ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Semiautomatické vyhledávání a charakterizace stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Semiautomatic detection and characterization of stenosis and occlusion of pulmonary arteries for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika (BMKT)
Studijní obor: Biomedicínský inženýr (BME)

Vedoucí práce: doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Bc. Evgeniia Mardanshina

Kladno 2020

ČVUT
ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Mardanshina**	Jméno:	**Evgeniia**	Osobní číslo:	**453176**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra biomedicínské techniky**				
Studijní program:	**Biomedicínská a klinická technika**				
Studijní obor:	**Biomedicínský inženýr**				

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Semiautomatické vyhledávání a charakterizace stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Název diplomové práce anglicky:

Semiautomatic detection and characterization of stenosis and occlusion of pulmonary arteries for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Pokyny pro vypracování:

Pro pacienty s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí (CTEPH) navrhněte a implementujte algoritmus pro semiautomatické vyhledávání stenóz a uzávěrů plicních tepen. Pro vlastní realizaci vyhledávání využijte metod konvolučních neuronových sítí (CNN). Dále metodami radiomiky zhodnoťte různé charakteristiky stenóz a trombů v plicních tepnách. Funkčnost algoritmu ověřte na pilotním souboru pacientů s anonymizovanými údaji.

Seznam doporučené literatury:

[1] Tajbakhsh, N., Gotway, M. B., Liang, J., Computer-Aided Pulmonary Embolism Detection Using a Novel Vessel-Aligned Multi-planar Image Representation and Convolutional Neural Networks, ed. 1st, Springer, 2015, In: Navab N., Hornegger J., Wells W., Frangi A. (eds) Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention -- MICCAI 2015. MICCAI 2015. Lecture Notes in Computer Science, vol. 9350., ISBN 978-3-319-24570-6

[2] Lisowska A., Beveridge E., Muir K. and Poole I., Thrombus Detection in CT Brain Scans using a Convolutional Neural Network, ed. 1st, SCITEPRESS – Science and Technology Publications, Lda., 2017, 24-33 s., In: Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2017), ISBN 978-989-758-215-8

[3] Nardelli, P. et al. , Pulmonary Artery–Vein Classification in CT Images Using Deep Learning, IEEE Transactions on Medical Imaging, ročník 37, číslo 11, 2018, Listopad, 2428–2440 s., doi:10.1109/TMI.2018.2833385

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

MUDr. Vladimír Černý (Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN)

Datum zadání diplomové práce: **10.02.2020**
Platnost zadání diplomové práce: **19.09.2021**

prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc., dr.h.c.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Semiautomatické vyhledávání a charakterizace stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 20.5.2020 …..……..……...

Bc. Evgeniia Mardanshina

PODĚKOVÁNÍ

Za odborné vedení mé diplomové práce, velkou míru trpělivosti, ochoty a také za cenné a velmi podnětné rady při zpracovávání práce děkuji vedoucímu práce doc. Ing. Jiří Hozmanovi, Ph.D. Dále bych chtěla vyjádřit poděkování konzultantu práce MUDr. Vladimíru Černému, Ph.D. za odbornou pomoc, kterou mi poskytoval při zpracovávání mé diplomové práce a za čas, který mi věnoval. Mé poděkování patří také Ing. Michalu Reimerovi za cenné rady při zpracování metodiky práce. V neposlední řadě děkuji své rodině a všem přátelům, kteří mě při vytváření této práce podporovali.

ABSTRAKT

Semiautomatické vyhledávání a charakterizace stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s chronickou tromboembolickou plicní hypertenzí

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je závažné plicní onemocnění definované přítomností chronických krevních sraženin v plicních tepnách doprovázené těžkými zdravotními komplikacemi. Pro odhalení tohoto onemocnění je nezbytné mnohočetné procházení velkou sadou axiálních řezů z CTPA, což je pro radiologa obtížné a časově náročné. Velkou roli hraje zkušenost lékaře a také subjektivní faktory, jako únava, pozornost.

Ve své diplomové práci jsem se zabývala vytvořením algoritmu pro semiautomatickou detekci stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s CTEPH, který je založen na implementaci sémantické segmentace pomocí hlubokých konvolučních neuronových sítí. Konkrétně se jedná o použití modelu DeepLab V3+ vloženého do architektury Xception. Ve své práci jsem se soustředila na stenózy a trombózy ve větších plicních tepnách.

Pro realizaci diplomové práce byla použita anonymizovaná data pacientů s diagnózou CTEPH a jednoho zdravého pacienta z hlediska přítomnosti daného onemocnění. Statistická analýza výsledků je rozdělena do dvou částí: analýza vytvořeného algoritmu na základě porovnání výstupů s ground truth daty (ručně vyznačené reference) a analýza detekce patologií na nových datech na základě porovnání predikcí s referenčními snímky od lékaře.

V 83 % případů navržený algoritmus správně odhalí přítomnou vaskulární patologii (senzitivita) a v 72 % přesně vybere případy, u nichž zkoumaná patologie nenastává (specificita). Spočtený Matthews korelační koeficient je 0,53. To znamená, že predikční schopnost je mírně pozitivní.

Vytvořený algoritmus analýzy obrazu nabízí radiologovi „druhý názor“ a mohl by umožnit zvýšení senzitivity diagnostiky CTEPH ve spolupráci s lékařem. Navržený model by mohl být součástí radiomické analýzy a to spolu s analýzou dalších patologických projevů CTEPH.

Klíčová slova

Chronická tromboembolická plicní hypertenze, semiautomatická detekce, konvoluční neuronové sítě, sémantická segmentace

ABSTRACT

Semiautomatic detection and characterization of stenosis and occlusion of pulmonary arteries for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe lung disease defined by the presence of chronic blood clots in the pulmonary arteries accompanied by severe health complications. It is necessary to go through a large set of axial sections from CTPA for diagnosing the disease, which is difficult and time consuming for the radiologist. The radiologist's experience plays a significant role, same as subjective factors such as attention and fatigue.

In my Master's thesis I pursue the design and development of the algorithm for semiautomatic detection of pulmonary artery stenoses and clots for diagnosing CTEPH, which is based on the implementation of semantic segmentation using deep convolutional neural networks. Specifically, it is about the use of the DeepLab V3 + model embedded in the Xception architecture. Within my thesis I focused on stenoses and clots located in larger pulmonary arteries.

Anonymized data of patients diagnosed with CTEPH and one healthy patient in the term of the presence of the disease were used for realization of the Master's thesis. Statistical analysis of the results is divided into two parts: analysis of the created algorithm based on comparison of outputs with ground truth data (manually marked references) and analysis of pathology detection on new data based on comparison of predictions with reference images from the radiologist.

The proposed algorithm correctly detects present vascular pathology in 83 % of cases (sensitivity) and precisely selects cases where the investigated pathology does not occur in 72% of cases (specificity). The calculated Matthews correlation coefficient is 0.53. This means that the predictive ability of the algorithm is moderate positive.

The designed and developed image analysis algorithm offers the radiologist a "second opinion" and it also could enable to increase the sensitivity of CTEPH diagnostics in cooperation with a radiologist. Therefore, the proposed model might be used as part of radiomic analysis, along with the analysis of other pathological manifestations of CTEPH.

Keywords

Chronic tromboembolic pulmonary hypertension, semiautomatic detection, convolutional neural networks, semantic segmentation

Obsah

Seznam symbolů a zkratek **8**

1 Úvod **12**

2 Přehled současného stavu **13**

2.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze a metody její diagnostiky 13

2.2 Současná diagnostika CTEPH pomocí výpočetní tomografie 14

2.3 Charakterizace projevů CTEPH na CT 15

2.4 Tendence rozvoje diagnostiky PE 17

3 Cíle práce **19**

4 Metody **20**

4.1 Trénovací množina 21

4.2 Sémantická segmentace 23

4.3 Realizace detekce příznaků CTEPH na bázi konvoluční neuronové sítě 27

4.3.1 Vymezení základních pojmů 27

4.3.2 Architektura využité sítě 28

4.4 Statistická analýza 33

4.4.1 Analýza vytvořeného algoritmu 33

4.4.2 Statistická analýza výsledků detekce 36

5 Výsledky **38**

5.1 Hodnocení kvality vytvořeného algoritmu 38

5.2 Aplikace algoritmu na nová data 41

6 Diskuse **43**

7 Závěr **56**

Seznam použité literatury **57**

Příloha A: Přehled výstupů z algoritmu a porovnání predikce sítí s referenčními snímky **66**

Příloha B: Obsah přiloženého CD/DVD **82**

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
x_i	-	*i*-tý pixel ve vstupní příznakové mapě
y_i	-	*i*-tý pixel ve výstupní příznakové mapě
x	-	Vstupní příznaková mapa
y	-	Výstupní příznaková mapa
C	-	Počet labelů
M	-	Počet vstupních kanálů
L	-	Počet výstupních kanálů
N_i	-	Počet pixelů *i*-té třídy
N	-	Počet pixelů
f_i	-	Frekvence výskytu *i*-té třídy
f	-	Vektor frekvencí
w	-	Konvoluční filtr
k	-	Četnost hodnot v konvolučním filtru
r	-	Koeficient rozšíření (*dilation rate*)
D_k	-	Velikost konvolučního jádra
D_F	-	Velikost příznakové mapy
v_i	-	Váhy pro *i*-tou třídu
T	-	Soubor trénovacích dat
b	-	Velikost mini-dávky (*mini-batch*)
A	-	Počet aktualizací parametrů sítě
n	-	Počet iterací
E	-	Počet epoch

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
Adam	Optimalizátor (*Adaptive moment estimation*)
ASC	Dilatovaná oddělitelná konvoluce (*Atrous separable convolution*).
ASPP	Rozšířené prostorové pyramidové sdružení (*Atrous spatial pyramid pooling*)
BF	Boundary F1 (skóre)
CAD	Počítačově asistovaná detekce (*Computer-aided detection*)
CNN	Konvoluční neuronová síť (*Convolutional neural network*)
CT	Výpočetní tomografie (*Computed tomography*)
CT(P)A	Výpočetní tomografická (plicní) angiografie (*Computed tomography (pulmanory)angiography*)
CTEPH	Chronická tromboembolická plicní hypertenze
DSC	Hloubkově oddělitelná konvoluce (*Depthwise separable convolution*)
DWC	Hloubková konvoluce (*Depthwise convolution*)
FP	Falešně pozitivní (*False positive*)
FN	Falešně negativní (*False negative*)
GPU	Grafický procesor (*Graphics processing unit*)
IoU	Intersection over union (*Jaccardův index*)
LF	Ztrátová funkce (*Loss function*)
LK	Levá komora
MCC	Matthew's korelační koeficient (*Matthew's correlation coefficient*)
MRI	Magnetická rezonance (*Magnetic resonance imaging*)
PE	Plicní embolie
PK	Pravá komora
PPV	Prediktivní hodnota pozitivního testu (*Positive predictive value*)
PWC	Bodová konvoluce (*Point-wise convolution*)
ReLU	Rectified linear unit (*Usměrněná lineární funkce*)
ROI	Oblast zájmu (*Region of interest*)
SGDM	Stochastic Gradient Descent with Momentum (*Stochastický gradientní sestup*)
SPP	Prostorové pyramidové sdružení (*Spatial pyramid pooling*)
TP	Skutečně pozitivní (*True positive*)
TN	Skutečně negativní (*True negative*)
V/Q	Ventilační perfúzní sken
VRT	Volume rendering technique (*Technika vizualizace objemových dat*)

Seznam obrázků a tabulek

Seznam obrázků

Obrázek	Název
Obrázek 2.1	CT snímek hrudníku. Orientace
Obrázek 2.2	Typické projevy CTEPH po neúplném zotavení akutní PE. Příčný řez cévou
Obrázek 2.3	Měření průměru plicnice
Obrázek 2.4	Abnormalita PK
Obrázek 4.1	Ukázka referenčního snímku s označením patologie plicní tepny (prohlížeč MicroDicom viewer)
Obrázek 4.2	Příznaky CTEPH na referenčních snímcích z trénovací množiny
Obrázek 4.3	Příklad změny kontrastu snímku z trénovací množiny
Obrázek 4.4	Labeling trénovacích dat v Image Labeler
Obrázek 4.5	Ground truth obrázky s příslušnými originály
Obrázek 4.6	Architektury neuronových sítí
Obrázek 4.7	Standardní a rozšířená konvoluce s velikostí jádra 3×3
Obrázek 4.8	Algoritmus DSC
Obrázek 4.9	Schéma ASPP
Obrázek 4.10	Architektura CNN: DeepLab V3+ s Xception backbone
Obrázek 4.11	Trénování CNN
Obrázek 4.12	Matice záměn 5×5
Obrázek 4.13	Poloha statistických parametrů v matici záměn při analýze 2. labelu
Obrázek 4.14	Vizualizace IoU skóre, jako statistického nástroje
Obrázek 4.15	Matice záměn pro binární klasifikaci
Obrázek 4.16	Vizualizace přiřazení výsledků k jednotlivým skupinám
Obrázek 5.1	Vizuální porovnání výsledků sémantické segmentace s ground truth obrázky
Obrázek 5.2	Výběr výsledků sémantické segmentace
Obrázek 6.1	Patologické změny v malých plicních arteriích
Obrázek 6.2	Příklady vaskulárních patologií, na které je moje práce zaměřena
Obrázek 6.3	Porovnání výsledků sémantické segmentace pomocí navrženého algoritmu s referencí
Obrázek 6.4	Porovnání výsledků sémantické segmentace algoritmu pro jiné modifikace vah
Obrázek 6.5	Porovnání výsledků sémantické segmentace algoritmu při různém počtu epoch
Obrázek 6.6	Porovnání výsledků sémantické segmentace na základě jiných architektur CNN
Obrázek 6.7	Porovnání labelu *ROI* v ground truth a výsledek sémantické segmentace
Obrázek 6.8	Nesprávné přiřazení okolních pixelů do skupiny *Patologie*
Obrázek 6.9	FP nálezy
Obrázek 6.10	Pozorované změny anatomických struktur podle lokace řezu

Seznam tabulek

Tabulka	Název
Tabulka 4.1	Přehled vrstev CNN
Tabulka 4.2	Trénovací parametry
Tabulka 4.3:	Spočítané metriky pro hodnocení vytvořeného algoritmu
Tabulka 5.1	Matice záměn
Tabulka 5.2	Normalizovaná matice záměn
Tabulka 5.3	Spočítané metriky pro každou třídu
Tabulka 5.4	Maximální a minimální hodnoty metrik *per image*
Tabulka 5.5	Metriky pro dataset
Tabulka 5.6	Výsledná binární matice záměn
Tabulka 6.1	Počet pixelů v každé třídě

1 Úvod

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je závažné plicní onemocnění definované přítomností chronických krevních sraženin v plicních tepnách doprovázené vaskulární remodelací, plicní cévní rezistencí a v těžších případech pravostranným srdečním selháním [1,2].

Cílem diagnostiky CTEPH není jenom vyloučit nebo potvrdit přítomnost plicní hypertenze jako příčinu obtíží nemocného, ale také určit lokalizaci postižení plicního cévního řečiště [1].

Jednou ze základních neinvazivních metod diagnostiky plicních onemocnění je výpočetní tomografická angiografie (CTA – computed tomography angiography). CTA má široké uplatnění v diagnostice CTEPH z důvodu dostupnosti, krátké doby vyšetření, vysokého prostorového rozlišení a vysoké senzitivity a specificity [2,3]. Daná metoda umožňuje nalézt tromby lokalizované v plicních tepnách, mozaikovité struktury plicního parenchymu, kolaterální oběh a rozpoznání dilatovaných oddílů pravého srdce.

Přestože CTA má množství určitých výhod, má i značnou nevýhodu v podobě zpracování velkého souboru snímků lékařem. Soubor CT snímků od jednoho pacienta, nezbytných pro stanovení diagnózy, zahrnuje průměrně 600 submilimetrových řezů v axiální rovině. Pro odhalení CTEPH je nutné důkladné prohlížení většiny z nich a klást důraz na přítomnost drobných útvarů uvnitř cév (stenózy a uzávěry), které mohou představovat potenciální nebezpečí pro zdraví pacienta. Detekování všech problematických míst je pro lékaře velice obtížné, a to zejména kvůli tomu, že jeden snímek má rozměr 512 x 512 (262 144 pixelů). I přestože celková velikost oblasti zájmu je mnohem menší, pro ověření správnosti jednoho nálezu musí být po sobě jdoucí řezy prohlíženy několikrát. Svojí roli zde sehrává i zkušenost lékaře [3].

Ve své diplomové práci se zabývám vytvořením algoritmu pro semiautomatickou detekci stenóz a uzávěrů plicních tepen u pacientů s CTEPH s využitím metody konvolučních neuronových sítí.

2 Přehled současného stavu

2.1 Chronická tromboembolická plicní hypertenze a metody její diagnostiky

Chronická tromboembolická plicní hypertenze (CTEPH) je život ohrožující chronické onemocnění, které je charakterizováno shromážděním intraluminálně organizovaných trombů, stenóz a uzávěrů jednotlivých větví plicnice. CTEPH je důležitou příčinou rozvoje těžké plicní hypertenze [1]. Ve většině případů je důsledkem neúplného zotavení akutní plicní embolie (PE) [1,4].

CTEPH je těžce diagnostikovatelné onemocnění z mnoha důvodů. Tím hlavním důvodem ze všech je nejasnost o etiologii a patofyziologii nemoci. Symptomy jsou nespecifické [1,3]. Jen včasně vyslovené podezření a odeslání pacienta do specializovaného centra, které se věnuje problematice plicní hypertenze včetně CTEPH a její chirurgické léčbě, umožňuje stanovit diagnózu [2,5].

Bez ohledu na to, že echokardiografie a laboratorní testy jsou důležité pro stanovení diagnózy, největší přínos mají zobrazovací diagnostické metody [3].

Zlatým standardem diagnostiky CTEPH stále zůstává konvenční angiografické vyšetření plicnice. Daná metoda je velice přesná a umožňuje nejen odhalit onemocnění, ale i rozhodnout o způsobu léčby. Konvenční angiografie je značně invazivní procedura a musí se provádět pouze na specializovaném pracovišti [1,5,6].

Šetrnější diagnostickou metodou chronické tromboembolické plicní hypertenze je ventilační a perfúzní scintigrafie (V/Q). Nepatologický nález na V/Q skenu prakticky úplně vylučuje dané onemocnění, avšak nález vícečetných oboustranných perfúzních defektů může souviset nejen s CTEPH, ale i s jinými plicními onemocněními, jako například angiosarkom plicnice [5]. V pochybnostech je třeba odlišit tumorózní etiologii postižení plicních cév, což umožňuje magnetická rezonance (MRI) [1].

Diagnostika pomocí MRI je také spolehlivá metoda odhalení CTEPH s vysokou senzitivitou a specificitou [3,7]. Hlavní výhodou je možnost kombinace morfologického a funkčního zobrazování, a to bez přítomnosti ionizujícího záření. Jistým nedostatkem je nižší prostorové rozlišení a delší akviziční doba oproti CT (přibližně 30 minut na rozdíl od několika sekund v CT) [3].

Nejběžnější metodou diagnostiky CTEPH je výpočetní tomografie [1,2,5]. Pro diagnostiku plicních tepen se konkrétně využívá název CTPA (Computed tomography pulmonary angiogram) [8]. CT sken umožňuje nález trombů přilehlých k cévním stěnám, posouzení stavu pravé komory (PK) a změn plicního parenchymu [2].

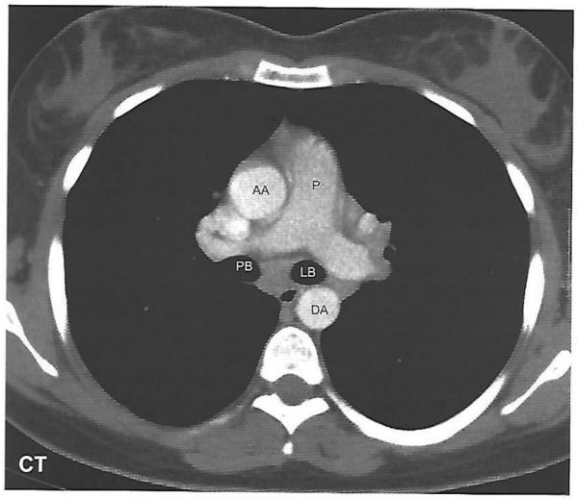
2.2 Současná diagnostika CTEPH pomocí výpočetní tomografie

CTPA se objevila jako potenciálně užitečná diagnostická metoda pro hodnocení plicního oběhu včetně diagnostiky CTEPH [9,10,11,12]. Hlavní výhodou CTPA je možnost neinvazivní diagnostiky plicních onemocnění na rozdíl od konvenční angiografie [9,10]. Sensitivita výpočetní tomografie při diagnostice CTEPH kolísá v rozmezí 83–100 % (což je vyšší ve srovnání s konvenční angiografií a MRI) a specificita – v rozmezí 89–96 % (větší než V/Q scintigrafie) [2]. Díky vysoké senzitivitě je počet falešně negativních (FN) výsledků nízký [2,3].

Pro kvalitní vizualizaci cévního lumenu je nezbytná přesně časovaná intravenózní aplikace kontrastní látky [11,12]. Vyšetření plicního oběhu vyžaduje použití vysokorychlostních multidetektorových spirálových tomografů. Patologické nálezy z helikálního CT skenu hrají významnou roli nejenom v diagnostice CTEPH, ale i při výběru pacientů pro thromboendarterektomii, nebo při rozhodnutí o jiném způsobu léčby daného onemocnění [13].

U pacientů s podezřením na CTEPH se při stanovení diagnózy využívají submilimetrové axiální řezy z CTPA. Pro prohlížení snímků ve formátu DICOM se používají speciální softwary s možností měnit kontrast podle potřeby, např. MicroDicom, DicomWorks apod.

Na obrázku 2.1 je CT snímek hrudníku, na kterém je popsána poloha nejdůležitějších struktur pro snadnější orientaci.



Obrázek 2.1: CT snímek hrudníku. Orientace:
AA – ascendentní aorta,
DA – descendentní aorta,
P – plicnice,
PB – pravý bronchus,
LB – levý bronchus [11]

Je zřejmé, že z jednoho řezu nelze posoudit výskyt stenózy, resp. uzávěru cévní struktury, které svědčí o přítomnosti CTEPH. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D. z Všeobecné Fakultní Nemocnice v Praze poskytl podrobný popis prohlížení CT snímků:

> *„Prohlížení se začíná od truncus pulmonalis a sledují se plicní tepny podle jednotlivých segmentů (tzn. začíná se v horním laloku, pak větvení truncu na a. pulmonalis, a pak postupně všechny z ní odstupující větve co nejdále do periferie to lze). V oblasti centrální je nutné si dát pozor na to, že plicní žíly jsou již často také naplněny kontrastem a v CT obrazu nejsou někdy od tepny odděleny. Zda jde o tepnu nebo žílu se tedy někdy na jednom obrázku nedá poznat – pozná se to ale podle průběhu na několika po sobě následujících scanech.“*

2.3 Charakterizace projevů CTEPH na CT

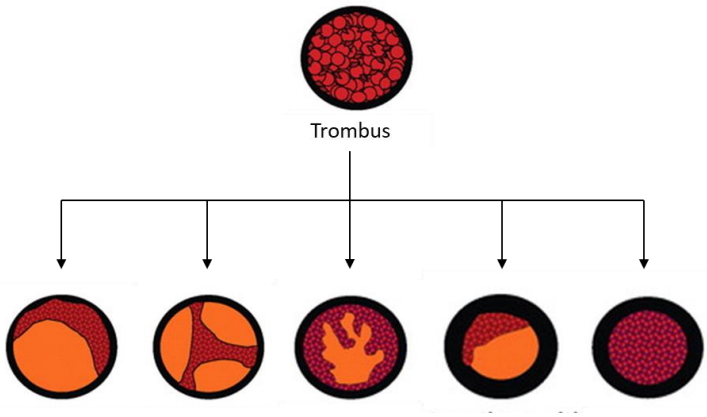
Stanovení diagnózy je především založeno na detekci společných příznaků, podle kterých lze jednoznačně odhalit onemocnění. Příznaky svědčící o přítomnosti CTEPH lze rozdělit do čtyř skupin [4,13]:

1. Vaskulární příznaky.

Cévní patologické změny jsou jednoznačnými příznaky přítomnosti daného onemocnění. Zahrnuji úplnou nebo částečnou obstrukci plicních tepen, akutní a chronické tromby (akutní a chronická PE mohou koexistovat [4]), kalcifikované tromby, různá zakřivení, septa, poststenotické dilatace [14]. Na CT snímcích obecně mají společné rysy. Dále uvádím popis nálezů vaskulárních abnormalit na CTPA snímcích od MUDr. Vladimíra Černého, Ph.D. z Všeobecné Fakultní Nemocnice v Praze:

> *„Nálezy v cévách mají jistě některé společné charakteristiky: jsou hypodenzní a buď přisedlé na stěnu cévy a svírají s ní tupý úhel, nebo naopak představují septum či membránu jdoucí cévou napříč. Základním společným znakem je však hypodenzní defekt v jinak pravidelném kruhovitém tvaru kontrastem homogenně naplněné cévy.*
>
> *Některé změny tzv. "pruhy" jsou opravdu jenom tenká septa, která nemusí přesahovat šířku 1 mm (tedy ji lze vidět na jednom řezu). Ty jistě nepůsobí významnou stenózu, ale jedná se o rezidua po trombech, a tedy jednak jde o známku přítomnosti nemoci a jednak může jít o známku, že v tom místě jsou i další tenké membrány pod rozlišovací schopností CT.“*

Intraluminální nálezy reprezentují následky nahromadění trombů a rekanalizaci po neúplném zotavení akutní PE [4, 13]. Schématické znázornění typických projevů je představeno na obrázku 2.2.



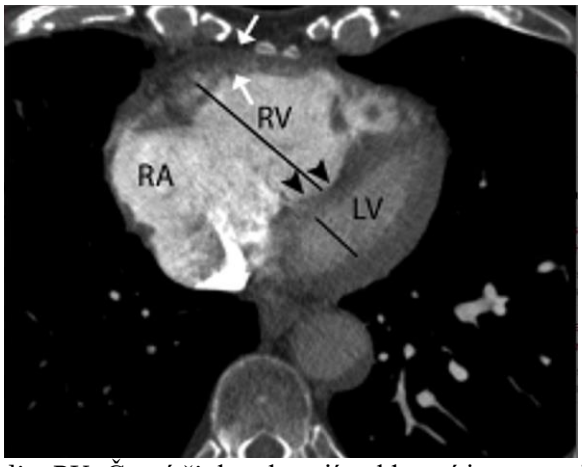
Obrázek 2.2: Typické projevy CTEPH po neúplném zotavení akutní PE. Příčný řez cévou. Podle [4]

2. Plicní hypertenze.

Plicní hypertenze se projevuje zvýšením středního tlaku v plicnici nad 20 mmHg [15]. Zvýšená cévní rezistence v důsledku obstrukce cévní vrstvy vede k dilataci centrálních plicních tepen. Na CT snímku se měří průměr plicnice v místě bifurkace a porovnává se s průměrem aorty. Dalšími příznaky plicní hypertenze jsou aterosklerotické kalcifikace stěn plicnice (obrázek 2.3) [4,15].

Obrázek 2.3: Měření průměru plicnice. Šipkami jsou zvýrazněny kalcifikace stěn plicnice [4]

V případě plicní hypertenze se často pozoruje zvětšení a hypertrofie pravého srdce. Je-li poměr průměru PK k průměru levé komory (LK) větší než 1:1 a dochází k vyklenutí interventrikulární přepážky směrem k LK – jde o dilataci pravé komory (obrázek 2.4) [4,13].



Obrázek 2.4: Abnormalita PK. Černé šipky ukazují vyklenutí interventrikulární přepážky, bílé šipky vyznačují větší tloušťku stěn PK [4]

3. Parenchymální příznaky.

U pacientů s CTEPH se v plicním okénku objevuje mozaikovitá perfúze. Součástí obrazu jsou také jizevnaté změny v plicním parenchymu, které lze pozorovat po plicních infarktech [4,12].

4. Příznaky systémového kolaterálního oběhu.

U pacientů s CTEPH se bronchiální arteriální průtok zvyšuje v důsledku chronické obstrukce plicních tepen. V normálním případě je bronchiální arteriální průtok řádově 1–2 % srdečního výdeje, ale v případě CTEPH se bronchiální tepny podílí na 30 % systémového oběhu. Hypervaskularizace bronchiálních tepen se na CT projevuje jako abnormální dilatace proximální části bronchiálních tepen (průměr více než 2 mm) a klikatostí plicních tepen [4,13,14].

2.4 Tendence rozvoje diagnostiky PE

Pro odhalení onemocnění plicního oběhu je nezbytné mnohočetné procházení sadou axiálních řezů z CTPA, což je pro radiologa obtížné a časově náročné. Je třeba důkladně sledovat každou větev plicnice pro detekci cévních patologií. Velkou roli hraje zkušenost lékaře a také subjektivní faktory, jako únava, pozornost [3,16]. Defekty ve velkých strukturách, jako plicnice, jsou dobře diagnostikované, protože čím menší céva je, tím menší je pozorovatelnost defektu a větší pravděpodobnost přehlížení problematické oblasti [3].

Největší a nejvýznamnější prospektivní klinická studie PIOPED II (Prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis, 2. studie) se zabývala zkoumáním senzitivity a specificity diagnostiky PE mnoha radiology z Kanady a USA. Studie prokázala, že senzitivita (podíl správných diagnóz, kde PE jsou přítomné) dosahuje 83 % a specificita (podíl správných diagnóz, kde PE jsou nepřítomné) je 96 % [17].

S vývojem technologií je snaha co nejvíce automatizovat procesy. To se týká i zpracování obrazových dat v medicíně. Nejrozšířenějším příkladem automatizace diagnostiky různých onemocnění je použití počítačového vidění v lékařství.

