



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΔΥΤΙΚΗΣ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ & ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Επεξεργασία εικόνων βιοψίας ήπατος με στόχο την
αυτόματη αναγνώριση και ποσοτικοποίηση ηπατικής
στεάτωσης.**

Τσιπλακίδου Μαρία

Επιβλέπων Καθηγητής: Σαρηγιαννίδης Παναγιώτης

Κοζάνη, Μάρτιος 2016

Copyright (C) Τσιπλακίδου Μαρία, 2016, Κοζάνη

Δήλωση Πνευματικών Δικαιωμάτων

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον. Τα σημεία όπου έχω χρησιμοποιήσει ιδέες, κείμενο ή / και πηγές άλλων συγγραφέων, αναφέρονται ευδιάκριτα στο κείμενο με την κατάλληλη παραπομπή και η σχετική αναφορά περιλαμβάνεται στο τμήμα των βιβλιογραφικών αναφορών με πλήρη περιγραφή.

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τον συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον συγγραφέα και μόνο.

Περίληψη

Η ηπατική στεάτωση είναι μια ανώμαλη συσσώρευση λιπιδίων στα ηπατικά κύτταρα. Τα λιπίδια περιλαμβάνουν τριγλυκερίδια και άλλα μόρια. Αυτή η συσσώρευση εμφανίζεται όταν υπάρχει κάποιο ελάττωμα στη διαδικασία κατά την οποία τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που λαμβάνονται από το ήπαρ και εκκρίνονται ως λιποπρωτεΐνες. Οι κύριες αιτίες που προκαλούν στεάτωση είναι το αλκοόλ, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Σε πολλές περιπτώσεις, η στεάτωση μπορεί τελικά να οδηγήσει σε φλεγμονή, που αναφέρεται ως στεατοηπατίτιδα ή μη αλκοολούχα στεατοηπατίτιδα (NASH), η οποία μπορεί τελικά να καταλήξει σε ίνωση και τελικά κίρρωση.

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος με σκοπό τον αυτόματο εντοπισμό της ηπατικής στεάτωσης από εικόνες βιοψίας. Το σύνολο δεδομένων αποτελείται από 20 εικόνες, που ελήφθησαν από διαφορετικούς ασθενείς με ηπατίτιδα C και δημιουργήθηκε στο Νοσοκομείο Royal Free του Λονδίνου. Τα δείγματα φωτογραφήθηκαν με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Canon Powershot A640). Οι εικόνες εξετάστηκαν από ειδικούς παθολόγους και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα με αυτά που εξήγαγε ο αλγόριθμος. Στην συνέχεια υπολογίστηκε η ακρίβεια, η ευαισθησία και η θετική προγνωστική αξία του αλγορίθμου, καθώς και το πραγματικό και υπολογισμένο ποσοστό της στεάτωσης.

Abstract

Hepatic steatosis is an abnormal accumulation of lipids at the hepatic cells. The lipids contain triglycerines and other kinds of molecules. The previously mentioned accumulation appears when there is some defect in the process, during which the free fatty acids are taken by the liver and exuded as lipoproteins. The main reasons which can cause steatosis is alcohol, obesity and diabetes mellitus. In many cases, steatosis can lead to inflammation that is mentioned as steatohepatitis or non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which can later lead to fibrosis and finally to cirrhosis.

In this thesis an algorithm was developed, having as an aim the automatic detection of hepatic steatosis through biopsy depictions. The data sum is composed of 20 pictures that were taken from various patients suffering from hepatitis C and was created at the Royal Free Hospital of London. The specimens were photographed with a digital camera (Canon Powershot A640). Then, the pictures were examined by medical experts and the results were compared with those of the algorithm. Finally, several metrics, such as precision, sensitivity and positive predictive value, were calculated as long as the real and calculated steatosis percentage.

Ευχαριστίες

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Μάρκο Τσίπουρα, για την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας και για το χρόνο που αφιέρωσε για την επίβλεψή της. Οι ουσιαστικές υποδείξεις του, η υπομονή του και οι επιστημονικές γνώσεις του συνέβαλαν καθοριστικά στην διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω όλους τους υπόλοιπους καθηγητές του Πανεπιστημίου, για τις γνώσεις που μου μετέδωσαν όλα τα χρόνια των σπουδών μου.

Τέλος, θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την υποστήριξη, την υπομονή και την κατανόηση που έδειξαν το διάστημα που διήρκησε η διπλωματική εργασία. Ακόμη, θερμές ευχαριστίες οφείλω στους φίλους και συμφοιτητές μου για την συμπαράσταση και τις χρήσιμες συζητήσεις που είχαμε κατά την κοινή επιστημονική μας πορεία.

Κατάλογος Εικόνων

| | |
|--|----|
| Εικόνα 1. 1 Το ήπαρ στο ανθρώπινο σώμα..... | 2 |
| Εικόνα 1. 2 Αριστερά υγιές ήπαρ, Δεξιά λιπώδες ήπαρ | 3 |
| Εικόνα 1. 3 Εξέλιξη στεάτωσης | 7 |
| Εικόνα 1. 4 Εικόνα βιοψίας ήπατος | 8 |
| | |
| Εικόνα 2. 1 (a), (b) εικόνες Transc και (c), (d) εικόνες Intraop..... | 11 |
| Εικόνα 2. 2 Στεάτωση και διάφορα αγγεία σε εικόνα βιοψίας | 12 |
| Εικόνα 2. 3 Ποιοτικά αποτελέσματα αλγορίθμου | 13 |
| Εικόνα 2. 4 Αριστερά: Απομόνωση του ιστού. Δεξιά: Περιστροφή εικόνας..... | 15 |
| Εικόνα 2. 5 Στάδια του αλγορίθμου..... | 16 |
| | |
| Εικόνα 3. 1 Κεντρικότητα. | 18 |
| Εικόνα 3. 2 Κυκλικότητα..... | 18 |
| Εικόνα 3. 3 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας..... | 19 |
| Εικόνα 3. 4 Στάδια μετατροπής της εικόνας..... | 21 |
| Εικόνα 3. 5 Στάδια ελέγχου σημείων..... | 24 |
| Εικόνα 3. 6 Αρχική εικόνα βιοψίας ήπατος..... | 25 |
| Εικόνα 3. 7 Με λιπώδη ιστό. Εικόνα 3. 8 Χωρίς λιπώδη ιστό..... | 26 |
| Εικόνα 3. 9 Χωρικές μάσκες για τις εικόνες της κλίμακας του γκρι (α) καθώς και για τις εικόνες RGB (β)..... | 27 |
| Εικόνα 3. 10 Ιστόγραμμα της εικόνας σε κλίμακα του γκρι..... | 29 |
| Εικόνα 3. 11 Ιστόγραμμα της εικόνας μετά από εξισορρόπηση..... | 30 |
| Εικόνα 3. 12 Μονοδιάστατη επίδειξη του μηχανισμού αφαίρεσης εξομάλυνσης..... | 31 |
| Εικόνα 3. 13 (α) Εικόνα σε κλίμακα του γκρι (β) Ασπρόμαυρη εικόνα (γ) Συγχώνευση των εικόνων (α) και (β)..... | 33 |
| Εικόνα 3. 14 Τιμές κεντρικότητας σχημάτων..... | 35 |
| Εικόνα 3. 15 Ορισμός κυκλικότητας..... | 36 |
| Εικόνα 3. 16 Χαρακτηρισμός Εικόνας..... | 38 |
| Εικόνα 3. 17 Σύγκριση υπολογισμένου και πραγματικού ποσοστού στεάτωσης..... | 46 |

Κατάλογος Πινάκων

| | |
|---|----|
| Πίνακας 1 Αληθώς θετικά, Ψευδώς θετικά, Ψευδώς αρνητικά. | 39 |
| Πίνακας 2 Ακρίβεια, Ευαισθησία, Θετική Προγνωστική Αξία (Ορίζονται μόνο για τις εικόνες για τις οποίες υπάρχουν ευρήματα). | 41 |
| Πίνακας 3 Αριθμός των εικονοστοιχείων από τα Αληθώς θετικά, Ψευδώς αρνητικά, Ψευδώς θετικά και τα συνολικά εικονοστοιχεία της εικόνας. | 42 |
| Πίνακας 4 Ποσοστό Πραγματικής Στεάτωσης %, Ποσοστό Υπολογισμένης Στεάτωσης %, Απόλυτο Λάθος %..... | 44 |
| Πίνακας 5 Σύγκριση μεθοδολογιών για τον εντοπισμό στεάτωσης. | 50 |

Κατάλογος Εξισώσεων

| | |
|--|----|
| 3. 1 Κυκλικότητα..... | 23 |
| 3. 2 Εξίσωση διγραμμικής παρεμβολής για το κόκκινο κανάλι..... | 26 |
| 3. 3 Εξίσωση διγραμμικής παρεμβολής για το πράσινο κανάλι..... | 26 |
| 3. 4 Εξίσωση διγραμμικής παρεμβολής για το μπλε κανάλι | 26 |
| 3. 5 Ένταση εικονοστοιχείου από RGB σε κλίμακα του γκρι | 28 |
| 3. 6 Εξίσωση κανονικοποίησης ιστογράμματος..... | 28 |
| 3. 7 Unsharp masking..... | 30 |
| 3. 8 Εξίσωση όξυνσης λεπτομερειών | 31 |
| 3. 9 Τύπος της κατωφλίωσης..... | 32 |
| 3. 10 Τύπος του μορφολογικού ανοίγματος | 33 |
| 3. 11 Κεντρικότητα | 34 |
| 3. 12 Κυκλικότητα..... | 35 |
| 3. 13 Ακρίβεια..... | 40 |
| 3. 14 Ευαισθησία..... | 40 |
| 3. 15 Θετική προγνωστική αξία..... | 40 |
| 3. 16 Πραγματικό ποσοστό στεάτωσης..... | 43 |
| 3. 17 Υπολογισμένο ποσοστό στεάτωσης..... | 43 |
| 3. 18 Απόλυτο λάθος..... | 43 |
| 3. 19 Συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης..... | 45 |

Περιεχόμενα

| | |
|---|-----------|
| <i>Περίληψη</i> | ii |
| <i>Abstract</i> | iii |
| <i>Ευχαριστίες</i> | iv |
| <i>Κατάλογος Εικόνων</i> | v |
| <i>Κατάλογος Πινάκων</i> | vi |
| <i>Κατάλογος Εξισώσεων</i> | vii |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 | 1 |
| Εισαγωγή στην ηπατική στεάτωση | 1 |
| 1.1 Εισαγωγή | 1 |
| 1.2 Τι είναι στεάτωση..... | 2 |
| 1.3 Τύποι στεάτωσης | 4 |
| 1.4 Συμπτώματα..... | 5 |
| 1.5 Αίτια..... | 5 |
| 1.6 Διάγνωση..... | 6 |
| 1.7 Φυσική εξέλιξη της στεάτωσης..... | 7 |
| 1.8 Εντοπισμός Στεάτωσης | 8 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 | 9 |
| Βιβλιογραφική Ανασκόπηση | 9 |
| 2.1 Παλαιότερες έρευνες..... | 9 |
| 2.2 Σχολιασμός..... | 16 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 | 17 |
| Περιγραφή μεθοδολογίας | 17 |
| 3.1 Περιγραφή της μεθοδολογίας | 17 |

| | | |
|--|------------------------------------|-----------|
| 3.1.1 | Επεξεργασία ανάλυσης εικόνας | 20 |
| 3.1.2 | Έλεγχος κεντρικότητας..... | 22 |
| 3.1.3 | Έλεγχος κυκλικότητας..... | 23 |
| 3.2 | Σύνολο Δεδομένων | 24 |
| 3.3 | Αναλυτική περιγραφή κώδικα | 26 |
| 3.4 | Αποτελέσματα..... | 37 |
| 3.5 | Σχολιασμός..... | 46 |
| Κεφάλαιο 4 | | 48 |
| Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις | | 48 |
| 4.1 | Συμπεράσματα..... | 48 |
| 4.2 | Μελλοντικές επεκτάσεις | 51 |
| Παράρτημα 1 | | 53 |
| Παράρτημα 2 | | 63 |
| Βιβλιογραφικές Αναφορές..... | | 75 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή στην ηπατική στεάτωση

1.1 Εισαγωγή

Το ήπαρ είναι ένας από τους μεγαλύτερους αδένες του σώματος μας και είναι ζωτικής σημασίας για τον ανθρώπινο οργανισμό. Τα κύρια κύτταρα του ήπατος είναι τα ηπατοκύτταρα τα οποία είναι όλα ίδια και είναι υπεύθυνα για την διεκπεραίωση των λειτουργιών του ήπατος. Το ήπαρ παίζει κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό και είναι το όργανο που είναι υπεύθυνο για την αποτοξίνωση, τη σύνθεση των πρωτεϊνών καθώς και την παραγωγή βιοχημικών ουσιών απαραίτητων για την πέψη των τροφών [1]. Όταν δυσλειτουργεί το ήπαρ, τότε ο οργανισμός δε μπορεί να απορροφήσει τα απαραίτητα θρεπτικά στοιχεία, ούτε να απομακρύνει τις επικίνδυνες τοξίνες και δημιουργείται έτσι μια πολύ επικίνδυνη κατάσταση για την υγεία μας [2].



Εικόνα 1. 1 Το ήπαρ στο ανθρώπινο σώμα.

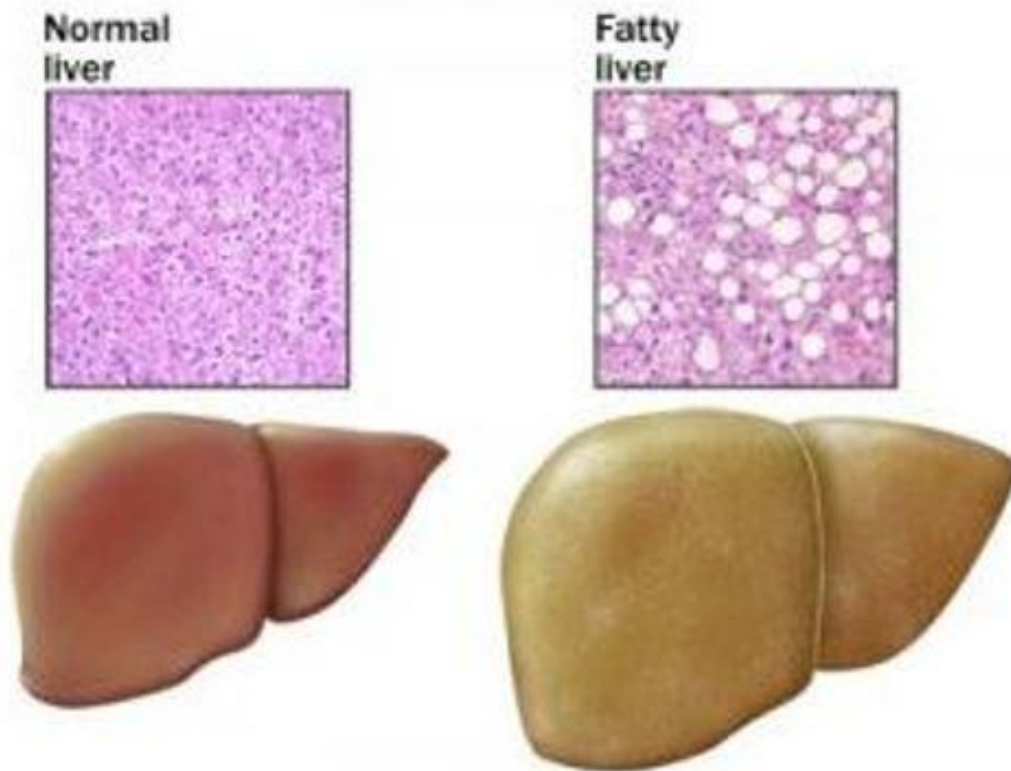
Στο παρελθόν, η απλή στεάτωση θεωρούνταν ασήμαντη. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι οι πάσχοντες, είναι πιο ευάλωτοι σε παράγοντες όπως είναι το οξειδωτικό στρες που μπορεί να εξελιχθεί σε στεατοηπατίτιδα που χαρακτηρίζεται από νεκροφλεγμονώδες, ίνωση και ακολουθεί η κίρρωση. Η πρόληψη της ηπατικής στεάτωσης μπορεί να προστατεύσει έναν μεγάλο αριθμό ατόμων από τον κίνδυνο προχωρημένης ηπατικής νόσου. Δεν έχει βρεθεί ωστόσο η βέλτιστη θεραπεία, για την ηπατική νόσο τελευταίου σταδίου [3].

1.2 Τι είναι στεάτωση

Η στεάτωση ή λιπώδες ήπαρ, είναι ο όρος που περιγράφει την συσσώρευση λίπους στο ήπαρ. Η ύπαρξη λίπους στο ήπαρ είναι φυσιολογική, εκτός αν ξεπερνάει το 10%. Η στεάτωση μπορεί να είναι προσωρινή ή μακροχρόνια κατάσταση, η οποία από μόνη της δεν είναι επιβλαβής, αλλά μπορεί να υποδηλώνει κάποιον άλλο τύπο προβλήματος όπως για παράδειγμα κύρωση του ήπατος [4].

Εάν συσσωρευτεί πολύ λίπος στο ήπαρ τότε παρεμποδίζεται η λειτουργία του, δηλαδή η επεξεργασία όσων καταναλώνουμε και το φιλτράρισμα των βλαβερών ουσιών από το αίμα [2].

Στο λιπώδες ήπαρ, τα «σταγονίδια» λίπους, περιέχουν κυρίως τριγλυκερίδια [5]. Η κατάσταση αυτή γενικά δεν είναι επώδυνη και μπορεί να περάσει απαρατήρητη για μεγάλο χρονικό διάστημα. Σε σοβαρές περιπτώσεις το μέγεθος του ήπατος αυξάνεται έως και τρεις φορές, με αποτέλεσμα να μετατραπεί σε μια πολύ επώδυνη κατάσταση [2].



Εικόνα 1. 2 Αριστερά υγιές ήπαρ, Δεξιά λιπώδες ήπαρ

1.3 Τύποι στεάτωσης

Υπάρχουν τέσσερις τύποι στεάτωσης:

- Μη αλκοολική στεάτωση

Η μη αλκοολική στεάτωση (NAFL) αναπτύσσεται όταν το ήπαρ δυσκολεύεται να διασπάσει το λίπος, το οποίο συσσωρεύεται στον ιστό του ήπατος. Η αιτία δεν σχετίζεται με το αλκοόλ. Η μη αλκοολική στεάτωση διαγιγνώσκεται όταν το ποσοστό της συσσώρευσης λίπους ξεπερνάει το 10% [1].

- Αλκοολική στεάτωση

Η αλκοολική στεάτωση είναι το αρχικό στάδιο της ασθένειας του ήπατος που σχετίζεται με την κατανάλωση αλκοόλ. Σε αυτή την περίπτωση το ήπαρ έχει υποστεί βλάβη από την υπερβολική κατανάλωση και δεν είναι ικανό να διασπάσει το λίπος. Σε περίπτωση που ο ασθενής απέχει από την κατανάλωση, θα μειωθεί το ποσοστό της συσσώρευσης λίπους. Μέσα σε έξι εβδομάδες από την αποχή, το λίπος θα εξαφανιστεί. Ωστόσο, αν συνεχιστεί η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος [1].

- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH)

Όταν συσσωρεύεται αρκετό λίπος, τότε προκαλείται διόγκωση του ήπατος. Εάν η αρχική αιτία δεν προήλθε από το αλκοόλ, ονομάζεται NASH. Τα συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι η απώλεια όρεξης, ναυτία, έμετος, κοιλιακό άλγος και κιτρίνισμα του δέρματος. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να προκαλέσει μόνιμες ουλές στο ήπαρ ακόμα και ηπατική ανεπάρκεια [1].

- Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης

Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης αποτελεί σπάνια και δυνητικά θανατηφόρα διαταραχή, που εμφανίζεται στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης. Εμφανίζεται συχνότερα σε πρωτότοκες, σε πολυδύναμες κύσεις και σε άρρενα έμβρυα. Τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι επίμονη ναυτία και έμετος, πόνο στην άνω δεξιά κοιλία, ίκτερο, και γενική αδιαθεσία. Πρέπει να γίνεται έλεγχος όταν εμφανίζονται

αυτά τα συμπτώματα. Οι περισσότερες γυναίκες μετά τον τοκετό παρουσιάζουν βελτίωση και τα συμπτώματα εξαφανίζονται [1].

1.4 Συμπτώματα

Συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα. Μερικοί άνθρωποι αισθάνονται κόπωση ή ασαφή κοιλιακή δυσφορία, πρήξιμο στην κοιλιά, ίκτερο και πυρετό. Εάν έχει δημιουργηθεί φλεγμονή, μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα όπως ανορεξία, απώλεια βάρους και κόπωση. Σε περίπτωση εγκυμοσύνης τα συμπτώματα μπορεί να είναι ναυτία, έμετος, απώλεια όρεξης και κοιλιακό άλγος [6].

1.5 Αίτια

Η πιο κοινή αιτία είναι ο αλκοολισμός. Η συστηματική κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα αίτια εναπόθεσης λίπους στο ήπαρ. Όλα τα άτομα που καταναλώνουν υπερβολική ποσότητα αλκοόλ για μεγάλο χρονικό διάστημα, εμφανίζουν ηπατική στεάτωση [7].

Άλλα αίτια είναι:

- Φάρμακα. Η κορτιζόνη, τα συνθετικά οιστρογόνα, τα αντισυλληπτικά, η αμιοδαρόνη (Amgoron), η ταμοξιφαίνη και οι τετρακυκλίνες όταν καταναλώνονται για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσουν ηπατική στεάτωση [6].
- Σακχαρώδης διαβήτης. Οι πιθανότητες για εναπόθεση λίπους στο ήπαρ αυξάνονται σε περιπτώσεις κατά τις οποίες ο σακχαρώδης διαβήτης παραμένει αρρυθμιστος [6].

- Παχυσαρκία. Για την ηπατική στεάτωση ενοχοποιείται κυρίως η κεντρικού τύπου παχυσαρκία η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη εναπόθεση λίπους στην κοιλιακή χώρα [6].
- Απότομη απώλεια βάρους. Οι εξαντλητικές δίαιτες οι οποίες οδηγούν σε ταχεία απώλεια σωματικού βάρους μπορεί να προκαλέσουν και εναπόθεση λίπους στο ήπαρ [8].
- Σπάνια αίτια. Μία σειρά από σπάνια νοσήματα όπως είναι η ηπατίτιδα C, η νόσος του Crohn, η ελκώδης κολίτιδα, η νόσος του Wilson και η αβιταλινοπρωτεϊναιμία θεωρούνται επίσης αίτια ηπατικής στεάτωσης [8].

1.6 Διάγνωση

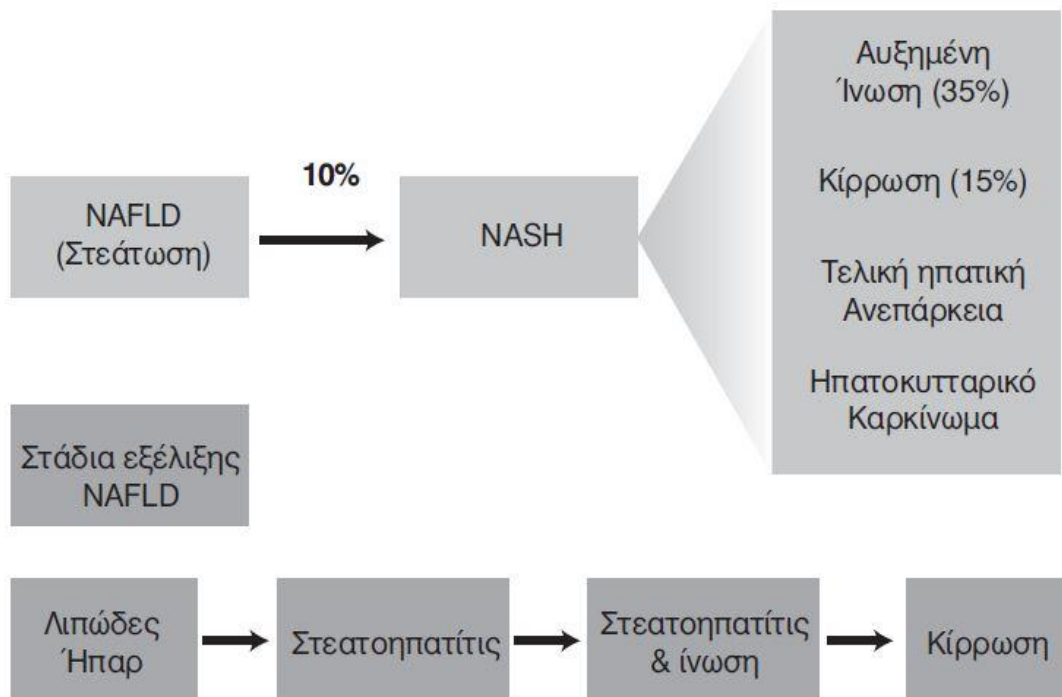
Η διάγνωση της ηπατικής στεάτωσης γίνεται με δυο τρόπους, είτε με απεικονιστικές τεχνικές όπως υπερηχογραφικό έλεγχο, αξονική και μαγνητική τομογραφία είτε με βιοψία ήπατος. Ωστόσο, το υπερηχογράφημα του ήπατος παρουσιάζει μικρή ευαισθησία (περίπου 90%), ιδίως όταν το ποσοστό της λιπώδους διήθησης είναι μικρότερο από 33%. Επιπλέον, τόσο το υπερηχογράφημα όσο και οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ακριβή καθορισμό του ιστολογικού τύπου, τη σταδιοποίηση και την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης [6].

