



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

**CytoNet: Ένα ευέλικτο διαδικτυακό σύστημα για την πρόσβαση σε
συμβουλευτικές κυτταρολογικές υπηρεσίες βασισμένες σε τεχνητή
νοημοσύνη**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ραλλού Θ. Περρωτή

Επιβλέπων: Διονύσιος- Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Οκτώβριος 2015



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
ΥΛΙΚΩΝ

**CytoNet: Ένα ευέλικτο διαδικτυακό σύστημα για την πρόσβαση σε
συμβουλευτικές κυτταρολογικές υπηρεσίες βασισμένες σε τεχνητή
νοημοσύνη**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
Ραλλού Θ. Περρωτή

Επιβλέπων: Διονύσιος- Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

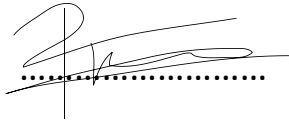
Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 23^η Οκτωβρίου 2015.

.....
Διονύσιος- Δημήτριος Κουτσούρης
Καθηγητής ΕΜΠ

.....
Πέτρος Καρακίτσος
Αναπληρωτής Καθηγητής ΕΚΠΑ

.....
Γεώργιος Ματσόπουλος
Επίκουρος Καθηγητής ΕΜΠ

Αθήνα, Οκτώβριος 2015



Ραλλού Θ. Περρωτή

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών ΕΜΠ

Copyright © Ραλλού Περρωτή, 2015

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

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 δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εδώ και αρκετές δεκαετίες στην επιστημονική βιβλιογραφία αναφέρονται εφαρμογές τεχνητής νοημοσύνης που έχουν τη δυνατότητα να λειτουργήσουν συμβουλευτικά στην καθημερινή ρουτίνα ενός κυτταρολογικού εργαστηρίου, οι περισσότερες όμως δεν καθίστανται διαθέσιμες στους τελικούς χρήστες. Αιτία είναι οι εξειδικευμένες γνώσεις που απαιτούνται για το σχεδιασμό και το χειρισμό τους καθώς και η έλλειψη εξοικείωσης των χρηστών με την απαιτούμενη τεχνολογία. Σκοπός αυτής της εργασίας είναι ο σχεδιασμός και δημιουργία μιας εύχρηστης κι ευέλικτης διαδικτυακής εφαρμογής (CytoNet) που προσφέρει εύκολη πρόσβαση σε ένα σύστημα τεχνητής νοημοσύνης που διαχωρίζει περιπτώσεις καλοήθειας από κακοήθεια σε αλλοιώσεις του θυρεοειδούς αδένα. Η CytoNet είναι μια φιλική προς το χρήστη διαδικτυακή πλατφόρμα που υλοποιήθηκε σε γλώσσα Java και επιτρέπει την ταξινόμηση διαφόρων αλλοιώσεων του θυρεοειδούς. Το σύστημα ταξινόμησης βασίζεται σε νευρωνικά δίκτυα και υλοποιήθηκε στο περιβάλλον Matlab, το οποίο είναι δύσκολο για άτομα χωρίς εξειδικευμένη εκπαίδευση. Με τη βοήθεια του CytoNet υλοποιείται η παροχή των υπηρεσιών των συστημάτων αυτών χωρίς διαμεσολάβηση του χρήστη, ενώ τα αποτελέσματα προβάλλονται αυτόματα στον υπολογιστή του μέσω ενός φυλλομετρητή (web browser). Για την αξιολόγηση του συστήματος χρησιμοποιήθηκαν τα αποτελέσματα από ένα νευρωνικό δίκτυο που δημιουργήθηκε με βάση 335 περιστατικά (σύνολο εκπαίδευσης: 161, σύνολο δοκιμών: 174) (Varlatzidou et al., 2011). Με τη χρήση του ταξινομητή είναι δυνατόν να παρασχεθούν συμβουλευτικές υπηρεσίες προς τους κυτταρολόγους ιδιαίτερα σε δύσκολα και αμφιλεγόμενα περιστατικά, που με τη χρήση του CytoNet διατίθενται εύκολα διαδικτυακά ακόμα και σε χρήστες χωρίς τεχνικές γνώσεις. Το CytoNet επιτρέπει την αντικειμενοποίηση της παροχής συμβουλευτικών κυτταρολογικών υπηρεσιών με την ενσωμάτωση υψηλής τεχνολογίας που διατίθεται με απλό, εύχρηστο και φιλικό τρόπο μέσω διαδικτύου σε γιατρούς.

Λέξεις κλειδιά

CytoNet, τεχνητή νοημοσύνη, νευρωνικά δίκτυα, ταξινόμηση, διαδικτυακή εφαρμογή, θυρεοειδής, συμβουλευτικές υπηρεσίες, κυτταρολογία

ABSTRACT

In the scientific literature, applications of artificial intelligence that have the ability to provide counsel to a cytological laboratory's daily routine have been reported for several decades, but most are not made available to end users. The reason is the specialized knowledge necessary for designing and using them, as well as the users' unfamiliarity with the required technology. The purpose of this bachelor thesis is to design and create a user-friendly and flexible web application (CytoNet) that offers easy access to an artificial intelligence system which separates cases of malignant or benign lesions of the thyroid gland. CytoNet is a user-friendly web based platform written in Java that enables the classification of thyroid lesions. The classification system is based on neural networks and programmed in Matlab, which is hard to use for people without specialized training. With the help of CytoNet, the services of these systems are available without any user intervention, and the results are automatically displayed on the computer through a web browser. For the system evaluation there were used the results of a neural network based on 335 cases (training set: 161, total tests: 174) (Varlatzidou et al., 2011). The classifier can provide consulting services to cytologists, particularly in difficult and controversial cases, that with the help of CytoNet is readily available online even to users with no technical knowledge. CytoNet allows the objectification of cytological consultancy services by allowing high technology to be made available in a simple, online, user-friendly manner to doctors.

Key words

CytoNet, artificial intelligence, neural networks, classification, web application, thyroid, consulting services, cytology

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θερμές ευχαριστίες στην ομάδα από το Νοσοκομείο “Αττικών” για το κλίμα συνεργασίας και αλληλεγγύης καθ’ όλη τη διάρκεια της εργασίας. Στους καθηγητές Δ. Δ. Κουτσούρη και Π. Καρακίτσο για την εξαιρετικά ενδιαφέρουσα διπλωματική και για την υπομονή τους. Τέλος, στο Μάκη και στο Χρήστο, που χωρίς αυτούς η εργασία δε θα ολοκληρωνόταν ποτέ.

Περιεχόμενα

1.	Εισαγωγή.....	1
1.1	Αλλοιώσεις του θυρεοειδούς	1
1.2	Συστήματα βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειας	2
1.2.1	Στατιστικές μέθοδοι	2
1.2.2	ROC ανάλυση	2
1.2.3	Νευρωνικά δίκτυα.....	2
1.2.4	Μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (Support Vector Machines – SVM).....	3
1.2.5	Γενετικοί αλγόριθμοι.....	3
1.2.6	Ασαφής λογική (Fuzzy logic)	3
2.	Γενικό μέρος.....	5
2.1	Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα	5
2.1.1	Αρχιτεκτονικές τεχνητών νευρωνικών δικτύων.....	8
2.2	Νευρωνικά δίκτυα με αλγόριθμο εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή – LVQ.....	13
2.2.1	Ο αλγόριθμος LVQ.....	14
2.2.2	Προβλήματα στον αλγόριθμο LVQ	16
2.2.3	Ο αλγόριθμος LVQ2.....	16
2.3	Διαγνωστική ορολογία σε δείγματα FNA θυρεοειδούς	17
2.3	Ανάλυση της διαγνωστικής σημασίας του συστήματος TBSRTC.....	21
2.3.1	Ανεπαρκή δείγματα (μη διαγνωστικά)	21
2.3.2	Αρνητικό για κακοήθεια.....	21
2.3.2	Ατυπία απροσδιόριστης σημασίας ή θυλακίωδης βλάβη απροσδιόριστης σημασίας.....	22
2.3.3	Θυλακίωδες νεόπλασμα ή υποψία για θυλακίωδες/Hürthle νεόπλασμα.....	22
2.3.4	Υποψία για κακοήθεια	23
2.3.5	Θετική για κακοήθεια διαγνωστική κατηγορία	23
2.4	Σύστημα ανάλυσης και επεξεργασίας εικόνων	24
2.4.1	Δημιουργία συστήματος ανάλυσης εικόνων.....	24
2.4.2	Δομή του συστήματος ανάλυσης εικόνων	25
2.4.3	Υλικό (hardware)	26
2.4.4	Λογισμικό (software).....	27
2.4.5	Κατηγορίες χαρακτηριστικών	27
2.4.6	Γεωμετρικά χαρακτηριστικά	30

2.4.7 Πυκνομετρικά χαρακτηριστικά	33
3. Ειδικό μέρος	39
3.1 Εισαγωγή στο CytoNet	39
3.2 Επιλογή προγραμματιστικού περιβάλλοντος	42
3.2.1 Διαδικτυακός προγραμματισμός	42
3.2.2 Εργαλεία προγραμματισμού (frameworks, web toolkits, libraries)	42
3.3 Google Web Toolkit – GWT: Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και απόρριψη.	45
3.4 Apache STRUTS	49
3.4.1 Αρχιτεκτονική MVC	49
3.4.2 Επισκόπηση της λειτουργίας του Struts	51
3.4.3 JavaServer Pages (JSP)	52
3.5 Εγκατάσταση των απαραίτητων εργαλείων	53
3.5.1 Πακέτο ανάπτυξης σε Java – Java Development Kit (JDK)	53
3.5.2 Περιβάλλον ανάπτυξης εφαρμογών (IDE)	53
3.5.3 Plugins	54
3.5.4 Διακομιστής– Web server	54
3.5.5 MATLAB™	55
3.5.6 Αρχεία JAR	55
3.5.7 LayoutIt!	58
3.5.8 jQuery ThemeRoller	59
3.6 Υλοποίηση του CytoNet	61
3.5.1 Σχεδιασμός αρχικής σελίδας του CytoNet	61
3.6.2 Εισαγωγή των στοιχείων του ασθενούς στην ιστοσελίδα του CytoNet	63
3.6.3 Μεταφορά των στοιχείων στο server του CytoNet μέσω Internet	65
3.6.4 Σύνδεση της Java με MATLAB και εισαγωγή των στοιχείων στο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης.....	66
3.6.5 Επεξεργασία από τον πρώτο ταξινομητή σε κάθε μεμονωμένο πυρήνα.....	70
3.6.6 Επεξεργασία από το δεύτερο ταξινομητή των αποτελεσμάτων του πρώτου στο σύνολο του περιστατικού	72
3.6.7 Αποστολή των αποτελεσμάτων από το server της CytoNet πίσω στην ιστοσελίδα	73
3.6.8 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο χρήστη: πλήθος και ποσοστό καλοηθών και κακοηθών πυρήνων και συνολική κατάταξη του περιστατικού.....	74
4. Αποτελέσματα.....	75
Αποτελεσματικότητα πρώτου ταξινομητή.....	77
Αποτελεσματικότητα δεύτερου ταξινομητή.....	77

Γραφική παρουσίαση αποτελεσμάτων.....	77
5. Συζήτηση / Συμπεράσματα	83
5.1 Υλοποίηση του CytoNet	83
5.2 Χρησιμότητα του CytoNet.....	85
5.3 Μελλοντικές επεκτάσεις	86
5.4 Συμπέρασμα.....	87
Βιβλιογραφία	89

Κατάλογος εικόνων

Εικόνα 1: Τα μέρη ενός νευρώνα.....	6
Εικόνα 2: Η σύναψη	6
Εικόνα 3: Απεικόνιση τεχνητού νευρώνα	7
Εικόνα 4: α) αυστηρά πρόσω τροφοδοτούμενο ΤΝΔ, β) πρόσω τροφοδοτούμενο ΤΝΔ και γ) ΤΝΔ ανατροφοδότησης	8
Εικόνα 5: Δίκτυο ανταγωνιστικής μάθησης.....	12
Εικόνα 6: Διαμερισμός του χώρου σε κλάσεις/κυψέλες Voronoi	13
Εικόνα 7: Φωτογραφία του συστήματος ανάλυσης εικόνων.....	24
Εικόνα 8: Διάφοροι τύποι δομής χρωματίνης	33
Εικόνα 9: Διάφοροι τύποι δομής χρωματίνης	34
Εικόνα 10: Διαδικασία λήψης αποτελεσμάτων στο CytoNet (R. Perroti, 2014)	41
Εικόνα 11: Αρχιτεκτονική MVC	50
Εικόνα 12: λειτουργία του Struts (netbeans.org)	52
Εικόνα 13: Χρήση του LayoutIt!	58
Εικόνα 14: Χρήση του ThemeRoller	60
Εικόνα 15: Δομή της σελίδας με Tiles	61
Εικόνα 16: Το παράθυρο βοήθειας	62
Εικόνα 17: Η αρχική σελίδα του CytoNet	62
Εικόνα 18: Δημιουργοί.....	63
Εικόνα 19: Παρουσίαση σφαλμάτων κατά την εισαγωγή στοιχείων	65
Εικόνα 20: Αποστολή και επιστροφή των στοιχείων μέσω διαδικτύου	65
Εικόνα 21: Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο χρήστη.....	74
Εικόνα 22: ROC καμπύλη της κυτταρολογικής διάγνωσης.....	75
Εικόνα 23: Δισδιάστατη κατανομή των περιστατικών	78
Εικόνα 24: Πυρήνες από το δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων και η ταξινόμησή τους (Varlatzidou et al., 2011).....	80

Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 1: Ποικίλα διαγνωστικά συστήματα ταξινόμησης FNA θυρεοειδούς	19
Πίνακας 2: Διαγνωστικό σύστημα κατά BTA/RCoP	19
Πίνακας 3: Διαγνωστικό σύστημα κατά Bethesda (TBSRTC) 2009	20
Πίνακας 4: Μαθηματικό μοντέλο για τα μετρούμενα γεωμετρικά χαρακτηριστικά	28
Πίνακας 5: Μαθηματικό μοντέλο για τα μετρούμενα πυκνομετρικά χαρακτηριστικά	29
Πίνακας 6: Κατανομή πυρήνων στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και test.....	71
Πίνακας 7: Συσχέτιση ιστολογικής και κυτταρολογικής διάγνωσης	72
Πίνακας 8: Κατανομή περιστατικών στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και test.....	73
Πίνακας 9: Αποτελέσματα του LVQ_1 στην ταξινόμηση πυρήνων	76
Πίνακας 10: Στατιστικά δεδομένα για τον LVQ_1	76
Πίνακας 11: Κατανομή των πυρήνων που ταξινομήθηκαν από τον LVQ_1 σύμφωνα με κυτταρολογικό και ιστολογικό τύπο	79

Κατάλογος σχημάτων

Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της εποπτευόμενης μάθησης	10
Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής μη-εποπτευόμενης μάθησης	11
Σχήμα 3: Υπολογισμός του εμβαδού	30
Σχήμα 4: Μέγιστος και ελάχιστος άξονας.....	31
Σχήμα 5: Μεταγλωττιστής του Google Web Toolkit	46

1. Εισαγωγή

1.1 Αλλοιώσεις του θυρεοειδούς

Οι αλλοιώσεις του θυρεοειδούς εμφανίζονται σε πολύ μεγάλη πληθυσμιακή συχνότητα σύμφωνα με έρευνες, με ψηλάφηση εντοπίζονται οζίδια στο θυρεοειδή αδένα σε 2 έως 7% του πληθυσμού, με υπέρηχο το ποσοστό ανέρχεται σε 19 έως 67% ενώ με βιοψία εντοπίζονται από 8 έως 65%, με τα ποσοστά να είναι ακόμα πιο αυξημένα σε ιωδοπενικές περιοχές (Dean et al., 2008; Gharib et al., 2008). Από τους όζους που εντοπίζονται μόλις ένα 5 έως 10% είναι κακοήθεις (Welker et al., 2003), ενώ δεν είναι δυνατόν να γίνει διαχωρισμός των καλοήθων και των κακοήθων περιπτώσεων από τα κλινικά συμπτώματα ή τα βιολογικά ή ραδιολογικά ευρήματα. Περίπου 1.1% του συνόλου των περιστατικών καρκίνου ξεκινούν από το θυρεοειδή, και πιο συγκεκριμένα 1.7% των πρωτογενών καρκίνων στις γυναίκες είναι στο θυρεοειδή, και αντίστοιχα 0.5% στους άνδρες (Jemal et al., 2008). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες είναι τρεις φορές πιο επιρρεπείς στον καρκίνο του θυρεοειδούς σε σχέση με τους άνδρες, συχνότητα που απαντάται ανεξαρτήτως χώρας ή φυλής, ενώ η μέση ηλικία του ασθενούς με καρκίνο θυρεοειδούς είναι τα 35 με 40 χρόνια.

Η τεχνολογική πρόοδος συμβάλλει στον εντοπισμό των αλλοιώσεων με μεγαλύτερη ακρίβεια και μικρότερο κόστος, αλλά ο διαχωρισμός των ασθενών εξακολουθεί να είναι δύσκολος. Το 34% των θυρεοειδεκτομών να μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί με ορθή προχειρουργική διάγνωση, αφού το συχνότερο ιστολογικό εύρημα (34%) είναι η καλοήθης οζώδης βρογχοκήλη (Asimakopoulos et al., 1995). Τα ποσοστά υπογραμμίζουν την ανάγκη του διαχωρισμού των περιστατικών, αφού τα περιττά χειρουργεία σπαταλούν χρήμα και χρόνο, και όπως όλες οι επεμβάσεις διατρέχουν μετεγχειρητικούς κινδύνους.

Μια μέθοδος διάκρισης των όζων που πρέπει να οδηγηθούν στο χειρουργείο από αυτούς που μπορούν να τεθούν απλά υπό παρακολούθηση που χαίρει ευρείας αποδοχής είναι η παρακέντηση με λεπτή βελόνα (fine needle aspiration – FNA). Είναι μια απλή διαδικασία αλλά και ένα χρήσιμο εργαλείο για την εξέταση των αλλοιώσεων, αφού βοηθά στην αποφυγή αχρείαστων θυρεοειδεκτομών. Ακόμα και με αυτή τη διαδικασία, όμως, δεν αποφεύγονται πλήρως τα λάθη. Παρατηρούνται περίπου 5% ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (1.5 έως και 11.5%), δηλαδή ασθενείς με καλοήθεις κυτταρολογικό εύρημα που χειρουργικά αποδεικνύεται ότι είχαν καρκίνο, από τις ατυπικές/ακαθόριστες διαγνώσεις 5 έως 10% είναι κακοήθεις δυσπλασίες, ενώ σαν ψευδώς θετικά, δηλαδή ασθενείς με αποτελέσματα ενδεικτικά κακοήθειας που έχουν στην πραγματικότητα καλοήθη όζο, είναι περίπου 3% (0 με 8% των αποτελεσμάτων) (Z. Baloch et al., 2008a; Diana S. Dean et al., 2014).

1.2 Συστήματα βελτίωσης της διαγνωστικής ακρίβειας

Για την επαύξηση της ακρίβειας της διάγνωσης της FNA παρακέντησης χρησιμοποιούνται διάφορες τεχνικές όπως η ROC ανάλυση, οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης, οι τεχνικές βελτίωσης της εικόνας του υπερηχογράφου, οι γενετικοί αλγόριθμοι και τα νευρωνικά δίκτυα. Στη συνέχεια παρουσιάζονται συνοπτικά οι σημαντικότερες:

1.2.1 Στατιστικές μέθοδοι

Πολλές στατιστικές μέθοδοι επιστρατεύονται για την ταξινόμηση των πυρήνων, από απλές, παραδοσιακές παραμετρικές προσεγγίσεις έως τις νεότερες τεχνικές μηχανικής μάθησης (Wolfe et al., 2004). Ακριβής διαγνωστικά είναι η σταδιακή λογιστική παλινδρόμηση (Stepwise Logistic Regression – SLR) (Hannequin et al., 1988), ενώ μπορεί επίσης να γίνει χρήση στατιστικής προεπεξεργασίας των χαρακτηριστικών προκειμένου να διακριθούν τα σημαίνοντα στοιχεία πριν την εισαγωγή τους σε κάποιου είδους σύστημα ταξινόμησης (Cochand-Priollet et al., 2006; Savelonas et al., 2009).

1.2.2 ROC ανάλυση

Οι ROC (Receiver Operator Characteristic) καμπύλες προσφέρουν μια λύση στο πρόβλημα της ακρίβειας της FNA. Έχουν σχεδιαστεί ειδικά για να συμβάλουν σε αποτελέσματα δοκιμών που έχουν διαφοροποιούμενα και πολλαπλά επίπεδα κινδύνου. Επιτρέπουν επίσης τη χρήση μη διαγνωστικών περιπτώσεων να συμπεριληφθούν στην ανάλυση, εφόσον ένα διακριτό επίπεδο κινδύνου μπορεί να ανατεθεί σε αυτές. Επιπλέον, η ανάλυση ROC επιτρέπει τον προσδιορισμό της επίδρασης της υποκατηγοριοποίησης διαφορετικών κατηγοριών σε σχέση με τη συνολική ακρίβεια (Renshaw, 2001).

1.2.3 Νευρωνικά δίκτυα

Το δυνητικό όφελος από τη χρήση τεχνητών νευρωνικών δικτύων για τη διάγνωση των οζωδών αλλοιώσεων του θυρεοειδούς αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης τα τελευταία χρόνια. Στόχος είναι η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε κατηγορίες χαμηλού και υψηλού ρίσκου για κακοήθεια. Είτε με τη χρήση διαδιδόμενων προς τα εμπρός νευρωνικών δικτύων (Ippolito et al., 2004), με πολυστρωματικούς νευρώνες perceptron με ανατροφοδότηση (Sharpe et al., 1993), με αλγόριθμο εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή LVQ (Sharpe et al., 1993; Varlatzidou et al., 2011), με νευρωνικά δίκτυα και αλγορίθμους βελτιστοποίησης (Lahner et al., 2008; Zhang et al., 1998) είτε σε συνδυασμό και με κάποιες από τις προηγούμενες μεθόδους, οι έρευνες δείχνουν ότι τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα μπορούν να ληφθούν υπόψη ως ένα δυναμικό εργαλείο υποστήριξης των κλινικών αποφάσεων.

1.2.4 Μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (Support Vector Machines – SVM)

Οι μηχανές διανυσματικής υποστήριξης (Support Vector Machines) αποτελούν ένα εργαλείο για την επεξεργασία δεδομένων, βασίζονται στην στατιστική θεωρία. Τα SVM εκπαιδεύονται, μαθαίνουν, δηλαδή, μια αντιστοιχία εισόδου-εξόδου και συνδέουν μια καινούρια είσοδο με τη σωστή έξοδο. Κάθε μηχανή διανυσματικής υποστήριξης μπορεί να μάθει να αντιστοιχεί κάποια είσοδο σε μία από συνολικά δύο εξόδους, σαν δυαδικός γραμμικός ταξινομητής. Έτσι, στην περίπτωση των πολλών εξόδων χρησιμοποιούνται πολλά SVM. Συστήματα ανάλυσης εικόνας βασισμένα σε SVM χρησιμοποιούνται και για την εκτίμηση της κακοήθειας σε όζους του θυρεοειδούς (Chen et al., 2012; Gopinath et al., 2013; Tsantis et al., 2005).

1.2.5 Γενετικοί αλγόριθμοι

Οι γενετικοί αλγόριθμοι είναι ευρετικές αναζητήσεις που μιμούνται τη διαδικασία της φυσικής επιλογής. Ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των εξελικτικών αλγορίθμων, οι οποίοι παράγουν λύσεις για τη βελτιστοποίηση προβλημάτων χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η κληρονομικότητα, η μετάλλαξη, η επιλογή, και η διασταύρωση. Οι γενετικοί αλγόριθμοι χρησιμοποιούνται για να βρεθεί η βέλτιστη δομή ενός νευρωνικού δικτύου με υψηλή ακρίβεια ταξινόμησης και διάγνωσης παθήσεων του θυρεοειδούς (Somorjai et al., 1995; Tesař et al., 2005).

1.2.6 Ασαφής λογική (Fuzzy logic)

Η ασαφής λογική είναι μια επέκταση της μαθηματικής λογικής όπου οι λογικές προτάσεις δεν έχουν απόλυτες τιμές αλήθειας ή ψεύδους και αποτιμώνται κατά προσέγγιση. Η υφή του θορύβου διάχυσης δέσμης (speckle noise) είναι ζωτικής σημασίας στην απεικόνιση υπερήχων. Νέα συστήματα εξαγωγής χαρακτηριστικών της υφής βασίζονται στη χρήση ασαφούς λογικής, έχοντας ανθεκτικές στο θόρυβο ιδιότητες, παρέχοντας ακριβέστερη αναπαράσταση της υφής του θυρεοειδούς (Azar et al., 2013; Keramidis et al., 2008)

Στην εργασία αλλά και στην εφαρμογή του CytoNet χρησιμοποιείται ένας συνδυασμός μορφομετρίας με νευρωνικά δίκτυα με αλγόριθμο εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή (LVQ) με βάση δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης για τη διάκριση των πυρήνων αλλά και συνολικά των περιστατικών. Η μεθοδολογία περιγράφεται αναλυτικά στο δεύτερο κεφάλαιο.

2. Γενικό μέρος

2.1 Τεχνητά νευρωνικά δίκτυα

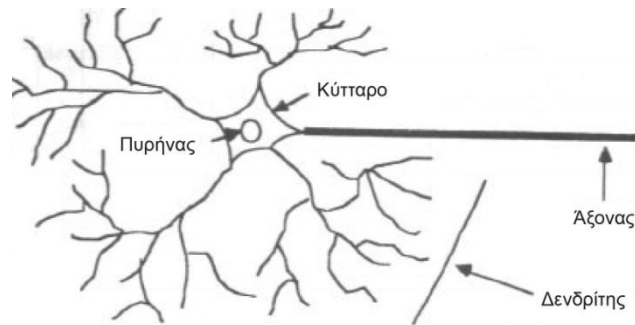
Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (ΤΝΔ) είναι υπολογιστικές μεθοδολογίες που εκτελούν πολυπαραγοντικές αναλύσεις, και είναι εμπνευσμένα από τα δίκτυα των βιολογικών νευρώνων. Το βασικό στοιχείο τους είναι η νέα δομή του συστήματος επεξεργασίας των πληροφοριών· αποτελούνται από ένα μεγάλο αριθμό υψηλά διασυνδεδεμένων στοιχείων επεξεργασίας (νευρώνες), που εργάζονται από κοινού για την επίλυση προβλημάτων όπως είναι η αναγνώριση προτύπων ή η ταξινόμηση δεδομένων. Τα νευρωνικά δίκτυα έχουν μια αξιοσημείωτη ικανότητα στην επεξεργασία πολύπλοκων ή ασαφών δεδομένων, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή προτύπων και ανίχνευση τάσεων που είναι υπερβολικά σύνθετες για τον άνθρωπο ή για άλλες υπολογιστικές τεχνικές.

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα διαθέτουν μια σειρά από πλεονεκτήματα, όπως:

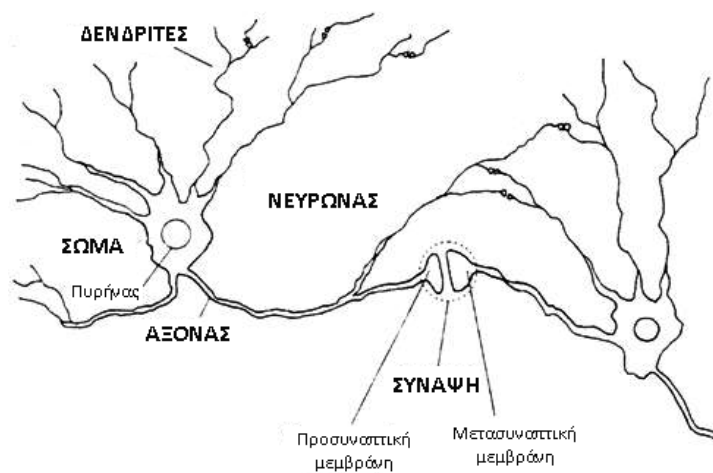
- Προσαρμοστική μάθηση: Έχουν την ικανότητα να μαθαίνουν πώς να εκτελούν εργασίες με βάση τα δεδομένα που δίνονται για εκπαίδευση ή την αρχική εμπειρία.
- Αυτό-οργάνωση: Ένα ΤΝΔ μπορεί να δημιουργήσει τη δική του οργάνωση ή αναπαράσταση των πληροφοριών που λαμβάνει κατά τη διάρκεια της εκμάθησης.
- Real-time λειτουργία: Οι υπολογισμοί σε ένα ΤΝΔ μπορούν να διεξάγονται παράλληλα. Σχεδιάζεται και κατασκευάζεται εξοπλισμός που εκμεταλλεύεται αυτή την ιδιότητα.
- Ανοχή σφάλματος (fault tolerance) μέσω κωδικοποίησης πλεονάζουσας πληροφορίας: Μερική καταστροφή του δικτύου προκαλεί αντίστοιχη μείωση της αποδοτικότητας. Ωστόσο, κάποιες δυνατότητες του ΤΝΔ μπορούν να διατηρηθούν ακόμα και σε εκτενείς βλάβες του δικτύου.
- Μικρότερες απαιτήσεις στατιστικής κατάρτισης.
- Ικανότητα άμεσης ανίχνευσης σύνθετων μη-γραμμικών σχέσεων μεταξύ εξαρτημένων και ανεξάρτητων μεταβλητών.
- Ικανότητα εύρεσης όλων των πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των μεταβλητών πρόβλεψης.
- Διαθεσιμότητα πολλαπλών αλγορίθμων εκπαίδευσης.

Παρατηρούνται επίσης ορισμένα αρνητικά χαρακτηριστικά, όπως η ασαφής εσωτερική δομή (τύπου “black box”), η μεγαλύτερη υπολογιστική επιβάρυνση, η τάση για υπερ-προσαρμογή (overfitting) και η εμπειρική φύση του μοντέλου ανάπτυξης (Tu, 1996).

Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ένας τυπικός νευρώνας συλλέγει σήματα από άλλους μέσα από μια σειρά λεπτών δομών που ονομάζονται δενδρίτες. Ο νευρώνας στέλνει αιχμές της ηλεκτρικής δραστηριότητας μέσω των αξόνων, που χωρίζονται σε χιλιάδες υποκλάδους (Εικόνα 1). Στο τέλος κάθε κλάδου, μια δομή που ονομάζεται σύναψη (Εικόνα 2) μετατρέπει τη δραστηριότητα του νευροάξονα σε ηλεκτρικές ώσεις που αναστέλλουν ή διεγείρουν τη δραστηριότητα στους συνδεδεμένους νευρώνες. Η μάθηση λαμβάνει χώρα με την αλλαγή της αποτελεσματικότητας των συνάψεων, έτσι ώστε η επιρροή του ενός νευρώνα στον άλλο να αλλάξει.

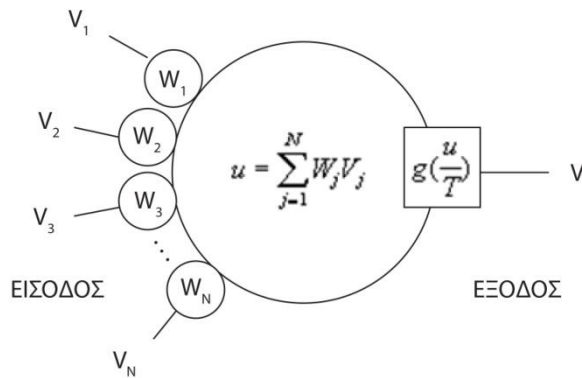


Εικόνα 1: Τα μέρη ενός νευρώνα



Εικόνα 2: Η σύναψη

Οι τεχνητοί νευρώνες είναι κόμβοι που βρίσκονται μέσα στο τεχνητό δίκτυο και λειτουργούν σαν μονάδες επεξεργασίας που εκτελούν μη-γραμμικές συναρτήσεις άθροισης (Εικόνα 3).



Εικόνα 3: Απεικόνιση τεχνητού νευρώνα

Οι συναπτικές δυνατότητες μεταφράζονται σε παράγοντες στάθμισης κατά μήκος των διασυνδέσεων επεξεργασίας. Στα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα, τα εσωτερικά βάρη ρυθμίζονται κατά τη διάρκεια μιας διαδικασίας εκπαίδευσης. Στη διαδικασία εκπαίδευσης τα δεδομένα εισόδου μαζί με τις αντίστοιχες επιθυμητές ή γνωστές τιμές εξόδου υποβάλλονται στο δίκτυο κατ'επανάληψη, και σε κάθε κύκλο τα βάρη προσαρμόζονται κλιμακωτά προκειμένου να φέρουν την έξοδο του δικτύου πιο κοντά στις επιθυμητές τιμές. Ορισμένοι τεχνητοί νευρώνες είναι αφοσιωμένοι σε συναρτήσεις εισόδου κι εξόδου, ενώ άλλοι είναι εσωτερικοί στο δίκτυο (Dayhoff et al., 2001).

