



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΑΣΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Κάππας

Διδακτορική Διατριβή

**Ανάπτυξη συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης για την υποβοήθηση
διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση μαγνητικής
φασματοσκοπίας και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3T.**

Ευαγγελία Χ. Τσολάκη

MSc, Ηλεκτρονικός Μηχανικός και Μηχ. Ηλεκτρονικών Υπολογιστών

Υπεβλήθη στο τμήμα Ιατρικής της σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος
Λάρισα 2013

© 2013 Τσολάκη Ευαγγελία

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Τσούγκος Ιωάννης *Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
Ζερβάκης Μιχάλης *Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών*
Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, Πολυτεχνείου Κρήτη.

Θεοδώρου Κυριακή *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής, Τμήμα*
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)

Επταμελής Εξεταστική Επιτροπή

1^{ος} Εξεταστής Κωνσταντίνος Κάππας, *Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής Ιωάννης Φεζουλίδης, *Καθηγητής Διαγνωστικής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής Γεώργιος Παναγιωτάκης, *Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής,*
Πανεπιστήμιο Πατρών

4^{ος} Εξεταστής Ζερβάκης Μιχάλης, *Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρονικών Μηχανικών και*
Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, Πολυτεχνείου Κρήτη.

5^{ος} Εξεταστής Κυριακή Θεοδώρου *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής*
Πληροφορικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)

6^{ος} Εξεταστής Ευτυχία Καψαλάκη, *Επίκουρος Καθηγήτρια Ακτινοδιαγνωστικής, Τμήμα*
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής Ιωάννης Τσούγκος, *Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο*
Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ολόψυχες ευχαριστίες μου σε όλους εκείνους που συνέβαλλαν ουσιαστικά, άμεσα ή έμμεσα, στην ολοκλήρωση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Επίκουρο καθηγητή κ. Ιωάννη Τσούγκο αρχικά για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον και πρωτότυπο θέμα. Ιδιαίτερα όμως θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για την συνεχή υποστήριξη που μου προσέφερε σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής μέσα από την άρτια επιστημονική καθοδήγηση, την ουσιαστική επίβλεψη, την ηθική παρότρυνση και την αμέριστη συμπαράσταση. Για όλα όσα μου δίδαξε με όρεξη, ενδιαφέρον, υπομονή και επιμονή, για τις πολύτιμες συμβουλές του και τη φιλία του.

Ξεχωριστά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κάππα και την Αναπληρώτρια καθηγήτρια κα Κυριακή Θεοδώρου για την καθοδήγηση και για την πνευματική και ηθική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Μέσα από την καρδιά μου ευχαριστώ τους φίλους μου και συνυποψήφιους διδάκτορες όλα αυτά τα χρόνια, Πατρίτσια Σβώλου, Ευανθία Κούση και Παναγιώτη Τσιάμα, για την άψογη συνεργασία αλλά κυρίως για την συμπαράσταση, αγάπη και υποστήριξη που ο καθένας με τον τρόπο του μου έδωσε.

Τέλος, ένα πολύ μεγάλο, βαθύ και θερμό ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου, που χωρίς την αγάπη και τη συμπαράστασή τους, η εκπόνηση και η ολοκλήρωση της διατριβής μου δε θα ήταν ποτέ δυνατή: τους γονείς μου Χρήστο και Θέκλα, τα αδέρφια μου Έφη και Γιώργο τον παππού μου Νίκο και το φίλο μου Δημήτρη που με στήριξαν σε όλη τη διάρκεια της προσπάθειάς μου.

Δημοσιεύσεις σε περιοδικά

1. ‘Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data’. **Tsolaki E**, Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Fountas K, Theodorou K, Tsougos I., **Int J Comput Assist Radiol Surg. 2013 Jan 19. [Epub ahead of print]**
2. ‘Differentiation of Atypical Meningiomas from High Grade Gliomas and Metastatic Lesions, using Classification Methods on Diffusion and Perfusion techniques at 3T MRI’. Svolos P., **Tsolaki E.**, Theodorou K., Fountas K., Kapsalaki E., Fezoulidis I., Tsougos I., **Clinical Imaging. [Accepted for publication 2013]**
3. ‘Spectroscopic evaluation of glioma grading at 3T: the combined role of short and long TE’. Kousi E., Tsougos I., **Tsolaki E.**, Fountas K.N., Theodorou K., Fezoulidis I., Kapsalaki E., Kappas C. **ScientificWorldJournal 546171, 2012**
4. ‘Distinct peak at 3.8 ppm observed by 3T MR spectroscopy in meningiomas, while nearly absent in high-grade gliomas and cerebral metastases’. Kousi E., Tsougos I., Fountas K., Theodorou K., **Tsolaki E.**, Fezoulidis I., Kapsalaki E. **Mol Med Report 5(4):1011-8, 2012**
5. ‘Brain lesion classification using 3T MRS spectra and paired SVM’. Dimou I., Tsougos I., **Tsolaki E.**, Kousi E., Kapsalaki E., Theodorou K., Kounelakis M., Zervakis M., **Biomedical Signal Processing and Control, 6(3): 314-20, 2011.**
6. Kounelakis M.G., Dimou I.N., Zervakis M.E., Tsougos I., **Tsolaki E.**, Kousi E., Kapsalaki E., Theodorou K. Strengths and weaknesses of 1.5T and 3T MRS data in brain glioma classification. **IEEE Trans Inf Technol Biomed. 15(4):647-54, 2011.**

Υπό κρίση σε επιστημονικά περιοδικά

1. ‘Decision Support Systems for Magnetic Resonance Spectroscopy. Asystematic review and future directions’. **E. Tsolaki**, E. Kousi, P. Svolos, E. Kapsalaki, K. Theodorou, C. Kappas, I., Fezoulidis, I. Tsougos. **Biomedical Signal Processing and Control [Under Review]**
2. ‘Investigating Brain Tumor Differentiation with Diffusion and Perfusion Metrics at 3T MRI Using Pattern Recognition Techniques’. Svolos P., **Tsolaki E.**, Kapsalaki E., Theodorou K., Fountas K., Fezoulidis I., Tsougos I. **Magnetic Resonance Imaging [Conditional acceptance with major revision]**

Κεφάλαια σε Βιβλία

'A Statistical Diagnostic Decision Support Tool Using Magnetic Resonance Spectroscopy Data' **Tsolaki E.**, Kousi E., Kapsalaki E., Dimou I., Theodorou K., Manikis G.C., Kappas C. and Tsougos I. **Data Mining for Biomarker Discovery, Springer Optimization and Its Applications, Vol. 65 ISBN 978-1-4614-2106-1.**

Δημοσιεύσεις σε Συνέδρια

1. The contribution of SVM classification in tumor differentiation using advanced 3T MRI techniques Svolos P., **Tsolaki E.**, Kousi E., Kapsalaki E., Theodorou K., Fountas K., Fezoulidis I., Tsougos I.
ΕΛΕΒΙΤ 2013, 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Βιοιατρικής Τεχνολογίας 4-6 Απριλίου 2013, Αθήνα (αναρτημένη ανακοίνωση)
2. 'Σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση εξελεγμένων τεχνικών απεικόνισης σε μαγνητικό πεδίο 3 Tesla.' **Τσολάκη Ε.** Κούση Ε., Σβώλου Π., Καψαλάκη Ε., Θεοδώρου Κ., Φουντάς Κ.ς, Κάππας Κ., Τσούγκος Ι.
ΕΛΕΒΙΤ 2012, 4^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Βιοιατρικής Τεχνολογίας 20 & 21 Ιανουαρίου 2012, ΕΜΠ, Αθήνα (αναρτημένη ανακοίνωση)
3. Ανάπτυξη συστήματος τεχνητής νοημοσύνης για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση εξελεγμένων τεχνικών απεικόνισης σε μαγνητικό πεδίο 3 Tesla. **Τσολάκη Ε.**, Κούση Ε., Σβώλου Π., Καψαλάκη Ε., Θεοδώρου Κ., Τσούγκος Ι.
20^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας, 10-13 Νοεμβρίου 2011, Βιόπολις, Λάρισα (Ομιλία - Τσολάκη Ευαγγελία + αναρτημένη ανακοίνωση).
4. Classification of pathological human brain lesions using Magnetic Resonance Spectroscopy at 3T I. Dimou, I. Tsougos, **E. Tsolaki** and K. Theodorou,
World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, September 7 - 12, 2009, Munich, Germany Vol. 25/4 Image Processing, Biosignal Processing, Modelling and Simulation, Biomechanics. (αναρτημένη ανακοίνωση)
5. A statistical diagnostic decision support tool using Magnetic Resonance Spectroscopy **E. Tsolaki**, E. Kousi, E. Kapsalaki, I. Dimou, I. Tsougos, K. Theodorou, G. C. Manikis, C. Kappas,
International Conference on Biomedical Data & Knowledge Mining: Towards Biomarker Discovery 7-9 July 2010 Chania, Greece.

6. Classification of 3T MRS spectra using Support Vector Machines I.N. Dimou, I. Tsougos and **E. Tsolaki**, K. Theodorou and M. Zervakis
9th International Conference on Information Technology and Applications in Biomedicine (ITAB 2009). November 5-7, 2009, Larnaca, Cyprus (αναρτημένη ανακοίνωση)

Δημοσιεύσεις σε Πρακτικά συνεδρίου

- ‘Classification of pathological human brain lesions using Magnetic Resonance Spectroscopy at 3T’ Dimou I., Tsougos I., **Tsolaki E.** and Theodorou K. Dössel and W C. Schlegel. (Eds.): WC 2009, IFMBE Proceedings 25/IV, pp. www.springerlink.com
- ‘Classification of 3T MRS spectra using support vector machines’ Dimou I., Tsougos I., **Tsolaki E.**, Theodorou, K., Zervakis M., Information Technology and Applications in Biomedicine, 2009. ITAB 2009. 9th International Conference on vol., no., pp.1,4, 4-7 Nov. 2009.

Διακρίσεις

- Έπαινο για την καλύτερη διακεκριμένη αναρτημένη ανακοίνωση στο 20^ο Διαπανεπιστημιακό Συνέδριο Ακτινολογίας 10-13 Νοεμβρίου 2011, Βιόπολις, Λάρισα. Ανάπτυξη συστήματος τεχνητής νοημοσύνης για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση εξελιγμένων τεχνικών απεικόνισης σε μαγνητικό πεδίο 3 Tesla., **Τσολάκη E.**, Κούση E., Σβώλου Π., Καψαλάκη E., Θεοδώρου Κ., Τσούγκος I..

«Ανάπτυξη συστημάτων τεχνητής νοημοσύνης για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3T.»

Ευαγγελία Χ. Τσολάκη

MSc, Ηλεκτρονικός Μηχανικός και Μηχ. Ηλεκτρονικών Υπολογιστών

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ, ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ,

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Τσούγκος Ιωάννης *Λέκτορας Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
Ζερβάκης Μιχάλης *Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρονικών Μηχανικών και Μηχανικών Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, Πολυτεχνείου Κρήτη.*

Θεοδώρου Κυριακή *Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής-Πληροφορικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας (Επιβλέπουσα)*

Αφιερωμένο στους αγαπημένους μου γονείς Χρήστο και Θέκλα!

Περίληψη

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Spectroscopy - MRS) μελετάται την τελευταία δεκαετία ως ένα 'εργαλείο' διάγνωσης πληθώρας παθολογιών, η οποία συμπληρωματικά με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της Μαγνητικής Τομογραφίας (Magnetic Resonance Imaging - MRI), δύναται να παρέχει ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των βιολογικών ουσιών του ιστού. Η απεικόνιση βαρύτητας διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging, DWI) αποτελεί τεχνική ταχείας αξιολόγησης της μοριακής κίνησης του νερού, η οποία σε συνθήκες παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου μεταβάλλεται ενώ η απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging, DTI) αποτελεί εξέλιξη της DWI καθώς λαμβάνει υπόψη τον προσανατολισμό της διάχυσης των μορίων του νερού σε έναν ιστό. Η Απεικόνιση Αιμάτωσης (Perfusion Weighted Imaging, PWI) του εγκεφάλου παρέχει τις αιμοδυναμικές πληροφορίες που συμπληρώνουν την ανατομική πληροφορία της συμβατικής απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού. Η PWI αποτελεί μία ταχεία και αξιόπιστη απεικονιστική τεχνική που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως ένα ερευνητικό εργαλείο για την αξιολόγηση και την κατανόηση των διαδικασιών σε ενδοκρανιακές βλάβες, καθώς και ως ένα κλινικό εργαλείο διάγνωσης, διαχείρισης και κατανόησης ενδοκρανιακών βλαβών και συγκεκριμένα εγκεφαλικών όγκων.

Τα τελευταία χρόνια η αυξανόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας των συστημάτων μαγνητικού συντονισμού με την ενσωμάτωση των προαναφερθέντων εξελιγμένων τεχνικών απεικόνισης έχει ως αποτέλεσμα τα συστήματα μαγνητικού συντονισμού πέρα από υψηλού επιπέδου απεικονιστικά συστήματα να αποτελούν και συστήματα που εξάγουν μεγάλο αριθμό ποσοτικών διαγνωστικών παραμέτρων τα οποία παραμένουν αναξιοποίητα λόγω της χρονοβόρας διαδικασίας που απαιτείται για τη συλλογή τους και την εξειδικευμένη γνώση που απαιτεί η ερμηνεία τους. Για τη μετάβαση των ανώτερων τεχνικών του μαγνητικού τομογράφου από τη διαδικασία της πειραματικής αξιολόγησης στην κλινική ρουτίνα είναι αναγκαία η υλοποίηση ενός μοντέλου ταξινόμησης για την αυτοματοποίηση της διαδικασίας εκτίμησης του δεδομένων καθώς και χαρακτηρισμού της παθολογίας με βάση τα μεταβολικά ευρήματα και τις παραμέτρους από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης. Οι μέθοδοι μηχανικής εκμάθησης λαμβάνοντας υπόψη την υποκείμενη παθολογία παρέχουν τους κατάλληλους μαθηματικούς υπολογισμούς για τη διάκριση των υπό αξιολόγηση βλαβών.

Το πρότυπο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης FA.S.M.A. (Fast Spectroscopic Multiple Analysis) που δημιουργήθηκε αποτελεί το πρώτο σύστημα που αξιολογεί το σύνολο των μεταβολιτών, διάχυσης και αιμάτωσης δεδομένων από μαγνητικό πεδίο 3.0 T στην

περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά των εξεργασιών. Με το ενσωματωμένο σύστημα ταξινόμησης που περιέχει, επιτρέπει εύκολα και άμεσα την ταξινόμηση της νέας κλινικής περίπτωσης σε μία από τις κατηγορίες των ενδοκρανιακών εξεργασιών που έχουν συμπεριληφθεί στο σύστημα. Αποτελεί ένα φιλικό προς το χρήστη σύστημα το οποίο επιτρέπει την απεικονιστική και ποσοτική αξιολόγηση των δεδομένων σε όλα τα ανεξάρτητα βήματα ενός πλήρους πρωτόκολλου MRI. Κατά αυτόν τον τρόπο εξασφαλίζεται η αυτονομία του συστήματος ως υποστηρικτού μέσου στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων και διαφορο-διάγνωσης προκειμένου να αποτελέσει ένα ουσιαστικό μη – επεμβατικό βοηθητικό εργαλείο στα μέσα αξιολόγησης στην κλινική ρουτίνα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1^ο

Αναγνώριση Προτύπων – Μηχανική Μάθηση

1.1 Αναγνώριση Προτύπων – Μηχανική Μάθηση Εισαγωγή.....	17
1.2 Κατηγορίες μηχανικής μάθησης.....	20
1.3 Προβλήματα στη Διαδικασία Κατηγοριοποίησης	22
1.4 Εκτίμηση απόδοσης αλγόριθμων μηχανικής μάθησης.....	24
1.5 Μέθοδοι Αποτίμησης Μοντέλου Κατηγοριοποίησης.....	27
1.6 Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης.....	29
1.6.1 Γραμμική Διαχωριστική	29
1.6.2 Naïve Bayes Ταξινομητής.....	32
1.6.3 Αλγόριθμος των k κοντινότερων γειτόνων	35
1.6.4 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης	38
1.6.4.1 Γραμμικά Διαχωρίσιμα Πρότυπα.....	39
1.6.4.2 Μη Γραμμικά Διαχωρίσιμα Πρότυπα.....	43
1.6.4.3 Ταξινομητές πολλών κατηγοριών.....	46

Κεφάλαιο 2^ο

Εξελιγμένες Απεικονιστικές Τεχνικές Μαγνητικού Συντονισμού

2.1. Φασματοσκοπία Πρωτονίου Μαγνητικού Συντονισμού.....	48
2.2 Απεικόνιση Βαρύτητας Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging).....	53
2.3 Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης.....	55
2.4 Αιμάτωση (Perfusion)	56
2.5 Εξεργασίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.....	58
2.5.1 Γλοίωμα.....	58
2.5.2 Ενδοκρανιακή Μετάσταση.....	59

2.5.3 Μηνιγγίωμα.....	59
-----------------------	----

Κεφάλαιο 3^ο

Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων

3.1 Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων – Ορισμός.....	61
3.2 Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων βασισμένα σε δεδομένα Απεικόνισης Χημικής Μετατόπισης	62
3.3 Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων βασισμένα σε δεδομένα Απεικόνισης Μονού Ογκοστοιχείου.....	67
3.3.1 INTERPRET	67
3.3.2 eTUMOUR.....	69
3.3.3 HealthAgents	70
3.3.4 CURIAM BT.....	72
3.4 Αξιολόγηση των Συστημάτων Υποβοήθης Απόφασης.....	75

Κεφάλαιο 4^ο

Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής 77

ΕΛΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 5^ο

Εκπαίδευση SVM με βάση παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης σε μαγνητικό πεδίο 3T για το χαρακτηρισμό εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος

Περίληψη	80
5.1 Εισαγωγή.....	81
5.2 Μέθοδοι και Υλικά.....	82
5.3 Αποτελέσματα.....	86
5.4 Συμπεράσματα.....	92

Κεφάλαιο 6^ο

Αυτοματοποιημένη διαφοροποίηση των γλοιοβλαστωμάτων από τις ενδοκρανιακές μεταστάσεις κάνοντας χρήση δεδομένων φασματοσκοπίας και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla

Περίληψη	96
6.1 Εισαγωγή.....	97
6.2 Μέθοδοι και Υλικά.....	100

6.3 Αποτελέσματα.....	105
6.4 Συμπεράσματα.....	109

Κεφάλαιο 7^ο

Ανάπτυξη μοντέλου ταξινόμησης κáνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων των τεχνικών αιμάτωσης και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla για τη διαφοροποίηση του άτυπου μηνιγγιώματος

Περίληψη	113
7.1 Εισαγωγή.....	114
7.2 Μέθοδοι και Υλικά.....	115
7.3 Αποτελέσματα.....	118
7.4 Συμπεράσματα.....	120

Κεφάλαιο 8^ο

Ανάπτυξη Συστήματος Υποβοήθησης Κλινικών Αποφάσεων FA.S.M.A. (FAst Spectroscopic Multiple Analysis) για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3.0 T.

Περίληψη	123
8.1 Εισαγωγή.....	124
8.2 Μέθοδοι και Υλικά.....	127
8.3 Αποτελέσματα.....	139
8.4 Συμπεράσματα.....	158
Σύνοψη Διατριβής.....	163
Μελλοντικοί Στόχοι.....	168
Βιβλιογραφία.....	170

1. Αναγνώριση Προτύπων – Μηχανική Μάθηση

Στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων ιδιαίτερα σημαντική είναι η συστηματική ανάλυση και αξιολόγηση των ιατρικών δεδομένων από διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους και ειδικότητες. Ωστόσο, η εισαγωγή τεχνολογιών αιχμής στον κλινικό-διαγνωστικό τομέα έχει οδηγήσει στη δημιουργία εξελιγμένων βιοιατρικών μηχανημάτων τα οποία παράγουν πληθώρα ποσοτικών δεδομένων. Η αξιολόγηση των εν λόγω δεδομένων απαιτεί εξειδικευμένη γνώση καθώς και χρόνο και κρίνεται ιδιαίτερα δύσκολη στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας.

Ως εκ τούτου, θα ήταν ιδιαίτερα σημαντική η ανάπτυξη συστημάτων τα οποία να αξιοποιούν τα εν λόγω ποσοτικά δεδομένα στη διαδικασία διάγνωσης, πρόγνωσης και θεραπείας του ασθενή. Το φυσικό μοντέλο που αντικατοπτρίζει τα μετρούμενα μεγέθη είναι σύνθετο και οι συσχετίσεις του μη άμεσα αντιληπτές από το διαγνώστη και η εξαγωγή απλών πρακτικών κανόνων αντιμετωπίζει αποσπασματικά το πρόβλημα. Επομένως, απαιτούνται εργαλεία που θα αναλύουν πολυδιάστατα δεδομένα και θα απεικονίζουν τις παραπάνω σχέσεις σε εύληπτες μετρήσιμες ποσότητες. Τέτοιες μέθοδοι αναγνώρισης προτύπων έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται με επιτυχία σε πληθώρα εφαρμογών.

Σκοπός της παρούσας διατριβής αποτελεί η παρουσίαση και εφαρμογή της συμβολής των αλγόριθμων μηχανικής εκμάθησης σε πληθώρα διαφορο-διαγνωστικών προβλημάτων και η ανάπτυξη ενός συστήματος τεχνητής νοημοσύνης για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3T.

1.1 Αναγνώριση προτύπων - Μηχανική Μάθηση - Εισαγωγή

Αναγνώριση προτύπων (pattern recognition) ονομάζεται η επιστημονική περιοχή που έχει ως στόχο το σχεδιασμό και την υλοποίηση μεθόδων και συστημάτων για την αναγνώριση προτύπων σε ένα σύνολο δεδομένων. Τυπικές εφαρμογές της αναγνώρισης προτύπων συναντώνται στην αναγνώριση ομιλίας, στη χειρόγραφη αναγνώριση χαρακτήρων (γραμμάτων ή αριθμών), στην οπτική αναγνώριση χαρακτήρων και προσώπων ή σε άλλα πιο εξειδικευμένα πεδία όπως είναι η μετάφραση κειμένου, η ταυτοποίηση δαχτυλικού

αποτυπώματος ή ο ποιοτικός έλεγχος μιας βιομηχανικής παραγωγής [Bishop 2006]. Στόχος ενός συστήματος αναγνώρισης προτύπων είναι η αναγνώριση των νέων αντικειμένων (instances) και η κατηγοριοποίησή τους σε κάποιες από τις διαθέσιμες κατηγορίες/κλάσεις με βάση τα χαρακτηριστικά (features, attributes) των νέων αντικειμένων. Η διαδικασία της ταξινόμησης πραγματοποιείται είτε υλοποιώντας ένα σύνολο κανόνων και εξαιρέσεων με βάση κάποια ευρυστική λογική ή κάνοντας χρήση της μηχανικής μάθησης (machine learning) όπου ένα σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται για τη δημιουργία ενός προσαρμοστικού μοντέλου στην επίλυση του προβλήματος [Bishop 2006, Duda 2000].

Ως ερευνητική περιοχή η μηχανική μάθηση θεωρείται ότι υπάγεται στην τεχνητή νοημοσύνη (artificial intelligence) αφού η μάθηση αποτελεί αναπόσπαστη ιδιότητα ενός ευφυούς συστήματος. Η μηχανική μάθηση έχει ως σκοπό τη δημιουργία μηχανών ικανών να «μαθαίνουν» και να βελτιώνουν την ικανότητα κατηγοριοποίησης των νέων αντικειμένων μέσω της αξιοποίησης της συσσωρευμένης γνώσης και εμπειρίας. Έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί για τη μηχανική μάθηση, όπως των:

Samuel (1958), "το επιστημονικό πεδίο όπου δίνεται η δυνατότητα σε υπολογιστές να μαθαίνουν χωρίς να έχουν σαφώς προγραμματιστεί για κάτι τέτοιο"

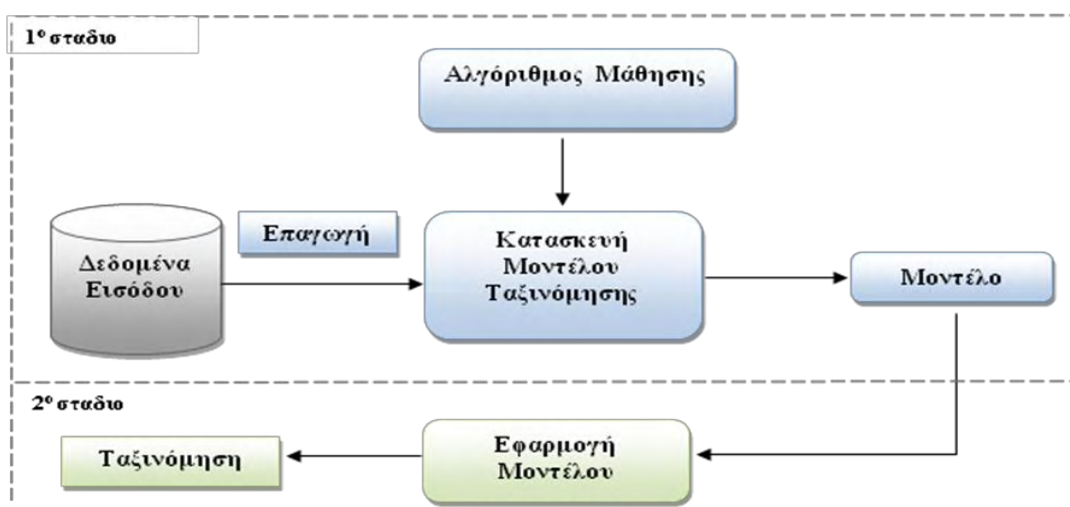
Witten & Frank (2000), "Κάτι μαθαίνει όταν αλλάζει τη συμπεριφορά του κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποδίδει καλύτερα στο μέλλον".

Mitchell (1997), "Ένα πρόγραμμα υπολογιστή θεωρείται ότι μαθαίνει από την εμπειρία E σε σχέση με μια κατηγορία εργασιών T και μια μετρική απόδοσης P , αν η απόδοση του σε εργασίες της T , όπως μετριοούνται από την P , βελτιώνονται με την εμπειρία E ".

Έτσι για το πρόβλημα της ταξινόμησης των όγκων εγκεφάλου, οι παράμετροι E , T και P με βάση τον Mitchell [Mitchell 1997] μπορούν να οριστούν ως: *Εμπειρία E* : Το σύνολο των ασθενών οι οποίοι διαθέτουν ιστολογική εξέταση είναι δηλαδή γνωστής κατηγοριοποίησης, *Κατηγορία εργασιών T* : Η κατηγοριοποίηση των νέων ασθενών σε ένα προκαθορισμένο σύνολο όγκων εγκεφάλου και η *Μετρική απόδοση P* : Το ποσοστό των παραπάνω ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν σωστά.

Στόχος λοιπόν της μηχανικής μάθησης είναι η δημιουργία ευφύων συστημάτων ικανών να βελτιώνουν την απόδοσή τους, στην εργασία που επιτελούν, εκμεταλλευόμενα προηγούμενη εμπειρία από την εκτέλεση της εργασίας.

Το διάγραμμα ενός προβλήματος αναγνώρισης προτύπων που βασίζεται στη μέθοδο της μηχανικής μάθησης αποτελείται από δύο επιμέρους στάδια: το στάδιο της εκπαίδευσης του συστήματος και το στάδιο της εφαρμογής. Κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης επιλέγεται το σύνολο δεδομένων για το οποίο θα πρέπει να αναζητηθεί το μοντέλο που θα αναπαριστά τη γνώση που έχει αποκτηθεί από την εμπειρία του συστήματος. Στο συγκεκριμένο στάδιο πραγματοποιούνται δύο διαδικασίες, η διαδικασία προεπεξεργασίας των δεδομένων η οποία περιλαμβάνει τη διαχείριση των λανθασμένων λόγω της παρουσίας θορύβου, ελλειπών και ασυνεπών δεδομένων καθώς και η διαδικασία επιλογής των πιο κατάλληλων χαρακτηριστικών για τη διαδικασία της εκπαίδευσης του συστήματος. Στο στάδιο της εφαρμογής, εφαρμόζεται το μοντέλο που αναπτύχθηκε για την ταξινόμηση της άγνωστης οντότητας σε μία από τις υπάρχουσες κατηγορίες (Εικόνα 1.1). Μετά το πέρας της επιτυχημένης επικύρωσης του συστήματος, το σύστημα δύναται να ενσωματωθεί σε ένα σύστημα υποβοήθησης απόφασης προκειμένου να χρησιμοποιηθεί για την κατηγοριοποίηση νέων αντικειμένων. Για τα συστήματα υποβοήθησης απόφασης θα γίνει εκτενής αναφορά στο τρίτο κεφάλαιο της εν λόγω διατριβής.



Εικόνα 1.1: Εικόνα Ταξινόμησης - Κατηγοριοποίησης

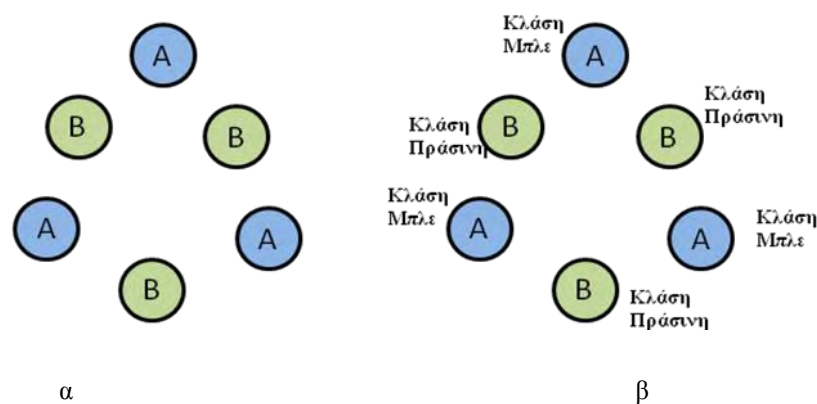
Αναλυτικότερα, σκοπός κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης είναι η προσέγγιση μιας συνάρτησης στόχου f (target function) ικανής να αντιστοιχεί άγνωστα αντικείμενα σε ένα προκαθορισμένο σύνολο κατηγοριών. Η εν λόγω συνάρτηση προέρχεται από ένα σύνολο πιθανών λύσεων, που καλούνται υποθέσεις, με μόνη διαθέσιμη πληροφορία το πεπερασμένο σύνολο εκπαίδευσης. Έτσι, πεδίο ορισμού της συγκεκριμένης συνάρτησης αποτελεί ο χώρος των στιγμιότυπων ή παραδειγμάτων $X = (x_1; x_2; \dots; x_i; \dots; x_n)$ (feature space). Κάθε μία

οντότητα του χώρου αναπαρίσταται από ένα διάνυσμα το οποίο σχηματίζεται από τα χαρακτηριστικά (features) που έχουν επιλεγεί από τη διαδικασία επιλογής των χαρακτηριστικών. Έτσι στην περίπτωση που έχουμε επιλέξει n χαρακτηριστικά, η απεικόνιση του προβλήματος αντιστοιχεί σε ένα n -διάστατο χώρο όπου κάθε στιγμιότυπο εκπαίδευσης αντιστοιχεί σε ένα διάνυσμα n διαστάσεων. Τα χαρακτηριστικά μπορούν να παίρνουν αριθμητικές, διακριτές και συμβολικές τιμές καθώς και συνδυασμό των παραπάνω τιμών. Οι τιμές της συνάρτησης στόχου μπορεί να είναι αριθμητικές, συμβολικές, διακριτές, συνεχείς, βαθμωτές ή διανυσματικές.

1.2 Κατηγορίες μηχανικής μάθησης

Έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές μηχανικής μάθησης οι οποίες χρησιμοποιούνται ανάλογα με τη φύση του προβλήματος και εμπίπτουν σε ένα από τα παρακάτω δυο είδη [I. Βλαχάβας 2011, Mitchell (1997)]:

- μάθηση με επίβλεψη (supervised learning)
- μάθηση χωρίς επίβλεψη (unsupervised learning) (Εικόνα 1.2)



Εικόνα 1.2 α) μάθηση χωρίς επίβλεψη, β) μάθηση με επίβλεψη

Στη μάθηση με επίβλεψη το σύστημα καλείται να "μάθει" μια έννοια ή συνάρτηση από ένα σύνολο δεδομένων, η οποία αποτελεί περιγραφή ενός μοντέλου. Ονομάζεται έτσι επειδή θεωρείται ότι υπάρχει κάποιος "επιβλέπων" ο οποίος παρέχει τη σωστή τιμή εξόδου της συνάρτησης, για τα δεδομένα που εξετάζονται. Αντίθετα, στη μάθηση χωρίς επίβλεψη το σύστημα πρέπει μόνο του να ανακαλύψει συσχετίσεις ή ομάδες σε ένα σύνολο δεδομένων, δημιουργώντας πρότυπα, χωρίς να είναι γνωστό αν υπάρχουν, πόσα και ποια είναι.

Στη διαδικασία της μάθησης με επίβλεψη η πιο αποτελεσματική διαδικασία ανεύρεσης της συνάρτησης στόχου βασίζεται στη διαδικασία επαγωγικού συλλογισμού σύμφωνα με την οποία θα πρέπει να προσδιοριστεί μία γενικότερη έννοια από μία ειδικότερη έννοια η οποία αντιστοιχεί στο συγκεκριμένο υπό εκπαίδευση δείγμα δεδομένων. Η επαγωγική μάθηση στηρίζεται σε μια υπόθεση που καλείται υπόθεση της επαγωγικής μάθησης [Mitchell 1997].

Αξίωμα: Κάθε συνάρτηση υπόθεσης που έχει βρεθεί να προσεγγίζει καλά τη συνάρτηση στόχο για ένα μεγάλο σύνολο εκπαίδευσης, θα προσεγγίζει το ίδιο καλά τη συνάρτηση στόχο και σε άγνωστες περιπτώσεις που δεν έχουν εξεταστεί ακόμη.

Επιπλέον, προκειμένου ένας αλγόριθμος μάθησης να κατατάξει άγνωστα στιγμιότυπα με κάποια λογική βάση έχει αποδειχθεί ότι πρέπει να έχουν γίνει εκ των προτέρων κάποιες παραδοχές ως προς τη φύση της συνάρτησης στόχου [Mitchell 1997]. Με αυτό τον τρόπο περιορίζεται ο χώρος των υποθέσεων στον οποίο αναζητείται η έννοια-στόχος και δίνεται μια κατεύθυνση στην απαραίτητη γενίκευση πέρα από τα παραδείγματα εκπαίδευσης έτσι ώστε να προσδιοριστεί η έννοια-στόχος. Κάθε έννοια-στόχος μπορεί να θεωρηθεί ως μια λογική συνάρτηση που αποφαίνεται θετικά για όσα παραδείγματα εκπαίδευσης αποτελούν παραδείγματα της έννοιας και αρνητικά για την αντίθετη περίπτωση. Για κάθε αλγόριθμο μάθησης οι παραδοχές αυτές είναι διαφορετικές χωρίς να είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε αν όντως ισχύουν. Το σύνολο των παραδοχών για ένα αλγόριθμο ονομάζεται επαγωγική προδιάθεση (inductive bias) του αλγορίθμου.

