

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

## 以統計參數對映圖示與特徵擷取模糊推論系統所結合之腦 病變電腦輔助診斷系統

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2213-E-041-002-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：嘉南藥理科技大學資訊管理系

計畫主持人：殷堂凱

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 17 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

以統計參數對映圖示與特徵擷取模糊推論系統所結合之

腦病變電腦輔助診斷系統

A Computer-Aided Diagnostic System of Brain Diseases by

Statistical Parametric Mapping and a

Characteristic-Point-Based Fuzzy Inference System

計畫編號：NSC 91-2213-E-041-002

執行期限：91 年 8 月 1 日至 92 年 7 月 31 日

主持人：殷堂凱助理教授 嘉南藥理科技大學資管

系

E-mail: qtkyin@mail.chna.edu.tw

共同主持人：邱南津教授 成功大學醫學系核子醫學科

## 一、中文摘要

近年來個人電腦計算能力的大幅提升，使得人工智慧的一些方法，例如類神經網路和模糊推論系統，逐漸應用至電腦輔助診斷系統上。針對核醫上 fMRI, PET, 與 SPECT 之影像，雖然有不少的研究成果在處理對位 (registration), 分區 (segmentation), 和體積量測，但對腦病變之自動診斷系統，仍然不多見。本計畫的目的在建構一以特徵擷取模糊推論分類器 (CPFIC) 為基礎之電腦輔助診斷系統，以協助醫師作腦病變的診斷。CPFIC 有個數少的模糊法則的優點，其自然語句的模糊法則方式，使診斷系統的法則，更易為醫師所了解。

本計畫之主要腦病變診斷病症為阿茲海默症，針對此中樞神經之退化病症，提供一

定量分析系統，若能協助醫師及早診斷出病症，施以藥物治療，對病情之改善有幫助。為使不同人之個別腦部差異，可作適當處理，我們使用統計參數對映圖示 (SPM, Statistical Parametric Mapping) 來對診斷之 SPECT 檔，作正規化與平滑化的前處理，然後使用其 two sample t-test 來產生與正常人 SPECT 比較後之腦部差異圖。結合 SPM 方法之優點在於病症之病灶位置，是以統計巨量客觀方式定出，而不是以傳統目視方式來定位。使用 ROC 曲線分析，580 個阿茲海默氏病人測試影像與 490 個正常人測試影像 (ten-fold cross validation 10 次)，得到 Az 面積為 0.9866。若將門檻值設為 0.05，則 sensitivity 與 specificity 同為 94.7%。可見 CPFIC 可有效地區分阿茲海默氏病人 SPECT 影像與正常人 SPECT 影像。

**關鍵詞：**特徵擷取、模糊推論系統、SPM、阿滋海默症、電腦輔助診斷。

## Abstract

The advancement of computing power in personal computers makes many methods of artificial intelligence such as artificial neural networks and fuzzy inference systems viable. A lot of applications have been successfully applied to computer-aided diagnosis. Although there is a lot of research about registration, segmentation and volume measurement of fMRI, PET, and SPECT, little was aimed to provide automatic diagnosis for brain diseases. The aim of this research is to construct a computer-aided diagnosis system by using a characteristic-point-based fuzzy inference classifier (CPFIC) for brain diseases. CPFIC has the advantage of few fuzzy rules. The human description of fuzzy rules are easily understood by doctors.

The major disease dealt with in this research is Alzheimer's disease. Alzheimer's disease is a chronic degenerative disease of the central nervous system. The symptoms of Alzheimer's disease are progressive loss of memory, cognitive function, and ultimately death. The proposed system can provide a quantitative analysis of the disease. If the system can be early detected, then the treatment of medicine can be helpful. In order to take into account the differences between individuals, SPM (Statistical Parametric Mapping) is employed to do pre-processing of SPECT images. Due to its effectiveness, easiness and fastness, SPM has been widely applied to the diagnosis and function research of brain diseases. We will use the normalization and smoothing of SPM in pre-processing, and then the two-sample t-test to produce difference maps after comparisons with healthy persons. The advantage of SPM is its objectiveness in locating diseases by statistical methods, instead of traditionally manually inspecting methods. Using the ROC analysis for the 580 test volumes of Alzheimer's patients and 490 test volumes of normal people (ten times of ten-fold cross validation), the Az area is 0.9866. If the threshold is set to be 0.05, both the sensitivity and specificity are 94.7%. It shows that CPFIC can effectively classify the SPECT volumes of Alzheimer's patients from those of normal people.