2.1.1 Αρχιτεκτονικές τεχνητών νευρωνικών δικτύων

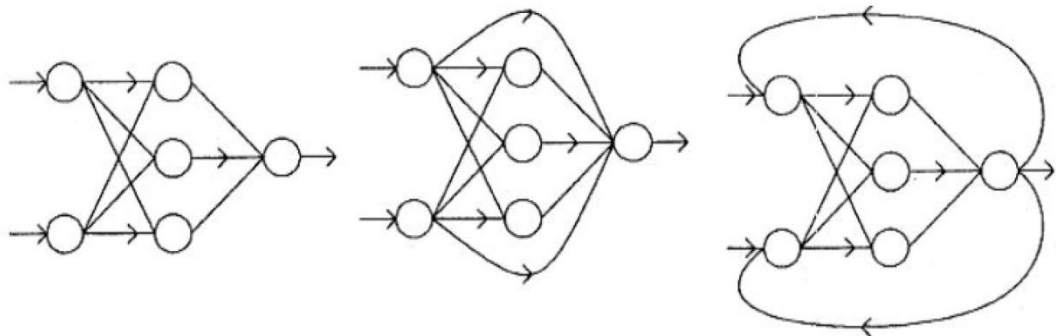
Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα χωρίζονται ανάλογα με την τοπολογία τους σε δύο υποκατηγορίες:

2.1.1.1 Διαδιδόμενα προς τα εμπρός ή πρόσω τροφοδοτούμενα ΤΝΔ (*FeedForward*)

Οι μονάδες επεξεργασίας στέλνουν τις εξόδους τους σε άλλες μονάδες επεξεργασίας, από τις οποίες δε λαμβάνουν είσοδο αμέσως ή εμμέσως. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να μην υπάρχουν βρόγχοι ανάδρασης, και τα δίκτυα να είναι οργανωμένα σε επίπεδα των οποίων οι μονάδες επεξεργασίας είναι συνδεδεμένες μόνο με τις μονάδες επεξεργασίας επόμενων επιπέδων (αυστηρά πρόσω τροφοδοτούμενο ΤΝΔ) (Εικόνα 4α, 4β).

2.1.1.2 Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα ανατροφοδότησης (*FeedBack*)

Τα ΤΝΔ ανατροφοδότησης λειτουργούν όμοια με τα FeedForward ΤΝΔ, με τη διαφορά ότι επιτρέπεται η ύπαρξη βρόχων ανάδρασης (Εικόνα 4γ).



Εικόνα 4: α) αυστηρά πρόσω τροφοδοτούμενο ΤΝΔ, β) πρόσω τροφοδοτούμενο ΤΝΔ και γ) ΤΝΔ ανατροφοδότησης

Αντίστοιχα, η απομνημόνευση των προτύπων και η επακόλουθη ανάδραση του δικτύου κατηγοριοποιούνται σε δύο γενικά πρότυπα:

2.1.1.3 Δίκτυα συσχετιστικής χαρτογράφησης (*associative mapping networks*)

Το δίκτυο μαθαίνει να παράγει ένα συγκεκριμένο μοτίβο για το σύνολο των μονάδων εισόδου κάθε φορά που ένα νέο συγκεκριμένο μοτίβο εφαρμόζεται στο σύνολο των μονάδων εισόδου. Η συσχετιστική χαρτογράφηση μπορεί γενικά να αναλυθεί σε δύο μηχανισμούς:

- της αυτό-συσχέτισης, όπου ένα πρότυπο εισόδου συσχετίζεται με τον εαυτό του, και οι καταστάσεις εισόδου και εξόδου συμπίπτουν προκειμένου να παράγουν ένα μοτίβο όποτε παρουσιάζεται ένα τμήμα του. Στη συνέχεια το δίκτυο αποθηκεύει πραγματικά ζεύγη προτύπων δημιουργώντας μια σύνδεση μεταξύ των συνόλων των προτύπων.
- της έτερο-συσχέτισης, που σχετίζεται με δύο μηχανισμούς ανάκλησης: την *ανάκληση πλησιέστερου γείτονα*, όπου το πρότυπο εξόδου που παράγεται αντιστοιχεί στο πρότυπο εισόδου που αποθηκεύτηκε, το οποίο είναι το πλησιέστερο στο πρότυπο που παρουσιάστηκε, και την *ανάκληση παρεμβολής*, όπου το πρότυπο εξόδου είναι μια παρεμβολή εξαρτώμενης ομοιότητας των μοτίβων που αποθηκεύτηκαν και αντιστοιχούν στο μοτίβο που παρουσιάστηκε.

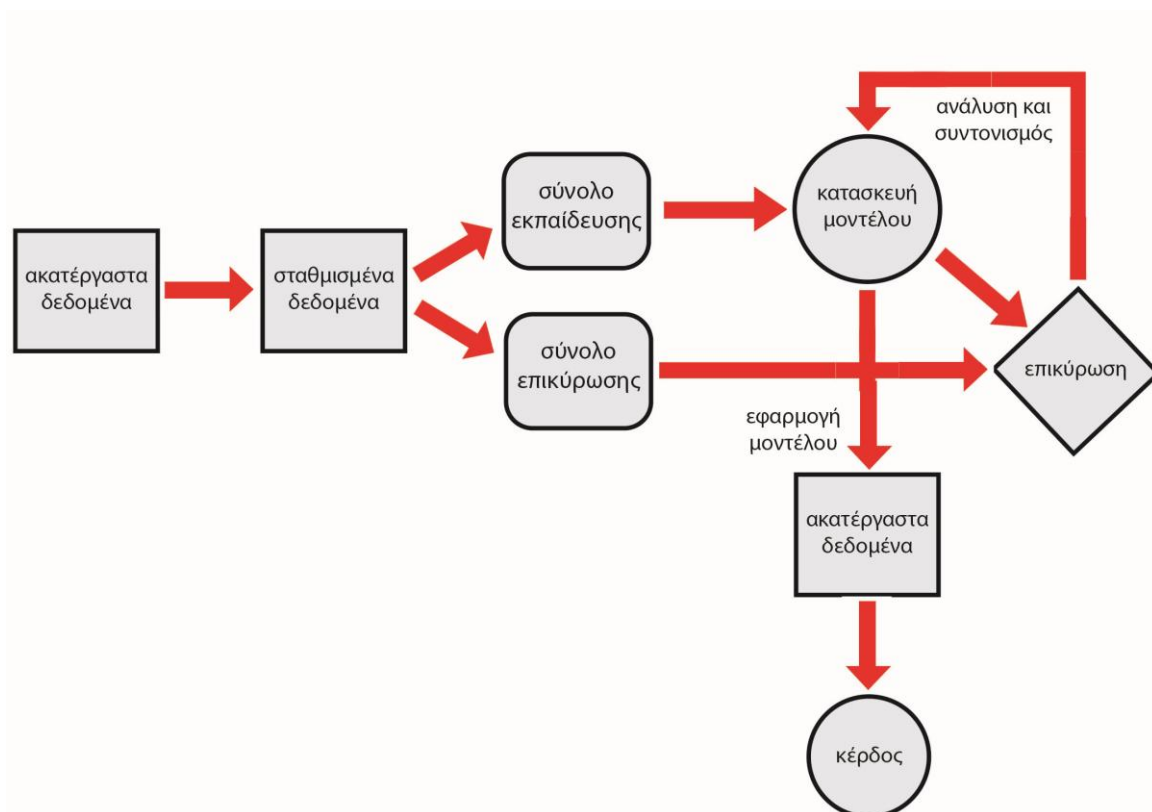
2.1.1.4 Δίκτυα ανίχνευσης κανονικότητας (*regularity detection networks*)

Οι μονάδες μαθαίνουν να ανταποκρίνονται σε συγκεκριμένες ιδιότητες των μοτίβων εισόδου. Ενώ στη συσχετιστική χαρτογράφηση του δικτύου αποθηκεύονται οι σχέσεις μεταξύ των προτύπων, στην ανίχνευση κανονικότητας η απόκριση κάθε μονάδας έχει συγκεκριμένο "νόημα". Αυτός ο τύπος μηχανισμού εκμάθησης είναι απαραίτητος στον εντοπισμό λειτουργιών και στην αναπαραστάση γνώσης ("Neural Networks," 2014).

Τέλος, διαχωρίζονται και σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τύπο μάθησης που ακολουθούν:

2.1.1.5 Εποπτευόμενος τύπος μάθησης (*supervised learning*)

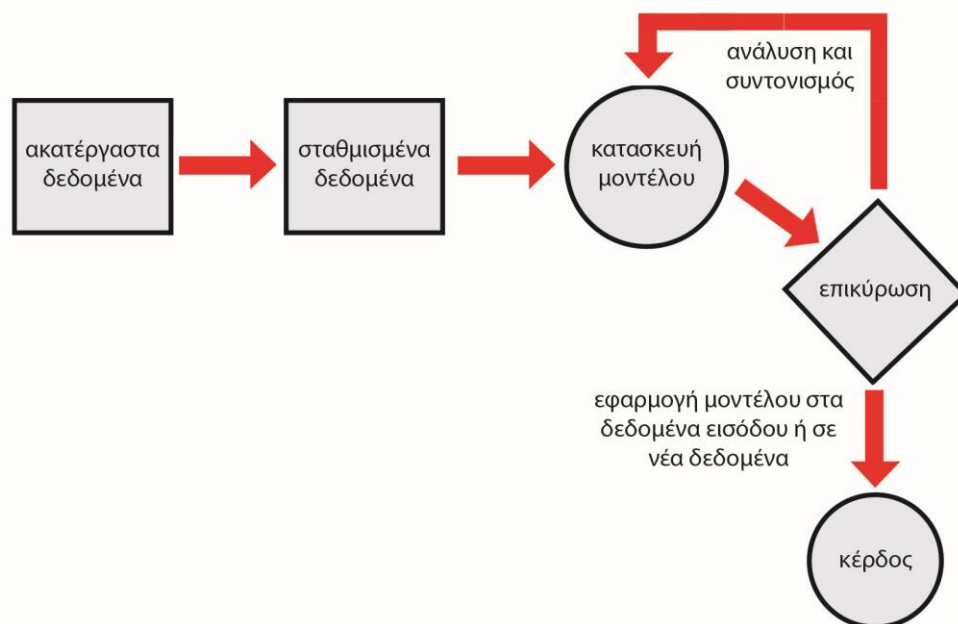
Το εξωτερικό περιβάλλον παρέχει τις επιθυμητές εξόδους για κάθε ένα από τα διανύσματα μάθησης στην είσοδο, σαν εξωτερικός “δάσκαλος”. Μπορεί να χρειαστεί σφαιρική πληροφόρηση κατά τη διάρκεια της μάθησης. Παραδείγματα εποπτευόμενης μάθησης περιλαμβάνουν εκμάθηση διόρθωσης σφάλματος, ενισχυτική μάθηση και στοχαστική μάθηση. Ένα σημαντικό ζήτημα που προκύπτει στην εποπτευόμενη μάθηση είναι το πρόβλημα της σύγκλισης σφάλματος, δηλαδή την ελαχιστοποίηση του σφάλματος μεταξύ της επιθυμητής και υπολογιζόμενης τιμής. Σκοπός είναι ο προσδιορισμός ενός συνόλου βαρών που να ελαχιστοποιεί το σφάλμα. Μια γνωστή μέθοδος, κοινή σε πολλά παραδείγματα μάθησης, είναι η σύγκλιση μέσω της μεθόδου ελαχίστων τετραγώνων. Το διάγραμμα ροής της εποπτευόμενης μάθησης παρουσιάζεται παρακάτω (Σχήμα 1). ("Neural Networks," 2014; Χόης, 2005)



Σχήμα 1: Διάγραμμα ροής της εποπτευόμενης μάθησης

2.1.1.6 Μη-εποπτευόμενος τύπος μάθησης (*unsupervised learning*)

Στο μη-επιπτευόμενο τύπο μάθησης δεν χρησιμοποιείται εξωτερικός δάσκαλος και βασίζεται μόνο σε τοπικές πληροφορίες, αφού το εξωτερικό περιβάλλον δεν παρέχει ούτε την επιθυμητή έξοδο του δικτύου, ούτε την πληροφορία για το εάν αυτή είναι καλή ή κακή. Αναφέρεται επίσης και ως τύπος αυτό-οργάνωσης, με την έννοια ότι αυτό-οργανώνει τα δεδομένα που παρουσιάζονται στο δίκτυο και ανιχνεύει τις κοινές ιδιότητες που προκύπτουν. Χρησιμοποιώντας τη συσχέτιση (*correlation*) του διανύσματος εισόδου, ο κανόνας μάθησης αλλάζει τα βάρη του δικτύου με σκοπό να ομαδοποιήσει τα αποτελέσματα σε ομάδες (*clusters*) έτσι ώστε παρόμοια διανύσματα εισόδου να παράγουν παρόμοιες εξόδους. Ιδανικά, ο κανόνας μάθησης βρίσκει τον αριθμό των ομάδων καθώς και τα αντίστοιχα κέντρα τους, εφόσον υπάρχουν, για τα δεδομένα μάθησης. Το διάγραμμα ροής της εποπτευόμενης μάθησης παρουσιάζεται παρακάτω (Σχήμα 2) ("Neural Networks," 2014; Χόης, 2005).

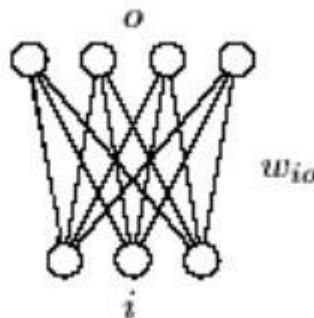


Σχήμα 2: Διάγραμμα ροής μη-εποπτευόμενης μάθησης

Μια μορφή εκμάθησης χωρίς επίβλεψη είναι και η **ανταγωνιστική μάθηση**, η οποία χρησιμοποιείται κατά βάση σε αυτό-οργανούμενα δίκτυα (self-organizing networks) και χωρίζει τα πρότυπα εισόδου σε ομάδες προσαρμοσμένες στα δεδομένα εισόδου. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5, κάθε μία από τις εξόδους συνδέεται με όλες τις εισόδους. Όταν ένα μοτίβο εισόδου εμφανίζεται, μόνο μία μονάδα εξόδου (νευρώνας) ενεργοποιείται, σύμφωνα με την αρχή “winner-takes-all”. Σε ένα σωστά εκπαιδευμένο δίκτυο, όλα τα μοτίβα που ανήκουν σε μία συστοιχία θα αντιστοιχούν στον ίδιο νικητή-νευρώνα (Χόης, 2005)

Τα είδη δικτύων που χρησιμοποιείται η ιδέα της ανταγωνιστικής μάθησης απαντώνται σε προβλήματα όπως:

- Ομαδοποίηση (clustering)
- Μείωση της διάστασης (dimensionality reduction), όπου τα δεδομένα εισόδου ομαδοποιούνται σε υποχώρους με χαμηλότερη διάσταση από τη διάσταση του χώρου
- Εξαγωγή χαρακτηριστικών από το σήμα
- Διανυσματικό κβαντιστή (vector quantization), όπου ένας συνεχής χώρος διακριτοποιείται σε ασύνδετους υποχώρους, και το κάθε διάνυσμα του χώρου εισόδου συνοδεύεται από την ταμπέλα του χώρου στον οποίο ανήκει

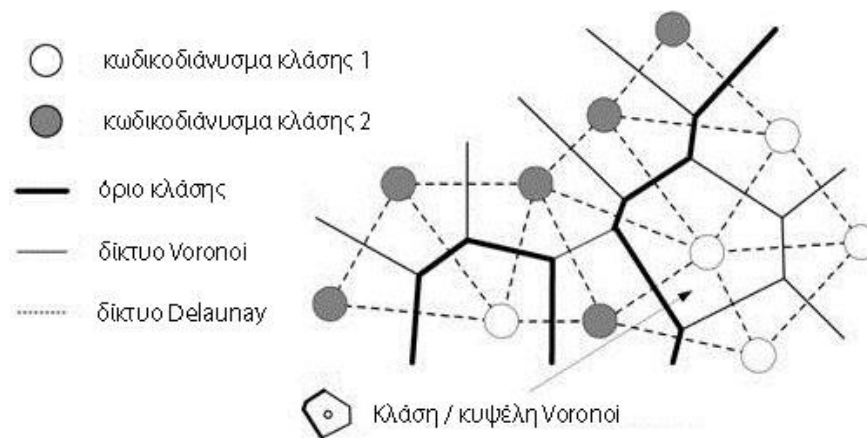


Εικόνα 5: Δίκτυο ανταγωνιστικής μάθησης

2.2 Νευρωνικά δίκτυα με αλγόριθμο εκπαιδευμένου διανυσματικού κβαντιστή - LVQ

Ο αλγόριθμος εκπαιδευμένου διανυσματικού κβαντιστή (LVQ) είναι ένα νευρωνικό δίκτυο που χρησιμοποιεί εποπτευόμενη ανταγωνιστική μάθηση. Χρησιμοποιείται συνήθως στην αναγνώριση προτύπων, στην ταξινόμηση πολλαπλών κλάσεων και σε εργασίες συμπίεσης δεδομένων όπως αναγνώριση ομιλίας και επεξεργασία εικόνας.

Ο LVQ καθορίζει άμεσα τα όρια των κλάσεων με βάση τα διανύσματα-πρότυπα, τον κανόνα πλησιέστερου γείτονα και την αρχή "winner-takes-all". Η κύρια ιδέα είναι να καλύψει το χώρο εισόδου με κωδικοδιανύσματα, όπου το καθένα αντιπροσωπεύει μια περιοχή που επισημαίνεται με μία κλάση. Ένα κωδικοδιάνυσμα μπορεί να θεωρηθεί ως πρότυπο μέλος μίας κλάσης, που βρίσκεται στο κέντρο μίας κλάσης/κυψέλης Voronoi του χώρου εισόδου. Ως αποτέλεσμα, ο χώρος διαμερίζεται από ένα δίκτυο Voronoi σε επίπεδα κάθετα προς τη γραμμή διασύνδεσης των δύο κωδικοδιανυσμάτων (ενδιάμεσα επίπεδα των γραμμών του δικτύου Delaunay). Μία κλάση μπορεί να εκπροσωπείται από έναν αυθαίρετο αριθμό κωδικοδιανυσμάτων, αλλά ένα κωδικοδιάνυσμα μπορεί να εκπροσωπήσει μία μόνο κλάση ("LVQ Neural Nets," 2014).



Εικόνα 6: Διαμερισμός του χώρου σε κλάσεις/κυψέλες Voronoi

Ένα LVQ δίκτυο αποτελείται από ένα πρώτο ανταγωνιστικό επίπεδο και από ένα δεύτερο γραμμικό επίπεδο. Το ανταγωνιστικό επίπεδο μαθαίνει να ταξινομεί διανύσματα εισόδου ανιχνεύοντας κανονικότητες και συσχετισμούς στα διανύσματα εισόδου και τα εκχωρεί σε όσες υποκλάσεις όσες ο αριθμός των νευρώνων του επιπέδου. Αντίστοιχα, το γραμμικό επίπεδο μετασχηματίζει τις κατηγορίες του ανταγωνιστικού επιπέδου σε κλάσεις-στόχους που ορίζονται από το χρήστη. Οι κλάσεις που δημιουργήθηκαν από το ανταγωνιστικό επίπεδο αναφέρονται ως υποκατηγορίες,

ενώ αυτές που δημιουργήθηκαν στο γραμμικό επίπεδο αναφέρονται ως κλάσεις-στόχοι.

Παραλλαγές του αλγορίθμου LVQ περιλαμβάνουν τους αλγορίθμους LVQ1, OLVQ1, LVQ2.1, LVQ3, OLVQ3.

2.2.1 Ο αλγόριθμος LVQ

Σε ένα σύνολο εκπαίδευσης που αποτελείται από Q ζεύγη εξόδου κλάσεων-στόχων υποτίθεται ότι πρέπει να δοθούν

$$\{s^{(q)}: t^{(q)}\}, \quad q = 1, 2, \dots, Q$$

όπου $s^{(q)}$ είναι N -διάστατα διανύσματα εκπαίδευσης, $t^{(q)}$ είναι M -διάστατα διανύσματα εξόδου-στόχου, και M είναι ο αριθμός των κλάσεων με $M < Q$.

Τα διανύσματα-στόχοι ορίζονται ως εξής:

$$t_i^{(q)} = \begin{cases} 1 & \text{αν το } s^{(q)} \text{ ανήκει στην κλάση } i \\ 0 & \text{αλλιώς} \end{cases}$$

Στο πρώτο/ανταγωνιστικό επίπεδο, κάθε νευρώνας ανατίθεται σε μία κλάση-υποκατηγορία. Διαφορετικοί νευρώνες μπορούν να ανατεθούν στην ίδια υποκατηγορία. Στη συνέχεια, κάθε μία από αυτές τις κλάσεις ανατίθεται σε έναν νευρώνα του δεύτερου επιπέδου. Ο αριθμός των νευρώνων του πρώτου επιπέδου Q , θα είναι, επομένως, πάντα μεγαλύτερος ή ίσος με τον αριθμό των νευρώνων του δεύτερου επιπέδου M .

Στο ανταγωνιστικό επίπεδο, οι νευρώνες δημιουργούν ένα διάνυσμα-πρότυπο που επιτρέπει την ταξινόμηση μιας περιοχής του χώρου εισόδου. Η εγγύτητα μεταξύ του διανύσματος εισόδου και οποιουδήποτε από τα διανύσματα βάρους υπολογίζεται με μέτρηση της Ευκλείδειας απόστασής τους. Ένα υποδίκτυο χρησιμοποιείται για την εύρεση του μικρότερου στοιχείου εισόδου

$$n^{(1)} = \begin{bmatrix} \|x - W_{-1}^{(1)}\| \\ \|x - W_{-2}^{(1)}\| \\ \dots \\ \|x - W_{-Q}^{(1)}\| \end{bmatrix}$$

και να θέσει το αντίστοιχο στοιχείο εξόδου ίσο με 1, υποδεικνύοντας ότι το διάνυσμα εισόδου ανήκει στην αντίστοιχη κατηγορία, ενώ όλοι οι άλλοι στο 0. Η μήτρα

βαρών W^1 υπολογίζεται με τον κανόνα μάθησης Kohonen LVQ, που θα αναλυθεί αμέσως μετά.

Κάποιες από τις υποκατηγορίες μπορεί να είναι πανομοιότυπες, επομένως θεωρούνται υποκλάσεις. Στο δεύτερο/γραμμικό επίπεδο του LVQ συνδυάζει τις υποκλάσεις σε μία ενιαία κλάση. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση της μήτρας βαρών W^2 , η οποία αποτελείται από στοιχεία

$$w_{i,j} = \begin{cases} 1 & \text{αν ο νευρώνας } i \text{ ανήκει σε υπο - κλάση του } j \\ 0 & \text{αλλιώς} \end{cases}$$

Κανόνας μάθησης Kohonen LVQ

Σε κάθε επανάληψη, ένα από τα διανύσματα εκπαίδευσης παρουσιάζεται στο δίκτυο σαν είσοδος x , και υπολογίζεται η Ευκλείδεια απόσταση από το διάνυσμα εισόδου έως κάθε ένα από τα πρότυπα διανύσματα, σχηματίζοντας τις στήλες της μήτρας βαρών W^1 . Στη συνέχεια ανταγωνίζονται οι κρυφοί νευρώνες: Ο νευρώνας j^* θα κερδίσει εάν η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ του x και του πρότυπου διανύσματος j^* είναι η μικρότερη. Το στοιχείο j^* του $a^{(1)}$ θα τεθεί ίσο με 1, και τα υπόλοιπα ίσα με 0. Στο επόμενο βήμα, οι ενεργοποιήσεις $a^{(1)}$ πολλαπλασιάζονται με τη μήτρα W^2 , με αποτέλεσμα την είσοδο του δικτύου $n^{(2)}$. Αυτό παράγει την έξοδο ολόκληρου του δικτύου $a^{(2)} = n^{(2)}$, δεδομένου ότι η συνάρτηση μεταφοράς των νευρώνων εξόδου είναι ταυτοτική. Το $a^{(2)}$ περιέχει μόνο ένα μη μηδενικό στοιχείο, έστω k^* , το οποίο υποδεικνύει ότι το διάνυσμα εισόδου ανήκει στην κλάση k^* .

Ο κανόνας Kohonen χρησιμοποιείται για να βελτιώσει τα βάρη του κρυφού στρώματος με τον παρακάτω τρόπο: Αν το x έχει ταξινομηθεί σωστά, τότε το διάνυσμα βάρους $w_{j^*}^{(1)}$ του κρυφού νευρώνα που έχει κερδίσει μετακινείται προς το x :

$$\Delta w_{j^*}^{(1)} = a(x - w_{j^*}^{(1)}) \quad \text{αν } a_{k^*}^{(2)} = t_{k^*} = 1$$

Αν το x έχει ταξινομηθεί λανθασμένα, αυτό σημαίνει ότι έχει κερδίσει ο λάθος κρυφός νευρώνας, οπότε και μετακινείται αντίθετα προς το x :

$$\Delta w_{j^*}^{(1)} = -a(x - w_{j^*}^{(1)}) \quad \text{αν } a_{k^*}^{(2)} = 1 \neq t_{k^*}$$

2.2.2 Προβλήματα στον αλγόριθμο LVQ

Τα νευρωνικά δίκτυα που χρησιμοποιούν LVQ επηρεάζονται από δύο κύριους περιορισμούς:

- Όπως συμβαίνει στα ανταγωνιστικά δίκτυα, μερικές φορές ένας κρυφός νευρώνας μπορεί να έχει αρχικό βάρος που τον εμποδίζει να κερδίσει οποιονδήποτε ανταγωνισμό. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον λεγόμενο “νεκρό” νευρώνα, που ποτέ δεν είναι χρήσιμος. Αυτό το πρόβλημα μπορεί να επιλυθεί χρησιμοποιώντας ένα μηχανισμό “συνείδησης”, όπου ένας νευρώνας που κερδίζει συχνά θα προσπαθήσει να αφήσει άλλους νευρώνες να κερδίσουν.
- Ανάλογα με το πώς είναι τοποθετημένα τα αρχικά διανύσματα βαρών, ένα διάνυσμα βάρους ενός νευρώνα μπορεί να χρειαστεί να ταξιδέψει μέσα από μια περιοχή που δεν αντιπροσωπεύει για να φτάσει σε μία που πράγματι αντιπροσωπεύει. Επειδή τα βάρη ενός τέτοιου νευρώνα θα απωθούνται από τα διανύσματα της περιοχής που πρέπει να διασχίσει, μπορεί να μην καταφέρει ποτέ να ολοκληρώσει. Έτσι, ίσως να μην ταξινομήσει ποτέ σωστά την περιοχή προς την οποία έλκεται. Η επίλυση αυτού του προβλήματος γίνεται με μία μετατροπή στον κανόνα Kohonen που έχει ως αποτέλεσμα έναν αλγόριθμο που ονομάζουμε LVQ2.

2.2.3 Ο αλγόριθμος LVQ2

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο LVQ2, αν ο νευρώνας-νικητής στο κρυφό επίπεδο ταξινομήσει λανθασμένα την τρέχουσα είσοδο, τον διάνυσμα βάρους του μετακινείται αντίθετα προς το x , όπως και πριν. Ωστόσο, το διάνυσμα βάρους του νευρώνα που βρίσκεται πιο κοντά στο διάνυσμα εισόδου που ταξινομεί σωστά μετακινείται προς την κατεύθυνση του x . Επομένως, όταν το δίκτυο ταξινομεί σωστά ένα διάνυσμα εισόδου, το διάνυσμα βάρους ενός μόνο νευρώνα μετακινείται προς την κατεύθυνση του διανύσματος εισόδου x . Αν αντίθετα ταξινομηθεί λανθασμένα, μετακινούνται δύο διανύσματα βαρών, ένα προς την κατεύθυνση του x και ένα αντίθετα (Leung, 2009).

2.3 Διαγνωστική ορολογία σε δείγματα FNA θυρεοειδούς

Οι οζώδεις αλλοιώσεις δημιουργούν ενίοτε κλινικά διλήμματα ως προς τον τρόπο διαχείρισης των ασθενών. Παρόλο που η εξέταση υλικού με παρακέντηση δια λεπτής βελόνης (FNA) αποτελεί την πλέον αποτελεσματική μέθοδο προεγχειρητικής διάγνωσης, σε ποσοστό περίπου 70-80% οι όζοι αναφέρονται κυτταρολογικά ως καλοήθεις ή κακοήθεις (Yoder et al., 2006), με 92% αρνητική προγνωστική αξία για τις καλοήθεις διαγνώσεις και 100% θετική προγνωστική αξία για την κακοήθεια· στο υπόλοιπο 20-30% των όζων, το κυτταρολογικό αποτέλεσμα είναι ακαθόριστο (Rabaglia et al., 2010).

Ο σημαντικότερος ρόλος οποιουδήποτε διαγνωστικού σχήματος είναι ο σαφής καθορισμός της βλάβης, ώστε να παρέχεται η δυνατότητα εφαρμογής της διαγνωστικής πληροφορίας με σταθερό και αναπαραγωγίμο τρόπο στην κλινική πρακτική για τον κατάλληλο χειρισμό του ασθενούς. Επιπλέον, σημαντική θεωρείται η ικανότητα του σχήματος να παρέχει την δυνατότητα ελέγχου των αποτελεσμάτων, να βελτιώνει τη διαγνωστική διαδικασία, να αναφέρει τον σχετικό κίνδυνο κακοήθειας που υποκρύπτεται ανάλογα με τη διαγνωστική κατηγορία στην οποία ταξινομούνται τα κυτταρολογικά ευρήματα, και να μπορεί να συγκριθεί με άλλα διαγνωστικά σχήματα που χρησιμοποιούνται διεθνώς. Τέλος, σημαντικό πλεονέκτημα για κάποιο διαγνωστικό σχήμα αποτελεί η δυνατότητα αναπαραγωγιμότητας των διαγνωστικών κατηγοριών του μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών που εξετάζουν τα επιχρίσματα (The Royal College of Pathologists. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens, 2009).

Από τη δεκαετία του 1970, το υλικό παρακέντησης με λεπτή βελόνα του θυρεοειδούς αδένος αρχίζει να αποτελεί αντικείμενο δημοσίευσης επιστημονικών μελετών. Έκτοτε, εμφανίζονται στη βιβλιογραφία ποικίλες διαγνωστικές ορολογίες. Μέχρι σήμερα η ευρεία εφαρμογή ενός ενιαίου διαγνωστικού συστήματος ταξινόμησης των αλλοιώσεων δεν έχει επιτευχθεί διεθνώς. Ωστόσο, έχουν προταθεί διάφορα σχήματα από επιστημονικές μελέτες που στηρίζονται σε προσωπική ή νοσοκομειακή εμπειρία των συγγραφέων και προτείνουν τη χρήση τριών έως έξι (ή περισσότερων) διαγνωστικών κατηγοριών (Redman et al., 2006; Wang, 2006), είτε από επιστημονικές οργανώσεις (Cooper et al., 2006; "Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice," 1996); (Wartofsky, 2009); (Gharib et al., 2006). Το 1996, η κλινική οργάνωση "Papanicolaou Society of Cytopathology" και το 2006 οι οργανώσεις "American Thyroid Association" και "American Association of Clinical Endocrinologists" δημοσίευσαν, αντίστοιχα, κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαδικασία της FNA θυρεοειδούς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της. Οι οδηγίες επισήμαιναν την ανάγκη αφενός της αναφοράς της επάρκειας του δείγματος και αφετέρου της χρήσης σύντομης και σαφούς ορολογίας, ώστε να επιτρέπεται μία υψηλού

βαθμού επικοινωνία μεταξύ του γιατρού κυτταρολόγου που ερμηνεύει το δείγμα, και του κλινικού γιατρού ο οποίος παραλαμβάνει η κυτταρολογική έκθεση (Πίνακας 1).

Από το 2007 προτείνεται η εφαρμογή δύο νεότερων συστημάτων ταξινόμησης των κυτταρολογικών ευρημάτων της FNA θυρεοειδούς. Στο Ηνωμένο Βασίλειο έχει καθιερωθεί η ορολογία την οποία προτείνει ο οργανισμός “British Thyroid Association (BTA) / Royal College of Pathologists (RCoP)” και αποτελείται από ένα σύστημα που ταξινομεί τα κυτταρολογικά ευρήματα σε πέντε κατηγορίες (Πίνακας 2). Παράλληλα, το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) των ΗΠΑ προτείνει την εφαρμογή της ορολογίας ενός νέου συστήματος ταξινόμησης που αναφέρεται ως “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology” (TBSRTC) και αποτελείται από έξι διαγνωστικές κατηγορίες (Z. W. Baloch et al., 2008b). Η φιλοσοφία του συστήματος κατά Bethesda είναι ότι κάθε διαγνωστική κατηγορία συσχετίζεται με ένα υποκρυπτόμενο κίνδυνο κακοήθειας, συνδέοντας παράλληλα αυτή την πληροφορία με την οδηγία για την κατάλληλη κλινική διαχείριση του ασθενούς (Cibas et al., 2009) (Πίνακας 3).

Μετά από ευρεία συζήτηση που έγινε το 2009 μεταξύ μελών της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Κυτταρολογικών Εταιρειών (European Federation of Cytology Societies) (Kocjan et al., 2010), η εφαρμογή του εν λόγω διαγνωστικού συστήματος βρίσκεται υπό εξέταση σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες (Cochand-Priollet et al., 2011). Στην Ελλάδα, η διαγνωστική ορολογία κατά Bethesda χρησιμοποιείται προαιρετικά από το 2010, εν αναμονή της έκδοσης εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών.

