



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ**

**Τμηματοποίηση, Ευθυγράμμιση και Αυτόματη
Ταξινόμηση Ιατρικών Δεδομένων Μίκρο-Τομογραφίας
Σπογγώδους Οστού**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

του

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΧΡ. ΚΟΡΦΙΑΤΗ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών,
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2016



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ
ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ ΚΑΙ
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

Τμηματοποίηση, Ευθυγράμμιση και Αυτόματη
Ταξινόμηση Ιατρικών Δεδομένων Μίκρο-Τομογραφίας

Σπογγώδους Οστού

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΤΟΥ

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΧΡ. ΚΟΡΦΙΑΤΗ

Διπλωματούχου Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών,
Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

Συμβουλευτική Επιτροπή:

Αν. Καθ. Γεώργιος Ματσόπουλος
Καθ. Κωνσταντίνα Νικήτα
Καθ. Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης

Εγκρίθηκε από την επταμελή εξεταστική επιτροπή την

.....
Γ. Ματσόπουλος
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Κ. Νικήτα
Καθηγήτρια Ε.Μ.Π.

.....
Δ. Δ. Κουτσούρης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Ν. Ουζούνογλου
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Α. Σταφυλοπάτης
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Στ. Κόλλιας
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

.....
Δ. Φωτιάδης
Καθηγητής Παν. Ιωαννίνων

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2016

Copyright © Βασιλείου Χρ. Κορφιάτη, 2016

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 στη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται στο συγγραφέα.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευτεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα,

Τον κ. Γιώργο Ματσόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου για τη δυνατότητα που μου παρείχε να ζήσω μια μοναδική εμπειρία, η οποία παρόλες τις δυσκολίες και τις υψηλές απαιτήσεις, ήταν γεμάτη από πνευματικές και ψυχικές ανταμοιβές, ανταμοιβές οι οποίες δε θα μπορούσαν να γίνουν κτήμα μου δίχως την αμέριστη καθοδήγηση, επίβλεψη, αλλά και συμπαράσταση του.

Τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, συγκεκριμένα την Καθηγήτρια του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου κ. Κωνσταντίνα Νικήτα και τον Καθηγητή του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου κ. Δημήτρη-Διονύση Κουτσούρη.

Το Δρ. Θεόδωρο Οικονομόπουλο για τη σημαντική συνεισφορά του στην περάτωση της έρευνας του τέταρτου κεφαλαίου και την ωφέλιμη ανταλλαγή απόψεων σε περιόδους έντονου προβληματισμού.

Τον πατέρα μου και την μητέρα μου, Χρήστο και Δέσποινα, που με αγκαλιάζουν με αγάπη, κατανόηση και στήριξη, που μου έδωσαν πολλά ψυχικά και πνευματικά εφόδια ώστε να ανταποκρίνομαι στις απαιτήσεις της ζωής, και που είναι παρόντες σε όλες τις σημαντικές στιγμές.

Τον αδερφό μου, Γρηγόρη, για την αγάπη του και τις όμορφες εμπειρίες και στιγμές που περνάμε μαζί, μαθαίνοντας συνεχώς ο ένας από τον άλλο.

Το νονό και τη νονά μου, Παναγιώτη και Αφροδίτη, για την αγάπη τους και τη διαρκή πνευματική καθοδήγηση και στήριξη.

Την Κατερίνα, για την αγάπη της και τη συνεχή συμπαράσταση, στήριξη και παρουσία της και στις ευτυχισμένες και στις όχι τόσο ευτυχισμένες περιόδους της ζωής μου.

Περίληψη

Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η επεξεργασία δεδομένων μικροτομογραφίας οστών μέσω της εφαρμογής εξειδικευμένων υπολογιστικών αλγορίθμων. Στα πλαίσια της διατριβής γίνεται η παρουσίαση καινοτόμων αυτοματοποιημένων μεθοδολογιών τμηματοποίησης και ευθυγράμμισης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών και ταξινόμησης δεδομένων που προκύπτουν από την εξαγωγή ιστομορφολογικών χαρακτηριστικών από τις εικόνες αυτές. Αρχικά, πραγματοποιείται εισαγωγή στα κυριότερα στοιχεία και δυναμικές διαδικασίες που χαρακτηρίζουν το οστό, στις παθολογίες και στις μεθόδους ανάλυσης και απεικόνισης του οστού. Πρώτα, παρουσιάζεται το σύστημα τμηματοποίησης εικόνας, αφού έχει προηγηθεί μια ολοκληρωμένη μελέτη των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της εφαρμογής συγκεκριμένων αλγορίθμων τμηματοποίησης στις εικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού. Το σύστημα τμηματοποίησης εικόνας υλοποιείται από ένα νέο ολοκληρωμένο πλαίσιο τμηματοποίησης εικόνων με το όνομα Τμηματοποίηση Ανεξάρτητων Ενεργών Περιγραμμάτων που συνδυάζει ένα σύνολο από καινοτόμες τεχνικές τμηματοποίησης βασισμένες στα Ενεργά Περιγράμματα. Η προτεινόμενη μεθοδολογία καθιστά δυνατή την ευρεία χρήση των Ενεργών Περιγραμμάτων σε πλήρη σύνολα δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστών και ταυτόχρονα βελτιώνει αισθητά την επίδοση της τμηματοποίησης σε αντίστοιχα τεχνητά και πραγματικά δεδομένα. Επίσης, επιδεικνύεται η δυνατότητα ευρύτερης εφαρμογής της προτεινόμενης μεθόδου και σε άλλα είδη ιατρικών εικόνων, όπως εικόνες Αξονικής Τομογραφίας (CT) και Ιστολογικών δεδομένων. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το σύστημα ευθυγράμμισης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών το οποίο εφαρμόζεται στις δυαδικές εικόνες κάθε δείγματος πριν και μετά από τεχνητό σπάσιμο, με σκοπό την ανάπτυξη ενός ποσοτικού κριτηρίου αυτόματης εύρεσης της περιοχής κατάγματος. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάζονται δισδιάστατες και τρισδιάστατες τεχνικές ευθυγράμμισης, ενώ ακολουθούν αποτελέσματα ευθυγράμμισης με βάση τη χρήση κατάλληλων κριτηρίων αξιολόγησης προκειμένου να διερευνηθεί η ακρίβειά τους. Επιπλέον, παρουσιάζεται ένα ολοκληρωμένο σύστημα αυτόματης ταξινόμησης για την αναγνώριση των περιοχών κατάγματος οστού με βάση τις τιμές διαφόρων ιστομορφομετρικών παραμέτρων που έχουν εξαχθεί από Όγκους Ενδιαφέροντος (VOI) των τμηματοποιημένων εικόνων. Η συγκεκριμένη μελέτη συνδυάζει τις τεχνικές Μη-Ισορροπημένης μάθησης και Πολλαπλών Ταξινομητών με δημοφιλείς αλγορίθμους ταξινόμησης, στοχεύοντας στην εύρεση του βέλτιστου συνδυασμού τους. Το τελικό σύστημα ελέγχεται σε ένα εκτενές σύνολο δεδομένων όπου παρουσιάζει πολύ υψηλές επιδόσεις συγκριτικά με τις απλούστερες μεθόδους, δίχως να αυξάνει σημαντικά την πολυπλοκότητα της διαδικασίας και το υπολογιστικό κόστος. Τέλος, ακολουθεί μια αξιολόγηση των σημαντικότερων ιστομορφομετρικών παραμέτρων με χρήση τεχνικών Επιλογής Χαρακτηριστικών σε σύνολα δεδομένων που έχουν υποστεί επεξεργασία με τεχνικές Μη-Ισορροπημένης μάθησης, με στόχο την εξαγωγή πιθανών βιοδεικτών για την περιοχή κατάγματος.

Λέξεις Κλειδιά

Μικρο-τομογραφία, Οστό, Ψηφιακή επεξεργασία εικόνας, Τμηματοποίηση, Ευθυγράμμιση, Μηχανική Μάθηση.

Abstract

The main goal of this PhD thesis, is the processing of micro-CT trabecular bone data using advanced computational algorithms. In the following dissertation, three novel automatic methodologies are presented regarding the segmentation and registration of trabecular bone micro-CT images, and the classification of data from the extraction of morphometrical features from the aforementioned images. Initially, an introduction to the principal elements and dynamic processes of bone is made, along with a description of the main degenerative diseases, and analytic and imaging methodologies. Then, the image segmentation system is presented, following a study of the advantages and disadvantages of using typical image segmentation algorithms on trabecular bone micro-CT images. The image segmentation system is implemented using a novel segmentation framework under the name Independent Active Contours Segmentation that combines a set of novel segmentation techniques based on Active Contours. The proposed methodology enables the robust wide application of Active Contours techniques on full trabecular bone datasets, while significantly enhancing the segmentation system's performance on Phantom and real data. At the same time, the proposed method is applied on other medical image modalities, such as Computed Tomography and Histology images, showing the capability of a wider application. Moving on, the micro-CT image registration system is presented and is applied on samples', pre and post failure datasets, aiming at developing a quantitative criterion for the identification of fracture zone. Within this research 2D and 3D registration techniques are presented, followed by some results using appropriate metrics in order to evaluate their accuracy. Moreover, an automatic classification system for the identification of fracture zone from the values of the various morphometrical parameters extracted from the segmented images' Volumes of Interest is presented. This study combines Ensemble Classification and Imbalanced Learning techniques with well-established classification algorithms, aiming at finding the best possible combination. The final system is tested on a large dataset where it provides very high performance compared to the simpler combinations, without significantly increasing the complexity and the computational burden of the whole procedure. Finally, an evaluation of the most important morphometrical parameters takes place using Feature Selection techniques in Imbalanced Learning datasets, aiming at the extraction of possible biomarkers for the fracture zone.

Keywords

Micro-CT, Bone, Digital image processing, Segmentation, Registration, Machine Learning.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	9
1.1. Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής.....	9
1.2. Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής.....	10
1.3. Αναφορές.....	13
Κεφάλαιο 2. Ανατομία και Μέθοδοι Απεικόνισης Οστών.....	14
2.1. Εισαγωγή στην Ανατομία και τα Συστατικά των Οστών.....	14
2.1.1. Βασική Μορφολογία και Σύσταση.....	15
2.1.2. Δομή οστού.....	16
2.1.3. Είδη οστικών κυττάρων.....	21
2.1.4. Δυναμικές Διαδικασίες Οστού.....	25
2.1.5. Οστική Μάζα και Μεταβολές.....	29
2.1.6. Παθολογικές Καταστάσεις: Οστεοαρθρίτιδα και Οστεοπόρωση.....	30
2.2. Οστική Δύναμη (Αξιολόγηση Ποιότητας του Οστού).....	33
2.2.1. Ποσοτική Ανάλυση Οστού.....	33
2.2.2. Ποιοτική Ανάλυση Οστού.....	34
2.3. Εισαγωγή στις Μεθόδους Απεικόνισης και μικρο-Τομογραφίας.....	35
2.3.1. Τομογραφία, CT.....	36
2.3.2. Μικρο-Τομογραφία.....	39
2.3.3. Synchrotron-CT.....	42
2.3.4. Magnetic Resonance Images, MRI.....	43
2.3.5. Μικρο-Μαγνητική τομογραφία.....	45
2.4. Ποσοτικοποίηση Σπογγώδους Οστού.....	46
2.4.1. Δισδιάστατες Ιστομορφομετρικές Μέθοδοι.....	47
2.4.2. Ιστομορφομετρικές παράμετροι με βάση τη 3D ανακατασκευή.....	50
2.4.3. Λοιπές ιστομορφομετρικές παράμετροι.....	53
2.5. Εφαρμογή για την Οπτικοποίηση και την Ποσοτικοποίηση της Δομής του Σπογγώδους Οστού.....	56
2.5.1. Συλλογή δεδομένων προβολής.....	56
2.5.2. Ανακατασκευή των τομών.....	57
2.5.3. Τμηματοποίηση των εικόνων και υπολογισμός των ιστομορφομετρικών παραμέτρων.....	57

2.6. Αναφορές	59
Κεφάλαιο 3. Σύστημα Τμηματοποίησης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού	65
3.1. Εισαγωγή στις Μεθόδους Τμηματοποίησης Εικόνας	65
3.1.1. Κατωφλίωση.....	65
3.1.2. Ανίχνευση ακμών	67
3.1.3. Τεχνικές βασισμένες σε περιοχές	69
3.1.4. Ενεργά Περιγράμματα (Active Contours)	71
3.2. Αποτίμηση Αλγορίθμων Τμηματοποίησης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού με Χρήση Ιστολογικών Εικόνων Αναφοράς.....	79
3.2.1. Μεθοδολογία	81
3.2.2. Αποτελέσματα.....	85
3.2.3. Συμπεράσματα	87
3.3. Πλαίσιο Ανεξάρτητων Ενεργών Περιγραμμάτων για Τμηματοποίηση Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Σπογγώδους Οστού	90
3.3.1. Μεθοδολογία	93
3.3.2. Αποτελέσματα.....	98
3.3.3. Συμπεράσματα	109
3.4. Αναφορές	114
Κεφάλαιο 4. Σύστημα Ευθυγράμμισης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού για τον Προσδιορισμό της Ζώνης Κατάγματος	120
4.1. Εισαγωγή στις Μεθόδους Ευθυγράμμισης.....	120
4.1.1. Γεωμετρικός Μετασχηματισμός	122
4.1.2. Μέθοδοι Βελτιστοποίησης.....	124
4.1.3. Συνάρτηση Ομοιότητας/Σφάλματος.....	125
4.2. Μεθοδολογία και Περιγραφή Συστήματος Ευθυγράμμισης.....	128
4.2.1. Δεδομένα.....	128
4.2.2. Προτεινόμενες Μέθοδοι.....	128
4.3. Αποτελέσματα	130
4.3.1. Περιπτώσεις Δισδιάστατης Μεθόδου Ευθυγράμμισης.....	131
4.3.2. Περιπτώσεις Τρισδιάστατης Μεθόδου Ευθυγράμμισης	135
4.4. Συμπεράσματα	139
4.5. Αναφορές	140

Κεφάλαιο 5. Σύστημα Ταξινόμησης Μορφομετρικών Δεδομένων μικρο-Τομογραφίας Οστού για τον Προσδιορισμό της Ζώνης Κατάγματος	142
5.1. Εισαγωγή στους Αλγορίθμους Ταξινόμησης	142
5.1.1. Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα	142
5.1.2. Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης.....	148
5.1.3. Ομαδοποίηση K-Κοντινότερων Γειτόνων.....	150
5.1.4. Ομαδοποίηση K-Μέσων.....	151
5.1.5. Ομαδοποίηση Ασαφών C-Μέσων.....	152
5.2. Ταξινόμηση Δεδομένων μικρο-Τομογραφίας Οστού με Χρήση Πολλαπλών Μη-Ισορροπημένων Ταξινομητών.....	152
5.2.1. Μεθοδολογία	156
5.2.2. Περιγραφή Συστήματος Ταξινόμησης Πολλαπλής Μη-Ισορροπημένης Μάθησης	160
5.2.3. Αποτελέσματα.....	163
5.2.4. Συμπεράσματα	167
5.3. Αναφορές	170
Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις	176
Κεφάλαιο 7. Λίστα Δημοσιεύσεων	180

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1. Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής

Η αντιμετώπιση των εκφυλιστικών παθήσεων των οστών, όπως η οστεοπόρωση και η οστεοαρθρίτιδα, αποτελούν ένα μείζων ζήτημα για τις σύγχρονες κοινωνίες, καθώς πλήττουν κατά κόρον τις ηλικίες άνω των πενήντα ετών (1-3). Χαρακτηριστικό τους γνώρισμα είναι η σταδιακή αποδυνάμωση των οστών, η οποία αυξάνει την πιθανότητα κατάγματος (4). Στην προσπάθεια αυτή, οι σύγχρονες τεχνολογίες παρέχουν σημαντική βοήθεια, επιτρέποντας τη συλλογή και την ανάλυση των ψηφιακών ιατρικών δεδομένων. Οι διαδικασίες αυτές συνεισφέρουν τόσο στο ερευνητικό κομμάτι, επιτρέποντας την βαθύτερη κατανόηση των ασθενειών, όσο και στο κλινικό κομμάτι προσφέροντας ποιοτικότερα εργαλεία υποβοήθησης της διάγνωσης. Επίσης, η λήψη δεδομένων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές επιτρέπει την παρακολούθηση της εξέλιξης της ασθένειας, αλλά και την αξιολόγηση της επιλεγμένης θεραπείας. Οι ιατροί καλούνται με βάση τη μέτρηση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών μεγεθών του οστού να λάβουν αποφάσεις σχετικά με την ποιότητα και την δύναμη των οστών και των αρθρώσεων, που θα καθορίσουν σε μεγάλο βαθμό το μελλοντικό τρόπο ζωής των ασθενών.

Η κλινική διάγνωση της οστεοπόρωσης γίνεται μέσω της μέτρησης της συνολικής οστικής μάζας (5-7). Παρόλο που η τιμή της οστικής μάζας είναι βασική για τον χαρακτηρισμό της δύναμης του οστού, η απομονωμένη χρήση της δεν επαρκεί για την ακριβή διάγνωση (8), δίνοντας σφάλματα μεταξύ 20% και 40% (8-10). Ταυτόχρονα, αναγκάζει τον ιατρό να εισάγει μεγάλο βαθμό υποκειμενικότητας στη διάγνωση. Συνεπώς, είναι αναγκαία η εύρεση και η προσθήκη επιπλέον κριτηρίων που θα βελτιώσουν το διαγνωστικό πρωτόκολλο, οδηγώντας σε πιο αντικειμενικά συμπεράσματα.

Για το λόγο αυτό, μεγάλη έμφαση δίνεται πλέον στη μικρο-αρχιτεκτονική, που είναι το άλλο βασικό χαρακτηριστικό του οστού, και στην ποσοτικοποίηση της ποιότητας της μέσω της χρήση διαφόρων ιστομορφομετρικών παραμέτρων (7, 11). Η απεικόνιση της μικρο-αρχιτεκτονικής γίνεται συνήθως in-vivo με χρήση της τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας (micro-CT, uCT), η οποία επιτρέπει τη λήψη τομών μεγάλης λεπτομέρειας (12, 13). Ωστόσο και εδώ παρουσιάζονται τεχνικές δυσκολίες καθώς η επεξεργασία των εικόνων απαιτεί αρκετό χρόνο, μεγάλο βαθμό ανθρωπίνης παρέμβασης, ενώ οι τιμές των ιστομορφομετρικών παραμέτρων που υπολογίζονται από τις εικόνες, είναι πολύ ευαίσθητες σε σφάλματα. Την ίδια στιγμή δεν υπάρχει μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση της συνεισφοράς των επιμέρους ιστομορφομετρικών παραμέτρων στον καθορισμό της ποιότητας του οστού.

Οι υπολογιστικές τεχνικές χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια στην ανάλυση και επεξεργασία ιατρικών δεδομένων. Στα δεδομένα μικρο-τομογραφίας οστών έχουν εφαρμοσθεί μέχρι στιγμής τυπικοί και απλοί αλγόριθμοι τμηματοποίησης (14), ευθυγράμμισης (15) και μηχανικής μάθησης με έμφαση στην ταξινόμηση (16, 17). Οι αλγόριθμοι τμηματοποίη-

σης στηρίζονται στην γρήγορη εύρεση γενικευμένων κατωφλίων και οι αλγόριθμοι ευθυγράμμισης σε γραμμικές μετατοπίσεις για την αντιστοίχιση των τομών. Η χρήση τους έχει συνεισφέρει στην εισαγωγή αυτοματοποίησης και στην αύξηση της ταχύτητας και της ποιότητας επεξεργασίας.

Στόχος της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η παρουσίαση καινοτόμων αυτοματοποιημένων μεθοδολογιών επεξεργασίας μικρο-τομογραφικών δεδομένων οστών με τελικό στόχο τον προσδιορισμό της πιθανής περιοχής κατάγματος σε ένα οστό και τον υπολογισμό του αντίστοιχου ρίσκου. Επίσης, μέσω της εφαρμογής συγκεκριμένων τεχνικών που προτείνονται στο πλαίσιο της διατριβής, αναδεικνύονται κρίσιμες ιστομορφομετρικές παράμετροι μικρο-αρχιτεκτονικής για τον προσδιορισμό της πιθανότητας οστικού κατάγματος, αναγνωρίζονται αδύναμες περιοχές του οστού και παρέχεται η δυνατότητα ποσοτικοποίησης των μεταβολών της μικρο-αρχιτεκτονικής του οστού σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Βασικό στοιχείο αυτής της έρευνας δεν είναι η υποκατάσταση του ιατρού αλλά η παροχή υψηλού επιπέδου βοηθητικών τεχνικών, εργαλείων και ποσοτικών μεγεθών, με σκοπό τη διευκόλυνση της ερευνητικής και κλινικής δραστηριότητας, και την ακριβέστερη αποτίμηση της κλινικής κατάστασης των ασθενών.

1.2. Περιεχόμενα Διδακτορικής Διατριβής

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής αναπτύχθηκε και παρουσιάζεται ένα σύνολο από καινοτόμες υπολογιστικές τεχνικές ανάλυσης και επεξεργασίας μικρο-τομογραφικών δεδομένων οστού. Η έρευνα εστιάζεται σε μεθόδους τμηματοποίησης και ευθυγράμμισης εικόνων, και μεθόδους μηχανικής μάθησης, που εφαρμόζονται σε δεδομένα που προκύπτουν από την επεξεργασία των εικόνων αυτών. Βασικοί στόχοι είναι η εισαγωγή μεγαλύτερου ποσοστού αυτοματοποίησης, η αύξηση της ακρίβειας και όπου είναι δυνατόν η μείωση του χρόνου επεξεργασίας, με απώτερο σκοπό την τελική ολοκλήρωση των παραπάνω επιμέρους μεθόδων σε ένα πλήρες αυτοματοποιημένο σύστημα πρόβλεψης της περιοχής κατάγματος ενός οστού. Για την αξιολόγηση των προτεινόμενων μεθόδων χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από διάφορες πηγές, όπως συνθετικά δεδομένα ελέγχου μικρο-τομογραφίας, κλινικά δεδομένα μικρο-τομογραφίας οστών, ιστολογικά δεδομένα οστών αλλά και πραγματικές εικόνες. Η αξιολόγηση στηρίχθηκε στα αποτελέσματα τόσο ποσοτικών όσο και ποιοτικών (ανακατασκευές και μελέτες περίπτωσης) κριτηρίων, συγκρινόμενα με αντίστοιχους εναλλακτικούς και ευρέως διαδεδομένους αλγόριθμους.

Στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται συνοπτικά τα κυριότερα στοιχεία του οστού και οι βασικές απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στο χώρο. Αρχικά, γίνεται μια εισαγωγή στην ανατομία του οστού, ξεκινώντας από το μάκρο επίπεδο και τις περιοχές του οστού, συνεχίζοντας στο μεσαίο επίπεδο και τα είδη του οστού και φθάνοντας στο μικρο επίπεδο που είναι τα είδη των κυττάρων του οστού. Επίσης, περιγράφονται επιγραμματικά οι βασικές δυναμικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται στο οστό με σκοπό την ανάπτυξη και τη διατήρησή του. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά στις βασικές παθογένειες του οστού, την οστεοπόρωση και την οστεοαρθρίτιδα, οι οποίες οδηγούν τελικά σε κατάγματα. Έχοντας ορίσει πλήρως το θεωρητικό πλαίσιο αναφοράς, ακολουθεί η παρουσίαση των ιστομορφομετρικών παραμέτρων του οστού, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητας του. Στο τέλος, παρουσιάζονται οι

βασικές απεικονιστικές τεχνικές για την οπτικοποίηση του σπογγώδους οστού και περιγράφεται η καθιερωμένη τρέχουσα κλινική διαδικασία συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων μικρο-τομογραφίας.

Στο τρίτο κεφάλαιο γίνεται η παρουσίαση του συστήματος τμηματοποίησης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών (Bone micro-CT Image Segmentation) το οποίο υλοποιείται από ένα καινοτόμο πλαίσιο τμηματοποίησης (Segmentation Framework) βασισμένο σε μια, επίσης καινούργια, τροποποιημένη εκδοχή της τεχνικής Ενεργών Περιγραμμάτων (Active Contours) των Chan-Vese. Αρχικά παρουσιάζεται μια ολοκληρωμένη μελέτη των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της εφαρμογής συγκεκριμένων αλγορίθμων τμηματοποίησης σε εικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού. Οι αλγόριθμοι που ελέγχονται είναι οι ευρέως διαδεδομένες τεχνικές σε αυτό το είδος δεδομένων Σταθερής Κατωφλίωσης και Κατωφλίωσης Otsu καθώς και η μέθοδος ενεργών περιγραμμάτων Chan-Vese, η οποία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική επιλογή. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το προτεινόμενο νέο πλαίσιο τμηματοποίησης το οποίο αποτελείται από δύο αυτόνομα υποσυστήματα: το υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής Περιοχών Ενδιαφέροντος και το υποσύστημα Ανεξάρτητης Εξέλιξης Ενεργών Περιγραμμάτων. Το πρώτο υποσύστημα, χρησιμοποιεί ένα συνδυασμό γνωστών αλλά και νεοεισαχθέντων τεχνικών για να εξάγει τις περιοχές ενδιαφέροντος της εικόνας (Regions of Interest, ROI) με αυτόματο τρόπο. Το δεύτερο υποσύστημα, χρησιμοποιώντας το αποτέλεσμα του πρώτου, εφαρμόζει μια καινοτόμα προσέγγιση στο χώρο των Ενεργών Περιγραμμάτων που επιτρέπει την ταυτόχρονη εξέλιξη πολλαπλών ανεξάρτητων Ενεργών Περιγραμμάτων στην ίδια εικόνα. Επιπλέον, παρουσιάζεται μια νέα τροποποίηση των Ενεργών Περιγραμμάτων Chan Vese για τον αυτόματο καθορισμό των παραμέτρων εξέλιξής του με βάση τα τοπικά χαρακτηριστικά της εικόνας. Το προτεινόμενο πλαίσιο αξιολογείται εκτενώς ποιοτικά και ποσοτικά, τόσο σε συνθετικά δεδομένα τύπου Phantom όσο και σε πραγματικά δεδομένα με χρήση κατάλληλων κριτηρίων. Ταυτόχρονα, συγκρίνεται με ευρύτερα διαδεδομένους αλγορίθμους του χώρου της μικρο-τομογραφίας οστών όσο και του χώρου των Ενεργών Περιγραμμάτων, όπου σε κάθε περίπτωση επιτυγχάνει καλύτερες επιδόσεις. Τέλος, παρουσιάζεται η επιτυχής εφαρμογή της μεθοδολογίας και σε άλλα είδη ιατρικών εικόνων (Αξονικής Τομογραφίας, Ιστολογικές), η οποία αναδεικνύει την ευρύτερη δυνατότητα εφαρμογής της πέρα από τα στενά πλαίσια των εικόνων μικρο-τομογραφίας.

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το σύστημα ευθυγράμμισης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών. Το σύστημα αυτό χρησιμοποιεί τις δυαδικές εικόνες από το σύστημα τμηματοποίησης για κάθε δείγμα, πριν και μετά από τεχνητό σπάσιμο, με σκοπό τον προσδιορισμό ενός νέου ποσοτικού κριτηρίου αυτόματης εύρεσης της περιοχής κατάγματος από τις εικόνες μικρο-τομογραφίας. Η συγκεκριμένη προσέγγιση παρακάμπτει την κλασική διαδικασία ανάλυσης του οστού, αυξάνοντας σημαντικά την ταχύτητα λήψης απόφασης και την αυτοματοποίηση της διαδικασίας. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιείται έρευνα χρησιμοποιώντας δισδιάστατες και τρισδιάστατες τεχνικές ευθυγράμμισης εικόνων, με βάση τον δισδιάστατο συμπαγή αφινικό μετασχηματισμό με χρήση του κριτηρίου Αμοιβαίας Πληροφορίας (Mutual information), και τον τρισδιάστατο ελαστικό μετασχηματισμό Δαιμώνων με χρήση ως κριτηρίου του μέτρου του διανύσμα-

τος του πεδίου παραμόρφωσης. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα αρχικά αποτελέσματα της εφαρμογής των παραπάνω τεχνικών ευθυγράμμισης σε ένα σύνολο από δείγματα παρέχοντας τη δυνατότητα της αυτόματης εύρεσης περιοχών κατάγματος. Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι και οι δύο προσεγγίσεις έχουν καλές επιδόσεις και αρκετές δυνατότητες περαιτέρω βελτιώσεων που οδηγούν σε ένα υψηλής ποιότητας κριτήριο.

Στο πέμπτο κεφάλαιο παρουσιάζεται το σύστημα ταξινόμησης των δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστών, με σκοπό τον αυτόματο προσδιορισμό των τοπικών περιοχών του οστού με κάταγμα. Το σύστημα βασίζεται στο συνδυασμό τεχνικών πολλαπλών ταξινομητών (Ensemble Classifiers) με ταυτόχρονη χρήση διαφόρων τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης (Imbalanced Learning), μια προσέγγιση που σπάνια συναντάται και εφαρμόζεται για πρώτη φορά σε δεδομένα μικρο-τομογραφίας οστών. Το εκάστοτε τμηματοποιημένο δείγμα υπό εξέταση χωρίζεται σε εικονοστοιχεία συγκεκριμένου μεγέθους και για κάθε εικονοστοιχείο υπολογίζονται είκοσι οκτώ ιστομορφομετρικές παράμετροι, οι οποίες αποτελούν και τα χαρακτηριστικά εισόδου του ταξινομητή. Κάθε εικονοστοιχείο μπορεί να ανήκει σε μια από τις δύο κατηγορίες εξόδου: «κάταγμα», «μη-κάταγμα». Για την ταξινόμηση χρησιμοποιούνται οι αλγόριθμοι Πολυεπίπεδων Perceptron (Multilayer Perceptron, MLP), Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM), και k-Κοντινότερων Γειτόνων (k-Nearest Neighbors, K-NN), ενώ στα σύνολα δεδομένων εφαρμόζονται οι τεχνικές μη-ισορροπημένης μάθησης Τυχαίας Υποδειγματοληψίας (Random Undersampling, RU) και Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας (Synthetic Minority Oversampling, SMOTE). Το προτεινόμενο σύστημα αξιολογείται χρησιμοποιώντας κατάλληλα κριτήρια μη-ισορροπημένης μάθησης, πετυχαίνοντας υψηλότερες επιδόσεις δίχως να εισάγει σημαντικό υπολογιστικό κόστος. Ταυτόχρονα, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής ευρέως διαδεδομένων ταξινομητών και απλούστερων συνδυασμών τους, όπου αναδεικνύεται περαιτέρω η σημαντική βελτίωση που επιτυγχάνει η προτεινόμενη συνδυαστική προσέγγιση. Τέλος, γίνεται αξιολόγηση των σημαντικότερων χαρακτηριστικών εισόδου με χρήση του αλγορίθμου φίλτρου Σειριακής Πρόσθιας Πλωτής Έρευνας (Sequential Floating Forward Search, SFFS), με σκοπό την εξαγωγή βιοδεικτών για τις τοπικές περιοχές κατάγματος.

Κλείνοντας, το κεφάλαιο έξι αποτελεί τον επίλογο της διατριβής, όπου γίνεται σύνοψη των καινοτομιών που παρουσιάστηκαν στα κεφάλαια τρία έως πέντε και αναφορά στα βασικά συμπεράσματα από την ανάλυση και εφαρμογή των προτεινόμενων τεχνικών επεξεργασίας εικόνων και δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστού, με σκοπό την ανίχνευση των περιοχών κατάγματος. Επίσης, γίνεται αναφορά στις πιθανές μελλοντικές κατευθύνσεις και προεκτάσεις των προτεινόμενων συστημάτων με σκοπό την περαιτέρω βελτίωση της επεξεργασίας των μικρο-τομογραφικών δεδομένων και της όλης διαδικασίας.

1.3. Αναφορές

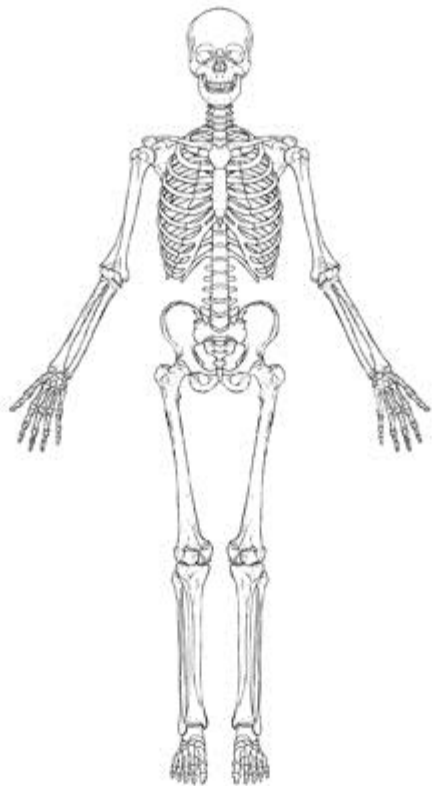
1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94:646-50.
2. Strom O, Borgstrom F, Kanis J, Compston J, Cooper C, McCloskey E, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2011;6:59-155.
3. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis.* 2013;8(1-2):1-218.
4. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
5. Helgason B, Perilli E, Schileo E, Taddei F, Brynjólfsson S, Viceconti M. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. *Clinical Biomechanics.* 23(2):135-46.
6. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA. The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *Journal of Biomechanics.* 27(4):375-7.
7. Gibson LJ. Biomechanics of cellular solids. *Journal of Biomechanics.* 38(3):377-99.
8. McCreddie BR, Goldstein SA. Biomechanics of Fracture: Is Bone Mineral Density Sufficient to Assess Risk? *Journal of Bone and Mineral Research.* 2000;15(12):2305-8.
9. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *Journal of Biomechanics.* 41(2):438-46.
10. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(11):1793-9.
11. Gibson LJ. The mechanical behaviour of cancellous bone. *J Biomech.* 1985;18(5):317-28.
12. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone.* 26(3):291-5.
13. Ralph M, Peter R. Micro-Tomographic Imaging for the Nondestructive evaluation of Trabecular Bone Architecture. *Stud Health Technol Inform.* 1997;40:61–79.
14. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans Sys, Man, Cyber.* 1979;9 (1):62-6.
15. Dall'Ara E, Barber D, Viceconti M. About the inevitable compromise between spatial resolution and accuracy of strain measurement for bone tissue: A 3D zero-strain study. *Journal of Biomechanics.* 47(12):2956-63.
16. Christopher J, Ramakrishnan S. Assessment and Classification of Mechanical Strength Components of Human Femur Trabecular Bone Using Texture Analysis and Neural Network. *J Med Syst.* 2008;32(2):117-22.
17. Jin H, Lu Y, Harris ST, Black DM, Stone K, Hochberg MC, et al. Classification Algorithms for Hip Fracture Prediction Based on Recursive Partitioning Methods. *Medical Decision Making.* 2004;24(4):386-98.

Κεφάλαιο 2. Ανατομία και Μέθοδοι Απεικόνισης Οστών

2.1. Εισαγωγή στην Ανατομία και τα Συστατικά των Οστών

Τα οστά είναι σκληρά και άκαμπτα όργανα που μαζί με το συνδετικό ιστό που τα συνδέει μεταξύ τους συνιστούν το σκελετό των ανθρώπων, επιτελώντας τόσο βιομηχανικές όσο και μεταβολικές λειτουργίες (1, 2). Οι ιδιότητες του οστού προκύπτουν από τα ανόργανα άλατα που εμποτίζουν την οστική μήτρα, η οποία αποτελείται από ίνες κολλαγόνου, μια μεγάλη ποικιλία μη-κολλαγονοειδών πρωτεϊνών και μέταλλα. Ο σκελετός επιτελεί τρεις βασικές λειτουργίες σε κάθε οργανισμό: τη στήριξη, την προστασία και την ομοιοστάση του ασβεστίου. Η στήριξη επιτελείται μέσω της σκληρότητας και της ακαμψίας του οστού, επιτρέποντας στον σκελετό να διατηρεί το σχήμα του σώματος και να μεταδίδει τις μυϊκές δυνάμεις μεταξύ των διαφόρων σημείων του σώματος κατά τη διάρκεια της κίνησης. Η προστασία γίνεται στους ιστούς του κρανίου, του θώρακα και της λεκάνης, και παρέχει το πλαίσιο για το μυελό των οστών. Το περιεχόμενο του οστού λειτουργεί ως αποθήκη ιόντων, κυρίως ασβεστίου, και συνεισφέρει στον έλεγχο της σύνθεσης του εξωκυτταρικού υγρού, κυρίως του ιονισμένου ασβεστίου. Επίσης το οστό, παρά την σκληρή και γενικά άκαμπτη φύση του, έχει ικανότητες αυτό-ίασης και προσαρμογής της μάζας, του σχήματός του και των ιδιοτήτων του στις μηχανικές απαιτήσεις.

Ο χόνδρος (cartilage) είναι ένα είδος εύκαμπτου συνδετικού ιστού που συναντάται στο οστό αλλά και σε πολλά άλλα μέρη του σώματος και αποτελεί μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ του οστού και των μυών (3-5). Η ηλικία του ατόμου παίζει σημαντικό ρόλο στη σύσταση και στη λειτουργία που επιτελεί ο χόνδρος. Συγκεκριμένα, στα έμβρυα και νεογνά βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες και δρα ως βάση για τη δημιουργία του πραγματικού σκελετού καθώς το βρέφος αναπτύσσεται. Στους ενήλικες, συναντάται σε μικρότερα ποσοστά συνεισφέροντας κυρίως στη μείωση της τριβής μεταξύ των αρθρώσεων και στη διατήρηση του σχήματος συγκεκριμένων οργάνων (π.χ. αυτιών, μύτης).

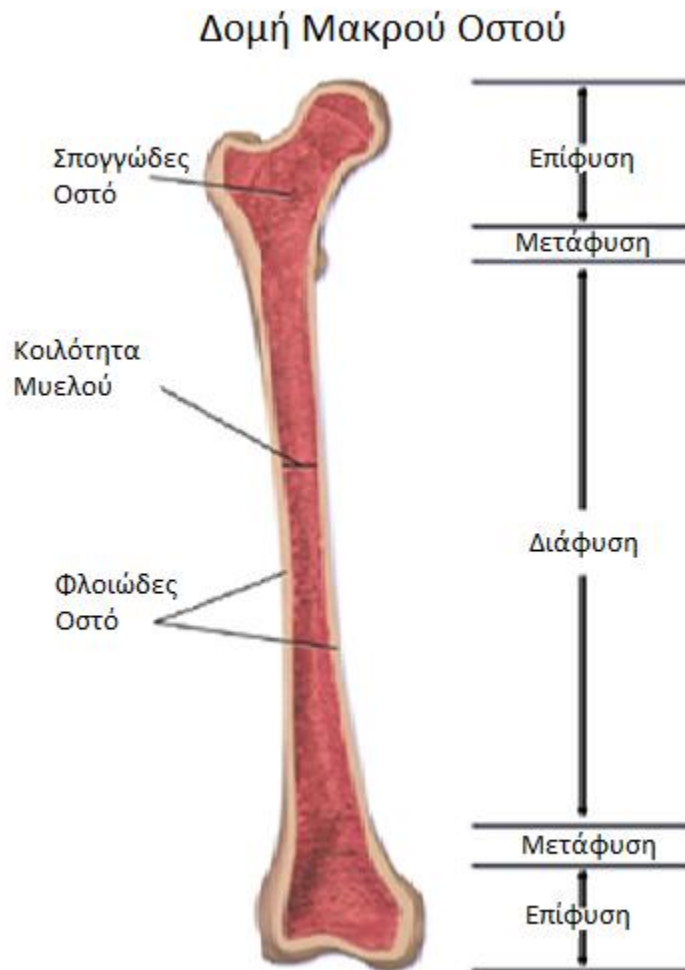


Εικόνα 2-1: Πρόσθια όψη του ανθρώπινου σκελετού.

2.1.1. Βασική Μορφολογία και Σύσταση

Τα οστά παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία σε μέγεθος και σχήμα. Μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με την εμφάνισή τους σε μακριά, κοντά, επίπεδα και ακανόνιστα. Ένα συνηθισμένο παράδειγμα της μορφολογίας του οστού μπορεί να δοθεί από τα μακριά οστά. Τα οστά αποτελούνται από ένα κυλινδρικό άξονα που ονομάζεται διάφυση και δύο πλατύτερα και στρογγυλότερα άκρα που ονομάζονται επίφυση (1, 2). Η διάφυση και η κάθε επίφυση ενώνονται μεταξύ τους μέσω μιας κωνικής περιοχής που ονομάζεται μετάφυση (1, 2). Η επίφυση είναι συνήθως πλατύτερη από τα υπόλοιπα μέρη του οστού και περιβάλλεται από χόνδρο που μειώνει την τριβή μεταξύ των αρθρώσεων.

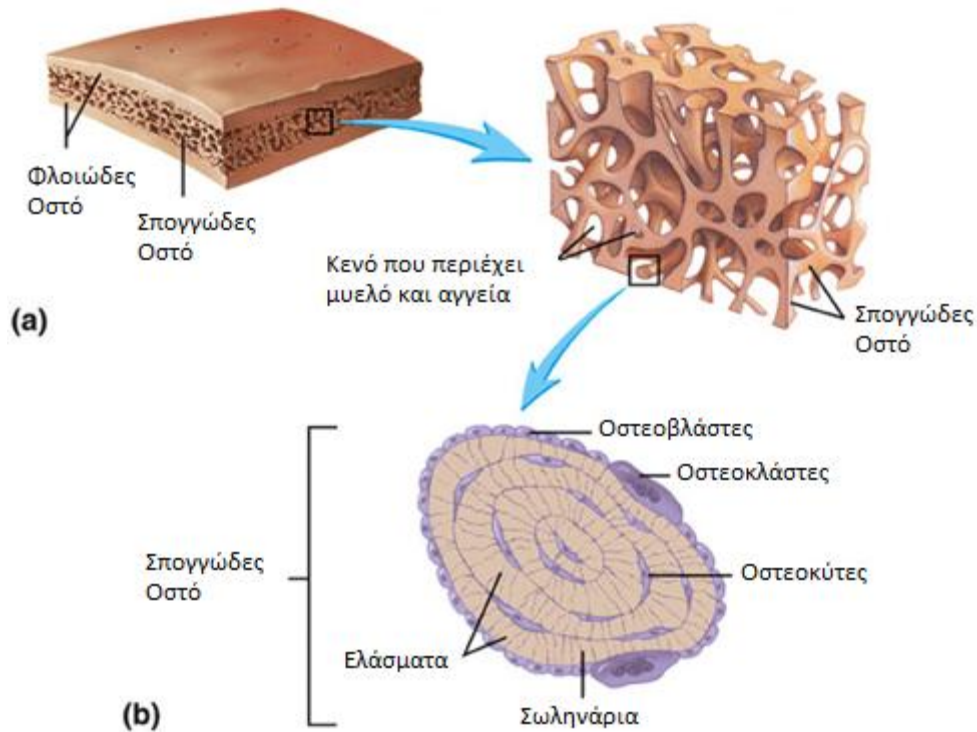
Σχετικά με τη σύσταση του οστού, το βάρος του αποτελείται κατά μέσο όρο από 28% οργανική ύλη, 60% από ανόργανη ύλη και το υπόλοιπο 12% από νερό (2). Αντίστοιχα, ο όγκος του αποτελείται από 38,4% οργανική ύλη, 37,7% ανόργανη ύλη και 23,9% νερό (6). Η οργανική μήτρα αποτελείται από 90% κολλαγόνο και 10% μη-κολλαγονοειδείς πρωτεΐνες, των οποίων ο ρόλος είναι άγνωστος (7). Η ανόργανη ύλη είναι κυρίως ακάθαρτος υδροξυαπατίτης $\text{Ca}_6(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, που αποτελείται από ανθρακικό, κιτρικό, φθόριο και στρόντιο. Από μηχανικής οπτικής, το οστό είναι συγκρίσιμο με ένα συνθετικό υλικό όπου η οργανική ύλη του χαρίζει ανθεκτικότητα και η ανόργανη ύλη σκληρότητα και δύναμη.



Εικόνα 2-2: Τυπικό μακρύ οστό, όπου εμφανίζεται η διάφυση, η μετάφυση και η επίφυση.

2.1.2. Δομή οστού

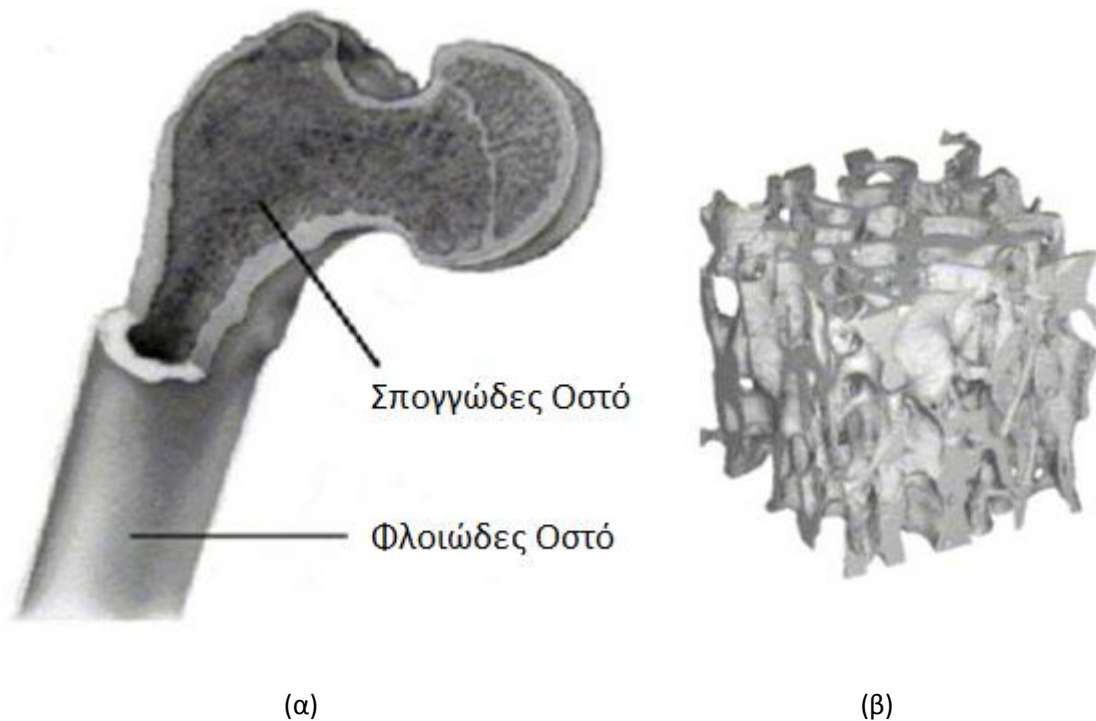
Τα οστά αποτελούνται κατά κύριο λόγο από δύο βασικές δομές: το φλοιώδες (cortical) οστό και το δοκιδωτό (trabecular) ή σπογγώδες (cancellous) οστό (1, 2). Το φλοιώδες οστό είναι στέρεο, συμπαγές οστό που περιέχει μικροσκοπικά κανάλια και συναντάται στο εξωτερικό μέρος των οστών επιτελώντας τις λειτουργίες της στήριξης και της προστασίας του οργάνου. Υπάρχει σε συνολικό ποσοστό 80% στο σκελετό των ενηλίκων ανθρώπων. Τα σπογγώδες οστό βρίσκεται στο εσωτερικό του οστού και είναι ένα πλέγμα από πλάκες και ράβδους, γνωστή ως δοκίδα, με τυπικά μέση πάχη που κυμαίνονται από 50 μm έως 300 μm . Ουσιαστικά είναι το υλικό που γεμίζει το εσωτερικό του περιβλήματος που δημιουργείται από το φλοιώδες οστό. Συνεπώς, αν και βρίσκεται σε ποσοστό 20% καταλαμβάνει το μεγαλύτερο όγκο (3-5).



Εικόνα 2-3: Τα διαφορετικά επίπεδα της θεώρησης του οστού, ξεκινώντας από (a) το φλοιώδες και στο σπογγώδες οστό και καταλήγοντας (b) στα κύτταρα εντός του σπογγώδους οστού.

Η διάφυση αποτελείται κυρίως από φλοιώδες οστό, ενώ η επίφυση και η μετάφυση περιέχουν κυρίως σπογγώδες οστό που περιβάλλεται από ένα λεπτό στρώμα φλοιώδους οστού (4). Κατά την ανάπτυξη του ανθρώπου, η επίφυση διαχωρίζεται από τη μετάφυση από μια πλάκα υάλινου ιστού που ονομάζεται επιφυσιική πλάκα ή πλάκα ανάπτυξης. Η πλάκα ανάπτυξης και το γειτονικό σπογγώδες οστό της μετάφυσης συνιστούν μια περιοχή όπου λαμβάνει χώρα η παραγωγή του σπογγώδους οστού και η επιμήκυνση του φλοιού. Στους ενήλικες, η πλάκα ανάπτυξης αντικαθίσταται τελικά πλήρως από σπογγώδες οστό, που οδηγεί στην ολοκληρωτική ένωση της επίφυσης με την μετάφυση.

Η εξωτερική επιφάνεια των περισσότερων οστών περιβάλλεται από το περίοστεο, το οποίο αποτελείται εξωτερικά από ένα φύλλο πορώδους συνδετικού ιστού και εσωτερικά από ένα στρώμα μη-διαφοροποιημένων κυττάρων (3, 5, 8). Το περίοστεο έχει την ικανότητα να δημιουργεί νέο οστό κατά της φυσιολογικής ανάπτυξης και στην περίπτωση κατάγματος. Η κοιλότητα της διάφυσης, του φλοιώδους και του σπογγώδους οστού περιβάλλονται από ένα λεπτό κυτταρικό στρώμα που ονομάζεται ενδόστεο. Το ενδόστεο είναι ένα είδος εσωτερικού περιόστεου, όντας μια μεμβράνη των επιφανειακών οστικών κυττάρων.



(α) (β)
 Εικόνα 2-4: Τα βασικά είδη οστού. (α) Το φλοιώδες και το σπογγώδες οστό. (β) Ανακατασκευασμένη 3D λεπτομέρεια σπογγώδους οστού.

2.1.2.1. Φλοιώδες Οστό

Στους ενήλικους ανθρώπους το φλοιώδες οστό (cortical bone) αποτελείται από ελάσματα παράλληλων ινών κολλαγόνου και τοποθετημένα σε στρώματα πάχους 3-7 μm (3, 4). Στις ιστολογικές εξετάσεις υπό πολωμένο φως, τα ελάσματα φαίνονται ως εναλλασσόμενα φωτεινά και σκοτεινά επίπεδα, αποτέλεσμα των διαφορετικών προσανατολισμών των ινών κολλαγόνου (9, 10). Η κύρια δομική μονάδα του φλοιώδους οστού δίνεται από το όστεον ή Χαβερσιανό σύστημα (1, 2, 5). Ένα τυπικό όστεο είναι ένας κύλινδρος με διάμετρο περίπου 200 μm , που αποτελείται από ένα κεντρικό κανάλι (Χαβερσιανό κανάλι) και περιβάλλεται από 20 με 30 ομόκεντρα ελάσματα. Η εξωτερική επιφάνεια κάθε οστού περιβάλλεται από πολλαπλά στρώματα ελασμάτων, κάτω από το περίοστεο και στην εσωτερική επιφάνεια κοντά στο ενδόστεο.

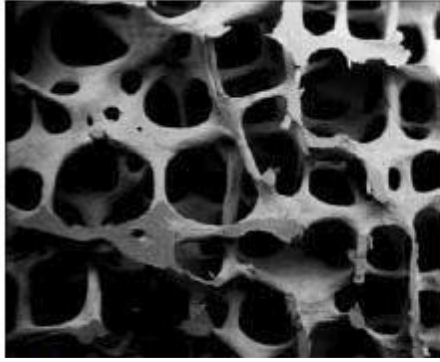


Εικόνα 2-5: Λεπτομέρεια του Χαβερσιανού συστήματος του φλοιώδους οστού. Ξεχωρίζει το Χαβερσιανό κανάλι και τα ελάσματα που το περιβάλλουν.

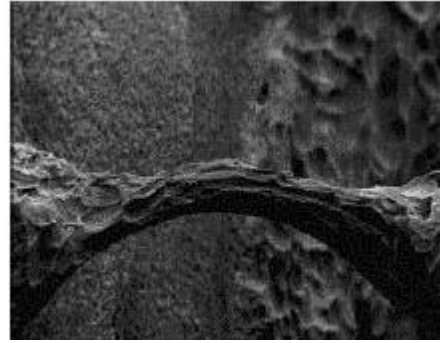
Αυτά τα ελάσματα ονομάζονται περιμετρικά ελάσματα. Στα κενά μεταξύ των Χαβερσιανών συστημάτων συναντώνται τα διάμεσα ελάσματα, ως γωνιακά θραύσματα των προηγούμενων ομόκεντρων και περιμετρικών ελασμάτων (2). Εντός του Χαβερσιανών καναλιών συναντώνται αιμοφόρα αγγεία, λεμφατικά αγγεία και νεύρα. Τα Χαβερσιανά κανάλια ενώνονται μεταξύ τους με εγκάρσια κανάλια με το όνομα «κανάλια Βόλκμαν» (2). Τα κανάλια αυτά επιτρέπουν επίσης την επικοινωνία με το περίοστεο και τον μυελό των οστών. Το εξωτερικό περίβλημα κάθε όστεου περιβάλλεται από μια γραμμή τσιμέντου, που αποτελείται από ένα στρώμα ανοργανοποιημένου πλέγματος ανεπαρκές σε ίνες κολλαγόνου, πάχους 1-2 μm . Κατά μήκος του οστού συναντώνται επίσης μικρές κοιλότητες (lacunae) που περιέχουν εγκλωβισμένα οστικά κύτταρα (οστεοκύττα). Μικροσκοπικά σωληνοειδή κανάλια (επιπωματώσεις) ενώνουν τις κοιλότητες μεταξύ τους και με το Χαβερσιανό κανάλι (9).

2.1.2.2. Σπογγώδες Οστό

Το σπογγώδες οστό (trabecular bone) δεν έχει Χαβερσιανό σύστημα, αλλά αποτελείται από ένα πλέγμα αλληλένδετων δοκών (trabeculae), πάχους μικρότερου των 0.2 mm και μεταβλητού σχήματος, που θυμίζει σπόγγο (1-5). Κάθε δοκός αποτελείται από πακέτα παράλληλων ελασμάτων. Συνήθως κάθε πακέτο ελασμάτων έχει μήκος 1 mm και πλάτος 50-60 μm . Τα παραπάνω χαρακτηριστικά αποτελούν ένα γενικευμένο μέσο όρο και είναι αρκετά πιθανόν να διαφέρουν μεταξύ των οστών εντός του οργανισμού αλλά και μεταξύ διαφορετικών οργανισμών. Αυτό το στοιχείο οδηγεί σε σημαντικές παρατηρούμενες μεταβολές στην οστική πυκνότητα. Ταυτόχρονα, ο προσανατολισμός της σπογγώδους δομής σχετίζεται στενά με το ανατομικό σημείο που συναντάται το οστό και τη μηχανική λειτουργία που καλείται να επιτελέσει. Συγκεκριμένα, η σπογγώδης δομή είναι κατά κύριο λόγο προσανατολισμένη προς την κατεύθυνση του βασικού μηχανικού φορτίου (11, 12). Ωστόσο, η κατεύθυνση του φορτίου εξαρτάται και από την κίνηση, συνεπώς η δομή του σπογγώδους οστού μπορεί να γίνει εξαιρετικά πολύπλοκη.



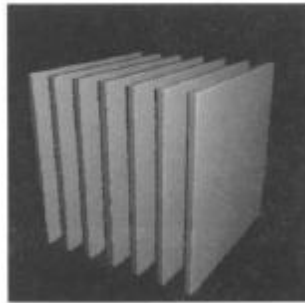
(α)



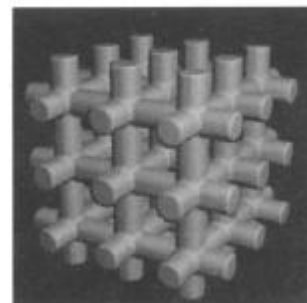
(β)

Εικόνα 2-6: (α) Σπογγώδες οστό από εικόνα μικροσκοπίου. (β) Δοκός σπογγώδους οστού

Αρκετά μοντέλα έχουν αναπτυχθεί με σκοπό να κατηγοριοποιηθεί η δομή του σπογγώδους οστού και να ποσοτικοποιηθεί η πληροφορία που περιέχεται εντός της αρχιτεκτονικής του (13). Η βασική υπόθεση στην οποία στηρίζονται είναι το σπογγώδες οστό ομοιάζει με παράλληλες πλάκες ή αλληλοσυνδεόμενες κυλινδρικές δοκούς. Αν και μοντέλα αυτά έχουν αναπτυχθεί αρκετά πριν την έλευση της 3D απεικόνισης υψηλής ευκρίνειας, βρίσκουν συχνή εφαρμογή στις περιπτώσεις όπου μόνο 2D εικόνες είναι διαθέσιμες.



(α)



(β)

Εικόνα 2-7: Μοντέλα που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των αρχιτεκτονικών παραμέτρων του σπογγώδους οστού. (α) Μοντέλο πλακών, (β) Μοντέλο δοκών.

Το σπογγώδες οστό είναι περισσότερο εύπλαστο και λιγότερο δυνατό από το φλοιώδες οστό, χαρακτηριστικά που οφείλονται στην ασυνεχή δομή του (2-5). Συνεπώς, αν και συνεισφέρει λιγότερο στην ακαμψία του οστού, παρουσιάζει μεγαλύτερη ποικιλία και ευελιξία μηχανικών αποκρίσεων. Συγκεκριμένα:

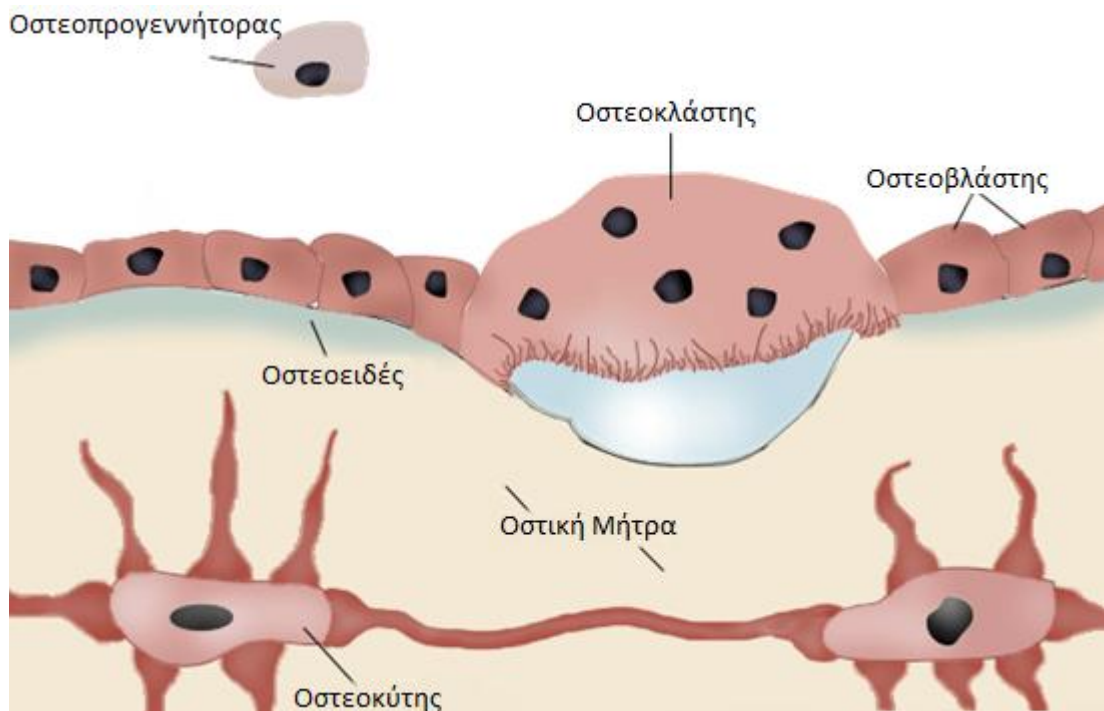
- Σκληραίνει τη δομή που ενώνει το εξωτερικό περίβλημα του φλοιώδους οστού.
- Υποστηρίζει επικουρικά το φλοιώδες οστό και ανακατανέμει το φορτίο στις περιπτώσεις πλευρικών συγκρούσεων.
- Υποστηρίζει επικουρικά το χόνδρο της άρθρωσης, απορροφώντας τους κραδασμούς κατά τη διάρκεια των φορτίων.
- Μεταφέρει και διανέμει το φορτίο στον περιβάλλον φλοιώδες οστό.
- Προστατεύει το οστά από φαινόμενα αστάθειας.

2.1.3. Είδη οστικών κυττάρων

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το οστό χαρακτηρίζεται από μια ισορροπημένη ύπαρξη διαδικασιών απορρόφησης και ανάπτυξης (2). Οι βασικοί παράγοντες για την εκτέλεση αυτών των διαδικασιών είναι τα οστικά κύτταρα. Ακόμα και αν δεν αποτελούν ένα σημαντικό τμήμα του σκελετού από πλευράς ποσοστού είναι υπεύθυνα για όλες τις διαδικασίες σχηματισμού, απορρόφησης, μοντελοποίησης και την αναδιαμόρφωσης. Ακόμα δεν είναι σαφές το τι οδηγεί τη συμπεριφορά τους, ωστόσο η κυρίαρχη υπόθεση είναι ότι η ανάπτυξη μιας συγκεκριμένης δομής, κατά τη διάρκεια της αναδιαμόρφωσης μπορεί να είναι αποτέλεσμα αντίδρασης σε μηχανικά φορτία (3-5). Τα κύρια είδη κυττάρων του οστού είναι (14):

- Οστεοβλάστες (Osteoblasts)
- Επιφανειακά οστικά (Bone Lining)
- Οστεοκύτες (Osteocytes)
- Οστεοκλάστες (Osteoclasts)

Κάποια άλλα συμπληρωματικά είδη κυττάρων που συναντώνται στο οστό είναι οι πρόγονοι των εξειδικευμένων κυττάρων, τα κύτταρα του μυελού και ένα σύστημα ρύθμισης του ανοσοποιητικού που ελέγχει τη συντήρηση και την ανάπτυξη του οστού και παρέχει τα κύτταρα-πρόγονους (14). Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα κύρια είδη κυττάρων και οι λειτουργίες που επιτελούν.



Εικόνα 2-8: Το οικοσύστημα οστικών κυττάρων

2.1.3.1. Οστεοβλάστες

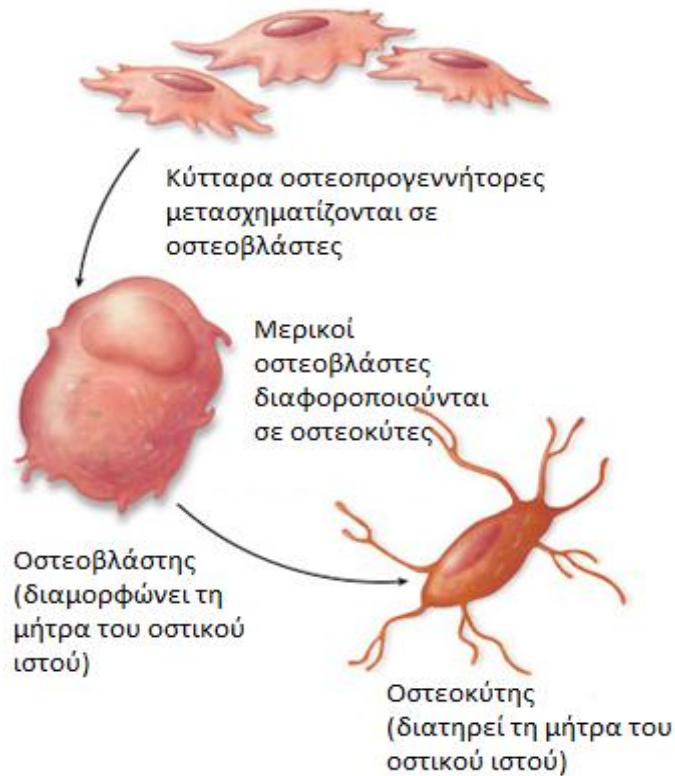
Οι οστεοβλάστες είναι τα κύτταρα ευθύνονται για την παραγωγή νέου οστού, συνθέτοντας και εκκρίνοντας το οργανικό πλέγμα οστών (οστεοειδές) (15, 16). Ταυτόχρονα, συμμετέχουν στην ασβεστοποίηση και στην απορρόφηση του οστού, και στον έλεγχο της ροής του ασβεστίου και του φωσφόρου εντός και εκτός του οστού. Οι οστεοβλάστες εμφανίζονται ως ένα στρώμα συνεχόμενων κυττάρων και στην ενεργή τους κατάσταση έχουν μορφή κύβου με 15-30 μm πάχος (17). Ο σχηματισμός του νέου οστού γίνεται σε δύο στάδια, τη διαμόρφωση της μήτρας οστού (bone matrix) που ακολουθείται από την ανοργανοποίηση του οστού, μέσω της εναπόθεσης κρυστάλλων υδροξυαπαιτίτη. Ο κύκλος ζωής μπορεί να συνοψισθεί από την γένεση μέχρι και το προγεννητικό κύτταρο (2)

- Διαφοροποίηση από βλαστοκύτταρα σε οστεοβλάστες και συμμετοχή στην επεξεργασία μήτρας και στις μονάδες ασβεστοποίησης.

και στη συνέχεια:

- Επιστροφή στην μορφή προ-οστεοβλάστη ή μετατροπή σε κύτταρα επένδυσης οστών ή μετατροπή σε κύτταρα ταφής των οστεοκυττών ή θάνατος.

Ένα άλλο ενδιαφέρον στοιχείο είναι ότι οι διαδικασίες ανάπτυξης των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών είναι συνδεδεμένες σε μοριακή βάση. Και τα δύο είδη κυττάρων προέρχονται από κύτταρα που εμφανίζονται στο μυελό των οστών (οι οστεοβλάστες από πολυδύναμα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, ενώ οι οστεοκλάστες από αιμοποιητικά κύτταρα της γενιάς των μονοκυττάρων/μακροφάγων), και μάλιστα η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών είναι προαπαιτούμενο για την ανάπτυξη των οστεοκλαστών (2).



Εικόνα 2-9: Διαδικασία δημιουργίας οστεοβλαστών από τους οστεογεννήτορες και οστεοκυτών από τους οστεοβλάστες.

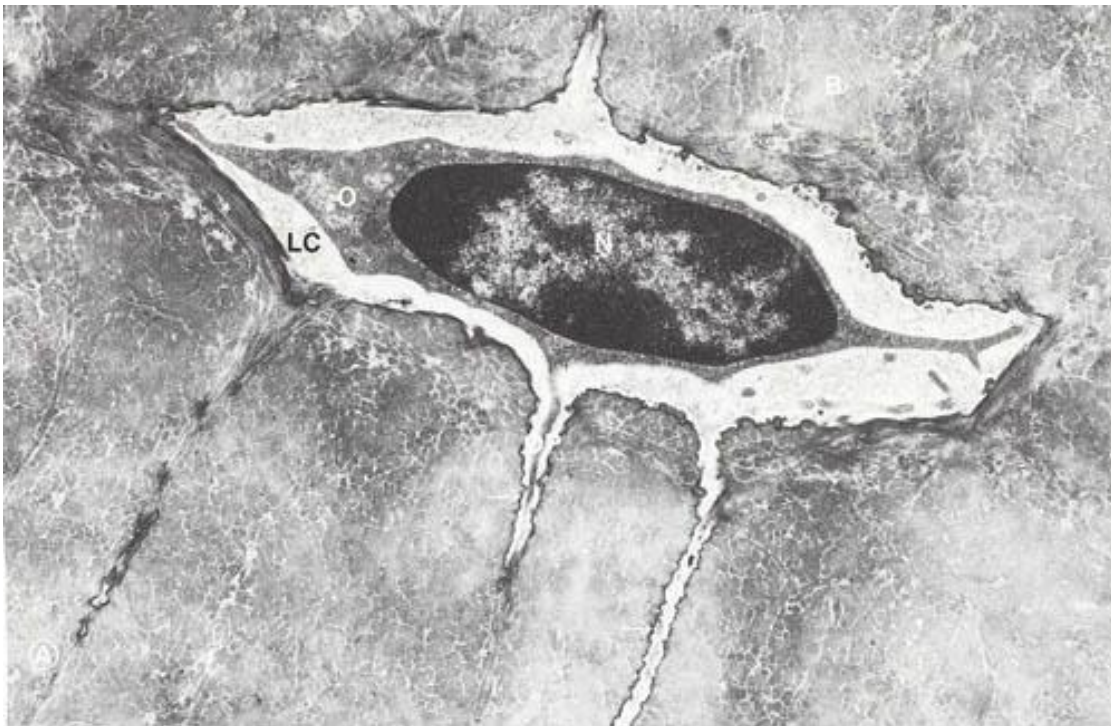
2.1.3.2. Επιφανειακά οστικά κύτταρα

Τα επιφανειακά οστικά (bone lining) κύτταρα δρουν ως φράγμα ιόντων διαχωρίζοντας τα υγρά που διήθονται από τους οστεοκύτες και το βοηθητικό καναλιοειδές σύστημα από τα διάμεσα υγρά και αποτελούν την πλειοψηφία των κυττάρων που βρίσκονται στην επιφάνεια του οστού στους ενήλικες (14, 18, 19). Επίσης σχετίζονται με την οστεοκλαστική αναρρόφηση του οστού, μέσω της χώνευσης του επιφανειακού οστεοειδούς και κατ' επέκταση επιτρέπουν την οστεοκλαστική πρόσβαση στον ανοργανοποιημένο ιστό. Ταυτόχρονα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα τρισδιάστατα δίκτυα των επιφανειακών οστεϊκών κυττάρων και των οστεοκυτών έχουν τη δυνατότητα να αισθάνονται το σχήμα του οστού και τη μηχανική αντίδρασή του σε συνθήκες υψηλής καταπόνησης, και στη συνέχεια να μεταδίδουν αυτά τα ερεθίσματα ως σήματα στην επιφάνεια του οστού για τη δημιουργία νέου οστού και την αποδοτικότερη απορρόφηση της έντασης. Τα επιφανειακά οστεϊκά κύτταρα πιστεύεται ότι προέρχονται είτε από οστεοβλάστες που έχουν γίνει ανενεργοί, είτε από προγόνους οστεοβλαστών που έχουν αναστείλει τη δραστηριότητά τους ή έχουν διαφοροποιηθεί και έχουν περιέλθει σε επίπεδη μορφή πάνω στις επιφάνειες των οστών.

2.1.3.3. Οστεοκύτες

Οι οστεοκύτες είναι τα κύτταρα που επιτελούν με τον βέλτιστο τρόπο τη λειτουργία της αίσθησης του μεγέθους και της κατανομής της μηχανικής καταπόνησης των οστών, ενημερώνοντας για οποιαδήποτε αλλαγή τα επιφανειακά κύτταρα, μέσω των καναλιοειδών διαδικασιών

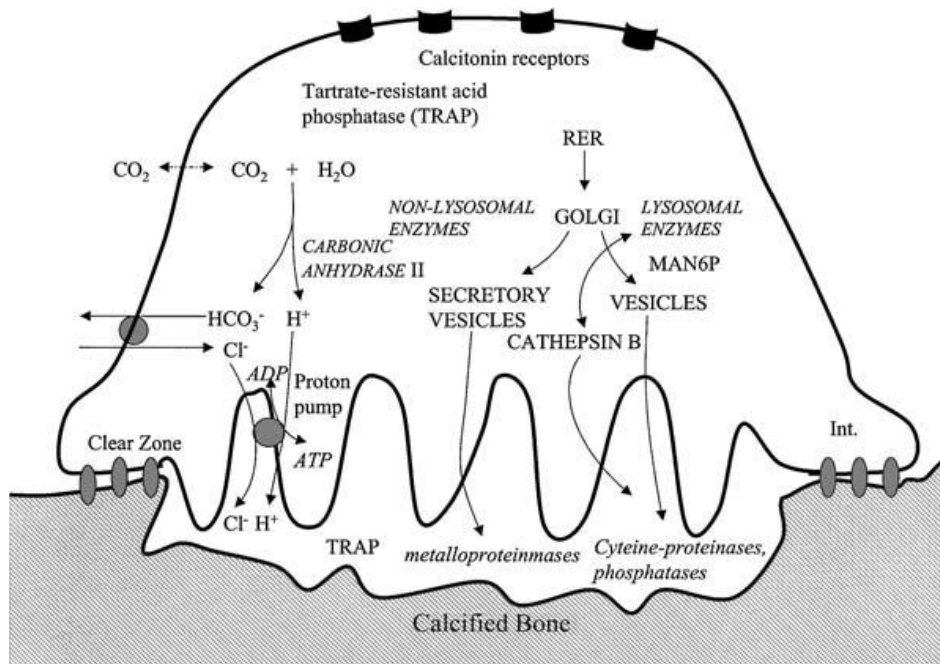
και των διασταυρώσεων των κενών επικοινωνίας (14, 20, 21). Επίσης, οι οστεοκύττες παίζουν κύριο ρόλο στις διαδικασίες της ομοιόστασης, της μορφογένεσης και της ανακατασκευής της οστικής μάζας, ρυθμίζοντας τη σύσταση των μετάλλων και την αρχιτεκτονική του οστού[5]. Οι ώριμοι οστεοκύττες έχουν ελλειψοειδές σχήμα, με τον μακρύτερο άξονα μήκους περίπου 25μm να είναι παράλληλο στα γειτονικά οστικά ελάσματα. Οι οστεοκύττες προέρχονται από διαφοροποιημένους οστεοβλάστες που έχουν μείνει στο νέο-διαμορφωμένο οστεοειδές ενώ η δημιουργία του υπόλοιπου οστού συνεχίζεται. Στα ώριμα οστά, οι οστεοκύττες έχουν τη μεγαλύτερη πληθυσμιακή συγκέντρωση, η οποία φθάνει έως και τις δέκα φορές περισσότερη από αυτήν των οστεοβλαστών.



Εικόνα 2-10: Εικόνα οστεοκύτη από μικροσκόπιο

2.1.3.4. Οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι τα κύτταρα που επιτελούν την επαναρρόφηση του οστού, μέσω της διαλυτοποίησης τόσο του μεταλλικού όσο και του οργανικού μέρους της μήτρας (14, 16, 22). Τα σήματα για την ενεργοποίηση της επαναρρόφησης και την επιλογή των ανάλογων περιοχών του οστού είναι ακόμα άγνωστα. Οι οστεοκλάστες έχουν κυκλικό σχήμα μπορεί να περιέχουν από έναν ως περισσότερους από 50 πυρήνες και έχουν εύρος διαμέτρου από 20 έως 100μm. Τα διφωσφονικά, η καλσιτονίνη και τα οιστρογόνα χρησιμοποιούνται συνήθως για την αναστολή της επαναρρόφησης, μέσω της καταστολής του σχηματισμού και της δραστηριότητας των οστεοκλαστών, και της πρόωξης της απόπτωσης τους.



Εικόνα 2-11: Σχεδιάγραμμα ενός οστεοκλάστη.

2.1.4. Δυναμικές Διαδικασίες Οστού

2.1.4.1. Ανάπτυξη Οστού

Η σκελετική ανάπτυξη ξεκινά πολύ νωρίς στην εμβρυακή περίοδο με τη μορφή μεσεγγυματικών συμπυκνώσεων (4, 5). Αυτές οι συμπυκνώσεις σταδιακά οστεοποιούνται και δημιουργούν τα μεμβρανικά οστά μέσω της διαμεμβρανικής οστεοποίησης και τα οστά των χόνδρων μέσω της ενδοχονδριακής οστεοποίησης. Οι οστεοβλάστες εναποθέτουν μη-ανοργανοποιημένη οστική μήτρα, το οστεοειδές, που ανοργανοποιείται σχεδόν άμεσα. Το μέγεθος και το σχήμα του οστού ρυθμίζεται καθαρά από γενετικούς παράγοντες.

Η διαμεμβρανική οστεοποίηση διαμορφώνει το μελλοντικό φλοιώδες οστό (1-5, 23). Οι πρώτες ενδείξεις των μεμβρανικών οστών είναι οι ινοκυτταρικές συμπυκνώσεις κατά την εμβρυακή φάση. Οι πυκνώσεις αυτές, ακολουθούνται από την εμφάνιση του εκάστοτε κέντρου οστεοποίησης με τη μορφή αυξημένης συγκέντρωσης κυττάρων και ινών και την εναπόθεση οστού. Χαλαρές παρασχίδες δημιουργούνται από τους οστεοβλάστες και ενώνονται με σκοπό να δημιουργήσουν το πρώιμο σπογγώδες οστό. Οι σπόγγοι συνεχίζουν να αυξάνουν σε πάχος και να επεκτείνονται μέχρι το κενό μεταξύ τους να καλυφθεί από πρώιμα οστά ή Χαβερσιανά συστήματα.

Η ενδοχονδριακή οστεοποίηση ή διαμόρφωση οστού του χόνδρου διαμορφώνει το μελλοντικό σπογγώδες οστό (1-5, 23). Το αρχικό οστό του χόνδρου είναι μια μεσεγγυματική συμπύκνωση ή βλάστημα, το οποίο εμφανίζεται συνήθως κατά την εμβρυακή περίοδο. Οι χονδροκύτες, δηλαδή τα κύτταρα του χόνδρου, σταδιακά ωριμάζουν, μεγαλώνουν και η οστική μήτρα αρχίζει να σκληραίνει. Οι μη-επαναρροφημένοι ασβεστοποιημένοι πυρήνες χόνδρου δημιουργούν το υπόστρωμα πάνω στο οποίο οι οστεοβλάστες εναποθέτουν το εμβρυακό οστό που δημιουργεί το πρώιμο σπογγώδες οστό.

Η ανάπτυξη του οστού ελέγχεται από το συνδυασμό γενετικών και συστημικών παραγόντων, ενώ η τοπική διαμόρφωσή του εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μηχανική χρήση (3-5, 23, 24). Η διαμήκης οστική ανάπτυξη γίνεται με την προσθήκη νέων σπογγωδών περιοχών στην ήδη υπάρχων σπογγώδες οστό και νέο φλοιώδες οστό στο ήδη υπάρχον φλοιό, ενώ η ακτινική ή περιόστια ανάπτυξη προσθέτει νέο πλάτος με την εναπόθεση υποπεριόστιου οστού στο φλοιό.

2.1.4.2. Μοντελοποίηση Οστού

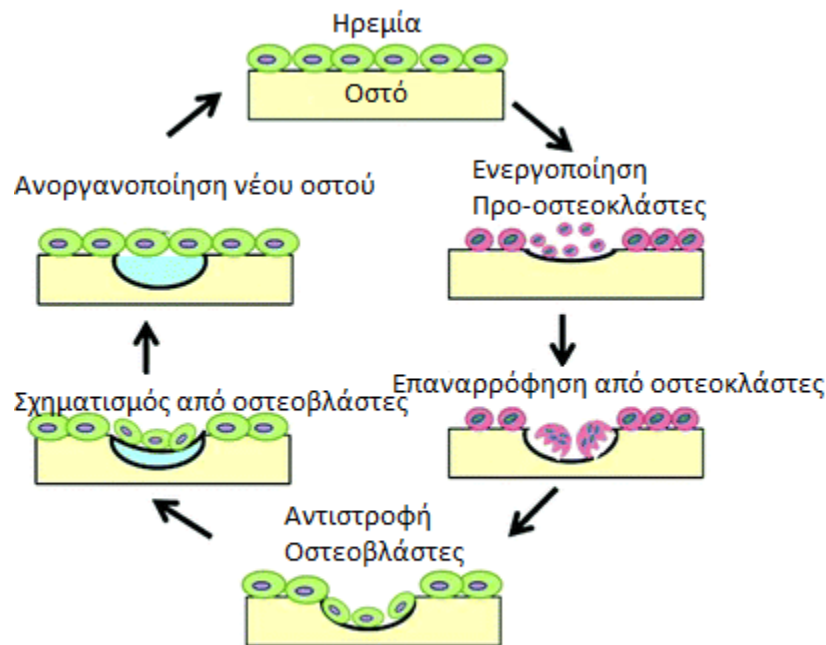
Γενικά, η ανάπτυξη του οστού και η μοντελοποίηση του οστού είναι αλληλένδετες διαδικασίες (2-5, 23). Η μοντελοποίηση περιλαμβάνει εκτροπές επαναρρόφησης και εκτροπές σχηματισμού που προσθαφαιρούν οστό στις υπάρχουσες οστικές επιφάνειες. Έτσι, στην περίπτωση της κανονικής ανάπτυξης, το περίστεο προστίθεται ταχύτερα από εκτροπές σχηματισμού από ότι το ενδοστεϊκό οστό αφαιρείται από τις εκτροπές επαναρρόφησης. Αυτή η διαδικασία ελέγχεται ώστε ο κυλινδρικός άξονας να επεκταθεί σημαντικά σε διάμετρο, ενώ το πάχος των τειχών και της κοιλότητας του μυελού να αυξάνουν αργά. Η διαδικασία της μοντελοποίησης επιτρέπει το σχηματισμό της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του οστού, ελέγχοντας το σχήμα, το μέγεθος, τη δύναμη και την ανατομία των οστών και των αρθρώσεων. Αυξάνει τον εξωτερικό φλοιό και τη διάμετρο των κοιλότητων του μυελού, δίνει σχήμα στα άκρα των μακρών οστών, εκτρέπει το σπογγώδες οστό και το φλοιό, μεγαλώνει το κρανιακό θόλο και αλλάζει την κρανιακή καμπυλότητα.

Η μοντελοποίηση ελέγχει επίσης την διαμόρφωση της αρχιτεκτονικής του οστού και της μάζας όταν μεταβάλλονται οι μηχανικές συνθήκες (25). Αυτό μπορεί να γίνει είτε λόγω εξειδικευμένων συνθηκών ζωής, είτε λόγω της τυπικής ανάπτυξης του οργανισμού, καθώς οι δυνάμεις που ασκούνται στο οστό αυξάνονται έως και 20 φορές από την βρεφική ηλικία ως την ενηλικίωση. Για παράδειγμα, οι επιφάνειες του οστού μπορούν να κινηθούν, ώστε να ανταποκριθούν στις μηχανικές απαιτήσεις. Μια συγχρονισμένη δράση της οστικής αναρρόφησης και του σχηματισμού της μιας πλευράς των περιστέων και ενδοστεϊκών επιφανειών μπορεί να κινήσει ολόκληρο τον άξονα του οστού στα δεξιά ή αριστερά, επιτρέποντας σε μερικά οστά να αναπτύσσονται έκκεντρα (26).

