

УДК 004.932

АНАЛИЗ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОЙ СЛОЖНОСТИ АЛГОРИТМОВ ВЫДЕЛЕНИЯ ОБЛАСТЕЙ ИНТЕРЕСА ПО ДАННЫМ МРТ

Шустова М.В.

*Институт программных систем им. А.К. Айламазяна РАН, Ярославская область, с. Весково,
e-mail: m.v.shustova@gmail.com*

На сегодняшний день клеточная терапия является одним из актуальных направлений в регенеративной медицине, а применение магнитно-резонансной томографии является одним из основных способов проведения фундаментальных биомедицинских исследований. Анализ данных магнитно-резонансной томографии дает возможность изучения областей интереса и динамики их изменения. Комбинирование современных методов магнитно-резонансной томографии и методов научной визуализации позволяет строить карты миграции и распространения стволовых клеток после их трансплантации, что дает толчок к пониманию механизмов их действия на очаги заболевания, например, при ишемическом инсульте головного мозга. Однако получаемые большие объемы информации с томографа замедляют скорость их интерпретации врачами при проведении клинических и научных исследований. Для повышения эффективности информационной поддержки врача-исследователя были разработаны методы и программные средства автоматического выделения и визуализации областей интереса (скоплений мезенхимальных стволовых клеток и зон ишемического поражения) на снимках магнитно-резонансной томографии. В настоящей работе приведены описания разработанных алгоритмов на языке псевдокода. Представленные методы и программные средства предназначены для включения в систему информационной поддержки работы врачей-исследователей. Даны оценки их вычислительной сложности. Выполнен экспериментальный анализ быстродействия разработанных алгоритмов.

Ключевые слова: обработка изображения, вычислительная сложность, магнитно-резонансная томография, мезенхимальные стволовые клетки, ишемический инсульт, алгоритмы, оценки временной сложности

ANALYSIS OF THE COMPUTATIONAL COMPLEXITY OF ALGORITHMS FOR SINGLING OUT AREAS OF INTEREST ON MRI DATA

Shustova M.V.

*Ailamazyan Program Systems Institute, Russian Academy of Sciences, Veskovo,
e-mail: m.v.shustova@gmail.com*

Today, cell therapy is one of the topical trends in regenerative medicine, and the use of magnetic resonance imaging is one of the main ways to carry out fundamental biomedical research. Analysis of the data of magnetic resonance imaging makes it possible to study areas of interest and the dynamics of their change. The combination of modern methods of magnetic resonance imaging and methods of scientific imaging makes it possible to build maps of the migration and distribution of stem cells after their transplantation, which gives an impetus to understanding the mechanisms of their action on the foci of the disease, for example, in ischemic stroke. However, the large volumes of information received from the tomograph slow down the speed of their interpretation by doctors in clinical and scientific research. To increase the efficiency of informational support of the researcher, methods and software have been developed for the automatic singling and visualization of areas of interest (clusters of mesenchymal stem cells and areas of ischemic lesion) on magnetic resonance imaging images. This paper provides descriptions of the developed algorithms in the pseudocode language. The presented methods and software are intended to be included in the information support system for the work of medical researchers. Estimates of their computational complexity are given. An experimental analysis of the performance of the developed algorithms is carried out.

Keywords: image processing, computational complexity, magnetic resonance imaging, mesenchymal stem cells, ischemic stroke, algorithms, time complexity estimates

Одним из современных направлений исследований в области биомедицины является изучение влияния трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток (МСК) на очаги ишемического инсульта, поскольку трансплантированные МСК являются эффективными терапевтическими агентами [1–3]. На данный момент остается до конца не исследованным механизм поведения и взаимодействия стволовых клеток с локальным микроокружением. Автоматизация анализа данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) за счет методов научной визуализации предоставит возможность отслеживания МСК после трансплантации и построения карт их миграции, что является крайне важным для понимания ме-

ханизмов воздействия МСК на очаги ишемического инсульта.