**Keywords:** Characteristic points, fuzzy inference system, statistical parametric mapping, Alzheimer's disease, computer-aided diagnosis.

## 二、緣由與目的

本研究計畫的主要腦病變對象為阿滋海默症 (Alzheimer's), 此病症自 1907 年由 Alzheimer 發現後, 到目前為止, 其病因還不知道。阿滋海默症為中樞神經系統的慢性退化疾病, 病患會逐漸喪失記憶和知覺功能, 最後則導致死亡。當病徵初發現時, 若能夠及時的給予藥物等治療, 對病情的改善有幫助。本計畫目的在針對此病症, 作定量的分析與診斷, 配合我們的特徵擷取模糊推論系統, 系統的判斷過程將以自然語言的模糊法則方式, 呈現給醫師。

本計畫的病患影像的前處理中, 將使用 SPM (Statistical Parametric Mapping) 的方法 [1]。SPM 已漸為一廣被接受的分析工具。SPM 是英國的 K. J. Friston 所帶領的研究, 結合影像處理與統計分析, 在 SPECT, PET, fMRI 等腦斷層造影的分析上, 可提供巨觀或序列造影中, 統計數值上的差異, 而此差異是人為以目視來診斷時, 所無法察覺的。

綜合上述, 本計畫的目的在於

- a. 建構一以特徵擷取模糊推論分類器 (CPFIC) 為基礎之電腦輔助診斷系統, 以協助醫師作腦病變的診斷, 其自然語句的模糊法則, 將更易為醫師所了解與接受。
- b. 提供阿滋海默症的定量分析系統, 若能及早診斷出病症, 施以藥物治療, 對病情之改善有幫助。
- c. 以 SPM 的統計計量方式作影像前處理, 配合 CPFIC 的使用, 使診斷流程為自動化, 自動的偵測結果提供給醫師臨床上之參考。

## 三、結果與討論

系統的完整流程包括 SPM 影像處理, 輸入變數選取, 和 CPFIC 訓練。

### 1. SPM 影像處理

SPM 影像處理之目的在於將 SPECT 腦斷層造影影像中, 可作為診斷依據之區域定位出來。分別收集一組阿茲海默氏症病人與一組正常人之 SPECT 影像。先使用 SPM 之正規化將個別影像正規化到一個腦部 SPECT template, 成為一個  $79*95*68$  voxels

的標準大小影像。SPM 的正規化步驟包括 12 個參數的 affine 轉換和使用 discrete cosine transform 的非線性變形。接著使用 SPM 之 smooth 功能，將正規化後的影像與 Gaussian kernel 作 convolution。我們使用 FWHM=6mm 為參數，來對每一個個別影像作平滑化。平滑化除了可減少雜訊的干擾，convolution 的動作也會使影像中之每一 voxel 更接近 normal 分佈，而 normal 分佈是 SPM 分析之假設。

因小腦比較不會受到阿茲海默氏症病的影響 [2]，所以可以取小腦區域的平均值，然後所有 voxels 除此平均值，得到以小腦為參考值所作比例調整後之新影像。

二組皆作過處理後，使用 SPM 之 two sample t-test 模式，來作二組影像之間的差異分析。因年齡會影響腦部功能，特別是隨年齡成長而有的退化現象，所以我們將年齡當作為一 confounding 因素。在分析時須指定腦邊界範圍，我們設定 threshold masking 為 proportional，而 analysis threshold (proportional of global) 設為 0.8。

作 two sample t-test 時，當分析阿茲海默氏症比正常人腦血流灌注值高時，將 contrast 設為 [1 -1 0 0]；相反地，當分析阿茲海默氏症比正常人腦血流灌注值低時，將 contrast 設為 [-1 1 0 0]。Contrast 之 4 個參數依序為阿茲海默氏症，正常人，個別影像平均值，和年齡。

## 2. 輸入變數選取

阿茲海默氏症病人和正常人影像經 SPM 影像處理後，得到一群統計上有顯著差異的腦部區域。為加強差異，與使用較少的變數，我們將每一影像的腦左半部，與腦右半部的顯著差異地區，分別求平均值。因為 contrast 有 2 種，所以每一影像總共有 4 個數值，其為 contrast 1 左、右半部平均，與 contrast 2 左、右半部平均。

