

Автоматический анализ количественных характеристик гиппокампа при магнитно-резонансной томографии головного мозга для диагностики возможной болезни Альцгеймера (обзор литературы и результаты собственных исследований)

В. Н. Гридин¹, М. И. Труфанов*,¹, В. И. Солодовников¹,
В. С. Панищев¹, В. Е. Синицын^{1, 2}, Н. Н. Яхно^{1, 3}

¹ ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, Московская область, г. Одинцово

² ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрав России, Центр лучевой диагностики, г. Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрав России (Сеченовский университет), научно-исследовательский отдел неврологии научно-исследовательского центра, г. Москва

Automatic Analysis of the Quantitative Characteristics of the Hippocampus Using Magnetic Resonance Imaging of the Brain for the Diagnosis Alzheimer's Disease (Review of Literature and Results of Own Research)

V. N. Gridin¹, M. I. Trufanov*,¹, V. I. Solodovnikov¹,
V. S. Panishchev¹, V. E. Sinitsyn^{1, 2}, N. N. Yakhno^{1, 3}

¹ Design Information Technologies Center of RAS, Moscow Region, Odintsovo

² Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Radiology Center, Moscow

³ Neurological Department of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Реферат

Целью исследования является анализ известных математических основ, методов и алгоритмов диагностики признаков заболевания Альцгеймера на базе обработки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ). Разработка нового математического аппарата и алгоритмического обеспечения для автоматизированного вычисления параметров гиппокампа как одной из наиболее информатив-

* Труфанов Максим Игоревич, кандидат технических наук, доцент, врио директора ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН.

Адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7а.
Тел.: +7(495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru

Trufanov Maxim Igorevich, Ph. D. Tech., Associate Professor, Director, Design Information Technologies Center of RAS.
Address: 7a, ul. Marshal Biryuzov, Moscow Region, Odintsovo, 143000, Russia.
Phone number: +7(495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

ных структур головного мозга, анализ характеристик которой позволяет сделать предположение о наличии болезни Альцгеймера.

Разработанный подход основан на последовательном анализе серии магнитно-резонансных снимков сагиттальной проекции, итерационной обработке каждого снимка с целью автоматического обнаружения гиппокампа и последующего измерения его объемных характеристик и характеристик, прилегающих к гиппокампу областей и структур головного мозга. На финальном шаге предложенного подхода вектор полученных геометрических линейных и объемных параметров гиппокампа и прилегающих к нему областей передается в нейросетевую процедуру анализа и принятия решения о соответствии гиппокампа норме или признаков болезни Альцгеймера.

Таким образом, предложен подход автоматического обнаружения, вычисления параметров и формирования предположения о наличии или отсутствии болезни Альцгеймера. Его отличительной новизной являются полностью автоматический процесс вычислений и принятий решений при одновременном обеспечении достаточной для практического применения точности локализации гиппокампа и измерения его характеристик, а также измерения близлежащих к нему областей, используемых как признаковое пространство для принятия решения об обнаружении болезни или здоровом состоянии пациента.

Значимость разрабатываемого подхода заключается в последующем построении специализированного отечественного программного продукта, позволяющего проводить автоматический и автоматизированный анализ МРТ-изображений головного мозга в интересах своевременного выявления болезни Альцгеймера и инструментальной оценки динамики ее развития.

Ключевые слова: автоматизированный анализ, магнитно-резонансная томография, болезнь Альцгеймера, цифровое изображение, гиппокамп, количественные признаки.

Abstract

The aim of the study is to analyze the known mathematical foundations, methods and algorithms for diagnosing Alzheimer's symptoms on the basis of magnetic resonance imaging (MRI). The develop a new mathematical apparatus and algorithmic support for the automated computation of hippocampal parameters as one of the most informative brain structures, make a proposal for Alzheimer's disease.

The developed approach is based on a sequential analysis of a series of magnetic resonance images of the sagittal projection, the iterative processing of each image for the purpose of automatic detection of the hippocampus and subsequent measurement of its volumetric characteristics and characteristics of the regions and structures of the brain adjacent to the hippocampus. At the final step of the proposed approach, the vector of geometric linear and volumetric parameters of the hippocampus and adjacent regions is transferred to the neural network procedure for analyzing and deciding whether the hippocampus meets the norm or the presence of signs of Alzheimer's disease.

Thus, the approach of automatic detection, calculation of parameters and formation of the assumption about the presence or absence of Alzheimer's disease, the novelty of which is a completely automatic process of calculations and decision making, is simultaneously proposed, while providing the accuracy of localization of the hippocampus and measuring its characteristics, areas used as a feature space for decision-making on the detection of a disease or health condition of the patient;

The significance of the approach being developed lies in the subsequent construction of a specialized domestic software product that allows automatic and automated analysis of MRI images of the brain in the interests of timely detection of Alzheimer's disease and instrumental evaluation of the dynamics of its development.

Key words: Automated Analysis, Magnetic Resonance Imaging, Alzheimer's Disease, Digital Imaging, Hippocampus, Quantitative Features.

Актуальность

Актуальной задачей в области построения автоматизированных и автоматиче-

ских систем диагностики заболеваний, связанных с нарушением структуры и

функций головного мозга, является синтез автоматических методов, алгоритмов и базирующихся на них программных и программно-аппаратных средств первичной диагностики заболеваний и отклонений в деятельности мозга, основанных на визуальном анализе оптических срезов головы в различных плоскостях, полученных при помощи МРТ.

Увеличение продолжительности жизни населения планеты привело к увеличению заболеваемости и распространенности болезни Альцгеймера в популяции. По данным Всемирной Организации Здравоохранения число лиц с болезнью Альцгеймера будет удваиваться каждые 20 лет и достигнет 115,4 млн человек к 2050 г. Важность задачи выявления заболевания на как можно более ранней стадии обусловлена отсутствием безвредного, сравнительно недорогого и в то же время неинвазивного метода диагностики болезни Альцгеймера, позволяющего с высокой степенью достоверности поставить данный диагноз.

Вопросам построения автоматизированных систем анализа морфологических признаков болезни Альцгеймера на основе обработки МРТ изображений посвящен обширный спектр работ. Одной из областей головного мозга, поражающихся в первую очередь при данном заболевании, является гиппокамп — структура, играющая важную роль в формировании памяти, что позволяет по изменению ее объема сделать предположение о наличии у человека болезни Альцгеймера. В этой связи неотъемлемой задачей при автоматизированной диагностике Альцгеймера является обнаружение гиппокампа на изображениях и вычисление параметров его объема [14, 7].

Для выделения области изображения гиппокампа используются методы автоматизированной обработки изображений. Так, в работе М. В. Сидорова, И. А. Ваколюк (2017) измерение площади области гиппокампа у крыс выполняли, анализируя изображения с помощью специализированного программного средства, ориентируясь на атлас «Rat Brain» — Paxinos G. and Watson C., из которого авторы использовали априори известные положения гиппокампа в общей структуре мозга [9]. Очевидно, что подход, базирующийся на использовании атласа, может быть применен только в части считывания оценочных координат области гиппокампа и значительно доработан для обнаружения и измерения линейных и объемных параметров гиппокампа.