За последние несколько лет в мире было разработано большое количество профессиональных систем и различных программных средств обработки и визуализации данных МРТ. Практически все медицинские программы имеют открытые исходные коды для анализа и обработки изображений и распространяются без лицензионных ограничений. Однако при ближайшем рассмотрении оказывается, что имеющихся программных средств недостаточно для решения конкретных специализированных задач, в частности прижизненной визуализации трансплантированных МСК в головном мозге реципиентов в условиях

ишемического инсульта [4]. Для реализации автоматического выделения скоплений МСК и зон ишемического поражения были разработаны (с участием автора) соответствующие методы и алгоритмы. Настоящая работа посвящена подробному описанию этих алгоритмов и оценке их вычислительной сложности.

Материалы и методы исследования

Анализ алгоритма выделения мезенхимальных стволовых клеток

Разработанный алгоритм выделения скоплений МСК построен на одновременной обработке пары снимков МРТ (до введения МСК и после введения) и состоит из нескольких шагов [5]:

- 1) волновой алгоритм;
- 2) фильтрация по яркости;
- 3) удаление неинформативных объектов;
- 4) обработка T раз с разными наборами параметров.

Определим вычислительную сложность каждого шага алгоритма. Сложность *волнового алгоритма* известна и составляет $O(MN)$ для матрицы размером $M \times N$.

Фильтрация изображения по яркости размером $M \times N$ происходит по следующему правилу: рассматривается каждый пиксель изображения, и если яркость пикселя превышает заданный порог, то он удаляется. Для этого шага требуется $O(MN)$ операций.

Удаление неинформативных объектов состоит из последовательных операций над двумя изображениями до и после введения стволовых клеток.

1. Выполняется маркировка оставшихся после предыдущих шагов объектов (рис. 1). Для обработки одного изображения размером $M \times N$ требуется $O(MN)$ операций.

2. После маркировки выполняется подсчет площади (количества пикселей) у каждого объекта. Количество требуемых операций – $O(MN)$.

3. Далее последовательно выполняются несколько фильтраций (рис. 2):

- фильтрация по количеству пикселей у объектов;
- удаление неравномерно пересекающихся объектов;
- фильтрация окном круглой формы.

Algorithm 1 Marking of objects

```

1: Read width and height of image: M, N
2: Initialization of matrix of pixel marks: mMatrix = zeros(M, N)
3: Initialization of mark: mark = 0
4: Initialization of mark counter: mCounter = 1
5: for L = 0, ..., N do
6:   for K = 0, ..., M do
7:     Read value of pixel P(K,L)
8:     if (P(K, L) > 0) then
9:       Read value of pixels Q1(K-1,L) and Q2(K,L-1)
10:      if (Q1(K - 1, L) == 0) and (Q2(K, L - 1) == 0) then
11:        mark = mCounter
12:        mCounter++
13:      else
14:        mark = mCounter + 1
15:        if (mMatrix[K - 1, L] != 0) and
(mMatrix[K - 1, L] < M) then
16:          mark = mMatrix[K-1,L]
17:        else
18:          if (mMatrix[K, L - 1] != 0) and
(mMatrix[K, L - 1] < M) then
19:            mark = mMatrix[K,L-1]
20:          end if
21:        end if
22:      end if
23:      mMatrix[K,L] = mark
24:    end if
25:  end for
26: end for
27: for L = 0, ..., N do
28:   for K = 0, ..., M do
29:     Merge pixels into single objects by redefining pixel marks
30:   end for
31: end for

```

Рис. 1. Алгоритм маркировки объектов

Algorithm 3 Removing of non-informative objects and filtration by using round window

```

1: Read matrix of pixel marks for MRI image before transplantation of
   MSC: mMatrixBefore(M, N)
2: Read matrix of pixel marks for MRI image after transplantation of MSC:
   mMatrixAfter(M, N)
3: Read mark counter for MRI image (after): mCounterAfter
4: Read vector of object areas for MRI image (before): sBefore
5: Read vector of object areas for MRI image (after): sAfter
6: Initialization of area filtering parameters: areaMinCoeff, areaMaxCoeff
7: Initialization of intersection area filtering parameters: interCoeff1, interCoeff2
8: for  $j = 1, \dots, mCounterAfter$  do
9:   if ( $sAfter[j] < areaMinCoeff$ ) or
   ( $sAfter[j] > areaMaxCoeff$ ) then continue
10:  end if
11:  For each object in mMatrixAfter with mark of  $j$  find intersected with
   it object and its mark  $i$  in mMatrixBefore
12:  Calculate area of intersection of object  $j$  with object  $i$ : sInter
13:  if ( $sInter/sAfter[j] > interCoeff1$ ) and
   ( $sInter/sBefore[i] > interCoeff2$ ) then continue
14:  end if
15:  Initialization of filtration circle radius: cRadius
16:  Initialization of filtration circle area:  $cArea = 3.14 * cRadius^2$ 
17:  Initialization of filtration parameter: areaToRadiusRatio
18:  Calculate coordinates of center of gravity for each object  $j$ 
19:  Pass along the edge of the object  $j$  and find maximum distance  $maxD$ 
   to the center of gravity
20:  if ( $maxD > cRadius$ ) or
   ( $((sAfter[j]/cArea) * 100) > areaToRadiusRatio$ ) then
21:    Object  $j$  is not included in the resulting mask
22:  else
23:    Object  $j$  is included in the resulting mask
24:  end if
25: end for