Pro usnadnění vyhledávání PE na CTPA snímcích již byla vyvinutá technologie počítačově asistované detekce (CAD – Computer-Aided Detection), která už dříve prokázala účinnost v oblasti onkologických onemocnění [3]. Jedná se o procesy analýzy obrazu neboli počítačové vidění, které nabízí radiologovi „druhý názor“. Algoritmus CAD umožňuje zvýšit senzitivitu diagnostiky PE ve spolupráci s lékařem [16,18].

Existuje sada matematických metod a postupů, jak realizovat automatickou detekci patologií, ale všechny zahrnují shodný algoritmus, který obsahuje následující kroky: předzpracování obrazu, segmentaci, extrakci příznaků a samotnou realizaci detekce. Zásadním ale zůstává charakterizace a extrakce příznaků, které představují patologické změny, na nichž bude algoritmus dál orientován. Samotná detekce PE může být založená na různých principech, jako „tobogán“ algoritmus (Liang J, et al. [18]), k-NN klasifikátor spolu s neuronovou sítí se zpětným šířením chyby (Park S.C. et al. [19]), 3D connected component labeling (Özkan H. et al. [20]) a konvoluční neuronové sítě (Tajbakhsh, N. [16]). Senzitivita automatické detekce se pohybuje v rozsahu 79–95 %, zatímco specificita je v rozmezí 21–69 % [3,16,18–20].

Metody CTPA-CAD byly také vyvinuty u známých dodavatelů lékařských zobrazovacích systémů, jako Philips, Siemens a GE, ale nenašly široké komerční uplatnění kvůli vysokému počtu FP nálezů [3,16].

3 Cíle práce

Cílem diplomové práce je navrhnout algoritmus pro semiautomatickou detekci trombóz a uzávěrů v plicních tepnách na základě získaných CTA snímků hrudníku pacientů s diagnózou CTEPH. Návrh a implementace algoritmu vyhledávání problematických míst bude založeno na použití metody konvolučních neuronových sítí v prostředí Matlab.

Funkčnost algoritmu bude ověřena na pilotním souboru pacientů s anonymizovanými údaji a statisticky vyhodnocena. Cílem je ověřit funkčnost algoritmu z hlediska schopnosti nejenom správně odhalit patologické vaskulární nálezy, ale i z hlediska schopnosti přesně vybrat případy, u nichž zkoumaná patologie nenastala. Statistická analýza musí zahrnovat metriky, které nejlépe vyjadřují charakterizaci navrženého algoritmu a popisují jeho predikční schopnost.

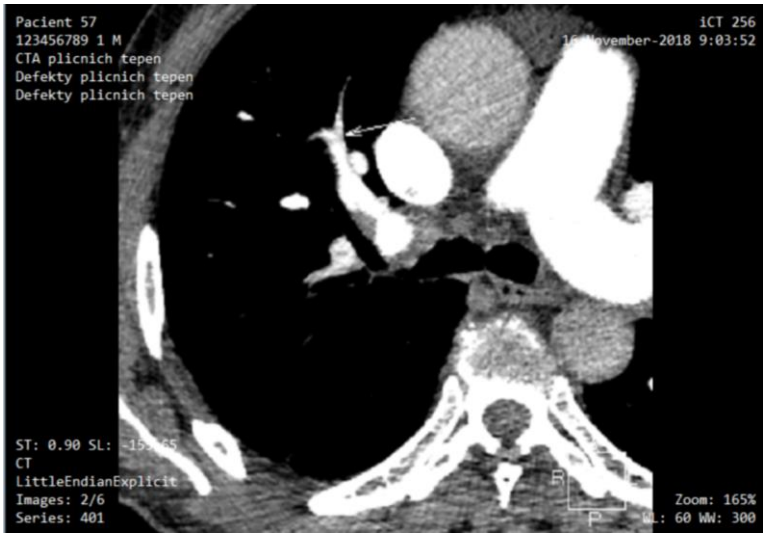
Dílčím cílem je také charakterizovat a popsat typické projevy daného onemocnění plicních tepen a diskutovat o tom, jak lze metodami radiomiky zhodnotit míru závažnosti poškození tepen.

4 Metody

Semiautomatická detekce problematických míst je založená na využití algoritmu učení s učitelem (supervised learning). Konkrétně se jedná o aplikaci sémantické segmentace pomocí hlubokých konvolučních neuronových sítí.

Pro realizaci diplomové práce byla použita anonymizovaná data pacientů s diagnózou CTEPH a jednoho zdravého pacienta z hlediska přítomnosti daného onemocnění. Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a VFN poskytla soubory CTPA snímků hrudníku ve formátu DICOM. Snímky o velikosti 512x512 jsou získány ze spirálního multidetektorového tomografického přístroje Philips iCT256. Soubor dat od jednoho pacienta zahrnuje:

1. Axiální submilimetrové řezy s tloušťkou 0,9 mm;
2. Axiální, sagitální a koronární řezy s tloušťkou 3,0 mm;
3. Prostorový model srdce a cévních struktur (VRT – volume rendering technique);
4. Referenční snímky s označenými problematickými místy (obr. 4.1).



Obrázek 4.1: Ukázka referenčního snímku s označením patologie plicní tepny (prohlížeč MicroDicom viewer)

Pro vytvoření trénovací množiny byly použity submilimetrové axiální řezy, na kterých jsou lékařem označená patologická místa. Trénovací množina obsahuje data 7 pacientů.

Funkčnost algoritmu semiautomatické detekce byla ověřena na pilotním souboru dat 25 pacientů s potvrzenou diagnózou CTEPH a jednoho pacienta, u kterého dané onemocnění bylo vyloučeno.

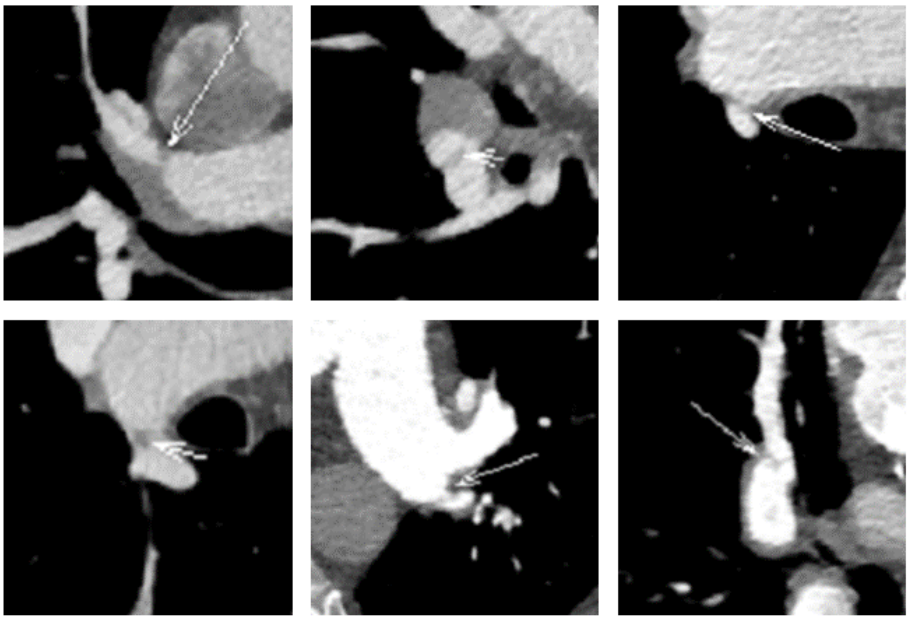
Před zahájením segmentace jsou jednotlivé řezy z trénovací a testovací množiny bezeztrátově převedeny z formátu DICOM do PNG.

4.1 Trénovací množina

Algoritmus sémantické segmentace představuje učení s učitelem. Příprava trénovací množiny zahrnuje výběr vhodných snímků, předzpracování dat a tvorbu „zlatého standardu“ (tzv. ground truth data).

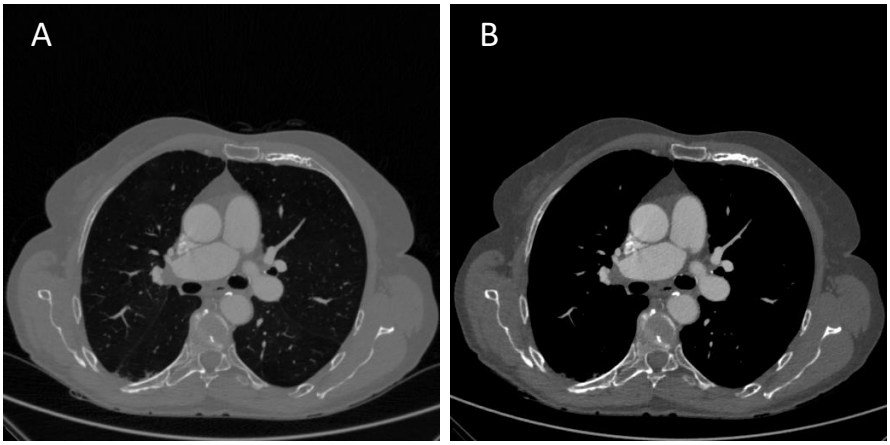
V podkapitole 2.3 je uveden přehled a popis základních příznaků, podle kterých se dá odhalit CTEPH. Jelikož variabilita příznaků onemocnění je velmi vysoká, ve své práci se soustředím na nejvíce významné vaskulární patologie, které mohou způsobit největší zdravotní komplikace. Trénovací množina obsahuje řezy, na nichž se trombózy a stenózy nacházejí ve větších plicních arteriích (obrázek 4.2). Do trénovací množiny je celkem zahrnuto 26 vzorů plicních patologií. Vzhledem k tomu, že trombózy a stenózy se projevují v rámci několika souvisejících snímků, resp. řezů, musí být pro zpracování uvažovány jak snímek, resp. řez, který předchází referenčnímu a snímek následující. V případě velkých patologií jsou využity dva snímky před referenčním a dva snímky za referenčním. Trénovací množina zahrnuje 87 rezů.

Vzhledem k danému počtu řezů bylo nutné použít vhodný způsob rozšíření tohoto počtu (tzv. augmentace). Toto rozšíření bylo provedeno třikrát a celkově pak trénovací množina obsahovala 261 obrázků.



Obrázek 4.2: Příznaky CTEPH na referenčních snímcích z trénovací množiny

Předzpracování snímků z trénovací množiny zahrnuje zvýšení kontrastu oproti původnímu (tzv. full dynamics). Upravený rozsah hodnot intenzity vstupního obrazu je [0,25 0,75] (obrázek 4.3).



Obrázek 4.3: Příklad změny kontrastu snímku z trénovací množiny
A – snímek s původním kontrastem,
B – snímek s novým kontrastem

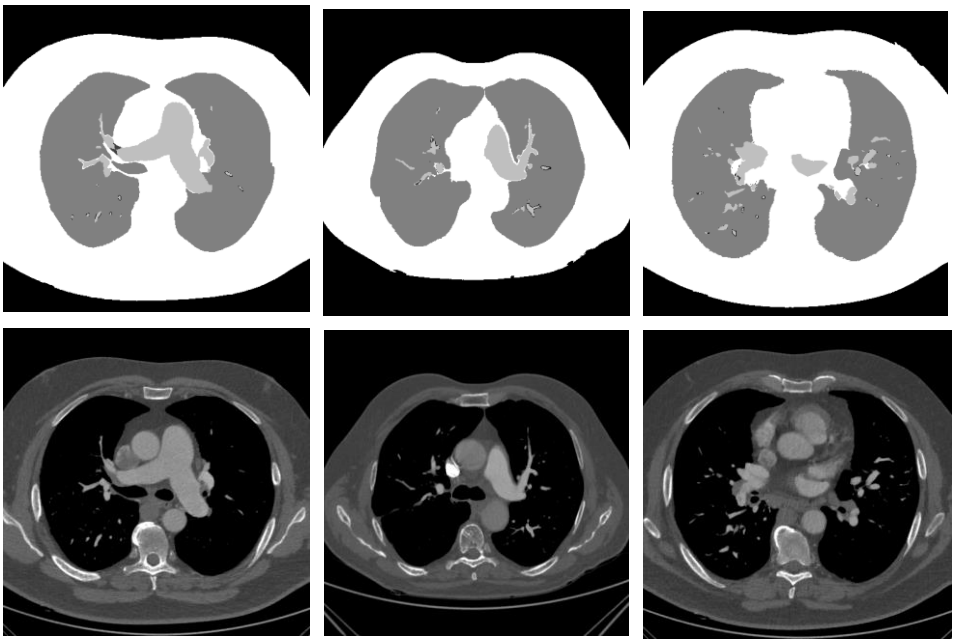
Tvorba ground truth datasetu je realizována v aplikaci Image Labeler, která je součástí Matlab2019b. Ground truth data slouží jako standard pro navržený detekční algoritmus. Každý obrázek z trénovací množiny je rozdělen do pěti oblastí (labelů), které jsou ručně vyznačené (obrázek 4.4) [21]:

1. Neprázdné oblasti, kde se patologie plicních cév vyskytovat nemůže – řez trupu, srdeční svalovina, ascendentní a descendentní aorta, bronchy apod. (*NemuzeSeVyskytovat*);
2. Plicní okénka a nejmenší cévní struktury (*PlicniOkenko*);
3. Oblast zájmu, kde se patologie potenciálně může nacházet – plicnice a systémové plicní tepny (*ROI*);
4. Patologické projevy CTEPH, které je vyznačeno lékařem na odpovídajícím referenčním snímku (*Patologie*).
5. Background – oblast bez labelů.

Obrázek 4.4: Labeling trénovacích dat v Image Labeler

Exportem labelů z Image Labeler se v počítači vytvoří složka PixelLabelData, která obsahuje ground truth data. Labely jsou uloženy jako pixely s hodnotami 1 až 4. Pozadí je označeno jako 0. Převodem do šedotónového obrázku získáme podobu původního obrázku (obrázek 4.5). Hodnoty pixelů v šedotónových obrázcích jsou následující:

Background – 0;
NemuzeSeVyskytovat – 255;
PlicniOkenko – 128;
ROI – 191;
Patologie – 64.



Obrázek 4.5: Ground truth obrázky (nahoře) s příslušnými originály (dole)

4.2 Sémantická segmentace

Sémantická segmentace umožňuje rozpoznávání a porozumění snímané scény na základě přiřazení labelu každému pixelu [22,23].

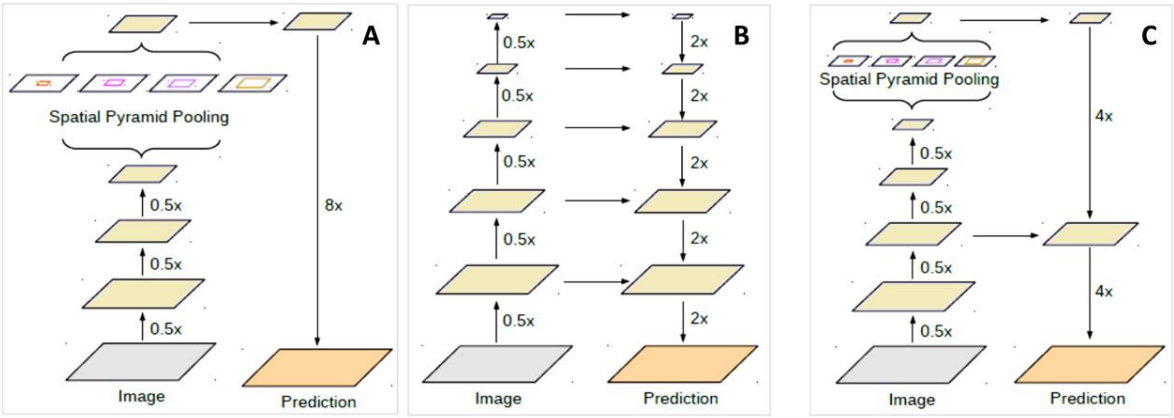
Sémantická segmentace je algoritmem hlubokého učení, který popisuje proces asociace každého pixelu $x_i \in \mathcal{R}^3$ obrazu s určitým labelem y_i z datasetu Ψ. Je definováno C labelů, $x = \{x_1, \ldots, x_C\}$. Cílem je predikovat set labelů $y = \{y_1, \ldots, y_C\}$ na základě pozorování v Ψ^C [24].

Nejmodernější algoritmy sémantické segmentace se typicky skládají ze tří hlavních komponent. První modeluje lokální vzhled objektů, přičemž zanedbává vliv mezi sousedními lokacemi a vede k velmi zašuměné segmentaci. Pro vyřešení tohoto problému druhá komponenta vyžaduje lokální konzistenci labelingu mezi lokacemi. To však nestačí k zachycení objektu jako celku. Rovněž dochází k potlačení kontextové informace, která

může být užitečná. Třetí komponenta proto zdůrazňuje globální konzistenci, např. na úrovni větší oblasti nebo celého obrázku [25].

Jako nástroj pro sémantickou segmentaci jsem využila model DeepLab V3+. DeepLab je state-of-the-art CNN pro sémantickou segmentaci vyvinutá Googlem v roce 2016. Model prošel mnohočetnými vylepšeními jako DeepLab V2, DeepLab V3 a DeepLab V3+ [26].

DeepLab V3+ kombinuje dvě známé architektury neuronových sítí (obrázek 4.6C): prostorové pyramidové sdružení (SPP – spatial pyramid pooling, obrázek 4.6A) a encoder-decoder (obrázek 4.6B) [27,28].



Obrázek 4.6: Architektury neuronových sítí [28]
A – Spatial Pyramid Pooling,
B – Encoder-Decoder,
C – Kombinace architektur v DeepLab V3+.

Architektura encoder-dekoder se skládá ze dvou modulů: encoder a decoder. Cílem encoderu je vyčlenit z obrázku základní informaci pomoci předtrénované CNN, tzv. výpočetní základny (backbone network) [26–28].

Encoder postupně redukuje příznakové mapy a tím zachycuje podrobnější sémantickou informaci [26,28]. Standardní konvoluce a operace sdružování (pooling) s rostoucí hloubkou více zmenšují výstupní příznakovou mapu. To je pro sémantickou segmentaci fatální, protože se v hlubokých vrstvách ztrácí prostorová informace. Poměr velikosti vstupního obrázku ku velikosti konečně enkódovaných příznaků je 16:1 (tzv. output stride).

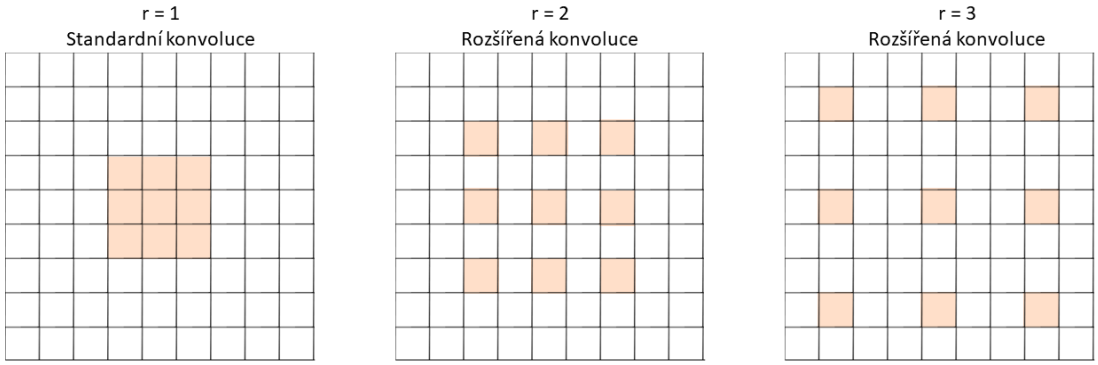
Jako encoder v DeepLab V3+ slouží modul DeepLab V3, který využívá princip dilatované konvoluce (obrázek 4.7) pro extrakci příznaků vypočítaných hlubokými konvolučními neuronovými sítěmi. Výhodou dilatované konvoluce oproti standardní je zachycení informace z většího receptivního pole konvolučního jádra při použití stejného počtu parametrů a stejné výpočetní složitosti. Například velikost receptorového pole s použitím dilatované konvoluce s jádrem 3×3 je stejná jako při operaci standardní

konvoluce s jádrem 5×5, přičemž je využito jen devět parametrů. Ve výsledku lze získat větší příznakovou mapu, která lépe vyhovuje účelu sémantické segmentace.

Standardní konvoluce je speciálním případem dilatované konvoluce s koeficientem dilatace $r = 1$ (dilation rate). Koeficient dilatace určuje krok (stride), se kterým je vzorkován vstupní signál. V případě dvourozměrného signálu je dilatovaná konvoluce aplikována na vstupní příznakovou mapu x pro každou lokaci i ve výstupní příznakové mapě y a na konvolučním filtru w, jako (vzorec 4.1) [27–29]:

$$y(i) = \sum_{k} x(i + r \cdot k) w(k) \tag{4.1}$$

Kde k je četnost hodnot v konvolučním jádře.



Obrázek 4.7: Standardní a rozšířená konvoluce s velikostí jádra 3×3 [26]

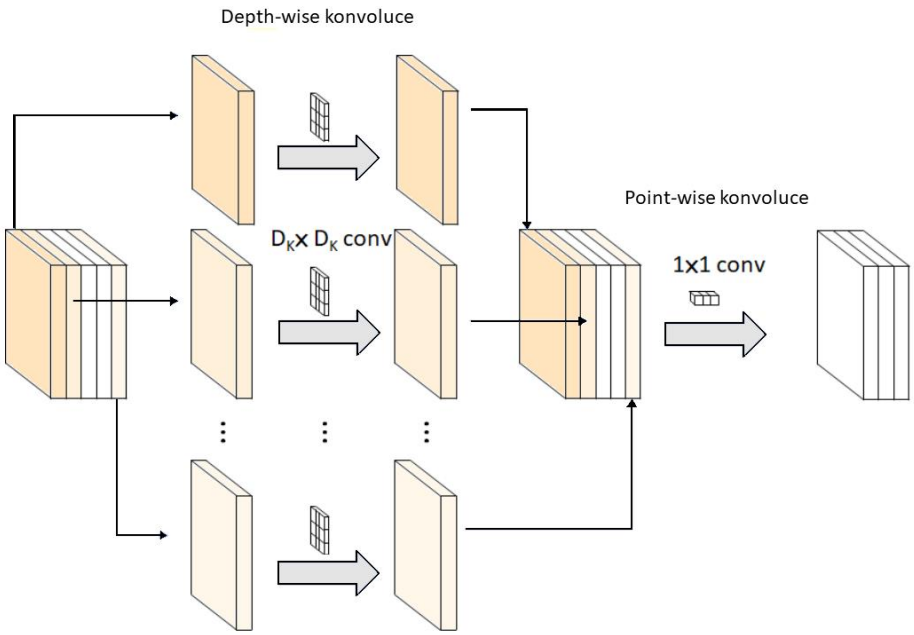
Pro zásadní snížení výpočetní náročnosti a zachování stejné výkonnosti se operace konvoluce rozděluje do dvou kroků: hloubková konvoluce (DWC – depthwise convolution) a následující bodová konvoluce (PWC – point-wise convolution) (obrázek 4.8). Tento princip se nazývá hloubkově oddělitelná konvoluce (DSC – depthwise separable convolution) [26,30].

DWC představuje řadu nezávislých konvolucí pro každý kanál vstupu. Zatímco PWC kombinuje výstupy z DWC. PWC reprezentuje konvoluci s jádrem o velikosti 1×1 a slouží pro změnu dimenze výstupní příznakové mapy [29,30].

Výpočet DSC je dán vztahem 4.2.

$$D_k \cdot D_k \cdot M \cdot D_F \cdot D_F + D_F \cdot D_F \cdot M \cdot L \tag{4.2}$$

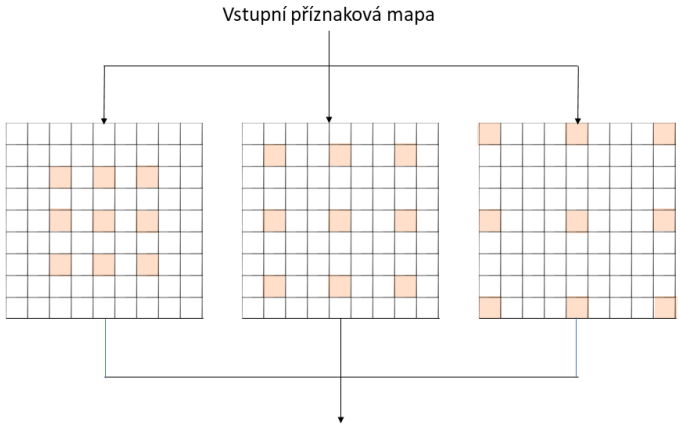
Kde D_k je velikost konvolučního jádra, D_F je velikost příznakové mapy, M je počet vstupních kanálů, L je počet výstupních kanálů. Levá část rovnice reprezentuje výpočet DWC, pravá část je výpočtem PWC [30].



Obrázek 4.8: Algoritmus DSC [30]

Použití dilatované konvoluce v algoritmu DSC se pak nazývá dilatovaná oddělitelná konvoluce (ASC – atrous separable convolution).

Součásti encoderu je SPP. DeepLab V3+ využívá dilatovanou konvolucí v modulu SPP neboli Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP). ASPP slouží pro zvýšení robustnosti sémantické segmentace v případě škálované verze vstupního objektu, což výrazně zvětšuje senzitivitu. Při ASPP je dilatovaná konvoluce s různými koeficienty dilatace r paralelně aplikována na vstupní příznakovou mapu (obrázek 4.9) [26–28,31].



Obrázek 4.9: Schéma ASPP. Podle [26]

Proces dekódování rekonstruuje výstupní obraz stejné dimenze jako je vstup. Příznaky jsou enkódovány s hodnotou $output\ stride = 16$. Dekódování je v DeepLab V3+ reprezentováno bilineární transformaci nejprve s faktorem 4 a pak je výsledek spojován s nízkoúrovňovými příznaky z backbone network (depth concatination), které mají

stejnou prostorovou dimenzi. Před spojováním je aplikována PWC na nízkoúrovňové příznaky pro redukci počtu kanálů, protože tyto příznaky obvykle mají velmi velký počet kanálů, což by mohlo převážit vysokoúrovňové příznaky. V následujícím kroku je aplikováno několik konvolucí s jádrem 3×3 a pak je implementována další bilineární transformace s faktorem 4. Tento algoritmus dekódování přináší lepší výsledné segmentace detailů objektů než bilineární transformace přímo s faktorem 16 [28].

4.3 Realizace detekce příznaků CTEPH na bázi konvoluční neuronové sítě

4.3.1 Vymezení základních pojmů

Učení spočívá v nastavení hodnot filtrů, kterými obraz prochází v konvolučních vrstvách tak, aby CNN ve výsledku správně mapovala labely ze vstupních dat na přidružené cíle. Před začátkem učení jsou hodnoty filtrů (váhy) nastavené náhodně [32,33].

Během učení se váhy korigují na základě minimalizace ztrátové funkce (LF – loss function) [32]. LF reprezentuje odchylku mezi skutečným cílem (ground truth) a predikcí sítě a je definována jako vážený součet kvadrátů odchylek [34]. LF spočítá ztrátové skóre pro každý případ, které slouží jako zpětnovazebný signál, podle kterého upravíme hodnoty vah. To má na starosti optimalizátor, který implementuje algoritmus zpětného šíření (Backpropagation algorithm). Optimalizátor je mechanismus, pomocí kterého se budou aktualizovat parametry sítě (váhy a bias) za účelem nalezení minimální hodnoty LF [32]. Optimalizátor se řídí výpočtem gradientu (derivace tenzorové operace). Existuje řada optimalizátorů, které využívají různé způsoby výpočtů gradientů, například SGDM (Stochastic Gradient Descent with Momentum), RMSProp (root mean square propagation), Adam (adaptive moment estimation) apod. Ve své práci jsem využila Adam optimalizátor, který umožňuje automaticky přizpůsobit rychlost učení zvlášť pro každý parametr pro optimalizaci LF [35].

Počet aktualizací parametrů sítě s použitím dávky trénovacích příkladů (batch) udává počet iterací n. Velikost dávky (batch size) je četnost trénovacích příkladů použitých v jedné iteraci [32].

V případě, že soubor trénovacích dat T je poměrně velký, lze pro aktualizaci parametrů využit menší dávku trénovacích příkladů během jedné iterace – mini-batch b, kde $b << T$. Je třeba využít n iterací (neboli jednu epochu), aby algoritmem prošel celý trénovací dataset (vzorec 4.3).

$$n = \frac{T}{b} \tag{4.3}$$

Pak celkový počet aktualizací parametrů sítě A lze vypočítat jako (vzorec 4.4):

$$A = E \cdot \frac{T}{b} \tag{4.4}$$

Kde E je počet epoch (nastavuje se uživatelem) [32].

4.3.2 Architektura využité sítě

Detekce patologií plicních tepen je realizována za použití již předtrénované CNN. Pro trénování CNN „from scratch“ je nezbytné mít obrovský soubor trénovacích dat a velice výkonné hardwarové vybavení. Kromě toho, trénování nové CNN zabere řádově několik dnů [32,33].

