  
ConvNet OR "deep learning"



SPIE Medical Imaging: Image Processing conference



---

---

---

---

---

---

---

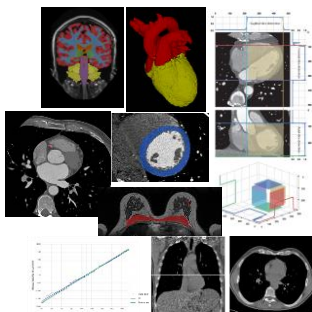
---

---

---

## Kaj lahko počnemo z „globokim učenjem“?

- Razgradnja
- Lokalizacija
- Kvantifikacija
- Računalniško-podprta diagnoza
- ...




---

---

---

---

---

---

---

---

## Različice „globokega učenja“

- Umetne nevronske mreže
- Večplastni perceptron
- Konvolucijske nevronske mreže
- Auto-encoders
- Reinforcement learning
- Generative (adversarial) networks
- Recurrent neural networks
- Visual attention networks

---

---

---

---

---

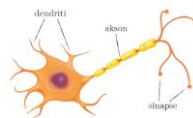
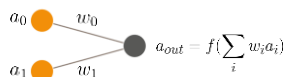
---

---

---

## Umetne nevronske mreže

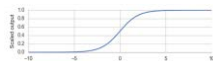
- Sestojijo iz povezanih enot  $a$



- Povezanost enot določajo uteži  $w$
- Aktivacija enote  $a_{out}$  zavisi od
  - aktivacije vhodnih povezanih enot  $a_0, a_1$ ,
  - vrednosti uteži  $w_0, w_1$  in
  - aktivacijske funkcije

sigmoidna funkcija

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$




---

---

---

---

---

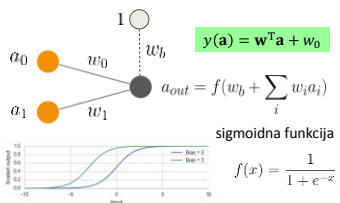
---

---

---

## Podobnost z linearnimi diskriminantnimi funkcijami

- Z aktivacijsko funkcijo **normaliziramo** odziv na interval [0, 1]



- Motivacija za uporabo sigmoidne funkcije izhaja neposredno iz Bayesove teorije odločanja

---

---

---

---

---

---

---

---

---

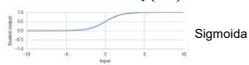
---

---

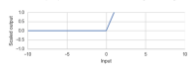
---

## Aktivacijske funkcije

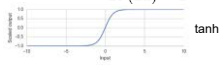
$$g(a) = \sigma(a) = \frac{1}{1 + \exp\{-a\}}$$



$$g(a) = \max\{0, a\}$$



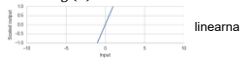
$$g(a) = \tanh(a) = 2\sigma(2a) - 1$$



$$g(a) = \max\{0, a + \alpha\}$$



$$g(a) = ka$$



$$g(a) = \begin{cases} a & a < 0 \\ \exp(a) & a \geq 0 \end{cases}$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

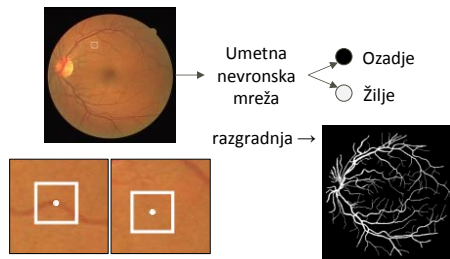
---

---

---

## Razgradnja slik retine: primer

- Uporabimo intenzitete koščka slike – piksel z okolico




---

---

---

---

---

---

---

---

---

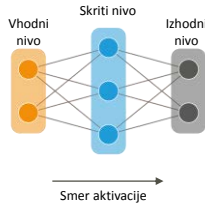
---

---

---

## Večplastni perceptron

- Enote povezane v več nivojih
  - **vhodni nivo** vsebuje značilnice vzorca
  - **skriti nivo** kombinira značilnice
  - **izhodni nivo** določi verjetnost posameznega razreda




---

---

---

---

---

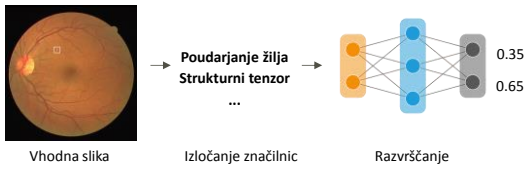
---

---

---

## Tradicionalno strojno učenje

- Razvrščanje z značilnicami za vsak košček slike




---

---

---

---

---

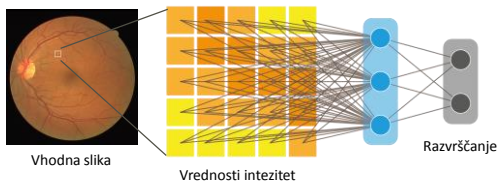
---

---

---

## „Globoko“ strojno učenje

- Razvrščevalnik se **nauči najbolj smiselno predstavitev** le na osnovi vrednosti intenzitet




---

---

---

---

---

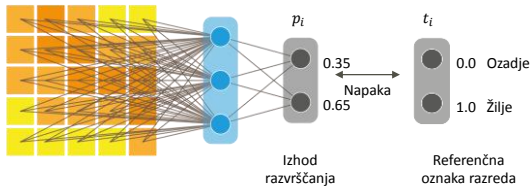
---

---

---

## Učenje mreže

- Na podlagi napake med izhodom razvrščanja in referenčnimi oznakami razredov




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Funkcije napake

- Za vzorec  $i$  in razvrstitev  $p_i$  ter referenčno oznako  $t_i$  naj bo
  - za **regresijo** - zvezne izhodne vrednosti
    - srednja kvadratna napaka

$$L_i = (t_i - p_i)^2$$

- za **razvrščanje** – diskretne izhodne vrednosti
  - natančnost (za vrednotenje)
 
$$L_i = \mathbb{I}(t_i = \operatorname{argmax}_j p_{i,j})$$
  - križna-entropija (za učenje)

$$L_i = - \sum_j t_{i,j} \log p_{i,j}$$

---

---

---

---

---

---

---

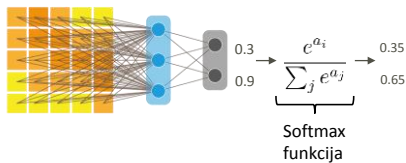
---

---

---

## Normalizacija izhoda **Softmax**

- Pri uporabi **križne entropije** moramo zagotoviti, da bo vsota izhodnih vrednosti enaka 1




---

---

---

---

---

---

---

---

---

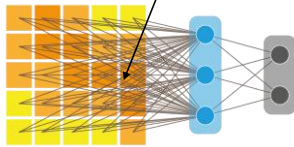
---



# Učenje nevronske mreže

- Optimiziramo funkcijo napake  $L_i$

Kako spremeniti uteži  $w$ , da se bo napaka  $L_i$  zmanjšala?




---

---

---

---

---

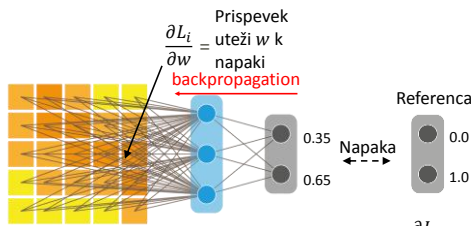
---

---

---

# Učenje nevronske mreže

- Optimiziramo funkcijo napake  $L_i$




---

---

---

---

---

---

---

---

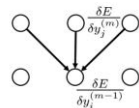
# Backpropagation postopek

- Osnovni koraki

1. Razliko med vrednostjo izhoda in reference pretvori v odvod napake

$$E = \frac{1}{2} \sum_{j \in \text{output}} (t_j - y_j)^2$$

2. Izračunaj odvod napake v posamezni enoti skritega nivoja glede na odvode napake v povezanih izhodih



3. Uporabi odvod napake glede na aktivacijo, zato da dobiš odvod napake glede na vhodne uteži

$$\frac{\delta E}{\delta y_j^{(m)}} \rightarrow \frac{\delta E}{\delta w_{ik}^{(m-1)}}$$

---

---

---

---

---

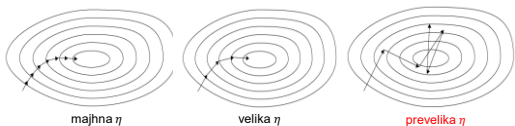
---

---

---

## Gradientna metoda ali postopek najstrmejšega spusta

- Na smiseln način se premikamo po „prostoru uteži“ do optimalnih uteži  $w$ 
  - uporabimo vse podatke (**batch**) → računsko prezahtevno
  - uporabimo po en vzorec (**sequential**) → slaba konvergenca
  - uporabimo majhno število vzorcev (**minibatch**) → izboljšana konvergenca in računsko obvladljivo
- Vpliv koraka  $\eta$  (učna konstanta – **learning rate**)



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

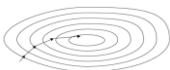
---

---

---

---

## Adaptivni učni korak $\eta$



- Intuitivno naj bi  $\eta$  zmanjševali, ko se približujemo optimumu (v začetku daljši koraki, nato krajši)
  - Ta potek sovпада z magnitudo gradienta  $\frac{\partial L_i}{\partial w}$ , kar izkoriščajo nekateri postopki
    - RMSprop** in **AdaDelta** uporabljata tekoče povprečje magnitude gradienta
    - AdaGrad** podobno, vendar vsiljuje monotono padajoče vrednosti  $\eta$
    - Omenjeni postopki stabilizirajo magnitudo popravkov uteži
    - Adam** upošteva moment (pospešek), kar stabilizira tako magnitudo kot smer popravkov uteži
- trenutno najbolj priporočen postopek

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

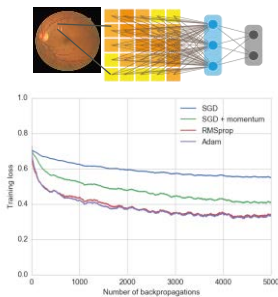
---

---

---

## Primerjava učnih postopkov

- Na slikah retine
  - baza DRIVE
  - 2D RGB slike
  - 20 testnih slik
  - 20 učnih slik



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

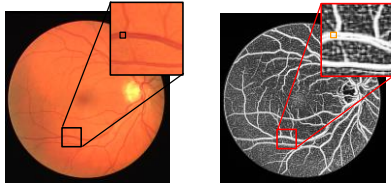
---

---

---

# Problemi in omejitve

- Velikost vhodnih koščkov slike omejuje količino informacije
  - primer razgradnje s **5x5** velikostjo koščkov




---

---

---

---

---

---

---

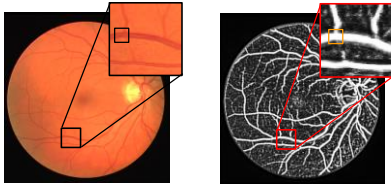
---

---

---

# Problemi in omejitve

- Velikost vhodnih koščkov slike omejuje količino informacije
  - primer razgradnje z **11x11** velikostjo koščkov
  - **večje=boljše: več kontekstualne informacije**




---

---

---

---

---

---

---

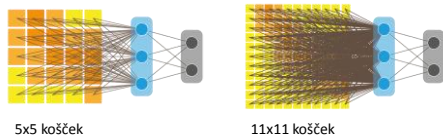
---

---

---

# Problemi in omejitve

- Z večanjem števila povezanih vhodnih vokalov hitro narašča število parametrov
  - večja verjetnost nasičenja učenja in posledično
  - manjša zmožnost posploševanja na novih vzorcih




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Problemi in omejitve

- V mnogih aplikacijah se lahko strukture in objekti pojavijo na različnih lokacijah v sliki
  - težko ustrezno naučiti večplastni perceptron
  - potreba po prostorski invarianci izločanja značilnic



---

---

---

---

---

---

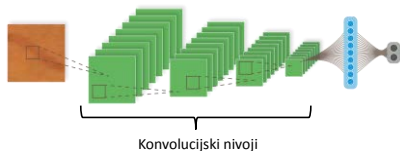
---

---

## Konvolucijske nevronske mreže

(ang. convolutional neural networks - CNN)

- **Konvolucijski nivo** izvaja konvolucijo s sliko tako, da uporablja majhna jedra
  - jedra niso predoločena, ampak se jih naučimo
  - zaporedno zlaganje konvolucijskih nivojev omogoča izločanje kompleksnejših značilnic



Konvolucijski nivoji

---

---

---

---

---

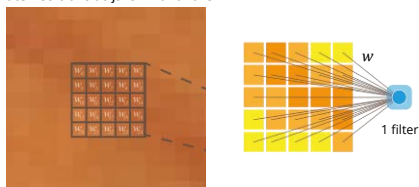
---

---

---

## Konvolucijski nivo

- Podoben večplastnemu perceptronu
  - vrednosti filtra so uteži  $w$
  - uteži je manj, ker je sprejemno polje lokalno in
  - uteži so translacijsko invariantne



---

---

---

---

---

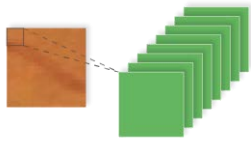
---

---

---

# Konvolucijski nivo

- Filter se premika preko celotne slike
  - kjer je veljavna konvolucija (ali pa razširimo sliko)
  - eden izmed parametrov je korak premika (ang. stride)




---

---

---

---

---

---

---

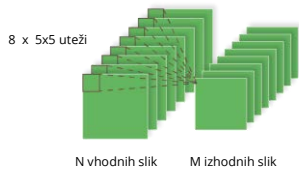
---

---

---

# Konvolucijski nivo

- Vhodnih slik (kanalov) je lahko več (večmodalne slike)
  - in jih preko nivojev kombiniramo v značilnice




---

---

---

---

---

---

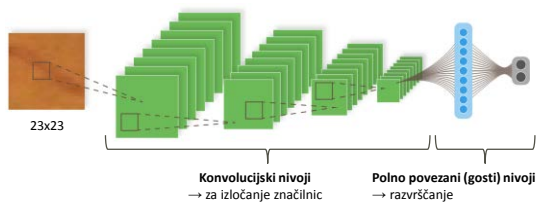
---

---

---

---

# Kombiniranje konvolucijskega nivoja in večplastnega perceptrona




---

---

---

---

---

---

---

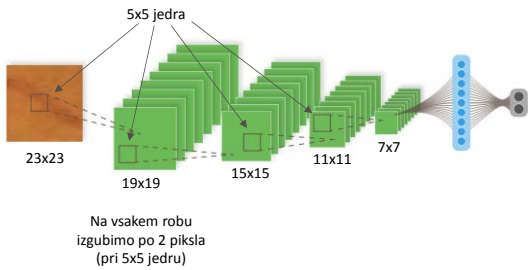
---

---

---

# Veljavnost konvolucije in velikosti polj značilnic

32



---

---

---

---

---

---

---

---

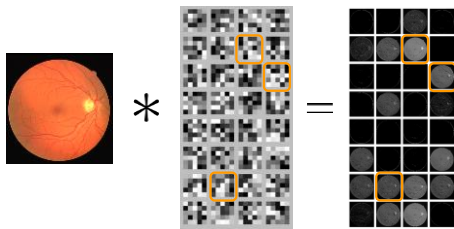
---

---

# Primeri izločenih značilnic

33

Kakšne filtre dobimo po učenju?



---

---

---

---

---

---

---

---

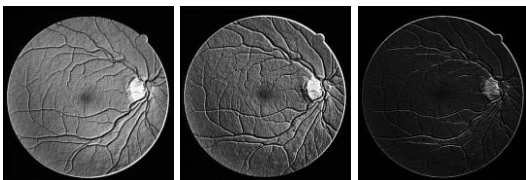
---

---

# Primeri izločenih značilnic

34

Kakšne odzive filtrov dobimo po učenju?



---

---

---

---

---

---

---

---

---

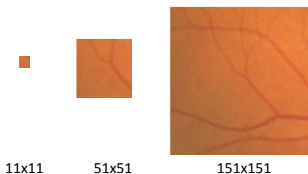
---

## Sprejemno polje

(ang. receptive field)

- Področje, ki ga mreža analizira za namen razvrščanja enega piksla/voksla

- želimo čim večje, zato da uporabimo čim več informacije
- z večjo globino mreže kodiramo bolj kompleksne značilnice



---

---

---

---

---

---

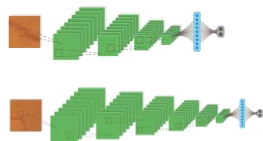
---

---

## Problemi in omejitve

- Veliko sprejemno polje in večja globina mreže pomenita mnogo večje število parametrov za učenje

- nevarnost nasičenja in manjša zmožnost posploševanja na nove vzorce
- moderne arhitekture uporabljajo pretežno majhna 3x3 jedra in večje globine



---

---

---

---

---

---

---

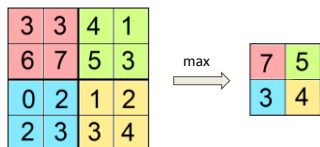
---

## Združevanje

(ang. pooling)

- Učinkovit način manjšanja števila parametrov je z združevanjem odzivov

- izračunamo neko statistiko na podoknih slike, npr. maksimum, povprečje in v naslednji nivo izvozimo le vrednost statistike



---

---

---

---

---

---

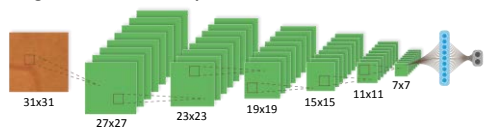
---

---

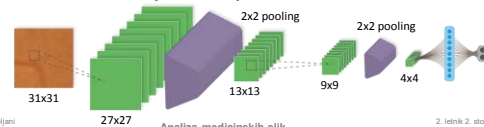
## Združevanje

(ang. pooling)

- **Originalna mreža: 8200 parametrov**



- **Mreža z združevanjem: 1800 parametrov**



---

---

---

---

---

---

---

---

## Združevanje

(ang. pooling)

- Predstavlja neko obliko translacijske invariance
  - majhni premiki strukture v sliki ne spremenijo odziva mreže
- **Zelo uporabno v primeru detekcije**
  - npr. kje je intrakranialna anevrizma?
- **Manj primerno v primeru razgradnje**
  - npr. za obrisovanje možganskih struktur
  - razlog: sosednji koščki slike dajo identične značilnice, kar pokvari meje struktur

---

---

---

---

---

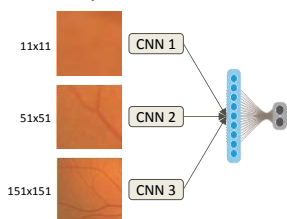
---

---

---

## Večnivojska analiza slike

- Mreže z različnimi velikostmi sprejemnih polj analizirajo sliko na različni skali – od lokalnih značilnosti (majhno s.p.) do prostorskih razmerij in konteksta



---

---

---

---

---

---

---

---



41

## V celoti konvolucijske mreže

(ang. fully convolutional networks)

izhod je slika

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

42

## U-net

izhod je slika

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

43

## Nadvzorčenje s konvolucijo

(ang. Upsampling, fractionally-strided convolution, deconvolution, transposed convolution)

- Poveča vzorčenje (velikost) izhodnega polja glede na vhodno polje

Konvolucija za nadvzorčenje:  
3x3 → 5x5 (korak 2)

Lahko tudi podvzorčenje:

Konvolucija za podvzorčenje:  
5x5 → 3x3 (korak 2)

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Deepmedic: razgradnja lezij

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## CNN: detekcija patologije

### ▪ Detekcija intrakranialnih anevrizem

**struktura mreže**

input	71x71
CNNV 16x16x3 ReLU	60x60x16
Batch Normalization	
CNNV 32x32x3 ReLU	34x34x32
Batch Normalization	
CNNV 32x32x3 ReLU	30x30x32
Batch Normalization	
CNNV 64x64x3 ReLU	16x16x64
Batch Normalization	
Average Pool 16x16	1x64
FC 7x7 ReLU	128
Dropout 0.5	
FC 2	2
Softmax output	

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Glavni izziv: učenje

- **Učenje** na delu učne množice (vzorci+referenčne oznake)
- **Validacija** na delu učne množice (za optimizacijo učenja)
- **Testiranje** na testni množici (vzorci+referenčne oznake, nikoli uporabljena za učenje ali validacijo)

- Pri medicinskih slikah loči množice na nivoju bolnikov!
  - ne na nivoju vokslov ali slik

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Glavni izziv: učenje

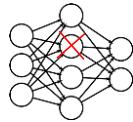
- Običajno malo vzorcev (slik) in preveč parametrov  $w$
- Rešitve:
  - več podatkov (augmentation→)
  - zmanjšanje parametrov (pooling)
  - regularizacija učenja (adaptivna učna konstanta  $\eta$ , [batch normalization, dropout])

$$x = \sum w_i a_i$$

$$\hat{x} = \frac{\hat{x} - \mu_B}{\sqrt{\sigma_B^2 + \epsilon}}$$

$$y = \gamma \hat{x} + \beta$$

$$a_{out} = f(y)$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Povzetek



- **Umetne nevronske mreže**
  - modelirajo biološke sisteme, kjer se nevroni medsebojno povezujejo s sinapsami in dendriti
  - osnovni gradniki so enote, uteži-povezave, in aktivacijska funkcija
  - večnivojske, izločanje značilnic je samodejno preko učenja povezav
- **Konvolucijske nevronske mreže**
  - povezave z vhodi (intenzitete slik) so prostorsko invariantne (konvolucija), izločanje značilnic preko učenja uteži v jedru
- **Učenje je zahtevno zaradi velikega števila parametrov**
  - zmanjšamo število parametrov (velikost jeder, pooling), povečamo učno množico (augmentation)
  - optimizacija je lokalna, zato je potrebno skrbno inicializirati parametre, učno konstanto in spremljati potek optimizacije