```

Рис. 2. Алгоритм фильтрации

Этот шаг выполняется не больше чем $mCounterAfter$ раз, а поскольку $mCounterAfter < M \times N$, то эта часть шага ограничена сверху $O(MN)$ операциями.

Для улучшения показателей точности и полноты МРТ-снимок обрабатывается T раз с разными наборами параметров – соответственно, получается T масок. После этого выполняется дополнительная фильтрация: полученные изображения накладываются друг на друга и попиксельно считываются. Если рассматриваемый пиксель равен 255 как минимум на 80% масок, то данный пиксель включается в результирующую маску. Требуемое количество операций: $O(MN)$.

Анализ алгоритма выделения зоны ишемического поражения

Разработанный алгоритм выделения зоны ишемического поражения состоит из двух шагов [6]:

- 1) вычисление характерных признаков;
- 2) анализ полученных признаков с применением классификатора.

Для обработки изображений требуется определить два класса – в нашем случае это

область здорового мозга («норма», класс Y_1) и область ишемического поражения («поражение», класс Y_2). Каждая область представляется набором небольших эталонных изображений одного из срезов мозга. Из этих изображений извлекаются признаки, необходимые для настройки классификатора.

Определим вычислительную сложность каждого шага алгоритма.

На первом шаге вычисляются характерные признаки. Всего задействовано три признака общего назначения и четыре текстурных признака Харалика. Признаки общего назначения вычисляются по следующим формулам [7]:

– математическое ожидание μ :

$$\frac{1}{MN} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N p_{ij},$$

– стандартное отклонение:

$$\left[\frac{1}{MN} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (p_{ij} - \mu)^2 \right]^{\frac{1}{2}},$$

– асимметричность уровня серого:

$$\left[\frac{1}{MN} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N (p_{ij} - \mu)^3 \right]^{\frac{1}{3}},$$

где M и N – размеры сканирующего окна, p_{ij} – значение яркости пикселя в i -й строке и j -м столбце сканирующего окна. Признаки общего назначения извлекаются отдельно для каждого канала RGB – таким образом, всего извлекается девять общих признаков.

Основные текстурные признаки Харалика вычисляются следующим образом [8]:

– энтропия: $\sum_i \sum_j Co(i, j) \log(Co(i, j))$,

– энергия: $\sum_i \sum_j Co^2(i, j)$,

– контраст: $\sum_i \sum_j (i - j)^2 Co(i, j)$,

– гомогенность: $\sum_i \sum_j \frac{Co(i, j)}{1 + |i - j|}$,

где $Co(i, j)$ – элемент матрицы смежности уровня серого (Gray-Level Co-occurrence Matrix) в i -й строке j -го столбца.

Алгоритм извлечения характерных признаков представлен на рис. 3, а. Этот этап алгоритма выделения ишемического поражения построен на обработке изображения размером $M \times N$ с помощью сканирующего окна, следовательно, он ограничен сверху $O(MN)$ операциями.

