

УДК 615.471

І.Е. Крашений¹, А.О. Попов¹, канд. техн. наук, **Х. Рамірез²**, доктор філософії,
Х.М. Горріз², доктор філософії

¹каф. фізичної та біомедичної електроніки,

Національний технічний університет України «Київський Політехнічний Інститут»,
каб. 423, вул. Політехнічна, 16, Київ-56, 03056, Україна.

²каф. теорії сигналів, телематики та комунікацій, Університет Гранади,
вул. Даніеля Сауседо Аранди, Гранада, 18071, Іспанія.

Метод діагностики хвороби Альцгеймера за томографічними зображеннями мозку

Розглянуто проблематику діагностики хвороби Альцгеймера. Приведено огляд сучасних інженерних методів автоматичної діагностики хвороби Альцгеймера за зображеннями магнітно-резонансної томографії та позитронно-емісійної томографії.

Наведено алгоритм методу відбору ознак, розроблений з використанням статистичних критеріїв.

Розроблено і експериментально досліджено метод на базі математичного апарату нечіткої логіки для автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера.

Бібл. 34., рис. 7., табл. 2

Ключові слова: хвороба Альцгеймера; слабоумство; нечітка логіка; позитронно-емісійна томографія.

Вступ

Хвороба Альцгеймера (ХА) – це нейродегенеративне захворювання, що веде до смерті нейронів головного мозку людини. Загибель нейронів призводить до тяжких розладів пам'яті, інтелекту та когнітивних функцій. Дані зміни ведуть за собою проблеми в емоційно-особистісній сфері і поведінці. ХА є найбільш поширеною формою слабоумства [1, 2]. Більшість людей, які страждають на ХА, відчувають деяку помірну втрату пам'яті, яка суттєво впливає на їх повсякденне життя, а також інші симптоми (дратливість, часту зміну настрою та ін.) [2].

Найбільш поширеними інженерними методами діагностики ХА є магнітно-резонансна томографія та позитронно-емісійна томографія (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія). Перший метод дозволяє виявити структурні зміни у тканинах головного мозку, в той час як другий є функціональним методом і дозволяє оцінити порушення метаболізму.

В роботах [3-13] описані та досліджені методи діагностики хвороби Альцгеймера, що засновані на використанні МРТ- або ПЕТ-ЮФЕКТ-зображень. Ці методи мають достатньо високу точність, але всі вони або не враховують функціональні зміни, враховуючи тільки структурні, або не враховують структурні, враховуючи тільки функціональні. Водночас, урахування функціональних та структурних змін може підвищити точність діагностики. Окрім цього у попередніх роботах [14-18] розглядалась можливість використання підходу нечіткої логіки [19-21] у діагностиці хвороби Альцгеймера. Нечітка логіка узагальнює класичну логіку та теорію множин. Теорія нечіткої логіки базується на понятті нечіткої множини як об'єкта з функцією приналежності елементу до множини, що набуває будь-які значення на інтервалі $[0,1]$, а не тільки 0 або 1. Тобто, якщо описані [3-13] методи дозволяють чітко визначити хворий пацієнт чи здоровий, то використання апарату нечіткої логіки потенційно дає змогу оцінити «на скільки» хворий. Використання такого підходу продемонструвало достатньо високі результати у діагностиці, зокрема на ранніх стадіях [15].

Метою даної роботи є використання мультимодальних ознак в системах автоматизованої діагностики хвороби Альцгеймера, заснованих на використанні нечіткої логіки.

Нечітка логіка та системи нечіткого виводу

Термін «нечітка логіка» почав використовуватись у кінці 60-х років ХХ століття. На сьогоднішній день даний термін використовується у двох змістах.

В узькому змісті, нечітка логіка – це логічна система, що є розширенням багатозначної логіки. Нечітка логіка представляє собою спеціальну багатозначну логіку, що націлена на забезпечення формальних основ градуйованого підходу

до нечіткості. Під градуйованим підходом розуміється загальний принцип людського мислення, який використовується при спробі визначити, наділений об'єкт властивістю в повній мірі чи тільки частково, оскільки дана властивість є чіткою.

Нечітка логіка у широкому змісті є розширенням нечіткої логіки у вузькому змісті та націлена на створення математичної моделі міркувань, притаманних людині, в яких принципову роль відіграє природна мова. У цьому сенсі нечітка логіка рівносильна теорії нечітких множин, тобто класів з нечіткими, розмитими границями.

Використання даного підходу для діагностики хвороби Альцгеймера має дозволити в якості цих нечітких класів використовувати стадії хвороби (предеменція, помірна, важка та ін.), границі між якими є розмитими та нечіткими, а в якості лінгвістичних змінних використовувати параметри, які будуть характеризувати окремі структурні та функціональні зміни в мозку людини [15].

Процес нечіткого виводу – це процес отримання нечітких «висновків» щодо деякого об'єкта на основі нечітких умов або передумов, що представляють собою інформацію про поточний стан об'єкта. На рис. 1 зображена внутрішня структура системи нечіткого виводу у загальному випадку [22].

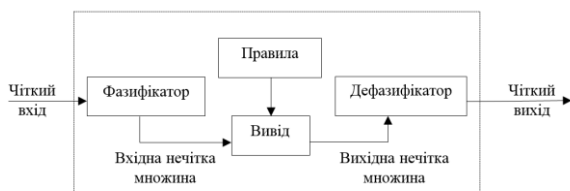


Рис. 1. Загальна внутрішня будова систем нечіткого виводу

В даній роботі для автоматичної діагностики ХА пропонується використовувати систему нечіткого виводу типу Сугено [14] синтезовану за алгоритмом Subtractive clustering algorithm [14,23].

Розробка методу вибору та відбору ознак для діагностики ХА

Для своєчасної успішної діагностики ХА пропонується визначити так звані області інтересу – області мозку, в яких відбуваються першочергові зміни. З медичної літератури відомо [1,2], що найбільші зміни відбуваються в області гіпокампу (зміни пов'язані з порушеннями пам'яті) та в корі головного мозку (зміни пов'язані з порушен-

нями сенсорних функцій) – атрофія гіпокампулярних ділянок та кори, відповідно.