---

---

---

---

---

---

---

---

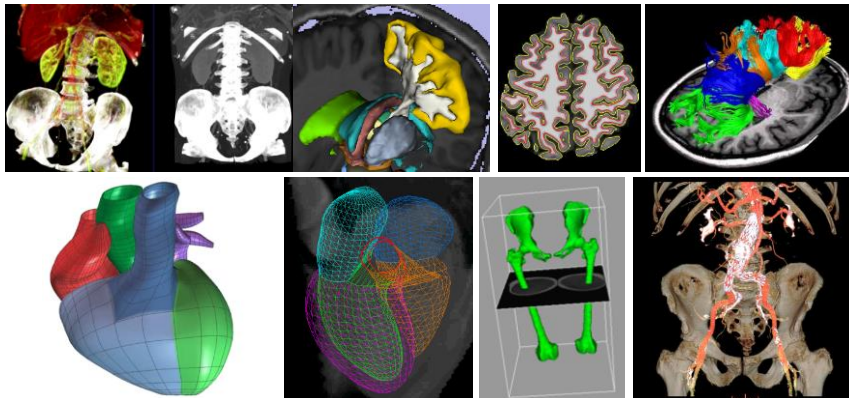
---

---



# Modeliranje pojavnosti

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
14.3. *Principal component analysis*  
str. 451-454  
11.5. *Active shape and active appearance models*  
str. 348-352

**Statistical Models of Appearance for Computer Vision**  
T.F. Cootes and C.J. Taylor, Report 2004  
[www.face-rec.org/algorithms/AAM/app\\_models.pdf](http://www.face-rec.org/algorithms/AAM/app_models.pdf)



---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Modeliranje pojavnosti: definicija problema
  - viri variabilnosti
  - uporaba modelov pojavnosti
- Delitve in lastnosti postopkov učenja pojavnosti
- Analiza glavnih komponent
  - razcep na singularne vrednosti (SVD)
- Učenje variabilnosti oblike in izgleda
  - ločeno izgled, ločeno oblika, oboje hkrati
- Primeri uporabe

---

---

---

---

---

---

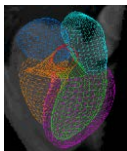
---

---

## Kaj je to model?

IZ SLOVARJA SLOVENSKEGA KNJIŽNEGA JEZIKA

- modél -a m (ê)
  1. predmet, izdelan za ponazoritev, prikaz načrtovanega ali obstoječega predmeta
  3. ustaljena oblika česa, po kateri se kaj dela; vzorec, oblika
  4. (industrijski) izdelek takih značilnih oblik ali lastnosti, da se po njih razlikuje od drugih istovrstnih izdelkov



---

---

---

---

---

---


---

---

# Modeliranje pojavnosti

**DEFINICIJA PROBLEMA**

- **Model pojavnosti opisuje variabilnost subjekta oz. subjektov zanimanja na zajetih slikah** in ga zgradimo na podlagi slik množice subjektov zajetih pod podobnimi pogoji, z njim pa lahko izboljšamo natančnost in zanesljivost postopkov razpoznavanja, detekcije, sledenja in analize teh subjektov.
- **Možni viri variabilnosti**
  - biološka variabilnost množice subjektov
  - sprememba položaja subjekta
  - različne nastavitve zajema slik
  - sprememba subjekta (staranje, patologija)
  - deformacija objekta oz. sprememba oblike




Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

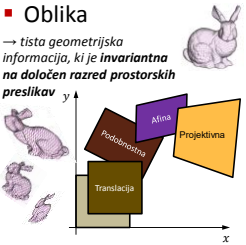
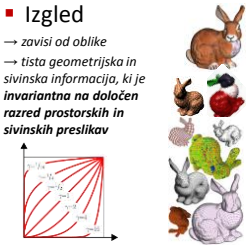
---

---

---

# Modeliranje pojavnosti

**DEFINICIJA PROBLEMA**

- **Osredotočimo se na neko specifično variabilnost**
  - kompenziramo znane oz. nekoristne vire variabilnosti
  - npr. odpravimo prostorska in sivinska neskladja (poravnava slik, kalibracija sivin)
- **Oblika**
  - tista geometrijska informacija, ki je **invariantna na določen razred prostorskih preslikav**
- **Izgled**
  - **zavisi od oblike**
  - tista geometrijska in sivinska informacija, ki je **invariantna na določen razred prostorskih in sivinskih preslikav**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---





---

---

---

# Viri variabilnosti

**TOGI OBJEKTI**

- **Pogledi objekta**
  - sprememba položaja objekta in/ali kamere
- **Odbojnost površine**
  - različni materiali in barve ali staranje
- **Osvetlitev**
  - sprememba jakosti in/ali smeri osvetlitve
- **Sprememba parametrov zajema slik**
  - občutljivost detektorja, zaslonka

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Viri variabilnosti

## NETOGI OBJEKTI

- Sprememba oz. deformacija oblike**  
→ brez informacije o teksturi
- Sprememba oblike in izgleda**  
→ tekstura se spreminja zaradi spr. oblike
- Sprememba oblike, izgleda in teksture**

-20 kg -20 cm    -40 kg    -20 kg original    +20 kg    +40 kg    +20 kg    +20 cm  
 -20 kg    -20 cm  
 -20 kg    -20 cm    -40 kg    -20 kg    original    +20 kg    +40 kg    +20 kg    +20 cm

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika    2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Uporaba modelov pojavnosti

## V BIOMEDICINI

- Proučevanje variabilnosti**  
→ variabilnost oblike anatomskih struktur (npr. vretenc)
- Razgradnja slik**  
→ učenje pojavnosti iz že razgrajenih slik in uporaba modela na drugih slikah

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika    2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Uporaba modelov pojavnosti

## V VARNOSTNIH SISTEMIH, AVTIH, FOTOAPARATIH

- Detekcija in razpoznavanje objektov zanimanja**  
(ang. object detection and recognition)  
→ detekcija: črke in številke, prstni odtis, obrazi (kje se nahaja v sliki?)  
→ razpoznavanje: identifikacija oseb, kategorizacija objektov, razumevanje prizora, samodejno opisovanje slik, visokonivojska podobnost med slikami (lastnost?)

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika    2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---





14

# Modeliranje pojavnosti

UČENJE NA PODLAGI PODPROSTOROV

▪ Slike ali oblike predstavimo kot vektorje v  $N$  - razsežnem vektorskem prostoru ( $N = X \times Y$ )

UČNE SLIKE → v obliki vektorjev      BAZNI VEKTORJI      PREDSTAVITEV SLIK OZ. OBLIK

Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      2. letnik 2. stopnje  
 Fakulteta za elektrotehniko      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

15

# Modeliranje pojavnosti

UČENJE NA PODLAGI PODPROSTOROV

▪ Lastnosti postopkov učenja predstavitve slik oz. oblik:

- optimalna rekonstrukcija → **PCA** (principal component analysis)
- optimalno ločevanje → **LDA** (linear discriminant analysis)
- optimalna korelacija → **CCA** (canonical correlation analysis)
- neodvisni faktorji → **ICA** (independent component analysis)
- nenegativni faktorji → **NMF** (non-negative matrix factorization)
- nelinearne razširitve → **kernel methods**

▪ Opis slike oz. oblike z linearno kombinacijo baznih vektorjev  $u$  in linearnih koeficientov  $q$

Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      2. letnik 2. stopnje  
 Fakulteta za elektrotehniko      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

16

# Modeliranje pojavnosti

UČENJE NA PODLAGI PODPROSTOROV

▪ Za učne slike, ki predstavljajo točke v  $N$ -dimenzionalnem prostoru poišči **nižje dimenzionalni prostor**, v katerega se te točke preslikajo

→ nižje dimenzionalni prostor z **baznimi vektorji**

Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      2. letnik 2. stopnje  
 Fakulteta za elektrotehniko      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

17

## Analiza glavnih komponent

PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- Za dane točke  $\{x_1, x_2, \dots, x_K\}, x_i \in R^N$
- Iščemo linearno preslikavo oz. linearno kombinacijo ortogonalnih baznih vektorjev  $u$

→ aproksimiramo vhodni vzorec z  $M \ll N$  baznimi vektorji  $u$  in linearnimi koeficienti  $q \rightarrow x \approx U \cdot q$

→ katera projekcija minimizira napako rekonstrukcije  $\rightarrow E^2 = \sum_i \|x_i - Uq\|^2$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

18

## Analiza glavnih komponent

PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- Za dane točke  $\{x_1, x_2, \dots, x_K\}, x_i \in R^N$
- Usredišči točke

$$\mu = \frac{1}{N} \sum_i x_i$$

$$A = [x_1 - \mu, x_2 - \mu, \dots, x_N - \mu], x_i \in R^N$$

- Izračunaj kovariančno matriko  $\rightarrow C = A \cdot A^T$
- in njene lastne vektorje  $u_m$  in lastne vrednosti  $\lambda_m$   $\rightarrow C u_m = \lambda_m u_m$
- Lastni vektorji predstavljajo ortogonalno bazo  $\rightarrow$  za ortogonalne bazne vektorje velja  $u_i^T u_j = 0$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

19

## Razcep na singularne vrednosti

SINGULAR VALUE DECOMPOSITION

- SVD: Če je  $A$  realna  $M \times N$  matrika, potem obstajata ortogonalni matriki  $U (M \times M)$  in  $V (N \times N)$  tako, da velja

$$\rightarrow U^T A V = \Sigma = \text{diag}(\sigma_1, \dots, \sigma_p), p = \min\{M, N\}$$

$A$ 
 $=$ 
 $U$ 
 $\Sigma$ 
 $V^T$

- Singularne vrednosti  $\sigma_p$ : nenegativni kvadratni koreni lastnih vrednosti kovariančne matrike  $AA^T$
- $AA^T$  je simetrična realna matrika  $\rightarrow$  vse lastne in singularne vrednosti so realne in nenegativne
- Singularne vrednosti  $\sigma_p$  so urejene po velikosti od največje do najmanjše

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## SVD za analizo glavnih komponent

### PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- SVD lahko učinkovito izračunamo bazne vektorje  $u$

$$\rightarrow AA^T = (U\Sigma V^T)(U\Sigma V^T)^T = U\Sigma V^T V \Sigma U^T = U\Sigma^2 U^{-1}$$

$$\rightarrow (AA^T)U = U\Sigma^2$$

$$\rightarrow (AA^T)u = u \lambda$$

- Matrika  $U$  torej predstavlja lastne oz. bazne vektorje PCA
- Pomembna lastnost:** razdalja v lastnem podprostoru  $x \approx U \cdot q$  je korelirana z razdaljo v originalnem prostoru slik  $x$

$$\rightarrow \|x_i - x_j\| \approx \|q_i - q_j\|$$

---

---

---

---

---

---

---

---

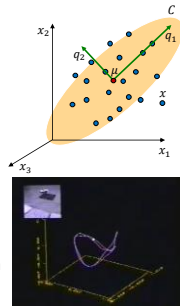
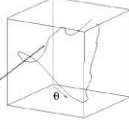
---

---

## Analiza glavnih komponent

### PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- PCA minimizira napako rekonstrukcije  $E^2$
- PCA maksimizira varianco projekcij
- Ne upošteva informacije o razredih zato je diskriminacija slabša



- objekte predstavimo v  $M$ -dimenzionalnem podprostoru
- parametrični podprostor kodira orientacijo, položaj in osvetlitev objekta, zato ga uporabimo za razpoznavanje

---

---

---

---

---

---

---

---

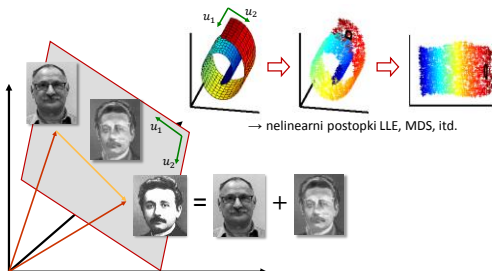
---

---

## Analiza glavnih komponent

### PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- Problemi s PCA: podprostor ni ravnina ampak **ukrivljena ploskev**




---

---

---

---

---

---

---

---

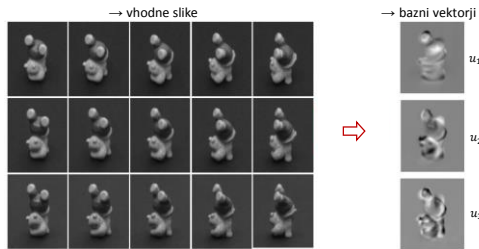
---

---

# Analiza glavnih komponent

PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

- Primer baznih vektorjev oz. slik




---

---

---

---

---

---

---

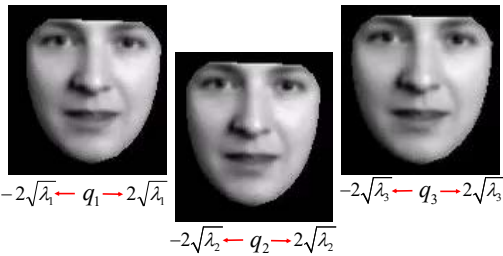
---

---

---

# Analiza variabilnosti izgleda

- Spreminjamo linearne koeficiente  $q_1, q_2, q_3$   
 → ki ustrezajo baznim vektorjem  $u_1, u_2, u_3$  s tremi največjimi lastnimi vrednostmi  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$




---

---

---

---

---

---

---

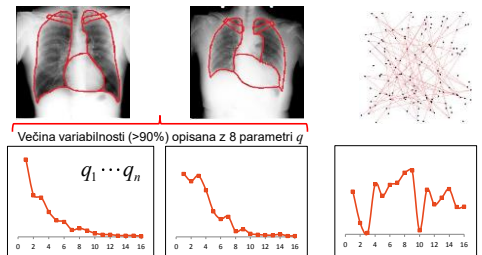
---

---

---

# Pomen linearnih koeficientov $q$

- Primer opisa razgradnje oblike rentgenskih slik pljuč z modelom pojavnosti




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

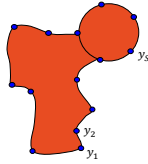
## Modeliranje oblike



- Obliko lahko predstavimo z nizom/vektorjem točk  
→ točke na površini oblike, anatomsko značilne točke (*ang. landmark points*), matematične (ukrivljenost)
- Za dane točke  $\{y_1, y_2, \dots, y_S\}, y_i \in R^d$  ustvarimo vektor oblike

$$x = [y_1^T, y_2^T, \dots, y_S^T], x \in R^{S \cdot d}$$

- Obliko modeliramo iz nabora večih vektorjev oblike  $x_1, \dots, x_K$




---

---

---

---

---

---

---

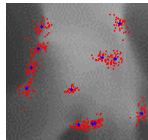
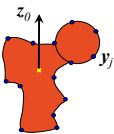
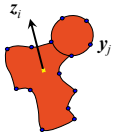
---

## Modeliranje oblike



- Poravnava učnih oblik na referenčno  
→ iterativni postopek (*ang. Procrustes analysis*)  
→ iskanje sovpadajočih oz. korespondenčnih parov točk (ICP, RANSAC, EM)  
→ minimiziramo srednjo kvadratno napako

$$E = \sum_i |T_{SH}(y_i) - y_i'|^2$$



$$x_i = [y_1^T, y_2^T, \dots, y_S^T]^T$$

→ poravnana oblika  $x_i'$

→ realna kolčna glavica

---

---

---

---

---

---

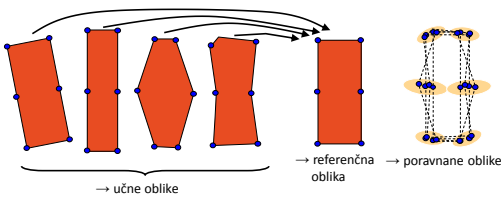
---

---

## Modeliranje oblike



- Poravnava učnih oblik na referenčno obliko




---

---

---

---

---

---

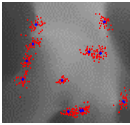
---

---

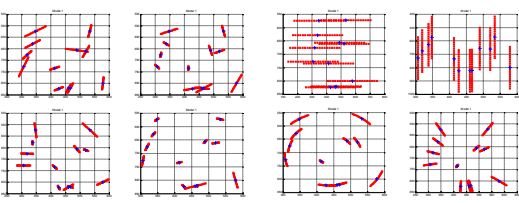
29

## Modeliranje oblike

- Primer variabilnosti točk kolčne glavice



→ Parametri oblike      → Parametri poze



Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

Fakulteta za elektrotehniko      2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---

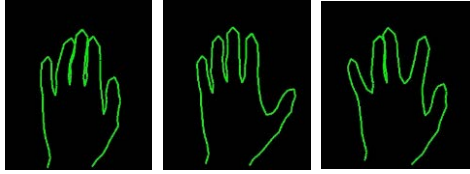
30

## Analiza variabilnosti oblike

- Spreminjamo linearne koeficiente  $q_1, q_2, q_3$ 
  - ki ustrezajo baznim vektorjem s tremi največjimi lastnimi vrednostmi  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$



→ prva komponenta      → druga komponenta      → tretja komponenta



Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

Fakulteta za elektrotehniko      2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---


---

---


31

## Analiza variabilnosti vretenc


povprečje



$q_1$



$q_2$



Univerza v Ljubljani      Analiza medicinskih slik      Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

Fakulteta za elektrotehniko      2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

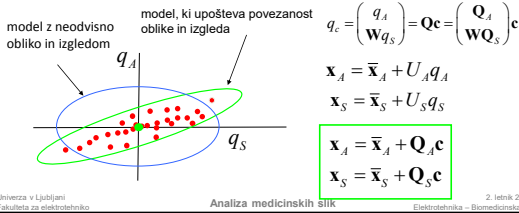
---

---

---

## Modeliranje oblike in izgleda

- Za vsako sliko v učni množici poiščemo model izgleda in oblike z linearnimi koeficienti  $q_A$  in  $q_S$
- Ustvarimo nov vektor  $q_{AS} = [q_A^T, Wq_S^T]^T$  in naredimo PCA  
→ dobimo bolj zgoščen opis oblike in izgleda




---

---

---

---

---

---

---

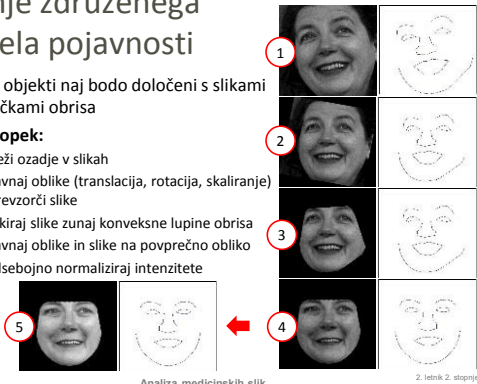
---

---

---

## Učenje združenega modela pojavnosti

- Učni objekti naj bodo določeni s slikami in točkami obrisa
- **Postopek:**
  1. Obreži ozadje v slikah
  2. Poravnaj oblike (translacija, rotacija, skaliranje) in prevzorči slike
  3. Maskiraj slike zunaj konveksne lupine obrisa
  4. Poravnaj oblike in slike na povprečno obliko
  5. Medsebojno normaliziraj intenzitete




---

---

---

---

---

---

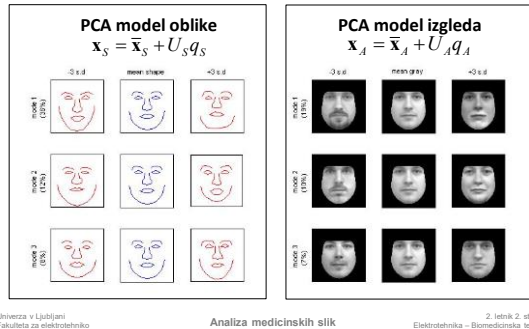
---

---

---

---

## Združen model pojavnosti




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Modeliranje oblike in izgleda

- Vpliv koeficientov  $q_2$  in  $c_1$



$$-2\sqrt{\lambda_2} \leftarrow q_2 \rightarrow 2\sqrt{\lambda_2}$$

$$-2\sqrt{\lambda_1} \leftarrow c_1 \rightarrow 2\sqrt{\lambda_1}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

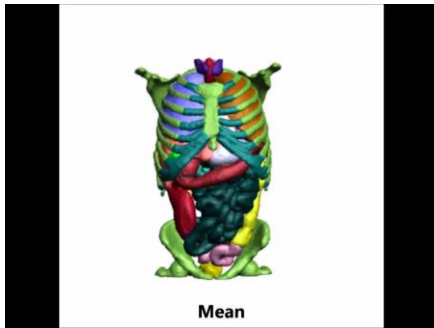
---

---

---

---

# Analiza variabilnosti povezanih struktur




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Razgradnja slike medenice




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

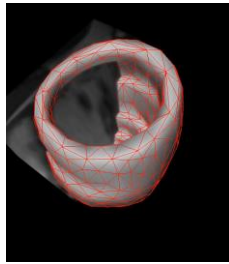
---

---



# Modeliranje spreminjanja oblike

- Razgradnja srčne mišice
  - uporabno za diagnostiko
  - potrebno prilaganje modela