Η διάγνωση της NASH και ο καθορισμός της βαρύτητάς της (στεάτωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση) απαιτούν βιοψία του ήπατος [9]. Η βιοψία του ήπατος πλεονεκτεί έναντι των απεικονιστικών μεθόδων, καθώς διαθέτει υψηλή ευαισθησία με μοναδικό μειονέκτημα ότι είναι επεμβατική μέθοδος [10]. Η απόκτηση υλικού βιοψίας για εξέταση μεγιστοποιεί την απόδοση της διάγνωσης [11], καθώς η μη επεμβατικές μέθοδοι δεν μπορούν να εκτιμήσουν αξιόπιστα το βαθμό της ηπατικής νόσου [12]. Παρ' όλα αυτά, είναι μια επεμβατική μέθοδος με κίνδυνο μεταεπεμβατικής αιμορραγίας, αν και το ποσοστό των επιπλοκών φαίνεται να είναι αρκετά χαμηλό. Το ποσοστό θνησιμότητας κυμαίνεται μεταξύ 0,1% και 0,01% [13].

1.7 Φυσική εξέλιξη της στεάτωσης

Το 10% των περιπτώσεων στεάτωσης εξελίσσεται σε NASH και το 35% των περιπτώσεων NASH εξελίσσεται σε ίνωση, από τα οποία το 15% αναπτύσσει κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και τελικά ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η ανάπτυξη κίρρωσης προερχόμενη από NASH έχει δυσμενή κατάληξη με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας (περίπου 30% των ασθενών) σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα.

Σε μελέτη παρακολούθησης, διάρκειας 9 ετών, το 50% των ατόμων με μη αλκοολική στεάτωση (NAFLD) δεν παρουσίασε εξέλιξη της ηπατικής βλάβης, το 4% παρουσίασε βελτίωση και το 27% ανέπτυξε ίνωση, από το οποίο το 19% κατέληξε σε κίρρωση [10].



Εικόνα 1. 3 Εξέλιξη στεάτωσης

1.8 Εντοπισμός Στεάτωσης

Η στεάτωση στις εικόνες βιοψίας μπορεί να εντοπιστεί από το σχήμα και το μέγεθος των σημείων συσσώρευσης λίπους. Οι περιοχές αυτές, έχουν σχεδόν κυκλικό σχήμα και δεν είναι ούτε πολύ μικρές ή μεγάλες. Στο συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων, τα δείγματα χρωματίστηκαν χρησιμοποιώντας κόκκινη χρωστική picosirius και λόγω αυτού ο ηπατικός ιστός έχει κόκκινο χρώμα και οι περιοχές συσσώρευσης λίπους λευκό [14]. Στην παρακάτω εικόνα το μεγάλο λευκό κομμάτι που φαίνεται, είναι φλέβα η οποία έχει κοπέι.



Εικόνα 1. 4 Εικόνα βιοψίας ήπατος

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

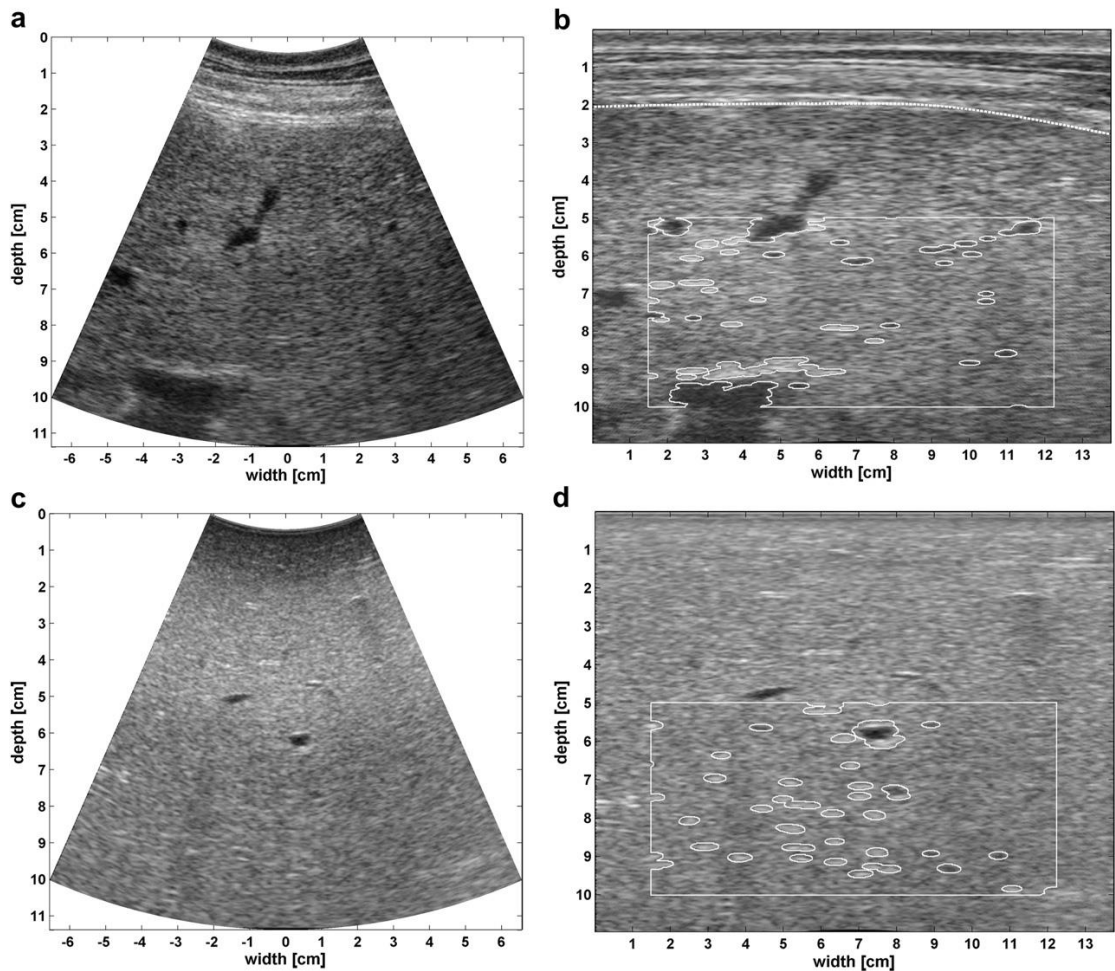
Βιβλιογραφική Ανασκόπηση

2.1 Παλαιότερες έρευνες

Στην βιβλιογραφία έχουν παρουσιαστεί αρκετές έρευνες που μελετούν την ηπατική στεάτωση. Από αυτές, ελάχιστες χρησιμοποιούν τεχνικές επεξεργασίας εικόνας σε εικόνες βιοψίας για τον εντοπισμό της στεάτωσης. Παρακάτω γίνεται αναφορά σε μερικές από αυτές.

- Στην μελέτη για τη συσχέτιση ζευγών βιοψίας ήπατος σε παχύσαρκους ασθενείς με πιθανή μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, αναφέρεται ότι τα δείγματα βιοψίας εξετάστηκαν από έναν ειδικό παθολογοανατόμο [15]. Εξειδικευμένοι παθολόγοι επίσης εξέτασαν τα δείγματα βιοψίας στα πλαίσια της έρευνας για το αν μπορεί να γίνει πρόβλεψη ιστοπαθολογικών ευρημάτων του ήπατος από την εμφάνιση του [16].

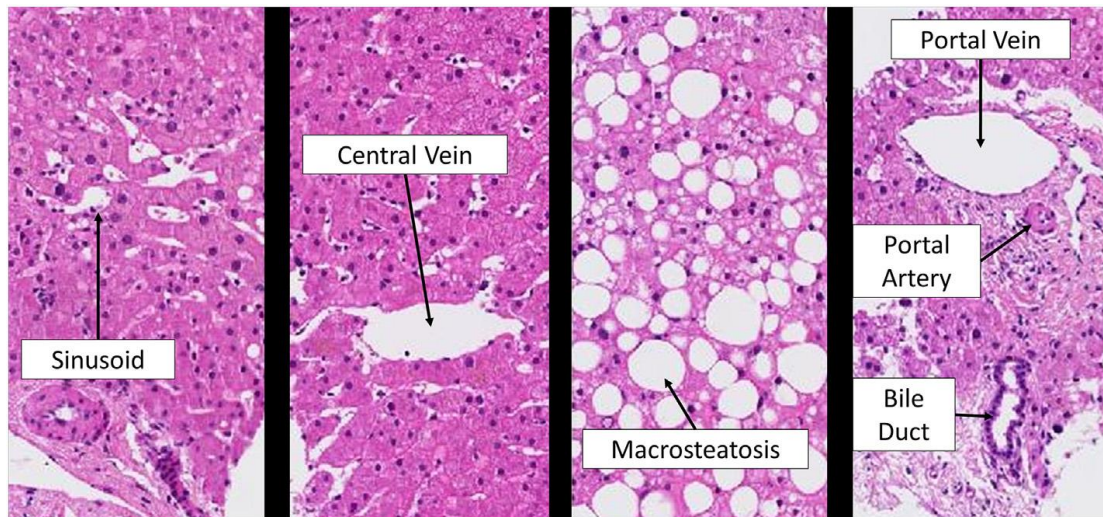
- Στην έρευνα «Generalizability of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Histologic Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease», σαράντα οκτώ ασθενείς με υποψία NAFLD υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά όπως στεάτωση, ίνωση, NAFL και άλλα, βαθμολογήθηκαν από δυο παθολόγους, σε διάστημα τριών μηνών, χωρίς να γνωρίζουν πληροφορίες για τους ασθενείς [17].
- Στην μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να εντοπιστεί αν υπάρχει πιθανή σχέση ανάμεσα στην στεφανιαία παράπλευρη κυκλοφορία (CCC) και στην μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος (NAFLD), εξετάστηκαν εκατό πενήντα ένα, μη διαβητικοί ασθενείς, με στηθάγχη, οι οποίοι είχαν περισσότερο από 95% στένωση σε τουλάχιστον μια κύρια στεφανιαία αρτηρία. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία και έπειτα σε κοιλιακό υπερηχογράφημα, για να διαπιστωθεί η παρουσία ή απουσία της NAFLD. Η διάγνωση έγινε από έναν έμπειρο ιατρό ο οποίος δεν γνώριζε πληροφορίες για τον πληθυσμό [18].
- Για το σκοπό της έρευνας που μελετά την υπόθεση αν η ανάλυση των διαδερμικών εικόνων υπερήχων, μπορεί να διαγνώσει την στεάτωση με την ίδια ακρίβεια και ορθότητα με τη διεγχειρητική μέθοδο, χρησιμοποιήθηκαν Transε ηχογραφικές εικόνες που αποκτήθηκαν πριν από το χειρουργείο καθώς και εικόνες Intraop που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.



Εικόνα 2. 1 (a), (b) εικόνες Transc και (c), (d) εικόνες Intraop.

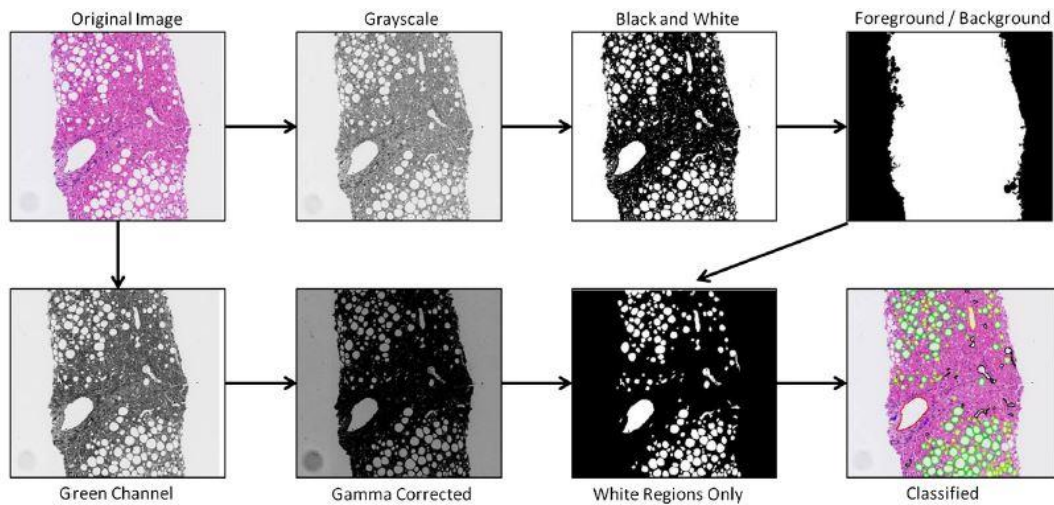
Οι εικόνες a και b είναι εικόνες Transc και οι εικόνες c και d είναι Intraop. Σε όλες τις εικόνες γίνεται μια προ επεξεργασία εφαρμόζοντας αυτόματο έλεγχο κέρδους. Το επόμενο βήμα ήταν να προσδιοριστεί ο συντελεστής ‘υπολειμματικής’ εξασθένησης (ResAtt) και στη συνέχεια εφαρμόστηκε μια αυτόματη διαδικασία τμηματοποίησης με κατώφλι τη κλίμακα του γκρι και φίλτρα αποκλεισμού, ώστε να αποκλειστεί ο ανεπιθύμητος ηπατικός ιστός. Έπειτα από μερικά στάδια επεξεργασίας των εικόνων, το αποτέλεσμα που εξάγουν οι μελετητές είναι ότι και τα δυο είδη εικόνων μας δίνουν παρόμοια αποτελέσματα [19].

- Στην μελέτη για την αυτόματη ταξινόμηση των λευκών περιοχών της βιοψίας ήπατος με επιβλεπόμενη μηχανική μάθηση, γίνεται ανίχνευση της στεάτωσης, των κεντρικών και πυλαίων φλεβών και αρτηριών και άλλων αγγείων.



Εικόνα 2. 2 Στεάτωση και διάφορα αγγεία σε εικόνα βιοψίας

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε αποτελείται από τα 8 βήματα που περιγράφονται παρακάτω. Οι εικόνες βιοψίας σαρώνονται και αποθηκεύονται ως εικόνες RGB. Έπειτα μετατρέπεται η RGB εικόνα σε κλίμακα του γκρι και μετά σε ασπρόμαυρη με τη μέθοδο Otsu. Το επόμενο βήμα είναι ο διαχωρισμός του background της εικόνας. Έπειτα γίνεται εξομάλυνση της εικόνας χρησιμοποιώντας το φίλτρο μέσου σε γειτονιά 3x3 και αύξηση της οξύτητας χρησιμοποιώντας το συντελεστή gamma. Σε αυτό το στάδιο ξεκινάει η ομαδοποίηση των εικονοστοιχείων χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο k-means. Τα εικονοστοιχεία του προσκηνίου χωρίζονται σε δυο ομάδες τα λευκά και τα μη λευκά σημεία. Τέλος σε κάθε λευκή περιοχή αποδίδεται ένα χαρακτηριστικό όπου θα χρησιμοποιηθεί από τον ταξινομητή. Οι περιοχές οι οποίες έχουν χαρακτηριστεί από παθολόγους χρησιμοποιούνται ως δεδομένα εκπαίδευσης για τα υπόλοιπα σημεία [20]. Το αποτέλεσμα που μας δίνει αυτή η μέθοδος φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.



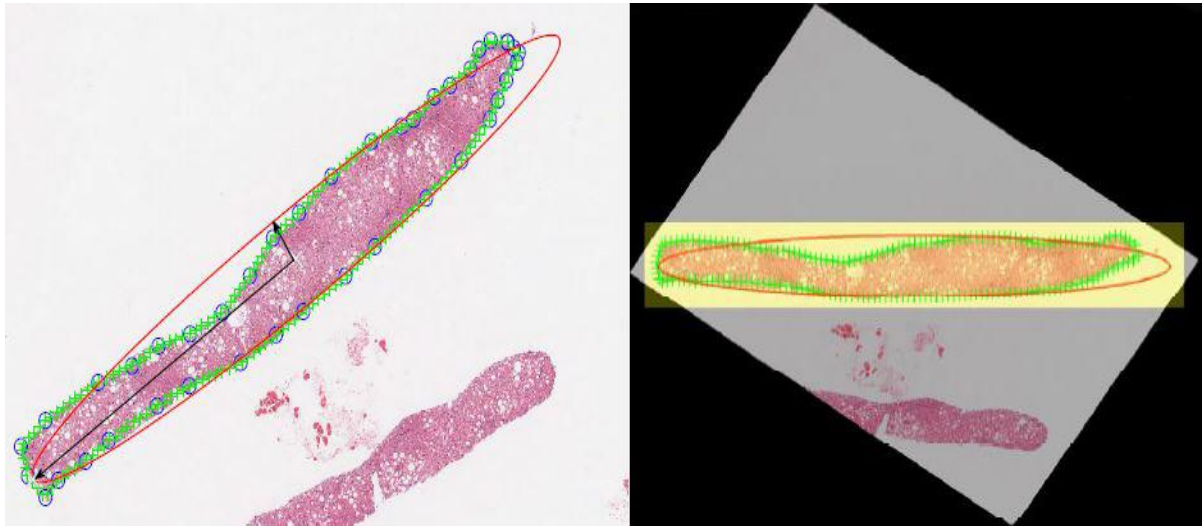
Εικόνα 2. 3 Ποιοτικά αποτελέσματα αλγορίθμου

- Στην έρευνα «Εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης από ειδικούς παθολόγους», τα δείγματα βιοψίας που έλαβαν από τους ασθενείς, εξετάστηκαν από τέσσερις εξειδικευμένους παθολόγους από διάφορα κέντρα της Ευρώπης και της Βορείου Αμερικής καθώς και από ένα πρόγραμμα επεξεργασίας εικόνας για την αυτόματη ποσοτικοποίηση της στεάτωσης. Στο πρόγραμμα χρησιμοποιήθηκαν 50 μη επικαλυπτόμενες, τυχαία επιλεγμένες περιοχές, από μια εικόνα τύπου .tiff χωρίς συμπίεση. Εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος δυο βημάτων για να διαχωριστούν οι περιοχές συσσώρευσης λίπους και του φόντου. Από την εικόνα κράτησαν μόνο το πράσινο κανάλι έτσι ώστε τα μοβ κομμάτια να φαίνονται μαύρα και να διακρίνονται ευκολότερα τα σημεία συσσώρευσης λίπους. Στο δεύτερο στάδιο διαχωρίζεται ο λιπώδης ιστός σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του σχήματος και του χρώματος του. Έπειτα συγκεντρώθηκε το ποσοστό του λίπους που υπολογίστηκε από κάθε μια από τις 50 περιοχές της εικόνας και εξήχθη το τελικό αποτέλεσμα. Τα αποτελέσματα τόσο των τεσσάρων διαφορετικών παθολόγων όσο και του προγράμματος, εμφάνισαν αρκετές μεταβολές μεταξύ τους [14].

- Σκοπός της έρευνας «Ανάπτυξη μιας αξιόπιστης μεθόδου για την εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης» ήταν να αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος για να προσδιοριστεί το ποσοστό της στεάτωσης, έτσι ώστε να μπορεί να προσδιοριστεί η πιθανότητα χρήσης του ήπατος για μεταμόσχευση. Όλα τα δείγματα εξετάστηκαν από τρεις παθολόγους και χειρουργούς. Οι εικόνες ήταν σε μορφή JPEG για καλύτερη ανάλυση και χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα Photoshop 5.5TM. Το πρώτο βήμα ήταν να αφαιρεθούν κάποια αντικείμενα που υπήρχαν στην εικόνα όπως φλέβες. Έπειτα, απομονώθηκαν οι αποχρώσεις του κόκκινου και οι αποχρώσεις που έμειναν στην εικόνα ήταν το μοβ που αντιπροσωπεύει το λίπος και το μπλε που αντιπροσωπεύει τον ιστό. Μόλις ολοκληρώθηκε αυτή η διαδικασία, διαγράφηκε από την εικόνα ο ιστός και έμειναν οι περιοχές ενδιαφέροντος. Τέλος υπολογίστηκε το ποσοστό του λίπους.

Αυτή η μέθοδος έχει την ικανότητα να κάνει ακριβείς και αξιόπιστες μετρήσεις της ηπατικής στεάτωσης, καθώς εξαλείφει το ανθρώπινο λάθος στον καθορισμό του ποσοστού της. Αυτό βοηθάει στην αύξηση του αριθμού των πετυχημένων επεμβάσεων μεταμόσχευσης ήπατος [21].

- Στην μελέτη «Computer-based Image Analysis of Liver Steatosis with Large-scale Microscopy Imagery and Correlation with Magnetic Resonance Imaging Lipid Analysis» αναπτύχθηκε ένα εργαλείο όπου μπορούσαν να φορτώσουν τις ψηφιακές εικόνες. Με αυτό το εργαλείο ένας έμπειρος παθολόγος εντόπιζε τα όρια του ηπατικού ιστού καθώς και τις περιοχές που δεν παρουσίαζαν ενδιαφέρον όπως για παράδειγμα οι αρτηρίες. Αυτές οι πληροφορίες αποθηκεύτηκαν σε ένα αρχείο XML. Οι δυο αρχικές μεταβολές που έγιναν στην εικόνα ήταν η απομόνωση του ιστού έτσι ώστε να περιλαμβάνει όσο λιγότερο μέρος του φόντου και η περιστροφή της εικόνας όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα.

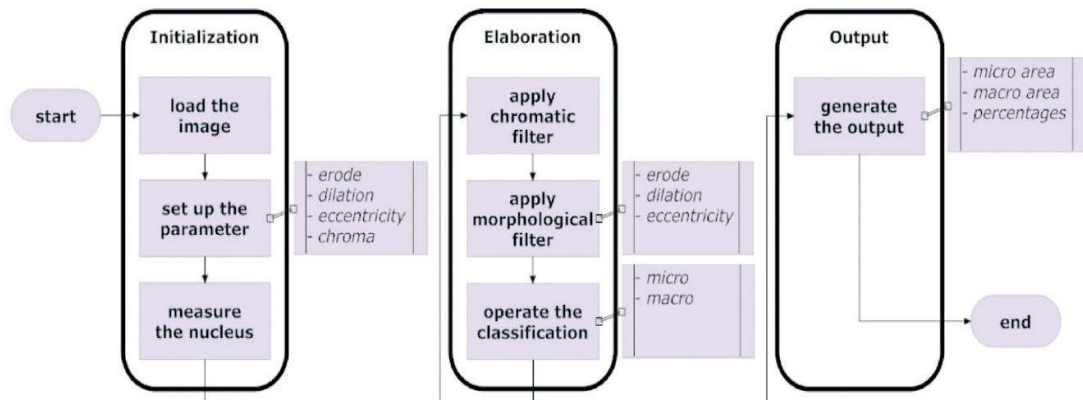


Εικόνα 2. 4 Αριστερά: Απομόνωση του ιστού. Δεξιά: Περιστροφή εικόνας.

Στη συνέχεια, προχώρησαν στην διαδικασία εντοπισμού της στεάτωσης. Αρχικά μετέτρεψαν την εικόνα σε κλίμακα του γκρι, επειδή ο λιπώδης ιστός έχει έντονη φωτεινότητα, μετέτρεψαν την εικόνα σε δυαδική και επεσήμαναν τα σημεία του λίπους. Διαχώρισαν τις ενωμένες περιοχές και απέκλεισαν τις πολύ μικρές για την αποφυγή των ψευδώς θετικών σημείων. Τέλος αποθήκευσαν στο XML αρχείο κάποια χαρακτηριστικά των σημείων όπως το μέγεθος, την κυκλικότητα την περίμετρο και άλλα για την εξαγωγή συμπερασμάτων για μελλοντική χρήση [5].

- Στα πλαίσια της έρευνας για την δημιουργία μιας καινοτόμου μεθοδολογίας για την αυτοματοποιημένη μορφομετρική και ποσοτική εκτίμηση της ηπατικής στεάτωσης λαμβάνονται εικόνες βιοψίας αρουραίων. Ο αλγόριθμος επεξεργασίας των εικόνων που αναπτύχθηκε αποτελείται από τρία στάδια. Αρχικά γίνεται μια προ-επεξεργασία της εικόνας, ακολουθεί η αναγνώριση προτύπων και τέλος η ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Στο πρώτο βήμα γίνεται διόρθωση των διαβαθμίσεων της φωτεινότητας λόγω του μη ομοιόμορφου φωτισμού. Στο επόμενο βήμα ακολουθούν τέσσερα στάδια. Αρχικά ο αλγόριθμος επιλέγει μια περιοχή της εικόνας, έπειτα μέσα σε αυτή την περιοχή εφαρμόζεται ένα φίλτρο κλεισίματος (erosion) ώστε να διαγραφούν οι μικρές περιοχές που είναι ψευδώς θετικές. Στο τρίτο βήμα εφαρμόζεται ένα φίλτρο

ανοίγματος (dilation) ώστε να επανέλθει στο αρχικό μέγεθος ο λιπώδης ιστός και στο τελευταίο βήμα εξετάζονται τα σημεία σύμφωνα με την κεντρικότητά τους. Τελικά όλα τα λιπίδια που αναγνωρίζονται από τον αλγόριθμο, διαχωρίζονται ανάλογα με το μέγεθος τους, ώστε να εξαχθούν τα αποτελέσματα σχετικά με τον τύπο της στεάτωσης [22].



Εικόνα 2. 5 Στάδια του αλγορίθμου.

2.2 Σχολιασμός

Οι περισσότερες έρευνες που έχουν γίνει στο παρελθόν αφορούν τον ιατρικό τομέα. Όλες οι εξετάσεις που λαμβάνονταν από τους ασθενείς, εξεταζόταν από εξειδικευμένους παθολόγους. Ελάχιστες έρευνες έχουν γίνει σε αυτόν τον τομέα που ασχολούνται με την επεξεργασία των εικόνων και την εξαγωγή των αποτελεσμάτων αυτόματα.

Ο αλγόριθμος που αναπτύχθηκε στην παρούσα διπλωματική, αφορά τον αυτόματο εντοπισμό της στεάτωσης. Ο αλγόριθμος δέχεται σαν είσοδο την εικόνα βιοψίας του ασθενή και έχει σαν έξοδο την ίδια εικόνα με σημειωμένο τον λιπώδη ιστό. Ο αλγόριθμος και τα αποτελέσματα του παρουσιάζονται αναλυτικά στα επόμενα κεφάλαια.