На втором шаге для работы с перечисленными признаками применяется класси-

фикатор, использующий расстояние Евклида – Махаланобиса [9]. Расстояние между классом Y (например, классом «ишемическое повреждение») и точкой p (точка – вектор признаков, извлеченных из некоторой позиции сканирующего окна) вычисляется по формуле $R_G(p, Y) = \sqrt{(p - \bar{y})^T A^{-1} (p - \bar{y})}$, где матрица $A = C_Y + E$. Ковариационная матрица C_Y для класса Y вычисляется по формуле

$$C_Y(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^{|Y|} (s_i^k - \bar{y}_i)(s_j^k - \bar{y}_j)}{|Y| - 1},$$

где s_i^k – i -й признак k -й точки из класса Y , а \bar{y}_i – математическое ожидание значения этого признака в классе Y .

На рис. 3, б, приведен алгоритм анализа извлеченных признаков с помощью классификатора.

Этот этап алгоритма выделения ишемического поражения выполняется в том же цикле, что и предыдущий этап, следовательно, он также ограничен сверху $O(MN)$ операциями.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведем экспериментальный анализ полученной вычислительной сложности алгоритмов выделения МСК и зон ишемического поражения путем измерения времени выполнения их программных реализаций.

Таблица 1

Экспериментальные данные измерения времени работы алгоритма выделения МСК

Разрешение, px	Площадь, px	Масштаб, %	Среднее время, мс	Аппроксимированное значение оценки, мс
64x44	2816	100	187,093	175,2634
96x66	6336	225	332,48	280,8634
128x88	11264	400	371,381	428,7034
160x110	17600	625	474,037	618,7834
192x132	25344	900	656,502	851,1034
224x154	34496	1225	861,543	1125,6634
256x176	45056	1600	1114,689	1442,4634
288x198	57024	2025	1493,989	1801,5034
320x220	70400	2500	1962,928	2202,7834
352x242	85184	3025	2441,073	2646,3034
384x264	101376	3600	2635,321	3132,0634
416x286	118976	4225	3178,921	3660,0634
448x308	137984	4900	3790,305	4230,3034
480x330	158400	5625	4536,728	4842,7834
512x352	180224	6400	5386,007	5497,5034

Algorithm 1 Feature extraction and analysis by classifier: part 1

```

1: Read width and height of image: M, N
2: Read width and height of sample: W, H
3: Read texture samples (ischemia and brain)
4: Initialization of matrix of covariance for ischemia class: mIschemia =
  zeros(nf, nf)
5: Initialization of matrix of covariance for brain class: mBrain = zeros(nf,
  nf)
6: Calculate mIschemia
7: Calculate mBrain
8: Initialization of number of features: nf = 13
9: for K = 0, ..., M do
10:   for L = 0, ..., N do
11:     Initialization of vector of features: vecOfFeatures = zeros(nf)
12:     for I = K, ..., K + W do
13:       for J = L, ..., J + H do
14:         Calculate values vecOfFeatures[0], vecOfFeatures[1], ve-
  cOfFeatures[2]
15:       end for
16:     end for
17:     for I = K, ..., K + W do
18:       for J = L, ..., J + H do
19:         Calculate values vecOfFeatures[3], vecOfFeatures[4], ve-
  cOfFeatures[5]
20:       end for
21:     end for
22:     for I = K, ..., K + W do
23:       for J = L, ..., J + H do
24:         Calculate values vecOfFeatures[6], vecOfFeatures[7], ve-
  cOfFeatures[8]
25:       end for
26:     end for
27:     Initialization of Gray-Level Co-occurrence vector: vecGLCO =
  zeros(8*8)
28:     for I = K, ..., K + W do
29:       for J = L, ..., J + H do
30:         Calculate values of vecGLCO
31:       end for
32:     end for
33:     for I = 0, ..., 8 do
34:       for J = 0, ..., 8 do
35:         Calculate values vecOfFeatures[9], vecOfFeatures[10], ve-
  cOfFeatures[11], vecOfFeatures[12]
36:       end for
37:     end for

```

1

a) извлечение характерных признаков

Algorithm 2 Feature extraction and analysis by classifier: part 2

```

38: Initialization of ischemiaDistance = -1
39: Initialization of brainDistance = -1
40: Initialization of temp = 0
41: temp = euclideanMahalanobis(vecOfFeatures, mIschemia)
42: if (temp > ischemiaDistance) then
43:   ischemiaDistance = temp
44: end if
45: temp = euclideanMahalanobis(vecOfFeatures, mBrain)
46: if (temp > brainDistance) then
47:   brainDistance = temp
48: end if
49: if (ischemiaDistance < brainDistance) then
50:   Draw pixel (K, L) at resulting image
51: end if
52: end for
53: end for

