

Факултет инжењерских наука Универзитета у Крагујевцу



Назив студијског програма: Машинско инжењерство

Ниво студија: Мастер академске студије

Модул: Примењена механика и аутоматско управљање

Предмет: Основи биоинжењеринга

Број индекса: 419/2017

Милош З. Анић

Примена технологије дубоког учења за детекцију плућног крила

Мастер рад

Комисија за преглед и одбрану:

1. Проф. др Ненад Филиповић - ментор

2. _____

3. _____

Датум одбране: _____

Оцена: _____

Изјављујем да је Мастер рад, Формални оквир управљања комуникацијом са аспекта заштите интелектуалне својине, као и ауторских права на високошколским и факултетским институцијама у оквиру територије републике Србије, резултат мог, сопственог рада, а да су библиографске референце јасно наведене и сумиране у оквиру Литературе.

Захваљујем се ментору проф. др Ненаду Филиповићу на стипендирању у току израде мастер рада, као и на корисним саветима, пруженој подршци и примедбама током израде овог рада.

Захваљујем се својој породици на указаној подршци током израде рада и студирања, као и колегама и пријатељима са факултета на указаној помоћи и подршци.

Захваљујем се Бранку Арсићу на указаној помоћи и подршци при изради овог завршног рада.

Кандидат:

Анић Милош

Резиме

Плућни ациунс представља јединицу задужену за размену гасова у плућима живих бића. Она се састоји из грана бронхиола, алвеоларних канала, алвеоларних врећица, алвеола и крвних судова којима су они међусобно повезани. Током претходних деценија, добијани су многи резултати повезани са механиком флуида плућног ацинуса. У жељи да се опише микромеханика 3Д структуре ацинуса и тока ваздуха кроз њу, 3Д реконструкција паренхиме (функционалног ткива) са динамиком флуида игра важну улогу. Да би се добио валидан 3Д модел, потребне су прецизне 2Д сегментиране слике као предуслов за овај процес. Међутим, већина при раду занемарује овај процес и приступа класичној трешхолд сегментацији.

Конволуционарне неуронске мреже су се показале као веома успешне у класификацији слика и детекцији објеката, док су се у пољу сегментације медицинских слика У-Нет архитектуре показале веома добре перформансе. У оквиру овог рада, аутоматска сегментација плућног ацинуса површине плућа је урађена помоћу У-Нет базиране дубоке конолуционалне мреже. Овај модел је процењен на сликама плућа пацова која су снимана помоћу рентгенско томографске микроскопије засноване на синхротронском зрачењу (synchrotron radiation-based X-ray tomographic microscopy - SRXTM). Експериментални резултати показују да је овај модел по перформансама бољи од основних модела.

Кључне речи: плућни ацинус, биомедицинске слике, сегментација слика, У-Нет

Abstract

Pulmonary acinus represents the gas exchange unit which includes branches of the terminal bronchiole, alveolar ducts, alveolar sacs, alveoli and associated blood vessels. Over the past few decades, many results related to the fluid mechanics characterizing the pulmonary acinus of the lungs have been reported. In order to describe a micromechanics in 3D acinar microarchitecture and airflow through it, 3D reconstruction of parenchyma with computational fluid dynamics plays an important role. For the reliable 3D model, precise image segmentation of the stacked 2D images is a necessary pre-step in this process. However, in most cases this step is neglected and the classic threshold segmentation is applied.

Convolutional neural networks proved to be very successful in image classification and object detection, and in the field of medical image segmentation U-Net architecture showed very good performance. In this paper, automatic pulmonary acinus lung field segmentation has been done using U-Net based deep convolutional network. This proposed model has been evaluated on the images of rat lungs imaged by synchrotron radiation-based X-ray tomographic microscopy (SRXTM). The experimental results show that this model outperforms the baseline models.

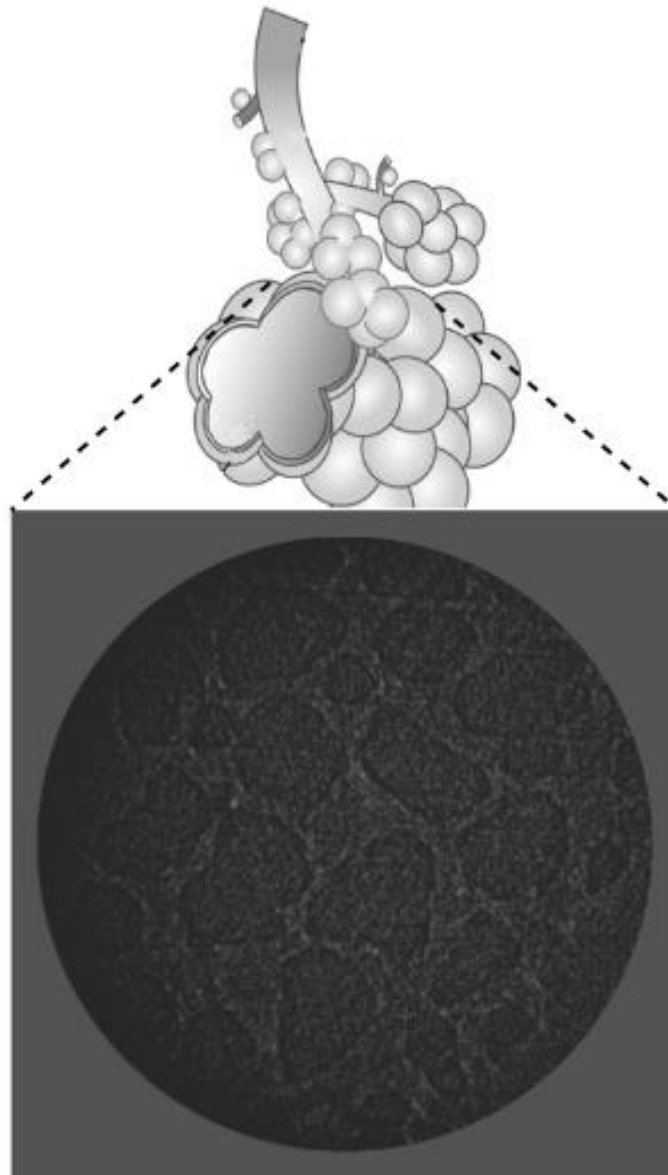
Keywords: pulmonary acinus, biomedical images, image segmentation, U-Net

Садржај

Увод	5
1 Преглед литературе	8
2 Плућа	10
2.1 Плућа животиња	10
2.2 Људска бића	12
2.2.1 Десно плућно крило	13
2.2.2 Лево плућно крило	13
2.3 Микроанатомија.....	13
2.4 Развој плућа.....	14
2.5 Болести плућа.....	15
2.5.1 Астма	15
2.5.2 Бронхитис.....	17
2.5.3 Пнеумонија	18
2.5.4 Канцер плућа	19
3 Дубоко учење и неуронске мреже	21
3.1 Људски мозак	21
3.1.1 Структура људског мозга	21
3.1.2 Неурони	24
3.1.3 Болести и поремећаји мозга	28
3.2 Вештачке неуронске мреже (ANN).....	29
3.2.1 Кратка историја неуронских мрежа	29
3.2.2 Вештачки неурони.....	30
3.2.3 Вештачка неуронска мрежа.....	32
3.2.4 Дубоко учење.....	36
4 Методологија	38
4.1 Опис U-Net архитектуре	38
4.2 Експериментална постава	39
5 Резултати.....	41
6 Закључак.....	45
Литература	46

Увод

Структура респираторног тракта сисара игра важну улогу у размени гасова (слика 1). Ова структура се састоји из две области: бронхијалних путева и плучне паренхиме. Главна улогу бронхијалне путева јесте да путем своје бифуркационе мреже канала спроводи ваздух до паренхиме. За разлику од ове структуре, структура путева унутар паренхиме, названа ацинусни/алвеоларни канали, је формирана прстеном алвеола на почетку, праћена отвором у уобичајен пролаз за ваздух. Главна разлика између ове две структуре јесте у њиховој величини. Алвеоларна структура је физички веома мала и много неприступачнија у односу на структуру бронхијалних путева. Сама комплексност и величина алвеоларне структуре представљена је чињеницом да је укупна површина развијене алвеоларне структуре слична површини тениског терена [1], [2]. Ово постаје проблем када покушавамо да створимо слике високе резолуције, јер традиционални μ СТ то не може да постигне.



Слика 1. SRXTM слика плућног ацинуса

У претходним деценијама, највећи напори су уложени за реконструкцију мреже бронхијалних путева у три димензије [3]-[7]. Веома важна улогу 3Д реконструкције паренхиме јесте у проучавању микромеханике 3Д микроструктуре ацинуса и протока ваздуха кроз исту уз помоћ компјутерске динамике флуида [8], [9]. Цео процес 3Д реконструкције плућног ацинуса може се поделити у три фазе: сегментација 2Д слика, углађивање криве алвеола и на крају 3Д реконструкција алвеола као што је то и приказано на слици 2. Потребно је нагласити да се овај приступ примењују скоро свуда за 3Д реконструкцију када су доступне слике са магнетне резонанце, ултразвук или SRXTM, што је посебно случај код кардиоваскуларног система [10].



Слика 2. Преглед процеса 3Д реконструкције алвеола

Нажалост, у највећем броју случајева, процес на слици 2 је фокусиран само на трећи корак, 3Д реконструкцију алвеола, што додатно отежава добијање поузданих резултата. У највећем броју случајева користи се класична трешхолд сегментација где се ручно бира нијанса сиве боје како би се слике што пре сегментирале [9], [11].

Мане овог процеса су веома познате и стога је овде фокус постављен на први, углавном занемарени процес 2Д сегментације слика.

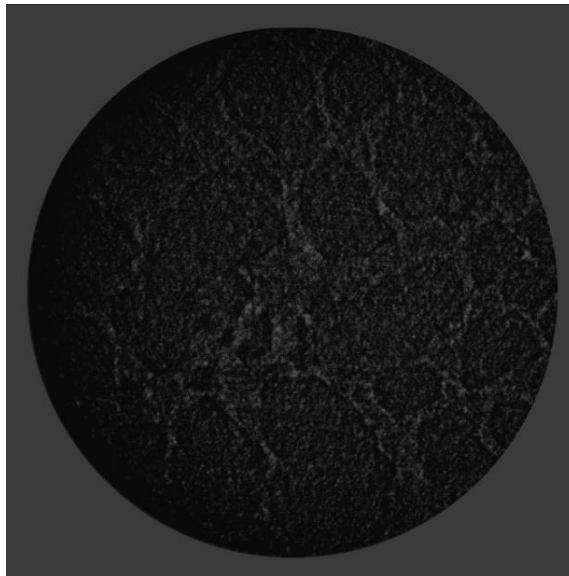
Овде је престављен покушај аутоматског препознавања алвеола у паренхимима као предуслов за 3Д реконструкцију ваздушног простора плућног ацинуса. Ова сегментација је вршена на плућима пацова помоћу У-Нет базиране конволуционарне мреже. Модел је проверен на сету слика плућа пацова чија је резолуција $1.4 \mu\text{m}^3$ по вокселу, при чему су слике добијене помоћу рентгенско томографске микроскопије засноване на синхротронском зрачењу односно SRXTM [12]. Резултати сегментације су евалуирани по питању тачности (accuracy), прецизности (precision), опозива (recall) и коефицијента сличности коцкица (dice similarity coefficient). Резултати представљени у овом раду показују високе перформансе и да надмашује основне архитектуре.

Структура овог рада биће подељена у шест секција које су фокусиране на радове повезане са темом мастер рада, теоријске основе медицине у подручју плућа, теоријских основа у подручју дубоког учења, детаљан опис У-Нет архитектуре која је коришћена у раду, дат је опис резултата и њихово поређење са основним структурама поменутим у раду и на самом крају су дате сугестије за даљи рад у овом подручју.

1 Преглед литературе

Сама 3Д реконструкција паренхиме игра важну улогу у истраживању микромеханике 3Д микроструктуре ацинуса и протока ваздуха кроз њу. Са традиционалним μ СТ-ом, као и магнетном резонанцом са хиперполаризованим гасом, реконструкција мреже ваздушних путева у плућима у три димензије је постало могуће. Такође, постојало је неколико покушаја за реконструкцију алвеоларних канала [9], [13]-[16]. Недавно, студије су нам показале колико хаотичан алвеоларни канал може да буде [17]-[19]. Овај проналазак је био важан за разумевање колико је важна 3Д реконструкција алвеола зарад разумевања како се удахнуте честице аеросоли мешају у алвеоларним канали а не само како се таложе у плућним крилима [20], [21].

Иако је главни циљ и важан задатак сама 3Д реконструкција, њу је немогуће реализовати без прецизне сегментације 2Д слика и процеса углађивања који представља важан корак измеђи 2Д и 3Д слика. Овај рад је пре свега фокусиран на примену метода са задатком сегментације 2Д слика. Најважнији елементи за стварање аутоматске сегментацију ових слика представљају алгоритми. Међутим, поребно је нагласити да ни једна метода сегментације, сама по себи, не може да извуче све потребне елементе са слика. У овом случају, на сликама је могуће разликовати две регије: бронхијални ваздушни путеви и ткиво плућа. У већини случајева трешхолд сегментација је примењивана одабиром боје са сиве скале [9], [11]. Добра вредност трешхолда за добру сегментацију је утврђивана итеративно како би прорачуната запремина густине ткива била слична као стереолошки утврђена вредност [22]. Наравно, у овом процесу постоје одређене лимитације. Једна од првих лимитација одражава се у самој скали сиве боје. Премда су боје слика у сивој скали, разноврсност сивих боја, односно недостатак истих утиче на прецизност сегментације (слика 3).



Слика 3. Не сегментирана слика плућног ацинуса са SRXTM

Из тих разлога је одлучено да се тај, први корак задужен за дводимензионалну сегментацију унапреди по питању прецизности како било могуће добити поузданију тродимензионалну реконструкцију плућног ацинуса.

Неке методе које се користе за сегментацију су фокусиране на техникама препознавања шаблона. Такав је случај комбинације трешхолда са компонентном анализом [23]. Друге методе односиле су се на полуаутоматску сегментацију примењену на сликама добијеним помоћу синхротронског μ СТ-а, при чему су снимана плућа са затвореним грудима миша [24]. Алгоритам је користио комбинацију технике процесуирања конволуционарно бинарних слика и хијерархијске природе структуре плућа. Према најсавременије технологије попут сегментација базираних на детекцији регија или ивица, и сегментације базираних на кластерингу не могу да препознају и извуку регију од интереса са коришћених слика, конволуционарне неуронске мреже су се показале као најбољи одабир.

Технологија дубоког учења представља обећавајућу алатку машинског учења која се користи за аутоматску класификацију и интерпретацију података са медицинских слика. Током претходних година, ова технологија је примењивана у неколицини апликација са медицинским сликама, као на пример за мозак [26] и [27], за плућа [28] и [29], и за груди [30] и [31]. Једна од ставри које дубоко учење пружа јесте замена генеричких функција слика, које се користе у традиционалним ултразвучним CAD (Computer-aided diagnosis) системима, са обрађиваним слојевима који су комплекснији и специфичнији за податке. То доводи до оптималнијег коришћења информација и побољшане моћи предвиђања. Потребно је узети у обзир да су ове рендгенске слике плућног ацинуса претежно високог квалитета, због чега производе доста шума, артефакта, сенки и одјека. Ови подаци се не могу представити помоћу стандардних функција слика. На другу страну, дубоко учење може да извуче нове дискриминирајуће функције које комбинују глобалне и локалне информације са слика алвеоларних канала и врећа.

Конволуционарне неуронске мреже, коришћене у раду, су донеле велики прогрес у пољу процесуирања слика последњих деценија. Иако су прве конволуционарне мреже створене 1998 [32], било је јасно да је за њихово коришћење потребан велики напредак технологије, поготово по питању графике. Прве модерне конволуционарне мреже постигле су велики успех са AlexNet-ом [33]. Ова архитектура је победила на ImageNet 2012 такмичењу и постигла далеко боље перформансе од традиционалних компјутерских алгоритама за визуализацију за решавање задатка класификације објекта на сликама. Само две године касније, GoogleNet [34] је победио на такмичењу представљајући усађиване модуле. Касније, 2015. године, победник је био RasNet [35] који је представио прву конволуционарну неуронску мрежу са заосталим блоковима. Метода је омогућила тренирање веома дубоких неуронских мрежа. Данас, постоје многе варијације ових модела, али постоји и додатан број нових архитектура.

Конволуционарне мреже су достигле state-of-the-art перформансе у погледу сегментације слика. Потпуне конволуционарне мреже (eng. Fully Convolutional Networks – FCN) [36] су биле веома успешне у решавању овог задатка. Ове мреже су узимале добро познате конволуционарне мреже и претварале су их у потпуне конволуционарне сегментационе мреже додавањем деконволуционарног слоја и скип конекција. Ронебергер, Фишер и Брокс [37] су направили енкодер – декодер модел који је сличан моделу потпуне конволуционарне мреже у облику латиничног слова у, па је ова архитектура добила име U-Net. Архитектура је веома брзо постала state-of-the-art метода за сегментацију слика у пољу анализе медицинских слика.