Ορισμός: Έστω L ένας αλγόριθμος μάθησης, X ένα σύνολο στιγμιότυπων και c μια αυθαίρετη έννοια-στόχος που ορίζεται στο X και $D_C = \{ x, c(x) \}$ ένα αυθαίρετο σύνολο από το σύνολο εκπαίδευσης της c . Μετά τη διαδικασία της εκπαίδευσης, ανατίθεται στον L να ταξινομήσει ένα νέο στιγμιότυπο x_i . Έστω $L(x_i, D_C)$ η τιμή της κατάταξης που ο L ταξινομήσε κάθε στιγμιότυπο x_i μετά από την εκπαίδευση στα δεδομένα D_C . Πιο συγκεκριμένα, η επαγωγική προδιάθεση ενός αλγορίθμου L είναι οποιοδήποτε ελάχιστο σύνολο παραδοχών B , τέτοιο ώστε για κάθε έννοια-στόχο c και αντίστοιχα σύνολο εκπαίδευσης D_C η δυαδική τιμή κατάταξης που ανατίθεται σε κάθε στιγμιότυπο $L(x_i, D_C)$, να συνεπάγεται λογικά από τα B , D_C και x_i . Έτσι για κάθε x_i που ανήκει στο X :

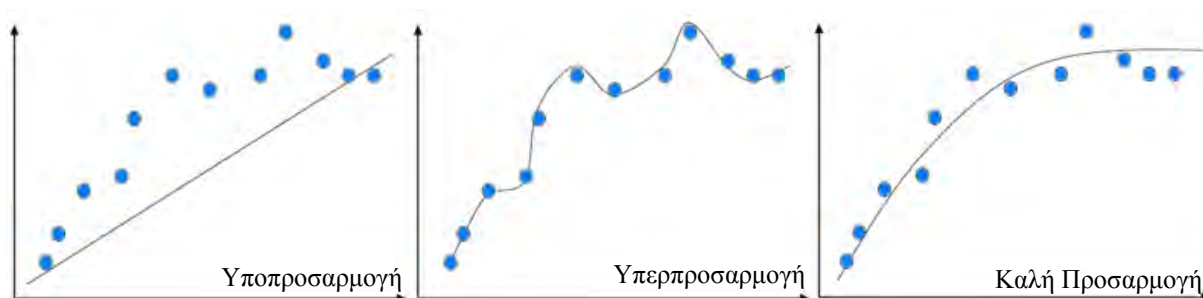
(1.1)

Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης $L(x_i, D_C)$ προκύπτει παραγωγικά από τα B , D_C και x_i . Έτσι με την παραπάνω διαδικασία επιτυγχάνεται η ισοδυναμία μιας διαδικασίας

επαγωγικής μάθησης με μία παραγωγική διαδικασία, δηλαδή με μια διαδικασία που με τυπικά ορθό τρόπο συμπεραίνει ειδικότερες έννοιες από γενικότερες.

1.3 Προβλήματα στη Διαδικασία Κατηγοριοποίησης

Καθοριστικός παράγοντας για την αποδοτική λειτουργία ενός συστήματος μηχανικής μάθησης είναι να χαρακτηρίζεται από καλή ικανότητα γενίκευσης προκειμένου να χρησιμοποιεί την εμπειρία που αποκόμισε από το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης όσο το δυνατόν πιο αποτελεσματικά επί του συνόλου των άγνωστων στιγμιότυπων ελέγχου. Η παρουσία της καλής ικανότητας γενίκευσης του αλγόριθμου μάθησης κρίνεται θετική αλλά εγκυμονεί κινδύνους σε σχέση με την παρουσία του φαινομένου της υπερπροσαρμογής (overfitting) ή υποπροσαρμογής (underfitting) (Εικόνα 1.3).



Εικόνα 1.3. Απεικονίζονται τα φαινόμενα της υποπροσαρμογής και υπερπροσαρμογής των δεδομένων σε σχέση την καλή προσαρμογή.

Σύμφωνα με τον Mitchell [Mitchell 1997] δοθέντος ενός χώρου υποθέσεων H , μία υπόθεση $h \in H$ λέγεται πως υπερπροσαρμόζει τα δεδομένα εκπαίδευσης εάν υπάρχει μία εναλλακτική υπόθεση $h' \in H$, τέτοια ώστε η h να παρουσιάζει μικρότερο σφάλμα σε σχέση με την h' στο σύνολο εκπαίδευσης, αλλά η h' να παρουσιάζει μικρότερο σφάλμα στη συνολική κατανομή των στιγμιότυπων. Αντίθετα το φαινόμενο της υποπροσαρμογής (underfitting) παρατηρείται όταν το μοντέλο ταξινόμησης είναι πολύ απλό με αποτέλεσμα τα σφάλματα εκπαίδευσης και ελέγχου είναι μεγάλα.

Έτσι με βάση την αρχή του λεγόμενου ξυραφιού Occam (Occam's razor) θα πρέπει να επιλέγεται πάντα η απλούστερη δυνατή συνάρτηση υπόθεσης που να ταιριάζει στα

δεδομένα του υπό εκπαίδευση συνόλου δεδομένων, δεδομένου ότι οι πολύπλοκες αναπαραστάσεις του συνόλου δεδομένων αποτυγχάνουν στη διαδικασία της γενίκευσης.

Επιπλέον κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η διευθέτηση δύο ακόμη σημαντικών προβλημάτων κατά τη διαδικασία σχεδιασμού του μοντέλου της ταξινόμησης: το πρόβλημα των πολλών διαστάσεων (curse of dimensionality) και το αντιστάθμισμα μεταξύ των μεγεθών της διακύμανσης (variance) και της μεροληψίας (bias). Όσον αφορά στο πρόβλημα των πολλών διαστάσεων έχει αναφερθεί [Witten 2005, Friedman 1997] ότι για την περιγραφή των διαφορετικών κλάσεων σε ένα πρόβλημα κατηγοριοποίησης το πλήθος των δεδομένων αυξάνεται εκθετικά σε σχέση με τον αριθμό των παραδειγμάτων (features) του διανύσματος που χρησιμοποιείται για την περιγραφή κάθε οντότητας. Ο αριθμός αυτός των παραδειγμάτων καλείται διαστατικότητα (dimensionality) και προτείνεται η χρήση ενός συνόλου δεδομένων πενταπλάσιο έως δεκαπλάσιο σε σχέση με τον αριθμό των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται. Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι για τη μείωση της διαστατικότητας (principal component analysis [Jolliffe, I.T. 2002], independent component analysis [Hyvärinen 2001] καθώς και των χαρακτηριστικών (feature selection [Guyon I 2003], feature extraction [D. Trier 1996]) της κάθε οντότητας.

Όπως ειπώθηκε προηγουμένως στόχος κατά τη διαδικασία εκμάθησης είναι η προσέγγιση μιας συνάρτησης στόχου ικανής να αντιστοιχεί άγνωστα αντικείμενα σε ένα προκαθορισμένο σύνολο κατηγοριών. Το μέγεθος της διακύμανσης εκφράζει την ευαισθησία στο σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση του ταξινομητή [Friedman 1997]. Λιγότερη ευαισθησία υποδηλώνει ότι η εκτίμηση θα είναι σταθερή παρά τις μεταβολές των δεδομένων και έτσι λιγότερο μεταβλητή μετά από ενδεχόμενη επαναλαμβανόμενη δειγματοληψία. Το μέγεθος της μεροληψίας εκφράζει την ευαισθησία της συνάρτησης στόχου. Αναπαριστά πόσο κοντά κατά μέσο όρο είναι η εκτίμηση που έγινε στον στόχο. Έτσι γίνεται σαφές ότι είναι επιθυμητό να υπάρχει χαμηλή διακύμανση και μεροληψία. Για μία δεδομένη ποσότητα μεροληψίας το μέγεθος της διακύμανσης αυξάνεται όσο αυξάνεται το μέγεθος του συνόλου εκπαίδευσης. Έτσι σε προβλήματα με μεγάλη ποσότητα δεδομένων η ποσότητα μεροληψίας μπορεί να διαδραματίσει κυρίαρχο ρόλο στην εκτίμηση του λάθους της ταξινόμησης.

Συνοψίζοντας λοιπόν, προκειμένου να επιτευχθεί χαμηλό σφάλμα ταξινόμησης θα πρέπει να υπάρχει ένα αντιστάθμισμα μεταξύ των δύο μεγεθών δεδομένου ότι η ιδανική περίπτωση της χαμηλής διακύμανσης και μεροληψίας είναι δύσκολο να επιτευχθεί. Οι σταθεροί ταξινομητές εμφανίζουν υψηλή μεροληψία και χαμηλή διακύμανση ενώ αντίθετα οι

ασταθείς ταξινομητές παρουσιάζουν χαμηλή διακύμανση και υψηλή μεροληψία. Αυτό εξηγεί το γεγονός ότι οι Naïve Bayes και k-NN μέθοδοι κατηγοριοποίησης παραμένουν ανταγωνιστικές μέθοδοι και μερικές φορές υπερτερούν έναντι πιο πολύπλοκων μεθόδων ακόμη και σε μετρίου έως μεγάλου μεγέθους σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης.

1.4 Εκτίμηση απόδοσης αλγόριθμων μηχανικής μάθησης

Με την ολοκλήρωση της διαδικασίας εκπαίδευσης του μοντέλου ταξινόμησης θα πρέπει να εκτιμηθεί η ικανότητά του να ταξινομεί σωστά [Witten I.H 2005, Mitchell T 1997, Theodoridis S 2006, Bishop CM 2006, Ripley B.D 1996]. Υπάρχει μία πληθώρα μετρικών παραμέτρων που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της απόδοσης ενός συστήματος ταξινόμησης.

Οι πίνακες σύγχυσης (confusion matrices) χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ακρίβειας σε ένα πρόβλημα κατηγοριοποίησης και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη φύση και την ποσότητα των σφαλμάτων που πραγματοποιήθηκαν. Σε κάθε πίνακα σύγχυσης οι γραμμές αντιστοιχούν στις πραγματικές κλάσεις εξόδου ενώ οι στήλες στις προβλεπόμενες κλάσεις. Για ένα δυαδικό πρόβλημα κατηγοριοποίησης (τιμές εξόδου: $y=0$ και $y=1$) όπου το μοντέλο κατηγοριοποίησης έχει εκπαιδευτεί στη διάκριση για παράδειγμα ύπαρξης καρκίνου ($y=1$) ή όχι ($y=0$) ο πίνακας σύγχυσης θα είναι της παρακάτω μορφής.

		Προβλεπόμενες Κλάσεις	
		Κλάση 1: Καρκίνος	Κλάση 0: Φυσιολογικό
Πραγματικές Κλάσεις	Κλάση 1:Καρκίνος	TP	FN
	Κλάση 0:Φυσιολογικό	FP	TN

Πίνακας 1.1: Πίνακας Σύγχυσης για δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης

Τα στοιχεία της κύριας διαγωνίου είναι τα παραδείγματα που ταξινομήθηκαν σωστά στην εκάστοτε κλάση ενώ τα στοιχεία $C_{i,j}$ εκτός της διαγωνίου υποδηλώνουν τον αριθμό των παραδειγμάτων τα οποία ταξινομήθηκαν λανθασμένα στην κλάση C_j ενώ αντιστοιχούσαν στην κλάση C_i . Αναλυτικότερα με βάση τον πίνακα:

- TP - αληθώς θετικά (true positive) παραδείγματα είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά ως θετικά. Στο παράδειγμά μας η εν λόγω ποσότητα

αντιστοιχεί στον αριθμό των ασθενών που ταξινομήθηκαν σωστά στην κατηγορία ‘Καρκίνος’.

- TN - αληθώς αρνητικά (true negative) παραδείγματα είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά ως αρνητικά. Στο παράδειγμά μας η εν λόγω ποσότητα αντιστοιχεί στον αριθμό των υγιών ατόμων που ταξινομήθηκαν σωστά στην κατηγορία ‘Φυσιολογικό’.
- FP - ψευδώς θετικά (false positive) παραδείγματα είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα ως θετικά. Στο παράδειγμά μας η εν λόγω ποσότητα αντιστοιχεί στον αριθμό των υγιών ατόμων που ταξινομήθηκαν λανθασμένα στην κατηγορία ‘Καρκίνος’.
- FN - ψευδώς αρνητικά (false negative) παραδείγματα είναι ο αριθμός των παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά ως θετικά. Στο παράδειγμά μας η εν λόγω ποσότητα αντιστοιχεί στον αριθμό των ασθενών που ταξινομήθηκαν λανθασμένα στην κατηγορία ‘Φυσιολογικό’.
- Ακρίβεια (Accuracy) ορίζεται ως το ποσοστό των σωστά ταξινομημένων παραδειγμάτων.

$$Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \quad (1.2)$$

- Ευαισθησία (Sensitivity) ορίζεται ως το ποσοστό των θετικών παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά.

$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1.3)$$

- Ειδικότητα (Specificity) ορίζεται ως το ποσοστό των αρνητικών παραδειγμάτων που ταξινομήθηκαν σωστά.

$$Specificity = \frac{TN}{TN + FP} \quad (1.4)$$

- Η πιστότητα (Precision) εκφράζει τα δείγματα που ο ταξινομητής έχει ταξινομήσει ως θετικά και είναι πραγματικά θετικά.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (1.5)$$

- Η ανάκληση (Recall) υποδηλώνει πόσα από τα θετικά δείγματα κατάφερε ο ταξινομητής να βρει.

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1.6)$$

- F1 measure αξιολογεί την απόδοση του ταξινομητή με βάση τις τιμές της πιστότητας (precision) και της ανάκλησης (recall) όπου:

$$F1\ measure = \frac{(2 * (Precision * Recall))}{Precision + Recall} = \frac{(2 * TP)}{((2 * TP) + FP + FN)} \quad (1.7)$$

Επιπλέον, για την περαιτέρω αξιολόγηση των ταξινομητών χρησιμοποιούνται τα μεγέθη:

- Γεωμετρικός μέσος των ανακλήσεων (Geometric Mean Of Recalls)

$$GMOR = \sqrt{(Precision * Recall)} \quad (1.8)$$

καθώς και τα μεγέθη:

- Ποσοστό λάθους εξισορρόπησης (Balance Error Rate (BER))

$$BER = \left(\frac{1}{2}\right) * \left(\frac{e_A}{n_A} + \frac{e_B}{n_B}\right) \quad (1.9)$$

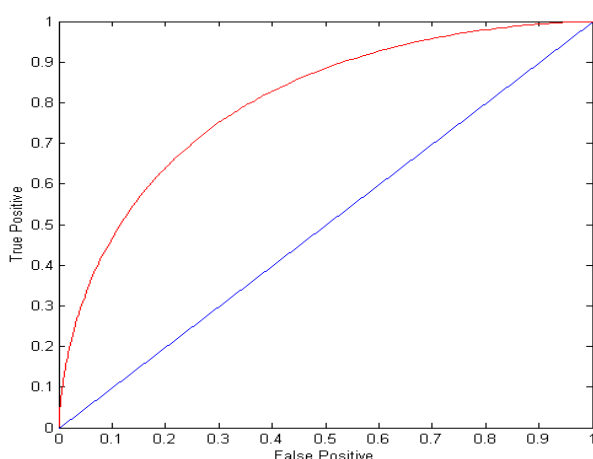
- Ποσοστό λάθους (Error Rate (ERR)):

$$ERR = \left(\frac{e_A + e_B}{n_A + n_B}\right) = 1 - Accuracy \quad (1.10)$$

όπου σε ένα πρόβλημα κατηγοριοποίησης μεταξύ δύο κλάσεων A και B, n_A είναι ο αριθμός των δεδομένων της κατηγορία A ενώ e_A ο αριθμός των λάθος ταξινομημένων δεδομένων της κατηγορία A και όπου n_B είναι ο αριθμός των δεδομένων στην κατηγορία B ενώ e_B ο αριθμός των λάθος ταξινομημένων δεδομένων της κατηγορίας B. Ο υπολογισμός του ποσοστού λάθους εξισορρόπησης είναι ιδιαίτερα σημαντικός για αξιολόγηση της διακριτικής

ικανότητας του ταξινομητή σε περιπτώσεις όπου η μία από τις δύο κατηγορίες εκπροσωπείται στο διαφορικό πρόβλημα με αριθμό δεδομένων μικρότερο συγκριτικά με το σύνολο δεδομένων της άλλης κατηγορίας [Garcia-Gomez JM 2009].

Μία άλλη σημαντική μετρική αξιολόγησης είναι το εμβαδό κάτω από την καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic) [Witten I.H 2005]. Ο ταξινομητής προβλέπει μία τάξη αν η εμπιστοσύνη του για αυτήν ξεπερνάει τη τιμή κατωφλίου. Για το σχηματισμό της καμπύλης ROC, χρησιμοποιούνται διάφορες τιμές κατωφλίου και σημειώνονται κάθε φορά τα ποσοστά True Positive Rate (TPR) και False Positive Rate (FPR).



Εικόνα 1.4 Καμπύλη ROC

Αυτά τα ζεύγη τιμών σημειώνονται σε ένα γράφημα όπου ο άξονας y αντιστοιχεί στα TPR και ο άξονας x στα FPR. Τα πλεονεκτήματα της μετρικής είναι ότι συγκεντρώνει πληροφορία για την ποιότητα πρόβλεψης του ταξινομητή για διάφορες τιμές του κατωφλίου και επίσης είναι ανεξάρτητη από την ανισορροπία των τάξεων στα δεδομένα.

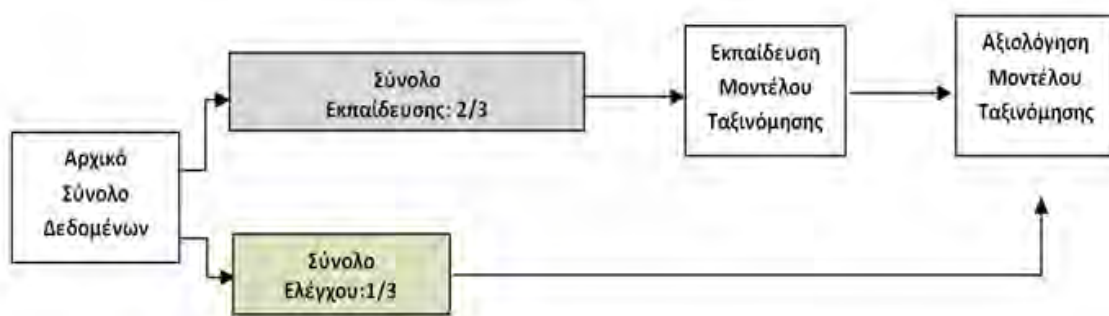
1.5 Μέθοδοι Αποτίμησης Μοντέλου Κατηγοριοποίησης

Μετά την ολοκλήρωση της εκμάθησης του μοντέλου κατηγοριοποίησης κάνοντας χρήση του αρχικού συνόλου δεδομένων, δύναται να χρησιμοποιηθεί το ίδιο σύνολο δεδομένων για τη μέτρηση της απόδοσης του συστήματος. Όμως, η εν λόγω διαδικασία εγκυμονεί κινδύνους και μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα αξιολόγησης δεδομένου ότι η διαδικασία της εκπαίδευσης στηρίχτηκε στην προσαρμογή του μοντέλου ταξινόμησης όσο το δυνατόν καλύτερα στα δεδομένα του συνόλου εκπαίδευσης. Για να

αποφευχθεί η συγκεκριμένη «αισιόδοξη» και μεροληπτική εκτίμηση της ακρίβειας, μια ιδανική διαδικασία αποτίμησης της απόδοσης του συστήματος θα περιελάμβανε και ένα δεύτερο σύνολο δεδομένων. Το εν λόγω σύνολο θα ήταν ανεξάρτητο του αρχικού συνόλου δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στη διαδικασία της εκπαίδευσης και θα ακολουθούσε την ίδια κατανομή με τα δεδομένα εκπαίδευσης.

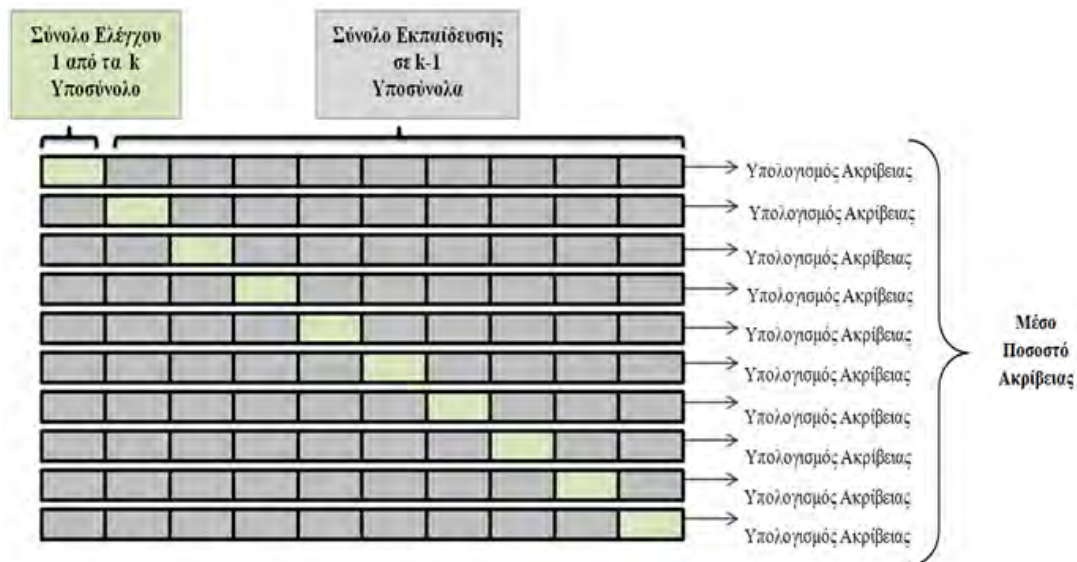
Για την επίλυση του συγκεκριμένου προβλήματος διάφορες μέθοδοι χρησιμοποιούνται όπως είναι η holdout και η διασταυρωμένης επικύρωσης μέθοδος [Witten 2005].

Με τη holdout μέθοδο το αρχικό σύνολο δεδομένων χωρίζεται τυχαία σε δύο ανεξάρτητα υποσύνολα. Συνήθως τα 2/3 των δεδομένων (training set) παίρνουν μέρος στην εκπαίδευση του μοντέλου και το υπόλοιπο 1/3 (test set) χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της απόδοσης του μοντέλου (Εικόνα 1.5). Όμως σε περίπτωση που έχουμε μικρό σύνολο δεδομένων η εν λόγω μέθοδος δεν ενδείκνυται μιας και το σύνολο των δεδομένων που θα πρέπει να διατηρηθεί για τον έλεγχο της αξιοπιστίας του μοντέλου θα είναι πολύ μικρό και η μέτρηση της ακρίβειας μπορεί να μην αποτελεί αξιόπιστο μέτρο.



Εικόνα 1.5. Γραφική αναπαράσταση της μεθόδου holdout

Η δεύτερη μέθοδος της διασταυρωμένης επικύρωσης (k fold cross validation) [Witten 2005, Burnham 2002, Weiss 1998] θεωρείται η πιο διαδεδομένη μέθοδος αποτίμησης της επίδοσης ενός μοντέλου κατηγοριοποίησης (Εικόνα 1.6).



Εικόνα 1.6. Γραφική αναπαράσταση της μεθόδου διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 μέρη.

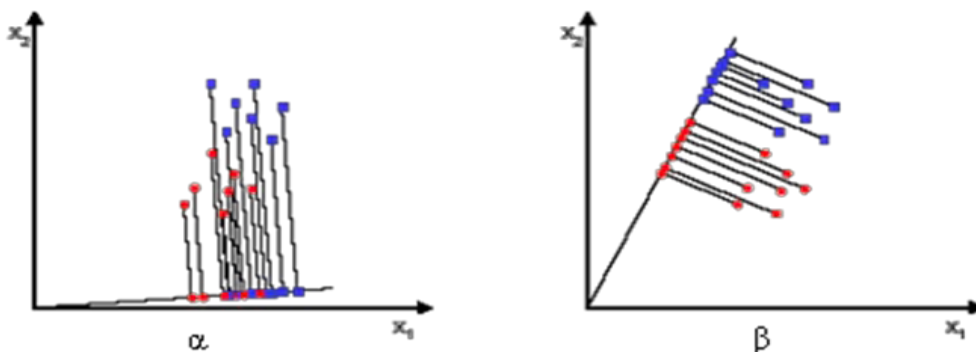
Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή αν θεωρήσουμε ότι το αρχικό σύνολο δεδομένων περιλαμβάνει m πλήθος δεδομένων τότε το αρχικό σύνολο δεδομένων χωρίζεται σε k ανεξάρτητα ισομεγέθη υποσύνολα καθένα μεγέθους m/k . Έτσι η διαδικασία της διασταυρωμένης επικύρωσης πραγματοποιείται k φορές κάνοντας χρήση κάθε φορά μίας διαφορετικής τμηματοποίησης του αρχικού συνόλου δεδομένων. Η απόδοση του συστήματος υπολογίζεται από το μέσο όρο των αποδόσεων που υπολογίστηκαν στις k διασταυρωμένες επικυρώσεις. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου θεωρείται το γεγονός ότι όλα τα δεδομένα του αρχικού συνόλου μετέχουν διαδοχικά στη διαδικασία εκπαίδευσης και επικύρωσης του συστήματος ταξινόμησης [Mitchell 1997]. Οι πιο δημοφιλείς τιμές για το k είναι το 5 και το 10 οπότε έχουμε αντίστοιχα πενταπλή και δεκαπλή διασταυρωμένη επικύρωση (5-fold, 10-fold cross validation).

1.6 Αλγόριθμοι Μηχανικής Μάθησης

1.6.1 Γραμμική Διαχωριστική Ανάλυση (Linear Discriminant Analysis–LDA)

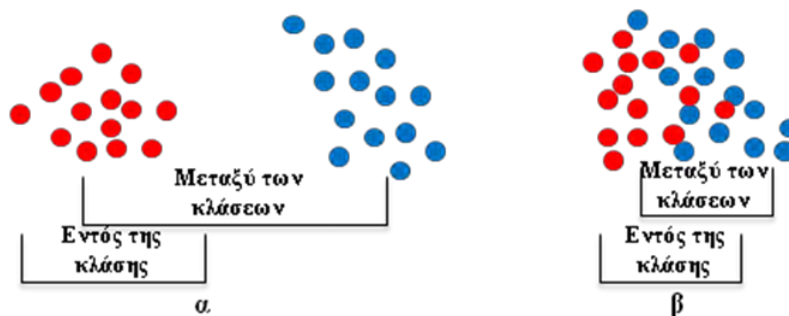
Οι τεχνικές διαχωριστικής ανάλυσης χρησιμοποιούνται για την ανεύρεση ορίων διαχωρισμού μεταξύ των διαφορετικών κλάσεων. Η Γραμμική Διαχωριστική Ανάλυση (Linear Discriminant Analysis–LDA) ή Fisher Γραμμική Διαχωριστική Ανάλυση αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο από τις τεχνικές της διαχωριστικής ανάλυσης [Alaa Eleyan 2006, Dunne R. A. 2006]. Σκοπός της είναι ο διαχωρισμός των δεδομένων σε ομάδες μεγιστοποιώντας τη μεταξύ των κλάσεων διαχωριστικότητα και την εντός κλάσης

μεταβλητότητα. Σε ένα δυαδικό πρόβλημα κατηγοριοποίησης η γραμμική διακρίνουσα του Fisher προσπαθεί να βρει την ευθεία εκείνη που να διαχωρίζει τις δύο κλάσεις με το βέλτιστο δυνατό τρόπο. Εφαρμόζοντας τη συγκεκριμένη μέθοδο επιδιώκεται η εύρεση εκείνης της διεύθυνσης προβολής που αφενός μεγιστοποιεί την απόσταση μεταξύ των δεδομένων που ανήκουν σε διαφορετικές κλάσεις και αφετέρου ελαχιστοποιεί την απόσταση των δεδομένων που ανήκουν στην ίδια κλάση (Εικόνα 1.7, Εικόνα 1.8).



Εικόνα 1.7 Οι δύο κλάσεις (κόκκινο – μπλε σημεία) δεν διαχωρίζονται στο (α) μιας και η πλειοψηφία των σημείων μετά την προβολή τους στην ευθεία συμπίπτουν ενώ στο (β) ο διαχωρισμός των σημείων σε δυο κλάσεις είναι εμφανής.

Ζητούμενο λοιπόν είναι η μεγιστοποίηση του πίνακα διασποράς μεταξύ των κλάσεων και η ελαχιστοποίηση του εντός της κλάσης πίνακα διασποράς.



Εικόνα 1.8 Στην (α) παρατηρείται καλός διαχωρισμός των κλάσεων ενώ στο (β) κακός διαχωρισμός των δεδομένων των δύο κλάσεων.

Ο εντός της κάθε κλάσης πίνακας διασποράς ισούται με:

$$S_w = \sum_{j=1}^c \sum_{i=1}^{N_j} (X_i^j - \mu_j)(X_i^j - \mu_j)^T \quad (1.11)$$

, όπου X_i^j το i -οστό δείγμα της κατηγορίας j , μ_j ο μέσος όρος της κατηγορίας j , C ο αριθμός των κλάσεων και N_j ο αριθμός των δεδομένων στην κλάση j . Ο πίνακας διασποράς ανάμεσα στις κλάσεις αντιστοιχεί σε:

$$S_b = \sum_{j=1}^c (\mu_j - \mu)(\mu_j - \mu)^T \quad (1.12)$$

, όπου μ ο μέσος όρος των δύο κλάσεων.

Το κριτήριο που προτάθηκε από τον Fisher [R. A. Fisher 1936] προσπαθεί να βρει έναν πίνακα προβολής των δειγμάτων που να μεγιστοποιεί το λόγο της οριζουσας του πίνακα διασποράς ανάμεσα στις κλάσεις S_b προς την οριζουσα του εντός της κάθε κλάσης πίνακα διασποράς S_w (Κριτήριο Fisher). Ο LDA βρίσκει ένα σύνολο M βασικών διανυσμάτων $\{w_m\}_{m=1}^M$ έτσι ώστε να ικανοποιηθεί το κριτήριο του Fisher.

$$W_{opt} = g \max_w \left| \frac{w^T S_b w}{w^T S_w w} \right| = arg \max_w J = [w_1 \dots w_M] \quad (1.13)$$

Αποδεικνύεται ότι ο ζητούμενος πίνακας είναι η λύση της παραπάνω εξίσωσης. Έτσι για την εύρεση της μέγιστης τιμής:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial}{\partial w} \left[\frac{w^T S_b w}{w^T S_w w} \right] = 0 &\rightarrow [w^T S_w w] \frac{\partial}{\partial w} \left[\frac{w^T S_b w}{\partial w} \right] - [w^T S_b w] \frac{\partial}{\partial w} \left[\frac{w^T S_w w}{\partial w} \right] = 0 \\
&\rightarrow [w^T S_w w] 2S_b w - [w^T S_b w] 2S_w w \\
&= 0 \xrightarrow{\text{Διαιρώντας με } [w^T S_w w]} \left[\frac{w^T S_w w}{w^T S_w w} \right] S_b w - \left[\frac{w^T S_b w}{w^T S_w w} \right] S_w w = 0 \quad (1.14) \\
&\rightarrow S_b w - J S_w w = 0 \rightarrow S_w^{-1} S_b w - J w = 0
\end{aligned}$$

Και λύνοντας την παραπάνω σχέση προκύπτει ότι:

$$W_{opt} = \arg \max_w \left| \frac{w^T S_b w}{w^T S_w w} \right| = S_w^{-1} (\mu_1 - \mu_2) \quad (1.15)$$

Η μέγιστη τιμή λοιπόν, αντιστοιχεί στο γινόμενο του αντίστροφου του εντός της κάθε κλάσης πίνακα διασποράς επί τη διαφορά των μέσων τιμών των δύο κλάσεων.

1.6.2 Naïve Bayes Ταξινόμητής

Η μηχανική μάθηση που στηρίζεται στη Bayes λογική ακολουθεί μία προσέγγιση πιθανοτήτων του επαγωγικού προβλήματος που αναφέρθηκε προηγουμένως σύμφωνα με την οποία η εκμάθηση της έννοιας - στόχου σχετίζεται άμεσα με την κατανομή των πιθανοτήτων που παρουσιάζουν τα στιγμιότυπα του προβλήματος σε σχέση με την κατηγορία στην οποία ανήκουν.

Θεωρώντας ότι έχουμε να επιλύσουμε ένα πρόβλημα εποπτευόμενης μάθησης επιθυμούμε τον προσδιορισμό της άγνωστης συνάρτησης $f: X \rightarrow Y$ ή διαφορετικά τον υπολογισμό της πιθανότητας $P(Y|X)$ [Mitchell 2010]. Αρχικά θεωρούμε ότι το Y είναι μία τυχαία boolean μεταβλητή και το X ισούται με $X = \{X_1, X_2, \dots, X_n\}$ όπου X_i η boolean τυχαία τιμή που αντιστοιχεί στο i χαρακτηριστικό του X .

Εφαρμόζοντας τον κανόνα Bayes, η πιθανότητα $P(Y=y_i|X)$ θα είναι:

$$P(y = y_i | X = x_k) = \frac{P(X = x_k | Y = y_i)P(y = y_i)}{\sum_i P(X = x_k | Y = y_i)P(Y = y_i)} \quad (1.16)$$

, όπου το y_m αντιστοιχεί στην m πιθανή τιμή του Y , x_k υποδηλώνει την k πιθανή τιμή του διανύσματος X . Έτσι, χρησιμοποιώντας το σύνολο εκπαίδευσης μπορεί να πραγματοποιηθεί ο προσδιορισμός της πυκνότητας πιθανότητας $P(X|Y)$ και $P(Y)$ και στη συνέχεια να υπολογιστεί με τον Bayes κανόνα η πιθανότητα $P(Y|X=x_k)$ για κάθε στιγμιότυπο x_k .

