



D A R I U S   D I R V A N A U S K A S

---

**ALGORITMAS  
GYVŲ LĄSTELIŲ  
KLASIFIKAVIMUI IR  
STEBĖSENAI GILIŲJŲ  
NEURONINIŲ TINKLŲ  
PAGRINDU**

---

D A K T A R O   D I S E R T A C I J O S  
S A N T R A U K A

T E C H N O L O G I J O S  
M O K S L A I ,   I N F O R M A T I K O S  
I N Ž I N E R I J A   ( T   0 0 7 )

K a u n a s  
2 0 2 1

KAUNO TECHNOLOGIJOS UNIVERSITETAS  
VILNIAUS GEDIMINO TECHNIKOS UNIVERSITETAS

DARIUS DIRVANAUSKAS

**ALGORITMAS GYVŲ LĄSTELIŲ KLASIFIKAVIMUI IR  
STEBĖSENAI GILIŲJŲ NEURONINIŲ TINKLŲ PAGRINDU**

Daktaro disertacijos santrauka  
Technologijos mokslai, informatikos inžinerija (T 007)

2021, Kaunas

Disertacija rengta 2016-2020 metais Kauno technologijos universiteto Informatikos fakultete Multimedijos inžinerijos katedroje.

**Mokslinis vadovas:**

Prof. dr. Rytis MASKELIŪNAS (Kauno technologijos universitetas, Technologijos mokslai, Informatikos inžinerija – T 007).

**Redagavo:** Danutė Balčiūnienė (lietuvių kalbos mokytoja ekspertė, Kauno Pilėnų progimnazija)

**Informatikos inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo taryba:**

Pirmininkas: prof. dr. Rimvydas SIMUTIS (Kauno technologijos universitetas, informatikos inžinerija – T 007),

Nariai: prof. habil. dr. Romualdas BAUŠYS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, informatikos inžinerija – T 007),

prof. dr. Giacomo CAPIZZI (University of Catania, Italija, informatika – N 009),

prof. dr. Arnas KAČENIAUSKAS (Vilniaus Gedimino technikos universitetas, informatikos inžinerija – T 007),

prof. dr. Olga KURASOVA (Vilniaus universitetas, informatikos inžinerija – T 007).

Disertacija bus ginama viešame informatikos inžinerijos mokslo krypties disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2021 m. birželio 23 d. 10 val. Kauno technologijos universiteto disertacijų gynimo salėje.

Adresas: K. Donelaičio g. 73-403, 44249 Kaunas, Lietuva

Tel. (370) 37 300 042; faks. (370) 37 324 144; el. paštas [doktorantura@ktu.lt](mailto:doktorantura@ktu.lt)

Disertacijos santrauka išsiųsta 2021 m. gegužės 23 d.

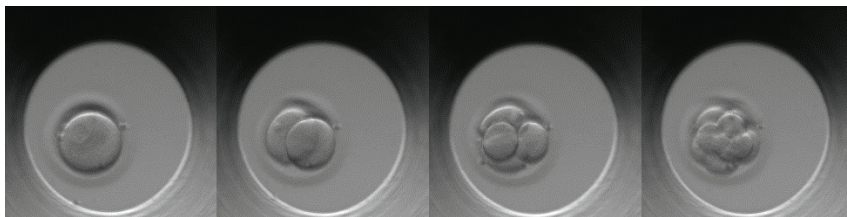
Su disertacija galima susipažinti interneto svetainėje <http://ktu.edu> ir Kauno technologijos universiteto bibliotekoje (K. Donelaičio g. 20, 44239 Kaunas).

# 1 ĮVADAS

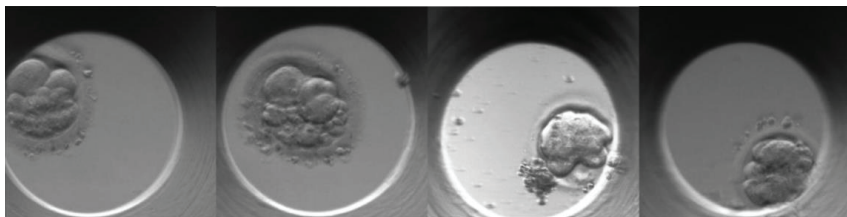
## 1.1 Darbo aktualumas

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kasmet su sunkumais susilaukti vaikų susiduria kas šešta pora. Lietuvoje tokių šeimų yra apie 50 tūkstančių ir jų kiekvienais metais daugėja. Nevaisinga pora pradeda tirti bei gydyti, jeigu nevirtodama jokių apsisaugojimo nuo nėštumo priemonių moteris negali pastoti per vienerius metus. Daliai nevaisingų porų gali padėti medikamentinis ar chirurginis gydymas. Tais atvejais, kai minėtas gydymas nepadeda, gali būti taikomas pagalbinis apvaisinimas atliekant intrauterinę inseminaciją (IUI) arba apvaisinimą mėgintuvėlyje (IVF). Taikant IVF metodą, vienu metu apvaisinama keletas kiaušialąsčių ir auginama mėgintuvėlyje. Gyvybingiausio embriono atrinkimas yra vienas iš sėkmingo apvaisinimo faktorių. Rankinis atrinkimas vizualiai vertinant embrionus reikalauja laiko ir yra jautrus galimoms paklaidoms. Apvaisinimui taikant IVF metodą, sėkmingo nėštumo tikimybė po pirmo gydymo ciklo gali būti iki 60%. Kai kurioms poroms nepavyksta pastoti net ir po keleto IVF apvaisinimo ciklų [1]. Embriono kokybinis vertinimas ir jo augimas pirmąsias tris dienas aprašomas medikų [2]. Embrionai, kurių augimas yra lėtesnis arba jo ląstelėje atsiranda pašalinių darinių, pašalinami iš tinkamų apvaisinimui embrionų sąrašo.

Time-lapse mikroskopija (TLM) suteikė naujas galimybes embriono vaizdo vertinimui. Embrionai, augantys neutralioje terpėje, yra nuolat stebimi ir fotografuojami skirtinguose gyliuose. Tai leidžia išmatuoti embriono skirtingų vystymosi stadijų trukmę bei įvertinti jo formą, neišimant embriono iš jo augimo aplinkos. Nuo apvaisinimo iki 4 ląstelių stadijos embrionas auga iki 48 valandų, o iki 8 ląstelių stadijos - 72 valandas. Embriono 2 ir 4 ląstelių stadijos trukmė yra svarbus vertinimo kriterijus ir yra vienas iš faktorių atrenkant embrioną tolimesniam apvaisinimui. Tikslus embriono skilimo laiko nustatymas ir keleto embrionų vienu metu stebėjimas reikalauja automatinų įrankių. Šis įrankis turėtų suteikti tikslų embrionų vertinimą bei sugebėti išgauti informaciją iš komplikuočių (embriono ląstelės deformacija, prasta vaizdo kokybė, ląstelių užlipimas viena ant kitos) embrionų vaizdų. Be to, dalis tarp sluoksnių prarastos informacijos turėtų būti atkurama siekiant gauti kuo tikslesnį vaizdą. Vystydami embrionai gali mutuoti, kas sukelia papildomų sunkumų automatiniam vaizdo įvertinimui. Normaliai augančių embrionų pavyzdžiai pateikiami Paveiksle 1, galimos embriono ląstelės mutacijos pateikiamos Paveiksle 2. Kuo didesnė embriono fragmentacija, tuo mažesnė sėkmingo apvaisinimo tikimybė, todėl svarbu aptikti ir atrinkti tolimesniam apvaisinimui mažos fragmentacijos embrionus.



**1 pav.** Embriono vystymosi stadijos



**2 pav.** Fragmentuotų embrionų vaizdai

## 1.2 Darbo tikslas

Darbo tikslas yra sukurti kompiuterizuotą metodą, kuris prognozuotų embrionų vystymosi stadiją bei atkurtų erdvinį embriono modelį iš jo sluoksnių vaizdų.

## 1.3 Darbo uždaviniai

Darbo tikslui pasiekti iškelti penki uždaviniai:

1. Išanalizuoti ir palyginti naujausius mašininio mokymosi tyrimus, taikomus ląstelių vaizdų analizei bei erdviųjų modelių generavimui.
2. Sukurti kompiuterizuotą embriono vystymosi stadiją nustatantį metodą.
3. Sukurti sintetinius embriono vaizdus generuojantį metodą.
4. Sukurti metodą, atkuriantį embriono ląstelės erdvinį modelį iš jo skirtingų sluoksnių vaizdų.
5. Sukurti įrankį, skirtą embriono erdvinio modelio vaizdiniam įvertinimui.
6. Atlikti pasiūlytų algoritmų eksperimentinį ir analitinį įvertinimą.

## **1.4 Mokslinis naujumas**

Pasiūlytas embriono klasės nustatymo metodas, paremtas dviejų klasifikatorių kombinuoto prognozavimo metodologija, parodo geresnius embriono klasės nustatymo rezultatus nei tirti vieno klasifikatoriaus metodai.

Pasiūlytas giliojo mokymosi tinklo pritaikymas embriono erdvinio vaizdo atkūrimui iš skirtingų sluoksnių nuotraukų.

## **1.5 Darbo objektas**

Vaizdų analizės metodai, skirti inkubatoriuje auginamų embrionų vaizdų analizavimui.

## **1.6 Praktinė darbo reikšmė**

Kombinuotas klasifikavimo modelis pritaikomas nuolatiniam embriono stebėjimui ir jo klasės nustatymui. Embriono klasės pasikeitimas nurodo prognozuojamą dalijimosi laiką, kuris yra svarbus įvertis vertinant embrionų kokybę.

Gilusis tinklas, skirtas erdvinio embriono vaizdo atkūrimui iš sluoksnių nuotraukų, suteikia naują įrankį tyrėjams įvertinti embrioną. Embriologas gali palyginti tarpusavyje embriono skirtingus sluoksnius bei nustatyti darinių pasiskirstymą embrione.

## **1.7 Darbo ginamieji teiginiai**

Realizuotas hibridinis dviejų klasifikatorių modelis, parodantis aukštesnius tikslumo rezultatus embriono vystymosi stadijos nustatymui, lyginant su tirtais vieno klasifikatoriaus metodais.

Giliaisiais tinklais paremtas modelis gali būti panaudotas embriono erdvinio vaizdo generavimui iš skirtingų sluoksnių vaizdų. Sukurtas embriono erdvinio vaizdo vizualinio įvertinimo įrankis suteikia naujas galimybes embrionų analizavimui.

## 1.8 Darbo rezultatų aprobavimas

Web of Science ir Scopus duomenų bazių leidiniuose su citavimo rodikliu:

1. Embryo development stage prediction algorithm for automated time-lapse incubators // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damasevicius R. // Computer methods and programs in biomedicine, August 2019, Vol.177, pp.161-174, DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.05.027 [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,424; AIF: 2,970; IF/AIF: 1,152; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]
2. HEMIGEN: human embryo image generator based on generative adversarial networks // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damaševičius R.; Scherer R. // Sensors, Feb 2019, Vol.19(16), DOI: 10.3390/s19163578 [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,031; AIF: 3,797; IF/AIF: 0,798; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]

Tarptautinėse ir nacionalinėse konferencijose:

1. Embryo cell detection using regions with convolutional neural networks / Arnoldas Matusėvičius, Darius Dirvanauskas, Rytis Maskeliūnas, and Vidas Raudonis / CEUR Workshop Proceedings: IVUS 2017: Proceedings of the IVUS International Conference on Information Technology, Kaunas, Lithuania, April 28, 2017 ISSN: 1613-0073
2. Embryo Spatial Model Reconstruction / Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Misra S. / Computational science and its applications – ICCSA 2020: 20th international conference, Cagliari, Italy, July 1–4, 2020: proceedings DOI: 10.1007/978-3-030-58814-4\_63

## 1.9 Santraukos struktūra

Disertacijos santrauka yra suskirstyta į 5 skyrius. Antrajame skyriuje apžvelgiamos naujausios technologijos, taikomos embrionų analizei. Trečiame skyriuje pristatoma taikomų metodų architektūra. Ketvirtajame skyriuje aprašomi atlikti eksperimentai. Penktajame skyriuje pateikiamos išvados bei rekomendacijos.