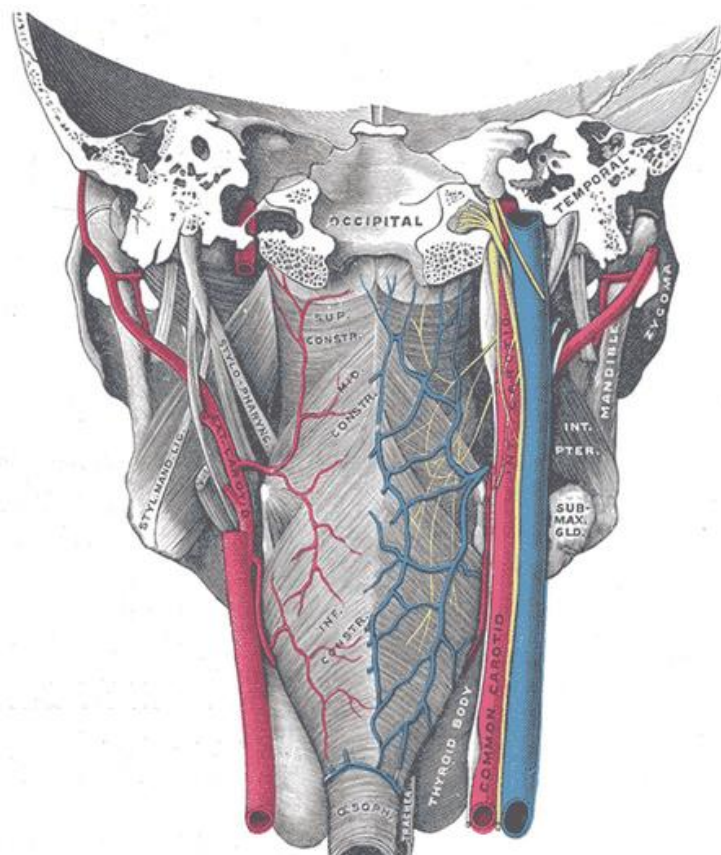
2 Плућа

Плућа (eng. lungs, lat. pulmonis) представљају основни орган респираторног система људи и сисара, па чак и неких риба и пужева. Код већине сисара и кичмењака, плућа се састоје од два плућна крила лоцирана у грудном кошу распоређеним са леве и десне стране срца. Основна функција плућа у респираторном систему представља издвајање кисеоника из ваздуха и довођење истог у крвоток, док су са друге стране задужена за избацивање угљен диоксида из крвотока у атмосферу.

Сам процес респирације ангажује различите групе мишића код различитих врста организама. Ови, ангажовани мишићи потпомажу сам процес дисања. Код ранијих врста тетрапода (животиње са четири уда) фарингеални мишићи су били задужени за убацивање ваздуха у респираторни систем путем букалног пумпања, док је код људи постојање дијафрагме заменило овај процес.

2.1 Плућа животиња

Као што је већ речено, плућа раних тетрапода захтевала су активност фарингеалних мишића (слика 4). Ова група мишића је путем букалног пумпања форсирала ток ваздуха у плућа животиња.



Слика 4. Фарингеална група мишића – мишићи врата [45]

Процес букалног пумпања састоји се у ширењу фарингеалних и максиларних мишића чиме се изражава „клобук“ испод максиле. Овај

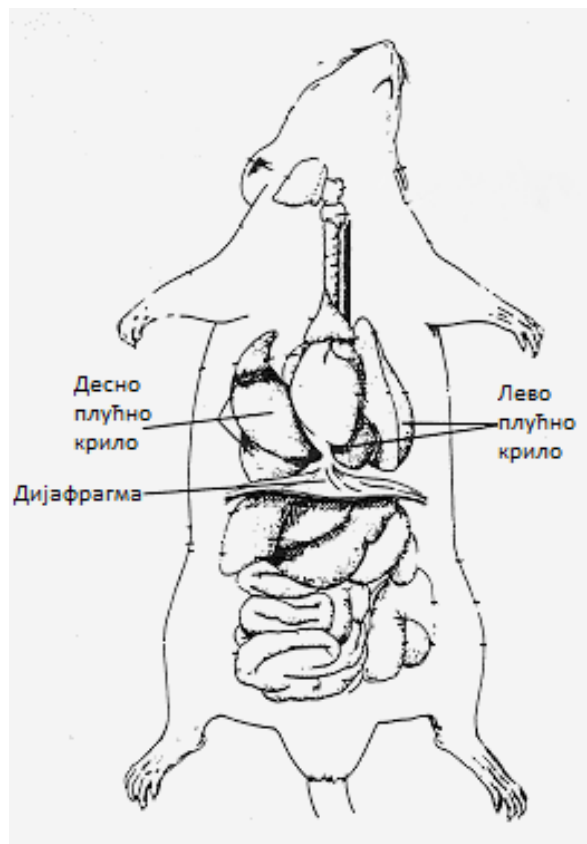
процес се разликује у две методе, које су дефинисане бројем померања мишића испод максиле који су потребни за удисај и издисај.

Данас, овај процес се може запазити углавном код водоземаца (слика 5).



Слика 5. Букално пумпање код водоземца [46]

Сисари су, на другу стану, овај процес заменили постојањем дијафрагме. Такав један пример дат је на слици 6.

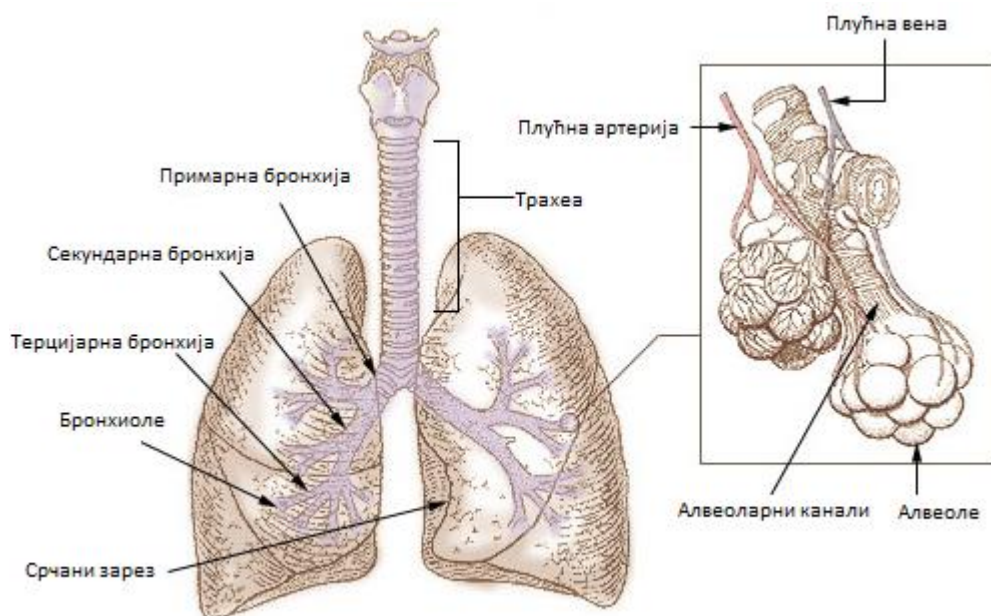


Слика 6. Респираторни органи пацова [47]

Као што је могуће видети на слици, код пацова постоје два плућна крила: лево и десно плућно крило. Плућна крила се налазе унутар грудног коша. Десно плућно крило је у случају сисара веће од левог које свој простор дели са срчаним мишићем. Процес размене гасова унутар плућа пацова састоји се у пар фаза. По уласку ваздуха у плућа, пролазећи кроз трахеу, ваздух долази до бронхија и бронхиола које примају удахнути ваздух кроз проводну зону. Проводна зона се потом завршава са граничним бронхиолама које се раздвајају у респираторне бронхиоле у респираторној зони. Надаље, респираторне бронхиоле се деле у алвеоларне канале који доводе до алвеоларних врећица које садрже саме алвеоле унутар којих долази до размене гасова.

2.2 Људска бића

За разлику од првих тетрапода, мишић задућен за пружање помоћи при дисању се код људи, са фарингеалне и максифацијалне групе мишића спустио испод плућних крила, која се као и код других сисара налазе у грудном кошу. Као и у случају пацова, односно других сисара, људска бића поседују два плућна крила, при чему је десно веће од левог које дели свој простор са срчаним мишићем (слика 7). Осим очигледних разлика у величини и запремини, људска плућа се не разликују од плућа пацова. Сам процес размене гасова у респираторном систему људи је потпуно исти. По уласку ваздуха у плућа, пролазећи кроз трахеу, ваздух долази до бронхија и бронхиола које примају удахнути ваздух кроз проводну зону. Проводна зона се потом завршава са граничним бронхиолама које се раздвајају у респираторне бронхиоле у респираторној зони. Надаље, респираторне бронхиоле се деле у алвеоларне канале који доводе до алвеоларних врећица које садрже саме алвеоле, унутар којих долази до размене гасова.



Слика 7. Структура људских плућа [48]

Додатна разлика између плућа људи и пацова представља комплексност структуре плућних канала, који би се протезали у дужину и до 2400 km, и броја самих алвеола унутар плућа који износи између 300 и 500 милиона алвеола.

Оволики број алвеола може се представити чињеницом да је укупна површина развијене алвеоларне структуре слична површини тениског терена [1], [2].

2.2.1 Десно плућно крило

Као што је већ наглашено, десно плућно крило је веће од левог. Сама констатација о разлици у величини плућних крила проузрокује и низ других, анатомских комплексности. Десно плућно крило садржи већи број сегмената и комплекснију ацинусну структуру.

Плућно крило је подељено у три сегмента: горњи, средњи и доњи сегмент који су подељени помоћу две пукотине: косе и хоризонталне пукотине. Хоризонтална пукотина раздваја горњи од средњег сегмента док коса пукотина раздваја средњи од доњег сегмента.

2.2.2 Лево плућно крило

За разлику од десног, лево плућно крило је подељено у два сегмента: горњи и доњи сегмент. Сегменти су у овом случају подељени хоризонталном пукотином.

2.3 Микроанатомија

Као што је већ напоменуто, плућа представљају део доњег респираторног тракта, и садржи бронхијалне путеве који се гранају од трахеје (слика 7). Бронхијални путеви се завршавају алвеолама, плућном паренхимом, венама, артеријама, нервима и лимфним судовима. Овде треба нагласити да су трахеја и бронхије богати сплетьовима лимфних капиЛАРА при чему мање бронхије имају само један слој, док у алвеолама нема лимфних капиЛАРА.

Проводна зона респираторног тракта се завршава граничним бронхиолама где се исте гранају у респираторне бронхиоле. Ово гранање означава почетак ацинуса која садржи респираторне бронхиоле, алвеоларне канале и врећице, и саме алвеоле (слика 8).



Слика 8. Почетак структуре ацинуса [49]

Ова структура, приказана на слици 8, се још назива и гранична респираторна јединица. Иако је сама структура ацинуса веома мала, међутим, пречник самог ацинуса може износити и до 10 mm код одраслих људи.

Осим ове структуре, постоји и друга структура названа примарна плућна лобула. Једина разлика између две поменуте структуре представља то што у структури примарне плућне лобуле нема респираторних бронхиола.

Пред примарне, постоји и секундарна плућна лобула која представља најмању компоненту плућа која моће да се види голим оком. Ова лобула садржи 30 до 50 примарних лобула [50].

Као што се може видети на слици 8, гранична бронхиола се грана на респираторне бронхиоле „хране“ алвеоле у сваком ацинусу. Свака респираторна бронхиола праћена је граном плућне артерије.

Саме алвеоле, као најбитнији део овог рада, конструисана је од два типа алвеоларних ћелија, тип 1 и тип 2, и од алвеоларног макрофага [51]. Два типа ћелија граде зидове алвеоларне шупљине. Први тип ћелија чини 95% структуре алвеоле (зида алвеоле) и плоснатог су облика, док је други тип ћелија кубоидалног облика и углавном се налази у ћошковима алвеола. За разлику од ова два типа ћелија, које имају градивну улогу, алвеоларни макрофази имају важну имунолошку улогу. Оне уклањају супстанце које се таложе у алвеолама, у шта су укључени и еритроцити који су изашли из крвних судова.

2.4 Развој плућа

Развој људских плућа почиње од ларинготрахеалног жлеба, и заједно са гркљаном, трахеом и бронхијама отпочиње развој у четвртој недељи ембриогенезе, а траје у периоду од неколико недеља у фази фетуса, па чак и пар година након рођења.

Респираторни тракт, сам по себи, има разгранату структуру која је још позната под називом респираторно стабло. У фази ембриона, ова структура се развија у процесу гранања морфогенезе, а генерисана је понављајућим процесом раздвајања врха грана. Међутим, те гране формиране су од епителијума у облику цеви, како би оствариле своју примарну улогу. Оба плућна крила у почетку садрже бронхијални пупољак који расте у облику тубе епителијума која на крају постаје бронхија. Свака бронхија се грана у бронхиоле као продукт бифуркације туба бронхија. Цео процес бифуркација формира бронхије, бронхиоле и на самом крају алвеоле [52].

Цео процес почиње на крају четврте недеље ембриогенезе када се плућни пупољак раздваја на два дела, тиме формирајући леви и десни примарни бронхијални пупољак са леве и десне стране трахее. Током пете недеље ембриогенезе, десни пупољак се грана у три секундарне бронхијална пупољка док се лева раздваја на два. Ових пет пупољака, током наредних неколико недеља, формирају лево и десно плућно крило. Током наредне недеље, секундарни пупољци формирају терцијарне пупољке на обе стране. Скоро сви елементи респираторног система, осим алвеола, се појављују у период од шесте до шеснаесте недеље ембриогенезе [53]. Након тога, од шеснаесте до двадесет шесте недеље.

Бронхије се увећавају, при чему долази до појаве бронхиола и алвеоларних канала. До краја двадесет шесте недеље, формирају се граничне бронхиоле које се гранају у респираторне бронхиоле. Од краја ове недеље па до самог рођења, долази до формирања баријере која спречава мешање крви и ваздуха. Специјализоване алвеоларне ћелије типа 1, у којима долази до размене гасова, заједно са алвеоларним ћелијама типа 2, које имају имунолошку улогу, се појављују. Активне супстанце, које луче ћелије типа 2, опуштају површину алвеола што омогућава даљу експанзију и појаву алвеоларних врећица. Врећице садрже примитивне алвеоле које се формирају на крају алвеоларних канала. Њихова појава око седмог месеца ембриогенезе означава тачку када је ограничена респирација могућа, тако да превремено рођена беба може да преживи.

На рођењу, плућа бебе су пуна флуида који луче ћелије типа 2 и нема ваздуха у њима. У првих десет секунди, централни нервни систем реагује на изненадну промену температуре што изазива први удах чиме почиње први циклус размене гасова у плућима.

2.5 Болести плућа

Још један важан продукт прецизне тродимензионалне реконструкције плућа, поред разумевања микромеханике, представља разумевање узрока болести респираторног система, односно разумевања како саме болести утичу на микромеханику плућног ацинуса у којој се врши размена гасова како би било могуће лакше спречити ширење болести и њено лечење. Као и у случају других органа, плућа могу да оболе од различитих видова болести. Болести плућа, саме по себи, изазивају неправилан рад плућа. Оне се деле на три основна типа болести: болести дисајних путева, болести плућног ткива и болести циркулације плућа, при чему многе болести представљају комбинацију ова неких од ова три типа.

Најчешће, широм познате болести плућа су:

- Астма;
- Колапс дела или целих плућа;
- Упала дисајних путева (бронхија) – бронхитис;
- Хронична опструктивна болест плућа;
- Канцер плућа;
- Инфекција плућа – пнеумонија;
- Абнормално накупљање течности у плућима и
- Блокада плућне артерије.

2.5.1 Астма

Астма представља честу, дугорочну упалну болест плућних дисајних путева. Окарактерисана је варијабилним понављајућим симптомима који узрокују

опструкцију протока ваздуха кроз дисајне путеве. Симптоми астме углавном укључују отежано дисање, недостатак даха, бол у грудима и кашаљ.

Астма се, сама по себи, класификује према учесталости симптома, примораног експираторног волумена у једној секунди (FEV_1) и малсималне брзине експираторног протока [54]. У табели 1 можемо видети комплетну класификацију астме према наведеним симптомима.

Табела 1. Класификација астме [54]

Класификација	Фреквентност симптома	% FEV_1 који су предвиђени	Варијабилност FEV_1	Коришћење лекова
Наизменична астма	≤ 2 /недеља	$\geq 80\%$	$< 20\%$	≤ 2 дана у недељи
Благо упорна астма	> 2 /недеља	$\geq 80\%$	20–30%	> 2 дана у недељи
Умерено упорна астма	Дневно	60–80%	$> 30\%$	На дневној бази
Тешко упорна астма	Константно	$< 60\%$	$> 30\%$	≥ 2 дневно

Лечење саме астме је немогуће, међутим могуће је спречити појаву симптома и њихово ублажавање узимањем лекова путем инхалатора (слика 9). Лекови се деле на два типа. Први тип је задужен за брзо олакшање и користи се за акутне симптоме. Други тип лекова служи за дугорочно контролисање погоршања симптома.



