



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ
ΙΔΡΥΜΑ
ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΤΕΙ ΗΠΕΙΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ: ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ

ΤΜΗΜΑ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ

ΠΜΣ: ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΩΝ

ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΚΤΥΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΕΙΚΟΝΩΝ ΒΙΟΨΙΩΝ ΜΕ ΧΡΗΣΗ

ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΜΑΘΗΣΗΣ

Αλέξανδρος Αρτζμάντ

Επιβλέπων: Νικόλαος Γιαννακέας

Άρτα, Μάρτιος, 2018

**BIOPSY IMAGE PROCESSING USING MACHINE
LEARNING TECHNIQUES**

Εγκρίθηκε από τριμελής επιτροπή

Αρτα, 15-03-2017

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Επιβλέπων Καθηγητής
Νικόλαος Γιαννακέας,
Ph.D. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακός Υπότροφος
2. Μέλος επιτροπής
Νικόλαος Αντωνιάδης,
Ph.D. University of Michigan, Καθηγητής
3. Μέλος επιτροπής
Αλέξανδρος Τζάλλας,
Ph.D. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Καθηγητής Εφαρμογών

Ο Διευθυντής του ΠΜΣ

Χρυσόστομος Στύλιος,

Ph.D. Πανεπιστήμιο Πατρών, Καθηγητής

Υπογραφή

©Αρτζμάντ, Αλέξανδρος, 2018

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Δήλωση μη λογοκλοπής

Δηλώνω υπεύθυνα και γνωρίζοντας τις κυρώσεις του Ν. 2121/1993 περί Πνευματικής Ιδιοκτησίας, ότι η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία είναι εξ ολοκλήρου αποτέλεσμα δικής μου ερευνητικής εργασίας, δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής ούτε προέρχεται από ανάθεση σε τρίτους. Όλες οι πηγές που χρησιμοποιήθηκαν (κάθε είδους, μορφής και προέλευσης) για τη συγγραφή της περιλαμβάνονται στη βιβλιογραφία.

Αρτζμάντ, Αλέξανδρος

Υπογραφή

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Προτού ξεκινήσει η ανάπτυξη του θέματος της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω ορισμένα άτομα που συνέβαλαν σημαντικά στην εκπόνησή της, με την διαρκή υποστήριξή τους.

Πρωτίστως επιθυμώ να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής εργασίας, κ. Νικόλαο Γιαννακέα, για την ανάθεση του θέματος, την πολύτιμη καθοδήγησή του και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου. Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ. Αλέξανδρο Τζάλλα, κ. Μάρκο Τσίπουρα καθώς και τον κ. Λουκά Ασπρακά, επίκουρο καθηγητή της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την καθοριστική συμβολή τους, ώστε να δραστηριοποιηθώ στο πεδίο της ψηφιακής επεξεργασίας στην ιατρική απεικόνιση.

Επιπλέον, εκφράζω τις ευχαριστίες μου στην καθηγήτρια φιλολογίας και φίλη Κατερίνα Γελαδάρη, για την καθοριστικής σημασίας επέμβασή της στην γλωσσική επιμέλεια του κειμένου. Ευχαριστώ θερμά επίσης την καθηγήτρια Αγγλικής φιλολογίας, Αναστασία Γιαννακούλη, για την επιμέλεια των αγγλικών κειμένων και τη διαμόρφωση του συνοδευτικού συνεδριακού εγγράφου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να απευθύνω στον καλό φίλο και συνάδελφο Γεώργιο Ζέρβα, ο οποίος στάθηκε σημαντικός αρωγός στην προσπάθειά μου και με υποστήριξε σε κάθε φάση της πορείας μου.

Επιλογικά, ευχαριστώ θερμά την οικογένεια μου, τους γονείς, Χαμίντ και Κατερίνα, για την διαρκή στήριξη και ηθική συμπαράσταση που μου πρόσφεραν καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών και ιδιαίτερα την αδελφή μου Λυδία, για την λεπτομερή γραφιστική σχεδίαση και επιμέλεια των εικόνων της διπλωματικής εργασίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ήπαρ είναι ένα ζωτικό όργανο το οποίο διαθέτει ένα φάσμα λειτουργιών και είναι απαραίτητο για τη ζωή. Το όργανο αυτό παίζει κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό και επιτελεί πολλές λειτουργίες του οργανισμού. Η υπερβολική συσσώρευση λίπους στο ήπαρ ονομάζεται ηπατική στεατώση, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μερικά από τα πιο κοινά προβλήματα υγείας, όπως η αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος και η μη-αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος. Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία στοχεύει στην υλοποίηση μιας ολοκληρωμένης μεθοδολογίας για την μέτρηση του λίπους στο ήπαρ, μέσω της επεξεργασίας εικόνων βιοψίας, εξαγόμενη από μικροσκόπιο. Ουσιαστικά, η παρούσα εργασία επεκτείνει προϋπάρχουσα μεθοδολογία με σκοπό την βελτίωση της αξιοπιστίας της, εισάγοντας ένα στάδιο εποπτευόμενης επιλογής ευρημάτων στον ιστό. Κατά την πρώτη φάση, αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης εκπαιδεύονται από υπάρχον επισημειωμένο σύνολο 13 εικόνων, λαμβάνοντας υπόψιν τυπικά χαρακτηριστικά που έχουν τα κύτταρα λίπους στην εικόνα της βιοψίας. Στη συνέχεια η ολοκληρωμένη μεθοδολογία αξιολογείται σε 27 νέες εικόνες, των οποίων το ποσοστό λίπους δίδεται από ειδικούς παθολογοανατόμους. Με την εισαγωγή του σταδίου που υλοποιήθηκε, επετεύχθη βελτίωση του σφάλματος της μέτρησης του ποσοστού του λίπους κατά μισή ποσοστιαία μονάδα.

Λέξεις Κλειδιά: Βιοψία Ήπατος, Στεατοηπατίτιδα, Μη-αλκοολικό Λιπώδες Ήπαρ, Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνας, Μηχανική Μάθηση, Μορφολογικοί Τελεστές

ABSTRACT

The liver is a vital organ that has a range of functions and is essential to life. This organ plays a predominant role in metabolism and performs many functions in the body. Excessive fat accumulation in the liver is called hepatic steatosis. It has played a significant part in some of the most common health problems such as *alcoholic fatty liver disease* and *non-alcoholic fatty liver disease*. The current work aims to the development of a complete methodology for fatty liver quantitation, using biopsy image processing. Actually, it is an upgrade of an already developed method, focusing on the optimization of the methodology credibility. This upgrade employs supervised machine learning techniques, in order to classify image findings and exclude False Positives from the fat measurement. During the first phase of the development, an annotated set of 13 images is used to train classification algorithms, according to the typical features of fat cells. Next, the complete methodology is evaluated using 27 new images. All these images have been measured manually by specialists regarding their fat ratio. Including the proposed stage, the methodology corrects for about 0.5% the results of fat ratio.

Keywords: Liver Biopsy, Steatohepatitis, Non-Alcoholic Fatty Liver, Digital Image Processing, Machine Learning, Morphological Operations

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	i
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	ii
ABSTRACT	iii
ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	iv
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	vii
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	xiii

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 - ΙΑΤΡΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

1.1 Τι είναι το ήπαρ	1
1.1.1 Γενική περιγραφή	1
1.1.2 Γενική ανατομία	1
1.1.3 Οι λειτουργίες του ήπατος	3
1.1.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα όργανα	4
1.2 Προβλήματα ήπατος	5
1.2.1 Κίρρωση ήπατος	5
1.2.2 Ηπατίτιδα	6
1.2.3 Αλκοολική ηπατική νόσος	7
1.2.4 Αιμοχρωμάτωση	8
1.2.5 Καρκίνος του ήπατος	9
1.2.6 Είδη λιπώδους ήπατος	10
1.2.7 Προηγμένες θεραπείες της νόσους του ήπατος	17
1.3 Διάγνωση λιπώδους ήπατος	18

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 - ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ

2.1 Ορισμός επεξεργασίας εικόνων	21
2.2 Βελτίωση εικόνων	22
2.2.1 Χειρισμός αντίθεσης	24
2.2.2 Αφαίρεση θορύβου	29

2.2.3	Ενίσχυση χρώματος	37
2.3	Κατάτμηση	38
2.3.1	Κατωφλίωση ιστογράμματος	38
2.3.2	Εντοπισμών ακμών	43
2.3.3	Μορφολογικοί τελεστές	58
2.3.4	Επαναληπτικές μέθοδοι ανάπτυξης περιοχών	67
2.3.5	Μέθοδοι μηχανικής μάθησης	80
2.4	Αξιολόγηση εικόνων	92
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΒΙΟΨΙΩΝ ΗΠΑΤΟΣ		94
3.1	Πρώιμες μορφομετρικές μέθοδοι	94
3.1.1	Μέθοδος Zaitoun	94
3.1.2	Μέθοδος Marsman	97
3.2	Μέθοδοι με χρήση επεξεργασίας εικόνων	100
3.2.1	Μέθοδος Roullier	100
3.2.2	Μέθοδος Turlin	104
3.2.3	Μέθοδος Liquori	107
3.2.4	Μέθοδος El-Badry	110
3.3	Πρόσφατες μέθοδοι	113
3.3.1	Μέθοδος Kong	113
3.3.2	Μέθοδος Nativ	119
3.3.3	Μέθοδος Vanderbeck	126
3.3.4	Μέθοδος Sciarabba	132
3.3.5	Μέθοδος Batoool	137
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 - Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ		142
4.1	Ανασκόπηση υπάρχουσας μεθοδολογίας	144
4.1.1	Εντοπισμός ηπατικού ιστού	144
4.1.2	Ανίχνευση αντικειμένων ενδιαφέροντος	145
4.1.3	Υπολογισμός περιοχής ηπατικού ιστού	147
4.1.4	Εξαγωγή λευκών περιοχών λίπους	147

4.1.5 Αξιοποίηση γνώσης για την εξαγωγή χαρακτηριστικών	148
4.2 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών	151
4.2.1 Δεδομένα εκπαίδευσης	151
4.2.2 Υπολογισμός χαρακτηριστικών	154
4.3 Φάση 1: Εκπαίδευση με επισημειωμένες περιοχές	157
4.3.1 Απλοϊκό Μπευζιανό μοντέλο	159
4.3.2 Αλγόριθμος k-πλησιέστερων γειτόνων	163
4.3.3 Αλγόριθμος δέντρου απόφασης C4.5	166
4.3.4 Αλγόριθμος μηχανών διανυσματικής υποστήριξης	172
4.3.5 Διασταυρούμενη επικύρωση K-μερών	180
4.4 Φάση 2: Αξιολόγηση εικόνων από το εκπαιδευμένο σύστημα	183
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	191
5.1 Μέτρα αξιολόγησης	191
5.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης του επισημειωμένου συνόλου	197
5.3 Αποτελέσματα ποσοστών λίπους με χρήση ταξινόμησης	203
5.4 Ενδεικτικά αποτελέσματα εικόνων / Οπτικοποίηση	207
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	221
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	224

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ	ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ
A	-
AA	Area Fraction = Κλασματικό μοντέλο περιοχής
ACC	ACCuracy = Ακρίβεια
ACM	Active Contour Modelling = Μοντελοποίηση ενεργών περιγραμμάτων
AE	Absolute Error = Απόλυτο σφάλμα
AH	Alcoholic Hepatitis = Αλκοολική ηπατίτιδα
AIC	Akaike Information Criterion = Κριτήριο πληροφόρησης του Akaike
ALD	Alcoholic Liver Disease = Αλκοολική ηπατική νόσος
ANOVA	ANalysis Of Variance = Ανάλυση διακύμανσης - διασποράς
ARFF	Attribute-Relation File Format = Επέκταση αρχείων σχέσης χαρακτηριστικών
ARN	Annual Report to the Nation = Ετήσια έκθεση προς το έθνος (Η.Π.Α.)
B	-
BD	Bile Duct = Χολαγγείο
BMI	Body Mass Index = Δείκτης μάζας σώματος
C	-
C4.5	C4.5 decision tree = Αλγόριθμος δέντρου απόφασης C4.5
CART	Classification And Regression Trees = Δέντρα ταξινόμησης και παλινδρόμησης
CSSA	Cross Sectional Surface Area = Εμβαδόν επιφάνειας διατομής
CT	Computed Tomography = Υπολογιστική τομογραφία
CV (1)	Coefficient of Variation = Συντελεστής διακύμανσης
CV (2)	Central Vein = Κεντρική φλέβα

CY212	Epoxy resin = Εποξική ρητίνη
E	-
EM	Expectation-Maximization = Αλγόριθμος μεγιστοποίησης προσδοκίας
F	-
F1	F-measure = Κατανομή-F
FCM	Fuzzy c-Means algorithm = Ασαφής αλγόριθμος c-Μέσων
FD	Fractional Deviation = Κλασματική απόκλιση
FIR	Finite-Impulse Response = Φίλτρα πεπερασμένης χρονικής απόκρισης
FN	False Negative = Ψευδώς αρνητικό
FP	False Positive = Ψευδώς θετικό
FPR	False Positive Rate = Αναλογία ψευδώς θετικών
G	-
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix = Πίνακας συνόπαρξης επιπέδων του γκρι
GM	Gray Matter = Γκριζα ύλη
GVF	Gradient Vector Flow = Διαβαθμισμένου διανύσματος ροή
H	-
HCC	Hepatic Cell Carcinoma = Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
HDL	High-Density Lipoprotein = Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
H&E	Hematoxylin & Eosin = Αιματοξυλίνη & Ηωσίνη
HGF	Hepatocyte Growth Factor = Αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων
HPS	Hematein, Phloxine, Safran = Αιματεΐνη, Φλοξίνη, Σαφράν
HSV	Hue, Saturation, Value = Υφή, Κορεσμός, Αξία
HVB	Hepatitis Virus B = Ηπατίτιδα Β
HVC	Hepatitis Virus C = Ηπατίτιδα C

	I	-
ICC		Intraclass Correlation Coefficients = Στατιστικοί συντελεστές ενδοσυσχέτισης
I.I.D.		Independently and Identically Distributed = Ανεξάρτητα και πανομοιότυπα καταναμημένα
IRLS		Iteratively Reweighted Least-Square = Επαναλαμβανόμενη διαδικασία επαναστάθμισης των τετραγωνικών ελαχίστων
	J	-
JPEG		Joint Photographic Experts Group = Πρότυπο απωλεστικής συμπίεσης εικόνων
	K	-
KKT		Karush - Kuhn - Tucker = Συνθήκες KKT πρώτης τάξης
k-NN		k-Nearest Neighbors = Αλγόριθμος k-πλησιέστερων γειτόνων
	L	-
L_1		Minkowski - Manhattan distance = Απόσταση Minkowski - Manhattan
L_2		Euclidean distance = Ευκλείδεια απόσταση
L_∞		Chebyshev distance = Απόσταση Chebyshev
LCD		Least Significant Difference = Ελάχιστη σημαντική διαφορά
LD		Large Droplet = Ογκώδης φυσαλίδα λίπους
ld-MaS		large droplet-Macrovesicular Steatosis = Μεγάλη λιπώδης - μακροφυσαλιδώδης στεάτωση
LD-nucleus		Large Droplet-nucleus = Γειτνίαση ενδοηπατικής ογκώδους φυσαλίδας λίπους και κυτταρικού πυρήνα
$\log_b(x)$		Logarithm of x to base b = Λογάριθμος του x με βάση το b
	M	-
MCC		Matthews Correlation Coefficient = Συντελεστής συσχέτισης Matthews
MLE		Maximum Likelihood Estimator = Μέθοδος εκτίμησης της μέγιστης πιθανοφάνειας

MRI	Magnetic Resonance Image = Εικόνα μαγνητικού συντονισμού
MSE	Mean Squared Error = Μέσο τετραγωνικό σφάλμα
μm	Micrometer = Μικρόμετρο
N	-
NAFL	Non-Alcoholic Fatty Liver = Μη-αλκοολικό λιπώδες ήπαρ
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease = Μη-αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος
NASH	Non-Alcoholic SteatoHepatitis = Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα
N-jet	Set of (partial) derivatives of a function = Σύνολο παραγώγων συνάρτησης της N-τάξης
NMR	Nuclear Magnetic Resonance = Πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός
P	-
PA	Portal Artery = Πυλαία αρτηρία
PAS	Periodic Acid-Schiff = Υπεριωδικό οξύ Schiff
PDF	Probability Density Function = Συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας
PGCM	Possibilistic Generalized c-Means = Πιθανολογικά γενικευμένος αλγόριθμος c-Means
PPC	Positive Pixel Counting = Μέτρηση εικονοστοιχείων θετικής αποτίμησης
PPV	Positive Predictive Value = Θετική προγνωστική τιμή
PRC	Phase Response Curve = Καμπύλες φάσης-απόκρισης
PT	Portal Tract = Πυλαίο διάστημα
PV	Portal Vein = Πυλαία φλέβα
p-value	Probability value = Τιμή σημαντικότητας

Q	-
QP	Quadratic Programming = Μέθοδος τετραγωνικού προγραμματισμού
R	-
R ²	Coefficient of determination = Συντελεστής προσδιορισμού γραμμικής παλινδρόμησης
RBF	Radial Basis Function = Συνάρτηση ακτινικής βάσης
RGB	Red, Green, Blue = Χρωματικό πρότυπο (Κόκκινο, Πράσινο, Μπλε)
ROC	Receiver Operating Characteristic = Ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη
r _p	Pearson correlation = Συσχέτιση Pearson
r _s	Spearman correlation = Συσχέτιση Spearman
S	-
s	score (s) = Μέση σκιαγραφική τιμή
SD / sigma (σ)	Standard Deviation = Τυπική απόκλιση
SDF	Signed Distance Function = Συνάρτηση τμημάτων προσημασμένης απόστασης
sd-MaS	small droplet-Macrovesicular Steatosis = Μικρή λιπώδης - μακροφουσαλιδώδης στεάτωση
SEM	Standard Error of the Mean = Τυπικό σφάλμα μέσου όρου
SFCM	Spatial FCM algorithm = Χωρικά ασαφής αλγόριθμος c-Μέσων
SKIZ	geodesic SKeleton by Zones of Influence = Γεωδαιτικές ζώνες επιρροής
SN	SiNusoid = Κολποειδής
SRG	Seeded Region Growing = Αυξανόμενη περιοχή με σπόρο
SVM	Support Vector Machine = Μηχανή διανυσματικής υποστήριξης

	T	-
T2DM		Type 2 Diabetes Mellitus = Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
TB		Toluidine Blue = Μπλε τολουιδίνη
TIFF		Tagged Image File Format = Πρότυπο μη απωλεστικής συμπίεσης εικόνων
TN		True Negative = Αληθώς αρνητικό
TNR		True Negative Rate = Αναλογία αληθώς αρνητικών
TP		True Positive = Αληθώς θετικό
TPR		True Positive Rate = Αναλογία αληθώς θετικών
t-test		Student's t-test = Κατανομή-t
	U	-
US		UltraSonography = Υπερηχοτομογραφία
	V	-
VCdim		Vapnik-Chervonenkis dimension = Διάσταση Vapnik-Chervonenkis
	W	-
WM		White Matter = Λευκή ύλη
	X	-
x		x-axis = Άξονας τετμημένων
XML		eXtensible Markup Language = Επεκτάσιμη γλώσσα σήμανσης
	Y	-
y		y-axis = Άξονας τεταγμένων
YIQ		Luma(Y) In-phase Quadrature = Φωτεινότητα, Απόχρωση, Χρωματική καθαρότητα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιδιαίτερος τρόπος ζωής των δυτικών χωρών, όπου ο ευδαιμονισμός αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό τους, ενοχοποιείται συχνά για την παχυσαρκία και το υπερβολικό βάρος, δύο ταχεία αναπτυσσόμενα νοσήματα. Η συσσώρευση λίπους, τα φάρμακα και το αλκοόλ, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης της ηπατικής στεάτωσης (*liver steatosis*), η οποία σε επόμενα στάδια μπορεί να εξελιχθεί σε ίνωση (*fibrosis*) και στη συνέχεια σε κίρρωση (*cirrhosis*) μαζί με τις επιπλοκές τους, όπως το έμφραγμα και ο διαβήτης.

Η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (*Nonalcoholic Steatohepatitis - NASH*) [1], μαζί με άλλες μορφές μη-αλκοολικής λιπώδης ηπατικής νόσου, είναι ένα ολοένα και συχνότερο κλινικοπαθολογικό σύνδρομο. Συσχετίζεται συνήθως με την παχυσαρκία, ειδικά με το σπλαχνικό (κοιλιακό) λίπος και με τον διαβήτη τύπου 2, όπου με τη σειρά της συνδέεται στενά με τους δείκτες του συνδρόμου αντοχής στην ινσουλίνη. Μάλιστα ο δείκτης μάζας σώματος (*Body Mass Index - BMI*), η περιφέρεια της μέσης, η υπερινσουλιναμία και η εξασθενημένη ανοχή στη γλυκόζη, επιδρούν καθοριστικά στην επικράτηση και στο βαθμό σοβαρότητας της ηπατικής στεάτωσης. Η παθοφυσιολογία της *NASH* περιλαμβάνει δύο στάδια:

- 1) Αντίσταση στην ινσουλίνη, από την οποία προκαλείται η στεάτωση.
- 2) Οξειδωτικό στρες, το οποίο παράγει υπεροξειδωση λιπιδίων και ενεργοποιεί φλεγμονώδεις κυτοκίνες.

Η ταυτοποίηση ατόμων που μπορούν να προχωρήσουν από ένα λιπώδες ήπαρ σε *NASH* και από *NASH* σε ίνωση ή κίρρωση, αποτελεί μια σημαντική κλινική πρόκληση, καθώς και η εύρεση της κατάλληλης θεραπείας που θα μπορούσε να αποτρέψει μια τέτοια επιβλαβή διαδικασία. Η έντονη εξασθένηση της αντίστασης στην ινσουλίνη, συνεπάγεται με σημαντική απώλεια βάρους με ένα σχετικό μεταβολικό σύνδρομο, από μια σημαντική παλινδρόμηση της ηπατικής στεάτωσης στους περισσότερους ασθενείς και σε ιδιαίτερες περιπτώσεις από ήπια φλεγμονή. Έτσι, η *NASH* μπορεί να θεωρηθεί ως μια άλλη νόσος άμεσα συνδεδεμένη με τη ζωή των σύγχρονων χωρών που ευημερούν, όπως είναι το σύνδρομο αντίστασης στην ινσουλίνη και πιθανόν να συγκαταλέγεται σε αυτή.

Η μη-αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος [2] (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*), αποτελεί επίσης ένα συχνό σύνδρομο που αναφέρεται αποκλειστικά στο λιπώδες ήπαρ και τη στεατοηπατίτιδα. Συχνά, ο εντοπισμός μη φυσιολογικών αμινοτρανσφερασών ή η απεικόνιση ενός φωτεινού ήπατος σε κοιλιακό υπερηχογράφημα είναι αρκετά για την υποψία της παρουσίας της *NAFLD*. Επιπρόσθετα, ιδιάζουσες συνθήκες, όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία (παθολογική κατάσταση διαταραχής των λιπιδίων στο αίμα) οδηγούν στο ίδιο συμπέρασμα.

Η διάγνωση μαζί με την αξιολόγηση, θα πρέπει να συνδεθεί με συγκεκριμένα βήματα: Αφού αποκλειστούν άλλες πιθανές αιτίες της ηπατικής νόσου, η βιοψία του ήπατος θα πρέπει να περιληφθεί ως η μόνη μέθοδος που μπορεί να επιβεβαιώσει τα χαρακτηριστικά της νεκροφλεγμονής και της ίνωσης που καθορίζουν τη *NASH* μαζί με τις προγνωστικές επιπτώσεις. Πράγματι, η παρουσία της νεκροφλεγμονής έχει συσχετιστεί με σημαντικό κίνδυνο πρόκλησης της κίρρωσης και τελικά του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (*hepatocellular carcinoma*). Ο αυξημένος κίνδυνος υποκίνησης της ηπατικής ίνωσης και η πρόοδος της κίρρωσης, συναρτώνται με ηλικία άνω των 45 ετών, την παχυσαρκία και το διαβήτη. Με δεδομένη την υψηλή επικράτηση της *NAFLD*, είναι απαραίτητος ο επαναπροσδιορισμός του τρόπου ζωής του ασθενούς με μέτρα που θα επικεντρωθούν στην άσκηση, τη διατροφή και την ολική αποχή από το αλκοόλ, πριν ληφθεί υπόψη η βιοψία του ήπατος.

Από την άλλη το μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (*Non-Alcoholic Fatty Liver*), ορίζεται ως η παρουσία ηπατικής στεάτωσης χωρίς καμία ένδειξη ηπατοκυτταρικού τραυματισμού, με τη μορφή φυσαλίδων των ηπατοκυττάρων (φλεγμονή) με ή χωρίς ίνωση. Μάλιστα, διάφορες πτυχές τη μη αλκοολικής λιπαρής ηπατικής νόσου (*NAFLD*) έχουν γίνει αντικείμενο εντεινόμενης έρευνας κατά τα τελευταία χρόνια. Η παραδοσιακή έρευνα της *NAFLD* από έναν παθολόγο, περιλάμβανε πάντα μια χρονοβόρα και κουραστική οπτικά εξέταση διαφανειών βιοψίας ήπατος μέσω μικροσκοπίου, η οποία ήταν και σημαντικά υποκειμενική. Αυτό έχει παρακινήσει την τελευταία δεκαετία την ανάπτυξη της αξιολόγησης με βάση ψηφιακών μικροσκοπικών σαρωτών και εικόνων ψηφιακής βιοψίας.

Το πρώτο κεφάλαιο της εργασίας αναφέρεται κυρίως: α) στην ανάλυση της λειτουργίας του ήπατος και β) στα προβλήματα που μπορεί να εμφανίσει η δυσλειτουργία του, με ιδιαίτερη έμφαση στο λιπώδες ήπαρ, καθώς και στις εξετάσεις που είναι απαραίτητες προκειμένου να γίνει η διάγνωση του λίπους.

Στο δεύτερο κεφάλαιο περιγράφονται συγκεκριμένες τεχνικές για την επεξεργασία και την κατάτμηση των εικόνων.

Στη συνέχεια (τρίτο κεφάλαιο) γίνεται η καταγραφή των σημαντικότερων επιστημονικών μεθόδων και λογισμικών, με τις οποίες μπορεί να πραγματοποιηθεί η ανασκόπηση επεξεργασίας των βιοψιών ήπατος.

Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται επεξήγηση της μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε, ώστε να μπορεί να επιτευχθεί ο διαχωρισμός και η μέτρηση του λίπους μέσα στον ηπατικό ιστό.

Έπειτα, στο πέμπτο κεφάλαιο εκθέτονται τα αποτελέσματα των ερευνών της εργασίας μέσα από εικόνες βιοψιών και πινάκων αξιολόγησης.

Στο έκτο και τελευταίο κεφάλαιο γίνεται μια σύνοψη των συμπερασμάτων από τη μελέτη που πραγματοποιήθηκε.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΙΑΤΡΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

1.1 Τι είναι το ήπαρ

1.1.1 Γενική περιγραφή (*General description*)

Το ήπαρ [3], με την πολυπλοκότητα αλλά και το πλήθος των λειτουργιών του, κατέχει πρωταρχική θέση στο ανθρώπινο σώμα. Κύρια μέριμνά του είναι ο έλεγχος της ροής και της ασφάλειας των ουσιών που απορροφώνται από το πεπτικό σύστημα, πριν από τη διανομή αυτών με τη σειρά στο κυκλοφορικό σύστημα. Μια ολική απώλεια της ηπατικής λειτουργίας οδηγεί σε θάνατο μέσα σε λίγα λεπτά, αποδεικνύοντας έτσι τη σημασία του οργάνου. Το ήπαρ είναι επίσης ο μεγαλύτερος αδένας στο ανθρώπινο σώμα, ζυγίζει περίπου 3 κιλά και καταλαμβάνει μια μεγάλη περιοχή, κυρίως στη δεξιά πλευρά του σώματος, κάτω από το διάφραγμα και πίσω από τις πλευρές 5 έως 10. Οι κύριες λειτουργίες του ήπατος επικεντρώνονται στα εξής:

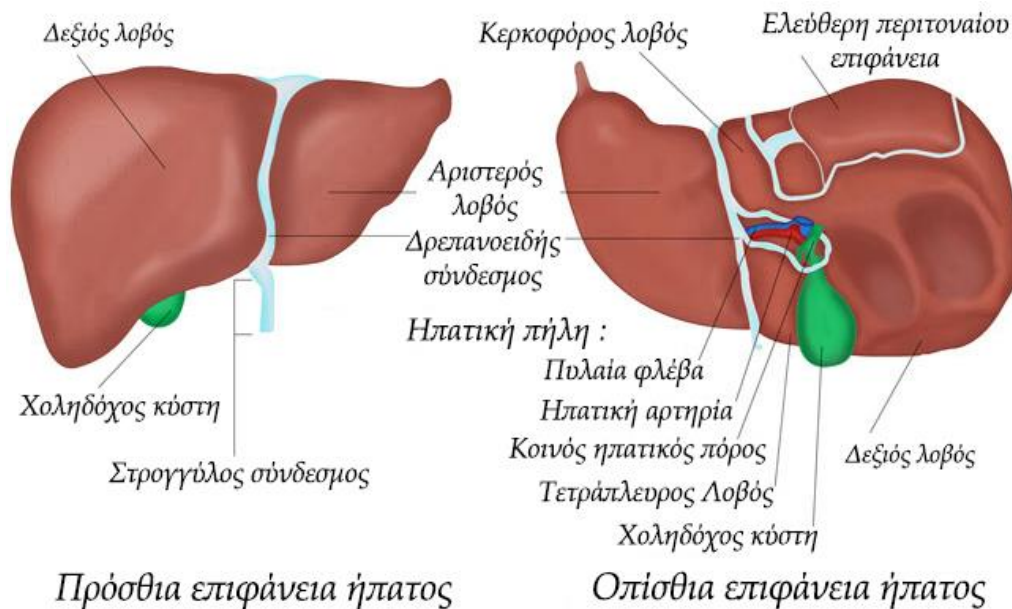
- Αποτελεί την πύλη μεταξύ του πεπτικού και του κυκλοφορικού συστήματος.
- Επιτελεί επεξεργασία των τοξικών ουσιών προτού εισέλθουν στη γενική κυκλοφορία.
- Καθιστά ικανή την μετατροπή και αποθήκευση θρεπτικών ουσιών για μελλοντική χρήση.
- Πραγματοποιεί τη σύνθεση των περισσότερων πρωτεϊνών πλάσματος.
- Επιτυγχάνει την έκκριση της χολής στο λεπτό έντερο για τη διάσπαση των λιπών.

1.1.2 Γενική Ανατομία (*General anatomy*)

Το ήπαρ ([Εικόνα 1.1](#)) διαιρείται σε τέσσερις κύριους λοβούς: 1) στον αριστερό λοβό 2) στον δεξιό λοβό, ως οι μεγαλύτεροι, 3) στον κερκοφόρο και 4) στον τετράπλευρο λοβό, ως οι μικρότεροι, οι οποίοι εντοπίζονται στην οπίσθια επιφάνεια του κορμού.

Ο δεξιός λοβός είναι μεγαλύτερος από τον αριστερό και περιλαμβάνει αντίστοιχα δύο δικούς του μικρότερους λοβούς. Όλοι οι λοβοί του ήπατος εκτελούν τις ίδιες λειτουργίες. Ολόκληρο το ήπαρ εσωκλείεται σε ένα προστατευτικό ινοελαστικό μανδύα, που ονομάζεται "κάψουλα του F. Glisson". Ο μανδύας αυτός περιέχει νευρικές απολήξεις, οι οποίες πιέζονται, όταν το ήπαρ διογκώνεται, γι' αυτό και τότε συνήθως προκαλείται πόνος, διαφορετικά το ίδιο το όργανο δεν περιέχει νεύρα.

Πιο αναλυτικά, ο δρεπανοειδής σύνδεσμος (*falciform ligament*) διαχωρίζει τον δεξιό από τον αριστερό λοβό. Κάτω από τον δρεπανοειδή σύνδεσμο βρίσκεται ο στρογγύλος σύνδεσμος (*round ligament*), ο οποίος προεξέχει ελαφρά από το ήπαρ. Επίσης, ορατή στην πρόσθια επιφάνεια του δεξιού λοβού είναι η χοληδόχος κύστη (*gallbladder*).



Εικόνα 1.1: Απεικόνιση ανθρώπινης ανατομίας ήπατος

Ακόμη, υπάρχουν πολλές πιο πολύπλοκες αλλά και ενδιαφέρουσες δομές. Ο κερκοφόρος λοβός (*caudate lobe*) βρίσκεται στην πάνω επιφάνεια, κατά προσέγγιση μεταξύ του δεξιού και του αριστερού λοβού. Δίπλα του, είναι η αύλακα (*sulcus*) της κάτω κοίλης φλέβας (*inferior vena cava*). Ακριβώς κάτω από τον κερκοφόρο λοβό εντοπίζεται η ηπατική πύλη (*porta hepatis*), όπου η ηπατική αρτηρία και η πυλαία φλέβα εισέρχονται στο ήπαρ. Η λειτουργία της πυλαίας φλέβας περιλαμβάνει τη μεταφορά θρεπτικού αίματος από το πεπτικό σύστημα.

Η ηπατική φλέβα, από όπου το επεξεργασμένο αίμα αφήνει το ήπαρ, βρίσκεται από κάτω και δίπλα στην αύλακα με κατεύθυνση την κάτω κοίλη φλέβα. Τέλος, κάτω από την ηπατική πύλη βρίσκεται ο κοινός ηπατικός πόρος (*common hepatic duct*), ο οποίος οδηγεί πίσω στη χοληδόχο κύστη.

Το ήπαρ κρατιέται στη θέση του με ένα σύστημα μεσεντέριων στην οπίσθια επιφάνεια του κορμού και συνδέεται επίσης με το διάφραγμα μέσω του δρεπανοειδή συνδέσμου (*falciform ligament*). Επιπλέον, το μεγαλύτερο μέρος του ήπατος καλύπτεται από σπλαχνικό περιτόναιο (*visceral peritoneum*).

1.1.3 Οι λειτουργίες του ήπατος (*Liver functions*)

Το ήπαρ επιτελεί τέσσερις βασικές λειτουργίες:

- 1) Βοηθά στη σύνθεση πολλών πρωτεϊνών που κυκλοφορούν στο αίμα. Αυτές περιλαμβάνουν αλβουμίνη, παράγοντες πήξης, άλφα 1-αντιτρυψίνη, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, κ.α.
- 2) Συντελεί στην αποθήκευση θρεπτικών συστατικών για μεταγενέστερη χρήση. Το ήπαρ εξισορροπεί την προσφορά θρεπτικών συστατικών ανάλογα με τη ζήτηση. Για παράδειγμα αποθηκεύει τη γλυκόζη αρχικά ως γλυκογόνο, όπου το μετατρέπει ξανά σε γλυκόζη ανάλογα με τις μελλοντικές ανάγκες. Εάν η παροχή γλυκογόνου εξαντληθεί, το ήπαρ μπορεί επίσης να συνθέσει γλυκόζη από τα αμινοξέα, το γαλακτικό οξύ και τη γλυκερόλη, αν και αυτό είναι λιγότερο αποτελεσματικό συγκριτικά με τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη. Επιπλέον, μεταβολίζει τα λιπαρά οξέα, τη χοληστερόλη και τα αμινοξέα. Όταν υπάρχει πλεόνασμα γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος, το ήπαρ μπορεί να μετατρέψει την περίσσεια γλυκόζης και αμινοξέων σε λιπαρά οξέα για αποθήκευση. Το ήπαρ συνθέτει ακόμη τη χοληστερόλη και την απομακρύνει από την κυκλοφορία. Τέλος, μπορεί να συνθέσει μη απαραίτητα αμινοξέα, όταν χρειάζεται, από τον οργανισμό.

- 3) Αποβάλλει τοξικές ουσίες. Οι τοξίνες διασπώνται από την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει τις λιπόφιλες ενώσεις. Αυτές οι ενώσεις (δεσμευμένες σε αλβουμίνη) εισέρχονται στα κολποειδή (*sinusoids*) του ήπατος και στη συνέχεια στην περιοχή του *J. Disse* (ένα μικρό διάστημα μεταξύ των κολποειδών και των ηπατοκυττάρων). Τα ένζυμα στα ηπατοκύτταρα (ένζυμα του κυτοχρώματος *P-450*) εμπλέκονται στο μεταβολισμό των λιπόφιλων ενώσεων, οι οποίες περιλαμβάνουν τοξίνες και πολλά φάρμακα.
- 4) Παράγει τη χολή, η οποία λειτουργεί ως απορρυπαντικό και διασπώντας τα λίπη σε μικρότερα συστατικά, τα καθιστά ικανά για πέψη στο λεπτό έντερο. Παρέχει επίσης ουσίες ώστε το ήπαρ να απομακρύνει τα απόβλητα, συμπεριλαμβανομένων της χολερυθρίνης (*bilirubin*), της χοληστερόλης και των τοξινών. Η χολή σχηματίζεται στα χολικά κανάλια (*biliary canaliculi*), τα οποία εκρέουν στα χολαγγεία μεταξύ των λοβών (*interlobular bile ducts*). Οι αγωγοί αυτοί συγχωνεύονται με άλλους, σχηματίζοντας μεγαλύτερους ενδιάμεσους, οι οποίοι τελικά συγχωνεύονται στο δεξιό και αριστερό ηπατικό αγωγό. Αυτοί οι δύο με τη σειρά τους συγχωνεύονται στον κοινό ηπατικό αγωγό, ο οποίος συνενώνεται στη συνέχεια με τον κυστικό αγωγό από τη χοληδόχο κύστη, σχηματίζοντας τελικά τον κοινό χολικό αγωγό, που αδειάζει στο λεπτό έντερο.

1.1.4 Αλληλεπιδράσεις με άλλα όργανα (*Interactions with other organs*)

Η σχέση του ήπατος με πολλά άλλα όργανα είναι σχέση αλληλεπίδρασης. Μετά τη ροή του αίματος, το ήπαρ λαμβάνει την νέα του ποσότητα παροχής αίματος από τις ηπατικές αρτηρίες. Οι αρτηρίες αυτές είναι απομακρυσμένες από τον κορμό της κοιλίας, ο οποίος με τη σειρά απέχει από την κοιλιακή αορτή (*abdominal aorta*). Με αυτόν τον τρόπο, το ήπαρ λαμβάνει την οξυγονωμένη παροχή του αίματος από την καρδιά. Επίσης, θρεπτικό αίμα από το πεπτικό σύστημα και αίμα που εξέρχεται από τη σπλήνα, εισέρχεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας ηπατικής φλέβας. Το επεξεργασμένο αίμα που εξέρχεται από το ήπαρ μέσω των ηπατικών φλεβών, αποστραγγίζεται στην κατώτερη κοίλη φλέβα (*inferior vena cava*), ολοκληρώνοντας τη σύνδεσή του με την καρδιά.

Επιπρόσθετα, το ήπαρ μέσω του σχηματισμού της χολής, που εκκρίνεται στο λεπτό έντερο, επηρεάζει την πέψη. Η χοληδόχος κύστη είναι ουσιαστικά μια περιοχή υπερχειλίσης για τον ηπατικό χοληφόρο αγωγό. Επιπλέον, το ήπαρ είναι γεμάτο από λεμφαδένες (*lymph glands*), οι οποίοι παρέχουν υγρή αποστράγγιση και υποστήριξη στο ανοσοποιητικό σύστημα. Περιλαμβάνει επίσης μια παροχή νεύρων, τονίζοντας έτσι τη σχέση του με το νευρικό σύστημα. Τέλος, η ηπατική νόσος συχνά προκαλεί προβλήματα στο νεφρικό σύστημα, επιδεικνύοντας κιόλας μια σχέση με τα νεφρά.

1.2 Προβλήματα ήπατος

Οι ηπατικές διαταραχές ταξινομούνται με κριτήριο τη διάρκειά τους [3]: Μια χρόνια διαταραχή διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες. Μια υποξία διαταραχή διαρκεί από 3 έως 6 μήνες, ενώ μια οξεία εμφανίζεται σε μια περίοδο μικρότερη των 3 μηνών. Μια πολύ σοβαρή διαταραχή χαρακτηρίζεται ως κεραυνοβόλα, για το λόγο ότι οδηγεί σε ηπατική ανεπάρκεια μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων. Ορισμένες από τις κοινές διαταραχές του ήπατος περιλαμβάνουν κίρρωση, ιογενή ηπατίτιδα, αλκοολική ηπατική νόσο, αιμοχρωμάτωση και καρκίνο του ήπατος.

1.2.1 Κίρρωση ήπατος (*Liver cirrhosis*)

Ευρέως διαδεδομένη και εξελισσόμενη σε χρόνια ηπατική κατάσταση είναι η κίρρωση, στην οποία η δραστηριότητα του ηπατοκυττάρου είναι περιορισμένη λόγω των υπερβολικών ποσοτήτων ινώδους-ουλώδους ιστού που αναστέλλει τη ροή του αίματος. Αυτή η απόφραξη της ροής αίματος μπορεί να προκαλέσει πυλαία υπέρταση, η οποία οδηγεί σε επιπρόσθετες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της μετατόπισης των φλεβών γύρω από το ήπαρ. Άλλες επιπλοκές της πυλαίας υπέρτασης, περιλαμβάνουν διογκωμένες φλέβες στον οισοφάγο (κίρσοι) και συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή χώρα (ασκίτης). Άλλες πιθανές επιπλοκές της κίρρωσης περιλαμβάνουν προβλήματα αιμορραγίας, νεφρικές διαταραχές, οστεοπόρωση και καρκίνο του ήπατος. Συμπερασματικά, απότοκος οποιασδήποτε χρόνιας ηπατικής νόσου μπορεί να είναι η κίρρωση, η οποία πιστεύεται ότι είναι μη αναστρέψιμη. Έτσι η μόνη επιλογή θεραπείας, είναι η αντιμετώπιση της κατάστασης που την προκάλεσε και η μεταμόσχευση ήπατος.

1.2.2 Ηπατίτιδα (*Hepatitis*)

Ο όρος ηπατίτιδα σχετίζεται με τη φλεγμονή του ήπατος (Εικόνα 1.2). Τα γενεσιουργά αίτια αυτής είναι ποικίλα, με κυρίαρχα τους ιούς και τον αλκοολισμό. Η ιογενής ηπατίτιδα έρχεται σε διάφορες μορφές, όπου οι πιο συχνές είναι: α) η ηπατίτιδα *A* κατά 32%, β) η ηπατίτιδα *B* κατά 40% και γ) η ηπατίτιδα *C* κατά 2.5% του παγκόσμιου πληθυσμού.



Εικόνα 1.2: Διαφορά υγιούς και ηπατικού ήπατος

Οι *HVB* (*Hepatitis Virus B*) και *HVC* (*Hepatitis Virus C*) εξαπλώνονται με το αίμα και μπορούν να γίνουν χρόνιες παθήσεις, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση. Για την *HVB* έχει αναπτυχθεί ένα εμβόλιο, το οποίο συμβάλει στον έλεγχο της εξάπλωσής του. Όμως η *HVC* μετατρέπεται συχνά σε χρόνια πάθηση, ώστε να καθίσταται απειλητική για τη ζωή. Γενικά η ιογενούς μορφής ηπατίτιδα περιλαμβάνει πολλές επιλογές για θεραπεία, οι οποίες όμως προκαλούν συχνά και ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η ιντερφερόνη (σύνολο φυσικών πρωτεϊνών για το ανοσοποιητικό σύστημα) αποτελεί λύση για τη θεραπεία των *HVB* και *HVC* και φέρει την ονομασία αυτή, επειδή αλληλοεπιδρά με τον ιογενή αναδιπλασιασμό.

Ο οργανισμός παράγει την ιντερφερόνη με φυσικό τρόπο, αλλά η συμπλήρωσή της με μια ποσότητα συνθετικά φτιαγμένη, μπορεί μερικές φορές να είναι πιο επωφελής στην αντιμετώπιση της ιογενούς ηπατίτιδας. Ωστόσο, τα κριτήρια επιλογής για το ποιος θα πρέπει να χρησιμοποιήσει ιντερφερόνες είναι αρκετά αυστηρά, γεγονός που επιβεβαιώνει τα μειονεκτήματα αυτής της θεραπείας. Επιπλέον διατίθεται μόνο μέσω ένεσης, γεγονός που την κάνει αρκετά δαπανηρή. Νεότερες μορφές αντι-ιογενούς θεραπείας έχουν κάνει την εμφάνισή τους, αλλά η ιντερφερόνη παραμένει ακόμα ως η πιο κοινή.

1.2.3 Αλκοολική ηπατική νόσος (*Alcoholic Liver Disease - ALD*)

Η *ALD* εμφανίζεται σε τρεις μορφές, με συνέπειες που ποικίλουν για την υγεία και τη ζωή του ασθενούς: 1) αλκοολικό λιπώδες ήπαρ, 2) αλκοολική ηπατίτιδα και 3) αλκοολική κίρρωση. Όλες τους μπορούν να εμφανιστούν χωριστά ή ακόμα και ταυτόχρονα στον ίδιο ασθενή, με πρωταρχική μορφή θεραπείας να είναι η αποχή από την κατανάλωση αλκοολούχου ποτού. Πιο αναλυτικά:

- 1) Το αλκοολικό λιπώδες ήπαρ: είναι το πιο κοινό και το λιγότερο επιβλαβές. Μπορεί να δημιουργηθεί μέσα σε μικρό διάστημα ημερών μέτριας έως βαριάς κατανάλωσης αλκοόλ. Το λίπος συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα (*cytoplasm*) των ηπατικών κυττάρων, προκαλώντας διόγκωση του ήπατος και μερικές φορές σε μεγάλες αναλογίες. Το λιπώδες ήπαρ συχνά δε δείχνει κάποια συμπτώματα και μπορεί να εξαφανιστεί ανάλογα με την ταχύτητα εμφάνισής του.
- 2) Η αλκοολική ηπατίτιδα (*Alcoholic Hepatitis - AH*): αποτελεί φλεγμονή του ήπατος και μπορεί να διαμορφωθεί ως οξεία ή χρόνια πάθηση. Εκδηλώνεται με ένα εύρος συμπτωμάτων, από ήπιο έως υψηλό πυρετό, ναυτία και κοιλιακό άλγος. Η οξεία ηπατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο και η χρόνια μορφή της συνήθως σε κίρρωση. Αισιόδοξη και θετική προοπτική, αποτελεί το γεγονός ότι η αλκοολική ηπατική νόσος μπορεί να γίνει αναστρέψιμη, εφόσον ο ασθενής ανακάμψει επιτυχώς και απέχει από το αλκοόλ.
- 3) Η αλκοολική κίρρωση: όπως και όλες οι μορφές της απειλεί συχνά τη ζωή. Η ασθένεια χαρακτηρίζεται από αναγεννητικά οζίδια του ηπατικού ιστού, ο οποίος περιβάλλεται πλήρως από έναν ινώδη ιστό με ουλές. Ο ουλώδης ιστός αναπτύσσεται με ταχύτερο ρυθμό απ' ό,τι η ανανέωση των ηπατοκυττάρων, με αποτέλεσμα το αναπτυσσόμενο ινώδες δίκτυο να αναστέλλει τη ροή του αίματος, όπως και περιγράφεται προηγουμένως. Η κίρρωση μεγιστοποιεί τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ήπατος, ακόμη κι αν ο ασθενής αποφύγει την κατανάλωση αλκοόλ για μεγάλο αριθμό ετών.

1.2.4 Αιμοχρωμάτωση (*Hemochromatosis*)

Με την αιμοχρωμάτωση εξελίσσεται μια κατάσταση στην οποία περιέχεται στον οργανισμό μεγάλη ποσότητα σιδήρου. Είναι η πιο συνηθισμένη γενετική ασθένεια στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, με μεγαλύτερη συχνότητα στις φυλές Ευρωπαϊκής προέλευσης, αλλά δε θεωρείται σε καμία περίπτωση κληρονομική. Η χρόνια αιμοχρωμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση, καρκίνο και καρδιακά προβλήματα.

Ο σίδηρος βλάπτει τον οργανισμό μέσω της προώθησης της οξειδωσης, αυξάνοντας το επίπεδο των ελεύθερων ριζών (*free radicals*). Ακόμη, αυξανόμενα και επιβλαβή επίπεδα σιδήρου μπορούν να συσσωρευτούν στον οργανισμό, απλώς κάνοντας κατανάλωση λάθος τροφίμων και συμπληρωμάτων σε μεγάλες ποσότητες. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο ανθρώπινος οργανισμός χρησιμοποιεί περίπου 1 έως 2 χιλιοστόγραμμα σιδήρου καθημερινά, ενώ η μέση διατροφή περιέχει μεταξύ 10 και 20 χιλιοστόγραμμα.

Επιπλέον, ο σίδηρος δεν αποβάλλεται εύκολα και ο ίδιος ο οργανισμός δε μπορεί να απορροφήσει μεγαλύτερη από το κανονικό, ποσότητα σιδήρου το ίδιο αποτελεσματικά. Επίσης, τα πιθανά επίπεδα σιδήρου δεν είναι ανιχνεύσιμα, με αποτέλεσμα αυτή η υπερβολική ποσότητα να απορροφάται από τα υπόλοιπα όργανα του σώματος, με κυρίαρχο το ήπαρ. Η αιμοχρωμάτωση μπορεί ακόμη να συνυπάρχει μαζί με άλλα ηπατικά προβλήματα, καθιστώντας την κατάσταση πολύ χειρότερη για τον ασθενή. Θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με τη μείωση του επιπέδου σιδήρου στον οργανισμό, με την πιο κοινή μέθοδο να είναι μέσω φλεβοτομών (καθετήρες εξαγωγής), οι οποίες αφαιρούν σκόπιμα ποσότητες αίματος. Αυτό πρέπει να γίνεται εβδομαδιαία για μεγάλο χρονικό διάστημα, ίσως και χρόνια, για την εξάλειψη των υψηλών επιπέδων σιδήρου. Για παράδειγμα, για να εξαντληθούν 25 γραμμάρια αίματος, θα χρειαστούν δύο χρόνια εβδομαδιαίων φλεβοτομών.

Οι δίαιτες είναι εξίσου πολύ σημαντικές για τους ασθενείς με αιμοχρωμάτωση και γενικά ο σίδηρος θα πρέπει να περιορίζεται στο ελάχιστο, καθώς ο συνδυασμός του με το αλκοόλ και τα φάρμακα μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω βλάβη στο ήπαρ.

1.2.5 Καρκίνος του ήπατος (*Liver cancer*)

Οι όγκοι του ήπατος δεν είναι πάντα κακοήθους φύσης. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αποτελεί το αιμαγγείωμα, ένας καλοήθης όγκος, το οποίο γεμίζει με παραπάνω αίμα, χωρίς όμως να απαιτεί άμεση θεραπεία. Αντιθέτως, κακοήθους φύσης ηπατικοί όγκοι εμπίπτουν σε δύο κύριες κατηγορίες: 1) μεταστατικός και 2) πρωτογενής. Μια μεταστατική ανάπτυξη του όγκου θεωρείται κακοήθης, λόγω του ότι αναπτύσσεται εκτός του ήπατος. Το ήπαρ είναι ένας συχνός στόχος των μεταστατικών καρκίνων, όπως ακόμη και το κύριο φίλτρο του φλεβικού αίματος από διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του παχέος εντέρου.

Η πρόγνωση στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ήπατος είναι συνήθως ελλιπής έως κακή και οι περισσότεροι αποβιώνουν μέσα σε ένα χρόνο μετά τη διάγνωση. Ο πιο κοινός πρωτογενής κακοήθης καρκίνος του ήπατος είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (*Hepatocellular Carcinoma - HCC*). Το *HCC* είναι μια από τις πιο κοινές μορφές καρκίνου στον κόσμο, αν και επί του παρόντος εμφανίζεται σχετικά σπάνια στις Ηνωμένες Πολιτείες. Αυτό οφείλεται στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης της ιογενούς ηπατίτιδας στη Νοτιοανατολική Ασία και την Αφρική. Η ηπατίτιδα *C* συχνά οδηγεί σε κίρρωση (Εικόνα 1.3), η οποία με τη σειρά της ενοχοποιείται για τον πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος.



Εικόνα 1.3: Υγιές, λιπώδες, ινώδες και κίρρωτικό ήπαρ

Σύμφωνα με επίσημες καταγραφές [4], το ποσοστό εμφάνισης του ηπατικού καρκίνου έχει σημειώσει αύξηση κατά 72% από το χρονικό έτος 2003 έως το 2012 (από 16.265 σε 28.012 άτομα).

Σχεδόν 23.000 άνθρωποι απεβίωσαν το 2012, με ποσοστό αύξησης των θανάτων κατά 56% από το έτος 2003. Το *ARN (Annual Report to the Nation)* υποδηλώνει την ηπατίτιδα C, ως την κύρια αιτία αύξησης των ποσοστών θανάτου κατά 50%, που σχετίζονται με τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου.

Οι όγκοι του ήπατος, στην πληθώρα των περιπτώσεων, μπορούν να ανιχνευθούν και να ταυτοποιηθούν χρησιμοποιώντας ένα συνδυασμό εξετάσεων αίματος, μελετών απεικόνισης και βιοψιών του ήπατος. Ωστόσο, η πρόγνωση για τους ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικούς ηπατικούς όγκους, ή με πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος, παραμένει έως σήμερα ανεπαρκής. Κύριος τρόπος αντιμετώπισής τους είναι η χειρουργική επέμβαση, με στόχο την αφαίρεση του τμήματος όγκου από το ήπαρ. Συγκεκριμένα, παρέχεται η επιλογή για αφαίρεση μεγάλων τμημάτων του ήπατος, με δυνατότητες επαναφοράς του ίδιου του οργάνου στο προηγούμενο, πλήρες, μέγεθός του. Δυστυχώς, αυτό δεν αποδίδει στους ασθενείς με κίρρωση. Σε αυτή την περίπτωση, η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί ομώνυμα την καλύτερη επιλογή. Μια άλλη εναλλακτική θεραπεία, περιέργως, είναι η άμεση έγχυση αλκοόλης εντός του τμήματος του όγκου. Άλλες προηγμένες διαγνώσεις και θεραπείες του ήπατος αναφέρονται στη συνέχεια.

1.2.6 Είδη λιπώδους ήπατος (*Fatty liver types*)

Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD*)

Ο ορισμός της *NAFLD* [5] απαιτεί: α) την ύπαρξη ενδείξεων ηπατικής στεάτωσης, είτε με απεικόνιση είτε με ιστολογία και β) την απουσία αιτιών συσσώρευσης δευτεροπαθούς ηπατικού λίπους, όπως είναι η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση στεατογόνων φαρμάκων ή οι κληρονομικές διαταραχές. Στην πλειονότητα των ασθενών, η *NAFLD* σχετίζεται με παράγοντες μεταβολικού κινδύνου όπως είναι η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η δυσλιπιδαιμία (παθολογική κατάσταση με διαταραχή των λιπιδίων στο αίμα). Η *NAFLD* ταξινομείται ιστολογικά περαιτέρω, σε μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ (*Non-Alcoholic Fatty Liver - NAFL*) και σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (*Non-Alcoholic Steatohepatitis - NASH*).

Το *NAFL* καθορίζεται από την παρουσία ηπατικής στεάτωσης χωρίς καμία ένδειξη ηπατοκυτταρικής βλάβης, άλλα με διόγκωση των ηπατοκυττάρων. Η *NASH*, ορίζεται αντίστοιχα ως η παρουσία ηπατικής στεάτωσης και φλεγμονής με βλάβη στα ηπατοκύτταρα, με ή χωρίς ίνωση.

Η *NAFLD* συνδέεται με την έλλειψη ενδείξεων για τη συνεχή ή την πρόσφατη κατανάλωση ποσότητας αλκοόλ. Επιπλέον, ακριβή στοιχεία για τη σημαντική κατανάλωση ποσότητας αλκοόλ σε ασθενείς με υποψία *NAFLD*, είναι περιορισμένα. Ειδικότερα, ο ορισμός της σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλ στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία της *NAFLD* ήταν προηγουμένως ασυνεπής και κυμαινόταν από 1 τουλάχιστον αλκοολούχο ποτό (~ 10g αλκοόλης ανά μονάδα ποτού) ημερησίως έως πάνω από 40g ημερησίως, με την απουσία διευκρίνησης του φύλλου στις δημοσιευμένες μελέτες.

Σε μια συνάντηση ερευνητών, έγινε εξαγωγή συμπεράσματος ότι για τους νέους υποψήφιους *NASH* κλινικούς ελέγχους, η σημαντική κατανάλωση αλκοόλ ορίζεται πλέον ως περισσότερα από 21 ποτά την εβδομάδα στους άνδρες και περισσότερα από 14 ποτά την εβδομάδα στις γυναίκες, για μια χρονική περίοδο άνω των 2 ετών. Επιπλέον, η ίδια ερευνητική ομάδα συνέστησε να χρησιμοποιηθούν πλέον επικυρωμένα ερωτηματολόγια, για τον ποσοτικό προσδιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ στο πλαίσιο των κλινικών ελέγχων. Επίσης έχει προταθεί, ότι σε περίπτωση που οι αναφερόμενες λεπτομέρειες δεν είναι συνεπείς κατά την αξιολόγηση ενός ασθενούς με υποψία *NAFLD*, θα πρέπει ως λύση να ληφθεί αναγκαστικά υπόψη η επιβεβαίωση από ένα άτομο του οικογενειακού ή του φιλικού περιβάλλοντος.

Επικράτηση της *NAFLD* σε ομάδες υψηλού κινδύνου (*Prevalence of NAFLD in high risk groups*)

Από επιδημιολογική άποψη [6], η *NAFLD* μπορεί να θεωρηθεί ως παράδειγμα μιας μαζικής νόσου, η οποία κυμαίνεται σε ποσοστό από 20% έως 40% στα ενήλικα άτομα του πληθυσμού των δυτικών χωρών. Η επικράτηση της *NAFLD* αυξάνεται παγκοσμίως εξαιτίας του αυξανόμενου επιπολασμού της παχυσαρκίας, του διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου. Η τελευταία αυτή κατάσταση σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία θέτει τα άτομα σε υψηλό ποσοστό καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η παχυσαρκία είναι ένας κοινός και καλά τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου για τη *NAFLD*. Τόσο ο υπερβολικός δείκτης μάζας σώματος όσο και η σπλαχνική παχυσαρκία, είναι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου. Οι ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία υποβάλλονται σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση, με πιθανότητα ο επιπολασμός της *NAFLD* να υπερβεί το 90%. Ως αποτέλεσμα το 5% των ασθενών αυτών έχει ανυποψία κίρρωσης.

Επιπλέον, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (*Type 2 Diabetes Mellitus - T2DM*), προσδίδει ένα πολύ υψηλό βαθμό συσχέτισης με τη *NAFLD*. Συγκεκριμένα, μια υπερηχογραφική μελέτη ασθενών με *T2DM*, έδειξε ποσοστό επικράτησης της *NAFLD* κατά 69%. Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και χαμηλά επίπεδα ορού χοληστερόλης *HDL* (*High-Density Lipoprotein* - λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας), είναι επίσης πολύ συχνά φαινόμενα σε ασθενείς με *NAFLD*. Σε άτομα με δυσλιπιδαιμία που παρακολουθούνται από κλινικές ανίχνευσης λιπιδίων, η επικράτηση της *NAFLD* εκτιμήθηκε ότι είναι ίση με 50%.

Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η επικράτηση της παρούσας νόσου εξελίσσεται αναλογικά με την ηλικία και επιπλέον πρόσφατες μελέτες, έχουν αναφέρει ότι το αρσενικό φύλο αποτελεί σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου γενικώς για τη λιπώδη ηπατική νόσο. Για παράδειγμα, σε μια μελέτη 26.527 ατόμων που υποβλήθηκαν σε ιατρικές εξετάσεις, η επικράτηση της *NAFLD* ήταν 31% στους άνδρες και 16% στις γυναίκες.

Ως σύνολο, η ηλικία, το φύλο και η εθνοτική προέλευση επηρεάζουν διαφορετικά την επικράτηση της *NAFLD*. Σε σύγκριση με μη ισπανόφωνους λευκούς, τα ισπανόφωνα άτομα έχουν σημαντικά υψηλότερη επικράτηση *NAFLD*, ενώ αντιθέτως οι μη ισπανόφωνοι μαύροι έχουν σημαντικά χαμηλότερη αντίστοιχη επικράτηση. Η συχνότητα εμφάνισης της *NAFLD* σε πληθυσμούς Ινδιάνων της Αμερικής και ντόπιων κατοίκων της Αλάσκας, είναι χαμηλότερη και κυμαινόμενη από 0.6% έως 2.2%, αν και η έλλειψη ιστολογικού (*histologic*) ορισμού την καθιστά αυτόματα υποεκτιμημένη. Επιπλέον στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο υποθυρεοειδισμός, η ανεπάρκεια βλεννογόνου (*hyropituitarism*), ο υπογοναδισμός, η άπνοια ύπνου και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ανεξάρτητα από την παχυσαρκία, είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για την παρουσία της *NAFLD*.

Ιστορική Αναδρομή (*Historical flashback*)

Η εξέλιξη των ηπατικών ιστολογικών μεταβολών σε ασθενείς με *NAFL* και *NASH*, έχει διερευνηθεί σε έναν επαρκή αριθμό μελετών, αλλά γενικά αυτές περιελάμβαναν ένα μικρό αριθμό ασθενών και είχαν μια σχετικά μέτρια διάρκεια παρακολούθησης. Παρόλα αυτά, είναι γενικά αποδεκτό ότι οι ασθενείς με απλή μορφή στεάτωσης έχουν πολύ αργή, εάν υπάρχει, ιστολογική εξέλιξη, ενώ οι ασθενείς με *NASH* μπορούν να παρουσιάσουν μια ιστολογική εξέλιξη σε ασθένεια του κύκλου-σταδίου. Μακροπρόθεσμες εκβάσεις της υγείας ασθενών με *NAFLD* και *NASH* έχουν επίσης αναφερθεί σε αρκετές μελέτες και τα πορίσματά τους μπορούν να συνοψιστούν ως εξής:

- Η πιο συνηθισμένη αιτία θανάτου σε ασθενείς με *NAFLD*, *NAFL* και *NASH* είναι η καρδιαγγειακή νόσος.
- Οι ασθενείς με *NASH*, αλλά όχι *NAFL*, έχουν αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας σχετιζόμενο με το ήπαρ.
- Οι ασθενείς με *NAFLD* έχουν αυξησει τα συνολικά επίπεδα θνησιμότητας σε σύγκριση με τις υπόλοιπες νόσους.
- Οι ασθενείς με *NAFLD* διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για *HCC*, ο οποίος όμως περιορίζεται περισσότερο σε εκείνους με προχωρημένη ίνωση και κίρρωση.

Αναλυτικότερα, έμμεση απόδειξη που υποστηρίζει την προοδευτική φύση της *NASH*, βρίσκεται στα χαρακτηριστικά της κρυπτογενούς κίρρωσης, η οποία σχετίζεται στενά με τη *NAFLD*. Η κρυπτογενής κίρρωση παρουσιάζει δυσανάλογα υψηλή επικράτηση μεταβολικών παραγόντων κινδύνου, όπως ο *T2DM*, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο και είναι τυπική στους ασθενείς με *NAFLD*. Προηγούμενες μελέτες έχουν επισημάνει μια σημαντική απώλεια ιστολογικών ιδιοτήτων της *NASH* στην ανάπτυξη κίρρωσης, με τις βιοψίες του ήπατος να δίνουν τη λύση, εμφανίζοντας συχνά ένα ή περισσότερα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Επιπλέον μελέτες διερεύνησαν το ιστορικό της κίρρωσης *NASH* σε σύγκριση με το αντίστοιχο της ηπατίτιδας *C*, όπου σε μία με επίκεντρο τις Η.Π.Α, παρατηρήθηκε χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας στους ασθενείς με κίρρωση *NASH*, σε σχέση με αυτούς με ηπατίτιδα *C*.

Ωστόσο, μια πρόσφατη διεθνής μελέτη με συμμετοχή 247 ασθενών με *NAFLD* και επίσης με προχωρημένη φθορά και κίρρωση με μέση διάρκεια 85.6 ± 54.5 μηνών, έδειξε μια διάρκεια επιβίωσης 10 ετών κατά 81.5%, όπου δεν ήταν πολύ διαφορετική από τους αντίστοιχους ασθενείς με κίρρωση της ηπατίτιδας *C*. Είναι σημαντικό ότι και οι δύο παραπάνω μελέτες, έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με κίρρωση *NASH* παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για *HCC*, συγκριτικά με τους ασθενείς με κίρρωση της ηπατίτιδας *C*.

Αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (*Alcoholic Liver Disease - ALD*)

Η *ALD* [7] περιλαμβάνει ένα φάσμα παθογόνων καταστάσεων, που κυμαίνονται από την απλή στεάτωση έως την πλήρη κίρρωση. Αντιπροσωπεύει την παλαιότερη μορφή ηπατικής νόσου στα χρονικά της ανθρωπότητας, με την αλκοόλη να παραμένει ως η κύρια αιτία της ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Επίσης, είναι αρκετά σύνηθες για τους ασθενείς με *ALD* να αντιμετωπίζουν ταυτόχρονη βλάβη από άλλες ηπατικές ασθένειες (π.χ. συνυπάρχουσα μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος ή χρόνια ιογενής ηπατίτιδα). Σε πολλές μελέτες της *ALD*, η κατανάλωση του αλκοόλ εκτιμάται ότι συνδέεται με την παρουσία αυτών των πρόσθετων παθήσεων.

Παρά τον περιορισμό στα ιστορικά δεδομένα σχετικά με την *ALD*, είναι αρκετά σίγουρο ότι οι πιθανοί παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την ανάπτυξη της ηπατικής βλάβης, σχετίζονται με τη δόση, τη διάρκεια και τον τύπο της αλκοόλης, το φύλο, την εθνικότητα και τους συναφείς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, της υπερφόρτωσης σιδήρου, της ταυτόχρονης μόλυνσης με ιογενή ηπατίτιδα και άλλων γενετικών παραγόντων.

Φάσμα ασθενειών (*Spectrum of deceases*)

Το φάσμα της ηπατικής βλάβης που σχετίζεται με το αλκοόλ, ποικίλλει από την απλή στεάτωση έως την κίρρωση [8]. Αυτά δεν είναι κατά ανάγκη ξεχωριστά στάδια εξέλιξης της νόσου, αλλά πιθανόν πολλαπλά στάδια που μπορεί να υπάρχουν ταυτόχρονα σε ένα συγκεκριμένο άτομο.

Οι ασθενείς συχνά κατατάσσονται σε τρία ιστολογικά στάδια της *ALD*, συμπεριλαμβανομένου: 1) του λιπώδους ήπατος ή της απλής στεάτωσης, 2) της αλκοολικής ηπατίτιδας (*Alcoholic Hepatitis*) και 3) της χρόνιας ηπατίτιδας με ίνωση ή κίρρωση. Το λιπώδες ήπαρ αναπτύσσεται περίπου στο 90% των ατόμων που καταναλώνουν περισσότερα από 60g αλκοόλ ανά ημέρα, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί και σε περιπτώσεις με μικρότερη ποσότητα κατανάλωσης. Το απλό λιπώδες ήπαρ μπορεί να είναι εντελώς αναστρέψιμο με αποχή από το αλκοόλ, διάρκειας 4 έως 6 εβδομάδων.

Ωστόσο αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η εξέλιξη σε ίνωση και κίρρωση, εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 5% έως 15% των ασθενών, παρά την αποχή τους από το αλκοόλ. Σε μια άλλη κλινική μελέτη, η συνεχής χρήση αλκοόλ (> 40g ανά ημέρα) μεγιστοποίησε τον κίνδυνο πρόκλησης της κίρρωσης κατά 30% και της ίνωσης κατά 37%. Η ίνωση υποστηρίζεται ότι ξεκινά περιφλεβικά (*perivenular*) στον συνδετικό ιστό και ότι επιδεινώνεται από την συνεχή κατάποση αλκοόλης. Η ίνωση του συγκεκριμένου τύπου ιστού και η απόθεση φιβρονεκτίνης (γλυκοπρωτεΐνη για τον πολλαπλασιασμό κυττάρων), εμφανίζονται στο 40% έως 60% των ασθενών που καταναλώνουν περισσότερο από 40g έως 80g αλκοόλ ανά ημέρα, κατά μέσο όρο για 25 χρόνια. Η σκλήρυνση του συνδετικού ιστού έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου, για την μετεξέλιξη της αλκοολικής ηπατικής βλάβης σε ίνωση ή κίρρωση.

Η πρόοδος της *ALD* καταλήγει σε ανάπτυξη της κίρρωσης, η οποία είναι συνήθως μικροζώδης (*micronodular*), αλλά ενδέχεται να είναι μερικές φορές μικτή και με μακροζώδη (*macronodular*) υφή. Ένα υποσύνολο ασθενών με *ALD* αναπτύσσει σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα, η οποία έχει μια πολύ βραχυπρόθεσμη πρόγνωση. Η αλκοολική ηπατίτιδα (*AH*) αντιπροσωπεύει επίσης ένα φάσμα ασθενειών, που κυμαίνονται από ήπιους έως σοβαρούς και απειλητικούς για τη ζωή τραυματισμούς και συχνά παρουσιάζουν έντονη σε σύντομα χρόνια ηπατική νόσο. Ο πραγματικός επιπολασμός είναι άγνωστος, ωστόσο ιστολογικές μελέτες ασθενών με *ALD* υποδηλώνουν ότι η *AH* μπορεί να εμφανιστεί σε ποσοστό από 10% έως 35% των νοσηλευόμενων αλκοολικών ασθενών.

Επίσης, είναι σύνηθες για την *ALD* να οδηγεί σε προχωρημένη ηπατική νόσο, με ταυτόχρονη κίρρωση και υπερκάλυψη οξείας ανεπάρκειας σε περισσότερο από το 50% των ασθενών. Όμως, ακόμη και οι ασθενείς με σχετικά ήπια ανάπτυξη, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο προοδευτικής ηπατικής βλάβης, με εμφάνιση κίρρωσης σε ποσοστό έως και 50%. Σε άτομα με συνεχή κατανάλωση αλκοόλ, η πιθανότητα της *AH* να οδηγήσει σε μόνιμη βλάβη αυξάνεται και η αποχή δεν εγγυάται πια την πλήρη ανάκαμψη. Μάλιστα σε ένα διάστημα παρακολούθησης έως και 18 μήνες, μόνο ένα ποσοστό 27% των ασθενών είχε ιστολογική ομαλοποίηση, ενώ το 18% προχώρησε σε κίρρωση και οι υπόλοιποι είχαν επίμονη *AH*.

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (*Nonalcoholic Steatohepatitis - NASH*)

Η *NASH* προέκυψε από μια ασθένεια της οποίας οι πρώτες αναφορές έγιναν το 1981 [9], ως η συνηθέστερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου. Η ανθεκτικότητα στην ινσουλίνη σε ασθενείς με *NASH*, είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση της στεατογέννησης και πιθανότατα για την εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Η συνύπαρξη της *NASH* με άλλες συχνές ηπατικές νόσους είναι πιθανή, καθώς και η αυξανόμενη επιδείνωση της πορείας της ηπατικής βλάβης. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να θεωρηθεί ως ανεξάρτητη ασθένεια και όχι ως οντότητα που διαγνώστηκε χάρη στον αποκλεισμό άλλων ηπατοπαθειών. Τέλος, η στεάτωση μπορεί να έχει συστημικές συνέπειες, καθώς επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, πυροδοτεί την εμφάνιση μεταβολικών επιπλοκών και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Ως ιστορική αναδρομή, το 1980, ο *J. Ludwig* μαζί με μια ομάδα ερευνητών περιγράφουν αρχικά τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (*NASH*). Για τα επόμενα 30 χρόνια, πολυάριθμες μελέτες συνέβαλαν στην καλύτερη κατανόηση της επιδημιολογίας, της αιτιολογίας, του φυσικού ιστορικού και των συστημικών επιπλοκών αυτής της νόσου. Ξεκινώντας από την απλή περιγραφή μιας κατάστασης που ονομάζεται *NASH*, διερευνήθηκε μια πολύπλευρη ηπατική νόσος, που θα πρέπει, καλώς, να ονομάζεται μεταβολική στεατοηπατίτιδα.

Η αναγνώριση της μεταβολικής προέλευσης για την παρούσα ασθένεια, καθώς και η απόδειξη ότι, όταν συμβαίνει σε συνδυασμό με άλλες ασθένειες του ήπατος επιδεινώνουν την πορεία της ηπατικής βλάβης, δικαιολογεί την κοινή άποψη να εγκαταλειφθεί η μη αλκοολούχα ιδιότητα και να υιοθετηθεί ένας νέος όρος.

Ο νέος ορίζοντας αντίστασης στην ινσουλίνη και των σχετικών μεταβολικών επιπλοκών, άγνωστος μέχρι πρότινος στους ηπατογαστρεντερολόγους, υποβοήθησε σε μεγάλο βαθμό την έρευνα και την κλινική πρακτική στην ταυτοποίηση των ασθενειών του ήπατος. Υπό άλλες συνθήκες, θα μπορούσε να τεθεί η υποψία ότι η μεταβολική στεατοηπατίτιδα επικεντρώνεται στην ανθεκτικότητα ινσουλίνης, ενώ η μεταβολική λιπώδης ηπατική νόσος, σε ολόκληρο το φάσμα που κυμαίνεται από την ήπια στεατώση έως τη μεταβολική στεατοηπατίτιδα (Μη Αλκοολική Λιπώδης Ηπατική Νόσος - *NAFLD*).

1.2.7 Προηγμένες θεραπείες της νόσου του ήπατος (*Advanced liver disease therapies*)

Η μεταμόσχευση [3] ενδείκνυται, συχνά, ως η καλύτερη επιλογή είτε για τον καρκίνο του ήπατος είτε για την κίρρωση. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένος αριθμός δοτών για διαθέσιμα όργανα και υπάρχουν επίσης επιφυλάξεις σχετικά με το ποιος μπορεί να υποστεί μεταμόσχευση ήπατος. Λόγω αυτών των προβλημάτων αναζητούνται συνεχώς εναλλακτικές λύσεις. Στους πρωταρχικούς τομείς έρευνας συμπεριλαμβάνεται η γονιδιακή θεραπεία, τα ξено-μεταμοσχεύματα και τα βιοτεχνητά ήπατα. Οι επιστήμονες έχουν διαπιστώσει ότι μπορούν να μειώσουν και ακόμη να αντιστρέψουν το ποσοστό των ινώσεων στα ήπατα αρουραίων, ελέγχοντας το επίπεδο ενός γονιδίου που ονομάζεται αυξητικός παράγοντας ηπατοκυττάρων (*Hepatocyte Growth Factor - HGF*). Η πιθανή εφαρμογή μιας τέτοιας κατάκτησης στους ανθρώπους, σίγουρα θα επέφερε τεράστια οφέλη.

Γενικά ξено-μεταμοσχεύσεις διεξάγονται για την αντικατάσταση όλων των τύπων οργάνων. Ειδικότερα, η *Ximerex Inc.* αναπτύσσει υβριδικά ήπατα τα οποία προέρχονται από χοίρους, μερικώς ενισχυμένα με ανθρώπινα κύτταρα. Ήδη ήπατα των μπαμπού έχουν μεταμοσχευθεί σε ανθρώπους, αν και με ανεπαρκή επιτυχία μέχρι στιγμής.

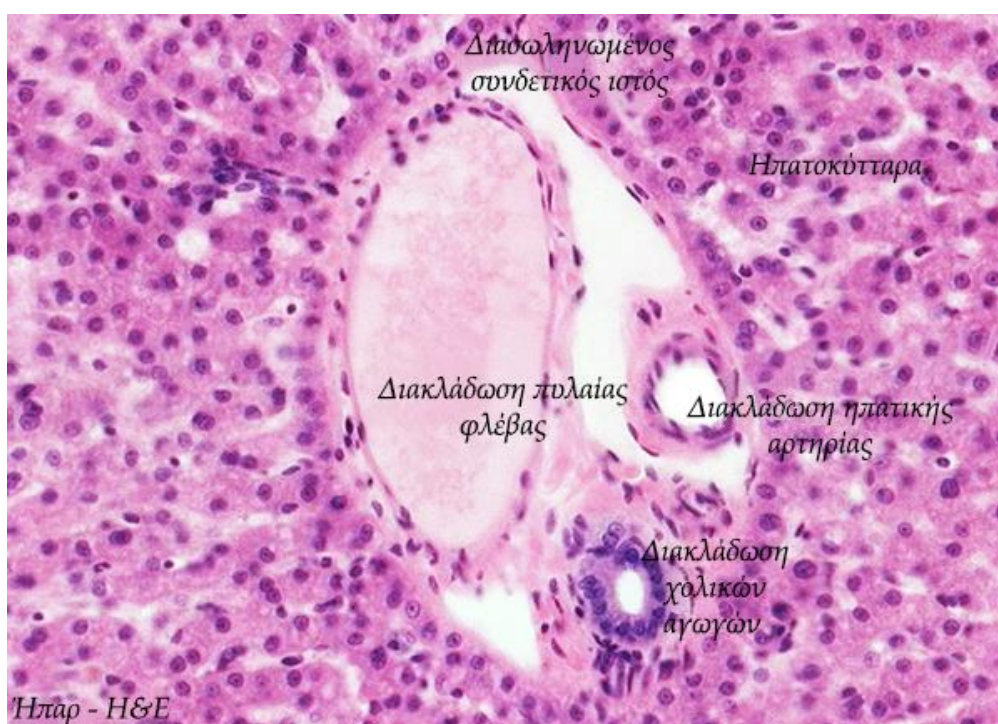
Επίσης αναπτύσσονται αντίστοιχα βιοτεχνικά, που επί του παρόντος χρησιμοποιούνται συχνότερα για την περίοδο αναμονής, ειδικά σε ασθενείς που επρόκειτο να προχωρήσουν σε μεταμόσχευση του ήπατος. Για παράδειγμα, το *Hepat Assist Liver Support System* χρησιμοποιεί έναν βιοαντιδραστήρα μεμβράνης που παρέχει κρύο-διατηρημένα ηπατοκύτταρα χοίρου, συμπεριλαμβανομένου και του μηχανισμού για την παροχή προσωρινής λειτουργίας του ήπατος. Σε μια μελέτη για το *Hepat Assist*, τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών για ένα διάστημα 30 ημερών βελτιώθηκαν κατά 90%, σε σύγκριση με το φυσιολογικό επίπεδο των 50 ημερών και κατά 60%.

1.3 Διάγνωση λιπώδους ήπατος

Η στεάτωση του ήπατος [6] περιλαμβάνει ανώμαλη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στα ηπατοκύτταρα σε απόκριση μεταβολικών, τοξικών και ιογενών καταστάσεων. Η πιο συχνή της μορφή, δηλαδή η μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσος (*NAFLD*), περιεγράφηκε αρχικά ως μια μορφή χρόνιας ηπατίτιδας, που μοιάζει με τις ιστολογικές μεταβολές της *AH*, αλλά βρίσκεται σε άτομα που δεν κάνουν κατάχρηση αλκοόλ (*J. Ludwig, 1980*). Η ιστολογία της *NAFLD*, εντούτοις, δεν διακρίνεται σε αντίθεση με αυτή της *AH*. Το λιπώδες ήπαρ συνήθως ανακαλύπτεται κατά τη διάρκεια ενός συνήθους υπερηχογραφήματος στην κοιλιά, απλά ως ένα "φωτεινό ήπαρ".

Η πιθανή εξέλιξη της ηπατικής στεάτωσης σε σοβαρές ασθένειες, απαιτεί ακριβή διάγνωση, για την αντιμετώπιση της νόσου. Το τελευταίο διάστημα, αυτοματοποιημένες ψηφιακές διαδικασίες βρίσκουν εφαρμογή σε εμπορικά λογισμικά για την ανάλυση εικόνων (π.χ. *NDP View - Hamamatsu*). Νέες μελέτες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη καινοτόμων αυτοματοποιημένων μηχανογραφικών διαδικασιών, για την ακριβή αξιολόγηση τόσο της μορφομετρίας, όσο και του βαθμού συσσώρευσης λιπιδίων στο ήπαρ. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν επιπλέον, ότι η *NAFLD* θεωρείται επί του παρόντος η πιο συνηθισμένη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου στον άνθρωπο, με πιθανή επιβλαβή εξέλιξη προς: α) νεκροτική φλεγμονώδη μορφή μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας (*NASH*) στο 10% έως 15% των περιπτώσεων και β) κίρρωση του ήπατος στο 20% των ασθενών με *NASH*.

Η *NAFLD* εκτιμάται ακόμη ότι αντιστοιχεί στο 30% έως 40% των θανάτων σε σχέση με τις υπόλοιπες ηπατικές νόσους. Διάφορες τεχνικές απεικόνισης, συμπεριλαμβανομένης της ηπατικής υπερηχογραφίας, της υπολογιστικής τομογραφίας και του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (*Nuclear Magnetic Resonance - NMR*), αποδίδουν υψηλές τιμές ευαισθησίας και εξειδίκευσης (> 90%) στη διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης. Όμως η τελική διάγνωση των *NAFLD* και *NASH* απαιτεί βιοψία του ήπατος (Εικόνα 1.4), συνακολουθούμενη από ιστολογία για την ποσοτικοποίηση του πραγματικού βαθμού στεάτωσης, της ίνωσης και των νεκρωτικών φλεγμονωδών μεταβολών.



Εικόνα 1.4: Ιστολογικό δείγμα μικροσκοπίας με χρώση H&E

Μορφολογικά, η ηπατική στεάτωση ταξινομείται είτε ως μικροφουσαλιδώδης (*microvesicular*), είτε ως μακροφουσαλιδώδης (*macrovesicular*). Η μικροφουσαλιδώδης στεάτωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων μικρών λιπιδών κυστιδίων εντός των ηπατοκυττάρων, με μέση διάμετρο μικρότερη από 15 μm [10] ή μικρότερη από την μέση διάμετρο του ηπατοκυτταρικού πυρήνα [11]. Αντίθετα, η μακροφουσαλιδώδης στεάτωση έχει ως κύριο χαρακτηριστικό την παρουσία ενός μεγάλου στρώματος λίπους που εκτοπίζει τον πυρήνα μέσα στα ηπατοκύτταρα.

Η πρώτη περίπτωση της μικροφουσαλιδώδους στεάτωσης είναι γενικά μια σοβαρότερη ασθένεια σε σχέση με την μακροφουσαλιδώδη και με ποικίλες μορφές (β -οξειδωση ελαττωματικού λιπώδες οξέος). Η μακροφουσαλιδώδης στεάτωση γενικά αντιμετωπίζεται ως μια καλοήθης κατάσταση και μάλιστα αναστρέψιμη στις περισσότερες περιπτώσεις. Ανάλογα με τις ασθένειες στο ήπαρ, οι φουσαλίδες λίπους μπορεί να περιορίζονται στον κεντρικό λοβό, στα γύρω από την ηπατική πύλη ηπατοκύτταρα, ή ακόμη και να διαχέονται ευρέως σε ολόκληρο τον ηπατικό λοβό (πανλοβιακή στεάτωση).

Κατά συνέπεια, η σωστή ιστολογική αξιολόγηση και η καταγραφή του βαθμού στεάτωσης είναι αποφασιστικής σημασίας τόσο για προγνωστικούς, όσο και για διαγνωστικούς σκοπούς. Στα προγράμματα μεταμόσχευσης, ο προσδιορισμός της μικροφουσαλιδώδους και της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης στα ήπατα των δωτών, είναι ιδιαίτερα κρίσιμος. Η λιπώδης διήθηση του ήπατος συνήθως αξιολογούνταν με οπτικές ημιποσοτικές μεθόδους. Ωστόσο οι μέθοδοι αυτοί, όπως προηγουμένως αναφέραμε, ήταν ανακριβείς και πολύ υποκειμενικές. Πλέον εφαρμόζονται εμπορικά διαθέσιμα λογισμικά αυτοματοποιημένης ανάλυσης, σε δείγματα βιοψίας του ανθρώπινου ήπατος [10], καθώς και σε αρουραίους στους οποίους προκαλείται σκόπιμα στεάτωση, στα πλαίσια των κλινικών μελετών, με επαρκή δίαιτα έλλειψης της χολίνης (συνεπάγεται με αύξηση στα τριγλυκερίδια) [11].

Γενικά η διάγνωση της *NAFLD* [5] απαιτεί:

- Την ύπαρξη ηπατικής στεάτωσης σύμφωνα με μεθόδους απεικόνισης ή ιστολογίας.
- Την απουσία σημαντικής κατανάλωσης αλκοόλης.
- Την ανυπαρξία επιπλέον αιτιών στεάτωσης (π.χ. ηπατίτιδα *C*, επιπλοκές φαρμάκων, παρεντερική διατροφή, νόσος του *S. A. K. Wilson* και σοβαρός υποσιτισμός).
- Την απουσία συνύπαρξης της στεάτωσης με άλλες αιτίες χρόνιας ηπατικής νόσου (αιμοχρωμάτωση, η αυτοάνοση ηπατική νόσος, η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΙΚΟΝΑΣ

2.1 Ορισμός επεξεργασίας εικόνων

Η ψηφιακή επεξεργασία εικόνας είναι ένα συναρπαστικό θέμα με διάφορες πτυχές. Τα ανθρώπινα όντα εκλαμβάνουν τις περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το περιβάλλον τους, με βάση την οπτική τους έννοια. Ενώ για πολύ καιρό οι εικόνες μπορούσαν να καταγραφούν μόνο με την αναλογική φωτογραφία, σήμερα βιώνουμε την κορύφωση μιας άλλης τεχνολογικής επανάστασης που επιτρέπει τη συλλογή, τη χειραγώγηση και την αξιολόγηση των δεδομένων της εικόνας με τη χρήση των ηλεκτρονικών υπολογιστών.

Οι προσωπικοί υπολογιστές έχουν γίνει αρκετά ισχυροί, με αποτέλεσμα το υλικό και το λογισμικό πολυμέσων να καθίστανται απαραίτητα για τον χειρισμό εικόνων, ακολουθιών εικόνων και ακόμη για την τρισδιάστατη απεικόνιση. Η τεχνολογία είναι πλέον διαθέσιμη και προσιτή σε οποιονδήποτε επιστήμονα ή μηχανικό και κατά συνέπεια, η επεξεργασία εικόνων έχει μετεξελιχθεί ραγδαία, ξεπερνώντας το στάδιο μεμονωμένων εξειδικευμένων εφαρμογών, σε ένα τυπικό επιστημονικό εργαλείο. Οι τεχνικές αυτές βρίσκουν, πλέον, εφαρμογή σε όλες σχεδόν τις θετικές και τεχνολογικές επιστήμες.

Ακόμη τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος στον τομέα της τεχνολογίας της πληροφορίας και των τηλεπικοινωνιών, υπήρξε καταλύτης για σημαντικές εξελίξεις στον κλάδο της υγείας. Αυτές οι τεχνολογικές εξελίξεις είχαν ιδιαίτερα ισχυρό αντίκτυπο στον τομέα της ιατρικής απεικόνισης, όπου οι τεχνικές ακτινογραφίας σε ταινίες αντικαθίστανται σταδιακά με τεχνικές ψηφιακής απεικόνισης, γεγονός που συνέλαβε δυναμικά στην ανάπτυξη ολοκληρωμένων νοσοκομειακών πληροφοριακών συστημάτων και ολοκληρωμένων δικτυακών υπηρεσιών. Αντιπροσωπευτικά δείγματα είναι η τηλεδιάγνωση, η ψηφιακή μετάδοση, η ανάκτηση και αποθήκευση, καθώς επίσης η ανάλυση και η ερμηνεία κατανεμημένων αρχείων πολυμέσων ασθενών.

Μία από τις πολλές υπηρεσίες που παρέχονται μέσω ενός ολοκληρωμένου δικτύου υπηρεσιών τηλεδιάσκεψης, είναι η πρόσβαση σε υπολογιστικές εγκαταστάσεις υψηλής απόδοσης, προκειμένου να εκτελεστούν εκτενείς υπολογιστικές εργασίες ανάλυσης εικόνας και οπτικοποίησης.

Η βιοϊατρική επεξεργασία εικόνων γνώρισε ραγδαία εξέλιξη και υπήρξε ένα διεπιστημονικό πεδίο έρευνας που απαιτεί εμπειρογνωμοσύνη από εφαρμοσμένα μαθηματικά, ηλεκτρονικούς υπολογιστές, μηχανική, στατιστική, φυσική, βιολογία και ιατρική. Παράλληλα η υπολογιστική διαγνωστική επεξεργασία έχει ήδη γίνει αναπόσπαστο κομμάτι της κλινικής ρουτίνας. Συνοδευόμενη από την ταχεία ανάπτυξη νέων τεχνολογιών και από τη χρήση διάφορων τεχνικών απεικόνισης, δημιουργεί ολοένα και περισσότερες προκλήσεις. Ενδεικτικά, προσφέρει δυνατότητες επεξεργασίας και ανάλυσης σε έναν σημαντικό όγκο εικόνων, ώστε να μπορούν να παραχθούν ταυτόχρονα υψηλού επιπέδου πληροφορίες για τη διάγνωση αλλά και τη θεραπεία ασθενειών.

Στο παρόν κεφάλαιο, κύριος στόχος είναι η περιγραφή κλασικών μεθόδων επεξεργασίας και ανάλυσης της ψηφιακής εικόνας, συμπεριλαμβανομένων των εξής σταδίων:

1. Εφαρμογή διάφορων τεχνικών για τη βελτιστοποίηση και την αποκατάσταση της ποιότητας της εικόνας (π.χ. φιλτράρισμα).
2. Αυτοματοποιημένη ανίχνευση χρήσιμων πληροφοριών (π.χ. αναγνώριση πρότυπων, κατάτμηση εικόνας, εξαγωγή περιοχών ενδιαφέροντος).
3. Αξιολόγηση των επεξεργασμένων εικόνων (π.χ. ερμηνεία ευρημάτων, ποσοτικά χαρακτηριστικά).

2.2 Βελτίωση εικόνων

Η χρήση τεχνικών ψηφιακής επεξεργασίας [12] στη βελτίωση της εικόνας έχει λάβει μεγάλη αποδοχή, ειδικά στις εφαρμογές της διαστημικής απεικόνισης και της ιατρικής έρευνας. Άλλες εφαρμογές περιλαμβάνουν μεθόδους βελτιστοποίησης για εναέριες φωτογραφικές έρευνες και για βιομηχανικές ακτινογραφικές αναλύσεις.

Η βελτιστοποίηση είναι ένας όρος που έχει επινοηθεί και παραπέμπει σε δύο τύπους διαδικασιών χειρισμού εικόνας: 1) τροποποίηση και 2) αποκατάσταση μιας γεωμετρικής εικόνας. Η αποκατάσταση εικόνων έχει κατά γενική παραδοχή οριστεί ως η τροποποίηση μιας προβαλλόμενης εικόνας, προκειμένου να αντισταθμιστούν τα ελαττώματα στο σύστημα απεικόνισης που την παρήγαγε.

Τέλος, η τροποποίηση της γεωμετρικής εικόνας περιλαμβάνει: α) τη μεγέθυνση, β) τη συμπίεση, γ) την περιστροφή και δ) τη μη γραμμική χωρική παραμόρφωση. Οι συγκεκριμένες διαδικασίες βελτίωσης, συνδέονται με μια συλλογή τεχνικών που επιδιώκουν να βελτιώσουν την οπτική εμφάνιση μιας εικόνας, ή να της προσδώσουν μια μορφή καλύτερα προσαρμοσμένη για ανάλυση από έναν άνθρωπο ή μια μηχανή. Σε ένα σύστημα βελτίωσης δεν υπάρχει συνειδητή προσπάθεια ώστε να βελτιωθεί η πιστότητα της αναπαραγόμενης εικόνας, σε αντίθεση με την εξαγωγή κάποιας ιδανικής μορφής γεγονός που επιτυγχάνεται στην λειτουργία αποκατάστασης.

