

**IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI**

**Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

## **REZUMAT**

# **STUDIUL IMAGINILOR DIGITALE COMPLEXE FOLOSIND OPERATORII STATISTICI**

**Doctorand,**

Lucian Traian DIMITRIEVICI

**Conducător științific,**

Prof. dr. ing. fiz. Luminița MORARU

**Seria I 4: Inginerie industrială Nr. 56.**

**GALAȚI**

**2019**

**IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI**

**Școala doctorală de Inginerie Mecanică și Industrială**



# **STUDIUL IMAGINILOR DIGITALE COMPLEXE FOLOSIND OPERATORII STATISTICI**

**Doctorand**

Lucian Traian DIMITRIEVICI

**Președinte**

**Conducător științific,**

Prof. dr. ing. fiz. Luminița MORARU

**Referenți științifici**

Prof. dr. Mirela PRAISLER

Prof. dr. ing. habil. Antoaneta ENE

Conf. dr. Emilian DĂNILĂ

**Seria I 4: Inginerie industrială Nr. 56**

**GALAȚI**

**2019**

**Seriile tezelor de doctorat susținute public în UDJG începând cu 1 octombrie 2013 sunt:**

**Domeniul fundamental ȘTIINTE INGINERESTI**

- Seria I 1: **Biotehnologii**
- Seria I 2: **Calculatoare și tehnologia informației**
- Seria I 3: **Inginerie electrică**
- Seria I 4: **Inginerie industrială**
- Seria I 5: **Ingineria materialelor**
- Seria I 6: **Inginerie mecanică**
- Seria I 7: **Ingineria produselor alimentare**
- Seria I 8: **Ingineria sistemelor**
- Seria I 9: **Inginerie și management în agricultură și dezvoltare rurală**

**Domeniul fundamental ȘTIINTE SOCIALE**

- Seria E 1: **Economie**
- Seria E 2: **Management**
- Seria SSEF: **Știința sportului și educației fizice**

**Domeniul fundamental ȘTIINTE UMANISTE ȘI ARTE**

- Seria U 1: **Filologie- Engleză**
- Seria U 2: **Filologie- Română**
- Seria U 3: **Istorie**
- Seria U 4: **Filologie - Franceză**

**Domeniul fundamental MATEMATICĂ ȘI ȘTIINTE ALE NATURII**

- Seria C: **Chimie**

**Domeniul fundamental ȘTIINTE BIOLOGICE ȘI BIOMEDICALE**

- Seria M: **Medicină**

## Mulțumiri

Finalizarea tezei mele de doctorat, prin care se încheie o etapă importantă din pregătirea mea profesională, s-a realizat datorită unei îndrumări științifice de calitate realizate cu profesionalism și a unor condiții adecvate necesare desfășurării activității de cercetare. Această lucrare nu reprezintă doar munca și efortul meu, ci se datorează și celor care m-au ajutat și mi-au fost alături, pe plan profesional.

Mulumesc conducătorului științific, doamnei prof. dr. ing. fiz. Luminița Moraru pentru coordonarea riguroasă în structurarea și redactarea acestei teze de doctorat și pentru sprijinul și încurajările primite din partea dumneaei, în decursul acestor ani.

Mulumesc întregului colectiv al Facultății de Științe și Mediu din cadrul Universității „Dunărea de Jos” din Galați pentru mediul științific și prietenos creat și în special colegei mele, astăzi doctor în științe, doamnei lector Simona Moldovanu pentru strânsa colaborare privind procesarea informațiilor din imaginile digitale în scripturi implementate în limbajul Matlab necesare în obținerea rezultatelor din activitatea mea de cercetare. M-am folosit astfel de algoritmul de segmentare implementat de echipa ei de cercetare care efectuează eliminarea craniului respectiv a țesutului gras și aliniază imaginile, pe baza fisurii intermediare hemisferice.

Mulumesc doamnei dr. radiolog Florina Szendrei care mi-a furnizat o bază de date cu imagini RMN de la anumiți subiecți care au fost investigați în Spitalul “Sf. Apostol Andrei” din Galați și care au acceptat ca diagnosticele lor să fie incluse în studiile mele, prin exprimarea consensului informat.

Colegilor mei din Colegiul Național “Mihail Kogălniceanu”, Galați le mulțumesc, de asemeni, pentru încurajarea pe care mi-au oferit-o, în mod repetat iar familiei mele pentru sprijinul netăgăduit pe care mi l-a acordat. Nu în ultimul rând, mulțumesc lui Dumnezeu pentru că m-a înzestrat cu încredere în forțele mele, tenacitate și putere de muncă, fără de care nu aș fi ajuns să susțin această teză.

<b>Cuprins</b>		
Introducere	8	13
Motivația	8	15
Obiectivele de cercetare urmărite	9	16
Structura lucrării științifice	10	13
<b>Capitolul I</b>	11	20
<b>Principiile de bază ale imagisticii prin rezonanță magnetică</b>	11	20
1.1 Rolul difuziei în imagistică	11	20
1.2 Măsurarea difuziei moleculei de apă în imagistica prin rezonanță magnetică RMN	11	22
1.3 Măsurători și analize avansate ale DTI	13	27
1.4 Tipuri de imagini RMN	15	34
<b>Capitolul II</b>	16	36
<b>Imagini RMN complexe</b>	16	36
2.1 Reprezentarea imaginilor digitale	16	36
2.2 Tipuri de imagini utilizate	17	40
<b>Capitolul III</b>	19	43
<b>Îmbunătățirea calității imaginilor digitale complexe</b>	19	43
3.1 Etapele operației de procesare	19	43
3.2 Elemente perturbatoare din imaginile digitale	19	44
3.3 Metode pentru îmbunătățirea imaginilor digitale	19	44
3.4 Descriptori de calitate	20	47
3.4.1 Eroarea medie pătratică	20	47
3.4.2 Valoarea de vârf a raportului semnal-zgomot	20	48
3.4.3 Corelarea încrucișată normalizată	20	48
3.4.4 Coeficientul de corelație	20	48
3.4.5 Conținutul structural	20	48
3.4.6 Diferența medie	20	48
<b>Capitolul IV</b>	21	49
<b>Asimetria anatomo-structurală și anizotropia texturală a creierului</b>	21	49
4.1 Metrici de calitate și similaritate folosite în analiza asimetriei anatomo-structurală	21	50
4.2 Contribuții personale	21	51
4.2.1 Asimetria structurală cerebrală evaluată prin analiza histogramei și pe baza metricilor de similaritate	21	51
4.2.1.1 Diferența între histograme	21	52
4.2.2 Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN folosind studii de similaritate structurală și entropia	25	56

4.2.2.1 Indicii SSIM, FSIM	26	56
4.2.2.2 Entropia	26	57
4.2.3 Metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile neurologice degenerative	31	62
4.2.3.1 Filtrul non-local means NLM	31	64
4.2.3.2 Matricea de co-ocurență	31	64
4.2.3.3 Wavelet ul Morlet	31	65
4.2.3.4 Operatorii Hessieni	31	65
4.2.3.5 Analize statistice	32	66
4.2.4 Modelul mixturii Gaussiene pentru caracterizarea texturii imaginilor DTI cerebrale	37	74
4.2.4.1 Metodologie	37	
4.2.4.2 Algoritmul GMM pentru m componente	37	
4.2.4.3 Algoritmul k-means pentru clusterizare	37	
4.2.4.4 Distanța ponderată Euclidiană și corelația multiplă	37	
4.2.4.5 Validarea clusterizării	38	
4.2.4.6 Achiziția și prelucrarea imaginilor	38	
4.2.5 Clusterizarea măsurilor caracteristice structurale de ordinul I folosind GMM92		
4.2.5.1 Modele de combinații Gaussiene		
4.2.5.2 Formalizarea problemei		
4.2.5.3 Caracteristici structurale de ordinul I		
4.2.6 Concluzii	42	91
<b>Capitolul V</b>	43	93
<b>Imagistica de difuzie ponderată și imagistica de difuzie tensorială</b>	43	93
5.1 Coeficientul de difuzie aparentă a apei în țesuturile cerebrale	43	93
5.2 Gradienții câmpului magnetic și efectele lor asupra măsurilor derivate ale tensorului de difuzie	47	99
5.3 Hărțile de difuzie și parametri asociați tensorului de difuzie într-o analiză bazată pe emisfere cerebrale	49	102
5.3.1 Măsuri ale anizotropiei difuziei	49	104
5.3.2 Reprezentarea grafică trifazică (3P)	49	104
5.3.3 Indicele de detectabilitate	50	105
5.4 Măsurarea difuziei non-Gaussiene în țesuturile cerebrale	55	111
5.4.1 Metoda de extindere a seriei	55	111
5.5 Concluzii	57	115
Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare	58	116
Bibliografie	59	118

## **Introducere**

Oamenii percep prin intermediul imaginilor cele mai multe informații din realitatea înconjurătoare prin sistemul vizual în urma unei interpretări ale imaginilor în centrul optic din creier. Totuși, sistemul uman de achiziție și interpretare al imaginilor nu prezintă performanța de a reține detaliile fine existente în imagini, și prin urmare se pierde o serie de informații utile

Imagistica medicală, ca ramură importantă a domeniului imagisticii, se ocupă cu operațiile de procesare a imaginilor medicale complexe digitale și sunt compuse dintr-un set de tehnici de achiziție, memorare, îmbunătățire a clarității imaginii și de prelucrare a informației conținută în imagine, descrise mai jos:

-Achiziția imaginii digitale, se realizează cu ajutorul scannerelor, microscopelor optice, sau a instrumentelor de imagistică medicală care generează imaginea din semnalul achiziționat.

-Preprocesarea urmărește îmbunătățirea imaginii din punct de vedere vizual, diminuarea zgomotului generat de instrumentul de achiziție, eliminarea artefactelor, manipularea luminozității și a contrastului, accentuarea muchiiilor imaginii.

-Segmentarea descompune o imagine digitală este descompusă în componentele sale. În urma acestui proces sunt extrase din imagine fie obiecte, fie/și regiuni de interes ce satisfac anumite criterii de uniformitate.

În lucrarea mea am utilizat baze de date publice ce conțin imagini RMN achiziționate de la pacienți sănătoși sau diagnosticați cu boli neurodegenerative dar și private, din Spitalul Sf. Apostol Andrei din Galați, menționând că a fost semnat un acord cu pacienții investigați.

Procesarea imaginilor s-a realizat în mediul avansat de programare Matlab R2017b, iar analizele predictive în aplicația statistică SPSS 17.0.

## **Motivația**

Principalul motiv pentru alegerea acestei teme de cercetare este reprezentată de caracterul multidisciplinar al acesteia, mai exact posibilitatea de a aplica cunoștințe specifice fizicii (fizica transportului, fenomenul difuziei în special), statisticii matematice și informaticii (prin implementarea scripturilor în diferite limbaje de programare sau utilizarea de software-uri) în medicină.

Lucrarea este axată pe interpretarea imaginilor țesuturilor cerebrale, plecând de la statisticile publicate în The Royal Society Publishing care arată că odată cu fenomenul de îmbătrânire a populației, incidența actuală a bolilor neurodegenerative este într-o continuă creștere la nivel mondial. Conform <sup>1</sup>, în 2015 existau aproximativ 40 milioane de pacienți

---

1 (<https://royalsociety.org/~media/about-us/international/g-science-statements/2017-may-aging-population.pdf>)

diagnosticați cu boli neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson, Pick, Huntington, demență, etc) iar cifrele vor crește până în anul 2050 la aproximativ 135 de milioane de pacienți.

### Obiectivele de cercetare urmărite

În conformitate cu titlul tezei de doctorat „**Studiul imaginilor digitale complexe folosind operatorii statistici**” și a referatelor științifice susținute în perioada stagiului de pregătire, mi-am propus și atins următoarele **obiective majore**:

-Planificarea și organizarea bazei de date care va conține neuro-imagini RMN ale pacienților sănătoși și a celor diagnosticați cu boli degenerative cerebrale. Acest obiectiv s-a îndeplinit de-a lungul celor cinci capitole, în care contribuțiile personale s-au axat pe procesarea a trei tipuri de imagini RMN, care în funcție de valorile parametrilor de scanare se clasifică în: PDw (densitate de protoni), ponderate T1w și T2w. Imaginile folosite au fost furnizate de la o serie de pacienți diagnosticați cu diferite afecțiuni cerebrale (zone hemoragice multiple la nivelul lobului temporal stâng, aflate în remisie; accidente ischemice cerebrale în antecedente; aspect RM sugestiv pentru abces cerebral-fronto-parietal stâng; tumoră malignă a creierului; aspect IRM sugestiv pentru AVC hemoragic în stadiul cronic parietal drept; leziuni demielinizante la nivelul substanței albe periventriculare și subcorticale-supratensorial bilateral, mică leziune sechelară-emisfer cerebelos drept; atrofie cerebrală)

-Restaurarea imaginilor achiziționate cu ajutorul scannerelor RMN și evitarea degradării caracteristicilor utile datorate artefactelor

-Îmbunătățirea calității acestor imaginilor prin folosirea filtrelor, respectiv prin tehnici *wavelets*,

-Evidențierea unor regiuni de interes (ROI-uri) de diferite dimensiuni sau a unor regiuni întregi precum lobii occipital, temporal, parietal astfel alese din anumite restricții ale difuziei legate de celularitate.

-Analiza parțială sau totală a imaginilor complexe prin segmentarea imaginii.

-Caracterizarea texturilor cu ajutorul descriptorilor extrași din histograma imaginii sau a descriptorilor matricei de co-ocurență.

-Segmentarea imaginilor complexe cu tehnici moderne reprezentate în aceasta lucrare de algoritmi de segmentare eficienți, optimizați la complexități minime.

-Cuantificarea performanței segmentării și a calității imaginii cu metrici exprimate de: raportul semnal-zgomot (SNR), raportul contrast-zgomot (CNR), coeficientul de corelație (CoC), diferența medie pătratică (MSE), gradientul de contrast (GC), raportul ratei de erori a ariei (AER), radicalul erorii medii pătratice (RMSE- Root Mean Square Error) și valoarea de vârf a raportului semnal-zgomot (PSNR- Peak Signal to Noise Ratio)

-Testarea și validarea metodelor și modelelor texturale alese. În ultima etapă a fiecărui model din contribuțiile proprii sunt analizate și calculate date statistice prin care se verifică modelele corelate, fiind prevăzute cu metode de testare și evaluare.



## **Structura lucrării științifice**

Teza de doctorat cu titlul „Studiul imaginilor digitale complexe folosind operatorii statistici” a fost organizată în 5 capitole, la care am adăugat introducerea, concluzii generale și direcțiile viitoare de studiu.

Introducerea prezintă o descriere evoluției imagisticii medicale, ca ramură a domeniului imagisticii și enumeră operațiile de procesare, preprocesare și segmentare a imaginilor achiziționate din scanerul RMN

Capitolul 1 descrie principiile de bază ale imagisticii prin rezonanță magnetică, cum se realizează măsurarea difuziei moleculei de apă în imagistica prin rezonanță magnetică RMN, descrie măsurători și analize avansate ale DTI iar în final se enumeră tipurile de imagini RMN

Capitolul 2 prezintă imaginile RMN complexe, reprezentarea matematică a acestora, clasificarea lor după precizie precum și enumeră tipuri de imagini utilizate în teză.

Capitolul 3, intitulat „Îmbunătățirea imaginilor digitale complexe”, descrie etapele operației de procesare, elementele perturbatoare din imaginile digitale precum și metodele pentru îmbunătățirea imaginilor digitale, definind o serie de descriptori de calitate.

Capitolul 4, numit „Asimetria anatomico-structurală și anizotropia texturală a creierului” definește noțiuni teoretice precum metricile de calitate și similaritate, diferența histogramelor, entropia, indicii SSIM și FSIM, filtrul non-local means NLM, matricea de co-ocurență CM, waveletul Morlet WM, operatorii hessieni. Capitolul este completat de contribuțiile personale în studiul asimetriei structurale bazate pe analiza histogramelor și pe baza metricilor de similaritate, Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN pe baza studiilor de similaritate și a entropiei, metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile degenerative ale creierului, modelul mixturii gaussiene (GMM) pentru caracterizarea texturii imaginilor DTI cerebrale.

Capitolul 5, centrat pe imagistica de difuzie ponderată și pe imagistica de difuzie tensorială descrie noțiuni precum măsuri ale anizotropiei difuziei, reprezentarea grafică trifazică (3P), indicele de detectabilitate, metoda de extindere a seriei și este completat de contribuții personale în studii asupra coeficientului de difuzie aparentă a apei în țesuturile cerebrale, gradientilor câmpului magnetic, hărților de difuzie și parametrilor asociați tensorului de difuzie precum și difuziei non gaussiene în țesuturile cerebrale.

În final sunt prezentate concluziile finale ale lucrării și direcțiile viitoare de cercetare.

# Capitolul I

## Principiile de bază ale imagisticii prin rezonanță magnetică

### 1.1 Rolul difuziei în imagistică

Imagistica prin rezonanță magnetică este o tehnică non-invazivă de imagistică medicală ce folosește câmpuri magnetice puternice și gradienti de câmp magnetic pentru a reconstrui imagini ale corpului uman. Datele RMN sunt de obicei achiziționate cu ajutorul tehnologiei de imagistică echo planară (EPI), ce folosește secvențe de impulsuri pentru a genera un ciclu imagistic format din secvența de excitare și secvența de relaxare. Unul din tipurile de secvențe RMN este cel denumit Spin-Echo, bazat pe o secvență spin-ecou de impulsuri gradient.

Prin folosirea unor pulsuri magnetice cu anumite frecvențe bine stabilite (frecvența Larmor, de rezonanță) se poate influența și modifica orientarea spinilor (figura 1.1). Toate aceste diferențe detectate în orientarea sau faza spinilor particulelor componente ale țesuturilor, permit reconstruirea în imagini RMN a corpului uman.

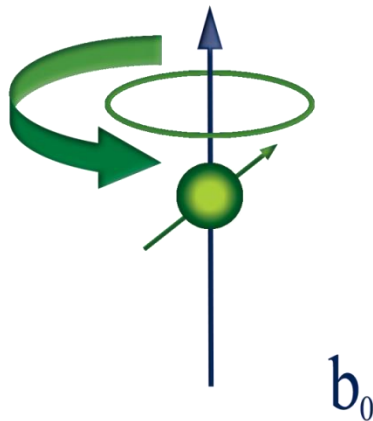
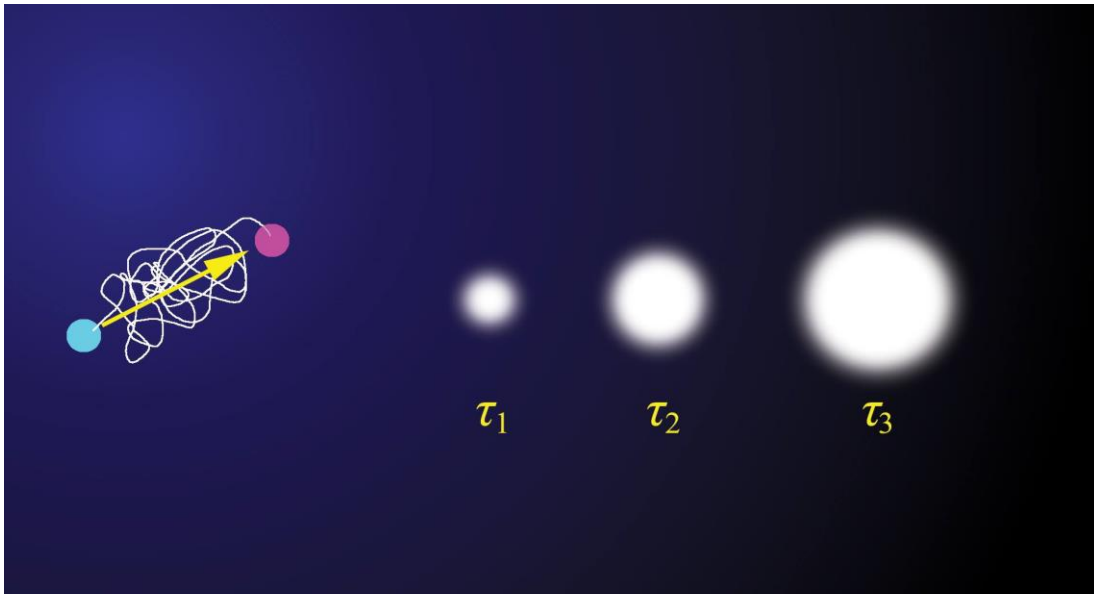


Figura 1.1. Interacția proton-câmp magnetic  $b_0$

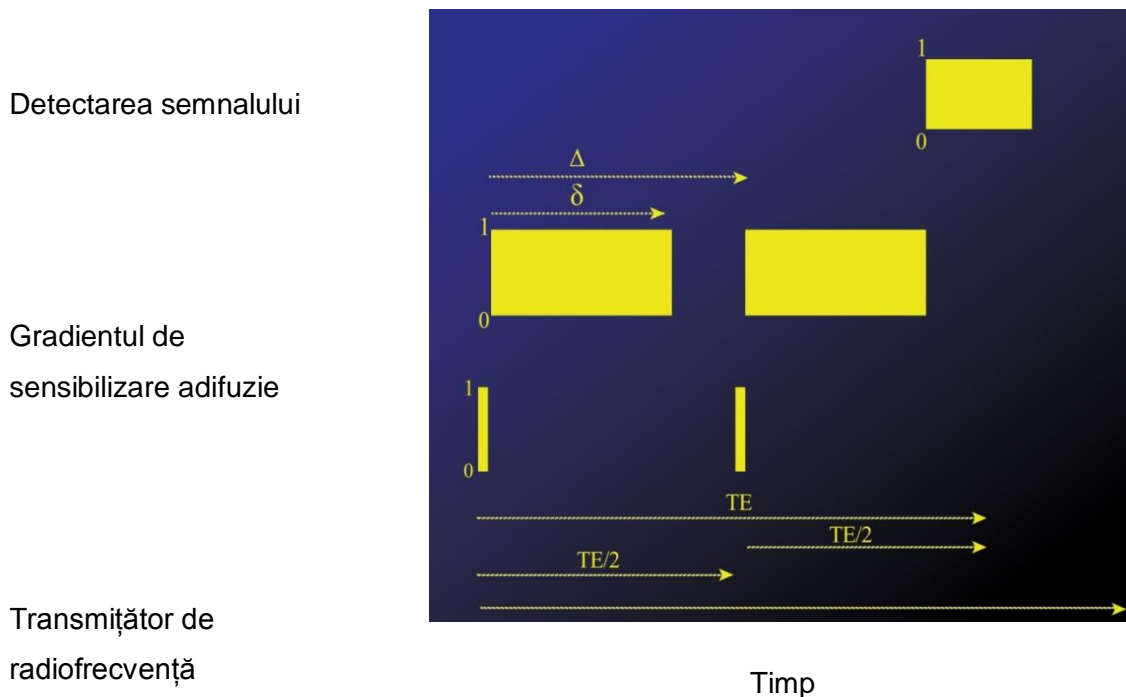
### 1.2 Măsurarea difuziei moleculei de apă în imagistica prin rezonanță magnetică RMN

DTI este una dintre numeroasele proceduri de imagistică care se bazează pe rezonanță magnetică (RMN) pentru detectarea semnalului. În cadrul DTI, intensitatea semnalului RMN măsurat depinde de distanța și direcția de deplasare a moleculei de apă într-un element de volum de imagine (numit voxel), într-un mod dirijat de energia termică înmagazinată, care a fost descris inițial de Brown [1]. Astfel, în "mișcarea browniană", o moleculă de apă se mișcă într-un anumit mediu către un anumit punct, într-un timp și cu o viteză aleatorie, cu excepția cazului în care mișcarea este limitată de barierele prezente în țesuturi (figura 1.2).