В работе А. О. Тишкина (2009) при обработке фотографий применены следующие операции цифровой обработки изображений, обеспечивающие решения части задачи в автоматическом режиме: вычитание фона для минимизации влияния фоновой составляющей; преобразование изображения в монохромное; повышение контраста; бинаризация; подавление шума [10]. Однако указано, что данные операции выполнялись в ручном режиме при помощи специализированного программного обеспечения. Результаты использования данного подхода представляют интерес в части развития для определения параметров отдельных шагов автоматизированной обработки визуальных данных.

Важное значение при исследованиях имеет автоматическая обработка МР-изображений с помощью специальных программных пакетов. Отметим, что в ряде работ при анализе гиппокампа его выделение на срезах томограмм осу-

ществляется вручную [3]. Использование ручной сегментации признается значительно более точным по сравнению с существующими на момент этих публикаций системами автоматического выделения структур мозга. Однако очевидно, что основным путем совершенствования существующих и построения новых систем является реализация полностью автоматического режима обработки МР-данных.

При диагностике болезни Альцгеймера анализ МР-изображений применяется для раннего выявления и последующего динамического наблюдения изменения объема гиппокампа. Применение данной методики позволяет выявить изменения в головном мозге, не выявляемые визуально при проведении стандартного МР-исследования, что повышает потенциал диагностических возможностей метода [5, 13].

Также важным методом, который при его реализации в автоматическом режиме позволяет на ранней стадии сделать предположение о наличии болезни Альцгеймера с высокой прогностической достоверностью, является изменение объема гиппокампа за некоторый интервал времени (например, за полгода), что обуславливает необходимость разработки соответствующего математического обеспечения для этой цели [11, 14].

Наиболее распространенными группами способов обнаружения гиппокампа как элемента томографического изображения являются методы, основанные на нейросетевом подходе, и методы, основанные на формализации признаков, выделение и вычисление характеристик которых производится методами сегментации, контурного анализа и распознавания на основе эталонного описания.

Вопросам сегментации изображений, полученных методом компьютерной томографии, посвящен ряд статей, среди которых наиболее часто встречаются работы, базирующиеся на методе водораздела и использовании деформационных моделей [15, 23].

В некоторых работах указаны ключевые особенности структуры гиппокампа [1, 24]. Авторы [1] выполняли исследование изображений гиппокампа с использованием специализированных программ в автоматизированном режиме в программной среде FreeSurfer, а также полуавтоматическом и ручном режимах в пакете Display. Эти программные продукты позволяют выполнять операции по выделению структур головного мозга и оценке их объема. Для получения результатов используются стандартные операции цифровой обработки изображений (выделение контуров, бинаризация и т. д.). Однако для обнаружения гиппокампа все равно необходимо участие человека. Данные подходы неприменимы для автоматической оценки параметров объема и размеров гиппокампа и прилегающих к нему структур мозга.

В работе Е. П. Магонова и др. (2015) рассмотрены программные продукты для анализа объема структур головного мозга (Brain Extraction Tool (BET), Atlas Based Classification (ABC), Robust Brain Extraction (ROBEX), FreeSurfer) [8].

Цель: анализ известных математических основ, методов и алгоритмов диагностики признаков заболевания Альцгеймера на базе обработки данных МРТ разработка нового математического аппарата и алгоритмического обеспечения для автоматизированного вычисления параметров гиппокампа как одной из наиболее информативных структур

головного мозга, анализ характеристик которой позволяет сделать предположение о наличии болезни Альцгеймера.

Наиболее распространенные программные системы и продукты, позволяющие автоматизировать процесс анализа структур мозга и гиппокампа

Программный продукт Brain Extraction Tool (BET) используется для удаления внемозговой ткани на T1- и T2-ВИ, а также для сегментации внутренней и внешней поверхности черепа и внешней поверхности кожи головы в случае хорошего качества исходных изображений. Программа не обеспечивает автоматического обнаружения гиппокампа и автоматического вычисления параметров его структур.

Программа BET позволяет задавать различные параметры обработки изображений. Наиболее важные – порог фракционной интенсивности, вертикальный градиент порога фракционной интенсивности, а также различные дополнительные параметры постобработки, которые могут быть применены при вычислении вероятности наличия болезни Альцгеймера.

Atlas Based Classification включает в себя алгоритмы фильтрации, сегментации и коррекции неоднородности МР-изображений на основе использования априорных данных. Robust Brain Extraction (ROBEX) использует оригинальный алгоритм, позволяющий проводить удаление внемозговых структур.

FreeSurfer представляет собой набор инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа поверхностных и внутренних структур головного мозга, который позволяет

сегментировать белое вещество, кортикальное и субкортикальное серое вещество, вычислять такие параметры, как толщина и глубина извилин, выполнять межсубъектный анализ путем проекции индивидуальных изображений коры на сферическую поверхность стандартного размера. FreeSurfer использует сложный автоматизированный алгоритм сегментации внутренних анатомических структур на основе объединения информации от интенсивности изображения, вероятностного расположения структур с использованием атласа и локальных пространственных соотношений между подкорковыми структурами. Основным недостатком программы является отсутствие автоматического режима обработки и требования высокой квалификации врача не только в своей предметной области, но и в области информационных технологий. Таким образом, на данный момент отсутствуют программные средства, удовлетворяющие требованиям автоматического обнаружения и измерения параметров гиппокампа.

В работе N. Chow, K. Hwang, S. Hurtz et al. (2015) [16] используются алгоритмы сегментации, основанные на статистическом методе [20]. Для выделения гиппокампа используется обучающая выборка из нескольких изображений, после чего формируются правила сегментации. Для сегментации используется информация о градиенте изображения, кривизне области интереса, классификация тканей на белое и серое вещество, статистическая информация о вероятном стереотаксическом положении гиппокампа, математические методы машинного обучения для распределения весов этих функций [14]. После выделения гиппокампа для статистического сравнения и усреднение

поверхности строилась трехмерная поверхностная сетка гиппокампа. По результатам исследования сделан вывод, что такой подход к локализации гиппокампа не обеспечивает высокого качества диагностики атрофии гиппокампа.

В работе В. Ю. Лобзина, В. Н. Киселева, В. А. Фокина и др. (2013) используются следующие методы обработки изображений для выделения областей гиппокампа: сегментация, маркировка ключевых точек изображения для последующего построения модели, нормализацию, выделение различных областей мозга в программе MRICroN на основе атласа [7]. Недостатком подхода является использование ряда ручных операций, исключающих возможность автоматического анализа данных.

Интересна также работа, отражающая фрактальный метод анализа томограмм, основанный на взаимосвязи фрактальной размерности и зашумленности изображения. В работе отмечено, что фрактальная размерность может служить эффективным инструментом для диагностики состояния оборудования, выявления источников шума и соответственно его устранения, а также для оценки структурных изменений в биологических тканях. Однако конкретного способа использования полученных результатов для автоматического анализа изображений гиппокампа не приводится [6].

В работе А. В. Вартанова, Н. В. Анисимова, В. Л. Ушакова и др. (2004) на основе использования эталонов и экспертных оценок предлагается алгоритм автоматического выделения биологических тканей головы и мозга в целях определения границ и идентификации патологических очагов, однако результаты практического применения алгоритма не представлены [2].

