

**ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА НА БОЛЕСТТА НА АЛЦХАЙМЕР  
С КОНВОЛЮЦИОННИ НЕВРОННИ МРЕЖИ:  
ИМПЛЕМЕНТАЦИЯ С *FASTAI***

**Александър Маразов**

Секция „Биоинформатика и математическо моделиране”,  
Институт по биофизика и биомедицинско инженерство,  
Българска академия на науките  
ул. „Акад. Г. Бончев”, блок 105, София 1113, България  
e-mail: alexander.marazov@biomed.bas.bg

**Резюме:** Представено е разработването на конволюционна невронна мрежа за диагностика на болестта на Алцхаймер с библиотеката за машинно самообучение *fastai*. За целта са използвани свободни данни от MRI изображения. Описано е как със сравнително малко код и изчислителни ресурси успяваме да получим добри резултати. Процедурата за тренирането на модела лесно може да бъде приложена за образната диагностика на други заболявания.  
**Ключови думи:** Алцхаймер, Конволюционни невронни мрежи, *fastai*.

## 1 Въведение

### 1.1 Обзор на болестта на Алцхаймер

Болестта на Алцхаймер е най-честата причина за деменция при възрастни хора, засягаща близо 50 милиона души по света [2]. Поради честотата на разпространение, нивата на смъртност, разходите за грижи, трудните решения, които семействата често трябва да вземат, за да плащат тези разходи, болестта на Алцхаймер има изключително сериозно въздействие върху общественото здраве. За пример могат да послужат данните от САЩ [1]:

- към датата на цитираната публикация (2016 г.) приблизително 5,4 милиона американци са с болестта на Алцхаймер;

- до средата на века броят на хората, живеещи с болестта на Алцхаймер в Съединените щати, се очаква да нарасне до 13,8 милиона;
- В настоящия момент в САЩ на всеки 66 секунди се регистрира нов случай на болестта на Алцхаймер;
- прогнозата е до 2050 г. един нов случай на Алцхаймер да се развива на всеки 33 секунди, което води до близо 1 милион нови случая годишно;
- През 2013 г. официалните смъртни актове регистрират 84 767 смъртни случая от болестта на Алцхаймер в Съединените щати, което я прави шестата водеща причина за смърт в Съединените щати и петата водеща причина за смърт при американци на възраст  $\geq 65$  години;
- Между 2000 и 2013 г. в САЩ смъртните случаи в резултат на инсулт, сърдечни заболявания и рак на простатата намаляват съответно с 23%, 14% и 11%, докато смъртните случаи от болестта на Алцхаймер се увеличават със 71%.
- В САЩ през 2015 г. повече от 15 милиона членове на семейства и други неплатени болногледачи са положили приблизително 18,1 милиарда часа грижи за хора с болестта на Алцхаймер и други деменции, като приносът се оценява на повече от 221 милиарда долара.

Предоставените данни са красноречиви по отношение въздействието на болестта върху обществото като цяло.

## **1.2 Допълнителна информация за болестта на Алцхаймер**

В хода на болестта на Алцхаймер, както и при други видове деменция, все по-голям брой нервни клетки се влошават и умират. Здравият мозък на възрастен има 100 милиарда нервни клетки или неврони, с дълги разклонения, свързващи над 100 трилиона точки. През точките на свързване, наречени синапси, информацията протича под формата на малки химически импулси, подадени от един неврон и поети от приемащата клетка. Различните по сили и модели сигнали се движат непрекъснато през мозъчните вериги, създавайки клетъчната основа на спомените, мислите и уменията.

Преобладаваща настояща хипотеза е, че каскадата от събития, водещи до болест на Алцхаймер, започва с натрупването на малки разтворими олигомери на А $\beta$  пептида (A $\beta$ Os), които са насочени към нарушаване на синапсите. В резултат трансферът на информация в синапсите започва да се проваля, броят на синапсите намалява и в крайна сметка клетките умират. В мозъка на индивид с напреднала болест на Алцхаймер се регистрира драматично свиване от загуба на клетки и широко разпространение на остатъци от мъртви и умиращи неврони.

