

Gyors kvantitatív képfeldolgozási eljárások és biológiai képanalízis

PhD Disszertáció tézisei

Hillier Dániel

Tuományos vezető:
Roska Tamás, D.Sc.
az MTA rendes tagja

Konzulens:
Rekeczky Csaba, Ph.D.

Pázmány Péter Katolikus Egyetem
Információstechnológia Kar

Budapest, 2007

Nem szép az őszinte szó,
nem őszinte a szép szó.
Nem ékes-szavú a jó,
az ékes-szavú nem jó.
A tudó nem beszél,
a nem-tudó beszél.
A bölcs nem gyűjt,
mindent az emberekért tesz
és neki is jut;
mindent az embereknek ad
és neki is jut.
A természet út-ja
segít, nem sarcol.
A bölcs ember út-ja
használ, nem harcol.
(Lao-Ce: Tao Te King, 81, Weöres Sándor fordítása)

Bevezetés

Az elmúlt években a Celluláris Nemlineáris Hálózatokat (CNN) és a Celluláris Hullámszámítás Paradigmát [12, 13, 14, 15, 16, 17] sok nehéz probléma megoldásához alkalmazták különféle kutatási területeken. Két terület, az orvosi képek gyors feldolgozása és az élő neurális hálózatok modellezése különösen felkeltette az érdeklődésemet. Tanulmányaim alatt sokszor kerültem kapcsolatba biológusokkal, ami érdeklődésemet az élő szervezetek működésének megértése felé terelte.

Élő rendszerek működésébe a leggyümölcsözőbb és egyben legnehezebb módon úgy tekinthetünk be, hogy érdeklődésünk tárgyát eredeti életkörülményei között figyeljük meg. Viszonylag kevés olyan módszert ismerünk, ami élő rendszerekről ad információt azok normális viselkedését nem befolyásolva. A neminvaszív biológiai képalkotó eljárások talán a legelterjedtebb megfigyelési módszerek. Mind kutatásban, mind klinikai gyakorlatban a röntgen, mágneses rezonancia és ultrahang alapú képalkotásnak több évtizedes történelme van.

Élő rendszerek $1mm$ felbontás alatti részletei orvosi képalkotó módszerekkel nem vizsgálhatók. Az orvosi képalkotás kezdete előtt már széles körben alkalmazták a mikroszkópokat az élőlények finom térbeli felbontású megfigyelésére és analízisére. A mikroszkóp alapú eljárások szinte mindig invazívek, ezért ilyen analízisekből csak nagy körültekintéssel vonhatunk le magasabb szintű viselkedésre vonatkozó következtetéseket. Az alacsony és magasabb felbontású analízis közti különbség a mikroszkópok és a molekuláris biológiai módszerek fejlődése következtében csökken. A nagy térbeli felbontású mikroszkópia, képfeldolgozási algoritmusok és molekuláris biológiai módszerek ötvözése utat nyithat funkcionális vizsgálatok felé akár molekuláris szintű felbontásban is.

Az élő szervezetek morfológiája hihetetlen változatos. Emiatt az emberi megfigyelőnek hosszú tanulásra és tapasztalatszerzésre van szüksége, hogy élő rendszerekről készült felvételeket értelmezni tudjon.

Az utóbbi években a képalkotó eljárások működése elkezdett a harmadik térbeli dimenzióra is kiterjedni. A kezdeti lelkesedés után világossá vált, hogy a többlet adatmennyiség két komoly problémával jár. Először is az adattároláshoz több erőforrás kell - ezt a kérdést a munkám során nem vizsgáltam. Másodsor, 3D-s felvételeket sokkal nehezebb hatékonyan megjeleníteni, kezelni és értelmezni. A hagyományosan könyveken és sík képernyőkön át továbbított információkhoz szokott agyunknak a 3D-s adatok kezelése nagyon nehéz. Az analízisek végső célja mindig valamilyen döntés meghozatala, mint pl. "ez a felvétel egészséges vagy beteg szívről készült?" vagy "ez a felvétel az A vagy a B típusú sejtről készült?". Mindkét kérdés arra utal, hogy a megfigyelésünk alapján számszerűsíteni és dönteni akarunk. A harmadik térbeli dimenzióba való kilépéssel több információ alapján hozhatunk döntést, de az emberi agy valójában kevésbé képes háromdimenziós adatot feldolgozni.

A feldolgozási képességünk gyengeségét számítógépekkel egészíthetjük ki. Azonban a képközpontú eljárásokban történt fejlődést nem követte a képfeldolgozási és felhasználói felületek fejlődése. Ennek fő oka a végrehajtandó algoritmusok számításigénye, amit az éppen rendelkezésre álló számítógépes kapacitás nem tudott kielégíteni. A számítási kapacitás hiányát topografikus CNN processzortömbökön futtatott teljesen párhuzamosított algoritmusok oldhatják fel, ami által lehetővé válik képfolyamok nagysebességű feldolgozása alacsony áramfogyasztás mellett.

Munkám során a gyors, kvantitatív, topografikus algoritmusokon alapuló biológiai képanalizáló módszerek kifejlesztésére fókuszáltam.

Elsőként az emberi szív kamráinak valósidejű háromdimenziós rekonstrukcióját dolgoztam ki ultrahangos felvételek alapján. Megbízható orvosi diagnózishoz felállításához elengedhetetlen az olyan szívindexek pontos becslése, mint ejekciós frakció, üregtérfogat és falvastagság változás. Jelenleg az orvos szakértők kézi mérések alapján becsülik ezeket az indexeket, aminek pontosságát egyéni preferenciák és tévedések rontják le. Sok esetben az üregek morfológiai analízisére is szükség van. 3D-s transzducer és megjelenítési eljárások nélkül az orvosnak fejben kell rekonstruálnia az üreg morfológiáját 2D-s metszetképek alapján, amihez sok időre lehet szüksége. Kérdéses, hogy egy ilyen rekonstrukció mennyire megbízható, hiszen az üregek formája igen változatos lehet és a szív gyorsan mozog.