2.1.4.3. Ανάπλαση Οστού

Ανάπλαση είναι η διαδικασία κατά την οποία αντικαθίσταται το ανώριμο βρεφικό οστό ή η ανανεώνεται το ώριμο οστό με σκοπό να διατηρηθεί στη βέλτιστη βιομηχανική και μεταβολική κατάσταση (1-5, 8, 10, 23, 24). Η αναγκαιότητα της διαδικασίας οφείλεται στο ότι το ανώριμο βρεφικό οστό της μετάφυσης είναι δομικά κατώτερο του ώριμου οστού και δεν μπορεί να υποστηρίξει τις διαρκώς αυξανόμενες ανάγκες του οργανισμού, ενώ στους ενήλικες η ποιότητα (π.χ. μηχανικές ιδιότητες) του οστού μειώνεται σταθερά με το χρόνο. Η ανάπλαση ακολουθεί συγκεκριμένη πορεία όπου αρχικά γίνεται επαναρρόφηση του οστού, η οποία ακολουθείται από το σχηματισμό νέου φυλλοειδούς οστού (25). Η ανάπλαση λαμβάνει χώρα καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του οστού. Οι τυπικοί ρυθμοί περιοδικής ανάπλασης (bone turnover) είναι για το φλοιώδες οστό ένα με τέσσερα χρόνια και για το σπογγώδες οστό περίπου είκοσι χρόνια. Το ανώριμο βρεφικό οστό αντικαθίσταται μετά από δύο με τρία χρόνια.

Η ανάπλαση έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιπτώσεις στην οστική ποιότητα σε επίπε-
 δου ιστού, επιτρέποντας την πλήρη ίαση των μικρο-τραυματισμών, την αντικατάσταση νεκρών
 και υπερανοργανοποιημένων οστικών κυττάρων και την προσαρμογή της μικροαρχιτεκτονικής
 του οστού στις τοπικές καταπονήσεις. Από την άλλη πλευρά, η ανάπλαση μπορεί να τρυπήσει ή
 να αφαιρέσει μέρος του σπογγώδους οστού, να αυξήσει το πορώδες του φλοιώδους οστού, να
 μειώσει το πλάτος του φλοιώδους οστού και πιθανόν να μειώσει τη μηχανική δύναμη του ο-
 στού(2).



Εικόνα 2-12: Η διαδικασία της ανάπλασης και η αλληλουχία των σταδίων που την αποτελούν.

Η ομάδα των οστεϊκών κυττάρων που επιτελεί μια πλήρη στοιχειώδη οστική ανάπλαση
 (quantum of bone turnover), ονομάζεται Ομάδα Ανάπλασης Οστού (Bone Remodeling Unit-BRU)
 ή Βασική Πολυκυτταρική Μονάδα (Basic Multicellular Unit, BMU) και αποτελείται από τους οστε-
 οκλάστες, τους οστεοβλάστες και τους αντίστοιχους προγεννήτορές τους (3-5, 27). Ο κύκλος των
 δραστηριοτήτων μιας τέτοιας ομάδας μπορεί να συνοψισθεί στα ακόλουθα έξι διαδοχικά στάδια
 (28):

1. Ηρεμία
2. Ενεργοποίηση
3. Επαναρρόφηση
4. Αντιστροφή
5. Σχηματισμός
6. Ανοργανοποίηση και επιστροφή στην ηρεμία.

Ηρεμία

Οι επιφάνειες που είναι ανενεργές σε σχέση με τις διαδικασίες ανάπτυξης βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας. Σε αυτή την περίπτωση σκεπάζονται από κύτταρα οστικής επένδυσης και μια λεπτή ενδοστεϊκή μεμβράνη. Στα μεγάλα ενήλικα ζώα, περίπου το 80% του σπογγώδους οστού και των επιφανειών του φλοιώδους οστού (περιόστεο και ενδόστεο) και περίπου το 95% των ενδοφλοιωδών οστικών επιφανειών είναι σε ηρεμία.

Ενεργοποίηση

Ενεργοποίηση είναι η μετάβαση της ήρεμης οστικής επιφάνειας σε δραστηριότητα επαναρρόφησης. Ο παράγοντας που ξεκινά την ενεργοποίηση είναι άγνωστος, ωστόσο η ενεργοποίηση πιστεύεται ότι προκύπτει εν μέρει ως αντίδραση σε τοπικά δομικά ή βιομηχανικά ερεθίσματα. Η κύκλος ανάπτυξης απαιτεί τη χρήση οστεοκλαστών και τα μέσα για να έχουν αυτοί πρόσβαση στην επιφάνεια του οστού (νεοαγγειογένεση, έλξη και προσκόλληση). Κατά τη διαδικασία της ενεργοποίησης, τα επιφανειακά οστικά κύτταρα καταναλώνουν την ενδοστεϊκή μεμβράνη με αποτέλεσμα να εκθέτουν την ανοργανοποιημένη επιφάνεια του οστού που είναι χημειοτακτική για τα κύτταρα γεννήτορες των οστεοκλαστών, οι οποίοι και θα ξεκινήσουν το επόμενο στάδιο της επαναρρόφησης.

Επαναρρόφηση

Επαναρρόφηση είναι η διαδικασία διάβρωσης του οστού από τους οστεοκλάστες, όταν αυτοί έρχονται σε επαφή με ακάλυπτες οστικές επιφάνειες. Η διάβρωση αυτή δημιουργεί κοιλότητες γνωστές και ως κενά Howship στο σπογγώδες οστό και κοιλότητες επαναρρόφησης στο φλοιώδες οστό. Το μέσο βάθος της διάβρωσης είναι περίπου 60μm στο σπογγώδες οστό και 100μm στο φλοιώδες οστό. Η όλη διαδικασία διαρκεί μία με τρεις εβδομάδες και γίνεται σε δυο στάδια, τα οποία συμβαίνουν σχεδόν ταυτόχρονα: διάλυση των ανόργανων στοιχείων και ενζυμική χώνευση των οργανικών μακρομορίων. Ο ακριβής μηχανισμός για την ενεργοποίηση της επαναρρόφησης οστού από τους οστεοκλάστες είναι προς το παρόν άγνωστος.

Αντιστροφή

Αντιστροφή ονομάζεται η περίοδος ανάμεσα στην ολοκλήρωση της επαναρρόφησης και στην έναρξη του σχηματισμού του οστού και διαρκεί μία με δύο εβδομάδες. Στην περίοδο της αντιστροφής δημιουργείται ευνοϊκό περιβάλλον για την εμφάνιση και τη λειτουργία των οστεοβλαστών, ωστόσο οι ακριβείς μηχανισμοί για τον τρόπο που επιτυγχάνεται αυτό είναι ασαφείς.

Σχηματισμός και Ανοργανοποίηση

Ο σχηματισμός του οστού είναι μια πολύ σημαντική διαδικασία, καθώς το οστό, ως ένα λειτουργικό όργανο, διαρκώς αυξάνεται, ανανεώνεται και προσαρμόζεται στις ανάγκες του οργανισμού (1, 2). Αυτές οι λειτουργίες το βοηθούν να παρέχει προστασία, να εξυπηρετεί τις μηχανικές ανάγκες και μια πλειάδα από μεταβολικές και αιμοποιητικές δραστηριότητες (29, 30). Ο σχηματισμός του οστού επιτελείται σε δύο στάδια: αρχικά γίνεται σύνθεση της οστικής μήτρας η οποία ακολουθείται από εξωκυτταρική ανοργανοποίηση. Αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία που ελέγχεται από ορμόνες (π.χ. ορμόνες του παραθυρεοειδούς) και αναπτυξιακούς παράγοντες (π.χ. με-

τασηματισμός του αναπτυξιακού παράγοντα-β). Αρχικά εναποτίθεται στην επιφάνεια του οστού η ουσία τσιμέντου και στη συνέχεια οι οστεοβλάστες ξεκινούν την τοποθέτηση της οστικής μήτρας που ονομάζεται οστεοειδής ραφή. Η οστεοειδής ραφή φθάνει στο 70% της ανοργανοποίησης της σε περίπου πέντε με δέκα μέρες, ενώ η πλήρης ανοργανοποίηση διαρκεί τρεις με έξι μήνες. Ωστόσο, στα ώριμα οστά η BMU αντικαθιστά κατά μ.ο. το 95% των τμημάτων που επαναρροφά, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο ένα αρνητικό οστικό ισοζύγιο. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό και ως απώλεια οστού λόγω οστικής ανάπλασης, και οφείλεται στη μερική πλήρωση του χώρου ανάπλασης (remodeling space), που είναι η τρύπα που γίνεται κατά την επαναρρόφηση του οστού (4, 31). Για το λόγο αυτό, η οστική ανάπλαση θα πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν αραιότερα και όσο το δυνατόν ταχύτερα, καθώς όσο περισσότερο μένουν ακάλυπτοι οι χώροι ανάπλασης τόσο μικρότερο ποσοστό πληρώνεται στη συνέχεια.

Ο ρυθμός του κύκλου εργασιών του οστού εξαρτάται τόσο από την συχνότητα ενεργοποίησης, που περιορίζεται από την επιφάνεια, όσο και από το λόγο της επιφάνειας προς τον όγκο (5, 8, 24). Η συχνότητα ενεργοποίησης είναι διαφορετικά η ένταση με την οποία λαμβάνει χώρα η ανάπλαση και είναι αντίστροφη του χρόνου μεταξύ διαδοχικών κύκλων ανάπλασης στην ίδια περιοχή. Ο λόγος της επιφάνειας προς τον όγκο του σπογγώδους οστού είναι περίπου πέντε με δέκα φορές μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο του φλοιώδους οστού. Για παράδειγμα, ο κύκλος ανάπλασης των οστών του ανθρώπινου πλευρού είναι περίπου 4%/έτος. Παράγοντες που συντείνουν προς την επιθυμητή κατεύθυνση της ταχείας και αραιής ανάπλασης είναι η αυξημένη μηχανική χρήση και η ορθή χρήση των οστών (χωρίς τραυματισμούς). Επίσης βοηθούν οι υψηλές συγκεντρώσεις οιστρογόνων, καλσιτονίνης και βιοφωσφονατών (21).

Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι οι ρυθμοί ανάπλασης διαφέρουν όχι μόνο σε διαφορετικά σημεία του σκελετού αλλά και σε διαφορετικά σημεία του ίδιου οστού. Πιθανοί λόγοι είναι ότι εκεί που προκύπτει μικρο-τραυματισμός, η ανάπλαση με βάση το BRU αυξάνει στην προσπάθεια να το επιδιορθώσει. Συνήθως, αυτές οι περιοχές έχουν μεγάλο μηχανικό φορτίο, όπως ο επιφύσιος σπόγγος (32). Ένα άλλος λόγος μπορεί να είναι ότι κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης τμήματα του σκελετού συσσωρεύσαν περισσότερο οστό από αυτό που ήταν απαραίτητο για την προβλεπόμενη μηχανική χρήση, γεγονός που αύξησε τις απώλειες του οστού κατά την ανάπλαση (33). Στα ενήλικα οστά, η ανάπλαση παρέχει ένα μηχανισμό για την προσαρμογή του σκελετού στις διαρκώς μεταβαλλόμενες μηχανικές εντάσεις του περιβάλλοντός του. Αυτά τα φαινόμενα ομαδοποιούνται υπό την ονομασία βιομηχανική ανάπλαση (biomechanical-driven remodeling). Αντιθέτως, υποστηρίζεται ότι υπάρχει μια γενετική ανάπλαση ή στοχαστική ανάπλαση που εμποδίζει την βλάβη από κόπωση. Αυτή η υπόθεση όμως βρίσκεται υπό υψηλή αμφισβήτηση (32, 33).

2.1.5. Οστική Μάζα και Μεταβολές

Η οστική μάζα (bone mass) είναι η ποσότητα του πραγματικού οστού που υπάρχει σε ένα όργανο οστού (4, 34, 35). Το σύνολο της οστικής μάζας σε έναν σκελετό ονομάζεται τράπεζα οστού (bone bank). Στους ενήλικες, η τράπεζα οστού επηρεάζεται από τη διαδικασία της ανάπλασης γιατί τόσο η ανάπτυξη όσο και η μοντελοποίηση δε λαμβάνουν χώρα. Συνεπώς οι βασικές παράμετροι για τον προσδιορισμό της κατάστασης της τράπεζας οστού είναι η συχνότητα ανάπλασης

και η μέγιστη οστική μάζα που είχε ο οργανισμός. Η οστική μάζα αυξάνεται κατά την ανάπτυξη του οργανισμού, σταματά στην πρώιμη ενήλικη ζωή και μετά από περίπου τριάντα χρόνια αρχίζει να μειώνεται. Τελικά, μέχρι τα 70 έτη, λιγότερο από 70% της μέγιστης οστικής μάζας έχει απομείνει. Ταυτόχρονα, μεταβάλλεται και η αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού, μαζί με τη συνδεσιμότητα του κολλαγόνου και της ικανότητας απορρόφησης ασβεστίου. Έτσι, η μείωση της δύναμης του οστού αποτελεί μια τυπική επίπτωση του φυσιολογικού γήρατος.

2.1.5.1. Μηχανοστατική υπόθεση

Η μηχανική χρήση (Mechanical Usage, MU) του οστού παίζει κύριο ρόλο στην καλή ανάπτυξη και μετέπειτα διατήρηση του. Παρατηρώντας τη μεταβολή της σπογγώδους αρχιτεκτονικής, ο Wolff σύνδεσε με έναν νόμο την αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού με τη μηχανική χρήση και καταπόνηση μέσω μιας διαδικασίας προσαρμογής (36). Ο Wolff υπέθεσε ότι η αρχιτεκτονική σχετίζεται με τη μηχανική χρήση σύμφωνα με νόμους της μηχανικής, χωρίς όμως να επεξηγεί ακριβώς αυτούς τους νόμους. Η μηχανοστατική υπόθεση παρουσιάστηκε πρώτη φορά από τον Frost (4, 37) για να εξηγήσει τον τρόπο με τον οποίο η μηχανική χρήση ελέγχει την μάζα και την αρχιτεκτονική του οστού, επεκτείνοντας με αυτόν τον τρόπο την αρχική υπόθεση του Wolff. Υποστηρίζεται ότι ο μηχανισμός προσαρμογής συμπεριφέρεται αντίστοιχα με ένα οικιακό θερμοστάτη, που ενεργοποιείται όταν υπάρχει απόκλιση μεταξύ της οστικής μάζας και της μηχανικής χρήσης. Βασίζεται στην ιδέα ότι υπάρχει ένα άνω κατώφλι αποτελεσματικής μηχανικής καταπόνησης (Mechanical Effective Strain, MES) το οποίο όταν ξεπεραστεί ενεργοποιούνται οι διαδικασίες μοντελοποίησης για την ανάπτυξη μυών, οστικής μάζας και δύναμης. Με την ίδια λογική, υπάρχει και ένα κάτω κατώφλι το οποίο όταν παραταταμένα ξεπερνιέται ενεργοποιούνται οι διαδικασίες ανάπλασης για να μειώσουν αυτή τη φορά τα παραπάνω χαρακτηριστικά. Το διάστημα μεταξύ του άνω και κάτω κατωφλίου ονομάζεται σημείο ισορροπίας (set point). Επίσης, υπάρχει ανατροφοδότηση μεταξύ των δύο συστημάτων, ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη συνεργασία.

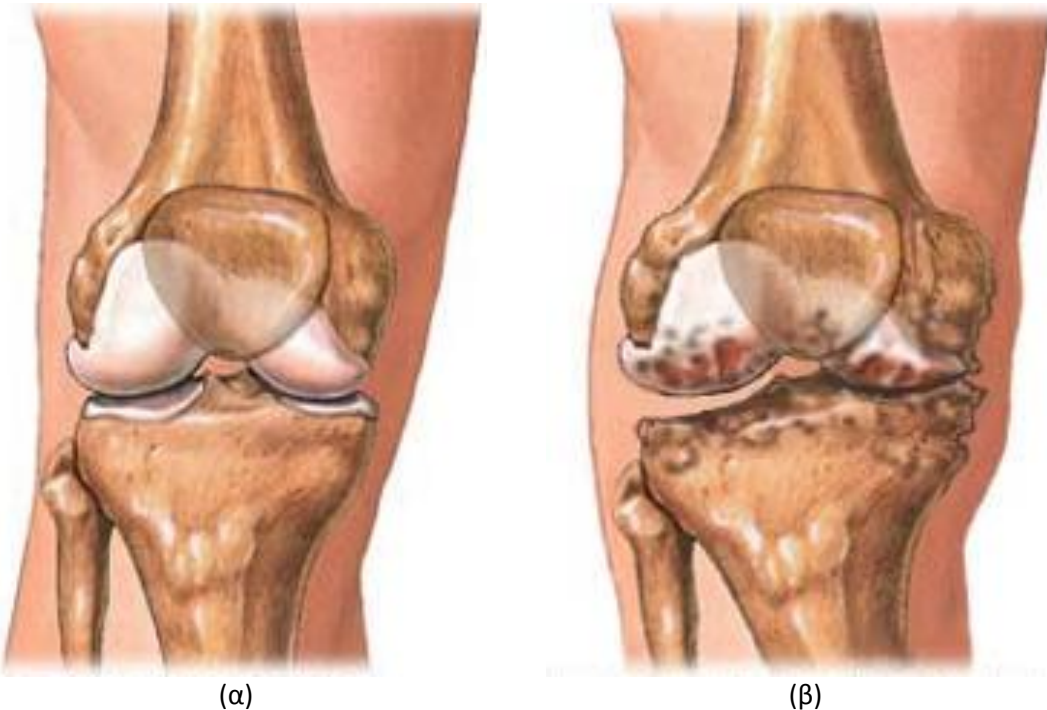
2.1.6. Παθολογικές Καταστάσεις: Οστεοαρθρίτιδα και Οστεοπόρωση

Η ακανόνιστη λειτουργία των διαδικασιών που περιεγράφηκαν προηγουμένως μπορεί να οδηγήσει με τη σειρά της σε ένα σύνολο παθολογικών καταστάσεων. Οι πιο σημαντικές από αυτές λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης και των επιπτώσεων στην καθημερινή ζωή των πασχόντων είναι η οστεοαρθρίτιδα και η οστεοπόρωση.

2.1.6.1. Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα, γνωστή και ως εκφυλιστική ασθένεια των οστών, είναι το αποτέλεσμα της σταδιακής διάβρωσης του χόνδρου των αρθρώσεων (2, 38). Οι αρθρώσεις που επηρεάζονται σε μεγαλύτερο βαθμό είναι το γόνατο, το ισχίο και το χέρι. Σχετικά με το φύλο, οι γυναίκες επηρεάζονται περισσότερο στα γόνατα και τα χέρια, ενώ οι άνδρες στο ισχίο. Ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου της οστεοαρθρίτιδας είναι η ηλικία. Η οστεοαρθρίτιδα είχε καθοριστεί ως η τέταρτη σημαντικότερη αιτία χαμένων ετών ζωής λόγω αναπηρίας σύμφωνα με την έρευνα “Global Burden of Disease 2000”, που εκδόθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2002 (38). Η συγκεκριμένη ασθένεια δημιουργεί μεγάλο φόρτο εργασίας στις ορθοπεδικές υπηρεσίες. Πα-

ρόλα αυτά, η πληροφόρηση σχετικά με αυτή την παθολογία είναι ακόμα ελλιπής και η κατανόησή της αποτελεί μια πρόκληση που ακόμα δεν έχει επιτευχθεί. Συνεπώς, η κατανόηση της διαδικασίας εξέλιξης της ΟΑ είναι σημαντική για τη βελτίωση των μεθόδων αντιμετώπισής της.



Εικόνα 2-13: Επιπτώσεις οστεοαρθρίτιδας στο γόνατο. (α) Υγιές γόνατο όπου ο χόνδρος της άρθρωσης είναι πλήρης. (β) Γόνατο με οστεοαρθρίτιδα όπου ο χόνδρος είναι εμφανώς μειωμένος.

2.1.6.2. Οστεοπόρωση

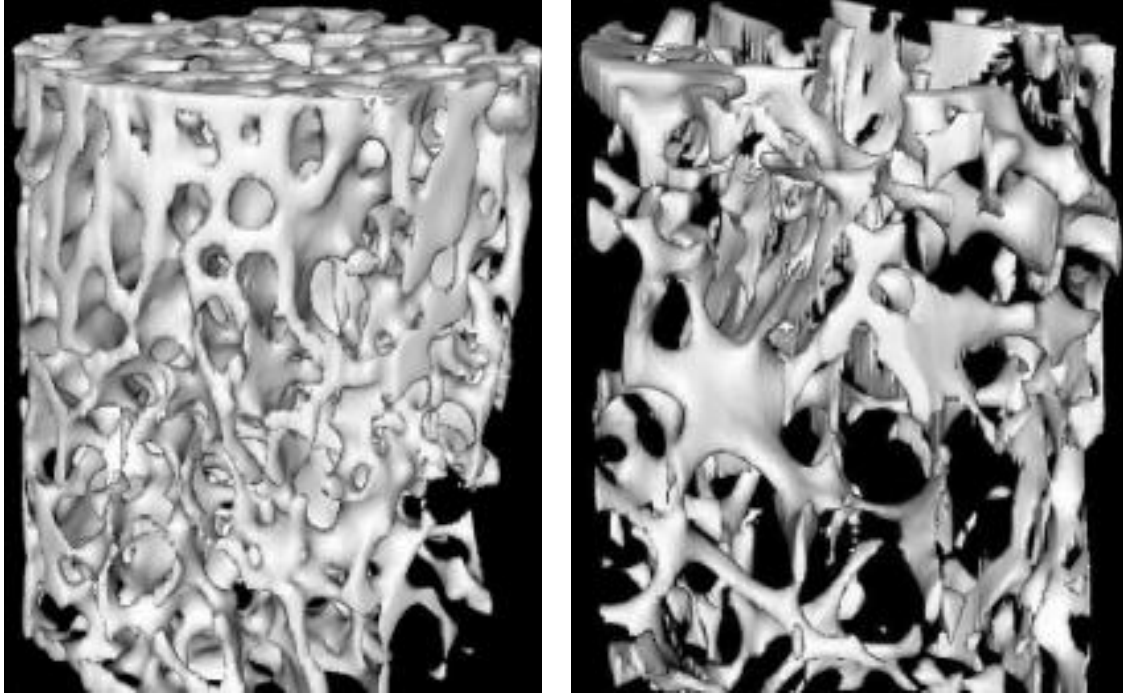
Η οστεοπόρωση είναι μια σκελετική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μείωση στη δύναμη του οστού λόγω μείωσης της ποσότητας οστικής μάζας και της ποιότητας της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού (2, 31, 35, 39, 40). Ένας λεπτομερέστερος ορισμός έρχεται από τον Frost, ο οποίος προσπαθεί να κατηγοριοποιήσει τα περιστατικά οστεοπόρωσης με βάση την βιομηχανική παθολογία τους και όχι μόνο μέσω των τιμών του BMD (41). Σύμφωνα με αυτήν την οπτική γωνία ισχύουν τα εξής:

1. Πραγματική Οστεοπόρωση: μια κατάσταση όπου η πιθανότητα κατάγματος αυξάνεται με την φυσική δραστηριότητα και εστιάζεται κυρίως στους σπονδύλους. Οι πτώσεις μπορεί να προκαλέσουν πρόβλημα και στα άκρα.
2. Φυσιολογική Οστεοπενία: μια κατάσταση μειωμένων επιπέδων οστικής μάζας, όπου η φυσική δραστηριότητα δεν απειλεί τα οστά, εκτός αν υπάρξει κάποια πτώση ή τραυματισμός. Ο κίνδυνος εστιάζεται στα άκρα.
3. Συνδυασμός φυσιολογικής οστεοπενίας και πραγματικής οστεοπόρωσης: μια ενδιάμεση κατάσταση μεταξύ των δύο προαναφερθέντων.
4. Παροδική οστεοπενία: μια κατάσταση τοπικά χαμηλής οστικής μάζας λόγω σοβαρών τραυματισμών, όπου θεραπεύεται φυσικά με το χρόνο.

Η οστεοπόρωση οδηγεί σε αυξημένη πιθανότητα κατάγματος ή ραγίσματος των οστών, τα οποία αν συμβούν δημιουργούν ένα φαύλο κύκλο περαιτέρω εξασθένησης του σκελετού. Οι βασικοί παράγοντες εμφάνισης της οστεοπόρωσης είναι η ηλικία, όπου οι μεγαλύτερες ηλικίες είναι πιο ευάλωτες, και το φύλλο, με τις γυναίκες να συγκεντρώνουν τριπλάσια πιθανότητα εμφάνισης από τους άντρες. Οι περιοχές που πλήττονται κατά κύριο λόγο είναι το ισχίο, οι σπόνδυλοι και οι καρποί (42).

Το συνολικό κόστος θεραπείας και αποκατάστασης του κατάγματος είναι πολύ μεγάλο τόσο σε οικονομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο (42-44). Το 2010, το κόστος αυτό για την Ε.Ε. υπολογίστηκε στα 37 δισεκατομμύρια ευρώ και στην απώλεια 1.180.000 ετών ποιοτικής ζωής, που μεταφράζονται σε επιπλέον 60,4 δις ευρώ. Το συνολικό κόστος των 98 δις ευρώ, αναμένεται να αυξηθεί κατά 22% μέχρι το 2025. Συνεπώς, η ανάγκη για αποτελεσματικότερη πρόβλεψη και πρόωπη διάγνωση της οστεοπόρωσης είναι πολύ σημαντική και αποτελεί βασική προτεραιότητα για το μέλλον.

Η τυπική εξέταση για την κλινική διάγνωση της οστεοπόρωσης και της πιθανότητας κατάγματος βασίζεται στη μέτρηση οστικής μάζας (Bone Mineral Density, BMD) μέσω της τεχνικής διπλής απορροφομετρίας ακτίνων-Χ (Dual X-ray Absorptiometry) (45-47). Παρόλο που αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει την παράμετρο BMD ως την κρισιμότερη για τον χαρακτηρισμό των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού, η μονομερής χρήση της δεν είναι αρκετή για την αξιόπιστη διάγνωση της οστεοπόρωσης (48), δίνοντας σφάλματα της τάξης του 20% με 40% (49-52). Ο άλλος σημαντικός παράγοντας για τον καθορισμό της ισχύος του οστού είναι η τοπική αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού (47, 53), αν και δεν είναι ακόμα σαφής η σχέση μεταξύ των δύο στοιχείων (45). Ωστόσο αρκετές έρευνες εστιάζονται στη μελέτη αυτή κάνοντας χρήση μοντέρνων τεχνικών *in-vitro* απεικόνισης υψηλής λεπτομέρειας, όπως η τεχνολογία *micro-CT* (54, 55). Για την ποσοτικοποίηση της πιθανότητας κατάγματος λόγω οστεοπόρωσης, ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (World Health Organization, WHO) προτείνει τη χρήση T-scores, δηλαδή μια κατηγοριοποίηση με βάση την τυπική απόκλιση από το μέσο όρο των νέων Καυκάσιων γυναικών. Το οστεοπορωτικό κάταγμα έχει σημαντική πιθανότητα εμφάνισης όταν το BMD είναι μικρότερο των 2,5 τυπικών αποκλίσεων από το μ.ο. (56). Όπως γίνεται αντιληπτό, η εστιασμένη στη φυσιολογία του οστού μελέτη των αιτιών και επιπτώσεων της οστεοπόρωσης αποτελεί κρίσιμο κομμάτι για τη βαθύτερη κατανόηση της ασθένειας και τη βελτίωση των κλινικών πρωτοκόλλων πρόβλεψης και θεραπείας.



(a)

(b)

Εικόνα 2-14: Εικόνες μικρο-τομογραφίας της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού ποντικών σε (a) Υγιές Οστό και (b) Οστεοπορωτικό Οστό. Οι αλλαγές στην οστική μάζα και αρχιτεκτονική είναι εμφανείς, αλλά οι κανόνες που τις περιγράφουν είναι ακόμα ασαφείς.

2.2. Οστική Δύναμη (Αξιολόγηση Ποιότητας του Οστού)

Η εισαγωγή στην ανατομία του οστού έδωσε μια εικόνα για το πόσο σύνθετοι είναι οι μηχανισμοί που το αποτελούν. Κατ' επέκταση, για την περιγραφή των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού απαιτείται μια πολυδιάστατη προσέγγιση που θα συλλαμβάνει την πολυπλοκότητα του φαινομένου. Γενικά, η ανάλυση του οστού μπορεί να χωρισθεί σε ποσοτική, η οποία σχετίζεται με τα ακριβή μεγέθη των διαφόρων επιμέρους ιστών, και ποιοτική, η οποία σχετίζεται με το χαρακτηρισμό της ποιότητας του οστού στο σύνολό του. Η ποιοτική ανάλυση μπορεί να χωρισθεί περαιτέρω σε δύο υποκατηγορίες: τη δομή του οστού και την ποιότητα του ιστού. Η δομή του οστού αναφέρεται στη μικρο-αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού και η ποιότητα του ιστού αναφέρεται στην αξιολόγηση του υλικού από το οποίο συντίθενται το σπογγώδες οστό και το φλοιώδες οστό.

2.2.1. Ποσοτική Ανάλυση Οστού

Η μελέτη της ποσότητας του σπογγώδους οστού αποτελεί την καθιερωμένη τρέχουσα κλινική μέτρηση, γνωστή και ως μέτρηση οστική πυκνότητας (bone densitometry) (42, 45, 48). Η ποσότητα του επιστρέφει ονομάζεται οστική πυκνότητα μάζας (bone mass density, BMD), αποτελεί τη βασική παράμετρο αξιολόγησης της δύναμης του οστού. Οι κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ποσότητα του ιστού έχει άμεση συσχέτιση με τις μηχανικές ιδιότητες της ελαστικότητας και της πιθανότητας κατάγματος. Η μέτρηση οστικής πυκνότητας δίνει τον όγκο του ανόργανου ιστού

που βρίσκεται στην περιοχή υπό ανάλυση αλλά καμία πληροφορία σχετικά με την κατανομή του υλικού, με αποτέλεσμα τα μοντέλα που υπάρχουν στη βιβλιογραφία να συναντούν συχνά περιορισμούς στην περιγραφή της μηχανικής συμπεριφοράς του οστού. Πρόσφατες έρευνες έχουν αναδείξει τη σημασία της δομής του οστού και της ανοργανοποίησης του ιστού ως κρίσιμους παράγοντες για τον καθορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων του οστού.

2.2.2. Ποιοτική Ανάλυση Οστού

Η έννοια της ποιότητας του οστού δεν έχει κάποιο σαφή ορισμό, με αποτέλεσμα η μελέτη της να γίνεται μέσω της μέτρησης κάθε βιομηχανικής παραμέτρου που δεν περιλαμβάνεται στη μέτρηση της ποσότητας του οστού. Είναι σημαντικό να υπενθυμιστεί ότι η ποσότητα δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως τη μηχανική συμπεριφορά του οστού. Με βάση τις προηγούμενες περιγραφές σχετικά με τα κύτταρα του οστού και την επαναμοντελοποίηση του οστού, η μελέτη της οστικής ποιότητας μπορεί να χωρισθεί σε δύο υποκατηγορίες: την δομή του οστού και ποιότητα του ιστού.

2.2.2.1. Δομή Οστού

Η ανάλυση του σπογγώδους οστού παρουσιάζει μερικά ενδιαφέροντα χαρακτηριστικά καθώς η δομή του σπογγώδους οστού χαρακτηρίζεται από υψηλή ετερογένεια που οδηγεί με τη σειρά της σε υψηλή επίδραση στη μηχανική συμπεριφορά του οστού. Επιπλέον, από κλινικής απόψεως, η κατάσταση του σπογγώδους οστού αποτελεί ένα σημαντικό κριτήριο αξιοπιστίας του οστού κατά τη διάρκεια του γήρατος. Ένα σημαντικό στοιχείο κατά την πειραματική διαδικασία της ανάλυσης του σπογγώδους οστού είναι το ότι η ευθυγράμμιση μεταξύ της κύριας κατεύθυνσης του σπογγώδους οστού (main trabecular direction –MTD), γνωστή και ως γωνία εκτός του άξονα (off axis angle), και της κατεύθυνσης ελέγχου, έχει σημαντική επιρροή στη συμπεριφορά του οστού υπό μηχανική συμπίεση και στα πειραματικά αποτελέσματα (12). Συγκεκριμένα, η απόκλιση πρέπει να διατηρείται σε χαμηλές τιμές, μικρότερες γενικά από 10° .

Οι μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για τον έλεγχο του MTD δίνουν την πιθανότητα διαχείρισης της πολυπλοκότητας του πλαισίου του σπογγώδους οστού. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η ανάπτυξη ενός νέου είδους ανάλυσης της δύναμης του οστού, βασισμένο στον έλεγχο της δομικής επιρροής (51). Έτσι, λόγω της ετερογένειας του σπογγώδους οστού, μπορεί να υπάρχουν περιοχές που χαρακτηρίζονται από μια διαφορετική μικρο-αρχιτεκτονική, όπου το οστό είναι αδύναμο και συνεπώς πιο πιθανό να σπάσει. Αυτές οι περιοχές περιέχουν κατά κανόνα την ελάχιστη ποσότητα οστού, η οποία ως παράμετρος αποδείχθηκε ότι προβλέπει καλύτερα το μέγιστο επιτρεπόμενο περιθώριο μηχανικής έντασης που αντέχει το οστό από ότι η μέση ποσότητα του οστού.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μερικά άρθρα που αναδεικνύουν τη σημαντικότητα της τοπικής ανάλυσης, και του πως η τοπική ποσότητα οστού και η περιοχή ελάχιστης ποσότητας μπορούν να είναι προσδιοριστές τις μηχανικές ιδιότητες (51, 57). Ωστόσο, η ποσότητα μπορεί να είναι σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης μόνο όταν η δομή του οστού ελέγχεται από τον περιορισμό της γωνίας εκτός άξονα. Η μελέτη της δομής του οστού είναι δυνατόν να περιγράψει πλήρως της μηχανικές ιδιότητες του μέσω του προσδιορισμού της τοπικής ποσότητας οστού.

Για τους παραπάνω λόγους είναι σημαντικό να προσδιοριστεί ποιες από τις διαθέσιμες μηχανικές και δομικές παράμετροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυαστικά με την πληροφορία από τη BMD με σκοπό να περιγραφεί καλύτερα η συνολική ποιότητα του οστού και να προβλεφθούν οι μηχανικές ιδιότητες του. Μια προσέγγιση είναι η μελέτη των διαφορών μεταξύ υγιών και παθολογικών οστών. Η επιρροή της οστεοαρθρίτιδας στη μικρο-αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού εξερευνάται στο (58). Σε αντίθεση με τις περισσότερες ιστομορφολογικές παραμέτρους, που μένουν ανεπηρέαστες, η παράμετρος DA επηρεάζεται εμφανώς, υπονοώντας αλλαγές στη χωρική οργάνωση του σπογγώδους οστού στην περίπτωση της οστεοαρθρίτιδας και έντονες διαδικασίες επαναρρόφησης με στόχο την προσαρμογή της δομής στην κύρια κατεύθυνση μηχανικού φορτίου. Επίσης, αποδεικνύεται ότι η δύναμη του οστού σχετίζεται με τρεις δομικές παραμέτρους: το BV/TV, την H_z και την off-axis γωνία (59). Τέλος, η τοπική ανάλυση του οστού φαίνεται ότι παρέχει καλύτερα αποτελέσματα από τη γενική ανάλυση, αναδεικνύοντας έτσι τη σημαντικότητα της χρήσης τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας (59). Παρόλα αυτά, υπάρχει εμφανής ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης της επιρροής των παραμέτρων στη δύναμη του οστού.

2.2.2.2. Ποιότητα Ιστού

Η ποιότητα του ιστού είναι ένα πολύ σύνθετο ζήτημα και μια πλειάδα ποικίλων μεθόδων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη του χαρακτηριστικού αυτού σε διαφορετικά επίπεδα. Όπως έγινε και για την ποιότητα του οστού, αυτή η κατηγορία μπορεί να χωρισθεί σε αρκετές υποκατηγορίες (π.χ. ελασματώδης δομή, μεταβολικής δραστηριότητα των κυττάρων του οστού, σύνθεση του οστικού πίνακα). Ωστόσο μια συνηθισμένη προσέγγιση στην ανάλυση της ποιότητας του ιστού είναι η μελέτη της ανοργανοποίησης του.

Η ανοργανοποιημένη πυκνότητα του ιστού (tissue mineral density, TMD) αποτελεί μια κρίσιμη παράμετρο για την αξιολόγηση της ποιότητας του ιστού. Μάλιστα η ανάλυσή της διευκολύνεται αρκετά από την εφαρμογή τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας. Στο (60) γίνεται διερεύνηση της κατανομής της TMD τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστό, όπου φαίνεται ότι λαμβάνει σχετικά σταθερές τιμές και για τα δύο. Ταυτόχρονα, αποδεικνύεται ότι υπάρχει μια απλή γραμμική σχέση μεταξύ του TMD και της οστικής πυκνότητας (BV).

2.3. Εισαγωγή στις Μεθόδους Απεικόνισης και μικρο-Τομογραφίας

Το οστό είναι ένα είδος οργάνου που παρουσιάζει υψηλή ποικιλομορφία ανάλογα με το επίπεδο θέασης (σκελετικό έως κυτταρικό), κατάσταση που αφορά τόσο στο φλοιώδες όσο και στο σπογγώδες οστό. Το χαρακτηριστικό αυτό καθιστά εφικτή την πολυδιάστατη λειτουργικότητα του οστού, όπως παρουσιάστηκε εκτενώς στα προηγούμενα μέρη. Με την έλευση της μικρο-τομογραφίας (micro-computer tomography-uCT) έγινε δυνατή η λεπτομερής και ποιοτική απεικόνιση του σπογγώδους οστού, το οποίο αποτελεί το εσωτερικό του οργάνου. Για το λόγο αυτό η μικρο-τομογραφία αποτελεί ένα πολύ σημαντικό εργαλείο μελέτης των ποιοτικών χαρακτηριστικών του οστού. Στο κομμάτι αυτό θα περιγραφούν οι βασικές αρχές της ανάλυσης μέσω μικρο-τομογραφίας και τα κριτήρια ποσοτικοποίησης της οστικής δομής.

2.3.1. Τομογραφία, CT

Στον κλάδο της ιατρικής απεικόνισης, η τομογραφία (Computer Tomography-CT) αναφέρεται συνήθως στην εγκάρσια απεικόνιση ενός αντικειμένου μέσω του φωτισμού (στόχευση με ακτίνα ενέργειας) του από διαφορετικές κατευθύνσεις (61). Η πρώτη ιατρική εφαρμογή τομογραφίας έγινε με χρήση ακτίνων-Χ, αν και από τότε γίνεται χρήση και άλλων ειδών ακτινοβολίας όπως ακτίνες-γάμμα στην περίπτωση του SPET (Single Photon Emission Tomography) (62). Το σήμα που συλλέγεται από τον τομογράφο δεν είναι ακόμα έτοιμο για απεικόνιση και πρέπει να γίνει λύση του αντίστροφου προβλήματος, όπου το αντικείμενο ανακατασκευάζεται από τις τομογραφικές προβολές του. Οι πρώτες προσπάθειες επίλυσης τέτοιου είδους προβλημάτων ξεκίνησαν από τον Radon το 1917(63), αλλά οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται ως βάση για τις μοντέρνες τεχνικές τομογραφίας προτάθηκαν από τους Hounsfield και Cormack (64, 65).



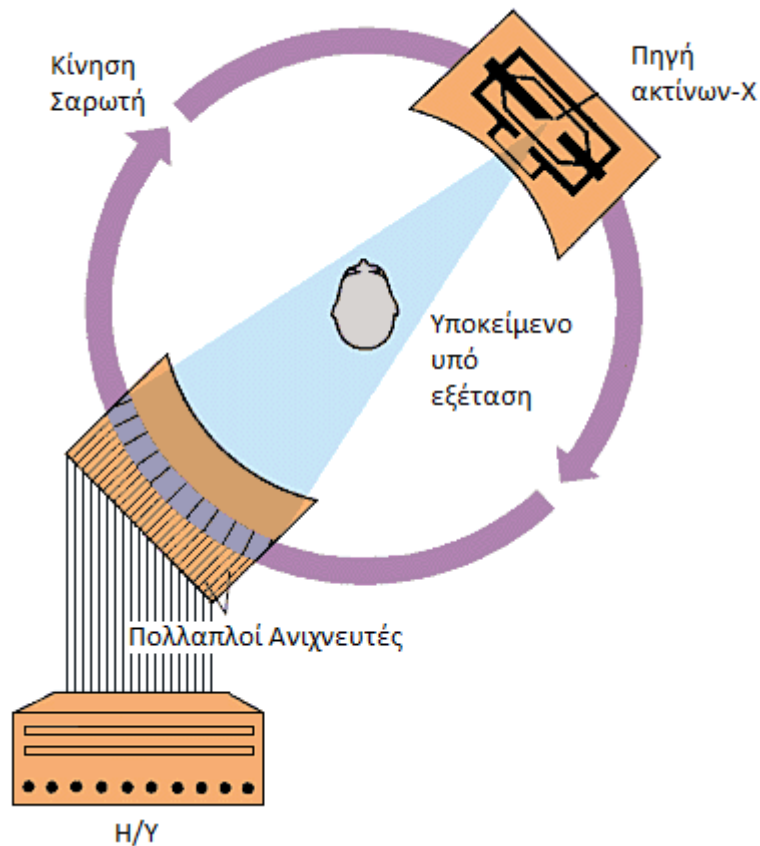
Εικόνα 2-15: Συσκευή τομογραφίας (CT).



Εικόνα 2-16: Εικόνα τομογραφίας του μηριαίου οστού.

Η βασική αρχή πάνω στην οποία στηρίζεται η τομογραφία ακτίνων-Χ (X-ray computed tomography) είναι η εξασθένιση που παρατηρείται στις ακτίνες-Χ, όταν αυτές φωτίζουν ένα αντικείμενο (61). Κατά την τομογραφία ακτίνων-Χ, μια πηγή ακτίνων-Χ να φωτίζει το αντικείμενο στόχος, το οποίο ανάλογα με τη σύσταση του απορροφά διαφορετικές ποσότητες της ακτινοβολίας ενώ το υπόλοιπο μέρος της ακτινοβολίας απεικονίζεται στην πλάκα της ακτινογραφίας. Στη συνέχεια, το αντικείμενο στόχος ανακατασκευάζεται χρησιμοποιώντας αλγορίθμους για την επίλυση του αντίστροφου προβλήματος από τα δεδομένα προβολής.

Διαφορετικές παραλλαγές αυτή της βασικής τεχνικής τομογραφίας έχουν αναπτυχθεί με σκοπό να την εξελίσουν είτε διευκολύνοντας τη διαδικασία συλλογής δεδομένων είτε παρέχοντας υψηλότερη ποιότητα αποτελεσμάτων (61). Οι πιο σημαντικές από αυτές είναι η παρουσία κινούμενης πηγής ακτίνων-Χ, η παρουσία κινούμενου συστήματος συλλογής των ακτίνων-Χ και η προσθήκη επιπλέον συλλεκτών ακτίνων-Χ. Η ουσία της διαδικασίας ωστόσο παραμένει σταθερή και βασίζεται στους διαφορετικούς συντελεστές εξασθένισης που παρουσιάζουν τα διάφορα υλικά.



Εικόνα 2-17: Απεικόνιση της διαδικασίας σάρωσης από τον αξονικό τομογράφο. Η πηγή ακτίνων-Χ εκπέμπει μια κωνική δέσμη ακτίνων και ένα σύνολο από δέκτες λαμβάνουν όσο μέρος δεν απορροφάται από το αντικείμενο μελέτης. Στη συνέχεια τα δεδομένα περνάνε στον υπολογιστή.

Οι εικόνες CT απεικονίζουν δισδιάστατες (2D) ή τρισδιάστατες (3D) κατανομές των συντελεστών γραμμικής εξασθένισης, συνεπώς εξαρτώνται από την ενέργεια της δέσμης ακτίνων-Χ και την ατομική σύσταση του ιστού. Με τη σωστή ρύθμιση, είναι δυνατόν να μετατραπούν οι τομές σε εικόνες πυκνότητας. Ωστόσο, στα κλινικά συστήματα που χρησιμοποιούν πολυχρωματικές πηγές ακτίνων-Χ υπάρχουν περιορισμοί λόγω του ενεργειακού φάσματος των ακτίνων-Χ οι οποίοι δημιουργούν θόρυβο. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το είδος προβλήματος έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένα συστήματα λογισμικού (software) και υλικού (hardware) για την σωστή ρύθμιση του πειραματικού εξοπλισμού. Ένα άλλο είδος θορύβου είναι το φαινόμενο μερικού όγκου, που οφείλεται στην αναντιστοιχία μεταξύ της μέγιστης χωρικής ανάλυσης του εξοπλισμού και των ελάχιστων διαστάσεων των αντικειμένων υπό εξέταση. Σε αυτή την περίπτωση, τα αντικείμενα που είναι μικρότερα από τη μέγιστη δυνατή ανάλυση (λεπτομέρεια απεικόνισης) είτε χάνονται είτε εμφανίζονται μερικώς υπό τη μορφή θορύβου. Στα τυπικά νοσοκομειακά συστήματα υπάρχει περιορισμένη ανάλυση με το πάχος κάθε τομής να φθάνει στην καλύτερη περίπτωση το 1mm. Συνεπώς, είναι αδύνατο να χρησιμοποιηθούν αυτά τα συστήματα για την απεικόνιση της

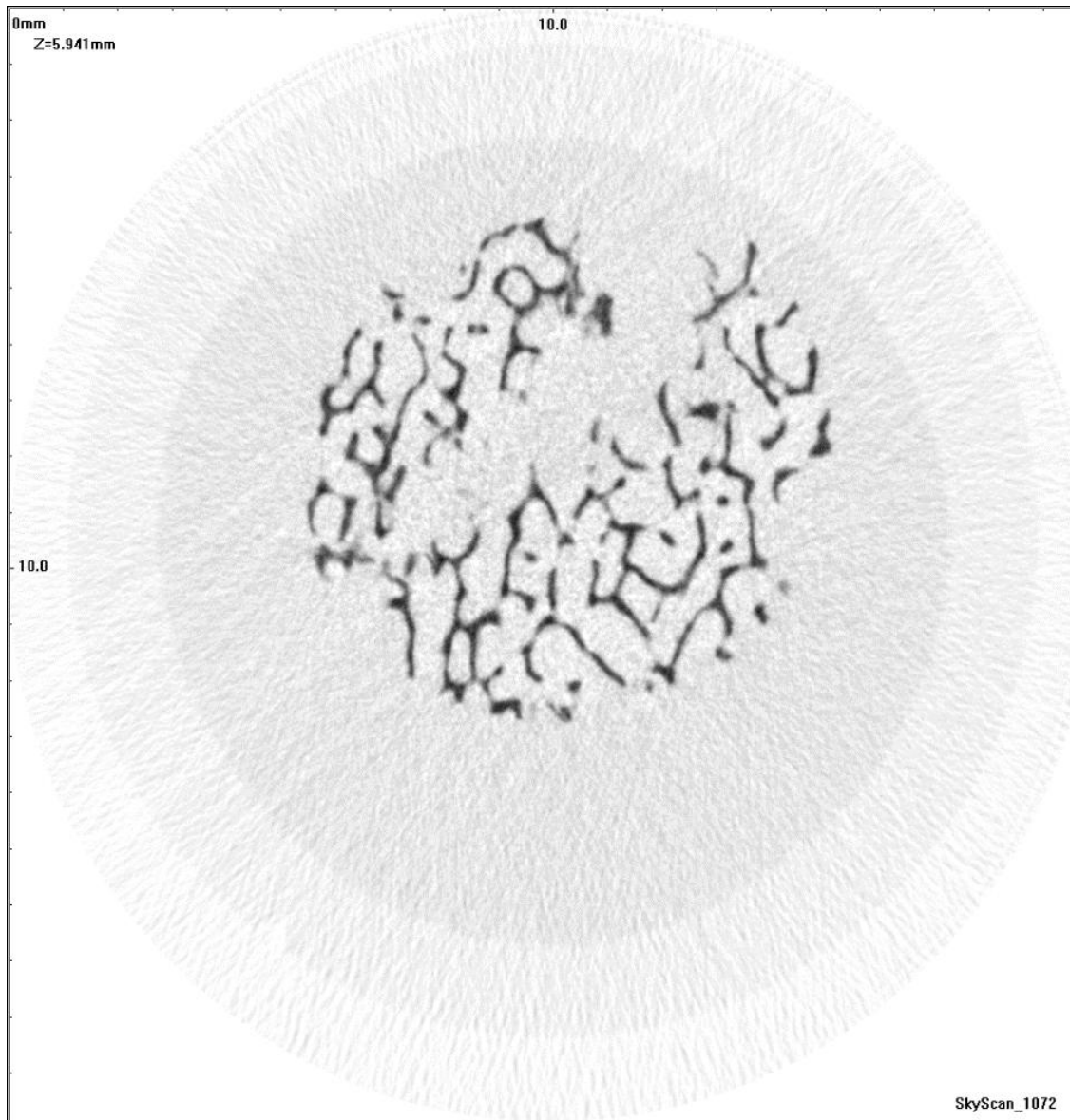
μίκρο-δομής των οστών όπου εμφανίζονται μεγέθη της τάξης των 50-60 μm . Παρόλα αυτά, χρησιμοποιώντας ειδικές διατάξεις για in-vitro απεικόνιση οστών από βιοψία μπορούν να επιτευχθούν αναλύσεις έως και 150 μm με πάχος τομής τα 300 μm (66, 67).

2.3.2. Μίκρο-Τομογραφία

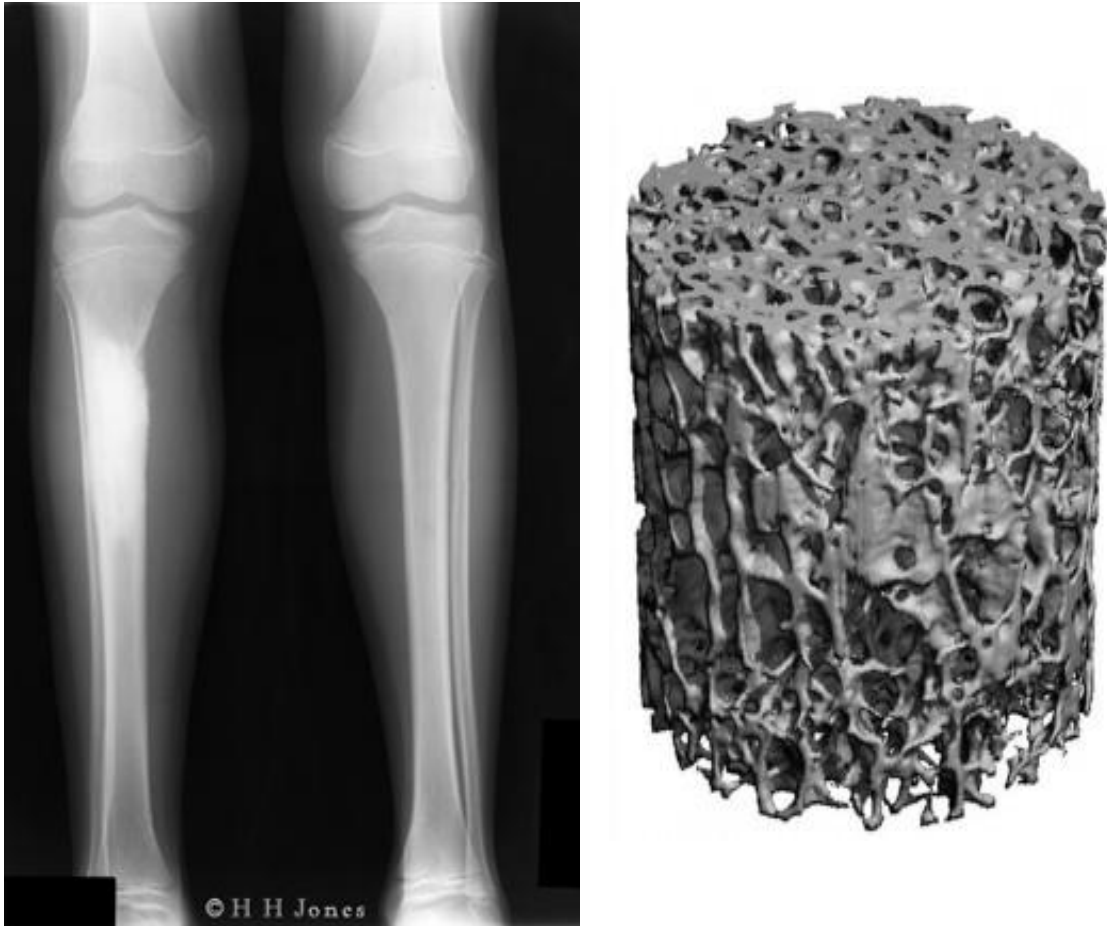
Η μίκρο-τομογραφία αναπτύχθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '80 και βασίζεται στις ίδιες αρχές λειτουργίας με την κλασική τομογραφία (68-71). Γενικά, το σύστημα αποτελείται από: μία λάμπα μίκρο-εστίασης που δημιουργεί μια κωνική δέσμη ακτίνων-X, μια περιστρεφόμενη θέση για το δείγμα και ένα σύστημα ανίχνευσης που συλλέγει τα δεδομένα και δημιουργεί τις 2D εικόνες. Το 3D αντικείμενο προκύπτει με χρήση αλγορίθμους ανακατασκευής κωνικής δέσμης με τυπική ανάλυση τα 50 μm . Μια ειδοποιός διαφορά μεταξύ της μίκρο-τομογραφίας και της κλασικής τομογραφίας είναι ότι το δείγμα περιστρέφεται ενώ η πηγή και ο ανιχνευτής παραμένουν σταθεροί. Στα πρώτα συστήματα που αναπτύχθηκαν, οι αναλύσεις έφθαναν έως και τα 30 μm με διατομή 4 mm x 4 mm. Οι πρώτες απεικονίσεις μίκρο-τομογραφίας οστών έγιναν για κύβους σπογγώδους οστού με μήκος πλευράς 8 mm και η ανάλυση που επιτεύχθηκε έφθανε τα 50 μm /εικονοστοιχείο (72). Πλέον, υπάρχουν διαθέσιμα συστήματα με θεωρητικές αναλύσεις της τάξης των μερικών μm , σε χρόνο μερικών λεπτών και ο βασικός περιορισμός είναι το μέγεθος του αντικειμένου, το οποίο λόγω της μεθόδου κωνικής δέσμης επηρεάζει αρνητικά τη μέγιστη ανάλυση. Παρόλα αυτά, με χρήση της τεχνικής ακτίνων πολλαπλής διασταύρωσης (multiple fan-beam) αντί της κλασικής κωνικής δέσμης, επιτρέπει τον μερικό υπερσκελισμό και του τελευταίου περιορισμού.



Εικόνα 2-18: Συσκευή μίκρο-τομογραφίας.

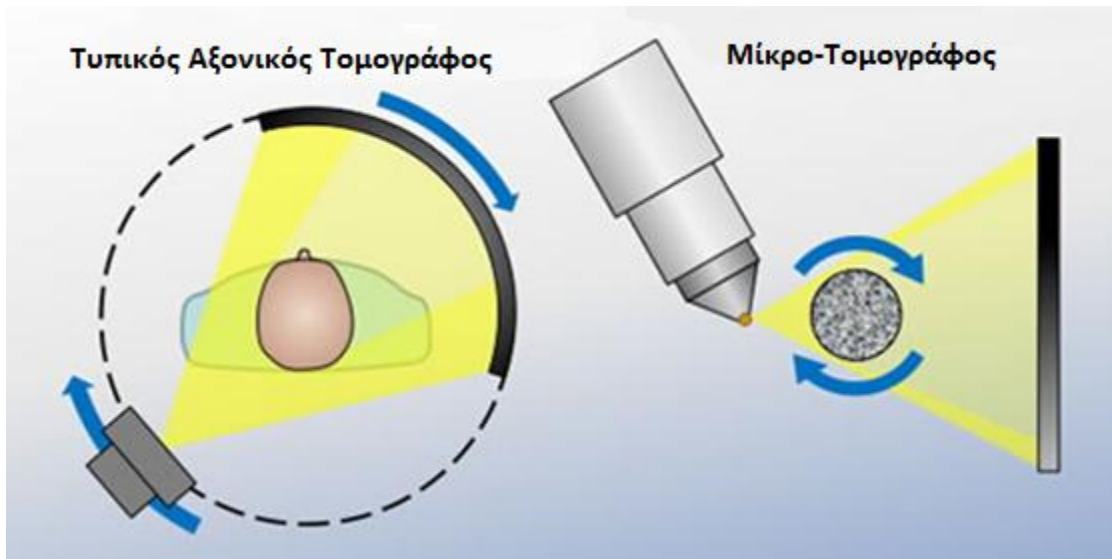


Εικόνα 2-19: Εικόνα μικρο-τομογραφίας μηριαίου οστού.



Εικόνα 2-20: Σύγκριση εικόνων μηριαίου οστού από (α) ακτίνων-Χ και (β) μικρο-τομογραφίας. Η διαφορά στη λεπτομέρεια είναι εμφανής.

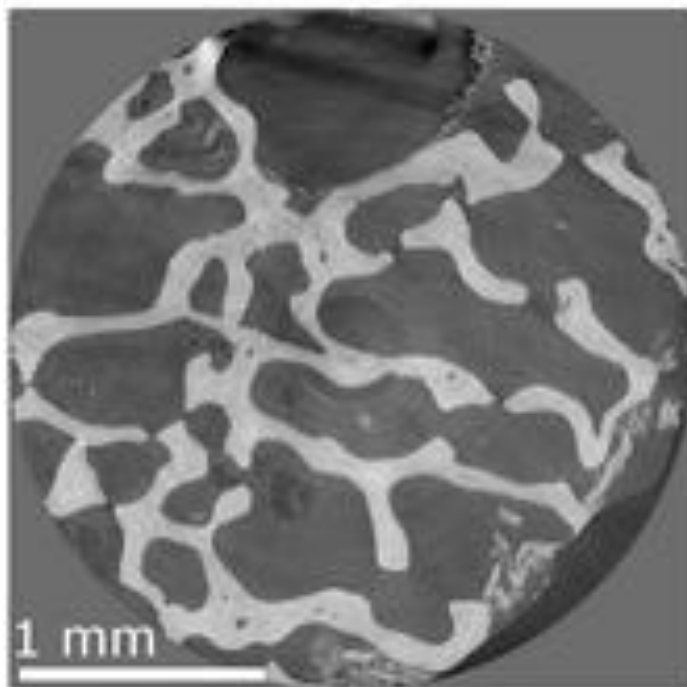
Για την in-vitro απεικόνιση του σπογγώδους οστού από βιοψίες χρησιμοποιούνται μικρο-τομογραφίες με δείγματα μεγέθους 8-10 mm, με χωρική ανάλυση από 14 έως 30 μm /εικονοστοιχείο (73-75). Από τη σύλληψη της μέχρι και σήμερα, η μικρο-τομογραφία έχει διαδοθεί με ταχείς ρυθμούς μέχρι και στη βασική έρευνα. Εμπορικά συστήματα μικρο-τομογραφίας υπάρχουν ήδη για την in-vivo απεικόνιση μικρών ζωντανών δειγμάτων, όπως για παράδειγμα μικρών ζώων, με την ονομασία “Desktop micro-CT”.



Εικόνα 2-21: Διαφορά στον τρόπο λειτουργία του τυπικού τομογράφου με ένα μικρο-τομογράφο. Συγκεκριμένα στην πρώτη περίπτωση γυρνάει η πηγή γύρω από το δείγμα, ενώ στη δεύτερη το δείγμα και η πηγή μένει σταθερή.

2.3.3. Synchrotron-CT

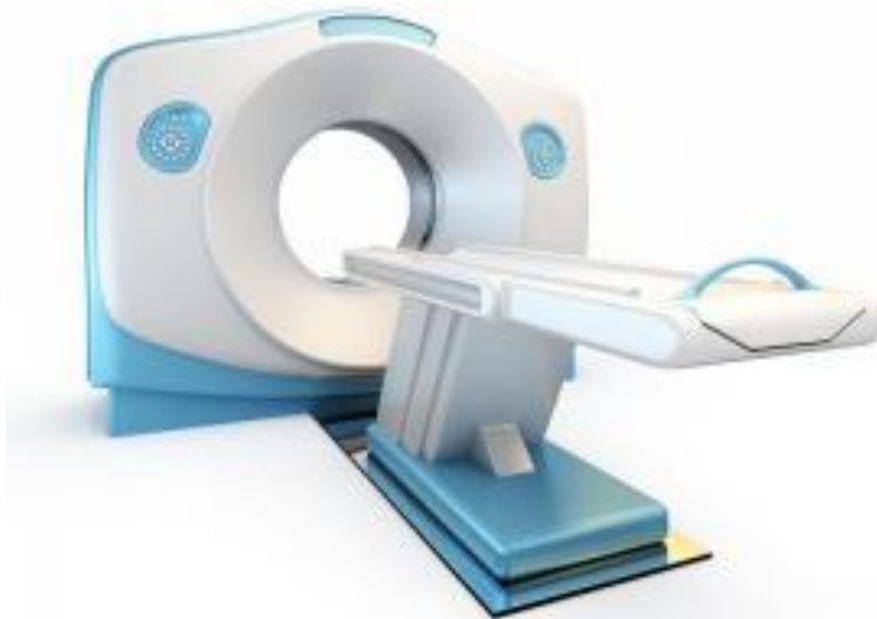
Η τομογραφία συγχροτρονίων (Synchrotron-CT) είναι μια μεθοδολογία απεικόνισης που βασίζεται στη χρήση πηγών συγχροτρονίων και προσφέρει τις τομές με την υψηλότερη δυνατή ανάλυση (76-79). Η ακτινοβολία συγχροτρονίων δημιουργείται όταν ηλεκτρόνια επιταχύνονται από ένα μαγνητικό πεδίο. Η ακτινοβολία εκπέμπεται σε μορφή λεπτού κώνου στην κατεύθυνση της διαδρομής του ηλεκτρονίου. Ο συνδυασμός υψηλής ενέργειας ηλεκτρονίων, υψηλού ρεύματος ηλεκτρονίων και υψηλών μαγνητικών πεδίων παράγει έντονη συνεχή ακτινοβολία-Χ σε μεγάλα ενεργειακά εύρη, συνήθως μεταξύ 5 και 60 keV. Η τυπική ενεργειακή ανάλυση είναι τα 10^{-4} . Η εξαγωγή συγκεκριμένων στενών ζωνών ακτίνων-Χ μπορεί να γίνει με χρήση μονοχρωματιστών (monochromators). Καθώς η απόκλιση των ακτίνων-Χ είναι αρκετά μικρή, μπορούν να εφαρμοστούν τεχνικές ανακατασκευής παράλληλης δέσμης. Επίσης, οι τομές των διαφορετικών δεσμών είναι αρκετά εκτενείς με αποτέλεσμα να είναι δυνατές οι 2D προβολές αντικειμένων σε εύρος μερικών εκατοστών. Οι περιορισμοί της μεθόδου είναι ο μεγάλος όγκος του εξοπλισμού που δυσχαιρένει την πρόσβαση και η ταχεία πτώση της έντασης των ακτίνων-Χ στις υψηλές ενεργειακές συχνότητες.



Εικόνα 2-22: Τομή μηριαίου οστού από σύγχροτρονική μικρο-τομογραφία.

2.3.4. Magnetic Resonance Images, MRI

Οι εικόνες μαγνητικής τομογραφίας (Magnetic Resonance Images, MRI) είναι εντελώς διαφορετικές από τις εικόνες CT, καθώς απεικονίζουν τους μαλακούς ιστούς (μυελός των οστών, λίπος, μύες) (80, 81). Για το λόγο αυτό, η απ' ευθείας ανάλυση του οστού τουλάχιστον in-vivo δεν είναι δυνατή. Η ποιότητα των εικόνων μαγνητικής τομογραφίας σχετίζεται με το λόγο σήματος προς θόρυβο (Signal to noise ratio, SNR) και με τη σχεδίαση του δέκτη των ραδιοσυχνοτήτων, ο οποίος πρέπει να έχει περικλύει όσο το δυνατόν στενότερα το αντικείμενο. Το SNR βελτιώνεται ανάλογα με την τετραγωνική ρίζα του χρόνου μέτρησης και αντιστρόφως ανάλογα με τον αριθμό των περιστροφών ανά εικονοστοιχείο. Για μικρά αντικείμενα, γίνεται χρήση υψηλών συχνοτήτων που δημιουργούνται από ισχυρά μαγνητικά πεδία (έως 9T) και στενών μαγνητών, με την ανάλυση να περιορίζεται από το διαθέσιμο χρόνο. In-vivo εξετάσεις σε ανθρώπους γίνονται με χρήση του τυπικού εξοπλισμού με ισχύ πεδίου 1,5T.



Εικόνα 2-23: Μοντέρνα συσκευή μαγνητικής τομογραφίας ανοικτού τύπου.



Εικόνα 2-24: Τομή μηρού από μαγνητική τομογραφία. Η ικανότητα απεικόνισης των μαλακών ιστών είναι εμφανής.

2.3.5. Μίκρο-Μαγνητική τομογραφία

Η μίκρο-μαγνητική τομογραφία (Micro-MRI), γνωστή και ως NMR μικροσκοπία, αποτελεί μια χαμηλότερου κόστους εναλλακτική μέθοδο της μίκρο-τομογραφίας για την εξαγωγή των ιστομορφομετρικών παραμέτρων του σπογγώδους οστού (82-84). Το πλεονέκτημά της είναι ότι είναι εύκολα προσβάσιμη μέσω των ευρέως διαδεδομένων NMR φασματογράφων υψηλών πεδίων. Ωστόσο, το πλεονέκτημα αυτό αντισταθμίζεται από την μη-ικανοποιητική ανάλυση, η οποία με χρόνους σάρωσης 30-60 λεπτά είναι 50 με 80 μm , δηλαδή δεν είναι αρκετή για να παρέχει την απαραίτητη ακρίβεια (85). Για την αντιμετώπιση αυτής της αδυναμίας έχουν αναπτυχθεί εξειδικευμένα εργαλεία software που εστιάζουν συνήθως στον περιορισμό του φαινομένου της παραμόρφωσης μερικού όγκου. Όταν τα δείγματα προς εξέταση είναι μικρά, η ανάλυση μπορεί να βελτιωθεί με χρήση στο δέκτη πηνίων υπεραγωγού (86). Σε μερικές in-vitro έρευνες έχει πραγματοποιηθεί η απεικόνιση του σπογγώδους οστού ύστερα από την απομάκρυνση του μυελού και τον εμποτισμό του με παράγοντες αντίθεσης μαγνητικού συντονισμού (MR contrast agents) (87-89).



Εικόνα 2-25: Συσκευή φασματοσκοπίας που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως σύστημα μίκρο-μαγνητικής τομογραφίας.



Εικόνα 2-26: Τομή σπογγώδους οστού ποντικού με χρήση μικρο-μαγνητικής τομογραφίας.

2.4. Ποσοτικοποίηση Σπογγώδους Οστού

Το σπογγώδες οστό μπορεί να μελετηθεί σε διάφορα επίπεδα, από την μικροσκοπική υπερδομή του κολλαγόνου και των ανόργανων υλών μέχρι τη συνολική μακροσκοπική πυκνότητα (90-94). Η αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού μελετάται με αναλύσεις που κυμαίνονται από 20 μm έως και 50 μm. Η κάθε σπογγώδης δομή ουσιαστικά είναι ένα μικρο υποσύνολο δοκών που ενώνονται μεταξύ τους. Η χωροταξία της εκάστοτε επιμέρους σπογγώδους δομής του σπογγώδους οστού δεν είναι τυχαία, με κάποιες περιοχές να έχουν μεγάλη πυκνότητα σε δοκούς και κάποιες πολύ αραιή, και αντίστοιχα κάποιες δοκοί να είναι παχύτερες ενώ κάποιες λεπτότερες (95).

Παρατηρώντας την διακύμανση της αρχιτεκτονικής των δοκών, ο Wolff διατύπωσε το νόμο που συνδέει την δοκώδη αρχιτεκτονική με την προσαρμογή στις συνήθεις μηχανικές καταπονήσεις που δέχεται η περιοχή (36). Αν και η θεωρία αυτή είναι αποδεκτό ότι ισχύει, δεν περιγράφει ακριβώς τη διαδικασία προσαρμογής. Μέχρι τις μέρες μας, υπάρχει μεγάλος προβληματισμός σχετικά με το πως η αρχιτεκτονική των δοκών που συνιστούν το σπογγώδες οστό επηρεάζει τις μηχανικές ιδιότητές του. Για την ποσοτικοποίηση του σπογγώδους οστού υπάρχουν δύο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι:

- Δισδιάστατες ιστομορφομετρικές μέθοδοι
- Μέθοδοι βασισμένες στην 3D ανακατασκευή

Επίσης, υπάρχουν και κάποιες λιγότερο δημοφιλείς μέθοδοι, όπως αυτές που βασίζονται στην ανάλυση της υψής των ραδιογραφιών (96).

2.4.1. Δισδιάστατες Ιστομορφομετρικές Μέθοδοι

Πριν την έλευση της μικρο-τομογραφίας, η τυπική διαδικασία μελέτης του σπογγώδους οστού βασίζονταν στην ιστολογική εξέταση βιοψιών από ασθενείς. Σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο, οι βιοψίες του οστού ενσωματώνονται σε ένα υλικό με αντίσταση, όπως το πολυμεθυλμεθακρυλικό άλας (PMMA), το οποίο επιτρέπει τη δημιουργία εξαιρετικά λεπτών τομών της τάξεως των 50 μm με χρήση μηχανικών μεθόδων. Οι τομές στη συνέχεια χρωματίζονται με χρήση ειδικών τεχνικών και μελετώνται υπό το μικροσκόπιο.

Παρόλο που η διαδικασία συλλογής του δείγματος είναι επίπονη και χρονοβόρα (η όλη διαδικασία είναι παρεμβατική και μπορεί να διαρκέσει αρκετούς μήνες), η ιστολογική εξέταση συνεχίζει να αποτελεί τη χρυσή αναφορά (gold standard) για τους παθολόγους, καθώς επιτρέπει πολύ μεγάλες αναλύσεις της τάξεως των 4 μm/εικονοστοιχείο, ενώ η μέγιστη δυνατή με χρήση τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας είναι στα 14 μm/εικονοστοιχείο. Αποτέλεσμα αυτού είναι η ιστολογική εξέταση να χρησιμοποιείται επίσης για την αξιολόγηση των καινοτομιών και των επιδόσεων της μικρο-τομογραφίας (97).

Οι ιστομορφομετρικές μέθοδοι μπορούν να χωρισθούν σε δύο κατηγορίες: τις στατικές και τις δυναμικές μεθόδους μέτρησης. Οι στατικές μέθοδοι μπορούν με τη σειρά τους να χωρισθούν σε μετρήσεις βασισμένες στην στερεολογία και μετρήσεις βασισμένες σε μοντέλα. Η στερεολογία είναι η επιστήμη που μετρά τη γεωμετρική σχέση μεταξύ ενός αντικειμένου που βρίσκεται στις τρεις διαστάσεις και των τομών αυτού του αντικειμένου στις δύο διαστάσεις (98). Αυτές οι δισδιάστατες τομές μπορούν να συλληθούν είτε με εικόνες μικροσκοπίου είτε με τομές μικρο-τομογραφίας. Στη συνέχεια, για την ποσοτικοποίηση της σπογγώδους δομής η τομή χωρίζεται σε περιοχή οστού και περιοχή μη-οστού (συνήθως μυελός). Στην περίπτωση ψηφιακής εικόνας, ο παραπάνω διαχωρισμός γίνεται σε επίπεδο εικονοστοιχείου, αρκεί να είναι γνωστή για κάθε εικονοστοιχείο η αντιστοιχία του με mm. Στις τρισδιάστατες απεικονίσεις, όπως αυτή της μικρο-τομογραφίας, τα pixel μετατρέπονται σε voxel καθώς είναι γνωστό το πάχος της τομής.

Οι ιστομορφομετρικοί δείκτες για τον χαρακτηρισμό της δομής του σπογγώδους ιστού βασίζονται στην προτυποποίηση που έγινε το 1987 από την American Society of Bone and Mineral Research (ASBMR). Υποθέτοντας μια περιοχή ενδιαφέροντος (Region of Interest-ROI) εντός της εικόνας, οι ιστομορφομετρικοί δείκτες είναι (οι δείκτες αναφέρονται στα Αγγλικά για λόγους διατήρησης της παραδοσιακής ορολογίας, ωστόσο ακολουθεί πάντα η ελληνική μετάφραση):

- Tissue Area, T.Ar. σε mm² (Εμβαδό Ιστού)
Είναι η συνολική περιοχή του εξεταζόμενου ROI, που συντίθεται από το άθροισμα των στοιχείων οστού και των στοιχείων μη-οστού.
- Tissue Volume, TV σε mm³ (Όγκος Ιστού)
Είναι ο συνολικός όγκος εξέτασης που προκύπτει από το άθροισμα όλων των εικονοστοιχείων (voxel).
- Bone Area, B.Ar. σε mm² (Εμβαδό Οστού)
Είναι το άθροισμα όλων των εικονοστοιχείων (pixel) που έχουν κατηγοριοποιηθεί ως οστό εντός του ROI.

- Bone Volume, BV σε mm³ (Όγκος Οστού)
Είναι το άθροισμα όλων των εικονοστοιχείων (voxel) που έχουν κατηγοριοποιηθεί ως οστό εντός του όγκου εξέτασης.
- Bone Perimeter, B.Pm. σε mm (Περίμετρος Οστού)
Είναι το άθροισμα όλων των εικονοστοιχείων (pixel) του περιγράμματος των υποπεριοχών που έχουν κατηγοριοποιηθεί ως οστό εντός του ROI.
- Bone Surface, BS σε mm³ (Επιφάνεια Οστού)
Είναι το άθροισμα της επιφάνειας που έχει κατηγοριοποιηθεί ως οστό εντός του όγκου εξέτασης.

Αυτοί οι βασικοί δείκτες αν και παρέχουν κάποιες πληροφορίες σχετικά με την κατάσταση του οστού, δεν είναι από μόνοι τους αρκετοί για να το περιγράψουν πλήρως. Για το λόγο αυτό έχει δημιουργηθεί ένα σύνολο από σύνθετους δείκτες που προκύπτουν κατά κύριο λόγο από το συνδυασμό των παραπάνω βασικών δεικτών. Οι πιο σημαντικοί από αυτούς είναι:

- Bone Volume Fraction, BV/TV (Ποσοστό Όγκου του Οστού)
- Bone Surface Density, BS/TV (Επιφανειακή Πυκνότητα)
- Trabecular Thickness, Tb.Th (Πάχος Σπογγώδους Οστού)
- Trabecular Number, Tb.N (Αριθμός Σπογγώδους Οστού)
- Trabecular Separation, Tb.Sp (Απόσταση Σπογγώδους Οστού)

Στη συνέχεια ακολουθεί μια πιο λεπτομερής περιγραφή των παραπάνω μεγεθών:

2.4.1.1. Ποσοστού Όγκου του Οστού, BV/TV

Ο δείκτης Ποσοστού Όγκου του Οστού (Bone Volume Fraction) εκφράζει το ποσοστό του συνολικού όγκου του ιστού προς εξέταση που είναι πραγματικά σπογγώδες οστό. Στην περίπτωση ύπαρξης απομονωμένων τομών, ο όγκος αντικαθίσταται από το εμβαδόν. Ο δείκτης δίνεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$\frac{BV}{TV} = \frac{\text{Όγκος σπογγώδους οστού}}{\text{Όγκος συνολικού ιστού}} \cdot 100\% \quad (2-1)$$

και στην περίπτωση μιας τομής:

$$\frac{B.Ar}{T.Ar} = \frac{\text{Εμβαδόν σπογγώδους οστού}}{\text{Εμβαδόν συνολικού ιστού}} \cdot 100\% \quad (2-2)$$

2.4.1.2. Bone Surface Density, BS/TV

Ο δείκτης Επιφανειακής Πυκνότητας Οστού (Bone Surface Density) εκφράζει το ποσοστό της επιφάνειας του σπογγώδους οστού προς το συνολικό όγκο του ιστού προς εξέταση. Εκφράζεται μαθηματικά από την παρακάτω εξίσωση:

$$\frac{BS}{TV} = \frac{\text{Επιφάνεια σπογγώδους οστού}}{\text{Εμβαδόν συνολικού ιστού}} \quad (2-3)$$

Σε μια τομή, ο δείκτης Επιφανειακής Πυκνότητας Οστού ισούται με:

$$\frac{BS}{TV} = \left(\frac{4}{\pi}\right) \cdot \left(\frac{B \cdot Pm}{T \cdot Ar}\right) \quad (2-4)$$

που είναι σωστό για ισοτροπικές κατασκευές. Για το ανθρώπινο σπογγώδες οστό έχει πειραματικά υπολογιστεί ότι για μια τομή ισχύει:

$$\frac{BS}{TV} = 1,199 \cdot \left(\frac{B \cdot Pm}{T \cdot Ar}\right) \frac{BS}{TV} = \left(\frac{4}{\pi}\right) \cdot \left(\frac{B \cdot Pm}{T \cdot Ar}\right) \quad (2-5)$$

Οι δύο αυτοί δείκτες είναι ανεξάρτητοι του μοντέλου που έχει υποτεθεί για το οστό. Για το λόγο αυτό είναι γνωστοί και ως «κύριοι δείκτες», καθώς υπολογίζονται απ' ευθείας από τα δεδομένα της εικόνας ή του όγκου προς εξέταση. Οι δείκτες ποσοτικοποίησης της αρχιτεκτονικής του σπογγώδους οστού που εξαρτώνται από το μοντέλο ονομάζονται «δευτερεύοντες δείκτες» και προκύπτουν από έμμεσους υπολογισμούς μεγεθών βασισμένων στο εμβαδόν και την περίμετρο. Οι δευτερεύοντες δείκτες είναι σημαντικοί καθώς στοχεύουν στην ανάδειξη ιδιοτήτων της σπογγώδους αρχιτεκτονικής που σχετίζονται με τις μηχανικές ιδιότητες.

Το πιο διαδεδομένο μοντέλο που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού είναι το μοντέλο πλακών, το οποίο υποθέτει ότι το σπογγώδες οστό αποτελείται από άπειρες πλάκες με συγκεκριμένο πάχος (Tb.Th), ενδιάμεση απόσταση (Tb.Sp) και αριθμό ανά μονάδα μήκους (Tb.N).

2.4.1.3. Πάχος Σπογγώδους Οστού, Tb.Th

Ο δείκτης του Πάχους Σπογγώδους Οστού (Trabecular Thickness) δίνει το πάχος μιας πλάκας σπογγώδους οστού. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται το μοντέλο πλακών και δίνεται από την εξίσωση:

$$Tb.Th = \frac{2}{1,199} \cdot \frac{B \cdot Ar}{B \cdot Pm} = 2 \cdot \frac{BV}{BS} \quad (2-6)$$

2.4.1.4. Αριθμός Σπογγώδους Οστού, Tb.N

Ο δείκτης του Αριθμού Σπογγώδους Οστού (Trabecular Number), γνωστό και ως Πυκνότητα Σπογγώδους Οστού, δίνει τον αριθμό των παράλληλων πλακών που βρίσκονται σε μια μονάδα μήκους κατά την κατεύθυνση κάθετη σε αυτές. Εκφράζεται μαθηματικά από την παρακάτω εξίσωση:

$$Tb.N = \frac{1,199}{2} \cdot \frac{B \cdot Pm}{T \cdot Ar} = \frac{1}{2} \cdot \frac{BS}{TV} \quad (2-7)$$

2.4.1.5. Απόσταση Σπογγώδους Οστού, Tb.Sp

Ο δείκτης της Απόστασης Σπογγώδους Οστού (Trabecular Separation) δίνει την απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών παράλληλων πλακών. Εκφράζεται μαθηματικά από την παρακάτω εξίσωση:

$$Tb.Sp = \frac{1}{Tb.N} - Tb.Th \quad (2-8)$$

2.4.2. Ιστομορφομετρικές παράμετροι με βάση τη 3D ανακατασκευή

Οι προτάσεις της ASBMR χρησιμοποιούνται για την ερμηνεία των δισδιάστατων τομών, με αποτέλεσμα η τρίτη διάσταση να λαμβάνεται υπ' όψιν μόνο με χρήση κάποιου μοντέλου από αυτά που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Αυτή η υπόθεση ωστόσο εισάγει μεγάλη πιθανότητα σφάλματος. Με την ανάπτυξη των τρισδιάστατων απεικονιστικών τεχνικών, όπως η μικρο-τομογραφία, κατέστη δυνατή η ανάπτυξη νέων εργαλείων που μπορούν να επεξεργαστούν απ' ευθείας και τις τρεις διαστάσεις για να ερμηνεύσουν τα δεδομένα (99). Για παράδειγμα, ο υπολογισμός της επιφάνειας και του όγκου του σπογγώδους οστού μπορεί να γίνεται άμεσα με τη χρήση των αλγορίθμων τύπου marching cubes (100). Ταυτόχρονα, η τρισδιάστατη επεξεργασία επιτρέπει τον υπολογισμό καινούργιων παραμέτρων ανεξαρτήτως του υποτιθέμενου μοντέλου όπως το πάχος, η απόσταση, ο δείκτης δομής, η 3D συνδεσιμότητα, το μέσο μήκος τομής και ο βαθμός ανισοτροπίας.

2.4.2.1. Πάχος ανεξάρτητο του μοντέλου, $Tb.Th^*$

Το πάχος ανεξάρτητο του μοντέλου ή άμεσο πάχος ($Tb.Th^*$) βασίζεται στον υπολογισμό του τοπικού πάχους λαμβάνοντας υπ' όψιν τον όγκο του σπογγώδους οστού όπως αυτός φαίνεται από τα δεδομένα και δεν υποθέτει κανένα μοντέλο (101). Με βάση τις τιμές για τα τοπικά πάχη, υπολογίζεται η μέση τιμή της συνολικής δομής.