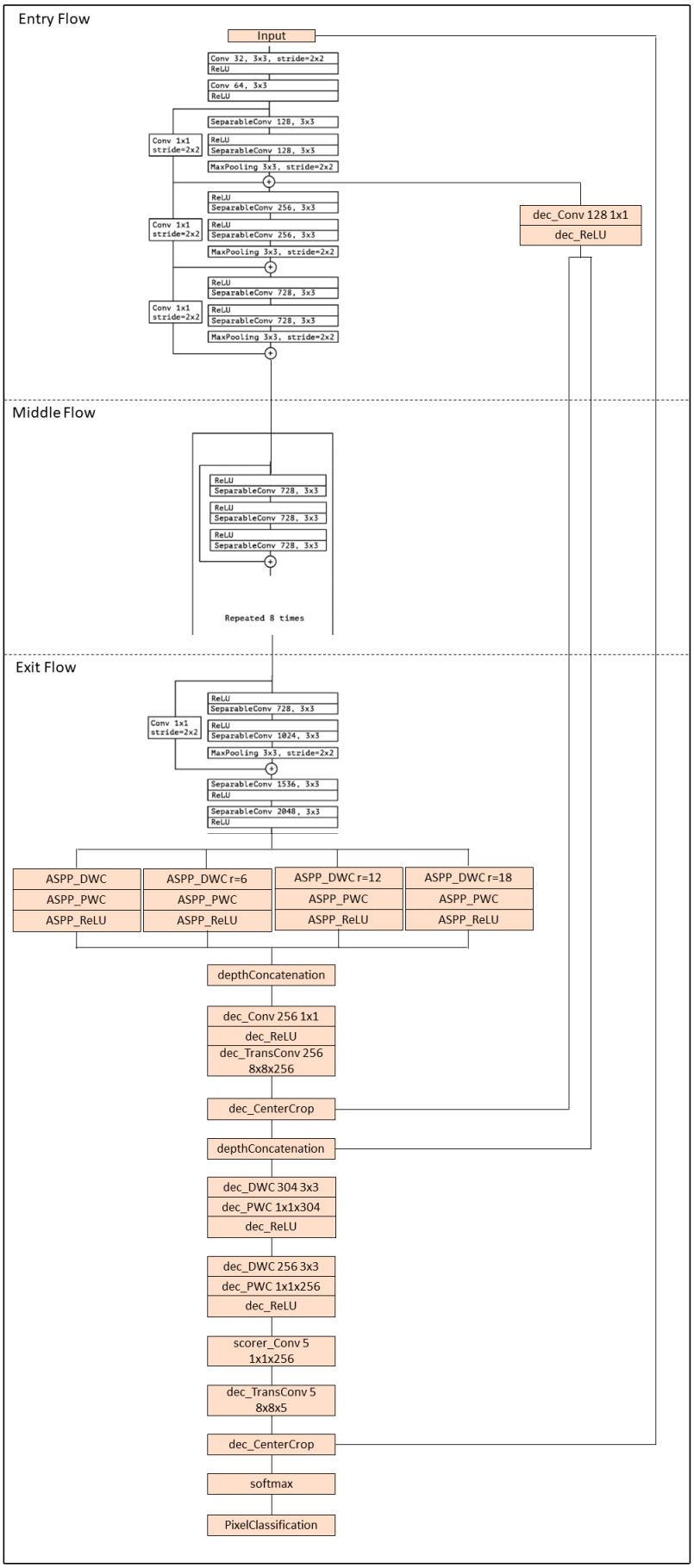
V lékařském oboru je těžké získat dostatečně velký trénovací dataset pro vytvoření CNN „from scratch“, který by byl orientován pouze na problém diagnostiky CTEPH.

Algoritmus přeneseného učení (transfer learning) je založen na výsledcích dříve predtrénovaných CNN sítí a umožňuje aplikovat získané znalosti na řešení shodného problému. Metoda umožňuje efektivní zvládnutí řešení definovaného problému za použití malé datové množiny [32,36].

Ve své diplomové práci jsem využila model DeepLab V3+ s váhami inicializovanými z předtrénované sítě Xception. Xception je předtrénována na více než milion obrázků z datasetu ImageNet [37]. Model Xception byl zaveden v roce 2017 a prokázal značnou efektivitu v oblasti klasifikace obrazů s vysokou výpočetní rychlostí [26,37].

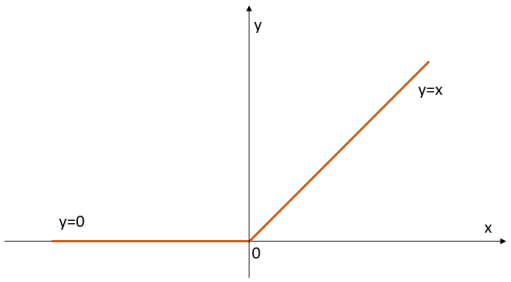
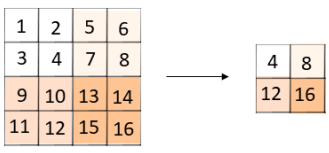
Vložení architektury DeepLab V3+ do struktury Xception zasahuje především do vrstev v tzv. Exit Flow (viz obrázek 4.10). Klasifikační vrstvy jsou vyměněné za decoder. Kromě toho se změny týkají Entry Flow, kde se při dekódování využívají nízkoúrovňové příznaky z Entry Flow a vstupní obrázek. Navržená architektura CNN celkem obsahuje 205 vrstev (obrázek 4.10) [27,37].

Přehled skupin vrstev CNN je uveden v tabulce 4.1.



Obrázek 4.10: Architektura CNN: DeepLab V3+ s Xception backbone. Podle [37]

Tabulka 4.1: Přehled vrstev CNN

Input Layer	Obsahuje vstupní obrázek
Convolution	Operace konvoluce (standardní, DSC, ASC). Slouží pro extrakci příznaků
Grouped convolution	Operace konvoluce s použitím různých sad skupin konvolučních filtrů (set of convolution filter groups) na stejný obrázek. Každá skupina implementuje standardní konvoluci v určité hloubce (kanálech). Na rozdíl od DWC se na výstupu mění počet kanálů. Umožňuje trénování na dvou GPU s limitovanou paměti [34].
Transposed convolution	Operace konvoluce se změnou hodnoty padding. Padding je proces rozšíření vstupu přidáním vhodného počtu řádků a sloupců na každé straně mapy vstupních příznaků. Transponovaná konvoluce zajišťuje up-sampling, neboli zvětšení dimenze vstupu [29,35].
Batch Normalization	Pro zvýšení stability neuronové sítě dávková normalizace normalizuje výstup předchozí konvoluční vrstvy centrováním dat na nulu odečtením střední hodnoty z dat a nastavením jednotkové standardní odchylky [35].
ReLU	ReLU (rectified linear unit) je typem aktivační funkce. Matematicky je popsána jako $y = max(0, x)$ [35]. 
Max Pooling	Maximální sdružování je metoda redukce prostorové velikosti vstupu pro snížení množství parametrů. Algoritmus vybere největší hodnotu v okénku 2×2 (filter size) [32]. 
Addition	Operace sčítání po prvcích (element-wise) [35].

Depth concatenation	Zřetězuje vstupy se stejnou výškou a šířkou podél třetí dimenze (kanálová dimenze) [39].
Crop 2D	Ořízne příznakovou mapu [40].
Softmax	Softmax je aktivační funkcí σ, která se nachází před klasifikátorem. Softmax promění vektor výstupu z, $(z \in 1, \dots C)$ z předchozí vrstvy za hodnoty pravděpodobnosti tím, že normalizuje exponent každého z_i součtem exponent všech výstupů [41, 42]. $$\sigma_i(z) = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^{C} e^{z_j}}$$ Přičemž $0 < \sigma_i(z) < 1, \sum_{j=1}^{C} \sigma_j = 1$
Pixel Classification	Klasifikace pixelů poskytuje přiřazení labelu pro každý pixel v obrazu s použitím vah pro vyvážení tříd [43].

Klasifikační vrstva s defaultními váhami byla nahrazena novou klasifikační vrstvou se změněnými váhami s ohledem na četnost pixelů, které jednotlivé třídy zaujímají. Rovnice 4.5 představuje výpočet frekvence výskytu jednotlivých tříd f_i.

$$f_i = \frac{N_i}{N} \tag{4.5}$$

Kde N_i je počet pixelů, který zaujímá i-tá třída v celé trénovací množině, N je celkový počet pixelů v datasetu. Výsledkem rovnice 4.5 je vektor f, jehož složky odpovídají frekvenci výskytu jednotlivých tříd f_i. Váhy v_i pro i-tou třídu v klasifikační vrstvě jsou vyváženy na základě mediánu složek vektoru f podle vzorce 4.6.

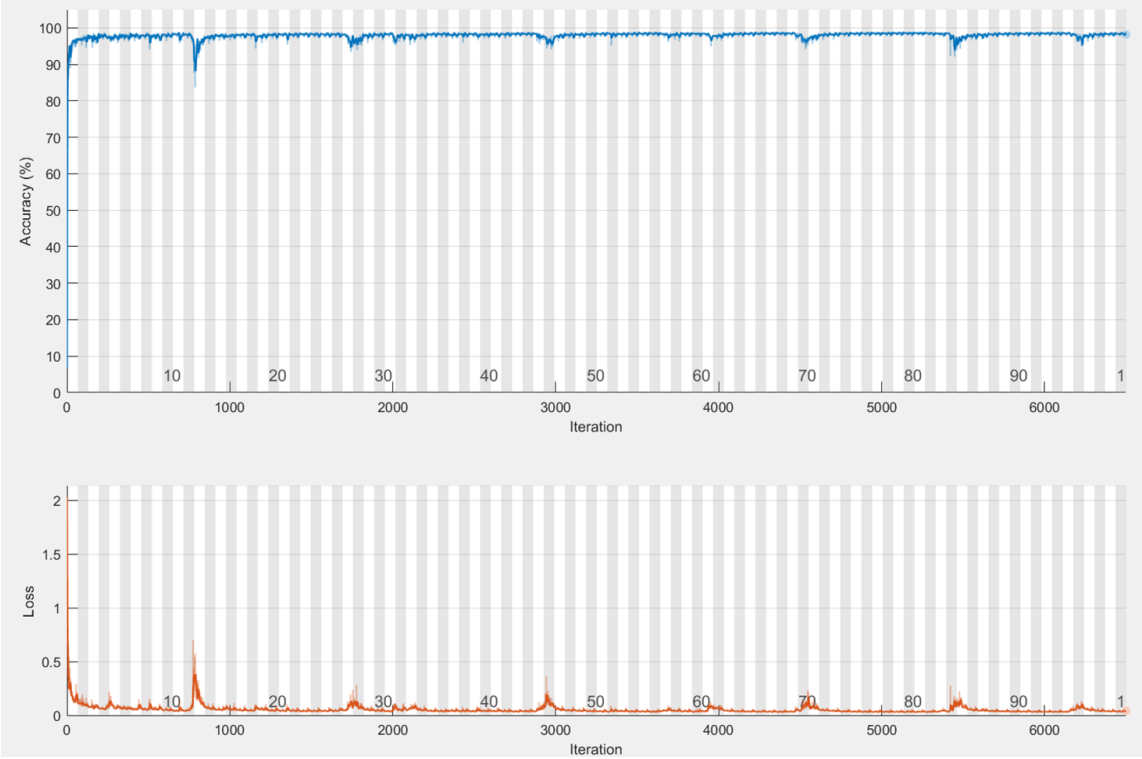
$$v_i = \frac{medián(f)}{f_i} \tag{4.6}$$

Trénování je realizováno na GPU NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti 4.0 GB. Trénování trvalo 518 minut. Nastavené trénovací parametry jsou uvedeny v tabulce 4.2. Ostatní parametry jsou v nastavení default.

Tabulka 4.2: Trénovací parametry

Parametr	Hodnota
Počet epoch	100
Velikost mini-batch	4
Počáteční rychlost učení	10^{-3}
Optimalizátor	Adam

Počet iterací je automaticky definován v Matlab na základě velikosti mini-batch a počtu epoch. Počet iterací na epochu je 65, celkový počet iterací je 6500. Trénovací proces je znázorněn na obrázku 4.11. Horní graf reprezentuje závislost přesnosti (accuracy) na počtu iterací, dolní graf znázorňuje změnu ztrátového scóre na počtu iterací.



Obrázek 4.11: Trénování CNN

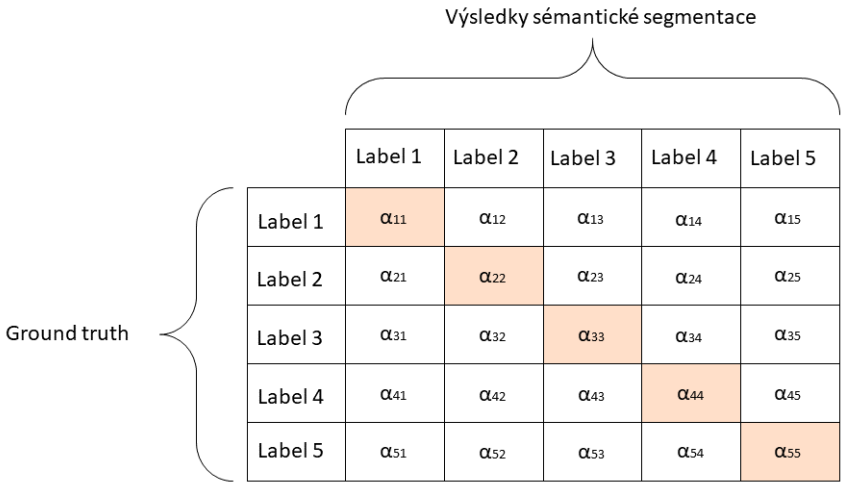
4.4 Statistická analýza

Statistická analýza výsledků je rozdělena do dvou částí: analýza vytvořeného algoritmu na základě porovnání výstupů s ground truth daty a analýza detekce patologií na nových datech na základě porovnání predikcí s referenčními snímky od lékaře.

4.4.1 Analýza vytvořeného algoritmu

Vytvořený algoritmus detekce je vyhodnocen prostřednictvím porovnání výsledku sémantické segmentace s ground truth. V rámci analýzy algoritmu je spočítána matice záměn, normalizovaná matice záměn, metriky každého obrazu, jednotlivých tříd a datasetu [44].

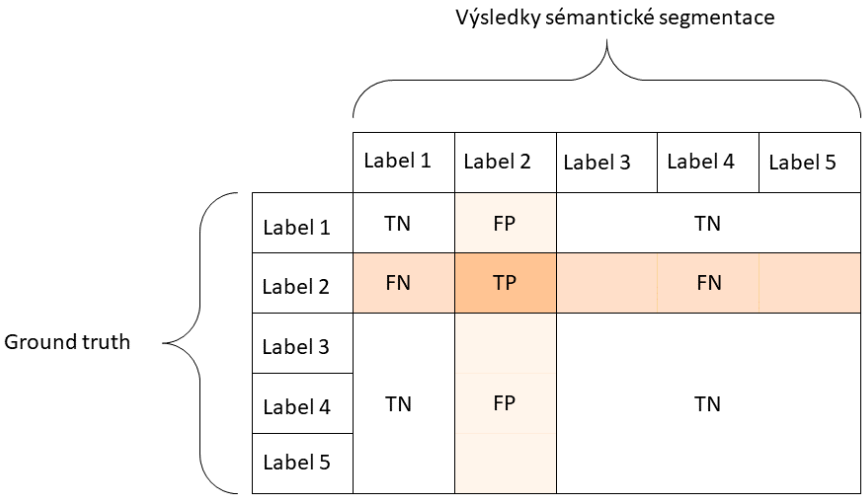
Matice záměn je tabulka o velikosti $C \times C$, kde $C = 5$ reprezentuje počet labelů. Využívá se k přehledné vizualizaci vztahu mezi skutečností (ground truth data) a výstupem z algoritmu (výsledky sémantické segmentace za použití vytvořeného algoritmu detekce patologických změn v plicních tepnách). Každý prvek matice α_{ij} reprezentuje četnost pixelů, o kterých je známo, že patří do skupiny i, ale síť je přeřazuje do skupiny j (obrázek 4.12). Hodnoty normalizované matice záměn reprezentují podíl počtu pixelů v dané třídě ku počtu přirazených pixelů do skupiny j a jsou v rozmezí <0,1> [44,45].



Obrázek 4.12: Matice záměn 5×5

Přiřazení buněk matice záměn k jednotlivým skupinám je zřejmé z obrázku 4.13 a současně je popsáno níže [45]:

- Hodnota TP se pro konkrétní label nachází na diagonále matice, $i = j$.
- FP se pro konkrétní label spočítá jako součet všech hodnot ve sloupci odpovídajícího labelu, vyjma hodnoty TP.
- FN se pro konkrétní label spočítá jako součet všech hodnot v řádku odpovídajícího labelu, vyjma hodnoty TP.
- TN se pro konkrétní label spočítá jako součet všech zbývajících hodnot.



Obrázek 4.13: Poloha statistických parametrů v matici záměn při analýze 2. labelu. Podle [45]

Metriky kvality sémantické segmentace zahrnují následující parametry [44]:

1. Globální přesnost (global accuracy) – poměr správně klasifikovaných pixelů ku celkovému počtu pixelů bez ohledu na třídu (4.7).

$$Acc_g = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \tag{4.7}$$

2. Přesnost (accuracy) – poměr správně klasifikovaných pixelů v k-té třídě ku celkovému počtu pixelů (4.8).

$$Acc = \frac{TP_k + TN_k}{TP_k + TN_k + FP_k + FN_k} \tag{4.8}$$

3. Průměrná přesnost (mean accuracy) - poměr správně klasifikovaných pixelů v každé třídě ku celkovému počtu pixelů, zprůměrovaných ve všech třídách. Hodnota se rovná střední hodnotě skupinové přesnosti (class metrics accuracy) (4.9) [46].

$$Acc_m = \frac{1}{C} \cdot \sum_{k=1}^{C} \frac{TP_k + TN_k}{TP_k + TN_k + FP_k + FN_k} \tag{4.9}$$

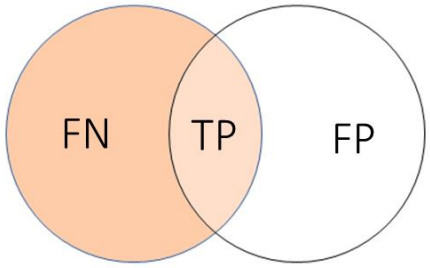
   Kde C je počet labelů (resp. tříd).

4. IoU skóre (Intersection over Union), je také známo jako Jaccardův koeficient podobnosti.
   Obecně IoU vyjadřuje podobnost dvou konečných množin a je definován jako podíl velikosti průniku množin ku velikosti sjednocení množin (4.10) [44].

$$IoU = \frac{(A \cap B)}{(A \cup B)} \tag{4.10}$$

Kde A a B jsou jsou konečné množiny s neprázdným průnikem.

Jaccardův koeficient lze interpretovat jako statistické hodnocení sémantické segmentace, které penalizuje FP výsledky (obrázek 4.14, vzorec 4.11).



Obrázek 4.14: Vizualizace IoU skóre, jako statistického nástroje. Podle [44]

$$IoU = \frac{TP_k}{TP_k + FP_k + FN_k} \tag{4.11}$$

5. Průměrné IoU skóre (mean IoU) – zprůměrována hodnota IoU ze všech tříd. Vypočítá se podle vzorce 4.12 [44]:

$$IoU_m = \frac{1}{C} \cdot \sum_{i=1}^{C} \frac{TP_i}{(TP_i + FP_i + FN_i)} \tag{4.12}$$

6. Vážené IoU (weighted IoU) – zprůměrována hodnota IoU ze všech tříd, vážená počtem pixelů v každé třídě. Používá se v případech současné přítomnosti velkých a malých tříd pro eliminaci vlivu chyb v malých třídách na celkové skóre.

7. Střední BF skóre (mean boudary F1 score) je průměrem BF skóre ze všech dat.

   BF skóre ukazuje, jak dobře predikovaná hranice objektu odpovídá hranici v ground truth obrazu. Je definováno jako harmonický průměr (F1-measure) senzitivity (4.13) a prediktivní hodnoty pozitivního testu (PPV, vzorec 4.14) s tolerancí chyby vzdálenosti pro rozhodnutí, zda bod na předpovězené hranici má shodu s hranicí ground truth či ne. BF skóre se spočítá podle vzorce 4.15 [47].

$$Senzitivita = \frac{TP}{TP + FN} \tag{4.13}$$

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP} \tag{4.14}$$

$$BF = 2 \cdot \frac{Senzitivita \cdot PPV}{Senzitivita + PPV} \tag{4.15}$$

Metriky jsou spočítané *per class, per image* a *per dataset* (tabulka 4.3) [44].

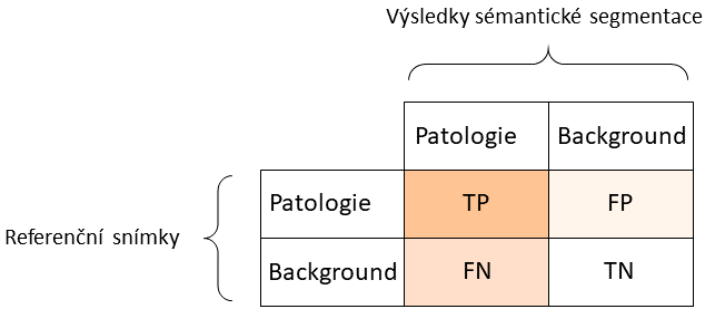
Tabulka 4.3: Spočítané metriky pro hodnocení vytvořeného algoritmu

Per class:	*Per image:*	*Per dataset:*
přesnost	globální přesnost	globální přesnost,
IoU	průměrná přesnost	průměrná přesnost. Je průměrem přesnosti *per class*
střední BF skóre	průměrné IoU	průměrné IoU. Je průměrem IoU *per class*
	vážené IoU	vážené IoU
	střední BF skóre	střední BF skóre. Je průměrem BF skóre *per image*

4.4.2 Statistická analýza výsledků detekce

Testovací množina zahrnuje celkem 55 snímků.

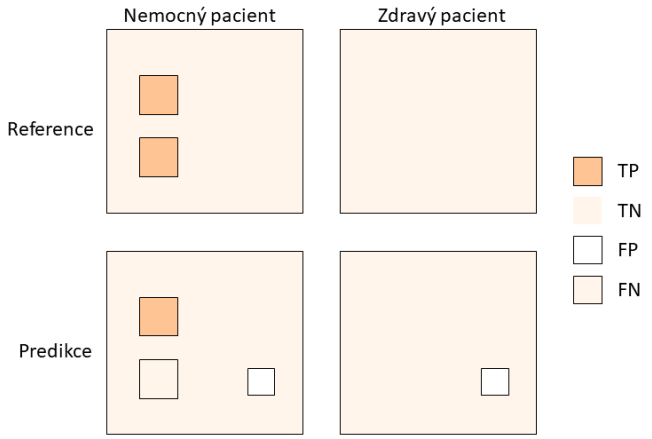
Statistická analýza výsledků detekce je realizována na základě vytvoření matice záměn pro binární klasifikaci. V potaz jsou brány dva labely z pěti: *Background* a *Patologie* (obrázek 4.15).



Obrázek 4.15: Matice záměn pro binární klasifikaci

Přiřazení výsledků k jednotlivým skupinám (je zřejmé z obrázku 4.16 a současně je popsáno níže):

- TP – místo označení algoritmem se shoduje s označeným místem na referenčním snímku.
- FP – místo značené algoritmem se neshoduje s označeným místem na referenčním snímku, a dále se jedná také o místa, která algoritmus označí na snímcích zdravého pacienta.
- FN – místo, které není algoritmem označené, přestože je patologií podle reference
- TN – místo, které není označené ani algoritmem, ani v referenci (background). TN je roven celkovému počtů snímků v testovací množině



Obrázek 4.16: Vizualizace přiřazení výsledků k jednotlivým skupinám

Základní statistické výpočty z matice záměn zahrnují senzitivitu a specificitu (vzorec 4.13, 4.16). Senzitivita vyjadřuje úspěšnost, s níž algoritmus zachytí přítomnost patologického stavu. Specificita testu vyjadřuje schopnost algoritmu přesně vybrat případy, u nichž zkoumaná patologie nenastává [48].

$$Specificita = \frac{TN}{TN + FP} \tag{4.16}$$

Pro vyhodnocení kvality navrženého algoritmu z hlediska schopnosti správné detekce patologii plicních tepen je využit Matthews korelační koeficient (MCC – Matthews correlation coefficient). MCC reprezentuje korelaci mezi skutečným cílem (referenční snímky s vyznačenými problematickými místy) a predikcí sítě. MCC se používá zejména pro binární klasifikaci a lze ho s výhodou použít i v případě velmi nevyvážených tříd (TP a TN).

MCC jako korelační koeficient reprezentuje geometrický průměr z regresních koeficientů. Lze ho vypočítat přímo z matice záměn podle vzorce 4.17 [49,50].

$$MCC = \frac{TP \cdot TN - FP \cdot FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}} \tag{4.17}$$

Hodnota MCC je v rozmezí <–1,1>.

- $MCC = 1$, znamená perfektní predikční schopnosti algoritmu;
- $MCC = 0$, pak je predikce náhodná;
- $MCC = -1$, znamená úplný nesouhlas predikce s referencí.

5 Výsledky

5.1 Hodnocení kvality vytvořeného algoritmu

Kvalita vytvořeného algoritmu byla vyhodnocená porovnáním výsledků sémantické segmentace s ručně vyznačenými labely (ground truth) pomocí funkce *evaluateSemanticSegmentation* v prostředí Matlab. Funkce umožňuje automatický výpočet matice záměn, normalizované matice záměn, metriky každého obrazu (*per image*), jednotlivých tříd (*per class*) a datasetu (*per dataset*).

Tabulka 5.1 je reprezentací matice záměn, kde čísla představují počty pixelů. Barevně jsou zvýrazněny buňky odpovídající počtu správně přiřazených pixelů (TP).

Tabulka 5.1: Matice záměn

	Background	NemuzeSeVyskytovat	PlicniOkenko	ROI	Patologie
Background	21 726 210	92 622	17 580	66 093	156
NemuzeSeVyskytovat	183 864	30 048 741	316 863	242 652	8 421
PlicniOkenko	543	57 927	13 885 638	61 797	2 544
ROI	9	2 943	3 975	1677348	10 728
Patologie	0	0	0	0	12 930

Tabulka 5.2 představuje normalizovanou matici záměn. Každý element matice (i, j) je poměrem počtu pixelů, které patří do skupiny i, ale jsou algoritmem přiřazeny ke skupině j ku celkovému počtu pixelů v tomto labelu.

Tabulka 5.2: Normalizovaná matice záměn

	Background	NemuzeSeVyskytovat	PlicniOkenko	ROI	Patologie
Background	0,9919	0,0042	$8{,}0264 \cdot 10^{-5}$	0,0030	$7{,}1224 \cdot 10^{-5}$
NemuzeSeVyskytovat	0,0060	0,9756	0,0103	0,0079	$2{,}7340 \cdot 10^{-4}$
PlicniOkenko	$3{,}8765 \cdot 10^{-5}$	0,0041	0,9912	0,0044	$1{,}8160 \cdot 10^{-4}$
ROI	$5{,}4097 \cdot 10^{-6}$	0,0017	0,0023	0,9896	0,0063
Patologie	0	0	0	0	1

Z matice záměn jsou automaticky spočítané metriky pro každou třídu (*per class*): přesnost (vzorec 4.8), IoU (vzorec 4.11) a střední BF skóre. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.3.

Tabulka 5.3: Spočítané metriky pro každou třídu

	Přesnost	IoU	Střední BF skóre
Background	0,9919	0,9837	0,9391
NemuzeSeVyskytovat	0,9756	0,9708	0,9492
PlicniOkenko	0,9912	0,9679	0,9823
ROI	0,9896	0,8120	0,9044
Patologie	1	0,3718	0,9602

Metriky pro každý obrázek zahrnují výpočet globální (vzorec 4.7) a průměrné (vzorec 4.9) přesnosti, průměrného IoU (vzorec 4.12), váženého IoU a středního BF skóre. Kvůli velkému počtu trénovacích dat uvádím přehled maximálních a minimálních hodnot metrik *per image* (tabulka 5.4).

Tabulka 5.4: Maximální a minimální hodnoty metrik *per image*

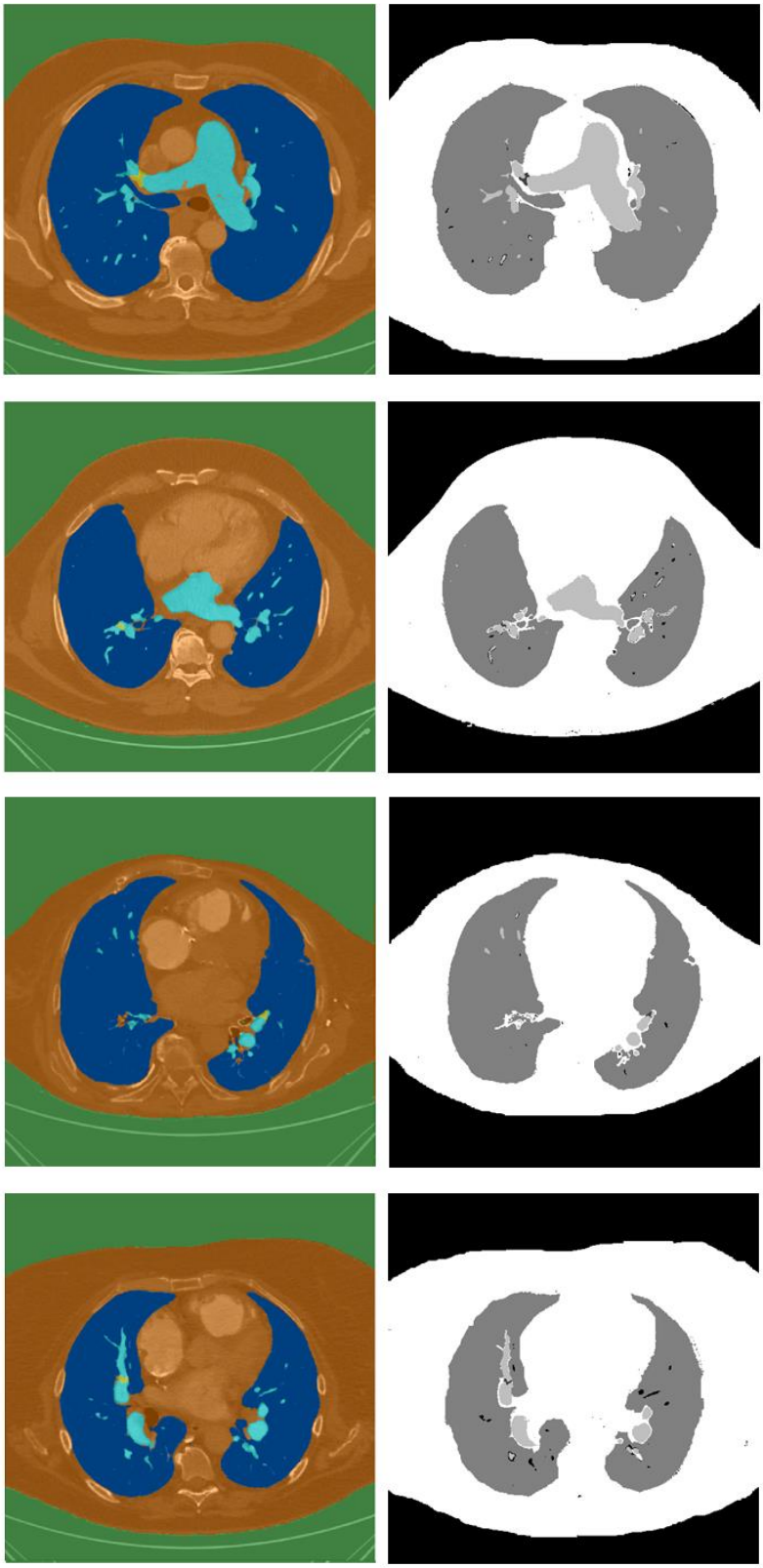
	Globální přesnost	Průměrná přesnost	Průměrné IoU	Vážené IoU	Střední BF skóre
Minimum	0,9730	0,9683	0,7198	0,9501	0,8659
Maximum	0,9925	0,9933	0,8725	0,9857	0,9825

Průměrováním metrik *per image* jsou vypočteny metriky pro celý dataset (tabulka 5.5).