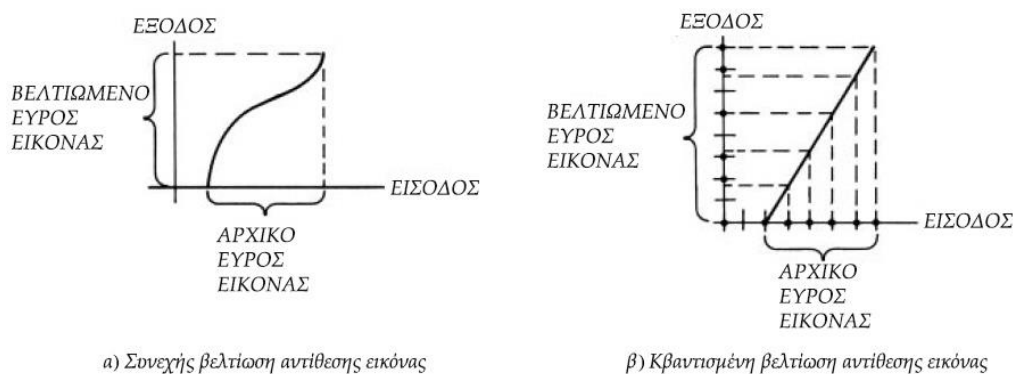
Στη διαδικασία της ανάλυσης εικόνων, ο ορισμός της βελτίωσης δεν σταματάει στην εξαγωγή πληροφοριών. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι σε ένα σύστημα βελτίωσης, μπορεί να δοθεί έμφαση στις ακμές του περιγράμματος κάποιων αντικειμένων σε μια εικόνα, κάνοντας φιλτράρισμα με υψηλή συχνότητα. Αυτή η βελτιωμένη εικόνα, θα αποτελέσει δίοδο σε μια μηχανή με δυνατότητες ανίχνευσης του περιγράμματος βάσει των ακμών και πιθανόν για επιπρόσθετες μετρήσεις αναφορικά με το σχήμα και το μέγεθος του περιγράμματος. Παράδειγμα μιας τέτοιας εφαρμογής, είναι ένας τελεστής βελτίωσης (*improvement operator*) ο οποίος τονίζει τα κυριότερα χαρακτηριστικά της αρχικής εικόνας, ώστε να απλοποιήσει τη λειτουργία επεξεργασίας μιας μηχανής εξόρυξης δεδομένων. Προς το παρόν δεν ισχύει κάποια γενική θεωρία για τη βελτίωση της εικόνας, διότι δεν υπάρχει ένα γενικό πρότυπο ποιότητας που να μπορεί να χρησιμεύσει ως κριτήριο αξιολόγησης για έναν τελεστή βελτίωσης.

Στη συνέχεια εξετάζουμε κάποιες τεχνικές που αποδείχθηκαν χρήσιμες για την ανάλυση της εικόνας, με σκοπό τη βελτίωση της ανθρώπινης και της μηχανικής παρατήρησης.

2.2.1 Χειρισμός αντίθεσης (*Contrast manipulation*)

Ένα από τα πιο συνηθισμένα μειονεκτήματα των φωτογραφικών ή ηλεκτρονικών εικόνων, είναι η κακή αντίθεση που προκύπτει από μια μειωμένη και ίσως μη γραμμική περιοχή εύρους εικόνας. Η βελτίωση της αντίθεσης [12] συχνά επέρχεται με την αναδιάταξη πλάτους του κάθε εικονοστοιχείου (*pixel*). Η [Εικόνα 2.1α](#) απεικονίζει μια λειτουργία μεταφοράς για τη βελτίωση της αντίθεσης, σε μια τυπική εικόνα με χαμηλή αντίθεση του συνεχούς πλάτους.

Στις εικόνες συνεχούς πλάτους, ο τελεστής επωμίζεται δύσκολο έργο ώστε να πραγματοποιήσει με ακρίβεια μια αυθαίρετη λειτουργία μεταφοράς. Αντίθετα για τις εικόνες κβαντισμένου εύρους, η υλοποίηση της μεταφοράς αποτελεί ένα σχετικά απλό έργο. Έτσι, κατά το σχεδιασμό του τελεστή πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα της κβαντοποίησης πλάτους. Για παράδειγμα, στην [Εικόνα 2.1β](#), ας υποθέσουμε ότι η πρωτότυπη εικόνα είναι κβαντισμένη σε J επίπεδα, αλλά καταλαμβάνει μικρότερο εύρος. Η εικόνα εξόδου θεωρείται επίσης ότι περιορίζεται σε J επίπεδα και ότι η χαρτογράφησή της είναι γραμμική.



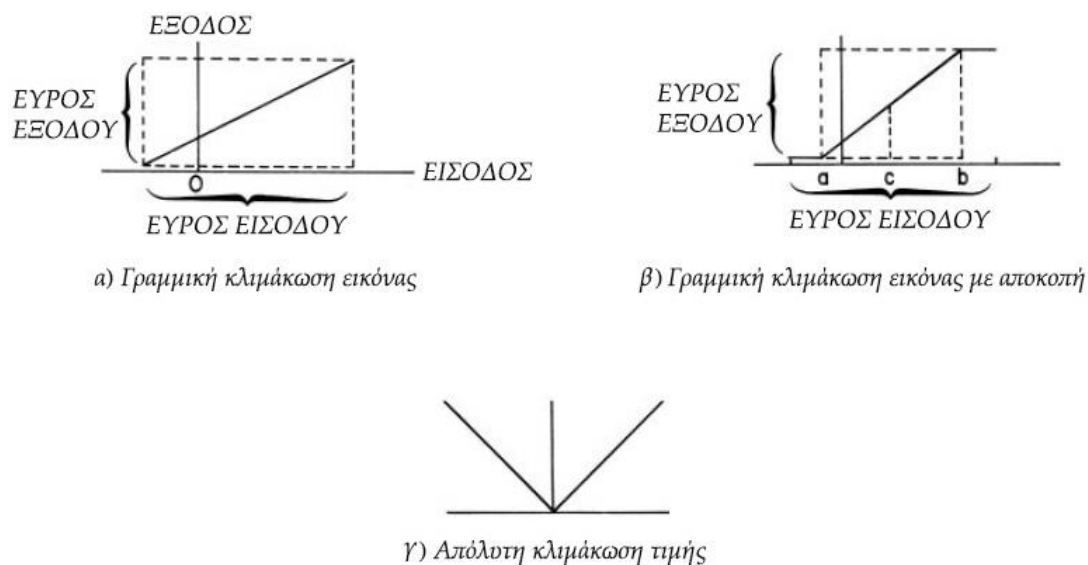
Εικόνα 2.1: Μέθοδοι βελτίωσης της αντίθεσης εικόνας

Στη στρατηγική χαρτογράφησης που υποδεικνύεται στην [Εικόνα 2.1β](#), το επιλεγμένο επίπεδο εξόδου είναι αυτό που βρίσκεται πλησιέστερα σε μια ακριβή χαρτογράφιση του επιπέδου εισόδου. Είναι προφανές από το διάγραμμα, ότι η εικόνα εξόδου θα έχει ανεμπόδιστα επίπεδα εντός της εμβέλειας εισόδου και ότι ορισμένες μεταβάσεις της κλίμακας του γκρι θα είναι μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες της αρχικής εικόνας. Το τελευταίο αποτέλεσμα μπορεί να οδηγήσει σε εμφανή περιγράμματα της γκρι κλίμακας.

Εάν η εικόνα εξόδου κβαντιστεί σε περισσότερα επίπεδα από τα αντίστοιχα της εισόδου, θα καθίσταται δυνατή η προσέγγιση μιας γραμμικής τοποθέτησης των επιπέδων εξόδου, με επερχόμενη μείωση του περιγράμματος της κλίμακας του γκρι.

Εύρος κλίμακας (*Amplitude scaling*)

Μια ψηφιακά επεξεργασμένη εικόνα μπορεί να καταλαμβάνει μια περιοχή διαφορετική από την αντίστοιχη της αρχικής [12]. Δηλαδή, το αριθμητικό εύρος της μπορεί να περιλαμβάνει αρνητικές τιμές, οι οποίες δεν μπορούν να χαρτογραφηθούν απευθείας σε ένα εύρος έντασης φωτός. Η **Εικόνα 2.2** απεικονίζει διάφορες δυνατότητες κλιμάκωσης μιας εικόνας εξόδου, πίσω από την περιοχή τιμών που καταλαμβάνει η αρχική. Στο σχήμα (α), η επεξεργασμένη εικόνα χαρτογραφείται γραμμικά σε όλο το εύρος της, ενώ στο σχήμα (β) οι ακραίου πλάτους τιμές της επεξεργασμένης εικόνας περιορίζονται στα τοπικά ελάχιστα και μέγιστα όρια.



Εικόνα 2.2: Μέθοδοι κλιμάκωσης της εικόνας

Η δεύτερη τεχνική αποτελεί ασφαλή επιλογή, ειδικά για περιπτώσεις εικόνων όπου ένας σχετικά μικρός αριθμός εικονοστοιχείων μπορεί να υπερβαίνει τα όρια. Οι αλγόριθμοι βελτίωσης της αντίθεσης, έχουν συνήθως τη δυνατότητα να κλιμακώσουν ένα καθορισμένο ποσοστό του εύρους τιμών σε κάθε άκρο της κλίμακας εύρους.

Ειδικά στις εφαρμογές βελτίωσης της ιατρικής εικόνας, η συνάρτηση τροποποίησης της αντίθεσης στην [Εικόνα 2.2β](#), για $a \geq 0$, καλείται ως μετασχηματισμός σε επίπεδο παραθύρου, με την τιμή παραθύρου να ορίζεται ως το πλάτος της διαβαθμισμένης γραμμικής σειράς $b - a$ και με το επίπεδο να βρίσκεται σε ένα μεσαίο σημείο c της διαβάθμισης αυτής.

Η τρίτη τεχνική κλιμάκωσης εύρους της [Εικόνας 2.2γ](#), χρησιμοποιεί τον μετασχηματισμό μιας απόλυτης τιμής για την απεικόνιση μιας εικόνας συμπεριλαμβάνοντας εικονοστοιχεία αρνητικής αποτίμησης. Πρόκειται για έναν χρήσιμο μετασχηματισμό, κυρίως για συστήματα που χρησιμοποιούν διπλή αποτίμηση για την αναπαράσταση πλάτους. Σε συστήματα αυτού του τύπου, αν το πλάτος ενός εικονοστοιχείου υπερβεί την τιμή +1.0 (μέγιστο λευκό φωτεινότητας), τότε περιτυλίγεται γύρω από το ίδιο ποσό της τιμής -1.0, το οποίο αποτελεί επίσης το μέγιστο λευκό φωτεινότητας. Κατά παρόμοιο τρόπο, η μείωση της ανάλυσης των εικονοστοιχείων επιτυγχάνεται με τις τιμές κοντά στο μαύρο χρώμα με κοινό σημείο το (0.0).



α) Γραμμικό, πλήρες φάσμα, 0.147 - 0.169



β) Απόκομμα, 0.000 - 0.169



γ) Απόλυτη τιμή, 0.000 - 0.169

Εικόνα 2.3: Κλιμάκωση στοιχείου Q του χρωματικού χώρου YIQ

Η [Εικόνα 2.3](#) απεικονίζει την κλίμακα πλάτους του στοιχείου Q στον μετασχηματισμό YIQ (*Luma In-phase Quadrature*) μιας μονόχρωμης εικόνας, η οποία περιέχει εικονοστοιχεία με αρνητικές τιμές. Το σχήμα (α) παρουσιάζει το αποτέλεσμα της κλιμάκωσης εύρους από τη γραμμική συνάρτηση που εφαρμόζεται στην προηγούμενη [Εικόνα 2.2α](#), πάνω στο εύρος πλάτους της. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, τα πιο αρνητικά εικονοστοιχεία αντιστοιχίζονται σε μαύρα (0.0) και τα πιο θετικά χαρτογραφούνται σε λευκά (1.0). Στο σχήμα (β) απεικονίζεται αντίστοιχα το εύρος στο οποίο τα εικονοστοιχεία αρνητικής αποτίμησης κόβονται στο μηδέν, με τις μαύρες περιοχές της εικόνας να αντιστοιχούν σε αρνητικές τιμές του στοιχείου Q . Τέλος, η απόλυτη τιμή του εύρους κλίμακας απεικονίζεται στο σχήμα (γ).

Τροποποίηση Αντίθεσης (*Contrast modification*)

Η παραπάνω υποενότητα αφορούσε την κλιμάκωση του εύρους για εικόνες που δεν αξιοποιούν πλήρως το δυναμικό εύρος μιας οθόνης. Δηλαδή, μπορεί να βρίσκονται εν μέρει εκτός του δυναμικού εύρους ή να καταλαμβάνουν μόνο ένα τμήμα του. Τώρα εστιάζουμε την προσοχή σε μετασχηματισμούς σημείων που τροποποιούν την αντίθεση μιας εικόνας [12], πάνω στο δυναμικό εύρος μιας οθόνης. Ακόμη επικεντρωνόμαστε σε μη γραμμικούς μετασχηματισμούς σημείων, ορισμένοι από τους οποίους βελτιώνουν την οπτική αντίθεση. Στην [Εικόνα 2.4α](#) απεικονίζεται ένα αεροσκάφος το οποίο έχει ψηφιοποιηθεί σε 256 επίπεδα του γκρι και έχει κλιμακωθεί αριθμητικά από την περιοχή 0.0 (μαύρο) έως την 1.0 (λευκό).



Εικόνα 2.4: Τροποποίηση αντίθεσης της εικόνας

Η **Εικόνα 2.4β** αποτελεί ένα παράδειγμα μετασχηματισμού των σημείων ισχύος, του οποίου η επεξεργασμένη εικόνα ορίζεται ως:

$$G(j, k) = [F(j, k)]^p \quad \text{Εξ.}(2.1)$$

όπου το $0.0 \leq F(i, j) \leq 1.0$ αναπαριστά την αρχική εικόνα και το p την μεταβλητή ισχύος. Τα όρια πλάτους είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη, καθώς μια μεταβολή των τιμών (π.χ. 0 έως 255) στην **Εξ. (2.1)** θα δώσει εσφαλμένα αποτελέσματα.

Υπάρχουν εφαρμογές στην επεξεργασία εικόνας οι οποίες εφαρμόζουν τεχνικές μονοτονικής μείωσης και μη μονοτονικής κλιμάκωσης εύρους, συμπεριλαμβανομένων των συναρτήσεων αναστροφής αντίθεσης, όπως στο σχήμα (γ) και των αντιστροφής αντίθεσης του σχήματος (δ) της **Εικόνας 2.5**. Όπως παρατηρούμε, αυτές συχνά βοηθούν στην απεικόνιση των λεπτομερειών σε σκοτεινές περιοχές.

Ειδικότερα, μια συνάρτηση αναστροφής (*reverse*) ορίζεται ως:

$$G(j, k) = 1.0 - F(j, k), \quad \text{όπου } 0.0 \leq F(j, k) \leq 1.0 \quad \text{Εξ.}(2.2)$$

Έπειτα, η αντιστροφή (*inverse*) κόβει το επίπεδο πλάτους της εισόδου κατά 10%, ώστε να διατηρήσει το αντίστοιχο πλάτος της εξόδου εντός του εύρους κλίμακας:

$$G(j, k) = \begin{cases} 1.0, & \text{για } 0.0 \leq F(j, k) < 0.1 \\ \frac{0.1}{F(j, k)}, & \text{για } 0.1 \leq F(j, k) \leq 1.0 \end{cases} \quad \text{Εξ.}(2.3)$$



(γ)



(δ)

Εικόνα 2.5: Αναστροφή και αντιστροφή της αντίθεσης εικόνας

Οι παραπάνω τεχνικές μεταβολής της αντίθεσης καθιστούν τη βελτιωμένη απεικόνιση των ηπατικών όγκων στον ιστό, ακόμη και σε περιπτώσεις με φυσαλίδες μικρής διαμέτρου. Συνδυαστικά με άλλες εξειδικευμένες μεθόδους που αναλύονται στη συνέχεια (π.χ. δυναμικό εύρος κλίμακας, εξισορρόπηση ιστογράμματος), μπορούν επίσης να παίξουν αποφασιστικό ρόλο για την επίτευξη λεπτομερούς διάκρισης της υφής μεταξύ των καλοηθών και κακοήθων όγκων στο ήπαρ.

2.2.2 Αφαίρεση θορύβου (*Noise cleaning*)

Αλλοίωση των εικόνων συχνά επέρχεται από τον παλμικό θόρυβο, λόγω των σφαλμάτων που δημιουργούνται από τους ηλεκτρονικούς αισθητήρες ή από τα κανάλια επικοινωνίας. Πολλοί αλγόριθμοι υπολογιστικής όρασης μπορούν να λειτουργήσουν βέλτιστα, μόνο αν οι παράμετροί τους είναι μεταβαλλόμενοι. Έτσι θα είναι σε θέση να λαμβάνουν υπόψη έναν μεγαλύτερο αριθμό χαρακτηριστικών στις ψηφιακές εικόνες για περαιτέρω λεπτομερή ανάλυση. Ένα καθοριστικό βήμα προς την επίτευξη αξιόπιστων και αυτόματων αλγορίθμων μηχανικής όρασης, είναι η δυνατότητα της ακριβούς εκτίμησης του επιπέδου θορύβου των εικόνων [12]. Παραδείγματα αλγορίθμων που εκτελούν υπολογισμό της στάθμης θορύβου, περιλαμβάνουν την εκτίμηση κίνησης, την υπέρ-ανάλυση και τον σχηματισμό μέσα από τα επίπεδα σκίασης.

Οι μεταβολές στο επίπεδο θορύβου μπορούν, για παράδειγμα, να προκληθούν από αλλαγές στο επίπεδο φωτισμού ή από έντονα χρωματικές διαφοροποιήσεις, γεγονός που δημιουργεί σοβαρά εμπόδια στη διαδικασία ανάλυσης. Συγκεκριμένα, ο θόρυβος επηρεάζει την απόδοση επιπλέον τεχνικών επεξεργασίας εικόνας, όπως η ανίχνευση ακμών, η αναγνώριση προτύπων και η συμπίεση. Εκπηγάει όπως προαναφέρθηκε κυρίως από σφάλματα του αισθητήρα ή του καναλιού μετάδοσης και εμφανίζεται συνήθως ως διακριτές απομονωμένες παραλλαγές των εικονοστοιχείων, οι οποίες δεν συσχετίζονται χωρικά. Τα εικονοστοιχεία που παρουσιάζουν σφάλμα συχνά εμφανίζονται οπτικά διαφορετικά από τους γείτονές τους, με αυτή την παρατήρηση να αποτελεί και τη βάση πολλών αλγορίθμων αφαίρεσης θορύβου.

Σε αυτή την ενότητα προχωρούμε στην περιγραφή κάποιων γραμμικών και μη τεχνικών φιλτραρίσματος εικόνας, των οποίων αποδείχτηκε η χρησιμότητα για τη μείωση του θορύβου.

Φίλτρα μέσης τιμής (*Mean filter*)

Τα φίλτρα μέσης τιμής [13] παίζουν κεντρικό ρόλο στα διάφορα φίλτρα πεπερασμένης χρονικής απόκρισης (*Finite-Impulse Response - FIR*). Είναι γνωστό ότι το απλό φίλτρο μέσης τιμής είναι βέλτιστο για την εξασθένηση του θορύβου *Gaussian*, ο οποίος είναι ο συχνότερος θόρυβος στην πράξη. Η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (*Probability Density Function - PDF*) μιας *Gaussian* τυχαίας μεταβλητής z , δίνεται από το:

$$p(z) = \frac{1}{2\pi\sigma} e^{-(z-\mu)^2/2\sigma^2} \quad \text{Εξ.}(2.4)$$

όπου το z αντιπροσωπεύει το επίπεδο του γκρι, το μ τον μέσο όρο της μέσης τιμής του z και το σ την τυπική απόκλιση (*Standard Deviation - SD*). Η τετραγωνική τυπική απόκλιση σ^2 ονομάζεται επίσης διακύμανση του z .

Σε ένα απλούστερο φίλτρο μέσης τιμής, το S_{xy} αντιπροσωπεύει το σύνολο των συντεταγμένων σε ένα παραλληλόγραμμο παράθυρο υπο-εικόνας μεγέθους $m \times n$ με κεντρικό σημείο το (x, y) . Η αριθμητική διαδικασία του μέσου φιλτραρίσματος, υπολογίζει τη μέση τιμή της αλλοιωμένης εικόνας $g(x, y)$, στην περιοχή που ορίζεται από το S_{xy} . Η τιμή της αποκατασταθείσας εικόνας f σε ένα οποιοδήποτε σημείο (x, y) , είναι απλά ο αριθμητικός μέσος που υπολογίζεται από τα εικονοστοιχεία της περιοχής η οποία ορίζεται από το S_{xy} .

Με άλλα λόγια, μια συνάρτηση της μορφής:

$$\hat{f}(x, y) = \frac{1}{m \times n} \sum_{(s,t) \in S_{xy}} g(s, t) \quad \text{Εξ.}(2.5)$$

μπορεί να υλοποιηθεί χρησιμοποιώντας μια μάσκα συνέλιξης (*convolution*), στην οποία όλοι οι συντελεστές έχουν τιμή $1 / (m \times n)$.

Βάσει των παραπάνω, ένα φίλτρο μέσης τιμής απλά λειαίνει τις τοπικές παραλλαγές μιας εικόνας, έτσι ώστε ο θόρυβος να μειώνεται από ένα αποτέλεσμα θολώματος. Ωστόσο, γραμμικά φίλτρα αυτού του τύπου δεν μπορούν να ανταπεξέλθουν στις μη γραμμικότητες ενός μοντέλου μετασηματισμού εικόνας και δεν λαμβάνουν επίσης υπόψη τη μη γραμμικότητα της ανθρώπινης όρασης.

Η απότομη μεταβολή του επιπέδου του γκρι, όπως χαρακτηρίζει τις ακμές και τα περιγραμματα όρια, μεταφέρει σημαντικές πληροφορίες τόσο για την ανθρώπινη όσο και για την οπτική αντίληψη της μηχανής.

Γενικώς, όλα τα γραμμικά φίλτρα έχουν την τάση να θολώνουν τις ακμές και να καταστρέφουν τις λεπτομέρειες των λεπτών περιγραμμάτων. Κατά συνέπεια, τα φίλτρα που έχουν καλές ιδιότητες συντήρησης των ακμών είναι ιδιαίτερα επιθυμητά στην επεξεργασία εικόνας. Επομένως, φυσικό ήταν οι μη γραμμικές τεχνικές με συντήρηση των ακμών να εμφανιστούν πολύ νωρίς στο φιλτράρισμα της εικόνας και να έχουν σημαντική εξέλιξη τις τελευταίες τρεις δεκαετίες.

Φίλτρα διάμεσης τιμής (*Median filter*)

Αποτελούν τα πιο διαδεδομένα στατικά φίλτρα [13] τα οποία ενεργούν ως ένας μη γραμμικός τελεστής. Κύρια λειτουργία τους είναι η αντικατάσταση της τιμής ενός εικονοστοιχείου, με το μέσο όρο των επιπέδων του γκρι στη γειτονία του εικονοστοιχείου αυτού, η οποία εκφράζεται ως:

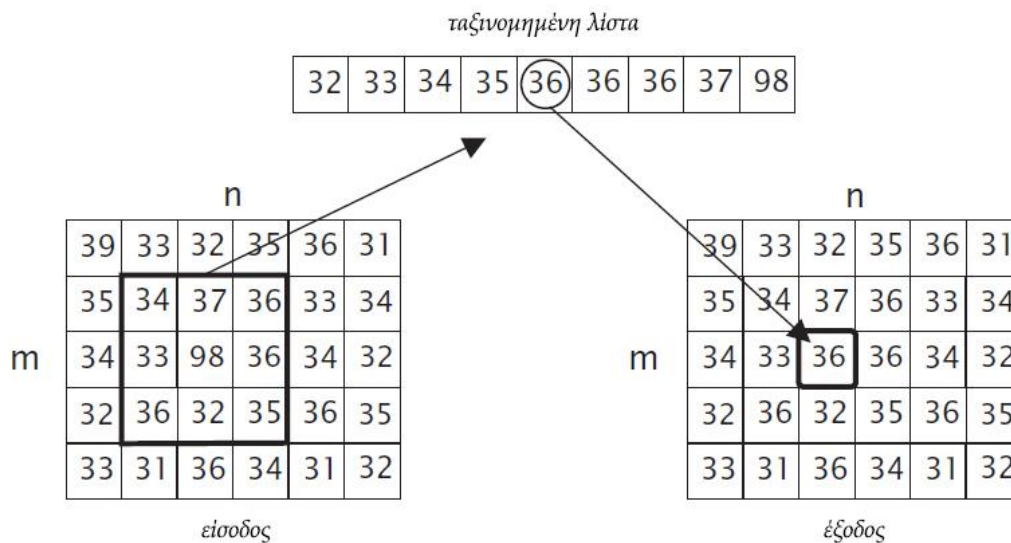
$$\hat{f}(x, y) = \text{median}_{(s,t) \in S_{xy}} \{g(s, t)\} \quad \text{Εξ. (2.6)}$$

όπου η αρχική τιμή του εικονοστοιχείου λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό της διαμέσου. Συγκεκριμένα, το διάμεσο φίλτρο επιλέγει την μεσαία τιμή σε έναν πίνακα εικονοστοιχείων (Εικόνα 2.6). Τα φίλτρα που επιλέγουν την ελάχιστη και τη μέγιστη τιμή υποδηλώνονται αντίστοιχα ως ελάχιστα (*minimum*) και μέγιστα (*maximum*) [14]. Όταν ο δυαδικός θόρυβος αλλάξει, με μετατόπιση, εντελώς την τιμή του γκρι ενός εικονοστοιχείου, είναι πολύ πιθανό να αποκαλύψει και την αντίστοιχη μέση της γειτονιάς του. Με αυτόν τον τρόπο, η μέση τιμή του γκρι σε μια γειτονιά αποτελεί παράγοντα αποκατάστασης ενός παραμορφωμένου εικονοστοιχείου.

Οι σημαντικότερες προσδιοριστικές ιδιότητες ενός μονοδιάστατου $2N + 1$ διαμέσου φίλτρου, αποκρυσταλλώνονται στους ακόλουθους ορισμούς:

- Μια σταθερή γειτονία είναι μια περιοχή με $N + 1$ ίσες τιμές του γκρι.

- Μια ακμή είναι μια μονοτονικά αυξανόμενη ή μειούμενη περιοχή ανάμεσα σε δύο σταθερές γειτονιές.
- Μια παρόρμηση είναι μια περιοχή με το πολύ N σημεία, που περιβάλλεται από σταθερές γειτονιές με την ίδια τιμή του γκρι.
- Ένα σημείο επιδιόρθωσης είναι ένα σήμα που διατηρείται από τη λειτουργία του διάμεσου φίλτρου.



Εικόνα 2.6: Λειτουργία φίλτρου διάμεσης τιμής με διάσταση 3×3

Από τους παραπάνω ορισμούς, συμπεραίνουμε ότι:

- Οι σταθερές γειτονιές και οι ακμές αποτελούν σημεία επιδιόρθωσης.
- Οι παρορμήσεις εξαλείφονται.

Οι εξαιρετικές δυνατότητες μείωσης τυχαίου τύπου θορύβων, δικαιολογούν την δημοφιλία των φίλτρων αυτής της μορφής, σε συνδυασμό μάλιστα με την κατά πολύ περιορισμένη θολότητα ανάμεσα στα διάφορα φίλτρα γραμμικής εξομάλυνσης παρόμοιου μεγέθους. Το επαναληπτικό φιλτράρισμα με ένα διάμεσο φίλτρο, έχει ως αποτέλεσμα μια εικόνα που περιέχει μόνο σταθερές γειτονιές και ακμές. Εάν διαστρεβλώνεται μόνο ένα εικονοστοιχείο, επαρκεί ένα 3×3 φίλτρο διάμεσης τιμής για την εξάλειψή του. Εάν προκύψουν συστάδες με περισσότερα παραμορφωμένα εικονοστοιχεία, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν φίλτρα μεγαλύτερου μεγέθους.

Τα ακόλουθα παραδείγματα απεικονίζουν την επίδραση ενός 1×3 *median* φίλτρου M :

$$M[\cdots 1\ 2\ 3\ 7\ 8\ 9\ \cdots] = [\cdots 1\ 2\ 3\ 7\ 8\ 9\ \cdots]$$

$$M[\cdots 1\ 2\ 1\ 0\ 2\ 4\ 5\ 6\ \cdots] = [\cdots 1\ 2\ 4\ 5\ 5\ 6\ \cdots]$$

$$M[\cdots 0\ 0\ 0\ 9\ 9\ 9\ \cdots] = [\cdots 0\ 0\ 0\ 9\ 9\ 9\ \cdots]$$

Όπως ήταν αναμενόμενο, το φίλτρο εξαλείφει τους δραπέτες και διατηρεί τις υπόλοιπες δύο δομές της τιμής του γκρι. Με αυτόν τον τρόπο, ένα φίλτρο διάμεσης τιμής εξαλείφει αποτελεσματικά τον δυαδικό θόρυβο χωρίς να θολώσει σημαντικά την εικόνα. Έτσι ο θόρυβος *Gaussian* εξαλείφεται περισσότερο αποτελεσματικά όπως και παρατηρούμε στην [Εικόνα 2.7δ](#).



(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 2.7: α) Αρχική εικόνα, β) Αλλοιωμένη με 60% θόρυβο, γ) Φίλτρο μέσης τιμής, δ) Φίλτρο διάμεσης τιμής

Ωστόσο, οι στατιστικές ιδιότητες του παρόντος φίλτρου μπορούν να γίνουν αντιληπτές σε μια εικόνα που περιέχει μόνο σταθερές γειτονιές, ακμές και παρορμήσεις.

Συγκεκριμένα, όταν το φάσμα ισχύος των παρορμήσεων είναι επίπεδο (λευκός θόρυβος), το διάμεσο φίλτρο εξαλείφει τις παρορμήσεις και το φάσμα ισχύος μειώνεται ομοιογενώς. Έτσι, οι ακμές ενός ορισμένου μήκους κύματος δεν αφαιρούνται, γεγονός που επισημαίνει τη μη γραμμική φύση του διάμεσου φίλτρου.

Φίλτρα *Gaussian* μορφής (*Gaussian shaped filters*)

Έχουν μελετηθεί εντατικά στην επεξεργασία εικόνας και στη μηχανική όραση. Επίσης έχουν διαδραματίσει πρωταρχικό ρόλο στο φιλτράρισμα των εικόνων, σε έρευνες ανθρώπινης και μηχανικής όρασης, σε μεθόδους ανίχνευσης ακμών, στην ακριβή μέτρηση και εξαγωγή αποτελεσμάτων βάσει των ψηφιακών δεδομένων, κ.α. Εφαρμόζοντας το φίλτρο *Gaussian* [15] για την καταστολή του θορύβου, ο θόρυβος εξομαλύνεται μεν, αλλά ταυτόχρονα το σήμα παραμορφώνεται. Ως μια μαθηματική έκφραση, μια συνάρτηση *Gaussian* (απλά αναφερόμενη ως *Gaussian*) είναι της μορφής:

$$f(x) = ae^{-(x-b)^2/2c^2} \quad \text{Εξ.(2.7)}$$

όπου τα a , b και c αποτελούν αυθαίρετες και πραγματικές σταθερές μεταβλητές. Το δισδιάστατο ψηφιακό φίλτρο *Gaussian* (Εικόνα 2.8) μπορεί να εκφραστεί ως:

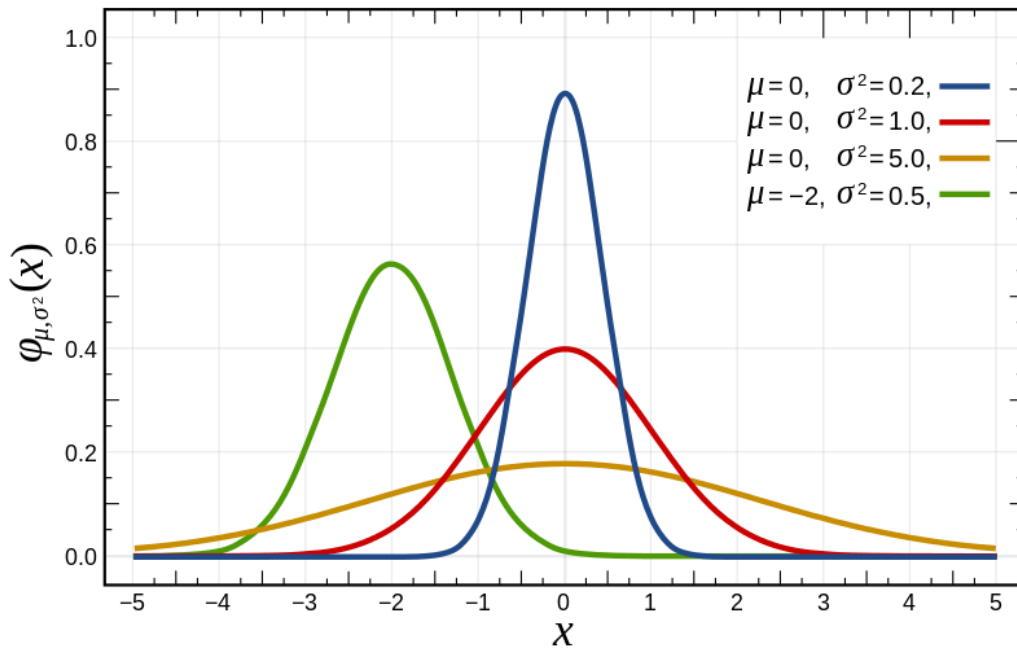
$$G(x, y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp(-x^2 + \frac{y^2}{2\sigma^2}) \quad \text{Εξ.(2.8)}$$

όπου το σ^2 υποδηλώνει τη διακύμανση του φίλτρου και το μέγεθος του πυρήνα l με $(-l \leq x, y \leq l)$. Το συγκεκριμένο δισδιάστατο φίλτρο, προσδιορίζεται συχνά με την παράλειψη τιμών μικρότερων από το 5% της μέγιστης τιμής του πυρήνα. Αντίστοιχα το μονοδιάστατο *Gaussian* εκφράζεται ως:

$$G(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp(\frac{-x^2}{2\sigma^2}) \quad \text{Εξ.(2.9)}$$

Όσο μεγαλύτερη καθίσταται η διακύμανση του *Gaussian* φίλτρου, τόσο πιο αποτελεσματική θεωρείται για την εξομάλυνση του θορύβου.

Ωστόσο παραμορφώνει παράλληλα τα μέρη της εικόνας, στα οποία υπάρχουν απότομες αλλαγές στη φωτεινότητα των εικονοστοιχείων. Το παρόν φίλτρο επιφέρει επίσης: α) μετατόπιση στη θέση των ακμών, β) εξαφάνιση των ακμών, γ) καθώς και εμφάνιση αντίστοιχων νέων, μη προηγουμένως υπαρκτών. Ως αποτέλεσμα, αυτά τα προβλήματα επηρεάζουν την ακριβή ερμηνεία μιας εικόνας είτε από τον άνθρωπο, είτε από τη μηχανή.



Εικόνα 2.8: Gaussian καμπύλες με αναμενόμενη τιμή μ και διακύμανση σ^2

Δύο βασικές μέθοδοι συνδέονται με την επίλυση των παραπάνω προβλημάτων: Η πρώτη επεξεργάζεται πρώτιστα μια εικόνα, χρησιμοποιώντας διαφορετικά φίλτρα με διαφορετικές διακυμάνσεις και στη συνέχεια ανιχνεύει τις ακμές στις φιλτραρισμένες αυτές εικόνες. Η δεύτερη μέθοδος καθιστά τη διακύμανση του φίλτρου προσαρμόσιμη στα τοπικά χαρακτηριστικά μιας εικόνας. Αυτό βασίζεται στη λογική, ότι τα διάφορα τμήματα θα πρέπει να εξομαλυνθούν σε συνάρτηση με το βαθμό του θορύβου και τον τύπο των ακμών.

Ο *E. K. Hodson* [16] έχει αποδείξει ότι το Gaussian φιλτράρισμα ενός σήματος $F(x)$, το οποίο δηλώνεται επίσης και ως $F_g(x)$, μπορεί να εκφραστεί ως:

$$F_g(x) = F(x) + \frac{F''(x)}{2} \sigma^2 + \dots + \frac{F^{(2m)}(x)}{\prod_{p=1}^m 2^p} \sigma^{2m} + \dots \quad \text{Εξ. (2.10)}$$

όπου το $m = 1, 2, \dots$, $F''(x)$ είναι η δεύτερη παράγωγος του $F(x)$ και το $F^{(2m)}(x)$ αντίστοιχα τα $2m$ -οστά τάξης παράγωγα του $F(x)$.

Παραλείποντας τους υψηλότερης τάξης όρους, η παραπάνω εξίσωση μπορεί να προσεγγιστεί με:

$$F_g(x) \cong F(x) + \frac{F''(x)}{2} \sigma^2 \quad \text{Εξ. (2.11)}$$

με την προσαρμοστική διακύμανση του φίλτρου να καθορίζεται ως:

$$\sigma^2(x) = \frac{2\varepsilon}{|F''(x)|} \quad \text{Εξ. (2.12)}$$

όπου το ε είναι η ποσότητα του προκαθορισμένου σφάλματος λόγω του *Gaussian* φιλτραρίσματος. Από την εφαρμογή του παρόντος τύπου, το σφάλμα που οφείλεται στο φιλτράρισμα είναι περίπου μικρότερο από ε , δηλαδή $|F_g(x) - F(x)| \leq \varepsilon$.

Επιπλέον για την εξομάλυνση του θορύβου γίνεται αναφορά και σε μια τρίτη μέθοδο, όπου η διακύμανση θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερη. Επομένως το πρόβλημα στο *Gaussian* φιλτράρισμα, μπορεί να επισημοποιηθεί ως μια προσαρμοστική επιλογή της διακύμανσης για την ικανοποίηση ορισμένων αντικρουόμενων απαιτήσεων. Για παράδειγμα, παρατηρείται ότι οι εικόνες με αιχμηρές ακμές είναι πιο ευχάριστες για το ανθρώπινο μάτι και ότι το ανθρώπινο οπτικό σύστημα, παρουσιάζει γενικά ευαισθησία στη θέση των ακμών και του θορύβου σε πιο ομαλές περιοχές.

Σε μια περιοχή με αιχμηρές ακμές τα δεύτερα παράγωγα είναι μεγάλα, γεγονός που αναγκάζει τη διακύμανση του φίλτρου να παραμείνει μικρή, ώστε να διατηρηθούν αιχμηρές οι ακμές και η παραμόρφωση να παραμείνει ως ελάχιστη. Αντίστοιχα σε μια ομαλή περιοχή τα δεύτερα παράγωγα είναι μικρά και η διακύμανση πρέπει να οριστεί ως μεγάλη, ώστε να απομακρύνει τον θόρυβο. Αυτά τα δεδομένα οδηγούν φυσικά στο συμπέρασμα, ότι η διακύμανση πρέπει να είναι ανάλογη της διακύμανσης του θορύβου και αμοιβαία με τη δεύτερη παράγωγο του σήματος.

Ανακεφαλαιώνοντας, η ρύθμιση του επιπέδου θορύβου είναι ύψιστης σημασίας, καθώς ένα σφάλμα δειγματοληψίας στην εικόνα βιοψίας του ήπατος, μπορεί να οδηγήσει σε εσφαλμένη κατάτμηση και σταδιοποίηση των περιοχών στεάτωσης, ειδικά σε περιπτώσεις ασθενών με *NAFLD*.

2.2.3 Ενίσχυση χρώματος (*Color enhancement*)

Οι προηγούμενες τεχνικές βελτίωσης βρίσκουν περισσότερο εφαρμογή πάνω στις μονόχρωμες εικόνες. Όμως, αυτές οι μέθοδοι μπορούν να εφαρμοστούν και σε φυσικές έγχρωμες, με την επεξεργασία του κάθε χρωματικού στοιχείου ξεχωριστά [12]. Ωστόσο, σε μια έγχρωμη εικόνα θα πρέπει να αποφεύγεται η αλλαγή της μέσης τιμής των εικονοστοιχείων, καθώς η αντίστοιχη επεξεργασμένη ενδέχεται να παρουσιάσει έντονες μεταβολές στις ιδιότητες της απόχρωσης και του κορεσμού.

Συνήθως, οι έγχρωμες εικόνες επεξεργάζονται στον τρισδιάστατο χρωματικό χώρο *RGB* (*Red, Green, Blue*). Αυτή η προσέγγιση αποδίδει αρκετά καλά σε αλγόριθμους μείωσης θορύβου, στους οποίους ο θόρυβος καθίσταται ανεξάρτητος μεταξύ των στοιχείων *R*, *G* και *B*. Επίσης, ορισμένοι αλγόριθμοι βελτίωσης παρουσιάζουν υπολογιστικά πλεονεκτήματα κατά τη διαδικασία επεξεργασίας στο χώρο *Luma-Chroma* (π.χ. *YC_bC_r*) του χρωματικού μοντέλου *YIQ* (*Luminance*(*Y*) - *In-phase* - *Quadrature*), ή σε ένα χώρο φωτεινότητας όπως το *L*a*b**.

Για παράδειγμα εάν ο σκοπός είναι να πραγματοποιηθεί η εξομάλυνση των ακμών σε μια έγχρωμη εικόνα, είναι συνήθως απαραίτητο να εφαρμοστεί μόνο η μέθοδος ενίσχυσης στο στοιχείο *Luma* ή στην ένταση της φωτεινότητας. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών της ανθρώπινης όρασης στην απόκριση της υψηλής χωρικής συχνότητας, μπορεί να μη γίνει αντιληπτή η ενέργεια διαμόρφωσης στα χρώματα των ακμών, ή γενικά των περισσότερων χρωματικών συστατικών.

2.3 Κατάτμηση

Η ανάλυση των τεχνικών επεξεργασίας της προηγούμενης ενότητας, αποσκοπεί σε αποτελεσματικά βήματα για τη βελτίωση της οπτικής εμφάνισης των εικόνων, στην εξεύρεση κατάλληλων μεθόδων που επιτρέπουν στον παρατηρητή να κάνει διακρίσεις στα αντικείμενα μιας εικόνας σε σχέση με το φόντο της και σε τεχνικές για τη μετατροπή της σε μια μορφή κατάλληλη για μηχανική επεξεργασία. Το επόμενο βήμα είναι να ελεγχθεί κάθε μεμονωμένο εικονοστοιχείο, ώστε να αποφασιστεί αν ανήκει σε ένα αντικείμενο ενδιαφέροντος ή όχι. Αυτή η λειτουργία ονομάζεται κατάτμηση (*segmentation*) [14], η οποία εφαρμόζεται κυρίως σε δυαδικές (*binary*) εικόνες. Ένα εικονοστοιχείο λαμβάνει την τιμή 1 εάν ανήκει στο αντικείμενο ενδιαφέροντος, διαφορετικά την τιμή 0. Μετά την κατάτμηση η εικόνα χωρίζεται σε περιοχές, με αποτέλεσμα να γίνονται αντιληπτές οι ασυνέχειες στα όρια μεταξύ αυτών. Έτσι καθίσταται εφικτή η γνώση εικονοστοιχείου και αντικειμένου στο οποίο ανήκει.

Στην παρούσα ενότητα αναλύονται διάφορες μέθοδοι, μέσω των οποίων πραγματοποιούνται ενέργειες πέρα της στοιχειώδους κατάτμησης. Για παράδειγμα, οι μέθοδοι που είναι βασισμένες στα εικονοστοιχεία εκμεταλλεύονται μόνο τις γκρι τιμές των μεμονωμένων εικονοστοιχείων, ενώ οι μέθοδοι βάσει περιοχής αναλύουν τις τιμές του γκρι σε μεγαλύτερες περιοχές. Τέλος, οι μέθοδοι ανίχνευσης ακμών, προσπαθούν στη συνέχεια να τις ακολουθήσουν με σκοπό την εξαγωγή ενός λογικού περιγράμματος. Ο κοινός περιορισμός όλων αυτών των προσεγγίσεων, είναι ότι βασίζονται μόνο στις τοπικές πληροφορίες και ακόμα και τότε, χρησιμοποιούν αυτές τις πληροφορίες μόνο εν μέρει. Δηλαδή, τεχνικές βασιζόμενες στα εικονοστοιχεία δεν εξετάζουν την τοπική γειτονιά, επίσης τεχνικές που βασίζονται στις ακμές εξετάζουν μόνο τις ασυνέχειες, ενώ οι τεχνικές βάσει περιοχής αναλύουν μόνο τις ομοιογένειες.

2.3.1 Κατωφλίωση ιστογράμματος (*Histogram thresholding*)

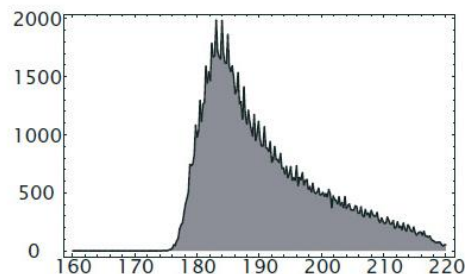
Ένα ιστόγραμμα [14] σε μια εικόνα, αποτελεί μια λίστα (διάνυσμα) που περιέχει ένα δείγμα για κάθε επίπεδο κβαντισμού. Δηλαδή, κάθε δείγμα περιέχει έναν αριθμό εικονοστοιχείων, των οποίων η τιμή του γκρι αντιστοιχεί σε ένα δείκτη του δείγματος αυτού.

Ο υπολογισμός του ιστογράμματος μπορεί να επιτευχθεί εύκολα για δεδομένα οποιασδήποτε διάστασης. Πρώτα, γίνεται αρχικοποίηση ολόκληρου του διανυσματικού ιστογράμματος στο σημείο μηδέν και η διαδικασία ξεκινά σαρώνοντας διαδοχικά κάθε εικονοστοιχείο. Ακολούθως, μια τιμή του γκρι αντιστοιχεί σε ένα δείκτη του διανύσματος και αυξάνει στο αντίστοιχο στοιχείο της λίστας κατά μία θέση. Στη συνέχεια, το φάσμα των πιθανών τιμών χωρίζεται σε Q εξίσου ευρεία πλαίσια. Η τιμή που σχετίζεται με κάθε πλαίσιο αποτελεί το κέντρο του, ενώ λαμβάνονται επίσης και οι τιμές ανάμεσα στα πλαίσια, για να αποφασιστεί ποιο από αυτά πρέπει να αυξηθεί. Εάν δεν γίνει αυτή η διάκριση, οι τιμές που υπολογίζονται από το ιστόγραμμα, όπως οι μέσες τιμές, θα είναι ελλιπείς.

Με γυμνό μάτι, δυσχεραίνεται ο υπολογισμός της ομοιογένειας μιας φωτιζόμενης περιοχής όπως φαίνεται στην παρακάτω [Εικόνα 2.9α](#). Ένα ιστόγραμμα αποκαλύπτει την κατανομή της κλίμακας του γκρι, αλλά όχι και τη χωρική διακύμανση. Επομένως, ένα ιστόγραμμα δεν καθίσταται ιδιαίτερα χρήσιμο για τη διαδραστική βελτιστοποίηση του φωτισμού.



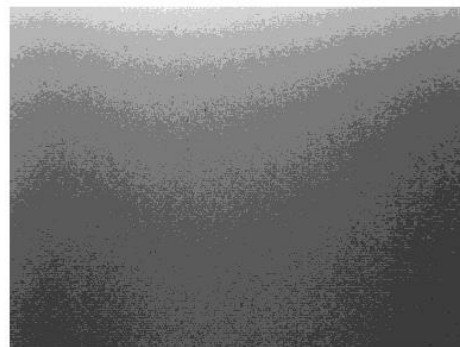
α) Σταδιακή μείωση της κλίμακας του γκρι



β) Ιστόγραμμα με εύρος τιμών 160 - 200



γ) Βελτιωμένη αντίθεση, με τιμές 184 - 200



δ) Ορατά περιγράμματα συνεχούς ακτινοβολίας

Εικόνα 2.9: Μεταβλητή κλίμακα του γκρι με το αντίστοιχο ιστόγραμμα

Προαπαιτείται λοιπόν να επισημανθούν οι κλίμακες του γκρι, ώστε να γίνουν αντιληπτά τα απόλυτα γκρι επίπεδα στο ανθρώπινο μάτι. Σε μια συνεχή κατανομή της ακτινοβολίας, αρκεί απλώς να τεθούν κάποιες εξισορροπήσεις. Η παρούσα τεχνική εφαρμόζει έναν τελεστή ομοιογενούς σημείου, κάνοντας χαρτογράφηση ενός συγκεκριμένου εύρους από κλίμακες του γκρι σε μία. Αυτή η ενέργεια, επιτυγχάνεται με τον μηδενισμό των ελάχιστων σημαντικών δυαδικών ψηφίων p , με έναν λογικό *AND* τελεστή:

$$q' = P(q) = q \wedge (\overline{2^p - 1}) \quad \text{Εξ.}(2.13)$$

όπου το \wedge υποδηλώνει το λογικό *AND* και η γραμμή επικάλυψης υποδηλώνει την αναίρεση. Ο παραπάνω τελεστής περιορίζει την ανάλυση σε $Q-p$ bits και συνεπώς σε 2^{Q-p} επίπεδα κβαντισμού. Το αρκετά μεγάλο άλμα ανάμεσα στα υπόλοιπα επίπεδα κβαντισμού δεν γίνεται αντιληπτό στο μάτι, αλλά μπορούν να παρατηρηθούν οι γραμμές του περιγράμματος με απόλυτη ίση γκρι κλίμακα στην [Εικόνα 2.9δ](#), όπου γίνεται προσπάθεια για αναπαράσταση ενός βαθμού ομοιογένειας στη φωτεινότητα, απεικονίζοντας όσο το δυνατόν μεγαλύτερη την απόσταση μεταξύ των περιγραμμάτων.

Γενικά η κατωφλίωση [18] είναι μια σημαντική τεχνική στην κατάτμηση της εικόνας, με τους περισσότερους ερευνητές να επικεντρώνουν ιδιαίτερα την προσοχή τους σε μεθόδους με λογικά βήματα επιλογής των ορίων κατωφλίου. Λόγω του ότι τα επίπεδα του γκρι χαρακτηρίζουν την φύση των αντικειμένων σε μια εικόνα, πολλές μέθοδοι κατωφλίωσης εξάγουν αντικείμενα από το φόντο τους, βάσει των στατιστικών του μονοδιάστατου και του δισδιάστατου ιστογράμματος. Σε γενικές γραμμές, όλες οι τεχνικές κατωφλίωσης λειτουργούν πολύ καλά, ειδικά όταν το ιστόγραμμα του επιπέδου του γκρι μιας εικόνας είναι διατροπικό (*bimodal*) ή σχεδόν διατροπικό.

Από την άλλη, πολλές εικόνες είναι συνήθως αλλοιωμένες από τον θόρυβο ή ακανόνιστα φωτισμένες, οι οποίες οδηγούν σε ένα πολυτροπικό (*multimodal*) ιστόγραμμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι συνηθισμένες τεχνικές κατωφλίωσης ιστογράμματος εκτελούνται ανεπαρκώς ή και αποτυγχάνουν. Στα πολυτροπικά ιστογράμματα, σε αντίθεση με την περίπτωση των διατροπικών, δεν υπάρχει σαφής διαχωρισμός μεταξύ των εικονοστοιχείων των αντικειμένων από του φόντου.

Επομένως, για να καθοριστεί ένα αξιόπιστο όριο κατωφλίου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί κάποιο κατάλληλο κριτήριο για τα παραπάνω επίπεδα διαχωρισμού σε ένα ιστόγραμμα [19].

Μέθοδος *Otsu* (*Otsu method*)

Η μέθοδος του *N. Otsu* [18] αποτελεί μία από τις πιο επιτυχημένες τεχνικές στην κατωφλίωση εικόνας. Είναι ένας εξαντλητικός αλγόριθμος αναζήτησης του καθολικού βέλτιστου ορίου, μεγιστοποιώντας με τον τρόπο αυτό τη διακύμανση μεταξύ των διάφορων επιπέδων - κλάσεων. Για παράδειγμα, σε ένα όριο κατωφλίου δύο επιπέδων, το εικονοστοιχείο του οποίου το επίπεδο του γκρι είναι μικρότερο από το όριο αυτό θα εκχωρηθεί στο φόντο, διαφορετικά στο προσκήνιο. Προχωρούμε στην ανάλυση της μεθόδου *Otsu*, η οποία προσεγγίζει άμεσα τη σκοπιμότητα της αξιολόγησης και της αυτόματης επιλογής ενός βέλτιστου ορίου κατωφλίου.

Υποθέτουμε ότι τα εικονοστοιχεία μιας εικόνας αναπαρίστανται σε L επίπεδα του γκρι με $[0, 1, \dots, L-1]$. Ο αριθμός των εικονοστοιχείων σε ένα επίπεδο i υποδηλώνεται από το n_i και ο συνολικός τους αριθμός συμβολίζεται με $(N = n_1 + n_2 + \dots + n_L)$. Προκειμένου να απλοποιηθεί η εξής διατύπωση, η πιθανότητα i ενός επιπέδου του γκρι υποδηλώνεται από το:

$$p_i = \frac{n_i}{N}, \quad p_i \geq 0, \quad \sum_{i=0}^{L-1} p_i = 1 \quad \text{Εξ.}(2.14)$$

Ακολούθως τα εικονοστοιχεία διχοτομούνται σε δύο κλάσεις C_1 και C_2 (φόντο και αντικείμενα). Η C_1 περιλαμβάνει εικονοστοιχεία με επίπεδα $[0, 1, \dots, t]$, ενώ η C_2 με επίπεδα $[t + 1, \dots, L-1]$ και με όριο κατωφλίου t .

Στη συνέχεια, η κατανομή πιθανότητας του επιπέδου του γκρι για τις δύο κλάσεις, δίνεται από το:

$$w_1 = \Pr(C_1) = \sum_{i=0}^t p_i \quad \text{και} \quad w_2 = \Pr(C_2) = \sum_{i=t+1}^{L-1} p_i \quad \text{Εξ.}(2.15)$$

όπου τα μέσα των κλάσεων C_1 και C_2 ισούνται με:

$$u_1 = \sum_{i=0}^t ip_i/w_1 \quad \text{και} \quad u_2 = \sum_{i=t+1}^{L-1} ip_i/w_2 \quad \text{Εξ.}(2.16)$$

και ο συνολικός μέσος όρος των επιπέδων του γκρι με:

$$u_T = w_1 u_1 + w_2 u_2 \quad \text{Εξ.}(2.17)$$

Οι διακυμάνσεις στις κλάσεις εκφράζονται ως:

$$\sigma_1^2 = \sum_{i=0}^t (i - u_1)^2 p_i / w_1 \quad \text{και} \quad \sigma_2^2 = \sum_{i=t+1}^{l-1} (i - u_2)^2 p_i / w_2 \quad \text{Εξ.}(2.18)$$

όπου η διακύμανση εντός της κάθε κλάσης είναι ίση με:

$$\sigma_w^2 = \sum_{k=1}^M w_k \sigma_k^2 \quad \text{Εξ.}(2.19)$$

Έτσι η διακύμανση μεταξύ αυτών των κλάσεων θα προκύψει από το:

$$\sigma_B^2 = w_1 (u_1 - u_T)^2 + w_2 (u_2 - u_T)^2 \quad \text{Εξ.}(2.20)$$

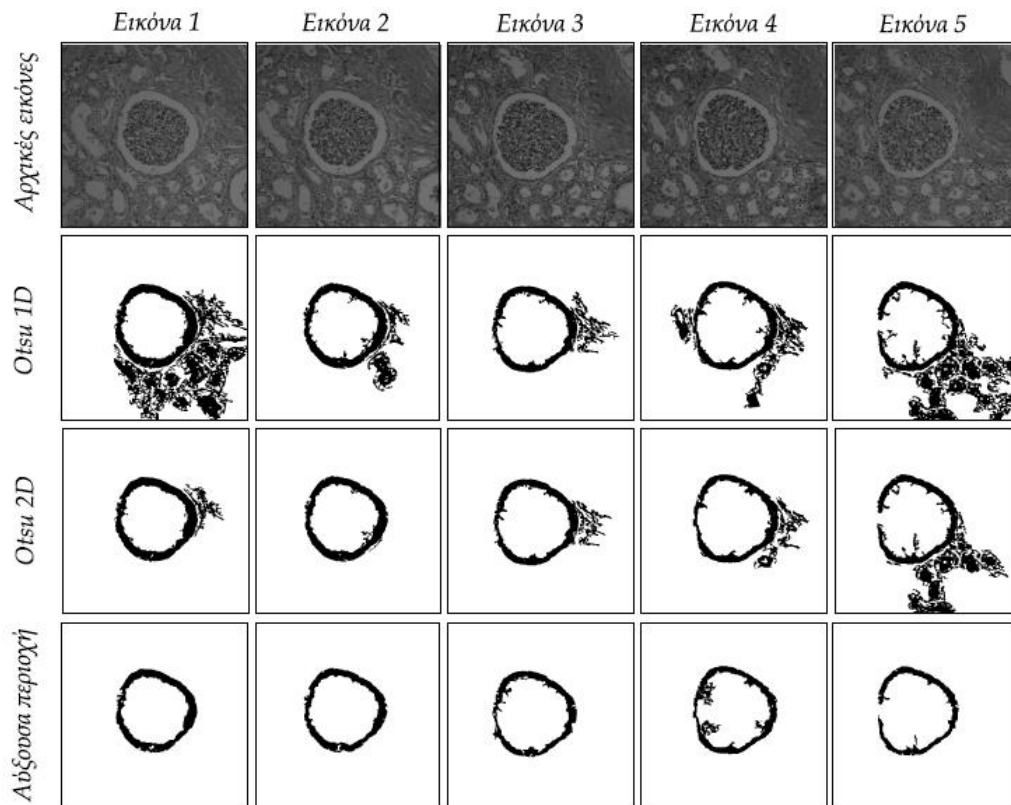
και η συνολική διακύμανση των επιπέδων του γκρι θα υπολογιστεί με:

$$\sigma_T^2 = \sigma_w^2 + \sigma_B^2 \quad \text{Εξ.}(2.21)$$

Ως αποτέλεσμα, η μέθοδος *Otsu* επιλέγει το βέλτιστο όριο κατωφλίου t , μεγιστοποιώντας τη διακύμανση μεταξύ των κλάσεων, η οποία είναι ισοδύναμη με την ελαχιστοποίηση της διακύμανσης εντός της κάθε κλάσης. Παράλληλα με το ίδιο όριο, η συνολική διακύμανση (το άθροισμα της διακύμανσης εντός της κάθε κλάσης και της διακύμανσης μεταξύ των κλάσεων) καθίσταται σταθερή για τις διάφορες διχοτομήσεις των τμημάτων μιας εικόνας, χάρη στην παρακάτω σχέση:

$$t = \arg\{\max_{0 \leq t \leq L-1} \{\sigma_B^2(t)\}\} = \arg\{\min_{0 \leq t \leq L-1} \{\sigma_T^2(t)\}\} \quad \text{Εξ.}(2.22)$$

Ωστόσο, δεν είναι πάντα καλό να αναζητείται ένα ενιαίο κατώτατο όριο ως το βέλτιστο για ένα αυθαίρετο γκρι επίπεδο. Υπάρχουν λοιπόν πολλές μέθοδοι κατωφλίωσης των πολλαπλών επιπέδων [2, 3, 6, 8], οι οποίες λειτουργούν καλύτερα από την κατωφλίωση ενός μονού επιπέδου, ειδικά όταν η εικόνα εμπεριέχει περίπλοκα αντικείμενα ή φόντο.



Εικόνα 2.10: Μέθοδος Otsu με αυξανόμενα επίπεδα

Ο παραπάνω τεχνικές επεξεργάζονται τις πληροφορίες σχετικά με τα γειτονικά εικονοστοιχεία (ή τις ακμές) της εικόνας, ώστε να τροποποιηθεί το ιστόγραμμα και να καταστεί χρήσιμο για οριοθέτηση. Αυτές δεν είναι μόνο σημαντικές, με την έννοια ότι αποτελούν μια τυπική τεχνική στην επεξεργασία εικόνων, αλλά και απαραίτητες για προβλήματα επίλυσης χωρίς επίβλεψη στην αναγνώριση προτύπων, όπως παρατηρείται στην παραπάνω [Εικόνα 2.10](#) βιοψίας, όπου με τη χρήση περισσότερων επιπέδων, ο θόρυβος ολοένα και εξαλείφεται.

2.3.2 Εντοπισμός ακμών (*Edge detection*)

Ο εντοπισμός ακμών [20] αναφέρεται στη διαδικασία ταυτοποίησης αιχμηρών ασυνεχειών σε μια εικόνα. Ως ασυνέχειες, θεωρούνται οι απότομες αλλαγές στην ένταση των εικονοστοιχείων που διαφαίνονται στα όρια των αντικειμένων σε μια σκηνή. Οι κλασικές μέθοδοι εντοπισμού ακμών περιλαμβάνουν την περιστροφή της εικόνας με έναν τελεστή (ένα 2D φίλτρο), ο οποίος είναι κατασκευασμένος με τρόπο ώστε να είναι ευαίσθητος στις απότομες διαβαθμίσεις της εικόνας, ενώ θα επιστρέφει μηδενικές τιμές στις ομοιογενείς περιοχές.

Οι μεταβλητές που εμπλέκονται στην επιλογή ενός τελεστή εντοπισμού ακμών, περιλαμβάνουν τον προσανατολισμό των ακμών, το περιβάλλον θορύβου, καθώς και τη δομή της ακμής. Επιπρόσθετα, η γεωμετρία ενός τελεστή καθορίζει μια χαρακτηριστική κατεύθυνση η οποία είναι πιο ευαίσθητη στις παρόντος τύπου ασυνέχειες. Ο συγκεκριμένος αριθμός τελεστών ανίχνευσης μπορεί να βελτιστοποιηθεί, ώστε αυτοί να είναι έπειτα σε θέση να αναζητήσουν οριζόντιες, κάθετες ή διαγώνιες ακμές.

Η εφαρμογή του εντοπισμού ακμών σε θορυβώδεις εικόνες εμπεριέχει δυσκολίες, καθώς τόσο ο θόρυβος όσο και οι ακμές περιλαμβάνουν περιεχόμενο υψηλής συχνότητας. Ωστόσο, οι τεχνικές μείωσης του θορύβου οδηγούν σε θολές και παραμορφωμένες ακμές. Έτσι προτιμώνται τελεστές μεγαλύτερου μεγέθους, ώστε να μπορούν να υπολογίσουν μεγάλου όγκου δεδομένα και να προβάλλουν τα εντοπισμένα θορυβώδη εικονοστοιχεία. Αυτό συνεπάγεται μειωμένη ακρίβεια εντοπισμού των ανιχνευόμενων ακμών, για το λόγο ότι όλες οι ακμές δεν έχουν κάποια βαθμιαία αλλαγή στην ένταση.

Διάφορα εφέ όπως η διάθλαση (*refraction*) σε συνδυασμό με τη μη ακριβή εστίαση, μπορούν να οδηγήσουν σε αντικείμενα με όρια που ορίζονται εκτός της σταδιακής μεταβολής στην ένταση. Είναι επιβεβλημένη λοιπόν η επιλογή ενός τελεστή που θα ανταποκρίνεται σε μια τέτοια μεταβολή. Η πλειονότητα των διάφορων μεθόδων μπορεί να ομαδοποιηθεί σε δύο κατηγορίες:

- 1) *Gradient*: ανιχνεύει τις ακμές με βάση τη διαβάθμιση, αναζητώντας το τοπικό μέγιστο και ελάχιστο στην πρώτη παράγωγο της εικόνας.
- 2) *Laplacian*: αναζητεί μηδενικές διασταυρώσεις στη δεύτερη παράγωγο της εικόνας, με σκοπό τον εντοπισμό ακμών. Μια ακμή περιλαμβάνει ένα μονοδιάστατο σχήμα, για παράδειγμα μια ράμπα, όπου ο υπολογισμός της παραγώγου μπορεί να τονίσει τη θέση της.

Ως εκ τούτου, στόχος των ερευνητών είναι η σύγκριση των διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης ακμών και η ανάλυσή τους, ως προς την απόδοσή τους υπό διάφορες συνθήκες. Στη συνέχεια προτείνουμε κάποιες από αυτές.

Ενεργά περιγράμματα (*Active contours*)

Στη μηχανική όραση τα ενεργά περιγράμματα (*Active Contours - AC*) ή διαφορετικά φίδια (*snakes*) [21], αναφέρονται σε καμπύλες που ορίζονται σε ένα πεδίο της εικόνας, συντελώντας στην οριοθέτηση μεταξύ των αντικειμένων. Τα ενεργά περιγράμματα καλύπτουν ένα ευρύ πεδίο εφαρμογών, όπως είναι η προ-αναφερομένη ανίχνευση ακμών, η μοντελοποίηση ενός σχήματος, η κατάτμηση και η παρακολούθηση κίνησης. Γενικά γίνεται αναφορά σε δύο τύπους μοντέλων περιγράμματος: 1) τα παραμετρικά (*parametric*) και 2) τα γεωμετρικά (*geometric*) ενεργά περιγράμματα. Τα παραμετρικά ενεργά περιγράμματα συνθέτουν τις αντίστοιχες παραμετρικές καμπύλες εντός του πεδίου μιας εικόνας και τους επιτρέπουν να κινούνται προς τα επιθυμητά χαρακτηριστικά, συνήθως ακμές.

Η κίνησή τους είναι αποτέλεσμα επίδρασης εσωτερικών δυνάμεων που προέρχονται από την ίδια την καμπύλη και των εξωτερικών δυνάμεων, οι οποίες υπολογίζονται από τα δεδομένα της εικόνας. Οι εσωτερικές και εξωτερικές δυνάμεις ορίζονται με τρόπο, έτσι ώστε το ενεργό περίγραμμα να συμμορφώνεται με ένα όριο αντικειμένου ή με άλλα επιθυμητά χαρακτηριστικά μέσα σε μια εικόνα. Τυπικά, οι καμπύλες στρέφονται προς τις ακμές με πιθανές τιμές στις δυνάμεις, οι οποίες ορίζονται ως η αρνητική διαβάθμιση σε μια δυναμική συνάρτηση. Πρόσθετες μορφές δυνάμεων, όπως οι δυνάμεις πίεσης σε συνδυασμό με τις παραπάνω πιθανές, περιλαμβάνουν τις εξωτερικές. Επίσης εντοπίζονται εσωτερικές δυνάμεις (δυνάμεις ελαστικότητας), σχεδιασμένες με τρόπο ώστε να συγκρατούν την καμπύλη και να την προστατεύουν από την υπερβολική κάμψη (δυνάμεις κάμψης).

Ένα παραδοσιακό ενεργό περίγραμμα χαρακτηρίζεται ως μια καμπύλη: $X(s) = [x(s), y(s)]$, $s \in [0,1]$, η οποία κινείται μέσα στο χωρικό πεδίο μιας εικόνας, ώστε να ελαχιστοποιήσει την ενεργειακή του συνάρτηση, η οποία είναι της μορφής:

$$E = \int_0^1 \frac{1}{2} [a|X'(s)|^2 + \beta|X''(s)|^2] + E_{ext}(X(s)) ds \quad \text{Εξ. (2.23)}$$

όπου τα a και β είναι οι παράμετροι βάρους που ελέγχουν την τάση και την ακαμψία του ενεργού περιγράμματος, αντίστοιχα και τα $X'(s)$, $X''(s)$ υποδηλώνουν την πρώτη και τη δεύτερη παράγωγο της καμπύλης $X(s)$ σε σχέση με το s .

Έπειτα, η εξωτερική ενεργειακή συνάρτηση E_{ext} προκύπτει από την ίδια την εικόνα, λαμβάνοντας υπόψη τις μικρότερες τιμές της για τα χαρακτηριστικά ενδιαφέροντος, όπως τα όρια αντικειμένων. Σε μια δεδομένη εικόνα επιπέδου του γκρι $I(x, y)$, η οποία αντιμετωπίζεται ως μια συνάρτηση συνεχούς θέσης και με μεταβλητές (x, y) , οι τυπικές εξωτερικές δυνάμεις που έχουν σχεδιαστεί για να οδηγήσουν ένα ενεργό περίγραμμα με διαδοχικά βήματα προς τις ακμές της, εκφράζονται ως:

$$E_{ext}^{(1)}(x, y) = -|\nabla I(x, y)|^2 \quad \text{Εξ. (2.24)}$$

$$E_{ext}^{(2)}(x, y) = -|\nabla[G_\sigma(x, y) \times I(x, y)]|^2 \quad \text{Εξ. (2.25)}$$

όπου το $G_\sigma(x, y)$ είναι μια δισδιάστατη *Gaussian* συνάρτηση, με τυπική απόκλιση σ και με το " ∇ ", ως ο τελεστής διαβάθμισης. Είναι αντιληπτό από αυτούς τους ορισμούς, ότι οι μεγαλύτερες τυπικές αποκλίσεις σ θα προκαλέσουν θολότητα στα όρια. Ωστόσο αυτές οι μεγάλες σ , είναι συχνά απαραίτητες για την αύξηση της εμβέλειας ενός ενεργού περιγράμματος.

Ένα ενεργό περίγραμμα που ελαχιστοποιεί την ενεργειακή συνάρτηση E θα πρέπει να ικανοποιεί παράλληλα και την εξίσωση του *L. Euler*:

$$ax''(s) - \beta x''''(s) - \nabla E_{ext} = 0 \quad \text{Εξ. (2.26)}$$

Αυτή μπορεί να θεωρηθεί ως μια εξίσωση εξισορρόπησης των δυνάμεων:

$$F_{int} + F_{ext}^{(p)} = 0 \quad \text{Εξ. (2.27)}$$

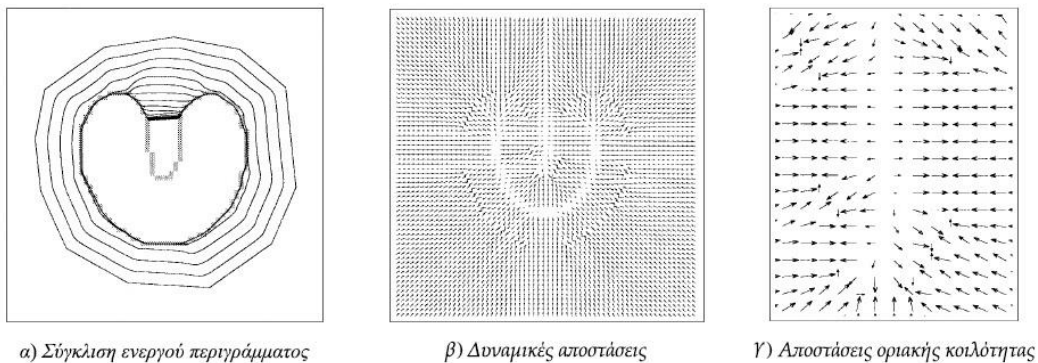
όπου η εσωτερική ισχύς $F_{int} = ax''(s) - \beta x''''(s)$ αποτρέπει το τέντωμα και την κάμψη, ενώ η πιθανή εξωτερική ισχύς $F_{ext}^{(p)} = -\nabla E_{ext}$ μαγνητίζει το ενεργό περίγραμμα προς τις επιθυμητές ακμές στην εικόνα.

Μια σημαντική βελτίωση για την Εξ. (2.26), είναι το ενεργό περίγραμμα να καθίσταται δυναμικό με την επεξεργασία της καμπύλης X ως μια συνάρτηση χρόνου t , καθώς και του πεδίου s (π.χ. $X(s, t)$). Τότε, η μερική παράγωγος της X σε σχέση με το t είναι ίση με το αριστερό τμήμα της εξίσωσης, δηλαδή:

$$X_t(s, t) = aX''(s, t) - \beta X''''(s, t) - \nabla E_{ext} \quad \text{Εξ.}(2.28)$$

Όταν ο όρος βελτιστοποίησης $X(s, t)$ σταθεροποιηθεί, ο αντίστοιχος $X_t(s, t)$ αφαιρείται και έτσι επιτυγχάνεται μια λύση για την Εξ.(2.26). Ακόμη, μπορεί να εφαρμοστεί μια αριθμητική λύση και στην Εξ.(2.28) χάρη στη διακριτοποίησή της, επιλύοντας με αυτόν τον τρόπο το διακριτό σύστημα επαναληπτικά. Παρατηρείται ότι οι περισσότερες υλοποιήσεις ενεργού περιγράμματος, χρησιμοποιούν είτε μια παράμετρο που πολλαπλασιάζει το X_t για να ελέγχει το χρονικό μέγεθος κάθε βήματος, είτε μια αντίστοιχη η οποία πολλαπλασιάζει το ∇E_{ext} , ώστε να επιτρέπει τον ξεχωριστό έλεγχο της εξωτερικής ισχύος.

Ωστόσο, εντοπίζονται δύο βασικοί περιορισμοί οι οποίοι σχετίζονται με τους παραμετρικούς αλγόριθμους στα ενεργά περιγράμματα. Πρώτον, το αρχικό περίγραμμα πρέπει γενικά να είναι κοντά σε ένα πραγματικό όριο, διαφορετικά θα συγκλίνει σε λάθος αποτέλεσμα. Έχουν προταθεί αρκετές μέθοδοι για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων πολλαπλής ανάλυσης, των δυνάμεων πίεσης, καθώς και των δυναμικών αποστάσεων (Εικόνα 2.11). Γενικά, η ιδέα είναι να αυξηθεί η εμβέλεια σύλληψης στα πεδία και η εξωτερικής ισχύς να καθοδηγήσει το περίγραμμα προς το επιθυμητό όριο. Το δεύτερο πρόβλημα είναι, ότι τα ενεργά περιγράμματα αντιμετωπίζουν δυσκολίες κατά την μεταβολή προς τις οριακές κοιλότητες (*boundary concavities*). Για το συγκεκριμένο πρόβλημα δεν υπάρχει κάποια αξιόπιστη λύση, αν και έχουν προταθεί ενδεικτικά δυνάμεις πίεσης, σημεία ελέγχου, προσαρμοστικά πεδία, χρήση ηλεκτρομαγνητικών πεδίων, κ.α.



Εικόνα 2.11: Σύγκλιση ακολουθίας ενεργών περιγραμμάτων

Παρόλα αυτά, οι περισσότερες από αυτές τις μεθόδους επιλύουν μόνο ένα από τα προ-αναφερθέντα προβλήματα, δημιουργώντας παράλληλα νέα εμπόδια. Για παράδειγμα, οι μέθοδοι πολλαπλής ανάλυσης έχουν αντιμετωπίσει το ζήτημα για την εμπέλεια σύλληψης, αλλά ο προσδιορισμός του τρόπου αναφορικά με τη μετακίνηση του ενεργού περιγράμματος στα διάφορα υπολειπόμενα αντικείμενα, παραμένει ανεπαρκής. Αντίστοιχα, οι δυνάμεις πίεσης είναι σε θέση να ωθήσουν ένα ενεργό περίγραμμα προς τις οριακές κοιλότητες, αλλά υπάρχουν περιορισμοί στην επιτρεπόμενη ισχύ επειδή οι αδύναμες ακμές τείνουν να κατακλυστούν.

Διαβαθμισμένου διανύσματος ροή (*Gradient vector flow*)

Αποτελεί έναν νέο τύπο στατικής εξωτερικής ισχύος για τα ενεργά περιγράμματα [22], ο οποίος εισήχθη για να αντιμετωπίσει τα προβλήματα που σχετίζονται με την αρχικοποίηση και την λανθασμένη σύγκλιση προς τις οριακές κοιλότητες. Η διαβαθμισμένου διανύσματος ροή (*Gradient Vector Flow - GVF*) υπολογίζεται ως η διάχυση των διανυσματικών διαβαθμίσεων, ενός χάρτη επιπέδου του γκρι ή μιας δυαδικής ακμής η οποία προέρχεται από την εικόνα. Η γενική της προσέγγιση, είναι να χρησιμοποιήσει τη συνθήκη εξισορρόπησης δυνάμεων της Εξ.(2.27), ως το σημείο εκκίνησης για το σχεδιασμό ενός ενεργού περιγράμματος. Δηλαδή, πρώτα ορίζεται ένα νέο στατικό πεδίο εξωτερικής ισχύος $F_{ext}^{(p)} = v(x, y)$, το οποίο ονομάζεται πεδίο ροής διαβαθμισμένου διανύσματος (*GVF*).

Για να αποκτηθεί η αντίστοιχη δυναμική εξίσωση του ενεργού περιγράμματος, αντικαθίσταται η πιθανή ισχύς $-\nabla E_{ext}$ της Εξ.(2.28) με το *GVF* πεδίο $v(x, y)$, το οποίο ορίζεται ως η λύση εξισορρόπησης του διαφορικού συστήματος. Από αυτή την αντικατάσταση θα προκύψει:

$$X_t(s, t) = aX''(s, t) - \beta X''''(s, t) + v \quad \text{Εξ.(2.29)}$$

όπου διαμορφώνει ένα *GVF* ενεργό περίγραμμα με μια παραμετρική καμπύλη, η οποία επιλύει την παραπάνω δυναμική εξίσωση με διακριτοποίηση και επανάληψη, όπως το αντίστοιχο παραδοσιακό.

Παρόλο που η τελική διαμόρφωση ενός GVF ενεργού περιγράμματος ικανοποιεί την Εξ.(2.27) εξισορρόπησης δυνάμεων, αυτή η νέα εξίσωση δεν είναι αντιπροσωπευτική των εξισώσεων *Euler*, όσον αφορά το πρόβλημα ελαχιστοποίησης της ενέργειας στην Εξ.(2.23). Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το $v(x, y)$ δεν αποτελεί ένα περιστροφικό πεδίο. Ο περιορισμός αυτής της βελτιστοποίησης, ωστόσο, αντισταθμίζεται καλά από τη σημαντικά βελτιωμένη απόδοση του GVF ενεργού περιγράμματος.

Στη συνέχεια καθορίζεται ένας χάρτης ακμών (*edge map*) ο οποίος προέρχεται από την εικόνα $I(x, y)$ και έχει το προτέρημα να είναι μεγαλύτερος και πιο κοντά στις ακμές της. Έτσι για την επεξεργασία εικόνας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε επίπεδου του γκρι ή δυαδικός χάρτης ακμών, χάρη στο:

$$f(x, y) = -E_{ext}^{(i)}(x, y), \quad \text{για } i = 1, 2, 3 \text{ ή } 4 \quad \text{Εξ.}(2.30)$$

Σημειώνονται τρεις βασικές ιδιότητες για τους χάρτες ακμών: Πρώτον, η διαβάθμιση ενός χάρτη ακμών ∇f περιλαμβάνει διανύσματα με κατεύθυνση προς τις ακμές, τα οποία τοποθετούνται με ακρίβεια στα όρια αυτών των ακμών. Δεύτερον, τα συγκεκριμένα διανύσματα παρουσιάζουν γενικά μεγάλα μεγέθη μόνο σε περίπτωση άμεσης γειτνίασης με τις ακμές. Τρίτον, στις ομοιογενείς περιοχές όπου το $I(x, y)$ είναι σταθερό, το ∇f είναι σχεδόν μηδενικό. Αυτές οι ιδιότητες επηρεάζουν τη συμπεριφορά ενός παραδοσιακού ενεργού περιγράμματος, ειδικά σε περιπτώσεις που η διαβάθμιση ενός χάρτη ακμών χρησιμοποιείται ως εξωτερική ισχύς.

Η πρώτη ιδιότητα συγκαταλέγεται στις επιθυμητές, καθώς ένα ενεργό περίγραμμα αρχικοποιείται κοντά στην ακμή και συγκλίνει ως μια σταθερή διαμόρφωση κοντά της. Ωστόσο, οι άλλες δύο συγκαταλέγονται στις ανεπιθύμητες. Και αυτό λόγω της δεύτερης ιδιότητας, όπου η περιοχή σύλληψης καθίσταται γενικά πολύ μικρή και επίσης εξαιτίας της τρίτης, όπου οι ομοιογενείς περιοχές δεν περιλαμβάνουν καθόλου εξωτερικές δυνάμεις. Πρωταρχικός στόχος λοιπόν, είναι να διατηρηθεί η ιδιαίτερα επιθυμητή ιδιότητα των διαβαθμίσεων κοντά στις ακμές, αλλά και να επεκταθεί ο χάρτης διαβάθμισης μακρύτερα από τις ακμές αυτές και σε ομοιογενείς περιοχές, χρησιμοποιώντας μια υπολογιστική διαδικασία διάχυσης. Ως σημαντικό όφελος, η διαδικασία διάχυσης θα δημιουργήσει επίσης διανύσματα που οδηγούν και σε οριακές κοιλότητες.

Κατά συνέπεια, η GVF ορίζεται ως το πεδίο διανύσματος $v(x, y) = [u(x, y), v(x, y)]$, το οποίο ελαχιστοποιεί την ενεργειακή λειτουργικότητα με:

$$\varepsilon = \iint \mu (u_x^2 + u_y^2 + v_x^2 + v_y^2) + |\nabla f|^2 |v - \nabla f|^2 dx dy \quad \text{Εξ. (2.31)}$$

Αυτή η εναλλακτική διατύπωση καθιστά το αποτέλεσμα ομαλό όταν δεν υπάρχουν δεδομένα. Συγκεκριμένα, όταν το $|\nabla f|$ καθίσταται μικρό, η ενέργεια εξαρτάται από το τετραγωνικό άθροισμα των μερικών παραγώγων στο διανυσματικό πεδίο, αποδίδοντας με αυτόν τον τρόπο ένα πιο αργά μεταβαλλόμενο πεδίο. Αντίστοιχα, όταν το $|\nabla f|$ είναι μεγάλο, ο δεύτερος όρος ελέγχει το ολοκλήρωμα και αυτό ελαχιστοποιείται ορίζοντας το $v = \nabla f$.

Αυτό παράγει το επιθυμητό αποτέλεσμα, διατηρώντας το v σχεδόν ίσο με τη διαβάθμιση του χάρτη ακμών, αναγκάζοντας όμως το πεδίο να μεταβάλλεται αργά προς τις ομοιογενείς περιοχές. Έτσι, η παράμετρος μ έχει ως κύριο στόχο να ρυθμίζει την ανταλλαγή μεταξύ του πρώτου και δεύτερου όρου στο ολοκλήρωμα, με τιμή ανάλογη προς την ποσότητα του θορύβου που υπάρχει στην εικόνα (π.χ. περισσότερος θόρυβος, αύξηση του μ). Σαν ελάττωμα, μπορεί να αναφερθεί ότι ο όρος ελαχιστοποίησης της Εξ.(2.31) αντιστοιχεί σε μια ίση ποινή απόκλισης και κάμψης του διανυσματικού πεδίου. Συνεπώς, το πεδίο που προκύπτει από αυτή την ελαχιστοποίηση, αναμένεται να μην είναι ούτε εξ ολοκλήρου περιστροφικό (*irrotational*) αλλά ούτε και εξ ολοκλήρου σωληνοειδές (*solenoidal*).

Χρησιμοποιώντας τον υπολογισμό των μεταβολών των *R. Courant* και *D. Hilbert*, ένα βέλτιστο GVF πεδίο μπορεί να βρεθεί λύνοντας τις ακόλουθες εξισώσεις *Euler*:

$$\mu \nabla^2 u - (u - f_x)(f_x^2 + f_y^2) = 0 \quad \text{Εξ. (2.32)}$$

$$\mu \nabla^2 v - (v - f_y)(f_x^2 + f_y^2) = 0$$

όπου το ∇^2 αποτελεί τον τελεστή *Laplacian*. Οι παραπάνω εξισώσεις παρέχουν περαιτέρω διαίσθηση πίσω από την GVF διατύπωση.

Σημειώνεται ότι σε μια ομοιογενή περιοχή όπου το $I(x, y)$ είναι σταθερό, ο δεύτερος όρος κάθε εξίσωσης είναι μηδενικός, λόγω του ότι η διαβάθμιση του $f(x, y)$ είναι και αυτή μηδέν. Επομένως μέσα σε μια τέτοια περιοχή τα u και v καθορίζονται από την εξίσωση *Laplace*, με το προκύπτον *GVF* πεδίο να παρεμβάλλεται από το όριο της περιοχής, δημιουργώντας ένα είδος ανταγωνισμού μεταξύ των οριακών διανυσμάτων. Αυτό αποδεικνύει γιατί η *GVF* αποδίδει διανύσματα που οδηγούν στις οριακές κοιλότητες [21].

Άρα η επίλυση των δύο προηγούμενων εξισώσεων, μπορεί να επιτευχθεί με την επεξεργασία των u και v ως χρονικών συναρτήσεων:

$$u_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 u(x, y, t) - (u(x, y, t) - f_x(x, y)) \cdot (f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2)$$

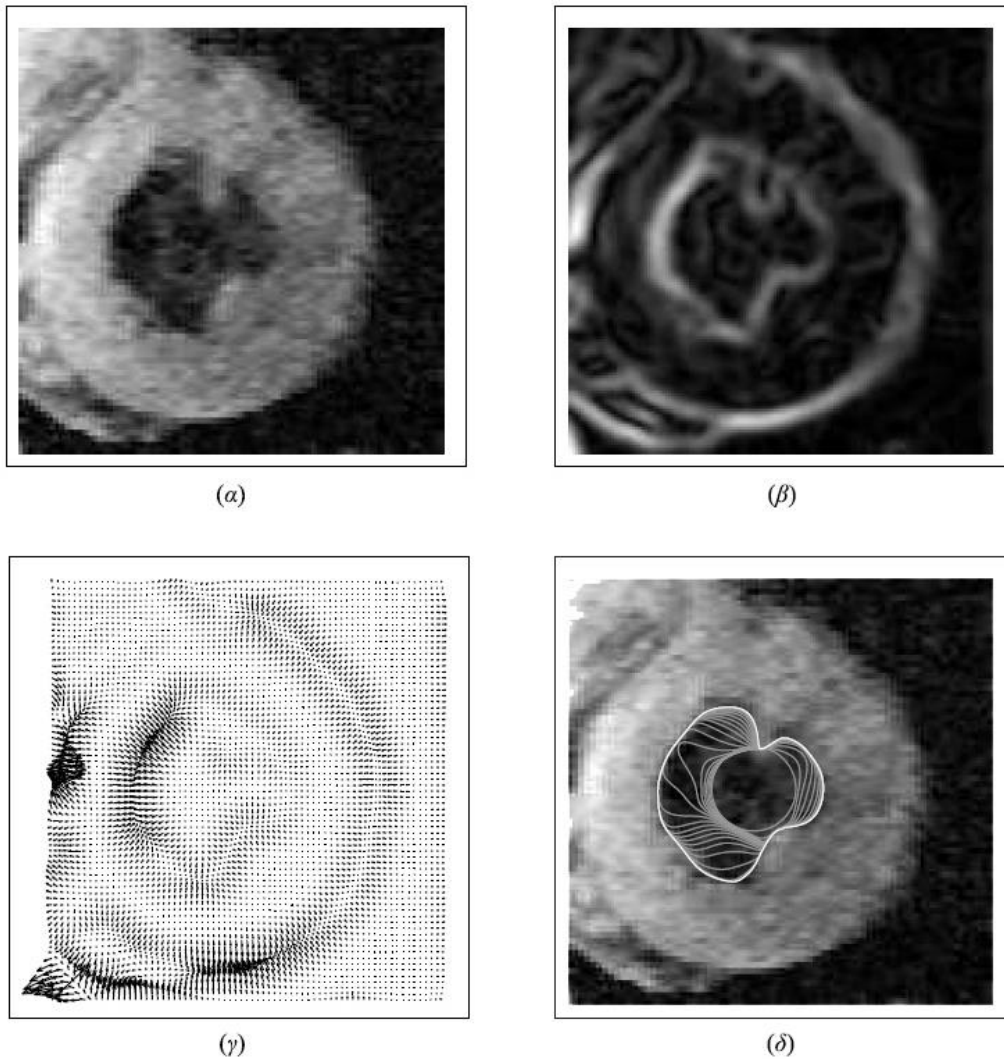
Εξ.(2.33)

$$v_t(x, y, t) = \mu \nabla^2 v(x, y, t) - (v(x, y, t) - f_y(x, y)) \cdot (f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2)$$

όπου μια σταθερή λύση (με $t \rightarrow \infty$) για αυτές τις γραμμικές παραβολικές εξισώσεις, είναι και η επιθυμητή για τις εξισώσεις *Euler* στην Εξ.(2.32). Πρέπει να σημειωθεί ότι αυτές οι εξισώσεις αποσυνδέονται και ως εκ τούτου, μπορούν να επιλυθούν ως χωριστές κλιμακωτές μερικές διαφορικές εξισώσεις στα u και v . Οι εξισώσεις της Εξ.(2.33) είναι γνωστές ως γενικευμένες εξισώσεις διάχυσης και προκύπτουν από την περιγραφή των επιθυμητών ιδιοτήτων των ενεργών περιγραμμάτων, με εξωτερικές δυνάμεις στα πεδία και με ενεργειακή λειτουργικότητα.

Στην παρακάτω [Εικόνα 2.12](#) γίνεται μια επίδειξη της *GVF*, η οποία εφαρμόζεται σε εικόνες της γκρι κλίμακας. Το σχήμα (α) δείχνει μια εικόνα (160×160) μαγνητικού συντονισμού (*Magnetic Resonance Image - MRI*) της αριστερής κοιλίας μιας ανθρώπινης καρδιάς και το σχήμα (β) δείχνει τον χάρτη ακμών υπολογιζόμενο με $f(x, y) = f^{(2)}(x, y)$ και τυπική απόκλιση $\sigma = 2.5$. Στο σχήμα (γ) διακρίνεται η υπολογιζόμενη *GVF*, ενώ στο σχήμα (δ) μια ακολουθία *GVF* ενεργών περιγραμμάτων (γραφική παράσταση απόχρωσης του γκρι), καθώς και το τελικό αποτέλεσμα του *GVF* ενεργού περιγράμματος (λευκή γραφική παράσταση).

Όπως παρατηρείται, το ενεργό περίγραμμα επικαλύπτεται στην αρχική εικόνα και στο τελικό αποτέλεσμα συμπεριλαμβάνονται λεπτομέρειες όσον αφορά στα όρια του ενδοκαρδίου, όπως είναι οι θηλώδεις μύες και τα εξογκώματα που προεξέχουν στην κοιλία [21].



Εικόνα 2.12: α) Εικόνα MRI αριστερής κοιλίας, β) Χάρτης ακμών, γ) Υπολογιζόμενη GVF, δ) Αρχικά περιγράμματα - Τελικό περίγραμμα

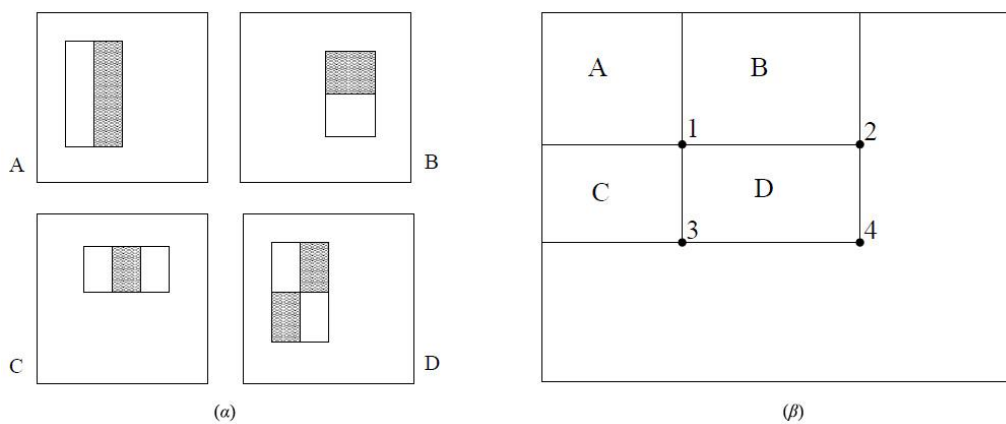
Πλαίσιο Viola-Jones (*Viola-Jones framework*)

Αποτελεί μια προσέγγιση μηχανής μάθησης (*machine learning*) για την οπτική ανίχνευση αντικειμένων, η οποία πραγματώνει την ταχύτετη επεξεργασία εικόνων με ταυτόχρονη εξασφάλιση υψηλών ποσοστών ανίχνευσης [23]. Η αρχική επιρροή και εφαρμογή αυτού του πλαισίου αφορούσε σε συστήματα ανίχνευσης προσώπου.

Το σύστημα αυτό επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά επεξεργασίας των καρτέ, τα οποία προκύπτουν μόνο από πληροφορίες που υπάρχουν σε μια εικόνα της κλίμακας του γκρι. Υπάρχουν τρεις κύριες συμβολές του πλαισίου ανίχνευσης αντικειμένων των *P. Viola* και *M. Jones*, τις οποίες παρουσιάζουμε παρακάτω.

Ενσωματωμένη εικόνα (*Integral image*)

Αποτελεί μια ενδιάμεση αναπαράσταση, η οποία υπολογίζει πολύ γρήγορα με τη χρήση ορθογώνιων πλαισίων ανίχνευσης, τα χαρακτηριστικά μιας εικόνας. Τα ορθογώνια παράλο που είναι ευαίσθητα στην παρουσία ακμών, ράβδων και άλλων απλών δομών, είναι και αρκετά τραχιά. Δηλαδή, σε αντίθεση με άλλα κατευθυνόμενα φίλτρα, οι μόνοι διαθέσιμοι προσανατολισμοί είναι οι κάθετοι, οριζόντιοι και διαγώνιοι. Το σύνολο των ορθογώνιων πλαισίων ανίχνευσης χαρακτηριστικών, παρέχει όμως μια πλούσια απεικόνιση της εικόνας η οποία υποστηρίζει την αποτελεσματική μηχανική μάθηση. Σε συνδυασμό με την καλή απόδοση, λειτουργεί εξισορροπιστικά όσον αφορά την περιορισμένη ευελιξία τους.