Για την εξασφάλιση της αξιοπιστίας του ταξινομητή θα πρέπει να υπολογιστούν με βάση την παρακάτω σχέση:

$$\theta_{ij} = P(X = x_i | Y = y_j) \quad (1.17)$$

2^{n+1} παράμετροι, δεδομένου ότι το i παίρνει 2^n πιθανές τιμές και το j δύο πιθανές τιμές. Όμως για κάθε τιμή y_i και τις πιθανές 2^n τιμές του x_i πρέπει να υπολογιστούν 2^n-1 ανεξάρτητες παράμετροι, οπότε συνολικά για τις δύο πιθανές τιμές του Y απαιτείται ο υπολογισμός $2(2^n-1)$ παραμέτρων. Για την απλοποίηση της παραπάνω πολυπλοκότητας ο Naïve Bayes ταξινομητής χρησιμοποιεί την υπόθεση της υπό συνθήκης ανεξαρτησίας προκειμένου να ελαττώσει τις παραμέτρους σε 2^n .

Υπόθεση της υπό συνθήκης ανεξαρτησίας: *Δοθέντων των τυχαίων μεταβλητών X, Y, Z θεωρούμε ότι το X είναι υπό συνθήκη ανεξάρτητο του Y δοθέντος του Z εάν και μόνο αν η κατανομή της πιθανότητας του X είναι ανεξάρτητη από το Y δοθέντος του Z .*

$$\forall i, j, k P(X = x_i | Y = y_j, Z = z_k) = P(X = x_i | Z = z_k) \quad (1.18)$$

Έτσι ο Naïve Bayes ταξινομητής είναι ένας αλγόριθμος ταξινόμησης ο οποίος θεωρεί ότι τα χαρακτηριστικά X_1, X_2, \dots, X_n είναι όλα υπό συνθήκη ανεξάρτητα μεταξύ τους, δοθέντος του Y . Με βάση τη συγκεκριμένη θεώρηση απλοποιείται η αναπαράσταση του $P(X|Y)$ και το πρόβλημα προσδιορισμού της συγκεκριμένης πιθανότητας από το σύνολο των δεδομένων εκπαίδευσης.

Θεωρώντας ότι το $X = \{X_1, X_2\}$ το $P(X|Y)$ ισούται:

$$(X|Y)=P(X_1,X_2|Y)=P(X_1|X_2,Y)P(X_2|Y)=P(X_1|y)P(X_2|Y) \quad (1.19)$$

Γενικότερα όταν το X περιέχει n χαρακτηριστικά τότε η παραπάνω σχέση γίνεται:

$$(X_1 \dots X_n | Y) = \prod_{i=1}^n P(X_i | Y) \quad (1.20)$$

όπου φαίνεται ότι αρκεί ο υπολογισμός μόνο των 2^n παραμέτρων για τον προσδιορισμό του $P(X|Y)$.

Ο αλγόριθμος Bayes λόγω της πιθανοτικής προσέγγιση του επαγωγικού προβλήματος που ακολουθεί, θεωρεί ένα σύνολο H από πιθανές υποθέσεις h με βάση το σύνολο δεδομένων D και αναζητά εκείνη την υπόθεση με την μεγαλύτερη πιθανότητα, η οποία ονομάζεται μέγιστη εκ των υστέρων υπόθεση (maximum a posteriori - MAP). Ο αλγόριθμος εφαρμόζεται για κάθε μία υπόθεση του συνόλου και επιλέγονται οι μέγιστες.

$$\begin{aligned} h_{MAP} &= \underset{h \in H}{\operatorname{argmax}} P(h|D) = \underset{h \in H}{\operatorname{argmax}} \frac{P(D|h)P(h)}{P(D)} = \underset{h \in H}{\operatorname{argmax}} P(D|h)P(h) \\ &= \underset{h \in H}{\operatorname{argmax}} P(D|h) \end{aligned} \quad (1.21)$$

Παρατηρούμε ότι στο τελευταίο βήμα ο όρος $P(D)$ και $P(h)$ παραλήφθηκαν. Το $P(D)$ θεωρείται σταθερό μιας και το ίδιο σύνολο δεδομένων χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της εκάστοτε υπόθεσης ενώ τις περισσότερες φορές το $P(h)$ θεωρείται ισοπίθανο μιας και δεν υπάρχει εκ των προτέρων γνώση του συνόλου των υποθέσεων.

Στην περίπτωση που η συνάρτηση στόχος παίρνει τιμές από ένα πεπερασμένο σύνολο και τα χαρακτηριστικά των στιγμιότυπων παίρνουν διακριτές τιμές, στον ταξινομητή παρέχεται ένα σύνολο από διανύσματα εκπαίδευσης με βάση τα οποία πρέπει να προβλέψει σε ποια κλάση ανήκει το νέο στιγμιότυπο αναπαριστώμενο από ένα διάνυσμα $\langle a_1, a_2, \dots, a_n \rangle$. Κάνοντας χρήση του Naive Bayes θα πρέπει να κατηγοριοποιηθεί το νέο διάνυσμα στην πιο πιθανή τιμή με βάση τις τιμές των χαρακτηριστικών a_1, a_2, \dots, a_n .

$$v_{\text{βέλτιστη}} = \underset{v_j \in V}{\operatorname{argmax}} P(v_j | a_1, a_2, \dots, a_n) = \underset{v_j \in V}{\operatorname{argmax}} P(a_1, a_2, \dots, a_n | v_j) P(v_j) \quad (1.22)$$

Αν τώρα ληφθεί υπόψη η υπό συνθήκη ανεξαρτησία μεταξύ των χαρακτηριστικών τότε η πιο βέλτιστη τιμή κατηγοριοποίησης θα ισούται με:

$$v_{\text{βέλτιστη}} = \underset{v_j \in V}{\operatorname{argmax}} P(v_j) \prod_i P(a_i | v_j) \quad (1.23)$$

Η ονομασία του αφελούς ταξινομητή Bayes οφείλεται στην τελευταία παραδοχή της ανεξαρτησίας των χαρακτηριστικών η οποία τις περισσότερες φορές δεν ισχύει. Ωστόσο έχει αποδειχτεί ότι η απόδοση της συγκεκριμένης μεθόδου μηχανικής μάθησης είναι συγκρίσιμη με άλλους αλγόριθμους [Domingos 1997].

1.6.3 Αλγόριθμος των k κοντινότερων γειτόνων (k-Nearest Neighbors)

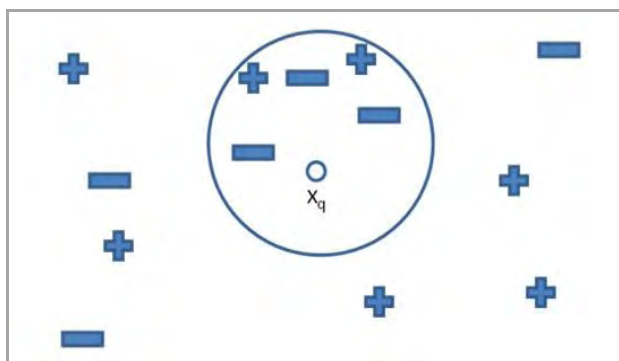
Η τεχνική των k κοντινότερων γειτόνων (k-Nearest Neighbors – k-NN) [Cover 1967] αποτελεί μία πολύ γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη τεχνική κατηγοριοποίησης. Στη συγκεκριμένη τεχνική η τιμή της συνάρτησης στόχου, για ένα νέο στιγμιότυπο, βασίζεται αποκλειστικά και μόνο στις τιμές των k πιο κοντινών – ‘γειτονικών’ στιγμιότυπων εκπαίδευσης. Στην τεχνική k-NN όλα τα χαρακτηριστικά του συνόλου εκπαίδευσης χρησιμοποιούνται και θεωρούνται ισοδύναμα στον προσδιορισμό των κοντινότερων γειτόνων.

Στην περίπτωση που το σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης περιλαμβάνει αριθμητικά χαρακτηριστικά, τα στιγμιότυπα ανήκουν σε ένα n-διάστατο χώρο και η απόσταση που χρησιμοποιείται πιο συχνά για τον εντοπισμό των γειτόνων είναι η Ευκλείδεια απόσταση. Αναλυτικότερα, η Ευκλείδεια απόσταση μεταξύ δύο διανυσματικών στιγμιότυπων x_i και x_j τα οποία αποτελούνται από n χαρακτηριστικά $\langle a_1(x), a_2(x), \dots, a_n(x) \rangle \in R^n$ όπου $a_i(x)$ η τιμή του i-οστού χαρακτηριστικού του x) θα είναι:

Απόσταση Ευκλείδεια

$$\text{Απόσταση}(x_i, x_j) = \sqrt{\sum_{r=1}^n (a_r(x_i) - a_r(x_j))^2} \quad (1.24)$$

Στο Εικόνα 1.9 απεικονίζεται ένα πρόβλημα δυαδικής κατηγοριοποίησης όπου εφαρμόζεται ο αλγόριθμος 5-NN (5 κοντινότεροι γείτονες) για την κατηγοριοποίηση του άγνωστου στιγμιότυπου x_q .



Εικόνα 1.9: Αλγόριθμος 5-NN.

Με βάση τους 5 κοντινότερους γείτονες (3 '-', 2 '+') το x_q ταξινομείται στη κλάση '-'. Έτσι μόνο οι k κοντινότερες εκχωρήσεις στο σύνολο εκπαίδευσης λαμβάνονται υπόψη και το νέο στοιχείο τοποθετείται στην κατηγορία που περιέχει τα περισσότερα στοιχεία από το πλήθος των κοντινότερων στοιχείων.

Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι η τεχνική k -NN είναι υπερβολικά ευαίσθητη στην τιμή του k του πλήθους των κοντινότερων στοιχείων που χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση. Σύμφωνα με τους Qi και συν [Qi 2002] οι τιμές του k θα πρέπει να είναι περιττοί αριθμοί και μικρότεροι από την τετραγωνική ρίζα των δεδομένων στο σύνολο εκπαίδευσης. Ο Li et al. [Li 2011] όρισε την παράμετρο k ίση με την τετραγωνική ρίζα των δεδομένων στο σύνολο εκπαίδευσης. Οπότε σύμφωνα με τα παραπάνω θα πρέπει να ισχύει ότι:

$$(\text{πλήθος κοντινότερων στοιχείων}) \leq \text{αριθμός_στοιχείων_εκπαίδευσης} \quad (1.25)$$

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εάν η τιμή του k είναι πολύ μικρή τότε το αποτέλεσμα της ταξινόμησης θα παρουσιάζει ευαισθησία σε δεδομένα θορύβου. Αντίθετα, εάν η τιμή του είναι πολύ μεγάλη, τότε το σύνολο των κοντινότερων γειτόνων θα περιέχει πολλά δεδομένα άλλων κατηγοριών [Wu 2008].

Άλλα είδη αποστάσεων που χρησιμοποιούνται για σαν μέτρα ομοιότητας είναι:

Απόσταση Hamming ή απόσταση Manhattan

$$\text{Απόσταση}(x_i, x_j) = \sum_{r=1}^n \delta(a_r(x_i), a_r(x_j)) \quad (1.26)$$

όπου $\delta(x, y)=0$ εάν $x=y$ και $\delta(x, y)=1$ εάν $x \neq y$. Η απόσταση Hamming χρησιμοποιείται όταν τα χαρακτηριστικά είναι συμβολικά και η εν λόγω απόσταση αποτελεί ένα μέτρο επικάλυψης.

Απόσταση Minkowski

$$\text{Απόσταση}(x_i, x_j) = \left(\sum_{r=1}^n |a_r(x_i) - a_r(x_j)|^\lambda \right)^{\frac{1}{\lambda}} \quad (1.27)$$

όπου λ ακέραιος αριθμός. Αν $\lambda=1$ τότε η έχουμε την απόσταση Manhattan. Αν $\lambda=2$ τότε έχουν την Ευκλείδεια απόσταση. Με την αύξηση του λ μεγεθύνεται η απόσταση ανάμεσα στα πιο ανόμοια σε σχέση με τα πιο όμοια. Έτσι λοιπόν ανάλογα με το είδος του προβλήματος κατηγοριοποίησης επιλέγεται η κατάλληλη απόσταση για την ανεύρεση των κοντινότερων γειτόνων.

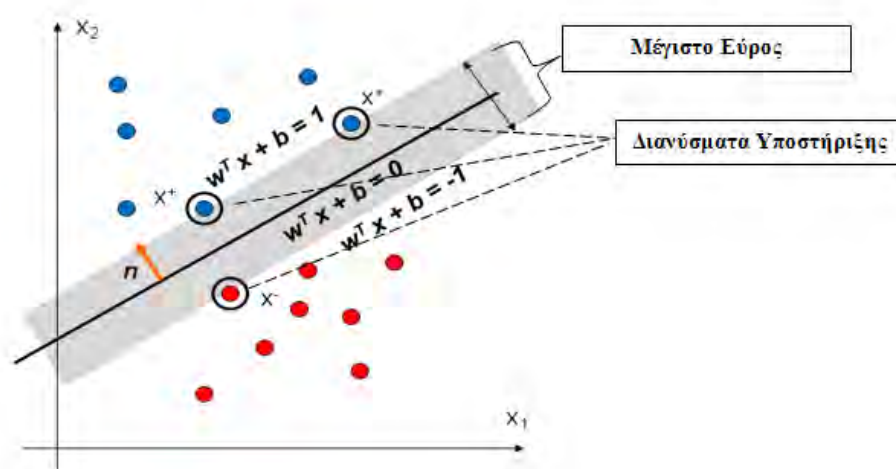
Όπως ειπώθηκε προηγουμένως, κατά τη διαδικασία της ταξινόμησης συμμετέχει όλο το σύνολο των δεδομένων με αποτέλεσμα να ελλοχεύει ο κίνδυνος λανθασμένης εκτίμησης μιας και κάποια χαρακτηριστικά είναι λιγότερο σημαντικά και άλλα περισσότερο σημαντικά. Αναζητήθηκε λοιπόν ένας τρόπος αποτίμησης των χαρακτηριστικών στη διαδικασία της ταξινόμησης όπου χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά βάρη στα χαρακτηριστικά κατά τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ των δύο παραδειγμάτων.

$$\text{Βάρος(γείτονα)} = \frac{1}{\text{Απόσταση(γείτονα, νέο παράδειγμα)}} \quad (1.28)$$

όπου $\text{Απόσταση(γείτονα, νέο παράδειγμα)}$ είναι η απόσταση του νέου παραδείγματος και ενός από τους γείτονες. Έτσι οι κοντινότεροι γείτονες έχουν μεγαλύτερη συνεισφορά αφού έχουν αυξημένο βάρος, ενώ οι μακρινότεροι (από τους k γείτονες) έχουν μικρότερη συνεισφορά [Moradian Mehdi 2009].

1.6.4 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης (Support Vector Machines- SVM)

Οι μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης αποτελούν ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο στην αναγνώριση προτύπων και στην μηχανική μάθηση χάρη στην ικανότητα γενίκευσης που παρουσιάζουν [Vapnik V. 1998, Cristianini N 2000]. Τα SVM στηρίζονται σε βασικές γεωμετρικές έννοιες και ορίζουν το βέλτιστο γραμμικό ή μη υπερεπίπεδο διαχωρισμού μεταξύ δύο κλάσεων με το μέγιστο δυνατό εύρος διαχωρισμού. Το εύρος αυτό αποτελεί την ελάχιστη απόσταση των προτύπων του συνόλου εκπαίδευσης στο υπερεπίπεδο (Εικόνα 1.10). Μετά τη φάση της εκπαίδευσης, μόνο ένα μικρό μέρος του συνόλου εκπαίδευσης χρησιμοποιείται για την ταξινόμηση των νέων στιγμιότυπων.



Εικόνα 1.10 Μηχανές Διανυσμάτων Υποστήριξης. Παράδειγμα προβλήματος διαχωρισμού σε έναν 2-d χώρο. Τα SVMs ορίζουν τα εύρος με τη μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ των στοιχείων των δύο συνόλων.

Κατά τη διαδικασία εκπαίδευσης το πρόβλημα της σταθερότητας του αλγόριθμου εντοπίζεται εκεί όπου το εμπειρικό ρίσκο (empirical risk) συγκλίνει στο πραγματικό ρίσκο (actual risk). Το πραγματικό ρίσκο ορίζεται ως η αναμενόμενη τιμή του ρυθμού των λαθών και εξαρτάται από την κατανομή των στοιχείων ενώ ως εμπειρικό ρίσκο ορίζεται το μετρούμενο ποσοστό του μέσου λάθους του υπό εκπαίδευση συνόλου [Christopher J.C. Burges 1998]. Στην απόκτηση μικρού πραγματικού ρίσκου είναι απαραίτητο να επιτευχθεί ισορροπία μεταξύ του εμπειρικού ρίσκου και της ικανότητας (capacity) της μηχανής εκμάθησης. Οι SVMs το επιτυγχάνουν αυτό, και αποκτούν καλή απόδοση γενίκευσης.

1.6.4.1 Γραμμικά Διαχωρίσιμα Πρότυπα

Δοθέντος ενός συνόλου εκμάθησης $\{(x_i, y_i)\}$, $i=1,2,\dots,n$ όπου $y \in \{+1,-1\}$ σκοπός της μεθόδου είναι η ανεύρεση του βέλτιστου υπερεπιπέδου προκειμένου να διαχωριστούν τα θετικά (+1) και τα αρνητικά παραδείγματα (-1) [Vapnik V 1998, Cristianini N 2000].

Η εξίσωση του υπερεπιπέδου είναι της μορφής:

$$f(x) = wx + b \quad (1.29)$$

όπου w το διάνυσμα των βαρών και b ο bias όρος. Αν $f(x) > 0$ τότε το παράδειγμα ανήκει στη θετική κλάση ενώ αν $f(x) < 0$ στην αρνητική.

Με βάση τη σχέση (1.29) το πρόβλημα κατηγοριοποίησης είναι γραμμικώς διαχωρίσιμο αν ικανοποιείται η παρακάτω σχέση:

$$y_i(w_i x_i + b) > 0, i=1, 2, \dots, n \quad (1.30)$$

και το βέλτιστο υπερεπίπεδο ορίζεται για τις βέλτιστες τιμές των w_0 και b_0 ως:

$$w_0 x + b_0 = 0 \quad (1.31)$$

Με βάση τις παραπάνω σχέσεις το γραμμικό υπερεπίπεδο ορίζεται ως:

$$y_i(w_0 x_i + b_0) \geq 1 \quad (1.32)$$

Τα σημεία για τα οποία ισχύει η ισότητα στην παραπάνω σχέση $y_{+1}(w_0 x^+ + b_0) = y_{-1}(w_0 x^- + b_0) = 1$ καλούνται μηχανές διανυσμάτων υποστήριξης

(Εικόνα 1.8). Τα διανύσματα μηχανικής υποστήριξης βρίσκονται στα όρια του υπερεπιπέδου διαχωρισμού το οποίο ορίζεται ως:

$$Εύρος = (x^+ - x^-) \cdot n = (x^+ - x^-) \cdot \frac{w}{\|w\|} = \frac{2}{\|w\|} \quad (1.33)$$

Στόχος λοιπόν είναι η μεγιστοποίηση του εύρους $\frac{2}{\|w\|}$ ή η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους $\frac{1}{2} \|w\|^2$. Και οι δύο στόχοι ικανοποιούνται με την εύρεση των βέλτιστων τιμών του w και b . Δεδομένου ότι η συνάρτηση κόστους είναι κυρτή συνάρτηση, η ελαχιστοποίηση δύναται να πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας τους πολλαπλασιαστές Lagrange. Η συνάρτηση που κατασκευάζεται είναι η:

$$J(w, b, a) = \frac{1}{2} w \cdot w - \sum_{i=1}^n a_i [y_i (w \cdot x_i + b) - 1] \quad (1.34)$$

οπότε τώρα πρέπει να ελαχιστοποιηθεί η (1.34) για το διάνυσμα βάρους w και τον όρο bias b . Από την παραγωγή της συνάρτησης ως προς w ($\frac{\partial J(w,b,a)}{\partial w}=0$) και b ($\frac{\partial J(w,b,a)}{\partial b}=0$) προκύπτουν αντίστοιχα:

$$w = \sum_{i=1}^n a_i y_i x_i \quad (1.35)$$

και

$$\sum_{i=1}^n a_i d_i = 0 \quad (1.36)$$

Έτσι με βάση τους παραπάνω περιορισμούς, το πρόβλημα της βελτιστοποίησης ανάγεται στη μεγιστοποίηση της συνάρτησης:

$$Q(a) = \sum_{i=1}^n a_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n a_i a_j y_i y_j x_i x_j \quad (1.37)$$

Λαμβάνοντας υπόψη τους περιορισμούς $\sum_{i=1}^n a_i d_i = 0$ και $a_i \geq 0$, $i=1, 2, \dots, n$ όπου $\{a_i\}_{i=1}^n$ είναι οι πολλαπλασιαστές Lagrange. Με την εύρεση των πολλαπλασιαστών

Lagrange $\alpha_{o,i}$, οι βέλτιστες τιμές του διανύσματος βάρους w_o και το bias b_o θα ισούνται αντίστοιχα με:

$$w_o = \sum_{i=1}^n \alpha_{o,i} d_i x_i \quad (1.38)$$

και

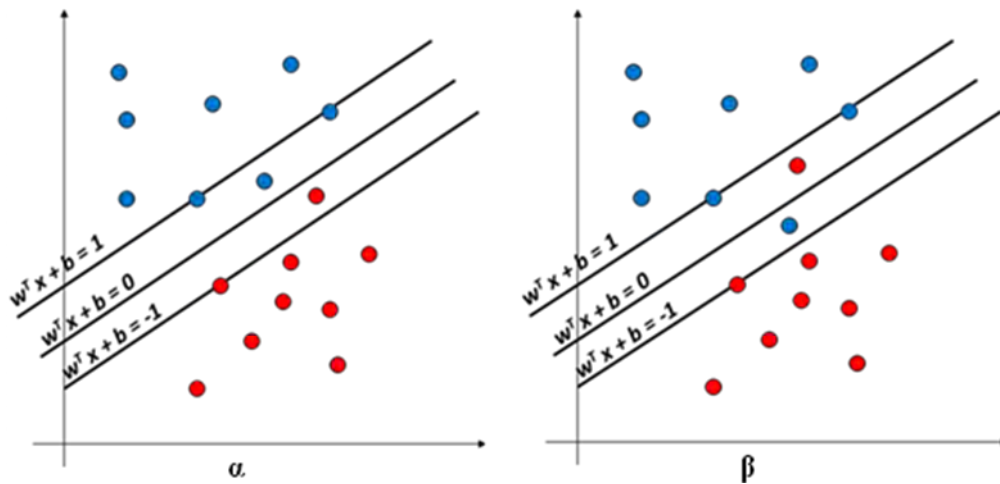
$$b_o = 1 - w_o \cdot x^{(s)} \quad (1.39)$$

Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι για κάθε ένα σημείο εκμάθησης υπάρχει (x_i, y_i) υπάρχει ένας πολλαπλασιαστής Lagrange. Τα στιγμιότυπα που βρίσκονται στα όρια του υπερεπιπέδου διαχωρισμού και αποτελούν τα διανύσματα μηχανικής στήριξης παρουσιάζουν θετικό πολλαπλασιαστή Lagrange ενώ αντίθετα όλα τα υπόλοιπα διανύσματα του συνόλου εκπαίδευσης έχουν μηδενικό πολλαπλασιαστή Lagrange. Αν οποιοδήποτε από τα διανύσματα του συνόλου εκπαίδευσης πλην των διανυσμάτων μηχανικής στήριξης μετακινηθεί, παραμένοντας ωστόσο στη σωστή πλευρά του υπερεπιπέδου διαχωρισμού, ή αφαιρεθεί τελείως, ο αλγόριθμος θα καταλήξει ακριβώς στο ίδιο βέλτιστο υπερεπίπεδο.

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου παρατηρείται θόρυβος στα δεδομένα εισόδου είτε λόγω της παρουσίας δεδομένων ενός της περιοχής διαχωρισμού είτε λόγω της παρουσίας δεδομένων στη λάθος πλευρά του επιπέδου διαχωρισμού. Σε αυτές τις περιπτώσεις δημιουργείται ένα επίπεδο διαχωρισμού το οποίο αποδέχεται μερικές μη ορθές περιπτώσεις δεδομένων εκπαίδευσης μέσω της εισαγωγής των μεταβλητών ξ_i (Εικόνα 1.11).

Αναλυτικότερα, το γραμμικό υπερεπίπεδο ορίζεται τώρα ως:

$$x_i w + b \geq 1 - \xi_i \text{ για } y_i=1, \quad x_i w + b \geq -1 - \xi_i \text{ για } y_i=-1 \text{ και } \xi_i \geq 0 \quad (1.40)$$



Εικόνα 1.11 Στην (α) τα σημεία πέφτουν εντός της περιοχής διαχωρισμού ($0 \leq \xi_i \leq 1$) ενώ στη (β) τα σημεία πέφτουν στη λάθος πλευρά της περιοχής του διαχωρισμού $\xi_i > 1$.

Απαιτείται τώρα η ελαχιστοποίηση της συνάρτησης κόστους προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το περιθώριο και να ελαχιστοποιηθεί το σφάλμα ξ_i :

$$\frac{1}{2} \|w\|^2 + C \sum_{i=1}^n \xi_i \quad (1.41)$$

Η παράμετρος αντιστάθμισης $C > 0$ ρυθμίζεται από το χρήστη και αποτελεί ένα συμβιβασμό μεταξύ της πολυπλοκότητας της μηχανής και του αριθμού των μη διαχωρίσιμων σημείων. Ομοίως με την περίπτωση των γραμμικά διαχωρίσιμων δεδομένων θα πρέπει να βρεθούν οι πολλαπλασιαστές Lagrange οι οποίοι μεγιστοποιούν την παρακάτω συνάρτηση.

$$Q(a) = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \alpha_i \alpha_j y_i y_j x_i x_j \quad (1.42)$$

με τους παρακάτω περιορισμούς: $\sum_{i=1}^n \alpha_i d_i = 0$ και $0 \leq \alpha_i \leq C$ για $i=1, 2, \dots, n$. Θα

πρέπει να επισημανθεί ότι οι μεταβλητές ξ δεν εμφανίζονται πουθενά ενώ οι πολλαπλασιαστές Lagrange έχουν ως άνω όριο την τιμή C . Με την εύρεση των πολλαπλασιαστών Lagrange $\alpha_{o,i}$, οι βέλτιστες τιμές του διανύσματος βάρους w_o και το bias

b_o θα ισούνται αντίστοιχα με:

$$w_o = \sum_{i=1}^k \alpha_{o,i} d_i x_i \quad (1.43)$$

όπου και k ο αριθμός των διανυσμάτων μηχανικής στήριξης

$$\alpha_i [d_i (w \cdot x_i + b) - 1 + \xi_i] = 0 \quad (1.44)$$

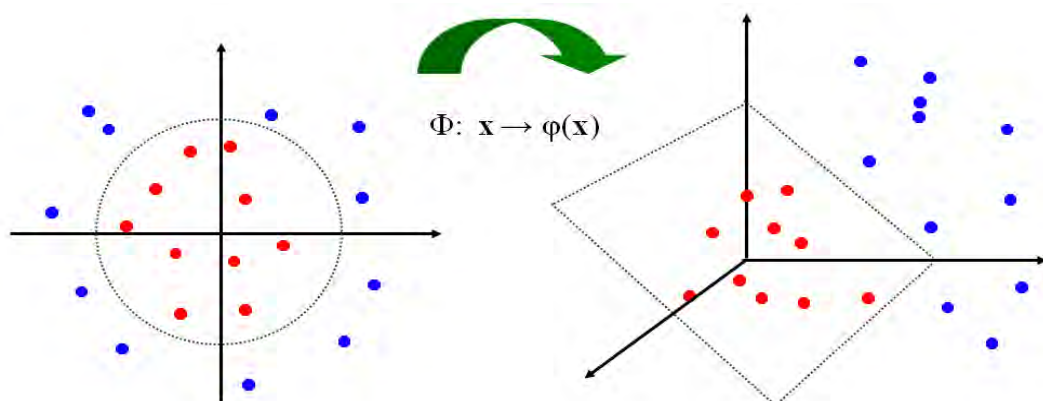
για $i=1, 2, \dots, n$ και

$$\mu_i \xi_i = 0 \quad (1.45)$$

για $i=1, 2, \dots, n$. Οι μ_i πολλαπλασιαστές Lagrange εισάγονται προκειμένου να εξασφαλιστεί $\xi_i \geq 0$.

1.6.4.2 Μη Γραμμικά Διαχωρίσιμα Πρότυπα

Στην περίπτωση που τα στιγμιότυπα του συνόλου εκπαίδευσης δεν είναι γραμμικά διαχωρίσιμα, τα δεδομένα μεταφέρονται σε ένα πολυδιάστατο χώρο όπου εκεί ακολουθείται η λογική των γραμμικών διαχωρίσιμων δεδομένων. Σύμφωνα με το θεώρημα του Cover [Cover 1965]: Ένα πολύπλοκο πρόβλημα κατηγοριοποίησης που οδηγήθηκε σε ένα χώρο μεγάλης διάστασης με έναν μη γραμμικό μετασχηματισμό είναι πιθανότερο να είναι γραμμικά διαχωρίσιμο εκεί παρά σε ένα χώρο μικρότερης διάστασης.



Εικόνα 1.12 Μη γραμμικά διαχωρίσιμα δεδομένα μεταφορά σε πολυδιάστατο χώρο μέσω της συνάρτησης του πυρήνα Φ [Jinwei Gu 2008].

Στο μη γραμμικό μετασχηματισμό η εικόνα του διανύσματος x στο χώρο R^m των χαρακτηριστικών είναι:

$$\varphi(x) = [\varphi_0(x) \varphi_1(x) \dots \varphi_m(x)]^T \quad (1.46)$$

Και το υπερεπίπεδο που σχηματίζεται είναι της μορφής:

$$\sum_{j=1}^n w_j \varphi_j(x) + b = \sum_{j=0}^m w_j \varphi_j(x) = 0 \quad (1.47)$$

όπου m η νέα διάσταση και τα $(w, b) \in R^m \times R$. Αντικαθιστώντας στη βέλτιστη τιμή του διανύσματος βάρους στο μη γραμμικό μετασχηματισμό του x , το διάνυσμα βάρους θα ισούται με:

$$w = \sum_{j=1}^n a_i y_i \varphi(x_i) \quad (1.48)$$

Έτσι η συνάρτηση του υπερεπιπέδου γίνεται:

$$\sum_{i=1}^n a_i y_i \varphi(x_i) \varphi(x) = \sum_{i=1}^n a_i y_i K(x_i, x) = 0 \quad (1.49)$$

Από την παραπάνω σχέση γίνεται εμφανές ότι δεν χρειάζεται να γνωρίζουμε ακριβώς την αντιστοίχιση που έχει τελεστεί αλλά αρκεί να γνωρίζουμε το εσωτερικό γινόμενο μεταξύ των διανυσμάτων στα σύνολα εκπαίδευσης.

Το εσωτερικό γινόμενο δύο διανυσμάτων $\varphi(x_i) \varphi(x)$ σε ένα χώρο χαρακτηριστικών ονομάζεται πυρήνας εσωτερικού γινομένου. Ο πυρήνας αποτελεί το μέτρο ομοιότητας ανάμεσα στις εισόδους δύο παρατηρήσεων (x, y) και (x', y') . Είναι μία συνάρτηση η οποία

δέχεται ως είσοδο δύο παρατηρήσεις x και x' και επιστρέφει μια πραγματική τιμή που υποδηλώνει πόσο όμοιες είναι οι παρατηρήσεις που εισήχθησαν.

Σύμφωνα με το θεώρημα του Mercer [Mercer, 1908; Courant and Hilbert, 1970]:
Έστω μια συνεχής συμμετρική συνάρτηση πυρήνα η οποία ορίζεται στο κλειστό σύνολο $a \leq x \leq b$ ομοίως και το διάνυσμα x_i . Ο πυρήνας μπορεί να αναπτυχθεί στην σειρά:

$$K(x, x_i) = \sum_{i=1}^{\infty} \lambda_i \varphi_i(x) \varphi_i(x_i) \quad (1.50)$$

με θετικούς συντελεστές $\lambda_i \forall i$. Η σχέση (1.50) ισχύει αν και μόνο αν η παρακάτω συνθήκη δύναται να συγκλίνει και να αναπτυχθεί:

$$\int_b^a \int_b^a K(x, x_i) \psi(x) \psi(x_i) dx dx_i \geq 0 \quad (1.51)$$

να ισχύει για όλες τις $\psi(\cdot)$ για τις οποίες $\int_b^a \psi^2(x) dx < \infty$.

Το θεώρημα του Mercer μας πληροφορεί μόνο αν ο υποψήφιος πυρήνας είναι ή δεν είναι πυρήνας εσωτερικού γινομένου σε κάποιο χώρο και επομένως μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μία μηχανή υποστήριξης διανύσματος.

Ακολουθώντας την ίδια λογική με την περίπτωση των γραμμικά διαχωρίσιμων δεδομένων, μεγιστοποιείται η $Q(\alpha)$ βρίσκοντας τους πολλαπλασιαστές *Langrage*:

$$Q(\alpha) = \sum_{i=1}^n a_i - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n \alpha_i \alpha_j y_i y_j K(x_i, x_j) \quad (1.52)$$

Και στη συνέχεια υπολογίζεται η βέλτιστη λύση του διανύσματος βάρους:

$$w_o = \sum_{i=1}^n \alpha_{o,i} d_i \varphi(x_i) \quad (1.53)$$

Παραδείγματα πυρήνων που χρησιμοποιούνται συνήθως φαίνονται στον Πίνακα 2.

Τύποι Συναρτήσεων Πυρήνα Εσωτερικού Γινομένου	
Γραμμικός	$K(X, Z) = \langle X, Z \rangle$
Πολυωνυμικός	$K(X, Z) = \langle X, Z \rangle^p = (X, Z + 1)^p$
Γκαουσιανής ή ακτινικής βάσης	$K(X, Z) = \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2} \ X - Z\ ^2\right)$
Σιγμοειδής	$K(X, Z) = \tanh(X, Z + r)$

Πίνακας 2: Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι στα SVM τύποι συναρτήσεων πυρήνα.

1.6.4.3 Ταξινομητές πολλών κατηγοριών

Οι Μηχανές Διανυσματικής Υποστήριξης αναπτύχθηκαν και σχεδιάστηκαν αρχικά ως δυαδικοί ταξινομητές. Όμως, τις περισσότερες φορές τα προβλήματα που καλούμαστε να λύσουμε αποτελούνται από περισσότερες των δύο κατηγορίες όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της διάκρισης των διαφορετικών εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Για να αντιμετωπιστεί η ιδιαιτερότητα αυτή των SVMs, έχουν προταθεί μια σειρά από μεθόδους και στρατηγικές που αποσκοπούν στην προσαρμογή της μεθόδου ώστε να αντιμετωπίζει το πρόβλημα των πολλαπλών κλάσεων [Hsu and Lin 2002]. Οι πιο διαδομένες μέθοδοι είναι η Ένας-Εναντίον-Όλων και Ένας – Εναντίον – Ενός.