A második problémaként a retinában található ganglionsejtek dendritfa morfológiájának számszerűsítését vizsgáltam. Az idegtudományok egyik alapvető paradigmája, hogy az idegi struktúra és funkció kapcsolatban állnak egymással. Sejtszintű vizsgálatok számos esetben kimutatták, hogy eltérő típusú idegsejteknek a morfológiája is különböző. Magasabb szerveződési szinten is kimutatták, hogy több agyi területen a dendrit és axon ágrendszerek vékony rétegekbe rendezettek és a különböző rétegek funkciója más és más. Jó példa erre az emlős retina, ahol a belső rostos réteg (inner plexiform layer) nagyjából tíz különböző, jól definiált rétegből épül fel és minden réteg más-más jellegű információt von ki a látványból, ami által a kép már a retinában egy sor különböző reprezentációra oszlik [18].

Olyan agyi területeken, ahol a funkció különböző rétegekbe van kódolva, hatékony lehet a idegsejtek dendrit és axon ágazódások morfológiájának, azok rétegzettségének számszerűsítése. Így egy megfestett neuron rétegződési mélységéből következtetni tudnánk a neuron funkciójára. Kifejlesztettem egy olyan automatizált algoritmust, ami nagyszámú sejtről képes felvételt készíteni és számszerűsíti a sejtek dendritfáinak ágazódási rétegének mélységét.

A fent vázolt két probléma megoldása által tapasztalatra tettem szert abban, hogy miként lehet nehéz 3D képfeldolgozási feladatokat megoldani. Munkám során felismertem, hogy tapasztalt szakemberek gyorsan képesek 3D struktúrákról lényegi információt kinyerni. Ugyanez a számítógépek számára egy nagyon nehéz

feladat. A doktori tanulmányaim első éveiben a neurobiológia tárgy hallgatása során ráébredtem, hogy az általam használt CNN vizuális számítógép hasonlóságot mutat az élő neurális struktúrákkal. Beszélgettem biológusokkal a retina architektúrájáról, ami felkeltette érdeklődésemet, hogy megértsem a neurális "áramkörök" szerepét az információfeldolgozásban.

A szinkronizáció jelensége szerepet játszhat a hatékony információ feldolgozásban. Szinkronizációs jelenségek világosan megfigyelhetők a fizika és a biológia számos területén, de nem tudjuk mire jó a szinkronizáció és hogyan játszhat szerepet az információ feldolgozásában. A szinkronizációt oszcillátor hálózatokon vizsgálva egy alapvető probléma az, hogy nemlineáris, sokdimenziós modellekkel kell dolgoznunk. A rendelkezésre álló matematikai módszerekkel csak nagyon egyszerű modelleket tudunk vizsgálni, amik csak kevésbé közelítik a természetben megfigyelt oszcillátorhálózatok viselkedését. Azonban még az egyszerű modelleket vizsgálva is nagyon nehéz a szinkronizáció létrejöttének feltételét zárt formulában kifejezni.

Meg akartam ismerni az oszcillátorhálózatokban lehetséges kooperatív viselkedési formákat, ami motivált arra, hogy olyan módszert találjak, ami által a természethez közelebb álló modelleket is vizsgálni tudjuk. Kifejlesztettem egy algoritmust, amivel egy oszcillátorhálózat adott dinamikus viselkedésre tanítható. Az algoritmus felhasználásával két új izgalmas jelenséget fedeztem fel. Az első jelenség ellentmondani látszik a józan intuíciónknak és ellenpéldával cáfol egy korábban felállított szabályt. [19] egy általánosan érvényes szabályt definiált, miszerint a csatolás növelése a kaotikus oszcillátorhálózatokban eredetileg nulla Lyapunov exponensek értékét pozitívvá teszi, más szóval a cellák dinamikája a csatolás hatására bonyolultabbá válik. Az általam talált példák ennek a szabálynak ellentmondani látszanak. Példákat mutattam arra, hogy a csatolás kaotikus oszcillátorokat periodikus oszcillátorokká tehet, azaz a legnagyobb Lyapunov exponens nullává válik, más szóval a cellák viselkedését a csatolás egyszerűbbé tette.

A második jelenség [20]-hoz kapcsolódik, ahol megmutatták, hogy közvetlen szomszédsági összeköttetések és azonos csatolási súlyok esetén megfelelő csatolási súly választással a hálózat több, egymással nem átlapolódó szinkronizációs csoportra bomlik és a csoportok térbeli mintáit a hálózat összeköttetéseinek és a határfeltételek térbeli szimmetriái határozzák meg. Elsőként mutattam meg, hogy ha az összeköttetések csatolási súlyai térben változóak lehetnek, akár nagyon rendezetlen csatolási súlymintázatok esetén is szimmetrikus csoport szinkronizációs mintázatok jelennek meg. A csatolási mintázat asszimmetriája ellenére a csoport-szinkronizációs mintázatok követik a hálózat összeköttetéseinek szimmetriáit.

Oszcillátorokból álló Celluláris Nemlineáris Hálózatok sokdimenziós, nemlineáris dinamikus rendszereknek tekinthetők. Emiatt nagyon nehéz olyan konstrukív módszerek kifejlesztése, ami által új jelenségek deríthetők fel. Eredményeim által egy lépéssel közelebb kerültünk ahhoz, hogy az egyszerű s ezért matematikai

eszközökkel leírható rendszerek illetve a realiztikus, de nagyon nehezen kezelhető modellek közötti szakadékot áthidaljuk.

Alkalmazott módszerek

A topografikus celluláris algoritmusok fejlesztését a Matlab alapú MatCNN toolbox [21] szimulációs környezetben végeztem. A 3D echokardiográfiai fejlesztések során az alábbi módszereket használtam.

Az algoritmus fejlesztés első lépése a nyers 3D ultrahang felvételek gyűjtése volt. Czeilinger Zsolt (Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet) orvosszakértő elkészített és 3D felvételt készített hat in-vitro fantom üregről, illetve gyermek betegekről több mint 100 felvételt gyűjtött nyelőcsövi fejjel felszerelt Philips Sonos 5500 gép felhasználásával.