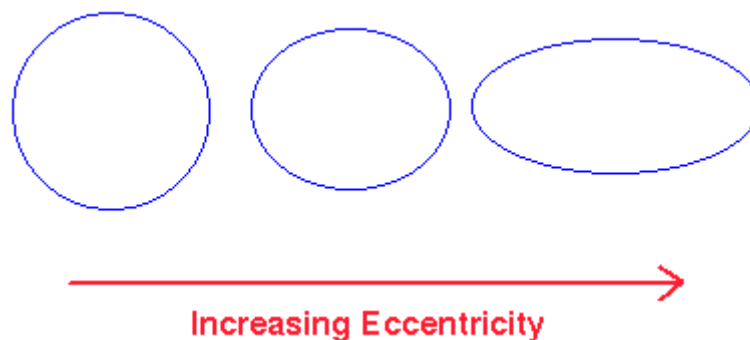
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Περιγραφή μεθοδολογίας

3.1 Περιγραφή της μεθοδολογίας

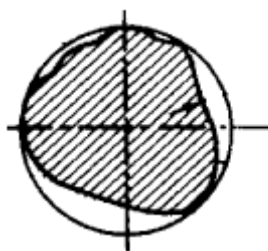
Η προτεινόμενη μεθοδολογία αποτελείται από τρία στάδια. Κατά τη διάρκεια του πρώτου σταδίου χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι επεξεργασίας της εικόνας για την επίτευξη μεγαλύτερης ευκρίνειας. Γίνεται μια αύξηση στο μέγεθος της εικόνας και όξυνση των περιγραμμάτων ώστε να διακρίνονται τα διαφορετικά σχήματα που υπάρχουν στην εικόνα. Στη συνέχεια, υπάρχει μια επαναληπτική διαδικασία για τα επόμενα δύο στάδια. Η επανάληψη γίνεται μέχρι να εξεταστούν όλα τα υποψήφια σημεία λιπώδους ιστού. Στο δεύτερο στάδιο, αφού πρώτα εντοπιστούν τα σημεία που είναι προς εξέταση περνάνε από έναν πρώτο έλεγχο για να διαπιστωθεί αν είναι ή όχι λιπώδης ιστός. Ο έλεγχος γίνεται με βάση την κεντρικότητα του σημείου. Το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό δείχνει που είναι το κέντρο του σημείου, και οι τιμές

του κυμαίνονται από 0 έως 1: αν είναι 1 είναι ευθεία γραμμή ενώ αν είναι 0 είναι κύκλος [23]. Με βάση την κεντρικότητα χωρίζονται τα σημεία, σε σημεία που ίσως είναι λιπώδης ιστός και σε αυτά που σίγουρα δεν είναι.



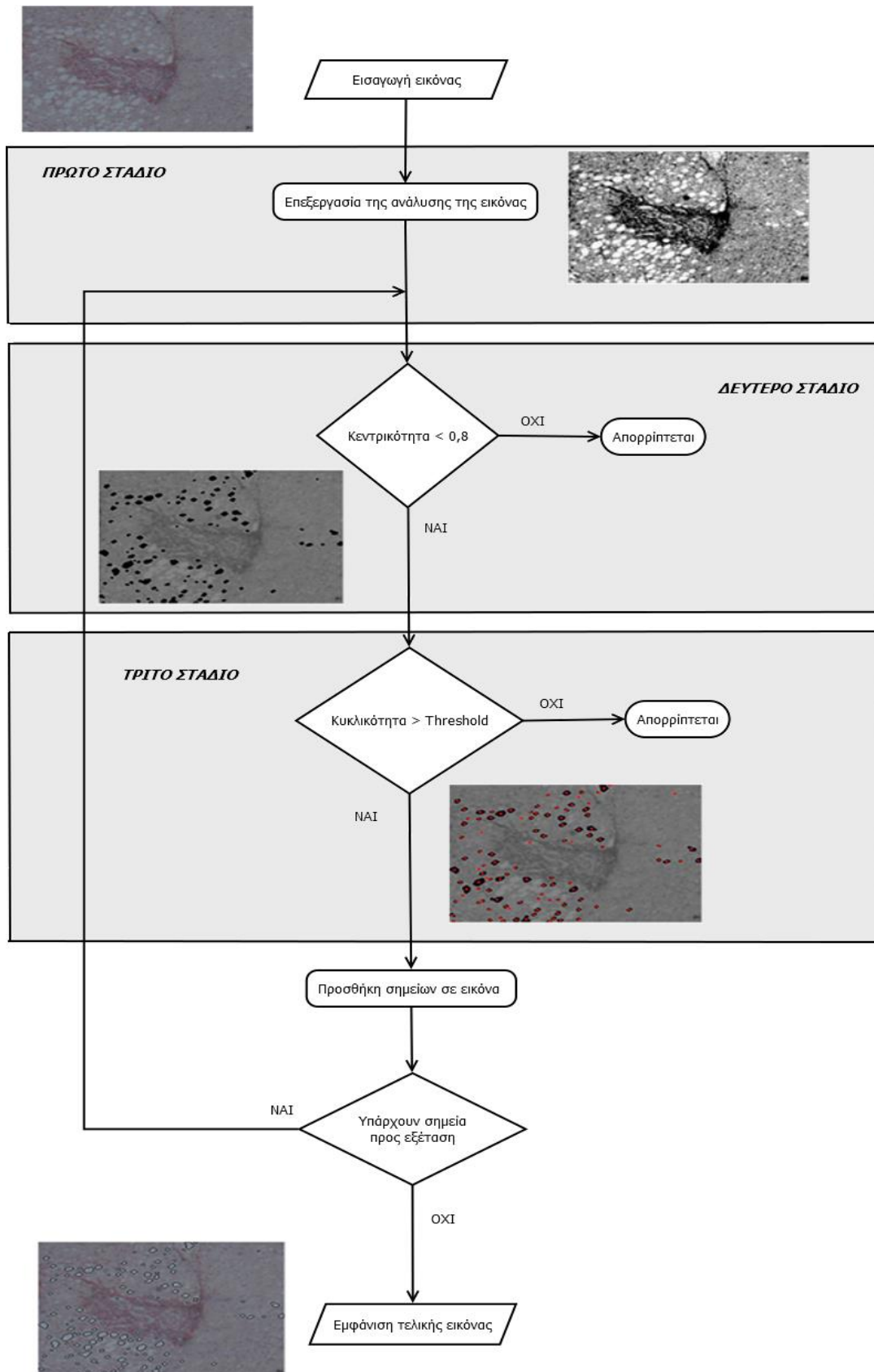
Εικόνα 3. 1 Κεντρικότητα.

Τα πρώτα περνάνε από τον επόμενο έλεγχο στο τρίτο στάδιο της μεθοδολογίας. Ο έλεγχος σε αυτό το στάδιο εστιάζει στην κυκλικότητα του σημείου. Αυτό το χαρακτηριστικό υπολογίζεται με βάση το εμβαδόν και την περίμετρο του σημείου και εκφράζει το πόσο κυκλική είναι η περίμετρος του σημείου (αν η τιμή του είναι 1 τότε το σημείο είναι κύκλος). Με βάση ένα όριο που σε κάθε επανάληψη γίνεται πιο αυστηρό εντοπίζονται τα σημεία που είναι τελικά λιπώδης ιστός.



Εικόνα 3. 2 Κυκλικότητα.

Στο τέλος συγχωνεύονται όλες οι εικόνες με τα σημεία που εξάγονται από κάθε επανάληψη και γίνεται η σύνθεση της τελικής εικόνας. Ο αλγόριθμος υλοποιήθηκε σε γλώσσα προγραμματισμού Matlab R2013a. Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας.



Εικόνα 3. 3 Διάγραμμα ροής της προτεινόμενης μεθοδολογίας.

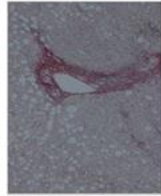
3.1.1 Επεξεργασία ανάλυσης εικόνας

Το πρώτο στάδιο της μεθοδολογίας είναι η βελτιστοποίηση της ανάλυσης της εικόνας, η οποία γίνεται με διάφορες τεχνικές επεξεργασίας.

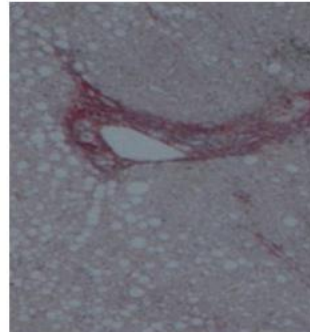
1. Αύξηση του αριθμού των εικονοστοιχείων της εικόνας. Ο υπολογισμός της τιμής του κάθε εικονοστοιχείου εξάγεται από τον μέσο όρο των εικονοστοιχείων της 4x4 γειτονιάς.
2. Μετατροπή της εικόνας από RGB σε κλίμακα του γκρι.
3. Εξομάλυνση του ιστογράμματος έτσι ώστε οι φωτεινότητες να εκτείνονται σε όλο το εύρος των τιμών του [0 255].
4. Όξυνση των ακμών και των χαρακτηριστικών της εικόνας ώστε να διακρίνονται τα όρια των σημείων.
5. Μετατροπή της εικόνας σε ασπρόμαυρη με βάση ένα όριο από το ιστόγραμμα, το οποίο επιλέχθηκε μετά από δοκιμές και παρατήρηση των αποτελεσμάτων.

Στην Εικόνα 4 φαίνονται όλα τα διαδοχικά βήματα επεξεργασίας.

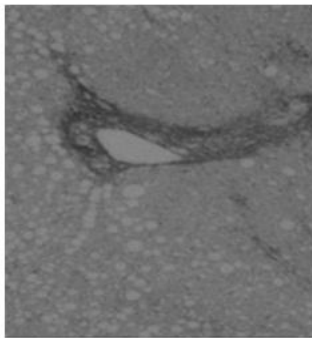
Αρχική Εικόνα



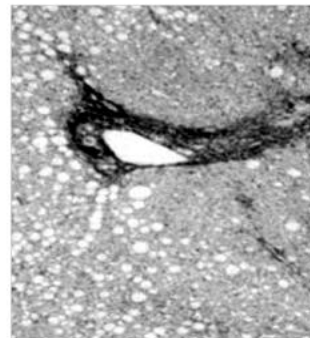
Μεγεθυμένη



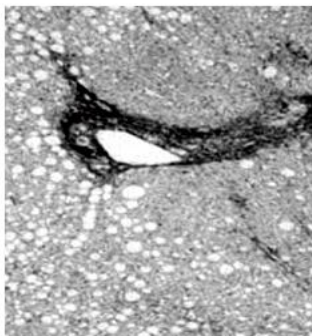
Κλίμακα του γκρι



Ισοστάθμιση Ιστογράμματος



Όξυνση λεπτομερειών



Ασπρόμαυρη



Εικόνα 3. 4 Στάδια μετατροπής της εικόνας.

Μετά από αυτό το στάδιο υπάρχει ένας επαναληπτικός βρόγχος στον οποίο αρχικά με μια διαδικασία μορφολογικής επεξεργασίας διαχωρίζονται οι περιοχές συσσώρευσης λίπους που είναι ενωμένες. Μέσα στον βρόγχο, αλλά μόνο στην πρώτη επανάληψη απορρίπτονται οι πολύ μεγάλες και πολύ μικρές περιοχές για να αποφευχθούν τα ψευδώς θετικά σημεία. Αυτό γίνεται γιατί τα πολύ μικρά σημεία μέχρι 10 εικονοστοιχεία μπορεί να εμφανίζονται λόγω της κακής ανάλυσης της εικόνας και τα μεγαλύτερα των 1000 εικονοστοιχείων μπορεί να είναι φλέβες οι οποίες κόπηκαν κατά τη διαδικασία λήψης του δείγματος.

3.1.2 Έλεγχος κεντρικότητας

Τα χαρακτηριστικά των σημείων που είναι περιοχές συσσώρευσης λίπους, είναι κυκλικά και συνήθως βρίσκονται σε συστάδες. Ο πρώτος έλεγχος που γίνεται αφορά την κεντρικότητα του κάθε σημείου. Η εντολή της Matlab, `regionprops`, παρέχει διάφορες πληροφορίες σχετικά με το σχήμα και τα χαρακτηριστικά του κάθε σημείου. Ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι η κεντρικότητα που δείχνει αν το σχήμα του σημείου συσσώρευσης λίπους, είναι κυκλικό ή ευθεία ανάλογα με την τιμή του. Εάν η τιμή του είναι 1 τότε το σημείο είναι ευθεία γραμμή, ενώ αν είναι 0 τότε είναι κύκλος. Ο πρώτος έλεγχος επιλέχθηκε να είναι πιο χαλαρός γι' αυτό ορίστηκε το όριο να έχει τιμή 0.8. Αν η κυκλικότητα του σημείου είναι μεγαλύτερη από 0.8 τότε απορρίπτεται, διαφορετικά περνάει στον επόμενο πιο αυστηρό έλεγχο.

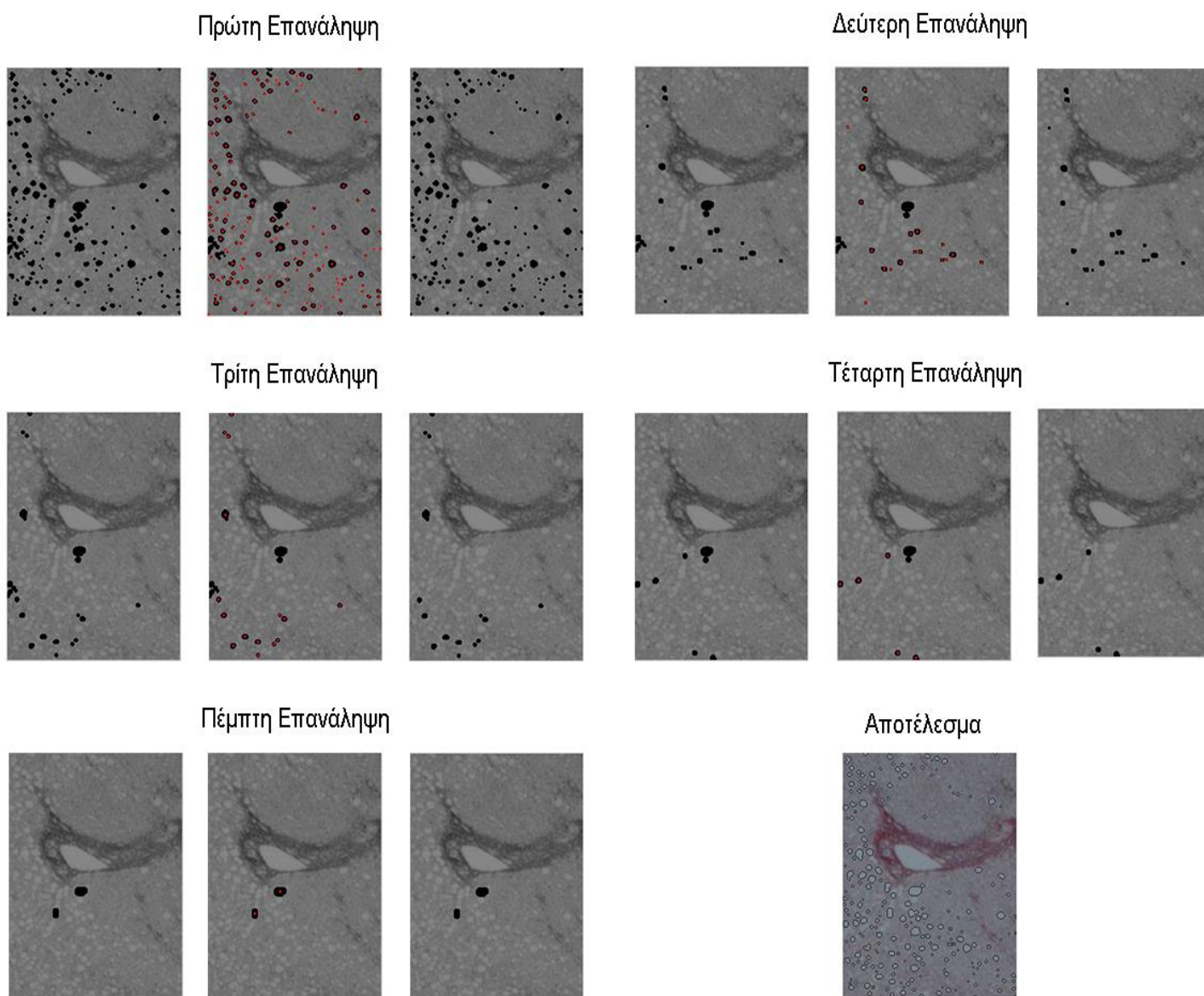
3.1.3 Έλεγχος κυκλικότητας

Σε αυτό το τελευταίο στάδιο της μεθοδολογίας ελέγχεται η κυκλικότητα του σημείου, δηλαδή κατά πόσο το σχήμα μοιάζει με έναν κύκλο. Αυτό το χαρακτηριστικό υπολογίζεται από τον παρακάτω τύπο :

$$\text{Κυκλικότητα} = \frac{4*\pi*Εμβαδον}{Περίμετρο^2} \quad 3.1$$

Αν η τιμή του είναι 1 τότε το σχήμα είναι ένας κύκλος. Στη μεθοδολογία μας χρησιμοποιήθηκε ένα όριο το οποίο ξεκινάει από το 0.6 και όσο αυξάνονται οι επαναλήψεις, γίνεται πιο αυστηρό μέχρι να φτάσει την τιμή 0.9. Το όριο δεν αυξάνεται μέχρι να πάρει τιμή ίση με 1 γιατί λόγω της κακής ανάλυσης της εικόνας, δεν υπάρχει τέτοιο σημείο.

Με το τέλος της επανάληψης γίνεται συγχώνευση όλων των επιμέρους εικόνων με τα σημεία συσσώρευσης λίπους και δημιουργείται η τελική εικόνα. Στην εικόνα που ακολουθεί φαίνονται όλα τα στάδια της εικόνας από ένα παράδειγμα.



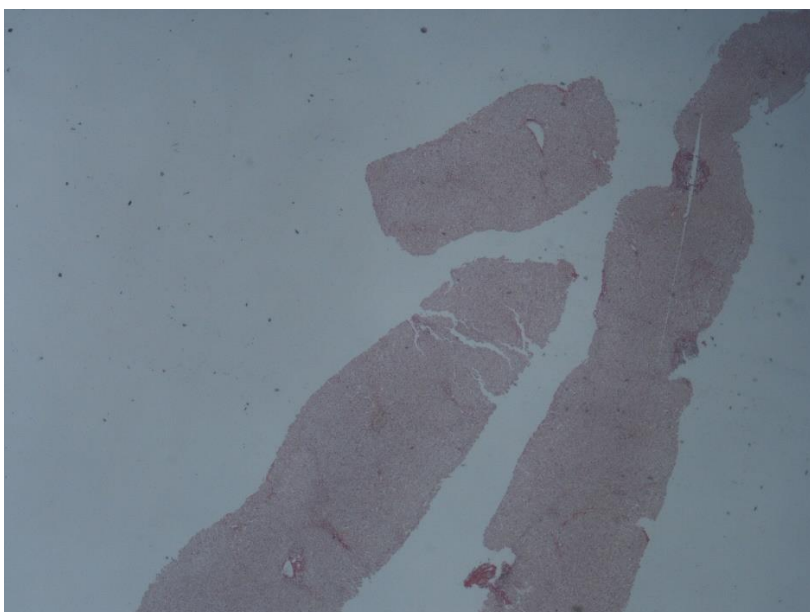
Εικόνα 3. 5 Στάδια ελέγχου σημείων.

3.2 Σύνολο Δεδομένων

Η προτεινόμενη μεθοδολογία αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα σύνολο δεδομένων 20 εικόνων από βιοψίες ήπατος, που ελήφθησαν από διαφορετικούς ασθενείς με ηπατίτιδα C. Το σύνολο δεδομένων δημιουργήθηκε στο Νοσοκομείο Royal Free του Λονδίνου. Οι βιοψίες ήπατος χρωματίστηκαν χρησιμοποιώντας κόκκινη χρωστική

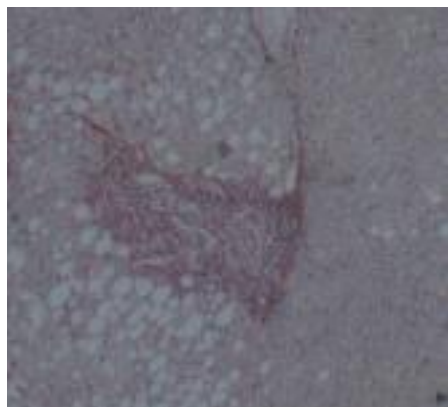
picosirius. Τα δείγματα φωτογραφήθηκαν με ψηφιακή φωτογραφική μηχανή (Canon Powershot A640) που συνδέεται με μία βάση με οπίσθιο φωτισμό. Κάθε δείγμα προσαρμόστηκε σε μια ενιαία εικόνα. Όλες οι περιοχές της εικόνας, σχολιάστηκαν από ειδικούς και αφορά τον ηπατικό ιστό.

Η αρχική εικόνα του δείγματος φαίνεται παρακάτω (Εικόνα 3.6). Τα μαύρα στίγματα είναι από το γυαλί του μικροσκοπίου.



Εικόνα 3. 6 Αρχική εικόνα βιοψίας ήπατος.

Από τα αρχικά δείγματα, κόπηκαν κάποια κομμάτια τα οποία περιείχαν μόνο ηπατικό ιστό. Για το δείγμα μας επιλέχθηκαν 10 εικόνες που περιέχουν λιπώδη ιστό και άλλες 10 που δεν περιέχουν.



Εικόνα 3. 7 Με λιπώδη ιστό.



Εικόνα 3. 8 Χωρίς λιπώδη ιστό.

3.3 Αναλυτική περιγραφή κώδικα

Πριν ξεκινήσει η διαδικασία για τον εντοπισμό του λιπώδες ιστού, γίνονται κάποιες αλλαγές στην εικόνα ώστε να αυξηθεί η ευκρίνειά της (πρώτο στάδιο μεθοδολογίας). Αρχικά, αυξάνεται το μέγεθος της εικόνας έτσι ώστε να γίνουν πιο εμφανή τα σημεία με λιπώδη ιστό και να διαπιστωθεί κατά πόσο αυτά τα σημεία συνδέονται μεταξύ τους. Η αύξηση του μεγέθους της εικόνας πραγματοποιείται με μια τεχνική η οποία ονομάζεται διγραμμική παρεμβολή. Πιο συγκεκριμένα, αν συμβολίσουμε με $u_R(x, y)$, την τιμή της έντασης του εικονοστοιχείου στο κόκκινο κανάλι, $u_G(x, y)$ στο πράσινο και $u_B(x, y)$ στο μπλε, στις συντεταγμένες (x, y) , τότε η τιμή της έντασης υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση στην οποία, οι τέσσερις συντελεστές καθορίζονται από ένα σύστημα τεσσάρων εξισώσεων με τέσσερις αγνώστους, οι οποίες επιλύονται χρησιμοποιώντας τις τιμές έντασης από τους τέσσερις κοντινότερους γείτονες του σημείου (x, y) [24].

$$u_R(x, y) = \alpha x + \beta y + \gamma xy + \delta \quad 3.2$$

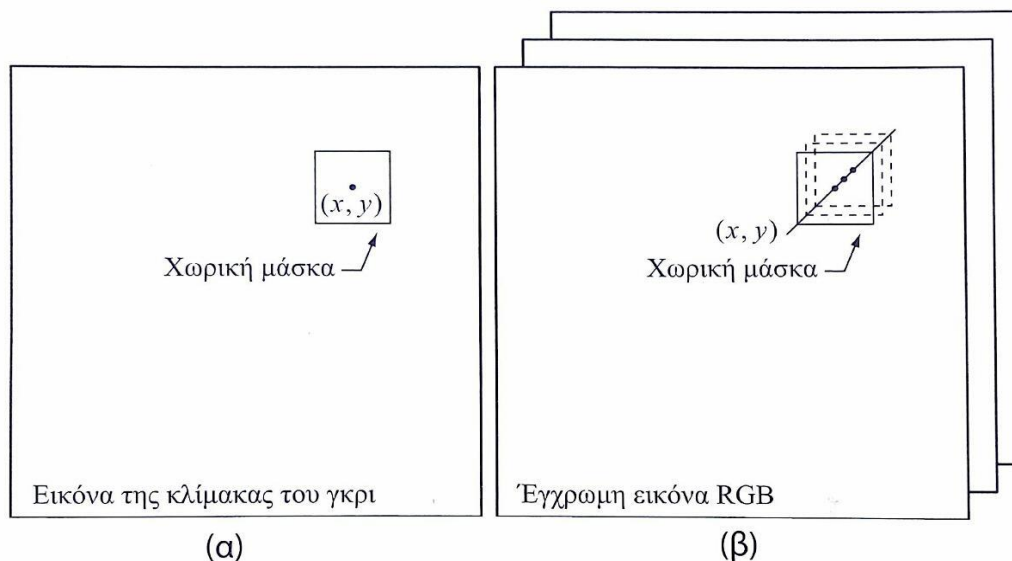
$$u_G(x, y) = \alpha x + \beta y + \gamma xy + \delta \quad 3.3$$

$$u_B(x, y) = \alpha x + \beta y + \gamma xy + \delta \quad 3.4$$

Όπου $\alpha=u(x-1,y)$, $\beta=u(x,y-1)$, $\gamma=u(x+1,y)$ και $\delta=u(x,y+1)$ στα αντίστοιχα κανάλια.

Η διγραμμική παρεμβολή, δίνει πολύ καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με άλλες τεχνικές παρεμβολής, όπως η παρεμβολή βασισμένη στον πλησιέστερο γείτονα που προκαλεί σοβαρές παραμορφώσεις των ακμών της εικόνας [24]. Για τον υπολογισμό της γραμμικής παρεμβολής χρησιμοποιήθηκε η εντολή `imresize` της Matlab. Η σύνταξη της εντολής είναι `imout = imresize(imin, scale)`, το `scale` καθορίζει πόσο θα αλλάξει το μέγεθος της εικόνας. Το καινούριο μέγεθος της θα είναι: `[width, height] x scale` [23].