Учените все още не разбират напълно процесите, които водят до катастрофалното увреждане на мозъка, свързано с болестта на Алцхаймер. Според водеща теория, наречена амилоидна хипотеза, главният заподозрян е малък протеинов фрагмент, наречен бета-амилоид. Проблемите започват, когато определени, все още слабо идентифицирани фактори предизвикват свръхпроизводство на бета-амилоид или намаляват способността на мозъка да го изхвърля. Излишествата предизвикват задръствания и блокират информационния поток, водейки до каскада от увреждащи събития, завършващи с клетъчна смърт. Бета-амилоидните фрагменти постепенно се натрупват в микроскопичните плаки, считани за един патологичен белег на Алцхаймер. Другият отличителен белег са заплитанията, които се образуват, когато протеин, наречен *tau*, се усуква в нишки вътре в мъртвите и умиращи неврони. Други аномалии, наблюдавани в мозъчната тъкан на Алцхаймер, включват възпаление и окислително увреждане, дължащо се на високо реактивни кислород-съдържащи продукти на клетъчния метаболизъм.

Болестта на Алцхаймер е прогресивно заболяване, т.е. симптомите се задълбочават с напредване на възрастта, като същевременно се появяват и нови, без да се развива в линейна прогресия. Характерни са два основни типа симптоми – когнитивни и некогнитивни, които обуславят градиращо намаляващата способност на болните да се справят с дейностите в живота.

Съществуват вариации в подразделението на фазите на болестта, но най-общо те са четири:

1. **Начален стадий – лека или ранна фаза.** Слабо изразени загуба на памет за скорошни събития и други когнитивни нарушения (лека степен на афазия, затруднения в ориентацията, писането и употребата на някои предмети). Болният компенсира симптомите и продължава да функционира самостоятелно, но се нуждае от напомняне за някои ежедневни дейности. Наблюдават се прояви на апатия и депресия.
2. **Междинен стадий – умерена фаза.** Промените стават по-забележими. Нарушенията на паметта за близки събития става хронични, наблюдават се умерена афазия и апраксия, понякога индивидът се губи на непознати места. Болният изпитва неспокойствие и възбуда, чувства се депресиран и става все по-зависим от грижите на друг за ежедневните си дейности.
3. **Късен стадий – напреднала фаза.** Симптомите се засилват, до степен на бъркане на настояще с минало, афазията в тази фаза на болестта е експресивна и рецептивна, наблюдава се брадикинезия. Болният не е в състояние да разпознава дори познати места. Поведението се характеризира с делюзии, неспокойствие, възбуденост, обърканост, ажитираност. Индивидът има нужда от напомняне и асистиране на всички ежедневни дейности.

4. **Терминален стадий.** Пълно влошаване на личността. Физическите проблеми доминират, загуба на контрол над телесните функции. Липсва връзка между настояще и минало, както и реакция към околния свят, наблюдават се мутизъм и пълна пасивност. Болният не е в състояние да се грижи за себе си.

### 1.3 Образна диагностика чрез изкуствени невронни мрежи

Конволюционните невронни мрежи намират широко приложение в образната диагностика. Невронни мрежи са използвани за диагностиката на Алцхаймер в [9] и [7]. За разлика от тях, ще направим решение с малко код (*low code*), като използваме библиотеката *fastai*.

## 2 Данни

За тренирането на модела използваме свободни данни от платформата *kaggle* [4]. Около 5000 MRI (магнитен резонанс) изображения са разделени в множество за трениране (*train set*) и множество за тестване (*test set*).