В работе R. Cuingnet, E. Gerardin, J. Tessieras et al. (2011) рассмотрены методы автоматической классификации пациентов с болезнью Альцгеймера по результатам анализа МРТ-изображений [19]. В исследовании использовались методы, основанные на воксельном анализе, оценке толщины коры, характера гиппокампа. Исследование показало возможность использования анализа области гиппокампа для диагностики болезни Альцгеймера. Для сегментации гиппокампа использовалось 2 метода. В первом методе используется алгоритм автоматизированной сегментации областей гиппокампа [17, 18]. Используется итерационный подход на основе деформирующих областей для одновременного извлечения обеих структур посредством двойного конкурентного роста. Особенностью подхода является деформационное ограничение, основанное на предварительном знании анатомических признаков, которые автоматически извлекаются из данных МРТ. Для работы метода необходимо указать ограничивающую область и позиционировать две точки роста. Объем гиппокампа оценивался с помощью программы FreeSurfer. Второй метод — анализ формы гиппокампа [21]. Гиппокамп описывается серией сферических гармоник (SPHARM) в виде коэффициентов. Анализируемое изображение мозга пациента представлено 2 наборами (по 1 для каждого гиппокампа) трехмерных коэффициентов SPHARM. Коэффициенты SPHARM вычисляются с использованием программы. В методе используются алгоритмы машинного обучения, что при малой обучающей выборке делает классификатор чувствительным к неинформативным параметрам, либо (при увеличении

объема выборки) увеличивается риск переобучения. Таким образом, применение нейросетевого подхода для анализа формы и извлечения первичных характеристик требует совершенствования.

В ряде работ для выделения структур мозга (в том числе гиппокампа) также используется анализ статистических характеристик и текстурный анализ, а также искусственные нейронные сети [26–28].

В частности, авторы показали перспективность использования текстурных характеристик изображения совместно с искусственной нейронной сетью для анализа области гиппокампа [22].

Однако, для использования подобного подхода необходима большая по объему обучающая выборка, что затрудняет практическое применение подхода. Также другая сложность заключается в необходимости автоматической нормализации ориентации и пространственных характеристик трехмерных областей, формируемых при анализе текстур, что также снижает практическую ценность подхода.

Таким образом, проведенный анализ известных программных систем и научно-технических публикаций позволил установить следующее:

- известны различные программные продукты (как коммерческие, так и находящиеся в свободном доступе), которые применяются для автоматизации процесса измерений и вычисления характеристики структур мозга и, в частности, гиппокампа и прилегающих к нему структур, общим недостатком которых является обязательное использование ряда ручных операций, усложняю-

щее процесс анализа и приводящее к ошибкам в измерении характеристик и как следствие к потенциальным ошибкам постановки диагноза и обнаружения болезни Альцгеймера;

- необходима разработка математического аппарата и способа обработки изображений магнитно-резонансной томографии, позволяющая повысить точность автоматического анализа и вычисления характеристики гиппокампа как ключевой информативной структуры головного мозга, анализ которой является обязательным шагом диагностики болезни Альцгеймера.

Основные этапы предлагаемого разрабатываемого способа обработки визуальных данных в интересах построения автоматического инструмента для диагностики болезни Альцгеймера

Сущность предлагаемого подхода состоит в:

- выборе серии срезов в сагиттальной проекции, предположительно содержащих гиппокамп;
- последующих итерационных процессах подтверждения или опровержения обнаружения гиппокампа на каждом кадре;
- уточнении места нахождения гиппокампа и расчете его характеристик посредством анализа серии соседних кадров или повторению выбора последовательности кадров, предположительно содержащих гиппокамп;
- передаче полученного вектора параметров после вычисления вычисленных характеристик гиппокампа в нейросетевой модуль, принимаю-

щий решение о возможном наличии болезни Альцгеймера, здоровом состоянии пациента или наличии изменений мозга, не обусловленных болезнью Альцгеймера.

Обобщенный алгоритм предложенного подхода представлен на рис. 1.

Рассмотрим первую группу операций, направленную на поиск и выделение срезов в МР-последовательности,

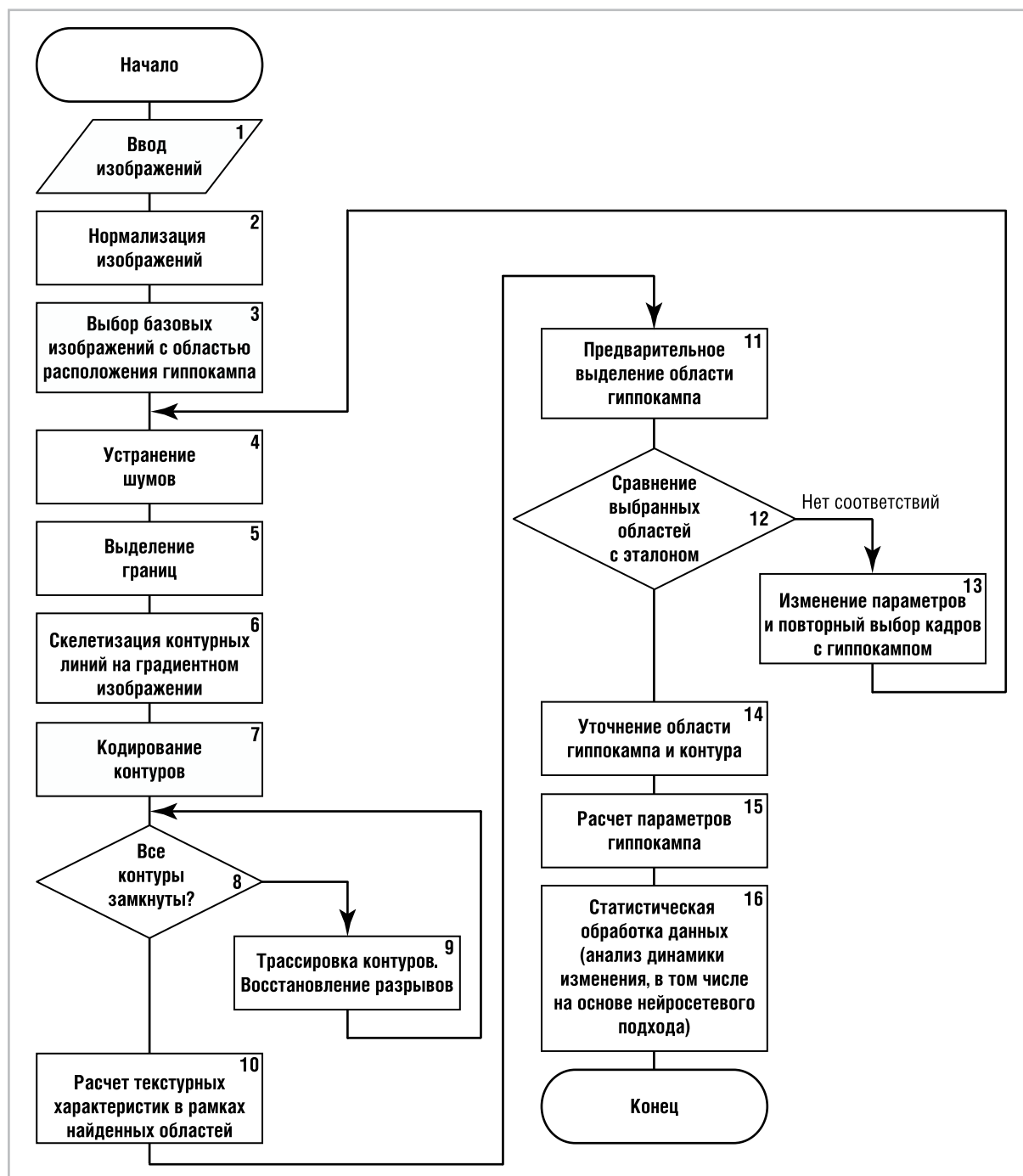


Рис. 1. Графическая схема обобщенного алгоритма обнаружения гиппокампа и измерения его параметров для обнаружения признаков болезни Альцгеймера