Окрім локальних змін у областях гіпокампу та корі головного мозку людини відбуваються також і глобальні зміни у інших областях. Ці зміни є менш помітними людському оку на МРТ- та ПЕТ-/ОФЕКТ-зображеннях і стають більш виродженими тільки на більш пізніх стадіях ХА. Врахування цих структурних відхилень є дуже критичним для успішної та своєчасної діагностики захворювання, особливо на ранніх стадіях, коли зовнішні симптоми є слабо виродженими, а для візуального аналізу томографічних зображень мозку необхідні висококваліфіковані лікарі, здатні помітити всі видозміни.

Тому, під час розробки методів автоматичної діагностики ХА за томографічними зображеннями мозку необхідно приділити особливу увагу врахуванню не тільки анатомічних областей інтересу, які висвітлені у медичній літературі, в яких відбуваються найбільш суттєві зміни, а й інших анатомічних областей, в яких зміни менш помітні.

Автоматичне виділення анатомічних областей інтересу у томографічних зображеннях є дуже важливою складовою процесу комп'ютерної діагностики ХА. Для цієї задачі використовують так звані «атласи» мозку. Ці атласи відрізняються один від одного кількістю анатомічних регіонів, тобто деталізацією, та методом отримання. Більшість із них отримані за допомогою статистичних оцінок та ймовірнісних розподілень. В даній роботі використаний статистичний атлас IBASPM116 [24].

Для того, щоб визначити суттєвість локальних змін та необхідність їх врахування при діагностиці, пропонується застосовувати методи відбору ознак. Для того щоб визначити важливість регіонів мозку людини та обрати критерій «ненадмірності» ознак, в даній роботі пропонується порівнювати окремі області інтересу, обрані з анатомічного атласу, в деякого усередненого здорового пацієнта та деякого усередненого хворого пацієнта. Розгляд вокселів кожного окремого регіону, як окремого набору ознак дозволить в подальшому розраховувати нові ознаки, які б описували характеристики цього регіону у більш зручній формі.

В той самий час, кількість вокселів у межах кожного окремого регіону в залежності від розмірів цього регіону може бути достатньо великою. Тому в даній роботі пропонується розглядати інтенсивність кожного окремого вокселя у межах одного регіону томографічного зображення мозку людини як випадкову величину

[25,26]. Для того щоб визначити, чи належать два набори вокселів до однієї генеральної сукупності, в даній роботі пропонується використовувати методи перевірки значень параметрів розподілів – статистичні критерії.

В даній роботі робиться припущення щодо нормальності закону розподілу вокселів у межах одного окремого регіону. Це припущення можливо перевірити за допомогою статистичного тесту Колмогорова-Смирнова [26]. Даний критерій дозволяє перевірити гіпотезу:

$$H_0: F_n(x) = \Phi(x)$$

де $\Phi(x)$ – повністю визначена з точністю до параметрів теоретична функція розподілу, а $F_n(x)$ – емпірична функція розподілу випадкової величини x , що представлена вибіркою $x_1 \leq x_2 \leq \dots \leq x_n$:

$$F_n(x) = \begin{cases} 0, & x < x_1; \\ i/n, & x_i \leq x < x_{i+1}, \quad 1 \leq i \leq n-1; \\ 1, & x \geq x_n. \end{cases}$$

Алгоритм перевірки нульової гіпотези має вигляд:

$$D_n^* = \sup_x |\Phi(x) - F_n(x)| \left(\sqrt{n} - 0.01 + \frac{0.85}{\sqrt{n}} \right).$$

Залежно від значення допустимого рівня значущості α та критичного значення D_n^* робиться рішення про прийняття та відкидання нульової гіпотези.

В даній роботі пропонується за умови прийняття нульової гіпотези щодо закону розподілу в межах одного окремого регіону томографічного зображення використовувати критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок [25,26]:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_{X_1}^2 + (n_2 - 1)s_{X_2}^2}{n_1 + n_2 - 2}} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}}},$$

де n_1 та n_2 – кількість значень у вибірці, $s_{X_1}^2$ та $s_{X_2}^2$ – незміщені оцінки дисперсії.

У разі, якщо ж критерій Колмогорова-Смирнова відкине нульову гіпотезу – пропонується використання рангового U -критерію Манна-Уїтні. Для обчислення U -критерію необхідно: 1) скласти ранжований ряд з обох вибірок, в якому найменша ознака матиме найменший ранг, а найбільша – найбільший; 2) розділити ранжований ряд на дві вибірки, що складатимуться з елементів першої і другої вибірок; 3) визначити суми рангів та визначити яка з рангових сум більша – T_x ; 4) виконати розрахунок за формулою:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x,$$

де n_1, n_2 – кількість значень у вибірках 1 та 2.

5) перевірити нульову гіпотезу за таблицею значень U -критерію у відповідності до рівня значущості α .