Αν $\Omega \subset \mathbb{R}^3$ είναι το σύνολο όλων των σημείων της 3D δομής του οστού, με $p \in \Omega$ ένα σημείο της δομής. Αν $sph(x,r)$ είναι ένα σύνολο σημείων μια σφαίρας με κέντρο το x και ακτίνα το r , η οποία σφαίρα περιέχει το p και βρίσκεται εξ' ολοκλήρου εντός της δομής. Ως τοπικό πάχος $\tau(p)$ ορίζεται η διάμετρος της σφαίρας που περιέχει το σημείο p :

$$\tau(p) = 2 \cdot \max(\{r | p \in sph(x,r) \subseteq \Omega, x \in \Omega\}) \quad (2-9)$$

Για παράδειγμα, στην περίπτωση του ιδανικού κυλίνδρου με άπειρο μήκος όλα τα σημεία της δομής θα έχουν το ίδιο τοπικό πάχος που αντιστοιχεί στη διάμετρο του κυλίνδρου. Ο αριθμητικός μέσος του τοπικού πάχους σε όλα τα σημεία της τρισδιάστατης δομής, δίνει το μέσο πάχος $\bar{\tau}$ της δομής, το οποίο συμβολίζεται και ως $Tb.Th^*$ κατά τη σπογγώδη δομή:

$$\bar{\tau} = \frac{1}{Vol(\Omega)} \iiint_{\Omega} \tau(x) dx \quad (2-10)$$

$$Vol(\Omega) = \iiint_{\Omega} dx \quad (2-11)$$

2.4.2.2. Απόσταση ανεξάρτητη του μοντέλου, Tb.Sp*

Η απόσταση ανεξάρτητη του μοντέλου Tb.Sp* υπολογίζεται με την ίδια διαδικασία που χρησιμοποιείται και για το Tb.Th*, αλλά σε αυτή την περίπτωση τα εικονοστοιχεία αναπαριστούν τα μέρη που δεν είναι οστό και είναι γεμάτα με τις μέγιστες σφαίρες (101). Συνεπώς, η απόσταση αντιστοιχεί στο πάχος των κοιλιοτήτων του μυελού.

2.4.2.3. Δομικός Δείκτης του Μοντέλου, SMI

Ο δομικός δείκτης μοντέλου (Structure Model Index-SMI), προσεγγίζει τη χαρακτηριστική δομή σε όρους πλακών και δοκών που αποτελούν τη τρισδιάστατη δομή (102). Προϋποθέτει τιμές 0, 3 και 4 για τις ιδανικές πλάκες, δοκούς και σφαίρες αντίστοιχα. Οι ανάμεικτες δομές, δηλαδή οι δομές που αποτελούνται ταυτόχρονα από πλάκες και δοκούς έχουν τιμές SMI μεταξύ 0 και 3. Δεδομένου ενός όγκου, V και της αντίστοιχης επιφάνειας S , ο δομικός δείκτης μοντέλου υπολογίζεται ως:

$$SMI = 6 \cdot \frac{S' \cdot V}{S} \quad (2-12)$$

όπου

$$S = \frac{\partial V}{\partial r} \quad (2-13)$$

και

$$S' = \frac{\partial S}{\partial r} \quad (2-14)$$

Για την υλοποίηση, το εμβαδόν της επιφάνειας $S(r)$ βρίσκεται μέσω τριγωνοποίησης της επιφάνειας της δομής χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Marching Cube. Στη συνέχεια, το πάχος της δομής προσομοιώνεται μέσω της μετακίνησης της τριγωνοποιημένης επιφάνειας κατά μια μικρή απόσταση Δr προς την κάθετη στην επιφάνεια κατεύθυνση και επαναυπολογισμό του εμβαδού της επιφάνειας $S(r + \Delta r)$. Η παράγωγος του εμβαδού της επιφάνειας υπολογίζεται τότε:

$$S' = \frac{\partial S}{\partial r} = \frac{S(r + \Delta r) - S(r)}{\Delta r} \quad (2-15)$$

όπου το πλάτος της μετακίνησης Δr , δηλαδή το πάχος της δομής, επιλέγεται ώστε να είναι μικρότερο κατά τουλάχιστον μια τάξη μεγέθους από την ακμή ενός εικονοστοιχείου.

2.4.2.4. 3D Συνδεσιμότητα

Ως συνδεσιμότητα ορίζεται η μέτρηση του βαθμού κατά τον οποίο μια δομή είναι συνδεδεμένη με τις υπόλοιπες. Συνεπώς, για ένα δίκτυο δείχνει το μέγιστο αριθμό των κλάδων που μπορούν να σπάσουν μέχρι η δομή να διαχωριστεί σε δύο μέρη. Στο γνωστικό αντικείμενο της τοπολογίας, υπάρχει πληθώρα θεωρημάτων και τεχνικών για τον υπολογισμό της συνδεσιμότητας του σπογγώδους οστού. Πρόσφατα βρέθηκε ότι δεν υπάρχει λειτουργική σχέση μεταξύ της συνδεσιμότητας και των ελαστικών ιδιοτήτων του σπογγώδους οστού (103). Ωστόσο, η μείωση της

συνδεσιμότητας κατά τη διάρκεια του κύκλου ατροφίας-ανάπτυξης κυρίως αντικατοπτρίζει το σπάσιμο του σπογγώδους οστού, το οποίο σχετίζεται με απώλεια της μηχανικής ακαμψίας. Μια πλήρης περιγραφή αυτής της παραμέτρου μπορεί να βρεθεί στο (104).

2.4.2.5. Μέσο μήκος τομής, MIL

Το μέσο μήκος τομής (Mean Intercept Length) βασίζεται στην τοποθέτηση ενός γραμμικού πλέγματος με κατεύθυνση θ πάνω στη δομή και στη συνέχεια στη μέτρηση του αριθμού των τομών I μεταξύ του πλέγματος και του οστού (105). Συνεπώς, για μια δεδομένη κατεύθυνση, το μέσο μήκος τομής $MIL(\theta)$ είναι το συνολικό μήκος γραμμής L διαιρεμένο με τον αριθμό των τομών $I(\theta)$:

$$MIL(\theta) = \frac{L}{I(\theta)} \quad (2-16)$$

Όπως έχει παρατηρηθεί από τον Whitehouse, συλλέγοντας το μέσο μήκος της τομής σε τμήματα του σπογγώδους οστού σε διάφορους προσανατολισμούς του πλέγματος, και κάνοντας την γραφική παράσταση των τιμών του $MIL(\theta)$ σε ένα πολικό διάγραμμα, παράγεται ένας σχήμα που προσεγγίζει μία έλλειψη. Ο κύριος άξονας της έλλειψης δείχνει τον κύριο προσανατολισμό της επιφάνειας του μυελού των οστών, δηλαδή της δομής του σπογγώδους οστού.

Μία γενίκευση αυτής της παρατήρησης μέσα τρισδιάστατο χώρο θα δώσει ένα ελλειψοειδές. Οι Harrigan και Mann παρατήρησαν ότι αυτό θα μπορούσε να εκφραστεί ως η τετραγωνική μορφή του δευτεροβάθμιου τανιστή M (106). Ο MIL τανιστής υλικού ορίσθηκε από τον Cowin ως η αντίστροφη τετραγωνική ρίζα του M (107, 108). Το πλεονέκτημα της χρήσης του MIL τανιστή υλικού E είναι ότι οι μεγαλύτερες τιμές του E θα συσχετιστούν με μεγαλύτερες τιμές του υπολοίπου του Young, και ότι οι ιδιοτιμές του E είναι οι MIL τιμές στους κύριους προσανατολισμούς.

Ωστόσο, η κανονικοποίηση του τανιστή υλικού E προτάθηκε με σκοπό να κάνει τον τανιστή ανεξάρτητο της ποσότητας (109). Αυτό εκφράζεται μαθηματικά ως εξής:

$$H_i + H_j + H_k = 1 \quad (2-17)$$

$$H_i = \frac{E_i}{E_i + E_j + E_k} \quad (2-18)$$

2.4.2.6. Βαθμός Ανισοτροπίας, DA

Στην περίπτωση που η δομή είναι ανισοτροπική, το πολικό διάγραμμα του MIL δίνει ένα ελλειψοειδές, με τους κύριους άξονες του να αναπαριστούν την κύρια κατεύθυνση του σπογγώδους οστού. Το ποσοστό μεταξύ του μήκους των κύριων αξόνων δίνει πληροφορία για την ανισοτροπία της δομής, που είναι γνωστή και ως βαθμός ανισοτροπίας (110):

$$DA = \frac{MIL_{max}}{MIL_{min}} \quad (2-19)$$

Όταν η δομή είναι τρισδιάστατη είναι δυνατός ο απ' ευθείας υπολογισμός της DA στις τρεις διαστάσεις, καθώς υπάρχουν τρεις κύριοι άξονες στο ελλειψοειδές. Το πολικό διάγραμμα του MIL για μια ιδανική ιστροπική δομή είναι μια σφαίρα με $DA=1$.

2.4.3. Λοιπές ιστομορφομετρικές παράμετροι

Για την περιγραφή του οστού, εκτός από τις παραπάνω βασικές παραμέτρους, υπάρχει και ένα σύνολο από συμπληρωματικές ιστομορφομετρικές παραμέτρους, οι οποίες και παρουσιάζονται συνοπτικά παρακάτω:

- Επιφάνεια ιστού (Tissue Surface-TS): είναι το εμβαδό της επιφάνειας του VOI μετρημένο απ' ευθείας στις τρεις διαστάσεις με χρήση του αλγορίθμου marching cubes.
- Ποσοστό επιφάνειας προς όγκο οστού (Bone surface/volume ratio-BS/BV): είναι ο λόγος της επιφάνειας του οστού προς τον όγκο του οστού με τα μεγέθη μετρημένα απ' ευθείας στις τρεις διαστάσεις του VOI. Είναι χρήσιμο μέγεθος για τον χαρακτηρισμό του πάχους και της πολυπλοκότητας των δομών.
- Αριθμός σπογγώδους οστού (Trabecular number-Tb.N): είναι ο αριθμός των διελεύσεων κατά μήκος μιας στέρας κατασκευής στη μονάδα του μήκους για ένα τυχαίο γραμμικό μονοπάτι στο VOI. Η ακριβής εξίσωση εξαρτάται από το υποτιθέμενο μοντέλο για το σπογγώδες οστό.
- Κεντροειδές X, Y, Z (Centroid X, Y, Z): είναι οι καρτεσιανές συντεταγμένες του μέσου διανύσματος όλων των εικονοστοιχείων εντός του VOI.
- Ιδιοτιμές 1, 2 και 3 (Eigenvalues 1, 2, 3). Οι τρεις ιδιοτιμές είναι η κάθε μια δείκτης των σχετικών MIL τιμών (απόσταση μεταξύ των σημείων τομής) για κάθε μια από τις τρεις MIL αναλύσεις. Αυτές οι τρεις κατευθύνσεις εκφράζονται επίσης ως ιδιοδιανύσματα και είναι ορθογώνια μεταξύ τους.
- Διάσταση Φράκταλ (Fractal dimension-FD): είναι ένας δείκτης της πολυπλοκότητας της επιφάνειας ή του περιγράμματος (ανάλογα των αριθμό των διαστάσεων) που καταλαμβάνει το σπογγώδες οστό. Υπολογίζεται με βάση την μέθοδο μέτρησης κουτιών (Box counting method).
- Αριθμός αντικειμένων (Number of objects-N.Obj): είναι ο συνολικός αριθμός των ξεχωριστών αντικειμένων εντός του VOI.
- Αριθμός, όγκος και επιφάνεια κλειστών οπών (Number of closed pores-Po.N(cl), Volume of closed pores-Po.V(cl) και Surface of closed pores-Po.S(cl)): είναι ο συνολικός αριθμός, όγκος και επιφάνεια αντίστοιχα των κλειστών οπών εντός του VOI. Ως κλειστή οπή ορίζεται το φόντο (background) που περιβάλλεται εξ' ολοκλήρου με προσκήνιο (foreground).
- Κλειστή και Ανοιχτή πόρωση (Closed porosity-Po(cl) και Open porosity-Po(op)): είναι το ποσοστό του όγκου των κλειστών οπών σε σχέση με το συνολικό όγκο του οστού και των κλειστών πόρων εντός του VOI. Αυτή είναι διαφορετική από την συνολική πόρωση που διαιρείται με το συνολικό όγκο του VOI.
- Όγκος ανοιχτών οπών εντός του VOI (Volume of open pores-Po.V(op)).

- Συνολικός όγκος οπών (Total volume of pores-Po.V (tot)): ο συνολικός όγκος όλων των οπών (ανοιχτών και κλειστών).
- Ποσοστό συνολικής πόρωσης (Total porosity-Po(tot)): είναι ο λόγος του όγκου όλων των οπών προς το συνολικό όγκο του VOI.
- Μέσο εμβαδόν και περίμετρος συνολικού εγκάρσιου ιστού (Mean total crosssectional tissue area-T.Ar και Mean total crosssectional tissue perimeter-T.Pm): είναι η μέση τιμή του εγκάρσιου εμβαδού και της περιμέτρου ROI εντός του VOI.
- Μέσο εμβαδόν και περίμετρος συνολικού εγκάρσιου οστού (Mean total bone area-B.Ar και Mean total crosssectional bone perimeter-B.Pm): η μέση τιμή του εμβαδού και της περιμέτρου του εγκάρσιου σπογγώδους οστού για όλες τις τομές εντός του VOI.
- Μέσος αριθμός αντικειμένων ανά τομή (Mean number of objects per slice-Obj.N).
- Μέσο εμβαδόν αντικειμένων ανά τομή (Average object area per slice-Av.Obj.Ar).
- Μέση πολική ροπή αδράνειας (Mean polar moment of inertia- $MMI(polar)$): είναι ένας βασικός δείκτης δύναμης του οστού και δείχνει την αντίσταση στην περιστροφή γύρω από ένα συγκεκριμένο άξονα.
- Μέση εκκεντρότητα των δισδιάστατων αντικειμένων (Mean eccentricity-Ecc). Υψηλή εκκεντρότητα δείχνει γενικά πιο επιμήκη σχήματα, ενώ χαμηλότερες τιμές πιο κυκλικά.
- Εγκάρσιο πάχος (Crosssectional thickness-Cs.Th): είναι ένας υπολογισμός του πάχους στο οποίο οι κάθετες επιφάνειες μεταξύ εικονοστοιχείων (pixel) κοντινών διατομών δε λαμβάνονται υπ' όψιν. Αυτό οδηγεί στην αποφυγή του σφάλματος της μέτρησης του $Tb.Th^*$ που προκαλείται από τις μεγάλες επιφάνειες που έχουν δημιουργηθεί από τεχνητή κοπή και βρίσκονται συνήθως στα άκρα του δείγματος.
- Δείκτης μοτίβου σπογγώδους οστού (Trabecular bone pattern factor-Tb.Pf): είναι ένας ανάστροφος δείκτης της συνδεσιμότητας του σπογγώδους οστού που αναπτύχθηκε από τους Hann et al. και υπολογίζει τη σχετική κοιλότητα (ή κυρτότητα) της συνολικής επιφάνειας του οστού, βασισμένο στην υπόθεση ότι η κοιλότητα είναι ανάλογη της συνδεσιμότητας και η κυρτότητα ανάλογη των διαχωρισμένων περιοχών.

Συνοψίζοντας, στον Πιν. 2-1 που ακολουθεί παρουσιάζονται συνοπτικά όλες οι ιστομορφομετρικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό της ποιότητας του οστού στη σύγχρονη κλινική μελέτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2-1: ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.

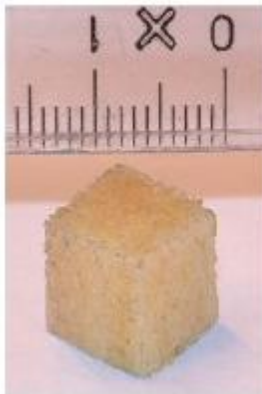
Παράμετρος (Ελληνικά)	Παράμετρος (Αγγλικά)	Σύμβολο	Μο- νάδα
Όγκος ιστού	Tissue volume	TV	mm ³
Όγκος οστού	Bone volume	BV	mm ³
Επιφάνεια ιστού	Tissue surface	TS	mm ²
Επιφάνεια οστού	Bone surface	BS	mm ²
Ποσοστό όγκου οστού	Percent bone volume	BV/TV	%
Ποσοστό επιφάνειας προς όγκο οστού	Bone surface / volume ratio	BS/BV	mm ⁻¹
Πυκνότητα επιφάνειας οστού	Bone surface density	BS/TV	mm ⁻¹
Δείκτης κατακερματισμού	Fragmentation index	Fr.I	mm ⁻¹
Κεντροειδή X, Y, Z	Centroid x, y, z	Crd.X, Crd.Y, Crd.Z	mm
Δείκτης δομικού μοντέλου	Structure model index	SMI	
Πάχος σπογγώδους οστού	Trabecular thickness	Tb.Th	mm
Διαχωρισμός σπογγώδους οστού	Trabecular separation	Tb.Sp	mm
Γραμμική πυκνότητα σπογγώδους οστού	Trabecular number	Tb.N	mm ⁻¹
Βαθμός ανισοτροπίας	Degree of anisotropy	DA	
Ιδιοτιμή 1, 2, 3	Eigenvalue 1, 2, 3		
Διάσταση Φράκταλ	Fractal dimension	FD	
Αριθμός αντικειμένων	Number of objects	N.Obj	
Αριθμός κλειστών οπών	Number of closed pores	Po.N(cl)	
Όγκος κλειστών οπών	Volume of closed pores	Po.V(cl)	mm ³
Επιφάνεια κλειστών οπών	Surface of closed pores	Po.S(cl)	mm ²
Ποσοστό κλειστής πόρωσης	Closed porosity (percent)	Po(cl)	%
Όγκος ανοιχτών οπών	Volume of open pores	Po.V (op)	mm ³
Ποσοστό ανοιχτής πόρωσης	Open porosity (percent)	Po(op)	%
Συνολικός όγκος οπών	Total volume of pores	Po.V (tot)	mm ³
Ποσοστό συνολικής πόρωσης	Total porosity (percent)	Po(tot)	%
Μέσο εμβαδόν συνολικού εγκάρσιου ιστού	Mean total crosssectional tissue area	T.Ar	mm ²
Μέση περίμετρος συνολικού εγκάρσιου ιστού	Mean total crosssectional tissue perimeter	T.Pm	
Μέσο εμβαδόν συνολικού οστού	Mean total bone area	B.Ar	mm ²
Μέση περίμετρος συνολικού εγκάρσιου οστού	Mean total crosssectional bone perimeter	B.Pm	
Μέσος αριθμός αντικειμένων ανά τομή	Mean number of objects per slice	Obj.N	
Μέσο εμβαδόν αντικειμένων ανά τομή	Average object area per slice	Av.Obj.A r	
Μέση πολική ροπή αδράνειας	Mean polar moment of inertia	MMI (polar)	mm ⁴
Μέση εκκεντρότητα	Mean eccentricity	Ecc	
Εγκάρσιο πάχος	Crosssectional thickness	Cs.Th	mm
Άμεσο πάχος σπογγώδους οστού	Trabecular thickness (direct)	Tb.Th*	mm
Άμεσος διαχωρισμός σπογγώδους οστού	Trabecular separation (direct)	Tb.Sp*	mm
Άμεση γραμμική πυκνότητα σπογγώδους οστού	Trabecular linear density (direct)	Tb.N*	mm ⁻¹
Δείκτης μοτίβου σπογγώδους οστού	Trabecular bone pattern factor	Tb.Pf	mm ⁻¹

2.5. Εφαρμογή για την Οπτικοποίηση και την Ποσοτικοποίηση της Δομής του Σπογγώδους Οστού

Η συνηθισμένη διαδικασία μικρο-τομογραφικής απεικόνισης και ποσοτικοποίησης του σπογγώδους οστού αποτελείται από τρία στάδια:

1. Συλλογή δεδομένων προβολής
2. Ανακατασκευή τομών
3. Τμηματοποίηση εικόνων και υπολογισμός των ιστομορφομετρικών παραμέτρων.

Τα δείγματα των οστών που εξετάζονται με χρήση τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας είναι συνήθως σχήματος κυλινδρικού ή παραλληλεπίπεδου, με διάμετρο ή πλάτος πλευράς της τάξεως των 5-10 mm.



(α)

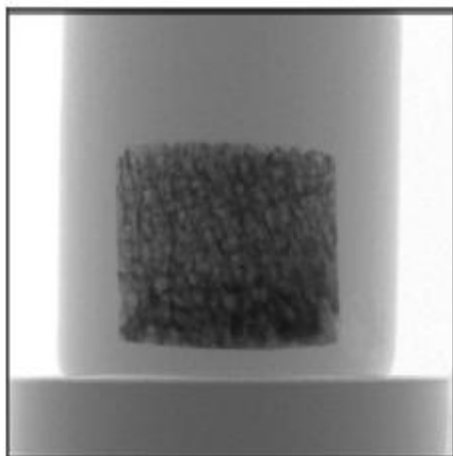


(β)

Εικόνα 2-27:(α) Οστικό δείγμα κυβικού σχήματος και μικρής πλευράς. (β) Προετοιμασία του δείγματος για την πειραματική σάρωση.

2.5.1. Συλλογή δεδομένων προβολής

Για την συλλογή των δεδομένων προβολής, το δείγμα του οστού τοποθετείται στη περιστροφική βάση του μικρο-τομογραφικού σαρωτή. Οι σαρώσεις των πρόσθιων εικόνων του σπογγώδους οστού του δείγματος γίνονται συνήθως με την πηγή ρυθμισμένη στα 50 kVp, 200μΑ, χρησιμοποιώντας το 1mm-A1 φίλτρο για την ελαχιστοποίηση της σκλήρυνσης της δέσμης. Με χρόνο έκθεσης στα 5.9 sec και βήμα 0,45 μοίρες, μια πλήρης λήψη άνω των 185 μοιρών διαρκεί δύο ώρες.



Εικόνα 2-28: Εικόνα κάθετης σάρωσης του δείγματος.

2.5.2. Ανακατασκευή των τομών

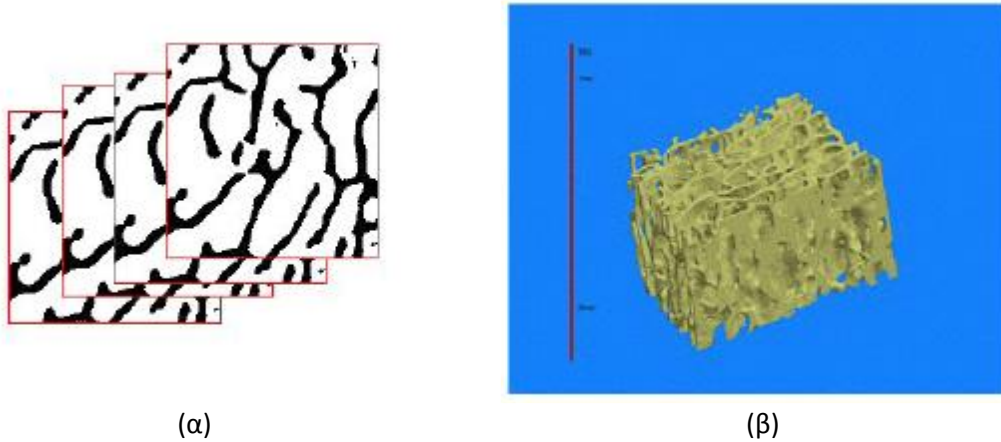
Από τα δεδομένα προβολής είναι δυνατόν να ανασκευασθούν οι τομές του αντικειμένου, χρησιμοποιώντας λογισμικό που βασίζεται στον αλγόριθμο κωνικής δέσμης (111). Ένα δημοφιλές λογισμικό τέτοιου είδους είναι το “Cone_rec, Skyscan, Belgium”. Με χρήση αυτού του λογισμικού, η ανακατασκευή 100 τομών χρειάζεται περίπου 30 λεπτά με χρήση της επιλογής διπλού-επεξεργαστή (double-processor option). Οι αρχικά ανακατασκευασμένες εικόνες τομής είναι τύπου 16-bit floating-point, αλλά μετατρέπονται σε bitmap. Η μετατροπή γίνεται με ανάθεση της floating-point τιμής που αναπαριστά τον αέρα (τιμή=0,000) στην bitmap τιμή 255 (λευκό), και αντιστοίχως την μέγιστη τιμή floating point 1,500 στην bitmap τιμή 0 (μαύρο). Οι υπόλοιπες ενδιάμεσες τιμές τοποθετούνται γραμμικά. Η μετατροπή αυτή επιτελείται διότι το λογισμικό που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό των ιστομορφομετρικών παραμέτρων είναι βελτιστοποιημένο για αρχεία bitmap. Το εν λόγω λογισμικό είναι το “3D Calculator, Skyscan, Belgium”.

2.5.3. Τμηματοποίηση των εικόνων και υπολογισμός των ιστομορφομετρικών παραμέτρων.

Για τον υπολογισμό των ιστομορφομετρικών παραμέτρων, η εικόνα του γκρι πρέπει να διαχωρισθεί σε περιοχή που είναι σπογγώδες οστό και σε περιοχή που δεν είναι (συνήθως μυελός των οστών). Αυτή η διαδικασία ονομάζεται τμηματοποίηση (segmentation) και δίνει ως αποτέλεσμα μια λογική (logical) εικόνα που αποτελείται από μαύρα εικονοστοιχεία και άσπρα εικονοστοιχεία. Τα μαύρα αποτελούν το φόντο της εικόνας (Background), στη συγκεκριμένη περίπτωση τις περιοχές που δεν είναι σπογγώδες οστό και τα άσπρα το προσκήνιο της εικόνας (Foreground), δηλαδή τις περιοχές που είναι σπογγώδες οστό.

Στα δεδομένα μικρο-τομογραφίας έχουν εφαρμοσθεί διάφορες μέθοδοι τμηματοποίησης που βασίζονται στο ιστόγραμμα της εικόνας, με κυριότερες την τυπική κατωφλίωση με ένα προϋπολογισμένο κατώφλι και τη μέθοδο του Otsu. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι παρουσιάζουν αδυναμία στις περιπτώσεις όπου το φαινόμενο της σκλήρυνσης δέσμης ασκεί σημαντική επιρροή στην εξασθένιση των σημάτων προς το κέντρο της εικόνας (όπου βρίσκεται και το κρίσιμο κομμάτι που

απεικονίζει το σπογγώδες οστό), καθώς εισάγεται ανομοιογένεια στην εικόνα (112). Υπάρχουν επίσης μέθοδοι γενικευμένης κατωφλίωσης (global threshold methods) που βασίζονται στη σύγκριση με εξωτερικώς καθορισμένες ποσότητες, όπως ο λόγος του όγκου του οστού (113). Τοπικές μέθοδοι κατωφλίωσης (local threshold methods) έχουν επίσης προταθεί, που βασίζονται στις κατευθυντικές παραγώγους (gradients) των τιμών του γκρι που φαίνονται στην εικόνα (114). Αυτές οι μέθοδοι προσπαθούν κατά κύριο λόγο να υπερσκελίσουν τα προβλήματα που εμφανίζονται στις εικόνες που έχουν μικρή ανάλυση (π.χ. φαινόμενο μερικού όγκου), ή χαμηλό λόγο σήματος προς θόρυβο (π.χ. σε εικόνες in-vivo απεικόνισης).



Εικόνα 2-29: Τρισδιάστατη ανακατασκευή του δείγματος από τμηματοποιημένες τομές.

Η ακριβής και γενικά ποιοτική απόδοση των αλγορίθμων κατωφλίωσης είναι κρίσιμος παράγοντας για την αξιολόγηση του οστού, καθώς με βάση αυτά τα αποτελέσματά υπολογίζονται οι ιστομορφομετρικές παράμετροι. Το λογισμικό που χρησιμοποιείται συχνότερα είναι το “3D Calculator, Skyscan, Belgium” και επιτρέπει τον υπολογισμό όλων των κλασικών παραμέτρων (π.χ. BV/TV, Tb.Th, Tb.N, Tb.Sp) καθώς και των άμεσων 3D παραμέτρων (π.χ. SMI, MIL, Connectivity) για έναν όγκο ενδιαφέροντος (VOI).

Με χρήση των παραπάνω μεθοδολογιών είναι δυνατή η σύγκριση αρκετών διαφορετικών δειγμάτων, η πραγματοποίηση σύνθετων και υψηλού εύρους μελετών και η αξιολόγηση της πορείας ασθενών σε βάθος χρόνου. Ωστόσο, για την τελευταία περίπτωση ένα σημαντικό πρόβλημα είναι το ότι η αξιοπιστία στο χρόνο των συσκευών μικρο-τομογραφίας δεν έχει ποτέ αξιολογηθεί, αλλά αποτελεί μια βασική παράμετρο σύγκρισης δειγμάτων σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Για το λόγο αυτό δημιουργήθηκε ένα πρωτόκολλο ποιότητας (quality protocol-QC) με σκοπό να ελέγχεται περιοδικά η απόδοση των συσκευών μικρο-τομογραφίας και να εξασφαλίζεται η ακρίβειά τους με το πέρασμα του χρόνου.

2.6. Αναφορές

1. Kichenassamy S, Kumar A, Olver P, Tannenbaum A, Yezzi A, editors. Gradient flows and geometric active contour models. Computer Vision, 1995 Proceedings, Fifth International Conference on; 1995 20-23 Jun 1995.
2. Cowin SC. Bone Mechanics Handbook Second edition. Boca Raton, USA: CRC Press; 2001.
3. Jee WSS. Structure and function of bone tissue. In: F B, V WR, editors. Orthopaedics, Principles of Basic and Clinical Science. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999.
4. Frost HM. Introduction to a New Skeletal Physiology Vol. I and II. Pueblo: Pajaro Group; 1995.
5. Jee WSS. The skeletal tissues. In: L W, editor. Cell and Tissue Biology, A Textbook of Histology. Baltimore,: Urban and Schwarzenberg; 1988.
6. Black J, Hastings G. Handbook of biomaterial properties. Springer Science & Business Media; 1998.
7. Gorski JP. Is all bone the same? Distinctive distributions and properties of non-collagenous matrix proteins in lamellar and woven bone imply the existence of different underlying osteogenic mechanisms. Crit Rev Oral Biol. 1998;9.
8. Parfitt AM. The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: R RR, editor. Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation. Boca Raton, FL: CRC Press; 1983.
9. Martin RB, Burr DB. Mechanical adaptation. Structure, Function and Adaptation of Compact Bone. New York: Raven Press; 1989.
10. Schenk RK, Felix R, Hofstetter W. Morphology of connective tissue: bone. In: M RP, B S, editors. Connective Tissue and Its Heritable Disorders: Molecular, Genetic and Medical Aspects. New York: Wiley-Liss; 1993.
11. Turner CH, Cowin SC. Errors induced by off-axis measurement of the elastic properties of bone. J Biomech Eng. 1988;110(3):213-5.
12. Öhman C, Baleani M, Perilli E, Dall'Ara E, Tassani S, Baruffaldi F, et al. Mechanical testing of cancellous bone from the femoral head: Experimental errors due to off-axis measurements. Journal of Biomechanics.40(11):2426-33.
13. Parfitt AMea. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res. 1987;2(6):595-610.
14. Rodan GA, Rodan SB. The cells of bone. In: Riggs BL, Melton ILJ, editors. Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.
15. Rüeeggsegger P, Koller B, Müller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. Calcif Tissue Int. 1996;58(1):24-9.
16. Puzas EJ, Lewis GD. Biology of osteoclasts and osteoblasts. In: F B, V WR, editors. Orthopaedics Principles of Basic and Clinical Science. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999.
17. Marie PJ. Cellular and molecular alterations of osteoblasts in human disorders of bone formation. Histol Histopathol. 1999;14.
18. Miller SC, Bowman BM, Smith JM, Jee WSS. Characterization of endosteal bonelining cells from fatty marrow bone sites in adult beagles. Anat Rec. 1980;198.
19. Miller SC, Jee WSS. The bone lining cell: a distinct phenotype? . Calcif Tissue Int. 1992;41(1).
20. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, Noble BS. The death of osteocyte by apoptosis in human bone is observed following estrogen withdrawal by GnRH analog. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82.

21. Lanyon LE. Osteocytes, strain detection, bone modeling and remodeling. *Calcif Tissue Int.* 1993;53.
22. Teitelbaum SL, Tondravi MM, Ross FP. Osteoclast Biology. In: Marcus R, Feldman D, and Kelsey, J., editors. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996.
23. Baron R. Anatomy and ultrastructure of bone. In: J FM, editor. *Primer on the Metabolic Bone Disease and Disorder of Mineral Metabolism* 4th ed: Lippincott/Williams & Wilkins; 1999.
24. Ericksen EF, Axelrod DW, Melsen F. *Bone Histomorphology*. New York: Raven Press; 1994.
25. Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech.* 2003;36(10):1487-95.
26. Currey JD. What should bones be designed to do? . *Calcif Tissue Int, Suppl 1.* 1984;36:7-70.
27. Recker RR. *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*. Boca Raton FL: CRC Press; 1983.
28. Ericksen EF, Gundersen HJG, Melsen F, Mosekilde L. Reconstruction of the formative site in iliac trabecular bone in 20 normal individuals employing a kinetic model for matrix and mineral apposition. *Metab Bone Dis Relat Res.* 1984;5.
29. Hancox NM. *The biology of bone*. Cambridge: Cambridge University Press; 1972.
30. Frost HM. *Intermediary organization of skeleton*. Boca Raton, USA: CRC Press; 1984.
31. Frost HM. On rho, a marrow mediator and estrogen: their roles in bone strength and "mass" in human females, osteopenias and osteoporoses (insights from a new paradigm). *J Bone Miner Metab.* 1998(16).
32. Burr DB. Bone remodeling in response to in vivo fatigue microdamage. *J Biomech.* 1985;18(3):189-200.
33. Frost HM, Jee WS. Perspectives: a vital biomechanical model of the endochondral ossification mechanism. *Anat Rec.* 1994;240(4):435-46.
34. Heaney RP, Matkovic V. Inadequate peak bone mass, in *Osteoporosis, Etiology, Diagnosis and Management*, 2nd ed. In: L RB, J MIL, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995.
35. Frost HM. *Osteoporoses: New Concepts and Some Implications for Future Diagnosis, Treatment and Research (based on insights from the Utah paradigm)*. Berlin: Ernst Schering Research Foundation; 1998.
36. Wolff J. Über die innere Architektur der Knochen und ihre Bedeutung für die Frage vom Knochenwachstum. *Virchows Arch Anat Physiol Klin Med.* 1870;50:389-453.
37. Frost HM. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec.* 1987;219(1):1-9.
38. *The World Health report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life.* WHO 2002.
39. Frost HM. The pathomechanics of osteoporoses. *Clin Orthop Relat Res.* 1985;200.
40. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
41. Frost HM. "Osteoporosis": a rationale for further definitions? . *Calcif Tissue Int.* 1998;62.
42. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis.* 2013;8(1-2):1-218.
43. Strom O, Borgstrom F, Kanis J, Compston J, Cooper C, McCloskey E, et al. Osteoporosis: burden, health care provision and opportunities in the EU: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos.* 2011;6:59-155.
44. Osteoporosis in the European Union in 2008: Ten years of progress and ongoing challenges. International Osteoporosis Foundation, 2008.

45. Helgason B, Perilli E, Schileo E, Taddei F, Brynjólfsson S, Viceconti M. Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: A literature review. *Clinical Biomechanics*.23(2):135-46.
46. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA. The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *Journal of Biomechanics*.27(4):375-7.
47. Gibson LJ. Biomechanics of cellular solids. *Journal of Biomechanics*.38(3):377-99.
48. McCreadie BR, Goldstein SA. Biomechanics of Fracture: Is Bone Mineral Density Sufficient to Assess Risk? *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(12):2305-8.
49. Christopher J, Ramakrishnan S. Assessment and Classification of Mechanical Strength Components of Human Femur Trabecular Bone Using Texture Analysis and Neural Network. *J Med Syst*. 2008;32(2):117-22.
50. Jin H, Lu Y, Harris ST, Black DM, Stone K, Hochberg MC, et al. Classification Algorithms for Hip Fracture Prediction Based on Recursive Partitioning Methods. *Medical Decision Making*. 2004;24(4):386-98.
51. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *Journal of Biomechanics*.41(2):438-46.
52. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(11):1793-9.
53. Gibson LJ. The mechanical behaviour of cancellous bone. *J Biomech*. 1985;18(5):317-28.
54. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone*.26(3):291-5.
55. Ralph M, Peter R. Micro-Tomographic Imaging for the Nondestructive evaluation of Trabecular Bone Architecture. *Stud Health Technol Inform*. 1997;40:61–79.
56. WHO SG. Assessment of fracture risk and its applications to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994.
57. Nazarian A, Stauber M, Zurakowski D, Snyder BD, Müller R. The interaction of microstructure and volume fraction in predicting failure in cancellous bone. *Bone*.39(6):1196-202.
58. Tassani S, Particelli F, Perilli E, Traina F, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of trabecular structure on bone quantity: A comparison between osteoarthritic and non-pathological bone. *Clinical Biomechanics*. 2011;26(6):632-9.
59. Tassani S, Öhman C, Baleani M, Baruffaldi F, Viceconti M. Anisotropy and inhomogeneity of the trabecular structure can describe the mechanical strength of osteoarthritic cancellous bone. *Journal of Biomechanics*. 2010;43(6):1160-6.
60. Tassani S, Öhman C, Baruffaldi F, Baleani M, Viceconti M. Volume to density relation in adult human bone tissue. *Journal of Biomechanics*. 2011;44(1):103-8.
61. Kak ACM, Slaney P. Principles of computerized tomographic imaging. New York, USA: IEEE Press; 1999.
62. Krane S. Introductory nuclear physics. USA: John Wiley & Sons; 1988.
63. Radon J. Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten. *Berichte Saechsischer Akademie der Wissenschaften*. 1917;69:262-7.
64. Cormack AM. Reconstruction of densities from their projections, with applications in radiological physics. *Phys Med Biol*. 1973;18(2).
65. Hounsfield GN. Computerized transverse axial scanning (tomography): 1. Description of system. *Br J Radiol*. 1973;46(552): 1016-22.

66. Mitton D. Mechanical properties of ewe vertebral cancellous bone compared with histomorphometry and high-resolution computed tomography parameters. *Bone*. 1998;22(6): 651-8.
67. Cendre E. High-resolution computed tomography for architectural characterization of human lumbar cancellous bone: relationships with histomorphometry and biomechanics. *Osteoporosis International*. 1999;10(5):353-60.
68. Feldkamp LA. The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *J Bone Miner Res*. 1989;4(1):3-11.
69. Sasov A, Van Dyck D. Desktop X-ray microscopy and microtomography. *J Microsc*. 1998;191(2):151-8.
70. David V. Noninvasive in vivo monitoring of bone architecture alterations in hindlimb-unloaded female rats using novel threedimensional microcomputed tomography. *J Bone Miner Res*. 2003;18(9):1622-31.
71. Ruegsegger P, Koller B, Muller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int*. 1996;58(1):24-9.
72. Kuhn JL. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthop Res*. 1990;8(6): 833-42.
73. Hildebrand T. Direct three-dimensional morphometric analysis of human cancellous bone: microstructural data from spine, femur, iliac crest, and calcaneus. *J Bone Miner Res*. 1999;14(7):1167-74.
74. Nagele E. Technical considerations for microstructural analysis of human trabecular bone from specimens excised from various skeletal sites. *Calcif Tissue Int*. 2004;75(1):15-22.
75. Thomsen JS. Stereological measures of trabecular bone structure: comparison of 3D micro computed tomography with 2D histological sections in human proximal tibial bone biopsies. *J Microsc*. 2005;218(2):171-9.
76. Bonse U, Busch F, Günnewig O, Beckmann F, Pahl R, Delling G, et al. 3D computed X-ray tomography of human cancellous bone at 8 μm spatial and 10^{-4} energy resolution. *Bone Miner*. 1994;25(25).
77. Bonse U, Busch F. X-ray computed microtomography using synchrotron radiation. *Prog Biophys Mol Biol*. 1996;65.
78. Kinney JH, Nichols MC. X-ray tomographic microscopy (XTM) using synchrotron radiation. *Annu Rev Mater Sci*. 1992;22.
79. Kinney JH, Ryaby JT, Aupiais DL, Lane NE. Three-dimensional in vivo morphometry of trabecular bone in the OVX rat model of osteoporosis. *Technol Health Care*. 1998;6.
80. Jara H, Wehrli FW, Chung H, Ford JC. High-resolution variable flip angle 3D MR imaging of trabecular microstructure in vivo. *Magn Reson Med*. 1993;29.
81. Hayes CE, Edelstein WA, Schenk JF. Radio frequency coils. In: Thomas SR, Dixon RL, editors. *NMR in Medicine: The Instrumentation and Clinical Applications*. New York: American Institute of Physics; 1985.
82. Hipp JA, Jansujwicz A, Simmons CA, Snyder BD. Trabecular bone morphology from micro-magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res*. 1996;11.
83. Wehrli FW, Ford JC, Chung HW, Wehrli SL, Williams JL, Grimm MJ, et al. Potential role of nuclear magnetic resonance for the evaluation of trabecular bone quality. *Calcif Tissue Int*. 1993;53.
84. Kapadia RD, High WB, Souleleveld HA, Bertolini D, Sarkar SK. Magnetic resonance microscopy in rat skeletal research. *Magn Reson Med*. 1993;30.
85. Wu Z, Chung HW, Wehrli FW. A bayesian approach to subvoxel tissue classification in NMR microscopic images of trabecular bone. *Magn Reson Med*. 1994;31.

86. Zhou X, Lauterbur PC. NMR microscopy using projection-reconstruction In: Blümich B, Kuhn W, editors. *Magnetic Resonance Microscopy*. 3. New York: VCH Publishers; 1992.
87. Hwang SN, Wehrli FW. Probability-based structural parameters from three-dimensional nuclear magnetic resonance images as predictors of trabecular bone strength. *Med Phys*. 1997;24.
88. Chung H, Wehrli FW, Williams JL, Kugelmass SD, Wehrli SL. Quantitative analysis of trabecular microstructure by 400 MHz nuclear magnetic resonance imaging. *J Bone Miner Res*. 1995;10.
89. Chung H, Wehrli FW, Williams JL, Wehrli SL. Three-dimensional nuclear magnetic resonance microimaging of trabecular bone. *J Bone Miner Res*. 1995;10.
90. Ding M, et al. Age-related variations in the microstructure of human tibial cancellous bone. *J Orthop Res*. 2002;20(3):615-21.
91. Ciarelli MJ, et al. Evaluation of orthogonal mechanical properties and density of human trabecular bone from the major metaphyseal regions with materials testing and computed tomography. 9. 1991;5(*Journal of Orthopaedic Research*):647-82.
92. Aerssens J, et al. Variations in trabecular bone composition with anatomical site and age: potential implications for bone quality assessment. *J Endocrinol*. 1997;155(3):411-21.
93. Hoffler CE, et al. Heterogeneity of bone lamellar-level elastic moduli. *Bone*. 2000;26(6):603-9.
94. Wang X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone*. 2002;31(1):1-7.
95. Majumdar S, et al. High-resolution magnetic resonance imaging: threedimensional trabecular bone architecture and biomechanical properties. *Bone*. 1998;22(5):445-54.
96. Chappard D, et al. Comparison insight bone measurements by histomorphometry and microCT. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1177-84.
97. Muller R, et al. Morphometric analysis of human bone biopsies: a quantitative structural comparison of histological sections and microcomputed tomography. *Bone*. 1998;23(1):59-66.
98. Russ JC, Dehoff R. *Practical stereology* 2nd edition. New York, USA: Plenum Press; 1999.
99. Odgaard A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone*. 1997;20(4):315-28.
100. Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. *Computer Graphics (ACM)*. 1987;21(4):163-9.
101. Hildebrand T, Ruegsegger P. A new method for the modelindependent assessment of thickness in three-dimensional images. *Journal of Microscopy*. 1997;185.
102. Hildebrand T, Ruegsegger P. Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Comput Methods Biomech Biomed Engin*. 1997;1(1):15-23.
103. Kinney JH, Ladd AJ. The relationship between three-dimensional connectivity and the elastic properties of trabecular bone. *J Bone Miner Res*. 1998;13(5): 839-45.
104. Odgaard A, Gundersen HJ. Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. *Bone*. 1993;14(2):173-8.
105. Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *J Microsc*. 1974;101(2):153-68.
106. Harrigan TP, Mann RW. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *Journal of Materials Science*. 1984;19(3).
107. Cowin SC. Wolff's law of trabecular architecture at remodeling equilibrium. *J Biomech Eng*. 1986;108(1):83-8.

108. Cowin SC. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. *Mechanics of Materials*. 1985;4(2).
109. Homminga J, et al. The dependence of the elastic properties of osteoporotic cancellous bone on volume fraction and fabric. *J Biomech*. 2003;36(10):1461-7.
110. Goulet RW, et al. The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *J Biomech*. 1994;27(4):375-89.
111. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc. Am. A*.
112. Dufresne T. Segmentation techniques for analysis of bone by threedimensional computed tomographic imaging. *Technol Health Care*. 1998;6(5-6):351-9.
113. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Accuracy of cancellous bone volume fraction measured by micro-CT scanning. *J Biomech*. 1999;32(3):323-6.
114. Waarsing JH, et al. Detecting and tracking local changes in the tibiae of individual rats: a novel method to analyse longitudinal in vivo micro-CT data. *Bone*. 2004;34(1):163-9.

Κεφάλαιο 3. Σύστημα Τμηματοποίησης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού

3.1. Εισαγωγή στις Μεθόδους Τμηματοποίησης Εικόνας

Οι τεχνικές τμηματοποίησης εικόνας (image segmentation techniques) έχουν ως σκοπό το διαχωρισμό της εικόνας σε περιοχές ενδιαφέροντος (foreground) και φόντο (background), το οποίο περιέχει την εναπομείνουσα εικόνα (1-3). Υπάρχει πληθώρα μεθόδων που πραγματοποιούν τη λειτουργία της τμηματοποίησης και οι οποίες χρησιμοποιούν διάφορες μορφές πληροφορίας από αυτή, όπως το ιστόγραμμα, η ένταση των εικονοστοιχείων και η ομοιότητα των περιοχών. Στη συνέχεια αυτής της ενότητας παρουσιάζονται οι βασικότερες κατηγορίες των αλγορίθμων τμηματοποίησης και δίνεται έμφαση στους αλγορίθμους ενεργών περιγραμμάτων.

3.1.1. Κατωφλίωση

Κατωφλίωση είναι η διαδικασία κατά την οποία ένα ή περισσότερα κατώφλια έντασης φωτεινότητας εφαρμόζονται ως κριτήριο για να ομαδοποιηθούν τα εικονοστοιχεία ανάλογα με την τιμή της έντασης σε σχέση με αυτά (μεγαλύτερα ή μικρότερα) (1-3). Η τεχνική της κατωφλίωσης εφαρμόζεται κυρίως όταν οι τιμές της φωτεινότητας των εικονοστοιχείων του αντικείμενου που μας ενδιαφέρει χαρακτηρίζονται από μια σχετική ομοιομορφία, και παράλληλα διαφέρουν αισθητά από τις τιμές των άλλων εικονοστοιχείων της εικόνας. Κάθε αντικείμενο με σχετικά μεγάλο μέγεθος δημιουργεί μία κατανομή εικονοστοιχείων στο ιστόγραμμα της εικόνας γύρω από τη μέση τιμή της φωτεινότητάς του. Η κατωφλίωση μπορεί να διακριθεί σε καθολική και προσαρμοστική (4).

Καθολική κατωφλίωση (global thresholding) είναι η διαδικασία κατά την οποία εφαρμόζεται μια σταθερή τιμή κατωφλίου T σε όλη την εικόνα. Τα εικονοστοιχεία που έχουν τιμή χαμηλότερη του κατωφλίου αντικαθίστανται με μηδέν, ενώ στην αντίθετη περίπτωση με ένα. Η εφαρμογή του γενικού κατωφλίου T αποτελεί την ταχύτερη και απλούστερη μέθοδο τμηματοποίησης αλλά έχει συγκεκριμένα μειονεκτήματα του. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζεται από δύσκολη εφαρμογή σε εικόνες με περισσότερα του ενός αντικείμενα, ευαισθησία στην ανομοιογένεια της φωτεινότητας και στον θόρυβο και συχνή ασυνέχεια των τμημάτων του προσκηνίου. Μερικές δημοφιλείς συναρτήσεις της τοπικής κατωφλίωσης είναι το Binary Threshold, Inverse Binary Threshold, Truncate Threshold, To Zero Threshold και Inverse To Zero Threshold.

Στην προσαρμοστική κατωφλίωση (adaptive thresholding) το κατώφλι δεν είναι το ίδιο για όλη την εικόνα αλλά αλλάζει ανάλογα με την περιοχή και τα εικονοστοιχεία. Το κατώφλι επιλέγεται ξεκινώντας με μία βασική τιμή και προσθέτοντας την τιμή της φωτεινότητας του αντίστοιχου εικονοστοιχείου σε ένα θολωμένο (με χρήση του κατάλληλου φίλτρου) αντίγραφο της αρχικής εικόνας. Έτσι χρησιμοποιείται ένα χαμηλότερο όριο στις σκοτεινές περιοχές της εικόνας και ένα υψηλότερο όριο στις φωτεινές περιοχές της εικόνας. Με την προσαρμοστική κατωφλίωση βελ-



(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 3-1: Επίδραση του καθολικού κατωφλίου στην τμηματοποίηση. (α) Αρχική εικόνα, (β) Βέλτιστο κατώφλι, (γ) Χαμηλό κατώφλι, (δ) Υψηλό κατώφλι.

τιώνεται κατά πολύ η απόδοση σε εικόνες με θόρυβο. Μερικές δημοφιλείς μέθοδοι της προσαρμοστικής κατωφλίωσης είναι η μέθοδος του Otsu (5), τα Mixture Models (6) και το Multispectral Thresholding (7).



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 3-2: Διαφορά της εφαρμογής καθολικής και προσαρμοστικής κατωφλίωσης σε εικόνα με ανομοιογένεια φωτεινότητας. (α) Αρχική εικόνα, (β) Καθολική κατωφλίωση, (γ) Προσαρμοστική κατωφλίωση.

3.1.2. Ανίχνευση ακμών

Ως ακμές ορίζονται οι περιοχές όπου η ένταση της εικόνας μεταβάλλεται τοπικά (2, 4). Στα πραγματικά αντικείμενα των εικόνων οι ακμές μπορεί να βρίσκονται στο εξωτερικό περίγραμμα τους ή να αποτελούν κομμάτι του εσωτερικού τους μοτίβου. Ενδιαφέρον κατά κανόνα παρουσιάζει η πρώτη κατηγορία, η οποία κατ' επέκταση καθορίζει και τα όρια μεταξύ των διαφόρων τμημάτων της εικόνας. Ωστόσο, η ύπαρξη θορύβου σε συνδυασμό με την αδυναμία γενικά των μεθόδων να ξεχωρίζουν με ευρωστία τις εσωτερικές από τις εξωτερικές ακμές, καθιστά δύσκολη την εύρεσή τους, ειδικά σε πραγματικές εικόνες. Υπάρχει ένα μεγάλο πλήθος τεχνικών ανίχνευσης ακμών, ανάλογα με το είδος και τις εξειδικευμένες ανάγκες της εφαρμογής. Καθώς η ακμή αντιστοιχεί σε μεταβολή μεγάλη εφαρμογή βρίσκουν τα διάφορα φίλτρα-πυρήνες παραγωγής.

3.1.2.1. Τελεστής κλίσης (gradient):

Για μια συνεχή δυσδιάστατη συνάρτηση το διάνυσμα της κλίσης υπολογίζεται από τις μερικές παραγώγους του σήματος ως προς x και y . Ο υπολογισμός της κλίσης της εικόνας (πρώτης παραγώγου) και κατόπιν εφαρμογή κατωφλίωσης για επιλογή των μεγίστων της κλίσης είναι ο συνηθέστερος τρόπος για τον υπολογισμό ακμών. Το διάνυσμα κλίσης δείχνει το μέγιστο ρυθμό μεταβολής της έντασης $f(x, y)$:

$$\vec{\nabla}f = \frac{\partial f}{\partial x} \vec{i} + \frac{\partial f}{\partial y} \vec{j} \quad (3-1)$$

Έχει κατεύθυνση:

$$\theta = \tan^{-1} \left\{ \frac{\frac{\partial f}{\partial x}}{\frac{\partial f}{\partial y}} \right\} \quad (3-2)$$

Και μέτρο:

$$A = \sqrt{\left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)^2 + \left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)^2} \quad (3-3)$$

Ο υπολογισμός του διακριτού τελεστή κλίσης πραγματοποιείται από:

$$G_x = \Delta_x f(i, j) = f(i, j + 1) - f(i, j) \quad (3-4)$$

$$G_y = \Delta_y f(i, j) = f(i, j) - f(i + 1, j) \quad (3-5)$$

3.1.2.2. Τελεστές δεύτερης τάξης παραγώγου

Ο εντοπισμός των σημείων στα οποία αλλάζει πρόσημο η δεύτερη παράγωγος της εικόνας, δηλαδή στα σημεία που μηδενίζεται η πρώτη, μας δίνει επίσης σημεία ασυνέχειας τα οποία πιθανόν να ανήκουν σε ακμές. Η μαθηματική έκφραση της δευτέρας παραγώγου μια συνάρτησης πολλαπλών μεταβλητών $f(x, y)$ είναι:

$$\nabla^2 f = \frac{\partial^2 f}{\partial x^2} \vec{i} + \frac{\partial^2 f}{\partial y^2} \vec{j} \quad (3-6)$$

Ο υπολογισμός του διακριτού τελεστή Laplace πραγματοποιείται από:

$$\nabla^2 f(i, j) = f(i + 1, j) + f(i - 1, j) + f(i, j + 1) + f(i, j - 1) - 4f(i, j) \quad (3-7)$$

ενώ ο αντίστοιχος πυρήνας φιλτραρίσματος Laplace είναι:

$$\nabla^2 f(i, j) \approx \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 \\ 1 & -4 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (3-8)$$

Η χρήση του φίλτρου της δεύτερης παραγώγου έχει πιο καλά αποτελέσματα στη ανίχνευση ακμών, αλλά ταυτόχρονα είναι πιο ευαίσθητη στο θόρυβο. Για να αντιμετωπιστεί αυτή η αδυναμία χρησιμοποιείται μια τεχνική που συνδυάζει το Gaussian φιλτράρισμα, με στόχο τη μείωση του θορύβου, και την ανίχνευση ακμών Laplace, η οποία ονομάζεται Laplacian of Gaussian (LoG). Στη πράξη η LoG εφαρμόζεται σε ένα βήμα χρησιμοποιώντας το φίλτρο:

$$\nabla^2 G(r) = -\frac{1}{\pi\sigma^4} \left(1 - \frac{r^2}{2\sigma^2}\right) \exp\left\{-\frac{r^2}{2\sigma^2}\right\} \quad (3-9)$$

ενώ ο αντίστοιχος πυρήνας φιλτραρίσματος για το διακριτό υπολογισμό του LoG είναι:

0	0	-1	0	0
0	-1	-2	-1	0
-1	-2	16	-2	-1
0	-1	-2	-1	0
0	0	-1	0	0

Η παράμετρος σ ελέγχει το βαθμό της εξομάλυνσης των ακμών. Συνήθως είναι καλύτερο να χρησιμοποιείται μικρό σ , αλλά το καλύτερο είναι να δοκιμάζονται διάφορα φίλτρα με μεταβαλλόμενο σ ώστε να υπολογιστεί το ιδανικό για κάθε περίπτωση.

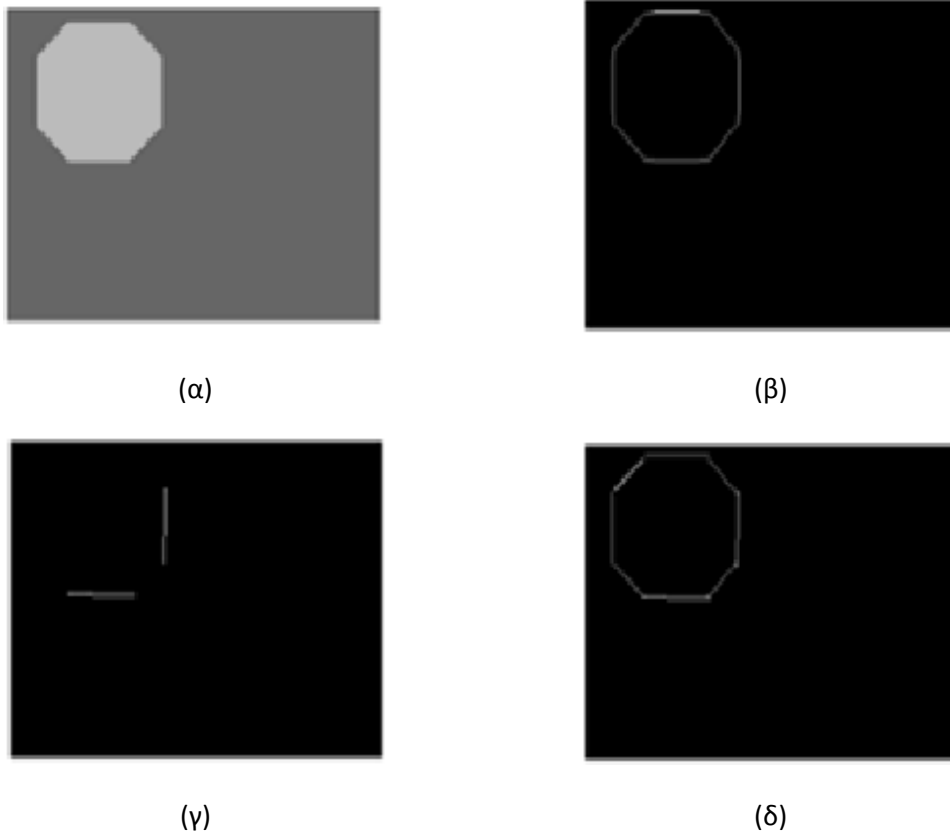
3.1.2.3. Μετασχηματισμός του Hough

Με βάση τα εικονοστοιχεία των ακμών αναζητούνται αντικείμενα τα οποία περιγράφονται από κλειστές μαθηματικές σχέσεις (π.χ. γραμμές, κύκλοι, ελλείψεις). Ο συνδυασμός γραμμών μπορεί να προσεγγίσει πολλά άλλα σχήματα. Η ανίχνευση ακμών με τον μετασχηματισμό Hough είναι μια από τις πλέον διαδεδομένες τεχνικές για το σχηματισμό ορίων σε περιοχές και είναι ιδιαίτερα χρήσιμος σε περιπτώσεις όπου λείπουν κάποια σημεία ή η εικόνα δεν είναι τέλεια (2). Η εξίσωση της γραμμής στις πολικές συντεταγμένες δίνεται από τη σχέση:

$$x \cos \theta + y \sin \theta = \rho \quad (3-10)$$

όπου ρ και θ καθορίζουν μοναδικά μια γραμμή.

Για την εύρεση των γραμμών με το μετασχηματισμό Hough αρχικά βρίσκονται όλες οι δυνατές γραμμές που μπορεί να περνάνε από κάθε εικονοστοιχείο μιας ακμής και ενημερώνονται τα αντίστοιχα πεδία ενός δισδιάστατου πίνακα (θ, ρ) . Στη συνέχεια, βρίσκονται τα κελιά του πίνακα με τη μέγιστη τιμή. Τα ζεύγη αυτά (θ, ρ) περιγράφουν τις γραμμές που υπάρχουν στην εικόνα. Ένα παράδειγμα της χρήσης του μετασχηματισμού Hough φαίνεται στην Εικ. 3-3.



Εικόνα 3-3: Παράδειγμα εφαρμογής του μετ/μού Hough. (α) Αρχική εικόνα, (β) Μάσκα ακμών, (β) Δύο πρώτες γραμμές με μετ/μό Hough, (δ) Πλήρες αποτέλεσμα μετ/μού Hough.

3.1.3. Τεχνικές βασισμένες σε περιοχές

3.1.3.1. Ανάπτυξη Περιοχών-Region Growing:

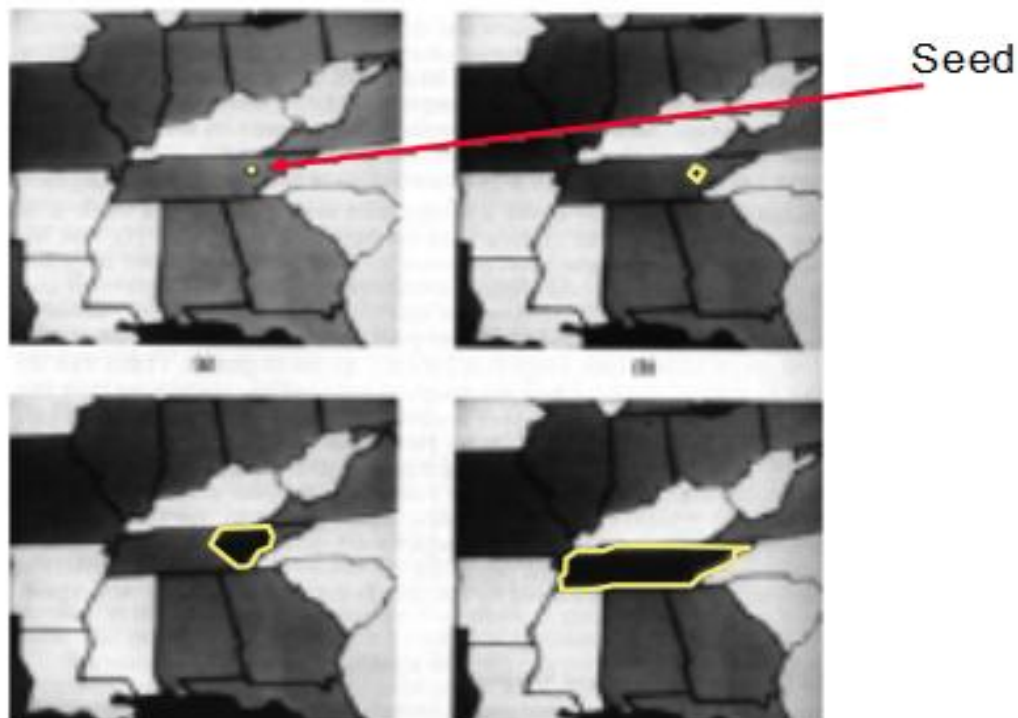
Η τεχνική ανάπτυξης περιοχών (region growing) αποτελεί μια άλλη τεχνική τμηματοποίησης της εικόνας (2, 8-10), η οποία έχει ως κύριο σκοπό τον χωρισμό της εικόνας R σε μικρότερες εικόνες R_i , $i = 1, 2, \dots, N$, οι οποίες να ικανοποιούν τις παρακάτω συνθήκες:

- $\cup_{i=1}^n R_i = R$
- R_i είναι συνεκτική περιοχή για $i = 1, 2, \dots, N$
- $R_i \cap R_j = \emptyset$ για $i \neq j$
- $H(R_i) = True$ για $i = 1, 2, \dots, N$

- $H(R_i \cup R_j) = False$, για κάθε γειτονική περιοχή R_i, R_j

Η συνάρτηση $H(R_i)$ είναι μια λογική συνάρτηση η οποία αποτελεί το κριτήριο ομοιογένειας που πρέπει να ικανοποιούν τα εικονοστοιχεία που ανήκουν στην ίδια περιοχή, και να μην ικανοποιούν όσα βρίσκονται σε διαφορετικές περιοχές. Σαν κριτήριο της ομοιογένειας μπορεί να θεωρηθεί η τιμή της έντασης του γκρι, το χρώμα, η υφή, ή το σχήμα.

Στη συνέχεια, περιγράφεται η διαδικασία που υλοποιεί τον τυπικό αλγόριθμο region-growing. Ξεκινώντας, υπάρχει ένα σύνολο από μικρές αρχικές περιοχές, οι οποίες εκπροσωπούνται από ένα σύνολο σημείων που ονομάζονται seeds και τα οποία πληρούν ένα κριτήριο ομοιογένειας. Στη συνέχεια, η περιοχή επεκτείνεται στα γειτονικά σημεία που πληρούν το κριτήριο ομοιογένειας και συγχωνεύονται με αυτά, αυξάνοντας το μέγεθος της περιοχής. Όταν σταματήσει η ανάπτυξη μιας περιοχής επιλέγεται ένα νέο seed εικονοστοιχείο το οποίο δεν ανήκει σε κάποια περιοχή, και επαναλαμβάνεται η ίδια διαδικασία. Έτσι οι περιοχές επεκτείνονται συνεχώς μέχρι όλα τα εικονοστοιχεία να ανήκουν σε κάποια περιοχή.



Εικόνα 3-4: Παράδειγμα εξέλιξης του τυπικού αλγορίθμου region-growing.

Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου region growing είναι η καλή απόδοση στην τμηματοποίηση εικόνων με ξεκάθαρες ακμές, η απλή υλοποίηση, η δυνατότητα χρήσης οποιουδήποτε κριτηρίου ομοιότητας, ακόμα και ο συνδυασμός τους, και η ευρωστία στο θόρυβο. Στα μειονεκτήματα βρίσκεται οι υψηλοί χρόνοι εκτέλεσης, η υψηλή ευαισθησία στην αρχικοποίηση και η επιστροφή

μερικώς τμηματοποιημένων περιοχών. Για την επίλυση αυτών των προβλημάτων έχουν αναπτυχθεί διάφορες μεθοδολογίες που βασίζονται σε ιδιότητες της εικόνας, όπως η ομοιότητα των γειτονικών περιοχών, σε περιορισμούς στην εξέλιξη, όπως η απαγόρευση της κυριαρχίας μόνο μιας περιοχής ή η ταυτόχρονη εξέλιξη πολλαπλών περιοχών, και στη χρήση παράλληλων υπολογιστών.

3.1.4. Ενεργά Περιγράμματα (Active Contours)

Η διατριβή αυτή εστιάζει στην οικογένεια των τεχνικών τμηματοποίησης με την ονομασία Ενεργά Περιγράμματα (Active Contours-AC), η οποία βασίζεται στη θεωρία εξέλιξης των καμπυλών (11-14). Ο στόχος είναι η ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης ενέργειας υπό μερικούς περιορισμούς. Οι περιορισμοί αυτοί μπορούν να είναι είτε εξωγενείς που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της εικόνας, όπως η ένταση των εικονοστοιχείων, είτε ενδογενείς που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της καμπύλης, όπως το μήκος και η ελαστικότητά της. Οι τεχνικές χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τη διατύπωση της καμπύλης στη συνάρτηση ενέργειας:

- Ευθέως ορισμένα ενεργά περιγράμματα (Explicit Active Contours)
- Έμμεσα ενεργά περιγράμματα (Implicit Active Contours)

Τα ευθέως ορισμένα ενεργά περιγράμματα (explicit active contours, explicit AC), γνωστά και ως παραμετρικά ΕΠ (parametric AC), επιτελούν την τμηματοποίηση της εικόνας μέσω της μετακίνησης των σημείων μια ευθέως ορισμένης (explicit) καμπύλης C_0 (14, 15). Σκοπός είναι η ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης ενέργειας (Energy Functional), που είναι κατασκευασμένη με τέτοιο τρόπο ώστε να λαμβάνει τις μικρότερες τιμές της στις ακμές των αντικειμένων ενώ ταυτόχρονα επηρεάζεται άμεσα από την παραμετροποίηση της καμπύλης. Το αρχικό μοντέλο αποτελείται από δύο όρους, την εσωτερική ενέργεια (Internal Energy) και την εξωτερική ενέργεια (External Energy). Η εσωτερική ενέργεια ελέγχει την ομαλότητα του περιγράμματος και η εξωτερική έλκει την καμπύλη C_0 στις ακμές. Πιο συγκεκριμένα, η συνάρτηση της ενέργειας είναι:

$$E(C) = a \int_0^1 \left| \frac{dC(q)}{dq} \right|^2 dq + \beta \int_0^1 \left| \frac{d^{(2)}C(q)}{dq^2} \right|^2 dq - \lambda \int_0^1 |\nabla I(C(q))| dq \quad (3-11)$$

όπου:

$$E_{internal} = a \int_0^1 \left| \frac{dC(q)}{dq} \right|^2 dq + \beta \int_0^1 \left| \frac{d^{(2)}C(q)}{dq^2} \right|^2 dq \quad (3-12)$$

$$E_{external} = \lambda \int_0^1 |\nabla I(C(q))| dq \quad (3-13)$$

Επίσης, για την καμπύλη C ισχύει $C(q): [0,1] \rightarrow \mathbb{R}^2$, για την εικόνα I που τμηματοποιείται ισχύει $I(x, y): [0, a] \times [0, b] \rightarrow \mathbb{R}^+$ και α, β, λ είναι σταθερές παράμετροι για τις οποίες ισχύει $\alpha, \beta, \lambda \in \mathbb{R}$. Η συνάρτηση της ενέργειας λοιπόν ελαχιστοποιείται μόνο μέσω της εύρεσης της κατάλληλης τοπολογίας της καμπύλης C .

Τα ευθέως ορισμένα ΕΠ ωστόσο έχουν κάποιες σημαντικές αδυναμίες. Αρχικά, δεν είναι δυνατός ο ταυτόχρονος εντοπισμός πολλαπλών αντικειμένων, ενώ η τοποθέτηση πολλαπλών περιγραμμάτων αυξάνει πολύ το υπολογιστικό κόστος δίχως να εγγυάται πλήρη επίλυση του προβλήματος. Επίσης, το μοντέλο δεν μπορεί να προσαρμοστεί αυτόματα στις λεπτομέρειες του πραγματικού περιγράμματος του αντικειμένου και το τελικό αποτέλεσμα παρουσιάζει ευαισθησία στην παραμετροποίηση της καμπύλης.

Για την αντιμετώπιση των αδυναμιών των ευθέως ορισμένων ΕΠ, προτάθηκαν νέα μοντέλα βασισμένα στη θεωρία εξέλιξης των καμπυλών και γεωμετρικών ροών (11, 12, 16). Απόρροια αυτής της καινοτομίας ήταν η διαφοροποίηση του τρόπου ορισμού της καμπύλης C_0 , η οποία πλέον ορίζεται έμμεσα μέσω μια συνάρτησης φ , αντί για ευθέως. Η συνάρτηση φ ονομάζεται συνάρτηση Ίσων Επιπέδων (Level Set function) και η σχέση της με την καμπύλη C_0 είναι:

$$C_0: \varphi = 0 \quad (3-14)$$

Δηλαδή τα σημεία στα οποία η συνάρτηση φ έχει τιμή ίση με το μηδέν, θεωρείται ότι αποτελούν την καμπύλη C_0 . Συνεπώς, τα μοντέλα ΕΠ αυτής της μορφής ονομάζονται Έμμεσα ΕΠ (Implicit AC) ή Γεωμετρικά ΕΠ (Geometric AC). Η καμπύλη C_0 σε αυτή την περίπτωση μετακινείται μέσω μιας δύναμης που ασκείται κάθετα σε κάθε σημείο της, με αποτέλεσμα η συνάρτηση της εξέλιξης να έχει τη μορφή μερικής διαφορικής εξίσωσης (γεωμετρική ροή) βασισμένης στη μέση καμπυλότητα. Η τελική καμπύλη δίνεται από τη θέση στην οποία αυτή ισορροπεί σταθερά για μερικές επαναλήψεις.

Συνεπώς, τα έμμεσα ΕΠ εισάγουν ένα σύνολο από πλεονεκτήματα σε σχέση με τα ευθέως ορισμένα ΕΠ, τα οποία διευκολύνουν την γενικότερη εφαρμογή τους. Στα πιο σημαντικά από αυτά είναι το ότι παρέχουν τη δυνατότητα τμηματοποίησης πολλών αντικειμένων με φυσικό τρόπο, τη δυνατότητα προσαρμογής του περιγράμματος στις ανάγκες της εικόνας δίχως πρότερη γνώση, και την ευκολία μετάβασης σε περισσότερες διαστάσεις, όπως για παράδειγμα την απ' ευθείας τρισδιάστατη τμηματοποίηση και την τμηματοποίηση ή αντιστοίχιση στο χρόνο (π.χ. σε βίντεο).

Παρόλα αυτά, τα τυπικά έμμεσα ΕΠ έχουν και ένα σύνολο από αδυναμίες. Συγκεκριμένα, λόγω της εξέλιξης της ισοσταθμικής καμπύλης στο χρόνο, αλλοιώνεται η μορφή της και χρειάζεται περιοδική επαναρχικοποίηση. Επίσης, το αποτέλεσμα παρουσιάζει ευαισθησία στις αρχικές συνθήκες, ενώ γενικά υπάρχουν αρκετές παράμετροι που χρειάζονται βελτιστοποίηση ανάλογα με τις ιδιότητες της εικόνας για να επιτευχθεί υψηλής ποιότητας τμηματοποίηση. Για την αντιμετώπιση των παραπάνω μειονεκτημάτων έχουν προταθεί διάφορες παραλλαγές οι οποίες βελτιώνουν την απόδοση. Στη συνέχεια, παρουσιάζονται τα βασικά στοιχεία και διαδικασίες που χαρακτηρίζουν τα έμμεσα ΕΠ.

3.1.4.1. Κίνηση έμμεσου περιγράμματος

Οι δυνάμεις που καθορίζουν την κίνηση της καμπύλης ονομάζονται γενικά όροι δεδομένων (data terms). Η κίνηση της καμπύλης μηδενικού ισοεπιπέδου γίνεται κατά την εξωτερική κάθετο σε αυτή $\nabla\varphi$. Συνήθως ωστόσο χρησιμοποιείται το μοναδιαίο διάνυσμα της εξωτερικής καθέτου

$\vec{N} = \frac{\nabla\varphi}{|\nabla\varphi|}$. Στην περίπτωση που έχει οριστεί ένα εξωτερικό διανυσματικό πεδίο \vec{F}_{ext} η κίνηση της καμπύλης μηδενικού ισοεπιπέδου γίνεται κατά την κάθετο σε αυτήν και δίνεται από τη μερική διαφορική εξίσωση:

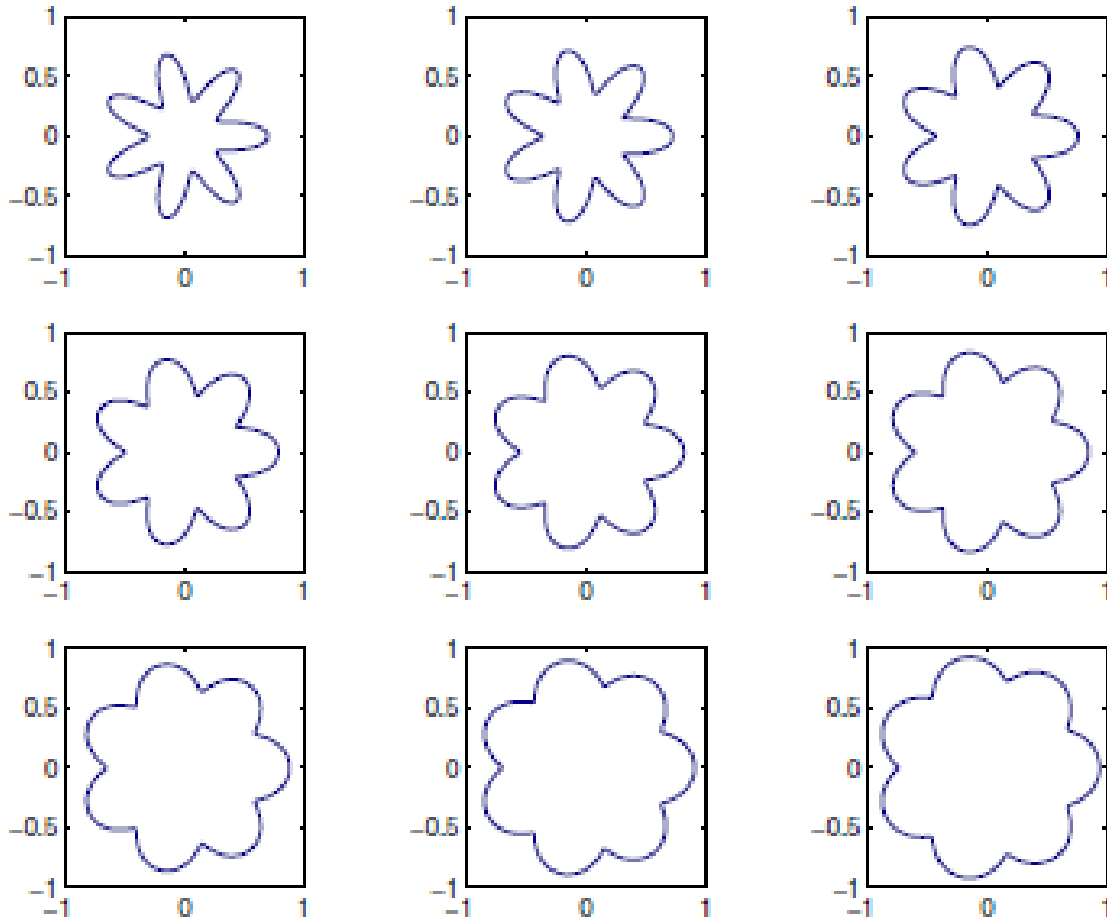
$$\frac{\partial\varphi}{\partial t} = -\vec{F}_{ext} \cdot \nabla\varphi \quad (3-15)$$

Στην περίπτωση που υπάρχουν εσωτερικές δυνάμεις F_{int} , τότε προστίθεται και το μοναδιαίο κάθετο διάνυσμα στην παραπάνω εξίσωση ώστε να διατηρείται η μαθηματική συνέπειά της και να πραγματοποιείται το εσωτερικό γινόμενο των διανυσμάτων. Η πιο απλή περίπτωση εσωτερικής δύναμης είναι η χρήση της καμπυλότητας κ επί ένα συντελεστή b σε κάθε σημείο, δηλαδή $F_{int} = -b \cdot \kappa$. Η κίνηση της καμπύλης μηδενικού ισοεπιπέδου δίνεται από τη μερική διαφορική εξίσωση:

$$\frac{\partial\varphi}{\partial t} = -(F_{int} \cdot \vec{N}) \cdot \nabla\varphi = -F_{int} \cdot |\nabla\varphi| \quad (3-16)$$

Τέλος, στην περίπτωση που υπάρχουν και εσωτερικές και εξωτερικές δυνάμεις, η κίνηση δίνεται από το άθροισμα των δύο επιμέρους συναρτήσεων:

$$\frac{\partial\varphi}{\partial t} = -\vec{F}_{ext} \cdot \nabla\varphi - F_{int} \cdot |\nabla\varphi| \quad (3-17)$$



Εικόνα 3-5: Εξέλιξη ενός ενεργού περιγράμματος με βάση μόνο την καμπυλότητα (εσωτερική δύναμη).

3.1.4.2. Όροι Εξομάλυνσης

Κατά την εξέλιξη της καμπύλης μηδενικού ισοεπιπέδου θα πρέπει να ικανοποιούνται και μερικοί περιορισμοί που θα εξασφαλίζουν την ομαλότητά της (17). Αυτοί οι περιορισμοί εκφράζονται μαθηματικά με τη χρήση των όρων εξομάλυνσης (regularization terms) και δρουν μαζί με τους όρους δεδομένων για να καθορίσουν πλήρως την εξέλιξη της καμπύλης. Ο συνηθέστερος όρος εξομάλυνσης είναι αυτός του ελάχιστου μήκους που επιβάλλει στην καμπύλη να έχει το ελάχιστο δυνατό περίγραμμα για μια συγκεκριμένη περιοχή και δίνεται από τη σχέση:

$$R_{Length} = \text{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \quad (3-18)$$

Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται η χαλαρότητα της καμπύλης που οδηγεί σε ταλαντώσεις γύρω από τα πραγματικά σημεία ισορροπίας. Ένας άλλος όρος που χρησιμοποιείται συχνά είναι αυτός που επιβάλλει στην συνάρτηση ισοεπιπέδων φ να παραμένει προσημασμένη συνάρτηση απόστασης και δίνεται από της σχέση (18):

$$R_{SDF} = \nabla^2 \varphi - \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \quad (3-19)$$

Η ιδιότητα αυτή πρέπει να ικανοποιείται πάντα, έστω και προσεγγιστικά, ώστε να ισχύει μαθηματικά το μοντέλο. Πιο συγκεκριμένα, η ιδανική συνάρτηση ισοεπιπέδων φ , οφείλει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά (12):

- $|\nabla \varphi| = 1$
- $\varphi < 0$, $x \in \Omega^-$, δηλαδή εντός της περιοχής του προσκηνίου
- $\varphi > 0$, $x \in \Omega^+$, δηλαδή εκτός της περιοχής του προσκηνίου (εντός του φόντου)

Η συνάρτηση φ , υλοποιείται στην πράξη από τη συνάρτηση προσημασμένης απόστασης, η οποία προσεγγίζει πολύ καλά τις παραπάνω ιδιότητες. Ωστόσο, λόγω της εξέλιξης της καμπύλης στο χρόνο, σταδιακά αλλοιώνεται η ιδιότητα $|\nabla \varphi| = 1$. Αυτή η κατάσταση βελτιώνεται με χρήση επαναρχικοποίησης, δηλαδή μιας διαδικασίας κατά την οποία επανυπολογίζονται όλες οι τιμές της συνάρτησης με αρχή την ισοσταθμική καμπύλη $\varphi = 0$. Η διαδικασία αυτή πρέπει να επαναλαμβάνεται περιοδικά και η συχνότητά της εξαρτάται από τη μέθοδο και τις ανάγκες της εικόνας. Η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μαθηματική εξίσωση είναι (12):

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \operatorname{sign}(\varphi_0) \cdot (1 - |\nabla \varphi|) \quad (3-20)$$

Ωστόσο, με τον παραπάνω τρόπο εισάγεται μια νέα παράμετρος που επηρεάζει το αποτέλεσμα, αυτή της συχνότητας επαναρχικοποίησης. Για την εξάλειψη αυτού του επιπλέον παράγοντα επιρροής και την αποτελεσματικότερη εκτέλεση της επαναρχικοποίησης, προτάθηκε η χρήση ενός νέου όρου εξομάλυνσης εντός της συνάρτησης ενέργειας, με σκοπό να ελέγχει το κατά πόσο η συνάρτηση φ απέχει από την ιδανική SDF (18). Ο όρος αυτός λαμβάνει τη μορφή:

$$P(\varphi) = \int \frac{1}{2} (|\nabla \varphi| - 1)^2 dx \quad (3-21)$$

Η μερική παραγωγή της παραπάνω συνάρτησης, οδηγεί στην Εξ. 3-20.