### Анотации

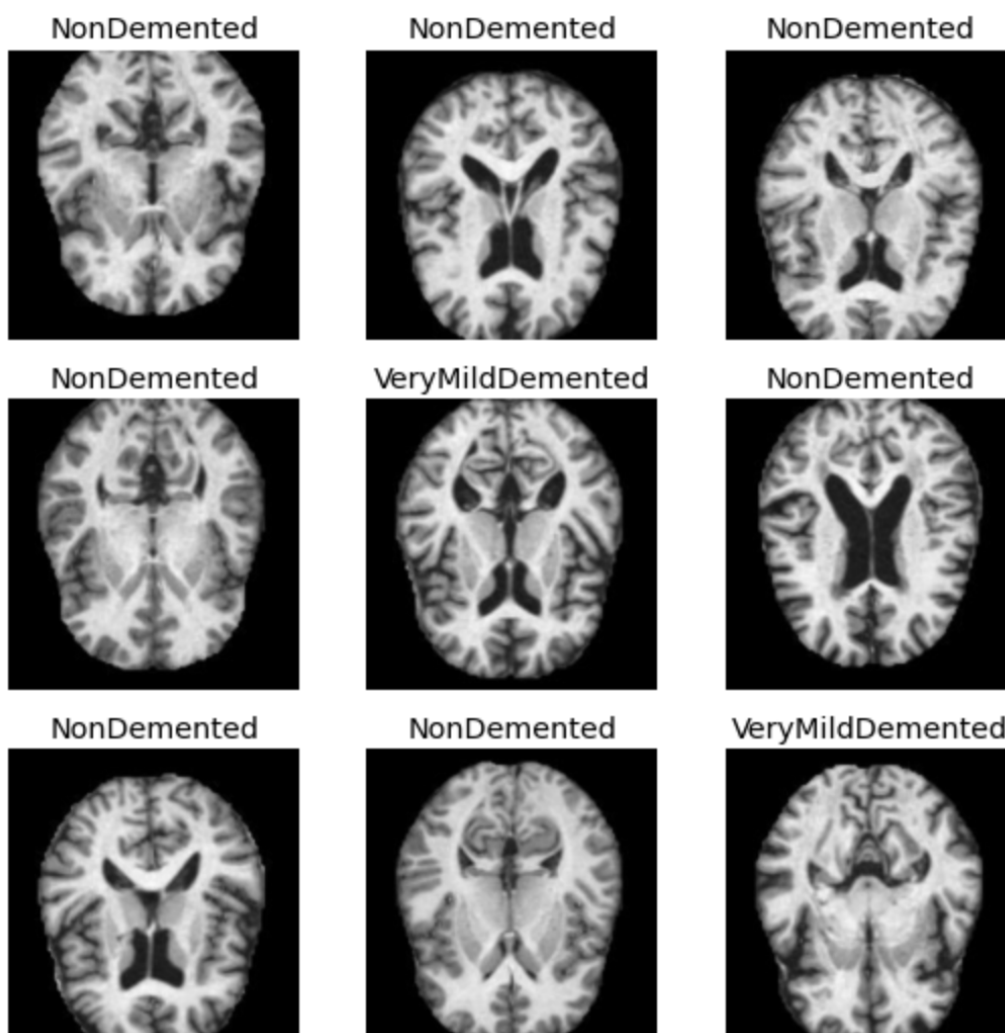
Всяко изображение е анотирано с един от следните четири класа:

1. *NonDemented* – без деменция;
2. *VeryMildDemented* – много слаба деменция;
3. *MildDemented* – слаба деменция;
4. *ModerateDemented* – умерена деменция.

Всички изображения и анотации се наричат дейтасет (*dataset*), което вече е установен термин на български.

Няма предоставени данни кой е извършил анотациите. Специалист по заболяването не откри проблеми в произволна извадка от няколко изображения.

Фигура 1 показва примерни изображения от дейтасета. Над изображенията са анотациите от лекарите, които ще ползваме.



Фигура 1. Извадка от 9 изображения с анотации от лекари.

### 3 Програмен код

Кодът на модела имплементираме с библиотеката с отворен код *fastai* [4] на *Python*. *fastai* е базирана на *Pytorch* [8], което дава възможност за лесна промяна в поведението на моделите. От друга страна, както ще се види в настоящата работа, *fastai* позволява с относително малко код и параметри по подразбиране да се достигнат много добри резултати. В действителност, кодът е толкова компактен, че позволява да бъде изложен изцяло.

**Зареждаме данните.** В директорията `Alzheimer_s Dataset`, където сме разархи- вирали дейтасета, има две директории – `train`, `test`. `fastai` автоматично разделя данните на множества за трениране и тестване спрямо тези две директории.

```
from fastbook import *
from fastai.vision.all import *

path = Path('./Alzheimer_s Dataset/')
dls = ImageDataLoaders.from_folder(
    path, bs=64, valid='test', item_tfms=Resize(240)
)
dls.show_batch() # изображението 2. Данни
```