содержащих гиппокамп. Отметим, что здесь и далее рассмотрено местоположение гиппокампа в левом и правом полушариях головного мозга. Сущность операции заключается в последовательном переборе изображений в сагиттальной проекции и поиске структуры, предположительной соответствующей форме и местоположению гиппокампа. Местоположение уточняется по расположению глаза (что само по себе является весьма информативным, так как характеризуется уникальной среди других структур, близкой к круглой форме и имеющей замкнутый контур), а также на основе расчета эксцентриситета головного мозга и эксцентриситета сосудов шеи, определяющих ориентацию в пространстве и границы мозга, как замкнутых объектов, имеющих наибольшие площади. Границы мозга вычисляются посредством обнаружения нескольких кривых идентичной формы и длины, расположенных на близком расстоянии друг от друга (эти кривые — границы черепной коробки и границы внутричерепной жидкости).

Таким образом, использование особенностей координат глаз, мозга на изображении являются ключевыми признаками, вычисляемыми для обнаружения предполагаемой области гиппокампа. Гиппокамп обнаруживается по серии последовательных кадров, на которые наблюдается продолговатое тело, обрамленное жидкостью и характеризующее замкнутым контуром априори известной формы и с предварительно вычисленными текстурными признаками. На рис. 2, а — г представлены изображения, иллюстрирующие процесс первичного обнаружения гиппокампа в серии сагиттальных снимков.

Таким образом, поиск в общей последовательности сагиттальных изображений напрямую связан с обнаружением изображений, на которых выявляются глаза и верхнечелюстных пазухи, как наиболее точно локализуемых объектов. Затем на найденных срезах определяется граница черепа и граница мозга для определения относительной позиции гиппокампа и вычисления потенциальной области расположения гиппокампа.

Далее анализом серии последовательных кадров итерационно определяются те кадры, на которых есть область, соответствующая обобщенному описанию яркостных и пространственных характеристик гиппокампа, и на финальном этапе поиска гиппокампа производится подтверждение его обнаружения посредством построения замкнутого контура, описывающего границы гиппокампа. Кроме того, подтверждение обнаружения гиппокампа также реализуется сравнением с эталонными смежных гиппокампных областей и их параметров.

В случае же неподтверждения обнаружения гиппокампа вновь производится выбор начального кадра последовательности и повторение процесса поиска гиппокампа с измененными значениями поисковых параметров.

Представим подробнее процесс точного определения границ и позиции гиппокампа, заключающийся в следующих основных шагах:

- предварительная обработка — снижение уровня случайных шумов фильтром Гаусса и приведение контраста к эталонным параметрам [4];
- нахождение границ объектов на изображении посредством дифференциального оператора;
- бинаризация полученных границ посредством порогового оператора

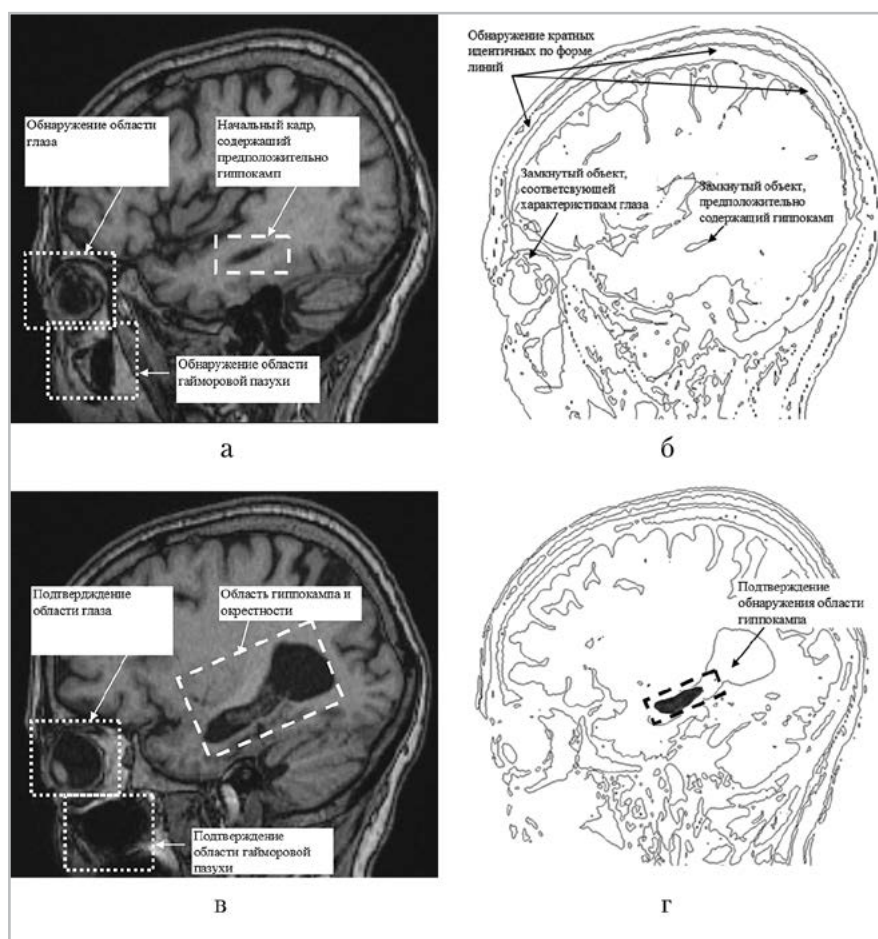


Рис. 2. МР-томограммы головного мозга в сагиттальной плоскости и схемы процесса поиска гиппокампа: а, б — начальные кадры, предположительно содержащие гиппокамп; в, г — подтвержденные кадры, расположенные в середине последовательности, содержащей гиппокамп

с адаптивным расчетом порога на основе метода Оtsu;

- скелетизация полученных контуров и восстановление разрывов в контурах на основе анализа исходного полутонового изображения;
- дополнительное подтверждение обнаружения гиппокампа на основе обобщенных спектральных характеристик локальных областей изображения;
- определение размеров на текущем кадре областей гиппокампа относительно общих размеров мозга и вы-

числение размеров прилегающих к гиппокампу областей жидкости.