Η μέθοδος Ένας-Εναντίον-Όλων (One-against-all) αποτελεί την πρώτη τεχνική που χρησιμοποιήθηκε για την ταξινόμηση πολλών κλάσεων με την χρήση της μεθόδου SVM. Σύμφωνα με τη μέθοδο Ένας-Εναντίον-Όλων κατασκευάζεται αρχικά ένα σύνολο από k SVM ταξινομητές, όπου k είναι ο συνολικός αριθμός των κλάσεων. Η διαδικασία της εκπαίδευσης του i -οστού SVM πραγματοποιείται ώστε όλα τα παραδείγματα που ανήκουν στην i -οστή κλάση να έχουν θετική ετικέτα (+1), ενώ όλα τα υπόλοιπα παραδείγματα σημειώνονται ως αρνητικές ετικέτες (-1). Με το πέρας της εκπαίδευσης των k ταξινομητών, υπάρχουν k συναρτήσεις απόφασης και το εξεταζόμενο δείγμα κατηγοριοποιείται στην κλάση που παρουσιάζει την μέγιστη τιμή της συνάρτησης απόφασης.

Στη μέθοδο Ένας – Εναντίον - Ενός (One-against-one), κατασκευάζονται αρχικά $k(k-1)/2$ ταξινομητές και κάθε ένας ταξινομητής εκπαιδεύεται στα δεδομένα από δύο κλάσεις κάθε φορά. Για το επόμενο βήμα, δηλαδή το βήμα απόφασης, διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί, όπως π.χ. η στρατηγική ψηφοφορίας “Το μέγιστο κερδίζει” (the Max Win). Ακολουθώντας αυτήν τη στρατηγική, το ελεγχόμενο δείγμα εξετάζεται από όλους του

ταξινομητές. Η κλάση που επιλέγεται κάθε φορά από τον ταξινομητή λαμβάνει μία ψήφο. Τελικά το εξεταζόμενο δείγμα κατατάσσεται στην κλάση που συγκέντρωσε τις περισσότερες ψήφους.

Άλλες μέθοδοι ταξινομητών πολλαπλών τάξεων είναι η Μέθοδος απόφασης διευθυνόμενων ακυκλικών γράφων (DAG-SVM), η Μέθοδος των Weston-Watkins (WW) και η Μέθοδος των Crammer-Singer (CS).

2. Εξελιγμένες Απεικονιστικές Τεχνικές Μαγνητικού Συντονισμού

Η ανάπτυξη και η εξέλιξη των συστημάτων Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging-MRI) έχει συμβάλλει σημαντικά στην πρόοδο της ιατρικής απεικόνισης σε διαγνωστικό και σε θεραπευτικό επίπεδο. Η ανατομική απεικόνιση MRI, παρά τα υψηλά επίπεδα ευαισθησίας που παρουσιάζει, χαρακτηρίζεται από χαμηλή ειδικότητα, με αποτέλεσμα να μην πάντα είναι δυνατή η ανάδειξη της ετερογένειας μιας βλάβης καθώς και η πραγματική έκταση αυτής [Di Costanzo A 2008, Chawla 2010]. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να προκύπτουν μη ειδικά απεικονιστικά ευρήματα που συχνά οδηγούν σε ασαφή διάγνωση.

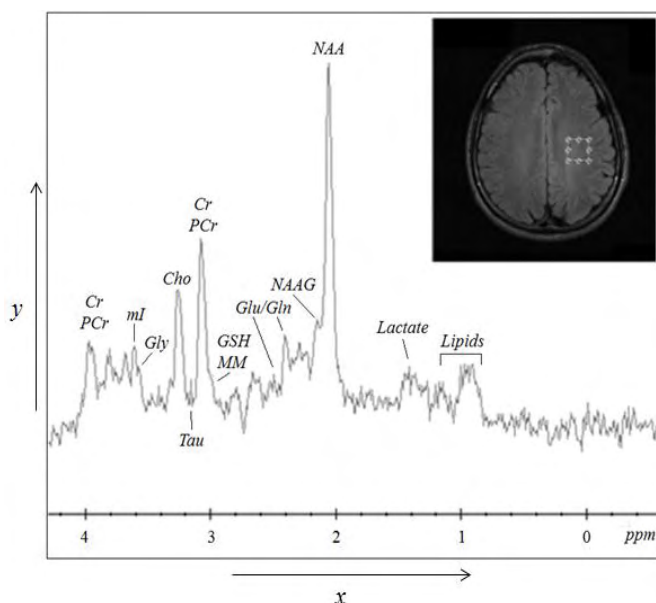
Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί σε εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού όπως είναι μοριακή απεικόνιση, η απεικόνιση της διάχυσης και της αιμάτωσης. Οι εν λόγω τεχνικές δεδομένου ότι παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό, τη διάχυση των μορίων του νερού την αιμάτωση του υπό εξέταση ιστού προσεγγίζουν το κλινικό ενδιαφέρον ιδιαίτερα στον τομέα της ογκολογίας [Chiang IC 2004].

2.1 Φασματοσκοπία Πρωτονίου Μαγνητικού Συντονισμού

Η φασματοσκοπία πρωτονίου μαγνητικού συντονισμού (ΦΠΜΣ) (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) αποτελεί μια διαγνωστική μέθοδο μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας για την ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση των χημικών συστατικών (μεταβολιτών) που εμπεριέχονται στον ιστό ενός οργανισμού. Η μέθοδος της φασματοσκοπίας βασίζεται στην ίδια αρχή που διέπει την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού, δηλαδή την μεταφορά ενέργειας μεταξύ εξωτερικών μαγνητικών πεδίων και συγκεκριμένων πυρήνων των ατόμων. Όλοι οι πυρήνες των ατόμων με περιττό αριθμό πρωτονίων, χαρακτηρίζονται από μια μαγνητική ιδιότητα ροπής που ονομάζεται spin. Όταν οι πυρήνες αυτοί βρεθούν κάτω από την επίδραση ενός ισχυρού μαγνητικού πεδίου, περιστρέφονται με συχνότητα περιστροφής η οποία είναι ανάλογη του εφαρμοζόμενου πεδίου (συχνότητα Larmor), στην προσπάθειά τους να ευθυγραμμιστούν με αυτό. Τότε είναι δυνατόν να μεταφερθεί ενέργεια στο σύστημα των πυρήνων με τη μορφή σειριακών παλμών

ραδιοσυχνοτήτων και να αλλάξει η ενεργειακή κατάσταση του συστήματος εκτρέποντας την μαγνήτιση τους από την αρχική διεύθυνση περιστροφής. Στην συνέχεια η απορροφούμενη από τους πυρήνες ενέργεια επανεκπέμπεται δίνοντας χαρακτηριστικό σήμα για κάθε διαφορετικό πυρήνα και μετά στο υπολογιστικό σύστημα του μαγνητικού τομογράφου πραγματοποιείται κατάλληλη επεξεργασία και δημιουργείται η απεικόνιση του μαγνητικού συντονισμού (MRI).

Η διαφορά ανάμεσα στην απεικόνιση και στη φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού εντοπίζεται στο γεγονός ότι στην απεικόνιση, το λαμβανόμενο σήμα ραδιοσυχνοτήτων περιέχει πληροφορία σχετική με τη χωρική θέση του πυρήνα, ενώ η φασματοσκοπία παρέχει πληροφορία σχετικά με τη χημική σύσταση του διεγερμένου ιστού. Η πληροφορία αυτή απεικονίζεται γραφικά ως ένα φάσμα, του οποίου οι κορυφές αντιστοιχούν στις διαφορετικές χημικές ουσίες που καταμετρήθηκαν και ανάλογα με το είδος και τη θέση της κάθε κορυφής στον άξονα των συχνοτήτων εξάγονται συμπεράσματα για τη χημική σύσταση του ιστού (Εικόνα 2.1). Πιο συγκεκριμένα, ανάλογα με το χημικό περιβάλλον στο οποίο ανήκει ο προς μελέτη πυρήνας, η συχνότητα συντονισμού του, παρουσιάζει μικρές διαφορές (φαινόμενο της χημικής μετατόπισης) [Hajek M. 2008], οι οποίες καταγράφονται στο φάσμα και άρα διαχωρίζονται οι διάφοροι μεταβολίτες που εμπεριέχουν τον εν λόγω πυρήνα καθιστώντας δυνατόν να εκτιμηθεί η παθολογική ή μη κατάσταση του ιστού [Donald W. McRobbie 2003].



Εικόνα 2.1 Φυσιολογικό εντοπισμένο *in vivo* φάσμα πρωτονίου από τη λευκή ουσία βρεγματικού λοβού υγιούς εθελοντή 19 ετών, μετρούμενο σε μαγνητικό πεδίο 3T με τη χρήση ακολουθίας PRESS. Διακρίνονται οι σημαντικότεροι μεταβολίτες που εντοπίζονται στην περιοχή του εγκεφάλου.

Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού του υδρογόνου – η οποία ονομάζεται εναλλακτικά φασματοσκοπία πρωτονίου – είναι η πιο εύκολη και η πιο αποτελεσματική τεχνική συγκριτικά και παρουσιάζει υψηλές τιμές του λόγου σήματος προς θόρυβο (SNR)

αφού το υδρογόνο αποτελεί τον πυρήνα με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ανθρώπινο οργανισμό. Παράλληλα, μπορεί να εξάγει αποτελέσματα στο χρονικό διάστημα μερικών μόνο λεπτών, ενώ η διαδικασία έχει ήδη ενσωματωθεί στα συμβατικά MR απεικονιστικά πρωτόκολλα για κλινικές δοκιμές στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο ακριβής χαρακτηρισμός μια βλάβης με τη χρήση ΦΠΜΣ απαιτεί την κατανόηση του μεταβολικού προτύπου κάθε παθολογικής διεργασίας [MRI From picture to proton]. Οι κυριότεροι μεταβολίτες είναι: N-ακετυλοασπατικό οξύ, χολίνη, κρεατίνη, μυο-ινοσιτόλη, γαλακτικό οξύ, λιπίδια, γλουταμινικό οξύ και γλουταμίνη.

Το **N-ακετυλοασπατικό οξύ** (N-Acetyl Aspartate, NAA)(2.0 ppm) αποτελεί δείκτη ακεραιότητας των νευρικών κυττάρων και παρατηρείται μείωση της τιμής του σε παθολογικές καταστάσεις όπου συντελείται καταστροφή των νευρώνων.

Το **γαλακτικό οξύ** (Lactate, Lac) (1.3 ppm) αποτελείται από δύο κορυφές στο φάσμα και λειτουργεί ως δείκτης νέκρωσης του κυττάρου και του ιστού. Η διάκριση και των δύο κορυφών στο φάσμα αποτελεί ένδειξη ότι ο μαγνητικός συντονισμός αντιστοιχεί στο γαλακτικό οξύ και όχι στην παρουσία των λιπιδίων.

Η φασματική περιοχή μεταξύ 0.9ppm and 1.3ppm αντιπροσωπεύει την ομάδα των **λιπιδίων** (Lipids) (μεθυλενική:1.3ppm, μεθυλική:0.9ppm). Όταν οι κυτταρικές μεμβράνες αποσυντίθενται τότε τα λιπίδια, ως βασικό δομικό συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών, γίνονται ορατά στο φάσμα.

Η **μυο-ινοσιτόλη** (myo-inositol, mI) είναι ένα κυκλικό σάκχαρο και συντονίζεται στα 3.56ppm. Η mI έχει επίσης χαρακτηριστεί ως προϊόν αποσύνθεσης της μυελίνης και μη φυσιολογικά επίπεδα του μεταβολίτη έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με εκφυλιστικές και απομυελινωτικού τύπου βλάβες.

Η **χολίνη** (Choline, Cho) συντονίζεται στα 3.22ppm. Η Cho παίζει σημαντικό ρόλο στην σύνθεση και αποσύνθεση των φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και ως εκ τούτου θεωρείται μεταβολικός δείκτης ακεραιότητας ή αποδόμησης των κυτταρικών μεμβρανών αλλά και δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Παρατηρείται αύξηση της τιμής του σε περιπτώσεις κακοήθειας.

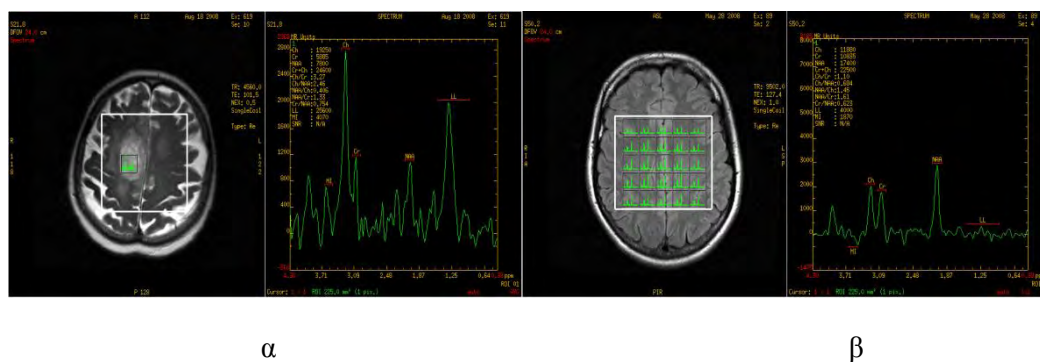
Η **ολική κρεατίνη** (3.0 ppm) αντιστοιχεί στην κρεατίνη (Creatine, Cr) και στην φωσφοκρεατίνη (Phosphocreatine, PCr). Δεδομένου ότι η Cr δεν παράγεται στον εγκέφαλο, η συγκέντρωσή της θεωρείται ότι δεν μεταβάλλεται με την ηλικία, ούτε με την υποκείμενη παθολογία, γι' αυτό χρησιμοποιείται ως ουσία αναφοράς στον υπολογισμό των μεταβολικών

κλασμάτων (π.χ. NAA/Cr, Cho/Cr κλπ) [Robin A 2007]. Ωστόσο, η χρήση της Cr σαν ουσία αναφοράς θα πρέπει πάντα να γίνεται με προσοχή, εφόσον έχουν παρατηρηθεί μειωμένα επίπεδα της συγκέντρωσης του μεταβολίτη σε χρόνια στάδια βλαβών όπως όγκοι [Howe FA (Barton) 2003, Howe (Opstad) 2003, Ishimaru H 2001], ισχαιμία [Gideon P 1992] και γλοίωση [Van der Graaf M 2009].

Το **γλουταμινικό οξύ** (Glutamate, Glu) και η γλουταμίνη (Glutamine, Gln) σχηματίζουν το σύμπλεγμα κορυφών Glx (Glx complex) οι οποίες συντονίζονται μεταξύ 2.1ppm και 2.5ppm. Το εν λόγω σύμπλεγμα δύναται να μειωθεί ή να αυξηθεί σε καταστάσεις που σχετίζονται με τη λειτουργία του ήπατος.

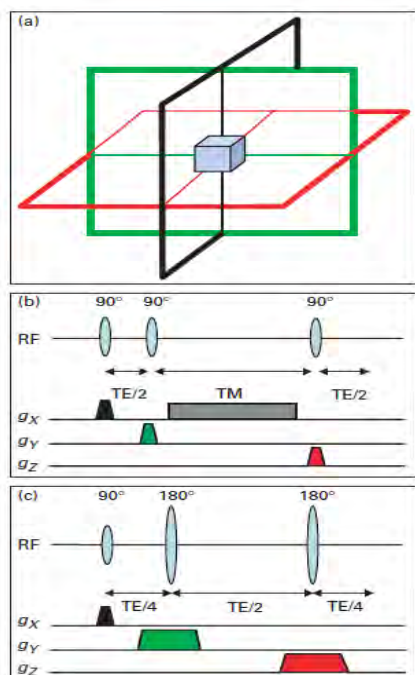
Οι τεχνικές φασματοσκοπίας μαγνητικού συντονισμού που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό του σήματος, είναι αυτή του μονού ογκοστοιχείου (Single-Voxel Spectroscopy, SVS) [Donald W. McRobbie 2003] και της απεικόνισης της χημικής μετατόπισης (Chemical-Shift Imaging, CSI) ή φασματική απεικόνιση [Skoch, A 2008].

Στην SVS το φάσμα εξάγεται από μια μικρή περιοχή ενδιαφέροντος (Volume Of Interest-VOI) της οποίας τα όρια προσδιορίζονται από μια MRI εικόνα και η αξιοπιστία των μετρήσεων εξαρτάται από τη θέση του voxel (Εικόνα 2.2). Στην CSI παράγεται ένας διδιάστατος πίνακας φασμάτων όλων των ογκοστοιχείων της περιοχής ενδιαφέροντος και έτσι η συγκεκριμένη τεχνική προσφέρει μεγαλύτερη κάλυψη του όγκου, γεγονός το οποίο βελτιώνει την δυνατότητα ακριβέστερης παροχής δεδομένων από τον όγκο [Ricci 2000].



Εικόνα 2.2: α)Φασματοσκοπία μονού ογκοστοιχείου (SVS) με ακολουθία παλμοσειρών PRESS στο Μαγνητικό Τομογράφο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας (GE Signa HDx 3T). Το ογκοστοιχείο έχει επιλεγεί να καλύψει τμήμα της περιοχής επάνω σε εικόνα T2. β) Απεικόνιση χημικής μετατόπισης (CSI) με ακολουθία παλμοσειρών PRESS στο Μαγνητικό Τομογράφο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας (GE Signa HDx 3T).

Στην SVS ανάλογα με την επιλογή των υπό διέγερση μεταβολιτών επιλέγεται η κατάλληλη παλμοσειρά. Οι πιο διαδεδομένες είναι οι PRESS και η STEAM. Η παλμοσειρά PRESS (Point-RESolved Spectroscopy) χρησιμοποιεί την ακολουθία: $90^\circ - T_{E1}/2 - 180^\circ - (T_{E1}/2 + T_{E2}/2) - 180^\circ - T_{E2}/2 - Acquire$ ενώ η παλμοσειρά STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode') χρησιμοποιεί την ακολουθία: $90^\circ - T_E/2 - 90^\circ - T_M - 90^\circ - T_E/2 - Acquire$ όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.3.



Εικόνα 2.3: Εφαρμογή single-voxel ΦΜΣ(α):μια απλή μορφή της ακολουθίας παλμών STEAM και PRESS αντίστοιχα. [Clinical_MR_Neuroimaging]

Οι σημαντικότερες κλινικές εφαρμογές της MR φασματοσκοπίας εντοπίζονται στον εγκέφαλο, στο μαστό και τον προστάτη. Ιδιαίτερα στην περιοχή του εγκεφάλου έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες οι οποίες πραγματεύονται τη χρήση της φασματοσκοπίας στους κλάδους της ογκολογίας, ψυχιατρικής-νευρολογίας [Kumar A 2002, Lin 2005], παιδιατρικής [Davanzo P 2003, Dezortova M. 2008, Rajanayagam V 1996, Tzika A 1993] κτλ. Αδιαμφισβήτητα καταλαμβάνει όλο και πιο κεντρική θέση στη διάγνωση πληθώρας παθολογικών καταστάσεων του εγκεφάλου, είτε αυτές αφορούν διάφορους τύπους νεοπλασμάτων [Fountas 2000, Hollingworth 2006, Krouwer 1998] καθώς και τον προσδιορισμό του σταδίου τους [Hollingworth 2006, Kim 2006, Law 2003], είτε εκφυλιστικές ασθένειες όπως νόσος Alzheimer και άνοια [Ernst 1997], είτε άλλες παθήσεις όπως επιληψία [Hajek M. 2008], σχιζοφρένεια, σκλήρυνση κατά πλάκας [De Stefano, N 2007], ισχαιμία, αυτοάνοσα νοσήματα [Lim 2000] κ.λ.π. Η φασματοσκοπία πρωτονίου έχει αποδειχθεί επιτυχής στη διαφοροποίηση κακοηθών όγκων στον εγκέφαλο από το

φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό αλλά και στη διαφοροποίηση τύπων νεοπλασμάτων μεταξύ τους [Alger 1990 , Bruhn 1992]. Οι συνήθεις μεταβολές των μεταβολιτών κάτω από τέτοιες παθολογικές συνθήκες είναι η αύξηση της Χολίνης (Cho), του Γαλακτικού οξέος (Lac) και των Λιπιδίων(Lip) με ταυτόχρονη μείωση του Ν-ακετυλο-ασπαρτικού οξέος (NAA) και της Κρεατινίνης (Cr). Η αύξηση της Χολίνης σχετίζεται με την ρήξη των κυτταρικών μεμβρανών και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων [Danielsen 1999, Castillo 1998, Wilken 2000]. Κάποιοι τύποι όγκων υψηλής κακοήθειας, όπως για παράδειγμα, τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα μπορεί να εμφανίζουν χαμηλά επίπεδα Χολίνης εξαιτίας εκτεταμένων νεκρώσεων [Castillo 1998, Kwock 1998]. Σε περιπτώσεις όπως αυτές των γλοιωμάτων τα αποτελέσματα παραμένουν αντιφατικά και υπό το καθεστώς συνεχών συζητήσεων και αναθεωρήσεων [Daumas-Duport 1988], υποδηλώνοντας ότι η κατηγοριοποίηση των όγκων εγκεφάλου είναι μεγάλης κλινικής σημασίας, καθώς η ιστοπαθολογική ταξινόμηση καθορίζει την θεραπευτική διαδικασία που θα ακολουθηθεί, παράγοντας που διαφοροποιείται ανά τύπο παθολογίας.

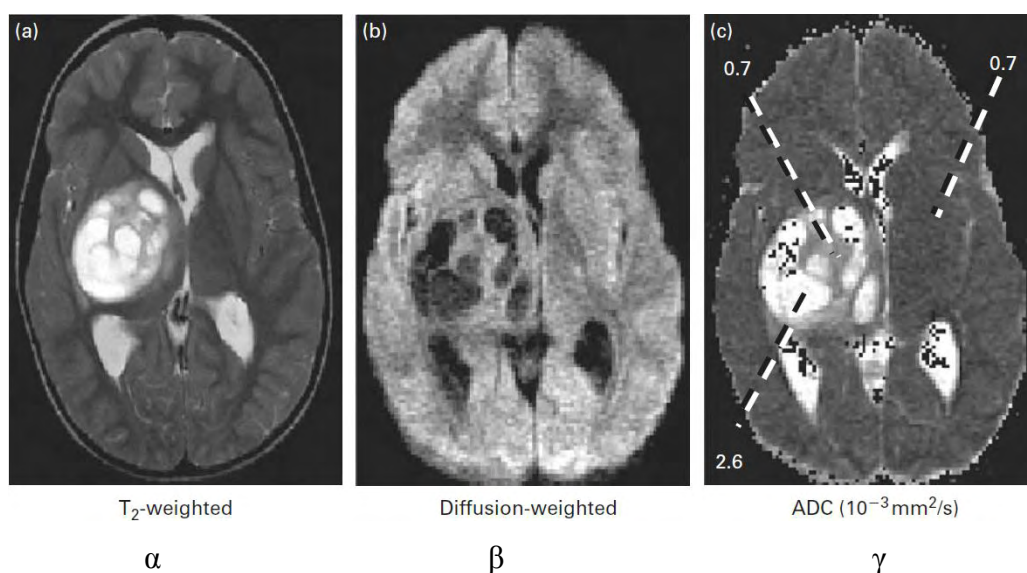
2.2 Απεικόνιση Βαρύτητας Διάχυσης

Διάχυση αποτελεί το φαινόμενο της τυχαίας κίνησης των μορίων του νερού λόγω της θερμικής τους ενέργειας [Clinical MR Neuromaging]. Τα μόρια του νερού σε ένα ιστροπικό μέσο διαχέονται προς όλες τις κατευθύνσεις ενώ η παρουσία ιστού περιορίζει την κίνησή τους. Σε ένα πολύπλοκο περιβάλλον όπως είναι ο ανθρώπινος εγκέφαλος, οι κυτταρικές μεμβράνες, οι νευράξονες και τα μακρομόρια λειτουργούν ως βιολογικοί φραγμοί στην ελεύθερη κίνηση του νερού με αποτέλεσμα η κίνηση του νερού να θεωρείται ανισοτροπική. Συγκεκριμένα, οι πολύ καλά οργανωμένες δέσμες της λευκής ουσίας λόγω του (myelin sheath)έλυτρου μελίνης αναγκάζουν το νερό να κινηθεί κατά μήκος των αξόνων τους και όχι κάθετα προς αυτές.

Η προηγμένη τεχνική Απεικόνισης Βαρύτητας Διάχυσης χρησιμοποιεί την κίνηση Brown των μορίων για την ανάκτηση των εικόνων. Όταν ο ασθενής εισάγεται στο μαγνητικό τομογράφο τα nuclear spins παρατάσσονται κατά μήκος της κατεύθυνσης του στατικού μαγνητικού πεδίου και εάν ένας παλμός ραδιοσυχνότητας εφαρμοστεί τα πρωτόνια θα περιστραφούν με διαφορετικά ποσοστά εξαρτώμενα από την ισχύ (strength), τη διάρκεια και την κλίση του βαθμιδωτού πεδίου. Εάν ένα ίσο και αντίθετο πεδίο εφαρμοστεί, τότε τα πρωτόνια θα επανεστιαστούν(refocus). Μετά από αυτή τη διαδικασία, τα σταθερά πρωτόνια θα παράγουν μηδενικό σήμα ενώ τα πρωτόνια τα οποία είχαν μετακινηθεί κατά τη διάρκεια

μεταξύ της εφαρμογής των δύο βαθμιδωτών πεδίων θα παρουσιάσουν απώλεια σήματος η οποία εξαρτάται από το βαθμό της διάχυσης που αναφέρεται ως παράμετρος b (b -value)[Price 2007]. Επομένως η μέτρηση του σήματος των κινηθέντων πρωτονίων επιτρέπει τον προσδιορισμό του μεγέθους της διάχυσης που έχει παρουσιαστεί σε μία συγκεκριμένη διεύθυνση.

Στις παραγόμενες εικόνες το εύρος της διάχυσης κάθε εικονοστοιχείου δύναται να προσδιοριστεί από το φαινομενικό συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient-ADC). Επομένως, για την ποσοτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της διάχυσης είναι απαραίτητη η δημιουργία ενός παραμετρικού χάρτη των συντελεστών διάχυσης σε κάθε εικονοστοιχείο (Εικόνα 2.4). Η χαμηλή τιμή του ADC (μαύρο σήμα) αποτελεί ένδειξη περιορισμένης κίνησης του νερού, ενώ η υψηλή τιμή του ADC (έντονο σήμα) υποδηλώνει ελεύθερη διάχυση στον εν λόγω ιστό [Debnam 2011].

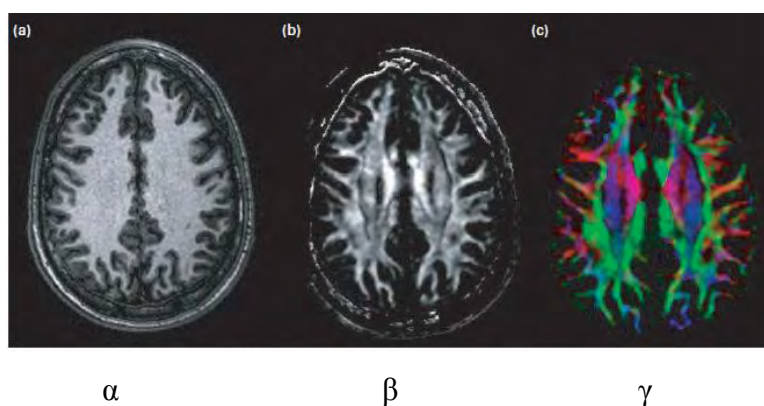


Εικόνα 2.4 Περίπτωση πλοκουτταρικό αστροκυτώματος: σύγκριση εικόνας T2 βαρύτητας(α) με απεικόνιση βαρύτητας διάχυσης (β) και ποσοτικοποιημένη ADC εικόνα (γ) [Jonathan H. Gillard 2004].

Η ταχεία ακολουθία παλμών (echo planar imaging - EPI) μονήρους παλμού διέγερσης (single shot) αποτελεί την πιο διαδεδομένη τεχνική ανάκτησης της βαρύτητας διάχυσης. Η εν λόγω τεχνική είναι γρήγορη, οι περισσότεροι μαγνητικοί τομογράφοι τη διαθέτουν, δεν παρουσιάζει ευαισθησία στην μικρή κίνηση ενώ παρουσιάζει ευαισθησία στην ανομοιογένεια του μαγνητικού πεδίου. Άλλες τεχνικές ανάκτησης της βαρύτητας διάχυσης αποτελούν η ταχεία ακολουθία παλμών πολλαπλών διεγέρσεων (multi shot) με navigator echo correction, η διάχυση βαρύτητας PROPRLER και οι παράλληλες απεικονιστικές μέθοδοι όπως είναι η SENSE [Field 2004].

2.3 Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης

Η Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging - DTI) αποτελεί εξέλιξη της DWI καθώς εκμεταλλεύεται την ‘προνομιακή’ διάχυση του νερού μέσα στον εγκεφαλικό ιστό λαμβάνοντας υπόψη τον προσανατολισμό της διάχυσης των μορίων του νερού σε στον ιστό [Mukherjee 2008, Le Bihan D. 2003]. Η DTI μετράει σε κάθε voxel το εύρος και την κατεύθυνση της κίνησης των πρωτονίων σε πολλαπλές διευθύνσεις κίνησης χρησιμοποιώντας το μαθηματικό μοντέλο του τανυστή διάχυσης [Debnam 2011]. Το DTI συλλέγει ουσιαστικά όλη την πληροφορία από τις εικόνες διάχυσης (σε οσεσδήποτε διευθύνσεις) και προσπαθεί να εκτιμήσει την κατεύθυνση προς την οποία μπορεί να διαχυθούν τα μόρια νερού μέσα σε ένα voxel. Εντός του εγκεφάλου, ο προσανατολισμός των νευραξόνων περιορίζει τα μόρια του νερού να κινούνται κατά μήκος της κύριας διεύθυνσης των νευρικών ινών, ιδιότητα που ονομάζεται Κλασματική Ανισοτροπία Διάχυσης (Fractionated Anisotropy, FA). Η ανισοτροπία μπορεί να θεωρηθεί ως μία μετρήσιμη παράμετρος της δομικής οργάνωσης των νευραξόνων και χρησιμοποιείται συνήθως για την αναγνώριση του δικτύου ινών [Le Bihan 2001, Khader M 2009]. Η τιμή της κλασματικής ανισοτροπίας προέρχεται από τις τιμές διάχυσης και αποτελεί μέτρο της ανισοτροπικής διάχυσης των μορίων νερού στον ιστό [Basser PJ 1997, Beaulieu C 2002]. Η ένταση του σήματος στο εκάστοτε ογκοστοιχείο του FA χάρτη υποδηλώνει το βαθμό της ανισοτροπίας στο εν λόγω ογκοστοιχείο (Εικόνα 2.5).



Εικόνα 2.5 Σύγκριση εικόνας T1 βαρύτητας (α) με χάρτη FA(b) και με απεικόνιση προσανατολισμού(c). Οι εικόνες ανακτήθηκαν με σύστημα 1.5 T και τα χρώματα αναπαριστούν τον προσανατολισμό της διάχυσης. Το κόκκινο αντιστοιχεί στη διάχυση κατά μήκος του στεφανιαίου x άξονα (αριστερά- δεξιά), το μπλε κατά μήκος του εγκάρσιου ψ άξονα(άνω -κάτω) και το πράσινο κατά μήκος του προσθιοπίσθιου z άξονα (εμπρός- πίσω) [Jonathan H. Gillard 2004].

Το εύρος του FA κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1 ανάλογα με την υποκείμενη παθολογία. Τιμή πιο κοντά στο 0 υποδηλώνει ότι η διάχυση στο συγκεκριμένο ογκοστοιχείο είναι

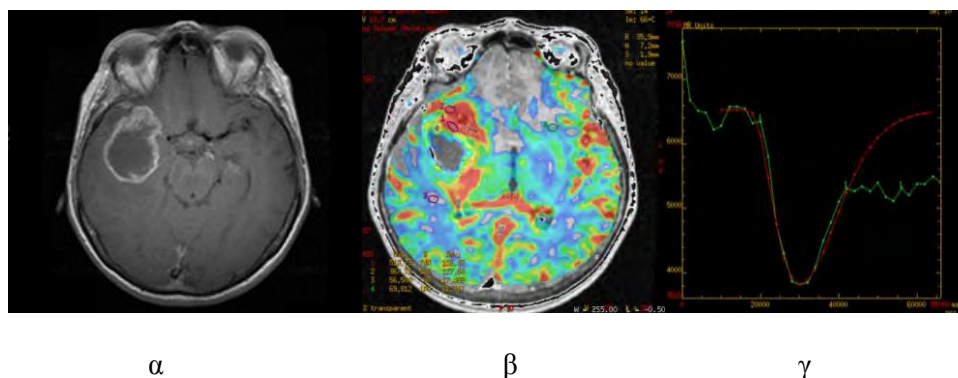
ισοτροπική (μη περιορισμένη κίνηση νερού) όπως παρατηρείται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό CSF ενώ τιμή πιο κοντά στο 1 αντιστοιχεί σε υψηλά ανισοτροπικό μέσο όπου τα μόρια του νερού διαχέονται κατά μήκος μίας διεύθυνσης όπως στη περίπτωση του μεσολόβιου σωματίου (corpus callosum) [Clinical MR Neuromaging].

Πληθώρα ερευνών έχει πραγματοποιηθεί με τη χρήση τεχνικών απεικόνισης διάχυσης και τανυστή διάχυσης στην περιοχή του εγκεφάλου. Το μεγαλύτερο ενδιαφέρον της ερευνητικής δραστηριότητας είναι στραμμένο σε περιπτώσεις όγκων του εγκεφάλου και στη δυνατότητα διαφοροποίησης αυτών με τη χρήση ποσοτικών δεικτών διάχυσης και ανισοτροπίας διάχυσης [Kono, 2001, Provenzale 2004, Yamasaki 2005, Jolarpara 2010, Chiang 2004, Kinoshita 2008, Lee 2008, Liu 2011, White 2011, Lu 2004, Nath 2009]. Αυξανόμενου του βαθμού κακοήθειας τόσο η διάχυση όσο και η ανισοτροπία υφίστανται μεταβολές, οι οποίες αντανακλώνται στις αντίστοιχες μεταβολές των ποσοτικών δεικτών διάχυσης και ανισοτροπίας διάχυσης. Σε κάποιες περιπτώσεις εγκεφαλικών νεοπλασμάτων τα αποτελέσματα των ερευνών παραμένουν ως σήμερα συγκεχυμένα και πολλές φορές αντιφατικά, υποδεικνύοντας την ανάγκη συνεχούς μελέτης πάνω σε τέτοια ζητήματα, τη χρήση μεγαλύτερων δειγμάτων ασθενών και την εισαγωγή διαφορετικών μεθόδων ανάλυσης των δεδομένων, με σκοπό τη διαφοροποίηση των εν λόγω βλαβών [Kono 2001, Pavlisa 2009, Yamasaki 2005, Lee 2011, Chiang 2004, Lu 2004, Krabbe 1997, Lu 2003, Reiche 2010]. Επιπλέον, σημαντική είναι και η συνεισφορά των τεχνικών διάχυσης σε παθήσεις όπως η επιληψία [Chen 2009, Kim 2010, Salmenpera 2006] και η σκλήρυνση κατά πλάκας [Tovar-Moll 2009] καθώς και σε αιμορραγικές βλάβες [Haris 2006] και εκφυλιστικές ασθένειες όπως η νόσος Alzheimer's [Stebbins 2009, Stricker 2009].