A jobb pitvarra nem létezik geometriai modell ezért nem alkalmazhatók az olyan - irodalomban közkedvelt - algoritmikus megközelítések, amik az adatot valamilyen geometriai modellre illesztik. A mi munkánk során orvosszakértők kézzel jelölték be a pitvar falhatárokat a 3Ds felvételeken. Bejelöléseiket használtam fel referenciaként az üregfalkövető algoritmus fejlesztése és validálása során. A nyers 3D ultrahangos adatokat, a kézi bejelöléseket, a klinikai diagnózist és az algoritmus által talált falhatárokat egy adatbázisba gyűjtöttük, ami interneten keresztül elérhető.

A 3D megjelenítést Vobornik András számítógép grafikai szakértő fejlesztette az Autodesk 3D Studio Max szoftver segítségével. Az echokardiográfiai felvételekből szívüreg kontúrt kinyerő algoritmus számításigényes részeit közvetlenül C nyelven írtam meg. Amikor a szimulációs rendszerben az eredményeket kielégítőnek találtuk, az algoritmust portáltuk az ACE-BOX - később a Bi-i - rendszerbe épített DSP-re és CNN processzorra is. A Bi-i rendszer jól ötvözi a soros és párhuzamos adatfeldolgozó architektúrákat: közös platformként használtuk a szívfalkövető algoritmus különböző implementációinak teljesítményének kiértékelésére. Az algoritmus CNN implementációjának robusztusságának érdekében a felhasznált templateket egy globális optimalizációs eljárás [22] segítségével hangoltam a felhasznált ACE16k processzor példányhoz.

Az üregfalkövető algoritmus validálását Matlab környezetben végeztem különböző metrikák felhasználásával (Hamming, Hausdorff, nemlineáris hullámmetrika, jobb pitvari volumen összehasonlítás).

A retina ganglionsejt klasszifikációs algoritmust Roska Botonddal (Harvard Medical School, Friedrich Miescher Institute) együttműködve fejlesztettem ki, ő preparálta a retinákat. A sejtekről Zeiss 510 konfokális mikroszkóppal készítettem 3Ds felvételeket. Az algoritmust Matlab környezetben fejlesztettem és egy 170 felvételből álló adatbázison validáltam.

A szinkronizációs jelenségeket Matlab környezetben szimuláltam, a számításigények részeket C nyelven kódolva. A tanuló algoritmus a csatolt szimulált lehűlés (Coupled Simulated Annealing, CSA) módszert [22] használta. Más globális optimalizációs eljárásokat is kipróbáltam, de a CSA módszer lényegesen kevesebb költségfüggvény kiértékelés árán érte el az adott minimumot.

Új tudományos eredmények összefoglalása

1. Tézis: *A szív jobb pitvarának on-line rekonstrukciója 3Ds ultrahang felvételekből az üreg térfogatának és az atrioszeptális defektus méretének számszerűsítésével topografikus celluláris aktívkontúr algoritmusok felhasználásával [1] [4] [5] [6] [7] [8]*

Olyan számítási módszert fejlesztettem ki, ami automatizáltan, on-line képes a szív jobb pitvarát 3D-ban rekonstruálni és az atrioszeptális defektust (ASD) megjeleníteni. A módszer pontosságát úgy becsültem meg, hogy az algoritmus által szolgáltatott eredményeket orvosszakértők által kézzel megjelölt adatokkal vetettem össze. Az algoritmus pontossága összemérhetőnek bizonyult az orvosszakértők bejelölései közötti eltéréssel. A módszer klinikai alkalmazhatóságát demonstráltam a gyermekkardiológia területén fontos műtéti beavatkozás interaktív tervezésével.

1.1. Új algoritmikus megoldásokat vezettem be, ami által a jobb pitvar üreghatára hullámszámítási algoritmussal robusztusan detektálható

A korlátozott hullámterjedés alapú számítási módszer (Constrained Wave Computing (CWC)) a detektálandó objektum határát forrásoknak nevezett foltokból indított dinamikus hullám stabil határfelületeként adja meg. A dinamikus hullám terjedését a szűrkeskálás eredeti képből számított térbeli kényszerek korlátozzák. Ahol - esetünkben - a szív falszegmensei hiányoznak, ott megfelelő képtérbeli kényszerek nem állíthatók elő, a hullám terjedése nem állítható meg. Ilyen helyeken a hullám terjedési idejének korlátozása által a CNN hálózat átmeneti állapotában kapunk eredményt. Négy algoritmikus lépést fejlesztettem ki, ami által az időkorlát automatikusan meghatározható.

1. Az üreg méretére egy kezdeti becslés adható, ha az üreg középpontjából kiinduló sugarak mentén 1D éldetekcióval meghatározott falpontokra robusztus statisztika által egy ellipszist illesztünk. Az ellipszis kis- és nagytevelyének aránya szerint a kontúr terjedési sebessége térben torzítható, aminek következtében a kontúr nagyjából azonos időpillanatban éri el a térbeli kényszereket.