Ключевые этапы обработки каждого кадра МР-изображения представлены на рис. 3, а — г.

Устранение шумов заключается в сглаживании и устранении резких скачков яркости, связанных с физическим процессом магнитно-резонансной томографии и собственным шумом тракта томографа. Процесс фильтрации основан на расчете нового значения яркости g каждой дискретной точки изображения фильтром Гаусса согласно формуле

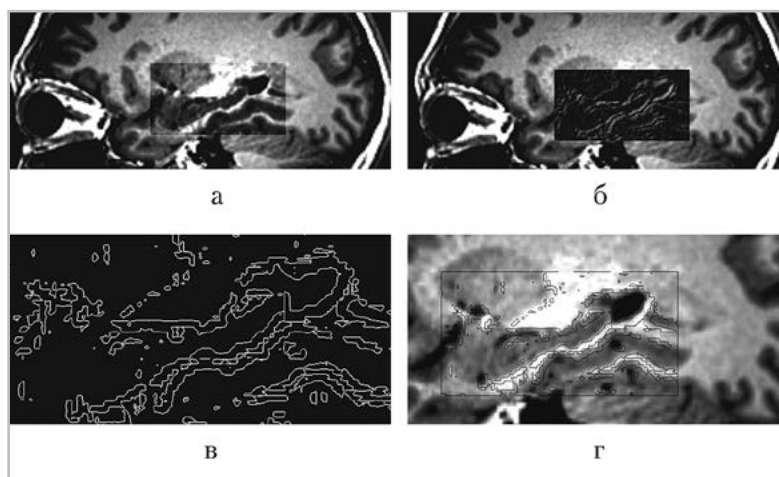


Рис. 3. МР-томограммы головного мозга в сагиттальной плоскости, процесс подтверждения обнаружения гиппокампа и определения его характеристик: *а* — изменение контрастности; *б* — дифференцирование области изображения; *в* — бинаризация и скелетизация контуров; *г* — вычисление спектральных параметров

$$g(x, y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{d^2}{2\sigma^2}},$$

где σ — параметр фильтра; $d = \sqrt{(x - x_c)^2 + (y - y_c)^2}$ — расстояние пикселя $[x, y]$ от центрального пикселя окрестности $[x_c, y_c]$, определяющего радиус фильтра.

Для выделения контуров в каждой точке вычисляется вектор градиента функции яркости изображения, который описывается модулем $g(x, y)$ и направлением. Множество векторов градиента (Gr) в каждой точке отфильтрованного изображения $f'(x, y)$ представляет собой градиентное изображение [12]

$$Gr = \langle g(x, y), v(x, y) \rangle, x = \overline{1, K}, y = \overline{1, N},$$

где K, N — размеры изображения, содержащего информацию о перепадах функции яркости, т. е. о контурных линиях.

Градиент в каждой точке вычисляется с использованием частных производных:

$$Gr = \langle |\nabla f'(x, y)|, \arg(\nabla f'(x, y)) \rangle = \left\langle \sqrt{\left(\frac{\delta f'(x, y)}{\delta x}\right)^2 + \left(\frac{\delta f'(x, y)}{\delta y}\right)^2}, \arctg\left(\frac{\frac{\delta f'(x, y)}{\delta y}}{\frac{\delta f'(x, y)}{\delta x}}\right) \right\rangle.$$

При дискретном представлении поля яркостей изображения частные производные по направлениям представляются дискретными аппроксимациями, наилучшей из которых является оператор Собеля. Оператор содержит маски, соответствующие горизонтальной H_x и вертикальной H_y частным производным:

$$H_x = \begin{bmatrix} h_{11}^{(x)} & h_{12}^{(x)} & h_{13}^{(x)} \\ h_{21}^{(x)} & h_{22}^{(x)} & h_{23}^{(x)} \\ h_{31}^{(x)} & h_{32}^{(x)} & h_{33}^{(x)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 & -1 \\ 2 & 0 & -2 \\ 1 & 0 & -1 \end{bmatrix}, H_y = \begin{bmatrix} h_{11}^{(y)} & h_{12}^{(y)} & h_{13}^{(y)} \\ h_{21}^{(y)} & h_{22}^{(y)} & h_{23}^{(y)} \\ h_{31}^{(y)} & h_{32}^{(y)} & h_{33}^{(y)} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 2 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ -1 & -2 & -1 \end{bmatrix}.$$

Составляющие градиентного изображения Gr вычисляются:

$$Gr = \left\langle \sqrt{\sum_{a,b=-(q-1)}^{q+1} (H_1(q+a, q+b) \cdot f'(x+a-1, y+b-1))^2 + \sum_{a,b=-(q-1)}^{q+1} (H_2(q+a, q+b) \cdot f'(x+a-1, y+b-1))^2}, \right. \\ \left. \arctg \left(\frac{(H_2(q+a, q+b) \cdot f'(x+a-1, y+b-1))}{(H_1(q+a, q+b) \cdot f'(x+a-1, y+b-1))} \right) \right\rangle.$$

Полученное градиентное изображение содержит контурные линии различной толщины, что вызывает погрешности определения контура, в связи с чем выполняется их утончение (скелетизация).

Измерение параметров гиппокампа и прилегающих к нему областей производится по контурному изображению (рис. 4).

Вектор полученных геометрических линейных и объемных, вычисленных по серии кадров параметров гиппокампа и прилегающих к нему областей передается в нейросетевую процедуру анализа и принятия решения о соответствии гиппокампа норме или выявлению признаков болезни Альцгеймера. Целью такого анализа является обнаружение характерных признаков и их сочетаний для диагностики болезни Альцгеймера на наиболее ранних стадиях заболевания. В качестве математического аппарата для решения подобного рода задач зачастую применен математический аппарат искусственных нейронных сетей. Для кластеризации и визуализации исходных данных, полученных в результате обнаружения области гиппокампа, авторами применены самоорганизующиеся карты Кохонена совместно с сетями прямого распространения на базе многослойного персептрона и RBF-сети для решения задач классификации, прогнозирования, аппроксимации функциональных зависимостей.

Отличительной особенностью самоорганизующихся карт Кохонена является наличие связей среди нейронов кластерного слоя, что позволяет в процессе обучения добиться такой их настройки, что на близкие вектора из исходного пространства признаков будут реагировать соседние нейроны кластерного слоя.

Данные структурные особенности позволяют использовать сеть Кохонена как для решения задач распознавания и определения близости кластеров в данных, так и для визуализации многомерного пространства за счет раскраски обученной карты. При анализе признаков болезни Альцгеймера выделены следующие типы раскраски в:

- соответствии с расстояниями между векторами весовых коэффициентов нейронов кластерного слоя;
- зависимости от значений некоторой компоненты вектора обучающей выборки;
- зависимости от числа примеров, отнесенных к соответствующему нейрону карты;
- соответствии с известными значениями классов.

На рис. 5, а — в проиллюстрирована раскраска карты 11 на 11, в зависимости от числа примеров, отнесенных к соответствующему нейрону для 2 классов А (признаки болезни отсутствуют) и В (признаки болезни Альцгеймера присутствуют).