Διαγνωστικά συστήματα ταξινόμησης FNA θυρεοειδούς

Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice, 1997	<ol style="list-style-type: none">1. Ανεπαρκές/ Μη ικανοποιητικό δείγμα2. Αρνητικό για κακοήθεια3. Παρουσία ατύπων κυττάρων4. Ύποπτο για κακοήθεια5. Θετικό για κακοήθεια
Diagnostic Terminology Scheme Proposed by American Thyroid Association, 2006	<ol style="list-style-type: none">1. Ανεπαρκές δείγμα2. Θετικό για κακοήθεια3. Απροσδιόριστης διαγνωστικής σημασίας κύτταρα<ul style="list-style-type: none">▪ Ύποπτο για νεόπλασμα▪ Ύποπτο για καρκίνωμα4. Αρνητικό για κακοήθεια
Diagnostic Terminology Scheme Proposed by American Association of Clinical Endocrinologists & Associazione Medici Endocrinologi, 2006	<ol style="list-style-type: none">1. Αρνητικό για κακοήθεια2. Ύποπτο ή θετικό για κακοήθεια3. Θυλακιδώδες νεόπλασμα4. Μη διαγνωστικό δείγμα /υπερηχοτομογραφικά ύποπτο

Baloch et al. Diagn. Cytopathol. 2008; 36: 425- 437.

Πίνακας 1: Ποικίλα διαγνωστικά συστήματα ταξινόμησης FNA θυρεοειδούς

Διαγνωστικό σύστημα ταξινόμησης κατά ΒΤΑ/RCoP

Ανεπαρκές για διάγνωση	Thy1 Thy 1c Κυστικό υγρό (μόνο μακροφάγα)
Μη νεοπλασματική αλλοίωση	Thy 2 Thy 2c Κυστικό υγρό με κολλοειδές
Πιθανό νεόπλασμα	Thy 3f Θυλακιδώδες νεόπλασμα Thy 3a Ατυπία κυττάρων
Ύποπτο για κακοήθεια	Thy 4
Κακοήθεια	Thy 5

British Thyroid Association RCoP. Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd edn. Report of the Thyroid Cancer Guidelines Update Group. London: RCP 2007

Πίνακας 2: Διαγνωστικό σύστημα κατά ΒΤΑ/RCoP

Διαγνωστικό σύστημα ταξινόμησης κατά Bethesda		
Ατυπία απροσδιόριστης σημασίας ή θυλακιώδης βλάβη απροσδιόριστης σημασίας III	~5-15	Επανάληψη FNA
Θυλακιώδες νεόπλασμα ή υποψία για θυλακιώδες/ Hürthle νεόπλασμα IV	15-30	Εγχειρητική λοβεκτομή
Υποψία για κακοήθεια V	60-75	Ολική θυρεοειδεκτομή
Κακοήθεια VI	97-99	Ολική θυρεοειδεκτομή

Πίνακας 3: Διαγνωστικό σύστημα κατά Bethesda (TBSRTC) 2009

2.3 Ανάλυση της διαγνωστικής σημασίας του συστήματος TBSRTC

Το δείγμα της FNA πρέπει απαραίτητα να αντιπροσωπεύει την υποκείμενη οζώδη βλάβη προκειμένου να παρέχεται αξιόπιστη διαγνωστική πληροφορία. Ο βαθμός κυτταρικότητας ενός δείγματος εξαρτάται όχι μόνο από την τεχνική της αναρρόφησης του υλικού, αλλά και από τη φύση της αλλοίωσης, που αφορά τόσο την αναλογία μεταξύ κυτταρικών στοιχείων και κολλοειδούς όσο και την συμπαγή ή κυστική σύσταση του όζου.

2.3.1 Ανεπαρκή δείγματα (μη διαγνωστικά)

Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται η επανάληψη της διαδικασίας λήψης υλικού, για κάποιον από τους παρακάτω λόγους:

1. Ο αριθμός των επιθηλιακών κυττάρων είναι μικρότερος του καθορισμένου κριτηρίου επάρκειας
2. Απουσία θυλακικών κυττάρων ή ακυτταρικό δείγμα.
3. Ανεπαρκής χρώση των επιχρισμάτων ή άφθονα στοιχεία αίματος που επικαλύπτουν την κυτταρική λεπτομέρεια
4. Εκφυλιστικές κυτταρικές αλλοιώσεις λόγω κακής μονιμοποίησης, ή παχείας επίστρωσης του υλικού

2.3.2 Αρνητικό για κακοήθεια

Η διαγνωστική κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τις αλλοιώσεις που συναντώνται συχνότερα στην κυτταρολογική εξέταση των όζων του θυρεοειδούς. Καλύπτει ένα φάσμα αλλοιώσεων με όμοιους κυτταρομορφολογικούς χαρακτήρες, οι οποίες ταξινομούνται ιστολογικά ως υπερπλαστικοί (αδενωματώδεις) ή κολλοειδείς, όζοι ή θυλακιώδη αδενώματα (κυρίως του μακροθυλακιώδους τύπου). Η διάκριση μεταξύ αυτών των ιστολογικών αλλοιώσεων δεν είναι εφικτή κυτταρολογικά, όμως έχει σημασία η διαγνωστική τους ταξινόμηση αφού ο κίνδυνος να υποκρύπτουν κακοήθεια δεν υπερβαίνει το 3%.

Στην ίδια διαγνωστική κατηγορία ταξινομούνται και οι περιπτώσεις φλεγμονωδών παθήσεων του θυρεοειδούς. Η χρόνια λεμφοκυτταρική/Hashimoto αποτελεί τον συχνότερο τύπο θυρεοειδίτιδας που ανευρίσκεται σε κυτταρολογικά δείγματα σε περιπτώσεις οζώδους αλλοίωσης. Οι υπόλοιποι τύποι θυρεοειδίτιδας (κοκκιωματώδης ή

υποξεία, οξεία και Riedel's) δεν συναντώνται συχνά σε κυτταρολογικά δείγματα, καθόσον η διάγνωση είναι συνήθως κλινική και η παρακέντηση με λεπτή βελόνα διενεργείται μόνον όταν η οζώδης αλλοίωση πιθανολογεί την ύπαρξη κακοήθειας.

Στην κατηγορία αυτή τα μικροσκοπικά ευρήματα ποικίλουν ανά περίπτωση και περιλαμβάνουν: ομαλές μονοεπίπεδες ομάδες θυλακικών κυττάρων, ελάχιστα μικροθυλάκια, λίγα ογκοκύτταρα (κύτταρα οξύφιλα ή Hürthle), απουσία πυρηνικής ατυπίας, φλεγμονώδη κύτταρα, ιστιοκύτταρα, κολλοειδές και ινοβλάστες.

2.3.2 Ατυπία απροσδιόριστης σημασίας ή θυλακιώδης βλάβη απροσδιόριστης σημασίας

Η διαγνωστική κατηγορία αφορά δείγματα που περιέχουν κύτταρα με άτυπη διάταξη ή/και άτυπη πυρηνική μορφολογία. Τα μικροσκοπικά ευρήματα δεν πληρούν τα κριτήρια που απαιτούνται ώστε τα δείγματα να ταξινομηθούν ως ύποπτα ή θετικά για κακοήθεια. Ωστόσο, ο βαθμός ατυπίας είναι σημαντικός τόσο που δεν μπορεί να αποδοθεί με βεβαιότητα σε καλοήθεις παθήσεις. Εκτιμάται ότι σε ποσοστό 5-15% οι περιπτώσεις αυτές αφορούν κακοήθεια. Τα ευρήματα που περιγράφονται εκφράζουν την ετερογένεια αυτής της κατηγορίας.

2.3.3 Θυλακιώδες νεόπλασμα ή υποψία για θυλακιώδες/Hürthle νεόπλασμα

Τα μορφολογικά κριτήρια για την ταξινόμηση στη συγκεκριμένη κατηγορία, αφορούν τόσο την διαταραχή της αρχιτεκτονικής (κυρίως μικροθυλάκια με πυρηνικό συνωστισμό) και τους πυρήνες (ποικίλου βαθμού ατυπία), όσο και την σπανιότητα ή την απουσία κολλοειδούς.

Τα δείγματα είναι κυτταροβριθή, ενώ είναι αδύνατος κυτταρομορφολογικά ο διαχωρισμός της καλοήθους αλλοίωσης με θυλακιώδη αρχιτεκτονική (αδένωμα) από ένα θυλακιώδες καρκίνωμα. Αποτελεί ειδική διαγνωστική ταξινόμηση και αφορά όλα τα νεοπλάσματα με θυλακιώδες αρχιτεκτονικό πρότυπο, καθώς και τα νεοπλάσματα από κύτταρα Hürthle (αποκλειστική ή σχεδόν αποκλειστική παρουσία ογκοκυττάρων στο επίχρισμα). Στην κατάταξη δεν συμπεριλαμβάνονται η ογκοκυτταρική και η θυλακιώδης ποικιλία του θηλώδους καρκινώματος, εφόσον αναγνωριστούν τα ειδικά πυρηνικά χαρακτηριστικά του νεοπλάσματος. Το ποσοστό κακοήθειας στις περιπτώσεις αυτές, είναι 15-30%.

2.3.4 Υποψία για κακοήθεια

Για τα περισσότερα πρωτοπαθή κακοήθη νεοπλασμάτα του θυρεοειδούς αδένου υπάρχουν συγκεκριμένα μικροσκοπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά, και επομένως αναγνωρίζονται εύκολα στα κυτταρολογικά επιχρίσματα. Μολονότι τα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά του θηλώδους και του μυελοειδούς καρκινώματος ή του λεμφώματος είναι καθορισμένα, σε κάποια δείγματα τα κριτήρια μπορεί να είναι ποσοτικά ή/και ποιοτικά ανεπαρκή για την οριστική διάγνωση κακοήθειας.

Τα αίτια που προκαλούν την διαγνωστική αμφιβολία περιλαμβάνουν:

1. Αραιοκυτταρικά ή εκφυλισμένα δείγματα
2. Κάποιον ασυνήθη τύπο θηλώδους ή μυελοειδούς καρκινώματος
3. Αλληλοεπικάλυψη μορφολογικών κριτηρίων μεταξύ κακοήθων και καλοηθών αλλοιώσεων του θυρεοειδούς

Συνεπώς, δημιουργείται η ανάγκη ώστε όλες αυτές οι περιπτώσεις να κατατάσσονται σε χωριστή κατηγορία όπου η κακοήθεια θεωρείται περισσότερο πιθανή. Ο σκοπός διαχωρισμού της “ύποπτης” από την “θετική για κακοήθεια” κατηγορίας, είναι να διατηρηθεί η πολύ υψηλή θετική προγνωστική αξία της δεύτερης χωρίς να διακινδυνεύεται η συνολική ευαισθησία της FNA (Ali and Cibas, 2010). Στην ύποπτη κατηγορία ο υποκρυπτόμενος κίνδυνος κακοήθειας ανέρχεται μέχρι και 75%.

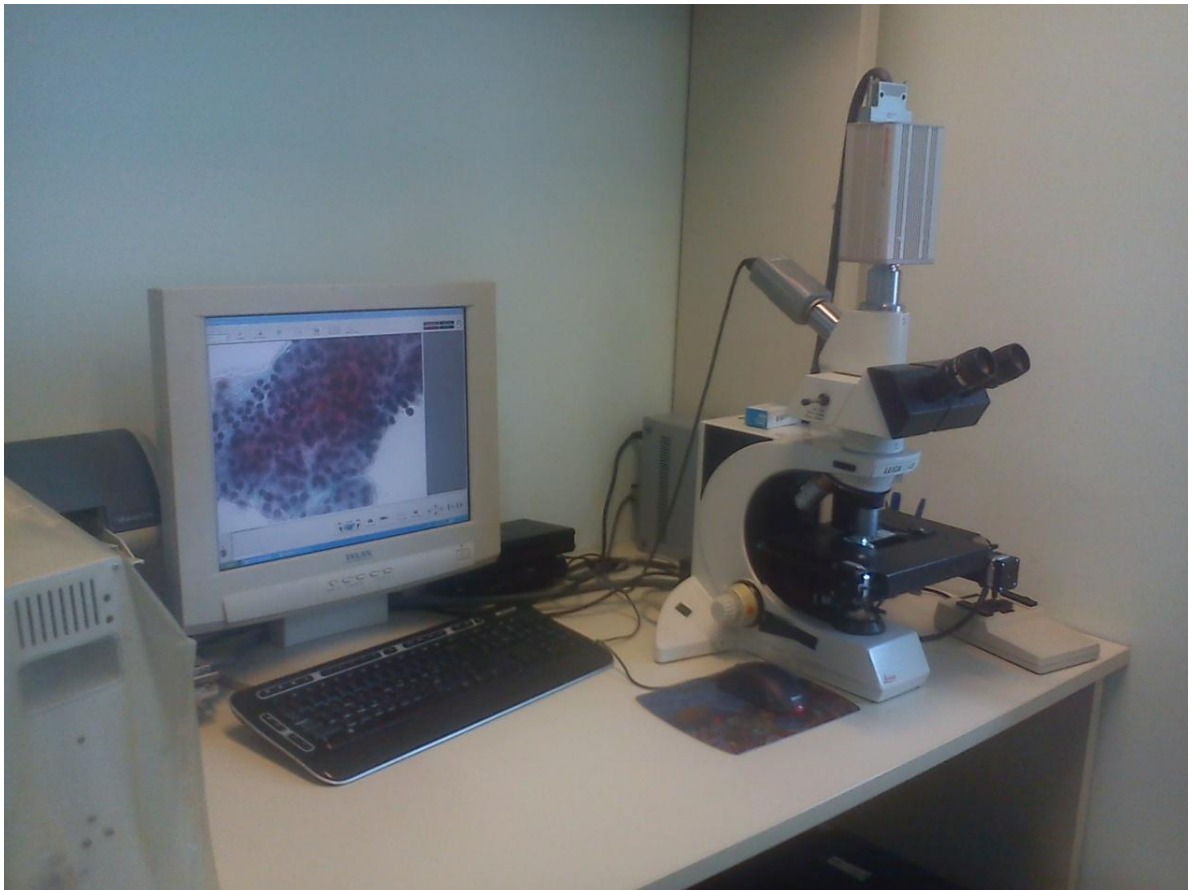
2.3.5 Θετική για κακοήθεια διαγνωστική κατηγορία

Η πιθανότητα κακοήθειας στους ασθενείς αυτούς κυμαίνεται μεταξύ 97-99%. Περιλαμβάνονται οι περιπτώσεις θηλώδους καρκινώματος με τους ποικίλους τύπους του, μυελοειδούς καρκινώματος, καρκινώματος χαμηλής διαφοροποίησης ή νησιδιακού (insular), αναπλαστικού καρκινώματος, λεμφώματος από μεγάλα κύτταρα (NHL) και μεταστατικών όγκων. Στις περιπτώσεις αυτές, τα αντίστοιχα κυτταρολογικά μορφολογικά κριτήρια είναι επαρκή ώστε να επιτρέψουν την ανάλογη διαγνωστική ταξινόμηση κατά TBSRTC.

2.4 Σύστημα ανάλυσης και επεξεργασίας εικόνων

2.4.1 Δημιουργία συστήματος ανάλυσης εικόνων

Για την παρούσα μελέτη δημιουργήθηκε ένα σύστημα λήψης εικόνων το οποίο αποτελείται από μια κεντρική κάμερα, προσαρμοσμένη τόσο στο μικροσκόπιο όσο και σε μια δεύτερη οθόνη για την μελέτη και επεξεργασία εικόνων από τον ψηφιοποιητή. Επιπλέον υπήρχε ένας κεντρικός Ηλεκτρονικός Υπολογιστής με επεξεργαστή εικόνων και ψηφιοποιητή (frame grabber), συνδεδεμένος στην έξοδο της κάμερας (Εικόνα 7).



Εικόνα 7: Φωτογραφία του συστήματος ανάλυσης εικόνων

2.4.2 Δομή του συστήματος ανάλυσης εικόνων

Το σύστημα λήψης εικόνων αποτελείται από τέσσερα επιμέρους υποσυστήματα, τα οποία οδηγούν από την εικόνα στα δεδομένα μετρήσεων, λήψης εικόνων, δειγματοληψίας και κβάντισης, κατάτμησης και εξαγωγής χαρακτηριστικών.

1. Υποσύστημα λήψης εικόνων

Η βασική λειτουργία του πρώτου υποσυστήματος είναι η μετατροπή των εικόνων που λαμβάνονται σε αναλογικό ηλεκτρικό σήμα. Αποτελείται από μια έγχρωμη κάμερα τύπου CDC με αισθητήρα διαστάσεων 756x581 εικονοστοιχείων. Η κάμερα συνδέεται σε ένα μικροσκόπιο τύπου Nikon Laborhot 2 μέσω ενός προσαρμογέα C-mount και στη συνέχεια, μέσω καλωδίωσης, το αναλογικό σήμα βίντεο τύπου RGB (Red Green Blue) μεταφέρεται στο υποσύστημα δειγματοληψίας και κβάντισης.

2. Υποσύστημα δειγματοληψίας και κβάντισης

Στο δεύτερο υποσύστημα, το έγχρωμο αναλογικό ηλεκτρικό σήμα μετατρέπεται σε ψηφιακό. Για να επιτευχθεί αυτή η μετατροπή, από κάθε εικόνα λαμβάνεται ο μέσος όρος από τις τρεις βασικές χρωματικές συνιστώσες του σήματος βίντεο και αναπαρίσταται σε ένα πίνακα διαστάσεων 512x512. Ακολούθως πραγματοποιείται κβάντιση της αναλογικής τιμής κάθε στοιχείου του πίνακα. Πιο αναλυτικά, κάθε στοιχείο αναπαρίσταται από έναν ακέραιο αριθμό με 8 δυαδικά στοιχεία (bits), ισοδυναμώντας με 256 διαβαθμίσεις χρώματος από λευκό έως μαύρο. Το υποσύστημα αυτό λειτουργεί με ένα frame grabber (Matrox, MVPNP).

3. Υποσύστημα κατάτμησης

Το υποσύστημα κατάτμησης προσδιορίζει τα όρια των πυρήνων, προκειμένου να είναι σαφώς καθορισμένα τα σημεία που θα πραγματοποιηθούν οι μετρήσεις. Για την λειτουργία του υποσυστήματος αυτού χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό OPTIMAS και η macro γλώσσα που υποστηρίζει την ALI (Analytical Language for Images). Το κύριο πρόβλημα στη λειτουργία κατάτμησης είναι οι διάφορες θέσεις που μπορεί να βρεθούν οι πυρήνες προς μέτρηση. Οι περισσότεροι από αυτούς είτε εφάπτονται μεταξύ τους, είτε αλληλεπικαλύπτονται. Σε πολύ λίγες περιπτώσεις είναι δυνατόν να απομονωθούν σε καθαρό περιβάλλον ή απλά να γειτνιάζουν.

Για την αντιμετώπιση αυτών ακριβώς των προβλημάτων εφαρμόστηκαν αυτοματοποιημένες τεχνικές, με σκοπό τον εντοπισμό πυρήνων με διαδικασία κατωφλίωσης (thresholding). Στη διαδικασία αυτή ορίζεται ένα κατώφλι με βάση το υπάρχον ιστογράμμα. Η δημιουργία του ιστογράμματος γίνεται είτε από ολόκληρη την εικόνα, είτε από μια επιλεγμένη περιοχή από τον χρήστη γύρω από τον πυρήνα. Μετά τη δημιουργία του ιστογράμματος δημιουργούνται δύο κορυφές, οι οποίες αντιστοιχούν στα εικονοστοιχεία του υποβάθρου και του πυρήνα αντίστοιχα. Η ελάχιστη απόσταση μεταξύ των δύο αυτών κορυφών αποτελεί το κατώφλι για τον καθορισμό των εικονοστοιχείων του πυρήνα και του υποβάθρου. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ο καθορισμός του περιγράμματος του πυρήνα πραγματοποιείται χειροκίνητα, με το δείκτη του ποντικιού. Στην έξοδο του υποσυστήματος λαμβάνονται συντεταγμένες, που αντιστοιχούν στα όρια των πυρήνων.

4. Υποσύστημα εξαγωγής μετρήσεων

Το υποσύστημα εξαγωγής μετρήσεων πραγματοποιεί όλες τις μετρήσεις που χαρακτηρίζουν κάθε πυρήνα. Για κάθε πυρήνα με βάση τις συντεταγμένες ορίων και τα εικονοστοιχεία που εμπεριέχονται σε αυτές δημιουργείται η περιοχή ενδιαφέροντος (region of interest - ROI). Από την περιοχή ενδιαφέροντος και τη θέση του πυρήνα λαμβάνονται οι μετρήσεις κάθε πυρήνα.

2.4.3 Υλικό (hardware)

Το σύστημα ανάλυσης εικόνων αποτελείται από τα παρακάτω:

- Η/Υ με ένα frame grabber (Matrox MVP-AT)
- Έγχρωμη κάμερα (Sony DXC - ISIP) για την λήψη εικόνων σε διαβαθμίσεις του γκρι
- Μικροσκόπιο Labophot 2 Nikon
- Προσαρμογέας C-mount για την τοποθέτηση της κάμερας στο μικροσκόπιο. Ο αισθητήρας CCD της κάμερας έχει ανάλυση 756x581, και με την βοήθεια frame grabber όλες οι εικόνες ψηφιοποιούνται με ανάλυση 512x512 χρησιμοποιώντας φακό 40x.

2.4.4 Λογισμικό (software)

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό OPTIMAS, το οποίο λειτουργεί σε περιβάλλον Microsoft Windows™. Με το λογισμικό αυτό δίνεται η δυνατότητα τόσο της λήψης εικόνων από τον frame grabber, όσο και προγραμματισμού μέσω ενσωματωμένης γλώσσας (Analytical Language for Images – ALI). Με τον πυρήνα του OPTIMAS πραγματοποιήθηκαν όλες οι αναγκαίες λειτουργίες για την κατάτμηση των πυρήνων και την εξαγωγή των μετρήσεων, μέσω 3 υποσυστημάτων:

1. Διεπαφή χρήστη – μηχανής
2. Αποθήκευση και ανάκτηση εικόνων και μετρήσεων
3. Εξαγωγή μετρήσεων

2.4.5 Κατηγορίες χαρακτηριστικών

Οι μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν αφορούσαν δύο κατηγορίες χαρακτηριστικών, τα γεωμετρικά και τα πυκνομετρικά χαρακτηριστικά. Στην μελέτη δεν χρησιμοποιήθηκαν καθόλου χαρακτηριστικά του κυτταροπλάσματος και σχηματισμών πυρήνα, λόγω των ιδιαίτερων απαιτήσεων στο μηχανισμό παρασκευής.

Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά αφορούν το σχήμα και τις διαστάσεις των πυρήνων, και εξάγονται με βάση το περίγραμμά τους. Πιο συγκεκριμένα, τοποθετούνται μια σειρά από γραμμές στα όρια των πυρήνων και τα χαρακτηριστικά εξάγονται με μαθηματικούς υπολογισμούς στα τμήματα αυτά.

Τα πυκνομετρικά χαρακτηριστικά αφορούν τους σχηματισμούς στο εσωτερικό των πυρήνων, και ονομάζονται επίσης χαρακτηριστικά υφής. Σχετίζονται με την χρωματίνη των πυρήνων και εξάγονται με υπολογισμούς με βάση τις τιμές των εικονοστοιχείων εντός του περιγράμματος του πυρήνα. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται πολλά μοντέλα για τον υπολογισμό πυκνομετρικών χαρακτηριστικών στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα μοντέλα:

- Ιστόγραμμα
- Ιστόγραμμα διαφορών
- Πίνακας run length
- Πίνακας co-occurrence

Το ιστόγραμμα και το ιστόγραμμα διαφορών χαρακτηρίζονται από υπολογιστική απλότητα, παρέχοντας μια σχετικά απλή περιγραφή της υφής. Αντίθετα, ο πίνακας run length και ο πίνακας co-occurrence έχουν μεγαλύτερο υπολογιστικό κόστος, δίνοντας όμως μια πιο αναλυτική και λεπτομερή περιγραφή της υφής.

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά που μετρήθηκαν από το σύστημα ανάλυσης εικόνων, ενώ ο Πίνακας 5 τα πυκνομετρικά χαρακτηριστικά. Τα χαρακτηριστικά αυτά είναι βασισμένα σε παραμέτρους που αξιολογούνται από εξειδικευμένους ιατρούς για την διάγνωση μέσω μικροσκοπίου.

Γεωμετρικά χαρακτηριστικά	
Εμβαδόν	A
Περίμετρος	P
Μέγιστος άξονας	M_j
Ελάχιστος άξονας	M_n
Διάμετρος	$D = \sqrt{\frac{2A}{\pi}}$
Κυκλικότητα (Circularity)	$Curl = \frac{M_j - M_n}{M_j}$
Παράγων κυκλικότητας (Roundness factor)	$RF = \frac{P}{2\sqrt{\pi A}}$
Λόγος περιμέτρου (Contour ratio)	$CR = \frac{P^2}{4\pi A}$
Δείκτης περιμέτρου (Contour index)	$CI = P\sqrt{A}$
Παράγων εμβαδού (Form area -FormAR)	$FormAR = \frac{1}{4\pi M_j M_n}$
Παράγων περιμέτρου (Form perimeter -FormPE)	$FormPE = 4\pi AP^2$

Πίνακας 4: Μαθηματικό μοντέλο για τα μετρούμενα γεωμετρικά χαρακτηριστικά

Πυκνομετρικά χαρακτηριστικά ή χαρακτηριστικά υφής

Οπτική πυκνότητα = μέση τιμή του ιστογράμματος	$OD = \frac{\sum \sum_{(i,j) \in L} x(i,j)}{N}, \mu = \frac{\sum_{k=1}^N kh(k)}{N}$
Τυπική απόκλιση του ιστογράμματος	$STD(h(k))$
Διακύμανση του ιστογράμματος	$VAR(h(k)) = \frac{\sum_{k=1}^N (h(k)-\mu)^2 h(k)}{N}$
Μικρό τρέξιμο (Short run) του πίνακα run length	$\frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j) / K^2)}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j))}$
Μεγάλο τρέξιμο (Long run) του πίνακα run length	$\frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j) K^2)}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j))}$
Στάθμη γκρι (Grey level) του πίνακα run length	$\frac{\sum_{i=1}^M \left(\sum_{j=1}^K R(i,j) \right)^2}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j))}$
Κατανομή (Distribution) του πίνακα run length	$\frac{\sum_{j=1}^K \left(\sum_{i=1}^M R(i,j) \right)^2}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (R(i,j))}$
Μέγιστο του πίνακα co-occurrence	$MAX(C(i,j))$
Αδράνεια (Inertia) του πίνακα co-occurrence	$I_d = \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N k-l ^2 C(k,l)$
Εντροπία του πίνακα co-occurrence	$C_d = \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N C(k,l) \ln(C(k,l))$
Αντίθεση (Contrast) του ιστογράμματος διαφορών	$Contr(h_d(k))$
Μέση τιμή του ιστογράμματος διαφορών	$\mu_d = \frac{\sum_{k=1}^N diff(k)k}{N}$
Τυπική απόκλιση του ιστογράμματος διαφορών	$STD(h_d(k))$
Εντροπία του ιστογράμματος διαφορών	$Entr(h_d(k)) = \frac{\sum_{k=1}^N h_d(k) \ln(h_d(k))}{-N^3}$

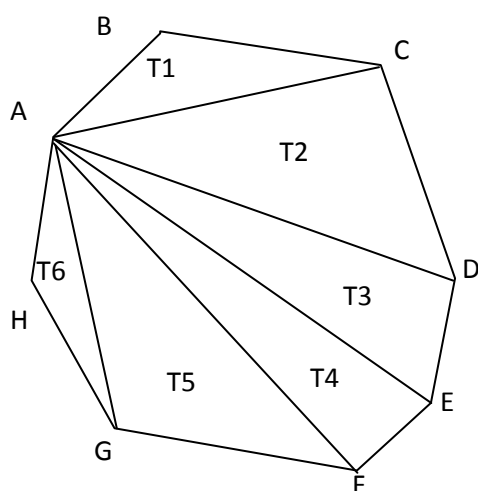
Πίνακας 5: Μαθηματικό μοντέλο για τα μετρούμενα πυκνομετρικά χαρακτηριστικά

2.4.6 Γεωμετρικά χαρακτηριστικά

Τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά μπορούν να ταξινομηθούν σε δυο κύριες υποκατηγορίες, ανάλογα με το μέγεθος ή το σχήμα του πυρήνα.

2.4.6.1 Χαρακτηριστικά ανάλογα με το μέγεθος του πυρήνα

- i. *Εμβαδόν*: Αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά, καθώς το αυξημένο μέγεθος συνδυάζεται με πολλές περιπτώσεις καρκίνου. Εξάγεται με βάση το περίγραμμα του πυρήνα το οποίο αναπαριστάται ως μια σειρά ευθύγραμμων τμημάτων (πολύγωνο). Το πολύγωνο χωρίζεται σε τρίγωνα με μια κοινή κορυφή, καλύπτοντας όλη την επιφάνεια του, και υπολογίζεται το εμβαδό κάθε τριγώνου. Το εμβαδό αποτελεί το άθροισμα των εμβαδών όλων των τριγώνων (Σχήμα 3). Το κύριο μειονέκτημα της μέτρησης αυτής είναι η περίπτωση πυρήνα με σχήμα “8” όπου δεν είναι ακριβής. Βέβαια στις περιπτώσεις των πυρήνων που μελετήθηκαν δεν παρουσιάστηκε αυτό το σχήμα.



$$Area = \sum_{i=1}^6 T_i$$

Σχήμα 3: Υπολογισμός του εμβαδού

- ii. *Μέγιστος και ελάχιστος άξονας:* Μέγιστος άξονας είναι η μεγαλύτερη δυνατή απόσταση μεταξύ δυο σημείων του περιγράμματος του πυρήνα. Ελάχιστος άξονας ορίζεται η μεγίστη απόσταση δυο σημείων του περιγράμματος σε ευθεία κάθετη στον μέγιστο άξονα (Σχήμα 4).



Σχήμα 4: Μέγιστος και ελάχιστος άξονας

- iii. *Περίμετρος:* Το περίγραμμα αναπαρίσταται από ευθύγραμμα τμήματα για τον υπολογισμό της περιμέτρου. Οι συντεταγμένες αρχής και τέλους κάθε ευθύγραμμου τμήματος είναι γνώστες, με αποτέλεσμα η περίμετρος να εκφυλίζεται στο άθροισμα των μηκών των ευθύγραμμων τμημάτων
- iv. *Διάμετρος:* Υπολογίζεται η διάμετρος ενός κύκλου ίδιου εμβαδού με τον επιλεγμένο πυρήνα. Έχουμε, λοιπόν, μια εκτίμηση της μέσης διαμέτρου πυρήνα με βάση τον τύπο $diameter = \sqrt{\frac{4 \cdot area}{\pi}}$.

2.4.6.2 Χαρακτηριστικά ανάλογα με το σχήμα του πυρήνα

Τα χαρακτηριστικά αυτά παρέχουν πληροφορίες πολιτικοποιημένες για την μορφή του περιγράμματος του πυρήνα. Ακολουθούν τα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη με τον αντίστοιχο μαθηματικό τύπο υπολογισμού τους:

- Παράγοντας εμβαδού (Form area – FormAR)

$$FormAR = \frac{1}{4\pi \cdot (major\ axis) \cdot (minor\ axis)}$$

- Παράγοντας περιμέτρου (Form perimeter – FormPE)

$$FormPE = \frac{4\pi \cdot (area)}{(perimeter)^2}$$

- Δείκτης περιμέτρου (Contour index – CI)

$$CI = \frac{(perimeter)}{\sqrt{(area)}}$$

- Λόγος περιμέτρου (Contour Ratio)

$$Contour\ Ratio = \frac{(perimeter)^2}{4\pi \cdot (area)}$$

- Παράγοντας κυκλικότητας (Roundness factor)

$$Roundness\ Factor = \frac{(perimeter)}{2\sqrt{\pi \cdot (area)}}$$

- Κυκλικότητα (Circularity)

$$Curl = \frac{M_j - M_n}{M_j}$$

2.4.7 Πυκνομετρικά χαρακτηριστικά

2.4.7.1 Οπτική πυκνότητα (Optical density – OD)

Η οπτική πυκνότητα εκφράζει ποσοτικά την φωτεινότητα του πυρήνα με μετρήσιμα χαρακτηριστικά. Για τον υπολογισμό της διαιρείται το άθροισμα των τομών των εικονοστοιχείων του πυρήνα με το πλήθος των εικονοστοιχείων.