2. A kontúr terjedése során a határfelületen található terjedő régióknak megfelelő képelemeket aktív pixeleknek nevezzük. Az aktív pixelek számát mérve becsült adhatunk a terjedési időkénszerre. A kontúrt az előző detekció erodált (zsugorított) változataként inicializáljuk. Ebben az állapotban a terjedő kontúr még nem vagy csak nagyon kevésbé van közel a képi kénszerekhez, azaz a kontúr nagyjából a teljes felületén terjed. Ahogy a terjedés kezd csökkenni a képi kénszerek hatása miatt, úgy az aktív pixelek száma is csökken. Ahol hiányzik a képi kénszer, ott a kontúr kifolyik, azaz az aktív pixelek száma újra emelkedni kezd. A terjedés időbeli korlátját akkor érzük el, amikor az aktív pixelek száma újra nőni kezd. Ezzel a lépéssel az 1. pontban becsült értéket finomítjuk.
3. Az egymás után következő képszeleteken a kontúrterjedést az egyel korábbi szeleten végzett detekció erodált változatával inicializáljuk. Az eróziót ugyanazon terjedő operátorral végezzük, csak ellentétes terjedési iránnyal. Az erózió időállandóját az aktív pixelek és a kontúr hosszának arányával határozzuk meg. Amikor az arány kb. 1, akkor nincs térbeli kénszer a kontúr közvetlen közelében. Így az ellipszis illesztés lépése csak az első képszeletnél szükséges, illetve akkor ha a folyamatot újra kell indítani az egymást követő képszeleteken végzett detekciók közti eltérés küszöb feletti mértéke miatt.
4. Az előző detekció eredményéből a kontúr két lépésben veszi fel az aktuális képi kénszerek formáját. Az erodált kontúr az 1-3. pontban meghatározott időhatárral terjed. Ezután az utóbbi kontúrt tovább terjesztjük még egyszer annyi ideig. A második terjedés nagyon ki fog folyni ott, ahol hiányzik a szívfalnak megfelelő képi kénszer. A két terjedés eredménye közti különbség egy olyan kontúr, ami a hiányzó falrészeken erősen kidudorodik. Szkeletonizáció és metszés műveleteket felhasználva a kifolyásból származó hiba nagymértékben csökkenthető.

1.2. A szívüregeket a nyers ultrahangos felvételtől valós időben szegmentáló CWC topografikus celluláris aktív kontúr algoritmust (TCAC) implementáltam az erősen párhuzamosított ACE16k vizuális mikroprocesszoron. Az algoritmust két másik TCAC algoritmussal hasonlítottam össze, amik több különböző architektúrán implementálva lettek. Egy új mérési összeállításban, azonos hardver-szoftver környezetben hasonlítottam össze a CNN számítás hatékonyságát különböző szinten kiaknázó TCAC algoritmusok hatékonyságát.

Celluláris analogikai processzortömbökön algoritmust implementálni önmagában is

nehéz feladat. Kifejlesztettem egy Matlab csomagot, ami lényegesen leegyszerűsíti a MatCNN csomag segítségével szimulált algoritmusok portálását az ACE16k [23] processzorra. A CWC algoritmust implementáltam az ACE16k processzoron. A template hangoló toolbox segítségével demonstráltam az üreghatár detektáló CWC algoritmus robusztusságát, ami 500 képszeletet képes másodpercenként feldolgozni, másfél nagyságrenddel gyorsabban, mint az irodalomban fellelhető leggyorsabb megoldás.

Érdeemes megjegyezni, hogy két aktív kontúr algoritmus hatékonyságát nagyon nehéz számszerűen összevetni. A kísérleteimben újdonság, hogy egy közös hardver-softver környezetben implementáltam és hasonlítottam össze három TCAC algoritmust (folytonos idejű CWC, diszkrét idejű CWC, PLS [24]). Összehasonlítottam az ACE16k processzoron implementált folytonos idejű CWC algoritmust az ACE4k processzoron implementált PLS algoritmussal illetve az ACE16k-n, egy Texas 6202 típusú DSP-n és egy Pentium 4 3 GHz processzoron implementált diszkrét idejű CWC algoritmussal. A különböző implementációk által kinyert kontúrok lényegesen nem különböztek egymástól.

Az összehasonlítás kimutatta az ACE16k processzor kiemelkedő számítási teljesítményét, ami a terjedő típusú templatek egy utasításban való végrehajthatóságának köszönhető.

1.3. Kidolgoztam és implementáltam egy eljárást a jobb pitvar térfogatának becslésére illetve az ASD méretének becslésére.

Az orvosi képalkotó eljárások hatékonyságának és minőségének validálására még nem létezik kiforrott eljárás. Chalana és Kim [25] kidolgoztak egy több emberi megfigyelőre alkalmazható validációs eljárást, de továbbra is vannak vitatott kérdések az orvosi képfeldolgozó eljárások megbízható validálásának témájában [26]. Az irodalomban több tanulmány az algoritmus által talált kontúr és az ember által bejelölt kontúr között vagy csak terület különbséget (Hamming távolság) (pl. [27]) vagy az egymáshoz legközelebb eső kontúrponatok átlagos euklidészi távolságát vetették össze (Hausdorff távolság alapú). Egy másik megközelítés, ha az egymáshoz rendelhető referenciapontok közti távolságot számítjuk ki. A jobb pitvar esetében, üreg modell hiányában, nagyon nehezen feleltethetőek meg egymásnak két különböző felvétel kontúr pontjai. Korábbi tanulmányok rámutattak, hogy sem a Hamming sem a Hausdorff távolság alapú összehasonlítások nem robusztusak. A fenti szempontok motiváltak, hogy a nemlineáris területtel súlyozott Hausdorff, másnéven hullám metrikát [28] alkalmazzam az üreghatárok összevetésére.

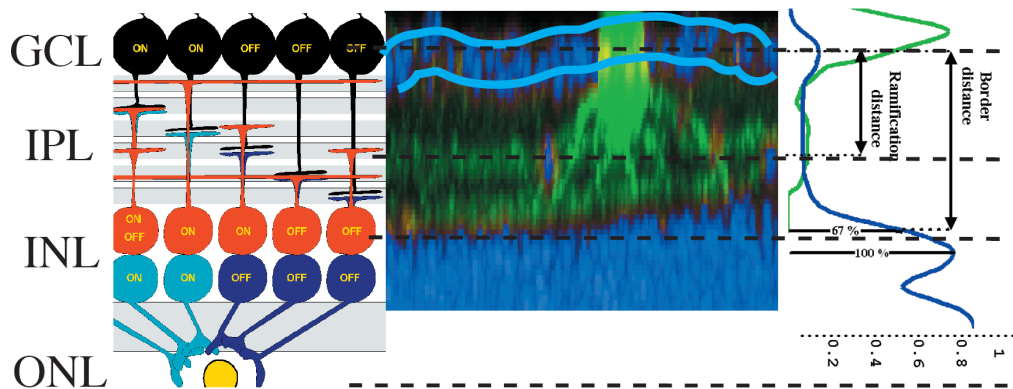
A kontúrok összevetésén felül megvizsgáltam a jobb pitvar térfogatának becslésének pontosságát hat in-vitro fantom és hat klinikai felvételen. Az ASD méretének becslését hat klinikai felvételen vizsgáltam meg.