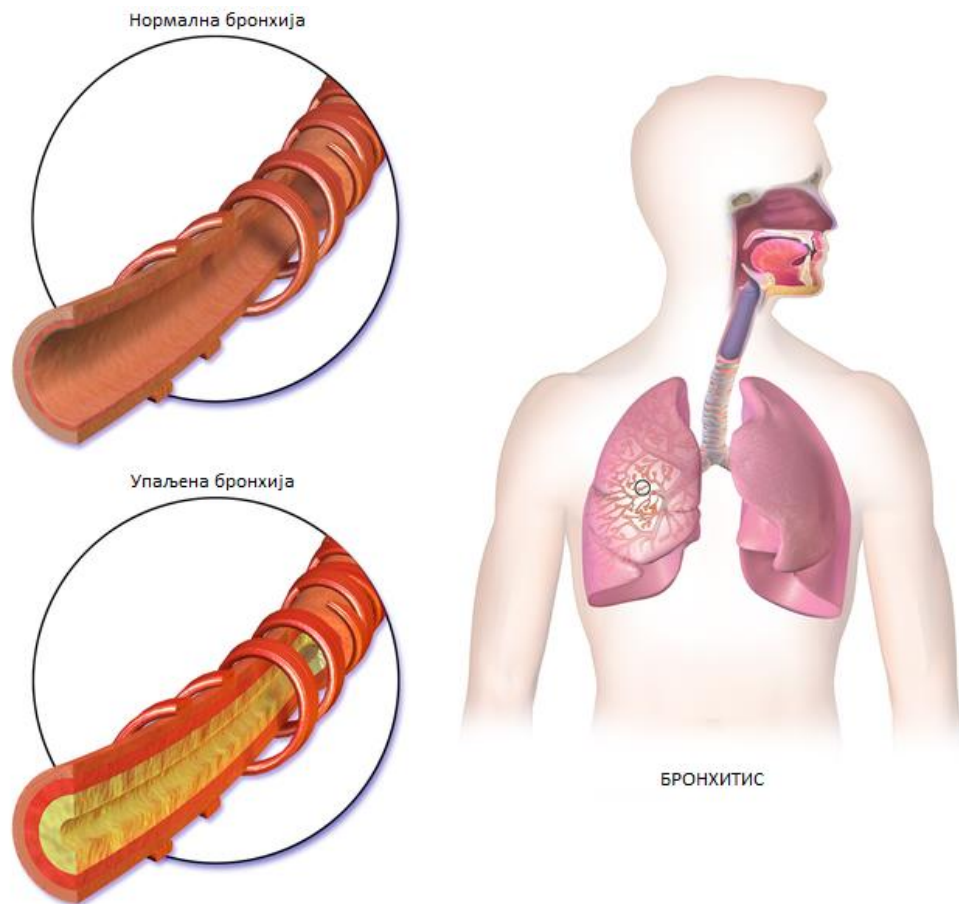
Слика 9. Инхалатор [55]

2.5.2 Бронхитис

Бронхитис (слика 10) представља још једну упалну болест плућа. Ова болест, као што јој и име каже, захвата бронхије у плућима чиме изазива кашаљ. Симптоми укључују искашљавање, отежано дисање, губитак даха, и бол у грудима. Разликује два типа бронхитиса: акутни и хронични бронхитис.

Акутни бронхитис углавном изазива кашаљ који траје до три недеље и познат је под називом „прехлада плућа“. Овај бронхитис је углавном изазван јаком вирусном инфекцијом која се шири ваздухом када људи кашљу или директним контактом, мада су познати и случајеви када је акутни бронхитис изазван бактеријском инфекцијом [56]. Овај тип бронхитиса се углавном лечи простим избегавањем било чега што иритира плућа, као што је то, на пример, случај са дуванским димом, међутим такође захтева узимање парацетамола или нестероидних анти-инфламаторних лекова уз чест одмор.

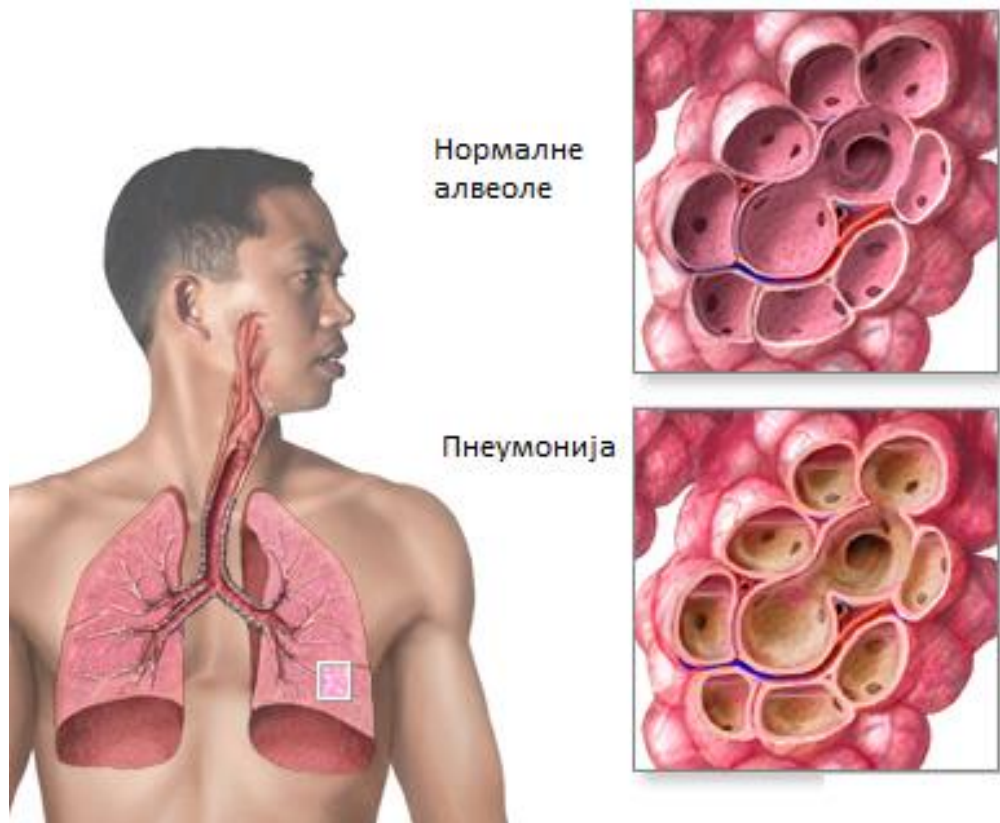
Хронични бронхитис је углавном дефинисан продуктивним кашљем који траје минимом три месеца годишње две године за редом. Главни узрок хроничног бронхитиса представља пушење цигара, мада у одређеном, мањем проценту утичу и загађење ваздуха и генетика [57]. Лечење углавном захтева прекид пушења цигара, вакцинацију и рехабилитацију, и веома често употребу бронходилатора (супстанца која изазива ширење бронхија и бронхиола) као и стероида, док је мањини потребна и дугорочна терапија кисеоником.



Слика 10. Бронхитис [58]

2.5.3 Пнеумонија

Пнеумонија (слика 11) је још једна инфламаторна болест у реду на листи болести плућа. Ова болест углавном захвата алвеоларне врећице и алвеоле у њима. Главни симптоми укључују неку комбинацију продуктивног или сувог кашља, бол у грудима, температуру и проблеме са дисањем при чему је озбиљност болести варијабилна [59]. Пнеумонија је углавном узрокована вирусном или бактеријском инфекцијом, али постоје и случајеви када је пнеумонија изазвана постојањем микроорганизама, лековима па чак и аутоимуним болестима. Фактори који утичу на пнеумонију су астма, дијабетес, срчани удар, пушење, слаб имуни систем и многи други [59].



Слика 11. Пнеумонија [60]

Превенција пнеумоније се углавном своди на вакцинацију, премда постоји већи број различитих вакцина које одговарају различитим типовима пнеумоније. Лечење се врши употребом разних лекова, престанком пушења као и смањењем количине загађеног ваздуха у затвореним просторијама, па чак и простим узимањем витамина Ц код људи са сниженим нивоом истог.

2.5.4 Канцер плућа

Канцер плућа представља малигни плућни тумор карактерисан растом ћелија у ткиву плућа (слика 12). Овај раст се потом шири изван плућа у процесу метастазе. Углавном, узрок канцера плућа представља дугорочно пушење, док је само мали проценат болесник из непушачке групе [61]. Узрок канцера плућа код људи из непушачке групе углавном представљају генетске предиспозиције или излагање радиоактивним елементима попут радона, па чак и услед тровања азбестом.

Нажалост, ова болест се често детектује у позној фази када је лечење немогуће. Детекција се врши радиографом грудног коша, док се лечење, у случајевима када је могуће, своди на хируршки захват праћен хемотерапијом и радиотерапијом као и у случају других канцера.



Слика 12. Канцер плућа [62]

Разлог за позну детекцију ове болести углавном представља недостатак симптома, или мешање истих са другим обољењима односно приписивање истих другим факторима, премда су симптоми слични као и код многих других болести. Симптоми укључују кашаљ, отежано дисање, губитак даха, губитак тежине, температура, бол у грудима и костима грудног коша, отежано гутање и искашљавање крви. Међутим, велики фактор у детекцији ове болести има страх самих пацијената за одлазак на контролу.

3 Дубоко учење и неуронске мреже

Од давнина, па чак и данас, постоји велика тежња за разумевање процеса који се врше у људском мозгу. Перфекција овог процеса додатно отежава разумевање и објашњавање процеса трансфера информација у мозгу путем неуронских мрежа, док је практично немогуће објаснити процес складиштења информација, односно памћења, у људском мозгу. Неколико деценија у назад (1943.), са циљем објашњења ових процеса, створене су вештачке неуронске мреже (Artificial Neural Networks (ANN)), међутим, данас се унапређене ANN користе у процесима препознавања и естимације вредности од значаја за тестове које људи покушавају да аутоматизују. Најдаљи вид ANN представља технологија дубоког учења која се ослања на посебну врсту неуронских мрежа које су назване конволуционарне неуронске мреже.

3.1 Људски мозак

Људски мозак представља најкомплекснији орган људског организма. Овај орган представља центар нервног система људи и заједно са кичменом мождином чини централни нервни систем. Централни нервни систем обезбеђује контролу мозга над свим активностима тела, биле оне свесне, попут покрета, говора и дисања, или несвесне, попут рада срчаног мишића и других органа и процеса који се у њима врше, попут размене гасова у алвеолама. Мозак је сачињен од три дела: церебрума (lat. cerebrum), мозданог стабла (lat. brainstem) и малог мозга (lat. cerebellum).

3.1.1 Структура људског мозга

Церебрум (eng. cerebrum) је највећи део људског мозга и раздвојен је на две хемисфере (леву и десну). Сам церебрум је сачињен од две врсте материја, сиве материје, која је компонента централног нервног система сачињена од тела неурона, дендрита и аксона, глијалних ћелија, синапси и капилара, и беле материје која је углавном сачињена од мијелинираних аксона који се називају трактови. Церебрални кортекс прекрива сиву материју која прекрива центар беле материје. Поменуте хемисфере су подељене на по четири режња који су симетрично распоређени. Ти режњеви (слика 13) су: предњи режањ, темпорални, париетални и окципитални режањ.



Слика 13. Церебрум - моздани режњеви [63]

Сваки од наведених режњева има посебну функцију коју је потребно да оставари.

Предњи режањ, лоциран на предњој страни обе хемисфере, и спекулише се да је задужен за процесе попут самоконтроле, планирања, размишљања, апстрактно размишљања, одржавања пажње, краткотрајног памћења и мотивације. Научници тврде да у овом режњу постоји највећа концентрација неурона који су задужени за допамин.

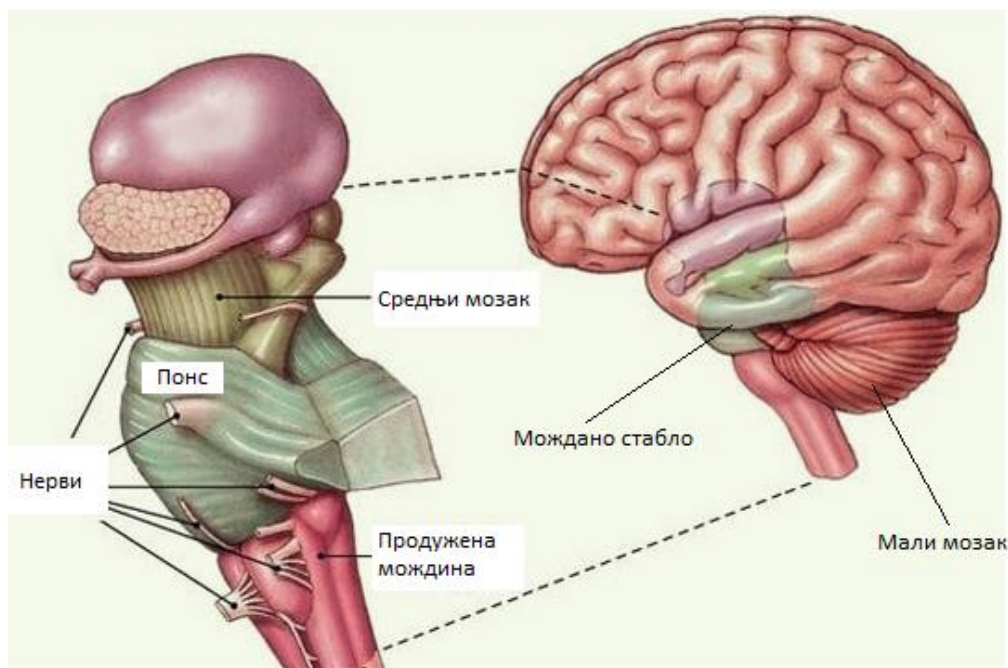
Париетални режањ је лоциран између предњег и окципиталног режња и задужен је за обраду сензорних процеса, просторну свест и навигацију. Главни сензори представљају осећај додир, температуре и бола који се у овај режањ шаљу путем таламуса.

Окципитални режањ налази се иза париеталног. Овај режањ је задужен је за вид и процесуирање вида.

На самом крају, темпорални режањ налази се испод претходна три и основна улога му је процесуирање осећаја попут визуалних меморија, разумевања језика и емоција [64].

Међутим, иако ови режњеви чине основну структуру церебрума, испод њега се налазе још неке важне структуре попут таламуса, епиталамуса, епифизе, хипоталамуса и тако даље, при чему оне имају различите функције.

Мождано стабло (lat. brainstem) (слика 14) је, на другу страну, сачињено од три дела, средњег мозга, понса и продужене мождине. Ове три структуре имају засебне улоге.



Слика 14. Мождано стабло и мали мозак [65]

Наиме, срењи мозак је у централном нервном систему повезан са чулима вида и слуха, контроле моторних особина, спавања и буђења, температуре па чак и узбуђења.

На другу страну, понс има другачију улогу. Његова основна улога представља пренос информација из церебрума у мали мозак, медулу и трактове који те информације преносе у таламус.

На самом крају, продужена мождина представља издужену структуру која се наставља на средњи мозак. Ова структура има сличну, али инфериорнију улогу од малог мозга, што значи да је задужен за рефлексне процесе попут повраћања и кијања.

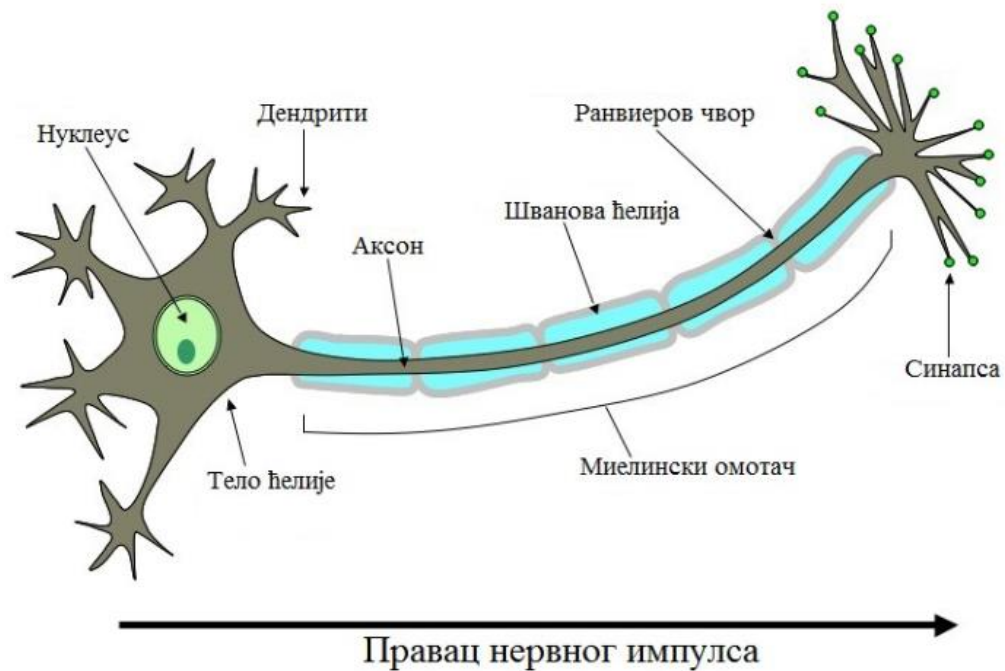
Последњи део који чини људски мозак представља мали мозак (lat. cerebellum) (слика 14). Као што и његово име говори, мали мозак по изгледу подсећа на умањени церебрум. Међутим, код неких животиња, мали мозак може да буде већи од церебрума, као што је то случај код неких риба. Код човека, мали мозак има важну улогу у успостављању моторних функција као што је случај са равнотежом, међутим, мали мозак је такође активан у неким когнитивним функцијама попут праћења пажње и говора.