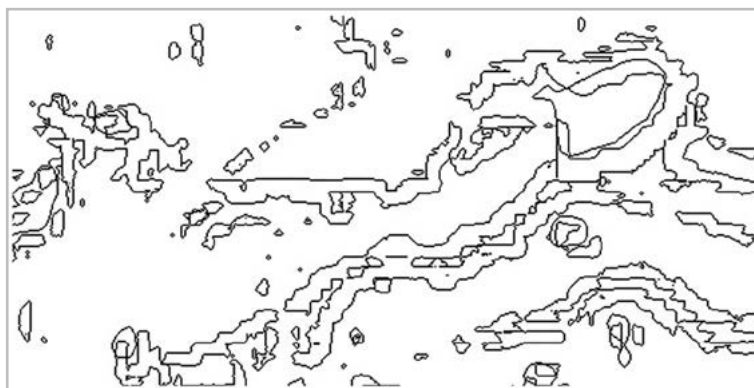


Рис. 4. Обработанное контурное МР-изображение, используемое для расчета параметров гиппокампа

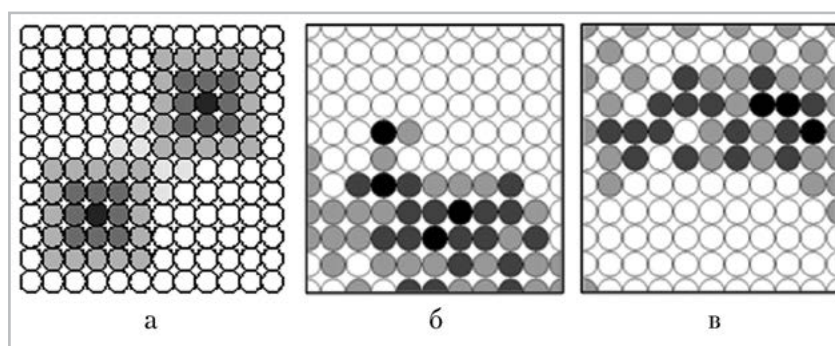


Рис. 5. Графические схемы: а — мера взаимодействия между нейронами и вариант раскраски двумерной карты Кохонена для отображения 2 классов; б — класс А; в — класс В

После выделения наборов значимых признаков и их сочетаний автоматизирован процесс принятия решений с помощью сетей прямого распространения, обученных решать задачу классификации.

Использование нейросетевого подхода подразумевает необходимость выполнения следующих основных этапов:

- предобработка исходных данных, заключающаяся в их кодировании и нормировке для увеличения информативности примеров и приведения к виду, который доступен для обработки сетью (см. рис. 4);
- выбор нейросетевой архитектуры (парадигмы) и ее ключевых параметров, таких, как количество слоев и

число нейронов в каждом слое;

- обучение, в процессе которого нейросеть осуществляет построение правил, характеризующих имеющиеся закономерности в данных;
- использование обученной нейросети в качестве эксперта, подавая на вход новые, еще не предъявлявшиеся примеры и получая результат работы (классификации);
- интерпретации полученного результата.

Стоит отметить, что от получения и подготовки исходных данных зависит дальнейшая возможность использования не только нейросетевого подхода, но и любого другого способа анализа, что обуславливает особую важность

реализации автоматизированных методов обработки данных МРТ головного мозга, выделении его составных частей, в частности гиппокампа, а также вычисления его количественных характеристик. Внедрение средств автоматизации способно сократить время и повысить качество принимаемых решений при диагностике болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания.

Выводы

1. В результате анализа научных, патентных и справочно-информационных источников определено отсутствие готового алгоритмического и программно-аппаратного решения, удовлетворяющего требованиям автоматического анализа признаков болезни Альцгеймера, дифференциации болезни Альцгеймера и заболеваний и отклонений, схожих своими проявлениями с данной болезнью.
2. Ключевой задачей при построении и автоматического, и автоматизированного средства вычисления признаков болезни Альцгеймера является задача автоматического обнаружения гиппокампа на МРТ-изображениях и выбора наиболее информативных изображений в общей последовательности.
3. Предложен подход автоматического обнаружения, вычисления параметров и формирования предположения о наличии или отсутствии болезни Альцгеймера. Его отличительной новизной являются полностью автоматический процесс вычислений и принятий решений при одновременном обеспечении достаточной для практического применения точности локализации гиппокампа и измерения его характеристик, а также измерения близлежащих к нему областей, используемых как признаковое пространство для принятия решения об обнаружении болезни или здоровом состоянии пациента.
4. Практическая значимость разрабатываемого подхода заключается в последующем построении специализированного отечественного программного продукта, позволяющего проводить автоматический и автоматизированный анализ МРТ-изображений головного мозга в интересах своевременного выявления болезни Альцгеймера и инструментальной оценки динамики ее развития или приостановления.

Список литературы

1. *Ананьева Н. И., Ежова Р. В., Гальсман И. Е., Давлетханова М. А., Ростовцева Т.М., Стулов И. К., Вассерман Л. И., Шмелева Л. М., Чуйкова А. В., Сорокина А. В., Иванов М. В.* Гиппокамп: лучевая анатомия, варианты строения // Лучевая диагностика и терапия. 2015. № 1 (6). С. 39–44.
2. *Вартанов А. В., Анисимов Н. В., Ушаков В. Л., Пирогов Ю. А., Козловский С. А., Гапоненко Г. В.* Метод автоматического выделения биологических тканей по комплексу МРТ-изображений // Мед. физика. 2004. № 1. С. 31–35.
3. *Вартанов А. В., Козловский С. А., Скворцова В. Б. и др.* Память человека и анатомические особенности гиппокампа // Вестник Моск. ун-та. Сер. 14 Психология. 2009. № 4. С. 3–16.
4. *Гридин В. Н., Титов В. С., Труфанов М. И.* Адаптивные системы технического зрения: Центр информ. технологий в проектировании РАН. СПб.: Наука, 2009. 441 с.