---

---

---

---

---

---

---

---

# Povzetek



- Model pojavnosti na zgoščen način opisuje čim več variabilnosti oblike in/ali izgleda subjekta oz. subjektov zanimanja
  - zgradimo ga na podlagi analize množice slik
- Slike ustrezno predobdelamo tako, da kompenziramo znano variabilnost oblike ali izgleda
  - potrebna predhodna poravnava slik in kalibracija/preslikovanje sivin
- **Izbira načina modeliranja pojavnosti zavisi od namena uporabe**
  - optimalna rekonstrukcija (PCA – analiza glavnih komponent), optimalno ločevanje (LDA), optimalna korelacija (CCA), neodvisni faktorji (ICA),...
- Modeli pojavnosti imajo več področij uporabe
  - proučevanje variabilnosti (normalna biološka variabilnost, npr. kostnih struktur)
  - razpoznavanje anatomskih struktur in sledenje gibajočim strukturam (npr. srce)
  - izboljšanje zanesljivosti razgradnje struktur z upoštevanjem biološke variabilnosti

---

---

---

---

---

---

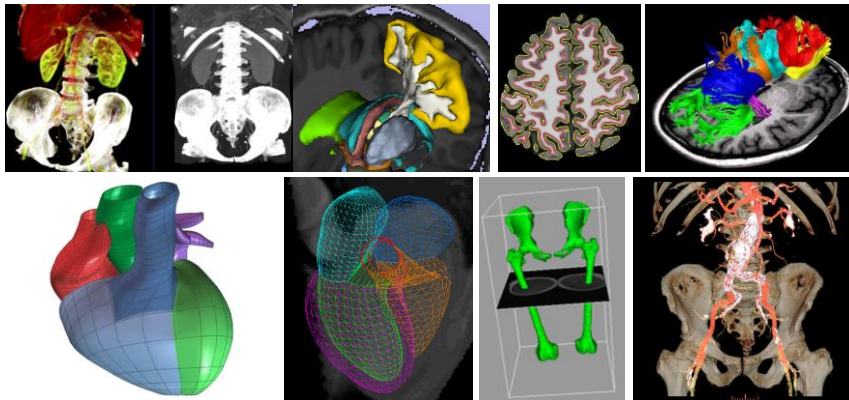
---

---



# Razgradnja z modeli

## Analiza medicinskih slik



# Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
 Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
 11. *Detection and Segmentation by Shape and Appearance*  
 str. 333-378

**Statistical Models of Appearance for Computer Vision**  
 T.F. Cootes and C.J. Taylor, Report 2004  
[www.face-rec.org/algor/ihms/AAM/app\\_models.pdf](http://www.face-rec.org/algor/ihms/AAM/app_models.pdf)




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Vsebina

- **Modeli oblike**
  - Vrste modelov in strategija razgradnje
- **Statistični modeli**
  - Aktivni modeli oblike in izgleda
- **Deformabilni modeli**
  - Parametrični in geometrijski
  - Primer razgradnje vretenca in pedikla s superkvadrki
- **Fizikalni modeli**
  - modeli utež-vzmet, modeli s končnimi elementi

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Razvrstitev postopkov (glede na način delovanja razgradnje)

 Generacija	<b>3.</b> Znanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modeli oblik</li> <li>• Modeli pojavnosti</li> <li>• Na osnovi pravil</li> <li>• Povezane površine</li> <li>• Deformabilni organizmi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Na osnovi atlasov</li> <li>• Na osnovi pravil</li> <li>• Strojno učenje</li> </ul>
	<b>2.</b> Optimizacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deformabilni modeli</li> <li>• Tikanje grafov</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalne poti</li> <li>• Sledenje tarče</li> <li>• Izkanje grafov</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Statistično razpoznavanje vzorcev</li> <li>• Rojenje c-tih povprečij</li> <li>• Nevronske mreže</li> <li>• Večresolucijski postopki</li> </ul>
	<b>1.</b> Ad-hoc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/ združevanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> <li>• Rast področja</li> <li>• Ločevanje/ združevanje področij</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upragovanje (intenzitet)</li> </ul>
		Način delovanja: <b>Lastnosti področja</b>	Način delovanja: <b>Sledenje meje</b>	Način delovanja: <b>Razvrstitev pikslov</b>

---

---

---

---

---

---

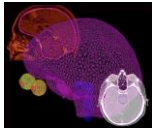
---

---

---

---

## Razgradnja z modeli



### Model

- Opisuje attribute objektov zanimanja
- Naprimer obliko in izgled (pojavnost)
- Zgradimo ga iz množice učnih slik in oblik

### Prileganje

- **Zunanja energija:** iščemo pripadajoče pare točk, prekrivajočo slikovno informacijo
- **Notranja energija:** regulariziramo s prostostnimi stopnjami, možnimi deformacijami modela
- Optimiziramo mero kakovosti prileganja (ang. quality-of-fit; QoF)

### Razgradnja

- Model z optimalnimi parametri določa razgradnjo oblike in/ali slike
- Poleg razgradnje tudi detektiramo objekte v sliki

---

---

---

---

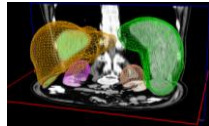
---

---

---

---

## Razgradnja z modeli



### ▪ Katere modele že poznate?

- PCA, predloge (atlase), parametrične krivulje, FEM?

### ▪ Prileganje deformira model z minimizacijo energije

$$E = E_{ext} + \alpha E_{int}$$

- **zunanja energija**  $E_{ext}$  oz. kriterij skladnosti meri stopnjo skladnosti modela s sliko – odstopanje med trenutnim modelom in dano sliko
- **notranja energija**  $E_{int}$  oz. kriterij deformacije meri stopnjo deformacije modela – odstopanje trenutnega modela od referenčne, nedeformirane konfiguracije modela

---

---

---

---

---

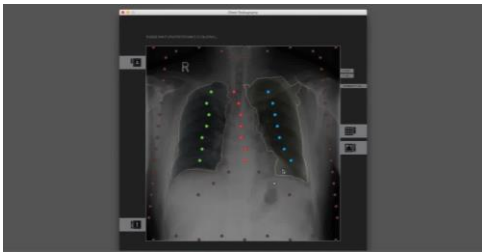
---

---

---

## Motivacija razgradnje z modeli

- Ali intenziteta nosi zadostno informacijo za razgradnjo medicinskih slik?



---

---

---

---

---

---

---

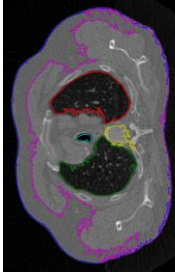
---

## Primer razgradnje pljučnih kril v CT

### Ali intenziteta nosi zadostno informacijo za razgradnjo medicinskih slik?

- Poleg dejstva, da so pljučna krila na CT sliki temnejša od okolice, katero informacijo lahko še uporabimo?
- Človek tudi brez poznavanja dejanskih intenzitet in izločanja robov lahko prepozna pljučna krila. Kako bi to sposobnost „vgradili“ v računalniški algoritem?

OBLIKA?



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

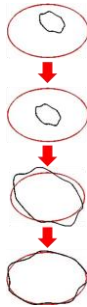
## Pojmovanje oblike objekta

### Definicije „oblike“

- Zgradba objekta ali njegove zunanje meje, obrisa ali zunanje površine
- Vse geometrijske lastnosti objekta, potem ko izločimo variabilnost poze (translacija, rotacija, skaliranje)

### Podobnost oblike med dvema objektoma

- Kdaj imata dva objekta podobno obliko?
- Kako lahko merimo stopnjo podobnosti?
- Lahko avtomatsko ustvarimo nove različice oblike objekta?



---

---

---

---

---

---

---

---

---

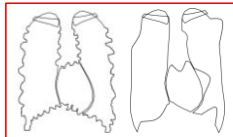
---

## Podobnost med oblikami

OBLIKI NISTA PODOBNI

### Ni enostavno določljiva kot

- razdalja med mejami objektov
- število oglišč
- meritve kotov in vdolbin



OBLIKE SO MEDSEBOJNO PODOBNE



---

---

---

---

---

---

---

---

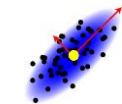
---

---

## Razgradnja s statističnimi modeli

### Vsebujejo predznanje o problemu

- variabilnost oblike
- variabilnost izgleda (intenzitet)
- ali celo oboje



model izgleda:

$$\mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + U_A q_A$$

model oblike:

$$\mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + U_S q_S$$

združen model:

$$q_c = \begin{pmatrix} q_A \\ q_S \end{pmatrix} = Qc = \begin{pmatrix} Q_A \\ WQ_S \end{pmatrix} c \rightarrow \begin{cases} \mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + Q_A c \\ \mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + Q_S c \end{cases}$$

Bazne vektorje  $U_A, U_S$  dobimo z modeliranjem, npr. PCA.




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Aktivni modeli oblike

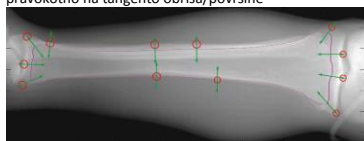
ACTIVE SHAPE MODELS (ASM)

model oblike:

$$\mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + U_S q_S$$

### Iterativni postopek prilaganja modela:

1. Inicializiraj povprečni model oblike blizu dejanskega položaja tarče v novi sliki
2. Za vsako točko  $\mathbf{x}_p$  na objektu, išči nov položaj  $\mathbf{x}_{p'}$  v smeri pravokotno na tangento obrisa/površine



3. Glede na nove položaje točk  $\mathbf{x}_{p'}$ , določi optimalne linearne koeficiente modela z reševanjem  $q_i^{t+1} = U_S^T (\mathbf{x}_{p'} - \bar{\mathbf{x}}_S)$
4. Ponovljaj koraka 2.-3. do konvergence

---

---

---

---

---

---

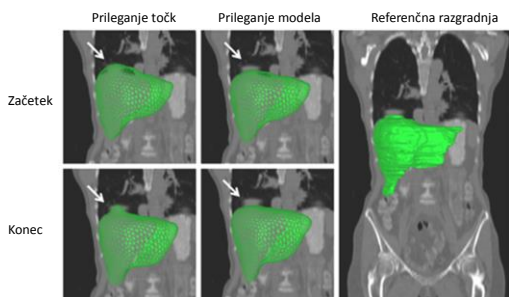
---

---

---

---

## Primer razgradnje jeter




---

---

---

---

---

---

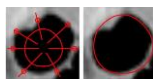
---

---

---

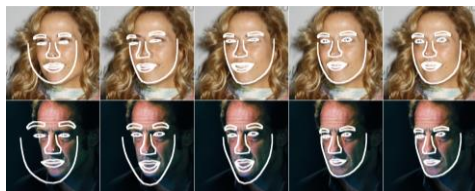
---

## Aktivni modeli oblike



▪ Končni rezultat je optimalna razgradnja tarče v novi sliki na podlagi prvih  $t$  lastnih vektorjev modela oblike  $U_S(t) = [u_1, \dots, u_t]$

- Povečevanje  $t$  bo izboljšalo natančnost razgradnje (**kakovost**)
- Zmanjševanje  $t$  bo izboljšalo konvergenco postopka (**zanesljivost**)



---

---

---

---

---

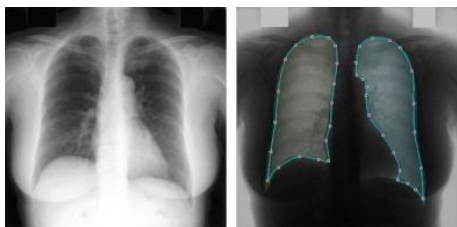
---

---

---

## Aktivni modeli oblike

▪ Razgradnjo oz. obris tarče dobimo tako, da povežemo točke modela v obris (2D) ali površino (3D)



---

---

---

---

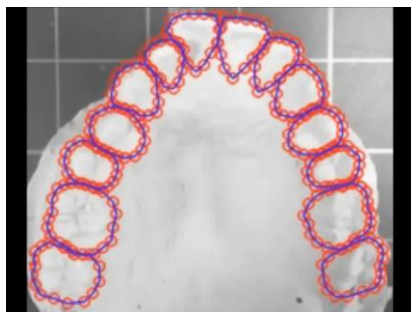
---

---

---

---

## Primer razgradnje zobnega odlitka



---

---

---

---

---

---

---

---

# Aktivni modeli pojavnosti

ACTIVE APPEARANCE MODELS (AAM)

- S PCA lahko modeliramo hkrati obliko in izgled

zdrujen model:

$$q_c = \begin{pmatrix} q_A \\ q_S \end{pmatrix} = Qc = \begin{pmatrix} Q_A \\ WQ_S \end{pmatrix} c \Rightarrow \begin{cases} \mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + Q_A c \\ \mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + Q_S c \end{cases}$$

- Kako prilegati obliko in izgled hkrati?
  - OBLIKA:** različne oblike opisane z enakim številom parametrov (koordinate točk), z relativno malo parametri, enostavno iskanje pripadajočih točk med oblikama, enostaven izračun povprečne oblike in PCA
  - IZGLEDE (INTENZITETA):** vsak objekt je opisan z različnim številom pikselov oz. vokslov (>100.000 za 2D in >1mil za 3D slike), iskanje pripadajočih parov intenzitet ni enostavno



# Zdrujen model pojavnosti



model oblike:  
 $\mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + U_S q_S$

zdrujen model:

$$\begin{cases} \mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + Q_A c \\ \mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + Q_S c \end{cases}$$



model izgleda:  
 $\mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + U_A q_A$



# Prileganje aktivnega modela pojavnosti

- Postopek prileganja združenega modela:

- Naj bo kriterij ujemanja med trenutnim modelom izgleda  $\mathbf{x}_A^i$  v iteraciji  $i$  in sliko tarče  $\mathbf{x}$  razlika

$$\delta \mathbf{x}_A^i = \mathbf{x} - \mathbf{x}_A^i$$

- Naučimo regresijsko matriko  $A$  z naključnimi spremembami modela PCA (**učna faza**)

$$\left. \begin{aligned} \mathbf{x}_A = \bar{\mathbf{x}}_A + Q_A c \\ \mathbf{x}_S = \bar{\mathbf{x}}_S + Q_S c \end{aligned} \right\} [\delta \mathbf{c}_1, \dots, \delta \mathbf{c}_n] = A \cdot [\delta \mathbf{x}_{A,1}, \dots, \delta \mathbf{x}_{A,n}]$$

- Uporabimo regresijski model, da določimo spremembe parametrov modela (**prileganje**)

$$\delta c = A \delta \mathbf{x}_A^i$$





## Primer prilaganja aktivnega modela pojavnosti

### Prilaganje modela obraza



začetni model



končni model

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer prilaganja aktivnega modela pojavnosti

### Prilaganje modela obraza (video)



---

---

---

---

---

---

---

---

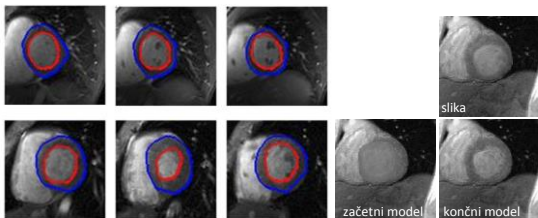
---

---

## Primer prilaganja aktivnega modela pojavnosti

### Prilaganje oblike na srčno mišico

### Prilaganje intenzitet na srčno mišico



---

---

---

---

---

---

---

---

---

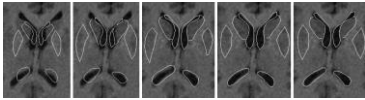
---

## Modeli oblike (ASM) in modeli pojavnosti (AAM)

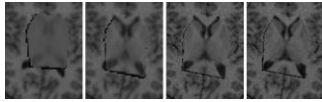
23

- Prednosti modelov oblike
  - Zelo zanesljiva in robustna razgradnja medicinskih slik
  - Računsko bolj učinkoviti, manj spominsko zahtevni
  - Lahko jih kombiniramo z detektorji oslonilnih točk

ASM



AAM




---

---

---

---

---

---

---

---

## Modeli oblike (ASM) in modeli pojavnosti (AAM)

24

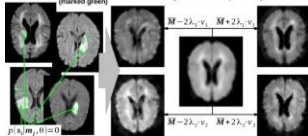
- Prednosti modelov pojavnosti
  - upoštevajo tudi slikovno informacijo
  - uporabni v posebnih primerih

Polnjenje slike (normalno - patološko)

Povprečni izgled (atlas)

Trainings data with pathologies (marked green)

Resulting model of healthy brain regions




---

---

---

---

---

---

---

---

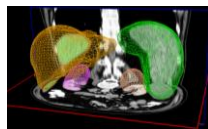
## Deformabilni modeli

25

- Modeli krivulj ali ploskev
- Deformirajo se pod vplivom sil

$$E = E_{ext} + \alpha E_{int}$$

- Ločimo:
  - Parametrične modele → podani eksplicitno
  - Geometrične modele → podani implicitno




---

---

---

---

---

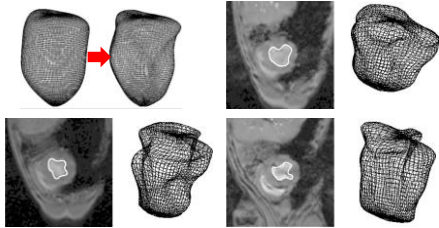
---

---

---

# Eksplisitivni parametrični modeli

- Oblika je definirana z naborom baznih funkcij
  - **Fourierjeva vrsta:**  $\cos(\mu), \sin(\mu), \cos(\nu), \sin(\nu), \cos(\mu)\sin(\nu), \dots$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Implicitni parametrični modeli

- Implicitni model je matematična funkcija oblike  $m(\mathbf{x}) = 0$ 
  - običajno za opis obrisa/površine objekta
- Superkvadrčki
  - družina geometrijskih oblik z enačbami podobnimi elipsoidom in kvadratom (a členi imajo poljubno potenco)
  - vključujejo mnogo oblik (kocke, oktaedri, valji, kare, vretena)
  - imajo bodisi zaobljene ali ostre robove
  - uporabljajo se za modeliranje v računalniški grafiki




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Implicitno podan superkvadrk

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x}{a_1} \right)^{\frac{2}{\epsilon_1}} + \left( \frac{y}{a_2} \right)^{\frac{2}{\epsilon_2}} + \left( \frac{z}{a_3} \right)^{\frac{2}{\epsilon_3}}$$

- $\mathbf{x} = (x, y, z) \in R^3$  → točka v kartezicnem koordinatnem sistemu
- $a_1, a_2, a_3$  → velikost superkvadrka v x, y in z smeri
- $\epsilon_1$  → oblika superkvadrka v x, y ravnini
- $\epsilon_2$  → oblika superkvadrka v ravnini, ki je prevokotna na x, y ravnino

$F(\mathbf{x}) < 1$  → točka x leži znotraj superkvadrka  
 $F(\mathbf{x}) > 1$  → točka x leži izven superkvadrka  
 $F(\mathbf{x}) = 1$  → točka x leži na površini superkvadrka

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Implicitno podan superkvadrik

	$\epsilon_1 = 0.1$	$\epsilon_1 = 1.0$	$\epsilon_1 = 2.0$	$\epsilon_1 = 2.5$
$\epsilon_2 = 0.1$				
$\epsilon_2 = 1.0$				
$\epsilon_2 = 2.0$				
$\epsilon_2 = 2.5$				

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Implicitno podan superkvadrik

■ Cilindrični valj

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x}{a_1} \right)^{\frac{2}{\epsilon_1}} + \left( \frac{y}{a_2} \right)^{\frac{2}{\epsilon_2}} + \left( \frac{z}{a_3} \right)^{\frac{2}{\epsilon_3}}$$

$a_1 = a_2 = r \rightarrow$  radij cilindričnega valja  
 $a_3 = h/2 \rightarrow$  polovica visine cilindričnega valja  
 $\epsilon_1 = \epsilon_2 = 1$

→ poenostavitev enačbe

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + y^2}{r^2} \right)^{\frac{1}{\epsilon_1}} + \left( \frac{z}{h/2} \right)^{\frac{2}{\epsilon_3}}$$

$\epsilon_1 = 1.0$

$\epsilon_2 = 0.1$

$\epsilon_2 = 1.0$

$\epsilon_2 = 2.0$

$\epsilon_2 = 2.5$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### Implicitno podan superkvadrik

■ Eliptični valj?