Έστω $x(i, j)$ τα εικονοστοιχεία εντός περιγράμματος του πυρήνα. Τότε η οπτική πυκνότητα είναι:

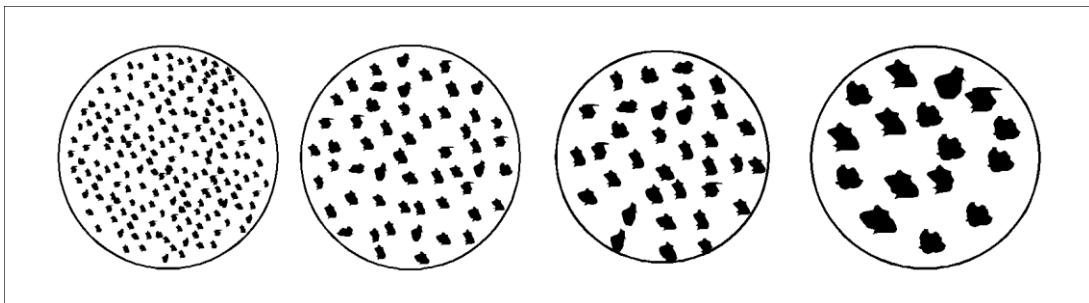
$$OD = \frac{\sum_{(i,j) \in L} x(i, j)}{N}$$

όπου L: το όριο του πυρήνα, και N: το πλήθος των εικονοστοιχείων εντός της περιοχής L.

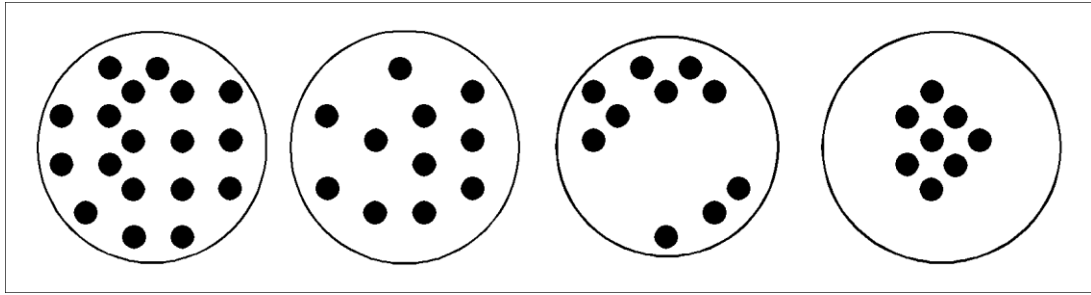
Η μέτρηση πραγματοποιήθηκε από την μετρητική εφαρμογή του ιστογράμματος με την μέτρηση της μέσης τιμής. Το ιστόγραμμα εκτιμά την ύψη του πυρήνα και η οπτική πυκνότητα υπολογίζεται ως “προϊόν” του ιστογράμματος.

2.4.7.2 Υφή

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει μια ευρέως αποδεκτή και καθιερωμένη μεθοδολογία για τον υπολογισμό της υφής, και όλο το μοντέλο βρίσκεται σε ερευνητικό στάδιο. Με την εκτίμηση και τις μετρήσεις υφής εξάγονται πληροφορίες για την δομή του γενετικού υλικού. Η δομή της χρωματίνης αντικατοπτρίζει την εντροπία του πυρήνα (Εικόνα 8, Εικόνα 9), και η κατανομή της σχετίζεται την κατανομή μέσα από τον πυρήνα.



Εικόνα 8: Διάφοροι τύποι δομής χρωματίνης



Εικόνα 9: Διάφοροι τύποι δομής χρωματίνης

Ακολουθεί παρουσίαση των τεσσάρων μοντέλων που εφαρμόστηκαν για τον υπολογισμό της υφής:

1. Ιστόγραμμα του πυρήνα

Αναπαριστά τη σχετική συχνότητα εμφάνισης εικονοστοιχείων με μια συγκεκριμένη τιμή, και χρησιμοποιείται ως μέθοδος καθορισμού του βέλτιστου κατωφλιού για την κατάτμηση μιας εικόνας. Επιπλέον παρέχει μια πρώτη εκτίμηση της υφής των πυρήνων, χωρίς ιδιαίτερη υπολογιστική πολυπλοκότητα. Δεν είναι δυνατόν όμως να υπάρξουν πληροφορίες για την κατανομή της χρωματίνης στον πυρήνα.

2. Ιστόγραμμα διαφορών

Στο μοντέλο αυτό υπολογίζεται η διάφορα κάθε εικονοστοιχείου από τα γειτονικά του σε μια συγκεκριμένη απόσταση. Το ιστόγραμμα των διαφορών είναι σχετικά απλό, χωρίς ιδιαίτερη υπολογιστική πολυπλοκότητα, παρέχοντας επιπρόσθετα δομικές πληροφορίες σε σχέση με το απλό ιστόγραμμα.

Ο αλγόριθμος του ιστογράμματος διαφορών είναι ο παρακάτω:

```

Για κάθε εικονοστοιχείο του πυρήνα
{
    Εντόπισε τα εικονοστοιχεία (γείτονες) που είναι
    ακριβώς στη συγκεκριμένη απόσταση
    Για κάθε γείτονα:
    {
        Αφαίρεσε την τιμή του εικονοστοιχείου του
        γείτονα από το κεντρικό και αποθήκευσε το αποτέλεσμα στο
        διάνυσμα A
    }
}
Υπολόγισε το ιστόγραμμα του A.

```


Η μέση τιμή αντικατοπτρίζει την κοκκίωση των πυρήνων, καθώς μικρή τιμή δηλώνει ότι οι κόκκοι έχουν μέγεθος μεγαλύτερο ή ίσο με την απόσταση που έχει καθοριστεί για τον εντοπισμό των γειτόνων. Το ιστόγραμμα διαφορών απλώνεται όσο πιο λεπτή είναι η ύφη.

Η τυπική απόκλιση και η αντίθεση (contrast) δίνουν πληροφορίες για την δομή των κόκκων. Μικρή τυπική απόκλιση σημαίνει μια σχετικά οργανωμένη δομή. Η εντροπία (entropy) σχετίζεται με την ομοιογένεια της υφής.

3. Πίνακας co-occurrence

Το μοντέλο αυτό υπολογίζει την πιθανότητα δύο εικονοστοιχείων που είναι σε συγκεκριμένη απόσταση να έχουν την ίδια τιμή. Παρέχονται έτσι πληροφορίες σχετικά με την κοκκίωση και τον προσανατολισμό των στοιχείων υφής. Ο υπολογισμός του πίνακα είναι ιδιαίτερα πολύπλοκος και χρονοβόρος, παρά της ιδιότητες συμμετρίας.

Έστω $x(i, j)$ τα εικονοστοιχεία του πυρήνα

d η προκαθορισμένη απόσταση

N το πλήθος των τιμών που μπορεί να λάβει ένα εικονοστοιχείο (0-255 εδώ)

$N \times N$ οι διαστάσεις του πίνακα co-occurrence

τότε η τιμή του στη θέση C_k μας δίνει την πιθανότητα ένα εικονοστοιχείο με τιμή k να έχει ένα γειτονικό εικονοστοιχείο με τιμή l σε απόσταση d .

Ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό της πιθανότητας είναι:

```
Για κάθε εικονοστοιχείο του πυρήνα
{
    Καθόρισε την τιμή του εικονοστοιχείου (έστω  $x(i, j)$ ).
    Εντόπισε όλους του γείτονες σε απόσταση ίση (και όχι μικρότερη)
    με  $d$ 
    Για κάθε γείτονα
    {
        Εντόπισε την τιμή του εικονοστοιχείου (έστω  $k$ )
        Αύξησε κατά ένα την τιμή του πίνακα co-occurrence
        στη γραμμή  $k$  και στήλη  $l$ .
    }
}
```

Κανονικοποίησε τον πίνακα ώστε όλα τα στοιχεία του να έχουν άθροισμα 1

Η εντροπία υπολογίζεται με βάση τον τύπο $H_d = -\sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N C(k, l) \ln(C(k, l))$ όπου $C(k, l)$ ο πίνακας co-occurrence.

Η αδράνεια υπολογίζεται από τον τύπο $I_d = \sum_{k=1}^N \sum_{l=1}^N |k - l|^2 \cdot C(k, l)$ όπου ξανά $C(k, l)$ ο πίνακας co-occurrence, και στο τέλος υπολογίζεται η ελάχιστη και μέγιστη τιμή του πίνακα.

4. Πίνακας run length

Το μοντέλο run length είναι μια δομική μέθοδος (structural method) από την οποία προκύπτει ένα πλήθος στοιχείων (primitives), τα οποία επαναλαμβάνονται ακλουθώντας έναν κανόνα τοποθέτησης πάνω στην εικόνα. Εξάγονται έτσι χαρακτηριστικά της υφής ανάλογα με την κατεύθυνση τους, απαιτώντας μεγάλη υπολογιστική πολυπλοκότητα.

Ο κανόνας τοποθέτησης είναι είτε στοχαστικός είτε καθορισμένος, οπότε και εμπεριέχει περιοδικότητες και τοποθέτηση ανάλογα με τις ιδιότητες της γειτονικής περιοχής, ενώ στο τέλος της εφαρμογής του επανακαθορίζονται οι ιδιότητές τους και ο κανόνας τοποθέτησής τους. Τα χαρακτηριστικά αυτά εξαρτώνται από το μέγεθος, το σχήμα, την ομοιογένεια και τον χρωματισμό των στοιχείων.

i. *Υπολογισμός πίνακα:* ο πίνακας run length matrix (RLM) εξάγεται στον υπό εξέταση πυρήνα για συγκεκριμένη κατεύθυνση. Έστω

- $L \times N$ οι διαστάσεις του πίνακα
- M οι δυνατές τιμές των εικονοστοιχείων

Τότε ο πίνακας μπορεί να έχει M γραμμές και K στήλες, σύμφωνα με τον τύπο $K = \sqrt{L^2 + N^2}$ (μέγιστο μήκος μιας γραμμής που μπορεί να ενώσει δύο εικονοστοιχεία στη συγκεκριμένη κατεύθυνση). Το στοιχείο (i, j) δείχνει τον αριθμό των περιπτώσεων όπου j εικονοστοιχεία είχαν τιμή i .

ii. *Εξαγωγή χαρακτηριστικών:* έστω $R(i, j)$ ο πίνακας run length. Τότε:

$$\text{Short Run Length Emphasis} = \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K \left(\frac{R(i, j)}{K^2}\right)}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K R(i, j)}$$

$$\text{Long Run Length Emphasis} = \frac{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K (K^2 \cdot R(i, j))}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K R(i, j)}$$

$$\text{Gray Level Distribution} = \frac{\sum_{i=1}^M (\sum_{j=1}^K R(i, j))^2}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K R(i, j)}$$

$$\text{Run Length Distribution} = \frac{\sum_{j=1}^K (\sum_{i=1}^M R(i, j))^2}{\sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^K R(i, j)}$$

- Αν το short run emphasis είναι υψηλό, τότε η ύψη είναι λεπτή
- Αν το long run είναι μεγάλο, τότε η κοκκίωση είναι πυκνή
- Αν το gray level distribution είναι υψηλό, τότε έχουμε ανομοιογενή κατανομή των κόκκων

3. Ειδικό μέρος

3.1 Εισαγωγή στο CytoNet

Η χρήση του νευρωνικού δικτύου, αν και πολύτιμη, είναι φανερό ότι παρουσιάζει μεγάλες απαιτήσεις σε συγκεκριμένες τεχνικές γνώσεις. Στόχος της εργασίας είναι η διευκόλυνση της χρήσης του ταξινομητή, καθώς και η διεύρυνση στην πρόσβασή του. Για το σκοπό αυτό δημιουργήσαμε μια διαδικτυακή εφαρμογή (CytoNet) που με διαδικασίες που δεν απαιτούν διαμεσολάβηση του χρήστη, συνδέεται μέσω διαδικτύου στο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης, εισάγει τα στοιχεία που δίνει ο χρήστης στον ταξινομητή, και παρουσιάζει άμεσα τα αποτελέσματα.

Ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη της πλατφόρμας έγιναν σε συνεργασία του Εργαστηρίου Βιοϊατρικής Τεχνολογίας της Σχολής Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου και του Εργαστηρίου Διαγνωστικής Κυτταρολογίας του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου “Αττικόν”. Η υλοποίησή της, όμως, έγινε στο περιβάλλον του Νοσοκομείου “Αττικόν”, και όχι στα πλαίσια του Πολυτεχνικού Εργαστηρίου. Για την επιλογή αυτή ευθύνονται τρεις βασικοί λόγοι:

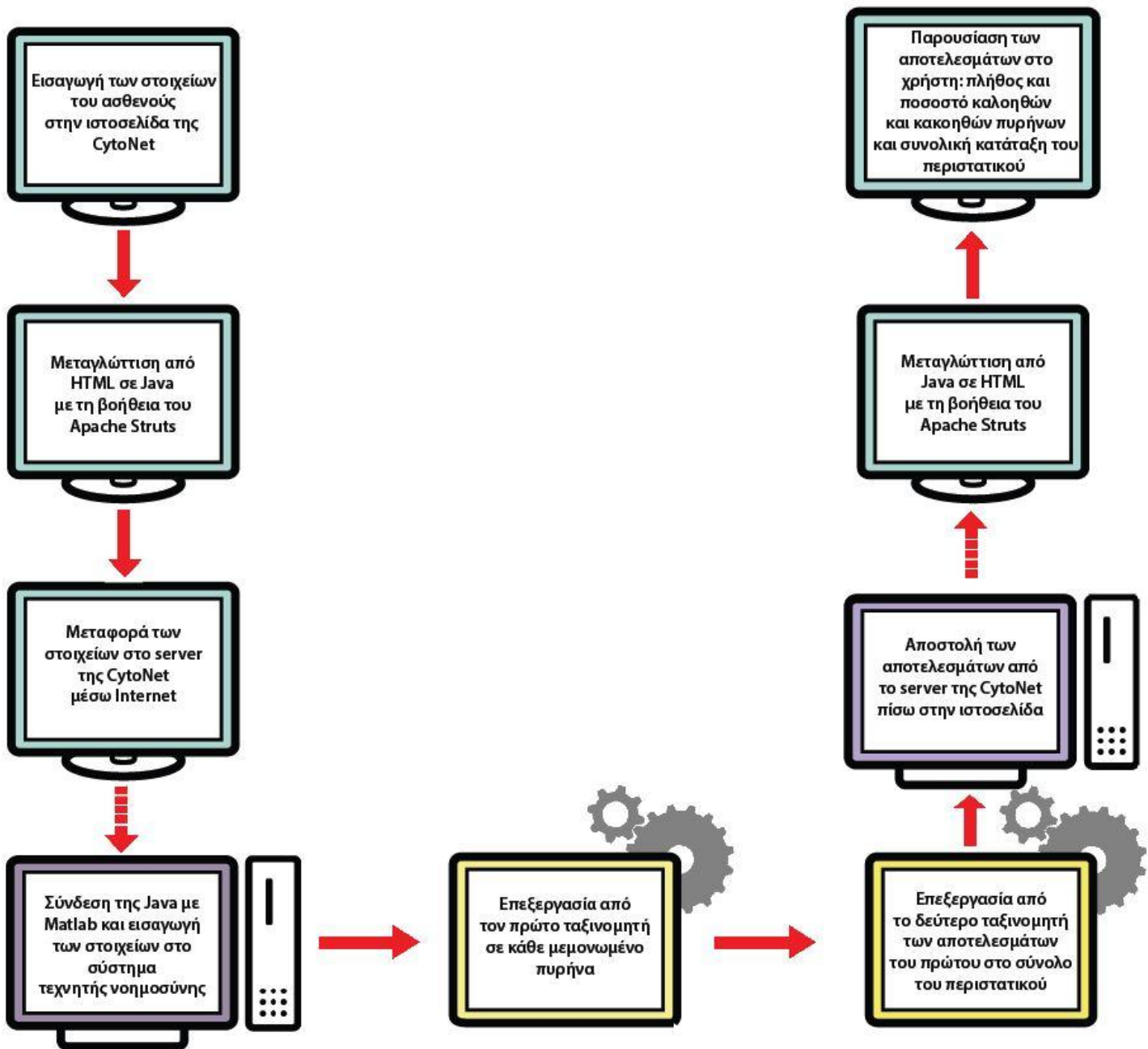
1. Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν για την υλοποίηση και την εκπαίδευση του νευρωνικού δικτύου που αποτελεί τον πυρήνα του CytoNet έχουν συλλεχθεί από δείγματα του Αττικού Νοσοκομείου αλλά και άλλων Πανεπιστημιακών Νοσοκομείων, και δεν είναι διαθέσιμα στο χώρο του Πολυτεχνείου.
2. Η κατανόηση του ιατρικού περιεχομένου πίσω από το νευρωνικό δίκτυο, η επαφή με τον εξοπλισμό και η άμεση συνεννόηση για τα προκύπτοντα ζητήματα ήταν ευκολότερα.
3. Το CytoNet απευθύνεται σε χρήστες με ιατρικό υπόβαθρο, όχι τεχνικό. Στόχος ήταν η χρήση της να είναι απλή και κάθε πτυχή της να μπορεί να γίνει εύκολα κατανοητή από άτομα ακόμα και με μικρή εξοικείωση με τη χρήση διαδικτυακών εφαρμογών. Το περιβάλλον του Νοσοκομείου ήταν καταλληλότερο για την καθοδήγηση γύρω από την υλοποίησή της.

Για τον προγραμματισμό της πλατφόρμας του CytoNet χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα Java™ με τη βοήθεια του προγραμματιστικού πλαισίου Apache Struts για την προώθηση της εφαρμογής στο διαδίκτυο. Ο προγραμματισμός του νευρωνικού δικτύου έχει γίνει αντίστοιχα σε γλώσσα MATLAB™, οπότε η διασύνδεση των δύο διαφορετικών γλωσσών για τη λήψη, επεξεργασία και επιστροφή των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη.

Ο ρόλος του CytoNet συνολικά έγκειται συνοπτικά στα εξής:

- Δημιουργία της ιστοσελίδας που φιλοξενεί το CytoNet και που προσπελούν οι χρήστες για τη χρήση του νευρωνικού δικτύου
- Μεταφορά των στοιχείων που εισάγονται στο διακομιστή (server) μέσω διαδικτύου
- Σύνδεση με το διακομιστή, μεταφορά των δεδομένων από Java σε MATLAB και εισαγωγή των στοιχείων στο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης
- Επεξεργασία από τον πρώτο ταξινομητή σε κάθε μεμονωμένο πυρήνα
- Επεξεργασία από το δεύτερο ταξινομητή των αποτελεσμάτων του πρώτου στο σύνολο του περιστατικού
- Μεταφορά των αποτελεσμάτων από MATLAB σε Java και αποστολή από το διακομιστή της CytoNet πίσω στην ιστοσελίδα μέσω διαδικτύου
- Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο χρήστη

Το σύνολο της διαδικασίας φαίνεται στην Εικόνα 10, όπως παρουσιάστηκε στο 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Κυτταρολογίας (R. Perroti, 2014). Στο χρήστη είναι ορατά μόνο το πρώτο και το τελευταίο στάδιο. Αναλυτικά οι διεργασίες σε κάθε στάδιο του διαγράμματος θα παρουσιαστούν στο κεφάλαιο 3.6 Υλοποίηση του CytoNet.



Εικόνα 10: Διαδικασία λήψης αποτελεσμάτων στο CytoNet (R. Perroti, 2014)

3.2 Επιλογή προγραμματιστικού περιβάλλοντος

3.2.1 Διαδικτυακός προγραμματισμός

Ο διαδικτυακός προγραμματισμός αφορά τη διαδικασία ανάπτυξης ιστοσελίδων, όπου οι προγραμματιστικές συναρτήσεις σχεδιάζονται και ενσωματώνονται σε ιστοσελίδες στο διαδίκτυο προκειμένου να τις δημιουργήσουν, να τις καταστήσουν λειτουργικές, και να υλοποιήσουν όλες τις διαδικασίες που απαιτούνται για την ομαλή λειτουργία τους.

Οι γλώσσες που χρησιμοποιούνται τυπικά για διαδικτυακό προγραμματισμό είναι η Java™, Javascript™, η VBScript™, η PerlScript™, η CGI™ και άλλες, με τη Javascript πιο δημοφιλή. Για το σχεδιασμό του CytoNet επιλέχθηκε η Java, γιατί παρότι δεν αποτελεί τη δημοφιλέστερη γλώσσα για εφαρμογές διαδικτύου, η ευκολία στην προγραμματισμό της, καθώς και η βοήθεια που προσφέρουν τα έτοιμα εργαλεία την κατέστησαν καλή και αξιόπιστη επιλογή. Επιπλέον, ο προγραμματισμός σε JavaScript δεν είναι ακόμα σε αρκετά προχωρημένο στάδιο. Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα περιβάλλοντα ανάπτυξης (IDE), ενώ τα συστήματα εντοπισμού και διόρθωσης λαθών (debugging) είναι ακόμα αδύναμα.

3.2.2 Εργαλεία προγραμματισμού (frameworks, web toolkits, libraries)

Για τον προγραμματισμό εφαρμογών διαδικτύου χρησιμοποιούνται μια σειρά από έτοιμα “εργαλεία” που διευκολύνουν και επιταχύνουν τη διαδικασία. Τα εργαλεία αυτά χωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- Πλαίσια (frameworks): ένα πλαίσιο λογισμικού είναι ένα επαναχρησιμοποιήσιμο περιβάλλον λογισμικού, που παρέχει μια συγκεκριμένη λειτουργικότητα ως μέρος μιας μεγαλύτερης πλατφόρμας και διευκολύνει την ανάπτυξη εφαρμογών και προϊόντων λογισμικού. Ένα πλαίσιο μπορεί να περιλαμβάνει προγράμματα στήριξης, compilers, βιβλιοθήκες κώδικα, σετ εργαλείων, και διεπαφές προγραμματισμού εφαρμογών (API) που συγκεντρώνουν όλα τα διαφορετικά συστατικά για να καταστεί δυνατή η ανάπτυξη μιας εφαρμογής.
- Εργαλειοθήκες (toolkits): οι εργαλειοθήκες διαδικτυακού προγραμματισμού (web toolkits) επιτρέπουν τον προγραμματισμό και τη συντήρηση πολύπλοκων JavaScript εφαρμογών διαδικτύου σε γλώσσα Java. Περιέχουν ένα σύνολο από βιβλιοθήκες συναρτήσεων ήδη κατασκευασμένων και έτοιμων να χρησιμοποιηθούν, γίνεται εύκολη η ανίχνευση λαθών στις εφαρμογές, και με

την εισαγωγή των αυτοματισμών που διαθέτουν επιταχύνουν τη διαδικασία της δημιουργίας και της διαχείρισης

- Βιβλιοθήκες (libraries): οι βιβλιοθήκες είναι συλλογές από υλοποιήσεις εφαρμογών, γραμμένες σε μια προγραμματιστική γλώσσα, που διαθέτουν μια διεπαφή προκειμένου να μπορεί να γίνει επίκλησή τους από μια εφαρμογή. Επομένως, ένα πρόγραμμα με υψηλότερο επίπεδο ιεραρχίας μπορεί να καλεί μια βιβλιοθήκη χωρίς να χρειάζεται να γράφει αυτό το μέρος του κώδικα ξανά και ξανά. Επιπλέον, οι ίδιες βιβλιοθήκες μπορούν να καλούνται από πολλά διαφορετικά προγράμματα.

Για τον προγραμματισμό του CytoNet αρχικά είχε επιλεγεί η εργαλειοθήκη Google Web Toolkit (GWT) για μια σειρά από λόγους:

- Φιλική προς το χρήστη, προσφέρει καλή εμπειρία στο περιβάλλον της
- Άνεση και ταχύτητα στην ανάπτυξη
- Ευκολία στην κατανόηση και την ανάπτυξη των εφαρμογών
- Εύκολα επεκτάσιμη
- Στηρίζεται από μια εξαιρετικά αξιόπιστη εταιρία (Google) διασφαλίζοντας συνεχείς αναβαθμίσεις και σταθερές ανανεώσεις περιεχομένου
- Είναι open source λογισμικό, δηλαδή παρέχεται δωρεάν και επιτρέπει ελεύθερη καθολική πρόσβαση για σχεδιασμό εφαρμογών αλλά και για βελτιστοποίηση του ίδιου του λογισμικού από τον οποιονδήποτε (Karim Lakhani, 2000; Lahner et al., 2008)

Τα προτερήματα και τα μειονεκτήματα της εργαλειοθήκης Google Web Toolkit παρουσιάζονται αναλυτικά στην παράγραφο 3.33.3 Google Web Toolkit – GWT: Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και απόρριψη., καθώς και οι λόγοι που τελικά η εφαρμογή δεν υλοποιήθηκε με αυτό τον τρόπο.

Η οριστική υλοποίηση του CytoNet έγινε με τη βοήθεια του πλαισίου Apache Struts, που απεδείχθη πιο απλό στην υλοποίησή του και καλύτερα προσαρμοσμένο σε πραγματικές συνθήκες χρήσης. Συνοπτικά τα προτερήματα του Struts είναι:

- Ακολουθεί MVC αρχιτεκτονική, που διαχωρίζει σαφώς τον κώδικα σε μέρη προωθώντας καλύτερη οργάνωση, επεκτασιμότητα και επαναχρησιμοποίηση του κώδικα
- Διαθέτει μια σαφώς καθορισμένη σειρά και αρχιτεκτονική που διευκολύνουν τον προγραμματισμό αλλά και τον έλεγχο λαθών και επιταχύνουν την ανάπτυξη των εφαρμογών
- Περιλαμβάνει έτοιμες βιβλιοθήκες επικύρωσης, διαχείρισης φόρμας και φόρτωσης αρχείων
- Είναι open source λογισμικό

Η λογική πίσω από το πλαίσιο Struts καθώς και η τεχνολογία που ακολουθεί περιγράφονται στο κεφάλαιο 3.4 Apache STRUTS. Στην ενότητα 3.6 Υλοποίηση του CytoNet βρίσκεται αναλυτικά η χρήση του στην ανάπτυξη της εφαρμογής.

3.3 Google Web Toolkit – GWT: Πλεονεκτήματα, μειονεκτήματα και απόρριψη.

Η GWT είναι μια εργαλειοθήκη για την ανάπτυξη διαδικτυακών εφαρμογών AJAX σε γλώσσα Java. Ο προγραμματισμός γίνεται σε Java, και στη συνέχεια ο μεταγλωττιστής (compiler) της GWT μεταφράζει τον κώδικα σε HTML και JavaScript. Ο μεταγλωττιστής δημιουργεί κώδικα HTML και JavaScript ανάλογα με το φυλλομετρητή, προκειμένου να υποστηρίξει σωστά όλους τους γνωστούς browsers. Η GWT υποστηρίζει ένα τυποποιημένο σύνολο γραφικών στοιχείων διασύνδεσης χρήστη (UI widgets), έχει ενσωματωμένη υποστήριξη για το κουμπί “πίσω” της ιστοσελίδας, και το πλαίσιο δοκιμών της (test framework) είναι βασισμένο σε JUnit. Επίσης παρέχει έναν ενσωματωμένο browser (GWT hosted web browser) που επιτρέπει την εκτέλεση των εφαρμογών σε λειτουργία “φιλοξενίας” (hosted mode) όπου ο κώδικας τρέχει σαν Java σε μια εικονική μηχανή Java (Java Virtual Machine), χωρίς τη μεταγλώττίσή του σε JavaScript.

Το πλαίσιο της GWT αποτελείται από τρία κύρια μέρη:

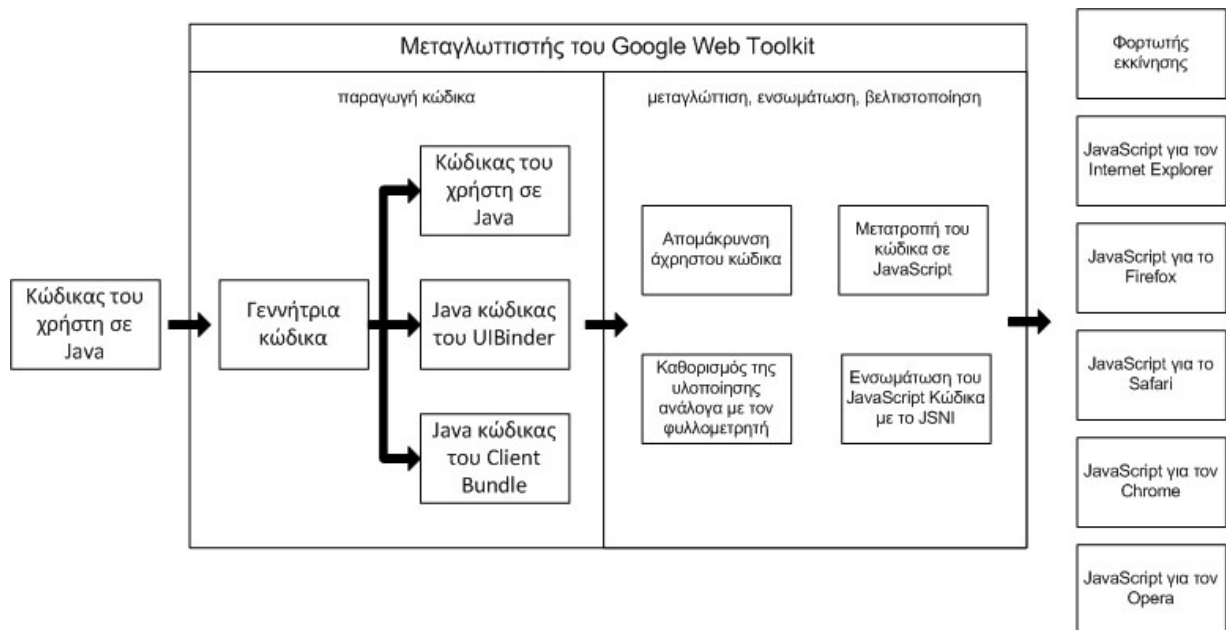
- Τον μεταγλωττιστή από Java σε JavaScript (Java to JavaScript compiler)
Αυτό είναι το πιο σημαντικό μέρος της GWT, που το καθιστά ένα ισχυρό εργαλείο για τη δημιουργία πλούσιων εφαρμογών διαδικτύου. Ο compiler της GWT χρησιμοποιείται για να μεταφράσει όλο τον κώδικα της εφαρμογής που είναι γραμμένη σε Java, σε JavaScript.
- Τη βιβλιοθήκη εξομίωσης περιβάλλοντος εκτέλεσης Java (JRE emulation library):
Το Google Web Toolkit περιλαμβάνει μια βιβλιοθήκη που μιμείται ένα υποσύνολο της βιβλιοθήκης της JRE. Ο κατάλογος περιλαμβάνει τα `java.lang`, `java.lang.annotation`, `java.math`, `java.io`, `java.sql`, `java.util` και `java.util.logging` μεταξύ άλλων.
- Τη βιβλιοθήκη δημιουργίας στοιχείων διασύνδεσης χρήστη (UI building library):
Αυτό το μέρος της GWT αποτελείται από πολλά όπως τα ίδια τα στοιχεία διασύνδεσης, την υποστήριξη κλήσεων απομακρυσμένης διαδικασίας (Remote Procedure Calls – RPC), διαχείριση ιστορικού, και πολλά άλλα.

Η GWT παρέχει επίσης δύο διαφορετικές λειτουργίες: τη λειτουργία ανάπτυξης λογισμικού (Development mode), που επιτρέπει τον εντοπισμό και τη διόρθωση λαθών (debugging) του Java κώδικα απευθείας μέσω του συνηθισμένου Java debugger, και τη λειτουργία Web, όπου η εφαρμογή μεταφράζεται σε κώδικα HTML και JavaScript και μπορεί να αναπτυχθεί σε έναν διακομιστή διαδικτύου (web server).

Η εργαλειοθήκη Google Web Toolkit μεταγλωττίζει την εφαρμογή που προγραμματίστηκε σε Java σε JavaScript μέσω του μεταγλωττιστή (compiler) της GWT, αλλά όχι με τον ίδιο τρόπο που θα το έκανε ο μεταγλωττιστής της ίδιας της Java (javac). Αυτό που ουσιαστικά κάνει είναι μεταγλώττιση του πηγαίου κώδικα της Java σε πηγαίο κώδικα JavaScript. Ταυτόχρονα, ο μεταγλωττιστής της GWT θα βελτιστοποιήσει την εφαρμογή κατά τη διάρκεια της μεταγλώττισης με τους παρακάτω τρόπους:

- Συμπύεση της JavaScript ονοματοδοσίας στη συντομότερη δυνατή μορφή
- “Κλάδεμα” αχρησιμοποίητων κλάσεων, μεθόδων και ιδιοτήτων από τον κώδικα
- Δεν απαιτείται αρχική λήψη μεγάλων βιβλιοθηκών που περιέχουν αχρησιμοποίητα στοιχεία στην τελική εφαρμογή

Η διαδικασία αυτή γίνεται αυτόματα, χωρίς καμία συμμετοχή από τον προγραμματιστή, και τα κυριότερα βήματα φαίνονται παρακάτω (Σχήμα 5). Ο JavaScript κώδικας μπορεί να επεξεργαστεί ή να προστεθεί νέος μόνο εφόσον αυτό είναι επιθυμητό, αλλιώς είναι δυνατόν να μην υπάρξει καμία επαφή με προγραμματισμό σε JavaScript.