5. Ежова Р. В., Гальсман И. Е., Давлетханова М. А. Сравнительный анализ программных пакетов FREESURFER и DISPLAY на примере воксельбазированной МР-морфометрии гиппокампальной формации // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота. 2015. № 6. С. 67–69.
6. Казначеева А. О. Фрактальный анализ зашумленности магнитно-резонансных томограмм // Альманах современной науки и образования. Тамбов: Грамота, 2013. № 2. С. 73–76.
7. Лобзин В. Ю., Киселев В. Н., Фокин В. А., Емелин А. Ю., Воробьев С. В., Лупанов И. А., Соколов А. В., Ефимцев А. Ю. Применение магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера и сосудистых когнитивных нарушений // Вестник Российской военно-медицинской академии 2013. № 3 (43). С. 1–7.
8. Магонов Е. П., Катаева Г. В., Трофимова Т. Н. Современные методы автоматического вычисления объема внутричерепного пространства при МРТ-морфометрии головного мозга // Вестник Новгородского гос. университета им. Ярослава Мудрого. 2015. № 2 (85). С. 98–104.
9. Сидорова М. В., Ваколюк И. А. Определение структурных изменений гиппокампа на раннем сроке моделирования посттравматического стрессового расстройства у крыс // Междунар. журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 7–1. С. 106–110.
10. Тишкина А. О. Метод автоматического количественного анализа микрофотографий срезов мозга // Нейрохимия. 2009. Т. 26. № 4. С. 341–346.
11. Тотолян А. А., Трофимова Т. Н. Возможности магнитно-резонансной томографии в оценке структурных изменений головного мозга у пациентов с височной эпилепсией // Russian Electronic J. of Radiol. 2011. Т. 1. № 1. С. 11–16.
12. Фурман Я. А. Введение в контурный анализ и его приложения к обработке сигналов и изображений. М.: Физматлит, 2002. 592 с.
13. Хаймов Д. А., Фокин В. А., Ефимцев А. Ю. и др. Многовоксельная МР-морфометрия в оценке атрофии структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона // Доктор.Ру. 2012. № 5 (73). С. 21–28.
14. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локишина А. Б. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с.
15. Atkins M. S., Mackiewicz B. Automatic segmentation of the brain in MRI / conference on visualisation in biomedical computing, 96, Springer, Verlag lecture Notes in Computer Science. 1996. V. 1131. P. 210–216.
16. Chow N., Hwang K., Hurtz S., Green A., Somme J., Thompson P., Elashoff D., Jack C., Weiner M., Apostolova L. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Comparing 3 T and 1,5 T MRI for mapping hippocampal atrophy in the Alzheimer's disease neuroimaging Initiative // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2015. V. 36 (4). P. 653–660.
17. Chupin M., Mukuna Bantumbakulu A. R., Hasboun D., Bardinet E., Baillet S., Kingnéhun S., Lemieux L., Dubois B., Garnero L. Automated segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by competition and anatomical priors: method and validation on healthy subjects and patients with Alzheimer's disease // Neuroimage. 2007. № 34. P. 996–1019.
18. Chupin M., Gerardin E., Cuingnet R. et al. Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive im-

- pairment applied on data from ADNI // Hippocampus. 2009. V. 19. P. 579–587.
19. *Cuingnet R., Gerardin E., Tessieras J. et al.* Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using the ADNI database // Neuroimage. 2011. № 56. P. 766–781.
 20. *Freund Yu., Shapire R.* A decision-theoretic generalization of online learning and an application to boosting // J. of Computer and System Sciences. 1997. V. 55. P. 119–139.
 21. *Gerardin E., Chételat G., Chupin M., Cuingnet R., Desgranges B., Kim H. et al.* Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging // Neuroimage. 2009. P. 1476–1486.
 22. *Jing Z., Yu C., Jiang G., Liu W., Tong L.* 3D texture analysis on MRI images of Alzheimer's disease // Brain Imaging and Behavior. 2012. P. 61–69.
 23. *Kim P., Lee Y., Jung Y., Cho J., Myoung K.* Liver extraction in the abdominal CT image by watershed segmentation algorithm // World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2006. IFMBE Proc. 2007. V. 14. P. 2563–2566.
 24. *McLean J.* The investigation of hippocampal and hippocampal subfield volumetry, morphology and metabolites using 3T MRI // Thesis for the degree of Ph. D. University Glasgow, 2012. 354 p.
 25. *Morra J. H., Tu Z., Toga A. W. et al.* Machine learning for brain image segmentation // Gonzalez F. A., Romero E., eds. Biomedical image analysis and machine learning technologies // Hershey: Medical Information Science References. 2009. P. 851–874.
 26. *Kodama N., Kawase Yu., Okamoto K.* Application of texture analysis to differentiation of dementia with lewy bodies from alzheimer's disease on magnetic resonance images // IFMBE Proceedings. 2006. V. 14/3. P. 1444–1446.
 27. *Patil M. M., Yardi A. R.* Diagnosis of Alzheimer's disease from 3D MR images with statistical features of hippocampus / V. V. Das and N. Thankachan (eds.): CIIT, 2011. CCIS 250. P. 744–749.
 28. *Rabeh A., Benzarti F., Amiri H.* Diagnosis of Alzheimer disease from MRI images of the brain throughout time // Proceedings of the 16th International conference on hybrid intelligent systems (HIS 2016), Advances in Intelligent Systems and Computing. P. 219–226.

References

1. *Anan'yeva N. I., Yezhova R. V., Gal'sman I. Ye., Davletkhanova M. A., Rostovtseva T. M., Stulov I. K., Vasserman L. I., Shmeleva L. M., Chuykova A. V., Sorokina A. V., Ivanov M. V.* Hippocampus: radial anatomy, structural variants. Luchevaya diagnostika i terapiya. 2015. No. 1 (6). C. 39–44 (in Russian).
2. *Vartanov A. V., Anisimov N. V., Ushakov B. L., Pirogov Yu. A., Kozlovskiy S. A., Gapiyenko G. V.* The method of automatic isolation of biological tissues from a complex of MRI images. Med. fizika. 2004. No. 1. P. 31–35 (in Russian).
3. *Vartanov A. V., Kozlovskiy S. A., Skvortsova V. B. et al.* Human memory and anatomical features of the hippocampus. Vestnik Mosk. un-ta. Ser. 14. Psikhologiya. 2009. No. 4. P. 3–16 (in Russian).
4. *Gridin V. N., Titov V. S., Trufanov M. I.* Adaptive vision systems. Tsentr inform. tekhnologiy v proyektirovanii RAN. SPb.: Nauka, 2009. 441 p. (in Russian).
5. *Yezhova R. V., Gal'sman I. Ye., Davletkhanova M. A.* Comparative analysis of FREESURFER and DISPLAY software