Иако је анатомија мозга веома важна делатност, микроанатомија је далеко важнија јер омогућава само функционисање мозга и проток информација који је од великог значаја.

3.1.2 Неурони

Саму микроанатомију чине пре свега неурони, а потом и глијалне ћелије, неуронске матичне ћелије и крвни судови. Иако су засебне улоге свих ових елемената веома важни, вероватно најважнију улогу имају неурони.

Нервни систем представља део организма који служи за координацију различитих функција тако што шаље импулсе у различите делове тела. Ћелије унутар нервног система, које су заслужне за обављање овог процеса, су неурони (слика 15).



Слика 15. Грађа неурона и ток нервног импулса [66]

Неурон представља електрично побудиву ћелију која комуницира са другим ћелијама путем специјализованих конектора који су названи синапсе (слика 15) [67].

То значи да неурони сами по себи проводе информације путем електричних импулса. У овом процесу се огледа тежина разумевања процеса преноса информација у људском мозгу. Електрични импулси, пролазећи кроз проводник, одају топлоту, услед чега се проводник загрева. То загревање услед великог протока електричних импулса доводи до усијања у проводнику услед чега проводник може да изгуби сваку функцију. Међутим, овај процес не важи за неуроне. Електрични импулси пролазе кроз неуроне без икаквих сметњи, при чему не постоји одавање топлоте. Премда овакав проблем, у реалности, представља перпетум мобиле, он додатно отежава разумевање преноса информација и могућност прављења оваквих материјала односно симулирања оваквих процеса.

У мозгу сисара се претпоставља да постоји између 100 милиона и 100 милијарди неуронских ћелија. Сваки од тих неурона има релативно идентичну

структуру представљену на слици 15. Неурони се састоје од тела ћелије, унутар кога се налази нуклеус, од дендрита ћелије, аксона и синапси. Дендрити представљају разгранате структуре које се настављају на тело ћелије, и основна улога дендрита представља прикупљање информација од других неурона путем конекције са синапсама које се налазе на крају аксона. На тело ћелије се наставља и аксон чија је основна улога да спроводи електрични нервни импулс од тела ћелије до синапси. На аксону се налазе Шванове ћелије које су задужене за лучење миелина и формирање миелинског омотача чија је улога да штите аксон од оштећења. Простор између два дела миелисног омотача се назива Ранвиеров чвор. На крају аксона се налазе синапсе чија је улога да трансмитују електрични импулс са једног неурона на други чиме се врши пренос информација. Повезивањем неурона гради се неуронска мрежа која представља систем за пренос информација.

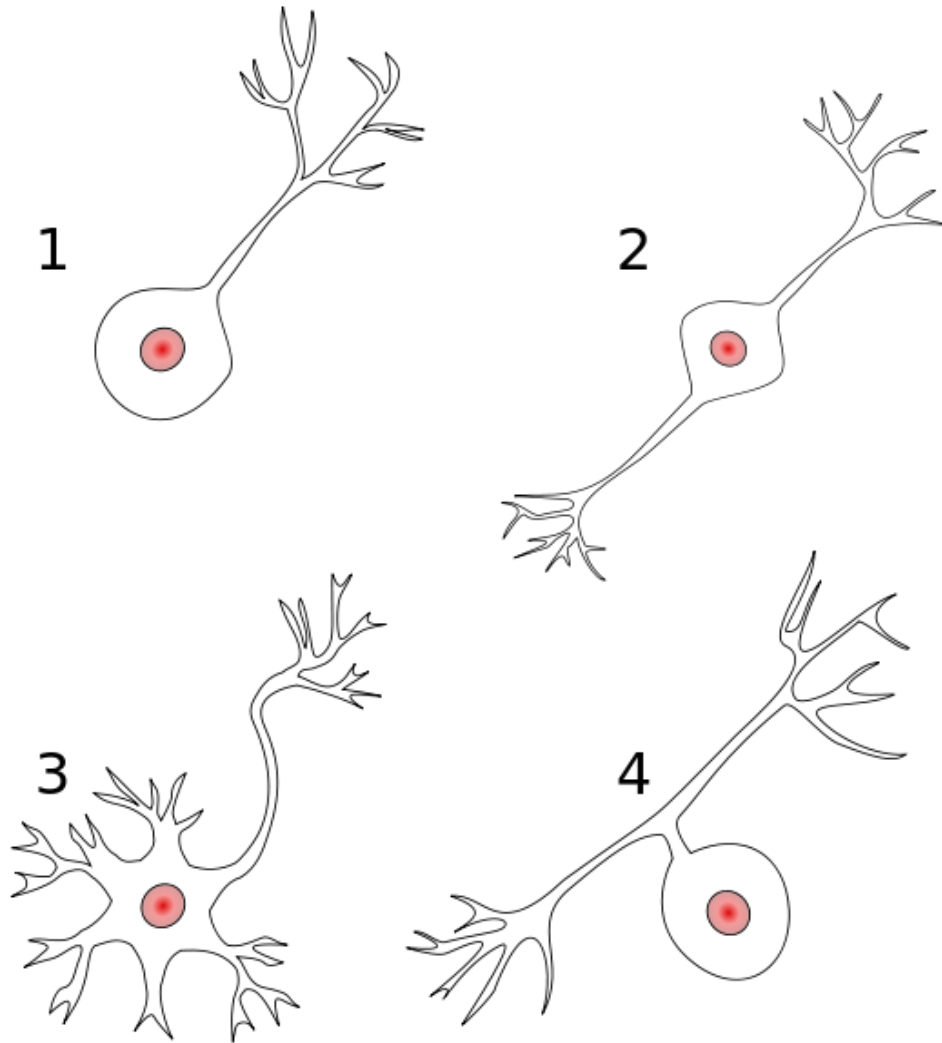
Неурони се сами по себи деле на три подврсте. Та класификација је сведена на сензорне неуроне, моторне неуроне и интернеуроне. Ова врста класификације је ослоњена на саму сврху ових неурона, односно на то шта они треба да обаве. Сензорни неурони регулишу на стимулусе, као што су додир, звук или светлост, путем сензорних органа (кожа, уши и очи) који тај сигнал шаљу у кичмену мождину. На другу страну, моторни неурони добијају сигнал из мозга и кичмене мождине како би контролисали сваки покрет мишића. На самом крају, интернеурони немају сврху која се ослања на наше сензације или покрете. Њихова улога је да повезују неуроне унутар исте регије церебрума или кичмене мождине.

Међутим, иако је ово основна класификација неурона, неурони се класификују и на друге начине.

Према структурној класификацији, неурони се деле на поларне и друге неуроне. Структурна класификација раздваја неуроне према томе колико аксона и дендрита поседују и како су они распоређени. Поларни неурони посматрају анатомски облик неурона док их друга група класификује према месту у нервном систему у ком се налазе и према облику.

У поларне неуроне (слика 16) спадају:

- Униполарни неурони – имају само један процес;
- Биполарни – имају 1 аксон и 1 дендрит;
- Мултиполарни – 1 аксон и 2 или више дендрита;
- Анаксоничне неуроне – код ових неурона је немоће разликовати аксон од дендрита;
- Псеудоуниполарни – 1 процес који служи и као аксон и као дендрит.



Слика 16. Полярни неурони: 1 – униполарни, 2 – биполарни, 3 – мултиполарни, 4 - псеудополарни неурон [68]

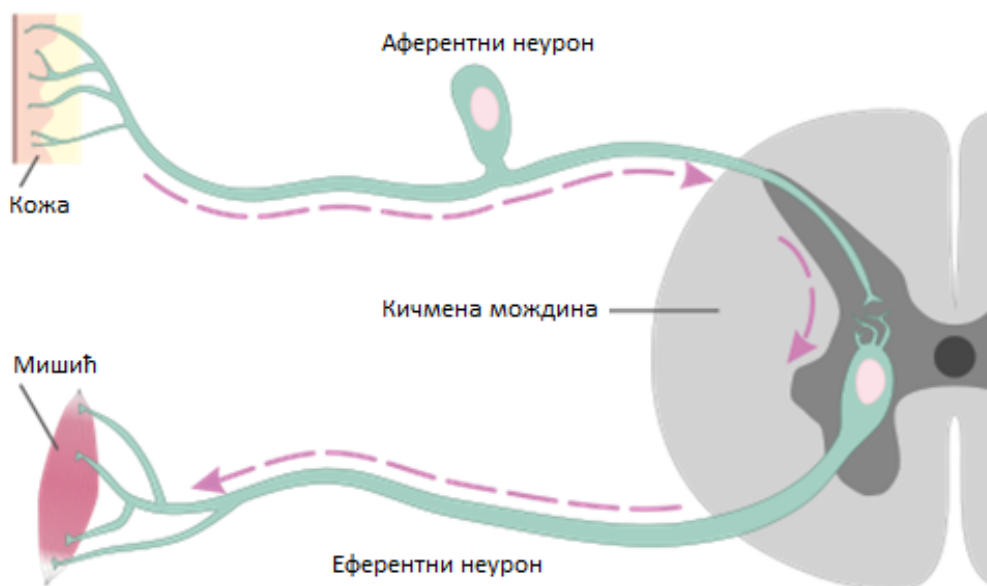
Друга група дели неуроне на:

- Баскет ћелије – интернеурони који креирају сплет терминала око соме (тела моторних неурона), а налазе се у малом мозгу;
- Бетз ћелије – представљају велике моторне неуроне;
- Лугаро ћелије – представљају интернеуроне који се налазе у малом мозгу;
- Средњи спина неурони;
- Пуркиње ћелије – велики неурони у малом мозгу;
- Пирамидалне ћелије – неурони са троугластом сомом;

- Реншав ћелије – неурони који су на оба краја конектовани на алфа моторне неуроне (велики мултиполарни моторни неурони који се налазе у можданом стаблу и кичменој мождини);
- Униполарне ћелије четкице – интернеурони са посебном врстом дендрита чији крајеви подсећају на четкице;
- Грануларне ћелије;
- Предње рогасте ћелије – моторни неурони који се налазе у кичменој мождини;
- Вретенасте ћелије – интернеурони који конектују различите, удаљене регије мозга.

Још једна класификација неурона представљена је према њиховој функцији, односно функцији коју обављају. Према овој класификацији, неурони се деле на:

- Аферентни неурони – спроводе информације из ткива и органа у централни нервни систем (слика 17), још се називају и сензорни неурони;
- Еферентни неурони – трансмитују сигнале из централног нервног система у ефекторне ћелије (слика 17), они заправо представљају моторне неуроне;
- Интернеурони – конектују неуроне у одређеним регијама централног нервног система.



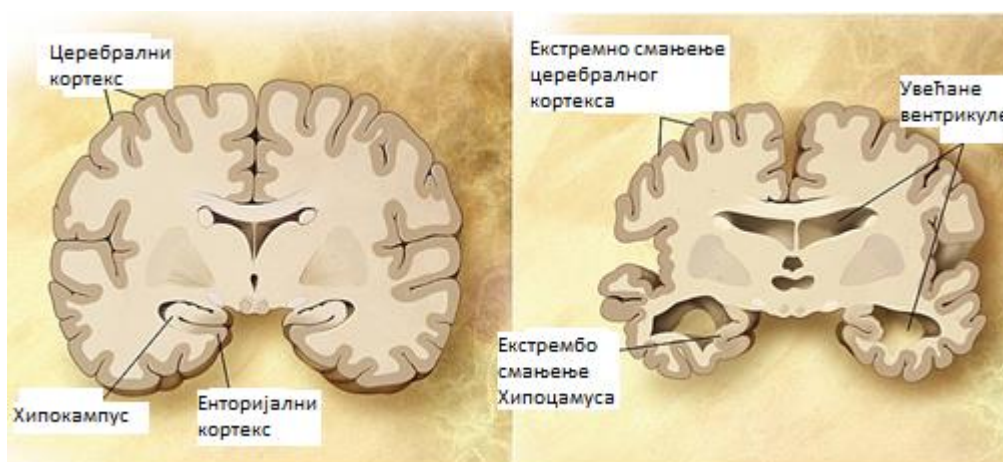
Слика 17. Аферентни и еферентни неурон [69]

Постоји још много различитих класификација неурона који се односе на функционалну класификацију неурона, међутим, они у овом раду неће бити обрађивани.

3.1.3 Болести и поремећаји мозга

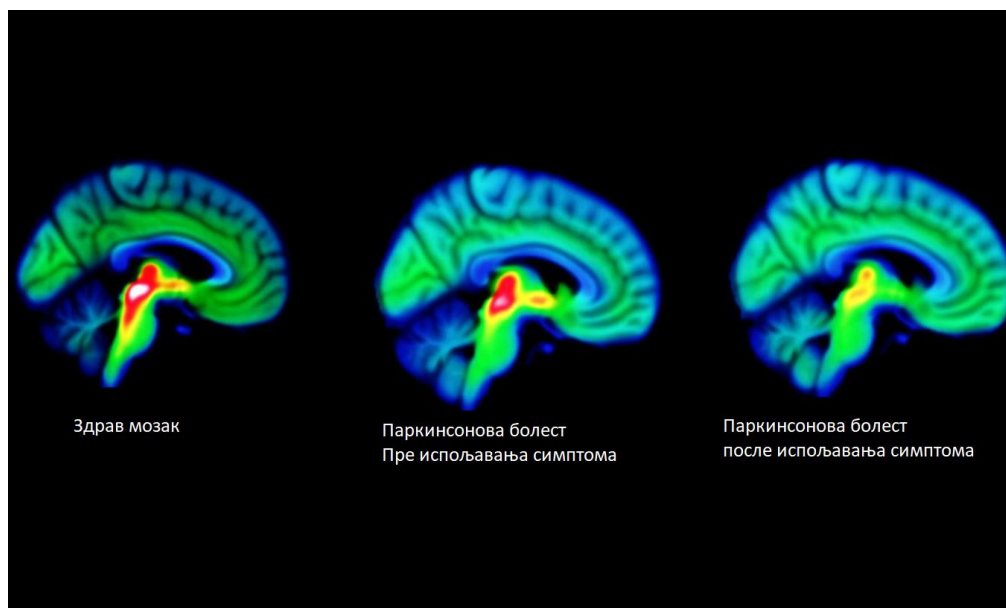
Поред разноразних повреда мозга, које се могу манифестовати на различите начине, мозак може оболети од широког дијапазона болести. Ове болести се углавном свде на скуп неуродегенеративних болести чије се дејство погоршава са годинама. Углавном познате неуродегенеративне болести, попут деменције и Паркинсонове болести, могу деловати на кретање, меморију и свест.

Деменција (слика 18) изазива дугорочан процес у коме се градијентно смањује способност човека да размишља и памти чак и основне ствари које се догађају око њега. Други, уобичајени симптоми, углавном укључују емотивне проблеме, отежан говор и смањење мотивације [79]. Ова болест укључује Алцхајмерову болест, алкохолну деменцију и васкуларну деменцију као своје под групе.



Слика 18. Разлика између здравог мозга код старије особе и старије особе са Алцхајмеровом болешћу [80]

За разлику од дементивних болести, Паркинсонова болест (слика 19) представља дугорочни дегенеративни поремећај централног нервног система који углавном захвата моторни систем. Симптоми ове болести се веома споро испољавају, али се богоршавају са годинама. Симптоми обухватају дрхтавицу, ригиднос, споро покретање и отежано ходање. Поред ових симптома, веома су чести случајеви да пацијенти, у каснијим фазама болести, развију и деменцију, депресију и анксиозност, проблеме са сном и емоцијама, па чак и чулне проблеме.



Слика 19. Разлика између мозга здраве особе и особе која пати од Паркинсонове болести пре и после испољавања симптома [81]

Осим неуродегенеративних болести, мозак може оболети од тумора (канцерогених и бенигних) као и од различитих менталних обољења.

Малигни тумори се углавном не формирају у мозгу. Они долазе услед ширења из других делова тела, најчешће плућа, груди и коже.

Ментална обољења се углавном односе на депресију, шизофренију, биполарни поремећај, посттреуматски стресни поремећај, обесивно – компулсивни поремећај, Тоуретов синдром и адикцију.