Όσα περιεγράφησαν στα προηγούμενα ισχύουν γενικά για όλα τα είδη έμμεσων AC. Ωστόσο, ανάλογα με το είδος των όρων δεδομένων, διαμορφώνονται και κάποιες επιμέρους υποκατηγορίες. Συγκεκριμένα, όταν στο μοντέλο η πληροφορία που χρησιμοποιείται είναι πληροφορία ακμής, τότε έχουμε τα edge based μοντέλα (19-21), ενώ όταν είναι πληροφορία περιοχής προκύπτουν τα region based μοντέλα (22-25). Στη συνέχεια, παρουσιάζονται συνοπτικά αυτά τα είδη μοντέλων μαζί με τους σημαντικότερους αντίστοιχους αλγόριθμους.

3.1.4.3. Edge-Based Μοντέλα

Τα edge-based AC χρησιμοποιούν τις ακμές της εικόνας ως φράγματα για να σταματήσουν την εξέλιξη της καμπύλης και αποτελούν το πρώτο είδος έμμεσου AC που προτάθηκε στη βιβλιογραφία. Οι ακμές εντοπίζονται με τη βοήθεια μιας συνάρτησης $g(I)$, η οποία ονομάζεται συνάρτηση

φραγής ακμών (edge stopping function, ESF) και καθορίζει τελικά την κίνηση του περιγράμματος. Συνήθως, έχει την ακόλουθη μορφή:

$$g(I) = \frac{1}{1 + |\nabla I|} \quad (3-22)$$

Η καμπύλη εξελίσσεται με τη χρήση μιας σταθερής δύναμης, η οποία ονομάζεται δύναμη μπαλονιού (balloon force), διότι φουσκώνει την καμπύλη σε κάθε επανάληψη με παρόμοιο τρόπο με τον οποίο ο αέρας φουσκώνει ένα μπαλόνι. Αυτό το μοντέλο είναι ευαίσθητο στο θόρυβο και απαιτεί χειροκίνητη αρχικοποίηση και καθορισμό της δύναμης για κάθε περίπτωση. Συνεπώς στην αρχική του μορφή δεν μπορεί να έχει ευρεία εφαρμογή.

Το γεωδαιτικό μοντέλο ΕΠ (geodesic active contour, GAC) αποτελεί τη φυσική εξέλιξη του πρωταρχικού έμμεσου ΕΠ, όπου και εδώ γίνεται χρήση ESF (20, 26). Το μοντέλο λαμβάνει το όνομά του από την έννοια της γεωδαιτικής απόστασης, η οποία είναι η ελάχιστη απόσταση δύο σημείων εντός ενός πολυδιάστατου χώρου δηλαδή ενός χώρου με διάσταση μεγαλύτερη ή ίση του τρία. Η $g_{GAC}(I)$ χρησιμοποιεί εξομάλυνση (smoothing) της αρχικής εικόνας με μια συνάρτηση Gauss και συνήθως έχει τη μορφή:

$$g_{GAC}(I) = \frac{1}{1 + |\nabla G * I|^p} \quad (3-23)$$

όπου $p = 1$ ή 2 . Η συνάρτηση της δύναμης:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= |\nabla \varphi| \cdot \operatorname{div} \left(g_{GAC}(I) \cdot \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \\ &= g_{GAC}(I) \cdot |\nabla \varphi| \cdot \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) + \nabla g_{GAC}(I) \cdot \nabla \varphi \\ &= g_{GAC}(I) \cdot |\nabla \varphi| \cdot \kappa + \nabla g_{GAC}(I) \cdot \nabla \varphi \end{aligned} \quad (3-24)$$

όπου κ είναι η καμπυλότητα:

$$\kappa = \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) \quad (3-25)$$

Το γεωδαιτικό μοντέλο ΕΠ επεκτείνει το κλασικό γεωμετρικό μοντέλο, προσθέτοντας τον όρο $c \cdot g_{GAC}(I) \cdot |\nabla \varphi|$. Ο όρος αυτός έλκει την καμπύλη στις ακμές της εικόνας, όντας ταυτόχρονα είναι ανεξάρτητος της καμπυλότητας κ . Η τελική συνάρτηση της δύναμης είναι:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= |\nabla \varphi| \cdot \operatorname{div} \left(g_{GAC}(I) \cdot \frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) + c \cdot g_{GAC}(I) \cdot |\nabla \varphi| \\ &= g_{GAC}(I) \cdot |\nabla \varphi| \cdot (\kappa + c) + \nabla g_{GAC}(I) \cdot \nabla \varphi \end{aligned} \quad (3-26)$$

Το GAC διευκολύνει την εύρεση ακμών με μεγάλη διαφορά στις τιμές τους και αφαιρεί την ανάγκη ορισμού της σταθερής δύναμης μπαλονιού που εκφράζεται μέσω της παραμέτρου c . Από

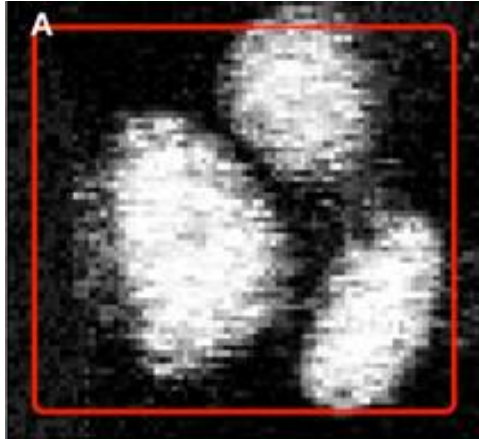
την άλλη πλευρά παρουσιάζει ευαισθησία στην αρχικοποίηση του περιγράμματος και στην μορφή της συνάρτησης ESF, $g_{GAC}(I)$.

3.1.4.4. Region-Based Μοντέλα

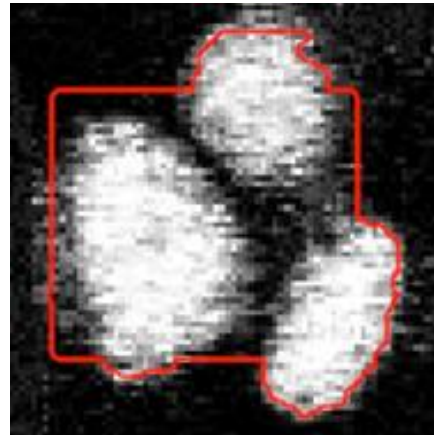
Τα region-based AC χρησιμοποιούν στατιστικά της περιοχής εντός και εκτός της καμπύλης για να καθοδηγήσουν την εξέλιξη της. Ένα από τα σημαντικότερα region-based AC, είναι το μοντέλο Chan-Vese (CV) (23), το οποίο συνδυάζει τη διαφορική συνάρτηση ενέργειας του Mumford-Shah (27) με τις τεχνικές εξέλιξης των Level Sets (11). Ένας παρόμοιος αλγόριθμος έχει παρουσιαστεί ανεξάρτητα και σχεδόν ταυτόχρονα στο (22). Για να την εξέλιξη της καμπύλης σε κάθε επανάληψη χρησιμοποιεί τη διαφορά της διακύμανσης της τιμής της έντασης κάθε εικονοστοιχείου από την μέση τιμή της γενικής έντασης κάθε περιοχής εντός και εκτός της καμπύλης (τρέχον foreground και background). Το μοντέλο CV εμφανίζει μερικά σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των προκατόχων του, όπως η απαλοιφή της ανάγκης για επαναρχικοποίηση στο τέλος κάθε επανάληψης, η ικανότητα εντοπισμού πολλών υποπεριοχών, η απλότητα των υπολογισμών και η απ' ευθείας μετάβαση σε μεγαλύτερες διαστάσεις. Ωστόσο, έχει και συγκεκριμένους περιορισμούς όπως η χρήση μόνο ολικής (global) πληροφορίας και η χρήση μόνο ενός είδους πληροφορίας (της έντασης των εικονοστοιχείων). Αποτέλεσμα αυτών είναι η μείωση της απόδοσης ανάλογα με την αύξηση του θορύβου και της ανομοιογένειας της έντασης. Το ίδιο συμβαίνει και στις περιπτώσεις όπου η διαφορά της έντασης μεταξύ των διαφορετικών foreground regions είναι μικρή. Επιπλέον διατηρεί, αν και σε μικρότερο βαθμό, την ευαισθησία στην αρχικοποίηση με αποτέλεσμα να απαιτείται ακόμα ο χειροκίνητος ορισμός της μάσκας αρχικοποίησης, ειδικά σε πραγματικές εικόνες. Η συνάρτηση της ενέργειας του μοντέλου CV είναι:

$$E_{CV}(c_1, c_2, \varphi) = \mu \cdot Length(\varphi) + \nu \cdot Area(inside(\varphi)) + \lambda_1 \cdot \int_{\varphi \leq 0} |I(x, y) - c_1|^2 dx dy - \lambda_2 \cdot \int_{\varphi > 0} |I(x, y) - c_2|^2 dx dy \quad (3-27)$$

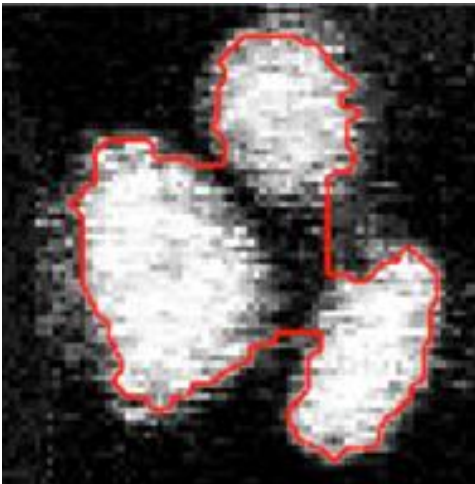
όπου φ είναι η συνάρτηση ισοεπιπέδων, c_1 είναι η μέση τιμή της έντασης για $\varphi \leq 0$ (εντός της καμπύλης), c_2 είναι η μέση τιμή της έντασης για $\varphi > 0$ (εκτός της καμπύλης), μ είναι ο συντελεστής κανονικοποίησης του μήκους της καμπύλης, ν ο συντελεστής βάρους του εμβαδού της καμπύλης, λ_1 ο συντελεστής βαρύτητας της εξωτερικής δύναμης και λ_2 ο συντελεστής βαρύτητας της εσωτερικής δύναμης.



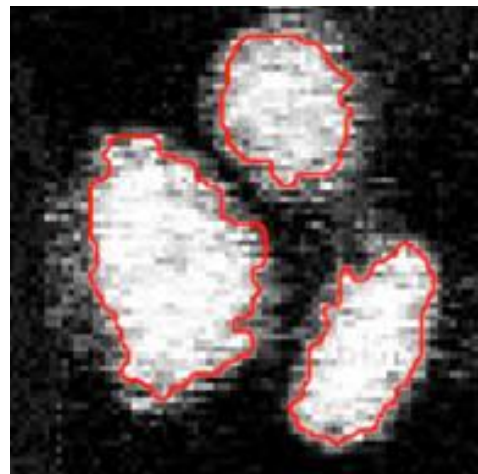
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 3-6: Εξέλιξη region-based ενεργού περιγράμματος σε εικόνα κυττάρων. (α) Αρχικό περίγραμμα, (β-γ) Ενδιάμεσες καταστάσεις, (δ) Τελική τμηματοποίηση.

Μια σημαντική βελτίωση στο αρχικό μοντέλο αποτελεί η αντικατάσταση του όρου κανονικοποίησης $\mu \cdot Length(\varphi)$ από τη συνέλιξη της καμπύλης φ στο τέλος κάθε επανάληψης με μια καμπύλη Gauss (28, 29). Η λογική είναι βασισμένη στη θεωρία του χώρου κλίμακας (scale-space) (30). Η προσέγγιση αυτή μειώνει σημαντικά το υπολογιστικό κόστος της διαδικασίας εξέλιξης και συνεπώς το χρόνο τρεξίματος, διευκολύνοντας τη χρήση σε πραγματικές εφαρμογές.

Μια άλλη προσέγγιση είναι η χρήση τμηματικά ομαλών συναρτήσεων (31), με σκοπό την αντιμετώπιση της ανομοιογένειας που είναι συνηθισμένο φαινόμενο σε πραγματικές και ιατρικές εικόνες. Η προσέγγιση αυτή στην πράξη έχει υψηλή υπολογιστική πολυπλοκότητα και δεν είναι αποδοτική. Μια άλλη οδός για την αντιμετώπιση του φαινομένου είναι η χρήση της τοπικής (local) πληροφορίας της εικόνας (25, 28, 32-34). Η συνηθισμένη λογική λειτουργίας τους βασίζεται στην εφαρμογή μιας global δύναμης όταν η καμπύλη βρίσκεται μακριά από τις ακμές και μιας

local δύναμης όταν βρίσκεται κοντά σε ακμές, με σκοπό να αναδείξει τις λεπτομέρειες. Οι προσεγγίσεις αυτές έχουν από τη φύση τους υψηλότερη ικανότητα αντιμετώπισης της ανομοιογένειας, αλλά ταυτόχρονα υποφέρουν από υψηλή ευαισθησία στο θόρυβο και την αρχικοποίηση, κάνοντας τες δυσπρόσιτες για πραγματικές εφαρμογές.

Η φυσική συνέχεια της εξέλιξης των μεθόδων AC είναι η προσπάθεια συνδυασμού των edge-based και region-based προσεγγίσεων σε ένα ενιαίο μοντέλο (35, 36). Μια τέτοια προσέγγιση είναι το μοντέλο Selective Binary and Gaussian Filtering Regularized Level Set (SBGFRLS), που αποτελεί το συνδυασμό των μοντέλων GAC και CV (37). Το μοντέλο αυτό χρησιμοποιεί μια region-based SPF αντί της edge-based του αρχικού GAC και βασίζεται αποκλειστικά σε global στατιστική πληροφορία. Παρέχει ικανοποιητική απόδοση σε ομοιογενείς εικόνες, αλλά παρουσιάζει μειωμένη απόδοση σε εικόνες με ανομοιογένεια.

3.2. Αποτίμηση Αλγορίθμων Τμηματοποίησης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού με Χρήση Ιστολογικών Εικόνων Αναφοράς

Μια από τις συνηθέστερες εφαρμογές των αλγορίθμων τμηματοποίησης είναι αυτή που πραγματοποιείται σε εικόνες που προέρχονται από ιατρική απεικόνιση, αποτελώντας ένα απαραίτητο βήμα για τον προσδιορισμό, και την περαιτέρω ανάλυση και ποσοτικοποίηση των βιοϊατρικών χαρακτηριστικών των ιστών. Στις εικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού υψηλής ανάλυσης, η τμηματοποίηση με βάση το σταθερό κατώφλι αποτελεί μια καθιερωμένη τεχνική με αρκετά καλά αποτελέσματα (38-40). Η τεχνική αυτή έχει ελάχιστο υπολογιστικό κόστος και εύκολη εφαρμογή σε σύνολα δεδομένων από μικρο-τομογραφία, ακόμα και αν αυτά έχουν μεγάλα μεγέθη (μεγαλύτερα από 1 GB). Για την επιλογή του κατάλληλου κατωφλίου ωστόσο, απαιτείται η σύγκριση με το gold standard συνήθως με χρήση εξοπλισμού συγχροτρονίων, ιστολογικών μελετών ή της αρχής του Αρχιμήδη (38, 41, 42). Στην πρώτη περίπτωση, η έρευνα απαιτεί εξοπλισμό υψηλού κόστους και δύσκολης πρόσβασης, ενώ στην περίπτωση της ιστολογίας, η έρευνα απαιτεί μεγάλη χρονική περίοδο. Τέλος, η εφαρμογή της αρχής του Αρχιμήδη στο σπογγώδες οστό είναι υπό αμφισβήτηση (43, 44).

Από την άλλη πλευρά, με τη σύγκριση εικόνων μικρο-τομογραφίας με εικόνες μεγαλύτερης ανάλυσης είναι δυνατόν να προσδιορισθεί μια κατάλληλη τιμή κατωφλίου, αλλά η διαδικασία αυτή εξαρτάται από τις πειραματικές ρυθμίσεις. Επιπλέον, οι περιορισμοί στην απόδοση του σταθερού κατωφλίου για την τμηματοποίηση εικόνων μικρο-τομογραφίας με ποσοστό όγκου οστού προς όγκο ιστού (BV/TV) μικρότερο του 15% έχουν ήδη αναφερθεί στη βιβλιογραφία (45). Αυτή η λεπτομέρεια είναι σημαντική διότι χαμηλότερες τιμές σχετίζονται με οστεοπορωτικές καταστάσεις. Γενικά, όταν η διάσταση των αντικειμένων υπό ανάλυση γίνεται συγκρίσιμη με την ανάλυση της εικόνας, το φαινόμενο μερικού όγκου επηρεάζει σημαντικά την τμηματοποίηση και τον υπολογισμό του σφάλματος συγκεκριμένων βιοϊατρικών χαρακτηριστικών. Είναι εμφανές ότι η τμηματοποίηση με σταθερό κατώφλι δεδομένα εισάγει συγκεκριμένα σφάλματα, ειδικά όταν δείγματα με υψηλό BV/TV συγκρίνονται με αντίστοιχα χαμηλού BV/TV, όπως για παράδειγμα όταν συγκρίνονται οστεοπορωτικά με υγιή δείγματα ελέγχου.

Για την ελάττωση αυτών των σφαλμάτων, έχουν προταθεί διάφορες αυτοματοποιημένες και προσαρμοστικές τεχνικές. Η μέθοδος του Otsu αποτελεί μια από αυτές, όπου το σταθερό κατώφλι προσδιορίζεται αυτόματα για κάθε εικόνα με βάση το ιστόγραμμα της (5). Ύστερα, νέες εξελιγμένες τεχνικές που βασίζονται στα ενεργά περιγράμματα (Active Contours, AC) έχουν επίσης βρει εφαρμογή στο κομμάτι της τμηματοποίησης εικόνας (46-48). Η βασική ιδέα της τμηματοποίησης ενεργών περιγραμμάτων σχετίζεται με τον καθορισμό των αρχικών καμπύλων γύρω από τα αντικείμενα του προσκηνίου. Αυτές οι τεχνικές παραμορφώνουν την καμπύλη με σκοπό να ελαχιστοποιήσουν την συνολική ενέργεια του περιγράμματος, η οποία περιλαμβάνει συνιστώσες εσωτερικής ενέργειας από τα χαρακτηριστικά του περιγράμματος και εξωτερικής ενέργειας από τα χαρακτηριστικά της εικόνας. Αρκετές από αυτές τις τεχνικές έχουν ήδη εφαρμοσθεί σε διάφορα είδη βιοϊατρικών εικόνων, όπως μικροσκοπία φωτός, υπέρηχοι, MRI και CT (49). Ωστόσο, δεν έχουν εφαρμοσθεί ποτέ σε δεδομένα εικόνων μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού.

Τα γεωμετρικά ενεργά περιγράμματα χαρακτηρίζονται κατά κύριο λόγο από μαθηματική διατύπωση μη-κυρτών συναρτήσεων, με αποτέλεσμα σίγουρα οι αρχικές συνθήκες να επηρεάζουν την τελική λύση. Παρόλο που η διαδικασία αρχικοποίησης των ενεργών περιγραμμάτων παίζει σημαντικό ρόλο στην απόδοσή τους, έχει λάβει περιορισμένη προσοχή ερευνητικά. Στην εργασία (50) οι συγγραφείς προτείνουν έναν νέο αλγόριθμο αρχικοποίησης βασισμένο στο μετασχηματισμό της διανυσματικής απόστασης, που διαδίδει ένα διάνυμα με τη θέση του κοντινότερου αντικειμένου του προσκηνίου αντί για την βαθμωτή απόσταση. Μια άλλη τεχνική αρχικοποίησης με εφαρμογή στον αλγόριθμο Chan-Vese (CV) είναι αυτή όπου η αρχική καμπύλη βρίσκεται μέσω έρευνας μεταξύ των ακρότατων του όρου πιστότητας, ως μια μορφή ευφυούς κατωφλίωσης όπου η κανονικότητα του κατωφλίου ενσωματώνεται (51). Η μέθοδος αυτή έχει επίσης μια ομαλή σχέση με την καμπυλότητα του βέλτιστου συνόρου αρχικής κατάτμησης. Έχει εφαρμοσθεί σε περιπτώσεις πραγματικών εικόνων όπου βελτίωσε την απόδοση.

Μια εναλλακτική τεχνική αρχικοποίησης του αλγορίθμου CV χρησιμοποιεί δύο στάδια, όπου το πρώτο υπολογίζονται χοντρικά οι ακμές χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο του Canny και στο δεύτερο στάδιο, αφαιρούνται οι θορυβώδεις και περιττές ακμές από ένα μορφολογικό φίλτρο και δημιουργούνται κλειστά περιγράμματα μέσω της επαναληπτικής σύνδεσης των σημείων των ακμών σύμφωνα με μια τοπική συνάρτηση κόστους (52). Η τεχνική αυτή υλοποιήθηκε σε μερικά παραδείγματα πραγματικών εικόνων όπου παρουσίασε καλύτερη ακρίβεια και ταχύτερη σύγκλιση συγκριτικά με τον αλγόριθμο CV με τυπική αρχικοποίηση. Ο σχηματισμός της επιφάνειας ισοεπιπέδων πολλαπλών κώνων χρησιμοποιείται επίσης για τη δημιουργία μιας ακόμα εναλλακτικής τεχνικής αρχικοποίησης (53). Οι κώνοι τοποθετούνται στο κέντρο των τοπικών σημείων μέγιστης έντασης και στη συνέχεια αναπτύσσονται με χρήση της συνάρτησης ενεργών περιγραμμάτων CV, της εξισορρόπησης ιστογράμματος και της μορφολογικής επεξεργασίας. Η τεχνική αυτή επιτυγχάνει ταχύτερη σύγκλιση σε σχέση με την τυπική αρχικοποίηση του CV.

Στόχος αυτής της έρευνας είναι η σύγκριση και η αξιολόγηση της απόδοσης τριών από τους πιο δημοφιλείς ή πολλά υποσχόμενους αλγορίθμους τμηματοποίησης σε ένα σύνολο πειραματικών δεδομένων εικόνων μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού, με σκοπό την ανάδειξη των

πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων της κάθε μιας. Ταυτόχρονα παρουσιάζεται μια νέα τεχνική αρχικοποίησης ενεργών περιγραμμάτων CV για την καλύτερη και αυτοματοποιημένη προσαρμογή στα δεδομένα υπό επεξεργασία και τη βελτίωση της απόδοσης της τμηματοποίησης.

3.2.1. Μεθοδολογία

3.2.1.1. Εικόνες

Οι πειραματικές εικόνες προέρχονται από το Laboratorio Tecnologia Medica της Μπολόνιας. Τριάντα δείγματα οστού συγκεντρώθηκαν από την περιφερειακή περιοχή της κεφαλής του μηριαίου οστού με χρήση διαμαντένιου πριονιού (38). Κάθε δείγμα ήταν κατά προσέγγιση παραλληλεπίπεδο, με μήκος πλευράς 15mm και ύψος 8 mm και τοποθετήθηκε σε πολυμεθυλμεθακρυλάτη για την πραγματοποίηση της σάρωσης.

3.2.1.2. Ιστολογικές Εικόνες και Εξαγωγή ROI

Οι ιστολογικές εικόνες χρησιμοποιούνται ως gold standard. Αποκτήθηκαν με χρήση οπτικού μικροσκοπίου “Leica DMR-HC, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany” και οι ψηφιακές εικόνες των ιστολογικών τμημάτων αποκτήθηκαν με χρήση φωτογραφικής μηχανής “Leica DC300, Leica Microsystems”, η οποία ήταν τοποθετημένη στο μικροσκόπιο με τελική μεγέθυνση 72x (μέγεθος εικονοστοιχείου 4.3 μm). Για την εξαγωγή της περιοχής ενδιαφέροντος (ROI) και την κατωφλίωση των ιστολογικών εικόνων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό “Leica Qwin, Leica Microsystems”. Τα ROI είχαν τετραγωνικό σχήμα με μήκος πλευράς 4 mm, και είχαν εξαχθεί από το κέντρο ώστε να περιέχουν κατά αποκλειστικότητα σπογγώδες οστό. Σε κάθε ROI, η περιοχή του οστού (Bone Volume, BV), η περιοχή του ιστού (Tissue Volume, TV) και τα περιγράμματα του οστού (Bone Surface, BS) υπολογίστηκαν με χρήση του λογισμικού “Leica Qwin, Leica Microsystems”. Στη συνέχεια, το ποσοστό του όγκου του οστού (BV/TV) χρησιμοποιήθηκε για την εύρεση των βέλτιστων παραμέτρων τμηματοποίησης, το οποίο και υπολογίζεται από τη σχέση (54):

$$\frac{BV}{TV} (\%) = \frac{Bone\ Area}{Tissue\ Area} \times 100 \quad (3-28)$$

3.2.1.3. Εικόνες Μίκρο-τομογραφίας και Εξαγωγή ROI

Όλα τα δείγματα υπέστησαν μίκρο-τομογραφική σάρωση με χρήση του μοντέλου σαρωτή “Skyscan 1072, Bruker MicroCT, Kontich, Belgium”, βήμα περιστροφής 0.90 μοίρες και μέγεθος ιστροπικού εικονοστοιχείου 19.5 μm. Η ανακατασκευή των τομών πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού “CONE-REC V2.9, Bruker Micro-CT”, η οποία βασίζεται στον αλγόριθμο ανακατασκευής κωνικής δέσμης (55). Για κάθε σάρωση μίκρο-τομογραφική σάρωση δημιουργήθηκε ένα σύνολο δεδομένων με 400 τομές πάχους περίπου 7.8 mm και μεγέθους εικονοστοιχείου 19.5 μm.

Για κάθε δείγμα, έγινε χειροκίνητη αντιστοίχιση της εικόνας μίκρο-τομογραφίας που ταίριαζε περισσότερο στην εκάστοτε ιστολογική εικόνα. Στη συνέχεια, στην επιλεγμένη τομή μίκρο-τομογραφίας, απομονώθηκε η αντίστοιχη με το ιστολογικό ROI κεντρική περιοχή, με διαστάσεις 4x4 mm². Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε με χρήση αλγορίθμου ευθυγράμμισης τύπου rigid με

χρήση κλίμακας (scaling). Σε έντεκα από τις τριάντα περιπτώσεις υπήρξε απόλυτη ταύτιση μεταξύ χειροκίνητης και αλγοριθμικής αντιστοίχισης, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπήρξε μέγιστη διαφορά δύο τομών. Τελικά, καθώς οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων είναι μικρές, προτιμήθηκαν τα αποτελέσματα της χειροκίνητης αντιστοίχισης καθώς προσφέρουν το επιπλέον πλεονέκτημα της συνέπειας με την προϋπάρχουσα βιβλιογραφία (38).

3.2.1.4. Τεχνικές Τμηματοποίησης

Στα πλαίσια αυτής της πειραματικής αποτίμησης, χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικοί αλγόριθμοι τμηματοποίησης με σκοπό το διαχωρισμό του σπογγώδους ιστού από την υπόλοιπη εικόνα. Οι αλγόριθμοι αυτοί ήταν η χρήση σταθερού κατωφλίου (Fixed Threshold), ο αλγόριθμος του Otsu (5) και ο αλγόριθμος ενεργών περιγραμμάτων Chan-Vese (48). Μάλιστα, στον αλγόριθμο CV υλοποιήθηκε για πρώτη φορά μια νέα τεχνική αρχικοποίησης με σκοπό την αύξηση της απόδοσής του. Για κάθε τμηματοποιημένη εικόνα μικρο-τομογραφίας, υπολογίστηκε η στερεολογική παράμετρος BV/TV και χρησιμοποιήθηκε ως κριτήριο για τον καθορισμό των βέλτιστων αλγοριθμικών παραμέτρων, συγκρινόμενη με τις αντίστοιχες τιμές των gold standard ιστολογικών εικόνων.

Σταθερό Κατώφλι

Για την τμηματοποίηση των εικόνων μικρο-τομογραφίας, χρησιμοποιήθηκε μια σταθερή τιμή κατωφλίου ακολουθώντας το πρωτόκολλο που έχει προταθεί στο (42):

1. Σάρωση των δειγμάτων με χρήση μικρο-τομογραφίας
2. Μέτρηση του ποσοστού όγκου του σπογγώδους οστού με χρήση μιας ακριβούς εξωτερικής μεθόδου
3. Προσέγγιση του βέλτιστου κατωφλίου για κάθε δείγμα με βάση τις τιμές της εξωτερικής μεθόδου.
4. Η μέση τιμή των βέλτιστων κατωφλίων όλων των εικόνων αποτελεί το τελικό βέλτιστο κατώφλι.

Μέθοδος του Otsu

Η μέθοδος του Otsu είναι μια μη-παραμετρική και μη-επιβλεπόμενη μέθοδος αυτόματου καθορισμού του κατωφλίου τμηματοποίησης. Η μέθοδος βασίζεται στην αρχή ότι η ελαχιστοποίηση της ένδο-τμηματικής διακύμανσης είναι ταυτόσημη με την μεγιστοποίηση της δια-τμηματικής διακύμανσης, και η αντίστοιχη μαθηματική έκφραση είναι:

$$\sigma_b^2(t) = \max(\sigma^2 - \sigma_w^2(t)) = \max(p_1(t)p_2(t)[\mu_1(t) - \mu_2(t)]^2) \quad (3-29)$$

όπου t είναι το βέλτιστο κατώφλι, $p_i(t)$ είναι η πιθανότητα της i -στής κατηγορίας που υπολογίζεται από ιστόγραμμα της εικόνας, $\mu_i(t)$ είναι η μέση τιμή της i -στής κατηγορίας, $\sigma_i(t)$ είναι η διακύμανση της i -στής κατηγορίας και w είναι ο συνολικός αριθμός των επιπέδων του γκρι της εικόνας. Η μέθοδος βασίζεται στην στατιστική διαχωρισιμότητα των δύο κατηγοριών με ταμπέλες “εικονοστοιχεία φόντου” και “εικονοστοιχεία προσκηνίου”. Για το λόγο αυτό δεν εφαρμόζεται κάποια επιπλέον διαδικασία βελτιστοποίησης.

Ενεργά Περιγράμματα Chan-Vese

Ο αλγόριθμος τμηματοποίησης των Chan-Vese (CV) ανήκει στην οικογένεια των γεωμετρικών ενεργών περιγραμμάτων (ΕΠ), τα οποία χρησιμοποιούν τη θεωρία ισοεπιπέδων για να επιτελέσουν την τμηματοποίηση. Η διαδικασία βασίζεται στην ελαχιστοποίηση της ακόλουθης συνάρτησης:

$$\begin{aligned} F(c_1, c_2, C) = & \mu \cdot \text{Length}(C) + v \cdot \text{Area}(\text{inside}(C)) + \lambda_1 \\ & \cdot \int_{\text{inside}(C)} |I(x, y) - c_1|^2 dx dy + \lambda_2 \\ & \cdot \int_{\text{outside}(C)} |I(x, y) - c_2|^2 dx dy \end{aligned} \quad (3-30)$$

όπου C είναι το ενεργό περίγραμμα, $I(x, y)$ είναι η ένταση του γκρι της εικόνας στο σημείο (x, y) , c_1 είναι η μέση τιμή της έντασης εντός του ΕΠ, c_2 είναι η μέση τιμή της έντασης εκτός του ΕΠ και $\mu, v \geq 0$, $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ είναι σταθερές παράμετροι βάρους. Για την έκβαση του αποτελέσματος, σημαντικό ρόλο παίζουν οι τιμές των παραμέτρων της δύναμης λ_1, λ_2 , οι οποίες καθορίζουν, μαζί και με άλλους παράγοντες, την κατεύθυνση στην οποία ασκείται η δύναμη, δηλαδή προς τα μέσα ή προς τα έξω του ΕΠ. Αν εκφραστεί η σχέση τους με τη μορφή λόγου $\frac{\lambda_1}{\lambda_2}$, τότε ισχύουν τα εξής:

- Αν $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = 1$, τότε καμία δύναμη δεν ενισχύεται
- Αν $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} > 1$, τότε ενισχύονται οι εξωτερικές δυνάμεις οδηγώντας σε μικρότερες περιοχές τμηματοποίησης και πιο στενά περιγράμματα.
- Αν $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} < 1$, τότε ενισχύονται οι εσωτερικές δυνάμεις οδηγώντας σε μεγαλύτερες περιοχές τμηματοποίησης και πιο χαλαρά περιγράμματα.

Κατ' επέκταση μπορούν και οι παράμετροι του αρχικού αλγορίθμου να μειωθούν από τέσσερις σε τρεις, οι οποίες και έχουν για γενικές εφαρμογές προτεινόμενες τιμές $\mu = 0.2$, $v = 0$ και $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = 1$. Σχετικά με τη βελτιστοποίηση του αλγορίθμου για την εφαρμογή στις εικόνες μικροτομογραφίας βρέθηκε ότι η τιμή του λόγου των δυνάμεων παίζει σημαντικό ρόλο στην ποιότητα των αποτελεσμάτων. Για το λόγο αυτό, έγιναν πειράματα με τιμές του λόγου από 1 έως 2, με βήμα 0,1 με σκοπό την εύρεση της βέλτιστης τιμής.

Η αρχικοποίηση του αλγορίθμου έχει επίσης αρκετά σημαντική επιρροή στο τελικό αποτέλεσμα, λόγω της μη-κυρτότητας (non-convexity) της μαθηματικής έκφρασης του, αλλά κάποιες σταθερές κατευθυντήριες γραμμές για τη διευκόλυνση αυτής της επιλογής δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία. Στα πλαίσια αυτής της έρευνας, προτείνεται μια νέα τεχνική αρχικοποίησης με το όνομα Αρχικοποίηση Σημείων Διακλάδωσης (Branch Point Initialization, BPI). Αυτή η διαδικασία σχεδιάστηκε ώστε να χρησιμοποιεί a-priori πληροφορία της εικόνας στην τμηματοποίηση και γι'

αυτό προτιμήθηκε από άλλες κλασσικές μάσκες τμηματοποίησης που δεν έχουν αυτήν την ιδιότητα. Η τεχνική αρχικοποίησης BPI αποτελείται από τα εξής τρία βήματα:

1. Χονδροειδής τμηματοποίηση της αρχικής εικόνας χρησιμοποιώντας έναν απλό και γρήγορο αλγόριθμο (π.χ. απλή κατωφλίωση ή Otsu).
2. Σκελετοποίηση της μάσκας τμηματοποίησης του βήματος (1)
3. Εύρεση των σημείων διακλάδωσης του σκελετού.

Τα σημεία διακλάδωσης του βήματος 3 θα αποτελέσουν την μάσκα αρχικοποίησης του αλγορίθμου CV. Αυτά τα σημεία, τα οποία αποτελούν το μηδενικό ισοεπίπεδο ($\varphi = 0$), λειτουργούν ως ενεργειακά καρφιά εντός του πραγματικού προσκηνίου και έτσι μπορούν να οδηγήσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την διαδικασία τμηματοποίησης. Συνέπεια αυτού είναι επίσης ότι κατά τις αρχικές επαναλήψεις του αλγορίθμου, η συνάρτηση ισοεπιπέδων φ δεν έχει αρνητικές τιμές, μόνο θετικές και μηδέν. Η διαφοροποίηση λοιπόν από άλλες τεχνικές αρχικοποίησης είναι ότι η συνάρτηση ισοεπιπέδων στην αρχή δεν έχει προ-διαμορφωμένα περιγράμματα μόνο διάσπαρτα στοχευμένα σημεία, και τα πρώτα περιγράμματα δημιουργούνται σταδιακά από τον αλγόριθμο καθώς η τμηματοποίηση εκτελείται. Συνεπώς, με χρήση της τεχνικής BPI, ο αλγόριθμος CV όχι μόνο σχηματοποιεί τα περιγράμματα, αλλά στην πραγματικότητα τα δημιουργεί από το μηδέν, με βάση τις θέσεις των σημείων διακλάδωσης. Η ευρύτερη μεθοδολογία θα καλείται στο εξής BPI-CV. Πρέπει να αναφερθεί ότι η λογική της αρχικοποίησης δανείζεται αρκετά στοιχεία από τις τεχνικές ανάπτυξης περιοχών (region growing).

3.2.1.5. Στερεολογική Ανάλυση

Από τη στιγμή που οι τεχνικές τμηματοποίησης αξιολογούνται και βελτιστοποιούνται με κριτήριο την τιμή BV/TV, θα πρέπει να έχουν το μικρότερο δυνατό σφάλμα σε αυτό το κριτήριο σε σχέση με το gold standard. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλες σημαντικές στερεολογικές παράμετροι που χρησιμοποιούνται κατά την ανάλυση, για τις οποίες όμως οι πραγματικές τιμές δεν είναι γνωστές, άρα η χρήση τους ως κριτήριο αξιολόγησης δεν είναι δυνατή. Αυτές οι παράμετροι είναι το ποσοστό επιφάνειας οστού προς όγκου ιστού (BS/TV), το πάχος του σπογγώδους οστού (Trabecular Thickness, Tb.Th), ο διαχωρισμός του σπογγώδους οστού (Trabecular Separation, Tb.Sp) και ο αριθμός του σπογγώδους οστού (Tb.N). Οι παράμετροι αυτές εξήχθησαν από όλες τις ιστολογικές εικόνες και από τις εικόνες μικρο-τομογραφίας που προήλθαν από τη χρήση όλων των αλγορίθμων τμηματοποίησης. Για τον υπολογισμό συγκεκριμένων παραμέτρων υποτέθηκε το μοντέλο πλακών και έγινε χρήση του λογισμικού “ CtAnalyser, Bruker MicroCT ”.

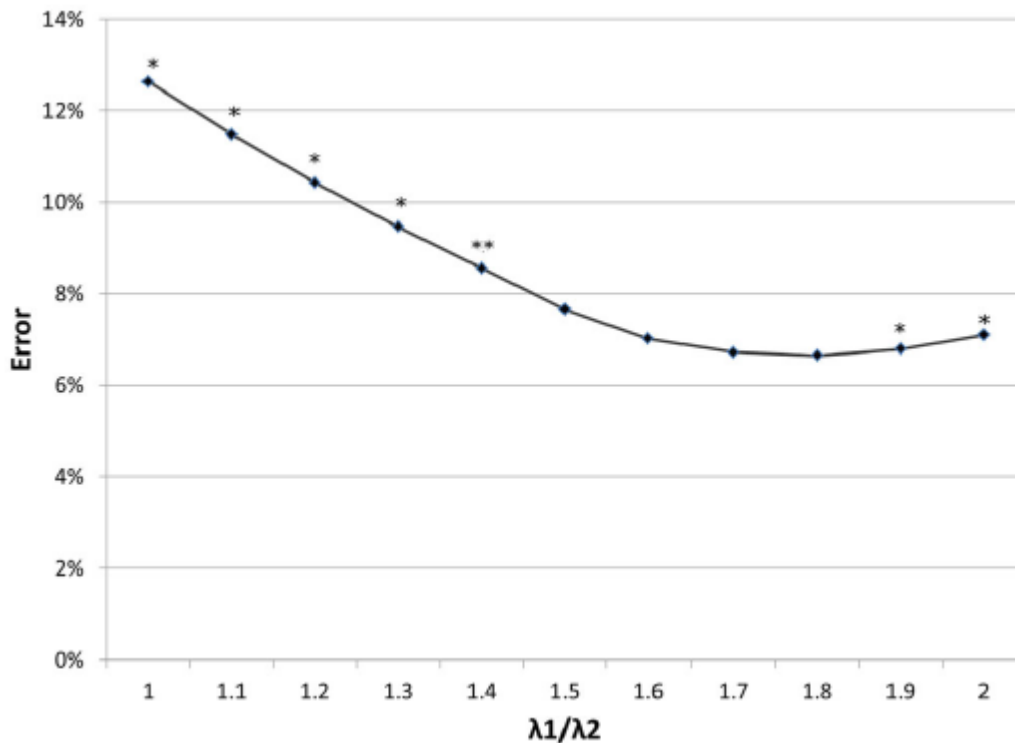
3.2.1.6. Στατιστική Ανάλυση

Σε μια προκαταρκτική στατιστική ανάλυση, όλες οι παράμετροι ελέγχθηκαν για την ύπαρξη κανονικής κατανομής με χρήση του Kolmogorov-Smirnov τεστ. Στατιστικά σημαντικές θεωρούνταν οι διαφορές που είναι μεγαλύτερες από $p < 0.05$. Σε όλες τις παραμέτρους εμφανίστηκε η κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των στερεολογικών παραμέτρων των αποτελεσμάτων με αυτές των gold standard έγινε χρήση του paired-t τεστ. Το σφάλμα για κάθε τεχνική τμηματοποίησης μετρήθηκε ως η απόλυτη διαφορά μεταξύ των μετρηθέντων τιμών στις ιστολογικές εικόνες

και αυτών που προέκυψαν από τη χρήση κάθε αλγορίθμου. Το σφάλμα καταγράφηκε σε ποσοστό (%). Τέλος, το αποτέλεσμα κάθε τμηματοποίησης συγκρίθηκε με το προκαθορισμένο κατώφλι, που θεωρείται η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική τμηματοποίησης, με χρήση της ανάλυσης paired-t τεστ.

3.2.2. Αποτελέσματα

Όλες οι εικόνες τμηματοποιήθηκαν με επιτυχία. Το βέλτιστο κατώφλι τμηματοποίησης βρέθηκε στην τιμή επιπέδου του γκρι 143 και εφαρμόστηκε σε όλες τις εικόνες. Η καλύτερη τιμή του λόγου των δυνάμεων του αλγορίθμου BPI-CV βρέθηκε στην τιμή $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = 1,8$ και ονομάζεται στο εξής BPI-CV_{opt}. Η γραφική παράσταση που δείχνει τη μεταβολή του σφάλματος σε σχέση με την τιμή του λόγου των δυνάμεων φαίνεται στην Εικ. 3-7. Οι άλλες δύο αλγοριθμικές παράμετροι είχαν τις προτεινόμενες προεπιλεγμένες τιμές για γενική χρήση $\nu = 0$ και $\mu = 0,2$. Παρουσιάζονται επίσης αποτελέσματα για την τιμή $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = 1$. Όλα τα αποτελέσματα εμφανίζονται στον Πίν. 3-1. Η τιμή BV/TV που υπολογίστηκε για το σταθερό κατώφλι και το BPI-CV_{opt}, δεν εμφάνισε στατιστική διαφορά με τα ιστολογικά δεδομένα. Αντιθέτως, οι υπόλοιπες στερεολογικές παράμετροι εμφάνισαν στατιστική διαφορά από τις ιστολογικές για όλους του αλγορίθμους τμηματοποίησης, με μόνη εξαίρεση το Tb.Th του BPI-CV_{opt} (Πίν. 3-2). Τέλος, καμία στατιστική διαφορά δε βρέθηκε μεταξύ του σταθερού κατωφλίου και του BPI-CV_{opt} σε κάποια από τις παραμέτρους που αναλύθηκαν (Πίν. 3-3).



Εικόνα 3-7: Γραφική παράσταση σφάλματος BV/TV σε σχέση με τις τιμές του λόγου λ_1/λ_2 .

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-1: ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΚΑΙ ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ ΤΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ. Η ΣΤΗΛΗ "ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ" ΑΝΑΠΑΡΙΣΤΑ ΤΟ GOLD STANDARD ΚΑΘΕ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥ. Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ, ΕΝΩ Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV_{opt} ΤΙΣ ΒΕΛΤΙΣΤΕΣ.

Παράμετρος	Ιστολογικά	Σταθερό Κατώφλι	Otsu	BPI-CV	BPI-CV _{opt}
BV/TV (%)	18.8 (±8,3)	18,8 (±8,4)	22,5 (±7,9)	20,6 (±7,8)	18,3 (±7,1)
BS/TV (%)	2.84 (±0,71)	3,00 (±0,77)	3.,5 (±0,76)	3,09 (±0,77)	3,04 (±0,85)
Tb.Th (μm)	158 (±46)	147 (±39)	171 (±35)	159 (±36)	143 (±33)
Tb.N	1.18 (±0,30)	1,26 (±0,32)	1,31 (±0,32)	1,29 (±0,32)	1,27 (±0,35)
Tb.Sp (μm)	733 (±202)	689 (±189)	627 (±169)	658 (±179)	692 (±189)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-2: ΕΠΙ ΤΟΙΣ ΕΚΑΤΟ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ. ΤΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΕΙΝΑΙ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟ GOLD STANDARD. Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ, ΕΝΩ Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV_{opt} ΤΙΣ ΒΕΛΤΙΣΤΕΣ.

Σφάλμα (%)	Σταθερό Κατώφλι	Otsu	BPI-CV	BPI-CV _{opt}
BV/TV	5,00	23,60*	12,64*	6,65
BS/TV	7,79*	11,89*	9,53*	8,10*
Tb.Th	8,86*	13,70*	9,18	10,16*
Tb.N	7,60*	11,97*	9,60*	8,15#
Tb.Sp	6,77*	14,13*	10,00*	6,94*

(# paired t-test, p<0,05; * paired t-test, p<0,001)

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-3: ΕΠΙ ΤΟΙΣ ΕΚΑΤΟ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΓΙΑ ΚΑΘΕ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟ ΤΜΗΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗΣ. ΤΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΕΙΝΑΙ ΣΕ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΘΕΡΟ ΚΑΤΩΦΛΙ. Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕ ΤΙΣ ΠΡΟΚΑΘΟΡΙΣΜΕΝΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ, ΕΝΩ Η ΣΤΗΛΗ BPI-CV_{opt} ΤΙΣ ΒΕΛΤΙΣΤΕΣ.

Παράμε- τρος	Otsu	BPI-CV	BPI-CV _{opt}
BV/TV	23,30*	12,38*	5,50
BS/TV	5,57*	3,23*	2,34
Tb.Th	18,32*	9,76*	4,80
Tb.N	4,85*	2,53*	1,66
Tb.Sp	8,68*	4,30*	2,15

(* paired t-test, p<0,001)

3.2.3. Συμπεράσματα

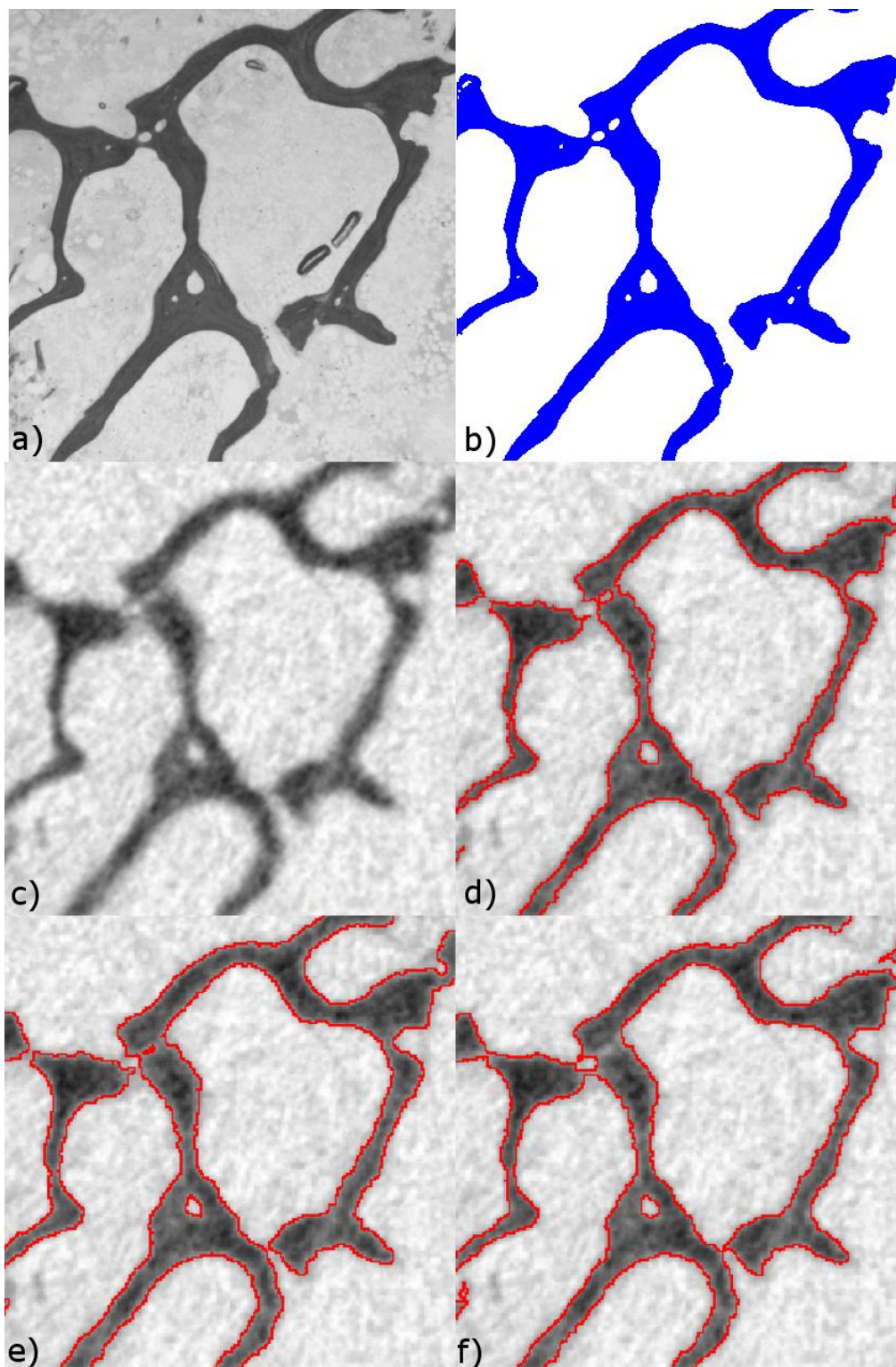
Σε αυτή την έρευνα εφαρμόστηκαν διάφορες τεχνικές τμηματοποίησης σε εικόνες μικρο-τομογραφίας του σπογγώδους οστού και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα από ιστολογικές εικόνες υψηλής ανάλυσης με σκοπό την ανάδειξη των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων κάθε μεθόδου σε σχέση με την εφαρμογή τους στο συγκεκριμένο πεδίο.

Στην Εικ. 3-8 φαίνεται ο τρόπος με τον οποία φαινομενικά ανεπαίσθητα σφάλματα ή/και διαφορές μεταξύ των μεθόδων μπορούν να οδηγήσουν σε σφάλματα της τάξης του 20%, και ακόμα παραπάνω αν η ανάλυση αυξηθεί. Η επίδοση των αλγορίθμων τμηματοποίησης πρέπει να αναλύεται μόνο μέσω συστηματικής μέτρησης, σύγκρισης με gold standard και ποσοτικής αξιολόγησης. Το βέλτιστο σταθερό κατώφλι εμφανίζει το ελάχιστο απόλυτο σφάλμα, πάντα μικρότερο του 10% και τον ταχύτερο χρόνο εκτέλεσης. Ωστόσο, η ιστολογική ανάλυση αποτελεί μια εξαιρετικά χρονοβόρα διαδικασία, όπου απαιτούνται αρκετοί μήνες έρευνας για την εύρεση της βέλτιστης τιμής του κατωφλίου. Επιπλέον αυτού, η τιμή αυτή είναι αποδεκτή μόνο για εικόνες μικροτομογραφίας με παρόμοια χαρακτηριστικά σπογγώδους οστού. Για τους παραπάνω λόγους, η εφαρμογή αυτής της μεθόδου είναι περιορισμένου εύρους και προτείνεται μόνο για μακρές έρευνες με μεγάλα και υψηλής ομοιογένειας δείγματα.

Η μέθοδος του Otsu δεν απαιτεί κάποια διαδικασία βελτιστοποίησης και μπορεί να εφαρμοστεί εύκολα σε οποιοδήποτε είδος εικόνας. Το υπολογιστικό του κόστος δεν είναι σημαντικά υψηλότερο από αυτό του σταθερού κατωφλίου, συνεπώς είναι μια γρήγορη μέθοδος τμηματοποίησης. Παρόλα αυτά, εμφάνισε το μεγαλύτερα σφάλματα σε σχέση με τις άλλες τεχνικές, συγκεκριμένα στην παράμετρο BV/TV (23,6%) και στις υπόλοιπες παραμέτρους μεγαλύτερο του 10%. Ακόμα, υπήρχαν περιπτώσεις όπου δεν κατάφερε να τμηματοποιήσει ουσιαστικά την εικόνα, επιστρέφοντας αποτελέσματα χωρίς νόημα. Τέλος, τα αποτελέσματά ήταν πάντα στατιστικά διαφορετικά από στο ιστολογικό gold standard.

Η μέθοδος BPI-CV ανήκει στην οικογένεια των γεωμετρικών ενεργών περιγραμμάτων και έχει τη δυνατότητα να προσαρμόζει τη διαδικασία τμηματοποίησης στις συγκεκριμένες ανάγκες κάθε

εικόνας. Η επιλογή της κατάλληλης μάσκας αρχικοποίησης είναι ένα δεδομένο και γνωστό πρόβλημα. Για τον υπερσκελισμό του, στην παρούσα έρευνα προτάθηκε η τεχνική BPI, η οποία λαμβάνοντας υπ' όψιν πληροφορία από την εικόνα αύξησε σημαντικά την απόδοση του αλγορίθμου. Η εφαρμογή χρησιμοποιώντας τις τυπικές προεπιλεγμένες παραμέτρους έδωσε αποτελέσματα στατιστικά διαφορετικά και από το golden standard και από τις εικόνες σταθερού κατωφλίου με σφάλμα από 9,18% έως 12,64%. Επιπλέον, τα σφάλματα αυτά είναι αρκετά μικρότερα από τα αντίστοιχα με τη μέθοδο του Otsu, ενώ δε χρειάζονται κάποια χειροκίνητη προεπεξεργασία. Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο είναι το ότι όλες οι εικόνες τμηματοποιήθηκαν αποτελεσματικά με χρήση αυτής της τεχνικής, κάτι που δε συμβαίνει απαραίτητα με χρήση τυπικής αρχικοποίησης ή άλλες τεχνικές (π.χ. Otsu). Έτσι, παρά το υψηλότερο υπολογιστικό του κόστος, η προτεινόμενη μεθοδολογία BPI-CV φαίνεται να αποτελεί μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική επιλογή αυτοματοποιημένης τμηματοποίησης, αντικαθιστώντας τον Otsu.



Εικόνα 3-8: Ενδεικτικά αποτελέσματα τμηματοποίησης για όλους τους αλγορίθμους. (α) Ιστολογική Εικόνα, (β) Gold Standard, (γ) Αντίστοιχη εικόνα μικρο-τομογραφίας. Αποτελέσματα τμηματοποίησης με κόκκινο (δ) Σταθερό κατώφλι, (ε) BPI-CV, (φ) Otsu. Παρά τις φαινομενικά μικρές διαφορές, οι αποκλίσεις στα σφάλματα είναι σημαντικές.

Η βελτιστοποιημένη εκδοχή της μεθόδου, BPI-CV_{opt}, μείωσε περαιτέρω το σφάλμα στο εύρος 6,65% ως 10,16% , παρουσίασε σημαντική διαφορά με την ιστολογική ανάλυση στο κριτήριο BV/TV και τα αποτελέσματά του ήταν στατιστικά διαφορετικά από τα αντίστοιχα του σταθερού κατωφλίου. Επίσης, λόγω της ιδιότητας του αλγορίθμου να προσαρμόζεται στις απαιτήσεις της εικόνας, η διαδικασία της βελτιστοποίησης δεν είναι αυστηρά εξαρτώμενη από την εικόνα με αποτέλεσμα η βέλτιστη τιμή $\frac{\lambda_1}{\lambda_2} = 1,8$ να μπορεί να εφαρμοσθεί και άλλες εικόνες μικρο-τομογραφίας με παρόμοια ανάλυση (56-59). Αυτό δεν ισχύει στην περίπτωση του σταθερού κατωφλίου. Συνεπώς, ο βελτιστοποιημένος αλγόριθμος παρουσιάζει αυξημένη ευρωστία. Παρόμοια συμπεράσματα μπορούν να βγουν και για τις τιμές 1,7 και 1,6 όπου ο αλγόριθμος είχε επίσης καλή απόδοση.

Αυτή η μελέτη δεν κλείνει τη συζήτηση σχετικά με την καταλληλότητα των τεχνικών τμηματοποίησης για εικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού. Το χρησιμοποιούμενο δείγμα είναι μικρό και δεν εκπροσωπεί πλήρως το εύρος των μελετών που μπορούν να πραγματοποιηθούν. Επιπλέον, αναλύθηκαν μόνο εικόνες 8 bit και ίσως είναι απαραίτητη η περαιτέρω σύγκριση με εξελιγμένες μεθόδους τμηματοποίησης που ήδη υπάρχουν στη βιβλιογραφία (60). Παρόλα αυτά, παρουσιάστηκαν τα πλεονεκτήματα και οι αδυναμίες των αυτοματοποιημένων αλγορίθμων BPI-CV και Otsu, μαζί με την καθιερωμένη τμηματοποίηση σταθερού κατωφλίου. Η μέθοδος του Otsu παρουσίασε υψηλό σφάλμα σε σχέση με τις υπόλοιπες τεχνικές τμηματοποίησης και για αυτό δεν προτείνεται για μελέτες με υψηλή ευαισθησία και μικρές διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων. Η μέθοδος BPI-CV φάνηκε να αποτελεί μια αξιόλογη και εύρωστη εναλλακτική για την τμηματοποίηση εικόνων ακτίνων-Χ υψηλής ανάλυσης, όπου οι τυπικές τεχνικές έχουν ήδη αποδειχθεί ανεπαρκείς, παρόλο που χρειάζεται παραπάνω μελέτες για να καθιερωθεί ευρέως (61).

3.3. Πλαίσιο Ανεξάρτητων Ενεργών Περιγραμμάτων για Τμηματοποίηση Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Σπογγώδους Οστού

Όπως παρουσιάστηκε αναλυτικά και στις προηγούμενες ενότητες, η μικρο-τομογραφία με χρήση ακτίνων-Χ επιτρέπει την τρισδιάστατη (3D), μη-καταστροφική εξερεύνηση ενός δείγματος με σχετικά χαμηλό κόστος και υψηλή αποδοτικότητα, χωρίς να χρειάζεται κάποια ειδική προετοιμασία (62), και η εφαρμογή της αποκτά διαρκή δημοφιλία στη μελέτη του οστού σχετικά με τις διάφορες παθολογίες του, όπως η οστεοαρθρίτιδα (63) και η οστεοπόρωση (64), τις τυπικές λειτουργίες του, όπως η ανάπλαση οστού (bone remodeling) (65), τις βιομηχανικές ιδιοτητές του (66) και της απόκρισης του στη θεραπεία (67, 68). Τα τρωκτικά αποτελούν τα συνηθέστερα δείγματα, με τυπικές in-vivo απεικονιστικές αναλύσεις της τάξεως των 50μm (69, 70). Η μελέτη του σπογγώδους οστού απαιτεί υψηλότερη ανάλυση λόγω του πάχους του, και συνήθως πραγματοποιείται ex-vivo χρησιμοποιώντας εκτομές οστών. Αυτό αφορά και στα ανθρώπινα οστά (62, 71). Η ανάλυση του οστού πραγματοποιείται με την εξαγωγή αρκετών μορφομετρικών παραμέτρων από την δυαδική εικόνα που προκύπτει από την τμηματοποίηση του αρχικού micro-CT όγκου (72, 73). Όμως είναι γνωστό ότι η απόδοση του βήματος της τμηματοποίησης είναι κρίσιμη για

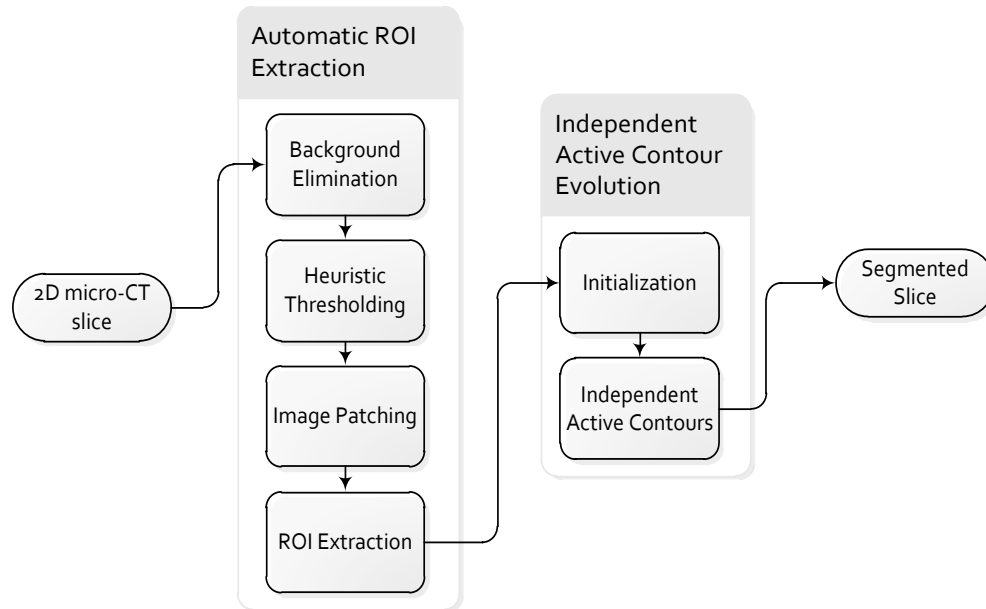
τη συνολική ποιότητα των αποτελεσμάτων λόγω της υψηλής ευαισθησίας των μορφομετρικών παραμέτρων σε σφάλματα/αποκλίσεις (74).

Επί του παρόντος δεν υπάρχει κάποια καθιερωμένη και ευρέως αποδεκτή μέθοδος τμηματοποίησης πλήρων συνόλων δεδομένων εικόνων μικρο-τομογραφίας (75-77). Οι πιο δημοφιλείς αλγοριθμικές προσεγγίσεις βασίζονται στην κατωφλίωση ιστογράμματος είτε μέσω χειροκίνητης επιλογής ενός γενικού κατωφλίου (62, 71, 77-79) είτε μέσω της ημιαυτόματης επιλογής χρησιμοποιώντας μια αρχική ανθρώπινη εκτίμηση την οποία ακολουθούν αλγοριθμικές βελτιώσεις (80). Παρόλο που οι παραπάνω προσεγγίσεις είναι εύκολες στην εφαρμογή, έχει αποδειχθεί ότι εισάγουν σημαντικά σφάλματα όταν εφαρμόζονται σε εικόνες με πολύπλοκες οστικές δομές (81), ενώ η ανάγκη για ανθρώπινη παρέμβαση τις καθιστά χρονοβόρες για τους ειδικούς και υποκειμενικές ως προς τα αποτελέσματά τους. Στην προσπάθεια απαλοιφής των παραπάνω μειονεκτημάτων έχουν προταθεί άλλες τεχνικές τμηματοποίησης με βάση το κατώφλι της έντασης που περιλαμβάνουν την κατωφλίωση Otsu (Otsu Thresholding) (5), την κατωφλίωση Υστέρησης (Hysteresis Thresholding) (82), τη Διπλή Κατωφλίωση (Dual-Thresholding) (83) και την Προσαρμοστική Κατωφλίωση (Adaptive Thresholding) (84). Ωστόσο και αυτές οι μέθοδοι παρουσιάζουν αδυναμίες, καθώς είναι ευαίσθητες στο θόρυβο, παρέχουν μέτρια ακρίβεια (ειδικά όσο αυξάνει η ανάλυση των εικόνων), ακόμα απαιτούν κάποιου είδους ανθρώπινη παρέμβαση και μπορεί να χάσουν μερικά σημαντικά κομμάτια του προσκηνίου (foreground), όπως μικρότερα αλλά σημαντικά κομμάτια του σπογγώδους οστού. Για να ξεπεραστούν αυτοί οι περιορισμοί, πρόσφατα προτάθηκαν εναλλακτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στο Region Growing (RG) (85), Ray Casting Algorithm (RCA) (86) και τα Ενεργά Περιγράμματα (Active Contours, AC) (87, 88).

Η έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην αμέσως προηγούμενη ενότητα αυτού του κεφαλαίου απέδειξε ότι η εφαρμογή των Ενεργών Περιγραμμάτων Chan-Vese μπορεί να βελτιώσει τη συνολική απόδοση του συστήματος τμηματοποίησης, όταν πραγματοποιείται σε υποεικόνες που περιέχουν περιοχές ενδιαφέροντος. Η χρήση του CV ΕΠ επιτρέπει την τμηματοποίηση πολλαπλών αντικειμένων, παρέχοντας υψηλότερη ακρίβεια και ικανότητα εύρεσης αντικειμένων εντός της εικόνας. Όμως η εφαρμογή των τεχνικών αυτών σε πλήρεις εικόνες και τα αντίστοιχα σύνολα δεδομένων δε συνοδεύεται από την ίδια ποιότητα αποτελεσμάτων. Επίσης, ο αλγόριθμος CV ΕΠ έχει υψηλό υπολογιστικό κόστος, ευαισθησία στην αρχικοποίηση και χρειάζεται χειροκίνητο καθορισμό των βέλτιστων παραμέτρων του. Αυτές οι αδυναμίες οδηγούν σε μέτρια ευρωστία και μεγάλους χρόνους εκτέλεσης. Βελτιώσεις βασισμένες στη χρήση και τοπικής πληροφορίας ίσως να παρέχουν καλύτερα αποτελέσματα, αλλά σίγουρα αυξάνουν την αλγοριθμική πολυπλοκότητα, τους χρόνους ανά επανάληψη και των αριθμό των παραμέτρων.

Σε αυτήν την ενότητα παρουσιάζεται ένα νέο πλαίσιο τμηματοποίησης για διδιάστατες εικόνες (2D) μικρο-τομογραφίας οστών με το όνομα Ανεξάρτητη Τμηματοποίηση Ενεργών Περιγραμμάτων (Independent Active Contours Segmentation, IACS), με στόχο τόσο την αύξηση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων τμηματοποίησης όσο και της ικανότητας εύρεσης μικρών περιοχών σπογγώδους οστού, οι οποίες είναι πολύ εύκολο να χαθούν με τη χρήση των τυπικών τεχνικών τμηματοποίησης αλλά παίζουν σημαντικό ρόλο στο γενικότερο χαρακτηρισμό της κατάστασης του οστού. Το προτεινόμενο πλαίσιο αποτελείται από δύο κύρια υποσυστήματα: το υποσύστημα

Αυτόματης Εξαγωγής Περιοχών Ενδιαφέροντος (Automatic Region of Interest (ROI) Extraction) και το υποσύστημα Ανεξάρτητης Εξέλιξης Ενεργών Περιγραμμάτων (Independent AC (IAC) Evolution). Η Αυτόματη Εξαγωγή Περιοχών Ενδιαφέροντος αποτελεί ένα συνδυασμό γνωστών τεχνικών τμηματοποίησης μονοτροπικών ιστογραμμάτων (Unimodal Thresholding) με μια καινούργια τεχνική ευριστικής κατωφλίωσης που στοχεύει στη μείωση του θορύβου. Η Ανεξάρτητη Εξέλιξη Ενεργών Περιγραμμάτων χρησιμοποιεί μια τροποποιημένη μορφή του αλγορίθμου CV, όπου σε κάθε εξαγόμενο ROI αντιστοιχίζεται μια εκδοχή του η οποία και εξελίσσεται ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες. Το προτεινόμενο πλαίσιο IACS φαίνεται στην Εικ. 3-9.



Εικόνα 3-9: Διάγραμμα του προτεινόμενου πλαισίου IACS

Το πλαίσιο IACS παρουσιάζει πέντε καινοτομίες, συγκεκριμένα την εξέλιξη ανεξαρτήτων ΕΠ, η οποία επιτρέπει τη χρήση πολλαπλών ανεξάρτητων ΕΠ στην ίδια εικόνα, το υποσύστημα Αυτόματης εξαγωγής περιοχών Ενδιαφέροντος, το οποίο εκτός από την προφανή του χρήση μπορεί να λειτουργήσει και ως αρχικοποιητής του ΕΠ, την τεχνική Ευριστικής Κατωφλίωσης, η οποία λειτουργεί ως διαδικασία αποθρομβοποίησης, την τροποποίηση του αλγορίθμου CV για τον αυτόματο υπολογισμό των συντελεστών δύναμης του και τέλος τον επιτυχημένο συνδυασμό των παραπάνω αυτόνομων μεθόδων σε ένα ενοποιημένο πλαίσιο για την αυτόματη τμηματοποίηση πλήρων εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών με χρήση αλγορίθμων Ενεργών Περιγραμμάτων.

Το προτεινόμενο αλγοριθμικό σχήμα αξιολογείται σε ένα σύνολο δεδομένων μικρο-τομογραφίας τύπου Phantom το οποίο περιέχει τεχνητά αντικείμενα παρόμοιων διαστάσεων με το σπογγώδες οστό αλλά γνωστού μεγέθους επιτρέποντας την ακριβή σύγκριση σε πραγματικές συνθήκες σάρωσης (89), αλλά και σε πραγματικές εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών. Πιο συγκεκριμένα, για την ποιοτική αποτίμηση του Phantom χρησιμοποιήθηκαν τρισδιάστατες (3D) ανακατασκευές ενώ για την ποσοτική χρησιμοποιήθηκαν γνωστά κριτήρια αξιολόγησης τόσο στο αρχικό

σύνολο δεδομένων όσο και σε εκδοχές του με τέσσερα είδη θορύβου. Αντίστοιχα, στις πραγματικές εικόνες έγινε ποιοτική αποτίμηση χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες (3D) ανακατασκευές και δισδιάστατες (2D) μελέτες περίπτωσης και ποσοτική αποτίμηση χρησιμοποιώντας ένα μικρό δείγμα με χρήση εικόνων αναφοράς που προήλθαν από έναν ειδικό του χώρου. Η προτεινόμενη μεθοδολογία συγκρίνεται με διάφορες δημοφιλείς τεχνικές τμηματοποίησης όπως το Otsu και το Adaptive Thresholding, καθώς και με αλγόριθμους ΕΠ, παρέχοντας υψηλή ακρίβεια, ευρωστία και αυτοματοποίηση.

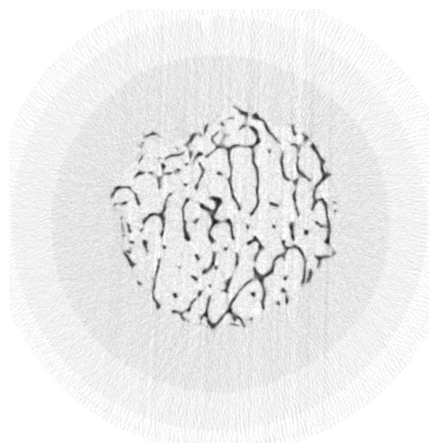
Στη συνέχεια, στο τμήμα 3.3.1 παρουσιάζεται το προτεινόμενο IACS, μαζί με μια μικρή περιγραφή των υπόλοιπων αλγορίθμων, στο τμήμα 3.3.2 παρουσιάζεται το σύνολο δεδομένων Phantom και η μεθοδολογία δημιουργίας του βελτιστοποιημένου συνόλου αναφοράς του, το οποίο χρησιμοποιείται για κατά την ποσοτική σύγκριση. Επίσης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των πειραμάτων πάνω στα δεδομένα του Phantom και στα πραγματικά δεδομένα, αναδεικνύοντας τις ικανότητες του προτεινόμενου μοντέλου. Τέλος, στο τμήμα 3.3.3, αναπτύσσονται περαιτέρω διάφορα θέματα σχετικά με τις δυνάμεις και τις αδυναμίες του προτεινόμενου πλαισίου τμηματοποίησης καθώς και άλλα σχετικά με την εφαρμογή θέματα.

3.3.1. Μεθοδολογία

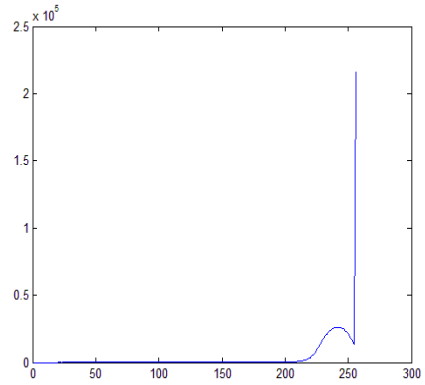
Το προτεινόμενο σύστημα αποτελείται από δύο υποσυστήματα: το υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής Περιοχών Ενδιαφέροντος (ROI) και το υποσύστημα Ανεξάρτητης Εξέλιξης Ενεργών Περιγραμμάτων (Σχ. 3-9). Η Αυτόματη Εξαγωγή Περιοχών Ενδιαφέροντος είναι ένα βήμα προ-επεξεργασίας που στοχεύει στην απομάκρυνση της πλειονότητας του background της εικόνας, διατηρώντας όλο το foreground της εικόνας. Αυτή η χονδροειδής προ-τμηματοποίηση λειτουργεί ως είσοδος για το υποσύστημα Ανεξάρτητης Εξέλιξης Ενεργών Περιγραμμάτων, το οποίο εφαρμόζει μια ανεξάρτητη εκδοχή του ειδικώς τροποποιημένου αλγορίθμου ΕΠ CV σε κάθε ROI ξεχωριστά και επιστρέφει το τελικό αποτέλεσμα της τμηματοποίησης.

3.3.1.1. Αυτόματη Εξαγωγή Περιοχών Ενδιαφέροντος (ROI)

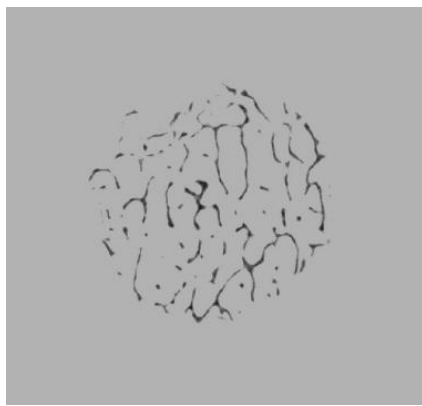
Το υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής ROI αποτελείται από τέσσερα βήματα: Απαλοιφή Background (AB), Ευριστική Κατωφλίωση (EK), Patching Εικόνας και Εξαγωγή ROI.



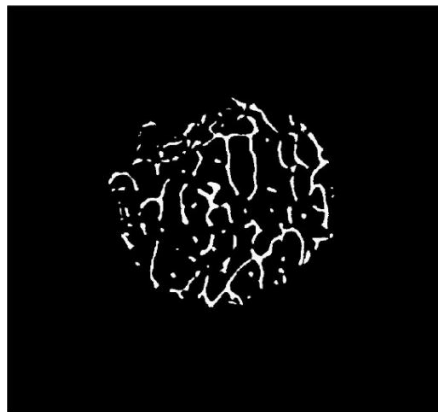
(α)



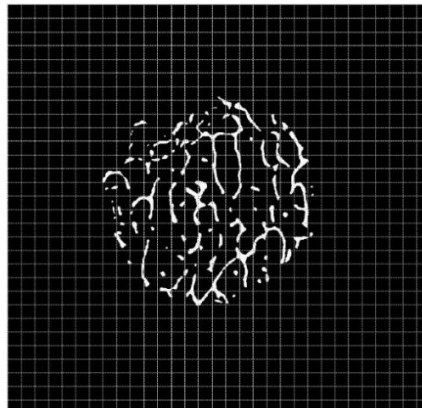
(β)



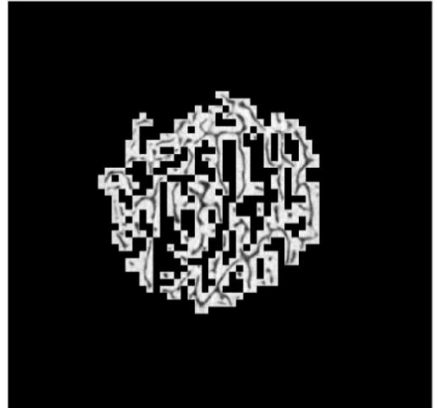
(γ)



(δ)



(ε)



(στ)

Εικόνα 3-10: Παρουσίαση των βημάτων της Αυτόματης Εξαγωγής ROI. (α) Αρχική εικόνα, (β) Ιστόγραμμα της (α), (γ) Αποτέλεσμα του βήματος Απαλοιφής Background, (δ) Αποτέλεσμα της Ευριστικής Κατωφλίωσης, (ε) Εικόνα με patch, (στ) Εξαχθέν ROI.

Βήμα Απαλοιφής Background

Η Απαλοιφή Background (AB) βασίζεται στη μέθοδο κατωφλίωσης Τριγωνικού Ιστογράμματος, η οποία έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία κατά το παρελθόν για την τμηματοποίηση εικόνων με μονοτροπικό ιστόγραμμα (90-92). Όπως φαίνεται στην Εικ. 3-10(β), το ιστόγραμμα της έντασης μιας τυπικής εικόνας μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού μπορεί με ασφάλεια να θεωρηθεί μονοτροπική, με το foreground να βρίσκεται στη μακρά ουρά της κατανομής. Η Κατωφλίωση Τριγωνικού Ιστογράμματος χαράσσει μια γραμμή από την κορυφή της κατανομής στο τελευταίο μη-μηδενικό σημείο του άξονα-Χ και υπολογίζει την απόσταση όλων των σημείων του άξονα από αυτή την ευθεία. Το σημείο με τη μεγαλύτερη απόσταση από τη γραμμή επιλέγεται ως το κατώφλι. Η εικόνα τότε μετασχηματίζεται ως εξής:

$$\text{argval}(I(x, y) \geq \text{Threshold}) \rightarrow I(x, y) = \text{Threshold} \quad (3-31)$$

Αυτή η διαδικασία έχει μια παράμετρο, τον αριθμό επαναλήψεων ο οποίος εξαρτάται από τον αριθμό των background, τα οποία αντιστοιχούν στον αέρα που περιβάλλει το δοχείο του δείγματος, το πλαστικό του δοχείου και το νερό εντός του δοχείου όπου βρίσκεται το δείγμα. Συνεπώς, η διαδικασία επαναλαμβάνεται τρεις φορές. Το τελικό αποτέλεσμα φαίνεται στην Εικ. 3-10(γ).

Βήμα Ευριστικής Κατωφλίωσης

Μετά το βήμα AB, μια νέα μεθοδολογία με το όνομα Ευριστική Κατωφλίωση (EK) εφαρμόζεται στη μετασχηματισμένη εικόνα. Αυτή είναι μια επαναληπτική διαδικασία αποθρομβοποίησης που αφαιρεί το θόρυβο μεγάλης έκτασης. Η μέθοδος αρχικοποιείται χρησιμοποιώντας το τελευταίο κατώφλι του βήματος AB. Σε κάθε επανάληψη, τμηματοποιεί την εικόνα χρησιμοποιώντας το εκάστοτε κατώφλι, βρίσκει τον αριθμό των αντικειμένων, μειώνει την τιμή του κατωφλίου κατά ένα και ελέγχει αν έχει μεταβληθεί ο αριθμός των αντικειμένων. Η διαδικασία σταματά όταν δεν υπάρχει αλλαγή στον αριθμό των αντικειμένων για δυο διαδοχικές επαναλήψεις. Το αποτέλεσμα είναι μια δυαδική εικόνα που περιέχει μια χονδροειδή τμηματοποίηση του foreground, όπως φαίνεται στην Εικ. 3-10(δ). Ο ψεύδο-κώδικας που περιγράφει την προτεινόμενη διαδικασία αποθρομβοποίησης EK παρουσιάζεται στον Πίν. 3-4.

Παρόλο που με τη μείωση του κατωφλίου, η συνολική περιοχή του foreground μειώνεται σταθερά, ο αριθμός των αντικειμένων μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί, ανάλογα με τις τοπικές ιδιότητες της γειτονιάς. Για παράδειγμα, μια μείωση στην περιοχή ενός μεγάλου αντικειμένου μπορεί στην πραγματικότητα να δημιουργήσει πολλαπλά μικρά αντικείμενα λόγω διαχωρισμού. Από την άλλη πλευρά, μια μείωση σε ένα μικρό αντικείμενο, όπως αυτά που εμφανίζονται λόγω θορύβου, μπορεί να το εξαλείψει, μειώνοντας τον αριθμό των αντικειμένων.

Βήματα Patching Εικόνας και Εξαγωγής ROI

Στο αποτέλεσμα του βήματος EK εφαρμόζονται patch με σταθερή διάσταση για το βήμα Patching Εικόνας που φαίνεται στην Εικ. 3-10(ε). Η διάσταση του patch είναι μια παράμετρος που ρυθμίζεται

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-4: ΨΕΥΔΟΚΩΔΙΚΑΣ ΤΟΥ ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΟΥ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΕΥΡΙΣΤΙΚΗΣ ΚΑΤΩΦΛΙΩΣΗΣ

```

currentThreshold = threshold value from Background Elimination step;
S = (Image < currentThreshold);
objOld = number of objects in the image S;
ending = 0;
while (ending < 2)
{
  /*subtraction since foreground is dark and background white.*/
  currentThreshold -= 1;
  S = (Image < currentThreshold);
  objNew = number of objects in the image S;
  if (objOld == objNew)
    ending += 1;
  else
    ending = 0;
  objOld = objNew;
}

```

από το χρήστη, με σκοπό να παρέχει ισορροπία μεταξύ της λεπτομέρειας των ROI και της ποσότητας πληροφορίας του background που διατηρείται. Ως γενική οδηγία, το ελάχιστο μέγεθος patch πρέπει να είναι μεγαλύτερο από το μικρότερο αντικείμενο του foreground και το μέγιστο μέγεθος μικρότερο από το μέγεθος της εικόνας. Μικρότερα μεγέθη patch αφαιρούν περισσότερο background, αλλά χρειάζονται περισσότερο χρόνο και μπορεί να οδηγήσουν σε χειρότερη απόδοση του συστήματος. Στις τρέχουσες εικόνες μικρο-τομογραφίας που έχουν διαστάσεις 1024x1024, το προτεινόμενο μέγεθος patch είναι 32x32. Τέλος, στο βήμα Εξαγωγής ROI τα patch που περιέχουν foreground εικονοστοιχεία αναγνωρίζονται και ενώνονται σε μεγαλύτερα ROI χρησιμοποιώντας συνδεσιμότητα-4. Η διαδικασία ολοκληρώνεται όταν όλα τα patch έχουν αντιστοιχισθεί σε κάποιο ROI. Το τελικό αποτέλεσμα χρησιμοποιώντας μια πραγματική εικόνα απεικονίζεται στην Εικ. 3-10(στ), περιέχοντας επτά ROI, ενώ η υπόλοιπη εικόνα που περιέχει αποκλειστικά background είναι μαυρισμένη.