2. Tézis: *Morfológia alapú módszer az emlős retina ganglion sejtjeinek osztályozására. Új módszert fejlesztettem ki, ami konfokális mikroszkóp felvételekből automatikusan számszerűsíti a ganglionsejtek dendritfáinak rétegzettségének mélységét. A felvételek készítéséhez kifejlesztettem egy sok sejtet egy menetben beolvasó mikroszkópos adatfelvételi protokolt. [2] [9]*

Az élő ideghálózatokban található sejtek morfológiája utal azok funkciójára. Az idegrendszer több része réteges rendezettséget mutat, ahol a rétegeket néhány specifikus sejt típus alkotja valamilyen egyedi feladatot ellátva. Az emlős retina belső rostos rétege kb. tíz különböző rétegből áll [18], amiket egy tucat funkcionális osztályba sorolható ganglionsejtek dendritfái alkotnak. Eddig hosszadalmas kézi munkára volt szükség ahhoz, hogy a ganglionsejtek dendritfáinak rétegzettségét megbecsüljük. Egy sejt morfológiai jegyei nagyon változatosak lehetnek. A morfológiai jegyekben tapasztalható szórás, illetve a mikroszkópos felvétel során keletkező torzítások miatt a biológiai formák számszerűsítésének automatizálása nagyon nehéz.

Az általam javasolt módszer DAPI és GFP festékkel megfestett retina preparátumról készített konfokális mikroszkóp felvételen a megjelölt ganglion sejtek dendritfájának rétegzettségét számszerűsíti. A rétegzettség robusztus számszerűsítésének módszere négy féle meghatározó képi motívum kinyerésén alapul: a ganglion sejt réteg (ganglion cell layer, GCL) és a belső rostos réteg (inner plexiform layer, IPL) határa, a belső rostos réteg és a belső sejtmagos réteg (inner nuclear layer, INL) határa, a megjelölt ganglion sejttest és a lokálisan kinyert dendrit motívumok. Kifejlesztettem egy algoritmizálható modellt, ami a négy meghatározó motívum egymáshoz viszonyított mélységi elhelyezkedését számszerűsíti. A dendritek mélysége a GCL (GCL-IPL) határhoz és az INL (IPL-INL) határhoz képest számszerűsíthető. A GCL határt (0%-os mélység) a DAPI fluoreszcencia jel ganglionsejt rétegben detektálható csúcsaként definiáljuk (1. ábra), az INL határt (100%-os mélység) az INL-ben mért DAPI fluoreszcencia jel csúcának 66%-aként definiáljuk (66%-ot kevéssé torzítják a felvételen fellépő intenzitás változások és elég magas szint ahhoz, hogy az INL csúcsot megkülönböztessük a GCL csúcsától). A dendrit mélységet a detektált dendrit szakaszok lokális környezetében számítjuk, ami a nem teljesen sík retinában fellépő térbeli torzulásokat kiküszöböli.

Egy Zeiss LSM 510 Meta konfokális mikroszkóp 405, 488 és 633nm hullámhosszú lézereivel gerjesztettem a fluoreszcens DAPI, Alexa 488 és Alexa 633 festékekkel megfestett sejteket. 170 felvételt készítettünk, amiken a genetikai módszerrel megjelölt ganglion sejtek dendritfáinak rétegzettségének mélységét kellett meghatározni. Korábbi felvételi protokollokat két szempont szerint fejlesztettem tovább: először is alkalmaztam egy automatikus állvány vezérlő algoritmust, aminek köszönhetően manuális sejt pozíció megjelölés után egy menetben tudtam



1. ábra. Bal oldal: A retina sematikus rajza. GCL: ganglion sejt réteg, IPL: belső rostos réteg, INL: belső sejtmagos réteg, ONL: külső sejtmagos réteg. Középen: GFP-vel festett ganglionsejt DAPI-vel ellenfestett szeletről készült felvétel oldalirányú vetülete. Jobb oldal: A GFP és DAPI festékek z irányban készített profilja. Látható, hogy a GFP profilból nem nyerhető ki a dendritek rétegzettségének mélysége a fellépő sokféle torzítás miatt (sejt test, nem sík retina, stb.), ami szükségessé tette az algoritmus kifejlesztését.

felvételeket készíteni. Minden menetben retinánként kb. 20-30 sejt pozícióját jelöltem meg összesen kb. 30 perc alatt, majd az algoritmus emberi felügyelet nélkül elkészítette a felvételeket. Ezzel egy sokkal hatékonyabb munkafolyamatot értünk el ahhoz képest, amikor minden pozícióban manuálisan kellett beállítani a felvételt. Másodsorban az automatikus mélység számszerűsítő algoritmus fejlesztése során szerzett tapasztalataim alapján a beolvasási beállításokat megváltoztattuk úgy, hogy egy adott pozícióban a retináról jóval a GCL határ fölött kezdve, illetve egészen a fotoreceptor réteg közepéig készítettük a felvételt. A módosítás előtt sok felvételt nem tudtunk automatikusan számszerűsíteni, mert a meghatározó GCL és/vagy INL motívumokat nem tudtuk robusztusan kinyerni.

3. Tézis: *Új kooperatív viselkedési formák celluláris oszcillátortömbökben [3] [10] [11]*

Megmutattam, hogy numerikus optimalizáció módszerével lehetőség nyílik a nemlineáris celluláris oszcillátorhálózatok információfeldolgozási képességeinek felderítésére. Megmutattam miként lehet megfelelően megfogalmazott költségfüggvény által egy oszcillátortömbben szinkronizációs mintázatokat létrehozni akár előre meghatározott kvalitatív viselkedés mellett. Módszeremmel a korábbi, főként szinkronizáció létrejöttének feltételeit vizsgáló eredményeket alkalmazás orientált irányba terjesztettem ki. Az optimalizációs keretrendszer hatékonyságát egyszerű esettanulmányokkal illusztráltam. Példákat mutattam arra, hogy különféle

szinkronizációs mintázatokat létrehozó hálózat paraméterek tanulhatók. Ugyanez megtehető, ha a szinkronizáción felül még különféle kvalitatív viselkedési formákat is előírunk az egyes oszcillátoroknak.