Tabulka 5.5: Metriky pro dataset

Globální přesnost	Průměrná přesnost	Průměrné IoU	Vážené IoU	Střední BF skóre
0,9844	0,9897	0,8212	0,9702	0,9470

Na obrázku 5.1 je znázorněn výběr výsledků sémantické segmentace, příslušných ground truth dat a také jsou popsána barevná vyznačení jednotlivých tříd.



Obrázek 5.1: Vizuální porovnání výsledků sémantické segmentace (vlevo) s ground truth obrázky (vpravo).
Background – zelená barva;
NemuzeSeVyskytovat – oranžová barva;
PlicniOkenko – modrá barva;
ROI – světle modrá barva;
Patologie – žlutá barva.

5.2 Aplikace algoritmu na nová data

Schopnost navrženého algoritmu detekovat patologické nálezy na nových datech (odlišných od trénovacích) byla ověřena na 55 snímcích od 26 pacientů (včetně pacienta, u kterého CTEPH byla vyloučena). Z nich:

- 35 snímků od 25 nemocných pacientů;
- 20 snímků od jednoho „zdravého“ pacienta.

Výsledky sémantické segmentace jsou reprezentovány v podobě matice záměn pro binární klasifikaci (tabulka 5.6). Barvou jsou zdůrazněny TP a TN nálezy.

Tabulka 5.6: Výsledná binární matice záměn

	Patologie	Background
Patologie	35	21 (FP)
Background	7 (FN)	55

Na obrázku 5.2 je znázorněn výběr výsledků sémantické segmentace a příslušných referencí. Zeleně (TP) a červeně (FP) jsou na obrázcích zdůrazněny nálezy pro lepší přehlednost. V příloze A je uveden kompletní přehled výstupů z algoritmu a porovnání predikce sítí s referenčními snímky. Níže uvádím souhrn výsledků:

TP: v 25 případech je správně detekována jedna patologie plicních cév na jednom snímku a u tří pacientů jsou správně detekovány dvě patologie na jednom snímku.

FP (chyba I druhu): v 17 případech algoritmus vyznačil místa, která u nemocných pacientů nejsou patologická, a také vyznačil patologie na čtyřech snímcích zdravého pacienta.

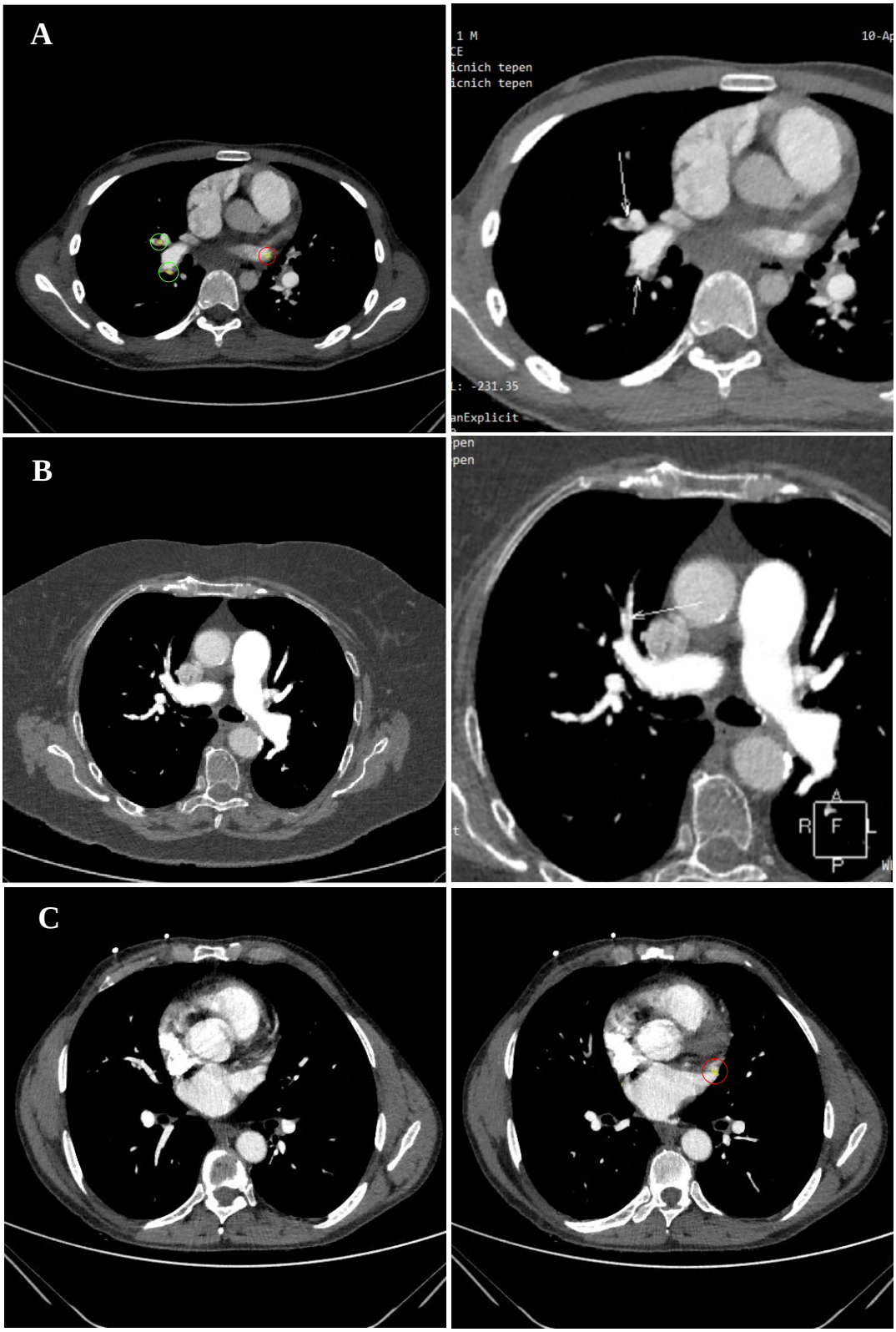
FN (chyba II druhu): algoritmus nedetekoval sedm patologických změn v plicních cévách.

Součástí statistické analýzy schopnosti navrženého algoritmu detekovat vaskulární patologie u pacientů se CTEPH je výpočet senzitivity (vzorec 4.13), specificity (vzorec 4.16) a MCC (vzorec 4.17). Výsledky jsou znázorněny v následujících vzorcích:

$$Senzitivita = \frac{35}{35 + 7} = 0{,}83 \text{ neboli } 83\ \% \tag{5.1}$$

$$Specificita = \frac{55}{55 + 21} = 0{,}72 \text{ neboli } 72\ \% \tag{5.2}$$

$$MCC = \frac{35 \cdot 55 - 21 \cdot 7}{\sqrt{(35 + 21)(35 + 7)(55 + 21)(55 + 7)}} = 0{,}53 \tag{5.3}$$



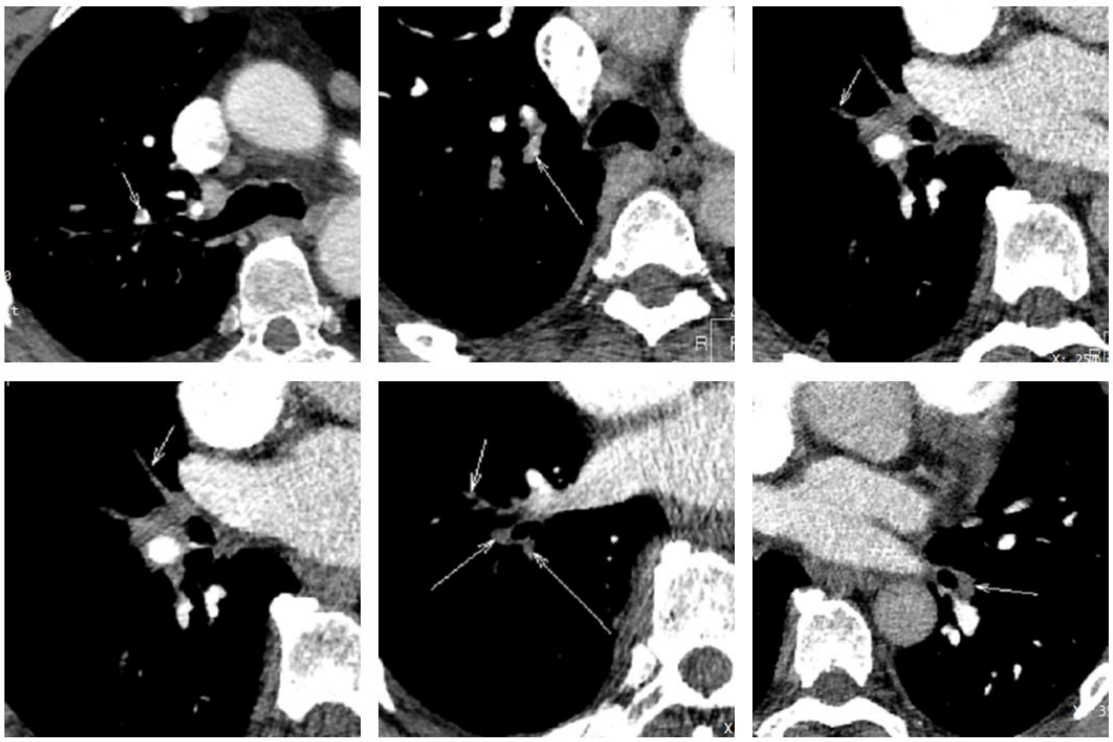
Obrázek 5.2: Výběr výsledků sémantické segmentace. Zeleně jsou zdůrazněny TP nálezy, červeně jsou zdůrazněny FP nálezy.
A – TP a FP nálezy na snímku nemocného pacienta (reference vpravo);
B – FN nález na snímku nemocného pacienta (reference vpravo);
C – TN a FN nález u zdravého pacienta

6 Diskuse

CTEPH je závažné plicní onemocnění definované přítomností chronických krevních sraženin v plicních tepnách doprovázené vážnými patologickými změnami cévního řečiště a v těžších případech i pravostranným srdečním selháním [1,2]. Hlavní obtížností při stanovení diagnózy je zpracování velkého souboru snímků radiologem. Svojí roli sehrávají i subjektivní faktory [3].

Ve své diplomové práci jsem se zabývala návrhem a implementací algoritmu semiautomatické detekce stenóz a trombóz u pacientů s diagnózou CTEPH. Návrh a implementace algoritmu je realizován v prostředí Matlab 2019b.

Existuje celá řada příznaků na CTPA snímcích, podle kterých lze jednoznačně odhalit dané onemocnění. Jednoznačným projevem CTEPH je přítomnost vaskulárních patologií (úplná nebo částečná obstrukce plicních tepen, akutní a chronické tromby, kalcifikované tromby, různá zakřivení, septa, poststenotické dilatace [14]). Dalšími specifickými nálezy na snímcích jsou změny v plicním parenchymu a kolaterální oběh. Komplikací je pak rozvoj plicní hypertenze. Asistovaná detekce příznaků CTEPH je zaměřená na vaskulární projevy nemoci [3,16,18–20]. Hlavním problémem v CAD diagnostice CTEPH je právě poměrně velký počet FP nálezů, což ovlivňuje specificitu algoritmu [3,16]. To je především způsobeno velkou variabilitou patologických vaskulárních nálezů. Některé z nich ani nejsou snadno rozlišitelné od jiných anatomických struktur, jako například bifurkace arterií, lymfatické uzliny apod. [19]. Nejhůře jsou detekovatelné patologie v malých plicních cévách, které se nacházejí v plicních okénkách (obrázek 6.1).



Obrázek 6.1: Patologické změny v malých plicních arteriích

Proto jsem se ve své práci soustředila na konkrétní projevy stenóz a trombóz, a to ve větších plicních tepnách. Tento přístup by mohl zvýšit specificitu algoritmu. Společným příznakem, který sjednocuje vybrané CT snímky je hypodenzní defekt uvnitř cévy. Analýza obrazu na bázi CNN je především založená na lokálních změnách kontrastu v obrazu. Z tohoto důvodu jsou nejlepšími kandidáty v tomto případě defekty, které představují septum jdoucí homogenně naplněnou cévou napříč (obrázek 6.2). Jinak řečeno, lokální změna kontrastu spočívá v objevení tmavé hypodenzní oblasti vložené do skupiny světlých pixelů, které představují kruhovitý nebo podlouhlý tvar.

Ruční zpracování ground truth datasetu bylo realizováno v aplikaci Image Labeler, která je součásti Matlab. Pro správné označení anatomických struktur jsem se řídila podle online atlasu [21]. Trénovací množina obsahuje data 7 pacientů. Do trénovací množiny je celkem zahrnuto 26 vzorů plicních patologií. Vzhledem k tomu, že trombózy a stenózy se projevují v rámci několika souvisejících snímků, resp. řezů, musí být pro zpracování uvažovány jak snímek, resp. řez, který předchází referenčnímu a snímek následující. V případě velkých patologií jsou využity dva snímky před referenčním a dva snímky za referenčním. Trénovací množina původně zahrnuje 87 rezů. Ruční augmentace kopírováním trénovacích dat ve výsledku vykázala nejpřesnější lokalizaci patologického místa. Trénovací množina obsahuje celkem 261 rezů. Nejlepší výsledky přinesla definice pěti labelů. Nejprve jsem vyzkoušela případ binární klasifikace, kde se v aplikaci vyznačovalo jen problematické místo. Dále jsem se pokusila vyznačit jak problematické místo, tak i přilehlou oblast postižené cévy. V obou případech rozpoznávání patologií nevykazovalo žádnou efektivitu kvůli obrovské nevyváženosti tříd (15–50 pixelů oproti dvěma stům tisícům v třídě *Background*).

Obrázek 6.2: Příklady vaskulárních patologií, na které je moje práce zaměřena

Navržený algoritmus je založen na bázi sémantické segmentace s použitím předtrénované konvoluční neuronové sítě. Konkrétně se jedná o využití modelu DeepLab V3+ s váhami inicializovanými z předtrénované sítě Xception. Architektura navržené sítě je představená na obrázku 4.10. Struktura DeepLab V3+ zasahuje především vrstvy v Exit Flow [28]. Díky své architektuře, která obsahuje encoder-decoder a zároveň ASPP, model

DeepLab V3+ umožňuje zachytit podrobnější sémantickou informaci bez fatálního zmenšení výstupní příznakové mapy.

Cílem encoderu je vyčlenit z obrázku základní informaci pomoci předtrénované Xception [26–28]. Obvykle se vyčlenění podrobnější sémantické informace uskutečňuje v hlubších konvolučních vrstvách, ale v případě sémantické segmentace to má značnou nevýhodu z hlediska ztráty prostorové informace.

V případě detekce cévních patologií hraje roli nejen detekce shodných změn kontrastu, ale také i lokalizace oblastí zajmu. Encoderem v DeepLab V3+ slouží modul DeepLab V3, který využívá princip dilatované konvoluce (obrázek 4.7) pro extrakci příznaků vypočítaných hlubokými konvolučními neuronovými sítěmi. Výhodou dilatované konvoluce oproti standardní je zachycení informace z většího receptivního pole konvolučního jádra při použití stejného počtu parametrů a stejné výpočetní složitosti. Ve výsledku lze získat větší příznakovou mapu, která lépe vyhovuje účelu sémantické segmentace z hlediska zachování prostorového kontextu.

Decoder má za účel rekonstrukci výstupního obrazu o stejné dimenzi jako je vstup. Dekódování je v DeepLab V3+ reprezentováno postupní bilineární transformaci nejprve s faktorem 4 a pak je tento výstup spojován s nízkoúrovňovými příznaky na začátku CNN, na které je aplikována PWC pro redukci počtů kanálů. V následujícím kroku je aplikováno několik konvolucí s jádrem 3×3 a pak je implementována další bilineární transformace s faktorem 4. Tento algoritmus dekódování přináší lepší výsledné segmentace detailů objektů než přímá bilineární transformace s faktorem 16 [28].

ASPP v DeepLab V3+ slouží pro zvýšení robustnosti sémantické segmentace v případě škálované verze vstupního objektu. Stenózy a trombózy mohou vypadat stejně, ale liší se velikostí, což většinou záleží na lokalizaci poškozené tepny. Je zřejmé, že ve větších plicních tepnách mají obvykle větší rozměr. Aplikace ASPP má v tomto výhodu, protože umožňuje detekci patologických projevů jak v cévách s větším, tak i menším průměrem, což výrazně zvětšuje senzitivitu algoritmu. Při ASPP je dilatovaná konvoluce s různými koeficienty dilatace paralelně aplikována na vstupní příznakovou mapu (obrázek 4.9) [26–28,31].

Častým jevem v biomedicínských obrazech je nevyváženost anatomických struktur z hlediska počtu pixelů, které konkrétní struktury zaujímají. Defaultní váhy v klasifikační vrstvě (Pixel Classification Layer) použité CNN nezohledňují danou problematiku. V tabulce 6.1 je přehled počtů pixelů v každé třídě (v celém ground truth datasetu).

Tabulka 6.1: Počet pixelů v každé třídě.

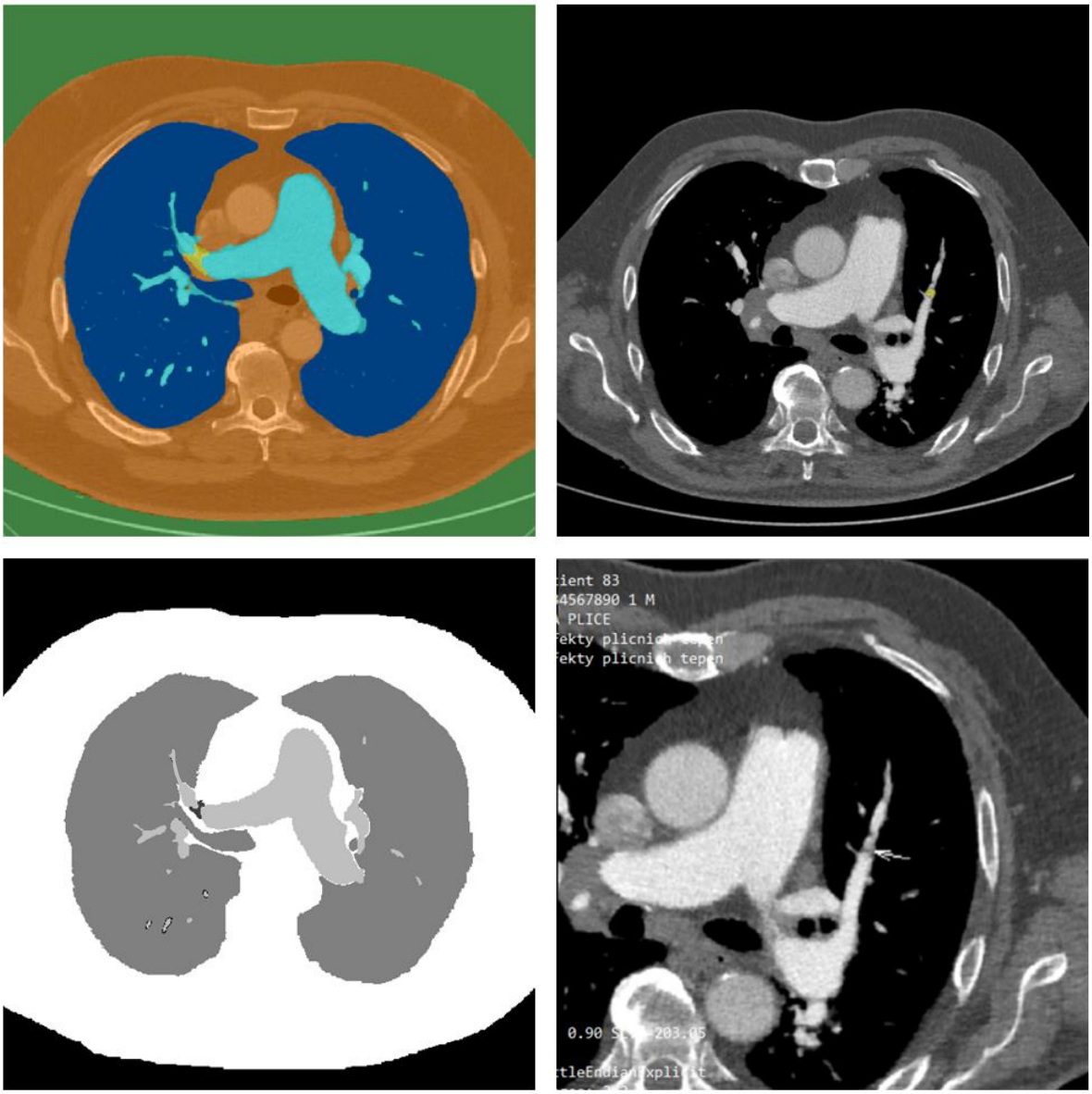
Background	NemuzeSeVyskytovat	PlicniOkenko	ROI	Patologie
23 675 097	31 986 591	14 836 233	1 836 846	16 908

Nejvíce pixelů je ve třídě *NemuzeSeVyskytovat*, nejméně je ve třídě *Patologie*. Počet pixelů ve třídě *Patologie* je 0,05 % počtu pixelů ve třídě *NemuzeSeVyskytovat* neboli 0,02 % celkového počtu pixelů ve všech obrazech v datasetu.

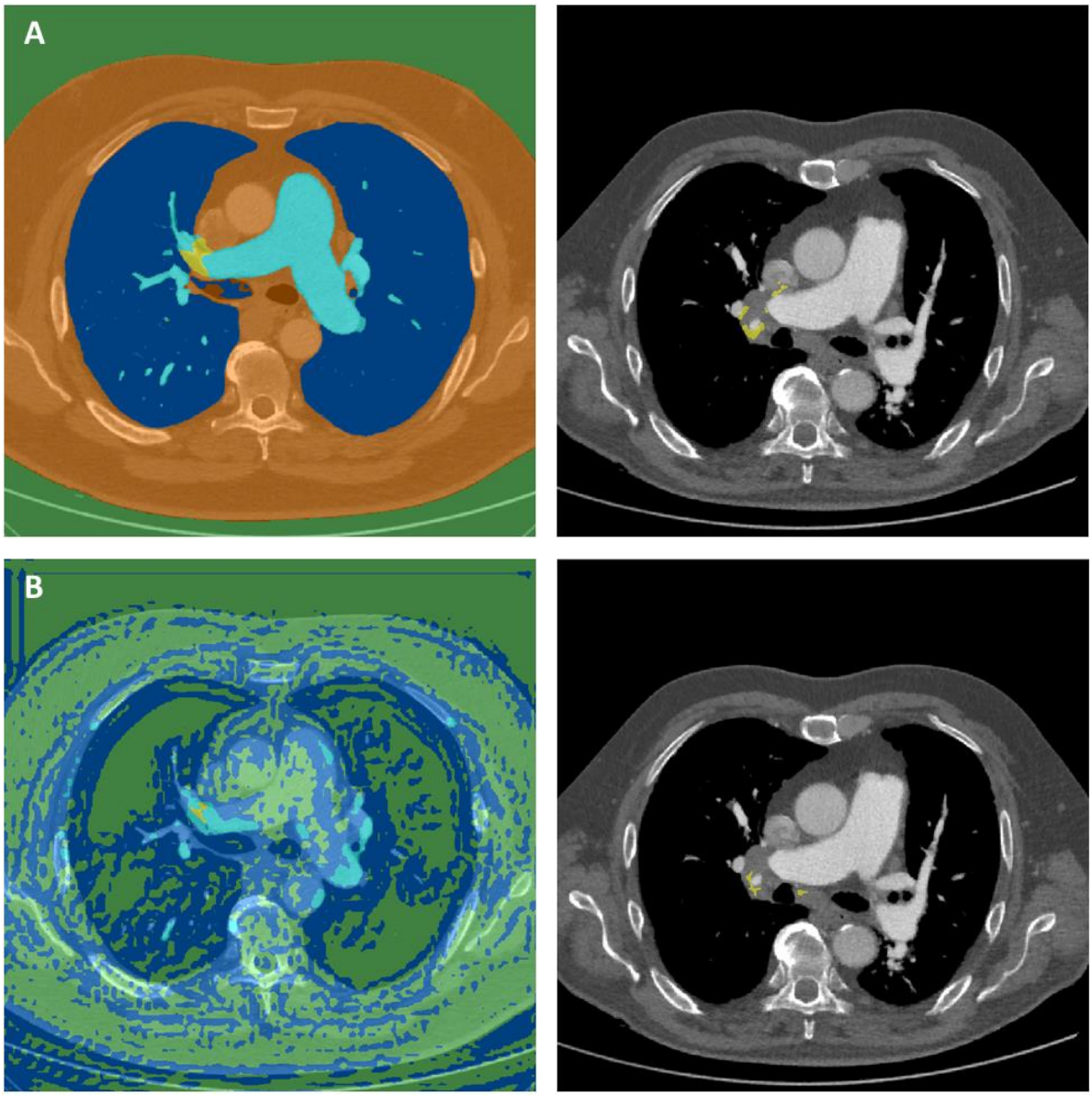
Návrhem bylo modifikovat váhy v klasifikační vrstvě s ohledem na četnost pixelů, které jednotlivé labely zaujímají. Nejlepší výsledky vykázala modifikace vah, vypočtených pomocí mediánu (obrázek 6.3, tento obrázek dále slouží jako porovnání s jinými návrhy). Váhy pro daný label představují podíl mediánu vektoru frekvence (jehož složky představují frekvence výskytu jednotlivých tříd) ku frekvenci výskytu dané třídy (vzorec 4.5, 4.6).

Horší výsledky z hlediska správné lokalizace patologií a počtu FP nálezů vykázaly obrácené váhy neboli váhy, vypočtené jako obracená hodnota frekvence výskytu dané třídy (obrázek 6.4A).

Dalším pokusem řešení komplikace nevyváženosti tříd byla výměna *pixelClassificationLayer* za *dicePixelClassificationLayer* [56]. Defaultním nastavením ztrátové funkce v *pixelClassificationLayer* je křížová entropie (Cross entropy loss), což teoreticky komplikuje sémantiskou segmentaci pro malé třídy [43,56]. Vyvážení tříd v *dicePixelClassificationLayer* je realizováno prostřednictvím výpočtu Dice skóre. Tento postup umožňuje zvýšit přesnost sémantické segmentace malých objektů [56–58] a mohl by být s výhodou využit ve zpracování biomedicínských dat. Daný způsob vypadal na první pohled nadějně, ale v případě detekce stenóz a trombóz nevykázal očekávané výsledky. Učení nekonvergovalo, sémantická segmentace selhala pro velké třídy (obrázek 6.4B). Sémantická segmentace stenóz a trombóz aplikovaná na data z trénovací množiny byla docela přesná, ale aplikace daného algoritmu na data z testovací množiny se nezdařila. Algoritmus označoval místa, na kterých se vaskulární patologie nemůže vyskytovat.

