

Measurement of Ventricular Indices for Assessing Morphometric Changes of Brain Ventricles Across Lunar Phases Using a Deep Learning–Based Landmark Localization Framework

Akbar Alipour Sifar¹, Mousa Shamsi^{1,*}, Mohammad Hossein Sedaaghi²,
Mohammad Hossein Daghighi³

¹ Faculty of Biomedical Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

² Faculty of Electrical Engineering, Sahand University of Technology, Tabriz, Iran

³ Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* Corresponding author email: shamsi@sut.ac.ir



Sahand University
of Technology

DOR:

[20.1001.1.23223146.1403.11.2.4.2](https://doi.org/10.1001.1.23223146.1403.11.2.4.2)

Journal of Nonlinear
Systems in Electrical
Engineering

Vol. 11, No. 2

Autumn and Winter 2024

ISSN: 2322 – 3146

<http://jnsee.sut.ac.ir>

Abstract

Previous studies have indicated that lunar cycles may influence the structure and function of the central nervous system. The lunar cycle consists of successive phases through which the Moon passes during its orbit around the Earth. The aim of this study was to develop an automatic hybrid framework for identifying twenty anatomical landmarks of the brain ventricles in MRI images and to analyze their variations across lunar phases. In this study, the U-Net 3+ model with a deep supervision mechanism was employed to train labeled images. Model optimization was performed using a combined Focal–Dice loss function to better focus on hard-to-learn samples. The dataset consisted of MRI scans from eleven healthy male volunteers. Quantitative results demonstrated a mean Dice coefficient of 0.947 and a Jaccard index of 0.91 for automatic landmark identification. Statistical analysis of ventricular changes revealed that significant variations began in the second week of the lunar cycle (first quarter) and reached their maximum in the third week (full moon) ($p < 0.05$). During the last quarter phase, these changes followed a gradual decreasing trend and approached the values observed at the new moon. These findings suggest that the size of the lateral ventricles varies across the lunar cycle under the influence of the Moon's gravitational attraction, confirming the role of lunar phases in brain morphometry.

Keywords

Anatomical landmark detection of brain ventricles; Human brain morphometry; Deep learning networks; Lunar phases

1. Short Introduction

Recent studies suggest that lunar phases may influence brain structure and cerebrospinal fluid dynamics, motivating quantitative analysis of ventricular morphometry. Automatic identification of anatomical landmarks in brain MRI plays a key role in reliable and reproducible ventricular measurements. While deep learning–based segmentation methods are widely used, landmark-based frameworks enable more precise index estimation. In this study, we propose a deep learning framework based on U-Net 3+ with deep supervision for automatic localization of ventricular landmarks in MRI. The extracted landmarks are then used to analyze morphometric changes of brain ventricles across different lunar phases.

2. Proposed Work

We propose an automatic landmark-based framework for ventricular morphometric analysis using brain MRI. A U-Net 3+ architecture with deep supervision is employed to localize 20 anatomical ventricular landmarks from manually annotated landmark masks. Model performance is evaluated using overlap-based metrics and landmark localization accuracy. Experimental results demonstrate high agreement with expert annotations and robust landmark detection. Using the extracted landmarks, ventricular indices are computed and statistically analyzed across lunar phases, revealing significant phase-dependent morphometric variations.

3. Conclusion

This study presents a deep learning–based framework for automatic localization of ventricular anatomical landmarks from brain MRI and subsequent morphometric analysis. The proposed approach achieved high accuracy in landmark detection and enabled reliable computation of ventricular indices. Statistical analysis revealed notable ventricular changes across lunar phases, with peak variations observed around the full moon. Although the results suggest a potential association between lunar cycles and brain ventricular morphology, further large-scale and clinically diverse studies are required to confirm these findings.

اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی برای بررسی تغییرات مورفومتریک بطن‌های مغزی از روی تصاویر MRI در طول فازهای قمری با استفاده از یک چارچوب یادگیری ژرف مبتنی بر مکان‌یابی لندمارک‌ها

اکبر علی‌پور صیفار^۱، موسی شمسی^{۲*}، محمد حسین صدیقی^۳، محمد حسین دقیقی^۴

^۱ دانشجوی دکتری، گروه بیوالکترونیک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران

^۲ استاد، گروه بیوالکترونیک، دانشکده مهندسی پزشکی، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران

^۳ استاد، گروه برق، دانشکده مهندسی برق، دانشگاه صنعتی سهند، تبریز، ایران

^۴ استاد، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

* آدرس پست الکترونیکی نویسنده مسئول: shamsi@sut.ac.ir



دانشگاه صنعتی سهند

DOR:

[20.1001.1.23223146.1403.11.2.4.2](https://doi.org/10.1001.1.23223146.1403.11.2.4.2)

نشریه‌های غیررسمی در مهندسی برق

دوره ۱۱ - شماره ۲

پاییز و زمستان ۱۴۰۳

صفحات ۵۴ الی ۷۲

ISSN: 2322-3146

<http://jnsee.sut.ac.ir>

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۲

تاریخ بازنگری: ۱۴۰۴/۹/۲۹

تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۷/۳

چکیده

واژه‌های کلیدی

شناسایی لندمارک‌های آناتومیکی

بطن‌های مغزی

مورفومتری مغز انسان

شبکه‌های یادگیری عمیق

فازهای قمری

مطالعات پیشین نشان داده‌اند که چرخه‌های ماه می‌توانند بر ساختار و عملکرد سیستم عصبی مرکزی تأثیرگذار باشند. چرخه قمری شامل فازهای متوالی است که ماه در حین گردش به دور زمین از آن عبور می‌کند. هدف این پژوهش توسعه یک چارچوب ترکیبی خودکار جهت شناسایی بیست لندمارک آناتومیکی بطن‌های مغزی در تصاویر MRI و تحلیل تغییرات آن طی فازهای قمری است. در این مطالعه از مدل U-Net 3+ با مکانیزم نظارت عمیق برای آموزش تصاویر برجسب‌خورده استفاده شد. بهینه‌سازی مدل با به کارگیری تابع هزینه ترکیبی فوکال-دایس به منظور تمرکز بر نمونه‌های دشوار صورت گرفت. داده‌ها شامل اسکن MRI یازده داوطلب مرد سالم بود. نتایج کمی میانگین شاخص دایس برابر با ۰/۹۴۷ و ژاکارد ۰/۹۱ را در شناسایی خودکار لندمارک‌ها نشان داد. تحلیل آماری تغییرات بطنی نشان داد که تغییرات قابل توجه از هفته دوم چرخه قمری (تربیع اول) آغاز و در هفته سوم (ماه کامل) به بیشینه خود رسید ($p < 0/05$). در فاز تربیع آخر این تغییرات روند آرامی داشته و به مقادیر ماه نو نزدیک شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که اندازه بطن‌های جانبی در طول چرخه‌های قمری تحت تأثیر کشش گرانشی ماه تغییر می‌کند و این ارتباط، نقش فازهای قمری بر مورفومتری مغزی را تأیید می‌نماید.

۱ - مقدمه

فاز قمری به‌عنوان بخش قابل دید ماه در نور خورشید که از زمین مشاهده می‌شود، تعریف می‌گردد. چرخه‌های ماه هم به الگوهای مختلفی اشاره دارند که ماه در حین گردش به دور زمین از آن عبور می‌کند. چرخه‌های ماه اجزاء مختلفی دارند که عبارتند از: ماه نو، هلال افزایشنده، تربیع اول، ماه کامل افزایشنده، ماه کامل، ماه کامل کاهنده، تربیع دوم و هلال کاهنده. در میان این چرخه‌ها ۴ فاز مهم‌تر از بقیه هستند که به ترتیب عبارتند از: ماه نو، تربیع اول، ماه کامل و تربیع دوم (تربیع آخر). با توجه به کشش گرانشی ماه بر روی زمین، در فازهای ماه نو و ماه کامل بیشترین میزان کشش گرانشی و در فازهای تربیع اول و دوم کمترین میزان کشش گرانشی وجود دارد. در فاز ماه نو، ماه بین زمین و خورشید قرار دارد. لذا کشش گرانشی ماه و خورشید در یک راستا قرار گرفته و به‌صورت حجمی بر زمین تاثیر می‌گذارد. در ماه کامل هم، ماه در طرف مقابل زمین نسبت به خورشید قرار دارد که در این حالت نیز کشش گرانشی ماه و خورشید هم‌راستا است. در فازهای تربیع اول و دوم، ماه و خورشید به‌صورت عمودی نسبت به یکدیگر قرار گرفته و لذا اثرات گرانشی ماه کاهش می‌یابد.

اثرات گرانشی ماه بر روی بدن انسان‌ها تاثیر گذاشته و برخی مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است تغییرات چرخه ماه بر الگوی خواب‌ها و رفتار انسان تاثیر داشته باشد. مطالعات زیادی در تلاش برای توضیح این فرآیند انجام شده است. نشان داده شده است که چرخه ماه، ترشح طبیعی مواد شیمیایی خاصی را تغییر داده و بنابراین بر سیگنال‌های عصبی و هورمون‌های بین قسمت‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی^۱ یا CNS (بطن، هیپوکامپ و ...) و اندام‌های پایین دست آن تاثیر می‌گذارد [۱]. برخی مطالعات نشان می‌دهند که تغییرات در عملکرد CNS ممکن است با تغییرات در آناتومی آن مرتبط باشد [۲]. در مطالعه دیگری نشان داده شده است که حجم بطن‌های مغزی در طول فازهای قمری تحت تاثیر اثرات گرانشی ماه قرار می‌گیرد [۳]. همچنین در مطالعه‌ای مشابه نشان داده شده است که تغییرات در چرخه فازهای قمری می‌تواند بر ریتم بیولوژیکی انسان‌ها به‌ویژه در مواردی مانند خودکشی، تصادفات رانندگی و بحران‌های روانی تاثیر بگذارد [۴]. برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که افراد مبتلا به بیماری دو قطبی ممکن است تحت تاثیر فازهای ماه تغییراتی در حالات خلقی خود تجربه کنند [۵]. علاوه بر موارد فوق در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ در وب سایت موسسه ملی سلامت ایالات متحده منتشر شد، نتایج نشان داد که کشش گرانشی ماه ممکن است بر سیستم قلبی عروقی تاثیر گذاشته و کارایی فیزیکی افراد در طول فازهای ماه نو و ماه کامل به‌دلیل این تغییرات سیستمی ماه، افزایش یابد [۶]. اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی مغز می‌تواند به تشخیص و مدیریت بسیاری از شرایط نورولوژیکی مانند هیدروسفالی، آتروفی و سایر اختلالات کمک کند. همچنین با اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی مغز بیماران در قبل و بعد از فرآیند درمان می‌توان الگوهای پیشرفت بیماری‌ها را شناسایی اثر بخشی روش‌های مختلف درمانی را ارزیابی کرد.