## **2 DIRBTINIO INTELEKTO IR KOMPIUTERINĖS REGOS METODŲ TAIKYMO EMBRIONŲ ANALIZEI LITERATŪROS APŽVALGA**

### **2.1 Embriono ląstelei taikomi tyrimai**

Tyrėjai jau seniai taiko skirtingus vaizdo analizės metodus. Pagrindiniai keliami uždaviniai yra objekto klasifikavimas, segmentavimas bei lokalizavimas. Analizuojant literatūrą galima rasti įvairių šių uždavinių sprendinių, tačiau jų pritaikymas embriono ląstelės analizei yra retas. Y. Wang [3] pasiūlo daugiapakopį embrionų klasifikavimo metodą, skirtą ankstyvosios embriono stadijos nustatymui. A. Khan savo darbuose pristato skirtingus metodus embriono klasei nustatyti. Taikydamas sąlyginius atsitiktinius laukus (angl. Conditional random fields), jis vertina embriono savybes ir prognozuoja jame esančių ląstelių skaičių [4]. Kitame darbe autorius pristato tiesinių Markovo grandinių metodo taikymą embriono ląstelių skaičiui nustatyti bei jo vietai aptikti[5]. Vėlesniuose darbuose embriono ląstelių skaičiaus nustatymui iš neapdorotų vaizdų A. Khan panaudoja giliuosius konvoliucinius neuroninius tinklus [6]. Konvoliucinių neuroninių tinklų panaudojimas embriono vidinės masės segmentavimui pasiūlomas S. Kheradmand [7]. Levenberg-Marquardt neuroniniai tinklai apmokomi įvertinti embriono kokybę[8]. UNet giliojo tinklo modelis pasiūlomas blastomeros centro nustatymui [9]. Dvigubas ResUNet modelio panaudojimas embriono ląstelės segmentavimui pristatomas K. Zhang straipsnyje [10]. Embriono ląstelės klasifikavimo, segmentavimo ar lokalizavimo uždavinys nėra naujas, bet įrankių su aukštu embrionų klasifikavimo tikslumu paklausa išlieka.

### **2.2 Klasifikavimo metodų taikymas**

Mašininio mokymosi metodų taikymas duomenų klasifikavimui naudojamas nuo seno. Tačiau jų pritaikymas vaizdų klasifikavimui sparčiai išstobulėjo paskutiniu dešimtmečiu. Tam didelės įtakos turėjo kompiuterių skaičiavimo pajėgumų padidėjimas. Tai suteikė galimybę realizuoti sudėtingesnės struktūros metodus. Vaizdų klasifikavimui proveržį padarė konvoliuciniai neuroniniai tinklai. Apmokytas tinklas gali klasifikuoti 1000 klasių vaizdus. Vėliau šie tinklai buvo panaudoti siauresnės klasifikavimo užduotims spręsti. Šiuo metu jų pritaikymo pavyzdžių galima rasti visur, nuo gatvėje važiuojančių mašinų stebėjimo iki žmogaus ląstelės darinų klasifikavimo. Populiariausios ir proveržį padariusios tinklų architektūros: AlexNet, VGG-16, Inception, ResNet.



## 2.3 Vaizdo generavimo metodų taikymas

Generatyviniai atvirkštiniai tinklai (angl. Generative adversarial networks (GAN)) pritaikomi realiam vaizdo, garso ar kalbos signalų atkūrimui. Generuojami sintetiniai vaizdai leidžia praplėsti ribotas duomenų bazines. GAN tinklai sudaryti iš generatyvinės ir diskriminantinės dalies. Generatyvinė dalis bando sukurti vaizdą, kurio diskriminantinė dalis negalėtų atskirti nuo realaus vaizdo. Populiariausios ir plačiausiai naudojamos generatyvinių tinklų architektūros DCGAN, Pix2pix, CycleGAN.

## 2.4 Erdvinių duomenų analizės metodų taikymas

Didėjant kompiuterių skaičiavimo pajėgumams ir dalį skaičiavimų perkeliant į GPU, vis didesnius kiekius duomenų galima panaudoti tinklų mokymui. Augant naujoms galimybėms vaizdų analizė persikėlė į erdvinių modelių atkūrimą bei duomenų rinkinių analizę. Atliekant erdvinių duomenų analizę, du populiariausi pateikimo būdai yra taškų debesis ir vokseliai. Priklausomai nuo sprendžiamo uždavinio, kiekvienas iš pateikimo būtų turi privalumų ir trūkumų: reikalingi dideli skaičiavimo resursai, interpoliacija tarp taškų, objekto skiriamoji geba. Pagrindiniai sprendžiami uždaviniai - tai erdvinio modelio generavimas, objekto ar scenos klasifikavimas bei segmentavimas, objekto aptikimas ir dinaminis sekimas. Giliojo tinklo architektūros pasirinkimas šiuo atveju labai priklauso nuo sprendžiamo uždavinio. Taškų debesies modelio analizės proveržį padarė PointNet architektūra, kurios įvairios modifikacijos panaudojamos klasifikavimo, segmentavimo bei vaizdo generavimo uždavinių sprendimui.

## 2.5 Analizės apibendrinimas

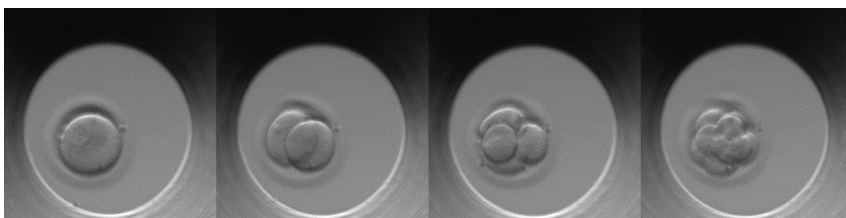
Šiame skyriuje apžvelgiamos naujausių mašininio mokymosi metodų taikymo galimybės bei problematika. Skyrius suskirstytas į keturias dalis: embriono ląstelei taikomi tyrimai, klasifikavimo uždavinio sprendimui taikomi metodai, sintetinių vaizdų generavimui taikomi metodai bei erdvinių duomenų analizė.

### 3 PRIEMONĖS IR METODAI, TAIKYTI EMBRIONO KLASIFIKAVIMUI IR VAIZDO ATKŪRIMUI

Šiame skyriuje pristatomas duomenų rinkinys, taikytas pasiūlytų metodų apmokymui ir testavimui. Apžvelgiama įranga, naudota embrionų nuotraukoms gauti. Pristatomi embriono vystymosi stadijos nustatymo tyrimo etapai. Supažindinama su sintetinių 2D vaizdų generavimui naudojamu GAN tinklų metodu. Pateikiama erdvinio embriono modelio atkūrimo proceso schema bei pristatomas gilusis tinklas, pasiūlytas erdvinio modelio atkūrimui iš gylio nuotraukų.

#### 3.1 Duomenų rinkinys

Tyrimui naudotos 24 skirtingų embrionų nuotraukos, gautos Vokietijos, Kinijos ir Singapūro klinikose, naudojant Esco Miri TL inkubatorių. Apvaisintas embrionas patalpinamas į inkubatorių su neutralia terpe. Inkubatoriuje augantys embrionai stebimi 3-4 dienas, fotografuojant penkių minučių intervalais septyniuose gyliuose. Gaunamų nuotraukų raiška 600 x 600 taškų. Iš viso gauta 26 tūkstančiai vaizdų rinkinių. Vieną rinkinį sudaro septynios nuotraukos, gautos skirtinguose gyliuose. Tyrimo autoriui kartu su nuotraukomis nepateikiama jokia asmeninė informacija.



3 pav. Embriono vystymosi stadijos

Pagal turimas embrionų nuotraukas atrenkami dešimt embrionų, kurie pasiekė aštuonių ląstelių vystymosi stadiją. Šeši embrionai priskiriami apmokymo duomenų bazei ir atsitiktinai atrenkamos 100 nuotraukų iš kiekvienos ląstelės stadijos. Kiekvieną klasę sudaro po 600 nuotraukų. Likusių keturių embrionų nuotraukos naudojamos klasifikavimo modelių testavimui.

### 3.2 Naudojama įranga

Inkubatoriuje embrionams augti palaikomos terpės sąlygos: temperatūra 37 °C, pastovus 5% CO<sub>2</sub> ir kontroliuojamas azoto bei deguonies mišinys. Embrionai auginami terpėje, pagamintoje iš polipropileno su neutraliu pH = 7 lygiu. Naudojamas apverstos mikroskopijos metodas su 20x lęšiu be skaitmeninio priartinimo. Matymo laukas 350um. Fotografuojamų embrionų pavyzdžiai matomi Paveiksle 3.

Visi tyrimo metu gauti skaičiavimai ir modeliavimai atlikti naudojant kompiuterį su Intel i5-4570 CPU procesoriumi, GeForce 1060 GPU vaizdo plokštė ir 8 GB operatyvios atminties.

### 3.3 Embriono klasės nustatymo sistema

Embriono klasės nustatymo tyrimą galima suskirstyti į kelis etapus. Pirmasis etapas yra pirminis duomenų apdorojimas. Antrasis etapas - savybių ištraukimas iš turimo vaizdo, trečiasis - klasifikatorių pasirinkimas ir jų apmokymas, ketvirtasis - klasifikatorių tikslumo įvertinimas priskiriant embrionui klasę.

#### 3.3.1 Duomenų apdorojimas

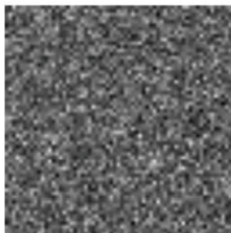
Norint nustatyti apmokymo duomenų bazės dydžio bei apdorojimo įtaką apmokomų klasifikatorių tikslumui, buvo paruošti trys apmokymo rinkiniai. Pirmasis rinkinys susidarė iš 3000 tūkstančių nuotraukų, atsitiktinai atrinktų iš 6 embrionų skirtingų vystymosi stadijų atvaizdų. Papildomai atrinkta 600 embrionų nuotraukų, kuriose matoma prasidėjusi embriono fragmentacija. Antrasis rinkinys buvo sudarytas pirmojo rinkinio nuotraukos sukant po 45°. Šį rinkinį sudarė 28800 nuotraukų. Trečiasis rinkinys gautas antrojo rinkinio nuotraukoms atlikus histogramos tankio išlyginimą (angl. *histogram equalization*), naudojant (1) formulę. Histogramos tankio išlyginimas naudojamas padidinti nuotraukos vaizdo kontrastą, kuomet vyrauja pilki pustoniai.

$$O = \begin{cases} 0 & \text{jei } I < L \\ \frac{I-L}{H-L} * n & \text{jei } L > I > H \\ n & \text{jei } I > H \end{cases} \quad (1)$$

$I$  – originali taško reikšmė,  $O$  – perskaiciuota taško reikšmė,  $L$  – mažiausia taško reikšmė,  $H$  – didžiausia taško reikšmė,  $n$  – maksimali galima vaizdo taško vertė (8 bitų paveikslui lygi 255).

Turimos duomenų bazės buvo apdorotos taikant AlexNet konvoliucinį neuroninį tinklą. Klasifikatoriams apmokyti ir vertinti buvo pateikiami vaizdai,

gauti iš FC7 tinklo sluoksnio. Šio sluoksnio išėjime gaunamas 64x64 rezoliucijos vaizdas, matomas Paveiksle 4.