2.4 Αιμάτωση

Ο όρος της αιμάτωσης (perfusion) σχετίζεται με την ανίχνευση της μικροσκοπικής ροής αίματος στο επίπεδο των τριχοειδών και η αιμάτωση μαγνητικού συντονισμού καθιστά δυνατή την μέτρηση της υποκείμενης μικροκυκλοφορίας [McRobbie 2005]. Η μέθοδος απεικόνισης της αιμάτωσης με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου αξιοποιεί τις μεταβολές του σήματος που συνοδεύει τη διέλευση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας μέσω του εγκεφαλοαγγειακού συστήματος, οι οποίες μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εξαγωγή πληροφοριών που σχετίζονται με τον όγκο και τη ροή του αίματος [Rosen BR 1990, Weisskoff R 1993]. Έτσι, η Απεικόνιση Αιμάτωσης του εγκεφάλου παρέχει αιμοδυναμικές πληροφορίες που συμπληρώνουν την ανατομική πληροφορία της συμβατικής απεικόνισης

Μαγνητικού Συντονισμού. Η ανάλυση των δυναμικών δεδομένων από το τεχνική της αιμάτωσης παρέχει ποσοτικές πληροφορίες του εγκεφαλικού όγκου αίματος (Cerebral Blood Volume, CBV) που αποκαλύπτουν την υποκείμενη μικροαγγείωση και την αγγειογένεση της βλάβης και του περιβάλλοντος ιστού [Εικόνα 2.6].



Εικόνα 2.6: Περίπτωση πολύμορφου γλοιοβλαστώματος: Εγκάρσια εικόνα T1 βαρύτητας μετά τη χορήγηση της σκιαγραφικής ουσίας (α), οι χάρτες Cerebral Blood Volume (CBV)(β) και οι καμπύλες έντασης σήματος – χρόνος (γ) .

Ο εγκεφαλικός όγκος αίματος εκφράζει την ποσότητα του αίματος που υπάρχει σε μία δεδομένη ποσότητα ιστού τη συγκεκριμένη χρονική στιγμή και υπολογίζεται από την περιοχή κάτωθεν της προσαρμοσμένης καμπύλης.

Η PWI είναι μία ταχεία και αξιόπιστη απεικονιστική τεχνική που χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο ως ένα ερευνητικό εργαλείο για την αξιολόγηση και την κατανόηση των διαδικασιών σε ενδοκρανιακές βλάβες, καθώς και ως ένα κλινικό εργαλείο διάγνωσης, διαχείρισης και κατανόησης ενδοκρανιακών βλαβών και συγκεκριμένα εγκεφαλικών όγκων [Cha 2004].

Πληθώρα μελετών αναφέρει ότι η εν λόγω τεχνική εφαρμόζεται ως επί το πλείστον για την αξιολόγηση της αγγειοβρίθειας των ενδοκρανιακών βλαβών, συμπεριλαμβανομένου των γλοιωμάτων [Aronen 1994, Sugahara 1998, Knopp 1999], όγκων που μιμούνται απομυελνωτικές βλάβες [Cha 2001], καθώς και των λεμφωμάτων [Sugahar 1999]. Ο δείκτης εγκεφαλικού όγκου αίματος έχει αποδειχτεί (Cerebral Blood Volume, CBV) χρήσιμος στην ανάδειξη της υποκείμενης μικροαγγείωσης και της αγγειογένεσης της βλάβης και του περιβάλλοντος ιστού, συμβάλλοντας ιδιαίτερος στην ανάδειξη και την διαφοροποίηση ενδοκρανιακών νεοπλασμάτων [Cha 2007, Bendini 2011, Fayed 2008, , Liu 2011, Ma 2010,

Server 2010]. Τρέχουσες κλινικές έρευνες αναδεικνύουν την αξία της μεθόδου στη διάκριση της μετακτινικής νέκρωσης και υποτροπής όγκου του εγκεφάλου [Καραντανάς 2003].

2.5 Εξεργασίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Οι εξεργασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος που ξεκινούν να αναπτύσσονται από τα κύτταρα του εγκεφαλικού ιστού καλούνται πρωτοπαθείς όγκοι εγκεφάλου και διαχωρίζονται με βάση τον τύπο του ιστού από τον οποίο προέρχονται. Οι δευτερογενείς όγκοι δύναται να αναπτυχθούν στον εγκέφαλο εξαιτίας των μεταστάσεων από όγκους άλλης περιοχής του σώματος. Τρεις κατηγορίες εξεργασιών συμμετείχαν στην παρούσα διατριβή: γλοιώματα, μηνιγγιώματα και ενδοκρανιακές μεταστάσεις.

2.5.1 Γλοιώμα

Τα γλοιώματα αποτελούν την πιο συχνά εμφανιζόμενη μορφή όγκου του εγκεφάλου και ο προεγχειρητικός προσδιορισμός του βαθμού τους κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικός για τη θεραπευτική λήψη αποφάσεων. Τα γλοιώματα προκύπτουν από τα γλοιϊκά κύτταρα του εγκεφάλου και ο επικρατέστερος τύπος των εν λόγω κυττάρων ορίζει τον τύπο του γλοιώματος.

Τα χαμηλού βαθμού γλοιώματα αποτελούνται από τα γλοιώματα βαθμού I και II. Τα γλοιώματα βαθμού I εξελίσσονται πολύ αργά και θεωρούνται συνήθως καλοήθη. Τα γλοιώματα βαθμού II παρουσιάζουν πυρηνική ατυπία παρόλο που τα φαινόμενα της κυτταροβρίθειας και της αγγειοβρίθειας παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα και τμήματα φυσιολογικού εγκεφάλου αναμειγνύονται με τον όγκο [Batjer and Loftus 2003]. Ανάλογα με το είδος των κυττάρων ο όγκος μπορεί να χαρακτηριστεί ολιγοδενδρογλοίωμα, αστροκύτωμα ή αναμειγμένος τύπος. Στις συμβατικές εικόνες του μαγνητικού τομογράφου, τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα παρουσιάζουν ομοιογενή δομή ενώ ενίσχυση της αντίθεσης (contrast enhancement) και οίδημα στην εξωτερική περιοχή δεν συναντάται [Price 2010].

Τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα αντιστοιχούν στα γλοιώματα βαθμού III και IV. Τα γλοιώματα βαθμού III παρουσιάζουν μίτωση και αναπλασία και την πιο συχνά εμφανιζόμενη κατηγορία αποτελούν τα αναπλαστικά αστροκυτώματα. Τα γλοιώματα βαθμού IV χαρακτηρίζονται από αυξημένη κυτταροβρίθεια και αγγειοβρίθεια με εκτεταμένη νέκρωση και συνήθως καλούνται ως πολύμορφα γλιοβλαστώματα. Χαρακτηρίζονται από

έντονης αντίθεσης πρότυπα, νεκρωτικές ή κυστικές περιοχές και αιμορραγικά και διηθητικά οιδήματα.

Παρατηρώντας τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των χαμηλής και υψηλής κακοήθειας γλοιωμάτων προκύπτει παρόμοιο μορφολογικό πρότυπο μεταξύ των δύο παθολογιών [Liu 2011, Fan 2006]. Οι εν λόγω απεικονιστικές ομοιότητες δύναται να οδηγούν σε πιθανή λανθασμένη βαθμονόμηση του όγκου βασιζόμενοι αποκλειστικά στα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας.

2.5.2 Ενδοκρανιακή Μετάσταση

Οι ενδοκρανιακές μεταστάσεις αποτελούν συνήθεις επιπλοκές του 20-40% των ασθενών που πάσχουν από πρωτοπαθή όγκο στον πνεύμονα, τον μαστό, το δέρμα και το ορθό [Server 2011]. Όταν η μετάσταση στον εγκέφαλο εμφανίζεται ως μονήρης βλάβη, είναι συνήθως αδύνατον να διαφοροποιηθεί από ένα γλοίωμα υψηλής κακοήθειας εφόσον αυτές οι δύο εξεργασίες μοιράζονται κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά.

Στη συμβατική μαγνητική τομογραφία η διαφοροποίηση των μεταστάσεων από τους άλλους κακοήθεις όγκους αποτελεί συνήθως μια ευθεία διαδικασία όπου λαμβάνεται υπόψη το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς ή η παρουσία πολλαπλών καλά οριοθετημένων βλαβών. Ωστόσο, η εμφάνιση μιας μονήρους προσλαμβάνουσας βλάβης χωρίς τη γνώση ενός πρωτογενούς όγκου δυσχεραίνει τη διαφορική διάγνωση μιας και δύναται να παρουσιάζει κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά και πρόσληψης της σκιαγραφικής ουσίας όπως αυτά των γλοιωμάτων υψηλού βαθμού. Κλινικά ο ακριβής χαρακτηρισμός τέτοιων εξεργασιών είναι ιδιαίτερα σημαντικός δεδομένου ότι η σταδιοποίηση του όγκου, ο χειρουργικός σχεδιασμός και η θεραπευτική προσέγγιση διαφοροποιούνται μεταξύ των εν λόγω βλαβών [Lee 2012, Chiang 2004].

2.5.3 Μηνιγγίωμα

Τα μηνιγγιώματα αποτελούν κοινούς ενδοκρανιακούς όγκους και ιδιαίτερα αγγειακές εξεργασίες οι οποίες λαμβάνουν το αίμα κυρίως από τις μηνιγγικές αρτηρίες. Γενικά διαγιγνώσκονται εύκολα εξαιτίας των τυπικών τους απεικονιστικών χαρακτηριστικών (εξωκρανιακή εντόπιση, προσκόλληση στην σκληρή μήνιγγα, έντονη και ομοιόμορφη πρόσληψη της σκιαγραφικής ουσίας με την χαρακτηριστική πάχυνση της μήνιγγας. Τα τριχοειδή αγγεία του όγκου λόγω της έλλειψης αιματοεγκεφαλικού φραγμού, παρατηρείται αυξημένη αντίθεση και διαπερατότητα στις εικόνες της αιμάτωσης.

Ωστόσο, το 15% των μηνιγγιωμάτων εμφανίζουν μη τυπικά χαρακτηριστικά, όπως δακτυλιοειδή πρόσληψη της σκιαγραφικής ουσίας, κυστικό ή αιμορραγικό περιεχόμενο και μεταπλασία [Hakyemez B 2006], με αποτέλεσμα να περιπλέκεται η διαφορική διάγνωση έναντι των γλοιωμάτων ή των ενδοκρανιακών μεταστάσεων.

3. Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης

3.1 Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης - Ορισμός

Ως Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης (Clinical Decision Support Tool-CDSS) ορίζεται, σύμφωνα με τον Bemmell [Bemmell 1997], κάθε κομμάτι λογισμικού που λαμβάνει σαν είσοδο δεδομένα σχετικά με μία κλινική κατάσταση και εξάγει ένα συμπέρασμα όσον αφορά στη συγκεκριμένη κλινική κατάσταση. Το εν λόγω συμπέρασμα μπορεί να κριθεί ως 'ευφύες' από το χρήστη και να συμβάλει στην τελική λήψη αποφάσεων.

Για τη λειτουργική και αποτελεσματική εφαρμογή ενός συστήματος υποβοήθησης θα πρέπει να ικανοποιείται μία πληθώρα προϋποθέσεων [B. Kaplan 2001, P. J. Lisboa 2006, C. Bryan 2008]. Το σύστημα θα πρέπει:

- να παρουσιάζει καλή ακρίβεια στα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα που καλείται να επιλύσει,
- να παρουσιάζει καλή ιδιότητα γενίκευσης,
- να είναι φιλικό προς το χρήστη,
- η κλινική κοινότητα να το αποδεχτεί σαν ένα βοηθητικό εργαλείο στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας το οποίο να παρέχει την κλινική γνώση με έναν ξεκάθαρο και αποτελεσματικό τρόπο
- και να ενσωματωθεί στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας

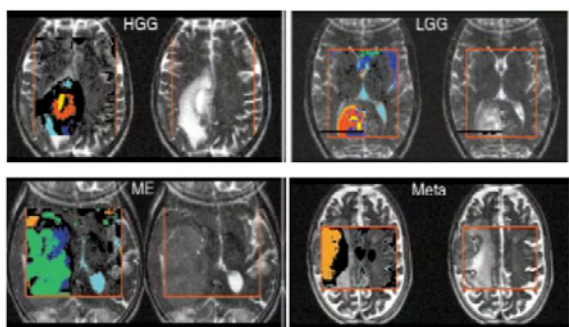
Μελετώντας τη βιβλιογραφία η δημιουργία συστημάτων υποστήριξης κλινικών αποφάσεων κατακτά ολοένα και περισσότερο το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας όσον αφορά στην υποβοηθούμενη διαφορική διάγνωση. Τα τελευταία χρόνια ερευνητικές ομάδες έχουν εργαστεί στην κατεύθυνση της υλοποίησης έξυπνων υπολογιστικών μηχανών για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Πολλά συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων αναπτύχθηκαν για να παρέχουν λύσεις στην ανίχνευση ή διάγνωση διαφόρων μορφών καρκίνου: καρκίνος του μαστού [P. J. G. Lisboa 2003, Liu 2011], καρκίνος του γαστρεντερικού [Lucas 1998, Zheng 2005, Saleem 2005], καρκίνος του αίματος [Foran 2000, Tung 2005, Ratei 2007], καρκίνος του στόματος [Nayak 2006], καρκίνος του πνεύμονα [Coppini 2003, Roy 2009], καρκίνος του εντέρου [Spyridonos 2002] και καρκίνος του προστάτη [Kelm 2007, Montironi 2009, Berry 2010].

Όσον αφορά στη διάγνωση του καρκίνου του εγκεφάλου σημαντική προσπάθεια έχει τελεστεί για την υλοποίηση ευφυών συστημάτων ώστε να επιτευχθεί η διαφοροποίηση όγκων εγκεφάλου και η αυτοματοποίηση της επεξεργασίας, ταξινόμησης, αξιολόγησης και απεικόνισης των κλινικών δεδομένων. Μια εκτενής βιβλιογραφική έρευνα διεξήχθη και το αποτέλεσμα αυτής ανέδειξε ότι όλα τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων βασίστηκαν σε δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου (Απεικόνιση Χημικής Μετατόπισης, Απεικόνιση Μονού Ογκοστοιχείου) από την περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών, για την ανάπτυξη των μοντέλων μηχανικής μάθησης.

3.2 Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων βασιζόμενα σε δεδομένα Απεικόνισης Χημικής Μετατόπισης

Τα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που έχουν αναπτυχθεί μέχρι στιγμής, βασίστηκαν σε δεδομένα απεικόνισης της χημικής μετατόπισης προκειμένου να εκμεταλλευτούν τη διαφοροποίηση του μεγέθους και της ετερογένειας των όγκων. Σε όλα τα συστήματα χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές στατιστικής ή ταξινόμησης ώστε να πραγματοποιηθεί η αντιστοίχιση του κάθε ογκοστοιχείου σε συγκεκριμένο τύπο και βαθμό όγκου.

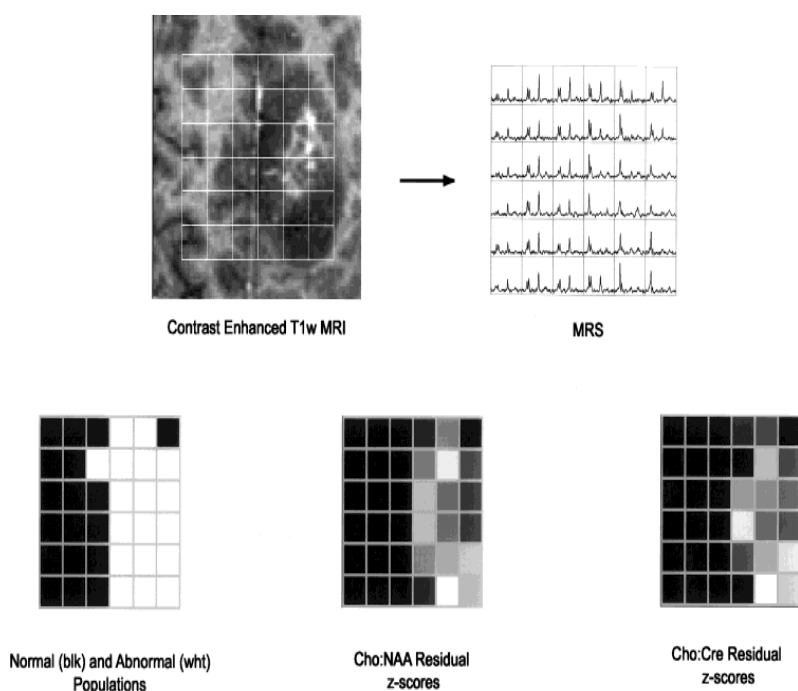
Οι De Edeleyi και συν [De Edeleyi 2000] πρότειναν μία μέθοδο δημιουργίας νοσολογικών εικόνων (nosologic images) με βάση φασματοσκοπικά δεδομένα χημικής απεικόνισης χρόνου υψηλής ηχούς (LongTE-¹H-MRS). Η nosologic εικόνα συνοψίζει την παρουσία διαφορετικών ιστών και βλαβών σε μία μόνο εικόνα χρωματίζοντας κάθε εικονοστοιχείο ή ογκοστοιχείο ανάλογα με την ιστοπαθολογική κλάση στην οποία έχει αντιστοιχηθεί (Εικόνα 3.1).



Εικόνα 3.1 Νοσολογικές εικόνες (κόκκινο πλαίσιο) τοποθετήθηκαν πάνω σε MRI εικόνες T2 βαρύτητας. Ο χρωματισμός του κάθε voxel πραγματοποιήθηκε με βάση την υποκείμενη παθολογία γλοίωμα υψηλής κακοήθειας, γλοίωμα χαμηλής κακοήθειας, μετάσταση και μηνιγγίωμα.

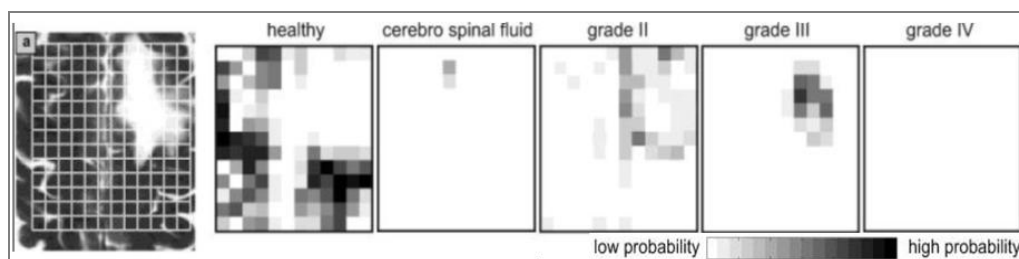
Η συγκεκριμένη μέθοδος προτάθηκε προκειμένου να εξαχθούν πληροφορίες σχετικά με τον τύπο και το βαθμό του κρανιακού όγκου μιας η διαδικασία της βιοψίας δεν αποκαλύπτει πάντα τον πραγματικό βαθμό της βλάβης λόγω της ετερογένειας. Κάθε ογκοστοιχείο της φασματικής εικόνας χρωματίστηκε ανάλογα με το χρώμα της παθολογικής κλάσης (χαμηλού ή υψηλού βαθμού γλοιώμα, μετάσταση, μηνιγγίωμα) στην οποία αντιστοιγήθηκε.

Οι Micknight και συν [Micknight 2001] ακολούθησαν διαφορετική λογική για τη δημιουργία απεικονιστικών χαρτών από φασματοσκοπικά δεδομένα χημικής απεικόνισης χρόνου υψηλής ηχούς. Λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα του N-ακετυλοασπατικού οξέος (NAA) και της χολίνης (Cho) πρότειναν τη χρήση του z-score στη διαφοροποίηση των περιοχών που παρουσιάζουν φυσιολογικό μεταβολικό προφίλ σε σχέση με τις περιοχές που αντιστοιχούν σε γλοιώματα. Χρησιμοποίησαν τη συγκεκριμένη μέθοδο για τη βαθμονόμηση του μη φυσιολογικού προφίλ σε όλη την περιοχή της βλάβης (Εικόνα 3.2).



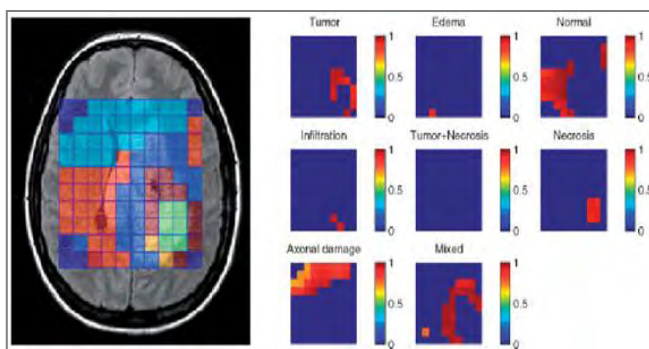
Εικόνα 3.2 Αυτοματοποιημένη ανάλυση MRSI δεδομένων για ασθενή με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Στην MRI απεικόνιση φαίνεται η περιοχή της βλάβης όπου ένα PRESS box τοποθετήθηκε. Πληθώρα φασμάτων ανακτήθηκε από την περιοχή του όγκου καθώς και από την περιβάλλουσα του όγκου περιοχή χωρίς να είναι ξεκάθαρα τα όρια του όγκου. Οι χάρτες απεικόνισης με βάση τα Cho/NAA και Cho/Cr z-scores υποδηλώνουν παρουσία όγκου στη hypointense περιοχή.

Στη συνέχεια οι Simonetti και συν [Simonetti 2003], όπως και οι De Edeleyi και συν, κατασκεύασαν nosologic εικόνες βασιζόμενοι στη μεταβολική πληροφορία αλλά και στα χαρακτηριστικά της εικόνας ανά ογκοστοιχείο. Διερεύνησαν την αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των διαφορετικών κλάσεων (φυσιολογικό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γλοίωμα βαθμού II, γλοίωμα βαθμού III και γλοίωμα βαθμού IV) στο χώρο των στιγμιότυπων και κατασκεύασαν ένα χάρτη πιθανοτήτων ο οποίος περιείχε τα τις πιθανότητες ταξινόμησης με βάση τα MRI και MRS δεδομένα (Εικόνα 3.3).



Εικόνα 3.3 Πίνακες πιθανοτήτων για ασθενή με γλοίωμα βαθμού III. Στην MRI εικόνα (αριστερά) φαίνεται η περιοχή της βλάβης- γλοίωμα βαθμού III και δεξιά απεικονίζονται οι πίνακες πιθανότητας κάθε μίας κλάσης (φυσιολογικό, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, γλοίωμα βαθμού II, γλοίωμα βαθμού III και γλοίωμα βαθμού IV).

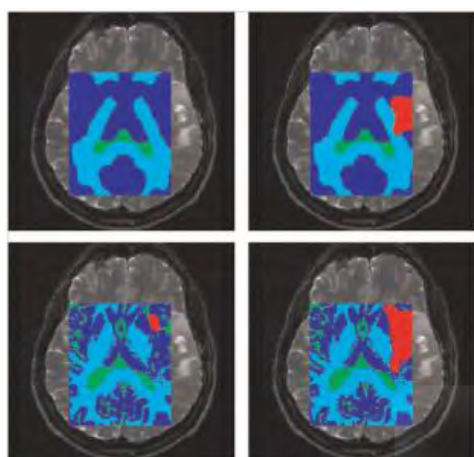
Οι De Vos και συν [De Vos 2007] χρησιμοποίησαν φάσματα χρόνου χαμηλής ηχούς για τη δημιουργία των nosologic εικόνων και εφάρμοσαν ανάλυση κανονικής συσχέτισης για τη διερεύνηση του τύπου του κρανιακού όγκου καθώς και της ετερογένειας αυτού στην περιοχή ενδιαφέροντος. Ομοίως οι Laudadio και συν [Laudadio 2008] εφάρμοσαν ανάλυση κανονικής συσχέτισης σε δυσδιάστατα MRSI δεδομένα προκειμένου να συνδυάσουν τη φασματική και τη χωρική MRS πληροφορία. Οι χάρτες συσχέτισης που προέκυψαν χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή νοσολογικών εικόνων όπου όλοι οι ανιχνεύσιμοι τύποι παθολογιών απεικονίζονταν (Εικόνα 3.4).



νέκρωση, καταστροφή νευραξόνων axonal damage, συνδυασμό όγκων)

Εικόνα 3.4 Νοσολογική εικόνα που ανακτήθηκε από την εφαρμογή της ανάλυσης κανονικής συσχέτισης. Οι χάρτες συσχέτισης αντιστοιχούν όλους του τύπους κρανιακού ιστού που ανιχνεύτηκε από την ανάλυση της κανονικής συσχέτισης (όγκος, οίδημα, φυσιολογικό, διήθηση, όγκος-νέκρωση,

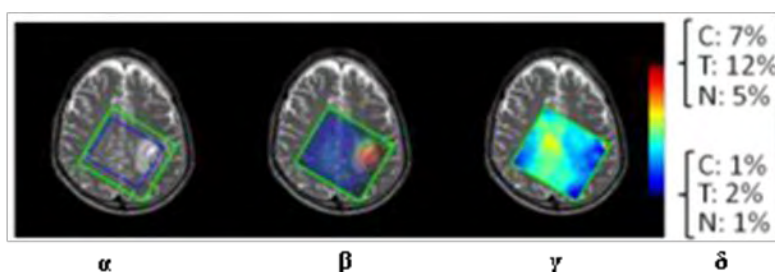
Από την ίδια ερευνητική ομάδα, οι Luts και συν [Luts 2009] πρότειναν μία νέα μέθοδο δημιουργίας των νοσολογικών εικόνων σε σχέση με τις προηγούμενες μελέτες. Για την τμηματοποίηση της εικόνας χρησιμοποιήθηκαν οι ψηφιακοί χάρτες [Prastawa 2004] συμπεριλαμβανομένου και συγκεκριμένου τύπου μη φυσιολογικού ιστού. Στη συνέχεια ο υπό κατηγοριοποίηση ιστός ταξινομήθηκε με μεθόδους ταξινόμησης υπό επίβλεψη. Το αποτέλεσμα της μεθόδου οδήγησε σε ένα πιο ευέλικτο πλαίσιο ικανό να αξιοποιήσει καταλληλότερα τη χωρική πληροφορία (Εικόνα 3.5).



Εικόνα 3.5 Αποτέλεσμα της χρήσης του υποκείμενου μη φυσιολογικού ιστού για την τμηματοποίηση της εικόνας για ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένη περίπτωση γλοιώματος βαθμού II. Αριστερά φαίνονται τα αποτελέσματα χωρίς τη χρήση του υποκείμενου μη φυσιολογικού ιστού για την τμηματοποίηση της εικόνας και δεξιά με τη χρήση. Στην πάνω γραμμή παρουσιάζονται οι πιθανότητες στους χάρτες ενώ στην κάτω γραμμή φαίνονται τα αποτελέσματα της τελικής τμηματοποίησης.

Ο μη φυσιολογικός ιστός αναγνωρίστηκε σωστά μόνο με τον αλγόριθμο τμηματοποίησης που έλαβε υπόψη το μη φυσιολογικό ιστό πριν από τη χρήση των MRSI δεδομένων.

Σε αντίθεση με τις προηγούμενες μελέτες, οι Li και συν [Li 2012] χρησιμοποίησαν μεθόδους κατηγοριοποίησης χωρίς επίβλεψη για την κατασκευή των nosologic εικόνων προκειμένου να παρακαμφθεί η ανάγκη ύπαρξης μεγάλου αριθμού δεδομένων για την εκπαίδευση των ταξινομητών. Επιπλέον, η εν λόγω ερευνητική ομάδα κατασκεύασε και ένα χάρτη σφαλμάτων για κάθε νοσολογική εικόνα ώστε να τονιστούν οι διαφοροποιήσεις των φασμάτων λόγω της ετερογένειας του όγκου (Εικόνα 3.6).



Εικόνα 3.6 Νοσολογική εικόνα για την περίπτωση πολύμορφου γλοιοβλαστώματος. (α) Στην MR εικόνα T2 βαρύτητας φαίνεται το πράσινο τετράγωνο που υποδηλώνει την περιοχή της PRESS

διέγερσης (PRESS excitation) και το μπλε τετράγωνο υποδεικνύει την περιοχή ενδιαφέροντος. (β) Η νοσολογική εικόνα της περιοχής της PRESS διέγερσης επικαλύπτεται με την ανατομική εικόνα. Το κόκκινο χρώμα υποδηλώνει παρουσία νέκρωσης, το πράσινο ενεργή περιοχή όγκου και το μπλε φυσιολογική περιοχή. (γ) Φαίνονται τα τυπικά σφάλματα για την εκτιμούμενη νοσολογική εικόνα.(δ) Παρουσιάζονται τα μέγιστα και τα ελάχιστα τυπικά σφάλματα για κάθε τύπο ιστού (C:φυσιολογικό, T:όγκος και N: νέκρωση).

Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της ταξινόμηση για τις περισσότερες κλινικές μελέτες που αναφέρθηκαν παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.1.

Συγγραφείς	Ογκοστοιχείο αντιστοιχήθηκε σε:	Ακρίβεια
De Edelenyi και συν [De Edelenyi 2000]	Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα	92.9%
	Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα	79.16%
	Μετάσταση	60%
	Μηνιγγίωμα	100%
	Νέκρωση	100%
	Υγιής Ιστός	100%
	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	100%
Simonneti και συν [Simonneti 2003]	Υγιής Ιστός	100%
	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό	97%
	Γλοίωμα Βαθμού II	83%
	Γλοίωμα Βαθμού III	88%
	Γλοίωμα Βαθμού IV	100%
Luts και συν [Luts 2008]	Γλοίωμα Βαθμού II	66.6%
	Γλοίωμα Βαθμού II/III	100%
	Γλοίωμα Βαθμού II	100%
	Μηνιγγίωμα	100%
McKnight και συν [McKnight 2001]	Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα σε σχέση με Γλοίωμα Βαθμού III	89%
Li και συν [Li 2012]	Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα	100%
	Γλοίωμα Βαθμού II	100%

Πίνακας 3.1 Αποτελέσματα επικύρωσης από συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων που δημιουργήθηκαν κάνοντας χρήση δεδομένων απεικόνισης της χημικής μετατόπισης.

3.3 Συστήματα Υποστήριξης Κλινικών Αποφάσεων βασιζόμενα σε δεδομένα Απεικόνισης Μονού Ογκοστοιχείου

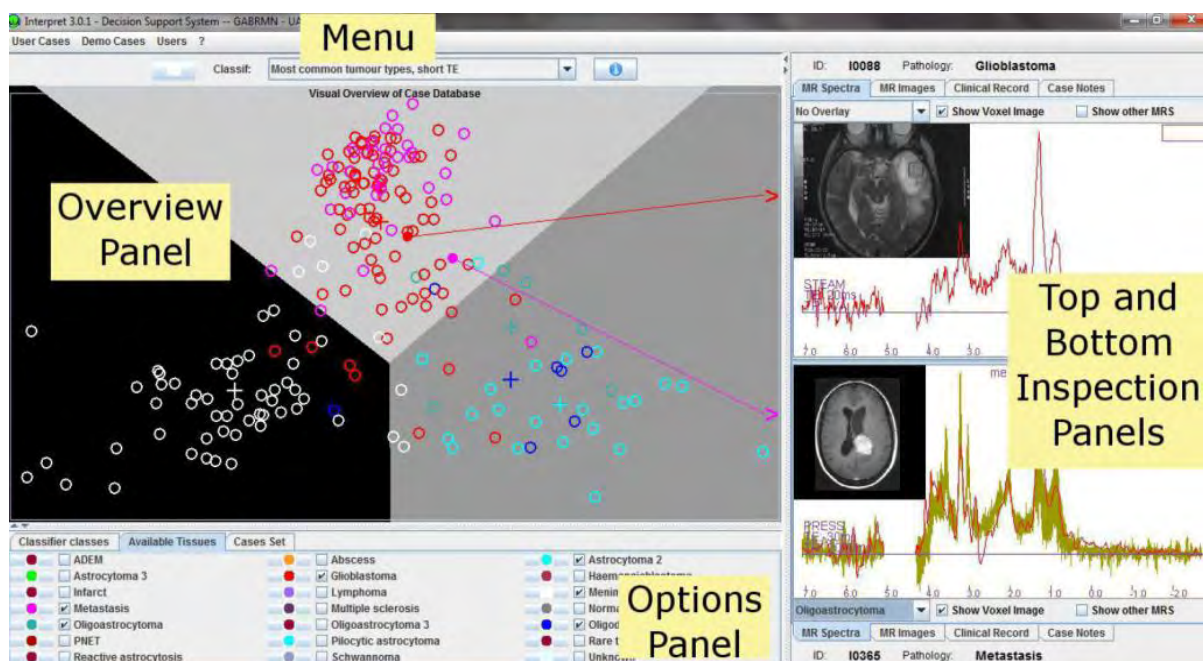
Τα τελευταία δέκα χρόνια αναπτύχθηκαν τέσσερα συστήματα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης κάνοντας χρήση των δεδομένων απεικόνισης μονού ογκοστοιχείου: INTERPRET (2000-2002), eTUMOUR (2004-2009), HealthAgents (2005-2008) and CURIAM BT (2004-2010).