در سال‌های اخیر شناسایی خودکار لندمارک‌های آناتومیکی در تصاویر MRI مغز به دلیل نقش حیاتی این نقاط در هدایت تشخیص‌های نئورو-رادیولوژیکی، کاهش زمان تحلیل دستی متخصصان، افزایش بازتولیدپذیری ارزیابی‌های ساختاری و ضرورت استفاده از سامانه‌های کمکی هوش مصنوعی در مدیریت حجم روبه افزایش داده‌های تصویربرداری به یکی از حوزه‌های مهم پژوهشی تبدیل شده است. لندمارک‌های آناتومیکی به‌عنوان نقاط شاخص و تعریف‌شده در ساختارهای مغزی، نقشی بنیادین در تحلیل هندسی و اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی دارند. این لندمارک‌ها معمولاً به سه گروه عمده تقسیم می‌شوند: لندمارک‌های هندسی یا ساختاری که بر اساس ویژگی‌های شکل و انحنای تعیین می‌شوند؛ لندمارک‌های آناتومیکی حاوی نقاطی با مرزهای واضح در ساختارهای تشریحی (مانند حاشیه شاخ قدامی بطن‌ها) که توسط رادیولوژیست‌ها قابل شناسایی مستقیم هستند و لندمارک‌های تابعی تعریف‌شده بر اساس عملکرد یا شاخص‌گذاری که موقعیت آنها با توجه به خطوط محور، تقارن یا فواصل استاندارد تعیین

^۱ Central Nervus System

می‌شود. در این مطالعه نیز ۲۰ لندمارک کلیدی مرتبط با بطن‌های مغزی بر اساس نظر متخصصان رادیولوژی انتخاب شده‌اند. این لندمارک‌ها مبنای محاسبه شاخص‌های بطنی و ارزیابی تغییرات در چهار فاز اصلی چرخه قمری قرار گرفته‌اند. روش‌های دستی مکان‌یابی لندمارک‌های آناتومیکی علاوه بر زمان‌بر بودن، تحت تاثیر خطای انسانی و تکرارپذیری پایین قرار دارند. بنابراین استفاده از رویکردهای خودکار و نیمه‌خودکار امکان افزایش دقت، سرعت و قابلیت تکرار مطالعات طولی و مقیاس‌پذیر را فراهم می‌کند و انگیزه اصلی این مطالعه برای توسعه یک چهارچوب یادگیری عمیق جهت شناسایی لندمارک‌ها را توجیه می‌کند. روش‌های مختلفی مبتنی بر رویکردهای سنتی پردازش تصاویر و انواع معماری‌های مبتنی بر یادگیری عمیق برای بهبود دقت، کارایی و قابلیت تکرار در شناسایی لندمارک‌های آناتومیکی به کار گرفته شده‌اند. مطالعات پیشین مکان‌یابی لندمارک‌های آناتومیکی به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند: روش‌های دستی و نیمه‌خودکار که علی‌رغم دقت قابل قبول، زمان‌بر و مستعد خطای انسانی هستند، و روش‌های خودکار مبتنی بر پردازش تصویر و یادگیری ماشین که با استفاده از ویژگی‌های تصویری یا شبکه‌های عمیق، دقت و قابلیت تکرار بالاتری ارائه می‌کنند. با این حال، چالش‌هایی مانند تنوع مورفولوژیک، مرزهای کم کنتراست و نیاز به دقت زیرپیکسلی همچنان باقی است. برستان و همکاران (۲۰۲۲) تاثیر زمان جراحی پارگی دیواره آئورت^۱ نوع حاد را با فازهای ماه کامل و ماه نو، بررسی کردند. نتایج نشان داد که در فاصله بین ۴ تا ۶ روز پس از ماه کامل بروز خطر جراحی افزایش می‌یابد [۷]. هان و همکاران (۲۰۱۴) از جنگل رگرسیون برای یادگیری همزمان مجموعه بهینه ویژگی‌ها و بهترین توصیف لندمارک‌ها برای رجیستر تصاویر MRI مغز استفاده کردند [۸]. کوپه و همکاران روشی مبتنی بر بیج را ارائه کردند که نواحی بطنی و هیپوکامپ را در تصاویر MRI مغز بخش‌بندی می‌کرد [۹]. پولات و همکاران یک مطالعه مورفومتریک از بطن‌های مغزی بر روی داوطلبانی سالم از کشور ترکیه انجام دادند. در این تحقیق مقادیر طبیعی بطن‌ها از طریق اندازه‌گیری با شاخص‌های بطنی مغز تعیین و تفاوت‌های مرتبط با جنسیت و سن آشکار گردید [۱۰].

در سال‌های اخیر الگوریتم‌های یادگیری عمیق به ویژه ساختارهای مبتنی بر شبکه‌های رمزگذار- رمزگشا^۲ مانند UNet [۱۱] و انواع پیشرفته‌تر آن [۱۲] توانسته‌اند در بسیاری از وظایف تحلیل تصاویر پزشکی نتایج قابل قبولی را ارائه دهند. اما با این وجود هنوز چالش‌های زیادی از جمله تنوع مورفولوژیکی بالا، مرزهای کم کنتراست و نیاز به وجود دقت زیر پیکسلی در شناسایی لندمارک‌های آناتومیکی بطن‌های مغزی وجود دارد. چالش‌های اصلی را می‌توان به صورت عدم وجود مجموعه داده‌های عمومی شامل لندمارک‌های دقیق بطنی، کارایی پایین روش‌های سنتی در تشخیص نقاط ریز و کم کنتراست، دقت پایین روش‌های یادگیری عمیق بدون پس‌پردازش برای نقاط کوچک، عدم توجه مطالعات قبلی به تغییرات شاخص‌های بطنی در قبل و بعد از درمان (در طی فازهای قمری) و کمبود سیستم‌های ترکیبی خودکار-نیمه‌خودکار برای اصلاح خطاهای مدل خلاصه نمود.

با توجه به ماهیت مسئله مکان‌یابی لندمارک‌های آناتومیکی بطنی، معماری مورد استفاده باید توانایی حفظ هم‌زمان دقت مکانی بالا و استخراج اطلاعات چندمقیاسی را داشته باشد، به گونه‌ای که تغییرات ظریف مورفولوژیکی بطن‌ها در تصاویر MRI به طور پایدار و قابل اعتماد شناسایی شوند. از این رو، در این مطالعه معماری UNet 3+ [۱۳] به عنوان هسته اصلی چارچوب پیشنهادی انتخاب شد. این انتخاب علاوه بر ملاحظات فنی، حاصل همفکری و اجماع میان تیم مهندسی و گروه رادیولوژیست‌های همکار در پروژه بوده است. معماری UNet 3+ با بهره‌گیری از اتصالات پرش تمام‌مقیاسی امکان ادغام اطلاعات محلی و زمینه‌ای را در تمامی سطوح شبکه فراهم می‌کند که این ویژگی برای مکان‌یابی دقیق نقاط آناتومیکی کوچک و کم کنتراست، به ویژه در نواحی بطنی مغز، اهمیت ویژه‌ای دارد. همچنین در مقایسه با برخی معماری‌های مبتنی بر ترنسفورمر، این شبکه پایداری بهتری در شرایط داده‌های محدود از خود نشان می‌دهد که آن را برای مطالعات طولی با حجم نمونه کنترل‌شده مناسب می‌سازد.

¹ Aortic Dissection² Decoder-Encoder

تغییرات فیزیولوژیک بدن انسان تحت تاثیر چرخه‌های طبیعی مانند چرخه قمری، همواره مورد توجه پژوهشگران علوم اعصاب و پزشکی بوده است. در این میان تغییرات حجمی بطن‌های مغزی به عنوان شاخص حساس از نوسانات فشار داخل جمجمه‌ای و تعادل مایع مغزی-نخاعی^۱ (CSF) مطرح می‌باشد. با این حال مطالعات پیشین عمدتاً بر تغییرات پاتولوژیک (مانند هیدروسفالی) متمرکز بوده‌اند و بررسی سیستماتیک نوسانات فیزیولوژیک ماهانه بطن‌ها تحت تاثیر چرخه‌های قمری حوزه‌ای کمتر بررسی شده است.

نوآوری‌های اصلی این تحقیق عبارتند از: استفاده از یک چارچوب ترکیبی نوین مبتنی بر یادگیری عمیق برای شناسایی بیست لندمارک بطنی با به‌کارگیری معماری شبکه +Unet 3 و پیاده‌سازی مکانیزم نظارت عمیق^۲، استفاده از یک تابع زیان ترکیبی فوکال + دایس برای کنترل نمونه‌های سخت، انجام پس‌پردازش با استفاده از عملیات مورفولوژیکی تطبیقی برای حذف نویز و بهبود دقت مکانی، همکاری نزدیک با یک تیم رادیولوژیست به سرپرستی دکتر محمد حسین دقیقی جهت اعتبارسنجی بالینی داده‌ها، تبدیل خودکار لندمارک‌ها به ۸ شاخص کلینیکی تحلیل تغییرات ماهانه بطن‌ها، طراحی مطالعه با رزولوشن بالا (تصویربرداری MRI مغز از ۱۱ داوطلب سالم در ۴ بازه زمانی منطبق بر چرخه‌های قمری) و روش‌شناسی آماری چندسطحی با استفاده از آزمون ANOVA برای بررسی معنادار بودن تغییرات در هر شاخص اندازه‌گیری بطنی در طی ۴ فاز اصلی قمری.

در این مطالعه از یک سری شاخص استاندارد مربوط به اندازه‌گیری تغییرات بطنی استفاده شده است که برای ارزیابی و تحلیل تغییرات در بطن‌ها استفاده می‌شوند. استفاده از این شاخص‌ها به پزشکان کمک می‌کنند تا وضعیت سلامتی بطن‌های مغزی را بررسی و اختلالات مختلف مربوط به این ناحیه را تشخیص دهند. در حالت کلی ۴ بطن در مغز وجود دارد: بطن‌های جانبی چپ و راست و بطن‌های سوم و چهارم. برای اندازه‌گیری این نواحی شاخص‌های متعددی با توجه به شکل، هندسه و بطن مورد نظر تعریف شده است. در این مطالعه از ۸ شاخص استاندارد اندازه‌گیری بطن‌ها با مشورت گروه رادیولوژیست انتخاب و برای اندازه‌گیری تغییرات بطنی استفاده شد. این شاخص‌ها عبارتند از: شاخص ایوانز که نسبت عرض شاخ‌های فرونتال به حداکثر عرض داخلی جمجمه است [۱۴]. شاخص^۳ FOHR نسبت مجموع ناحیه فرونتال و اکسیپیتال بر نصف حداکثر قطر داخلی جمجمه است [۱۵]. شاخص^۴ FHI نسبت عرض داخلی جمجمه در سطح فرونتال بر حداکثر عرض شاخ‌های فرونتال است [۱۶]. شاخص^۵ BCR نسبت فاصله بین شاخ‌های کادیت بطن‌های جانبی به حداکثر عرض داخلی جمجمه در همان سطح است [۱۷]. شاخص بای فرونتال نسبت بیشترین عرض شاخ فرونتال بر حداکثر قطر داخلی جمجمه در همان سطح است [۱۸]. شاخص هکمن مجموع حداکثر عرض شاخ فرونتال به اضافه حداکثر عرض بطن‌های جانبی است [۱۹]. شاخص بای کودت-فرونتال نسبت حداکثر عرض بطن‌های جانبی به حداکثر عرض شاخ‌های فرونتال است [۲۰]. شاخص شیرزمن نسبت حداکثر قطر خارجی جمجمه به حداکثر عرض بطن‌های جانبی در حالت حداکثر گسترش بطن‌ها در یک اسلایس خاص است [۲۱].