Εικόνα 2.13: α) Ορθογώνια πλαίσια ανίχνευσης, β) Άθροισμα εικονοστοιχείων εντός του ορθογωνίου *D*

Το άθροισμα των εικονοστοιχείων της [Εικόνας 2.13α](#) που βρίσκονται εντός των λευκών ορθογώνιων, αφαιρείται από το αντίστοιχο εντός των γκρι. Έτσι τα σχήματα *A* και *B* αποτελούνται ξεχωριστά από δύο ορθογώνια ανίχνευσης χαρακτηριστικών. Το σχήμα *C* δείχνει ένα ορθογώνιο με τρία χαρακτηριστικά, ενώ το σχήμα *D* ένα των τεσσάρων χαρακτηριστικών, αντίστοιχα.

Στην [Εικόνα 2.13β](#), το άθροισμα των εικονοστοιχείων εντός του προηγούμενου ορθογώνιου σχήματος ανίχνευσης D μπορεί να υπολογιστεί με τέσσερις αναφορές πίνακα. Η τιμή της ενσωματωμένης εικόνας στο σημείο 1 αντιστοιχεί στο άθροισμα των εικονοστοιχείων του ορθογώνιου ανίχνευσης A . Η τιμή στο σημείο 2 ισοδυναμεί με $A + B$, στο 3 με $A + C$ και στο σημείο 4 με $A + B + C + D$, δηλαδή με $[4+1-(2+3)]$. Έτσι η ολοκληρωμένη εικόνα ενός σημείου (x, y) περιέχει το άθροισμα των παραπάνω εικονοστοιχείων με:

$$ii(x, y) = \sum_{x' \leq x, y' \leq y} i(x', y') \quad \text{Εξ. (2.34)}$$

όπου το $ii(x, y)$ είναι η ενσωματωμένη εικόνα και το $i(x, y)$ η αντίστοιχη αρχική. Κατόπιν εκτελείται το ακόλουθο ζευγάρι επαναλήψεων:

$$s(x, y) = s(x, y - 1) + i(x, y) \quad \text{Εξ. (2.35)}$$

$$ii(x, y) = ii(x - 1, y) + s(x, y) \quad \text{Εξ. (2.36)}$$

όπου το $s(x, y)$ είναι το συνολικό άθροισμα των γραμμών $s(x, -1) = 0$ και το $ii(-1, y) = 0$ η ενσωματωμένη εικόνα, η οποία μπορεί να υπολογιστεί με ένα πέρασμα πάνω από την αρχική. Χρησιμοποιώντας την ενσωματωμένη εικόνα, οποιοδήποτε άθροισμα ορθογώνιου ανίχνευσης μπορεί να υπολογιστεί σε τέσσερις αναφορές πίνακα ([Εικόνα 2.13β](#)). Αντίστοιχα, η διαφορά μεταξύ δύο ορθογώνιων αθροισμάτων μπορεί να υπολογιστεί σε οκτώ αναφορές. Επειδή τα δύο ορθογώνια ανίχνευσης χαρακτηριστικών, που ορίζονται παραπάνω, περιλαμβάνουν παρακείμενα ορθογώνια αθροίσματα, μπορούν να υπολογιστούν σε έξι αναφορές πίνακα, σε οκτώ αναφορές, στην περίπτωση των τριών ορθογώνιων χαρακτηριστικών και σε εννέα, για τέσσερα ορθογώνια χαρακτηριστικά.

Μάθηση με συναρτήσεις ταξινόμησης (*Classification learning functions*)

Στη μέθοδο των *Viola-Jones*, η κατασκευή του ταξινομητή (*classifier*) επιτυγχάνεται επιλέγοντας ένα μικρό αριθμό σημαντικών χαρακτηριστικών χρησιμοποιώντας σαν βάση τον αλγόριθμο *AdaBoost* των *Y. Freund* και *R. Schapire*.

Προκειμένου να εξασφαλιστεί η ταχεία ταξινόμηση, η διαδικασία μάθησης πρέπει να αποκλείει τη συνολική πλειοψηφία των διαθέσιμων χαρακτηριστικών και να επικεντρώνεται σε ένα μικρό σύνολο αντίστοιχων κρίσιμων. Έτσι, η επιλογή των χαρακτηριστικών επιτυγχάνεται με μια απλή τροποποίηση του αλγόριθμου *AdaBoost*: Ο αδύναμος μαθητής πρέπει να είναι περιορισμένος, έτσι ώστε κάθε αδύναμος ταξινομητής που επιστρέφει, να εξαρτάται από ένα μόνο χαρακτηριστικό. Ως αποτέλεσμα, κάθε στάδιο της διαδικασίας ενίσχυσης που επιλέγει ένα νέο αδύναμο ταξινομητή, μπορεί να θεωρηθεί ως μια λειτουργία επιλογής χαρακτηριστικών. Ο *AdaBoost* γενικά παρέχει έναν αποτελεσματικό αλγόριθμο μάθησης με ισχυρούς περιορισμούς οι οποίοι περιγράφονται στη συνέχεια.

Όπως αναφέρθηκε, εφαρμόζεται μια παραλλαγή του *AdaBoost* από τους *P. Viola* και *M. Jones*, τόσο για την επιλογή ενός μικρού συνόλου χαρακτηριστικών όσο και για την εκπαίδευση του ταξινομητή. Στην αρχική του μορφή, ο αλγόριθμος χρησιμοποιείται για να ενισχύσει την απόδοση ταξινόμησης ενός απλού (αδύναμου) αλγόριθμου μάθησης.

Δεδομένου ότι η ανάλυση του ανιχνευτή είναι 24×24 εικονοστοιχεία, το σύνολο των ορθογώνιων χαρακτηριστικών θα είναι αρκετά μεγάλο, πάνω από 180.000. Άρα υπάρχουν πάνω από 180.000 χαρακτηριστικά του ορθογώνιου πλαισίου ανίχνευσης, τα οποία συνδέονται με κάθε υποπαράθυρο εικόνας, γεγονός που διαμορφώνει έναν αριθμό εικονοστοιχείων πολύ μεγαλύτερο από τον παραπάνω. Παρόλο που κάθε χαρακτηριστικό μπορεί να υπολογιστεί αρκετά αποτελεσματικά, ο υπολογισμός ολόκληρου του συνόλου δεδομένων θεωρείται απαγορευτικά δαπανηρός. Αντίθετα μπορεί να συνδυαστεί ένας πολύ μικρός αριθμός αυτών των χαρακτηριστικών δημιουργώντας έναν αποτελεσματικό ταξινομητή. Άρα, η κύρια πρόκληση είναι να βρεθούν πρώτα αυτά τα χαρακτηριστικά.

Για την υλοποίηση αυτού του στόχου, σχεδιάζεται πρώτα ο αδύναμος αλγόριθμος μάθησης ώστε να επιλέξει το χαρακτηριστικό του ορθογώνιου που διαχωρίζει καλύτερα τα θετικά από τα αρνητικά παραδείγματα. Για κάθε χαρακτηριστικό, ο αδύναμος μαθητής καθορίζει τη βέλτιστη συνάρτηση ταξινόμησης σε ένα όριο κατωφλίου, έτσι ώστε μόνο ένας ελάχιστος αριθμός παραδειγμάτων να ταξινομείται εσφαλμένα.

Κατά συνέπεια, ο αδύναμος ταξινομητής $h_j(x)$ αποτελείται από ένα χαρακτηριστικό f_j , ένα όριο κατωφλίου θ_j και μια ισοτιμία p_j , η οποία δείχνει την κατεύθυνση του σημείου ανισότητας:

$$h_j(x) = \begin{cases} 1, & \text{για } p_j f_j(x) < p_j \theta_j \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases} \quad \text{Εξ. (2.37)}$$

όπου το x αποτελεί ένα υποπαράθυρο μεγέθους 24×24 εικονοστοιχείων στην εικόνα. Στη πράξη, κανένα χαρακτηριστικό δε μπορεί να εκτελέσει τη λειτουργία ταξινόμησης σε συνδυασμό με χαμηλό ποσοστό σφάλματος. Στο προηγούμενο παράδειγμα τα χαρακτηριστικά που επιλέχθηκαν στους πρώτους γύρους της διαδικασίας ενίσχυσης, παρουσίασαν ποσοστό σφάλματος μεταξύ 0.1 και 0.3, ενώ βάσει των χαρακτηριστικών που επιλέχθηκαν σε μεταγενέστερους γύρους, καθώς η εργασία καθίσταται δυσκολότερη, τα ποσοστά σφάλματος της συνολικής απόδοσης κυμάνθηκαν μεταξύ 0.4 και 0.5.

Ενίσχυση αλγόριθμου με αποτελέσματα μάθησης (*Algorithm enhancement with learning results*)

Στη παρούσα παράγραφο περιγράφεται ένας αλγόριθμος για την κατασκευή μιας αλληλουχίας ταξινομητών, η οποία επιτυγχάνει αυξημένη απόδοση κατά την ανίχνευση, με ριζική μείωση του χρόνου υπολογισμού. Κάτι τέτοιο βασίζεται στην ιδέα, ότι μπορούν να κατασκευαστούν μικρότεροι και κατά συνέπεια πιο αποδοτικοί-ενισχυμένοι ταξινομητές, μέσω των οποίων θα απορρίπτονται πολλά από τα αρνητικά υποπαράθυρα, ενώ παράλληλα θα ανιχνεύονται σχεδόν όλες οι θετικές περιπτώσεις (π.χ. το όριο κατωφλίου ενός ενισχυμένου ταξινομητή μπορεί να ρυθμιστεί, έτσι ώστε το ψευδές αρνητικό ποσοστό να είναι κοντά στο μηδέν). Άρα, οι απλούστεροι ταξινομητές χρησιμοποιούνται για την απόρριψη της πλειονότητας των υποπαράθυρων, προτού ενεργοποιηθούν πιο περίπλοκοι, για να επιτύχουν χαμηλά ποσοστά ψευδώς θετικών.

Η συνολική μορφή της διαδικασίας ανίχνευσης είναι παρόμοια με εκείνη ενός εκφυλισμένου δέντρου απόφασης ή αλλιώς ενός καταρράκτη (*cascade*), όπως αναπαρίσταται στην [Εικόνα 2.14α](#).

Ένα θετικό αποτέλεσμα από τον πρώτο ταξινομητή ενεργοποιεί την αξιολόγηση ενός δεύτερου ταξινομητή, ο οποίος έχει επίσης ρυθμιστεί ώστε να επιτυγχάνονται υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης. Στη συνέχεια, ένα θετικό αποτέλεσμα από τον δεύτερο ταξινομητή ενεργοποιεί έναν τρίτο ταξινομητή και ούτω καθεξής. Ωστόσο, ένα αρνητικό αποτέλεσμα, σε οποιοδήποτε σημείο, οδηγεί στην άμεση απόρριψη του υποπαραθύρου.



Εικόνα 2.14: α) Δομή αλγόριθμου AdaBoost, β) Διαδικασία ανίχνευσης δύο χαρακτηριστικών

Ως παράδειγμα στον *AdaBoost*, το πρώτο στάδιο ενός λειτουργικού ταξινομητή κατασκευάζεται από τη μείωση του ορίου κατωφλίου με σκοπό την ελαχιστοποίηση των ψευδώς αρνητικών. Γενικά, το προεπιλεγμένο όριο κατωφλίου του *AdaBoost* έχει σχεδιαστεί ώστε να αποδίδει χαμηλό ποσοστό σφάλματος στα δεδομένα εκπαίδευσης και με ένα χαμηλότερο κατώτατο όριο, ώστε να αποδίδει υψηλότερα ποσοστά ανίχνευσης και ταυτόχρονα υψηλότερα ποσοστά ψευδώς θετικών.

Για την ανίχνευση προσώπου στην [Εικόνα 2.14β](#), επιλέγονται αρχικά δύο ορθογώνια ανίχνευσης χαρακτηριστικών από τον *AdaBoost* στην πάνω σειρά και στη συνέχεια, αυτά επικαλύπτονται σε ένα πρόσωπο εκπαίδευσης στην κάτω. Το πρώτο χαρακτηριστικό που επιλέγεται, φαίνεται να επικεντρώνεται στην ιδιότητα ότι η περιοχή των ματιών είναι συχνά πιο σκούρα από την αντίστοιχη της μύτης και των μάγουλων. Έπειτα, όταν επιλέγεται το δεύτερο χαρακτηριστικό, κάνει σύγκριση των εντάσεων μεταξύ των περιοχών και τελικά βασίζεται στην ιδιότητα ότι τα μάτια είναι πιο σκούρα από τη γέφυρα της μύτης.

Χάρη στους προηγούμενους αλγόριθμους κατάτμησης, επιτυγχάνεται η αυτόματη οριοθέτηση των περιοχών στον ηπατικό και καθίσταται δυνατή η επιτυχής ανίχνευση του τμήματος της ίνωσης. Όπως περιεγράφηκε στην αρχή της ενότητας, αποδίδεται μια δυαδική εικόνα που αντιπροσωπεύει τις διάφορες περιοχές ίνωσης στον ιστό, με τα διάφορα χαρακτηριστικά να εξάγονται και να ταξινομούνται σύμφωνα με την περιοχή στην οποία έχουν οριστεί.

2.3.3 Μορφολογικοί τελεστές (*Morphological operators*)

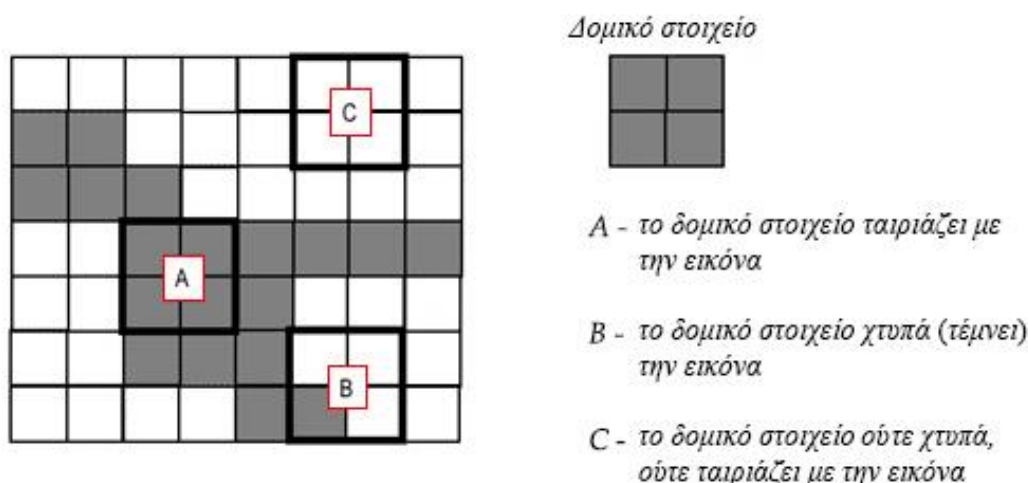
Στην προηγούμενη ενότητα, με διάφορες μεθόδους, έγινε ανάλυση της διαδικασίας κατάτμησης, η οποία εξάγει αντικείμενα από εικόνες προσδιορίζοντας ποια εικονοστοιχεία ανήκουν σε ποια αντικείμενα. Σε ένα επόμενο βήμα παρουσιάζονται οι μορφολογικοί τελεστές, μια σειρά γειτονικών λειτουργιών με σκοπό την ανάλυση και την τροποποίηση του σχήματος των αντικειμένων μιας δυαδικής εικόνας. Οι δυαδικές εικόνες μπορεί να περιέχουν πολλές ατέλειες. Συγκεκριμένα, οι δυαδικές περιοχές που παράγονται με απλή καταφλίσωση παραμορφώνονται από τον θόρυβο και από μεταβολές στην υφή. Έτσι, η μορφολογική επεξεργασία αποσκοπεί στην εξάλειψη αυτών των ατελειών με την καταγραφή της μορφής και της δομής μιας εικόνας.

Γενικά η παρούσα κατηγορία επεξεργασίας, αποτελεί μια συλλογή μη γραμμικών τελεστών οι οποίοι σχετίζονται με το σχήμα ή τη μορφολογία των χαρακτηριστικών μιας εικόνας, με τους τελεστές αυτούς να βασίζονται μόνο στη σχετική διάταξη των εικονοστοιχείων και όχι στις αριθμητικές τους τιμές. Επομένως, καθίστανται ιδιαίτερα κατάλληλες για την επεξεργασία δυαδικών εικόνων. Οι μορφολογικοί τελεστές μπορούν επίσης να εφαρμοστούν σε εικόνες κλίμακας του γκρι, έτσι ώστε οι τελεστές μεταφοράς του φωτός να παρακαμφθούν και επομένως οι απόλυτες τιμές των εικονοστοιχείων τους να μη κατέχουν πλέον σημαντικό ρόλο [17].

Δυαδική συνέλιξη σε τελεστές γειτονιάς (*Binary convolution on neighborhood operators*)

Οι μορφολογικοί τελεστές [17] ανιχνεύουν μια εικόνα με ένα πρότυπο που ονομάζεται μάσκα ή δομικό στοιχείο (*structuring element*).

Το δομικό στοιχείο ρυθμίζει την επίδραση των τελεστών, όπου τοποθετείται σε όλες τις πιθανές θέσεις της [Εικόνας 2.15](#) και συγκρίνεται με την αντίστοιχη γειτονιά (*neighborhood*) των εικονοστοιχείων. Μερικοί από τους τελεστές ελέγχουν αν το στοιχείο ταιριάζει (*fit*) μέσα στη γειτονιά, ενώ άλλοι ελέγχουν αν χτυπά (*hit*) ή τέμνει τη γειτονιά. Ένας μορφολογικός τελεστής σε μια δυαδική εικόνα δημιουργεί με τη σειρά μια νέα δυαδική, στην οποία το εικονοστοιχείο λαμβάνει μη μηδενική τιμή, εάν και μόνο ο έλεγχος είναι επιτυχής σε μια θέση της εικόνας εισόδου.



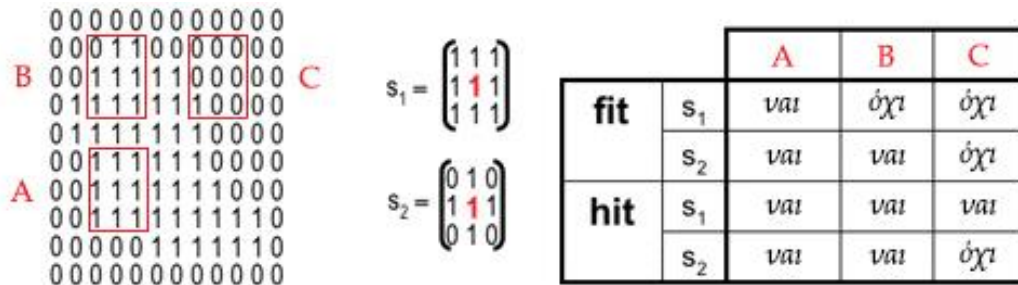
Εικόνα 2.15: Διερεύνηση εικόνας με δομικό στοιχείο

Το δομικό στοιχείο χαρακτηρίζεται αντίστοιχα από μια μικρή δυαδική εικόνα, δηλαδή από έναν μικρό πίνακα με εικονοστοιχεία, καθένα με τιμή 0 ή 1. Εν συντομία:

- Οι διαστάσεις του πίνακα καθορίζουν το μέγεθος του δομικού στοιχείου.
- Η συστοιχία των 0 και 1 προσδιορίζει το σχήμα του δομικού στοιχείου.
- Μια πηγή (*origin*) ενός δομικού στοιχείου εντοπίζεται συνήθως εντός των εικονοστοιχείων του, αν και γενικά η ίδια, σε αρκετές περιπτώσεις, μπορεί να εντοπίζεται εκτός αυτού.

Όταν ένα δομικό στοιχείο τοποθετείται σε μια δυαδική εικόνα, κάθε ένα από τα εικονοστοιχεία του συσχετίζεται με το αντίστοιχο επικαλυπτόμενο της γειτονιάς. Το δομικό στοιχείο θα ταιριάζει στην εικόνα, αν για κάθε εικονοστοιχείο που έχει οριστεί με τιμή 1, το αντίστοιχο γειτονικό θα είναι επίσης 1. Ομοίως ένα δομικό στοιχείο θα χτυπά ή θα τέμνει μια εικόνα, εάν τουλάχιστον για ένα από τα εικονοστοιχεία του με τιμή 1, το αντίστοιχο γειτονικό θα είναι επίσης 1.

Τα εικονοστοιχεία του δομικού στοιχείου με μηδενικές τιμές δε λαμβάνονται υπόψη, δεδομένου ότι δείχνουν σημεία που δεν συσχετίζονται με την αντίστοιχη τιμή της [Εικόνας 2.16](#).



Εικόνα 2.16: Ταίριασμα - Χτύπημα δυαδικής εικόνας με δομικά στοιχεία $s_1 - s_2$

Στις δυαδικές εικόνες, δεν υπάρχουν πολλές διαθέσιμες επιλογές αναφορικά με το είδος των πράξεων που μπορούν να εκτελεστούν. Τα εικονοστοιχεία μπορούν να συνδυαστούν μόνο με τις λογικές πράξεις της *Boolean* άλγεβρας. Ως παράδειγμα, η δυαδική συνέλιξη (*binary convolution*) επιτυγχάνεται χάρη σε μια μάσκα συγκάλυψης των εικονοστοιχείων, με την αντικατάσταση της πράξης πολλαπλασιασμού μιας εικόνας με έναν λογικό *AND* (και) τελεστή και της άθροισής της, με έναν *OR* (ή) τελεστή:

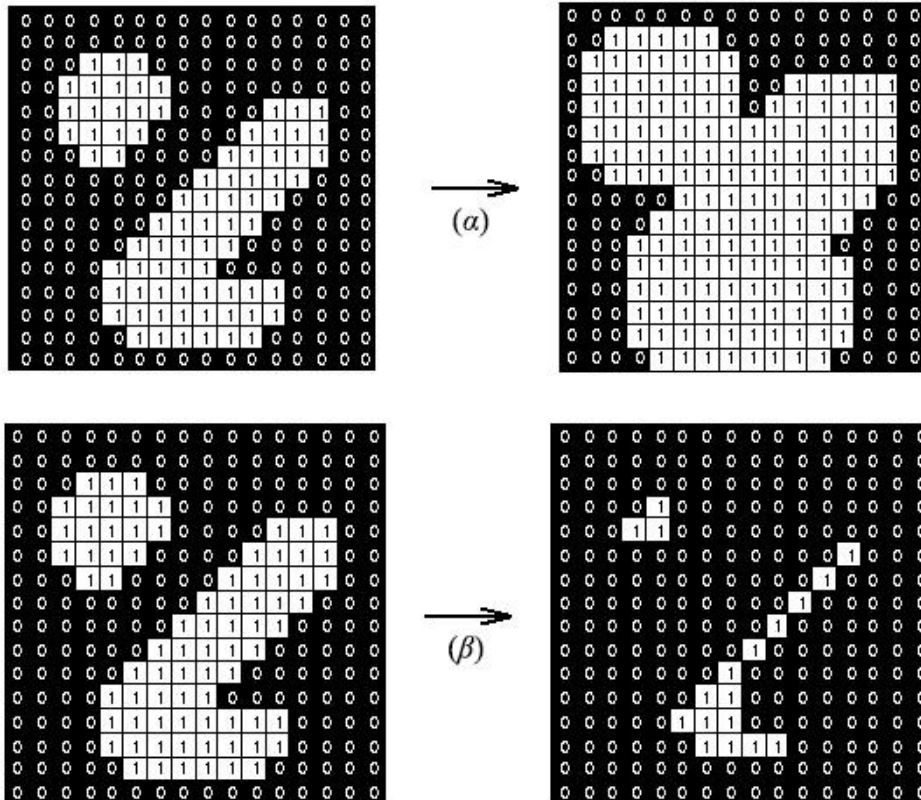
$$g'_{mn} = \bigvee_{m'=-R}^R \bigvee_{n'=-R}^R m_{m',n'} \wedge g_{m+m',n+n'} \quad \text{Εξ. (2.38)}$$

όπου τα \wedge και \bigvee υποδηλώνουν τις λογικές *AND* και *OR* πράξεις, αντίστοιχα. Η δυαδική εικόνα G τίθεται σε συνέλιξη με μια συμμετρική $2R + 1 \times 2R + 1$ μάσκα M , η οποία σε αντίθεση με τις προηγούμενες της συνέλιξης, δε λαμβάνει κάποια σταθερή μορφή εξαρχής [14].

Τελεστής διαστολής (*Dilation operator*)

Οι πράξεις που ορίζονται στην [Εξ. \(2.38\)](#) είναι γνωστές και ως τελεστής διαστολής (*dilation*). Ως παράδειγμα [14], έστω ότι όλοι οι συντελεστές της μάσκας έχουν οριστεί με τιμή 1.

Εάν ένα ή περισσότερα εικονοστοιχεία του αντικειμένου με τιμή 1 βρίσκονται μέσα στη μάσκα, το αποτέλεσμα της πράξης θα είναι 1, διαφορετικά 0 (Εικόνα 2.17α). Επομένως το αντικείμενο θα χαρακτηριστεί ως διασταλμένο. Οι μικρές οπές ή οι ρωγμές θα καλυφθούν και η γραμμή του περιγράμματος θα γίνει ομαλότερη, όπως φαίνεται στο σχήμα (β).



Εικόνα 2.17: α) Διαστολή με δομικό στοιχείο 3×3 , β) Συστολή με δομικό στοιχείο 3×3

Τελεστής συστολής (*Erosion operator*)

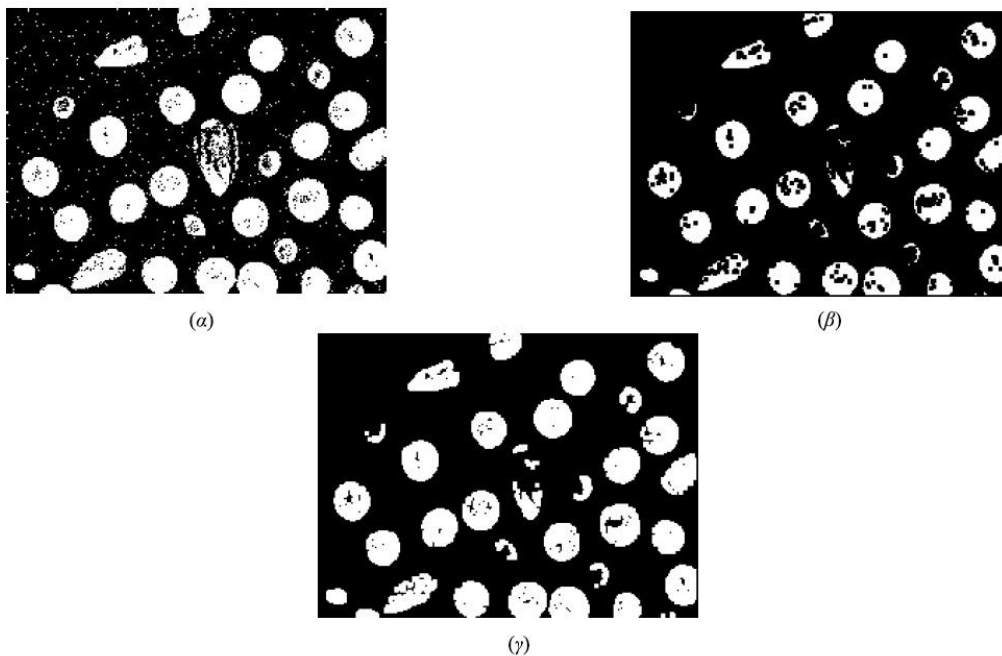
Είναι ενδιαφέρον ότι σε δυαδικές εικόνες, το ίδιο αποτέλεσμα προσφέρει και η εφαρμογή ενός φίλτρου **διάμεσης** τιμής κάνοντας χρήση του τελεστή *maximum*, όπου το τοπικό μέγιστο καθίσταται 1, εάν ένα ή περισσότερα στοιχεία με τιμή 1 βρίσκονται μέσα στη μάσκα, όπως συμβαίνει με την πράξη της δυαδικής συνέλιξης στην Εξ.(2.38).

Αντίστοιχα, ο τελεστής *minimum* αποδίδει το αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή λαμβάνει μόνο τιμή 1, εάν η μάσκα βρίσκεται εξ ολοκλήρου μέσα στο αντικείμενο (Εικόνα 2.17β). Με αυτόν τον τρόπο το αντικείμενο διαβρώνεται. Δηλαδή, τα αντικείμενα που είναι μικρότερα από τη μάσκα αφαιρούνται και τα υπόλοιπα που συνδέονται μόνο με μια μικρή γέφυρα αποκόπτονται.

Η συστολή (*erosion*) ενός αντικειμένου μπορεί επίσης να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας τη δυαδική συνέλιξη με λογικούς *AND* τελεστές:

$$g'_{mn} = \bigwedge_{m'=-R}^R \bigwedge_{n'=-R}^R m_{m',n'} \wedge g_{m+m',n+n'} \quad \text{Εξ. (2.39)}$$

Οι παραπάνω τελεστές, όπως προαναφέρθηκε, έχουν πεδίο εφαρμογής την κάλυψη μικρών κενών και ρωγμών ή την εξάλειψη μικρών αντικειμένων. Για παράδειγμα, ένας τελεστής συστολής είναι μια μάσκα η οποία λειτουργεί σαν ένα δίχτυ με κενά. Όλα τα αντικείμενα που θα διαπεράσουν τα κενά, θα αφαιρεθούν από την Εικόνα 2.18β και αντίστοιχα, ένα αντικείμενο θα παραμείνει, εάν και μόνο καλυφθεί τουλάχιστον ένα σημείο της μάσκας πλήρως από εικονοστοιχεία του συγκεκριμένου αντικειμένου [14].



Εικόνα 2.18: α) Αρχική δυαδική εικόνα, β) Συστολή με μάσκα 3×3 ,
 γ) Άνοιγμα με μάσκα 3×3

Τελεστές σε σύνολα εικονοστοιχείων (*Set of pixels operators*)

Υπό κανονικές συνθήκες, οι μορφολογικοί τελεστές ορίζονται ως πράξεις σε σύνολα εικονοστοιχείων. Το G ορίζεται ως το σύνολο όλων των εικονοστοιχείων του πίνακα που αποτελούν μη μηδενική τιμή. Αντίστοιχα, το M αποτελεί το σύνολο των εικονοστοιχείων μιας μη μηδενικής μάσκας και το M_p υποδηλώνεται ως η μάσκα που μετατοπίζεται σύμφωνα με το σημείο αναφοράς της (γενικά αλλά όχι απαραίτητα στο κέντρο της) στο εικονοστοιχείο p .

Άρα, η συστολή (*erosion*) θα οριστεί εκ νέου ως εξής:

$$G \ominus M = \{p: M_p \subseteq G\} \quad \text{Εξ.}(2.40)$$

και η διαστολή (*dilation*) ως:

$$G \oplus M = \{p: M_p \cap G \neq \emptyset\} \quad \text{Εξ.}(2.41)$$

Οι παραπάνω εξισώσεις είναι ισοδύναμες με τις [Εξ.\(2.38\)](#) και [Εξ.\(2.39\)](#), αντίστοιχα.

Ως αποτέλεσμα, η συστολή στο σύνολο των G μπορεί να εκφραστεί από το σύνολο M , ως το σύνολο όλων των εικονοστοιχείων p , για τα οποία η M_p εμπεριέχεται ολοκληρωτικά στο G . Αντίθετα η διαστολή του G από το M , ισοδυναμεί με το σύνολο όλων των εικονοστοιχείων, για τα οποία η διασταύρωση μεταξύ του G και της M_p δεν αποτελεί ένα κενό σύνολο. Η σπουδαιότητα των εξισώσεων αυτών συνίσταται στο γεγονός, ότι οι τελεστές συστολής και διαστολής μπορούν να θεωρηθούν ως στοιχειώδεις, από τους οποίους μπορούν να κατασκευαστούν άλλοι πιο πολύπλοκοι [14].

Επιμεριστικότητα (*Distributivity*)

Οι γραμμικοί αμετάβλητοι τελεστές είναι επιμεριστικοί (*distributive*) ως προς την πρόσθεση [14]. Οι αντίστοιχες επιμεριστικές ιδιότητες της συστολής και της διαστολής, ως προς την συνένωση (*union*) και την διχοτόμηση (*intersection*) δύο εικόνων G_1 και G_2 , είναι πιο πολύπλοκες με μορφή:

$$(G_1 \cap G_2) \oplus M \subseteq (G_1 \oplus M) \cap (G_2 \oplus M)$$

Εξ.(2.42)

$$(G_1 \cap G_2) \ominus M = (G_1 \ominus M) \cap (G_2 \ominus M)$$

και:

$$(G_1 \cup G_2) \oplus M = (G_1 \oplus M) \cup (G_2 \oplus M)$$

Εξ.(2.43)

$$(G_1 \cup G_2) \ominus M \supseteq (G_1 \ominus M) \cup (G_2 \ominus M)$$

Η συστολή είναι επιμεριστική ως προς την πράξη της διχοτόμησης, ενώ η διαστολή ως προς την αντίστοιχη της συνένωσης.

Μορφολογικό άνοιγμα - κλείσιμο (*Morphological opening - closing*)

Ενώ ο τελεστής συστολής είναι χρήσιμος για την αφαίρεση μικρών αντικειμένων, έχει το μειονέκτημα ότι συρρικνώνει το μέγεθος και όλων των υπόλοιπων αντικειμένων. Τρόπο αποφυγής του φαινομένου, αποτελεί η εφαρμογή διαστολής στην εικόνα και μετά συστολής με το ίδιο δομικό στοιχείο.

Αυτός ο συνδυασμός πράξεων ονομάζεται μορφολογικό άνοιγμα (*opening*):

$$G \circ M = (G \ominus M) \oplus M$$

Εξ.(2.44)

Το μορφολογικό άνοιγμα κοσκινίζει όλα τα αντικείμενα που σε καμία περίπτωση δεν περιέχουν πλήρως το δομικό στοιχείο, αποφεύγοντας τη γενική συρρίκνωση του μεγέθους του αντικειμένου (Εικόνα 2.18γ). Είναι επίσης ιδανικό για την αφαίρεση γραμμών, με πάχος μικρότερο από τη διάμετρο του δομικού στοιχείου και για την ομαλοποίηση των ορίων μεταξύ των αντικειμένων. Αντίθετα, ο τελεστής διαστολής μεγεθύνει τα αντικείμενα κλείνοντας μικρά κενά και ρωγμές. Η γενική μεγέθυνση αντικειμένων βάσει του μεγέθους του δομικού στοιχείου, μπορεί να αντιστραφεί από μια ακόλουθη πράξη συστολής (Εικόνα 2.19γ).

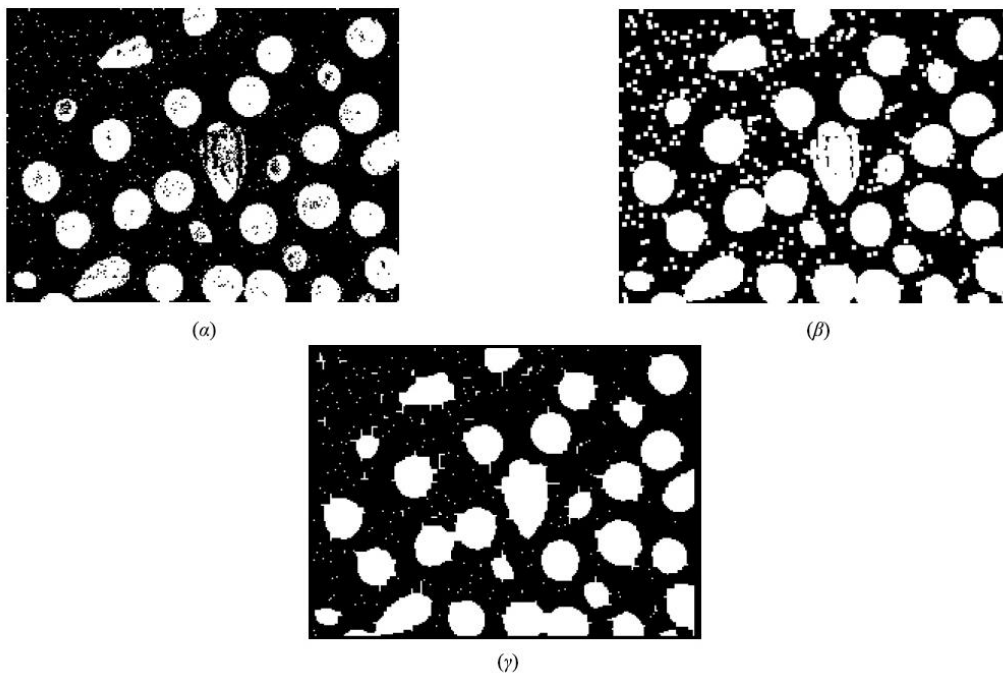
Αυτός ο συνδυασμός πράξεων ονομάζεται μορφολογικό κλείσιμο (*closing*):

$$G \cdot M = (G \oplus M) \ominus M \quad \text{Εξ.}(2.45)$$

Πρέπει να σημειωθεί ότι το μορφολογικό άνοιγμα και κλείσιμο, είναι πράξεις που δεν έχουν επίδραση σε περίπτωση δεύτερης εφαρμογής τους με το ίδιο δομικό στοιχείο, καθώς δεν θα παρουσιάσουν περαιτέρω αλλαγές. Συνοπτικά ισχύει:

$$G \cdot M = (G \cdot M) \cdot M \quad \text{Εξ.}(2.46)$$

$$G \circ M = (G \circ M) \circ M$$



Εικόνα 2.19: α) Αρχική δυαδική εικόνα, β) Διαστολή με μάσκα 3×3 ,
γ) Κλείσιμο με μάσκα 5×5

Μετασχηματισμός κτυπήματος και αστοχίας (*Hit and miss transform*)

Ο παρών μετασχηματισμός [17] επιτρέπει την εξαγωγή πληροφοριών, εμβαθύνοντας στον τρόπο που τα αντικείμενα μιας δυαδικής εικόνας σχετίζονται με τα υπόλοιπα του ίδιου περιβάλλοντος. Η πράξη απαιτεί ένα αντιστοιχισμένο ζεύγος (M_1, M_2) του δομικού στοιχείου, με το οποίο θα καθίσταται δυνατή η ερευνά του εσωτερικού και του εξωτερικού των αντικειμένων μιας εικόνας, αντίστοιχα:

$$\begin{aligned} G \otimes (M_1, M_2) &= (G \ominus M_1) \cap (\bar{G} \ominus M_2) \\ &= (G \ominus M_1) \cap (\overline{G \ominus M_2}) \end{aligned} \quad \text{Εξ. (2.47)}$$

με την προϋπόθεση ότι $M_1 \cap M_2 = \emptyset$, διότι διαφορετικά ο τελεστής *hit and miss* θα οδηγήσει σε ένα κενό σύνολο.

Ένα εικονοστοιχείο που ανήκει σε ένα αντικείμενο [17], διατηρείται από τον μετασχηματισμό *hit and miss*, εάν και μόνο αν το M_1 μεταφράζεται ως το εικονοστοιχείο που εφαρμόζει στο εσωτερικό του αντικειμένου και το M_2 αντίστοιχα, ως το εικονοστοιχείο που εφαρμόζει στο εξωτερικό του αντικειμένου (Εικόνα 2.20). Συνήθως υποθέτουμε ότι τα M_1 και τα M_2 δεν τέμνονται, διαφορετικά θα ήταν αδύνατο να συνυπάρξουν οι παραπάνω δύο εφαρμογές ταυτόχρονα. Είναι ευκολότερο για τα M_1 και M_2 να θεωρηθούν ως ένα ενιαίο δομικό στοιχείο, με τιμή 1 στο εικονοστοιχείο M_1 και αντίστοιχη 0 για το M_2 .

Σε αυτή την περίπτωση ο μετασχηματισμός *hit and miss* εκχωρεί την τιμή 1 σε ένα εικονοστοιχείο εξόδου, μόνο αν τα εικονοστοιχεία του αντικειμένου (με τιμή 1) και του φόντου (με τιμή 0) του δομικού στοιχείου, αντιστοιχούν ακριβώς στα αντίστοιχα του αντικειμένου 1 και φόντου 0 της εικόνας εισόδου. Διαφορετικά, στο εικονοστοιχείο εξόδου θα αποδοθεί τιμή ίση με την τιμή φόντου 0. Ο μετασχηματισμός *hit and miss* μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση συγκεκριμένων σχημάτων, εάν τα δύο δομικά στοιχεία ανταποκρίνονται στο επιθυμητό σχήμα. Ο ίδιος μετασχηματισμός, χρησιμοποιείται επίσης για την αραίωση (*thinning*) ή την πύκνωση (*thickening*) των γραμμικών στοιχείων στα αντικείμενα.



Εικόνα 2.20: α) Αρχική δυαδική εικόνα, β) Μετασχηματισμός *hit and miss* με επιμηκυσμένο 2×5 δομικό στοιχείο

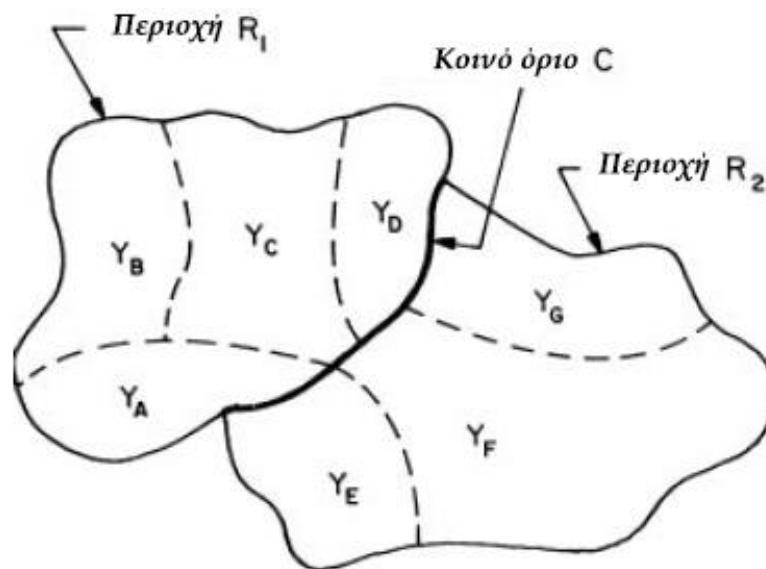
Εδώ καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι, ενώ οι τεχνικές κατάτμησης χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση των περιοχών στο δείγμα του ηπατικού ιστού, οι μορφολογικοί τελεστές παρέχουν έναν αποτελεσματικό τρόπο για την αποκάλυψη της στεάτωσης. Αυτό οφείλεται στη δυνατότητα αναγνώρισης αντικειμένων συγκεκριμένου σχήματος και μορφής, όπως στη συγκεκριμένη περίπτωση το μέγεθος των κυκλικών λιπωδών κυττάρων. Έτσι η μορφολογική απεικόνιση με μια μάσκα κανονικού μεγέθους, φαίνεται να αποτελεί μια ιδανική προσέγγιση για την ανίχνευση της κυκλικής δομής των λιποκυττάρων.

2.3.4 Επαναληπτικές μέθοδοι ανάπτυξης περιοχών (*Repeatable region growing methods*)

Η ανάπτυξη περιοχής [24] είναι μια από τις πιο εφαρμοσμένες προσεγγίσεις στην κατάτμηση εικόνας. Σε ένα πεδίο, οι οριακές μέθοδοι χρησιμοποιούν τον ισχυρισμό ότι οι τιμές των εικονοστοιχείων αλλάζουν απότομα στο όριο μεταξύ δύο περιοχών, ενώ οι μέθοδοι με βάση την περιοχή, αξιοποιούν το γεγονός ότι τα γειτονικά εικονοστοιχεία περιλαμβάνουν παρόμοια τιμή. Ως εκ τούτου, η βασική διαδικασία περιλαμβάνει τη σύγκριση ενός εικονοστοιχείου με τους γείτονες του. Εάν ικανοποιηθεί το κριτήριο της ομοιογένειας, αυτά ομαδοποιούνται σχηματίζοντας μια κατακερματισμένη περιοχή (*segmented region*).

Η πιο κλασική μέθοδος ανάπτυξης, αντιπροσωπεύει την εφαρμογή ενός τελεστή διαβάθμισης (*gradient*), όπως και επιτυγχάνεται στα φίλτρα ανίχνευσης ακμών του *I. Sobel* ή του *L. G. Roberts* [25]. Οι υψηλές τιμές αυτών των φίλτρων λαμβάνονται ως υποψήφιος για τη διαμόρφωση των ορίων, η τροποποίηση των οποίων στη συνέχεια είναι αναγκαία, ώστε να σχηματίσουν κλειστές καμπύλες όπου θα αντιπροσωπεύουν τα όρια μεταξύ των περιοχών. Γενικά η μετατροπή των υποψήφιων εικονοστοιχείων από ακμές σε όρια μεταξύ των περιοχών ενδιαφέροντος, αποτελεί ένα δύσκολο έργο. Αυτό γιατί ακόμη και σε εφαρμογές με απαιτούμενες από το χρήστη μέτριες αποδόσεις, η διαδικασία επιλογής του κριτηρίου ομοιογένειας είναι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων επιρρεπής στον θόρυβο.

Από τους C. Brice και C. Fenema έχει υλοποιηθεί μια διαδομένη μέθοδος με βάση μια σειρά βημάτων ανάπτυξης περιοχών [12]. Στο πρώτο στάδιο της διαδικασίας, τα ζεύγη των κβαντισμένων εικονοστοιχείων συγχωνεύονται μεταξύ τους σε ομάδες που ονομάζονται ατομικές περιοχές (*atomic regions*), με την προϋπόθεση ότι έχουν το ίδιο πλάτος και είναι συνδεδεμένες στο σύνολό τους ανά τέσσερις (4-συνδεδεμένες). Στη συνέχεια εφαρμόζονται δύο ευρετικές μέθοδοι, ώστε να εξαλειφθούν τα αδύναμα όρια μεταξύ των ατομικών ορίων. Στην [Εικόνα 2.21](#), τα R_1 και R_2 είναι δύο γειτονικές περιοχές με περιμέτρους τα P_1 και P_2 αντίστοιχα, οι οποίες ήταν προηγουμένως συγχωνευμένες. Παρατηρείται ότι ύστερα από κάποια αρχικά στάδια ανάπτυξης, μια περιοχή μπορεί να εμπεριέχει αντίστοιχα προηγούμενα συγχωνευόμενες υποπεριοχές με διαφορετικές τιμές πλάτους.



Εικόνα 2.21: Αναπαράσταση γεωγραφικής ανάπτυξης περιοχής

Ειδικότερα στο παραπάνω σχήμα, το C αντιστοιχεί στο μήκος του κοινού ορίου μεταξύ των δύο περιοχών R_1 και R_2 . Παράλληλα το D αντιπροσωπεύει το μήκος του τμήματος C , στο οποίο μια διαφορά πλάτους Y , είναι μικρότερη από έναν παράγοντα σημαντικότητας ϵ_1 . Στη συνέχεια, οι περιοχές R_1 και R_2 συγχωνεύονται εάν ισχύει:

$$\frac{D}{\text{MIN}\{P_1, P_2\}} > \epsilon_2 \quad \text{Εξ. (2.48)}$$

όπου η ϵ_2 είναι μια σταθερά συνήθως ορισμένη στο 1/2.

Αυτός ο ευρετικός κανόνας προλαμβάνει τη συγχώνευση παρακείμενων περιοχών του ίδιου κατά προσέγγιση μεγέθους, αλλά επιτρέπει σε μικρότερες περιοχές να συγχωνευτούν με αντίστοιχες μεγαλύτερες. Μετά την εφαρμογή του πρώτου κανόνα, εφαρμόζεται ένας δεύτερος όπου πραγματοποιεί συγχώνευση στα αδύναμα κοινά όρια των εναπομεινασών περιοχών.

Οι συγκεκριμένες παρακείμενες περιοχές συγχωνεύονται όταν:

$$\frac{D}{C} > \varepsilon_3 \quad \text{Εξ. (2.49)}$$

όπου η ε_3 αποτελεί μια σταθερά που έχει οριστεί περίπου στα 3/4.

Ο παραπάνω αλγόριθμος ανάπτυξης εκτελεί μεν ακριβή κατάτμηση σε απλές σκηνές με λίγα αντικείμενα απλούστερης υφής, αλλά δεν επιδρά το ίδιο αποτελεσματικά σε πιο περίπλοκες περιπτώσεις. Παρακάτω προτείνουμε μεθόδους οι οποίες συμβάλλουν στην άρση αυτού του περιορισμού.

Αυξανόμενη περιοχή με σπόρο (*Seeded region growing*)

Η αυξανόμενη περιοχή με σπόρο (*Seeded Region Growing - SRG*) [24], βασίζεται σε μια συμβατική περιοχή που αναπτύσσεται με βάση την ομοιότητα των εικονοστοιχείων εντός των περιοχών. Αντί να ρυθμιστούν οι παράμετροι ομοιογένειας όπως στην κλασική ανάπτυξη περιοχής, η *SRG* πραγματοποιεί κατάτμηση μιας εικόνας με έναν (συνήθως μικρό) αριθμό εικονοστοιχείων, γνωστό ως σπόροι (*seeds*).

Η παρούσα μορφή ελέγχου με το αντίστοιχο αποτέλεσμα, είναι έννοιες κατανοητές και επιτρέπουν σε σχετικά άπειρους χρήστες, να μπορούν να επιτύχουν καλές κατατμήσεις κατά την πρώτη τους προσπάθεια. Το αποτέλεσμα ισοδυναμεί με μια εύχρηστη λειτουργία, από την οποία αντλείται γνώση υψηλότερου επιπέδου σχετικά με τη σύνθεση μιας εικόνας. Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι η συγκεκριμένη μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε οποιοδήποτε σχήμα με οποιοδήποτε αριθμό διαστάσεων.

Η μέθοδος [26] ξεκινά με την κατάτμηση μιας εικόνας σε περιοχές, χάρη σε έναν αριθμό σπόρων που έχουν ομαδοποιηθεί σε n σύνολα, όπως τα A_1, A_2, \dots, A_n . Κάθε περιοχή με σπόρο είναι ένα συνδεδεμένο συστατικό που περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα σημεία, το οποίο αντιπροσωπεύεται από ένα σύνολο A_i , όπου $i = 1, 2, \dots, n$. Κάθε βήμα του αλγορίθμου περιλαμβάνει την προσθήκη ενός εικονοστοιχείου σε ένα από τα παραπάνω σύνολα.

Έστω ότι το T είναι το σύνολο όλων των εικονοστοιχείων που δεν έχουν ακόμη κατανεμηθεί και τα οποία συνορεύουν με ένα τουλάχιστον A_i :

$$T = \{x \notin \cup_{i=1}^n A_i \mid N(x) \cap \cup_{i=1}^n A_i \neq \emptyset\} \quad \text{Εξ. (2.50)}$$

όπου το $N(x)$ αντιπροσωπεύει το σύνολο των πλησιέστερων γειτόνων του εικονοστοιχείου x . Το επόμενο βήμα του αλγορίθμου περιλαμβάνει την εξέταση των γειτόνων για κάθε $x \in T$. Αν το $N(x)$ διασταυρώνει μια περιοχή A_j , τότε το $\delta(x)$ ορίζεται ως το μέτρο της διαφορετικότητας του x από την περιοχή που συνορεύει. Στην απλούστερη περίπτωση η διασταυρούμενη περιοχή $\delta(x)$ εκφράζεται ως:

$$\delta(x) = \left| g(x) - \text{mean}_{y \in A_j} \{g(y)\} \right| \quad \text{Εξ. (2.51)}$$

όπου το $g(x)$ είναι η ένταση του γκρι για το εικονοστοιχείο x . Αν το $N(x)$ τέμνει περισσότερες από μία περιοχές, τότε το A_j θεωρείται ως η περιοχή για την οποία το $\delta(x)$ αποτελεί ένα τοπικό ελάχιστο. Εναλλακτικά, το εικονοστοιχείο x μπορεί να επισημανθεί ως ένα οριακό προς απεικόνιση. Με αυτό τον τρόπο μια τιμή δ καθορίζεται για κάθε $x \in T$. Ως τελικό βήμα, το εικονοστοιχείο $z \in T$ που ικανοποιεί τη σχέση:

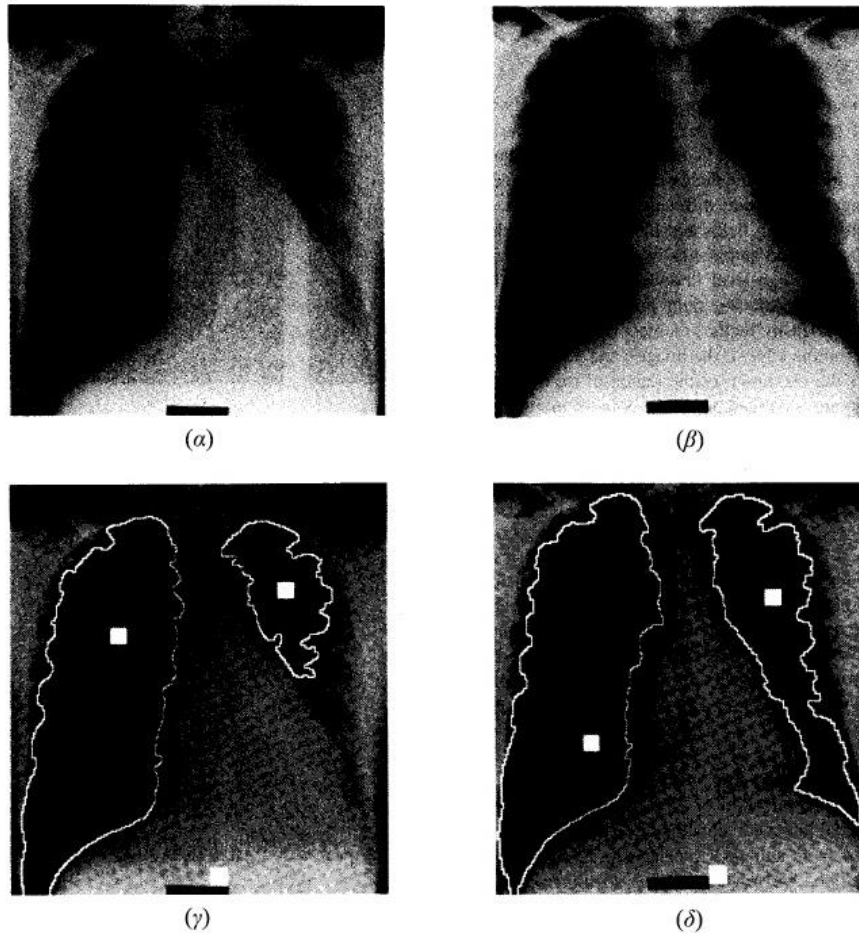
$$\delta(z) = \min_{x \in T} \{\delta(x)\} \quad \text{Εξ. (2.52)}$$

επισυνάπτεται στην περιοχή που αντιστοιχεί στο $\delta(z)$. Η νέα κατάσταση των περιοχών $\{A_i\}$ τότε θα αποτελεί την είσοδο στην επόμενη επανάληψη. Αυτή η διαδικασία συνεχίζεται μέχρις ότου αφομοιωθούν όλα τα εικονοστοιχεία της εικόνας.

Κάθε βήμα εξετάζει ένα συνδεδεμένο στοιχείο μιας περιοχής, ώστε αυτό να συναντά ακριβώς ένα από τα A_i και με τους ορισμούς στις Εξ.(2.51) και Εξ.(2.52) να εξασφαλίζουν, ότι η τελική κατάτμηση σε περιοχές θα χαρακτηρίζεται από μια όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ομοιογένεια, δεδομένου του κάθε περιορισμού συνδεσιμότητας.

Ο αλγόριθμος *SRG* παρουσιάζει δύο εξαρτήσεις ως προς τη σύζευξη των εικονοστοιχείων. Η πρώτη εμφανίζεται, όταν κατά τη διάρκεια μιας επανάληψης αρκετά $x \in T$ αποδίδουν την ίδια τοπική ελάχιστη τιμή δ στην Εξ.(2.52) και προσφέρουν ορισμένες πιθανές επιλογές για το z . Η επιλογή του συγκεκριμένου z , επηρεάζει με τη σειρά την τρέχουσα μέση τιμή της περιοχής στην οποία έχει ανατεθεί. Αυτό επηρεάζει διαδοχικά τις τιμές δ που υπολογίζονται για κάθε $x \in T$ στην επόμενη επανάληψη, με αποτέλεσμα να διαμορφώνεται η τελική κατάτμηση. Η δεύτερη εξάρτηση προκύπτει κάθε φορά που το επιλεγμένο z , έχει την ίδια τιμή δ με τις διάφορες περιοχές που συνορεύει. Έτσι για άλλη μια φορά οδηγούμαστε σε αδιέξοδο, καθώς θα επηρεαστεί ξανά η τελική κατάτμηση. Ο προφανής τρόπος επέκτασης και βελτιστοποίησης αυτής της μεθόδου για μια εικόνα, είναι απλούστερα η αυτοματοποίηση της διαδικασίας επιλογής σπόρων.

Ένα παράδειγμα δίνεται στην Εικόνα 2.22. Τα σχήματα (α) και (β) περιλαμβάνουν εικόνες ακτίνων- X ενός ανθρώπινου θώρακα, στις οποίες πρέπει να κατατμηθούν τα αριστερά και δεξιά πεδία των πνευμόνων. Οι σπόροι για το αριστερό - δεξιό πεδίο των πνευμόνων, καθώς και για το μεσοθωράκιο, εντοπίζονται αυτόματα χάρη στον συγκλίνοντα τετραγωνικό αλγόριθμο των *L. O'Gorman* και *A. Sanderson* [27]. Η μέθοδος διαχωρισμού που χρησιμοποιείται εδώ, βασίζεται στο γεγονός ότι επιλέγονται σπόροι ως οι κατάλληλοι για το αριστερό και δεξιό πεδίο των πνευμόνων, με την ιδιότητα των τοπικών ελάχιστων για τις δύο περιοχές και με ελάχιστη πυκνότητα. Ο κατάλληλος σπόρος για το μεσοθωράκιο, είναι αντίστοιχα το τοπικό μέγιστο της περιοχής και με τη μέγιστη πυκνότητα. Σε αυτή την περίπτωση, το τοπικό ελάχιστο δεν ορίζεται ως το σημείο της γενικής ελάχιστης τιμής, αλλά ως της ελάχιστης τιμής μέσα στην περιοχή με την ελάχιστη πυκνότητα (ομοίως για το τοπικό μέγιστο). Οι σπόροι και οι *SRG* κατατμήσεις των σχημάτων (α) και (β) απεικονίζονται στα σχήματα (γ) και (δ), αντίστοιχα [24].



Εικόνα 2.22: α) Αξονική τομογραφία θώρακα, β) Διαχωρισμός πνευμόνων, γ) Αυτοματοποιημένη SRG σχήματος (α), δ) Κατάτμηση σχήματος (β)

Μετασχηματισμός υδροκρίτη/απορροής (*Watershed transformation*)

Ο παρών μετασχηματισμός [28] είναι μια δημοφιλής μέθοδος κατάτμησης που προέρχεται από το πεδίο της μαθηματικής και της γεωγραφικής μορφολογίας. Ο μετασχηματισμός απορροής έχει ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών σε πολλούς τομείς της επεξεργασίας εικόνας, συμπεριλαμβανομένης της κατάτμησης ιατρικών εικόνων. Είναι αποτελεσματικός και ταχύς ως προς την εκτέλεση, καθώς μπορεί να παραλληλιστεί σε πολυεπεξεργαστικά συστήματα και να παράγει μια πλήρη διαίρεση της εικόνας σε ξεχωριστές περιοχές, ακόμα και αν η αντίθεσή της είναι κακή, αποφεύγοντας έτσι την ανάγκη χρήσης οποιουδήποτε είδους περιγράμματος.

Παρόλο που διάφοροι αλγόριθμοι χρησιμοποιούν μοντέλα [ενεργών περιγραμμάτων](#), ο μετασχηματισμός απορροής παραμένει δημοφιλής και προτιμάται στην κατάτμηση της ιατρικής εικόνας, καθώς παρουσιάζει ορισμένα πλεονεκτήματα:

- Τα περιγράμματα απορροής συνδέουν πάντα τις πιο σημαντικές ακμές της εικόνας. Επομένως η τεχνική αυτή δεν επηρεάζεται από ακμές με εικονοστοιχεία χαμηλής αντίθεσης, λόγω του θορύβου, τα οποία θα μπορούσαν να παράγουν τοπικά ελάχιστα και κατά συνέπεια, εσφαλμένα αποτελέσματα για τις μεθόδους ελαχιστοποίησης ισχύος.
- Ακόμη και στην περίπτωση απουσίας έντονων ακμών, ο μετασχηματισμός απορροής εντοπίζει πάντα ένα περίγραμμα στην περιοχή, το οποίο βασίζεται στα εικονοστοιχεία με τη μεγαλύτερη αντίθεση.

Ωστόσο, η παρούσα μέθοδος συνδέεται και με μερικά σημαντικά μειονεκτήματα, τα οποία έχουν αντιμετωπιστεί από αρκετούς ερευνητές, με τα πιο σημαντικά να είναι τα εξής:

- Υπερκατάτμηση: όταν ο μετασχηματισμός υδροκρίτη κλίνει προς όλες τις κοιλάδες με βάση την αρχική διαβάθμιση της εικόνας, το αποτέλεσμα αποφέρει ένα πλήθος μικρών περιοχών, οι οποίες είναι ελάχιστα χρήσιμες. Η χρήση ενός δείκτη εικόνας, για τη μείωση των τοπικών ελάχιστων ορίων και συνεπώς του αριθμού των περιοχών, αποτελεί την εφαρμόσιμη λύση με τη μεγαλύτερη συχνότητα.
- Ευαισθησία στο θόρυβο: η επίδραση της υπερκατάτμησης επιδεινώνεται με τη χρήση φίλτρων υψηλής διέλευσης, για την εκτίμηση της διαβάθμισης, η οποία ενισχύει παράλληλα το θόρυβο. Ως ιδανική λύση για την ελαχιστοποίηση αυτού του προβλήματος, θεωρείται η χρήση των ανισοτροπικών φίλτρων.
- Ελλιπής ανίχνευση περιοχών ενδιαφέροντος, λόγω της χαμηλής αντίθεσης στα όρια των περιοχών: Εάν ο λόγος του σήματος προς το θόρυβο δεν είναι αρκετά υψηλός, όσον αφορά το περίγραμμα του αντικειμένου ενδιαφέροντος, ο μετασχηματισμός απορροής δεν είναι σε θέση να το ανιχνεύσει με ακρίβεια.

- Κακή ανίχνευση λεπτών δομών: όταν η εξομάλυνση σχετίζεται με την εκτίμηση της διαβάθμισης μιας εικόνας, σε συνδυασμό μόνο με την τυπική αποθήκευση των τιμών για τις θέσεις των εικονοστοιχείων και όχι με την πλήρη παροχή πληροφοριών και για τις τιμές των υποεικονοστοιχείων, η ανίχνευση των περιοχών ενδιαφέροντος με λεπτές κοιλάδες καθίσταται ένα εξαιρετικά δύσκολο έργο.

Βασικά εργαλεία κατάτμησης (*Basic segmentation tools*)

Στην ψηφιακή επεξεργασία, μια εικόνα επιπέδων του γκρι (*grayscale*) μπορεί να αναπαρασταθεί από μια συνάρτηση $f : Z^2 \rightarrow Z$, όπου το $f(x)$ αποδίδει την τιμή του γκρι για κάθε σημείο x [29]. Τα χωρικά σημεία Z^2 μπορεί να είναι οι γωνιακές κορυφές, για παράδειγμα, ενός τετραγώνου ή ενός εξαγωνικού πλέγματος.

Ένα τμήμα της f σε ένα επίπεδο i , σχηματίζει ένα σύνολο $X_i(f)$ που ορίζεται ως:

$$X_i(f) = \{x \in Z^2 : f(x) \geq i\} \quad \text{Εξ. (2.53)}$$

Με παρόμοιο τρόπο ορίζεται και το σύνολο $Z_i(f)$:

$$Z_i(f) = \{x \in Z^2 : f(x) \leq i\} \quad \text{Εξ. (2.54)}$$

Κατά συνέπεια, προκύπτει η παρακάτω σχέση:

$$X_i(f) = Z_{i+1}^c(f) \quad \text{Εξ. (2.55)}$$

Δυστυχώς στην πλειονότητα των περιπτώσεων, τα παραπάνω βήματα οδηγούν σε υπερκατάτμηση [28]. Ως τρόπος επίλυσης του συγκεκριμένου προβλήματος, προτάθηκε μια στρατηγική από τους *F. Meyer* και *S. Beucher*. Αυτή ονομάζεται ελεγχόμενη κατάτμηση με ένα δείκτη (*marker*), η οποία βασίζεται στην ιδέα ότι τα συστήματα μηχανικής όρασης συχνά γνωρίζουν χονδρικά, από άλλες πηγές, τις θέσεις των αντικειμένων που πρόκειται να διαχωριστούν. Η προσέγγιση αυτή εφαρμόζεται ως εξής: Με τη βοήθεια των δεικτών, καθορίζονται πρώτα οι ιδιότητες που θα χρησιμοποιηθούν για την επισήμανση των αντικειμένων. Το ίδιο ισχύει για το φόντο, δηλαδή για τα τμήματα της εικόνας στα οποία δεν υπάρχει κάποιο εικονοστοιχείο που να ανήκει σε οποιοδήποτε αντικείμενο.

Σε επόμενο βήμα, η διαβαθμισμένη εικόνα τροποποιείται ώστε να διατηρηθούν μόνο τα πιο σημαντικά περιγράμματα στις περιοχές ενδιαφέροντος, μεταξύ των δεικτών. Η συγκεκριμένη τροποποίηση, προκύπτει από την μεταβολή της ομοτοπίας (*homotopy*) στις εφαρμοσμένες συναρτήσεις του παραπάνω αλγόριθμου κατάτμησης. Έπειτα με την εκτέλεση του μετασχηματισμού απορροής, πραγματοποιείται η αναζήτηση του τελικού περιγράμματος στην τροποποιημένη διαβάθμιση της εικόνας. Ως αποτέλεσμα, η εκτέλεση της τελικής κατάτμησης δεν προϋποθέτει κάποια συνάρτηση εποπτείας, παράμετρο ή κάποιο ευρετικό αλγόριθμο. Η βασική παραμετροποίηση που ελέγχει την κατάτμηση, επικεντρώνεται στο βήμα κατασκευής του δείκτη, ο οποίος είναι πιο λειτουργικός ως προς τον έλεγχο και την επικύρωση.

Η διαβάθμιση της εικόνας αποτελεί πρώτιστη επιλογή στον μετασχηματισμό απορροής, επειδή το κύριο κριτήριο για την κατάτμηση είναι η ομοιογένεια των φωτεινότητων για τα αντικείμενα ενδιαφέροντος. Σε περίπτωση που λαμβάνονται υπόψιν επιπλέον κριτήρια κατάτμησης, μπορούν αντίστοιχα να εφαρμοστούν και άλλες πρόσθετες συναρτήσεις. Συγκεκριμένα, όταν η κατάτμηση βασίζεται στο σχήμα των αντικειμένων, συνίσταται η χρήση μιας συνάρτησης απόστασης (*distance function*).

Γεωδαισία και γεωδαιτική απόσταση (*Geodesy and geodesic distance*)

Με βάση τα παραπάνω βήματα κατάτμησης, έστω ότι $X \subset Z^2$ είναι ένα σύνολο με τα x και y ως δύο σημεία του X . Η γεωδαιτική απόσταση [29] μεταξύ των x και y ορίζεται με $d_X(x, y)$, ως το μήκος της μικρότερης διαδρομής (εάν υπάρχει), που περιλαμβάνεται στο X και όπου ταυτόχρονα συνδέει το x με το y (Εικόνα 2.23α). Έστω ότι το Y είναι ένα οποιοδήποτε σύνολο που συμπεριλαμβάνεται στο X . Το σύνολο όλων των σημείων του X που βρίσκονται σε μια πεπερασμένη (*finite*) γεωδαιτική απόσταση από το Y , μπορεί να υπολογιστεί με:

$$R_X(Y) = \{x \in X : \exists y \in Y, d_X(x, y) \text{ πεπερασμένη}\} \quad \text{Εξ. (2.56)}$$

όπου το $R_X(Y)$ ονομάζεται X -ανακατασκευασμένο (*reconstructed*) σύνολο με βάση τον δείκτη Y , το οποίο κατασκευάζεται από όλα τα συνδεδεμένα στοιχεία του X που επισημαίνονται με Y .

Ας υποθέσουμε τώρα ότι το Y αποτελείται από n -συνδεδεμένα στοιχεία Y_i . Η γεωδαιτική ζώνη επιρροής (*geodesic zone of influence*) $Z_X(Y_i)$ του Y_i (Εικόνα 2.23β) θα ισοδυναμεί με το σύνολο των σημείων του X σε μια πεπερασμένη (*finite*) γεωδαιτική απόσταση από τα Y_i και ταυτόχρονα πιο κοντά στα Y_i , από ό, τι σε οποιοδήποτε άλλα στοιχεία Y_j :

$$Z_X(Y_i) = \{x \in X: d_X(x, Y_i) \text{ πεπερασμένη και } \forall_j \neq i, d_X(x, Y_i) < d_X(x, Y_j)\} \quad \text{Εξ. (2.57)}$$

Τα όρια μεταξύ των διαφόρων ζωνών επιρροής, διαμορφώνουν τον γεωδαιτικό σκελετό με βάση τις γεωδαιτικές ζώνες επιρροής (*geodesic SKeleton by Zones of Influence - SKIZ*) του Y μέσα στο X . Η παραπάνω σχέση εκφράζεται ως εξής:

$$IZ_X(Y) = \cup_i Z_X(Y_i) \quad \text{Εξ. (2.58)}$$

και:

$$SKIZ_X(Y) = X / IZ_X(Y) \quad \text{Εξ. (2.59)}$$

όπου το σύμβολο "/" αντιπροσωπεύει τη διαφορά των συνόλων.

Ελάχιστα & μέγιστα συνάρτησης (*Function minima & maxima*)

Μεταξύ των διαφόρων στοιχείων που μπορούν να εξαχθούν από μια εικόνα, τα τοπικά ελάχιστα και μέγιστα είναι πρωταρχικής σημασίας [29]. Ένα σύνολο με όλα τα σημεία $\{x, f(x)\}$ που ανήκουν στο $Z^2 \times Z$, μπορεί να θεωρηθεί ως μια τοπογραφική επιφάνεια S . Όσο πιο μικρή είναι η τιμή του γκρι για τη συνάρτηση f στο σημείο x , τόσο μεγαλύτερο είναι το υψόμετρο του αντίστοιχου σημείου $\{x, f(x)\}$ στην επιφάνεια S . Τα ελάχιστα της f , όπου ονομάζονται επίσης τοπικά ελάχιστα (*regional minima*), ορίζονται ως εξής: Εξετάζουμε δύο σημεία s_1 και s_2 της επιφάνειας S , με μια διαδρομή μεταξύ των $s_1(x_1, f(x_1))$ και $s_2(x_2, f(x_2))$, να αποτελεί μια οποιαδήποτε ακολουθία σημείων $\{s_i\}$ της S , με το s_i τοποθετούμενο δίπλα στο s_{i+1} .

Αναλυτικότερα, μια μη ανοδική διαδρομή είναι της μορφής:

$$\forall s_i(x_i, f(x_i)), s_j(x_j, f(x_j)) \quad i \geq j \Leftrightarrow f(x_i) \leq f(x_j) \quad \text{Εξ. (2.60)}$$

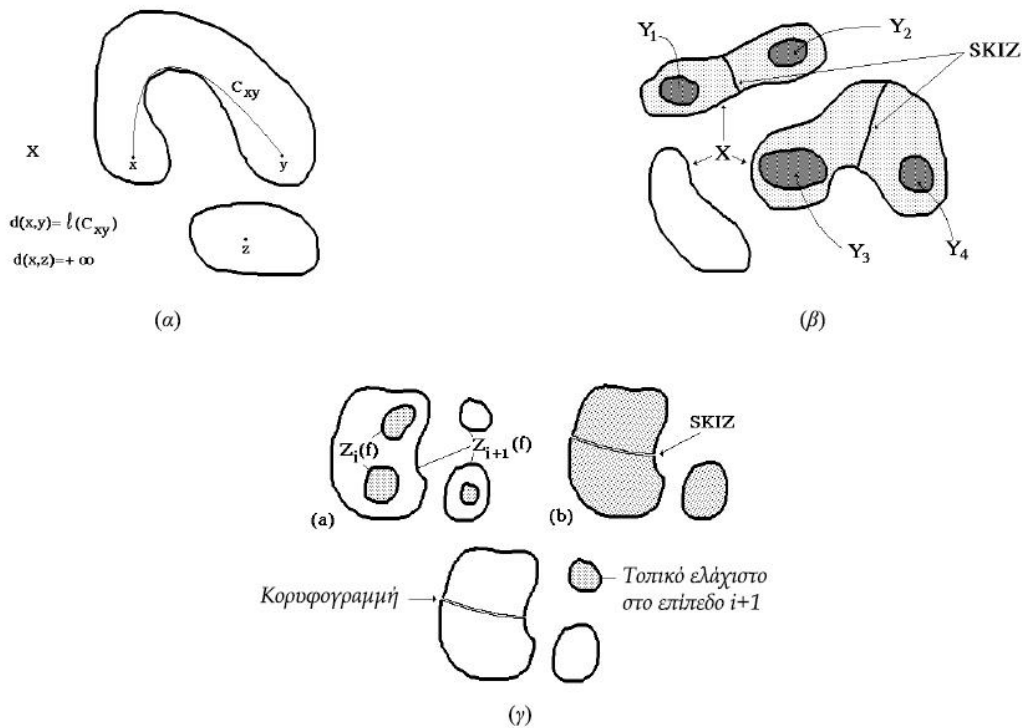
Ένα σημείο $s \in S$ ανήκει σε ένα τοπικό ελάχιστο, εάν δεν εντοπίζεται μια αύξουσα πορεία με αφετηρία το s . Ως εκ τούτου, ένα τοπικά ελάχιστο σημείο μπορεί να θεωρηθεί ως ο νεροχύτης (*sink*) της τοπογραφικής επιφάνειας. Κατά συνέπεια, ένα σύνολο M όλων των τοπικών ελαχίστων της f , διαμορφώνεται από τα διάφορα συνδεδεμένα στοιχεία $M_i(f)$. Ένας παρόμοιος ορισμός ισχύει και για τα τοπικά μέγιστα.

Κατασκευή υδροκρίτη (*Building the watershed*)

Μια εικόνα εκλαμβάνεται αρχικά ως μια τοπογραφική επιφάνεια, με τις κοιλάδες (*catchment basins*) και τα περιγράμματά τους (*lines*) να σχηματίζονται μέσω μιας διαδικασίας πλημμυρισμού. Κάθε τοπικό ελάχιστο $M_i(f)$ αποτελεί μια οπή (*hole*) της τοπογραφικής επιφάνειας S , η οποία βυθίζεται κάθετα σε μια λίμνη, με σταθερή ταχύτητα. Έτσι, το νερό που εισέρχεται μέσω των οπών, πλημμυρίζει την επιφάνεια S . Ωστόσο, κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, περισσότερες από μία πλημμύρες που προέρχονται από διαφορετικά τοπικά ελάχιστα, μπορεί να συγχωνευθούν.

Για να αποφευχθεί αυτό το γεγονός, χτίζεται ένα φράγμα (κορυφογραμμή) στα σημεία της επιφάνειας S όπου οι πλημμύρες πρόκειται να συγχωνευτούν. Στο τέλος της διαδικασίας, εμφανίζονται μόνο τα φράγματα τα οποία ορίζουν την απορροή της συνάρτησης f . Διαχωρίζουν δηλαδή τις διάφορες κοιλάδες $CB_i(f)$, κάθε μία από τις οποίες περιέχει ένα και μόνο ένα τοπικό ελάχιστο $M_i(f)$.

Η διαδικασία πλημμυρισμού στον μετασχηματισμό απορροής διεξάγεται απευθείας με τη χρήση των προηγούμενων βημάτων της συνάρτησης f . Στην [Εικόνα 2.23γ](#) λαμβάνεται υπόψη ένα τμήμα $Z_i(f)$ της f σε ένα επίπεδο i , με τον αντίστοιχο πλημμυρισμό να έχει φτάσει στο ύψος του επιπέδου αυτού. Στη συνέχεια συμπεριλαμβάνεται ένα επιπλέον τμήμα $Z_{i+1}(f)$. Παρατηρείται αμέσως, ότι ο πλημμυρισμός του $Z_{i+1}(f)$ εκτελείται στις ζώνες επιρροής των συνδεδεμένων στοιχείων του $Z_i(f)$ μέσα στο $Z_{i+1}(f)$. Ορισμένα συνδεδεμένα στοιχεία του $Z_{i+1}(f)$ τα οποία δεν έχουν γεμίσει από τον πλημμυρισμό, αποτελούν εξ ορισμού τοπικά ελάχιστα του επιπέδου $i + 1$.



Εικόνα 2.23: α) Συντομότερη διαδρομή γεωδαιτικής απόστασης, β) SKIZ συνόλου Y στο X , γ) Κορυφογραμμή γεωδαιτικού SKIZ

Επομένως, τα προκύπτοντα τοπικά ελάχιστα θα πρέπει να προστεθούν στην περιοχή πλημμυρισμού. Αυτό θα επιτευχθεί με τη δήλωση ενός τμήματος $W_i(f)$, βάσει ενός επιπέδου i στις κοιλάδες της f και με $M_{i+1}(f)$ ως τα τοπικά ελάχιστα της συνάρτησης f , σε ένα ύψος $i + 1$. Το συγκεκριμένο βήμα μπορεί να αναπαρασταθεί ως εξής:

$$W_{i+1}(f) = [IZ_{Z_{i+1}(f)}(X_i(f))] \cup M_{i+1}(f) \quad \text{Εξ. (2.61)}$$

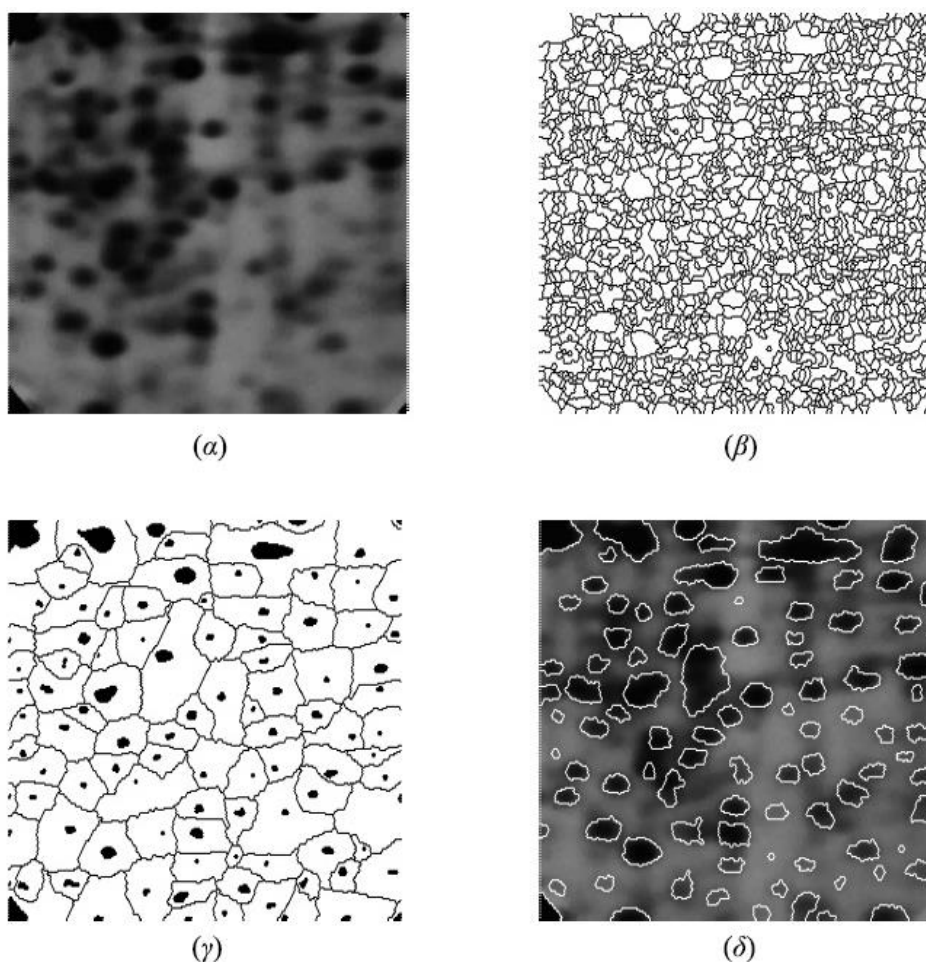
όπου τα τοπικά ελάχιστα του επιπέδου $i + 1$, δίνονται από το:

$$M_{i+1}(f) = Z_{i+1}(f) / R_{Z_{i+1}(f)}(Z_i(f)) \quad \text{Εξ. (2.62)}$$

Αυτός ο επαναληπτικός αλγόριθμος αρχικοποιείται με $W_{-1}(f) = \emptyset$. Στο τέλος της διαδικασίας, το περίγραμμα της απορροής $DL(f)$ ισούται με:

$$DL(f) = W_N^c(f), \quad \text{για } \max(f) = N \quad \text{Εξ. (2.63)}$$

Ως παράδειγμα εφαρμογής, στην παρακάτω [Εικόνα 2.24](#) ο μετασχηματισμός απορροής αποσκοπεί στην κατάτμηση ενός συνόλου πρωτεϊνών σε ένα πήκτωμα (*gel*) ηλεκτροφόρησης. Δυστυχώς ο αρχικός μετασχηματισμός στο σχήμα (*β*) παρουσιάζει πολλές κοιλάδες απορροής, από τις οποίες κάθε μία αντιστοιχεί στο τοπικό ελάχιστο κάθε διαβάθμισης. Αυτά τα τοπικά ελάχιστα παράγονται από μικρές διακυμάνσεις, κυρίως λόγω του θορύβου στις τιμές των γκρι εικονοστοιχείων. Η μείωση αυτής της υπερκατάτμησης μπορεί αρχικά να επιτευχθεί με το κατάλληλο φιλτράρισμα. Ένα βελτιστοποιημένο αποτέλεσμα μπορεί να επιτευχθεί, εάν πρώτα επισημανθούν με δείκτες τα πρότυπα που πρέπει να κατατμηθούν, προτού εκτελεστεί ο μετασχηματισμός απορροής.



Εικόνα 2.24: α) Πήκτωμα ηλεκτροφόρησης, β) Μετασχηματισμός απορροής με διαβαθμίσεις, γ) Σύνολο επιλεγμένων δεικτών, δ) Τελική κατάτμηση

Έστω ότι ορίζεται ένας δείκτης για κάθε μάζα πρωτεΐνης στο αρχικό σχήμα (α), με την εξαγωγή των τοπικών ελαχίστων της f και έπειτα ένας επιπλέον δείκτης για το φόντο. Προκειμένου να τεθεί ένας ενιαία συνδεδεμένος δείκτης γύρω από τις μάζες, θα εφαρμοστεί ο μετασχηματισμός απορροής στο αρχικό αυτό σχήμα πρωτεϊνών. Ως αποτέλεσμα στο σχήμα (γ), ορίζεται ένα σύνολο δεικτών M και εξετάζεται ξανά η τοπογραφική επιφάνεια από τις διαβαθμίσεις της εικόνας και από τη διαδικασία πλημμυρισμού. Η διαφορά έγκειται στο γεγονός, ότι αντί να γίνει διάτρηση στα τοπικά ελάχιστα αυτής της επιφάνειας, οι οπές θα τοποθετηθούν μόνο διαμέσου των συνιστωσών στο σύνολο των δεικτών M . Ο πλημμυρισμός θα εισβάλει στην επιφάνεια και θα παράγει τόσες κοιλάδες όσοι οι δείκτες στο σύνολό τους. Ως αποτέλεσμα, τα περιγράμματα απορροής που αντιστοιχούν στα αντίστοιχα των αντικειμένων, θα χαρακτηριστούν ως κορυφές (*crest*) της τοπογραφικής επιφάνειας, κάτι που απεικονίζεται στο τελικό σχήμα κατάτμησης (δ).

Συνοψίζοντας, το παραπάνω παράδειγμα προσφέρει ομοιότητες με τη διαδικασία ανίχνευσης φυσαλίδων λίπους στο ήπαρ. Πρώτα, η εικόνα βιοψίας μετατρέπεται σε έναν δυαδικό χάρτη, στον οποίο μία από τις τεχνικές ανάπτυξης περιοχής που αναφέραμε, βρίσκει τα αρχικά όρια των περιοχών στον ηπατικό ιστό. Έπειτα, εκχωρούνται οι δείκτες ή οι σπόροι ως σημεία αναφοράς, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τα τμήματα των περιοχών που περιέχουν κυκλικά λιπίδια, με βάση την έντονη αντίθεση φωτός και σκότους στην εικόνα. Θα πρέπει λοιπόν, οι περιοχές των λιποκυττάρων να είναι πιο σκοτεινές από το φόντο της εικόνας, για την επίτευξη της κατάτμησης των αντικειμένων λίπους με βάση τους παραπάνω αλγόριθμους.

2.3.5 Μέθοδοι μηχανικής μάθησης (*Machine learning methods*)

Η μηχανική μάθηση (*machine learning*) [30] είναι ιδανική για περιπτώσεις όπου ένας κώδικας λογισμικού δε μπορεί να συνταχθεί άμεσα για την επίλυση ενός συγκεκριμένου προβλήματος, αλλά απαιτεί παραδείγματα δεδομένων εκπαίδευσης ή προηγούμενη εμπειρία. Για παράδειγμα, ορίζεται αρχικά ένα μοντέλο επίλυσης με ορισμένες παραμέτρους και η εκμάθηση, είναι η εκτέλεση ενός υπολογιστικού προγράμματος για τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων του. Το μοντέλο αυτό μπορεί να είναι προβλέψιμο (*predictive*) ως προς το μέλλον, περιγραφικό (*descriptive*), ώστε να αποκτά γνώσεις από τα δεδομένα εκπαίδευσης, ή και ένας συνδυασμός των δύο.

Η πλειοψηφία των μεθόδων μηχανικής μάθησης προβαίνει σε συμπεράσματα από τα δείγματα δεδομένων, εφαρμόζοντας στατιστικές έννοιες για την οικοδόμηση διάφορων μαθηματικών μοντέλων. Σε γενικές γραμμές όσον αφορά τη μηχανή μάθησης [31], εμπλουτίζεται κάθε φορά που αλλάζει η δομή της, το πρόγραμμα ή τα δεδομένα της βάσει των εισόδων της ή των απαντήσεών της με εξαγόμενες πληροφορίες, με τρόπο ώστε να βελτιώνεται η αναμενόμενη μελλοντική της απόδοση. Αντιπροσωπευτικό παράδειγμα της διαδικασίας αυτής, είναι όταν προκύπτει βελτίωση της απόδοσης μιας μηχανής αναγνώρισης ομιλίας, μετά από ακρόαση αρκετών φωνητικών δειγμάτων.

Η μάθηση [32] γενικά είναι ένας ευρύτατος τομέας και κατά συνέπεια, το πεδίο της μηχανικής μάθησης έχει διακλαδιστεί σε πολλούς αλγόριθμους, που μοιάζουν σχεδόν με τον τρόπο με τον οποίο ο άνθρωπος θα μπορούσε να προσεγγίσει μια μαθησιακή εργασία. Οι αλγόριθμοι αυτοί χωρίζονται σε δύο διαδεδομένους τύπους:

- 1) Προβλέψιμη (*predictive*) ή εποπτευόμενη μάθηση (*supervised learning*), μιας χαρτογράφησης (*mapping*) από x εισόδους σε y εξόδους, με δεδομένο ένα γνωστό ετικετοποιημένο (*labeled*) σύνολο δεδομένων ζεύγους εισόδου-εξόδου:

$$D = \{(x_i, y_i)\}_{i=1}^N \quad \text{Εξ. (2.64)}$$

όπου το D ονομάζεται σύνολο εκπαίδευσης και το N ο αριθμός των εκπαιδευτικών παραδειγμάτων. Στην απλούστερη ρύθμιση, κάθε είσοδος εκπαίδευσης x_i είναι ένα D -διαστάσεων αριθμητικό διάνυσμα, που αντιπροσωπεύει χαρακτηριστικά και ιδιότητες μιας οντότητας. Ωστόσο, το x_i μπορεί να είναι ένα πολύπλοκα δομημένο αντικείμενο, όπως μια εικόνα, μια πρόταση, ένα μήνυμα ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, μια χρονοσειρά, ένα μοριακό σχήμα, ένα γράφημα, κ.α. Ομοίως η έξοδος y_i ή αλλιώς μεταβλητή απόκρισης (*response variable*), θα είναι μια κατηγορική (*categorical*) ή ονομαστική (*nominal*) μεταβλητή ενός πεπερασμένου συνόλου $y_i \in \{1, \dots, C\}$, ή διαφορετικά θα έχει τη μορφή μιας κλιμακωτής πραγματικής τιμής (*real-valued scalar*).

Όταν το y_i είναι κατηγορηματικό, το πρόβλημα είναι γνωστό ως ταξινόμηση (*classification*) ή αναγνώριση προτύπου (*pattern recognition*) και όταν αντίστοιχα είναι πραγματικής τιμής, το πρόβλημα είναι γνωστό ως παλινδρόμηση (*regression*)

- 2) Περιγραφική (*descriptive*) ή μη εποπτευόμενη μάθηση (*unsupervised learning*), στην οποία δίνονται μόνο είσοδοι:

$$D = \{(x_i)\}_{i=1}^N \quad \text{Εξ. (2.65)}$$

με στόχο την εύρεση ενδιαφερόντων προτύπων στα δεδομένα, γνωστή ως ανακάλυψη γνώσης. Αυτό αποτελεί ένα πολύ λιγότερο καθορισμένο πρόβλημα, για το λόγο ότι δεν διευκρινίζονται τι είδους μοτίβα πρέπει να αναζητηθούν. Ως αποτέλεσμα δεν υπάρχει κάποια προφανής και χρήσιμη μέτρηση σφάλματος, σε αντίθεση με την εποπτευόμενη μάθηση, όπου μπορεί να γίνει σύγκριση της πρόβλεψης y με μια δεδομένη παρατηρούμενη τιμή x .

Αλγόριθμος K-μέσων (*K-means algorithm*)

Είναι ένας μη εποπτευόμενος αλγόριθμος μάθησης [33], ο οποίος ξεκινά εξετάζοντας το πρόβλημα της αναγνώρισης ομάδων ή αλλιώς συστάδων για τα σημεία δεδομένων σε έναν πολυδιάστατο χώρο. Δίνοντας αρχικά ένα σύνολο δεδομένων $\{x_1, \dots, x_N\}$, αποτελούμενο από N εποπτείες μιας D -διαστάσεων τυχαίας Ευκλείδειας (*Euclidean*) μεταβλητής x , στόχος του αλγόριθμου είναι πρώτα να χωρίσει αυτό το σύνολο σε έναν δεδομένο K αριθμό συστάδων (π.χ. $K = 2$).

Μια συστάδα αντίστοιχα περιλαμβάνει μια ομάδα δεδομένων, των οποίων οι αποστάσεις μεταξύ των σημείων τους είναι μικρές, σε σύγκριση με τις αποστάσεις άλλων σημείων εκτός της συστάδας. Αυτό επιτυγχάνεται εισάγοντας πρώτα ένα σύνολο διανυσμάτων D -διαστάσεων μ_k , με $k = \{1, \dots, K\}$, το οποίο αποτελεί ένα πρότυπο που σχετίζεται με την κάθε k -οστή συστάδα, αντιπροσωπεύοντας τον κεντροειδή της.

Στη συνέχεια ο *K-means* προχωρά με την αντιστοίχιση των σημείων δεδομένων στις συστάδες, καθώς και σε ένα σύνολο διανυσμάτων $\{\mu_k\}$, έτσι ώστε το τετραγωνικό άθροισμα των αποστάσεων κάθε σημείου δεδομένων, σε ένα πλησιέστερο διάνυσμα μ_k , να είναι ίσο με ένα τοπικά ελάχιστο. Στο σημείο αυτό ακολουθεί περιγραφή της ανάθεσης των σημείων δεδομένων στις συστάδες.

Για κάθε σημείο δεδομένων x_n , εισάγεται ένα αντίστοιχο σύνολο δεικτών δυαδικής μεταβλητής $r_{nk} \in \{0,1\}$, όπου $k = \{1, \dots, K\}$, περιγράφοντας σε ποια από τις K συστάδες έχει αντιστοιχηθεί το συγκεκριμένο σημείο δεδομένων x_n . Έτσι αν το σημείο δεδομένων x_n έχει αντιστοιχηθεί στη συστάδα k , τότε ισχύει $r_{nk} = 1$ και αντίστοιχα $r_{nj} = 0$ για ($I_{jk} \rightarrow j \neq k$). Αυτό είναι γνωστό επίσης ως 1-από-τα- K σχήματα κωδικοποίησης. Έπειτα ορίζεται μια αντικειμενική συνάρτηση (*objective function*), η οποία φέρει την ιδιότητα της μέτρησης του βαθμού στρέβλωσης (*distortion measure*):

$$J = \sum_{n=1}^N \sum_{k=1}^K r_{nk} \|x_n - \mu_k\|^2 \quad \text{Εξ. (2.66)}$$

η οποία αντιπροσωπεύει το τετραγωνικό άθροισμα των αποστάσεων κάθε σημείου δεδομένων στο εκχωρημένο του διάνυσμα μ_k .