**Figura 1.2** Mișcarea browniană a unei molecule de apă. Deplasarea netă este dinspre punctul albastru spre punctul roșu. În cazul timpilor de difuzie mici ( $\tau_1$ ),  $\tau_1 < \tau_2 < \tau_3$  volumul de difuzie este compact. Volumul de difuzie crește odată cu creșterea timpilor de difuzie ( $\tau_3$ )

DTI folosește o secvență de impulsuri pentru "echo spin" pentru detectarea semnalului, descrisă în figura 1.3 [2]. Secvența de tip spin-ecou are un timp de așteptare  $TE/2$ . Următoarea secvență de tip spin-ecou produce un al doilea impuls electromagnetic la momentul  $TE/2$  și are ca efect inversarea pierderii coerenței între semnale care s-a produs în perioada  $TE/2$



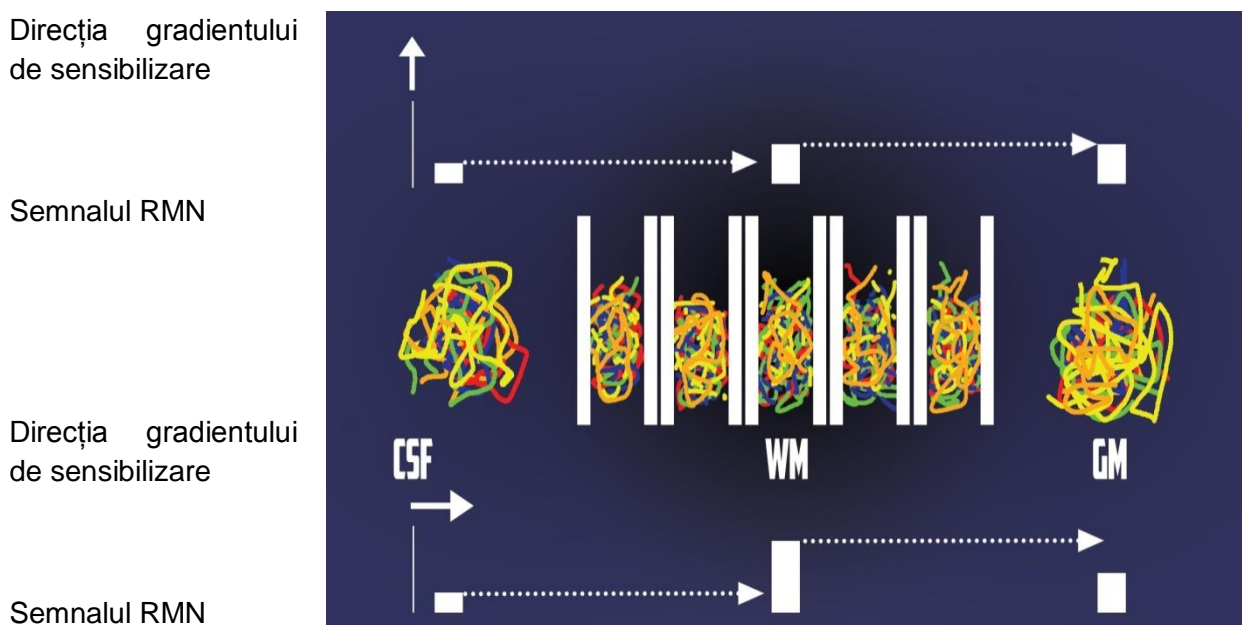
**Figura 1.3** Elementele cheie ale secvenței spin-ecou utilizată pentru achiziția de imagini DTI.

Sunt descrise: Momentul de pornire/oprire (0/1), evenimente pentru cele trei cele mai importante subsisteme de scanare RMN (transmițător de radiofrecvență, gradientul de sensibilizare al difuziei și de detectare a semnalului).

### 1.3 Măsurători și analize avansate ale DTI

În creierul uman matur, materia albă WM este cea care produce preponderent efecte directionale ușor de măsurat. O diagramă conceptuală care ilustrează principiile DTI ale WM este prezentată în figura 1.4. Linii colorate din această figură simulează mișcările aleatorii a unui grup de molecule de apă în timpul deplasării din același punct din spațiu. În WM, cele mai importante bariere interne sunt membranele axonale. Figura 1.4 arată modul în care coeficientul de difuzie WM paralel cu matricea axonală este egal cu coeficientul de difuzie GM măsurat în orice direcție.

Difuzia în structurile CSF și GM este izotropică iar în WM anizotropică. Există totuși și studii care raportează rezultate contradictorii mai ales atunci când au fost studiate țesuturi ce conțin axonii tineri nemielinizati.



**Figura 1.4** Diagrama conceptului DTI. Panoul de mijloc ilustrează traiectoriile de difuzie ale moleculelor de apă în CSF, materia albă WM și materia cenușie GM. Panoul de sus și de jos ilustrează efectul direcției gradientului de sensibilizare asupra intensității semnalului RMN din aceste regiuni tisulare.

O codificare spațială completă a semnalului necesită aplicarea gradientilor de câmp magnetic pe cele trei axe ortogonale Ox, Oy, Oz iar tensorul de difuzie D este exprimat astfel:

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.1)$$

Se presupune că  $D$  e o matrice pătratică, simetrică față de diagonala principală ( $D_{ij}=D_{ji}$ ,  $i,j=1,3$ ) și prin urmare, numai 6 din cele 9 elementele sunt unice: Dacă sunt cunoscute valorile celor 6 termeni ai tensorului, se poate calcula valoarea coeficientului de difuzie în orice direcție arbitrară din spațiu.

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1.2)$$

Valorile proprii sunt, de fapt, direcțiile specifice corespunzătoare ale coeficientului Einstein-Smoluchowski [3]. Valorile proprii sunt notate  $\lambda$  ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) și sunt denumite coeficienți de difuzie, unde  $\lambda_1$  reprezintă valoarea principală sau direcția principală de difuzie,  $\lambda_1 > \lambda_2$  și  $\lambda_1 > \lambda_3$ .

Pentru WM se presupune uzual că  $\lambda_2 = \lambda_3$ , afirmându-se uneori că difuzia prezintă 'simetrie axială'. Astfel, în studiile DTI sunt folosiți mai mulți parametri ce sunt construiți pe baza valorilor coeficienților de difuzie. Parametrul numit de difuzie medie (MD) se calculează astfel:

$$MD = \frac{1}{3}(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) \quad (1.3)$$

Se utilizează frecvent parametrul difuzia axială (AD) întâlnităși sub forma  $D_{||}$

$$AD = \lambda_1 \quad (1.4)$$

respectiv, parametrul difuzia radială (RD) sau  $D_{\perp}$

$$RD = \frac{1}{2}(\lambda_2 + \lambda_3) \quad (1.5)$$

Aceste ultime două mărimi nu sunt independente în raport cu MD, deoarece:

$$MD = \frac{D_{||} + 2D_{\perp}}{3} \quad (1.6)$$

În unele cazuri, urma tensorului de difuzie,  $Tr(D)$  este folosit în loc de MD deoarece este echivalent cu suma valorilor proprii. Aceasta este o măsură a mărimii difuziei și este invariabilă prin rotație.

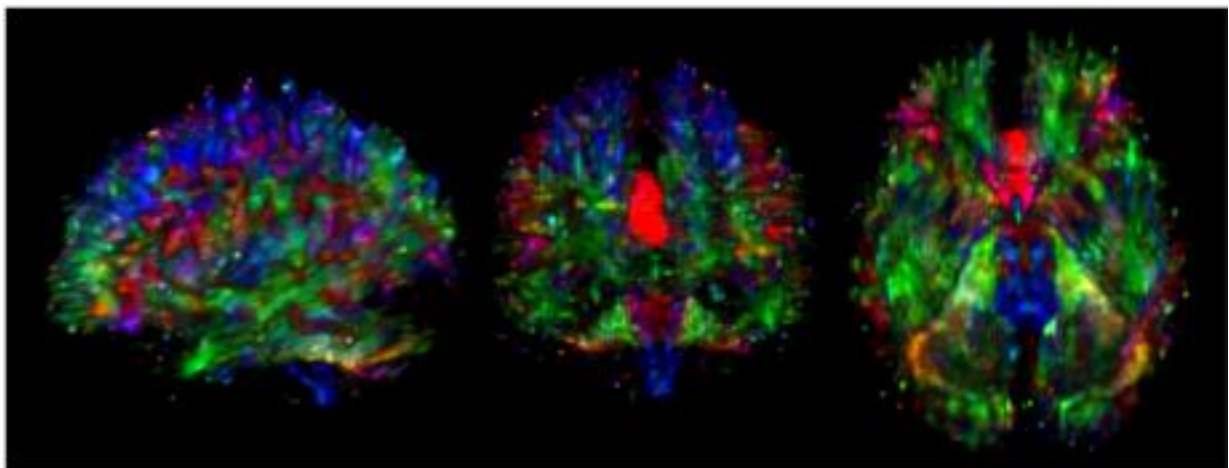
$$Tr(D) = \lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 \quad (1.7)$$

În plus față de  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ , MD și RD, se poate forma un parametru sumativ folosind "anizotropia fracțională" FA (Basser et al. [18]).

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_2)^2}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (1.8)$$

O altă mărime independentă de existența unui gradient de sensibilizare este coeficientul de difuzie aparentă (ADC), care este media coeficienților difuziei măsurată în direcțiile x, y și z, specifici scannerului RMN. ADC caracterizează difuzia apei la nivel celular, folosind proporționalitatea intensității semnalului și a coeficientul de difuzie și colectează informații privind celularitatea țesuturilor și integritatea membranelor celulare. În acest caz, este, de asemenea, posibilă formarea unei imagini colorate care să contribuie la vizualizarea facilă a direcții fibrelor axonale specifice valorilor proprii principale (Pajevic et al. [42]).

Figura 1.5 oferă un astfel de exemplu în DTI denumit "ColorMap", (CM) în care sistemul de culori roșu-albastru-verde arată direcțiile vectorilor proprii.



**Figura 1.5** Redarea tridimensională a volumului DTI folosind color map (CM). Sunt prezentate vederi laterale, frontale și craniene. Culoarea roșie indică direcția stânga-dreapta, cea verde anterior-posterior iar culoarea albastră superior-inferior.

#### 1.4 Tipuri de imagini RMN

În funcție de parametri de scanare (de exemplu TR = timp de repetiție, TE = timp de ecou) valorile se clasifică în.

1. PD (PDw): TR lungi / TE scurți, pentru a minimiza efectele de relaxare T1 și T2.
2. Imagistica de ponderare în T1 (T1w): TR scurți / TE scurți,
3. Imagistica de ponderare în T2 (T2w): TR lungi / TE lungi,

## Capitolul II

### Imagini RMN complexe

Imaginile digitale sunt o reprezentare artificială a imaginilor reale. Castleman et al. [4] clasifică imaginile, în funcție de principiul de achiziție, astfel:

- imagini abstracte, obținute prin modelarea matematică;
- imagini vizibile, percepute de către ochiul uman sau obținute prin tehnici de fotografie;
- imagini non-vizibile care nu pot fi percepute direct și care sunt achiziționate prin raze X, ultrasunete, rezonanță magnetică sau nucleară, etc.

#### 2.1 Reprezentarea imaginilor digitale

Din punct de vedere matematic, o imagine reprezintă un semnal bidimensional de forma  $f(x,y)$  care indică nivelul tonurilor de gri din coordonata  $x$  și  $y$ . C. Vertan et al. [5] enumeră și descrie modelele continue și discrete prin care poate fi exprimată matematic o imagine

- în modelul discret, care va fi folosit în această teză de doctorat, imaginea se descrie folosind două componente: timp (eșantionare) și amplitudine (cuantizare)

1) Eșantionarea constă într-un proces de aproximare al unei imagini continue  $f(x,y)$  cu o matrice de dimensiune  $N \times M$ , cu indicii liniilor,  $x$  între 0 și  $N-1$  și ai coloanelor,  $y$  între 0 și  $M-1$

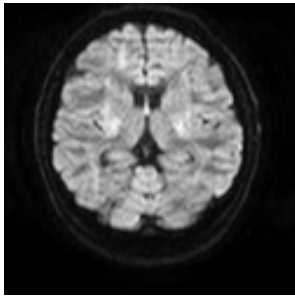
$$f(x,y) = \begin{pmatrix} f(0,0) & f(0,1) & \dots & f(0,M-1) \\ f(1,0) & f(1,1) & \dots & f(1,M-1) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ f(N-1,0) & f(N-1,1) & \dots & f(N-1,M-1) \end{pmatrix} \quad (2.1)$$

2) Cuantizarea e procesul de transformare în valori discrete a valorilor funcției  $f(x,y)$ .

Precizia unei imagini digitale reprezintă numărul nivelurilor de gri care compun intensitatea unui pixel. Imaginile pot fi astfel clasificate, după precizie, după cum urmează:

- imagini binare, (figura 2.2) reprezentate prin 1 bit/pixel având două valori, anume 0 sau 1);
- imagini „grayscale”, reprezentate prin 8 biți/pixel sau 16biți/pixel; (figura 2.1) ale căror valori de gri indică luminozitatea locală a pixelului [7, 8]. (valoarea 0 fiind atribuită pixelului de culoare neagră și valoarea 255 pentru pixelul de culoare albă)
- imagini color, reprezentate prin 16, 24, 32 sau mai mulți biți/pixel (figura 2.3). Acestea sunt matrici de date ale căror elemente pot fi întregi din intervalul [0; 255] sau [0; 65535]; valorile din intervalele menționate reprezintă nivelurile cromatice. Dacă matricea imaginii este formată din numere reale ( figura 2.4), atunci acestea aparțin intervalului [0,1].
- imagini indexate (indexed image), sunt imagini în care fiecare pixel din imagine are un index scris în matricea imaginii, care corespunde unei linii din paleta de culori.
- Imaginile digitale 3D sau imaginile volumetrice ( figura 2.5) sunt obținute dintr-o serie de imagini digitale 2D, într-o succesiune de planuri paralele.

## Imagini RMN complexe



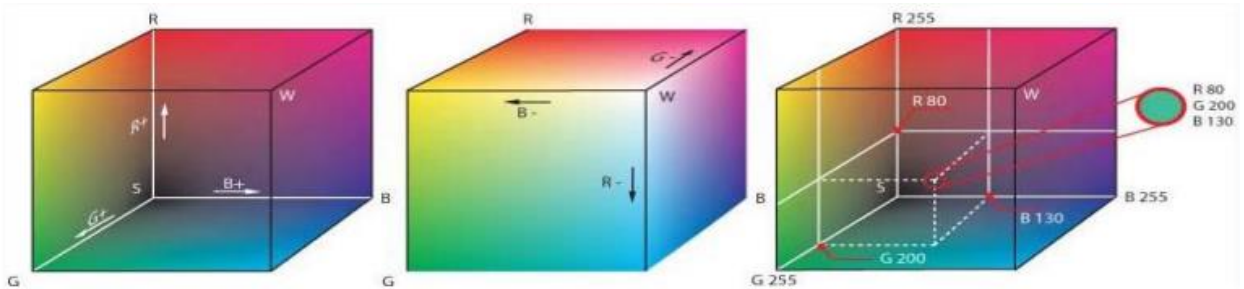
	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
53	109	108	123	133	117	109	129	148	146	137	138
54	134	129	104	124	130	115	132	153	147	144	151
55	138	133	71	86	143	147	142	156	155	156	165
56	118	127	83	54	118	151	151	154	156	161	171
57	100	118	109	84	66	105	149	154	146	158	173
58	102	108	114	122	86	65	130	153	140	156	169
59	110	108	116	130	127	107	112	140	148	154	156
60	113	117	121	114	125	128	114	129	156	150	147
61	106	112	108	98	97	106	117	129	143	135	129

**Figura 2.1** Reprezentarea unei imagini RMN 2D si a unei zone din tabloul de 128 lini și 128 coloane asociate imaginii prin coduri de intensități.

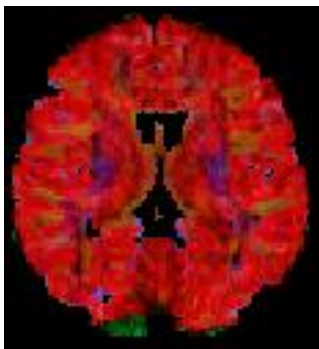


	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
89	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
90	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1
91	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1
92	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1
93	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1
94	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1
95	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1
96	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1
97	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1
98	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1

**Figura 2.2** Reprezentarea unei imagini binare. Se observă în matricea reprezentărilor intensităților de culoare cele două nivele de gri.



**Figura 2.3** Reprezentarea unei imagini color RGB.

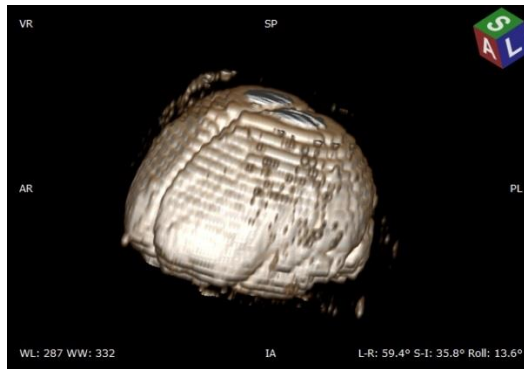


256x256x3 double

0.6849	0.7115	0.7417	0.7528	0.7697	0.8035
0.6737	0.8192	0.8022	0.8196	0.8675	0.7998
0.6193	0.7056	0.8392	0.7951	0.7618	0.7668
0.6209	0.6163	0.6987	0.6518	0.7594	0.7743
0.6714	0.6316	0.7120	0.5984	0.7564	0.7752
0.6897	0.7448	0.7174	0.6549	0.7006	0.6271
0.6633	0.6069	0.5969	0.5747	0.6638	0.6893
0.7668	0.5725	0.5928	0.6179	0.6232	0.6481

**Figura 2.4** Imagine color „virgulă mobilă” sau „double” reprezentată prin cele 3 tonuri de culoare





**Figura 2.5** Imagine digitală 3D a creierului (aparținând unuia dintre subiecții în studiu).

## 2.2 Tipuri de imagini utilizate

În activitatea de cercetare a tezei mele de doctorat am analizat tipuri de imagini experimentale simple precum: joint photographic experts group (.jpeg, .jpg), file type tagged image file (.tif, .tiff), portable network graphics (.png), windows bitmap (bmp), Graphic Interchange Format (.GIF) cât și imagini complexe de tip Digital Imaging and Communications in Medicine (.DICOM) și Neuroimaging Informatics Technology Initiative (.NifTi).

Imaginile de tip DICOM sunt utilizate în mod curent ca standard pentru comunicarea datelor în medicină și însumează o gamă de informații despre pacient, despre dispozitivul de achiziție, dimensiunea pixelului/voxelului, valori ale nivelelor de gri, etc. ca în figura 2.6.

[-]	PatientName	1x1 struct
[abc]	PatientID	''
[abc]	PatientBirthDate	''
[abc]	PatientSex	''
[abc]	SecondaryCaptureDeviceManufa...	'MathWorks'
[abc]	SecondaryCaptureDeviceManufa...	'MATLAB'
[abc]	StudyInstanceUID	'1.3.6.1.4.1.9590.100.1.2.356534155612416426936464687822156141957'
[abc]	SeriesInstanceUID	'1.3.6.1.4.1.9590.100.1.2.286257452212267215805701482442548205313'
[abc]	StudyID	''
[+]	SeriesNumber	[]
[+]	InstanceNumber	[]
[abc]	PatientOrientation	''
[+]	SamplesPerPixel	1
[abc]	PhotometricInterpretation	'MONOCHROME2'
[+]	Rows	128
[+]	Columns	128
[+]	BitsAllocated	16
[+]	BitsStored	16
[+]	HighBit	15
[+]	PixelRepresentation	0
[+]	SmallestImagePixelValue	0
[+]	LargestImagePixelValue	183

**Figura 2.6** Informații furnizate de o imagine DICOM.

Există două componente într-o imagine DICOM, prima o reprezintă imaginea iar a doua este antetul, (figura 2.6).

## Capitolul III

### Îmbunătățirea calității imaginilor digitale complexe

#### 3.1 Etapele operației de procesare

- achiziția de date, cu ajutorul instrumentelor de imagistică
- etapa de precprocesare
- urmează apoi analiza texturii imaginii
- următoarea etapă este cea de segmentare a obiectelor de interes din imagine
- în continuare sunt folosite operațiile de descriere, de recunoaștere, de clasificare și selecție a caracteristicilor obiectelor existente în imaginea de interes.

#### 3.2 Elemente perturbatoare din imaginile digitale

Datele colectate de dispozitivele de captare ale imaginii sunt, în cele mai multe cazuri, afectate de zgomot. Zgomotul poate apare și ca urmare a erorilor de transmisie și compresie a imaginilor iar eliminarea lui este necesară înainte ca imaginile să fie analizate [6, 10].

#### 3.3 Metode pentru îmbunătățirea imaginilor digitale

- zgomotul aditiv este descris matematic prin relația[11-13]:

$$g(x, y) = f(x, y) + \eta(x, y) \quad (3.1)$$

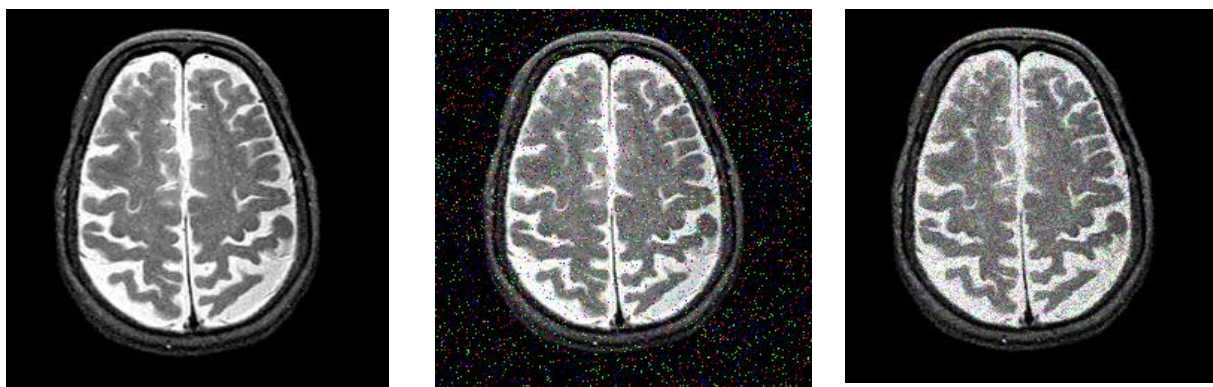
- zgomotul multiplicativ este redat prin:

$$g(x, y) = f(x, y) * \eta(x, y) \quad (3.2)$$

unde  $f(x, y)$  e imaginea originală,  $\eta(x, y)$  e zgomotul, iar  $g(x, y)$  e imaginea afectată de zgomot.

- zgomotul de tip „sare și piper” [12].

În figura 3.1 este prezentat efectul diferitelor tipuri de zgomot asupra unei imagini DICOM.



(a) Imaginea originală

(b) Imagine cu zgomot sare și piper-salt and pepper

(c) Imagine cu zgomot de impuls-speckle

**Figura 3.1** Imagine DICOM originală(a) și bruiată cu zgomot sare și piper(b), respectiv impuls(c)

### 3.4 Descriptori de calitate

Eficiența procesului de filtrare a imaginilor poate fi îndeplinită folosind o serie de parametri de calitate ai filtrării: raportul semnal-zgomot ( $SNR$ ), valoarea maximă a raportului semnal-zgomot ( $PSNR$ ), eroarea pătratică medie ( $MSE$ ) și eroarea absolută medie ( $MAE$ ).

#### 3.4.1 Eroarea medie pătratică

$MSE$  (mean squared error) se utilizează pentru evaluarea unei imagini afectată de zgomot, în ansamblu  $g(i, j)$ , în comparație cu imaginea originală,  $f(i, j)$ .

$$MSE = \frac{1}{N \cdot M} \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j) - f(i, j))^2 \quad (3.6)$$

#### 3.4.2 Valoarea de vârf a raportului semnal-zgomot

$PSNR$  ia în calcul doar valoarea maximă posibilă a semnalului din imaginea inițială  $f(i, j)$ , fără a se mai evalua variația semnalului din acea imagine:

$$PSNR = 10 \log \frac{N \cdot M \left( \max_{i,j} f(i, j) \right)^2}{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j) - f(i, j))^2} \quad (\text{dB}) \quad (3.7)$$

#### 3.4.3 Corelarea încrucișată normalizată

Aceasta oferă proximitatea între două imagini digitale asigurând evaluarea gradului de similaritate sau apropiere între două imagini:

$$NCC = \frac{1}{N \cdot M} \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j) - \bar{g})(f(i, j) - \bar{f})}{\sqrt{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j) - \bar{g})^2 \cdot \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (f(i, j) - \bar{f})^2}} \quad (3.8)$$

#### 3.4.4 Coeficientul de corelație

Coeficientul de corelație se obține prin executarea simultană a mai multor operații de mediere, adunări și scăderi. Gradul de ajustare (potrivire) sau  $CoC$  este descris prin:

$$CoC = \left( \sum_m \sum_n (f_{mn} - \bar{f})(g_{mn} - \bar{g}) \right) / \sqrt{\left( \sum_m \sum_n (f_{mn} - \bar{f})^2 \right) \left( \sum_m \sum_n (g_{mn} - \bar{g})^2 \right)} \quad (3.9)$$

unde  $\bar{f}$  și  $\bar{g}$  sunt valorile medii ale imaginii,  $f_{mn}$  și  $g_{mn}$  imaginile cu aceeași dimensiune [44].