این مقاله در ادامه به‌صورت زیر سازماندهی شده است. بخش دوم روش‌شناسی است که در آن مشخصات پایگاه داده، پیش‌پردازش، معماری شبکه، شناسایی و اندازه‌گیری لندمارک‌ها و در نهایت ملاحظات اخلاقی مورد بحث قرار گرفته است. بخش سوم مربوط به ارائه نتایج کمی و کیفی مدل پیشنهادی و بررسی تغییرات شاخص‌ها است. در بخش چهارم تفسیر یافته‌ها، ارزیابی پارامترها و اعتبارسنجی کلینیکی توسط رادیولوژیست‌ها مورد بحث قرار گرفته است. در نهایت در بخش پنجم، نتیجه‌گیری کلی و کارهای آینده ارائه گردیده است.

¹ Cerebrospinal Fluid

² Deep Supervision

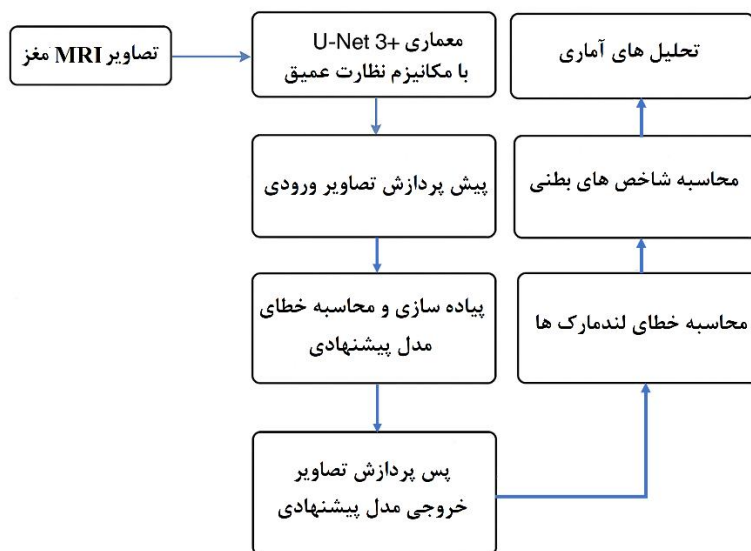
³ Fronto- Occipital Horn Ratio

⁴ Frontal Horn Ratio

⁵ Bicaudate Ratio

۲- روش پیشنهادی

در این مقاله، یک روش شناسایی خودکار لندمارک‌های بطنی در تصاویر MRI مغز پیشنهاد شده است. هدف اصلی این روش، تسهیل در اندازه‌گیری دقیق شاخص‌های بطنی و تحلیل تغییرات آنها در طول چرخه قمری است. به منظور دستیابی به این هدف، الگوریتم پیشنهادی در قالب چند مرحله متوالی طراحی شده است که از مرحله دریافت تصاویر یا داده‌های اولیه آغاز و تا تحلیل آماری نهایی ادامه می‌یابد. ابتدا تصاویر MRI مغز به همراه ماسک لندمارک‌های مربوطه جمع‌آوری شده و تحت پیش‌پردازش‌هایی مانند هموارسازی، هم‌تراز کردن اندازه تصاویر و داده‌افزایی قرار گرفتند. سپس مدل یادگیری عمیق U-Net 3+ با استفاده از مکانیزم نظارت عمیق آموزش داده شد. پس از پیش‌بینی اولیه ماسک خروجی، دقت مدل یادگیری عمیق پیشنهادی از طریق معیارهایی مانند دایس، ژاکارد و دقت ارزیابی گردید. در گام بعد، نتایج حاصل از پیش‌بینی وارد مرحله پس‌پردازش شده و با استفاده از فیلترهای مورفولوژیکی، مختصات دقیق لندمارک‌ها استخراج شدند. در نهایت شاخص‌های اندازه‌گیری بطن‌های مغزی مانند ایوانز، هکمن، شیرزن و ... با استفاده از مختصات لندمارک‌ها محاسبه و تحلیل‌های آماری نهایی شامل آزمون ANOVA، برای بررسی معنادار بودن تغییرات بطن‌ها در طول فازهای قمری انجام شد. فلوجارت مراحل کامل این فرآیند در شکل شماره ۱ نمایش داده شده است.



شکل ۱: فلوجارت کلی فرآیند مدل پیشنهادی.

۲-۱- پروتکل تصویربرداری و پایگاه داده

هر مرحله از تصویربرداری در چرخه یا فازهای قمری شامل یک دوره ۳ روزه است. مجموع ۱۱ نفر شامل ۳ گروه ۳ نفره و یک گروه دو نفره تقسیم شده و در هر روز از مراحل فازهای قمری در مرکز تصویربرداری آذر مهر تبریز تحت اسکن MRI مغزی قرار گرفتند. تمامی این اسکن‌ها از ساعت ۲۰ تا ۲۲ برای از بین بردن اثرات ریتم شبانه‌روزی در تصویربرداری انجام شدند. همه داوطلبین در هر مرحله از فازهای قمری، در همان روز از مراحل ۳ روزه مورد تصویربرداری قرار گرفته و در مجموع ۴ سری تصویر در ۴ فاز اصلی به ازای هر فرد تهیه گردید. تصویربرداری MRI مغز افراد داوطلب بر روی یک دستگاه اسکنر ۸ کاناله با قدرت ۱/۵ تسلا انجام شد. توالی‌های اخذ شده عبارت بودند از: توالی اسپین اکوی T1 در محور آگزیکال^۱، توالی Trim Dark Fluid بر وزن T2 و در محور آگزیکال و توالی توربو اسپین اکوی بر وزن T2 و در محور کرونال. پارامترها شامل:

- TR: 8000–9000 ms
- TE: 90–120 ms

^۱ Axial

• TI: 2200–2500 ms

توالی Trim Dark Fluid بر وزن T_2 و در محور آگزیکال مبنای اندازه‌گیری شاخص‌ها قرار گرفت. همچنین ضخامت اسلایس‌ها ۴ میلی‌متر و رزولوشن به 256×256 تنظیم گردیده و اسکن‌ها در محور آگزیکال به موازات حاشیه پایینی جسم پینه‌ای به‌دست آمد. در حالت کلی در این مطالعه ۴۴ مجموعه تصویر بر وزن‌های ذکر شده از ۱۱ داوطلب در ۴ فاز قمری از هر فرد تهیه گردید. برای هر فرد تعداد ۱۰۰ اسلایس در هر فاز قمری به‌دست آمد که در مجموع کل ۱۱ نفر تعداد ۴۴۰۰ اسلایس تهیه گردید. در ادامه از میان داده‌های فوق تصاویری که حاوی بطن‌های مغز بودند مبنای محاسبه شاخص‌های ذکر شده در این مطالعه برای اندازه‌گیری تغییرات بطن‌ها قرار گرفت. لازم به ذکر است که در این تحقیق از یک تیم رادیولوژیست با سرپرستی دکتر دقتی با حداقل ۱۰ سال تجربه تصویربرداری عصبی استفاده گردید که تمامی تصاویر را به‌صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار دادند.

۲-۲- پیش‌پردازش

برای پیش‌پردازش داده‌ها از عملگر هموارسازی Min-Max جهت مقیاس‌بندی شدت پیکسل‌های ورودی استفاده گردید. همچنین اندازه کل تصاویر به 256×256 تنظیم و عملیات تصحیح حرکت سر نیز بر روی آنها انجام گردید. به‌منظور افزایش اندازه موثر داده‌ها و تقویت تعمیم‌پذیری مدل، مجموعه‌ای از روش‌های داده‌افزایی کنترل‌شده بر روی تصاویر MRI و ماسک‌های لندمارک اعمال شد. عملیات داده‌افزایی بر روی تصویر و ماسک به‌صورت هم‌زمان انجام شد تا موقعیت دقیق لندمارک‌ها حفظ شود. تبدیلات اعمال‌شده شامل موارد زیر بود:

- (۱) چرخش در بازه ۵ تا ۱۰ درجه جهت شبیه‌سازی تغییرات خفیف زاویه تصویربرداری.
- (۲) معکوس‌سازی افقی و عمودی برای افزایش تنوع ساختاری بدون ایجاد تحریف در ساختارهای بطنی.
- (۳) تغییر مقیاس ملایم تا حدود ۵٪ بدون تغییر نسبت ابعاد جهت جلوگیری از تغییرات غیرواقعی در آناتومی.
- (۴) جابجایی افقی و عمودی در حد چند پیکسل برای افزایش توان مدل در تشخیص لندمارک‌ها در موقعیت‌های کمی جابه‌جا شده.

انتخاب این تبدیلات با دقت و با هدف جلوگیری از تخریب ساختارهای آناتومیکی صورت گرفت و هیچ‌یک از تبدیلات منجر به ایجاد تغییر غیرواقعی در لندمارک‌های بطنی نشد. کلیه پیش‌پردازش‌های فوق با استفاده از نرم‌افزار Image J [۲۲] و عملیات تصحیح حرکت سر با نرم‌افزار SPM12 [۲۳] انجام شد.

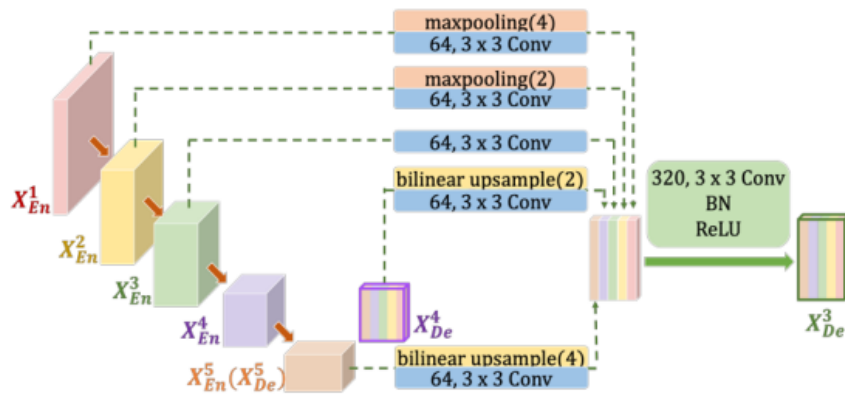
۲-۳- معماری مدل پیشنهادی

در این مقاله از معماری UNet 3+ که پیش‌تر توسط هوانگ و همکاران [۱۳] معرفی شده است با تغییرات خاص برای شناسایی ۲۰ لندمارک بطنی در تصاویر MRI مغز استفاده شده است. برای بهبود روند آموزش و شناسایی دقیق‌تر لندمارک‌ها از مکانیزم نظارت عمیق استفاده شده که باعث می‌شود شبکه در سطوح مختلف خروجی داشته و فرآیند یادگیری در لایه‌های میانی تقویت شود. خروجی‌های چندسطحی حاصل از نظارت عمیق با وزن‌های مساوی ترکیب و برای محاسبه تابع هزینه^۱ استفاده شده‌اند. تابع هزینه ترکیبی مشکل از توابع فوکل + دایس^۲ جهت افزایش دقت در تشخیص نواحی کوچک و پراکنده لندمارک‌ها و همچنین مدیریت داده‌های نامتعادل تعریف شده است. مدل پیشنهادی با استفاده از الگوریتم بهینه‌سازی Adam با نرخ یادگیری اولیه $1e-4$ آموزش داده شد. علاوه بر این مدل در هر اپیاک روی مجموعه اعتبارسنجی ارزیابی و بهترین وزن‌ها بر اساس عملکرد مدل روی آن ذخیره شده است. مدل نهایی پس از آموزش برای پیش‌بینی ماسک لندمارک‌ها به کار گرفته شد. در مرحله بعد از این ماسک‌ها

¹ Loss Function

² Focal- Dice Loss

برای محاسبه موقعیت نقاط کلیدی و محاسبه شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی استفاده گردید. شکل ۲ نمایی از معماری پیشنهادی را نشان می‌دهد.