Στο επόμενο βήμα μετατράπηκε η εικόνα σε κλίμακα του γκρι. Για να γίνει επεξεργασία σε μια έγχρωμη εικόνα θα πρέπει να γίνει ξεχωριστή επεξεργασία για κάθε μια από τις συνιστώσες της, χρησιμοποιώντας τις συνηθισμένες μεθόδους επεξεργασίας. Ωστόσο τα αποτελέσματα της επεξεργασίας των επιμέρους συνιστωσών χρωμάτων, δεν είναι πάντοτε ισοδύναμα με την άμεση επεξεργασία στο διανυσματικό χώρο των χρωμάτων και στην περίπτωση αυτή θα πρέπει να διατυπωθούν διαφορετικές προσεγγίσεις [24].



Εικόνα 3. 9 Χωρικές μάσκες για τις εικόνες της κλίμακας του γκρι (α) καθώς και για τις εικόνες RGB (β).

Για τον λόγο αυτό επιλέχτηκε να γίνει μετατροπή της εικόνας σε κλίμακα του γκρι έτσι ώστε η περαιτέρω επεξεργασία της εικόνας να είναι πιο εύκολη. Ο υπολογισμός της

τιμής της έντασης $u(x,y)$ της κλίμακας του γκρι για το εικονοστοιχείο (x,y) πραγματοποιείται ως ένας σταθμισμένος μέσος όρων των εντάσεων στα κανάλια RGB όπως φαίνεται στον παρακάτω τύπο:

$$u_{gs}(x,y) = C_R * u_R(x,y) + C_G * u_G(x,y) + C_B * u_B(x,y) \quad 3.5$$

Όπου $u_{gs}(x,y)$ είναι η ένταση του εικονοστοιχείου σε κλίμακα του γκρι με συντεταγμένες (x,y) και C_R , C_G και C_B είναι οι συντελεστές για τις εντάσεις στα κανάλια RGB αντίστοιχα, με $C_R + C_G + C_B = 1$ και $C_R = 0.2989$, $C_G = 0.5870$, $C_B = 0.1140$.

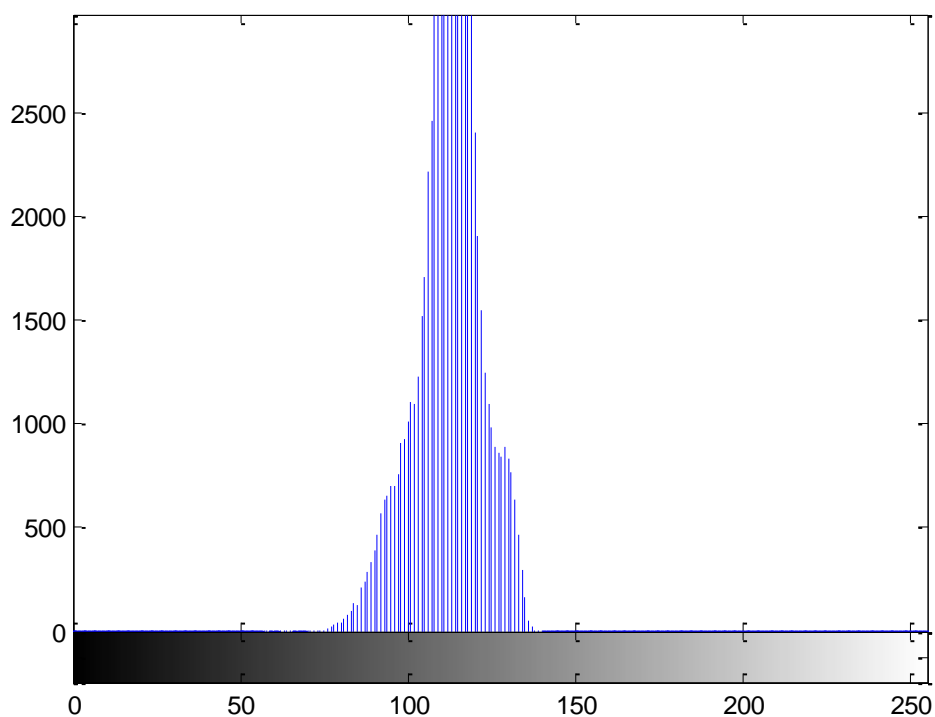
Η μετατροπή της εικόνας σε κλίμακα του γκρι πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την εντολή `rgb2gray`, εξαλείφοντας την απόχρωση και τον κορεσμό των πληροφοριών, ενώ διατηρεί τις φωτεινότητες [23].

Έπειτα ρυθμίζεται η ένταση των φωτεινότητων της εικόνας, οι οποίες διακρίνονται από το ιστόγραμμα της, χρησιμοποιώντας μια τεχνική η οποία είναι γνωστή ως κανονικοποίηση ιστογράμματος. Συνήθως, η κανονικοποίηση του ιστογράμματος γίνεται διαιρώντας κάθε τιμή του ιστογράμματος με τον συνολικό αριθμό των εικονοστοιχείων της εικόνας. Σε αυτή τη περίπτωση, το κανονικοποιημένο ιστόγραμμα δίνεται από την σχέση:

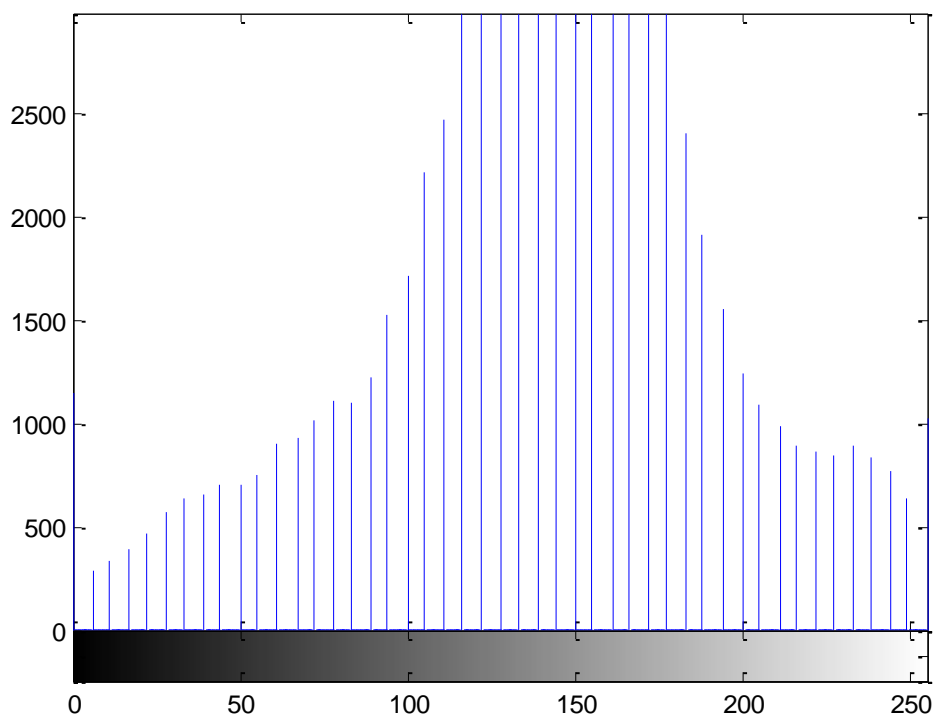
$$p(r_k) = \frac{n_k}{n} \quad 3.6$$

Όπου r_k είναι το k -οστό επίπεδο φωτεινότητας στο διάστημα $[0 \ 255]$, n_k ο αριθμός των εικονοστοιχείων στην εικόνα των οποίων η τιμή της φωτεινότητας είναι r_k και n ο συνολικός αριθμός εικονοστοιχείων της εικόνας. Οπότε το $p(r_k)$ εκφράζει την εκτίμηση της πιθανότητας εμφάνισης του επιπέδου φωτεινότητας r_k [25]. Αυτό γίνεται με τη συνάρτηση `imadjust` η οποία παίρνει το όρισμα `stretchlim` που επιστρέφει ένα διάστημα δυο τιμών εικονοστοιχείων, που καθορίζουν τα κατώτατα και ανώτατα όρια

που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντίθεση της εικόνας [23]. Παρακάτω φαίνονται τα ιστογράμματα από ένα παράδειγμα. Το πρώτο ιστογράμμα είναι της εικόνας σε κλίμακα γκρι και το δεύτερο μετά την κανονικοποίηση. Παρατηρείται εμφανή διαφορά στο εύρος των τιμών των δυο ιστογραμμάτων. Το δεύτερο, δίνει καλύτερο αποτέλεσμα γιατί οι φωτεινότητες εκτείνονται σε όλο το εύρος [0,255], αυτό έχει ως συνέπεια η εικόνα να είναι πιο φωτεινή.



Εικόνα 3. 10 Ιστόγραμμα της εικόνας σε κλίμακα του γκρι.



Εικόνα 3. 11 Ιστόγραμμα της εικόνας μετά από εξισορρόπηση.

Η επόμενη διαδικασία είναι η όξυνση της εικόνας. Ο βασικός λόγος για τον οποίο γίνεται αύξηση της οξύτητας σε μια εικόνα είναι για να τονιστούν οι μεταβολές της έντασης των εικονοστοιχείων της. Αυτή η διαδικασία αποτελείται από τρία βήματα:

1. Η αρχική εικόνα υφίσταται θόλωση.
2. Η θολωμένη εικόνα αφαιρείται από την αρχική (η διαφορά των δυο εικόνων που προκύπτει από αυτή τη διαδικασία είναι γνωστή ως μάσκα).
3. Η μάσκα που προκύπτει από τον παραπάνω τρόπο, προστίθεται στην αρχική εικόνα.

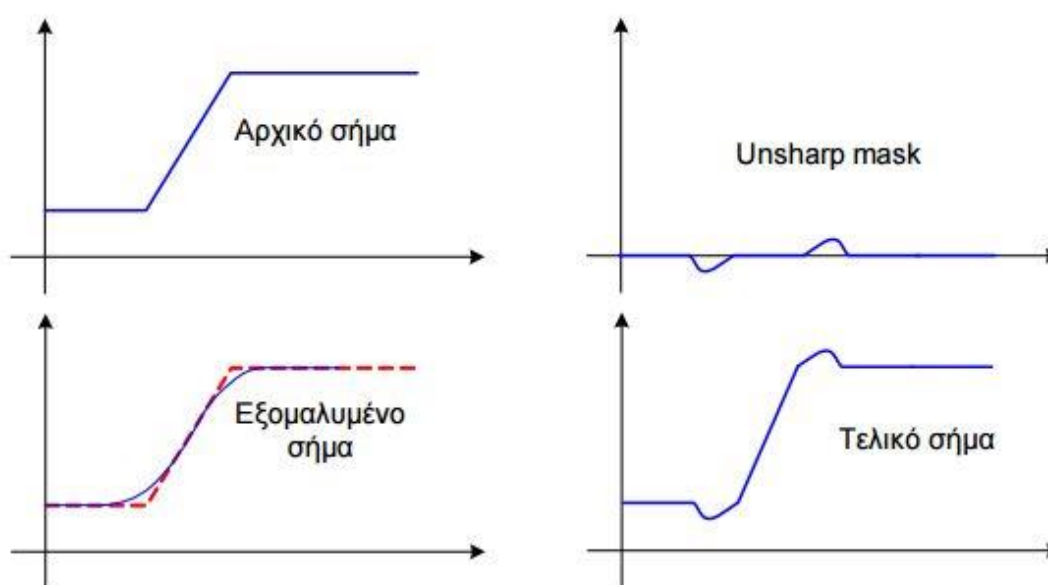
Εάν συμβολιστεί με $\bar{f}(x,y)$ η θολωμένη εικόνα, με $f(x,y)$ η αρχική και g_{mask} η μάσκα που προκύπτει τότε η παραπάνω διαδικασία υπό τη μορφή εξισώσεων, περιγράφεται ως εξής:

$$g_{mask} = f(x,y) - \bar{f}(x,y) \quad 3.7$$

Στη συνέχεια προστίθεται ένα σταθμισμένο τμήμα της μάσκας πίσω στην αρχική εικόνα, όπως φαίνεται παρακάτω:

$$g(x, y) = f(x, y) + k * g_{mask}(x, y) \quad 3.8$$

Όπου k είναι ο συντελεστής βάρους ($k \geq 0$) και $g(x, y)$ η τελική εικόνα [24].



Εικόνα 3. 12 Μονοδιάστατη επίδειξη του μηχανισμού αφαίρεσης εξομάλυνσης.

Η συνάρτηση που εκτελεί αυτή τη διαδικασία στη Matlab είναι η `imsharpen` που επιστρέφει μια βελτιωμένη έκδοση της κλίμακας του γκρι της εικόνας, όπου τα άκρα και τα χαρακτηριστικά έχουν οξυνθεί με τη χρήση της μεθόδου unsharp masking.

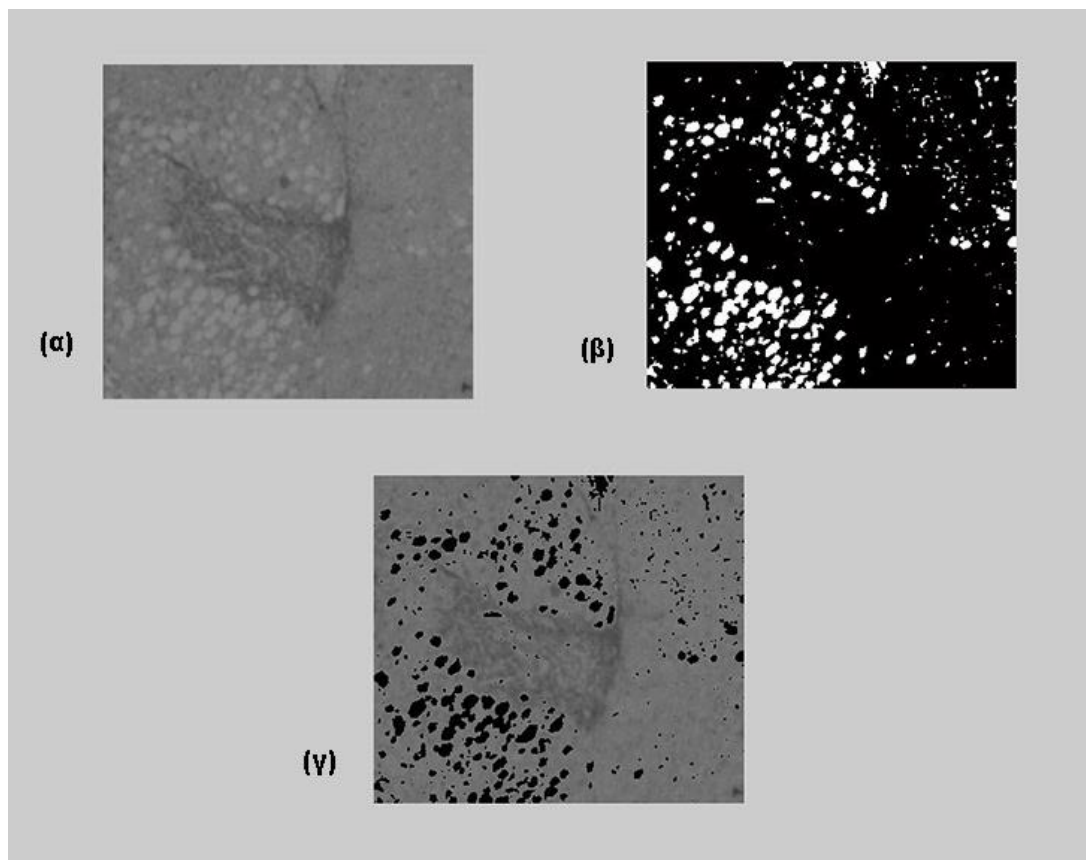
Το τελευταίο βήμα πριν την διαδικασία εντοπισμού περιοχών λιπώδους ιστού, είναι η μετατροπή της εικόνας σε ασπρόμαυρη. Αυτό έγινε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της κατάτμησης της εικόνας σε δυο περιοχές, το υπόβαθρο (δηλαδή ο ηπατικός ιστός) και τα σημεία ενδιαφέροντος (δηλαδή τα σημεία συσσώρευσης λίπους). Η πιο διαδεδομένη

μέθοδος κατωφλίωσης είναι η μέθοδος Otsu που χαρακτηρίζεται ως βέλτιστη, υπό την έννοια πως μεγιστοποιεί τη μεταβλητότητα ανάμεσα στις κλάσεις. Επίσης, αυτή η μέθοδος χαρακτηρίζεται από τη σημαντική ιδιότητα πως στηρίζεται εξ' ολοκλήρου σε υπολογισμούς που πραγματοποιούνται πάνω στο ιστόγραμμα της εικόνας [24]. Παρόλα αυτά, στο σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήσαμε, η μέθοδος Otsu δεν έδωσε τα επιθυμητά αποτελέσματα. Οπότε για να μετατραπεί η εικόνα σε ασπρόμαυρη επιλέξαμε τη μέθοδο της κατωφλίωσης. Αυτό έγινε με την επιλογή μιας τιμής (κατώφλι) από το ιστόγραμμα όπου φαίνονται οι φωτεινότητες της εικόνας. Αν η τιμή της φωτεινότητας του εικονοστοιχείου $u(x, y)$ που εξετάζεται είναι μεγαλύτερη από το κατώφλι τότε κατασκευάζεται μια καινούρια εικόνα $f(x, y)$ όπου στο συγκεκριμένο σημείο (x, y) έχει την τιμή 1 (δηλαδή άσπρο) αλλιώς την τιμή 0 (δηλαδή μαύρο).

$$g(x, y) = \begin{cases} 1, & \text{εαν } f(x, y) > \text{κατώφλι} \\ 0, & \text{εαν } f(x, y) \leq \text{κατώφλι} \end{cases} \quad 3.9$$

Μετά από παρατήρηση και δοκιμές διαπιστώθηκε ότι η καλύτερη αποτύπωση των λεπτομερειών σε ασπρόμαυρο γίνεται αν επιλεγεί η τιμή 200 του ιστογράμματος.

Σε αυτό το σημείο υπάρχουν δυο εικόνες. Την εικόνα σε κλίμακα του γκρι και την εικόνα που δημιουργήθηκε από την παραπάνω διαδικασία όπου τα σημεία ενδιαφέροντος έχουν άσπρο χρώμα και όλη η υπόλοιπη εικόνα είναι μαύρη. Για την καλύτερη οπτική εμφάνιση των αποτελεσμάτων, αυτές οι δυο εικόνες συνδυάστηκαν.



Εικόνα 3. 13 (α) Εικόνα σε κλίμακα του γκρι (β) Ασπρόμαυρη εικόνα (γ) Συγχώνευση των εικόνων (α) και (β).

Μετά από αυτό το σημείο ξεκινάει η διαδικασία του εντοπισμού των περιοχών λιπώδους ιστού.

Ένα πρόβλημα το οποίο προέκυψε κατά την υλοποίηση της παρούσας εργασίας ήταν ότι αρκετές περιοχές συσσώρευσης λίπους ήταν ενωμένες μεταξύ τους με αποτέλεσμα το σχήμα τους να αλλοιώνεται και να μην μπορεί να γίνει η ανίχνευσή τους από τον αλγόριθμο. Γι' αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκε το μορφολογικό άνοιγμα. Η μορφολογική πράξη του ανοίγματος εξομαλύνει το περίγραμμα ενός αντικειμένου, σπάει τους στενούς «ισθμούς» και εξαλείφει τις μικρές προεξοχές. Το άνοιγμα ενός συνόλου A από το δομικό στοιχείο B συμβολίζεται με $A \circ B$ και ορίζεται ως:

$$A \circ B = (A \ominus B) \oplus B$$

3. 10

Επομένως το άνοιγμα του A από το B, ορίζεται ως η συστολή του A από το B, ακολουθούμενη από τη διαστολή του αποτελέσματος από το B [24]. Σύμφωνα με κάποιους κανόνες το δομικό στοιχείο «περνάει» από τις περιοχές που είναι ενωμένες και τις διαχωρίζει. Το δομικό στοιχείο που χρησιμοποιήθηκε είναι ένας δίσκος με αρχικό μέγεθος ίσο με 2, όπου σε κάθε επανάληψη αυξάνεται κατά ένα το μέγεθος του δίσκου ώστε να διαχωριστούν όλες οι περιοχές που είναι ενωμένες μεταξύ τους.

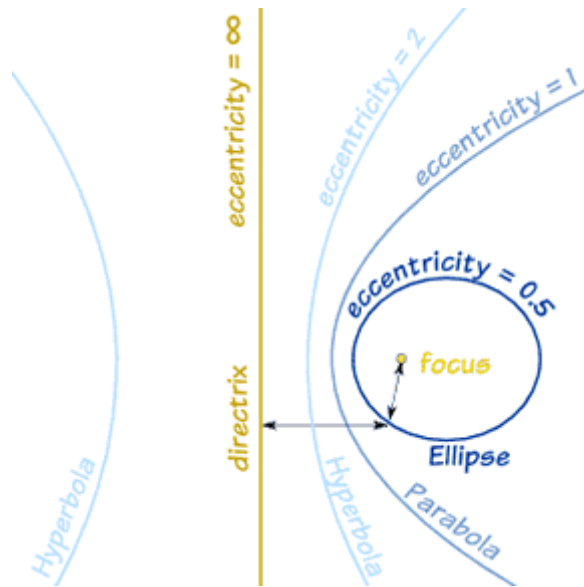
Ακόμα ένα πρόβλημα που εμφανίστηκε ήταν ότι στην αρχική ανίχνευση των περιοχών συσσώρευσης λίπους, υπήρχαν σημεία που ήταν πολύ μικρά και πολύ μεγάλα. Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενο κεφάλαιο τα σημεία που είναι λιπώδης ιστός, δεν μπορεί να είναι πολύ μεγάλα ή πολύ μικρά σημεία. Οι πολύ μικρές περιοχές δεν είναι σαφές αν πρόκειται για λιπώδη ιστό ή αν υπάρχουν λόγω της κακής ανάλυσης της εικόνας. Οι πολύ μεγάλες περιοχές που φαίνονται στις εικόνες είναι φλέβες και αρτηρίες οι οποίες κόπηκαν κατά την διαδικασία λήψης της βιοψίας. Για να αποφύγουμε αυτές τις περιοχές, μόνο στην πρώτη επανάληψη γίνεται διαγραφή αυτών των περιοχών.

Σε αυτό το στάδιο, υπάρχουν στην εικόνα κάποια σημεία που πρέπει να εξεταστούν για το αν είναι όντως λιπώδης ιστός ή όχι. Για το σκοπό αυτό επιλέξαμε να εφαρμόσουμε δυο περιορισμούς. Και οι δυο αφορούν το σχήμα του σημείου προς εξέταση.

Ο πρώτος περιορισμός αφορά την κεντρικότητα του σημείου (δεύτερο στάδιο μεθοδολογίας). Η κεντρικότητα (eccentricity) δείχνει πόσο «μη-κυκλική» είναι η καμπύλη. Για τον υπολογισμό της κεντρικότητας χρησιμοποιούμε την παρακάτω εξίσωση:

$$E = \sqrt{1 - (b/a)^2} \quad 3.11$$

Όπου το μήκος του μείζονος άξονα ισούται με $2a$ και το μήκος του δευτερεύοντα με $2b$. Κεντρικότητα ίση με μηδέν είναι κύκλος και όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της, τόσο λιγότερο καμπυλωτό είναι το σχήμα. Η ευθεία γραμμή έχει άπειρη κεντρικότητα [26].



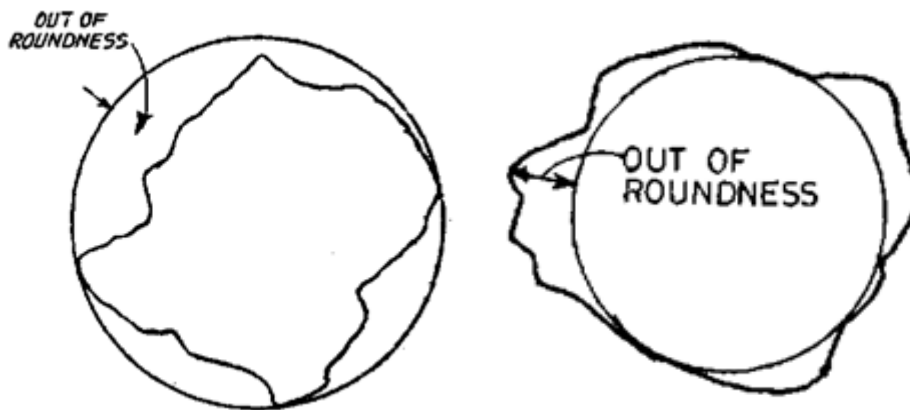
Εικόνα 3. 14 Τιμές κεντρικότητας σχημάτων.

Η εντολή `regionprops`, επιστρέφει το σύνολο των ιδιοτήτων του αντικειμένου. Μια από τις τιμές που επιστέφει είναι η κεντρικότητα. Οι τιμές που παίρνει η κεντρικότητα κυμαίνονται από 0 μέχρι 1. Αν η τιμή της είναι 0 τότε το αντικείμενο είναι κύκλος, αν είναι 1 είναι ευθεία γραμμή [23]. Ο πρώτος έλεγχος είναι πιο χαλαρός οπότε θέτουμε ένα όριο 0,8 για τον έλεγχο του αντικειμένου. Αν η κεντρικότητα είναι μικρότερη του 0,8 τότε το αντικείμενο απορρίπτεται, διαφορετικά ελέγχουμε αν ικανοποιεί και τον επόμενο περιορισμό.

Ο δεύτερος περιορισμός που εφαρμόζουμε αφορά την κυκλικότητα του σημείου που εξετάζουμε (τρίτο στάδιο μεθοδολογίας). Κυκλικότητα ορίζεται το κατά πόσο τα σημεία της περιμέτρου του αντικειμένου προσεγγίζουν το σχήμα ενός κύκλου [27]. Για να εξετάσουμε την κυκλικότητα παίρνουμε τον μαθηματικό τύπο:

$$\text{Κυκλικότητα} = \frac{4 \cdot \pi \cdot \text{Εμβαδον}}{\text{Περίμετρο}^2} \quad 3.12$$

Αν το αποτέλεσμα είναι ένα, τότε το σημείο είναι κύκλος, όσο πιο κοντά στο ένα είναι το αποτέλεσμα, τόσο πιο κυκλικό είναι το σχήμα του αντικειμένου [28].