3.1. Új módszert fejlesztettem ki, aminek segítségével egy előre meghatározott viselkedést létrehozó hálózatparaméterek megtanulhatók.

Az oszcillátorhálózatok vizsgálatakor a fő probléma, hogy a modellek nemlineáris, nagy dimenziószámú rendszerek. A jelenleg rendelkezésre álló matematikai eszköztárunk csak nagyon egyszerűsített modellek vizsgálatára alkalmas. Még az egyszerű modellekre is nagyon nehéz zárt formulában kifejezni a szinkronizáció feltételeit [29], [20]. Korábbi tanulmányok leginkább rendezett topológiájú, közvetlen szomszédsági összeköttetéseket és minden cella közt azonos erősségű diffúziós csatolást alkalmazó hálózatokat vizsgáltak. Az én módszerem költségfüggvényként fogalmazza meg a kívánt viselkedést, majd a globális optimalizáció módszerével keresi meg a kívánt viselkedésnek legjobban megfelelő hálózati paramétereket. Más tanulmányokhoz képest az én megközelitésemnek fontos előnye, hogy az egyes oszcillátorokat definiáló vektormezőkre csak annyi megkötést teszünk, hogy a megoldás létezzen és egyértelmű legyen. Ez a szabadság azonban olyan optimalizációs feladatot eredményezhet, amit nagyon nehéz vagy lehetetlen megoldani.

3.2. Felfedeztem, hogy olyan csatolási mintázatok is megtanulhatók, amik az egyes cellák kvalitatív viselkedését módosítják.

A globális optimalizáció módszerét használva példákat mutattam arra, hogy 2×2 Chua oszcillátorból álló tömbben a cellák kvalitatív viselkedése különböző aszerint, hogy a cellák közti csatolás ki- vagy bekapcsolt. Az egyik példában a csatolás bekapcsolásával a viselkedés komplexitása megnőtt, azaz az egyensúlyi pontba tartó vagy határciklusban lévő cellák a csatolás bekapcsolása után kaotikus viselkedést mutattak. A másik példa ennek ellenkezőjét mutatta: kaotikus viselkedést mutató cellák a csatolás hatására határciklusba kerültek.

Az utóbbi eset ellentmondani látszik egy korábbi eredménynek. Liu és társai [19] szerint ha két vagy több spirálú attraktorral rendelkező kaotikus oszcillátorokat csatolunk, akkor a csatolatlan rendszerben nulla Lyapunov exponensek pozitívvá válnak a csatolás növelésével. Szerintük ez általános szabály, azonban az általam mutatott példa - amikor a csatolás a cellák viselkedését egyszerűbbé tette - arra utal, hogy ez nem minden esetben igaz.

3.3. Felfedeztem, hogy asszimmetrikus csatolási mintázatok csoport és részleges szinkronizációs jelenségeket okozhatnak

A szinkronizációs jelenségek egy új formáját fedeztem föl celluláris oszcillá-

tortömbökben. Az irodalomból már ismert volt, hogy a hálózat összeköttetéseinek topológiájában fellelhető szimmetriák azonos csatolási erősségek esetén a hálózatban több, egymás mellett létező szinkronizálódó csoport jön létre. Olyan új jelenségekre mutattam példákat, amikor erősen asszimmetrikus csatolási súlymintázatok részleges csoport szinkronizációt hoznak létre. Ráadásul az asszimmetrikus csatolási súlymintázatok korlátozhatják a hálózat topológiájában található szimmetriák hatását, kismértékű maradék szinkronizációs hiba árán.

Az eredmények alkalmazási területei

Az 1. és a 2. tézis már jelenlegi állapotában is nagyon alkalmazás orientált. Bár a megoldott feladatok és az alkalmazott módszerek eltérnek, magasabb elvonatkoztatási szinten a két problémakör egységesíthető. Egységes tanulságként állapítottam meg, hogy a jó orvosi képfeldolgozó eljárás kifejlesztése alapvetően attól függ, hogy a vizsgált szervről, biológiai képletről mennyi adatot, felvételt tudunk gyűjteni és mennyire pontosan tudtuk lefektetni az adatgyűjtés módszerét.

A 3. tézisben megfogalmazott eredmények sokkal elméletibbek. A 2. altézis egy közvetlen alkalmazási lehetőség felé mutat: módszerem hasznos eszköz lehet a csatolt oszcillátorhálózatokra kimondott feltételezések és szabályok ellenőrzésére. Általánosnak vélt szabályok megfogalmazhatók költségfüggvényként. Ilyen esetekben egy globális optimalizációs módszerrel a költségfüggvény maximalizálható, azaz olyan megoldásokat keresünk, amik a költségfüggvényben megfogalmazott szabálynak ellentmondanak. Ha nem található ilyen megoldás, akkor sokkal nagyobb biztonsággal állítható a szabály igaz volta.

Általános szabályok ellenőrzése globális optimalizációval talán hibás megközelítésnek tűnik. Azonban csatolt oszcillátorhálózatokra érvényes elméleti eredményekre nagyon nehezen jutunk. Emiatt a 3. tézisben megfogalmazott módszer értékes visszajelzéseket adhat.

A 3. tézisben megmutattam, hogy a globális optimalizálás módszere alkalmas csatolt kaotikus oszcillátortömbökben fellépő bonyolult kölcsönhatások vizsgálatára. A módszer alkalmas lehet további vizsgálatokban illetve az elméleti eredmények kísérleti környezetben való ellenőrzésére.