شکل ۲: معماری مدل U-Net3+ پیشنهادی [۱۳].

۲-۴- پارامترهای مدل پیشنهادی

برای آموزش مدل U-Net3+ مجموعه‌ای از تنظیمات دقیق به کار گرفته شد تا همگرایی بهینه و تعمیم‌پذیری مدل تضمین گردد. از ترکیب توابع هزینه دایس و فوکال لاس به عنوان تابع هزینه نهایی استفاده شد. این ترکیب به صورت زیر تعریف شده است:

$$\text{Dice Loss} = 1 - \frac{2 \times \text{Intersection}}{\text{Union} + \text{Intersection}} \quad (1)$$

$$\text{Focal Loss} = -\alpha \times (-p)^\gamma \times \log(p) \quad (2)$$

$$\text{Combined Loss} = \lambda \times \text{Dice Loss} + (1 - \lambda) \times \text{Focal Loss} \quad (3)$$

که در آن Intersection ناحیه‌ای است که توسط مدل شناسایی شده و نواحی بطنی واقعی است. برای تابع زیان فوکال متغیرهای α و γ پارامترهای کنترل‌کننده و p احتمال شناسایی صحیح نواحی بطنی توسط مدل پیشنهادی هستند. در روابط بالا مقدار متغیر α به مقدار ۰/۲۵ و متغیر γ نیز به مقدار ۲ به صورت پیش فرض تنظیم شد. مقدار λ نیز برای مقابله با مشکل عدم توازن در نواحی بسیار کوچک لندمارک‌ها نسبت به پس‌زمینه به ۰/۵ تنظیم گردید. در این مطالعه از ۵ لایه خروجی با فیلترهایی با اندازه ۶۴ تا ۱۰۲۴ با کرنل 3×3 استفاده شده است. در خروجی مدل پیشنهادی به دلیل چند کلاسه بودن خروجی مدل (هر لندمارک به عنوان یک کلاس مجزا) از تابع فعال ساز 1 Softmax استفاده گردید. این مکانیزم باعث افزایش پایداری آموزش و بهبود در همگرایی مدل و در نتیجه افزایش دقت شناسایی لندمارک‌ها گردید. برای بهینه‌سازی از الگوریتم Adam با مقدار اولیه نرخ یادگیری $1e-4$ استفاده شد. برای جلوگیری از بیش برآزش از مکانیزم توقف زودهنگام^۲ با دوره توقف ۱۰ استفاده شد. همچنین بهترین وزن‌های مدل بر اساس کمترین مقدار پارامتر هزینه ارزیابی توسط تابع فراخوان^۳ نقطه واری مدل^۴ ذخیره شدند. مقدار اندازه بچ^۵ به دلیل تعداد زیاد پارامترهای قابل محاسبه و محدود بودن منابع محاسباتی به ۸ تنظیم و آموزش کلی مدل در ۱۵۰ اپاک^۶ انجام گردید. برای آموزش مدل از یک سیستم با CPU چهار هسته‌ای و ۸GB حافظه رم به همراه ۴GB حافظه GPU از نوع AMD Radeon HD استفاده شد که محاسبات

¹ Activation Function

² Early Stopping

³ Callback

⁴ Model Checkpoint

⁵ Batch

⁶ Epoch

با استفاده از قابلیت‌های پردازش موازی سازگار با OpenCL انجام گرفت و با استفاده از پلتفرم برنامه‌نویسی پایتون نسخه ۳/۱۲ و فریم‌ورک تانسور فالو^۱ پیاده‌سازی شد.

۲-۵- پس پردازش

پس از پیش‌بینی اولیه نواحی لندمارک‌ها توسط مدل پیشنهادی U-net 3+، مجموعه‌ای از مراحل پس‌پردازش برای پالایش ماسک‌های دودویی و استخراج دقیق مختصات لندمارک‌ها اعمال می‌گردد. این مراحل نقش مهمی در حذف تشخیص‌های نادرست، گروه‌بندی نواحی نزدیک به هم و تضمین یکنواختی مکانی لندمارک‌های پیش‌بینی شده ایفا می‌کنند. در طی این مراحل برای نرم کردن لبه‌های نواحی پیش‌بینی شده و همچنین پر کردن حفره‌های کوچک از عملیات‌های مورفولوژیکی مانند بستن^۲، گسترش^۳ و فرسایش^۴ استفاده می‌گردد. این فرآیند سبب ادغام نواحی پراکنده و تبدیل به لکه‌های یکپارچه مربوط به لندمارک‌ها می‌گردد. در ادامه تمامی نواحی متصل در ماسک باینری به‌صورت جداگانه برچسب‌گذاری می‌شوند. نواحی بسیار کوچک (براساس آستانه‌گذاری) به‌عنوان نویز حذف می‌شوند. این فرآیند پس‌پردازی با هدف بهبود دقت و کارایی نهایی، کاهش نویز و تثبیت مختصات خروجی مدل انجام شده و نقش مهمی در افزایش اطمینان‌پذیری سیستم دارد.

۲-۶- ارزیابی مدل پیشنهادی و محاسبه خطا

برای ارزیابی دقت مدل در شناسایی لندمارک‌های بطنی از مجموعه‌ای از معیارهای استاندارد ارزیابی در حوزه یادگیری ماشین و تصویربرداری پزشکی استفاده شد. از آنجا که خروجی مدل به‌صورت ماسک‌های دودویی شامل نقاط لندمارک است، عملکرد مدل در پیش‌بینی این ماسک‌ها با استفاده از شاخص‌های دایس، ژاکارد، دقت، هزینه و متریک‌های ارزیابی^۵ مورد بررسی قرار گرفت. برای ارزیابی بازدهی مدل پیشنهادی برای شناسایی لندمارک‌های هدف، خروجی حاصل با خروجی یک سری از الگوریتم‌های مرجع و معتبر^۶ مقایسه گردید. این مقایسه هم به لحاظ کمی و هم به لحاظ کیفی انجام گرفت که نتایج آن در بخش ۴ ارائه شده است. در این ارزیابی از مدل‌های Attention U-net [۲۴]، Transformer U-Net [۲۵] و شبکه R2 U-Net [۲۶] استفاده گردید. معماری پیشنهادی به‌طور قابل توجهی نتایج بهبود یافته و دقیق‌تری را در مقایسه با شبکه‌های فوق نشان داد. این شبکه به مقادیر ۰/۹۴۷۲ برای شاخص دایس و ۰/۹۱۰۹ برای شاخص ژاکارد دست یافت که نتایج کامل آن در بخش ۳ ارائه شده است.

با توجه به ماهیت حساس شناسایی لندمارک‌های مغزی در تصاویر MRI، پس از پیش‌بینی خودکار توسط مدل U-net 3+ مراحل پس‌پردازش و ارزیابی خروجی برای بهبود نتایج نهایی ضروری است. این بخش شامل روش‌های استخراج مختصات لندمارک‌ها، ارزیابی فاصله اقلیدسی خطا و اصلاح لندمارک‌های اشتباه یا گم‌شده است. خروجی مدل پیشنهادی به‌صورت یک نقشه احتمال دودویی است که در آن هر لندمارک به‌صورت پیکسل سفید روی پس‌زمینه سیاه ظاهر می‌شود. برای هر تصویر خروجی ابتدا با استفاده از الگوریتم برچسب‌گذاری مولفه‌های متصل به هم^۷ (LCC)، تمامی نقاط سفید تشخیص داده شده و سپس شمارش شده و موقعیت هر کدام به‌صورت مختصات (X,Y) استخراج شدند. در ادامه هر مختصات شناسایی شده با لندمارک متناظر در ماسک مرجع مقایسه شد. سپس با استفاده از معیار خطای اقلیدسی، برای هر جفت لندمارک پیش‌بینی شده و واقعی فاصله اقلیدسی آن محاسبه گردید. در ادامه نیز میانگین خطا در هر تصویر برای تمامی لندمارک‌ها محاسبه و ثبت شد. در مواردی که تعداد نقاط پیش‌بینی

¹ TensorFlow Framework

² Closing

³ Dilation

⁴ Erosion

⁵ Validation Metrics

⁶ State of the Art

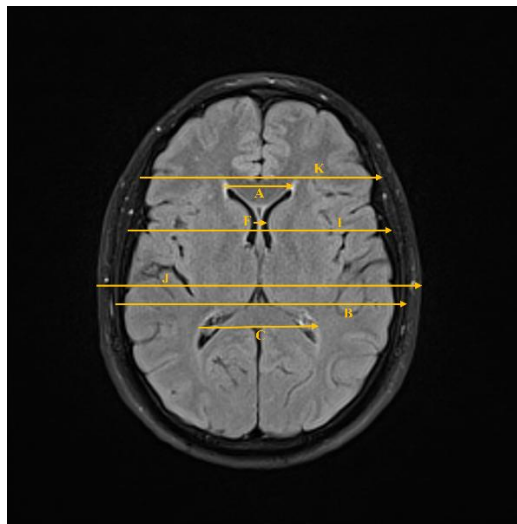
⁷ Largest Connected Component

شده کمتر از ۲۰ لندمارک بود، تصویر برای بازبینی علامت‌گذاری می‌شود. در این حالت نقاط گم شده یا دارای خطای زیاد به صورت دستی در موقعیت صحیح جای‌گذاری یا اصلاح می‌شوند. در ادامه مختصات اصلاح‌شده ثبت و به عنوان نسخه نهایی برای محاسبه شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی استفاده می‌شوند. در نهایت میانگین فاصله اقلیدسی قبل و بعد از اصلاح موقعیت لندمارک‌ها محاسبه گردید که نتایج کامل آن در بخش ۳ آورده شده است.

برای بررسی معنادار بودن تغییرات شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی در طول زمان (بازه‌های چهارگانه فازهای قمری) تحلیل آماری آزمون ANOVA یک‌طرفه، به کار گرفته شد. این آزمون صرفاً برای بررسی روند تغییرات شاخص‌ها در طول زمان و بررسی معنادار بودن این تغییرات استفاده شده‌اند. نتایج کامل این تحلیل‌ها در بخش نتایج ارائه شده‌اند.