Στη συνέχεια ο σκοπός είναι να βρεθούν οι τιμές για τα $\{r_{nk}\}$ και $\{\mu_k\}$, έτσι ώστε η J να ελαχιστοποιηθεί. Η ενέργεια αυτή μπορεί να επιτευχθεί μέσω μιας επαναληπτικής διαδικασίας, της οποίας κάθε επανάληψη περιλαμβάνει δύο διαδοχικά βήματα που αντιστοιχούν σε διαδοχικές βελτιστοποιήσεις των r_{nk} και μ_k . Αρχικά γίνεται επιλογή κάποιων αρχικών τιμών για το μ_k και στη συνέχεια, ελαχιστοποιείται το J σε σχέση με το r_{nk} , διατηρώντας το μ_k σταθερό.

Σε δεύτερη φάση ελαχιστοποιείται το J σε σχέση με το μ_k , διατηρώντας το r_{nk} σταθερό, αντίστοιχα. Αυτή η βελτιστοποίηση των δύο σταδίων επαναλαμβάνεται μέχρι να εκτιμηθεί ότι η ενημέρωση των r_{nk} και μ_k αντιστοιχεί στα βήματα: α) E (*expectation*) και β) M (*maximization*), του αλγόριθμου μεγιστοποίησης προσδοκίας (EM), αντίστοιχα. Ταυτόχρονα λαμβάνεται υπόψη και ο προσδιορισμός του r_{nk} . Στην Εξ.(2.66) επειδή το J αποτελεί μια γραμμική συνάρτηση του r_{nk} , η βελτιστοποίηση μπορεί να επιτευχθεί εύκολα και να δώσει μια κλειστής μορφής λύση.

Οι όροι που αφορούν τα διάφορα n είναι ανεξάρτητοι και έτσι μπορούν να τα βελτιστοποιήσουν ξεχωριστά, σηματοδοτώντας το r_{nk} με 1 για οποιαδήποτε τιμή του k που δίνει την τοπική ελάχιστη τιμή του $\|x_n - \mu_k\|^2$. Με άλλα λόγια, απλά ανατίθεται το n -οστό σημείο δεδομένων στον πλησιέστερο κεντροειδή συστάδα και τυπικά μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$r_{nk} = \begin{cases} 1, & \text{για } k = \operatorname{arg\,min}_j \|x_n - \mu_j\|^2 \\ 0, & \text{διαφορετικά} \end{cases} \quad \text{Εξ.}(2.67)$$

Στη βελτιστοποίηση του μ_k με σταθερά τα r_{nk} , η αντικειμενική συνάρτηση J θα αποτελεί μια τετραγωνική συνάρτηση του μ_k , όπου θα μπορεί να ελαχιστοποιηθεί ορίζοντας την τιμή της παραγώγου της, σε σχέση με το μ_k , ίση με μηδέν:

$$2 \sum_{n=1}^N r_{nk} (x_n - \mu_k) = 0 \quad \text{Εξ.}(2.68)$$

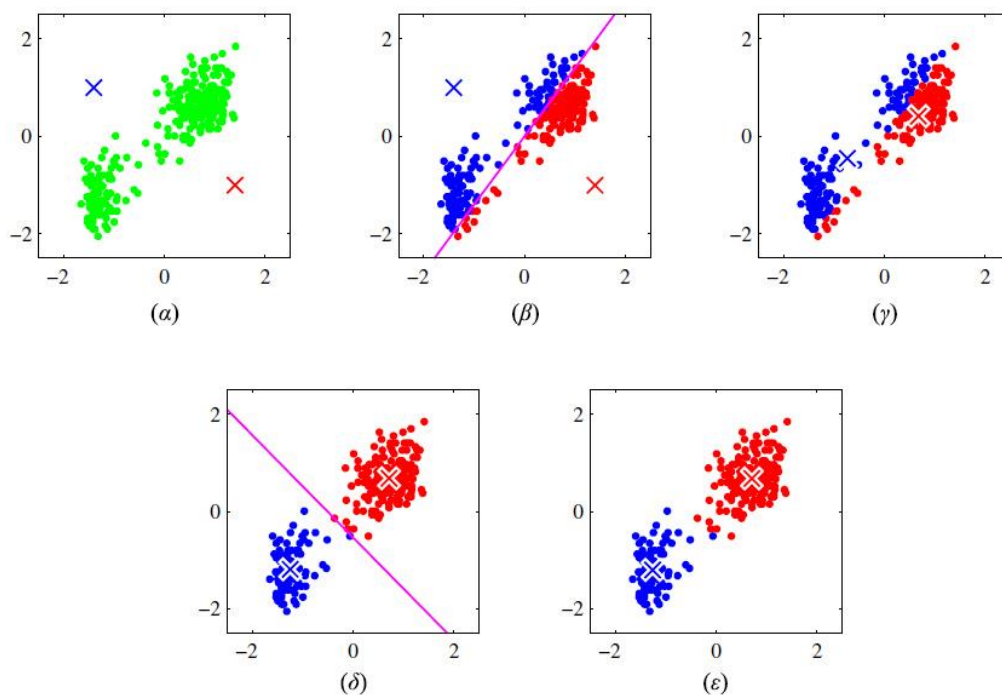
χάρη στην οποία το μ_k μπορεί εύκολα να επιλυθεί και να αποδώσει:

$$\mu_k = \frac{\sum_n r_{nk} x_n}{\sum_n r_{nk}} \quad \text{Εξ.}(2.69)$$

όπου ο παρονομαστής ισούται με τον αριθμό των σημείων που έχουν αντιστοιχηθεί στη συστάδα k . Δηλαδή, το σύνολο μ_k θα είναι ίσο με το μέσο όρο όλων των σημείων δεδομένων x_n που έχουν αντιστοιχηθεί σε κάθε συστάδα k . Για το λόγο αυτό, η διαδικασία είναι γνωστή ως αλγόριθμος K -μέσων (K -means).

Οι δύο φάσεις, αυτής της εκ νέου ανάθεσης των σημείων δεδομένων σε συστάδες και του επανυπολογισμού του μέσου όρου της συστάδας, θα επαναλαμβάνονται διαδοχικά μέχρις ότου δεν υπάρξει περαιτέρω αλλαγή στις αντιστοιχίσεις, ή μέχρι να ξεπεραστεί ο μέγιστος αριθμός επαναλήψεων. Όσο κάθε φάση θα μειώνει την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης J , τόσο πιο πολύ θα προσεγγίζει την σύγκλιση του αλγορίθμου. Ωστόσο, μπορεί να συγκλίνει σε ένα τοπικό (*local*), παρά σε ένα καθολικό (*global*) ελάχιστο του J . Οι συγκεκριμένες ιδιότητες σύγκλισης του αλγορίθμου K -means, έχουν τεθεί υπό ανάλυση από τον *J. MacQueen* το 1967.

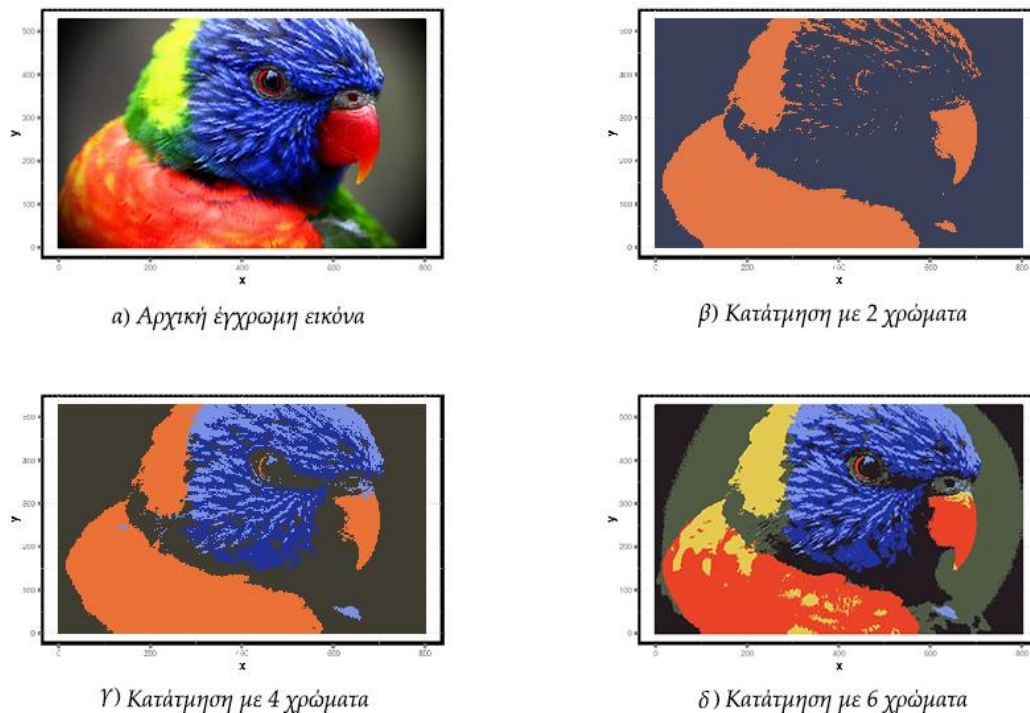
Ο αλγόριθμος *K-means* απεικονίζεται στην [Εικόνα 2.25](#), με δεδομένο αριθμό συστάδων το $K = 2$. Αρχικά στο σχήμα (α) τα πράσινα σημεία υποδηλώνουν το σύνολο δεδομένων σε έναν δισδιάστατο Ευκλείδειο χώρο. Στο σχήμα (β) οι πρώτες επιλογές για τα κέντρα μ_1 και μ_2 διευκρινίζονται από τις κόκκινες και μπλε διασταυρώσεις, αντίστοιχα. Στο αρχικό στάδιο *E*, κάθε σημείο δεδομένων εκχωρείται είτε στην κόκκινη, είτε στη μπλε συστάδα, σύμφωνα με τον κεντροειδή της αντίστοιχης πλησιέστερης συστάδας. Αυτό ισοδυναμεί και με την ταξινόμηση των σημείων, σύμφωνα με την κάθε πλευρά που προκύπτει από την κάθετη διχοτόμηση των κεντροειδών των δύο συστάδων (ματζέντα γραμμή). Στο επόμενο βήμα *M* του σχήματος (γ), κάθε κεντροειδής υπολογίζεται εκ νέου, ως ο μέσος όρος των σημείων που έχουν αντιστοιχηθεί σε κάθε συστάδα. Τα σχήματα (δ) και (ε) απεικονίζουν τα διαδοχικά στάδια *E* και *M* μέχρι την τελική σύγκλιση του αλγορίθμου.



Εικόνα 2.25: Επαναληπτικά βήματα κατάτμησης *K-means*

Στο παραπάνω παράδειγμα πρέπει να τονιστεί η σκόπιμη επιλογή μιας μικρής αρχικής τιμής για τα κεντροειδή των συστάδων ($K = 2$), ώστε ο αλγόριθμος να προβεί σε αρκετά βήματα επανάληψης πριν από τη σύγκλιση του. Στην πραγματικότητα, σε μια βέλτιστη διαδικασία αρχικοποίησης τα κεντροειδή των συστάδων μ_k , θα μπορούσαν να τεθούν ίσα με ένα τυχαίο υποσύνολο των K σημείων δεδομένων.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι ο ίδιος ο αλγόριθμος *K-means* χρησιμοποιείται συχνά για την αρχικοποίηση των παραμέτρων σε ένα μείγμα *Gaussian* μοντέλου πριν την εφαρμογή του *EM* αλγόριθμου. Όλα τα παραπάνω λαμβάνονται υπόψη, για το λόγο ότι μια άμεση εφαρμογή του παρόντος αλγορίθμου μπορεί να είναι σχετικά αργή, διότι σε κάθε στάδιο *E* είναι απαραίτητο να υπολογιστεί η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ κάθε διανύσματος προτύπου χαρακτηριστικών και σημείου δεδομένων. Παράλληλα έχουν προταθεί επιπλέον μέθοδοι για την επιτάχυνση του αλγορίθμου συμπεριλαμβανομένων: α) της προκατασκευής μιας δομής δεδομένων όπως ενός δέντρου απόφασης, έτσι ώστε τα κοντινά μεταξύ τους σημεία να βρίσκονται στο ίδιο υποδέντρο (*subtree*) και β) της τριγωνικής ανισότητας, με σκοπό την αποφυγή υπολογισμού περιττών αποστάσεων.



Εικόνα 2.26: Κατάτμηση εικόνας με δεδομένες *K* χρωματικές τιμές

Στην παραπάνω [Εικόνα 2.26](#) εφαρμόζεται ο αλγόριθμος *K-means* για την κατάτμηση μιας έγχρωμης εικόνας σε τμήματα αντικειμένων. Στόχος της είναι η διχοτόμηση της εικόνας σε χρωματικές περιοχές, όπου κάθε μία από αυτές θα αποδίδει ολόένα και πιο ομοιογενή οπτική εμφάνιση. Κάθε εικονοστοιχείο του τρισδιάστατου χρωματικού χώρου *RGB*, περιλαμβάνει τις εντάσεις των κόκκινων, μπλε και πράσινων καναλιών, με τον παρών αλγόριθμο κατάτμησης να αντιμετωπίζει κάθε ένα από τα εικονοστοιχεία ως ένα ξεχωριστό σημείο δεδομένων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο συγκεκριμένος χρωματικός χώρος δεν είναι Ευκλείδειος, επειδή οι εντάσεις του κάθε καναλιού περιορίζονται στο διάστημα $[0,1]$. Παρόλα αυτά, ο αλγόριθμος *K-means* εφαρμόζεται χωρίς δυσκολία, όπου μετά τη σύγκλιση επιτυγχάνει εικονογράφηση του αποτελέσματος, με βάση οποιαδήποτε δεδομένη τιμή K . Ως τελικό αποτέλεσμα, η εικόνα επανασχεδιάζεται με την αντικατάσταση του κάθε διανυσματικού εικονοστοιχείου, σύμφωνα με το τρίπτυχο έντασης $\{R, G, B\}$, το οποίο δίνεται από τον κεντροειδή μ_k και στον οποίο έχει αντιστοιχηθεί το κάθε εικονοστοιχείο. Τα αποτελέσματα για τις διάφορες τιμές του K φαίνονται στα παραπάνω σχήματα (β) , (γ) και (δ) . Παρατηρείται επίσης, ότι για μια δεδομένη τιμή του K ο αλγόριθμος αναπαριστά την εικόνα χρησιμοποιώντας μια παλέτα μόνο των K χρωμάτων.

Ασαφής αλγόριθμος c-Μέσων (*Fuzzy c-Means algorithm*)

Η ασαφής κατάτμηση *c-Means* (*Fuzzy c-Means - FCM*) [34], είναι μια τεχνική δίχως εποπτεία που έχει επιτυχή εφαρμογή στην ανάλυση χαρακτηριστικών για τομείς όπως η αστρονομία, η γεωλογία, η ιατρική απεικόνιση, η αναγνώριση στόχου και γενικά στην κατάτμηση της εικόνας. Μια εικόνα μπορεί να αναπαρασταθεί με διάφορα χωρικά χαρακτηριστικά και με τον αλγόριθμο *FCM* να την ταξινομεί, ομαδοποιώντας παρόμοια σημεία δεδομένων των χωρικών χαρακτηριστικών σε συστάδες. Αυτή η κατάτμηση επιτυγχάνεται με την ελαχιστοποίηση, κατά επαναληπτικό τρόπο, μιας συνάρτησης κόστους, η οποία εξαρτάται από την απόσταση μεταξύ των εικονοστοιχείων και των κέντρων των συστάδων στην περιοχή χαρακτηριστικών.

Τα εικονοστοιχεία μιας εικόνας συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό, όταν διαθέτουν σχεδόν τα ίδια χαρακτηριστικά δεδομένων με την πλησιέστερη γειτονιά τους. Επομένως η χωρική σχέση μεταξύ των γειτονικών εικονοστοιχείων, είναι ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό που μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην κατάτμηση της εικόνας. Οι γενικές τεχνικές ανίχνευσης των ορίων αξιοποιούν αυτή τη χωρική πληροφορία για την κατάτμηση μιας εικόνας, με τον τυπικό αλγόριθμο *FCM*, ωστόσο, να αποτελεί εξαίρεση όσον αφορά την πλήρη εκμετάλλευση της συγκεκριμένης πληροφορίας.

Ο αλγόριθμος *FCM* αντιστοιχεί τα εικονοστοιχεία σε μια κλάση χρησιμοποιώντας τις ιδιότητες των μελών της με ασάφεια. Έστω ότι το $X = (x_1, x_2, \dots, x_N)$, υποδηλώνει μια εικόνα με N εικονοστοιχεία τα οποία πρέπει να χωριστούν σε c συστάδες και με το x_i να αντιπροσωπεύει τα πολυφασματικά δεδομένα (χαρακτηριστικά). Ο αλγόριθμος έπειτα εφαρμόζει μια επαναληπτική βελτιστοποίηση, η οποία ελαχιστοποιεί τη συνάρτηση κόστους και ορίζεται ως εξής:

$$J = \sum_{j=1}^N \sum_{i=1}^c u_{ij}^m \|x_j - v_i\|^2 \quad \text{Εξ. (2.70)}$$

όπου το u_{ij} αντιπροσωπεύει την ιδιότητα μέλους του εικονοστοιχείου x_j στην i -οστή συστάδα, το v_i τον κεντροειδή (*centroid*) της i -οστής συστάδας, το $\|\cdot\|$ έναν μετρικό κανόνα και το m μια σταθερά. Αυτή η σταθερά ελέγχει την ασάφεια της προκύπτουσας διχοτόμησης και σε επόμενο παράδειγμα ορίζεται ίση με $m = 2$.

Η συνάρτηση κόστους ελαχιστοποιείται, όταν στα εικονοστοιχεία που βρίσκονται κοντά στον κεντροειδή της συστάδας τους, έχουν εκχωρηθεί υψηλές τιμές ιδιότητας μέλους. Οι χαμηλές τιμές ιδιότητας μέλους αντίστοιχα, αποδίδονται σε εικονοστοιχεία που είναι τοποθετημένα μακριά από τον κεντροειδή. Η συνάρτηση ιδιότητας μέλους, γενικά εκφράζει την πιθανότητα ενός εικονοστοιχείου να ανήκει σε μια συγκεκριμένη συστάδα. Στον αλγόριθμο *FCM*, η παραπάνω πιθανότητα εξαρτάται αποκλειστικά από την απόσταση μεταξύ του εικονοστοιχείου και κάθε μεμονωμένου κεντροειδούς συστάδας στην περιοχή χαρακτηριστικών.

Οι συναρτήσεις ιδιότητας μέλους μαζί με τα κεντροειδή των συστάδων, ενημερώνονται διαδοχικά από τα εξής:

$$u_{ij} = \frac{1}{\sum_{k=1}^c \left(\frac{\|x_j - v_i\|}{\|x_j - v_k\|} \right)^{2/(m-1)}} \quad \text{Εξ. (2.71)}$$

και:

$$v_i = \frac{\sum_{j=1}^N u_{ij}^m x_j}{\sum_{j=1}^N u_{ij}^m} \quad \text{Εξ. (2.72)}$$

Ξεκινώντας από μια αρχική εικασία για κάθε κεντροειδή συστάδα, ο *FCM* συγκλίνει σε μια λύση για το v_i , η οποία θα αντιπροσωπεύει το τοπικό ελάχιστο της συνάρτησης κόστους. Ο αλγόριθμος θα φτάσει στη σύγκλιση χάρη στην επαλήθευση, με δύο επαναληπτικές συγκρίσεις, όσον αφορά τις αλλαγές στη συνάρτηση ιδιότητας μέλους ή στον κεντροειδή κάθε συστάδα.

Χωρικά ασαφής αλγόριθμος c-Μέσων (*Spatial Fuzzy c-Means algorithm*)

Ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά μιας εικόνας, είναι ότι τα γειτονικά εικονοστοιχεία της συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό. Με άλλα λόγια, διαθέτουν παρόμοιες τιμές χαρακτηριστικών με μεγάλη πιθανότητα να ανήκουν στην ίδια συστάδα. Αυτή η χωρική σχέση είναι σημαντική στην κατάτμηση, αλλά δεν εφαρμόζεται, όπως προηγουμένως αναφέραμε, στον τυπικό αλγόριθμο *FCM*. Για την εκμετάλλευση των χωρικών πληροφοριών, μια χωρική συνάρτηση ορίζεται ως:

$$h_{ij} = \sum_{k \in NB(x_j)} u_{ik} \quad \text{Εξ.}(2.73)$$

όπου το $NB(x_j)$ αντιπροσωπεύει ένα τετραγωνικό παράθυρο αντίχενυσης χαρακτηριστικών, κεντραρισμένο στο εικονοστοιχείο x_j , στο πεδίο του χώρου. Κατά τη διάρκεια του επόμενου παραδείγματος, χρησιμοποιείται ένα 5×5 παράθυρο αντίχενυσης.

Όπως ακριβώς ισχύει με τη συνάρτηση ιδιότητας μέλους, η χωρική συνάρτηση h_{ij} εκφράζει την πιθανότητα του εικονοστοιχείου x_j να ανήκει στην i -οστή συστάδα. Η χωρική συνάρτηση ενός εικονοστοιχείου σε μια συστάδα είναι μεγάλη, εάν η πλειονότητα των αντίστοιχων εικονοστοιχείων της γειτονικής ανήκει στην αρχική. Η χωρική συνάρτηση ενσωματώνεται στη συνάρτηση ιδιότητας μέλους της [Εξ.\(2.71\)](#), με τον ακόλουθο ορισμό:

$$u'_{ij} = \frac{u_{ij}^p h_{ij}^q}{\sum_{k=1}^c u_{kj}^p h_{kj}^q} \quad \text{Εξ.}(2.74)$$

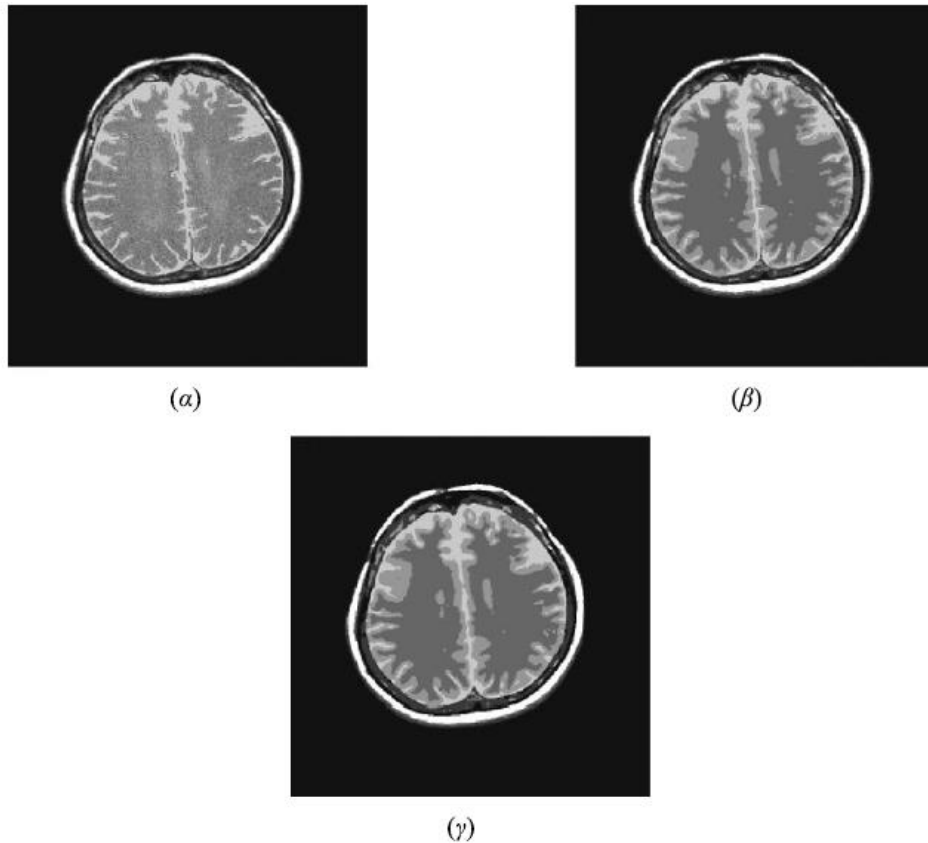
όπου τα p και q είναι παράμετροι για τον έλεγχο της σχετικότητας μεταξύ των δύο συναρτήσεων.

Σε μια ομοιογενή περιοχή, οι χωρικές συναρτήσεις απλά ενισχύουν την τιμή της αρχικής ιδιότητας μέλους, με το αποτέλεσμα της κατάτμησης να παραμένει αμετάβλητο. Ωστόσο σε περίπτωση ενός εικονοστοιχείου με θόρυβο, ο παραπάνω τύπος της Εξ.(2.74) μειώνει τη συνολική θορυβώδη τιμή μιας συστάδας, χάρη στις τιμές των εικονοστοιχείων της γειτονικής της. Ως αποτέλεσμα, τα λάθος ταξινομημένα εικονοστοιχεία από θορυβώδεις περιοχές ή οι ψεύτικες κηλίδες μπορούν εύκολα να διορθωθούν. Ο χωρικά ασαφής αλγόριθμος *c*-Μέσων (*Spatial Fuzzy c-Means - sFCM*) με την συμπερίληψη των p και q παραμέτρων, υποδηλώνεται ως $sFCM_{p,q}$. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο $sFCM_{1,0}$ είναι πανομοιότυπος με τον αρχικό τυπικό αλγόριθμο *FCM*.

Στη παρούσα μέθοδο όπως τονίστηκε, η κατάτμηση είναι μια διαδικασία δύο βημάτων για κάθε επανάληψη. Το πρώτο βήμα είναι το ίδιο με αυτό του τυπικού αλγόριθμου *FCM*, όσον αφορά τον υπολογισμό της συνάρτησης ιδιότητας μέλους στο φασματικό πεδίο. Στο δεύτερο, οι πληροφορίες ιδιότητας μέλους για κάθε εικονοστοιχείο χαρτογραφούνται στο πεδίο του χώρου και με την χωρική συνάρτηση να υπολογίζεται βάσει αυτού. Συγκεκριμένα, στον *FCM* μια επαναληπτική διαδικασία εκτελείται με κάθε νέα ιδιότητα μέλους, που ενσωματώνεται στην χωρική συνάρτηση και αυτή σταματά, όταν η μέγιστη διαφορά μεταξύ δύο κεντροειδών συστάδων μετά από δύο διαδοχικές επαναλήψεις, είναι μικρότερη από ένα όριο κατωφλίου (= 0.02). Μετά τη σύγκλιση του αλγόριθμου, εφαρμόζεται η κατάργηση της ασάφειας (*defuzzification*) σε κάθε εικονοστοιχείο μιας συγκεκριμένης συστάδας, στην οποία η τιμή της ιδιότητας μέλους είναι πλέον η μέγιστη.

Η [Εικόνα 2.27](#) παρουσιάζει τα αποτελέσματα κατάτμησης μιας θορυβώδους εικόνας μαγνητικής τομογραφίας (*MRI*). Προηγήθηκε η πρόσθεση ομοιόμορφου τυχαίου θορύβου μεγέθους μεταξύ (-50, 50) και έπειτα η εικόνα χωρίστηκε σε έξι συστάδες: 1) γκρίζα ύλη (*Gray Matter - GM*), 2) λευκή ύλη (*White Matter - WM*), 3) εγκεφαλονωτιαίο υγρό, 4) λίπος, 5) οστά και 6) αέρας. Επιπλέον, δημιουργούνται παράλληλα δύο συνθετικές εικόνες με τέσσερα επίπεδα του γκρι, οι οποίες χρησιμεύουν για την αξιολόγηση της κατάτμησης. Οι εικόνες αυτές υπέστησαν αλλοίωση επίσης με την προσθήκη ομοιόμορφου θορύβου μεταξύ $(-n, n)$, όπου $n = 3.5 \times \text{τιμή εικονοστοιχείου}^{1/2}$.

Όπως παρατηρούμε στο σχήμα (α), ο τυπικός *FCM* ταξινομεί με επιτυχία την *MRI* εικόνα σε έξι συστάδες. Ωστόσο, η τυποποιημένη αυτή τεχνική κατατάσσει εσφαλμένα τις *GM* και *WM* σε αρκετά σημεία, επειδή ο επιπρόσθετος θόρυβος έχει μετασχηματίσει τα χωρικά χαρακτηριστικά λόγω της μετατόπισης των εικονοστοιχείων *GM* και *WM*, γεγονός που συνεπάγεται με την εσφαλμένη κατάτμησή τους.



Εικόνα 2.27: Κατάτμηση θορυβώδους *MRI* εικόνας με: α) *FCM*, β) *sFCM*_{1,1}, γ) *sFCM*_{0,2}

Λόγω της έλλειψης κάποιας παρόμοιας θορυβώδους γειτονικής συστάδας, το βάρος της αντίστοιχης αρχικής θορυβώδους μπορεί να μειωθεί σημαντικά χάρη στον *sFCM*, για το λόγο ότι η ιδιότητα μέλους μιας υγιούς συστάδας ενισχύεται από τη διανομή της στα γειτονικά μη θορυβώδη εικονοστοιχεία. Στα σχήματα (β) και (γ), τα αποτελέσματα του *FCM* ενσωματώνονται στις χωρικές πληροφορίες με παραμέτρους τα $(p = 1, q = 1)$ και $(p = 0, q = 2)$, αντίστοιχα. Ως αποτέλεσμα, οι δύο παραμετροποιημένες τεχνικές *sFCM* διορθώνουν αποτελεσματικά την εσφαλμένη κατάτμηση που προκαλείται εξαιτίας του προστιθέμενου τυχαίου θορύβου.

Οι παραπάνω κλασικοί αλγόριθμοι κατάτμησης, αποσκοπούν κυρίως στον προσδιορισμό των λευκών περιοχών του φόντου και στη διάκριση του ηπατικού ιστού σε μια εικόνα βιοψίας. Παράλληλα μπορούν να εφαρμοστούν και για τον τελικό υπολογισμό του βαθμού στεάτωσης στη βιοψία ήπατος. Ο ιατρός προβαίνει σε μια ενδεικτική επισημείωση των λευκών περιοχών λίπους στον ιστό, η οποία στη συνέχεια χρησιμοποιείται ως δεδομένο εκπαίδευσης για έναν εποπτευόμενο ή μη αλγόριθμο μηχανής μάθησης.

Στην περίπτωση μιας ασαφούς κατάτμησης, αρχικά τα εικονοστοιχεία ομαδοποιούνται σε διάφορες κλάσεις με κριτήριο την έντασή τους και έπειτα, μια γενικευμένη αντικειμενική συνάρτηση επιτρέπει την ανίχνευση του ηπατικού ιστού ή των φυσαλίδων (*vacuoles*) στεάτωσης από αυτά. Αντίθετα και στις δύο περιπτώσεις, οι περιοχές που είναι μικρότερες από ένα δεδομένο όριο κατωφλίου, με ανομοιογενή υφή ή ακανόνιστο σχήμα, θεωρούνται ως θόρυβος και εξαλείφονται.

2.4 Αξιολόγηση Εικόνων

Οι παραπάνω μέθοδοι αποσκοπούν στην τελική αξιολόγηση της ηπατικής εικόνας βιοψίας και των ευρημάτων σε αυτή. Όπως παρατηρήσαμε στις προηγούμενες ενότητες, όλες οι παραπάνω τεχνικές έχουν βρει εφαρμογή στις ιατρικές εικόνες με σκοπό την ακριβή διάγνωση και τη θεραπεία μιας ασθένειας.

Για παράδειγμα στην παρακάτω [Εικόνα 2.28](#), όταν το γόνατο τοποθετηθεί σε έναν σαρωτή μαγνητικής τομογραφίας, οι περιοχές υψηλού σήματος θα αποκτούν φωτεινότητα και θα εμφανίζονται ως πιο λευκές στην κλίμακα του γκρι. Αντίστοιχα, οι περιοχές με χαμηλό σήμα είναι σκοτεινές και εμφανίζονται ως πιο μαύρες στην ίδια κλίμακα. Στη συγκεκριμένη μαγνητική τομογραφία, υπάρχει υπέρταση κάτω από τον επιγονατιδικό σύνδεσμο που ισοδυναμεί με το αποτέλεσμα της θυλακίτιδας του ασθενούς. Όπως παρατηρείται, η παρουσία περισσότερου υγρού στην περιοχή απ' ότι συνήθως, προκαλεί το αυξημένο σήμα.



Εικόνα 2.28: Μαγνητική τομογραφία γονάτου με εντοπισμό φλεγμονής

Σε επόμενα κεφάλαια και στο βασικό αντικείμενο της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας, γίνεται περιγραφή κάποιων κλασικών μεθοδολογιών για την ανίχνευση της *NAFLD*, όπου κατόπιν, προχωρούμε σε ανάλυση εικόνων βιοψιών ήπατος. Αφού προηγηθεί ο εντοπισμός των σημείων συσσώρευσης λίπους με τη μορφή φυσαλίδων, ο γιατρός θα μπορεί να επαληθεύσει το μέγεθός τους σε σχέση με ολόκληρο τον ιστό, χάρη στην αναλυτική απεικόνιση και τους πίνακες τιμών για τα χαρακτηριστικά της διάγνωσης. Με αυτό τον τρόπο, το αναπτυσσόμενο λογισμικό θα πραγματοποιεί υπολογισμό του ποσοστού λίπους που διαθέτει συνολικά ο ηπατικός ιστός και θα αποτελεί ένα αξιόπιστο εργαλείο για κλινική εφαρμογή.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΒΙΟΨΙΩΝ ΗΠΑΤΟΣ

Η ηπατική στεάτωση είναι ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, ALD και NAFLD. Η αξιολόγηση του βαρύτητάς της στις βιοψίες ήπατος αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό καθήκον, καθώς η εξάπλωσή της συνδέεται με πιο σοβαρές επιπλοκές για την υγεία. Τα τελευταία χρόνια ο σκοπός των ερευνητών επικεντρώνεται στην ανάπτυξη καινοτόμων αυτοματοποιημένων μεθόδων για την ακριβή αξιολόγηση τόσο της μορφομετρίας, όσο και του βαθμού συσσώρευσης των λιπιδίων στο ήπαρ. Στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζεται μια περιεκτική επισκόπηση τόσο των κλινικών, όσο και των αυτοματοποιημένων προσεγγίσεων που βασίζονται στην ανάλυση εικόνας, για την ποσοτική μέτρηση του λιπώδους ιστού και την αξιολόγηση των λιπωδών ηπατικών ασθενειών από διαφορετικές μεθόδους ιατρικής απεικόνισης. Ο διαχωρισμός τους γίνεται σε τρεις χρονολογικές ενότητες, όπου με τη σειρά τους θα παρουσιάζεται η συμβολή διάφορων ερευνητών, καθώς και η γενική εξέλιξη των αλγόριθμων ανίχνευσης έως σήμερα.

3.1 Πρώιμες μορφομετρικές μέθοδοι

3.1.1 Μέθοδος Zaitoun (*Zaitoun method*)

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης του *A. M. Zaitoun* [10] ήταν η ποσοτική εκτίμηση του βαθμού ανάπτυξης της ίνωσης και της στεάτωσης, σε δείγματα βιοψίας ήπατος μεταξύ ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και ALD, χάρη στην εφαρμογή προτεινόμενων στερεολογικών και μορφομετρικών τεχνικών. Στην περίπτωση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C χρησιμοποιήθηκε η στερεολογία για την αξιολόγηση της ίνωσης, ενώ αντίστοιχα η στεάτωση εκτιμήθηκε με τη μέθοδο της μορφομετρικής ανάλυσης.

Σε συνεργασία με άλλους ερευνητές παρελήφθησαν 118 δείγματα βιοψίας ήπατος (86 ηπατίτιδας C, 32 ALD), τα οποία είχαν πρώτα σταθεροποιηθεί με 4% μεθανάλη (ή αλλιώς φορμαλδεΐδη), είχαν ενσωματωθεί σε παραφινικό κερί και είχαν διαχωριστεί σε τμήματα τα οποία χρωματίστηκαν κυρίως με αιματοξυλίνη και ηωσίνη (*Hematoxylin & Eosin - H&E*). Η στερεολογική αξιολόγηση των δειγμάτων επιτεύχθηκε χάρη σε ένα μικροσκόπιο της *Nikon* με μεγέθυνση λήψης $\times 10$, χρησιμοποιώντας επιπλέον το ψηφιακό σύστημα ανάλυσης εικόνας *Prodit 5.2 (BMA)*. Η καταμέτρηση των φυσαλίδων λίπους στον ηπατικό ιστό, έγινε με ένα πλέγμα *Weibel 72* σημείων, με μεταξύ τους γειτονικές αποστάσεις ίσες των $31.83 \mu\text{m}$. Σαν αποτέλεσμα, σε κάθε δείγμα βιοψίας καταγράφηκαν τουλάχιστον 1000 αντικείμενα ενδιαφέροντος.

Στη συνέχεια, από την ομάδα ορίστηκε η στερεολογία (A_A) ως η ιδανική μέθοδος για τη λήψη ποσοτικών πληροφοριών σχετικά με τον όγκο, το εμβαδόν, το μήκος και την πυκνότητα σε τρισδιάστατες παραστάσεις. Αντίθετα παρουσιάστηκε η μορφομετρία, ως η κύρια μέθοδος καταμέτρησης για δισδιάστατες δομές αντικειμένων και εφαρμόστηκε για την ανίχνευση των περιοχών στεάτωσης και για τον υπολογισμό της διαμέτρου των λιπιδίων φυσαλίδων. Το χρησιμοποιούμενο λογισμικό έδωσε τη δυνατότητα στη μορφομετρική διαδικασία να εκτελεστεί σε δύο φάσεις, με τη μέση διάμετρο των λιπιδίων να μετράται σε μικρόμετρα (μm).

Παρακάτω, παρατίθενται τρεις κλάσεις κατάταξης των μορφών στεάτωσης:

- Μικροφυσαλιδώδης στεάτωση (*microvesicular*): ως η μέση διάμετρος των φυσαλίδων λίπους, επιπρόσθετη σε μια τυπική απόκλιση μικρότερη των $15 \mu\text{m}$ ($M + SD < 15 \mu\text{m}$).
- Μακροφυσαλιδώδης στεάτωση (*macrovesicular*): ως η μέση διάμετρος των λιπιδίων, αφαιρούμενη από μια τυπική απόκλιση μεγαλύτερη ή ίση των $15 \mu\text{m}$ ($M - SD \geq 15 \mu\text{m}$).
- Μικτή μικροφυσαλιδώδης και μακροφυσαλιδώδης στεάτωση: ως η μέση διάμετρος των φυσαλίδων λίπους, επιπρόσθετη σε ή αφαιρούμενη από μια τυπική απόκλιση μεγαλύτερη ή μικρότερη των $15 \mu\text{m}$, αντίστοιχα ($M + SD > 15 \mu\text{m}$ ή $M - SD < 15 \mu\text{m}$).

Επιπλέον, εκτιμήθηκε ο πολυμορφισμός των σφαιριδίων λίπους, ως ο βαθμός μεταβολής των λιπιδίων, χάρη στην τυπική απόκλιση των μέσων τιμών τους. Παράλληλα, η κατανομή λίπους ορίστηκε ως περικεντρική (*pericentral*) και περιπυλαία (*periportal*), όταν αυτή περιορίστηκε στις ζώνες 3 ή 1 του ήπατος, αντίστοιχα. Ολική στεάτωση υπήρξε όταν συμπεριλήφθηκε σε όλες τις ζώνες και με τη μορφή οζιδίων (*nodules*). Άλλες μορφές της εκτιμήθηκαν λόγω της παρουσίας λίπους σε ένα μέρος των κίρρωτικών οζιδίων, ή ταυτόχρονα στο κεντρικής φλέβας και πυλαίου διαστήματος παρέγχυμα των ηπατοκυττάρων.

Η στατιστική ανάλυση των εξαγόμενων αποτελεσμάτων έγινε χρησιμοποιώντας το λογισμικό *EP1 INFO* (6^η Έκδοση). Ειδικότερα, εφαρμόστηκε η ανάλυση διακύμανσης - διασποράς (*ANalysis Of VAriance - ANOVA*), για την εξαγωγή της τιμής σημαντικότητας p , για τα κανονικά κατανεμημένα δεδομένα. Ωστόσο, το τεστ *Bartlett* (ελέγχει εάν k δείγματα προέρχονται από πληθυσμούς με ίσες διακυμάνσεις), έδειξε αρκετές μεταβολές μεταξύ των ιστολογικών δειγμάτων και έτσι εκτελέστηκε το μη παραμετρικό τεστ των *W. Kruskal* και *W. A. Wallis* (ελέγχει αν τα δείγματα προέρχονται από την ίδια κατανομή), ώστε να ληφθεί η p τιμή. Η τιμή σημαντικότητας p ορίστηκε τελικά ως αμφίπλευρη (*two tailed*) και μικρότερη του 0.05.

Στη συνέχεια από τον *A. M. Zaitoun* παρουσιάζεται η στατιστική έννοια του ίδιου παρατηρητή (*intra-observer*), η οποία περιγράφει τη διακύμανση των βαθμολογιών και των απαντήσεων που λαμβάνονται από τον εκάστοτε παρατηρητή σε διάφορες περιπτώσεις. Έτσι εξετάστηκε η αναπαραγωγιμότητα (μετρήσεις υπό μεταβαλλόμενες συνθήκες) του ίδιου παρατηρητή στην εκτίμηση της ίνωσης και της στεάτωσης, με τη βοήθεια των προτεινόμενων στερεολογικών και μορφομετρικών τεχνικών. Ως αποτέλεσμα, ο συντελεστής διακύμανσης (*Coefficient of Variation - CV*) για την ίνωση υπήρξε 1.6%, για τη στεάτωση 3.8% και η αναπαραγωγιμότητα αποδείχτηκε ίση με $(100 - CV)$.

Αναφορικά με τις στερεολογικές μεταβολές, υπήρξε μια σημαντική διακύμανση με ($p = 0.008$) στην A_A της ίνωσης μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Συγκεκριμένα, η στερεολογία της στεάτωσης ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με *ALD* σε σύγκριση με εκείνους με ηπατίτιδα *C* ($p = 0.0002$). Δεν υπήρχε όμως σημαντική διαφορά στην A_A του παρεγχύματος μεταξύ των δύο ομάδων.

Στη χρόνια ηπατίτιδα C, η περιπυλαία ίνωση ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με την ALD ($p = 0.00004$) και στην ALD αντίστοιχα, η περικεντρική ήταν σημαντικά υψηλότερη από ό,τι στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C ($p = 0.0045$).

Ταυτόχρονα, στις μορφολογικές μεταβολές, τα εξαγόμενα αποτελέσματα έδειξαν διάμετρο στις φυσαλίδες λίπους σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με ALD από ό,τι σε εκείνους με χρόνια ηπατίτιδα C ($p = 0.00002$). Ο πολυμορφισμός ήταν επίσης υψηλότερος στους ασθενείς με ALD από ό,τι στους αντίστοιχους με χρόνια ηπατίτιδα C ($p = 0.009$). Τέλος, η αναλογία της μακροφυσαλιδώδους στεάτωσης ήταν υψηλότερη στην ALD σε σχέση με τη χρόνια ηπατίτιδα C ($p = 0.0003$), ενώ αντίθετα η αναλογία της μικροφυσαλιδώδους ήταν υψηλότερη στη χρόνια ηπατίτιδα C από ότι στην ALD ($p = 0.0003$).

3.1.2 Μέθοδος Marsman (*Marsman method*)

Αποτελεί μια μελέτη δύο σταδίων [11], με σκοπό τη σύγκριση ανάμεσα στην παραδοσιακή αξιολόγηση της στεάτωσης από έναν παθολόγο και την αυτοματοποιημένη μέτρηση ενός συστήματος ανάλυσης εικόνας. Στη μελέτη του πρώτου σταδίου (εργαστηριακή πιλοτική) χρησιμοποιήθηκαν δείγματα ηπατικής στεάτωσης από αρουραίους και στο δεύτερο (κλινική αναδρομική), ελήφθησαν υπόψη δείγματα βιοψίας από αποθανόντες δότες.

Στη πρώτη μελέτη τα δείγματα των αρουραίων χωρίστηκαν σε τμήματα στερεωμένα με φορμαλίνη (φορμαλδεϋδη εμπορίου) και με χρώση H&E. Από αυτά λήφθηκε ένα πλήθος ψηφιακών εικόνων μέσω του μικροσκοπίου *Axiocam (Carl Zeiss)*. Στη δεύτερη μελέτη λήφθηκαν 49 διαφάνειες (πλάκες) δειγμάτων βιοψίας οι οποίες στερεώθηκαν και χρωματίστηκαν επίσης με φορμαλίνη και H&E, αντίστοιχα. Η ομάδα είχε επιπλέον στην κατοχή της τα καταγεγραμμένα ποσοστά των παθολόγων για τη μικροφυσαλιδώδη, μακροφυσαλιδώδη και τη συνολική περιεκτικότητα λίπους των διαφανειών (περιοχή λίπους / περιοχή ιστού). Ακόμη έλαβε τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος, με ένα από τα 49 αποκτηθέντα ήπατα αποθανόντων.

Για τη λήψη, την αρχειοθέτηση και την ανάλυση των ψηφιακών εικόνων βιοψίας, χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό αυτοματοποιημένης ανάλυσης *Image Pro Plus* (*Media Cybernetics*). Με το συγκεκριμένο προσδιορίστηκαν στη συνέχεια τα διάφορα ποσοστά λιπιδίων όπου εξετάστηκαν επίσης από τον ιατρό, ο οποίος με τη σειρά του έκανε τη δική του εκτίμηση στο ίδιο σύνολο διαφανειών.

Για να προσδιοριστεί ο βαθμός συσχέτισης της στεάτωσης μεταξύ του αυτοματοποιημένου λογισμικού και του παθολόγου, τα δεδομένα αναλύθηκαν με το τεστ του *K. Pearson* (ένα μέτρο γραμμικής συσχέτισης μεταξύ δύο μεταβλητών, $x =$ διάγνωση αυτοματοποιημένου λογισμικού, $y =$ διάγνωση ιατρού). Έπειτα οι τιμές των ηπατικών δειγμάτων μετατράπηκαν σε φυσικού λογάριθμου (λογάριθμος του x ως προς μια βάση e , όπου e είναι μια άρρητη και υπερβατική σταθερά περίπου ίση με 2.71828), ώστε να μοιάζουν καλύτερα με τις κοινές συνεχείς κατανομές πιθανότητας *Gaussian*.

Προχωρώντας, επιλέχθηκαν δύο μοντέλα, ως κατάλληλα για την καταμέτρηση της στεάτωσης:

- 1) Μικροφουσαλιδώδεις και μακροφουσαλιδώδεις μετρήσεις σε μονοπαραγοντικά μοντέλα, από τον παθολόγο μαζί με το λογισμικό.
- 2) Μικροφουσαλιδώδεις και μακροφουσαλιδώδεις τιμές σε χωριστά πολυπαραγοντικά μοντέλα, από τον παθολόγο ή από το λογισμικό.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η υπολογιζόμενη περιεκτικότητα λιπιδίων στους αρουραίους από τον ιατρό ήταν περίπου 1.9 με 2.0 φορές μεγαλύτερη από την αντίστοιχη του αυτοματοποιημένου λογισμικού, γεγονός που απέδωσε ισχυρή συσχέτιση *Pearson* με ($r_p = 0.969$) μεταξύ των δύο πλευρών. Ομοίως, η συνολική περιεκτικότητα σε λιπίδια, που εκτιμήθηκε από τον ιατρό ήταν περίπου 2.0 φορές μεγαλύτερη από εκείνη του αυτοματοποιημένου λογισμικού, με συσχέτιση *Pearson* ($r_p = 0.971$). Στα 49 ανθρώπινα ηπατικά δείγματα αποθανόντων δοτών, αντίστοιχα, η μέση περιεκτικότητα από μικροφουσαλιδώδη λιπίδια που καθορίστηκε από τον ιατρό, ήταν 2.9 φορές μεγαλύτερη από αυτή που υπολογίστηκε με το αυτοματοποιημένο λογισμικό.

Ομοίως, ο προσδιορισμός του μέσου συνολικού λίπους από τον παθολόγο ήταν 1.4 φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με αυτόν που αποκτήθηκε από το αυτοματοποιημένο λογισμικό.

Στο επόμενο βήμα, η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε εκ νέου το τεστ του *Pearson*, για τον υπολογισμό της συσχέτισης, για την ποσοτικοποίηση της μακροφουσαλιδώδους και της ολικής στεάτωσης, μεταξύ του λογισμικού και της διάγνωσης του ιατρού. Στην πρώτη περίπτωση, η συσχέτιση *Pearson* ήταν ($r_p = 0.673$) με τιμή σημαντικότητας ($p < 0.001$) και η βαθμίδα διάταξης (*rank*) των δεδομένων ίση με 0.454 ($p < 0.001$). Στη δεύτερη της συνολικής περιεκτικότητας λίπους, η συσχέτιση *Pearson* ήταν ($r_p = 0.448$) με σημαντικότητα ($p = 0.001$) και η βαθμίδα διάταξης ίση με 0.316 ($p = 0.027$).

Σύμφωνα με τα παραπάνω εξαγόμενα αποτελέσματα, η ομάδα του *H. Marsman* στάθηκε στο γεγονός, ότι το αυτοματοποιημένο λογισμικό της προέβη σε ανάλυση των δειγμάτων βιοψίας ανά τμήματα, ενώ ο ιατρός εκτίμησε όλη την λιπώδη περιοχή του ιστού. Λόγω της κυμαινόμενης διάστασης, οι τιμές ερμηνεύονται με διαφορετικό τρόπο, με αποτέλεσμα να μην προκύπτει κάποια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο τεχνικών. Για παράδειγμα, διαπιστώθηκε ότι οι προσδιορισμοί της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης στα ήπατα των αποθανόντων δοτών, συγκεκριμένα από τον ιατρό, ήταν κατά μέσο όρο 2.75 φορές μεγαλύτεροι από εκείνους του αυτοματοποιημένου λογισμικού.

Αρχικά ο ιατρός με βάση τα ποσοστά διάγνωσης: α) $< 30\%$ → ήπια, β) 30% έως 60% → μέτρια και γ) $> 60\%$ → σοβαρή, έκρινε το βαθμό στεάτωσης στον ιστό. Βάσει της προηγούμενης διαφοράς στις μεθόδους προσέγγισης, έπρεπε στο λογισμικό του σαρωτή να εισαχθούν παράμετροι με τροποποιημένα ποσοστά διάγνωσης: α) $< 10\%$ → ήπια, β) 10% έως 25% → μέτρια και γ) $> 25\%$ → σοβαρή, για την αξιολόγηση της στεάτωσης. Παρόλο που αυτή η διαφορά ορισμού των ποσοστών αποτελεί έναν περιορισμό της αυτοματοποιημένης τεχνικής, η ερευνητική ομάδα ολοκληρώνοντας, θέλησε να τονίσει ότι το λογισμικό της παρέχει μια πιο απλή και αξιόπιστη μέθοδο προσδιορισμού της περιεκτικότητας λίπους, σε ένα μικρό χρονικό διάστημα από 5 έως 10 λεπτά.

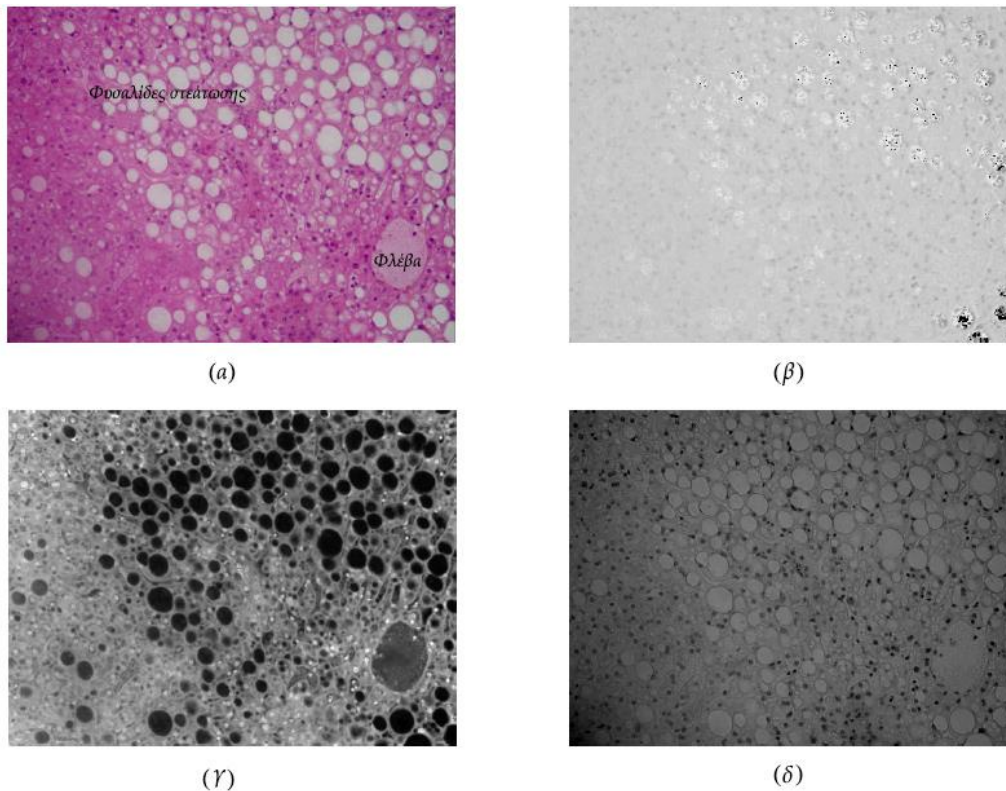
3.2 Μέθοδοι με χρήση επεξεργασίας εικόνων

3.2.1 Μέθοδος Roullier (*Roullier method*)

Η παρούσα έρευνα [35] παρουσίασε μια αυτόματη και αξιόπιστη μέθοδο για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ηπατικής στεάτωσης, η οποία αναπτύχθηκε σε δύο στάδια: Ειδικότερα, το πρώτο της ασαφούς ταξινόμησης, συγχωνεύει τα εικονοστοιχεία σε κλάσεις ανάλογα με την έντασή τους και το δεύτερο στάδιο χρησιμοποιεί μια γενικευμένη αντικειμενική συνάρτηση, η οποία επιτρέπει την ανίχνευση μικρών και θολών φυσαλίδων στεάτωσης. Αυτά στη συνέχεια μαζί με τα ανομοιογενούς υφής και ακανόνιστου σχήματος αντικείμενα, εξαλείφονται με λόγους συμπίεσης και με παραμέτρους τυπικής απόκλισης.

Για τη διεξαγωγή των πειραμάτων, αποκτήθηκαν 37 δείγματα βιοψίας, τα οποία χρωματίστηκαν με αιματεΐνη, φλοξίνη και σαφράν (*Hematein, Phloxine, Safran - HPS*), όπου προσέδωσαν στις φυσαλίδες στεάτωσης λευκό και στα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, διαβαθμίσεις του κόκκινου χρώματος. Η λήψη των έγχρωμων εικόνων έγινε με ένα ηλεκτρονικό μικροσκόπιο και με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 400$. Για τον ποσοτικό υπολογισμό της στεάτωσης, η ομάδα έλαβε υπόψη μόνο τα τριγλυκερίδια για το λόγο ότι χαρακτηρίζονται από ομοιογενή, σχεδόν λευκή υφή και στρογγυλό σχήμα. Τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά, όπως οι φλέβες, παραλείφθηκαν, διότι, παρόλο που εμφανίζονται με σχεδόν λευκό χρώμα, το σχήμα τους δεν είναι κυκλικό και η εσωτερική υφή τους δεν είναι ομοιογενής.

Στο πρώτο βήμα, η ομάδα του *V. Roullier* έθεσε ως στόχο την ανίχνευση των έντονων ανομοιογενειών, με την εφαρμογή ενός αλγόριθμου πριν την λεπτομερή ανάλυση κάθε εικόνας. Με τον εντοπισμό των ανομοιογενών εντάσεων, αυτές θα μπορούσαν να αποκλειστούν από οποιαδήποτε μεταγενέστερη επεξεργασία. Για να εξαλειφθούν οι παραπάνω ανομοιογένειες, οι *RGB* (κόκκινο, πράσινο, μπλε) εικόνες (Εικόνα 3.1α) μετατράπηκαν σε πρότυπου χρώματος *HSV* (*Hue, Saturation, Value* - Υφή, Κορεσμός, Αξία), όπως φαίνεται στα σχήματα (β), (γ) και (δ). Η ομάδα τελικά προτίμησε τις εικόνες κορεσμού *S*, επειδή παρέχονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα περιγράμματα των φυσαλίδων στεάτωσης, σε σχέση με τις αντίστοιχες εικόνες υφής *H* και αξίας *V*.



Εικόνα 3.1: α) Εικόνα RGB, β) Εικόνα H, γ) Εικόνα S, δ) Εικόνα V

Στη διαδικασία κατάτμησης εφαρμόστηκε ο ασαφής αλγόριθμος *Fuzzy c-Means*. Ο βασικός στόχος των αλγόριθμων αυτού του τύπου, είναι η δημιουργία, από το αρχικό σύνολο δεδομένων, ενός τμήματος που θα αντιπροσωπεύει τη δομή αυτού του συνόλου (πρότυπο). Αναλυτικότερα, τα βήματα κατάτμησης περιλαμβάνουν:

- Έστω $Y = y_1, y_2, \dots, y_n$, το σύνολο δεδομένων που πρέπει να χωριστεί. Κάθε ένα από τα $y_i = 1 \dots n$, ορίζεται ως ένα διάνυσμα p -διαστάσεων $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{ip})$.
- Έστω c , ο επιθυμητός αριθμός κλάσεων.
- Έστω $U = (u_{ik})$, ένας $c \times n$ πίνακας, όπου u_{ik} είναι η ιδιότητα μέλους του σημείου y_k στην κλάση i .
- Έστω $V = v_1, v_2, \dots, v_c$, τα πρότυπα c που προκύπτουν από τον αλγόριθμο.
- Έστω m , ο ασαφής δείκτης $m \in]1, +\infty[$.

Με τα παραπάνω βήματα ελαχιστοποιείται η αντικειμενική συνάρτηση $J(U, V, Y)$, με το Y να είναι το σύνολο δεδομένων προς κατάτμηση, το U ο πίνακας ιδιότητας μέλους και το V ο πίνακας πρότυπο.

Η ομάδα στη συνέχεια εφάρμοσε τους προηγουμένως αναλυθέντες τύπους Εξ.(2.70), Εξ.(2.71) και Εξ.(2.72) της αντικειμενικής συνάρτησης πιθανότητας (*probabilistic objective function*) του *J. Bezdek*, για την επίτευξη μιας σταθερής απόδοσης. Ο πιθανοτικά ασαφής διαχωρισμός θεωρεί ότι, για κάθε σημείο δεδομένων, το άθροισμα όλων των ιδιοτήτων μέλους θα πρέπει να είναι ίσο με 1.

Παρόλο που η ομάδα αναφέρει και τον πιθανολογικό (*possibilistic*) αλγόριθμο του *R. Krishnapuram*, αποφασίζεται να επεκτείνει τον αντίστοιχο του *Bezdek*, με τη γενικευμένη αντικειμενική συνάρτηση του *M. Menard*, σε συνδυασμό με τα ευρήματα του *K. Τσάλλη*. Οι συναρτήσεις του *Τσάλλη* επιτρέπουν να διαχωριστούν τα κέντρα των αντικειμένων περισσότερο από αυτή του *Menard* και να ληφθούν υπόψη ακόμα και τα σημεία μακριά από κάθε πρότυπο. Έτσι, από τους ερευνητές μπόρεσαν να ανιχνευθούν ακόμη και οι πιο μικρές και θολές φυσαλίδες λίπους, με την ελαχιστοποίηση της ακόλουθης γενικευμένης αντικειμενικής συνάρτησης πιθανότητας (*probabilistic generalized objective function*):

$$J(U, V; Y) = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m d^2(y_k, v_i) + \frac{1}{\lambda(m-1)} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m - \frac{1}{\lambda} \sum_{k=1}^n \gamma_k (\sum_{i=1}^c u_{ik} - 1) \quad \text{Εξ.(3.1)}$$

όπου ο πρώτος όρος είναι ο μέσος τετραγωνικός, ισοδύναμος με την αντικειμενική συνάρτηση του *Bezdek* της Εξ.(2.70). Ο δεύτερος αντίστοιχα, ορίζει την εντροπία του *Τσάλλη*, όταν $\sum_{i=1}^c u_{ik} = 1$.

Η ελαχιστοποίηση της Εξ.(3.1) δίνει την ενημερωμένη συνάρτηση ιδιότητας μέλους:

$$u_{ik} = \frac{1}{Z_m} [1 + \lambda(m-1)d^2(y_k, v_i)]^{-\frac{1}{m-1}} \quad \text{Εξ.(3.2)}$$

$$\text{όπου } Z_m = \sum_{j=1}^c [1 + \lambda(m-1)d^2(y_k, v_j)]^{-\frac{1}{m-1}}.$$

Η εξίσωση ενημέρωσης του προτύπου δίνεται από το:

$$v_i = \frac{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m y_k}{\sum_{k=1}^n u_{ik}^m} \quad \text{Εξ.(3.3)}$$

Μια αντικατάσταση του προηγούμενου όρου $\sum_{k=1}^n \gamma_k (\sum_{i=1}^c u_{ik} - 1)$ με τον περιορισμό $\frac{1}{\lambda} \sum_{k=1}^n u_{ik}$, θα αποδώσει τον πιθανολογικά γενικευμένο αλγόριθμο *c-Means (Probabilistic Generalized c-Means - FGcM)*. Αυτό θα οδηγήσει στην παρακάτω παραλλαγή της [Εξ.\(3.1\)](#):

$$J(U, V; Y) = \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik}^m d^2(y_k, v_i) + \frac{1}{\lambda(m-1)} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n [u_{ik}^m - u_{ik}] - \frac{1}{\lambda} \sum_{i=1}^c \sum_{k=1}^n u_{ik} \quad \text{Εξ.(3.4)}$$

όπου ο δεύτερος όρος ορίζει την εντροπία του *Τσάλλη* και ο τελευταίος τον πιθανολογικό περιορισμό.

Έτσι, η ενημέρωση της συνάρτησης ιδιότητας μέλους θα είναι της μορφής:

$$u_{ik} = \frac{1}{[1 + \lambda(m-1)d^2(y_k, v_i)]^{\frac{1}{m-1}}} \quad \text{Εξ.(3.5)}$$

Στην παρούσα μελέτη, ο *V. Roullier* χρησιμοποίησε διαδοχικά τον αλγόριθμο *FGcM*, για την απόκτηση σταθερών προτύπων λόγω του πιθανολογικού (*probabilistic*) περιορισμού και τον αρχικοποιημένο *PGcM*, ώστε να δοθεί η απαραίτητη σταθερότητα στον αλγόριθμο *FGcM*, ώστε αυτός να εκκινεί με τη σειρά τον *PGcM* κοντά στα βέλτιστα πραγματικά πρότυπα.

Χάρη στη συγκεκριμένη διαδικασία ανίχνευσης της ομοιογένειας, διατηρήθηκαν μόνο οι φυσαλίδες στεάτωσης που χαρακτηρίζονται από ομοιογενή υφή και στρογγυλό σχήμα (τιμές υψηλής έντασης). Για τον υπολογισμό της συμπίεσης (*compactness*) μιας περιοχής λίπους, χρησιμοποιήθηκε το μέτρο (εμβαδό / περίμετρος), όπου υπολογίζει την αναλογία του εμβαδού A μιας ιστολογικής περιοχής με την περίμετρο P ενός κύκλου. Το μέτρο αυτό παρέχεται από το:

$$M = \frac{4\pi A}{P^2} \quad \text{Εξ.(3.6)}$$

όπου το M κυμαίνεται από 0 έως 1 και με κάθε κυκλικό αντικείμενο να λαμβάνει την τιμή 1. Για να είναι ευκρινή τα στρογγυλά αντικείμενα λίπους, εφαρμόστηκε το παραπάνω μέτρο της διαδοχικής συμπίεσης και ένα όριο κατωφλίου ίσο με 0.6.

Αυτό συνέβη, επειδή σε ορισμένες περιπτώσεις οι φλέβες εμφανίστηκαν με στρογγυλή δομή και σχεδόν λευκή ένταση, αλλά η υφή τους παρουσίασε τραχύτητα. Έτσι για την εξάλειψή τους, χρησιμοποιήθηκε η παράμετρος της τυπικής απόκλισης. Ως συμπέρασμα, στις φυσαλίδες στεάτωσης η τυπική απόκλιση ήταν χαμηλή, αλλά στις φλέβες πιο υψηλή, λόγω της έλλειψης ομοιογένειας στην υφή.

Τα αρχικά 37 ιστολογικά δείγματα, είχαν επίσης αξιολογηθεί από έναν παθολόγο με πέντε επίπεδα στεάτωσης: α) επίπεδο "0" → 0%, β) επίπεδο "1" → ≤ 10%, γ) επίπεδο "2" → 10% έως 30%, δ) επίπεδο "3" → 30% έως 50% και ε) επίπεδο "4" → > 50% στεάτωση. Η ερευνητική ομάδα παρατήρησε ότι τα τελικά αποτελέσματα που ελήφθησαν από το λογισμικό της, έχουν καλά συσχετιστεί με τα παραπάνω ποσοστά με ($r^2 = 0.81$, $p < 0.05$). Σε μια νέα παραμετρική ενημέρωση προτάθηκε μια πιο ευρεία κλίμακα αξιολόγησης (από 5% έως 95%), με αποτέλεσμα ο αλγόριθμος κατάτμησης να αποδώσει πιο ικανοποιητικά αποτελέσματα συσχέτισης, με ($r^2 = 0.85$, $p < 0.05$).

3.2.2 Μέθοδος Turlin (*Turlin method*)

Σε αυτή τη μελέτη [36] ο *B. Turlin* στάθηκε στο γεγονός, ότι πλέον η ατομική ημιποσοτική εκτίμηση δε συνιστά την καταλληλότερη μέθοδο για την διάγνωση του βαθμού στεάτωσης. Αυτό, επειδή υπάρχει μικρή συνοχή στις διάφορες κλίμακες αξιολόγησης, ειδικότερα σε περιπτώσεις ασθενών που πάσχουν από ηπατίτιδα *C*. Έτσι, σκοπός του υπήρξε η ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου μέτρησης, βασισμένης στην ψηφιακή ανάλυση εικόνας και η σύγκρισή της με τις τότε τρέχουσες μεθόδους ιστολογικής αξιολόγησης. Η εξακρίβωση των τελικών αποτελεσμάτων θα παρέπεμπε σε διάφορους παράγοντες εμφάνισης της ηπατικής στεάτωσης, όπως η παχυσαρκία και η ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Κατά την εκκίνηση της μελέτης, η ομάδα παρέλαβε 108 ηπατικά δείγματα βιοψίας, τα οποία προήλθαν από 84 άνδρες και 24 γυναίκες, με μέση ηλικία 49 ετών. Τα συγκεκριμένα υποβλήθηκαν σε χρωμάτωση με αιματοξυλίνη, ηωσίνη και ενσωματώθηκαν σε διαφάνειες πάχους των 3 μm . Για περαιτέρω ανάλυση, σε κάθε διαφάνεια σαρώθηκαν 10 διαφορετικά τμήματα με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 10$ και σε ακόμη πιο μικρά δείγματα, τουλάχιστον 5 τμήματα.

Η ψηφιακή ανάλυση επιτεύχθηκε με το λογισμικό *Image-Pro Plus 4.5 (Media Cybernetics)*, με υποστήριξη μακροεντολών (βοηθητικών πληροφοριών) για την μέτρηση της στεάτωσης στα ηπατοκύτταρα.

Στο πρώτο βήμα επεξεργασίας, προηγήθηκε μετασχηματισμός των έγχρωμων εικόνων σε 8-bit κλίμακας του γκρι και στο δεύτερο, ακολούθησε μείωση του θορύβου του φόντου με φιλτράρισμα χαμηλής διέλευσης και με βελτιστοποίηση της αντίθεσης. Στη συνέχεια, έγινε ανάκτηση των αντικειμένων ενδιαφέροντος (φυσαλίδες λίπους), τα οποία διακρίθηκαν με: α) μέγεθος της τάξης των ≥ 300 εικονοστοιχείων (ή των $6.98 \mu m^2$), β) λευκό χρώμα με τιμές > 180 (αντίστοιχο γκρι, που κυμαίνεται από 0 έως 256) και γ) κυκλικό σχήμα υπολογιζόμενο ως $\text{περίμετρος}^2 / (\text{εμβαδόν} < 3)$. Ταυτόχρονα αποφεύχθηκαν μεγάλα αντικείμενα και αποκλείστηκαν μεγάλες ινώδεις περιοχές.

Οι παραπάνω παράμετροι υποβλήθηκαν σε μια μέθοδο δοκιμής και σφάλματος (*trial and error*), για την ταυτοποίηση των κολλοειδών (*sinusoids*), των χολαγγείων (*bile ducts*), των αιμοφόρων αγγείων (*blood vessels*) και για τον προσδιορισμό του βαθμού αποτυχίας ανίχνευσης όλων των φυσαλίδων στεάτωσης. Λόγω αυτών των απαιτητικών ενεργειών, ήταν απαραίτητο να αναθεωρηθεί κάθε τμήμα της περιοχής χωριστά, για να συμπεριληφθούν τα εναπομείναντα λιπίδια και να παρακαμφθούν άλλες ιστολογικές δομές για περαιτέρω μέτρηση. Έτσι σχεδιάστηκε μια μακροεντολή ώστε να εκτελεστεί παράλληλα με το λογισμικό και για να διευκολύνει τη μέτρηση της στεάτωσης, χρησιμοποιώντας τις παραμέτρους που λήφθηκαν υπόψη νωρίτερα.

Η ιστολογική αξιολόγηση έγινε σε συνδυασμό με δύο μεθόδους. Η πρώτη βασίστηκε στην ημιποσοτικοποίηση πέντε δεικτών:

- δείκτης "0" → ελάχιστη ή ανύπαρκτη στεάτωση με ποσοστό $< 5\%$
- δείκτης "1" → με επικράτηση από $\geq 5\%$ έως $< 25\%$ στεάτωση
- δείκτης "2" → αντίστοιχα από $\geq 25\%$ έως $< 50\%$
- δείκτης "3" → από $\geq 50\%$ έως $< 75\%$
- δείκτης "4" → με $\geq 75\%$ στεάτωση.

Η δεύτερη μέθοδος έπειτα προέβη σε πιο λεπτομερή ποσοτικοποίηση των στεατικών ηπατοκυττάρων, ελέγχοντας το 5% του κάθε τμήματος και κάνοντας βαθμολόγηση με όλο το εύρος τιμών (από 0% έως 100%).

Όλα τα στατιστικά στοιχεία ανακτήθηκαν από το λογισμικό *SPSS (IBM)*, με τα ποσοτικά δεδομένα να παρουσιάζονται ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση για τις κανονικά κατανομημένες ποσοτικές μεταβλητές και ως διάμεσα (διατεταρτημοριακό εύρος) για τις ανισότητες των ποσοτικών μεταβλητών. Η κανονικότητα (προσδιορίζει εάν ένα σύνολο δεδομένων είναι καλά διαμορφωμένο από μια κανονική κατανομή και υπολογίζει το πόσο πιθανό είναι μια τυχαία μεταβλητή, που υποκρύπτει το σύνολο αυτό, να είναι κανονικά κατανομημένη) εκτιμήθηκε με τη χρήση της μεθόδου *Kolmogorov-Smirnov*. Σε δεδομένα κατηγορικής λογικής, τα αποτελέσματα προβλήθηκαν με έναν αριθμό εκφραζόμενο ως ποσοστό. Ακόμη, αναλύθηκε η μεταβλητότητα στην περιεκτικότητα της στεάτωσης μεταξύ των διαφόρων τμημάτων βιοψίας, με την εφαρμογή της τυπικής απόκλισης.

Οι σχέσεις μεταξύ των μεταβλητών υπολογίστηκαν από τον συντελεστή συσχέτισης *Spearman*, με την τιμή σημαντικότητας p να ορίζεται < 0.05 . Η ακρίβεια πρόβλεψης, επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας την ποσοστιαία μεταβολή και συγκρίθηκε χάρη στα μοντέλα ελέγχου καλής προσαρμογής (*model-fit*), προερχόμενα από τα γενικευμένα γραμμικά μοντέλα. Οι μεταβλητές που δεν παρουσίαζαν επιμεριστική ιδιότητα, μετασχηματίστηκαν με λογαριθμική (*log*) μορφή και αξιολογήθηκαν εκ νέου για επιμεριστικότητα. Προκειμένου να προσδιοριστεί, αν η τρέχουσα μέθοδος ανάλυσης εικόνας προσφέρει κάποιο πρόσθετο πλεονέκτημα, σε σχέση με τα παλαιά πρότυπα ταξινόμησης, εφαρμόστηκε το κριτήριο πληροφόρησης του *H. Akaike (Akaike Information Criterion - AIC)*.

Από τα ανακτηθέντα αποτελέσματα ο προσδιορισμός της στεάτωσης θεωρήθηκε κρίσιμος, κυρίως στην αδενοκυψελική (*acinar*) ζώνη 3 (περιοχή που τροφοδοτείται με αίμα πτωχότερο σε οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες). Ωστόσο, κατά την αύξηση της ηπατικής στεάτωσης η συγκεκριμένη ζώνη γινόταν ολοένα και λιγότερο εμφανής. Χρησιμοποιώντας το αναπτυσσόμενο λογισμικό βαθμολόγησης, προέκυψε ότι:

- 20 δείγματα βιοψιών (το 18.5% του συνόλου), είχαν δείκτη στεάτωσης "0"
- 35 δείγματα (το 32.4%), είχαν δείκτη "1"

- Άλλα 20 δείγματα (18.5%), παρουσίασαν δείκτη "2"
- 19 δείγματα (το 17.6%), είχαν δείκτη "3"
- 14 δείγματα (το 13%), παρουσίασαν δείκτη στεάτωσης "4".

Ένα διάμεσο ποσοστό του 20% εκτιμήθηκε ως στεατωτικά ηπατοκύτταρα, με εύρος τιμών από 0% έως 90%. Χάρη στην ανάλυση εικόνας, η διάμεσος του εμβαδού που καταλαμβάνεται από φυσαλίδες λίπους, ήταν 7.4%, με εύρος τιμών από 0% έως 26.9%. Το μέγεθος των λιπιδίων συσχετίστηκε ιστολογικά με βαθμό ($r_s = 0.65$, $p < 0.001$), αντίστοιχα με το ποσοστό των στεατωτικών ηπατοκυττάρων με βαθμό ($r_s = 0.69$, $p < 0.0001$) και με τον δείκτη μάζας σώματος *BMI* με συντελεστή του *C. Spearman* ($r_s = 0.35$, $p = 0.0003$). Σε υψηλότερους βαθμούς, διακρίθηκαν λιπώδεις κύστεις λόγω της σύντηξης κάποιων μεμονωμένων μικρών σταγονιδίων, γεγονός που παρακάμφθηκε από το λογισμικό λόγω απουσίας του κριτηρίου στρογγυλού σχήματος και συνεπώς προέκυψε η ανάγκη να συμπεριληφθούν με χειροκίνητη επιλογή.

Όσον αφορά τις συσχετίσεις μεταξύ παλαιών και νέας μεθόδου ανίχνευσης, ιστολογικά στη συνολική επικράτηση της στεάτωσης υπήρξε έντονη συσχέτιση *Spearman* με ($r_s = 0.89$, $p < 0.01$), όπως επίσης και στο πλήθος των στεατωτικών ηπατοκυττάρων με ($r_s = 0.93$, $p < 0.01$). Παρόλα αυτά αποδείχτηκε ότι υπήρχε ανομοιογένεια στην κατανομή της στεάτωσης, με ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του συνολικού εμβαδού και της μεταβλητότητας στο κάθε ξεχωριστά μετρούμενο τμήμα βιοψίας, με ($r_s = 0.93$, $p < 0.01$). Με την αύξηση του ποσοστού στεάτωσης στα διάφορα τμήματα της ίδιας βιοψίας, προέκυψε κλιμακούμενη αύξηση της συγκεκριμένης ανομοιογένειας, γεγονός που δεν απέδιδε κάποια συσχέτιση μεταξύ της προκύπτουσας διακύμανσης και του μήκους του ιστού.

3.2.3 Μέθοδος *Liquori* (*Liquori method*)

Σκοπός αυτής της μελέτης [6] ήταν να αναπτυχθεί μια καινοτόμος αυτοματοποιημένη διαδικασία, για την ακριβή αξιολόγηση τόσο της μορφομετρίας όσο και του βαθμού συσσώρευσης λιπιδίων στο ήπαρ.

Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε σε λιπώδη ήπατα αρουραίων, οι οποίοι είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε δίαιτα έλλειψης της χολίνης με διάρκεια 30 ημέρες. Εφαρμόστηκε επιπρόσθετα σε τμήματα από το δείγμα βιοψίας ενός παχύσαρκου ασθενή, ο οποίος υποβλήθηκε μετέπειτα σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση. Και στις δύο περιπτώσεις ένα μέρος των δειγμάτων σταθεροποιήθηκε με 10% φορμαλίνη και ενσωματώθηκε σε κερί παραφίνης. Άλλα δείγματα σταθεροποιήθηκαν σε 4% γλουταραλδεΐδη (*glutaraldehyde*) και ενσωματώθηκαν σε εποξική ρητίνη CY212. Οι πλάκες παραφίνης πάχους των 5 μm χρωματίστηκαν με *H&E* και με τη χρήση υπεριωδικού οξέος *Schiff* (*Periodic Acid-Schiff - PAS*). Πιο λεπτές διαφάνειες εποξικής ρητίνης με πάχος των 2 μm , υποβλήθηκαν σε χρώση με μπλε τολουιδίνη (*Toluidine Blue - TB*).

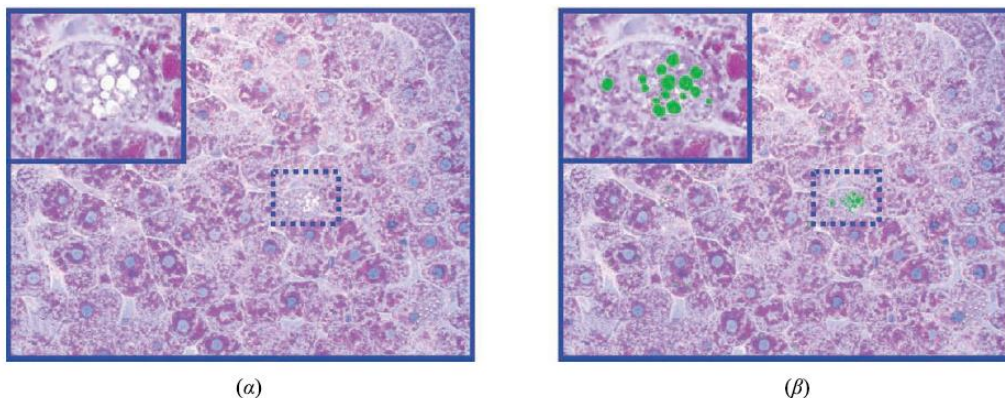
Βάσει των προαναφερθέντων δειγμάτων, παράχθηκαν ψηφιακές ιστολογικές εικόνες χάρη στο μικροσκόπιο *Nikon Eclipse 600*, με μια ενσωματωμένη κάμερα λήψης *Nikon DMX 1200* και με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 400$. Αντίστοιχα, στις πιο λεπτές πλάκες χρησιμοποιήθηκε ο υπερμικροτόμος *Ultratome III (LKB)*. Το λογισμικό ανάλυσης των εικόνων αναπτύχθηκε με το περιβάλλον *Matlab 2007b (MathWorks)*, με τα βήματα ανίχνευσης του αλγόριθμου να βασίζονται στη χρωματική ομοιομορφία και το κυκλικό σχήμα των φυσαλίδων λίπους. Αναλυτικότερα, ο αλγόριθμος χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω τρία στάδια:

- Κλιμάκωση της εικόνας: για τη διόρθωση των χωρικών χρωματικών διαβαθμίσεων, οι οποίες παρουσιάζονται όταν γίνεται λήψη της εικόνας με μη ομοιόμορφο φωτισμό.
- Χρωματική και μορφολογική ανάλυση: για την ανίχνευση των περιοχών λίπους με τέσσερα επιπλέον βήματα: 1) Κατά την εκκίνηση, ο αλγόριθμος βασιζόμενος σε μια αρχική χρωματική αναφορά, επιλέγει μια μάσκα κηλίδων (*blob*), για τις περιπτώσεις αληθούς εμφάνισης λιπιδίων και των ψευδώς θετικών. 2) Η μάσκα γίνεται αντικείμενο επεξεργασίας από ένα μορφολογικό φίλτρο **συστολής**, το οποίο απορρίπτει τυχόν πολύ μικρές κηλίδες που προκαλούνται από την παρουσία θορύβου στο φόντο της εικόνας. 3) Έπειτα ένα φίλτρο **διαστολής** επαναφέρει τις εναπομείνουσες κηλίδες στο αρχικό τους μέγεθος και 4) ένα φίλτρο εκκεντρότητας (*eccentricity*) μειώνει περαιτέρω τον αριθμό των επιλεγμένων κηλίδων με βάση το σχήμα τους.

Βάσει αυτών, το σύνολο των λιπωδών κηλίδων διαχωρίστηκε σε μικροσφαιρικό (*microvesicle*) με μέση διάμετρο $< 15 \mu m$ και μακροσφαιρικό (*macrovesicle*) με μέση διάμετρο $\geq 15 \mu m$.

- Ταξινόμηση και εξαγωγή αποτελεσμάτων: με το λογισμικό στατιστικής ανάλυσης *NCSS 2007* και με αναφορές των μέσων τιμών \pm τυπικών αποκλίσεων (*Standard Error of the Mean - SEM*), για τα τυχαία εμφανιζόμενα σφάλματα δειγματοληψίας. Η τιμή σημαντικότητας ορίστηκε ως αμφίπλευρη, με $p < 0.05$.

Τα παραπάνω βήματα εφαρμόστηκαν σε 500 δείγματα λιπιδίων και αποκάλυψαν ότι στο 95% των περιπτώσεών τους, ο δείκτης εκκεντρότητας ήταν μικρότερος από 0.1. Οι περιπτώσεις με δείκτη εκκεντρότητας μεγαλύτερου του 0.1 μαζί με τις ψευδώς θετικές, δεν ελήφθησαν υπόψη. Επίσης, αποκλείστηκαν τα μη κυκλικού σχήματος αντικείμενα, ως περιπτώσεις φυσαλίδων στεάτωσης. Ωστόσο, στις διαφάνειες παραφίνης και λόγω του μεγαλύτερου πάχους τους, ο αλγόριθμος προκάλεσε τον αποκλεισμό ορισμένων μεμονωμένων μικροφυσαλίδων, για το λόγο ότι υπολογίστηκαν ως μακροφυσαλίδες. Έτσι στις ημίλεπτες διαφάνειες εποξικής ρητίνης, αποφασίστηκε να πραγματοποιηθεί μια νέα ανάλυση για μια πιο βελτιωμένη κατανομή των δύο λιπωδών κλάσεων (Εικόνα 3.2).



Εικόνα 3.2: α) Ιστολογικό δείγμα χρώσης TB-PAS, β) Ανίχνευση δομών στεάτωσης (πράσινες κηλίδες)

Μέχρι περίπου τα μέσα της δίαιτας με έλλειψη χολίνης (14^η ημέρα), η μετρούμενη περιεκτικότητα λιπιδίων στις εικόνες των τμημάτων παραφίνης ήταν $44.5 \pm 1.7\%$, δηλαδή μόνο το 15% των συνολικών λιπιδίων ήταν μικροφυσαλιδώδες.

Η συγκεκριμένη μέτρηση υπήρξε σημαντικά υψηλότερη από την αντίστοιχη που έγινε στα τμήματα ρητίνης ($30.5 \pm 2.7\%$, με το 35% από το σύνολο λιπιδίων ως μικροφουσαλιδώδες). Μετά τη λήξη της δίαιτας (30^η ημέρα), η στεάτωση εμφανίστηκε κυρίως ως μακροφουσαλιδώδης, με τα περισσότερα ηπατοκύτταρα να περιέχουν μεγάλα σταγονίδια λίπους περιβαλλόμενα από λεπτούς δακτυλίους κυτταροπλάσματος (*cytoplasm*). Η τελική περιεκτικότητα λίπους των τμημάτων παραφίνης ήταν $62.1 \pm 2.5\%$, με το 5% των συνολικών λιπιδίων να είναι μικροφουσαλιδώδες, η οποία συμβάδισε με εκείνη των τμημάτων ρητίνης ($60 \pm 1.8\%$, με 13%).

Η εφαρμογή αυτής της αυτοματοποιημένης μεθόδου επαληθεύτηκε και στο δείγμα βιοψίας του παχύσαρκου ασθενή. Η ιστολογική ανάλυση έδειξε ποσοστό επικράτησης της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης ίσο με 84.3%, αφού πρώτα εντοπίστηκαν μη κυκλικά αντικείμενα ενδιαφέροντος από το χρωματικό φίλτρο και αποκλείστηκαν έπειτα από τον μορφολογικό τελεστή. Όπως και στην πρώτη περίπτωση με τα δείγματα των αρουραίων, παρομοίως και εδώ έγινε καλύτερη κατανομή των μικροφουσαλιδών και των μακροφουσαλιδών, χάρη στις ημίλεπτες διαφάνειες ρητίνης. Αξιοσημείωτο παραμένει το γεγονός ότι δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στους υπολογισμούς της ολικής λιπώδους περιοχής, μεταξύ των εικόνων παραφίνης ($43.56 \pm 2.1\%$) και της εποξικής ρητίνης ($45.5 \pm 1.4\%$).

3.2.4 Μέθοδος El-Badry (*El-Badry method*)

Συνεχίζουμε την ανασκόπηση με τον *A. M. El-Badry* [37], που στη μελέτη του θέλησε να σταθεί στην ανακρίβεια των υποκειμενικών ερμηνειών μεταξύ των διάφορων παρατηρητών (*inter-observer*), παθολόγων στη περίπτωσή μας, για την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης. Με τη σειρά του ανέπτυξε ένα λογισμικό που θα προσδιόριζε την περιοχή η οποία περιελάμβανε φουσαλίδες λιπιδίων, σε ένα δεδομένο δείγμα βιοψίας ήπατος. Για το σκοπό αυτό, θέλησε να συλλέξει τέσσερις διαφορετικές ποσοτικές μετρήσεις από αναγνωρισμένους παθολόγους, οι οποίοι δραστηριοποιούνται στην Ευρώπη και στη Βόρεια Αμερική και είχαν προηγουμένως δημοσιεύσει πειραματικές και κλινικές μελέτες στον τομέα της στεάτωσης. Ως τελικό στάδιο, ανέλυσε το βαθμό συσχέτισης της αξιολόγησης μεταξύ των ιατρών αυτών και του λογισμικού.

Με την ερευνητική του ομάδα, έλαβε υπόψη 46 δείγματα βιοψίας από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή (αφαίρεση καρκινικού ιστού), για το λόγο ότι παρουσίασαν ποσοστό ηπατικής στεάτωσης $> 5\%$. Η ιστολογική αξιολόγηση βασίστηκε σε ψηφιοποιημένες εικόνες, οι οποίες ελήφθησαν από τον σαρωτή *Nanozoomer (Hamamatsu)* και από διαφάνειες με την πλέον περισσότερο εφαρμοσμένη μέθοδο χρώσης *H&E*. Η δυνατότητα μεγέθυνσης των εικόνων υπήρξε έως $\times 40$ και η ανάλυσή τους $0.23 \mu\text{m} / \text{pixel}$. Έπειτα αυτές μεταφορτώθηκαν σε ένα απομακρυσμένο διακομιστή (*server*) και έτσι επιτεύχθηκε η ποσοτική μέτρηση της στεάτωσης, με το λογισμικό ανάλυσης εικόνας στο εργαστήριο της ομάδας.

Παράλληλα, οι παθολόγοι αξιολόγησαν τα δείγματα, χωρίς να έχουν επίγνωση των αποτελεσμάτων των υπόλοιπων ιατρών και του λογισμικού ανίχνευσης για την παρούσα έρευνα. Από κάθε διαφάνεια επιλέχθηκαν τυχαία έως και 50 τμήματα ενδιαφέροντος, τα οποία αποθηκεύτηκαν με επέκταση αρχείου εικόνας μη απωλεστικής συμπίεσης *TIFF (Tagged Image File Format)*. Έπειτα εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος δύο βημάτων, για τον διαχωρισμό των λιπιδίων από το φόντο τους. Ωστόσο, όλα τα εικονοστοιχεία φόντου θεωρήθηκαν από τον αλγόριθμο ως περιοχές λίπους.

Ως εκ τούτου, ως πρώτο βήμα αποφασίστηκε να αφαιρεθούν από τον χρωματικό χώρο *RGB* τα εικονοστοιχεία του πράσινου καναλιού (*G*), με αποτέλεσμα τα αντίστοιχα με ματζέντα (*magenta*) τιμή να εμφανιστούν σκοτεινά και να αποκαλύψουν τα λευκά σημεία λίπους. Αντίστοιχα, σε δεύτερο στάδιο έγινε ο διαχωρισμός των λιπωδών σταγονιδίων από άλλα αντικείμενα (π.χ. αγγεία και ρωγμές ιστού), με βάση το σχήμα και το χρώμα τους. Ειδικότερα, οι παράμετροι εισόδου τόνισαν, ότι μια περιοχή με φυσαλίδες λίπους θα περιελάμβανε έντονες φωτεινές τιμές, οι οποίες θα αντιστοιχούσαν σε στρογγυλά αντικείμενα και με συγκεκριμένο εύρος μεγέθους (μήκος τόξου). Παράλληλα, ο συνολικός βαθμός επικράτησης της στεάτωσης, ορίστηκε ως το ποσοστό σταγονιδίων λίπους / συνολικό εμβαδόν των 50 τμημάτων.

Οι τελικές εικόνες των τμημάτων αποθηκεύτηκαν με το πρότυπο απωλεστικής συμπίεσης εικόνων *JPEG (Joint Photographic Experts Group)*, με διαστάσεις 1000×1000 εικονοστοιχεία και με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 20$.

Όσον αφορά τα εξαγόμενα αποτελέσματα, προτάθηκε από την πλευρά των ιατρών ότι θα παρέπεμπαν σε 7 ιδιότητες:

▪ Ποσοστό:

- 1) Ολικής στεάτωσης
- 2) Μικροφουσαλιδώδους στεάτωσης
- 3) Μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης

▪ Εμφάνιση ή απουσία:

- 4) Φλεγμονής στους λοβούς
- 5) Φλεγμονής στην ηπατική πύλη
- 6) Αεροσφαιροειδούς εκφύλισης (*hepatocyte ballooning*) των ηπατοκυττάρων
- 7) Άμορφης ηωσινοφιλικής υαλίνης (*mallory's hyaline*).

Για να ελεγχθεί η μεταβλητότητα μεταξύ των ποσοστών στεάτωσης από τους διάφορους παρατηρητές (παθολόγους), η ομάδα έκανε χρήση των στατιστικών συντελεστών ενδοσυσχέτισης (*Intraclass Correlation Coefficients - ICC*). Οι τιμές για τους *ICC* κυμάνθηκαν μεταξύ 0 και 1 και με τους $ICC \geq 0.7$ να λαμβάνονται ως πιο αποδεκτοί. Για τη συσχέτιση των αξιολογήσεων χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχα οι συντελεστές *Spearman*. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το λογισμικό *STATA 10 (Stata Corporation)*.

Οι παθολόγοι κλήθηκαν αρχικά να υποδείξουν τον συνολικό αριθμό και το ποσοστό επικράτησης των λιπωδών ηπατοκυττάρων. Ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ των ιατρών αποδείχτηκε αρκετά μικρός, με τον συντελεστή ενδοσυσχέτισης ίσος με 0.57, να αποτελεί την απόδειξη. Παρουσιάστηκε παράλληλα ένα ευρύ φάσμα μεταβολών, σχετικά με τις ημιποσοτικές εκτιμήσεις στους υψηλότερους βαθμούς στεάτωσης ($\geq 30\%$). Επιπλέον, απουσίασε η κοινή εκτίμηση τόσο για τη μικροφουσαλιδώδη όσο και για τη μακροφουσαλιδώδη στεάτωση, με $ICC = 0.22$ και $ICC = 0.55$, αντίστοιχα, για την εμφάνιση ή την απουσία των παραπάνω τεσσάρων επιπλέον χαρακτηριστικών και τέλος για την ολική επικράτηση της στεάτωσης.