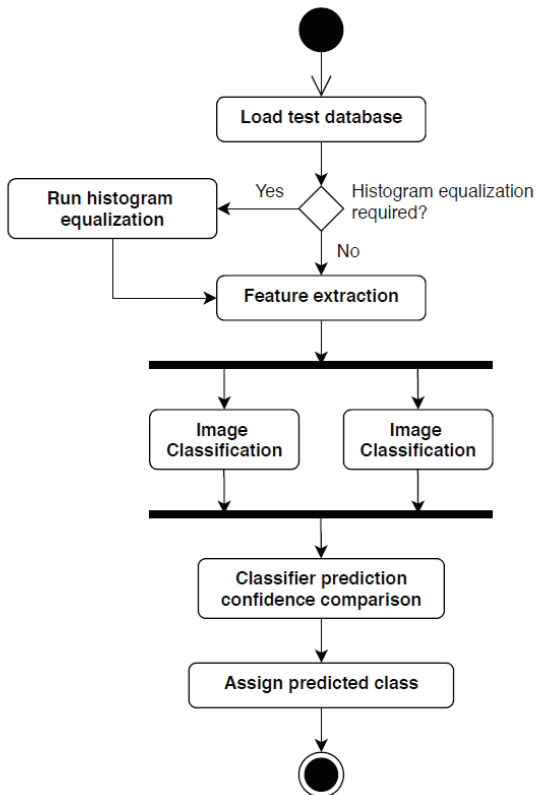
**4 pav.** Embriono savybių vaizdas, gautas iš AlexNet FC7 sluoksnio

### **3.3.2 Klasifikavimas su mokytoju**

Septyni klasifikavimo metodai, pasirinkti embriono klasifikavimui: CNN, K-artimiausio kaimyno, Cecoc, sprendimų medžio, Ensemble, Diskriminanto ir Bayes. Matlab fit funkcijos (fiteknn, fitcecoc, fitctree, fitcensemble, fitdicr, fitcnb) buvo naudojamos klasifikatorių apmokymui naudojant automatinį parametrų parinkimą. Apmokyti modeliai buvo vertinami naudojant testinę duomenų bazę, kuri susidėjo iš naujų embrionų vaizdų.

### 3.3.3 Kombinuoto prognozavimo metodas

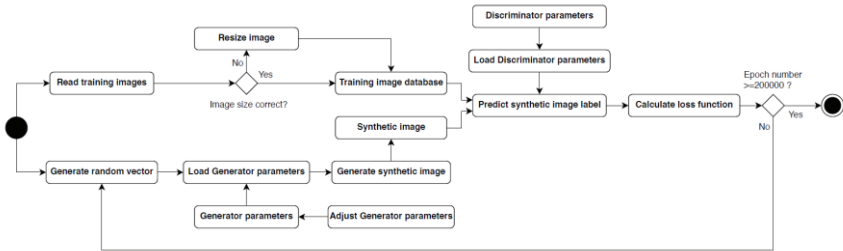
Embriono klasės nustatymo proceso, taikant kombinuotą prognozavimą, schema pateikiama 5 paveiksle. Kombinuotam prognozavimui atrenkami klasifikatoriai su aukštesniu nei 90% klasifikavimo tikslumu ir klaidos kaina, mažesne nei 5. Klaidos kainos vertinimas svarbus siekiant padidinti tikslumą bei sumažinti klaidingų prognozių patikimumą. Atrinkus modelius bei juos sujungus, gaunami 25 kombinuoti modeliai. Atliekant embriono klasifikavimą, abu klasifikatoriai pateikia savo prognozes su patikimumo įverčiu. Patikimumo įverčiai lyginami tarpusavyje ir klasė priskiriama pagal klasifikatorių, kurio prognozės patikimumo įvertis didesnis.



5 pav. Kombinuoto klasės nustatymo proceso schema

### 3.4 2D vaizdo generavimas

Generatyviniai atvirkštiniai tinklai (GAN) susideda iš dviejų dalių: generatoriaus ir diskriminatoriaus. GAN tinklo apmokymo proceso schema pateikiama 6 paveiksle.



6 pav. Generatyvinių atvirkštinių tinklų (GAN) apmokymo proceso schema

Diskriminatorius siekia atskirti tikruosius vaizdus nuo sintetinių, generatoriaus sukurtų vaizdų. Generatorius bando sukurti tokius vaizdus, kurių diskriminatorius negalėtų atskirti nuo tikrųjų. Diskriminatoriaus architektūrą sudaro pilnai sujungtas neuroninis tinklas, jis klasifikuoja vaizdus į dvi klases: tikro arba sintetinio vaizdo. Generatorius taiko atvirkštinę architektūrą ir bando atkurti vaizdą iš atsitiktinio triukšmo vektoriaus. Diskriminatorius apmokomas teisingai suklasifikuoti tikrus ir sintetinius vaizdus. Tuo pat metu apmokomas generatorius, siekiant padidinti klasifikavimo klaidų skaičių. Visą procesą galima apibūdinti kaip dviejų žaidėjų žaidimą su klaidos funkcija (2).

$$\max_G \min_D V(D, G) = E_{x \sim P(x)} [\log(D(x))] + E_{z \sim P(z)} [\log(1 - D(G(z)))] \quad (2)$$

Diskriminatoriaus neuroninis tinklas susideda iš šešių sluoksnių. Nespalvotas 200x200 pikselių raiškos paveikslėlis pateikiamas į pirmą sluoksnį ir transformuojamas į vienos eilutės vektorius. Pilnai sujungti sluoksniai naudojami antrajame, ketvirtame ir šeštame sluoksniuose. LeakyReLU funkcija (3), kur  $\alpha = 0.2$ , naudojama trečiame ir penktame sluoksniuose.

$$LReLU(x) = \max(x, 0) + \alpha \min(x, 0) \quad (3)$$

Tinklo išėjime gauname vienetą, jei jis mano, kad vertinamas vaizdas yra tikras, ir nulį, jei sintetinis.

Generatoriaus tinklas sudarytas iš vienuolikos sluoksnių. Pirmajame įėjimo sluoksnyje paduodamas 1x100 vektorius. Duomenys apdorojami ir transformuojami taikant Dense, LeakyReLU ir Batch Normalization sluoksnius. ReLU funkcija naudoja  $\alpha = 0.2$ . Batch Normalization sluoksnis naudojamas

normalizuoti gautus duomenis, išlaikant vidutinę aktyvacijos vertę arti nulio, o standartinį nuokrypį arti vieneto (4).

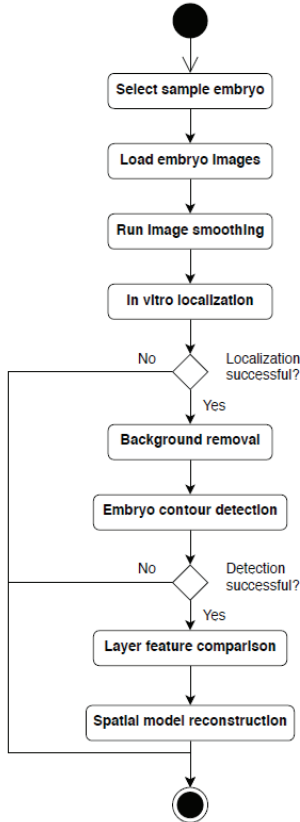
$$\hat{x}_i \leftarrow \frac{x_i - \mu_\beta}{\sqrt{\sigma_\beta^2 + \varepsilon}} \quad (4)$$

Problema, su kuria susiduriama naudojant generatyvinius tinklus, yra tai, kad nėra tikslaus būdo kokybiniam vaizdo įvertinimui. Yra keletas dažniausiai GANs tinklams įvertinti naudojamų metodų: vidutinė log-likelihood, klasifikatorių klasifikavimas ir vizualinis įvertinimas. Šie metodai turi privalumų ir trūkumų. Log-likelihood ir klasifikavimo metodai priskiria generuotam vaizdui klasę su sutapimo koeficientu. Vis dėlto, jie vertina tik tai, ar generuoto vaizdo savybės yra artimos vidurkiui, bet ne jo kokybę. Kokybinis vaizdo vertinimas reikalauja žmogaus vertinimo, bet, turint didelio dydžio duomenų bazę, vertinimo kriterijai gali kisti. Be to, skirtingi ekspertai, vertindami tą patį vaizdą, gali priskirti skirtingus rezultatus.

Šiame darbe taikomas kombinuotas vertinimo metodas: 1) žmogaus eksperto vertinimas, 2) histogramų palyginimas ir 3) vaizdo savybių palyginimas. Sugeneruoti vaizdai vertinami trijų žmonių ekspertų, kurie priskiria klasę bei vertina vaizdo kokybę. Jei iš matomo vaizdo ekspertas gali nustatyti generuoto vaizdo klasę, tariame, kad vaizdas sugeneruotas kokybiškai. Ekspertinis įvertis suskaičiuojamas naudojant vizualinį Turing testą.

### 3.5 Embriono savybių ištraukimas

Tyrimo pristatomas modelis apdoroja embriono vaizdus keliais žingsniais. Vartotojas analizei pasirenka norimą embriono bandinį ir modelis užkrauna visų septynių gylių vaizdus. Vaizdai konvertuojami į nespaltotą formatą ir suglotninami pašalinant dalį vaizde esančio triukšmo. Kitas žingsnis - mėgintuvėlio aptikimas, kuris vykdomas visų sluoksnių vaizduose, ir labiausiai tikėtino rezultato pasirinkimas. Fonas, esantis už aptikto mėgintuvėlio, yra pašalinamas. Embriono kraštų aptikimo žingsnyje ląstelės kraštai ir embriono savybės yra ištraukiamos. Šios savybės vėliau naudojamos embriono palyginimui bei erdvinio modelio atkūrimui.



7 pav. Embriono savybių ištraukimo schema

Vaizde esančio triukšmo mažinimui nuotraukos apdorojamos  $3 \times 3$  vidurkinimo filtru. Filtras suskaičiuoja vidutinę pikselių reikšmę ir koreguoja centrinio pikselio vertę. Apskritimo Hough transformacija naudojama apskritimo, nusakančio mėgintuvėlio kontūrą, paieškomis. Apskritimas aprašomas tokiomis lygtimis, kur  $R$  yra spindulys, o  $(a, b)$  yra apskritimo centro pozicija.

$$x = a + R \cos(\theta) \quad (5)$$

$$y = b + R \sin(\theta) \quad (6)$$

Siekiant sumažinti apskritimo paieškos laiką, įvedamos apskritimo spindulio maksimali ir minimali vertės. Jei aptinkami keletas apskritimų, algoritmas apskaičiuoja vidutinę apskritimo centro poziciją bei spindulį. Kai mėgintuvėlio pozicija aptinkama visų sluoksnių vaizduose, nustatoma vidutinė



mėgintuvėlio pozicija. Jei mėgintuvėlio neaptinkama viename iš sluoksnių, jis yra praleidžiamas nustatant vidutines apskritimo vertes. Fono vaizdas pašalinamas kaip nereikalinga informacija ir, naudojant aktyvų Canny kraštų aptikimo metodą, ištraukiamos embriono savybės. Naudojamame modelyje slenkstinės vertės yra perskaičiuojamos pagal gaunamo vaizdo pikselių medianą. Slenkstinės vertės gaunamos taikant tokias lygtis, kur  $\sigma=0.33$  ir  $x$  yra vaizdo pikselių medianos vertė.