Σχήμα 5: Μεταγλωττιστής του Google Web Toolkit

Τα προτερήματα της GWT μπορούν να συνοψιστούν στα εξής κύρια σημεία:

1. Η GWT είναι εξαιρετικά εύκολη στη χρήση, ειδικά για έμπειρους προγραμματιστές Java. Υπάρχουν πλατφόρμες (πχ Ruby on rails) που προσφέρουν άλλα προτερήματα, όπως η υποστήριξη Adobe Flash, αλλά ο προγραμματισμός σε Java είναι πιο δημοφιλής και προσιτός.
2. Ο προγραμματισμός σε JavaScript δεν είναι ακόμα σε αρκετά προχωρημένο στάδιο. Δεν υπάρχουν ολοκληρωμένα περιβάλλοντα ανάπτυξης (IDE), ενώ τα συστήματα εντοπισμού και διόρθωσης λαθών (debugging) είναι ακόμα αδύναμα. Η GWT παρέχει όλα τα πλεονεκτήματα της ανάπτυξης λογισμικού σε Java: άριστη υποστήριξη σε IDE και αναπτυγμένα συστήματα debugging που επιτρέπουν τον προγραμματισμό αποκλειστικά σε Java. Ταυτόχρονα, αν πρέπει ή θέλουμε να χρησιμοποιήσουμε JavaScript είναι εύκολη η ανάπτυξη και ενσωμάτωση του κώδικα με τη βοήθεια του JSNI (JavaScript Native Interface)
3. Πλαίσια (frameworks) που διαθέτει η Java, όπως η αδρανοποίηση (hibernate), είναι πολύ πλούσια σε περιεχόμενο και πολύ ισχυρά, εξασφαλίζοντας συγχρόνως ταχύτητα στην ανάπτυξη της εφαρμογής αλλά και υψηλές επιδόσεις.
4. Τα frameworks αναπτύσσονται διαρκώς και ενεργά, με νέα χαρακτηριστικά να προστίθενται σε κάθε νέα έκδοση. Ταυτόχρονα, οι ομάδες συζητήσεων στις κοινότητες των χρηστών είναι πολύ ενεργές, προσφέροντας λύσεις σε τυχόν προβλήματα με μια απλή αναζήτηση ή ερώτηση στην ομάδα συζητήσεων.
5. Το μεγαλύτερο μέρος της εφαρμογής γράφεται σε απλό κώδικα Java. Τα ξεχωριστά κομμάτια μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν εύκολα και αποτελεσματικά ενσωματώνοντας μέρη του στρώματος διασύνδεσης (UI layer) σε αυτόνομες συναρτήσεις. Αυτό συμβάλει στην αύξηση της παραγωγικότητας και την αποφυγή άσκοπων επαναλήψεων.
6. Επιτρέπει τη δημιουργία διαδικτυακών εφαρμογών υψηλής απόκρισης όπου οι περισσότερες εργασίες γίνονται στην πλευρά του χρήστη (client side) μειώνοντας την άσκοπη επικοινωνία και επιβάρυνση στην πλευρά του server.
7. Ο μεταγλωττιστής της GWT βελτιστοποιεί αυτόματα τον κώδικα που παράγεται, απομακρύνοντας τα μέρη που είναι άχρηστα και αποκρύπτοντας τα δυσνόητα μέρη της JavaScript προκειμένου το τελικό αποτέλεσμα να είναι πιο καλά δομημένο και ευκολοδιάβαστο.
8. Με χρήση του GWT είναι εύκολη η δημιουργία εφαρμογών AJAX. Η θεμελιώδης διαφορά μεταξύ των εφαρμογών AJAX και των παραδοσιακών web εφαρμογών HTML είναι ότι οι εφαρμογές AJAX δεν χρειάζεται να ανακτούν νέες σελίδες HTML ενώ εκτελούν. Επειδή οι AJAX σελίδες εκτελούν περισσότερες εφαρμογές μέσα στο

πρόγραμμα περιήγησης, δεν υπάρχει ανάγκη να ζητήσουν νέες HTML σελίδες από το server για να ενημερώσουν τη διεπαφή του χρήστη. Αυτό επιτρέπει τη διεπαφή μιας AJAX εφαρμογής να είναι πολύ πιο γρήγορη και ευέλικτη, ενώ ταυτόχρονα μειώνει τις απαιτήσεις σε εύρος ζώνης και το φορτίο του server.

3.3.1 Απόρριψη της εργαλειοθήκης Google Web Toolkit

Παρά τη σειρά προτερημάτων που παρουσιάζει το Google Web Toolkit, η υλοποίηση του CytoNet έγινε τελικά με χρήση διαφορετικής αρχιτεκτονικής. Ενώ ο σχεδιασμός της πλατφόρμας προχώρησε μέχρι τα τελικά στάδια της υλοποίησης, δεν έλειψαν οι δυσκολίες στην ενσωμάτωση των διαφόρων βιβλιοθηκών, και ταυτόχρονα κατέστη αδύνατη η χρήση της σε πραγματικές συνθήκες και στο server που επιλέχθηκε. Οι δυσκολίες και αδυναμίες του GWT έγκεινται συνοπτικά στα εξής:

1. Το GWT αναπτύσσεται με μεγάλη ταχύτητα και διαρκώς. Αυτό παρουσιάζει και ορισμένες δυσκολίες, αφού κυκλοφορούν πολλές διαφορετικές εκδοχές της εργαλειοθήκης ενώ η ύπαρξη βιβλιοθηκών και χαρακτηριστικών και η ενσωμάτωσή τους αλλάζει.
2. Η εκμάθηση της χρήσης του GWT είναι χρονοβόρα, και ενώ σε αρχικά επίπεδα προγραμματισμού υπάρχει πολλή διαδικτυακή υποστήριξη, στο σχεδιασμό πιο πολύπλοκων εφαρμογών η υποστήριξη είναι πολύ πιο περιορισμένη.
3. Η δομή δεν είναι αυστηρά καθορισμένη, με αποτέλεσμα ο κώδικας να είναι δυσανάγνωστος όταν συνεργάζονται περισσότεροι από ένας προγραμματιστές.
4. Ο κώδικας που απαιτείται για το σχεδιασμό μιας εφαρμογής μπορεί να είναι ακόμα και πολλαπλάσιος σε σχέση με άλλες μεθόδους.
5. Πολλές βιβλιοθήκες εφαρμογών είναι γραμμένες από χρήστες του Google Web Toolkit και διαθέτουν ελλιπείς οδηγίες εγκατάστασης και χρήσης.
6. Υπάρχουν ορισμένες ασυμβατότητες μεταξύ προγραμμάτων που έχουν σχεδιαστεί με τη βοήθεια του GWT και του server Tomcat. Ενώ η εφαρμογή τρέχει σε δοκιμαστικές συνθήκες και σε τοπικό server, δεν αναγνωρίζεται σαν εφαρμογή διαθέσιμη για ανέβασμα στον Tomcat, που είναι ο server που χρησιμοποιείται σε πραγματικές συνθήκες (Marwaha, 2012)

3.4 Apache STRUTS

Το Apache Struts 1 είναι ένα πλαίσιο διαδικτυακών εφαρμογών ανοιχτού κώδικα για την ανάπτυξη web εφαρμογών με Java. Ο στόχος του Struts είναι να παράσχει ένα open source πλαίσιο για τη δημιουργία διαδικτυακών εφαρμογών. Ο πυρήνας του πλαισίου Struts είναι ένα ευέλικτο στρώμα ελέγχου που βασίζεται σε τεχνολογίες όπως τα Java Servlets, τα JavaBeans, τα resource bundles και το XML. Χρησιμοποιεί Model-View-Controller (MVC) αρχιτεκτονική ("FrontPage - Struts Wiki," 2012).

Σε μια τυπική εφαρμογή Java, ο πελάτης καλεί τυπικά το server μέσω μιας φόρμας. Οι πληροφορίες παραδίδονται στη συνέχεια σε ένα Java Servlet το οποίο αλληλεπιδρά με μια βάση δεδομένων και παράγει μια απόκριση με μορφοποίηση HTML, ή δίνεται σε ένα έγγραφο JavaServer Pages (JSP) που αναμιγνύει HTML και κώδικα Java για να επιτευχθεί το ίδιο αποτέλεσμα. Και οι δύο προσεγγίσεις θεωρούνται συχνά ανεπαρκής για μεγάλα έργα επειδή αναμιγνύουν λογική της εφαρμογής με την παρουσίαση, και την δυσχεραίνουν τη συντήρηση.

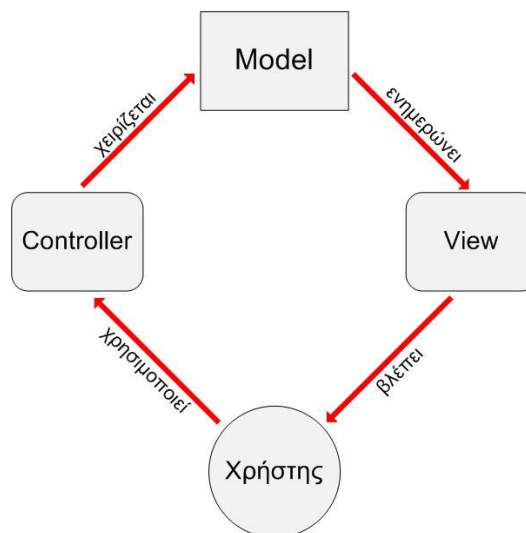
Ο στόχος του Struts είναι να διαχωριστεί το μοντέλο (model: το μέρος της εφαρμογής που αλληλεπιδρά με μια βάση δεδομένων) από την εμφάνιση (view: οι σελίδες HTML που παρουσιάζονται στον πελάτη) και τον ελεγκτή (controller: που διαβιβάζει τις πληροφορίες μεταξύ εμφάνισης και μοντέλου). Το Struts παρέχει τον controller (ένα servlet γνωστό ως ActionServlet) και διευκολύνει το γράψιμο των προτύπων για το επίπεδο προβολής ή παρουσίασης. Ο προγραμματιστής είναι υπεύθυνος για τον κώδικα του model, και για τη δημιουργία ενός κεντρικού αρχείου διαμόρφωσης struts-config.xml που ενώνει model, view, και controller (Holmes, 2006).

3.4.1 Αρχιτεκτονική MVC

Το MVC είναι ένα αρχιτεκτονικό πρότυπο σχεδιασμού για την υλοποίηση διαδραστικών διεπαφών χρήστη (user interfaces). Διαιρεί την εφαρμογή σε τρία αλληλοσυνδεόμενα μέρη προκειμένου να διαχωρίσει τις εσωτερικές αναπαραστάσεις των πληροφοριών από τον τρόπο που οι πληροφορίες παρουσιάζονται ή γίνονται δεκτές από το χρήστη.

- Η κεντρική συνιστώσα του MVC, το model, αποτυπώνει τη συμπεριφορά της εφαρμογής ανεξάρτητα από το περιβάλλον εργασίας χρήστη· διαχειρίζεται απευθείας τα δεδομένα, τη λογική και τους κανόνες της εφαρμογής.
- Το view μπορεί να είναι η έξοδος οποιασδήποτε αναπαράστασης πληροφοριών, όπως για παράδειγμα ένα διάγραμμα ή ένα γράφημα. Είναι δυνατές και πολλαπλές παρουσιάσεις της ίδιας πληροφορίας με διαφορετικό τρόπο.
- Το τρίτο μέρος, ο controller, δέχεται εισόδους και τις μετατρέπει σε εντολές για το model ή το view.

Εκτός από τη διαίρεση της αίτησης σε τρία είδη των στοιχείων, ο σχεδιασμός Model-View-Controller καθορίζει τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους. Ένας controller μπορεί να στείλει εντολές στο model για να ενημερώσει την κατάστασή του (π.χ. η επεξεργασία ενός εγγράφου). Μπορεί επίσης να στείλει εντολές στο συνδεδεμένο view να αλλάξει την παρουσίαση του model (π.χ. με κύλιση σε ένα έγγραφο). Το model αποθηκεύει τα δεδομένα που ανακτώνται σύμφωνα με τις εντολές του controller και τα εμφανίζει στο view. Το view παράγει μια παρουσίαση εξόδου στο χρήστη με βάση τις αλλαγές στο model (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Αρχιτεκτονική MVC

3.4.1.1 Μοντέλο 1

Το μοντέλο 1 της αρχιτεκτονικής MVC αποτελείται από ένα πρόγραμμα περιήγησης ιστού που έχει άμεση πρόσβαση στις σελίδες JSP (web επίπεδο). Οι σελίδες JSP έχουν πρόσβαση στα JavaBeans (web επίπεδο) που αντιπροσωπεύουν το μοντέλο της εφαρμογής, και η επόμενη οθόνη προσδιορίζεται είτε με υπερσυνδέσμους που επιλέγονται στο έγγραφο προέλευσης ή με αιτήματα παραμέτρων. Ο έλεγχος της εφαρμογής στο μοντέλο 1 είναι αποκεντρωμένος επειδή η τρέχουσα σελίδα που εμφανίζεται καθορίζει την επόμενη σελίδα. Επιπλέον, κάθε σελίδα JSP ή κάθε Servlet επεξεργάζεται τις δικές του εισόδους (παραμέτροι από GET ή POST) του.

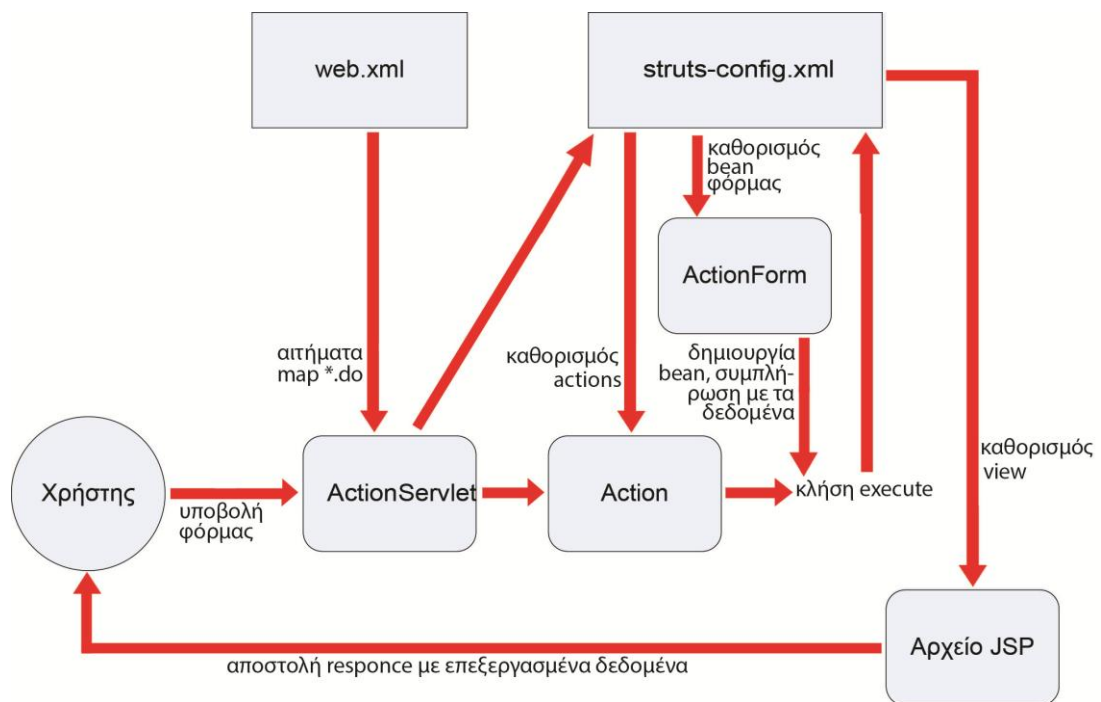
3.4.1.2 Μοντέλο 2

Το μοντέλο 2 αρχιτεκτονικής MVC εισάγει μια ελαφρώς διαφορετική προσέγγιση, όπου ο controller του servlet τοποθετείται μεταξύ του προγράμματος περιήγησης και των σελίδων JSP. Ο controller συγκεντρώνει τη λογική για τη διεκπεραίωση των αιτήσεων για την επόμενη προβολή με βάση το URL της αίτησης, τις παραμέτρους εισόδου, και την κατάσταση της εφαρμογής. Εφαρμογές με βάση το μοντέλο 2 είναι πιο εύκολο να συντηρηθούν και να επεκταθούν, γιατί τα views δεν αναφέρονται άμεσα μεταξύ τους. Ο controller του servlet στο μοντέλο 2 παρέχει ένα μοναδικό σημείο ελέγχου για την ασφάλεια και την καταγραφή, και συχνά ενσωματώνει τα εισερχόμενα δεδομένα σε μια φόρμα που μπορεί να χρησιμοποιηθεί από το back-end μοντέλο MVC (J.Wojciechowski, 2004).

3.4.2 Επισκόπηση της λειτουργίας του Struts

Στην ανάπτυξη εφαρμογών με Struts, το πλαίσιο παρέχει ένα controller servlet, το ActionServlet, που ορίζεται στις βιβλιοθήκες Struts και καταχωρείται αυτόματα στο web.xml. Το controller servlet χρησιμοποιεί το αρχείο struts-config.xml για να χαρτογραφεί τις εισερχόμενες αιτήσεις σε αντικείμενα Action, και να ενεργοποιεί ActionForm αντικείμενα που σχετίζονται με τη δράση για την προσωρινή αποθήκευση δεδομένων από τη φόρμα. Το αντικείμενο Action επεξεργάζεται αιτήσεις χρησιμοποιώντας την εκτελέσιμη μέθοδό του, κάνοντας χρήση όλων των δεδομένων που έχουν αποθηκευτεί σε μορφή beans. Αφού το Action επεξεργαστεί ένα αίτημα αποθηκεύει τα νέα δεδομένα και προωθεί τα αποτελέσματα στο κατάλληλο view (Εικόνα 12) (netbeans.org).

Οι σελίδες της εφαρμογής σχεδιάζονται με JavaServer pages (JSP), μία για την αρχική σελίδα και μία για τη σελίδα των αποτελεσμάτων στην περίπτωση του CytoNet. Στα .jsp αρχεία περιλαμβάνεται όλος ο απαραίτητος HTML κώδικας για την παρουσίαση των σελίδων με τη βοήθεια της css μορφοποίησης από το themeRoller, όπως παρουσιάζεται στην παράγραφο 3.4.3 JavaServer Pages (JSP).



Εικόνα 12: Λειτουργία του Struts (netbeans.org)

3.4.3 JavaServer Pages (JSP)

Η τεχνολογία JavaServer Pages (JSP) επιτρέπει τη δημιουργία ιστοσελίδων με στατικά αλλά και δυναμικά χαρακτηριστικά. Το JSP καθιστά διαθέσιμες όλες τις δυναμικές δυνατότητες των Java servlet, αλλά παρέχοντας μια πιο φυσική προσέγγιση στη δημιουργία στατικού περιεχομένου.

Μια σελίδα JSP είναι ένα έγγραφο που περιέχει δύο τύπους κειμένου: στατικά δεδομένων, τα οποία μπορούν να εκφραστούν σε οποιαδήποτε μορφή που βασίζεται σε κείμενο (εδώ HTML, αλλά και SVG, WML, και XML), και JSP στοιχεία, τα οποία κατασκευάζουν το δυναμικό περιεχόμενο (Eric Jendrock, 2010).

3.5 Εγκατάσταση των απαραίτητων εργαλείων

3.5.1 Πακέτο ανάπτυξης σε Java – Java Development Kit (JDK)

Προκειμένου να γράψουμε και να εκτελέσουμε κώδικα σε Java, χρειάζεται ένα πακέτο ανάπτυξης εφαρμογών σε Java. Για τη δημιουργία του CytoNet χρησιμοποιήθηκε το Java 2 Platform Standard Edition – j2SDK, και συγκεκριμένα η έκδοση 17.0_17-b02. Η πλατφόρμα αυτή μεταξύ άλλων περιλαμβάνει: τον compiler της Java, τον Java debugger, διάφορες βιβλιοθήκες (User Interface Toolkits, Integration APIs, Core APIs), το JVM (Java Virtual Machine), διάφορα plugins, καθώς και την κατάλληλη τεκμηρίωση (documentation) σε επίπεδο χρήστη. Αποτελεί δηλαδή ένα ολοκληρωμένο πακέτο για να μπορούμε να γράφουμε και να εκτελούμε Java κώδικα. Επιπρόσθετα, το Eclipse χρειάζεται αυτή την πλατφόρμα για να τρέξει, αφού και το ίδιο είναι γραμμένο σε κώδικα Java.

3.5.2 Περιβάλλον ανάπτυξης εφαρμογών (IDE)

Ένα περιβάλλον ανάπτυξης εφαρμογών (Integrated Development Environment – IDE) είναι ένα λογισμικό που έχει σχεδιαστεί για να βοηθάει στην ανάπτυξη προγραμμάτων. Συνήθως τα IDE περιλαμβάνουν:

- έναν επεξεργαστή πηγαίου κώδικα (source code editor)
- ένα μεταγλωττιστή (compiler)
- εργαλεία αυτόματης παραγωγής κώδικα
- ένα σύστημα εντοπισμού και διόρθωσης λαθών (debugger)
- εργαλεία κατασκευής γραφικών διασυνδέσεων χρήστη (graphical user interface – GUI)

3.5.2.1 Eclipse

Για την ανάπτυξη του CytoNet χρησιμοποιήθηκε το περιβάλλον Eclipse (έκδοση Juno), το δημοφιλέστερο IDE για εφαρμογές σε Java. Το Eclipse είναι μια πλατφόρμα για την κατασκευή ολοκληρωμένων ιστοσελίδων και την ανάπτυξη εφαρμογών. Η αξία της πλατφόρμας έγκειται στη διευκόλυνση της ταχείας ανάπτυξη ολοκληρωμένων χαρακτηριστικών βασισμένων σε ένα μοντέλο διασυνδέσεων (plug-ins), όπως για παράδειγμα για τη χρήση του GWT μέσα στο περιβάλλον του. Παρέχει ένα κοινό πρότυπο διεπαφής χρήστη (UI) για εργασία με έτοιμα εργαλεία. Είναι σχεδιασμένο να λειτουργεί σε πολλαπλά λειτουργικά συστήματα, παρέχοντας παράλληλα ισχυρή ενοποίηση.

Στον πυρήνα του Eclipse είναι μια αρχιτεκτονική για τη δυναμική ανεύρεση, φόρτωση και λειτουργία των plug-ins. Η πλατφόρμα μεριμνά για την εξεύρεση και τη σωστή λειτουργία του κώδικα. Είναι επίσης ελεύθερης διανομής και ανοιχτού κώδικα .

3.5.3 Plugins

Πρέπει να εγκαταστήσουμε το Properties Editor για το Eclipse, το οποίο επιτρέπει την άμεση επεξεργασία αρχείων γραμμένων σε χαρακτήρες αναφοράς Unicode (πχ ελληνικούς χαρακτήρες).

3.5.4 Διακομιστής– Web server

Ένας διακομιστής (web server) είναι ένα πρόγραμμα που χειρίζεται όλες τις λειτουργίες μεταξύ των χρηστών και του συστήματος υποστήριξης των εφαρμογών ή των βάσεων δεδομένων. Ο διακομιστής εφαρμογών χρησιμοποιείται συνήθως σε υψηλών απαιτήσεων εφαρμογές οι οποίες χρησιμοποιούνται συγχρόνως από πολλούς και ταυτόχρονα συνδεδεμένους χρήστες ή από απομακρυσμένους χρήστες.

Στην περίπτωση των web servers για Java ο διακομιστής συμπεριφέρεται σαν μια εκτεταμένη εικονική μηχανή για την εκτέλεση εφαρμογών, που χειρίζεται με διαφάνεια τις συνδέσεις στη βάση δεδομένων από την πλευρά του server, και συχνά συνδέσεις με το διαδίκτυο από την πλευρά του πελάτη (Ottinger, 2008).

Στο CytoNet επιλέχθηκε για web server ο Apache Tomcat (έκδοση 7.0.34). Ο Tomcat είναι ένα Java servlet container και εξυπηρετητής διαδικτύου (web server). Ένας web server είναι ένα πρόγραμμα που διανέμει ιστοσελίδες σε ανταπόκριση από αιτήματα ενός χρήστη σε ένα φυλλομετρητή. Αλλά οι web servers δεν περιορίζονται μόνο στην εξυπηρέτηση στατικών σελίδων HTML. Μπορούν επίσης να εκτελέσουν προγράμματα σε ανταποκρινόμενα σε αιτήματα χρηστών, και να επιστρέψουν δυναμικά αποτελέσματα στο πρόγραμμα περιήγησης του χρήστη. Εκεί είναι που ο Tomcat διαπρέπει, γιατί υποστηρίζει τεχνολογίες μικροεφαρμογών Java (Java servlets) αλλά και JavaServer Pages (JSPs), εκτός από την εξυπηρέτηση σε παραδοσιακές στατικές σελίδες και εξωτερικά προγράμματα CGI (Common Gateway Interface - το πρότυπο για τη διαβίβαση των πληροφοριών μεταξύ ενός server και μιας εφαρμογής ως τμήμα του πρωτοκόλλου HTTP γραμμένα σε οποιαδήποτε γλώσσα προγραμματισμού). Ως αποτέλεσμα, ο Tomcat είναι μια καλή επιλογή για χρήση ως web server για πολλές εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης ως υψηλής απόδοσης web server (Jason Brittain, 2007).

3.5.5 MATLAB™

Η MATLAB (MATrix LABoratory) είναι ένα αριθμητικό υπολογιστικό περιβάλλον αλλά και μια τέταρτης γενιάς γλώσσα προγραμματισμού που υποστηρίζει πληθώρα προτύπων και μοντέλων (multi-paradigm). Το MATLAB εκτελεί υπολογισμούς σε πίνακες, σχεδιασμό συναρτήσεων και δεδομένων, εφαρμογή αλγορίθμων, δημιουργία διεπαφών χρήστη, και διασυνδέεται με προγράμματα που είναι γραμμένα σε άλλες γλώσσες, συμπεριλαμβανομένων των C, C ++, Java, και Fortran.

Αν και η MATLAB προορίζεται κυρίως για την αριθμητικούς υπολογισμούς, με χρήση της προαιρετικής εργαλειοθήκης MuPAD γίνεται εφικτή η διεξαγωγή υπολογισμών με σύμβολα, και το πρόσθετο πακέτο Simulink προσθέτει γραφική προσομοίωση πολλαπλών τομέων και μοντελοποιημένο σχεδιασμό για δυναμικά αλλά και για ενσωματωμένα συστήματα. Η MATLAB χρησιμοποιείται ευρέως σε ακαδημαϊκά και ερευνητικά ιδρύματα, καθώς και βιομηχανικές επιχειρήσεις.

Για την υλοποίηση του νευρωνικού δικτύου, καθώς και για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων που εισάγονται από το χρήστη του CytoNet χρησιμοποιείται η έκδοση της MATLAB R2011b (7.13.0.564).

3.5.6 Αρχεία JAR

Τα αρχεία JAR (Java Archive) είναι μια μορφή αρχείων πακέτου που χρησιμοποιούνται συνήθως για να συγκεντρώσουν πολλές κλάσεις αρχείων Java αλλά και τα σχετικά μεταδεδομένα και τους πόρους (κείμενο, εικόνες, κλπ) σε ένα αρχείο για τη διανομή του λογισμικού εφαρμογής ή σε βιβλιοθήκες Java. Είναι χτισμένα με τη μορφή αρχείου ZIP και έχουν την επέκταση .jar.

Για να γίνουν αυτές οι κλάσεις διαθέσιμες στα Struts, πρέπει να αντιγραφούν μέσα στο φάκελο WEB-INF/lib στο project. για την μεταγλώττισή τους σε κώδικα Javascript. Προκειμένου να μην υπάρχει πρόβλημα με την πρόσβαση του μεταγλωττιστή στα αρχεία προέλευσης θα πρέπει να προστεθεί το αρχείο JAR στο classpath του project, ώστε οι κλάσεις να είναι διαθέσιμες στην εκτέλεση.

Στην ανάπτυξη του CytoNet χρησιμοποιήθηκαν τα παρακάτω έτοιμα JAR αρχεία:

3.5.6.1 commons-collections.jar

Το πλαίσιο Java Collections προσθέτει ισχυρές δομές δεδομένων που επιταχύνουν την ανάπτυξη των εφαρμογών Java, αξιοποιώντας τις κλάσεις του JDK και παρέχοντας νέες διασυνδέσεις, εφαρμογές και βοηθητικά προγράμματα.

3.5.6.2 commons-lang.jar

Οι πρότυπες βιβλιοθήκες της Java δεν παρέχουν αρκετές μεθόδους για το χειρισμό των βασικών κατηγοριών τους. Το JAR της Apache Commons Lang παρέχει αυτές τις επιπλέον μεθόδους.

Το Lang παρέχει μια σειρά από βοηθητικά προγράμματα για τη διεπαφή προγραμματισμού εφαρμογών (API) `java.lang`, κυρίως μεθόδους χειραγώγησης συμβολοσειρών, βασικές αριθμητικές μεθόδους, αντανάκλαση αντικείμενων, συγχρονισμό, δημιουργία και σειριοποίηση, και τις ιδιότητες του συστήματος.

3.5.6.3 commons-digester.jar

Το πακέτο `digester` επιτρέπει τη διαμόρφωση ενός αντικειμένου χαρτογράφησης ενότητας XML σε Java, που προκαλεί ορισμένες αντιδράσεις (κανόνες) κάθε φορά που αναγνωρίζεται ένα εμφωλευμένο στοιχείο XML. Διαθέτει τόσο προκαθορισμένους κανόνες όσο και τη δυνατότητα δημιουργίας νέων.

3.5.6.4 commons-beanutils.jar

Αυτό το πακέτο περιέχει ένα εύχρηστο περίβλημα (`wrapper`) γύρω από τις διεπαφές `reflection` και `introspection` της Java.

3.5.6.5 matlabcontrol-4.1.0.jar

Το `matlabcontrol` είναι μία διεπαφή που επιτρέπει την κλήση της MATLAB από Java. Δίνει τη δυνατότητα η χρήση και αλληλεπίδραση να πραγματοποιηθεί είτε από μέσα είτε έξω από τη MATLAB. Η χρήση της `matlabcontrol` στο CytoNet εξετάζεται πιο αναλυτικά παρακάτω.

3.5.6.6 commons-logging.jar

Το πακέτο commons-logging είναι ένας προσαρμογέας που επιτρέπει ρυθμίσεις γεφύρωσης με άλλα γνωστά συστήματα καταγραφής

3.5.6.7 commons-validator.jar

Ένα κοινό θέμα, όταν λαμβάνονται δεδομένα είτε ηλεκτρονικά είτε από εισαγωγή του χρήστη, είναι η επαλήθευση της ακεραιότητας των δεδομένων. Το έργο αυτό είναι επαναλαμβανόμενο και γίνεται ακόμη πιο περίπλοκο όταν διαφορετικά σύνολα κανόνων επικύρωσης πρέπει να εφαρμοστούν στο ίδιο σύνολο δεδομένων σύμφωνα με τοπικές ρυθμίσεις. Αυτό το πακέτο επιταχύνει την ανάπτυξη και τη συντήρηση των κανόνων επικύρωσης. Η χρήση του στο CytoNet παρουσιάζεται σε παρακάτω ενότητα (3.6.2.2 Φόρτωση του αρχείου excel).

3.5.6.8 jakarta-oro.jar

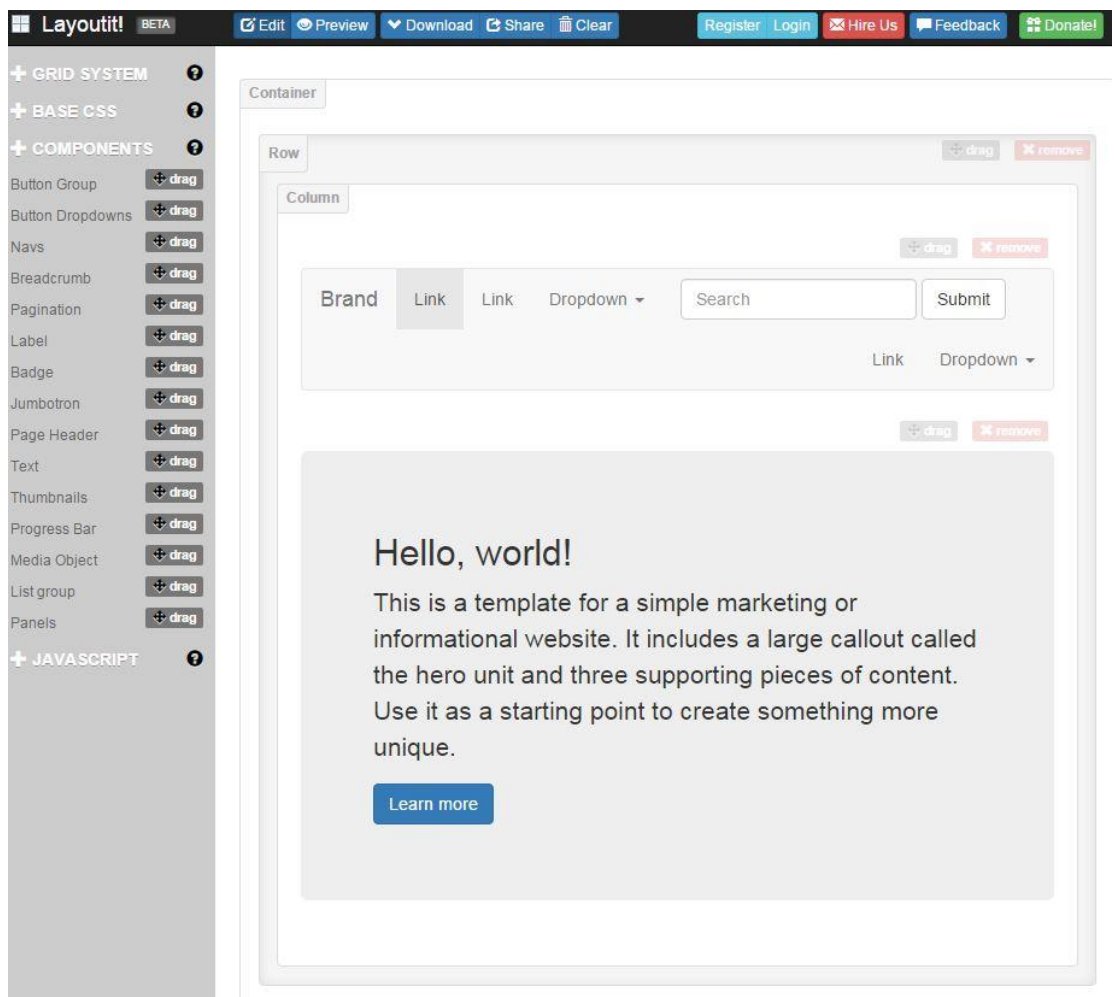
Οι κλάσεις Jakarta ORO είναι ένα σύνολο επεξεργασίας κειμένου συμβατό με regular expressions, global expressions και βοηθητικές κλάσεις για την εκτέλεση αντικαταστάσεων, διασπάσεων και φιλτραρίσματος ονομάτων αρχείων.