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + y^2}{r^2} \right)^{\frac{1}{\epsilon_1}} + \left( \frac{z}{h/2} \right)^{\frac{2}{\epsilon_3}}$$

→ radij  $r$  zavisi od kota  $\theta$

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + y^2}{r(\theta)^2} \right)^{\frac{1}{\epsilon_1}} + \left( \frac{z}{h/2} \right)^{\frac{2}{\epsilon_3}}$$

$x = r(\theta) \cos \theta$   
 $y = r(\theta) \sin \theta$   
 $x = r(\theta) \cos \Theta$   
 $y = r(\theta) \sin \Theta$   
 $\Theta = \arctan \frac{y}{x}$   
 $r(\theta) = ?$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Implicitno podan superkvadrik

- Eliptični valj?

$$F(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + y^2}{r(\Theta)^2} \right)^{\frac{1}{n}} + \left( \frac{z}{h/2} \right)^{\frac{2}{n}}$$

→ določimo  $r(\theta)$

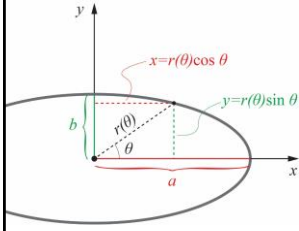
$$\frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1 \quad \frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} = 1 / . a^2 b^2$$

$$x^2 b^2 + y^2 a^2 = a^2 b^2$$

$$b^2 r(\Theta)^2 \cos^2 \Theta + a^2 r(\Theta)^2 \sin^2 \Theta = a^2 b^2$$

$$r(\Theta)^2 = \frac{a^2 b^2}{a^2 \sin^2 \Theta + b^2 \cos^2 \Theta}$$

$$r(\Theta) = \frac{ab}{\sqrt{(a \sin \Theta)^2 + (b \cos \Theta)^2}}$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

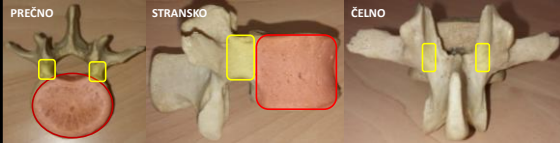
---

---

---

# Primer: modeliranje vretenca

- Ločeno modeliramo:
  - telo vretenca (rdeče ↓)
  - levi in desni pedikel (rumeno ↓)



- **Namen:** računalniško podprto načrtovanje trajektorije pedikularnega vijaka

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

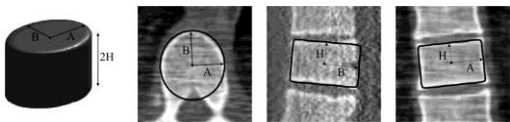
---

# Primer: modeliranje vretenca

- **Telo vretenca:** eliptični valj

$$V_{vir}(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + y^2}{R_v(\Theta)^2} \right)^{\frac{1}{n}} + \left( \frac{z}{H_v} \right)^{\frac{2}{n}} \quad r_v(\Theta) = \frac{A_v B_v}{\sqrt{(A_v \sin \Theta)^2 + (B_v \cos \Theta)^2}}$$

- $A_v$  → velika polos eliptičnega valja
- $B_v$  → mala polos eliptičnega valja
- $H_v$  → polovica visine eliptičnega valja




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

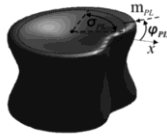
---

---

## Primer: modeliranje vretenca

### Telo vretenca:

- odstopanje v smeri levega in desnega pedikla
- deviacijo modeliramo z Gaussovo funkcijo

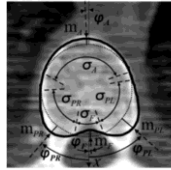


$$R_g(\Theta) = R_0(\Theta) \left( 1 + \sum_{j \in \{r, f, a\}} m_j e^{-\frac{(\theta - \phi_j)^2}{2\sigma_j^2}} \right)$$

$m_j \rightarrow$  magnituda Gaussove funkcije

$\sigma_j \rightarrow$  standardna deviacija Gaussove funkcije

$\phi_j \rightarrow$  središče Gaussove funkcije




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: modeliranje vretenca

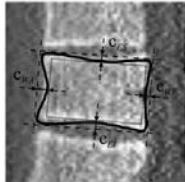
### Telo vretenca:

- konkavnost sten na mestu vretenčnega kanala ter sprednjega dela vretenca

$$R_z(z, \Theta) = R_g(\Theta) \left( 1 - \cos\left(\frac{\pi z}{H}\right) \right) \cdot \left( c_{wa} \Pi\left(\frac{3\pi}{4}, \varphi_a\right) + c_{wf} \Pi\left(\frac{\pi}{4}, \varphi_f\right) \right)$$

$c_{wa}, c_{wf} \rightarrow$  amplituda konkavnosti

$\varphi_a, \varphi_f \rightarrow$  središče konkavnosti




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

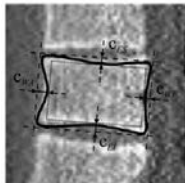
## Primer: modeliranje vretenca

### Telo vretenca:

- konkavnost krovnih plošč

$$H_x(z, \Theta) = H_1 \left( 1 - c_e \cos\left(\frac{\pi \sqrt{x^2 + y^2}}{R(z, \Theta)}\right) \right) \quad c_e = \begin{cases} c_{es} & ; z \geq 0 \\ c_{ef} & ; z < 0 \end{cases}$$

$c_{es}, c_{ef} \rightarrow$  amplituda konkavnosti




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: modeliranje vretenca

### Telo vretenca:

- naklon krovnih plošč

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x + (b_r - b_r) \cos \Psi_e \\ y + (b_r - b_r) \sin \Psi_e \\ z + (S_e^{-1} - b_r) \sin(z S_e^{-1}) \end{pmatrix} \quad b_r = \sqrt{x^2 + y^2} \cos(\Psi_e - \Theta) \\ b_r = S_e^{-1} - (S_e^{-1} - b_r) \cos(z S_e^{-1})$$

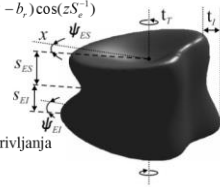
$$\Psi_e = \begin{cases} \Psi_{es} & ; z \geq 0 \\ \Psi_{ei} & ; z < 0 \end{cases} \quad S_e = \begin{cases} S_{es} & ; z \geq 0 \\ S_{ei} & ; z < 0 \end{cases}$$

$\Psi_{es}, \Psi_{ei} \rightarrow$  središče naklona

$S_{es}, S_{ei} \rightarrow$  magnituda naklona

$b_r \rightarrow$  projekcija komponent x in y na ravnino ukrivljanja

$b_r \rightarrow$  transformacija ukrivljanja




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: modeliranje vretenca

### Telo vretenca:

- spreminjanje velikosti

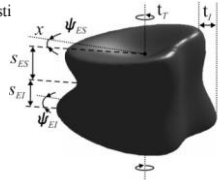
$$R_v(z, \Theta) = R_v(z, \Theta) \left( 1 - t_{shr} \frac{z}{H_v} \right)$$

$t_{shr} \rightarrow$  koeficient spreminjanja velikosti

- torzija

$$\Theta_v(z, \Theta) = \Theta + t_{str} \frac{z}{H_v}$$

$t_{str} \rightarrow$  torzijski koeficient




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: modeliranje vretenca

### Telo vretenca: povzetek

- 3D oblika je podrobno opisana s 25 parametri
- 3 parametri definirajo velikost eliptičnega valja
- 22 parametrov opisuje 3D anatomske značilnosti
- definirajo transformacijo  $T_v$ , ki deformira  $V_{init}(\mathbf{x})$  v  $V_{def}(\mathbf{x})$

### Parametri poze:

- 6 parametrov določa pozicijo  $(x_v, y_v, z_v)$  in orientacijo  $(\alpha_v, \beta_v, \gamma_v)$  vretenčnega telesa v 3D prostoru
- definirajo transformacijo  $R_v$ , ki transformira  $V_{def}(\mathbf{x})$  v  $V(\mathbf{x})$

$$V(\mathbf{x}) = R_v(V_{def}(\mathbf{x})) = R_v(T_v(V_{init}(\mathbf{x})))$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

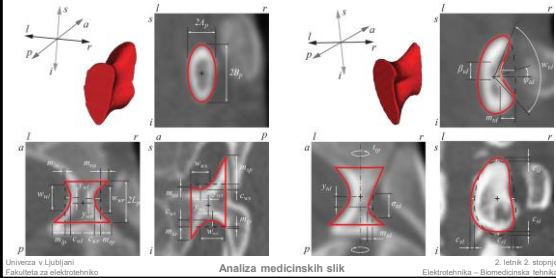
---

---

# Primer: modeliranje vretenca

## ▪ Pedikel: levi in desni

- eliptični valj → konkavnost sten → prerez ledvica in solza → torzija




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Primer: modeliranje vretenca

## ▪ Pedikel: povzetek

- 3D oblika je podrobno opisana s 32 parametri
- 3 parametri definirajo velikost eliptičnega valja
- 29 parametrov opisuje 3D anatomske značilnosti
- definirajo transformacijo  $T_p$ , ki deformira  $P_{init}(x)$  v  $P_{def}(x)$

## ▪ Parametri poze:

- 6 parametrov določa pozicijo  $(x_p, y_p, z_p)$  in orientacijo  $(\alpha_p, \beta_p, \gamma_p)$  vretenčnega telesa v 3D prostoru
- definirajo transformacijo  $R_p$ , ki transformira  $P_{def}(x)$  v  $P(x)$

$$P(x) = R_p(P_{def}(x)) = R_p(T_p(P_{init}(x)))$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Poravnava superkvadraka na sliko

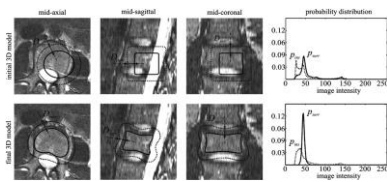
## ▪ Definiramo kriterij podobnosti: primer

$$S = S_j, S_u \quad S_j - \text{komponenta intenzitet 3D CT slike}$$

$$S_j = \sqrt{1 - \sum_s \sqrt{p_{ms}(s)p_{us}(s)}}$$

$p_{ms}$  → verjetnostna porazdelitev slikovnih intenzitet s znotraj 3D modela

$p_{us}$  → verjetnostna porazdelitev slikovnih intenzitet s v okolici 3D modela




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



44

## Poravnava superkvadratika na sliko

- Definiramo kriterij podobnosti: **primer**

$S_v$  – komponenta oblike superkvadratika

$$S_v = \sum_{K \in \mathcal{K}} \left( \mathbf{g}(\mathbf{x}), \mathbf{n}(\mathbf{x}) \right) e^{-\frac{d(\mathbf{x})^2}{2\sigma_\Lambda^2}}$$

$d(\mathbf{x}) \rightarrow$  Evklidska razdalja med točko  $\mathbf{x}$  in površino 3D modela  
 $\langle \mathbf{g}(\mathbf{x}), \cdot \rangle \rightarrow$  skalarni produkti gradientov intenzitet slike  $\mathbf{g}(\mathbf{x})$  in pripadajočih enotskih normal  $\mathbf{n}(\mathbf{x})$  3D modela  
 $\Lambda \rightarrow$  volumen, ki obdaja 3D model  
 $\sigma_\Lambda \rightarrow$  standardna deviacija volumna  $\Lambda$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

45

## Poravnava superkvadratika na sliko

- Poravnava z maksimizacijo kriterijske funkcije  $S$ 
  - telo vretenca  $R_v \circ T_v = \operatorname{argmax}(S|_{R,T})$
  - pedikel  $R_p \circ T_p = \operatorname{argmax}(S|_{R,T})$

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

46

## Aplikacija: Vstavljanje pedikularnih vijakov

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

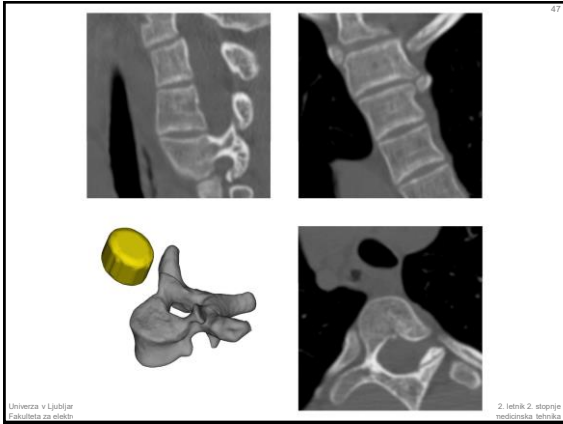
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

### Modeliranje trajektorije vijaka

▪ **Vijak:**

- cilindrični valj

$$S_{\text{valj}}(\mathbf{x}) = \left( \frac{x^2 + z^2}{R_c^2} \right)^{\frac{1}{2}} \hat{\mathbf{a}}_1 + \left( \frac{y^2}{L_c^2} \right)^{\frac{1}{2}} \hat{\mathbf{a}}_2$$

Velikost pedikularnega vijaka  
 $R_c \rightarrow$  radij cilindričnega valja  
 $H_c \rightarrow$  polovica visine cilindričnega valja

Trajektorija pedikularnega vijaka  
 $x_p \rightarrow$  presečiščna točka pedikla  
 $x_v \rightarrow$  vstopna točka pedikularnega vijaka  
 $\omega_y \rightarrow$  naklon pedikularnega vijaka  
 $\omega_z \rightarrow$  naklon pedikularnega vijaka

---

---

---

---

---

---

---

---

### Prileganje trajektorije vijaka

▪ **Vijak:**

- optimizacija pritrilne moči

$$F = \int_{-L_c}^{L_c} \int_0^{2\pi} \int_{R_c-\Delta}^{R_c+\Delta} r I_s(r, \varphi, y) dr d\varphi dy$$

$\Delta \rightarrow$  okolica navoja pedikularnega vijaka  
 $I_s(r, \varphi, y) = I_v(r) \rightarrow$  utežena slikovna intenziteta

$$I_v(r) = I(r) e^{\frac{-2d(r)^2}{d_p^2(r) r}}$$

$I(r) \rightarrow$  slikovna intenziteta  
 $d(r) \rightarrow$  najkrajša razdalja med vzdolžno osjo pedikla in točko  $r$   
 $d_p(r) \rightarrow$  razdalja med vzdolžno osjo pedikla in 3D modelom vzdolž osi, ki doloca razdaljo  $d(r)$

---

---

---

---

---

---

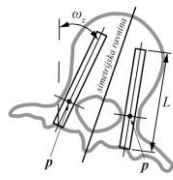
---

---

# Prileganje trajektorije vijaka

▪ **Vijak:**

- normalizacija pritrdilne moči  $F^* = \frac{F}{8\pi R L \Delta}$
- poravnava vijaka z maksimizacijo normalizirane pritrdilne moči  $R_s \circ T_s = \underset{R,T}{\operatorname{argmax}}(F^*_{R,T,C})$



(levi pedikel) (desni pedikel)

- Upoštevanje dodatnih kriterijev:
  - $C_1$ : vijak mora biti v celoti znotraj 3D modela telesa vretenca  $V(x)$
  - $C_2$ : vijak mora biti v celoti znotraj 3D modela pedikla  $P(x)$
  - $C_3$ : presečiščna točka pedikularnega vijaka in simetrijske ravnine 3D telesa vretenca

---

---

---

---

---

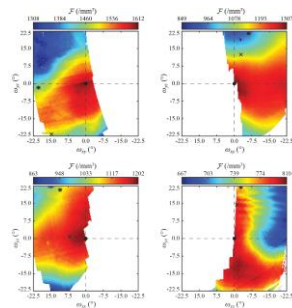
---

---

---

# Prileganje trajektorije vijaka

▪ **Potek kriterijske funkcije**




---

---

---

---

---

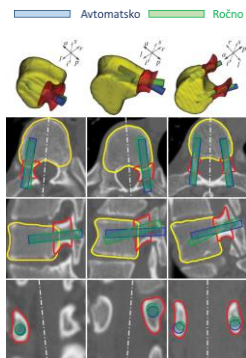
---

---

---

# Vrednotenje rešitve

- **Natančnost modeliranja**
  - preko ročno določenih oslonilnih točk
  - $0,39 \pm 0,31$  mm za 62 vr. teles
- **Primerjava z ročnimi trajektorijami**
  - velikost pedikularnega vijaka
    - debelina  $0,4 \pm 0,2$  mm
    - dolžina  $5,8 \pm 4,2$  mm
  - trajektorija
    - položaj  $2,0 \pm 1,4$  mm
    - rotacija yz  $8,5 \pm 6,8^\circ$
    - rotacija xy  $6,7 \pm 4,4^\circ$
  - načrtovanje pritrdilne moči vijaka
    - razlika  $47 \pm 26\%$




---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek razgradnje s superkvadriki

53

- Razgradnja s superkvadriki ne potrebuje učne baze
- Identifikacija deformacijskih funkcij superkvadraka zahteva temeljito analizo opazovane anatomske strukture
  - Z modeliranjem grobe oblike posplošujemo (+zanesljivost, -natančnost)
- Načrtovanje vstavljanja pedikularnih vijakov
  - Definirali superkvadrik za razgradnjo vretenčnega telesa in pedikla ter superkvadrik pedikularnega vijaka (skupno 75 parametrov)
  - Razgradnja vretenčnega telesa in pedikla z maksimizacijo kriterija podobnosti  $S$
  - Poravnava pedikularnega vijaka z maksimizacijo pritrdilne moči  $F$
  - Avtomatsko načrtovani pedikularni vijaki v skladu z ročno načrtovanimi
  - Iz parametrov superkvadraka telesa vretenca in pedikla izločimo morfometrične parametre pripadajoče anatomije

---

---

---

---

---

---

---

---

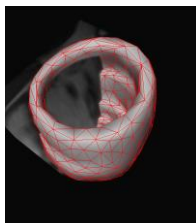
---

---

## Fizikalni modeli

54

- Temeljijo na predznanju o problemu razgradnje
  - kot so lastnosti struktur, medsebojna lega in druge odvisnosti
  - omejitve deformacij temeljijo na fizikalnih modelih
- Primeri fizikalnih modelov
  - stabilni modeli utež-vzmet
  - modeli končnih elementov




---

---

---

---

---

---

---

---

---

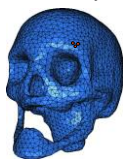
---

## Stabilni modeli utež-vzmet

55

### STABLE MASS-SPRING MODELS

- Za modeliranje deformacije oblik
  - obrisov, površin, volumnov
- Sila vzmeti določa velikost sprememb modela
- Sila torzije omejuje variacije oblike
- Notranja energija modela  $E_{int}$ :



$$f_{ij}^s = [k_{ij}(s_{ij}^0 - \|n_i - n_j\|)] \frac{s_{ij}}{\|s_{ij}\|}$$

$$f_{ij}^t = t_{ij} \frac{\Delta s_{ij}}{\|\Delta s_{ij}\|}$$

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Stabilni modeli utež-vzmet

## STABLE MASS-SPRING MODELS

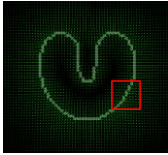
### Zunanja energija modela $E_{ext}$ :

- usmerja model k tarči na sliki z vektorskim poljem sil  $f_{ext}$
- določeno na podlagi gradienta intenzitet z minimizacijo enačbe

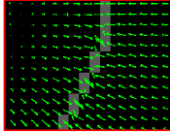
$$e = \int \lambda \left[ \left( \frac{\partial u}{\partial x_1} \right)^2 + \left( \frac{\partial u}{\partial x_2} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial x_1} \right)^2 + \left( \frac{\partial v}{\partial x_2} \right)^2 \right] + \|\nabla I\|^2 \|f_{ext} - \nabla I\|^2 dx_1 dx_2$$

zagotavlja zveznost, neobčutljivost na šum      podobnost z gradientom slik

- primer →



Analiza medicinskih slik



„wedge“ model k robovom v sliki

# Modeli končnih elementov

## FINITE ELEMENT MODELS (FEMs)

### Prav tako temeljijo na iskanju ravnovesnega stanja med zunanjo in notranjo energijo (oz. silami)

- modeli utež-vzmet so definirani v točkah, kjer leži masa, medtem ko so FEM modeli definirani zvezno po prostoru

### Za predstavitev površine uporabimo trikotniško mrežo, za volumen mrežo tetraedrov

- vsak trikotnik/tetraeder predstavlja element  $e$ , ki ima končno velikost
- lastnosti vsakega elementa definiramo z enačbo

$$\mathbf{u}^{(e)} K^{(e)} + \mathbf{f}^{(e)} = 0$$

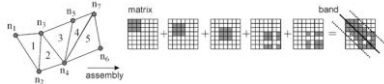
- $\mathbf{u}^{(e)}$  → premik točke trikotnika/tetraedra  $\mathbf{n}_i$ ,  $\mathbf{u}_i = (u_{2i}, u_{2i+1})$  **NEZANKA!**
- $K^{(e)}$  → matrika trdote (ang. stiffness matrix, določa elastičnost in nateznost materiala)
- $\mathbf{f}^{(e)}$  → zunanja sila na točko  $\mathbf{n}_i$ ,  $\mathbf{f}_i = (f_{2i}, f_{2i+1})$

# Modeli končnih elementov

## FINITE ELEMENT MODELS (FEMs)

### Upošteevamo omejitve, da je premik $\mathbf{u}_i$ enak v skupni točki $\mathbf{n}_i$

- to narekuje strukturo sistemske matrike  $K$  za numerično reševanje



- rešujemo sistem  $\mathbf{u}K = \mathbf{f}$ , pri čemer je potrebno definirati robne pogoje (npr. za nekatere  $\mathbf{n}_i$  določimo  $\mathbf{u}_i = (u_{2i}, u_{2i+1}) = \mathbf{0}$ )
- v osnovi je to **statičen model**, vključimo lahko tudi **dinamične omejitve**

$$M\ddot{\mathbf{u}}(t) + D\dot{\mathbf{u}}(t) + K\mathbf{u}(t) + \mathbf{f}(t) = 0$$