```

б) анализ извлеченных признаков

Рис. 3. Алгоритм извлечения признаков и их анализа с помощью классификатора на основе расстояния Евклида – Махаланобиса

Анализ алгоритма выделения МСК

Алгоритм выделения МСК построен на одновременной обработке пары изображений, поэтому в качестве входных данных использовались два снимка МРТ в разных разрешениях: от 64x44 пикселей до 512x352 пикселей. Для получения среднего времени обработки снимки обрабатывались 1000 раз. Программная реализация алгоритма запускалась на компьютере со следующей конфигурацией: Intel Core i3-8100 3.60 GHz, 16 GB RAM. В табл. 1 и рис. 4 приведены данные измерений времени работы алгоритма и аппроксимированные значения оценки.

Анализ алгоритма выделения зон ишемического поражения

В качестве входных данных использовался снимок МРТ в разных разрешениях: от 64x45 пикселей до 512x360 пикселей. Для получения среднего времени обработки снимки обрабатывались 1000 раз. Программная реализация алгоритма запускалась на компьютере со следующей конфигурацией: Intel Core i3-8100 3.60 GHz, 16 GB RAM. В табл. 2 и рис. 5 приведены данные измерений времени работы алгоритма и аппроксимированные значения оценки.

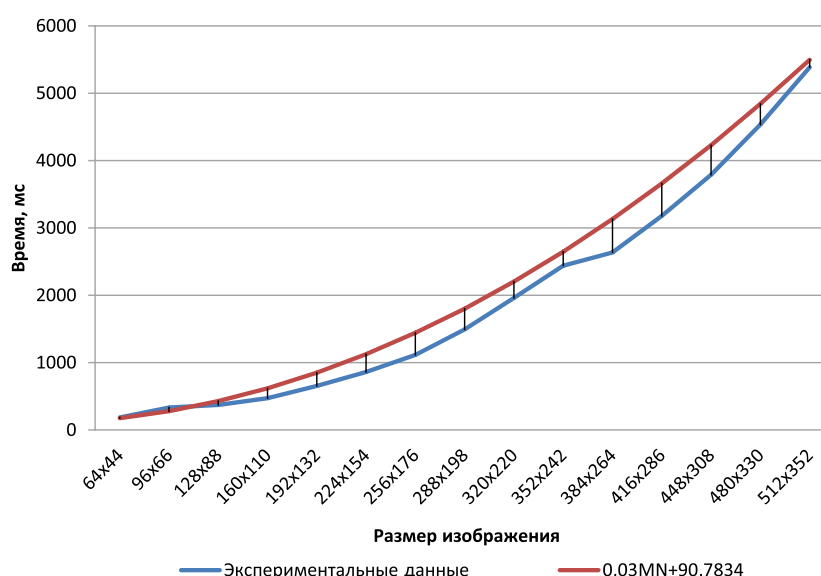


Рис. 4. Графики роста (скорость работы алгоритма выделения МСК)

Таблица 2

Экспериментальные данные измерения времени работы алгоритма выделения зон ишемического поражения

Разрешение, px	Площадь, px	Масштаб, %	Среднее время, мс	Аппроксимированное значение оценки, мс
64x45	2880	100	37,706	43,2
96x68	6528	226,7	89,931	97,92
128x90	11520	400	161,107	172,8
160x113	18080	627,8	256,721	271,2
192x135	25920	900	373,501	388,8
224x158	35392	1228,9	513,973	530,88
256x180	46080	1600	674,432	691,2
288x203	58464	2030	856,569	876,96
320x225	72000	2500	1058,62	1080
352x248	87296	3031,1	1280,49	1309,44
384x270	103680	3600	1532,801	1555,2
416x293	121888	4232,2	1806,694	1828,32
448x315	141120	4900	2095,11	2116,8
480x338	162240	5633,3	2413,322	2433,6
512x360	184320	6400	2746,128	2764,8