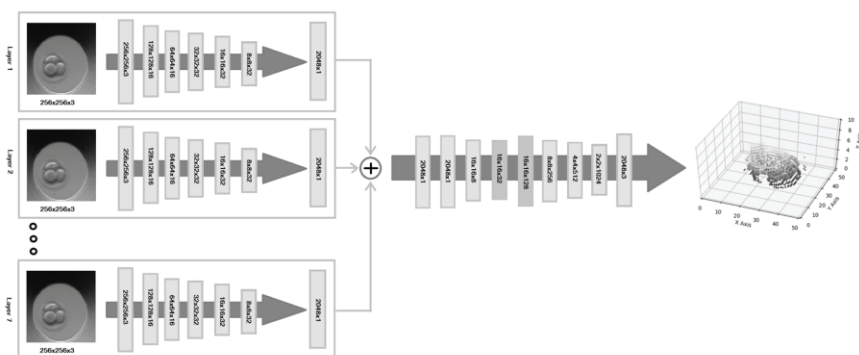
$$lower = (1.0 - \sigma) * x \tag{7}$$

$$upper = (1.0 + \sigma) * x \tag{8}$$

### 3.6 Embriono erdvinio modelio generavimas

Embriono erdvinio modelio generavimo sistemoje galima išskirti dvi dalis. Pirmiausia giliosios savybės ištraukiamos iš skirtingų embriono sluoksnių vaizdų. Ištraukus savybes, jos sujungiamos ir transformuojamos į embriono taškų debesies erdvinį modelį.

Pristatomo tinklo schema pateikiama 8 paveiksle. Enkoderio dalyje septyni konvoliuciniai neuroniniai tinklai naudojami ištraukti savybėms iš 2D embriono vaizdų. Tada ištrauktos savybės sujungiamos naudojant du pilnai sujungtus sluoksnius. Vėliau generatorius atkuria erdvinį 3D taškų debesies modelį naudodamas konvoliucinius ir dekonvoliucinius sluoksnius.



8 pav. Embriono erdvinio modelio generavimo tinklo schema

Giliosios savybės ištraukiamos iš embriono vaizdų naudojant septynis enkoderius. Enkoderis susideda iš septynių konvoliucinių ir ReLU sluoksnių. Šių

sluoksnių išėjimas transformuojamas į 2048x1 matmenų savybių vektorių. Septyni savybių vektoriai, ištraukti iš skirtingų sluoksnių vaizdų, sujungiami taikant du pilnai sujungtus sluoksnius.

Generatoriaus dalis sudaryta iš kelių konvoliucinių, dekonvoliucinių ir pilnai sujungtų sluoksnių. Po konvoliucinio ir dviejų dekonvoliucinių sluoksnių seka trys konvoliuciniai sluoksniai. Generatoriaus dalį užbaigia pilnai sujungtas sluoksnis, kuris transformuoja savybes į 2048x3 taškų vektorių.

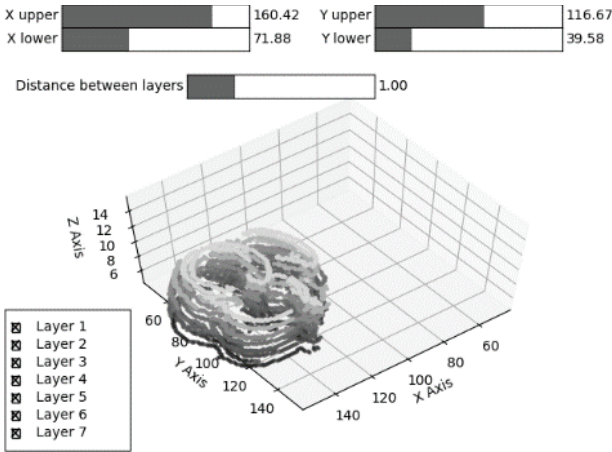
Siūlomas modelis įgyvendintas taikant TensorFlow biblioteką. Tinklo parametrų optimizavimui naudojamas Adam optimizatorius, kurio batch dydis 16 ir gradiento žingsnis  $2 \times 10^{-5}$ . Įėjimo vaizdai yra sumažinami iki 256x256x3 pikselių raiškos formato, o paskutinis pilnai sujungtas sluoksnis grąžina 2048 taškų koordinatas. Enkoderyje naudojamų konvoliucinių tinklų filtro dydis 3x3. Generatoriaus naudojamų konvoliucinių ir dekonvoliucinių sluoksnių filtro dydis 5x5.

Tinklo įvertinimui naudojama Chamfer atstumo funkcija. Ši funkcija lengvai apskaičiuoja atstumą tarp dviejų taškų rinkinių ir yra lygi vidutiniam visų artimiausių kaimynų atstumui.

$$d_{CD} = \sum_{p \in S_1} \min_{q \in S_2} \|p - q\|_2^2 + \sum_{p \in S_2} \min_{q \in S_1} \|p - q\|_2^2 \quad (9)$$

### 3.7 3D vaizdo pateikimas

Embriono erdvinis modelis aprašomas taškų debesimi. Naudojant Python programavimo kalbą, patogesniai jo analizavimui ir įvertinimui sukurta aplikacija. Ji turi funkcijas, leidžiančias keisti stebėjimo poziciją bei atstumą. Dinaminis sluoksnių išjungimas ir atstumo tarp jų keitimas leidžia tarpusavyje vienoje plokštumoje palyginti skirtingus sluoksnius. Pjūviai X ir Y ašimis leidžia nufiltruoti dalį duomenų. Taip galima įvertinti vidinių embriono ląstelių išsidėstymą.



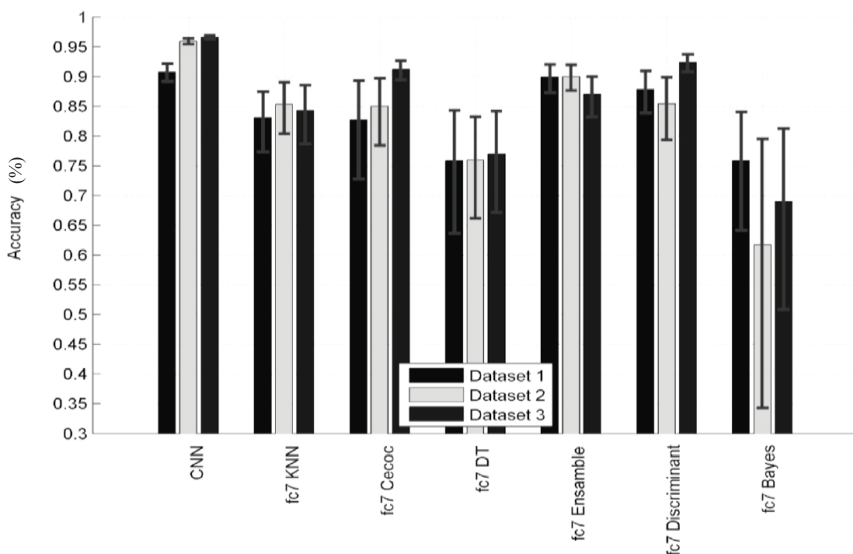
5 pav. Erdvinio embriono modelio pateikimas

## 4 EKSPERIMENTINIAI TYRIMAI

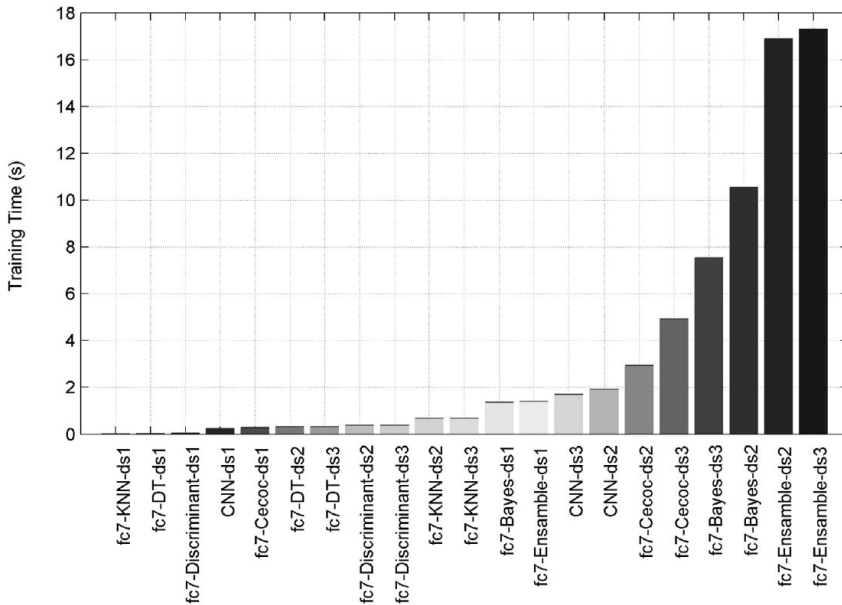
### 4.1 Klasifikavimo metodų tikslumo įvertinimas

#### 4.1.1 Mokymosi su mokytoju rezultatai

10 paveiksle pateikiami visų klasifikatorių rezultatai. Kadangi tikslumo rezultatai nebuvo normaliai pasiskirstę, Fisherio transformacija panaudota apskaičiuoti vidutiniam tikslumo pasiskirstymui. Grafike matomas tikslumo intervalas su  $\pm 1$  SD (standartiniu nuokrypiu). Vertinant klasifikatorių tikslumo rezultatus galima išskirti, kad vienintelio Bayes tipo klasifikatorius parodė geresnius tikslumo rezultatus naudojant pirmąjį apmokymo duomenų rinkinį. Visų likusių klasifikatorių tikslumas pagerėjo naudojant antrą arba trečią apmokymo rinkinius. Geriausi tikslumo rezultatai gauti naudojant CNN, fc7\_Cecoc ir fc7\_Disc metodus. Duomenų bazės dydžio padidėjimas turėjo didesnę įtaką CNN metodo tikslumo rezultatams. Kitų dviejų metodų tikslumo rezultatai pagerėjo taikant trečiąjį duomenų rinkinį su išlyginta histograma.

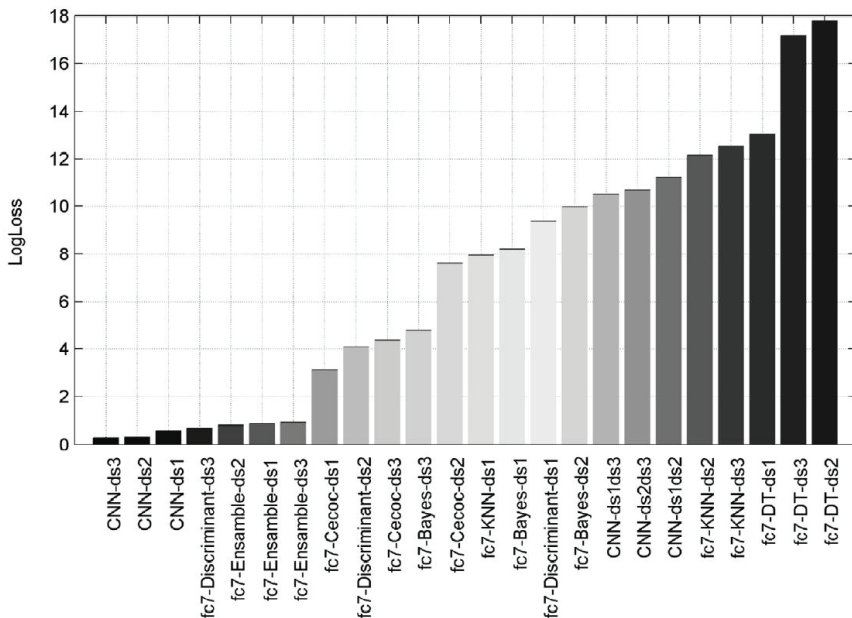


6 pav. Vidutinio klasifikavimo tikslumo palyginimas



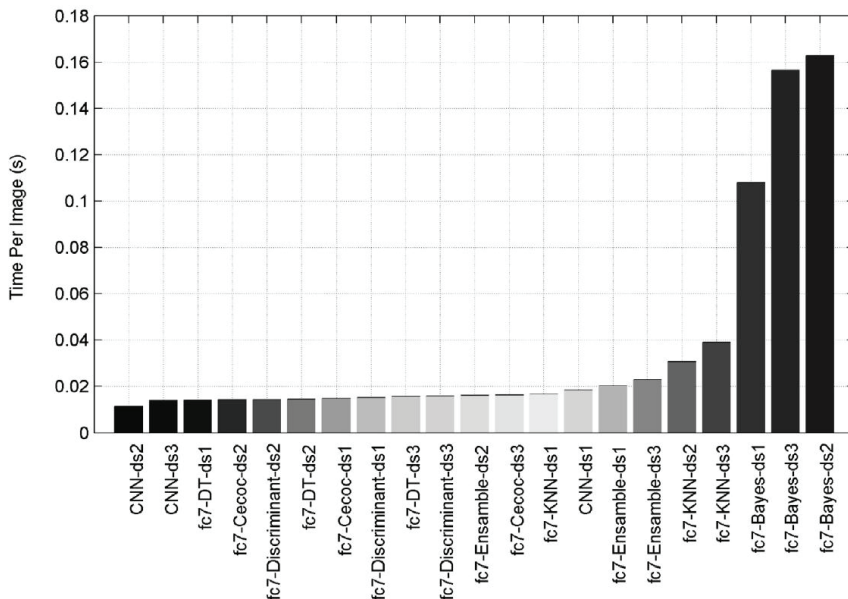
7 pav. Klasifikatorių apmokymo trukmės palyginimas