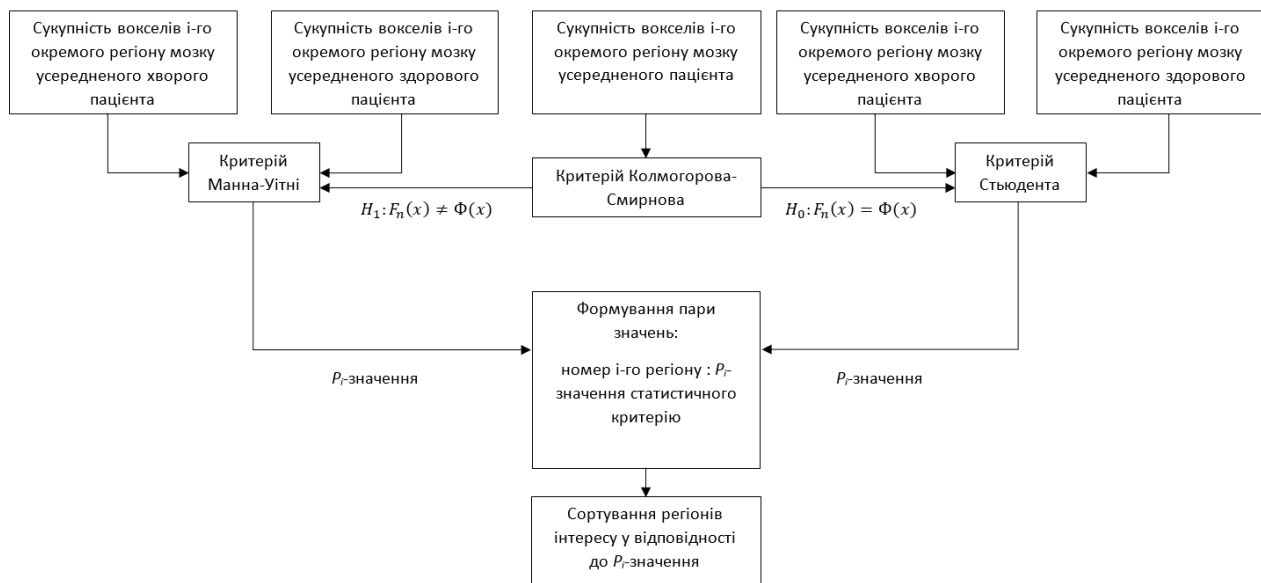


Рис. 2. Блок-схема алгоритму сортування ознак для автоматичної діагностики хвороби Альцгеймера на основі статистичних критеріїв. P -значення – ймовірність похибки першого роду

На рис. 2 наведено блок-схему алгоритму сортування ознак для діагностики хвороби Альцгеймера на основі статистичних критеріїв. У табл. 1 наведені назви 40-ка регіонів, що мають

найменше *p*-значення, для МРТ- та ПЕТ-зображень відповідно, на рис. 3 та 4 ці регіони виділені на зрізах томографічних зображень мозку.

Таблиця 1. Сорюк областей інтересу розраховані на основі статистичних критеріїв

№	Назва області інтересу ПЕТ	Назва області інтересу МРТ	№	Назва області інтересу ПЕТ	Назва області інтересу МРТ
1	<i>Angular_R</i>	<i>Parietal_Sup_L</i>	21	<i>Putamen_L</i>	<i>Paracentral_Lobule_R</i>
2	<i>Angular_L</i>	<i>Precentral_L</i>	22	<i>Precentral_L</i>	<i>Angular_R</i>
3	<i>Cerebelum_4_5_L</i>	<i>Postcentral_R</i>	23	<i>Precuneus_R</i>	<i>Cingulum_Mid_L</i>
4	<i>Cerebelum_6_L</i>	<i>Cingulum_Mid_R</i>	24	<i>Vermis_4_5</i>	<i>Frontal_Sup_L</i>
5	<i>Cingulum_Post_L</i>	<i>Parietal_Inf_R</i>	25	<i>Cerebelum_8_L</i>	<i>Frontal_Mid_R</i>
6	<i>Cerebelum_3_L</i>	<i>Hippocampus_L</i>	26	<i>Cingulum_Post_R</i>	<i>Cingulum_Post_L</i>
7	<i>Cerebelum_4_5_R</i>	<i>Precentral_R</i>	27	<i>Putamen_R</i>	<i>Angular_L</i>
8	<i>Cerebelum_3_R</i>	<i>Frontal_Sup_R</i>	28	<i>Parietal_Inf_R</i>	<i>Occipital_Sup_R</i>
9	<i>Cerebelum_6_R</i>	<i>Postcentral_L</i>	29	<i>Cerebelum_9_R</i>	<i>Occipital_Mid_L</i>
10	<i>Vermis_3</i>	<i>Cuneus_R</i>	30	<i>Vermis_6</i>	<i>Frontal_Sup_Medial_L</i>
11	<i>Postcentral_R</i>	<i>Parietal_Sup_R</i>	31	<i>Precentral_R</i>	<i>Putamen_L</i>
12	<i>Vermis_1_2</i>	<i>Frontal_Sup_Medial_R</i>	32	<i>Temporal_Mid_L</i>	<i>Frontal_Inf_Orb_R</i>
13	<i>Vermis_9</i>	<i>Parietal_Inf_L</i>	33	<i>Paracentral_Lobule_R</i>	<i>Heschl_L</i>
14	<i>Paracentral_Lobule_L</i>	<i>Supp_Motor_Area_R</i>	34	<i>Supp_Motor_Area_L</i>	<i>Lingual_R</i>
15	<i>Vermis_8</i>	<i>Frontal_Mid_L</i>	35	<i>Temporal_Inf_L</i>	<i>Precuneus_R</i>
16	<i>Parietal_Inf_L</i>	<i>Hippocampus_R</i>	36	<i>Precuneus_L</i>	<i>SupraMarginal_L</i>
17	<i>Cerebelum_8_R</i>	<i>Paracentral_Lobule_L</i>	37	<i>ParaHippocampal_R</i>	<i>Pallidum_L</i>
18	<i>Postcentral_L</i>	<i>Precuneus_L</i>	38	<i>Supp_Motor_Area_R</i>	<i>Olfactory_L</i>
19	<i>Temporal_Inf_R</i>	<i>Occipital_Sup_L</i>	39	<i>ParaHippocampal_L</i>	<i>Occipital_Inf_L</i>
20	<i>Temporal_Mid_R</i>	<i>Supp_Motor_Area_L</i>	40	<i>Hippocampus_L</i>	<i>Temporal_Inf_R</i>

Таким чином застосування атласів у комбінації зі статистичними тестами у даному дослідженні має дозволити визначити регіони з найбільш суттєвими змінами та відхиленнями, не розглядаючи весь мозок загалом. Такий підхід

має дозволити уникнути надмірної діагностики та визначити області які потребують особливої уваги при діагностиці, як візуальній, так і автоматичній.