3.3.1.2. Ανεξάρτητη Εξέλιξη Ενεργών Περιγραμμάτων

Στο υποσύστημα Ανεξάρτητης Εξέλιξης Ενεργών Περιγραμμάτων (Independent Active Contour, IAC), σε κάθε ROI αντιστοιχίζεται ένα ΕΠ, το οποίο εξελίσσεται ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα σύμφωνα με τα τοπικά χαρακτηριστικά του ROI. Το ΕΠ που χρησιμοποιείται σε αυτήν την εργασία είναι μια τροποποιημένη εκδοχή του αλγορίθμου Chan-Vese, η οποία θέτει αυτόματα τιμές στους συντελεστές δύναμης, ανάλογα με την ένταση της διαφοράς μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού του ΕΠ. Ως αποτέλεσμα, αφαιρεί την ανάγκη για ρύθμιση δύο παραμέτρων από το χρήστη. Έστω ότι $j = 1, \dots, N$ είναι ο αριθμός των ROI της εικόνας και φ_j τα αντίστοιχα ΕΠ. Η εξέλιξη IAC είναι ως εξής:

1. Υπολογισμός των μέσων τιμών έντασης $c_{1,j}$ και $c_{2,j}$ εντός και εκτός του φ_j , για όλα τα εικονοστοιχεία εντός του ROI j .
2. Υπολογισμός των δυνάμεων εξέλιξης $F_j(x, y)$ για κάθε ROI j , σύμφωνα με τον επιλεγμένο όρο δεδομένων του ΕΠ (CV στη συγκεκριμένη περίπτωση).

3. Ορισμός του $F(x, y) = 0$ για την υπόλοιπη εικόνα (που δεν ανήκει σε ROI).
4. Εξέλιξη του φ_j σύμφωνα με το βήμα (2).
5. Εξομάλυνση του φ_j με χρήση Γκαουσιανού φίλτρου.
6. Επανάληψη των βημάτων (1)-(5) μέχρι να ικανοποιηθεί το κριτήριο τερματισμού των μέγιστων σταθερών επαναλήψεων *endingIter* για το φ_j .

Η παραπάνω διαδικασία λαμβάνει χώρα ταυτόχρονα για όλα τα φ_j . Οι μέσες τιμές έντασης, οι δυνάμεις εξέλιξης και ο τρέχων αριθμός σταθερών επαναλήψεων (κριτήριο τερματισμού) είναι ανεξάρτητα για κάθε φ_j . Ως αποτέλεσμα αυτού, η συνολική εξέλιξη του ΕΠ είναι προσαρμοσμένη στα τοπικά χαρακτηριστικά κάθε ROI. Οι δυνάμεις στα περιγράμματα των ROI τίθενται στο μηδέν σε κάθε επανάληψη ώστε να απαλειφθεί η πιθανότητα το ΕΠ να εξελιχθεί εκτός αυτών.

Σχετικά με την τροποποίηση του όρου δεδομένων του CV ΕΠ, προτείνεται ένα αυτόματο σχήμα με βάση το ακόλουθο κριτήριο:

$$AutoCoefficient = e^{\frac{(maxIntensity_j - c_{2,j})}{|c_{1,j} - c_{2,j}|}} \quad (3-32)$$

και ο προτεινόμενος όρος του CV ΕΠ μετατρέπεται σε:

$$Force_j(x, y) = AutoCoefficient \cdot (I(x, y) - c_{1,j})^2 - (I(x, y) - c_{2,j})^2 \quad (3-33)$$

όπου $c_{1,j}$ είναι η μέση ένταση εντός του φ_j , $c_{2,j}$ είναι η μέση ένταση εκτός του φ_j και $maxIntensity_j$ είναι η μέγιστη ένταση που εμφανίζεται στο ROI. Αυτή η τροποποίηση αυξάνει αυτόματα τις εξωτερικές δυνάμεις όταν η διαφορά $|c_{1,j} - c_{2,j}|$ (foreground-background) είναι μικρή, οδηγώντας σε πιο στενά περιγράμματα γύρω από τα αχνότερα σκοτεινά αντικείμενα.

Για την μάσκα αρχικοποίησης, το σκοτεινότερο 1% των εικονοστοιχείων κάθε ROI χρησιμοποιούνται ως σπόροι (seeds), λόγω του ότι το foreground είναι σκοτεινότερου του background. Για τον έλεγχο, το Γκαουσιανό φιλτράρισμα αντικαθιστά τον τυπικό όρο ελέγχου κάνοντας τη διαδικασία πιο γρήγορη (93, 94), μια τροποποίηση που έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές εργασίες (95-98). Η παράμετρος ελέγχου r τίθεται στο 0,25 για όλα τα σχήματα ΕΠ, συμπεριλαμβανομένου και του προτεινόμενου, και ο πυρήνας του Γκαουσιανού φίλτρου έχει διαστάσεις [5 5].

3.3.1.3. Σύγκριση με υπάρχοντες αλγόριθμους τμηματοποίησης μικρο-τομογραφίας

Με βάση την τρέχουσα κατάσταση της βιβλιογραφίας της τμηματοποίησης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών αλλά και των ΕΠ γενικότερα, υλοποιήθηκαν έξι αλγόριθμοι ώστε να συγκριθούν με την προτεινόμενη μεθοδολογία IACS. Αυτοί είναι:

1. Κατωφλίωση Otsu (Otsu Thresholding): Η κατωφλίωση Otsu είναι ένα αλγόριθμος που καθορίζει αυτόματα το βέλτιστο κατώφλι χρησιμοποιώντας το ιστόγραμμα της έντασης. Για το λόγο αυτό δεν έχει καμία παράμετρο (5).
2. Προσαρμοστική Κατωφλίωση (Adaptive Thresholding, AT): Η Προσαρμοστική Κατωφλίωση είναι μια τοπική μέθοδος κατωφλίωσης που επιστρέφει διαφορετικά κατώφλια για κάθε γειτονιά της εικόνας. Έχει τρεις βασικές παραμέτρους, το μέγεθος της γειτονιάς, τη

μέθοδο υπολογισμού της μέσης έντασης (πραγματικός ή σταθμικός μέσος) και τη σταθερά αφαίρεσης από το μ.ο. (84).

3. Ανάπτυξη Περιοχών (Region Growing, RG): είναι μια επαναληπτική μέθοδος τμηματοποίησης που προσθέτει γειτονικά εικονοστοιχεία στο τρέχον foreground με βάση κάποιο κριτήριο ομοιότητας, συνήθως την τιμή έντασης. Εκτός από την ανάγκη για επιλογή αρχικής μάσκας με seeds, έχει μια ακόμη παράμετρο, την αποδεκτή διαφορά max-min της έντασης (85).
4. Αυθεντικός αλγόριθμος Ενεργών Περιγραμμάτων Chan-Vese (CV AC) (48).
5. Chan-Vese Αυτόματου τοπικού λόγου (ALR-CV) (98).
6. Γεωδαιτικά Ενεργά Περιγράμματα (GAC) (20).

Όλοι οι αλγόριθμοι ΕΠ (CV, ALR-CV και GAC) έχουν μια παράμετρο εξομάλυνσης r και μια μάσκα αρχικοποίησης. Επίσης, τα CV και GAC έχουν δύο ακόμα παραμέτρους, τις τιμές των συντελεστών δύναμης λ_1 και λ_2 . Για τον AT, το μέγεθος της γειτονιάς ήταν 17 και η μέση διαφορά τοπικού κατωφλίου στο -31. Το RG έχει αρχικοποιηθεί με seeds εντός κάθε αντικειμένου (χειροκίνητη ανάθεση) και διαφορά max-min έντασης στο 20. Όλα τα ΕΠ έχουν τιμές παραμέτρου εξομάλυνσης $r = 0,25$, $\lambda_1 = 1,6$ και $\lambda_2 = 1$, είναι αρχικοποιημένα χρησιμοποιώντας τυπική μάσκα με ένα κύκλο ακτίνας $Radius = 100 \text{ px}$ τοποθετημένο στο κέντρο της εικόνας (όπου βρίσκεται το foreground) και έχουν $maxIterations = 10000$. Οι παραπάνω ρυθμίσεις επιλέχθηκαν ώστε να δίνουν στενότερα περιγράμματα και μικρότερες περιοχές.

3.3.2. Αποτελέσματα

3.3.2.1. Συλλογή Δεδομένων

Το μικρο-τομογραφικό Phantom αποτελείται από 991 τομές αποχρώσεων του γκρι με διαστάσεις 1024×1024 εικονοστοιχεία και ιστροπική διάσταση εικονοστοιχείου $19,47 \mu\text{m}$ (model Skyscan 1072, Bruker micro, Kontich, Belgium) [2]. Το σύνολο δεδομένων περιέχει 15 αντικείμενα διαφόρων μεγεθών και διαστάσεων, των οποίων το πάχος κυμαίνεται από $20 \mu\text{m}$ έως $1000 \mu\text{m}$ ($1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{m}$). Βρέθηκε να παρέχει μια πολύ καλή προσέγγιση του πραγματικού περιβάλλοντος σάρωσης και εγγυημένο πάχος από τον κατασκευαστή, το οποίο επιτρέπει την ανάλυση του σφάλματος τμηματοποίησης λόγω των μικρο-τομογραφικών μετρήσεων. Τέλος, οι εικόνες είναι αντεστραμμένες, με την έννοια ότι τα αντικείμενα με υψηλότερο συντελεστή απορρόφησης έχουν χαμηλότερη ένταση.

3.3.2.2. Δημιουργία Βελτιστοποιημένου μικρο-τομογραφικού Phantom

Σε προηγούμενες μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε το προαναφερθέν σύνολο δεδομένων Phantom, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τμηματοποίησης πραγματοποιούνταν μόνο μέσω της χρήσης των ιστομορφομετρικών παραμέτρων του πάχους του όγκου των αντικειμένων. Σε αυτή την εργασία, ένα βελτιστοποιημένο σύνολο δεδομένων για το Phantom παρουσιάζεται για πρώτη φορά, το οποίο και στο εξής θα καλείται βελτιστοποιημένο μικρο-τομογραφικό Phantom (BP). Αυτή η καινοτομία επιτρέπει τη χρήση διαδεδομένων κριτηρίων αξιολόγησης της επεξεργασίας εικόνας απ' ευθείας στις τμηματοποιημένες εικόνες, επιτρέποντας μια πιο τεχνική αποτίμηση. Ο υπολογισμός του BP βασίστηκε στις πραγματικές διαστάσεις και πάχος των αντικειμένων, την πληροφορία για το μέγεθος εικονοστοιχείου (pixel size= $19,47 \mu\text{m}$) και τη χρήση του λογισμικού "CTAnalyzer", Bruker (99).

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-5: ΠΑΧΟΣ ΜΕΤΡΗΘΕΝΤΩΝ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΩΝ ΣΤΟ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ ΜΙΚΡΟ-ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΡΗΑΝΤΟΜ ΓΙΑ ΤΟ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΟ ΤΟΠΙΚΟ ΚΑΤΩΦΛΙ ΚΑΙ ΓΙΑ ΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΚΑΤΩΦΛΙ 143

Αντικείμενο	Χειροκίνητη Μέτρηση			Γενικό Κατώφλι 143	
	Κατώφλι	Πάχος	Τυπ.Αποκλιση	Πάχος	Τυπ.Αποκλιση
Πλάκα 1	137	256	21.7	264	18.8
Πλάκα 2	129	102	19.1	116	5,7
Πλάκα 3	143	45	14.1	45	14,1
Πλάκα 4	Χειροκίνητο	41	9	72,6	13,7
Σύρμα 1	164	247	26.9	222,5	20,3
Σύρμα 2	174	125	17	95,6	19,6
Σύρμα 3	Χειροκίνητο	48	5.4	-	-
Σύρμα 4	Μη-Εμφανές	-	-	-	-
Σφαίρα 1	135	935	112	935	112
Σφαίρα 2	135	935	112	935	111
Σφαίρα 3	135	935	112	935	111
Σφαίρα 4	135	935	112	935	111
Πλέγμα 1	145	102	21	100,9	21.4
Πλέγμα 2	153	101	23.2	94	23
Πλέγμα 3	168	102	24.2	79,2	20,6

Συγκεκριμένα, κάθε αντικείμενο απομονώθηκε από την εικόνα κόβοντας τη θέση του από τις αντίστοιχες τομές και δημιουργώντας ένα σύνολο από υποεικόνες. Αυτό το νέο σύνολο αναλύθηκε από το CTAnalyzer, υπολογίζοντας το πάχος του όγκου του για όλα τα κατώφλια από το 0 έως το 255, και κρατώντας την τιμή του κατωφλίου που παρείχε τη χαμηλότερη τιμή σφάλματος από την προτυποποιημένη τιμή πάχους, όπως αυτή δίνεται από τον κατασκευαστή. Τέλος, τα κομμένα patch επανατοποθετήθηκαν στο βελτιστοποιημένο BP, στην αρχική του θέση. Η ίδια ακριβώς διαδικασία ακολουθήθηκε στην αρχική δημοσίευση, ωστόσο οι συγγραφείς εκεί δε χρησιμοποίησαν τις κομμένες υποεικόνες για κάθε αντικείμενο αλλά πρότειναν ένα γενικό κατώφλι που ελαχιστοποιούσε τη συνολική απόκλιση του πάχους. Τα δύο μικρότερα σύρματα (20 μm and 50 μm) και η μικρότερη πλάκα (20 μm) δε μπορούσαν να προτυποποιηθούν με τον παραπάνω τρόπο λόγω του εξαιρετικά μικρού μεγέθους τους συνεπώς έπρεπε να ακολουθηθούν διαφορετικές διαδικασίες. Το σύρμα των 50 μm και την πλάκα των 20 μm τοποθετήθηκαν χειροκίνητα χρησιμοποιώντας το μέγεθος εικονοστοιχείου της εικόνας (19,47 μm) και τις διαστάσεις και συντεταγμένες των αντικειμένων. Το σύρμα των 20 μm είναι πρακτικά αόρατο ακόμα και από ειδικούς, συνεπώς δεν συμπεριλήφθηκε καθόλου στο BP. Για κάθε αντικείμενο, οι βέλτιστες τιμές κατωφλίου μαζί με τις αντίστοιχες μετρήσεις φαίνονται στον Πίν. 3-5.

3.3.2.3. Ποσοτικά Κριτήρια Αξιολόγησης

Επειδή τα εικονοστοιχεία του πραγματικού foreground αποτελούν λιγότερο από το 4% των συνολικών εικονοστοιχείων της εικόνας, η ποσοτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της τμημάτων βασίστηκε σε ευρέως καθιερωμένα μη-ισορροπημένα κριτήρια αξιολόγησης (imbalanced evaluation metrics). Πιο συγκεκριμένα:

$$\text{Harmonic } F \text{ Score} = \frac{2 \cdot \text{Ακρίβεια} \cdot \text{Ανάκληση}}{\text{Ακρίβεια} + \text{Ανάκληση}} \quad (3-34)$$

$$\text{GMean} = \sqrt{\text{Εναισθησία} \cdot \text{Εξειδίκευση}} \quad (3-35)$$

$$\begin{aligned} \text{Index of Balanced Harmonic } F \text{ Score} \\ = (1 + a \cdot (\text{Εναισθησία} - \text{Εξειδίκευση})) \\ \cdot \text{Harmonic } F \text{ Score} \end{aligned} \quad (3-36)$$

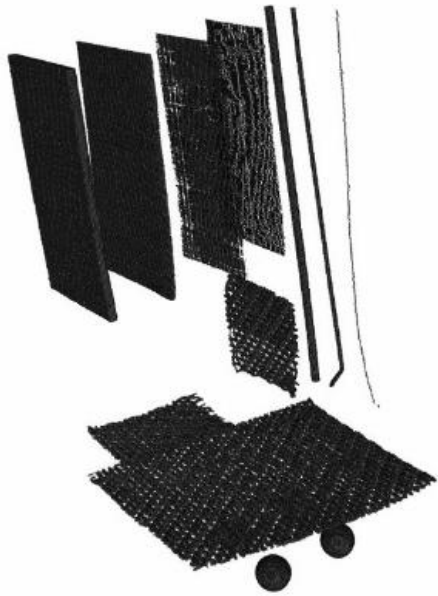
$$\begin{aligned} \text{Index of Balanced GMean} \\ = (1 + a \cdot (\text{Εναισθησία} - \text{Εξειδίκευση})) \cdot \text{GMean} \end{aligned} \quad (3-37)$$

όπου $a = 1$, είναι η παράμετρος κυριαρχίας.

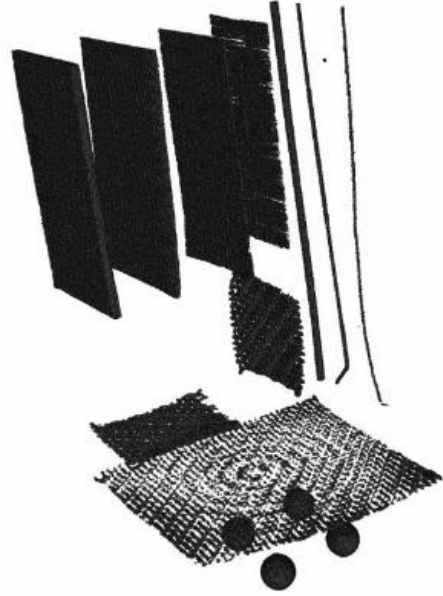
3.3.2.4. Αποτελέσματα σε δεδομένα μικρο-τομογραφίας Phantom

Ποιοτικά αποτελέσματα με χρήση τρισδιάστατων ανακατασκευών

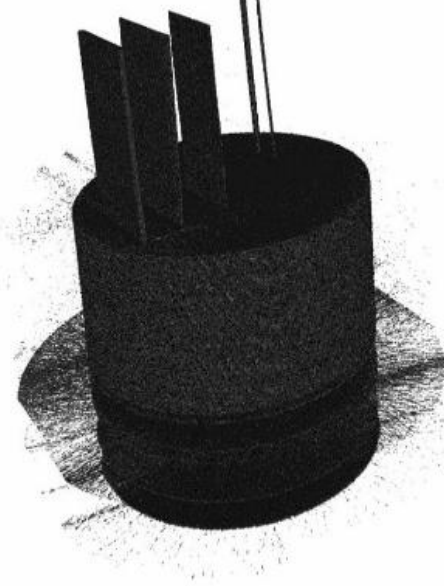
Η ποιοτική αποτίμηση των επιδόσεων της τμηματοποίησης χρησιμοποιώντας τρισδιάστατες ανακατασκευές, αναδεικνύει κρίσιμα στοιχεία, όπως τη σημαντικότητα των πολύ μικρών αντικειμένων και την επίδραση του θορύβου στο τελικό αποτέλεσμα. Οι τρισδιάστατες ανακατασκευές, που φαίνονται στην Εικ. 3-11, δημιουργήθηκαν με τη χρήση της βιβλιοθήκης VTK 6.3 (100) σε Python 2.7. Είναι εμφανές ότι η προτεινόμενη προσέγγιση παρέχει ανώτερες επιδόσεις σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους και αναγνωρίζει όλα τα ορατά αντικείμενα, παρέχοντας παρόμοια αποτελέσματα με το BP. Το AT είναι ελαφρώς χειρότερο από την προτεινόμενη μεθοδολογία, χάνοντας τελείως το μικρότερο σύρμα. Τα Otsu και RG παρέχουν χαμηλής ποιότητας αποτελέσματα με αρκετό θόρυβο, ενώ οι αλγόριθμοι ΕΠ είναι πρακτικά μη-εφαρμόσιμοι, τμηματοποιώντας συνήθως το πιο σκούρο background αντί για τα αντικείμενα εντός του.



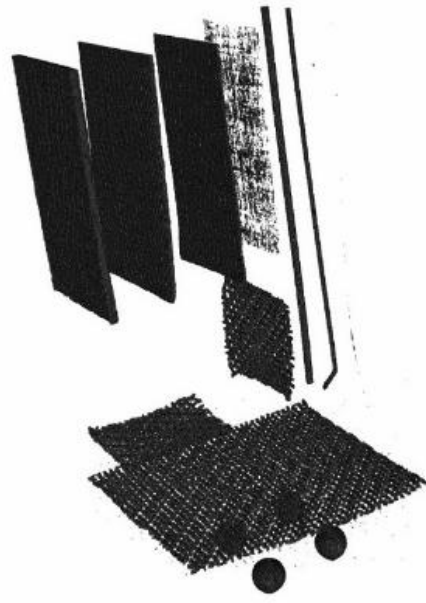
(α)



(β)



(γ)



(δ)



Εικόνα 3-11. Τρισδιάστατες ανακατασκευές των αποτελεσμάτων κάθε αλγορίθμου στο μικρο-τομογραφικό Phantom. (α) Βελτιστοποιημένο Phantom, (β) IACS, (γ) Κατωφλίωση Otsu, (δ) Προσαρμοστική Κατωφλίωση, (ε) Ανάπτυξη Περιοχών, (στ) Chan-Vese ΕΠ, (ζ) Geodesic ΕΠ and (η) ALR-CV ΕΠ.

Ποσοτικά Αποτελέσματα

Τα ποσοτικά αποτελέσματα των παραπάνω αλγορίθμων στο ίδιο σύνολο δεδομένων παρουσιάζονται στον Πίν. 3-6. Το προτεινόμενο IACS παρέχει ανώτερη επίδοση σε σχέση με τις υπόλοιπες μεθόδους υπό σύγκριση, σε όλα τα κριτήρια αξιολόγησης με HF (85,1%), G-Mean (86%), IBHF

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-6: ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΜΙΚΡΟ-ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΟ PHANTOM

Μέθοδος	HF	G-Mean	IBHF	IBG-Mean	Αρ. Αντικειμένων
IACS	0,851	0,860	0,795	0,803	14
Otsu	0,475	0,497	0,536	0,561	12
AT	0,822	0,834	0,757	0,769	13
RG	0,349	0,397	0,326	0,374	12
CV	0,026	0,090	0,028	0,095	-
GAC	0,034	0,113	0,040	0,135	1
ALR-CV	0,022	0,073	0,020	0,066	-

(79,5%) και IBG-Mean (80,3%). Επιπλέον, το IACS είναι η μοναδική μέθοδος που σταθερά ανευρίσκει και τμηματοποιεί όλα τα ορατά αντικείμενα του BP (14 συνολικά), ακόμα και αυτά με οριακά μεγέθη, όπως το Σύρμα3 και η Πλάκα4.

Σχετικά με τις μεθόδους κατωφλίωσης, η κατωφλίωση Otsu παρέχει μέτρια αποτελέσματα με HF (47,5%), G-Mean (49,7%), IBHF (53,6%) και IBG-Mean (76,9%). Η απόδοση του χαρακτηρίζεται κυρίως από σφάλματα υπερτμηματοποίησης, θόρυβο και μέτρια ευρωστία, καθώς αποτυγχάνει εντελώς σε κάποιες εικόνες (Εικ.3-11(γ)). Το AT έχει πολύ καλές επιδόσεις σε όλα τα κριτήρια αξιολόγησης HF (82,2%), G-Mean (83,4%), IBHF (75,7%) και IBG-Mean (76,9%). Παρόλα αυτά, δεν παρέχει καλύτερα αποτελέσματα από το προτεινόμενο IACS σε κανένα κριτήριο παρέχοντας γενικά 3% έως 4% χαμηλότερα ποσοστά. Τα σφάλματα είναι κυρίως λόγω εισαγωγής θορύβου σε ένα βαθμό ανάλογο με το μέγεθος του foreground. Συνεπώς στις πραγματικές εικόνες όπου το foreground είναι μεγαλύτερο, αυτή η συμπεριφορά είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε υπερτμηματοποίηση και θόρυβο, παρόμοια με το Otsu. Ένα άλλο προβληματικό στοιχείο της συμπεριφοράς του είναι ότι χάνει τις σκοτεινές περιοχές, που είναι πολύ σημαντικό σφάλμα καθώς αυτές οι περιοχές είναι σίγουρα foreground. Σχετικά με το RG, αυτή η μέθοδος έχει πολύ χαμηλή επίδοση σε όλα τα κριτήρια με HF (34,9%), G-Mean (39,7%), IBHF (32,6%) και IBG-Mean (37,4%), παρόλο που είχε πολύ προσεκτική αρχικοποίηση με seeds τοποθετημένα χειροκίνητα εντός κάθε αντικειμένου. Τα αποτελέσματα δείχνουν υπερτμηματοποίηση των μεγαλύτερων αντικειμένων, και υποτμηματοποίηση ή παντελής παράλειψη των μικρότερων αντικειμένων. Σχετικά με τα ΕΠ, είναι προφανές ότι αποδίδουν χαμηλά ανεξάρτητα με το είδος του αλγορίθμου. Χαρακτηριστικό αυτής της κατάστασης είναι ότι τα καλύτερα αποτελέσματα δόθηκαν από το GAC με HF (3,4%), G-Mean (11,3%), IBHF (4,0%) και IBG-Mean (13,5%), αριθμοί οι οποίοι είναι πολύ μικρότεροι από αυτούς του προτεινόμενου IACS. Τέλος, η προτεινόμενη μέθοδος ελέγχθηκε για στατιστική ομοιότητα με τις υπόλοιπες μεθόδους χρησιμοποιώντας το t-test με 95% επίπεδο αισιοδοξίας και βρέθηκε να είναι στατιστικά διαφορετικό και στις πέντε περιπτώσεις με p-values πολύ μικρότερες του 10^{-6} .

Ποσοτικά Αποτελέσματα με χρήση Τεχνητού Θορύβου

Η πειραματική διαδικασία της προηγούμενης ενότητας επαναλήφθηκε υπό την επίδραση τεσσάρων ειδών συνθετικού θορύβου με σκοπό την αξιολόγηση της ευρωστίας της προτεινόμενης μεθόδου. Τα είδη αυτό ήταν Γκαουσιανός (SNR= 0,1), Poisson, Salt & Pepper (πυκνότητα = 0,05) και Speckle (διακύμανση = 0,04). Οι τιμές παραμέτρων του θορύβου επιλέχθηκαν με σκοπό να

παρέχουν τυπικό μέτριο θόρυβο. Τα αποτελέσματα για κάθε είδος θορύβου και αλγόριθμο παρουσιάζονται στον Πίν. 3-7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-7: ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟ-ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΚΟ ΡΗΑΝΤΟΜ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΤΕΧΝΗΤΟΥ ΘΟΡΥΒΟΥ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΕΙΔΩΝ

Είδος Θορύβου	Μέθοδος	Κριτήριο Αξιολόγησης			
		HF	G-Mean	IBHF	IBG-Mean
Gaussian	IACS	0,840	0,851	0,765	0,773
	Otsu	0,083	0,148	0,105	0,186
	AT	0,539	0,576	0,447	0,477
	RG	0,165	0,243	0,019	0,029
	CV	0,027	0,092	0,029	0,097
	GAC	0,032	0,111	0,038	0,133
	ALR-CV	0,022	0,072	0,020	0,065
Poisson	IACS	0,844	0,853	0,767	0,776
	Otsu	0,084	0,148	0,106	0,186
	AT	0,177	0,269	0,154	0,233
	RG	0,226	0,331	0,035	0,051
	CV	0,028	0,093	0,030	0,099
	GAC	0,033	0,112	0,039	0,133
	ALR-CV	0,022	0,072	0,020	0,065
S & P	IACS	0,586	0,592	0,367	0,371
	Otsu	0,138	0,215	0,095	0,148
	AT	0,136	0,226	0,111	0,185
	RG	0,066	0,075	0,009	0,010
	CV	0,031	0,108	0,038	0,131
	GAC	0,025	0,087	0,026	0,087
	ALR-CV	0,031	0,097	0,031	0,094
Speckle	IACS	0,765	0,779	0,545	0,556
	Otsu	0,019	0,085	0,025	0,112
	AT	0,019	0,073	0,018	0,072
	RG	0,228	0,335	0,034	0,051
	CV	0,034	0,113	0,041	0,136
	GAC	0,032	0,111	0,038	0,132
	ALR-CV	0,023	0,074	0,021	0,066

Υπό την επίδραση Γκαουσιανού θορύβου, το IACS παρέχει καλή επίδοση με HF (84,0%), G-Mean (85,1%), IBHF (76,5%) και IBG-Mean (77,3%), ακολουθούμενο από το AT με HF (53,9%), G-Mean (57,6%), IBHF (44,7%) και IBG-Mean (47,7%). Όπως και αν έχει, οι δύο μέθοδοι έχουν μια εμφανή διαφορά περίπου 30% σε όλα τα κριτήρια. Οι υπόλοιπες μέθοδοι παρέχουν πολύ χαμηλά αποτελέσματα με τιμές μικρότερες του 25%. Υπό την επίδραση θορύβου Poisson, το IACS αποδίδει παρόμοια με την περίπτωση του Γκαουσιανού θορύβου. Το ίδιο δεν ισχύει το AT, του οποίου η επίδοση μειώθηκε δραματικά πετυχαίνοντας στην καλύτερη περίπτωση 29,6% στο G-Mean. Το RG δείχνει μια μικρή αύξηση στα HF (22,6%) και G-Mean (33,1%). Το Otsu και οι μέθοδοι ΕΠ συνεχίζουν να υποφέρουν από πολύ χαμηλή επίδοση. Υπό την επίδραση θορύβου S&P, τα βέλτιστα αποτελέσματα παρέχονται ξανά από το προτεινόμενο IACS με HF (58,6%), G-Mean

(59,2%), IBHF (36,7%) και IBG-Mean (37,1%). Τα AT και Otsu παρέχουν το δεύτερο καλύτερα αποτελέσματα, αλλά τα νούμερα τους παραμένουν πολύ χαμηλά. Χαρακτηριστικά, η υψηλότερη τιμή για το AT είναι G-Mean (22,6%) και για το Otsu είναι G-Mean (21,5%). Οι μέθοδοι RG και AC, παρέχουν ξανά εξαιρετικά χαμηλές τιμές αποτελεσμάτων. Υπό την επίδραση θορύβου Speckle, επαναλαμβάνεται το ίδιο μοτίβο με το IACS να έχει HF (76,5%), G-Mean (77,9%), IBHF (54,5%) και IBG-Mean (55,6%), ακολουθούμενο από το RG με HF (22,8%), G-Mean (33,5%), IBHF (3,4%) και IBG-Mean (5,1%), σε μια προφανή διαφορά επιδόσεων μεταξύ των δύο. Οι υπόλοιπες μέθοδοι παρέχουν ακόμα χαμηλότερα αποτελέσματα σε όλα τα κριτήρια, συνήθως με τιμές χαμηλότερες ή ίσες με 10%.

3.3.2.5. Αποτελέσματα σε πραγματικά δεδομένα μικρο-Τομογραφίας

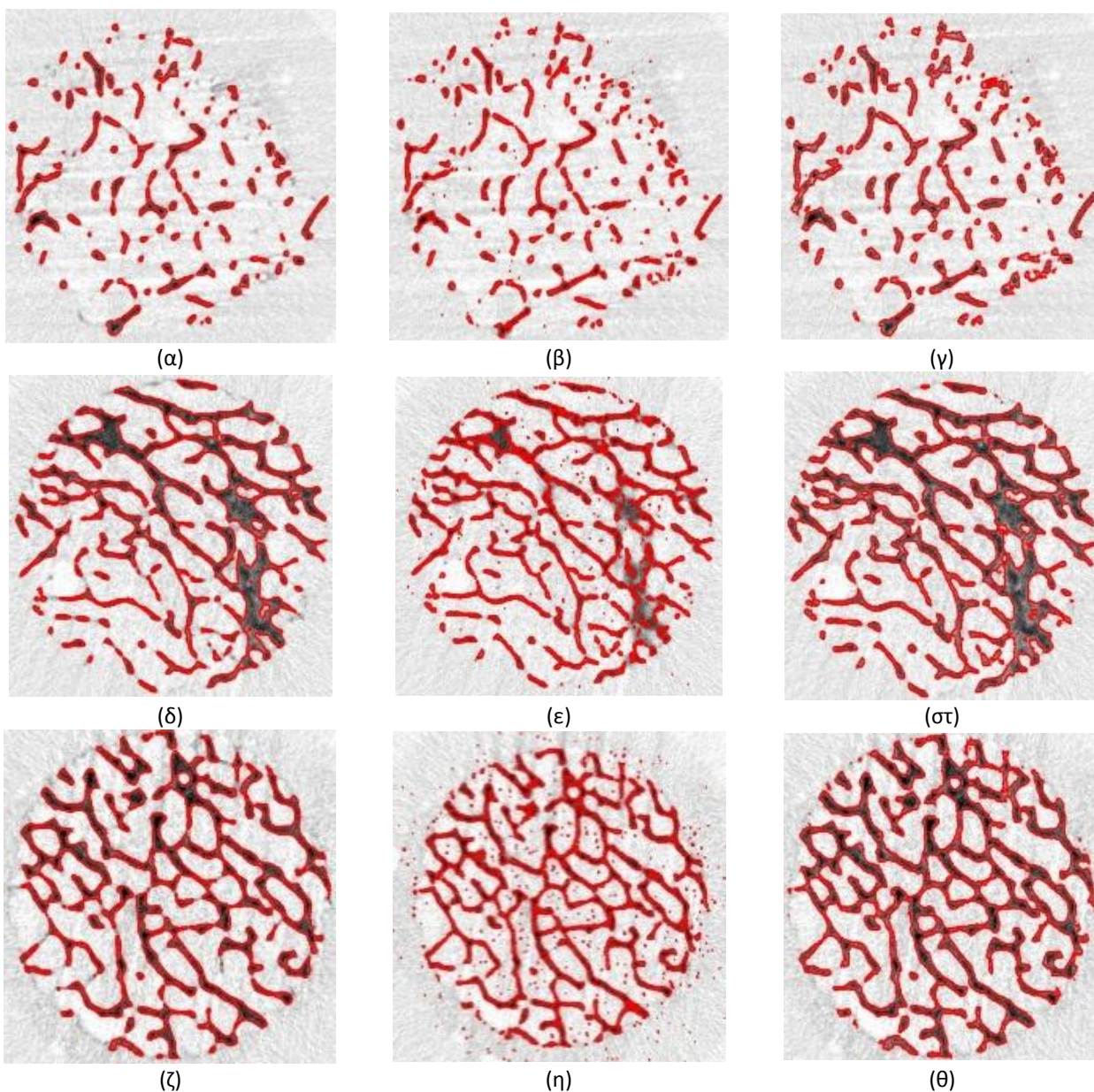
Ποιοτικά Αποτελέσματα σε Δισδιάστατες Μελέτες Περίπτωσης

Τρεις δισδιάστατες εικόνες επιλέχθηκαν με σκοπό να αναδείξουν στοιχεία της συμπεριφοράς των τριών καλύτερων αλγορίθμων (IACS, AT και Otsu) σε πραγματικά δεδομένα με διαφορετικά χαρακτηριστικά foreground, όπως θα εξηγηθεί συγκεκριμένα για κάθε περίπτωση. Για όλους τους αλγορίθμους χρησιμοποιούνται οι ίδιες ρυθμίσεις (τιμές παραμέτρων, αρχικοποίηση κτλ.) με το μικρο-τομογραφικό Phantom, καθώς αυτές μπορούν να θεωρηθούν ως βέλτιστες για τα δεδομένα μικρο-τομογραφίας.

Η περίπτωση 1 (Εικ. 3-12(α)-(γ)) χαρακτηρίζεται από μικρές και πολλαπλές περιοχές foreground, περιέχοντας πολλά μικρά τμήματα το σπογγώδους οστού. Η εικόνα είναι χαρακτηριστική ενός αδύναμου ή σπασμένου οστού. Το προτεινόμενο IACS (Εικ. 3-12(α)) καταφέρνει να εντοπίσει τις περισσότερες περιοχές όντας εύρωστο και χωρίς να εισάγει θόρυβο. Το AT (Εικ. 3-12(β)) επιστρέφει περισσότερο foreground αλλά με προσθήκη θορύβου ειδικά στο πάνω και αριστερό μέρος της εικόνας. Το Otsu (Εικ. 4(γ)) φαίνεται να παρέχει αποτελέσματα ανάμεσα στις δύο προαναφερθείσες μεθόδους, όντας πιο σταθερό και λιγότερο θορυβώδες από το AT, αλλά επιστρέφοντας παχύτερες περιοχές σε σχέση με την προτεινόμενη μέθοδο.

Η περίπτωση 2 (Εικ. 3-12(δ)-(στ)) αποτελεί ένα συνδυασμό πυκνών τμημάτων του σπογγώδους οστού με πιο αδρές περιοχές και μικρά τμήματα (κάτω αριστερά κομμάτι) και στοχεύει στην ανάδειξη της ικανότητας των αλγορίθμων να προσαρμοστούν και να αποδώσουν σωστά κάτω από ανάμεικτες συνθήκες. Το IACS (Εικ. 3-12(δ)) παρέχει ακριβή και εύρωστη απόδοση σε όλα τα είδη foreground. Το AT (Εικ. 3-12(ε)) εισάγει αρκετό θόρυβο, ειδικά στις πυκνότερες περιοχές και χάνει εντελώς μερικές από τις πιο σκοτεινές περιοχές στα σημεία πάνω αριστερά και κάτω δεξιά της εικόνας. Αυτό είναι ένα πολύ σημαντικό σφάλμα, καθώς αυτές οι περιοχές είναι στην πραγματικότητα πολύ πυκνό foreground. Το Otsu (Εικ. 3-12(στ)) εισάγει λίγο θόρυβο, ορατό κυρίως στην περιφέρεια του οστού, ενώ επιστρέφει παχύτερο foreground το οποίο είναι εμφανές στην μεγαλύτερες περιοχές.

Η περίπτωση 3 (Εικ. 3-12(ζ)-(θ)) χαρακτηρίζεται από παρόμοιες περιοχές μεσαίου μεγέθους, δείχνοντας ένα τυπικό υγιές και πυκνό οστό. Το προτεινόμενο IACS (Εικ. 3-12(ζ)) αποδίδει όπως



Εικόνα 3-12: Τρεις μελέτες περίπτωση που αναδεικνύουν τη συμπεριφορά των τριών καλύτερων αλγορίθμων σε πραγματικά δεδομένα. (α)-(γ) Περίπτωση 1 χρησιμοποιώντας τα IACS, Adaptive Thresholding και Otsu αντίστοιχα. (δ)-(στ) Περίπτωση 2 χρησιμοποιώντας τα IACS, Adaptive Thresholding και Otsu αντίστοιχα. (ζ)-(θ) Περίπτωση 3 χρησιμοποιώντας τα IACS, Adaptive Thresholding και Otsu αντίστοιχα.

και στα προηγούμενα, επιστρέφοντας ακριβή και εύρωστα αποτελέσματα, χωρίς να εισάγει θόρυβο ή παχιά περιγράμματα. Το AT (Εικ. 3-12(η)) υποφέρει από αρκετό θόρυβο ενώ το Otsu (Εικ. 3-12(θ)) είναι σταθερό αλλά επιστρέφει παχύτερες περιοχές και λίγο θόρυβο στην περιφέρεια.

Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις παρατηρείται ένα παρόμοιο μοτίβο όπου το προτεινόμενο IACS παρέχει υψηλή ικανότητα αναγνώρισης αντικειμένων, επιστρέφοντας στενά και ακριβή περιγράμματα δίχως να εισάγει θόρυβο. Το AT επιστρέφει ελαφρώς περισσότερα αντικείμενα

foreground σε σχέση με τους υπόλοιπους αλγορίθμους, αλλά εισάγει έντονο θόρυβο. Το Otsu, εισάγει μερικό θόρυβο και επιστρέφει το μεγαλύτερο μέρος του foreground αλλά με παχύτερες περιοχές, ένα χαρακτηριστικό που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά τον υπολογισμό των μορφομετρικών παραμέτρων (74).

Ποσοτικά Αποτελέσματα

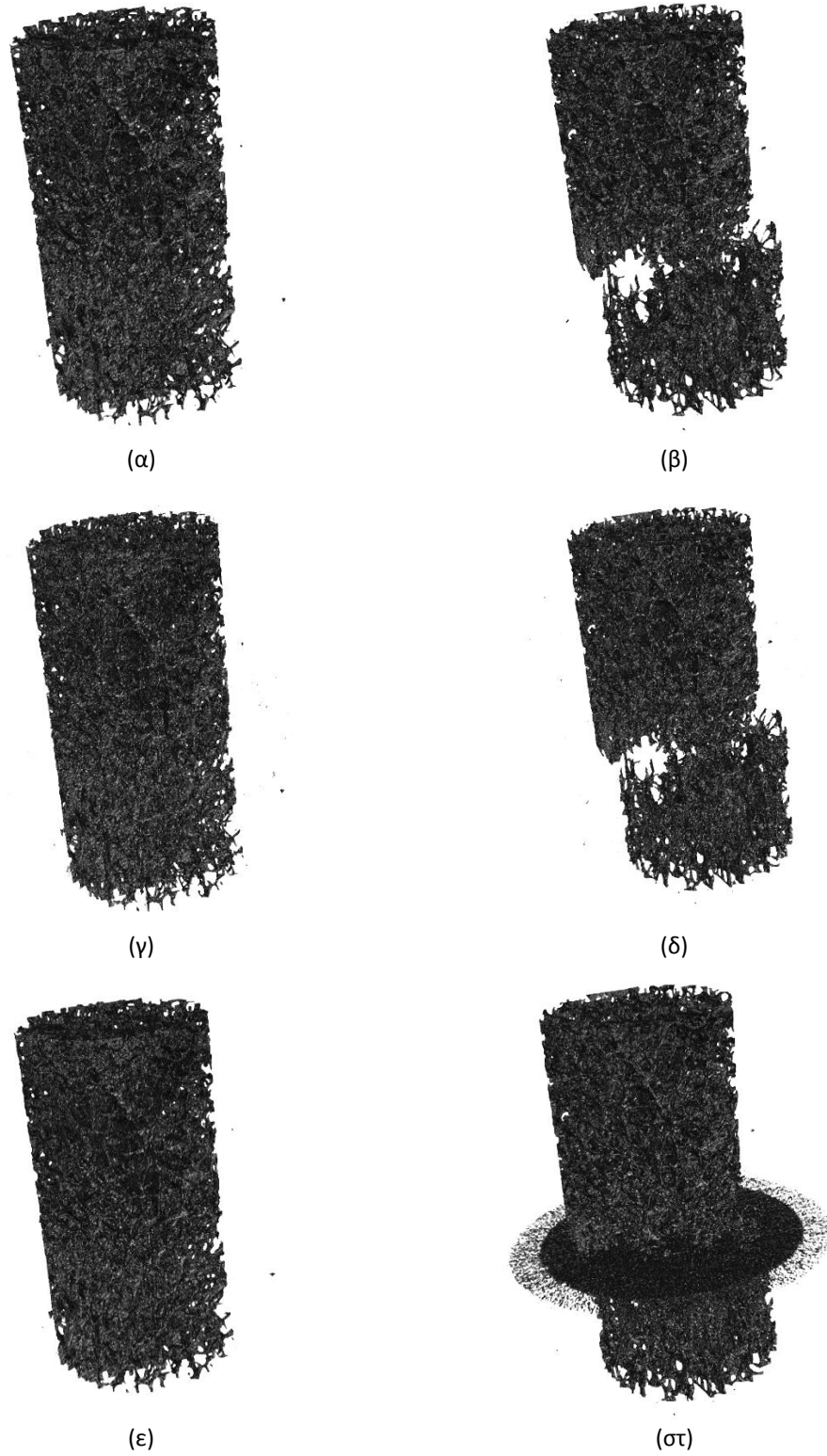
Με σκοπό τη λήψη ποσοτικών αποτελεσμάτων σε πραγματικές εικόνες σπογγώδους οστού, οι ίδιοι τρεις αλγόριθμοι εφαρμόστηκαν σε δέκα επιπλέον πραγματικές εικόνες μικρο-τομογραφίας, οι οποίες προηγουμένως έχουν τμηματοποιηθεί από έναν ειδικό μικρο-τομογραφίας και χρησιμοποιούνται ως αναφορά για τις συγκρίσεις. Τα ποσοτικά αποτελέσματα φαίνονται στον Πίν. 3-8. Το προτεινόμενο IACS παρέχει την καλύτερη επίδοση σε όλα τα κριτήρια αξιολόγησης με HF (77%), G-Mean (78,3%), IBHF (94,2%) και IBG-Mean (82,1%). Επιπλέον, όταν συγκρίνεται με τα αποτελέσματα των άλλων δυο αλγορίθμων, εμφανίζει μια διαφορά της τάξης του 5% από το AT και του 4-7% από το Otsu.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3-8: ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΔΕΚΑ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΕΣ ΕΙΚΟΝΕΣ

Μέθοδος	HF	G-Mean	IBHF	IBG-Mean
IACS	0,770	0,783	0,942	0,821
AT	0,727	0,733	0,920	0,775
Otsu	0,706	0,736	0,907	0,782

Ποιοτικά Αποτελέσματα με χρήση Τρισδιάστατων Ανακατασκευών

Στην Εικ. 3-13, παρουσιάζονται οι τρισδιάστατες ανακατασκευές ενός πραγματικού οστού πριν (αριστερή στήλη) και μετά (δεξιά στήλη), χρησιμοποιώντας τις τρεις καλύτερες τεχνικές, ήτοι το IACS (α)-(β), το AT (γ)-(δ) και το Otsu (ε)-(ζ). Το ίδιο γενικό μοτίβο που εμφανίστηκε στο Phantom και στις δισδιάστατες μελέτες περίπτωσης σε πραγματικά δεδομένα, λαμβάνει χώρα και εδώ. Συγκεκριμένα, το AT επιστρέφει αρκετό θόρυβο, ειδικά περιμετρικά του αντικειμένου αλλά και εντός του, κάτι που ίσως να μην είναι εύκολα εμφανές από μια τέτοια μακροσκοπική θέαση. Το Otsu είναι η χειρότερη από τις τρεις μεθόδους, καθώς χαρακτηρίζεται από ένα μεγάλο σφάλμα στην περιοχή κατάγματος και παχύτερα περιγράμματα (πιο εμφανές το φαινόμενο στο κάτω μέρος του δείγματος). Από την άλλη πλευρά, το IACS παρέχει καθαρά και ακριβή αποτελέσματα, με πιο σφιχτά περιγράμματα.

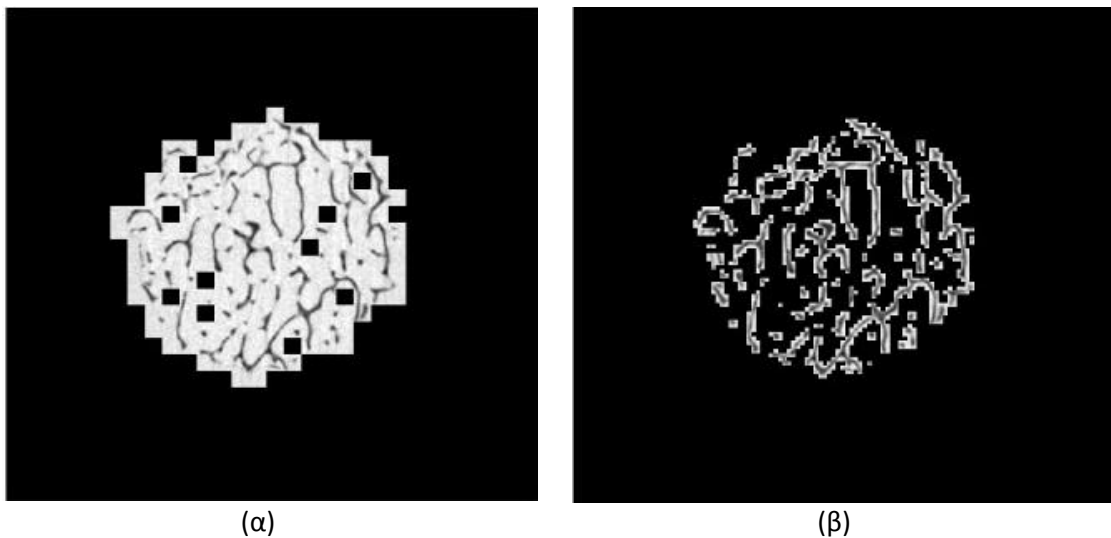


Εικόνα 3-13: Τρισδιάστατη ανακατασκευή ενός πραγματικού δείγματος οστού. Η αριστερή στήλη περιέχει το δείγμα πριν τη συμπίεση και η δεξιά στήλη το δείγμα μετά τη συμπίεση. (α)-(β) IACS πριν και μετά τη συμπίεση. (γ)-(δ) AT πριν και μετά τη συμπίεση (ε)-(στ) πριν και μετά τη συμπίεση.

3.3.3. Συμπεράσματα

Το προτεινόμενο πλαίσιο IACS παρέχει μερικά σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι των τρέχουσων καθιερωμένων μεθόδων τμηματοποίησης μικρο-τομογραφίας οστών. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζεται από αυξημένη ικανότητα εύρεσης αντικειμένων ακόμα και για πολύ μικρές δομές όπως φαίνεται τόσο στα δεδομένα Phantom όσο και στα πραγματικά δεδομένα. Δεύτερον, είναι μια αυτόματη διαδικασία που δε χρειάζεται κάποια αλληλεπίδραση με το χρήστη σε πραγματικό χρόνο. Παρόλου που έχει τρεις παραμέτρους, αυτές εξαρτώνται από το είδος της εφαρμογής και όχι από τα εκάστοτε δεδομένα, οπότε θα μπορούσαν να αλλάζουν μόνο στην περίπτωση διαφορετικών ειδών εικόνων/εφαρμογών σε μια διαδικασία που γίνεται μια φορά ώστε να προσαρμοστεί ο αλγόριθμος στη νέα κατάσταση. Τρίτον, η προτεινόμενη μεθοδολογία έχει υψηλή ευρωστία, παρέχοντας το επιθυμητό αποτέλεσμα ανεξαρτήτως των λεπτομερειών του συνόλου δεδομένων ή της συγκεκριμένης εικόνας, δίχως να εισάγει θόρυβο, όπως αποδείχθηκε ύστερα από την εφαρμογή τόσο στο Phantom όσο και στα πραγματικά δεδομένα. Αυτή η ιδιότητα διατηρείται επίσης σε μεγάλο βαθμό ακόμα και υπό την παρουσία διαφόρων ειδών θορύβου, όπου το IACS επιστρέφει σταθερά τα καλύτερα αποτελέσματα. Αυτή η συμπεριφορά δεν είναι ορατή στις υπόλοιπες μεθόδους και σίγουρα όχι στο AT, το οποίο και αποτελεί το βασικό του ανταγωνιστή. Τέταρτον, όλες οι παραπάνω ιδιότητες συμπληρώνονται από υψηλή ακρίβεια. Τέλος, το IACS είναι μια αποτελεσματική εφαρμογή των αλγορίθμων ΕΠ σε πλήρη δεδομένα μικρο-τομογραφίας οστών, καθώς οι τυπικοί αλγόριθμοι παρέχουν πολύ χαμηλού επιπέδου απόδοση, όπως φαίνεται τόσο στα ποσοτικά όσο και στα ποιοτικά αποτελέσματα. Οι προαναφερθείσες ιδιότητες αποτελούν στο σύνολο τους μια σημαντική βελτίωση στην τρέχουσα κατάσταση του επιστημονικού χώρου της τμηματοποίησης οστών.

Το πλαίσιο IACS έχει τρεις παραμέτρους, δυο στο υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής ROI, τον αριθμό επαναλήψεων του βήματος BE και το μέγεθος του patch της εικόνας, και μια στο υποσύστημα εξέλιξης IAC, το συντελεστή εξομάλυνσης του ΕΠ (τυπική παράμετρος των ΕΠ). Ο αριθμός των επαναλήψεων του BE εξαρτάται από τον αριθμό των background που υπάρχουν στην εικόνα. Μεγαλύτεροι αριθμοί αυξάνουν την ένταση της επεξεργασίας αλλά μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα και μικρότερες τιμές μπορεί να μην αφαιρέσουν αρκετό background. Συνεπώς, οι τυπικές τιμές θα πρέπει να είναι μικροί θετικοί ακέραιοι. Το μέγεθος του patch εξαρτάται από δυο χαρακτηριστικά της εικόνας, τις διαστάσεις της ίδιας της εικόνας και τη διάσταση του μικρότερου ορατού αντικειμένου για τμηματοποίηση, τα οποία αντίστοιχα καθορίζουν και το μέγιστο και ελάχιστο μέγεθος του patch. Μεγαλύτερες τιμές επιστρέφουν πιο χονδροειδή ROI τα οποία διατηρούν μεγαλύτερο μέρος του background, ενώ μικρότεροι αριθμοί επιστρέφουν πιο λεπτομερή ROI, αλλά με υψηλότερο υπολογιστικό κόστος. Ωστόσο, πολύ μικρά μεγέθη patch μπορεί να μειώσουν την απόδοση της τμηματοποίησης, καθώς δεν παρέχεται αρκετή πληροφορία στον αλγόριθμο για να διακρίνει τις διαφορές μεταξύ foreground και background. Έτσι, εκτός από τις διαστάσεις των αντικειμένων, η ακριβής τιμή του μεγέθους του patch επηρεάζεται επίσης από τον αλγόριθμο που θα χρησιμοποιηθεί στο επόμενο βήμα. Στις Εικ. 3-14(α) και (β), φαίνονται τα αποτελέσματα με χρήση patch διαστάσεων 32x32 και 8x8 αντίστοιχα, στο δείγμα της Εικ. 3-11(α). Στην εξέλιξη IAC, ο αριθμός των παραμέτρων μειώνεται από



Εικόνα 3-14: Επιρροή της διάστασης του patch στο τελικό αποτέλεσμα της Εικ.3-11. (α) 32x32 διάσταση patch, (β) 8x8 διάσταση patch .

τρεις σε ένα, λόγω της αντικατάστασης των δύο συντελεστών δύναμης με το προτεινόμενο πλήρως αυτοματοποιημένο όρο δεδομένων (data term) του ΕΠ. Επιπλέον, η ιδιότητα της ανεξαρτησίας του αλγορίθμου ΕΠ υλοποιείται με φυσικό τρόπο, δίχως την ανάγκη εισαγωγής κάποιων καινούργιων παραμέτρων.

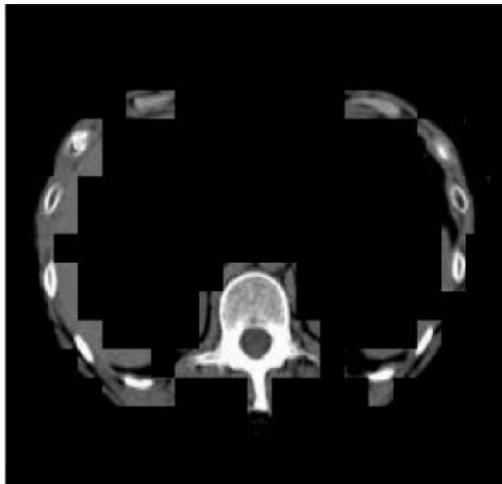
Το ΑΤ είναι μια μέθοδος τμηματοποίησης που παρέχει ανταγωνιστική απόδοση στο σύνολο δεδομένων Phantom, αλλά όχι τόσο καλή στα πραγματικά δεδομένα (χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελτιστοποιημένες τιμές παραμέτρων). Τα βασικά του πλεονεκτήματα είναι η ημι-αυτόματη φύση του αλγορίθμου και η χρήση της τυπικής πληροφορίας. Το ΑΤ δείχνει ευαισθησία και στις δύο παραμέτρους του, αλλά η παράμετρος του τοπικού κατωφλίου φαίνεται να είναι η πιο κρίσιμη. Ύστερα από εκτενή πειραματισμό φάνηκε ότι οι τιμές κοντά στο -21 παρέχουν τη μέγιστη ικανότητα εύρεσης αντικειμένων αλλά οδηγούν επίσης και στην εισαγωγή μεγάλης ποσότητας θορύβου, και οι τιμές κοντά στο -43 κάνουν το ακριβώς το αντίθετο, παρέχοντας τον ελάχιστο δυνατό θόρυβο αλλά αποτυγχάνοντας να βρουν αρκετά αντικείμενα. Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά, η τιμή που επιλέχθηκε είναι η -31, παρέχοντας μια ισορροπία μεταξύ των δύο άκρων. Παρόλο που το ΑΤ έχει υψηλή ικανότητα εύρεσης αντικειμένων, εισάγει και αρκετό θόρυβο, οπότε δεν μπορεί να γίνει καλή εκμετάλλευση αυτού του πλεονεκτήματος. Ένα άλλο σοβαρό μειονέκτημα είναι ότι με οποιαδήποτε από τις παραπάνω επιλογές παραμέτρων χάνει τις πολύ σκούρες περιοχές, οι οποίες είναι δεδομένα foreground. Συνεπώς, φαίνεται να υπάρχει ένας εμφανής συμβιβασμός μεταξύ της εύρεσης μικρών τμημάτων του σπογγώδους οστού και θορύβου. Επιπλέον, οι παράμετροί του πρέπει να θέτονται χειροκίνητα για κάθε σύνολο δεδομένων, ενώ καλό θα ήταν να εφαρμόζεται και ένα είδος αποθορυβοποίησης, εισάγοντας όμως το εμφανές ρίσκο απώλειας των μικρών περιοχών του σπογγώδους οστού. Κλείνοντας, παρόλο που το ΑΤ φαίνεται να είναι ένας πολύ καλός υποψήφιος για την αυτόματη τμηματοποίηση του σπογγώδους οστού, τα προαναφερθέντα γεγονότα μειώνουν σημαντικά την εφαρμοσιμότητά του.

Ο αλγόριθμος του Otsu αποτελεί μια από τις πιο διαδεδομένες αυτόματες τεχνικές τμηματοποίησης εικόνων μικρο-τομογραφίας. Ωστόσο, παρέχει μέτρια ακρίβεια και χαμηλή ευρωστία, λόγω υπερ-τμηματοποίησης, και εισάγει θορύβου και αστάθεια ακόμα και όταν εφαρμόζεται σε γειτονικές τομές. Ακόμα, η απόδοση του μειώνεται δραματικά με την παρουσία συνθετικού θορύβου. Ως αποτέλεσμα, δεν αποτελεί μια αξιόπιστη επιλογή για εφαρμογές μεγάλης έκτασης. Αντίστοιχα, το RG υποφέρει από υπο-τμηματοποίηση και αναξιόπιστη απόδοση ακόμα και σε γειτονικές τομές, όπως φάνηκε τόσο σε ποσοτικά όσο και σε ποιοτικά αποτελέσματα. Ο πειραματισμός με τις τιμές των παραμέτρων του δεν απέφερε κάποια ιδιαίτερη βελτίωση. Επίσης, ο συγκεκριμένος αλγόριθμος χρειάζεται προσεκτική αρχικοποίηση των seeds, το οποίο συνήθως συμβαίνει χειροκίνητα και δεν είναι ούτε εύκολο ούτε γρήγορο. Συμπερασματικά, και οι δύο αυτές μέθοδοι παρέχουν μέτρια με χαμηλή απόδοση κάτω από φυσιολογικές ή θορυβώδεις συνθήκες.

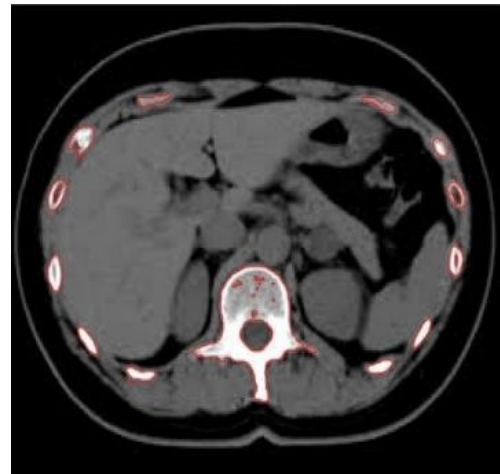
Οι τυπικές μέθοδοι ΕΠ παρέχουν μη-ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο ποιοτικά όσο και ποσοτικά στο σύνολο δεδομένων Phantom. Συνεπώς, αυτές οι τεχνικές δε μπορούν στην πράξη να χρησιμοποιηθούν στην συνηθισμένη τους μορφή για την τμηματοποίησης πλήρων συνόλων δεδομένων μικρο-τομογραφίας. Όμως η προτεινόμενη μεθοδολογία IACS αποτελεί μια αποτελεσματική καινοτόμα υλοποίηση των αλγορίθμων ΕΠ που εξαλείφει το παραπάνω μειονέκτημα.

Αυτή η έρευνα εμφανίζει και κάποιες αδυναμίες. Συγκεκριμένα, το προτεινόμενο IACS δεν παρέχει το ίδιο γρήγορους χρόνους με το Otsu ή το AT, καθώς η εφαρμογή του χρειάζεται περίπου 10 λεπτά για να ολοκληρωθεί στο Phantom και περίπου 160 σε ένα σύνολο δεδομένων με πραγματικό οστό. Ωστόσο, αυτοί οι χρόνοι είναι τυπικοί για όλους τους αλγορίθμους ΕΠ. Επίσης, τα πειράματα πραγματοποιήθηκαν με χρήση σειριακών τεχνικών επεξεργασίας και υλοποίηση Matlab. Η χρήση μιας γλώσσας προσανατολισμένης στις επιδόσεις όπως η C/C++, και η χρήση τεχνικών παράλληλης επεξεργασίας, όπως η επεξεργασία μέσω GPU, θα μειώσει δραματικά τους χρόνους εκτέλεσης του IACS. Τέλος, το IACS ίσως χρειάζεται ρύθμιση των παραμέτρων του για να είναι αποτελεσματικά εφαρμόσιμο σε διαφορετικούς τύπους εικόνων.

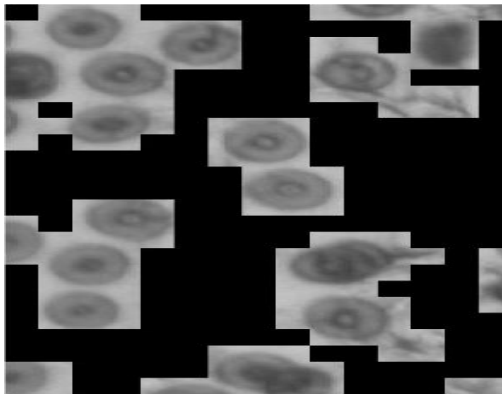
Το σύνολο δεδομένων Phantom αποτελείται από αντικείμενα τα οποία είναι μια απλοποιημένη εκδοχή του πραγματικού σπογγώδους οστού, συνεπώς δεν παρουσιάζουν με τη στενή έννοια τα ίδια χαρακτηριστικά με αυτό. Ωστόσο, άλλα διαθέσιμα Phantoms, όπως τα πυκνομετρικά (densitometric) phantom μικρο-τομογραφίας, δεν εγγυώνται τις διαστάσεις της γεωμετρίας και συνεπώς δεν επιτρέπουν την καθαρή αξιολόγηση του σφάλματος. Η χρήση προσομοιωμένου σπογγώδους οστού θα περιόριζε τη μελέτη στη χρήση ενός συνθετικού Phantom με πρόσθετο θόρυβο, καθώς μια πραγματική λήψη δε θα ήταν διαθέσιμη. Στην αρχική δημοσίευση του συνόλου δεδομένων μικρο-τομογραφίας Phantom, οι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση ενός σταθερού γενικού κατωφλίου με τιμή 143 για τη βέλτιστη τμηματοποίηση, το οποίο έχει υπολογιστεί μέσω μιας διαδικασίας που χρησιμοποιεί την a-priori γνώση των τιμών των μορφομετρικών παραμέτρων. Τα αλουμινένια αντικείμενα που περιέχονται στο Phantom έχουν αρκετά παρόμοιο συντελεστή απόσβεσης με αυτό του σπογγώδους οστού και συνεπώς, μέχρι την παρούσα στιγμή, αυτό το Phantom αποτελεί την καλύτερη επιλογή για την εύρεση του βέλτιστου κατωφλίου. Οποιαδήποτε υποκειμενική επιλογή από ειδικό θα οδηγήσει σε μεγαλύτερο σφάλμα. Παρόλα



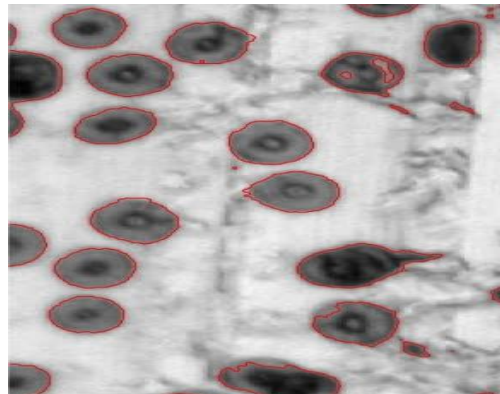
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 3-15: Εφαρμογή του IACS σε εικόνες άλλων τεχνικών ιατρικής απεικόνισης. (α) ROI της εικόνα CT σπονδυλικής στήλης και (β) το αποτέλεσμα της τμηματοποίησης (γ) ROI της ιστολογικής εικόνας κυττάρων του αίματος και (δ) το αποτέλεσμα της τμηματοποίησης .

αυτά, αυτή η προσέγγιση δεν στερείται αδυναμιών. Για παράδειγμα, η εφαρμογή του γενικού κατωφλίου με τιμή 143 στο Phantom, χάνει εντελώς τρία από τα ορατά αντικείμενα, ενώ το IACS κανένα, γεγονός που αποτελεί από μόνο του πολύ σημαντική πρόοδο.

Στην Εικ. 3-15 φαίνονται τα αποτελέσματα της εφαρμογής του IACS σε εικόνες διαφορετικού τύπου. Στην Εικ. 3-15(α), φαίνεται το αποτέλεσμα της αυτόματης εξαγωγής ROI για μια εικόνα τομογραφίας σπονδυλικής στήλης, όπου το οστό (λευκό) έχει τμηματοποιηθεί από τους υπόλοιπους ιστούς με πολύ καλή ακρίβεια (Εικ. 3-15(β)). Σε αυτήν την περίπτωση, οι αλγοριθμικές παράμετροι παρέμειναν αμετάβλητες, ωστόσο στο εσωτερικό της επεξεργασίας χρησιμοποιήθηκε η συμπληρωματική εικόνα ώστε να έχουμε μαύρο background αντί για λευκό (ώστε να μοιάζει με τις εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών). Στην Εικ. 3-15(γ) φαίνεται το ROI μιας ιστολογικής εικόνας κυττάρων αίματος και στην Εικ. 3-15(δ) το αντίστοιχο αποτέλεσμα της τμηματοποίησης. Σε αυτήν την περίπτωση, οι επαναλήψεις του BE έχουν μειωθεί σε 2 και η διάσταση του patch είναι 16. Τα αποτελέσματα δείχνουν την υψηλή ικανότητα εξαγωγής ROI καθώς όλα τα κύτταρα

έχουν αναγνωρισθεί και τμηματοποιηθεί σωστά. Οι παραπάνω περιπτώσεις λειτουργούν ως μια μικρή επίδειξη των ικανοτήτων του πλαισίου IACS πάνω σε εικόνες διαφορετικού τύπου. Με τη ρύθμιση δύο διαισθητικών παραμέτρων μεταξύ ενός πολύ μικρού εύρους τιμών, τα αποτελέσματα μπορούν να θεωρηθούν περισσότερο από ικανοποιητικά και παρέχουν ένα ισχυρό επιχειρήρημα υπέρ της δυνατότητας γενικότερης εφαρμογής της εν λόγω μεθοδολογίας.

Σχετικά με τις μελλοντικές κατευθύνσεις, η πρώτη προτεραιότητα είναι η τρισδιάστατη (3D) υλοποίηση της μεθόδου, με στόχο την πιθανή μείωση του χρόνου εκτέλεσης και την πιθανή αύξηση στην ακρίβεια λόγω της χρήσης της πληροφορίας μεταξύ των τομών. Ένας άλλος στόχος είναι η εφαρμογή της μεθόδου σε άλλους τύπου ιατρικών εικόνων, όπως το MRI. Τρίτον, χρειάζεται μια πιο αποδοτική υλοποίηση με χρήση κατάλληλων προγραμματιστικών τεχνικών με σκοπό τη μείωση του χρόνου εκτέλεσης. Τέλος, από τη στιγμή που τα δύο υποσυστήματα της προτεινόμενης μεθοδολογίας μπορούν να χρησιμοποιηθούν ανεξάρτητα, η χρήση της εξέλιξης IAC με ROI επιλεγμένα από τον χρήστη ή η χρήση άλλων τεχνικών τμηματοποίησης με το υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής ROI, θα μπορούσε να προσφέρει ενδιαφέροντα μελλοντικά αποτελέσματα και εφαρμογές.

3.4. Αναφορές

1. Russ JC. The Image Processing Handbook, Sixth Edition: CRC Press; 2011.
2. Davies ER. Computer and Machine Vision, Fourth Edition: Theory, Algorithms, Practicalities: Academic Press; 2012.
3. Forsyth D, Ponce J. Computer Vision: A Modern Approach: Prentice Hall; 2011.
4. Gonzalez R, Woods R. Digital image processing (2nd edn). New Jersey: Prentice Hall, NJ; 2002.
5. Otsu N. A threshold selection method from gray-level histograms. IEEE Trans Sys, Man, Cyber. 1979;9 (1):62-6.
6. Huang Z-K, Chau K-W. A new image thresholding method based on Gaussian mixture model. Applied Mathematics and Computation. 2008;205(2):899-907.
7. Bovolo F, Bruzzone L, editors. An adaptive thresholding approach to multiple-change detection in multispectral images. Geoscience and Remote Sensing Symposium (IGARSS), 2011 IEEE International; 2011 24-29 July 2011.
8. Dehmeshki J, Amin D, Valdivieso M, Xujiong Y. Segmentation of Pulmonary Nodules in Thoracic CT Scans: A Region Growing Approach. Medical Imaging, IEEE Transactions on. 2008;27(4):467-80.
9. Shu-Yen W, Higgins WE. Symmetric region growing. Image Processing, IEEE Transactions on. 2003;12(9):1007-15.
10. Yian-Leng C, Xiaobo L. Adaptive image region-growing. Image Processing, IEEE Transactions on. 1994;3(6):868-72.
11. Osher S, Sethian JA. Fronts Propagating with Curvature-Dependent Speed: Algorithms Based on Hamilton-Jacobi Formulations. Journal of Computational Physics. 1988;79:12-49.
12. Osher S, Fedkiw R. Level Set Methods and Dynamic Implicit Surfaces. New York: Springer-Verlag; 2002.
13. Cremers D, Rousson M, Deriche R. A Review of Statistical Approaches to Level Set Segmentation: Integrating Color, Texture, Motion and Shape. International Journal of Computer Vision. 2007;72(2):195-215.
14. Kass M, Witkin A, Terzopoulos D. Snakes: active contour models. International Journal of Computer Vision. 1988;1:321-31.
15. Szeliski R. Computer Vision: Algorithms and Applications. London Limited: Springer-Verlag; 2011.
16. Vasilevskiy A, Siddiqi K. Flux-maximizing geometric flows. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence. 2002;24(12):1565-78.
17. Bertelli L, Chandrasekaran S, Gibou F, Manjunath BS. On the Length and Area Regularization for Multiphase Level Set Segmentation. International Journal of Computer Vision. 2010;90:267-82.
18. Chunming L, Chenyang X, Changfeng G, Fox MD, editors. Level set evolution without re-initialization: a new variational formulation. Computer Vision and Pattern Recognition, 2005 CVPR 2005 IEEE Computer Society Conference on; 2005 20-25 June 2005.
19. Kishenassamy S, Kumar A, Olver P, Tannenbaum A, Yezzi A. Gradient flows and geometric active contour models. International Conference on Computer Vision; Boston: IEEE; 1995. p. 810-5.
20. Caselles V, Kimmel R, Sapiro G. Geodesic active contours. International Journal of Computer Vision. 1997;22(1):61-79.

21. Xu C, Prince J. Snakes, shapes, and gradient vector flow. *IEEE Transactions on Image Processing*. 1998;7(3):359-69.
22. Tsai A, Yezzi A, Jr., Willsky AS. Curve evolution implementation of the Mumford–Shah functional for image segmentation, denoising, interpolation, and magnification. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2001;10(8):1169-86.
23. Vese L, Chan TF. A multiphase level set framework for image segmentation using the Mumford–Shah model. *International Journal of Computer Vision*. 2002;50:271-93.
24. Allil MS, Ziou D. Globally adaptive region information for automatic color–texture image segmentation. *Pattern Recognition Letters*. 2007;28(15):1946-56.
25. Li C, Kao C, Gore JC, Ding Z. Implicit active contours driven by local binary fitting energy. *IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition 2007*. p. 1-7.
26. Xu C, Yezzi A, Prince P. On the relationship between parametric and geometric active contours. *Proceeding of 34th Asilomar Conference on Signals, Systems and Computers*. 2000:483-9.
27. Mumford D, Shah J. Optimal approximations by piecewise smooth functions and associated variational problems. *Communications on Pure and Applied Mathematics*. 1989;42(5):577-685.
28. Zhang K, Zhang L, Song H, Zhou W. Active contours with selective local or global segmentation: A new formulation and level set method. *Image and Vision Computing*. 2010;28:668-76.
29. Zhang K, Zhang L, Zhang S. A variational multiphase level set approach to simultaneous segmentation and bias correction. *The International Conference on Image Processing 2010*. p. 4105-8.
30. Perona P, Malik J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1990;12(7):629-40.
31. Piovano J, Rousson M, Papadopoulo T, editors. Efficient segmentation of piecewise smooth images, *Proceedings of the Scale Space and Variational Methods in Computer Vision*. *Proceedings of the Scale Space and Variational Methods in Computer Vision*; 2007.
32. Ni K, Bresson X, Chan T, Esedoglu S. Local Histogram Based Segmentation Using the Wasserstein Distance. *International Journal of Computer Vision*. 2009;84:97-111.
33. Kaihua Zhang HS, Lei Zhang. Active Contours Driven by Local Image Fitting Energy. *Pattern Recognition*. 2010;43:1199-206.
34. Li D, Li W, Liao Q. Active contours driven by local and global probability distributions. *Journal of Visual Communication and Image Representation*. 2013;24(5):522-33.
35. Kimmel R. Fast Edge Integration. *Geometric Level Set Methods in Imaging, Vision, and Graphics*: Springer New York; 2003. p. 59-77.
36. Tian Y, Duan F, Zhou M, Wu Z. Active contour model combining region and edge information. *Machine Vision and Applications*. 2013;24:47-61.
37. Banerjee S, Bhattacharya M, editors. Segmentation of medical images using Selective Binary and Gaussian Filtering regularized level set (SBGFRLS) method. *Biomedical Engineering and Informatics (BMEI), 2010 3rd International Conference on*; 2010 16-18 Oct. 2010.
38. Perilli E, Baruffaldi F, Visentin M, Bordini B, Traina F, Cappello A, et al. MicroCT examination of human bone specimens: effects of polymethylmethacrylate embedding on structural parameters. *Journal of Microscopy*. 2007;225(2):192-200.
39. Muller R, Hildebrand T, Ruegsegger P. Non-invasive bone biopsy: a new method to analyse and display the three-dimensional structure of trabecular bone. *PhysMed Biol*. 1994;39:145–64.

40. Kuhn JL. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *J Orthop Res.* 1990;8(6): 833-42.
41. Kazakia GJ, Burghardt AJ, Cheung S, Majumdar S. Assessment of bone tissue mineralization by conventional x-ray microcomputed tomography: comparison with synchrotron radiation microcomputed tomography and ash measurements. *Med Phys.* 2008;35:3170–9.
42. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Accuracy of cancellous bone volume fraction measured by micro-CT scanning. *Journal of Biomechanics.*32(3):323-6.
43. Schileo E, Taddei F, Baleani M. Letter to the Editor referring to the article ‘Some basic relationship between density values in cancellous bone and cortical bone’ published on *Journal of Biomechanics* (volume 41, Issue 9, Pages 1961–8). *Journal of Biomechanics.*42(6):793.
44. Schileo E, Dall’Ara E, Taddei F, Malandrino A, Schotkamp T, Baleani M, et al. An accurate estimation of bone density improves the accuracy of subject-specific finite element models. *Journal of Biomechanics.*41(11):2483-91.
45. Hara T, Tanck E, Homminga J, Huiskes R. The influence of microcomputed tomography threshold variations on the assessment of structural and mechanical trabecular bone properties. *Bone.* 2002;31(1):107-9.
46. Thevenaz P, Unser M. Snakuscles. *Image Processing, IEEE Transactions on.* 2008;17(4):585-93.
47. Osher S, Sethian JA. Fronts propagating with curvature-dependent speed: Algorithms based on Hamilton-Jacobi formulations. *Journal of Computational Physics.* 1988;79(1):12-49.
48. Chan TF, Vese LA. Active contours without edges. *Image Processing, IEEE Transactions on.* 2001;10(2):266-77.
49. He L, Peng Z, Everding B, Wang X, Han CY, Weiss KL, et al. A comparative study of deformable contour methods on medical image segmentation. *Image and Vision Computing.* 2008;26(2):141-63.
50. Xia R, Liu W, Wang Y, Wu X, editors. Fast initialization of level set method and an improvement to Chan-Vese model. *Computer and Information Technology, 2004 CIT '04 The Fourth International Conference on; 2004 14-16 Sept. 2004.*
51. Solem JE, Overgaard NC, Heyden A, editors. Initialization Techniques for Segmentation with the Chan-Vese Model. *Pattern Recognition, 2006 ICPR 2006 18th International Conference on; 2006 0-0 0.*
52. Renbo X, Weijun L, Jibin Z, Lun L, editors. An Optimal Initialization Technique for Improving the Segmentation Performance of Chan-Vese Model. *Automation and Logistics, 2007 IEEE International Conference on; 2007 18-21 Aug. 2007.*
53. Savelonas MA, Mylona EA, Maroulis D, editors. An automatically initialized level-set approach for the segmentation of proteomics images. *Biomedical Engineering, 2011 10th International Workshop on; 2011 5-7 Oct. 2011.*
54. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols, and units: Report of the asbmr histomorphometry nomenclature committee. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1987;2(6):595-610.
55. Feldkamp LA, Davis LC, Kress JW. Practical cone-beam algorithm. *J Opt Soc. Am. A.*
56. Tanck E, Bakker AD, Kregting S, Cornelissen B, Klein-Nulend J, Van Rietbergen B. Predictive value of femoral head heterogeneity for fracture risk. *Bone.* 2009;44(4):590-5.

57. Stauber M, Nazarian A, Müller R. Limitations of Global Morphometry in Predicting Trabecular Bone Failure. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):134-41.
58. Nishiyama KK, Campbell GM, Klinck RJ, Boyd SK. Reproducibility of bone micro-architecture measurements in rodents by in vivo micro-computed tomography is maximized with three-dimensional image registration. *Bone*.46(1):155-61.
59. Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(7):1468-86.
60. Waarsing JH, Day JS, Weinans H. An Improved Segmentation Method for In Vivo μ CT Imaging. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(10):1640-50.
61. Mulder L, van Rietbergen B, Noordhoek NJ, Ito K. Determination of vertebral and femoral trabecular morphology and stiffness using a flat-panel C-arm-based CT approach. *Bone*.50(1):200-8.
62. Perilli E, et al. MicroCT examination of human bone specimens: effects of polymethylmethacrylate embedding on structural parameters. *J of Microsc*. 2007;225(2):192-200.
63. McErlain DD, et al. Study of subchondral bone adaptations in a rodent surgical model of OA using in vivo micro-computed tomography. *Osteoarth and Cart*.16(4):458-69.
64. Laib A, Kumer JL, Majumdar S, Lane NE. The Temporal Changes of Trabecular Architecture in Ovariectomized Rats Assessed by MicroCT. *Osteoporos Int*. 2001;12(11):936-41.
65. Cowan CM AT, Chou YF, Walder B, Zhang X, Soo C,. MicroCT evaluation of three-dimensional mineralization in response to BMP-2 doses in vitro and in critical sized rat calvarial defects. *Tiss Engin*. 2007;13(3).
66. Ho ST, Hutmacher DW. A comparison of micro CT with other techniques used in the characterization of scaffolds. *Biomat*. 2006;27(8):1362-76.
67. Dempster DW, et al. Effects of Daily Treatment with Parathyroid Hormone on Bone Microarchitecture and Turnover in Patients with Osteoporosis: A Paired Biopsy Study*. *J of Bone and Miner Res*. 2001;16(10):1846-53.
68. Waarsing JH DJ, Weinans H. Longitudinal micro-CT scans to evaluate bone architecture. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005;5(4):310-2.
69. Kinney JH, Lane NE, Haupt DL. In vivo, three-dimensional microscopy of trabecular bone. *J Bone and Mins Res*. 1995;10(2):264-70.
70. Rügsegger P, Koller B, Müller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int*. 1996;58(1):24-9.
71. Öhman C, et al. Mechanical testing of cancellous bone from the femoral head: Experimental errors due to off-axis measurements. *J of Biomech*. 2007;40(11):2426-33.
72. Bouxsein ML, et al. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone and Min Res*. 2010;25(7):1468-86.
73. Lee S-W, et al. Stem cell-mediated accelerated bone healing observed with in vivo molecular and small animal imaging technologies in a model of skeletal injury. *J Orthop Res*. 2009;27(3):295-302.
74. Ding M, Odgaard A, Hvid I. Accuracy of cancellous bone volume fraction measured by micro-CT scanning. *J Biomech*.32(3):323-6.
75. Lima I, Rocha MS, Lopes RT. Ethanol bone evaluation using 3D microtomography. *Micron*. 2008;39(5):617-22.
76. Hsu J-T, et al. The assessment of trabecular bone parameters and cortical bone strength: A comparison of micro-CT and dental cone-beam CT. *J Biomech*. 2013;46(15):2611-8.