Από την άλλη πλευρά, το λογισμικό ανίχνευσε στα 33 από τα 46 δείγματα βιοψίας, ποσοστό στεάτωσης μικρότερο του 5% του συνολικού εμβαδού επιφάνειας. Στα υπόλοιπα 13 δείγματα, το ποσοστό κυμάνθηκε από 5% έως 20%. Η παρούσα αξιολόγηση συσχετίστηκε σημαντικά με μόνο μία από αυτές των παθολόγων, με συντελεστή *Spearman* ίσο του 0.82. Με τους υπόλοιπους τρεις ιατρούς υπήρξε χαμηλή συσχέτιση, με τον συντελεστή *Spearman* να έχει τις τιμές 0.22, 0.28 και 0.38. Απ' ό,τι συμπεραίνουμε, οι ρυθμοί περιεκτικότητας ήταν γενικά χαμηλότεροι από αυτούς των παθολόγων.

3.3 Πρόσφατες μέθοδοι

3.3.1 Μέθοδος Kong (*Kong method*)

Στην παρούσα μεθοδολογία [38] προτάθηκε μια νέα κατεύθυνση για την ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης, καθώς και η σύγκρισή της με άλλες μεθόδους μέτρησης, όπως η μικροσκοπική ανθρώπινη βαθμολόγηση και η ραδιολογική μέτρηση. Αυτή η προσέγγιση σύμφωνα με την ομάδα του *J. Kong*, θα μπορούσε να ξεκινήσει με την οπτική εξέταση της μικροφουσαλιδώδους και της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης ενός παθολόγου. Έπειτα, θα γινόταν η εφαρμογή ενός αλγόριθμου ανάλυσης εικόνας, για τον ποσοτικό προσδιορισμό του βαθμού στεάτωσης σε διαφάνειες ιστολογικών δειγμάτων.

Οι αποκτηθείσες πλάκες δειγμάτων βιοψίας, προήλθαν από την παιδιατρική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου *Emory* της Ατλάντα, Η.Π.Α. Συγκεκριμένα διατέθηκαν 10 δείγματα, τα οποία συνοδεύτηκαν με τα αποτελέσματα της μαγνητικής τους τομογραφίας και της μικροσκοπικής τους ανάλυσης, ώστε να ελεγχθεί η συσχέτισή τους με τα εξαγόμενα δεδομένα του λογισμικού ανίχνευσης. Οι ιστολογικές διαφάνειες, όπως και σε άλλες προηγούμενες μεθόδους, χρωματίστηκαν με *H&E*, σταθεροποιήθηκαν με φορμαλίνη και ενσωματώθηκαν σε παραφίνη. Στη συνέχεια, ψηφιοποιήθηκαν με τον σαρωτή εικόνας *Aperio XT* (*Aperio Technologies Inc.*) και προκειμένου να ανακτηθεί ένας επαρκής αριθμός λεπτομερειών, η λήψη έγινε ανά τμήματα με μεγέθυνση $\times 200$ και με ανάλυση $0.2507 \mu\text{m}$ (μικρόμετρα - *micron*) ανά εικονοστοιχείο.

Ύστερα από την παραπάνω διαδικασία ψηφιοποίησης, ένας παθολόγος έκανε χρήση του λογισμικού προβολής και επεξεργασίας *ImageScope (Aperio)*, για οπτική ανασκόπηση και προσθήκη επισημειώσεων (*annotations*) στα σημεία ενδιαφέροντος. Πιο αναλυτικά, ο ιατρός επέδειξε τα όρια των ηπατικών λοβίων (μικροί κυψελοειδείς χώροι), οι οποίοι αποτελούν αντικείμενα ανάλυσης. Στις περιοχές που δεν παρουσίασαν αντίστοιχης φύσεως αντικείμενα (συνδετικοί ιστοί, αγγεία, κ.α.), δεν τους αποδόθηκαν επισημειώσεις. Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας, οι πληροφορίες σήμανσης εξάχθηκαν ως ένα αρχείο επεκτάσιμης γλώσσας σήμανσης *XML (eXtensible Markup Language)*. Έτσι, στη διαδικασία βαθμολόγησης χρησιμοποιήθηκαν μόνο οι επιλεγμένες περιοχές ενδιαφέροντος, με τις κυκλικές δομές να παραπέμπουν σε λιπίδια στεάτωσης.

Προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ανάλυση των ιστολογικών τμημάτων, ήταν αναγκαίο να υιοθετηθεί μια νέα μέθοδος γεωμετρικής απεικόνισης, με στόχο την αναζήτηση της βέλτιστης χαρτογράφησης σε ένα διμερές γράφημα. Χάρη σ' αυτή θα μπορούσαν να ξεπεραστούν τα εμπόδια του πεδίου της μηχανικής όρασης, αποφεύγοντας τη συνηθισμένη πολυωνυμική αναπαράσταση.

Ως αποτέλεσμα, η ερευνητική ομάδα χρησιμοποίησε μια αναβάθμιση των ελλειπτικών καμπύλων (ένα επίπεδο που περιβάλλει δύο εστιακά σημεία, έτσι ώστε το άθροισμα των αποστάσεών τους να είναι σταθερό σε κάθε σημείο της καμπύλης), για το σχηματικό καθορισμό των ιστολογικών αντικειμένων. Αυτή η νέα μέθοδος βασίζεται στο γεγονός, ότι η κατανομή πιθανότητας μιας *Gaussian* διμερούς κατανομής, αποτελείται από ένα σύνολο ισομετρικών περιγραμμάτων. Αυτά τα περιγράμματα θα έχουν ελλειπτικό σχήμα, με την προϋπόθεση ότι οι διακυμάνσεις που σχετίζονται με δύο τυχαίες μεταβλητές x_1 και x_2 , είναι άνισες. Ένα ελλειπτικό περίγραμμα μπορεί να αναπαρασταθεί με μια *Gaussian* εκθετική συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας (*Probability Distribution Function - PDF*), παραλείποντας τον παρακάτω κοινό παράγοντα:

$$(x - \mu)^2 U \Lambda^{-1} U^T (x - \mu) = c^2 \quad \text{Εξ. (3.7)}$$

όπου το μ είναι ο διανυσματικός μέσος και το $\Sigma = U \Lambda U^T$, ο πίνακας συνδιακύμανσης (*covariance matrix*) της συνάρτησης *PDF*.

Ακόμη το "Λ" αντιπροσωπεύει έναν διαγώνιο πίνακα, ενώ το U έναν μοναδιαίο, αντίστοιχα. Το c ορίζεται ως μια σταθερά που αντιπροσωπεύει την απόσταση, η οποία μετράται με τον αριθμό των τυπικών αποκλίσεων από οποιοδήποτε σημείο της ελλειπτικής καμπύλης, έως το μέσο της κανονικής *Gaussian* κατανομής (απόσταση του *P. C. Mahalanobis*).

Όσον αφορά τις παραμέτρους ιστολογικής καταμέτρησης, έστω ότι ορίζεται πρώτα το x_i με $i = 1, 2, \dots, N$, ως οι συντεταγμένες ενός συνόλου αντικειμένων ενδιαφέροντος προς χαρτογράφηση. Ο αλγόριθμος θα έπρεπε να υπολογίσει την ιδανικότερη κλίμακα εικόνας, η οποία θα επέτρεπε στο ελλειπτικό περίγραμμα να πλησιάζει όσο το δυνατόν πιο κοντά στα ιστολογικά δείγματα, συμπεριλαμβάνοντας και όλα τα οριακά με το φόντο αντικείμενα στεάτωσης. Αυτό μπορεί να διατυπωθεί ως ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης με την ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης κόστους, η οποία προκύπτει από τις μετρικές μονάδες του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (*Mean Squared Error - MSE*):

$$c^* = \arg \min_{c \in \mathbb{R}^+} J(c) \quad \text{Εξ.}(3.8)$$

όπου:

$$J(c) = \sqrt{\sum_{i=1}^N ((x_i - \mu)^T \Sigma^{-1} (x_i - \mu) - c^2)^2} \quad \text{Εξ.}(3.9)$$

Η μετατόπιση του κεντροειδούς (*centroid*) της καμπύλης θα ήταν δυνατή οποτεδήποτε προς οποιαδήποτε επιθυμητή θέση, ελαχιστοποιώντας την ακόλουθη συνάρτηση κόστους:

$$J(\mu) = \|f(\mu)\|^2 = \sum_{i=1}^N f_i(\mu)^2 \quad \text{Εξ.}(3.10)$$

όπου $f(\mu) = [f_1(\mu), f_2(\mu), \dots, f_N(\mu)]^T$ και $f_i(\mu) = (x_i - \mu)^T \Sigma^{-1} (x_i - \mu) - c^2$.

Δεδομένου ότι η [Εξ.\(3.10\)](#) είναι μια μη γραμμική συνάρτηση μ , εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος μη γραμμικής βελτιστοποίησης των *K. Levenberg* και *D. Marquardt*, για την ενημέρωση του κεντροειδούς της καμπύλης με:

$$[J_f^T(\mu)J_f(\mu) + \eta I]\delta\mu = -J_f^T(\mu)f(\mu) \quad \text{Εξ.(3.11)}$$

όπου το $J_f(\mu)$ είναι ένας *Jacobian* πίνακας (κλίση μιας βαθμωτής συνάρτησης πολλών μεταβλητών) του διανυσματικού πεδίου $f(\mu)$ και το I αντίστοιχα, ένας 2×2 πίνακας.

Το λογισμικό θα μπορούσε επίσης να διαμορφώσει το σχήμα μιας ελλειπτικής καμπύλης, με την ελαχιστοποίηση της παρακάτω συνάρτησης κόστους:

$$J(\Sigma^{-1}) = \sum_{i=1}^N \|(x_i - \mu)^T \Sigma^{-1} (x_i - \mu) - c^2\|^2 \quad \text{Εξ.(3.12)}$$

Κατά τη διαδικασία προσαρμογής, ο αλγόριθμος ενημέρωσε κατ' επανάληψη την εκτιμώμενη κλίμακα εικόνας, τον κεντροειδή μαζί με το ενιαίο σχήμα της ελλειπτικής καμπύλης, ώστε να επιτρέπει στο ενεργό περίγραμμα να προσαρμοστεί σε κάθε επιθυμητή θέση. Στην παρούσα μελέτη, το πεδίο ισχύος του περιγράμματος καθορίστηκε από τα δεδομένα των δειγμάτων, ενώ παράλληλα η εσωτερική δύναμη προήλθε από το αναβαθμισμένο μοντέλο ελλειπτικής καμπύλης. Αυτή η επαναληπτική διαδικασία τερματίστηκε, όταν ο αλγόριθμος σύγκλινε σε ένα σταθερό αποτέλεσμα.

Σε αυτό το σημείο υπενθυμίζουμε ότι προτού εφαρμοστεί το ελλειπτικό περίγραμμα στην εικόνα, γνωστοποιήθηκαν πρώτα οι συντεταγμένες των σημείων ενδιαφέροντος (λιπίδια στεάτωσης) μέσα στα όρια του ηπατικού ιστού, χάρη στην ανάγνωση του *XML* αρχείου, που αποτελούνταν από τις επισημειώσεις του παθολόγου. Τα όρια παρεμβλήθησαν γραμμικά, ώστε όλα τα σημεία δεδομένων να μπορούν να διακριθούν, χάρη στο διαχωρισμό τους ανά 10 εικονοστοιχεία με το αντίστοιχο γειτονικό σημείο δεδομένων. Ύστερα από την τοποθέτηση του ελλειπτικού περιγράμματος στην ιστολογική περιοχή, ο κεντροειδής της θα μπορούσε να υπολογιστεί εύκολα με τη στατιστική μέθοδο εκτίμησης της μέγιστης πιθανοφάνειας (*Maximum Likelihood Estimator - MLE*):

$$\mu^* = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i \quad \text{Εξ.(3.13)}$$

Σύμφωνα με την παραπάνω εκτιμώμενη κλίμακα και το μεταβλητό περίγραμμα μαζί με τον κεντροειδή του, η αναπαράσταση της προκύπτουσας ελλειπτικής καμπύλης θα επιτυγχάνονταν με το:

$$\frac{1}{(c^*)^2} (x - \mu^*)(\Sigma^*)^{-1}(x - \mu^*) = 1 \quad \text{Εξ.(3.14)}$$

Σε ένα επόμενο βήμα το λογισμικό υπολόγισε τον βαθμό στεάτωσης. Οι νέες προκύπτουσες εικόνες μετατράπηκαν σε αντίστοιχες της κλίμακας του γκρι και οι έντονες κυκλικές δομές των εικονοστοιχείων στεάτωσης εκτιμήθηκαν από τη δυαδική μάσκα μιας απλής μεθόδου κατωφλίωσης (2.3.1). Κάθε αντικείμενο που έτεμνε το προηγούμενος υπολογιζόμενο περίγραμμα εικόνας, θεωρήθηκε ως κενός χώρος (φόντο) και αφαιρέθηκε από τη δυαδική μάσκα με έναν μορφολογικό τελεστή ανακατασκευής (*reconstruction*).

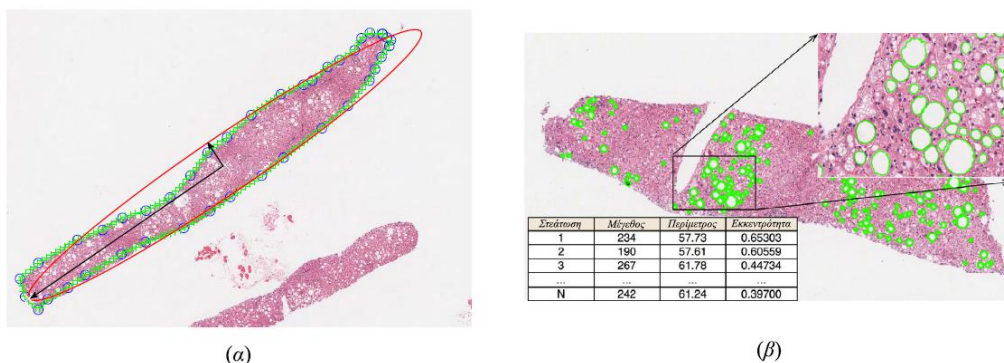
Παρατηρήθηκε ότι πολλές γειτονικές φουσαλίδες στεάτωσης επικαλύπτονταν μεταξύ τους, γεγονός που έκανε τα όρια διαχωρισμού τους ασαφή. Οι συγκεκριμένες θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο μέρος του συνολικού βαθμού στεάτωσης και η ομάδα θεώρησε ότι δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να αποκλειστούν από το πεδίο της μελέτης. Μια λειτουργική μέθοδος για την επίλυση αυτού του προβλήματος, ήταν να εφαρμοστεί ο μετασχηματισμός **απορροής**. Έτσι οι αλληλεπικαλυμμένες δομές στεάτωσης λήφθηκαν υπόψη ως κοιλάδες και οι κορυφογραμμές μεταξύ αυτών, θεωρήθηκαν τα σύνορα που τις διαχωρίζουν. Κατά την εκτέλεση, χρησιμοποιήθηκε επιπλέον η μέθοδος του μετασχηματισμού απόστασης, που προήλθε από τη δυαδική μάσκα στεάτωσης με τον ακόλουθο τύπο:

$$D(x, y) = -\min_{\forall(m,n) \text{ s.t. } \Gamma(m,n)=1} \sqrt{(x - m)^2 + (y - n)^2} \quad \text{Εξ.(3.15)}$$

όπου το Γ είναι μια δυαδική μάσκα συμπληρωματική της αντίστοιχης για την στεάτωση και το D ο χάρτης μέτρησης των αποστάσεων.

Ύστερα από τον διαχωρισμό των λιπιδίων στον χάρτη D , προέκυψε ένας μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών δομών στεάτωσης, με αποτέλεσμα να εφαρμοστεί ένα επιπλέον φιλτράρισμα σε αυτές, με βάση τα αρχικά κριτήρια μεγέθους και κυκλικού σχήματος.

Το φιλτράρισμα στις εναπομείνουσες περιοχές στεάτωσης, πραγματοποιήθηκε με μια χωρική μάσκα, η οποία παράχθηκε από τις XML επισημειώσεις του ιατρού και εντός του περιγράμματος του ηπατικού ιστού (Εικόνα 3.3α).



Εικόνα 3.3: α) Ελλειπτικό περίγραμμα ορίων ιστού, β) Εξαγόμενα χαρακτηριστικά δομών ανίχνευσης

Μετά την προαναφερθείσα διαδικασία ανάλυσης, ανιχνεύτηκαν συνολικά 21.900 περιοχές στεάτωσης και σε κάθε μία υπολογίστηκε ένα σύνολο χαρακτηριστικών (Εικόνα 3.3β), συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους, της περιμέτρου, της εκκεντρότητας, του μήκους του μεγάλου άξονα (*major axis*) και της έκτασης κάθε ανιχνεύσιμης περιοχής στεάτωσης.

Χάρη στα παραπάνω χαρακτηριστικά έγινε η διερεύνηση κάποιων στατιστικών στοιχείων, για να επιτευχθεί η σύγκριση και ο βαθμός συσχέτισης μεταξύ του λογισμικού ιστολογικής ανίχνευσης και των διάφορων μεθόδων καταμέτρησης (μικροσκοπία και ραδιολογία). Σα πρώτο βήμα εφαρμόστηκε η γενικευμένη συνάρτηση γραμμικής παλινδρόμησης, με μια επαναλαμβανόμενη διαδικασία επαναστάθμισης των τετραγωνικών ελαχίστων (*Iteratively Reweighted Least-Square - IRLS*), ώστε να διερευνηθεί πιθανή γραμμική παλινδρόμηση μεταξύ του ποσοστού στεάτωσης και του αντίστοιχου εξάπλωσης των λιπιδίων. Επιπλέον, για τον υπολογισμό της συσχέτισης μεταξύ των δεδομένων της μικροσκοπικής και της ραδιολογικής απεικόνισης, αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος ανάλυσης εικόνας από την *Aperio*, σε συνεργασία με τρεις έμπειρους παθολόγους, γνωστή ως μέτρηση εικονοστοιχείων θετικής αποτίμησης (*Positive Pixel Counting - PPC*).

Βάσει των παραπάνω, εκτιμήθηκε ισχυρότερη συσχέτιση στα ποσοστά στεάτωσης και εξάπλωσης λιπιδίων, με το αναπτυσσόμενο λογισμικό της ερευνητικής ομάδας και με συντελεστή *Pearson* ($r_p = 0.9244$), τιμή σημαντικότητας ($p = 0.0001$) και διάστημα εμπιστοσύνης $[0.6984, 0.9818]$, ίσο με 95%. Η νέα μέθοδος ανίχνευσης απέδωσε εξίσου υψηλή συσχέτιση με τις τρεις παθολογικές αξιολογήσεις, με ($r = 0.9243$) και ($p = 0.0001$). Αξιοσημείωτη και ισχυρότερη επίσης συσχέτιση, σημειώθηκε μεταξύ του λογισμικού και της μέσης εκτίμησης των τριών ιατρών, για τη συνολική επικράτηση της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης, από την αντίστοιχη της *Aperio PPC*, με συντελεστή *Pearson* ($r_p = 0.9167$) και τιμή σημαντικότητας ($p = 0.0002$).

Παράλληλα εκτιμήθηκε ότι ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ της *Aperio PPC* και των δεδομένων ραδιολογίας, για το συνολικό ποσοστό λιπιδίων, υπήρξε ίσος με ($r = 0.8353$), πολύ μικρότερος σε σχέση με τη νέα αναπτυσσόμενη μέθοδο. Εντοπίστηκε ακόμη χαμηλότερη συσχέτιση στα συνολικά ποσοστά στεάτωσης και εξάπλωσης λιπιδίων, μεταξύ των αποτελεσμάτων της μικροσκοπικής μέτρησης και της ραδιολογικής μαγνητικής τομογραφίας, από εκείνη που λήφθηκε με το λογισμικό του *J. Kong*. Ο συντελεστής συσχέτισης για τα ποσοστά μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης και λιπιδίων, μεταξύ της μέσης εκτίμησης των τριών παθολόγων και των ραδιολογικών δεδομένων, υπήρξε ίσος με ($r = 0.8172$). Αντιθέτως, ο αντίστοιχος συντελεστής συσχέτισης για τα συνολικά ποσοστά στεάτωσης και λιπιδίων, ήταν ίσος με ($r = 0.8606$).

3.3.2 Μέθοδος *Nativ* (*Nativ method*)

Η μελέτη του *N. I. Nativ* [39], επισημαίνει στην επιστημονική κοινότητα την κρισιμότητα που ανακύπτει με την επικράτηση της μεγάλης λιπώδους - μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης (*large droplet Macrovesicular Steatosis - Id-MaS*), όταν εισχωρήσει σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 30% των ηπατοκυττάρων. Μαζί με την ερευνητική του ομάδα παρουσιάζει μια βελτιωμένη μέθοδο ανάλυσης εικόνας, που ενσωματώνει την έννοια της μετατόπισης του κυτταρικού πυρήνα (*nuclear displacement*), ως το κύριο χαρακτηριστικό για την κατάτμηση και ταξινόμηση της *Id-MaS*. Στη συνέχεια, στοχεύει στη σύγκριση της νέας μεθόδου εκτίμησης, με την απόδοση δύο εξιδεικευμένων παθολόγων από διαφορετικά ιατρικά κέντρα.

Η εξαγωγή των δεδομένων διάγνωσης θα έκρινε το βαθμό υγείας ενός ηπατικού μοσχεύματος. Τα δεδομένα θα μπορούσαν έπειτα να διαμοιραστούν σε διάφορες κλινικές, για τη λήψη απόφασης ως προς την μεταμόσχευση του οργάνου σε έναν υποψήφιο ασθενή.

Πρώτα ελήφθησαν ηπατικά δείγματα βιοψιών από 9 δότες με διαφορετικό ιστορικό ασθενειών (π.χ. δείκτης μάζας σώματος). Οι ιστοί ενσωματώθηκαν σε πλάκες με τη διαδεδομένη και πλέον κλασική διαδικασία: Διατομή σε τμήματα των 5 μm , χρώση *H&E* και ενσωμάτωση σε παραφίνη. Η σάρωσή τους έγινε με το μικροσκόπιο *Micromaster II (Fisher Scientific)* και η ψηφιοποίηση με το λογισμικό *Micron 2.0 (Westover Scientific)*. Οι ερευνητές έλαβαν επιπλέον κάποιες βασικές οδηγίες από τους ιατρούς του πανεπιστημίου *Columbia, NY*, οι οποίοι εξήγησαν ότι τα δείγματα βιοψιών *H&E* χαρακτηρίζονται από διάφορες ιστολογικές δομές, όπως η προαναφερόμενη *ld-MaS* και η *sd-MaS* (μικρή λιπώδης - μακροφουσαλιδώδης στεάτωση), ηπατοκύτταρα, κ.α.

Η *ld-MaS* ορίστηκε ως η επικράτηση ενδοηπατικών φυσαλίδων λίπους, που είναι ογκώδεις αρκετά, με συνέπεια να εκτοπίζουν τον κυτταρικό πυρήνα από το κέντρο του κυτταροπλάσματος και επομένως να γειτονεύουν με αυτόν. Για την καταμέτρησή της, ορίστηκε μια παράμετρος γειτνίασης γνωστή ως *LD-πυρήνα*, η οποία υπολόγισε τις κυκλικές ακτίνες 52.000 λιπωδών φυσαλίδων (*Liquid Droplets - LD*), όπου ανακτήθηκαν από 54 ψηφιακές ιστολογικές εικόνες στα 9 δείγματα βιοψίας. Επίσης με παρόμοιο τρόπο, προσδιορίστηκε και η συντομότερη απόσταση μεταξύ των περιμέτρων κάθε λιπιδίου και του πλησιέστερου κυτταρικού πυρήνα.

Η γειτνίαση ενδοηπατικής ογκώδους φυσαλίδας λίπους και κυτταρικού πυρήνα, υπολογίστηκε ως εξής:

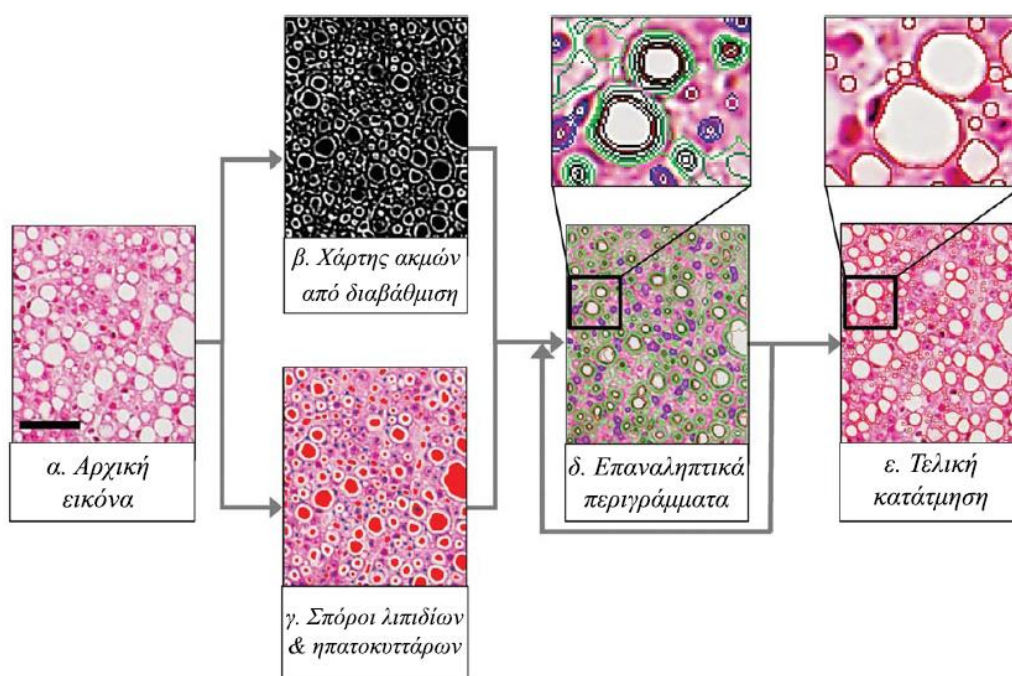
$$LD - nucleus adjacency = \frac{radius_{LD}}{radius_{LD} + (perimeter_{LD}distance - perimeter_{nuc}distance)}$$

Εξ.(3.16)

όπου σε περίπτωση που πλησίαζε την τιμή 1, υποδείκνυε ότι το κάθε ογκώδης ενδοηπατική φυσαλίδα λίπους *LD* τοποθετείται δίπλα στον πλησιέστερο κυτταρικό πυρήνα.

Διερευνήθηκε επίσης, η σχέση μεταξύ της γειννίαςης του *LD*-πυρήνα και της αντίστοιχης με το εμβαδόν της επιφάνειας διατομής *LD-CSSA* (*Cross Sectional Surface Area*).

Προκειμένου να ποσοτικοποιηθούν με ακρίβεια η *ld-MaS*, τα ηπατοκύτταρα και οι φυσαλίδες λίπους, θα έπρεπε πρώτα να διακριθούν από τα υπόλοιπα ιστολογικά χαρακτηριστικά. Έτσι το λογισμικό εκμεταλλεύτηκε τις ιδιότητες μοντελοποίησης των ενεργών περιγραμμάτων (*Active Contour Modelling - ACM*), ως τη βασική μέθοδο κατάτμησης. Ωστόσο, έπρεπε να εφαρμοστεί επιπλέον ένας αλγόριθμος που θα εφαρμόζε τη μέθοδο ανάπτυξης περιοχής με σπόρους, για την ακριβή εύρεση του βαθμού γειννίαςης μεταξύ των αντικειμένων στην εικόνα βιοψίας (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4: Κατάτμηση λιπιδίων και κυτταρικών δομών ιστολογικής εικόνας H&E

Με βάση τις εντάσεις των εικονοστοιχείων και με τη χρήση της μοντελοποίησης *ACM*, πραγματοποιήθηκε μια πρώτη κατάτμηση των ηπατοκυττάρων και των *LD*. Βασικό συμπέρασμα ήταν, ότι οι χρωματικές διαβαθμίσεις της έγχρωμης *H&E* εικόνας παρήγαγαν σημαντικά ισχυρότερες ακμές από την αντίστοιχη των γκρι διαβαθμίσεων, όπως παρατηρούμε στο παρακάτω σχήμα (β). Στη συνέχεια αρχικοποιήθηκαν οι σπόροι για τα πιθανά λιπώδη σταγονίδια και τα ηπατοκύτταρα, με βάση τις φωτεινές και σκούρες εντάσεις της έγχρωμης εικόνας στο σχήμα (γ).

Έτσι μια νέα εφαρμογή των ενεργών περιγραμμάτων, οδήγησε εκ νέου σε ένα βέλτιστο όριο για κάθε *LD* ή ηπατοκυτταρικό αντικείμενο, βασιζόμενο στα ακόλουθα χαρακτηριστικά: Ισχυρές ακμές στα όρια αντικειμένων, κυκλική μορφολογία, ομαλά περιγράμματα και ομοιογενή εσωτερικά χαρακτηριστικά, όπως απεικονίζεται στο σχήμα (δ). Χάρη σε αυτή την επαναληπτική διαδικασία, στο σχήμα (ε) ο αλγόριθμος προχώρησε στην κατάτμηση των υποψήφιων αντικειμένων, με βάση τις υψηλότερες τιμές χαρακτηριστικών.

Στα παραπάνω 52.000 λιπώδη δείγματα, εφαρμόστηκε ο μη εποπτευόμενος αλγόριθμος κατάτμησης *K-means*, για το διαχωρισμό της *ld-MaS* από την *sd-MaS* σε δύο συστάδες ($K = 2$). Η ομοιογένεια των δειγμάτων καθορίστηκε από τον συνδυασμό έξι παραμέτρων: 1) κυκλική ακτίνα, 2) μέση ένταση χρώματος, 3) στρογγυλότητα, 4) κυρτότητα, 5) αναλογία ύψους-πλάτους και 6) γειτνίαση *LD*-πυρήνα. Επίσης πραγματοποιήθηκε παράλληλα και μια κατάτμηση των *LD* με βάση το εμβαδόν *CSSA* σε 7 συστάδες και με ποσοστό γειτνίασης *LD*-πυρήνα > 0.9 . Έτσι, κάθε μία γειτνίαση ποσοτικοποιήθηκε και απεικονίστηκε γραφικά σε σχέση με το μέσο *CSSA*.

Η χρωματική ένταση κάθε συστάδας προσδιορίστηκε με τις μέσες σκιαγραφικές (*silhouette*) τιμές s , οι οποίες τονίζουν τις υψηλές (κοντά στην τιμή 1) και χαμηλές (κοντά στην τιμή 0) αποστάσεις για τον καλύτερο διαχωρισμό των δειγμάτων. Επιπλέον, στο επόμενο βήμα υλοποιήθηκε ένας ταξινομητής δέντρου απόφασης (*decision tree*), για την ενίσχυση της διάκρισης των *ld-MaS* και *sd-MaS*. Το μέγεθος και η ακρίβεια του δέντρου βελτιστοποιήθηκαν με τη διασταυρούμενη επικύρωση *K*-μερών (*K-fold cross validation*) και με $K = 10$, ως ο αριθμός κόμβων απόφασης για την ελαχιστοποίηση σφαλμάτων.

Παράλληλα με την παραπάνω αυτοματοποιημένη διαδικασία, οι δύο εξειδικευμένοι παθολόγοι προχώρησαν στην αξιολόγηση των *LD* και την κατάταξή τους σε *ld-MaS* ή *sd-MaS*, από 8 *H&E* ιστολογικές εικόνες 5 διαφορετικών ασθενών, του ίδιου προηγούμενως χρησιμοποιούμενου συνόλου διαφανειών. Ο διαχωρισμός των λιπιδίων έγινε με 3 διαφορετικές μεθόδους: 1) αποκοπή $176 \mu\text{m}^2$ του *CSSA*, 2) αποκοπή $350 \mu\text{m}^2$ του εμβαδού *CSSA* και 3) εξαγόμενα κριτήρια βάσει του εφαρμοσμένου δέντρου απόφασης.

Η ανάλυση ευαισθησίας κάθε εικόνας βιοψίας προσδιορίστηκε με την:

- Αναλογία των αληθώς θετικών αριθμών, ως τα *LD* που επισημάνθηκαν με *ld-MaS* τόσο από τον αλγόριθμο όσο και από τον παθολόγο.
- Αναλογία των ψευδώς αρνητικών, ως τα *LD* που επισημάνθηκαν με *ld-MaS* από τον παθολόγο, αλλά παρακάμφθηκαν από τον αλγόριθμο.

και η εξειδίκευση (*specificity*), καθορίστηκε αντίστοιχα με την:

- Αναλογία των αληθώς αρνητικών, ως τα *LD* που δεν επισημάνθηκαν με *ld-MaS* από τον παθολόγο και από το λογισμικό.
- Αναλογία των ψευδώς θετικών, ως τα *LD* που δεν επισημάνθηκαν με *ld-MaS* από τον παθολόγο, αλλά προσδιορίστηκαν από τον αλγόριθμο.

Τα εξαγόμενα ποσοστά των εικόνων υπολογίστηκαν κατά μέσο όρο, για να αποδώσουν τις μέσες τιμές ευαισθησίας και εξειδίκευσης, για κάθε μία από τις δύο ερευνητικές μεθόδους. Η σύγκριση των ποσοστών επικράτησης για την *ld-MaS* σε κάθε *H&E* εικόνα, μεταξύ του λογισμικού και των παθολόγων, πραγματοποιήθηκε χάρη σε 5 μεθόδους ταξινόμησης (*classification*):

- 1) Τιμές συσχέτισης *CSSA*: ως τα συνολικά λιπίδια *LD* (*ld-MaS* + *sd-MaS*) και κανονικοποιημένες στην *CSSA* εικόνα.
- 2) Αριθμός συσχέτισης των συνολικών *LD*: ομαλοποιημένος με τον αριθμό των ηπατοκυττάρων, ο οποίος εκτιμάται από τον αριθμό των πυρήνων.
- 3) Αριθμός συσχέτισης της *ld-MaS*: προσδιοριζόμενος με αποκοπή $176 \mu\text{m}^2$ του *CSSA* και ομαλοποιημένος με τον αριθμό των ηπατοκυττάρων.
- 4) Αριθμός συσχέτισης της *ld-MaS*: προσδιοριζόμενος με αποκοπή $350 \mu\text{m}^2$ του *CSSA* και ομαλοποιημένος με τον αριθμό των ηπατοκυττάρων.
- 5) Αριθμός συσχέτισης *ld-MaS*: προσδιοριζόμενος με την ταξινόμηση του δέντρου απόφασης και ομαλοποιημένος με τον αριθμό των ηπατοκυττάρων.

Με βάση την ψηφιακή ανάλυση και σε συνδυασμό με τις παραπάνω παραμέτρους, συμπεριελήφθησαν 3 έως 6 εικόνες, ώστε να εκτιμηθεί το συνολικό ποσοστό επικράτησης της *ld-MaS* για κάθε δότη. Οι τιμές έπειτα συγκρίθηκαν με τις ποσοτικές μετρήσεις των δύο παθολόγων, με βάση τον υπολογισμό των λογαριθμικών λόγων διαφοράς (*log₂-fold difference*), της κλασματικής απόκλισης (*fractional deviation - FD*) και του συντελεστή προσδιορισμού γραμμικής παλινδρόμησης (ποσότητα R^2), για την εκτίμηση της υπολογιστικής ακρίβειας κάθε μεθόδου. Ο λογαριθμικός λόγος διαφοράς υπολογίστηκε από το:

$$\log_2 - fold\ difference = \log_2 \left(\frac{ld-MaS_{alg}\%}{ld-MaS_{path}\%} \right) \quad \text{Εξ.}(3.17)$$

ο οποίος απέδωσε μικρή πολλαπλασιαστική απόκλιση, μεταξύ της εκτίμησης του αλγορίθμου και της αντίστοιχης των παθολόγων, γεγονός που υπέδειξε μεγάλη ακρίβεια ανίχνευσης. Η κλασματική απόκλιση υπολογίστηκε με:

$$FD = \frac{(ld-MaS_{alg}\%)-(ld-MaS_{path}\%)}{ld-MaS_{path}\%} \quad \text{Εξ.}(3.18)$$

η οποία απέδωσε μια μικρή επιπρόσθετη (*addictive*) απόκλιση, μεταξύ της εκτίμησης του αλγορίθμου και των παθολόγων. Συνεπώς, επαληθεύτηκε η προηγούμενη εκτιμώμενη μεγάλη ακρίβεια ανίχνευσης.

Για τη στατιστική ανάλυση των τελικών αποτελεσμάτων, εφαρμόστηκε η ανάλυση διασποράς μονής κατεύθυνσης (*One-way ANOVA*), ακολουθούμενη από την ελάχιστη σημαντική διαφορά (*Least Significant Difference - LCD*) του *R. A. Fisher*. Έπειτα μεσολάβησαν πολλαπλοί αυστηροί έλεγχοι πιθανότητας αποδοχής (*post hoc tests*), με το λογισμικό *KaleidaGraph* (*Synergy Software*) και τέλος, η τιμή σημαντικότητας ορίστηκε ίση με $p < 0.05$.

Όσον αφορά την κατάτμηση των δειγμάτων, οι προκύπτουσες συστάδες από τις τιμές μέσης έντασης, στρογγυλότητας, κυρτότητας και αναλογίας διαστάσεων των *LD*, απέδωσαν μια μέση σκιαγραφική τιμή s χαμηλότερη της *CSSA* ($s = 0.33$ έναντι $s = 0.56$).

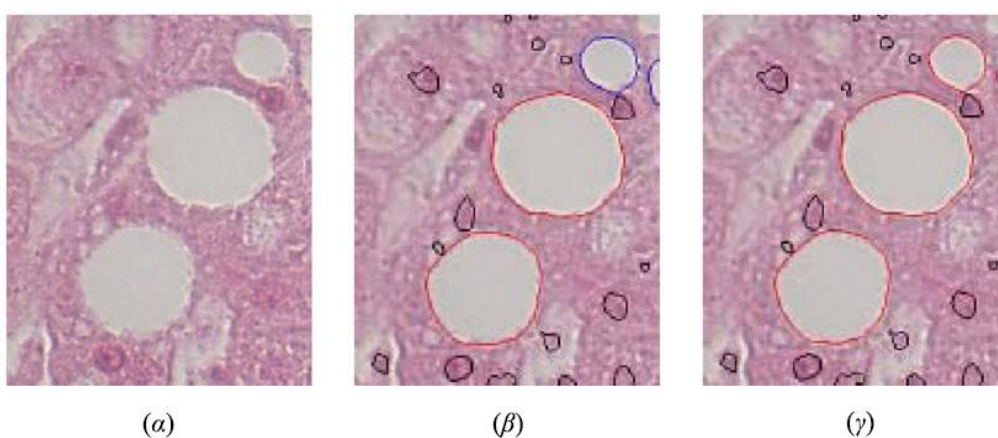
Στη συνέχεια, η ομάδα παρατήρησε ότι η τιμή γειτνίασης *LD*-πυρήνα, απέδωσε υψηλή διαχωριστική τιμή για κάθε μεμονωμένο χαρακτηριστικό με ($s = 0.59$) και ελαφρώς υψηλότερο από την αντίστοιχη της *CSSA* ($s = 0.56$). Ο συνδυασμός των δύο τελευταίων τιμών, βελτίωσε την διαχωριστική τιμή με ($s = 0.74$), σχεδόν παρόμοια με το μοντέλο των 6 τεθέντων παραμέτρων ομοιογένειας ($s = 0.78$). Όλα τα παραπάνω ισχυροποιούν την άποψη των ερευνητών, ότι τα *LD*, η γειτνίαση *LD*-πυρήνα και το εμβαδόν *CSSA*, είναι τα βασικά χαρακτηριστικά προσδιορισμού και διαχωρισμού των λιπωδών δειγμάτων.

Τα παραγόμενα αυτά αποτελέσματα, εξώθησαν την ομάδα του *N. I. Nativ* να συμπεριλάβει άλλη μια παράμετρο στον αλγόριθμο ανίχνευσης, η οποία θα λάμβανε πλέον υπόψη το βαθμό γειτνίασης *LD*-πυρήνα, ώστε να καθορίσει εάν ένα λιπίδιο πρέπει να επισημανθεί ως *ld-MaS*. Κατά συνέπεια η ανάλυση των 52.000 δειγμάτων έδειξε, ότι καθώς αυξάνεται το *LD-CSSA*, επικρατεί και ένα αυξανόμενο ποσοστό των *LD* από τη μετατόπιση των ηπατοκυτταρικών πυρήνων. Σε μια αποκοπή του $CSSA \geq 350 \mu m^2$, η γειτνίαση *LD*-πυρήνα υπήρξε $> 95\%$. Αντίστοιχα, σε μια αποκοπή της τάξης των $176 \mu m^2$, αποδόθηκε ποσοστό γειτνίασης *LD*-πυρήνα περίπου ίσο με 70% . Αξιοσημείωτο ήταν το γεγονός, ότι η αποκοπή των $350 \mu m^2$ εξήγαγε πιο ακριβείς προβλέψεις σε σύγκριση με των $176 \mu m^2$. Έπειτα, οι αποκοπές του αλγόριθμου συγκρίθηκαν με αυτές των παθολόγων, ως προς την ικανότητά τους να παράγουν ποσοστιαίες εκτιμήσεις για την *ld-MaS*.

Κατά τη σύγκριση, η ποσοστιαία *ld-MaS* εκτίμηση των $176 \mu m^2$ ήταν αρχικά κατώτερη από την πρόβλεψη των παθολόγων, ενώ αυτή των $350 \mu m^2$ την ξεπέρασε. Αυτό επειδή η ανάλυση ευαισθησίας και εξειδίκευσης αποκάλυψε, ότι η εφαρμογή της *CSSA* αποκοπής των $176 \mu m^2$ οδήγησε σε ευαισθησία 97% και σε εξειδίκευση 60% . Ενώ η αποκοπή των $350 \mu m^2$ βελτίωσε την χαμηλή εξειδίκευση με ποσοστό 99% ($p < 0.001$), οδήγησε ταυτόχρονα σε μείωση της τιμής ευαισθησίας κατά 30% ($p < 0.02$). Η συγκεκριμένη μείωση οφειλόταν στο γεγονός, ότι ένα πλήθος των *LD* εκτόπισε τους γειτονικούς τους ηπατοκυτταρικούς πυρήνες, με την *CSSA* αποκοπή να είναι τελικά $< 350 \mu m^2$ και ως εκ τούτου δεν εκτιμήθηκαν ως *ld-MaS*.

Ωστόσο οι αυτοματοποιημένοι αλγόριθμοι (*K-means* και δέντρο απόφασης), με βάση το μέγεθος των σταγονιδίων μόνο, απέδωσαν εκτιμήσεις που ήταν πολύ πιο κοντά με αυτές των παθολόγων (Εικόνα 3.5).

Το αρχικό δέντρο απόφασης περιορίστηκε σε 4 κόμβους των 2 επιπέδων, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα διασταυρούμενης επικύρωσης, όπου και τελικά απέδωσε τιμές ευαισθησίας 99% και εξειδίκευσης 94%. Το βελτιστοποιημένο αυτό δέντρο έθεσε μια κατώτερη CSSA αποκοπή στα $174.9 \mu\text{m}^2$, από την οποία όλα τα λιπίδια ταξινομήθηκαν ως *sd-MaS* και αντίστοιχα μια ανώτερη των $347.7 \mu\text{m}^2$, χάρη στην οποία τα *LD* ταξινομήθηκαν ως *ld-MaS*, όπως ήταν αναμενόμενο. Οι φυσαλίδες με CSSA μεταξύ $174.9 \mu\text{m}^2$ και $347.7 \mu\text{m}^2$ ταξινομήθηκαν ως *ld-MaS*, σε περίπτωση που το ποσοστό γειτνίασης *LD*-πυρήνα ήταν > 0.9 , γεγονός που επαλήθευσε την θεωρία των παθολόγων για τον εκτοπισμό του ηπατοκυτταρικού πυρήνα.



Εικόνα 3.5: α) Αρχική H&E εικόνα, β) Κατάτμηση *ld-mas* ($350 \mu\text{m}^2$ CSSA), γ) Ταξινόμηση δέντρου απόφασης

Το συμπέρασμα στην παρούσα μελέτη είναι ότι η ταξινόμηση βάσει του δέντρου απόφασης κρίθηκε αξιόπιστη, καθώς έλαβε υπόψη τόσο το μέγεθος όσο και την γειτνίαση των *LD*-πυρήνων. Απέδωσε υψηλή τιμή ευαισθησίας στο κατώτατο όριο αποκοπής των $176 \mu\text{m}^2$ με ($p < 0.02$) και αντίστοιχη υψηλής εξειδίκευσης στο ανώτερο όριο των $350 \mu\text{m}^2$. Συνολικά είχε ως αποτέλεσμα μια βέλτιστη συσχέτιση με τις ποσοστιαίες *ld-MaS* αξιολογήσεις των παθολόγων, με λογαριθμικό λόγο διαφοράς = 0.19, κλασματική απόκλιση = 0.12 και γραμμική παλινδρόμηση = 0.97.

3.3.3 Μέθοδος Vanderbeck (*Vanderbeck method*)

Στο παρόν έγγραφο [40], παρατηρούμε ότι ο *S. Vanderbeck* θέλησε να δώσει μια πιο ουσιώδη λύση στο επικρατούμενο πρόβλημα αξιολόγησης της *NAFLD*, μεταξύ των πολλών παρατηρητών ιατρών.

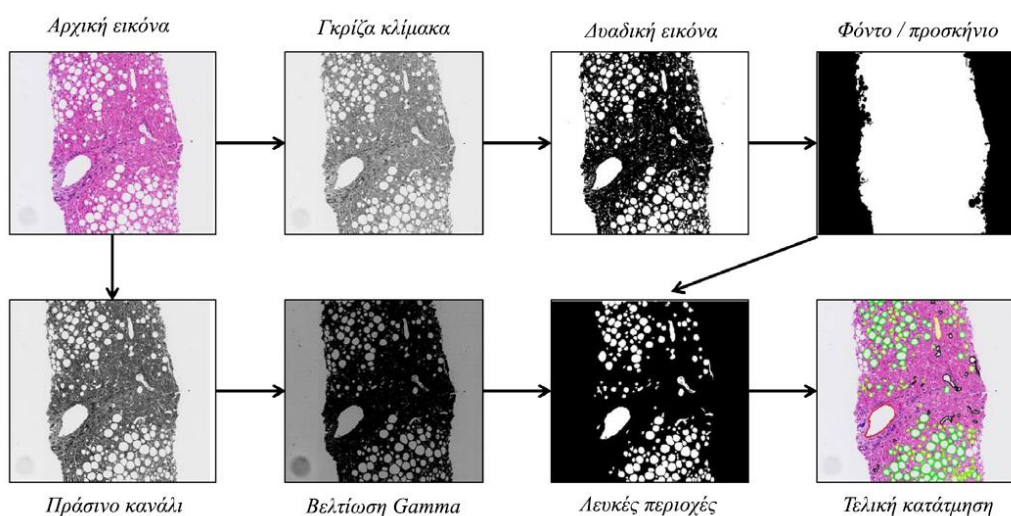
Ο γενικός του στόχος ήταν να αναπτύξει ένα αξιόλογο και διαθέσιμο προς τους παθολόγους σύστημα λήψης αποφάσεων, χαρακτηριζόμενο από υπολογιστικές μεθόδους για την ποσοτικοποίηση των βασικών ιστολογικών χαρακτηριστικών της *NAFLD*. Το λογισμικό θα οδηγούσε σε ακριβέστερες και λιγότερο μεταβαλλόμενες αξιολογήσεις, για την καλύτερη διάγνωση της κατάστασης του ασθενή. Η βασική ιδέα ήταν το νέο σύστημα ποσοτικοποίησης να λαμβάνει δεδομένα από την ημιποσοτική αξιολόγηση των παθολόγων στα δείγματα ηπατικών βιοψιών, βασιζόμενη σε 4 βασικά ιστολογικά χαρακτηριστικά: 1) βαθμός στεάτωσης, 2) φλεγμονή λοβού, 3) στάδιο ίνωσης και 4) βαθμός διογκωμένων ηπατοκυττάρων.

Για τη μελέτη συμπεριελήφθησαν 59 διαφορετικές διαφάνειες βιοψιών, οι οποίες για ακόμη μια φορά υποβλήθηκαν σε χρώση αιματοξυλίνης και ηωσίνης (*H&E*), με σκοπό την ανάδειξη βασικών χαρακτηριστικών συμπεριλαμβανομένης της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης, των κεντρικών φλεβών (*central veins - CV*), των πυλαίων φλεβών (*portal veins - PV*), των πυλαίων αρτηριών (*portal arteries - PA*), των κολποειδών (*sinusoids - SN*) και των χολαγγείων (*bile ducts - BD*). Για κάθε διαφάνεια αντίστοιχα, η ομάδα έλαβε ένα αρχείο δεδομένων το οποίο περιελάμβανε τις επισημειώσεις των παθολόγων σχετικά με την ακριβή μορφολογία και θέση των λευκών περιοχών στεάτωσης. Η διαδικασία επισημείωσης έγινε χειροκίνητα, με μια διαδικτυακή *Java* εφαρμογή και με τη μορφή ετικετών, χάρη στην οποία ταξινομήθηκαν 1969 ξεχωριστές λευκές λιπώδεις περιοχές.

Το αυτοματοποιημένο λογισμικό ορίστηκε να ταξινομεί τις λευκές περιοχές ([Εικόνα 3.6](#)), βάσει των παρακάτω βημάτων:

- Λήψη εικόνας: χρησιμοποιώντας τον σαρωτή *NanoZoomer (Hamamatsu)* με μεγέθυνση $\times 20$, αποθήκευση με το πρότυπο *RGB* και με 8-bits ανά χρωματικό κανάλι.
- Μετατροπή εικόνας: σε δύο ξεχωριστές 8-bit της κλίμακα του γκρι. Η πρώτη εξυπηρέτησε το διαχωρισμό του ιστολογικού δείγματος από το φόντο του και η δεύτερη την αναγνώριση των λευκών περιοχών, χάρη στην υψηλή τους αντίθεση.
- Μετατροπή σε ασπρόμαυρη εικόνα: με τη μέθοδο *Otsu*, για τον προσδιορισμό μιας οριακής τιμής κατωφλίου ([2.3.1](#)), από την κλίμακα του γκρι εικόνα.

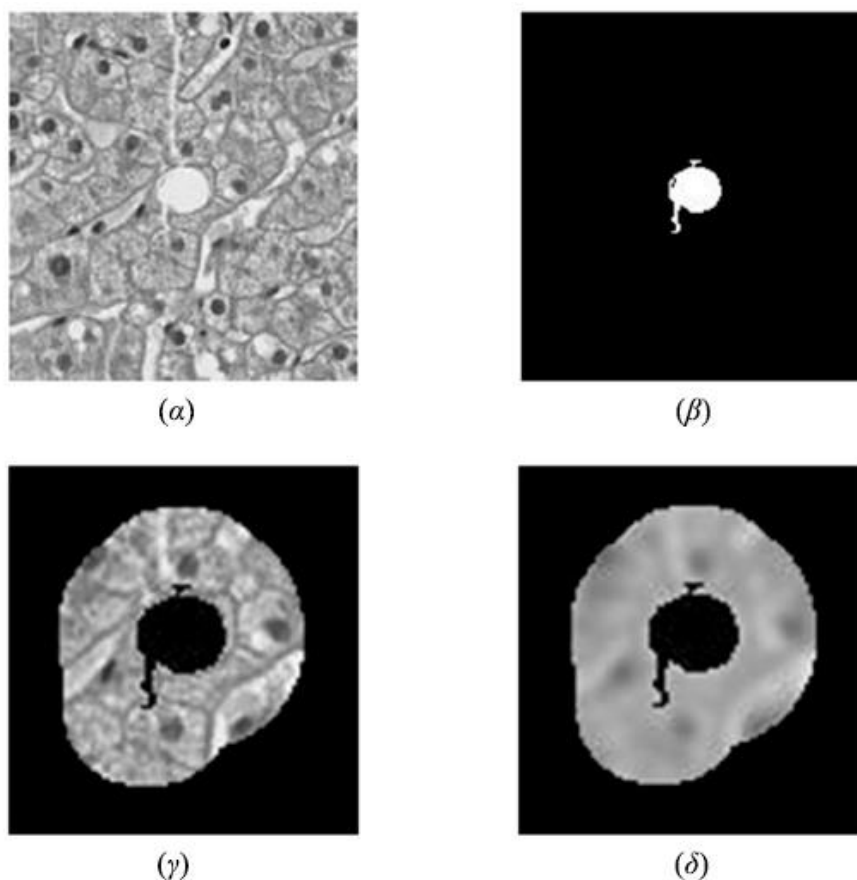
- Διαχωρισμός του προσκήνιου από το φόντο: με τη βοήθεια ενός αλγόριθμου ανάπτυξης περιοχής (2.3.4). Επιπλέον, οποιαδήποτε αντικείμενα έξω από την περιοχή του ιστού θα έπρεπε να αφαιρεθούν.
- Εκ νέου ρύθμιση έγχρωμης εικόνας: με την αφαίρεση του πράσινου καναλιού G και εξομάλυνση της νέας γκρι εικόνας με την εφαρμογή ενός μέσου 3×3 φίλτρου. Σκούρυνση της εικόνας χρησιμοποιώντας μια ρύθμιση $gamma$ με συντελεστή 6, ώστε να αυξηθεί περαιτέρω η αντίθεση.
- Προσδιορισμός των λευκών περιοχών λίπους: για την κατάτμηση των εικονοστοιχείων του προσκήνιου, σε 2 συστάδες χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο K -means. Τα εικονοστοιχεία κάθε συστάδας ταξινομήθηκαν σε μια λευκή ή μη λευκή περιοχή, με βάση τη συνδεσιμότητα τους ανά 4 αντίστοιχα γειτονικά. Έτσι, λευκές περιοχές μικρότερες από ένα δεδομένο όριο κατωφλίου, θεωρήθηκαν ως θόρυβος και εξαλείφθηκαν.
- Αναπαράσταση διανύσματος χαρακτηριστικών (*feature vector*): με κάθε λευκή περιοχή να εκχωρείται ως είσοδος σε έναν ταξινομητή (*classifier*).
- Εποπτευόμενη (*supervised*) μηχανική μάθηση και ταξινόμηση: οι λευκές περιοχές που επισημειώθηκαν από παθολόγους, χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα εκπαίδευσης για τον αλγόριθμο ταξινόμησης.



Εικόνα 3.6: Στάδια κατάτμησης λευκών περιοχών

Στο επόμενο στάδιο της έρευνας, ο σκοπός ήταν να επιτευχθεί ένας συνδυασμός των μορφολογικών χαρακτηριστικών για τις λευκές λιπώδεις περιοχές, εξαγόμενες από τις επισημειώσεις των παθολόγων, ο οποίος παρείχε πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την υφή και τις στατιστικές ιδιότητες κάθε υποψήφιας λιπώδους περιοχής και των γειτονικών της εικονοστοιχείων.

Στην παρακάτω [Εικόνα 3.7](#), παρατηρούμε ότι ο εκπαιδευμένος αλγόριθμος έλαβε υπόψη για περαιτέρω ανάλυση, ένα πλήθος γειτονικών εικονοστοιχείων που εντοπίστηκε γύρω από ένα λευκό αντικείμενο ενδιαφέροντος του σχήματος (γ). Αυτό εφαρμόστηκε με το αιτιολογικό ότι θα μπορούσαν να δώσουν επιπλέον πληροφορίες σχετικά με το σημείο που εντοπίζονται τα *NAFLD* λιπίδια. Εξάλλου αυτός ήταν ένας από τους πρωταρχικούς στόχους του *S. Vanderbeck*, ο οποίος, βασιζόμενος στις διάφορες ξεχωριστές χρωματικές ιδιότητες των αντικειμένων, θα έκανε ταυτοποίηση των χολαγγείων, των πυλαίων φλεβών και των υπόλοιπων ανατομικών χαρακτηριστικών του ήπατος.



Εικόνα 3.7: α) Λευκή περιοχή ενδιαφέροντος, β) Δυαδική μάσκα, γ) Περιβάλλουσα ζώνη, δ) Κλίμακα αναπαράστασης ($\sigma = 2$)

Η ανάκτηση της υφής και των στατιστικών ιδιοτήτων επιτεύχθηκε με βάση τις παραπάνω γκρι εικόνες και την κλίμακα αναπαράστασής τους (*scale representation*), στην οποία εφαρμόστηκε μια *Gaussian* ενέργεια θόλωσης με διαφορετικά επίπεδα (0, 1, 2, 4, 8) τυπικής απόκλισης σ (σ). Η θεωρία, πίσω από αυτή τη τεχνική αναπαράστασης, βασίζεται στο γεγονός ότι τα αντικείμενα στον πραγματικό κόσμο εμφανίζονται με διαφορετικούς τρόπους και ανάλογα με την κλίμακα παρατήρησης. Έτσι, τα διάφορα χαρακτηριστικά τους λαμβάνονται υπόψη οπτικά με βάση την υφή και τα στατιστικά τους στοιχεία, τα οποία εξάγονται τόσο από ένα περιμετρικό περίγραμμα οριοθέτησης της κλίμακας του γκρι σε ένα επίπεδο σ , όσο και από τις περιβάλλουσες ζώνες.

Σε ένα επόμενο βήμα, στόχος της ομάδας ήταν να γνωστοποιήσει τα διανύσματα χαρακτηριστικών, όπου υπολογίζονται από το αυτοματοποιημένο λογισμικό για την ανάλυση των λευκών περιοχών λίπους. Κάθε λευκό αντικείμενο ορίστηκε να διαθέτει 3 διαφορετικά χαρακτηριστικά: 1) μορφολογία, 2) υφή, πίνακας συνύπαρξης επιπέδων του γκρι (*Gray level Co-Occurrence Matrix - GLCM*), στατιστικές τιμές φωτεινότητας, σύνολο παραγώγων μιας συνάρτησης $f(x)$ της N -τάξης (*N-jet*), πυκνότητα ηπατοκυτταρικού πυρήνα και 3) κλίμακα αναπαράστασης στα παραπάνω επίπεδα σ .

Με μια πιο λεπτομερή ανάλυση έχουμε:

- **Μορφολογία:** μιας λευκής περιοχής, όπως σχήμα, μέγεθος, εμβαδόν, περίμετρος, εκκεντρότητα, μήκη αξόνων, κ.α.
- **Υφή:** χάρη στη καταφλίωση ιστογράμματος (2.3.1), από την οποία υπολογίστηκε το περίγραμμα οριοθέτησης του κάθε αντικειμένου, συμπεριλαμβανόμενης της περιβάλλουσας ζώνης, της μέσης έντασης, της εντροπίας, κ.α.
- **GLCM:** υπολογίστηκε για τη συχνότητα εμφάνισης δύο ή περισσότερων εικονοστοιχείων με παρόμοιες ή διαφορετικές εντάσεις, στην περιβάλλουσα ζώνη κάθε λευκής περιοχής. Εδώ οι εικόνες της κλίμακας του γκρι, μετατρέπονται από 8-bit σε 3-bit, αποδίδοντας πίνακες μεγέθους 8×8 .
- **Στατιστικές τιμές φωτεινότητας:** όπως για παράδειγμα, η τιμή αντίθεσης στις οριζόντιες και κάθετες στήλες του πίνακα *GLCM*.

- *N-jet*: για κάθε επίπεδο σ της κλίμακας αναπαράστασης, υπολογίστηκε η πρώτη και η δεύτερη παράγωγος των x και y (*2-jet*), τα οποία στη συνέχεια εξήγαγαν τέσσερα επιπλέον στατιστικά χαρακτηριστικά για κάθε εικονοστοιχείο εντός και εκτός (περιβάλλουσα ζώνη) μιας λευκής περιοχής λίπους: 1) διαβάθμιση, 2) μετασχηματισμός *Laplacian*, 3) πίνακας *Hessian* (τετραγωνικός πίνακας μερικών παράγωγων δεύτερης τάξης, μιας βαθμωτής συνάρτησης ή ενός κλιμακωτού πεδίου - *L. O. Hesse*) και 4) καμπυλότητα (το πόσο ένα γεωμετρικό αντικείμενο αποκλίνει από ένα επίπεδο).
- Πυκνότητα πυρήνα: όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη μέθοδο, εκλαμβάνεται ως ο αριθμός των ηπατοκυτταρικών πυρήνων μέσα σε μια δεδομένη ακτίνα κυκλικού λιπιδίου.

Για την ταξινόμηση και την παλινδρόμηση (*regression*) όλων των αναφερθέντων δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε ο εποπτευόμενος αλγόριθμος μηχανικής μάθησης *SVM* (*Support Vector Machine*). Χάρη στο λογισμικό εξόρυξης δεδομένων *WEKA* (*Weikato Environment for Knowledge Analysis*) και με τον αλγόριθμο *SVM*, αναφερόμενος ως *SMO* (*Sequential Minimal Optimization* - ελάχιστη διαδοχική βελτιστοποίηση), πραγματοποιήθηκε η εκπαίδευση του μοντέλου ταξινόμησης. Επιπλέον, η εκπαίδευση επιτεύχθηκε σε συνδυασμό με μια πολυωνυμική συνάρτηση ακτινικής βάσης (*Radial Basis Function* - *RBF*), ή με βάση την πυκνότητα του πυρήνα, με στόχο τη μείωση της διάστασης δεδομένων. Όπως επισημάνθηκε, η έξοδος των αποτελεσμάτων βασίστηκε και στην είσοδο των *XML* επισημειώσεων με τα υπολογιζόμενα ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Για τη σύγκριση και την κατάτμηση των λευκών λιπωδών περιοχών, ελήφθησαν υπόψη τρεις διαφορετικοί τύποι διανυσματικών χαρακτηριστικών: 1) μορφολογία λευκής περιοχής, 2) μορφολογία (χαρακτηριστικό 1), υφή και στατιστικά χαρακτηριστικά της περιβάλλουσας ζώνης και 3) χαρακτηριστικά (1, 2) μαζί με τις διάφορες κλίμακες αναπαράστασης. Από τα συγκεκριμένα, ο αλγόριθμος καταμέτρησε 12 στοιχεία για το πρώτο χαρακτηριστικό, 157 για το δεύτερο και 413 για το τρίτο. Παρατηρήθηκε ότι η συμπερίληψη ολοένα και περισσότερων χαρακτηριστικών (π.χ. το 3), βελτιώνει περαιτέρω τη διάγνωση του αλγόριθμου.

Τα τελικά αποτελέσματα έδειξαν ότι:

- Η μακροφουσαλιδώδης στεάτωση απέδωσε υψηλούς βαθμούς ακρίβειας στην ταυτοποίηση όλων των διανυσμάτων χαρακτηριστικών (μορφολογία, υφή και κλίμακα αναπαράστασης).
- Οι *BD*, *PV* και *SN* απέδωσαν επίσης υψηλή ακρίβεια ταυτοποίησης.
- Ωστόσο, οι *CV* και οι *PA* δεν απέδωσαν το ίδιο καλά.

Συγκεκριμένα ο εκπαιδευόμενος αλγόριθμος βάσει των *XML* αρχείων επισημείωσης, έδωσε συνολικά ποσοστά ακρίβειας 93.5% από τον πρώτο παθολόγο και 84.5% από τον δεύτερο. Ο συνδυασμός αυτών έδωσε ποσοστό 89.3%.

Με μια παραμετροποίηση του αλγόριθμου, η ομάδα υπολόγισε τη συνολική επικράτηση της μακροφουσαλιδώδους στεάτωσης, υπολογίζοντας μόνο το συνολικό εμβαδόν των περιοχών λίπους, έναντι του αντίστοιχου σε ολόκληρο το ιστολογικό δείγμα. Οι τιμές ακρίβειας μειώθηκαν μεν με ποσοστά 83.3% (από 93.5%) στη περίπτωση του πρώτου παθολόγου και με 88.6% (από 84.5%) στην αντίστοιχη του δεύτερου, αλλά ο συντελεστής *Spearman* απέδωσε αυξημένο ποσοστό συσχέτισης 90.8%, για το μέσο βαθμό διάγνωσης των 2 ιατρών, βάσει του υπάρχοντος συνολικού ποσοστού στεάτωσης. Ως συμπέρασμα, ο εφαρμοσμένος αλγόριθμος κρίθηκε ως αξιόπιστος για τον προσδιορισμό του βαθμού της *NAFLD* και είχε το προβάδισμα στο γεγονός ότι έλαβε υπόψη επιπλέον χαρακτηριστικά ανατομίας στις εικόνες βιοψίας ήπατος.

3.3.4 Μέθοδος *Sciarabba* (*Sciarabba method*)

Έχοντας αναλύσει εις βάθος προηγουμένως δημοσιευμένες μελέτες, ο *M. Sciarabba* έλαβε υπόψη ότι η ημιποσοτική ανάλυση υπερτονίζει την επικράτηση της ηπατικής στεάτωσης και ότι επίσης προκαλεί μεγάλες τιμές διακύμανσης στις διάφορες εκτιμήσεις μεταξύ του ίδιου και των πολλών παρατηρητών (ιατρών). Αναγνώρισε μεν την αξιοπιστία της ψηφιακής χειροκίνητης καταμέτρησης των λιπιδίων, αλλά τη θεώρησε αρκετά χρονοβόρα. Έτσι, με τη βοήθεια άλλων ερευνητών ανέπτυξε μια αυτοματοποιημένη μέθοδο [41], με την εκτέλεση 3 σταδίων για την ανίχνευση των φουσαλίδων στεάτωσης.

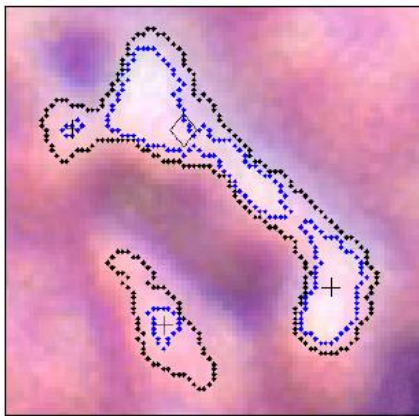
Στο πρώτο στάδιο εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος κατάτμησης, στο δεύτερο ένα όριο κατωφλίου δύο επιπέδων και στο τελευταίο τρεις σχηματικές παράμετροι: 1) στερεότητα (*solidity*), 2) επιμήκυνση (*elongation*) και 3) τραχύτητα (*roughness*). Αυτά τα βήματα κρίθηκαν ως κατάλληλα, ώστε να διαχωρίσουν τα λιπίδια από άλλα χαρακτηριστικά, που δεν αποτελούν αντικείμενα ενδιαφέροντος στα ηπατικά δείγματα βιοψίας. Τέλος, εξετάστηκε η αξιοπιστία των εξαγόμενων αποτελεσμάτων, συγκρίνοντάς τα με αντίστοιχα από τη χειροκίνητη καταμέτρηση ενός παθολόγου.

Η διάγνωση επιτεύχθηκε σε τέσσερα δείγματα βιοψίας, από ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, τα οποία υποβλήθηκαν σε χρώση *H&E*, ενσωματώθηκαν σε παραφίνη και χωρίστηκαν σε τμήματα των 4 μm . Η λήψη των εικόνων έγινε με το μικροσκόπιο *Axioplan (C. Zeiss)* και με ένα λογισμικό αυτόματης εστίασης. Για την πιο λεπτομερή ανάλυση των ιστολογικών τμημάτων, η ψηφιακή κάμερα προχώρησε σε μεγέθυνση $\times 20$ και σε ανάλυση 2584×1572 εικονοστοιχεία. Κάθε τμήμα αποκτήθηκε με ένα πλέγμα πυκνότητας επικάλυψης 10%, προκειμένου να συμπεριληφθεί κάθε φυσαλίδα λίπους.

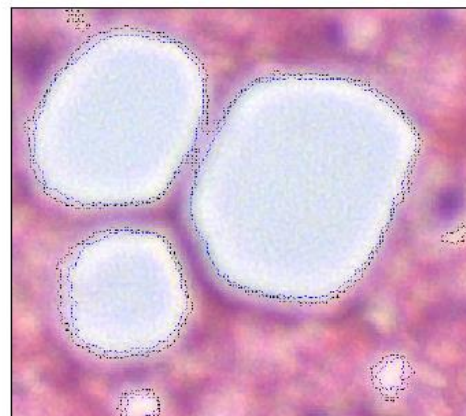
Όπως έχει καθιερωθεί σε κάθε ψηφιακή εικόνα, τα σταγονίδια λίπους αποτελούνται από λευκά εικονοστοιχεία που οδηγούν σε ένα κυκλικό σχήμα. Όμως, συχνό φαινόμενο αποτελεί το γεγονός, ότι προκύπτουν μεταβολές στις αποχρώσεις των λιπιδίων εξαιτίας της διάθλασης (*refraction*) φωτός κατά την σάρωση, η οποία τους προσδίδει ένα ποσοστό από το χρώμα του φόντου (ροζ λόγω χρώσης *H&E*, ή γκρι-μπλε λόγω *TB-PAS*).

Η λύση στο προαναφερθέν εμπόδιο επιτεύχθηκε με μια μέθοδο κατάτμησης, η οποία είχε εφαρμοστεί επιτυχώς στο παρελθόν από τους *T. Uchimaya* και *M. A. Arbib*. Χαρακτηριστικό της είναι ότι ρυθμίζει το όριο κατωφλίου, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά μιας εικόνας. Βάσει αυτής της τεχνικής, η ομάδα θέλησε να εφαρμόσει μια αρχική κατάτμηση των ιστολογικών αντικειμένων, σύμφωνα με τρία δεδομένα χρώματα εικονοστοιχείων: 1) λευκό, 2) ανοιχτό κόκκινο και 3) σκούρο μωβ. Ο αλγόριθμος προσδιόρισε τρεις αντιπροσωπευτικές κεντρικές τιμές συστάδων (C_1, C_2, C_3), οι οποίες αντιστοιχούν σε ένα συνδυασμό του τρισδιάστατου χρωματικού χώρου *RGB* για τα παραπάνω χρωματικά πρότυπα, αντίστοιχα.

Κάθε εικονοστοιχείο εντάχθηκε σε μια συστάδα, η οποία είναι και η πιο κοντινή σύμφωνα με τη μετρική συνάρτηση l^2 . Τα λευκά εικονοστοιχεία ανατέθηκαν στη C_1 και ελέγχθηκαν οι αποστάσεις τους σε σχέση με τις C_2 και C_3 . Έτσι στην πρώτη περίπτωση των λευκών εικονοστοιχείων, οι τιμές συσχέτισης της C_1 από τις αντίστοιχες των C_2 και C_3 ήταν κοντά στο μηδέν. Ωστόσο, στη δεύτερη περίπτωση, προέκυψαν τιμές συσχέτισης μεταξύ των κόκκινων τιμών στις συστάδες C_1 και C_2 , οι οποίες πρόσθεσαν στα αντικείμενα ενδιαφέροντος ένα ποσοστό του ροζ χρώματος (χρώμα φόντου). Άρα, ο αλγόριθμος έπρεπε να πραγματοποιήσει μια εκ νέου κατάτμηση με βάση αυτές τις δύο τιμές. Με τη σύγκλιση του αλγόριθμου, εμφανίστηκαν στην οθόνη λευκά αντικείμενα τα οποία παρέπεμπαν σε φυσαλίδες λίπους, σε πυλαίες και κεντρολοβιακές (*centrilobular*) φλέβες.



α) Εσωτερικά και εξωτερικά όρια αντικειμένων



β) Ανίχνευση λιπιδίων με τις δυαδικές μάσκες $M1$ και $M2$

Εικόνα 3.8: Διαχωρισμός φυσαλίδων λίπους από αρχικές δομές κολποειδούς

Στη συνέχεια, το λογισμικό με την εφαρμογή μιας δυαδικής μάσκας M , επισημείωσε όλα τα λευκά αντικείμενα με τιμή συστάδας C_1 . Για τα υπόλοιπα εικονοστοιχεία, που είχαν τιμή M ίση με 1 και χρώμα κορεσμού (*saturation*) κοντά στο μηδέν ή διαφορετικά μια απόχρωση του μπλε, αποδόθηκε επίσης χρώμα λευκό (Εικόνα 3.8). Έπειτα, η προκύπτουσα RGB εικόνα μετατράπηκε σε γκρι κλίμακας και ο αλγόριθμος τη διαίρεσε σε δύο επίπεδα ορίου καταφλίου. Το πρώτο επίπεδο τ_1 , υπολογίστηκε από τη μέση τιμή των νέων τιμών του γκρι στις C_1 και C_2 και το δεύτερο τ_2 , ορίστηκε ως $(\tau_1 + 20)$ για πειραματικούς λόγους.

Τα προκύπτοντα όρια κατωφλίου δημιούργησαν δύο νέες δυαδικές μάσκες M_1 και M_2 , οι οποίες έλαβαν υπόψη τα εικονοστοιχεία της νέας εικόνας του γκρι, που είχαν πιο ανοιχτή απόχρωση σε σχέση με τα t_1 , t_2 και τιμή M ίση με 1. Η M_1 τέθηκε παρόμοια με την αρχική μάσκα M , λόγω του κοινού ορίου κατωφλίου στο γκρι χώρο. Η M_2 αποτέλεσε τμήμα της M_1 για το λόγο ότι: $[M_2(x, y) = 1] \Leftrightarrow [M_1(x, y) = 1]$ και επίσης, διότι περιέχει εικονοστοιχεία με υψηλότερα επίπεδα του γκρι από το ανώτατο όριο κατωφλίου (λευκό = 255 και μαύρο = 0).

Οι M_1 και M_2 ύστερα τροποποιήθηκαν διαδοχικά με τους μορφολογικούς τελεστές: α) **άνοιγμα** με ένα κυκλικό φίλτρο ακτίνας 2 εικονοστοιχείων ($0.5 \mu m$), β) διαγραφή (*deletion*) μικρών αντικειμένων με εμβαδόν < 50 εικονοστοιχείων ($3 \mu m^2$), γ) **κλείσιμο** με άλλο ένα κυκλικό φίλτρο ακτίνας 2 εικονοστοιχείων και 4) γέμισμα (*filling*) των εντοπισμένων αντικειμένων. Έτσι, σε συνδυασμό με τις παραπάνω δύο δυαδικές μάσκες, επιτεύχθηκε ο διαχωρισμός των φυσαλίδων λίπους από τα υπόλοιπα αντικείμενα.

Στο επόμενο βήμα ο αλγόριθμος ανέθεσε μια τιμή δείκτη για κάθε αντικείμενο που ανήκει στις M_1 και M_2 . Εν συντομία, ένας καθολικός δείκτης "2" συσχετίστηκε με αντικείμενα που κατέχουν πολύ καλό σχήμα, ένας δείκτης "1" για αντικείμενα με αρκετά καλό σχήμα και ένας δείκτης "0" για αντικείμενα με μη κατάλληλο σχήμα. Καθένας από τους δείκτες έκανε αξιολόγηση με βάση τις αρχικά αναφερθείσες τρεις παραμέτρους:

- 1) Στερεότητα: ως το συνολικό εμβαδόν ενός αντικειμένου διαιρούμενο από το κυρτό του πολύγωνο (*convex hull*).
- 2) Επιμήκυνση: ως ο λόγος μεταξύ του μικρού και του μεγάλου άξονα (σχέση μήκους - πλάτους).
- 3) Τραχύτητα: ως ο λόγος μεταξύ της συνολικής περιμέτρου ενός αντικειμένου και της περιμέτρου του κυρτού του πολύγωνου, για την ποσοτικοποίηση των οδοντωτών ακμών.

Με βάση τα παραπάνω εφαρμόστηκε ένας:

- Δείκτης "2": για στερεότητα > 0.85 , επιμήκυνση > 0.6 και τραχύτητα < 1.2

- Δείκτης "1": για στερεότητα > 0.65 , επιμήκυνση > 0.45 και τραχύτητα < 1.4
- Δείκτης "0": για όλα τα υπόλοιπα αντικείμενα.

Δεδομένης της προηγούμενης σχέσης (M_2 ανήκει σε M_1), ένα αντικείμενο της M_2 περιλαμβάνεται σε ένα της M_1 . Με μια πιο διαφοροποιημένη έκφραση ισχύει ότι: α) σε κάθε M_2 υπάρχει ένα αντικείμενο της M_1 και β) κάθε M_1 μπορεί να περιλαμβάνει από μηδέν έως περισσότερα αντικείμενα της M_2 . Έτσι η M_1 καταλαμβάνει το ρόλο της γονικής μάσκας και η M_2 των θυγατρικών της.

Βάσει αυτής της θεωρίας εκτελέστηκε η παρακάτω σειρά βημάτων:

- Αντικείμενα της M_1 που δεν περιελάμβαναν κάποια θυγατρική M_2 , διαγράφηκαν. Δηλαδή έγινε αφαίρεση των κηλίδων στην M_2 που δεν περιείχαν λευκό πυρήνα λίπους.
- Κάθε ένα από τα εναπομείναντα αντικείμενα της M_1 , με σφαιρικό δείκτη "2" και εμβαδόν > 150 εικονοστοιχείων ($10 \mu m^2$), αντικαταστάθηκε από το κυρτό του πολύγωνο και ταυτίστηκε με μια φουσαλίδα λίπους.
- Αντικείμενα της M_2 που είχαν γονέα με δείκτη "0" διαγράφηκαν και ο γονέας τους ταυτίστηκε ως κολποειδής. Έτσι αποκλείστηκαν οι πολύ μικρές (μηδαμινής σημαντικότητας) φουσαλίδες λίπους.
- Αντικείμενα της M_2 με γονέα που είχαν ήδη ταυτιστεί με λιπίδιο ή κολποειδές, διαγράφηκαν και τα υπόλοιπα με καθολικό δείκτη "0", αποθηκεύτηκαν ως νέα κολποειδή.
- Αντικείμενα της M_2 με δείκτη μεγαλύτερο του "0", στα οποία δεν αντιστοιχήθηκε κάποιος γονέας, αποθηκεύτηκαν ως λιπίδια.
- Μεγάλες αρτηρίες, πυλαίες και κεντρολοβιακές φλέβες μαζί με τμήματα διαφανειών χωρίς φόντο (ηπατικό ιστό), αφαιρέθηκαν από ένα ανώτερο όριο κατωφλίου των 50.000 εικονοστοιχείων ($3.500 \mu m^2$ ή με κυκλική ακτίνα $> 20 \mu m$).

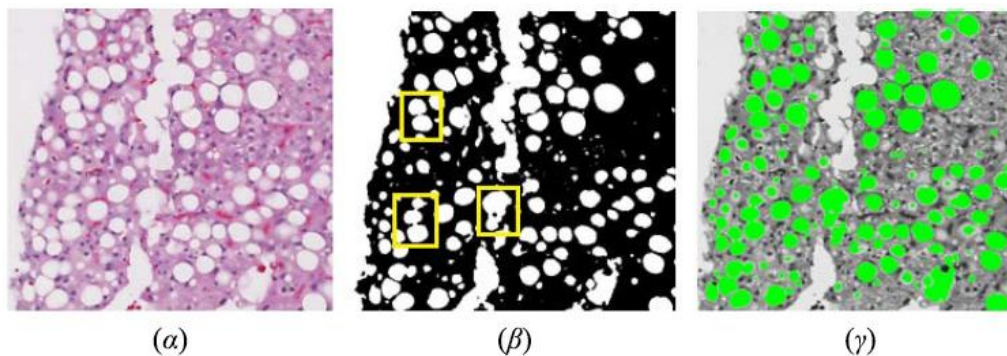
Από μια τυχαία επιλογή 15 τμημάτων διαφανειών και με ένα πλέγμα των 600 σημείων καταμέτρησης (22 μm μεταξύ των γειτονικών σημείων), υπολογίστηκε ο βαθμός συσχέτισης του ποσοστού στεάτωσης, μεταξύ του αυτοματοποιημένου λογισμικού και του παθολόγου. Στα συγκεκριμένα δείγματα, το ποσοστό ανίχνευσης του αλγόριθμου ήταν πολύ κοντά σε εκείνο που ελήφθη από τη χειροκίνητη καταμέτρηση του ιατρού. Αναλυτικότερα, το λογισμικό πέτυχε καλή ανίχνευση με ποσοστό 91.01%, ως ο αριθμός των λιπιδίων στεάτωσης που ανιχνεύθηκε επιτυχώς σε σχέση με τον αντίστοιχο του παθολόγου. Αντιθέτως, εντοπίστηκε μια χαμηλή ψευδώς θετική αναλογία με ποσοστό 4.49%, ως ο αριθμός των λανθασμένα ανιχνεύσιμων σημείων στεάτωσης από τον αλγόριθμο, σε σχέση με τον αντίστοιχο του ιατρού.

3.3.5 Μέθοδος *Batool* (*Batool method*)

Σε αυτό το σημείο αναλύουμε τη τελευταία μέθοδο ανίχνευσης λίπους για το παρόν κεφάλαιο. Στην παρούσα δημοσίευση [42], η *N. Batool* μας παρουσιάζει μια μέθοδο ανάλυσης με βάση το μορφολογικό φιλτράρισμα και τα γραμμικά αραιά (*sparse linear*) μοντέλα, για την καταμέτρηση του ποσοστού λίπους στα ηπατικά ιστολογικά δείγματα. Στη συνέχεια επεκτείνει τις δυνατότητες του αναπτυσσόμενου λογισμικού της, χάρη σε έναν αλγόριθμο τύπου λίστας - λεξικού, για μια βέλτιστη ταξινόμηση με βάση το γεωμετρικό σχήμα για τα αντικείμενα δυαδικών εικόνων. Τέλος, επικεντρώνεται στη σύγκριση των χωρικών ιδιοτήτων για τα ανιχνεύσιμα σφαιρίδια στεάτωσης, με τις αντίστοιχες των κεντρικών φλεβών και των πυλαίων διαστημάτων (*portal tracts*).

Για την παραπάνω ερευνητική προσπάθεια, συλλέχθηκε ένα σύνολο 38 *H&E* εικόνων ηπατικής βιοψίας από 21 ασθενείς και για κάθε μία διατέθηκαν δεδομένα αξιολόγησης από δύο εξειδικευμένους ιατρούς. Οι αρχικές παραληφθείσες εικόνες είχαν μέγεθος περίπου 100.000×210.000 εικονοστοιχεία, οι οποίες μικρύνθηκαν με συντελεστή 0.2. Αξιόλογο είναι το γεγονός, ότι ο συντελεστής αλλαγής μεγέθους λήφθηκε ευρετικά, με βάση τη μέγιστη υπολογιστική αποδοτικότητα, διατηρώντας παράλληλα τα στοιχεία ανάλυσης της εικόνας.

Στο πρώτο βήμα επεξεργασίας (Εικόνα 3.9α), εφαρμόστηκε ένα διμερές φίλτρο εξομάλυνσης (*bilateral filtering*) για την ομαλοποίηση των ακμών και της έντασης στο εσωτερικό των σφαιριδίων λίπους, αντίστοιχα. Έπειτα στο δυαδικό I_b σχήμα (β), ο αλγόριθμος με ένα μορφολογικό φιλτράρισμα βάσει της υψηλής γεωμετρικής στερεότητας, της χαμηλής εκκεντρικότητας και ενός οριοθετημένου μεγέθους, απέκλεισε τις πολύ μικρές και αντίστοιχα μεγάλες κυκλικές περιοχές, οι οποίες δεν χαρακτήριζαν τις φυσαλίδες λίπους.



Εικόνα 3.9: α) Διμερής εξομάλυνση, β) Δυαδικό μορφολογικό φιλτράρισμα, γ) Διαχωρισμός λιπιδίων με πράσινο κανάλι

Ωστόσο, παρατηρήθηκαν κάποια ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με μη έγκυρες λευκές περιοχές λίπους, λόγω κάποιων τραυμάτων στον ηπατικό ιστό και διόγκωσης (*ballooning*) των ηπατοκυττάρων. Έτσι στο επόμενο στάδιο του σχήματος (γ), ο αλγόριθμος διαχώρισε με μεγαλύτερη ακρίβεια την τυπική κόκκινη (*H&E*) περιοχή ιστού από τις λευκές περιοχές λίπους, με τη χρήση του πράσινου καναλιού. Επομένως, η κατωφλίωση της διμερούς φιλτραρισμένης εικόνας στο πράσινο κανάλι, ορίστηκε στο όριο $t_g \in [0, 255]$.

Στο δεύτερο βήμα, όπως αρχικά αναφέρει η *N. Batool*, εφαρμόστηκε μια δυαδική μέθοδος λεξικού για την μείωση των ψευδώς θετικών και για την ανάκτηση προγενέστερα μη περιληφθέντων λιπιδίων. Η συγκεκριμένη προσέγγιση του προβλήματος ορίζεται ως μια μη παραμετρική δυαδική ταξινόμηση, όπου σε κάθε στάδιο ελέγχου ένα σχήμα αναπαρίσταται ως ένας αραιός γραμμικός συνδυασμός. Δεδομένου, εξ αρχής, ότι τα δυαδικά σχήματα των λιπιδίων μπορούν να αναπαρασταθούν ως διαδοχικές μικρές εικόνες, επιλέχθηκαν κλιμακωτές συναρτήσεις τμημάτων προσημασμένης απόστασης (*Signed Distance Functions - SDF*), ως τα ιδανικά χαρακτηριστικά, χωρίς απώλειες και με σαφή μορφή.

Έστω, ότι ένα σχήμα αναπαρίσταται από μια δισδιάστατη χαρτογράφηση σε μια δυαδική τιμή $A: R^{d_1} \times R^{d_2} \rightarrow \{0, 1\}$ και ότι ευθυγραμμίζεται ακολούθως στο κέντρο μιας εικόνας. Στη συνέχεια, μια συνάρτηση SDF , με $D_{d_1 \times d_2}(A)$ συνδέεται με ένα δυαδικό σχήμα, το οποίο ταξινομείται σε μια στοίβα, ώστε να δημιουργήσει ένα μεγάλο διάνυσμα $\{\varphi \in R^N\}$, όπου $N = d_1 \times d_2$.

Έτσι μια λίστα από K δυαδικά σχήματα, αναπαρίσταται ως ένα πίνακας:

$$\Phi_{N \times K} = [\phi_1, \phi_2, \phi_3, \dots, \phi_K] \quad \text{Εξ.}(3.19)$$

Ακολουθεί η ανάλυση μιας μεθοδολογίας για την ανάκτηση ενός μη ανιχνεύσιμου αντικειμένου. Κάθε δεδομένο δείγμα, ανατίθεται σε μια κλάση, της οποίας όλα τα στοιχεία λίστας - λεξικού ελαχιστοποιούν το λόγο παραμένουτος σφάλματος (*residual error*), μεταξύ του σταδίου ελέγχου και του ως προς διάκριση και καταμέτρηση τελικού σχήματος.

Έστω ότι $y \in R^N$, το δυαδικό σχήμα ελέγχου το οποίο αναπαρίσταται ως μια διανυσματική συνάρτηση SDF και το $x \in R^K$, ένα αραιό διάνυσμα που υποδεικνύει τη συμβολή κάθε στοιχείου της λίστας, ενώ ταυτόχρονα αντιπροσωπεύει και το σχήμα ελέγχου ($y = \Phi x$). Σε μια δεύτερη υπόθεση, έστω ότι το διάστημα των στοιχείων είναι κλειστό σε αντίθεση με το προηγούμενο γραμμικό, με το x να θεωρείται ένα σποραδικό s (πίνακας στον οποίο τα περισσότερα στοιχεία έχουν τιμή μηδέν), δηλαδή ($\|x\|_0 = s$). Στη συνέχεια, η ανάκτηση του σχήματος από έναν αραιό πίνακα, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης με:

$$\hat{x} = \arg \min_x \|x\|_0, \quad \text{που υπόκειται στο } y = \Phi x \quad \text{Εξ.}(3.20)$$

Μια λύση στο παραπάνω πρόβλημα βελτιστοποίησης γραμμικών περιορισμών, με στόχο την εύρεση του x , δίνεται από το:

$$\hat{x} = \arg \min_x \|\phi x - y\|_2 \quad \text{s.t.} \quad \|x\| = 1, x \geq 0 \quad \text{Εξ.}(3.21)$$

όπου το \hat{x} υπολογίζεται με τη μέθοδο τετραγωνικού προγραμματισμού (*Quadratic Programming - QP*).

Ωστόσο, για την παρούσα μελέτη, έστω ότι όλα τα στοιχεία της λίστας ανήκουν σε μία κλάση. Θα έπρεπε να αποφασιστεί, εάν ένα δεδομένο σχήμα ελέγχου μπορεί να εκπροσωπήσει τα υπόλοιπα στοιχεία σε μια λίστα. Ένα σχήμα αυτού του τύπου θεωρείται ότι ανήκει σε μια λίστα αν ισχύει:

$$\sum_{i=1}^K x_i > t_c, \text{ για ένα δεδομένο όριο κατωφλίου } t_c \quad \text{Εξ.}(3.22)$$

Σε πραγματικές εφαρμογές ανάλυσης βιοψιών οι ιστολογικές εικόνες είναι μεγάλου μεγέθους, γεγονός που λειτούργησε ανασχετικά στο να συμπεριλάβουν οι παθολόγοι χειροκίνητα όλες τις μη ανιχνεύσιμες φυσαλίδες λίπους. Έτσι προτάθηκε η εφαρμογή ενός ημι-εποπτευόμενου (*semi-supervised*) αλγόριθμου μηχανικής μάθησης. Οι γιατροί πλέον, παρέλαβαν τα αποτελέσματα ανίχνευσης για κάθε διαφάνεια βιοψίας και επισημείωσαν τα τμήματα των εικόνων που περιελάμβαναν δείγματα μη ανιχνεύσιμων λιπιδίων.

Προχωρώντας, η οριοθέτηση των επισημειωμένων εικόνων, η ευθυγράμμιση και τελικά η αναπαράστασή τους ως διανυσματικών *SDF*, συνοδεύτηκε από την καταχώρησή τους σε διάφορες λίστες - λεξικά. Κατά τη διαδικασία ευθυγράμμισης, το κέντρο ενός δεδομένου σχήματος ορίστηκε ως το κέντρο μιας εικόνας, με τον μεγάλο άξονα να ευθυγραμμίζεται με τον αντίστοιχο τετμημένο x (x -axis). Χάρη στη συγκεκριμένη εναλλακτική τεχνική, η αύξηση του αριθμού των στοιχείων λίστας από την επεξεργασία ολοένα και περισσότερων εικόνων ελέγχου, συνδυάστηκε με τη μείωση του ρυθμού των ψευδώς αρνητικών.

Κατά την εφαρμογή της έρευνας, ο πρώτος (παθολόγος) συμπεριέλαβε τέσσερες κλίμακες σοβαρότητας για τη στεάτωση (0 έως 3) και ο δεύτερος (ηπατολόγος), συνυπολογιζόμενης της συνεισφοράς του πρώτου, έκανε ποσοτικοποίηση του βαθμού επικράτησης των λιπιδίων περιοχών σε κάθε ιστολογικό δείγμα. Έπειτα διεξήχθη η χωρική ανάλυση σε όλες τις εικόνες βιοψίας, με ένα δεδομένο όριο κατωφλίου του πράσινου καναλιού ίσο με 200. Επιπλέον, η μορφολογική εκκεντρότητα ορίστηκε < 0.85 και η αντίστοιχη στερεότητα > 0.85 . Τα συνδεδεμένα στοιχεία κάθε περιοχής τέθηκαν < 30 εικονοστοιχείων. Στο δεύτερο βήμα, τα στοιχεία του λεξικού σταθεροποιήθηκαν με μέγεθος 255×255 , με όριο κατωφλίου $t_c = 0.98$ και με αραιότητα $s = 15$.

Για τον έλεγχο συσχέτισης του βαθμού ανίχνευσης, μεταξύ του λογισμικού και των δύο ιατρών, εφαρμόστηκε ο συντελεστής *Pearson*. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι οπτικές βαθμολογήσεις των ιατρών ήταν υποκειμενικές, γεγονός που δεν απέδωσε μεγάλη συσχέτιση (9 στα 38 δείγματα). Παρόλα αυτά συμπεριελήφθησαν 4 ανιχνεύσιμα σημεία λίπους, καθώς και το υπολογιζόμενο ποσοστό επικράτησης της στεάτωσης, από τη διάγνωση του παθολόγου. Τα στατιστικά έδειξαν καλή συσχέτιση με την αντίστοιχη ποσοτική εκτίμηση του λογισμικού, με συντελεστή *Pearson* ($r_p = 0.9066$).