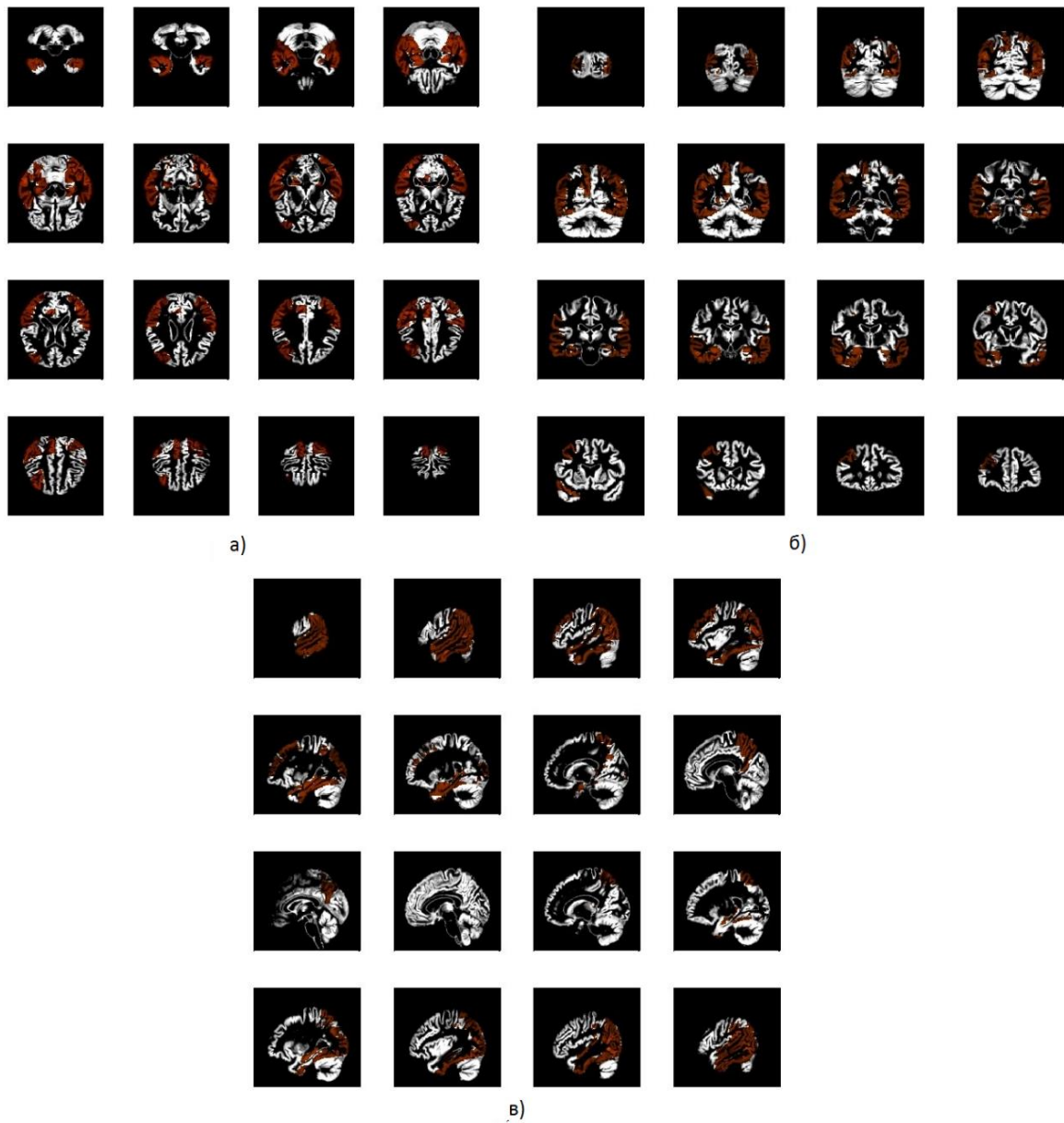


Рис. 3. Сорок регіонів, що мають найменше P -значення, що позначенні на МРТ-зображеннях мозку людини: а) аксіальна проекція; б) коронарна проекція; в) сагітальна проекція