Metodų apmokymo trukmės rezultatai pateikiami 11 paveiksle. Apokymo duomenų bazės dydis turi mažai įtakos KNN ir Diskriminantinių metodų apmokymo trukmei. Kitiems metodams, padidinus duomenų bazės dydį, apmokymo trukmė pailgėjo nuo 1 iki 48 valandų. Klasifikatoriaus prognozės užtikrintumas yra kitas svarbus vertinimo rodiklis. Klaidos kainos grafikas jam įvertinti pateikiamas 12 paveiksle.



**8 pav.** Klasifikatorių prognozės klaidos kainos palyginimas

Du klasifikatoriai (CNN/DS2 ir CNN/DS3) atliko klasifikavimą su gana užtikrintu ir tiksliu patikimumu, jų klaidos kainos funkcijos vertė  $<1$ . Fc7\_Disc\_ds3 bei visų fc7\_Ens modelių rezultatai buvo arti vieneto. Tai nurodo, kad nors klasifikatorių tikslumas buvo mažesnis nei CNN metodų, jie buvo neužtikrinti priimdami klaidingą sprendimą. Kitų klasifikatorių klaidos kainos pasiskirstymas - nuo 3 iki 18. Klasifikatorių greitaveikos rezultatai pateikiami 13 paveiksle. Šie rezultatai gauti atliekant skaičiavimus Intel CPU (i5-7260 su 4GB RAM) kompiuteriu.

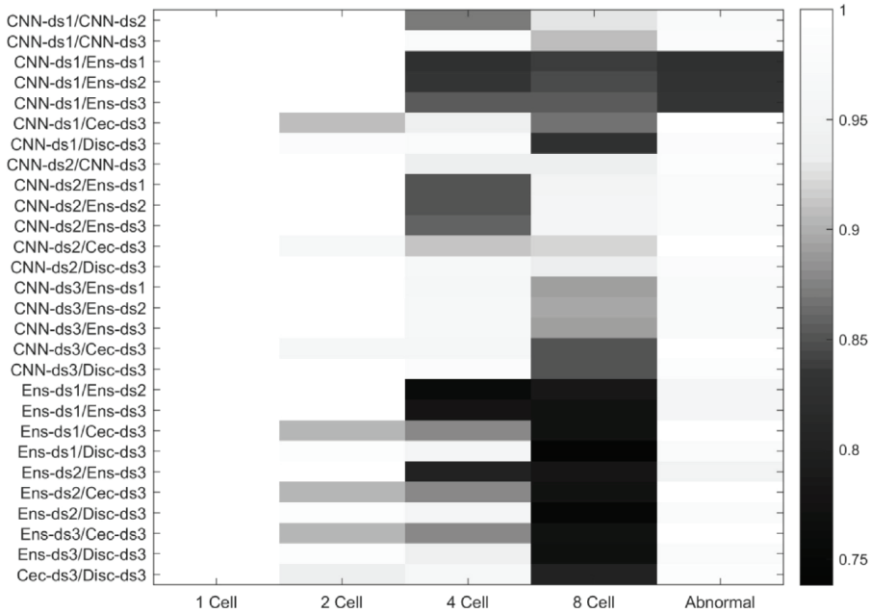


9 pav. Klasifikatorių greitaveikos palyginimas

Bayes klasifikatorius išsiskyrė kaip lėčiausias ir jam apmokymo duomenų bazės dydis turėjo didžiausią įtaką. Klasifikatoriaus apmokymas didesne duomenų baze klasifikavimo trukmę pailgino 0,05 sekundės. Antras lėčiausias - KNN metodas. Nors jis ir greitesnis už Bayes metodą, nuo kitų metodų savo greitaveika atsiliko du kartus. Kitų penkių metodų rezultatai svyravo tarp 0,011 ir 0,014 sekundės per vieną vaizdo klasifikavimą. Du greičiausius laikus parodė CNN klasifikatoriai su 0,011 ir 0,014 sekundės klasifikavimo trukme.

#### 4.1.2 Kombinuoto spėjimo modelis

Antrajai tyrimo daliai buvo atrinkti 8 klasifikatoriai, kurie parodė didesnę nei 90% klasifikavimo tikslumą ir klaidos kainos vertė buvo mažesnė nei 5. Atrinkti CNN, Cecoc, Ensamble ir Diskriminanto modeliai. Sujungus atrinktus modelius gautos 28 skirtingos klasifikatorių poros. Kombinuoto klasifikavimo rezultatai, vertinant skirtingos klasės tikslumą, pateikiami 14 paveiksle ir 1 lentelėje. Iš rezultatų matome, kad geriausi klasifikavimo rezultatai gaunami kombinuojant CNN ir Diskriminanto klasifikatorius.



10 pav. Kombinuoto prognozavimo klasifikatorių tikslumo (%) palyginimas

1 lentelė Kombinuotų klasifikatorių tikslumo rezultatai

	1 Cell	2 Cell	4 Cell	8 Cell	Abnormal	Average	LogLoss
CNN ds1/CNN ds2	100	100	86.96	92.89	97.32	95.43	11.22
CNN ds1/CNN ds3	100	99.78	97.95	90.64	98.21	<b>97.32</b>	10.5
CNN ds1/Ens ds1	100	99.78	82.5	83.71	82.71	89.74	6.47
CNN ds1/Ens ds2	100	99.78	83.61	84.75	83.07	90.24	6.54
CNN ds1/Ens ds3	100	99.56	85.66	85.44	83.42	90.82	6.56
CNN ds1/Cec ds3	100	90.79	94.23	86.83	99.82	94.33	7.76
CNN ds1/Disc ds3	100	98.25	97.58	82.67	98.22	95.34	8.34
CNN ds2/CNN ds3	100	99.78	93.66	93.58	98.75	<b>97.15</b>	10.69
CNN ds2/Ens ds1	100	100	84.92	94.8	97.86	95.52	11.25
CNN ds2/Ens ds2	100	100	84.92	95.15	97.86	95.59	11.27
CNN ds2/Ens ds3	100	100	85.85	95.67	97.86	95.88	11.35
CNN ds2/Cec ds3	100	96.49	91.25	91.85	99.64	95.85	11.82
CNN ds2/Disc ds3	100	100	96.65	93.24	98.22	<b>97.62</b>	11.19
CNN ds3/Ens ds1	100	99.34	96.28	89.08	97.33	96.41	10.58
CNN ds3/Ens ds2	100	99.34	96.46	89.43	97.5	96.55	10.61
CNN ds3/Ens ds3	100	99.34	96.65	89.25	97.33	96.51	10.62
CNN ds3/Cec ds3	100	96.27	96.09	84.92	99.29	95.31	11.11
CNN ds3/Disc ds3	100	99.78	98.32	84.92	98.4	96.28	10.76
Ens ds1/Ens ds2	100	99.78	75.61	78.68	95.54	89.92	3.61
Ens ds1/Ens ds3	100	100	77.65	77.47	95.54	90.13	3.59
Ens ds1/Cec ds3	100	90.57	88.08	77.3	99.82	91.15	5.92



Ens ds1/Disc ds3	100	98.46	95.16	73.83	97.86	93.06	4.76
Ens ds2/Ens ds3	100	99.56	80.26	77.99	95.01	90.56	6.3
Ens ds2/Cec ds3	100	90.57	88.08	77.3	99.82	91.15	8.55
Ens ds2/Disc ds3	100	98.46	95.34	74.87	97.86	93.31	7.61
Ens ds3/Cec ds3	100	90.57	88.08	77.3	99.82	91.15	5
Ens ds3/Disc ds3	100	98.46	94.23	76.78	97.68	93.43	4.23
Cec ds3/Disc ds3	100	93.86	96.46	80.24	99.11	93.93	12.18

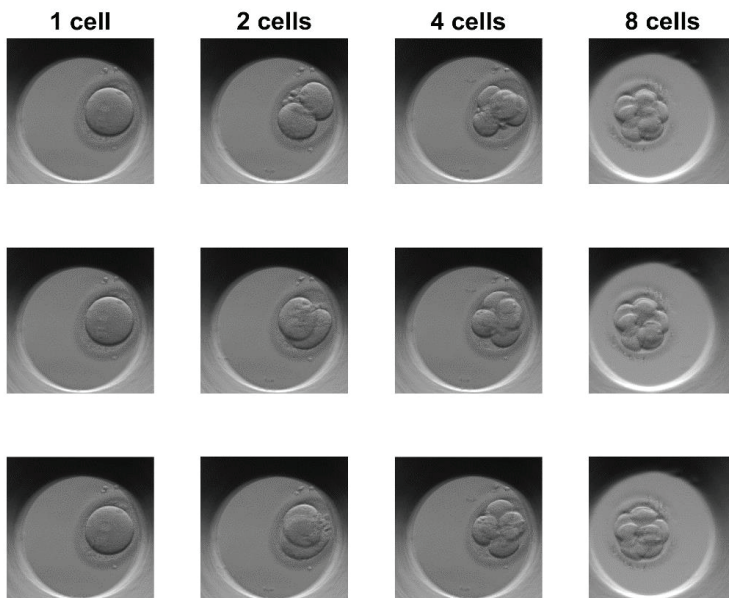
Siūlomo EMCA kombinuoto klasifikavimo algoritmo, paremto konvoliucinių neuroninių tinklų ir diskriminanto metodo sujungimu, rezultatų palyginimas su kitų tyrėjų rezultatais, gautais atliekant embriono vaizdų klasifikavimą, pateikiamas 2 lentelėje. Visi trys kombinuoti modeliai pasiekia beveik 100% klasifikavimo tikslumą vienos ir dvejų ląstelių klasės klasifikavime. Beveik 100% tikslumas taip pat pasiekiamas ir Khan taikomuose metoduose [3], [5]. Keturių ląstelių klasės vertinime mūsų siūlomas metodas tikslumu aplenkia Wang [3], Khan CRF5 [5] ir CNN modelius. EMCA metodas pasiekia 93,24% ir 93,58% tikslumą klasifikuojant 8 ląstelių embrionus. Gauti rezultatai yra panašūs arba šiek tiek geresni, lyginant su kitų tyrėjų pateiktais rezultatais klasifikuojant 3, 4 ir 5 ląstelių embrionus. Vertinant modelių greitaveiką, kombinuoto prognozavimo modelis 70 kartų greitesnis už Khan siūlomus CRF ir tiesinių Markovo grandinių modelius. Mūsų turimoje duomenų bazėje embriono ląstelės vaizdų su trimis ir penkiomis ląstelėmis buvo labai nedaug. Todėl šių klasių klasifikavimo tikslumo negalime palyginti su Wang ir Khan pristomais rezultatais. Vis dėlto šis palyginimas yra limituotas, nes modeliai buvo apmokyti naudojant skirtingas embriono duomenų bases. Nei vienas iš autorių nepateikia laisvai prieinamos duomenų bazės.