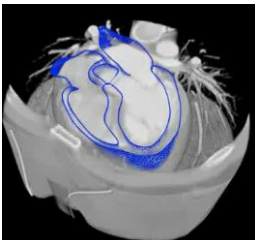
$M$  → vztrajnost mase

$D$  → dušenje v odvisnosti od hitrosti sprememb  $\dot{\mathbf{u}}(t)$

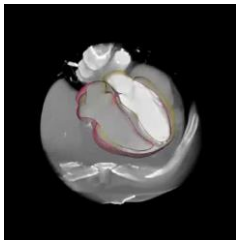
## Primer razgradnje s fizikalnim modelom

- Razgradnja srčne mišice

STATIČNA



DINAMIČNA



---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek



- **Uporaba modelov poleg intenzitete vključuje tudi informacijo/predznanje o obliki**
  - tudi o načinih deformacije oblike in spremembah intenzitet
- **Razgradnjo opravimo s prileganjem (optimizacijo parametrov modela) na dano sliko oz. obliko**
  - notranja in zunanja energija
- **Ločimo statistične, deformabilne in fizikalne modele**
  - statistični v splošnem potrebujejo največ učnih vzorcev (slik, oblik)
  - uporaba parametričnih modelov zahteva dobro poznavanje in natančno modeliranje variabilnosti tarčne anatomske strukture
  - pri fizikalnih modelih moramo določiti fizikalne lastnosti, ki v splošnem niso znane (npr. elastičnost posameznih tkiv)

---

---

---

---

---

---

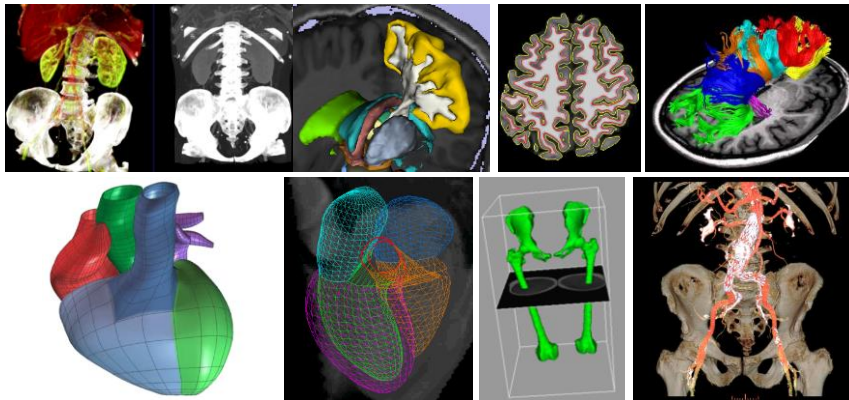
---

---



# Validacija razgradnje

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Guide to Medical Image Analysis**  
Klaus D. Toennies, Springer, 2012  
13. Validation  
str. 413-442

### A novel public MR image dataset of multiple sclerosis patients with lesion segmentations based on multi-rater consensus

Ž. Lesjak, A. Galimzianova, A. Koren, M. Lukin, F. Pernuš, B. Likar, Ž. Spiclin,  
Neuroinformatics, In press, 2017  
<https://doi.org/10.1007/s12021-017-9348-7>



---

---

---

---

---

---

---

---

## Vsebina

- Vrednotenje z uporabo referenčnega postopka
  - simulacijski in fizični fantomi, kadavri, bolniki
- Mere kakovosti obrisovanja
- Mere kakovosti razpoznavanja
  - Receiver Operating Curve (ROC) krivulja
- Izvedba validacije
  - učni in testni podatki
- Testiranje statistične signifikance
  - t-test, p-vrednost

---

---

---

---

---

---

---

---

## Osnovni gradniki validacije

- Za dane predpostavke o slikah in danem kliničnem kontekstu moramo podati:
  - Opis podatkov za namen validacije
  - Opis in utemeljitev izbire referenčnega postopka  
→ zlati standard ali „čista resnica“ (gold standard, ground truth)
  - Mere kakovosti
  - Definicijo in utemeljitev kaj je uspešna validacija  
→ mejne vrednosti mer kakovosti glede na zahteve klinične aplikacije

---

---

---

---

---

---

---

---



## Uporaba referenčnega postopka oziroma zlatega standarda



- Referenčni postopek ali *zlati standard* podaja najboljšo dosegljivo oz. *pravilno* razgradnjo
- Težavnost ustvarjanja zavisi od oblike subjekta zanimanja in načina ustvarjanja slikovne informacije, pa tudi od kliničnega konteksta
  - od sintetičnih proti realnim slikam narašča biološka variabilnost, prav tako zahtevnost ustvarjanja zlatega standarda
  - na realnih slikah običajno uporabljamo ročno razgradnjo kot referenco
- Ustvarjanje zlatega standarda je zato običajno povezano z visokimi vložki
  - potrebujemo eksperte, bolnike, čas, denar

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Lastnost referenčnega postopka

**POSTOPEK, KI GA VALIDIRAMO**



**REFERENČNI POSTOPEK ALI ZLATI STANDARD**



→ vsaj velikostni red natančnejši in zanesljivejši kot postopek, ki ga vrednotimo

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zajem slik za zlati standard

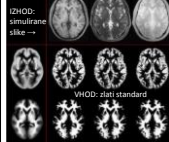


- zavisi od oblike subjekta in načina ustvarjanja slikovne informacije

### SIMULACIJSKI FANTOMI

→ simulator MR slik iz predloge

<http://brainweb.bic.mni.mcgill.ca/brainweb/>



→ simulatorji patologije (tumorji)

<https://www.nitrc.org/projects/tumorsim/>

→ simulacija CBCT, PET

<http://www.cenit.org/celestecolaboration.org/GAT-ETZ>

### FIZIČNI FANTOMI



### KADAVRI



### BOLNIKI

→ javne baze, slikovne biobanke

<http://www.ejvesti.org/sites/open-access-medical-image-repositories>

<https://imaging.ukiobank.ac.uk/>



Natančnost

Relevantnost

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Visible Human Project

[https://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible\\_human.html](https://www.nlm.nih.gov/research/visible/visible_human.html)

- Moški in ženski darovalec/ka
  - truplo potopljeno v zmes želatine in vode, nato zmrznjeno in narezano na 1,00/0,33 mm
  - vsaka rezina zajeta z visoko-ločljivostno kamero (skupno preko 1800 rezin, >65 GB)
  - ročni obrisi anatomskih struktur



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

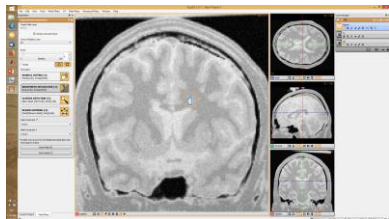
---

---

## Zlati standard na slikah bolnikov

- Ekspert ali skupina ekspertov naredi ročne obrise
  - z uporabo interaktivnega orodja (npr. BrainSeg3D)

<http://it.fe.uni-lj.si/tools>



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

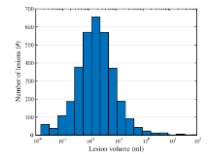
- 30 MR slik bolnikov z multiplo sklerozo
  - isti skener (3T Siemens, UKC-LJ), isti parametri zajema (T1 MPRAGE, 3D FLAIR)
- Reprezentativnost vzorca bolnikov
  - glede na demografske in klinične parametre

Gender	Age	MS phenotype	Therapy
23 female	25 to 64 years	25 RR	1 Avonex
7 male	Median: 39 years	2 SP	3 Betaferon
	(female 39, male 33)	1 PR	1 Copaxone
		2 CIS	1 Eustavia
		1 unspecified	5 Gilenya
			1 Myfenax
			2 Rebif
			6 Tysabri
			1 unspecified
			9 no therapy

RR-relapsing remitting; SP-secondary progressive; PR-progressive relapsing; CIS-clinically isolated syndrome

### Radiološka reprezentativnost vzorca

- razpršena porazdelitev velikosti lezij



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

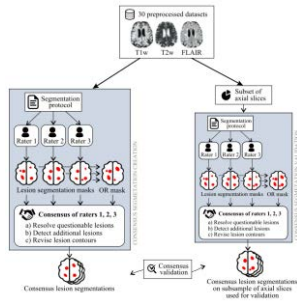
---

---

---

## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Vključeni trije eksperti
  - 2 nevroradiologa, 1 specialist
- Večfazni postopek:
  1. Individualni obrisi
  2. Združevanje obrisov
  3. Konsenz pri opaznih razlikah
- Validiran postopek
- Časovna zahtevnost
  - 300+ ur na eksperta
  - skupno 1,5 let
- Javno dostopno  
<http://lit.fe.uni-lj.si/tools>




---

---

---

---

---

---

---

---

---

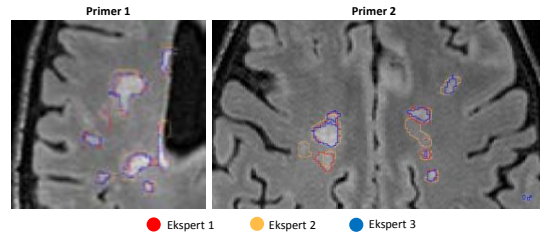
---

---

---

## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Razlike med obrisi treh ekspertov




---

---

---

---

---

---

---

---

---

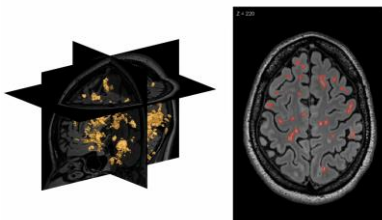
---

---

---

## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Primer razgradnje s konsenzom




---

---

---

---

---

---

---

---

---

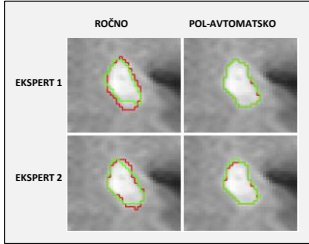
---

---

---

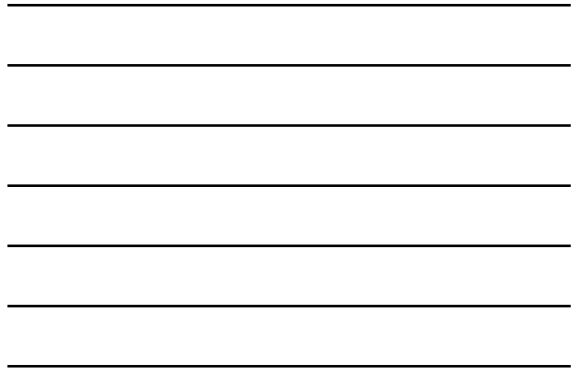
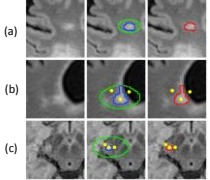
## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Uporabljena pol-avtomatska interaktivna razgradnja
  - manjša variabilnost obrisov



Lokalna razgradnja v treh korakih:

- filtriranje z anizotropno difuzijo
- rojenje s k-povprečji
- morfološko filtriranje in označevanje



## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Zakaj obrisi posameznega eksperta niso primerni za zlati standard razgradnje?

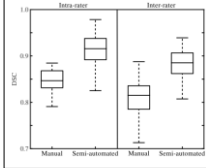
### Zahtevnost obrisovanja drobnih struktur

Segmentation	Periventricular		paraventricular	
	TLL (ml)	Count	TLL (ml)	Count
Consensus	397	421	130	959
Difference to rater 1	114 (29 %)	101 (24 %)	33,7 (30 %)	409 (49 %)
Difference to rater 2	100 (25 %)	62 (15 %)	22,7 (21 %)	367 (38 %)
Difference to rater 3	99,8 (25 %)	21 (5 %)	21,2 (19 %)	82 (9 %)

Segmentation	Infra-tentorial		Deep white-matter	
	TLL (ml)	Count	TLL (ml)	Count
Consensus	13,8	167	46,3	1769
Difference to rater 1	3,06 (37 %)	109 (65 %)	11,0 (24 %)	338 (19 %)
Difference to rater 2	4,51 (33 %)	114 (68 %)	9,16 (20 %)	336 (30 %)
Difference to rater 3	8,46 (61 %)	77 (46 %)	4,54 (10 %)	4 (0,2 %)

### Subjektivnost, (ne)ponovljivost



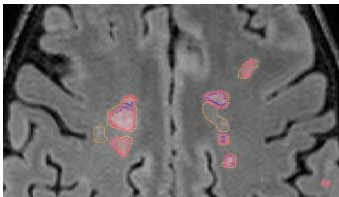
- Zakaj konsenz?

Segmentation variability	DSC	Pearson's r	SSD
Intra-consensus	<b>0,776</b>	<b>0,779</b>	<b>1,06</b>
Intra-rater	0,676	0,710	1,73
Inter-rater	0,724	0,731	1,32
Inter-rater (MS challenge 2008)	0,237	0,275	5,86



## Primer: zlati standard za razgradnjo lezij bele možganovine

- Alternativa konsenzu?
  - zivanje razgradenj s STAPLE algoritmom in različicami



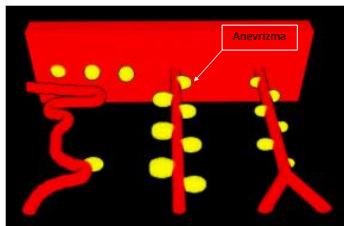
O. Commowick  
Objective Evaluation of Multiple Sclerosis Lesion Segmentation using a Data Management and Processing Infrastructure  
<https://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-31811-7>

- problem: so izpolnjene predpostavke? je razgradnja nepristranska? lahko naredimo podoben avtomatski algoritem?



## Primer 2: zlati standard za razgradnjo možganske anevrizme

- Priprava simuliranih fantomov



---

---

---

---

---

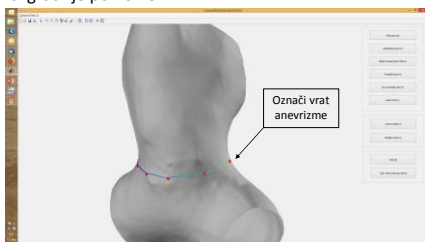
---

---

---

## Primer 3: zlati standard za razgradnjo možganske anevrizme

- Razvoj namenskih interaktivnih orodij za vizualizacijo in razgradnjo površine



---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere kakovosti za vrednotenje

- Vrednotenje na realnih slikah je *indirektno*
  - uporablja se statistično vrednotenje na omejenem, reprezentativnem vzorcu slik
  - vrednotenje je relativno glede na referenčni postopek (*zlati standard*)
  - namesto primerjave metodologij **izvajamo primerjavo vrednosti mer kakovosti** s pričakovanimi vrednostmi v primeru pravilne razgradnje
- Mere kakovosti naj bi podajale lastnosti postopka kot so:
  - **Točnost:** odstopanje od referenčnega postopka
  - **Natančnost in ponovljivost:** odstopanje pri podobnih vhodnih slikah
  - **Zanesljivost:** odstopanje pri spremenjenih pogojih (npr. spremenjen zajem slik, nepredvidena patologija)
  - **Učinkovitost:** napor potreben za izvajanje analize (oz. razgradnje)
  - **Zmožnost odkrivanja napak** med izvajanjem analize

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere kakovosti za vrednotenje

- Izbira ustreznih mer kakovosti zavisi od cilja razgradnje in kliničnega konteksta

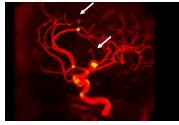
### OBRISOVANJE STRUKTUR

→ zanima nas ujemanje med obrisi s testnim in referenčnim postopkom  
→ naprimer razgradnja jeter, tumorja,....



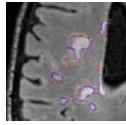
### RAZPOZNAVANJE STRUKTUR

→ zanima nas razmerje med pravilnimi in nepravilnimi odločitvami  
→ naprimer razgradnja anevrizem



### OBRISOVANJE IN RAZPOZNAVANJE STRUKTUR

→ klinična aplikacija lahko predstavlja hkrati problem razpoznave in obrisovanja  
→ naprimer razgradnja lezij




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere kakovosti za obrisovanje

- Razlika v prostornini

$$VD(S, R) = |S| - |R|$$

- Stopnja prekrivanja

- Prerazgradnja (oversegmentation)

$$O(S, R) = \frac{|S = 1 \wedge R = 0|}{|R|}$$

- Podrazgradnja (undersegmentation)

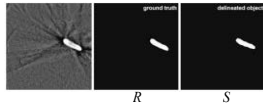
$$U(S, R) = \frac{|S = 0 \wedge R = 1|}{|R|}$$

- Diceov podobnostni koeficient

$$DSC(S, R) = 2 \cdot \frac{|S \cap R|}{|S| + |R|}$$

- Jaccardov indeks

$$JI(S, R) = \frac{|S \cap R|}{|S \cup R|}$$




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Mere kakovosti za obrisovanje

- Razdalja  $L_p$  med obrisi

- Hausdorffova razdalja

$$f(S, R) = \sup_{s \in S} \inf_{r \in R} d(s, R)$$

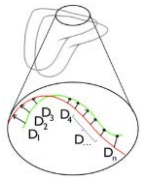
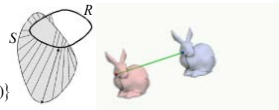
$$HD(S, R) = \max \{f(S, R), f(R, S)\}$$

- Povprečna simetrična razdalja

→ lahko vsebuje parametrizacijo krivulje/površine

$$f(S, R) = \inf_{r \in R} d(s, R)$$

$$ASD(S, R) = (f(S, R) + f(R, S)) / 2$$




---

---

---

---

---

---

---

---

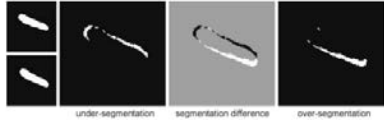
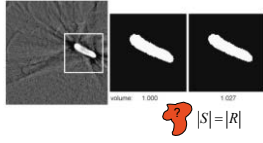
---

---

## Mere kakovosti za obrisovanje

### Problemi

- *VD* ne upošteva razlik v obliki
- *DSC* in *JJ* se zelo pogosto uporabljata, vendar nista občutljiva na „sistematično“ pre- in pod-razgradnjo



Vrednotenje razgradnje je zato običajno večparametrično!