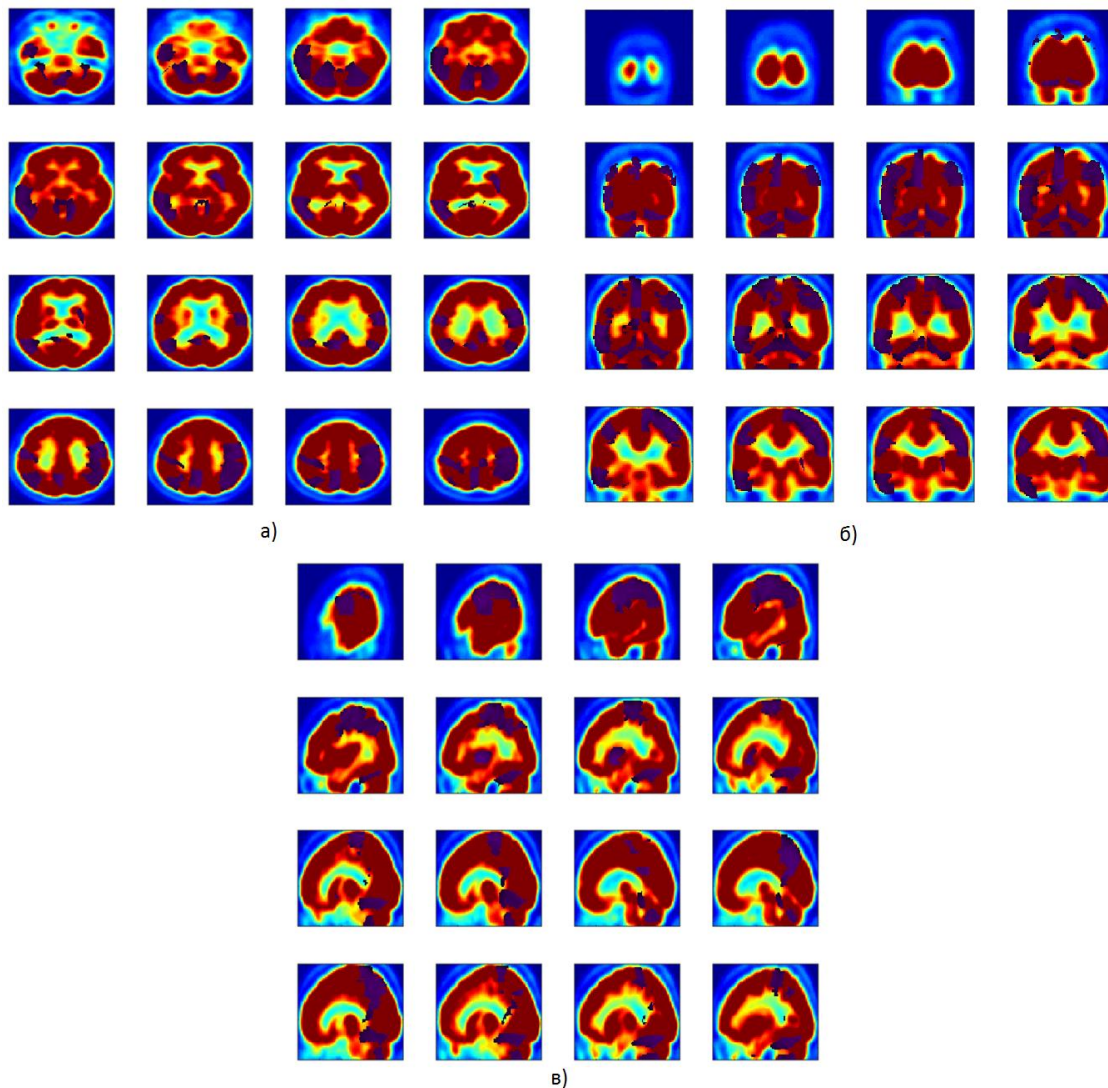


Рис. 4. Сорок регіонів, що мають найменше *P*-значення, що позначенні на ПЕТ-зображеннях мозку людини: а) аксіальна проекція; б) коронарна проекція; в) сагітальна проекція

Експериментальні дослідження та результати

В даній роботі була використана база даних томографічних зображень ADNI. Дана база містить в собі 249 FDG ПЕТ-зображень та T1 MPT-зображення пацієнтів на різних стадіях хвороби Альцгеймера (табл. 1).

Всі зображення були попередньо оброблені. Була виконана просторова нормалізація, а також реорганізація вокселів для відповідності всіх томографічних зображень одному єдиному стандартному шаблону [24]. В якості ознак в даній роботі пропонується використовувати середній церебральний кровоток в локальних областях мозку та середню щільність сірої речовини у найбільш схильних до змін регіонах під час хвороби Альцгеймера.

Таблиця 2. Демографічні дані пацієнтів в бази даних ADNI

Діагноз	Кількість	Вік	Стать (Ч/Ж)	MMSE
NOR	68	75,97±5,0	43/25	29,06±1,08
MCI	111	74,85±7,4	76/35	26,68±2,16
AD	70	75,36±7,5	46/24	22,84±2,91

В експерименті була синтезована одна система нечіткого виводу за алгоритмом Subtractive Clustering використовуючи середню щільність сірої речовини в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів MPT-зображень) та середній метаболізм в межах одного регіону (середня інтенсивність вокселів ПЕТ-зображень). На рис. 5 зображена блок-схема експерименту.

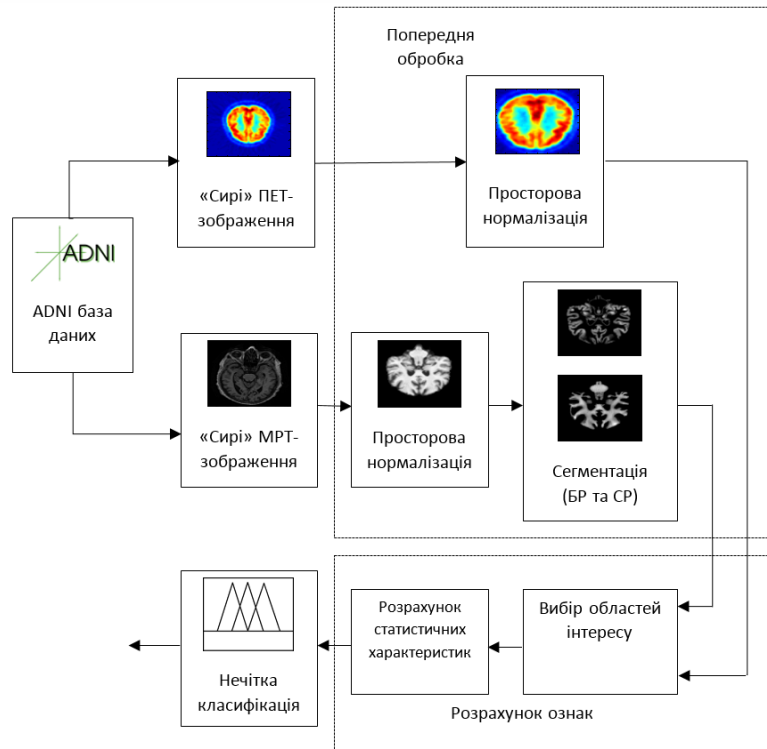


Рис. 5. Блок-схема експерименту для дослідження автоматичної діагностики ХА на основі мультимодальних томографічних зображень мозку людини

Дана система були створена та перевірена за допомогою баз томографічних зображень трьох різних типів пацієнтів (NOR – контрольна група, AD – хворих хворобою Альцгеймера, MCI – пацієнтів з помірними когнітивними розладами) та алгоритму крос-валідації leave-one-out [27,28]. Для визначення якості діагностики була

використана методика один проти одного (one vs one) в результаті якої були визначені площі під кривою помилок в залежності від кількості вхідних ознак. Залежності площі під кривою помилок від кількості інформативних ознак наведені на рис. 6, а на рис. 7 відповідні статистичні діагностичні міри [29-32].