A gyors képfeldolgozást igénylő problémák megoldása során szerzett tapasztalataim motiváltak a szinkronizációs jelenségek megértésére, vizsgálatára. Felismertem, hogy a CNN típusú processzorok kiemelkedő "művelet per joule" tulajdonsága ellenére a gépi látás algoritmusainak hatékonysága még nagyon alacsony ahhoz képest, hogy élő rendszerek milyen könnyen oldanak meg bonyolult szituációkat. Valójában még mindig nem értjük, hogy milyen mechanizmusokra kéne támaszkodnunk ahhoz, hogy gyors, nagyon robusztus és energiahatékony algoritmusokat tervezzünk. A neurobiológiában ugyanezzel a problémával szembesülünk,

amikor azon fáradozunk, hogy megértsük hogyan is dolgozzák fel a neuronok az információt.

Kaotikus oszcillátorok szinkronizációjának vizsgálata pár éve nagyon aktív kutatási terület mérnökök között is. A legtöbb tanulmány a szinkronizáció létrejöttének feltételeit kutatja, pedig igen kevésé értjük, hogy egyáltalán miért lehet hasznos a kaotikus dinamika neuronhálózatokban. Eddig csupán találgatások és sejtések fogalmazódtak meg arról, hogy bizonyos topológiai rendezettség vagy a kaotikus dinamika jelenléte előnyös, de arról nem sokat tudunk, hogy pontosan miért és milyen körülmények között nélkülözhetetlen a kaotikus bonyolultsági szint. Bár a szinkronizáció és a kaotikus dinamika tisztán tudományos szemmel izgalmas terület, nagyon hasznos volna megmutatni, miért lehet indokolt az ilyen nehezen kezelhető rendszerek megértésére fordított erőfeszítésünk. Az általam mutatott módszer talán egy lépést jelent ebbe az irányba.

Köszönetnyilvánítások

Doktori tanulmányaim során alkalmam volt megtanulni a kutatás és minőségi munka módszereit tudományos vezetőim példáján keresztül. Hálás vagyok *Roska Tamásnak*, hogy számos kihívást jelentő lehetőséget adott számomra, erőfeszítéseimet beleérzéssel és türelemmel kísérve.

Köszönöm *Rekeczky Csaba* folyamatos támogatását, a beszélgetéseket és hogy vezetéssel látott el a hatékony kutatói életmód felé.

Nagyon élveztem a koncentrált, izgalmas kutatói együttműködés hónapjait *Roska Botond* társaságában. Köszönöm vezetését, tanácsait és hogy családjával együtt olyan sok alkalommal befogadtak.

Szerencsésnek érzem magam, hogy alkalmam nyílt tanulni *Johan A. K. Suykens-től*, aki leuveni évem alatt vezette kutatásomat. Köszönöm *Joos Vandewallennek* a támogatást, amivel laborjában folytatott munkámat lehetővé tette.

Remélem egyszer újra alkalmam lesz együtt dolgozni *David Lopez Vilarinoval*, *Serkan Günellel*, *Samuel Xavier de Souza-val* és *Piotr Dudekkel*.

Köszönöm *Czeilinger Zsoltnak* és *Binzberger Viktornak* az együtt töltött időt és barátságot.

Köszönöm Soós Gergő, Szálka Zsolt, Simon Eszter, Kék Laci, Orzó Laci, Török Levente, Petrás István, Szatmári István, Bálya Dávid, Tímár Gergő és az Analogic Kft csapatának az együtt töltött időt.

Köszönet a matematikai analízis gyakorlatokra való közös készülésekért, beszélgetésekért *Vásárhelyi Gábornak*, *Lázár Annának*, *Wagner Robinak*, *Iván Kristófnak*, *Orlovits Zsanettnek*, *Szilvay Gézánének*.

Külön köszönöm *Vágó Zsuzsának* sok idejét és önzetlen figyelmét, amivel a matematikai analízis mélyebb részleteit megismertette velem.

Szép emlékként maradnak meg a focimeccsek és beszélgetések a doktori iskolatársakkal, Gaurav Gandhival, Mozsáry Andrással, Fodróczy Zolival, Benedek Csabával, Havasi Lacival, Kóbor Istvánval, Hodász Gáborral, Pohl Gáborral, Cserey Gyurival, Ercsey-Ravasz Máriával, Bárdi Tomival és Kis Attilával.

Köszönöm a pénzübeni és adminisztratív támogatást a Pázmány Péter Katolikus Egyetemnek és a Magyar Tudományok Akadémia Számítástechnikai és Automatizálási Kutatóintézetének.

A doktori munkámat, előrehaladásomat az érettségi előtti évekből néhány kiváló tanárom alapvetően befolyásolta. Hálás vagyok *Szilágyi Gyöngyinek*, *Kemenes László atyának*, *Wettstein József atyának* és *Guba András atyának*, valamint *Bassola Péternének*, *Bartai Ariadnenak* és *Tőkés Tündének*.

Végül köszönöm *feleségem* önzetlen szeretetét és *szüleim* nagylelkű erőfeszítéseit, amit nevelésemre fordítottak megadva a szükségesnél jóval többet a tanulmányaimhoz. Nekik ajánlom ezt a disszertációt.

1. Hivatkozások jegyzéke

1.1. A szerző folyóirat publikációi

- [1] D. Hillier, V. Binzberger, D. L. Vilarino, and C. Rekeczky, „Topographic cellular active contour techniques: Theory, implementations and comparisons,” *International Journal of Circuit Theory and Applications*, vol. 34, no. 2, pp. 183–216, 2006.
- [2] T. Viney, K. Balint, D. Hillier, S. Siegert, Z. Boldogkoi, L. Enquist, M. Meister, C. Cepko, and B. Roska, „Local Retinal Circuits of Melanopsin-Containing Ganglion Cells Identified by Transsynaptic Viral Tracing,” *Curr Biol*, vol. 17, pp. 981–988, 2007.
- [3] D. Hillier, S. Günel, J. A. K. Suykens, and J. Vandewalle, „Partial synchronization in oscillator arrays with asymmetric coupling,” *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 17, no. 11, 2007.

1.2. A szerző konferencia publikációi

- [4] D. Hillier, S. Xavier-de Souza, J. Suykens, and J. Vandewalle, „CNNOPT: Learning dynamics and CNN chip-specific robustness,” *IEEE Int. Workshop*

on *Cellular Neural Networks and their Applications (CNNA)*, 2006.