Προτού κλείσουμε, αναλύουμε δύο χωρικές ιδιότητες των φυσαλίδων στεάτωσης σύμφωνα με το αυτοματοποιημένο λογισμικό: 1) (ομοιομορφία / ομοιογένεια) της χωρικής διασποράς (*spatial dispersion*) στα λιπίδια, 2) αναλογία λιπιδίων που βρίσκονται εντός μιας ορισμένης απόστασης από την πλησιέστερη κεντρική φλέβα *CV* και το πυλαίο διάστημα *PT*. Από τις συγκεκριμένες διαγνώστηκε ότι:

- Οι φυσαλίδες λίπους συσσωρεύτηκαν γύρω από τις *PT* και *CV*, γεγονός που ανέδειξε μια ανομοιογενή χωρική κατανομή.
- Τα λιπίδια συσσωρεύτηκαν πιο κοντά στις *CV* από ό,τι στις *PT*.
- Για τη συνολική επικράτηση στεάτωσης, το εμβαδόν της περιοχής λίπους περιορίστηκε στα 1000 *PT* και *CV* μικρόμετρα.
- Σε υψηλότερες τιμές στεάτωσης, τα λιπίδια εξαπλώθηκαν πιο μακριά από τις *CV* και *PT*.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σκοπός της εργασίας, είναι η επέκταση προϋπάρχουσας μεθοδολογίας για τον εντοπισμό λίπους στο ήπαρ και την ποσοτικοποίησή του [43], με άμεσο στόχο την βελτίωση της αξιοπιστίας των μετρήσεων. Τα ερευνητικά αποτελέσματα της ήδη υλοποιημένης μεθόδου, έχουν παρουσιαστεί στο Διεθνές συνέδριο ιατρικών συστημάτων βασιζόμενων στους ηλεκτρονικούς υπολογιστές (*Computed-Based Medical Systems - CBMS*), το οποίο πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη το 2017. Για την βελτίωση των αποτελεσμάτων, σχεδιάστηκε η προσθήκη ενός τρίτου σταδίου, βασιζόμενο στις τεχνικές ταξινόμησης με σκοπό να χαρακτηρίσει τα ευρήματα (*findings*), τα οποία εντοπίζονται στον ιστό του ήπατος και να εξαιρέσει από τις μετρήσεις τις ψευδώς θετικές αναλογίες ευρημάτων.

Για τον σκοπό αυτό επιχειρήθηκε εξαγωγή χαρακτηριστικών από κάθε εύρημα, όπου αξιοποιήθηκε και γνώση από ακόμα μια προηγούμενη εργασία που παρουσιάστηκε στο Διεθνές Συνέδριο για ευφυή συστήματα και εφαρμογές στην υγειονομική περίθαλψη (*Intelligent Systems and Applications in Healthcare*) [44], που διεξήχθη στο Παρίσι το 2016. Στο πλαίσιο λοιπόν της εργασίας, δημιουργήθηκε ένα εκπαιδευμένο σύστημα για τον χαρακτηρισμό των ευρημάτων. Κατά την πρώτη φάση, το σύστημα εκπαιδεύτηκε από εικόνες στις οποίες έχουν επισημειωθεί όλες οι ιστολογικές περιοχές, επάνω στην ψηφιοποιημένη εικόνα. Εν συνεχεία σε δεύτερη φάση, η ολοκληρωμένη μεθοδολογία αξιολογήθηκε σε νέο σύνολο εικόνων. Οι ερευνητικοί στόχοι της εργασίας συνοψίζονται στους εξής:

- 1) Προσθήκη επισημειώσεων για αντικείμενα ενδιαφέροντος σε ιστολογικές εικόνες μικροσκοπίας.
- 2) Εισαγωγή των παραπάνω, ως δεδομένα εκπαίδευσης σε εποπτευόμενους αλγόριθμους μηχανικής μάθησης, με σκοπό την ταξινόμηση των φυσαλίδων λίπους και άλλων ηπατικών δομών.

- 3) Εφαρμογή βασικών τεχνικών επεξεργασίας εικόνας, σε επιπλέον δείγματα βιοψίας χαμηλότερης ανάλυσης, προκειμένου να επιτευχθεί βάσει μιας σειράς κριτηρίων, μια μη εποπτευόμενη ανίχνευση κυκλικών περιοχών λίπους.
- 4) Εντοπισμός των υποψήφιων ιστολογικών αντικειμένων και εξαγωγή τους ως δεδομένα ελέγχου στους αλγόριθμους ταξινόμησης.
- 5) Ταξινόμηση των λιπωδών περιοχών και ποσοτικοποίηση του συνολικού βαθμού επικράτησης στεάτωσης στο ήπαρ.

Επιμείναμε στις μικροσκοπικές εικόνες βιοψίας με χρώση *H&E*, κατέχοντας πλήρη γνώση της εφαρμογής ορισμένων μη επεμβατικών τεχνικών απεικόνισης βιοψιών ήπατος, όπως η υπολογιστική τομογραφία (*Computed Tomography - CT*), η υπερηχογραφία (*UltraSonography - US*) και η μαγνητική τομογραφία (*Magnetic Resonance Image - MRI*). Αναγνωρίζεται η συμβολή τους στο πεδίο ανάλυσης του βαθμού στεάτωσης πάνω στα ιστολογικά δείγματα, ωστόσο, σύμφωνα και με την ανασκόπηση του *E. Goceri* [45], έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν χαμηλή ανιχνευτική ακρίβεια και πιθανώς αναξιόπιστα αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό προχωρούμε στην υλοποίηση μια νέας αξιόπιστης μεθοδολογίας, ως προς το σύνολό της, με στόχο την αυτοματοποιημένη ανίχνευση και ποσοτικοποίηση της ηπατικής στεάτωσης, βάσει της ψηφιακής επεξεργασίας μικροσκοπικής εικόνας.

Για την επικύρωση της προτεινόμενης μεθοδολογίας, χρησιμοποιείται ένα σύνολο 40 εικόνων χρώσης *H&E*, οι οποίες αποτελούνται από ηπατικά ιστολογικά δείγματα ασθενών με ηπατίτιδα *C*. Ένα μέρος των δειγμάτων (27) παρουσιάζει υψηλό βαθμό στεάτωσης, ενώ το υπόλοιπο (13), μεγαλύτερο ποσοστό διόγκωσης ηπατοκυττάρων. Το πλήθος των διαφανειών λήφθηκε από το θυγατρικό νοσοκομείο *St. Mary* του *Imperial College London*, το οποίο έπειτα ψηφιοποιήθηκε με ένα μικροσκόπιο της εταιρείας *Hamamatsu* και με δυνατότητες μεγέθυνσης $\times 20$ και $\times 40$. Οι ληφθείσες εικόνες αποτελούνταν αρχικά από μεγέθη που ξεπερνούσαν τα 10.000×10.000 εικονοστοιχεία. Επομένως, μια απαραίτητη απαίτηση της μεθοδολογίας, ήταν η εφαρμογή των κατάλληλων τεχνικών και μιας ακολουθίας βημάτων επεξεργασίας, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη κατανομή των πόρων υπολογιστικής ισχύος και μνήμης.

4.1 Ανασκόπηση υπάρχουσας μεθοδολογίας

4.1.1 Εντοπισμός ηπατικού ιστού (*Liver tissue detection*)

Ύστερα από την σάρωση κάθε διαφάνειας, συνήθως ένα μεγάλο μέρος της ψηφιακής εικόνας απεικονίζει ένα λευκό φόντο, άρα περιλαμβάνει υψηλές τιμές αντίθεσης στα χρωματικά κανάλια *RGB*, ενώ το ιστολογικό δείγμα χρώσης *H&E* αποτελείται από έντονα κόκκινα εικονοστοιχεία (*pixels*). Με την εφαρμογή του αλγόριθμου κατάτμησης *K-means*, επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός των εικονοστοιχείων του ηπατικού ιστού από το φόντο τους με βάση το χρώμα τους. Υποθετικά λαμβάνεται υπόψιν ότι η αρχική εικόνα είναι ένας ακέραιος αριθμητικός πίνακας, όπου με βασικές παραμέτρους το ύψος (*height*) και το πλάτος (*width*), ορίζεται ένας αριθμός 21×21 μη κυλιόμενων παραθύρων ανίχνευσης, ώστε να επιτευχθεί σμίκρυνση στη διάσταση του αλγόριθμου κατάτμησης. Έπειτα, στρογγυλοποιείται κάθε διάσταση του ανιχνευόμενου πίνακα τιμών της εικόνας βιοψίας με τον πλησιέστερο ακέραιο αριθμό, βάσει της δηλωμένης τιμής του παραθύρου ανίχνευσης.

Στο επόμενο στάδιο ο *K-means* κάνει κατάτμηση των στοιχείων (*features*) του πίνακα εικόνας σε 2 συστάδες: 1) λευκό υπόβαθρο και 2) χρωματικός ιστός, λαμβάνοντας ως είσοδο τις τρεις εντάσεις των καναλιών *RGB*. Άρα το *K* ορίζεται ίσο με 2 και ο συνδυασμός των *RGB*, αποτελεί το διάνυσμα χαρακτηριστικού κάθε εικονοστοιχείου με το οποίο ο αλγόριθμος *K-means* εκτελεί κατάτμηση. Ως όρια για τις συστάδες, ορίζονται τα πιο απομακρυσμένα σημεία δεδομένων από τον κεντροειδή τους. Σε κάθε επανάληψη του αλγόριθμου η κατάτμηση των εικονοστοιχείων επιτυγχάνεται σύμφωνα με τη χαμηλότερη τιμή τετραγωνικού σφάλματος (*square error*):

$$Err^2 = \sum_{k=1}^2 \sum_{i=1}^{N_r} \sum_{j=1}^{N_c} (I_{ijk} - C_k)^2 \quad \text{Εξ.}(4.1)$$

όπου τα N_r και N_c είναι οι αριθμοί των σειρών (*rows*) και των στηλών (*columns*) της εικόνας, αντίστοιχα. Παράλληλα, το I_{ij} εκφράζει το διάνυσμα χαρακτηριστικού κάθε εικονοστοιχείου με:

$$I_{ij} = [I_{ijRed}, I_{ijGreen}, I_{ijBlue}] \quad \text{Εξ.}(4.2)$$

και με τον επόμενο τύπο:

$$C_k = \left(\frac{1}{N_r \cdot N_c} \right) \sum_{i=1}^{N_r} \sum_{j=1}^{N_c} I_{ijk}, \quad \text{για } k = 1, 2 \quad \text{Εξ.(4.3)}$$

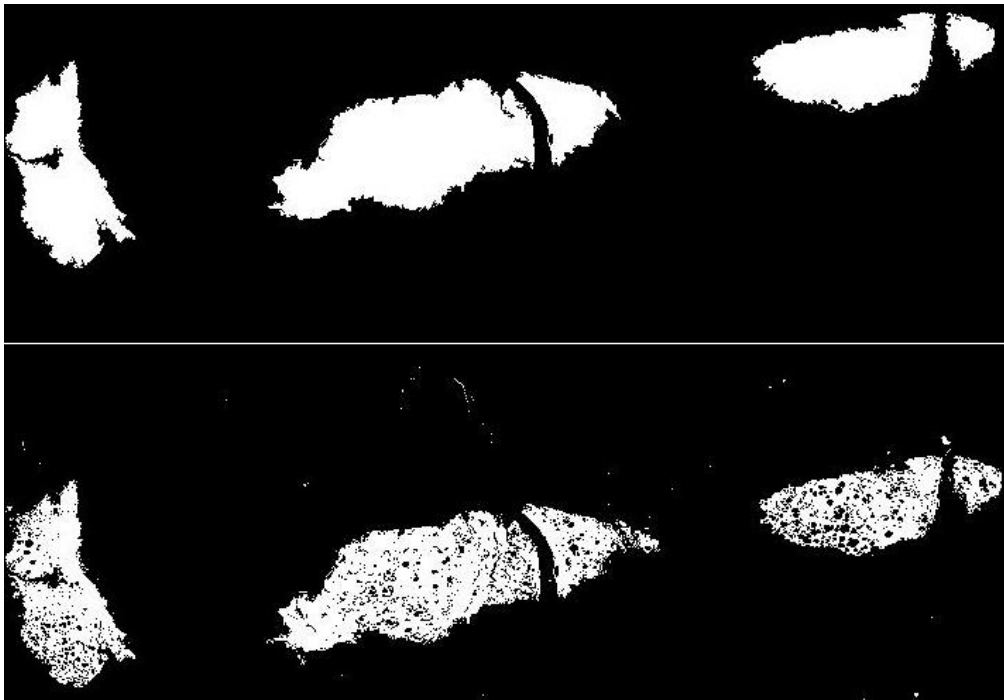
πραγματοποιείται ο υπολογισμός των κεντροειδών για τις δύο συστάδες, οι οποίοι ενημερώνονται σε κάθε τρέχουσα επανάληψη μέχρι τη σύγκλιση του *K-means*. Η ενέργεια αυτή εκτελείται σύμφωνα με τις ήδη καταχωρημένες εντάσεις εικονοστοιχείων - μελών σε κάθε συστάδα. Ως αποτέλεσμα, ο κεντροειδής με το υψηλότερο άθροισμα των εντάσεων χαρακτηρίζει τη συστάδα φόντου, ενώ ο άλλος τη συστάδα του ιστού, αντίστοιχα. Ως προεπιλογή, εφαρμόζονται οι Ευκλείδειες μετρικές αποστάσεις στον υπολογισμό για τα κεντροειδή των συστάδων και οι τιμές τους καταγράφονται σε έναν πίνακα.

Σε περίπτωση που παρακαμφθεί ένα σημείο δεδομένων, εφαρμόζεται ως εφεδρική λύση ο ασαφής *Fuzzy c-Means* αλγόριθμος, ώστε αυτό να καταχωρηθεί σε μία από τις συστάδες, με κύριο γνώμονα τη μεγαλύτερη τιμή ιδιότητας μέλους. Πραγματοποιείται επιπλέον έλεγχος για τα ανιχνευόμενα εικονοστοιχεία στον πίνακα και αποδίδονται σε αυτά οι τιμές 1 ή 0, σε περίπτωση που αποτελούν μέρος του ιστού ή όχι, αντίστοιχα. Χάρη στη συγκεκριμένη τεχνική παρέχεται υποστήριξη στον αλγόριθμο *K-means*, με την εφαρμογή μιας μεθόδου δειγματοληψίας για τα εξωτερικά όρια του ηπατικού ιστού. Τα συγκεκριμένα λαμβάνονται σύμφωνα με τις πιο συχνά εμφανιζόμενες τιμές στον πίνακα εικονοστοιχείων.

4.1.2 Ανίχνευση αντικειμένων ενδιαφέροντος (*Objects of interest detection*)

Εφαρμόζεται μια τεχνική δυαδικής (*binary*) απεικόνισης (ιστός / φόντο) στην έγχρωμη εικόνα, η οποία εξάγεται με την εκ νέου κατάτμηση σε δύο συστάδες (μαύρα εικονοστοιχεία → φόντο, λευκά εικονοστοιχεία → ιστός) (Εικόνα 4.1). Επίσης, αρχικά δηλώνεται μια συνάρτηση ανίχνευσης λευκών περιοχών, η οποία δέχεται ως εισόδους τα προηγουμένως ανιχνευόμενα μη επισημειωμένα ιστολογικά εικονοστοιχεία.

Προσδίδεται λογικό 0 με επαναλήψεις σε όλα τα εικονοστοιχεία και επιστρέφεται ένας δυαδικός (*binary*) πίνακας με ετικέτες για κάθε 8-συνδεδεμένα αντικείμενα εντός του ηπατικού ιστού. Απαραίτητη προϋπόθεση, αποτελεί ο πίνακας ετικετών να περιλαμβάνει την ίδια κλάση και το ίδιο μέγεθος με το ιστολογικό δείγμα στην εικόνα. Ως αποτέλεσμα, όλες οι αριθμητικές μη μηδενικές τιμές μετατρέπονται σε λογικά 1.



Εικόνα 4.1: Ανίχνευση ηπατικού ιστού με δομικό στοιχείο

Με βάση τον παραπάνω αλγόριθμο, κάθε περιοχή συνδεδεμένων εικονοστοιχείων φέρει μια διαφορετική ετικέτα. Κάθε μία φιλτράρεται ανάλογα με το μέγεθός της, ώστε τελικά να απορριφθούν οι πολύ μικρές κυκλικές δομές, οι εξαιρετικά μεγάλες λευκές περιοχές και να αποφευχθούν, ως αποτέλεσμα, οι ψευδώς θετικές ανιχνεύσιμες φυσαλίδες στεάτωσης. Αυτό διότι ορισμένες πολύ μικρές περιοχές < 5 εικονοστοιχείων θεωρούνται ως θόρυβος, εξαιτίας κάποιων σφαλμάτων στη διαδικασία λήψης της εικόνας. Αντίστοιχα, οι μεγάλες περιοχές > 1000 εικονοστοιχείων σχετίζονται με άλλους τύπους περιοχών ενδιαφέροντος, όπως οι κεντρικές φλέβες, οι πυλαίες φλέβες και αρτηρίες, τα κολλοειδή (*sinusoids*) και τα χολαγγεία (*bile ducts*).

4.1.3 Υπολογισμός περιοχής ηπατικού ιστού (*Compute liver tissue area*)

Στο υπολογισμό προσμετρώνται όλα τα τμήματα του ηπατικού ιστολογικού δείγματος, ακόμη και αυτά τα οποία περιέχουν λευκές οπές. Σαν αρχικό βήμα, εκτελούμε έλεγχο των τιμών της δυαδικής εικόνας, με πιθανή ενέργεια την αντιστροφή των τιμών φόντου και ιστού, καθώς η έξοδος της ομαδοποίησης δεν εξασφαλίζει την αντιστοίχιση της κάθε ομάδας με ιστό ή υπόβαθρο. Σε επόμενα βήματα, επιστρέφεται ένας πίνακας με ετικέτες για κάθε αντικείμενο (4-συνδεδεμένα) εντός της περιοχής του ιστού. Για ακόμη μια φορά οι αριθμητικές μη μηδενικές τιμές του πίνακα ετικετών, μετατρέπονται σε λογικές τιμές 1 και οι υπόλοιπες σε 0. Τέλος, καλούνται οι συντεταγμένες x και y του νέου ιστολογικού δείγματος οι οποίες αποτελούνται από λογικά 1, βάσει των οποίων υπολογίζεται το μήκος (*length*) σε εικονοστοιχεία που συνθέτουν τον ηπατικό ιστό.

4.1.4 Εξαγωγή λευκών περιοχών λίπους (*White fat areas extraction*)

Στη συνέχεια, εφαρμόζεται μια επαναληπτική μορφολογική τεχνική ανίχνευσης κυκλικών δομών που παραπέμπουν σε λιπίδια στεάτωσης. Παρόλο που οι μορφολογικοί τελεστές (2.3.3) παρέχουν έναν αποτελεσματικό τρόπο αναγνώρισης αντικειμένων με συγκεκριμένα σχήματα και μορφές, το μέγεθος των λιπιδίων τείνει να ποικίλλει. Ως αποτέλεσμα, μια τυπική μάσκα με κανονικό μέγεθος αδυνατεί στην ανίχνευση όλων των λιποκυττάρων. Για την αντιμετώπιση αυτού του ζητήματος, ορίζεται μια κυκλική μάσκα με ελάχιστο μέγεθος ακτίνας ίσο με 5 εικονοστοιχεία, όπου με μια επαναληπτική διαδικασία αυξάνεται η εμβέλεια της. Επιπλέον, εφαρμόζεται ένα μορφολογικό **άνοιγμα** μεταξύ της δυαδικής εικόνας και της κυκλικής μάσκας, παράγοντας μια νέα δυαδική εικόνα I_{morph} με:

$$I_{morph} = I_{bin} \circ M_{ci} = (I_{bin} \ominus M_{ci}) \oplus M_{ci}, \quad \text{για } i = 1, 2, \dots, n \quad \text{Εξ.}(4.4)$$

όπου τα \ominus και \oplus είναι οι μορφολογικοί τελεστές της **συστολής** και της **διαστολής**, αντίστοιχα, με σκοπό την ομαλοποίηση των ορίων και την εξάλειψη γραμμών (ρωγμών) με πάχος μικρότερο από τη δεδομένη τιμή της διαμέτρου.

Το I_{bin} δηλώνει την αρχική δυαδική εικόνα και το M_{ci} την κυκλική μάσκα της τρέχουσας επανάληψης i . Η ακτίνα του M_{ci} τείνει να αυξάνεται κατά 2 εικονοστοιχεία σε κάθε επανάληψη, προκειμένου να είναι εφικτή η δυνατότητα αναγνώρισης πιο μεγάλων κυκλικών δομών. Πλέον, η τρέχουσα εικόνα I_{morph} , παραγόμενη από την i -οστή επανάληψη, εκτελείται μέσω της λογικής πύλης OR , όπου ως είσοδος τίθεται η αμέσως προηγούμενη εκδοχή της I_{morph} . Η διαδικασία λαμβάνει τέλος, όταν δεν ανιχνεύονται περαιτέρω αλλαγές μεταξύ των δύο τελευταίων διαδοχικών εικόνων I_{morph} . Ολοκληρώνοντας, επιστρέφεται ένας δυαδικός πίνακας ετικετών για κάθε 8-συνδεδεμένα αντικείμενα λίπους και αποδίδεται ένας πίνακας με μηδενικές τιμές στα εικονοστοιχεία των πολύ μεγάλων λευκών περιοχών, αντίστοιχα.

4.1.5 Αξιοποίηση γνώσης για την εξαγωγή χαρακτηριστικών (*Exploiting knowledge for extracting features*)

Για την εξαγωγή βασικών χαρακτηριστικών, αξιοποιήθηκε γνώση από προηγούμενη εργασία την οποία περιγράφουμε συνοπτικά. Περιλαμβάνει μια σειρά βημάτων, ώστε να διατηρηθούν μόνο τα λευκά αντικείμενα λίπους τα οποία χαρακτηρίζονται από μικρά μεγέθη με μέγιστη εκκεντρότητα (*eccentricity*). Ως είσοδος επιλέγεται η αρχική εικόνα βιοψίας και η αντίστοιχη δυαδική με τα ανιχνευόμενα λιπίδια. Η δυαδική εικόνα μετατρέπεται σε ένα πίνακα των 16-bit ακέραιων αριθμών, ο οποίος αντικαθίσταται με λογικά 0 και επιπλέον υπολογίζονται οι τιμές του εμβαδού και της εκκεντρότητας για κάθε λευκή περιοχή. Η εκκεντρότητα κάθε ανιχνευόμενου λιπιδίου υπολογίζεται ως:

$$e = \sqrt{1 - \left(\frac{b}{c}\right)^2} \quad \text{Εξ.(4.5)}$$

όπου το c υποδηλώνει το μισό του μήκους του μεγάλου άξονα (*major axis*) και το b του μικρού άξονα (*minor axis*) μιας έλλειψης (*eclipse*), αντίστοιχα. Ο παραπάνω τύπος εντοπίζει τον κεντροειδή (*centroid*) της περιοχής λίπους και η εξαγόμενη κλιμακωτή τιμή του κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1, όπου καθορίζει το βαθμό κυκλικότητας ή γραμμικότητας ενός αντικειμένου. Εάν η τιμή ισούται με 1, τότε το σχήμα της περιοχής αποτελεί μια ευθεία γραμμή, ενώ αν είναι 0, έναν τέλειο κύκλο.

Ως αποτέλεσμα επιστρέφεται στον αρχικό πίνακα σταδιακά ένα πλήθος με λογικά 1, το οποίο αποτελεί ένα διάνυσμα χαρακτηριστικών για την προβολή των τιμών εμβαδού και εκκεντρότητας. Για τη συγκεκριμένη μέθοδο, ορίζεται μια πιο χαλαρή τιμή ορίου κατωφλίου ίση με 0.95 κατόπιν δοκιμών. Εάν η εκκεντρότητα του σημείου είναι μεγαλύτερη από 0.95 και το εμβαδόν μικρότερο του 30, η περιοχή εξαλείφεται, διαφορετικά επεξεργάζεται από πιο αυστηρά ακόλουθα κριτήρια.

Συνεχίζουμε με την εφαρμογή ενός νέου αλγόριθμου, ώστε να επιτευχθεί ένας έλεγχος με βάση την στρογγυλότητα (*roundness*) της υποψήφιας περιοχής στεάτωσης. Η στρογγυλότητα κάθε ανιχνευμένης υποψήφιας περιοχής λίπους στην εικόνα υπολογίζεται ως:

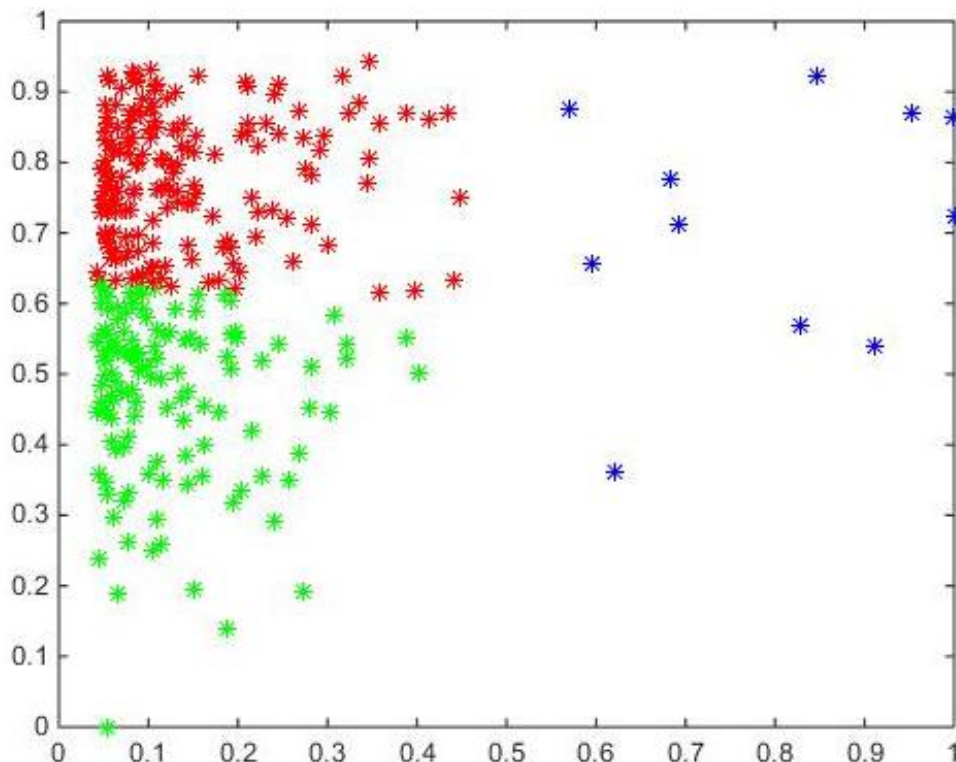
$$Rnd = 4\pi \frac{a}{p} \quad \text{Εξ. (4.6)}$$

όπου τα a και p αποτελούν το εμβαδόν (*area*) και την περίμετρο (*perimeter*) της περιοχής, αντίστοιχα. Βάσει της παραπάνω Εξ.(4.6), καθορίζεται εάν το σχήμα μιας περιοχής μοιάζει με έναν κύκλο και αυτό επαληθεύεται για ακόμη μια φορά με την είσοδο της τιμής 1. Δηλαδή, ο αλγόριθμος θα προβεί σε ανάλυση των ιδιοτήτων λογαρίθμου των λιπιδίων, ειδικότερα για περίμετρο ίση με 1, ώστε η περιφέρειά της να ισούται με $\pi = 3.14$. Ως τελευταίο, υπολογίζονται οι διαβαθμίσεις (*gradient*) του γκρι (0 - 255) για τα εντοπιζόμενα κυκλικά αντικείμενα στην αρχική εικόνα βιοψίας και εκτελείται μια διαδικασία αφαίρεσης - απόδοσης λογικών 0, στα όρια μεταξύ 8-συνδεδεμένων γειτονικών εικονοστοιχείων, για τα κυκλικά αντικείμενα λίπους.

Εφαρμόζεται ξανά ο αλγόριθμος *K-means* (Εικόνα 4.2) και κατά συνέπεια, στο πρώτο στάδιο πραγματοποιεί κατάτμηση των παραπάνω χαρακτηριστικών σε 3 συστάδες ($K = 3$). Επιστρέφεται αντίστοιχα ένα διάνυσμα το οποίο περιέχει γραμμικούς δείκτες για την ακριβή θέση του κεντροειδούς κάθε συστάδας, με τη μορφή ενός αριθμητικού πίνακα. Με τα συγκεκριμένα στοιχεία, υπολογίζονται 2 κλάσεις για την ελάχιστη εκκεντρότητα και μια τρίτη για την αντίστοιχη μέγιστη. Υπολογίζεται επίσης το μέσο μέγεθος των κυκλικών δομών στεάτωσης, σε μονάδα μέτρησης μm^2 και εφαρμόζεται μια νέα διαδικασία με σκοπό την εύρεση της βέλτιστης κλάσης, βασιζόμενη στη μέγιστη εκκεντρότητα και για σχετικά μικρά κυκλικά σχήματα.

Προχωρώντας στο δεύτερο στάδιο κατάτμησης, επιστρέφεται ένας πίνακας μηδενικών στοιχείων για τις κλάσεις δεδομένων με το μέγιστο μέγεθος και την ελάχιστη εκκεντρότητα, αντίστοιχα. Συγκεκριμένα, εκτελείται μια επαναληπτική διαδικασία, όπου καθιστά το όριο κυκλικότητας ολοένα και αυστηρότερο, ανιχνεύοντας έτσι λιγότερες περιοχές λίπους, λόγω της εξάλειψης μεγαλύτερων αντικειμένων τα οποία δεν παραπέμπουν σε λιπίδια στεάτωσης (μπλε σημεία δεδομένων). Επιπλέον εξετάζονται δύο περιπτώσεις, οι οποίες παραπέμπουν στις δύο εναπομείνουσες κλάσεις:

- 1) Ελέγχεται, εάν δύο κυκλικά σχήματα εντοπίζονται σε πολύ μικρή γειτονική απόσταση. Αυτό πραγματοποιείται με τον υπολογισμό της απόλυτης τιμής για κάθε κεντρικό εικονοστοιχείο της κλάσης.
- 2) Εξετάζεται, εάν μια φυσαλίδα λίπους αποκρύπτει κάποια άλλη, με την εκ νέου εκτέλεση του *K-means*, για χαρακτηριστικά της προηγούμενης τρίτης κλάσης με τη μέγιστη εκκεντρότητα.



Εικόνα 4.2: Ταξινόμηση σημείων δεδομένων με τον αλγόριθμο

K-means

Στο τέλος κάθε επανάληψης, παράγεται μια μεμονωμένη εικόνα αποτελέσματος, η οποία περιλαμβάνει όλες τις κυκλικές περιοχές που έχουν προσδιοριστεί ως λίπος. Συγκεκριμένα ο αλγόριθμος, σε κάθε επανάληψη, ταξινομεί τις αξιολογημένες περιοχές και τις αφαιρεί από την επόμενη επαναληπτική υπολογιστική διαδικασία. Με την απουσία άλλων περιοχών προς αξιολόγηση, σηματοδοτείται ο τερματισμός της επαναληπτικής διαδικασίας. Μετά το τέλος των υπολογισμών, η εξαγόμενη εικόνα με το τελικό αποτέλεσμα συνιστά ένα αποτέλεσμα συγχώνευσης όλων των επιμέρους εικόνων που παράχθηκαν σε κάθε επανάληψη. Επιπλέον, στην παραπάνω [Εικόνα 4.2](#) καλείται από το λογισμικό ένα γράφημα για την αναπαράσταση της κατανομής των σημείων δεδομένων στις τρεις συστάδες.

4.2 Εξαγωγή Χαρακτηριστικών

Από την ανωτέρω γνώση, υπήρχε ήδη το υπόβαθρο για την επιλογή χαρακτηριστικών στο πρόβλημα ταξινόμησης το οποίο αντιμετωπίζεται. Στην πορεία ωστόσο προέκυψαν και άλλες σκέψεις για προσθήκη χαρακτηριστικών, η εξαγωγή των οποίων παρουσιάζεται αναλυτικά κατωτέρω, με έμφαση στην πρώτη φάση της εργασίας, δηλαδή την εκπαίδευση του συστήματος.

4.2.1 Δεδομένα εκπαίδευσης (*Training data*)

Από το σύνολο εικόνων βιοψίας του νοσοκομείου *St. Mary*, στις 13 με δυνατότητα μεγέθυνσης $\times 40$ παρουσιάζονται περιοχές λίπους οι οποίες αποτελούν το βασικό χαρακτηριστικό της *NAFLD*, καθώς και διογκωμένα ηπατοκύτταρα, όπου έχουν επισημειωθεί χειροκίνητα, μέσω του λογισμικού *NDP.View 2* της εταιρείας *Hamamatsu* και με τη μορφή συντεταγμένων. Ως μέρος μιας μεγαλύτερης προσπάθειας και με το ίδιο λογισμικό, συμπεριλαμβάνονται σε αυτά δύο επιπλέον κλάσεις με επισημειώσεις: 1) κολποειδών (*sinusoids*) και 2) ηπατικών φλεβών (*veins*). Ολόκληρη η διαδικασία επισημείωσης αξιολογείται με έγκριση από ειδικούς παθολόγους, προτού εφαρμοστούν σε ιστολογικά δείγματα βιοψιών.

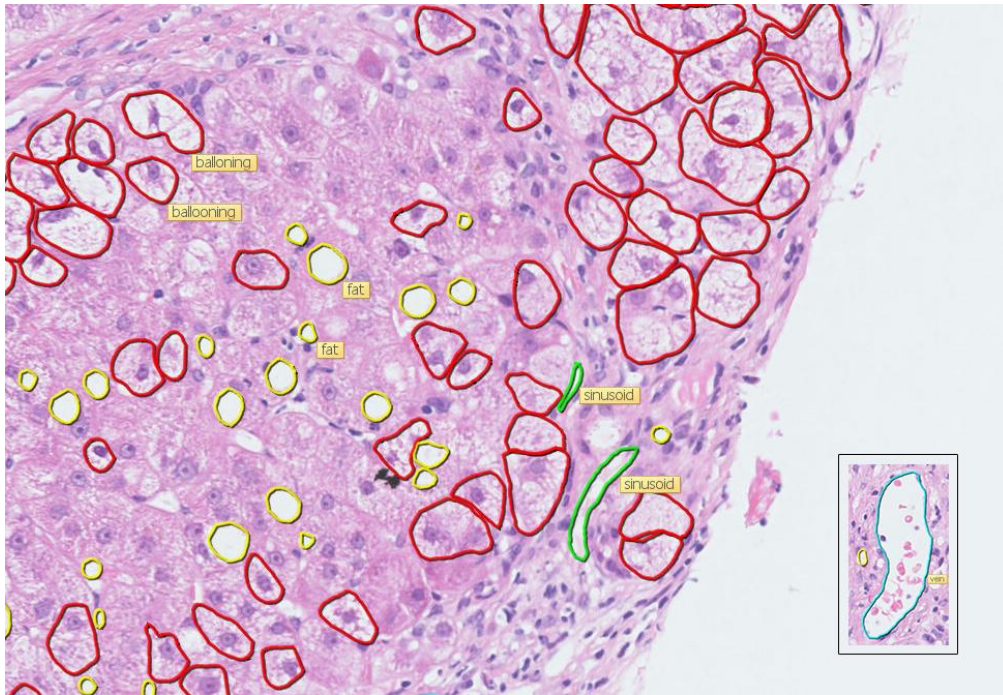
Η συμπερίληψη όλων των παραπάνω κλάσεων προφανώς μπορεί να βοηθήσει την απόδοση των αλγόριθμων ταξινόμησης, αλλά σε καμία περίπτωση δεν αποτελεί την ιδανική τεχνική διάγνωσης. Όπως έχει αποδειχθεί από την επισκόπηση των μεθοδολογιών στο προηγούμενο κεφάλαιο, η συγκεκριμένη διαδικασία χαρακτηρίζεται ως αρκετά χρονοβόρα και υποκειμενική, λόγω της παρουσίας εκατοντάδων ή χιλιάδων χαρακτηριστικών σε μια ιστολογική εικόνα.

Αρχεία επισημείωσης XML (*XML annotation files*)

Με τη χειροκίνητη *freehand* τεχνική επιλογής προτύπων, που παρέχεται από το λογισμικό *NDP.View 2*, εξάγεται ένας κώδικας *XML* με αυτοματοποιημένο τρόπο. Για την επαλήθευση της εξαγωγής και την προβολή των ετικετών (*labels*) κλάσης στα αντικείμενα ενδιαφέροντος, χρησιμοποιείται το λογισμικό επεξεργασίας κειμένου και κώδικα *gEdit (GNOME)*.

Για κάθε εγγραφή (Πίνακας 4.1), περιλαμβάνεται αρχικά ένα μοναδικό *id* (1, 2, ..., *n*) και ένας τίτλος (*title*), ως η ετικέτα για το αντικείμενο ενδιαφέροντος στον ηπατικό ιστό. Στη συνέχεια, το *scale* υποδηλώνει το μέγεθος κλίμακας για την εικόνα βιοψίας. Ακόμη, στα *x*, *y* αναπαρίστανται οι δισδιάστατου συστήματος καρτεσιανές συντεταγμένες, οι οποίες αντιστοιχούν στην ακριβή θέση σχηματισμού, βάσει των εικονοστοιχείων (*coordformat: pixels*), του περιγράμματος επιλογής για το αντικείμενο κλάσης. Η αντίστοιχη μεταβλητή *z* δικαιολογημένα ισούται με 0, καθώς τα στάδια επεξεργασίας και ποσοτικοποίησης πραγματοποιούνται σε δισδιάστατες ιστολογικές εικόνες.

Στην παρακάτω Εικόνα 4.3, πραγματοποιείται μια απεικόνιση της χειροκίνητης *freehand* επιλογής για τα ιστολογικά αντικείμενα ενδιαφέροντος. Για τη μεθοδολογία αποφασίζεται να προσδοθεί ένα διαφορετικό χρώμα στα σχήματα αυτά, ώστε να είναι πιο φανερή η ιδιομορφία του κάθε αντικειμένου στο ηπατικό δείγμα βιοψίας. Διατηρείται το κίτρινο (*#ffff00*) και κόκκινο (*#ff0000*) χρώμα περιγράμματος για τις φυσαλίδες λίπους (*fat cells*) και τα διογκωμένα ηπατοκύτταρα (*balloon cells*) αντίστοιχα, που επιλέχθηκαν εξ αρχής από τους παθολόγους.



Εικόνα 4.3: Εικόνα βιοψίας NDP.View 2 με ετικέτες κλάσης

Έπειτα στην εικόνα επισημείωσης προστίθενται επιπλέον περιγραμματικά χρώματα:

- Πράσινο (#00ff00): για τα μικρά ακανόνιστου σχήματος κολποειδή (*sinusoids*).
- Μπλε (#00ffff): για κάθε μεγάλο αντικείμενο που αντιστοιχεί σε ηπατική φλέβα (*vein*), στο οποίο εμπεριέχεται συνήθως ένα διακρινόμενο πλήθος αιμοπεταλίων (*blood cells*).

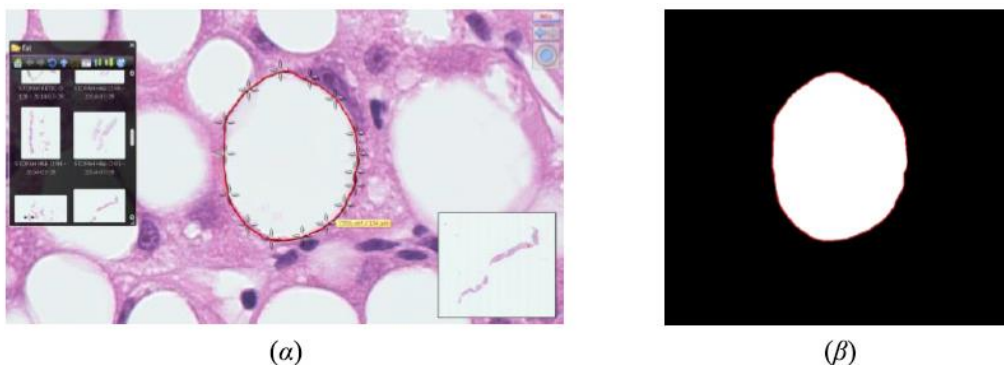
```
<annotations>
  <ndpviewstate id="8">
    <title>fat</title>
    <coordformat>pixels</coordformat>
    <scale> 1,146200</scale>
    <x>-3211,000000</x>
    <y>-1237,000000</y>
    <z>0</z>
    <annotation type="freehand" displayname="AnnotateFreehand" color="#ffff00">
      <measuretype>0</measuretype>
      <closed>1</closed>
      <pointlist>
        <point>
          <x>-2381,583008</x>
          <y>-26,952499</y>
        </point>
      </pointlist>
    </annotation>
  </ndpviewstate>
</annotations>
```

Πίνακας 4.1: Δείγμα XML κώδικα επισημείωσης

Επιστρέφοντας στο παραπάνω δείγμα XML κώδικα, το πεδίο *annotation type* υπενθυμίζει ότι εφαρμόζεται η *freehand* μέθοδος και το αντίστοιχο *color*, για τα περιγραμματικά χρώματα που επιλέχθηκαν.

4.2.2 Υπολογισμός χαρακτηριστικών (*Features calculation*)

Με την παραπάνω ανεξάρτητη διαδικασία υποβολής επισημειώσεων, το πλήθος των περιοχών ενδιαφέροντος συλλέγεται από μια εξαγόμενη, της αρχικής *H&E*, δυαδική εικόνα του ίδιου μεγέθους. Η λογική του συγκεκριμένου βήματος βασίζεται στο παράδειγμα της Εικόνας 4.4β, όπου το όριο των λευκών εικονοστοιχείων διακρίνεται με ευκολία, καθώς όλο το υπόλοιπο τμήμα της εικόνας περιλαμβάνει μαύρα εικονοστοιχεία που παραπέμπουν στον ηπατικό ιστό. Συγκεκριμένα, η παρακάτω εικόνα δείχνει ένα κύτταρο λίπους μαζί με τα σημεία που ορίζουν τις καρτεσιανές συντεταγμένες του στην ψηφιακή εικόνα βιοψίας.



Εικόνα 4.4: α) "Freehand" ενέργεια επισημείωσης, β) Δυαδική εικόνα επισημειωμένου αντικειμένου λίπους

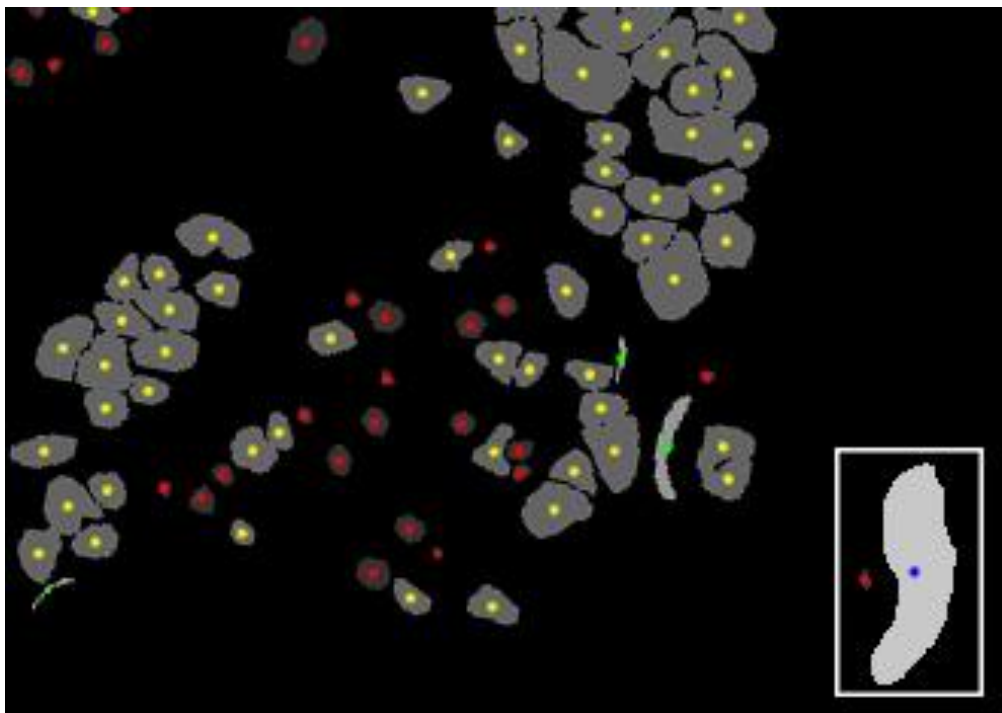
Με τη σειρά στο περιβάλλον *Matlab* της *MathWorks* συμπεριλαμβάνεται μια βασική συνάρτηση για την ανάγνωση των XML επισημειώσεων (*annotations*), χάρη στις οποίες θα πραγματοποιηθεί η εκπαίδευση των αλγόριθμων ταξινόμησης. Σε κάθε ένα από τα 13 ηπατικά δείγματα, το λογισμικό κάνει ανάγνωση της αρχικής *JPEG* έγχρωμης εικόνας, καθώς και του παραγόμενου αρχείου επισημείωσης. Ανάλογα με κάθε ένα από τα 4 χρώματα περιγράμματος που έχει προσδοθεί στα αντικείμενα ενδιαφέροντος, εξάγεται το όνομα της κλάσης για το ηπατικό παράδειγμα εκπαίδευσης.

Μετέπειτα, για κάθε ένα από τα αντικείμενα επισημείωσης, εξάγεται μια σειρά υπολογιζόμενων ιδιοτήτων, με βάση: α) το σχήμα, β) τη φωτεινότητα, γ) την υφή και δ) το μέγεθος:

- Αριθμός Όιλερ (*Euler*): ως ο υπολογιζόμενος αριθμός των αντικειμένων σε μια περιοχή, μείον τον αριθμό των οπών στα αντικείμενα αυτά.
- Εμβαδόν (*area*): ως ο αριθμός των εικονοστοιχείων που απαρτίζουν την περιοχή ενδιαφέροντος.
- Μήκος μεγάλου - μικρού άξονα (*major - minor axis length*): μετρούμενο σε εικονοστοιχεία και υπολογιζόμενο ως κλιμακωτή μορφή πίνακα.
- Εκκεντρότητα (*eccentricity*): ισοδυναμεί με τον υπολογισμό της κυκλικότητας ενός ηπατικού αντικειμένου. Η επιστρεφόμενη κλιμακωτή τιμή της, καθορίζει το βαθμό κυκλικότητας ή γραμμικότητας ενός αντικειμένου.
- Διάμετρος (*diameter*): ενός κυκλικού αντικειμένου, υπολογιζόμενη ως η τετραγωνική ρίζα (*square root*) του $4 \times (\text{εμβαδόν} / \pi)$, με το π ή διαφορετικά π , να ερμηνεύεται μια σταθερά ικανή να εκτιμήσει την αναλογία της περιφέρειας της διαμέτρου ενός κύκλου. Σε μια διάμετρο που φέρει την τιμή 1, η περιφέρειά της είναι ίση με 3.14.
- Έκταση (*extent*): ως ο λόγος κλιμάκωσης του εμβαδού, διαιρούμενος με την περιοχή του πλαισίου οριοθέτησης.
- Περίμετρος (*perimeter*): λαμβάνεται με τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ κάθε παρακείμενου ζεύγους εικονοστοιχείων, γύρω από τα όρια της περιοχής χαρακτηριστικού, επιστρεφόμενη και η συγκεκριμένη ως κλιμακωτή.
- Στερεότητα (*solidity*): ως το ποσοστό των εικονοστοιχείων του κυρτού πολύγωνου, που εντοπίζονται επίσης και εντός του εμβαδού του ηπατικού αντικειμένου (*area / Convex Area*).
- Τιμές εικονοστοιχείων (*pixel values*): ως ο συνολικός αριθμός εικονοστοιχείων p εντός του αντικειμένου κλάσης, επιστρεφόμενο ως ένα p -προς-1 διάνυσμα χαρακτηριστικών.

- Μέση ένταση (*mean intensity*): των εντοπιζόμενων εικονοστοιχείων του ηπατικού αντικειμένου, υπολογιζόμενη επίσης ως κλιμακωτή.
- Τυπική απόκλιση έντασης (*intensity standard deviation*): για τον καθορισμό της συνολικής υφής, βάσει των μεταβολών στις εντάσεις των εικονοστοιχείων εντός του αντικειμένου κλάσης.

Για την επιβεβαίωση της επιτυχούς συμπερίληψης όλων των αντικειμένων ενδιαφέροντος, για κάθε ιστολογικό δείγμα, εξάγεται μια αντίστοιχη με την παρακάτω δυαδική [Εικόνα 4.5](#). Στο συγκεκριμένο εξαγόμενο σύνολο δυαδικών εικόνων, προσδίδονται διαφορετικές διαβαθμίσεις της κλίμακας του γκρι, καθώς και διαφορετικό χρώμα στα υπολογιζόμενα κεντροειδή, για κάθε μία από τις 4 κλάσεις αντικειμένων. Η συγκεκριμένη ενέργεια αποσκοπεί στον εύκολο οπτικό διαχωρισμό, μεταξύ των διάφορων ηπατικών δομών. Ωστόσο, αντιστρέφονται τα χρώματα σήμανσης των δομών στεάτωσης, καθώς αποδίδονται κίτρινες κουκίδες για τις περιοχές διόγκωσης ηπατοκυττάρων και αντίστοιχες κόκκινες, για να δοθεί επιπλέον έμφαση στις λιπώδεις φυσαλίδες που χαρακτηρίζουν τη *NAFLD*, ως το βασικό χαρακτηριστικό διάγνωσης για την παρούσα εργασία.



Εικόνα 4.5: Προβολή κεντροειδών των αντικειμένων επισημείωσης

Ως τελικό βήμα της παρούσας διαδικασίας, εξάγεται μια λίστα από κάθε ατομική ηπατική εικόνα, καθώς και μια αντίστοιχη συγκεντρωτική από το σύνολο των $\times 40$ βιοψιών, με όλα τα υπολογιζόμενα χαρακτηριστικά των αντικειμένων κλάσης, ως επεκτάσεις αρχείων σχέσης χαρακτηριστικών (*attribute-relation file format - arff*). Τα συγκεκριμένα ιστολογικά χαρακτηριστικά, θα εισαχθούν ως δεδομένα εκπαίδευσης στους παρακάτω αλγόριθμους ταξινόμησης.

4.3 Φάση 1: Εκπαίδευση με επισημειωμένες περιοχές

Στην παρούσα ενότητα εισάγονται στη μεθοδολογία αλγόριθμοι εποπτευόμενης (*supervised*) μηχανικής μάθησης, ώστε να προσδοθεί μεγαλύτερη ακρίβεια στα ποσοστά ανίχνευσης των λιπωδών φυσαλίδων στεάτωσης. Ο στόχος της εποπτευόμενης μάθησης [46] είναι σαφής. Θέλουμε να εκπαιδευτούν ταξινομητές που θα προβλέπουν με ακρίβεια τις ετικέτες μελλοντικών παραδειγμάτων. Ως εκ τούτου, για τον συγκεκριμένο τύπο μάθησης [31], πρέπει να επιλεγθούν συναρτήσεις που να ταιριάζουν με το σύνολο εκπαίδευσης (*training set*). Όσο μεγαλύτερο είναι το σύνολο εκπαίδευσης, τόσο πιο πιθανό είναι οι συναρτήσεις να αποδώσουν καταλληλότερες εξόδους για πρότυπα (λιπίδια) που δεν έχουν ακόμα ανιχνευθεί.

Στα θετικά της εποπτευόμενης μάθησης συγκαταλέγεται το γεγονός, ότι κάθε κλάση αποτελείται μόνο από επιλεγμένα θετικά παραδείγματα χωρίς την παρεμβολή αντίστοιχων αρνητικών [30]. Έτσι ένας εκπαιδευμένος ταξινομητής μπορεί να εκτιμήσει το ποσοστό επιτυχίας ή την πιθανότητα απώλειας πρόβλεψης, χάρη στις ετικέτες των δεδομένων εκπαίδευσης. Για παράδειγμα, με ένα δεδομένο κυκλικό σχήμα, ο αλγόριθμος θα μπορεί να διακρίνει με ακρίβεια εάν ένα υποψήφιο αντικείμενο ενδιαφέροντος αποτελεί περιοχή λίπους ή όχι.

Παρότι λαμβάνεται ένα σημαντικό σύνολο θετικών ιδιοτήτων, το τελικό στάδιο της ταξινόμησης (*classification*) αποτελεί πάντα ένα πρόβλημα με άγνωστα αποτελέσματα ακρίβειας ταυτοποίησης.

Παρόλο που υπάρχουν οι ετικέτες μέσω των οποίων επιτελείται πρόβλεψη, παράλληλα γίνεται μια προσπάθεια ώστε τα δεδομένα να οργανωθούν βάσει της αποκτώμενης, από τη διαδικασία εκπαίδευσης, εμπειρίας και μιας συγκεκριμένης λογικής. Λόγω του παρόντος περιορισμού, τα τελευταία χρόνια η ερευνητική κοινότητα έχει αποδεχθεί την πρόκληση για την υλοποίηση του καταλληλότερου αλγόριθμου, με σκοπό την πλήρη επίγνωση των δεδομένων εκπαίδευσης και τη βέλτιστη απόδοση στη διαδικασία ταξινόμησης.

Προκειμένου να δοθεί όσο το δυνατόν μια βέλτιστη λύση για το παραπάνω πρόβλημα ακρίβειας ταξινόμησης, ακολουθούνται τα βήματα που αναφέρονται στη δημοσίευση των *A. Talwar* και *Y. Kumar* [47]:

- Προσδιορίζεται ο τύπος των δεδομένων εκπαίδευσης.
- Συγκεντρώνεται ένα αντιπροσωπευτικό με το αποτέλεσμα σύνολο εκπαίδευσης, με μετρήσεις από εμπειρογνώμονες ιατρούς και με προσωπική μας υπεύθυνη επίγνωση του ερευνητικού αντικειμένου.
- Καθορίζεται η είσοδος κάθε συνάρτησης μηχανικής μάθησης. Το αντικείμενο εισόδου θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από ένα κανονικού μεγέθους διάνυσμα χαρακτηριστικών, για την ακριβή πρόβλεψη της ανίχνευσης.
- Επιλέγεται ο κατάλληλος αλγόριθμος και ακολουθείται αυστηρά η δομή της μαθησιακής του συνάρτησης.
- Ολοκληρώνεται ο σχεδιασμός και εκτελείται ο εποπτευόμενος αλγόριθμος με ένα συγκεντρωμένο σύνολο εκπαίδευσης. Σε ορισμένες περιπτώσεις εισάγονται κάποιες επιπλέον παράμετροι ελέγχου, ώστε να βελτιστοποιηθεί η απόδοση σε ένα υποσύνολο (σύνολο επικύρωσης) του συνόλου εκπαίδευσης, ή μέσω μιας διασταυρούμενης επικύρωσης, όπως στην περίπτωση των κόμβων δέντρων απόφασης.
- Αξιολογείται η ανιχνευτική ακρίβεια του αλγόριθμου ταξινόμησης στα διάφορα σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου, με ένα αριθμό επαναλήψεων (π.χ. μέσο τετραγωνικό σφάλμα).

Σε αυτό το σημείο αναλύονται οι αλγόριθμοι ταξινόμησης της προτεινόμενης μεθοδολογίας. Τα ανακτώμενα σύνολα χαρακτηριστικών των ιστολογικών αντικειμένων, αναλύονται από εποπτευόμενους ταξινομητές οι οποίοι διαμορφώνονται σύμφωνα με τις τιμές που παρέχονται από τα εξαγόμενα αρχεία υπολογισμού χαρακτηριστικών, όπου αποτελούνται από χαρακτήρες της κωδικοποίησης *ASCII*. Όλες οι διαδικασίες εκπαίδευσης και ποσοτικοποίησης της συνολικής ακρίβειας ταξινόμησης, εκτελούνται με τους προτεινόμενους αλγόριθμους *Naive Bayes*, *k-NN*, *C4.5* και *SVM*, έχοντας ως στόχο μια ολοκληρωμένη λήψη γνώσης από αυτούς.

4.3.1 Απλοϊκό Μπευζιανό μοντέλο (*Naive Bayes model*)

Ο αλγόριθμος *Naive Bayes* [30] αντιπροσωπεύει μια οικογένεια πιθανοτικών (*probabilistic*) ταξινομητών, που βασίζεται στο Μπευζιανό (*Bayesian*) θεώρημα και όπου φημίζεται για την αγνόηση των πιθανών συσχετισμών μεταξύ ενός συνόλου μεταβλητών εισόδου x . Ο απλοϊκός Μπευζιανός ταξινομητής [48] αποτελεί μια πρακτική μέθοδο μάθησης που στηρίζεται σε στατιστικά στοιχεία, όπως είναι οι κατανομές πιθανότητας (*probability distributions*).

Ειδικότερα, μια ποσότητα P εκφράζει την πιθανότητα η τιμή μιας εξαρτημένης μεταβλητής C να ισοδυναμεί με c και των εκπαιδευτικών χαρακτηριστικών $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ με τις αντίστοιχες τιμές εισόδου $x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$. Αυτό αναπαρίσταται με τη σχέση:

$$P(C|x) = \frac{P(C)p(x|C)}{P(x)} \quad \text{Εξ. (4.7)}$$

όπου το $x \in \{1, \dots, K\}^D$, είναι ένα διάνυσμα διακριτών και ανεξάρτητων μεταξύ τους τιμών χαρακτηριστικών, ενώ το C ορίζεται ως μια πολυπαραγοντική μεταβλητή των K καταστάσεων [32]. Στην παραπάνω σχέση της Εξ.(4.7), το $P(C)$ υποδηλώνει την εκ των προτέρων (*prior*) πιθανότητα μιας κλάσης C , το $p(x|C)$ την πιθανοφάνεια (*likelihood*) του προτύπου x να ανήκει σε μια κλάση C , ενώ το $P(C|x)$ εκφράζει την εκ των υστέρων (*posterior*) πιθανότητα του ίδιου προτύπου x να ανήκει στην κλάση C . Τέλος το $P(x)$, είναι η εκ των προτέρων πιθανότητα του προγνωστικού προτύπου.

Ο υπολογισμός της παραπάνω πιθανότητας P για ένα σύνολο N παραδειγμάτων, προκύπτει με βάση τις σχέσεις:

- $P(c) = N(c) / N$
- $P(x_i|c) = N(x_i, c) / N(c)$, για x_i διακριτές τιμές
- $P(x_i|c) = g(x_i, \mu c, \sigma c^2)$, για x_i αριθμητικές τιμές

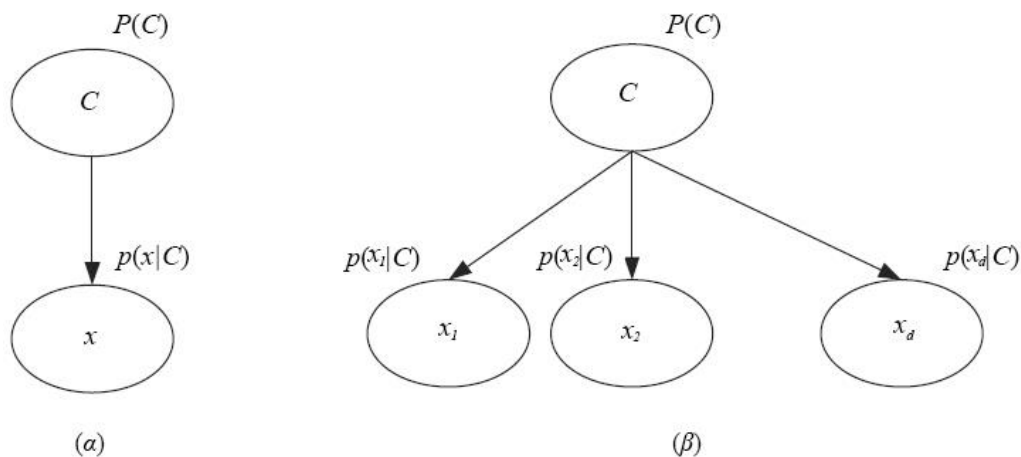
όπου:

- $N(c)$: είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων που έχουν στην εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή c .
- $N(x_i, c)$: είναι ο αριθμός των χαρακτηριστικών X_i που περιλαμβάνει στην εξαρτημένη μεταβλητή τις τιμές x_i και c , αντίστοιχα.
- $g(x_i, \mu c, \sigma c^2)$: είναι η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας *Gaussian*, με μέσο όρο μc και διασπορά σc για το κάθε αριθμητικό χαρακτηριστικό X_i .

Όπως τονίστηκε, ο συγκεκριμένος αλγόριθμος ταξινόμησης θεωρείται "αφελής" (*naive*), διότι κατέχει επίσης την ιδιότητα να μετατρέπει ένα πολυπαραγοντικό (*multivariate*) πρόβλημα σε ένα αριθμό μονοπαραγοντικών (*univariate*), χάρη στον τύπο:

$$p(x|C) = \prod_{i=1}^d p(x_i|C) \quad \text{Εξ.}(4.8)$$

Η (Εικόνα 4.6) αναπαριστά ένα γενετικό μοντέλο (*generative model*) της διαδικασίας που καθιστά ανεξάρτητα τα δεδομένα εισόδου. Ως αντιπροσωπευτικό παράδειγμα, μια κλάση C επιλέγεται αρχικά με τυχαία δειγματοληψία $P(C)$ και έπειτα έχοντας σταθερή τη C , επιλέγεται μια είσοδος x με πιθανή $p(x|C)$ δειγματοληψία.



Εικόνα 4.6: α) Γραφικό μοντέλο ταξινόμησης, β) Πιθανοτικά ανεξάρτητες εισοδοι

Υπό συνθήκη ανεξαρτησία (*Conditional Independence*)

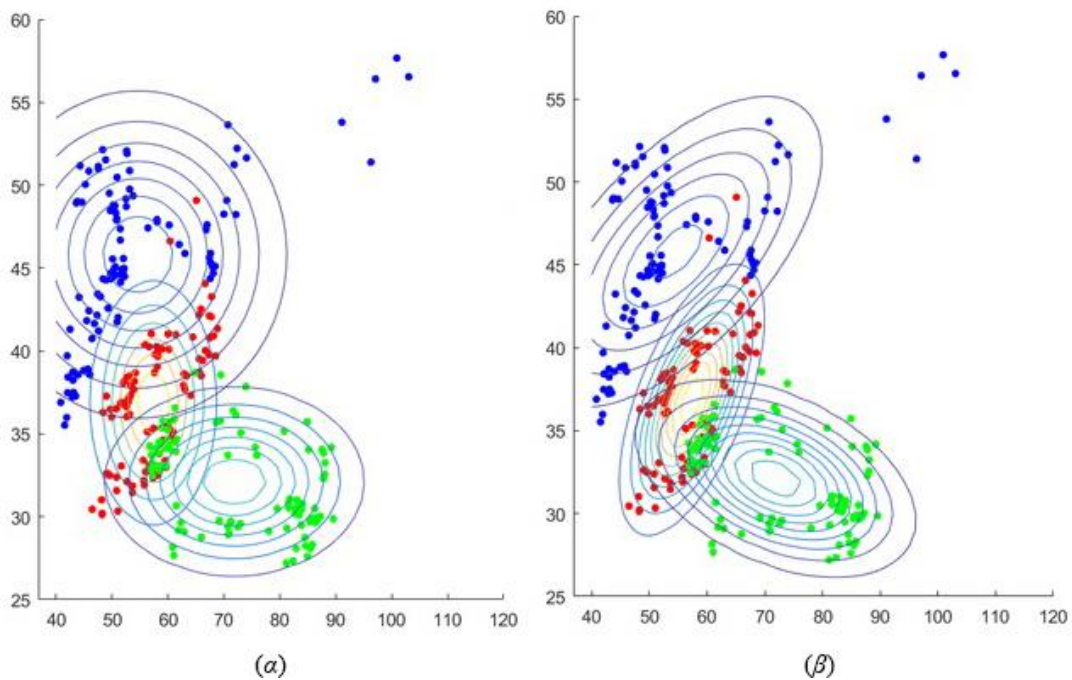
Ο παραπάνω τύπος διαχωρισμού, είναι γνωστός ως η υπό συνθήκη ανεξαρτησία (*conditional independence*) και επιτυγχάνεται με την προσαρμογή του μοντέλου ταξινόμησης για κάθε κλάση ξεχωριστά, λαμβάνοντας υπόψιν τα αντίστοιχα ετικετοποιημένα δεδομένα της [33]. Για παράδειγμα, ας υποθέσουμε ότι επιλέγεται η *Gaussian* ως η πυκνότητα πιθανότητας για κάθε κλάση. Σε αυτή την περίπτωση, κάθε υπόθεση του *Naive Bayes* υποδηλώνει ότι ο πίνακας συνδιακύμανσης (*covariance*) για κάθε *Gaussian* πυκνότητα είναι διαγώνιος, ενώ για κάθε κλάση, τα περιγράμματα σταθερής πυκνότητας είναι ελλειψοειδή (*ellipsoids*) και ευθυγραμμισμένα σε άξονα. Η περιθωριακή πυκνότητα, ωστόσο, δίνεται από μια υπέρθεση των διαγώνιων πινάκων *Gaussian*, ενώ οι συντελεστές στάθμισης από την εκ των προτέρων πιθανότητα της κλάσης. Ως αποτέλεσμα ο πίνακας *Gaussian* δεν παραγοντοποιείται πλέον με βάση τα στοιχεία του.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι περιοχές απόφασης ενός γραμμικού (*linear*) ταξινομητή (Εικόνα 4.7α) είναι κυρτές (*convex*). Δηλαδή όταν δύο σημεία επιλέγονται αυθαίρετα σε μια περιοχή απόφασης και συνδέονται με μια ευθεία γραμμή, τότε αντίστοιχα όλα τα σημεία της γραμμής θα βρίσκονται εντός της συγκεκριμένης περιοχής [30].

Βάσει αυτής της λεπτομέρειας, ο *Naive Bayes* λαμβάνει υπόψιν το γεγονός, ότι όλες οι εκτός-διαγώνιες (*off-diagonals*) τιμές του πίνακα συνδιακύμανσης είναι 0, καθιστώντας τες τελικά ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Η συγκεκριμένη ενέργεια αποτελεί τον πυρήνα του παρόντος ταξινομητή, όπου στο $p(x_j|C_i)$ εντοπίζεται ο μονοπαραγοντικός (*univariate*) *Gaussian*. Έτσι από μια μεταβλητή S , όπου κατέχει το ρόλο του εκτιμητή στον πίνακα συνδιακύμανσης, η αντίστροφός της θα είναι διαγώνιας μορφής, από την οποία αντλούμε το:

$$g_i(x) = -\frac{1}{2} \sum_{j=1}^d \left(\frac{x_j^t - m_{ij}}{s_j} \right)^2 + \log \hat{P}(C_i) \quad \text{Εξ. (4.9)}$$

όπου ο όρος $(x_j^t - m_{ij})/S_j$ έχει ως αποτέλεσμα την ομαλοποίηση και την μέτρηση της απόστασης μεταξύ των σημείων δεδομένων, ως μονάδες τυπικής απόκλισης.



Εικόνα 4.7: α) Γραμμική ταξινόμηση, β) Υπό συνθήκη ανεξαρτησία κατανομής *Gaussian*

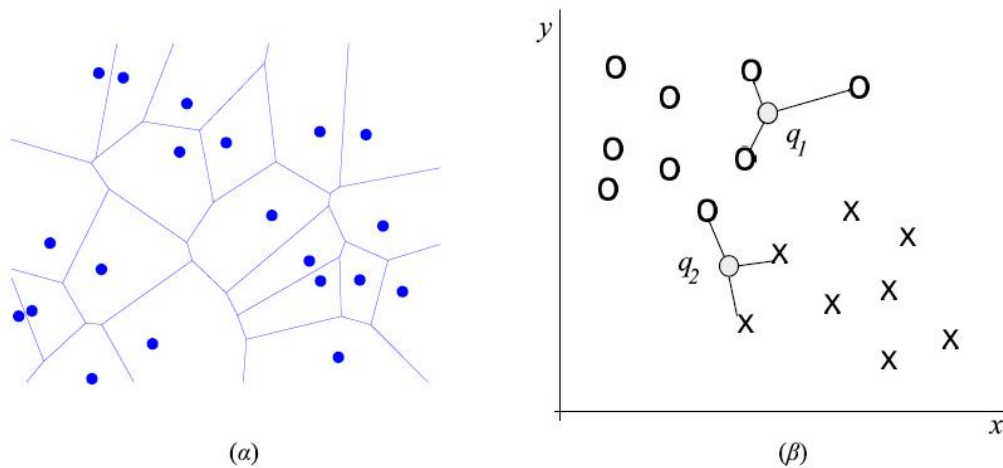
Ο παρόν τύπος υπόθεσης, είναι ιδιαίτερα χρήσιμος όταν η διάσταση D του χώρου εισόδου είναι υψηλή, με αποτέλεσμα η εκτίμηση της πυκνότητας στον πλήρη αυτό χώρο να καθίσταται δύσκολη.

Ακόμη, αποτελεί μια υποψήφια λύση εάν το διάνυσμα εισόδου εμπεριέχει τόσο διακριτές όσο και συνεχείς μεταβλητές, δεδομένου ότι κάθε μία μπορεί να αναπαρασταθεί χωριστά, με την σαφώς εφαρμογή κάποιων κατάλληλων μοντέλων, όπως οι κατανομές του *D. Bernoulli* για τις δυαδικές παρατηρήσεις και οι παραπάνω εξεταζόμενες *Gaussian* για τις πραγματικές μεταβλητές. Η υποθετική ταξινόμηση αυτού του αλγόριθμου είναι σαφώς ισχυρή, αλλά παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε ελλειπείς αναπαραστάσεις της υπό συνθήκης πυκνότητας μιας κλάσης. Παρόλο που αυτό δε συνεπάγεται με μια πλήρη ακρίβεια πρόβλεψης, το μοντέλο μπορεί να προσφέρει καλές επιδόσεις ταξινόμησης, λόγω του ότι τα όρια απόφασης μπορεί να μην είναι ευαίσθητα σε ορισμένα σημεία της υπό συνθήκη ανεξαρτησίας πυκνότητας κλάσης, όπως φαίνεται στην παραπάνω [Εικόνα 4.7β](#).

4.3.2 Αλγόριθμος *k*-πλησιέστερων γειτόνων (*k*-Nearest Neighbors algorithm)

Στον παρόντα αλγόριθμο [49] τα δεδομένα εκπαίδευσης ταξινομούνται με βάση την κλάση των πλησιέστερων γειτόνων τους. Συχνά είναι προτιμότερο να λαμβάνονται υπόψη περισσότεροι από έναν γείτονες (π.χ. $k = 3$) και για το λόγο αυτό, η τεχνική αναφέρεται ως ταξινόμηση των *k*-πλησιέστερων γειτόνων (*k*-NN), με σκοπό έναν βέλτιστο προσδιορισμό των κλάσεων. Η ταξινόμηση βασίζεται σε δεδομένα εκπαίδευσης, η οποία ονομάζεται επίσης ταξινόμηση βάσει παραδειγμάτων. Τα παραδείγματα εκπαίδευσης καλούνται στη μνήμη του υπολογιστικού συστήματος κατά τη διάρκεια του χρόνου εκτέλεσης, γεγονός που χαρακτηρίζει επίσης τον *k*-NN ως ταξινομητή βάσει μνήμης.

Η παρακάτω [Εικόνα 4.8β](#) απεικονίζει έναν ταξινομητή 3-πλησιέστερων γειτόνων για ένα πρόβλημα 2-κλάσεων (*2-class*), σε ένα διδιάστατο χώρο χαρακτηριστικών. Στην πρώτη κλάση q_1 η απόφαση είναι απλή, καθώς όπως παρατηρούμε, και οι τρεις πλησιέστεροι γείτονές της είναι αντίστοιχα της ίδιας κλάσης O . Άρα ταξινομούνται ως O . Η δεύτερη περίπτωση της q_2 είναι πιο περίπλοκη, για το λόγο ότι περιλαμβάνει δύο γείτονες της κλάσης X και έναν της O . Το συγκεκριμένο πρόβλημα βρίσκει λύση στη διαδικασία της πλειοψηφίας, ή αλλιώς της σταθμισμένης (*weighted*) από την απόσταση ψηφοφορία, που αναλύουμε σε παρακάτω παράγραφο. Ως εκ τούτου, η ταξινόμηση *k*-NN βασίζεται σε δύο στάδια: 1) προσδιορισμός των πλησιέστερων γειτόνων και 2) προσδιορισμός της κλάσης βάσει των γειτόνων αυτών.



Εικόνα 4.8: Ταξινόμηση: α) 1-πλησιέστερου γείτονα, β) 3-πλησιέστερων γειτόνων

Συνεχίζουμε υποθέτοντας ότι έχουμε ένα σύνολο δεδομένων D , το οποίο αποτελείται από $(x_i)_{i \in [1, |D|]}$ παραδείγματα εκπαίδευσης. Τα δεδομένα αυτά περιγράφονται σύμφωνα με ένα σύνολο χαρακτηριστικών F , το οποίο κανονικοποιείται (*normalized*) αριθμητικά σε ένα κλειστό διάστημα $[0,1]$. Επίσης, κάθε παράδειγμα εκπαίδευσης φέρει μια ετικέτα κλάσης $y_j \in Y$ και πλέον στόχος του αλγόριθμου, είναι να ταξινομήσει ένα νέο άγνωστο παράδειγμα q . Έτσι για κάθε $x_i \in D$ υπολογίζεται η απόσταση μεταξύ των q και x_i ως εξής:

$$d(q, x_i) = \sum_{f \in F} w_f \delta(q_f, x_{if}) \quad \text{Εξ. (4.10)}$$

Για την παραπάνω συνάρτηση μετρικής απόστασης, έχει υλοποιηθεί μια μεγάλη γκάμα ως προς τις δυνατότητες του εντοπισμού συνεχών και διακριτών χαρακτηριστικών. Μια κλασική εκδοχή είναι της μορφής:

$$d(q, x_i) = \{0, 1, |q_f - x_{if}|\} \quad \text{Εξ. (4.11)}$$

όπου η έξοδος από την παραπάνω εξίσωση αποδίδει τιμή:

- 0, όταν το f είναι διακριτό και ισχύει $q_f = x_{if}$
- 1, όταν το f είναι διακριτό και ισχύει $q_f \neq x_{if}$
- $|q_f - x_{if}|$, όταν το f είναι συνεχές.

Με την παραπάνω εξίσωση Εξ.(4.11), επιλέγονται οι k -πλησιέστεροι γείτονες και στη συνέχεια εξετάζονται διάφορες μέθοδοι, με τις οποίες μπορούν οι συγκεκριμένοι γείτονες να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό της κλάσης του q . Μια απλή προσέγγιση είναι να εκχωρηθεί η πλειοψηφική κλάση σε αυτούς. Όμως, η πιο διαδεδομένη και λειτουργική τεχνική, είναι να επιτευχθεί η σταθμισμένη με βάση την απόσταση ψηφοφορία, όπου οι γείτονες καλούνται να ψηφίσουν για την εύρεση της κλάσης. Οι συγκεκριμένοι ψήφοι σταθμίζονται από τις αντίστροφες αποστάσεις των γειτόνων, δηλαδή:

$$V(y_i) = \sum_{c=1}^k \frac{1}{d(q, x_c)^n} 1(y_i, y_c) \quad \text{Εξ.(4.12)}$$

όπου η ψήφος που εκχωρείται στην κλάση y_j από έναν γείτονα x_c , είναι ίση με την τιμή 1 διαιρούμενη από την απόσταση προς τον γείτονα αυτό (y_j, y_c). Το αποτέλεσμα θα επιστρέψει τιμή 1 σε περίπτωση που οι ετικέτες της κλάσης ταιριάζουν, διαφορετικά 0. Για την Εξ.(4.12), εάν η επιστρεφόμενη τιμή υπερβαίνει την τιμή 1, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την περαιτέρω μείωση της επιρροής των πιο μακρινών γειτόνων.

Ομοιότητα και μετρικές αποστάσεις (*Similarity and distance metrics*)

Στον k -NN γίνεται αναφορά σε δύο μαθηματικού τύπου μετρικές έννοιες: 1) βάσει ομοιότητας και 2) βάσει αποστάσεων, για τον προσδιορισμό του μέτρου ομοιογένειας μεταξύ δύο αντικειμένων. Ειδικότερα, για την απόσταση $d(x, y)$ μεταξύ δύο αντικειμένων x και y , μια μετρική θα πρέπει να συμβαδίζει με τα ακόλουθα τέσσερα κριτήρια (περιορισμούς):

- 1) $d(x, y) \geq 0$, ως μη αρνητική
- 2) $d(x, y) = 0$, ως ταυτόσημη, εάν και μόνο ισχύει $x = y$
- 3) $d(x, y) = d(y, x)$, ως συμμετρική
- 4) $d(x, z) \geq d(x, y) + d(y, z)$, ως τριγωνικά άνιση.

Παρά την εφαρμογή πολλών παραλλαγών του k -NN, με σκοπό την εύρεση της βέλτιστης μετρικής, οι τεχνικές αυτές θα πρέπει να είναι σε θέση να εντοπίσουν τον πλησιέστερο γείτονα ενός αντικειμένου, χωρίς να προβούν στη σύγκρισή του με οποιοδήποτε άλλο αντικείμενο. Άρα, ένα μέτρο ομοιογένειας θα πρέπει να παραμείνει μετρικό και να ικανοποιεί ταυτόχρονα την τριγωνική ανισότητα.

Η βασική μετρική απόσταση που εκφράζει τις προηγούμενες Εξ.(4.10) και Εξ.(4.11), αποτελεί μια περίπτωση της 1-νόρμας (L_1) του $H. Minkowski$ (συνάρτηση που αποδίδει αυστηρά μια θετική τιμή σε ένα διάνυσμα χαρακτηριστικού). Ο γενικός τύπος για την απόσταση $Minkowski$ είναι:

$$MD_p(q, x_i) = \left(\sum_{f \in F} |q_f - x_{if}|^p \right)^{1/p} \quad \text{Εξ.(4.13)}$$

Γενικά η L_1 απόσταση $Minkowski$ υποδηλώνει την απόσταση *Manhattan* και η L_2 την αντίστοιχη κλασική Ευκλείδεια (*Euclidean*). Επίσης, οι τιμές του p σε αρκετά σπάνιες περιπτώσεις, ορίζονται μεγαλύτερες από 2, με σκοπό να υπερτονιστούν οι ιδιότητες από τις οποίες τα αντικείμενα ενδιαφέροντος ξεχωρίζουν μεταξύ τους. Μια άλλη σημαντική απόσταση $Minkowski$ είναι η L_∞ του $P. Chebyshev$, στην οποία ισχύει:

$$MD_\infty(q, x_i) = \max_{f \in F} |q_f - x_{if}| \quad \text{Εξ.(4.14)}$$

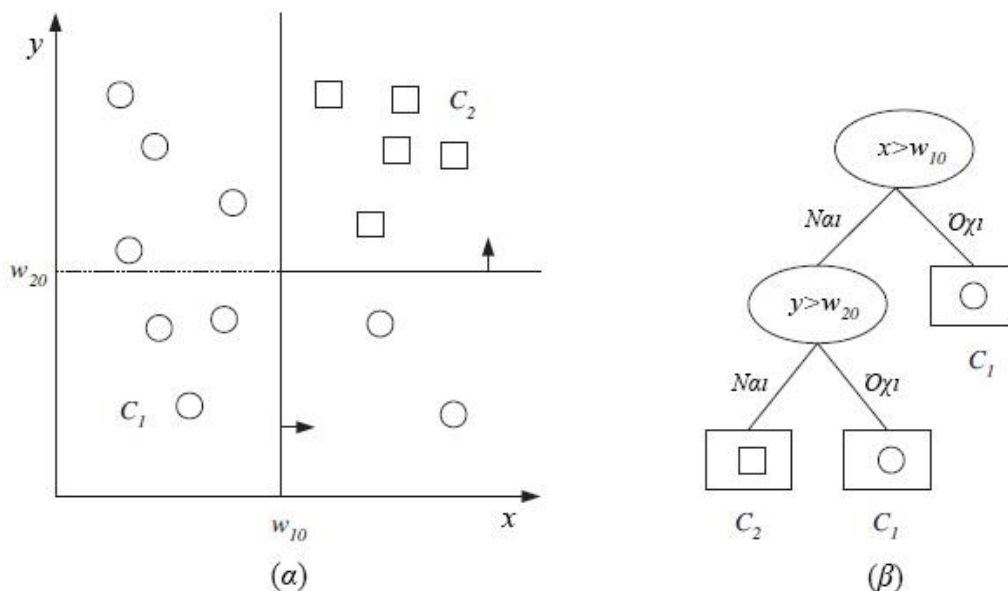
όπου εκφράζει έναν διανυσματικό χώρο, στον οποίο η απόσταση δύο χαρακτηριστικών είναι η μέγιστη, σύμφωνα με τις τιμές τους, κατά μήκος οποιασδήποτε διάστασης συντεταγμένων.

4.3.3 Αλγόριθμος δέντρου απόφασης C4.5 (C4.5 Decision tree algorithm)

Ένα δέντρο απόφασης [30] είναι ένα ιεραρχικό μοντέλο εποπτευόμενης μάθησης, στο οποίο μια τοπική περιοχή ενδιαφέροντος αναγνωρίζεται μέσω μιας σειράς επαναληπτικών διακλαδώσεων (*branching*). Οι αλγόριθμοι εκμάθησης δέντρων είναι άπληστοι (*greedy*) και σε κάθε βήμα, ξεκινώντας από τη ρίζα με τα πλήρη δεδομένα εκπαίδευσης, κάνουν αναζήτηση για τον καλύτερο διαχωρισμό τους. Ως αποτέλεσμα, αυτά τα δεδομένα εκπαίδευσης χωρίζονται σε δύο ή n υποσύνολα, ανάλογα με το αν το χαρακτηριστικό που επιλέχθηκε είναι αριθμητικό (*numeric*) ή διακριτό (*discrete*).

Με βάση την ίδια λογική, το δέντρο συνεχίζει να χωρίζει αναδρομικά τα αντίστοιχα υποσύνολα μέχρι τη σύγκλισή του, όπου δημιουργείται και επισημαίνεται ένας κόμβος φύλλων (*leaf node*). Γενικά ένα δέντρο του συγκεκριμένου τύπου, αποτελείται από ένα πλήθος εσωτερικών κόμβων απόφασης (*decision nodes*) και τερματικών φύλλων (*terminal leaves*). Ένας κόμβος απόφασης m υλοποιεί μια συνάρτηση ελέγχου $fm(x)$, εξάγοντας διακριτά αποτελέσματα τα οποία καθορίζουν τα κλαδιά του δέντρου. Με βάση μια είσοδο δεδομένων, εφαρμόζεται έλεγχος σε κάθε κόμβο και στη συνέχεια, λαμβάνεται υπόψη μόνο ένα κλαδί ανάλογα με το αποτέλεσμα. Η παρούσα διαδικασία αρχίζει από τη ρίζα και εκτελείται επαναληπτικά, έως ότου καταλήξει σε ένα κόμβο φύλλου, όπου η τιμή εξόδου αναγράφεται σε αυτόν (Εικόνα 4.9).

Ένα δέντρο αποφάσεων αποτελεί επίσης μια αποτελεσματική, μη παραμετρική μέθοδο, η οποία μπορεί να εφαρμοστεί τόσο για ταξινόμηση όσο και για παλινδρόμηση. Αυτό οφείλεται κυρίως, στο ότι δεν καθορίζεται παραμετρικά η πυκνότητα εμφάνισης της κάθε κλάσης. Ως συνέπεια, η δομή του δέντρου δεν καθορίζεται εκ των προτέρων, αλλά το δέντρο μεγαλώνει με διαδοχική και αυξανόμενη προσθήκη από κλαδιά και φύλλα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας εκπαίδευσης και ανάλογα με την πολυπλοκότητα των δεδομένων προς ταξινόμηση.



Εικόνα 4.9: α) Σημεία δεδομένων, β) Γονικοί κόμβοι ελέγχου - Θυγατρικοί κόμβοι φύλλων

Κάθε συνάρτηση $fm(x)$ ορίζει μια διακριτή κλάση σε έναν d -διαστάσεων χώρο εισόδου, υποδιαιρούμενο έπειτα σε μικρότερες περιοχές, από τις οποίες λαμβάνεται μια διαδρομή από τη ρίζα προς τα κάτω. Αντίστοιχα, η $fm(\cdot)$ χαρακτηρίζεται από μια απλή συνάρτηση, η οποία όταν φέρει δενδρική δομή, χωρίζει μια πιο σύνθετη σε μια σειρά απλών αποφάσεων. Οι διάφορες μέθοδοι δέντρων απόφασης, συμπεριλαμβανομένου του C4.5, υιοθετούν διαφορετικά μοντέλα υλοποίησης για τη $fm(\cdot)$, στα οποία η κλάση ορίζει το σχήμα του διακριτού αντικειμένου και το σχήμα της περιοχής ενδιαφέροντος.

Κάθε κόμβος φύλλου φέρει μια ετικέτα εξόδου, η οποία, στην περίπτωση της ταξινόμησης, είναι ο κωδικός κλάσης και στην αντίστοιχη της παλινδρόμησης, μια αριθμητική τιμή. Ειδικότερα, ο κόμβος φύλλων εκτελεί ταξινόμηση, όταν ένα αντικείμενο του χώρου εισόδου περιλαμβάνει την ίδια ετικέτα με ένα αντίστοιχο πλήθος στην εντοπιζόμενη περιοχή. Αντίστοιχα, σε περίπτωση που ο κόμβος εντοπίσει πολλαπλές παρόμοιες αριθμητικές εξόδους, τότε προχωρά σε παλινδρόμηση. Τα όρια των περιοχών καθορίζονται από τις διακριτές τιμές των αντικειμένων, οι οποίες κωδικοποιούνται στους εσωτερικούς κόμβους της διαδρομής, μεταξύ του κόμβου ρίζας και ενός αντίστοιχου φύλλου.

Η προαναφερθείσα ιεράρχηση των αποφάσεων, αποσκοπεί στον γρήγορο εντοπισμό της εισαγόμενης περιοχής ενδιαφέροντος. Για παράδειγμα, αν οι αποφάσεις είναι δυαδικού τύπου, τότε στην καλύτερη περίπτωση, κάθε απόφαση εξαλείφει τα μισά παραδείγματα. Ωστόσο, εάν το πρόβλημα περιλαμβάνει b περιοχές ενδιαφέροντος, τότε η σωστή περιοχή μπορεί να εντοπιστεί στις αποφάσεις του $\log_2 b$. Ένα άλλο πλεονέκτημα του δέντρου αποφάσεων, είναι η ερμηνεία, για το λόγο ότι αποτελείται από ένα λογικό σύνολο αποφάσεων βασιζόμενο στη συνθήκη "εάν-τότε" (*if-then*). Αυτό καθιστά τα δέντρα απόφασης πολύ δημοφιλή, όπου στην πληθώρα των περιπτώσεων προτιμώνται για πιο ακριβείς αλλά και λιγότερο ερμηνευτικές μεθόδους ταξινόμησης.

Μονοπαραγοντικά δέντρα (*Univariate trees*)

Σε έναν εσωτερικό κόμβο ενός μονοπαραγοντικού (μονοδιάστατου) δέντρου, κάθε δοκιμή εφαρμόζεται μόνο σε μία από τις διαστάσεις εισόδου.

Για παράδειγμα, εάν μια διάσταση εισόδου x_j είναι διακριτή, ο κόμβος απόφασης ελέγχει την τιμή του x_j και σύμφωνα με μία από τις n πιθανές τιμές του, σχηματίζει ένα αντίστοιχο κλαδί, εφαρμόζοντας με τον συγκεκριμένο τρόπο ένα n -διαχωρισμό. Για την περίπτωση της εφαρμοσμένης μεθοδολογίας, εάν ένα ιστολογικό αντικείμενο περιλαμβάνει ηπατικά χαρακτηριστικά $\in \{fat, ballooning, sinusoid, vein\}$, τότε ένας κόμβος για κάθε χαρακτηριστικό θα περιλαμβάνει τέσσερα κλαδιά, όπου το καθένα θα αντιστοιχεί σε μία από τις τέσσερις πιθανές τιμές του. Επιπλέον, κάθε κόμβος απόφασης περιλαμβάνει διακριτά κλαδιά και μια αριθμητική είσοδο, η οποία θα πρέπει να επίσης να διακριτοποιηθεί.

Εάν η x_j είναι αριθμητικής μορφής, η δοκιμή επικεντρώνεται στην παρακάτω σύγκριση:

$$f(m): x_j > w_{m0} \quad \text{Εξ. (4.15)}$$

όπου το w_{m0} είναι μια επιλεγμένη ιδανική τιμή ορίου κατωφλίου. Ο κόμβος απόφασης διαιρεί τον χώρο εισόδου σε δύο πλευρές: $L_m = \{x | x_j > w_{m0}\}$ και $R_m = \{x | x_j \leq w_{m0}\}$, με τη λειτουργία αυτή να ονομάζεται δυαδικός διαχωρισμός (*binary split*). Η διαδικασία επαναλαμβάνεται διαδοχικά στους κόμβους απόφασης, σε μια διαδρομή από τη ρίζα σε ένα φύλλο του δέντρου, διαιρώντας τα παραπάνω χαρακτηριστικά περαιτέρω σε δύο μέρη βάσει των ιδιοτήτων τους. Ως αποτέλεσμα, δημιουργούνται διαχωρισμοί με ορθογώνια σχήματα μεταξύ των ιδιοτήτων, όπως παρατηρούμε στην προηγούμενη [Εικόνα 4.9](#).

Δέντρα Ταξινόμησης (*Classification trees*)

Σε ένα δέντρο ταξινόμησης, η ωφελιμότητα ενός διαχωρισμού προσδιορίζεται ποσοτικά από ένα μέτρο ανομοιογένειας. Ο διαχωρισμός είναι ομοιογενής, όταν μετά τη διάσπαση όλα τα παραδείγματα χαρακτηριστικών που επιλέγουν ένα κλαδί, ανήκουν στην ίδια κλάση. Έστω ότι για έναν κόμβο m , ο N_m είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων εκπαίδευσης που φθάνουν σε αυτόν τον κόμβο. Αντίστοιχα, σε έναν κόμβο ρίζας, ο αριθμός παραδειγμάτων εκπαίδευσης είναι ίσος με N . Έτσι το N_m^i του N_m θα ανήκει σε μια κλάση C_i , όταν ισχύει $\sum_i N_m^i = N_m$.

Δεδομένου ότι ένα παράδειγμα φτάνει στον κόμβο m , η εκτίμηση της πιθανότητας μιας κλάσης C_i υπολογίζεται με:

$$\hat{P}(C_i|x, m) \equiv p_m^i = \frac{N_m^i}{N_m} \quad \text{Εξ.(4.16)}$$

όπου ο κόμβος m είναι ομοιογενής αν το p_m^i για όλα τα i είναι είτε 0 ή 1. Εάν ισοδυναμεί με 0, τότε κανένα από τα παραδείγματα που φτάνουν στον κόμβο m δεν είναι της κλάσης C_i και αντίστοιχα όταν ισοδυναμεί με 1, ανήκουν όλα. Εάν ο διαχωρισμός είναι ομοιογενής, δεν χρειάζεται να εκτελεστεί περαιτέρω διάσπαση και μπορεί να προστεθεί ένας κόμβος φύλλου για την κλάση στην οποία το p_m^i ισούται με 1. Μια συνάρτηση πιθανότητας για τη μέτρηση της ανομοιογένειας, είναι η εντροπία (*entropy*), η οποία αναπτύχθηκε από τον *R. Quinlan* το 1986. Ο συγκεκριμένος έλεγχος είναι της μορφής:

$$I_m = -\sum_{i=1}^K p_m^i \log_2 p_m^i \quad \text{Εξ.(4.17)}$$

όπου $0 \log 0 \equiv 0$. Η εντροπία στη θεωρία της ψηφιακής πληροφορίας, καθορίζει τον ελάχιστο αριθμό *bit* που απαιτείται για την κωδικοποίηση της κλάσης ενός παραδείγματος. Σε ένα πρόβλημα 2-κλάσεων, αν $p^1 = 1$ και $p^2 = 0$, όλα τα παραδείγματα είναι της κλάσης C^1 και η εντροπία ίση με 0. Εάν τα $p^1 = p^2 = 0.5$, θα πρέπει να αποσταλεί ένα *bit* για να επισημάνει τη μία από τις δύο περιπτώσεις και η εντροπία θα ισοδυναμεί με 1. Όταν εμφανίζεται ένα $K > 2$ κλάσεων, ισχύει ξανά η παραπάνω διαδικασία, με μια μεγαλύτερη εντροπία ίση με $\log_2 K$, όπου ($p^i = 1 / K$).

Η παραπάνω συνάρτηση της Εξ.(4.17) προκύπτει από τη διαφορά μεταξύ της ανομοιογένειας των δεδομένων που φθάνουν στον κόμβο m και της συνολικής εντροπίας των δεδομένων που φθάνουν στα κλαδιά μετά το διαχωρισμό, χάρη στον παρακάτω τύπο:

$$I'_m = -\sum_{j=1}^n \frac{N_{mj}}{N_m} \sum_{i=1}^K p_{mj}^i \log_2 p_{mj}^i \quad \text{Εξ.(4.18)}$$

όπου με βάση την Εξ.(4.16), σε έναν κόμβο m με N_{mj} στο N_m , προστίθεται ένα κλαδί j με x^j , για το οποίο ένας έλεγχος $f_m(x^j)$ επιστρέφει ξανά το αποτέλεσμα j .