## 2 lentelė Klasifikavimo tikslumo palyginimas

Method	1 Cell	2 Cell	3 Cell	4 Cell	5 Cell	8 Cell	Abnormal	Time per image,s
Wang	91.95	85.58	20.86	94.14	-	-	-	-
Khan CRF+TP(Nmax=5)	100	99.7	82.9	94.7	93.5	-	-	7.0
Khan CRF+TP(Nmax=4)	100	99.7	88.5	99.8	-	-	-	7.0
Khan (PF+ME+SCE)	99.6	99.7	67.6	99.4	-	-	-	373.8
Khan (CroppedImgCRF)	100	99.47	89.2	76.06	90.54	-	-	-
EMCA CNN_ds1/CNN_ds3	100	99.78	-	97.95	-	90.64	98.22	0.1
EMCA CNN_ds2/CNN_ds3	100	99.78	-	93.66	-	93.58	98.75	0.1
EMCA CNN_ds2/Disc_ds3	100	100	-	96.65	-	95.24	98.22	0.1

## 4.2 2D vaizdo generavimas




























GAN tinklo apmokymas buvo vykdomas iki 200 000 iteracijų su pasirinktu 256 vaizdų rinkiniu. Tinklo apmokymo trukmė naudojant GeForce 1060 GPU apie 15h 45min.



15 pav. Pavyzdiniai embriono vaizdai

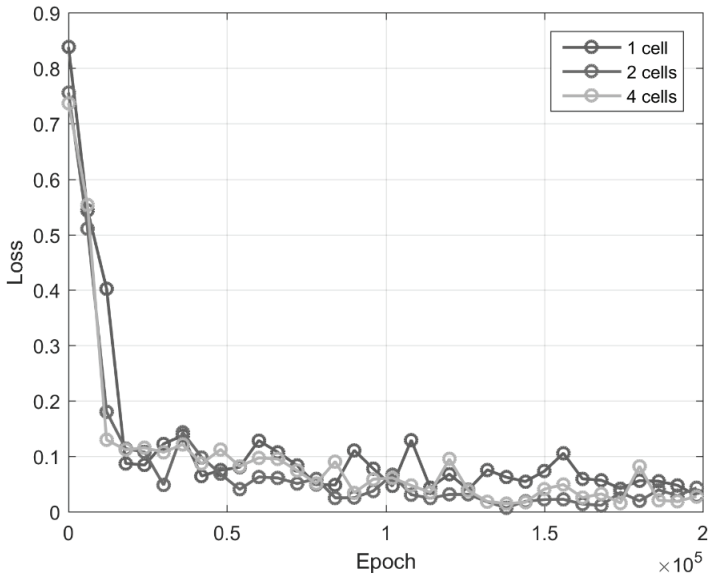
Iš tinklo generuotų vaizdų 15 paveiksle galima lengvai nustatyti embriono ląstelių kiekį bei jo klasę. Vaizdo triukšmui pašalinti atliekamas generuotų sintetinių vaizdų glotninimas. Apmokymo metu testuojami embriono ląstelės vaizdai buvo generuojami kas 25000 iteracijų. Testuojamų vaizdų apibendrinimas matomas 3 lentelėje.

### 3 lentelė Embriono vaizdo kokybės kitimas

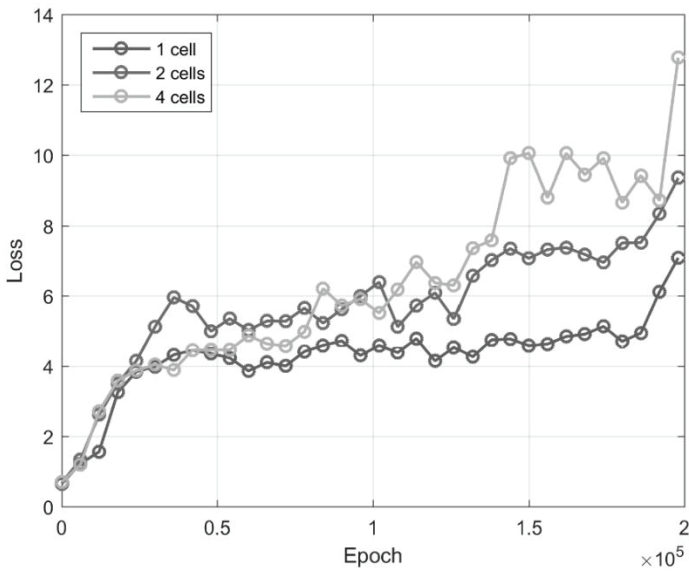
Epoch	0	25,000	50,000	75,000	100,000	125,000	150,000	175,000	200,000
one-cell									
two-cell									
four-cell									

Testuojamuose vaizduose po 25 tūkstančių iteracijų matome, kad tinklas sugebėjo išskirti mėgintuvėlio vaizdą iš fono, tačiau embriono ląstelė nebuvo atkuriama. Vaizduose, sugeneruotose po 100 tūkstančių iteracijų, galime išskirti embriono ląstelės kontūrus ir nustatyti embriono klasę.

Generatoriaus ir diskriminatoriaus klaidos kainos funkcijos vertės kitimą apmokymo metu matome 16-17 paveiksluose. Pirmųjų iteracijų iki 20 tūkstančių metu klaidos kainos vertė sparčiai mažėja. Vėliau vertės kitimo greitis sumažėja. Apmokymui pasiekus 75 tūkstančių iteracijų, diskriminatoriaus klaidos kaina pradeda sparčiau augti, klasifikuojant dviejų ir keturių ląstelių vaizdus. Generatorius jau pradeda tiksliai atkurti sudėtingesnes struktūras vaizdus, tai leidžia jam apgauti diskriminatorių. 3 lentelėje matome, kad vienos ląstelės kontūrą jau galime išžvelgti po 50 tūkstančių iteracijų, o dviejų ir keturių ląstelių kontūrus pradėdami išžvelgti po 75-125 tūkstančių iteracijų. Po 200 tūkstančių iteracijų matomas staigus diskriminatoriaus klaidos kainos vertės padidėjimas ir, nenorint permokyti generatoriaus tinklo, stabdomas apmokymas.



16 pav. Generatoriaus klaidos kainos grafikas



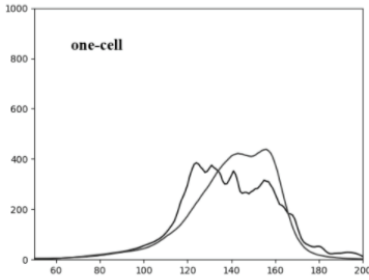
17 pav. Diskriminatoriaus klaidos kainos grafikas

Ekspertiniam vertinimui pateikiama 1500 tinklo sugeneruotų vaizdų, po 500 kiekvienoje klasėje. Vertinama, kad vaizdas atkurtas sėkmingai, jei visi trys ekspertai geba nustatyti ląstelių skaičių bei priima vienbalsį klasės priskyrimo prognozę. 96,2% vienos ląstelės klasės vaizdų buvo atpažinti. Dviejų ir keturių ląstelių generuotų vaizdų kokybė suprastėjo. 86,8% dviejų ląstelių vaizdų buvo atpažinti. Vertinant keturių ląstelių vaizdus, vienas iš penkių sugeneruotų vaizdų buvo atkuriamas prastai ir iš jo negalima nustatyti ląstelių skaičiaus. Apibendrinti vertinimo rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

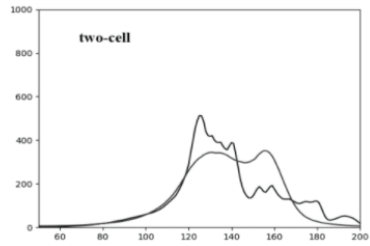
#### 4 lentelė Sintetinių vaizdų ekspertinio vertinimo rezultatai

Klasė	Generuoti vaizdai	Atpažinti vaizdai	Atpažinimo procentas
1 Cell	500	481	96.2%
2 Cell	500	434	86.8%
4 Cell	500	400	80.0%

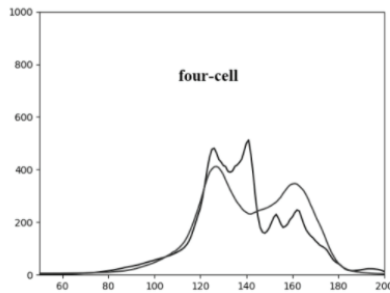
Generuotų vaizdų panašumas papildomai buvo įvertinamas atlikus histogramų palyginimą. 18 paveiksle matomas generuotų vaizdų histogramų palyginimas su etaloniniu modeliu. Paveiksle mėlyna kreivė nurodo apmokymo duomenų bazės vidutinį histogramos pasiskirstymą, o raudona kreivė nurodo generuotų vaizdų histogramos pasiskirstymą. Visuose trijuose grafikuose matome, kad generuotose vaizduose šviesių taškų skaičius buvo didesnis nei etalone. Tai būtų galima paaiškinti dėl „salt and paper“ triukšmo, esančio generuotame vaizde. Didžiausias panašumas gaunamas vienos ląstelės generuotose vaizduose. Tai rodo, kad generatoriui lengviau tiksliai atkurti paprastesnės struktūros vaizdus. Vis dėlto histogramos negali būti visiškai identiškos, nes tas pats tinklas naudojamas visų trijų klasių vaizdams generuoti. Palyginimas buvo atliktas įvertinus apmokymo bei generuotų vaizdų histogramų vidurkį.



(a)



(b)



(c)

**18 pav.** Sintetinių ir tikrų vaizdų histogramų palyginimas (tikrų vaizdų – mėlyna, sintetinių vaizdų – raudona)

5 lentelėje pateikiamas normalizuotos histogramos palyginimas, naudojant Correlation, Chi-square, Intersection and Bhattacharyya atstumo formules. Naudojant visas keturias formules, didžiausias histogramos atitikimas gaunamas lyginant vienos ląstelės vaizdus.

**5 lentelė** Sintetinių vaizdų vertinimo rezultatai

	1 Cell	2 Cell	4 Cell
Correlation	0.995	0.990	0.986
Chi-square	0.236	0.455	0.442
Intersection	1.883	1.849	1.873
Bhattacharyya	0.147	0.210	0.208

Tikslus modelio palyginimas su kitų autorių siūlomais metodais nėra tikslus dėl naudotų skirtingų duomenų bazių. Norint nustatyti, kiek procentų vaizdų buvo klaidingai atpažinti, buvo pasirinktas klaidingo klasifikavimo įvertis. Tyrime siūlomo HEMIGEN modelio vidutinis neatpažintų vaizdų procentas yra 12,3%.