3.2 Вештачке неуронске мреже (ANN)

Као што је већ речено, у циљу објашњавања процеса трансфера информација у мозгу, путем неурона и електро импулса, створене су вештачке неуронске мреже. Ниме, 1943. године Warren McCulloch и Walter Pitts су створили прву компјутеризовану неуронску мрежу. Тада, основни циљ креирања неуронских мрежа било је опонашање људског мозга. Међутим, у току дугогодишњег развоја неуронских мрежа, закључено је да се оне могу користити за предвиђање процеса и њихову аутоматизацију.

3.2.1 Кратка историја неуронских мрежа

Као што је већ наглашено, неуронске мреже су креиране 1943. године од стране Warren McCulloch и Walter Pitts [70]. Касније те деценије, D. O. Hebb је креирао прву хипотезу која је била базирана на неуро пластичности. Ова хипотеза је касније постала позната под називом Hebbian learning, односно Хебово учење [71]. Скоро читаву деценију касније, 1958. Rosenblatt је креирао перцептрон [72]. Познати систем континуалне бекпропагације настао пар година касније у контексту теорије контроле. Овај процес описао је Kelley 1960. године [73].

Међутим, прве функционалне вишеслојне неуронске мреже створене су 1965. од стране Ivakhnenko и Lapa [74].

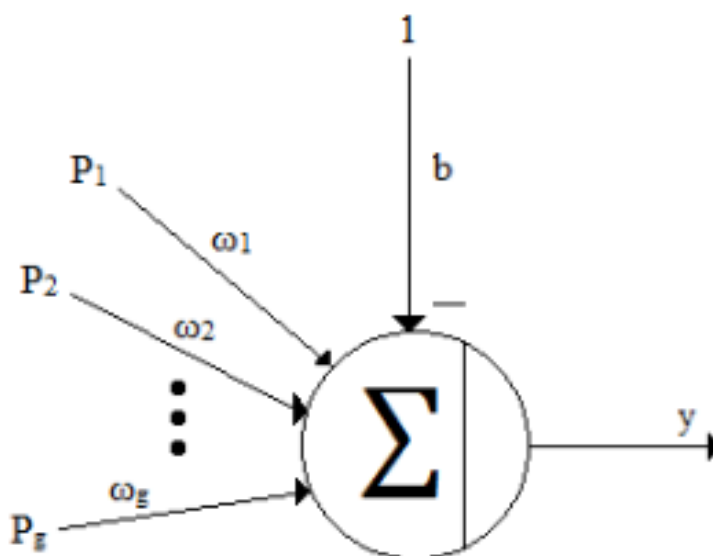
Са развојем неуронских мрежа долазиле су и идеје о аутоматизацији процес. Тако, 1970. Linnaïmaа је створио метод аутоматског диференцирања путем дискретних неуронских мрежа [75]. У ранијим годинама осме деценије 20. века, Dreyfus је искористион принцип бекпропагације како би адаптирао параметре контролера према градијентној грешци, док је Werbos принцип бекпропагације искористион за тренирање параметара вишеслојних неуронских мрежа. Werbos је нешто касније, 1982. искористион метод аутоматског диференцирања и применио га тако да се он и дан данас користи [76]. Међутим, истраживање је стагнирало у каснијим годинама девете деценије 20. века када је закључено да перцептрон не може да процесуира искључиво или коло, и да тадашњим рачунарима недостаје снага како би корисне неуронске мреже могле да се примене, као што је то и речено 1969.

Пратећи проналаске с почетка 21. века, Ciresan је са својем колегама показао да графичке картице омогућавају коришћење великих неуронских мрежа. У том периоду, неуронске мреже су достигле ниво људских перформанси у многим задацима попут препознавања патерна.

До дана данашњег, могућности ANN-а се идаље шире. Стварају се нови алгоритми са циљем да се превазиђу перформансе претходних алгоритама. Томе у прилог иде и развој технологије која омогућава да се процеси врше далеко брже него пре само пар година.

3.2.2 Вештачки неурони

Вештачки неурони, налик на биолошке неуроне, представљају основну радну јединицу вештачких неуронских мрежа. Све моделе вештачких неурона могуће је сврстати у две групе, статичке и динамичке. На слици 20. је дат модел статичког неурона, при чему је P – улазни сигнал, ω – тежински коефицијент, b – праг активације а y представља излаз неурона.



Слика 20. Модел статичког неурона

Производ улазног сигнала P и тежинског коефицијента представља потенцијал нурона, односно активациони сигнал. Према томе, активациони сигнал за неурон представљен на слици 20 је:

$$\theta = \sum_{i=1}^g P_i \omega_i$$

Ако са n означимо:

$$n = \theta - b = \sum_{i=1}^g P_i \omega_i - b$$

Излазни сигнал из неурона је y је једнак функцији од n , односно:

$$y = f(n) = f\left(\sum_{i=1}^g P_i \omega_i - b\right)$$

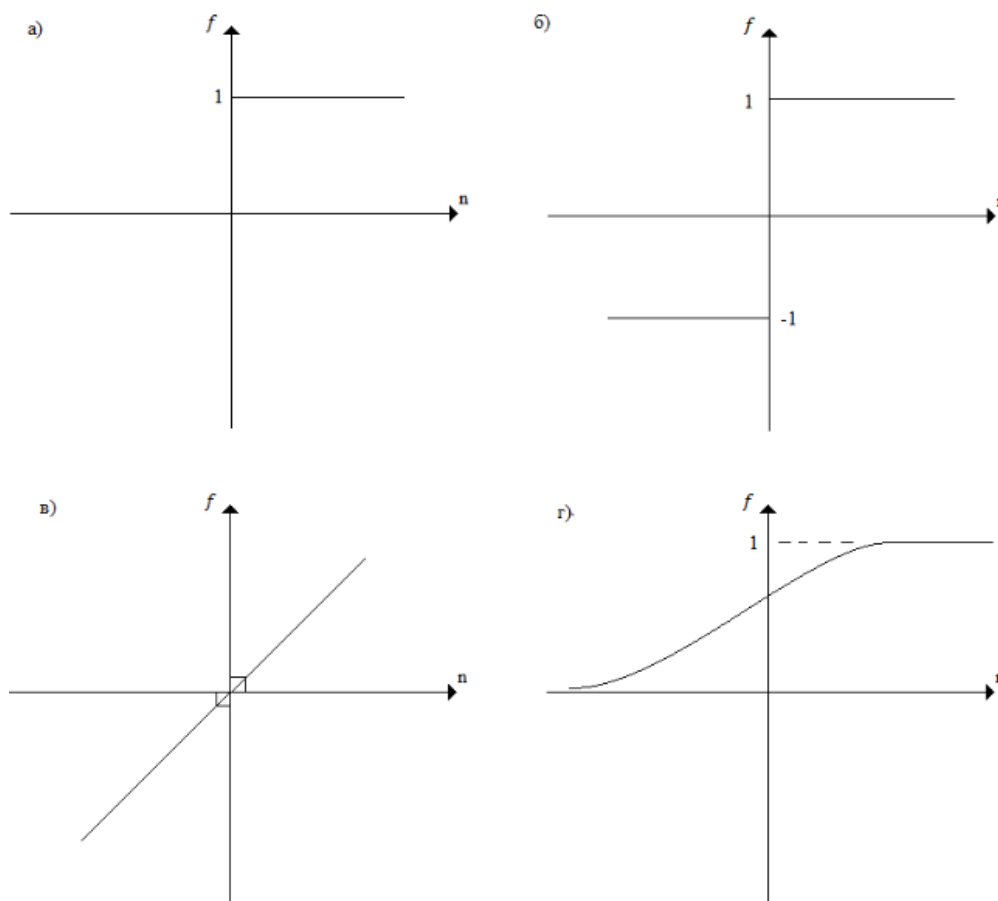
при чему функција f може бити линеарна и нелинеарна.

Неки од могућих облика активационе функције f дати су на слици 21. На слици 21 а) и б) су дате одскочне активационе функције облика:

$$f(n) = \begin{cases} 1, & 0 \leq n \\ 0, & n \leq 0 \end{cases} \text{ и } f(n) = \begin{cases} 1, & 0 \leq n \\ -1, & n \leq 0 \end{cases}$$

На слици 21 в) дата је линеарна функција облика $f(n)=n$, док је на слици 21 г) дата сигмоидна функција облика:

$$f(n) = \frac{1}{1 + e^{-n}}$$



Слика 21. Могући облици активационих функција

Наравно, постоји и други облици активационих функција који овде нису приказани.

3.2.3 Вештачка неуронска мрежа

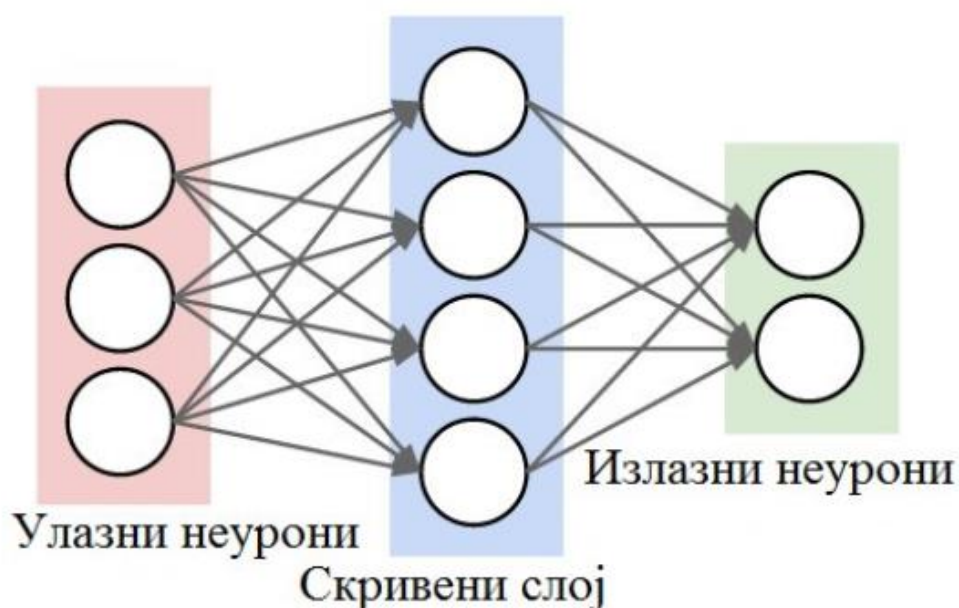
Под вештачком неуронском мрежом се подразумева нелинеарна статичка алатка за моделирање података у којој се формирају комплексне везе између улаза и излаза. Једна од основних карактеристика ANN јесте да учи само из посматрања сета података без коришћења компјутерских алгоритама од случаја до случаја. На пример, у компјутерској графици, ANN може научити да препознаје да ли се на слици налази неки детаљ, на пример лопта. То би се извело тако што би се као улазни сет података поставио скуп слика, а као излазни сет података информација која ће рећи да ли се на слици налази или не налази лопта. Неуронске мреже налазе највећу примену у апликацијама код којих је тешко изразити се путем традиционалног компјутерског алгорита који користи програмерски код, као и код препознавања објеката, и аутоматизације процеса.

Главни циљ неуронске мреже је да реши проблем исто онако како би га људски мозак решио. На самом почетку развоја, неуронске мреже су биле фокусиране на поклапању њених карактеристика са специфичним менталним способностима. Међутим, у циљу даљег развоја неуронских мрежа по питању њихове прецизности, одређени биолошки принципи су занемарени, што је условило принцип бекпропагације, односно стварања неуронске мреже са повратним

везама, која омогућава неуронима да информацију враћају у претходни слој, чиме се мрежа додатно мења.

Као и биолошке неуронске мреже, неуронске мреже се састоје од вештачких неурона, при чему се између било која два неурона, који се налазе у различитим слојевима мреже, постоје везе које преносе информације. Неурон који прима информацију, процесуира и прослеђује ту информацију следећем неурону у низу, односно неуронима који су везани за њега.

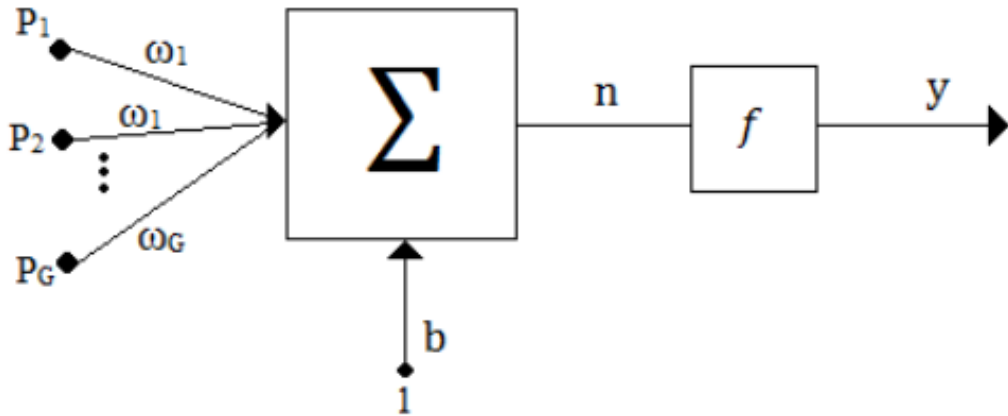
Постоје две класе неуронске мреже: мреже без и са повратним везама, односно нерекурентне и рекурентне мреже, респективно. Поједностављена структура неуронске мреже без повратних веза дата је на слици 22, при чему се може видети да се неуронска мрежа састоји од три слоја, односно улазног, скривеног и излазног слоја неурона.



Слика 22. Графички приказ структуре неуронских мрежа без повратних веза [77]

Улазни слој неуронске мреже чине улазни неурони који први добијају своје улазне информације. На њима се потом иницијализују тежински коефицијенти и путем, претходно поменуте, активационе функције се информације са њих шаљу у следећи слој неурона назван скривени слој. Број неурона у улазном слоју зависи од броја различитих информација које се доводе на улаз. Скривени слој заправо чине сви неурони који се налазе између улазног и излазног слоја. Број неурона у скривеном слоју зависи од броја неурона на улазу и излазу из мреже, па је минималан број неурона у скривеном слоју за 1 неурон већи од збира неурона на улазу и излазу из мреже. По трансформацији информације у скривеном слоју, информације се шаљу у излазни слој. Број неурона у излазном слоју, по истом принципу као и код улазног слоја, зависи од броја различитих параметара која мрежа мора да тренира и посматра.

Као што је већ речено, 1958. године, Франк Росенблат је први употребио термин перцептрон покушавајући да објасни различите моделе неуронских мрежа, при чему се подразумева да се перцептрон понаша исто као и неурон дат на слици 18. На слици 23 је приказан перцептрон са G улаза и једним излазом.



Слика 23. Структура перцептрона

Сада је могуће приказати слој неурона који се назива једнослојни перцептрон. На слици 24 приказан је поменути једнослојни перцептрон са S перцептрона који имају по један излази и G улазних сигнала.

Са слике 23 се може видети да, осим истог понашања, перцептрон и неурон имају исту структуру при чему опет P представља улаз, ω представља тежински коефицијент, b представља праг активације, n је представљен једначином 2, а излаз y је представљен једначином 3.