Εικόνα 3. 15 Ορισμός κυκλικότητας.

Στον αλγόριθμο για να εξεταστεί η κυκλικότητα του σημείου υπολογίζεται η αριθμητική τιμή της κυκλικότητας και συγκρίνεται με ένα όριο που ορίστηκε. Σε κάθε επανάληψη, ο έλεγχος γίνεται πιο αυστηρός. Το όριο ξεκινάει από 0,6 και αυξάνεται κατά 0,1 μέχρι να φτάσει στο 0,9 όπου και συνεχίζει μέχρι το τέλος της επανάληψης. Το όριο δεν αυξάνεται μέχρι να γίνει 1 γιατί λόγω της χαμηλής ανάλυσης της εικόνας, κανένα σημείο δεν έχει τέλειο κυκλικό σχήμα. Αν το σημείο που εξετάστηκε ικανοποιεί τη συνθήκη τότε αποθηκεύεται στην τελική εικόνα.

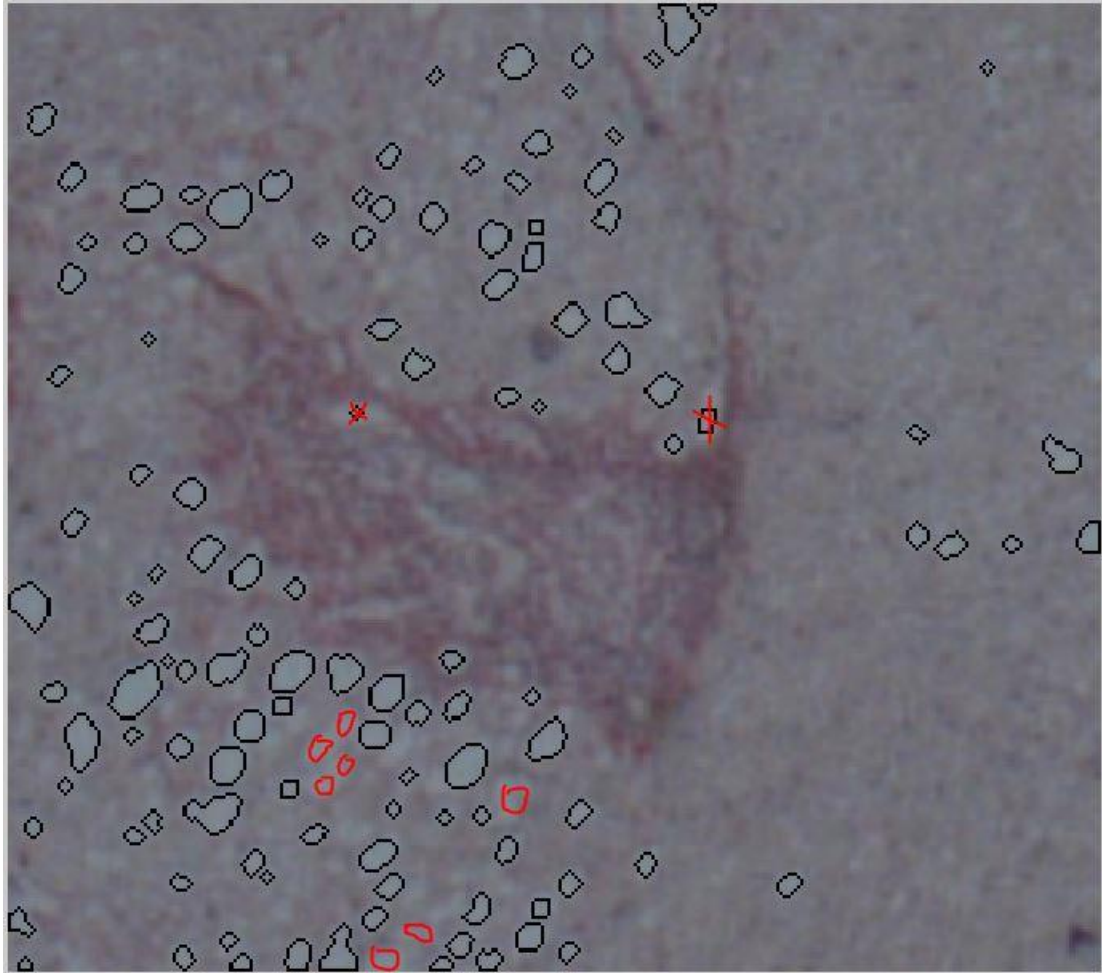
Τα κέντρα των σημείων που εξήγαγε ο αλγόριθμος ως σημεία συσσώρευσης λίπους, χρωματίστηκαν ώστε να έχουμε καλύτερα οπτικά αποτελέσματα. Η διαδικασία που ακολουθεί μετά είναι: τα σημεία που εξήγαγε ο αλγόριθμος τα κρατάμε στη μνήμη και τα σημεία που δεν ικανοποίησαν τον περιορισμό, ξαναστέλνονται στην επόμενη επανάληψη για να εξεταστεί αν υπάρχουν ενωμένα σημεία ώστε να χωριστούν και να ξαναπεράσουν από τους ελέγχους. Εάν δεν υπάρχουν σημεία για έλεγχο τερματίζεται η επανάληψη και εμφανίζεται ο αριθμός των επαναλήψεων που πραγματοποιήθηκαν.

Τέλος ενώνονται οι επιμέρους εικόνες με τα σημεία που βρέθηκαν από τις επαναλήψεις και εμφανίζεται ο αριθμός των σημείων που βρέθηκαν. Στο Παράρτημα 1 υπάρχει ο κώδικας της μεθοδολογίας.

3.4 Αποτελέσματα

Η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε χρησιμοποιώντας είκοσι εικόνες βιοψίας από τις οποίες οι δέκα είχαν ένα ποσοστό λίπους ενώ οι υπόλοιπες όχι. Το τελικό αποτέλεσμα της μεθοδολογίας για κάθε εικόνα είναι το ποσοστό της πραγματικής στεάτωσης, το ποσοστό της υπολογισμένης στεάτωσης και το απόλυτο λάθος. Όλα τα ποσοστά στεάτωσης που λαμβάνονται χρησιμοποιώντας την προτεινόμενη μεθοδολογία συγκρίθηκαν με αυτά που ορίστηκαν από τους ειδικούς. Όλες οι εικόνες παρουσιάζονται στο Παράρτημα 2.

Ειδικοί παθολόγοι επεξεργάστηκαν τις εικόνες με τα αποτελέσματα του αλγορίθμου και εντόπισαν τα σημεία που δεν εντοπίστηκαν και ήταν λιπώδης ιστός καθώς και τα σημεία που λανθασμένα εντοπίστηκαν ως λιπώδης ιστός. Συγκρίνοντας αυτά τα σημεία με τα σημεία που βρέθηκαν από τον αλγόριθμο, υπολογίστηκαν τα Αληθώς Θετικά (True Positive), Ψευδώς Θετικά (False Positive) και Ψευδώς Αρνητικά (False Negative) σημεία συσσώρευσης λίπους.



Εικόνα 3. 16 Χαρακτηρισμός Εικόνας.

Το Αληθώς θετικά, δείχνει πόσα από τα σημεία που ήταν σημεία συσσώρευσης λίπους, κατηγοριοποιήθηκαν σωστά με τη μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε. Το Ψευδώς θετικά, δείχνει πόσα από τα σημεία που δεν ήταν περιοχές συσσώρευσης λίπους κατηγοριοποιήθηκαν ως λιπώδης ιστός. Και το Ψευδώς αρνητικά, δείχνει πόσα σημεία κατηγοριοποιήθηκαν σαν μη λιπώδης ιστός ενώ στην πραγματικότητα ήταν. Παρακάτω φαίνεται ο πίνακας με τα αποτελέσματα από κάθε εικόνα.

| # | Αληθώς θετικά | Ψευδώς θετικά | Ψευδώς αρνητικά |
|---------------|---------------|---------------|-----------------|
| 1 | 281 | 11 | 10 |
| 2 | 119 | 2 | 7 |
| 3 | 205 | 0 | 15 |
| 4 | 244 | 9 | 30 |
| 5 | 88 | 0 | 2 |
| 6 | 57 | 4 | 0 |
| 7 | 66 | 0 | 7 |
| 8 | 73 | 8 | 11 |
| 9 | 82 | 2 | 4 |
| 10 | 135 | 0 | 12 |
| 11 | 0 | 60 | 0 |
| 12 | 0 | 5 | 0 |
| 13 | 0 | 13 | 0 |
| 14 | 0 | 80 | 0 |
| 15 | 0 | 8 | 0 |
| 16 | 0 | 95 | 0 |
| 17 | 0 | 10 | 0 |
| 18 | 0 | 10 | 0 |
| 19 | 0 | 241 | 0 |
| 20 | 0 | 8 | 0 |
| Σύνολο | 1350 | 566 | 98 |

Πίνακας 1 Αληθώς θετικά, Ψευδώς θετικά, Ψευδώς αρνητικά.

Η Ακρίβεια (Accuracy) και η Ευαισθησία (Sensitivity) είναι στατιστικές που χρησιμοποιούνται ευρέως για να περιγράψουν μια διαγνωστική εξέταση. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται για να αξιολογήσουν πόσο καλή και αξιόπιστη είναι η δοκιμή [29].

Η ακρίβεια μετρά πόσο σωστά ένα διαγνωστικό τεστ προσδιορίζει και αποκλείει μια δεδομένη κατάσταση. Η αριθμητική τιμή της Ακρίβειας αντιπροσωπεύει το ποσοστό των πραγματικά θετικών αποτελεσμάτων στον επιλεγμένο πληθυσμό. Μια ακρίβεια στο 99% δείχνει ότι η διαγνωστική εξέταση είναι ακριβής [29].

$$\text{Ακρίβεια} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά}}{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Αρνητικά}} \quad 3.13$$

Η ευαισθησία αξιολογεί πόσο καλή είναι η δοκιμή στην θετική ανίχνευση της νόσου. Η αριθμητική τιμή της ευαισθησίας αντιπροσωπεύει την πιθανότητα το διαγνωστικό τεστ να αναγνωρίσει ότι ο ασθενής πάσχει από την ασθένεια. Αν η ευαισθησία είναι 99%, σημαίνει ότι υπάρχει 99% πιθανότητα ο ασθενής να είναι θετικός στην ασθένεια. [29].

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά}}{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Αρνητικά}} \quad 3.14$$

Η θετική προγνωστική αξία (Positive Predictive Values) του αλγορίθμου είναι το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων σε ένα διαγνωστικό τεστ που είναι πραγματικά θετικά αποτελέσματα. Η θετική προγνωστική αξία του αλγορίθμου, περιγράφει την απόδοση του διαγνωστικού τεστ. Ένα υψηλό αποτέλεσμα μπορεί να ερμηνευθεί σαν ένδειξη ακρίβειας του αποτελέσματος.

$$\text{Θετική Προγνωστική Αξία} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά}}{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Θετικά}} \quad 3.15$$

| # | ΑΚΡΙΒΕΙΑ | ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ | ΘΕΤΙΚΗ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ |
|----|----------|------------|-------------------------|
| 1 | 93.05 | 96.56 | 96.23 |
| 2 | 92.97 | 94.44 | 98.35 |
| 3 | 93.18 | 93.18 | 100 |
| 4 | 86.22 | 89.05 | 96.44 |
| 5 | 97.78 | 97.78 | 100 |
| 6 | 93.44 | 100 | 93.44 |
| 7 | 90.41 | 90.41 | 100 |
| 8 | 79.35 | 86.90 | 90.12 |
| 9 | 93.18 | 95.35 | 97.62 |
| 10 | 91.84 | 91.84 | 100 |

Πίνακας 2 Ακρίβεια, Ευαισθησία, Θετική Προγνωστική Αξία (Ορίζονται μόνο για τις εικόνες για τις οποίες υπάρχουν ευρήματα).

Για να υπολογιστεί το ποσοστό του λιπώδους ιστού που εξήγαγε ο αλγόριθμος και το πραγματικό ποσοστό, πρέπει αρχικά να υπολογίσουμε τα εικονοστοιχεία της εικόνας συνολικά και τα εικονοστοιχεία από τα Αληθώς θετικά, Ψευδώς αρνητικά και Ψευδώς θετικά σημεία.

| #pixel | Αληθώς θετικά | Ψευδώς αρνητικά | Ψευδώς θετικά | Συνολικά |
|---------------|---------------|-----------------|---------------|----------|
| 1 | 10964 | 1560 | 1047 | 250800 |
| 2 | 6386 | 1174 | 55 | 96360 |
| 3 | 10822 | 1030 | 0 | 125048 |
| 4 | 12547 | 6276 | 207 | 184544 |
| 5 | 4014 | 739 | 0 | 94464 |
| 6 | 1853 | 0 | 155 | 147840 |
| 7 | 2615 | 695 | 0 | 141168 |
| 8 | 2253 | 632 | 184 | 184544 |
| 9 | 3162 | 497 | 553 | 82908 |
| 10 | 5476 | 2928 | 0 | 171864 |
| 11 | 0 | 0 | 1552 | 125860 |
| 12 | 0 | 0 | 602 | 89760 |
| 13 | 0 | 0 | 256 | 118900 |
| 14 | 0 | 0 | 1607 | 106344 |
| 15 | 0 | 0 | 187 | 167648 |
| 16 | 0 | 0 | 2270 | 119712 |
| 17 | 0 | 0 | 306 | 139536 |
| 18 | 0 | 0 | 227 | 168872 |
| 19 | 0 | 0 | 7037 | 122304 |
| 20 | 0 | 0 | 834 | 58080 |
| Σύνολο | 60092 | 15531 | 17079 | 2696556 |

Πίνακας 3 Αριθμός των εικονοστοιχείων από τα Αληθώς θετικά, Ψευδώς αρνητικά, Ψευδώς θετικά και τα συνολικά εικονοστοιχεία της εικόνας.

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται το ποσοστό στεάτωσης όπως ορίστηκε από τους εμπειρογνώμονες και από το αποτέλεσμα της μεθοδολογίας. Τα ποσοστά αυτά υπολογίστηκαν με τους παρακάτω τύπους.

$$\text{Πραγματικό Ποσοστό} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Αρνητικά Εικονοστοιχεία}}{\text{Συνολικά Εικονοστοιχεία Εικόνας}} \quad 3.16$$

$$\text{Υπολογισμένο Ποσοστό} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Θετικά Εικονοστοιχεία}}{\text{Συνολικά Εικονοστοιχεία Εικόνας}} \quad 3.17$$

Το απόλυτο λάθος υπολογίζεται ως:

$$\text{Απόλυτο Λάθος} = |\text{Πραγματικό Ποσοστό} - \text{Υπολογισμένο Ποσοστό}| \quad 3.18$$

| # | Ποσοστό Πραγματικής Στεάτωσης % | Ποσοστό Υπολογισμένης Στεάτωσης % | Απόλυτο Λάθος % |
|----|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 1 | 4.99 | 4.79 | 0.20 |
| 2 | 7.84 | 6.68 | 1.16 |
| 3 | 9.48 | 8.65 | 0.82 |
| 4 | 10.20 | 6.91 | 3.29 |
| 5 | 5.03 | 4.25 | 0.78 |
| 6 | 1.25 | 1.36 | 0.10 |
| 7 | 2.34 | 1.85 | 0.49 |
| 8 | 15.56 | 13.14 | 2.41 |
| 9 | 4.41 | 4.48 | 0.07 |
| 10 | 4.89 | 3.19 | 1.70 |
| 11 | 0 | 1.23 | 1.23 |
| 12 | 0 | 0.67 | 0.67 |
| 13 | 0 | 0.21 | 0.21 |
| 14 | 0 | 1.51 | 1.51 |
| 15 | 0 | 0.11 | 0.11 |
| 16 | 0 | 1.90 | 1.90 |
| 17 | 0 | 0.22 | 0.22 |
| 18 | 0 | 0.13 | 0.13 |
| 19 | 0 | 5.75 | 5.75 |
| 20 | 0 | 1.43 | 1.43 |

Πίνακας 4 Ποσοστό Πραγματικής Στεάτωσης %, Ποσοστό Υπολογισμένης Στεάτωσης %, Απόλυτο Λάθος %.

Επιπλέον, υπολογίζεται το μέσο απόλυτο σφάλμα στεάτωσης (μ) για όλες τις εικόνες καθώς και η τυπική απόκλιση του σφάλματος (σ). Οι τιμές που υπολογίστηκαν είναι $\mu = 1.21$ και $\sigma = 1.35$.

Για να ελεγχθεί η συμφωνία μεταξύ του ποσοστού στεάτωσης που παρέχεται από τους εμπειρογνώμονες και του υπολογισμένου που προκύπτει από την προτεινόμενη μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης (concordance correlation coefficient) [30]. Ο συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης είναι μια μέτρηση της συμφωνίας μεταξύ των δύο διαγνωστικών μετρήσεων και η τιμή του δίνεται από τον παρακάτω τύπο:

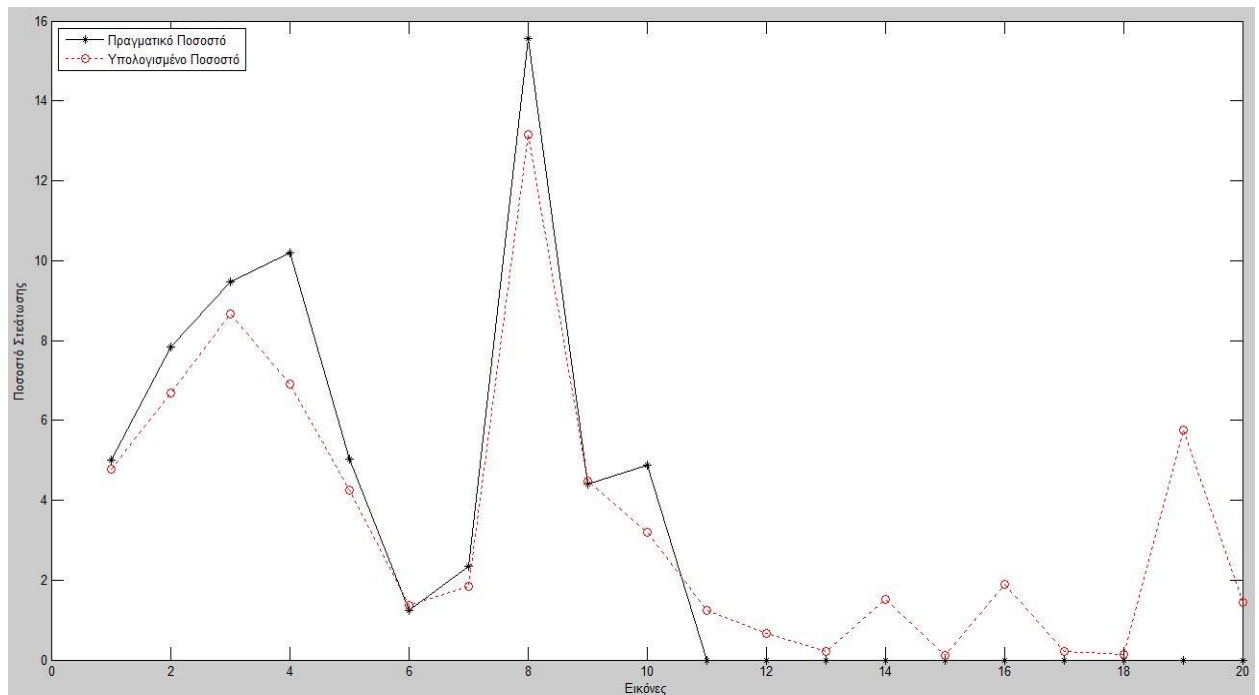
$$\rho_c = \frac{2 \rho \sigma_x \sigma_y}{\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + (m_x - m_y)^2} \quad 3.19$$

Όπου το m_x και m_y είναι ο μέσος όρος των δυο μεταβλητών x , y , το σ_x και σ_y είναι οι αντίστοιχες διακυμάνσεις και το ρ είναι ο συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης. Οι τιμές του κυμαίνονται στο $[-1, 1]$, με την τιμή 1 να αντιστοιχεί σε τέλεια συμφωνία, την τιμή -1 να αντιστοιχεί στην τέλεια διαφωνία και τη τιμή 0 σημαίνει ότι δεν υπάρχει κανενός είδους συμφωνία. Ο συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης που υπολογίστηκε για όλο το δείγμα είναι: 0.89.

3.5 Σχολιασμός

Στην παρακάτω εικόνα παρουσιάζεται μια σύγκριση του πραγματικού με το υπολογισμένο ποσοστό στεάτωσης για κάθε εικόνα που εξετάστηκε. Οι εικόνες 1 μέχρι 10 είναι τα δείγματα στα οποία υπήρχε ποσοστό στεάτωσης ενώ στις εικόνες από 11 μέχρι 20 δεν υπήρχε. Παρατηρούμε ότι στις περισσότερες εικόνες το υπολογισμένο με το πραγματικό ποσοστό παρουσιάζουν υψηλή συσχέτιση με σχετικά μικρή απόκλιση. Όπως βλέπουμε στο παρακάτω διάγραμμα οι εικόνες 1, 6, 9, 13, 15, 17 και 18 το ποσοστό στεάτωσης που υπολογίστηκε έχει πολύ μικρή απόκλιση από το πραγματικό ποσοστό.

Ωστόσο στις εικόνες 11 μέχρι 20 παρατηρείται μεγαλύτερη απόκλιση στα ποσοστά. Αυτό συμβαίνει γιατί σε αυτές τις εικόνες υπάρχουν μόνο ψευδώς θετικά αποτελέσματα διότι δεν υπήρχε καθόλου λιπώδης ιστός και η μεθοδολογία ανίχνευσε άλλες λευκές περιοχές ως σημεία συσσώρευσης λίπους. Αυτό σχετίζεται και με το γεγονός ότι το δείγμα των εικόνων που είχαμε στη διάθεσή μας ήταν χαμηλής ανάλυσης, το οποίο έγινε για να βελτιστοποιηθεί ο χρόνος επεξεργασίας.



Εικόνα 3. 17 Σύγκριση υπολογισμένου και πραγματικού ποσοστού στεάτωσης.

Η προτεινόμενη μεθοδολογία είναι βελτιστοποιημένη όσον αφορά τον χρόνο επεξεργασίας, δεδομένου ότι:

- (i) έχει σχεδιαστεί για να επεξεργάζεται εικόνες χαμηλής ανάλυσης (όλος ο ιστός από το δείγμα περιλαμβάνεται σε μία και μόνο φωτογραφία),
- (ii) είναι πλήρως αυτοματοποιημένη. Αυτό είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα της προτεινόμενης μεθοδολογίας σε σύγκριση με όλες τις άλλες προσεγγίσεις που παρουσιάζονται στη βιβλιογραφία αφού βασίζονται σε εικόνες υψηλής ανάλυσης, αυξάνοντας έτσι σημαντικά το χρόνο επεξεργασίας κάθε εικόνας. Στο χρόνο επεξεργασίας θα πρέπει επίσης να προστεθεί και ο χρόνος για την απόκτηση της εικόνας, δεδομένου ότι έχει δημιουργηθεί από τη συγχώνευση αρκετών φωτογραφιών σε μια ενιαία εικόνα, η οποία είτε απαιτεί πολύ εξελιγμένο εξοπλισμό (π.χ. ένα μικροσκόπιο με τη δυνατότητα σάρωσης του δείγματος και συγχώνευσης των φωτογραφιών) ή πολύ περισσότερο επιπλέον χρόνο (δηλαδή μη αυτόματη σάρωση του δείγματος και στη συνέχεια χειροκίνητη συγχώνευση των φωτογραφιών).

Κεφάλαιο 4

Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις

4.1 Συμπεράσματα

Στην παρούσα εργασία αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος επεξεργασίας εικόνων βιοψίας χαμηλής ανάλυσης με στόχο τον αυτόματο εντοπισμό της ηπατικής στεάτωσης. Ο αλγόριθμος χωρίζεται σε τρία στάδια, αρχικά γίνεται μια προεπεξεργασία της εικόνας έτσι ώστε να βελτιωθεί η ανάλυση της και στα επόμενα δυο στάδια γίνεται ο έλεγχος των υποψήφιων σημείων συσσώρευσης λίπους. Τα κύρια χαρακτηριστικά των περιοχών αυτών είναι το σχήμα και το μέγεθός τους και πάνω σε αυτά στηρίχθηκε η ανίχνευσή τους.

Κάποια βασικά συμπεράσματα τα οποία εξάγονται είναι: πρώτον ότι είναι δυνατός ο υπολογισμός της στεάτωσης σε εικόνες χαμηλής ανάλυσης, κάτι το οποίο είναι πολύ χρήσιμο έτσι ώστε να γίνεται ο υπολογισμός γρήγορα. Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν από τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήσαμε, είναι αρκετά ικανοποιητικά όσον αφορά τα ποσοστά στις εικόνες που είχαν λιπώδη ιστό. Ωστόσο στις υπόλοιπες

διαπιστώθηκε ότι εμφανίζονται αρκετά ψευδώς θετικά αποτελέσματα για τα οποία θα πρέπει να γίνει περαιτέρω μελέτη για τον τρόπο αποκλεισμού τους.