---

---

---

---

---

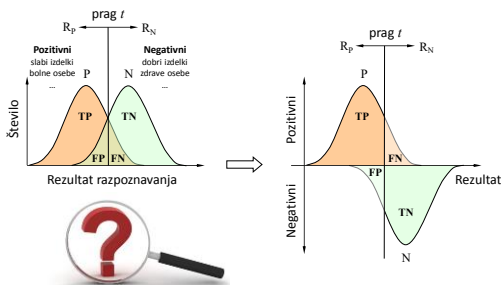
---

---

---

---

## Mere kakovosti razpoznavanja



---

---

---

---

---

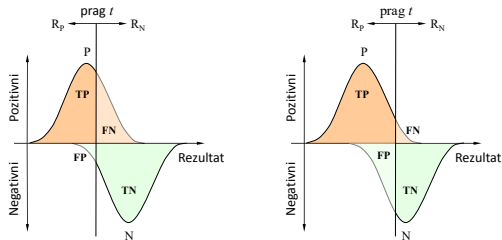
---

---

---

---

## Vpliv vrednosti praga



---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Kontingenčna tabela



		Rezultat pozitiven $R_p$		Rezultat negativen $R_n$	
Zliti standard	Pozitivni P	TP	FN	$P = TP + FN$	
	Negativni N	FP	TN	$N = FP + TN$	
		$R_p = TP + FP$		$R_n = FN + TN$	

---

---

---

---

---

---

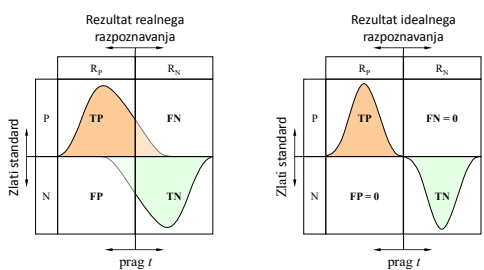
---

---

---

---

# Kakovost razpoznavanja




---

---

---

---

---

---

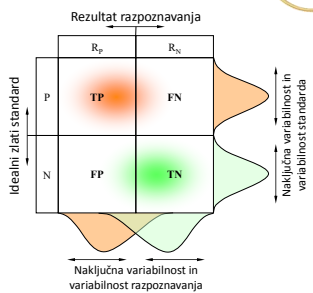
---

---

---

---

# Idealni zlati standard




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# Realni zlati standard

Rezultat razpoznavanja

	$R_p$	$R_n$
$P$	TP	FN
$N$	FP	TN

Realni zlati standard

Naključna variabilnost, variabilnost standarda in variabilnost razpoznavanja

Naključna variabilnost in variabilnost standarda

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Mere sposobnosti

Rezultat razpoznavanja

	$R_p$	$R_n$
$P$	TP	FN
$N$	FP	TN

Zlati standard

prag  $t$

$TPR = \frac{TP}{P} = \frac{TP}{TP + FN} \approx P(R_p | P)$  **TPR = občutljivost**

$FNR = \frac{FN}{P} = \frac{FN}{TP + FN} \approx P(R_n | P)$  **FNR = neobčutljivost**

$FPR = \frac{FP}{N} = \frac{FP}{TN + FP} \approx P(R_p | N)$  **FPR = nespecifičnost**

$TNR = \frac{TN}{N} = \frac{TN}{TN + FP} \approx P(R_n | N)$  **TNR = specifičnost**

$PPV = \frac{TP}{R_p} = \frac{TP}{TP + FP} \approx P(P | R_p)$  **PPV = pozitivna napovedna vrednost**

$NPV = \frac{TN}{R_n} = \frac{TN}{TN + FN} \approx P(N | R_n)$  **NPV = negativna napovedna vrednost**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# ROC krivulja

Rezultat razpoznavanja

	$R_p$	$R_n$
$P$	TP	FN
$N$	FP	TN

Zlati standard

prag  $t$

ROC krivulja

TPR = občutljivost

FPR = 1 - specifičnost

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

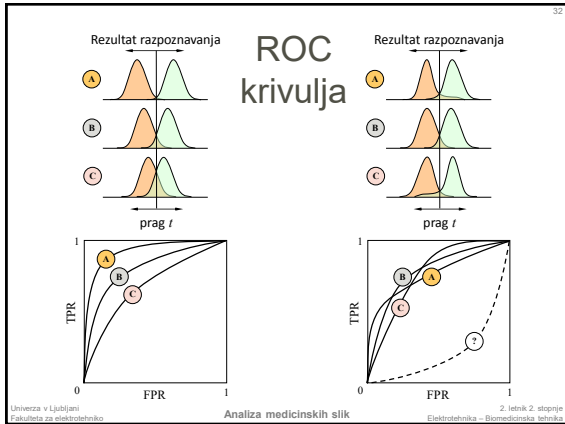
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

33

## Primer: vrednotenje razgradnje lezij bele možganovine

- Opis metrik in optimalne vrednosti

Name	Abbe.	Equation	Unit	Best value
Volume difference rate	VDR	$\frac{ S_1 - S_2 }{V}$	%	0
Symmetric surface distance	SSD	$\frac{1}{ S_1 + S_2 } \left[ \sum_{i=1}^n d_i(t, S_1) + \sum_{i=1}^n d_i(t, S_2) \right]$	mm	0
True positive rate	TPR	$\frac{TP}{TP + FN}$	%	100
False discovery rate	FDR	$\frac{FP}{FP + TP}$	%	0
Dice similarity index	DSI	$\frac{2 TP }{ TP  +  FP  +  FN }$	%	100
Lesion-wise TPR	LTPR	$\frac{TP}{TP + FN}$	%	100
Lesion-wise FDR	LFDR	$\frac{FP}{FP + TP}$	%	0

} mere za vrednotenje kakovosti obrisovanja lezij

} meri za vrednotenje kakovosti razpoznavanja lezij

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

34

## Primer: vrednotenje razgradnje lezij bele možganovine

- Vizualni prikaz TP, FP in FN

Postopek 1

Postopek 2

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

Analiza medicinskih slik

2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Primer: vrednotenje razgradnje lezij bele možganovine

- Vpliv izbire značilnic in predobdelave na mere kakovosti razgradnje

Visual Features	Method	VDR [%]	SSD (mm)	TPR [%]	FDR [%]	DSF [%]	LTPR [%]	LFDR [%]
R = 0, (T1,T2,F1)	RTL pretraining	533.7 ± 541.7	8.93 ± 3.38	83.87 ± 6.52	80.65 ± 11.41	29.74 ± 14.12	92.29 ± 5.53	98.48 ± 1.19
	Standard REF	591.4 ± 433.4	8.58 ± 2.94	90.46 ± 3.59	82.95 ± 8.23	27.88 ± 11.39	<b>96.49 ± 3.07</b>	98.85 ± 0.91
	Pretrained REF	593.9 ± 93.67	4.22 ± 2.24	88.33 ± 6.98	86.91 ± 16.52	36.81 ± 13.68	81.99 ± 9.26	95.50 ± 3.68
R = 1, (T1,T2,F1)	Standard REF	341.2 ± 319.7	6.47 ± 3.20	93.66 ± 3.71	72.75 ± 11.00	43.02 ± 13.50	91.33 ± 5.75	95.22 ± 4.06
	Pretrained REF	29.96 ± 63.97	2.31 ± 2.01	74.30 ± 7.67	33.39 ± 15.79	68.92 ± 11.92	68.43 ± 13.21	74.52 ± 17.81
	Standard REF	316.0 ± 288.3	6.05 ± 3.05	93.88 ± 3.71	71.55 ± 11.00	42.49 ± 13.36	91.96 ± 5.36	94.77 ± 4.30
R = 2, (T1,T2,F1)	Pretrained REF	27.26 ± 35.10	2.03 ± 1.78	74.68 ± 7.63	31.67 ± 15.56	70.20 ± 11.50	71.16 ± 13.83	<b>69.56 ± 18.98</b>
	Standard REF	366.4 ± 450.6	7.21 ± 3.52	92.05 ± 4.62	74.23 ± 11.93	38.86 ± 14.47	79.23 ± 11.05	94.80 ± 4.06
	Pretrained REF	40.86 ± 96.53	2.85 ± 2.39	72.67 ± 8.20	36.44 ± 16.70	66.30 ± 13.27	56.01 ± 15.30	74.00 ± 15.65
R = 1, (F1)	Standard REF	279.5 ± 291.4	4.09 ± 2.48	<b>84.11 ± 3.66</b>	76.29 ± 11.20	43.96 ± 13.16	92.87 ± 4.81	94.91 ± 4.08
	Pretrained REF	19.93 ± 26.53	1.38 ± 0.97	76.06 ± 7.66	<b>30.15 ± 13.02</b>	<b>72.63 ± 9.09</b>	71.13 ± 9.21	73.94 ± 17.30

→ z odebeleno pisavo označen najboljši rezultat za posamezno mero

## Primer: vrednotenje razgradnje lezij bele možganovine

- Primerjava različnih postopkov glede na mere kakovosti

Method	Rate	VDR [%]		SSD (mm)		TPR [%]		LFDR [%]		Overall score
		Mean ± Std	p-value	Mean ± Std	p-value	Mean ± Std	p-value	Mean ± Std	p-value	
Gomiva et al. (2011)	UNC	45.44 ± 33.67	0.48	5.07 ± 6.81	0.99	51.16 ± 20.40	<0.01	76.68 ± 11.95	<0.01	82.07
	CHB	52.44 ± 20.17	0.80	5.41 ± 8.72	0.68	59.02 ± 19.92	<0.01	71.50 ± 14.90	<0.01	
Brinck et al. (2016)	UNC	63.48 ± 69.23	0.95	7.39 ± 10.97	0.36	47.10 ± 17.36	<0.01	52.63 ± 17.09	<0.01	84.07
	CHB	52.40 ± 67.40	0.41	6.43 ± 9.66	0.02	50.05 ± 22.45	<0.01	49.78 ± 20.26	<0.01	
Ismail-Ferhatollah and Wardell (2015)	UNC	<b>27.83 ± 26.26</b>	0.35	7.01 ± 5.75	0.09	42.00 ± 13.95	<0.01	44.00 ± 23.97	<0.01	
	CHB	33.42 ± 36.02	0.86	8.29 ± 7.63	<0.01	31.78 ± 19.71	<0.01	45.08 ± 22.69	<0.01	84.46
Gardner et al. (2015)	UNC	46.32 ± 25.71	0.56	5.30 ± 4.22	0.30	47.03 ± 19.63	<0.01	43.49 ± 20.62	<0.01	86.11
	CHB	113.43 ± 262.45	0.02	6.13 ± 6.58	0.21	33.49 ± 23.63	<0.01	<b>24.17 ± 23.97</b>	<0.01	
Ismail and Abdel (2015)	UNC	46.90 ± 56.23	0.33	<b>5.10 ± 4.20</b>	0.76	43.93 ± 17.98	<0.01	<b>32.30 ± 23.22</b>	<0.01	<b>86.94</b>
	CHB	113.43 ± 262.45	0.02	6.13 ± 6.58	0.21	33.49 ± 23.63	<0.01	<b>24.17 ± 23.97</b>	<0.01	
Standard REF	UNC	1039.19 ± 1032.03	<0.01	8.96 ± 9.48	<0.01	<b>84.14 ± 89.94</b>	<0.01	83.73 ± 19.68	<0.01	
	CHB	999.15 ± 1812.45	<0.01	10.53 ± 12.25	<0.01	<b>88.48 ± 18.57</b>	<0.01	87.56 ± 17.58	<0.01	86.01
Pretrained REF	UNC	38.12 ± 55.88	-	5.90 ± 7.58	-	39.01 ± 19.33	-	64.69 ± 21.22	-	84.16
	CHB	96.79 ± 252.28	-	5.77 ± 10.26	-	71.27 ± 23.62	-	62.36 ± 18.27	-	

→ z odebeleno pisavo označen najboljši rezultat za posamezno mero, glede na referenčni obris (UNC/CHB)

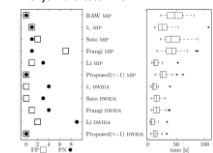
→ spletno tekmovanje v razgradnji lezij v MR slikah <http://www.ia.unc.edu/MSseg/>

## Primer 2: vrednotenje razpoznavanja možganskih anevrizem

- Iz 15ih 3D-DSA slik anevrizem
- vrednotenje vpliva postopka predobdelave na kakovost in hitrost vizualnega razpoznavanja

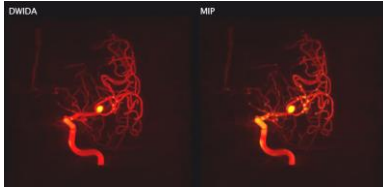
Filter	AUC	SE	SP
Frangi <sup>1</sup>	0.944	0.875	0.904
Frangi <sup>2</sup>	0.934	0.871	0.890
Sato <sup>2</sup>	0.941	0.884	0.879
Sato	0.941	0.901	0.863
L1 <sup>1</sup>	0.910	0.832	0.845
L1	0.906	0.817	0.865
Encl <sup>1</sup>	0.931	0.864	0.889
Encl	0.940	0.896	0.899
A <sub>3</sub>	0.940	0.886	0.890
Zhou	0.934	0.895	0.855
Pragned (r = 0.5)	0.933	0.895	0.899
Pragned (r = 1)	<b>0.954</b>	<b>0.896</b>	<b>0.909</b>

→ poročanje neposredno FP in FN, ker je malo testnih slik



## Primer 2: vrednotenje razpoznavanja možganskih anevrizem

- Iz 15ih 3D-DSA slik anevrizem
  - vrednotenje vpliva postopka predobdelave na kakovost in hitrost vizualnega razpoznavanja




---

---

---

---

---

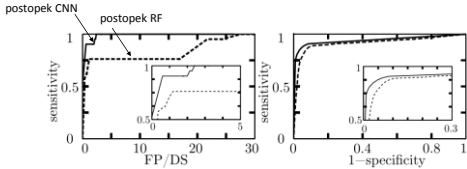
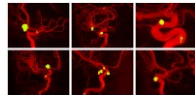
---

---

---

## Primer 2: vrednotenje razpoznavanja možganskih anevrizem

- Iz 15ih 3D-DSA slik anevrizem
  - vrednotenje razpoznavanja dveh postopkov z ROC krivuljo




---

---

---

---

---

---

---

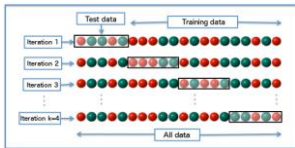
---

## Izvedba validacije



- Ločevanje učnih in testnih slik
  - na učnih nastavimo optimalne parametre ali izvedemo učenje nadzorovanih postopkov
  - na testnih izračunamo vrednosti mer kakovosti
- k-koračna križna validacija (k-fold cross-validation)

- razdelimo množico slik v  $k$  skupin
- učimo na  $k-1$  skupinah, testiramo na  $1$  skupini
- ponovimo tako, da je vsaka skupina vsaj enkrat testna
- izračunamo mere vrednotenja za vseh  $k$  eksperimentov in povprečimo




---

---

---

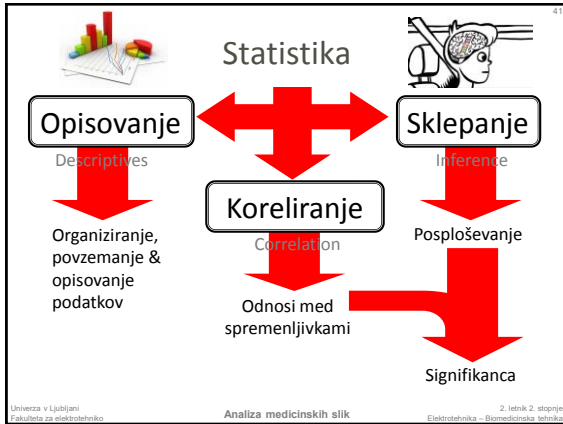
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

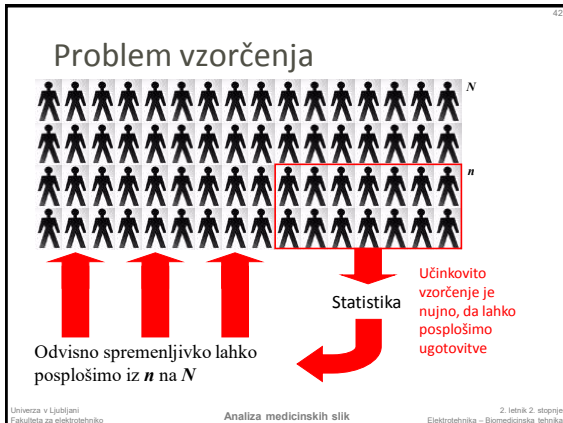
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

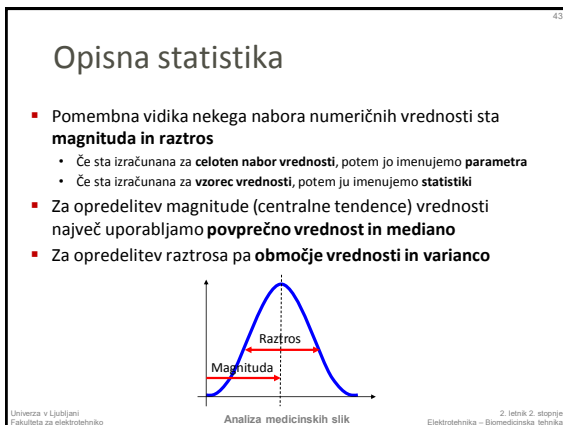
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Testiranje hipotez

Nična hipoteza

$$H_0$$

$$A = B$$

Alternativna hipoteza

$$H_A$$

$$A \neq B$$

Dodatno:

1. Koliko medsebojno različni so vzorci A in B?
2. Ali vzorci A in B odražajo celotno populacijo?

---

---

---

---

---

---

---

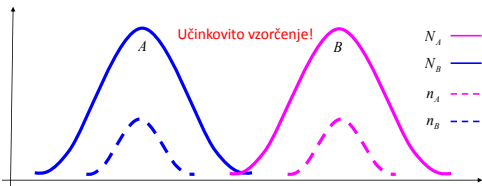
---

---

---

## Testiranje hipotez: primer

- Nična hipoteza ( $H_0$ ): povprečji A in B nista signifikantno različni
- Alternativna hipoteza ( $H_A$ ): povprečji A in B sta signifikantno različni med seboj




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Napake pri testiranju hipotez

- Podobno kot kontingenčna tabela

Odločitev ↓	Dejansko →	
	$H_0$ Resnična	$H_0$ Napačna
Ne zavrnamo $H_0$		Napaka Tip 2 ( $\beta$ )
Zavrnamo $H_0$	Napaka Tip 1 ( $\alpha$ )	

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Testiranje statistične signifikance

- $\overline{DSC}_A > \overline{DSC}_B$  : Ali postopek A dejansko vrne boljše razgradnjo od postopka B?
- **Signifikanca** rezultata predstavlja verjetnost, da je rezultat ( $\overline{DSC}_A > \overline{DSC}_B$ ) po naključju zaradi vzorčenja napačen
  - opredelimo jo s  $p$ -vrednostjo, naprimer:
    - „rezultat je signifikanten s  $p < 0,01$ “ pomeni verjetnost 1%, da po naključju zavrnemo  $H_0$ , čeprav je ta pravilna
    - $p$ -vrednost predstavlja mejno vrednost  $\alpha$
    - zavisi od velikosti vzorcev (npr. števila slik) in stopnjo podobnosti/različnosti med populacijama, ki ju primerjamo




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

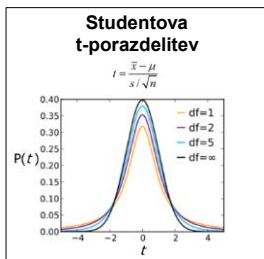
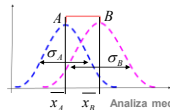
## Two-sample t-test: izračun

- Izračunamo testno statistiko

$$t = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{\sigma_p \sqrt{1/n_A + 1/n_B}}$$

$$\sigma_p = \frac{(n_A - 1)\sigma_A^2 + (n_B - 1)\sigma_B^2}{n_A + n_B - 2}$$

Število prostostnih stopenj  $df$  (=degrees of freedom)




---

---

---

---

---

---

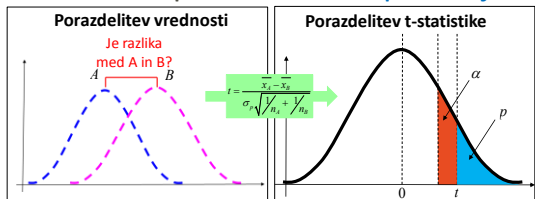
---

---

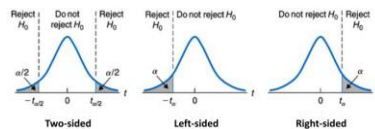
---

---

## Two-sample t-test: interpretacija



Pomen  $\alpha$  in izračun  $p$ -vrednosti glede na formulacijo hipoteze →




---

---

---

---

---

---

---

---

---

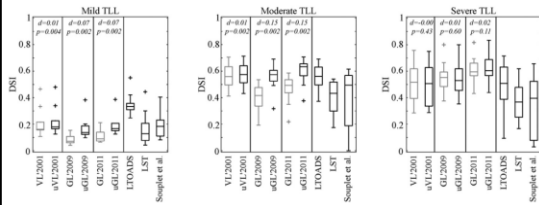
---

## Two-sample t-test: predpostavke

- Vrednosti v vzorcu/populaciji so normalno porazdeljene
- Vzorca sta medsebojno neodvisna, vrednosti so zvezne,...
- Za odvisne vzorce uporabimo **paired two-sample t-test**
- Če predpostavke ne držijo, uporabimo ustrezen neparametrični test:
  - neodvisni vzorci: **Mann-Whitney U-test**
  - odvisni vzorci: **Wilcoxon signed-rank test**
- Če imamo več skupin neodvisnih vzorcev/več skupin odvisnih vzorcev/več odvisnih spremenljivk:
  - **ANOVA, ANCOVA, MANOVA, MANCOVA,...**

## Primer: statistična signifikanca med različicami postopkov razgradnje

- Odvisni vzorci mere kakovosti razgradnje (iste slike), zato uporabimo parni t-test ali Wilcoxon signed-rank test



## Primer: statistična signifikanca med različicami postopkov razgradnje

- Odvisni vzorci mere kakovosti razgradnje (iste slike), zato uporabimo parni t-test ali Wilcoxon signed-rank test

Criterion	Segmentation method			GI:2009 (original vs. upgraded)			GI:2011 (original vs. upgraded)		
	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
FP	-230*	-22*	-213.5	-318.7*	-601.7*	-1063.5	-472.6*	-600*	-217.3
FN	-8	-26	-112	-141.5	-572*	-1018.5	-112.5*	-30*	-185
PPV = $\frac{TP}{TP+FP}$	0.05*	0.02*	0.01	0.07*	0.23*	0.16*	0.05*	0.22*	0.13*
NPV = $\frac{TN}{TN+FN}$	-0.01	-0.00	-0.01	-0.20*	-0.13*	-0.13	-0.17*	-0.08*	-0.08
DR = $\frac{TP+TN}{TP+FP+TN}$	0.01*	0.01*	-0.00	0.07*	0.15*	0.01	0.07*	0.15*	0.02
IOE = $\frac{FP+FN}{FP+FN+TP+TN}$	-0.35*	-0.08	0.03	-30.83	-1.86*	0.00	-7.30*	-1.10*	0.00
UPV = $\frac{TP}{TP+FP}$	0.04*	0.02*	0.03*	0.02*	0.05*	0.05	0.05*	0.19*	0.21*
UPW = $\frac{TP}{TP+FP+FN}$	-0.02	0.00	-0.02*	-0.08*	-0.15*	-0.07*	-0.10*	-0.15*	-0.09
SD = $\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}$	-0.53*	-0.21*	-0.03	-3.44*	-3.73*	-0.43	-3.12	-2.70*	-0.20

\* Statistically significant ( $p < 0.01$ ) improvement.