3.5.6.9 struts-1.2.4.jar

Το πακέτο που περιέχει τον πυρήνα του πλαισίου Struts, η λειτουργία του εξηγήθηκε αναλυτικά στο κεφάλαιο 3.4 Apache STRUTS.

3.5.7 LayoutIt!

Το LayoutIt! είναι ένα εργαλείο αυτόματης παρασκευής διεπαφών, δωρεάν και ανοιχτής χρήσης, διαθέσιμο διαδικτυακά. Παράγει υψηλής ποιότητας HTML5 κώδικα και βασίζεται στα στοιχεία του Bootstrap, ενός ισχυρού front-end πλαισίου. Η τοποθέτηση των στοιχείων της σελίδας γίνεται με επιλογή και εναπόθεση του επιθυμητού στοιχείου στη σελίδα-δείγμα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 13. Στη συνέχεια γίνεται λήψη του HTML αρχείου, και ενσωμάτωση στο project με τα επιθυμητά στοιχεία. Η μορφοποίηση css γίνεται στη συνέχεια με τη βοήθεια του jQuery ThemeRoller, όπως θα παρουσιαστεί αναλυτικότερα στην επόμενη ενότητα.



Εικόνα 13: Χρήση του LayoutIt!

3.5.7.1 Bootstrap

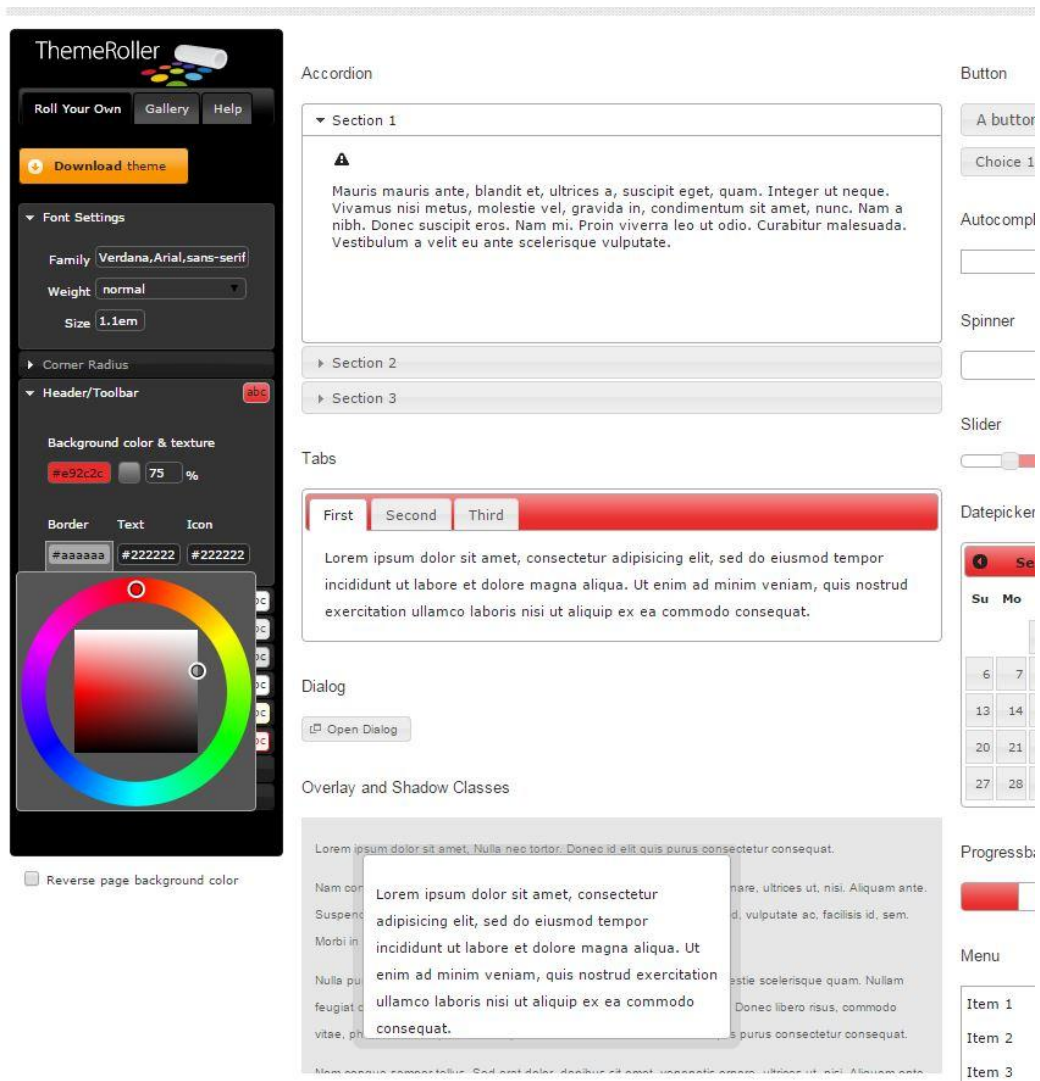
Το Bootstrap είναι μια δωρεάν, open source συλλογή εργαλείων για τη δημιουργία ιστοσελίδων και διαδικτυακών εφαρμογών. Περιέχει πρότυπα σχεδιασμού για γραμματοσειρές, φόρμες, κουμπιά, πλοήγηση και άλλα στοιχεία διεπαφών βασισμένα, σε HTML και CSS, καθώς και προαιρετικές επεκτάσεις JavaScript. Έχει ως στόχο να διευκολύνει την ανάπτυξη δυναμικών ιστοσελίδων και διαδικτυακών εφαρμογών.

Το Bootstrap από την έκδοση 2.0 και μετά, υποστηρίζει επίσης το σχεδιασμό ιστοσελίδων με ανταπόκριση (responsive web design). Αυτό σημαίνει ότι η διάταξη των ιστοσελίδων προσαρμόζεται δυναμικά, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά της συσκευής που χρησιμοποιείται (υπολογιστές, tablet, κινητό τηλέφωνο). Η δυνατότητα αυτή είναι πολύτιμη δεδομένης της αύξησης της προσπέλασης κάθε είδους ιστοσελίδων από φορητά μέσα (tablet, κινητά).

3.5.8 jQuery ThemeRoller

Η υλοποίηση των γραφιστικών στοιχείων της ιστοσελίδας του CytoNet έγινε με τη βοήθεια του πλαισίου jQuery ThemeRoller. Το ThemeRoller είναι μια διαδικτυακή εφαρμογή που προσφέρει ένα διασκεδαστικό και διαισθητικό interface για το σχεδιασμό και τη λήψη προσαρμοσμένων θεμάτων για διεπαφές χρήστη jQuery.

Η επιλογή του στυλ και των χρωμάτων γίνεται με επιλογή και εναπόθεση του επιθυμητού στοιχείου στη σελίδα-δείγμα, όμοια με το LayoutIt! (Εικόνα 14). Στη συνέχεια όλες οι επιλογές είναι διαθέσιμες σε ένα zip αρχείο, που περιέχει το CSS αρχείο και όλες τις εικόνες που θα χρησιμοποιηθούν. Αφού εξάγουμε τα στοιχεία του αρχείου zip, αντιγράφουμε στο CSS αρχείο στο φάκελο WebContent\CSS και τις εικόνες στο φάκελο WebContent\CSS\images προκειμένου να είναι διαθέσιμα στο project. Το μόνο που μένει είναι η αναφορά του stylesheet στο εκάστοτε JSP αρχείο και η χρήση της σωστής κλάσης στον HTML κώδικα.



Εικόνα 14: Χρήση του ThemeRoller

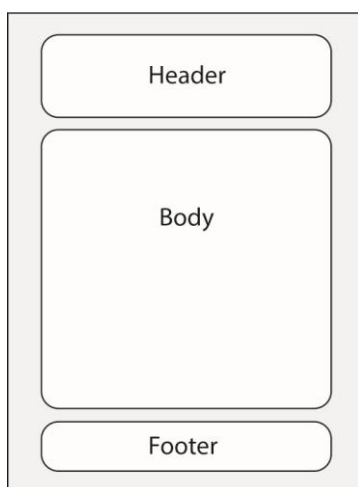
3.6 Υλοποίηση του CytoNet

3.5.1 Σχεδιασμός αρχικής σελίδας του CytoNet

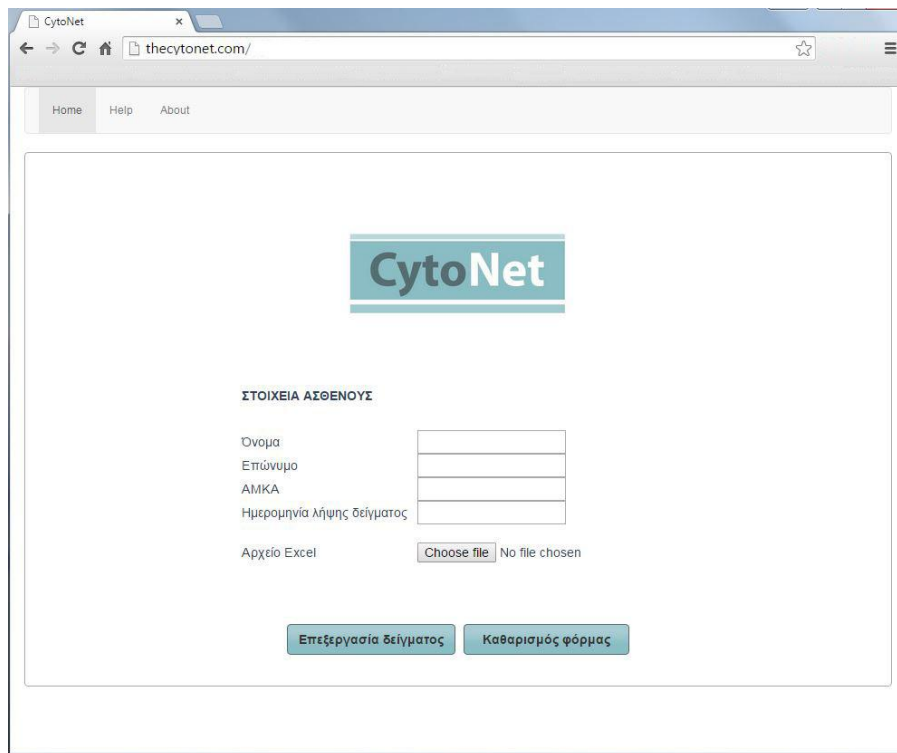
Η κεντρική σελίδα του CytoNet (Εικόνα 17) σχεδιάστηκε, όπως αναφέρθηκε και στην προηγούμενη ενότητα, με τη βοήθεια του LayoutIt! και του jQuery ThemeRoller. Στην κορυφή της σελίδας βρίσκεται ένα μενού που δίνει στον επισκέπτη τη δυνατότητα να επιστρέψει στην αρχική σελίδα, να λάβει βοήθεια σχετικά με τη χρήση της εφαρμογής (Εικόνα 16), αλλά και να μάθει περισσότερα σχετικά με τους δημιουργούς του CytoNet (Εικόνα 18). Στη συνέχεια βρίσκεται η φόρμα για τη συμπλήρωση των στοιχείων του ασθενούς (όνομα, επώνυμο, ΑΜΚΑ), η επιλογή της ημερομηνίας λήψης του δείγματος, και το χωρίο για τη φόρτωση του αρχείου excel με τα προεπεξεργασμένα στοιχεία. Στο τέλος βρίσκονται οι επιλογές για επεξεργασία του αρχείου ή για καθαρισμό της φόρμας.

3.6.1.1 Apache Tiles

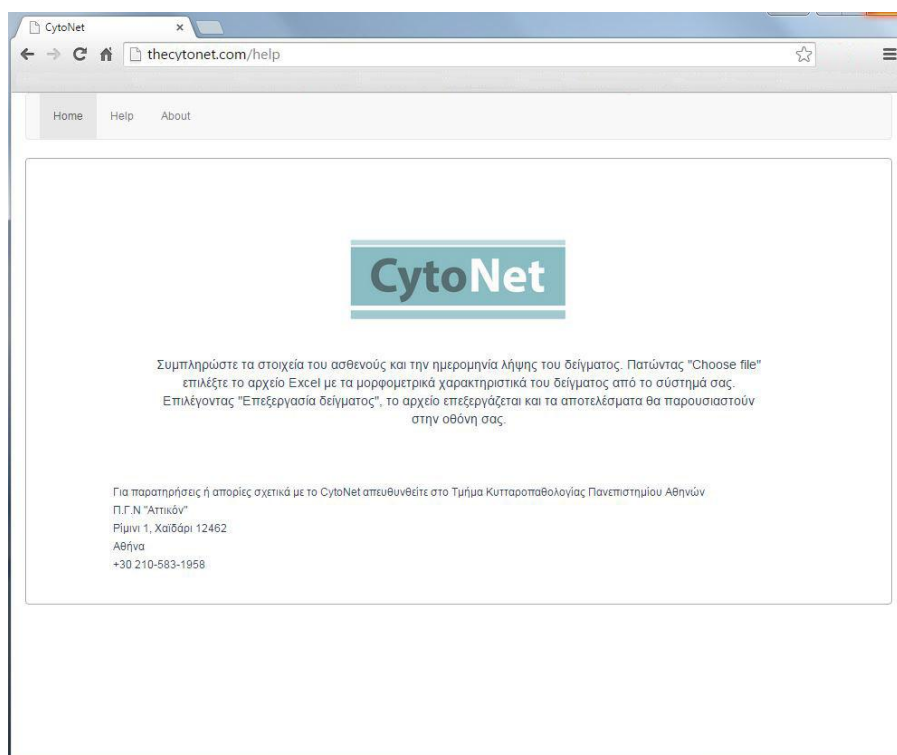
Προκειμένου να υπάρχει ομοιομορφία ανάμεσα στις σελίδες του CytoNet, η δομή τους κατασκευάστηκε σύμφωνα με το πλαίσιο Apache Tiles. Το Tiles είναι ένα πλαίσιο του επιπέδου view για Java, που επιτρέπει το διαχωρισμό των σελίδων σε επαναχρησιμοποιούμενα κομμάτια σύμφωνα με το πρότυπο σύνθετης προβολής. Σε κάθε σελίδα ορίζονται διαφορετικά μέρη, που συναρμολογούν μια πλήρη σελίδα τη στιγμή της εκτέλεσης. Με αυτό τον τρόπο αφενός αποφεύγεται ο προγραμματισμός όμοιων στοιχείων που έχουν αλληλοεπικάλυψη, και αφετέρου επιτρέπεται η ενσωμάτωσή τους για να δημιουργηθεί μια σειρά από επαναχρησιμοποιούμενα πρότυπα ("Apache Tiles," 2014). Σε κάθε σελίδα παραμένει κοινή η επικεφαλίδα (header) που περιλαμβάνει το μενού και το logo του CytoNet, ενώ το υπόλοιπο περιεχόμενο αλλάζει ανάλογα (Εικόνα 15).



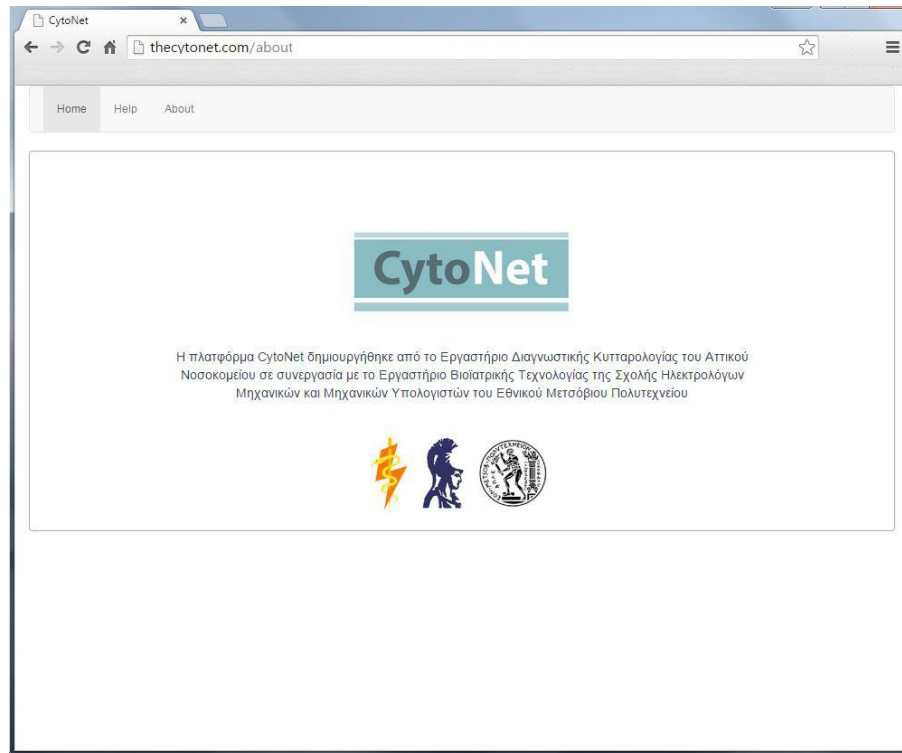
Εικόνα 15: Δομή της σελίδας με Tiles



Εικόνα 17: Η αρχική σελίδα του CytoNet



Εικόνα 16: Το παράθυρο βοήθειας



Εικόνα 18: Δημιουργοί

3.6.2 Εισαγωγή των στοιχείων του ασθενούς στην ιστοσελίδα του CytoNet

Η εισαγωγή του αρχείου των μορφομετρικών χαρακτηριστικών γίνεται με περιήγηση στο σύστημα του χρήστη και επιλογή του κατάλληλου excel αρχείου. Με την επιλογή “Επεξεργασία δείγματος” γίνεται αρχικά επικύρωση των στοιχείων εισόδου με μια σειρά κανόνων που αναφέρονται παρακάτω, ενώ με τον εντοπισμό λανθασμένης εισαγωγής γίνεται η κατάλληλη επισήμανση προκειμένου να διορθωθεί. Στη συνέχεια, τα στοιχεία αποστέλλονται στο διακομιστή του CytoNet μέσω διαδικτύου προκειμένου να εισαχθούν στο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης και να επεξεργαστούν. Αν γίνει λάθος ή για εισαγωγή νέων στοιχείων με την επιλογή “Καθαρισμός φόρμας” όλα τα στοιχεία σβήνονται από τη σελίδα και το CytoNet είναι έτοιμο για μια νέα συνεδρία.

3.6.2.1 Επιλογή αρχείου excel

Για τη φόρτωση του αρχείου excel, ο χρήστης περιηγείται στο σύστημά του με το πάτημα του αντίστοιχου γραφικού στοιχείου. Έχει γίνει προεπιλογή για την εμφάνιση μόνο αρχείων excel προκειμένου να διευκολυνθεί ο χρήστης, αλλά δίνεται η και η δυνατότητα επιλογής οποιουδήποτε τύπου αρχείου. Όπως και όλα τα γραφικά στοιχεία, η εμφάνιση έχει καθοριστεί από το πλαίσιο ThemeRoller (3.5.8 jQuery ThemeRoller).

3.6.2.2 Φόρτωση του αρχείου excel

Το αρχείο που επιλέχθηκε από το χρήστη θα πρέπει στη συνέχεια να αποθηκευτεί στη διεύθυνση C:\Program Files\eclipse, προκειμένου να είναι διαθέσιμο στη MATLAB για επεξεργασία. Προκειμένου κάθε αρχείο να είναι μοναδικό, και να μην υπάρχει κίνδυνος συνώνυμα αρχεία να αντικαταστήσουν το ένα το άλλο, ανεξαρτήτως του ονόματος που έχει δώσει ο χρήστης στο αρχείο η αποθήκευσή του στο σύστημα του CytoNet γίνεται με όνομα το ΑΜΚΑ του ασθενούς. Η φόρτωση και η αποθήκευση του αρχείου υλοποιούνται με τη βοήθεια της βιβλιοθήκης upload FormFile (org.apache.struts.upload.FormFile), καθώς επίσης και ο έλεγχος αν το πεδίο του αρχείου είναι κενό.

3.6.2.3 Επισήμανση λανθασμένων στοιχείων εισόδου

Τα στοιχεία που εισάγονται από το χρήστη πρέπει να ελεγχθούν πριν από την εισαγωγή τους στο σύστημα του CytoNet. Η θέσπιση των κανόνων ελέγχου γίνεται με τη βοήθεια της βιβλιοθήκης StringUtils (org.apache.commons.lang.StringUtils), που περιέχει βοηθητικά προγράμματα για το χειρισμό συμβολοσειρών. Η παρουσίαση της επισήμανσης των σφαλμάτων στο πάνω μέρος της σελίδας έχει σχεδιαστεί και αυτή με τη βοήθεια του ThemeRoller όπως περιγράφεται στο κεφάλαιο 3.5.8 jQuery ThemeRoller.

Συγκεκριμένα, γίνεται επισήμανση στο χρήστη για τις παρακάτω λανθασμένες εισαγωγές:

- Αν δεν έχουν συμπληρωθεί όλα τα στοιχεία που ζητούνται
- Αν δεν έχει ανέβει αρχείο Excel
- Αν το όνομα και το επώνυμο των ασθενών δεν περιέχει αποκλειστικά γράμματα
- Αν το ΑΜΚΑ των ασθενών δεν περιέχει αποκλειστικά αριθμούς
- Αν το ΑΜΚΑ των ασθενών δεν αποτελείται από έντεκα ψηφία

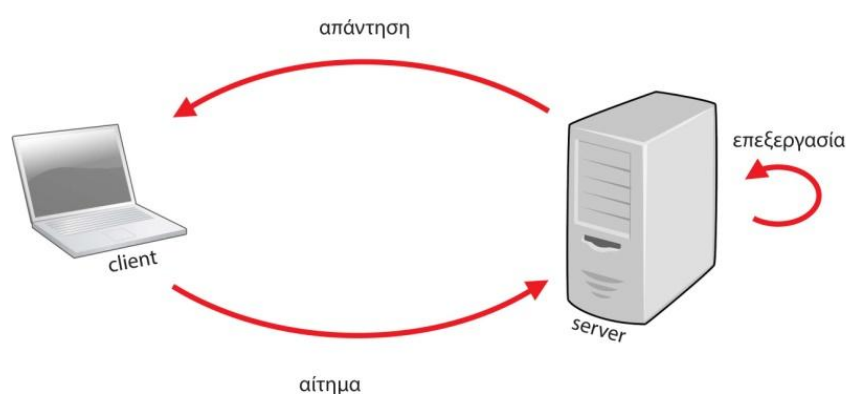
Σε περίπτωση λανθασμένης εισαγωγής, τα σφάλματα επισημαίνονται όπως στην Εικόνα 19:



Εικόνα 19: Παρουσίαση σφαλμάτων κατά την εισαγωγή στοιχείων

3.6.3 Μεταφορά των στοιχείων στο server του CytoNet μέσω Internet

Το σύστημα τεχνητής νοημοσύνης του CytoNet αποτελεί τον πυρήνα του συστήματος, καθώς εκεί γίνεται τόσο η επεξεργασία των στοιχείων όσο και η εξαγωγή αποτελεσμάτων και του συνολικού συμπεράσματος. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα στο sever του CytoNet στον οποίο δίνεται πρόσβαση μέσω του www.theCytoNet.com. Για το λόγο αυτό, τα δεδομένα που έχει στη διάθεσή του ο χρήστης μεταφέρονται μέσω της πλατφόρμας διαδικτυακά στο server, επεξεργάζονται επί τόπου και επιστρέφονται τα αποτελέσματά τους στο browser του χρήστη και πάλι μέσω διαδικτύου (Εικόνα 20).



Εικόνα 20: Αποστολή και επιστροφή των στοιχείων μέσω διαδικτύου

3.6.4 Σύνδεση της Java με MATLAB και εισαγωγή των στοιχείων στο σύστημα τεχνητής νοημοσύνης

Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η υλοποίηση του νευρωνικού δικτύου της CytoNet έχει γίνει σε MATLAB, που είναι ένα ισχυρό μαθηματικό εργαλείο. Ενώ προσφέρει και τη δυνατότητα δημιουργίας παραθύρων κι εφαρμογών, η ανάπτυξη εφαρμογών τόσο πολύπλοκων και διαδραστικών όσο το CytoNet δεν είναι δυνατή. Μετά την ανάπτυξη του περιβάλλοντος του CytoNet σε Java θα πρέπει, λοιπόν, να υλοποιηθεί μια πλατφόρμα διασύνδεσης μεταξύ των δύο γλωσσών και περιβαλλόντων.

Σε αντίθεση με τη διασύνδεση της MATLAB με άλλες γλώσσες προγραμματισμού, οι εσωτερικές κλάσεις της Java και η διεπαφή MATLAB-Java δεν έχουν ποτέ τεκμηριωθεί και καταγράφει πλήρως από την εταιρία που κατασκευάζει τη MATLAB (MathWorks®). Δεδομένου του πόσο δημοφιλής και ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η Java, η έλλειψη αυτή είναι ατυχής. Γι αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνολογίες από ανεξάρτητους προγραμματιστές που επιχειρούν να καλύψουν αυτή την έλλειψη.

Η κλήση της Java μέσα από τη MATLAB μπορεί να γίνει με σχετική ευκολία. Δυστυχώς το αντίστροφο, δηλαδή η κλήση και ο έλεγχος της MATLAB μέσα από τη Java (όπως γίνεται και στο CytoNet) δεν είναι τόσο απλά. Η MathWorks έχει λάβει μια συνειδητή απόφαση να μην υποστηρίξει ή καταγράψει αυτού του τύπου τη λειτουργία, με αποτέλεσμα να υπάρχει πολύ περιορισμένη γνώση γύρω από αυτές τις λειτουργίες. Για την κλήση της MATLAB μέσα από τη Java υπάρχουν οι παρακάτω επιλογές (Altman, 2012):

- RMI/JMI: Το RMI για τη σύνδεση, και το JMI για τη λειτουργικότητα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την υλοποίηση του CytoNet και θα παρουσιαστεί αναλυτικότερα στην ενότητα 3.6.4.1 JMI – Java to Matlab Interface

RMI: Java Remote Method Invocation – απομακρυσμένη κλήση μεθόδου: μια διεπαφή προγραμματισμού εφαρμογών/API που εκτελεί το αντικειμενοστραφές ισοδύναμο των κλήσεων απομακρυσμένης διαδικασίας-RPC

JMI: Java-MATLAB Interface – διεπαφή Java-MATLAB

- JNI: Σύνδεση με την υποστηριζόμενη βιβλιοθήκη της C/C++ με χρήση της JNI. Η προσέγγιση αυτή χρησιμοποιεί το γεγονός ότι η MATLAB έχει μια βιβλιοθήκη που υποστηρίζει την ενσωμάτωση της C/C++ στη MATLAB η οποία μπορεί να φορτωθεί στον Java κώδικα και να επικαλείται τις μεθόδους εισόδου με χρήση της JNI

JNI: Java Native Interface – εγγενής διεπαφή της Java: ένα προγραμματιστικό πλαίσιο/framework που επιτρέπει σε κώδικα

Java να τρέχει σε εικονική μηχανή Java-JVM για να καλέσει και να κληθεί από εγγενείς εφαρμογές και βιβλιοθήκες γραμμένες σε άλλες γλώσσες

- COM (μόνο για Windows): σύνδεση με το ProgID της εφαρμογής MATLAB με COM. Η MATLAB διαθέτει πλήρως καταγεγραμμένη υποστήριξη για COM διεπαφές που επιτρέπουν την απομακρυσμένη επικοινωνία από εξωτερικές εφαρμογές με κατάλληλη τροποποίηση του ProgID. Τα COM είναι τεχνολογία της Microsoft και δεν υποστηρίζεται εκτός Windows.

ProgID: Programmatic Identifier – προγραμματικό αναγνωριστικό: υψηλό επίπεδο αφαίρεσης που καθιστά ευκολότερη τη σύνδεση με COM αντικείμενα

COM: Component Object Model – μοντέλο αντικειμένου στοιχείου: ένα πρότυπο δυαδικής διεπαφής που χρησιμοποιείται για την επικοινωνία μεταξύ διεργασιών και τη δυναμική δημιουργία αντικειμένων σε ένα μεγάλο φάσμα γλωσσών)

- Process pipes – διοχέτευση (μόνο για Unix/Mac): Το πρώτο βήμα εκτέλεσης μιας εντολής εκτελείται, και όταν η εντολή περάσει στο επόμενο βήμα αρχίζει μια καινούρια εντολή. Η διοχέτευση επίσης επιτρέπει απομακρυσμένη επικοινωνία από εξωτερικές εφαρμογές, αλλά δεν επιτρέπεται στη MATLAB σε Windows και μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο σε Unix ή Mac που χρησιμοποιούν το Standard I/O framework

- DDE (μόνο για Windows): Το DDE είναι ένας παλαιότερος, αναποτελεσματικός πρόγονος του COM που επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί στα Windows για να επικοινωνεί η MATLAB με πελάτες DDE.

Dynamic Data Exchange – δυναμική ανταλλαγή δεδομένων: μία μέθοδος επικοινωνίας μεταξύ διεργασιών που επιτρέπει σε ένα πρόγραμμα να εγγραφεί σε αντικείμενα που διατίθενται από άλλο πρόγραμμα και να ειδοποιούνται για κάθε αλλαγή που συμβαίνει σε αυτά

Εφαρμογές που απαιτούν έλεγχο μίας ή περισσότερων συνεδριών MATLAB που θα χρησιμοποιούνται και από χρήστες μπορούν να υλοποιηθούν μόνο με προσεγγίσεις που βασίζονται σε JMI. Συγκεκριμένα στο CytoNet χρησιμοποιείται το πακέτο matlabcontrol, που αναπτύχθηκε από τον Joshua Kaplan του πανεπιστημίου Brown, και δίνει τη δυνατότητα τοπικής αλλά και απομακρυσμένης πρόσβασης στην εικονική μηχανή της Java

(JVM). Δεν απαιτείται αλληλεπίδραση με το χρήστη ή ρύθμιση, και τα αποτελέσματα της MATLAB επιστρέφουν ως αντικείμενα Java (Altman, 2012).

3.6.4.1 JMI – Java to Matlab Interface

Η διεπαφή Java-MATLAB (JMI) παίρνει τη μορφή ενός αρχείου `jmi.jar`, που υπάρχει σε κάθε έκδοση της MATLAB από την 5.3 (R11) και έπειτα. Είναι ουσιαστικά ένα zip αρχείο που περιέχει κλάσεις και πακέτα Java, και βρίσκεται στο φάκελο `%matlabroot%/java/jar/`.

Η JMI επιτρέπει την κλήση δύο ενσωματωμένων στη MATLAB λειτουργιών, τις `eval` και `feval`. Ουσιαστικά, η `eval` αξιολογεί ολόκληρη μια συμβολοσειρά που εισάγεται στο παράθυρο εντολών της MATLAB, ενώ η `feval` καλεί μια συνάρτηση με το όνομά της και εισάγει ξεχωριστά τα δεδομένα. Για παράδειγμα, ο υπολογισμός της τετραγωνικής ρίζας ενός αριθμού μέσω MATLAB με χρήση των `eval` και `feval` γίνεται ως εξής:

```
>> eval('sqrt(5)')
ans =
    2.2361

>> feval('sqrt', 5)
ans =
    2.2361
```

Η `eval` μιμείται την κλήση που θα έκανε και η ίδια η MATLAB υπολογίζοντας την πρόταση όπως ακριβώς δίνεται μέσα στα εισαγωγικά. Αντίστοιχα στη `feval`, η συνάρτηση και το κατηγορημα διαχωρίζονται. Επίσης, με χρήση της `eval` μπορεί να γίνει ανάθεση (π.χ. `'x=5'`) ενώ με τη `feval` αυτό δεν μπορεί να γίνει (Altman, 2012).