#### 3.4.5 Conținutul structural

$SC$  (Structural content) este o măsură bazată pe corelație și este dată de ecuația:

$$SC = \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j))^2}{\sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (f(i, j))^2} \quad (3.10)$$

#### 3.4.6 Diferența medie

$AD$  (Average Difference) indică media diferenței dintre imaginile analizate:

$$AD = \frac{1}{N \cdot M} \sum_{i=0}^{N-1} \sum_{j=0}^{M-1} (g(i, j) - f(i, j)) \quad (3.11)$$

## Capitolul IV

### Asimetria anatomo-structurală și anizotropia texturală a creierului

#### 4.1 Metrici de calitate și similaritate folosite în analiza asimetriei anatomo-structurală

Valorile metricilor de calitate și similitudine depind de simetria bilaterală a creierului, folosind analiza la nivelul emisferelor cerebrale. Pentru a evidenția mai bine aceste diferențe s-au calculat următoarele metrici: PSNR, MSE, NMAE, NCC, SC și AD

#### 4.2 Contribuții personale

##### 4.2.1 Asimetria structurală cerebrală evaluată prin analiza histogramei și pe baza metricilor de similaritate.

Existența asimetriei structurale acționează ca un biomarker pentru tulburările neuroanatomice sau pentru organizarea funcțională a creierului afectat de diferite afecțiuni. ÎAm propus o metodă bazată pe scăderea histogramelor pentru evidențierea asimetriei în distribuția pixelilor în imaginile RMN achiziționate. Această metodă poate oferi instrumente utile pentru diferențierea între subiecții sănătoși și cei bolnavi [16].

##### 4.2.1.1 Diferența între histograme

Diferența între histogramele specifice imaginilor emisferelor stânga și dreapta permite estimarea asimetriei. Pentru a obține emisferele stânga și dreapta, este necesară localizarea planului median sagital. Pentru a găsi axa sagitală, am maximizat probabilitatea de localizare a fisurii longitudinale pe baza analizei similitudinii texturii [17]. În această etapă, se iau în considerare numai informațiile despre intensitate deoarece se urmăresc modificările existente în imaginile analizate. După construcția histogramelor, se utilizează un algoritm de scădere al lor pentru a obține diferența tuturor valorilor pixelilor, la diferitele binuri. O histogramă normalizată a unei imagini este definită ca:

$$h_A(i) = \frac{n_i}{n}, i = \overline{0, 255} \quad (4.1)$$

unde  $n_i$  este numărul de pixeli cu nivel de gri  $i$  și  $n$  este numărul total de pixeli din imagine.

Rezultatul scăderii a două histograme ale imaginilor A și B este:

$$diff = \sum_i (h_A(i) - h_B(i)) \quad (4.2)$$

Pentru a cuantifica diferențele între emisferele cerebrale am folosit un algoritm de scădere a histogramelor corespunzătoare emisferelor cerebrale dreapta și stânga. Am calculat următorii indici de calitate, raportați la informațiile corespunzătoare ale emisferelor cerebrale

dreapta  $R(i,j)$  și stânga  $S(i,j)$ : eroarea medie pătrată, raportul semnal-zgomot, corelația normală încrucișată, diferența medie, conținutul structural și normalizarea erorii absolute

Studiul s-a realizat pe 40 de imagini DW-RMN provenite de la patru subiecți și pentru trei valori ale coeficientului  $b = 0, 500$  și  $1000 \text{ s/mm}^2$ , care este factorul de atenuare și ponderează difuzia apei în țesuturile cerebrale. Imaginile indicate s1 aparțin unui pacient sănătos, cele din s2 aparțin unui pacient cu hemoragii intracerebrale multiple în lobul temporal stâng, s3 aparțin unui pacient cu creier ischemic și s4 este un pacient cu abces cerebral frontoparietal stânga.

Tabelul 4.1 afișează rezultatele cantitative ale metricilor de calitate și similitudine calculate între emisferile creierului iar pragurile acestor valori sunt prezentate în tabelul 4.2.

**Tabelul 4.1** Valorile metricilor de calitate și similitudine între emisferile stânga și dreapta ale creierului

	b=0				b=500				b=1000			
	s1	s2	s3	s4	s1	s2	s3	s4	s1	s2	s3	s4
MSE	1.451	1.731	0.770	0.462	1.609	1.2452	1.544	0.476	1.506	1.591	1.827	0.877
PSNR	6.512	5.747	9.260	11.483	6.065	7.1784	6.238	11.358	6.354	5.1125	5.515	8.700
NCC	0.371	0.239	0.210	0.280	0.386	0.2590	0.198	0.297	0.374	0.2397	0.272	0.335
AD	-4.358	16.150	-2.639	-8.046	3.907	0.564	-4.049	-5.674	0.134	14.6341	9.942	-11.413
SC	0.944	1.269	0.929	0.682	1.050	1.0117	0.926	0.737	0.999	1.2436	1.071	0.668
NMAE	1.364	1.350	1.659	1.767	1.225	1.5108	1.712	1.627	1.293	1.3553	1.441	1.649

**Tabelul 4.2.** Pragurile impuse ale metricilor de calitate

Metrici de calitate	Valori calitative
MSE	0
PSNR	higher
NCC	[-1, +1]
AD	0
SC	1
NAE	0

Datele prezentate în **Tabelul 4.1** evidențiază diferențe semnificative dintre structurile normale ale creierului și diferitele patologii, și anume:

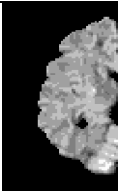
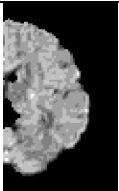
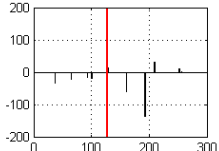
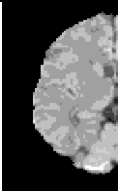
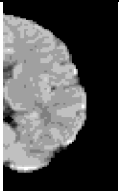
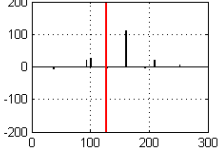
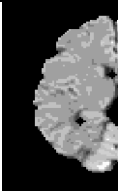
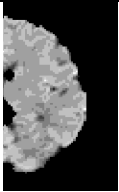
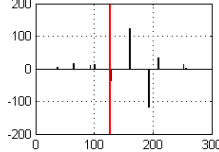
-PSNR a scăzut prin creșterea valorii  $b$ , pentru toate cazurile analizate.

#### 4.2.1 Asimetria structurală cerebrală evaluată prin analiza histogramei și pe baza metricilor de similaritate.

-Valorile mici ale NCC (aproape de zero) indică existența unor diferențe între emisferele cerebrale. Datele raportate arată diferențe între clase, dar prezintă, de asemenea, o variație intra-clasă atunci când valorile  $b$  cresc ( imaginile rezultate sunt mai luminoase).



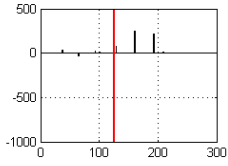


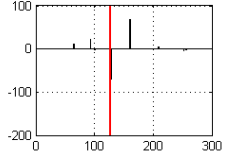


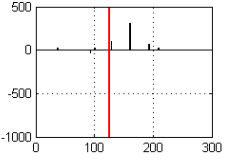
Analiza datelor din tabelul 4.3, pentru un creier sănătos, indică existența doar a unei mici diferențe între emisfera dreaptă și cea stângă. Acest rezultat arată că imaginile de la un subiect sănătos pot fi totuși degradate, într-o măsură, diferențele survenind în timpul achiziției și prelucrării. Mai mult, nu există o similitudine perfectă între emisferele cerebrale însă nu există multe variații ale intensității nivelurilor de gri relevată de histograme pentru subiectul s1. Prin urmare, diferențele histogramei (privite ca scădere a mediei intensității nivelelor de gri) pot acționa ca instrument principal în determinarea "aberațiilor" introduse de diferite boli.

**Tabelul 4.3** Emisferele stânga și dreapta și rezultatele diferenței histogramei pentru s1

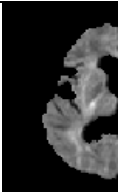
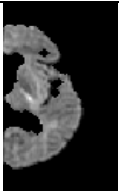
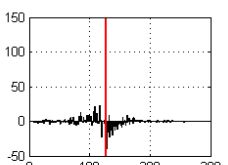

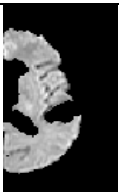
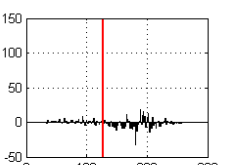
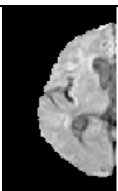
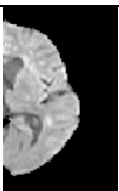
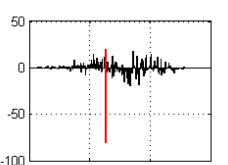
$b[s/mm^2]$	Emisfera dreaptă	Emisfera stângă	Diferența histogramei
$b=0$			
$b=500$			
$b=1000$			

Tabelele 4.4-4.6 prezintă diferențele histogramei pentru trei boli. Diferențele existente între histograme sunt măsurabile dacă diferențele absolute ale intensității nivelului de gri dintre emisfera stângă și cea dreaptă sunt mai mari decât o valoare de prag  $T = 126$ .(algoritmul Otsu.)

**Tabelul 4.4** Emisferele stânga și dreapta și rezultatele diferenței histogramelor pentru  $s_2$

$b[s/mm^2]$	Emisfera dreaptă	Emisfera stângă	Diferența histogramelor
$b=0$			
$b=500$			
$b=1000$			

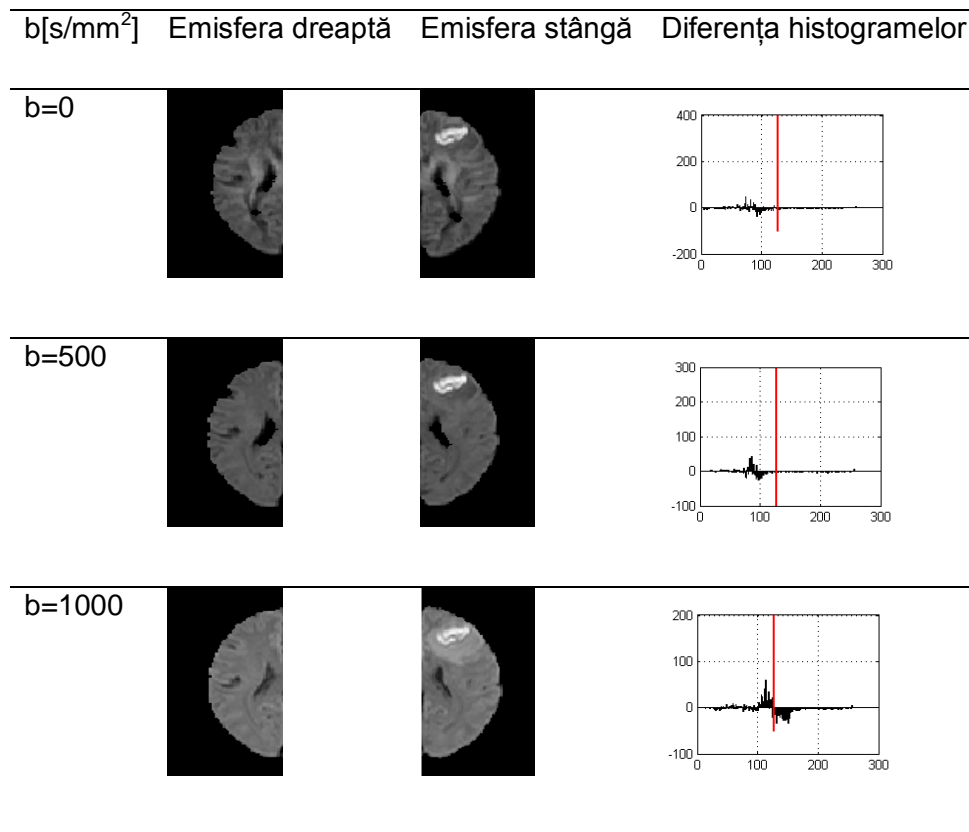
**Tabelul 4.5** Emisferele stânga și dreapta și rezultatele diferenței histogramelor pentru  $s_3$ .

$b[s/mm^2]$	Emisfera dreaptă	Emisfera stângă	Diferența histogramelor
$b=0$			
$b=500$			
$b=1000$			

#### 4.2.2 Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN folosind studii de similaritate structurală și entropia

---

**Tabelul 4.6** Emisferele stânga și dreapta și rezultatele diferenței histogramelor pentru s4.



Datele raportate în această secțiune au fost publicate în [45] L. Moraru, L. T. Dimitrievici, V. A. Moraru, Structural brain asymmetry evaluated by histogram analysis and similarity metrics, Annals Of “Dunarea De Jos” University Of Galati Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics Fascicle II, YearVIII (XXXIX), No. 1, pp 13-19, 2016.

#### 4.2.2 Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN folosind studii de similaritate structurală și entropia

Analiza distribuției pixelilor oferă o perspectivă asupra modificărilor existente la nivelul microstructurii țesutului cerebral. Scopul cercetării a fost corelarea perturbării/dezordinii pixelilor la nivel micro și microscopic cu tipul de imagine și tipul de boală. Cuantificarea gradului de dezordine în microstructurile cerebrale poate fi estimată prin analiza texturii [18].

Indicii FSIM și SSIM pot detecta modele relativ similare / nesimilare în imaginile cerebrale RMN, folosind neomogenitatea spațială și complexitatea statistică spațială a pixelilor în tonuri de gri, din imagini



#### 4.2.2.1 SSIM și FSIM

Două imagini I și J sunt caracterizate prin mărimile: medie  $\mu_I, \mu_J$ , varianță  $\sigma_I^2, \sigma_J^2$  și covarianță  $\sigma_{IJ}$ . Componentele de luminanță  $l(I, J)$ , contrast  $c(I, J)$  și similaritate structurală  $s(I, J)$  sunt definite ca [74, 75]:

$$l(I, J) = \frac{2\mu_I\mu_J + C_1}{\mu_I^2 + \mu_J^2 + C_1}, \quad c(I, J) = \frac{2\sigma_I\sigma_J + C_2}{\sigma_I^2 + \sigma_J^2 + C_2}, \quad s(I, J) = \frac{\sigma_{IJ} + C_3}{\sigma_I\sigma_J + C_3} \quad (4.3)$$

unde  $C_1, C_2$  și  $C_3$  sunt constante cu valori foarte mici folosite pentru a evita o formă nedeterminată (dacă numitorii ar fi apropiați de 0). Parametrii pozitivi  $\alpha, \beta$  și  $\gamma$  sunt utilizați pentru a regla importanța relativă a componentelor, iar SSIM este [18]:

$$SSIM(I, J) = [l(I, J)]^\alpha [c(I, J)]^\beta [s(I, J)]^\gamma \quad (4.4)$$

Pentru calculul FSIM sunt determinate PC (funcția de congruență de fază care este invariantă la variația contrastului) și G (mărimia gradientului care codifică informațiile privind contrastul) pentru ambele imagini I și J, într-o locație x. Măsurătorile de similaritate pentru congruența fazelor și mărimia gradientului sunt [19]:

$$S_{PC}(x) = \frac{2PC_I(x) \cdot PC_J(x) + \varepsilon_1}{PC_I^2(x) + PC_J^2(x) + \varepsilon_1}, \quad S_G(x) = \frac{2G_I(x) \cdot G_J(x) + \varepsilon_2}{G_I^2(x) + G_J^2(x) + \varepsilon_2} \quad (4.5)$$

Indicele FSIM este [76]:

$$FSIM = \frac{\sum_{x \in \Omega} S_L(x) \cdot PC_m(x)}{\sum_{x \in \Omega} PC_m(x)} \quad (4.6)$$

#### 4.2.2.2 Entropia

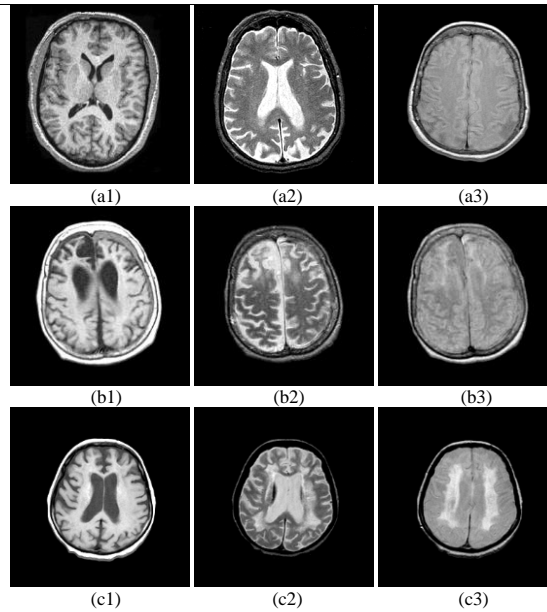
Entropia este o măsură statistică a dezordinii, utilizată pentru a caracteriza textura imaginii. Textura este o caracteristică vizuală a suprafețelor obiectelor care este supusă percepției directe a ochiului uman care poate diferenția tipurile de regiuni omogene existente într-o imagine. Entropia, ca descriptor morfologic local, caracterizează microstructurile aleatoare din componența obiectelor. Pentru o imagine 2D, compusă din N pixeli (discretizați într-o scară de la 0 la 255 de niveluri de intensitate), entropia imaginii este [19-20]:

$$H(I) = -\sum_i h_i(i) \log N/h_i(i) \quad (4.7)$$

unde  $h_i(i)$  reprezintă histograma normalizată a imaginii.

În acest studiu au fost folosite serii de imagini ale creierului ce provin de pe site-ul Harvard Medical School, descărcate gratuit. Ele conțin imagini anormale ale creierului ale unor subiecți cu următoarele afecțiuni: boala Alzheimer (Ad), boala lui Pick (Pd) și calcificarea cerebrală (CCd). Fiecare tip de imagine și boală, enumerate mai sus sunt ilustrate în Figura 4.1:

#### 4.2.2 Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN folosind studii de similaritate structurală și entropia

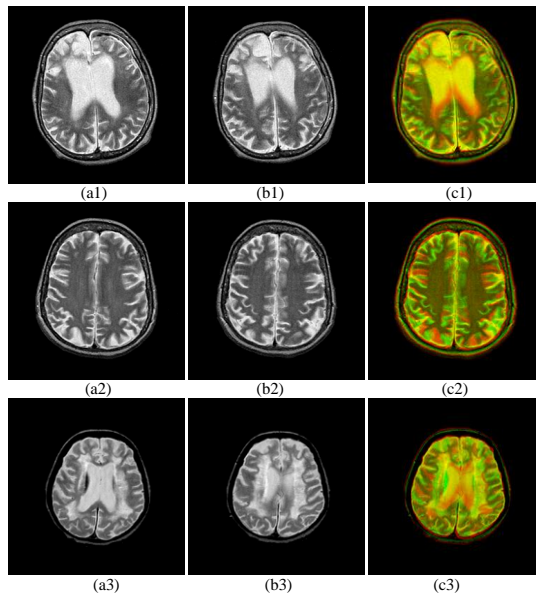


**Figura 4.1** Imaginile reprezintă: (a) boala Alzheimer; (b) boala Pick; (c) boala calcificare cerebrală. Coloane: Imagini (1) - T1w; (2) T2w; (3) PDw;

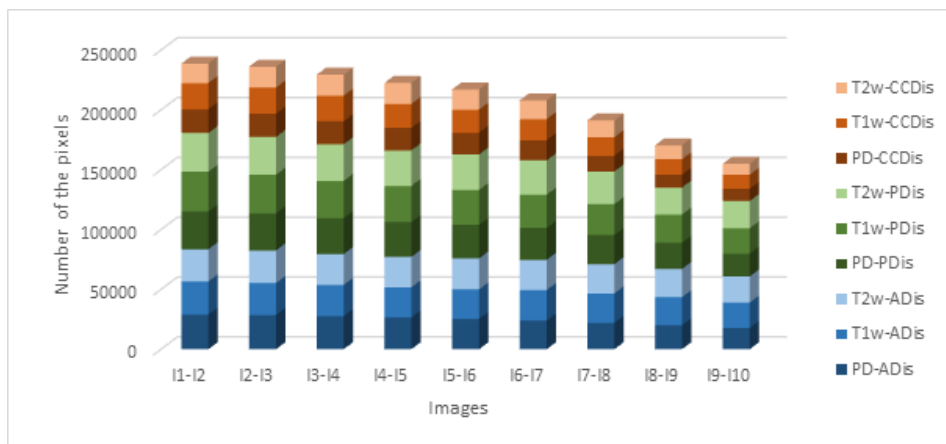
S-a utilizat sistemul de imagini color roșu, verde și albastru (RGB) pentru a verifica și evidenția diferențele existente la nivel microstructural între două imagini succesive. Totuși, pentru a reduce dimensiunea datelor și timpul de procesare, am ignorat canalul B de informații în această analiză. Prin urmare, canalele R și G sunt potrivite pentru scopul studiului nostru. Rezultatele studiului sunt furnizate într-o secvență de trei pași, după cum urmează:

(1) Sunt evidențiate în figura 4.2 diferențele dintre două imagini consecutive pentru bolile neurodegenerative alese, într-o abordare color. Figurile indicate cu (c) ilustrează diferențele existente la nivel microscopic în structurile cerebrale prin utilizarea canalelor R și G, din modelul RGB. Zonele similare apar galbene. Numărul de pixeli variază de la o imagine la alta.

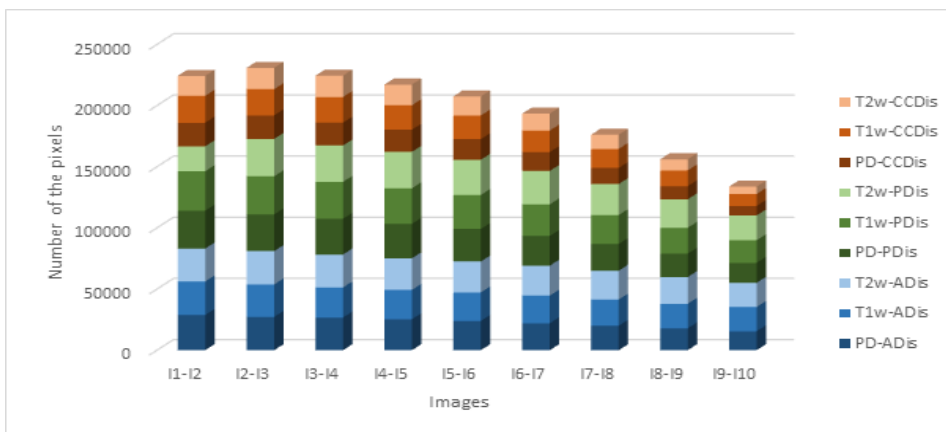
Figurile 4.3 și 4.4 prezintă variația numărului de pixeli care nu se suprapun în funcție de canalele R și G. Numărul pixelilor care nu se suprapun scade odată cu creșterea indexului perechilor de imagini. Imaginile denumite c1, c2 și c3 sunt imagini compozite RGB care arată diferențele dintre pixeli (pentru canalele roșu și verde) în figurile 4.3 și 4.4.



**Figura 4.2** Compararea culorii între două imagini consecutive T2w (prima și a doua coloană); (a) Pd; (b) Ad; (c) CCd. Zonele similare apar galbene



**Figura 4.3** Evoluția numărului de pixeli care nu se suprapun aparținând canalului R.



**Figura 4.4** Evoluția numărului de pixeli care nu se suprapun aparținând canalului G.

#### 4.2.2 Caracterizarea structurilor cerebrale din imaginile RMN folosind studii de similaritate structurală și entropia

**Tabelul 4.7** Valorile medii ale entropiei pentru bolile neurodegenerative studiate

	Boala Alzheimer	Calcificarea cerebrală	Boala Pick
PDw	3.928 ( $\pm 0.490$ )	3.840 ( $\pm 0.495$ )	3.534 ( $\pm 0.481$ )
T1w	3.181 ( $\pm 0.507$ )	3.411 ( $\pm 0.492$ )	3.031 ( $\pm 0.504$ )
T2w	2.399 ( $\pm 0.249$ )	3.676 ( $\pm 0.491$ )	2.294 ( $\pm 0.400$ )

(2) Sunt calculate valorile entropiei corespunzătoare stack-ului de imagini asociat fiecărei boli. Valorile medii ale rezultatelor entropiei sunt prezentate în tabelul 4.7.

(3) Se efectuează un studiu de disimilaritate din imaginile pereche succesive utilizând SSIM și FSIM. Rezultatele sunt prezentate în Figura 4.5.

În imaginea compusă prezentată în figura 4.2c, zonele galbene indică aceleași intensități în imaginile de intrare. Pixelii diferiți sunt etichetați cu roșu și verde și prezintă zonele în care intensitățile pixelilor sunt diferite. Această comparație arată că diferențele microstructurale dintre aranjamentele pixelilor albi și gri conduc la o neomogenitate compozițională mai ridicată. Pentru fiecare tip de imagine și boală neurodegenerativă, s-a stabilit numărul de pixeli care nu se suprapun, atât pentru canalele R, cât și G (vezi figurile 4.3 și 4.4). Numărul de pixeli care nu se suprapun (cuantificat de regiunea microscopică în care există diferențe structurale) indică o tendință clară, și anume că acesta scade odată cu creșterea indexului perechilor de imagini.