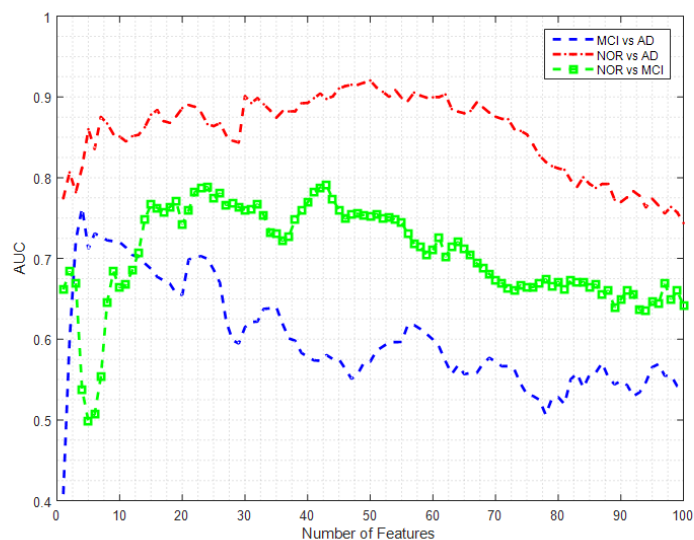


Рис. 6. Залежності площі під кривою помилок від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ та ПЕТ

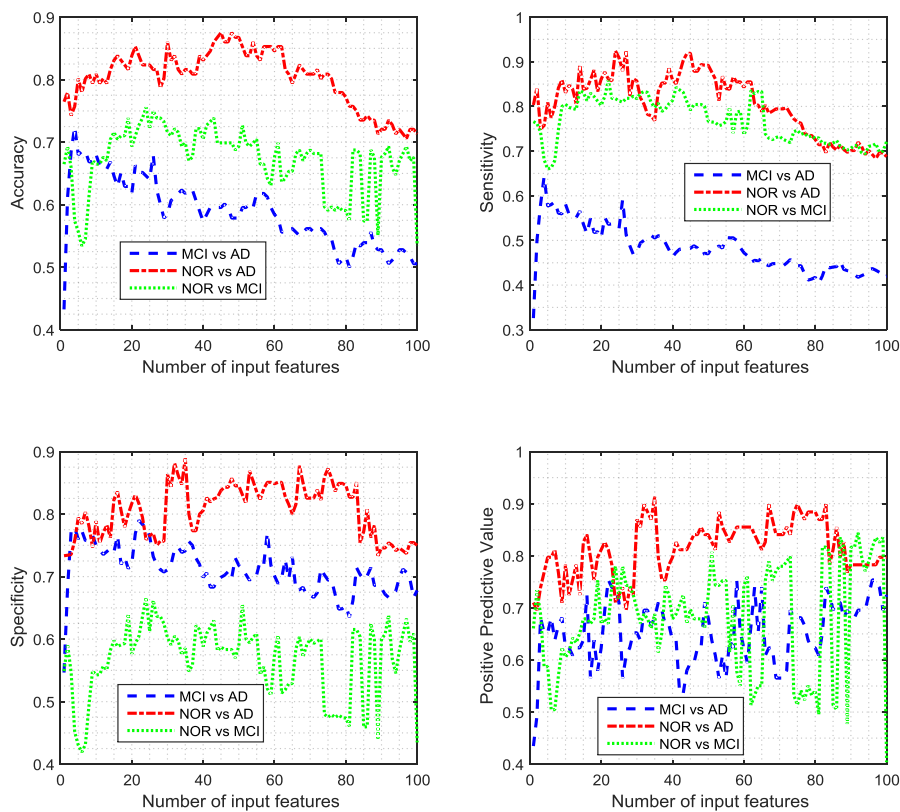


Рис. 7. Залежності стандартних діагностичних мір від кількості вхідних ознак для мультимодальних ознак отриманих на основі МРТ та ПЕТ

Як видно, максимальна площа під кривою для у класифікації AD vs NOR склала 0.91 з використанням 35 ознак, а для MCI vs NOR – 0.775 з використанням 20 ознак.

Даний метод має кращі показники, ніж метод, що використовує метод опорних векторів у якості класифікатора та мультимодальні ознаки [33], що має точність = 0.86 (AD vs NOR) та точність = 0.72 (MCI vs NOR) (рис. 7). У перспективі ж ці показники якості класифікації з використанням нечіткої логіки можуть бути ще більш покращені використанням голосування чи використанням методів зменшення розмірності даних [34].

Висновки

В роботі представлено можливе використання методів нечіткої логіки в системах для діагностики хвороби Альцгеймера за мультимодальними томографічними зображеннями мозку. Показано, що даний метод має кращі показники, ніж аналогічні методи на основі мультимодальних ознак.

Список використаних джерел

1. *Mayeux R.* Early Alzheimer's Disease / R. Mayeux. // New England Journal of Medicine. – 2010. – №362. – С. 2194–2201.
2. *Nowotny P.* Alzheimer Disease / P. Nowotny, J. Known, A. Goate. // ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES Nature Publishing Group www.els.net. – 2001. – С. doi10.1038/npg.els.0000228.
3. *Zhang Y.* A hybrid method for MRI brain image classification / Y. Zhang, Zh. Dong, L. Wu // Expert System with Applications 38 (2011). – С. 1049-1053. – doi:10.1016/j.eswa.2011.02.012.
4. *Lahmiri S.* Automatic Brain MR Images Diagnosis Based on Edge Fractal Dimension and Spectral Energy Signature / S. Lahmiri, M. Boukadoum // 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS, San Diego, California USA, 28 August – 1 September, 2012. – С. 6243-6246.