為使輸入變數更能區分阿茲海默氏症與正常人影像，使用線性座標轉換，將 4 個變數轉換至新的 4 個變數。我們使用 Fukunaga 的 Nonparametric Scatter Matrix 和線性映射 [3]，來作 4 個輸入變數的轉換。

## 2. CPFIC 訓練

CPFIC 為一組模糊法則組合的分類器。假設  $m$  為輸入  $x = (x^{(1)}, x^{(2)}, \dots, x^{(m)})$  之維度，則 CPFIC 為

IF  $x^{(1)}$  is  $A_{r1(1)}^{(1)}$  and ... and  $x^{(m)}$  is  $A_{r1(1)}^{(m)}$ , then  $y$  is  $B_{r1(1)}$ ,

.....  
IF  $x^{(1)}$  is  $A_{r1(l1)}^{(1)}$  and ... and  $x^{(m)}$  is  $A_{r1(l1)}^{(m)}$ , then  $y$  is  $B_{r1(l1)}$ ,

IF  $x^{(1)}$  is  $A_{r2(1)}^{(1)}$  and ... and  $x^{(m)}$  is  $A_{r2(1)}^{(m)}$ , then  $y$  is  $B_{r2(1)}$ ,

.....  
IF  $x^{(1)}$  is  $A_{r2(l2)}^{(1)}$  and ... and  $x^{(m)}$  is  $A_{r2(l2)}^{(m)}$ , then  $y$  is  $B_{r2(l2)}$ ,

其中  $l1$  和  $l2$  分別為類別 1 與類別 2 之模糊法則數目。計算每一法則的致動強度

$$C_{r1(j1)}(x) = \exp\left(-a_{r1(j1)}^{(1)} \frac{(x^{(1)} - x_{r1(j1)}^{(1)})^2}{2} - \dots - a_{r1(j1)}^{(m)} \frac{(x^{(m)} - x_{r1(j1)}^{(m)})^2}{2}\right)$$

$$C_{r2(j2)}(x) = \exp\left(-a_{r2(j2)}^{(1)} \frac{(x^{(1)} - x_{r2(j2)}^{(1)})^2}{2} - \dots - a_{r2(j2)}^{(m)} \frac{(x^{(m)} - x_{r2(j2)}^{(m)})^2}{2}\right)$$

則 CPFIC 的輸出為

$$y = \left( \sum_{j1=1}^{l1} m_{r1(j1)} \sigma_{r1(j1)} C_{r1(j1)}(x) + \sum_{j2=1}^{l2} m_{r2(j2)} \sigma_{r2(j2)} C_{r2(j2)}(x) \right) / \left( \sum_{j1=1}^{l1} \sigma_{r1(j1)} C_{r1(j1)}(x) + \sum_{j2=1}^{l2} \sigma_{r2(j2)} C_{r2(j2)}(x) \right)$$

其中  $m_{r1(j1)} = 1$ ， $m_{r2(j2)} = -1$ ， $1 \leq j1 \leq l1$ ， $1 \leq j2 \leq l2$ 。我們稱  $x_{r1(j1)}$  與  $x_{r2(j2)}$  為此系統之特徵點。特徵點的選取， $C_{r1(j1)}(x)$  與  $C_{r2(j2)}(x)$  中之  $a_{r1(j1)}^{(k)}$  與  $a_{r2(j2)}^{(k)}$  參數，和  $\sigma_{r1(j1)}^{(k)}$  與  $\sigma_{r2(j2)}^{(k)}$  的決定是由一連串 constrained minimization 問題的解[4]。

## 4. 實驗結果

本實驗的影像來自於成大醫院核醫科，共有 58 個阿茲海默氏病人 SPECT 影像與 49 個正常人 SPECT 影像。病人或正常人的年齡在使用 SPM two-sample t-test 時輸入。將顯著區域定為 uncorrected  $P < 0.001$ 。圖 1 為阿茲海默氏病症比正常人腦血流灌注低的區

域。

[57 44 37; 70 49 31; 52 44 26; 45 48 33;  
50 46 20; 23 43 36; 19 45 35; 20 51 34;  
38 44 43; 42 51 45; 42 38 42; 40 16 37;  
41 12 30; 41 10 24; 28 40 25; 31 42 31;  
63 41 15; 66 33 49; 64 37 52; 56 62 16;  
70 30 31; 29 60 17; 55 28 53; 43 23 46;  
71 33 18; 40 21 10; 63 59 26; 63 56 29;  
39 59 22; 36 32 41; 60 31 1]