Cea mai mică zonă este ocupată de pixelii aparținând canalului R în cazul T2w-Pd iar cea mai mare zonă este ocupată de pixelii aparținând canalului G pentru T2w-CCd. Putem concluziona preliminar că morfologia microstructurală este heterogenă. În cazul imaginilor T1w, gradul de disimilaritate este cel mai mic, deoarece diferențele de contrast local între materia cenușie și cea albă nu sunt importante. Pentru imaginile T2w, contrastul local crește pentru zona lichidului cefalorahidian și, în consecință, valorile SSIM cresc. SSIM are valori în intervalul [0,85; 0,93] pentru CCd [0,66; 0,89] pentru Ad și [0,69; 0,87] pentru Pd, respectiv.

FSIM confirmă, de asemenea, disensiunile existente în secvența din stack-ul de imagini (figura 4.5 coloana din dreapta). În general, FSIM prezintă aceeași evoluție ca SSIM iar cazurile când valorile FSIM se suprapun cu valorile SSIM sunt puține. Pentru imaginile T1w și T2w, FSIM are valori cuprinse între [0,68; 0,82] pentru CCd, [0,57; 0,74] pentru Ad și [0,54; 0,75] pentru Pd, respectiv. Valorile coloanei SSIM (coloana din stânga) pentru imaginile PDw sunt mai mari decât cele ale imaginilor T1w și T2w pentru toate bolile. De asemenea, gradul diferențierii crește pentru ultimele perechi de imagini din stivă.

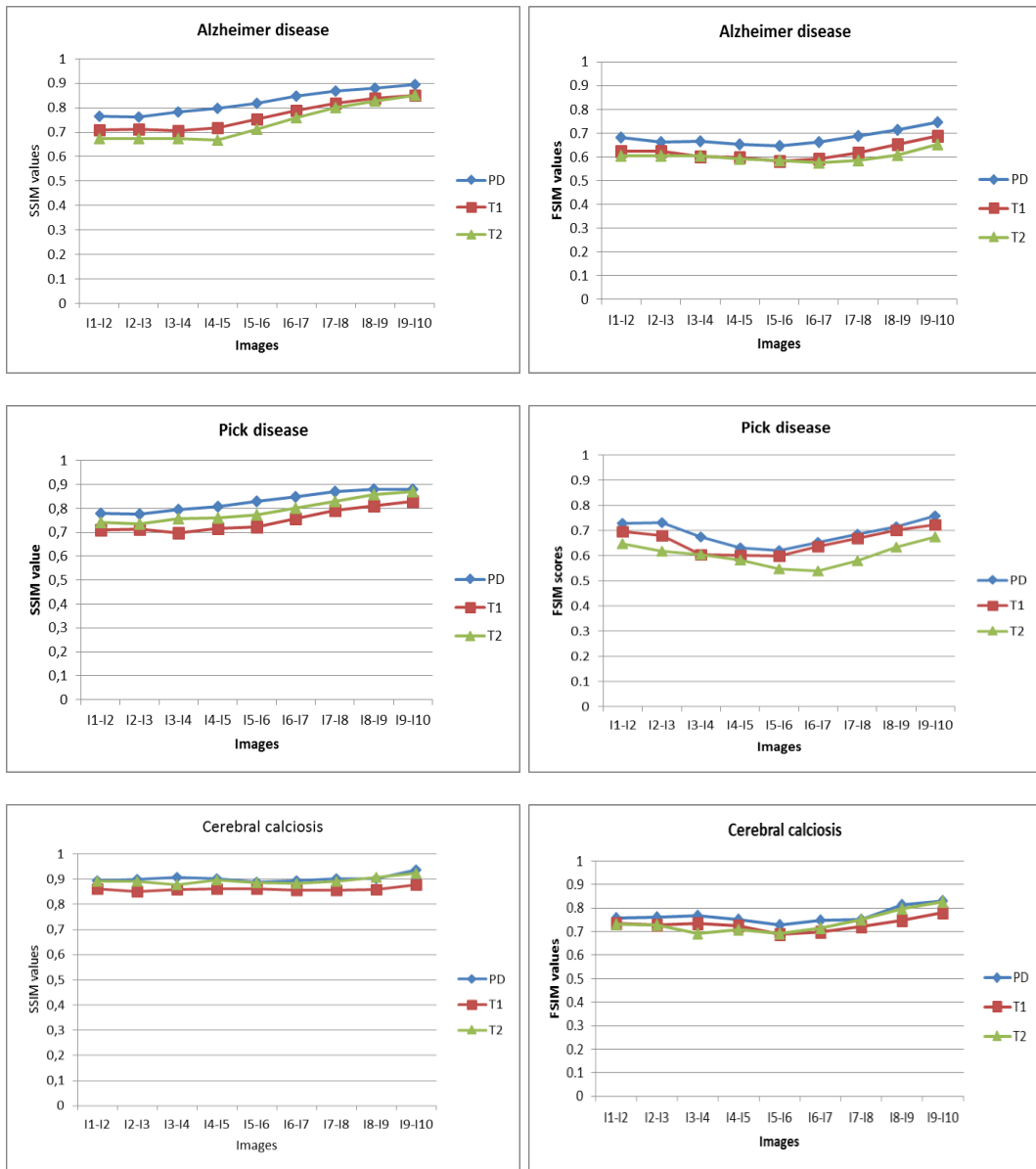


Figura 4.5 Evoluția valorilor SSIM și FSIM asociate pentru Ad, Pd și CCd.

SSIM - coloana din stânga; FSIM coloana din dreapta.

Entropia, ca măsură a gradului de dezordine, este strâns legată de distribuția nivelelor de gri iar estimarea sa se bazează pe distribuția probabilităților intensităților pixelilor și pe similitudinea spațială locală a intensităților pixelilor din rețele. Valorile entropiei mai mari pentru imaginile PDw (tabelul 4.7) exprimă faptul că această boală introduce un grad de dezorganizare al pixelilor mai mare la nivel microscopic. De asemenea, entropia oferă informații despre modul în care este sau nu o clasă omogenă, deoarece tinde la zero atunci când toți pixelii aparțin aceleiași clase, adică au același nivel de gri. În acest caz, boala lui Pick prezintă structura cea mai omogenă, iar boala de calcificare cerebrală are o microstructură eterogenă

### 4.2.3 Metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile neurologice degenerative

#### 4.2.3 Metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile neurologice degenerative

În acest studiu se reduce aria investigată de la suprafața întregului creier la trei lobi mari (frontal, temporal și parietal), pe baza informațiilor furnizate de atlasul eAnatomy [22]. S-a folosit o bază de date conținând 105 imagini cerebrale 2D RMN, în secvențele T2w și PDw, alcătuite din 28 de imagini ale pacienților sănătoși (în grupul de control) și 77 de imagini ale pacienților cu diferite maladii (29 pacienți Ad, 24 pacienți cu Pd și 24 pacienți cu CCd).

Calcificarea cerebrală (CCd) se caracterizează prin depuneri anormale de calciu în anumite zone ale creierului, (cum ar fi lobul frontal FL, temporal TL și parietal PL) și poate include simptome clinice similare cu Ad și Pd. Spre deosebire de Ad și Pd, CCd nu manifestă atrofie, ci induce modificarea intensității semnalului. Astfel, în modelul propus, imaginile specifice patologiei calcificarea cerebrală au fost utilizate ca imagini etalon. Pentru analiza statistică, baza de date a fost organizată în următoarele clase: pacienți sănătoși (H), Alzheimer (Ad), Pick (Pd) și calcifiere cerebrală (CCd).

##### 4.2.3.1 Filtrul non-local means (NLM)

Deoarece imaginile medicale sunt afectate uzual de zgomotul Rician, pentru reducerea acestuia s-a folosit filtrul non-local means (NLM) care folosește un algoritm de procesare ce calculează media ponderată a tuturor pixelilor din imagine și ponderează doar acei pixeli care au intensitatea nivelor de gri mai mare decât media calculată.

##### 4.2.3.2 Matricea de co-ocurență

Matricea de co-ocurență (CM) se bazează pe probabilitatea de apariție a perechilor de pixeli ce aparțin aceluiași nivel de gri [23].

##### 4.2.3.3 Wavelet-ul Morlet

Wavelet-ul Morlet (WM) aparține clasei de wavelet-uri direcționale și se utilizează pentru testarea existenței anizotropiei, deoarece poate sesiza schimbările neuniforme din textura imaginilor [24].

##### 4.2.3.4 Operatorii hessieni

Considerând o imagine  $I$ , se poate defini matricea hessiană pentru orice pixel de coordonate  $(x,y)$  astfel[27]:

$$H(I(x, y)) = \begin{bmatrix} I_{xx} = \frac{\partial^2 I(x, y)}{\partial x^2} & I_{xy} = \frac{\partial^2 I(x, y)}{\partial x \partial y} \\ I_{yx} = \frac{\partial^2 I(x, y)}{\partial y \partial x} & I_{yy} = \frac{\partial^2 I(x, y)}{\partial y^2} \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

##### 4.2.3.5 Analize statistice

Modelul textural propus se bazează pe următorii pași:

**Start**

**Eliminați** zgomotului Rician folosind filtrul NLM;

**Eliminați** calota craniană utilizând metoda măștii iraționale pentru segmentare;

**Evaluati** performanța metodei de eliminare a calotei craniene cu ajutorul coeficientului Dice;

**Analizați** anizotropia texturii folosind MC (matricea de coocurență) și WM (waveletul Morlet);

**Calculați** TA (anizotropia texturală) din creierul întreg (WB) și din lobi majori (frontal FL, parietal PL și temporal TL);

**Evaluati** semnificația statistică a valorilor TA pentru clasele analizate la o localizare specificată;

**Utilizați** t-testul pentru eșantioane pereche pentru a determina dacă media diferențelor de anizotropie a texturii este semnificativă din punct de vedere statistic;

**Calculați** coeficientul de corelație Pearson pentru efectul TA și starea clinică prin aplicarea analizei de corelație;

**Obțineți** modelul de ieșire care conține numai acele clase semnificative care au capacitatea de a reduce zona de analiză de pe întreaga suprafață a creierului până la lobi majori;

**Calculați** indicele de consistență pentru a rezuma relevanța analizei anizotropiei texturii pentru toate clasele analizate, toate tipurile de imagini și toate zonele analizate;

**Evaluati** metoda propusă prin evaluarea imparțială a modelului;

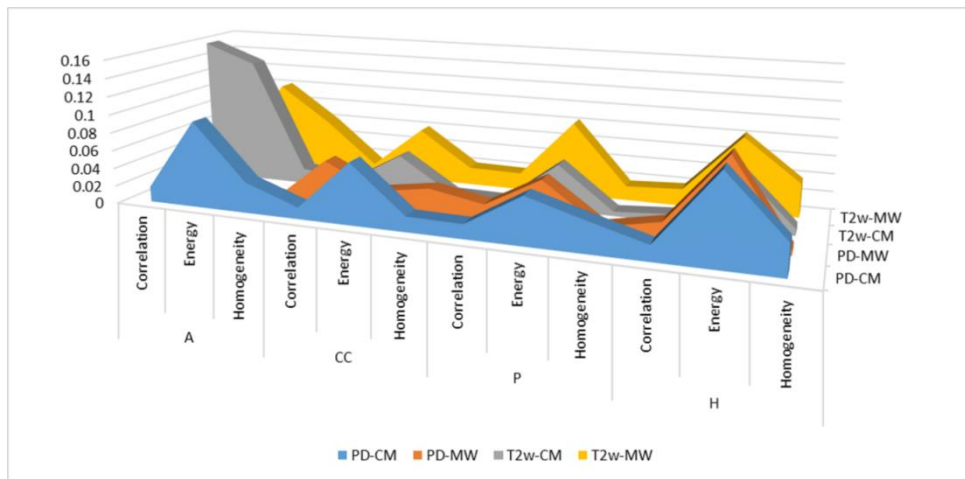
**End.**

Figura 4.6 prezintă intervalul de valori pentru aceste caracteristici, pentru fiecare tip de imagine și fiecare boală. Informațiile privind anizotropia texturală furnizate de matricea de ocurență, CM sunt completate de cele furnizate de waveletul Morlet, MW pe baza variației direcțiilor pentru toate perechile de pixeli din CM și pentru o orientare aleasă de MW.

Datele pentru caracteristicile de omogenitate, corelație și energie indică clar faptul că textura imaginilor cerebrale are un caracter anizotrop. Prin compararea intervalului variației TA pentru fiecare caracteristică, se obține o variație mai mare a tipului de imagine și a patologiei pentru imaginile T2w decât pentru imaginile PDw. În plus, există o diferență majoră în TA asociată cu zona investigată.

Pentru clasa Ad (Alzheimer), rezultatele globale privind energia și corelația indică faptul că textura este puternic neomogenă și conține diferite discontinuități, cum ar fi muchiile. Aceste atribute direcționale ale CM sugerează că anizotropia ar putea fi un marker al atrofiei cerebrale crescute și al progresiei bolii.

#### 4.2.3 Metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile neurologice degenerative



**Figura 4.6** Intervalul de variație al corelației, energiei și omogenității utilizând CM și MW pentru imagini PDw și T2w.

. Conform datelor din tabelul 4.8, se stabilește că în cazul analizei pentru WB și TL anizotropia are valori mai mari (corespunzând unei texturi mai puțin ordonate) decât în cazul FL și PL. După cum este ilustrat, nu toate variabilele sunt semnificative din punct de vedere statistic în modelul propus. Dintre perechile de corelații bivariante, se stabilește că CCd și Pd au o corelație foarte puternică.

**Tabelul 4.8** Corelațiile intensităților pe baza analizei multivariate a anizotropiei pentru clase de boli și regiuni de interes.

WB		FL		TL		PL	
PDw	T2w	PDw	T2w	PDw	T2w	PDw	T2w
H-A	H-A	H-A	<b>H-A**</b>	H-A	H-A	H-A	H-A
H-P	H-P	<b>H-P**</b>	H-P	H-P*	H-P	H-P	H-P*
<b>H-CC**</b>	<b>H-CC*</b>	H-CC	H-CC*	H-CC	H-CC	H-CC	H-CC
A-P	A-P	A-P	A-P	A-P	A-P	<b>A-P**</b>	A-P
<b>A-CC**</b>	A-CC	A-CC	<b>A-CC**</b>	A-CC*	A-CC	A-CC	<b>A-CC**</b>
<b>P-CC**</b>	<b>P-CC**</b>	P-CC	P-CC	P-CC	<b>P-CC**</b>	P-CC	P-CC

\* Corelație puternică și VIF<5

\*\* Corelație foarte puternică și VIF>5 (nu sunt utilizate în metoda propusă)

Valorile medii ale anizotropiei și deviațiile lor standard sunt ilustrate în tabelul 4.9

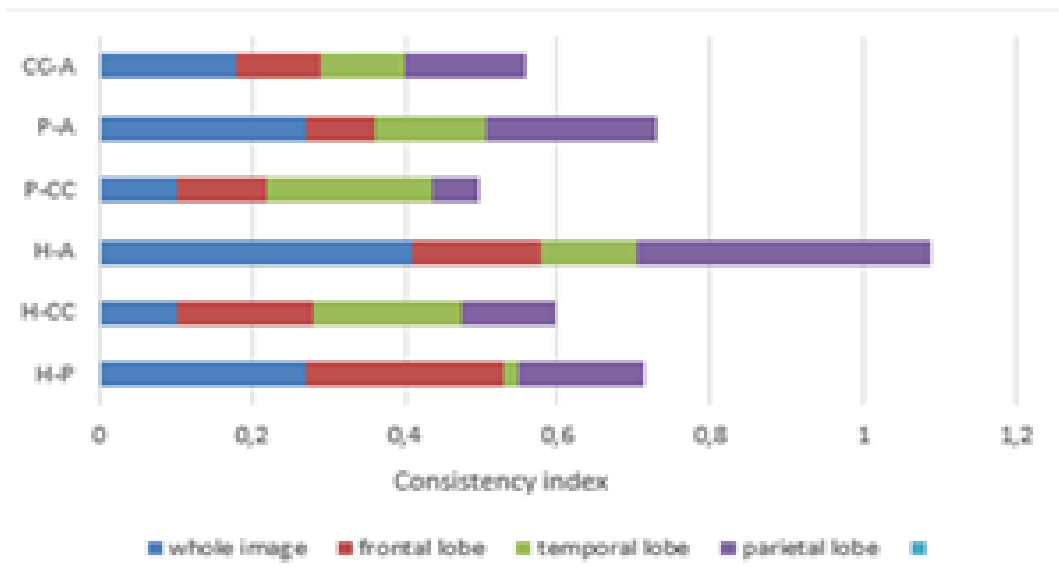


**Tabelul 4.9** Valorile medii ale anizotropiei ( $\pm$  deviațiile lor standard) pentru fiecare tip de imagine și zonă investigată.

Clase de boli	Tipul de imagine	Zona investigată			
		WB	FL	TL	PL
Ad	PDw	0,453( $\pm$ 0,190)	0,159( $\pm$ 0,089)	0,505( $\pm$ 0,168)	0,316( $\pm$ 0,157)
	T2w	0,178( $\pm$ 0,195)	0,174( $\pm$ 0,084)	0,380( $\pm$ 0,155)	0,280( $\pm$ 0,149)
CCd	PDw	0,407( $\pm$ 0,177)	0,261( $\pm$ 0,170)	0,550( $\pm$ 0,209)	0,226( $\pm$ 0,127)
	T2w	0,216 ( $\pm$ 0,097)	0,258 ( $\pm$ 0,170)	0,445( $\pm$ 0,098)	0,188( $\pm$ 0,099)
Pd	PDw	0,372( $\pm$ 0,116)	0,230( $\pm$ 0,109)	0,503( $\pm$ 0,127)	0,191( $\pm$ 0,089)
	T2w	0,167 $\pm$ (0,089)	0,118( $\pm$ 0,043)	0,408( $\pm$ 0,106)	0,160( $\pm$ 0,053)
H	PDw	0,054( $\pm$ 0,026)	0,175 ( $\pm$ 0,031)	0,525( $\pm$ 0,134)	0,118( $\pm$ 0,051)
	T2w	0,055( $\pm$ 0,026)	0,139( $\pm$ 0,065)	0,415( $\pm$ 0,106)	0,180( $\pm$ 0,072)

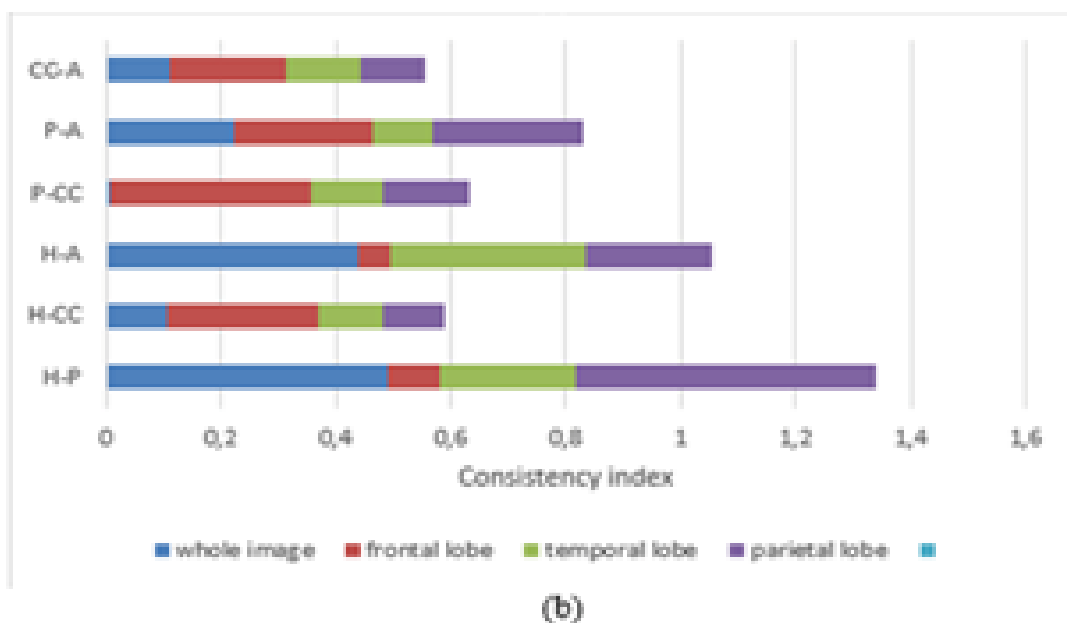
În cea de-a doua etapă a procesului de decizie, precizia selecției a fost estimată utilizând indicele de consistență (figura 4.7). Aceasta demonstrează relevanța variabilelor selectate de modelul propus.

Performanța predictivă a anizotropiei ca predictor pentru bolile neurodegenerative la nivelul celor trei lobi principali este evaluată prin AUC între clasele de boală și regiunile de interes bazate pe anizotropie, așa cum este prezentat în Tabelul 4.9.



(a)

#### 4.2.3 Metode de investigare a anizotropiei texturale în bolile neurologice degenerative



**Figura 4.7** Indicele de consistență pentru: (a) imagini PDw, (b) imagini T2w;

Tabelul 4.10 demonstrează că setul de date de test (sau de antrenament) furnizează valori mai ridicate ale AUC, în timp ce setul de date pentru validare a furnizat valori AUC mai mici. Bolile Ad și Pd au cele mai mari valori AUC dintre clasele testate. Etapa de pregătire este condiția prealabilă pentru orice decizie de efectuare a unui test de clasificare între clasele de boli sau pentru a discrimina starea reală a pacienților.

**Tabelul 4.10** AUC Aria sub curba ROC (valorile scrise pe fundal gri indică cazul unde anizotropia este neutilizabilă pentru distingerea claselor)

Maladii	WB		FL		TL		PL	
	PDw	T2w	PDw	T2w	PDw	T2w	PDw	T2w
<b>Ad</b> antrenament	0.852 <sup>b)</sup>	0.859 <sup>b)</sup>	0.874 <sup>b)</sup>	0.911 <sup>a)</sup>	0.890 <sup>b)</sup>	0.812 <sup>b)</sup>	0.606 <sup>d)</sup>	0.909 <sup>a)</sup>
<b>Ad</b> validare	0.802 <sup>b)</sup>	0.810 <sup>b)</sup>	0.813 <sup>b)</sup>	0.877 <sup>b)</sup>	0.853 <sup>b)</sup>	0.780 <sup>c)</sup>	0.585 <sup>f)</sup>	0.883 <sup>b)</sup>
<b>Pd</b> antrenament	0.598 <sup>f)</sup>	0.482 <sup>f)</sup>	0.880 <sup>b)</sup>	0.608 <sup>d)</sup>	0.753 <sup>c)</sup>	0.866 <sup>b)</sup>	0.727 <sup>c)</sup>	0.784 <sup>c)</sup>
<b>Pd</b> validare	0.537 <sup>f)</sup>	0.457 <sup>f)</sup>	0.833 <sup>b)</sup>	0.563 <sup>f)</sup>	0.707 <sup>c)</sup>	0.822 <sup>b)</sup>	0.690 <sup>d)</sup>	0.733 <sup>c)</sup>
<b>CCd</b> antrenament	0.245 <sup>f)</sup>	0.222 <sup>f)</sup>	0.176 <sup>f)</sup>	0.329 <sup>f)</sup>	0.204 <sup>f)</sup>	0.198 <sup>f)</sup>	0.346 <sup>f)</sup>	0.377 <sup>f)</sup>
<b>CCd</b> validare	0.223 <sup>f)</sup>	0.205 <sup>f)</sup>	0.153 <sup>f)</sup>	0.313 <sup>f)</sup>	0.190 <sup>f)</sup>	0.183 <sup>f)</sup>	0.328 <sup>f)</sup>	0.357 <sup>f)</sup>
<b>H</b> antrenament	0.786 <sup>c)</sup>	0.79 <sup>c)</sup>	0.873 <sup>b)</sup>	0.804 <sup>b)</sup>	0.744 <sup>c)</sup>	0.688 <sup>d)</sup>	0.940 <sup>a)</sup>	0.785 <sup>c)</sup>
<b>H</b> validare	0.737 <sup>c)</sup>	0.745 <sup>c)</sup>	0.817 <sup>b)</sup>	0.747 <sup>c)</sup>	0.697 <sup>d)</sup>	0.650 <sup>d)</sup>	0.890 <sup>b)</sup>	0.730 <sup>c)</sup>

a) 0.90-1 = excelentă, b) 0.80-0.90 = foarte bună c) 0.70-0.80 = bună, d) 0.60-0.70 = rezonabilă, f) 0-0.60 = slabă.