† Statistically significant ( $p < 0.01$ ) deterioration of the performance.

→ označimo mere kakovosti, ki imajo p-vrednosti manjše od 0,01 (manj kot 1% verjetnosti, da je povprečna vrednost mere enaka)



## Povzetek



- Razgradnjo vrednotimo z merami kakovosti glede na referenčni postopek ali zlati standard
  - zbirka slik za validacijo mora biti reprezentativna
  - za realne slike je zlati standard večinoma ročno določen,
  - kar zahteva sodelovanje z eksperti (subjektivnost - variabilnost)
- Mere kakovost ločimo glede na namen
  - kakovost obrisovanja (oz. natančnost mej struktur) in kakovost razpoznavanja; glede na klinični kontekst mere kombiniramo
- S testiranjem statistične signifikance določimo verjetnost napačnih zaključkov
  - manjša je p-vrednost, z večjo gotovostjo lahko posplošujemo zaključke analize

---



---



---



---



---



---



---



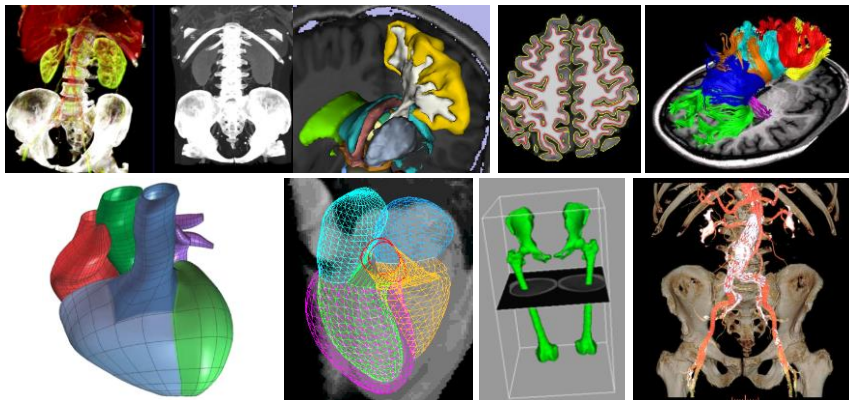
---



Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko

# Kvantitativni slikovni biomarkerji

## Analiza medicinskih slik



## Študijska literatura



**Quantitative imaging biomarkers: A review of statistical methods for technical performance**  
D.L. Raunig in sodelavci,  
*Statistical Methods in Medical Research*  
vol. 24, št. 1 str. 27-67, 2015



**Imaging Biomarkers: Development and Clinical Integration**  
Luis Martí-Bonmati in  
Angel Alberich-Bayarri  
Springer, 2017



**Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for computer algorithm comparisons**  
N.A. Obuchowski in sodelavci,  
*Statistical Methods in Medical Research*  
vol. 24, št. 1, str. 68-106, 2015

---

---

---

---

---

---

---

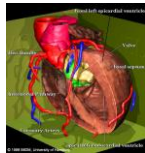
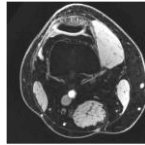
---

---

---

## Medicinske slikovne tehnike

- **Ključno orodje za diagnozo, spremljanje zdravljenja in napovedovanje izida terapije**  
→ tudi za minimalno invazivne posege
- **Tradicionalna radiološka diagnoza temelji na integraciji in kvalitativnem vrednotenju**  
→ običajne tehnike kot so radiografija, CT in MR
- **Z razvojem digitalne tehnologije slike niso več končni produkt za diagnostiko**  
→ vmesni nivo izločanja kvantitativne informacije
- **Tehnike analize korenito spreminjajo način izločanja informacij iz slik**  
→ znanje bioloških osnov bolezni spodbuja uporabo novih parametrov bolezni, ki jim rečemo biomarkerji



---

---

---

---

---

---

---

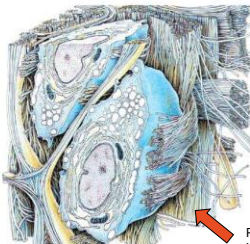
---

---

---

## Primer: sklepni hrustanec in vlakna

ILUSTRACIJA STRUKTURE SKLEPA



- struktura nespecifična, za mentalno predstavo

DEJANSKA T1 SLIKA SKLEPA



PROSTA KOLAGENSKA VLAKNA

- struktura specifična za dejanskega bolnika

---

---

---

---

---

---

---

---

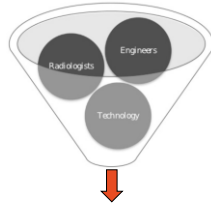
---

---

## Digitalizacija radiologije



- Delovno okolje radiologov se je dramatično spremenilo z razvojem in implementacijo digitalnih slikovnih tehnik



- MULTIDISCIPLINARNOST
- NOVI NAČINI DELA
- NOVI IZZIVI

---

---

---

---

---

---

---

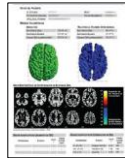
---

---

---

## Vsebina in cilji predavanja

- **Definicija biomarkerjev**  
→ razumeti kaj so biomarkerji in kako lahko izboljšajo diagnostiko in spremljanje učinkovitosti zdravljenja
- **Tipi biomarkerjev**  
→ razumeti vlogo različnih tipov biomarkerjev
- **Razvoj biomarkerjev**  
→ analizirati proces razvoja biomarkerjev s poudarkom na validaciji in standardizaciji



---

---

---

---

---

---

---

---

---

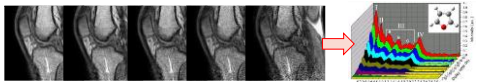
---

## Kaj so biomarkerji?

### DEFINICIJA



- **Lastnost tkiva, ki jo lahko objektivno merimo**  
→ in ki odraža parameter biološke, funkcionalne ali strukturne organizacije
- **Slikovni biomarker je parameter, ki ga iz slik pridobimo z računskimi tehnikami, da poudarimo, kvantificiramo in predstavimo specifično lastnost tkiva**  
→ lastnosti so običajno *prikriti parametri*, ki jih izločimo z uporabo računskih modelov in statistično analizo  
→ parametrične slike prostorske porazdelitve biomarkerja v analiziranem tkivu – magnituda sorazmerna z magnitudo ali spremembo biomarkerja



---

---

---

---

---

---

---

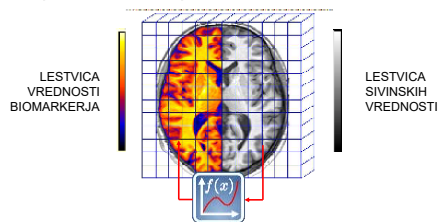
---

---

---

## Parametrična slika

- Sintetična slika, ki prikazuje porazdelitev vrednosti biomarkerja (morfološkega ali funkcionalnega) na podlagi matematičnega modela




---

---

---

---

---

---

---

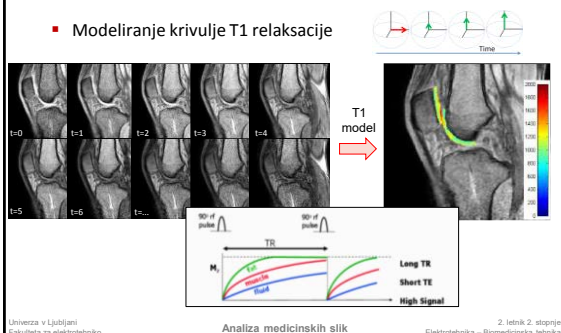
---

---

---

## Primer: vsebnost vode v hrustancu

- Modeliranje krivulje T1 relaksacije




---

---

---

---

---

---

---

---

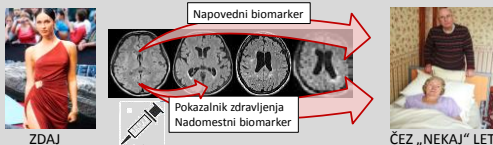
---

---

## Tipi biomarkerjev

- **Napovedni biomarker** (ang. prognostic biomarker) → napove potek bolezni in stopnje prizadetosti, neodvisen od terapije
- **Pokazalnik zdravljenja** (ang. treatment-effect modifier biomarker) → napove kako uspešna bo terapija, odvisen od izbire terapije
- **Nadomestni biomarker** (ang. surrogate biomarker) → napove potek bolezni glede na izbrano terapijo

PRIMER: MULTIPLA SKLEROZA




---

---

---

---

---

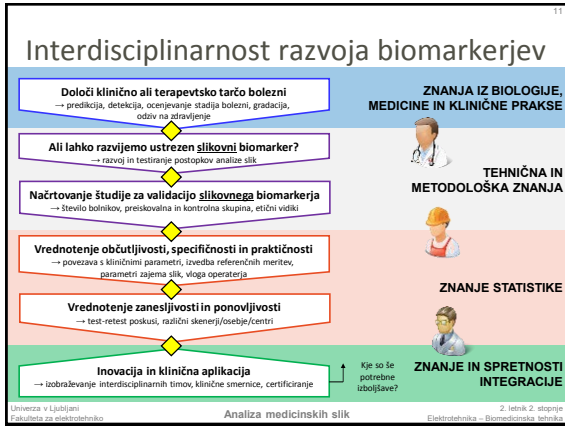
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

- ## Lastnosti idealnega biomarkerja
- **Klinično uporaben**  
→ zmožen meriti klinično izboljšanje
  - **Določimo ga z najnižjimi stroški in v najkrajšem času**
  - **Ustrezno nadomešča klinično meritev ali terapevtsko tarčo**
  - **Je varen in bolniku neškodljiv**
  - **Čim bolj standardiziran**  
→ natanko določeni parametri zajema, postopki predobdelave in analize slike ter meritve
  - **Potencialno uporaben kot klinična tarča ali virtualna biopsija**  
→ ang. clinical endpoint
  - **Visoka občutljivost** (ang. sensitivity)  
→ vedno pozitivno znana dejansko abnormalno spremembo tarče
  - **Visoka specifičnost** (ang. specificity)  
→ vedno negativno znana zdrave oziroma tiste brez abnormalne spremembe tarče
  - **Visoka ponovljivost** (ang. reproducibility)  
→ vrednost variira manj kot pričakovane variabilnosti glede na napravo za zajem
- 
- Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Idealni biomarker

**Občutljivost**

**Specifičnost**

**Ponovljivost**

**Standardizacija**

**Klinična uporabnost**

**Strošek/cena**

**Ktrans**

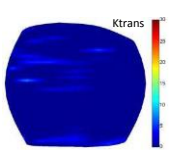
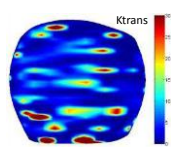
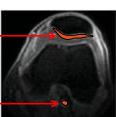
→ normalno stanje

→ poškodba hrustanca pogačice (strok, hondromalacija → hondropatija)

$$C_A(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(u) e^{-\lambda (t-u)} du$$

koncentracija kontrasta v pogačici

koncentracija v žili

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

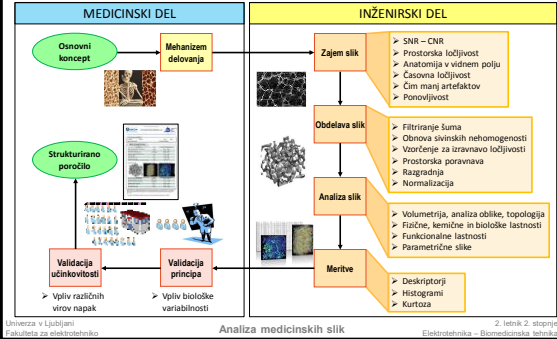
---

---

---

---

# Proces razvoja in integracije slikovnih biomarkerjev




---

---

---

---

---

---

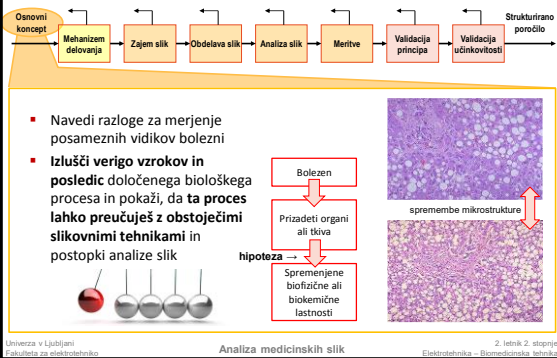
---

---

---

---

## Definicija osnovnega koncepta




---

---

---

---

---

---

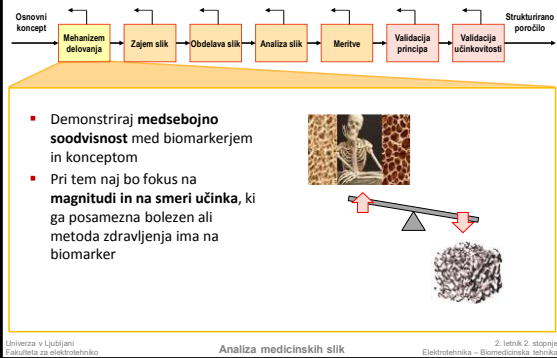
---

---

---

---

## Definicija mehanizma delovanja




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Koncepti in mehanizmi

17

**Primer: osteoporoza**

**Koncept**

- Od določene starosti in pri negativnem skeletnem ravnovesju pride do zmanjšanja kostne mase
- Pri osteoporozi trabekularna struktura ohranja obliko, medtem ko se stene por tanjšajo → večja poroznost in manjša količina kosti

**Mehanizem**

- Povečana krhkost kosti
- Mineralna gostota kosti
- Mikrostruktura trabekularne kosti

Izguba kostne mase

Porušitev mikrostrukture

Zmanjšana gostota kosti

Mehanski in strukturni parametri

Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

Analiza MR slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Koncepti in mehanizmi

18

**Primer: artroza pogačice**

**hipoteza** →

Bolezen

Prizadeti organi ali tkiva

Spremenjene biofizične ali biokemične lastnosti

**Koncept**

- Sklepna pogačica je sprva odporna na vaskularno invazijo subhondrijske kosti
- Z degeneracijo pogačice se izrazi endoteljski rastni faktor (VEGF), to je protein, ki spodbuja nastajanje žilja
- Nastanejo nove žile in kapilare

**Mehanizem**

- Slikovni biomarkerji neovaskularizacije bi lahko bili uporabni za vrednotenje začetne degeneracije pogačice, napredovanja degeneracije in vpliva zdravljenja na žilni sistem

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Koncepti in mehanizmi

19

**Primer: psihične in neurodegenerativne bolezni**

**Koncept**

- Pri bolnikih psihičnimi in neurodegenerativnimi boleznimi so opazne številne morfološke in funkcionalne abnormalnosti, vendar pa neurobiološke mehanizme težko pojasnimo z ločeno interpretacijo morfologije in funkcije
- Npr. pri bolnikih s shizofrenijo sta lahko prisotna tako abnormalnost funkcije in zmanjšana gostota nevronov v določenih možganskih predelih

**Mehanizem**

- Če dokažemo povezavo med abnormalno funkcijo in morfologijo, potem lahko na ta način določimo stopnjo prizadetosti in pa učinek zdravljenja

→ Postopen propad nevronov

→ Kopičenje volumna in števila lezij

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Koncepti in mehanizmi

**Primer: tumor v jetrih**

**Koncept**

- Tumor v jetrih
- ↑ Energetske zahteve
- ↑ Kri (kisik in hranila)
- Angiogeneza in vaskularizacija
- Diagnostični biomarkerji:
  - ▶ pretok krvi
  - ▶ volumen žilja
  - ▶ VEGF

**Mehanizem**

Angiogeneza in vaskularizacija ↔ Proizvodnja VEGF

Vrednotenje angiogeneze je kompleksno in drago

- ▶ Mikrovaskularna gostota
- ▶ Določanje antrajumorskega VEGF
- ▶ Opazovanje vaskularne permeabilnosti

**DCE-MR slikanje za vrednotenje angiogeneze?**

Izločimo kvantitativne parametre s farmakokinetičnim modeliranjem DCE-MR slik

- ▶ Vrednotenje bolezni
- ▶ Vrednotenje odziva na zdravljenje

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Koncepti in mehanizmi

**Primer: tumor v prostati**

**Koncept**

- Obstaja povezava med patološkimi spremembami (gostota celic, medcelični prostor, angiogeneza) in difuzijo molekul vode
- In vivo kvantifikacija difuzijskih lastnosti molekul vode v bioloških tkivih bi lahko dala informacijo o celicah in mikrostrukturni organizaciji
- Difuzijski koeficienti so povišani pri strukturah z manjšo gostoto celic in večjim medceličnim prostorom

**Mehanizem**

- obnašanje molekul vode v tkivu z MR kvantificiramo iz hitrosti relaksacije med dvema simetričnima magnetnima gradientoma (DWI MR)
- občutljivost zavisi od  $b$  vrednosti

$$b = \gamma^2 \cdot G^2 \cdot \delta^2 \cdot \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right)$$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zajem slik

- Slike **ustrezne modalitete in kakovosti** so nujno potrebne za izločanje uporabnih biomarkerjev
- Ne glede na izbrano slikovno tehniko (radiografija, ultrazvok, CT, MR, SPECT, PET) je potrebno **optimizirati parametre zajema**

- ▶ SNR – CNR
- ▶ Prostorska ločljivost
- ▶ Anatomija v vidnem polju
- ▶ Časovna ločljivost
- ▶ Čim manj artefaktov
- ▶ Ponovljivost

SNR, CNR in prostorska ločljivost pri MR tehnikah za zajem slik zapenja (a,b) PD-uteženi in (c,d) T2\* GRE slike pri 120 in 50 mm FOV z različnimi tuljavami in (e,f) FS T1-uteženi GRE slike z in brez kontrastnega sredstva.

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zajem slik

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

**Primer: slikanje možganov**

- T1-utežena GRE 3D slika za morfometrično analizo**  
 TE= 3.9 ms, TR=8.3 ms, FA=8°  
 Orientacija sagitalno, diskretna mrežja=256 x 256, 160 rezin  
 Vzorčenje=0.94x0.94x1.00 mm, gap=0, čas zajema: 5 min 20 s

- EPI T2\*-utežena za opazovanje fizioloških procesov**  
 TE= 19 ms, TR=2275 ms, FA=90°  
 Orientacija aksialno, diskretna mrežja=80 x 80, 48 rezin  
 Vzorčenje=2.88x2.88x2.60 mm, gap=0, čas zajema: 80 x 2 s

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zajem slik

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

**Primer: slikanje jeter**

- Prostorska ločljivost nastavljena tako, da vidno polje vsebuje celotno anatomijo jeter**  
 24 aksialnih rezin, vzorčenje=1.5x1.5x7 mm  
 Čas zajema in časovna ločljivost: 40x 3.7 s

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Zajem slik

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

**Primer: slikanje pogačice**

- Merjenje obarvanja s kontrastom (oz. pretočnosti kontrastnega sredstva)**
- Prostorska ločljivost nastavljena tako, da vidno polje vsebuje anatomijo kolena zaporedje T1-uteženih slik za relaksometrijo**  
 10 sagitalnih rezin, vzorčenje=0.78x0.78x7 mm  
 Čas zajema in časovna ločljivost: 80x 2.7 s

koncentracija kontrasta v pogačici

$$C(t) = K^{*} \int_{t_0}^t C_{plazme}^{*} e^{-\lambda(t-t')} dt$$

koncentracija v JI

↑ CNR

↓ SNR

↓ CNR

↑ SNR

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

26

## Zajem slik

**Primer: slikanje kosti za osteoporozo**

- Struktura trabekularne kosti na zapetju
- Potrebna je visoka prostorska ločljivost  
60 aksialnih rezin, vzorčenje: 180  $\mu\text{m}^3$  (izotropno)  
T1-utežena GE, TE=5 ms, TR=16 ms, FA=25°

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

27

## Obdelava slik

**Pred analizo in modeliranjem signalov morajo biti slike ustrezno obdelane, da je informacija zajeta v slikah čim bolj kakovostna in tako predstavlja optimalne pogoje za analizo**

- Filtriranje šuma
- Obnova sivinskih nehomogenosti
- Vzvrčenje za izravnavo ločljivosti
- Prostorska poravnava
- Razgradnja
- Normalizacija

**— Obdelava zaporedja slik funkcionalne MR**

**Preprocessing overview**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

28

## Obdelava slik

**Primer: obdelava morfološke T1 slike možganov**

**Vhodna T1 slika** → **Razgradnja**

**RAZGRADNJA MOŽGANIŠKIH STRUKTUR** → **MASKIRANE MOŽGANOVINE**  
**FILTRIRANJE ŠUMA** → **OBNOVA SIVINSKIH NEHOMOGENOSTI** → **PORAVNAVNA NA STATISTIČNI ATLAS**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje  
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

29

### Obdelava slik

**Primer: razgradnja pogačice, femoralnega hrustanca in arterije**

- za potrebe T1 relaksometrije

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

30

### Obdelava slik

**Primer: poravnava DW MR slik prostate**

- Referenca je slika pri  $b=0$
- Minimizirati očitne premike zaradi Eddyjevih tokov pri različnih  $b$ -vrednostih
- Minimizirati prostorska neskladja zaradi premikanja bolnika med zajemom slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