- [5] Z. Szálka, G. Soós, D. Hillier, L. Kék, G. Andrásy, and C. Rekeczky, „Space-time signature analysis of 2D echocardiograms based on topographic cellular active contour techniques,” *IEEE Int. Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications (CNNA)*, 2006.
- [6] D. Hillier, Z. Czeilinger, and C. Rekeczky, „On-line 3D reconstruction of cardiac chambers via topographic cellular algorithms from echocardiographic sequences,” *International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA)*, 2005.
- [7] D. Hillier, V. Binzberger, D. L. Vilarino, and C. Rekeczky, „Topographic cellular active contour techniques: Comparison of different approaches,” *IEEE Int. Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications (CNNA)*, 2004.
- [8] C. Rekeczky, V. Binzberger, D. Hillier, G. Soós, G. Cserey, and D. L. Vilarino, „A diagnostic echocardiography system booster by CNN technology,” *IEEE Int. Workshop on Cellular Neural Networks and their Applications (CNNA)*, 2004.
- [9] D. Hillier and B. Roska, „Fully automated analysis of neural morphologies in the mammalian retina,” *Annual meeting of the Friedrich Miescher Institute, Pontresina*, 2005.
- [10] D. Hillier, S. Günel, J. A. K. Suykens, and J. Vandewalle, „Learning partial synchronization regimes with imposed qualitative behavior on an array of chua’s oscillators,” *Proc. Int. Symp. Nonlinear Theory and its Applications (NOLTA)*, pp. 983–986, 2006.
- [11] D. Hillier, S. Günel, J. A. K. Suykens, and J. Vandewalle, „Partial synchronization in oscillator arrays with asymmetric coupling,” *Proc. Int. Symp. on Synchronization in Complex Networks, Leuven*, 2007.

1.3. A disszertáció témáihoz kapcsolódó publikációk jegyzéke

- [12] L. O. Chua and L. Yang, „Cellular neural networks: Theory,” *IEEE Trans. on Circuits and Systems*, vol. 35, pp. 1257–1272, 1988.

- [13] L. O. Chua and L. Yang, „Cellular neural networks: Applications,” *IEEE Trans. on Circuits and Systems*, vol. 35, pp. 1273–1290, 1988.
- [14] H. Harrer and J. A. Nossek, „Discrete-time cellular neural networks,” *International Journal of Circuit Theory and Applications*, vol. 20, pp. 453–468, 1992.
- [15] L. O. Chua and T. Roska, „The CNN paradigm,” *IEEE Trans. on Circuits and Systems*, vol. 40, pp. 147–156, 1993.
- [16] T. Roska and L. O. Chua, „The CNN universal machine: an analogic array computer,” *Circuits and Systems II: Analog and Digital Signal Processing, IEEE Transactions on* [see also *Circuits and Systems II: Express Briefs, IEEE Transactions on*], vol. 40, no. 3, pp. 163 – 173, 1993.
- [17] T. Roska, „Dual computing structures containing analog cellular neural networks and digital decision units,” in *Proc. IFIP Workshop on Silicon Architectures for Neural Nets*, pp. 233–244, 1991.
- [18] B. Roska and F. Werblin, „Vertical interactions across ten parallel, stacked representations in the mammalian retina,” *Nature*, vol. 410, no. 6828, pp. 583–7, 2001.
- [19] Z. Liu, Y.-C. Lai, and M. A. Matías, „Universal scaling of Lyapunov exponents in coupled chaotic oscillators,” *Physical Review E*, vol. 67, no. 045203, 2003.
- [20] I. Belykh, V. Belykh, K. Nevidin, and M. Hasler, „Persistent clusters in lattices of coupled nonidentical chaotic systems,” *Chaos*, vol. 13, pp. 165–178, 2003.
- [21] C. Rekeczky, „MATCNN - analogic CNN simulation toolbox for Matlab. Version 1.0,” 1997.
- [22] S. Xavier-de-Souza, J. A. K. Suykens, J. Vandewalle, and D. Bollé, „Cooperative behavior in coupled simulated annealing processes with variance control,” *Int. Conf. on Nonlinear Theory and its Appl, Bologna (NOLTA)*, 2006.
- [23] A. Rodriguez-Vazquez, G. Linan-Cembrano, L. Carranza, E. Roca-Moreno, R. Carmona-Galan, F. Jimenez-Garrido, R. Dominguez-Castro, and S. E. Meana, „ACE16k: the third generation of mixed-signal SIMD-CNN ACE chips toward VSoCs,” *Circuits and Systems I: Regular Papers, IEEE Transactions on* [see also *Circuits and Systems I: Fundamental Theory and Applications, IEEE Transactions on*], vol. 51, no. 5, pp. 851 – 863, 2004.

- [24] D. Vilarino, D. Cabello, X. Pardo, and V. Brea, „Cellular neural networks and active contours: a tool for image segmentation,” *Image and Vision Computing*, vol. 21(2), pp. 189–204, 2003.
- [25] V. Chalana and Y. Kim, „A methodology for evaluation of boundary detection algorithms on medical images,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 16, no. 5, pp. 642 – 652, 1997.
- [26] C. Alberola-Lopez, M. Martin-Fernandez, and J. Ruiz-Alzola, „Comments on: A methodology for evaluation of boundary detection algorithms on medical images,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 5, pp. 658 – 660, 2004.
- [27] P. Abolmaesumi and M. R. Sirouspour, „An interacting multiple model probabilistic data association filter for cavity boundary extraction from ultrasound images,” *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, vol. 23, no. 6, pp. 772 – 784, 2004.
- [28] I. Szatmári, C. Rekeczky, and T. Roska, „A Nonlinear Wave Metric and its CNN Implementation for Object Classification,” *The Journal of VLSI Signal Processing*, vol. 23, no. 2, pp. 437 – 447, 1999.
- [29] A. Y. Pogromsky, G. Santoboni, and H. Nijmeijer, „Partial synchronization: from symmetry towards stability,” *Physica D*, vol. 172, pp. 65–87, 2002.