Tabelul 4.11 rezumă valorile de sensibilitate și specificitate calculate din valorile de cut-off ale ROC. Sensibilitatea este proporția pacienților cu o boală diagnostică a creierului care sunt identificați corect prin anizotropie. Specificitatea se referă la capacitatea anizotropiei texturale de a identifica în mod corect negativ printre acei pacienți fără boală. Conform recomandărilor din [29], este necesară o sensibilitate mai mare de 80% pentru detectarea bolii vizate. Valorile approximate (cut-off) au fost selectate pentru intervalul de sensibilitate de importanță clinică (adică între 90 și 100%).

**Tabel 4.11 Sensibilitatea și specificitatea modelului propus ( 95 % nivel de încredere)**

Maladii	FL		TL		PL	
	PDw	T2w	PDw	T2w	PDw	T2w
Ad	(0,91; 0,80)	(0,90; 0,82)	(0,90; 0,82)	(0,91; 0,67)	(0,84; 0,67)	(0,89; 0,87)
Pd	(0,93; 0,81)	(0,81; <b>0,37</b> )	(0,86; 0,69)	(0,88; 0,71)	(0,84; 0,67)	(0,80; 0,79)
H	(0,92; 0,82)	(0,91; 0,79)	(0,94; 0,86)	(0,90; 0,73)	(0,88; 0,79)	(0,91; 0,81)

Boala Alzheimer prezintă cea mai mare sensibilitate (90%) pentru FL și TL și pentru ambele tipuri de imagini. De asemenea, imaginile PDw și T2w au aproape aceeași sensibilitate. Boala lui Pick are sensibilitate de la 80 la 90%. Specificitatea este mai mare pentru boala Alzheimer. Acest lucru indică faptul că modelul propus este raportat corect (80% dintre pacienții fără boală Alzheimer, atunci când sunt abordați FL și TL). În cazul bolii Pick (Pd), pentru FL / T2w, valorile inferioare ale specificității indică faptul că 37% dintre pacienții fără boală Pd sunt detectați incorect pozitiv și capacitatea de identificare a acestei boli este compromisă. Această instanță a fost deja eliminată din modelul propus. În general, specificitatea a variat între 0,69 și 0,81 în același interval de sensibilitate. Acest interval permite să se estimeze corect modul în care pacienții fără boală pot fi excluși.

Principala provocare în modelul propus a fost minimizarea zonei analizate a creierului, în timp ce încă se atinge o rată de clasificare ridicată. Este un merit al modelului propus de a distinge statistic între bolile Alzheimer și Pick atunci când, în esență, au fost necesare aceleași tipuri de date imagistice pentru a dezvolta acest model.

Am publicat datele raportate în această studiu în [30] L. Moraru, S. Moldovanu, L. T. Dimitrievici, N. Dey, A. S. Ashour, Texture Anisotropy technique in Brain Degenerative Diseases, *Neural Computing and Applications*, Volume 30, Issue 5, pp1667-1677, DOI: 10.1007/s00521-016-2777-7, september 2018.

#### 4.2.4 Modelul mixturii gaussiene pentru caracterizarea texturii imaginilor DTI cerebrale

Un model probabilistic bazat pe distribuția Gaussiană descrie prezența subpopulațiilor / subclaselor într-o populație sau clasă generală fără a necesita identificarea subclaselor de interes (date observaționale)

##### 4.2.4.1 Metodologie

##### 4.2.4.2 Algoritmul GMM pentru m componente

GMM se bazează pe ipoteza că, deși fiecare amestec finit are distribuții de probabilități similare pentru fiecare clasă analizată, în interiorul clasei există distribuții de densități de probabilitate multivariate diferite și diferiți parametri [32].

##### 4.2.4.3 Algoritmul k-means pentru clusterizare

Algoritmul k-means este utilizat pentru a evalua gruparea datelor, pentru numărul selectat de componente ( $m = 3$ ) [33]. Fiecare componentă de amestec este asociată cu un grup pe baza parametrilor statistici identici. Datele rezultate din GMM sunt clustere cu centroizi plasați centrat.

##### 4.2.4.4 Distanța ponderată Euclidiană și corelația multiplă

Pentru a valida capacitatea clasificării mixturilor generate de GMM, în scopul diferențierii între subiecții prin analiza pe emisfere cerebrale, a fost utilizată distanța euclidiană ponderată ( $wd$ ) între doi vectori  $j$ -dimensionali [34]:

$$wd_{H-IS}^j = \sqrt{\sum_j \left( \frac{w_{ij}^H}{s_j^H} - \frac{w_{ij}^{IS}}{s_j^{IS}} \right)^2} \quad \text{și} \quad wd_{H-HA}^j = \sqrt{\sum_j \left( \frac{w_{ij}^H}{s_j^H} - \frac{w_{ij}^{HA}}{s_j^{HA}} \right)^2} \quad (4.15)$$

unde  $w_{ij}$  ( $i = 1, 2, 3$  și  $j = \overline{1, n}$ ) denotă ponderile optime ale amestecului furnizate de k-means, pentru subclasele studiate și  $s_j$  este deviația standard corespunzătoare

Pentru a caracteriza gradul de asociere a intensităților nivelelor de gri și a contrastului între subiecții bolnavi și cei sănătoși, a fost efectuată o analiză asupra coeficientului de corelație multiplă inter-emisfere referitor la probabilitățile de amestecare. Coeficienții de corelație multipli dintre variabilele independente HA și IS și variabila dependentă H sunt definite ca:

$$R_{H-(IS,HA)}^i = \sqrt{\frac{(r_{IS,H}^i)^2 + (r_{HA,H}^i)^2 - 2r_{IS,H}^i r_{HA,H}^i r_{IS,HA}^i}{1 - (r_{IS,HA}^i)^2}} \quad (4.16)$$

unde  $r_{IS,H}^i, r_{HA,H}^i, r_{IS,HA}^i$   $i = 1, 2, 3$  sunt covarianța dintre cele două variabile aleatoare în fiecare pereche IS și H, HA și H și IS, respectiv HA [35].

#### 4.2.4.5 Validarea clusterizării

Analiza se axează pe trei țesuturi principale ale creierului (adică, GM, WM și CSF) și se are în vedere o ipoteză *a priori* de grupare în trei clase. Scopul este de a examina dacă aceste clase reflectă structura actuală de grupare a datelor sau dacă aceste date au fost împărțite în grupuri artificiale, în contextul GMM [36]. Calitatea și validarea clusterizării sunt furnizate de indicele și graficul Silhouette [38]. Dacă se obțin clustere compacte și clar separate, țesuturile vizate sunt considerate ca fiind bine clasificate. Această metodă este utilizată, similar, pentru WM și CSF. Schema algoritmului este prezentat în figura 4.8:

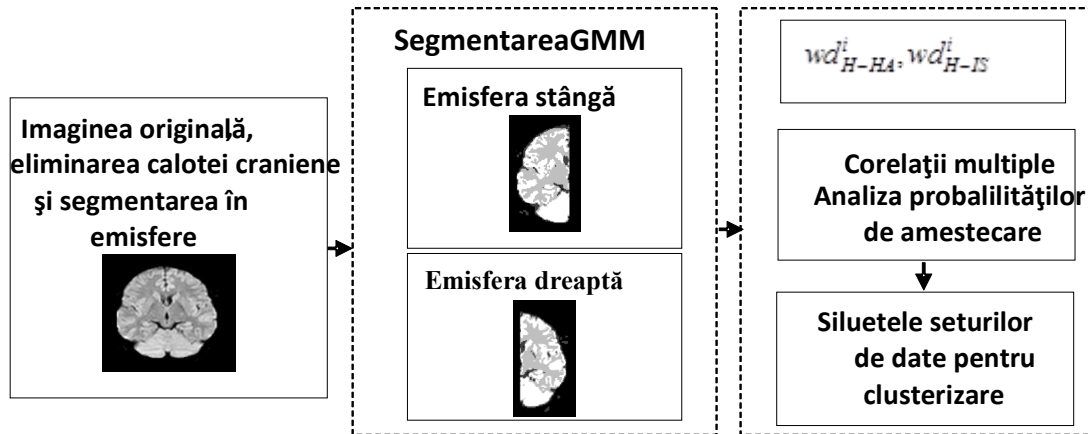


Figura 4.8 Schema algoritmului

#### 4.2.4.6 Achiziția și prelucrarea imaginilor

Trei subiecți (cuprinși în intervalul de vârstă 36-60 ani, o femeie și doi bărbați) au fost supuși scanărilor RMN. Un subiect a prezentat mai multe zone hemoragice în lobul temporal stâng (bărbat, 48 de ani), iar altul (femeie, 60 ani) un accident vascular cerebral ischemic la nivelul lobului frontal stâng, median 8 luni după accident vascular cerebral; încă un subiect a fost un pacient sănătos (bărbat, 36 de ani).

Cu titlu de exemplu, o imagine DTI ( $b = 500 \text{ s} / \text{mm}^2$ ) a unui subiect sănătos și rezultatele clasificării GMM și segmentării în cele două emisfere sunt prezentate în figura 4.9.

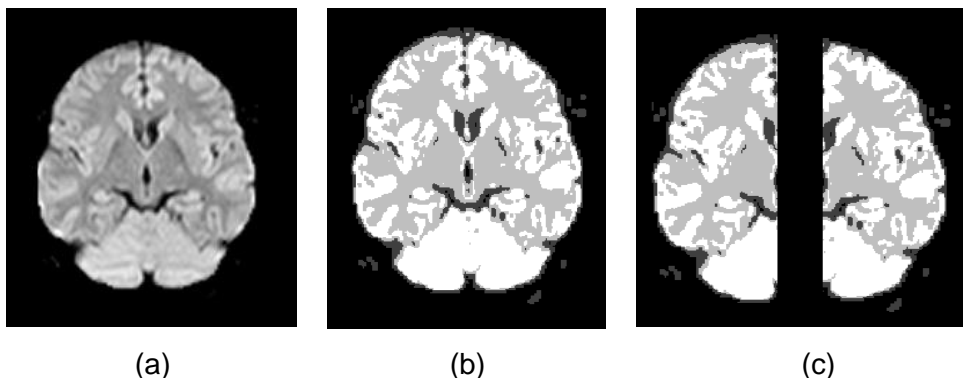


Figura 4.9 Imagine cerebrală DTI a unui pacient sănătos pentru  $b= 500 \text{ s/mm}^2$ .

(a) segmentarea pentru eliminarea calotei craniene; (b) rezultatul clasificării GMM; (c) segmentarea emisferelor cerebrale.

#### 4.2.4 Modelul mixturii gaussiene pentru caracterizarea texturii imaginilor DTI cerebrale

Valorile estimate ale ponderilor determinate cu ajutorul GMM, pentru întregul grup de control (H) și pentru fiecare grup afectat (IS și HA), sunt prezentate în tabelul 4.12 (pentru emisfera stângă) și în tabelul 4.13 (pentru emisfera dreaptă). Acestea prezintă detalii privind diferența dintre ponderile medii sau probabilitățile de amestecare dintre emisferile stânga și dreapta pentru fiecare subiect și pentru întreaga gamă de valori a gradientului de difuzie.

**Tabel 4.12** Ponderile medii ale mixturilor determinate folosind GMM pentru emisfera stângă, cu și fără gradient de difuzie. Datele sunt calculate pentru trei probabilități de amestecare

( $w_1$  pentru GM,  $w_2$  pentru WM și  $w_3$  pentru CSF) și pentru trei subiecți H, HA și IS.

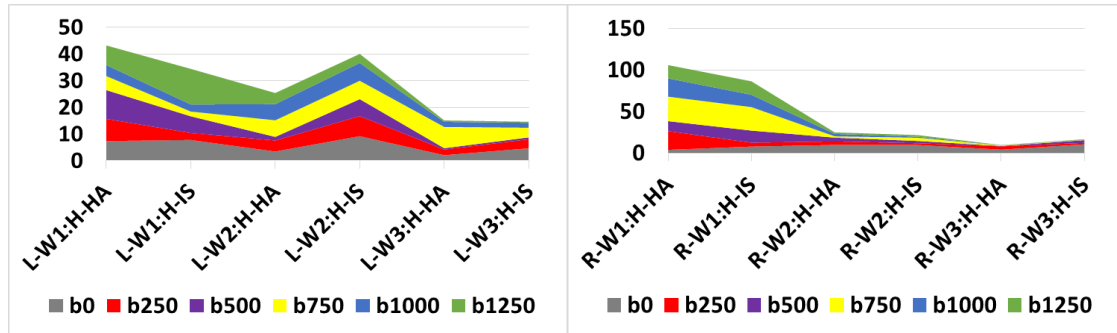
	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^{IS}$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^{IS}$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^{IS}$
b0	0.30±0.012	0.26 ±0.008	0.22±0.014	0.55±0.049	0.58±0.048	0.55±0.064	0.14±0.045	0.15±0.045	0.17±0.061
b250	0.32±0.021	0.30±0.017	0.29±0.020	0.52±0.046	0.52±0.051	0.54±0.059	0.14±0.051	0.15±0.051	0.15±0.047
b500	0.32±0.027	0.30±0.020	0.29±0.021	0.52±0.056	0.54±0.057	0.55±0.048	0.14±0.045	0.15±0.047	0.15±0.051
b750	0.33±0.023	0.29±0.023	0.29±0.021	0.54±0.015	0.55±0.052	0.56±0.053	0.13±0.007	0.15±0.042	0.15±0.041
b1000	0.32±0.021	0.29±0.020	0.29±0.019	0.52±0.048	0.55±0.053	0.55±0.058	0.14±0.050	0.15±0.052	0.15±0.048
b1250	0.33±0.025	0.28±0.018	0.28±0.016	0.55±0.059	0.55±0.055	0.55±0.056	0.14±0.044	0.15±0.050	0.15±0.049

**Tabel 4.13** Ponderile medii ale mixturilor determinate folosind GMM pentru emisfera dreaptă, cu și fără gradient de difuzie. Datele sunt calculate pentru trei probabilități de amestecare

( $w_1$  pentru GM,  $w_2$  pentru WM și  $w_3$  pentru CSF) și pentru trei subiecți H, HA și IS.

	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_1 \rangle \pm s_j^{IS}$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_2 \rangle \pm s_j^{IS}$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^H$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^{HA}$	$\langle w_3 \rangle \pm s_j^{IS}$
b0	0.32±0.016	0.33±0.018	0.28±0.013	0.54±0.041	0.53±0.050	0.57±0.039	0.12±0.032	0.13±0.041	0.14±0.048
b250	0.34±0.022	0.33±0.041	0.30±0.021	0.51±0.053	0.53±0.051	0.53±0.059	0.14±0.045	0.13±0.044	0.15±0.047
b500	0.34±0.022	0.34±0.029	0.30±0.028	0.50±0.050	0.51±0.059	0.52±0.055	0.14±0.045	0.14±0.044	0.15±0.050
b750	0.35±0.016	0.34±0.029	0.28±0.023	0.52±0.007	0.48±0.042	0.52±0.041	0.13±0.039	0.13±0.039	0.16±0.043
b1000	0.33±0.018	0.33±0.029	0.30±0.029	0.51±0.054	0.51±0.060	0.53±0.055	0.14±0.044	0.14±0.045	0.15±0.047
b1250	0.34±0.019	0.33±0.026	0.30±0.023	0.54±0.053	0.51±0.057	0.51±0.061	0.14±0.044	0.14±0.045	0.15±0.046

Pentru două cazuri (zone multiple de hemoragie în lobul temporal stâng (HA) și accident vascular cerebral ischemic în lobul frontal stâng (IS)), sunt sesizate diferențe vizibile în probabilitățile de amestecare.



**Figura 4.10** Distanțele euclidiene medii ponderate pentru perechi de distribuții ale probabilității mixturii furnizate de GMM. Estimarea este efectuată pentru toți gradientii de difuzie și pentru fiecare emisferă a creierului. L semnifică emisfera stângă și R cea dreaptă.

Figura 4.10 indică faptul că abordarea propusă prezintă capacitatea de a evidenția, pe baza ponderilor determinate, diferențele dintre țesuturile cerebrale ale emisferei dreapta și stângă, pentru fiecare nivel de ponderare a difuziei și categorie de subiect.

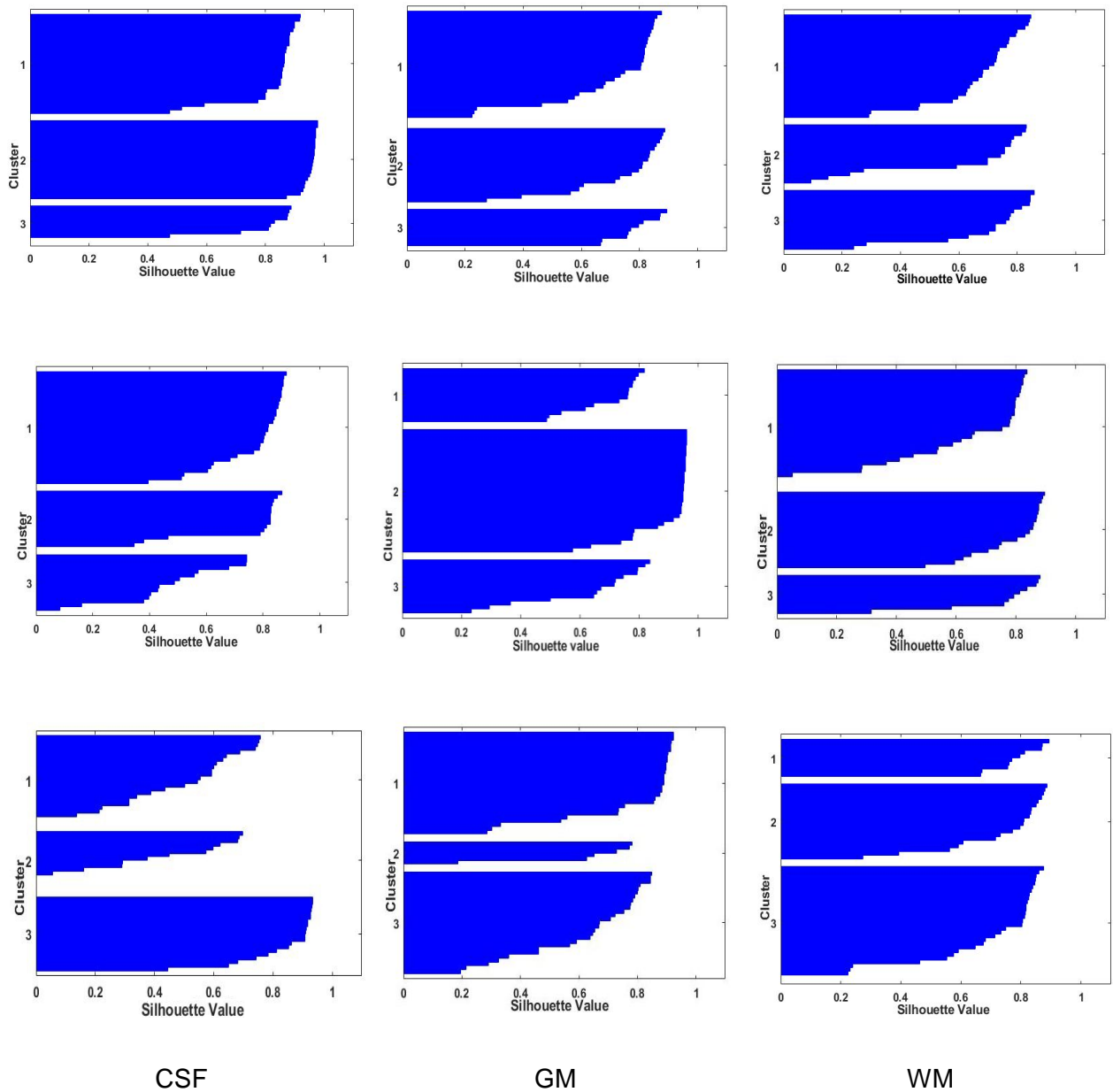
Lățimea medie a siluetei (sau a clusterului) este de aproximativ 0,9, adică 90% din grupurile selectate sunt considerate ca fiind generate pentru un număr optim de clustere (tabelul 4.14). Selecția *a priori* a celor trei țesuturi principale ale creierului, sau "determinarea naturală", este astfel validată. Grosimea siluetei grupului 2 (subiectul HA) nu este accentuată pentru CSF și GM, în emisfera stângă. Această siluetă îngustă este interpretată ca o dispersie a datelor din interiorul grupului și indicând astfel o separare ușor neadecvată a clusterului.

**Tabel 4.14** Lățimea medie a siluetei pentru evaluarea valabilității grupării

Clasa	Creierul întreg	Emisfera stângă	Emisfera dreaptă
H	0.9176	0.935	0.9284
HA	0.9829	0.9774	0.9326
IS	0.9989	0.8578	0.9296

Graficele silhouette rezultate pentru întreg creierul și emisferele stânga și dreapta sunt afișate în figura 4.11.

#### 4.2.4 Modelul mixturii gaussiene pentru caracterizarea texturii imaginilor DTI cerebrale



**Figura 4.11** Graficele Silhouette pentru trei cluster (1 pentru H, 2 pentru HA și 3 pentru IS)

Linia 1: creierul întreg; Linia 2: emisfera dreaptă; Linia 3: emisfera stângă;

Rezultatele analizei de corelație, pentru fiecare pereche de clase, sunt prezentate în tabelul 4.15. Rezultatele indică faptul că clasele HA și IS nu sunt corelate, deoarece coeficientul de corelație este aproape de zero. Această observație conduce la următoarea ipoteză: H este variabila dependentă și HA și IS nu sunt corelate și sunt variabilele independente

**Tabel 4.15** Coeficienții de corelație și coeficienții de corelație multiplă.

	Coeficientul de corelație									Coeficientul de corelație multiplă		
	$r_{HA,H}^1$	$r_{HA,H}^2$	$r_{HA,H}^3$	$r_{IS,H}^1$	$r_{IS,H}^2$	$r_{IS,H}^3$	$r_{IS,HA}^1$	$r_{IS,HA}^2$	$r_{IS,HA}^3$	$R_{H-(IS,HA)}^1$	$R_{H-(IS,HA)}^2$	$R_{H-(IS,HA)}^3$
emisfera stângă	0.658	-0.421	0.214	0.654	0.515	-0.612	0.214	-0.031	0.295	0.528	0.429	0.545
emisfera dreaptă	0.751	-0.773	0.654	0.443	0.339	0.622	0.336	-0.214	0.345	0.714	0.699	0.564



Rezultatele din acest studiu au fost publicate în [37] Luminita Moraru, Simona Moldovanu, Lucian Traian Dimitrievici, Nilanjan Dey, Amira S. Ashour, Fuqian Shi, Simon James Fong, Salam Khang, AnjanBiswas, Gaussian mixture model for texture characterization with application to brain DTI images, Journal of Advanced Research 16 (2019) 15–23, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.01.001>

#### **4.2.6 Concluzii**

-Studiul asupra asimetriei morfologice a țesuturilor cerebrale a demonstrat aplicabilitatea metodei bazate pe "scăderea histogramelor" în diferențierea afecțiunilor cerebrale. Metoda propusă este rapidă și are o complexitate scăzută, prin urmare poate fi utilizată cu succes pentru a procesa eficient diferite imagini RMN cerebrale.

-În studiul caracterizării structurilor cerebrale din imagini RMN am prezentat posibila utilizare a funcției de corelație dintre dispunerea pixelilor la nivel macroscopic și microscopic prin utilizarea entropiei, ca descriptor local, și a indicilor de disimilaritate FSIM și SSIM, ca descriptori globali, pentru diferite boli neurodegenerative. Se constată că pentru bolile neurodegenerative studiate, distribuția cea mai dezordonată a pixelilor a fost depistată în cazul calcificării cerebrale CCd.

-Anizotropia texturală a structurilor cerebrale specifice pacienților cu boli Alzheimer și Pick și subiecților sănătoși, a fost propusă ca instrument capabil de a distinge între cele două boli. Modelul propus este extrem de sensibil deoarece zona de investigație imagistică a fost redusă de la suprafața întregului creier la lobi cerebrați principali. Clasificarea realizată a avut sensibilitatea >90% și specificitatea >80%. Dezvoltarea unui biomarker anizotrop specific și sensibil rămâne în continuare un subiect activ și în cercetările viitoare.