77. Clark DP, Badea CT. Micro-CT of rodents: State-of-the-art and future perspectives. *Phys Med.* 2014;30(6):619-34.
78. Michel G, et al. Micro-CT Analysis of Radiation-Induced Osteopenia and Bone Hypovascularization in Rat. *Calcif Tissue Int.* 2015;97(1):62-8.
79. Tassani S, Matsopoulos GK. The micro-structure of bone trabecular fracture: An inter-site study. *Bone.* 2014;60:78-86.
80. De Schaepe-drijver L, Delille P, Geys H, Boehringer-Shahidi C, Vanhove C. In vivo longitudinal micro-CT study of bent long limb bones in rat offspring. *Repr Tox.* 2014;46:91-7.
81. Hara T, Tanck E, Homminga J, Huiskes R. The influence of microcomputed tomography threshold variations on the assessment of structural and mechanical trabecular bone properties. *Bone.* 31(1):107-9.
82. Dong P, et al. 3D osteocyte lacunar morphometric properties and distributions in human femoral cortical bone using synchrotron radiation micro-CT images. *Bone.* 2014;60(1):172-85.
83. Buie HR, Campbell GM, Klinck RJ, MacNeil JA, Boyd SK. Automatic segmentation of cortical and trabecular compartments based on a dual threshold technique for in vivo micro-CT bone analysis. *Bone.* 2007;41(4):505-15.
84. Sezgin M, Sankur BI. Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation. *ELECTIM.* 2004;13(1):146-68.
85. Pratt WK. *Digital Image Processing 4th ed.* Los Altos, California: USA: John Wiley & Sons; 2007.
86. Scherf H, Tilgner R. A new high-resolution computed tomography (CT) segmentation method for trabecular bone architectural analysis. *American Journal of Physical Anthropology.* 2009;140(1):39-51.
87. Jones AC, et al. Analysis of 3D bone ingrowth into polymer scaffolds via micro-computed tomography imaging. *Biomater.* 2004;25(20):4947-54.
88. Tassani S, Korfiatis V, Matsopoulos GK. Influence of segmentation on micro-CT images of trabecular bone. *J Microsc.* 2014;256(2):75-81.
89. Perilli E, Baruffaldi F, Bisi MC, Cristofolini L, Cappello A. A physical phantom for the calibration of three-dimensional X-ray microtomography examination. *J of Microsc.* 2006;222(2):124-34.
90. Zack GW, Rogers WE, Latt SA. Automatic measurement of sister chromatid exchange frequency. *J Histochem & Cytochem.* 1977;25(7):741-53.
91. Rosin PL. Unimodal thresholding. *Patt Rec.* 2001;34(11):2083-96.
92. Coudray N, Buessler J-L, Urban J-P. Robust threshold estimation for images with unimodal histograms. *Patt Rec Letters.* 2010;31(9):1010-9.
93. Perona P, Malik J. Scale-space and edge detection using anisotropic diffusion. *IEEE Trans on Patt An and Mach Intell.* 1990;12(7):629-39.
94. Yonggang S, Karl WC, editors. Real-time tracking using level sets. *IEEE Computer Society Conf on Comp Vis and Patt Rec; 2005 20-25 June 2005.*
95. Zhang K, Zhang L, Song H, Zhou W. Active contours with selective local or global segmentation: A new formulation and level set method. *Im and Vis Comp.* 2010;28(4):668-76.
96. Li D, Li W, Liao Q. Active contours driven by local and global probability distributions. *J Vis Comm and Im Repres.* 2013;24(5):522-33.
97. Tian Y, Duan F, Zhou M, Wu Z. Active contour model combining region and edge information. *Mach Vis and Appl.* 2013;24(1):47-61.

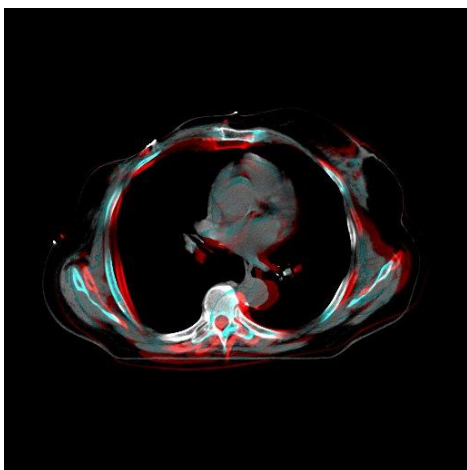
98. Korfiatis VC, Asvestas PA, Matsopoulos GK. Automatic local parameterization of the Chan Vese active contour model's force coefficients using edge information. J Vis Comm and Im Repr. 2015;29:71-8.
99. Bruker microCT. Available from: <http://bruker-microct.com/products/ctan.htm>.
100. The Visualization Toolkit. Available from: <http://www.vtk.org/>.

Κεφάλαιο 4. Σύστημα Ευθυγράμμισης Εικόνων μικρο-Τομογραφίας Οστού για τον Προσδιορισμό της Ζώνης Κατάγματος

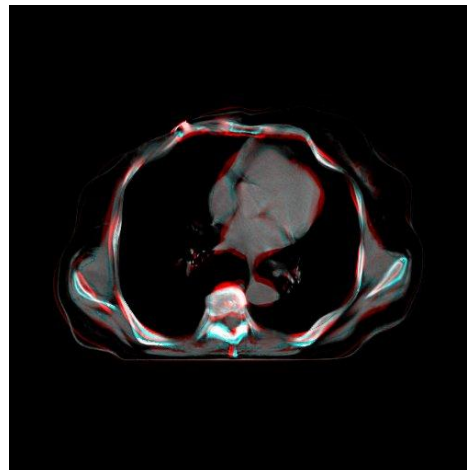
4.1. Εισαγωγή στις Μεθόδους Ευθυγράμμισης

Ευθυγράμμιση είναι η διαδικασία μετασχηματισμού του συστήματος γεωμετρικών συντεταγμένων ενός συνόλου εικόνων με σκοπό τη σύγκρισή τους ή την ομαλή ενσωμάτωσή τους σε μια ευρύτερη απεικόνιση (1-3). Οι εικόνες μπορούν να είναι δισδιάστατες ή τρισδιάστατες, συνήθως με τη μορφή τομών, και να προέρχονται από τον ίδιο ή από διαφορετικούς τύπους εικόνας. Στον τομέα της βιοϊατρικής η συχνότερη εφαρμογή της είναι πάνω σε εικόνες από υπολογιστική τομογραφία (CT), μαγνητική τομογραφία (MRI), υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) (1, 4). Πρόσφατα έχουν γίνει και μερικές μικρής έκτασης εφαρμογές σε εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών με χρήση άκαμπτου μετασχηματισμού (rigid transformation) (5).

Η συνάρτηση μετασχηματισμού δέχεται ως όρισμα δύο εικόνες και προσπαθεί να αντιστοιχίσει τα παρόμοια σημεία μεταξύ τους. Σε κάθε περίπτωση, η μια εικόνα χρησιμοποιείται ως εικόνα αναφοράς και δεν μετασχηματίζεται και όλη η επεξεργασία λαμβάνει χώρα στην άλλη εικόνα, που συνήθως ονομάζεται εικόνα-στόχος (6, 7). Ανάλογα με τον αλγόριθμο που χρησιμοποιείται, η αντιστοίχιση των σημείων μπορεί λάβει τη μορφή συνάρτησης, εκφράζοντας ένα γενικότερο κανόνα, ή να είναι ανεξάρτητη για κάθε σημείο (4). Ένα παράδειγμα ευθυγράμμισης σε εικόνες αξονικής τομογραφίας φαίνεται στην Εικ. 4-1. Με κόκκινο απεικονίζεται η πληροφορία που υπάρχει μόνο στην εικόνα αναφοράς, και με γαλάζιο η πληροφορία που υπάρχει μόνο στις εικόνες στόχους, ενώ τα κοινά σημεία έχουν κανονικά χρώματα. Στόχος είναι ιδανικά η πλήρης απαλοιφή των χρωματιστών εικονοστοιχείων.



(α)



(β)

Εικόνα 4-1: Αποτελέσματα ευθυγράμμισης δύο εικόνων αξονικής τομογραφίας με χρήση αφινικού μετασχηματισμού

Οι αλγόριθμοι ευθυγράμμισης ποικίλουν ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των εικόνων υπό εξέταση και το σκοπό της εφαρμογής (8, 9). Ωστόσο, τα τρία πιο σημαντικά σχεδιαστικά χαρακτηριστικά τους είναι:

- Ο Γεωμετρικός Μετασχηματισμός: είναι η μαθηματική συνάρτηση που καθορίζει τον τρόπο μεταβολής των γεωμετρικών συντεταγμένων ώστε να μειωθεί στο ελάχιστο η γεωμετρική τους απόκλιση. Γενικά διακρίνονται σε άκαμπτους (Rigid) και εύκαμπτους (Elastic). Στη πρώτη περίπτωση πρέπει εξ' ορισμού να διατηρείται η παραλληλία των απεικονιζόμενων δομών (γραμμών ή επιπέδων), μετά από την εφαρμογή της διαδικασίας ευθυγράμμισης, ενώ στη δεύτερη επιτρέπεται η ελαστική παραμόρφωση των υπό ευθυγράμμιση δεδομένων.
- Η Διαδικασία Βελτιστοποίησης: είναι η επαναληπτική διαδικασία που ακολουθείται για την κατάλληλη εισαγωγή τιμών στις παραμέτρους του γεωμετρικού μετασχηματισμού με τελικό σκοπό τη μεγιστοποίηση του κριτηρίου ομοιότητας ή την ελαχιστοποίηση του σφάλματος ανάμεσα στην εικόνα αναφοράς και την υπό ευθυγράμμιση εικόνα-στόχος. Σε κάθε επανάληψη της διαδικασίας, δίνονται συγκεκριμένες τιμές στις παραμέτρους του μετασχηματισμού, μετασχηματίζονται τα υπό ευθυγράμμιση δεδομένα μέσω του γεωμετρικού μετασχηματισμού, και ελέγχεται η τιμή της συνάρτησης ομοιότητας/σφάλματος. Η διαδικασία τερματίζει όταν επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα ελαχιστοποίησης ή μεγιστοποίησης του κριτηρίου ή μετά την εκτέλεση προκαθορισμένου αριθμού επαναλήψεων. Έχουν προταθεί πλήθος αλγορίθμων βελτιστοποίησης, οι οποίες βασίζονται σε κυλιόμενα συστήματα συναρτήσεων, νευρωνικά δίκτυα, εξομοίωση ανοσοποιητικών συστημάτων, ή γεννήτριες ψεύδο-τυχαίων αριθμών.
- Η Συνάρτηση ομοιότητας: είναι το ποσοτικό κριτήριο που χρησιμοποιείται από τη διαδικασία βελτιστοποίησης. Όταν η βέλτιστη επίδοση ευθυγράμμισης επιτυγχάνεται με την ελαχιστοποίηση της τιμής του τότε ονομάζεται συνάρτηση σφάλματος, ενώ όταν επιτυγχάνεται με τη μεγιστοποίηση της τιμής του τότε έχουμε τη συνάρτηση ομοιότητας. Παραδείγματα τέτοιων συναρτήσεων αποτελούν ο συντελεστής συσχέτισης, η ευκλείδεια απόσταση, το στατιστικό-κάπα και η αμοιβαία πληροφορία.

Εκτός από αυτά τα βασικά σχεδιαστικά χαρακτηριστικά, οι αλγόριθμοι ευθυγράμμισης μπορούν να διακριθούν και με βάση τα παρακάτω (10):

- Τον αριθμό των διαστάσεων των εικόνων: χωρίζονται σε δισδιάστατες και τρισδιάστατες.
- Το κριτήριο ευθυγράμμισης: Πρόκειται για το βασικό κριτήριο, σύμφωνα με το οποίο ευθυγραμμίζονται τα δεδομένα. Χωρίζονται σε εγγενείς τεχνικές και εξωτερικά υποβοηθούμενες τεχνικές. Στην πρώτη περίπτωση βασίζονται αποκλειστικά στην αντιστοίχιση παρόμοιων χαρακτηριστικών των περιοχών, όπως ακμές και μέσες τιμές έντασης στις διάφορες γειτονιές των εικόνων. Στη δεύτερη περίπτωση γίνεται και χρήση διαφόρων τεχνητών εξωγενών στοιχείων (στερεοτακτικό πλαίσιο ή διακριτά σημεία) ως επιπλέον

- πληροφορία για την ευθυγράμμιση. Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατός ο ορισμός γεωμετρικών αντιστοιχιών, χρησιμοποιούνται τεχνικές ευθυγράμμισης με βάση την αντιστοίχιση προτύπων φωτεινότητας (intensity template matching)
- Το βαθμό ανθρώπινης παρέμβασης: Οι τεχνικές ευθυγράμμισης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε: (α) αυτόματες, (β) ημι-αυτόματες και (γ) χειροκίνητες. Στις αυτόματες τεχνικές ευθυγράμμισης, η παρέμβαση του ανθρώπινου παράγοντα είναι περιορισμένη, καθώς οι τιμές των απαιτούμενων παραμέτρων υπολογίζονται συνήθως αυτόματα από τα χαρακτηριστικά των υπό επεξεργασία εικόνων. Στην περίπτωση των ημι-αυτόματων τεχνικών ευθυγράμμισης, συνήθως απαιτείται ο χειροκίνητος καθορισμός των παραμέτρων του αλγορίθμου ή η χειροκίνητη αρχικοποίηση του αλγορίθμου. Τέλος, οι πλήρως χειροκίνητες τεχνικές ευθυγράμμισης βασίζονται στον χειροκίνητο ορισμό τόσο διακριτών σημείων (markers), όσο και παραμέτρων.
 - Την υποστήριξη διαφορετικού τύπου εικόνων: Οι τεχνικές που ευθυγραμμίζουν αποκλειστικά εικόνες ίδιου τύπου, πχ. CT-CT ή MRI-MRI, ονομάζονται μονοτροπικές (monomodal), ενώ αυτές που μπορούν να ευθυγραμμίσουν εικόνες διαφορετικού τύπου ονομάζονται πολυτροπικές (multimodal).
 - Το υποκείμενο της ευθυγράμμισης: Για τα βιοϊατρικά δεδομένα αυτό σημαίνει τρεις περιπτώσεις: (α) τα υπό ευθυγράμμιση δεδομένα προέρχονται από τον ίδιο ασθενή (σε διαφορετικές χρονικές στιγμές ή διαφορετικούς τύπους εικόνας), (β) τα υπό ευθυγράμμιση δεδομένα προέρχονται από διαφορετικούς ασθενείς και (γ) επιχειρείται ευθυγράμμιση των δεδομένων ενός ασθενούς έναντι ενός ιατρικού άτλαντα.
 - Το αντικείμενο της ευθυγράμμισης. Είναι η ανατομική περιοχή του ασθενούς από την οποία προέρχονται οι εικόνες προς ευθυγράμμιση. Κατά συνέπεια, υπάρχουν αρκετές τεχνικές ευθυγράμμισης οι οποίες στοχεύουν σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές ή έχουν βελτιστοποιηθεί για συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές, ανάλογα με τις ιδιαιτερότητες κάθε περιοχής.

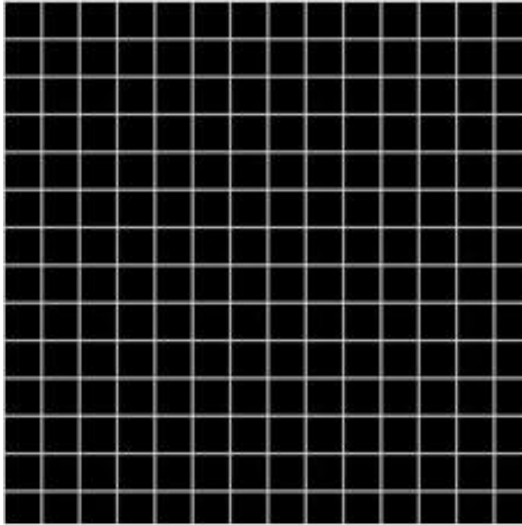
4.1.1. Γεωμετρικός Μετασχηματισμός

Ο αυτοσκοπός της διαδικασίας ευθυγράμμισης είναι ο μετασχηματισμός του συνόλου γεωμετρικών συντεταγμένων μιας εικόνας στόχου ώστε να ταυτιστεί στον καλύτερο δυνατό βαθμό με μια εικόνα αναφοράς. Ο μετασχηματισμός είναι ένα μαθηματικό μοντέλο, το οποίο αποτελείται από συγκεκριμένες παραμέτρους, οι οποίες ελέγχουν τη μετατόπιση των συντεταγμένων κάθε σημείου (pixel) των εικόνων. Η επιτυχία της διαδικασίας έγκειται στην επιλογή των βέλτιστων τιμών αυτών των παραμέτρων, που πραγματοποιείται συνδυαστικά μέσω της επαναληπτικής διαδικασίας βελτιστοποίησης και της επιλογής κατάλληλου κριτηρίου ομοιότητας/σφάλματος. Στα απλούστερα είδη μετασχηματισμών, ο αριθμός των παραμέτρων είναι ίσος με τον αριθμό των αξόνων του συστήματος συντεταγμένων, δηλαδή δύο για δισδιάστατες και τρεις για τρισδιάστατες εικόνες. Πιο πολύπλοκοι μετασχηματισμοί, οι οποίοι περιέχουν περιστροφές ή ελαστικές μετατοπίσεις, μπορεί να απαιτούν δεκάδες παραμέτρους για την πλήρη περιγραφή τους, ειδικότερα σε συστήματα συντεταγμένων πολλών διαστάσεων (11).

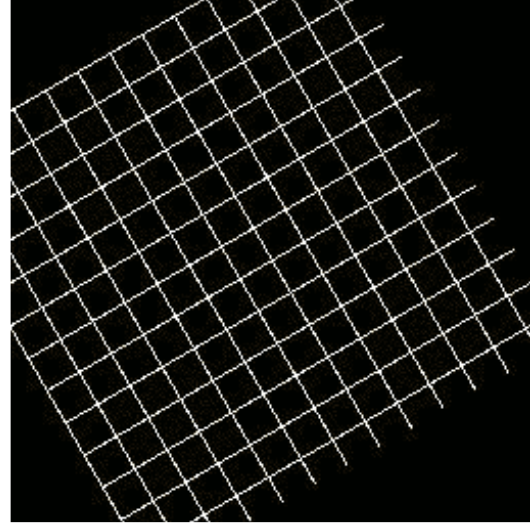
Οι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το βαθμό ελευθερίας του μετασχηματισμού σε συμπαγείς μετασχηματισμούς (rigid transformation) και εύκαμπτους μετασχηματισμούς (non-rigid transformation). Οι συμπαγείς μετασχηματισμοί, έχουν λίγους βαθμούς ελευθερίας οδηγώντας σε απλές μετατοπίσεις και περιστροφές, ενώ χαρακτηριστικό τους είναι ότι διατηρούν τις αναλογίες των αποστάσεων των σημείων των μετασχηματισμένων δεδομένων, καθώς και τις ευθείες γραμμές, τις επίπεδες επιφάνειες και τις αναλογίες των γωνιών. Από την άλλη πλευρά, οι εύκαμπτοι μετασχηματισμοί δεν παρουσιάζουν αυτούς τους περιορισμούς. Στην Εικ. 4-2 φαίνεται η εφαρμογή διαφόρων βασικών τεχνικών ευθυγράμμισης σε ένα απλό τετραγωνικό πλέγμα. Στην Εικ. 4-2 (α) φαίνεται το απλό τετραγωνικό πλέγμα, στο (β) φαίνεται το αποτέλεσμα της εφαρμογής ενός γραμμικού μετασχηματισμού, στο (γ) ενός αφινικού και στο (δ) ενός ελαστικού.

Συνήθως, οι συμπαγείς μετασχηματισμοί ορίζονται από συστήματα συναρτήσεων, όπου κάθε συνάρτηση ορίζει τον συσχετισμό της κάθε συντεταγμένης του Καρτεσιανού συστήματος συνταγμένων με τις παραμέτρους του μετασχηματισμού. Κατά συνέπεια, ο αριθμός των συναρτήσεων που απαιτούνται για τον ορισμό του μετασχηματισμού είναι ανάλογος των διαστάσεων του συστήματος συντεταγμένων των δεδομένων. Εναλλακτικά, τα συστήματα συναρτήσεων που ορίζουν τις μετασχηματισμένες συντεταγμένες του κάθε σημείου των δεδομένων, είναι δυνατό να αποδοθούν και υπό μορφή αριθμητικής πινάκων. Στην κατηγορία των συμπαγών μετασχηματισμών εμπίπτουν μερικοί από τους πλέον διαδεδομένους μετασχηματισμούς όπως, ο αφινικός, ο γραμμικός, ο προβολικός και πλήθος άλλων (12). Οι συμπαγείς μετασχηματισμοί είναι οι πλέον κοινοί και ευρέως διαδεδομένοι, λόγω της ταχύτητάς τους αλλά και της ευκολίας στην υλοποίησή τους (13).

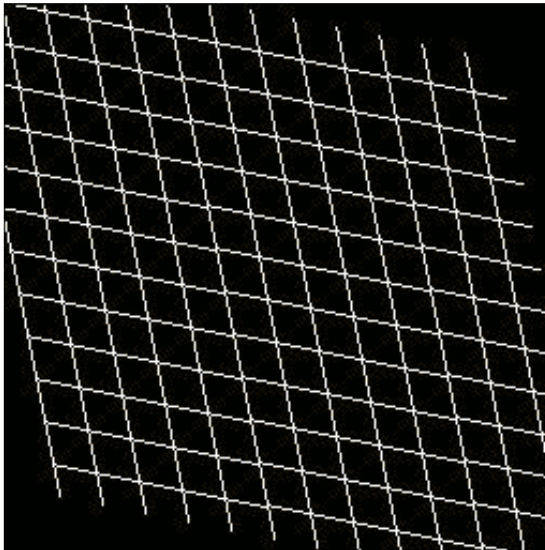
Οι εύκαμπτοι γεωμετρικοί μετασχηματισμοί επιτρέπουν παραμορφώσεις πολλών βαθμών ελευθερίας και σε γενικό και σε τοπικό επίπεδο (14). Στην πλειοψηφία αυτών των μεθόδων επιλέγεται ένας αριθμός αντίστοιχων σημείων στις εικόνες προς ευθυγράμμιση τα οποία και χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των παραμέτρων της συνάρτησης μετασχηματισμού. Ο πλέον διαδεδομένος εύκαμπτος γεωμετρικός μετασχηματισμός είναι ο ελαστικός μετασχηματισμός (Elastic Transformation). Ο συγκεκριμένος μετασχηματισμός ορίζεται από 150 ανεξάρτητες παραμέτρους για δισδιάστατο σύστημα συντεταγμένων και 2000 ανεξάρτητες παραμέτρους όταν εφαρμόζεται σε τρισδιάστατα δεδομένα. Η πιο συνηθισμένη εφαρμογή του ελαστικού μετασχηματισμού σε ιατρικά δεδομένα είναι για την ευθυγράμμιση μαλακών ιστών, όπου λόγω της φυσικής ελαστικότητας των απεικονιζόμενων αντικειμένων, είναι ανέφικτη η χρήση άκαμπτων μετασχηματισμών. Κάποιοι πολύ γνωστοί αλγόριθμοι ελαστικής ευθυγράμμισης εικόνων είναι ο Thin-Plate Spline (TPS), ο Multiquadric, ο Σταθμικού Μέσου, ο Τμηματικά Γραμμικός και οι Demons.



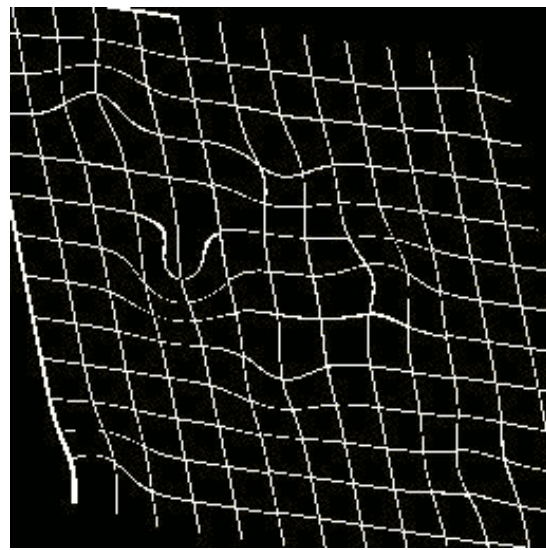
(α)



(β)



(γ)



(δ)

Εικόνα 4-2: Επίδραση διαφόρων μετασχηματισμών σε ένα γραμμικό πλέγμα: (α) το γραμμικό πλέγμα, (β) γραμμικός μετασχηματισμός, (γ) αφινικός μετασχηματισμός, (δ) ελαστικός μετασχηματισμός

4.1.2. Μέθοδοι Βελτιστοποίησης

Η βελτιστοποίηση είναι μια επαναληπτική διαδικασία με σκοπό την εύρεση των καλύτερων τιμών των παραμέτρων του επιλεγμένου γεωμετρικού μετασχηματισμού, σύμφωνα με το κριτήριο ομοιότητας το οποίο έχει επιλεγεί. Έχουν αναπτυχθεί αρκετοί αλγόριθμοι βελτιστοποίησης, που μπορούν να καταταχθούν στις παρακάτω τρεις γενικές κατηγορίες (8, 10):

- Μαθηματικά μοντέλα
- Επαναληπτικοί αλγόριθμοι
- Ευρετικά Μοντέλα

Τα μαθηματικά μοντέλα αποτελούν τις ευρύτερα χρησιμοποιούμενες μεθόδους βελτιστοποίησης. Οι μέθοδοι βασίζονται σε μαθηματικά μοντέλα ελαχιστοποίησης ή μεγιστοποίησης συναρτήσεων, που επιλύουν σύνθετες εξισώσεις επαναληπτικά για ένα προκαθορισμένο από το χρήστη αριθμό επαναλήψεων ή μέχρι την ικανοποίηση ενός ποσοτικού κριτηρίου τερματισμού. Παραδείγματα τέτοιων μεθόδων βελτιστοποίησης είναι μέθοδος Downhill Simplex (15), η μέθοδος Powell (16), η μέθοδος Brent (17) και η τεχνική εύρεσης χρυσής τομής (Golden Section Search) (18).

Οι επαναληπτικοί αλγόριθμοι βελτιστοποίησης συνήθως χρησιμοποιούνται για την επίλυση μη-γραμμικών προβλημάτων. Ομοίως με πριν, οι μέθοδοι τρέχουν για προκαθορισμένο αριθμό επαναλήψεων ή μέχρι την ικανοποίηση ενός ποσοτικού κριτηρίου τερματισμού. Πρόκειται για πιο απαιτητικούς αλγόριθμους με υψηλό υπολογιστικό κόστος. Οι πιο δημοφιλείς αλγόριθμοι αυτού του είδους είναι η μέθοδος Newton, η μέθοδος καθόδου κλίσης (Gradient Descent), η μέθοδος συζευγμένης κλίσης (Conjugate Gradient) και οι τεχνικές παρεμβολών (Interpolation Methods).

Σε σπανιότερες περιπτώσεις γίνεται χρήση ευρετικών αλγορίθμων, οι οποίοι βασίζονται συνήθως σε εξελικτικά μοντέλα και έχουν αρκετά υψηλό υπολογιστικό κόστος. Τέτοια παραδείγματα είναι οι Γενετικοί Αλγόριθμοι (Genetic Algorithms), οι Αλγόριθμοι Σμήνους (Swarm Optimization) και ο Αλγόριθμος Προσομοιωμένης Ανόπτωσης (Simulated Annealing).

4.1.3. Συνάρτηση Ομοιότητας/Σφάλματος

Η συνάρτηση ομοιότητας/σφάλματος αποτελεί το κριτήριο που καθοδηγεί τη διαδικασία βελτιστοποίησης, και συνεπώς τη συνολική ευθυγράμμιση, προς το βέλτιστο αποτέλεσμα. Πιο συγκεκριμένα, σε κάθε βήμα της επαναληπτικής διαδικασίας βελτιστοποίησης, η εικόνα-στόχος προς ευθυγράμμιση μετασχηματίζεται χρησιμοποιώντας συγκεκριμένες τιμές των παραμέτρων του μετασχηματισμού. Ύστερα, η μετασχηματισμένη εικόνα συγκρίνεται με την εικόνα αναφοράς μέσω της συνάρτησης ομοιότητας/σφάλματος. Συνήθως, τα κριτήρια αυτά αποτελούνται από συναρτήσεις ομοιότητας ή σφάλματος, οι οποίες ποσοτικοποιούν το βαθμό σύμπτωσης ή απόκλισης ανάμεσα στην ευθυγραμμισμένη εικόνα-στόχος και την εικόνα αναφοράς. Έτσι, η διαδικασία κινείται προς τη σωστή κατεύθυνση όταν η τιμή της συνάρτησης έχει αύξουσα/φθίνουσα πορεία. Οι συναρτήσεις αυτές υπολογίζουν κάποιον συντελεστή, ο οποίος προκύπτει από το συνδυασμό των τιμών της φωτεινότητας ή των αποστάσεων αντίστοιχων σημείων ή περιοχών ενδιαφέροντος στα υπό επεξεργασία δεδομένα. Για την επιλογή της κατάλληλης συνάρτησης ομοιότητας κύριο ρόλο παίζουν ο τύπος των υπό επεξεργασία εικόνων και οι ανάγκες της εφαρμογής. Για το λόγο αυτό έχουν προταθεί πλήθος τέτοιων συναρτήσεων, οι περισσότερες εκ των οποίων προέρχονται από στατιστικές εφαρμογές.

Το απλούστερο κριτήριο ομοιότητας/σφάλματος είναι ο υπολογισμός της μέσης τιμής των απόλυτων διαφορών της φωτεινότητας των αντίστοιχων σημείων μεταξύ των εικόνων στόχου και αναφοράς. Ο υπολογισμός του κριτηρίου αυτού γίνεται σύμφωνα με την Εξ. (4-1):

$$AD = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N |I_R(i) - I'_F(i)| \quad (4-1)$$

όπου $I_R(i)$ και $I'_F(i)$ είναι οι φωτεινότητες των συνολικά αντίστοιχων σημείων από τα δεδομένα αναφοράς και στόχου, αντίστοιχα. Το κριτήριο αυτό είναι απλό στην υλοποίηση και μειώνει σημαντικά το συνολικό χρόνο που απαιτείται για την ολοκλήρωση της ευθυγράμμισης και κατά συνέπεια χρησιμοποιείται συνήθως σε μεγάλες δομές δεδομένων για την επιτάχυνση της διαδικασίας. Ουσιαστικά, η μέση απόλυτη διαφορά της φωτεινότητας αποτελεί κριτήριο σφάλματος και επομένως απαιτείται η ελαχιστοποίησή του για την επίτευξη ικανοποιητικού αποτελέσματος ευθυγράμμισης.

Ένα άλλο εξαιρετικά δημοφιλές κριτήριο ομοιότητας/σφάλματος είναι ο συντελεστής συσχέτισης (Correlation Coefficient). Το συγκεκριμένο κριτήριο, προερχόμενο από τη στατιστική, εξετάζει το βαθμό συσχέτισης ανάμεσα σε δύο σύνολα τιμών. Στην περίπτωση της ψηφιακής ευθυγράμμισης, τα δύο αυτά σύνολα τιμών απαρτίζονται από τις τιμές φωτεινότητας των σημείων των δεδομένων αναφοράς και των μετασχηματισμένων, υπό ευθυγράμμιση δεδομένων. Στην Εξ. (4-2) παρουσιάζεται η μαθηματική συνάρτηση του συντελεστή συσχέτισης για συνολικά σημεία. Ο συντελεστής συσχέτισης ποσοτικοποιεί το βαθμό ομοιότητας των συγκρινόμενων δεδομένων και επομένως απαιτείται η μεγιστοποίησή του για τη βέλτιστη δυνατή ευθυγράμμιση (19):

$$CC = \frac{N \sum_{i=0}^N I_R(i) I'_F(i) - \sum_{i=0}^N I_R(i) \sum_{i=0}^N I'_F(i)}{\sqrt{N \sum_{i=0}^N I_R^2(i) - \left(\sum_{i=0}^N I_R(i) \right)^2} \sqrt{N \sum_{i=0}^N I'^2_F(i) - \left(\sum_{i=0}^N I'_F(i) \right)^2}} \quad (4-2)$$

Ένα ακόμα εναλλακτικό κριτήριο είναι η ομοιομορφία των εικόνων αναλογίας. Το κριτήριο αυτό, το οποίο προτάθηκε από τον Woods και τους συνεργάτες του χρησιμοποιεί τους λόγους της φωτεινότητας των αντίστοιχων σημείων μεταξύ των δεδομένα αναφοράς και στόχου, για την παραγωγή μιας νέας δομής δεδομένων αναλογίας, όπου το κάθε σημείο της ισούται με $R(i) = \frac{I'_F(i)}{I_R(i)}$. Στη συνέχεια εξετάζεται η ομοιομορφία των δεδομένων αναλογίας, η οποία μεγιστοποιείται όταν ελαχιστοποιείται η τυπική απόκλιση των τιμών $R(i)$. Για το σκοπό αυτό υπολογίζεται η κανονικοποιημένη τυπική απόκλιση, σύμφωνα με την Εξ. (4-3), για συνολικά σημεία:

$$RUI = \frac{\sum_{i=0}^N \left(R(i) - \frac{1}{N} \sum_{i=0}^N R(i) \right)^2}{\sum_{i=0}^N R(i)} \quad (4-3)$$

Ένα επίσης ευρέως διαδεδομένο κριτήριο ομοιότητας είναι ο συντελεστής κοινής πληροφορίας (Mutual Information Coefficient). Το στατιστικό αυτό κριτήριο ποσοτικοποιεί το βαθμό συσχέτισης δύο ανεξάρτητων μεταβλητών. Στην περίπτωση της ψηφιακής επεξεργασίας εικόνας, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της σύμπτωσης της απεικονιζόμενης πληροφορίας δύο εικόνων. Υποθέτοντας ότι $H(I_R)$ και $H(I'_F)$ είναι οι οριακές εντροπίες της εικόνας αναφοράς και της εικόνας στόχου, και $H(I_R, I'_F)$ η κοινή εντροπία τους, ο συντελεστής κοινής πληροφορίας μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας την Εξ. (4-4):

$$MI = H(I_R) + H(I'_F) - H(I_R, I'_F) \quad (4-4)$$

Λόγω της πολυπλοκότητας του κριτηρίου και των πολλών αριθμητικών πράξεων που εμπλέκονται στον υπολογισμό του, ο συντελεστής κοινής πληροφορίας χρησιμοποιείται σε δεδομένα περιορισμένου μεγέθους ή σε εφαρμογές όπου ο χρόνος επεξεργασίας δεν αποτελεί κρίσιμο παράγοντα.

Όλα τα παραπάνω κριτήρια ομοιότητας σχετίζονται άμεσα με τη φωτεινότητα των σημείων των υπό ευθυγράμμιση δεδομένων. Είναι επίσης δυνατή η χρήση κριτηρίων τα οποία δεν εξαρτώνται από τις χρωματικές ιδιότητες των δεδομένων. Τα κριτήρια αυτά βασίζονται κυρίως στον υπολογισμό αποστάσεων μεταξύ συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της εικόνας (20). Ένα τυπικό παράδειγμα τέτοιου κριτηρίου είναι η μέση απόσταση ανάμεσα στις ακμές των εικόνων-αναφοράς και των εικόνων-στόχου. Η γεωμετρική σύμπτωση ή απόκλιση των δεδομένων μπορεί να σχετιστεί άμεσα με την απόσταση των ακμών τους. Αυτό βέβαια προϋποθέτει την εξαγωγή των ακμών των εικόνων πριν από τον υπολογισμό του κριτηρίου, γεγονός που μπορεί να εισάγει υπολογιστικό κόστος και σφάλματα. Με την πάροδο του χρόνου, έχουν προταθεί αρκετές τεχνικές για την επιτάχυνση και τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας αυτής, η γνωστότερη εκ των οποίων είναι η μέθοδος των Χαρτών Απόστασης (Distance Maps) (21).

Τέλος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ελαχιστοποίηση της απόστασης σημείων μεταξύ των εικόνων αναφοράς και στόχου, μόνο όμως όταν είναι γνωστή εκ των προτέρων η αντιστοιχία τους (22). Το κριτήριο αυτό χρησιμοποιείται συχνά σε ημι-αυτόματους αλγόριθμους ευθυγράμμισης, όπου καθορίζονται από το χρήστη τα διάφορα σημεία ενδιαφέροντος στα δεδομένα (markers) (23).

Στην εργασία αυτή στόχος είναι η ανάπτυξη ενός ποσοτικού κριτηρίου αναγνώρισης της περιοχής κατάγματος σε ένα οστό χρησιμοποιώντας ψηφιακές εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών και τεχνικές ευθυγράμμισης ψηφιακών εικόνων. Για το λόγο αυτό γίνεται εφαρμογή διαφόρων τεχνικών τόσο δισδιάστατης όσο και τρισδιάστατης ευθυγράμμισης εικόνων σε δεδομένα από

σαρώσεις δειγμάτων σπογγώδους οστού πριν και μετά από την εφαρμογή τεχνητού σπασίματος τους. Συγκεκριμένα εφαρμόζεται ο δισδιάστατος αφινικός μετασχηματισμός με χρήση του κριτηρίου αμοιβαίας πληροφορίας και ο τρισδιάστατος ελαστικός μετασχηματισμός Demons με χρήση του κριτηρίου του μέτρου των διανυσμάτων του πεδίου παραμόρφωσης και παρουσιάζονται τα προκαταρκτικά αποτελέσματα από τα διάφορα ποσοτικά κριτήρια υπό διερεύνηση.

4.2. Μεθοδολογία και Περιγραφή Συστήματος Ευθυγράμμισης

4.2.1. Δεδομένα

Τα δεδομένα είναι τμηματοποιημένες εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών με χρήση του αλγορίθμου που προτείνεται στο κεφάλαιο 3, οι οποίες προέρχονται από πραγματικές εικόνες μικρο-τομογραφίας οστών αποχρώσεων του γκρι με διαστάσεις 1024x1024x991. Τα τμηματοποιημένα δεδομένα είναι δυαδικές εικόνες με τις ίδιες διαστάσεις με τα αρχικά. Για τη μελέτη της περιοχής κατάγματος, κάθε δείγμα σαρώθηκε αρχικά στην υγιή του μορφή και στη συνέχεια επήλθε το τεχνητό σπάσιμο του και ξανασαρώθηκε. Συνεπώς, για κάθε δείγμα υπάρχουν δύο σύνολα δεδομένων, το υγιές και το σπασμένο, τα οποία και αποτελούν τα δεδομένα αναφοράς και στόχου αντίστοιχα.

4.2.2. Προτεινόμενες Μέθοδοι

Για την διερεύνηση του βέλτιστου ποσοτικού κριτηρίου προσδιορισμού της περιοχής κατάγματος εξερευνήθηκαν δυο διαφορετικές μεθοδολογίες: μια βασισμένη σε αλγόριθμους δισδιάστατης ευθυγράμμισης και μια βασισμένη σε αλγόριθμους τρισδιάστατης ευθυγράμμισης.

4.2.2.1. Δισδιάστατη Τεχνική Ευθυγράμμισης

Κατά τη δισδιάστατη επεξεργασία, γίνεται ευθυγράμμιση των δύο συνόλων δεδομένων του δείγματος, πριν και μετά το σπάσιμο, τομή προς τομή, και εξετάζεται το κριτήριο ομοιότητας (Measure of Match) για κάθε περίπτωση. Το μοντέλο μετασχηματισμού που χρησιμοποιήθηκε είναι ο δισδιάστατος αφινικός μετασχηματισμός (2D Affine), η μέθοδος βελτιστοποίησης ήταν το Downhill Simplex, ενώ το κριτήριο ομοιότητας ήταν η αμοιβαία πληροφορία (Mutual Information). Τέλος, επειδή ο μετασχηματισμός στο τέλος κάθε επανάληψης επιστρέφει συντεταγμένες σε δεκαδική μορφή, αντί ακεραίων, έγινε χρήση γραμμικής παρεμβολής με στόχο την εξάλειψη αυτού του φαινομένου. Η τεχνική αυτή προσφέρει το πλεονέκτημα της υψηλότερης ταχύτητας με καλά αποτελέσματα σε σχέση με άλλες τεχνικές όπως στο w-sinc, οι οποίες μπορεί να είναι πιο ακριβείς αλλά χρειάζονται πάρα πολύ χρόνο.

Παρόλα αυτά λόγω της φύσης της διαδικασίας κατάγματος είναι συχνό φαινόμενο τοπικές ζώνες του οστού να μετακινούνται αρκετές θέσεις κατά τον άξονα Z (κάθετος άξονας) ή να συνθλίβονται πολλές τομές στο ίδιο επίπεδο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα κατά τη διαδικασία τομή προς τομή να χάνεται η αντιστοιχία, εισάγοντας ένα σημαντικό ποσοστό σφάλματος. Για το λόγο αυτό επιπλέον της παραπάνω διαδικασίας εφαρμόστηκε και μια τεχνική εξάλειψης σφάλματος κατά την οποία ελέγχονται εκτός από την αντίστοιχη τομή δέκα τομές πριν και δέκα τομές μετά από αυτή, κρατώντας την τομή που δίνει την καλύτερη μέτρηση του κριτηρίου ομοιότητας.

Στην προτεινόμενη δισδιάστατη τεχνική ευθυγράμμισης το προτεινόμενο ποσοτικό κριτήριο προσδιορισμού της περιοχής κατάγματος είναι η τιμή του κριτηρίου ομοιότητας της αμοιβαίας πληροφορίας. Χαμηλές τιμές είναι πιθανό να αντιστοιχούν σε περιοχές κατάγματος, καθώς εκεί η ομοιότητα μεταξύ των δύο συνόλων δεδομένων είναι χαμηλή. Το αντίστροφο ισχύει για υψηλές τιμές του κριτηρίου, καθώς αυτό σημαίνει ότι εκεί τα δείγματα μοιάζουν αρκετά, άρα είναι λιγότερο πιθανό εκεί να υπάρχει μια ζώνη κατάγματος.

4.2.2.2. Τρισδιάστατη Τεχνική Ευθυγράμμισης

Για την τρισδιάστατη επεξεργασία, χρησιμοποιήθηκε η ελαστική ευθυγράμμιση με βάση τη μέθοδο Δαιμόνων Συμμετρικών Δυνάμεων (Symmetric Force Demons) (24). Η μέθοδος Δαιμόνων (Demons) είναι μια επαναληπτική μέθοδος ευθυγράμμισης που βασίζεται στην ελαχιστοποίηση μια συνάρτησης ενέργειας (25). Για μια εικόνα αναφοράς I_R και μια εικόνα-στόχο I_T , ο αλγόριθμος προσπαθεί να βρει τη βέλτιστη μετακίνηση κάθε εικονοστοιχείου που θα πετύχει την καλύτερη ευθυγράμμιση. Η διαδικασία αυτή εκφράζεται μέσω ενός πεδίου παραμόρφωσης (deformation field) s που δείχνει τις δυνάμεις που ασκούνται σε κάθε εικονοστοιχείο της εικόνας-στόχου υπό ευθυγράμμιση:

$$s: p \rightarrow s(p) \quad (4-5)$$

Έτσι, μπορούμε να πούμε ότι το πεδίο παραμόρφωσης s είναι μια ένωση διανυσμάτων παραμόρφωσης, τα οποία δείχνουν τη θέση ενός σημείου της εικόνας στόχου σε σχέση με τη θέση του στην εικόνα αναφοράς. Το πεδίο παραμόρφωσης έχει ίδιο μέγεθος με το μέγεθος της εικόνας. Το κριτήριο ομοιότητας (τετραγωνικό σφάλμα) δίνεται από την εξίσωση:

$$(I_R, I_T \circ s) = \frac{\|I_R - I_T \circ s\|^2}{2} \quad (4-6)$$

ενώ η γενική συνάρτηση ενέργειας από την εξίσωση:

$$E(c, s) = \left\| \frac{1}{\sigma_i} (I_R - I_T \circ s) \right\|^2 + \frac{1}{\sigma_T^2} \text{Reg}(s) + \frac{1}{\sigma_X^2} \text{dist}(s, c)^2 \quad (4-7)$$

όπου σ_i είναι η τυπική απόκλιση του θορύβου της έντασης στην εικόνα, σ_T^2 είναι η παράμετρος ελέγχου και σ_X^2 είναι η τοπική αβεβαιότητα των αντιστοιχιών, $\text{Reg}(s) = \|\nabla s\|^2$ και $\text{dist}(s, c)$ το μέτρο της απόστασης μεταξύ των δύο εικόνων. Έστω $u \leftarrow K_1 * u$, $u \leftarrow K_2 * s$ και $u \leftarrow s + u$, όπου K_1 και K_2 είναι πυρήνες συνέλιξης συνήθως Γκαουσιανοί. Δεδομένου ενός μετασχηματισμού s , γίνεται υπολογισμός του πεδίου u ελαχιστοποιώντας τη συνάρτηση:

$$E_s^{\text{corr}}(u) = \|I_R - I_T \circ (s + u)\|^2 + \frac{\sigma_i^2}{\sigma_X^2} \|u\|^2 \quad (4-8)$$

ως προς u , επιστρέφοντας για κάθε εικονοστοιχείο p :

$$u(p) = -\frac{I_R(p) - I_T \circ s(p)}{\|J^p\|^2 + \frac{\sigma_i^2(p)}{\sigma_x^2}} J^{pT} \quad (4-9)$$

όπου $\sigma_i(p) = |I_R(p) - I_T \circ c(p)|$ και $J^p = \nabla_p^T I_R$ και σ_x καθορίζει το μέγιστο μήκος βήματος. Η μέθοδος Συμμετρικών Δαιμώνων Δύναμης, αποτελεί μια βελτιωμένη εκδοχή της παραπάνω διαδικασίας, όπου αντί του αρχικού όρου J^p γίνεται χρήση της παρακάτω συμμετρικής εκδοχής του:

$$J^p = \frac{(\nabla_p^T I_R + \nabla_p^T (I_T \circ s))}{2} \quad (4-10)$$

Εκτός της κανονικής ευθυγράμμισης, υλοποιήθηκε και ένα στάδιο προ-ευθυγράμμισης. Αυτό έγινε διότι από μόνος του ο ελαστικός μετασχηματισμός είτε θα αποτύχει να συγκλίνει είτε θα χρειαστεί πάρα πολύ χρόνο για να πετύχει τη σύγκλιση δεδομένου του υψηλού αριθμού απαιτούμενων επαναλήψεων. Με αυτόν τον τρόπο λοιπόν διευκολύνεται και επιταχύνεται σημαντικά η συνολική διαδικασία. Το στάδιο της προ-ευθυγράμμισης έχει αρκετές ομοιότητες με τη μέθοδο συμπαγούς ευθυγράμμισης της δισδιάστατης περίπτωσης, αλλά έχει και τις εξής διαφορές: χρησιμοποιεί τον τρισδιάστατο αφινικό μετασχηματισμό αντί του δισδιάστατου και χρησιμοποιεί το 10% των εικονοστοιχείων της εικόνας, επιλεγμένα με τυχαίο τρόπο ώστε να επιταχυνθεί η διαδικασία. Ο συνδυασμός αυτός εξασφαλίζει αρκετά υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας και καλά αποτελέσματα, σε σχέση με ανταγωνιστικές μεθόδους. Εξάλλου, ο σκοπός αυτού του σταδίου δεν είναι η μέγιστη ακρίβεια, αλλά η σωστή και γρήγορη προετοιμασία των δεδομένων για την κανονική ευθυγράμμιση στο επόμενο στάδιο από τον αλγόριθμο Συμμετρικών Δαιμώνων Δύναμης. Στα πειράματα που έλαβαν χώρα ο αλγόριθμος Δαιμώνων έτρεξε για 20 επαναλήψεις ανά περίπτωση, ενώ απαιτούνταν περίπου 5 λεπτά για την περάτωση της συνολικής διαδικασίας.

Στην προτεινόμενη τρισδιάστατη εκδοχή της ευθυγράμμισης το ποσοτικό κριτήριο προσδιορισμού της περιοχής κατάγματος είναι το μέτρο της δύναμης (force magnitude) σε κάθε εικονοστοιχείο του πεδίου παραμόρφωσης s . Άρα στις περιοχές που έχουν υψηλές τιμές δύναμης σημαίνει ότι χρειάζεται εκεί να ασκηθούν μεγαλύτερες δυνάμεις για να ευθυγραμμιστούν οι εικόνες, γεγονός που μεταφράζεται σε μεγάλη απόκλιση στη μορφολογία μεταξύ των δύο συνόλων δεδομένων ή ακόμα και έλλειψη σπογγώδους οστού σε ένα από τα δύο δείγματα. Άρα υψηλές τιμές του κριτηρίου δείχνουν αυξημένη πιθανότητα η περιοχή να ανήκει στη ζώνη κατάγματος. Το αντίθετο ισχύει για τις χαμηλές τιμές δύναμης, καθώς αυτό σημαίνει ότι οι δυνάμεις που πρέπει να ασκηθούν εκεί για να ευθυγραμμιστούν τα δύο σύνολα δεδομένων είναι χαμηλές, άρα υπάρχει υψηλή πιθανότητα να μοιάζουν και συνεπώς να μην υπάρχει εκεί μια ζώνη κατάγματος.

4.3. Αποτελέσματα

Στη συνέχεια παρουσιάζονται μερικά προκαταρκτικά αποτελέσματα από την εφαρμογή των παραπάνω προτεινόμενων μεθοδολογιών σε επιλεγμένες περιπτώσεις δειγμάτων συνόλων δεδομένων εικόνων μικρο-τομογραφίας οστού.

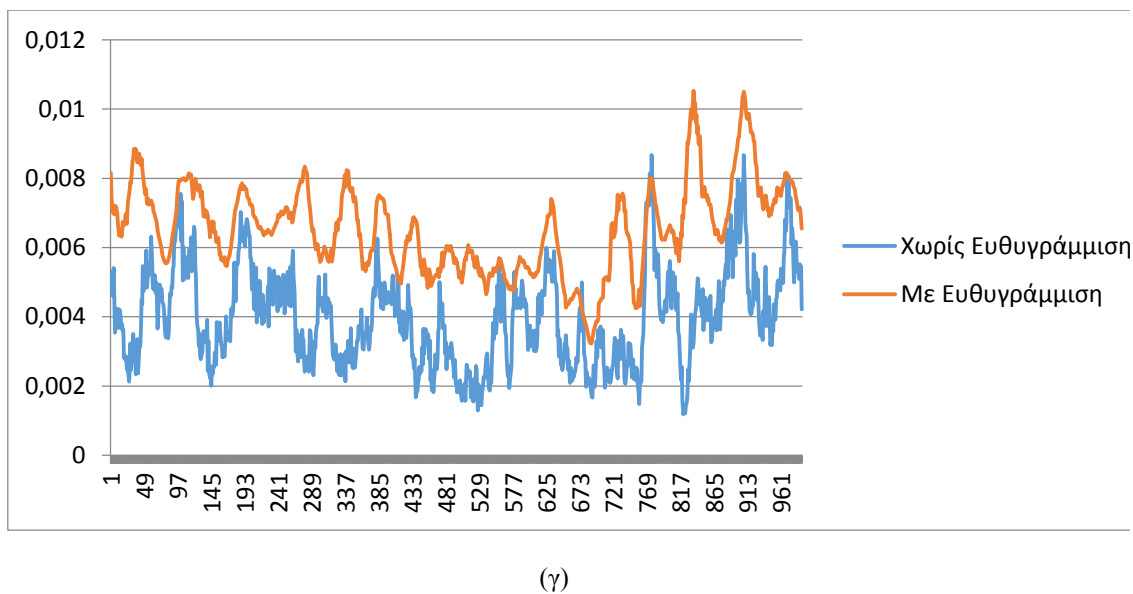
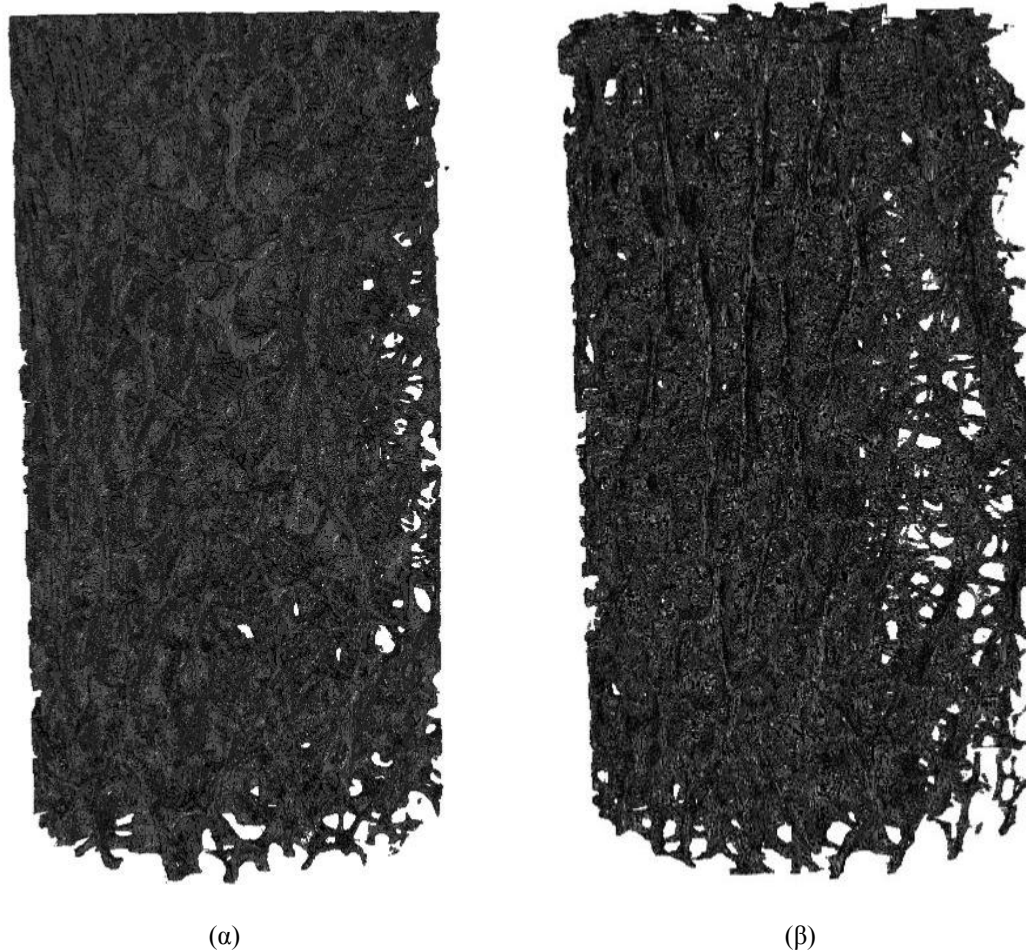
4.3.1. Περιπτώσεις Δισδιάστατης Μεθόδου Ευθυγράμμισης

Στις Εικ. 4-3 έως 4-5 που ακολουθούν παρουσιάζονται οι γραφικές παραστάσεις του κριτηρίου ομοιότητας Αμοιβαίας Πληροφορίας για τα δύο σύνολα δεδομένων, πριν και μετά το σπάσιμο κάθε δείγματος. Η περιοχή κατάγματος είναι η περιοχή όπου το μέτρο αυτό έχει χαμηλές τιμές ή γενικότερα στη γραφική παράσταση εμφανίζονται σημαντικά τοπικά ελάχιστα. Η καμπύλη «Χωρίς Ευθυγράμμιση» με το μπλε χρώμα είναι οι τιμές του *measure of match* (Matte's Mutual information) πριν την εφαρμογή ευθυγράμμισης και η καμπύλη «Με Ευθυγράμμιση» με το κόκκινο χρώμα μετά την εφαρμογή της προτεινόμενης ευθυγράμμισης. Η βελτίωση στη διακριτική ικανότητα του μέτρου λόγω της εφαρμογής της ευθυγράμμισης είναι εμφανής. Τα δεδομένα των γραφικών παραστάσεων έχουν υποστεί *smoothing* με χρήση μονοδιάστατου φίλτρου μέσης τιμής μεγέθους 21 σημείων. Αυτό οφείλεται στο ότι τα αρχικά σήματα είναι αρκετά θορυβώδη.

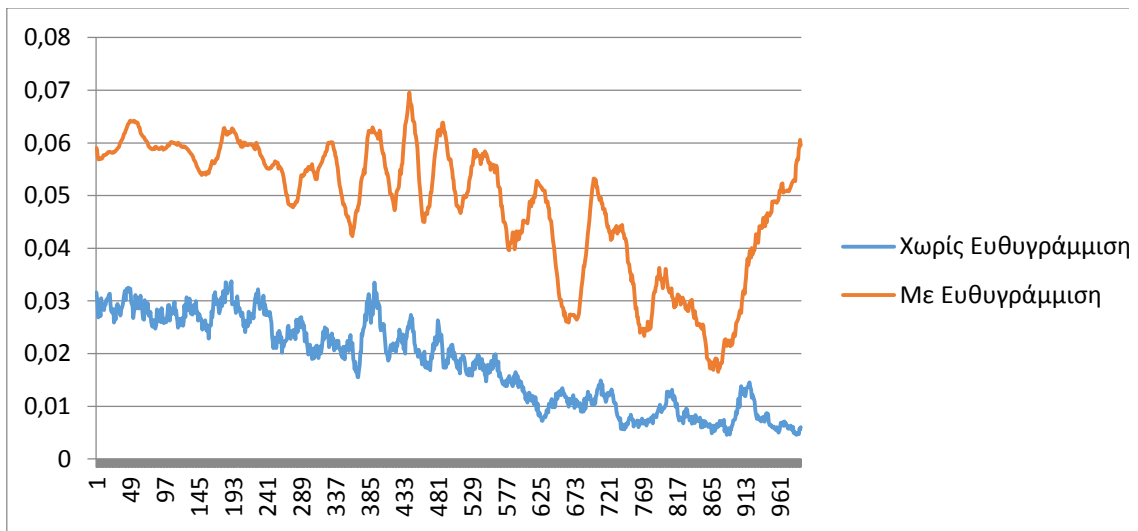
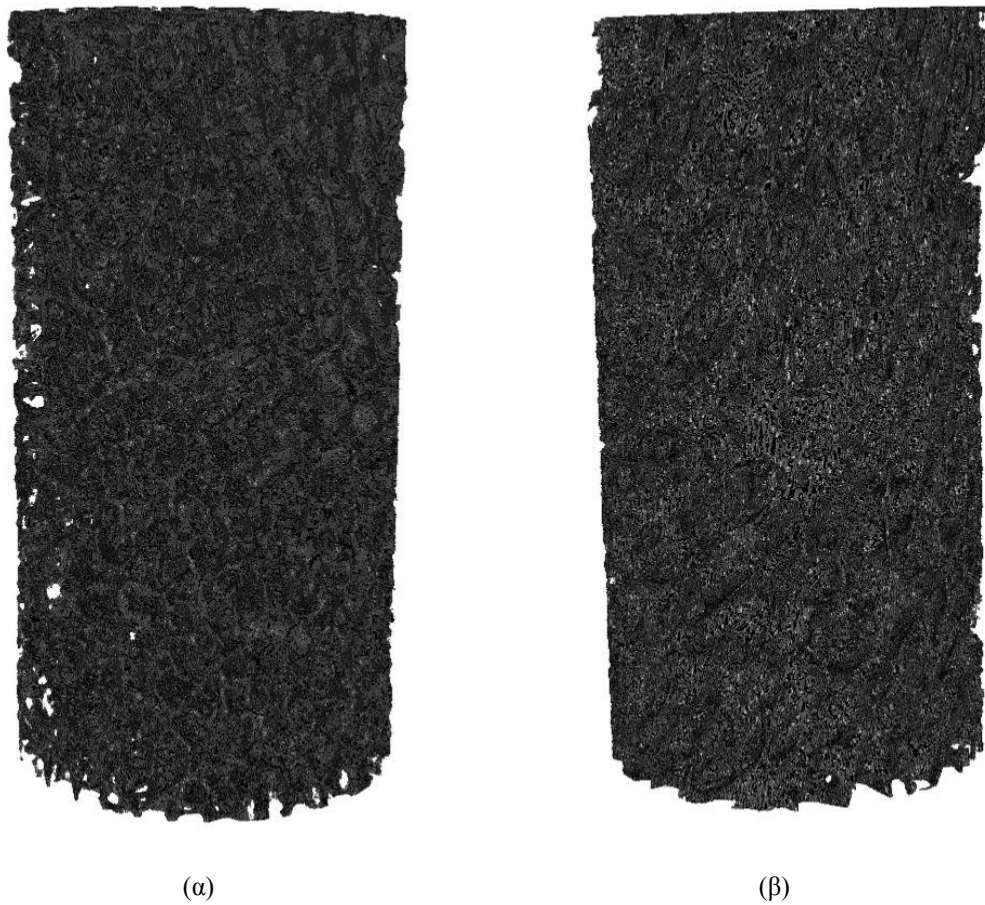
Στην Εικ. 4-3 φαίνεται ένα δείγμα σπογγώδους οστού πριν (α) και μετά (β) το σπάσιμο. Η ζημιά είναι εμφανής στο μέσο της δεξιάς πλευράς. Η γραφική παράσταση του προτεινόμενου κριτηρίου φαίνεται στην Εικ. 4-3 (γ), όπου φαίνεται ότι για την ίδια περίπου περιοχή που υπάρχει το βασικό σπάσιμο η καμπύλη παίρνει τις χαμηλότερες τιμές της, γενικά κάτω του $4 \cdot 10^{-3}$. Επίσης φαίνεται πως η καμπύλη «Με Ευθυγράμμιση» λαμβάνει μεγαλύτερο εύρος τιμών και είναι πιο ξεκάθαρη, σε σχέση με την καμπύλη «Χωρίς Ευθυγράμμιση».

Αντίστοιχα στην Εικ. 4-4 φαίνεται ένα δείγμα σπογγώδους οστού πριν (α) και μετά (β) το σπάσιμο, με το πρόβλημα να εστιάζεται στο πάνω μέρος του δείγματος, σε μια ελαφρώς διαγώνια από αριστερά προς τα δεξιά απόκλιση. Πράγματι αυτό το σημείο συλλαμβάνεται αρκετά καθαρά από το προτεινόμενο κριτήριο στην Εικ. 4-4 (γ) και λαμβάνει τιμές μικρότερες του $4 \cdot 10^{-3}$. Και εδώ φαίνεται η βελτίωση στη διακριτική ικανότητα του κριτηρίου που επιτυγχάνεται ύστερα από την εφαρμογή της ευθυγράμμισης (κόκκινη καμπύλη).

Τέλος στην Εικ. 4-5 φαίνεται ένα δείγμα σπογγώδους οστού πριν (α) και μετά (β) το σπάσιμο με το πρόβλημα να είναι διάχυτο κυρίως στο πάνω και κάτω άκρο, όπου έχει υποστεί παραμόρφωση (ιδιαίτερα εμφανές το πάνω μέρος). Πράγματι στα σημεία αυτά φαίνεται η καμπύλη του προτεινόμενου κριτηρίου να εμφανίζει τις ελάχιστες τιμές της, οι οποίες είναι ξανά μικρότερες του $4 \cdot 10^{-3}$.

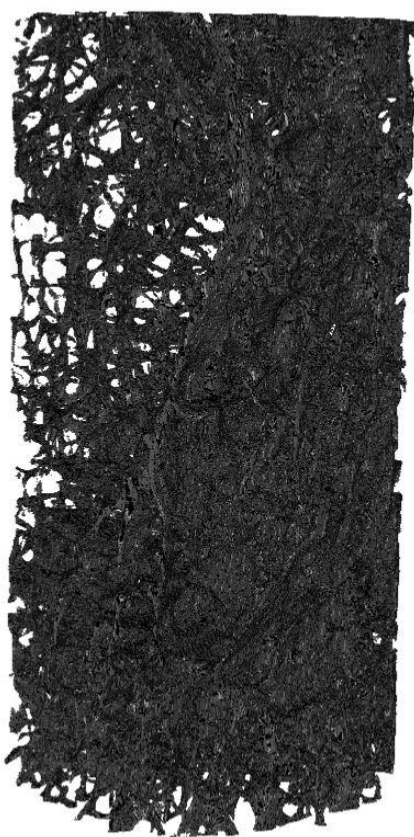


Εικόνα 4-3: Δείγμα 3154_D1. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) η γραφική παράσταση του προτεινόμενου κριτηρίου Αμοιβαίας Πληροφορίας Με (κόκκινο) και Χωρίς (Μπλε) ευθυγράμμιση.

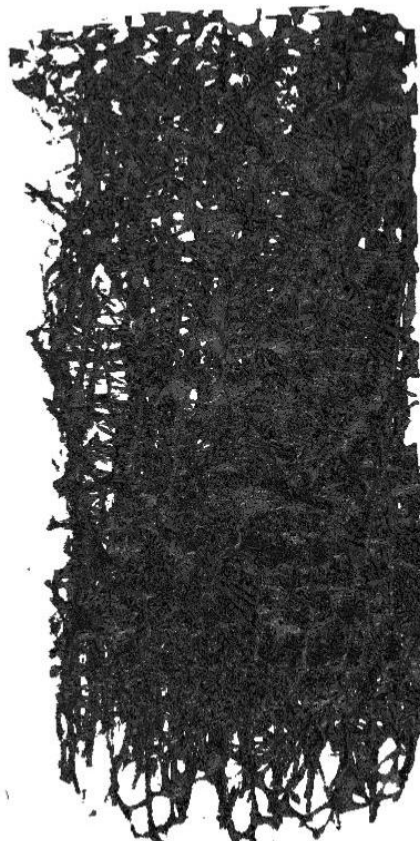


(γ)

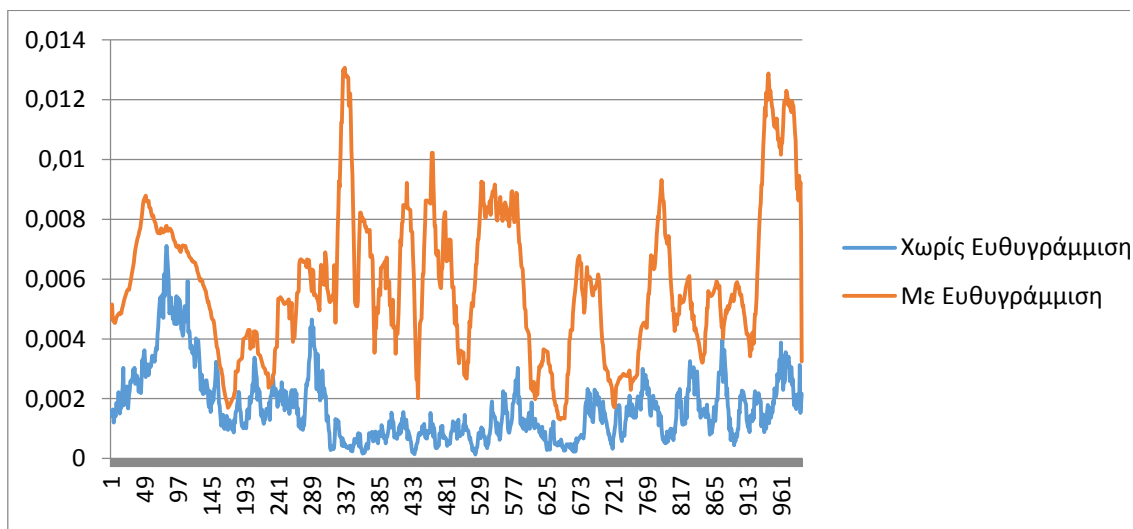
Εικόνα 4-4: Δείγμα 3154 H2. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) η γραφική παράσταση του προτεινόμενου κριτηρίου Αμοιβαίας Πληροφορίας Με (κόκκινο) και Χωρίς (Μπλε) ευθυγράμμιση.



(α)



(β)



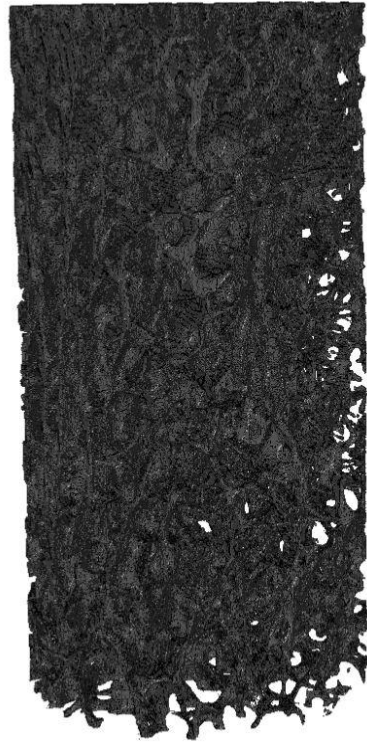
(γ)

Εικόνα 4-5: Δείγμα 3155 D1. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) η γραφική παράσταση του προτεινόμενου κριτηρίου Αμοιβαίας Πληροφορίας Με (κόκκινο) και Χωρίς (Μπλε) ευθυγράμμιση.

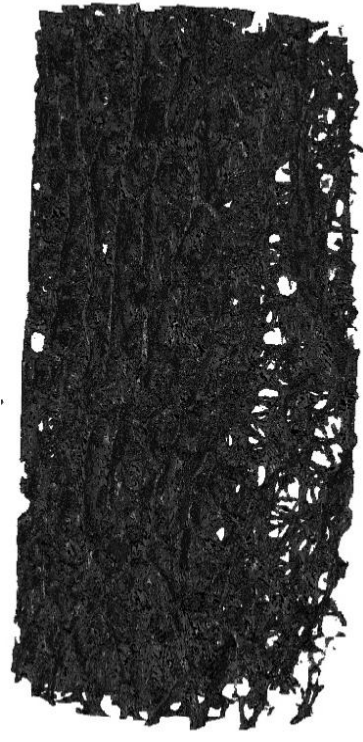
4.3.2. Περιπτώσεις Τρισδιάστατης Μεθόδου Ευθυγράμμισης

Στις Εικ. 4-6 έως 4-8 που ακολουθούν φαίνονται οι τρισδιάστατες ανακατασκευές των τμηματοποιημένων δειγμάτων σπογγώδους οστού πριν (α) και μετά (β) το σπάσιμο παράλληλα με τα αντίστοιχα αντεστραμμένα πεδία παραμόρφωσης από την εφαρμογή της προτεινόμενης μεθόδου με βάση τους Συμμετρικούς Δαίμονες Δύναμης. Άρα, τα πιο λευκά εικονοστοιχεία αντιστοιχούν στις περιοχές που τα σύνολα μοιάζουν, ενώ τα πιο σκούρα εκεί που διαφέρουν. Συνεπώς, οι σκοτεινές περιοχές του πεδίου παραμόρφωσης αντιστοιχούν σε υψηλή πιθανότητα ύπαρξης εκεί της περιοχής κατάγματος.

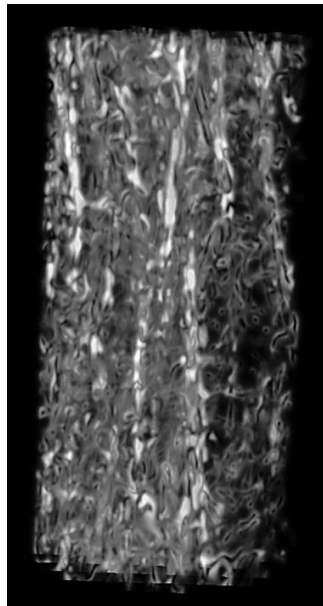
Τα αποτελέσματα είναι αρκετά ικανοποιητικά και στις τρεις περιπτώσεις εφαρμογής σε δείγματα από εικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού. Συγκεκριμένα στην Εικ. 4-6 το κριτήριο συλλαμβάνει με πολλή μεγάλη ακρίβεια την περιοχή κατάγματος του οστού που βρίσκεται στο κέντρο του δείγματος. Στην Εικ. 4-7 φαίνεται μια πιο μικρή περιοχή κατάγματος στο κάτω μισό του οστού, το οποίο φαίνεται να συλλαμβάνεται από το προτεινόμενο κριτήριο με μια μικρή χωροταξική απόκλιση προς τα κάτω. Ίσως να υπάρχει φθορά στο εσωτερικό του οστού η οποία όμως δεν είναι εύκολα προσδιορίσιμη από τις τρισδιάστατες ανακατασκευές. Στην Εικ. 4-8 το σπάσιμο βρίσκεται στο άνω μισό μέρος του οστού και στην αριστερή περιφέρεια, το οποίο φαίνεται να αντικατοπτρίζεται ικανοποιητικά και στο πεδίο παραμόρφωσης.



(α)

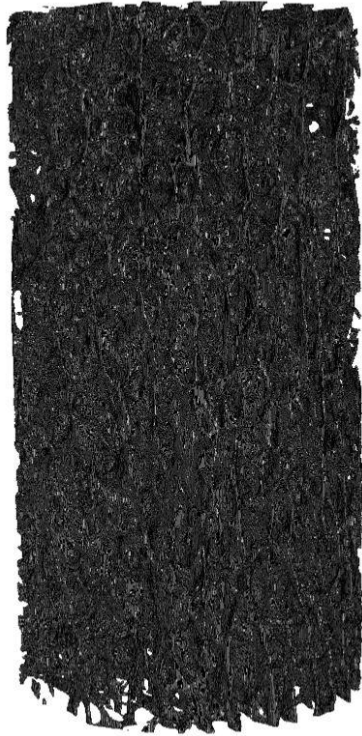


(β)

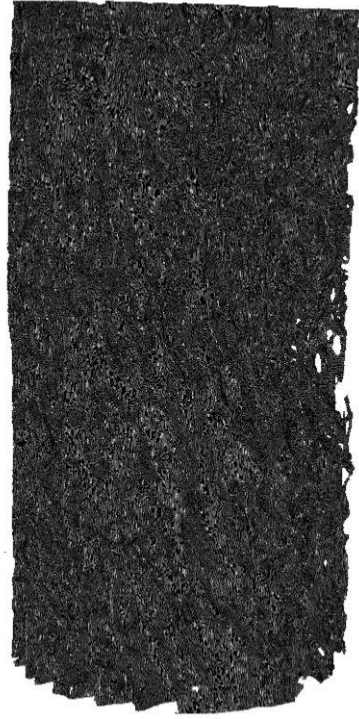


(γ)

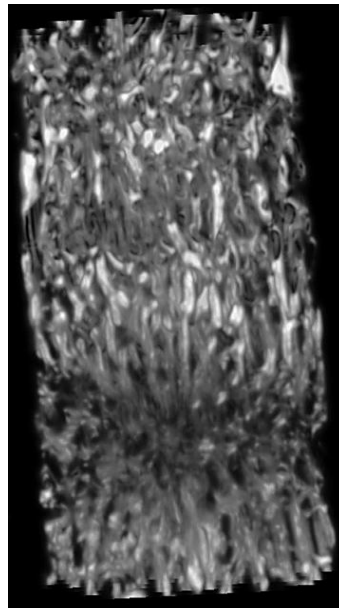
Εικόνα 4-6: Δείγμα 3154_D1. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) το αντεστραμμένο πεδίο παραμόρφωσης του μετασχηματισμού Δαιμόνων. Τα πιο λευκά εικονοστοιχεία αντιστοιχούν στις περιοχές που τα σύνολα μοιάζουν, ενώ τα πιο σκούρα εκεί που διαφέρουν.



(α)

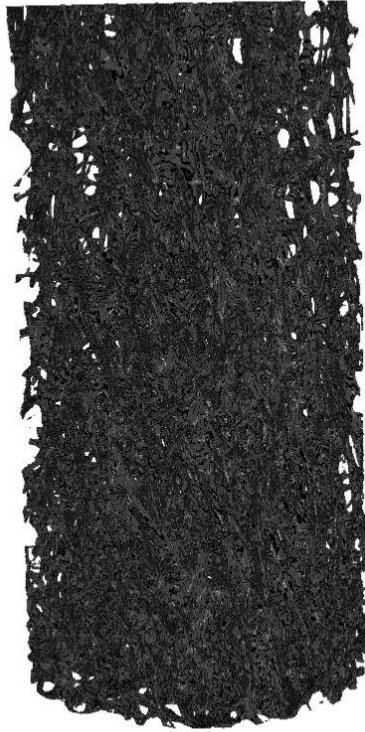


(β)

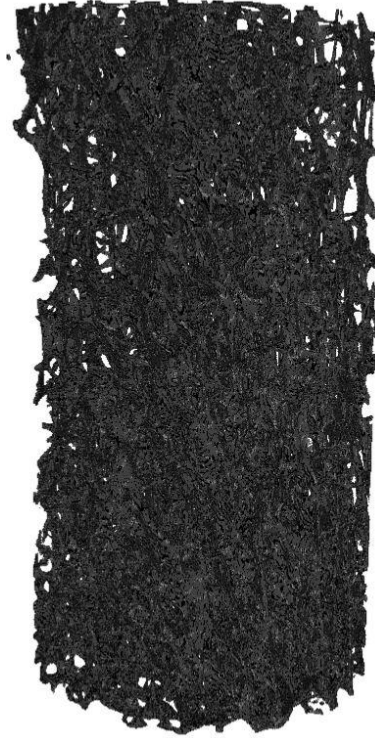


(γ)

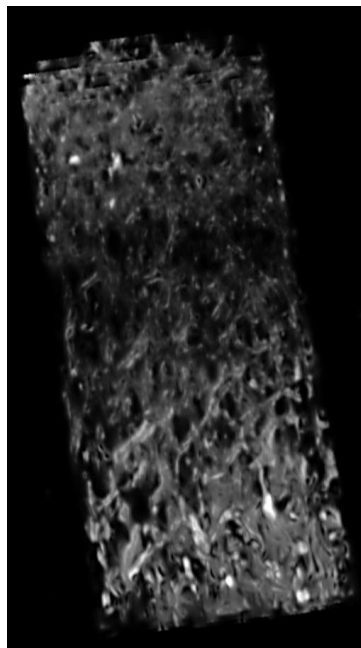
Εικόνα 4-7: Δείγμα 3155_D5. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) το αντεστραμμένο πεδίο παραμόρφωσης του μετασχηματισμού Δαιμόνων. Τα πιο λευκά εικονοστοιχεία αντιστοιχούν στις περιοχές που τα σύνολα μοιάζουν, ενώ τα πιο σκούρα εκεί που διαφέρουν.



(α)



(β)



(γ)

Εικόνα 4-8: Δείγμα 3158_D1. (α) Το δείγμα πριν το σπάσιμο, (β) το δείγμα μετά το σπάσιμο, (γ) το αντεστραμμένο πεδίο παραμόρφωσης του μετασχηματισμού Δαιμόνων. Τα πιο λευκά εικονοστοιχεία αντιστοιχούν στις περιοχές που τα σύνολα μοιάζουν, ενώ τα πιο σκούρα εκεί που διαφέρουν.

4.4. Συμπεράσματα

Από τα προκαταρκτικά αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην προηγούμενη ενότητα φαίνεται ότι η εφαρμογή των τεχνικών ευθυγράμμισης εικόνας μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη ενός ποσοτικού κριτηρίου αναγνώρισης της περιοχής κατάγματος σε ένα οστό. Επίσης φαίνεται ότι τόσο η δισδιάστατη όσο και η τρισδιάστατη προσέγγιση ευθυγράμμισης έχει πολλές δυνατότητες συνεισφοράς σε αυτήν την προσπάθεια. Θα πρέπει να τονιστεί πως ένας σημαντικός παράγοντας για την επιλογή των αλγορίθμων ευθυγράμμισης είναι η εύρεση της ισορροπίας μεταξύ ταχύτητας και ακρίβειας, λαμβάνοντας ως δεδομένα την ανάγκη για υψηλό ποσοστό αυτοματοποίησης και το μεγάλο μέγεθος των δεδομένων. Για το λόγο αυτό επιλέχθηκαν τεχνικές που συνδυάζουν κυρίως γρήγορη επεξεργασία με όσο το δυνατόν υψηλότερες επιδόσεις αντί εναλλακτικών τεχνικών που πιθανόν να παρείχαν πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι τα υπάρχοντα αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά.

Πιο συγκεκριμένα, σχετικά με το κριτήριο της Αμοιβαίας Πληροφορίας που προέρχεται από την προτεινόμενη δισδιάστατη προσέγγιση, τιμές μικρότερες του $4 \cdot 10^{-3}$ σχετίζονται οπτικά με περιοχές εμφανούς παραμόρφωσης του οστού. Από την άλλη πλευρά, τιμές μεγαλύτερες του $8 \cdot 10^{-3}$, φαίνεται να σχετίζονται με περιοχές που είναι σχετικά ανέπαφες από το φαινόμενο. Αντίστοιχα, το κριτήριο του Μέτρου του διανύσματος του πεδίου παραμόρφωσης χρησιμοποιώντας την οπτική πληροφορία έντασης των εικονοστοιχείων αντί ενός άμεσα ποσοτικού κριτηρίου, φαίνεται να συλλαμβάνει ικανοποιητικά την περιοχή του κατάγματος. Ωστόσο σε μερικά σημεία φαίνεται να υπάρχει μια χωροταξική μετακίνηση μεταξύ της προβλεπόμενης θέσης και αυτή που φαίνεται στην τρισδιάστατη ανακατασκευή, χωρίς αυτή να ακολουθεί κάποιο συγκεκριμένο μοτίβο ώστε να μπορέσει εύκολα να αντιμετωπιστεί.

Αν και ενδεικτικά της θετικής τάσης που υπάρχει, τα παραπάνω συμπεράσματα χρήζουν περαιτέρω έρευνας και διασταύρωσης, καθότι χρησιμοποιήθηκαν μόλις τρεις μελέτες περίπτωσης για την εξαγωγή τους ανά προτεινόμενη μέθοδο. Ένα άλλο ζήτημα είναι πως οι τεχνικές εφαρμόστηκαν σε δείγματα που γνωρίζαμε εκ των προτέρων και ότι ήταν σπασμένα και που ήταν σπασμένα. Ενδιαφέρον θα είχε η μελέτη της συμπεριφοράς των μεθόδων σε δείγματα που δεν έχουν υποστεί κάταγμα, οπότε και θα επιβεβαιώνονταν αν συγκεκριμένα εύρη τιμών ή φωτεινότητας σχετίζονται όντως με υψηλή πιθανότητα ύπαρξης περιοχής κατάγματος. Επίσης, η ύπαρξη πολλαπλών τοπικών ελαχίστων στο δισδιάστατο κριτήριο μπορεί να δυσχαιρένει τον ακριβή εντοπισμό της περιοχής κατάγματος, ειδικά σε πιο οριακές καταστάσεις. Η επίλυση των παραπάνω ζητημάτων αποτελεί και την προτεραιότητα των μελλοντικών κατευθύνσεων αυτής της έρευνας.