۲-۷- محاسبه شاخص‌های بطنی

پس از استخراج مختصات لندمارک‌ها، از این اطلاعات برای محاسبه شاخص‌های کلیدی ارزیابی وضعیت بطنی مغز در طول بازه‌های ۴ گانه فازهای قمری استفاده گردید. این شاخص‌ها شامل اندازه‌گیری فاصله‌ای بین نقاط مشخصی از بطن‌های جانبی، سوم و چهارم مغز بوده و برای ارزیابی تغییرات ماهانه مورد استفاده قرار می‌گیرند. در این مطالعه از هشت شاخص استاندارد اندازه‌گیری بطنی استفاده گردید که این شاخص‌های بطنی عبارتند از (۱) شاخص ایوانز، (۲) شاخص بایفرون‌تال، (۳) شاخص بایکاودیت، (۴) شاخص FHI، (۵) شاخص هکمن، (۶) شاخص بایکاودیت-فرون‌تال، (۷) شاخص FOHR و (۸) شاخص شیرزمن. در ادامه برای محاسبه هر شاخص ابتدا لندمارک‌های مورد نیاز از تصاویر موجود استخراج شد، سپس با استفاده از معیار فاصله اقلیدسی و یک سری روابط ساده، فاصله پیکسلی بین نقاط محاسبه شده و در نهایت این مقادیر با توجه به مقیاس تصویر در صورت نیاز به مقادیر نرمالیزه شده تبدیل شدند. فرمول دقیق این شاخص‌ها به همراه نتایج مقایسه‌ای و تغییرات بطنی در بخش ۳ به‌طور کامل ارائه شده‌اند. شکل ۳ نمایی از نقاط لندمارک نهایی و فواصل اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی جهت شناسایی خودکار را نشان می‌دهد.



شکل ۳: نقاط لندمارک و فواصل اندازه‌گیری شاخص‌های بطنی.

۲-۸- ملاحظات اخلاقی

پژوهش فوق بر روی داوطلبینی از موسسه تصویربرداری آذر مهر تبریز با همکاری دانشگاه سهند انجام شد. این پژوهش در محیطی ایمن و بدون خطر آسیب رساندن به داوطلبین انجام شد. پروتکل مطالعه و ایمنی MRI مغز قبل از ثبت نام به افراد داوطلب توضیح داده شد و همه افراد رضایت آگاهانه کتبی را ارائه کردند.

۳- نتایج

۳-۱- ارزیابی کمی مدل پیشنهادی

به منظور ارزیابی عملکرد مدل پیشنهادی U-Net 3+ در شناسایی لندمارک‌های بطنی در تصاویر MRI از مجموعه‌ای از شاخص‌های ارزیابی استاندارد در حوزه تصاویر پزشکی استفاده شد. این شاخص‌ها شامل ضریب دایس^۱، ضریب ژاکارد^۲، دقت^۳ و مقدار زیان میان لندمارک‌های واقعی و پیش‌بینی شده هستند. برای این ارزیابی ۱۰ درصد کل تصاویر ورودی به عنوان تصاویر ارزیابی استفاده شد. میانگین مقادیر شاخص‌های به‌دست آمده در جدول ۱ نشان داده شده است.

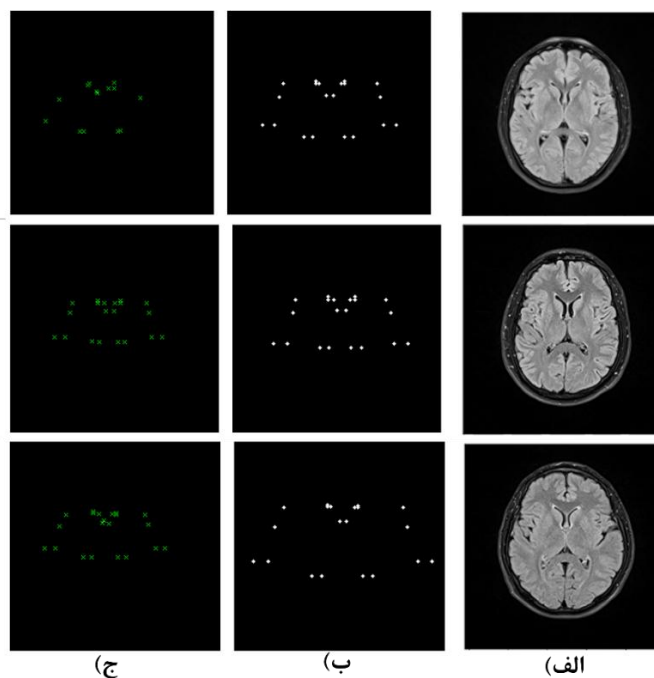
جدول ۱: میانگین مقادیر نتایج آموزش و ارزیابی نهایی در معماری شبکه پیشنهادی.

مدل/شاخص	زیان/آموزش	دقت/آموزش	دایس/آموزش	ژاکارد/آموزش	ارزیابی زیان	ارزیابی دقت	ارزیابی دایس	ارزیابی ژاکارد
مدل پیشنهادی U-Net 3+	۰/۰۹۹	۰/۹۹۹۷	۰/۹۴۷۲	۰/۹۱۰۹	۰/۰۴۹	۰/۹۹۹۷	۰/۹۲۹۶	۰/۸۸۰۸

این نتایج نشان‌دهنده عملکرد مناسب مدل پیشنهادی در شناسایی نقاط مورد نظر بوده و مبنای تحلیل‌های تکمیلی در مراحل بعدی پژوهش قرار گرفته‌اند. مقادیر مربوط به آموزش شبکه عملکرد مدل در حین یادگیری و به‌روزرسانی وزن‌ها را نشان می‌دهد، در حالی که مقادیر ارزیابی نهایی پس از پایان آموزش و بر روی داده‌های اعتبارسنجی/آزمون مستقل محاسبه شده و صرفاً برای سنجش توان تعمیم و مقایسه معماری‌ها به کار رفته‌اند.

۳-۲- ارزیابی کیفی مدل پیشنهادی

در کنار تحلیل‌های کمی ارائه شده در بخش قبل، بررسی کیفی عملکرد مدل پیشنهادی نیز نقش مهمی در ارزیابی جامع سیستم فوق ایفا می‌کند. در این بخش نمونه‌هایی از تصاویر خروجی مدل شامل تصویر ورودی اصلی، ماسک لندمارک واقعی و خروجی پیش‌بینی خود کار مدل توسط مدل پیشنهادی نمایش داده شده‌اند. شکل ۴ چند نمونه از این خروجی‌ها را نشان می‌دهند.



شکل ۴: خروجی مدل پیشنهادی U-Net 3+ برای (الف) تصاویر اصلی، (ب) تصاویر ماسک لندمارک‌ها، (ج) تصاویر پیش‌بینی خروجی.

¹ Dice Coefficient

² Jaccard Index

³ Accuracy

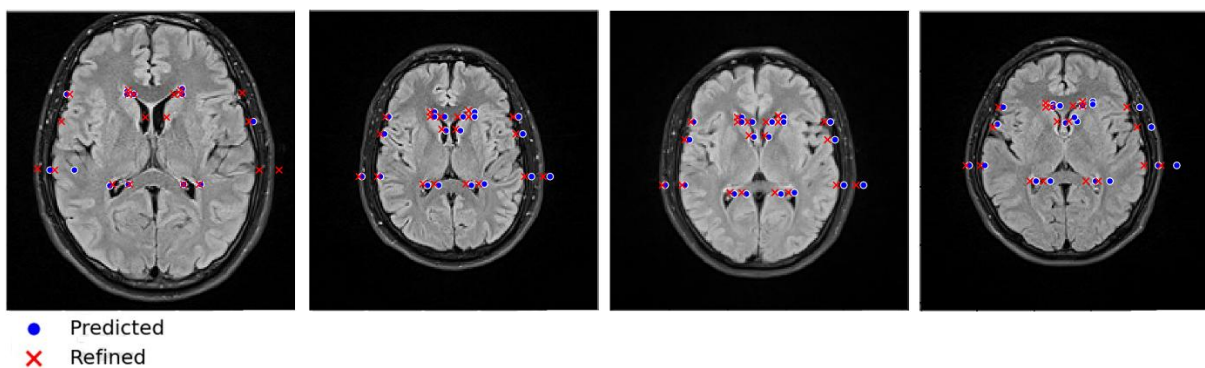
همانطور که از شکل ۴ مشاهده می‌شود، در اغلب موارد پیش‌بینی اولیه دقت بالایی داشته و تنها در برخی از نواحی پیچیده مانند مجاورت سینوس‌های وریدی یا نقاط کم‌کنتراست، نیاز به اصلاح وجود دارد.

۳-۳- ارزیابی خطای شناسایی لندمارک‌ها

در این بخش عملکرد مدل در شناسایی دقیق لندمارک‌های بطنی بررسی شده است و میزان خطای نقاط پیش‌بینی شده نسبت به نقاط واقعی اندازه‌گیری می‌شود. برای ارزیابی دقت شناسایی هر لندمارک، فاصله اقلیدسی بین مختصات پیش‌بینی شده و مختصات واقعی هر نقطه به صورت زیر محاسبه شد:

$$Error = \sqrt{(x_{pred} - x_{true})^2 + (y_{pred} - y_{true})^2} \quad (۴)$$

پس از پیش‌بینی اولیه، تصاویر به صورت کور^۱ در اختیار دو رادیولوژیست مجرب قرار گرفت تا نتایج حاصل را ارزیابی کنند. در این مطالعه داده‌ها به دو بخش آموزشی و آزمایشی تقسیم شدند که در مجموع ۱۰ درصد تصاویر ورودی به عنوان تصاویر آزمایشی انتخاب گردید که در مجموع شامل ۳۱۵ تصویر آموزشی و ۳۵ تصویر آزمایشی بود. میانگین خطای پیش‌بینی مدل در تصاویر آزمایشی، برابر با 0.3 ± 0.12 میلی‌متر به دست آمد. به منظور ارزیابی میزان هم‌خوانی و قابلیت اطمینان نتایج حاصل از مدل پیشنهادی و ارزیابی خطاها توسط رادیولوژیست‌ها بر روی نقاط لندمارک پیش‌بینی شده، از ضریب همبستگی درون کلاسی^۲ (ICC) استفاده شد. مقدار محاسبه شده برای ICC برابر با ۰/۹۱ به دست آمد که نشان‌دهنده توافق بسیار بالا بین خروجی مدل پیشنهادی و اصلاحات بعد از ارزیابی‌های کلینیکی است. این مقدار با استفاده از مدل آماری تاثیرات تصادفی دوطرفه $ICC(2,1)$ محاسبه گردید. جدول ۳ میانگین خطای اقلیدسی پیش از اصلاح و پس از اصلاح موقعیت لندمارک‌ها را نشان می‌دهد. با توجه به جدول ۳ حداکثر خطای مشاهده شده در این مطالعه برابر با ۵/۱ میلی‌متر است که عمدتاً مربوط به لندمارک‌هایی با تقارن کم یا قرارگیری در نواحی کم‌کنتراست، نزدیکی و هم‌پوشانی در تصاویر ورودی، تنوع مورفولوژیکی بالا و عدم وجود نمونه‌های کافی از لندمارک‌های نادر در پایگاه داده، به‌درستی شناسایی نشده‌اند. پس از ارزیابی خطاها توسط تیم رادیولوژیست و اصلاح خروجی مدل پیشنهادی، خطاهای موقعیت به شکل معناداری کاهش یافته و به مقدار ۱/۲ میلی‌متر رسید. جهت درک بهتر نتایج، چند نمونه از تصاویر خروجی مدل که تصاویر اصلی به همراه ماسک پیش‌بینی شده آنها و تصویر اصلاح شده نهایی هستند، در شکل ۵ ارایه شده است.