## Capitolul V

### Imagistica de difuzie ponderată și imagistica de difuzie tensorială

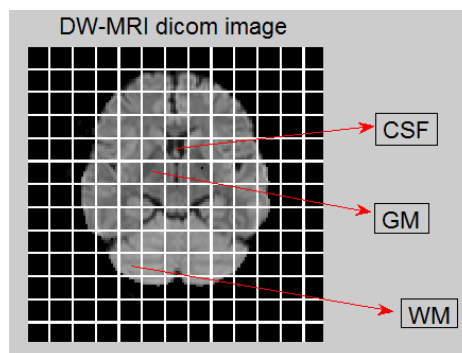
#### 5.1 Coeficientul de difuzie aparentă a apei în țesuturile cerebrale

În această studiu am analizat evoluția valorilor coeficienților de difuzie aparente (ADC) pentru trei țesuturi cerebrale principale: materia cenușie (GM), materia albă (WM) și lichidul cefalorahidian (CSF) în trei planuri diferite de achiziție a imaginilor, care au fost distanțate la L = 79.8, 84.9 și 90 mm. Valoarea difuziei nete a moleculelor prin membrane (semi)permeabile poartă numele de coeficient de difuzie aparentă (ADC) [38]. ADC este instrumentul principal ce utilizează analiza intensității semnalului DWI din țesuturile cerebrale

Ecuția pentru intensitatea semnalului de difuzie ponderată este descrisă de:

$$S / S_0 = \exp(-b \cdot ADC) \quad (5.1)$$

unde  $S / S_0$  este raportul dintre semnalul cu gradienti de difuzie (S) și semnalul fără gradienti de difuzie ( $S_0$ ),  $b[s/mm^2]$  este factorul de atenuare și  $ADC[mm^2/s]$  este coeficientul de difuzie aparent a cărui valoare este dependentă de tipul de țesut.



**Figura 5.1** Localizarea ROI-urilor într-o imagine DWI

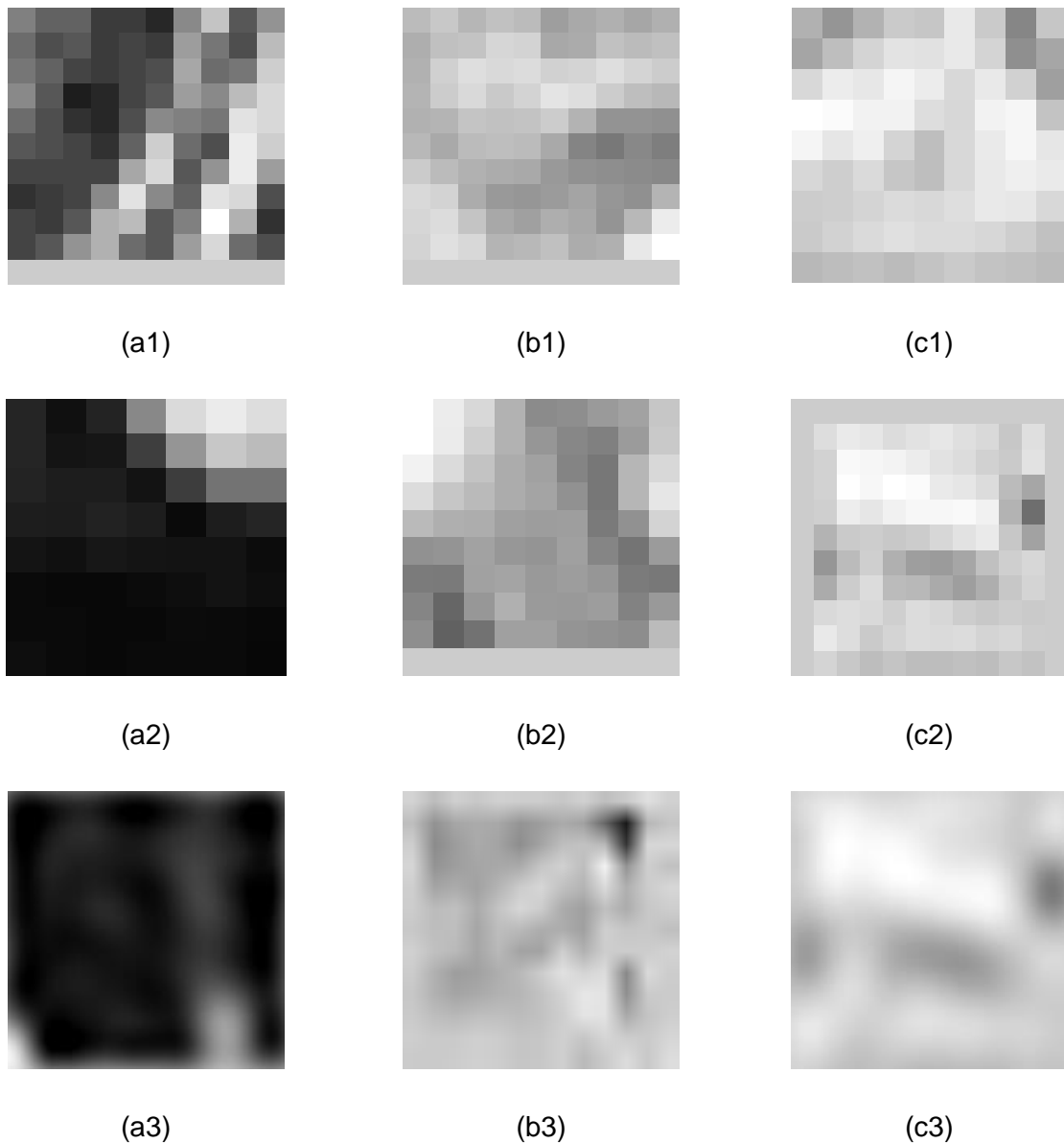
Tabelul 5.1 afișează valorile coeficienților de difuzie aparentă în cele 3 planuri L1,L2,L3.

**Tabelul 5.1** Valorile medii ADC, deviația standard (SD) în fiecare ROI pentru fiecare plan

Planuri	CSF			WM			GM		
	ADC (mm <sup>2</sup> /s)	SD	e%	ADC (mm <sup>2</sup> /s)	SD	e%	ADC (mm <sup>2</sup> /s)	SD	e%
L1	2.01 E-03	1.87 E-04	4.1	6.12 E-04	1.16 E-04	6.1	6.97 E-04	1.14 E-04	2.3
L2	1.98 E-03	1.09 E-04	2.5	5.23 E-04	1.00 E-04	14.1	6.78 E-04	1.09 E-04	0
L3	1.82 E-03	1.73 E-04	5.6	6.55 E-04	1.11 E-04	6	6.67 E-04	1.33 E-04	2

Pentru a obține informații privind structura țesutului și permeabilitatea membranei în țesuturile cerebrale sănătoase, datele experimentale sunt obținute pentru următoarele valori:  $b_0=0$  s/mm<sup>2</sup>;  $b_1=250$  s/mm<sup>2</sup>;  $b_2=500$  s/mm<sup>2</sup>;  $b_3=750$  s/mm<sup>2</sup>;  $b_4=1000$  s/mm<sup>2</sup>;  $b_5=1250$  s/mm<sup>2</sup>.

Localizarea ROI-urilor decupate din structura celulară a creierului în imaginile DW-RMN este prezentată în figura 5.1. Imaginile acestor pixeli sunt prezentate în figura 5.2.



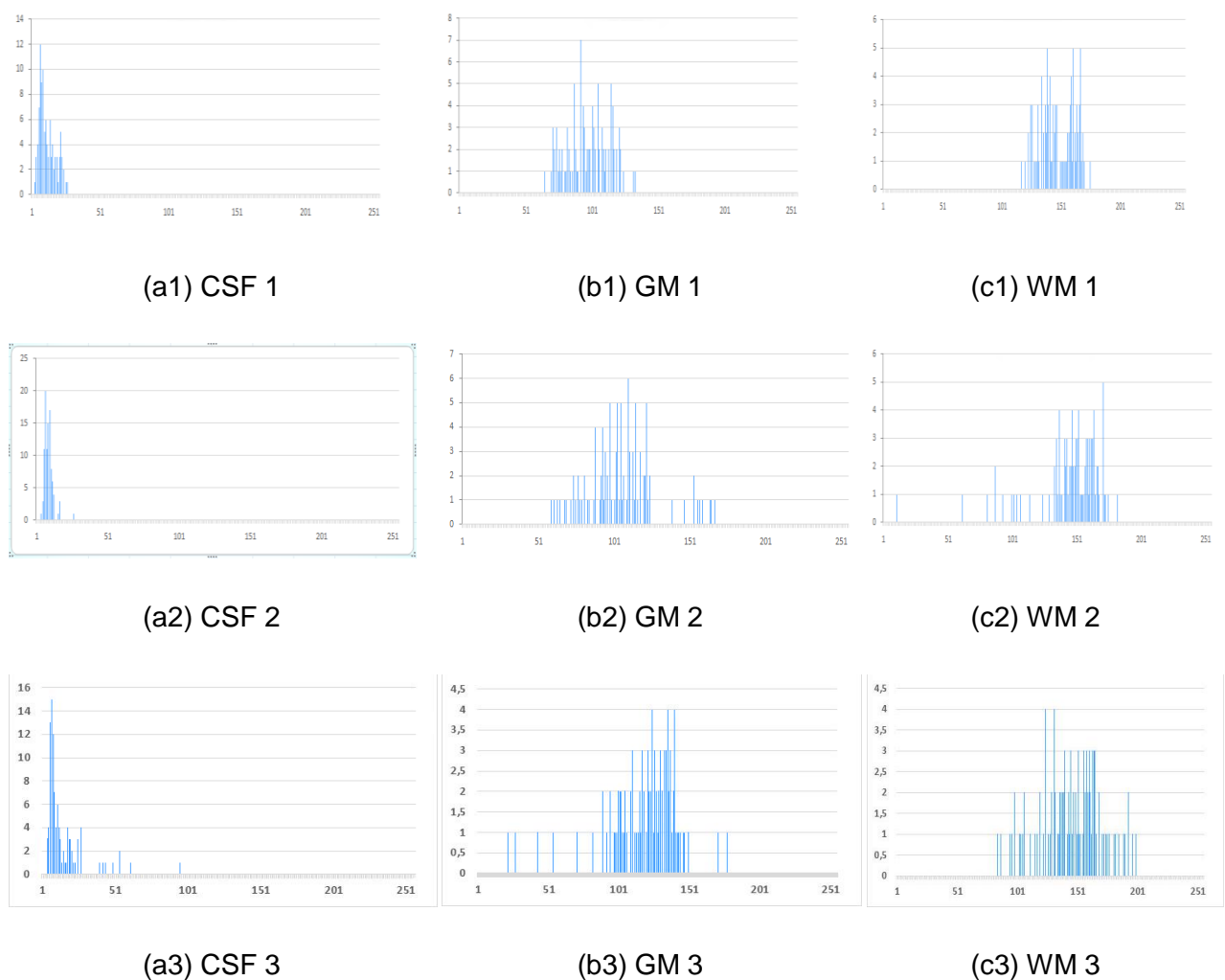
**Figura 5.2** ROI-urile decupate din structurile principale ale creierului. Prima linie corespunde planului  $L_1 = 79.8$  mm, linia a doua pentru  $L_2 = 84.9$  mm și linia a treia pentru  $L_3 = 90$  mm.

a) CSF; b) GM; c) WM;

Prin compararea țesuturilor examinate, variația inter-țesuturi mai mare a fost obținută pentru WM și pentru planul L2 = 84,9 mm. Aceasta indică faptul că țesutul cerebral WM este predispus la efectul de zgomot și de margine al structurilor anatomice (figura.5.2, linia a doua).

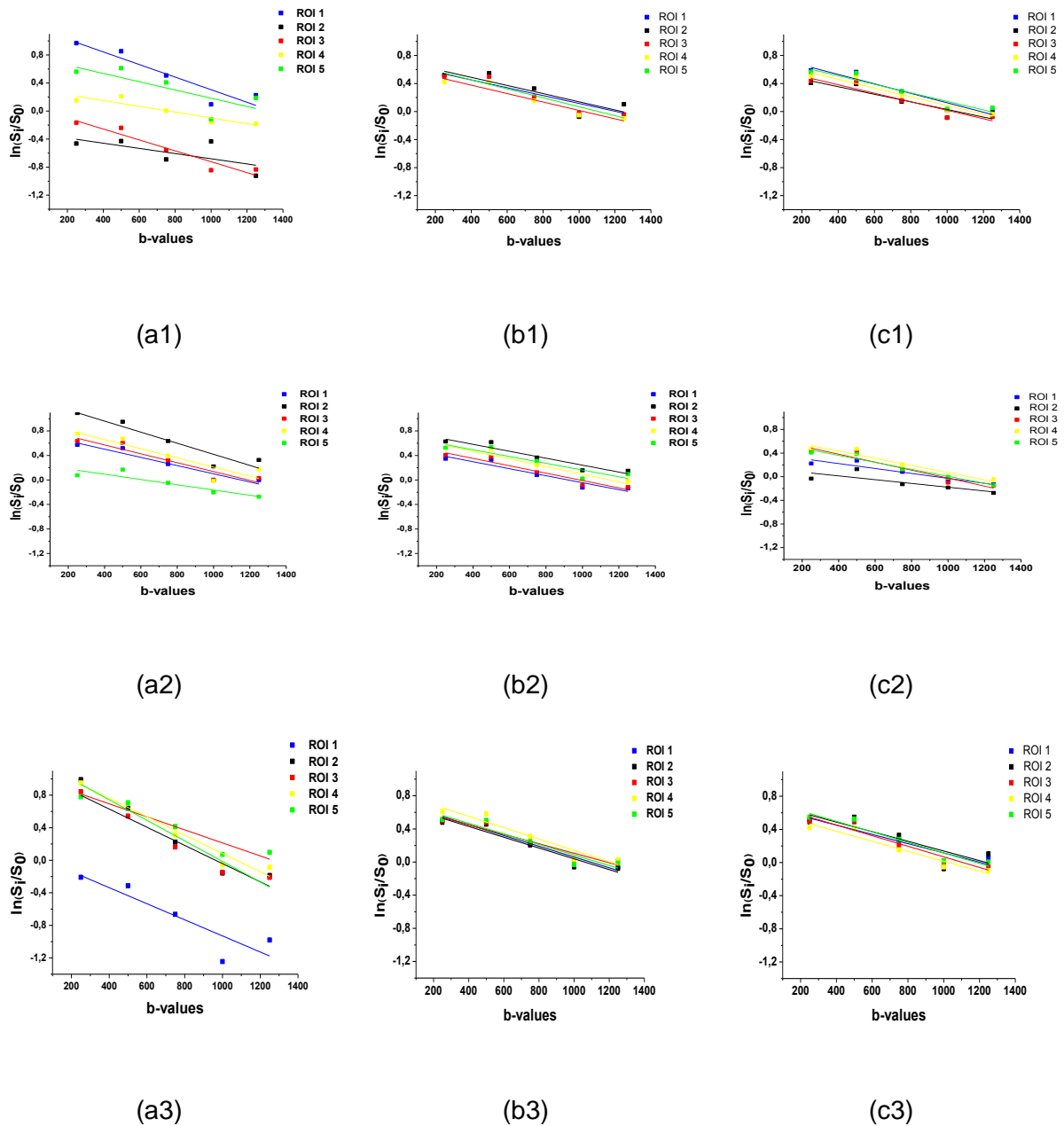
Pentru toate combinațiile valorilor b, a fost efectuat un test t pentru eșantioane perechi și rezultatele acestuia au indicat că valorile ADC sunt statistic semnificative pentru țesuturile cerebrale analizate, cu un nivel de încredere de 95%. Pentru toate ROI-urile valorile medii ADC au fost în zona GM corticală ( $0.681 \pm 0.07$ )  $10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  (intervalul,  $0.56 - 0.78 \cdot 10^{-3}$ )  $\text{mm}^2 / \text{s}$ , în zona WM, ( $0.613 \pm 0.10$ )  $\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  (intervalul  $0.319 - 0.686 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ) și în zona CSF ( $1.93 \pm 0.28$ )  $\cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$  (intervalul  $1.59 - 2,43 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{s}$ ).

Figura 5.3 ilustrează un exemplu de histograme pentru toate structurile cerebrale analizate.



**Figura 5. 3** Histogramele datelor inițiale DW-RMN. Prima linie este pentru L1 =79.8 mm, linia a doua este pentru L2 = 84.9 mm și a treia linie este pentru L3 = 90 mm.a) CSF; b) GM; c) WM;

În figura 5.4 sunt prezentate dependențele semnal- factorul de atenuare b ale ecuației  $\ln(S / S_0) = f(b)$  obținute pentru cele trei tipuri de țesuturi cerebrale.

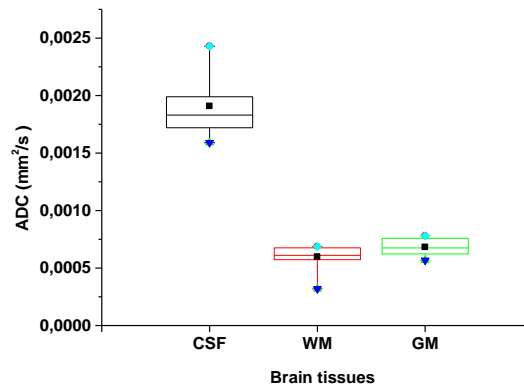


**Figura 5.4** Dependența semnal- factorul de atenuare- $b$  ( $\ln(S / S_0) = f(b)$ )

pentru 5 ROI-uri din substanța cerebrală. Prima linie este pentru  $L1 = 79.8$  mm, linia a doua

$L2 = 84.9$  mm și linia a treia este pentru  $L3 = 90$  mm. a) CSF; b) GM; c) WM;

Valorile ADC pentru țesuturile similare analizate, plasate în diferite regiuni ale creierului, nu au fost semnificativ diferite. Pe de altă parte, valoarea medie a ADC a CSF a fost semnificativ mai mare decât valorile medii ale WM și GM. Figura 5.5 a rezumat analiza inter-țesut și reproductibilitatea valorilor aparente ale coeficientului de difuzie.



**Figura 5.5** Valorile medii ADC ( $\pm$ SD) calculate pe ROI-uri mici, de dimensiuni de  $10 \times 10$  pixeli, în cele trei țesuturi cerebrale, pentru toate combinațiile valorilor  $b$ .

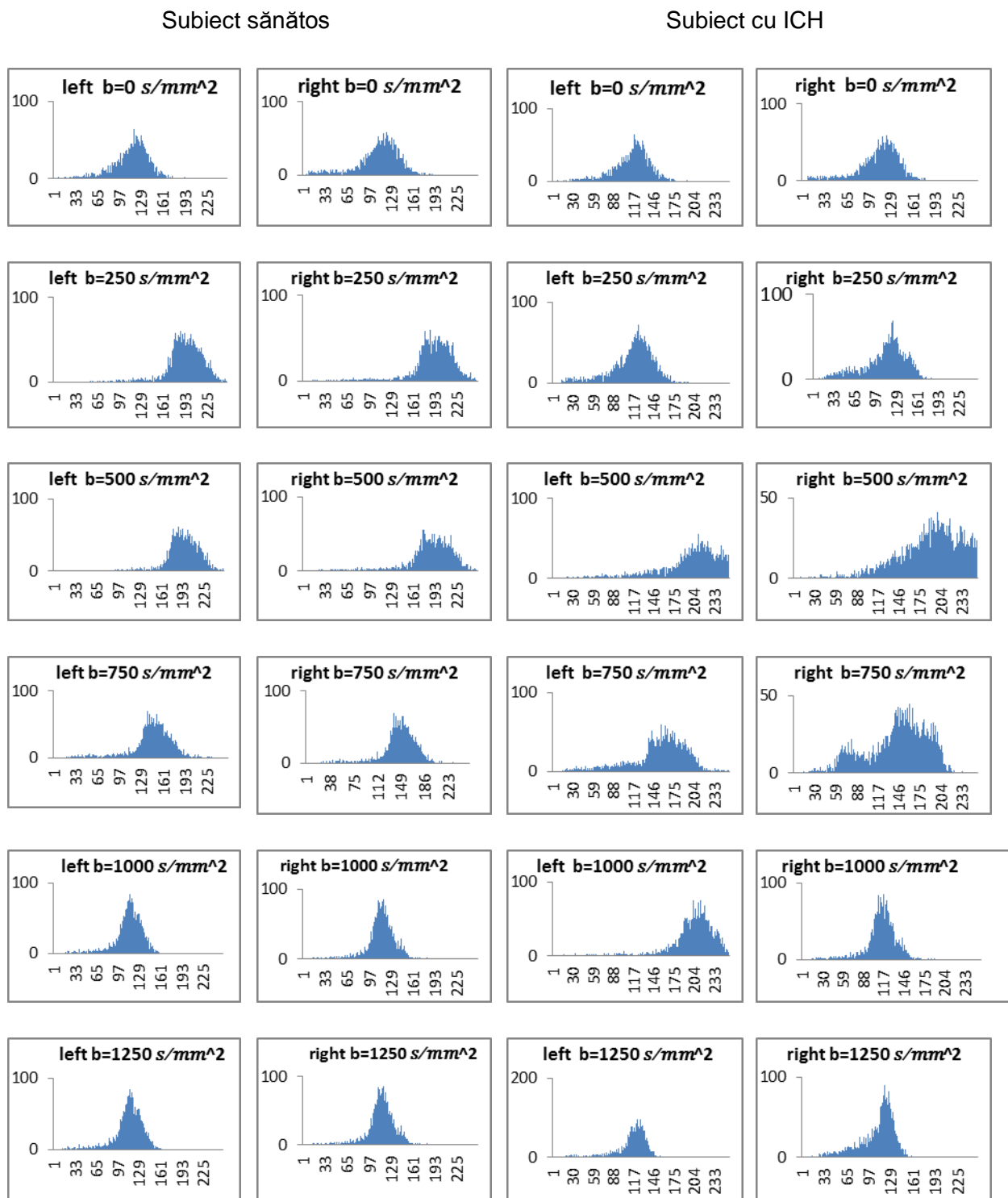
## 5.2 Gradienții de câmp magnetic și efectele lor asupra măsurilor derivate ale tensorului de difuzie

Studiul de față a investigat modificările difuziei medii (MD) și anizotropiei fracționare (FA), determinate în emisferile cerebrale, pentru a înțelege efectul gradientilor câmpului magnetic în investigarea hemoragiei cerebrale. Analizăm efectul gradientilor magnetici în valorile FA ( $\Delta FA$ ) și respectiv MD ( $\Delta MD$ ) calculate pentru emisferile stânga/dreapta ale creierului ( $(\Delta FA_{st\acute{a}nga; dreapta}), (\Delta MD_{st\acute{a}nga; dreapta})$ ) între țesuturile afectate și cele de referință:

$$\Delta FA_{st\acute{a}nga} = \sqrt{\sum_i (FA_{st\acute{a}nga}^{ICH} - FA_{st\acute{a}nga}^H)^2} \quad \text{și} \quad \Delta FA_{dreapta} = \sqrt{\sum_i (FA_{dreapta}^{ICH} - FA_{dreapta}^H)^2} \quad (5.3)$$

unde  $i \in \{\text{num\acute{a}rul de subiec\cni}\}$ . Relații similare sunt utilizate pentru MD:

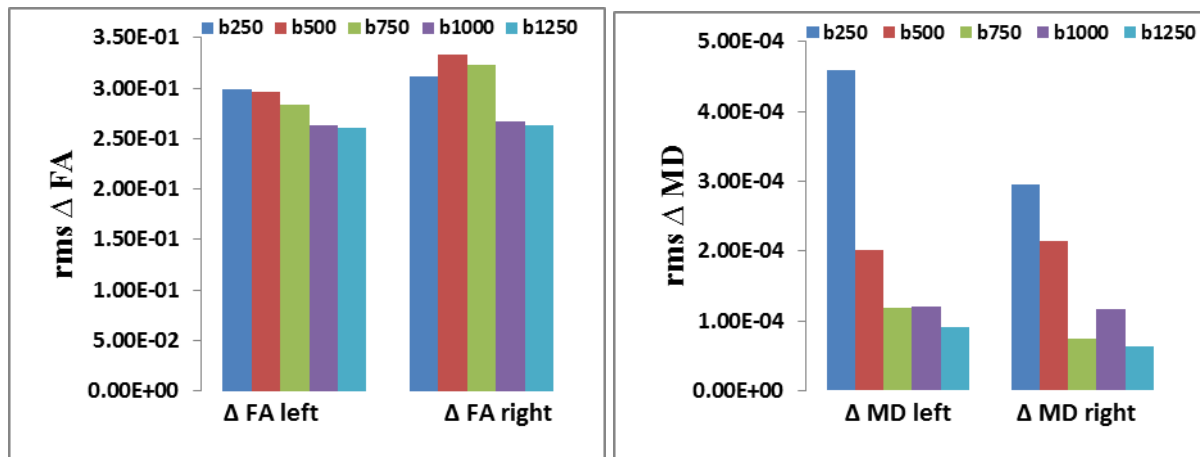
Pentru o vizualizare rapidă a diferențelor de țesut, au fost utilizate caracteristicile histogramelor celor două emisfere cerebrale în imaginile DTI pentru diferite câmpuri de gradient magnetic. Figura 5.6 prezintă diferențele naturale dintre emisfera stângă și cea dreaptă. Efectul gradientilor de câmp magnetic intens este vizibil pentru  $b=750, 1000, 1250 \text{ s/mm}^2$  când apare o schimbare a centrului distribuției pixelilor la distribuția mediană a scalei gri  $[0, 255]$ . Pentru valori mai mari ale gradientilor, histogramele sunt mai înguste.