**Избираме модел.** Избираме архитектура на конволюционна невронна мрежа `resnet34`. `ResNet` [5] е добре изследвана архитектура, която дава добри резултати. Има варианти с по-малко параметри (напр. `ResNet18`), както и с повече (напр. `ResNet101`). Освен, че зарежда архитектурата, `fastai` зарежда и претрениран модел, който значително намалява времето за трениране. Моделът, който се зарежда, е трениран на изображения [3], които нямат нищо общо с MRI, но въпреки това подобряват резултатите и правят възможно тренирането да бъде много по-бързо.

```
learn = cnn_learner(dls, resnet34, metrics=error_rate)
```

**Избираме стъпка.** Стъпката в оптимизационните задачи за изкуствен интелект се нарича *learning rate* (използва се като термин термин на български). Това е най-важният параметър при тренирането на невронни мрежи. Ако не е подбран добре, се наблюдават явленията *overfitting* и *underfitting*, които правят модела неизползваем. *overfitting* специализира модела твърде много върху множеството за трениране, което не му позволява да генерализира върху тестовите примери. *underfitting* е обратният феномен, при който моделът не е успял да научи полезната информация от множеството за трениране, което пак пречи на генерализацията.

`fastai` предоставя визуална помощ при избора на *learning rate*. Използва се правилото, че най-добрата стойност е там, където критерият намалява най-бързо. Така избираме стойност 0.00144.

```
learn.lr_find()
```

## 4 Трениране

Тренираме модела на GPU (графична карта) за около 30 минути, използвайки безплатен акаунт в <https://www.paperspace.com/>. Тренирането на графична карта ускорява времето за тренирането няколко пъти, сравнено с трениране на обикновен процесор.

Недостатък на графичните карти е цената им, която варира от стотици до хиляди долари. Освен използваното решение в настоящата статия, има и други безплатни възможности за трениране на GPU (напр. *Google Colab*).

За самото трениране използваме техниката *fine tuning*. Това позволява да започнем тренирането с предварително натренирани параметри, които да дотренираме. Така задаваме много по-малък брой епохи и по-малък *learning rate*. На всяка епоха получаваме статистики за оптимизационния критерий върху множествата за трениране и валидация. Ако критерият продължава да намалява, пускаме тренирането за допълнително трениране.

```
learn.fine_tune(8, 0.00144)
```

## 5 Резултати

За да добием представа как се представя моделът, във Фигура 2 е представена матрица на действителните и предвидените класове – *confusion matrix*. Стойностите по главния диагонал са верните предвиждания. Лесно се забелязва, че грешките са концентрирани в близки категории:

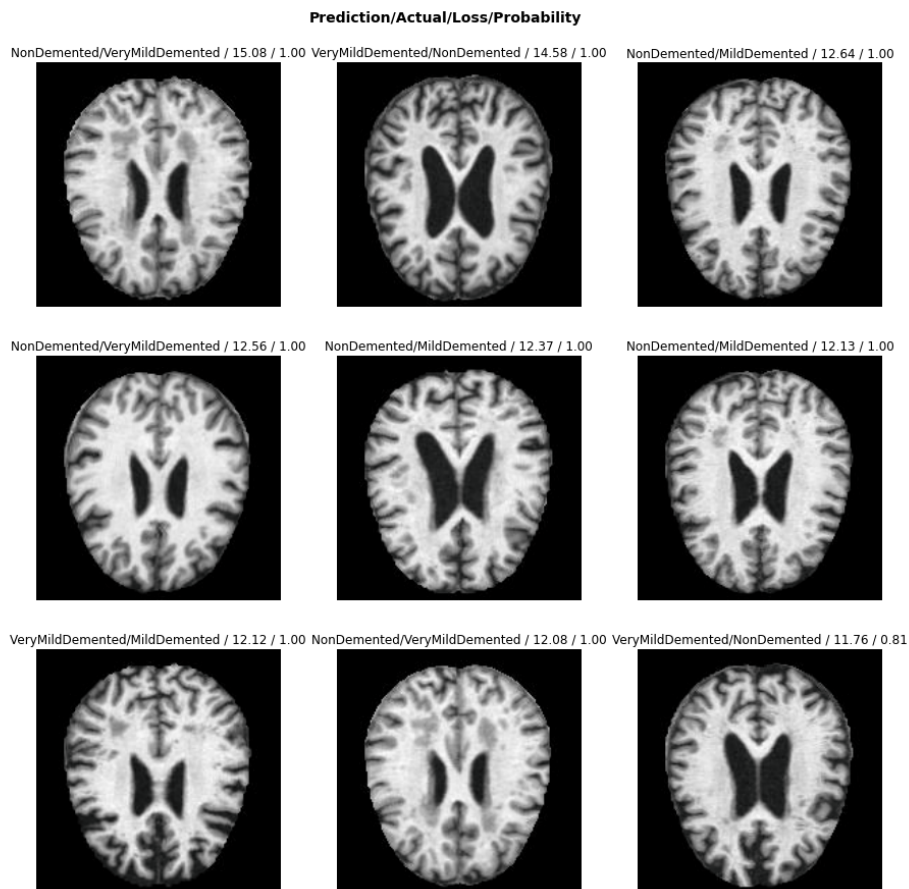
- *NonDemented* и *VeryMildDemented* са сбъркани в 218 примера
- *VeryMildDemented* и *MildDemented* са сбъркани в 374 примера