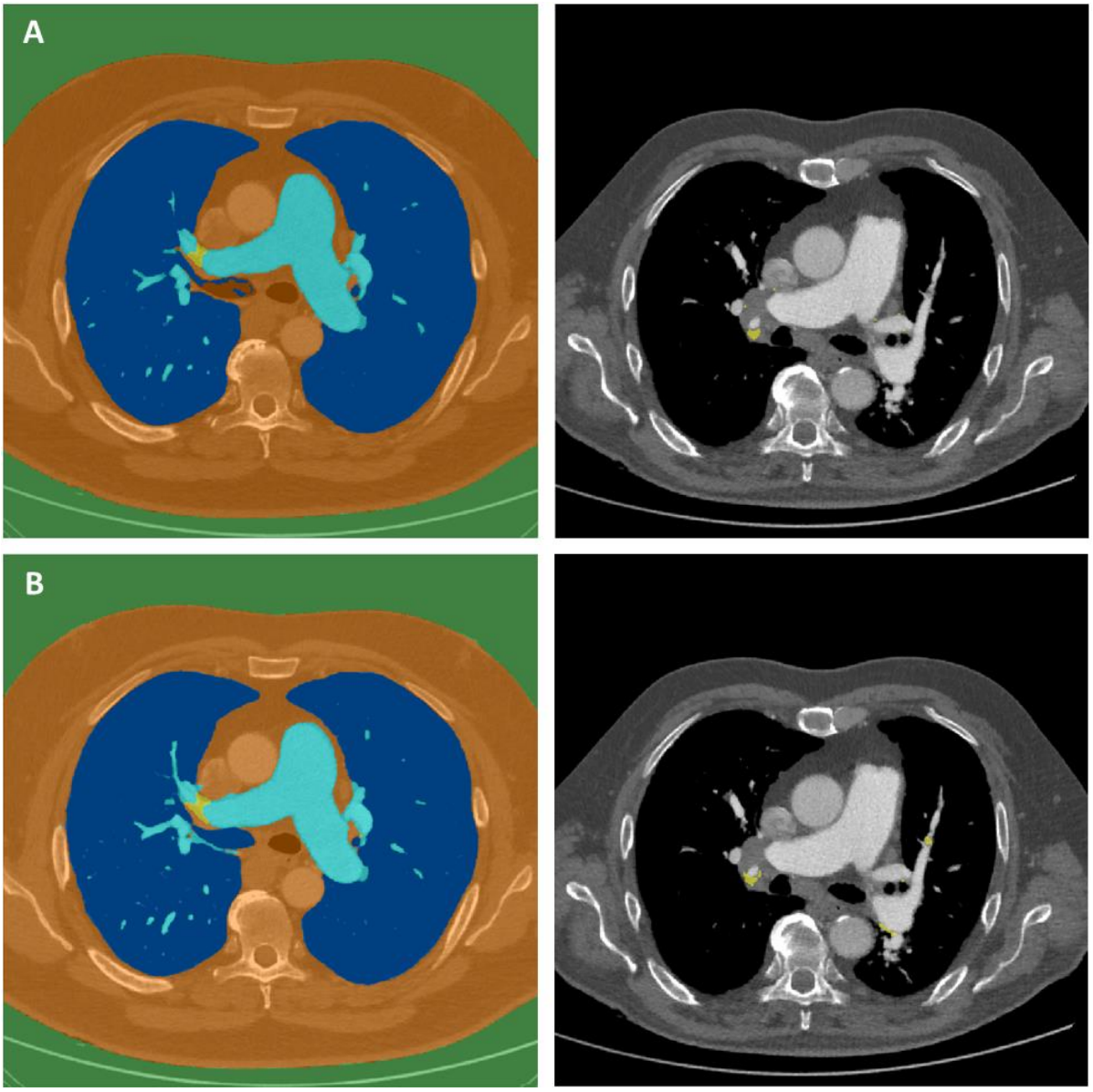


Obrázek 6.3: Porovnání výsledků sémantické segmentace pomocí navrženého algoritmu (nahoře) s referencí (dole). Zleva je výsledek aplikace algoritmu na snímku z trénovací množiny, zprava je výsledek aplikace algoritmu na snímku z testovací množiny (žlutě je vyznačená třída *Patologie*, popis barevných vyznačení ostatních tříd je uveden pod obr. 5.1).



Obrázek 6.4: Porovnání výsledků sémantické segmentace algoritmu pro jiné modifikace vah.
A – Invertované váhy;
B – Váhování pomocí Dice skóre.

Trénování je realizováno na GPU NVIDIA GeForce GTX 1050 Ti 4.0 GB. Trénování trvalo 518 minut. Nastavené trénovací parametry jsou uvedeny v tabulce 4.2. Počet epoch $E = 100$ byl zvolen experimentálně. Na obrázku 6.5 je porovnání výsledků při různém nastavení počtu epoch. Z obrázku je zřejmé, že 50 epoch na trénování nebylo dostatečné. Naopak při 150 epochách síť byla přeučená.



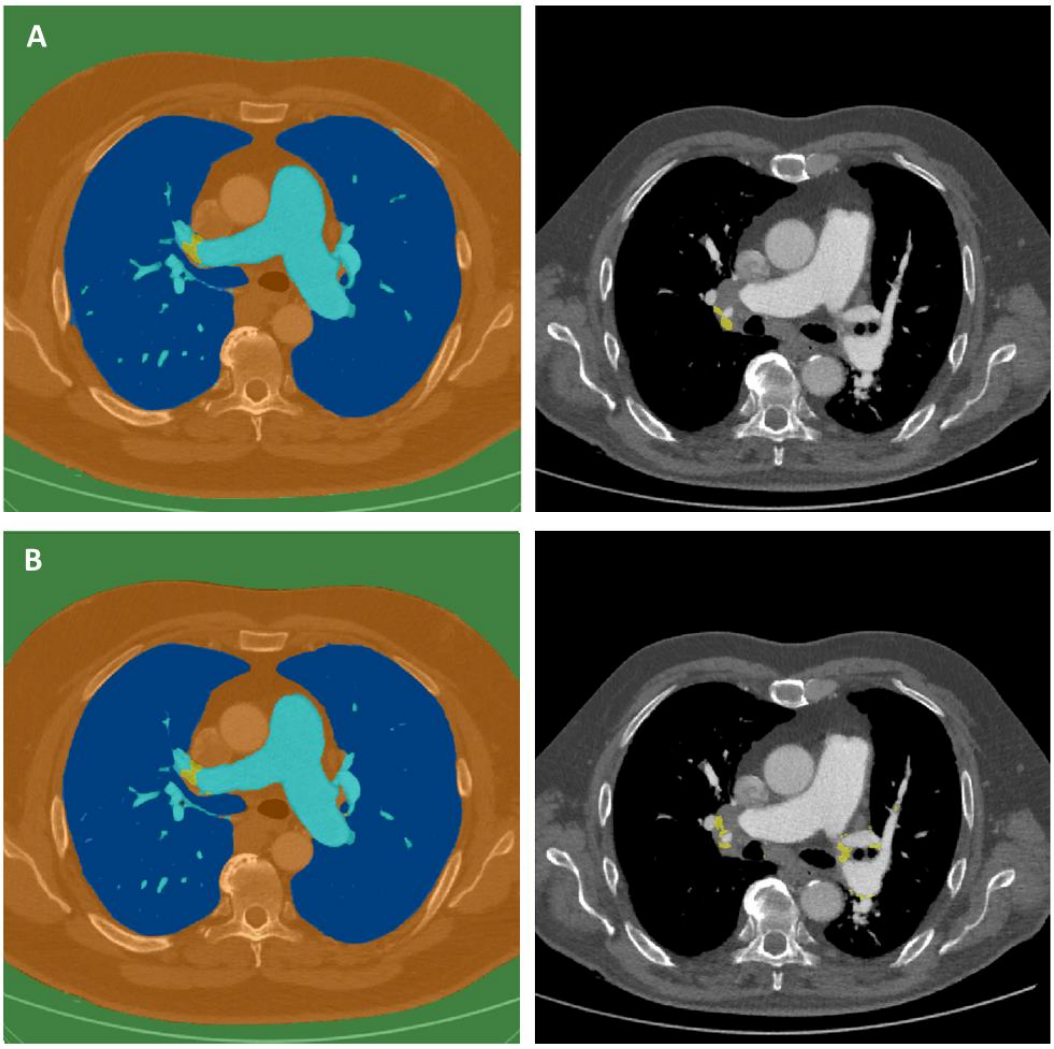
Obrázek 6.5: Porovnání výsledků sémantické segmentace algoritmu při různém počtu epoch.
A – 50 epoch;
B – 150 epoch.

Velikost mini-dávky byla zvolená na základě kapacity GPU. Počáteční rychlost učení je v defaultním nastavení 10^{-3}. Jako optimalizátor jsem využila Adam. Adam optimalizátor automaticky přizpůsobuje rychlost učení zvlášť u každého parametru pro optimalizaci LF, na rozdíl od SGDM. V tomto případě nastavení počáteční rychlosti učení nehraje velkou roli [59].

Pro realizaci detekce patologických projevů byly zkoumány i jiné architektury CNN. Veškeré pokusy byly provedeny za stejných podmínek: stejná trénovací množina, počet epoch a modifikace vah v klasifikační vrstvě. Model DeepLab V3+ byl vložen do předtrénované sítě ResNet-18. Trénování zabralo méně času (téměř polovinu) než s použitím Xception. Daná síť prokázala svou efektivitu zejména v řešení problémů

přeučenosti sítě kvůli hlubším architekturám [51]. Přestože existuje řada výhod, navržená CNN vykazovala horší výsledky z hlediska nálezu vaskulárních patologií, což znamená, že výskyt FN nálezů byl vyšší (obrázek 6.6A).

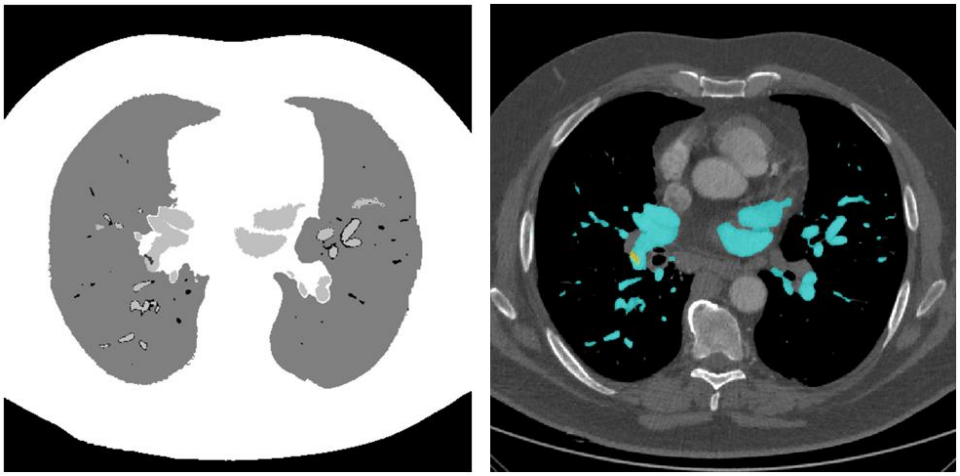
Dalším pokusem bylo využití sítě U-net, s jednou změnou a to mini-dávky *mini-batch size=2* kvůli omezené kapacitě GPU. Daná síť je známá díky širokému uplatnění v oblasti sémantické segmentace biomedicínských dat [52,53]. Podle [52] architektura umožňuje vyšší přesnost přiřazení labelů nejenom na základě shodných příznaků, ale i na základě lokalizace určitých struktur. U-net také zahrnuje model encoder–decoder. Daná CNN byla vytvořena pro sémantickou segmentaci na malých datasetech pro biomedicínské snímky, získané z elektronového mikroskopu. Využití U-netu přineslo také významné pokroky při automatické detekci tumorů v mozku [53-55]. Při implementaci U-netu na snímky pacientů s CTEPH síť dlouho nekonvergovala k přesnosti 100 %. Poté se projevily oscilace kolem hodnoty 95 %. Výsledky sémantické segmentace s použitím U-net jsou znázorněny na obrázku 6.6B. Z obrázku je vidět, že algoritmus vyznačil místa na snímku, kde nejsou patologie.



Obrázek 6.6: Porovnání výsledků sémantické segmentace na základě jiných architektur CNN:
A – ResNet-18;
B – U-net.

Kvalita vytvořeného algoritmu byla vyhodnocená porovnáním výsledků sémantické segmentace s ručně vyznačenými labely pomocí funkce *evaluateSemanticSegmentation.* Výsledky vyhodnocení jsou představeny v tabulkách 5.1–5.5. Podle normalizované matice záměn, která lépe vizualizuje přesnost sémantické segmentace, než obyčejná matice záměn (tabulka 5.2), lze říct, že veškeré pixely, které v ground truth patří do labelu *Patologie*, byly algoritmem správně přiřazeny, ale zároveň malé množství pixelů z ostatních labelů bylo algoritmem považováno za třídu *Patologie*. Během vytvoření labelů jsem se soustředila na co nejpřesnější vyznačení patologického místa a oblasti kolem něho. Celkově lze algoritmus považovat za dostatečně přesný s ohledem na to, že TP pro veškeré labely přesahuje 97,5 %. Drobné nepřesnosti mohly být způsobeny vynecháním pár pixelů při ručním labelování v jiných třídách než *Patologie*.

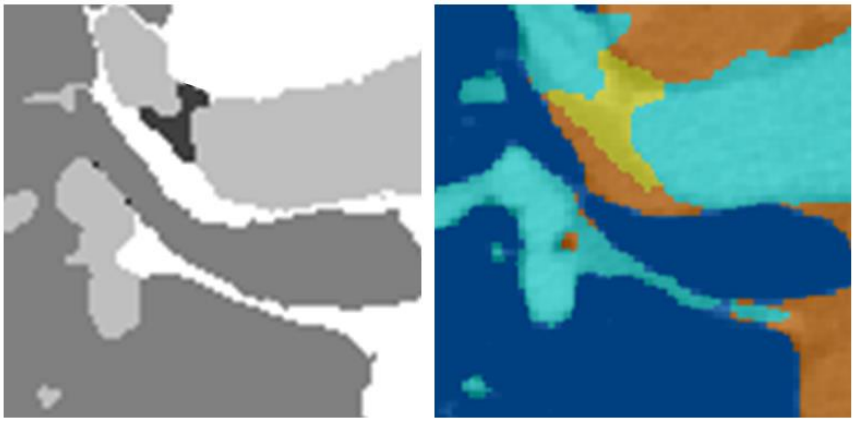
V tabulce 5.3 jsou uvedeny metriky pro každou třídu. Přesnost sémantické segmentace neboli poměr správně klasifikovaných pixelů v *k*-té třídě ku celkovému počtu pixelů, přesahuje 97,5 %. Nejmenší střední BF skóre je spočteno pro třídu *ROI*. To znamená, že predikovaná hranice této třídy odpovídá nejméně hranici v ground truth obrazu. Tento výsledek je především způsoben tím, že při ručním vyznačení nebyly veškeré drobné cévy v plicním okénku olabelovány jako *ROI* (obrázek 6.7). Algoritmus je pak ale přiřadil do skupiny ROI.



Obrázek 6.7: Porovnání labelu *ROI* v ground truth (zleva) a výsledek sémantické segmentace (zprava)

Metrika IoU má nejmenší hodnotu pro třídu Patologie. To je způsobeno tím, že pro danou třídu je FP = 21 818 pixelů, FN = 0 a TP = 12 930 pixelů (tabulka 5.1, obrázek 4.13). Pak podle vzorce 4.11 je pro label *Patologie* IoU = 0,3718. Příčinou nízké hodnoty IoU je to, že algoritmus vyznačil větší oblast dané třídy ve srovnání s ground truth obrázky. Jinými slovy byly pixely kolem patologického místa vyznačeny jako třída *Patologie*, které většinou patří do skupin *NemuzeSeVyskytovat* a *ROI* (a také *PlicniOkenko* v případě, že se patologické místo nachází ve styku s daným labelem) (obrázek 6.8). Dalším důvodem je nízký celkový počet pixelů, které zaujímá label *Patologie*.

Pro hodnocení kvality algoritmu v daném případě metrika IoU významnost nevykazuje, protože především jde o správnost lokalizace cévní patologie než o přesnost vyznačení patologie z hlediska počtu pixelů. Významnost ale má vážené IoU, které je vypočteno v rámci metrik *per image* a *per dataset*.



Obrázek 6.8: Nesprávné přiřazení okolních pixelů do skupiny *Patologie*

Průměrováním jednotlivých metrik *per image* jsou vypočteny metriky pro celý dataset (tabulka 5.5).

Metriky pro každý obrázek zahrnují výpočet globální (vzorec 4.7) a průměrné přesnosti (vzorec 4.9), průměrného IoU (vzorec 4.12), váženého IoU a středního BF skóre. Kvůli velkému počtu trénovacích dat jsem uvedla přehled maximálních a minimálních hodnot metrik *per image* (tabulka 5.4).

Metriky pro každý obrázek a pro celý dataset jsou velice uspokojivé. Z tabulek 5.4 a 5.5 je vidět, že vážené IoU má vysokou hodnotu, a to je způsobené tím, že vážené IoU je zprůměrovanou hodnotou IoU ze všech tříd, která je vážená počtem pixelů v každé třídě. Tato metrika má výhodu v případě nevyvážených tříd pro eliminaci vlivu chyb v malých třídách na celkové skóre.

Funkčnost navrženého algoritmu detekce stenóz a trombóz byla ověřena na souboru anonymizovaných dat 26 pacientů (25 pacientů se CTEPH a jeden pacient, u kterého dané onemocnění bylo vyloučeno). Testovací množina celkem obsahovala 55 snímků. Počet snímků zdravého pacienta je 20, což je téměř polovina od celkového počtu snímků v testovací množině. Je to odůvodněno tím, že v předchozích studiích se vyskytovaly vysoké počty FP nálezů [3,16,18–20]. Cílem bylo především ověřit funkčnost algoritmu z hlediska schopnosti nejenom správně odhalit patologické vaskulární nálezy, ale i z hlediska schopnosti přesně vybrat případy, u nichž zkoumaná patologie nenastala. Statistická analýza algoritmu semiautomatické detekce trombóz a stenóz zahrnuje výpočet senzitivity (vzorec 4.13) a specificity (vzorec 4.16). Predikční schopnosti algoritmu vyjadřuje MCC (vzorec 4.17). Výpočet těchto statistických údajů je realizován vyplněním matice záměn pro binární klasifikaci (obrázek 4.15, tabulka 5.4). Z matice

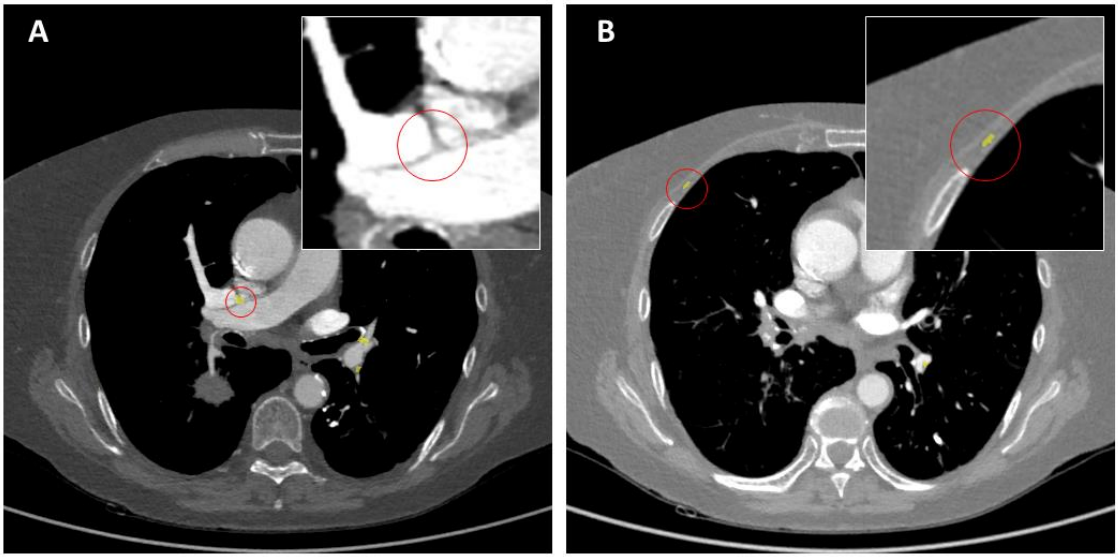
záměn se dá vypočítat velké množství statistických údajů. Ze všech možností jsem zvolila tyto tři, protože dle mého názoru nejlépe charakterizují funkčnost a použitelnost navrženého algoritmu.

Z pěti labelů jsou brány dva v potaz: *Background* a *Patologie*.

Z tabulky 5.4 vyplývají počty TP, TN, FP a FN nálezů. Přičemž počet TN nálezů odpovídá celkovému počtu obrázků v testovací množině, protože TN definuje místo, které není označené ani algoritmem, ani v referenci, což je celý background obrázku (obrázek 4.16). V příloze A je uveden kompletní přehled výstupů z algoritmu a porovnání predikce sítí s referenčními snímky.

Počet správně odhalených patologických míst je $TP = 35$. Přičemž 4 z nich nebyly nejprve lékařem označeny, ale byly následně zkontrolovány po predikci algoritmem. Zpracování natolik velkého souboru dat od 25 pacientů s diagnózou CTEPH neznamenalo vyznačení veškerých patologií plicních tepen. V první řadě byla radiologem vyznačená nejvýznamnější a dobře viditelná místa.

Počet falešně pozitivních nálezů je 21. Jde především o místa, kde se charakter změny kontrastu podobá skutečně pozitivním nálezům (obrázek 6.9A). Dalším důvodem je pozorování významných změn anatomických struktur v závislosti na lokaci řezu (obrázek 6.10). Náhodně vzniklé nálezy na trupu nejsou započítané do FP (obrázek 6.9B).

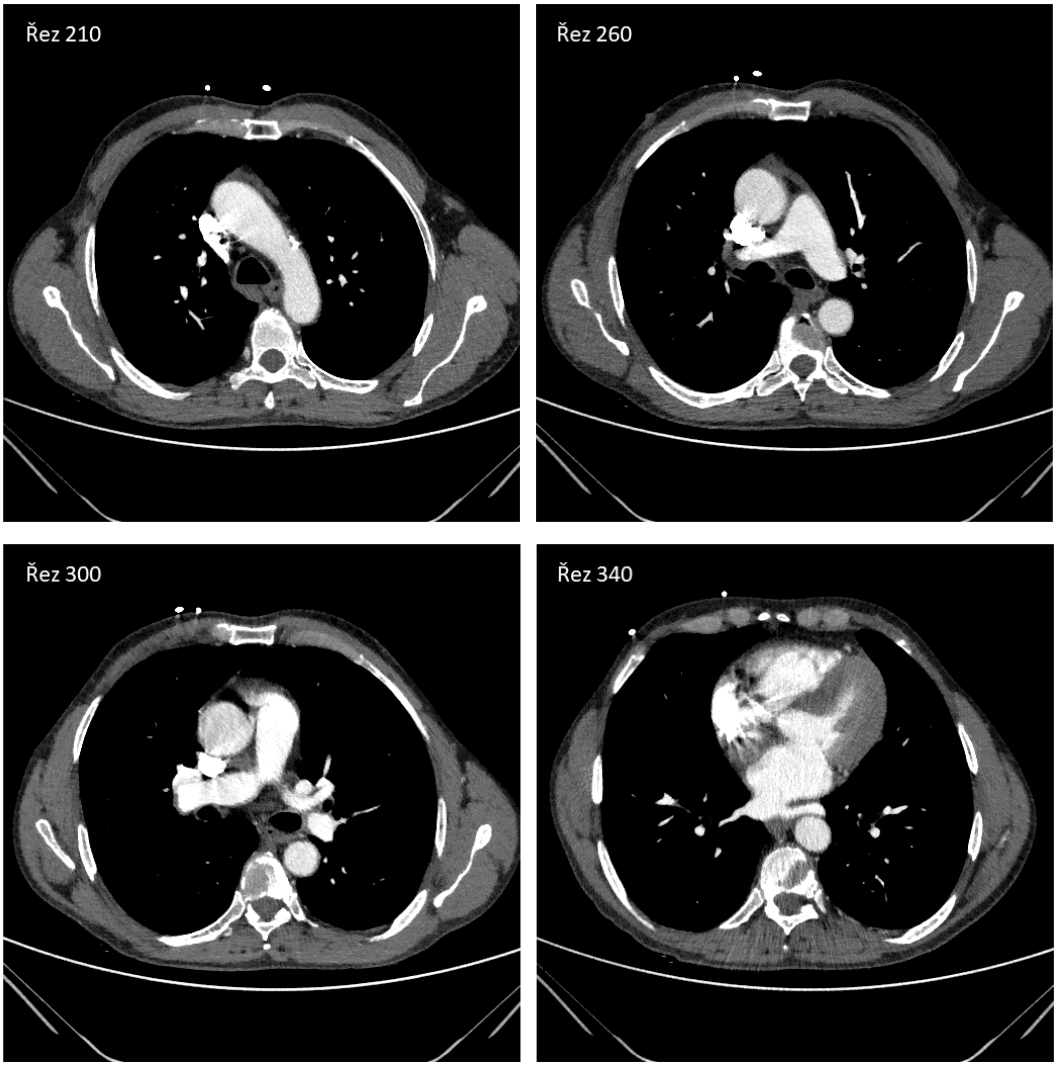


Obrázek 6.9: FP nálezy:
A – Místa, kde se charakter změny kontrastu podobá TP nálezům;
B – Náhodně vzniklý nález na trupu.

V objevení FP nálezů hraje roli celkový kontrast obrazu, a to tím způsobem, že se náhodně objeví nálezy o velmi málem počtu pixelů. Při změnách kontrastu velké nálezy nezmění lokaci ani nezmizí (na rozdíl od málo pixelových nálezů), jenom se mění počet vyznačených pixelů. Z hlediska FP nálezů, které se nacházejí v oblasti zájmů, je

nejčastější pochybení algoritmu ve vyznačení podezřelých míst v plicních žilách a v oblasti bifurkace cév. Na snímcích zdravého pacienta algoritmus vyznačil čtyři FP nálezy.

Algoritmus neodhalil sedm patologických míst (FN).



Obrázek 6.10: Pozorované změny anatomických struktur podle lokace řezu

Vypočtená senzitivita je 0,83, specificita je 0,72. To znamená, že v 83 % případů navržený algoritmus správně odhalí přítomnou vaskulární patologii a v 72 % přesně vybere případy, u nichž zkoumaná patologie nenastává [48]. Predikční schopnost algoritmu vyjadřuje MCC. MCC je diskretizovanou verzi Pearsonova koeficientu pro binarní klasifikační úlohu [60]. Spočítané MCC je 0,53. MCC je větší než 0, což znamená, že predikce algoritmem má přímou korelaci s pozorováním a místa na snímku nejsou vyznačená náhodně. Predikční schopnost navrženého algoritmu se dá charakterizovat jako mírně pozitivní [61].

Algoritmus semiautomatické detekce stenóz a trombóz má své jisté limitace. Hlavní z nich je zaměření algoritmu na vyhledávání patologických projevů jenom ve větších plicních tepnách a jen na těch, které představují septum jdoucí homogenně naplněnou cévou napříč. Takové nálezy představují největší zdravotní komplikace pro pacienty a hrají neposlední roli v rozhodnutí o způsobu léčby [14,15]. Na druhou stranu táto limitace přináší velkou výhodu z hlediska zvýšení specificity algoritmu, což právě omezilo komerční uplatnění CAD. Další limitací je citlivost algoritmu vůči změně kontrastu obrázku. To je zřejmé, protože hlavním principem CNN je práce s lokálními změnami kontrastů.

Algoritmus semiautomatické detekce stenóz a trombóz lze použít i pro radiomiku. Je to relativně nově rozvíjející se obor v biomedicíně, který se zabývá stanovením korelace mezi zobrazováním a klinickými údaji. Metody radiomiky umožňují podpořit lékaře při stanovení diagnózy a výběru vhodné terapie. Cílem radiomiky je zlepšit a zpřesnit diagnostické metody pomocí vývoje klasifikačního modelu a také zabránit komplikacím v počátečních stadiích nemoci. Obecný postup v radiomice se skládá ze čtyř základních částí: získání dat z CT (MRI), segmentace, extrakce příznaků a analýzy [62].

V této práci byly realizovány dva ze čtyř kroků, s tím, že data byla získána z VFN. Segmentace a extrakce příznaků byly realizovány na bázi sémantické segmentace s použitím CNN. Algoritmus je natrénován na rozpoznávání anatomických struktur z CTPA obrazů s tím, že je schopen v 83 % správně odhalit přítomné patologické projevy CTEPH.

Posledním krokem radiomiky je analýza nálezů. Analýza vaskulárních patologií by měla zahrnovat charakterizaci polohy nálezů (plicnice, velké nebo malé plicní tepny), jejich velikost (na kolika po sobě jdoucích snímcích je jednotlivý nález pozorován) a četnost na nálezu u daného pacienta. V potaz by měly být brány nejen anatomické projevy CTEPH, ale také funkční, jako tzv. load score, skóre plicního perfúzního defektu apod. [63].

CTEPH je onemocnění, které je charakteristické nejen vaskulárními abnormalitami, ale v těžších případech je doprovázené i plicní hypertenzí a rozvojem patologie srdce. Klasifikační model v radiomice jistě musí zahrnovat veškeré patologické charakterizace CTEPH (kapitola 2.3) a také přítomnost akutní PE v anamnéze pacienta. Tímto lze využit klasifikační model pro rozhodnutí o nejúčinnějším způsobu léčby a možná i umožní lépe pochopit patofyziologii nemoci. Radiomika také předpokládá úplnou automatizaci detekce patologických projevů CTEPH [62].

Navržený algoritmus by zatím mohl podpořit diagnostiku CTEPH, poskytnout radiologovi „druhý názor“ a zmenšit vliv subjektivních parametrů při stanovení diagnózy.

7 Závěr

Cílem diplomové práce bylo navrhnout algoritmus pro semiautomatickou detekci trombóz a uzávěrů v plicních tepnách na základě získaných CTA snímků hrudníku pacientů s diagnózou CTEPH. Návrh a implementace algoritmu vyhledávání problematických míst bylo realizováno za použití sémantické segmentace na bázi CNN v prostředí Matlab. Ze všech zkoušených architektur největší účinnost měl model DeepLab V3+ na bázi Xception. Trénovací dataset obsahuje data 7 pacientů. Rozšířená množina zahrnuje 261 snímků. Kvůli nevyváženosti tříd byly modifikovány váhy v klasifikační vrstvě s ohledem na četnost pixelů, které jednotlivé labely zaujímají. Z hlediska vyznačení problematických míst na snímku žádný jiný postup neukázal lepší výsledky než modifikace vah pomocí mediánu frekvencí s použitím křížové entropie v klasifikační vrstvě. Nastavený počet epoch byl zvolen experimentálně ($E = 100$), velikost mini-dávky je zvolená na základě kapacity GPU. Počáteční rychlost učení je v defaultním nastavení 10^{-3}. Jako optimalizátor jsem využila Adam. Trénování CNN trvalo 518 minut.