Για ένα διακριτό χαρακτηριστικό με n τιμές, προκύπτουν n αποτελέσματα και αντίστοιχα, για ένα αριθμητικό χαρακτηριστικό με δύο αποτελέσματα ($n = 2$), προκύπτουν δύο περιπτώσεις οι οποίες ικανοποιούν το $\sum_{j=1}^n N_{mj} = N_m$. Ως συνέπεια, το N_{mj}^i στο N_{mj} θα ανήκει σε μια κλάση C_i : $\sum_{i=1}^K N_{mj}^i = N_{mj}$ και στο N_m^i σε μια αντίστοιχη $\sum_{j=1}^n N_{mj}^i = N_m^i$.

Στην περίπτωση ενός αριθμητικού χαρακτηριστικού, για να υπολογιστεί το p_m^i διαμέσου της Εξ.(4.15), η συνάρτηση θα πρέπει επίσης να γνωρίζει το w_{m0} σε κάθε δενδρικό κόμβο. Ωστόσο, μεταξύ των N_m σημείων δεδομένων, προκύπτουν αντίστοιχα $N_m - 1$ πιθανά w_{m0} . Άρα συμπεραίνουμε, ότι ο αλγόριθμος δε χρειάζεται να ελέγξει όλα τα πιθανώς άπειρα σημεία, αλλά αρκεί να προβεί σε μια δοκιμαστική δειγματοληψία στη μέση μεταξύ των σημείων δεδομένων. Αξιοσημείωτο είναι επίσης, ότι πάντα εφαρμόζεται ένας πιο βέλτιστος διαχωρισμός μεταξύ δύο γειτονικών σημείων δεδομένων, όπου τυχαίνει να ανήκουν σε διαφορετικές κλάσεις. Ως αποτέλεσμα, κατά τη διαδικασία ελέγχου λαμβάνεται υπόψη το γειτονικό σημείο με την μεγαλύτερη ομοιογένεια χαρακτηριστικού. Αντίθετα, στην περίπτωση ενός διακριτού χαρακτηριστικού, δεν απαιτείται η εκτέλεση της παραπάνω επαναληπτικής δειγματοληψίας.

Στο σημείο αυτό καταλήγουμε ότι για όλα τα χαρακτηριστικά, διακριτά και αριθμητικά, υπολογίζεται η ανομοιογένεια και επιλέγεται εκείνο που έχει την ελάχιστη εντροπία. Στη συνέχεια, η κατασκευή των δέντρων εκτελείται παράλληλα και αναδρομικά σε όλα τα κλαδιά, έως ότου αυτά παρουσιάσουν ομοιογένεια. Γενικά, αυτή είναι η βάση των δέντρων ταξινόμησης και παλινδρόμησης (*Classification And Regression Trees - CART*), συμπεριλαμβανομένου του αλγορίθμου ταξινόμησης *ID3*, με την εφαρμοσμένη στη μεθοδολογία της εργασίας επέκτασή του, *C4.5* (R. Quinlan 1993). Τονίζουμε ότι σε κάθε βήμα κατασκευής του δέντρου, δίνεται επίσης η επιλογή για την τιμή διαίρεσης που επιφέρει τη μεγαλύτερη μείωση της ανομοιογένειας.

Κλάδεμα δέντρου (*Tree pruning*)

Στο σημείο αυτό δίνουμε έμφαση, στο ότι, οποιαδήποτε απόφαση βασίζεται σε έναν μικρό αριθμό παραδειγμάτων εκπαίδευσης ($< 5\%$), προκαλεί διακύμανση (*variance*) και επομένως σφάλμα γενίκευσης (*generalization error*).

Αναλυτικότερα, σε αυτή την περίπτωση ένας κόμβος δεν διαιρείται περαιτέρω, ανεξαρτήτως της προκύπτουσας ανομοιογένειας ή του ποσοστού σφάλματος. Μια δυνατότητα για την απλούστευση ενός δέντρου, κυρίως υπό αυτές τις συνθήκες, είναι η διακοπή της κατασκευής του σε κάποιο σημείο προτού ολοκληρωθεί η πλήρης ανάπτυξή του (*prepruning*). Άλλη μια μέθοδος απλούστευσης των δένδρων απόφασης είναι το κλάδεμα (*pruning*), το οποίο στην πράξη εκτελείται πιο αποτελεσματικά από την αντίστοιχη μέθοδο διακοπής της ανάπτυξης.

Όπως προ-αναφέρθηκε, ένα δέντρο απόφασης αποτελεί έναν άπληστο αλγόριθμο, λόγω του ότι σε κάθε βήμα λαμβάνει μια απόφαση χωρίς τον υπολογισμό μιας εναλλακτικής λύσης. Στον C4.5 δίνεται η δυνατότητα του κλαδέματος μετά την πλήρη ανάπτυξη ενός δέντρου (*postpruning*), όπου γίνεται σημαντική προσπάθεια για την εύρεση και την περικοπή των περιττών υποδέντρων. Όπως επίσης επισημάνθηκε, το δέντρο αρχικά μεγαλώνει έως ότου όλα τα φύλλα του να είναι ομοιογενή, χωρίς κάποιο σφάλμα εκπαίδευσης.

Η διαφορά έγκειται στο γεγονός, ότι στο παρόν στάδιο ανιχνεύονται τα υποδέντρα που προκαλούν υπερφόρτωση και όπου τελικά αποκόπτονται κατά τη διάρκεια του σταδίου εκπαίδευσης. Αυτό επιτυγχάνεται με την αντικατάσταση κάθε υποδέντρου από έναν κόμβο φύλλου, ο οποίος έχει επισημειωθεί από τα παραδείγματα εκπαίδευσης. Ως επαλήθευση, εάν ένας κόμβος φύλλου επιφέρει πιο θετικά αποτελέσματα σε σχέση με ένα αποκοπτόμενο υποδέντρο, ο αλγόριθμος κλαδεύει το υποδέντρο και διατηρεί τον κόμβο φύλλου, για την αποφυγή μιας επερχόμενης πολυπλοκότητας. Σε αντίθετη περίπτωση, διατηρείται το υποδέντρο.

4.3.4 Αλγόριθμος μηχανών διανυσματικής υποστήριξης (*Support vector machines algorithm*)

Ο SVM αποτελεί έναν από τους πιο αποτελεσματικούς αλγορίθμους ταξινόμησης στη σύγχρονη μηχανική μάθηση [50]. Προχωρούμε στην ανάλυση της γενικής δομής του αλγορίθμου και πώς εφαρμόζεται στον διαχωρισμό των χαρακτηριστικών κλάσης. Επιπλέον, δίνεται έμφαση στο πρόβλημα της γραμμικής ταξινόμησης και γίνεται επίσης αναφορά στην έννοια της αύξησης του περιθωρίου.

Γραμμική ταξινόμηση (*Linear classification*)

Έστω ότι έχουμε έναν χώρο εισόδου (*input space*) X , όπου αποτελεί ένα υποσύνολο του R^N (σύνολο πραγματικών αριθμών), με $N \geq 1$ (σύνολο φυσικών αριθμών) και ένα χώρο εξόδου $Y = \{-1, +1\}$, όπου το $f: X \rightarrow Y$ αναπαριστά μια συνάρτηση στόχου (*target function*). Με δεδομένο ένα σύνολο υποθέσεων H , μια ενέργεια δυαδικής ταξινόμησης για τη χαρτογράφηση του X στο Y , διατυπώνεται ως εξής: Ο μαθητής λαμβάνει ένα δείγμα εκπαίδευσης S μεγέθους m και ανεξάρτητο από το X , σύμφωνα με μια άγνωστη κατανομή D , $S = ((x_1, y_1), \dots, (x_m, y_m)) \in (X \times Y)^m$ και με $y_i = f(x_i)$, για κάθε $i \in [1, m]$. Το πρώτο βήμα του προβλήματος συνίσταται στον καθορισμό μιας υπόθεσης $h \in H$, ενός δυαδικού ταξινομητή (*binary classifier*) και με ένα σχετικά μικρό σφάλμα γενίκευσης:

$$R_D(h) = Pr_{x \sim D}[h(x) \neq f(x)] \quad \text{Εξ. (4.19)}$$

Συγκεκριμένα, για την παραπάνω συνάρτηση μπορούν να επιλεγούν διάφορα σύνολα υποθέσεων H . Ένας κλασικός τύπος υπόθεσης με σχετικά μικρή πολυπλοκότητα, είναι αυτός των γραμμικών ταξινομητών ή αλλιώς υπερεπιπέδων (*hyperplanes*), οι οποίοι ορίζονται ως εξής:

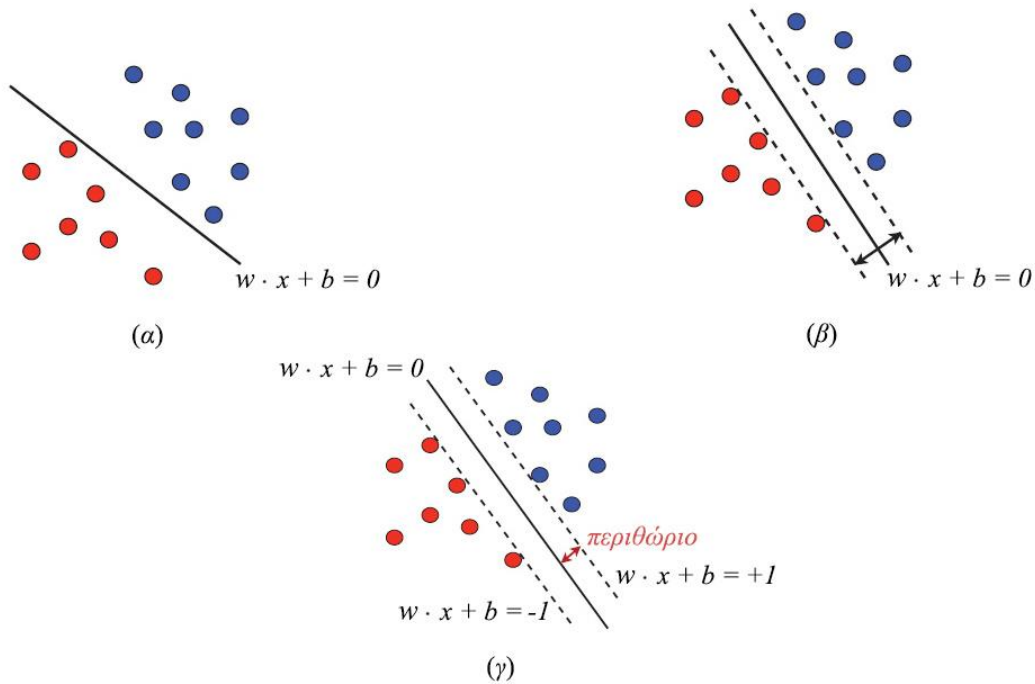
$$H = \{x \rightarrow \text{sign}(w \cdot x + b): w \in R^N, b \in R\} \quad \text{Εξ. (4.20)}$$

όπου μια υπόθεση της μορφής $x \rightarrow \text{sign}(w \cdot x + b)$, επισημαίνει στη μία πλευρά του υπερεπιπέδου ($w \cdot x + b = 0$), όλα τα σημεία με θετικό πρόσημο και στην απέναντι πλευρά τα υπόλοιπα με αντίστοιχο αρνητικό (Εικόνα 4.10α). Αυτό το βήμα ορίζεται ως πρόβλημα γραμμικής ταξινόμησης.

Περίπτωση διαχωρισμού (*Separable case*)

Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση γραμμικού διαχωρισμού, ενός δείγματος εκπαίδευσης S , προκύπτουν ταυτόχρονα άπειρα διαχωριστικά υπερεπίπεδα. Έτσι, ο αλγόριθμος καλείται να επιλέξει ως λύση το υπερεπίπεδο που φέρει το μέγιστο περιθώριο (*maximum margin*), ή αλλιώς τη μέγιστη απόσταση μεταξύ των πλησιέστερων σημείων δεδομένων, στις παραπάνω δύο θετικές και αρνητικές πλευρές ταξινόμησης. Η παρακάτω Εικόνα 4.10β απεικονίζει αυτή την επιλογή.

Όπως έχουμε αναφέρει, αναλύουμε παρακάτω τη θεωρία των περιθωρίων, με σκοπό την λήψη μιας βέλτιστης λύσης διαχωρισμού.



Εικόνα 4.10: α) Υπερεπίπεδο διαχωρισμού, β) Αύξηση περιθωρίου, γ) Εξισώσεις μέγιστου περιθωρίου

Το πρώτο συμπέρασμα είναι, ότι ο *SVM* πάντα αποδίδει ένα αρχικό διαχωριστικό υπερεπίπεδο ταξινόμησης με επιτυχία και σε επόμενο βήμα, μένει να ληφθεί η απόφαση για την τιμή ρ του μέγιστου περιθωρίου, ακόμη και όταν αυτή εμπίπτει σε μια απόσταση μεταξύ ορισμένων δειγμάτων εκπαίδευσης, τα οποία τυχαίνει να μοιράζονται την ίδια ετικέτα (*label*).

Πρόβλημα πρωτογενούς βελτιστοποίησης (*Primal optimization problem*)

Σε επόμενο βήμα αναλύουμε τις εξισώσεις του προβλήματος βελτιστοποίησης, οι οποίες καθορίζουν μια τελική *SVM* λύση. Η γενική εξίσωση ενός υπερεπιπέδου στο σύνολο τιμών R^N είναι:

$$w \cdot x + b = 0 \tag{Εξ.(4.21)}$$

όπου το $w \in R^N$ είναι ένα κανονικό μη μηδενικό διάνυσμα στο παραπάνω υπερεπίπεδο και το $b \in R$ ένα αντίστοιχο κλιμακωτό (*scalar*).

Άρα, για τη συγκεκριμένη περίπτωση, ένα υπερεπίπεδο είναι αμετάβλητο σε ένα μη μηδενικό κλιμακωτό πολλαπλασιασμό. Επομένως, για ένα υπερεπίπεδο που δεν διέρχεται μέσω κάποιου σημείου δεδομένου, τα w και b μπορούν να κλιμακωθούν κατάλληλα έτσι ώστε να ισχύει: $\min_{(x,y) \in S} |w \cdot x + b| = 1$. Το ζεύγος (w, b) καθορίζει και αναπαριστά ένα κανονικό (*canonical*) υπερεπίπεδο, όπου η απόστασή του με ένα οποιοδήποτε σημείο $x_0 \in R^N$ και με βάση την παραπάνω Εξ.(4.21), δίνεται από το:

$$\frac{|w \cdot x_0 + b|}{\|w\|} \quad \text{Εξ. (4.22)}$$

όπου σε ένα κανονικό υπερεπίπεδο, ένα περιθώριο ρ ορίζεται με:

$$\rho = \min_{(x,y) \in S} \frac{|w \cdot x + b|}{\|w\|} = \frac{1}{\|w\|} \quad \text{Εξ. (4.23)}$$

Αναλυτικότερα, η προηγούμενη Εικόνα 4.10 απεικονίζει το περιθώριο ενός μέγιστου (*maximum*) υπερεπιπέδου, ως μια κανονική αναπαράσταση (w, b) . Επίσης αναπαριστά τα περιθωριακά υπερεπίπεδα (*marginal hyperplanes*), τα οποία τοποθετούνται παράλληλα στο κοινό διαχωριστικό υπερεπίπεδο και που διασχίζουν τα πλησιέστερα σημεία δεδομένων των αρνητικών και των θετικών πλευρών. Δεδομένου ότι τοποθετούνται παράλληλα με το διαχωριστικό υπερεπίπεδο, στηρίζονται στο ίδιο κανονικό διάνυσμα w . Επιπλέον εξ ορισμού, μια κανονική αναπαράσταση για ένα σημείο x σε ένα περιθωριακό υπερεπίπεδο, ισούται με $|w \cdot x + b| = 1$. Έτσι οι εξισώσεις των περιθωριακών υπερεπιπέδων, είναι της μορφής $(w \cdot x + b = \pm 1)$. Ένα υπερεπίπεδο το οποίο ορίζεται από το ζεύγος (w, b) , ταξινομεί με ακρίβεια ένα σημείο δεδομένου εκπαίδευσης x_i , $i \in [1, m]$, όταν το $(w \cdot x_i + b)$ έχει την ίδια σημαση (*sign*) με μια ετικέτα y_i . Σε ένα κανονικό υπερεπίπεδο ισχύει εξ ορισμού ότι $|w \cdot x_i + b| \geq 1$, για όλα τα $i \in [1, m]$. Έτσι το κάθε x_i ταξινομείται σωστά, όταν ισχύει $y_i(w \cdot x_i + b) \geq 1$.

Λαμβάνοντας υπόψη την παραπάνω Εξ.(4.23), η μεγιστοποίηση του περιθωρίου ενός κανονικού υπερεπιπέδου ισοδυναμεί με την ελαχιστοποίηση του $\|w\|$ ή του $1/2\|w\|^2$. Επιπλέον, για κάθε περίπτωση διαχωρισμού, μια SVM λύση θα ισοδυναμεί με το υπερεπίπεδο που μεγιστοποιεί το περιθώριο, ενώ θα κατατάσσει με ακρίβεια όλα τα σημεία των δεδομένων εκπαίδευσης.

Η συγκεκριμένη λύση για μια βελτιστοποίηση ενός κυρτού (*convex*) συνόλου μπορεί να εκφραστεί ως:

$$\min_{w,b} \frac{1}{2} \|w\|^2 \quad \text{s.t.} \quad (w \cdot x_i + b) \geq 1, \forall i \in [1, m] \quad \text{Εξ.}(4.24)$$

Επιπρόσθετα, μια αντικειμενική συνάρτηση του τύπου $F: w \rightarrow \frac{1}{2}\|w\|^2$ είναι απείρως διαφοροποιήσιμη. Η κλίση της ισούται με $\nabla_w(F) = w$ και ο αντίστοιχος μοναδιαίος πίνακας *Hessian*, με $(\nabla^2 F(w) = I)$. Οι ιδιοτιμές αυτών των δύο χαρακτηριστικών είναι αυστηρά θετικές. Επομένως, τα $\nabla^2 F(w) > 0$ και F είναι αυστηρά κυρτά. Επιπλέον, όλοι οι περιορισμοί ορίζονται από τις συναφείς (*affine*) συναρτήσεις $g_i: (w, b) \rightarrow 1 - y_i(w \cdot x_i + b)$. Έτσι, το πρόβλημα κυρτής βελτιστοποίησης της Εξ.(4.24) παράγει μια μοναδική λύση, η οποία χαρακτηρίζεται από μια σημαντική και ευνοϊκή ιδιότητα, η οποία δεν ισχύει για όλους τους αλγορίθμους μάθησης. Ακόμη, δεδομένου ότι η αντικειμενική συνάρτηση είναι τετραγωνική και οι περιορισμοί συναφείς, το πρόβλημα βελτιστοποίησης της Εξ.(4.24) αποτελεί στην πραγματικότητα μια περίπτωση του τετραγωνικού προγραμματισμού (*Quadratic Programming*).

Θεωρία περιθωρίου (*Margin theory*)

Ένα γεωμετρικό περιθώριο $\rho(x)$ ενός σημείου x με μια ετικέτα y , σε σχέση με έναν γραμμικό ταξινομητή ($h: x \rightarrow w \cdot x + b$), υποδηλώνει την απόστασή του από το υπερεπίπεδο ($w \cdot x + b = 0$). Αυτό μπορεί να εκφραστεί ως εξής:

$$\rho(x) = \frac{y(w \cdot x + b)}{\|w\|} \quad \text{Εξ.}(4.25)$$

Αντίστοιχα, το περιθώριο ενός γραμμικού ταξινομητή h για ένα δείγμα $S = (x_1, \dots, x_m)$, αποτελεί το ελάχιστο (*minimum*) περιθώριο μεταξύ των σημείων δεδομένων, όταν ισχύει:

$$\rho = \min_{1 \leq i \leq m} \frac{y_i(w \cdot x_i + b)}{\|w\|} \quad \text{Εξ.}(4.26)$$

Πρέπει να ληφθεί ακόμα υπόψη, ότι μια $VCdim$ (*V. Vapnik - A. Chervonenkis dimension*) διάσταση (μέτρο χωρητικότητας μιας συνάρτησης σε έναν αλγόριθμο στατιστικής ταξινόμησης) των υπερεπιπέδων ή των γραμμικής παλινδρόμησης υποθέσεων ενός συνόλου τιμών R^N , είναι ίση με $N + 1$. Έτσι, σε μια υπόθεση μιας VC διάστασης και μιας παραμετρικής οικογένειας κατανομών, με τυπική απόκλιση $\delta > 0$, με ελάχιστη πιθανότητα $1 - \delta$ και για κάθε $h \in H$, ισχύει:

$$R(h) \leq \hat{R}(h) + \sqrt{\frac{2(N+1)\log\frac{em}{N+1}}{m}} + \sqrt{\frac{\log\frac{1}{\delta}}{2m}} \quad \text{Εξ. (4.27)}$$

όπου η διάσταση του χώρου χαρακτηριστικών N , είναι συγκριτικά μεγαλύτερη από το μέγεθος του δείγματος δεδομένων και η οποία καθιστά τον συγκεκριμένο περιορισμό μη ενημερωτικό.

Διανύσματα υποστήριξης (*Support vectors*)

Στην περίπτωση διαχωρισμού, οι περιορισμοί είναι συνήθως συναφείς και εκλαμβάνονται ως έγκυροι. Ωστόσο, μια αντικειμενική συνάρτηση είναι συνήθως κυρτή και διαφοροποιήσιμη. Έτσι, εφαρμόζονται οι δυϊκές (*dual*) συναρτήσεις του *J. L. Lagrange* και οι πρώτης τάξης συνθήκες *KKT* (*W. Karush - H. W. Kuhn - A. W. Tucker*), ως οι ιδανικές μέθοδοι τόσο για την ανάλυση του *SVM* αλγόριθμου, όσο και για το πρόβλημα δυϊκής βελτιστοποίησης μεταξύ των συνόλων δεδομένων. Βασικό προτέρημα, είναι να εισαχθούν πρώτα οι μεταβλητές *Lagrange* $\alpha_i \geq 0$ με $i \in [1, m]$, οι οποίες σχετίζονται με τους αρχικούς m περιορισμούς. Αυτή η κατηγορία μεταβλητών, υποδηλώνεται από ένα διάνυσμα a με $(\alpha_1, \dots, \alpha_m)^T$. Ως εκ τούτου, μια *Lagrangian* συνάρτηση μπορεί στη συνέχεια να οριστεί για όλα τα $w \in R^N$, $b \in R$ και $a \in R_+^m$, με τη μορφή:

$$L(w, b, a) = \frac{1}{2} \|w\|^2 - \sum_{i=1}^m \alpha_i [y_i(w \cdot x_i + b) - 1] \quad \text{Εξ. (4.28)}$$

Έπειτα, λαμβάνονται υπόψη οι συνθήκες *KKT*, με σκοπό τον καθορισμό της συνάρτησης διαβάθμισης *Lagrangian* και βάσει των πρωταρχικών μεταβλητών w και b , στο μηδέν.

Έπειτα, επιτυγχάνεται η καταγραφή των παρακάτω συνθηκών για την τήρηση της αρχής συμπληρωματικότητας (*complementarity*):

$$\nabla_w L = w - \sum_{i=1}^m a_i y_i x_i = 0 \quad \Rightarrow \quad w = \sum_{i=1}^m a_i y_i x_i \quad \text{Εξ.}(4.29)$$

$$\nabla_b L = - \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0 \quad \Rightarrow \quad \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0 \quad \text{Εξ.}(4.30)$$

$$\nabla_{i, a_i} [y_i(w \cdot x_i + b) - 1] = 0 \quad \Rightarrow \quad a_i = 0 \vee y_i(w \cdot x_i + b) = 1 \quad \text{Εξ.}(4.31)$$

όπου στην Εξ.(4.29), μια λύση w για το διανυσματικό βάρος (*weight vector*) του SVM προβλήματος, αποτελεί έναν γραμμικό συνδυασμό των διανυσματικών συνόλων εκπαίδευσης x_1, \dots, x_m . Ένα διάνυσμα x_i εμφανίζεται αν και μόνο ισχύει $a_i \neq 0$, με την ιδιότητα ενός διανύσματος υποστήριξης (*support vector*). Παράλληλα, η συνθήκη συμπληρωματικότητας της Εξ.(4.31), ισχύει αν $a_i \neq 0$ και αποδίδει $y_i(w \cdot x_i + b) = 1$. Έτσι, τα διανύσματα υποστήριξης θα βασίζονται στο υπερεπίπεδο των περιθωρίων ($w \cdot x_i + b) = \pm 1$ (Εικόνα 4.10γ).

Βάσει των παραπάνω, ο αλγόριθμος δικαιολογεί την ονομασία των διανυσμάτων υποστήριξης, καθώς ορίζουν πλήρως το μέγιστο περιθώριο ενός υπερεπιπέδου. Θετικό γεγονός επίσης αποτελεί, ότι τα διανύσματα που δεν τοποθετούνται στα περιθωριακά υπερεπίπεδα δεν μεταβάλλουν την τιμή τους, με αποτέλεσμα η λύση στο πρόβλημα SVM να παραμένει σταθερή. Ωστόσο, ενώ μια SVM λύση w παραμένει μοναδική, δεν ισχύει το ίδιο και για τα διανύσματα υποστήριξης. Αυτό, επειδή μια διάσταση N με $N + 1$ σημεία, είναι επαρκής για να οριστεί ένα υπερεπίπεδο. Όμως, όταν περισσότερα από $N + 1$ σημεία βρεθούν σε ένα περιθωριακό υπερεπίπεδο, καθίστανται δυνατές διάφορες επιλογές για τα διανύσματα υποστήριξης $N + 1$.

Πρόβλημα δυϊκής βελτιστοποίησης (*Dual optimization problem*)

Για να παραχθεί μια αντίστοιχη δυϊκή μορφή του προβλήματος βελτιστοποίησης, βάσει του περιορισμού της Εξ.(4.24), συνδέουμε στη συνάρτηση *Lagrangian* της Εξ.(4.29) το διανυσματικό βάρος w και εφαρμόζουμε τον περιορισμό της Εξ.(4.30).

Αυτό θα παράγει το:

$$L = \frac{1}{2} \underbrace{\|\sum_{i=1}^m a_i y_i x_i\|^2 - \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j)}_{-\frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j)} - \underbrace{\sum_{i=1}^m a_i y_i b}_0 + \sum_{i=1}^m a_i$$

το οποίο απλοποιείται ως εξής:

Εξ.(4.32)

$$L = \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j)$$

όπου οδηγεί στο ακόλουθο δυϊκό πρόβλημα βελτιστοποίησης, για τις μηχανές *SVM*, στην περίπτωση διαχωρισμού:

$$\max_a \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j) \quad s. t. \quad a_i \geq 0 \wedge \sum_{i=1}^m a_i y_i = 0, \quad \forall_i \in [1, m]$$

Εξ.(4.33)

Εδώ, η αντικειμενική συνάρτηση: $G: a \rightarrow \sum_{i=1}^m a_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j)$ είναι επίσης απείρως διαφοροποιήσιμη. Ο αντίστοιχος πίνακας *Hessian*, δίνεται από το $\nabla^2 G = -A$, με το $A = (y_i x_i \cdot y_j x_j)_{ij} \dots A$ να είναι ένας πίνακας του *J. P. Gram*, ο οποίος σχετίζεται με ένα σύνολο διανυσμάτων $y_1 x_1, \dots, y_m x_m$. Ως εκ τούτου, η συνάρτηση είναι θετικά ημιορισμένη (*semidefinite*), η οποία αποδεικνύει ότι τα $\nabla^2 G \preceq 0$ και ότι το G εκφράζει κοίλες (*concave*) κυρτές συναρτήσεις. Δεδομένου ότι οι περιορισμοί είναι συναφείς και κυρτοί, το πρόβλημα μεγιστοποίησης της Εξ.(4.33) είναι ισοδύναμο με ένα ομοίως κυρτό. Ακόμη, δεδομένου ότι το G είναι μια τετραγωνική συνάρτηση του a , το παρών πρόβλημα δυϊκής βελτιστοποίησης αποτελεί επίσης ένα πρόβλημα τετραγωνικού προγραμματισμού *QP*, όπως ισχύει και στην περίπτωση της πρωτογενούς βελτιστοποίησης. Το γεγονός αυτό, απαιτεί για μια ακόμη φορά να χρησιμοποιηθούν κάποιοι γενικοί όσο και εξειδικευμένοι *QP* επιλυτές για την εύρεση της βέλτιστης *SVM* λύσης.

Επιπλέον, όταν οι περιορισμοί είναι συναφείς, καθίστανται ως έγκυροι και ισχυρά δυϊκοί. Έτσι, τα πρωτογενή και τα δυϊκά προβλήματα καθίστανται ισοδύναμα, καθώς η λύση a του δυϊκού προβλήματος στην Εξ.(4.33) μπορεί να χρησιμοποιηθεί άμεσα για να προσδιοριστεί η υπόθεση που επιστρέφεται από τον *SVM*, λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη και την Εξ.(4.29):

$$h(x) = \text{sign}(w \cdot x + b) = \text{sign}(\sum_{i=1}^m a_i y_i (x_i \cdot x) + b) \quad \text{Εξ.}(4.34)$$

Εφόσον τα διανύσματα υποστήριξης βασίζονται στα περιθωριακά υπερεπίπεδα, για κάθε διάνυσμα υποστήριξης $(x_i, w \cdot x_i + b = y_i)$, το b μπορεί να ληφθεί με:

$$b = y_i - \sum_{j=1}^m a_j y_j (x_j \cdot x_i) \quad \text{Εξ.}(4.35)$$

Το πρόβλημα δυϊκής βελτιστοποίησης της Εξ.(4.33) σε συνδυασμό με τους τύπους των Εξ.(4.34) και Εξ.(4.35), αποκαλύπτουν μια σημαντική ιδιότητα των SVM: Η εύρεση λύσης της υπόθεσης εξαρτάται μόνο από τα εσωτερικά στοιχεία μεταξύ των διανυσμάτων και όχι άμεσα από τα ίδια τα διανύσματα.

Η Εξ.(4.35) μπορεί πλέον να χρησιμοποιηθεί για να παραχθεί μια απλή έκφραση, αυτή του περιθωρίου ρ σε σχέση με το a . Εφόσον η ίδια εξίσωση ισχύει για όλα τα i με $a_i \neq 0$, πολλαπλασιάζονται και οι δύο πλευρές δεδομένων με $a_i y_i$ και λαμβάνεται ένα άθροισμα, το οποίο οδηγεί σε:

$$\sum_{i=1}^m a_i y_i b = \sum_{i=1}^m a_i y_i^2 - \sum_{i,j=1}^m a_i a_j y_i y_j (x_i \cdot x_j) \quad \text{Εξ.}(4.36)$$

Ένας συνδυασμός των $y_i^2 = 1$ και της Εξ.(4.29) θα αποδώσει:

$$0 = \sum_{i=1}^m a_i - \|w\|^2 \quad \text{Εξ.}(4.37)$$

όπου από το $a_i \geq 0$, λαμβάνουμε την ακόλουθη έκφραση του περιθωρίου ρ σε σχέση με τη νόρμα L_1 Minkowski του a :

$$\rho^2 = \frac{1}{\|w\|_2^2} = \frac{1}{\sum_{i=1}^m a_i} = \frac{1}{\|a\|_1} \quad \text{Εξ.}(4.38)$$

4.3.5 Διασταυρούμενη επικύρωση K-μερών (K-fold cross-validation)

Η εκτίμηση της ακρίβειας (*accuracy*) ταξινόμησης των προτεινόμενων για τη μεθοδολογία εποπτευόμενων αλγορίθμων μηχανικής μάθησης [51], όχι μόνο καθίσταται σημαντική για τη μελλοντική ακρίβεια πρόβλεψης των ηπατικών ιστολογικών χαρακτηριστικών, αλλά και για την ανάδειξη του βέλτιστου ταξινομητή.

Για τις συγκεκριμένες ενέργειες, οι απόλυτες τιμές ακρίβειας είναι λιγότερο σημαντικές και προτείνεται η μέθοδος του συμβιβασμού συστημικού λάθους - διακύμανσης (*bias - variance trade-off*). Δηλαδή, όταν ο αλγόριθμος εκπαίδευσης δεν είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος, τότε προκύπτει μεγάλο συστημικό λάθος και μικρή διακύμανση, όπου αυτό ορίζεται ως ένα φαινόμενο υπο-προσαρμοστικότητας (*under-fitting*). Αντιθέτως, όταν ο αλγόριθμος εκπαίδευσης καθίσταται πιο πολύπλοκος, τότε αντίστοιχα προκύπτει μικρό συστημικό λάθος και μεγάλη διακύμανση, γνωστό ως φαινόμενο υπερ-προσαρμοστικότητας (*over-fitting*) [52]. Για την εκτίμηση της τελικής ακρίβειας ενός ταξινομητή, προτιμάται μια συνδυαστική μέθοδος εκτίμησης με χαμηλό συστημικό λάθος και με χαμηλή διακύμανση. Ιδιαίτερα, σε πολλές περιπτώσεις προτείνεται ο συγκεκριμένος συμβιβασμός, υποθέτοντας ότι ένα ποσοστό συστημικού σφάλματος $> 5\%$ μπορεί να επηρεάσει ομοίως όλους τους ταξινομητές.

Έστω ότι V ένας χώρος μη ετικετοποιημένων (*unlabeled*) παραδειγμάτων και Y το σύνολο των πιθανών ετικετών. Προχωρώντας, έστω ότι η σχέση $X = V \times Y$ αποτελεί έναν επιπλέον χώρο ετικετοποιημένων παραδειγμάτων και το $D = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}$ ένα σύνολο δεδομένων, αποτελούμενο από n επισημειωμένα παραδείγματα και με $x_i = (u_i \in V, y_i \in Y)$. Ένας ταξινομητής C θα χαρτογραφεί ένα μη επισημειωμένο παράδειγμα $u \in V$ με μια ετικέτα $y \in Y$, ενώ παράλληλα ένας επαγωγέας (*inducer*) I θα χαρτογραφεί το σύνολο δεδομένων D στον ταξινομητή C . Αντίστοιχα η επισημείωση $I(D, u)$ θα υποδηλώνει την ετικέτα που έχει εκχωρηθεί σε ένα μη επισημειωμένο παράδειγμα u , με τη βοήθεια του ταξινομητή που κατασκευάστηκε διαμέσου του επαγωγέα I , στο σύνολο δεδομένων D . Τονίζουμε ότι, ένας επαγωγέας είναι σταθερός για ένα συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων, αν επάγει ταξινομητές που κάνουν τις ίδιες προβλέψεις, με την προϋπόθεση ότι τους δοθεί ένα συντριπτικά μεγάλο σύνολο δεδομένων.

Υποθέτουμε ότι προκύπτει επιμερισμός (*distribution*) στο σύνολο των ετικετοποιημένων παραδειγμάτων και ότι το σύνολο δεδομένων αποτελείται από ανεξάρτητα και πανομοιότυπα κατανεμημένα (*independently and identically distributed - i.i.d.*) παραδείγματα.

Θεωρείται επιπλέον, ότι τα κόστη της αντιμετώπισης σφαλμάτων ταξινόμησης θα ισούνται με μια συνάρτηση της απώλειας (0/1) και ότι η μέθοδος διασταυρούμενης επικύρωσης K -μερών θα μπορεί εύκολα να επεκταθεί σε πολλαπλές συναρτήσεις του συγκεκριμένου τύπου, με σκοπό την εκτίμηση της ακρίβειας ταξινόμησης. Βάσει αυτών, η ακρίβεια (*accuracy*) ενός ταξινομητή C , θα ισούται με την ακόλουθη πιθανότητα ενός τυχαία επιλεγμένου παραδείγματος να έχει ταξινομηθεί σωστά:

$$acc = Pr(C(u) = y) \quad \text{Εξ. (4.39)}$$

όπου για ένα τυχαία επιλεγμένο παράδειγμα $(u, y) \in X$, η κατανομή πιθανότητας πάνω από τον χώρο παραδειγμάτων, είναι ίδια με την κατανομή που εφαρμόστηκε για την επιλογή των παραδειγμάτων στο σύνολο εκπαίδευσης του επαγωγέα. Με δεδομένο ένα πεπερασμένο σύνολο δεδομένων, θέλουμε να εκτιμήσουμε τη μελλοντική απόδοση ενός από τους προτεινόμενους ταξινομητές, η οποία θα εξαρτάται από τον δεδομένο επαγωγέα και από το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων.

Στη διασταυρούμενη επικύρωση K -μερών, όπου ορισμένες φορές ονομάζεται εκτίμηση περιστροφής (*rotation estimation*), το σύνολο δεδομένων D χωρίζεται τυχαία σε k υποσύνολα D_1, D_2, \dots, D_k , περίπου ίσου μεγέθους. Κατά συνέπεια, ο επαγωγέας εκπαιδεύεται και ελέγχεται k φορές. Κάθε χρονική στιγμή $t \in (1, 2, \dots, k)$, ο ίδιος εκπαιδεύεται στο $(D \setminus D_t)$ και αξιολογείται στο D_t . Η εκτίμηση ακρίβειας της διασταυρούμενης επικύρωσης, αντιστοιχεί στο συνολικό αριθμό των σωστών ταξινομήσεων, διαιρούμενο με τον αριθμό των παραδειγμάτων στο σύνολο δεδομένων. Έστω ότι $D_{(i)}$, είναι το σύνολο αξιολογήσεων που περιλαμβάνει το παράδειγμα $x_i = (u_i, y_i)$. Τότε, η εκτίμηση επικύρωσης της ακρίβειας υπολογίζεται ως εξής:

$$acc_{CV} = \frac{1}{n} \sum_{(u_i, y_i) \in D} \delta(I(D \setminus D_{(i)}, u_i), y_i) \quad \text{Εξ. (4.40)}$$

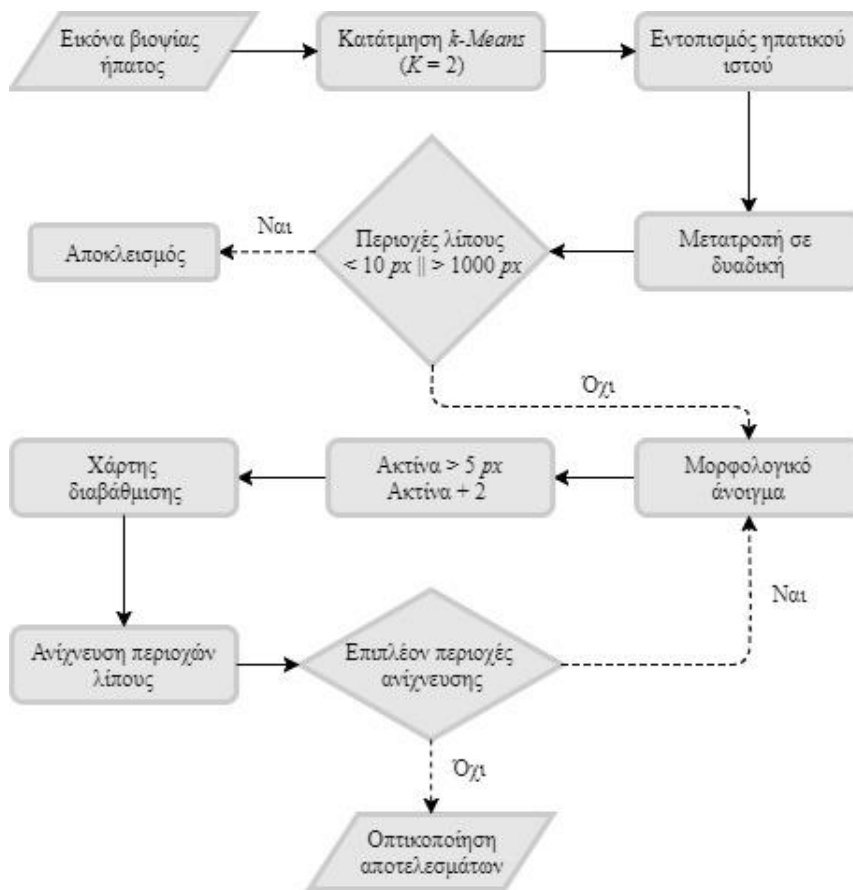
όπου είναι ένας τυχαίος αριθμός, ο οποίος εξαρτάται από τη διαίρεσή του σε πολλαπλά τμήματα. Μια πλήρης διασταυρούμενη επικύρωση, είναι ο μέσος όρος όλων των πιθανοτήτων $\binom{m}{m/k}$ για την επιλογή (m/k) παραδειγμάτων εκπαίδευσης από το μέγεθος m , αλλά συνήθως και πολύ χρονοβόρα.

Για το λόγο αυτό, προτείνεται η επαναληπτική επικύρωση με τη χρήση πολλαπλών διαχωρισμών, η οποία παρέχει καλύτερη εκτίμηση του προβλήματος *Monte-Carlo*, με σκοπό την πλήρη διασταυρούμενη επικύρωση σε μια επιπρόσθετη τιμή κόστους. Αντίστοιχα, στη στρωματοποιημένη (*stratified*) διασταυρούμενη επικύρωση, τα διαχωρισμένα τμήματα στρωματοποιούνται με τρόπο ώστε να περιέχουν περίπου τις ίδιες αναλογίες ετικετών συγκριτικά με το αρχικό σύνολο δεδομένων.

4.4 Φάση 2: Αξιολόγηση εικόνων με βάση το εκπαιδευμένο σύστημα

Στη δεύτερη φάση της μεθόδου πραγματοποιείται μια σειρά βημάτων επεξεργασίας για τα $\times 20$ ιστολογικά δείγματα. Με αυτό τον τρόπο κάθε μία από τις 27 εικόνες βιοψίας ήπατος υποβάλλεται σε αρκετά στάδια τεχνικών απεικόνισης, προκειμένου να επιτευχθεί με τον καλύτερο δυνατό τρόπο η ανάλυσή της. Στο παρακάτω διάγραμμα ροής ([Διάγραμμα 4.1](#)), γίνεται μια συνοπτική αναπαράσταση των προτεινόμενων μη εποπτευόμενων τεχνικών αξιολόγησης. Βάσει αυτών, εξάγονται επιπλέον δεδομένα ελέγχου (*testing data*), όπου σε παρακάτω στάδιο και σε συνδυασμό με το προηγουμένως αποκτώμενο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης ([4.2](#)), επιτυγχάνεται μια εκ νέου εφαρμογή των αλγόριθμων ταξινόμησης ([4.3](#)).

Οι εφαρμογές ταξινόμησης πραγματοποιούνται στο λογισμικό *WEKA* του πανεπιστημίου *Weikato*, υλοποιημένο στην αντικειμενοστραφή γλώσσα *Java*. Το συγκεκριμένο λογισμικό περιέχει μια γκάμα εφαρμογών για ανάλυση δεδομένων, συνοδευόμενη με μια γραφική διεπαφή χρήστη, με στόχο μια ολοκληρωμένη πρόσβαση στις εξαγόμενες πληροφορίες. Στα ιδιαίτερα θετικά του λογισμικού, συμπεριλαμβάνεται όλη η συλλογή του, όπου υποστηρίζει πολλούς αλγόριθμους κατάτμησης, ταξινόμησης, παλινδρόμησης και οπτικοποίησης αποτελεσμάτων. Αντίστοιχα, ο σχεδιασμός των διαγραμμάτων επιτυγχάνεται με τη διαδικτυακή *JavaScript* εφαρμογή *Draw.io* και η εξαγωγή τους γίνεται σε επέκταση αρχείου εικόνας *JPEG*.



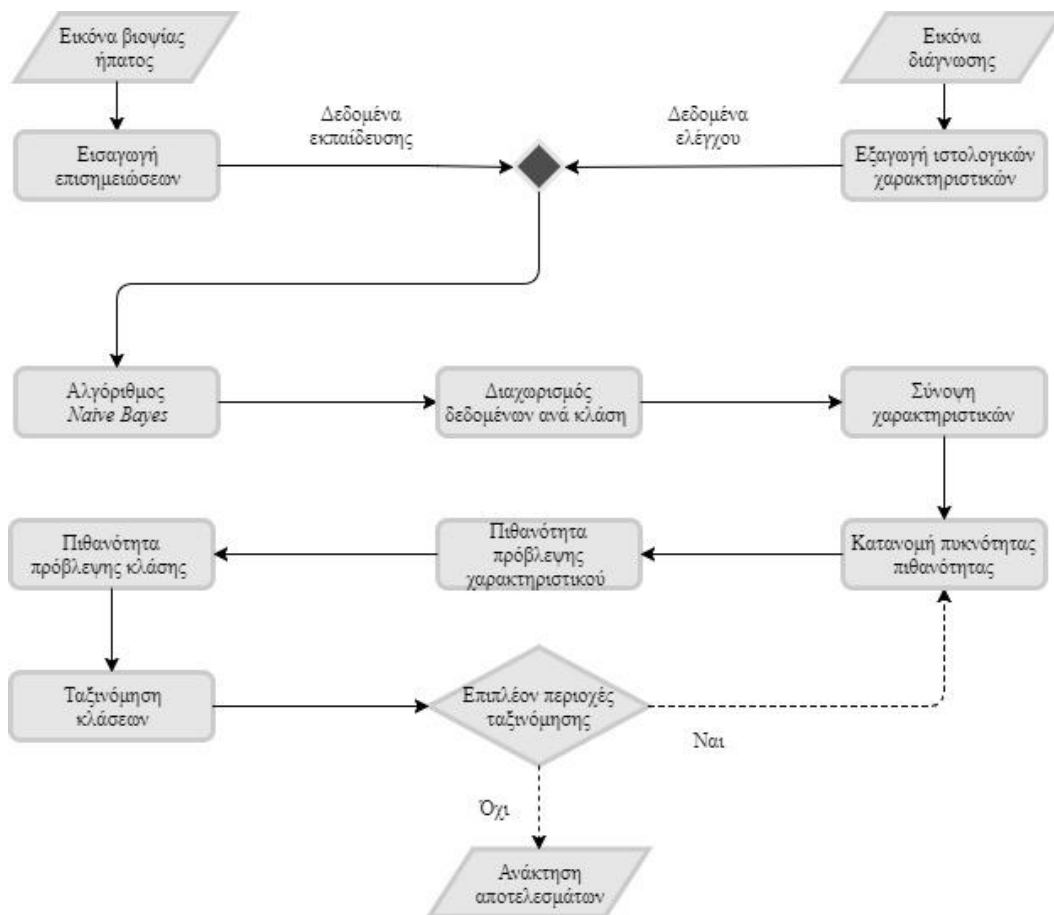
Διάγραμμα ροής 4.1. Στάδια επεξεργασίας εικόνων βιοψίας για εκτίμηση των περιοχών λίπους

Στο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 4.2) που ακολουθεί, αναπαρίσταται η διαδικασία με την οποία ο αλγόριθμος *Naive Bayes* προσεγγίζει το πρόβλημα ταξινόμησης των ηπατικών κλάσεων. Στο λογισμικό *WEKA*, ο αλγόριθμος *Naive Bayes* συγκαταλέγεται στη λίστα με τις υπόλοιπες παραλλαγές του Μπευζιανού θεωρήματος [53]. Κατά την εφαρμογή του εκτελείται ταξινόμηση κάθε αντικειμένου στην κλάση για την οποία υπολογίζεται η μεγαλύτερη πιθανότητα μιας ηπατικής δομής.

Το λογισμικό περιλαμβάνει μια σειρά από επιλογές παραμετροποίησης του *Naive Bayes*, συμπεριλαμβανομένων των:

- Μέθοδος τυχαίου αριθμού (*random number seed*), όπου ο αλγόριθμος εφαρμόζει μια βελτίωση ενός *Markov blanket* κόμβου, αφού πρώτα αναλύσει τη δομή του Μπευζιανού δικτύου. Αυτό εξασφαλίζει ότι όλοι οι κόμβοι του δικτύου αποτελούν μέρος του βελτιστοποιημένου *Markov blanket* κόμβου ταξινόμησης.

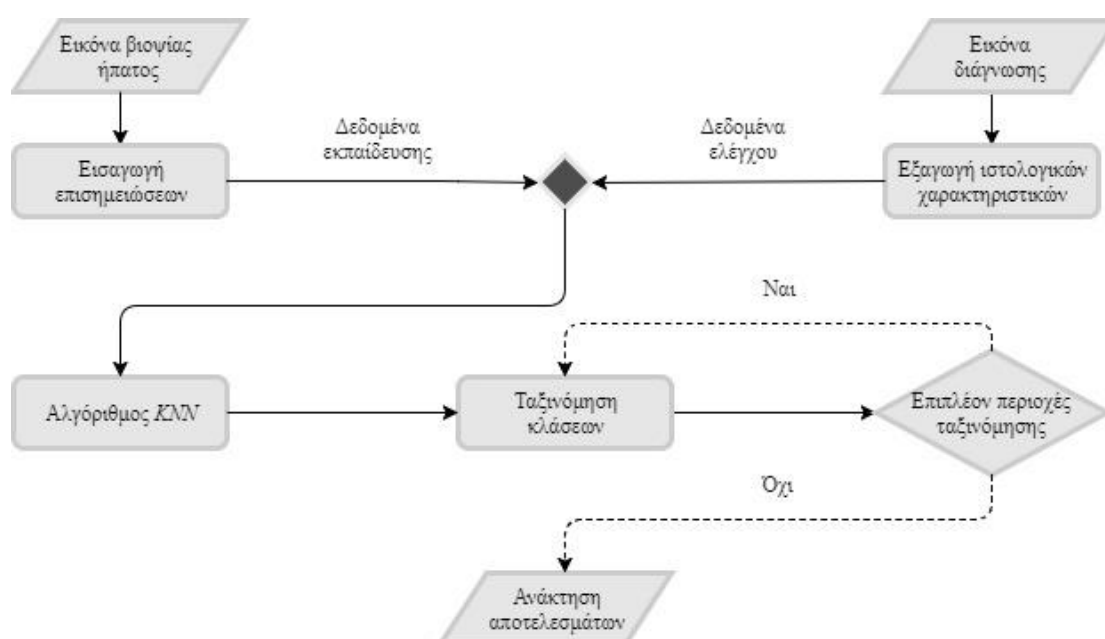
- Μέγιστος αριθμός γονικών (*parent*) κόμβων ταξινόμησης.
- Εφαρμογή μιας εποπτευόμενης επεξεργασίας, με διακριτοποίηση των αριθμητικών τιμών χαρακτηριστικών.
- Εφαρμογή μιας διασταυρούμενης επικύρωσης 10-μερών (*10-fold cross-validation*), για τη μείωση των σφάλματων ταξινόμησης, τα οποία παράγονται από τις τελικές πιθανοτικές προβλέψεις των παραπάνω βημάτων.



Διάγραμμα 4.2: Αναπαράσταση αλγόριθμου Naive Bayes

Στο παρακάτω διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 4.3), αναπαρίστανται τα βήματα για την ταξινόμηση των ηπατικών αντικειμένων κλάσης, με βάση τον αλγόριθμο k -NN. Ο συγκεκριμένος αλγόριθμος συμπεριλαμβάνεται στη λίστα των αναβλητικής (*lazy*) μάθησης ταξινομητών [53], λόγω του ότι υπολογίζει με καθυστέρηση το σφάλμα γενίκευσης από τη διαδικασία ταξινόμησης.

Συγκεκριμένα, αυτό λαμβάνεται μόνο τη χρονική στιγμή στην οποία θα αποδοθούν οι πληροφορίες ταξινόμησης από το πρώτο ερώτημα στο σύστημα, μη έχοντας έτσι κάποια δυνατότητα επέμβασης στη βελτιστοποίηση του τελικού αποτελέσματος. Αντίθετα στην έγκαιρη (*eager*) μάθηση, το σύστημα προσπαθεί να γενικεύσει τα δεδομένα εκπαίδευσης πριν λάβει ερωτήματα, χάρη στην κατασκευή μιας ανεξάρτητης από την είσοδο συνάρτησης στόχου, κατά την εκπαίδευση του αλγόριθμου. Η εφαρμοσμένη στη μεθοδολογία βασική επιλογή, περιλαμβάνει την εύρεση του 1- πλησιέστερου γείτονα, για την ακριβή εύρεση των Ευκλείδειων αποστάσεων.



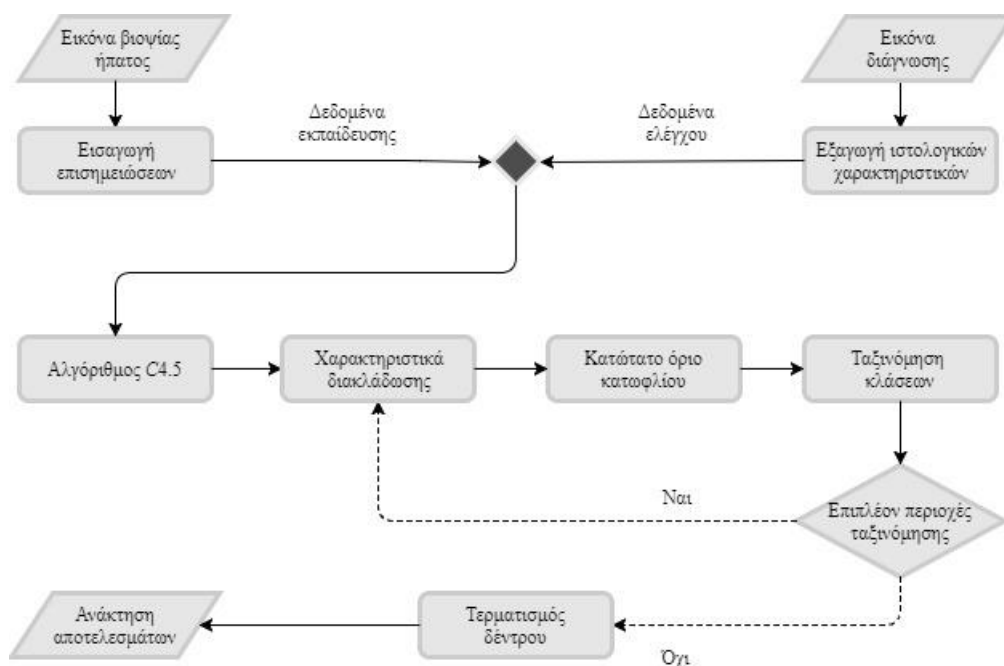
Διάγραμμα ροής 4.3. Αναπαράσταση αλγόριθμου k -NN

Οι διαθέσιμες επιλογές για την παραμετροποίηση του k -NN, οι οποίες παρέχονται από το λογισμικό είναι:

- Το υπολογιζόμενο βάρος των γειτονικών δεδομένων από το αντίστροφο της απόστασης τους, για $k > 1$.
- Το ίδιο βάρος δεδομένων, υπολογιζόμενο με $1 -$ την μεταξύ τους απόσταση (για $k > 1$).
- Ελαχιστοποίηση του μέσου τετραγωνικού σφάλματος με αριθμητική πρόβλεψη.

- Ο μέγιστος αριθμός συμπεριλαμβανόμενων παραδειγμάτων εκπαίδευσης, βάσει ενός δεδομένου μεγέθους παράθυρου ανίχνευσης.
- Η διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών.

Στο επόμενο [Διάγραμμα 4.4](#), γίνεται μια σύντομη επεξήγηση των βημάτων εκτέλεσης του δέντρου C4.5, με σκοπό τον διαχωρισμό των κλάσεων για τα 4 ιστολογικά αντικείμενα βιοψίας. Στο περιβάλλον WEKA [53], ο αλγόριθμος φέρει την εναλλακτική του ονομασία J48 και ανήκει σαφώς στη λίστα των δέντρων απόφασης.



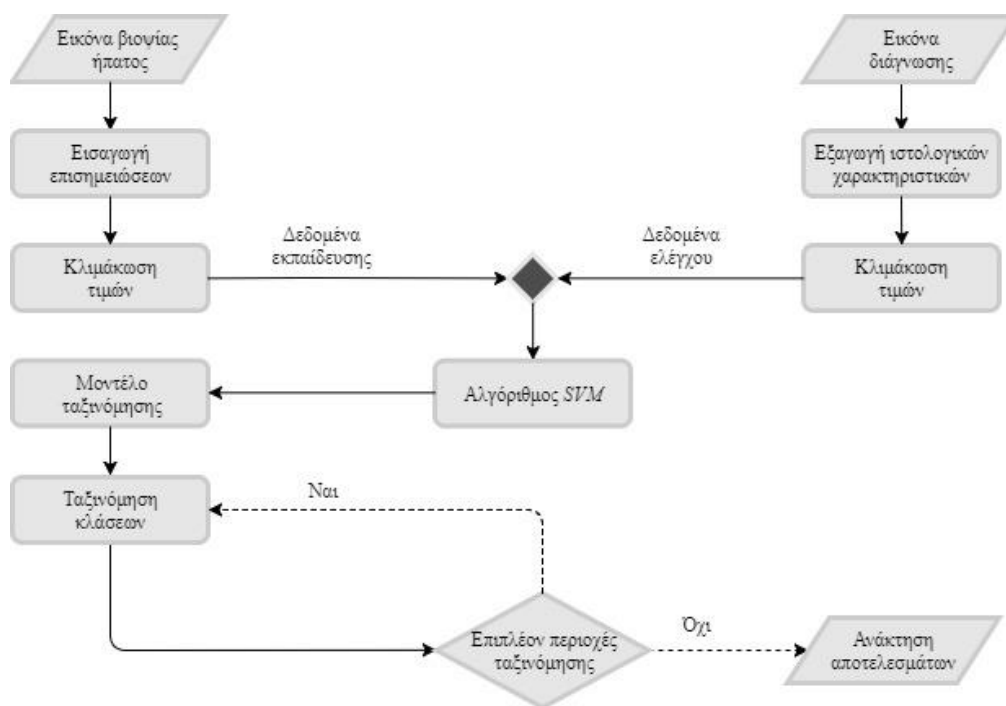
Διάγραμμα ροής 4.4. Αναπαράσταση αλγόριθμου C4.5

Όπως και στον προηγούμενο ταξινομητή, το λογισμικό παρέχει ορισμένες δυνατότητες διαχείρισης του αναπτυσσόμενου δέντρου απόφασης:

- Καθορισμός ελάχιστου ορίου εμπιστοσύνης (*confidence threshold*), για κλάδεμα του δέντρου, με προεπιλογή το 0.25.
- Ελάχιστος αριθμός παραδειγμάτων ανά κόμβο φύλλου, με προεπιλογή την τιμή 2.
- Εκτέλεση δυαδικών, ή για την παρούσα περίπτωση, διακριτών διακλαδώσεων.

- Για μια βέλτιστη ανάπτυξη του δέντρου, βάσει των παραπάνω παραμέτρων, προτείνεται επίσης η διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών, ως η ιδανική επιλογή για τη διαμόρφωση των κόμβων φύλλων και για τη βέλτιστη μείωση των σφαλμάτων κλαδέματος.

Στο ακόλουθο διάγραμμα ροής (Διάγραμμα 4.5), γίνεται αναπαράσταση των βημάτων για την ταξινόμηση των ιστολογικών δομών στο ηπατικό δείγμα, με βάση τον αλγόριθμο *SVN*. Στην εφαρμογή *WEKA* [53] αναφέρεται ως *SMO* και μετατρέπει τα ονομαστικά χαρακτηριστικά σε αντίστοιχα δυαδικά. Κανονικοποιεί (*normalize*) επίσης από προεπιλογή όλα τα δεδομένα εισόδου, με σκοπό την αναδιάταξη όλων των χαρακτηριστικών (αριθμητικών) σε μια νέα κλίμακα. Το γεγονός αυτό, καθορίζει την ερμηνεία των εξαγόμενων αποτελεσμάτων του παρόντος ταξινομητή, η οποία βασίζεται στην εύρεση του μοντέλου βαθμονόμησης (*calibration model*), για τη λήψη των πιθανοτικών εκτιμήσεων.



Διάγραμμα ροής 4.5. Αναπαράσταση αλγόριθμου SVM

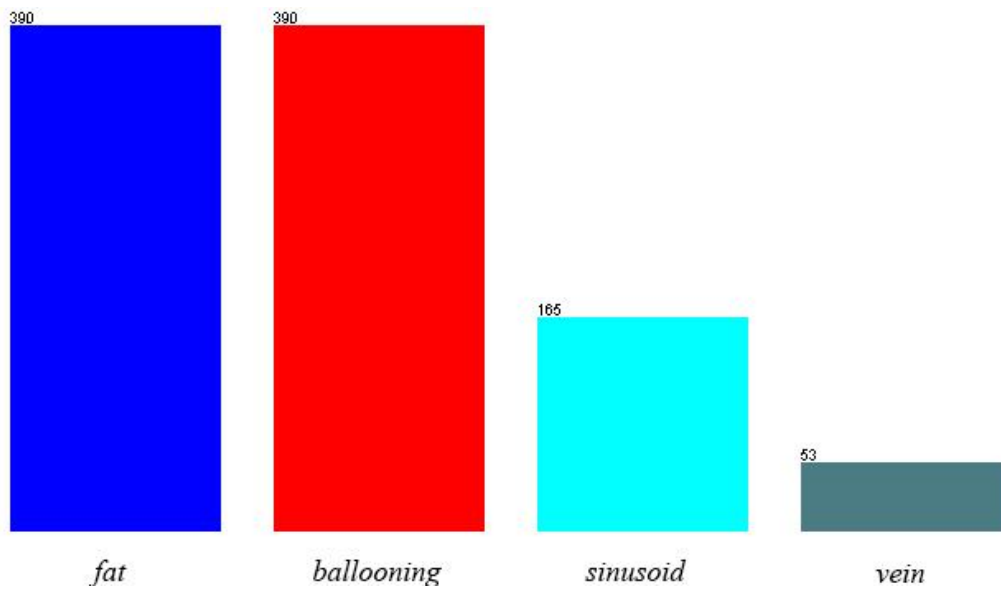
Ορισμένες από τις υπόλοιπες διαθέσιμες παραμέτρους του SVM είναι:

- Η τυποποίηση (*standardization*) των αριθμητικών χαρακτηριστικών.

- Η παράμετρος πολυπλοκότητας c ίση με 1.0 και η τιμή ανοχής σφάλματος, για τον τερματισμό του αλγόριθμου, με προεπιλογή την $1.0e - 3$.
- Η τιμή $epsilon$ του σφάλματος στρογγυλοποίησης (*round-off error*), με προεπιλογή την $1.0e-12$.
- Η διασταυρούμενη επικύρωση των 10-μερών, για την εύρεση της βέλτιστης κλίσης του διαχωριστικού υπερεπιπέδου και για την αύξηση των περιθωρίων του.

Σε κάθε μία από τις παραπάνω περιπτώσεις ταξινόμησης, προτιμάται να τεθεί επανειλημμένα ως σύνολο εκπαίδευσης, ένα πιο πλήρες και αντιπροσωπευτικό για τα ιστολογικά αντικείμενα, συγκεντρωτικό αρχείο τιμών χαρακτηριστικών, αποτελούμενο από ολόκληρο το πλήθος των ηπατικών δομών επισημείωσης στα 13×40 δείγματα βιοψίας. Συμπληρώνουμε, ότι αρχικά πραγματοποιείται ταξινόμηση στα 13 ατομικά $\times 40$ σύνολα ελέγχου, βάσει της αποκτώμενης από την διαδικασία μάθησης εμπειρίας διαχωρισμού. Τα συγκεκριμένα σύνολα είναι ανεξάρτητα από το αντίστοιχο των δεδομένων εκπαίδευσης, αλλά ακολουθούν την ίδια κατανομή πιθανότητας. Το λογισμικό *WEKA* σε διαφορετική περίπτωση, προτείνει, το μοντέλο ταξινόμησης να ταιριάζει το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης κατάλληλα με το σύνολο δεδομένων ελέγχου.

Προτού ολοκληρωθεί το τελευταίο αυτό βήμα προσέγγισης του προβλήματος ταξινόμησης, επισημαίνεται ότι στην περίπτωση του συγκεντρωτικού αρχείου εκπαίδευσης όλων των εικόνων επισημείωσης, προκύπτει μια συνολική καταμέτρηση: α) 4023 αντικειμένων λίπους με χαρακτηριστικό κλάσης *fat*, β) 3064 περιπτώσεις διόγκωσης ηπατοκυττάρων (*ballooning*), γ) 165 ακανόνιστου σχήματος κολποειδή (*sinusoids*) και 53 αντικείμενα τα οποία παραπέμπουν σε ηπατικές φλέβες (*veins*). Συμπεραίνεται ότι το συγκεκριμένο πλήθος δεδομένων είναι μη εξισορροπημένο (*unbalanced*), όπου αποτελεί ένα από τα πιο κοινά προβλήματα ταξινόμησης, λόγω των διάφορων παραδειγμάτων εκπαίδευσης (Εικόνα 4.11). Στη προκειμένη περίπτωση των δεδομένων ασθενειών, αφαιρείται ένα τυχαίο πλήθος των δειγμάτων και σε εναλλακτική περίπτωση, εφαρμόζεται ένα φίλτρο εξισορρόπησης (*class balancer*) του αριθμού των παραδειγμάτων εκπαίδευσης, ώστε τα αποτελέσματα διάγνωσης να εξαρτώνται εξίσου και από τις τέσσερις κλάσεις των ηπατικών αντικειμένων.



Εικόνα 4.11: Ιστόγραμμα απεικόνισης επιλεγμένου συνόλου εκπαίδευσης

Ως τελευταίο, επισημαίνουμε ότι πέρα από τα ανακτώμενα αρχεία *arff* των 13 εικόνων ($\times 40$) επισημείωσης, συμπεριλαμβάνεται στις δοκιμές εξίσου το σύνολο εξαγόμενων χαρακτηριστικών, από την αρχική μη εποπτευόμενη μορφολογική διαδικασία ανίχνευσης, των κυκλικών αντικειμένων ενδιαφέροντος ($\times 20$ ηπατικά δείγματα).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για την παρούσα εργασία όπως έχει επισημανθεί, έχουν χρησιμοποιηθεί 40 εικόνες βιοψίας ήπατος από το νοσοκομείο *St. Mary* του *Imperial College London*. Βασικό χαρακτηριστικό των χορηγούμενων διαφανειών, αποτελεί η συμπερίληψη ενός μόνο ή παραπάνω ιστολογικών δειγμάτων, αποκτώμενων με την επεμβατική μέθοδο λήψης της βελόνας βιοψίας. Η συγκεκριμένη μέθοδος δειγματοληψίας θεωρείται λειτουργική, καθώς με αυτόν τον τρόπο καθίσταται δυνατή η επιτυχής εφαρμογή μιας μεθόδου ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης της αναλογίας λίπους στην ψηφιοποιημένη ηπατική περιοχή.

Εφαρμόζοντας με ιδιαίτερη προσοχή τα βήματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας, η οποία αναπτύχθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, στο παρόν κεφάλαιο παρουσιάζουμε και απεικονίζουμε αναλυτικά τα τελικά αποτελέσματα. Στις ενότητες που ακολουθούν, αρχικά παρατίθενται τα μέτρα αξιολόγησης που χρησιμοποιούνται για την μέτρηση της αξιοπιστίας των μεθόδων. Στην συνέχεια, παρουσιάζονται αποτελέσματα ταξινόμησης των ιατρικών ευρημάτων απευθείας στα επισημειωμένα αντικείμενα, ενώ παρουσιάζονται αποτελέσματα ποσόστωσης του λίπους σε νέες βιοψίες, έχοντας συμπεριλάβει το στάδιο ταξινόμησης. Τέλος παρουσιάζονται ενδεικτικά αποτελέσματα μεμονωμένων εικόνων, με σκοπό την οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων ταξινόμησης.

5.1 Μέτρα αξιολόγησης

Έχοντας πλέον συμπεριλάβει όλες τις επισημειωμένες ιστολογικές περιοχές ενδιαφέροντος (4.2), μαζί με τα αποτελέσματα ανίχνευσης των επεξεργασμένων ηπατικών εικόνων (4.1), οι εφαρμοσμένοι εποπτευόμενοι ταξινομητές χωρίζουν πρώτα τις ποσοτικές μετρήσεις της δεύτερης φάσης (4.4), για τα $\times 40$ δείγματα, στις ακόλουθες κατηγορίες [44]:

- Αληθώς Θετικά (*True Positives - TP*): ως οι περιοχές οι οποίες ταξινομούνται επιτυχώς από την προτεινόμενη μεθοδολογία ως: α) λίπος (*fat*), β) διογκωμένα ηπατοκύτταρα (*balloon cells*), γ) κολλοειδή (*sinusoids*) και δ) ηπατικές φλέβες (*veins*). Μια μέγιστη τιμή συμφωνίας ίση με 1, υποδηλώνει την ολική ακρίβεια ταξινόμησης.
- Ψευδώς Θετικά (*False Positives - FP*): ως οι μη επιτυχώς ταξινομημένες επισημειωμένες ιστολογικές περιοχές. Αντίθετα με τα παραπάνω, μια ελάχιστη τιμή 0, ισοδυναμεί με την ιδανική ολική αποφυγή ψευδώς θετικών περιπτώσεων ταξινόμησης.
- Αληθώς ή Ψευδώς Αρνητικά (*True Negatives - TN, False Negatives - FN*): ως περιπτώσεις στις οποίες αποφεύχθηκε επιτυχώς η εσφαλμένη ταξινόμηση, ή στις οποίες αποδόθηκε εσφαλμένα, διαφορετικός του πραγματικού κωδικός κλάσης.

Βάσει αυτών υπολογίζονται τα παρακάτω μέτρα αξιολόγησης [54], ως ακολούθως, για όλα τα ανιχνεύσιμα ηπατικά αντικείμενα κλάσης:

- Η ακρίβεια ταξινόμησης (*classification ACCuracy*): ως ο βαθμός μέτρησης μιας ποσότητας με την πραγματική της τιμή:

$$ACC = \frac{TP}{TP+FP+FN} \quad \text{Εξ.(5.1)}$$

- Η θετική προγνωστική τιμή (*Positive Predictive Value - PPV*) ή αλλιώς η πιστότητα (*precision*): ως η αναλογία θετικών και αρνητικών αποτελεσμάτων, τα οποία είναι στην πραγματικότητα αληθώς θετικά και αρνητικά, αντίστοιχα:

$$PPV = \frac{TP}{TP+FP} \quad \text{Εξ.(5.2)}$$

- Η ευαισθησία (*sensitivity*): ως η αναλογία των θετικών αποτελεσμάτων (*True Positive Rate - TPR*) όπου έχουν αναγνωριστεί επιτυχώς ως τέτοια:

$$TPR = \frac{TP}{TP+FN} \quad \text{Εξ.(5.3)}$$

- Η εξειδίκευση (*specificity*): ως η αναλογία των αρνητικών αποτελεσμάτων (*True Negative Rate - TNR*) που έχουν αναγνωρισθεί σωστά ως τέτοια:

$$TNR = \frac{TN}{TN+FP} \quad \text{Εξ.(5.4)}$$

- Η ανάκληση (*recall*): ως η αναλογία του βαθμού σχετικότητας (*relevance*) για τα παραδείγματα που έχουν ανιχνευτεί επιτυχώς, βάσει του αντίστοιχου αρχικού συνόλου εκπαίδευσης. Στη δυαδική ταξινόμηση ισούται με το μέτρο της ανάλυσης ευαισθησίας (*sensitivity analysis*).
- Η κατανομή-F (*F-measure - F1*): ως ο αρμονικός μέσος όρος (*harmonic average*) p των τιμών ακρίβειας και ευαισθησίας. Εδώ, μια εξαγόμενη τιμή κοντά στην τιμή 1 υποδηλώνει την τέλεια ακρίβεια και ευαισθησία, ενώ μια κοντά στο 0 τη χειρότερη, αντίστοιχα:

$$F1 = 2 \frac{PPV \cdot TPR}{PPV + TPR} = \frac{2TP}{2TP + FP + FN} \quad \text{Εξ.(5.5)}$$

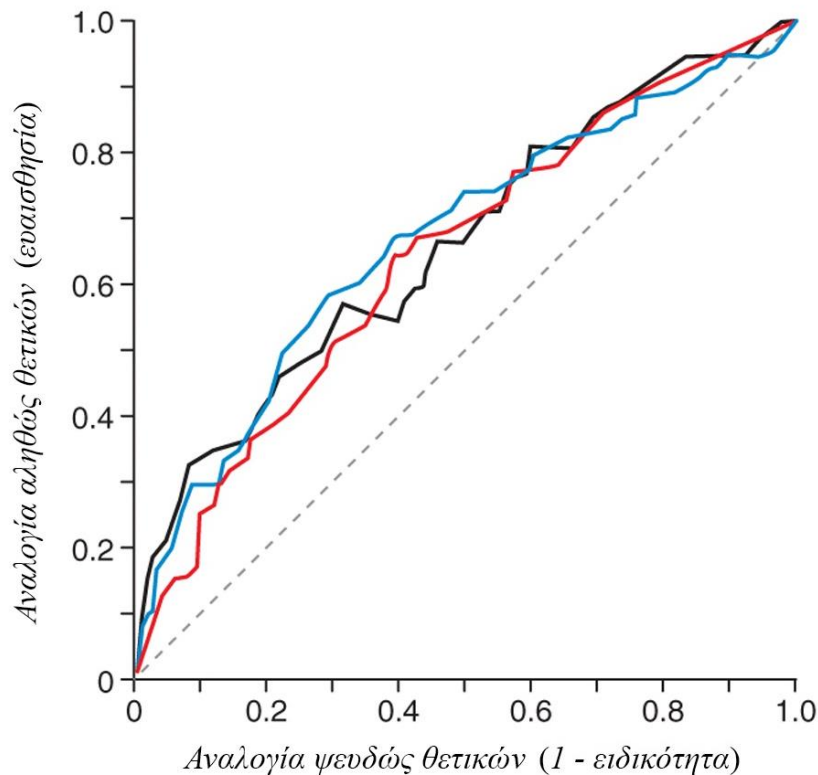
- Ο συντελεστής συσχέτισης του *B. W. Matthews* (*Matthews Correlation Coefficient - MCC*): όπου έχει ως στόχο τη σύγκριση μεταξύ των αρχικών παρατηρούμενων και των προβλεπόμενων δυαδικών ταξινομήσεων. Επιστρέφει μια τιμή μεταξύ -1 και +1, όπου ο συντελεστής +1 αντιπροσωπεύει μια τέλεια πρόβλεψη, ο 0 μια όχι καλύτερη από την τυχαία πρόβλεψη και ο -1 την ολική διαφωνία μεταξύ και παρατήρησης και πρόβλεψης:

$$MCC = \frac{(TP \cdot TN) - (FP \cdot FN)}{\sqrt{(TP+FP)(TP+FN)(TN+FP)(TN+FN)}} \quad \text{Εξ.(5.6)}$$

Η ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (*Receiver Operating Characteristic - ROC*): ως μια γραφική αναπαράσταση που απεικονίζει τη διαγνωστική ικανότητα ενός δυαδικού ταξινομητή (Εικόνα 5.1). Σχετίζεται με την αναλογία των αληθώς θετικών (*True Positive Rate - TPR*) έναντι των ψευδώς θετικών (*False Positive Rate - FPR*) αποτελεσμάτων, με την καμπύλη *ROC* να φέρει τη μορφή ενός ιστογράμματος με τις προκύπτουσες μεταβολές του:

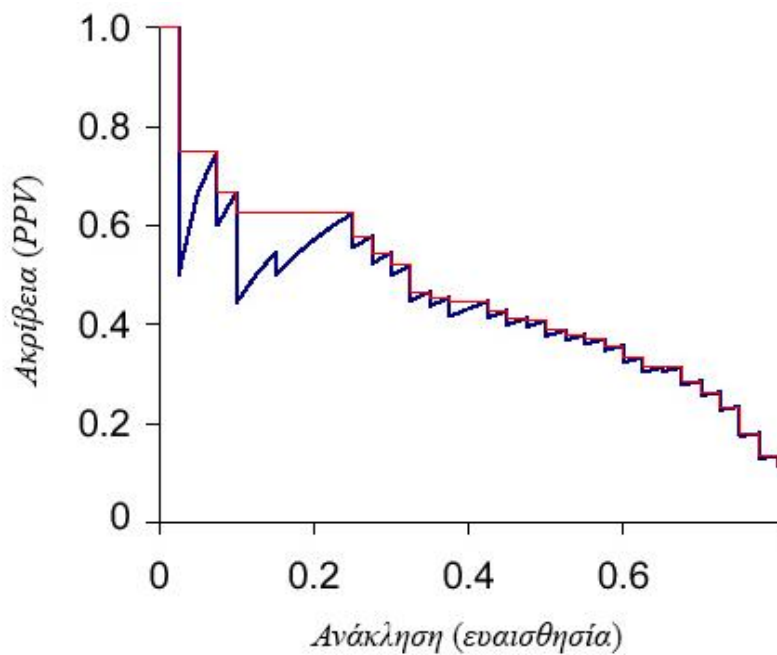
$$TPR(T) = \int_T^\infty f_1(x)dx \quad \text{και} \quad FPR(T) = \int_T^\infty f_0(x)dx \quad \text{Εξ.}(5.7)$$

όπου το x είναι ο υπολογιζόμενος βαθμός ταξινόμησης κάθε παραδείγματος και το T η δεδομένη παράμετρος ορίου κατωφλίου. Κάθε παράδειγμα χαρακτηρίζεται ως θετικό, αν $x > T$ και αρνητικό, σε διαφορετική περίπτωση. Αν το παράδειγμα ανήκει αληθώς σε μια κλάση, το x ακολουθεί μια κατανομή πιθανότητας $f_1(x)$, διαφορετικά μια $f_0(x)$.



Εικόνα 5.1: Γραφική αναπαράσταση καμπυλών ROC

- Η ανάλυση των καμπυλών φάσης-απόκρισης *PRC* (*Phase Response Curve*) [55]: η οποία δείχνει τη σχέση ανάμεσα στην ακρίβεια και την ανάκληση (ευαισθησία), για κάθε πιθανή απόκλιση κλάσης. Η *PRC* είναι επίσης ένα γράφημα, στο οποίο οι καμπύλες της τείνουν να διασχίζουν η μία την άλλη σε μικρότερη μεταξύ τους απόσταση, σε σχέση με τα γραφήματα *ROC* (Εικόνα 5.2). Το γεγονός αυτό ισοδυναμεί με ένα καλύτερο επίπεδο απόδοσης.



Εικόνα 5.2: Γραφική αναπαράσταση καμπυλών PRC

Όλα τα παραπάνω στατιστικά μεγέθη, συμβάλλουν στη διαμόρφωση ενός τελικού πίνακα σύγχυσης (*confusion matrix*). Στο πεδίο της μηχανικής μάθησης και συγκεκριμένα του προβλήματος ταξινόμησης, ένας πίνακας σύγχυσης (ή πίνακας σφάλματος) είναι μια ειδική διάταξη, που επιτρέπει την απεικόνιση της απόδοσης ενός αλγορίθμου, συνήθως ενός εποπτευόμενου. Αποτελείται από δύο διαστάσεις, το πραγματικό (*actual*) και το προβλεπόμενο (*predicted*) χαρακτηριστικό κλάσης (Εικόνα 5.3).

		Πραγματική κλάση	
		<i>fat</i>	<i>non-fat</i>
Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	Αληθώς θετικά	Ψευδώς θετικά
	<i>non-fat</i>	Ψευδώς αρνητικά	Αληθώς αρνητικά

Εικόνα 5.3: Δομή πίνακα σύγχυσης

Ειδικότερα, κάθε σειρά του πίνακα αντιπροσωπεύει τις εξόδους μιας προβλεπόμενης κλάσης, ενώ κάθε στήλη τις εξόδους των πραγματικών επισημειωμένων κλάσεων.

Ο συγκεκριμένος τύπος διασταύρωσης αναφέρει τον αριθμό των αληθώς θετικών, ψευδώς θετικών, αληθώς αρνητικών και ψευδώς αρνητικών. Ο όρος σύγκυση ή σφάλμα, πηγάζει από το γεγονός ότι καθίσταται εύκολο να δούμε αν ο αλγόριθμος ταξινόμησης προκαλεί σύγκυση μεταξύ δύο ή περισσότερων κλάσεων.

Εκτός από τις παραπάνω εξόδους, εκτελείται υπολογισμός των αποτελεσμάτων ταξινόμησης λιπώδους κλάσης, τα οποία λαμβάνονται ξανά από τη δεύτερη φάση αξιολόγησης, πλέον στα $\times 20$ ανάλυσης ηπατικά δείγματα. Ειδικότερα, μέσω της αυτοματοποιημένης μεθόδου του πρώτου σταδίου (4.1), συγκεντρώνεται το σύνολο των εικονοστοιχείων για τα κυκλικά σχήματα λίπους, με τη μεσολάβηση της ανίχνευσης των συντεταγμένων x, y οι οποίες παραπέμπουν σε μη μηδενικές τιμές. Με τη συγκεκριμένη επιλογή, υπολογίζεται το πλήθος των αντικειμένων της τελικής εικόνας συσσώρευσης λίπους σε έναν πίνακα (*array*). Ο συγκεκριμένος πίνακας εισάγει κάθε στοιχείο ως μια σειρά διανυσματικών χαρακτήρων ή συμβόλων, σε μια οριζόντια παράταξη.

Βάσει αυτής της λογικής, εξήχθησαν από το λογισμικό μια σειρά πληροφοριών για τα δεδομένα διάγνωσης στην επιφάνεια του ηπατικού ιστού [43]:

- Σύνολο των λιποκυττάρων μαζί με το σύνολο των εικονοστοιχείων που τα συγκροτούν.
- Αναλογία των φυσαλίδων στεάτωσης προς τον ηπατικό ιστό, με τη βοήθεια της αρχικής υπολογιζόμενης περιοχής του ιστού και της τελικής των κυκλικών δομών I_{morph} στην Εξ.(4.4).

Ως τελικό βήμα διάγνωσης, στον παρακάτω τύπο υπολογίζεται η περίπτωση της στεάτωσης (S), όπου ισοδυναμεί με το ποσοστό λίπους (F) που επικρατεί στο ήπαρ, με βάση την αυτοματοποιημένη μέθοδο:

$$S_{method} = \frac{F_{method}}{T} 100\% \quad \text{Εξ.}(5.8)$$

όπου το T είναι ο συνολικός αριθμός των εικονοστοιχείων στην περιοχή του ηπατικού ιστού.

Επιπλέον, υπολογίζεται η εκτιμώμενη αναλογία λίπους από τη διαδικασία επισημείωσης των ειδικών του *St. Mary*:

$$S_{annot} = \frac{F_{annot}}{T} 100\% \quad \text{Εξ.}(5.9)$$

Ως εκ τούτου, η διαφορά αυτών των δύο ποσοστιαίων τιμών αποδίδει το ποσοστό απόλυτου σφάλματος (*Absolute Error*) της μεθόδου για κάθε ηπατική εικόνα με:

$$A_{error} = S_{annot} - S_{method} \quad \text{Εξ.}(5.10)$$

5.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης του επισημειωμένου συνόλου

Η συγκεκριμένη ενότητα αφορά την παρουσίαση των αποτελεσμάτων, τα οποία αποσκοπούν στη εκτίμηση της απόδοσης, μεταξύ των τεσσάρων κλάσεων, απευθείας από τα αντικείμενα της επισημείωσης (4.2). Σύμφωνα με τους ακόλουθους Πίνακες 5.1 και 5.2, πραγματοποιείται μια αρχική εκπαίδευση των ταξινομητών *Naive Bayes*, *k-NN*, *C4.5* και *SVM*, με δεδομένα εισόδου το επιλεγμένο σύνολο *STOPAH_ALL*, αποτελούμενο από τα εξισορροπημένα ηπατικά χαρακτηριστικά κλάσης. Επισημαίνουμε ότι πλέον έχουν συμπεριληφθεί 390 φυσαλίδες λίπους (*fat*), 390 διογκωμένα ηπατοκύτταρα (*balloon cells*), 165 κολλοειδή (*sinusoids*) και 93 ηπατικές φλέβες (*veins*), αντικείμενα τα οποία επιλέχθηκαν με τυχαίο τρόπο από όλες τις εικόνες του επισημειωμένου συνόλου εικόνων (σύνολο εκπαίδευσης επιλογής *STOPAH_ALL*, Εικόνα 4.11).

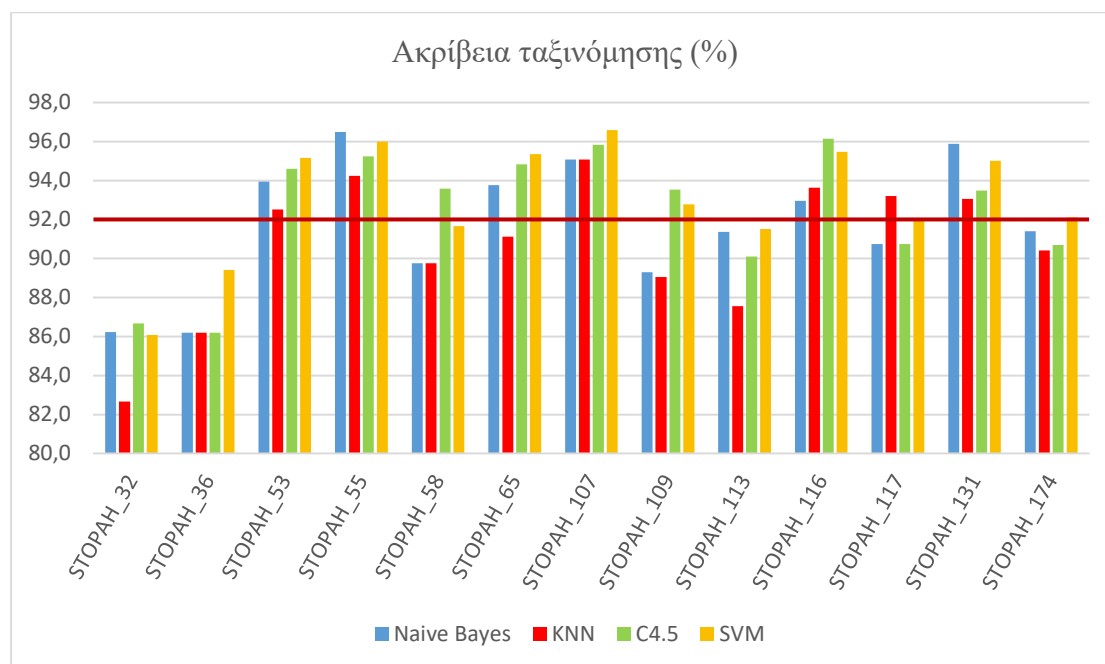
Στη συνέχεια, έχοντας ολοκληρώσει επιτυχώς το στάδιο εκπαίδευσης, εκτελείται η φάση ελέγχου σε όλες τις εικόνες (13 ιστολογικές μεγέθυνσης $\times 40$), για την εκ νέου πρόβλεψη όλων των επισημειωμένων ηπατικών δομών τους. Με αυτόν τον τρόπο, γίνεται ανάκτηση των ποσοστών της ακρίβειας ταξινόμησης για κάθε ένα από τους 4 αλγόριθμους για κάθε μία από τις ηπατικές εικόνες ξεχωριστά, καθώς παράλληλα υπολογίζεται και ο μέσος όρος (*average*) μαζί με τις τυπικές αποκλίσεις (*standard deviation*), για όλο το πλήθος των εικόνων. Να σημειωθεί ότι όλες οι τιμές έχουν υποστεί στρογγυλοποίηση στον πλησιέστερο δεκαδικό αριθμό. Συγκεκριμένα:

- 1) Παρατηρείται ότι η ακρίβεια ταξινόμησης για τον αλγόριθμο *Naive Bayes*, κυμαίνεται από 86.2% έως 96.5% για όλες τις εικόνες. Το μέσο ποσοστό ταξινόμησής του είναι 91.8% με τυπική απόκλιση 3.34% και για τις 13 εξόδους.
- 2) Αντίστοιχα, στον *k-NN* παρατηρείται μια μικρή πτώση των ποσοστών διακύμανσης από 82.7% έως 95.1%, με μέση τιμή 90.7% και ελαφρώς μεγαλύτερη τυπική απόκλιση 3.58%.
- 3) Στο δέντρο απόφασης *C4.5*, τα ποσοστά πρόβλεψης κυμαίνονται μεν από 86.2% έως 96.1, αλλά διακρίνεται μια πιο ακριβής ταξινόμηση με μέσο ποσοστό 92.4% και με τυπική απόκλιση 3.3%.
- 4) Από τον τελευταίο ταξινομητή *SVM*, ανακτώνται ποσοστά μεταξύ του 86.1% και 96.6%, αποδίδοντας έπειτα μια συγκριτικά βέλτιστη μέση ταξινόμηση με 93% και με μειωμένη τυπική απόκλιση ίση του 3.01%.

A/A	Εικόνα ελέγχου (×40)	Ακρίβεια ταξινόμησης (%)				Μέση ακρίβεια (%)
		<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>	
-	-	<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>	-
1	STOPAH_32	86.2	82.7	86.7	86.1	85.4
2	STOPAH_36	86.2	86.2	86.2	89.4	87.0
3	STOPAH_53	93.9	92.5	94.6	95.2	94.1
4	STOPAH_55	96.5	94.2	95.2	96.0	95.5
5	STOPAH_58	89.8	89.8	93.6	91.7	91.2
6	STOPAH_65	93.8	91.1	94.8	95.4	93.8
7	STOPAH_107	95.1	95.1	95.8	96.6	95.6
8	STOPAH_109	89.3	89.1	93.5	92.8	91.2
9	STOPAH_113	91.4	87.6	90.1	91.5	90.1
10	STOPAH_116	93.0	93.6	96.1	95.5	94.6
11	STOPAH_117	90.7	93.2	90.7	92.0	91.7
12	STOPAH_131	95.9	93.1	93.5	95.0	94.4
13	STOPAH_174	91.4	90.4	90.7	92.1	91.1
Μέση τιμή (%)		91.8	90.7	92.4	93.0	92.0
Τυπική απόκλιση (%)		3.34	3.58	3.30	3.01	3.31

Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα ακρίβειας ταξινόμησης με εκπαίδευση του συνόλου επιλογής *STOPAH_ALL*

Στην επόμενη στήλη του Πίνακα 5.1, υπολογίζεται η μέση τιμή της ακρίβειας από τους αλγόριθμους ταξινόμησης για κάθε μία εικόνα. Παρατηρείται ότι, μεταξύ όλων των 13 ιστολογικών δειγμάτων, οι τιμές ταξινόμησης κυμαίνονται από 85.4% έως 95.6%. Αντίστοιχα, το μέσο ποσοστό τους είναι 92%, αποδίδοντας ένα αρχικά ικανοποιητικό επίπεδο απόδοσης. Οι παραπάνω έξοδοι απεικονίζονται με ράβδους στο ακόλουθο Διάγραμμα 5.1, καθώς και το μέσο ποσοστό ταξινόμησης, τονιζόμενο με μια οριζόντια γραμμή.



Διάγραμμα 5.1: Ακρίβεια ταξινόμησης ηπατικών δομών

Στο ίδιο πείραμα, εκτιμάται η αληθώς θετική αναλογία (*True Positive Rate - TPR*) λίπους από τους εφαρμοσμένους ταξινομητές (Πίνακας 5.2). Εστιάζουμε επανειλημμένα στις μέσες *TP* αναλογίες λίπους των δειγμάτων (από 0.79% έως 0.95%), οι οποίες αποδίδουν μια ολική μέση ποσοστιαία τιμή μεγέθους του 0.9%.