5. *Aggarwal N.* First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images / N. Aggarwal, R. K. Agrawal // *Journal of Signal and Information Processing*, 3, 2012. – С. 146-153.
6. *Alvarez I.* Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machine / J. M. Gorriz, J. Ramirez, D. Sals-Gonzalez // *Electronic Letters* Vol. 45 (7), 26 March, 2009. – С. 342-343.
7. Automatic Computer Aided Diagnosis Tool using Component-based SVM / [J. M. Gorriz, J. Ramirez, A. Lassi та ін.] // *Nuclear Science Symposium Conference Record 2008, Dresden, Germany, 19-25 October, 2008.* – С. 4392-4395.
8. Computer aided diagnosis system for the Alzheimer's disease based on partial least squares and random forest SPECT image classification / [J. Ramirez, J. Górriz, F. Segovia та ін.]. // *Neuroscience Letters.* – 2010. – №472. – С. 99–103.
9. A comparative study of feature extraction methods for the diagnosis of Alzheimer's disease using the ADNI database / [F. Segovia, J. Górriz, J. Ramirez та ін.]. // *Neurocomputing.* – 2012. – №75. – С. 64–71.
10. *Padilla P.* Alzheimer's disease detection in functional images using 2D Gabor wavelet analysis / P. Padilla, J. M. Gorriz, J. Ramirez, R. Chaves // *Electronic Letters* Vol. 46 (8), 15 April 2010. – С.556-558.
11. Computer aided diagnosis of the Alzheimer's Disease combining SPECT-based feature selection and Random forest classifiers / [J. Ramirez, R. Chaves, J. M. Gorriz, та ін.] // *Nuclear Science Symposium Conference Record 2009, Orlando, FLO, USA, 24 October - 1 November, 2009.* – С. 2738-2742.
12. Multivariate approaches for Alzheimer's disease diagnosis using Bayesian classifiers / [M. Lopez, J. Ramirez, J. M. Gorriz та ін.] // *Nuclear Science Symposium Conference Record 2009, Orlando, FLO, USA, 24 October - 1 November, 2009.* – С. 3190-3193.
13. Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machines / [I. Álvarez, J. Górriz, J. Ramirez та ін.]. // *Bio-Inspired Systems: Computational and Ambient Intelligence.* Springer. – 2009. – С. 973–980.
14. Використання методів кластеризації в системах нечіткого виводу для діагностики хвороби Альцгеймера на основі ПЕТ-зображень / І.Е. Крашений, А.О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // *Елетроніка та зв'язок [подано для публікації]*.
15. Fuzzy inference system for Alzheimer's disease diagnosis / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Górriz. // *Current Alzheimer Research* [прийнято для публікації].
16. Fuzzy classification of Alzheimer's Disease using statistical moments / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Górriz // *IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO).* – 2015 – С. 409-412.
17. Application of fuzzy logic for Alzheimer's disease diagnosis / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Górriz // *Signal Processing Symposium (SPSympo), Debe, Poland.* – 2015.
18. Fuzzy computer-aided Alzheimer's disease diagnosis using MRI and PET statistical features / I. Krashenyi, J. Ramirez, A. Popov, J. M. Gorriz // *IEEE 36th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)* [подано для публікації].
19. *Zadeh L.* Fuzzy sets / L. Zadeh. // *Information and control.* – 1965. – №8. – С. 338–353.
20. *Zadeh L.* Fuzzy algorithms / L. Zadeh. // *Information and control.* – 1968. – №12. – С. 94–102.
21. *Zadeh L.* Fuzzy sets versus probability / L. Zadeh. // *Proceedings of the IEEE.* – 1980. – №68. – С. 421.
22. *Sharma D.* Designing and modeling fuzzy control Systems / D. Sharma. // *International Journal of Computer Applications.* – 2011. – №16. – С. 46–53.
23. *Yager R.* Approximate clustering via the mountain method / R. Yager, D. Filev. // *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics.* – 1994. – №24. – С. 1279–1284.
24. *Alemán-Gómez Y.* IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping / Y. Alemán-Gómez, L. Melie-García, P. Valdés-Hernandez. // *Neuroimage (CD-Rom in NeuroImage).* – 2006. – №27.
25. Student. THE PROBABLE ERROR OF A MEAN / Student. // *Biometrika.* – 1908. – №6. – С. 1–25.
26. *Mathematical statistics and data analysis* – Belmont: Duxbury Press, 2007. – 688 с. – (Available 2010 Titles Enhanced Web Assign).
27. *Arlot S.* A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys* / S. Arlot, A. Celisse. // *Statistics Surveys.* – 2010. – №4. – С. 40–79.

28. Geisser S. Predictive inference: an introduction / Geisser. – New York: Chapman & Hall, 1993. – 240 с.
29. Powers D. Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation / Powers. // Journal of Machine Learning Technologies. – 2011. – №2. – С. 37–63.
30. Goutte C. A probabilistic interpretation of precision, recall and F-score, with implication for evaluation / C. Goutte, F. Gaussier. // Advances in Information Retrieval. – 2005. – №3408. – С. 345–359.
31. Metz C. Basic principles of ROC analysis / Metz. // Seminars in Nuclear Medicine. – 1978. – №11. – С. 283–298.
32. Fawcett T. An introduction to ROC analysis / Fawcett. // Pattern Recognition Letters. – 2006. – №27. – С. 861–874.
33. Multimodal Classification of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment / [D. Zhang, Y. Wang, L. Zhou та ін.]. // NeuroImage. – 2011. – №55. – С. 1–27.
34. Використання перетворення Карунена-Лоева для аналізу МРТ-зображень людини / І. Е. Крашений, А. О. Попов, Х. Рамірез, Х.М. Горріз // Електроніка і зв'язь, 5(82), 2015. – С. 57-62.

Поступила в редакцію 02 марта 2016 г.

УДК 615.471

И.Э. Крашений¹, А.А. Попов¹, канд. техн. наук, **Х. Рамірез²**, доктор философии,
Х.М. Горріз², доктор философии

¹каф.физической и биомедицинской электроники,

Национальный технический университет Украины «Киевский Политехнический Институт»,
каб. 423, ул. Политехническая, 16, Киев-56, 030566 Украина.

²каф. теорисигналов, телематики та комуникаций, Университет Гранады,
вул. Даниэля Саусэдо Аранды, Гранада, 18071, Испания.

Метод диагностики болезни Альцгеймера по томографическим изображениям мозга человека

Рассмотрено проблематику диагностики болезни Альцгеймера. Приведен обзор современных инженерных методов автоматизированной диагностики болезни Альцгеймера по изображениям магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии мозга человека.

Приведен алгоритм метода отбора признаков, разработанный с применением статистических критериев.

Разработан и экспериментально исследован метод на базе математического аппарата нечеткой логики для автоматизированной диагностики болезни Альцгеймера.

Библ. 34., рис. 7, табл. 2.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; слабоумие; нечеткая логика; позитронно-эмиссионная томография.

UDC 615.471

I. Krashenyi¹, A. Popov¹, Ph.D, J. Ramirez², Ph.D, J. Gorriz², Ph.D

¹Department of physical and biomedical electronics,
National technical university of Ukraine "Kyiv Polytechnic Institute",
of. 423, Politekhnichna str., 16, Kyiv-56, 03056, Ukraine.

²Department of Signal Processing, Telematics and Communications, University of Granada,
Daniel Sausedo Aranda str. Granada, 18071, Spain.

Methods for Alzheimer's disease diagnostics

The problem of Alzheimer disease diagnosis is considered. The review of current existing automated methods of Alzheimer disease diagnosis using MRI and PET/SPECT images is given. Advantages and disadvantages are presented. Problem of potential redundancy of Alzheimer disease features, which are used in modern diagnosis systems, is considered.