為圖中 31 個區域的中心位置。圖 2 為阿茲海默氏病症比正常人腦血流灌注高的區域。

[51 66 21; 48 84 31; 48 81 37; 58 79 24;  
31 82 33; 27 80 25; 29 21 9; 25 28 7;  
52 54 7; 14 57 37; 21 75 31; 20 76 26;  
40 48 10; 30 12 26; 56 26 7; 28 26 18;  
56 56 21; 55 66 33; 55 62 35; 23 64 35;  
54 21 7]

為圖中 21 個區域的中心位置。將圖 1 中的 31 個位置依腦的左右半部，左半部平均值為變數 1，左半部平均值為變數 2。再將圖 2 中的 21 個位置依腦的左右半部，左半部平均值為變數 3，左半部平均值為變數 4。

為使測試結果更客觀，我們使用 ten-fold cross validation 10 次。每一次以亂數將 58 個阿茲海默氏病人 SPECT 影像分為十部份，依序使用第一個十分之一為測試影像，而剩下的十分之九為訓練影像，接著使用第二個十分之一為測試影像，而剩下的十分之九為訓練影像，此過程直到第十個十分之一為測試影像，而剩下的十分之九為訓練影像。49 個正常人 SPECT 影像，也依此作出訓練與測試影像。所以時驗總共有 100 次訓練與測試，測試資料包括  $58 \times 10 = 580$  個阿茲海默氏病人 SPECT 影像與  $49 \times 10 = 490$  個正常人 SPECT 影像。

使用 Nonparametric Scatter Matrix 和線性映射，線性轉換的矩陣為

[0.25497 0.92405 0.19314 0.20934  
0.21095 0.2135 -0.32984 -0.89505  
0.84244 -0.31507 0.43549 -0.037086  
-0.42519 0.03578 0.81502 -0.39202]。

轉換後的新變數比原有的變數更能區分阿茲海默氏病人與正常人。圖 3 為 100 個訓練資料的第 1 個，在第 1 2 變數的分佈圖中，可看出大部份阿茲海默氏病人的變數 1 值較大，而正常人的變數 1 值較小。

訓練後的 CPFIC 有 7 個法則，如圖 4 所示。將圖中(1)至(7)的輸入模糊隸屬函數命名為，*很小*、*小*、*有些小*、*中等*、*有些大*、

*大*、*很大*，則模糊法則為

如果變數 1 為*很小*，則為正常人，

如果變數 1 為*小*，則為正常人，

如果變數 1 為*有些小*，則為正常人，

如果變數 1 為*中等*，則為正常人，

如果變數 1 為*有些大*，則為阿茲海默氏病人，

人，

如果變數 1 為*大*，則為阿茲海默氏病人，

如果變數 1 為*很大*，則為阿茲海默氏病人。

使用 ROC 曲線分析，580 個阿茲海默氏病人測試影像與 490 個正常人測試影像，得到 Az 面積為 0.9866，如圖 5 所示。若將門檻值設為 0.05，則 sensitivity 與 specificity 同為 94.7%。可見 CPFIC 可有效地區分阿茲海默氏病人 SPECT 影像與正常人 SPECT 影像。

#### 四、計畫成果自評

本研究完成以特徵擷取模糊推論分類器 (CPFIC) 為基礎之電腦輔助診斷系統，來鑑別診斷阿茲海默氏病症。實驗結果 sensitivity 與 specificity 同為 94.7%，可有效地區分阿茲海默氏病人 SPECT 影像與正常人 SPECT 影像。研究結果正準備投稿至國際期刊。

#### 五、參考文獻

- [1] SPM99 Manual, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>, 2001.
- [2] D. Soonawala, T. Amin, K. P. Ebmeier, J. D. Steele, N. J. Dougall, J. Best, O. Migneco, F. Nobili, and K. Scheidhauer, "Statistical parametric mapping of 99m-Tc-HMPAO-SPECT images for the diagnosis of Alzheimer's disease: normalizing to cerebellar tracer uptake," *NeuroImage*, vol. 17, pp. 1193-1202, 2002.
- [3] K. Fukunaga, *Statistical Pattern Recognition*, Academic, Press, second edition, 1990.
- [4] T. K. Yin and N. T. Chiu, "A characteristic-point-based fuzzy inference classifier by a closeness matrix," in preparation.