Α/Α	Εικόνα ελέγχου (×40)	TP Rate λίπους				Μέση τιμή TP Rate
		<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>	
-	-	<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>	-
1	STORAH_32	0.82	0.75	0.81	0.79	0.79
2	STORAH_36	0.86	0.82	0.83	0.87	0.84
3	STORAH_53	0.93	0.90	0.94	0.94	0.93
4	STORAH_55	0.94	0.89	0.94	0.94	0.93
5	STORAH_58	0.89	0.88	0.90	0.89	0.89
6	STORAH_65	0.96	0.90	0.95	0.97	0.95

7	STOPAH_107	0.92	0.89	0.92	0.94	0.92
8	STOPAH_109	0.88	0.86	0.92	0.91	0.89
9	STOPAH_113	0.89	0.83	0.87	0.89	0.87
10	STOPAH_116	0.92	0.93	0.96	0.95	0.94
11	STOPAH_117	0.85	0.87	0.88	0.88	0.87
12	STOPAH_131	0.93	0.87	0.91	0.89	0.90
13	STOPAH_174	0.97	0.89	0.96	0.98	0.95
Μέση τιμή		0.90	0.87	0.91	0.91	0.90
Τυπική απόκλιση		0.04	0.05	0.05	0.05	0.05

Πίνακας 5.2: Αποτελέσματα TR Rate για την κατηγορία του λίπους με εκπαίδευση του συνόλου επιλογής STOPAH_ALL

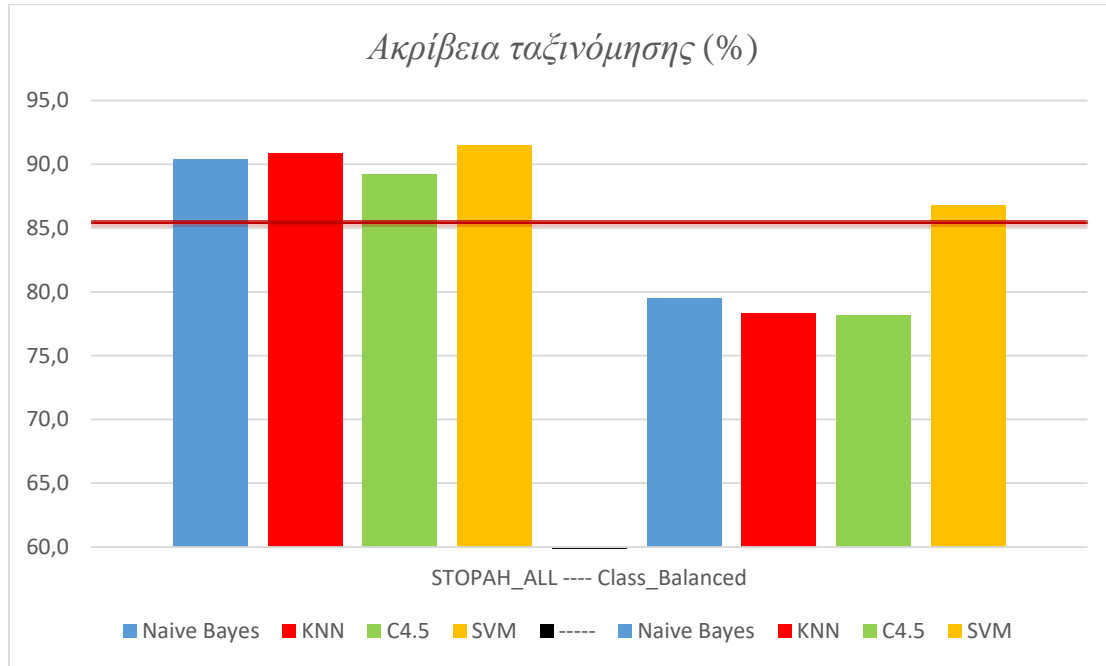
Σε επόμενο βήμα επεκτείνεται η διαδικασία ταξινόμησης, με την εφαρμοσμένη στη μεθοδολογία, διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών (*10-fold cross validation*). Οι δοκιμές επιτυγχάνονται πρώτα στο επιλεγμένο σύνολο εκπαίδευσης STOPAH_ALL και έπειτα σε μια παραλλαγή του, με μια αυτοματοποιημένη εξισορρόπηση των 4 ηπατικών αντικειμένων κλάσης (*class balancing*). Βάσει της παρούσας τεχνικής βελτιστοποίησης, στον παρακάτω Πίνακα 5.3 παρατηρούνται τα εξής:

- 1) Ακρίβεια ταξινόμησης με ποσοστά διακύμανσης από 89.2% έως 91.5%, για την περίπτωση του μη εξισορροπημένου συγκεντρωτικού αρχείου εκπαίδευσης. Το υπολογιζόμενο μέσο ποσοστό από τους 4 αλγόριθμους, είναι της τάξης του 90.5% και η τυπική τους απόκλιση 0.98%.
- 2) Παρατηρείται όμως, ότι από το φίλτρο εξισορρόπησης κλάσεων λαμβάνεται μια σημαντική μείωση στα ποσοστά ταξινόμησης, με διακύμανση μεταξύ 78.2% έως 86.8%. Ως αναμενόμενο, το μέσο ποσοστό τους είναι 80.7% και η τυπική τους απόκλιση αυξανόμενη με 4.1% (Διάγραμμα 5.2).

Εικόνα εκπαίδευσης (×40)	Ακρίβεια ταξινόμησης (%)				Μέση τιμή (%)	Τυπική Απόκλιση (%)
	<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>		
-					-	-
STOPAH_ALL	90.4	90.9	89.2	91.5	90.5	0.98
STOPAH_ALL <i>class balanced</i>	79.5	78.3	78.2	86.8	80.7	4.10

Μέση τιμή (%)	85.0	84.6	83.7	89.1	85.6	2.42
Τυπική απόκλιση (%)	7.68	8.88	7.77	3.32	6.91	2.46

Πίνακας 5.3: Αποτελέσματα ταξινόμησης με διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών



Διάγραμμα 5.2: Ακρίβεια ταξινόμησης με φίλτρο εξισορρόπησης κλάσεων

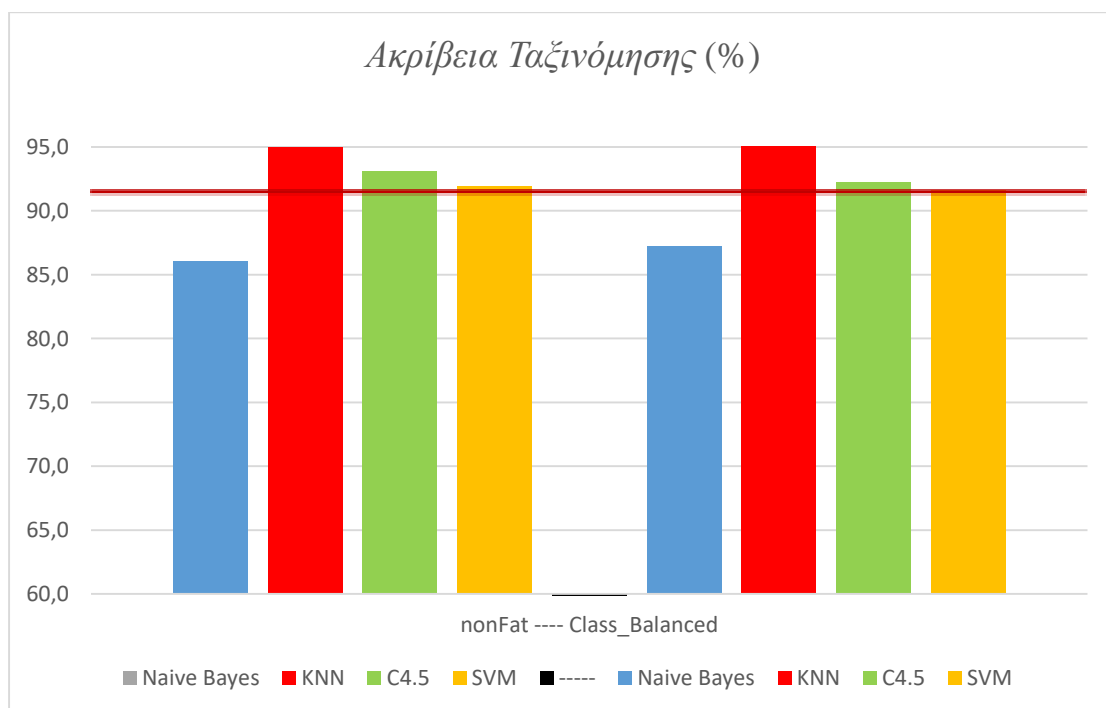
Στον επόμενο Πίνακα 5.4, εξετάζεται ένα νέο πρόβλημα ταξινόμησης 2-κλάσεων. Ειδικότερα, διατηρείται αρχικά ο χαρακτηρισμός για τα ιστολογικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε λιπίδια στεάτωσης (*fat*) και έπειτα οι εναπομείνουσες 3 ηπατικές δομές, μετονομάζονται ως ευρήματα (*findings*) μη λιπωδών (*nonFat*) αντικειμένων κλάσης. Ο λόγος για τον οποίο καταφεύγουμε σε αυτή την προσέγγιση, πηγάζει από τον αρχικό στόχο της παρούσας εργασίας, ο οποίος είναι η ποσοτικοποίηση του λίπους.

Ως εκ τούτου, στην εξαγωγή του ποσοστού του λίπους θα συμπεριληφθούν μόνο τα αντικείμενα που χαρακτηρίστηκαν ως λίπος, και όλα τα υπόλοιπα ευρήματα θα απορριφθούν. Επιπλέον, εκτελείται για άλλη μια φορά φιλτράρισμα στο νέο σύνολο εκπαίδευσης, με εξισορρόπηση του πλήθους των 2 καθορισμένων κλάσεων και εφαρμόζεται η τεχνική της διασταυρούμενης επικύρωσης 10-μερών. Από τα αποτελέσματα εξόδου συμπεραίνεται ότι:

- 1) Η ακρίβεια ταξινόμησης στο μη εξισορροπημένο αρχείο κυμαίνεται από 86.1% έως 95%. Παρατηρείται ότι ο αλγόριθμος *Naive Bayes* ευθύνεται για τη μείωση του μέσου ποσοστού πρόβλεψης στο 91.5% και για την αύξηση της τυπικής απόκλισης στο 3.84%, αντίστοιχα
- 2) Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση της εξισορρόπησης, όπου ο *Naive Bayes* επιφέρει μια διακύμανση στα ποσοστά ταξινόμησης από 87.2% έως 95%.

Εικόνα εκπαίδευσης (×40)	Ακρίβεια ταξινόμησης (%)				Μέση τιμή (%)	Τυπική Απόκλιση (%)
	<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>		
-					-	-
STOPAH_ALL <i>nonFat w/o class balance</i>	86.1	95.0	93.1	91.9	91.5	3.84
STOPAH_ALL <i>nonFat class balanced</i>	87.2	95.0	92.2	91.6	91.5	3.24
Μέση τιμή (%)	86.6	95.0	92.7	91.8	91.5	3.53
Τυπική απόκλιση (%)	0.79	0.02	0.62	0.17	0.40	0.36

Πίνακας 5.4: Διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών σε πρόβλημα 2-κλάσεων



Διάγραμμα 5.3: Ακρίβειας ταξινόμησης φουσαλίδων λίπους με φίλτρο εξισορρόπησης

Γίνεται αντιληπτό, ότι και στις δύο περιπτώσεις η μέση τιμή των αλγόριθμων βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με 91.5% (Διάγραμμα 5.3) και σε ελάχιστη διαφορά, όσον αφορά την τυπική απόκλιση, με μειωμένο ποσοστό 3.24% έναντι του αρχικού 3.84%.

Από τα παραπάνω δύο πειράματα (Πίνακας 5.3 και Πίνακας 5.4), συμπεραίνουμε ότι τα αρχεία εκπαίδευσης έχουν σταθερή απόδοση ως προς την ταξινόμηση, η οποία κυμαίνεται μεταξύ 90.5% έως 92%. Το ίδιο όμως δεν ισχύει για την περίπτωση της εξισορρόπησης, γεγονός που εκφράζει αναξιοπιστία με υπολογιζόμενα μέσα ποσοστά από 80.7% έως 91.5%. Αυτό συμβαίνει, καθώς τα επιμέρους ποσοστά επιτυχίας για κάθε ξεχωριστή κλάση, παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση και ως εκ τούτου στο εξισορροπημένο σύνολο η απόδοση μειώνεται.

5.3 Αποτελέσματα ποσοστών λίπους με χρήση ταξινόμησης

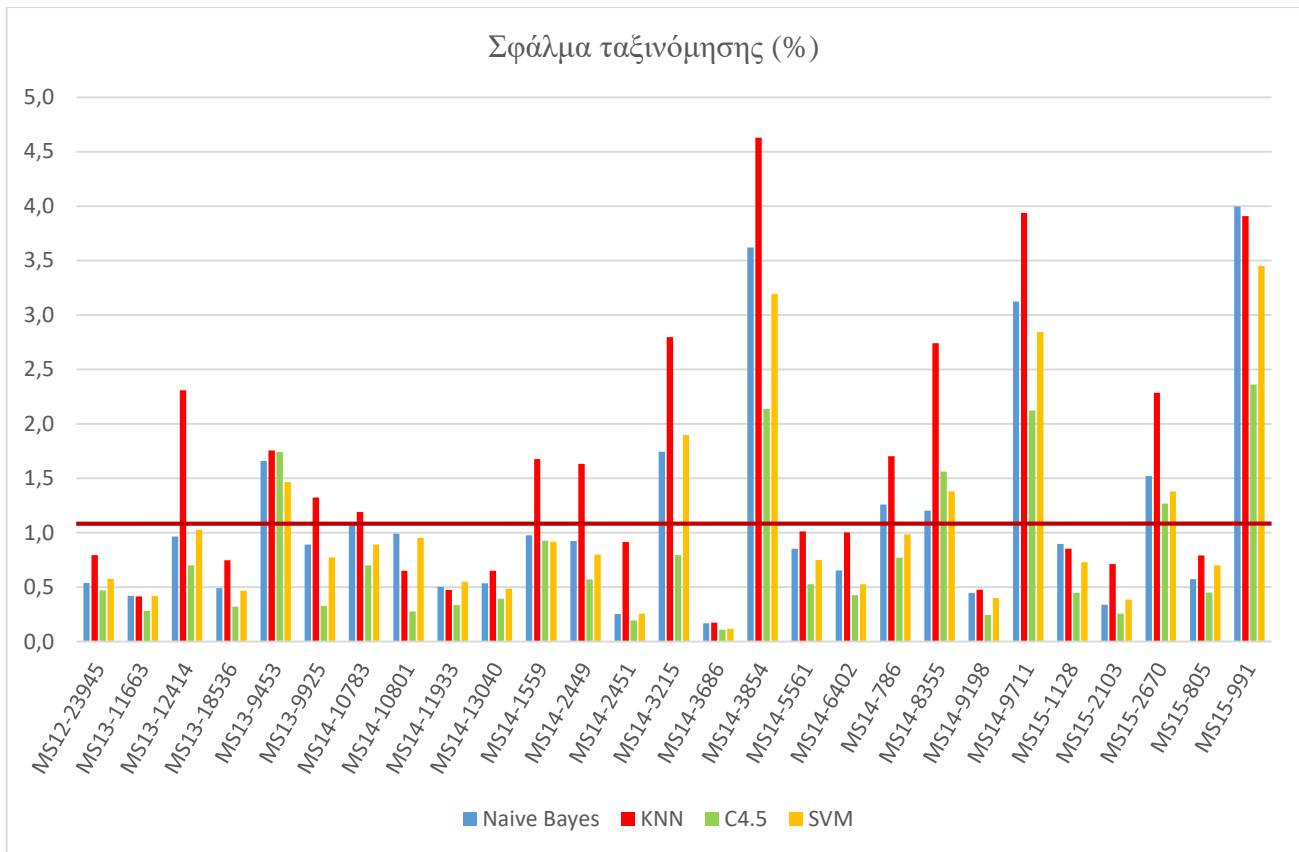
Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα ποσοστού λίπους σε νέες βιοψίες μεγέθυνσης $\times 20$, στις οποίες παρέχεται από τους ειδικούς παθολογοανατόμους μόνο το ποσοστό λίπους και όχι η επισημείωση για όλα τα ευρήματα της εικόνας. Στους παρακάτω πίνακες, παρουσιάζονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα επικράτησης του βαθμού στεάτωσης για τις εικόνες $\times 20$, όπου λαμβάνονται μέσω του πρώτου σταδίου της μεθοδολογίας (4.1). Στον παρακάτω Πίνακα 5.5 έχει πραγματοποιηθεί ταξινόμηση των αντικειμένων λίπους, με τους προτεινόμενους αλγόριθμους *Naive Bayes*, *k-NN*, *C4.5* και *SVM* (Φάση 2, 4.4). Η εκπαίδευση τους επιτυγχάνεται για ακόμη μια φορά, με το επιλεγμένο σύνολο *STOPAH_ALL*. Αντίστοιχα, στην επόμενη στήλη παρατίθενται τα ποσοστά που αντιστοιχούν στην υπολογιζόμενη αναλογία λίπους, που παράγεται από την Εξ.(5.8) της μεθόδου επεξεργασίας χωρίς το στάδιο της ταξινόμησης.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Πίνακα 5.5, η απόκλιση των δύο προσεγγίσεων (με ή χωρίς στάδιο ταξινόμησης), κυμαίνεται μεταξύ των ποσοστών 0.8% και 1.5% και με τυπικές αποκλίσεις από 0.65% έως 1.18%. Αξιοσημείωτο είναι όμως το γεγονός, ότι στην πληθώρα των περιπτώσεων το ποσοστό σφάλματος παραμένει μικρότερο ή κοντά στο 1%. Το συγκεκριμένο συμπέρασμα υποστηρίζουν τα ποσοστά σφάλματος μεταξύ των 4 ταξινομητών, τα οποία κυμαίνονται από 0.8% έως 1.5% και με μέση τιμή το 1.1% (Διάγραμμα 5.4).

A/A	Εικόνα ελέγχου (×20)	Ποσοστό λίπους με αντίστοιχο ταξινομητή στο στάδιο ταξινόμησης (%)				Ποσοστό λίπους χωρίς το στάδιο ταξινόμησης (%)	Απόκλιση μεταξύ των δύο προσεγγίσεων (%)			
		<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>		<i>Naive Bayes</i>	<i>k-NN</i>	<i>C4.5</i>	<i>SVM</i>
-	-					-				
1	MS12-23945	9.3	9.1	9.4	9.3	9.9	0.5	0.8	0.5	0.6
2	MS13-11663	5.0	5.0	5.1	5.0	5.4	0.4	0.4	0.3	0.4
3	MS13-12414	15.4	14.0	15.6	15.3	16.3	1.0	2.3	0.7	1.0
4	MS13-18536	11.3	11.0	11.4	11.3	11.8	0.5	0.7	0.3	0.5
5	MS13-9453	25.8	25.7	25.7	26.0	27.4	1.7	1.8	1.7	1.5
6	MS13-9925	25.0	24.5	25.5	25.1	25.9	0.9	1.3	0.3	0.8
7	MS14-10783	14.8	14.6	15.1	14.9	15.8	1.1	1.2	0.7	0.9
8	MS14-10801	9.0	9.3	9.7	9.0	10.0	1.0	0.7	0.3	1.0
9	MS14-11933	6.7	6.8	6.9	6.7	7.2	0.5	0.5	0.3	0.6
10	MS14-13040	12.3	12.1	12.4	12.3	12.8	0.5	0.6	0.4	0.5
11	MS14-1559	23.3	22.6	23.4	23.4	24.3	1.0	1.7	0.9	0.9
12	MS14-2449	12.0	11.3	12.4	12.2	13.0	0.9	1.6	0.6	0.8
13	MS14-2451	14.9	14.3	15.0	14.9	15.2	0.3	0.9	0.2	0.3
14	MS14-3215	12.6	11.5	13.5	12.4	14.3	1.7	2.8	0.8	1.9
15	MS14-3686	4.4	4.4	4.4	4.4	4.6	0.2	0.2	0.1	0.1
16	MS14-3854	23.6	22.6	25.1	24.0	27.2	3.6	4.6	2.1	3.2
17	MS14-5561	5.9	5.8	6.3	6.0	6.8	0.9	1.0	0.5	0.8
18	MS14-6402	14.6	14.2	14.8	14.7	15.2	0.7	1.0	0.4	0.5
19	MS14-786	28.0	27.6	28.5	28.3	29.3	1.3	1.7	0.8	1.0
20	MS14-8355	41.1	39.5	40.7	40.9	42.3	1.2	2.7	1.6	1.4
21	MS14-9198	11.8	11.8	12.0	11.8	12.2	0.4	0.5	0.2	0.4
22	MS14-9711	29.1	28.3	30.1	29.4	32.2	3.1	3.9	2.1	2.8
23	MS15-1128	15.6	15.7	16.1	15.8	16.5	0.9	0.9	0.4	0.7
24	MS15-2103	4.8	4.4	4.9	4.7	5.1	0.3	0.7	0.3	0.4
25	MS15-2670	29.5	28.7	29.7	29.6	31.0	1.5	2.3	1.3	1.4
26	MS15-805	11.8	11.6	11.9	11.6	12.3	0.6	0.8	0.5	0.7
27	MS15-991	18.7	18.8	20.4	19.3	22.7	4.0	3.9	2.4	3.4
Μέση τιμή (%)		16.2	15.8	16.5	16.2	17.3	1.1	1.5	0.8	1.0
Τυπική απόκλιση (%)		9.17	8.91	9.22	9.22	9.69	0.98	1.18	0.65	0.86

Πίνακας 5.5: Εξαγωγή αποτελεσμάτων ταξινόμησης λιπόδους ήπατος

Στον Πίνακα 5.6, παρουσιάζεται η εξαγόμενη από την Εξ.(5.9) αναλογία λίπους για κάθε ηπατική εικόνα, σύμφωνα με τα επισημειώσεις των παθολόγων ιατρών. Έπειτα, υπολογίζεται το απόλυτο σφάλμα, μεταξύ της κάθε επισημειωμένης τιμής και του αποτελέσματος της μεθόδου με ταξινόμηση για κάθε αλγόριθμο. Παρατηρείται ότι οι τιμές σφάλματος παραμένουν περίπου στα ίδια επίπεδα, με τις αντίστοιχες του προηγούμενου πίνακα.



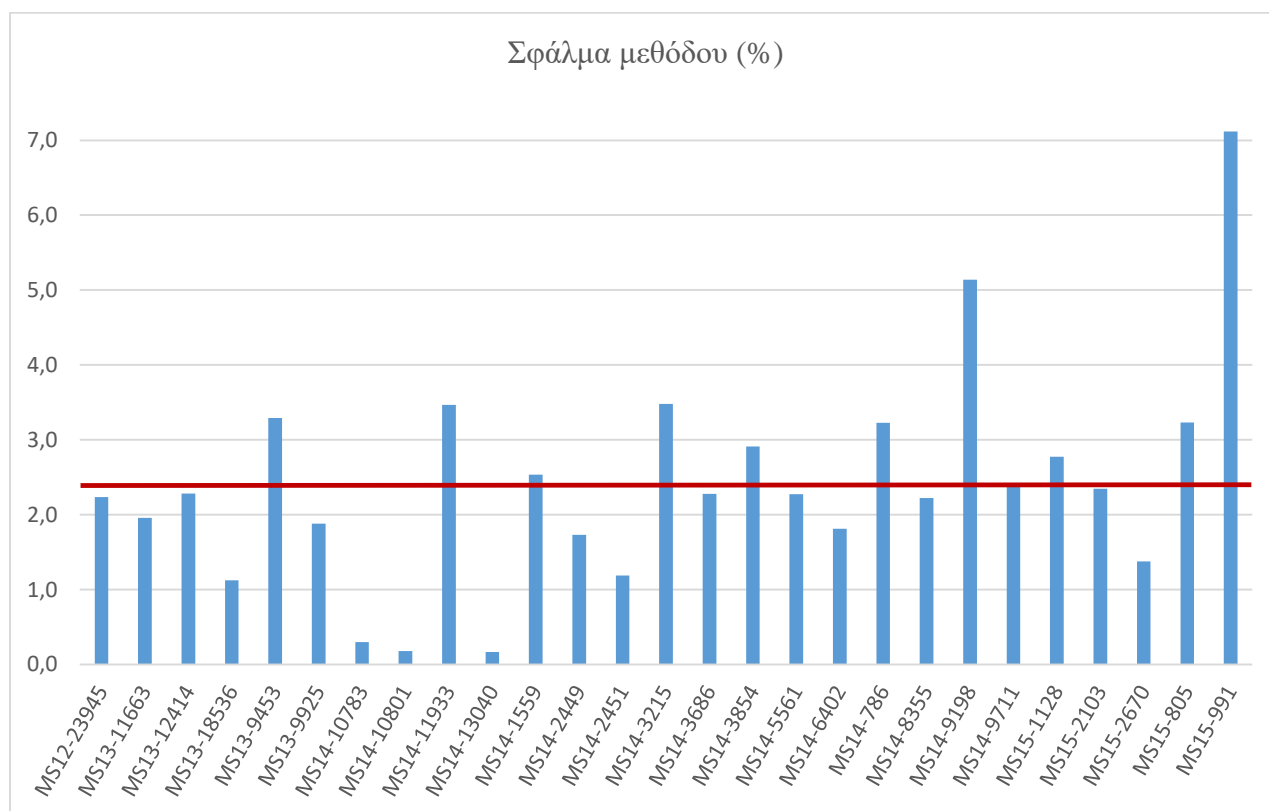
Διάγραμμα 5.4: Ποσοστά σφάλματος αλγόριθμων ταξινόμησης

Τέλος, εφαρμόζεται η Εξ.(5.10), με σκοπό τον υπολογισμό του απόλυτου σφάλματος επισημείωσης και μεθόδου με ταξινόμηση. Συγκεκριμένα, παρατηρείται ότι οι εκπαιδευμένοι ταξινομητές κερδίζουν στην πληθώρα των περιπτώσεων με μειωμένα μέσα ποσοστά σφάλματος μεταξύ του 1.9% και 2%, έναντι του αυξημένου από την Εξ.(5.10) απόλυτου σφάλματος και ίσο με 2.4% (Διάγραμμα 5.5).

A/A	Εικόνα ελέγχου (×20)	Επισημειωμένη αναλογία λίπους (%)	Απόλυτο σφάλμα αναλογίας = επισημείωση - μέθοδος (%)				Απόλυτο σφάλμα = επισημείωση - δίχως ταξινόμηση (%)
			Naive Bayes	k-NN	C4.5	SVM	
-	-	-	Naive Bayes	k-NN	C4.5	SVM	-
1	MS12-23945	7.6	1.7	1.4	1.8	1.7	2.2
2	MS13-11663	3.5	1.5	1.5	1.7	1.5	2.0
3	MS13-12414	14.1	1.3	0.0	1.6	1.3	2.3
4	MS13-18536	10.6	0.6	0.4	0.8	0.7	1.1
5	MS13-9453	24.1	1.6	1.5	1.5	1.8	3.3
6	MS13-9925	24.0	1.0	0.6	1.6	1.1	1.9
7	MS14-10783	16.1	1.4	1.5	1.0	1.2	0.3
8	MS14-10801	9.8	0.8	0.5	0.1	0.8	0.2
9	MS14-11933	3.8	3.0	3.0	3.1	2.9	3.5

10	MS14-13040	12.6	0.4	0.5	0.2	0.3	0.2
11	MS14-1559	26.9	3.5	4.2	3.5	3.4	2.5
12	MS14-2449	14.7	2.7	3.4	2.3	2.5	1.7
13	MS14-2451	14.0	0.9	0.3	1.0	0.9	1.2
14	MS14-3215	10.8	1.7	0.7	2.7	1.6	3.5
15	MS14-3686	2.3	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3
16	MS14-3854	24.3	0.7	1.7	0.8	0.3	2.9
17	MS14-5561	4.5	1.4	1.3	1.7	1.5	2.3
18	MS14-6402	13.4	1.2	0.8	1.4	1.3	1.8
19	MS14-786	32.5	4.5	4.9	4.0	4.2	3.2
20	MS14-8355	44.5	3.4	5.0	3.8	3.6	2.2
21	MS14-9198	7.1	4.7	4.7	4.9	4.7	5.1
22	MS14-9711	29.8	0.7	1.5	0.3	0.4	2.4
23	MS15-1128	19.3	3.7	3.6	3.2	3.5	2.8
24	MS15-2103	2.8	2.0	1.6	2.1	2.0	2.3
25	MS15-2670	29.6	0.1	0.9	0.1	0.0	1.4
26	MS15-805	9.1	2.7	2.4	2.8	2.5	3.2
27	MS15-991	15.6	3.1	3.2	4.8	3.7	7.1
Μέση τιμή (%)		15.8	1.9	2.0	2.0	1.9	2.4
Τυπική απόκλιση (%)		10.57	1.25	1.51	1.37	1.29	1.45

Πίνακας 5.6: Ποσοστά απόλυτου σφάλματος μεταξύ αλγόριθμων ταξινόμησης και μεθόδου ανίχνευσης



Διάγραμμα 5.5: Απόλυτα ποσοστά σφάλματος αναπτυσσόμενης μεθόδου

5.4 Ενδεικτικά Αποτελέσματα Εικόνων / Οπτικοποίηση

Παρακάτω παρουσιάζουμε ευρήματα για μεμονωμένες περιπτώσεις, με σκοπό να διαφανεί πιο ξεκάθαρα ο τρόπος και οι διαδικασίες με τις οποίες καταλήξαμε στα ανωτέρω συγκεντρωτικά αποτελέσματα. Ενδεικτικά λαμβάνουμε την ηπατική εικόνα *STOPAH_174* των αρχικών Πινάκων 5.1 και 5.2. Το συγκεκριμένο ιστολογικό δείγμα βιοψίας έχει χαρακτηριστεί ως το πιο αντιπροσωπευτικό, καθώς απαρτίζεται από 207 επισημειωμένα δείγματα λίπους (*fat*), 443 διογκωμένα ηπατοκύτταρα (*balloon cells*), 35 κολποειδή (*sinusoid*) και 24 φλέβες (*veins*). Τα μέτρα αξιολόγησης (5.1) υπολογίζονται από τους 4 ταξινομητές και στρογγυλοποιούνται. Όπως έχει επισημανθεί σε προηγούμενη υποενότητα, αυτά οδηγούν στους τελικούς πίνακες σύγκρισης για τον προσδιορισμό των ηπατικών αντικειμένων κλάσης:

- 1) Ο αλγόριθμος *Naive Bayes* πραγματοποιεί ταξινόμηση με ποσοστό επιτυχίας 91.4%.

TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.97	0.07	0.85	0.97	0.91	0.87	0.99	0.98	<i>fat</i>
0.91	0.01	0.99	0.91	0.95	0.88	1.00	1.00	<i>ballooning</i>
0.89	0.03	0.61	0.89	0.72	0.72	0.98	0.76	<i>sinusoid</i>
0.54	0	0.81	0.54	0.65	0.65	0.89	0.62	<i>vein</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.91	0.03	0.93	0.91	0.92	0.86	0.99	0.97	-

Πίνακας Σύγκρισης					
Πραγματική κλάση	Προβλεπόμενη κλάση				
	-	<i>fat</i>	<i>ballooning</i>	<i>sinusoid</i>	<i>vein</i>
Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	200	1	6	0
	<i>ballooning</i>	27	404	10	2
	<i>sinusoid</i>	2	1	31	1
	<i>vein</i>	6	1	4	13

Από τον παραπάνω τελικό πίνακα σύγκρισης, κατανοούμε ότι ο *Naive Bayes* από τα 207 δείγματα λίπους ταξινομεί επιτυχώς τα 200, καθώς αναγνωρίζει 1 αντικείμενο, εσφαλμένα, ως διογκωμένο ηπατοκύτταρο, 6 αντικείμενα ως κολποειδή, αλλά κανένα ως ηπατική φλέβα. Παρομοίως, από τα 443 διογκωμένα ηπατοκύτταρα ταξινομεί, επιτυχώς, τα 404, καθώς κατηγοριοποιεί τα υπόλοιπα 27 ως λιπίδια, 10 ως κολποειδή και 2 ως φλέβες.

2) Αντίστοιχα ο *k-NN* σημειώνει ταξινόμηση ίση με ποσοστό 90.4%.

TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.89	0.05	0.89	0.89	0.89	0.84	0.92	0.82	<i>fat</i>
0.90	0.00	1.00	0.90	0.95	0.88	0.95	0.96	<i>ballooning</i>
1.00	0.05	0.52	1.00	0.69	0.71	0.98	0.52	<i>sinusoid</i>
1.00	0.02	0.67	1.00	0.80	0.81	0.99	0.67	<i>vein</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.90	0.02	0.93	0.90	0.91	0.86	0.94	0.89	-

Πίνακας Σύγκρισης					
Πραγματική κλάση	-	<i>fat</i>	<i>ballooning</i>	<i>sinusoid</i>	<i>vein</i>
Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	184	0	22	1
	<i>ballooning</i>	24	398	10	11
	<i>sinusoid</i>	0	0	35	0
	<i>vein</i>	0	0	0	24

Παρατηρείται ξανά ότι η μικρή μείωση της ακρίβειας ταξινόμησης, οφείλεται στο γεγονός ότι ο αλγόριθμος *k-NN* ταξινομεί επιτυχώς από τις 207 φυσαλίδες λίπους τις 184, διότι συμπεριλαμβάνει τις 22 από το αρχικό σύνολο ως κολποειδή και 1 ως φλέβα. Παρομοίως από τα 443 διογκωμένα ηπατοκύτταρα ταξινομεί επιτυχώς τα 398. Παρόλα αυτά, η επιτυχία του βασίζεται στο ότι κάνει σωστή διάγνωση για όλα τα 35 κολποειδή, μαζί με τις 24 συνολικές φλέβες. Με αυτόν τον τρόπο, μειώνει σε τιμή 0 την αναλογία των ψευδώς θετικών (*FP*).

3) Το δέντρο απόφασης C4.5 αποδίδει ποσοστό ταξινόμησης στα ίδια επίπεδα με τον προηγούμενο αλγόριθμο και συγκεκριμένα με τιμή 90.7%.

TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.96	0.08	0.83	0.96	0.89	0.85	0.95	0.83	<i>fat</i>
0.88	0.00	1.00	0.88	0.93	0.85	0.94	0.96	<i>ballooning</i>
1.00	0.02	0.75	1.00	0.85	0.86	0.99	0.71	<i>sinusoid</i>
0.88	0.02	0.62	0.88	0.72	0.73	0.99	0.69	<i>vein</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.91	0.03	0.93	0.91	0.91	0.85	0.95	0.90	-

Πίνακας Σύγκρισης					
Πραγματική κλάση	-	<i>fat</i>	<i>ballooning</i>	<i>sinusoid</i>	<i>vein</i>
	Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	199	0	4
<i>ballooning</i>		39	388	7	9
<i>sinusoid</i>		0	0	35	0
<i>vein</i>		2	0	1	21

Συμπεραίνουμε ότι η πιο εμφανής διαφορά συγκριτικά με τον πίνακα σύγκρισης του *k-NN*, είναι ότι ο C4.5 από τις 24 ηπατικές φλέβες ταξινομεί επιτυχώς τις 21, επειδή 2 από αυτές τις αναγνωρίζει ως λιπίδια και 1 ως κολποειδές.

4) Τέλος παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του SVM αλγόριθμου:

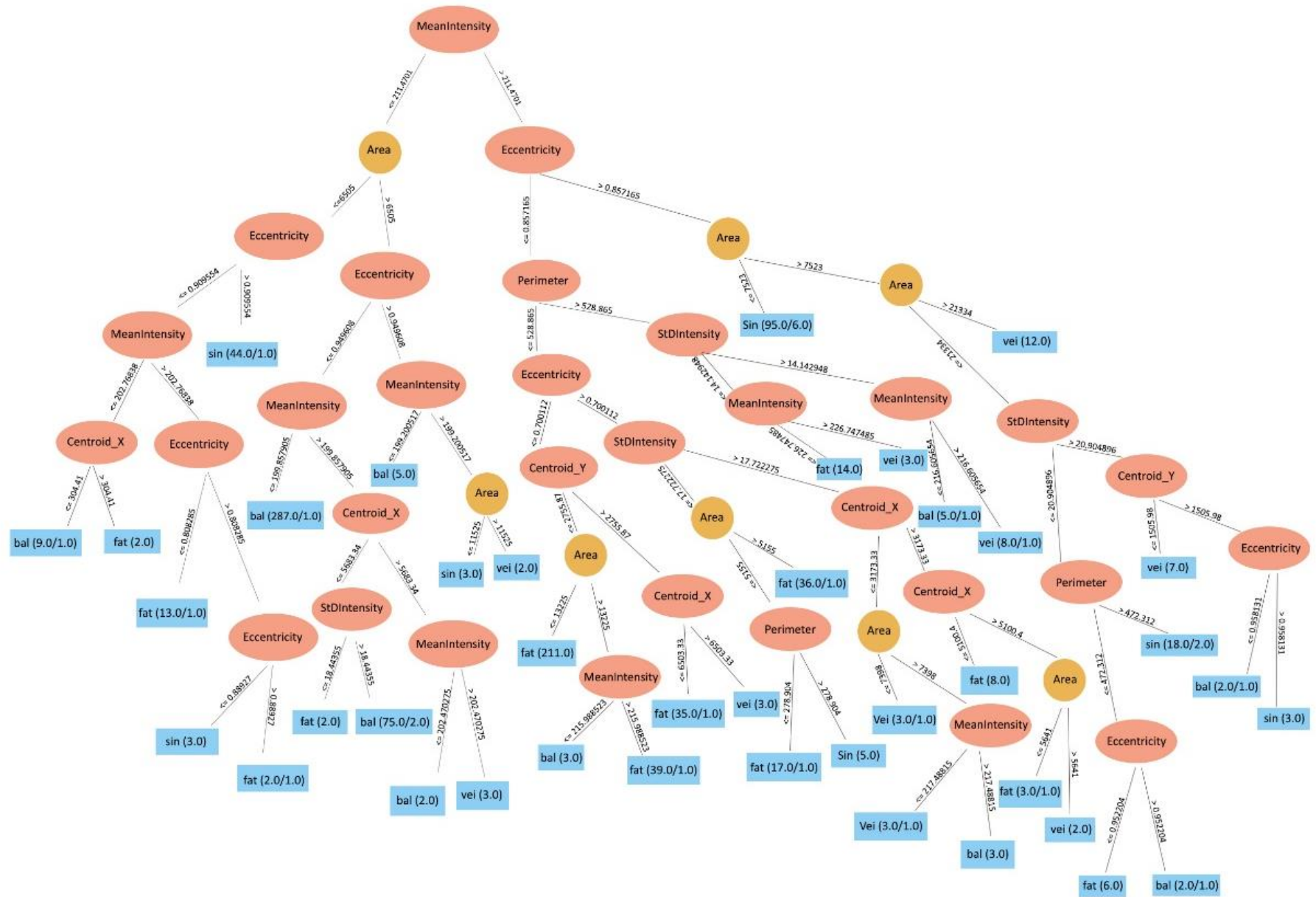
TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.98	0.07	0.85	0.98	0.91	0.87	0.96	0.83	<i>fat</i>
0.94	0.01	0.99	0.94	0.96	0.91	0.99	0.99	<i>ballooning</i>
0.89	0.02	0.66	0.89	0.76	0.75	0.98	0.60	<i>sinusoid</i>
0.21	0.00	1.00	0.21	0.35	0.45	0.84	0.29	<i>vein</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.92	0.03	0.93	0.92	0.92	0.88	0.97	0.90	-

Πίνακας Σύγκρισης					
Πραγματική κλάση	-	<i>fat</i>	<i>ballooning</i>	<i>sinusoid</i>	<i>vein</i>
Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	202	0	5	0
	<i>ballooning</i>	23	415	5	0
	<i>sinusoid</i>	3	1	31	0
	<i>vein</i>	11	2	6	5

Παρόλο που ο πίνακας σύγκρισης υποδεικνύει κάποια λάθη ταξινόμησης και για τις 4 κλάσεις ηπατικών δομών, ο *SVM* πετυχαίνει το μεγαλύτερο, σε σχέση με τους υπόλοιπους αλγόριθμους, ποσοστό ταξινόμησης ίσο με 92.1%.

Εφόσον ο αλγόριθμος δέντρου λήψης απόφασης *C4.5* πραγματοποιεί αξιόλογη ταξινόμηση, προχωρούμε στη γραφική αναπαράστασή του (Εικόνα 5.4), η οποία εξάγεται από το περιβάλλον *WEKA* παράλληλα με τη διαδικασία πρόβλεψης των επισημειωμένων ηπατικών αντικειμένων. Σύμφωνα με τα διακριτά αποτελέσματα των υπολογιζόμενων ιδιοτήτων επισημείωσης, επιτυγχάνεται η διακλάδωση του δέντρου, έως τη σύγκλιση του, όπου στους τελικούς 10 κόμβους φύλλων αναπαρίστανται τα αποτελέσματα ταυτοποίησης των ηπατικών δομών (με προεπιλογή 2 παραδειγμάτων ταξινόμησης ανά κόμβο φύλλου).

Συνεχίζουμε με το επόμενο πρόβλημα ταξινόμησης (Πίνακας 5.3) του συγκεντρωτικού αρχείου εκπαίδευσης *STOPAH_ALL*, στο οποίο υπενθυμίζεται, ότι έχουν ληφθεί υπόψη τα εξαγόμενα χαρακτηριστικά για όλες τις επισημειωμένες ×40 εικόνες βιοψίας. Το συγκεκριμένο περιλαμβάνει 390 αντικείμενα φυσαλίδων στεάτωσης, 390 περιπτώσεις διόγκωσης ηπατοκυττάρων, 165 κολποειδή και 53 φλέβες. Βασικό χαρακτηριστικό του παρόντος προβλήματος, είναι ότι εφαρμόζεται η διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών (*10-fold cross validation*) για την επαναληπτική εξαγωγή σφαλμάτων ταξινόμησης. Στρεφόμαστε μόνο στον ταξινομητή *k-NN*, καθώς έχει σημειώσει πειστικό ποσοστό επιτυχίας ίσο με 90.9%.



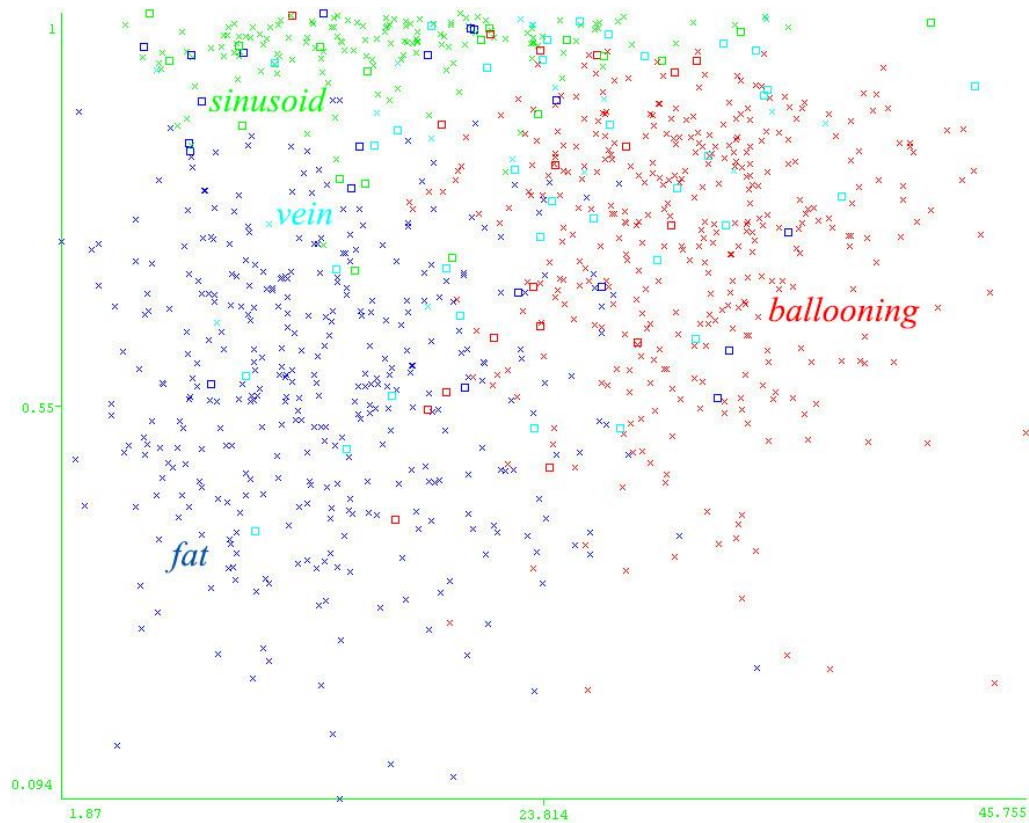
Εικόνα 5.4. Ταξινόμηση δέντρου απόφασης C4.5

Παρατηρείται ότι, σε τρεις από τις τέσσερις κλάσεις αντικειμένων, τα ποσοστά αληθώς θετικών πλησιάζουν την τιμή 1. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο *k-NN* έχει αναγνωρίσει επιτυχώς 370 λιπίδια από τα 390, 372 περιπτώσεις ηπατοκυττάρων από τις 390 και 147 κολποειδή από τις 165. Αντίθετα από τις 53 φλέβες έχει διαγνώσει επιτυχώς τις 18. Αυτό επιφέρει μια μείωση των αληθώς θετικών (*TP*) στο 0.34, αλλά συνεχίζει να κρατά το αντίστοιχο των ψευδώς αρνητικών σχεδόν ίσο με το 0.

TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.95	0.05	0.93	0.95	0.94	0.90	0.95	0.90	<i>fat</i>
0.95	0.05	0.93	0.95	0.94	0.90	0.96	0.90	<i>ballooning</i>
0.89	0.03	0.86	0.89	0.88	0.85	0.93	0.80	<i>sinusoid</i>
0.34	0.01	0.67	0.34	0.45	0.46	0.68	0.29	<i>vein</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.91	0.04	0.90	0.91	0.90	0.87	0.94	0.85	-

Πίνακας Σύγκρισης					
Πραγματική κλάση	-	<i>fat</i>	<i>ballooning</i>	<i>sinusoid</i>	<i>vein</i>
Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	370	6	12	2
	<i>ballooning</i>	7	372	6	5
	<i>sinusoid</i>	12	4	147	2
	<i>vein</i>	11	18	6	18

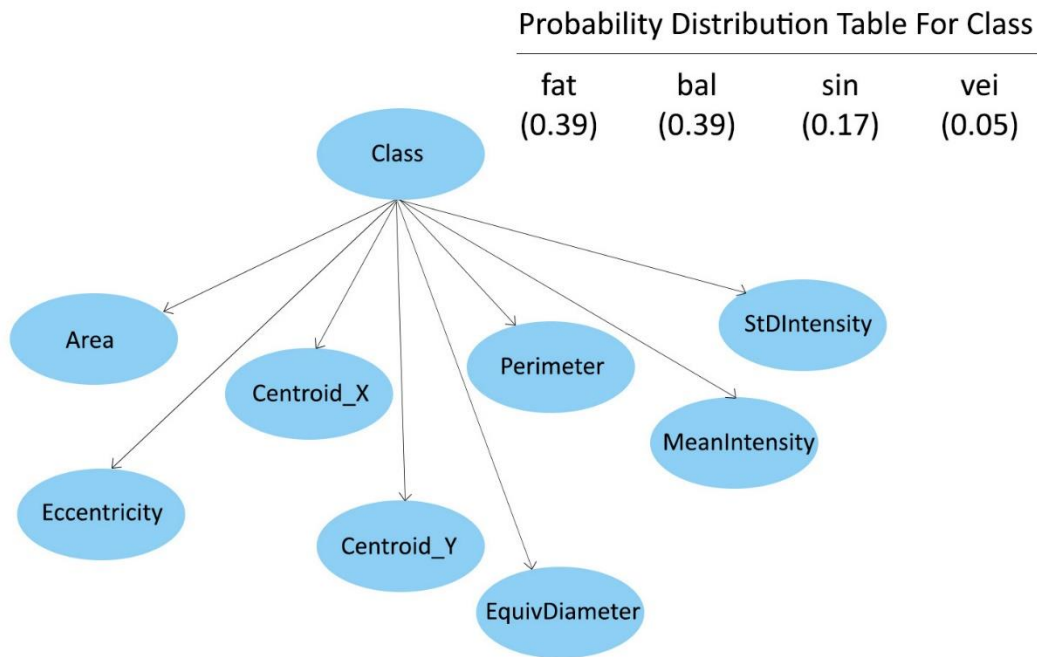
Παρακάτω παρουσιάζεται μια αναπαράσταση του *k-NN* (Εικόνα 5.5), βάσει της εκκεντρότητας (κατακόρυφος άξονας) και του μεγέθους του κάθε ηπατικού αντικειμένου (οριζόντιος άξονας). Η συγκεκριμένη αναπαράσταση αφορά σε μια καλή επιλογή χαρακτηρισμών, ώστε να διαφανεί η διαφορετικότητα των ιατρικών ευρημάτων και επομένως η εφικτότητα της κατηγοριοποίησης. Στις 4 κλάσεις αντικειμένων, μπορούμε να διακρίνουμε πιο αποτελεσματικά την ταξινόμηση των σημείων, βάσει των γειτονικών Ευκλείδειων αποστάσεων.



Εικόνα 5.5: Αναπαράσταση ταξινόμησης k -NN

Στο ίδιο πείραμα, ο *Naive Bayes* έχει εκτελέσει ταξινόμηση με ποσοστό ακρίβειας 90.4% στο επιλεγμένο σύνολο εκπαίδευσης *STOPAH_ALL*, έχοντας προηγηθεί μια διασταυρούμενη επικύρωση 10-μερών. Έχοντας ως στόχο την αναπαράσταση της δομής ενός Μπευζιανού δικτύου, επιλέγεται ο *BayesNet* από τη λίστα των αλγορίθμων, βασιζόμενων στο θεώρημα του *T. Bayes* και αποτελούμενο από *Markov blanket* (A. A. Markov) κόμβους.

Στο παρακάτω γράφημα (Εικόνα 5.6), παρατηρούμε τον τρόπο με τον οποίο ένας τυπικός *Bayes* αλγόριθμος διαχωρίζει τα δεδομένα χαρακτηριστικών ανά ηπατική κλάση. Ταυτόχρονα δίπλα στον γονικό κόμβο κλάσης, αναρτώνται τα εξαγόμενα αποτελέσματα της *Naive Bayes* κατανομής πιθανότητας από τη μεθοδολογία, για τις τέσσερις ηπατικές δομές επισημείωσης.



Εικόνα 5.6. Μπευζιανό δικτύου με κόμβους Markov blanket

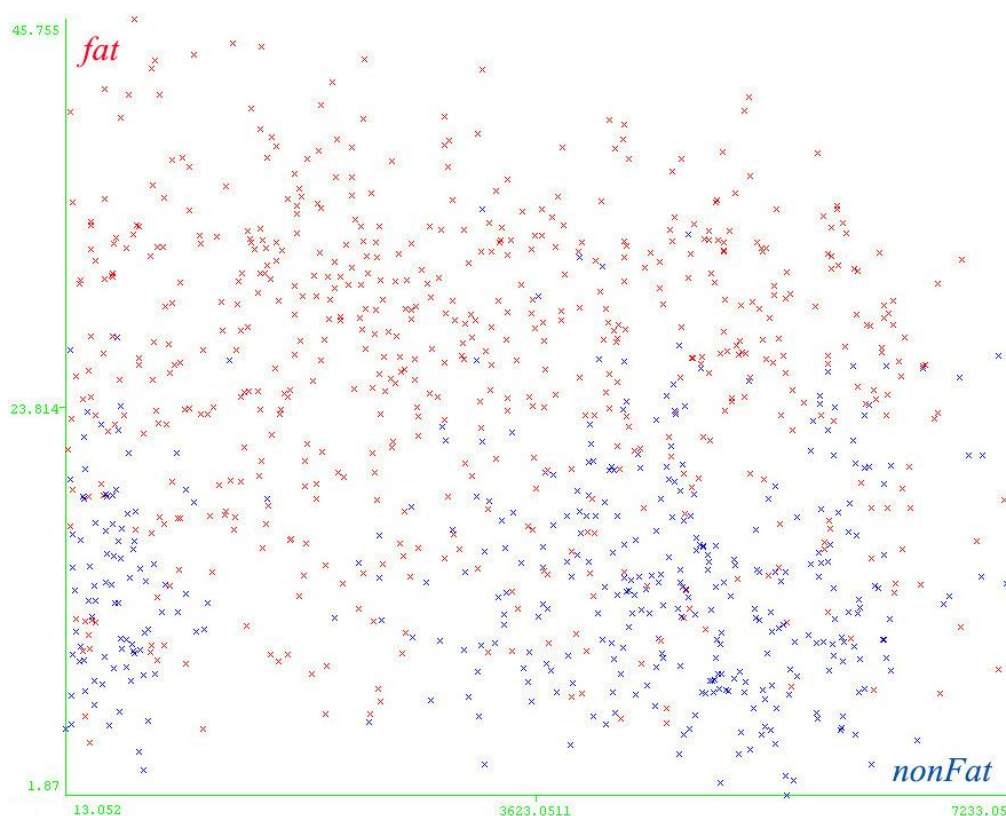
Όσον αφορά το πρόβλημα ταξινόμησης 2-κλάσεων (Πίνακας 5.4) για τις $\times 40$ εικόνες: 1) 390 αντικείμενα λίπους (*fat*) και 2) 608 μη-λίπους (*nonFat*), από τους 4 ταξινομητές επιλέγεται ο *SVM* με σκοπό την πιο απλή επεξήγηση της διαδικασίας διαχωρισμού.

TP	FP	Ακρίβεια	Ανάκληση	Κατανομή-F	MCC	ROC	PRC	Κλάση
0.90	0.07	0.89	0.90	0.90	0.83	0.92	0.84	<i>fat</i>
0.93	0.10	0.94	0.93	0.93	0.83	0.92	0.91	<i>nonFat</i>
Σταθμισμένος μέσος όρος								
0.92	0.09	0.92	0.92	0.92	0.83	0.92	0.89	-

Πίνακας Σύγκρισης			
Πραγματική κλάση	-	<i>fat</i>	<i>nonFat</i>
	Προβλεπόμενη κλάση	<i>fat</i>	351
<i>nonFat</i>		42	566

Ο αλγόριθμος διατηρεί την απόδοσή του σε σταθερά επίπεδα, καθώς κρατά τις τιμές των μέτρων αξιολόγησης κοντά στην τιμή 1 και αντίστοιχα, αυτό των ψευδώς θετικών στο 0. Ο πίνακας σύγκρισης δηλώνει ότι ο *SVM* ταξινομεί από τα 390 αντικείμενα, τα 351 επιτυχώς ως φυσαλίδες λίπους και εσφαλμένα τα υπόλοιπα 39. Επιπλέον, από τα 608 αντικείμενα μη-λίπους, αναγνωρίζει με επιτυχία τα 566 και αδυνατεί στα 42 εναπομείναντα αντικείμενα, τα οποία συμπεριλαμβάνει ως λιπίδια στεάτωσης.

Παρόλο που ο αλγόριθμος *k-NN* πραγματοποιεί καλύτερη απόδοση με ποσοστό 95.2%, έναντι της αντίστοιχης του *SVM* (91.9%), επιλέγεται μια *SVM* απεικόνιση στην [Εικόνα 5.7](#), εφαρμόζοντας την προεπιλεγμένη από το περιβάλλον *WEKA* γραμμική (*linear*) ταξινόμηση των σημείων δεδομένων (βάσει της εκκεντρότητας και του μεγέθους), ώστε να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση στο πρόβλημα διαχωρισμού των 2-κλάσεων.



Εικόνα 5.7: Αναπαράσταση ταξινόμησης *SVM*

Έχοντας αποδειχθεί με τα παραπάνω παραδείγματα, η αξιοπιστία της διαδικασίας εκπαίδευσης, παρακάτω παρατίθενται παραδείγματα ταξινόμησης σε νέες εικόνες πλήθους ιστολογικών αντικειμένων (Πίνακας 5.7), για την ×20 ηπατική εικόνα MS13-12414. Επιλέγεται η συγκεκριμένη εικόνα, καθώς περιέχει και τις 4 ιστολογικές δομές (λίπος, διόγκωση ηπατοκυττάρου, κολποειδές, φλέβα). Τις προβλέψεις πραγματοποιούν για ακόμη μια φορά, οι 4 ταξινομητές.

Σημειώνεται ότι, στην προκειμένη περίπτωση, οι αλγόριθμοι ταξινόμησης δεν έχουν στην κατοχή τους ετικέτες των αντικειμένων διάγνωσης, γεγονός που εκμηδενίζει τη δυνατότητα εξαγωγής στατιστικών μέτρων απόκλισης από την πραγματική κλάση και τους τελικούς πίνακες σύγχυσης. Κατά συνέπεια, εκτελείται μόνο μια ευρετική διαδικασία, με βάση την αποκτώμενη γνώση από τις ×40 επισημειώσεις. Το γεγονός αυτό παράγει το ερωτηματικό σύμβολο "?", στα πεδία της πραγματικής κλάσης.

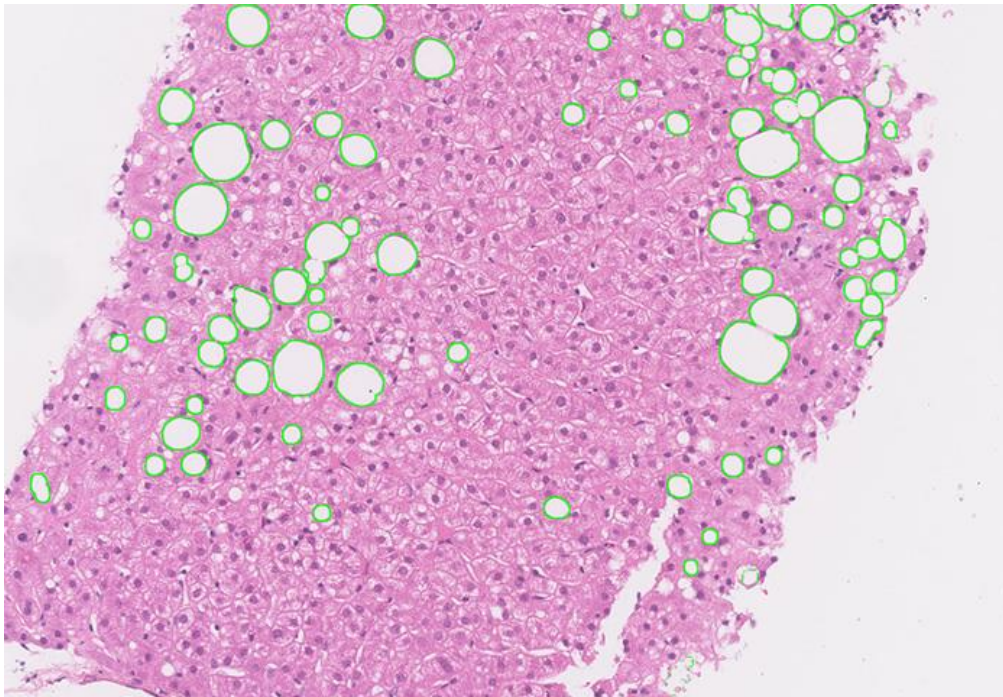
# Παράδειγμα, Πραγματική κλάση, Προβλεπόμενη κλάση, Τιμή πρόβλεψης			
Naive Bayes	k-NN	C4.5	SVM
<u>1,1:?,1:fat,0.701</u>	<u>1,1:?,1:fat,0.997</u>	<u>1,1:?,1:fat,0.941</u>	<u>1,1:?,3:sin,0.5</u>
2,1:?,1:fat,0.886	2,1:?,1:fat,0.997	2,1:?,1:fat,0.941	2,1:?,1:fat,0.5
3,1:?,1:fat,0.999	3,1:?,1:fat,0.997	3,1:?,1:fat,1	3,1:?,1:fat,0.5
4,1:?,3:sin,0.886	4,1:?,3:sin,0.997	4,1:?,3:sin,0.937	4,1:?,3:sin,0.5
5,1:?,1:fat,0.988	5,1:?,1:fat,0.997	5,1:?,1:fat,1	5,1:?,1:fat,0.5
6,1:?,1:fat,0.994	6,1:?,1:fat,0.997	6,1:?,1:fat,1	6,1:?,1:fat,0.5
7,1:?,3:sin,0.719	7,1:?,1:fat,0.997	7,1:?,1:fat,0.941	7,1:?,3:sin,0.5
8,1:?,1:fat,0.993	8,1:?,1:fat,0.997	8,1:?,3:sin,1	8,1:?,1:fat,0.5
15,1:?,1:fat,1	15,1:?,1:fat,0.997	15,1:?,1:fat,1	15,1:?,1:fat,0.5
16,1:?,3:sin,0.909	16,1:?,3:sin,0.997	16,1:?,3:sin,0.937	16,1:?,3:sin,0.5
17,1:?,1:fat,1	17,1:?,1:fat,0.997	17,1:?,1:fat,1	17,1:?,1:fat,0.5
18,1:?,3:sin,0.874	18,1:?,3:sin,0.997	18,1:?,3:sin,0.937	18,1:?,3:sin,0.5
19,1:?,1:fat,1	19,1:?,1:fat,0.997	19,1:?,1:fat,1	19,1:?,1:fat,0.5
20,1:?,3:sin,0.952	20,1:?,3:sin,0.997	20,1:?,3:sin,0.937	20,1:?,3:sin,0.5
21,1:?,1:fat,0.998	21,1:?,1:fat,0.997	21,1:?,1:fat,1	21,1:?,1:fat,0.5
<u>393,1:?,4:vei,1</u>	<u>393,1:?,4:vei,0.997</u>	<u>393,1:?,4:vei,1</u>	<u>393,1:?,4:vei,0.5</u>
<u>429,1:?,4:vei,0.614</u>	<u>429,1:?,2:bal,0.997</u>	<u>429,1:?,2:bal,0.889</u>	<u>429,1:?,2:bal,0.5</u>

Πίνακας 5.7: CSV έξοδοι πρόβλεψης ηπατικών δομών

Με βάση το παρακάτω παράδειγμα, παρατηρείται ότι οι 3 από τους 4 αλγόριθμους έχουν ταξινομήσει το πρώτο αντικείμενο κλάσης ως φυσαλίδα λίπους, με εξαίρεση τον SVM (ως κολποειδές). Από το δεύτερο έως το έκτο αντικείμενο, επικρατεί απόλυτη συμφωνία μεταξύ των τεσσάρων προβλέψεων.

Το ίδιο ισχύει και για το αντικείμενο #393, όπου έχει αναγνωριστεί σε όλες τις περιπτώσεις ως ηπατική φλέβα. Για το τελευταίο αντικείμενο #429, οι 3 από τους 4 αλγόριθμους πραγματοποιούν ταυτοποίηση ως διογκωμένο ηπατοκύτταρο, εκτός του *Naive Bayes* (ως φλέβα). Κάθε τιμή πρόβλεψης βασίζεται στον υπολογισμό της κατανομής πιθανότητας, με την εφαρμογή του *t-test* (*W. S. Gosset*), το οποίο ελέγχει εάν δύο δείγματα είναι πιθανό να προέρχονται από δύο ίδιους υποκείμενους πληθυσμούς, με τον ίδιο αριθμητικό μέσο. Για παράδειγμα, με βάση τον *k-NN*, το αντικείμενο #1 παρουσιάζει πιθανότητα ίση με 0.997 να ανήκει στην κλάση *fat*, ενώ βάσει του δέντρου *C4.5* ίση με 0.941. Υπενθυμίζουμε ότι σύμφωνα με τον Πίνακα 5.6, τα απόλυτα ποσοστά σφάλματος για την εικόνα βιοψίας *MS13-12414* ήταν: α) *Naive Bayes* - 1.3%, β) *k-NN* - 0%, γ) *C4.5* - 1.6% και δ) *SVM* - 1.3%, κοινώς αποδεκτά από τους παθολόγους.

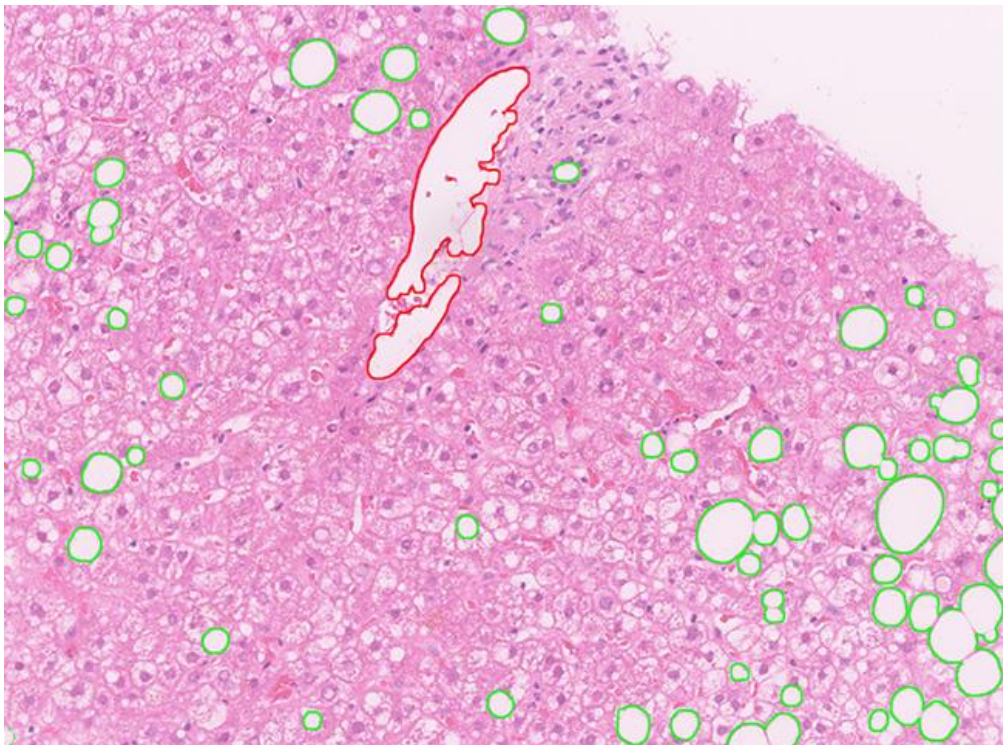
Ως τελικό βήμα, εξετάζεται η οπτική αποτελεσματικότητα της μεθόδου, από την οποία οι ανιχνευόμενες φυσαλίδες λίπους σημαδεύονται με ένα πράσινο περίγραμμα. Σε περιπτώσεις που ο ιατρός αλληλοεπιδράσει με μία από αυτές, το περίγραμμα καθίσταται πιο έντονο. Η τεχνική αυτή αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τους ιατρούς, χάρη στην οποία καθίσταται δυνατός ο οπτικός διαχωρισμός μεταξύ των λιπιδίων στεάτωσης.



Εικόνα 5.8. Ιστολογικό δείγμα *MS12-23945* με επιτυχή ανίχνευση λίπους

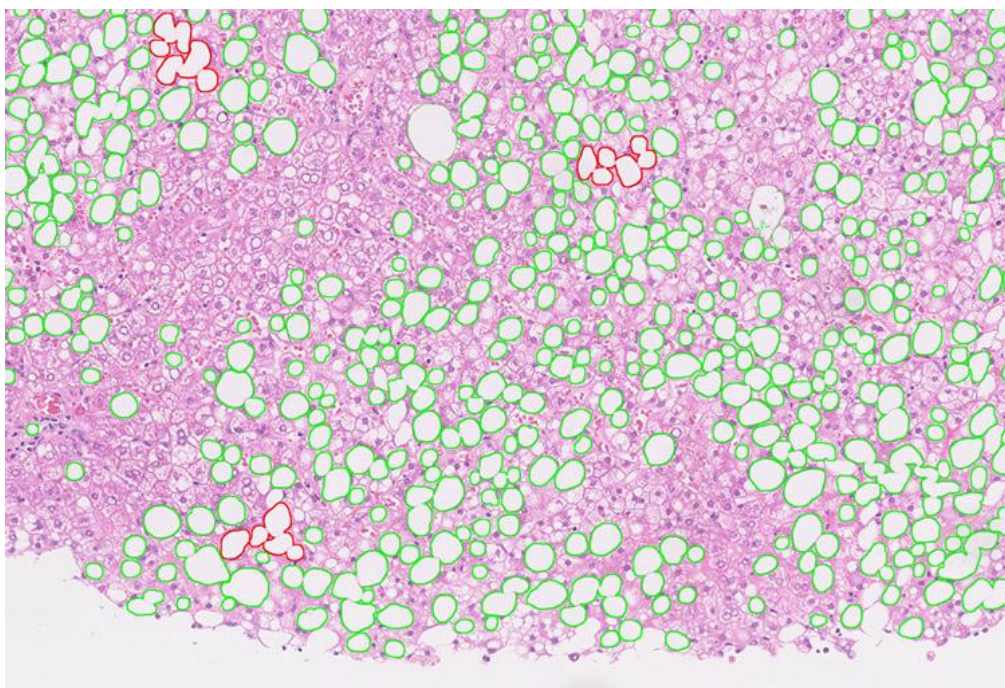
Το ιστολογικό δείγμα MS12-23945 (Εικόνα 5.8), απεικονίζει την αποτελεσματικότητα της αναπτυσσόμενης αυτοματοποιημένης μεθόδου ανίχνευσης λίπους. Όπως διακρίνεται, έχουν αποκλειστεί επιτυχώς όλες οι περιπτώσεις διόγκωσης ηπατοκυττάρων, καθώς και επιπλέον ιστολογικές δομές, όπως η μεγάλου μήκους ηπατική φλέβα. Ως αποτέλεσμα, ο υπολογιζόμενος λόγος στεάτωσης παραμένει κοντά στα πραγματικά επίπεδα, με απόλυτο ποσοστό σφάλματος 2.2%.

Στο επόμενο δείγμα MS13-12414 (Εικόνα 5.9), ο παθολόγος με τη βοήθεια του αναπτυσσόμενου εργαλείου αλληλεπίδρασης, έχει αποκλείσει το εσφαλμένα ανιχνεύσιμο, ως λιπίδιο, αντικείμενο ηπατικής φλέβας. Σχήματα συγκεκριμένου τύπου, έχουν ισχυρή αρνητική επίδραση στην αύξηση του συνολικού λόγου στεάτωσης του ασθενούς. Ως εκ τούτου, παρομοίως με το προηγούμενο παράδειγμα, το περίγραμμα αποκλεισμού απαρτίζεται από εικονοστοιχεία του κόκκινου RGB χρωματικού καναλιού.



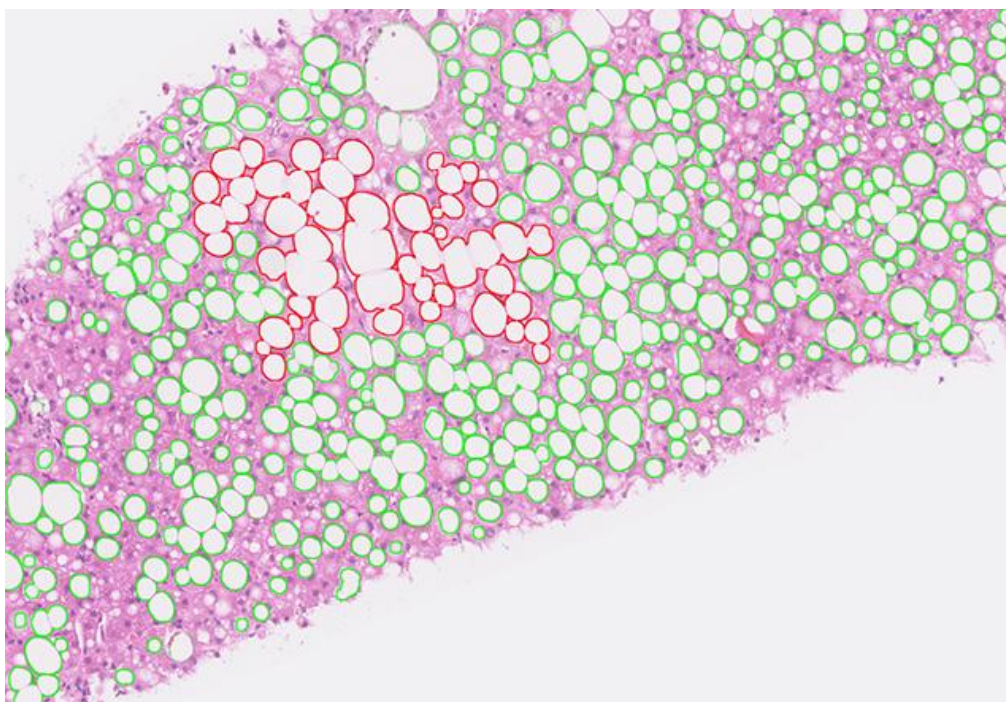
Εικόνα 5.9. Ιστολογικό δείγμα MS13-12414 με χειροκίνητο αποκλεισμό ηπατικής φλέβας

Σημαντική παρατήρηση προκύπτει από το δείγμα της εικόνας MS14-9711 (Εικόνα 5.10), στην οποία αναγνωρίζονται όλες οι λευκές κυκλικές λιπώδεις περιοχές. Στην εικόνα αυτή παρατηρούνται ευρήματα, τα οποία αποτελούν συσσωματώματα από φυσαλίδες λίπους. Από την επισημείωση του ειδικού παθολογοανατόμου, ο λόγος στεάτωσης υπολογίζεται ίσος με 29.8%, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι λόγω του μεγάλου αριθμού γειτονικών κυκλικών περιοχών λίπους, αυτές ενώνονται σε μία. Οι συγκεκριμένες περιοχές παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τα οποία δεν συμφωνούν με αυτά μια τυπικής μεμονωμένης φυσαλίδας λίπους. Για παράδειγμα έχουν μεγαλύτερο μέγεθος, ενώ παράλληλα δεν κατέχουν κυκλικό σχήμα. Ως εκ τούτου, αυτές αποκλείονται από το στάδιο της ταξινόμησης, με αποτέλεσμα ο λόγος να υποεκτιμάτε.



Εικόνα 5.10. Ιστολογικό δείγμα MS14-9711 με συσσωματωμένες περιοχές λίπους

Στο τελευταίο δείγμα βιοψίας MS14-8355 (Εικόνα 5.11) και σύμφωνα με τις επισημειώσεις του ιατρού, ο λόγος στεάτωσης υπολογίζεται στο 44.5%. Και στην περίπτωση αυτή, παρατηρείται ένα μεγάλο συσσωμάτωμα φυσαλίδων λίπους. Πρέπει να επισημανθεί βέβαια, ότι όσο αυξάνεται η μεγέθυνση (*magnification*) της εικόνας το φαινόμενο αυτό εξαλείφεται, καθώς υπάρχει μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα μεταξύ των φυσαλίδων λίπους.



*Εικόνα 5.11. Ιστολογικό δείγμα MS14-8355 με επεκτεινόμενη περιοχή
συσσωματώματος*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσος (*NAFLD*) είναι μια κοινή ασθένεια του ήπατος, ικανή να προκαλέσει σταδιακή κίρρωση σε ορισμένους ασθενείς. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της *NAFLD*, μέχρι και στα πρόσφατα χρόνια επιτυγχάνονταν με ημιποσοτικές μεθόδους. Αυτό είχε αρνητικό αντίκτυπο στην αξιοπιστία του βαθμού επικράτησης της στεάτωσης, καθώς και του σταδίου της ίνωσης. Συγκεκριμένα, στα εξαγόμενα διαγνωστικά αποτελέσματα, η διακύμανση της βαθμολόγησης μεταξύ του ίδιου και των διάφορων παρατηρητών-ιατρών, δημιουργούσε σημαντικό εμπόδιο στην κλινική ερμηνεία της υγείας του ήπατος. Λόγω της κρίσιμης φύσης της παρούσας πάθησης, απαιτούνται πλέον πιο αντικειμενικά συστήματα ποσοτικοποίησης.

Παρόλο που έχουν προταθεί δημοφιλείς τεχνικές, όπως για παράδειγμα η υπερηχογραφία του ήπατος, στόχος ήταν να αναπτυχθεί μια αυτοματοποιημένη μέθοδος χρησιμοποιώντας ιστολογικές εικόνες ασθενών με χρώση *H&E*. Η εφαρμογή επιτεύχθηκε σε 40 ιστολογικές εικόνες βιοψίας ήπατος, χορηγούμενες από το θυγατρικό νοσοκομείο *St. Mary* του *Imperial College* στο Λονδίνο. Οι βιοψίες ψηφιοποιήθηκαν με το μικροσκόπιο *Nanozoomer* της εταιρίας *Hamamatsu* και με δυνατότητες μεγέθυνσης $\times 20$ και $\times 40$. Αυτές στη συνέχεια αναλύθηκαν από το αυτοματοποιημένο λογισμικό. Η εργασία αφορά στην επέκταση ενός ήδη υλοποιημένου λογισμικού επεξεργασίας των εικόνων, όπου η επέκταση αυτή συγκροτείται από μια μεθοδολογία δύο σταδίων: 1) εκπαίδευση αλγόριθμων μηχανικών μάθησης από τις επισημειώσεις ηπατικών δομών, μέσω του λογισμικού *NDP.View 2* και 2) μορφολογική επεξεργασία εικόνας βιοψίας, με ταξινόμηση των φυσαλίδων λίπους που χαρακτηρίζουν τη *NAFLD*.

Αναλυτικότερα, στα 13 δείγματα μεγαλύτερης ανάλυσης ($\times 40$), εφαρμόστηκε μια διαδικασία ταξινόμησης στα ίδια τα επισημειωμένα αντικείμενα με τους αλγόριθμους *Naive Bayes*, *k-NN*, *C4.5* και *SVM*. Το μέσο ποσοστό ακρίβειας πρόβλεψής τους υπήρξε ίσο με 91.4%.

Στο δεύτερο στάδιο επιχειρήθηκε ο υπολογισμός του ποσοστού λίπους για κάθε μία από τις 37 μικρότερης ανάλυσης ($\times 20$) ιστολογικές εικόνες, κάνοντας χρήση της γνώσης που προέκυψε από το πρώτο στάδιο της εκπαίδευσης των αλγορίθμων ταξινόμησης. Ο βαθμός της στεάτωσης, εκφράστηκε ως η αναλογία του ποσοστού εμφάνισης των φυσαλίδων λίπους στο σύνολο του ηπατικού ιστού. Με την εφαρμογή της ταξινόμησης επιτεύχθηκε μέσο απόλυτο σφάλμα ίσο με 1.95%, μειωμένο κατά 0.5%, σε σχέση με την προϋπάρχουσα μέθοδο δίχως ταξινόμηση.

Για την απεικόνιση της απόδοσης του λογισμικού, οι ανιχνευόμενες κυκλικές περιοχές λίπους επισημάνθηκαν με πράσινο περίγραμμα. Ωστόσο, παρατηρώντας την [Εικόνα 5.10](#) διαπιστώθηκε μία αδυναμία της μεθόδου, η οποία εμφανίζεται σε δείγματα βιοψίας με μεγάλο ποσοστό λίπους. Ο αυξημένος λόγος στεάτωσης σε συνδυασμό με εικόνες χαμηλότερης ανάλυσης, προκαλεί επικάλυψη πολλών λιπιδίων, διαμορφώνοντας ως αποτέλεσμα μια ενιαία περιοχή συσσωμάτωσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα καθορισμένα χαρακτηριστικά μεγέθους, κυκλικότητας και εκκεντρότητας, αδυνατούν να χαρακτηρίσουν τις περιοχές αυτές ως λίπους, με αποτέλεσμα να μην συμπεριλαμβάνονται στο τελικό ποσοστό.

Λόγω του παραπάνω φαινομένου συσσωμάτωσης και με βάση τον [Πίνακα 5.6](#), η μέθοδος σημειώνει μείωση της απόδοσης σε 6 εικόνες, ωστόσο επιτυγχάνει καλύτερη απόδοση σε 21. Παρόλα αυτά, η προτεινόμενη μέθοδος αξιολογείται σε ένα επαρκές σύνολο εικόνων με διαφορετικά μεγέθη ανάλυσης και μεγέθυνσης (*magnification*) και αποδίδει καλύτερα σε σύγκριση με την ημιποσοτική μέτρηση του βαθμού στεάτωσης. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην επικύρωση των εντοπισμένων λιποκυττάρων, με τη χρήση χαρακτηριστικών σχήματος, μεγέθους, φωτεινότητας και υφής, προκειμένου να αποκλειστούν διάφορα αντικείμενα κλάσης και να μειωθούν τα ψευδώς θετικά ευρήματα ταξινόμησης. Θετικό παραμένει επίσης το γεγονός, ότι σε εικόνες με μεγαλύτερη δυνατότητα μεγέθυνσης, τα όρια των γειτονικών λιπιδίων καθίστανται πιο εμφανή, σχηματίζοντας ολοένα και λιγότερες περιοχές συσσωμάτωσης.

Το πεδίο επεξεργασίας της ιατρικής εικόνας, το οποίο μελετήθηκε στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία, έχει καταστεί ως ένα βασικό στοιχείο της εργαστηριακής έρευνας και της κλινικής πρακτικής.

Παράλληλα με την ραγδαία εξέλιξη των ηλεκτρονικών υπολογιστών, η ψηφιακή ανάλυση των ιστολογικών εικόνων μικροσκοπίας συνεχίζει να κεντρίζει το ενδιαφέρον των βιολόγων ιατρών και των ερευνητών πληροφορικής, με την ανάπτυξη ολοένα και πιο καινοτόμων εργαλείων αυτοματοποιημένης ποσοτικοποίησης και λεπτομερούς απεικόνισης. Η ακρίβεια των εξαγόμενων δεδομένων διάγνωσης, θα αποτελέσει καθοριστικό παράγοντα που θα δρα πιο έντονα στο μέλλον, ως καταλύτης, για σημαντικές εξελίξεις στον τομέα της υγειονομικής περιθάλψης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] A. J. Scheen and F. H. Luyckx, "Nonalcoholic Steatohepatitis and Insulin Resistance: Interface Between Gastroenterologists and Endocrinologists", *Acta Clinica Belgica*, vol. 58, is. 2, PMID: 12836490, pp. 81 - 91, 2003

- [2] C. P. Day, "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease", *Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology*, Second Edition, ISBN: 9780727917515, pp. 393 - 403, 2004

- [3] E. S. Allen, "The Liver: Anatomy, Physiology, Disease and Treatment", BIO4161, *Human Anatomy & Physiology*, Northeastern University, 2002

- [4] J. W. Ward, "Viral Hepatitis and Liver Cancer", U.S. Department of Health and Human Services, Services Centers for Disease Control and Prevention, 2016

- [5] N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, E. M. Brunt, K. Cusi, M. Charlton and A. J. Sanyal, "The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association", *Hepatology*, vol. 55, is. 6, PMID: 22488764, pp. 2005 - 2023, 2012

- [6] G. E. Liquori, G. Calamita, D. Cascella, M. Mastrodonato, P. Portincasa and D. Ferri, "An Innovative Methodology for the Automated Morphometric and Quantitative Estimation of Liver Steatosis", *Histology and Histopathology*, vol. 24, is. 1, PMID: 19012244, pp. 49 - 60, 2009

- [7] R. S. O'Shea, S. Dasarathy, A. J. McCullough and the Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, "Alcoholic Liver Disease", *Hepatology*, vol. 51, is. 1, PMID: 20034030, pp. 307 - 328, 2010

- [8] R. S. O'Shea, S. Dasarathy and A. J. McCullough, "Alcoholic Liver Disease", *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 105, is.1, PMID: 19904248, pp. 14 - 32, 2010
- [9] A. Pascale, R. Pais and V. Ratziu, "An Overview of Nonalcoholic Steatohepatitis: Past, Present and Future Directions", *Journal of Gastrointestin Liver Diseases*, vol.19, is. 4, PMID: 21188334, pp. 415 - 423, 2010
- [10] A. M. Zaitoun, H. A. Mardini, S. Awad, S. Ukabam, S. Makadisi and C. Record, "Quantitative Assessment of Fibrosis and Steatosis in Liver Biopsies from Patients with Chronic Hepatitis C", *Journal of Clinical Pathology*, vol. 54, is. 6, PMID: 11376020, pp. 461 - 465, 2001
- [11] H. Marsman, T. Matsushita, R. Dierkhising, W. Kremers, C. Rosen, L. Burgart and S. L. Nyberg, "Assessment of Donor Liver Steatosis: Pathologist or Automated Software;", *Human Pathology*, vol. 35, is. 4, PMID: 15116323, pp. 430 - 435, 2004
- [12] William K. Pratt, "Digital Image Processing, Third Edition", John Wiley & Sons Inc., New York, ISBN: 9780471374077, 2001
- [13] G. Gupta, "Algorithm for Image Processing Using Improved Median Filter and Comparison of Mean, Median and Improved Median Filter", *International Journal of Soft Computing and Engineering*, vol. 1, is. 5, ISSN: 2231-2307, 2011
- [14] B. Jahne, "Digital Image Processing, 5th Revised and Extended Edition", Springer Science & Business Media, ISBN: 3-540-67754-2, 2002
- [15] G. Deng and L. W. Cahill, "An Adaptive Gaussian Filter for Noise Reduction and Edge Detection", *IEEE Xplore Conference: Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, IEEE Conference record, pp. 1615 - 1679, 1993

- [16] E. K. Hodson, D. R. Thayer and C. Franklin, "Adaptive Gaussian Filtering and Local Frequency Estimates using Local Curvature Analysis", IEEE Transactions on Acoustics, Speech and Signal Processing, vol. 29, is. 4, ISSN: 0096-3518 pp. 854 - 859, 1981
- [17] N. Efford, "Digital Image Processing: A Practical Introduction Using Java", Addison Wesley, ISBN: 0201596237, 2000
- [18] D. Liu and J. Yu, "Otsu Method and K-means", HIS '09 Proceedings of the 2009 Ninth International Conference on Hybrid Intelligent Systems, vol. 1, ISBN: 978-0-7695-3745-0, pp. 344 - 349, 2009
- [19] O. J. Tobias and R. Seara, "Image Segmentation by Histogram Thresholding using Fuzzy Sets", IEEE Transactions on Image Processing, vol. 11, is. 12, PMID: 18249714, pp. 1457 - 1465, 2002
- [20] R. Maini and H. Aggarwal, "Study and Comparison of Various Image Edge Detection Techniques", International Journal of Image Processing, vol. 3, is. 1, ISSN: 1985-2304, pp. 1 - 11, 2009
- [21] C. Xu and J. L. Prince, "Snakes, Shapes, and Gradient Vector Flow", IEEE Transactions on Image Processing, vol. 7, no. 3, PMID: 18276256, pp. 359 - 369, 1998
- [22] C. Xu and J. L. Prince, "Gradient Vector Flow: A New External Force for Snakes", Computer Vision and Pattern Recognition, IEEE Computer Society Conference, ISBN: 0-8186-7822-4, pp. 66 - 71, 1997
- [23] P. Viola and M. Jones, "Rapid Object Detection using a Boosted Cascade of Simple Features", Computer Vision and Pattern Recognition, IEEE Computer Society Conference, ISBN: 0-7695-1272-0, pp. 1 - 9, 2001
- [24] R. Adams and L. Bischof, "Seeded Region Growing", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 16, is. 6, ISSN: 0162-8828, pp. 641 - 647, 1994

- [25] D. H. Ballard and C. M. Brown, "Computer Vision, 1st Edition", Englewood Cliffs, ISBN: 978-0131653160, 1982
- [26] A. Mehnert and P. Jackway, "An Improved Seeded Region Growing Algorithm", Pattern Recognition Letters, vol. 18, is. 10, ISSN: 0167-8655, pp. 1065 - 1071, 1997
- [27] L. O’Gorman and A.C. Sanderson, "The Converging Squares Algorithm: An Efficient Method for Locating Peaks in Multidimensions", IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. PAMI-6, is.3, pp. 280 - 284, 1984
- [28] V. Grau, A. U. J. Mewes, M. Alcaniz, R. Kikinis, and S. K. Warfield, "Improved Watershed Transform for Medical Image Segmentation using Prior Information", IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 23, is. 4, PMID: 15084070, pp. 447 - 458, 2004
- [29] S. Beucher, "The Watershed Transformation applied to Image Segmentation", Scanning Microscopy International, vol. 6, ISBN: 0931288436, pp. 299 - 314, 1992
- [30] T. Dietterich, C. Bishop, D. Heckerman, M. Jordan, and M. Kearns, "Introduction to Machine Learning, Second Edition", Ethem Alpaydin, The MIT Press, ISBN: 978-0-262-01243-0, 2010
- [31] N. J. Nilsson, "Introduction to Machine Learning", Nils J. Nilson, 2005
- [32] K. P. Murphy, "Machine Learning: A Probabilistic Perspective", Adaptive Computation and Machine Learning, The MIT Press, ISBN: 978-0-262-01802-9, 2012
- [33] C. M. Bishop, "Pattern Recognition and Machine Learning", Springer-Verlag New York, ISBN: 978-0-387-31073-2, 2006

- [34] K. S. Chuang, H. L. Tzeng, S. Chen, J. Wu and T. J. Chen, "Fuzzy c-Means Clustering with Spatial Information for Image Segmentation", *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 30, is. 1, PMID: 16361080, pp. 9 - 15, 2006
- [35] V. Roullier, C. Cavaro-Menard, C. Guillaume and C. Aube, "Fuzzy Algorithms to Extract Vacuoles of Steatosis on Liver Histological Color Images", *Engineering in Medicine and Biology Society*, PMID: 18003276, pp. 5575 - 5578, 2007
- [36] B. Turlin, G. A. Ramn, D. M. Purdie, F. Laine, M. Perrin, Y. Deugnier and G. A. Macdonald, "Assessment of Hepatic Steatosis: Comparison of Quantitative and Semiquantitative Methods in 108 Liver Biopsies", *Liver International*, vol. 29, is. 4, PMID: 19018987, pp. 530 - 535, 2009
- [37] A. M. El-Badry, S. Breitenstein, W. Jochum, K. Washington, V. Paradis, L. Rubbia-Brandt, M. A. Puhan, K. Slankamenac, R. Graf, PA. Clavien, "Assessment of Hepatic Steatosis by Expert Pathologists: The End of a Gold Standard", *Annals of Surgery*, vol. 250, is. 5, PMID: 19806055, pp. 691 - 697, 2009
- [38] J. Kong, M. J. Lee, P. Bagci, P. Sharma, D. Martin, N. V. Adsay, J. H. Saltz and A. B. Farris, "Computer-Based Image Analysis of Liver Steatosis with Large Scale Microscopy Imagery and Correlation with Magnetic Resonance Imaging Lipid Analysis", *Bioinformatics and Biomedicine - Proceedings of the 2011 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine*, ISBN: 978-0-7695-4574-5, pp. 333 - 338, 2011
- [39] N. I. Nativ, A. I. Chen, G. Yarmush, S. D. Henry, J. H. Lefkowitz, K. M. Klein, T. J. Maguire, R. Schloss, J. V. Guarrera, F. Berthiaume and M. L. Yarmush, "Automated Image Analysis Method for Detecting and Quantifying Macrovesicular Steatosis in Hematoxylin and Eosin-Stained Histology Images of Human Livers", *Liver Transplantation*, vol. 20, is. 2, PMID: 24339411, pp. 228 - 236, 2014

- [40] S. Vanderbeck, J. Bockhorst, R. Komorowski, D. E. Kleiner and S. Gawrieh, "Automatic Classification of White Regions in Liver Biopsies by Supervised Machine Learning", *Human Pathology*, vol. 45, is. 4, PMID: 24565203, pp. 785 - 792, 2014
- [41] M. Sciarabba, M. Vertemati, C. Moscheni, M. Cossa and L. Vizzotto, "Automated Lipid Droplets Recognition in Human Steatotic Liver: Some Preliminary Results", In *Proceedings of the Medical Image Understanding and Analysis Conference*, London, UK, pp. 20 - 24, 2015
- [42] N. Batool, "Detection and Spatial Analysis of Hepatic Steatosis in Histopathology Images using Sparse Linear Models", *Sixth International Conference on Image Processing Theory, Tools and Applications*, Oulu, Finland, ISBN: 978-1-4673-8910-5, 2016
- [43] N. Giannakeas, M. G. Tsipouras, A. T. Tzallas, M. G. Vavva, M. Tsiplakidou, E. C. Karvounis, R. Forlano and P. Manousou, "Measuring Steatosis in Liver Biopsies using Machine Learning and Morphological Imaging", *30th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems*, Thessaloniki, Greece, 2017
- [44] M. Tsiplakidou, M. G. Tsipouras, N. Giannakeas, A. T. Tzallas and P. Manousou, "Automated Detection of Liver Histopathological Findings Based on Biopsy Image Processing", *Information*, vol. 8, is. 1, DOI: 10.3390/info8010036, 2017
- [45] E. Goceri, Z. K. Shah, R. Layman, X. Jiang and M. N. Gurcan, "Quantification of Liver Fat: A comprehensive review", *Computers in Biology and Medicine*, vol. 71, PMID: 26945465, pp. 174 - 189, 2016
- [46] S. Shalev-Swartz and S. Ben-David, "Understanding Machine Learning: From Theory to Algorithms", Cambridge University Press, ISBN: 978-1-107-057135, 2014

- [47] A. Talwar and Y. Kumar, "Machine Learning: An Artificial Intelligence Methodology", International Journal of Engineering and Computer Science, vol. 2, is. 12, ISSN: 2319-7242, pp. 3400 - 3404, 2013
- [48] Ι. Βλαχάβας, Ν. Βασιλειάδης, Φ. Κοκκόρας, Η. Σακελλαρίου και Φ. Κεφάλας, "Τεχνητή Νοημοσύνη - 3η Έκδοση", Εκδόσεις Πανεπιστημίου Μακεδονίας, ISBN: 978-960-8396-64-7, 2011
- [49] P. Cunningham and S. J. Delany, "k-Nearest Neighbour Classifiers", Technical Report UCD-CSI-2007-4, 2007
- [50] M. Mohri, A. Rostamizadeh and A. Talwalkar, "Foundations of Machine Learning", The MIT Press, ISBN: 978-0-262-01825-8, 2012
- [51] R. Kohavi, "A Study of Cross-Validation and Bootstrap for Accuracy Estimation and Model Selection", IJCAI proceedings of the 14th International Joint Conference on Artificial Intelligence, vol. 2, ISBN: 1-55860-363-8, pp. 1137 - 1143, 1995
- [52] Π. Θρήσκος, "Εισαγωγή στην Εξόρυξη Δεδομένων", Ph.D. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα, 2017
- [53] <http://weka.sourceforge.net/doc.stable-3-8/>, WEKA 3, The University of Weikato, 2016
- [54] S. V. Stehman, "Selecting and Interpreting Measures of Thematic Classification Accuracy", Remote Sensing of Environment, vol. 62, is. 1, DOI: 10.1016/S0034-4257(97)00083-7, pp. 77 - 89, 1997
- [55] S. Ekelund, "Precision-Recall Curves - What are they and how are they used?", acutecaretesting.org, 2017