**6 lentelė** Klaidingo klasifikavimo įvertis

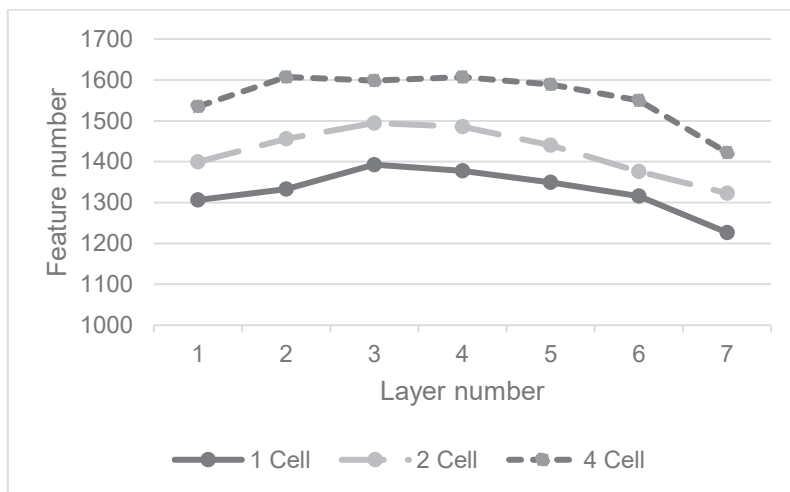
Model	Misclassification rate
DGN [12]	36.02%
Skip Deep Generative Model [13]	16.61%
GAN (feature matching) [14]	8.11%
ALI [15]	7.42%
WGAN [16]	50%
WGAN-GP [17]	6.9%
HEMIGEN (our model)	12.3%

6 lentelėje pateikiami palyginimo su kitų autorių rezultatais duomenys. Vertinant kitų autorių pateikiamus rezultatus, matoma, kad tikslumo rezultatai priklauso nuo apmokymo metu naudotų vaizdų kompleksškumo. Paprastesnių vaizdų atkūrimo kokybė geresnė ir dauguma vaizdų atpažįstami. Sudėtingesnių struktūrų vaizdų atkūrimas gali būti sudėtingas ten, kur vienas iš trijų [12] ar vienas iš dviejų [16] generuotų vaizdų yra atpažįstami.

Tyrimo metu buvo bandyta permokyti generatorių, kad jis pradėtų generuoti tuos pačius vaizdus, kurie jie visą laiką apgautų diskriminatorių. Tačiau apmokymo duomenų bazėje esantys skirtingi vaizdai neleido to padaryti ir generatorius pateikdavo naujus generuotus vaizdus. Kai kurie generuoti embriono vaizdai turėjo persidengiančias ląsteles, tačiau tai nebuvo vertinama kaip klaida.

### 4.3 3D vaizdo atkūrimas

Tyrimė pateikiamas modelis, ištraukiantis embriono savybes iš sluoksnio nuotraukų, leidžia įvertinti embriono fragmentaciją skirtinguose sluoksniuose. Modelis apmokomas 24 skirtingų embrionų vaizdais, gautais augant embrionui iki 48 valandų. Tolimesni vaizdai nenaudojami dėl didelio vaizdo kompleksiško, dėl kurio ekspertui vertintojui sunku nustatyti embrione matomų ląstelių skaičių. Vidutinė savybių ištraukimo trukmė yra 1,3 sekundės. Ištrauktų savybių skaičiaus pasiskirstymas ląstelės sluoksniuose ir savybių skaičiaus priklausomybė pateikiama 19 paveiksle.



19 pav. Vidutinis savybių skaičius sluoksniuose

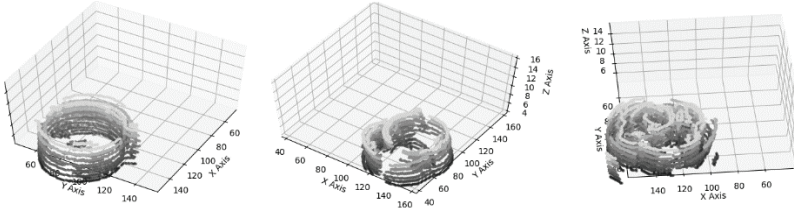
Iš grafiko matome, kad vidutinis savybių skaičius priklauso nuo ląstelių kiekio embrione. Tačiau jų pasiskirstymas ląstelės sluoksniuose nėra tiesinis. Pirmajame sluoksnyje esantis savybių skaičius yra 5-7% mažesnis nei savybių skaičius, esantis 3-4 sluoksniuose. Nuo ketvirto iki septinto sluoksnio savybių skaičius pradeda mažėti. Šis etalonas leidžia palyginti testuojamus embrionus, nustatant jų fragmentacijos lygį bei galimą ląstelės augimo stadiją.

Tyrimė naudotoje duomenų bazėje turima tik embrionų, pradėjusių mutuoti dviejų ląstelių stadijoje, todėl nebuvo galima palyginti vienos ir keturių ląstelių stadijose pradėjusio mutuoti embriono su etaloniniu embrionu. Lyginant pradėjusį mutuoti embrioną su etalonu, gaunamas 37% didesnis ištrauktų savybių skaičius.

20 paveiksle matomi giliojo tinklo atkurti embriono taškų debesies modeliai. Vienos ir dviejų ląstelių taškų modeliai atkuriami tiksliai. Tačiau dėl tinklo rezoliucijos ir galimų 2048 nustatomų taškų, generuojant



kompleksiškesnius keturių ląstelių erdvinis modelius, prarandama dalis duomenų. Iš gautų vaizdų matome, kad, nors ir erdvinis embriono modelis yra atkuriamas, dėl riboto taškų skaičiaus kontūras nėra tolygus ir dalis duomenų yra prarandama.



**20 pav.** Embriono erdvinio modelio pavyzdžiai

Norint įvertinti sugeneruoto embriono erdvinio modelio kokybę, ekspertiniam įvertinimui jis buvo pristatytas embriologams. Embriologai, vertindami embriono erdvinis modelius, naudojami tyrimo metu sukurtu įrankiu, skirtu taškų debesies atvaizdavimui erdvėje. Vertindami sugeneruotus modelius jie galėjo matyti embriono vidinės masės pasiskirstymą tarp skirtingų embriono gylių. Taip pat galėjo palyginti embriono ląstelių kontūrus skirtinguose sluoksniuose, kas suteikia naujas ląstelės formos įvertinimo galimybes.

## 5 IŠVADOS IR ATEITIES DARBAI

### 5.1 Išvados

1. Literatūros analizės metu nustatytos geriausios giliojo mokymosi metodų vaizdų klasifikavimo, generavimo bei erdviųjų modelių rekonstravimo praktikos.
2. Pasiūlytas konvoliucinių neuroninio tinklo ir diskriminantinio klasifikatoriaus sujungimas pasiekė 97,62% embriono vystymosi stadijos nustatymo tikslumą. Jie kartu 2,3% pranoko geriausią vieno klasifikatoriaus modelį. Geriausias vieno klasifikatoriaus modelis buvo konvoliucinis neuroninis tinklas su 95,33% tikslumu.
3. Generatyviniai atvirkštiniai tinklai, apmokyti generuoti sintetinių vienos, dviejų ir keturių ląstelių embriono vaizdų rinkinius, parodė gerus generavimo rezultatus. 87,6% generuotų vaizdų buvo atpažinti ekspertų. Vienos ląstelės vaizdai buvo sugeneruoti kokybiškiausiai, nes 96,2% jos sintetinių embrionų vaizdų buvo atpažinti kaip tikslūs. Blogiausias tikslumas gautas sintetinių keturių ląstelių vaizdų, kurių tik 80% galėjo būti identifikuoti teisingai.
4. Giliojo neuroninio tinklo taikymas parodė gerus rezultatus atkuriant embriono taškų debesies modelį. Ekspertinio vertinimo metodas buvo pasirinktas ir atliktas embriologų. Iš atkurto taškų debesies modelio embriologai gali identifikuoti embriono ląstelės parametrus ir palyginti skirtingų sluoksnių savybes vienoje erdvėje.

## 5.2 Ateities darbai

Tolimesnis klasifikavimo metodų tobulinimas galimas siekiant įtraukti trijų ir penkių ląstelių klases. Tai leistų visiškai atlikti embriono ląstelės stebėseną iki penkių ląstelių stadijos. Ląstelės dalinimosi laiko fiksavimas suteiktų papildomos informacijos embriologams. Embriono stadijos trukmė pirmosiomis augimo dienomis yra vienas iš svarbių vertinimo kriterijų.

Embriono vaizdų generavimo modelio praplėtimas sukuriant atskirus GAN tinklus kiekvienos klasės vaizdo generavimui suteiktų generuojamų vaizdų įvairovę. Apmokymo duomenų bazės praplėtimas įgalintų tinklą generuoti didesnės įvairovės embrionų vaizdus. Šie vaizdai galėtų būti panaudojami kitų tinklų mokymui ir testavimui.

Tęsiant darbus prie embriono erdvinio modelio atkūrimo tobulinimo, planuojama padidinti tinklo galimybes didesnės raiškos taškų debesies generavimui. Metodo praplėtimas duomenų koregavimui po erdvinio vaizdo atkūrimo leistų interpoliuoti papildomus taškus tarp skirtingų sluoksnių. Turint užpildytą erdvinį modelį ir atlikus duomenų apdorojimą, modelis gali būti pritaikomas 3D nano objektų spausdinimui. Išspausdinti erdviniai modeliai gali būti naudojami kaip praktinė medicinos studentų mokymosi priemonė.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

- [1] E. J. Margalioth, A. Ben-Chetrit, M. Gal, and T. Eldar-Geva, "Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET.," *Hum. Reprod.*, vol. 21, no. 12, pp. 3036–3043, Dec. 2006, doi: 10.1093/humrep/del305.
- [2] K. K. Vaegter, T. G. Lakic, M. Olovsson, L. Berglund, T. Brodin, and J. Holte, "Which factors are most predictive for live birth after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI) treatments? Analysis of 100 prospectively recorded variables in 8,400 IVF/ICSI single-embryo transfers.," *Fertil. Steril.*, vol. 107, no. 3, pp. 641-648.e2, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.005.
- [3] Y. Wang, F. Moussavi, and P. Lorenzen, "Automated embryo stage classification in time-lapse microscopy video of early human embryo development.," *Med. image Comput. Comput. Interv. MICCAI ... Int. Conf. Med. Image Comput. Comput. Interv.*, vol. 16, no. Pt 2, pp. 460–467, 2013, doi: 10.1007/978-3-642-40763-5\_57.
- [4] A. Khan, S. Gould, and M. Salzmann, "Automated monitoring of human embryonic cells up to the 5-cell stage in time-lapse microscopy images," in *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, Apr. 2015, pp. 389–393, doi: 10.1109/ISBI.2015.7163894.
- [5] A. Khan, S. Gould, and M. Salzmann, "A Linear Chain Markov Model for Detection and Localization of Cells in Early Stage Embryo Development," in *2015 IEEE Winter Conference on Applications of Computer Vision*, Jan. 2015, pp. 526–533, doi: 10.1109/WACV.2015.76.
- [6] A. Khan, S. Gould, and M. Salzmann, "Deep Convolutional Neural Networks for Human Embryonic Cell Counting," in *Computer Vision -- ECCV 2016 Workshops: Amsterdam, The Netherlands, October 8-10 and 15-16, 2016, Proceedings, Part I*, G. Hua and H. Jégou, Eds. Cham: Springer International Publishing, 2016, pp. 339–348.
- [7] S. Kheradmand, A. Singh, P. Saeedi, J. Au, and J. Havelock, "Inner cell mass segmentation in human HMC embryo images using fully convolutional network," in *2017 IEEE International Conference on Image Processing (ICIP)*, 2017, pp. 1752–1756, doi: 10.1109/ICIP.2017.8296582.
- [8] C. Manna, L. Nanni, A. Lumini, and S. Pappalardo, "Artificial intelligence techniques for embryo and oocyte classification.," *Reprod. Biomed. Online*, vol. 26, no. 1, pp. 42–49, Jan. 2013, doi: 10.1016/j.rbmo.2012.09.015.
- [9] R. M. Rad, P. Saeedi, J. Au, and J. Havelock, "Blastomere Cell Counting

- and Centroid Localization in Microscopic Images of Human Embryo,” in *2018 IEEE 20th International Workshop on Multimedia Signal Processing (MMSP)*, Aug. 2018, pp. 1–6, doi: 10.1109/MMSP.2018.8547107.
- [10] K. Zhang *et al.*, “Zebrafish Embryo Vessel Segmentation Using a Novel Dual ResUNet Model,” *Comput. Intell. Neurosci.*, vol. 2019, 2019.
- [11] R. Haralick, K. Shanmugam, and I. Dinstein, “Textural Features for Image Classification,” *IEEE Trans Syst Man Cybern*, vol. SMC-3, pp. 610–621, 1973.
- [12] D. P. Kingma, S. Mohamed, D. J. Rezende, and M. Welling, “Semi-supervised Learning with Deep Generative Models,” 2014.
- [13] L. Maaløe, C. K. Sønderby, S. K. Sønderby, and O. Winther, “Auxiliary Deep Generative Models,” 2016.
- [14] T. Salimans, I. J. Goodfellow, W. Zaremba, V. Cheung, A. Radford, and X. Chen, “Improved Techniques for Training GANs,” *ArXiv*, vol. abs/1606.0, 2016.
- [15] V. Dumoulin *et al.*, “Adversarially Learned Inference,” *ArXiv*, vol. abs/1606.0, 2017.
- [16] C. Han *et al.*, “GAN-based synthetic brain MR image generation,” in *2018 IEEE 15th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI 2018)*, Apr. 2018, pp. 734–738, doi: 10.1109/ISBI.2018.8363678.
- [17] A. Osokin, A. Chessel, R. E. C. Salas, and F. Vaggi, “GANs for Biological Image Synthesis,” in *2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV)*, Oct. 2017, pp. 2252–2261, doi: 10.1109/ICCV.2017.245.