شکل ۵: تصاویر لندمارک‌های شناسایی شده (نقاط آبی رنگ) به همراه لندمارک‌های اصلاح شده (نقاط قرمز رنگ).

همانطور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، به ترتیب از سمت چپ به راست، نقاط آبی رنگ مشاهده شده در تصاویر نمایانگر لندمارک‌های پیش‌بینی شده و نقاط قرمز (به شکل x) نمایانگر لندمارک‌های اصلاح شده هستند. تفسیر نتایج فوق در بخش ۴ به‌طور کامل ارایه شده است.

¹ Blind

² Inter Class Coefficient

۳-۴- ارزیابی تغییرات بطنی در طول فازهای قمری

۳-۴-۱- روش اندازه‌گیری لندمارک‌ها

در این مطالعه از ۸ شاخص کلینیکی استاندارد اندازه‌گیری بطن‌های مغزی استفاده شد. این شاخص‌ها در چهار بازه زمانی مطابق با تغییرات چرخه قمری اندازه‌گیری و ثبت شد که عبارت بودند از: ماه نو، تربیع اول، ماه کامل و تربیع دوم یا آخر که در بخش مقدمه به‌طور کامل شرح داده شده‌اند. شاخص‌های مورد اندازه‌گیری نیز عبارت بودند از: شاخص‌های ایوانز، FOHR، FHI، BCR، هکمن، بایکودت- فرونتال و شیرزمن. روابط و نحوه محاسبه شاخص‌های فوق در زیر آورده شده است:

$$Evans\ Index = \frac{A}{B} \quad (۵)$$

$$FOHR\ Index = \frac{A+C}{2B} \quad (۶)$$

$$FHI\ Index = \frac{K}{A} \quad (۷)$$

$$BCR\ Index = \frac{F}{I} \quad (۸)$$

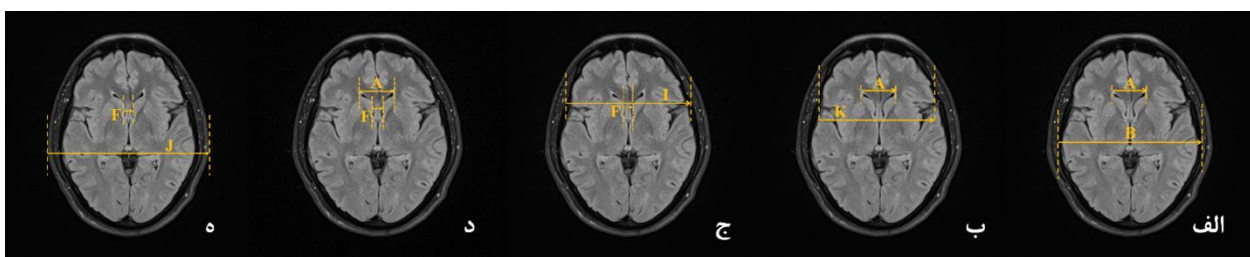
$$Huckman\ Index = A + F \quad (۹)$$

$$Bifrontal\ Index = \frac{A}{I} \quad (۱۰)$$

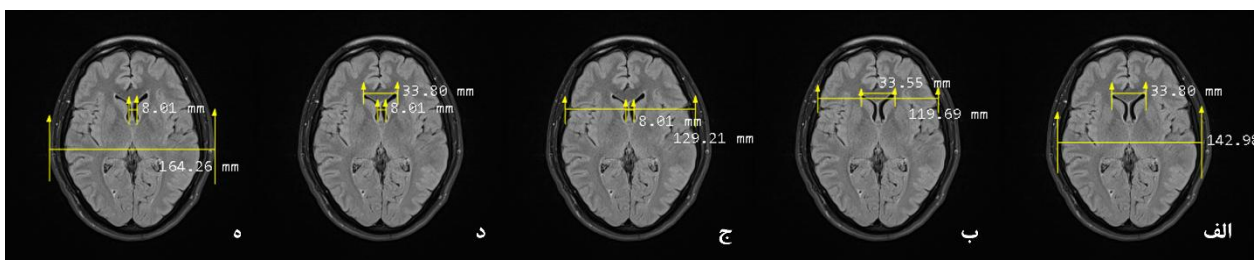
$$Bicudate - Frontal\ Index = \frac{F}{A} \quad (۱۱)$$

$$Schiersman\ Index = \frac{J}{F} \quad (۱۲)$$

جهت درک بهتر شاخص‌ها و موقعیت مکانی متغیرهای درج شده در روابط مربوط به شاخص‌ها و همچنین نحوه اندازه‌گیری آنها، شکل‌های ۶ و ۷ آورده شده است. تعریف شاخص‌های فوق نیز در بخش مقدمه شرح داده شده است.



شکل ۶: خط فاصل بین لندمارک‌ها و نحوه محاسبه برخی از شاخص‌های ۸ گانه. (الف) شاخص ایوانز، (ب) شاخص FHI، (ج) شاخص BCR، (د) شاخص بایکودت-فرونتال، (ه) شاخص شیرزمن.



شکل ۷: اندازه‌گیری فواصل بین لندمارک‌ها برای محاسبه شاخص‌ها. (الف) تا (ه) به ترتیب شاخص‌های ایوانز، FHI، BCR، بایکودت-فرونتال و شیرزمن

اندازه‌گیری این شاخص‌ها بر اساس مختصات نهایی لندمارک‌ها و با استفاده از روابط هندسی و فاصله اقلیدسی بین نقاط مربوطه انجام گردید. داده‌ها در طول چرخه قمری برای ۱۱ بیمار و برای هر بیمار چهار بار اندازه‌گیری و مقادیر شاخص‌ها برای هر بیمار و چهار هفته محاسبه گردید. داده‌های اندازه‌گیری شده ۱۱ بیمار به صورت میانگین به علاوه انحراف از معیار برای هر شاخص و در طول چهار فاز قمری اصلی تحلیل شدند که نتایج آن در جدول ۲ نمایش داده شده است.

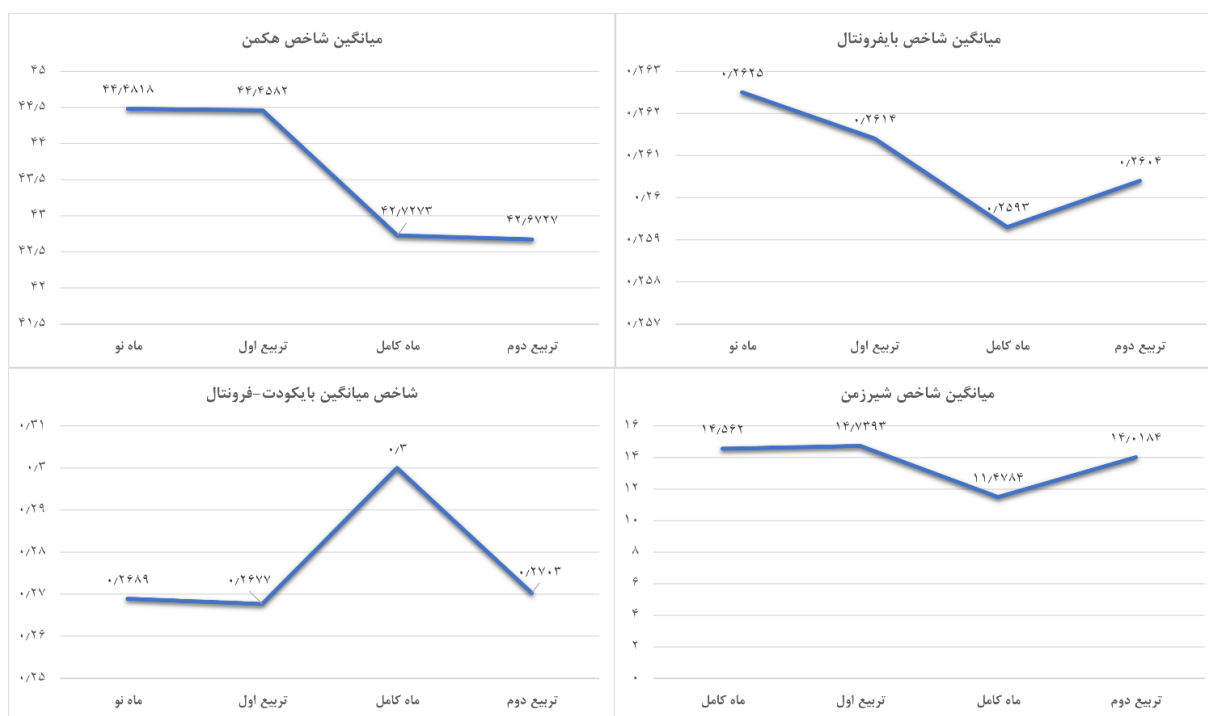
جدول ۲: میانگین کل شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی در طول چهار فاز قمری برای کل داوطلبین.

فاز/شاخص	ایوانز	FOHR	FHI	BCR	هکمن	بایفروتال	بایکودت فرونتال	شیرزمن
ماه نو	۰/۲۴۳۱	۰/۳۵۱۶	۳/۵۶۶۷	۰/۰۷۱۵	۴۴/۴۸۱۸	۰/۲۶۲۵	۰/۲۶۸۹	۱۴/۵۶۲۰
تربیع اول	۰/۲۴۵۰	۰/۳۵۰۴	۳/۵۷۱۳	۰/۰۷۲۰	۴۴/۴۵۸۲	۰/۲۶۱۴	۰/۲۶۷۷	۱۴/۳۹۳۳
ماه کامل	۰/۲۳۸۶	۰/۳۳۸۱	۳/۶۲۳۲	۰/۰۷۷۴	۴۲/۷۲۷۳	۰/۲۵۹۳	۰/۳	۱۱/۴۷۸۴
تربیع دوم	۰/۲۴۰۸	۰/۳۴۷۳	۳/۵۹۰۵	۰/۰۷۱۶	۴۲/۶۷۲۷	۰/۲۶۰۴	۰/۲۷۰۳	۱۴/۰۱۸۴

همانگونه که از جدول ۲ مشخص است، تحلیل روند هر شاخص نشان می‌دهد که در بیشتر موارد، افزایش پیوسته‌ای از ماه نو تا تربیع دوم دیده می‌شود. به‌طور ویژه در مورد شاخص‌های ایوانز و شیرزمن، بیشترین رشد نسبی از هفته دوم تا چهارم دیده می‌شود که نمایانگر حساسیت آن به تغییرات ساختاری بطن جانبی و شاخ‌های جلویی است. در مورد شاخص‌های FOHR، هکمن و بایفروتال مشاهده می‌شود که تغییرات کاملاً به صورت نزولی بوده و در طی فازهای ۴ گانه مقادیر میانگین کاهش یافته است که در مورد شاخص بایفروتال مقداری افزایش در هفته چهارم دیده می‌شود که وجود تغییرات در بطن‌های سوم و چهارم را نشان می‌دهند. در مورد شاخص‌های FHI، BCR و بایکودت-فروتال، افزایش در هفته دوم شروع شده و در هفته سوم برابر با فاز ماه نو به حداکثر مقدار خود رسیده‌اند. سپس مقادیر کاهش یافته و در هفته چهارم به مقدار فاز ماه نو نزدیک شده‌اند. در شکل‌های ۸ و ۹ نمودارهای میانگین محاسبه‌شده برای کلیه شاخص‌های ۸ گانه برای تمام داوطلبین رسم شده است که به صورت کمی در جدول ۲ نیز آورده شده است. تحلیل و تفسیر کامل نتایج فوق در بخش ۴ به‌طور کامل ارائه شده است.