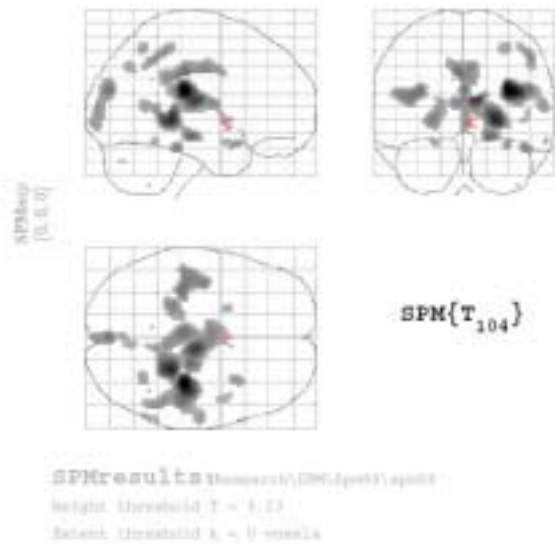


圖 1. SPM 分析後阿茲海默氏病症比正常人腦血流灌注低的區域。

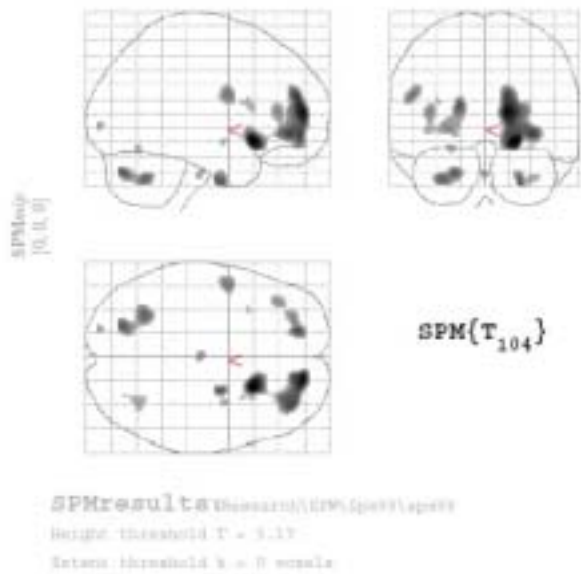


圖 2. SPM 分析後阿茲海默氏病症比正常人腦血流灌注高的區域。

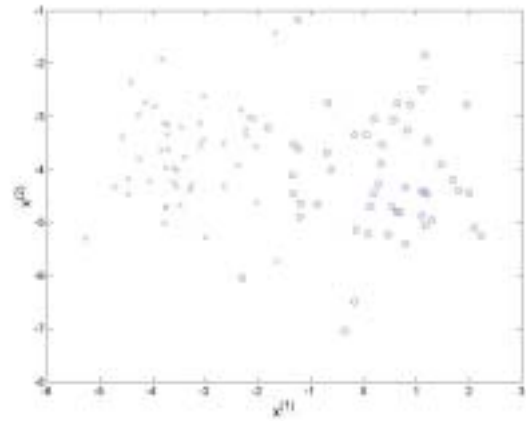


圖 3. 訓練資料於第 1、2 變數的分佈圖。阿茲海默氏病症：'o'；正常人：'x'。

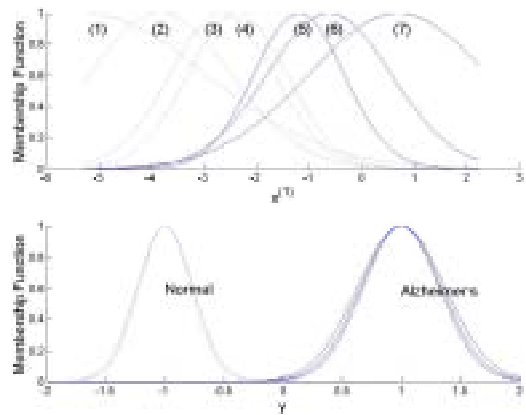


圖 4. CPFIC 中之 3 個阿茲海默氏病症的輸入與輸出模糊隸屬函數(實線)和正常人的輸入與輸出模糊隸屬函數(虛線)。

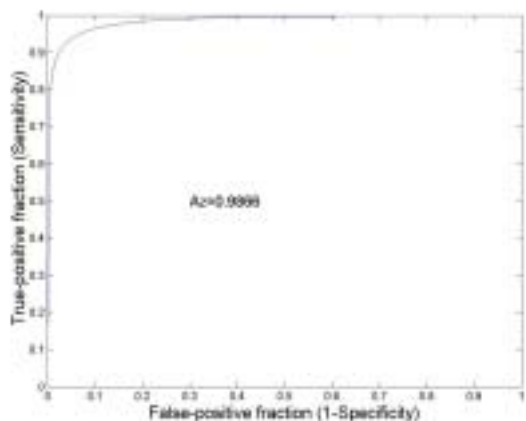


圖 5. CPFIC 測試之 ROC 曲線。Az=0.9866。

# 可供推廣之研發成果資料表

可申請專利

可技術移轉

日期：92 年

10 月 17 日

<p><b>國科會補助計畫</b></p>	<p>計畫名稱：以統計參數對映圖示與特徵擷取模糊推論系統所結合之腦病變電腦輔助診斷系統</p> <p>計畫主持人：殷堂凱助理教授 嘉南藥理科技大學資管系</p> <p>計畫編號：NSC 91-2213-E-041-002 學門領域：醫工</p>
<p><b>技術/創作名稱</b></p>	<p>以統計參數對映圖示與特徵擷取模糊推論系統所結合之腦病變電腦輔助診斷系統</p>
<p><b>發明人/創作人</b></p>	<p>殷堂凱助理教授 嘉南藥理科技大學資管系 邱南津教授 成功大學醫學系核子醫學科</p>
<p><b>技術說明</b></p>	<p>中文：</p> <p>以特徵擷取模糊推論分類器 (CPFIC) 為基礎之電腦輔助診斷系統，以協助醫師作腦病變的診斷。CPFIC 有個數少的模糊法則的優點，其自然語句的模糊法則方式，使診斷系統的法則，更易為醫師所了解。</p> <p>使用統計參數對映圖示 (SPM, Statistical Parametric Mapping) 來對診斷之 SPECT 檔，作正規化與平滑化的前處理，然後使用其 two sample t-test 來產生與正常人 SPECT 比較後之腦部差異圖。結合 SPM 方法之優點在於病症之病灶位置，是以統計巨量客觀方式定出，而不是以傳統目視方式來定位。</p> <p>以阿滋海默症為實驗對象時，使用 ROC 曲線分析，580 個阿茲海默氏病人測試影像與 490 個正常人測試影像(ten-fold cross validation 10 次)，得到 Az 面積為 0.9866。若將門檻值設為 0.05，則 sensitivity 與 specificity 同為 94.7%。可見 CPFIC 可有效地區分阿茲海默氏病人 SPECT 影像與正常人 SPECT 影像。</p>