Funkčnost algoritmu byla ověřena na pilotním souboru pacientů s anonymizovanými údaji a statisticky vyhodnocena. Počet správně odhalených patologických míst je *TP*=35. Přičemž 4 z nich nebyly nejprve lékařem označeny, ale byly následně zkontrolovány po predikci algoritmem. Zpracování natolik velkého souboru dat od 25 pacientů s diagnózou CTEPH neznamenalo vyznačení veškerých patologií plicních tepen. V první řadě byla radiologem vyznačená nejvýznamnější a dobře viditelná místa.

Statistická analýza zahrnovala výpočet senzitivity a specificity na základě vytvořené matice záměn pro binární klasifikaci. Vypočtená senzitivita je 83 %, specificita je 72 %. Predikční schopnost algoritmu vyjadřuje MCC. Spočítané MCC je 0,53. Predikční schopnost se dá charakterizovat jako mírně pozitivní.

Dílčím cílem bylo také charakterizovat a popsat typické projevy daného onemocnění plicních tepen. Typické patologické nálezy u pacientů s CTEPH zahrnují zkoumané vaskulární projevy, také parenchymální příznaky, příznaky kolaterálního oběhu a známky plicní hypertenze. Tyto projevy CTEPH na CTPA snímcích jsou popsány v kapitole 2.3.

V rámci radiomické analýzy se míra závažnosti poškození tepen musí hodnotit z hlediska anatomických projevů CTEPH, jako například poloha, velikost a četnost patologických nálezů, a také z funkčního hlediska (load score, skóre plicního perfúzního defektu apod.). Avšak charakterizace vaskulárních příznaků nestačí pro úplnou analýzu závažnosti zdravotního stavu pacientu s CTEPH.

Navržená semiautomatická detekce stenóz a trombóz spočívá v poskytnutí radiologovi „druhého názoru“, přičemž lékaři jenom zbývá pečlivě prohlédnout jen podezřelá místa označená algoritmem. Tento postup by mohl částečně minimalizovat vliv subjektivních faktorů při stanovení diagnózy.

Seznam použité literatury

[1] JANSA, Pavel, Jaroslav LINDNER, Eckhard MAYER, et al. I*ntervenční a akutní kardiologie: PLICNÍ EMBOLIE OD A DO Z. Sdělení přednesená v bloku PS Akutní kardiologie ČKS na XIV. výročním sjezdu ČKS v Brně, 7.–10. května 2006*. 1. Olomouc: Solen, 2006. ISSN 1213-807X.

[2] DOGAN, Halil, Albert DE ROOS, Jacob GELEIJINS, Menno HUISMAN a Lucia KROFT. The role of computed tomography in the diagnosis of acute and chronic pulmonary embolism. *Diagnostic and Interventional Radiology* [online]. 2015, 21(4), 307-316 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.5152/dir.2015.14403. ISSN 13053825. Dostupné z: https://www.dirjournal.org/en/the-role-of-computed-tomography-in-the-diagnosis-of-acute-and-chronic-pulmonary-embolism-131303

[3] AL-HINNAWI, Abdel-Razzak M. Pulmonary Embolism, Computerized Tomography Pulmonary Angiography: Current Status. *Computer-Aided Detection* [online]. IntechOpen, 2018, s. 120-122 [cit. 2020-03-22]. ISBN 10.5772/intechopen.79339. Dostupné z: https://www.intechopen.com/books/angiography/computer-aided-detection-pulmonary-embolism-computerized-tomography-pulmonary-angiography-current-st

[4] CASTAÑER, Eva, Xavier GALLARDO, Eva BALLESTEROS, Marta ANDREU, Yolanda PALLARDÓ, Josep Maria MATA a Lluis RIERA. CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *RadioGraphics* [online]. 2009, 29(1), 31-50 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1148/rg.291085061. ISSN 0271-5333. Dostupné z: http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.291085061

[5] GOPALAN, Deepa, Marion DELCROIX a Matthias HELD. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Review* [online]. 2017, 26(143) [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1183/16000617.0108-2016. ISSN 0905-9180. Dostupné z: http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0108-2016

[6] MCNEIL, K. a J. DUNNING. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Heart* [online]. 2007, 93(9), 1152-1158 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1136/hrt.2004.053603. ISSN 1355-6037. Dostupné z: http://heart.bmj.com/cgi/doi/10.1136/hrt.2004.053603

[7] LEY, Sebastian, Julia LEY-ZAPOROZHAN, Michael B. PITTON, Jens SCHNEIDER, Gesine M. WIRTH, Eckhard MAYER, Christoph DÜBER a Karl-Friedrich KREITNER. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European Radiology* [online]. 2012, 22(3), 607-616 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.1007/s00330-011-2290-4. ISSN 0938-7994. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s00330-011-2290-4

[8] CT pulmonary angiogram. *Wikipedia* [online]. 2019 [cit. 2020-04-02]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/CT_pulmonary_angiogram

[9] SINGH, R, DV SHAH a JM JOSHI. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension--diagnosed on spiral CT angiography. *Journal-association of physicians of india* [online]. PubMed, 2003 Nov [cit. 2020-04-02]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15260404

[10] TAJBAKHSH, Nima, Jae Y. SHIN, Suryakanth R. GURUDU, R. Todd HURST, Christopher B. KENDALL, Michael B. GOTWAY a Jianming LIANG. Convolutional Neural Networks for Medical Image Analysis: Full Training or Fine Tuning? *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 2016, 35(5), 1299-1312 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1109/TMI.2016.2535302. ISSN 0278-0062. Dostupné z: http://ieeexplore.ieee.org/document/7426826/

[11] SEIDL, Zdeněk, Andrea BURGETOVÁ, Eva HOFFMANNOVÁ, Martin MAŠEK, Manuela VANĚČKOVÁ a Tomáš VITÁK. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. s. 48–129 ISBN 978-80-247-4108-6.

[12] FERDA, Jiří. *CT angiografie*. Praha: Galén,2004. s.123–143. ISBN 80-7262-281-1.

[13] KING, M. A., M YSRAEL a C J BERGIN. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CT findings. *American Journal of Roentgenology* [online]. 1998, 170(4), 955-960 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.2214/ajr.170.4.9530043. ISSN 0361-803X. Dostupné z: http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.170.4.9530043

[14] LANG, Irene M. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension — Not So Rare after All. *New England Journal of Medicine* [online]. 2004, 350(22), 2236-2238 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1056/NEJMp048088. ISSN 0028-4793. Dostupné z: http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMp048088

[15] RICH, STUART. Pulmonary Hypertension from Chronic Pulmonary Thromboembolism. *Annals of Internal Medicine* [online]. 1988, 108(3) [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.7326/0003-4819-108-3-425. ISSN 0003-4819. Dostupné z: http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-108-3-425

[16] TAJBAKHSH, Nima, Michael B. GOTWAY a Jianming LIANG. *Computer-Aided Pulmonary Embolism Detection Using a Novel Vessel-Aligned Multiplanar Image Representation and Convolutional Neural Networks* [online]. N. Navab et al. (Eds.): MICCAI 2015, Part II, LNCS 9350: Springer International Publishing Switzerland, 2015, 62–69 [cit. 2020-04-08]. DOI: 10.1007/978-3-319-24571-3_8. ISSN 978-3-319-24570-6.

[17] STEIN, Paul D., Sarah E. FOWLER, PH.D. a Lawrence R. GOODMAN. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *The New England Journal of Medicine* [online]. Massachusetts Medical Society, 2006 [cit. 2020-04-08]. DOI: 354(22):2317-232. Dostupné z: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052367#article_citing_articles

[18] LIANG, Jianming a Jinbo BI. *Computer Aided Detection of Pulmonary Embolism with Tobogganing and Mutiple Instance Classification in CT Pulmonary Angiography*. 20th International Conference, IPMI 2007 Kerkrade, The Netherlands, July 2-6, 2007 Proceedings. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. s. 630–641. ISBN 3-540-73272-1.

[19] SANG CHEOL PARK, Brian E CHAPMAN a BIN ZHENG. A Multistage Approach to Improve Performance of Computer-Aided Detection of Pulmonary Embolisms Depicted on CT Images: *Preliminary Investigation. IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 2011, 58(6), 1519-1527 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1109/TBME.2010.2063702. ISSN 0018-9294. Dostupné z: http://ieeexplore.ieee.org/document/5540279/.

[20] ÖZKAN, Haydar, Onur OSMAN, Sinan ŞAHIN a Ali Fuat BOZ. A novel method for pulmonary embolism detection in CTA images. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* [online]. 2014, 113(3), 757-766 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.12.014. ISSN 01692607. Dostupné z: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0169260713004045

[21] MICHEAU, Antoine a Denis HOA. Anatomy of the thorax (lungs and mediastinum) (CT) - interactive atlas of human anatomy using cross-sectional imaging [online]. Imaios, 2020 [cit. 2020-04-20]. ISBN 2534-5079. Dostupné z: https://doi.org/10.37019/e-anatomy/178

[22] Semantic Segmentation Using Deep Learning. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-19]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/vision/examples/semantic-segmentation-using-deep-learning.html

[23] MOSTAJABI, Mohammadreza, Payman YADOLLAHPOUR a Gregory SHAKHNAROVICH. Feedforward semantic segmentation with zoom-out features. In: *2015 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* [online]. IEEE, 2015, 2015, s. 3376-3385 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.1109/CVPR.2015.7298959. ISBN 978-1-4673-6964-0. Dostupné z: http://ieeexplore.ieee.org/document/7298959/.

[24] CSURKA, Gabriela, Diane LARLUS a Florent PERRONNIN. What is a good evaluation measure for semantic segmentation? In: *Procedings of the British Machine Vision Conference 2013* [online]. British Machine Vision Association, 2013, 2013, 32.1-32.11 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.5244/C.27.32. ISBN 1-901725-49-9. Dostupné z: http://www.bmva.org/bmvc/2013/Papers/paper0032/index.html

[25] CSURKA, Gabriela a Florent PERRONNIN. An Efficient Approach to Semantic Segmentation. *International Journal of Computer Vision* [online]. 2011, **95**(2), 198-212 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1007/s11263-010-0344-8. ISSN 0920-5691. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/s11263-010-0344-8

[26] SAURABH, PAL. Semantic Segmentation: Introduction to the Deep Learning Technique Behind Google Pixel's Camera! *Analytics Vidhya* [online]. 2019 [cit. 2020-04-24]. Dostupné z: https://www.analyticsvidhya.com/blog/2019/02/tutorial-semantic-segmentation-google-deeplab/

[27] KAMANN, Christoph a Carsten ROTHER. Benchmarking the Robustness of Semantic Segmentation Models. *ArXiv preprint arXiv* [online]. 2019, (1908.05005) [cit. 2020-04-24]. Dostupné z: https://arxiv.org/abs/1908.05005

[28] CHEN, Liang-Chieh, Yukun ZHU, George PAPANDREOU, Florian SCHROFF a Hartwig ADAM. Encoder-Decoder with Atrous Separable Convolution for Semantic Image Segmentation. FERRARI, Vittorio, Martial HEBERT, Cristian SMINCHISESCU a Yair WEISS, ed. *Computer Vision – ECCV 2018* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2018, 2018-10-06, s. 833-851 [cit. 2020-04-24]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-030-01234-2_49. ISBN 978-3-030-01233-5. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-01234-2_49

[29] PRÖVE, Paul-Louis. An Introduction to different Types of Convolutions in Deep Learning. *Towards Data Science* [online]. 2017, 22-07-2017 [cit. 2020-04-24]. Dostupné z: https://towardsdatascience.com/types-of-convolutions-in-deep-learning-717013397f4d

[30] TSANG, Sik-Ho. Review: MobileNetV1 — Depthwise Separable Convolution (Light Weight Model). *Towards Data Science* [online]. 2018, 14-10-2018 [cit. 2020-04-24]. Dostupné z: https://towardsdatascience.com/review-mobilenetv1-depthwise-separable-convolution-light-weight-model-a382df364b69

[31] HUANG, Ye, Qingqing WANG, Wenjing JIA, Lu YUE a Xiangjian HE. See More Than Once – Kernel-Sharing Atrous Convolution for Semantic Segmentation. In: *ArXiv preprint arXiv:1908.09443* [online]. [cit. 2020-04-26]. Dostupné z: https://arxiv.org/pdf/1908.09443

[32] CHOLLET, François. *Deep learning v jazyku Python: knihovny Keras, Tensorflow*. Přeložil Rudolf PECINOVSKÝ. Praha: Grada Publishing, 2019. Knihovna programátora (Grada). ISBN 978-80-247-3100-1.

[33] MITRENGA, Michal. *Konvoluční neuronová síť pro segmetaci obrazu*. Brno, 2018. Bakalářská práce. Vysoké učení technické v Brně. Vedoucí práce Doc. Ing. Václav Jirsík, CSc.

[34] Loss Function and Model Quality Metrics *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/ident/ug/model-quality-metrics.html

[35] TrainingOptions. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/trainingoptions.html#bu80qkw-3_head

[36] PRATT, L. Y. Discriminability-based transfer between neural networks. *Advances in neural information processing systems* [online]. 1993, 204-211 [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: https://papers.nips.cc/paper/641-discriminability-based-transfer-between-neural-networks

[37] CHOLLET, Francois. Xception: Deep Learning with Depthwise Separable Convolutions. In: *2017 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* [online]. IEEE, 2017, 2017, s. 1800-1807 [cit. 2020-04-25]. DOI: 10.1109/CVPR.2017.195. ISBN 978-1-5386-0457-1. Dostupné z: http://ieeexplore.ieee.org/document/8099678/

[38] BAI, Kunlun. A Comprehensive Introduction to Different Types of Convolutions in Deep Learning: Towards intuitive understanding of convolutions through visualizations [online]. In: *Towards data science*, 2019 [cit. 2020-04-27]. Dostupné z: https://towardsdatascience.com/a-comprehensive-introduction-to-different-types-of-convolutions-in-deep-learning-669281e58215

[39] depthConcatenationLayer. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.depthconcatenationlayer.html

[40] crop2dLayer. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.crop2dlayer.html

[41] softmaxLayer. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/deeplearning/ref/nnet.cnn.layer.softmaxlayer.html

[42] Softmax function. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-, 15 April 2020 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Softmax_function

[43] pixelClassificationLayer. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/vision/ref/nnet.cnn.layer.pixelclassificationlayer.html

[44] SÁNCHEZ, J. S., V. GARCÍA a R. A. MOLLINEDA. Exploring Synergetic Effects of Dimensionality Reduction and Resampling Tools on Hyperspectral Imagery Data Classification. PERNER, Petra, ed. *Machine Learning and Data Mining in Pattern Recognition* [online]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011, 2011, s. 511-523 [cit. 2020-04-29]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-642-23199-5_38. ISBN 978-3-642-23198-8. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-23199-5_38

[45] WISDOM, Banso D. Understanding the Confusion Matrix (II). *DEV* [online]. 2019 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://dev.to/overrideveloper/understanding-the-confusion-matrix-264i

[46] PANCIONI, Luca, Friedhelm SCHWENKER a Edmondo TRENTIN, ed. *Artificial Neural Networks in Pattern Recognition* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2018 [cit. 2020-04-29]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-319-99978-4. ISBN 978-3-319-99977-7.

[47] bfscore. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/images/ref/bfscore.html#d120e6042

[48] Sensitivity and specificity. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-, 27 April 2020 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Sensitivity_and_specificity

[49] Matthews correlation coefficient. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001-, 28 April 2020 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Matthews_correlation_coefficient

[50] CHICCO, Davide a Giuseppe JURMAN. The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics* [online]. 2020, 21(1) [cit. 2020-04-29]. DOI: 10.1186/s12864-019-6413-7. ISSN 1471-2164. Dostupné z: https://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-019-6413-7

[51] HE, Kaiming, Xiangyu ZHANG, Shaoqing REN a Jian SUN. Deep Residual Learning for Image Recognition. In: *2016 IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)* [online]. IEEE, 2016, 2016, s. 770-778 [cit. 2020-05-05]. DOI: 10.1109/CVPR.2016.90. ISBN 978-1-4673-8851-1. Dostupné z: http://ieeexplore.ieee.org/document/7780459/

[52] RONNEBERGER, Olaf, Philipp FISCHER a Thomas BROX. U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation. NAVAB, Nassir, Joachim HORNEGGER, William M. WELLS a Alejandro F. FRANGI, ed. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2015* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2015, 2015-11-18, s. 234-241 [cit. 2020-05-05]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-319-24574-4_28. ISBN 978-3-319-24573-7. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-24574-4_28

[53] DONG, Hao, Guang YANG, Fangde LIU, Yuanhan MO a Yike GUO. Automatic Brain Tumor Detection and Segmentation Using U-Net Based Fully Convolutional Networks. VALDÉS HERNÁNDEZ, María a Víctor GONZÁLEZ-CASTRO, ed. *Medical Image Understanding and Analysis* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017, 2017-06-22, s. 506-517 [cit. 2020-05-05]. Communications in Computer and Information Science. DOI: 10.1007/978-3-319-60964-5_44. ISBN 978-3-319-60963-8. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-60964-5_44

[54] CHEN, Wei, Boqiang LIU, Suting PENG, Jiawei SUN a Xu QIAO. S3D-UNet: Separable 3D U-Net for Brain Tumor Segmentation. CRIMI, Alessandro, Spyridon BAKAS, Hugo KUIJF, Farahani KEYVAN, Mauricio REYES a Theo VAN WALSUM, ed. *Brainlesion: Glioma, Multiple Sclerosis, Stroke and Traumatic Brain Injuries* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2019, 2019-01-26, s. 358-368 [cit. 2020-05-05]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-030-11726-9_32. ISBN 978-3-030-11725-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-11726-9_32

[55] ZHANG, Jianxin, Xiaogang LV, Qiule SUN, Qiang ZHANG, Xiaopeng WEI a Bin LIU. SDResU-Net: Separable and Dilated Residual U-Net for MRI Brain Tumor Segmentation. *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews* [online]. 2019, 15 [cit. 2020-05-05]. DOI: 10.2174/1573405615666190808105746. ISSN 15734056. Dostupné z: http://www.eurekaselect.com/174187/article

[56] dicePixelClassificationLayer. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/vision/ref/nnet.cnn.layer.dicepixelclassificationlayer.html

[57] 3-D Brain Tumor Segmentation Using Deep Learning. *MathWorks: Help Center* [online]. [cit. 2020-05-08]. Dostupné z: https://uk.mathworks.com/help/images/segment-3d-brain-tumor-using-deep-learning.html

[58] SUDRE, Carole H., Wenqi LI, Tom VERCAUTEREN, Sebastien OURSELIN a M. JORGE CARDOSO. Generalised Dice Overlap as a Deep Learning Loss Function for Highly Unbalanced Segmentations. CARDOSO, M. Jorge, Tal ARBEL, Gustavo CARNEIRO, et al., ed. *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017, 2017-09-09, s. 240-248 [cit. 2020-05-08]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-319-67558-9_28. ISBN 978-3-319-67557-2. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-67558-9_28

[59] SHEN, Kevin. Effect of batch size on training dynamics. *Mini Distill* [online]. Medium, 2018, June 19, 2018 [cit. 2020-05-17]. Dostupné z: https://medium.com/mini-distill/effect-of-batch-size-on-training-dynamics-21c14f7a716e

[60] BOUGHORBEL, Sabri, Fethi JARRAY, Mohammed EL-ANBARI a Quan ZOU. Optimal classifier for imbalanced data using Matthews Correlation Coefficient metric. *PLOS ONE* [online]. 2017, 12(6) [cit. 2020-05-17]. DOI: 10.1371/journal.pone.0177678. ISSN 1932-6203. Dostupné z: https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0177678

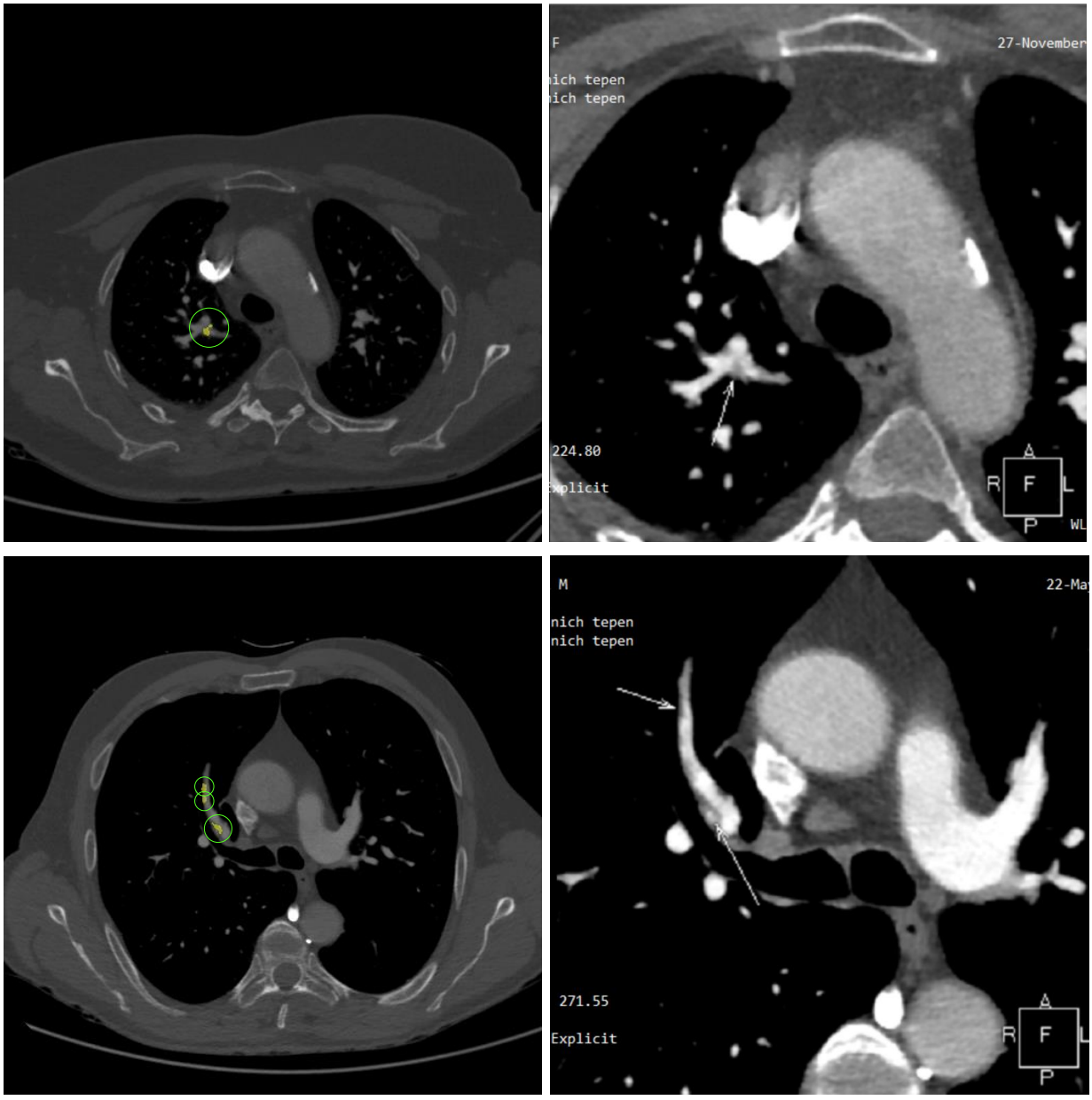
[61] MUKAKA, MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research. *Malawi Medical Journal* [online]. NBCI, 2012(24(3), 69-71 [cit. 2020-05-17]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576830/#R4

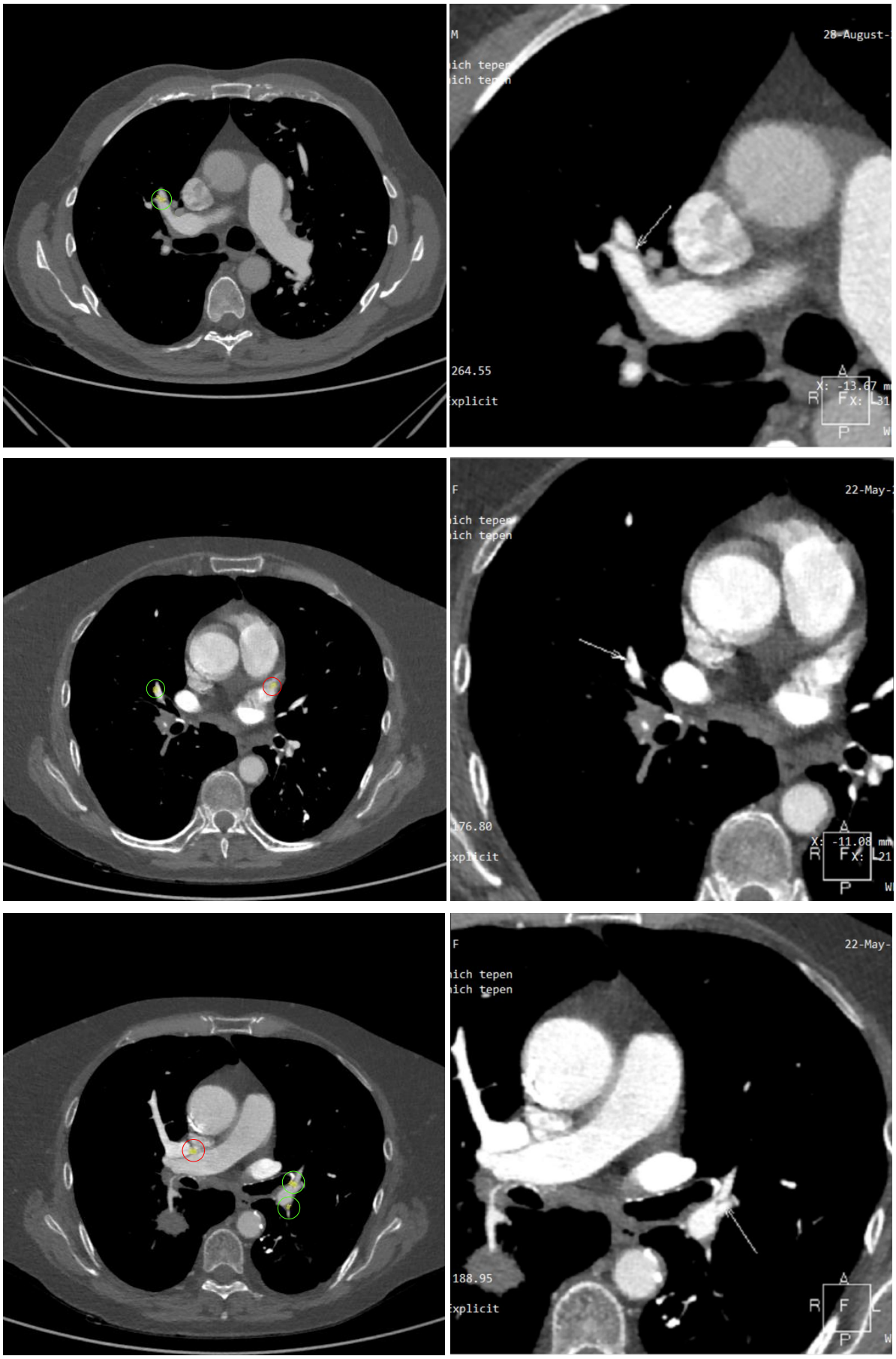
[62] MAGNUSKA, Zuzanna Anna. *Extrakce příznaků a rozpoznávání v ultrazvukovém obraze se zvýšeným kontrastem*. Kladno, 2018. Magisterská práce. České vysoké učení technické v Praze. Vedoucí práce Rožánek Martin.