Са слике 24 се, аналогно образцима 1 – 3, могу извести следећи образци:

- Активациони сигнал i -тог перцептрона:

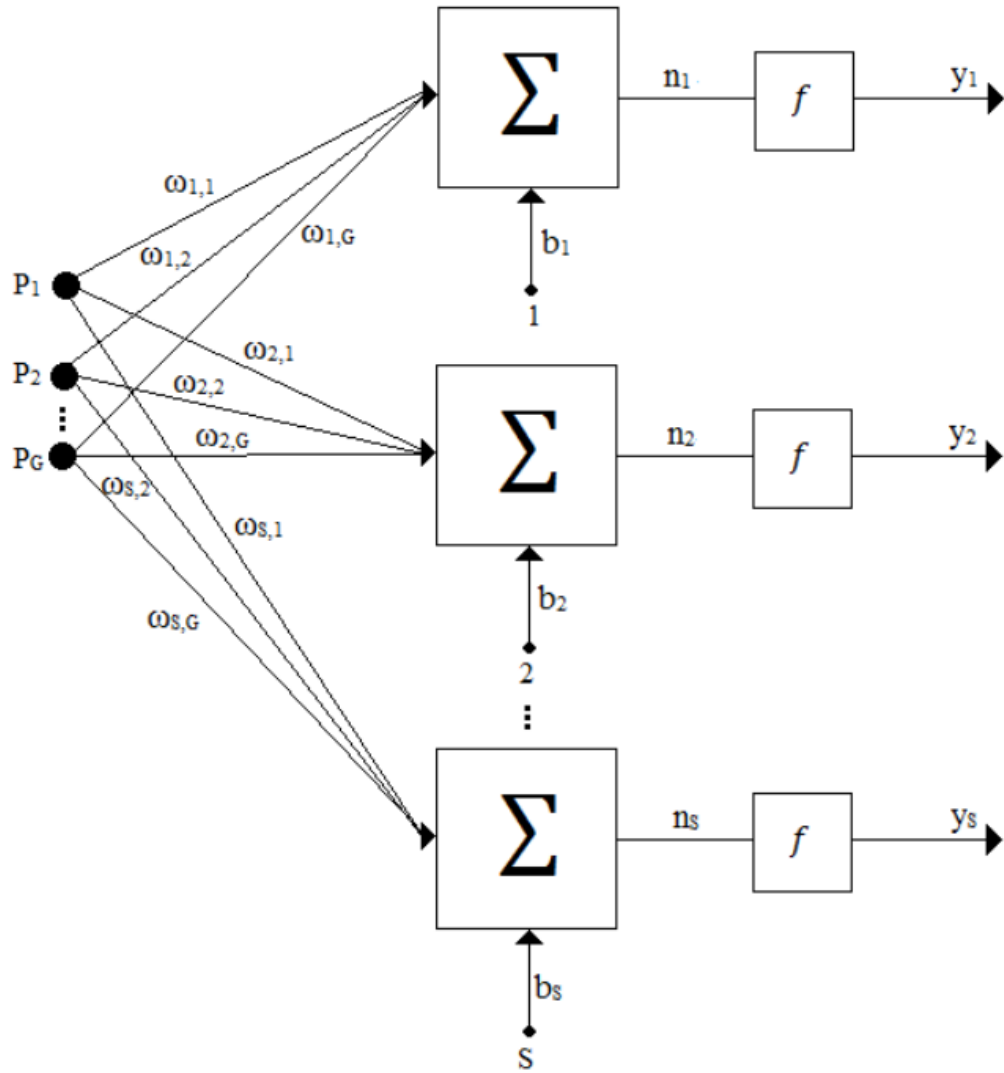
$$\theta_i = \sum_{j=1}^G P_j \omega_{i,j}$$

- Са променљивом n се представља разлика активационог сигнала и активационог прага i -тог перцептрона:

$$n_i = \sum_{j=1}^G P_j \omega_{i,j} - b_i$$

- Излаз i -тог перцептрона:

$$y_i = f(n_i) = f\left(\sum_{j=1}^G P_j \omega_{i,j} - b_i\right)$$



Слика 24. Једнослојни перцептрон

Ако са W представимо матрицу (једначина 9) која садржи све тежине, а са B матрицу (једначина 10) која садржи све активационе прагове, излаз једнослојног перцептрона се може представити једначином 11.

$$W = \begin{bmatrix} \omega_{1,1} & \omega_{1,2} & \cdots & \omega_{1,G} \\ \omega_{2,1} & \omega_{2,2} & \cdots & \omega_{2,G} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \omega_{s,1} & \omega_{s,2} & \cdots & \omega_{s,G} \end{bmatrix}$$

$$B = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_s \end{bmatrix}$$

$$Y = f(WP - B)$$

3.2.4 Дубоко учење

Дубоко учење представља још једну грану метода машинског учења која је базирана на ANN. Као и у случају ANN, дубоко учење такође може бити надзирано, полунадзирано и ненадзирано.

Саме архитектуре дубоког учења су дубоке неуронске мреже, дубоке верујуће мреже, рекурентне неуронске мреже и конволуционарне неуронске мреже [78]. Поменуте архитектуре се примењују у различитим областима попут биоинформатике, препознавања говора, дизајнирања лекова као и многим другим.

Дубока неуронска мрежа (eng. Deep Neural Network – DNN) представља подврсту ANN са додатним слојевима између улаза и излаза неуронске мреже. Ова мрежа проналази тачне математичке манипулације како би улаз неуронске мреже претворила у излаз, било да је та манипулација линеарна или нелинеарна. Она ради тако што пролази кроз слојеве и прорачунава вероватноћу сваког излаза. Примера ради, ако овакву мрежу тренирамо да препознаје врсту гуштера на некој слици, алгоритам ће упоредити слику са свим врстама и дати вероватноћу за сваку врсту. Корисник онда може да види све те вероватноће и каже која вредност треба да се прикаже, после чега неуронска мрежа избацује резултат. Свака таква математичка манипулација се сматра слојем, при чему DNN има много оваквих слојева, па стога и њен назива „дубока“ неуронска мрежа.

Још једна подкласа машинског учења, као и неуронски мрежа представљају дубоке верујуће мреже (eng. Deep Belief Network – DBN). Оне заправо представљају подкласу дубоких неуронских мрежа чији су слојеви сачињени од латентних варијабли. Разлика између овог модела и модела дубоке неуронске мреже, осим чињенице да је дубока верујућа мрежа представљена као генеративни графички метод, јесте то што, за разлику од дубоке неуронске мреже, у слојевима дубоке верујуће мреже постоје само везе између слојева, док везе између самих елемената не постоје [82]. Тренирање ових мрежа на сету података без надзора, своди се на реконструкцију улаза путем параметра вероватноће, слично као и код DNN. Међутим, у овом случају, сами слојеви врше улогу детекције функција [82], при чему се после једног корака ова мрежа тренира преко надзираног учења како би извршила класификацију. Овде је моће приметити да се ове мреже, за разлику од других, могу тренирати слој по слој. Ово значи да се ове мреже могу тренирати преко алгоритма похлепе што ову мрежу чини једним од првих ефектних алгоритама дубоког учења.

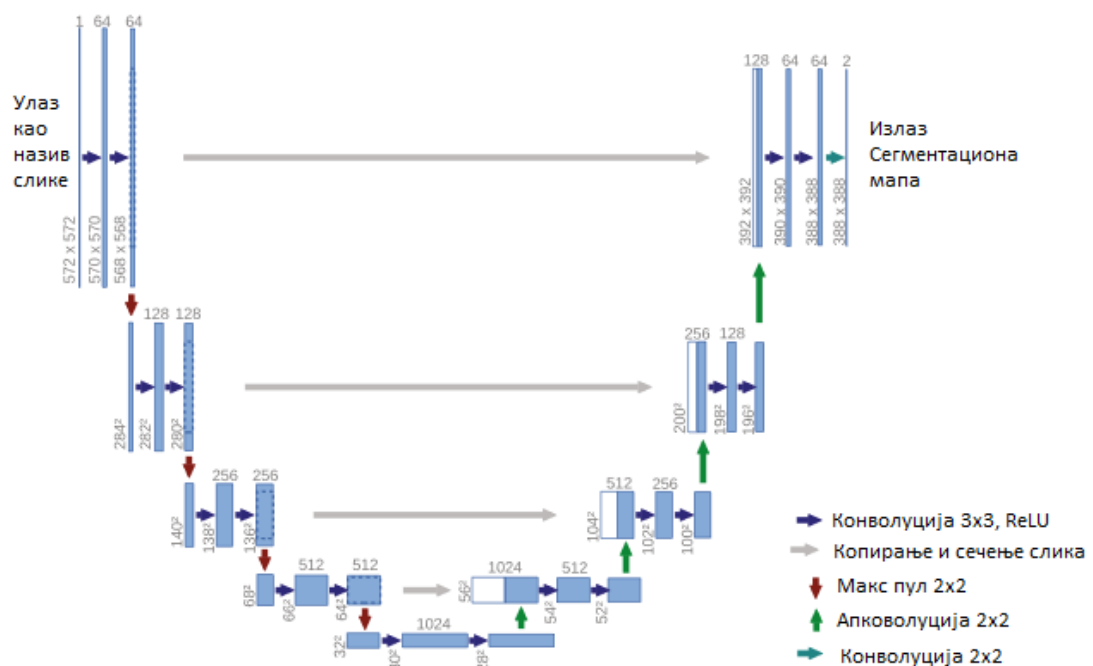
Још један тип алгоритама дубоког учења представљају рекурентне неуронске мреже (eng. Recurrent Neural Network – RNN). Ова мрежа представља, као и претходне две, посебну класу ANN, односно подкласу DNN, код које везе између тачака (улазног, скривеног и излазног слоја) формирају усмерени граф дуж тренутне секвенце. Ова појава омогућава RNN да приказује тренутно динамичко понашање. То значи да се ове мреже могу користити за препознавање рукописа и говора.

На самом крају, конволуционарне неуронске мреже (eng. Convolutional Neural Network – CNN) представљају још једну подкласу DNN која се најчешће користи за анализу визуелних слика. Ове мреже представљају регуларизовану верзију

вишеслојног перцептрона, што значи да су сви неурони конектовани са неуронима у следећем слоју, као што је то могуће видети на слици 24. Ова појава значи да су овакве мреже склоне оверфитингу, односно појави да се мрежа сама по себи превише прилагођава сету података који јој је дат. То значи да, иако би мрежа показала идеалне перформансе на датом сету података, када јој се довео нов податак за тестирање, мрежа би имала веома лоше перформансе. Међутим, сама чињеница да је ова мрежа регуларизована, за разлику од једнослојног перцептрона, значи да до овога неће долазити код CNN.

Конволуционарне мреже су створене као инспирација биолошких процеса јер сам вид конекције између неурона у слојева изгледом подсећа на организацију визуелног кортекса код животиња [83].

Предност ових мрежа представља то што не захтева велико претпроцесуирање за разлику од других алгоритама за класификацију слика. То значи да овај алгоритам памти и филтере који су коришћени за претходни сличај како би боље обрадила следећи. Једна од најпознатијих конволуционарних мрежа представља архитектура U-Net која је и представљена у овом раду. Архитектура ове мреже се може видети на слици 25.



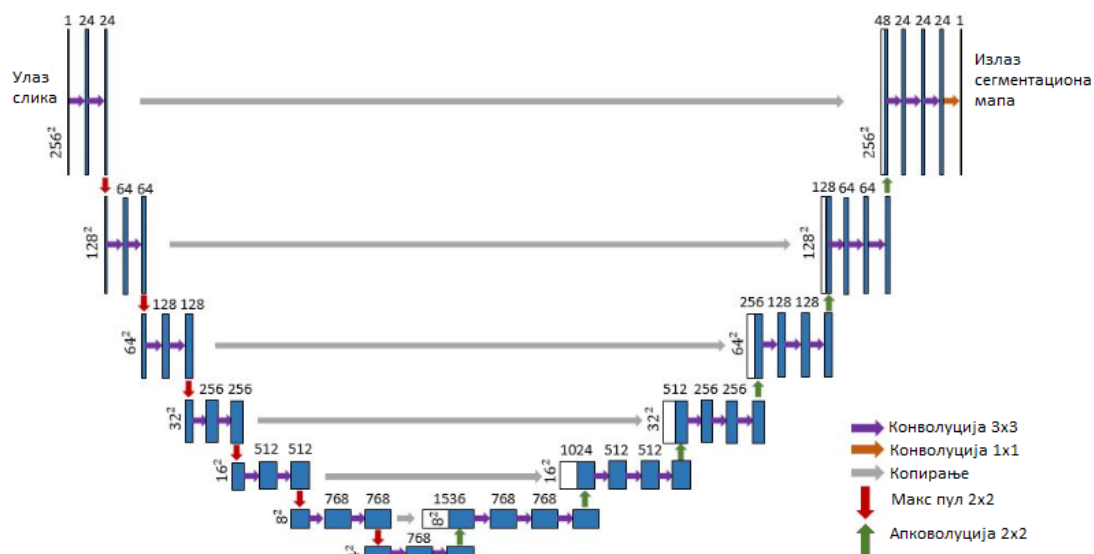
Слика 25. U-Net архитектура [37]

4 Методологија

Као што је већ речено, конволуционарне неуронске мреже се користе за процесуирање слика, поготово медицинских. У овом раду, коришћена је посебна структура CNN која се зове U-Net. Ова структура се користи за сегментацију слика. U-Net структура је базирана на моделу енкодер – декодер, при чему се део енкодера састоји од конволуционарних и макс-пулинг слојева, који градијентно смањују величину слика и увећавају број канала, док део декодера примењује конволуционарне и апконволуционарне (транспонована конволуционарна операција) операције, односно повећава величину слика и смањује број канала што обезбеђује апконволуција. Процес апконволуције одговара начину на који енкодер смањује резолуцију слика и повећава њихову дубину (односно број канала). Да би се добиле прецизније сегментационе маске, користе се скуп везе које обједињују функције из енкодера и декодера, чиме декодер добија прецизније функције од енкодера и тако омогућава добијање сегментационе маске високог квалитета.

4.1 Опис U-Net архитектуре

Варијанта U-Net мрежа представљена у раду представља мало модификовану структуру у односу на оригиналну, јер су додата два додатна блока у енкодеру и декодеру. Ова, модификована структура приказана је на слици 26.



Слика 26. Модификована U-Net архитектура

Сваки блок енкодера има два конволуционарна слоја са филтером 3x3, који је праћен макс пулинг блоком 2x2. Енкодер производи излаз са 24, 64, 128, 256, 512 и 768 канала. Сваки блок декодера садржи апконволуцију 2x2 и скуп конекцију која је праћена са три конволуционарна слоја са 3x3 филтерима при чему последњи декодер производи сегментациону маску са 1x1 конволуцијом и сигмоидном активационом функцијом. Сви конволуционарни слојеви су постављени тако да су висина и ширина излазне слике идентична као код улазне, што значи да је резолуција излазне слике идентична улазној.

За разлику од оригиналне архитектуре, ова U-Net архитектура користи серијску нормализацију после сваког конволуционарног слоја. Ово даје далеко боље резултате на коришћеном сету података од оригиналне архитектуре [38]. После сваког нормализационог слоја, као и код оригиналне архитектуре, следи ReLU (исправљена линеарна јединица) активациона функција.

Сам модел трениран је са комбинацијом бинарне унакрсне ентропије (eng. binary crossentropy) и благог коефицијента коцкице (eng. dice coefficient) који је коришћен као функција губитка (eng. loss) која је представљена следећом једначином:

$$loss = binary_crossentropy(y_{true}, y_{pred}) + 1 - dice_coef(y_{true}, y_{pred})$$

При чему y_{true} и y_{pred} представљају савршену праву истину и савршену предвиђену вероватноћу слике [39]-[41].

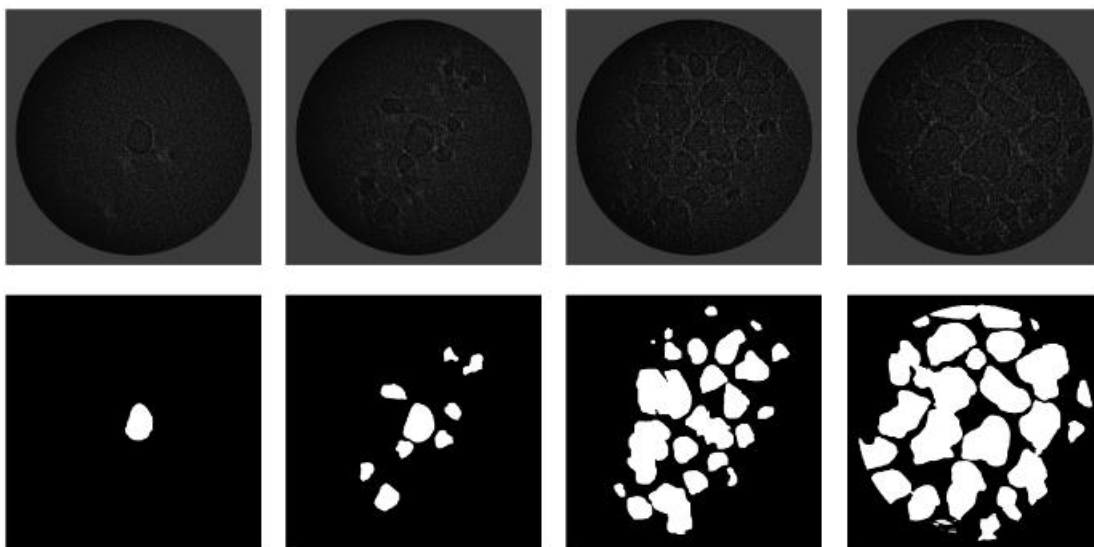
Још једна коришћена функција представља Адамова оптимизација чија је стопа учења $3e^{-4}$ [42]. За све моделе, коришћен је механизам превременог заустављања на валидационом сету, због чега је тренирање извршено на око 20 итерација.

4.2 Експериментална постава

Примерци плућа пацова су снимљени коришћењем рентгенско томографске микроскопије засноване на синхротронском зрачењу односно SRXTM-а [9]. Као резултат овог снимања, добијене су слике резолуције 1350x1350 пиксела, при чему је искоришћена 101 слика које одговарају различитим позицијама у сету слика.

Све слике, из селектованог датасета, су подељене у три сета података који су коришћени за тренирање, валидацију и тестирање података у аспекту 8:1:1 респективно, што значи да је 81 слика коришћено за тренирање, и по 10 слика за валидацију и тестирање коришћене U-Net архитектуре. Важан део у распореду слика представља то што је сама плућног ацинуса на неким сликама већа а на неким мања премда њен пречник до половине ацинуса расте а од половине се смањује. Из тих разлога су слике распоређене равномерно тако да у сваком сету постоје слике из различитих сегмената плућног ацинуса. Оваква расподела слика осигурава робусност модела када се нове слике представе већ истренираној мрежи. Међутим, број слика које се тренирају је даље повећан услед коришћења технике аугментације података, јер U-Net архитектура веома добро ради са аугментираним подацима, и због тога може да се тренира са овако малим сетом података. На слици 27 приказан је упоредни приказ слика са SRXTM-а и обележених слика.