## **Autoriaus mokslinių publikacijų disertacijos tema sąrašas**

### **Moksliniai straipsniai tarptautiniuose žurnaluose, turinčiuose citavimo indeksą:**

1. Embryo development stage prediction algorithm for automated time lapse incubators // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damasevicius R. // Computer methods and programs in biomedicine. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,424; AIF: 2,970; IF/AIF: 1,152; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]
2. HEMIGEN: human embryo image generator based on generative adversarial networks // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damaševičius R.; Scherer R. // Sensors. [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,031; AIF: 3,797; IF/AIF: 0,798; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]

### **Moksliniai straipsniai tarptautinėse konferencijose:**

1. Embryo cell detection using regions with convolutional neural networks / Arnoldas Matusevičius, Darius Dirvanauskas, Rytis Maskeliūnas, and Vidas Raudonis / CEUR Workshop Proceedings: IVUS 2017: Proceedings of the IVUS International Conference on Information Technology, Kaunas, Lithuania, April 28, 2017 ISSN: 1613-0073
2. Embryo Spatial Model Reconstruction / Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Misra S. / Computational science and its applications – ICCSA 2020: 20th international conference, Cagliari, Italy, July 1–4, 2020: proceedings DOI: 10.1007/978-3-030-58814-4\_65

## **Informacija apie autorių**

### **Asmeninė informacija**

Darius Dirvanauskas

Gimimo vieta: Kaunas, Lietuva

Gimimo data: 1991 m. kovo 10 d.

El. pašto adresas: [d.dirvanauskas@gmail.com](mailto:d.dirvanauskas@gmail.com)

### **Išsilavinimas:**

**2016-2020**

Kauno technologijos universitetas Informatikos inžinerijos doktorantūra

**2014-2016**

Kauno technologijos universitetas Valdymo sistemų magistras

**2010-2014**

Kauno technologijos universitetas Valdymo sistemų bakalauras

### **Moksliniai interesai**

Valdymo sistemų programavimas

Mašininis mokymasis

Požymių atrinkimo metodai

Dirbtinis intelektas

### **Darbo patirtis**

**2017-09 iki dabar** TGW LIMITED

Automatikos inžinierius. Automatinių sandėlių sistemų programavimas, paleidimas ir derinimas.

**2014-08 iki 2017-09** Santavilte

Automatikos inžinierius. Valdymo sistemų programavimas. Robotų programavimas

## Summary

### Relevance of the research

Medical doctors use different artificial fertilization methods, such as insemination or in vitro fertilization (IVF), to create successful pregnancies. IVF is used to treat infertility if medicaments or insemination does not help. In case of IVF, multiple embryos are fertilized and grown in vitro at the same time. The success of this method relies on the selection of the most viable embryo. The embryologists select embryos by visual inspection, which requires time and is prone to error. The pregnancy rate in one cycle of IVF and embryo transfer can be as high as 60%, but some couples fail repeatedly and need multiple IVF cycles [1]. Liu et al. presents a time-lapse deselection model, which involves Qualitative deselection parameters. The parameters included poor conventional day 3 morphology and abnormal cleavage patterns identified via time-lapse monitoring [2].

Time-lapse microscopy (TLM) has provided new tools for embryo image inspection. These machines are used for continuous monitoring of embryos in different layers and capturing images of embryo evolution, measuring embryo's development stage duration and inspecting embryo cell shape without removing embryos from their growth environment. Embryo development from fertilization to 4-cell stage could last up to 48 h and to 8-cell stage up to 72 h. The duration in the 2-cell and 4-cell stage often correlates with the quality of an embryo; therefore, this data could be used as one of the decision-making factors in the best embryo selection for women fertilization [3]. Accurate measurement of timing parameters for multiple embryos requires automated tools to track the duration of embryo development stage. This tool should give a precise prediction and cope with a diverse set of challenges, such as deforming cell shapes, poor visual features and similarities between embryos at different stages, which increases as the number of cells in an embryo increases. Moreover, because of two-dimensional images, a part of information between layers is lost. Additionally, embryo growth can be influenced by mutations, such as fragmentation, reverse cleavage or abnormal divisions, which may occur between development stages. The samples of images from the data set are displayed in Fig. 1 ("normal" conditions) and Fig. 2 ("fragmentation" conditions, illustrating the uneven division of cells of the embryo). The higher is the degree of fragmentation, the lower becomes the likelihood of pregnancy; thus, it is very important to detect and distinguish such conditions for successful IVF operations.



## **Aim of the research**

The aim of research is to develop a computerized method, which would predict embryo growth stage and reconstruct its spatial model from the layer images.

## **Objectives of the research**

Five objectives were set in order to achieve the aim:

1. Analyse and compare the state of the art machine learning approaches for cell image analysis and 3D spatial model generation;
2. Create a computerized model for embryo stage prediction;
3. Create a model for a synthetic embryo image generation;
4. Create a method for embryo's cell spatial model reconstruction from its layer images;
5. Develop a tool to analyse embryo spatial models;
6. Carry out experimental and analytical evaluation of proposed algorithms.

## **Scientific novelty**

The implementation of hybrid two classifiers combined prediction method with higher embryo classification accuracy results, compared to tested single classifier methods.

The offered deep learning method application for embryo spatial model reconstruction from different layer images was proposed.

## **Object of the research**

The image analysis methods for incubator grown embryo image analysis.

## **Practical significance**

The hybrid embryo classification model is applicable to constant monitoring and its stage prediction. The embryo stage change shows predictable division time, which is one of the key factors when evaluating the quality of embryos.

Deep neural network, specialized for 3D spatial embryo reconstruction from layer images, provides a new tool for embryologists to analyse the embryo. Embryologist can perform different layer feature comparisons and detect the inner mass distribution in the embryo.

## **Statements of the dissertation**

The proposed hybrid two classifier combined prediction method shows higher accuracy results for embryo class prediction, compared to the tested single classifier models.

A deep learning method can be used for embryo spatial model reconstruction from different layer images. The created tool for embryo spatial image visual evaluation gives new possibilities for embryo analysis.

## **Structure of the dissertation**

The dissertation is outlined in 5 chapters. Chapter 1 is introduction. Chapter 2 presents and discusses the state of the art machine learning approaches for image classification, generation and 3D model reconstruction. Chapter 3 covers materials and methods used to achieve embryo classification and generation. Chapter 4 describes performed experiments to evaluate the proposed algorithms. Chapter 5 contains the conclusions and ideas for future research.

## **Scientific approval**

Articles indexed in the Web of Science and Scopus with Impact Factor:

1. Embryo development stage prediction algorithm for automated time-lapse incubators // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damasevicius R. // *Computer methods and programs in biomedicine*, August 2019, Vol.177, pp.161-174, DOI: 10.1016/j.cmpb.2019.05.027 [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,424; AIF: 2,970; IF/AIF: 1,152; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]
2. HEMIGEN: human embryo image generator based on generative adversarial networks // Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Damaševičius R.; Scherer R. // *Sensors*, Feb 2019, Vol.19(16), DOI: 10.3390/s19163578 [Science Citation Index Expanded (Web of Science); Scopus; MEDLINE] [IF: 3,031; AIF: 3,797; IF/AIF: 0,798; Q1 (2018, InCites JCR SCIE)]

National and international conference proceedings:

1. Embryo cell detection using regions with convolutional neural networks / Arnoldas Matusevičius, Darius Dirvanauskas, Rytis Maskeliūnas, and Vidas Raudonis / CEUR Workshop Proceedings: IVUS 2017: Proceedings of the IVUS International Conference on Information Technology, Kaunas, Lithuania, April 28, 2017 ISSN: 1613-0073
2. Embryo Spatial Model Reconstruction / Dirvanauskas D.; Maskeliūnas R.; Raudonis V.; Misra S. / Computational science and its applications – ICCSA 2020: 20th international conference, Cagliari, Italy, July 1–4, 2020: proceedings DOI: 10.1007/978-3-030-58814-4\_65

## Conclusions

1. In a literature review, the best deep learning method approaches for image classification, generation and spatial model reconstruction were identified.
2. The proposed combination of convolutional neural network and the discriminant-based classifier has achieved 97.62% accuracy for embryo development stage prediction. It bypassed the best single classifier model by 2.3%. The best single classifier model was convolutional neural networks with 95.33% accuracy.
3. The Generative Adversarial Networks, trained to generate a data set of synthetic one, two and four cell embryo images, showed good generation results: 87.6% of generated images were recognized by the experts. Single cell images were generated in the best quality, where 96.2% of its synthetic embryo images were recognized as accurate. The worst accuracy was achieved for the synthetic four-cell images, of which only 80% could be identified correctly.
4. Deep neural network approach showed good results on embryo point cloud model reconstruction. The expert evaluation method was selected and performed by the embryologists. From the generated point cloud model, the embryologists can identify embryo cell parameters and compare different layer features in one space.

## Future work

The hybrid classification model can classify four different embryo classes. This model could be improved by training to classify three and five cell stage embryos. For this task, the embryo training data set has to be increased with those

stage images. The embryo images with three and five cells are rare, because it stays in that stage for only a few minutes.

GANs algorithm allows to manipulate the size, position and number of the artificially generated embryo cell images. These images can then be used to train and validate other embryo image processing algorithms, when the real embryo images are not available, or the number of available real embryo images is too small for training neural networks. Continuing the work on image generation, other architecture networks will be utilised for synthetic embryo image generation.

The works on deep learning model for embryo point cloud reconstruction are continued to increase its resolution. The higher point number will give a more accurate model. In order to increase the point cloud accuracy, additional interpolation between layers could be executed. The reconstructed spatial model could be processed and utilized for 3D Nano object printing. The printed embryo could be a practical learning tool for medical students.

UDK 004.932.2 + 612.646](043.3)

SL344. 2021-05-05, 2,75 leidyb. apsk. 1. Tiražas 50 egz. Užsakymas 129.  
Išleido Kauno technologijos universitetas, K. Donelaičio g. 73, 44249 Kaunas  
Spausdino leidyklos „Technologija“ spaustuvė, Studentų g. 54, 51424 Kaunas