شکل ۸: نمودار مقادیر میانگین ۴ شاخص ایوانز، FOHR، FHI و BCR برای تمام داوطلبین.



شکل ۹: نمودار مقادیر میانگین ۴ شاخص هکمن، بایفرونتال، بایکودت-فرونتال و شیرزمن برای تمام داوطلبین.

۳-۲-۴- تحلیل آماری نتایج حاصله

در این بخش جهت نشان دادن معنادار بودن تغییرات شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی، از یک تحلیل آماری استفاده شده است. این تحلیل آماری به صورت جداگانه برای هر شاخص محاسبه شد. این تحلیل آماری آزمون ANOVA جهت ردیابی تغییرات ماهانه و بررسی معنادار بودن تغییرات شاخص‌ها با معیار مقدار P کمتر از ۵ صدم ($P < 0.05$) در یک چرخه قمری است. جدول ۳ نتایج حاصل از آزمون ANOVA را نشان می‌دهد.

جدول ۳: نتایج ارزیابی تحلیل آماری ANOVA شاخص‌های اندازه‌گیری بطنی.

شاخص	ایوانز	FOHR	FHI	BCR	هکمن	بایفرونتال	بایکودت فرونتال	شیرزمن
تحلیل آماری ANOVA (P-value)	۰/۰۰۰۰۵۱	۰/۰۰۰۱۱۱	۰/۰۴۸	۰/۰۰۰۰۰۳	۰/۰۰۶۱	۰/۰۰۰۰۱۲	۰/۰۰۱۰۶	۰/۰۰۰۱

همانطور که از جدول ۳ قابل مشاهده است، در تمام شاخص‌ها مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به دست آمده است که نشان می‌دهد تغییرات مشاهده شده بین چهار فاز قمری از نظر آماری معنادار هستند. این یافته‌ها از فرض اولیه تحقیق مبنی بر وجود تغییرات بطنی در طول چرخه قمری حمایت می‌کند. آزمون ANOVA نشان می‌دهد که در تمام شاخص‌ها، تغییرات مشاهده شده در طول چرخه قمری دارای تفاوت معنادار آماری هستند. نتایج کلی حاصل از این تحلیل آماری بین شاخص‌های ۸ گانه اندازه‌گیری بطنی در طول چهار فاز اصلی قمری، نشان‌دهنده وجود نوسانات قابل توجه در برخی از شاخص‌ها و ثبات نسبی در بعضی از هفته‌ها در برخی شاخص‌ها بود.

۳-۵- مقایسه مدل با روش‌های مرجع

به منظور ارزیابی نسبی عملکرد مدل پیشنهادی U-net 3+، این مدل را با سه معماری پیشرفته و رایج در حوزه شناسایی ساختارهای عصبی در تصاویر MRI مورد مقایسه قرار داده‌ایم. مدل‌های مقایسه‌شده عبارتند از: Attention U-net، Transformer U-Net، و مدل Recurrent Residual U-Net. تمامی مدل‌های فوق تحت شرایط یکسان آموزشی شامل داده‌های ورودی، تنظیمات هایپرپارامترها و تقسیم‌بندی داده‌های آموزش / آزمون، مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند. نتایج مقایسه شاخص‌های استاندارد ارزیابی تصاویر در جدول ۴ ارائه شده است.

جدول ۴: نتایج مقایسه شاخص‌های استاندارد ارزیابی تصاویر مدل پیشنهادی با مدل‌های مرجع.

مدل/شاخص	تابع زیان	دقت	دایس	ژاکارد
Attention U-Net	۰/۰۱۰۶	۰/۹۹۳۰	۰/۹۲۶۰	۰/۸۲۸۱
R2 U-Net	۰/۰۳۲	۰/۹۹۸۹	۰/۸۸۴۳	۰/۷۰۱۲
Transformer U-Net	۰/۰۱۹	۰/۹۷۷۰	۰/۸۹۴۱	۰/۸۲۴۰
U-Net	۰/۰۲۹۵	۰/۹۹۱۷	۰/۸۹۶۰	۰/۸۳۲۸
U-Net 3+	۰/۰۹۹	۰/۹۹۹۷	۰/۹۴۷۲	۰/۹۱۰۹

همانگونه که از جدول ۴ قابل مشاهده است، مدل پیشنهادی توانسته است در اکثر معیارها عملکرد بهتری نسبت به سایر مدل‌ها داشته باشد. در شاخص‌های دایس و ژاکارد که معیارهای اصلی ارزیابی خروجی مدل‌ها در تشخیص نواحی لندمارک هستند، مدل پیشنهادی بالاترین مقادیر و در نتیجه بهترین عملکرد را در بین سایر مدل‌ها دارد. از دلایل این برتری می‌توان به بهره‌گیری از تابع زیان فوکال دایس لاس با قابلیت استخراج ویژگی‌های باکیفیت بالا اشاره کرد. همچنین استفاده از مکانیزم نظارت عمیق و طراحی بهینه مسیرهای اتصال چندگانه در معماری U-net 3+ از دیگر دلایل برتری مدل پیشنهادی است. پس از آن، مدل Attention U-net و سپس مدل Transformer U-Net در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. در ارزیابی شاخص هزینه که بیانگر میزان خطای مدل در آموزش است، مدل Attention U-net کمترین مقدار هزینه را ثبت کرد و در این شاخص بهترین عملکرد را داشت. در ادامه مدل ترنسفورمر و سپس مدل Recurrent Residual U-Net در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند. در رتبه بعد مدل پیشنهادی U-net 3+ قرار گرفت اما همچنان عملکرد قابل قبولی داشت. تحلیل کیفی خروجی‌ها و نرخ شناسایی لندمارک‌ها نیز نشان می‌دهد که مدل پیشنهادی قابلیت بالایی در تشخیص خودکار نقاط کلیدی دارد، اگرچه هنوز هم در برخی از نواحی خاص همچنان نیاز به نظارت انسانی وجود دارد.

۴- بحث‌ها

نتایج به‌دست آمده از مدل پیشنهادی U-net 3+ با استفاده از مکانیزم نظارت عمیق و روش‌های منظم‌سازی^۱ و بهینه‌سازی^۲، نشان داد که این ترکیب می‌تواند با دقت بالا به شناسایی خودکار لندمارک‌های بطنی در تصاویر MRI پردازد. میانگین شاخص دایس برابر با ۰/۹۴۷۲ و ژاکارد ۰/۹۱۰۹ (با تابع هزینه ترکیبی فوکال + دایس) نشان‌دهنده عملکرد موفق و دقیق مدل در تفکیک نقاط مورد نظر پس‌زمینه است. کاهش مقدار کلی تلفات مدل به حدود ۰/۰۳ نیز نشان‌دهنده همگرایی مناسب مدل طی مراحل آموزشی بوده است. تحلیل فاصله اقلیدسی نشان داد که مدل پیشنهادی قادر به شناسایی اکثر لندمارک‌ها با میانگین خطای مکانی $0.36 \pm 1/2$ است که بیانگر اثر قابل توجه پارامترهای طراحی شبکه، ارزیابی خطا توسط رادیولوژیست‌ها و اصلاح آن است. نقاطی مانند تقاطع بطن سوم

¹ Regularization

² Optimization

و قدامی‌ترین نقطه بطن جانبی دارای خطای بسیار کم و دقت بالا بودند. در نواحی نزدیک به سینوس‌های وریدی به دلیل شباهت ساختاری با سایر نواحی مغزی، دقت پایین‌تر بود.

مطالعه بر روی هشت شاخص اندازه‌گیری تغییرات بطنی در بازه‌های چهارگانه یک چرخه قمری نشان داد که در میان اکثر شاخص‌ها تغییرات از فاز دوم که برابر است با تربیع اول شروع شده و در فاز سوم یا همان ماه کامل به حداکثر مقدار خود می‌رسد. همچنین این تغییرات در فاز آخر که برابر با تربیع دوم است، مقداری آرام‌تر شده و شروع به کاهش می‌یابد و در اکثر شاخص‌ها به مقادیر فاز ماه نو نزدیک می‌شود. همانگونه که از شکل‌های ۷ و ۸ هم قابل مشاهده است، تغییرات بطنی در میان تمام شاخص‌ها و در طول فازهای قمری مختلف قابل مشاهده است. تغییرات بطن‌ها در فاز ماه نو به آرامی شروع شده و در اکثر شاخص‌ها فاصله بین فازهای ماه نو و تربیع اول دارای تغییرات نرمی هستند. به جز در مورد شاخص BCR یا نسبت حداقل تغییرات بطن‌های چپ و راست به حداکثر عرض داخلی مجمله در همان ناحیه که در این فاز تغییرات نسبتاً تندی دارد. این تغییرات نشان می‌دهد که در فاصله بین فازهای ماه نو و تربیع اول، فاصله بین بطن‌های جانبی بزرگتر شده و یا در حقیقت حجم بطن‌ها در این فاز بزرگتر می‌گردند. در فاصله مابین فازهای تربیع اول تا ماه کامل تغییرات به حداکثر مقدار خود می‌رسند به‌ویژه در مورد شاخص‌های BCR، FHI و بایکودت-فرونتال. با توجه به تعریف این شاخص‌ها که هر سه شاخص فوق تغییرات بطن‌های جانبی در قسمت‌های شاخ فرونتال نسبت به حداکثر قطر داخلی مجمله را در همان سطح اندازه می‌گیرد، این نکته دریافت می‌شود که حجم بطن‌ها در فاصله مابین ماه نو تا ماه کامل افزایش می‌یابد که در فاز ماه کامل به حداکثر مقدار خود رسیده و در حقیقت بیشترین تغییرات را در بطن‌های جانبی داریم. در مورد شاخص‌های ایوانز، بایفرونتال و شیرزمن نیز این چرخه اتفاق می‌افتد و ما باز هم بیشترین تغییرات را در فاصله مابین فازهای تربیع اول و ماه کامل را داریم با این تفاوت که در مورد این شاخص‌ها تغییرات به حداقل مقدار خود می‌رسند. این شاخص‌ها تغییرات نواحی فرونتال بطن‌ها نسبت به حداکثر عرض داخلی مجمله در سطح بطن‌های سوم و چهارم را محاسبه می‌کنند. این مورد نشان می‌دهد که با افزایش نسبی در حجم بطن‌های سوم و چهارم و همچنین افزایش عرض داخلی مجمله در این نواحی ما بیشترین تغییر منفی را در مورد این شاخص‌ها داریم. در مورد شاخص‌های FOHR و هکمن نیز این تغییرات در فاز تربیع دوم نیز ادامه یافته و در این فاز به حداقل مقدار خود می‌رسند. شاخص FOHR با توجه به تعریف آن، تغییرات بطن‌های جانبی به همراه تغییرات بطن چهارم نسبت به حداکثر مقدار عرض داخلی مجمله را نشان می‌دهد که در فاز آخر به بیشترین مقدار تغییرات خود می‌رسد. با توجه به رابطه عکس این دو ناحیه در فرمول شاخص فوق، این مورد نشان دهنده افزایش مقدار بطن چهارم در فواصل بین فازهای ماه کامل تا تربیع دوم است. تحلیل آماری صورت گرفته نیز موارد فوق را تایید می‌کنند به‌ویژه در مورد تحلیل ANOVA که نشان داد تغییرات معناداری مابین فازهای چهارگانه در تمامی هشت شاخص اندازه‌گیری بطنی در طول چرخه قمری وجود دارد ($P < 0.05$). تفسیر این نتایج ممکن است نشان‌دهنده نقش چرخه‌های قمری در تغییر اندازه بطن‌های مغزی باشد، هر چند به نظر می‌رسد مطالعات بالینی بیشتری برای اثبات این فرض نیاز است.