Као што је приказано на слици 27, слике са SRXTM-а представљају слике високе резолуције плућног ацинуса [12]. Међутим, зарад постојања високе резолуције, слике садрже доста шума, артефаката, сенки и одјека. Услед постојања таквих мана, сам процес означавања слика и детекције алвеоларних канала и врећица постаје досадан и недоследан, чак и за клиничке експерте. Додатна мана коришћених слика представља то што су слике под ефектом мултипликативног шареног шума. Овај ефекат тежи да смањи квалитет слике, блокирајући и замућујући важне детаље на сликама.



Слика 27. Примери слика плућног ацинуса добијене помоћу SRXTM-а (први ред) и одговарајуће означене слике

Многе представљене архитектуре конволуционарних мрежа показују веома добре резултате када су мреже трениране са великим сетовима података. Међутим, квалитет слика у тим великим сетовима података увек представља проблем, што је посебно случај када се ради на процесуирању медицинских слика. Иако коришћењем рентгенско томографске микроскопије засноване на синхротронском зрачењу добијамо визуелно боље слике плућа поготово ако то поредимо са IVUS технологијом. Без обзира на избор технологије за снимање слика, свака слика биће захваћена ефектом мултипликативног шареног шума.

Аугментација података је есенцијална у жељи да мрежа оствари жељене инвариансе и робусност када је сет података мали. Премда је коришћени сет података мали, техника аугментације података је коришћена како би се број података у сету повећао креирањем модификованих верзија слика у сету података за тренирање представљене архитектуре. Ова техника може да креира варијације слика које ће да побољшају могућност да модел генерализује оно што је научио на новим сликама. Самим коришћењем аугментације добијамо бољи модел.

Коришћена аугментација користи функције померања, мироровања, зумирања и ротације за онлајн аугментацију [47]. На самом крају, мрежа је тренирана на сету од око 600 слика по епохи.

Као што је већ речено, главна мана технологије дубоког учења, и уопштено неуронских мрежа представљају њихови захтеви у погледу архитектуре рачунара. Јаки процесори, графичке картице и велика рам меморија су неопходни како би процес тренирања мреже и њеног тестирања могао да буде остварен. У овом случају, коришћена је експериментална платформа са процесором NVIDIA TESLA K20 са 5GB меморије, који ради на 706 MHz за почетну калибрацију модела, док су сви тестови извршени на графичкој картици NVIDIA TITAN XP са 3840 језгара и 12 GB GDDR5X меморије, која је бустовнава и овеклокована на 1582 MHz. Код је исписан у програмском језику Python V3.6.7 и имплементиран је у Keras фрејмворку који користи Tensorflow фрејмворк као бекенд.

5 Резултати

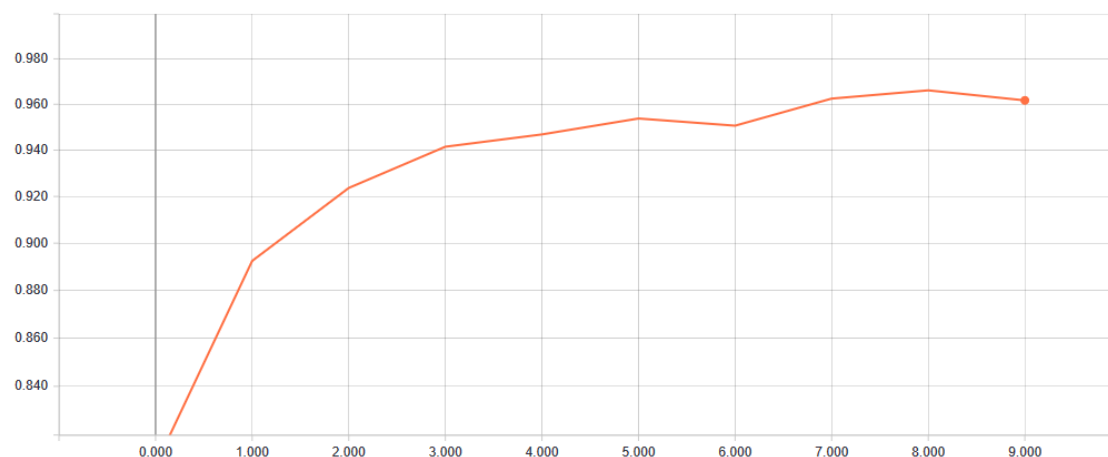
Уобичајене класификационе матрице су узете за квантитативну евалуацију. Ове матрице укључују тачност (eng. accuracy – ACC), прецизност (eng. precision – P), одзив (eng. recall – R) и коефицијент коцкице (eng. Dice coefficient). Резултати пореде коришћену методу наспрам технике трешхолдинга и FCN-8s (потпуна конволуционална мрежа) модела са VGG16 класификатором. Резултати су приказани у табели 2, при чему су, за коришћену архитектуру, резултати очитани са слика 28, 29, 30 и 31.

Слично коришћеној архитектури, модел FCN је показао да далеко боље ради са серијском нормализацијом [48] и са коришћеном функцијом губитка, тако да су ови резултати укључени у табелу.

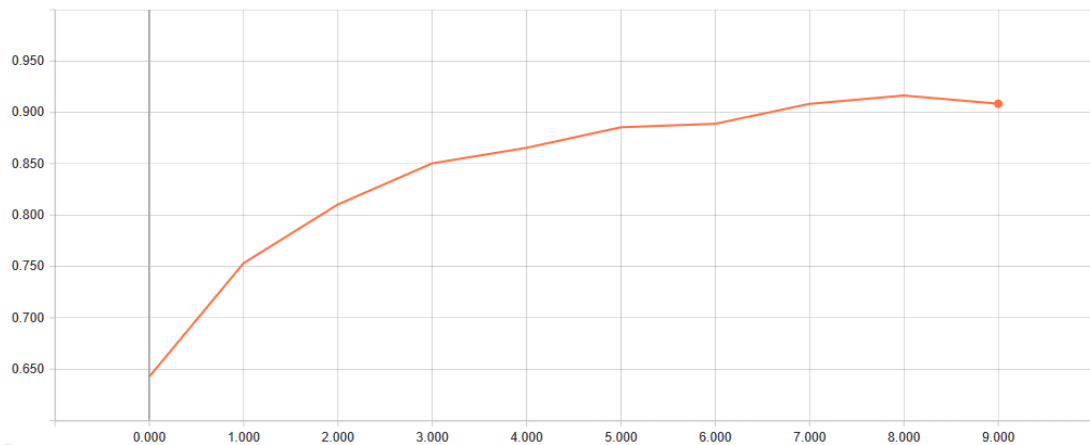
Табела 2. Поређење резултата

	Тачност	Прецизност	Одзив	Коефицијент коцкице	
Трешхолд алгоритам	0.74	0.65	0.85	0.71	
Конволуционалне мреже	Тачност	Прецизност	Одзив	Коефицијент коцкице	# тренираних параметара
U-Net	0.96	0.93	0.94	0.91	59 946 649
FCN са VGG16	0.81	0.88	0.89	0.89	134 289 379

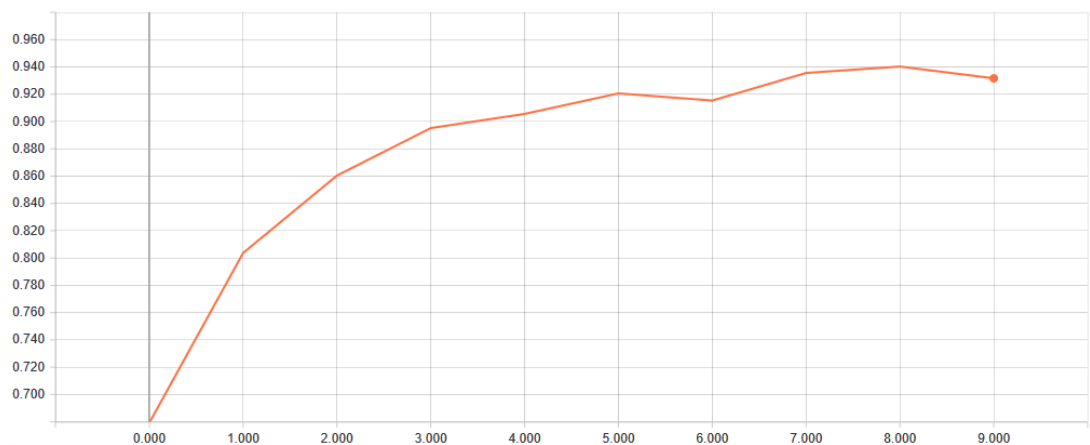
Уз табеле је очигледно да је техника дубоког учења далеко превазишла перформансе трешхолд алгоритма. Иако FCN алгоритам такође има добре перформансе, најбоље резултате је дала представљена U-Net архитектура. Такође, не треба занемарити да су ови резултати добијени са само око 60 милиона тренираних параметара у поређењу са око 130 милиона код FCN алгоритма. То значи да, не само да је представљена архитектура дала боље резултате, већ је и сам процес тренирања са становишта меморије ефикаснији.



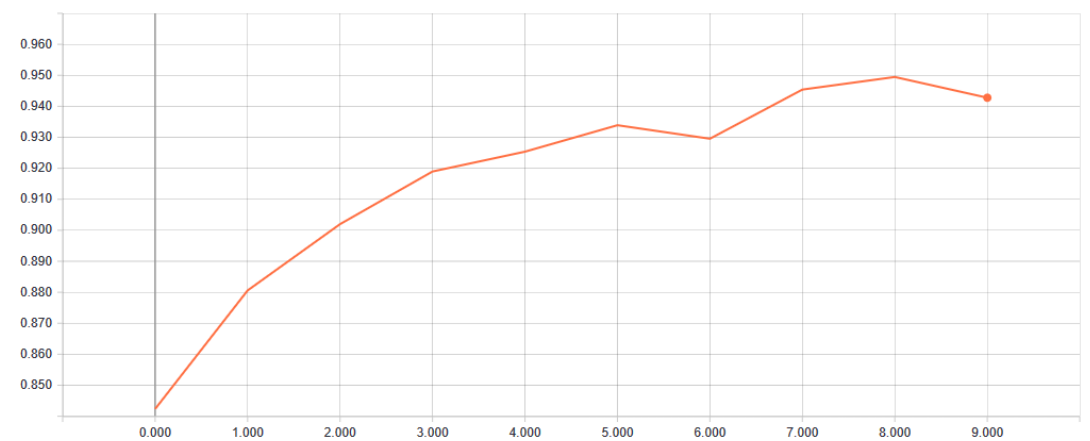
Слика 28. График добијене тачности по корацима



Слика 29. График добијеног коефицијента коцкице по корацама



Слика 30. График добијене прецизности по корацама



Слика 31. График добијеног одзива по корацама

Још један од важних резултата представља F1 скор. Овај параметар статистичке анализе представља прави тест тачности модела. Наиме, овај параметар гледа однос између прецизности и одзива по следећој једначини:

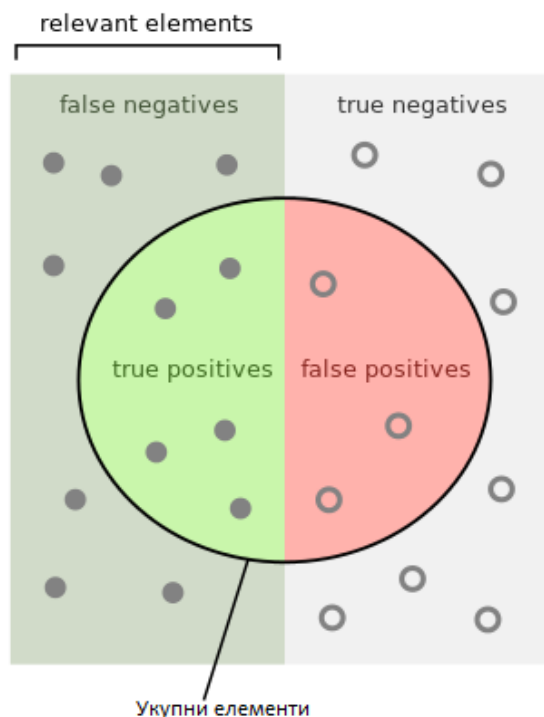
$$F_1 = \left(\frac{2}{\text{recall}^{-1} + \text{precision}^{-1}} \right) = 2 \cdot \frac{\text{precision} \cdot \text{recall}}{\text{precision} + \text{recall}}$$

При чему се, претходно приказани параметри, прецизности и одзива добијају преко следећих једначина:

$$\text{precision} = \frac{tp}{p}$$

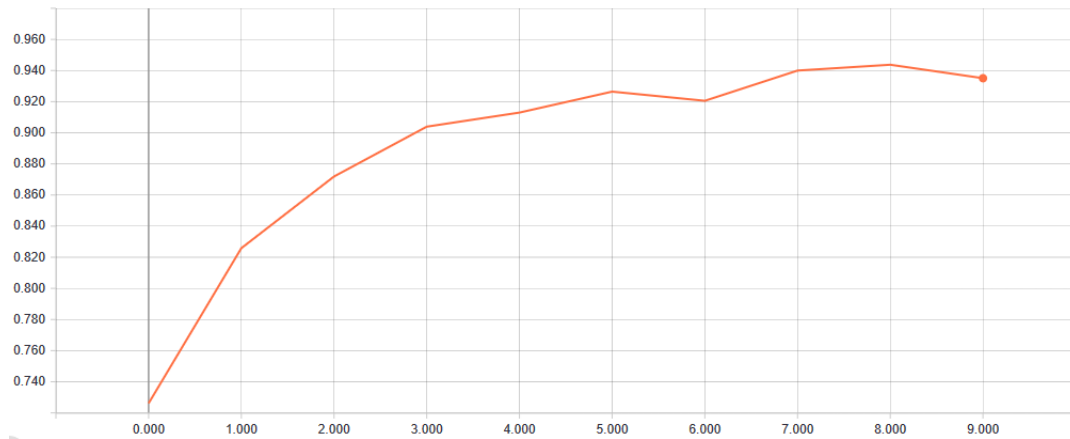
$$\text{recall} = \frac{tp}{rm}$$

При чему су tp (eng. true positives) тачно позитивно означени елементи, p унија тачно и погрешно позитивно (eng. false positives) означени елементи, rm (eng. relative elements) унија тачно позитивно означених елемената и погрешно негативно (eng. false negatives) означених елемената. Ово се сликовито може приказати сликом 32.



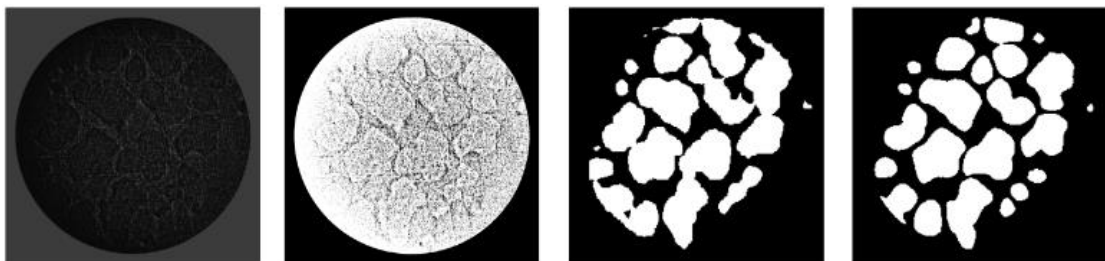
Слика 32. Графички приказ рачунања прецизности и одзива [84]

Ово значи да је максимална, идеална вредност F1 скорa заправо 1 као и у случају претходних параметара. Графички приказ добијеног F1 скорa, приказан је на слици 33. Добијена вредност је 0.93.



Слика 33. Графички приказ добијено F1 скорa

Квалитет сегментационе маске добијен путем U-Net архитектуре је такође већи од оног добијеног путем FCN архитектуре. На слици 34 се јасно може видети да је сегментација код U-Net архитектуре, поготово у близини ивица слике. Оближњи објекти су такође боље раздвојени на U-Net масци, док границе између њих нису најчистије код FCN модела. Представљени модел је такође дао и заобљеније контуре, тако да и у овом виду превазилази перформансе FCN модела. Све у свему, представљени модел је и по квантитативним и по квалитативним параметрима превазишао обе архитектуре.