- packages using the example of the voxel-base MR morphometry of the hippocampal formation. Tambov: Gramota, 2015. No. 6. P. 67–69 (in Russian).
6. *Kaznacheyeva A. O.* Fractal analysis of noisy magnetic resonance tomograms. *Al'manakh sovremennoy nauki i obrazovaniya*. Tambov: Gramota, 2013. No. 2. P. 73–76 (in Russian).
 7. *Lobzin V. Yu., Kisellov V. N., Fokin V. A., Yemelin A. Yu., Vorob'yov S. V., Lupanov I. A., Sokolov A. V., Yefimtsev A. Yu.* The use of magnetic resonance morphometry in the diagnosis of Alzheimer's disease and vascular cognitive disorders. *Vestnik Ross. voyenno-meditsinskoy akad.* 2013. No. 3 (43). P. 1–7 (in Russian).
 8. *Magonov Ye. P., Katayeva G. V., Trofimova T. N.* Modern methods of automatic calculation of the volume of intracranial space with MRI-morphometry of the brain. *Vestnik Novgorodskogo Gos. Univer. im. Yaroslava Mudrogo*. 2015. No. 2 (85). P. 98–104 (in Russian).
 9. *Sidorova M. V., Vakolyuk I. A.* Determination of structural changes in the hippocampus in the early period of modeling of post-traumatic stress disorder in rats // *Mezhdunar. zhur. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2017. No. 7–1. P. 106–110 (in Russian).
 10. *Tishkina A. O.* The method of automatic quantitative analysis of microphotographs of brain sections. *Neyrokhimiya*. 2009. V. 26. No. 4. P. 341–346 (in Russian).
 11. *Totolyan A. A., Trofimova T. N.* The possibilities of magnetic resonance imaging in assessing the structures of brain changes in patients with temporal epilepsy. *Rus. Electronic J. of Radiol.* 2011. V. 1. No. 1. P. 11–16.
 12. *Furman Ya. A.* Introduction to contour analysis and its applications to signal and image processing. M.: Fizmatlit, 2002. 592 p. (in Russian).
 13. *Khaymov D. A., Fokin V. A., Yefimtsev A. Yu. et al.* Multi-vocal MR-morphometry in assessing the atrophy of brain structures in patients with Parkinson's disease. *Doktor.Ru*. 2012. No. 5 (73). P. 21–28 (in Russian).
 14. *Yakhno N. N., Zakharov V. V., Lokshina A. B.* Dementia: hand-in for doctors. 3rd ed. M.: MEDpress-inform, 2011. 272 p. (in Russian).
 15. *Atkins M. S., Mackiewicz B.* Automatic segmentation of the brain in MRI. *Conference on Visualisation in Biomedical Computing*, 96, Springer, Verlag Lecture Notes in Computer Science. 1996. V. 1131. P. 210–216.
 16. *Chow N., Hwang K., Hurtz S., Green A., Somme J., Thompson P., Elashoff D., Jack C., Weiner M., Apostolova L.* Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Comparing 3 T and 1,5 T MRI for mapping hippocampal atrophy in the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2015. V. 36 (4). P. 653–660.
 17. *Chupin M., Mukuna Bantumbakulu A. R., Hasboun D., Bardinet E., Baillet S., Kinkingnéhun S., Lemieux L., Dubois B., Garnero L.* Automated segmentation of the hippocampus and the amygdala driven by competition and anatomical priors: method and validation on healthy subjects and patients with Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2007. No. 34. P. 996–1019.
 18. *Chupin M., Gerardin E., Cuingnet R. et al.* Fully automatic hippocampus segmentation and classification in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment applied on data from ADNI. *Hippocampus*. 2009. V. 19. P. 579–587.
 19. *Cuingnet R., Gerardin E., Tessieras J. et al.* Automatic classification of patients with Alzheimer's disease from structural MRI: A comparison of ten methods using

- the ADNI database. Neuroimage. 2011. No. 56. P. 766–781.
20. Freund Y., Shapire R. A decision-theoretic generalization of online learning and an application to boosting. J. of Computer and System Sciences. 1997. V. 55. P. 119–139.
 21. Gerardin E., Chételat G., Chupin M., Cuingnet R., Desgranges B., Kim H. et al. Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging. Neuroimage. 2009. P. 1476–1486.
 22. Jing Z., Yu C., Jiang G., Liu W., Tong L. 3D texture analysis on MRI images of Alzheimer's disease. Brain Imaging and Behavior. 2012. P. 61–69.
 23. Kim P., Lee Y., Jung Y., Cho J., Myoung K. Liver extraction in the abdominal CT image by watershed segmentation algorithm. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, 2006. IFMBE Proc. 2007. V. 14. P. 2563–2566.
 24. McLean J. The investigation of hippocampal and hippocampal subfield volumetry, morphology and metabolites using 3 T MRI. Thesis for the degree of Ph.D. University Glasgow, 2012. 354 p.
 25. Morra J. H., Tu Z., Toga A. W. et al. Machine learning for brain image segmentation. Gonzalez F. A., Romero E., eds. Biomedical image analysis and machine learning technologies. Hershey: Medical Information Science References. 2009. P. 851–874.
 26. Kodama N., Kawase Y., Okamoto K. Application of texture analysis to differentiation of dementia with lewy bodies from Alzheimer's Disease on Magnetic Resonance Images. IFMBE Proceedings. 2006. V. 14/3. P. 1444–1446.
 27. Patil M. M., Yardi A. R. Diagnosis of Alzheimer's disease from 3D MR images with statistical features of hippocampus. V. V. Das and N. Thankachan (Eds.): CIIT, 2011. CCIS 250. P. 744–749.
 28. Rabeh A., Benzarti F., Amiri H. Diagnosis of Alzheimer disease from MRI images of the brain throughout time. Proceedings of the 16th International Conference on Hybrid Intelligent Systems (HIS 2016), Advances in Intelligent Systems and Computing. P. 219–226.

Сведения об авторах

Гридин Владимир Николаевич, доктор технических наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН.

Адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7а.

Тел.: +7 (495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru.

Gridin Vladimir Nikolaevich, M. D. Tech., Professor, Head of Researches, Design Information Technologies Center of RAS.

Address: 7a, ul. Marshal Biryuzov, Moscow Region, Odintsovo, 143000, Russia.

Phone number: +7 (495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

Труфанов Максим Игоревич, кандидат технических наук, доцент, врио директора ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН.

Адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7а.

Тел.: +7 (495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru.

Truphanov Maxim Igorevich, Ph. D. Tech., Associate Professor, Director, Design Information Technologies Center of RAS.

Address: 7a, ul. Marshal Biryuzov, Moscow Region, Odintsovo, 143000, Russia.

Phone number: +7 (495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

Солодовников Владимир Игоревич, кандидат технических наук, заведующий лабораторией ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН.

Адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7а.

Тел.: +7 (495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru

Solodovnikov Vladimir Igorevich, Ph. D. Tech., Head of Laboratory, Design Information Technologies Center of RAS.
Address: 7a, ul. Marshal Biryuzov, Moscow Region, Odintsovo, 143000, Russia.
Phone number: +7 (495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

Панищев Владимир Славиевич, кандидат технических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН.
Адрес: 143000, Московская область, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д. 7а.
Тел.: +7(495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru

Panishchev Vladimir Slavievich, Ph. D. Tech., Senior Researcher, Design Information Technologies Center of RAS.
Address: 7a, ul. Marshal Biryuzov, Moscow Region, Odintsovo, 143000, Russia.
Phone number: +7 (495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, руководитель Центра лучевой диагностики, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
Тел.: +7 (495) 942-40-20. Электронная почта: vsini@mail.ru

Sinitsyn Valentin Evgen'evich, M. D. Med., Professor, Chief Researcher, Design Information Technologies Center of RAS, Head of Radiology Center, Federal Center of Treatment and Rehabilitation.
Address: 3, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (495) 942-40-20. E-mail: vsini@mail.ru

Яхно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный научный сотрудник ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании» РАН, заведующий научно-исследовательским отделом неврологии научно-исследовательского центра, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета, директор научно-образовательного клинического центра неврологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).
Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
Тел.: +7(495) 596-02-19. Электронная почта: info@ditc.ras.ru

Yakhno Nikolay Nikolaevich, M. D. Med., Academician of RAS, Professor, Chief Researcher, Design Information Technologies Center of RAS, Head of the Research Department of Neuroscience Research Center, Professor of Neurology, Medical Faculty, Director of Scientific Educational Clinical Centre of Neurology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
Address: 8/2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: +7(495) 596-02-19. E-mail: info@ditc.ras.ru

Финансирование исследования и конфликт интересов.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 17-11-01288).
Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*