Έγινε μια ποιοτική σύγκριση με άλλες τεχνικές ανίχνευσης που φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

| Συγγραφέας | Δείγμα | Μέθοδος | Αποτελέσματα |
|------------------------|---|---|---|
| Weijers et al. [19] | 5 εικόνες Transc και 5 Intraop από Power Vision 6000 scanner. | <ul style="list-style-type: none"> - Προεπεξεργασία εφαρμόζοντας αυτόματο έλεγχο κέρδους. - Προσδιορισμός συντελεστή 'υπολειμματικής' εξασθένισης. - Αυτόματη διαδικασία τμηματοποίησης. | Οι δυο τεχνικές παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα. Η ευαισθησία και για τις δυο εικόνες ήταν περίπου 0.83%. |
| Vanderbeck et al. [20] | 59 εικόνες βιοψίας. | <ul style="list-style-type: none"> - Μετατροπή της RGB εικόνας σε κλίμακα του γκρι και μετά σε ασπρόμαυρη με τη μέθοδο Otsu. - Εξομάλυνση της εικόνας χρησιμοποιώντας το φίλτρο μέσου σε γειτονιά 3x3. - Ομαδοποίηση εικονοστοιχείων χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο k-means. - Οι περιοχές οι οποίες έχουν χαρακτηριστεί από παθολόγους χρησιμοποιούνται ως δεδομένα εκπαίδευσης για τα υπόλοιπα σημεία. | Η αυτοματοποιημένη ταξινόμηση των λευκών περιοχών σε ψηφιακές εικόνες βιοψίας είναι εφικτή και με μεγάλη ακρίβεια. Για κάθε εικόνα βιοψίας καταγράφηκαν πόσα αγγεία και σημεία συσσώρευσης λίπους υπήρχαν. Η συνολική ακρίβεια του αλγορίθμου ταξινόμησης είναι μεγαλύτερη από 89%. |
| Liquori et al. [22] | Εικόνες βιοψίας. | <ul style="list-style-type: none"> - Διόρθωση των διαβαθμίσεων της φωτεινότητας. - Εφαρμόζονται φίλτρα κλεισίματος και ανοίγματος. | Ποιοτικά αποτελέσματα. |

| | | | |
|--------------------------|--|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> - Εξέταση σημείων σύμφωνα με την κεντρικότητά τους. | |
| Kong et al. [5] | Εικόνες βιοψίας μεγάλης ευκρίνειας. | <ul style="list-style-type: none"> - Απομόνωση του ηπατικού ιστού από το φόντο. - Περιστροφή της εικόνας. - Μετατροπή της εικόνας σε κλίμακα του γκρι. - Μετατροπή της εικόνας σε δυαδική. - Διαχωρισμός ενωμένων περιοχών και διαγραφή μικρών σημείων. | Ποιοτικά αποτελέσματα. |
| Marsman et al. [14] | 46 εικόνες βιοψίας υψηλής ανάλυσης. | <ul style="list-style-type: none"> - Επιλογή του πράσινου καναλιού για τον διαχωρισμό του φόντου. - Διαχωρισμός του λιπώδους ιστού σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά του σχήματος και του χρώματος του. - Υπολογισμός του ποσοστού του λίπους. | Τα αποτελέσματα τόσο των τεσσάρων διαφορετικών παθολόγων που εξέτασαν τις εικόνες όσο και του προγράμματος, εμφάνισαν αρκετές μεταβολές μεταξύ τους. |
| Προτεινόμενη μεθοδολογία | 20 εικόνες βιοψίας χαμηλής ευκρίνειας. | <ul style="list-style-type: none"> - Μετατροπή της εικόνας σε κλίμακα ου γκρι. - Όξυνση των ακμών. - Μετατροπή σε ασπρόμαυρη εικόνα. - Διαχωρισμός ενωμένων σημείων και διαγραφή πολύ μικρών και μεγάλων περιοχών. - Εξέταση των σημείων σύμφωνα με την κεντρικότητα και την κυκλικότητά τους. | Τα αποτελέσματα της μεθοδολογίας είναι αρκετά ικανοποιητικά, αν και σε μερικές περιπτώσεις εικόνων χωρίς λιπώδη ιστό, υπάρχουν αρκετά ψευδώς θετικά ευρήματα. Η ακρίβεια και η ευαισθησία που υπολογίστηκαν για τις περισσότερες εικόνες είναι μεγαλύτερη από 90%. |

Πίνακας 5 Σύγκριση μεθοδολογιών για τον εντοπισμό στεάτωσης.

Στον παραπάνω πίνακα φαίνονται οι τεχνικές από διάφορες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί καθώς και η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε για την υλοποίηση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν, χωρίζονται σε δυο κατηγορίες, αυτές που επεξεργάζονται την RGB εικόνα και απομονώνουν κάποια χρωματικά κανάλια ώστε να είναι πιο εμφανής ο λιπώδης ιστός και αυτές που μετατρέπουν την εικόνα σε κλίμακα του γκρι και εφαρμόζουν διάφορες τεχνικές τόσο για την επεξεργασία της εικόνας ώστε να είναι πιο διακριτές οι περιοχές συσσώρευσης λίπους όσο και για την αναγνώριση τους. Η μεθοδολογία που αναπτύχθηκε κατατάσσεται στην δεύτερη περίπτωση.

4.2 Μελλοντικές επεκτάσεις

Σαν μελλοντική επέκταση αυτής της διπλωματικής εργασίας θα θέλαμε να είναι η βελτίωση του αλγορίθμου ώστε να υπάρχουν όσο το δυνατό λιγότερα λανθασμένα αποτελέσματα.

Επίσης μια επέκταση που θα υλοποιηθεί είναι η εισαγωγή ολόκληρης της εικόνας βιοψίας, όπως φαίνεται στην εικόνα 3.6 και όχι μόνο ένα μέρος του υπατικού ιστού. Όταν υλοποιηθεί αυτό το βήμα, θα μπορεί να μετρηθεί με περισσότερη ακρίβεια το ποσοστό της στεάτωσης του ασθενή. Επίσης με βάση ένα σύστημα βαθμονόμησης του ποσοστού της στεάτωσης, θα μπορούμε να βρίσκουμε αυτόματα την σοβαρότητα της ασθένειας (ήπια, μέτρια, σοβαρή) [31].

Παράρτημα 1

```
Image = imread('1.jpg');  
figure, imshow(Image)
```

Πρώτο στάδιο της μεθοδολογίας:

Παρακάτω φαίνεται ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για το πρώτο στάδιο της μεθοδολογίας, την προεπεξεργασία της εικόνας.

Το `imresize` αυξάνει το μέγεθος της εικόνας 2 φορές. Το τρίτο όρισμα δείχνει τον τρόπο υπολογισμού του καινούριου εικονοστοιχείου. Το 'bilinear' δίνει τον σταθμισμένο μέσο όρο της γειτονιάς 2x2 [23].

```
%auksanei ta pixel ths eikonas  
bigImage = imresize(Image, 2,'bilinear');  
figure,imshow(bigImage)
```

Μετατροπή της εικόνας σε κλίμακα του γκρι.

```
%metatrepei thn eikona se klimaka toy gri  
GreyImage = rgb2gray(bigImage);  
figure,imshow(GreyImage)
```

```
%emfanizei to istogramma ths eikonas  
figure,imhist(GreyImage)
```

Η συνάρτηση `imadjust` δέχεται τρία ορίσματα, την εικόνα και τα κατώτατα και ανώτατα όρια της αντίθεσης της εικόνας που είναι υπό επεξεργασία και της εικόνας που θα δημιουργηθεί. Η τιμή των ορίων αυτών κυμαίνεται από 0-1. Η συνάρτηση `stretchlim` μας δίνει τα όρια της εικόνας `GreyImage` και το τρίτο όρισμα [] χρησιμοποιεί τα προεπιλεγμένα όρια [0 1].

```
%omalopoihsh tou istogrammatos  
J = imadjust(GreyImage, stretchlim(GreyImage), []);  
figure, imshow(J)
```

```
%emfanizei to istogramma ths eikonas
```

```
figure,imhist(J)
```

Η συνάρτηση `imsharpen` χρησιμοποιεί την μέθοδο `unsharp masking` για την όξυνση των λεπτομερειών της εικόνας.

```
%auksanei thn oksutha ths eikonas
```

```
Sharpen = imsharpen(J);
```

```
%pernoume to megethos ths eikonas
```

```
[x,y] = size(Sharpen);
```

Η τιμή 200 έχει επιλεγεί μετά από δοκιμές, ως το κατώφλι για την μετατροπή της εικόνας σε ασπρόμαυρη.

```
%metatrepoume thn eikona se aspromaurh sumfwna me mia timh tou
```

```
%istogrammatos
```

```
for i= 1 : x
```

```
    for j = 1 : y
```

```
        if Sharpen(i,j) > 200
```

```
            Bw(i,j) = 1;
```

```
        else
```

```
            Bw(i,j) = 0;
```

```
        end
```

```
    end
```

```
end
```

```
figure, imshow(Bw)
```

Για να έχουμε καλύτερα οπτικά αποτελέσματα των περιοχών της εικόνας, αρχικά αντιστρέφουμε τα χρώματα της ασπρόμαυρης και έπειτα την πολλαπλασιάζουμε στοιχείο με στοιχείο με την `GreyImage`.

```
%enwnoume tis 2 eikones
```

```
Bwimcomp = imcomplement(Bw);
```

```
fit = GreyImage .* uint8(Bwimcomp);
```

Γίνεται αρχικοποίηση κάποιων μεταβλητών που θα χρειαστούν μέσα στην επαναληπτική διαδικασία. Το flag χρησιμοποιείται για να τερματίσει η επανάληψη, το counter για την μέτρηση των επαναλήψεων, το disk_size είναι το αρχικό μέγεθος του δομικού στοιχείου και το threshold_round είναι το όριο της κυκλικότητας που εξετάζουμε.

```
%arxikopoihsh metablhtwn
```

```
flag = true;
```

```
counter = 1;
```

```
disk_size = 2;
```

```
threshold_round=[0.6 0.7 0.8 0.9 ];
```

```
%brogxos gia thn euresh lipwdous istou
```

```
while flag
```

Για να διαχωριστούν οι ενωμένες περιοχές εφαρμόζουμε μορφολογικό άνοιγμα με ένα δίσκο με αρχικό μέγεθος 2 και όσο αυξάνονται οι επαναλήψεις αυξάνεται και το μέγεθος του δίσκου.

```
%xwriszoume ta enwmena shmeia
```

```
s = strel('disk',disk_size);
```

```
Bw = imopen(Bw,s);
```

```
%auksanoume to megthos tou domikou stoixeiou
```

```
disk_size = disk_size + 1;
```

Μετατρέπει τις περιοχές του φόντου άσπρες και τα σημεία μαύρα.

```
%metatrepei thn eikona se arnhthikh
```

```
BW2imcomp = imcomplement(Bw);
```

Γίνεται διαγραφή των πολύ μικρών και μεγάλων σημείων στην πρώτη επανάληψη.

```
%sth prwth epanalhsh mono diagrafoume ta polu mikra kai polu megala  
shmeia
```

```
if counter == 1
```

Το `bwconncomp` βρίσκει τις ενωμένες περιοχές της εικόνας και επιστρέφει μια δομή με τέσσερις μεταβλητές που περιέχουν χαρακτηριστικά για τις περιοχές που υπάρχουν στην εικόνα.

```
C1 = bwconncomp(Bw);
```

Η `regionprops` επιστρέφει τα χαρακτηριστικά της κάθε περιοχής. Σε αυτή τη περίπτωση επιστρέφει τον αριθμό των εικονοστοιχείων που υπάρχουν σε κάθε περιοχή.

```
stats1 = regionprops(C1, 'Area');
```

Η συνάρτηση `labelmatrix` δημιουργεί έναν πίνακα με ετικέτες για την κάθε περιοχή.

```
L1 = labelmatrix(C1);
```

```
Bw = ismember(L1, find([stats1.Area] <= 1000 & [stats1.Area] >= 10 ));
```

```
BW1imcomp = imcomplement(Bw);
```

```
err = GreyImage .* uint8(BW2imcomp);
```

```
end
```

Δεύτερο στάδιο μεθοδολογίας:

Στον κώδικα που ακολουθεί γίνεται έλεγχος της κεντρικότητας των περιοχών που εντοπίστηκαν. Η διαδικασία που ακολουθείται είναι: με την `bwconncomp` χωρίζονται οι περιοχές, με την `labelmatrix` κάθε περιοχή έχει μια ετικέτα, από την `regionprops` παίρνουμε την κεντρικότητα και γίνεται έλεγχος αν είναι μεγαλύτερο από το κατώφλι (0.8), απορρίπτεται αλλιώς αποθηκεύεται σε μια καινούρια εικόνα.

```
 %#1 elegxos
```

```
 threshold = 0.8;
```

```
 % eccentricity 0 -> kuklos
```

```
 % eccentricity 1 -> grammh
```

```
C2 = bwconncomp(Bw);  
L2 = labelmatrix(C2);  
  
%an to eccentricity einai < 0.8 to apothikeuoume se mia kainouria eikona  
stats2 = regionprops(C2, 'eccentricity');  
idx = ([stats2.Eccentricity] <= threshold) ;  
Bw2 = ismember(L2,find(idx));  
  
BW2imcomp = imcomplement(Bw2);  
eccent1 = GreyImage .* uint8(BW2imcomp);  
  
figure, imshow(eccent1)  
title('eccentricity')
```

Τρίτο στάδιο μεθοδολογίας:

Στο κομμάτι του κώδικα που ακολουθεί, γίνεται ο έλεγχος της κυκλικότητας κάθε σημείου που πέρασε από το δεύτερο στάδιο της μεθοδολογίας. Ακολουθείται και εδώ η ίδια τεχνική, χωρίζονται οι περιοχές, κάθε μια από αυτές έχει μια ετικέτα, παίρνουμε τις τιμές που μας ενδιαφέρουν για κάθε περιοχή και υπολογίζουμε την κυκλικότητα. Έπειτα γίνεται ο έλεγχος των σημείων σύμφωνα με το κατώφλι που ορίστηκε.

```
##2 elegxos  
Bw3 = zeros(x,y);  
C3 = bwconncomp(Bw2);  
L3 = labelmatrix(C3);  
  
%pairnoume apo kaθε shmeio to Area: akribhs arithmos twn pixel ths  
%perioxhs, Centroid: to kentro ths perioxhs, Perimeter: h perimetros  
stats3 = regionprops(C3,'Area','Centroid','Perimeter');
```

```
%αεικικοποιουμε enan pinaka opou tha apothikeusoume ta kentra twv  
%shmeiwn pou epilexthikan gia na ta apeikonisoume sthn eikona  
centers = [];  
  
%sthn eccent1 tha emfanizoume ta shmeia pou epilegontai kathe fora  
figure, imshow(eccent1)  
hold on;  
  
%ksekinaei h for gia na elenksei ola ta shmeia  
for k = 1:C3.NumObjects  
  
    %apothikeuoume se metablhtes ta perimeter kai area tou kathe shmeiou  
    perimeter = stats3(k).Perimeter;  
    area = stats3(k).Area;  
  
    %upologizoume thn kuklikothta tou  
    %an h kuklikothta einai 1 tote einai kuklos  
    metric = 4*pi*area/perimeter^2;  
  
    %elegxoume ton metrth gia to thresshold an exei perasei tis 4  
    %epanalhapseis tote menei sto 0.9 gia tis ypoloipes  
    if counter > 4  
        threshold_round(end+1) = 0.9;  
    end  
  
    %an ikanopoei ton periorismo, tote apothikeuoume to shmeio sto idx  
    idx(k) = (metric >= threshold_round(counter));  
  
    %an isxuei bazoume sthn eccent1 mia kokkinh teleia sto kentro tou  
    %shmeiou  
    if ( metric >= threshold_round(counter) )  
        centroid = stats3(k).Centroid;  
        plot(centroid(1),centroid(2),'r','MarkerSize',10);
```

```
end
end
hold off

%bazoume sthn eikona Bw3 ta kainouria shmeia
Bw3 = ismember(L3,find(idx));

%ta emfanizoume panw sthn gri eikona gia na emfanizountai kalutera
BW3imcomp = imcomplement(Bw3);
final_spots1 = GreyImage .* uint8(BW3imcomp);
figure, imshow(final_spots1)
title('steatosis spots')

pause
```

Σε αυτό το σημείο γίνεται μια επεξεργασία των εικόνων ώστε να πάνε στην επόμενη επανάληψη. Αρχικά αποθηκεύονται όλες οι εικόνες με τα σημεία που εντοπίστηκαν, για να ενωθούν αργότερα και να συνθέσουν την τελική εικόνα. Έπειτα αφαιρούνται από την εικόνα τα σημεία που εντοπίστηκαν, ώστε να μην εξετάζονται ξανά τα ίδια σημεία και τέλος μετονομάζεται η εικόνα που θα μπει στην επόμενη επανάληψη ώστε να συμβαδίζουν τα ονόματα των μεταβλητών.

```
%apothikeuoume tis eikones apo kathe epanalipsh
BwFinal{counter} = Bw3;

%afairoume ta shmeia pou entopisame etsi wste na meinoun shmeia gia na
%ginei h epeksergasia tous kai na epaneksetastoun
Bw4 = Bw - Bw3;
BW4imcomp = imcomplement(Bw4);
remain_spots = GreyImage .* uint8(BW4imcomp);
figure, imshow(remain_spots)
title('remain spots')
```

```
%allazoume to onoma ths eikonas pou tha ksekinhsei apo thn arxh to loop
```

```
Bw = Bw4;
```

Γίνεται έλεγχος για τον τερματισμό της επανάληψης.

```
%pairnoume ton arithmo twn shmeiwn apo thn eikona me ta shmeia pou
```

```
vrhkame
```

```
num_obj = bwconncomp(Bw3);
```

```
%an o arihmos einai mhden stamatame thn epanalhps
```

```
if num_obj.NumObjects == 0
```

```
    flag = false;
```

```
end
```

```
%auksanoume ton metrth
```

```
counter = counter + 1;
```

```
end
```

```
%tupwnoume poses epanalhpseis eginan
```

```
sprintf('Number of loops : %d',counter)
```

Στην τελική εικόνα, για να φαίνεται όλος ο ηπατικός ιστός και τα σημεία που εντοπίστηκαν από τον αλγόριθμο όπως στην αρχική εικόνα, κάνουμε την παρακάτω διαδικασία. Αν το σημείο που εξετάζουμε δεν είναι οριακό σημείο και είναι άσπρο το κάνουμε μαύρο ώστε να σχηματιστεί το περίγραμμα των σημείων που εντοπίστηκαν.

```
%emfanizoume mono to perigramma apo to shmeio pou entopisthke wste na
```

```
%fainetai kalutera
```

```
figure,imshow(final);
```

```
[x,y]=size(final);
```

```
final2 = final;
```

```
for i = 2:x-1
```

```
    for j = 2:y-1
```



```
%an to shmeio pou eksetazoume einai lipwdes istos dhladh aspro
if final(i,j) == 1

    %eksetazoume tous geitones toy kai an einai lipwdes istos
    %(aspro)
    if final(i-1,j) == 1 && final(i+1,j) == 1 && final(i,j-1) == 1 &&
        final(i,j+1) == 1

        %sthn telikh eikona to kanoume mauro
        final2(i,j) = 0;
    end
end
end
end

figure,imshow(final2);

%antistrefoume ta xrwmata ths eikonas (mauro - aspro)
Finalimcomp = imcomplement(final2);

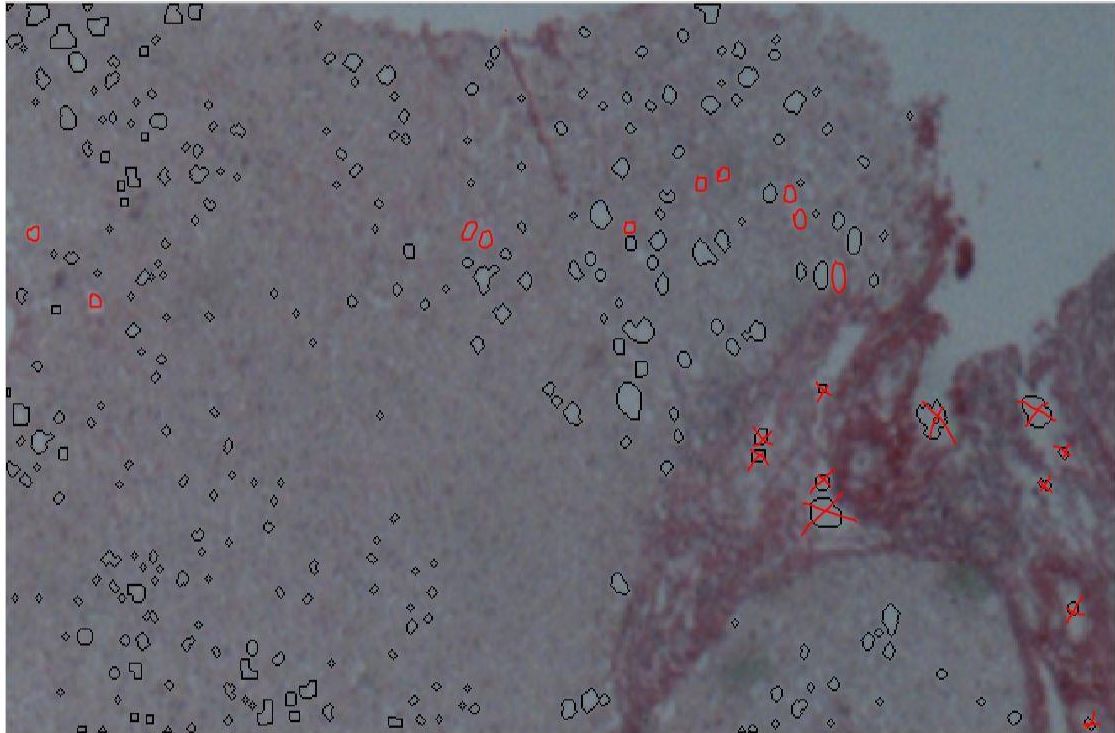
%enwnoume sthn arxikh mas egxrwmh eikona thn telikh eikona me ta
%perigrammata twn shmeiwn pou entopisthkan
for i=1:3
    %ginetai gia kathe ena apo ta tria kanalia (RGB)
    final_spots(:, :, i) = bigImage(:, :, i) .* uint8(Finalimcomp);

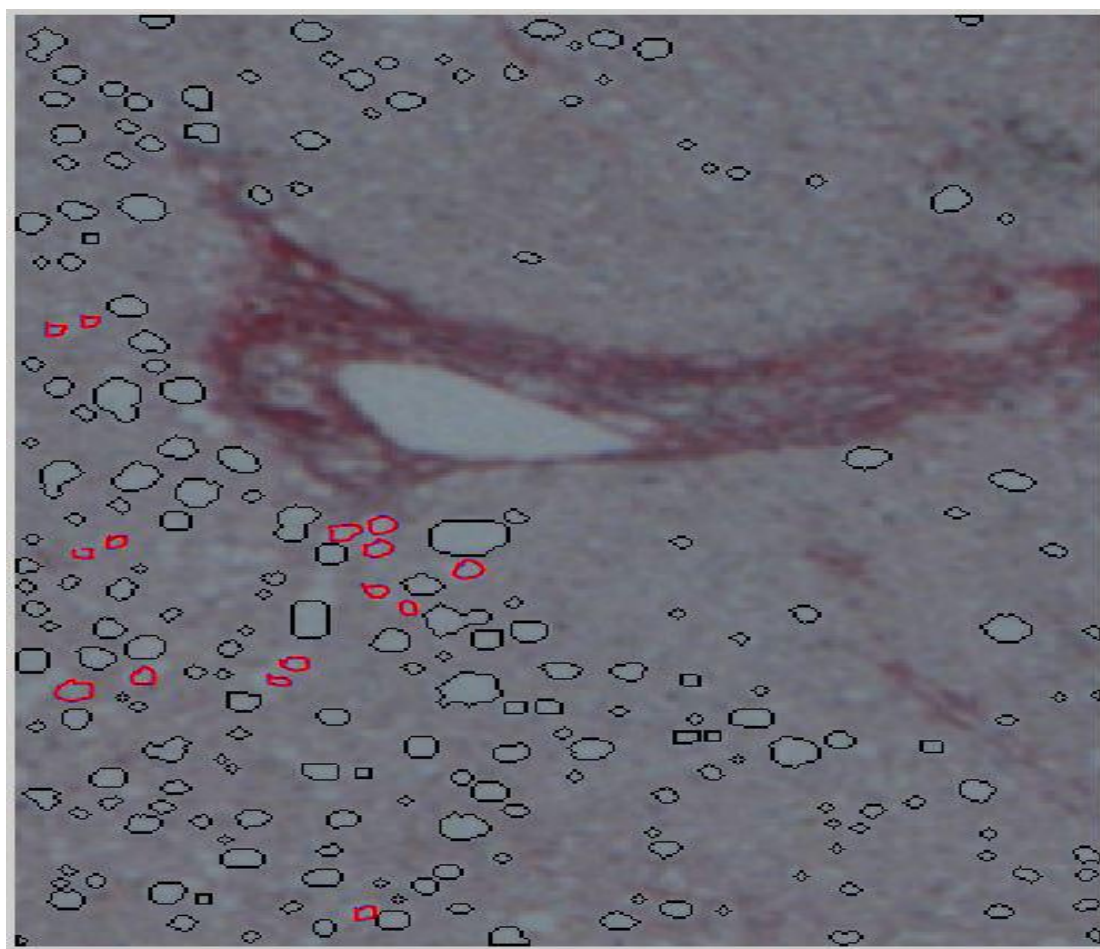
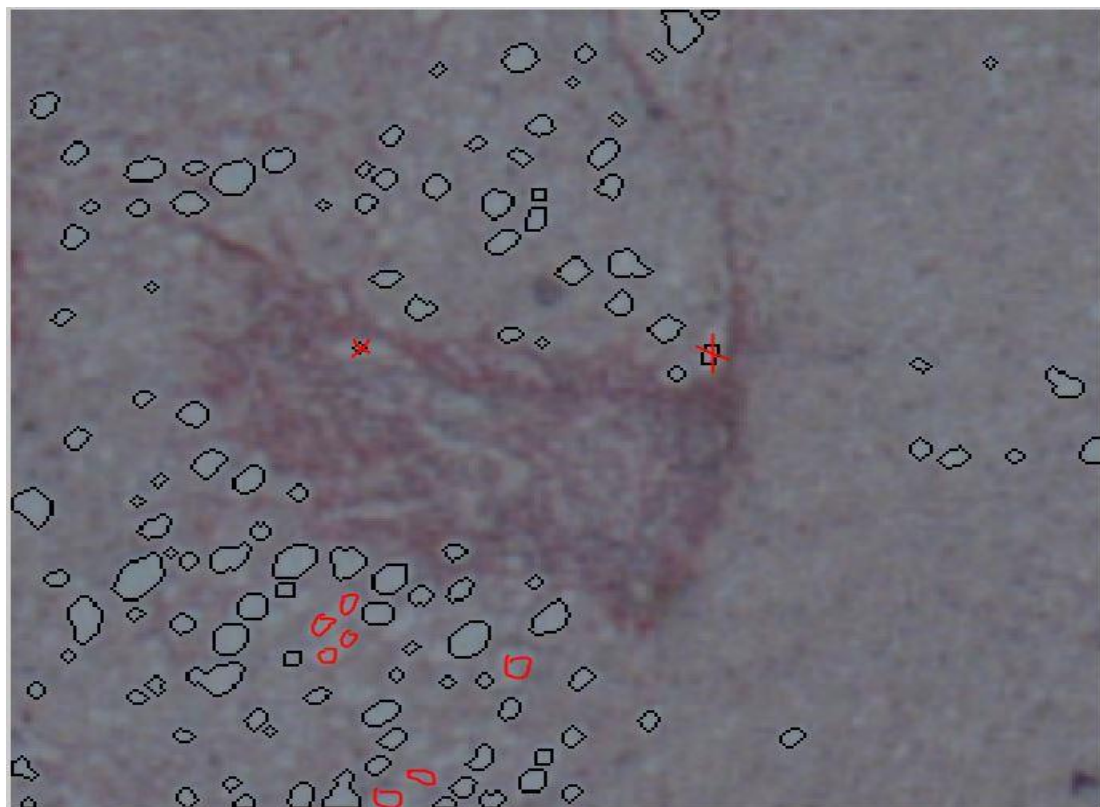
end

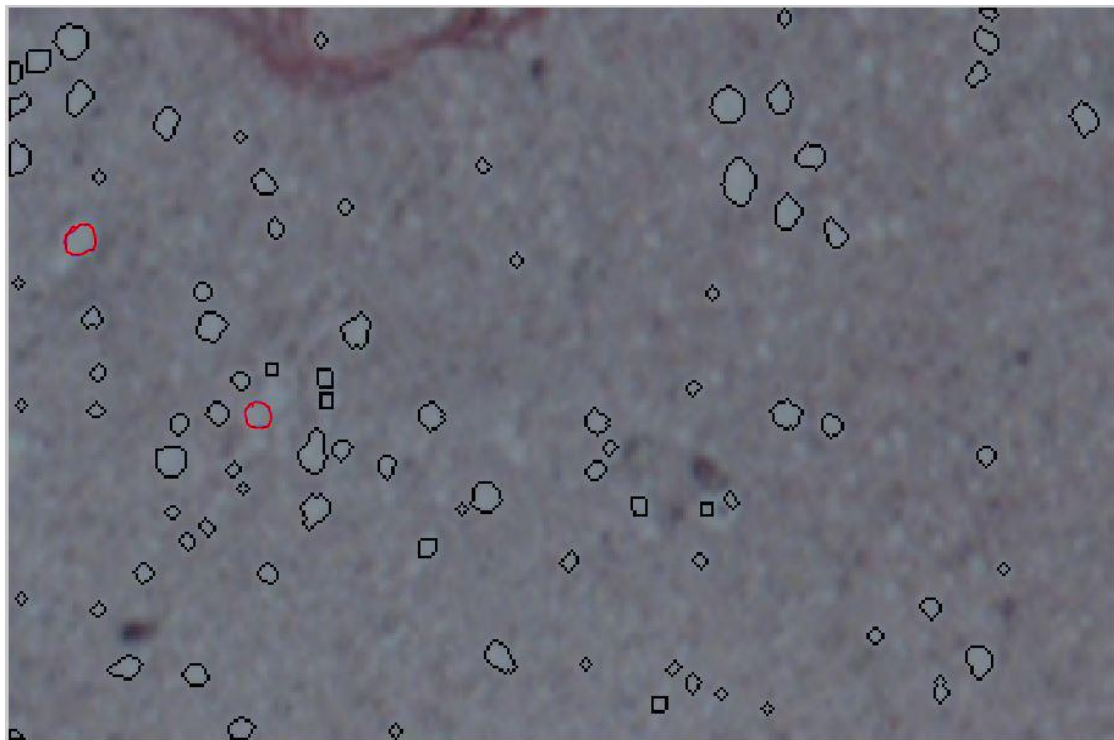
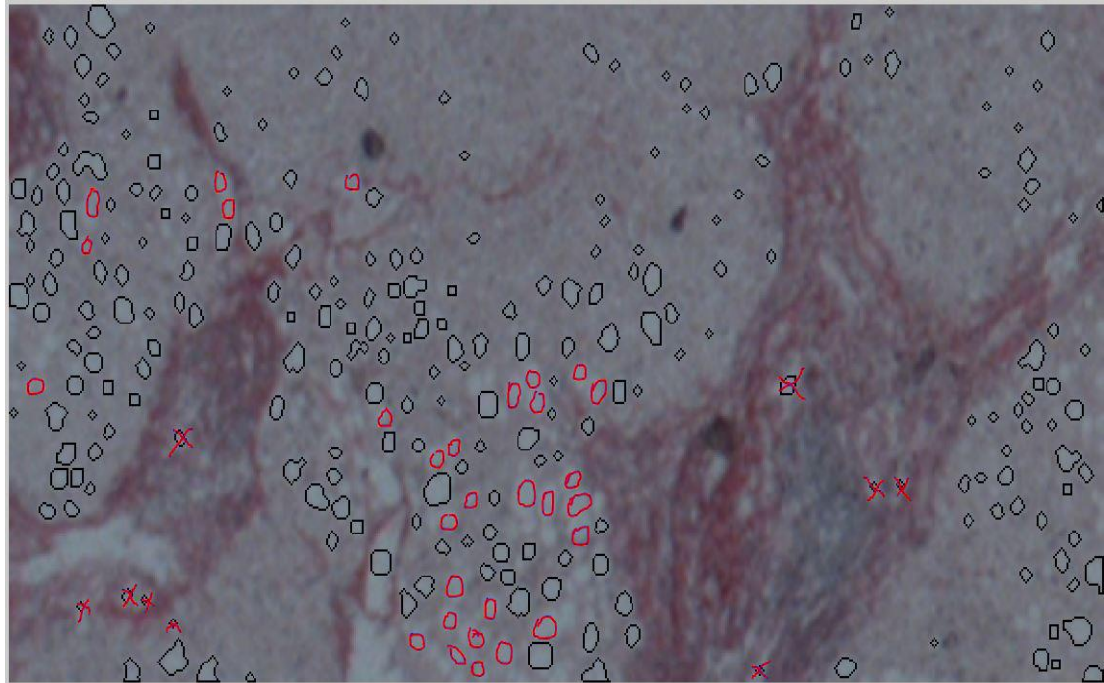
Εμφανίζεται η τελική εικόνα.
%emfanizoume thn telikh eikona
figure, imshow(final_spots)
title('final steatosis spots')
```