4.5. Αναφορές

1. Sotiras A, Davatzikos C, Paragios N. Deformable Medical Image Registration: A Survey. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2013;32(7):1153-90.
2. Dawant BM, editor Non-rigid registration of medical images: purpose and methods, a short survey. *Biomedical Imaging, 2002 Proceedings 2002 IEEE International Symposium on*; 2002 2002.
3. Holden M. A Review of Geometric Transformations for Nonrigid Body Registration. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2008;27(1):111-28.
4. Zagorchev L, Goshtasby A. A comparative study of transformation functions for nonrigid image registration. *IEEE Transactions on Image Processing*. 2006;15(3):529-38.
5. Tassani S, Matsopoulos GK, Baruffaldi F. 3D identification of trabecular bone fracture zone using an automatic image registration scheme: A validation study. *Journal of Biomechanics*.45(11):2035-40.
6. Economopoulos TL, Asvestas PA, Matsopoulos GK. Automatic Correspondence on Medical Images: A Comparative Study of Four Methods for Allocating Corresponding Points. *Journal of Digital Imaging*. 2010;23(4):399-421.
7. Economopoulos T, Asvestas P, Matsopoulos G, Gröndahl K, Gröndahl H-G. A contrast correction method for dental images based on histogram registration. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2010;39(5):300-13.
8. Bajcsy R, Kovačič S. Multiresolution elastic matching. *Computer Vision, Graphics, and Image Processing*. 1989;46(1):1-21.
9. Zitová B, Flusser J. Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*. 2003;21(11):977-1000.
10. Maintz JBA, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*.2(1):1-36.
11. Bookstein FL. Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*. 1989;11(6):567-85.
12. Matsopoulos GK, Asvestas PA, Mouravliansky NA, Delibasis KK. Multimodal registration of retinal images using self organizing maps. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2004;23(12):1557-63.
13. Zollei L, Grimson E, Norbash A, Wells W, editors. 2D-3D rigid registration of X-ray fluoroscopy and CT images using mutual information and sparsely sampled histogram estimators. *Computer Vision and Pattern Recognition, 2001 CVPR 2001 Proceedings of the 2001 IEEE Computer Society Conference on*; 2001 2001.
14. Stammberger T, Hohe J, Englmeier K-H, Reiser M, Eckstein F. Elastic registration of 3D cartilage surfaces from MR image data for detecting local changes in cartilage thickness. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2000;44(4):592-601.
15. Bernon JL, Boudousq V, Rohmer JF, Fourcade M, Zanca M, Rossi M, et al. A comparative study of Powell's and Downhill Simplex algorithms for a fast multimodal surface matching in brain imaging. *Computerized Medical Imaging and Graphics*. 2001;25(4):287-97.
16. Powell MJD. An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives. *The Computer Journal*. 1964;7(2):155-62.
17. Brent RP. An algorithm with guaranteed convergence for finding a zero of a function. *The Computer Journal*. 1971;14(4):422-5.
18. Karp RM, Miranker WL. Parallel minimax search for a maximum. *Journal of Combinatorial Theory*. 1968;4(1):19-35.

19. Zacharaki E, Matsopoulos G, Asvestas P, Nikita K, Gröndahl K, Gröndahl H-G. A digital subtraction radiography scheme based on automatic multiresolution registration. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2004;33(6):379-90.
20. Laliberte F, Gagnon L, Yunlong S. Registration and fusion of retinal images-an evaluation study. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2003;22(5):661-73.
21. Zeng P, Hirata T. Distance Map Based Enhancement for Interpolated Images. In: Asano T, Klette R, Ronse C, editors. *Geometry, Morphology, and Computational Imaging: 11th International Workshop on Theoretical Foundations of Computer Vision Dagstuhl Castle, Germany, April 7–12, 2002 Revised Papers*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 86-100.
22. Cao Z, Pan S, Li R, Balachandran R, Fitzpatrick JM, Chapman WC, et al. Registration of medical images using an interpolated closest point transform: method and validation. *Medical Image Analysis*.8(4):421-7.
23. Chetverikov D, Svirko D, Stepanov D, Krsek P, editors. The Trimmed Iterative Closest Point algorithm. *Pattern Recognition, 2002 Proceedings 16th International Conference on; 2002* 2002.
24. Vercauteren T, Pennec X, Perchant A, Ayache N. Diffeomorphic demons: Efficient non-parametric image registration. *NeuroImage*. 2009;45(1, Supplement 1):S61-S72.
25. Thirion JP. Image matching as a diffusion process: an analogy with Maxwell's demons. *Medical Image Analysis*.2(3):243-60.

Κεφάλαιο 5. Σύστημα Ταξινόμησης Μορφομετρικών Δεδομένων μικρο-Τομογραφίας Οστού για τον Προσδιορισμό της Ζώνης Κατάγματος

5.1. Εισαγωγή στους Αλγορίθμους Ταξινόμησης

Οι ταξινομητές είναι αλγόριθμοι υπεύθυνοι για το διαχωρισμό και την ομαδοποίηση των δεδομένων εισόδου (1-3). Επίσης, χαρακτηρίζονται από ικανότητα μάθησης. Ως μάθηση ορίζεται η διαδικασία που ακολουθεί ο ταξινομητής για να ρυθμίσει σωστά τις κατασκευαστικές παραμέτρους του, ώστε να επιτυγχάνει υψηλή ακρίβεια πρόβλεψης και ευρωστία σε άγνωστα δεδομένα. Τα είδη των ταξινομητών χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο μάθησης που τους χαρακτηρίζει:

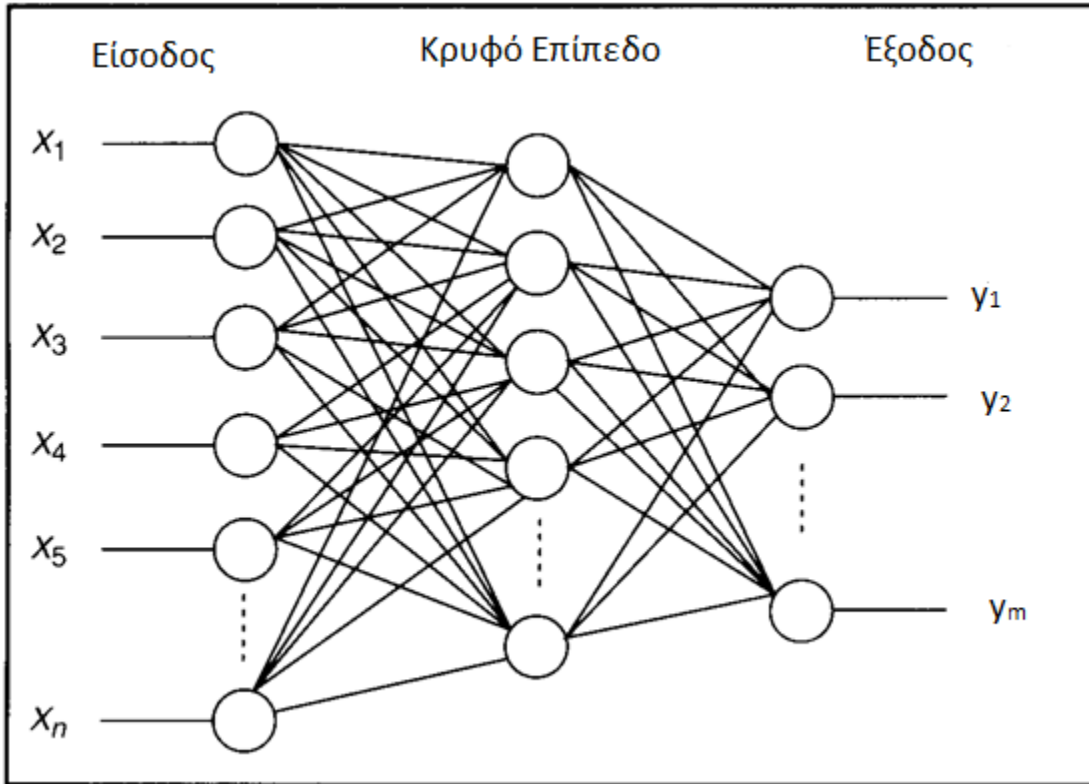
- Επιβλεπόμενη μάθηση
- Μη-επιβλεπόμενη μάθηση

Στην επιβλεπόμενη μάθηση οι κατηγορίες των προτύπων εισόδου είναι γνωστές. Τα πρότυπα χωρίζονται σε δύο ομάδες: το υποσύνολο εκπαίδευσης (training subset) και το υποσύνολο ελέγχου (test subset). Το υποσύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιείται για τη σωστή ρύθμιση του ταξινομητή, ενώ το υποσύνολο ελέγχου χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της ακρίβειας και της ευρωστίας.

Στη μη-επιβλεπόμενη μάθηση ή ομαδοποίηση, δεν υπάρχει η γνώση των κατηγοριών κάθε προτύπου εισόδου και ο ταξινομητής μαθαίνει με το να ομαδοποιεί τα γειτονικά στο χώρο χαρακτηριστικών πρότυπα με βάση ένα σύνολο κριτηρίων (παραμέτροι). Προφανώς εδώ δεν υπάρχει σύνολο εκπαίδευσης καθώς όλα τα πρότυπα είναι άγνωστα για το σύστημα. Στη συνέχεια αυτής της ενότητας ακολουθεί μια συνοπτική περιγραφή των σημαντικότερων αλγορίθμων ταξινόμησης, με έμφαση στους αλγορίθμους επιβλεπόμενης μάθησης.

5.1.1. Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα

Τα τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN) είναι ένα είδος επιβλεπόμενης μάθησης, επαναληπτικής φύσεως (1). Δημιουργήθηκαν ύστερα από τις προσπάθειες μοντελοποίησης των βιολογικών νευρώνων από τους McCulloch και Pitts (4). Τα νευρωνικά δίκτυα έχουν ένα επίπεδο εισόδου, ένα επίπεδο εξόδου και μπορούν να έχουν ένα ή περισσότερα ενδιάμεσα επίπεδα νευρώνων τα οποία ονομάζονται κρυφά επίπεδα. Το νευρωνικό δίκτυο χωρίς ενδιάμεσα επίπεδα ονομάζεται Perceptron (5), ενώ με ενδιάμεσα επίπεδα ονομάζεται Πολυεπίπεδο Perceptron (Multilayer Perceptron, MLP) (6). Κάθε κρυφό επίπεδο l περιέχει περισσότερους του ενός νευρώνες παράλληλα. Το βασικό χαρακτηριστικό των δικτύων αυτών είναι ότι οι νευρώνες ενός στρώματος (l) τροφοδοτούν αποκλειστικά τους νευρώνες του επομένου στρώματος ($l + 1$) και τροφοδοτούνται αποκλειστικά από τους νευρώνες του προηγούμενου στρώματος ($l - 1$). Συνήθης αριθμός κρυφών επιπέδων είναι το ένα ή δύο.



Εικόνα 5-1: Σχεδιάγραμμα νευρωνικού δικτύου με n εισόδους, ένα κρυφό επίπεδο και m εξόδους.

Οι μεταβλητές x_1, x_2, \dots, x_n είναι οι εισόδοι του νευρώνα, το σύνολο των οποίων ονομάζεται διάνυσμα εισόδου του νευρώνα. Η δυαδική μεταβλητή $y = (0, 1)$ ή $(-1, 1)$ είναι η έξοδος του νευρώνα και ορίζει στην κατάσταση του, δηλαδή αν είναι απενεργοποιημένος λαμβάνει τιμή 0 ή -1 και είναι ενεργοποιημένος λαμβάνει τιμή 1. Σε κάθε σύναψη μεταξύ δύο νευρώνων i, j , που βρίσκονται σε διαδοχικά επίπεδα, αντιστοιχεί ένα συναπτικό βάρος $w_{i,j} \in \mathbb{R}$, όπου οι θετικές τιμές δείχνουν ενισχυτικές συνάψεις και οι αρνητικές ανασταλτικές. Για τη λειτουργία του νευρώνα, οι τιμές της εισόδου πολλαπλασιάζονται με τα συναπτικά βάρη, αθροίζονται και τροφοδοτούνται στον αντίστοιχο νευρώνα του επόμενου επιπέδου. Αν το άθροισμα αυτό είναι μικρότερο από ένα κατώφλι ϑ , τότε ο νευρώνας γίνεται ανενεργός, ειδάλλως ενεργοποιείται. Το άθροισμα του φορτίου που δέχεται ο νευρώνας στην εισοδό του είναι γνωστό και ως διέγερση. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι και την έξοδο. Η συνάρτηση που καθορίζει το κατώφλι ενεργοποίησης ονομάζεται συνάρτηση ενεργοποίησης $f(\cdot)$. Στα Perceptron η $f(\cdot)$ είναι η βηματική συνάρτηση, ενώ στα MLP η συνάρτηση ενεργοποίησης είναι συνήθως η σιγμοειδής ή η υπερβολική εφάπτομένη. Αυτό οφείλεται στη χρήση μεθόδων βελτιστοποίησης των κανόνων εκπαίδευσης που βασίζονται σε παραγώγους, τις οποίες δε διαθέτει η βηματική. Αντιθέτως, η χρήση τέτοιων «μαλακών» συναρτήσεων κατωφλίωσης στα MLP οδηγεί σε πιο ομαλές επιφάνειες χωρίς απότομες μεταβολές στην τιμή της εξόδου του δικτύου. Μάλιστα, τα δίκτυα αυτής της μορφής μπορούν θεωρητικά να προσεγγίσουν οποιαδήποτε συνάρτηση, γι' αυτό και ονομάζονται Καθολικοί Προσεγγιστές (7-10).

Εκπαίδευση, είναι η διαδικασία κατά την οποία μεταβάλλεται το επαυξημένο διάνυσμα συναπτικών βαρών \mathbf{w} του νευρωνικού δικτύου με σκοπό να επιτευχθεί η μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης (1-3). Η διαδικασία εκπαίδευσης είναι αυτόματη, δηλαδή μόνο του το σύστημα προσπαθεί να βρει τις σωστές τιμές, και επιβλεπόμενη, δηλαδή υπάρχει ανατροφοδότηση (feedback) για την ακρίβεια του αποτελέσματος, καθώς η κατηγορία που ανήκει κάθε πρότυπο εισόδου είναι γνωστή από πριν. Η διαδικασία σειριακής παρουσίασης όλων των προτύπων εισόδου στο δίκτυο ονομάζεται εποχή. Για την εκπαίδευση απαιτούνται γενικά αρκετές εποχές. Για κάθε πρότυπο, στην περίπτωση που υπάρχει διαφορά μεταξύ της εξόδου του νευρωνικού δικτύου και της πραγματικής τιμής του προτύπου, υπάρχει *σφάλμα ταξινόμησης* και το επαυξημένο διάνυσμα συναπτικών βαρών μεταβάλλεται ώστε να το μειώσει στην επόμενη εποχή. Η παράμετρος που καθορίζει το μέγεθος της διόρθωσης ονομάζεται ρυθμός εκπαίδευσης ή βήμα εκπαίδευσης $\beta < \varepsilon$.

Ο κανόνας εκπαίδευσης που χρησιμοποιείται ονομάζεται κανόνας εκπαίδευσης Backpropagation (6, 11). Η λογική του είναι να μεταδίδει το σφάλμα αντίθετα από την ορθή κατεύθυνση λειτουργίας του δικτύου, δηλαδή από την έξοδο προς την είσοδο. Έτσι το σφάλμα αρχικά υπολογίζεται στο στάδιο εξόδου και ύστερα με βάση αυτό διορθώνονται τα βάρη του προηγούμενου στρώματος, και ύστερα με βάση αυτά διορθώνονται αυτά του προηγούμενου και η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι να φθάσουμε στο στρώμα εισόδου, οπότε και ολοκληρώνεται η διαδικασία. Στην ιδανική περίπτωση θέλουμε οι εξοδοί του δικτύου για κάθε πρότυπο, να ταυτίζονται ακριβώς με τους αντίστοιχους στόχους. Όμως αυτό δύσκολα είναι εφικτό στις τυπικές περιπτώσεις με αποτέλεσμα να επιζητούμε τη βέλτιστη προσέγγιση της επιθυμητής κατάστασης χρησιμοποιώντας ένα κριτήριο κόστους. Το πιο συνηθισμένο είναι το μέσο τετραγωνικό σφάλμα:

$$J = \frac{1}{P} \sum_{i=1}^P \|d(i) - y(i)\|^2 \quad (5-1)$$

Το κριτήριο αυτό έχει τα πλεονεκτήματα ότι η ελαχιστοποίηση του σημαίνει την ελαχιστοποίηση της τετραγωνικής απόστασης μεταξύ των διανυσμάτων προβλεπόμενων κατηγοριών $\mathbf{y}(i)$, και πραγματικών κατηγοριών $\mathbf{d}(i)$ και παραγωγίζεται εύκολα διευκολύνοντας την εφαρμογή των κλασικών μεθόδων βελτιστοποίησης. Ο αλγόριθμος Backpropagation τερματίζει όταν το σφάλμα εξόδου ανάμεσα σε δύο διαδοχικές εποχές είναι μικρότερο από ένα συγκεκριμένο και προκαθορισμένο κατώφλι. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μεταβολή της τιμής των βαρών.

Τα βάρη καλό είναι να αρχικοποιούνται σε μικρές τιμές καθώς έτσι αποφεύγεται το φαινόμενο κορεσμού των βαρών, δηλαδή το φαινόμενο κατά το οποίο τα βάρη χάνουν τη δυνατότητα τους να μεταβάλλονται προτού το δίκτυο συγκλίνει σε μια καλή τιμή (1). Επίσης μια καλή αρχικοποίηση βοηθά το δίκτυο να ξεφύγει από το πρόβλημα των τοπικών ελαχίστων. Σχετικά με την παράμετρο του βήματος εκπαίδευσης β παρουσιάζεται το εξής πρόβλημα: εάν η τιμή του είναι πολύ μικρή για το συγκεκριμένο πρόβλημα τότε ο αλγόριθμος εκπαίδευσης θα συγκλίνει αλλά

με πολύ πιο αργό ρυθμό από τον εφικτό μιας βέλτιστης λύσης. Από την άλλη, εάν το β έχει μεγάλες τιμές για το πρόβλημα μας ο αλγόριθμος θα συγκλίνει πολύ γρήγορα, όμως είναι αρκετά πιθανό η σύγκλιση να είναι κακή ή και να μη συγκλίνει καθόλου. Γενικά έχουν προταθεί διάφορες μέθοδοι για τη βελτίωση της συμπεριφοράς του β σε σχέση με τους στόχους της εξόδου, όπως ο κανόνας “delta-delta” ή η χρήση διαφορετικού β για κάθε νευρώνα (12).

Τα δίκτυα Perceptron μπορούν να λύσουν οποιοδήποτε γραμμικά διαχωρίσιμο πρόβλημα, δηλαδή οποιοδήποτε πρόβλημα δύο διαστάσεων που μπορεί να λυθεί, σε πεπερασμένο αριθμό επαναλήψεων. Σε αυτή την περίπτωση, το δίκτυο αντιστοιχεί στη διαχωριστική ευθεία των δύο κατηγοριών. Για προβλήματα που δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμα, γίνεται χρήση των Multilayer Perceptron, καθώς με ένα νευρώνα μπορούμε να αναπαραστήσουμε μόνο επίπεδες επιφάνειες. Αντιθέτως, μέσω της χρήσης πολλών νευρώνων υλοποιούνται ταυτόχρονα ποικίλες διαχωριστικές ευθείες, οι οποίες και συνδυάζονται για να δώσουν την περιοχή λύσεων. Αυτή η προσθήκη επιτρέπει στο δίκτυο να λύνει συνθετότερα προβλήματα, τόσο στις δύο όσο και σε περισσότερες διαστάσεις.

5.1.1.1. Βελτιώσεις Αλγορίθμου Εκπαίδευσης

Ο αρχικός αλγόριθμος έχει δύο βασικές αδυναμίες οι οποίες είναι η ύπαρξη τοπικών ελαχίστων και η αργή ταχύτητα σύγκλισης (1, 12, 13). Για να υπερσκελιστούν οι παραπάνω αδυναμίες εισήχθησαν βελτιώσεις και νέες παραλλαγές, οι οποίες επικεντρώνονται κυρίως στην εξυπνότερη επιλογή του βήματος εκπαίδευσης β .

Χρήση ορμής

Η επιλογή του κατάλληλου βήματος εκπαίδευσης β επηρεάζει σημαντικά τη συμπεριφορά του δικτύου, καθώς για μικρές τιμές εμφανίζεται μικρή ταχύτητα σύγκλισης, ενώ για μεγάλες υψηλές ταλαντώσεις ή ακόμα και αδυναμία σύγκλισης. Ένας τρόπος να εξομαλυνθεί η επιρροή του β στο δίκτυο είναι η χρήση της μεθόδου κατάβασης με χρήση ορμής (13, 14). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στην παρομοίωση των βαρών με αντικείμενα που κατεβαίνουν την πλευρά ενός λόφου με συγκεκριμένο βήμα ανά επανάληψη και συνεπώς διατηρούν, τουλάχιστον ως ένα βαθμό, την πορεία που είχαν κατά την προηγούμενη επανάληψη. Στην πράξη αυτό σημαίνει ότι η τελική τιμή του βήματος συνίσταται τόσο από την προτεινόμενη τιμή από την αρχική μέθοδο, όσο και από την τιμή της προηγούμενης επανάληψης, πολλαπλασιασμένη επί μια σταθερά μ η οποία ονομάζεται παράμετρος ορμής. Έτσι αποφεύγονται οι μεγάλες ταλαντώσεις και επιτυγχάνεται επιτάχυνση της μεθόδου ίση με $1/(1-\mu)$ σε περιοχές με σταθερή κλίση.

Αναζήτηση Ελαχίστου σε ευθεία

Σκοπός αυτής της μεθόδου αναζήτησης ελαχίστου σε ευθεία είναι η εύρεση της βέλτιστης τιμής του βήματος εκπαίδευσης β , μέσω της ελαχιστοποίησης μιας συνάρτησης κόστους J με μορφή (14, 15):

$$J(\beta) = J(w(k) + \beta \cdot dk) \quad (5-2)$$

Η μέθοδος υποθέτει πως η διεύθυνση dk προς την οποία γίνεται η διόρθωση είναι προ-επιλεγμένη και συνεπώς το πρόβλημα είναι πλέον τύπου ελαχιστοποίησης σε μια διάσταση, η οποία

είναι μια ευθεία που περνά από το σημείο $w(k)$ και εκτείνεται προς την κατεύθυνση dk . Η λογική λειτουργία ακολουθεί τα εξής δύο στάδια:

1. Περιορισμός του ελαχίστου μεταξύ δύο ακραίων τιμών.
2. Διαίρεση του διαστήματος σε ολοένα και μικρότερα υποδιαστήματα τα οποία συνεχίζουν να περιέχουν μέσα τους το ελάχιστο.

Με αυτόν τον τρόπο σταδιακά περιορίζεται η έρευνα μόνο στα σημεία με υψηλό ενδιαφέρον, μειώνοντας κατά πολύ το υπολογιστικό κόστος και ταυτόχρονα διατηρώντας την ακρίβεια των αποτελεσμάτων.

Μέθοδος Συζυγούς Κατάβασης Δυναμικού

Για τη μέθοδο της Συζυγούς Κατάβασης Δυναμικού γίνεται χρήση συνάρτησης δευτέρου βαθμού για την κατάβαση δυναμικού, η οποία συνάρτηση λόγω της τετραγωνικής μορφής της έχει την ιδιότητα της εύκολης ελαχιστοποίησης (13):

$$J(w) = J(0) + b^T \cdot w + \frac{1}{2} w^T \cdot H \cdot w \quad (5-3)$$

όπου H ο πίνακας του Hess του οποίου τα στοιχεία είναι οι διπλές παράγωγοι. Υποθέτουμε πως ο πίνακας αυτός είναι συμμετρικός, θετικά ορισμένος και έχει διάσταση $N \times N$, όπου N η διάσταση του διανύσματος w . Στο σημείο ελαχίστου ισχύει η συνθήκη Kuhn-Tucker:

$$\frac{\partial J}{\partial w} = 0 \quad (5-4)$$

άρα,

$$b + H \cdot w^* = 0 \quad (5-5)$$

$$w^* = -H^{-1} \cdot b \quad (5-6)$$

Τα πράγματα θα ήταν πολύ απλά αν η συνάρτηση κόστους του νευρωνικού ήταν η προαναφερθείσα και γνωρίζαμε τις τιμές b, H . Όμως η συνάρτηση κόστους του δικτύου μπορεί να προσεγγισθεί από αυτή τη μορφή μόνο τοπικά, και ο υπολογισμός του H είναι δύσκολος. Το ίδιο δεν ισχύει για το β οποίο σχετίζεται με την κλίση:

$$g(w) = \frac{\partial J}{\partial w} = b + H \cdot w(k) \quad (5-7)$$

οπότε $\beta = g(0)$. Ολόκληρος ο αλγόριθμος Backpropagation ασχολείται με αυτό, οπότε ο υπολογισμός είναι ευκολότερος.

Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου συζυγούς κατάβασης δυναμικού είναι ότι παρακάμπτει χωρίς συνέπειες τον υπολογισμό του πίνακα Hess. Οπότε μένει η προσέγγιση της τετραγωνικής συνάρτησης κόστους. Για να το πετύχει αυτό χρησιμοποιεί ιδέες τόσο από την απλή κατάβαση δυναμικού, όσο και από τη μέθοδο αναζήτησης ελαχίστου σε ευθεία. Αποδεικνύεται ότι το βήμα εκπαίδευσης προκύπτει από τον τύπο:

$$\beta_k = -\frac{d_k^T \cdot g_k}{d_k^T \cdot H \cdot d_k} \quad (5-8)$$

Η βασική διαφορά από τις άλλες μεθόδους είναι το ότι επιλέγουμε τόσο την κατεύθυνση όσο και το βήμα εκπαίδευσης ταυτόχρονα. Πιο συγκεκριμένα, αφού οριστεί το βήμα εκπαίδευσης β , επιλέγουμε μια κατεύθυνση dk και κινούμαστε προς τα εκεί για να βρούμε το ελάχιστο. Συνεπώς, διατηρείται η φιλοσοφία της μεθόδου αναζήτησης ελαχίστου σε ευθεία, αλλά για την επιλογή της κατεύθυνσης χρησιμοποιείται η μέθοδος της ορμής, καθώς το d_{k+1} είναι το άθροισμα της αρνητικής κλίσης $-g_{k+1}$ στο σημείο $w(k+1)$ με την προηγούμενη κατεύθυνση διόρθωσης dk πολλαπλασιασμένη επί μια παράμετρο ορμής μ_k . Η μέθοδος της συζυγούς κατάβασης δυναμικού λοιπόν αποτελεί τη γενικότερη περίπτωση, καθώς αν η παράμετρος ορμής είναι μηδέν έχουμε την απλή κατάβαση δυναμικού, ενώ αν είναι σταθερή και διάφορη του μηδενός έχουμε την απλή μέθοδο της ορμής.

Για την υλοποίηση της μεθόδου είναι απαραίτητος ο υπολογισμός του βήματος εκπαίδευσης β και του όρου της ορμής μ_k . Υπάρχουν διάφοροι τύποι υπολογισμού της ορμής που παρακάμπτουν τον υπολογισμό του πίνακα Hess. Αυτοί είναι:

- Hestenes-Stiefel:

$$\mu_k = \frac{g_{k+1} \cdot (g_{k+1} - g_k)}{d_k \cdot (g_{k+1} - g_k)} \quad (5-9)$$

- Polack-Ribiere:

$$\mu_k = \frac{g_{k+1} \cdot (g_{k+1} - g_k)}{g_k^T g_k} \quad (5-10)$$

- Fletcher-Reeves:

$$\mu_k = \frac{g_{k+1}^T g_{k+1}}{g_k^T g_k} \quad (5-11)$$

Γενικά οι παραπάνω συναρτήσεις είναι ισοδύναμες όταν η συνάρτηση κόστους είναι τετραγωνικής μορφής. Όμως επειδή στα δίκτυα MLP κάτι τέτοιο συμβαίνει μόνο τοπικά, ο τύπος των Polack-Ribiere δίνει ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα. Το β_k υπολογίζεται ελαχιστοποιώντας τη συνάρτηση κόστους, αντικαθιστώντας όπου w το $w = w(k) + \beta \cdot dk$. Η συνάρτηση είναι πλέον μιας μεταβλητής $J(\beta)$ και συνεπώς έχουμε το τυπικό πρόβλημα αναζήτησης ελαχίστου σε. Έτσι αποφεύγουμε πλήρως τον υπολογισμό του πίνακα του Hess.

5.1.2. Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης

Οι Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) είναι ένα είδος επιβλεπόμενης μάθησης, επαναληπτικής φύσεως, που συνδυάζει μικρούς χρόνους εκπαίδευσης και ικανότητα επίλυσης μη-γραμμικών προβλημάτων (16-19). Σκοπός τους είναι ο υπολογισμός της βέλτιστης διαχωριστικής επιφάνειας, η οποία ορίζεται ως η επιφάνεια με την ελάχιστη απόσταση από τα συνοριακά πρότυπα κάθε κατηγορίας σε ένα χώρο πολλών διαστάσεων. Το κριτήριο σύμφωνα με το οποίο επιλέγεται και παρουσιάζεται η βέλτιστη λύση είναι η μεγιστοποίηση του περιθωρίου ταξινόμησης γ , μεταξύ των δύο κατηγοριών. Το περιθώριο ταξινόμησης ορίζεται ως το άθροισμα:

$$\gamma = \gamma_0 + \gamma_1 \quad (5-12)$$

μεταξύ των περιθωρίων γ_0, γ_1 :

$$\gamma_0 = \min_{x \in C_0} \frac{|w^T + w_0|}{\|w\|} \quad (5-13)$$

$$\gamma_1 = \min_{x \in C_1} \frac{|w^T + w_0|}{\|w\|} \quad (5-14)$$

Τα περιθώρια γ_0, γ_1 είναι θετικοί αριθμοί και αντιστοιχούν στην απόσταση του πιο κοντινού προτύπου της κάθε κατηγορίας από τη διαχωριστική επιφάνεια. Το συνολικό περιθώριο ταξινόμησης γ αποτελεί ένα μέτρο εγγύτητας των δύο κλάσεων, καθώς όσο οι τιμές των αποστάσεων πλησιάζουν στο 0 τόσο πιο πιθανό είναι ένα μικρό σφάλμα από ύπαρξη θορύβου να προκαλέσει τη μετακίνηση ενός συνοριακού προτύπου, στην άλλη κατηγορία. Τα πρότυπα της κάθε κατηγορίας που βρίσκονται πιο κοντά στην ευθεία διαχωρισμού και συνεπώς καθορίζουν και την ελάχιστη απόσταση από αυτή, ονομάζονται διανύσματα υποστήριξης (support vectors). Το περιθώριο ταξινόμησης γ δίνεται από τη σχέση:

$$\gamma = \frac{2}{\|w\|} \quad (5-15)$$

Άρα, η καταλληλότερη λύση του προβλήματος είναι το κανονικό διαχωριστικό υπερεπίπεδο της παραπάνω μορφής το οποίο μεγιστοποιεί το περιθώριο γ . Για γραμμικά προβλήματα, η αναζήτηση της καταλληλότερης λύσης μετατρέπεται στο παρακάτω πρόβλημα βελτιστοποίησης:

$$\min(J(w, w_0) = \frac{1}{2} \|w\|^2) \quad (5-16)$$

υπό τους περιορισμούς:

$$d_i(w^T x_i + w_0) \geq 1, \quad i = 1, \dots, P \quad (5-17)$$

όπου d_i είναι η πραγματική κατηγορία του προτύπου x_i και P είναι ο συνολικός αριθμός των προτύπων. Για την επίλυση χρησιμοποιείται η κλασική μέθοδος επίλυσης Lagrange. Ωστόσο, θα

πρέπει να τονισθεί ότι όσο αυξάνεται ο αριθμός των προτύπων, ο κλασικός αλγόριθμος τετραγωνικού προγραμματισμού γίνεται απαγορευτικά αργός και οι ανάγκες σε μνήμη αρκετά μεγάλες. Στην περίπτωση που το πρόβλημα είναι μη-γραμμικό, εισάγονται μεταβλητές χαλαρότητας ξ_i και η συνάρτηση κόστους γίνεται:

$$J_{nl}(w, w_0) = \frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^P \xi_i \quad (5-18)$$

υπό τους περιορισμούς:

$$d_i(w^T x_i + w_0) \geq 1 - \xi_i, \quad i = 1, \dots, P \quad (5-19)$$

$$\xi_i \geq 0 \quad (5-20)$$

Αν η μεταβλητή ξ_i είναι μεγαλύτερη του 1 το πρότυπο x_i ταξινομείται λανθασμένα. Άρα το άθροισμα όλων των μεταβλητών χαλαρότητας μας δίνει το άνω όριο του πλήθους των προτύπων που ταξινομούνται λάθος. Η παράμετρος C είναι βάρος του κόστους των λανθασμένων ταξινομήσεων και επιλέγεται από το χρήστη. Για $C = 0$ αγνοούμε τελείως τις παραμέτρους χαλαρότητας, και δε μας ενδιαφέρει αν έχουμε λανθασμένες ταξινομήσεις, ενώ για μεγάλες τιμές του C δίνουμε μεγάλη έμφαση.

Η μεθοδολογία των SVM βασίζεται στο θεώρημα του Cover, σύμφωνα με το οποίο κάθε πολυδιάστατος χώρος με μη γραμμικά διαχωρίσιμα πρότυπα, μπορεί να μετασχηματιστεί σε ένα νέο χώρο στον οποίο τα πρότυπα είναι γραμμικά διαχωρίσιμα με υψηλή πιθανότητα, αρκεί ο μετασχηματισμός να είναι μη γραμμικός και ο νέος χώρος να έχει την απαραίτητη διάσταση (20). Η συνάρτηση μετασχηματισμού σε ένα χώρο που τα πρότυπα είναι γραμμικά διαχωρίσιμα συμβολίζεται με $\Phi(\cdot)$. Έτσι, για την περίπτωση μη-γραμμικών προβλημάτων ακολουθείται ακριβώς η λογική επίλυσης που παρουσιάστηκε για τα γραμμικά διαχωρίσιμα προβλήματα μόνο που κάθε πρότυπο x_i αντικαθίσταται από το $\Phi(x_i)$ και η εξίσωση της βέλτιστης διαχωριστικής επιφάνειας γίνεται:

$$g(x) = w^T \Phi(x) + w_0 = \sum_{i=1}^P \lambda_i d_i \Phi(x_i)^T \Phi(x) + w_0 \quad (5-21)$$

Παρατηρώντας την παραπάνω σχέση φαίνεται ότι η συνάρτηση μετασχηματισμού $\Phi(\cdot)$ εμφανίζεται πάντα στη μορφή γινομένου. Από την άλλη πλευρά, η $\Phi(\cdot)$ έχει το μειονέκτημα ότι μπορεί να φθάσει έως και άπειρες διαστάσεις και ότι η ακριβής διατύπωσή της μπορεί να γίνει αδύνατη, δυσχεραίνοντας εν τέλει εξαιρετικά τους υπολογισμούς. Με βάση τα παραπάνω λοιπόν ορίζεται η συνάρτηση:

$$k(x, y) = \Phi(x)^T \Phi(y) \quad (5-22)$$

η οποία ονομάζεται συνάρτηση πυρήνα. Με τη χρήση της συνάρτησης πυρήνα μπορούν να απλοποιηθούν οι πράξεις, γιατί η $k(\cdot)$ υπολογίζεται γενικά με μικρό αριθμό πράξεων (19). Επίσης

δε χρειάζεται να γνωρίζουμε ακριβώς ποια είναι η συνάρτηση μετασχηματισμού (κάτι που για τα περισσότερα προβλήματα είναι πολύ δύσκολο), αλλά να γνωρίζουμε απλά ότι υπάρχει έστω και σε άπειρες διαστάσεις. Έτσι το ενδιαφέρον εστιάζεται στην επιλογή της καταλληλότερης συνάρτησης πυρήνα για το εκάστοτε πρόβλημα. Οι πιο συνηθισμένες συναρτήσεις πυρήνα είναι η Γκαουσιανή RBF, η πολυωνυμική, η σιγμοειδής, η αντίστροφη πολυτετραγωνική κ.α..

Συνοψίζοντας, τα SVM είναι πολύ αποδοτικά στην επίλυση δυϊκών προβλημάτων ταξινόμησης οποιουδήποτε τύπου, χάρη στην ικανότητα τους να αλλάζουν χώρο διαστάσεων μέχρι να βρουν εκείνο στον οποίο τα πρότυπα καθίστανται γραμμικά διαχωρίσιμα. Μάλιστα, σε αντίθεση με τα νευρωνικά, η διαστασιμότητα του μοντέλου είναι ανεξάρτητη της πολυπλοκότητας του και συνεπώς μπορούμε να μεταβούμε σε χώρους πολύ μεγάλων διαστάσεων χωρίς επιπλέον μετατροπές στη μέθοδο. Το μεγάλο τους μειονέκτημα είναι το υπολογιστικό κόστος σε μονάδες μνήμης για τη διατήρηση των αποτελεσμάτων. Το μειονέκτημα αυτό αντιμετωπίζεται με τη χρήση των πυρήνων, την επίλυση του δυϊκού προβλήματος και τη χρήση βελτιστοποιημένων εκδόσεων του αρχικού αλγορίθμου SVM. Παραδείγματα τέτοιων εκδοχών είναι η μέθοδος του τεμαχισμού, η μέθοδος του Osuna (17), το SVMlight (21) και η μέθοδος ελάχιστης ακολουθιακής βελτιστοποίησης (22).

5.1.3. Ομαδοποίηση K-Κοντινότερων Γειτόνων

Η μέθοδος K κοντινότερων γειτόνων (K-Nearest Neighbors, K-NN) είναι ένα είδος επιβλεπόμενης μάθησης, επαναληπτικής φύσεως (1, 13, 23). Καθώς η συνάρτηση η συνάρτηση ελαχιστοποίησης προσεγγίζεται μόνο τοπικά, είναι γνωστή και ως βαριεστημένη μάθηση. Αποτελεί έναν από τους απλούστερους αλγορίθμους της μηχανικής μάθησης, όπου ένα αντικείμενο κατηγοριοποιείται με βάση την πλειοψηφία της κατηγορίας που ανήκουν οι k κοντινότεροι γείτονές του, όπου $k \in \mathbb{N}$ είναι μια σταθερά προκαθορισμένη από τον χρήστη.

Ως γείτονες θεωρούνται μόνο εκείνα τα πρότυπα για τα οποία είναι γνωστή από πριν η πραγματική τους κατηγορία. Το σύνολο των γειτόνων συνιστά το υποσύνολο εκπαίδευσης του αλγορίθμου, παρόλο που δεν πληροί τις αυστηρές προδιαγραφές τις τυπικής θεώρησης των συνόλων εκπαίδευσης. Η μέθοδος χωρίζεται σε δύο στάδια: το στάδιο εκπαίδευσης και το στάδιο ταξινόμησης. Το στάδιο εκπαίδευσης συνίσταται από τον προσδιορισμό του υποσυνόλου εκπαίδευσης (γειτόνων με γνωστή κατηγορία) και την αποθήκευση των ανάλογων προτύπων και των αντίστοιχων πληροφοριών ταξινόμησης τους. Για τον προσδιορισμό των κοντινότερων γειτόνων γίνεται συνήθως χρήση της Ευκλείδειας απόστασης και σε περιπτώσεις που δεν έχουμε συνεχείς μεταβλητές, η απόσταση Hamming ή άλλες αντίστοιχες. Στο στάδιο ταξινόμησης, ένα άγνωστο πρότυπο τοποθετείται στην κατηγορία που ανήκει η πλειοψηφία από τους k κοντινότερους γείτονές του.

Η βέλτιστη τιμή του k εξαρτάται από τα δεδομένα. Γενικά μεγαλύτερες τιμές του k μειώνουν την επίδραση του θορύβου στην ταξινόμηση, αλλά κάνουν πιο αδρές τις διαχωριστικές γραμμές μεταξύ των κατηγοριών. Μια καλή τιμή για το k μπορεί να βρεθεί χρησιμοποιώντας διάφορες ευριστικές μεθόδους. Στη συνηθισμένη περίπτωση των 2 κατηγοριών, συνίσταται η επιλογή του k ως μονού αριθμού ώστε να αποφεύγονται οι ισοψηφίες. Η απόδοση του αλγορίθμου μπορεί

να μειωθεί δραματικά από την παρουσία θορύβου ή άσχετων χαρακτηριστικών, γεγονός που καθιστά σημαντική την ύπαρξη ενός υποσυστήματος επιλογής χαρακτηριστικών.

Το μειονέκτημα της βασικής πλειοψηφικής ταξινόμησης είναι πως οι κατηγορίες με τα πιο συχνά πρότυπα τείνουν να κυριαρχούν στην πρόβλεψη του αγνώστου προτύπου, καθώς είναι πιθανότερο να εμφανιστούν μέσα στους k κοντινότερους γείτονες, ειδικά αν το k δεν έχει μικρές τιμές. Επίσης, ο αλγόριθμος είναι ευαίσθητος στην τοπική δομή των δεδομένων.

Η ίδια μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για αναδρομή, χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή των συντεταγμένων των k κοντινότερων γειτόνων του. Μια άλλη παραλλαγή είναι η χρήση βαρών στην συνεισφορά των γειτόνων, ώστε οι κοντινοί γείτονες να συνεισφέρουν περισσότερο στη μέση τιμή απ' ό,τι οι πιο απομακρυσμένοι. Ένας τυπικός τρόπος να πραγματοποιηθεί αυτό είναι να δοθεί σε γείτονα ένα βάρος $1/d$, όπου d είναι η απόσταση από το ζητούμενο πρότυπο, δημιουργώντας μια γενίκευση της γραμμικής παρεμβολής.

5.1.4. Ομαδοποίηση K-Μέσων

Η μέθοδος K-μέσων (K-Means, KM) είναι μια μη-επιβλεπόμενη μέθοδος μάθησης και είναι επαναληπτικής φύσης (24). Στόχο έχει την ταξινόμηση n προτύπων $x(1), x(2), \dots, x(n)$ σε k ομάδες X_1, X_2, \dots, X_k , όπου $n > k$. Ο αριθμός των ομάδων k είναι προκαθορισμένος από το χρήστη. Κάθε ομάδα εκπροσωπείται από ένα κέντρο. Η διαδικασία ταξινόμησης υλοποιείται με τον υπολογισμό της ευκλείδειας απόστασης κάθε προτύπου από τα κέντρα όλων των ομάδων και την τοποθέτηση του στην ομάδα από την οποία απέχει λιγότερο. Η αρχική θέση κάθε κέντρου επιλέγεται με τυχαίο τρόπο με την προϋπόθεση τα κέντρα να απέχουν αρκετά μεταξύ τους. Ωστόσο, από τη δεύτερη επανάληψη και έπειτα η θέση κάθε κέντρου προκύπτει από το μέσο όρο των συντεταγμένων των προτύπων που ανήκουν στην ομάδα την τρέχουσα επανάληψη. Η ολοκλήρωση της μεθόδου επέρχεται όταν παρέλθει μια επανάληψη δίχως μετακίνηση κανενός μέσου, οπότε και το σύστημα έχει έρθει σε ισορροπία. Με μαθηματικούς όρους, ο σκοπός της μεθόδου είναι η ελαχιστοποίηση μιας συνάρτησης, η οποία στην προκειμένη περίπτωση είναι το τετραγωνικό σφάλμα της απόστασης του εκάστοτε προτύπου από το κάθε κέντρο.

Παρόλο που ο αλγόριθμος πάντοτε συγκλίνει, δεν είναι απαραίτητο ότι το σημείο ισορροπίας του αποτελεί και τη βέλτιστη γενική λύση. Δηλαδή συχνά συγκλίνει σε τοπικά ελάχιστα. Προφανώς, ο σημαντικότερος παράγοντας είναι η αρχική επιλογή των κέντρων, επιλογή στην οποία παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος έχει προταθεί η πολλαπλή εφαρμογή του αλγορίθμου στο εκάστοτε σύνολο, ώστε να δημιουργηθεί μια πιο γενική αντικειμενική εικόνα για το που ανήκει το κάθε στοιχείο. Επίσης επειδή η όλη μέθοδος στηρίζεται σε υπολογισμό αποστάσεων, η ακρίβεια αυτών παίζει σημαντικό ρόλο. Άρα καλό είναι να χρησιμοποιούνται κανονικοποιημένα δεδομένα καθώς αυτό διευκολύνει στον ακριβέστερο υπολογισμό των αποστάσεων. Ένα άλλο μειονέκτημα, είναι η αδυναμία του αλγορίθμου να λάβει υπ' όψιν του οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με την εντροπία των δεδομένων, ή διαφορετικά τη συσχέτισή τους, ώστε να επιτύχει καλύτερα αποτελέσματα.

5.1.5. Ομαδοποίηση Ασαφών C-Μέσων

Η μέθοδος ασαφούς ταξινόμησης C-μέσων (Fuzzy C-Means Clustering, FCM) είναι ένα είδος επιβλεπόμενης μάθησης, επαναληπτικού, «μαλακού» τύπου (25). Βασίζεται στη γενικότερη φιλοσοφία της ασαφούς λογικής (fuzzy logic), που σημαίνει ότι κάθε σημείο ανήκει μερικώς (σε διαφορετικό βαθμό) σε πολλές κατηγορίες, αντί να ανήκει ολοκληρωτικά σε μία και μοναδική κατηγορία (26). Για κάθε σημείο λοιπόν x , έχουμε ένα συντελεστή $u_k(x)$ που ονομάζεται βαθμός συμμετοχής και προσδιορίζει το βαθμό κατά τον οποίο ανήκει το σημείο στην κατηγορία k . Το άθροισμα όλων των συντελεστών για κάθε σημείο έχει τιμή 1. Το κέντρο κάθε κατηγορίας προκύπτει από το μέσο όρο όλων των σημείων, πολλαπλασιασμένα με το βαθμό συμμετοχής του κάθε ενός.

Ουσιαστικά, η μέθοδος FCM μπορεί να θεωρηθεί η μαλακή εκδοχή της μεθόδου K-Means. Έτσι και εδώ συμβαίνουν τα εξής:

1. Επιλέγεται ο αριθμός των κατηγοριών k .
2. Τοποθέτηση τυχαίων αρχικών βαθμών συμμετοχής.
3. Υπολογισμός των κέντρων των κατηγοριών.
4. Υπολογισμός των βαθμών συμμετοχής κάθε σημείου, με βάση τα νέα κέντρα.
5. Επανάληψη των (3)-(4) μέχρι την τελική σύγκλιση.

Ο αλγόριθμος ελαχιστοποιεί την ενδοκατηγοριακή ποικιλομορφία, αλλά πέρα από τις ομοιότητες έχει και τα ίδια προβλήματα με τον K-Means. Το ελάχιστο είναι τοπικό ελάχιστο, και τα αποτελέσματα εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την αρχική επιλογή κέντρων και βαρών. Σαν εναλλακτική λύση προτείνεται η εφαρμογή του αλγορίθμου Expectation-Maximization (EM) (27), ο οποίος έχει καλύτερες ιδιότητες σύγκλισης διατηρώντας το βασικό χαρακτηριστικό του FCM, που είναι η μερική συμμετοχή σε διάφορες κατηγορίες.

5.2. Ταξινόμηση Δεδομένων μικρο-Τομογραφίας Οστού με Χρήση Πολλαπλών Μη-Ισορροπημένων Ταξινομητών

Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης έχουν αποκτήσει αρκετή δημοφιλία σε βιοϊατρικές εφαρμογές, με εκτεταμένη χρήση ως εργαλεία υποβοήθησης της διαγνωστικής απόφασης και της αναγνώρισης προτύπων (28-31). Οι μέθοδοι εφαρμόζονται επαναληπτικά με σκοπό την αντιστοίχιση των προτύπων εισόδου στις πρόπουσες κλάσεις, σύμφωνα με τις τιμές των χαρακτηριστικών εισόδου. Όταν ο λόγος μεταξύ των κλάσεων είναι σημαντικά δυσανάλογος, η απόδοση που παρέχουν οι συνηθισμένες τεχνικές επιβλεπόμενης μάθησης είναι χαμηλή και γι' αυτό γίνεται επιπλέον εφαρμογή μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης. Συνήθως, αυτές οι μέθοδοι είτε εφαρμόζουν ειδικές τεχνικές εξισορρόπησης του συνόλου δεδομένων με σκοπό να επαναφέρουν το λόγο των κλάσεων στο 50%-50% (για τις περιπτώσεις δυαδικών προβλημάτων, αντίστοιχα για παραπάνω κλάσεις), όπως στις περιπτώσεις της Υπερδειγματοληψίας και της Υποδειγματοληψίας (32-35), ή χρησιμοποιούν μάθηση με κόστη όπου τίθεται υψηλότερο κόστος σφάλματος ταξινόμησης στη μειοψηφική κλάση, όπως στην Ενίσχυση (Boosting) όπου ρυθμίζονται επανα-

ληπτικά τα βάρη στις εξόδους πολλών απλούστερων αδύναμων ταξινομητών με σκοπό την παραγωγή μιας τελικής εξόδου που παρέχει σημαντικά καλύτερη απόδοση από όλους τους επιμέρους ταξινομητές (36, 37). Πιο σπάνια, γίνονται αλγοριθμικές μετατροπές που μεταβάλλουν τον πυρήνα των αλγορίθμων επιβλεπόμενης μάθησης, ώστε να είναι πιο ταιριαστός με τα προβλήματα μη-ισορροπημένων δεδομένων (38).

Οι προσεγγίσεις εξισορρόπησης των δεδομένων μεταβάλλουν το μέγεθος του συνόλου εκπαίδευσης, είτε αφαιρώντας πρότυπα από την πλειοψηφική κλάση, μια διαδικασία που ονομάζεται Υποδειγματοληψία, είτε εισάγοντας νέα πρότυπα στη μειοψηφική κλάση, σε μια διαδικασία που ονομάζεται Υπερδειγματοληψία (39). Τυπικές μέθοδοι Υποδειγματοληψίας είναι η Τυχαία Υποδειγματοληψία (Random Undersampling, RU) και η Παρολίγον Υποδειγματοληψία (Near Miss Undersampling, NMU), όπου εφαρμόζεται μια στρατηγική επιλογής που κρατάει πρότυπα της πλειοψηφικής κλάσης με βάση ένα κριτήριο απόστασης. Σχετικά με τις μεθόδους Υπερδειγματοληψίας, δύο από τις πιο δημοφιλείς μεθόδους είναι η Τυχαία Υπερδειγματοληψία (Random Oversampling, RO), όπου τυχαία επιλεγμένα πρότυπα της μειοψηφικής κλάσης αντιγράφονται μέχρι να επιτευχθεί η αναλογία-στόχος μεταξύ των δύο κλάσεων, και η Τεχνική Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας (Synthetic Minority Oversampling Technique, SMOTE) (40), όπου δημιουργούνται νέα συνθετικά πρότυπα από τα ήδη υπάρχοντα πρότυπα της κλάσης μειοψηφίας με χρήση ενός συγκεκριμένου κανόνα.

Στις περιπτώσεις πολύ απαιτητικών προβλημάτων, είτε λόγω ύπαρξης μεγάλης ανισορροπίας είτε λόγω μικρής απόστασης μεταξύ των κλάσεων, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι μέθοδοι πολλαπλής ταξινόμησης (Ensemble Classification Methods) (41-43). Αυτές οι μέθοδοι συνδυάζουν κατάλληλα τις εξόδους απλούστερων ταξινομητών με σκοπό τη δημιουργία ενός μετά-ταξινομητή του οποίου η απόδοση είναι αυξημένη. Οι απλούστεροι ταξινομητές εκπαιδεύονται ανεξάρτητα μεταξύ τους και μπορούν να έχουν οποιαδήποτε μορφή. Οι τιμές των εξόδων τους συνήθως πολλαπλασιάζονται με βάρη που ελέγχουν τη συνεισφορά κάθε μιας στο τελικό αποτέλεσμα. Τα βάρη μπορούν να λάβουν ίδιες τιμές για κάθε ταξινομητή ή να χρησιμοποιηθεί κάποια επαναληπτική τεχνική που τα ρυθμίζει βέλτιστα (36).

Παρόλο που οι συνδυασμοί των μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης με αυτές της πολλαπλής ταξινόμησης μπορούν να οδηγήσουν υψηλές επιδόσεις, σύμφωνα με τη γνώση των συγγραφέων, ελάχιστες προσπάθειες έχουν γίνει προς αυτήν την κατεύθυνση. Τέτοιες είναι ο συνδυασμός του RU με την τεχνική Ενίσχυσης (Boosting) (43) και ο συνδυασμός του SMOTE με την Προσαρμοστική Ενίσχυση (Adaboost) (44). Το κοινό χαρακτηριστικό και των δύο αυτών μεθόδων είναι η χρήση μόνο μιας τεχνικής εξισορρόπησης με έναν απλό αλγόριθμο ταξινόμησης, συνήθως δέντρα απόφασης. Οι μέθοδοι αυτές ελέγχονται σε διάφορα είδη δεδομένων, απέναντι σε αντίστοιχες ή απλούστερες τεχνικές, παρέχοντας αυξημένη απόδοση. Ωστόσο, καθώς χρησιμοποιούν τεχνικές Ενίσχυσης εισάγουν επιπλέον πολυπλοκότητα στο σύστημα και αυξάνουν τους χρόνους τρεξίματος σε σχέση με πιθανές απλούστερες προσεγγίσεις. Προσπάθειες για την εκπαίδευση ταξινομητών με χρήση πολλαπλών μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης και μάλιστα διαφορετικού είδους δεν συναντώνται στη βιβλιογραφία.

Τα κατάγματα του σπογγώδους οστού αποτελούν ένα μεγάλο πρόβλημα υγείας στις μοντέρνες κοινωνίες, με ρυθμό εμφάνισης περίπου 3,5 εκατ. κατάγματα το χρόνο. Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε υψηλά κόστη ιατρικής περίθαλψης και στη μείωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Ο υπολογισμός του ρίσκου κατάγματος του σπογγώδους οστού μπορεί να αποτελέσει ένα κρίσιμο στοιχείο στην πρόγνωση και θεραπεία του πληθυσμού υψηλού κινδύνου. Η τυπική εκτίμηση του ρίσκου κατάγματος γίνεται κλινικά με τον υπολογισμό του δείκτη Οστικής Πυκνότητας (Bone Mineral Density, BMD), ο οποίος μετράται σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος με χρήση διπλής ακτινογραφίας απορρόφησης (dual X-ray absorptiometry). Ωστόσο, καθώς ο δείκτης Οστικής Μάζας δεν είναι πάντα έγκυρος (45, 46), η χρήση του FRAX, το οποίο βασίζεται σε έμμεσες παραμέτρους της ποιότητας του οστού (π.χ. χώρα διαμονής, ηλικία, οικογενειακό και προσωπικό ιστορικό κ.α.) έχει προταθεί ως ένα συμπληρωματικό εργαλείο από Διεθνή Οργανισμό Υγείας (47-50). Όμως, η εκτίμηση του ρίσκου κατάγματος με χρήση των BMD ή/και FRAX, τα οποία βασίζονται σε γενικευμένες ιδιότητες του οστού και στατιστικά δεδομένα από τον τρόπο ζωής του ασθενούς οδηγούν σε σφάλματα της τάξης του 20% έως 40% τόσο σε in-vitro όσο και κλινικές μελέτες (48, 51-53), συντηρώντας την υψηλή ανάγκη για την εξερεύνηση εναλλακτικών προσεγγίσεων.

Η τοπική μικροδομή το σπογγώδους οστού παρουσιάζει υψηλή μεταβλητότητα και ασκεί σημαντική επιρροή στη δύναμη και τη μηχανική συμπεριφορά του οστού (53-61). Η έρευνα για τα χαρακτηριστικά της περιορίζεται σε in-vitro αναλύσεις με χρήση μικρο-τομογραφικών υψηλής ανάλυσης, όπως μικρο-τομογραφία με χρήση ακτίνων-Χ (X-rays micro-CT). Η μικρο-τομογραφία είναι μια απεικονιστική τεχνική που επιτρέπει τη μη-καταστροφική, χαμηλού κόστους και υψηλής απόδοσης τρισδιάστατη σάρωση δειγμάτων με μέγεθος μερικών μικρόμετρων (62), συνεπώς επιτρέπει την οπτικοποίηση των τοπικών μικροδομών του σπογγώδους οστού (63-67). Με τον καιρό, ένας μεγάλος αριθμός ερευνών έχουν χρησιμοποιήσει αναλύσεις μικρο-τομογραφίας για τον προσδιορισμό των αλλαγών στη δομή του σπογγώδους οστού (68-70). Η ζώνη κατάγματος του σπογγώδους οστού χαρακτηρίζεται ως η τοπική περιοχή της μικροδομής του οστού όπου το πραγματικό σπάσιμο λαμβάνει χώρα και σχετίζεται στενά με τις αδύναμες συνδέσεις του σπογγώδους δικτύου (71). Ο προσδιορισμός και η τοπική ανάλυση της πιθανής ζώνης κατάγματος μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική εναλλακτική μέθοδος υπολογισμού του κινδύνου κατάγματος (71, 72). Όπως και αν έχει, ο ακριβής καθορισμός της αποτελεί μια πρόκληση που έχει λάβει μικρή προσοχή από την επιστημονική κοινότητα.

Η οπτική εκτίμηση για τον προσδιορισμό της ζώνης κατάγματος του σπογγώδους οστού, ακολουθούμενη από τον υπολογισμό των μορφομετρικών παραμέτρων της, οδήγησε σε ένα σφάλμα ταξινόμησης περίπου 20%, αλλά η απαιτούμενη ανθρώπινη παρέμβαση επέβαλε περιορισμούς τόσο στο χρόνο τρεξίματος όσο και στην ακρίβεια (73). Στο (72), παρουσιάζεται μια αυτοματοποιημένη προσέγγιση που πραγματοποιεί ένα γρήγορο τρισδιάστατο χονδροειδή προσδιορισμό της περιοχής κατάγματος. Ωστόσο, δεν ήταν δυνατό να αναγνωρισθεί η ζώνη κατάγματος με χρήση των τυπικών στατιστικών εργαλείων βασισμένα στην ανάλυση των κατανομών της μέσης τιμής και στις τυπικές απόκλισης των ιστομορφομετρικών παραμέτρων.

Τα μοντέλα Πεπερασμένων Στοιχείων (Finite Elements models) είναι μια ακόμα δημοφιλής προσέγγιση για τη μοντελοποίηση των ευρύτερων χαρακτηριστικών του οστού και συνεπώς της πρόβλεψης της συμπεριφοράς του σε περίπτωση κατάγματος (74, 75). Στο (76), προτείνεται ένα εξειδικευμένο μοντέλο βασισμένο σε ιστροπικά μικρο-τομογραφικά μοντέλα Πεπερασμένων Στοιχείων και σε έναν απλό νόμο φθοράς με σκοπό την περιγραφή του κατάγματος και την πρόβλεψη της αντίστοιχης καταπόνησης που δέχεται το οστό. Ωστόσο, εδώ ο προσδιορισμός της ζώνης κατάγματος γίνεται έμμεσα, ενώ αρκετές από τις πειραματικές υποθέσεις δεν ισχύουν στις πραγματικές περιπτώσεις οδηγώντας σε αποκλίσεις στα τελικά αποτελέσματα. Τέλος το μοντέλο χρειάζεται ρύθμιση πολλαπλών παραμέτρων, γεγονός το οποίο μπορεί να είναι μια χρονοβόρα και μη-διαισθητική διαδικασία.

Λόγω του ότι η περιοχή του πραγματικά σπασμένου σπογγώδους οστού είναι ένα πολύ μικρό μέρος του συνολικού δείγματος με στατιστικά διαφορετική μορφολογία από τη μη-σπασμένη περιοχή του οστού (72), η χρήση μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης για τον αυτόματο προσδιορισμό της ζώνης κατάγματος αποτελεί μια αρμόζουσα επιλογή, η οποία μαζί με τις μεθόδους πολλαπλής ταξινόμησης παρέχει τη δυνατότητα υψηλών επιδόσεων. Ωστόσο, στο βαθμό που οι συγγραφείς μπορούν να γνωρίζουν, η εφαρμογή των τεχνικών μηχανικής μάθησης γενικά, πόσο μάλλον των μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης ή/και πολλαπλής ταξινόμησης, για τη μελέτη της δομής του σπογγώδους οστού και της πρόβλεψης της ζώνης κατάγματος είναι αρκετά περιορισμένη. Στο (52) απλά Νευρωνικά Δίκτυα χρησιμοποιούνται σε ραδιογραφικά δεδομένα για την ανάλυση της δύναμης του οστού. Ένα σύστημα πολλαπλής ταξινόμησης με βάση τα νευρωνικά δίκτυα για την πρόβλεψη των παραγόντων κινδύνου των καταγμάτων ισχίου προτείνεται στο (77). Μια άλλη προσέγγιση πολλαπλής ταξινόμησης βασισμένη σε μοντέλα παλινδρόμησης για τη διάγνωση της οστεοπενίας από πολυτροπικά χαρακτηριστικά εικόνων παρουσιάζεται στο (78). Τα κοινά στοιχεία όλων αυτών των μεθόδων είναι ότι δεν εφαρμόζονται σε δεδομένα μικρο-τομογραφίας οστών και δεν κάνουν χρήση τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης, καθώς τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται δεν το απαιτούν. Συνεπώς, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν απ' ευθείας στο συγκεκριμένο πρόβλημα, αν και δείχνουν την πιθανή βελτίωση που μπορεί να επέλθει από τη χρήση πολλαπλών ταξινομητών.

Ο σκοπός αυτής της έρευνας είναι η πρόταση ενός Πλαισίου Ταξινόμησης βασισμένο στο συνδυασμό πολλαπλών ταξινομητών μη-ισορροπημένης μάθησης (Ensemble of Imbalanced Learning Classifiers) για τον προσδιορισμό της ζώνης κατάγματος του σπογγώδους οστού. Κίνητρο για αυτή την επιλογή διερεύνησης αποτελεί η ίδια η φύση του φαινομένου η οποία είναι εξαιρετικά τοπική. Άρα τέτοιες μη-ισορροπημένες προσεγγίσεις έχουν περισσότερες πιθανότητες να παρέχουν υψηλότερες επιδόσεις. Για το σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν δυο διαδεδομένες μέθοδοι μη-ισορροπημένης μάθησης, η Τυχαία Υποδειγματοληψία (Random Undersampling, RU) και η Τεχνική Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας (Synthetic Minority Oversampling Technique, SMOTE), μαζί με τρεις δημοφιλείς αλγόριθμους ταξινόμησης, το Multi-Layer Perceptrons (MLP), τις Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM) και τους Κ-Κοντινότερους Γείτονες (K-Nearest Neighbors, KNN), για την εύρεση της βέλτιστης υλοποίησης του προτεινόμενου πλαισίου ταξινόμησης. Επιπλέον, αναδεικνύονται οι πιο κρίσιμες

μορφομετρικές παράμετροι χρησιμοποιώντας τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών, συγκεκριμένα τη Σειριακή Πρόσθια Πλωτή Επιλογή (Sequential Forward Floating Selection, SFFS) (79), με σκοπό την πρόταση πιθανών βιοδεικτών για τον προσδιορισμό της ζώνης κατάγματος.

Στις ενότητες 5.2.1 και 5.2.2, παρουσιάζεται η πειραματική μεθοδολογία, η οποία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο συλλογής δεδομένων, τις περιγραφές του συνόλου δεδομένων και των χαρακτηριστικών, την περιγραφή του προτεινόμενου πλαισίου ταξινόμησης και την τεχνική περιγραφή των τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης και των ταξινομητών. Στην ενότητα 5.2.3, παρουσιάζονται τα πειραματικά αποτελέσματα και τέλος στην ενότητα 5.2.4 γίνεται περαιτέρω συζήτηση πάνω στα αποτελέσματα και εξάγονται συμπεράσματα για τις ιδιότητες των μεθόδων και τις μελλοντικές επεκτάσεις.

5.2.1. Μεθοδολογία

5.2.1.1. Συλλογή Δεδομένων

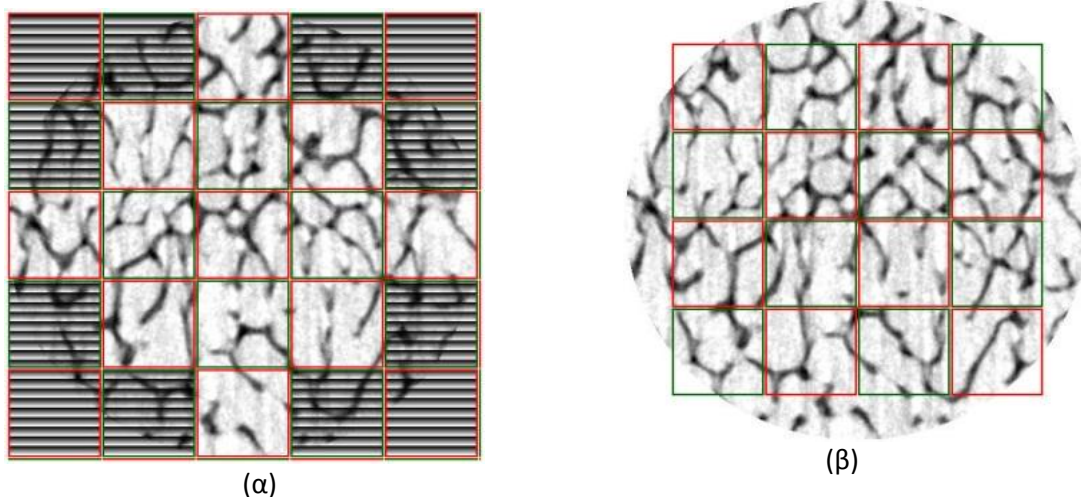
Το πλήρες πειραματικό σύνολο δεδομένων αποτελείται από σαράντα-πέντε κυλινδρικά δείγματα σπογγώδους οστού (10 mm διάμετρος, 24 mm ύψος) τα οποία έχουν αφαιρεθεί από τα μηριαία οστά και τις κνήμες ανθρώπων χωρίς σκελετικές διαταραχές στα πλαίσια του Ευρωπαϊκού έργου LHDl (IST-2004-026932) (80). Το δείγμα σαρώθηκε με μέγεθος εικονοστοιχείου 19,5 μm με χρήση τεχνολογίας μικρο-τομογραφίας (μοντέλο Skyscan 1072, Skyscan, Kontich, Belgium) και ελέγχθηκε μηχανικά (μοντέλο Mini bionix 858, MTS Systems Corp., Minneapolis, MN, USA) ακολουθώντας το πρωτόκολλο που περιγράφεται στο (73, 81, 82). Μετά από μηχανική συμπίεση, που οδήγησε σε κάταγμα του οστού, το δείγμα σαρώθηκε ξανά με χρήση του ίδιου εξοπλισμού μικρο-τομογραφίας. Συνεπώς δύο σύνολα δεδομένων ήταν διαθέσιμα: ένα πριν και ένα μετά το κάταγμα. Κάθε επιμέρους σύνολο δεδομένων περιείχε εικόνες αποχρώσεων του γκρι με διαστάσεις 469x469x991 εικονοστοιχείων (στην προκειμένη περίπτωση voxel).

5.2.1.2. Προσδιορισμός των Ζωνών Κατάγματος και Μη-Κατάγματος

Για τον προσδιορισμό ολόκληρης της 3D περιοχής του κατάγματος έγινε χρήση ενός αυτοματοποιημένου μοντέλου ευθυγράμμισης (83, 84). Η συγκεκριμένη μέθοδος ευθυγράμμισης βασίζεται στη χρήση της πληροφορίας επιφάνειας (Aree) και συγκεκριμένα περιλαμβάνει τον καθορισμό και την ταύτιση των κοινών επιφανειών των δύο συνόλων δεδομένων (πριν και μετά το κάταγμα) μέσω της ελαχιστοποίησης μιας απόστασης (85). Η μέθοδος εφαρμόστηκε για κάθε δείγμα στα δύο σύνολα δεδομένων: πριν και μετά το κάταγμα. Ο γεωμετρικός μετασχηματισμός που εφαρμόστηκε βασίζονταν στο μοντέλο άκαμπτου μετασχηματισμού (rigid transformation) (86). Η αυτόματη 3D ευθυγράμμιση εφαρμόστηκε με βάση γνωστά πρωτόκολλα (83, 84). Οι κατηγορίες που χωρίστηκαν οι τομές ήταν δύο: “Κάταγμα” (fracture) και “Μη-κάταγμα” (non-fracture). Η ταξινόμηση έγινε με βάση ένα κριτήριο επικάλυψης που περιγράφεται και επαληθεύεται στο (84). Το κριτήριο αυτό υποστηρίζει ότι αν το σπογγώδες οστό μιας τομής στο σύνολο δεδομένων μετά το κάταγμα παρουσιάζει επικάλυψη μεγαλύτερη του 30% με το ίδιο σπογγώδες οστό (αντίστοιχη τομή) του συνόλου δεδομένων πριν το κάταγμα, όλα τα εικονοστοιχεία του σπογγώδους οστού (της τομής) τοποθετούνται στην κατηγορία Μη-κάταγμα, ειδάλλως στην κατηγορία Κάταγμα.

5.2.1.3. Τοπική Ανάλυση

Ένα κυρίαρχο χαρακτηριστικό του κατάγματος του σπογγώδους οστού είναι η εξαιρετικά τοπική φύση του φαινομένου, όπως έχει ήδη αποδειχθεί και από προκαταρκτικές μελέτες (83, 87). Συνεπώς, υλοποιήθηκε η τοπική ανάλυση ολόκληρου του δείγματος με σκοπό τη σύγκριση της δομής της περιοχής που έχει υποστεί κάταγμα σε σχέση με την υγιή. Το συνολικό σύνολο δεδομένων πριν το κάταγμα χωρίστηκε σε 63.713 κυβικούς όγκους ενδιαφέροντος (Volume of Interest-VOI). Κάθε VOI αποτελείται από 93x93x93 εικονοστοιχεία τα οποία παρουσίαζαν επικάλυψη 46 εικονοστοιχείων στις τρεις διαστάσεις. Η δισδιάστατη εφαρμογή φαίνεται στην Εικ. 5-2 που ακολουθεί:



Εικόνα 5-2: Δισδιάστατη προβολή των VOI. (α) Το δείγμα χωρίζεται σε κύβους. Τα VOI που έχουν όγκο λιγότερο του 80% του κυλινδρικού σχήματος του δείγματος δεν περιλαμβάνονται στην ανάλυση (σκοτεινά), (β) Μετατόπιση των VOI στους άξονες x και y.

Λόγω της κυλινδρικής φύσης του δείγματος, μερικά VOI δεν ήταν κατάλληλα για μορφομετρική ανάλυση. Μόνο τα VOI που τουλάχιστον 80% του όγκου τους ανήκε στο δείγμα διατηρήθηκαν (Εικ. 5-2α). Η μορφομετρική ανάλυση τελικά πραγματοποιήθηκε μόνο πάνω στον όγκο του πραγματικού οστού, όπως αυτός καθορίζεται από την κυλινδρική γεωμετρία του δείγματος με τον τρόπο που φαίνεται στην Εικ. 5-2β (δηλαδή τα λευκά κομμάτια του VOI δεν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη).

Ακολουθώντας, στο μικρο επίπεδο, τη φιλοσοφία που περιεγράφηκε προηγουμένως για την ταξινόμηση του οστού σε “Κάταγμα” και “Μη-κάταγμα”, το VOI θεωρείται ότι ανήκει στην περιοχή «κάταγμα» ή «μη-κάταγμα» ανάλογα με το ποσοστό της επικάλυψης στα εικονοστοιχεία των συνόλων δεδομένων πριν και μετά το κάταγμα. Όμως από τη στιγμή που δεν υπάρχει κάποιο βέλτιστο κατώφλι αυτού του ποσοστού στη βιβλιογραφία, εφαρμόστηκαν δώδεκα τιμές κατωφλίων ξεκινώντας από το 5% έως το 60% με βήμα 5%, δημιουργώντας δώδεκα συνολων-ετικετών αντίστοιχα. Καθώς η τιμή του κατωφλίου αυξάνει, η ποιότητα των προτύπων της κλάσης «κάταγμα» (μειοψηφία) αυξάνει επίσης, αλλά ο αριθμός των προτύπων της κλάσης μειώνεται, δείχνοντας τον ξεκάθαρο συμβιβασμό μεταξύ ποιότητας και μεγέθους της μειοψηφικής κλά-

σης. Επίσης, κάθε σύνολο μιας τιμής κατωφλίου είναι υποσύνολο του συνόλου του αμέσως μικρότερου κατωφλίου (π.χ. το σύνολο του 10% είναι υποσύνολο του 5%, το 15% υποσύνολο του 10% κτλ.). Οι λεπτομέρειες των κατανομών κάθε κλάσης φαίνονται στον Πίν. 5-1.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-1: ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΣΕ ΔΥΟ ΚΛΑΣΕΙΣ, ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΠΟΣΟΣΤΟ % ΤΟΥ ΚΑΤΩΦΛΙΟΥ ΤΩΝ ΣΠΑΣΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΟΣΤΟΙΧΕΙΩΝ.

% σπασμένων εικονοστοιχείων	Μέγεθος κλάσης «Μη-Κάταγμα»	Μέγεθος κλάσης «Κάταγμα»	Αναλογία Κλάσεων %
5	7153	56550	12.6
10	4910	58793	8.4
15	3687	60016	6.1
20	2821	60882	4.6
25	2195	61508	3.6
30	1729	61974	2.8
35	1367	62336	2.2
40	1050	62653	1.7
45	800	62903	1.3
50	611	63092	1.0
55	441	63262	0.7
60	313	63390	0.5

5.2.1.4. Περιγραφή Χαρακτηριστικών

Για κάθε VOI, υπολογίζονται είκοσι οκτώ μορφομετρικές παράμετροι που λειτουργούν ως χαρακτηριστικά (features) του υποσυνόλου εισόδου (input dataset). Τα χαρακτηριστικά αυτά παρουσιάζονται ομαδοποιημένα στον Πίνακα 5-2 μαζί με έναν τυπικό αύξοντα αριθμό που διευκολύνει την γρήγορη αναγνώρισή τους. Οι κανονικοποιημένες ιδιοτιμές υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας την κανονικοποίηση του Turner (88), που παρέχεται από τις τρεις κύριες κατευθύνσεις του ελλειψοειδούς. Οι παραπάνω παράμετροι υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το software “CTAnalyzer” (Skyscan, Kontich, Belgium).

Ο όγκος του ιστού TV είναι ο συνολικός όγκος του κάθε VOI. Η 3D μέτρηση του όγκου βασίζεται στο μοντέλο όγκου βηματικών κύβων (marching cubes volume model) του VOI. Ο όγκος του οστού είναι ο συνολικός όγκος των στοιχείων της μάσκας τμηματοποίησης (segmentation mask) του VOI που ανήκουν στο προσκήνιο (foreground), δηλαδή το άθροισμα των εικονοστοιχείων που έχουν προσδιοριστεί ως οστό από τον αλγόριθμο τμηματοποίησης. Η επιφάνεια του οστού BS είναι το εμβαδό της επιφάνειας όλων των στέρεων αντικειμένων του VOI, μετρημένα σε 3D (μέθοδος marching cubes). Οι λόγοι BV/TV, BS/BV και BS/TV χρησιμοποιήθηκαν επίσης ως χαρακτηριστικά.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-2: ΙΣΤΟΜΟΡΦΟΜΕΤΡΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΣΠΟΓΓΩΔΟΥΣ ΟΣΤΟΥ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΟΙ ΑΥΞΟΝΤΕΣ ΑΡΙΘΜΟΙ.

1	Δομικός Συντελεστής του Μοντέλου (Structure Model Index, SMI)	9	Πυκνότητας Επιφάνειας Οστού (Bone Surface Density, BS/TV)
2	Άμεσο Πάχος Σπογγώδους Οστού (Direct Trabecular Thickness, Tb.Th*)	10	Ποσοστό Επιφάνειας Οστού προς Όγκο Οστού (Bone Surface to Volume Ratio, BS/BV)
3	Πυκνότητα Συνδεσιμότητας (Connectivity Density, CD)	11	Μέσο Μήκος Παρεμβολής 1 (Mean Intercept Length, MIL1)
4	Άμεσος Διαχωρισμός Σπογγώδους Οστού (Direct Trabecular Separation, Tb.Sp*)	12-13	Οι δύο βαθμοί ανισοτροπίας (Degrees of Anisotropy, DA_1, DA_2)
5	Ποσοστό Όγκου Οστού (Bone Volume Fraction, BV/TV)	14-16	Κανονικοποιημένες Συντεταγμένες των Ιδιοδιανυσμάτων του Τανυστή Υλικού- H_1, H_2, H_3
6	Όγκος Οστού (Bone Volume, BV)	17-19	Ιδιοτιμές (Eigenvalues, E_1, E_2, E_3)
7	Όγκος Ιστού (Tissue Volume, TV)		
8	Επιφάνεια Οστού (Bone Surface, BS)	20-28	Συντεταγμένες των Ιδιοδιανυσμάτων του Τανυστή Υλικού (Eigenvector Coordinates of Fabric Tensor)

Το άμεσο πάχος σπογγώδους οστού Tb.Th* βασίζεται στον υπολογισμό του τοπικού πάχους με βάση τον όγκο και ανεξάρτητο του υποτιθέμενου δομικού τύπου, υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο προσαρμογής σφαιρών (sphere fitting method) (89). Ο άμεσος διαχωρισμός του σπογγώδους οστού Tb.Sp* ορίζεται ως η διάμετρος των κοιλοτήτων του μυελού των οστών και για τον υπολογισμό του χρησιμοποιήθηκε η ίδια μέθοδος με το Tb.Th* (89, 90). Το SMI είναι ένας τοπολογικός δείκτης που δίνει μια προσέγγιση της χαρακτηριστικής μορφής σε όρους πλακών και ράβδων που συνιστούν τη 3D δομή. Για ιδανικές πλάκες και ράβδους, ο δείκτης λαμβάνει τιμές 0 και 3 αντίστοιχα, ενώ για σύνθετες δομές λαμβάνει τις ενδιάμεσες τιμές (91). Η πυκνότητα συνδεσιμότητας CD χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του βαθμού των πολλαπλών συνδέσεων και συνεπώς δίνει το μέγιστο αριθμό βρόγχων που μπορούν να διαχωριστούν σε ένα δίκτυο προτού αυτό χωριστεί σε δύο μέρη (92). Ο όρος υλικό έχει ήδη χρησιμοποιηθεί στη μηχανική των οστών για να περιγράψει την ανισοτροπία στη μικροδομή ενός υλικού (93). Ο τανυστής υλικού ορίζεται ως ο θετικός τανυστής δευτέρου βαθμού που περιγράφει ποσοτικά το υλικό (93, 94).

Οι ιδιοτιμές του τανυστή υλικού (E_i) υπολογίστηκαν με χρήση της τεχνικής μέσου μήκους παρεμβολής (Mean Intercept Length, MIL) (95, 96). Με βάση αυτή ένα πλέγμα παράλληλων γραμμών υπερτίθεται στη σπογγώδη δομή. Η μέση απόσταση μεταξύ των τομών του πλέγματος με τη σπογγώδη δομή υπολογίζεται και οπτικοποιείται στις τρεις διαστάσεις. Αν η δομή είναι ορθοτροπική (τρεις άξονες συμμετρίας) η κατανομή μπορεί να προσεγγίσει ένα ελλειψοειδές. Η τιμές των E_1, E_2 και E_3 αναπαριστούν τους κύριους άξονες στις τρεις διαστάσεις του ελλειψοειδούς. Αυτές οι τιμές δίνουν πληροφορία σχετικά με το πόσο απέχουν οι μικροδομές του σπογγώδους

οστού στις τρεις διαστάσεις, και συνεπώς πόσο προσανατολισμένο είναι το πλαίσιο σε κάθε κατεύθυνση. Αυτές οι ιδιοτιμές και τα αντίστοιχα ιδιοδιανύσματα (3x3 πίνακας του τανυστή υλικού) δίνουν συνολικά 12 χαρακτηριστικά. Οι τιμές των E_i φάνηκε να εξαρτώνται από άλλες δομικές παραμέτρους (π.χ. η απορροφητικότητα της δομής) (97), συνεπώς χρησιμοποιήθηκε η κανονικοποίηση των ιδιοτιμών. Οι κανονικοποιημένες ιδιοτιμές H_i υπολογίστηκαν από τις τρεις κύριες κατευθύνσεις του ελλειψοειδούς, χρησιμοποιώντας την κανονικοποίηση του Turner (88):

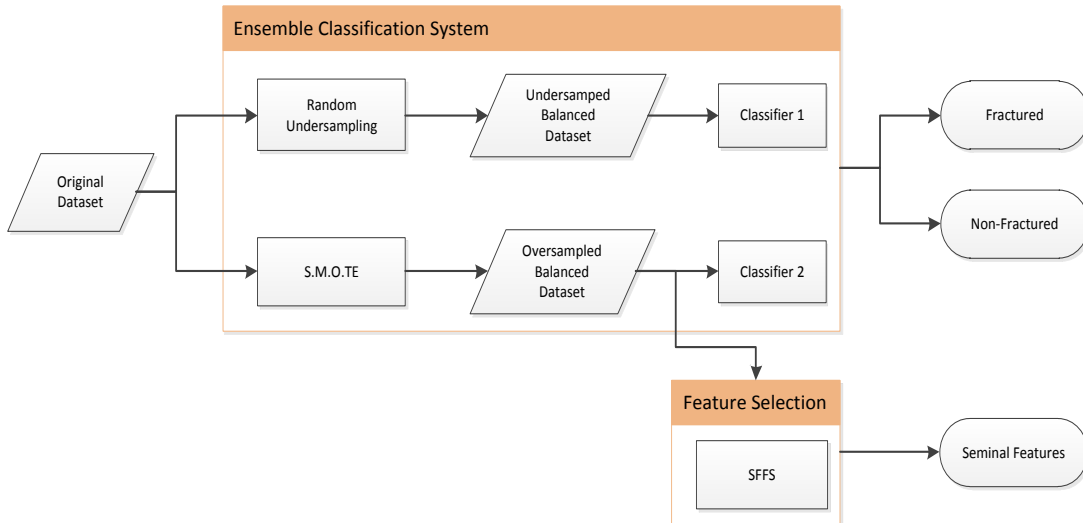
$$H_1 \pm H_2 \pm H_3 = 1 \quad (5-23)$$

Ο βαθμός ανισοτροπίας DA είναι μια μέτρηση της ανισοτροπίας του 3D αντικειμένου. Η ανισοτροπία είναι μια μέτρηση της 3D ασυμμετρίας κατά μήκος ενός συγκεκριμένου κατευθυντικού άξονα. Εκτός του ποσοστιαίου όγκου, ο DA και οι γενικές στερεολογικές παράμετροι του σπογγώδους οστού είναι πιθανόν οι πιο καθοριστικοί παράγοντες της μηχανικής δύναμης του οστού (94). Τα δύο DA που χρησιμοποιούνται έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία (98, 99) και υπολογίζονται ο λόγος μεταξύ των τριών κύριων MIL :

$$DA_1 = MIL_1/MIL_3 \quad (5-24)$$

$$DA_2 = MIL_2/MIL_3 \quad (5-25)$$

5.2.2. Περιγραφή Συστήματος Ταξινόμησης Πολλαπλής Μη-ισορροπημένης Μάθησης



Εικόνα 5-3: Διάγραμμα ροής του προτεινόμενου πλαισίου πολλαπλής μη-ισορροπημένης ταξινόμησης

Στα τυπικά προβλήματα δυαδικής ταξινόμησης, ο στόχος των τεχνικών εξισορρόπησης δεδομένων είναι η δημιουργία ενός νέου συνόλου δεδομένων με ισορροπημένη αναλογία πλειοψηφικής/μειοψηφικής κλάσης (ιδανικά 50%-50%), μεταβάλλοντας τον πληθυσμό είτε της πλειοψηφικής κλάσης είτε της μειοψηφικής κλάσης του αρχικού συνόλου δεδομένων με βάση κάποιο κριτήριο. Στην πρώτη περίπτωση η διαδικασία ονομάζεται Υποδειγματοληψία και μειώνεται ο

πληθυσμός της πλειοψηφικής κλάσης, ενώ στη δεύτερη περίπτωση ονομάζεται Υπερδειγματοληψία και αυξάνεται ο αριθμός δειγμάτων της μειοψηφικής κλάσης. Αυτό το νέο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται μόνο για την εκπαίδευση του ταξινομητή, ενώ ο έλεγχος του συστήματος γίνεται σε ένα μέρος του αρχικού συνόλου δεδομένων που διατηρεί την αρχική μη-ισορροπημένη αναλογία κλάσεων. Στην περίπτωση της Τυχαίας Υποδειγματοληψίας, αφαιρούνται τυχαία πρότυπα από την πλειοψηφική κλάση μέχρι να επιτευχθεί μια ισορροπημένη αναλογία κλάσεων, χωρίς κάποιο ιδιαίτερο κανόνα. Στην περίπτωση της Τεχνική Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας, δημιουργούνται συνθετικά πρότυπα από την μειοψηφική κλάση με βάση την παρακάτω διαδικασία: Αρχικά, αναγνωρίζονται οι k -κοντινότεροι γείτονες p_{ki} εντός της μειοψηφικής κλάσης κάθε προτύπου p_i , με βάση την Ευκλείδεια απόσταση τους στο χώρο των χαρακτηριστικών. Στη συνέχεια, ένας από αυτούς του γείτονες επιλέγεται τυχαία και χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός νέου συνθετικού προτύπου με βάση την ακόλουθη εξίσωση:

$$p_{new} = p_i + \delta \cdot (p_{ki} - p_i) \quad (5-26)$$

όπου $\delta \in [0, 1]$ είναι ένας τυχαίος αριθμός που αλλάζει τιμή για κάθε νέα διαδικασία δημιουργίας προτύπου.