A feature selection algorithm was developed using statistical tests.

The new approach based on a fuzzy logic application for the computer-aided diagnosis of Alzheimer's disease is developed and experimentally investigated. References 34, figures 7, tables 2.

Keywords: Alzheimer's disease; dementia; fuzzy logic; positron emission tomography.

Reference

1. *Mayeux, R.* (2010). Early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 362, pp. 2194–2201.
2. *Nowotny, P., Kwon, J.M., and Goate, A.M.* (2001). Alzheimer Disease. In *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons, Ltd, ed. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
3. *Zhang, Y., Dong, Zh., Wu, L.* (2011). A hybrid method for MRI brain image classification. *Expert System with Applications* 38. Pp. 1049-1053.
4. *Lahmiri, S., Boukadoum, M.* (2012). Automatic Brain MR Images Diagnosis Based on Edge Fractal Dimension and Spectral Energy Signature. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS. Pp. 6243-6246.
5. *Aggarwal, N., Agrawal, R. K.* (2012). First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images. *Journal of Signal and Information Processing*. Pp. 146-153.
6. *Alvarez, I., Gorriz, J. M., Ramirez, J., Sals-Gonzalez, D.* (2009). Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machine. *Electronic Letters* Vol. 45 (7). Pp. 342-343.
7. *Gorriz, J. M., Ramirez, J., Lassi, A., and others.* (2008). Automatic Computer Aided Diagnosis Tool using Component-based SVM. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Pp. 4392-4395.
8. *Ramirez, J., Chaves, R., Gorriz, J. M., Lopez, M., and others.* (2009). Computer aided diagnosis of the Alzheimer's Disease combining SPECT-based feature selection and Random forest classifiers. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Pp. 2738-2742.
9. *Segovia, F., Górriz, J., Ramírez, J., and others.* (2012). A comparative study of feature extraction methods for the diagnosis of Alzheimer's disease using the ADNI database. *Neurocomputing* 75. Pp. 856-867.
10. *Padilla, P., Gorriz, J. M., Ramirez, J., Chaves, R.* (2010). Alzheimer's disease detection in functional images using 2D Gabor wavelet analysis. *Electronic Letters* Vol. 46 (8). Pp.556-558.
11. *Ramirez, J., Chaves, R., Gorriz, J. M., Lopez, M., and others.* (2009). Computer aided diagnosis of the Alzheimer's Disease combining SPECT-based feature selection and Random forest classifiers. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Pp. 2738-2742.
12. *Lopez, M., Ramirez, J., Gorriz, J. M., and others.* (2009). Multivariate approaches for Alzheimer's disease diagnosis using Bayesian classifiers. *Nuclear Science Symposium Conference Record*. Pp. 3190-3193.
13. *Alvarez, I., Gorriz, J. M., Ramirez, J., Sals-Gonzalez, D.* (2009). Alzheimer's diagnosis using eigenbrains and support vector machine. *Electronic Letters* Vol. 45 (7). Pp. 342-343.
14. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2015). A clusterizations methods application for fuzzy logic inference systems for Alzheimer's disease diagnosis. *Electronic and Communication* [submitted] (in Ukrainian)

15. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2015). Fuzzy inference system for Alzheimer's disease diagnosis. *Current Alzheimer Research* [submitted]
16. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2015). Fuzzy classification of Alzheimer's Disease using statistical moments. *IEEE 35th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*. Pp. 409-412.
17. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2015). Application of fuzzy logic for Alzheimer's disease diagnosis. *Signal Processing Symposium (SPSymo)*, Debe, Poland. Pp. 1-4.
18. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2016). Fuzzy computer-aided Alzheimer's disease diagnosis using MRI and PET statistical features. *IEEE 36th International Conference on Electronics and Nanotechnology (ELNANO)*. [submitted]
19. *Zadeh, L. A.* (1965). Fuzzy sets. *Information and Control* 8, 338–353.
20. *Zadeh, L. A.* (1968). Fuzzy algorithms. *Information and Control* 12, 94–102.
21. *Zadeh, L. A.* (1980). Fuzzy sets versus probability. *Proceedings of the IEEE* 68, 421–421.
22. *Sharma, D.* (2011). Designing and modeling fuzzy control Systems. *International Journal of Computer Applications* 16, 46–53.
23. *Yager, R. R., and Filev, D. P.* (1994). Approximate clustering via the mountain method. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* 24, pp. 1279–1284.
24. *Alemán-Gómez Y., Melie-García L., Valdés-Hernandez. P.* (2006). IBASPM: Toolbox for automatic parcellation of brain structures. *The 12th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping*, June 11-15, 2006, Florence, Italy. Available on CD-Rom in *NeuroImage*, Vol. 27, No.1.
25. *STUDENT* (1908). THE PROBABLE ERROR OF A MEAN. *Biometrika* 6, pp. 1–25.
26. *Rice, J. A.* (2007). *Mathematical statistics and data analysis* (Belmont, CA: Thomson/Brooks/Cole).
27. *Arlot, S., and Celisse, A.* (2010). A survey of cross-validation procedures for model selection. *Statistics Surveys* 4, pp. 40–79.
28. *Geisser, S.* (1993). *Predictive inference: an introduction* (New York: Chapman & Hall).
29. *Powers, D. M.* (2011). Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation.
30. *Goutte, C., and Gaussier, E.* (2005). A probabilistic interpretation of precision, recall and F-score, with implication for evaluation. In *Advances in Information Retrieval*, (Springer), pp. 345–359.
31. *Metz, C. E.* (1978). Basic principles of ROC analysis. In *Seminars in Nuclear Medicine*, (Elsevier), pp. 283–298.
32. *Fawcett, T.* (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters* 27, pp. 861–874.
33. *Zhang, D., Wang, Y., Zhou, L., and others.* (2011). Multimodal Classification of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *NeuroImage* 55, pp. 1–27.
34. *Krashenyi, I., Popov, A., Ramírez, J., Górriz, J. M.* (2014). Application of karhunen-loeve transformation for human MRI analysis. *Electronic and Communication* 5, pp. 57-62. (Ukr.)