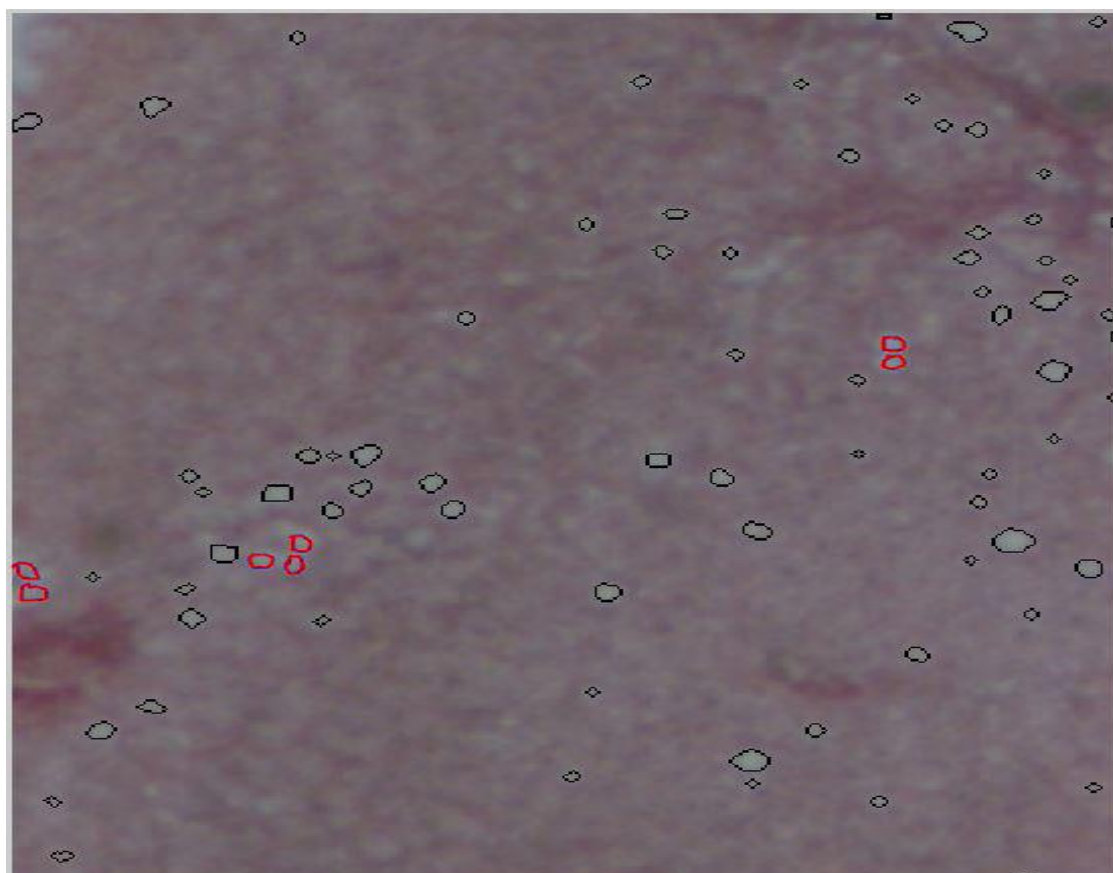
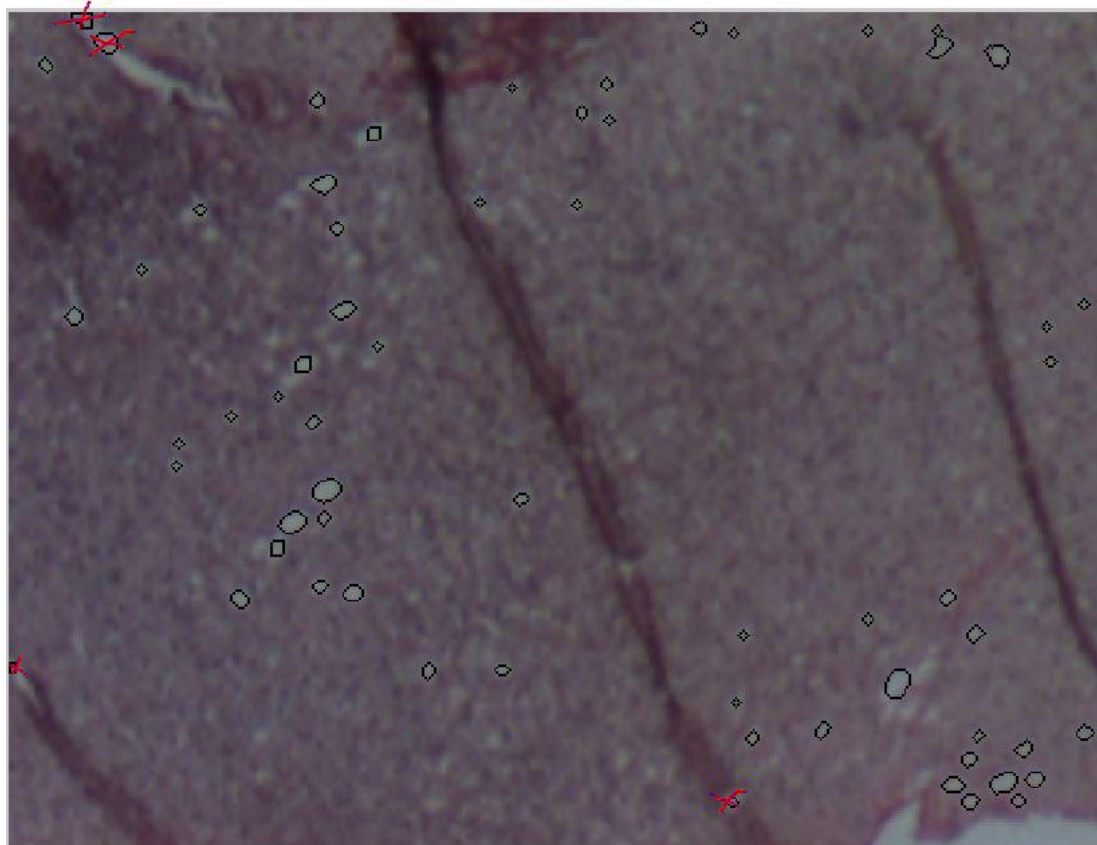

Παράρτημα 2

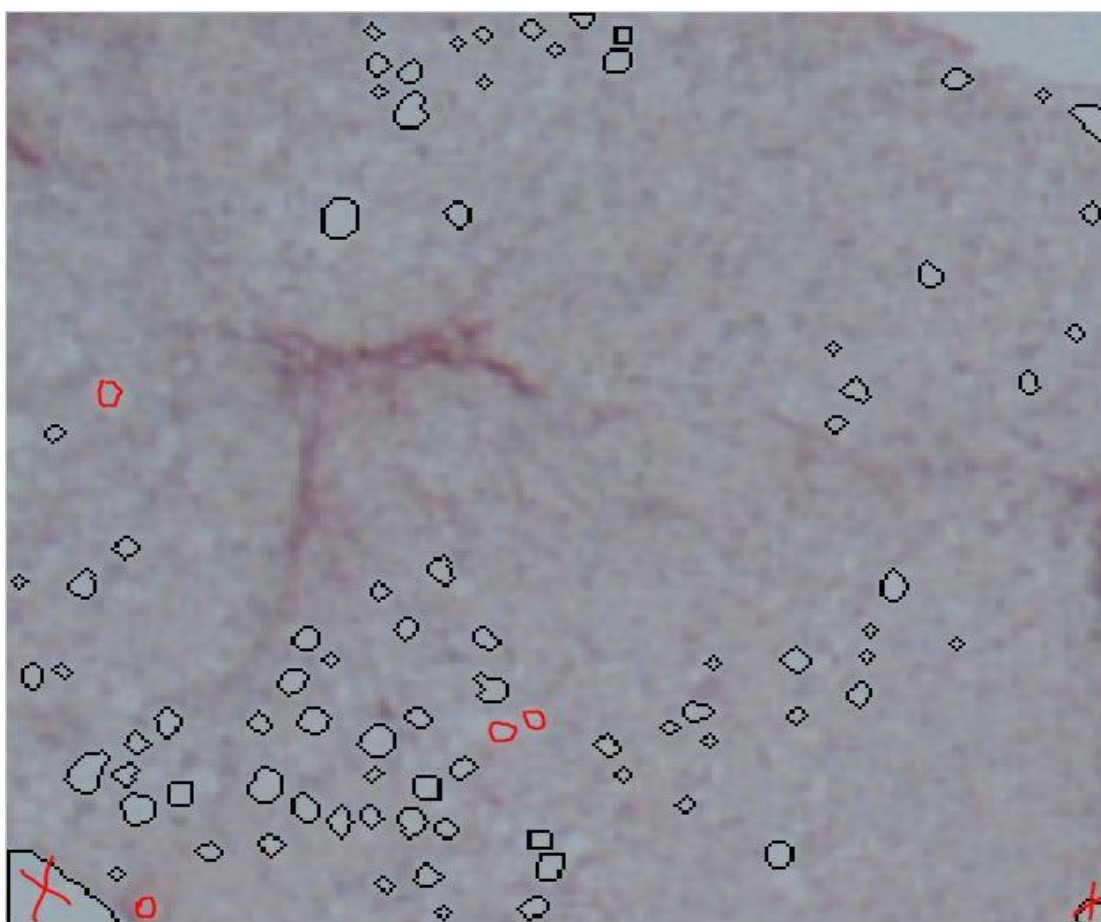
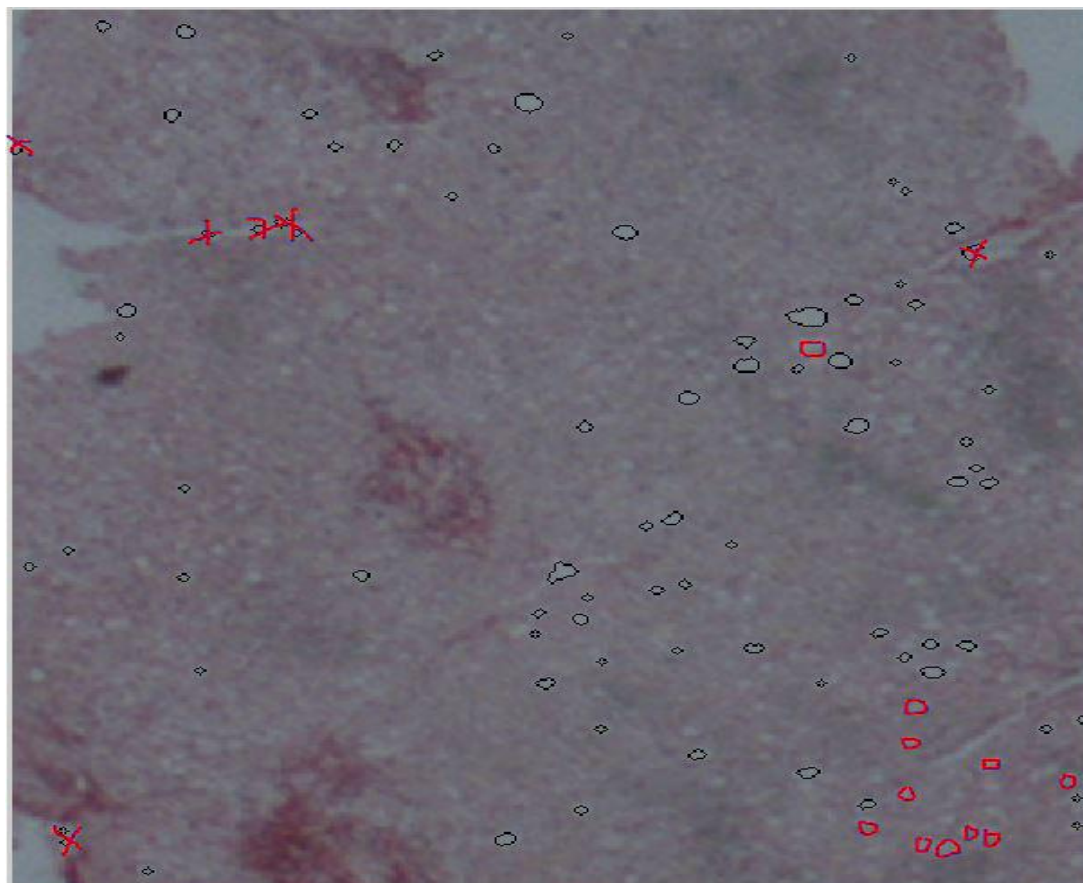
- Εικόνες με στεάτωση

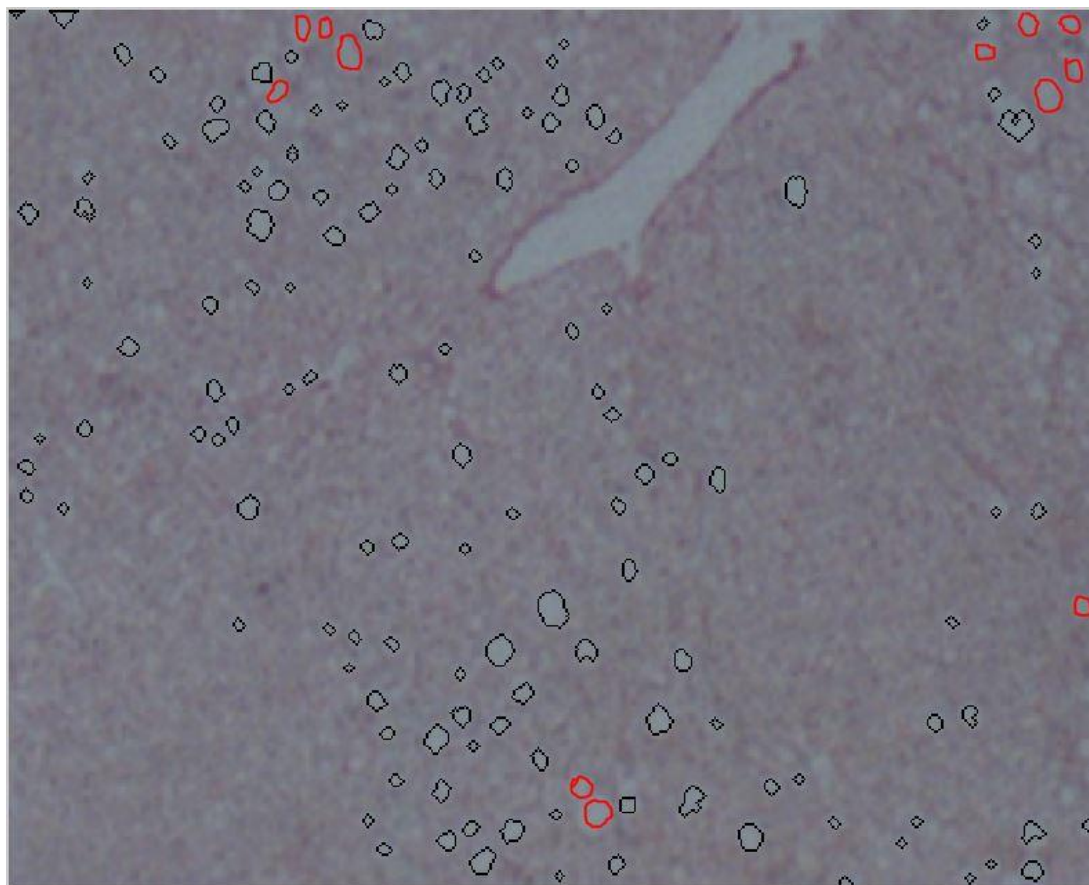






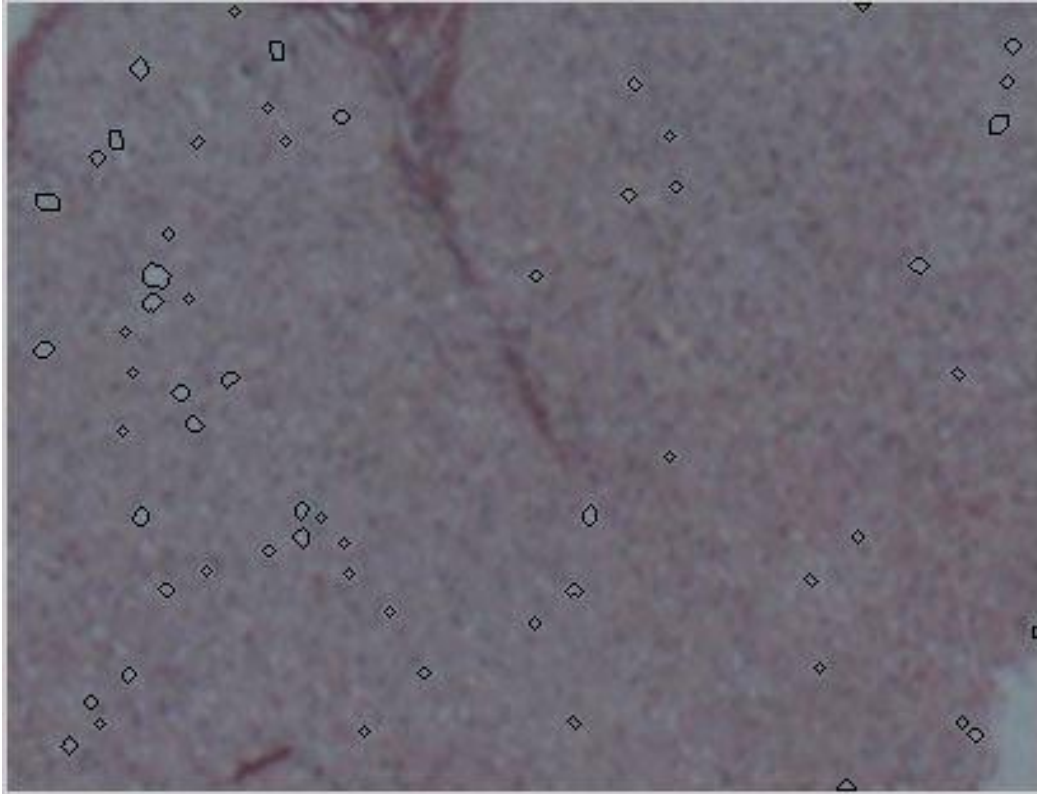


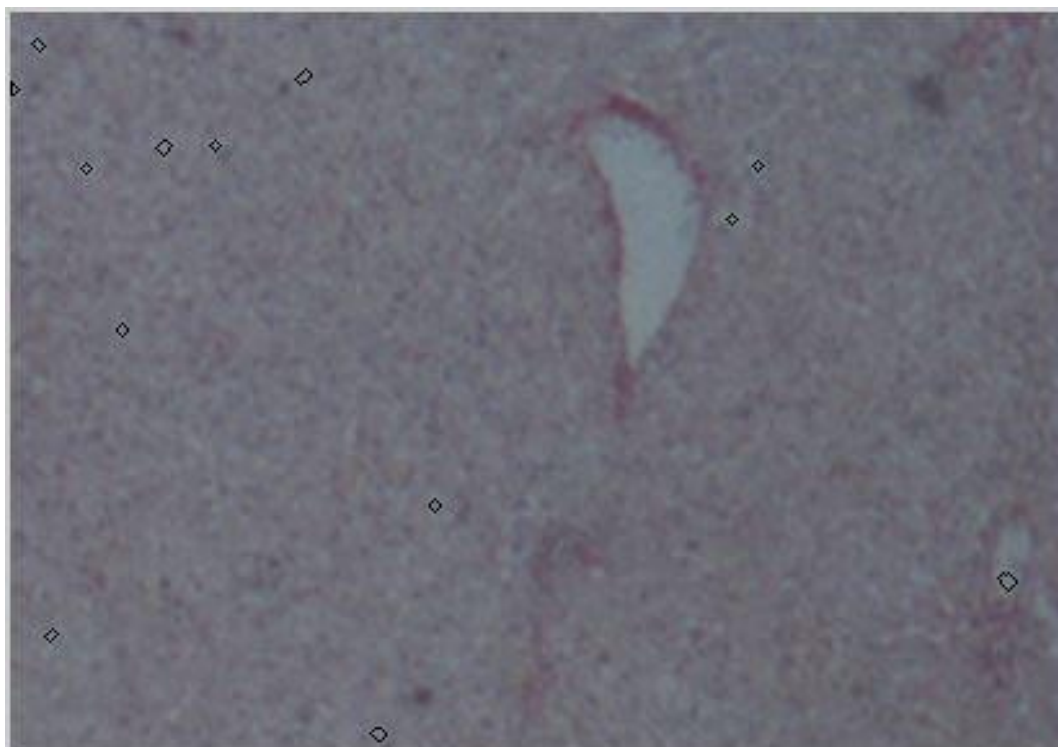
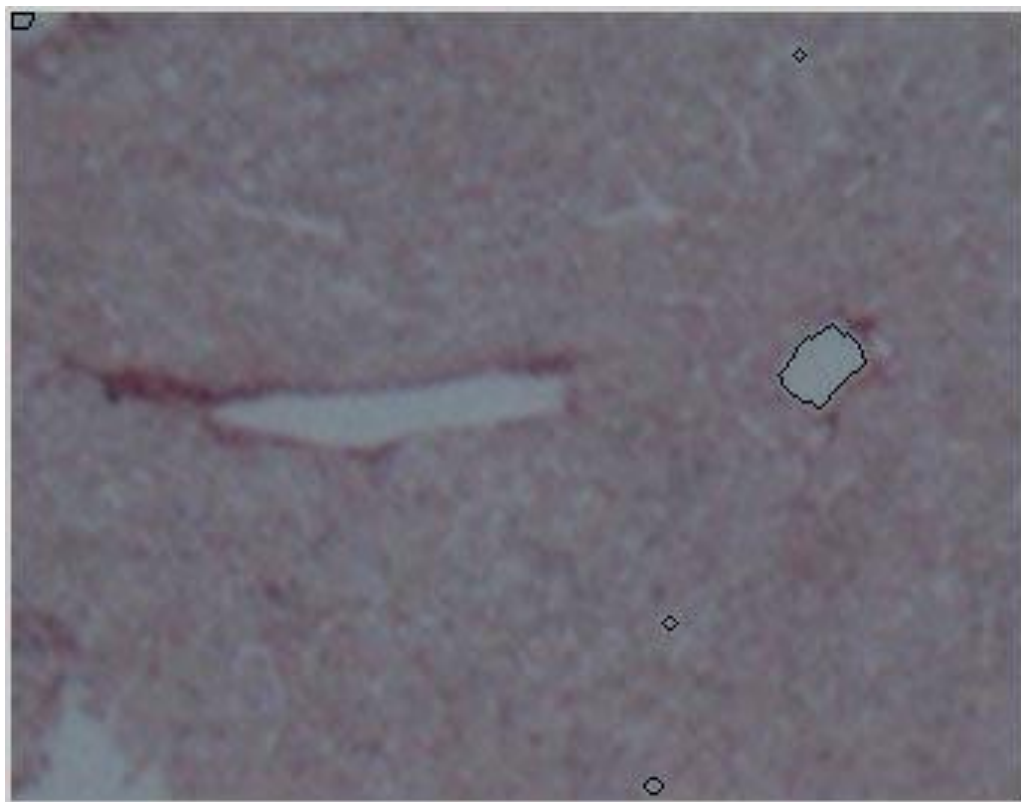