۴-۱- اعتبارسنجی نتایج

با توجه به ماهیت داده‌های MRI این مطالعه و کاربرد بالینی نتایج، نقش رادیولوژیست‌ها به عنوان ناظر نهایی و تضمین دقت مدل بسیار حیاتی است. در این تحقیق تمامی مراحل پیش‌پردازشی، برجسب‌گذاری لندمارک‌ها و ارزیابی خروجی پیش‌بینی شده مدل با نظارت متخصصین تیم رادیولوژیست‌ها به سرپرستی دکتر محمد حسین دقیقی انجام گرفت تا در صورت وجود هرگونه خطا (به‌ویژه در شناسایی لندمارک‌ها) امکان اصلاح فراهم شود. وظایف کلیدی رادیولوژیست‌ها شامل موارد زیر بود:

(۱) گردآوری مجموعه داده:

رادیولوژیست‌ها در انتخاب و برجسب‌گذاری تصاویر پزشکی مورد استفاده در این مطالعه کمک کرده و اطمینان حاصل کردند که مجموعه داده‌ها نمایانگر سناریوهای بالینی دنیای واقعی است.

(۲) راهنمایی در پیش‌پردازش و پس‌پردازش:

این تیم راهنمایی‌های تخصصی در مورد مراحل پیش‌پردازش، مانند کاهش نویز و نرمال‌سازی شدت ارائه دادند تا اطمینان حاصل شود که داده‌های ورودی با استانداردهای بالینی مطابقت دارند.

(۳) ارزیابی شناسایی لندمارک‌ها

رادیولوژیست‌ها با بررسی بصری نتایج و مقایسه آنها با برجسب‌گذاری واقعی، خروجی‌های شناسایی لندمارک را به صورت کیفی ارزیابی کردند.

۵- نتیجه‌گیری

در این مطالعه یک چهارچوب دقیق و خودکار برای شناسایی و اصلاح لندمارک‌های بطنی در تصاویر MRI مغز انسان طراحی و پیاده‌سازی شد. مدل پیشنهادی بر پایه معماری شبکه $Unet 3+$ و با استفاده از مکانیزم نظارت عمیق توسعه یافت. با ترکیب توابع زیان مختلف نظیر دایس و فوکال لاس این مدل آموزش داده شد. نتایج ارزیابی کمی نشان داد که ترکیب توابع زیان دایس و فوکال بهترین عملکرد را از نظر شاخص‌های دایس و ژاکارد ارائه می‌دهند. در ادامه تغییرات ۸ شاخص اندازه‌گیری بطنی در چهار فاز چرخه قمری (ماه نو، تربیع اول، ماه کامل و تربیع آخر) تحلیل شد. نتایج آماری اولیه شامل آزمون آماری ANOVA، نشان‌دهنده وجود تغییرات بطنی در طول زمان بودند که می‌تواند گمانه‌هایی را در مورد تاثیر احتمالی چرخه قمری بر سیستم بطنی مغز را تقویت کند. همچنین نتایج حاصل می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای توسعه سامانه‌های کمک تشخیصی در کلینیک‌های تصویربرداری عصبی مورد استفاده قرار گیرد. با وجود مشاهده تغییرات در شاخص‌های بطنی در طول چرخه قمری، هنوز نمی‌توان به‌طور قطعی در مورد تاثیرات فیزیولوژیک آن نظر داد و نیاز به تحلیل‌های بالینی در شرایط متنوع احساس می‌شود. توسعه روش‌های کاملاً خودکار برای تشخیص خطاهای مدل و اصلاح آنها بدون دخالت انسان به‌ویژه روش‌هایی بر پایه یادگیری تقویتی و توسعه پایگاه داده از گام‌های مهم کارهای آینده ما می‌باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از مرکز تصویربرداری آذر مهر و دکتر محمد حسین دقیقی، دکتر ایوب مالک و تیم رادیولوژیست آنها برای تصویربرداری، همکاری و دسترسی به مجموعه داده‌های MRI و داوطلبین مورد استفاده در این مقاله کمال تشکر را دارد. همچنین نویسندگان از شرکت کنندگانی که رضایت دادند تا داده‌های MRI مغز آنها در این تحقیق استفاده شود، قدردانی می‌کنند.

مراجع

- [1] H.Y. Moon, H. Van Praag, "On the run for hippocampal plasticity," Cold Spring Harbor Perspect Med., pp. 8-a029736, 2018, Doi: 10.1101/cshperspect. a029736.
- [2] K. Batista-Garcia-Ramo, C. Fernandez-Verdecia, "What we know about the brain structure-function relationship," Behav. Sci (Basel), pp. 8-39, 2018, Doi:10.3390/bs8040039.
- [3] A. Malek, M.H. Daghighi, M. Pourisa, T. Pourmohammadi, S. Dastgiri, N. Nezami, M. Mirza-Aghazadeh-Attari, A. Arasteh, A. Zarrintan, "Changes in brain mri under different lunar cycles: a cross-sectional study," Biol. Rhythm. Res., 2021, Doi: 10.1080/09291016.2020.1871546.
- [4] A. Malek, S. Dastgiri, "A study of human biological rhythms based on moon phases and their effects on suicides, car accidents, and psychic crises," Iran J. Psychiatry. Clin. Psychol., pp. 2:32-38, 1996.

- [5] T.A. Wehr, "Bipolar Moon cycles associated with lunar entertainment of a circadian rhythm," *Transl. psychiatry.*, pp. 8-151, 2018, Doi: 10.1038/s41398-018-0203.
- [6] U. Chakraborty, T. Ghosh, "A study on the physical fitness index, hart rate and blood pressure in different phases of lunar month on male human subjects," *Int. J. Biometeorol.*, pp. 57(5):769-74, 2013, Doi: 10.1007/s00484-012-0605-7.
- [7] H. Bjursten, D. Qudin et al., "Once after a full moon: acute type A aortic dissection and lunar phases," *Interactive cardiovascular and thoracic surgery.*, pp. 34(1):105-110, 2022, Doi: 10.1093/icvts/ivab220.
- [8] D. Han, Y. Gao et al., "Robust anatomical landmark detection for mri brain image registration," *Med. Image. Comput.*, pp. 17(10):186-193, 2014, Doi: 10.1007/978-3-319-10404-1-24.
- [9] P. Coupe, V. Manjon et al., "Patch-based segmentation using expert priors: Application to hippocampus and ventricle segmentation," *Neuroimage.*, pp. 54(2):940-954, 2011.
- [10] S. Polat, F.Y. Oksuzler et al., "Morphometric MRI study of the brain ventricles in healthy Turkish subjects," *Int. J. Morphol.*, pp. 37(2):554-560, 2019.
- [11] O. Ronneberger, "Unet: convolutional networks for biomedical image segmentation," In. *conf. medical image computing and computer assisted intervention.*, pp. 234-41, 2015.
- [12] A. Alipour Sifar, M. Shamsi, M.H. Sedaaghi, "A Modified U-Net 3+ based framework for automated segmentation of ventricle regions in brain MRI images," *Signal, image and video processing.*, pp. 19-524, 2025, <https://doi.org/10.1007/s11760-025-04130-7>.
- [13] H. Huang, L. Lin et al., "Unet3+: A full scale connected unet for medical image segmentation," *ICASSP.*, 2020, <https://doi.org/10.1109/ICASSP40776.2020.9053405>.
- [14] W.A.J. Evans, "An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy," *Arch. Neural Psychiatry.*, pp. 47:931-937, 1942, Doi: 10.1001/archneuralpsyc.1942.02290060069004.
- [15] B. O'Hayon, J.M. Drake, M.U. Ossip, S. Teli, M. Clerke, "Frontal and Occipital horn ratio: A linear estimate of ventricular size for multiple imaging modalities in pediatric hydrocephalus," *Pediatr. Neurosurg.*, pp. 29:45-249, 1998.
- [16] F.J.Y. Hahn, K. Rim, "Frontal ventricular dimensions on normal computed tomography," *Am. J. Roentgenol.*, pp. 126:593-596, 1976.
- [17] A.N. Barr, J. Heinz, G.D. Dobben, "Bicaudate index in computerized tomography of Huntington disease and cerebral atrophy," *Neurology.*, pp. 28(11):1196-1200, 1979, Doi: 10.53347/rID-26126.
- [18] L.J. Pelicci, A.D. Bedrick, R.P. Cruse, R.C. Vannucci, "Frontal ventricular dimensions of the brain in infants and children," *Arch. Neural.*, pp. 36,1979.
- [19] M.S. Huckman, J. Fox, J. Topel, "The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography," *Radiology.*, pp. 116:85-92, 1975.
- [20] C.G. Goetz, "Textbook of clinical Neurology," Third Edition, Elsevier, 2007, Doi: 10.1016/B978-1-4160-3618-0.x1000-4.
- [21] O. Schiersman, "Einführung in die encephalographic," Stuttgart, Thieme., 1952.
- [22] C.A. Schneider, W.S. Rosband, K.W. Eliceiri, "NIH image to image: 25 year of image analysis," *Nat Methods.*, pp. 9:671-675, 2012, Doi: 10.1038/nmeth.2089.
- [23] W.D. Penny, K.Y. Friston, J.T. Shburner, S.J. Kiebel, T.E. Nichols, "SPM- Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images," Academic press, Cambridge, 2007, Doi: 10.1016/B978-0-12-372560-8.x5000-1.
- [24] O. Oktay, J.O. Schlemper, L.L. Folgoc, M. Lee et al., "Attention U-Net: Learning where to look for the pancreas," 2018, <https://doi.org/10.48550/arXiv.1804.03999>.
- [25] J. Chen J Y. Lu et al., "Transformers make strong Encoders for medical image segmentation," 2021, <https://doi.org/10.1186/S40537-016-0043-6>.
- [26] M.D. Alom, M. Hasan, C. Yakopcic, T.M. Taha, V.K. Asari, "Recurrent Residual convolutional neural network based on U-Net (R2U-Net) for medical image segmentation," *med. imaging (Bellingham).*, pp. 6: 1802-06955, 2018, <https://doi.org/10.48550/arXiv.1802.06955>.