3.3.1 INTERPRET

INTERPRET (2000-2002) (International Network for Pattern Recognition of Tumors Using Magnetic Resonance): Το συγκεκριμένο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης ρηματοδοτήθηκε στα πλαίσια του 5ου ευρωπαϊκού προγράμματος IST-1999-10310 και αποτελεί το αποτέλεσμα της συνεργασίας πολλών ευρωπαϊκών κέντρων [INTERPRET site, Tate 2006]. Το σύστημα που δημιουργήθηκε έδινε τη δυνατότητα στους κλινικούς χρήστες, χωρίς γνώσεις φασματοσκοπίας πρωτονίου, να αξιολογήσουν φάσματα και να διαφοροποιήσουν διαφορετικούς κρανιακούς όγκους. Κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του συστήματος ιδιαίτερα σημαντική ήταν η δημιουργία μιας βάσης δεδομένων από όγκους εγκεφάλου η οποία εμπεριείχε 304 ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένες χρόνου χαμηλής ηχούς κλινικές περιπτώσεις (χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα: ολιγοδενδρογλοίωμα, αστροκύτωμα, ολιγοαστροκύτωμα βαθμού II, μηνιγγίωμα (βαθμού I και II) και υψηλής κακοήθειας όγκοι (γλοιοβλαστόμα, μετάσταση)). Επιπλέον, δημιουργήθηκαν κατάλληλα πρωτόκολλα ανάκτησης των φασματοσκοπικών δεδομένων προκειμένου να διασφαλιστεί η συμβατότητα στα διάφορα συνεργαζόμενα κλινικά κέντρα καθώς και ένα πρωτόκολλο ποιοτικού ελέγχου για τον ορισμό των ποιοτικών απαιτήσεων που ένα φάσμα πρέπει να πληροί. Δημιουργήθηκε ένα γραφικό περιβάλλον (Graphical User Interface (GUI) το οποίο επέτρεπε την εύκολη πρόσβαση στη βάση των φασματοσκοπικών δεδομένων, στις εικόνες και στις κλινικές πληροφορίες όλων των πιστοποιημένων περιπτώσεων των κρανιακών όγκων (Εικόνα 3.7).

Το εν λόγω γραφικό περιβάλλον παρείχε την απεικόνιση των γραφικών παραστάσεων της ταξινόμησης οι οποίες διευκόλυναν την αυτόματη ταξινόμηση της υπό εξέταση κλινικής περίπτωσης [Single voxel DSS tutorial]. Ο διαχωρισμός των διαφορετικών κλάσεων όγκων εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε σχεδιάζοντας τα όρια της κάθε κλάσης τα οποία προέκυψαν από τις διχοτόμους των κέντρων κάθε κλάσης [Perez Ruiz 2010]. Οι χρήστες εισάγοντας το

προς αξιολόγηση φάσμα στο σύστημα, το νέο φάσμα τοποθετείται μεταξύ των ενσωματωμένων στο σύστημα κλάσεων και συγκρίνεται με τα άλλα φάσματα.



Εικόνα 3.7 INTERPRET Γραφικό Περιβάλλον Έκδοση 3.0.1: Από το μενού (πάνω μέρος του παραθύρου) ο χρήστης μπορεί να εισάγει τη νέα κλινική περίπτωση. Το overview panel επιτρέπει τη διερεύνηση των περιπτώσεων που είναι κατανεμημένες στο 2-D γραφικό περιβάλλον και το option panel εξυπηρετεί για τη ρύθμιση των κλάσεων ταξινόμησης, των διαθέσιμων κλάσεων ιστού και κρανιακών όγκων καθώς και για το προσδιορισμό του χρώματος και του μεγέθους των σημείων στο γραφικό περιβάλλον. Δεξιά το πάνω και κάτω Inspection Panel επιτρέπεται στο χρήστη να εξετάσει δύο διαφορετικά φάσματα και να τα συγκρίνει απεικονιστικά με το μέσο plot για κάθε μία από τις κατηγορίες του επιλεγμένου ταξινομητή.

Σταδιακά μέχρι το 2010 πολλές βελτιωμένες εκδόσεις του συστήματος δημοσιεύτηκαν. Συνοπτικά οι βελτιώσεις του συστήματος αφορούσαν τρία διαφορετικά πεδία: βελτιώσεις του γραφικού περιβάλλοντος, ενίσχυση της δυνατότητας ανάλυσης των δεδομένων και επιπλέον έλεγχοι της ποιότητας και αντιστοίχισης των δεδομένων [Perez Ruiz 2010].

Συγκεκριμένα στην τελευταία έκδοση του συστήματος, δημιουργήθηκε μία βάση δεδομένων με σκοπό την ενσωμάτωσή της στο σύστημα και υποστηρίχτηκαν περισσότεροι τύποι φασματοσκοπικών δεδομένων σε σχέση με τις προηγούμενες εκδόσεις (Φασματοσκοπικά δεδομένα χρόνου χαμηλής ηχούς, Φασματοσκοπικά δεδομένα χρόνου υψηλής ηχούς καθώς και δεδομένα από το συνδυασμό των δύο χρόνων ηχούς). Επιπλέον έξι

ακόμη ταξινομητές (LDA) ενσωματώθηκαν στο σύστημα και έτσι η τελική έκδοση του συστήματος εκτός από τη διαφοροποίηση των πιο κοινών κρανιακών όγκων επέτρεπε τη διάκριση μεταξύ των tumoral και pseudotumoral ασθενειών (Acute infarct, Σκλήρυνση κατά πλάκας, Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα). Για να αντιμετωπιστεί το τελευταίο διαφορικό πρόβλημα ταξινόμησης εκτός από τα φάσματα χρησιμοποιήθηκαν και οι λόγοι των μεταβολιτών. Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης της απόδοσης του συστήματος INTERPRET για τις διαφορετικές εκδόσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 3.2.

3.3.2 eTUMOUR

eTUMOUR (2004-2009): Αποτελεί ακόμη ένα ευρωπαϊκό πρόγραμμα και συνέχεια του προγράμματος INTERPRET [eTUMOUR Consortium]. Στα πλαίσια του συγκεκριμένου προγράμματος δημιουργήθηκε ένα πιο πολύπλοκο σύστημα το οποίο συνδύαζε δεδομένα από τις τεχνικές μονού ογκοστοιχείου και χημικής μετατόπισης. Το σύστημα αναβάθμισε και διευκόλυνε την κλινική εφαρμογή των MRS δεδομένων στη διάγνωση παιδιατρικών όγκων και όγκων ενηλίκων καθώς και στην πρόγνωση και επιλογή της κατάλληλης θεραπείας. Για το καθορισμό του αποτελέσματος της υπό επίβλεψη διαδικασίας ταξινόμησης χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός των ιστολογικών αποτελεσμάτων μαζί με το μεταβολικό προφίλ υψηλής ανάλυσης (HR-MAS) και τα transcriptomic (DNA micro-arrays) ex vivo δεδομένα [Agus 2006]. Σχετικά με τη διαδικασία ανάκτησης των δεδομένων καθώς και ο ποιοτικός έλεγχος αυτών χρησιμοποιήθηκε η εμπειρία που αποκτήθηκε στο INTERPRET πρόγραμμα ενώ παράλληλα ορίστηκαν κατάλληλα πρωτόκολλα για τις τεχνικές ανάλυσης του ιστού (HR-MAS, DNA microarrays και micro-RNA).

Μία διαδικτυακή βάση δεδομένων δημιουργήθηκε, ικανή να διαχειριστεί ένα μεγάλο εύρος δεδομένων όπως κλινικές πληροφορίες, ιστολογικές εικόνες, MRI, SV, MRSI, HR-MAS και DNA microarray δεδομένα. Η συγκεκριμένη βάση αποτέλεσε ένα ολοκληρωμένο και λεπτομερές γραφικό περιβάλλον καθώς και μία δομή για τη λήψη και αποστολή δεδομένων μέσω του διαδικτύου.

Κατά τη διάρκεια του eTUMOUR προγράμματος, ένα φιλικό προς το χρήστη υπολογιστικό σύστημα υποβοήθησης απόφασης (Computer Aided Decision System (CADS)) δημιουργήθηκε και ελέγχθηκε (Εικόνα 3.8).



Εικόνα 3.8 eTUMOUR CADS Γραφικό Περιβάλλον: Παράδειγμα ταξινόμησης ενός πολύμορφου γλιοβλαστώματος [Celda B 2009]. Το υπό αξιολόγηση φάσμα συγκρίνεται με τα μέσα φάσματα χαμηλού και υψηλού χρόνου ηχούς και οι κίτρινες γραμμές οριοθετούν τα ppm εύρη που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία της ταξινόμησης. Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης παρατίθεται στο pie chart.

Οι ενσωματωμένοι ταξινομητές εκπαιδεύτηκαν για την επίλυση τριών προβλημάτων κατηγοριοποίησης (Μηνιγγίωμα έναντι Όχι Μηνιγγίωμα, Επιθετικός Όγκος έναντι Χαμηλού Βαθμού Γλοίωμα και Μηνιγγίωμα έναντι Επιθετικός Όγκος έναντι Χαμηλού Βαθμού Γλοίωμα) κάνοντας χρήση φασμάτων χαμηλού χρόνου ηχούς, φασμάτων υψηλού χρόνου ηχούς καθώς και συνδυασμούς φασμάτων (Πίνακας 3.2). Με το πέρας της διαδικασίας της ταξινόμησης οι εκ των υστέρων πιθανότητες για κάθε μία κατηγορία όγκου παρατίθενται στο σύστημα. Επιπλέον, το σύστημα παρείχε και τη δυνατότητα συγκριτικής ανάλυσης του υπό διερεύνηση φάσματος με τα μέσα φάσματα από τις πιο βασικές κατηγορίες των κρανιακών όγκων. [eTUMOUR Consortium, J.M Garcia Gomez 2009].

3.3.3 HealthAgents

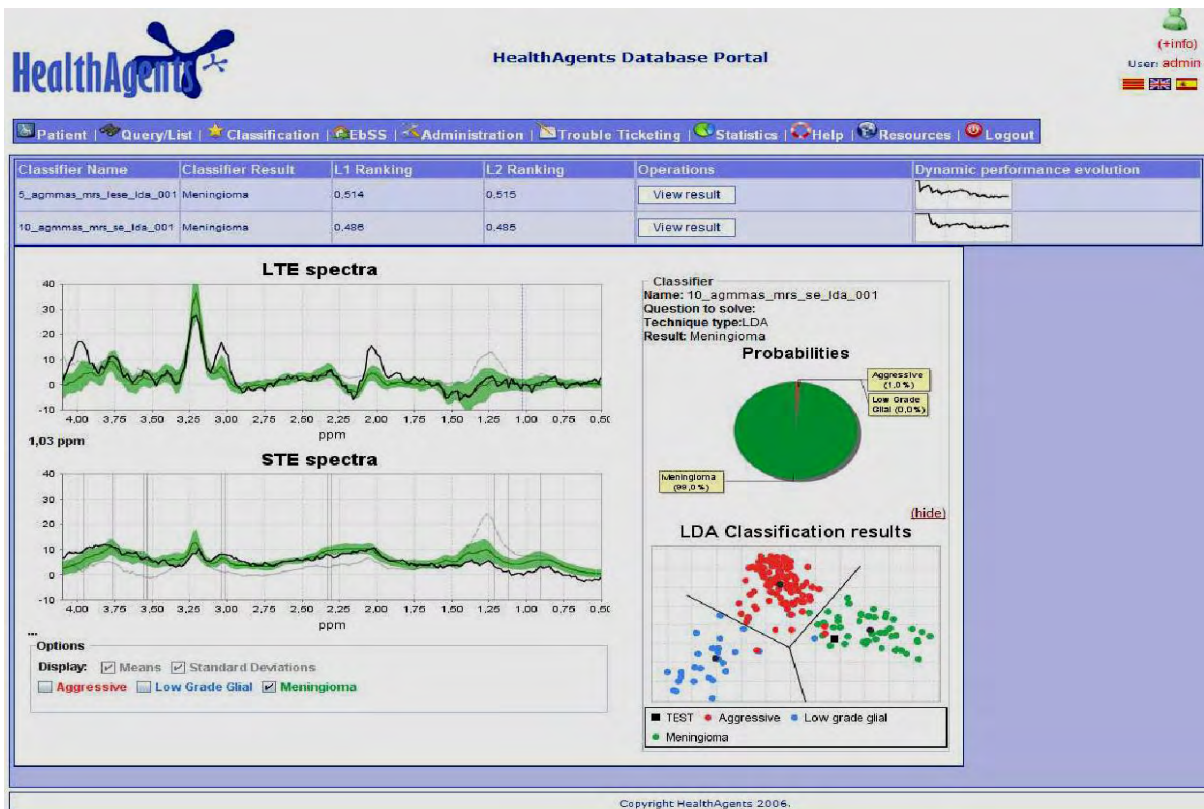
HealthAgents (2005-2008): Αποτελεί ένα καταναμημένο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης (distributed DSS (d-DSS)) η ανάπτυξη του οποίου στηρίχτηκε στα προγράμματα INTERPRET και eTUMOUR [H. Gonzalez-Velez 2009]. Η μεγάλη διαφορά

του εν λόγω συστήματος σε σχέση με τα προγενέστερα συστήματα είναι η δομή της αρχιτεκτονικής που βασίστηκε. Επιλέχθηκε η αρχιτεκτονική των πρακτόρων προκειμένου να τελεστεί η αποκεντροποίηση της διαδικασίας ταξινόμησης με τη δημιουργία ενός κατακερματισμένου πλαισίου υποστήριξης αποφάσεων το οποίο να επιτρέπει τον κατακερματισμό και την ανταλλαγή των δεδομένων στο σύστημα [B. Hu 2011].

Κατασκευάστηκε ένα συνεργαζόμενο δίκτυο αποτελούμενο από διαφορετικά κλινικά κέντρα προκειμένου να βελτιστοποιήσει τη διαδικασία συλλογής ικανού αριθμού κλινικών περιπτώσεων για την περίπτωση των κοινών ενδοκρανικών βλαβών αλλά και για την περίπτωση μη κοινών όγκων ενηλίκων και παιδιών. Το συγκεκριμένο δίκτυο συνέβαλε στη δημιουργία μίας βάσης από κρανιακούς όγκους η οποία χρησιμοποιήθηκε για την εκπαίδευση των ταξινομητών για τη διαφοροποίηση όγκων εγκεφάλου.

Ο χρήστης ήταν σε θέση να χρησιμοποιήσει ένα τοπικό διαδικτυακό γραφικό περιβάλλον (Εικόνα 3.8) για την εισαγωγή των προς αξιολόγηση δεδομένων και να αιτηθεί των κατάλληλων ταξινομητών στο δίκτυο. Το συνεργαζόμενο HealthAgents δίκτυο απαρτιζόταν από διαφορετικά κλινικά κέντρα όπου το κάθε ένα κέντρο περιείχε τις τοπικές βάσεις δεδομένων με τους αντίστοιχους ταξινομητές οπότε οι εν λόγω ταξινομητές θα μπορούσαν να είναι οπουδήποτε στο δίκτυο. Τελικά το σύστημα πρότεινε τους κατάλληλους ταξινομητές και υποδείκνυε τη τοποθεσία τους στο δίκτυο. Δεδομένου ότι συνυπήρχαν πολλοί διαφορετικοί ταξινομητές στο σύστημα, ένα εργαλείο βαθμολόγησης / κατάταξης (ranking tool) δημιουργήθηκε για τον προσδιορισμό των πιο κατάλληλων ταξινομητών για το εκάστοτε πρόβλημα ταξινόμησης, για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των κατάλληλων ταξινομητών και για την επίλυση τυχόν αντικρουόμενων αποτελεσμάτων στις περιπτώσεις όπου η περίπτωση ελέγχου ήταν κοντά στο όριο απόφασης ενός ή περισσότερων ταξινομητών [C. Sáez 2011].

Τέλος σχετικά με το πλαίσιο της ταξινόμησης η αρχική του λειτουργία βασίστηκε στο INTERPRET σύστημα. Μέχρι το 2011 είκοσι πέντε ταξινομητές ενσωματώθηκαν και διανεμήθηκαν στο σύστημα για τη διάκριση των επιθετικών όγκων όπως γλοιοβλάστωμα και μετάσταση, καλοήθες μηνιγγίωμα και χαμηλού βαθμού γλοιώματα όπως ολιγοδενδρογλοίωμα, αστροκύτωμα και ολιγοαστροκύτωμα βαθμού II. Η εκπαίδευση των ταξινομητών βασίστηκε σε MRS φασματοσκοπικά δεδομένα μονού ογκοστοιχείου χρόνου χαμηλής ηχούς, χρόνου υψηλής ηχούς καθώς και από το συνδυασμό των δύο χρόνων ηχούς (Πίνακας 3.2).

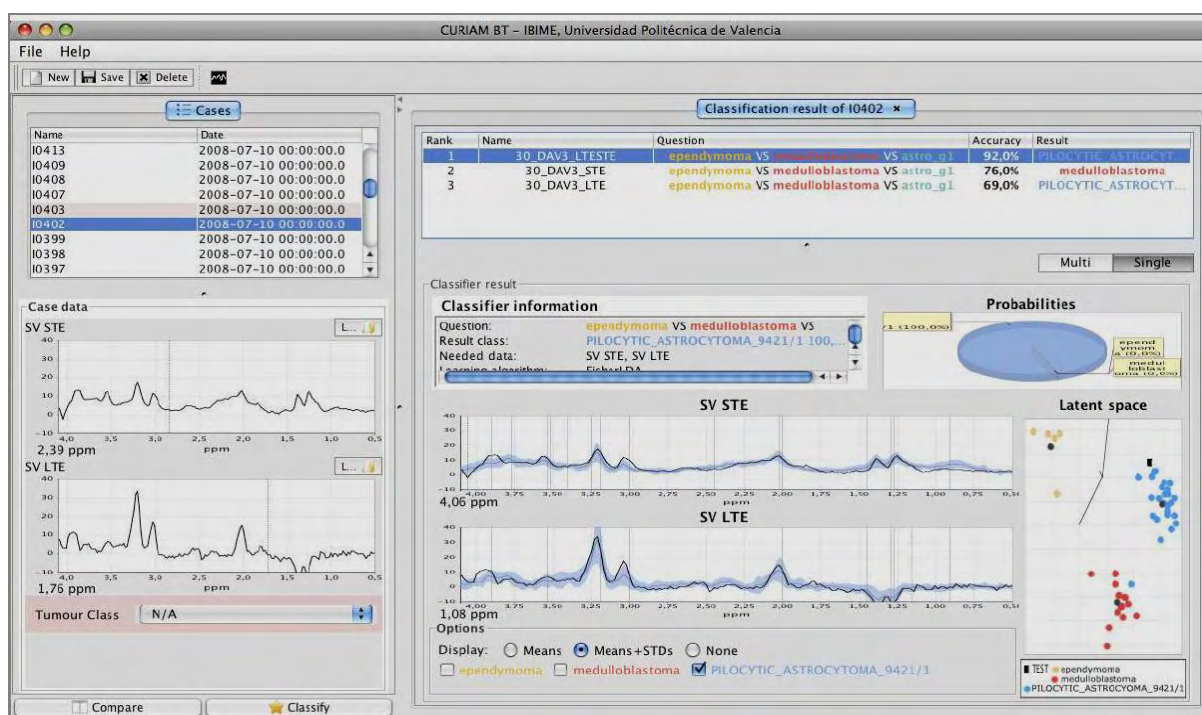


Εικόνα 3.8 Γραφικό περιβάλλον HealthAgents GUI [García-Gómez 2009]. Επιλέγοντας τον ταξινομητή από το menu στο παράθυρο της ταξινόμησης [HealthAgents Public Deliverable No. 31]: α) συγκρίνονται τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπαίδευση του ταξινομητή με την νέα υπό αξιολόγηση κλινική περίπτωση στο πλαίσιο της MRS απεικόνισης, β) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις εκ των υστέρων πιθανότητες κάθε μία κλάσης σε ένα pie chart και γ) τέλος παρατίθεται μία δυναμική απεικόνιση των αποτελεσμάτων σχετικά με τον αλγόριθμο ταξινόμησης.

3.3.4 CURIAM BT

CURIAM BT (2004-2010): Δημιουργήθηκε παράλληλα με τα προγράμματα eTUMOUR και HealthAgents [C. Sáez 2009, J. Vicente 2012]. Το συγκεκριμένο σύστημα υποστήριξε οποιοδήποτε τύπο μεταβολικών δεδομένων (δεδομένα από χρόνους χαμηλής ηχούς, υψηλής ηχούς και συνδυασμό των χρόνων ηχούς) από διαφορετικούς κατασκευαστές. Όσον αφορά στο πλαίσιο της ταξινόμησης, το σύστημα ήταν σε θέση να προσδιορίσει την επιθετικότητα των όγκων των ενηλίκων (μη επιθετικοί: βαθμοί I και II, έναντι επιθετικών: βαθμού III και IV) και να διαφοροποιήσει τους τρεις πιο κοινούς παιδιατρικούς όγκους όπως είναι το πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα, επενδύωμα βαθμού II και μεδουλοβλάστωμα (Εικόνα 3.9).

Το CURIAM BT συγκρινόμενο με τα προαναφερθέντα συστήματα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης συμπεριέλαβε μία επιπρόσθετη λειτουργία σύμφωνα με την οποία ο χρήστης δύναται να ενσωματώσει τους δικούς του ταξινομητές στο σύστημα. Επιπλέον, για να διερευνηθεί η ικανότητα γενίκευσης των ταξινομητών του συστήματος, ενσωματώθηκαν σε αυτό οι μέθοδοι ελέγχου και ομοιότητας, εργαλεία αντίστοιχα με το εργαλείο κατάταξης που δημιουργήθηκε στα πλαίσια του HealthAgents συστήματος. Η ύπαρξη των συγκεκριμένων μεθόδων ήταν ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι παρείχαν στους κλινικούς χρήστες, ανάλογα με το διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα, τους κατάλληλους ταξινομητές και ένα σκορ ειδικότητας (specificity) για κάθε ταξινομητή που σχετιζόταν με την αξιολόγηση της ακρίβειάς του από τη στιγμή που ενσωματώθηκε στο σύστημα.



Εικόνα 3.9 CURIAM BT DSS Γραφικό περιβάλλον. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα του LDA ταξινομητή για τη διάκριση του πιλοκυτταρικού αστροκυτώματος, επενδυώματος βαθμού II και μεδουλοβλαστώματος κάνοντας χρήση του συνδυασμού των φασμάτων μονού ογκοστοιχείου από χρόνους χαμηλής και υψηλής ηχούς.

Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της ταξινόμησης για τα προαναφερθέντα συστήματα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2.

Συγγραφείς	DSS	Διαφορικό Πρόβλημα	Ακρίβεια						Συμβατά Δεδομένα
			Χρόνος Χαμηλής Ηχούς			Χρόνος Υψηλής Ηχούς		Συνδυασμός Χρόνων Ηχούς	
Perez Ruiz et al. [Perez Ruiz 2010]	INTERET	Χαμηλής Κακοήθειας Μηνιγγίωμα vs. Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα	94 ^a	88.94 ^b	89 ^c	82.56 ^b	84.20 ^c	89.20 ^c	1.5 Tesla MRS data of Philips (sdat/spar)
		Pseudotumoural Ασθένεια vs. Όγκος vs. Φυσιολογικό ^d	85.5 ^c			81.1 ^c		92.10 ^c	GE up to 9X (SAGE Pxxxx with an shf or sdf/shf)
Garcia Gomez [Garcia Gomez 2009 phd]	eTUMOUR		Χρόνος Χαμηλής Ηχούς			Χρόνος Υψηλής Ηχούς		Συνδυασμός Χρόνων Ηχούς	Siemens scanners (Numaris 4)
		Χαμηλού Βαθμού Γλοίωμα vs. Όγκος υψηλής κακοήθειας	92			84		92	jMRUI [http://www.mrui.uab.es/mrui/] text file
		Μηνιγγίωμα vs. Γλοίωμα/Μετάσταση	92			78		94	
		Χαμηλού Βαθμού Μηνιγγίωμα vs. Γλοίωμα/Μετάσταση vs. Χαμηλού Βαθμού Γλοίωμα	87			75		90	
Carlos Saez et al. [Carlos Saez 2011]	HealthAgents		Χρόνος Χαμηλής Ηχούς						
		Επιθετικός Όγκος vs. Μηνιγγίωμα vs. Χαμηλού Βαθμού Γλοίωμα	94 (ad.)			-			
		Μηνιγγίωμα vs. Μετάσταση	91 (ad.)			-			
		Υψηλού βαθμού Όγκος vs. Χαμηλού βαθμού Όγκος	87 (ad.)			68 (ch.)			
		Παθολογικός Ιστός vs. Μη Παθολογικός Ιστός	99 (ad.)			-			
		Όγκος vs. Μη Όγκος	97 (ad.)			-			
		Επιθετικός Όγκος vs. Μη Επιθετικός Όγκος	81 (ad.)			72 (ch.)			
		Γλοίωμα vs. Embryonal Όγκος	-			72 (ch.)			
		Γλοιοβλάστωμα vs. Χαμηλού βαθμού Γλοίωμα	84 (ad.)			-			
		Γλοιοβλάστωμα vs. Μηνιγγίωμα	91 (ad.)			-			
		Μηνιγγίωμα vs. Χαμηλού βαθμού Γλοίωμα	92 (ad.)			-			
		Μετάσταση vs. Χαμηλού βαθμού Γλοίωμα	85 (ad.)			-			
Vicente [Vicente 2012 PhD]	CURIAMBT		Χρόνος Χαμηλής Ηχούς						
		Επιθετικός Όγκος vs. Μη Επιθετικός Όγκος	85 (ad.)			87 (ch.)			1.5 or 3 Tesla MRS data of different manufactures (Siemens, GE, Philips) by means of jMRUI [http://www.mrui.uab.es/mrui/] and jDMS [Tate2006].
			Χρόνος Χαμηλής Ηχούς			Χρόνος Υψηλής Ηχούς		Συνδυασμός Χρόνων Ηχούς	
		Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα/ Επενδύωμα βαθμού I vs. Μεδουλοβλάστωμα	88 (ch.)			85 (ch.)		89 (ch.)	
		Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα vs. Μεδουλοβλάστωμα	92 (ch.)			94 (ch.)		95 (ch.)	
		Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα vs. Επενδύωμα βαθμού II vs. Μεδουλοβλάστωμα	76 (ch.)			69 (ch.)		92 (ch.)	

Πίνακας 3.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης των Συστημάτων Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης που βασίστηκαν σε δεδομένα φασματοσκοπίας μονού ογκοστοιχείου (^aINTERPRET έκδοση 1.1, ^b INTERPRET έκδοση 2.0, ^c INTERPRET έκδοση 3.0, ^d Οξύ έμφραγμα (Acute infarct), σκλήρυνση κατά πλάκας, Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα, και μη συγκεκριμένη pseudotumoral

ασθένεια vs. Όγκους (χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα and ενδιάμεσου βαθμού: αστροκύτωμα βαθμού II, ολιγοδενδρογλοίωμα βαθμού II, ολιγοαστροκύτωμα βαθμού II, αστροκύτωμα βαθμού III, ολιγοαστροκύτωμα βαθμού III) και vs. Φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό)

3.4 Αξιολόγηση των Συστημάτων Υποβοήθησης Απόφασης

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή αναγκαία είναι η επικύρωση της αξιοπιστίας και της λειτουργικότητας των συστημάτων προκειμένου να ενταχθούν στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Ερευνώντας τη βιβλιογραφία, εντοπίσαμε πληθώρα μελετών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τη χρησιμότητα των συστημάτων που βασίστηκαν σε δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου μονού ογκοστοιχείου για τη διαφοροποίηση των κρανιακών όγκων στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Οι συγκεκριμένες μελέτες περιγράφουν την ακρίβεια σε διάφορα διαγνωστικά προβλήματα, αποτιμούν τη συνεισφορά των συστημάτων σε συνδυασμό με άλλες ιατρικές διαγνωστικές παραμέτρους, διερευνούν τη φιλική προς το χρήστη δομή των συστημάτων και την αποδοχή τους από την κλινική κοινότητα. Όσον αφορά στα συστήματα που αναπτύχθηκαν στηριζόμενα σε φασματοσκοπικά δεδομένα χημικής μετατόπισης δεν υπάρχει ικανός αριθμός μελετών για την περιγραφή της συνολικής συνεισφοράς των συγκεκριμένων συστημάτων στην κλινική ρουτίνα. Παρακάτω ακολουθούν τα πιο σημαντικά ευρήματα σχετικά με την απόδοση και λειτουργικότητα των INTERPRET, eTUMOUR, HealthAgents και CURIAM BT συστημάτων.

Οι Fellow και συν [Fellow 2010] διερεύνησαν την ικανότητα της έκδοσης INTERPRET 2.0 στο να διαφοροποιεί τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα από τα υψηλής κακοήθειας. Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης του συστήματος συγκρίθηκε με τη νευροακτινολογική διάγνωση και την εκτίμηση του φασματοσκόπου. Η εν λόγω σύγκριση δεν επέδειξε σημαντικές διαφοροποιήσεις στα επίπεδα της ακρίβειας του κάθε συμμετέχοντα στην έρευνα. Αντίθετα, για στο χαρακτηρισμό των αστροκυτωμάτων βαθμού III η INTERPRET έκδοση 3.0 αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική σε σχέση με την εκτίμηση του φασματοσκόπου και τη διάγνωση του ακτινολόγου [Julia Sape 2012].

Οι Celda B και συν [Celda B 2010a] αξιολόγησαν κλινικά το eTUMOUR και τα αποτελέσματα του συστήματος σε σχέση με τη διάγνωση του ακτινολόγου ήταν σε συμφωνία στο 79.1% των περιπτώσεων. Το συγκεκριμένο ποσοστό αυξήθηκε περαιτέρω σε 88.4% όταν χρησιμοποιήθηκαν και τα μέσα φάσματα του συστήματος για την ταξινόμηση του κρανιακού όγκου. Επιπλέον, η σύγκριση του ευρήματος της ιστολογικής εξέτασης με το αποτέλεσμα της ταξινόμησης του συστήματος, τα μέσα φάσματα και τη διάγνωση του ακτινολόγου είχε ως

αποτέλεσμα τη συμφωνία κατά 76.7%, 79.1% και 81.4% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Αποτιμώντας τη ‘διαφοροδιαγνωστική’ ικανότητα του συστήματος υποβοήθησης σε σχέση με τη διάγνωση με βάση τη μαγνητική απεικόνιση το ποσοστό των ορθών προβλέψεων ανήλθε σε 82.2% και 78.84% αντίστοιχα. Στο διαφορικό πρόβλημα γλοιώματος χαμηλής κακοήθειας έναντι γλοιώματος υψηλής κακοήθειας, το eTUMOUR επέδειξε καλύτερη διακριτική ικανότητα (ευαισθησία, ειδικότητα) συγκρινόμενο με την MRI. Τέλος, η χρησιμότητα και η εφαρμοσιμότητα του γραφικού περιβάλλοντος του συστήματος βαθμολογήθηκαν με 86% και 71% αντίστοιχα [Celda B 2010b].

Η αξιολόγηση του HealthAgents στηρίχτηκε σε μία ομάδα είκοσι έξι εμπειρογνομόνων προκειμένου να διερευνηθεί το κατά πόσο το σύστημα δύναται να λειτουργήσει επικουρικά στη διαδικασία της διάγνωσης. Οι συμμετέχοντες κατέληξαν στο ότι η χρήση του συστήματος δύναται να είναι επωφελής στη βελτίωση της ποιότητας της διάγνωσης των κρανιακών όγκων. Επιπρόσθετα κρίνοντας τη φιλική προς το χρήστη δομή του συστήματος το αξιολόγησαν ως εύχρηστο καθιστώντας το ιδιαίτερα λειτουργικό στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας [Carlos Saez 2011].

Οι Carlos Saez και συν [Carlos Saez 2012] αποτιμώντας τη χρησιμότητα και την ευκολία στη χρήση του CURIAM BT το σύστημα βαθμονομήθηκε με 71% και 85% αντίστοιχα. Στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ της διάγνωσης που βασίστηκε στη συμβατική μαγνητική τομογραφία και σε εικόνες διάχυσης και αιμάτωσης και στη διάγνωση που προέκυψε από τη χρήση των παραπάνω τεχνικών σε συνδυασμό με το σύστημα CURIAM BT. Ως εκ τούτου, περαιτέρω αξιολόγηση θα πρέπει να υλοποιηθεί για τη διερεύνησης της συμβολής του CURIAM BT σε διάφορα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα.

4. Σκοπός Διδακτορικής Διατριβής

Η συμβατική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) [Jan Lut 2007] αποτελεί σημαντικό εργαλείο για την ανατομική εκτίμηση των ενδοκρανιακών βλαβών. Ωστόσο, αρκετά διαγνωστικά προβλήματα, όπως ο τύπος και ο βαθμός της βλάβης είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν με τη χρήση αποκλειστικά της συμβατικής απεικόνισης MRI, επομένως σε αυτές τις περιπτώσεις η ιστοπαθολογική εξέταση του ιστού παραμένει το gold standard. Εν τούτοις, πολλές φορές η βιοψία συνοδεύεται από σημαντικό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας με αποτέλεσμα να μην δύναται να πραγματοποιηθεί σε όλες τις κλινικές περιπτώσεις [Devos 2004]. Τα τελευταία χρόνια, έχει παρατηρηθεί μια στροφή προς τη χρήση των εξελιγμένων τεχνικών μαγνητικής τομογραφίας, όπως είναι η Μαγνητική Φασματοσκοπία (^1H -MRS), η Απεικόνιση Βαρύτητας Διάχυσης (DWI), η Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (DTI) και η Απεικόνιση Αιμάτωσης (PWI), προκειμένου να επιλυθούν δύσκολα διαγνωστικά προβλήματα δεδομένου ότι οι εν λόγω τεχνικές παρέχουν μια πιο λεπτομερή και μη-επεμβατική αξιολόγηση των ενδοκρανιακών όγκων [Chiang 2004, Liu 2011, Tsougos 2012, Law 2002, Cha 2009, Tsolaki 2013]. Όμως, η συνεχώς αυξανόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας των συστημάτων μαγνητικού συντονισμού με την ενσωμάτωση των εξελιγμένων τεχνικών απεικόνισης έχει ως αποτέλεσμα τα συστήματα μαγνητικού συντονισμού πέρα από υψηλού επιπέδου απεικονιστικά συστήματα να αποτελούν και συστήματα που εξάγουν μεγάλο αριθμό ποσοτικών παραμέτρων. Επομένως, ένα από τα κυριότερα ζητήματα που παραμένει άλυτο, κατά τη διάρκεια ενός πλήρους πρωτοκόλλου MRI, εντοπίζεται στη συλλογή και αξιοποίηση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές του μαγνητικού συντονισμού. Τα εν λόγω δεδομένα παρόλο που δύναται να συμβάλουν στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας παραμένουν αναξιοποίητα στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Κύριος λόγος μη αξιοποίησής τους αποτελεί το γεγονός ότι η διαδικασία ανάλυσης και εκτίμησής τους είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένη γνώση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας ο διαθέσιμος χρόνος ανά ασθενή εκτιμάται περίπου στα τριάντα λεπτά, ενώ η διαδικασία για την αξιολόγηση των δεδομένων της φασματοσκοπίας και της απεικόνισης της διάχυσης συνήθως απαιτεί περισσότερο από μία ώρα. Σε περίπτωση απουσίας εξειδικευμένου νευροεπιστήμονα στην ερμηνεία των ποσοτικών παραμέτρων, οι εν λόγω εξελιγμένες

τεχνικές αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον υπό το πρίσμα μίας ποιοτικής εκτίμησης και όχι ποσοτικής, γεγονός που δύναται να οδηγήσει σε μεροληπτική διαφορική διάγνωση. Εν τούτοις, η αυτόματη αξιολόγηση των παραμέτρων των εξελιγμένων τεχνικών του μαγνητικού συντονισμού καθώς και η ταχεία απεικόνιση των αποτελεσμάτων αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την πλήρη ένταξη των εν λόγω τεχνικών στην κλινική ρουτίνα.