Το προτεινόμενο Πλαίσιο Συστήματος Ταξινόμησης που παρουσιάζεται στην Εικ.5-3, είναι ένας συνδυασμός των μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης και πολλαπλής ταξινόμησης. Πιο συγκεκριμένα, στο αρχικό σύνολο δεδομένων εφαρμόζονται ταυτόχρονα η τεχνική Τυχαίας Υποδειγματοληψίας (Random Undersampling) και η Τεχνική Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας (SMOTE), δημιουργώντας δύο διαφορετικά σύνολα δεδομένων για εκπαίδευση. Στη συνέχεια, κάθε σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται για την εκπαίδευση του αντίστοιχου ταξινομητή βαθμολόγησης. Οι δύο ταξινομητές ελέγχονται σε ένα κοινό υποσύνολο ελέγχου, επιστρέφοντας για κάθε πρότυπο τη βαθμολογία του. Η βαθμολογία είναι μια συνεχής τιμή από το 1 έως το 2 ανάλογα με τη πιθανότητα που έχει το πρότυπο να ανήκει στην κλάση «μη-κάταγμα» (πλειοψηφική) ή «κάταγμα» (μειοψηφική) αντίστοιχα. Η μέση τιμή της βαθμολογίας των δυο ταξινομητών αποτελεί την τελική έξοδο του συστήματος. Τα πρότυπα κατηγοριοποιούνται τελικά στην κλάση «κάταγμα» ή «μη-κάταγμα», με βάση το βέλτιστο σημείο της ROC καμπύλης του συστήματος.

Σχετικά με τους ταξινομητές, εφαρμόστηκαν τρεις ευρέως διαδεδομένοι αλγόριθμοι ταξινόμησης που περιλαμβάνουν τα Multi-Layer Perceptrons (MLP) [30], τα Support Vector Machines (SVM) (16) και τους K-Nearest Neighbor (KNN) [32] χρησιμοποιώντας το λογισμικό Matlab R2015b. Το MLP είχε ένα κρυμμένο επίπεδο 30 νευρώνων και χρησιμοποιούσε τη συνάρτηση μεταφοράς σιγμοειδούς υπερβολικής εφαπτομένης για το πρώτο στάδιο (είσοδος-κρυφό επίπεδο) και τη γραμμική συνάρτηση μεταφοράς για το στάδιο εξόδου. Για την εκπαίδευσή του χρησιμοποιήθηκε η τεχνική οπίσθιας διάδοσης σφάλματος (back-propagation technique) με τη βελτιστοποίηση των Levenberg-Marquardt. Το SVM υλοποιήθηκε με χρήση της βιβλιοθήκης LIBSVM για Matlab, χρησιμοποιώντας πυρήνα RDF, την ταξινόμηση διπλού L2-κανονικοποίησης L2-απώλειας διανύσματος υποστήριξης, παράμετρο κόστους $C=1$ και $\text{eps}=0.01$. Ο ταξινομητής KNN είχε δύο κύριες παραμέτρους, τον αριθμό των κοντινότερων γειτόνων k , με τιμή $k = 3$, και

το μετρικό απόστασης των προτύπων στο χώρο των χαρακτηριστικών, που επιλέχτηκε να είναι η Ευκλείδεια απόσταση. Οι ίδιες παράμετροι εφαρμόστηκαν και στις περιπτώσεις πολλαπλής ταξινόμησης.

Σχετικά με την αξιολόγηση των υλοποιημένων σχημάτων, η χρήση των συνηθισμένων κριτηρίων, όπως η ακρίβεια, δεν είναι ορθή καθώς η μη-ισορροπημένη φύση των δεδομένων περιορίζει τις τιμές του κριτηρίου σε ένα πολύ μικρό εύρος, μειώνοντας τη διαχωριστική του ικανότητα. Μια αποτελεσματική εναλλακτική επιλογή για την αποτίμηση της γενικότερης ποιότητας του μοντέλου ταξινόμησης είναι το Εμβαδό Κάτω από την Καμπύλη (Area Under Curve, AUC), που αντιστοιχεί στο εμβαδό της καμπύλης ROC ενός ταξινομητή βαθμολόγησης. Με σκοπό την ολοκληρωμένη και καθαρότερη αποτίμηση της απόδοσης και της ποιότητας του μοντέλου ταξινόμησης, πέρα από το AUC, υπολογίζονται τα παρακάτω ευρέως διαδεδομένα κριτήρια αξιολόγησης μη-ισορροπημένης μάθησης στο βέλτιστο σημείο της καμπύλης ROC.

$$\text{Ευαισθησία} = \frac{\text{Αληθώς Θετικά}}{\text{Αληθώς Θετικά} + \text{Ψευδώς Αρνητικά}} \quad (5-27)$$

$$\text{Εξειδίκευση} = \frac{\text{Αληθώς Αρνητικά}}{\text{Αληθώς Αρνητικά} + \text{Ψευδώς Θετικά}} \quad (5-28)$$

$$G - \text{Mean} = \sqrt{\text{Ευαισθησία} \cdot \text{Εξειδίκευση}} \quad (5-29)$$

Η Ευαισθησία (Sensitivity) αντιστοιχεί στο ρυθμό εύρεσης αληθώς θετικών προβλέψεων, που υποδεικνύει πόσα από τα πραγματικά σπασμένα πρότυπα είναι ορθώς αναγνωρισμένα ως τέτοια, η Εξειδίκευση (Specificity) αντιστοιχεί στον αριθμό των αληθώς αρνητικών προβλέψεων, που υποδεικνύει πόσα από τα μη-σπασμένα πρότυπα είναι ορθώς αναγνωρισμένα ως τέτοια και το G-Mean είναι ο συνδυασμός αυτών των δύο βασικών κριτηρίων που αντικαθιστά τη λειτουργία της Ακρίβειας στα προβλήματα μη-ισορροπημένης μάθησης, αφού οι αποτίμηση των συστημάτων γίνεται σε υποσύνολα ελέγχου που διατηρούν τον αρχικό λόγο κλάσεων.

Για να εξασφαλιστεί η στατιστική ανεξαρτησία και ποιότητα των αποτελεσμάτων κατά τη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών, εφαρμόστηκε δεκαπλά διασταυρωμένη επικύρωση (10-fold cross-validation). Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, το αρχικό σύνολο δεδομένων χωρίζεται τυχαία σε δέκα σύνολα που διατηρούν την αρχική μη-ισορροπημένη αναλογία κλάσεων. Για κάθε μια από τις δέκα επαναλήψεις, ένα από τα σύνολα θεωρείται σύνολο ελέγχου και αφαιρείται προσωρινά, ενώ τα υπόλοιπα σύνολα χρησιμοποιούνται για την εκπαίδευση του ταξινομητή. Η διαδικασία ολοκληρώνεται όταν όλα τα σύνολα έχουν χρησιμοποιηθεί ως σύνολα ελέγχου. Οι μέσες τιμές των κριτηρίων αξιολόγησης στα σύνολα δεδομένων από όλες τις επαναλήψεις, διαμορφώνουν τις τελικές τιμές για κάθε αλγοριθμικό σχήμα. Ο λόγος εκπαίδευσης-ελέγχου διαμορφώνεται συνεπώς στο 90%-10%. Θα πρέπει να τονιστεί ότι όλες οι προαναφερθείσες τεχνικές πρέπει να πραγματοποιηθούν εντός του βρόγχου διασταυρωμένης επικύρωσης, ειδάρως υπάρχει ο κίνδυνος της εκπαίδευσης ενός προκατειλημμένου ταξινομητή. Ως αποτέλεσμα αυτού, οι διαδικασίες εξισορρόπησης του συνόλου δεδομένων επαναλαμβάνονται και αυτές δέκα φορές.

5.2.3. Αποτελέσματα

Η πειραματική διαδικασία αποτελείτο από διάφορους κατάλληλους συνδυασμούς των προαναφερθέντων αλγορίθμων ταξινόμησης και τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης με σκοπό την εύρεση του συνδυασμού που παρέχει τις βέλτιστες επιδόσεις. Η διαδικασία ξεκίνησε με απλούς συνδυασμούς ενός ταξινομητή με μια τεχνική μη-ισορροπημένης μάθησης, και συνεχίστηκε με το συνδυασμό ενός αλγορίθμου ταξινόμησης εκπαιδευμένου και με τις δύο τεχνικές μη-ισορροπημένης μάθησης, οδηγώντας στη δημιουργία συστημάτων πολλαπλής ταξινόμησης. Τα αποτελέσματα των πειραματικών προσπαθειών παρουσιάζονται στον Πιν. 2. Ο πίνακας αυτός περιλαμβάνει επίσης και όλους τους συνδυασμούς που εφαρμόστηκαν μαζί με τις μέσες τιμές κάθε κριτηρίου αξιολόγησης και τους μέσους χρόνους τρεξίματος κάθε συνδυασμού σε δευτερόλεπτα (seconds).

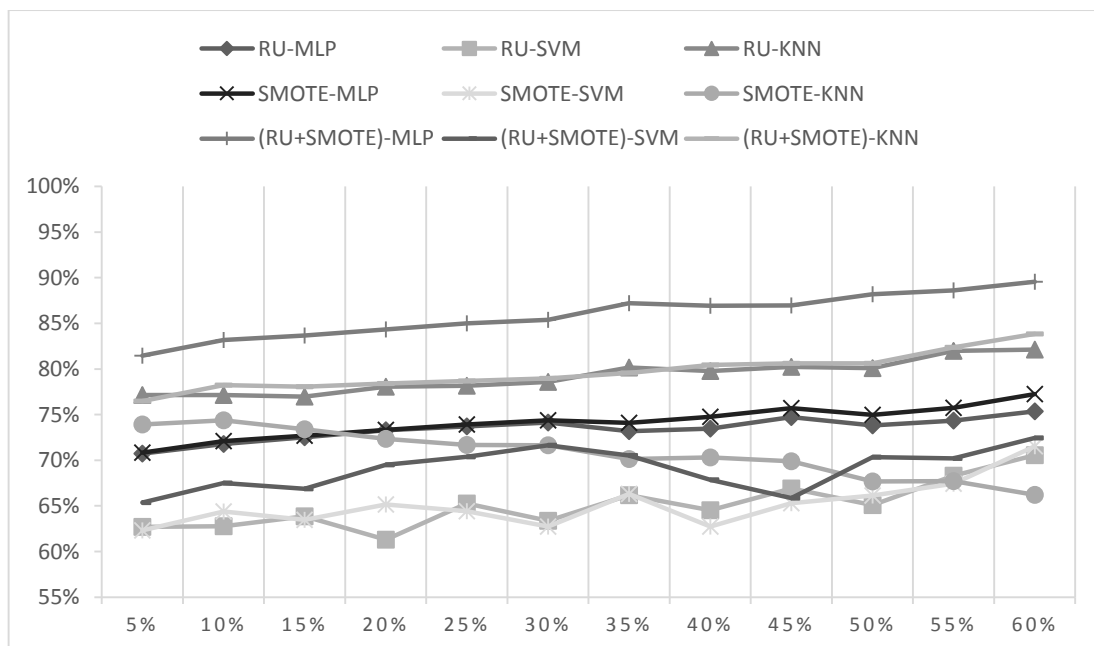
ΠΙΝΑΚΑΣ 5-3: ΜΕΣΕΣ ΤΙΜΕΣ ΤΩΝ ΥΛΟΠΟΙΗΜΕΝΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΣΕ ΟΛΑ ΤΑ ΣΥΝΟΛΑ ΕΤΙΚΕΤΩΝ.

	Ευαισθησία	Εξειδίκευση	G-Mean	AUC	Χρόνος (s)
RU-MLP	73,6%	73,3%	73,4%	73,5%	22,60
RU-SVM	64,0%	68,2%	65,5%	66,2%	4,12
RU-KNN	82,2%	76,3%	79,2%	79,3%	1,81
SMOTE-MLP	74,4%	74,0%	74,1%	74,2%	1606,33
SMOTE-SVM	62,3%	72,4%	65,1%	66,4%	327,31
SMOTE-KNN	55,2%	91,5%	70,8%	73,4%	85,25
(RU+SMOTE)-MLP	88,7%	83,2%	85,9%	91,8%	1424,71
(RU+SMOTE)-SVM	69,4%	72,4%	69,0%	70,1%	269,02
(RU+SMOTE)-KNN	79,3%	80,4%	79,7%	86,0%	78,55

Τα αποτελέσματα του Πιν. 2 αναδεικνύουν το σαφές πλεονέκτημα του προτεινόμενου σχήματος πολλαπλής ταξινόμησης έναντι των συνηθισμένων μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης. Πιο συγκεκριμένα, όταν χρησιμοποιούνται απλές τεχνικές μη-ισορροπημένης μάθησης, η επίδοση του Συστήματος Ταξινόμησης μπορεί να θεωρηθεί αποδεκτή. Στην περίπτωση του RU, το RU-KNN επιτυγχάνει G-Mean (79,2%), AUC (79,3%), Sensitivity (82,2%) και Specificity (76,3%). Αλλά το RU-MLP έχει χαμηλότερες επιδόσεις με G-Mean (73,4%), AUC (73,5%), Sensitivity (73,6%) και Specificity (73,3%), και το RU-SVM επιτυγχάνει τη χαμηλότερη επίδοση από τα τρία σχήματα με G-Mean (65,5%), AUC (66,2%), Sensitivity (64,0%) και Specificity (68,2%). Από την άλλη πλευρά, όταν εφαρμόζεται το SMOTE, το MLP αυξάνει ελαφρά την απόδοσή του με το SMOTE-MLP να επιτυγχάνει G-Mean (74,1%), AUC (74,2%), Sensitivity (74,4%) και Specificity (74,0%). Η ίδια συμπεριφορά παρατηρείται και με το SVM με G-Mean (65,1%), AUC (66,4%), Sensitivity (62,3%) και Specificity (72,4%). Αντιθέτως, το KNN υποφέρει από χαμηλότερες επιδόσεις στα κριτήρια Sensitivity (55,2%), G-Mean (70,8%) and AUC (73,4%). Φαίνεται ότι το KNN είναι η μοναδική μέθοδος που παρουσιάζει ευαισθησία στην τεχνική μη-ισορροπημένης μάθησης υπό εφαρμογή, ενώ οι άλλες δύο μέθοδοι ταξινόμησης παρέχουν παρόμοιες επιδόσεις.

Όμως, όταν εφαρμόζεται η προτεινόμενη μέθοδος πολλαπλής ταξινόμησης με χρήση και των δύο τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης, η απόδοση του Συστήματος Ταξινόμησης γενικά επηρεάζεται αρκετά προς το θετικό. Συγκεκριμένα, ο συνδυασμός (RU+SMOTE)-MLP παρέχει τη μέγιστη απόδοση σε όλα τα κριτήρια αξιολόγησης πετυχαίνοντας G-Mean (85,9%), AUC (91,8%), Sensitivity (88,7%) και Specificity (83,2%), αποτελέσματα που είναι εμφανώς βελτιωμένα από την καλύτερη απλούστερη μέθοδο (RU-KNN) κατά 6,7% στο G-Mean και 12,5% in AUC. Η δεύτερη καλύτερη προσέγγιση είναι το (RU+SMOTE)-KNN με G-Mean (85,9%), AUC (91,8%), Sensitivity (88,7%) και Specificity (83,2%), το οποίο παρέχει ελαφρώς βελτιωμένη απόδοση από το RU-KNN σε όλα τα κριτήρια αξιολόγησης εκτός του AUC, όπου εκεί η Ensemble μέθοδος είναι αρκετά καλύτερη. Τελικά, ο συνδυασμός (RU+SMOTE)-SVM επιτυγχάνει G-Mean (69,0%), AUC (70,1%), Sensitivity (69,4%) και Specificity (72,4%), όντας η μοναδική μέθοδος στην οποία τα κέρδη στην απόδοση από τη χρήση Πολλαπλών Ταξινομητών είναι μικρά, παρόλα αυτά υπαρκτά.

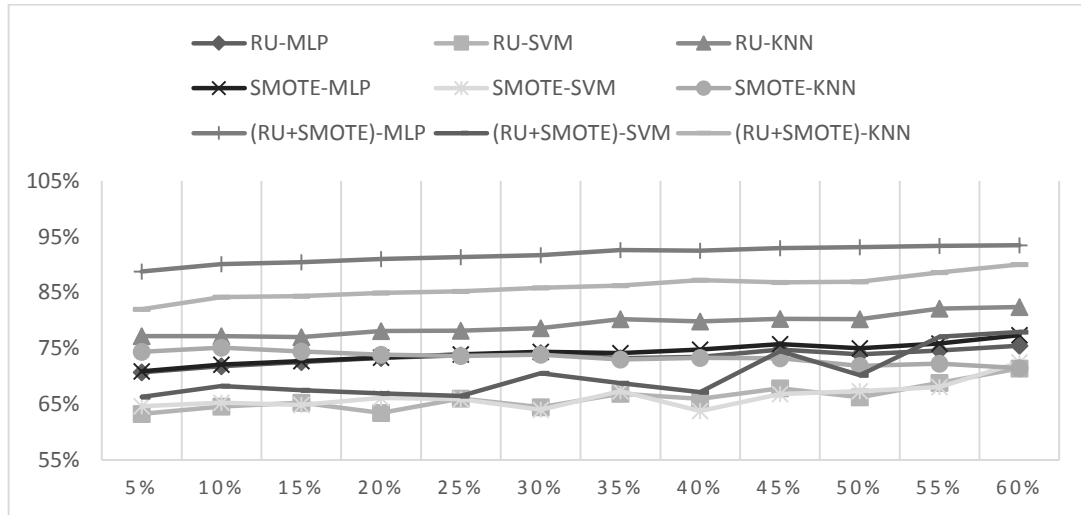
Στην Εικ. 5-4, παρουσιάζεται η λεπτομερής απόδοση κάθε συνδυασμού του Συστήματος Ταξινόμησης για όλους τους διαθέσιμους συνδυασμούς συνόλων-ετικετών, χρησιμοποιώντας το κριτήριο αξιολόγησης G-Mean. Σχετικά με την καλύτερη προσέγγιση, την (RU+SMOTE)-MLP, τα αποτελέσματα χαρακτηρίζονται από σταθερότητα και αρκετά υψηλές τιμές, ειδικά στα μεγαλύτερα ποσοστά σπασμένων εικονοστοιχείων, ξεπερνώντας σε κάποιες περιπτώσεις μέχρι και το 90%. Η ίδια αυξητική τάση αλλά με χαμηλότερες απόλυτες τιμές εμφανίζεται στην πλειοψηφία των υπόλοιπων από τις μεθόδους. Μόνη εξαίρεση αποτελεί ο συνδυασμός SMOTE-KNN, ο οποίος και μείωνε την απόδοσή τους όταν εφαρμόζονταν πιο αυστηρά σύνολα-ετικετών (πιο υψηλά ελάχιστα ποσοστά για να χαρακτηριστεί ένα VOI ως σπασμένο).



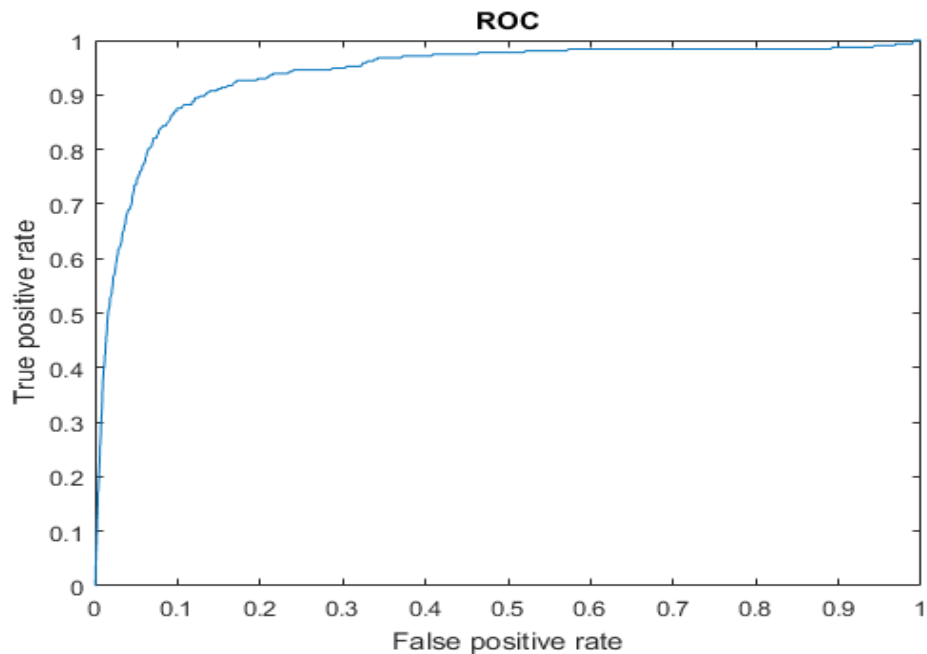
Εικόνα 5-4: G-Mean για τα διαφορετικά σύνολα ετικετών.

Στην Εικ. 5-5 φαίνεται η απόδοση των διαφόρων συνδυασμών για όλα τα διαθέσιμα σύνολα-ετικετών στο κριτήριο αξιολόγησης AUC. Τα ίδια μοτίβα που παρουσιάστηκαν προηγουμένως

για το G-Mean φαίνονται και εδώ. Η μόνη αξιολογη διαφορά είναι ότι ο συνδυασμός (RU+SMOTE)-KNN έχει σαφώς καλύτερη επίδοση από το RU-KNN. Στην Εικ. 5-6, φαίνεται η καμπύλη ROC για το καλύτερο Σύστημα Ταξινόμησης, το οποίο είναι ο συνδυασμός Πολλαπλών Ταξινομητών MLP με τις δύο τεχνικές μη-ισορροπημένης μάθησης RU και SMOTE για το κατώφλι των 60% σπασμένων εικονοστοιχείων. Ο αντίστοιχος πίνακας ταξινόμησης (confusion matrix) φαίνεται στον Πίν. 5-4.



Εικόνα 5-5: AUC για τα διαφορετικά σύνολα ετικετών

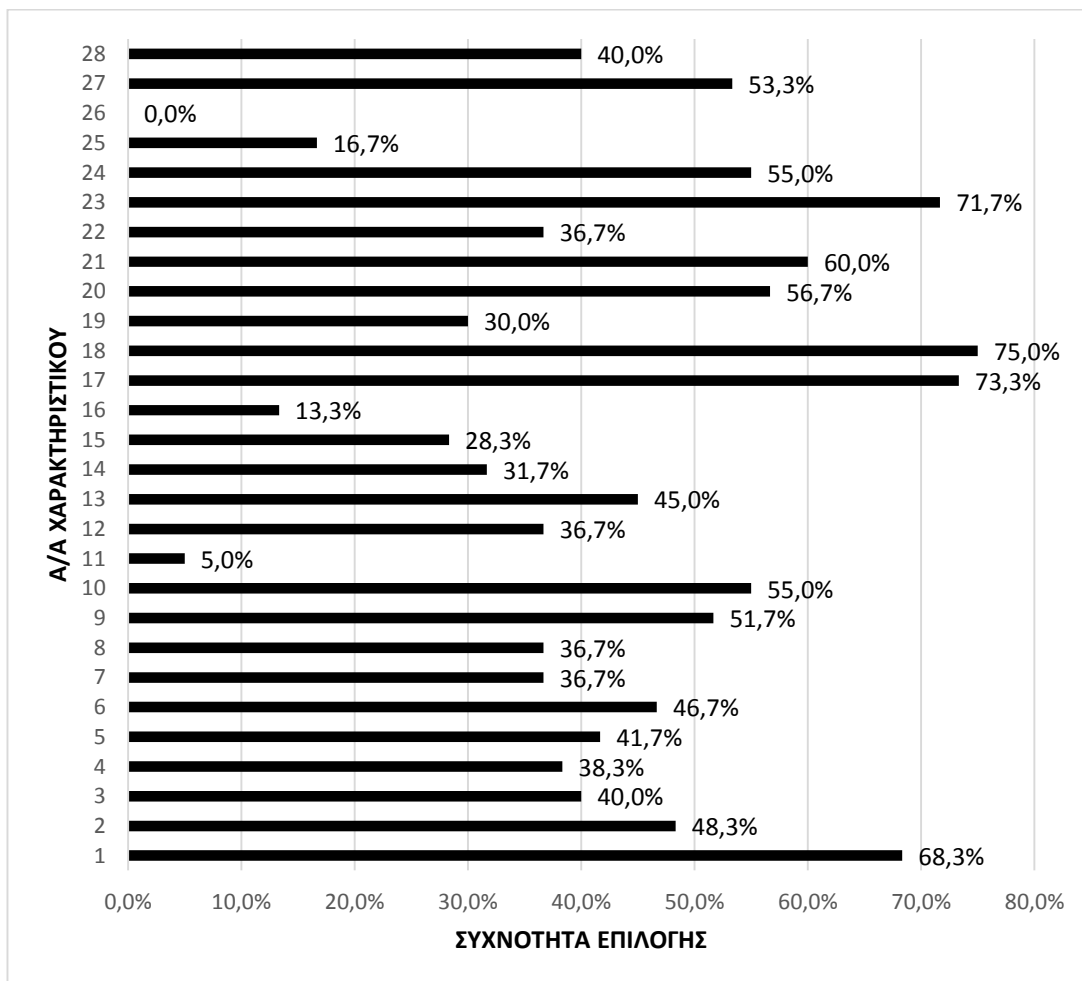


Εικόνα 5-6: ROC του καλύτερου ταξινομητή (RU+SMOTE)-MLP για ποσοστό 60% σπασμένων εικονοστοιχείων

ΠΙΝΑΚΑΣ 5-4: ΠΙΝΑΚΑΣ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΛΥΤΕΡΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΤΗ (RU+SMOTE)-MLP ΓΙΑ ΠΟΣΟΣΤΟ 60% ΣΠΑΣΜΕΝΩΝ ΕΙΚΟΝΟΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

	Προβλεπόμενα Κάταγμα	Προβλεπόμενα Μη-Κάταγμα
Πραγματικά Κάταγμα	279	34
Πραγματικά Μη-Κάταγμα	9457	53933

Με σκοπό την παροχή μιας εκτίμησης για τη σημαντικότητα κάθε διαθέσιμου χαρακτηριστικού, εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος επιλογής χαρακτηριστικών SFFS σε σύνολο δεδομένων που έχει υποστεί Υπερδιδειματοληψία με χρήση SMOTE. Αυτή η τεχνική εξισορρόπησης επιλέχτηκε διότι παρέχει περισσότερα πρότυπα προς εξέταση. Το SFFS είχε μια παράμετρο εισόδου, τον τελικό αριθμό-στόχο των χαρακτηριστικών του συνόλου, η οποία και έλαβε τις εξής τέσσερις τιμές: 5, 10, 15 και 20. Το SFFS επαναλήφθηκε για κάθε μια από τις δώδεκα σύνολα-ετικετών χρησιμοποιώντας δεκαπλή διασταυρωμένη επικύρωση, οδηγώντας σε 480 επαναλήψεις. Η συχνότητα επιλογής κάθε χαρακτηριστικού αποτελεί μια ένδειξη της πληροφοριακής του αξίας και συνεπώς της σημαντικότητας του ως πιθανός βιοδείκτης για την αναγνώριση της ζώνης κατάγματος. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην Εικ. 5-7.



Εικόνα 5-7: Συχνότητα επιλογής των διαθέσιμων χαρακτηριστικών εισόδου.

Σχετικά με τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά, υπάρχει ένα σαφές προβάδισμα στη συχνότητα επιλογής του SMI (1), Ιδιοτιμής 1 (Eigenvalue 1) (17), Ιδιοτιμής 2 (Eigenvalue 2) (18) και του Ιδιοδιανύσματος 2^A (Eigenvector 2A) (23) σε σχέση με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά. Από την άλλη πλευρά, είναι σαφές ότι κάποια χαρακτηριστικά δεν περιέχουν σημαντική πληροφορία καθώς επιλέγονται αρκετά σπάνια ή ποτέ. Αυτά είναι τα MIL1 (11), H_3 (16), Eigenvector 2C (25) and Eigenvector 3A (26), με το Ιδιοδιάνυσμα 3A να μην επιλέγεται ποτέ. Αυτές είναι τα πρώτα συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τους πιθανούς βιοδείκτες της ζώνης κατάγματος, χωρίς ωστόσο να μειώνεται η ανάγκη για περαιτέρω διερεύνηση του ζητήματος.

5.2.4. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της προηγούμενης ενότητας, το προτεινόμενο σύστημα Πολλαπλών Ταξινομητών Μη-Ισορροπημένης μάθησης αποδίδει αρκετά καλύτερα από τις περιπτώσεις απλής εφαρμογής μη-ισορροπημένης μάθησης για την πρόβλεψη της ζώνης κατάγματος του σπογγώδους οστού. Αυτό φαίνεται καθαρά στις τιμές του AUC οι οποίες γενικά λάμβαναν τιμές άνω του 90%, αλλά και του G-Mean, το οποίο σε μερικές περιπτώσεις έλαβε τιμές πολύ κοντά στην τιμή 90%. Ένας λόγος για αυτό είναι ότι το σπάσιμο του σπογγώδους οστού έχει μια εξαιρετικά τοπική φύση, κάτι που σημαίνει ότι ακόμα και ένα πολύ μικρό ποσοστό του συνολικού οστού να έχει υποστεί κάταγμα, τότε όλο το οστό θεωρείται σπασμένο. Αυτό έχει ως συνέπεια μια φυσική ανισορροπία μεταξύ του αριθμού των προτύπων που ανήκουν στην κατηγορία Κάταγμα και αυτών που ανήκουν στην κατηγορία Μη-Κάταγμα, τα οποία και είναι αρκετά περισσότερα. Συνεπώς, η εφαρμογή τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης είναι μια πιο ταιριαστή επιλογή σε σχέση με τις συνηθισμένες μεθόδους επιβλεπόμενης μάθησης. Την ίδια στιγμή, η εκπαίδευση ταξινομητών υπό διαφορετικές συνθήκες και στη συνέχεια ο συνδυασμός τους για την επίλυση του ίδιου προβλήματος, αυξάνει την πιθανότητα καλύτερης απόδοσης του συστήματος ταξινόμησης, καθώς κάθε μοντέλο μπορεί να συνεισφέρει μοναδικά στοιχεία στη λύση.

Ο ταξινομητής MLP φαίνεται ότι παρουσιάζει την μεγαλύτερη βελτίωση όταν χρησιμοποιείται στο προτεινόμενο πλαίσιο ταξινόμησης, παρέχοντας τις καλύτερες επιδόσεις. Όμως, σε σχέση με τους άλλους δύο συνδυασμούς, χρειάζεται παραπάνω χρόνο για να ολοκληρωθεί η εκπαίδευσή του. Για το λόγο αυτό, αν σκοπός είναι μια εφαρμογή μάθησης πραγματικού χρόνου, θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ως εναλλακτική επιλογή η χρήση του προτεινόμενου πλαισίου με τον ταξινομητή KNN, οποίος παρέχει μεν χαμηλότερες επιδόσεις αλλά είναι αρκετά ταχύτερος. Σε αυτό το σημείο πρέπει να τονιστεί ότι η απόδοση του SVM ήταν γενικότερα χαμηλότερη από αυτή των άλλων δύο μεθόδων, γεγονός που δεν άλλαξε ακόμα και με χρήση άλλων συνδυασμών τιμών παραμέτρων και πυρήνων, όπως ο τετραγωνικός και ο γραμμικός. Επίσης το SVM ήταν η μόνη μέθοδος που δεν βελτίωσε σημαντικά τις επιδόσεις της κατά την εφαρμογή Πολλαπλών Ταξινομητών.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα είναι ότι η χρήση των τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης πρακτικά αντικατέστησε την ανάγκη για επιλογή χαρακτηριστικών, το οποίο μπορεί να είναι μια αρκετά χρονοβόρα διαδικασία. Η βελτίωση αυτή είναι πιο εμφανής στις μεθόδους υποδειγματολη-

ψίας, όπου ο αριθμός των προτύπων δεν είναι αρκετά μεγαλύτερος από τον αριθμό των χαρακτηριστικών εισόδου, μια κατάσταση που υπό άλλες συνθήκες θα επέβαλε την χρήση τεχνικών επιλογής χαρακτηριστικών. Ωστόσο, τεχνικές επιλογής χαρακτηριστικών εφαρμόστηκαν ως μια ανεξάρτητη διαδικασία κατά τη διάρκεια της έρευνας, με μοναδικό σκοπό την αποτίμηση της συνεισφοράς κάθε χαρακτηριστικού εισόδου και την εξαγωγή βιοδεικτών για τον προσδιορισμό της ζώνης κατάγματος, χωρίς να είναι ένα λειτουργικό κομμάτι του πραγματικού συστήματος ταξινόμησης.

Το ποσοστό των σπασμένων εικονοστοιχείων που χρησιμοποιήθηκαν για να θεωρηθεί ένα VOI ότι έχει ανήκει στην κλάση «κάταγμα» ή «μη-κάταγμα» επηρεάζει ακολούθως την απόδοση του συστήματος: καθώς η τιμή του αυξάνει από το αρχικό 5% στο μέγιστο 60%, με βήμα 5%, ένα μικρότερο υποσύνολο των αρχικά θεωρούμενων σπασμένων VOI συνεχίζει να ανήκει στην κλάση «κάταγμα» αλλά όσα παραμένουν εκεί είναι πιο σίγουρο να είναι όντως σπασμένα. Άρα, όσο αυξάνεται το ποσοστό σπασμένων εικονοστοιχείων τόσο πιο ξεκάθαρα πρότυπα τοποθετούνται στην κλάση «κάταγμα». Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, οι ταξινομητές που εκπαιδεύονται με τα σύνολα-ετικετών που αντιστοιχούν στα υψηλότερα ποσοστά έχουν πρόσβαση σε υψηλότερης ποιότητας πρότυπα της κλάσης «κάταγμα» αλλά λιγότερα σε αριθμό. Αυτό το μειονέκτημα όμως μπορεί να απαλειφθεί σημαντικά με χρήση των τεχνικών εξισορρόπησης του συνόλου δεδομένων. Έτσι εξηγείται ως ένα βαθμό η υψηλότερη απόδοση αυτών των συστημάτων. Από την άλλη πλευρά, τα συστήματα αυτά έχουν χαμηλότερη διακριτική ικανότητα των οριακών περιπτώσεων.

Ένα πραγματικό σύστημα ταξινόμησης δεν αναμένεται να αποδίδει τέλεια σε όλες τις περιπτώσεις. Για το λόγο αυτό το κόστος των λανθασμένων ταξινομήσεων είναι ένα ακόμα ζήτημα που χρήζει επεξήγησης. Συγκεκριμένα, στην περίπτωση των Ψευδώς Θετικών περιπτώσεων, όπου ένα VOI της κλάσης «μη-κάταγμα» λανθασμένα χαρακτηρίζεται ως «κάταγμα», το κόστος του σφάλματος είναι χαμηλό, επειδή το δείγμα σε αυτήν την περίπτωση θα εξεταστεί περαιτέρω με διαφορετικές διαδικασίες για να διασταυρωθεί το αποτέλεσμα και το μόνο σφάλμα σε αυτή την περίπτωση θα είναι η μεγαλύτερη πιθανή ζώνη κατάγματος ή/και ο προσδιορισμός περισσότερων πιθανών ζωνών κατάγματος από την πραγματικότητα. Από την άλλη πλευρά όμως, οι Ψευδώς Αρνητικές περιπτώσεις, όπου ένα VOI «κάταγμα» λανθασμένα θεωρείται ως «μη-κάταγμα», το κόστος του σφάλματος είναι υψηλό, διότι το δείγμα θα θεωρηθεί υγιές και δε θα δοθεί η πρότερη προσοχή στη διερεύνηση της κατάστασης, ενώ ο ασθενής θα βρίσκεται στην πραγματικότητα σε ομάδα υψηλού ρίσκου.

Τα παραπάνω επιχειρήματα αιτιολογούν επίσης τη χρήση των επιλεγμένων κριτηρίων αξιολόγησης, εννοώντας το g-Mean, το AUC, την Ευαισθησία και την Εξειδίκευση, για τον καθορισμό του βέλτιστου συστήματος ταξινόμησης, απέναντι σε άλλα δημοφιλή κριτήρια τα οποία δίνουν έμφαση στα Ψευδώς Θετικά σφάλματα, όπως η Ακρίβεια και το F-score. Για τον ίδιο λόγο, τα προαναφερθέντα κριτήρια είναι εξαιρετικά ευαίσθητα σε σφάλματα λόγω του υψηλού λόγου μη-ισορροπίας των κλάσεων. Πιο συγκεκριμένα, ο λόγος αυτός λαμβάνει τιμές από 0.5% έως 12.6%, ανάλογα με το σύνολο ετικετών που χρησιμοποιείται, όπως εξηγήθηκε και προηγουμένως. Από τη στιγμή που τα αρνητικά πρότυπα είναι σημαντικά περισσότερα από τα θετικά, ακόμα και μικρά σφάλματα Ψευδώς Θετικών προβλέψεων μπορεί να έχουν δραματικές αρνητικές

επιπτώσεις στην Ακρίβεια, οδηγώντας με σιγουριά σε εξαιρετικά χαμηλές τιμές. Ως αποτέλεσμα, η χρήση τέτοιων κριτηρίων αξιολόγησης δε θα συνεισέφερε κάποια σημαντική πληροφορία.

Ένας περιορισμός αυτής της έρευνας βρίσκεται στη διαδικασία που παράγει τα σύνολα ετικετών. Συγκεκριμένα, η τεχνική ευθυγράμμισης μεταξύ του υγιούς και του σπασμένου συνόλου δεδομένων του δείγματος, αναμένεται να εισάγει ένα ποσοστό σφάλματος. Αυτές οι αποκλίσεις διατηρούνται και κατά τη διαδικασία της ταξινόμησης. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι για το σύστημα Πολλαπλών Ταξινομητών, εφαρμόστηκε ένα απλός κανόνας σύνθεσης των εξόδων των επιμέρους ταξινομητών που αντιστοιχεί ίδια βάρη στις εξόδους. Παρόλα αυτά υπάρχουν διάφορες τεχνικές Τόνωσης (Boosting) οι οποίες χρησιμοποιούν πιο εκλεπτυσμένες διαδικασίες για τον τελικό καθορισμό των βαρών κάθε επιμέρους ταξινομητή. Οι λόγοι που δεν έγινε χρήση τους συνοψίζονται στο ότι οι διαδικασίες αυτές εισάγουν επιπλέον πολυπλοκότητα και υπολογιστικό κόστος στο σύστημα, ενώ δεν είναι σίγουρο ότι θα βελτιώσουν τα αποτελέσματα όταν οι επιμέρους ταξινομητές είναι ήδη αρκετά καλοί, όπως στη συγκεκριμένη εφαρμογή. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών εισόδου ως πιθανοί βιοδείκτες γίνεται έμμεσα, καθώς βασίζεται στη συχνότητα επιλογής τους από ένα συγκεκριμένο αλγόριθμο επιλογής χαρακτηριστικών. Με αυτόν τον τρόπο δεν μπορεί να ποσοτικοποιηθεί ο βαθμός συνεισφοράς σε πληροφορία του κάθε χαρακτηριστικού. Παρόλα αυτά επελέχθη διότι δίνει μια εικόνα για την πιθανή ομάδα χαρακτηριστικών τα οποία αν χρησιμοποιηθούν μαζί μπορεί να δώσουν το βέλτιστο αποτέλεσμα.

Σχετικά με μελλοντικές κατευθύνσεις, η προτεινόμενη προσέγγιση μπορεί να επεκταθεί ώστε να περιλαμβάνει την ταυτόχρονη χρήση και άλλων τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης με σκοπό να βελτιώσουν περαιτέρω την απόδοση και πιθανόν και την ακρίβεια του αλγορίθμου. Με την ίδια λογική, μπορούν να δοκιμαστούν και άλλοι αλγόριθμοι ταξινόμησης. Επίσης για τον πραγματικό υπολογισμό της πιθανότητας κατάγματος, πρέπει να λάβει χώρα μια διαδικασία ευθυγράμμισης μεταξύ της προσδιορισμένης ζώνης κατάγματος στο σπασμένο σύνολο δεδομένων και της αντίστοιχης περιοχής στο υγιές σύνολο δεδομένων ώστε να μελετηθούν οι ιδιότητες του οστού στο δεύτερο και να οδηγήσουν στην εξαγωγή πιο σίγουρων συμπερασμάτων για το ποια χαρακτηριστικά όντως διαφοροποιούν αυτήν την περιοχή από το υπόλοιπο οστό που δεν υφίσταται τελικά φθορά. Τέλος, έμφαση οφείλει να δοθεί στη μελέτη των κρίσιμότερων χαρακτηριστικών, καθώς η εξαγωγή βιοδεικτών, με υψηλά ποσοστά ασφάλειας σχετικά με την επιλογή τους, αποτελεί ένα μεγάλο βήμα για την μετάβαση σε κλινικές εφαρμογές. Αυτό ο οφείλεται στο ότι τουλάχιστον στο άμεσο μέλλον είναι δύσκολη η in-vivo εφαρμογή της μικρο-τομογραφικής σάρωσης σε μεγάλα ανθρώπινα οστά, συνεπώς η προσοχή της ερευνητικής κοινότητας θα μπορούσε να στραφεί στην εύρεση εναλλακτικών μεθόδων υπολογισμού τους σε κλινικό περιβάλλον, οδηγώντας στη βελτίωση του κλινικού και διαγνωστικού πρωτοκόλλου.

5.3. Αναφορές

1. Duda RO, Hart PE, Stork DG. Pattern Classification: Wiley Interscience; 2000.
2. Theodoridis S, Koutroumbas K. Chapter 4 - Nonlinear Classifiers. In: Theodoridis S, Koutroumbas K, editors. Pattern Recognition (Fourth Edition). Boston: Academic Press; 2009. p. 151-260.
3. Theodoridis S, Koutroumbas K. Chapter 3 - Linear Classifiers. In: Theodoridis S, Koutroumbas K, editors. Pattern Recognition (Fourth Edition). Boston: Academic Press; 2009. p. 91-150.
4. McCulloch W, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. Bulletin of Mathematical Biophysics. 1943;5(4):115-33.
5. Minsky ML, Papert SA. Perceptrons. 1st ed: MIT Press; 1969.
6. Rumelhart DE, Hinton GE, Williams RJ. Learning internal representations by error propagation. In: David ER, James LM, Group CPR, editors. Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition, vol 1: MIT Press; 1986. p. 318-62.
7. Cybenko G. Approximation by superpositions of a sigmoidal function. Math Control Signal Systems. 1989;2(4):303-14.
8. Funahashi K-I. On the approximate realization of continuous mappings by neural networks. Neural Networks. 1989;2(3):183-92.
9. Barron AR. Universal approximation bounds for superpositions of a sigmoidal function. Information Theory, IEEE Transactions on. 1993;39(3):930-45.
10. Barron A. Approximation and estimation bounds for artificial neural networks. Mach Learn. 1994;14(1):115-33.
11. Werbos P. Beyond Regression: New Tools for Prediction and Analysis in the Behavioral Sciences: Harvard University; 1974.
12. Haykin S. Neural Networks: A Comprehensive Foundation. 2nd ed: Prentice Hall; 1998.
13. Diamantaras K. Artificial Neural Networks. Athens: Klidarithmos; 2007.
14. Brent RP. Algorithms for Minimization without Derivatives. NJ, USA: Prentice Hall; 1973.
15. Press W, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. Numerical Recipes in C: The Art of Scientific Computing. Cambridge: Cambridge University Press; 1992.
16. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. Mach Learn. 1995;20(3):273-97.
17. Osuna E, Freund R, Girosi F, editors. Training support vector machines: an application to face detection. Computer Vision and Pattern Recognition, 1997 Proceedings, 1997 IEEE Computer Society Conference on; 1997 17-19 Jun 1997.
18. Vapnik V. Statistical Learning Theory. New York: Wiley; 1998.
19. Vapnik V. The Nature of Statistical Learning Theory. New York: Springer-Verlag; 1995.
20. Cover TM. Geometrical and Statistical Properties of Systems of Linear Inequalities with Applications in Pattern Recognition. Electronic Computers, IEEE Transactions on. 1965;EC-14(3):326-34.
21. Joachims T. Making large-scale support vector machine learning practical. Advances in kernel methods: MIT Press; 1999. p. 169-84.
22. Platt JC. Fast training of support vector machines using sequential minimal optimization. Advances in kernel methods: MIT Press; 1999. p. 185-208.
23. Theodoridis S, Koutroumbas K. Chapter 2 - Classifiers Based on Bayes Decision Theory. In: Theodoridis S, Koutroumbas K, editors. Pattern Recognition (Fourth Edition). Boston: Academic Press; 2009. p. 13-89.

24. Theodoridis S, Koutroumbas K. Chapter 14 - Clustering Algorithms III: Schemes Based on Function Optimization. In: Theodoridis S, Koutroumbas K, editors. *Pattern Recognition (Fourth Edition)*. Boston: Academic Press; 2009. p. 701-63.
25. Bezdek JC. *Pattern Recognition with Fuzzy Objective Function Algorithms*: Kluwer Academic Publishers; 1981. 256 p.
26. Novák V, Perfilieva I, Mockor J. *Mathematical Principles of Fuzzy Logic*: Springer-Verlag; 1999.
27. Dempster AP, Laird NM, Rubin DB. Maximum Likelihood from Incomplete Data via the EM Algorithm. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*. 1977;39(1):1-38.
28. Korfiatis V, Tassani S, Matsopoulos GK. A Decision Support System for the Prediction of the Trabecular Fracture Zone. In: Mana N, Schwenker F, Trentin E, editors. *Artificial Neural Networks in Pattern Recognition: 5th INNS IAPR TC 3 GIRPR Workshop, ANNPR 2012, Trento, Italy, September 17-19, 2012 Proceedings*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 163-74.
29. Korfiatis VC, Asvestas PA, Delibasis KK, Matsopoulos GK. A classification system based on a new wrapper feature selection algorithm for the diagnosis of primary and secondary polycythemia. *Computers in Biology and Medicine*.43(12):2118-26.
30. Korda AI, Asvestas PA, Matsopoulos GK, Ventouras EM, Smyrnis NP. Automatic identification of oculomotor behavior using pattern recognition techniques. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;60:151-62.
31. Korfiatis VC, Asvestas PA, Delibasis KK, Matsopoulos GK. A classification system based on a new wrapper feature selection algorithm for the diagnosis of primary and secondary polycythemia. *Computers in Biology and Medicine*. 2013;43(12):2118-26.
32. Chawla NV. *Data Mining for Imbalanced Datasets: An Overview*. In: Maimon O, Rokach L, editors. *Data Mining and Knowledge Discovery Handbook*. Boston, MA: Springer US; 2005. p. 853-67.
33. He H, Garcia EA. Learning from Imbalanced Data. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 2009;21(9):1263-84.
34. Laurikkala J. Improving Identification of Difficult Small Classes by Balancing Class Distribution. In: Quaglini S, Barahona P, Andreassen S, editors. *Artificial Intelligence in Medicine: 8th Conference on Artificial Intelligence in Medicine in Europe, AIME 2001 Cascais, Portugal, July 1-4, 2001, Proceedings*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 63-6.
35. Estabrooks A, Jo T, Japkowicz N. A Multiple Resampling Method for Learning from Imbalanced Data Sets. *Computational Intelligence*. 2004;20(1):18-36.
36. Freund Y, Schapire RE. A Decision-Theoretic Generalization of On-Line Learning and an Application to Boosting. *Journal of Computer and System Sciences*. 1997;55(1):119-39.
37. Zhi-Hua Z, Xu-Ying L. Training cost-sensitive neural networks with methods addressing the class imbalance problem. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*. 2006;18(1):63-77.
38. Villar P, Fernandez A, Carrasco RA, Herrera F. Feature selection and granularity learning in genetic fuzzy rule-based classification systems for highly imbalanced data-sets. *International Journal of Uncertainty, Fuzziness and Knowledge-Based Systems*. 2012;20(03):369-97.
39. Lemnaru C, Potolea R. Imbalanced Classification Problems: Systematic Study, Issues and Best Practices. In: Zhang R, Zhang J, Zhang Z, Filipe J, Cordeiro J, editors. *Enterprise Information Systems: 13th International Conference, ICEIS 2011, Beijing, China, June 8-*

- 11, 2011, Revised Selected Papers. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 35-50.
40. Chawla NV, Bowyer KW, Hall LO, Kegelmeyer WP. SMOTE: synthetic minority over-sampling technique. *J Artif Int Res.* 2002;16(1):321-57.
 41. Błaszczyński J, Deckert M, Stefanowski J, Wilk S. Integrating Selective Pre-processing of Imbalanced Data with Ivotes Ensemble. In: Szczuka M, Kryszkiewicz M, Ramanna S, Jensen R, Hu Q, editors. *Rough Sets and Current Trends in Computing: 7th International Conference, RSCTC 2010, Warsaw, Poland, June 28-30, 2010 Proceedings.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 148-57.
 42. Chawla NV, Lazarevic A, Hall LO, Bowyer KW. SMOTEBoost: Improving Prediction of the Minority Class in Boosting. In: Lavrač N, Gamberger D, Todorovski L, Blockeel H, editors. *Knowledge Discovery in Databases: PKDD 2003: 7th European Conference on Principles and Practice of Knowledge Discovery in Databases, Cavtat-Dubrovnik, Croatia, September 22-26, 2003 Proceedings.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2003. p. 107-19.
 43. Seiffert C, Khoshgoftaar TM, Hulse JV, Napolitano A. RUSBoost: A Hybrid Approach to Alleviating Class Imbalance. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics - Part A: Systems and Humans.* 2010;40(1):185-97.
 44. Chawla NV, Cieslak DA, Hall LO, Joshi A. Automatically countering imbalance and its empirical relationship to cost. *Data Mining and Knowledge Discovery.* 2008;17(2):225-52.
 45. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254-9.
 46. McCreadie BR, Goldstein SA. Biomechanics of Fracture: Is Bone Mineral Density Sufficient to Assess Risk? *Journal of Bone and Mineral Research.* 2000;15(12):2305-8.
 47. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporosis International.* 2008;19(4):383-4.
 48. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(11):1793-9.
 49. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. FRAX[®] assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporosis International.* 2009;21(3):381-9.
 50. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX Facts. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2009;24(6):975-9.
 51. Jin H, Lu Y, Harris ST, Black DM, Stone K, Hochberg MC, et al. Classification Algorithms for Hip Fracture Prediction Based on Recursive Partitioning Methods. *Medical Decision Making.* 2004;24(4):386-98.
 52. Christopher JJ, Ramakrishnan S. Assessment and Classification of Mechanical Strength Components of Human Femur Trabecular Bone Using Texture Analysis and Neural Network. *J Med Syst.* 2007;32(2):117-22.
 53. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *Journal of Biomechanics.* 2008;41(2):438-46.
 54. Gibson LJ. Biomechanics of cellular solids. *Journal of Biomechanics.* 38(3):377-99.
 55. Gibson LJ. The mechanical behaviour of cancellous bone. *Journal of Biomechanics.* 18(5):317-28.
 56. Nazarian A, Stauber M, Zurakowski D, Snyder BD, Müller R. The interaction of microstructure and volume fraction in predicting failure in cancellous bone. *Bone.* 39(6):1196-202.

57. Tassani S, Öhman C, Baleani M, Baruffaldi F, Viceconti M. Anisotropy and inhomogeneity of the trabecular structure can describe the mechanical strength of osteoarthritic cancellous bone. *Journal of Biomechanics*.43(6):1160-6.
58. Kim D-G, Hunt CA, Zauel R, Fyhrie DP, Yeni YN. The Effect of Regional Variations of the Trabecular Bone Properties on the Compressive Strength of Human Vertebral Bodies. *Annals of Biomedical Engineering*. 2007;35(11):1907-13.
59. Nazarian A, von Stechow D, Zurakowski D, Müller R, Snyder BD. Bone Volume Fraction Explains the Variation in Strength and Stiffness of Cancellous Bone Affected by Metastatic Cancer and Osteoporosis. *Calcified Tissue International*. 2008;83(6):368-79.
60. Su-Bum AL, Hyo-Jin BK, Jae-Myeung CC, Choon-Sung DL, Shin-Yoon EK, Poong-Taek FK, et al. Osseous microarchitecture of the scaphoid: Cadaveric study of regional variations and clinical implications. *Clinical Anatomy*. 2012;25(2):203-11.
61. Stauber M, Nazarian A, Müller R. Limitations of Global Morphometry in Predicting Trabecular Bone Failure. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014;29(1):134-41.
62. Perilli E, Baruffaldi F, Bisi MC, Cristofolini L, Cappello A. A physical phantom for the calibration of three-dimensional X-ray microtomography examination. *J of Microsc*. 2006;222(2):124-34.
63. Cowan CM AT, Chou YF, Walder B, Zhang X, Soo C,. MicroCT evaluation of three-dimensional mineralization in response to BMP-2 doses in vitro and in critical sized rat calvarial defects. *Tiss Engin*. 2007;13(3).
64. Dempster DW, et al. Effects of Daily Treatment with Parathyroid Hormone on Bone Microarchitecture and Turnover in Patients with Osteoporosis: A Paired Biopsy Study*. *J of Bone and Miner Res*. 2001;16(10):1846-53.
65. Ho ST, Hutmacher DW. A comparison of micro CT with other techniques used in the characterization of scaffolds. *Biomat*. 2006;27(8):1362-76.
66. Laib A, Kumer JL, Majumdar S, Lane NE. The Temporal Changes of Trabecular Architecture in Ovariectomized Rats Assessed by MicroCT. *Osteoporos Int*. 2001;12(11):936-41.
67. McErlain DD, et al. Study of subchondral bone adaptations in a rodent surgical model of OA using in vivo micro-computed tomography. *Osteoarth and Cart*.16(4):458-69.
68. Ding M, Hvid I. Quantification of age-related changes in the structure model type and trabecular thickness of human tibial cancellous bone. *Bone*.26(3):291-5.
69. Kuhn JL, Goldstein SA, Feldkamp LA, Goulet RW, Jesion G. Evaluation of a microcomputed tomography system to study trabecular bone structure. *Journal of Orthopaedic Research*. 1990;8(6):833-42.
70. Rügsegger P, Koller B, Müller R. A microtomographic system for the nondestructive evaluation of bone architecture. *Calcif Tissue Int*. 1996;58(1):24-9.
71. Tassani S, Matsopoulos GK, Baruffaldi F. 3D identification of trabecular bone fracture zone using an automatic image registration scheme: A validation study. *Journal of Biomechanics*.45(11):2035-40.
72. Tassani S, Matsopoulos GK. The micro-structure of bone trabecular fracture: An inter-site study. *Bone*. 2014;60:78-86.
73. Perilli E, Baleani M, Öhman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *Journal of Biomechanics*.41(2):438-46.
74. Jaecques SVN, Van Oosterwyck H, Muraru L, Van Cleynenbreugel T, De Smet E, Wevers M, et al. Individualised, micro CT-based finite element modelling as a tool for biomechanical analysis related to tissue engineering of bone. *Biomaterials*. 2004;25(9):1683-96.

75. Bevill G, Keaveny TM. Trabecular bone strength predictions using finite element analysis of micro-scale images at limited spatial resolution. *Bone*.44(4):579-84.
76. Hambli R. Micro-CT finite element model and experimental validation of trabecular bone damage and fracture. *Bone*. 2013;56(2):363-74.
77. Liu Q, Cui X, Chou Y-C, Abbod MF, Lin J, Shieh J-S. Ensemble artificial neural networks applied to predict the key risk factors of hip bone fracture for elders. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2015;21:146-56.
78. Tay W-L, Chui C-K, Ong S-H, Ng AC-M. Ensemble-based regression analysis of multimodal medical data for osteopenia diagnosis. *Expert Systems with Applications*. 2013;40(2):811-9.
79. Pudil P, Novoviov J, Kittler J. Floating search methods in feature selection. *Pattern Recogn Lett*. 1994;15(11):1119-25.
80. Tassani S, Öhman C, Baruffaldi F, Baleani M, Viceconti M. Volume to density relation in adult human bone tissue. *Journal of Biomechanics*. 2011;44(1):103-8.
81. Tassani S, Öhman C, Baleani M, Baruffaldi F, Viceconti M. Anisotropy and inhomogeneity of the trabecular structure can describe the mechanical strength of osteoarthritic cancellous bone. *Journal of Biomechanics*. 2010;43(6):1160-6.
82. Öhman C, Baleani M, Perilli E, Dall'Ara E, Tassani S, Baruffaldi F, et al. Mechanical testing of cancellous bone from the femoral head: Experimental errors due to off-axis measurements. *Journal of Biomechanics*.40(11):2426-33.
83. Tassani S, Demenegas F, Matsopoulos GK, editors. Local analysis of trabecular bone fracture. *Engineering in Medicine and Biology Society,EMBC, 2011 Annual International Conference of the IEEE; 2011 Aug. 30 2011-Sept. 3 2011*.
84. Tassani S, Asvestas PA, Matsopoulos GK, Baruffaldi F. Automatic identification of trabecular bone fracture. In: Bamidis P, Pallikarakis N, editors. *XII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2010. IFMBE Proceedings*. 29: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 296-9.
85. Matsopoulos GK, Delibasis KK, Mouravliansky NA, Asvestas PA, Nikita KS, Kouloulis VE, et al. CT-MRI automatic surface-based registration schemes combining global and local optimization techniques. *Technology and Health Care*. 2003;11(4):219-32.
86. van den Elsen PA, Pol EJD, Viergever MA. Medical image matching-a review with classification. *Engineering in Medicine and Biology Magazine, IEEE*. 1993;12(1):26-39.
87. Tassani S, Demenegas F, Matsopoulos GK. Morphometry of trabecular bone fracture: preliminary study. *XXIIIrd congress of the International Society of Biomechanics; July 3-7; Brussels, Belgium: International Society of Biomechanics2011*. p. 69.
88. Turner CH, Cowin SC, Rho JY, Ashman RB, Rice JC. The fabric dependence of the orthotropic elastic constants of cancellous bone. *Journal of Biomechanics*. 1990;23(6):549-61.
89. Hildebrand T, Rügsegger P. A new method for the model-independent assessment of thickness in three-dimensional images. *Journal of Microscopy*. 1997;185(1):67-75.
90. Christopher J, Ramakrishnan S. Assessment and Classification of Mechanical Strength Components of Human Femur Trabecular Bone Using Texture Analysis and Neural Network. *J Med Syst*. 2008;32(2):117-22.
91. Hildebrand TOR, RÜEgsegger P. Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*. 1997;1(1):15-23.
92. Odgaard A, Gundersen HJG. Quantification of connectivity in cancellous bone, with special emphasis on 3-D reconstructions. *Bone*.14(2):173-82.

93. Cowin SC. The relationship between the elasticity tensor and the fabric tensor. *Mechanics of Materials*. 1985;4(2).
94. Odgaard A. Three-dimensional methods for quantification of cancellous bone architecture. *Bone*. 1997;20(4):315-28.
95. Whitehouse WJ. The quantitative morphology of anisotropic trabecular bone. *Journal of Microscopy*. 1974;101(2):153-68.
96. Harrigan TP, Mann RW. Characterization of microstructural anisotropy in orthotropic materials using a second rank tensor. *Journal of Materials Science*. 1984;19(3):761-7.
97. Tassani S, Particelli F, Perilli E, Traina F, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of trabecular structure on bone quantity: A comparison between osteoarthritic and non-pathological bone. *Clinical Biomechanics*. 2011;26(6):632-9.
98. Majumdar S, Kothari M, Augat P, Newitt DC, Link TM, Lin JC, et al. High-Resolution Magnetic Resonance Imaging: Three-Dimensional Trabecular Bone Architecture and Biomechanical Properties. *Bone*. 1998;22(5):445-54.
99. Goulet RW, Goldstein SA, Ciarelli MJ, Kuhn JL, Brown MB, Feldkamp LA. The relationship between the structural and orthogonal compressive properties of trabecular bone. *Journal of Biomechanics*. 27(4):375-7.

Κεφάλαιο 6. Συμπεράσματα και Μελλοντικές Επεκτάσεις

Στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής παρουσιάστηκε ένα σύνολο από καινοτόμες υπολογιστικές τεχνικές ανάλυσης και επεξεργασίας μικρο-τομογραφικών δεδομένων οστού, με έμφαση σε μεθόδους τμηματοποίησης και ευθυγράμμισης εικόνων, και μηχανικής μάθησης.

Στο δεύτερο κεφάλαιο, παρουσιάστηκαν τα κυριότερα στοιχεία της μορφολογίας και της συμπεριφοράς του οστού και οι σημαντικότερες απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται στο χώρο. Αρχικά, έγινε μια εισαγωγή στην ανατομία του οστού, ξεκινώντας από το μάκρο επίπεδο και τις γενικές περιοχές του οστού, συνεχίζοντας στο μεσαίο επίπεδο και τα είδη του οστού, και φθάνοντας στο μικρο επίπεδο στα είδη των κυττάρων του οστού. Επίσης, παρουσιάστηκαν επιγραμματικά οι βασικές δυναμικές διαδικασίες που πραγματοποιούνται στο οστό με σκοπό την ανάπτυξη και τη διατήρησή του. Στη συνέχεια, έγινε αναφορά στις βασικές παθολογίες του οστού, την οστεοπόρωση και την οστεοαρθρίτιδα, οι οποίες μαζί με την υπερβολική μηχανική καταπόνηση αποτελούν τις βασικές αιτίες των καταγμάτων. Έχοντας ορίσει πλήρως το θεωρητικό πλαίσιο αναφοράς, ακολούθησε η παρουσίαση των ιστομορφομετρικών παραμέτρων του οστού, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ποιότητάς του. Κλείνοντας το κεφάλαιο αυτό, παρουσιάστηκαν οι βασικές απεικονιστικές τεχνικές για την οπτικοποίηση του σπογγώδους οστού και έγινε περιγραφή της καθιερωμένης τρέχουσας κλινικής διαδικασίας συλλογής και επεξεργασίας δεδομένων μικρο-τομογραφίας.

Στο τρίτο κεφάλαιο, παρουσιάστηκε το σύστημα τμηματοποίησης εικόνων μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει ένα σύνολο από μεθοδολογικές και αλγοριθμικές καινοτομίες που βελτιώνουν σημαντικά την απόδοση του και προάγουν τις τεχνικές τμηματοποίησης Ενεργών Περιγραμμάτων. Αρχικά, προτάθηκε μια νέα τεχνική αρχικοποίησης των Ενεργών Περιγραμμάτων Chan-Vese για εικόνες μικρο-τομογραφίας οστού, με το όνομα BPI-CV. Η μέθοδος αυτή εφαρμόστηκε σε υποεικόνες μικρο-τομογραφίας σπογγώδους οστού, βελτιώνοντας σημαντικά την ακρίβεια της διαδικασίας τμηματοποίησης σε σχέση με τον αρχικό αλγόριθμο και άλλες δημοφιλείς τεχνικές. Ταυτόχρονα όμως φάνηκε ότι η εφαρμογή των μεθόδων ΕΠ σε ολόκληρες εικόνες (αντί υποεικόνων) δεν παρουσιάζει καλά αποτελέσματα. Για το λόγο αυτό, παρουσιάστηκε στη συνέχεια ένα νέο πλαίσιο τμηματοποίησης με τον τίτλο Τμηματοποίηση Ανεξάρτητων Ενεργών Περιγραμμάτων (Independent Active Contour Segmentation, IACS). Το πλαίσιο αυτό περιέχει πέντε καινοτομίες συνολικά, η πιο σημαντική εκ των οποίων είναι η Εξέλιξη Ανεξάρτητων ΕΠ. Αυτή η προσέγγιση, η οποία αποτελεί και την πρώτη τέτοια προσπάθεια στο είδος της, επιτρέπει τη χρήση πολλαπλών ΕΠ στην ίδια εικόνα, τα οποία εξελίσσονται ανεξάρτητα μεταξύ τους. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση της ακρίβειας χωρίς μεταβολές του πυρήνα του αλγορίθμου, καθώς λαμβάνεται υπ' όψιν η τοπική πληροφορία της εικόνας. Μια άλλη σημαντική καινοτομία είναι η τροποποίηση του αλγορίθμου CV για τον αυτόματο υπολογισμό των συντελεστών δύναμης του όρου δεδομένων με βάση τα τοπικά χαρακτηριστικά της εικόνας. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η πολυπλοκότητα και η ανάγκη ανθρω-

πινης παρέμβασης, καθώς αφαιρούνται δύο παράμετροι από το σύστημα, και αυξάνεται η ακρίβεια, ιδιαίτερα γύρω από τις πιο ασθενείς (αχνές) περιοχές ενδιαφέροντος, επιτρέποντας τον αποτελεσματικότερο προσδιορισμό των μικρότερων αντικειμένων. Άλλες καινοτομίες είναι το υποσύστημα Αυτόματης Εξαγωγής Περιοχών Ενδιαφέροντος, το οποίο εκτός από την προφανή του χρήση μπορεί να λειτουργήσει και ως αρχικοποιητής του ΕΠ, η τεχνική Ευριστικής Κατωφλίωσης, η οποία λειτουργεί ως διαδικασία αποθρομβοποίησης και τέλος ο πετυχημένος συνδυασμός των παραπάνω αυτόνομων νεοτερισμών σε ένα ενοποιημένο πλαίσιο για την αυτόματη τμηματοποίηση πλήρων εικόνων μικρο-τομογραφίας οστού με χρήση αλγορίθμων Ενεργών Περιγραμμάτων. Το πλαίσιο αξιολογήθηκε ποσοτικά σε ένα βελτιστοποιημένο σύνολο δεδομένων Phantom, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες και συνθήκες τεσσάρων ειδών σύνθετου θορύβου, και σε ένα μικρό δείγμα πραγματικών δισδιάστατων εικόνων χρησιμοποιώντας εικόνες αναφοράς από έναν ειδικό. Επιπλέον, έγινε και ποιοτική αξιολόγηση μέσω τρισδιάστατων ανακατασκευών του Phantom μικρο-τομογραφίας και τριών δισδιάστατων μελετών περίπτωσης. Σε κάθε περίπτωση, το προτεινόμενο πλαίσιο έδειξε να παρέχει ανώτερη επίδοση σε όρους ακρίβειας, ευρωστίας και ικανότητας εύρεσης αντικειμένων σε σύγκριση με άλλες αρκετά διαδεδομένες μεθόδους όπως η Προσαρμοστική Κατωφλίωση, η Κατωφλίωση Otsu, η Ανάπτυξη Περιοχών, το Chan-Vese ΕΠ, το Γεωδαιτικό ΕΠ και το ALR-CV ΕΠ. Μάλιστα, η προτεινόμενη μέθοδος αποτελεί την πρώτη και μοναδική μέθοδο τμηματοποίησης που αναγνωρίζει και τμηματοποιεί όλα τα ορατά αντικείμενα εντός του βελτιστοποιημένου Phantom, γεγονός που αποτελεί από μόνο του ένα σημαντικό κατόρθωμα. Τέλος, με σκοπό την ανάδειξη της ευρύτερης δυνατότητας εφαρμογής της μεθόδου, το IACS εφαρμόστηκε σε άλλους δύο τύπους ιατρικών εικόνων (CT, Ιστολογική) παρέχοντας ικανοποιητικά αποτελέσματα δίχως σημαντικές αλλαγές στις ρυθμίσεις του.

Στο τέταρτο κεφάλαιο, παρουσιάστηκε το σύστημα ευθυγράμμισης εικόνων μικρο-τομογραφίας οστών, το οποίο χρησιμοποιεί τις δυαδικές εικόνες από το σύστημα τμηματοποίησης για κάθε δείγμα, πριν και μετά από τεχνητό σπάσιμο. Η καινοτομία του συστήματος αυτού έγκειται στην ίδια την εφαρμογή καθώς για πρώτη φορά γίνεται συστηματική έρευνα με σκοπό την ανάπτυξη ενός ποσοτικού κριτηρίου αυτόματου προσδιορισμού της περιοχής κατάγματος από τις εικόνες μικρο-τομογραφίας. Η μέχρι τώρα καθιερωμένη μεθοδολογία περιλαμβάνει διαδικασίες εξαγωγής, επεξεργασίας και ανάλυσης χαρακτηριστικών από τα σύνολα δεδομένων οι οποίες απαιτούν χρόνο και σημαντική ανθρώπινη παρέμβαση. Αντιθέτως, η προτεινόμενη προσέγγιση είναι πλήρως αυτοματοποιημένη και αρκετά ταχύτερη. Στα πλαίσια αυτής της έρευνας αναπτύχθηκαν δύο ανεξάρτητες μέθοδοι χρησιμοποιώντας αντίστοιχα δισδιάστατες και τρισδιάστατες τεχνικές ευθυγράμμισης εικόνων. Η δισδιάστατη προσέγγιση ήταν βασισμένη στον δισδιάστατο συμπαγή αφινικό μετασχηματισμό με χρήση του κριτηρίου Αμοιβαίας Πληροφορίας (Mutual information), ενώ η τρισδιάστατη προσέγγιση αποτελέτο από ένα στάδιο προεπεξεργασίας, βασισμένο στον τρισδιάστατο αφινικό μετασχηματισμό, και από το τελικό στάδιο ευθυγράμμισης, βασισμένο στον τρισδιάστατο ελαστικό μετασχηματισμό Δαιμόνων, με χρήση ως κριτηρίου το μέτρο του διανύσματος του πεδίου παραμόρφωσης. Οι προτεινόμενες μέθοδοι εφαρμόστηκαν έκαστη σε τρεις περιπτώσεις πραγματικών συνόλων δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστού, παρέχοντας πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα σχετικά με τη δυνατότητα υλοποίησης του ποσοτικού κριτηρίου για τον προσδιορισμό της περιοχής κατάγματος απ' ευθείας από τις εικόνες.

Στο πέμπτο κεφάλαιο, παρουσιάστηκε το σύστημα ταξινόμησης των ιστομορφομετρικών δεδομένων που προέρχονται από εικόνες μικρο-τομογραφίας οστού, με σκοπό τον αυτόματο προσδιορισμό των τοπικών περιοχών κατάγματος του οστού. Η σημαντικότερη καινοτομία του συστήματος αυτού έγκειται στον πρωτοποριακό ταυτόχρονο συνδυασμό πολλών μεθόδων μη-ισορροπημένης μάθησης για τη δημιουργία σχημάτων πολλαπλών ταξινομητών. Μάλιστα, επειδή οι αρχικοί ταξινομητές έχουν ικανοποιητική απόδοση από μόνοι τους, αποφεύγεται η χρήση των, κατά τα άλλα αρκετά δημοφιλών, τεχνικών Ενίσχυσης, μειώνοντας έτσι σημαντικά την πολυπλοκότητα του συστήματος και τους χρόνους εκπαίδευσης. Για την υλοποίησή του συστήματος αυτού έγινε έρευνα με χρήση των αλγορίθμων Πολυεπίπεδων Perceptron (Multilayer Perceptron, MLP), Μηχανών Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines, SVM), και k-Κοντινότερων Γειτόνων (k-Nearest Neighbors, K-NN), και των τεχνικών μη-ισορροπημένης μάθησης Τυχαίας Υποδειγματοληψίας (Random Undersampling, RU) και Συνθετικής Υπερδειγματοληψίας Μειοψηφίας (Synthetic Minority Oversampling, SMOTE). Το προτεινόμενο σύστημα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας κατάλληλα κριτήρια μη-ισορροπημένης μάθησης και πέτυχε υψηλότερες επιδόσεις δίχως να εισάγει σημαντικό υπολογιστικό κόστος. Παράλληλα, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της εφαρμογής απλούστερων συνδυασμών χωρίς χρήση πολλαπλής ταξινόμησης, όπου αναδείχτηκε με μεγαλύτερη καθαρότητα η σημαντική βελτίωση που επιφέρει η προτεινόμενη συνδυαστική προσέγγιση. Τέλος, υλοποιήθηκε και παρουσιάστηκε ένα αυτόνομο υποσύστημα επιλογής χαρακτηριστικών με χρήση του αλγορίθμου φίλτρου Sequential Floating Forward Search (SFFS), με σκοπό την αξιολόγηση των σημαντικότερων χαρακτηριστικών εισόδου και την εξαγωγή βιοδεικτών για τις περιοχές που έχουν υποστεί κάταγμα.

Ολοκληρώνοντας, η παρούσα εργασία πέτυχε σε μεγάλο βαθμό τους βασικούς της στόχους που ήταν η υψηλή και εύρωστη αυτοματοποίηση των διαφόρων σταδίων που χρησιμοποιούνται κατά την ανάλυση των δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστού, η αύξηση της ακρίβειας και σε αρκετές περιπτώσεις και της ταχύτητας επεξεργασίας τους. Για να το πετύχει αυτό εισήγαγε νέες τεχνικές τμηματοποίησης εικόνας και ταξινόμησης δεδομένων, και καινοτόμες τεχνικές προσεγγίσεις για τον προσδιορισμό της περιοχής κατάγματος αποκλειστικά από τις εικόνες. Απώτερος σκοπός είναι η τελική ολοκλήρωση των παραπάνω επιμέρους μεθόδων σε ένα πλήρες αυτοματοποιημένο σύστημα ανάλυσης και πρόβλεψης της περιοχής κατάγματος ενός οστού και του αντίστοιχου ρίσκου.

Ωστόσο, η έρευνα για τη βελτίωση των μεθοδολογιών και των τεχνικών ανάλυσης και επεξεργασίας δεδομένων μικρο-τομογραφίας οστού δεν εξαντλείται σε αυτή τη διατριβή, και σίγουρα υπάρχουν επεκτάσεις και κατευθύνσεις οι οποίες παρουσιάζουν αρκετό ενδιαφέρον, παρέχοντας προοπτικές περαιτέρω βελτίωσης των αντίστοιχων συστημάτων. Μια τέτοια περίπτωση αποτελεί η εκτενέστερη έρευνα για ένα ποσοτικό κριτήριο προσδιορισμού της περιοχής κατάγματος του σπογγώδους οστού με χρήση εναλλακτικών τεχνικών ευθυγράμμισης και διαφορετικών κριτηρίων αξιολόγησης. Σε κάθε περίπτωση τα βασικά χαρακτηριστικά του βέλτιστου τέτοιου κριτηρίου οφείλουν να είναι η υψηλή ευρύτητα και η σχετική ομαλότητα τιμών, ώστε να παρέχει καλή διαχωριστική ικανότητα και σαφήνεια. Μια άλλη σημαντική μελλοντική επέκταση αυτής της έρευνας είναι η χρήση του προτεινόμενου συστήματος IACS του Κεφ. 3, σε άλλους τύπους

ιατρικών εικόνων με μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων, επιτρέποντας την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων για το που και το πώς μπορεί να εφαρμοστεί αποτελεσματικά. Επίσης, για το ίδιο σύστημα, μπορεί να γίνει χρήση εναλλακτικών αλγορίθμων τμηματοποίησης όντας είτε άλλοι αλγόριθμοι ΕΠ είτε γενικότερα άλλες τεχνικές τμηματοποίησης, όπως π.χ. η κατωφλίωση. Με την ίδια λογική, στο σύστημα ταξινόμησης του Κεφ. 5 θα μπορούσαν να συνδυαστούν και άλλες τεχνικές ταξινόμησης, μη-ισορροπημένης μάθησης με άλλους αλγορίθμους ταξινόμησης. Επίσης ενδιαφέρον θα είχε και η ανάπτυξη ενός κανόνα βέλτιστου συνδυασμού των εξόδων των επιμέρους ταξινομητών, παρόμοια με την Ενίσχυση, δίνοντας όμως προσοχή στη διατήρηση χαμηλών τιμών υπολογιστικού κόστους. Τέλος, μια αρκετά σημαντική μελλοντική έρευνα που συνδυάζει την τμηματοποίηση, την ευθυγράμμιση και την ταξινόμηση είναι η αντιστοίχιση των σπασμένων περιοχών στο δείγμα μετά το τεχνητό κάταγμα με αυτές στο δείγμα πριν το κάταγμα, όπου αυτές είναι ακόμα υγιείς. Η εξαγωγή των σημαντικών χαρακτηριστικών που διαφοροποιούν αυτές τις εν δυνάμει σπασμένες περιοχές από το υπόλοιπο οστό, μπορεί να οδηγήσει στην αποτελεσματικότερη πρόβλεψη της περιοχής και του ρίσκου κατάγματος.

Κεφάλαιο 7. Λίστα Δημοσιεύσεων

Διεθνή Περιοδικά

1. V. Ch. Korfiatis, P. A. Asvestas, K. K. Delibasis, G. K. Matsopoulos, A classification system based on a new wrapper feature selection algorithm for the diagnosis of primary and secondary polycythemia. *Computers in Biology and Medicine*, Vol. 43, Issue 12, pp. 2118-2126, December 2013.
2. S. Tassani, V. Ch. Korfiatis, G. K. Matsopoulos, Influence of segmentation on micro-CT images of trabecular bone. *Journal of Microscopy*, Vol. 256, Issue 2, pp. 75-81, November 2014.
3. V. Ch. Korfiatis, P. A. Asvestas, G. K. Matsopoulos, Automatic local parameterization of the Chan Vese active contour model's force coefficients using edge information. *Journal of Visual Communication and Image Representation*, Vol. 29, pp. 71-78, May 2015.
4. V. Ch. Korfiatis, S. Tassani, G. K. Matsopoulos, An Independent Active Contours Segmentation Framework for Bone micro-CT Images. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (submitted).
5. V. Ch. Korfiatis, S. Tassani, G. K. Matsopoulos, A new Ensemble Classification System for fracture zone identification using imbalanced micro-CT bone morphometrical data. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics* (submitted).

Κεφάλαια σε Βιβλία

1. V. Ch. Korfiatis, S. Tassani, G. K. Matsopoulos, A Decision Support System for the Prediction of the Trabecular Fracture Zone, *Lecture Notes in Computer Science*, Vol. 7477, pp. 163-174, 2012.
2. P Asvestas, E-C Ventouras, S Kostopoulos, K Sidiropoulos, V Korfiatis, A Korda, A Uzunoglou, I Karanasiou, I Kalatzis and G Matsopoulos, Software platform for managing the classification of error-related potentials of observers. *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 637, 2015.

Διεθνή Συνέδρια

1. V. Ch. Korfiatis, S. Tassani, G. K. Matsopoulos, A Decision Support System for the Prediction of the Trabecular Fracture Zone. 5th Conference on Artificial Neural Networks in Pattern Recognition (ANNPR), Trento, Italy, 2012.
2. V. Ch. Korfiatis, G. K. Matsopoulos, A New Chan-Vese Initialization Technique for the Segmentation of Micro-CT Bone Images. 5th Panhellenic Conference on Biomedical Technologies, Athens, Greece, 2013.
3. V. Ch. Korfiatis, Computer Vision Techniques on Micro-CT Images. 8th European Conference of Medical Physics (ECMP), Athens, Greece, 2014.
4. S. Tassani, V. Ch. Korfiatis, G. K. Matsopoulos, Segmentation of Micro-CT images: An Understudied Problem. Annual Micro-CT User Meeting, Ostend, Belgium, 2014.

5. P Asvestas, E-C Ventouras, S Kostopoulos, K Sidiropoulos, V. Ch. Korfiatis, A Korda, A Uzunoglu, I Karanasiou, I Kalatzis and G Matsopoulos, Software platform for managing the classification of error- related potentials of observers. International Conference on Bio-Medical Instrumentation and related Engineering and Physical Sciences (BIOMEPE) Athens, Greece, 2015.
6. S. Tassani, V. Ch. Korfiatis, G. K. Matsopoulos, Decision Support System for trabecular fracture zone prediction: preliminary results. Annual Micro-CT User Meeting, Bruges, Belgium, 2015.
7. V. Ch. Korfiatis, S. Tassani, G. K. Matsopoulos, Independent Active Contours Segmentation. Annual Micro-CT User Meeting, Luxembourg, 2016.