	<p>英文：</p> <p>A computer-aided diagnosis system by using a characteristic-point-based fuzzy inference classifier (CPFIC) for brain diseases. CPFIC has the advantage of few fuzzy rules. The human description of fuzzy rules are easily understood by doctors.</p> <p>Use the normalization and smoothing of SPM in pre-processing, and then the two-sample t-test to produce difference maps after comparisons with healthy persons. The advantage of SPM is its objectiveness in locating diseases by statistical methods, instead of traditionally manually inspecting methods.</p> <p>Using the ROC analysis for the 580 test volumes of Alzheimer's patients and 490 test volumes of normal people (ten times of ten-fold cross validation), the Az area is 0.9866. If the threshold is set to be 0.05, both the sensitivity and specificity are 94.7%. It shows that CPFIC can effectively classify the SPECT volumes of Alzheimer's patients from those of normal people.</p>
<p><b>可利用之產業及可開發之產品</b></p>	<p>核醫電腦輔助診斷軟體。</p>
<p><b>技術特點</b></p>	<p>過程簡易，模糊自然語句使系統計算過程易為使用者明瞭。</p>
<p><b>推廣及運用的價值</b></p>	<p>輔助醫師作臨床鑑別診斷。</p>

1. 每項研發成果請填寫一式二份，一份隨成果報告送繳本會，一份送貴單位研發成果推廣單位（如技術移轉中心）。
2. 本項研發成果若尚未申請專利，請勿揭露可申請專利之主要內容。
3. 本表若不敷使用，請自行影印使用。