Η ανάπτυξη ενός μοντέλου ταξινόμησης μηχανικής εκμάθησης μπορεί να συμβάλει προς αυτή τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Η μηχανική μάθηση παρέχει ικανούς μαθηματικούς και υπολογιστικούς μηχανισμούς για τον εντοπισμό των πολύπλοκων και σύνθετων σχέσεων των πολυπαραμετρικών δεδομένων, που δεν δύναται να αναδειχτούν από τη χρήση της απλής στατιστικής ανάλυσης, και με αυτό τον τρόπο αξιοποιεί την υποκείμενη γνώση που περιγράφει το εκάστοτε πρόβλημα. Αν η δημιουργία του μοντέλου συνδυαστεί με την ενσωμάτωσή του σε ένα Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης τότε το εν λόγω Σύστημα Υποβοήθησης δύναται να αποτελέσει μέρος της κλινικής ρουτίνας στη διαδικασία λήψης αποφάσεων σαν ένα επικουρικό εργαλείο στη διάθεση του νευροεπιστήμονα. Με αυτό τον τρόπο αναμένεται να εξασφαλιστεί η σωστή διαχείριση, αξιολόγηση, παράθεση, ταξινόμηση, επεξεργασία και ο συνδυασμός των πολυπαραμετρικών δεδομένων που ενδέχεται να παραμένουν αναξιοποίητα, και να βελτιστοποιηθεί η διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης εντός της κλινικής ρουτίνας προς όφελος του ασθενούς.

Βάσει των ανωτέρω ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής εστιάστηκε στα κάτωθι ερευνητικά ζητήματα:

- **Η διερεύνηση της συνεισφοράς των αλγόριθμων μηχανικής εκμάθησης σε πληθώρα διαφορο-διαγνωστικών προβλημάτων αναζητώντας το βελτιστοποίηση της διαδικασίας ταξινόμησης:**
 - **Αυτοματοποιημένη διαφοροποίηση των γλοιοβλαστωμάτων από τις ενδοκρανιακές μεταστάσεις κάνοντας χρήση δεδομένων φασματοσκοπίας και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla.**
 - **Ανάπτυξη μοντέλου ταξινόμησης κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων των τεχνικών αιμάτωσης και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla για τη διαφοροποίηση του άτυπου μηνιγγιώματος**
 - **Εκπαίδευση Διανυσμάτων Μηχανικής Υποστήριξης με βάση παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T για το χαρακτηρισμό εξεργασίων του κεντρικού νευρικού συστήματος**

- Η ανάπτυξη ενός αυτοματοποιημένου συστήματος υποβοήθησης της κλινικής διάγνωσης για την υποστήριξη διαφορικής διάγνωσης νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος, με χρήση πολυπαραμετρικών δεδομένων της μαγνητικής φασματοσκοπίας και των τεχνικών απεικόνισης της διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3T με σκοπό την συλλογή, παράθεση, επεξεργασία και αξιολόγηση των δεδομένων σε πραγματικό κλινικό χρόνο.

5. Εκπαίδευση Διανυσμάτων Μηχανικής Υποστήριξης με βάση ποσοτικά δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T για το χαρακτηρισμό εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος

Περίληψη

Σκοπός: Η συμβολή των διανυσμάτων μηχανικής υποστήριξης (Support Vector Machine-SVM) στο χαρακτηρισμό εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις τεχνικές απεικόνισης βαρύτητας της διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging (DWI)), απεικόνισης τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging (DTI)) και απεικόνισης δυναμικής αιμάτωσης (Dynamic-Susceptibility Contrast Enhanced MRI (DSCE-MRI)) για το χαρακτηρισμό εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος.

Μέθοδοι και Υλικά: Ποσοτικά δεδομένα από τις παραπάνω εξελιγμένες τεχνικές (ADC (Apparent Diffusion Coefficient (ADC)), FA (Fractional Anisotropy), rCBV (relative Cerebral Blood Volume) 115 ασθενών με βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος, από την περιοχή εσωτερικά της εξεργασίας όσο και εξωτερικά αυτής, αποτέλεσαν το χώρο των στιγμιότυπων του μοντέλου ταξινόμησης. Αξιολογήθηκε η συνεισφορά των παραμέτρων κάθε συμμετέχουσας τεχνικής απεικόνισης. Η απόδοση των ταξινομητών εκτιμήθηκε με βάση την ακρίβεια, την ευαισθησία και την ειδικότητα.

Αποτελέσματα: Και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος, ο SVM παρουσίασε την υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης όταν στη διαδικασία εκπαίδευσης μετείχαν και οι τρεις ποσοτικές παράμετροι ADC, FA και rCBV.

Συμπεράσματα: Η εφαρμογή των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης δύναται να συνεισφέρει επικουρικά στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας.

5.1 Εισαγωγή

Οι τεχνικές Διάχυσης - Απεικόνιση Βαρύτητας της Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging (DWI)), Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging (DTI)) καθώς και η τεχνική της Απεικόνισης Δυναμικής Αιμάτωσης (Dynamic Susceptibility Contrast (DSC)) έχουν συνεισφέρει σημαντικά στην προεγχειρητική αξιολόγηση του τύπου των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος [Chang SC 2002, Liu 2011, De Belder FE 2012, Hakyemez B 2006, Calli C 2006], ωστόσο υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με τη συμβολή τους σε περιπτώσεις όπου οι εξεργασίες παρουσιάζουν παρόμοια απεικονιστικά πρότυπα [Kremer S 2002, Liu 2011, De Belder FE 2012, Server A 2009, Lu S 2004, Wang S 2011, Tsougos I 2012]. Οι εν λόγω διαφωνίες αντανακλούν τους πολύπλοκους μηχανισμούς των υποκείμενων παθολογιών οι οποίοι δυσχεραίνουν το διαχωρισμό των βλαβών. Η εκάστοτε παθοφυσιολογία μπορεί να περιγραφεί με μία πληθώρα MR ποσοτικών παραμέτρων και ο χαρακτηρισμός της παθολογίας έγκειται στην ερμηνεία και αξιολόγηση πληθώρας παραμέτρων.

Η χρήση συμβατικών μεθόδων ανάλυσης όπως είναι η κλασική στατιστική ανάλυση έχει αποδειχτεί κατάλληλη στην επίλυση κοινών διαφορικών διαγνωστικών προβλημάτων ωστόσο σε πιο δύσκολες περιπτώσεις όπου οι βλάβες χαρακτηρίζονται από παρόμοια απεικονιστικά πρότυπα (π.χ. υψηλής κακοήθειας γλοίωμα - μετάσταση) οι εν λόγω μέθοδοι παρουσιάζουν αδυναμία [Calli C 2006, Tsougos I 2012].

Πρόσφατες μελέτες διερεύνησαν εάν οι τεχνικές αναγνώρισης προτύπων δύναται να χρησιμοποιηθούν στη διαδικασία ανάπτυξης ενός αυτόματου υπολογιστικού εργαλείου ανάλυσης ώστε να συνεισφέρουν με αυτό τον τρόπο στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας [Zacharaki EI 2011, Garcia-Gomez JM 2007, Tsolaki 2013]. Οι εν λόγω τεχνικές, λαμβάνοντας υπόψη την υπάρχουσα κλινική γνώση, παρέχουν τους μαθηματικούς και υπολογιστικούς μηχανισμούς για τον χαρακτηρισμό της υποκείμενης παθολογίας [Garcia-Gomez 2011]. Τα διανύσματα μηχανικής υποστήριξης (Support Vector Machine-SVM) έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως μία πολύ αποτελεσματική μέθοδος ταξινόμησης όσον αφορά στον τύπο και το βαθμό της βλάβης [Tsolaki 2013, Li GZ 2006, Lukas L 2004, Emblem KE 2008, Zacharaki EI 2009]. Επιπλέον πολύ ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχουν εξαχθεί από μελέτες όπου στη διαδικασία εκπαίδευσης των διάφορων μεθόδων μηχανικής μάθησης έχουν χρησιμοποιηθεί χαρακτηριστικά (features) που σχετίζονται με μορφολογικά (π.χ. σχήμα και υφή του όγκου) και συμβατικά χαρακτηριστικά (π.χ. ένταση σήματος) που εξάγονται από διαφορετικές MR ακολουθίες [Zacharaki EI 2009,

Blanchet L 2011]. Επίσης, ο συνδυασμός των συμβατικών χαρακτηριστικών που προέρχονται είτε από την τεχνική Φασματοσκοπίας Μαγνητικού Συντονισμού (1H-MRS) είτε από την απεικόνιση DSC παρουσίασε αυξημένο επίπεδο ακρίβειας στην επίλυση δυαδικών και πολλαπλών κλάσεων προβλημάτων ταξινόμησης [Zacharaki EI 2011, Devos A 2005].

Ωστόσο δεν γνωρίζουμε κάποια μελέτη όπου να έχει διερευνηθεί η συμβολή του συνδυασμού των ποσοτικών δεδομένων ADC, FA και rCBV, από τις τεχνικές DWI/DTI και DSCE-MRI, στη διαδικασία ανάπτυξης ενός μοντέλου ταξινόμησης. Στην παρούσα μελέτη υποθέτουμε ότι η χρήση της συνδυαστικής πληροφορίας θα έχει ως αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση της απόδοσης των ταξινομητών στη διάκριση των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος (γλοιώματα χαμηλής κακοήθειας, γλοιώματα υψηλής κακοήθειας, μηνιγγιώματα, μεταστάσεις).

5.2 Μέθοδοι και Υλικά

Ασθενείς

Στην μελέτη συμμετείχαν 115 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 31 έως 77 ετών, με μονήρη όγκο εγκεφάλου πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Κατά τη συμβατική απεικόνιση MRI, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όγκων ήταν συμβατά με εκείνα των γλοιωμάτων βαθμού I, γλοιωμάτων βαθμού II, γλοιωμάτων βαθμού III, γλοιοβλαστωμάτων, μηνιγγιωμάτων και ενδοκρανιακών μεταστάσεων. Οι βλάβες που αξιολογήθηκαν ήταν 7 γλοιώματα βαθμού I, 13 γλοιώματα βαθμού II, 12 γλοιώματα βαθμού III, 41 γλοιοβλαστώματα, 24 μηνιγγιώματα και 18 ενδοκρανιακές μεταστάσεις (13 από πρωτογενή όγκο πνεύμονα και 5 από πρωτογενή όγκο μαστού). Όλες οι εξεργασίες στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν ιστοπαθολογικά και έγινε σύγκριση με τα απεικονιστικά ευρήματα. Όλοι οι ασθενείς συγκατέθεσαν ενυπόγραφα για τη συμμετοχή τους στο απεικονιστικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε, το οποίο περιελάμβανε συμβατική απεικόνιση MRI, απεικόνιση βαρύτητας διάχυσης, απεικόνιση τανυστή διάχυσης και απεικόνιση της αιμάτωσης.

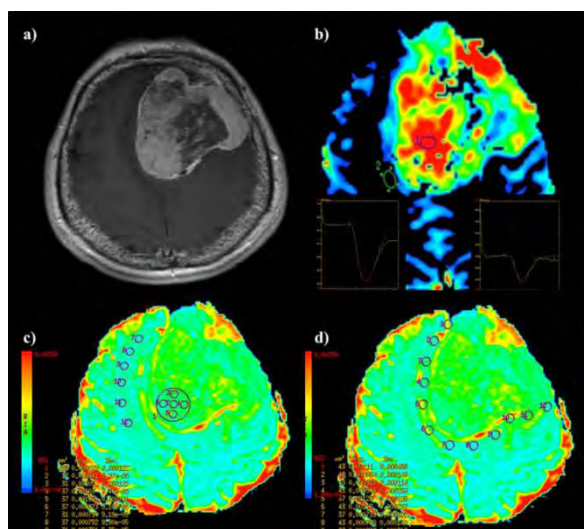
Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI και τεχνικής διάχυσης και αιμάτωσης

Όλες οι εξετάσεις έγιναν σε σύστημα μαγνητικής τομογραφίας υψηλού πεδίου 3T (GE, Healthcare, Signa® HDx), με την χρήση πηνίου εγκεφάλου 4 καναλιών τύπου birdcage. Το πρωτόκολλο της απεικόνισης MRI περιελάμβανε εικόνες βαρύτητας T1-FSE (TR/TE=700msec/9.3msec) σε οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο, T2-FSE

(TR/TE=2640msec/102msec) σε εγκάρσιο επίπεδο, T2-FSE (TR/TE=2920msec/ 102msec) σε στεφανιαίο επίπεδο, T2-FLAIR (TR/TE=8500msec/130msec) σε εγκάρσιο επίπεδο και απεικόνιση DWI με τιμές $b=0$ και 1000 sec/mm^2 . Η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI) πραγματοποιήθηκε με τον προσδιορισμό της διάχυσης σε 15 διευθύνσεις και με παραμέτρους: TR/TE= 8000msec/89,8msec, τιμές $b=0$ και 1000 sec/mm^2 και NEX=1. Μετά την χορήγηση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας, ελήφθησαν δυναμικές εικόνες διάχυσης DSCE-MRI (TR/TE= 2000/20,7msec, 60° γωνία νεύσης) για την μελέτη της αιμάτωσης, εικόνες βαρύτητας T1 (TR/TE=700msec/9,3msec) σε εγκάρσιο επίπεδο και 3D-FSPGR (TR/TE= 6,9msec/2,1msec, 12° γωνία νεύσης).

Μεταεπεξεργασία δεδομένων διάχυσης και αιμάτωσης

Λήφθηκαν χάρτες των παραμέτρων ADC, FA και rCBV από τις τεχνικές DWI, DTI και DSCE-MRI αντίστοιχα. Οι μετρήσεις των παραμέτρων έγιναν με την χρήση του λογισμικού Functool. Για την τοποθέτηση των ROIs (Regions Of Interest-ROIs) χρησιμοποιήθηκαν εικόνες υποβάθρου βαρύτητας T2-FSE, T2-FLAIR και T1-FSE μετά την έγχυση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας εικόνα 5.1.



Εικόνα 5.1 Περίπτωση άτυπου μηνιγγιώματος. Εγκάρσια εικόνα βαρύτητας T1 μετά την έγχυση του σκιαγραφικού (a), CBV χάρτης και οι καμπύλες της έντασης σήματος σε σχέση με το χρόνο για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος (b), ADC χάρτες για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης (c) και εξωτερικά της βλάβης (d).

Μέθοδοι Μηχανικής Μάθησης - Διαδικασία Ταξινόμησης

Στην παρούσα μελέτη, ο αλγόριθμος μηχανικής μάθησης SVM χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της συνεισφοράς των ποσοτικών δεδομένων των τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης στη διαφοροδιάγνωση ενδοκρανιακών βλαβών. Επιλέχτηκε η συγκεκριμένη μέθοδος διότι δύναται να εφαρμοστεί σε σύνολα με περιορισμένο αριθμό δεδομένων. Ο SVM ανήκει στην κατηγορία των kernel μεθόδων και έτσι έχει το πλεονέκτημα να βρίσκει μη γραμμικά επίπεδα διαχωρισμού, ακόμη και όταν το μέγεθος του συνόλου εκπαίδευσης είναι μικρό, χρησιμοποιώντας μεθόδους που σχεδιάστηκαν για γραμμικούς ταξινομητές. Επιπλέον, η εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου μηχανικής μάθησης επιτρέπει στο χρήστη να αναπτύξει το μοντέλο ταξινόμησης σε δεδομένα που δεν έχουν διαστατική αναπαράσταση στο διανυσματικό χώρο [Lukas L 2004, Ben-Hur A 2010]. Αρχικά, ο SVM προβάλλει, ανάλογα με την επιλεγμένη συνάρτηση πυρήνα, τα διανύσματα των οντοτήτων του χώρου σε ένα χώρο μεγαλύτερης διάστασης όπου κατασκευάζεται το βέλτιστο υπερεπίπεδο για το διαχωρισμό των δεδομένων κάθε μίας κλάσης. Το βέλτιστο υπερεπίπεδο αντιστοιχεί στο υπερεπίπεδο εκείνο που παρουσιάζει το μέγιστο εύρος διαχωρισμού μεταξύ των δύο κλάσεων [Cortes C 1995].

Για κάθε ένα δυαδικό πρόβλημα ο SVM εκπαιδεύτηκε και ελέγχθηκε κάνοντας χρήση τριών συνόλων δεδομένων τόσο για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης όσο και για την περιοχή εξωτερικά αυτής. Αρχικά, η εκπαίδευση των ταξινομητών διεξήχθη χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά εκπαίδευσης τις ποσοτικές παραμέτρους διάχυσης ADC και FA λαμβάνοντας υπόψη τη συσχέτιση των συγκεκριμένων παραμέτρων με την κυτταροβρίθεια και την επιθετικότητα του όγκου. Το δεύτερο σύνολο δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν μόνο από το κλάσμα rCBV δεδομένου ότι η τιμή του κλάσματος σχετίζεται με τη νεοαγγείωση του όγκου. Τέλος το τρίτο σύνολο δεδομένων αποτελούνταν από το συνδυασμό των παραπάνω ποσοτικών παραμέτρων της διάχυσης και της αιμάτωσης.

Στην παρούσα μελέτη, το πρόβλημα της ταξινόμησης που κληθήκαμε να επιλύσουμε ήταν μη γραμμικό, δεδομένου ότι παρατηρήθηκε αλληλοεπικάλυψη των τιμών της διάχυσης και αιμάτωσης μεταξύ συγκεκριμένων τύπων βλαβών.

Για τη επίλυση κάθε δυαδικού προβλήματος ταξινόμησης ο SVM εκπαιδεύτηκε κάνοντας χρήση των πιο κοινών συναρτήσεων πυρήνα (γραμμική, πολυωνυμική, ακτινική βάση). Γενικότερα, η επιλογή της καταλληλότερης συνάρτησης πυρήνα εξαρτάται από το σύνολο των δεδομένων και από το πρόβλημα ταξινόμησης που πρέπει να επιλυθεί. Η επιλογή

της βέλτιστης συνάρτησης πυρήνα προέκυψε από τη συγκριτική αξιολόγηση των εκπαιδευμένων με διαφορετικές συναρτήσεις πυρήνα SVMs ταξινομητών. Τα συγκριτικά αποτελέσματα επέδειξαν ότι μεγαλύτερη απόδοση ταξινόμησης επιτεύχθηκε χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση πυρήνα ακτινικής βάσης.

Ιδιαίτερα σημαντική για την εκπαίδευση των ταξινομητών, ήταν η επιλογή της παραμέτρου σ της συνάρτησης του πυρήνα καθώς και της παραμέτρου C για την εξισορρόπηση της ελαχιστοποίησης των σφαλμάτων εκπαίδευσης σε σχέση με την πολυπλοκότητα του μοντέλου [Lukas L 2004]. Ο κώδικας που χρησιμοποιήθηκε για την ανεύρεση των βέλτιστων τιμών C και σ είναι:

```
Select_C_sigma_file.m

Y=Labels;
X=Features;

c=cvpartition(Y,'holdout',.3);
xtrain=X(training(c,1),:);
ytrain=Y(training(c,1));
svmStruct=svmtrain(xtrain,ytrain,'kernel_function','rbf');

xtest=X(test(c,1));
ytest=Y(test(c,1));

opts = optimset('TolX',5e-4,'TolFun',5e-4);
z=rand(2,1);
minfn=@(z)crossval('mcr',X,Y,'Predfun',@(xtrain,ytrain,xtest)crossfun(xtrain,
ytrain,xtest, exp(z(1)),exp(z(2))),'partition',c);
[searchmin fval] = fminsearch(minfn,randn(2,1),opts);
```

Κώδικας 5.1 Κώδικας ανεύρεσης των βέλτιστων τιμών C και σ

Όπου οι βέλτιστες τιμές των C και σ ($\exp(\text{searchmin})=[\sigma, C]$) είναι εκείνες για τις οποίες ελαχιστοποιείται η τιμή της $fval$.

Σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος, δημιουργήθηκαν συνολικά 3 μοντέλα ταξινόμησης το καθένα αποτελούμενο από 11 δυαδικούς ταξινομητές SVM. Για την επικύρωση της αξιοπιστίας όλων των παραπάνω ταξινομητών χρησιμοποιήθηκε η διασταυρωμένη επικύρωση σε 10 μέρη (10-fold cross-validation). Η συγκεκριμένη διαδικασία επαναλήφθηκε 200 φορές, κάθε φορά διαιρώντας τυχαία το σύνολο δεδομένων ώστε να αποφευχθεί πιθανό

bias από την επιλογή συγκεκριμένου συνόλου εκπαίδευσης και ελέγχου. Η απόδοση των ταξινομητών αξιολογήθηκε με βάση την ακρίβεια, την ευαισθησία και την ειδικότητα.

Τέλος, προκειμένου να ελεγχθεί η ικανότητα γενίκευσης των εκπαιδευμένων ταξινομητών σε νέες άγνωστες οντότητες, χρησιμοποιήθηκε ένα ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας το οποίο επεξεργάστηκε κάτω από τις ίδιες συνθήκες, όπως αυτές περιγράφηκαν προηγουμένως στα πρωτόκολλα απεικόνισης. Το ανεξάρτητο σύνολο αποτελούνταν από 20 ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση (γλοιώματα βαθμού I: 3, γλοιώματα βαθμού II: 3, γλοιώματα βαθμού III: 3, γλοιώματα βαθμού IV:4, 4 μεταστάσεις από πρωτογενή όγκο πνεύμονα και 3 άτυπα μηνιγγιώματα). Για την επίλυση του πολλαπλών κλάσεων προβλήματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος 'ένανς – εναντίον-ενός' (one-against-one) όπου ακολουθήθηκε η στρατηγική της ψηφοφορίας [Friedman 1996] και η άγνωστη οντότητα κατηγοριοποιήθηκε στην κλάση με τις περισσότερες ψήφους.

5.3 Αποτελέσματα

Η απόδοση των μοντέλων ταξινόμησης που δημιουργήθηκαν και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος παρουσιάζονται στους Πίνακες 5.1, 5.2 και 5.3, ενώ τα συγκριτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται στις Γραφικές Παραστάσεις 5.1 και 5.2. Οι SVM ταξινομητές του 1^{ου} μοντέλου ταξινόμησης (ADC, FA) παρουσίασαν ικανοποιητικά ποσοστά ακρίβειας στα περισσότερα δυαδικά προβλήματα με το εύρος των ακριβειών να κυμαίνεται από 65% έως 97% για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης (9/11 ταξινομητές ακρίβεια > 85%) και 80% έως 99% για την περιοχή εξωτερικά της βλάβης (9/11 ταξινομητές ακρίβεια > 90%). Τα αντίστοιχα ποσοστά του 2^{ου} μοντέλου ταξινόμησης (rCBV) παρουσίασαν μείωση. Στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης το εύρος των ακριβειών ήταν από 55% έως 95% με 8 στους 11 ταξινομητές να παρουσιάζουν ακρίβεια μεγαλύτερη του 80%. Στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης μόνο 6 ταξινομητές είχαν ακρίβεια μεγαλύτερη από 80%. Το 3^ο μοντέλο ταξινόμησης (ADC, FA rCBV) συνολικά παρουσίασε την καλύτερη απόδοση, όπου στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης όλοι οι ταξινομητές παρουσίασαν ποσοστά ακρίβειας μεγαλύτερα του 75% (εύρος ακρίβειας: 75% - 98%) ενώ στην περιφέρεια της βλάβης η απόδοση όλων των δυαδικών ταξινομητών ήταν μεγαλύτερη του 78% (εύρος ακρίβειας: 78% - 99%). Επιπλέον, για τη διάκριση των διαφορετικών βαθμών γλοιωμάτων ανακτήθηκαν ακρίβειες υψηλότερες του 88% εσωτερικά των εξεργασιών (εύρος ακριβειών: 88% - 93%) και υψηλότερες του 78% εξωτερικά αυτών (εύρος ακριβειών: 78% - 98%). Στη διαφοροποίηση των άτυπων

μηνιγγιωμάτων από τους άλλους τύπους βλαβών η απόδοση των SVM ταξινομητών ήταν μεγαλύτερη του 89% για το εσωτερικό των εξεργασιών (εύρος ακριβειών: 89% - 97%) και μεγαλύτερη του 78% στην περιφέρεια (εύρος ακριβειών: 78%-99%). Τέλος, η διάκριση των μεταστάσεων από τα γλοιώματα επετεύχθη με ακρίβεια μεγαλύτερη του 75% (εύρος ακριβειών: 75%-98%) και 82% (εύρος ακριβειών: 82%-96%) για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης αντίστοιχα.

1^ο Μοντέλο Ταξινόμησης: <u>ADC, FA</u>				
Περιοχή Εσωτερικά της βλάβης				
	Ακρίβεια	±SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα I Έναντι Γλοιώματος II	0.88	±0.03	0.85	0.91
Γλοίωμα II έναντι Γλοιώματος III	0.97	±0.01	0.95	1.00
Γλοίωμα III έναντι Γλοιώματος IV	0.87	±0.02	0.99	0.81
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.87	±0.02	0.89	0.86
Γλοίωμα IV έναντι Μετάστασης	0.93	±0.01	0.97	0.85
Γλοίωμα IV έναντι Μηνιγγιώματος	0.74	±0.03	0.7	0.82
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.65	±0.01	0.68	0.6
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.87	±0.01	0.93	0.78
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.93	±0.01	0.97	0.85
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.93	±0.01	0.92	0.95
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.88	±0.03	0.85	0.91
Περιοχή Εξωτερικά της βλάβης				
	Ακρίβεια	±SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα I Έναντι Γλοιώματος II	0.95	±0.01	1.00	0.9
Γλοίωμα II έναντι Γλοιώματος III	0.99	±0.02	1.00	0.98
Γλοίωμα III έναντι Γλοιώματος IV	0.94	±0.02	0.99	0.91
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.80	±0.01	0.79	0.8
Γλοίωμα IV έναντι Μετάστασης	0.91	±0.02	0.92	0.88
Γλοίωμα IV έναντι Μηνιγγιώματος	0.99	±0.01	0.99	0.99
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.99	±0.02	0.99	0.99
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.93	±0.01	0.9	1.00
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.96	±0.01	0.95	0.99
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.94	±0.01	0.97	0.88
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.95	±0.01	1.00	0.9

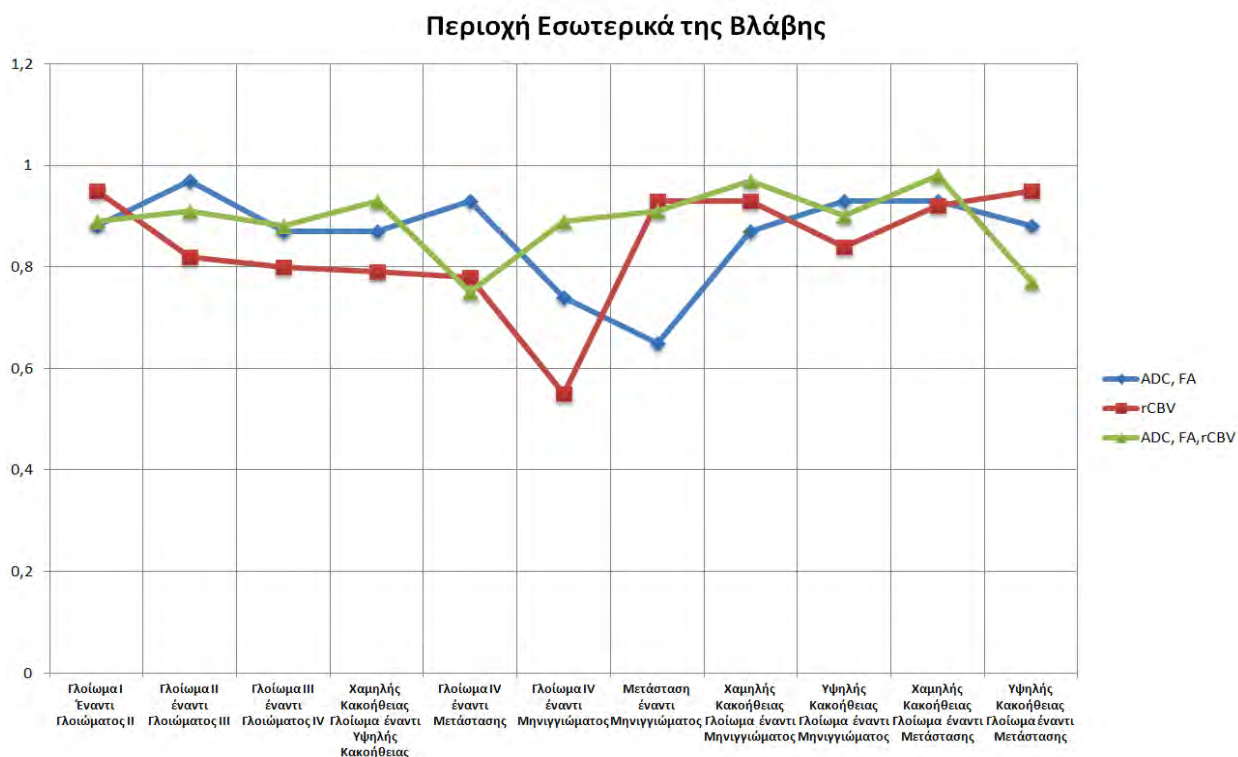
Πίνακας 5.1. Αποτελέσματα ταξινόμησης του 1^{ου} μοντέλου ταξινόμησης (ADC, FA) για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης.

2^ο Μοντέλο Ταξινόμησης: rCBV				
Περιοχή Εσωτερικά της βλάβης				
	Ακρίβεια	.SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα Ι Έναντι Γλοιώματος ΙΙ	0.95	0.02	1.00	0.92
Γλοίωμα ΙΙ έναντι Γλοιώματος ΙΙΙ	0.82	0.02	0.84	0.8
Γλοίωμα ΙΙΙ έναντι Γλοιώματος ΙV	0.80	±0.01	0.79	0.8
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.79	0.01	0.88	0.73
Γλοίωμα ΙV έναντι Μετάστασης	0.78	0.04	0.89	0.59
Γλοίωμα ΙV έναντι Μηνιγγιώματος	0.55	0.02	0.45	0.73
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.93	0.01	0.99	0.87
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.93	±0.01	0.92	0.95
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.84	±0.02	0.87	0.78
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.92	±0.00	0.95	0.87
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.95	±0.02	1.00	0.92
Περιοχή Εξωτερικά της βλάβης				
	Ακρίβεια	±.SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα Ι Έναντι Γλοιώματος ΙΙ	0.65	±0.00	0.50	0.8
Γλοίωμα ΙΙ έναντι Γλοιώματος ΙΙΙ	0.78	±0.03	0.8	0.77
Γλοίωμα ΙΙΙ έναντι Γλοιώματος ΙV	0.52	±0.01	0.59	0.48
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.67	±0.02	0.82	0.56
Γλοίωμα ΙV έναντι Μετάστασης	0.77	±0.03	0.82	0.67
Γλοίωμα ΙV έναντι Μηνιγγιώματος	0.88	±0.01	0.82	1.00
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.87	±0.02	0.94	0.79
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.87	±0.01	0.8	1.00
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.95	±0.02	0.93	1.00
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.88	±0.00	0.95	0.75
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.82	±0.02	0.85	0.75

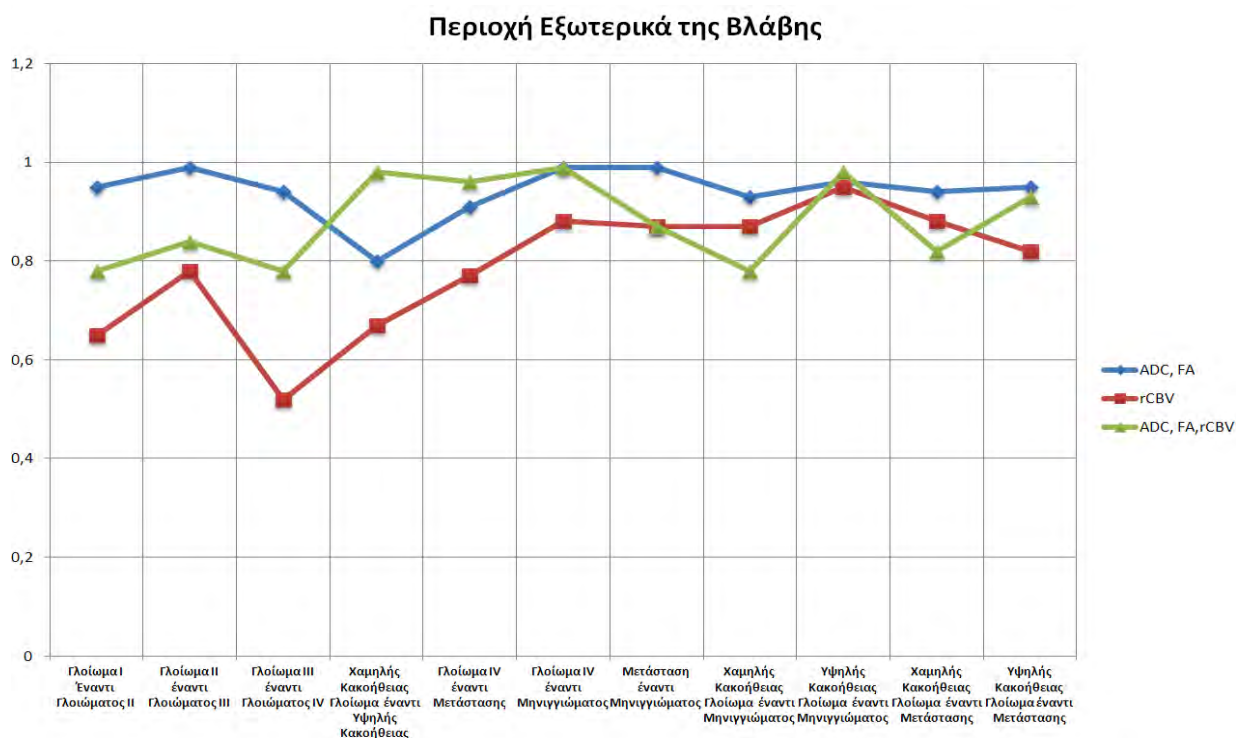
Πίνακας 5.2. Αποτελέσματα ταξινόμησης του 2^{ου} μοντέλου ταξινόμησης (rCBV) για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης.