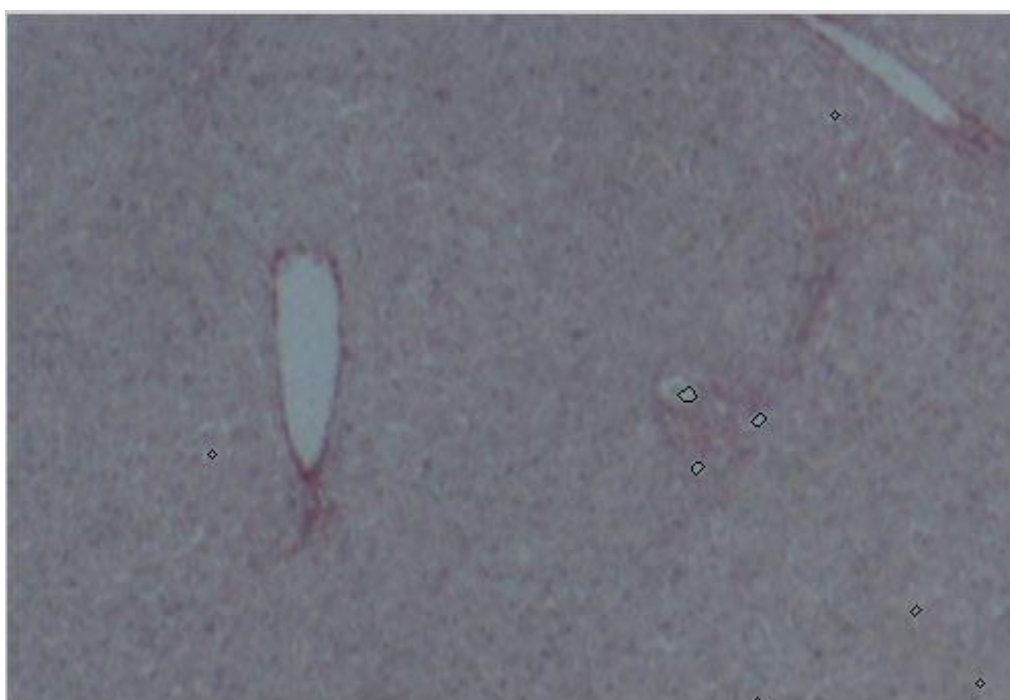
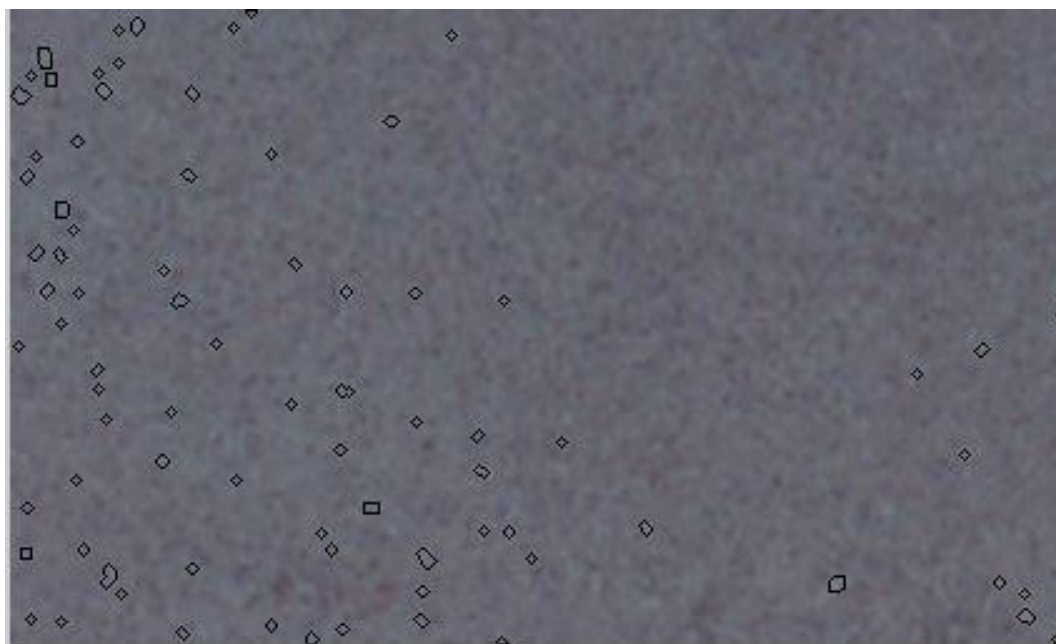


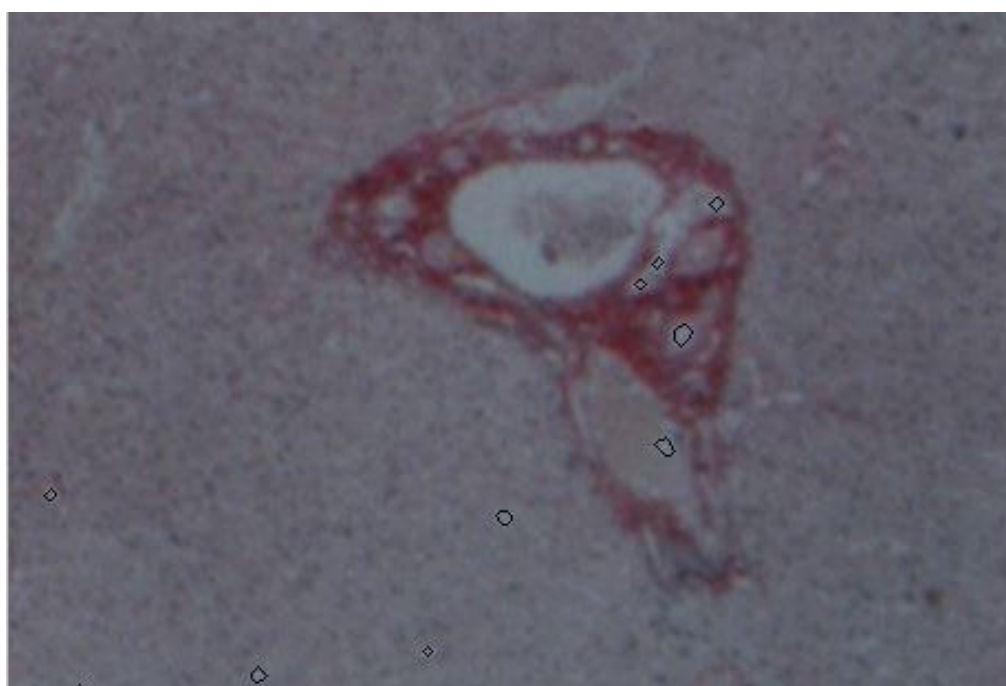
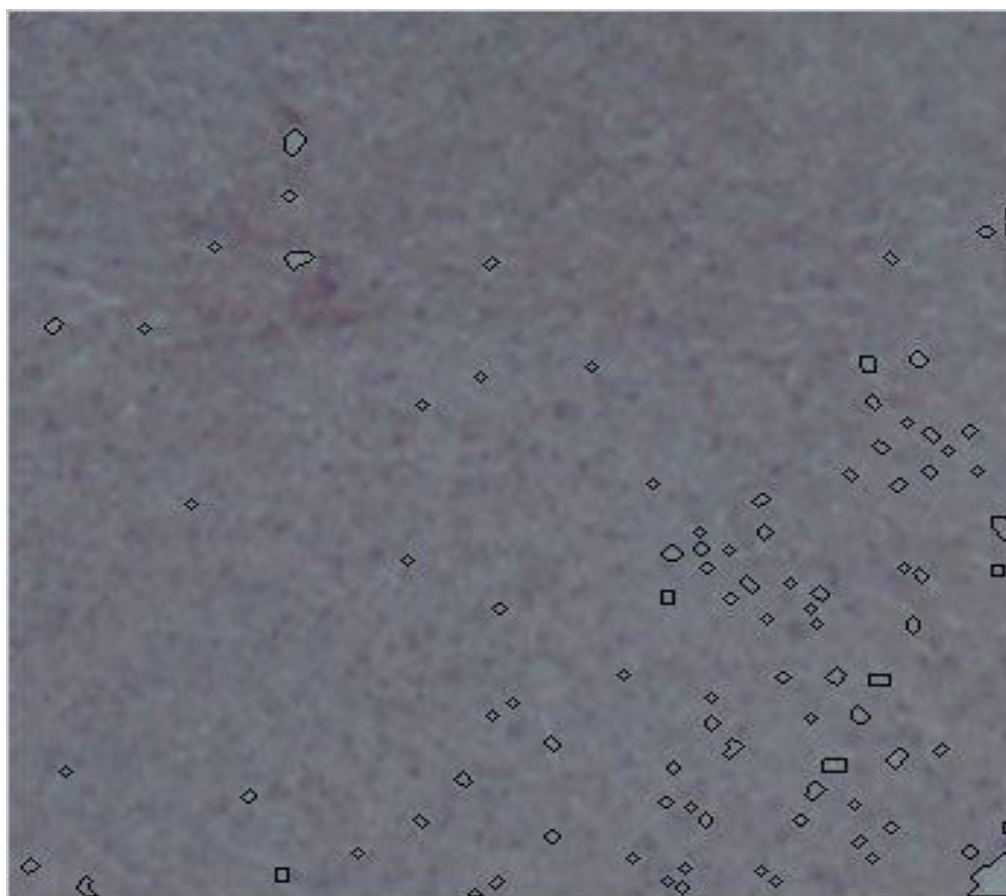
- Εικόνες χωρίς στεάτωση

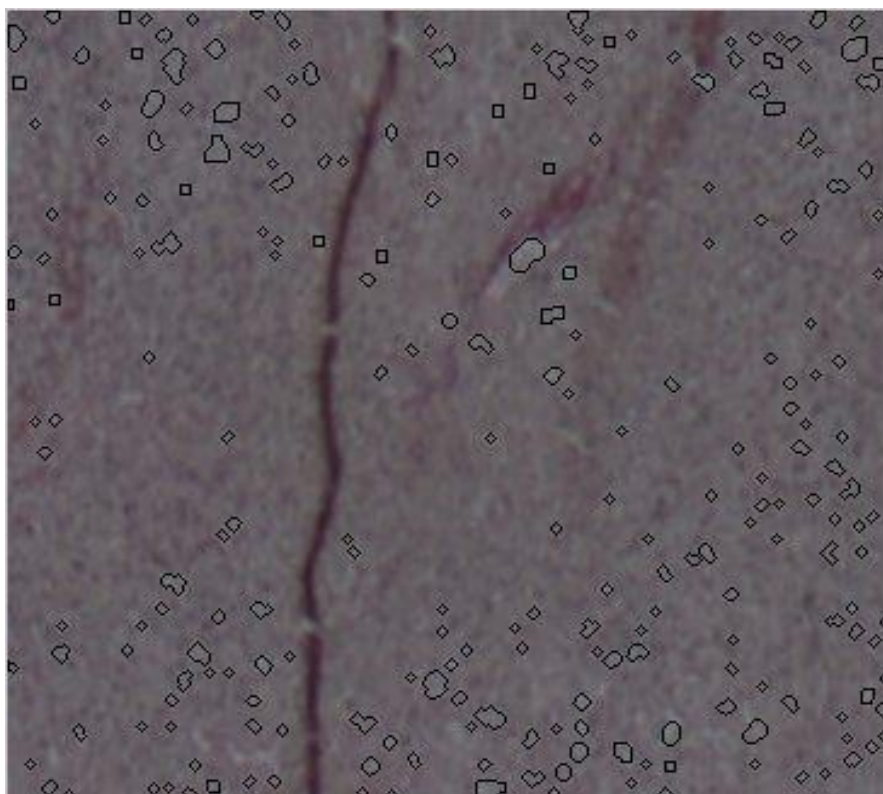
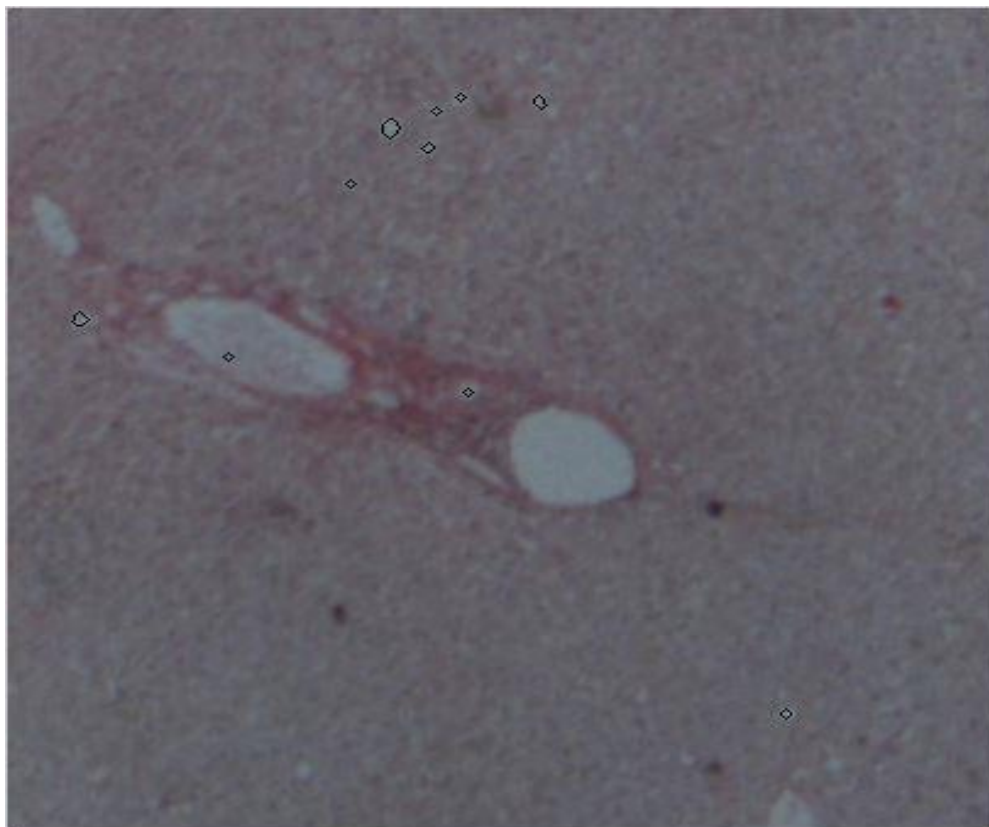
Σε όλες τις παρακάτω εικόνες τα σημεία που έχει αναγνωρίσει ο αλγόριθμος είναι λανθασμένα.













Βιβλιογραφικές Αναφορές

[1] S. Kim. (2015, October 2). Fatty Liver [Online]. Available: <http://www.healthline.com/health/fatty-liver#Overview1>.

[2] Ζ. Θεοχαρίδου, Α. Τανούδη, Α. Τσιμοπούλου, “ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ”. Πτυχιακή εργασία, ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, Τμήμα Νοσηλευτικής, Θεσσαλονίκη 2015.

[3] Jian-qingWanga, Jun Li, Yu-hong Zoua, Wen-ming Chenga, Chao Lua, Lei Zhanga et al., “Preventive effects of total flavonoids of *Litsea coreana* leve on hepatic steatosis in rats fed with high fat diet.”, *Journal of Ethnopharmacology* 121 54–60 (2009).

[4] Gale Encyclopedia of Medicine. (2008). Hepatic steatosis [Online]. Available: <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Hepatic+steatosis>

[5] Jun Kong, Michael J. Lee, Pelin Bagci, Puneet Sharma, Diego Martin, N. Volkan Adsay, Joel H. Saltz and Alton B. Farris, “Computer-based Image Analysis of Liver Steatosis with Large-scale Microscopy Imagery and Correlation with Magnetic Resonance Imaging Lipid Analysis.”, in [IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine], [2011] © [978-0-7695-4574-5/11 IEEE] doi:[DOI 10.1109/BIBM.2011.37 2011].

[6] Helena Cortez-Pinto and Maria Ermelinda Camilo, “Non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH): diagnosis and clinical course.”, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 18, No. 6, pp. 1089–1104, 2004.

[7] Dr Bruno Di Muzio and A.Prof Frank Gaillard. (2015, June 24). Diffuse hepatic steatosis [Online]. Available: <http://radiopaedia.org/articles/diffuse-hepatic-steatosis>

[8] Ρούσσοις Γ. Αναστάσιος. Λιπώδης εκφύλιση ήπατος η λιπώδες ήπαρ [Online]. Available: <http://www.gastroenterologos.gr/arthra/8-lipodis-ekfilisi-ipatos-i-lipodis-ipar.html>

[9] Raj Vuppalanchi, Aynur Ünalp, Mark Van Natta, Oscar W. Cummings, Kumar E. Sandrasegaran, “Effects of Liver Biopsy Sample Length and Number of Readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease.”, Clinical gastroenterology and hepatology, Vol. 7, No. 4, 7:481–486, 2009.

[10] Α. Κ. Παπαζαφειροπούλου και Σ. Ι. Παππάς, “Μη αλκοολική λιπώδης διήθηση αήπατος: διάγνωση, παθογένεια, θεραπεία, συσχέτιση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.” Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 21, 2: 111-122, 2008. [Online]. Available: http://www.ngda.gr/innet/UsersFiles/ngda/documents/Xronika/2008_2/02_Papazafiropoulou.pdf

[11] Bialecki Eldad, Ezenekwe amobi, Brunt elizabeth, Collins brian t, Brent ponder, Kirke bieneman, and Di bisceglie adrian m, “Comparison of Liver Biopsy and Noninvasive Methods for Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma.”, Clinical gastroenterology and hepatology, Vol. 4, No. 3, 4:361–368, 2006.

[12] Iliana Doycheva, Niraj Patel, Michael Peterson, Rohit Loomba, “Prognostic implication of liver histology in patients with nonalcoholic fatty liver disease in diabetes.”, J. of Diabetes and Its Complications, Vol 27 , pp 293–300, 2013.

[13] N. F. Schwenzer, F. Springer, C. Schraml, S. Norbert, J. Machann, F. Schick, “Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by

ultrasound, computed tomography and magnetic resonance.”, *J. of Hepatology*, Vol 51, pp 433–445, 2009.

[14] H. Marsman, T. Matsushita, R. Dierkhising., “Assessment of donor liver steatosis: pathologist or automated software“, *Hum Pathol*, vol 35, No. 4, pp 430–435, April 2004.

[15] R. B. Merriman, L. D. Ferrell, M. G. Patti, S. R. Weston, M. S. Pabst, B. E. Aouizerat, and N. M. Bass, “Correlation of Paired Liver Biopsies in Morbidly Obese Patients With Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease”, *Hepatology*, Vol. 44, No. 4, pp 44:874-880, 2006.

[16] J. D. Charles, M. Russo, J. E. Keller, J. Buckingham, “Does liver appearance predict histopathologic findings: prospective analysis of routine liver biopsies during bariatric surgery.”, *Surgery for Obesity and Related Diseases*, No. 5, pp 323–328, 2009.

[17] R. Juluri, R. Vuppalanchi, J. Olson, A. U. Nalp, M. L. V. Natta, O. W. Cummings, J. Tonascia, “Generalizability of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Histologic Scoring System for Nonalcoholic Fatty Liver Disease.”, *J. Clin Gastroenterol*, Vol 45, No. 1, January 2011.

[18] U. Arslan, I. Kocaoglu, M. Balci, S. Duyuler, A. Korkmaz., “The association between impaired collateral circulation and non-alcoholic fatty liver in patients with severe coronary artery disease.”, *J. of Cardiology*, Vol 60, pp 210-214, 2012.

[19] G. Weijers, A. Starke, J. M. Thijssen, A. Haudum, P. Wohlsein, J. Rehage, And C. L. De Korte, “Transcutaneous vs. intraoperative quantitative ultrasound for staging bovine hepatic steatosis.”, *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 38, No. 8, pp. 1404–1413, 2012.

[20] S. Vanderbeck, J. Bockhorst, R. Komorowski, D. E. Kleiner, S. Gawrieh, “Automatic classification of white regions in liver biopsies by supervised machine learning.”, *Human Pathology*, Vol 45, pp 785–792, 2014.

[21] R. N. Fiorini, J. Kirtz, B. Periyasamy, “Development of an unbiased method for the estimation of liver steatosis.”, *Clin Transplant*, Vol 18, pp 700–706, 2004.

[22] G. E. Liquori, C. Giuseppe, D. Cascella, M. Mastrodonato, P. Portincasa and D. Ferri “An innovative methodology for the automated morphometric and quantitative estimation of liver steatosis”, *Histol Histopathol*, Vol 24, pp 49-60, 2009.

[23] <http://www.mathworks.com/help/matlab/>

[24] R. C. Gonzales and R. E. Woods, “Ψηφιακή Επεξεργασία Εικόνας.”, 3^η Έκδοση, 2008.

[25] Α. Κολοβού, “Εισαγωγή Στην Επεξεργασία Εικόνας Παραδείγματα Με Χρήση Matlab”, *Τμήμα Πληροφορικής Και Τηλεπικοινωνιών Πανεπιστήμιο Αθηνών*, 2012.

[26] <http://www.mathsisfun.com/geometry/eccentricity.html>

[27] S. Sivasankar, R. Jeyapaul, S. Kolappan, N. M. Shaahid, “Procedural Study For Roughness, Roundness And Waviness Measurement Of Edm Drilled Holes Using Image Processing Technology”, *Computer Modelling and New Technologies*, Vol.16, No.1, pp 49–63, 2012.

[28] <http://www.mathworks.com/help/images/examples/identifying-round-objects.html#zmw57dd0e5915>

[29] W. Zhu, N. Zeng, N. Wang, "Sensitivity, Specificity, Accuracy, Associated Confidence Interval and ROC Analysis with Practical SAS® Implementations", Health Care and Life Sciences, 2010. [Online]. Available:

<http://www.lexjansen.com/nesug/nesug10/hl/hl07.pdf>

[30] J. B. MacQueen, "Some Methods for classification and Analysis of Multivariate Observations.", in 5th Berkeley Symp. on Mathematical Statistics and Probability, Berkeley, University of California Press, vol.1, pp.281-297, 1967.

[31] Ν. Τηνιακού. (2007, 7 Νοεμβρίου). "Λιπώδης νόσος του ήπατος (Fatty liver disease)", [Online]. Available:

http://www.pathology.gr/special_files/143.pdf