3.6.4.2 matlabcontrol

Όπως είδαμε και προηγουμένως, το `matlabcontrol` είναι ένα JMI που καθιστά δυνατή την κλήση της MATLAB μέσα από τη Java. Πρέπει να προστεθεί στο `static class path file` της Java, καθώς και να γίνει εισαγωγή του πακέτου `matlabcontrol` στον κώδικα. Προκειμένου ο χειρισμός να γίνεται έξω από τη MATLAB, θα πρέπει να δημιουργήσουμε ένα διακομιστή μεσολάβησης (`proxy`). Ο κώδικας σε Java θα έχει περίπου την παρακάτω μορφή:

```

{
    //Δημιουργία ενός proxy που θα χρησιμοποιήσουμε για τον έλεγχο της MATLAB
    MatlabProxyFactory factory = new MatlabProxyFactory();
    proxy = factory.getProxy();

    //Εκτέλεση εντολών με χρήση της eval
    proxy.eval("disp('hello world')");

    //Ίδια εκτέλεση με χρήση της feval
    proxy.feval("disp", "hello world");

    //Disconnect the proxy from MATLAB
    proxy.disconnect();
}

```

Συγκεκριμένα για το CytoNet ο κώδικας μορφοποιήθηκε ώστε να καλείται με *eval* η εντολή για το άνοιγμα του αρχείου που ανεβάσαμε. Όμοια καλείται η συνάρτηση λειτουργείας του νευρωνικού δικτύου και η ανάκτηση των αποτελεσμάτων

```

{
    //Αρχικοποίηση της σύνδεσης με τη Matlab
    MatlabProxyFactoryOptions options = new
    MatlabProxyFactoryOptions.Builder().setUsePreviouslyControlledSession(true).
    setUseSingleComputationalThread(true)
    .setMatlabLocation("C:\\Program Files\\MATLAB\\R2011b\\bin\\matlab.exe")
    .build();

    //Δημιουργία ενός proxy που θα χρησιμοποιήσουμε για τον έλεγχο της
    MATLAB
    MatlabProxyFactory factory = new MatlabProxyFactory();
    proxy = factory.getProxy();

    // Πέρασμα του URL του ανεβασμένου αρχείου
    proxy.setVariable("a", destinationFilename);

    // Ανάγνωση του xls αρχείου
    proxy.eval("xlsread(a)");

    //Ανάκτηση πίνακα αποτελεσμάτων
    double[] ansArray = (double[]) proxy.getVariable("ans");
}

```

3.6.5 Επεξεργασία από τον πρώτο ταξινομητή σε κάθε μεμονωμένο πυρήνα

Για την ταξινόμηση των πυρήνων σε καλοήθεις και κακοήθεις χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή όπως περιγράφηκε στο κεφάλαιο 2.2.1 Ο αλγόριθμος LVQ. Αρχικά επιλέχθηκε η παραλλαγή OLVQ1, αλλά στα τελικά στάδια τελειοποιήθηκε με την παραλλαγή LVQ1. Για την εκπαίδευση του πρώτου ταξινομητή LVQ_1 αρχικά χρησιμοποιήθηκαν εκατό κωδικοδιανύσματα, τα οποία με βήμα εκατό αυξήθηκαν μέχρι τα 6.000 κωδικοδιανύσματα. Τα καλύτερα αποτελέσματα για την ταξινόμηση του συνόλου εκπαίδευσης επιτεύχθηκαν για 5.500 κωδικοδιανύσματα, και δεν παρατηρήθηκε περεταίρω βελτίωση με την εισαγωγή επιπλέον.

Ο αλγόριθμος εκπαίδευσης του LVQ_1 περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Επιλογή του πρώτου διανύσματος από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης
- Καθορισμός του πλησιέστερου κωδικοδιανύσματος με μέτρηση της απόστασης του επιλεγμένου διανύσματος δεδομένων με όλα τα κωδικοδιανύσματα και επιλογή της ελάχιστης
- Αν το διάνυσμα δεδομένων και το κωδικοδιάνυσμα ανήκουν στην ίδια κλάση, το κωδικοδιάνυσμα μετακινείται πλησιέστερα στη διάνυσμα δεδομένων, διαφορετικά απομακρύνεται.
- Επιλογή του επόμενου διανύσματος δεδομένων και επανάληψη της διαδικασίας
- Επανάληψη όλων των βημάτων για το σύνολο των εκπαιδευτικών δεδομένων όσες φορές χρειαστεί μέχρι να επιτευχθεί η επιθυμητή επίδοση

Στη συνέχεια χρησιμοποιείται ένα δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων (test set) προκειμένου να αξιολογήσει την επίδοση του ταξινομητή σε άγνωστα δεδομένα.

Ο αλγόριθμος ελέγχου του LVQ_1 περιλαμβάνει τα εξής βήματα:

- Επιλογή του πρώτου διανύσματος από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης
- Υπολογισμός των αποστάσεων του επιλεγμένου διανύσματος δεδομένων από όλα τα κωδικοδιανύσματα
- Εύρεση της ελάχιστης απόστασης (προσδιορισμός του κωδικοδιανύσματος που βρίσκεται πιο κοντά στο διάνυσμα δεδομένων)

- Ανάθεση του διανύσματος δεδομένων στην κλάση του κοντινότερου κωδικοδιανύσματος
- Επιλογή του επόμενου διανύσματος δεδομένων
- Επανάληψη της διαδικασίας

Ο ταξινομητής LVQ_1 εφαρμόζεται σε διανύσματα πυρήνων οι οποίοι αντιπροσωπεύονται από χαρακτηριστικά που έχουν μετρηθεί από το σύστημα ανάλυσης εικόνων όπως αυτά παρουσιάστηκαν στην ενότητα 2.4 Σύστημα ανάλυσης και επεξεργασίας εικόνων (Πίνακας 5). Έτσι κάθε πυρήνας χαρακτηρίζεται ως καλοήθης ή κακοήθης. Στη συνέχεια, τα αποτελέσματα του LVQ_1 επεξεργάζονται από το δεύτερο ταξινομητή προκειμένου να χαρακτηριστεί συνολικά το περιστατικό.

Η κατανομή των δεδομένων για το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και το δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων (test set) για το σύστημα ταξινόμησης των πυρήνων παρουσιάζεται στη συνέχεια (

Πίνακας 6). Περιστατικά με ασαφή κυτταρολογική διάγνωση έχουν συμπεριληφθεί υποχρεωτικά στο test set.

Σύνολο δεδομένων	Ιστολογική διάγνωση...					
	Θηλώδη καρκινώματα	Μυελοειδή καρκινώματα	Αναπλαστικά καρκινώματα	Θυλακιώδη καρκινώματα	Βρογχοκήλη	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Εκπαίδευσης	2994	390	91	156	8145	3822
Test	3142	478	93	320	7961	2130
Σύνολο	6136	868	184	476	16106	5952

...πυρήνων						
Σύνολο δεδομένων	Μη ειδική θυρεοειδίτιδα	Αδενωματώδης υπερπλασία	Οξύφιλα αδενώματα	Θυλακιώδη αδενώματα	Αδενωματώδης θυρεοειδίτιδα	Σύνολο
Εκπαίδευσης	207	101	0	0	0	15906
Test	101	101	277	387	1991	16981
Σύνολο	308	202	277	387	1991	32887

Πίνακας 6: Κατανομή πυρήνων στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και test

3.6.6 Επεξεργασία από το δεύτερο ταξινομητή των αποτελεσμάτων του πρώτου στο σύνολο του περιστατικού

Μετά το πρώτο επίπεδο ταξινόμησης τα αποτελέσματα παραλαμβάνει ο δεύτερος ταξινομητής (LVQ_2), για τον οποίο δοκιμάστηκαν δύο διαφορετικά χαρακτηριστικά: ο αριθμός των πυρήνων που χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις και κακοήθεις από τον LVQ_1, και το ποσοστό των πυρήνων που χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις και κακοήθεις από τον LVQ_1.

Το σύνολο δεδομένων είναι χωρισμένο σε δύο μέρη, ανάλογα με την ιστολογική διάγνωση. Το πρώτο μέρος με τις καλοήθεις διαγνώσεις περιλαμβάνει πυρήνες από βρογχοκήλη, οζώδεις υπερπλασίες, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, μη ειδική θυρεοειδίτιδα, αδενωματώδης θυρεοειδίτιδα, οξύφιλα αδενώματα και θυλακιώδη αδενώματα. Το δεύτερο μέρος με τις κακοήθεις διαγνώσεις περιλαμβάνει όλες τις περιπτώσεις που ιστολογικά χαρακτηρίζονται ως θηλώδη, μυελοειδή, αναπλαστικά ή θυλακιώδη καρκινώματα. Οι συσχετίσεις των ιστολογικών και κυτταρολογικών διαγνώσεων των περιστατικών παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 7)

Κυτταρο- λογική κατηγο- ρία	Ιστολογική διάγνωση											Σύνολο
	Βρογχο- κήλη	Οζώδης υπερ- πλασία	Θυρεο- ειδίτιδα Hashimoto	Μη- ειδική θυρεοει- δίτιδα	Αδενωμα- τώδης θυ- ρεοειδίτιδα	Οξύφιλα αδενώ- ματα	Θυλακι- ώδη αδε- νώματα	Θηλώδη καρκι- νώματα	Μυελο- ειδή καρ- κινώματα	Αναπλα- στικά καρ- κινώματα	Θυλα- κιώδη καρκι- νώματα	
TBS I	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TBS II	165	2	56	3	16	0	0	6	0	0	0	248
TBS III	0	0	0	0	5	0	4	1	0	0	0	10
TBS IV	0	0	5	0	0	3	0	2	0	0	2	12
TBS V	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	3
TBS VI	0	0	0	0	0	0	0	51	9	2	0	62
Σύνολο	165	2	61	3	21	3	4	62	9	2	3	335

Πίνακας 7: Συσχέτιση ιστολογικής και κυτταρολογικής διάγνωσης

Η κατανομή των δεδομένων για το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης και το δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων (test set) για το σύστημα ταξινόμησης των περιστατικών παρουσιάζεται στη συνέχεια (Πίνακας 8). Περιστατικά με ασαφή κυτταρολογική διάγνωση έχουν συμπεριληφθεί υποχρεωτικά στο test set.

Σύνολο δεδομένων	Ιστολογική διάγνωση					
	Θηλώδη καρκινώματα	Μυελοειδή καρκινώματα	Αναπλαστικά καρκινώματα	Θυλακιώδη καρκινώματα	Βρογχοκήλη	Θυρεοειδίτιδα Hashimoto
Εκπαίδευσης	31	4	1	1	83	38
Test	31	5	1	2	83	23
Σύνολο	62	9	2	3	165	61

περιστατικών						
Σύνολο δεδομένων	Μη ειδική θυρεοειδίτιδα	Αδενωματώδης υπερπλασία	Οξύφιλα αδενώματα	Θυλακιώδη αδενώματα	Αδενωματώδης θυρεοειδίτιδα	Σύνολο
Εκπαίδευσης	2	1	0	0	0	161
Test	1	1	3	4	21	174
Σύνολο	3	2	3	4	21	335

Πίνακας 8: Κατανομή περιστατικών στα σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης και test

Για την εκπαίδευση του δεύτερου ταξινομητή LVQ_2 αρχικά χρησιμοποιήθηκαν δύο κωδικοδιανύσματα, τα οποία με βήμα δύο αυξήθηκαν μέχρι τα είκοσι κωδικοδιανύσματα. Τα καλύτερα αποτελέσματα για την ταξινόμηση του συνόλου εκπαίδευσης επιτεύχθηκαν για 8 κωδικοδιανύσματα. Δεν παρατηρήθηκε περεταίρω βελτίωση για περισσότερα από είκοσι κωδικοδιανύσματα. Για τον LVQ_2 χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος OLVQ1, που επέφερε άμεσα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Δοκιμάστηκαν και άλλες παραλλαγές του LVQ, με όμοια ή χειρότερα αποτελέσματα.

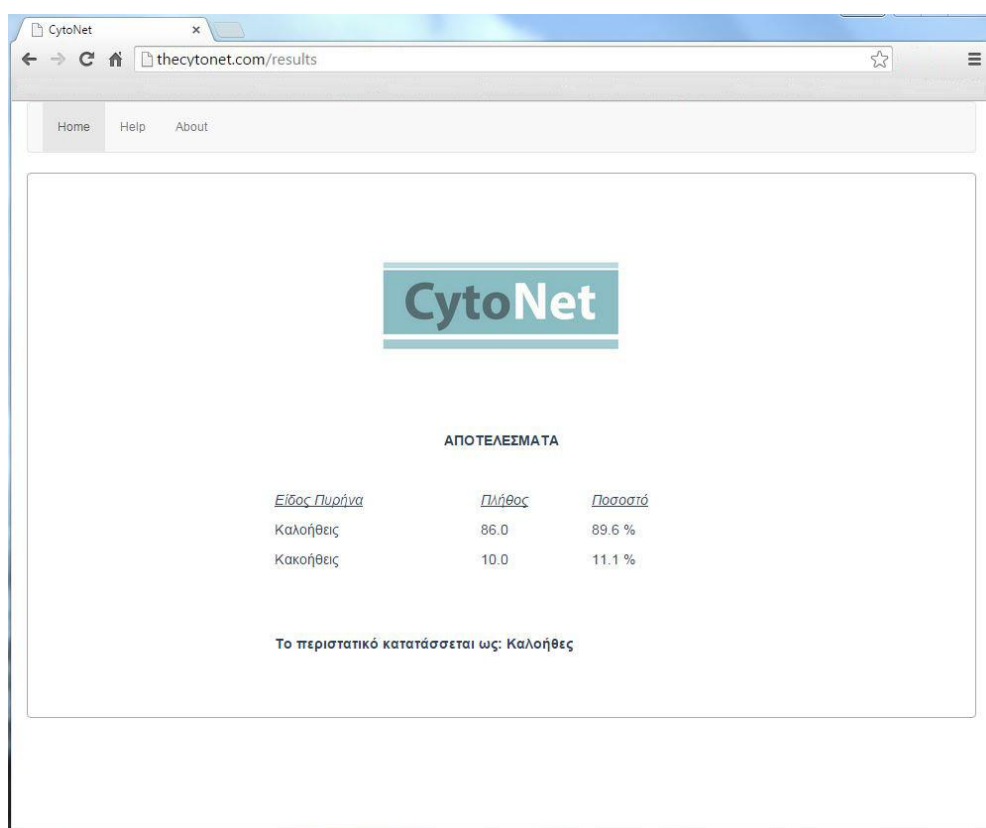
3.6.7 Αποστολή των αποτελεσμάτων από το server της CytoNet πίσω στην ιστοσελίδα

Όπως είδαμε και στην ενότητα 3.6.3 Μεταφορά των στοιχείων στο server του CytoNet μέσω Internet, η επεξεργασία των στοιχείων και η εξαγωγή των αποτελεσμάτων και του συνολικού συμπεράσματος λαμβάνουν χώρα στο sever του CytoNet. Με την αντίστροφη διαδικασία επιστρέφονται και παρουσιάζονται στο browser του χρήστη μέσω του διαδικτύου. Από τα στοιχεία που λαμβάνονται από τη MATLAB γίνεται μεταφορά στη

Java και παρουσίαση στο HTML περιβάλλον. Η λήψη τους έχει γίνει ως στοιχεία πίνακα της Matlab, από τον οποίο επιλέγουμε το κατάλληλο χωρίο για τον κάθε τύπο αποτελέσματος που θέλουμε να παρουσιάσουμε.

3.6.8 Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο χρήστη: πλήθος και ποσοστό καλοηθών και κακοήθων πυρήνων και συνολική κατάταξη του περιστατικού

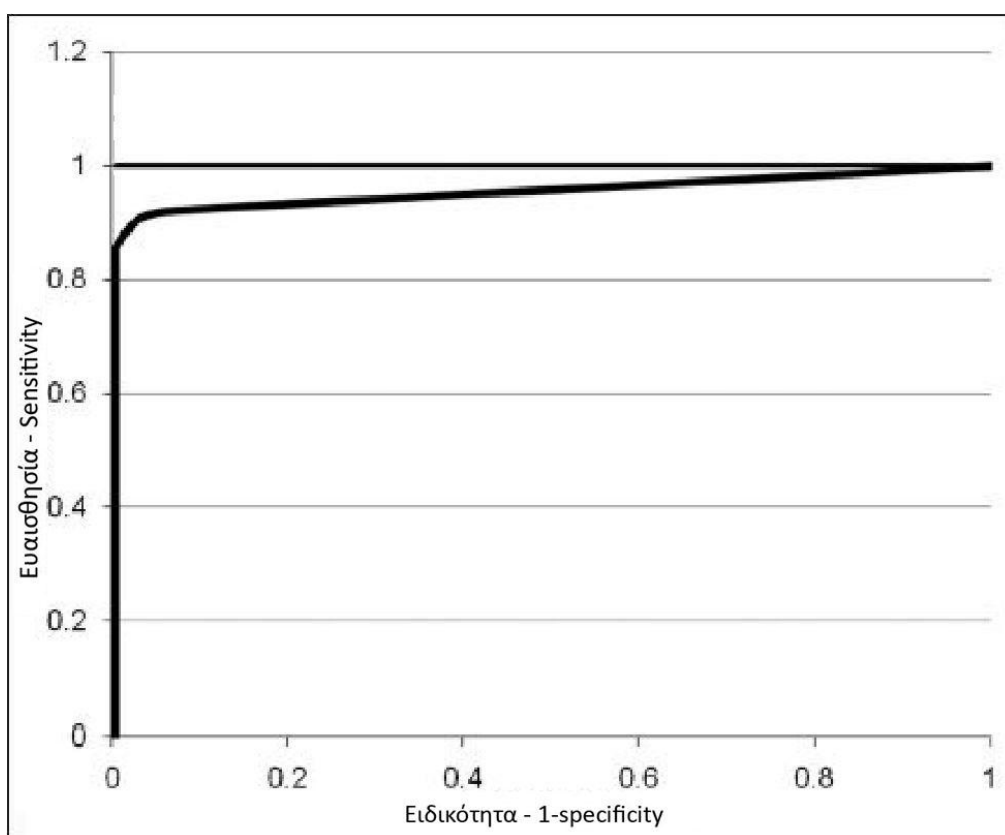
Η σελίδα που φιλοξενεί τα αποτελέσματα της κατάταξης του περιστατικού έχει, όπως είδαμε προηγουμένως, όμοια δομή με την αρχική, με χρήση των Tiles. Το μενού και το σήμα του CytoNet παραμένουν τα ίδια, καθώς περιλαμβάνονται στην επικεφαλίδα, ενώ αλλάζει η φόρμα που περιλαμβάνει τα στοιχεία των αποτελεσμάτων. Με αυτό τον τρόπο εμφανίζεται στο χρήστη το πλήθος και το ποσοστό καλοηθών και κακοήθων πυρήνων, αλλά και η συνολική κατάταξη του περιστατικού (Εικόνα 21) .



Εικόνα 21: Παρουσίαση των αποτελεσμάτων στο χρήστη

4. Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα του CytoNet καθορίζονται αποκλειστικά από την ακρίβεια του συστήματος των νευρωνικών δικτύων με αλγόριθμο εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή. Η απόδοση της κυτταρολογικής διάγνωσης σε σχέση με το τελικό ιστολογικό αποτέλεσμα αξιολογήθηκε με καμπύλη ROC (Εικόνα 22). Η σύγκριση των αποτελεσμάτων του συστήματος σε σχέση με την κυτταρολογική διάγνωση έγινε με στατιστική συνάρτηση ελέγχου Z, όπου συγκρίθηκαν δύο περιοχές κάτω από την καμπύλη (AUC).



**Εικόνα 22: ROC καμπύλη της κυτταρολογικής διάγνωσης
AUC=96.65%, SE=1.87%**

Η σύγκριση των αποτελεσμάτων του ταξινομητή LVQ_1 σε σχέση με το σύνολο test έγινε με στατιστικό κριτήριο χ^2 . Τα αποτελέσματα της εφαρμογής του LVQ_1 για την ταξινόμηση των πυρήνων καθώς και οι σχετικές στατιστικές μετρήσεις παρουσιάζονται παρακάτω (Πίνακας 9, Πίνακας 10).

Δοσμένη κατηγορία	Πραγματική κατηγορία		Σύνολο
	Καλοήθεις	Κακοήθεις	
Σύνολο εκπαίδευσης			
Καλοήθεις	12149	126	12275
Κακοήθεις	514	3117	3631
Σύνολο	12663	3243	15906
Σύνολο test			
Καλοήθεις	12670	278	12948
Κακοήθεις	1038	2995	4033
Σύνολο	13708	3273	16981
Σύνολα εκπαίδευσης και test			
Καλοήθεις	24819	404	25223
Κακοήθεις	1552	6112	7664
Σύνολο	26371	6516	32887

Πίνακας 9: Αποτελέσματα του LVQ_1 στην ταξινόμηση πυρήνων

	Σύνολο δεδομένων		
	Εκπαίδευσης	Test	Εκπαίδευσης και test
Ευαισθησία (%)	96.11	91.51	93.81
Ειδικότητα (%)	95.94	92.43	94.11
PPV (%)	85.84	74.26	79.75
NPV (%)	98.97	97.85	98.40
FPR (%)	4.06	7.57	5.89
FNR (%)	3.89	8.49	6.20
OA (%)	95.98	92.25	94.05

Πίνακας 10: Στατιστικά δεδομένα για τον LVQ_1

Αποτελεσματικότητα πρώτου ταξινομητή

Για τον ταξινομητή LVQ_1 επετεύχθη ορθή ταξινόμηση στο 95,98% των πυρήνων που αφορούσαν το σύνολο εκπαίδευσης και 92,25% των πυρήνων στο σύνολο test. Η συνολική ακρίβεια για το σύνολο των δεδομένων ανήλθε στο 94,05%. Η εξέταση των αναλογιών μεταξύ της συνολικής ακρίβειας για το σύνολο εκπαίδευσης και το test καταδεικνύει ότι η συμπεριφορά του ταξινομητή είναι ευσταθής, αφού δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του συνόλου εκπαίδευσης και του test ($\chi^2 = 0.086, p > 0.05$). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν για την ευαισθησία ($\chi^2 = 0.141, p > 0.05$), την ειδικότητα ($\chi^2 = 0.074, p > 0.05$), θετική προγνωστική αξία ($\chi^2 = 1.248, p > 0.05$) και αρνητική προγνωστική αξία ($\chi^2 = 0.002, p > 0.05$). Αυτά τα ποσοστά υποδεικνύουν ότι η συμπεριφορά και η απόδοση του LVQ_1 είναι παρόμοια αλλά και ευσταθής τόσο για τα εκπαιδευτικά όσο και για τα test δεδομένα.

Αποτελεσματικότητα δεύτερου ταξινομητή

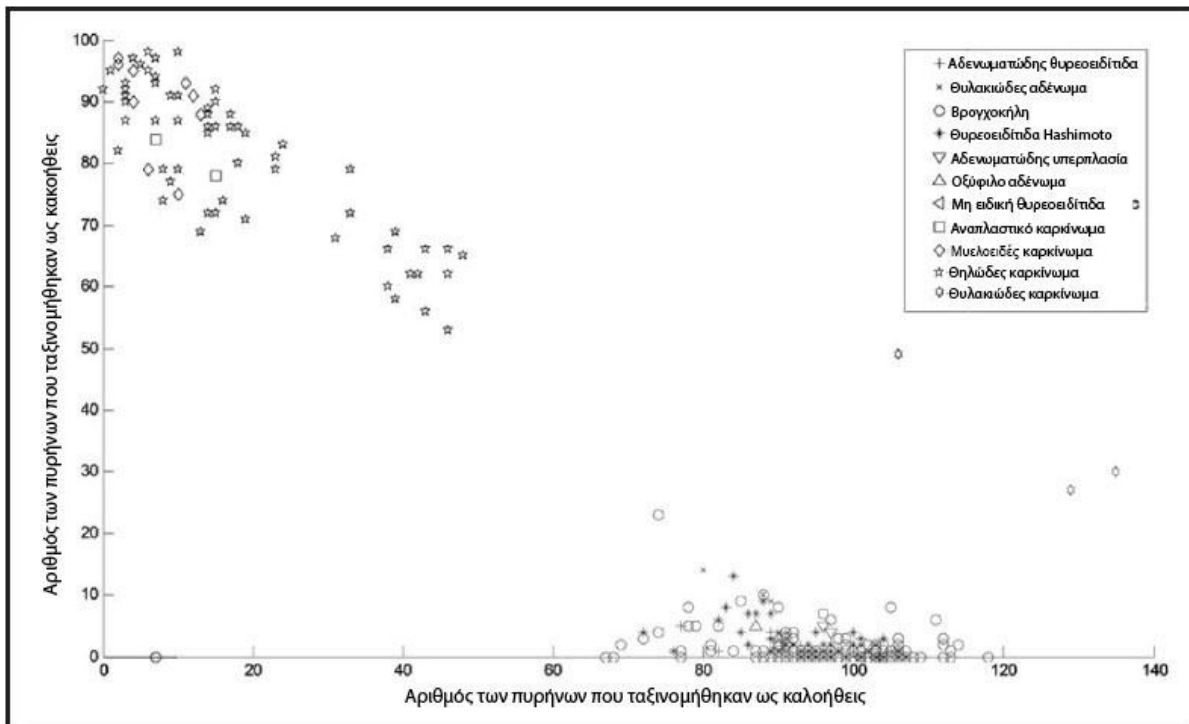
Με χρήση της *πρώτης παραλλαγής του LVQ_2* (αριθμός των πυρήνων που χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις και κακοήθεις), το συνολικό σύστημα πέτυχε 100% ορθή ταξινόμηση των περιστατικών. Η σύγκριση της ROC καμπύλης μεταξύ των κυτταρολογικών εξετάσεων και του προτεινόμενου συστήματος αποδεικνύει ότι υπάρχει μια στατιστικά σημαντική διαφορά ($z = -2.32, p < 0.05$).

Με χρήση της *δεύτερης παραλλαγής του LVQ_2* (ποσοστό των πυρήνων που χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις και κακοήθεις), τα ποσοστά ορθής ταξινόμησης δεν ήταν 100% ορθά, αλλά παρέμειναν ικανοποιητικά: 96.05% ορθή ταξινόμηση των καλοηθών περιπτώσεων και 96.05% των κακοηθών (συνολική ακρίβεια 99.10%). Αυτή η παραλλαγή του LVQ_2 ταξινόμησε λανθασμένα και τις τρεις περιπτώσεις θυλακιδώδους καρκινώματος.

Γραφική παρουσίαση αποτελεσμάτων

Μόνο δύο χαρακτηριστικά καθορίζουν την ταξινόμηση στο νευρωνικό δίκτυο LVQ, κι επομένως μπορεί να γίνει μια γραφική παρουσίαση των δεδομένων.

Στην Εικόνα 23 παρουσιάζονται τα δεδομένα ανάλογα με τον ιστολογικό τους τύπο: οι θέσεις των περιστατικών αλλοίωσης του θυρεοειδούς τοποθετούνται ανάλογα με τον αριθμό των πυρήνων τους που ταξινομήθηκαν ως καλοήθεις ή κακοήθεις από τον LVQ_1, και κάθε περιστατικό αντιπροσωπεύεται από ένα σύμβολο ανάλογα με τον ιστολογικό του τύπο.



Εικόνα 23: Δισδιάστατη κατανομή των περιστατικών

Στην συγκεκριμένη παράσταση είναι εμφανή δύο καλώς σχηματισμένα συμπλέγματα, και κάποια περιστατικά εκτός των σχηματισμών:

- Τα καλοήθη περιστατικά εμφανίζονται στην κάτω δεξιά γωνία του διαγράμματος σε πολύ πυκνό σχηματισμό.
- Τα κακοήθη περιστατικά συγκεντρώνονται στην πάνω αριστερή γωνία, σε λιγότερο πυκνό σχηματισμό.
- Τα τρία κακοήθη περιστατικά που εμφανίζονται στα δεξιά της παράστασης είναι οι τρεις περιπτώσεις θυλακιώδους καρκινώματος.
- Το ένα καλοήθες περιστατικό στην κάτω αριστερή γωνία αντιπροσωπεύει ένα περιστατικό βρογχοκήλης που είχε πολύ λίγους (μόνο 7) πυρήνες προς μέτρηση.

Τέλος, παρουσιάζεται και η κατανομή των πυρήνων που έχουν ταξινομηθεί από τον αλγόριθμο LVQ_1:

	Αριθμός περιστατικών	Μέσος όρος καλοθών πυρήνων	Μέσος όρος κακοήθων πυρήνων	Μέση απόκλιση καλοθών πυρήνων
TBS II	248	97.01 (94.8)	2.99 (3)	9.91 (14)
Αδενωματώδης θυρεοειδίτιδα	16	98.57 (94.6)	1.44 (1.3)	1.97 (8.1)
Βρογχοκήλη	165	98.78 (96.4)	1.22 (1.2)	2.65 (12.2)
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	56	97.71 (95.4)	2.29 (2.2)	2.86 (7.9)
Αδενωματώδης υπερπλασία	2	95.54 (96.5)	4.46 (4.5)	0.7 (0.7)
Θηλώδη καρκινώματα	6	36.82 (39)	63.18 (66.7)	7.29 (8.2)
Μη ειδική θυρεοειδίτιδα	3	100 (102.7)	0 (0)	0 (1.5)
TBS III	10	88.48 (83.4)	11.52 (12.2)	21.46 (18.1)
Αδενωματώδης θυρεοειδίτιδα	5	99.78 (91.2)	0.22 (0.2)	0.49 (0.8)
Θυλακίωδη αδενώματα	4	89.11 (86.3)	10.89 (10.5)	2.71 (4.2)
Θηλώδη καρκινώματα	1	29.46 (33)	70.54 (79)	ME
TBS IV	10	86.76 (84.5)	13.24 (14.6)	23.77 (20.1)
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto	5	98.99 (96.8)	1.01 (1)	1.02 (1.9)
Οξύφιλα αδενώματα	3	96.39 (96.8)	3.61 (3.3)	1.66 (1.7)
Θηλώδη καρκινώματα	2	47.77 (47)	58.23 (65.5)	0.99 (1.4)
TBS V	5	51.7 (72.8)	48.3 (49.8)	36.02 (62.8)
Θυλακίωδη καρκινώματα	3	77.63 (123.3)	22.37 (35.3)	8.02 (15.3)
Θηλώδη καρκινώματα	2	12.8 (10.5)	82.7 (71.5)	4.31 (3.5)
TBS VI	62	13.07 (12.9)	86.93 (84.7)	10.84 (10.9)
Αναπλαστικά καρκινώματα	2	11.91 (11)	88.09 (81)	5.97 (5.7)
Μυελοειδή καρκινώματα	9	7.36 (7.1)	92.64 (89.3)	4.42 (4.4)
Θηλώδη καρκινώματα	51	14.12 (14)	85.88 (84.1)	1.51 (11.5)

ME = Μη εφαρμόσιμο για μία μέτρηση

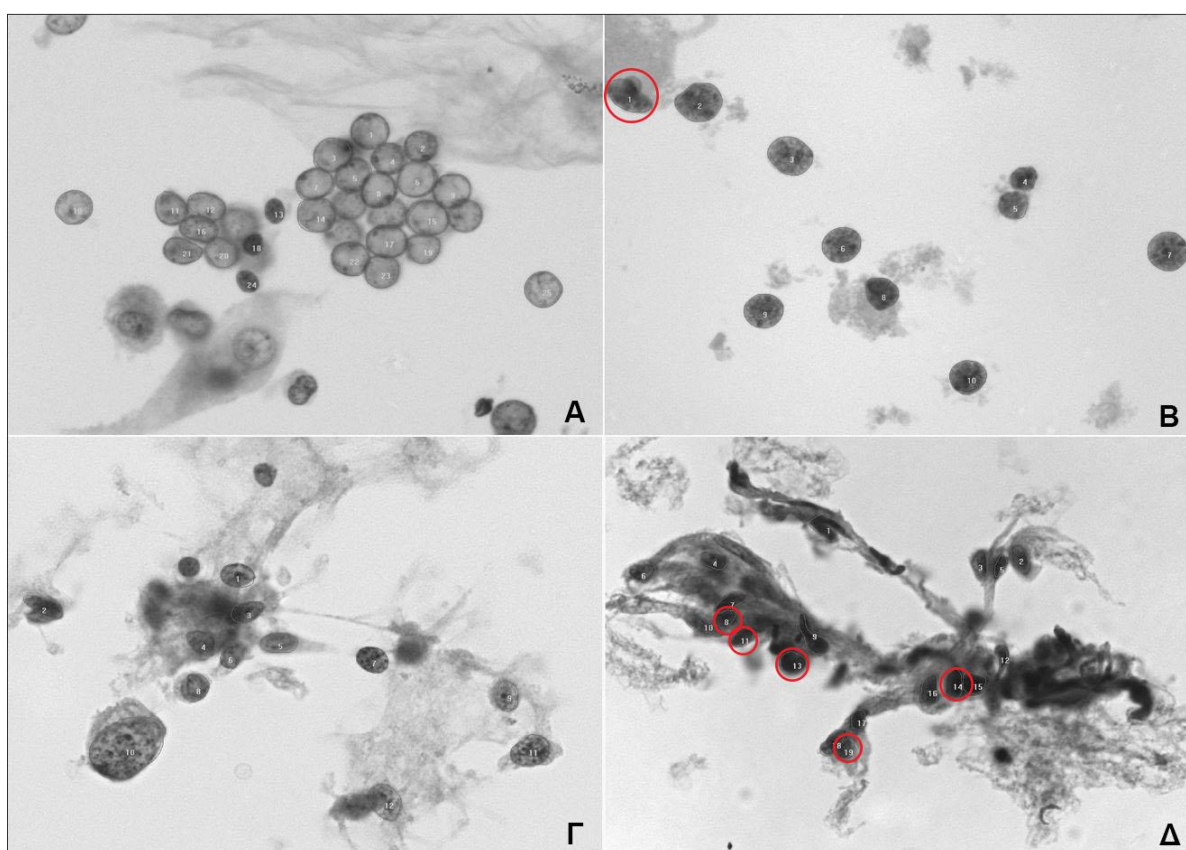
Οι τιμές σε παρενθέσεις αφορούν αποτελέσματα για τις απόλυτες τιμές των πυρήνων κάθε περιστατικού, οι τιμές εκτός παρενθέσεων αφορούν αποτελέσματα υπολογισμένα από ποσοστά

Πίνακας 11: Κατανομή των πυρήνων που ταξινομήθηκαν από τον LVQ_1 σύμφωνα με κυτταρολογικό και ιστολογικό τύπο

Οι σειρές του πίνακα υποδεικνύουν τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα για κάθε τύπο κατά Bethesda (TBS). Κάτω από κάθε TBS κατηγορία βρίσκονται τα αποτελέσματα σύμφωνα με την ιστολογική διάγνωση. Για παράδειγμα, από τα πέντε περιστατικά που διαγνώστηκαν ως TBS V, τρία επιβεβαιώθηκαν ιστολογικά ως θυλακίωδη καρκινώματα και δύο ως θηλώδη καρκινώματα. Οι αριθμοί στις στήλες υποδεικνύουν τη μέση τιμή, τυπική απόκλιση, και τις μέγιστες κι ελάχιστες τιμές για τους πυρήνες σύμφωνα με τον ταξινομητή LVQ_1. Για παράδειγμα, από τα 16 περιστατικά αδενωματώδους θυρεοειδίτιδας που διαγνώστηκαν ως TBS II με κυτταρολογική εξέταση, το μέσο ποσοστό πυρήνων που ταξινομήθηκαν ως καλοήθεις είναι 98.78% και το μέσο ποσοστό πυρήνων που ταξινομήθηκαν ως κακοήθεις είναι 1.44%. Οι αριθμοί στις παρενθέσεις δηλώνουν απόλυτες τιμές για παράδειγμα, η μέση απόκλιση των πυρήνων που ταξινομήθηκαν ως κακοήθεις είναι 1.7. Από τα δεδομένα γίνεται σαφές ότι όσο αυξάνεται η πιθανότητα κακοήθειας, αυξάνεται αντιστοίχως και το ποσοστό των πυρήνων που ταξινομούνται ως κακοήθεις από τον ταξινομητή LVQ_1.