31

### Obdelava slik

**Primer: obdelava slik jeter**

- Poravnava za kompenzacijo premikov zaradi dihanja
- Pretvorba iz intenzitete v koncentracijo kontrastnega sredstva

$$C(t) = \frac{r(t) - r(t_0)}{r_1}$$

$$S(\alpha) = M \sin \alpha \frac{1 - e^{-T/T_1}}{1 - \cos \alpha e^{-T/T_1}}$$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Obdelava slik

32

**Primer: obdelava slik kosti**

- Določanje območja zanimanja (ROI)
- Filtriranje
- Sivinska normalizacija
- Razgradnja
- 3D model

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

# Analiza slik

33

**Izlušči informacijo biomarkerja iz digitalnih slik z ustreznim računskim postopkom**

- S parametričnimi slikami prikažemo prostorsko porazdelitev biomarkerja
- Iz večih parametričnih slik oziroma biomarkerjev lahko ustvarimo novo multivariatno sliko, v kateri vrednost biomarkerja z barvo kodira izhod multivariatne statistične funkcije

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

# Analiza slik

34

**Primer: multivariatna analiza vsebnosti vode v pogačici**

- Vhodne sivinske slike
- Parametrične slike
- Nosoločka slika

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

## Analiza slik

Osnovni koncept → **Mehanizem delovanja** → **Zajem slik** → **Obdelava slik** → **Analiza slik** → **Meritve** → **Validacija principa** → **Validacija učinkovitosti** → Strukturirano poročilo

---

**Primer: normativni volumni možganovine za zdrave osebe**

582 T1 MR preiskav, avtom. analiza

Poravnava na ICBM atlas (MNI152) za normalizacijo velikosti glave

Volumeni možganovine

431 - H=0.62093 D=0.000912 Q=0.0011399

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Analiza slik

Osnovni koncept → **Mehanizem delovanja** → **Zajem slik** → **Obdelava slik** → **Analiza slik** → **Meritve** → **Validacija principa** → **Validacija učinkovitosti** → Strukturirano poročilo

---

**Primer: izračun lastnosti difuzije molekul vode v prostati**

- v vsakem slikovnem elementu prileganje krivulje s parametri  $f, D$ , in  $D^*$

$$S_I = S_0 f e^{-D(D+D^*)} + S_0(1-f)e^{-bD}$$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Analiza slik

Osnovni koncept → **Mehanizem delovanja** → **Zajem slik** → **Obdelava slik** → **Analiza slik** → **Meritve** → **Validacija principa** → **Validacija učinkovitosti** → Strukturirano poročilo

---

**Primer: farmakokinetično modeliranje za zaznavo tumorja v jetrih**

$$C_i(t) = v_p C_a(t) + \int_0^t K^{trans} C_a(u) e^{k_{ep}(t-u)} du$$

Vnos v tkivo:  $v_e = K^{trans} / k_{ep}$

- Arterijska / venska permeabilnost  $K^{trans1} / K^{trans2}$  (ml/min/100ml)
- Delež v žilju  $k_{ep}$  (ml/min/100ml)
- Delež v žilju  $v_e^1, v_e^2$
- Delež v tkivu  $s_e^1, s_e^2$

Prileganje krivulje

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
2. letnik 2. stopnje, Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

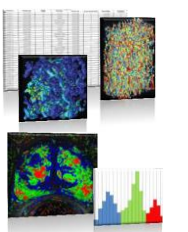
---

---

---

# Meritve

- Skalarne, vektorske ali večdimenzionalne kvantitativne vrednosti, ki jih izluščimo na osnovi preobdelanih in analiziranih slik
- Parametrične slike, tako eno- kot multivariatne običajno podajajo **meritve za vsa tkiva ali celoten organ**, ki jih/ga preučujemo ali pa le za tiste dele slike, ki so reprezentativni ali abnormalni
  - Biomarkerji so lahko statistike teh slik, naprimer **histogram, deskriptorji, kurtoza**



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

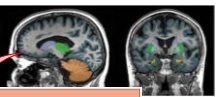
---

# Meritve

**Primer: volumetrija zdravih in patoloških možganskih struktur**  
 → prognostični biomarker neurodegenerativnih bolezni

- Razgradimo sliko in izmerimo volumne struktur
- Običajno podamo **normalizirane volumne**, da izločimo variacije naravne biološke variabilnosti

QUANTITATIVE RESULTS					
	Left Hemisphere	Right Hemisphere	Left Hemisphere	Right Hemisphere	Asymmetry Index (%)
Brain Volume	1063.0	1043.0	1043.0	1043.0	0.00
Cerebellum Volume	368.0	368.0	368.0	368.0	0.00
Cerebral White Matter	285.0	285.0	285.0	285.0	0.00
Cerebral Grey Matter	202.0	202.0	202.0	202.0	0.00
CSF Volume	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
Hippocampus	4.97	4.97	4.97	4.97	0.00
Insula	0.75	0.75	0.75	0.75	0.00
Putamen	2.80	2.80	2.80	2.80	0.00
Thalamus	4.22	4.22	4.22	4.22	0.00
Posterior Horn	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00
Prepuncus	6.46	6.46	6.46	6.46	0.00
Caudate	5.41	5.41	5.41	5.41	0.00



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Meritve

**Primer: kvantifikacija atrofije možganskih struktur**  
 → biomarker za neurodegeneracijo (prognostični, nadomestni, pokazalnik zdravljenja)

- Na osnovi polja deformacij, ki ga vrne **nelinearna poravnava T1-uteženih slik**
- Izračunamo **Jacobijevo matriko** v vsakem slikovnem elementu
- Vrednost determinante** kaže na lokalno raztezanje/krčenje

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Meritve

**Primer: kvantifikacija poškodb pogačice**

- Parametrična slika površine pogačice, ki predstavlja vrednosti T2\* → proporcionalno količini vode (edem) in izgubi kolagena
- Parametrična slika, ki predstavlja kapilarno permeabilnost pogačice →  $K^{trans}$  (ml/min/100ml)

**Kaj meriti/poročati?**  
 → povprečje, standardno deviacijo, mediano, indeks simetrije histograma, kurtozo, relevantne percentile (10%, 25%), heterogenost (celoten histogram)

Normalno    Hondromalacija    Artroza

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    2. letnik 2. stopnje    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Meritve

**Primer: kvantifikacija trabekularne kosti za diagnostiko osteoporoze**

- Tabela z normalnimi vrednostmi
- Napaka zaradi izbire področja zanimanja za meritve

Morphologic Parameter	Men (n = 19)	Women (n = 21)	Total (n = 40)
Bone volume-to-total volume ratio	0.24 ± 0.01	0.21 ± 0.01	0.22 ± 0.01
Trabecular thickness (µm)	198.49 ± 3.19	190.35 ± 0.95	194.22 ± 1.70
Trabecular separation (µm)	816.52 ± 26.46	898.90 ± 24.61	853.47 ± 18.66
Trabecular number (10 <sup>-4</sup> · µm <sup>-1</sup> )	1.22 ± 0.04	1.10 ± 0.04	1.16 ± 0.03

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    2. letnik 2. stopnje    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Validacija principa

- Preveri delovanje osnovnega koncepta in mehanizma, ki sicer podajata le teoretične predpostavke
- Običajno na **malem vzorcu s preiskovalnimi in kontrolnimi vzorci**, šele v naslednjem koraku v obsežnejši klinični študiji
  - Uporaba natančnih, zanesljivih (in zato dragih, zamudnih ter kompleksnih) referenčnih postopkov in zlatih standardov

Univerza v Ljubljani    Fakulteta za elektrotehniko    Analiza medicinskih slik    2. letnik 2. stopnje    Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



## Validacija principa

Osnovni koncept

Strukturirano poročilo

**Primer: zgodnja diagnostika in zdravljenje artroze pogajče**

- spodnje parametrične slike prikazujejo kapilarno permeabilnost pogajče

• Normalno  
• Napredujoče  
• Patološko

• **Učinek zdravljenja z glukozaminom**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

Osnovni koncept

Strukturirano poročilo

**Kako izbrati optimalen prag vrednosti biomarkerja?**

- s tem je povezana natančnost in zanesljivost odločanja ter tveganja

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

Osnovni koncept

Strukturirano poročilo

**Uporaba referenčnega postopka oziroma zlatega standarda**

- Ročne referenčne razgradnje lezij v 3D FLAIR slika
- podaja najboljše oz. pravilno odločitev ali vrednost biomarkerja
- slike so lahko sintetične, slike fantomov, kadavrov ali bolnikov/subjektov
- od sintetičnih proti realnim slikam narašča biološka variabilnost, prav tako zahtevnost ustvarjanja zlatega standarda
- zlati standard je zato običajno povezan z visokimi vložki (eksperti, čas, denar)

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja
Zajem slik
Obdelava slik
Analiza slik
Meritve
Validacija principa
Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

Validacija s primerjavo z zlatim standardom

- kontingenčna tabela

		Rezultat pozitiven $R_p$		Rezultat negativen $R_n$		$P = TP + FN$
		TP	FN	FP	TN	
Pozitivni P	N					$N = FP + TN$
Negativni N						
		$R_p = TP + FP$		$R_n = FN + TN$		

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja
Zajem slik
Obdelava slik
Analiza slik
Meritve
Validacija principa
Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

Validacija s primerjavo z zlatim standardom

- ocena pravilnosti razvrščanja
- ocena tveganja (cena nepravilnega razvrščanja)
- odvisna od pravilnosti razvrščanja in področja uporabe
- odločitve imajo lahko usodne posledice
- npr. bolnika s težko ozdravljivo boleznijo ne smemo razpoznati kot zdravega
- povečati moramo občutljivost na to bolezen tako, da odločitveno mejo premaknemo proti rjuju zdravih oseb
- več zdravih oseb bomo razpoznali kot bolne, kar pomeni dodatne preiskave, s tem pa večje stroške, psihološke posledice?
- pomen objektivnega vrednotenja postopkov razvrščanja oz. sprejemanja odločitev!

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja
Zajem slik
Obdelava slik
Analiza slik
Meritve
Validacija principa
Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

---

Validacija s primerjavo z zlatim standardom

- mere sposobnosti

$TPR = \frac{TP}{P} = \frac{TP}{TP + FN} \approx P(R_p|P)$     **TPR = občutljivost**

$FNR = \frac{FN}{P} = \frac{FN}{TP + FN} \approx P(R_n|P)$     **FNR = neobčutljivost**

$FPR = \frac{FP}{N} = \frac{FP}{TN + FP} \approx P(R_p|N)$     **FPR = nespecifičnost**

$TNR = \frac{TN}{N} = \frac{TN}{TN + FP} \approx P(R_n|N)$     **TNR = specifičnost**

$PPV = \frac{TP}{R_p} = \frac{TP}{TP + FP} \approx P(P|R_p)$     **PPV = pozitivna napovedna vrednost**

$NPV = \frac{TN}{R_n} = \frac{TN}{TN + FN} \approx P(N|R_n)$     **NPV = negativna napovedna vrednost**

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija principa

50

### Validacija s primerjavo z zlatim standardom

- ROC (ang. receiver operating characteristic) krivulja
- Kateri biomarker omogoča najbolj pravilne/zanesljive/varne odločitve?
- Kako nastaviti prag? (veganjal)

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika
2. letnik 2. stopnje



## Validacija principa

51

### Primer: validacija postopkov razgradnje lezij

- mere sposobnosti in neparametrični statistični testi

Metoda	Rater	VDR (%)		MSD (mm)		LTPR (%)		LTPDR (%)		Overall score				
		Mean	Std	p-value	Mean	Std	p-value	Mean	Std		p-value	Mean	Std	p-value
Grenier et al. (2011)	UNC	45.44	± 21.67	0.48	5.67	± 6.41	0.99	51.16	± 20.40	<0.01	76.56	± 11.05	<0.01	82.07
	CHB	52.44	± 29.17	0.90	<b>6.41 ± 8.72</b>	0.60	99.03	± 19.92	<0.01	71.20	± 14.90	<0.01		
Browch et al. (2016)	UNC	63.48	± 69.23	0.95	7.39	± 10.97	0.38	47.10	± 17.36	<0.01	52.45	± 17.09	<0.01	84.07
	CHB	52.90	± 67.40	0.41	6.43	± 9.66	0.02	56.05	± 22.45	<0.01	49.78	± 20.26	<0.01	
Brossa-Fernández and Wastfeld (2015)	UNC	<b>37.80</b>	± <b>28.26</b>	0.35	7.03	± 7.76	0.09	42.09	± 19.01	<0.01	44.09	± 21.97	<0.01	84.46
	CHB	53.42	± 56.02	0.86	6.29	± 7.63	<0.01	51.78	± 19.71	<0.01	45.98	± 22.69	<0.01	
Oztasik et al. (2015)	UNC	48.32	± 28.71	0.56	5.50	± 4.22	0.30	47.03	± 19.63	<0.01	43.40	± 20.62	<0.01	86.11
	CHB	<b>51.52</b>	± <b>28.43</b>	0.95	5.09	± 6.65	0.66	52.68	± 19.58	<0.01	41.56	± 23.09	<0.01	
Brossa and Adelt (2015)	UNC	46.90	± 56.23	0.35	<b>6.18</b>	± <b>4.28</b>	0.76	43.03	± 17.98	<0.01	<b>32.30</b>	± <b>23.22</b>	<0.01	<b>86.94</b>
	CHB	114.69	± 262.49	0.02	6.11	± 6.78	0.21	53.09	± 23.45	<0.01	<b>24.17</b>	± <b>23.97</b>	<0.01	
Standard ROF RF = 1, (T,T,T,F,L,Adas)	UNC	1039.55	± 1625.03	<0.01	9.56	± 9.48	<0.01	<b>85.14</b>	± <b>16.94</b>	<0.01	83.73	± 18.08	<0.01	
	CHB	999.11	± 1612.45	<0.01	10.53	± 12.25	<0.01	<b>88.48</b>	± <b>15.57</b>	<0.01	87.56	± 17.58	<0.01	86.01
Practical ROF RF = 1, (T,T,T,F,L,Adas)	UNC	58.32	± 25.38	-	3.90	± 7.56	-	99.01	± 19.53	-	64.60	± 21.22	-	84.36
	CHB	46.76	± 25.24	-	2.77	± 10.39	-	71.07	± 21.62	-	62.56	± 26.27	-	

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika
2. letnik 2. stopnje



## Validacija učinkovitosti

52


- Validiraj sposobnosti biomarkerja v obsežni ali več kliničnih študijah, na velikem vzorcu preiskovancev
- Določi statistično moč nove tehnologije v idealnih okoliščinah
  - Ali tehnologija deluje, ne glede na stroške? (ang. efficacy)
- Določi statistično moč nove tehnologije v realnih okoliščinah
  - Ali tehnologija deluje s sprejemljivimi stroški (socioekonomskimi)? (ang. efficiency)

Analiza medicinskih slik

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika
2. letnik 2. stopnje



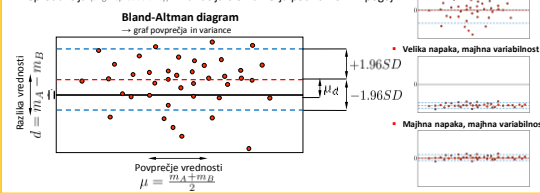
# Validacija učinkovitosti



**Validacija ponovljivosti in reprodukcije biomarkerja**

- ponovljivost (ang. repeatability) = variacija biomarkerja pod istimi pogoji
- reprodukcija (ang. reproducibility) = variacija biomarkerja pod različnimi pogoji

**Bland-Altman diagram**  
→ graf povprečja in variance



$d = \frac{M_1 - M_2}{2}$

$\mu = \frac{M_1 + M_2}{2}$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---


---

---

---

---

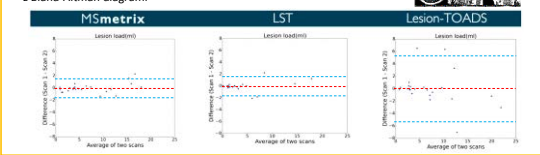
# Validacija učinkovitosti



**Primer: meritve volumna lezij z različnimi postopki**

- vsak bolnik slikan dvakrat zaporedno na isti napravi
- zaradi majhne časovne razlike ni spremembe patologije
- ponovljivost treh različnih avtomatskih postopkov ovrednotena z Bland-Altman diagrami

**M5matrix**      **LST**      **Lesion-TOADS**



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# Validacija učinkovitosti



**Primer: validacija morfoloških T1 MR meritev možganov**

- zajem slik 11 bolnikov na treh napravah v enem dnevu
- podvojeni zajem, t.i. *scan-rescan, test-retest* oz. *coffee-break*
- izločanje biomarkerjev z enakim postopkom

• Philips

• Siemens

• GE



Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija učinkovitosti

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

**Primer:** certificiranje avtomatskega postopka morfološke analize MR slik glave

- Jasno definirane meritve, cilji meritev in zahteve v obliki mejnih vrednosti
- CE: izdelek/storitev je skladna z zahtevami evropske komisije  
→ registrirano kot medical device class 1
- FDA 510(k) clearance: podobno kot CE za ZDA

Ime	Model	Priloga	Priloga	Priloga	Priloga	Priloga	Priloga
...	...	...	...	...	...	...	...

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Validacija učinkovitosti

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

**Primer:** validacija biomarkerjev atrofije in števila aktivnih lezij preko učinka zdravlila na stopnjo invalidnosti

- vključenih 13500 bolnikov iz 13ih kliničnih študij

**Možganska atrofija**

$R^2 = 0.48$   
 $p < 0.001$

**Aktivne lezije**

$R^2 = 0.61$   
 $p < 0.001$

**Atrofija+lezije**

$R^2 = 0.75$   
 $p < 0.001$

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Strukturirano poročilo

Osnovni koncept

Mehanizem delovanja

Zajem slik

Obdelava slik

Analiza slik

Meritve

Validacija principa

Validacija učinkovitosti

Strukturirano poročilo

- Za uspešno inovacijo in implementacijo v klinično prakso morajo biti novi biomarkerji podani na jasn in intuitiven način
- Strukturirano poročilo naj vsebuje popolne in natančne informacije o biomarkerju  
→ tudi oceno potencialnih napak in zanesljivosti rezultatov

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko
Analiza medicinskih slik
Elektrotehniko – Biomedicinska tehnika

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Strukturirano poročilo

**Primer: morfološka analiza T1 in FLAIR slik možganovine**

Brain structure	Current volume	Normative percentile	Annual atrophy
Whole brain*	1485 ml	< 1%	0.41%
Gray matter*	821 ml	10%	1.15%

Lesion type	Current volume	Count	Volume change	Count change
FLAIR (white brain)	4.1 ml	24	0.5 ml	-4
FLAIR Periventricular	2.9 ml	12	0.5 ml	0
FLAIR Juxtacortical	0.0 ml	0	-0.2 ml	0
FLAIR Isolated	0.1 ml	2	-0.4 ml	-6

**Slikovnih biomarkerji iz MR slik za bolnike z multiple sklerozo**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Strukturirano poročilo

**Klasičen potek slikovne preiskave**

**Potek slikovne preiskave z biomarkerji**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Vpliv biomarkerjev na potek dela

**Izboljšane zmogljivosti**

- Tehnična kakovost
- Jasni inovacijski kriteriji
- Standardizacija
- Spodbujanje rabe slikovnih biomarkerjev
- Breme ročnega dela
- Iskrljivost RIS-PACS

**Strukturirano poročanje**

- Standardiziranje poročil
- Pomoč pri diagnozi
- Drugo mnenje (objektivno)
- Učinkovita komunikacija

**Kritična razprava**

- Multidisciplinarni timi
- Vel strokovnih sročanj
- Načrtovanje in spremljanje zdravljenja, personalizacija
- Spodbuda za klinične raziskave
- Postavljanje smeric

**Potrebe študije**

- Izbira najbolj primernega sistema za podporo odločanju
- Primerne izbire protokolov slikanja in postopkov analize
- Vpliv kliničnih obsežnosti

**Jasne zahteve**

Univerza v Ljubljani, Fakulteta za elektrotehniko, Analiza medicinskih slik, Elektrotehnika – Biomedicinska tehnika, 2. letnik 2. stopnje

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Povzetek



- **Računalniška obdelava medicinskih slik omogoča izločanje (več)parametrične informacije**

- funkcionalni in strukturni slikovni biomarkerji
- radiološki izvid ni več kvalitativen, pač pa kvantitativen



- **Slikovni biomarkerji nezadržno prodirajo v klinično prakso**

- bolezenski procesi se na slikah pogosto odražajo še pred kliničnimi znaki
- koristni za diagnostiko, spremljanje poteka bolezni in odziva na zdravljenje
- omogočajo personalizirano medicino, večja tudi objektivnost



- **Validacija poteka od zasnove do končne implementacije**

- avtomatski postopki so lahko bolj natančni, zanesljivi in ponovljivi
- preizkušanje v idealnih in realnih okoliščinah (npr. klinične študije)

**SLIKOVNIH BIOMARKERJI SO PLOD MULTIDISCIPLINARNIH RAZISKAV STROKOVNJAKOV IZ RAZLIČNIH PODROČIJ, KI S SKUPNIM DELOM PRISPEVAJO K BOLJŠI OSKRBI BOLNIKOV IN K BOLJŠEMU RAZUMEVANJU BOLEZNI**

---

---

---

---

---

---

---

---