Actual	NonDemented	543	94	3	0
	VeryMildDemented	124	309	15	0
	MildDemented	65	54	50	0
	ModerateDemented	2	5	1	4
		NonDemented	VeryMildDemented	MildDemented	ModerateDemented
		Predicted			

Фигура 2. *Confusion matrix* върху тестовото множество

Това може да се интерпретира по два начина. Първо, няма консенсус между анотаторите къде минават границите на отделните класове. Или второ, важните признаци, отделящи двете състояния, не са били научени от модела. При преглед на данните от експерт по Алцхаймер се установи, че е трудно да се даде категоричен отговор за прогреса на заболяването само на база на изображенията. Това би могло да причини и двата изброени проблема.

На Фиг. 3 са представени вероятностите, които моделът дава за 9 грешни предвиждания. Повечето са близо до 1, което не е желателно.



Фигура 3. Извадка от 9 изображения с анотации и предвиждания. Над всяко изображение са отбелязани класа на предвиждането/анотирания клас/загубата за примера/увереността на модела. Загубата за примера е дефинирана като стойността, която конкретния пример допринася в целевата функция.



## 6 Заключение

Сравнявайки резултатите, които представихме в миналата глава, с количеството код и времето за трениране са впечатляващи. Също така трябва да се отбележи, че кода може много лесно да бъде адаптиран за образната диагностика на друго заболяване.

Подобни автоматизирани системи не могат да заменят преценката на лекар. Основните им приложения са за:

- подпомагане на лекар в диагностиката, или
- автоматизирано извличане на примери от голям обем данни.

## Литература

- [1] Association, A. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, 12(4), 459–509.
- [2] Beckman, D., Morrison, J. H. (2021). Towards developing a rhesus monkey model of early Alzheimer's disease focusing on women's health. *American Journal of Primatology*, 83(11), e23289.
- [3] Deng, J., Dong, W., Socher, R., Li, L.-J., Li, K., & Fei-Fei, L. (2009). Imagenet: A large-scale hierarchical image database. In 2009 IEEE conference on computer vision and pattern recognition (pp. 248–255).
- [4] Dubey, S. (2020). Alzheimer's Dataset (4 class of Images). <https://www.kaggle.com/datasets/tourist55/alzheimers-dataset-4-class-of-images>.
- [5] He, K., Zhang, X., Ren, S., Sun, J., (2015), Deep Residual Learning for Image Recognition, arXiv:1512.03385
- [6] Howard, J., et al. and others (2018), fastai, <https://github.com/fastai/fastai>.
- [7] Odusami, Modupe, Maskeliūnas, R., and Damaševičius, R. “An Intelligent System for Early Recognition of Alzheimer's Disease Using Neuroimaging.” *Sensors* 22, no. 3 (2022): 740.
- [8] Paszke, A. and Gross, S. and Chintala, S. and Chanan, G. and Yang, E. and DeVito, Z. and Lin, Z. and Desmaison, A. and Antiga, L. and Lerer, A., (2017), Automatic differentiation in PyTorch, NIPS-W.
- [9] Sethi, M., Ahuja, S., Rani, S., Koundal, D., Zaguia, A. and Enbeyle, W., 2022. An Exploration: Alzheimer's Disease Classification Based on Convolutional Neural Network. *BioMed Research International*, 2022.