**Figura 5.6** Histograme ale emisferelor cerebrale, pentru un subiect sănătos și unul cu ICH, pentru diferiți gradienti de câmp magnetic.

Cuantificarea procentuală a diferențelor între FA și MD este prezentată în figura 5.7.

Pentru seturi de valori mai mici ale lui  $b$ ,  $\Delta FA$  și  $\Delta MD$  au fost semnificativ diferite între emisferile stânga și dreapta, în timp ce pentru valorile mai mari ale lui  $b$  aceste diferențe sunt reduse la minimum. Compararea cu datele de referință ale pacienților sănătoși a arătat că la valori mai mari ale gradientilor s-a obținut o reducere a diferențelor parametrilor FA și MD între emisferile cerebrale, prin reducerea efectelor artefactelor.



**Figura 5.7** Diferențele pătratice medii ale FA și MD între subiecții afectați de ICH și subiecții sănătoși, pentru diferiți gradienti ai câmpului magnetic

### 5.3 Hărțile de difuzie și parametrii asociați tensorului de difuzie, într-o analiză bazată pe emisfere cerebrale.

#### 5.3.1 Măsurile ale anisotropiei difuziei

-urma tensorului,  $Tr(D)$  (1.7); difuziile medie, (MD) (1.3), axială,  $D_{\parallel}$  (1.4) și radială,  $D_{\perp}$  (1.15).

#### 5.3.2 Reprezentarea grafică trifazică (3P)

Măsurile de natură anizotropică, respectiv anisotropia liniară, planară și sferică sunt definite după cum urmează [225, 226]:

$$c_L = \frac{\lambda_1 - \lambda_2}{3Tr(D)} \quad (5.3)$$

$$c_P = \frac{2(\lambda_2 - \lambda_3)}{3Tr(D)} \quad (5.4)$$



$$c_s = \frac{\lambda_3}{3\text{Tr}(D)} \quad (5.5)$$

### 5.3.3 Indicele de detectabilitate

Indicele de detectabilitate face diferența între clasele analizate; el se bazează pe media valorilor anizotropiei [225]:

$$d = \frac{\langle A_1 \rangle - \langle A_2 \rangle}{\sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}} \quad (5.6)$$

Caracteristicile de difuzie ale emisferelor stângă, dreaptă și ale întregului creier sunt prezentate în Tabelul 5.2.

**Tabel 5.2** Caracteristicile de difuzie (media±SD) a emisferelor și a întregului creier pe eșantioane.

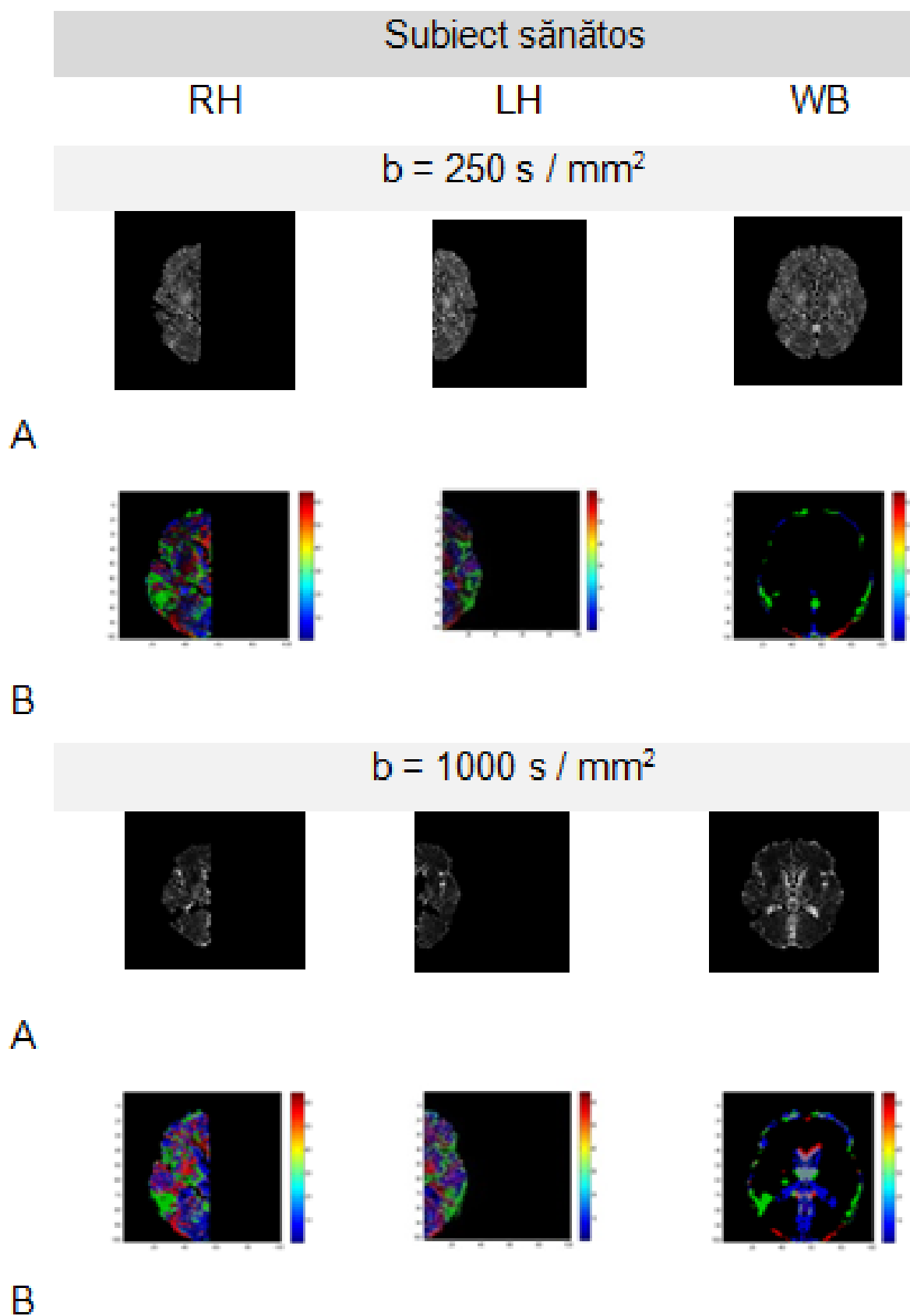
	Subiecți sănătoși (N=3)			Subiecți cu ICH (N=2)			Subiecți cu IS (N=2)		
	LH	RH	WB	LH	RH	WB	LH	RH	WB
FA	0.204± 0.0208	0.205± 0.0359	0.205± 0.0572	0.196± 0.013	0.207± 0.0271	0.201± 0.0549	0.126± 0.0339	0.171± 0.0152	0.114± 0.0460
MD (mm <sup>2</sup> /sec)	(8.33± 0.72) 10 <sup>-5</sup>	(7.21± 0.565) 10 <sup>-5</sup>	(2.10± 0.93) 10 <sup>-4</sup>	(1.24± 0.11) 10 <sup>-4</sup>	(8.63± 0.58) 10 <sup>-5</sup>	(2.51± 0.17) 10 <sup>-4</sup>	(1.28± 0.01) 10 <sup>-4</sup>	(8.17± 0.81) 10 <sup>-5</sup>	(2.19± 0.11) 10 <sup>-4</sup>
D <sub>  </sub> (mm <sup>2</sup> /sec)	(2.41± 0.13) 10 <sup>-4</sup>	(2.06± 0.18) 10 <sup>-4</sup>	(3.40± 0.14) 10 <sup>-4</sup>	(1.91± 0.07) 10 <sup>-4</sup>	(1.36± 0.49) 10 <sup>-4</sup>	(2.22± 1.59) 10 <sup>-4</sup>	(1.15± 0.57) 10 <sup>-4</sup>	(0.75± 0.34) 10 <sup>-4</sup>	(1.62± 0.72) 10 <sup>-4</sup>
D <sub>⊥</sub> (m <sup>2</sup> /sec)	(5.44± 1.61) 10 <sup>-5</sup>	(6.12± 0.32) 10 <sup>-5</sup>	(1.45± 0.71) 10 <sup>-4</sup>	(9.05± 2.23) 10 <sup>-5</sup>	(6.17± 1.26) 10 <sup>-5</sup>	(1.66± 0.11) 10 <sup>-4</sup>	(6.78± 2.32) 10 <sup>-5</sup>	(7.70± 2.26) 10 <sup>-5</sup>	(2.75± 0.44) 10 <sup>-4</sup>

Tabelul 5.2 evidențiază o scădere a valorilor FA (care poate indica deteriorarea mielinei sau a membranei axonilor sau o reducere a densității conglomerării axonale) și o creștere a valorilor MD, pentru pacienții cu leziuni cerebrale.

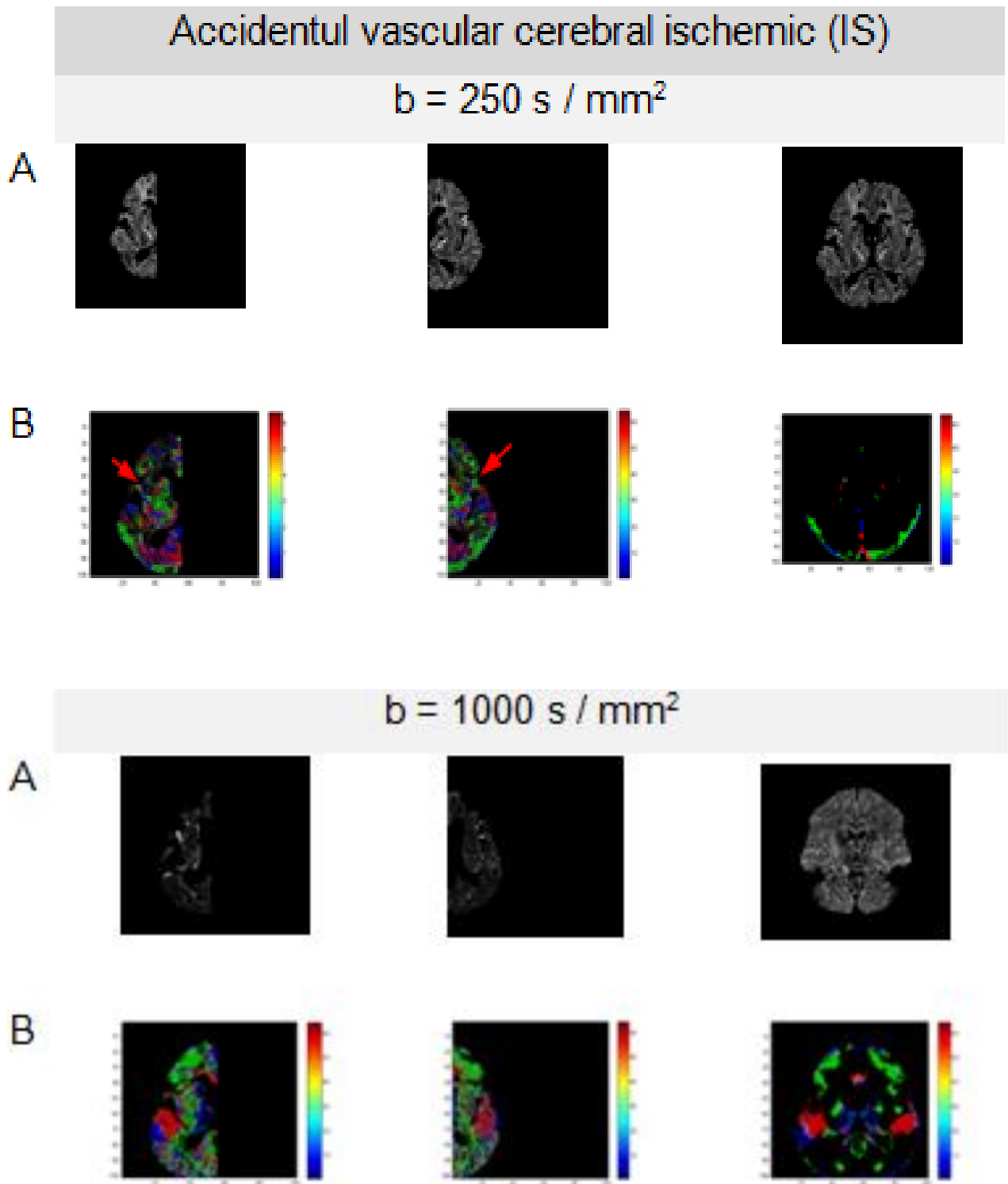
Imaginile uzuale ale FA și tADC ale hărților tensorilor pentru subiectul sănătos și cei cu hemoragie intracerebrală și cu accident vascular cerebral ischemic sunt prezentate în figura 5.8:

## Imagistica de difuzie ponderată și imagistica de difuzie tensorială

Prezentarea difuziei ponderate pentru doi gradienti de difuzie  $b_1=250 \text{ s/mm}^2$  și  $b_2=1000 \text{ s/mm}^2$ , pentru un subiect sănătos:

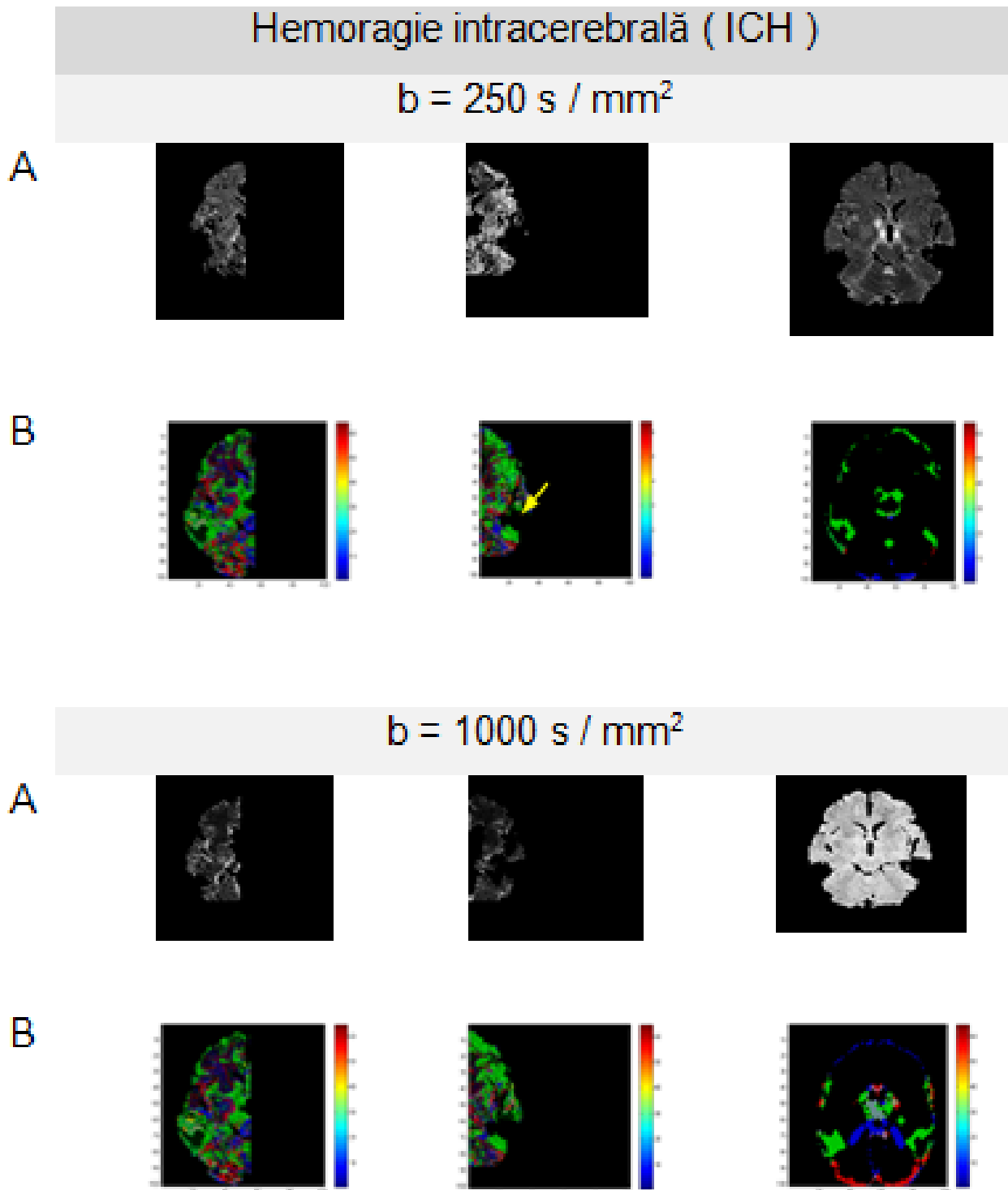


Prezentarea difuziei ponderate pentru doi gradienti de difuzie  $b_1=250 \text{ s/mm}^2$  și  $b_2=1000 \text{ s/mm}^2$ , pentru un subiect cu accident vascular cerebral ischemic:



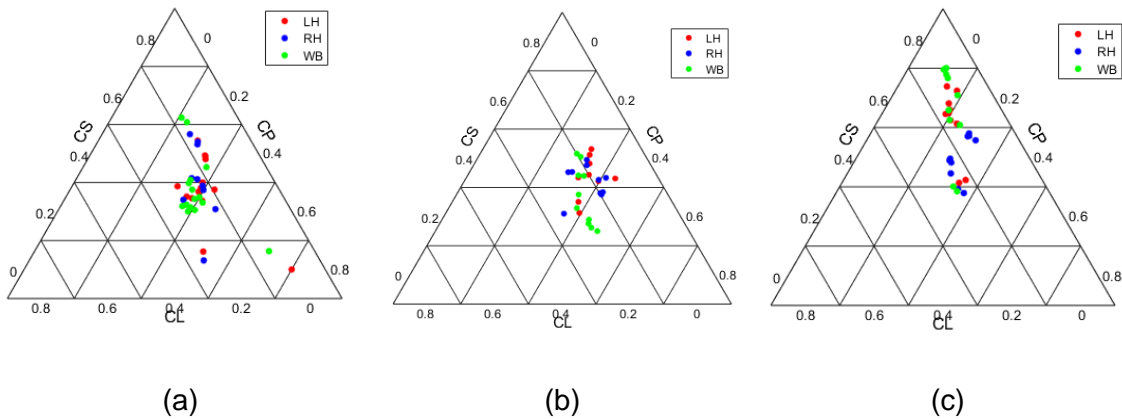
Pentru imaginile IS, tADC relevă scăderea FA (albastru e diminuat-săgeata roșie).  
Pentru imaginile ICH (lobul temporal stâng-sageata galbenă), tADC indică scăderea continuă a lui FA

Prezentarea difuziei ponderate pentru doi gradienti de difuzie  $b_1=250 \text{ s/mm}^2$  și  $b_2=1000 \text{ s/mm}^2$ , pentru un subiect cu hemoragie intracerebrală



**Figura 5.8** Prezentarea difuziei ponderate pentru doi gradienti de difuzie  $b_1=250 \text{ s/mm}^2$  și  $b_2=1000 \text{ s/mm}^2$ , pentru 3 subiecți (A) Harta tensorului FA-zonele albe indică anizotropie înaltă;(B) harta urmei tensorului de difuzie. Codul de culoare reprezintă: roșu (stânga-dreapta), verde(anterior-posterior) și albastru(superior-inferior).

Harta barycentrică oferă rezultate ușor de interpretat și intuit cu privire la caracteristicile anisotropice ale difuziei la nivelul emisferelor este prezentate în Figura 5.9.



**Figura 5.9** Diagrama baricentrică pentru măsurile difuziei anisotropice liniară, planară și sferică pentru cazurile analizate: (a) Subiecți sănătoși, (b) ICH și (c) IS.

Datele din Figura 5.9 indică că pentru subiecții sănătoși există o similaritate ridicată între valorile măsurate ale parametrilor tensorului, specifici emisferelor stânga și dreapta și o variație relativă la nivelul întregului creier. În cazul pacienților cu ICH, anizotropia sferică are o contribuție importantă pentru LH și ponderi aproape egale pentru RH, dar există o disimilaritate importantă a măsurilor de natură anizotropică între emisferile cerebrale și creierul întreg. IS arată un comportament anizotropic sferic accentuat pentru LH și creierul întreg și ponderi ale anizotropiei liniare și planare aproape egale pentru RH.

Datele din tabelul 5.3 prezintă valorile indicelui de detectabilitate  $d$  între emisfera stângă și cea dreaptă pentru fiecare măsură de anizotropie.

**Tabelul 5.3** Indicele de detectabilitate  $d$  între emisferile cerebrale pentru fiecare măsură de anizotropie

	LH vs. RH			RH vs. WB			LH vs. WB		
	Subiecți sănătoși	ICH	IS	Subiecți sănătoși	ICH	IS	Subiecți sănătoși	ICH	IS
FA	$5.99 \cdot 10^{-3}$	<b>0.380</b>	<b>1.21</b>	$6.92 \cdot 10^{-3}$	0.017	1.19	$1.18 \cdot 10^{-2}$	0.346	0.215
MD	0.011	0.302	0.315	<b>1.17</b>	0.915	0.992	<b>1.08</b>	0.631	0.543
$D_{\parallel}$	0.002	0.318	0.593	1.06	<b>1.04</b>	0.427	1.04	<b>0.776</b>	<b>1.91</b>
$D_{\perp}$	<b>0.004</b>	0.339	0.613	1.01	0.994	<b>1.62</b>	1.06	0.607	1.37

## 5.4 Măsurarea difuziei non-Gaussiene în țesuturile cerebrale

Conform datelor prezentate în tabelul 5.3, MD crește datorită degradării barierelor celulare în țesuturile deteriorate. În acest caz, MD devine un parametru mai sensibil în raport cu difuzia radială și axială. Astfel, o creștere a difuziei radiale și o scădere a difuziei axiale sunt legate de o reducere a anizotropiei, care la rândul ei indică modificări structurale cum ar fi pierderea mielinei sau degenerarea axonală [39]. Totuși, MD are o corelație opusă cu FA, care este foarte sensibilă la edem sau necroză.

Rezultatele acestui studiu au fost publicate în [40] L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, F. Shi, A. S. Ashour, N. Dey, *Quantitative Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Signal Characteristics in the Human Brain: A Hemispheres Analysis*, IEEE SENSORS JOURNAL, VOL. 17, NO. 15, AUGUST 1, 2017, pp 4886-4893

## 5.4 Măsurarea difuziei non-Gaussiene în țesuturile cerebrale

### 5.4.1 Metoda de extindere a seriei

La nivel cerebral, difuzia este anizotropă deoarece valoarea măsurată depinde de direcție. Difuzia anizotropă este reprezentată, în mod adecvat, de un tensor de difuzie simetric (sau aparent) cu șase parametri independent în ecuația.:

$$\begin{aligned} \ln S(\mathbf{b}) &= \ln S(\mathbf{0}) - \mathbf{b} \mathbf{D}_{app} + O(b^2) = \\ &= \ln S(\mathbf{0}) - \sum_{i=x,y,z} \sum_{j=x,y,z} b_{ij} D_{ij} + O(b^2) = \\ &= (-b_{xx} D_{xx} + 2b_{xy} D_{xy} + 2b_{xz} D_{xz} + b_{yy} D_{yy} + 2b_{yz} D_{yz} + b_{zz} D_{zz}) + O(b^2) \end{aligned} \quad (5.7)$$

Prin dezvoltarea spre termenii superiori ai seriei, ecuația (5.16) devine pentru difuzia non-Gaussiană:

$$\ln S(\mathbf{b}) = \ln S(\mathbf{0}) - \mathbf{b} \mathbf{D}_{app} + \frac{1}{6} b^2 D_{app}^2 K_{app} + O(b^3) \quad (5.8)$$

Pentru  $b_1$ ,  $b_2$  și  $b_3$ , coeficienții difuziei  $D$  și kurtosis  $K$  sunt date de:

$$D \approx \frac{(b_3+b_2)D^{(12)} - (b_2+b_1)D^{(13)}}{b_3-b_2} \quad (5.9)$$

$$K \approx 6 \frac{D^{(12)} - D^{(13)}}{(b_3-b_2)D^2} \quad (5.10)$$

unde  $D^{(12)} \approx \frac{1}{b_2-b_1} \ln \frac{S(b_2)}{S(b_1)}$  și  $D^{(13)} \approx \frac{1}{b_3-b_1} \ln \frac{S(b_2)}{S(b_1)}$  au fost estimați din imagini DTI.

Dependența curbelor de difuzie-ponderată a coeficientului de difuzie și a kurtosisului difuzional pentru CSF, GM și WM sunt prezentate în figura 5.10. Dependențele liniare reprezentate în coloana stângă corespund ecuației care descrie difuzia Gaussiană și cele reprezentate în coloana din dreapta corespund ecuației difuziei non-Gaussiene. Modelul de difuzie are coeficientul kurtosis  $K = 0$  iar în cazul modelului DKI, logaritmul intensității

semnalului se potrivește unei parabole. Sunt indicate spre comparație liniile de tendință pentru dependențele liniare și polinomiale. De asemenea, se furnizează ecuația liniilor de trend și a coeficienților de corelație.