Слика 34. Поређење резултата. Прва слика представља оригиналну слику добијену са SRXTM-а, друга слика представља трешхолд сегментацију, трећа FCN модел, и четврта U-Net модел

6 Закључак

Овај рад је дао предглед теорисјких основа медицине у погледу плућа и мозга, као и теорисјке основе везане за технологију дубоког учења. Истражено је коришћење U-Net алгоритма дубоког учења за сегментацију слика плућног ацинуса добијених помоћу рентгенско томографске микроскопије засноване на синхротронском зрачењу као важног корака за тродимензионалну реконструкцију. Перформансе су евалуиране на сликама које показују алвеоларну структуру паренхиме са означеном региом од интреста на свакој слици. Регија од интереса је стављена на око 7.5 милиона воксела како би се направиле слике истих димензија и квалитета. Параметри тачности, прецизности, одзива, коефицијента коцкице и F1 скорa, коришћени су са сврхом евалуације и компарације модела. Експерименти су показали да је модел модификованог U-Net модела дао изванредне перформансе, и коефицијент коцкице 0.91 што је мало више од модела FCN. Међутим, U-Net модел је има скоро дупло мање тренираних параметара, због чега је захтевао доста мање времена што је представљени модел поставило као почетну линију.

Детекција плућног ацинуса представља почетни корак за конструкцију система тродимензионалне реконструкције. Стога, даљи рад ће бити фокусиран на повећању тачности додавањем додатног броја података са других снимака плућа пацова. Коначно, тродимензионална реконструкција паренхиме са компјутеризованом динамиком флуида ће бити извршена и упоређена са претходно креираним моделима. Додатно побољшање резултата моћи ће се добити прављењем другачије сегментираних слика које ће уместо бинарне конфигурације користити RGB систем. Будући рад укључује и тродимензионалну реконструкцију плућног ацинуса људи.

Литература

- [1] P. Gehr, M. Bachofen, and E. R. Weibel, "The normal human lung: ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity," *Respiration Physiology*, vol. 32, no. 2, pp. 121–140, 1978.
- [2] E. R. Weibel, A. F. Cournand, and D. W. Richards, "Morphometry of the human lung," Springer, 1963, vol. 1.
- [3] D. Aykac, E. A. Hoffman, G. McLennan, and J. M. Reinhardt, "Segmentation and analysis of the human airway tree from three-dimensional x-ray CT images," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, vol. 22, no. 8, pp. 940–950, Aug 2003.
- [4] A. Chaturvedi and Z. Lee, "Three-dimensional segmentation and skeletonization to build an airway tree data structure for small animals," *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, no. 7, pp. 1405–1419, Mar2005.
- [5] I. Cheng, S. Nilufar, C. Flores-Mir, and A. Basu, "Airway segmentation and measurement in CT images," in 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Aug 2007, pp. 795–799.
- [6] W. K. Chooi and S. K. Morcos, "High resolution volume imaging of airways and lung parenchyma with multislice CT," *The British Journal of Radiology*, vol. 77, no. suppl1, pp. S98–S105, 2004, pMID: 15546846.
- [7] M. Scadeng, H. B. Rossiter, D. J. Dubowitz, and E. C. Breen, "High-resolution three-dimensional magnetic resonance imaging of mouse lung in situ," *Investigative radiology*, vol. 42, no. 1, pp. 50–57, 2007.
- [8] H. Kumar, D. M. Vasilescu, Y. Yin, E. A. Hoffman, M. H. Tawhai, and C.-L. Lin, "Multiscale imaging and registration-driven model for pulmonary acinar mechanics in the mouse," *Journal of Applied Physiology*, vol. 114, no. 8, pp. 971–978, 2013, pMID: 23412896.
- [9] A. Tsuda, N. Filipovic, D. Haberth, R. Dickie, Y. Matsui, M. Stampanoni, and J. C. Schittny, "Finite element 3d reconstruction of the pulmonary acinus imaged by synchrotron x-ray tomography," *Journal of Applied Physiology*, vol. 105, no. 3, pp. 964–976, 2008, pMID:18583378.
- [10] G. Hichem, F. Chouchene, and H. Belmabrouk, "3d model reconstruction of blood vessels in the retina with tubular structure," *International Journal on Electrical Engineering and Informatics*, vol. 7, no. 4, p.724, 2015.
- [11] E. Saenger, C. Madonna, B. Quintal, M. Frehner, B. Almqvist, N. Tisato, and F. Marone, "Synchrotron-based x-ray tomographic microscopy for rock physics investigations," in 75th EAGE Conference & Exhibition incorporating SPE EUROPEC 2013, 2013.
- [12] M. Stampanoni, G. Borchert, P. Wyss, R. Abela, B. Patterson, S. Hunt, D. Vermeulen, and P. Rüegsegger, "High resolution x-ray detector for synchrotron-based microtomography," *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*:

- Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, vol. 491, no. 1-2, pp. 291–301, 2002.
- [13] N. Berend, A. Rynell, and H. Ward, “Structure of a human pulmonary acinus.” *Thorax*, vol. 46, no. 2, pp. 117–121, 1991.
- [14] T. Honda, H. Ota, K. Arai, M. Hayama, K. Fujimoto, Y. Yamazaki, and M. Haniuda, “Three-dimensional analysis of alveolar structure in usual interstitial pneumonia,” *Virchows Archiv*, vol. 441, no. 1, pp. 47–52, 2002.
- [15] H. D. Litzlbauer, C. Neuhaeuser, A. Moell, S. Greschus, A. Breithecker, F. E. Franke, W. Kummer, and W. S. Rau, “Three-dimensional imaging and morphometric analysis of alveolar tissue from microfocal x-ray-computed tomography,” *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 291, no. 3, pp. L535–L545, 2006, pMID:16679382.
- [16] I. Sznitman, R. Sutter, D. Altorfer, M. Stampanoni, T. Rösgen, and J. Schittny, “Visualization of respiratory flows from 3d reconstructed alveolar airspaces using x-ray tomographic microscopy,” *Journal of visualization*, vol. 13, no. 4, pp. 337–345, 2010.
- [17] H. Kumar, M. H. Tawhai, E. A. Hoffman, and C.-L. Lin, “The effects of geometry on airflow in the acinar region of the human lung,” *Journal of Biomechanics*, vol. 42, no. 11, pp. 1635–1642, 2009.
- [18] D. Y. Lee and J. W. Lee, “Characteristics of particle transport in an expanding or contracting alveolated tube,” *Journal of Aerosol Science*, vol. 34, no. 9, pp. 1193–1215, 2003.
- [19] A. Tsuda, F. S. Henry, and J. P. Butler, “Chaotic mixing of alveolated duct flow in rhythmically expanding pulmonary acinus,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 79, no. 3, pp. 1055–1063, 1995, pMID:8567502.
- [20] S. P. Newman, J. E. Agnew, D. Pavia, and S. W. Clarke, “Inhaled aerosols: lung deposition and clinical applications,” *Clinical Physics and Physiological Measurement*, vol. 3, no. 1, pp. 1–20, Feb 1982.
- [21] N. Filipovic, D. Haberthür, F. S. Henry, D. Milasinovic, D. Nikolic, J. Schittny, and A. Tsuda, “Recirculation identified in a 3d alveolar duct reconstructed using synchrotron radiation based x-ray tomographic microscopy,” in *ATS meeting*, New Orleans (abstr.), 2010.
- [22] S. A. Tschanz, A. N. Makanya, B. Haenni, and P. H. Burri, “Effects of neonatal high-dose short-term glucocorticoid treatment on the lung: a morphologic and morphometric study in the rat,” *Pediatric research*, vol. 53, no. 1, p. 72, 2003.
- [23] N. Niki, Y. Kawata, H. Satoh, and T. Kumazaki, “3d imaging of blood vessels using x-ray rotational angiographic system,” in *1993 IEEE Conference Record Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference. IEEE*, 1993, pp. 1873–1877.
- [24] I. Xiao, T. Sera, K. Koshiyama, and S. Wada, “A semiautomatic segmentation algorithm for extracting the complete structure of acini from synchrotron micro-ct images,” *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2013, 2013.

- [25] A. P. Dhawan, Image Segmentation. IEEE, 2011, pp. 229–264.
- [26] S. Pereira, A. Pinto, V. Alves, and C. A. Silva, “Brain tumor segmentation using convolutional neural networks in mri images,” IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 35, no. 5, pp. 1240–1251, May 2016.
- [27] W. Zhang, R. Li, H. Deng, L. Wang, W. Lin, S. Ji, and D. Shen, “Deep convolutional neural networks for multi-modality isointense infant brain image segmentation,” Neuro Image, vol. 108, pp. 214–224, 2015.
- [28] I. Anthimopoulos, S. Christodoulidis, L. Ebner, A. Christe, and S. Mougiakakou, “Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network,” IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 35, no. 5, pp. 1207–1216, May 2016.
- [29] F. Ciompi, B. de Hoop, S. J. van Riel, K. Chung, E. T. Scholten, M. Oudkerk, P. A. de Jong, M. Prokop, and B. van Ginneken, “Automatic classification of pulmonary perifissural nodules in computed tomography using an ensemble of 2d views and a convolutional neural network out-of-the-box,” Medical image analysis, vol. 26, no. 1, pp. 195–202, 2015.
- [30] S. Albarqouni, C. Baur, F. Achilles, V. Belagiannis, S. Demirci, and N. Navab, “Aggnet: deep learning from crowds for mitosis detection in breast cancer histology images,” IEEE transactions on medical imaging, vol. 35, no. 5, pp. 1313–1321, 2016.
- [31] I. Kallenberg, K. Petersen, M. Nielsen, A. Y. Ng, P. Diao, C. Igel, C. M. Vachon, K. Holland, R. R. Winkel, N. Karssemeijer et al., “Unsupervised deep learning applied to breast density segmentation and mammographic risk scoring,” IEEE transactions on medical imaging, vol. 35, no. 5, pp. 1322–1331, 2016.
- [32] Y. LeCun, L. Bottou, Y. Bengio, P. Haffner et al., “Gradient-based learning applied to document recognition,” Proceedings of the IEEE, vol. 86, no. 11, pp. 2278–2324, 1998.
- [33] A. Krizhevsky, I. Sutskever, and G. E. Hinton, “Imagenet classification with deep convolutional neural networks,” in Advances in Neural Information Processing Systems 25, F. Pereira, C. J. C. Burges, L. Bottou, and K. Q. Weinberger, Eds. Curran Associates, Inc., 2012, pp. 1097–1105.
- [34] A. Szegedy, W. Liu, Y. Jia, P. Sermanet, S. Reed, D. Anguelov, D. Erhan, V. Vanhoucke, and A. Rabinovich, “Going deeper with convolutions,” in The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), June 2015.
- [35] K. He, X. Zhang, S. Ren, and J. Sun, “Deep residual learning for image recognition,” in The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), June 2016.
- [36] J. Long, E. Shelhamer, and T. Darrell, “Fully convolutional networks for semantic segmentation,” in The IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR), June 2015.
- [37] I. Ronneberger, P. Fischer, and T. Brox, “U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation,” in Medical Image Computing and Computer-Assisted

- Intervention – MICCAI 2015, N. Navab, J. Hornegger, W. M. Wells, and A. F. Frangi, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 234–241.
- [38] X. Zhou and G. Yang, “Normalization in training u-net for 2-d biomedical semantic segmentation,” *IEEE Robotics and Automation Letters*, vol. 4, no. 2, pp. 1792–1799, April 2019.
- [39] I. Anbeek, K. L. Vincken, G. S. Van Bochove, M. J. Van Osch, and J. van der Grond, “Probabilistic segmentation of brain tissue in mr imaging,” *Neuroimage*, vol. 27, no. 4, pp. 795–804, 2005.
- [40] H.-H. Chang, A. H. Zhuang, D. J. Valentino, and W.-C. Chu, “Performance measure characterization for evaluating neuroimage segmentation algorithms,” *Neuroimage*, vol. 47, no. 1, pp. 122–135, 2009.
- [41] R. Lguensat, M. Sun, R. Fablet, P. Tandeo, E. Mason, and G. Chen, “Eddynet: A deep neural network for pixel-wise classification of ocean iced dies,” in *IGARSS 2018 - 2018 IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium*, July 2018, pp. 1764–1767.
- [42] D. P. Kingma and J. Ba, “Adam: A method for stochastic optimization,” *arXiv preprint arXiv:1412.6980*, 2014.
- [43] A. Mikołajczyk and M. Grochowski, “Data augmentation for improving deep learning in image classification problem,” in *2018 International Interdisciplinary PhD Workshop (IIPhDW)*, May 2018, pp. 117–122.
- [44] K. Wickström, M. Kampffmeyer, and R. Jenssen, “Uncertainty modeling and interpretability in convolutional neural networks for polyp segmentation,” in *2018 IEEE 28th International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP)*, Sep. 2018, pp. 1–6.
- [45] H. Gray, H. V. Carter. “Anatomy of the Human Body,” Lea and Febiger, Philadelphia, 1918.
- [46] Интернет: <http://tiny.cc/0m82cz>, приступљено 20.09.2019.
- [47] Интернет: <http://tiny.cc/mna3cz>, приступљено 20.09.2019.
- [48] Интернет: <http://tiny.cc/aqo3cz>, приступљено 20.09.2019.
- [49] M. G. Darwin. “Liquid Assisted Pulmonary Cooling in Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation,” in Feb. 2012.
- [50] Интернет: <http://tiny.cc/8x4cdz>, приступљено 25.09.2019.
- [51] B. M. Koeppen, Bruce A. “Berne & Levy physiology,” *Bern & Levy physiology* 6th edition, 2008, pp. 418-422
- [52] T. Miura. “Modeling Lung Branching Morphogenesis”, in *Multiscale modeling of Developmental Systems. Current Topics in Developmental Biology* (81), 2008. pp 291-310

-
- [53] K. Won, D. Chung. "Gross Anatomy", in Lippincot Williams & Wilkins, 2005, pp. 156
- [54] B. P. Yawn. "Factors accounting for asthma variability: achieving optimal symptom control for individual patients." Primary Care Respiratory Journal, 2008, 17 (3), pp 138-147
- [55] Интернет: <http://tiny.cc/vatgdz>, приступљено 26.09.2019.
- [56] S. Kin. "Acute Bronchitis." American Family Physician, 94 (7), 2016, pp 560-565
- [57] M. Decramer, W. Janssens, M. Miravittles. "Chronic obstructive pulmonary disease." Lancet, 2012, 379, pp
- [58] Интернет: <http://tiny.cc/2hwgdz>, приступљено 26.09.2019.
- [59] B. Ashby, C. Turkington. "The encyclopedia of infectious diseases.", New York: Facts on file, 2007, pp 242
- [60] Интернет <http://tiny.cc/g2xgdz>, приступљено 26.09.2019.
- [61] A. J. Alberg, M. V. Brock, J. M. Sarnet. "Chapter 52: Epidemiology of lung cancer." Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 2016, (6th ed.)
- [62] Интернет <http://tiny.cc/4f5hdz>, приступљено 27.09.2019.
- [63] Интернет <http://tiny.cc/q0aidz>, приступљено 27.09.2019.
- [64] K. Smith. "Cognitive Psychology: Mind and Brain." In New Jersey: Prentice Hall, pp 21, pp 194-199, pp 349, 2007
- [65] Интернет <http://tiny.cc/vnridz>, приступљено 27.09.2019.
- [66] Интернет <http://tiny.cc/17sidz>, приступљено 27.09.2019.
- [67] P. A. Rutecki. "Neuronal excitability: voltage-dependent currents and synaptic transmission." In Journal of Clinical Neurophysiology, 9 (2), pp 195-211, 1992.
- [68] Интернет <http://tiny.cc/2k4idz>, приступљено 27.09.2019.
- [69] Интернет <http://tiny.cc/0b6idz>, приступљено 27.09.2019.
- [70] W. McCulloch, W. Pitts. "A logical calculus of ideas immanent in nervous activity." Bulletin of mathematical biophysics, 5 (4), pp 115-133, 1943.
- [71] D. O. Hebb. "The organization of Behavior." New York: Wiley, 1949.
- [72] P. J. Werbos. "Beyond Regression: New Tools for Prediction and Analysis in the Behavioral Sciences." 1975.
- [73] H. J. Kelley. "Gradient theory of optimal flight paths." ARS Journal, 30 (10), pp 947/954, 1960.
- [74] A. G. Ivakhnenko, G. V. Lapa. "Cybernetics and forecasting techniques." American Elsevier Pub. Co. 1967.
-

- [75] S. Linnainmaa. "Taylor expansion of the accumulated rounding error." BIT Numerical Mathematics, 16 (2), pp 146-160, 1976.
- [76] J. Schmidhuber. "Deep learning." Scholarpedia, 10 (11), 2015.
- [77] Интернет <http://tiny.cc/7g9jdz>, приступљено 27.09.2019.
- [78] Y. Bengio, A. Courville, P. Vincent. "Representation Learning: A review and New Perspectives." IEEE Transcriptions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 35 (8), 2013.
- [79] A. Burns, S. Iliffe. "Dementia." BMJ, 338, 2009.
- [80] Интернет <http://tiny.cc/qkhkdz>, приступљено 27.09.2019.
- [81] Интернет <http://tiny.cc/e8hkdz>, приступљено 27.09.2019.
- [82] G. Hinton. "Deep belief networks." Scholarpedia, 4 (5), 2009.
- [83] D. H. Hubel, T. N. Wiesel. "Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex." The Journal of Physiology, 195 (1), pp 215-243, 1968.
- [84] Интернет <http://tiny.cc/i12ldz>, приступљено 29.09.2019.