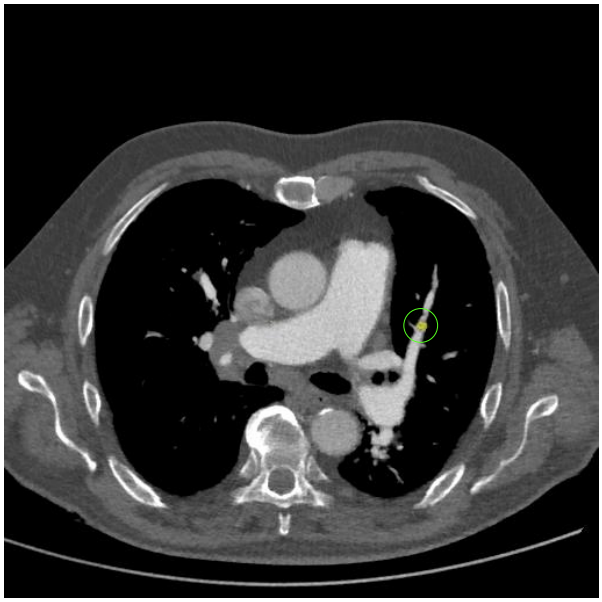
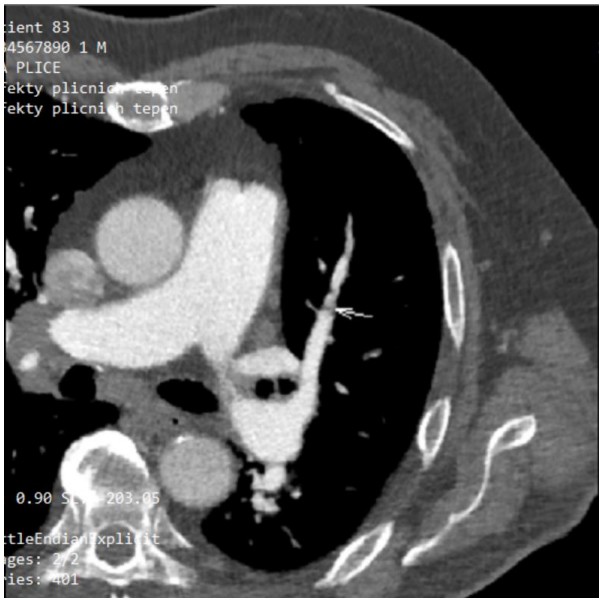
[63] ZHOU, Y, H SHI, Y WANG, A R KUMAR, B CHI a P HAN. Assessment of correlation between CT angiographic clot load score, pulmonary perfusion defect score and global right ventricular function with dual-source CT for acute pulmonary embolism. *The British Journal of Radiology* [online]. 2012, 85(1015), 972-979 [cit. 2020-05-17]. DOI: 10.1259/bjr/40850443. ISSN 0007-1285. Dostupné z: http://www.birpublications.org/doi/10.1259/bjr/40850443

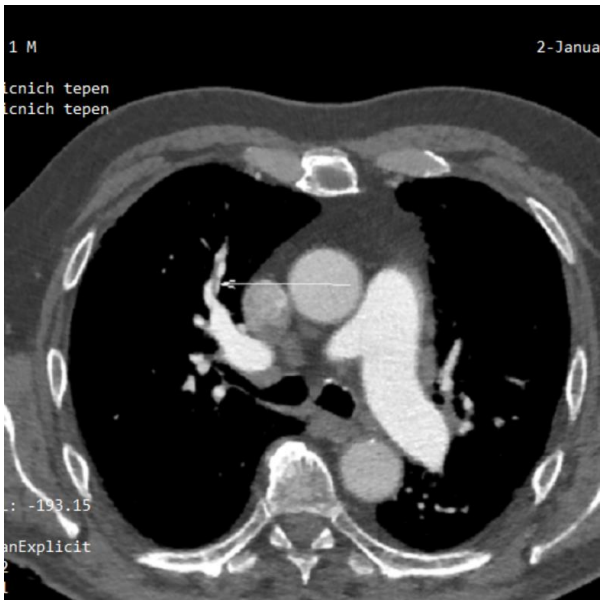
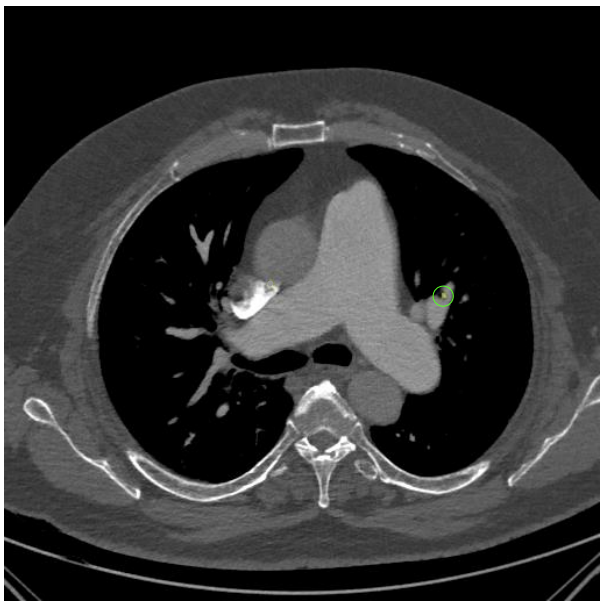
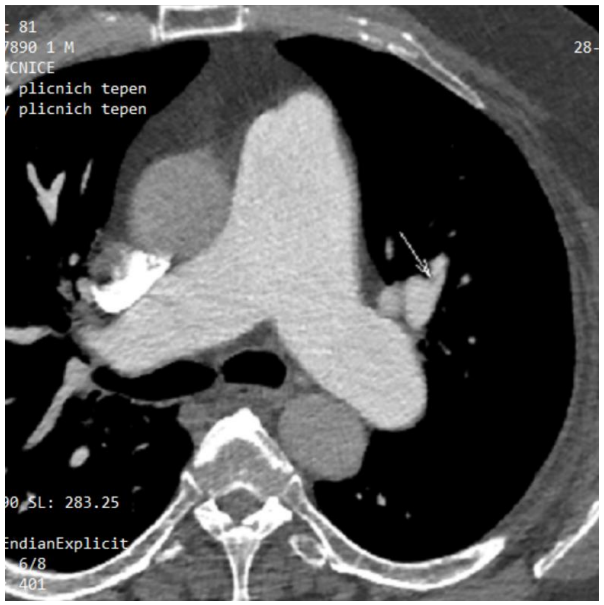
Příloha A: Přehled výstupů z algoritmu a porovnání predikce sítí s referenčními snímky

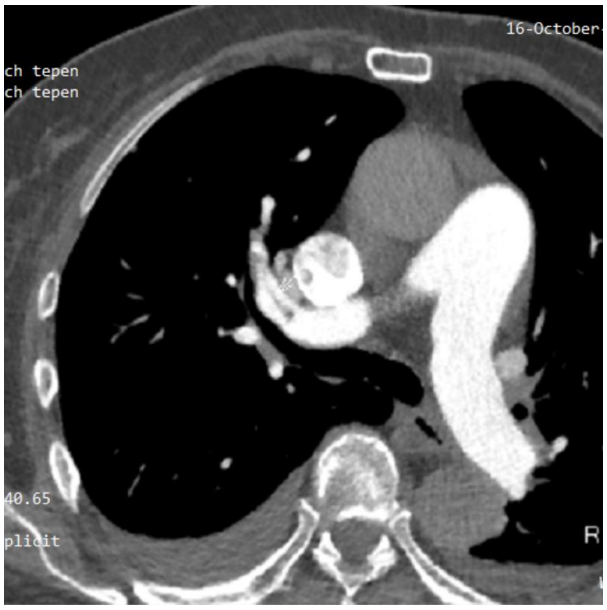
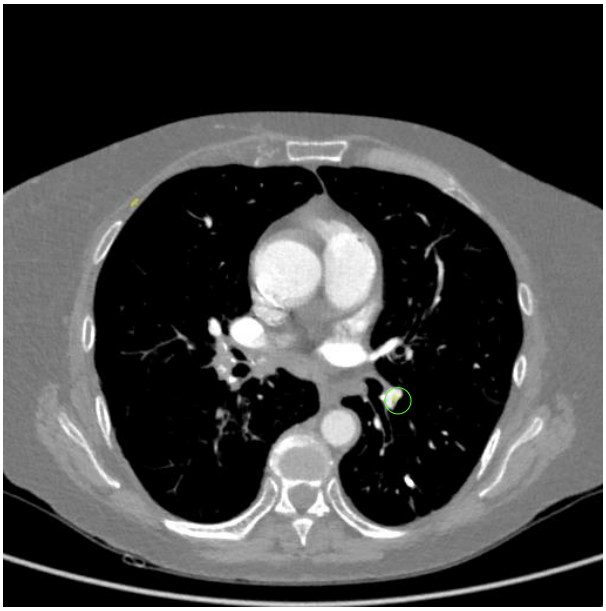
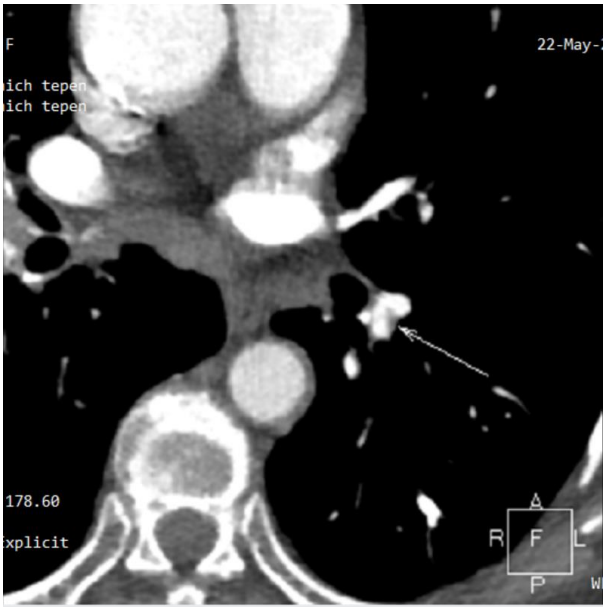
- TP a FP nálezy pacientů s CTEPH

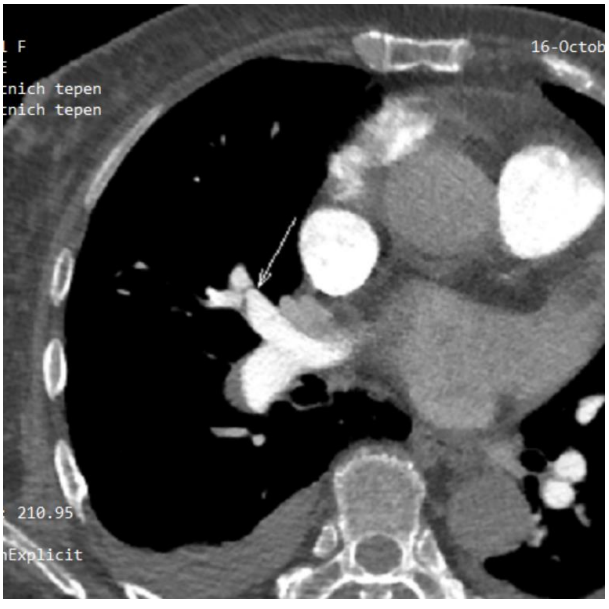


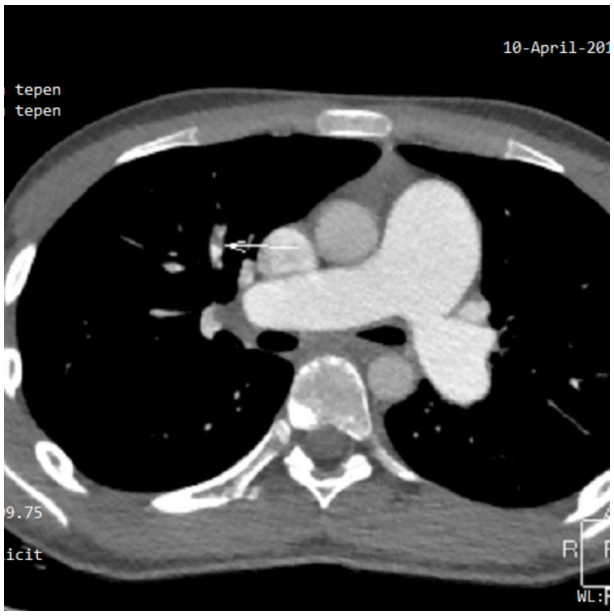

264.55
xplicit
176.80
xplicit
188.95
xplicit

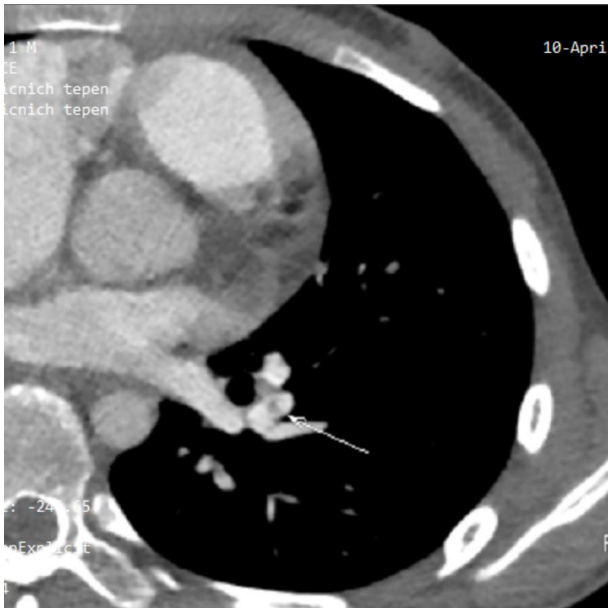
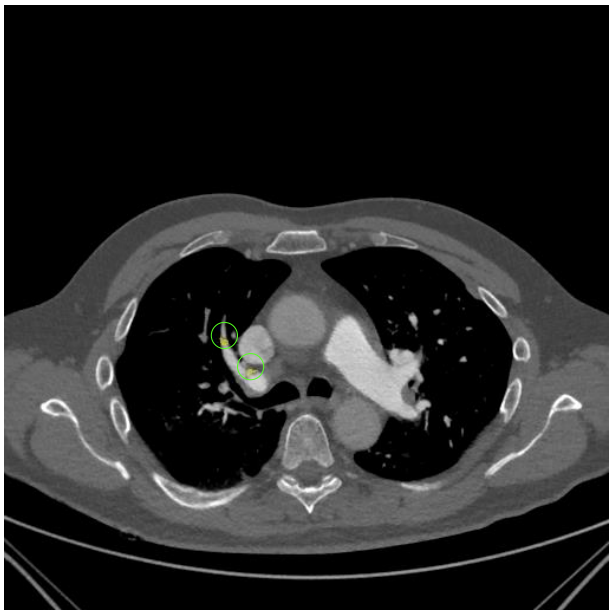
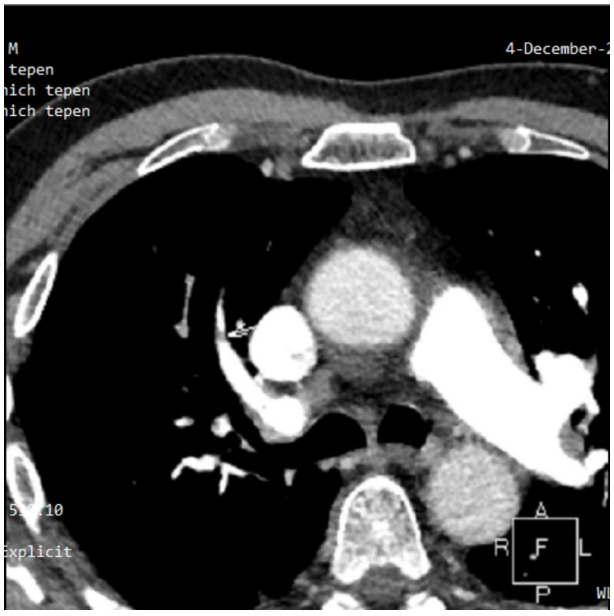


ient 83
4567890 1 M
PLICE
ekty plicnich tepen
ekty plicnich tepen

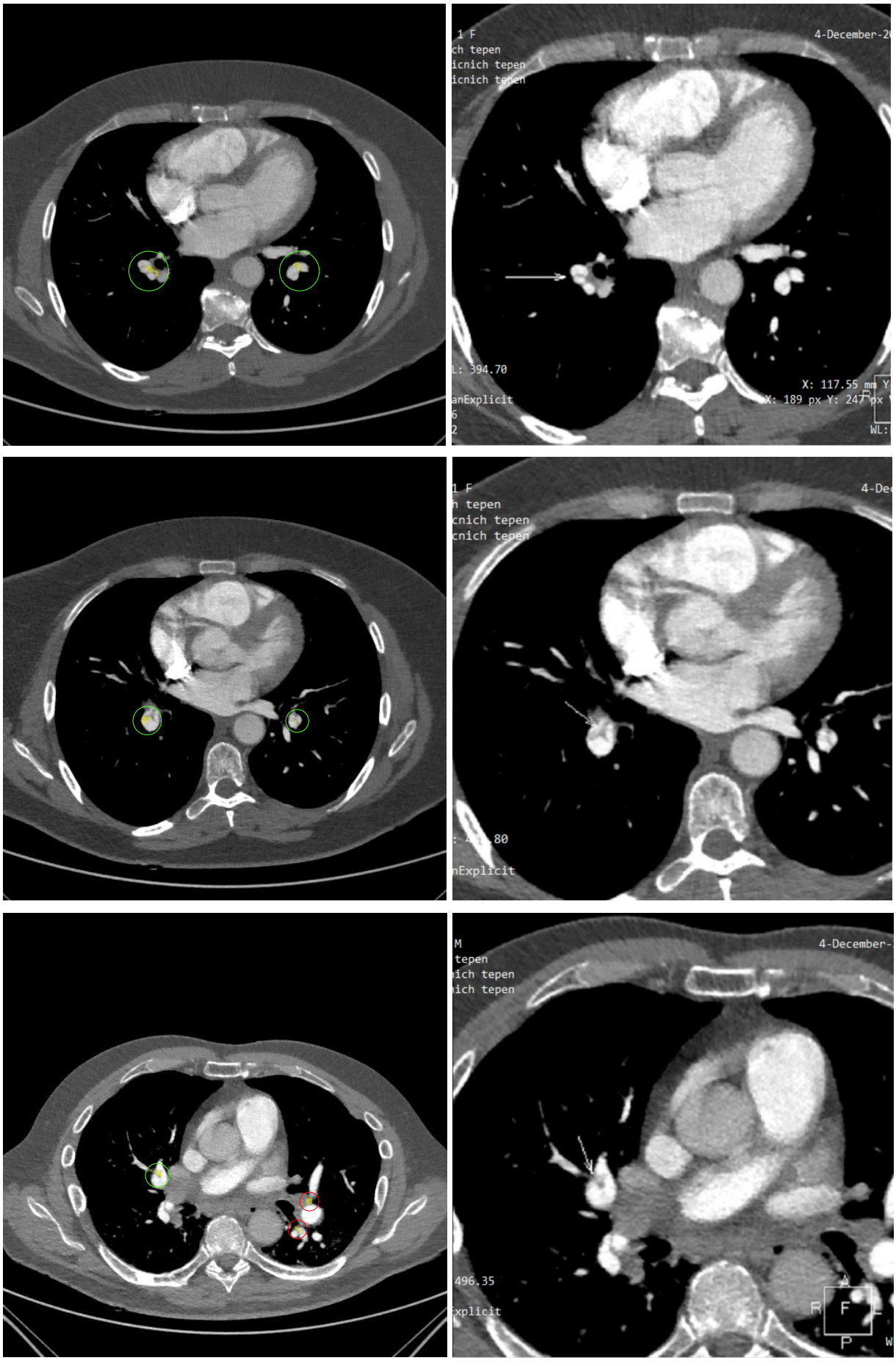

1 M
2-Janua
cnich tepen
cnich tepen
anExplicit


81
7890 1 M
CNICE
plicnich tepen
plicnich tepen
28-
ndianExplicit

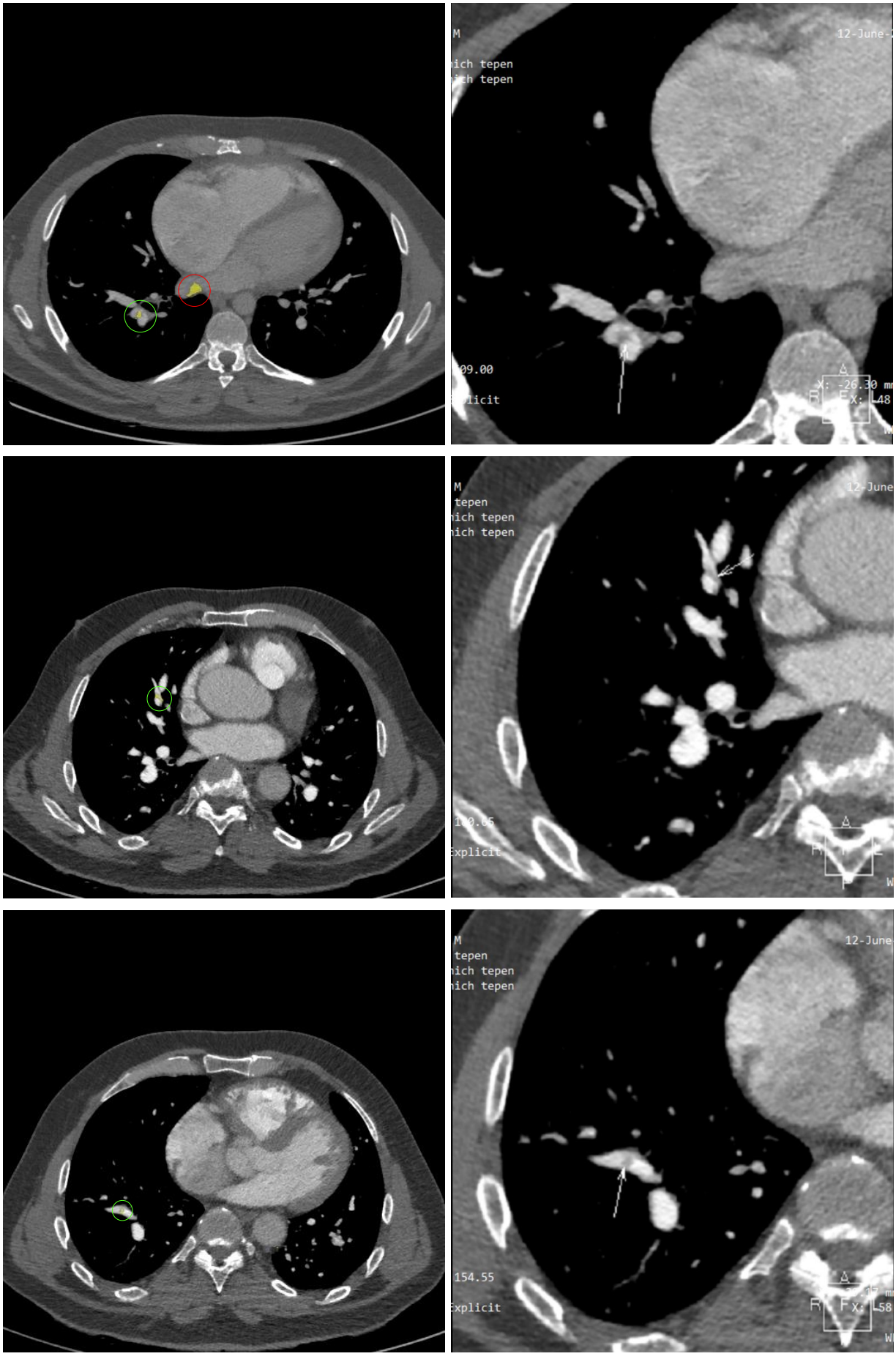

16-October
ch tepen
ch tepen
40.65
plicit
R


22-May-
ich tepen
ich tepen
178.60
xplicit
A
R
F
L
P

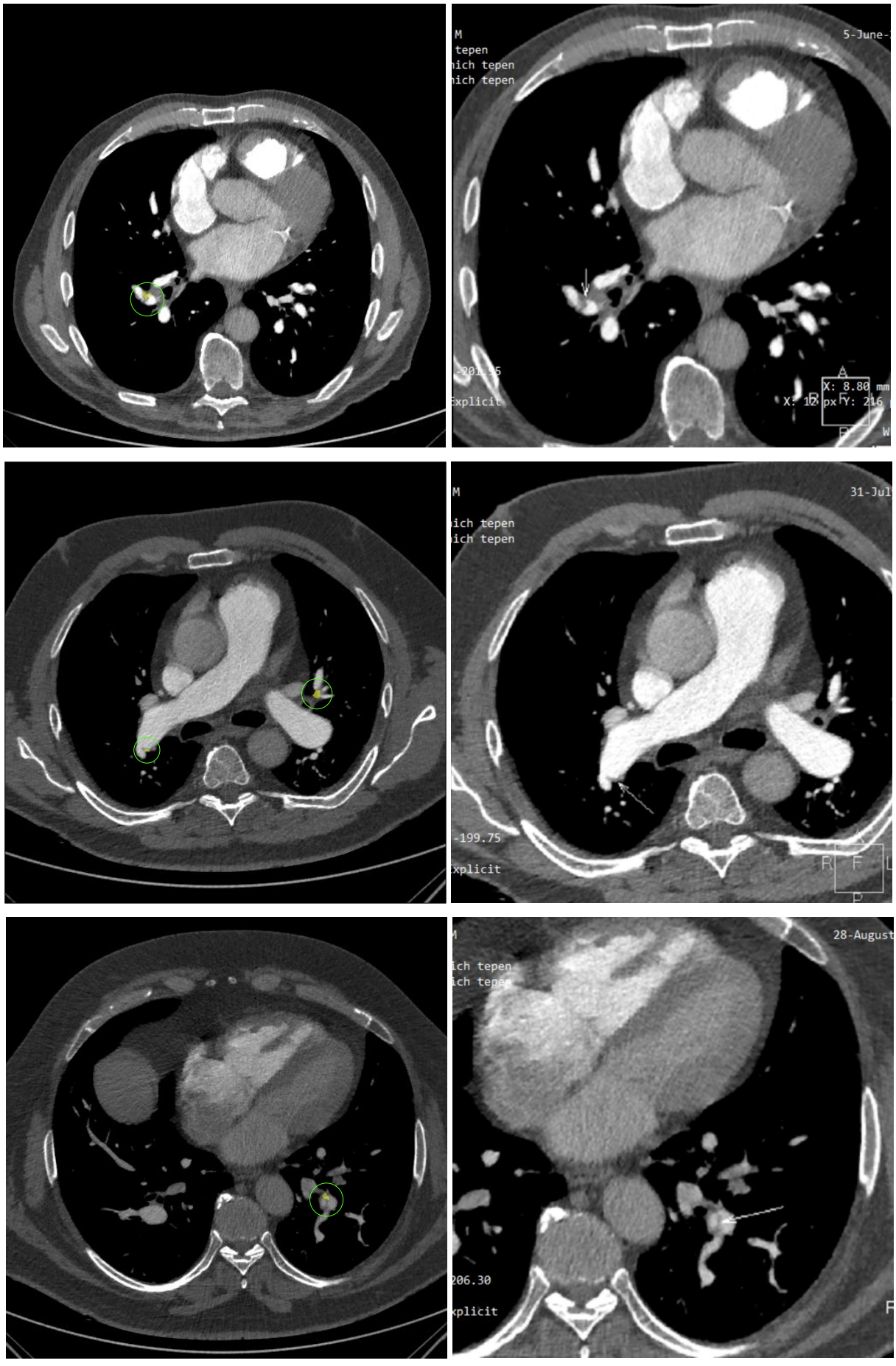

16-Octob
nich tepen
nich tepen
210.95
Explicit

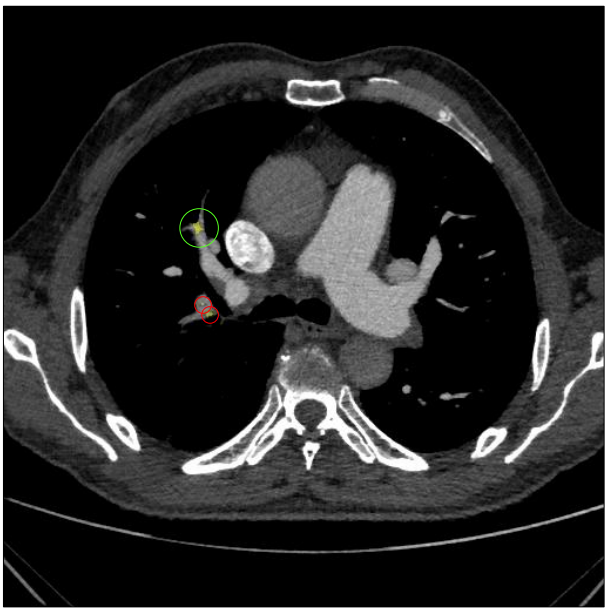
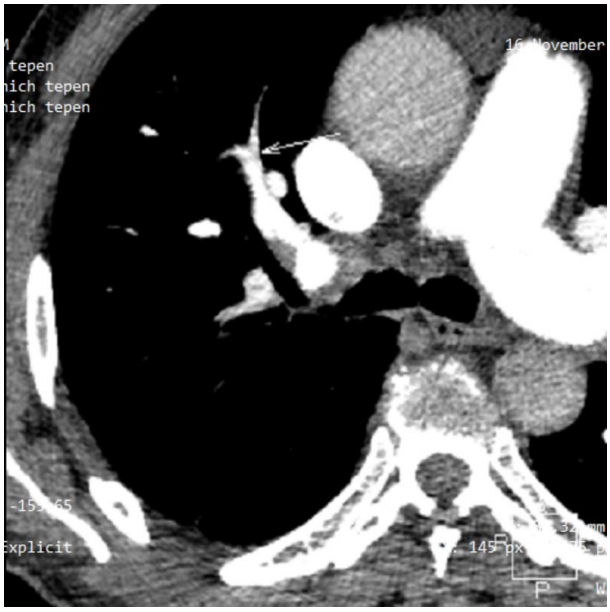
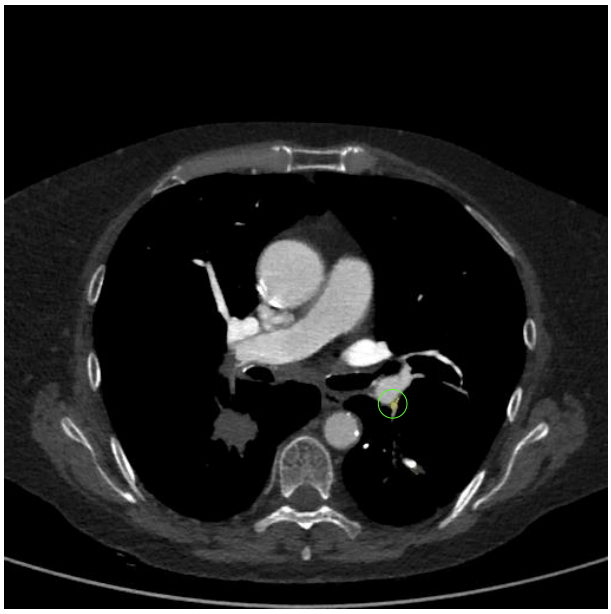
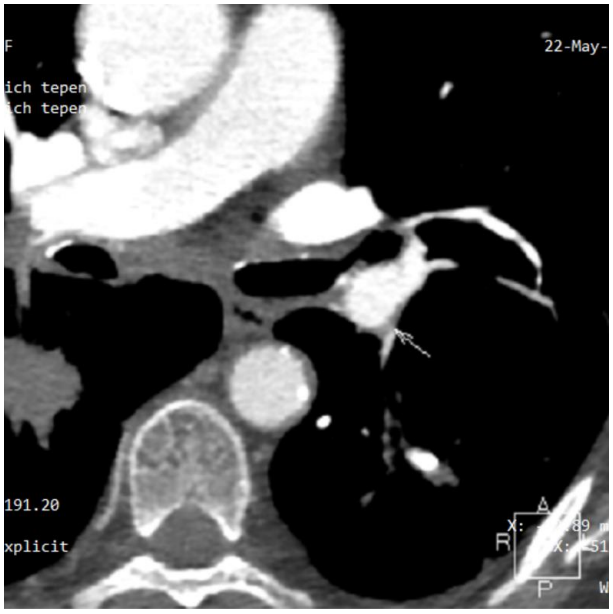
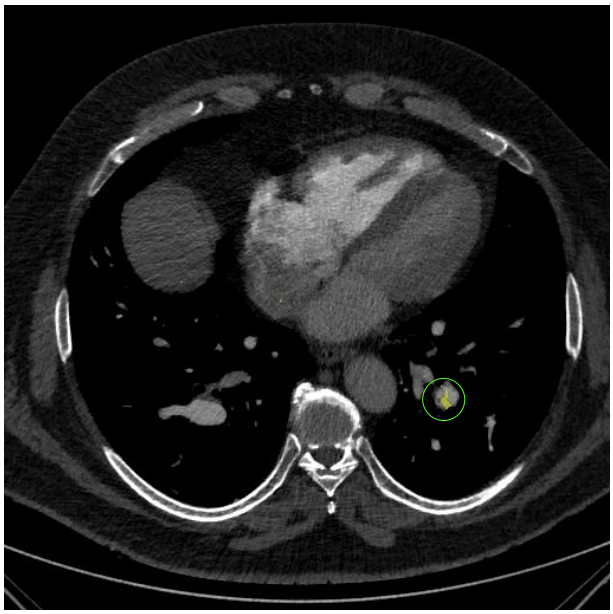
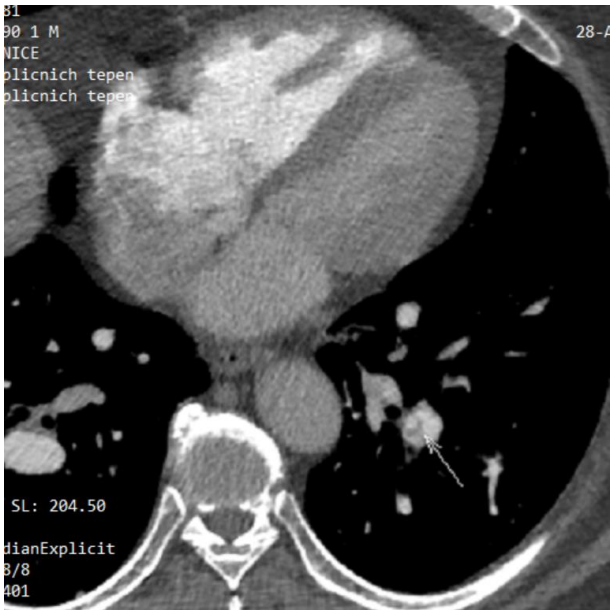