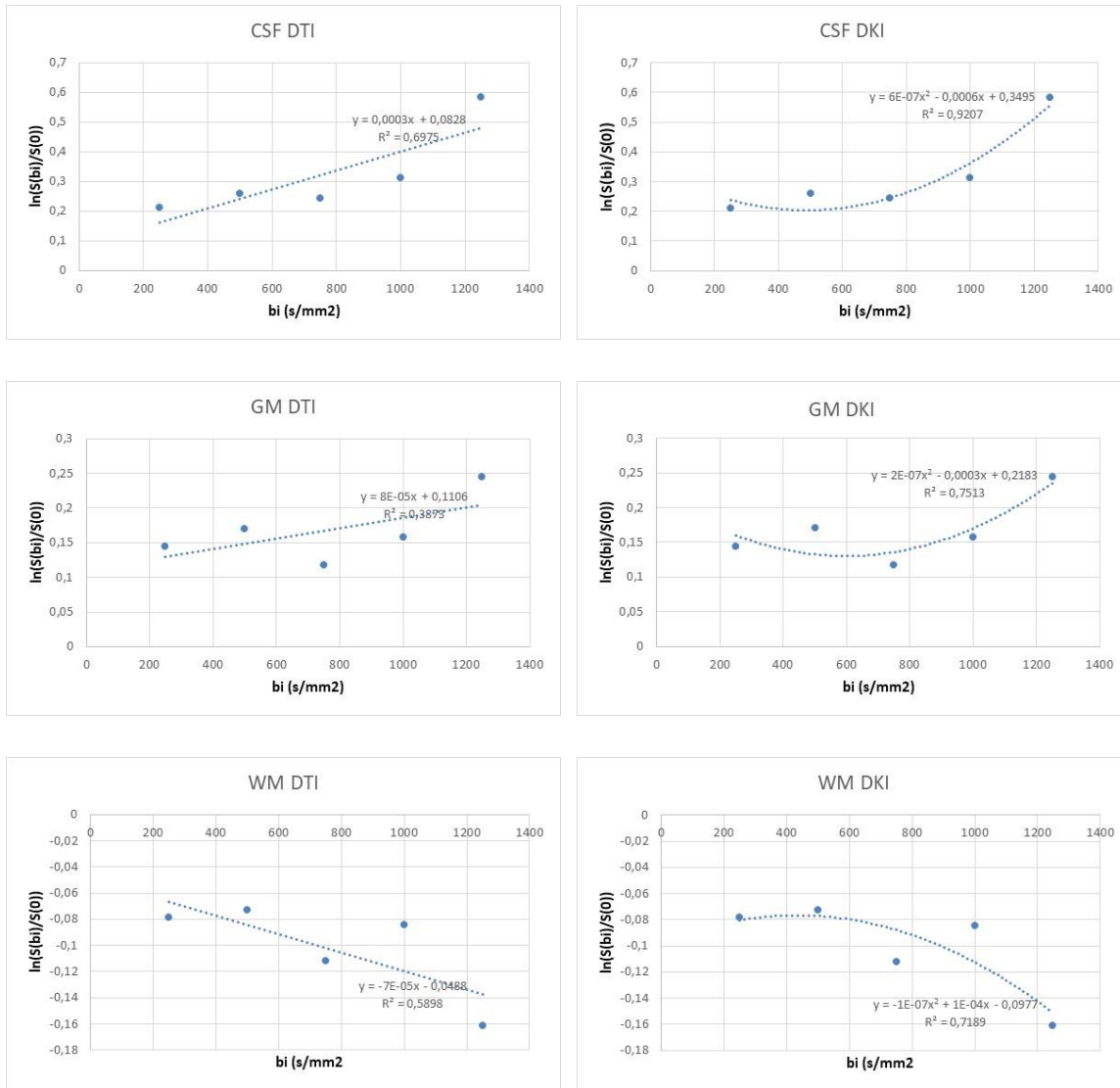


Figura 5.10 Modelele DTI și DKI pentru țesuturile creierului.

Tabelul 5.4 Parametrii modelelor de difuzie Gaussiană și non-Gaussiană furnizate prin metoda de expansiune a seriei și prin metoda de aproximare, pentru doi adulți tineri sănătoși

CSF					GM					WM				
$\bar{D}$	D	K	$\frac{1}{6} D^2 K$	$\frac{1}{6} D^2 K$	$\bar{D}$	D	K	$\frac{1}{6} D^2 K$	$\frac{1}{6} D^2 K$	$\bar{D}$	D	K	$\frac{1}{6} D^2 K$	$\frac{1}{6} D^2 K$
$3 \cdot 10^{-4}$	$0,77 \cdot 10^{-4}$	$0,85$	$0,6 \cdot 10^{-6}$	$8,56 \cdot 10^{-6}$	$0,8 \cdot 10^{-4}$	$0,22 \cdot 10^{-4}$	1,0	$0,2 \cdot 10^{-6}$	$3,74 \cdot 10^{-6}$	$0,7 \cdot 10^{-4}$	$0,113 \cdot 10^{-4}$	$2,5$	$10^{-7}$	$5,44 \cdot 10^{-7}$

Tabelul 5.4 prezintă, într-o manieră comparativă, valorile coeficienților de difuzie D și kurtosis K. Datele prezentate în tabelul 5.4, arată unele variații ale coeficienților difuziei Gaussiene  $\bar{D}$  (valori calculate) și a celei non-Gaussiene de tip kurtosis D (valorile estimate prin extinderea seriei). Estimările coeficientului de difuzie sunt corecte cu aproximativ 25% pentru CSF, 27% pentru

## 5.5 Concluzii

---

GM și 16% pentru WM. Estimările difuzionale ale kurtosis-ului sunt corectate cu aproximativ 15% pentru CSF, 28% pentru GM și 47% pentru WM.

### 5.5 Concluzii

1. Analiza valorilor coeficientului ADC specific principalelor țesuturi cerebrale evidențiază faptul că în cazul GM conținutul mediu de apă liberă este mai mare decât în WM. Pe de altă parte, toate structurile WM prezintă valori ADC mai mari ale apei în mielină decât în toate structurile GM. În consecință, materia albă prezintă o hipertensivitate crescută față de materia cenușie. CSF protejează creierul în timpul fluctuațiilor tensiunii arteriale, furnizează substanțe nutritive pentru țesutul sistemului nervos și elimină deșeurile rezultate din metabolismul cerebral. Astfel, valorile ADC în CSF sunt aproape de două ori mai mari decât valorile GM și WM, deoarece difuzia apei este mult mai puțin restricționată în CSF decât în celelalte țesuturi.

2. S-a analizat și efectul gradientilor câmpului magnetic asupra distribuției pixelilor în imaginile tensorului de difuzie și asupra măsurilor de difuzie precum FA și MD. Au fost achiziționate două seturi de date DTI; unul aparține unor pacienți sănătoși și altul la subiecți cu ICH. Rezultatele au sugerat că, în cazurile ICH, valorile medii ale FA au scăzut. Datele noastre sunt în acord cu multitudinea de studii de cercetare care au raportat reducerea FA în cazul bolilor cerebrale. De asemenea, MD crește și acest lucru poate fi corelat cu creșterea conținutului de apă în țesut după hemoragie intracerebrală.

3. În studiul dedicat generării hărților de difuzie și parametrilor asociați tensorului de difuzie aparținând subiecților sănătoși și a unora cu leziuni cerebrale, principalele concluzii ale analizei propuse au fost:

- abordarea analizei pe emisfere conduce la estimări mai bune ale măsurilor de anizotropie;
- diagrama baricentrică permite vizualizarea distribuției spațiale a măsurilor de anizotropie ale difuziei ceea ce poate facilita și accelera compararea leziunilor cerebrale diferite;
- unele măsuri anizotropice au fost mai potrivite decât altele pentru a distinge între leziunile cerebrale. Astfel, FA separa mai bine subiecții sănătoși de cei cu leziuni cerebrale ICH și IS, în timp ce difuzia radial RD discriminează mai bine între emisfera stânga și dreapta în raport cu întregul creier, pentru subiecții ICH și IS. Hărțile 3D plot au fost utilizate pentru a vizualiza caracteristica spațială/geometrică specifică a difuziei tensorului. S-a demonstrat că principalele măsuri de anizotropie a difuziei corelate cu măsurile de anizotropie a difuziei geometrice permit corectarea interpretării rezultatelor DTI.

4. S-a prezentat o analiză comparativă a DTI și DKI pentru trei țesuturi cerebrale principale. DTI permite cuantificarea difuziei Gaussiene, în timp ce DKI este o extensie clinică fezabilă a abordării non-Gaussiene pentru difuzia apei și permite extinderea domeniului de folosire a difuziei



### **Concluzii generale și direcții viitoare de cercetare**

1. Am propus și dezvoltat o metodă bazată pe scăderea histogramelor pentru evidențierea asimetriei în distribuția pixelilor din imaginile RMN, achiziționate cu ajutorul imagisticii prin rezonanță magnetică cu difuzie (DW-RMN).

2. Am propus metode de procesare a imaginilor care să permită o diferențiere clară între clasele de boli degenerative Alzheimer, Pick și calcificarea cerebrală, pe baza texturii caracterizate cu ajutorul entropiei, într-o abordare color RGB.

3. Am dezvoltat o metodă de estimare a formei tensorului de difuzie pentru fiecare emisferă cerebrală și pentru întregul creier. Această metodă, bazată pe distribuțiile spațiale ale difuziei liniare, planare și sferice, într-o diagramă în trei faze pentru a cartografia și pentru a compara modificările difuziei anizotropice între un creier sănătos și unul cu diferite leziuni cerebrale hemoragice.

4. Am propus un model predictiv care să permită asocierea unei stări patologice cu o anumită zonă din creier (lobii frontali, parietali și temporali) folosind valorile anizotropiei structurale. Principala provocare în modelul propus a fost minimizarea zonei analizate a creierului, cu menținerea unei rate de clasificare ridicată. Modelului propus are meritul de a distinge statistic între bolile Alzheimer și Pick atunci când, în esență, au fost necesare aceleași tipuri de date imagistice pentru a dezvolta acest model.

5. Am propus o schemă de clasificare bazată pe modelele mixturilor Gaussiene, GMM, pentru a identifica variabilitatea țesutului cerebral în imaginile DTI, dovedindu-se că abordarea GMM furnizează o statistică mai rapidă și cu o rată de predictibilitate mare.

### **Direcțiile viitoare de cercetare vizate**

-Studiul a noi modalități de procesare digitală a imaginilor cu aplicații din medicină. În acest sens, se vor demara studiul mediilor de programare Matlab, incluzând biblioteca Image Processing și Python, în special a pachetelor nipy, dipy, nibabel în scopul dezvoltării unei structuri generale a unui sistem de prelucrare a imaginilor cerebrale.

-Calculul efectiv al valorilor coeficienților ( $W_{ijkl}$ ) ce compun tensorul Kurtosis, respectiv a celorlalte mărimi anizotropice, precum anizotropia fracționară Kurtosis (KFA), anizotropia fracționară generalizată (GFA), etc. din difuzia non-gaussiană.

### Bibliografie selectivă

- [1] R. Brown, *A brief account of microscopic observations made on the particles contained in the pollen of plants*, London and Edinburgh Philosophical Magazine and Journal of Science, 4:161–173, 1828;
- [2] J. R. Alger, *The Diffusion Tensor Imaging Toolbox*, J Neurosci, 2012 May 30, 32(22): 7418–7428. doi:10.1523/JNEUROSCI.4687-11.2012;
- [5] M. Smoluchowski, *Zur kinetischen Theorie der Brownschen Molekulabewegung und der Suspensionen*, Annalen der Physik, 1906; 21:756–780;
- [4] K. R. Castleman, *Digital Image Processing*, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ, (1996);
- [5] C. Vertan, M. Ciuc, *Tehnici Fundamentale de Prelucrarea și Analiza Imaginilor*, Editura MatrixROM, București, 2007;
- [6] C. Grava, V. Buzuloiu, *Elemente de prelucrarea și analiza imaginilor*, Editura Universității Oradea, 2007;
- [7] C. Vertan, *Prelucrarea și analiza imaginilor*, Editura Printech, București, 1999;
- [8] A. McAndrew, *An Introduction to Digital Image Processing with Matlab*, Publisher Course Technology, (2004);
- [9] S. Moldovanu, L. Moraru, A. Biswas, *Robust skull stripping segmentation based on irrational mask for magnetic resonance brain images*, J Digit Imaging 29(6):738–747, 2015;
- [10] D. Adam, S. Beilin-Nissan, Z. Friedman, V. Behar, *The combined effect of spatial compounding and nonlinear filtering on the speckle reduction in ultrasound images*, Ultrasonics, Vol. 44, pp. 166–81, 2006;
- [11] M. Ivanovici, *Procesarea Imaginilor - Îndrumar de laborator*, Editura Universității Transilvania, Brașov, 2006;
- [12] M. C. Motwani, M. C. Gadiya, R.C. Motwani, *Survey of Image Denoising Techniques*, Proceedings of GSPx, Santa Clara, CA, 2004;
- [13] E. Arias-Castro, D. L. Donoho, *Does median filtering truly preserve edges better than linear filtering?*, Annals of Statistics, Vol. 37(3), pp. 1172–1206, 2009;
- [14] P. Hellier, C. Barillot, I. Corouge, B. Gibaud, G. Le Goualher, D.L. Collins, A.E.G. Malandain, N. Ayache, G.E. Christensen, H.J Johnson, *Retrospective evaluation of intersubject brain registration*, IEEE Trans Med Imaging, 22(9):1120-1130, 2003;
- [15] Filtering and Enhancing Images, <https://courses.cs.washington.edu/courses/cse576/book/ch5.pdf>, University of Washington, accesat aprilie 2019;
- [16] D. Cobzas, N. Birkbeck, M. Schmidt, M. Jagersand, A. Murtha, *3D Variational Brain Tumor Segmentation using a High Dimensional Feature Set*, International Conference on Computer Vision ICCV (2007), Rio de Janeiro, Brazil, 2007;
- [17] C. Buchel, T. Raedler, M. Sommer, M. Sach, C. Weiller, M. Koch, *White matter asymmetry in the human brain: a diffusion tensor MRI study*, Cerebral Cortex 14(9):945, 2004;

- [18] W. Zhou, A.C. Bovik, H. R. Sheikh, E. P. Simoncelli, *Image quality assessment: from error visibility to structural similarity*, IEEE T. Image Proc. Vol 13, No. 4, pp. 600-612, 2004;
- [19] M. R. Sabuncu, *Entropy-based Image Registration, thesis dissertation*, Princeton University Department of Electrical Engineering, New Jersey, United States, (2006);
- [20] L. Robin, *The entropic brain*, Revisited, March 2018, Neuropharmacology 142, DOI:10.1016/j.neuropharm.2018.03.010;
- [21] **L. T. Dimitrievici**, S. Moldovanu, L. Moraru, *Entropic characterization of random cerebral structures in MR images*, System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 20th International Conference on Sinaia, 13-15 Oct. 2016, DOI: 10.1109/ICSTCC.2016.7790720, 2016;
- [22] e-Anatomy atlas at: <http://www.imaios.com/en>;
- [23] R.M. Haralick, *Statistical and Structural Approaches to Texture*, Proceedings of the IEEE, Vol. 67, pp. 786-804, <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.450.5220&rep=rep1&type=pdf>, (1979);
- [24] R. M. Neupaaauer, K. L. Powell, *A fully-anisotropic Morlet Wavelet to Identify Dominant Orientation in a Porous Medium*, Computer and Geosciences, Vol. 31, pp. 465-471;
- [25] R. M. Haralick, *Statistical and structural approaches to texture*, Proc IEEE 67:786–804, 1979;
- [26] P. S. Addison, *Wavelet transforms and the ECG: a review*, IOP Publishing LTD, Physiological Measurement, Volume 26, Number 5, 2005;
- [27] L. Piffet, *A locally anisotropic model for image texture extraction*, Mathematical Image Processing Springer Proceedings in Mathematics, Vol. 5, pp. 141-158, (2011);
- [28] Y. I. Zhu, X. Wu, I. L. Chern, *Derivative securities and difference methods*, Springer, New York, USA, Second Edition, pp. 29, ISBN 978-1-4614-7306-0, 2013;
- [29] L. Saba, N. Dey, A. S. Ashour, S. Samanta, S. S. Nath, S. Chakraborty, J. Sanches, D. Kumar, R. T. Marinho, J. S. Suri, *Automated stratification of liver disease in ultrasound: an online accurate feature classification paradigm*, Comput Methods Programs Biomed 130:118–134, 2016;
- [30] L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, N. Dey, A. S. Ashour, *Texture Anisotropy technique in Brain Degenerative Diseases*, Neural Computing and Applications, Volume 30, Issue 5, 1 September 2018, Pages 1667-1677 DOI 10.1007/s00521-016-2777, 2018;
- [31] J. Wang, *Discriminative Gaussian mixtures for interactive image segmentation*. In: Proceeding of the IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP); 2007; 386–96;
- [32] G. McLachlan, D. Peel, *Finite mixture models*: Wiley series in probability and mathematical statistics. Wiley. (NY), 2000;
- [33] J. R. Hershey, P. A. Olsen, *Approximating the Kullback Leibler divergence between Gaussian mixture models*, In: IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing 2007; 4: 317-320;

## Bibliografie selectivă

---

- [34] J. Cohen, *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second Edition, Lawrence Erlbaum Associates, USA; 1988;
- [35] K. E. Watkins, T. Paus, J. P. Lerch, A. Zijdenbos, D. L. Collins, P. Neelin, et al. *Structural asymmetries in the human brain: a voxel-based statistical analysis of 142 MRI scans*. *Cereb Cortex* 2001; 11(9): 868-77;
- [36] G. Gong, T. Jiang, C. Zhu, Y. Zang, F. Wang, S. Xie et al, *Asymmetry analysis of cingulum based on scale-invariant parameterization by diffusion tensor imaging*. *Hum Brain Mapp* 2005; 24(2) :92–98;
- [37] L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, N. Dey, A. S. Ashour, F. Shi, S.J. Fong, S. Khan, A. Biswas, *Gaussian mixture model for texture characterization with application to brain DTI images*, *Journal of Advanced Research* 16, 1523, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2019.01.001> (2019);
- [38] D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, P. Grenier, E. Cabanis, M. R. Laval-Jeantet, *MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders*, *Radiology*. 161:401–407. [PubMed: 3763909], 1986;
- [39] G. P. Winston, *The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI*, *Quant Imaging Med Surg.*, vol. 2, no.4, pp. 254–265, 2012;
- [40] L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, F. Shi, A. S. Ashour, N. Dey, *Quantitative Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Signal Characteristics in the Human Brain: A Hemispheres Analysis*, *IEEE SENSORS JOURNAL*, VOL. 17, NO. 15, AUGUST 1, 2017, pp 4886-4893;
- [41] C. M. W. Tax, W. M. Otte, M. A. Viergever, R. M. Dijkhuizen, A. Leemans (2014), *REKINDLE: Robust extraction of kurtosis INDices with linear estimation*, *Magnetic Resonance in Medicine* 73(2): 794-808;
- [42] S. Pajevic, C. Pierpaoli, *Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: application to white matter fiber tract mapping in the human brain*, *Magn Reson Med*.2000; 43:921. [PubMed: 10861892];
- [43] S. Annadurai, R. Shanmugalakshmi, *Fundamentals of digital image processing*, Pearson Education, Dorling Kindersley (India) Pvt. Ltd., 2007;
- [44] S.K. Narayanan, R.S.D. Wahidabanu, *A View on Despeckling in Ultrasound Imaging*, *Image Processing and Pattern Recognition* 2(3):85-98, 2009;
- [45] L. Moraru, **L. T. Dimitrievici**, V. A. Moraru, *Structural brain asymmetry evaluated by histogram analysis and similarity metrics*, *Annals of “Dunarea De Jos” University Of Galati Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics Fascicle II, Year , Year VIII (XXXIX), No. 1*, pp 13-19, 2016;

## Lista publicațiilor

### Articole cotate în jurnale cotate ISI

1. L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, N. Dey, A. S. Ashour, F. Shi, S. J. Fong, S. Khang, A. Biswas, Gaussian mixture model for texture characterization with application to brain DTI images, Journal of Advanced Research, Volume 16 (2019), Pages 15–23, doi:10.1016/j.jare.2019.01.001, 2019, IF 4.327; zona rosie
2. L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, N. Dey, A. S. Ashour, Texture Anisotropy technique in Brain Degenerative Diseases, Neural Computing and Applications, Volume 30, Issue 5, pp1667-1677, 2018, doi: 10.1007/s00521-016-2777-7, IF 4.213; zona rosie
3. L. Moraru, S. Moldovanu, **L. T. Dimitrievici**, F. Shi, A. S. Ashour, N. Dey, Quantitative Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging Signal Characteristics in the Human Brain: A Hemispheres Analysis, IEEE SENSORS JOURNAL, Volume 17, Issue 15, pp 4886-4893, doi: 10.1109/JSEN.2017-2714701, 2017, IF 2,512, zona galbena.

### Articole ISI Proceedings

1. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, Apparent diffusion coefficient of the normal human brain for various experimental conditions, American Institute of Physics AIP Conf. Proc. 1796 (2017), TIM15-16 Physics Conference, pp 040005-1–040005-6; doi: 10.1063/1.4972383, ISBN: 978-0-7354-1462-4;
2. L. Moraru, **L. T. Dimitrievici**, A. Ene, S. Moldovanu, *Magnetic field gradients and their effects on the diffusion tensor derivate measures*, DOI: 10.21175.42 RadProc.2017.42, RAD Conference Proceedings, ISSN 2466-4626 (on line), vol2, Pages: 207-211, 2017
3. **L. T. Dimitrievici**, S. Moldovanu, L. Moraru, Entropic characterization of random cerebral structures in MR images, IEEE Xplore, pages 532-536, 19 dec 2016, doi: 10.1109/ICSTCC.2016.7790720; System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 2016 20th International Conference on, Date of Conference: 13-15 Oct. 2016, Sinaia

### Articole indexate BDI/B+

1. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, V. A. Moraru, Structural brain asymmetry evaluated by histogram analysis and similarity metrics, Annals of “Dunarea De Jos” University of Galati Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics Fascicle II, Year VIII (XXXIX), 2016, No. 1, pp 13-19;
2. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, The non-Gaussian diffusion quantification of brain tissues, Annals Of “Dunarea De Jos” University of Galati, Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year IX (XL) 2017, No. 1, pp 12-18
3. **L. T. Dimitrievici**, S. Moldovanu, L. Moraru, First order statistics-based features selection for clustering using Gaussian Mixture Model, Annals Of “Dunarea De Jos” University of Galati Mathematics, Physics, Theoretical Mechanics, Fascicle II, Year X (XLI), 2018, pp104-111;

**Lucrări comunicate/suținute la conferințe naționale sau internaționale**

1. **L. T. Dimitrievici**, S. Moldovanu, L. Moraru, Entropie characterization of random cerebral structures in MR images, System Theory, Control and Computing (ICSTCC), 20th International Conference on Sinaia, 13-15 Oct. 2016,.
2. L. Moraru and **L. Dimitrievici**, Apparent diffusion coefficient of the normal human brain for various experimental conditions, TIM 15-16 International Physics Conference West University of Timisoara 26<sup>th</sup>-28<sup>th</sup> of May, 2016
3. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, A. Ene, S. Moldovanu, Magnetic field gradients and their effects on the diffusion tensor derivate measures, 5<sup>th</sup> International Conference on Radiation and Applications in Various Fields of Research, 12<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> of June, Budva, Muntenegro
4. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, V. A. Moraru , Structural brain asymmetry evaluated by histogram analysis and similarity metrics, Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, CSSD-UDJG 2016, 4<sup>th</sup> Edition, 2<sup>th</sup>-3<sup>th</sup> of June 2016, Galati, Romania, <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/registration>
5. L. Moraru, **L. Dimitrievici**, The non-Gaussian diffusion quantification of brain tissues Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, CSSD-UDJG 2017, 5<sup>th</sup> Edition, 8<sup>th</sup>-9<sup>th</sup> of June 2017, Galati, Romania, <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/registration>
6. **L. T. Dimitrievici**, S. Moldovanu, L. Moraru, First order statistics-based features selection for clustering using Gaussian Mixture Model, Scientific Conference of Doctoral Schools from UDJ Galati, CSSD-UDJG 2018, 6<sup>th</sup> Edition, 7<sup>th</sup>-8<sup>th</sup> of June 2018, Galati, Romania, <http://www.cssd-udjg.ugal.ro/index.php/registration>