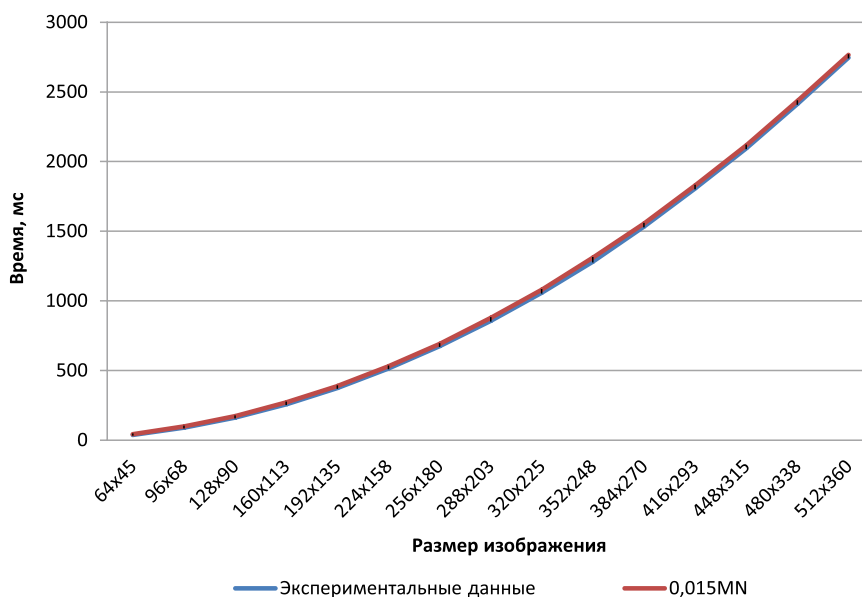


Рис. 5. Графики роста (скорость работы алгоритма выделения зон ишемического поражения)

Из рис. 4 и 5 видно, что подбором уточняющих коэффициентов удается достаточно точно приблизить теоретические оценки к экспериментальным результатам.

Заключение

Проведенный анализ разработанных алгоритмов выделения зон интереса врача-исследователя показал, что полученные результаты в виде оценок их вычислительной сложности согласуются с результатами экспериментального анализа. Разработанные алгоритмы эффективно реализуются на типовом компьютере, что позволяет использовать их в составе исследовательского медицинского комплекса, предназначенного для врачей, занимающихся анализом МРТ-данных в лабораторных условиях.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-07002-офи_м.

Список литературы

1. Лычиков А.Н., Осипов Б.Б., Скуратов А.Г., Призенцов А.А. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3. С. 4–8.
2. Lin K., Chai H., Chen K. et al. Intra-carotid arterial trans- fusion of circulatory-derived autologous endothelial progeni-

tor cells in rodent after ischemic stroke—evaluating the impact of therapeutic time points on prognostic outcomes. *Stem Cell Research & Therapy*. 2020. Vol. 11. no. 219. DOI: 10.1186/s13287-020-01739-y.

3. Matthew K. Tobin et al. Activated Mesenchymal Stem Cells Induce Recovery Following Stroke Via Regulation of Inflammation and Oligodendrogenesis. *Journal of the American Heart Association*. 2020. Vol. 9. no 7. DOI: 10.1161/JAHA.119.013583.

4. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Анализ инструментальных средств обработки и визуализации биомедицинских данных магнитно-резонансной томографии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 4. С. 307–315. DOI: 10.12737/23880.

5. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Выделение и когнитивная визуализация трансплантированных мезенхимальных стволовых клеток на снимках магнитно-резонансной томографии // Искусственный интеллект и принятие решений. 2017. № 3. С. 10–20.

6. Фраленко В.П., Хачумов М.В., Шустова М.В. Инструментальные средства автоматического поиска и визуализации зон интереса в данных МРТ для поддержки принятия решений врачей-исследователей // Искусственный интеллект и принятие решений. 2016. № 4. С. 27–37.

7. Abbadi N.K., Dahir N.S., Alkareem Z.A. Skin texture recognition using neural networks. *Proc. Int'l Arab Conf. on Information Technology*. 2008. P. 1–4.

8. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*. 1973. Vol. 3. P. 610–621.

9. Амелькин С.А., Захаров А.В., Хачумов В.М. Обобщенное расстояние Евклида – Махаланобиса и его свойства // Информационные технологии и вычислительные системы. 2006. № 4. С. 40–44.