10-April-201
tepen
tepen
9.75
icit

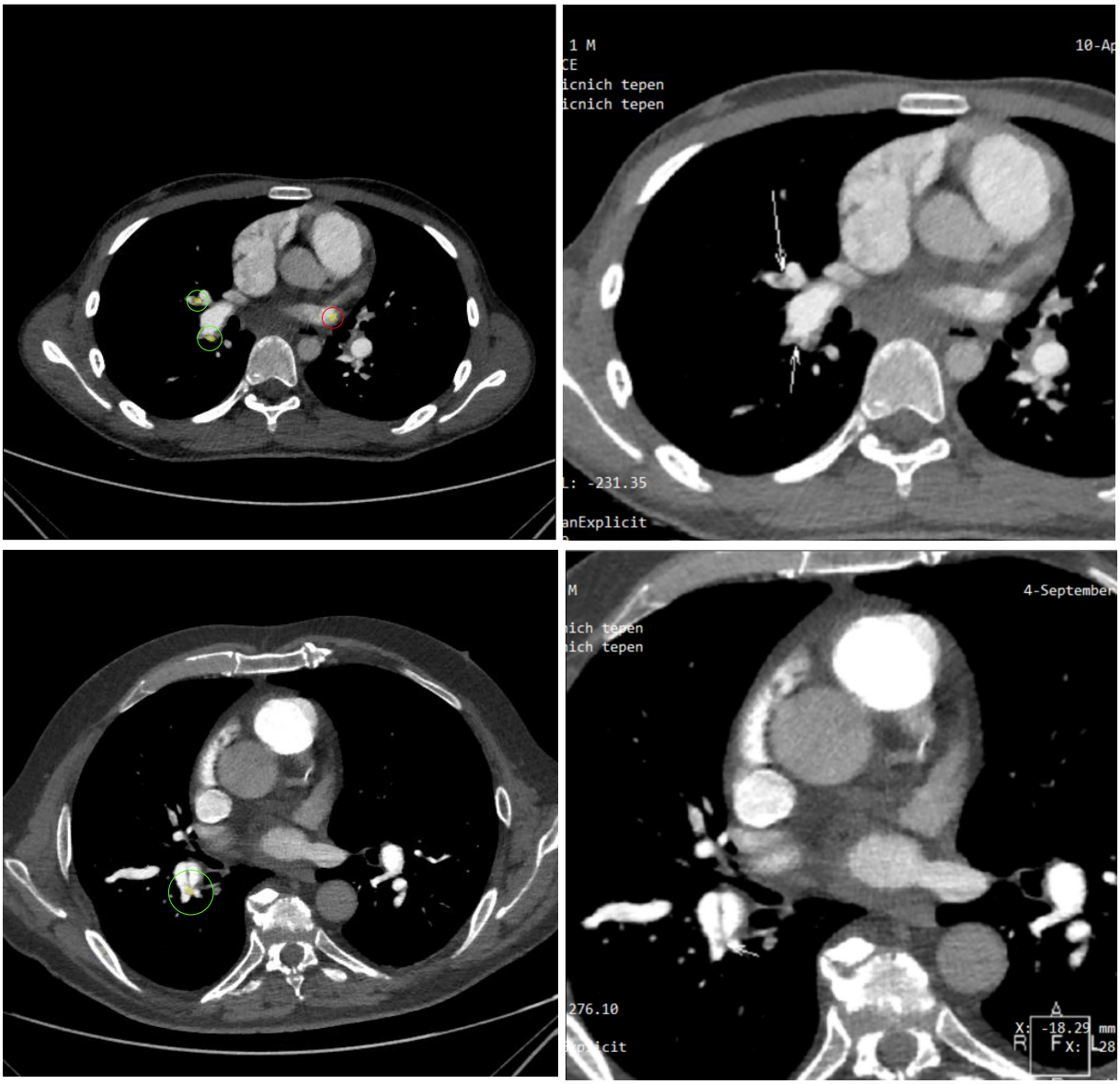

10-Apri
1 M
E
icnich tepen
icnich tepen


4-December-
M
tepen
nich tepen
nich tepen
Explicit


ch tepen
icnich tepen
icnich tepen
L: 394.70
anExplicit
X: 117.55 mm Y
X: 189 px Y: 247 px
WL:
tepen
cnich tepen
cnich tepen
nExplicit
tepen
496.35
xplicit

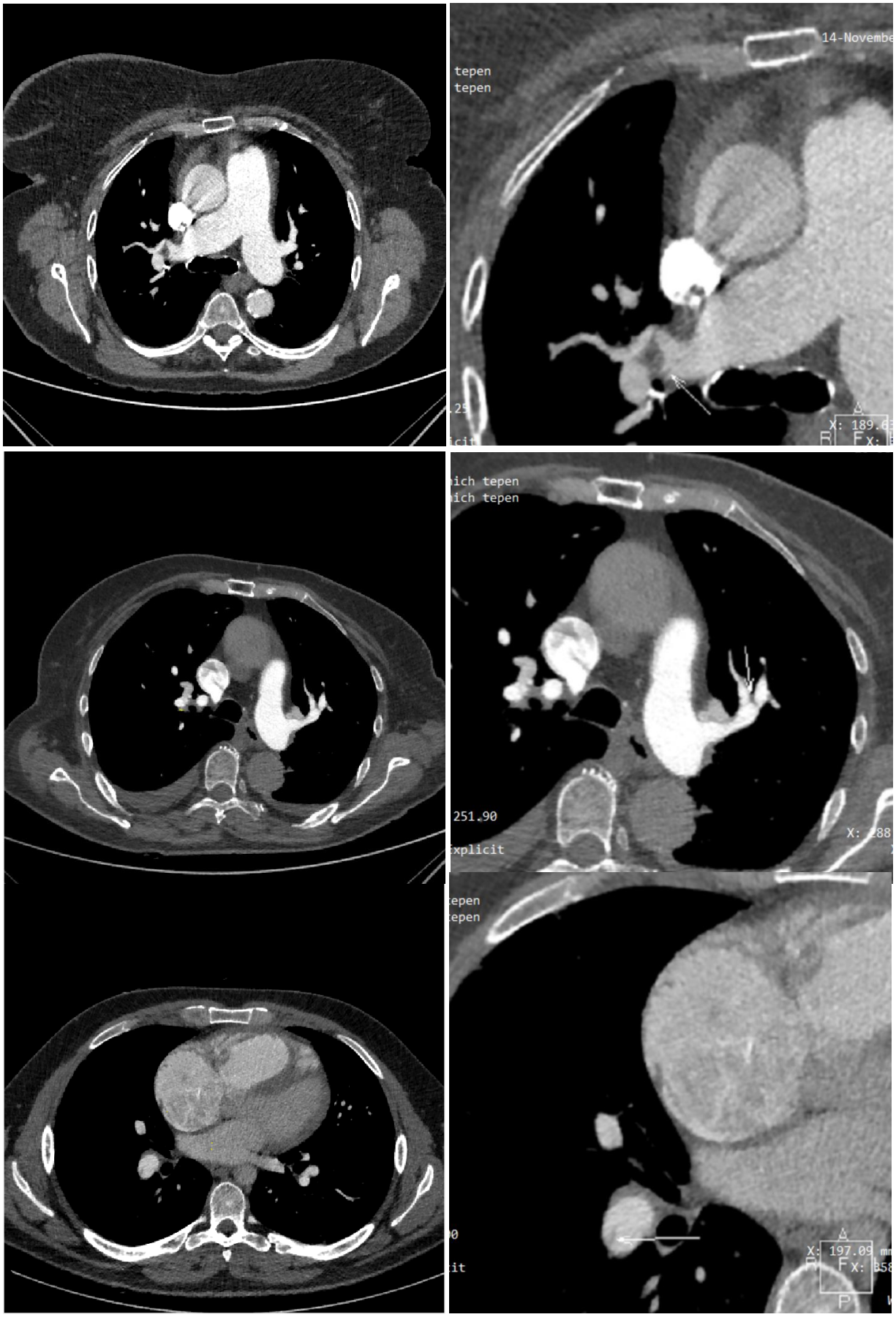

M
ich tepen
ich tepen
12-June
09.00
licit
X: -26.30 mm
X: L48
M
tepen
ich tepen
ich tepen
12-June
Explicit
M
tepen
ich tepen
ich tepen
12-June
154.55
Explicit
X: L58

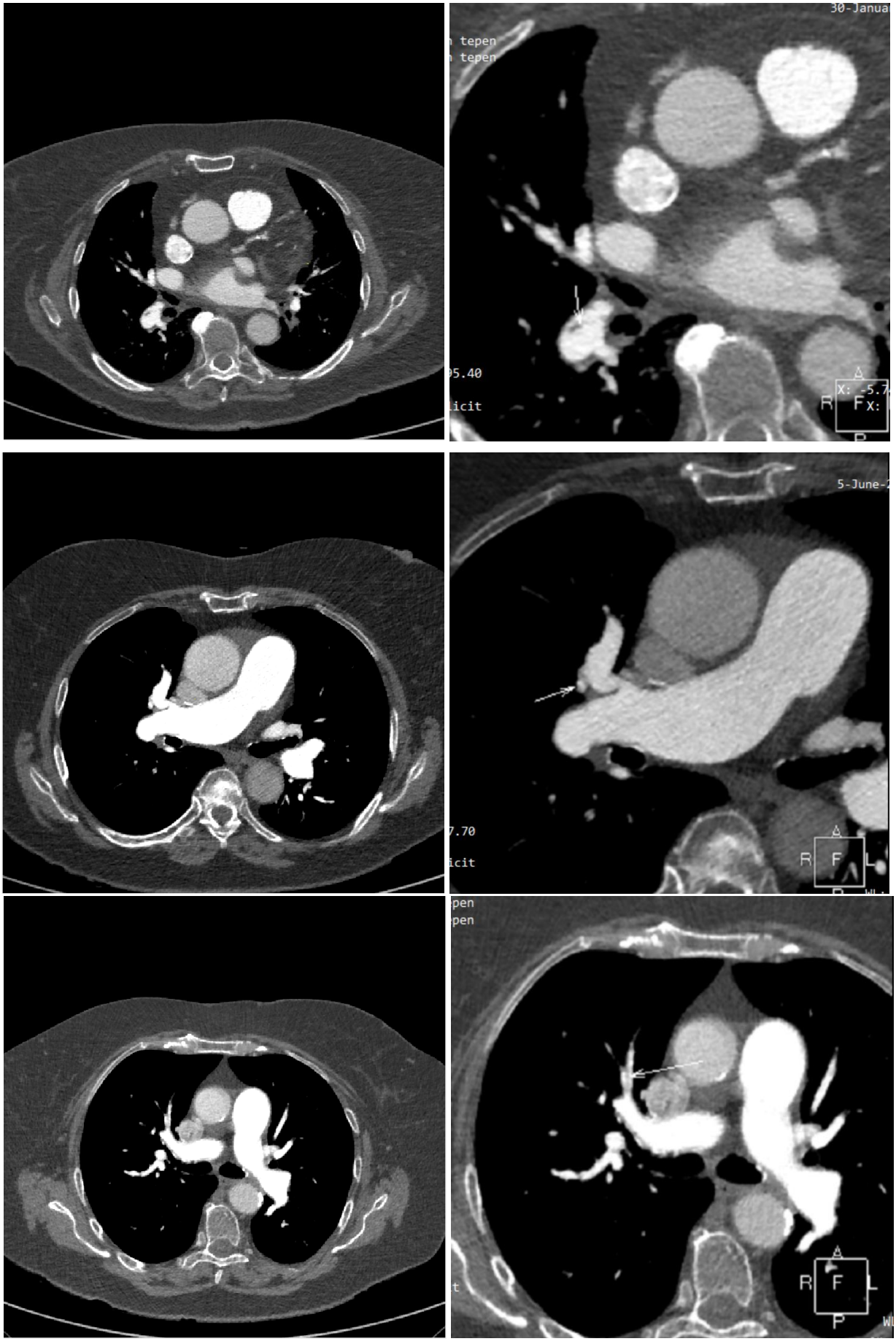

5-June-
X: 8.80 mm
Y: 216
31-Jul
-199.75
28-August
206.30



tepen
ich tepen
ich tepen
16 November
Explicit


ich tepen
ich tepen
22-May-
191.20
xplicit


90 1 M
NICE
plicnich tepen
plicnich tepen
SL: 204.50
dianExplicit
3/8
401

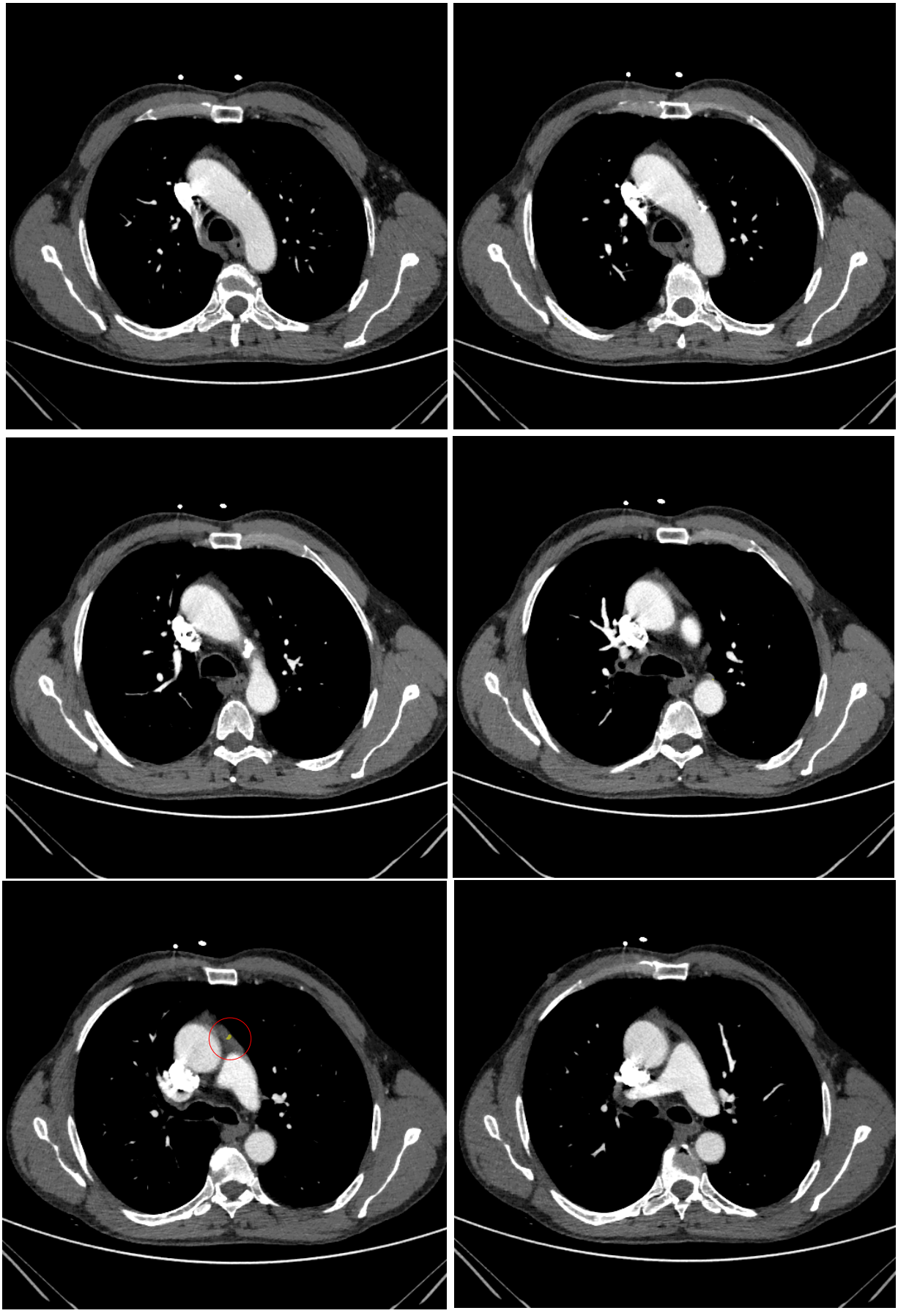


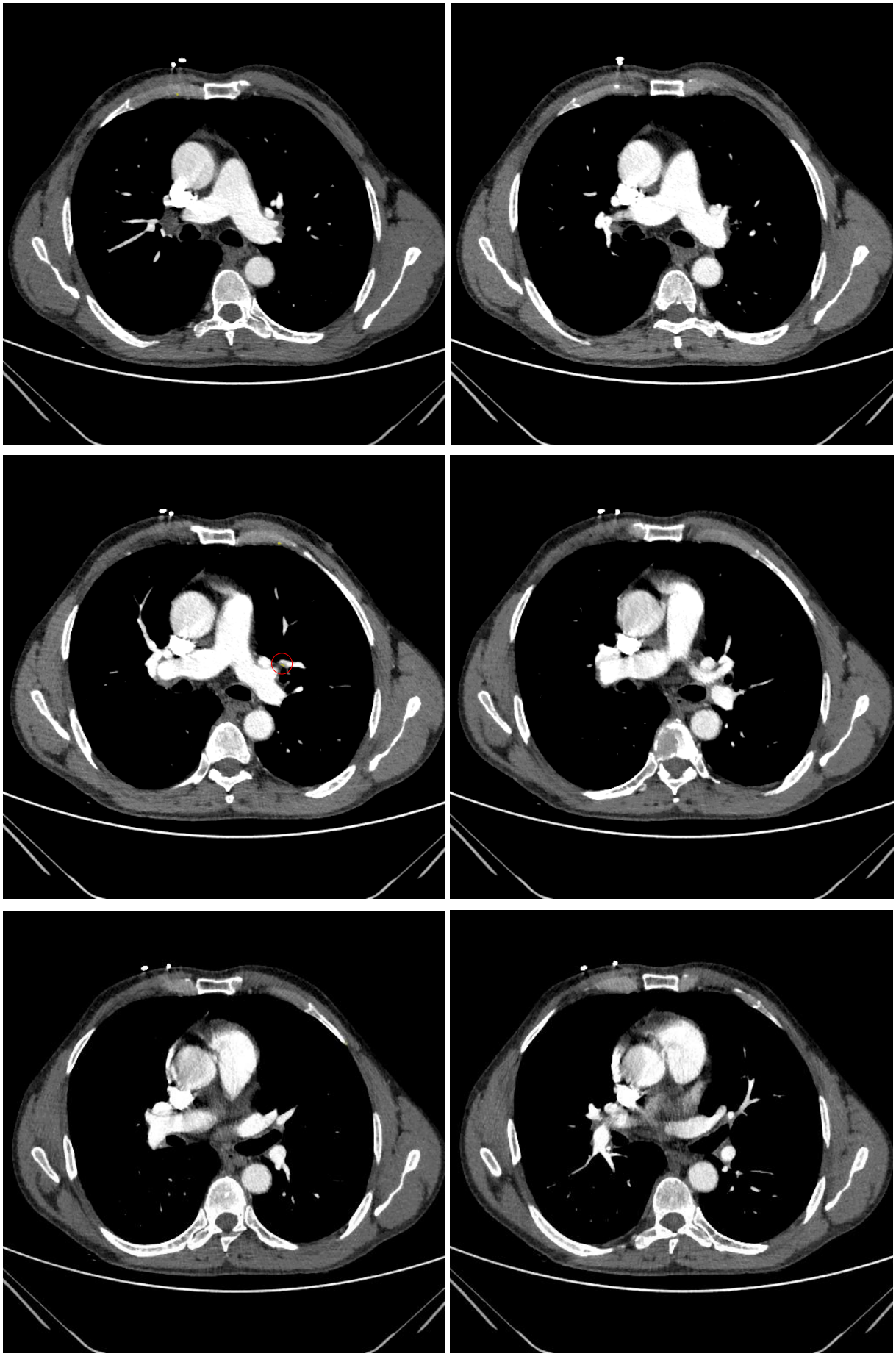
- FN nálezy pacientů s CTEPH

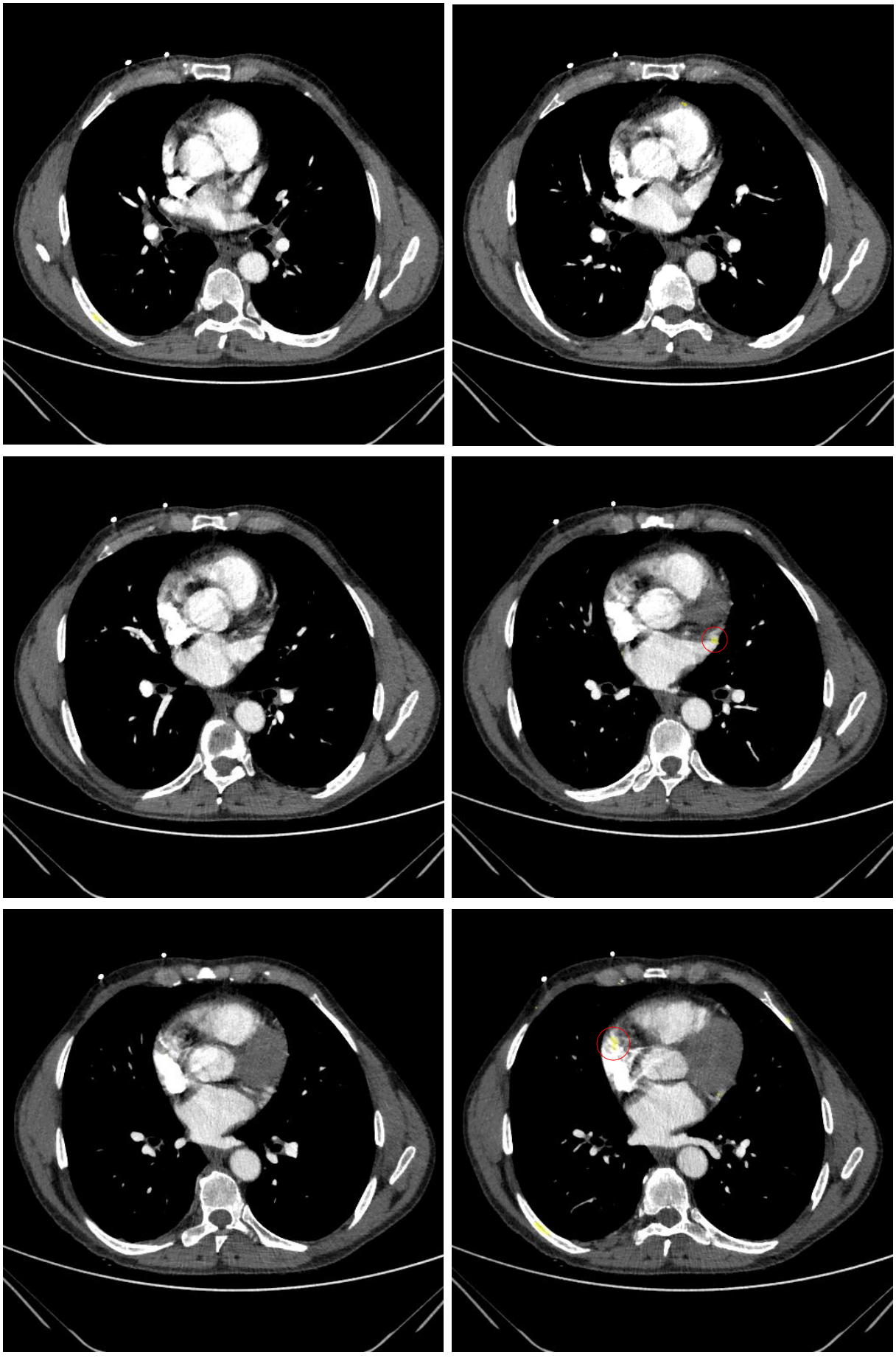

14-Novembe
tepen
tepen
ich tepen
ich tepen
251.90
xplicit
epen
epen

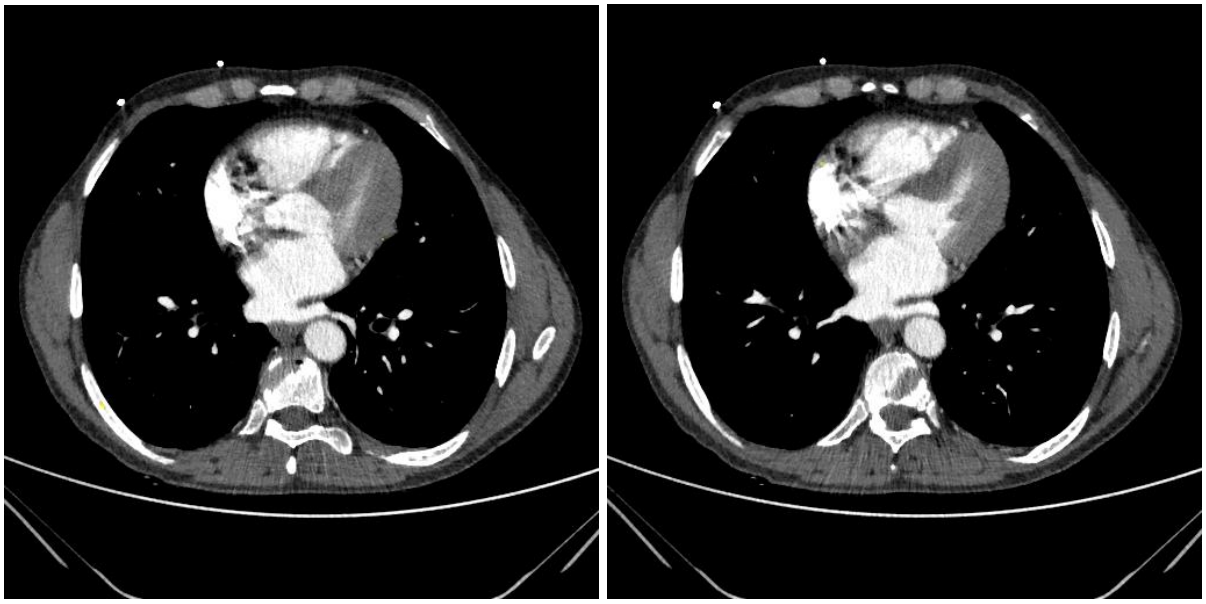


- Snímky zdravého pacienta









Příloha B: Obsah přiloženého CD

Klíčová_slova(čj_i_aj).pdf

Abstrakt_česky.pdf

Abstrakt_anglicky.pdf

Naskenované_zadání_DP.pdf

Diplomová_práce,pdf

trainCNN.m – kód v Matlab pro trénování navržené CNN

testCNN.m – kód v Matlab pro testování navržené CNN

CTEPHdetection.mat – předtrénovaná CNN pro vyhledávání vaskulárních patologií

Složka s testovacími daty a příslušnými referencemi