Δυσκολίες και αποτυχίες των ταξινομητών

Παρατηρώντας την οπτική αναπαράσταση των δεδομένων στην Εικόνα 23, είναι προφανές ότι υπάρχουν δυσκολίες στη μορφολογική εξέταση των περιστατικών θυλακιωδών καρκινωμάτων. Λεπτομερής ανάλυση της ταξινόμησης των μεμονωμένων πυρήνων που μετρήθηκαν σε κάθε περιστατικό καταδεικνύει ότι ένα σημαντικό ποσοστό πυρήνων (περίπου 24% για τις περιπτώσεις καλοήθειας και 32% για τις περιπτώσεις κακοήθειας) έχουν κοινά χαρακτηριστικά όπως φαίνεται στον Πίνακα 11. Η Εικόνα 24 περιλαμβάνει εικόνες πυρήνων που ταξινομήθηκαν σωστά αλλά και λάθος. Οι πυρήνες αυτοί προέρχονται από το δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων από ιστολογικά καλοήθη και από ιστολογικά κακοήθη περιστατικά.



Εικόνα 24: Πυρήνες από το δοκιμαστικό σύνολο δεδομένων και η ταξινόμησή τους (Varlatzidou et al., 2011)

- Στην εικόνα A είναι ένα περιστατικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto. Όλοι οι πυρήνες έχουν ταξινομηθεί ως καλοήθεις.
- Στην εικόνα B είναι ένα περιστατικό βρογχοκίλης. Όλοι οι πυρήνες έχουν ταξινομηθεί ως καλοήθεις εκτός από τον πυρήνα 1 (με κόκκινο) που αξιολογήθηκε ως κακοήθης.

- Στην εικόνα Γ είναι ένα περιστατικό μυελώδους καρκινώματος. Όλοι οι πυρήνες έχουν ταξινομηθεί ως κακοήθεις.
- Στην εικόνα Δ είναι ένα περιστατικό αναπλαστικού καρκινώματος. Όλοι οι πυρήνες έχουν ταξινομηθεί ως κακοήθεις εκτός από τους πυρήνες 8, 11, 13, 14 και 19 (με κόκκινο) που αξιολογήθηκαν ως καλοήθεις.

Ακόμα και τα σύγχρονα συστήματα ταξινόμησης αλλοιώσεων του θυρεοειδούς εμπεριέχουν ένα βαθμό αβεβαιότητας. Η κυτταρική μορφολογία μπορεί να παραπλανήσει τους κυτταροπαθολόγους σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Αυτός είναι και ο λόγος που δεν επετεύχθη ορθή κατηγοριοποίηση όλων των πυρήνων που μελετήθηκαν παρά την εισαγωγή αντικειμενικών μετρήσεων σε κυτταρικό επίπεδο και τη χρήση αυτόματων ταξινομητών.

Ο διαχωρισμός καλοηθών από κακοήθεις θυλακιδείς αλλοιώσεις όπως και καλοηθών από κακοήθεις αλλοιώσεις Hürthle χρησιμοποιώντας κλασσικά μορφολογικά κριτήρια είναι από τα πιο αμφιλεγόμενα διαγνωστικά έργα διεθνώς. Η χρήση νευρωνικών δικτύων στην ποσοτική αναπαράσταση των μορφολογικών δεδομένων επιτρέπει σημαντικά βελτιωμένη διάκριση σε σχέση με την κυτταρολογία μόνο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η χρήση του νευρωνικού δικτύου του CytoNet θα είχε ως αποτέλεσμα την αποφυγή 17 περιστατικών αχρείαστης θυρεοειδεκτομής (Varlatzidou et al., 2011).

5. Συζήτηση / Συμπεράσματα

5.1 Υλοποίηση του CytoNet

Το CytoNet βασίστηκε σε ένα πλήθος αυτοματισμών και συντομεύσεων που έκαναν τη υλοποίησή του πολύ ταχύτερη και ευκολότερη. Πρώτο βήμα ήταν η επιλογή ενός πλαισίου λογισμικού προκειμένου να διευκολυνθεί η ανάπτυξη της εφαρμογής μέσω της λειτουργικότητας και των αυτοματισμών που προσφέρει.

Η πρώτη απόπειρα υλοποίησής του έγινε με χρήση του Google Web Toolkit:

Η χρήση της εργαλειοθήκης Google Web Toolkit επιτρέπει τον προγραμματισμό εφαρμογών σε Java μεταγλωττίζοντάς τις σε JavaScript. Επιτρέπει την ανάπτυξη σε AJAX και χρησιμοποιεί πλήθος έτοιμων βιβλιοθηκών που μπορούν να αυτοματοποιήσουν πολλές από τις λειτουργίες του CytoNet, όπως η δυνατότητα ασύγχρονων κλήσεων, η μεταφόρτωση των αρχείων στο server και η επαλήθευση των στοιχείων. Επίσης, με τη βοήθεια του εργαλείου GWT Designer, ο σχεδιασμός των σελίδων μπορεί να γίνει με απλή τοποθέτηση των γραφικών στοιχείων και χωρίς να χρειαστεί χειρόγραφος κώδικας.

Η αρχική επιλογή της χρήσης του Google Web Toolkit προσέφερε πλήθος πλεονεκτημάτων και αποτελούσε λύση πιο σύγχρονη και διαδεδομένη από το Struts. Ταυτόχρονα, η εκμάθηση όλων των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών του, η συνεχής αλλαγή των εκδόσεων και η ερασιτεχνική βιβλιογραφία γύρω από πολλές από τις βιβλιοθήκες που θα χρησιμοποιούνταν έκανε την υλοποίηση της εφαρμογής αργή και δύσκολη.

Για σχεδιασμό σύνθετων διαδικτυακών εφαρμογών μπορεί να είναι ένα χρήσιμο εργαλείο, αλλά στην περίπτωση του CytoNet, δηλαδή απλώς μιας δυναμικής ιστοσελίδας, το Google Web Toolkit προσφέρει μεγαλύτερο βάρος απ' ό,τι ωφέλεια. Αυτό συμβαίνει επειδή κάθε φορά που ο χρήστης θέλει να μεταβεί από τη μία σελίδα στην άλλη πρέπει να φορτωθεί εκ νέου όλος ο GWT κώδικας.

Συνολικά, ο σχεδιασμός του CytoNet με τη βοήθεια του Google Web Toolkit θα μπορούσε να δώσει ένα πιο σύνθετο αποτέλεσμα, με πιο σύγχρονη εμφάνιση και διαφορετική δομή του κώδικα. Αυτό όμως δε θα προσέφερε τίποτα περισσότερο σε χρηστικότητα, ενώ θα κινούνταν αντίθετα στη φιλοσοφία της εργασίας: τη δημιουργία και παρουσίαση μιας λιτής και αποτελεσματικής διεπαφής, με προσανατολισμό στο αποτέλεσμα και γνώμονα την απλότητα. Αυτός ήταν και ένας από τους λόγους που εκπονήθηκε με τη βοήθεια συνεργατών με ιατρικό προφίλ και όχι τεχνικό, η δημιουργία του CytoNet για πραγματική χρήση από γιατρούς.

Τελικά, η συνολική δυσκολία μετάβασης της εφαρμογής σε πραγματικές συνθήκες οδήγησε στην απόρριψη της εργαλειοθήκης και την υιοθέτηση άλλης στρατηγικής μέσω του πλαισίου Apache Struts.

Η οριστική υλοποίηση της εφαρμογής έγινε με χρήση του Apache Struts:

Το βασικό πλεονέκτημα της χρήσης του πλαισίου Struts είναι η απλότητα της υλοποίησής του. Ο κώδικας που απαιτείται για τον προγραμματισμό της εφαρμογής με Struts είναι ένα κλάσμα μόνο του κώδικα που αντίστοιχα είχε χρειαστεί για την υλοποίηση με το GWT, ενώ η δομή είναι απλούστερη.

Ο διαχωρισμός των στοιχείων σύμφωνα με τη Model-View-Controller αρχιτεκτονική οδηγεί στο σπονδυλωτό σχεδιασμό της εφαρμογής και προάγει την ευκολία στην επέκταση και τη συντήρηση του κώδικα, ενώ επιτρέπει την αλλαγή κάθε μέρους ανεξάρτητα και χωρίς πρόβλημα εφόσον η διεπαφές μεταξύ τους παραμένουν καλώς ορισμένες. Με τη βοήθεια της εφαρμογής ThemeRoller διευκολύνθηκε ο σχεδιασμός των γραφιστικών στοιχείων, ενώ για τον HTML κώδικα για τη δομή της σελίδας χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο αυτόματης παρασκευής διεπαφών Layoutit!.

Μια ακόμα θετική παράμετρος της υλοποίησης με Struts είναι η δυνατότητα ύπαρξης επιπέδου επιχειρηματικής λογικής (business logic ή domain logic layer). Business logic είναι το τμήμα του προγράμματος που κωδικοποιεί κανόνες του πραγματικού κόσμου, που καθορίζουν τον τρόπο που μπορούν να δημιουργηθούν δεδομένα, με ποιο τρόπο εμφανίζονται, αποθηκεύονται και αλλάζουν. Μπορεί να προσφέρει ταχύτητα και βελτιωμένη δομή στην εφαρμογή, αφού για κάθε συνιστώσα της μπορούμε να αποφύγουμε την επανάληψη αν απαιτείται η ίδια επιχειρηματική λογική.

Οι δυσκολίες στην υλοποίηση του CytoNet:

Τόσο στο σχεδιασμό με Struts όσο και με Google Web Toolkit παρουσιάστηκαν δυσκολίες στην αρχιτεκτονική της εφαρμογής, που δυσκόλεψαν την υλοποίηση και αφορούσαν κυρίως αναντιστοιχίες και ελλείψεις βιβλιογραφίας.

Το μεγαλύτερο πρόβλημα ήταν κοινό και στις δύο μεθόδους και παρουσιάστηκε στη διασύνδεση της Java με τη MATLAB, που έγινε αποκλειστικά με εργαλείο που αναπτύχθηκε από τον καθ. Joshua Karlan και χωρίς καμία υποστήριξη από τη Mathworks. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα όχι μόνο να μην διατίθεται τεχνική υποστήριξη για το πακέτο, αλλά και η βιβλιογραφία πάνω στη διασύνδεση να είναι περιορισμένη σε ένα μοναδικό σύγγραμμα (Altman, 2012) και σκόρπιες πηγές στο διαδίκτυο. Αντίστοιχα και σε πολλές από τις άλλες βιβλιοθήκες που χρησιμοποιήθηκαν υπήρχαν περιορισμένες πληροφορίες για την εγκατάσταση και τη λειτουργία τους.

5.2 Χρησιμότητα του CytoNet

Μέχρι σήμερα, οι γιατροί λάμβαναν όλες τις κρίσιμες αποφάσεις για τη θεραπεία των ασθενών τους με κριτήριο αποκλειστικά την εμπειρία και το ένστικτό τους. Στις μέρες μας προσφέρεται μία νέα εναλλακτική: η τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence-Based Medicine, EBM) έχει στόχο να παρέχει τεκμηριωμένα στοιχεία σχετικά με τη θεραπεία μέσω αντικειμενικών αξιολογήσεων που διενεργούν ανεξάρτητοι ειδικοί επιστήμονες (Matthews, 2013).

Εφαρμόζοντας τις γνώσεις που αποκτήθηκαν από μεγάλες κλινικές μελέτες για την φροντίδα των ασθενών, η τεκμηριωμένη ιατρική προωθεί τη συνέπεια της θεραπείας και τα βέλτιστα αποτελέσματα, βοηθά τον καθορισμό προτύπων περίθαλψης των ασθενών, και θέτει κριτήρια για την ιατρική πρακτική με βάση τα αποτελέσματά της. Εφαρμογή της EBM στον καθορισμό θεραπειάς μπορεί να παρέχει πρότυπα που προσφέρουν καλύτερη ιατρική περίθαλψη με χαμηλότερο κόστος (Lewis et al., 2004).

Πάνω σε αυτή την έννοια βασίστηκε η διαδικτυακή πλατφόρμα του CytoNet με στόχο να μεγιστοποιήσει την αντικειμενικότητα των διαγνώσεων αλλά και να τις διευκολύνει, κυρίως σε περιστατικά που είναι πιο αμφιλεγόμενα.

Η δυσκολία στη χρήση του CytoNet έγκειται αποκλειστικά στην επεξεργασία του δείγματος, και καθόλου στη χρήση της πλατφόρμας καθαυτής. Για κάθε περιστατικό θα πρέπει να γίνει μέτρηση τουλάχιστον εκατό πυρήνων όπως αυτή περιγράφηκε στο κεφάλαιο “Υποσύστημα εξαγωγής μετρήσεων”, διαδικασία που απαιτεί χρόνο αλλά και που είναι δυνατόν να σφάλει για πυρήνες συγκεκριμένων μορφομετρικών χαρακτηριστικών. Η προεπεξεργασία των δεδομένων και η εισαγωγή τους στο σύστημα είναι η μοναδική διαδικασία που αφορά το χρήστη του CytoNet, καθώς η πλατφόρμα και το νευρωνικό δίκτυο αναλαμβάνουν την ταξινόμηση και την παρουσίαση αυτόματα και χωρίς περεταίρω συμμετοχή.

Σε αυτή τη λεπτομέρεια εντοπίζεται και η πραγματική αξία της δημιουργίας της διεπαφής CytoNet. Οι δεξιότητες που απαιτούνται για τη χρήση της και η διαδικασία που ακολουθείται αφορούν κυτταρολογικές γνώσεις για το μέρος της προεπεξεργασίας των δεδομένων και βασικές γνώσης χρήσης του διαδικτύου για την εισαγωγή τους στο σύστημα.

Πλήθος ερευνών και εφαρμογών που υλοποιούνται, ενώ μπορούν να προσφέρουν ουσιαστική συμβουλευτική υπηρεσία στο χώρο της ιατρικής, ποτέ δε γίνονται δημοφιλείς στο χώρο. Αιτία είναι η δυσχρηστία τους ή η απαίτηση σε τεχνικές γνώσεις μεγαλύτερες από αυτές που διαθέτουν οι επαγγελματίες της υγείας. Είναι σημαντικό όταν σχεδιάζεται μια εφαρμογή από μηχανικούς και προγραμματιστές να υπάρχει σα στόχος ο τελικός αποδέκτης και οι δυνατότητές του. Απευθείας χρήση του νευρωνικού δικτύου του CytoNet δε θα μπορούσε ποτέ να γίνει ουσιαστικά χρήσιμη στην ιατρική κοινότητα, και αυτό είναι το πρόβλημα που επιλύει ουσιαστικά η δημιουργία της διεπαφής.

5.3 Μελλοντικές επεκτάσεις

Η λογική που εφαρμόζεται πίσω από το νευρωνικό δίκτυο και την πλατφόρμα του CytoNet μπορεί να έχει πολλές μελλοντικές εφαρμογές και προεκτάσεις.

Τα τελευταία χρόνια η τηλεϊατρική (telemedicine) θεωρείται μια αποτελεσματική μέθοδος για τη βελτίωση της πρόσβασης στην υγειονομική περίθαλψη, ειδικά για χώρες με έντονη γεωγραφική απομόνωση όπως η νησιωτική Ελλάδα. Μη εμπορικές διαδικτυακές εφαρμογές ανοιχτής πρόσβασης μπορούν να βοηθήσουν γιατρούς και ασθενείς σε απομονωμένες περιοχές προσφέροντας συμβουλευτικές υπηρεσίες αποκλειστικά με τη χρήση του διαδικτύου.

Το ίδιο το CytoNet μπορεί να φιλοξενήσει διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα που με το ίδιο ακριβώς σκεπτικό, προκειμένου να ταξινομήσουν περιστατικά από ασθενείς με αλλοιώσεις σε άλλα όργανα (π.χ. αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας, ινοαδενώματα, αλλοιώσεις στους λεμφαδένες). Σε κάθε περίπτωση, η αντικειμενοποίηση της διάγνωσης που εισάγουν οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης μπορεί να εφαρμοστεί σε πλήθος ιατρικών εφαρμογών.

Περαιτέρω έρευνα μπορεί να γίνει και πάνω στο νευρωνικό δίκτυο ταξινομητών του CytoNet για τη βελτιστοποίησή του. Αν και τα προκαταρκτικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα νευρωνικά δίκτυα με αλγόριθμο εκπαιδευόμενου διανυσματικού κβαντιστή (LVQ) σε δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης παρέχουν εξαιρετικά αποτελέσματα, η απόδοση μπορεί να βελτιωθεί με τη συμπερίληψη περισσότερων περιστατικών. Όπως φάνηκε και από τα αποτελέσματα της ταξινόμησης είναι απαραίτητη η εισαγωγή περισσότερων δειγμάτων θυλακιδώδους καρκινώματος. Επιπλέον, πρέπει να διερευνηθεί ο ρόλος της εξαγωγής κατάλληλου δείγματος, καθώς ο ταξινομητής δεν μπορεί να αναγνωρίσει αν το επίχρισμα είναι αντιπροσωπευτικό της αλλοίωσης.

Η εφαρμογή των αρχών της τεκμηριωμένης ιατρικής βασίζεται σε κανόνες στοιχείων και ερευνών, και απαιτεί μια δέσμευση από τις ιατρικές σχολές, τις τοπικές υγειονομικές και ιατρικές υπηρεσίες, τους γιατρούς και τους φορείς. Η συλλογή περισσότερων δειγμάτων, από τα επιθυμητά είδη αλλοιώσεων και με σωστά δείγματα μπορεί να επιτευχθεί με συνεργασία περισσότερων φορέων, εκπαιδευτικών και μη, για τη συγκρότηση μιας ισχυρής διεπιστημονικής ομάδας με ποικίλες κλινικές και τεχνικές δεξιότητες, και σκοπό τη βελτιστοποίηση τόσο του CytoNet όσο και άλλων παρόμοιων εφαρμογών.

5.4 Συμπέρασμα

Τα νευρωνικά δίκτυα και οι αλγόριθμοι τεχνητής νοημοσύνης είναι τα τελευταία χρόνια δημοφιλή τόσο ως θέμα μελέτης όσο και ως εφαρμοσμένα εργαλεία. Ο αλγόριθμος εκπαιδευμένου διανυσματικού κβαντιστή χρησιμοποιείται για την αναγνώριση προτύπων και την ταξινόμηση κλάσεων με άριστα, όπως είδαμε, αποτελέσματα. Η κυτταρολογία υγρής φάσης θεωρείται ότι προσφέρει καλύτερες μορφομετρικές εκτιμήσεις και ασφαλέστερα αποτελέσματα. Ο συνδυασμός της μορφομετρίας με νευρωνικά δίκτυα, με αλγόριθμο εκπαιδευμένου διανυσματικού κβαντιστή με βάση δείγματα κυτταρολογίας υγρής φάσης προσφέρουν ένα χρήσιμο εργαλείο διάγνωσης. Η διαδικτυακή εφαρμογή, όμως, είναι που το καθιστά διαθέσιμο και διαχειρίσιμο από γιατρούς όπου κι αν βρίσκονται, χωρίς γνώση της υψηλής τεχνολογίας του.

Το CytoNet αποτελεί μια πλατφόρμα που μπορεί να προσφέρει στους γιατρούς αντικειμενικές εκτιμήσεις σχετικά με το περιστατικό και την ταξινόμησή του ως καλοήθες ή κακοήθες με υψηλή ακρίβεια, αλλά κυρίως με μεγάλη ευκολία.

Βιβλιογραφία

- Altman, Y. (2012). *Undocumented Secrets of MATLAB® - Java Programming*: CRC Press.
- . Apache Tiles. (2014). *The Apache Software Foundation*, from <https://tiles.apache.org/>
- Asimakopoulos, G., Loosemore, T., Bowyer, R. C., McKee, G., & Giddings, A. E. (1995). A regional study of thyroidectomy: surgical pathology suggests scope to improve quality and reduce cost. *Ann R Coll Surg Engl*, 77(6), 425-430.
- Azar, A. T., El-Said, S. A., & Hassanien, A. E. (2013). Fuzzy and hard clustering analysis for thyroid disease. *Comput Methods Programs Biomed*, 111(1), 1-16.
- Baloch, Z., Cibas, E., Clark, D., Layfield, L., Ljung, B.-M., Pitman, M., & Abati, A. (2008a). The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *CytoJournal*, 5(1), 6.
- Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., Vielh, P., DeMay, R. M., Sidawy, M. K., & Frable, W. J. (2008b). Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol*, 36(6), 425-437.
- Chen, H. L., Yang, B., Wang, G., Liu, J., Chen, Y. D., & Liu, D. Y. (2012). A three-stage expert system based on support vector machines for thyroid disease diagnosis. *J Med Syst*, 36(3), 1953-1963.
- Cibas, E. S., & Ali, S. Z. (2009). The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology. *Am J Clin Pathol*, 132(5), 658-665.
- Cochand-Priollet, B., Koutroumbas, K., Megalopoulou, T. M., Pouliakis, A., Sivolapenko, G., & Karakitsos, P. (2006). Discriminating benign from malignant thyroid lesions using artificial intelligence and statistical selection of morphometric features. *Oncol Rep*, 15 Spec no., 1023-1026.
- Cochand-Priollet, B., Schmitt, F. C., Totsch, M., & Vielh, P. (2011). The bethesda terminology for reporting thyroid cytopathology: from theory to practice in europe. *Acta Cytol*, 55(6), 507-511.
- Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., McIver, B., Sherman, S. I., & Tuttle, R. M. (2006). Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 16(2), 109-142.
- Dayhoff, J. E., & DeLeo, J. M. (2001). Artificial neural networks: opening the black box. *Cancer*, 91(8 Suppl), 1615-1635.
- Dean, D. S., & Gharib, H. (2008). Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22(6), 901-911.
- Diana S. Dean, M., FACE, & Hossein Gharib, M. (2014). Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Thyroid Gland - Thyroid Disease Manager, 2012, from <http://www.thyroidmanager.org/chapter/fine-needle-aspiration-biopsy-of-the-thyroid-gland/>
- Eric Jendrock, J. B., Debbie Carson, Ian Evans, Scott Fordin, Kim Haase. (2010). The Java EE 5 Tutorial
FrontPage - Struts Wiki. (2012).
- Gharib, H., Papini, E., & Paschke, R. (2008). Thyroid nodules: a review of current guidelines, practices, and prospects. *Eur J Endocrinol*, 159(5), 493-505.
- Gharib, H., Papini, E., Valcavi, R., Baskin, H. J., Crescenzi, A., Dottorini, M. E., Duick, D. S., Guglielmi, R., Hamilton, C. R., Jr., Zeiger, M. A., & Zini, M. (2006). American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi

- medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*, 12(1), 63-102.
- Gopinath, B., & Shanthi, N. (2013). Support Vector Machine based diagnostic system for thyroid cancer using statistical texture features. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14(1), 97-102.
- Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. (1996). *Diagn Cytopathol*, 15(1), 84-89.
- Hannequin, P., Liehn, J. C., Maes, B., & Delisle, M. J. (1988). Multivariate analysis in solitary cold thyroid nodules for the diagnosis of malignancy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 24(5), 881-888.
- Holmes, J. (2006). *Struts: The Complete Reference*: McGraw Hill Professional.
- Ippolito, A. M., De Laurentiis, M., La Rosa, G. L., Eleuteri, A., Tagliaferri, R., De Placido, S., Vigneri, R., & Belfiore, A. (2004). Neural network analysis for evaluating cancer risk in thyroid nodules with an indeterminate diagnosis at aspiration cytology: identification of a low-risk subgroup. *Thyroid*, 14(12), 1065-1071.
- J.Wojciechowski, B. S., K.Dura, A. Napieralski (2004). MVC Model, Struts Framework and File upload Issues in Web Applications Based on J2EE Platform
- Jason Brittain, I. F. D. (2007). *Tomcat: The Definitive Guide (Vital Information for Tomcat Programmers & Administrators)* (2vð ed.): O'Reilly Media.
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., & Thun, M. J. (2008). Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*, 58(2), 71-96.
- Karim Lakhani, E. v. H. (2000). How Open Source software works: "Free" user-to-user assistance *Research Policy*.
- Keramidas, E. G., Iakovidis, D. K., Maroulis, D., & Dimitropoulos, N. (2008, 17-19 June 2008). *Thyroid Texture Representation via Noise Resistant Image Features*. Paper presented at the Computer-Based Medical Systems, 2008. CBMS '08. 21st IEEE International Symposium on.
- Kocjan, G., Cochand-Priollet, B., de Agustin, P. P., Bourgain, C., Chandra, A., Daneshbod, Y., Deery, A., Duskova, J., Ersoz, C., Fadda, G., Fassina, A., Firat, P., Jimenez-Ayala, B., Karakitsos, P., Koperek, O., Matesa, N., Poller, D., Thienpont, L., Ryska, A., Schenck, U., Sauer, T., Schmitt, F., Tani, E., Toivonen, T., Totsch, M., Troncone, G., Vass, L., & Vielh, P. (2010). Diagnostic terminology for reporting thyroid fine needle aspiration cytology: European Federation of Cytology Societies thyroid working party symposium, Lisbon 2009. *Cytopathology*, 21(2), 86-92.
- Lahner, E., Intraligi, M., Buscema, M., Centanni, M., Vannella, L., Grossi, E., & Annibale, B. (2008). Artificial neural networks in the recognition of the presence of thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol*, 14(4), 563-568.
- Leung, K. M. (2009). Learning vector Quantization, from <http://cis.poly.edu/~mleung/CS6673/s09/LVQ.pdf>
- Lewis, S. J., & Orland, B. I. (2004). The importance and impact of evidence-based medicine. *J Manag Care Pharm*, 10(5 Suppl A), S3-5.
- LVQ Neural Nets. (2014).
- Marwaha, G. (2012). GWT – Pros and Cons.
- Matthews, R. (2013). Evidence-based medicine. *20 big ideas to explain life, the universe and everything*, 130.
- netbeans.org. Introduction to the Struts Web Framework
- Neural Networks. (2014).

- Ottinger, J. (2008). What is an App Server?
- R. Perroti, A. P., P. Karakitsos, D. Koutsouris. (2014). *CytoNet: A flexible web-based system for accessing advisory cytology services based on artificial intelligence*. Paper presented at the 10th National Conference of the Hellenic Society of Clinical Cytology Athens.
- Rabaglia, J. L., Kabbani, W., Wallace, L., Holt, S., Watumull, L., Pruitt, J., Snyder, W. H., & Nwariaku, F. E. (2010). Effect of the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology on thyroidectomy rates and malignancy risk in cytologically indeterminate lesions. *Surgery, 148*(6), 1267-1272; discussion 1272-1263.
- Redman, R., Yoder, B. J., & Massoll, N. A. (2006). Perceptions of diagnostic terminology and cytopathologic reporting of fine-needle aspiration biopsies of thyroid nodules: a survey of clinicians and pathologists. *Thyroid, 16*(10), 1003-1008.
- Renshaw, A. A. (2001). Accuracy of thyroid fine-needle aspiration using receiver operator characteristic curves. *Am J Clin Pathol, 116*(4), 477-482.
- Savelonas, M., Maroulis, D., & Sangriotis, M. (2009). A computer-aided system for malignancy risk assessment of nodules in thyroid US images based on boundary features. *Comput Methods Programs Biomed, 96*(1), 25-32.
- Sharpe, P. K., Solberg, H. E., Rootwelt, K., & Yearworth, M. (1993). Artificial neural networks in diagnosis of thyroid function from in vitro laboratory tests. *Clin Chem, 39*(11 Pt 1), 2248-2253.
- Somorjai, R. L., Nikulin, A. E., Pizzi, N., Jackson, D., Scarth, G., Dolenko, B., Gordon, H., Russell, P., Lean, C. L., Delbridge, L., & et al. (1995). Computerized consensus diagnosis: a classification strategy for the robust analysis of MR spectra. I. Application to 1H spectra of thyroid neoplasms. *Magn Reson Med, 33*(2), 257-263.
- Tesař, L., Smutek, D., & Jiskra, J. (2005). Genetic Algorithms for Thyroid Gland Ultrasound Image Feature Reduction. In L. Wang, K. Chen & Y. Ong (Eds.), *Advances in Natural Computation* (Vol. 3612, pp. 841-844): Springer Berlin Heidelberg.
- Tsantis, S., Cavouras, D., Kalatzis, I., Piliouras, N., Dimitropoulos, N., & Nikiforidis, G. (2005). Development of a support vector machine-based image analysis system for assessing the thyroid nodule malignancy risk on ultrasound. *Ultrasound Med Biol, 31*(11), 1451-1459.
- Tu, J. V. (1996). Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol, 49*(11), 1225-1231.
- Varlatzidou, A., Pouliakis, A., Stamataki, M., Meristoudis, C., Margari, N., Peros, G., Panayiotides, J. G., & Karakitsos, P. (2011). Cascaded learning vector quantizer neural networks for the discrimination of thyroid lesions. *Anal Quant Cytol Histol, 33*(6), 323-334.
- Wang, H. H. (2006). Reporting thyroid fine-needle aspiration: literature review and a proposal. *Diagn Cytopathol, 34*(1), 67-76.
- Wartofsky, L. (2009). Highlights of the American Thyroid Association Guidelines for patients with thyroid nodules or differentiated thyroid carcinoma: the 2009 revision. *Thyroid, 19*(11), 1139-1143.
- Welker, M. J., & Orlov, D. (2003). Thyroid nodules. *Am Fam Physician, 67*(3), 559-566.
- Wolfe, P., Murphy, J., McGinley, J., Zhu, Z., Jiang, W., Gottschall, E. B., & Thompson, H. J. (2004). Using nuclear morphometry to discriminate the tumorigenic potential of cells: a comparison of statistical methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 13*(6), 976-988.

- Yoder, B. J., Redman, R., & Massoll, N. A. (2006). Validation of a five-tier cytodiagnostic system for thyroid fine needle aspiration biopsies using cytohistologic correlation. *Thyroid*, *16*(8), 781-786.
- Zhang, G., & Berardi, V. (1998). An investigation of neural networks in thyroid function diagnosis. *Health Care Management Science*, *1*(1), 29-37.
- Χόης, Σ. (2005). Νευρωνικά Δίκτυα στον Αυτόματο Έλεγχο, from http://utopia.duth.gr/~schois/Ergasia_Neuronika.pdf