3^ο Μοντέλο Ταξινόμησης: <u>ADC, FA, rCBV</u>			
Περιοχή Εσωτερικά της βλάβης			
	Ακρίβεια ±.SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα I Έναντι Γλοιώματος II	0.89 ±0.04	0.90	0.86
Γλοίωμα II έναντι Γλοιώματος III	0.91 ±0.03	0.89	0.81
Γλοίωμα III έναντι Γλοιώματος IV	0.88 ±0.04	0.73	0.97
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.93 ±0.01	0.94	0.93
Γλοίωμα IV έναντι Μετάστασης	0.75 ±0.02	0.74	0.82
Γλοίωμα IV έναντι Μηνιγγιώματος	0.89 ±0.03	0.92	0.94
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.91 ±0.03	0.78	0.85
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.97 ±0.02	0.96	1.00
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.90 ±0.01	0.91	0.88
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.98 ±0.02	0.98	1.00
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.77 ±0.02	0.81	0.92
Περιοχή Εξωτερικά της βλάβης			
	Ακρίβεια ±.SD	Ευαισθησία	Ειδικότητα
Γλοίωμα I Έναντι Γλοιώματος II	0.78 ±0.02	0.82	0.79
Γλοίωμα II έναντι Γλοιώματος III	0.84 ±0.01	0.96	0.93
Γλοίωμα III έναντι Γλοιώματος IV	0.78 ±0.05	0.80	0.93
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Υψηλής Κακοήθειας	0.98 ±0.01	0.98	0.94
Γλοίωμα IV έναντι Μετάστασης	0.96 ±0.02	0.98	0.94
Γλοίωμα IV έναντι Μηνιγγιώματος	0.99 ±0.01	0.97	1.00
Μετάσταση έναντι Μηνιγγιώματος	0.87 ±0.06	0.78	0.83
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.78 ±0.04	0.94	0.64
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μηνιγγιώματος	0.98 ±0.01	0.95	0.96
Χαμηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.82 ±0.03	0.71	0.88
Υψηλής Κακοήθειας Γλοίωμα έναντι Μετάστασης	0.93 ±0.01	0.96	0.96

Πίνακας 5.3. Αποτελέσματα ταξινόμησης του 3^{ου} μοντέλου ταξινόμησης (ADC, FA, rCBV) για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης.



Γραφική 5.1 Συγκριτικά αποτελέσματα για τα τρία μοντέλα ταξινόμησης για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης.



Γραφική 5.2 Συγκριτικά αποτελέσματα για τα τρία μοντέλα ταξινόμησης για την περιοχή εξωτερικά της βλάβης.

Το ανεξάρτητο σύνολο κατηγοριοποιήθηκε με βάση το 3^ο μοντέλο ταξινόμησης το οποίο συνολικά παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στην απόδοσή του. Τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης του ανεξάρτητου συνόλου δεδομένων παρατίθενται στους Πίνακες 5.4 και 5.5.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης							
		Γλοίωμα I	Γλοίωμα II	Γλοίωμα III	Γλοίωμα IV	Μετάσταση	Μηνιγγίωμα
Πραγματικές Κλάσεις	Γλοίωμα I	2	1	0	0	0	0
	Γλοίωμα II	0	3	0	0	0	0
	Γλοίωμα III	0	0	2	1	0	0
	Γλοίωμα IV	0	0	0	3	1	0
	Μετάσταση	0	0	0	2	2	0
	Μηνιγγίωμα	0	0	0	0	0	3

Πίνακας 5.4 Πίνακας Σύγκρισης για το ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης όπου 15 περιπτώσεις από τις συνολικά 20 περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σωστά (Ακρίβεια 75%)

Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης							
		Γλοίωμα I	Γλοίωμα II	Γλοίωμα III	Γλοίωμα IV	Μετάσταση	Μηνιγγίωμα
Πραγματικές Κλάσεις	Γλοίωμα I	2	0	0	0	0	1
	Γλοίωμα II	0	1	0	0	1	1
	Γλοίωμα III	0	0	2	1	0	0
	Γλοίωμα IV	0	0	0	4	0	0
	Μετάσταση	0	0	0	0	3	1
	Μηνιγγίωμα	0	0	0	0	0	3

Πίνακας 5.5 Πίνακας Σύγκρισης για το ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων για την περιοχή εξωτερικά της βλάβης όπου 15 περιπτώσεις από τις συνολικά 20 περιπτώσεις ταξινομήθηκαν σωστά (Ακρίβεια 75%)

5.4 Συμπεράσματα

Πρόσφατες μελέτες έχουν ερευνήσει την πιθανή χρήση των τεχνικών αναγνώρισης προτύπων στη δημιουργία αυτόματων υπολογιστικών εργαλείων ανάλυσης με σκοπό οι εν λόγω τεχνικές να συμβάλλουν στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων [Zacharaki EI 2011, Tsolaki E 2013, Hu 2011, Verma R 2008]. Η χρήση των μεθόδων μηχανικής μάθησης επιτρέπει την αξιολόγηση μεγάλου όγκου ποσοτικών δεδομένων κατά τη διάρκεια της κλινικής ρουτίνας. Σε προηγούμενες μελέτες έχει αναφερθεί ο SVM ως αποτελεσματική μέθοδο ταξινόμησης όσον αφορά στον τύπο και το βαθμό της βλάβης γεγονός το οποίο έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας. Ωστόσο, παρόλο που έχει διερευνηθεί πληθώρα χαρακτηριστικών για την ανεύρεση του βέλτιστου συνδυασμού για το χαρακτηρισμό των βλαβών [Tsolaki E 2013, Emblem KE 2008, Zacharaki EI 2009, Hu 2011], από όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε καμία μελέτη δεν έχει διεξαχθεί που να εμπεριέχει τις ποσοτικές παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης στη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών. Κύριο πλεονέκτημα της χρήσης των εν λόγω παραμέτρων αποτελεί η εύκολη ανάκτησή τους σε κάθε κλινικό κέντρο καθώς και το ότι δεν απαιτείται μεταεπεξεργασία προκειμένου να χρησιμοποιηθούν σαν στιγμιότυπα εισόδου σε ένα μοντέλο ταξινόμησης.

Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι η χρήση της συνδυαστικής πληροφορίας που εξάγεται από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης θα είχε ως αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση της απόδοσης των ταξινομητών στη διάκριση των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος δεδομένου ότι κάθε μία παράμετρος συνεισφέρει στο χαρακτηρισμό της υποκείμενης παθολογίας. Για να ελέγξουμε την ορθότητα της υπόθεσης δημιουργήσαμε τρία μοντέλα ταξινόμησης. Το 1^ο μοντέλο ταξινόμησης εκπαιδεύτηκε με χαρακτηριστικά (features) διάχυσης και επέδειξε ισχυρή διακριτική ικανότητα στα περισσότερα διαφορετικά διαγνωστικά προβλήματα ενώ το 2^ο (rCBV) παρουσίασε μικρότερη απόδοση σε σχέση με το 1^ο. Τέλος, η επικύρωση της απόδοσης του 3^{ου} μοντέλου ταξινόμησης επιβεβαίωσε την αρχική μας υπόθεση, με αποτέλεσμα η συνδυαστική χρήση των παραμέτρων στη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών να οδηγεί σε βελτιωμένη ικανότητα του μοντέλου στο διαχωρισμό των βλαβών.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά στη διάκριση των χαμηλής έναντι υψηλής κακοήθειας γλοιομάτων στην περιφέρεια των εξεργασιών, ο SVM σημείωσε ακρίβεια 98% αναδεικνύοντας τη συνεισφορά των παραμέτρων διάχυσης και αιμάτωσης στο χαρακτηρισμό των βλαβών στην εν λόγω περιοχή ενδιαφέροντος. Η επίλυση του ίδιου διαφορικού

προβλήματος στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών παρουσίασε ακρίβεια 93%. Η διάκριση μεταξύ των χαμηλής κακοήθειας γλοιωμάτων και των υψηλής κακοήθειας γλοιωμάτων παρουσίασε μεγαλύτερα ποσοστά ακρίβειας στο εσωτερικό των βλαβών πιθανώς λόγω των διαφορών στην κυτταρική δομή και στην αγγειοβρίθεια των βλαβών στη εν λόγω περιοχή.

Εξετάζοντας τα αποτελέσματα των δυαδικών ταξινομητών με βάση την ικανότητά τους να κατηγοριοποιούν ορθά διηθητικές και μη διηθητικές βλάβες, παρατηρούμε ότι η χρήση των ADC, FA και rCBV παραμέτρων ως χαρακτηριστικά εκπαίδευσης των ταξινομητών έχει ως αποτέλεσμα την επίτευξη του μέγιστου ποσοστού ακρίβειας 96% στη διαφοροποίηση των μεταστάσεων από τα γλοιώματα βαθμού IV στην περιφέρεια των βλαβών. Γίνεται εμφανές λοιπόν, ότι η συνδυαστική αξιολόγηση των ποσοτικών παραμέτρων από αλγόριθμους μηχανικής μάθησης όπως είναι ο SVM δύναται να αναδείξει περαιτέρω την υποκείμενη παθολογία. Επομένως, η ανάπτυξη και εφαρμογή μοντέλων ταξινόμησης πιθανώς να αποτελέσει ένα σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο ιδιαίτερα για περιπτώσεις που παρουσιάζουν κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά αλλά διαφοροποιούνται σημαντικά ως προς τη θεραπευτική τους προσέγγιση.

Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό των μεθόδων μηχανικής μάθησης έναντι των απλών στατιστικών μεθόδων αποτελεί η δυνατότητά τους να παρέχουν 'προγνωστικά' αποτελέσματα σε διάφορα προβλήματα διαφορικής διάγνωσης και να καθίσταται με αυτό τον τρόπο πιθανή η επικουρική συμβολή, ως μία επιπλέον παράμετρος, στη διαδικασία λήψης αποφάσεων στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Όσον αφορά στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων, η εν λόγω διαδικασία δεν θα πρέπει να στηρίζεται σε ένα τελικό αποτέλεσμα, αλλά αντιθέτως θα πρέπει να περιλαμβάνει την επισκόπηση και τη λεπτομερή αξιολόγηση όλων των διαθέσιμων διαγνωστικών και απεικονιστικών δεδομένων. Για αυτό το λόγο, η αξιολόγηση ενός συστήματος υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης θα πρέπει να διεξάγεται σε δύο επίπεδα. Στο πρώτο επίπεδο θα πρέπει να συνδυάζονται τα ποσοτικά δεδομένα που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές MRI και να παρέχεται το αποτέλεσμα της ταξινόμησης ή ένας σωστός προσανατολισμός προς το κλινικό αποτέλεσμα. Στο δεύτερο και πιο σημαντικό επίπεδο θα πρέπει συγκρίνεται το αποτέλεσμα του πρώτου επιπέδου με άλλα κλινικά δεδομένα που προκύπτουν από τη συμβατική μαγνητική τομογραφία καθώς επίσης και με άλλα κλινικά ευρήματα τα οποία δύναται να συμπεριληφθούν στη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης.

Τα παραπάνω γίνονται σαφή στην περίπτωση της αξιολόγησης της ικανότητας γενίκευσης των SVM ταξινομητών του 3^{ου} μοντέλου ταξινόμησης όπου χρησιμοποιήσαμε ένα ανεξάρτητο σύνολο περιπτώσεων (Πίνακες 5.4 και 5.5). Στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης, το 75% (15/20) των περιπτώσεων ταξινομήθηκε σωστά και το υπόλοιπο 25% των περιπτώσεων παρόλο που κατηγοριοποιήθηκε λανθασμένα, παρουσίασε καλό ‘προσανατολισμό’ ταξινόμησης. Για παράδειγμα, ένα ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένο γλοιώμα βαθμού I ταξινομήθηκε στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης ως γλοιώμα βαθμού II ενώ στην περιφέρεια ως μηνιγγίωμα. Σε πρώτη ανάγνωση, το αποτέλεσμα της ταξινόμησης μπορεί να θεωρηθεί λανθασμένο αλλά αξιολογώντας υπό το πρίσμα μίας πιο κριτικής εκτίμησης το αποτέλεσμα και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος αφορά σε μη διηθητική εξεργασία. Τα γλοιώματα βαθμού I και II παρουσιάζουν κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά σε πολλές περιπτώσεις με αποτέλεσμα η συμβατική MRI να μην μπορεί να τα διαφοροποιήσει. Όσον αφορά στην περιφέρεια της βλάβης, η απουσία πρόσληψης σκιαγραφικού απομακρύνει την πιθανότητα της παρουσίας μηνιγγιώματος. Επομένως, αν αξιολογήσουμε το αποτέλεσμα της ταξινόμησης σε δύο επίπεδα, όπως περιγράφηκαν προηγουμένως, σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά και τα ποσοτικά δεδομένα, η παραπάνω περίπτωση χαρακτηρίζεται ως γλοιώμα χαμηλής κακοήθειας. Οπότε γίνεται εμφανές ότι ένα σύστημα βασιζόμενο σε μεθόδους μηχανικής μάθησης δύναται να παρέχει ένα σωστό προσανατολισμό όσον αφορά στο χαρακτηρισμό του τύπου της βλάβης αλλά παράλληλα θα πρέπει να αποτελεί ένα επικουρικό εργαλείο στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων.

Κρίνοντας τη διακριτική ικανότητα του αλγόριθμου Naïve-Bayes, καταλήγουμε ότι παρουσίασε μέτρια απόδοση στην επίλυση των δύο διαφορικών προβλημάτων της παρούσας μελέτης, με τη μέγιστη ακρίβειά του να παρατηρείται στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Στο χαρακτηρισμό του άτυπου μηνιγγιώματος έναντι μετάστασης το ποσοστό της ακρίβειας ήταν 0.77 ± 0.05 και το F1-score 0.79 ενώ οι αντίστοιχες τιμές στη διάκριση του άτυπου μηνιγγιώματος έναντι του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος ήταν 0.67 ± 0.05 και 0.68 αντίστοιχα. Η μέτρια απόδοση του Naïve Bayes πιθανόν να οφείλεται στη θεώρηση της ανεξαρτησίας μεταξύ των δεδομένων κάθε κατηγορίας. Η συγκεκριμένη υπόθεση είναι δύσκολο να ικανοποιηθεί ιδιαίτερα σε σύνολα που αποτελούνται από ιατρικά δεδομένα. Πολλές φορές, στο παρελθόν ερευνητές έχουν διαφωνήσει σχετικά με την ανεξαρτησία μεταξύ των δεδομένων. Ένας αριθμός μελετών υποστηρίζει ότι τα προβλήματα που ανέκυψαν από τη διαχείριση της εξάρτησης αποτέλεσαν εμπόδιο στην αποδοχή της Bayesian ανάλυσης [Eisenstein 1994, Seroussi B 1986] ενώ αντίθετα, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το απλό

Bayes μοντέλο είναι σχετικά ισχυρό και ότι η διαχείριση της εξάρτησης δεν χαρακτηρίζεται ως σημαντικό πρόβλημα [Gammerman 1991, Chard T 1989].

Τέλος, ο k-NN δεν παρουσίασε καλή διακριτική ικανότητα στην παρούσα μελέτη. Οι τιμές της ακρίβειας και του F1- score και στα δύο διαφορεικά προβλήματα ήταν ιδιαίτερα χαμηλές σε σχέση με τις άλλες μεθόδους μηχανικής μάθησης που χρησιμοποιήθηκαν. Η τεχνική του KNN αποτελεί εννοιολογικά και υπολογιστικά την πιο απλή μέθοδο. Αυτό από τη μία αποτελεί πλεονέκτημα της μεθόδου, από την άλλη όμως σε πολύ δύσκολα προβλήματα ταξινόμησης η απόδοση του KNN υστερεί σε σχέση με τη διακριτική ικανότητα πιο πολύπλοκων μεθόδων όπως είναι ο SVM [Cunningham P 2007] όπως παρατηρήθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη.

Στην παρούσα μελέτη, το βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης που υλοποιήθηκε, ενσωματώθηκε στο σύστημα υποβοήθησης που δημιουργήσαμε. Το σύστημα επιτρέπει στο χρήστη να εισάγει τη προς διερεύνηση άγνωστη κλινική περίπτωση και να διεξάγει τη διαδικασία της ταξινόμησης εύκολα και άμεσα. Το παρόν σύστημα δύναται να βελτιστοποιήσει το χρόνο αξιολόγησης των δεδομένων αιμάτωσης και διάχυσης και να αποτελέσει ένα επικουρικό εργαλείο στη διαδικασία χαρακτηρισμού των άτυπων μηνιγγιωμάτων σε σχέση με τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα και τις μεταστάσεις. Συνεπώς, η χρήση των ποσοτικών παραμέτρων της διάχυσης και της αιμάτωσης σε συνδυασμό με ανάπτυξη μοντέλων ταξινόμησης δύναται να αποτελέσει μία επιπλέον βοηθητική παράμετρο στη διαφορική διάγνωση των εν λόγω βλαβών.

6. Αυτοματοποιημένη διαφοροποίηση των γλοιοβλαστωμάτων από τις ενδοκρανιακές μεταστάσεις κάνοντας χρήση δεδομένων φασματοσκοπίας και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla

Περίληψη

Σκοπός: Η διερεύνηση της συνεισφοράς των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης στην επίλυση του διαφοροδιαγνωστικού προβλήματος γλοιοβλαστώματος έναντι μετάστασης. Δημιουργήθηκε και ελέγχθηκε ένα σύστημα αναγνώρισης προτύπων βασισμένο σε δεδομένα από τις τεχνικές μονού ογκοστοιχείου (Single Voxel, SV) και δυσδιάστατης απεικόνισης της χημικής μετατόπισης (2D-Chemical Shift Imaging, 2D-CSI) Φασματοσκοπίας Πρωτονίου Μαγνητικού Συντονισμού (ΦΠΜΣ) (1H-MRS) και Απεικόνισης της Δυναμικής Αιμάτωσης (Dynamic Susceptibility Contrast Enhanced-DSCE-MRI) σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T.

Μέθοδοι και Υλικά: Οι τεχνικές εφαρμοστήκαν σε ένα σύνολο 49 ασθενών με μονήρεις όγκους εγκεφάλου (35 γλοιοβλαστώματα – 14 μεταστάσεις). Τα κλάσματα των μεταβολιτών - NAA/Cr, Cho/Cr, (Lip+Lac)/Cr - καθώς και η παράμετρος του σχετικού εγκεφαλικού όγκου αιμάτωσης – rCBV (relative Cerebral Blood Volume)- για τις περιοχές εσωτερικά της εξεργασίας και εξωτερικά αυτής αποτέλεσαν το σύνολο δεδομένων του χώρου των στιγμιότυπων. Τρεις μέθοδοι μηχανικής εκμάθησης χρησιμοποιήθηκαν: Naïve Bayes, Διανύσματα Μηχανικής Υποστήριξης και k κοντινότερων γειτόνων. Για τη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών, τρία υποσύνολα στιγμιότυπων δημιουργήθηκαν προκειμένου να αναζητηθεί ο βέλτιστος συνδυασμός των παραμέτρων που θα παράσχει τη μέγιστη διαφοροποίηση των δύο παθολογιών. Η διακριτική ικανότητα του κάθε ταξινομητή αξιολογήθηκε με τη χρήση πληθώρας ποσοτικών παραμέτρων απόδοσης.

Αποτελέσματα: Συνολικά ο SVM επέδειξε τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος (98%) ενώ οι Naïve Bayes και k-NN παρουσίασαν διακυμάνσεις στην απόδοσή τους. Η κατάλληλη επιλογή του συνόλου δεδομένων αποτέλεσε ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι σχετίζονταν άμεσα με την υποκείμενη παθολογία.

Συμπέρασμα: Η εφαρμογή των τεχνικών αναγνώρισης προτύπων σε χαρακτηριστικά από τεχνικές αιμάτωσης και φασματοσκοπίας σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T δύναται να παρέχει ένα επιπρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο στο διαχωρισμό ενδοκρανιακών όγκων εγκεφάλου όπως αποτελούν τα γλοιοβλαστώματα σε σχέση με τις μεταστάσεις.

6.1 Εισαγωγή

Τα πρωτογενή πολύμορφα γλοιοβλαστώματα και οι ενδοκρανιακές μεταστάσεις αποτελούν τους πιο κοινούς όγκους εγκεφάλου που συναντώνται στον ενήλικο πληθυσμό. Η χρήση της συμβατικής απεικόνισης μαγνητικής τομογραφίας συχνά στερείται της διαφοροποίησης των δύο παθολογιών δεδομένου ότι οι συγκεκριμένες βλάβες παρουσιάζουν κοινά απεικονιστικά χαρακτηριστικά και όμοια πρότυπα πρόσληψης της σκιαγραφικής ουσίας. Η προεγχειρητική διαφοροποίηση των δύο βλαβών δύναται να συμβάλει σε έναν καταλληλότερο σχεδιασμό της θεραπείας καθώς και παρακολούθησης αυτής, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου οι μεταστάσεις ανιχνεύονται πριν ακόμη διαγνωστεί ο πρωτογενής καρκίνος. Έτσι αν η πιθανότητα παρουσίας γλοιοβλαστώματος αφαιρεθεί από τη διαφορική διάγνωση, ο ακριβής προσδιορισμός της μετάστασης θα συνεισέφερε σημαντικά στην έγκαιρη αναζήτηση του πρωτογενούς όγκου, στην ασφαλέστερη θέση λήψης βιοψίας για την ιστοπαθολογική διάγνωση και σε πιθανή επιπλέον αγωγή με χρήση βοηθητικής(Neoadjuvant) θεραπείας [Chiang IC 2004].

Σε πληθώρα μελετών ερευνήθηκε ο διαχωρισμός των δύο παθολογιών κάνοντας χρήση των προαναφερθέντων MRI τεχνικών [Chiang IC 2004, Liu X 2011, Cha S 2009, Toh CH 2008, Law M 2002, Howe FA 2003, Fan G 2004, Al-Okaili RN 2007]. Η πλειοψηφία των μελετών αναφέρει ότι η εφαρμογή των δύο τεχνικών δεν συμβάλλει σημαντικά στο διαχωρισμό των δύο βλαβών στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης δεδομένου ότι δύο τύποι κακοήθειας παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά λόγω της ομοιότητας των κλασμάτων των μεταβολιτών και της αυξημένης αγγειοβρίθειας στην εν λόγω περιοχή ενδιαφέροντος [Chiang IC 2004, Liu X 20, Law M 2002, Howe FA 2003, Fan G 2004]. Συνεπώς, το επιστημονικό ενδιαφέρον στράφηκε στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης εξαιτίας των διαφορετικών δομών που εντοπίζονται στα γλοιοβλαστώματα και τις ενδοκρανιακές μεταστάσεις, λόγω της διηθητικής και μη διηθητικής φύσης των δύο βλαβών αντίστοιχα [Chiang IC 2004, Liu X 20, Law M 2002, Howe FA 2003, Fan G 2004, Weber MA 2006, Chawla 2010, Lee EJ 2011, Tsougos I 2012]. Ωστόσο, όλες οι προηγούμενες μελέτες δεν διερεύνησαν τις μη γραμμικές σχέσεις μεταξύ των ποσοτικών παραμέτρων που εξάγονται από τις τεχνικές φασματοσκοπίας

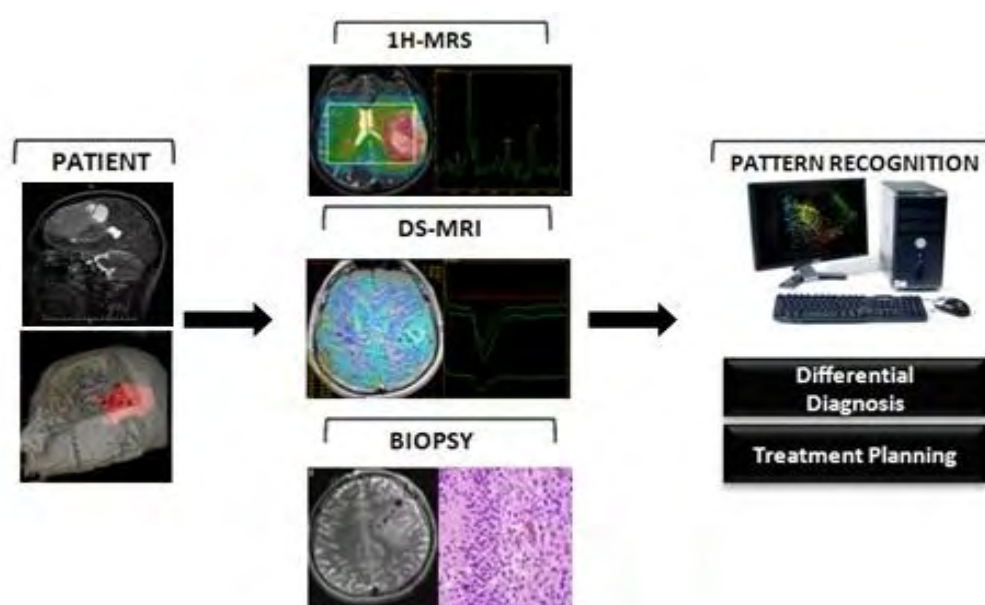
πρωτονίου (¹H-MRS) και απεικόνιση της δυναμικής αιμάτωσης. Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή της παρούσας διατριβής, η ανάλυση των συγκεκριμένων δεδομένων, αποτελεί μία δύσκολη διαδικασία στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας λόγω του χρόνου που απαιτείται για τη συλλογή των δεδομένων και της ανάγκης εξειδικευμένων γνώσεων για την ερμηνεία τους.

Η εν λόγω δυσκολία δύναται να παρακαμφτεί με την ανάπτυξη μοντέλων ταξινόμησης τα οποία θα βελτιστοποιήσουν τη διαδικασία αξιολόγησης των παραμέτρων, δεδομένου ότι θα έχουν εκπαιδευτεί κάνοντας χρήση ενός μεγάλου συνόλου δεδομένων εντοπίζοντας τους πολύπλοκους συσχετισμούς μεταξύ των παραμέτρων που περιγράφουν το εκάστοτε διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα.

Στο γενικό μέρος της διατριβής, περιγράφηκε πληθώρα ευφών συστημάτων για το χαρακτηρισμό όγκων εγκεφάλου, την αυτοματοποίηση της επεξεργασίας των δεδομένων, την ταξινόμηση, αξιολόγηση και παράθεση των φασματοσκοπικών δεδομένων [INTERPRET Consortium, Tate AR 2006, eTUMOUR Consortium, Gonzalez Velez H 2009, Arús C 2006]. Ωστόσο, στα εν λόγω μοντέλα ταξινόμησης χρησιμοποιήθηκε μόνο μία τεχνική απεικόνισης και δεν διερευνήθηκε η συνεισφορά της ταυτόχρονης χρήσης των πολλαπλών παραμέτρων απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού. Μόνο ορισμένες μελέτες κατόρθωσαν να συνδυάσουν πολύ-παραμετρικά δεδομένα κάνοντας χρήση της συμβατικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού είτε με την τεχνική φασματοσκοπίας πρωτονίου (1H-MRS) και είτε με την τεχνική της δυναμικής αιμάτωσης [Li 2006, Zacharaki EI 2011, Devos 2005, Zacharaki EI 2009, Garcia-Gomez 2009, Blanchet L 2011, Dimou I 2011, Kousi E 2012, Emblem KE 2008, Zhang H 2008] για την επίλυση διάφορων διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων. Αναλυτικότερα, οι Li και συν [Li 2006] εκπαιδύσαν τον SVM ταξινομητή προκειμένου να προσδιορίσουν το βαθμό του γλοιώματος. Στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποίησαν την ένταση σήματος σε εικόνες βαρύτητας T1 και T2 ή την παροχή αίματος και πέτυχαν ποσοστά ακρίβειας μεταξύ του 83.21% και 88.33%. Οι Zacharaki και συν [Zacharaki EI 2009] εφάρμοσαν μη γραμμικά SVMs για το διαχωρισμό των γλοιοβλαστωμάτων από τις μεταστάσεις πετυχαίνοντας ακρίβεια 81% και απέδειξαν τη σημαντική συνεισφορά της rCBV παραμέτρου στο εν λόγω διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Οι Devos και συν [Devos 2005] σύγκριναν τρεις τεχνικές ταξινόμησης για την αυτοματοποίηση της διάγνωσης όγκων του εγκεφάλου. Οι συγγραφείς παρατήρησαν ότι η τεχνική των μη γραμμικών ελαχίστων τετραγώνων SVM παρουσίασε καλύτερη απόδοση σε σχέση με τις γραμμικές τεχνικές μηχανικής μάθησης, αποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο ότι πολλά διαγνωστικά προβλήματα χαρακτηρίζονται από μη γραμμική συμπεριφορά. Μία multi-project και multi-centre

αξιολόγηση της αυτόματης ταξινόμησης όγκων εγκεφάλου έχει επίσης αναφερθεί από τους Garcia-Gomez και συν [Garcia-Gomez 2009]. Οι συγγραφείς εκπαίδευσαν πληθώρα ταξινομητών χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά σήματα φασματοσκοπίας πρωτονίου χαμηλής ηχούς και η ακρίβεια των ταξινομητών στο διαφορικό πρόβλημα μετάστασης εναντίον γλοιοβλαστώματος δεν ξεπέρασε το 78%.

Ωστόσο, καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες δεν χρησιμοποίησε το συνδυασμό των ποσοτικών παραμέτρων που προκύπτουν από τις τεχνικές φασματοσκοπίας πρωτονίου και απεικόνισης δυναμικής αιμάτωσης με σκιαγραφική παραμαγνητική ουσία σε ένα μοντέλο ταξινόμησης. Η συγκεκριμένη μελέτη επικεντρώθηκε στη χρήση των συγκεκριμένων δεδομένων τα οποία δύναται να εξαχθούν εύκολα σε ένα κλινικό κέντρο, χωρίς να κρίνεται απαραίτητη η επιπλέον μεταεπεξεργασία αυτών προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως είσοδος στη διαδικασία αναγνώρισης προτύπων. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η συνεισφορά των τεχνικών αναγνώρισης προτύπων για το διαχωρισμό των γλοιοβλαστωμάτων από τις μεταστάσεις και να αναζητηθεί το βέλτιστο σύνολο μεταβολικών και αιμάτωσης χαρακτηριστικών όσον αφορά στην πιθανή διαγνωστική τους αξία. Το συνολικό διάγραμμα ροής παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.1.



Εικόνα 6.1 Σχηματικό διάγραμμα της ροής εργασίας στην παρούσα μελέτη. Επιπρόσθετα της συμβατικής μαγνητικής απεικόνισης, οι τεχνικές φασματοσκοπίας πρωτονίου και απεικόνισης δυναμικής αιμάτωσης εφαρμόστηκαν σε όλες τις κλινικές περιπτώσεις. Το αποτέλεσμα της βιοψίας καθόρισε την ετικέτα (label) του υπό επίβλεψη προβλήματος ταξινόμησης ενώ μεταβολικά και

αιμάτωσης δεδομένα (NAA/Cr, Cho/Cr, (Lip+Lac)/Cr και rCBV) χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των αλγορίθμων μηχανικής μάθησης.

6.2 Μέθοδοι και Υλικά

Ασθενείς

Στην μελέτη συμμετείχαν 49 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 32 έως 73 ετών, με μονήρη όγκο εγκεφάλου πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Κατά τη συμβατική απεικόνιση MRI, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όγκων ήταν συμβατά με εκείνα των γλοιοβλαστωμάτων και των ενδοκρανιακών μεταστάσεων, δηλαδή καλώς ορισμένες συμπαγείς και ανομοιογενείς βλάβες που προσλαμβάνουν δακτυλιοειδώς τη σκιαγραφική ουσία. Από όλους τους ασθενείς λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στο απεικονιστικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε το οποίο περιελάμβανε συμβατική απεικόνιση MRI, ΦΠΜΣ και απεικόνιση της αιμάτωσης. Οι βλάβες που αξιολογήθηκαν ήταν 35 πολύμορφα γλοιοβλαστώματα και 14 μεταστάσεις (12 από πνεύμονα και 2 από μαστό). Όλες οι εξεργασίες στην συνέχεια επιβεβαιώθηκαν ιστοπαθολογικά και έγινε σύγκριση με τα απεικονιστικά και μεταβολικά τους ευρήματα.

Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI, ΦΠΜΣ και τεχνικής αιμάτωσης

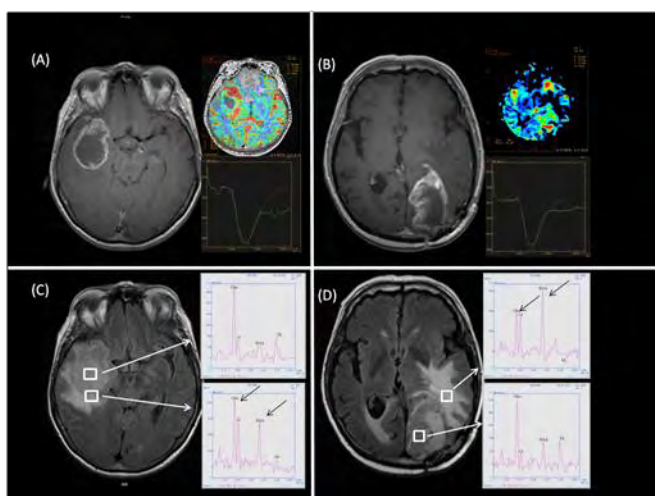
Όλες οι εξετάσεις έγιναν σε σύστημα μαγνητικής τομογραφίας υψηλού πεδίου 3.0 T (GE, Healthcare, Signa® HDx), με την χρήση πηνίου εγκεφάλου 4 καναλιών τύπου birdcage. Πριν τη χορήγηση της σκιαγραφικής ουσίας πραγματοποιήθηκε ΦΠΜΣ τεχνική μονού ογκοστοιχείου και δυσδιάστατης απεικόνισης της χημικής μετατόπισης. Τα φασματοσκοπικά δεδομένα ελήφθησαν με την εφαρμογή της ακολουθίας PRESS σε δύο διαστάσεις ενώ προηγουμένως εφαρμόστηκαν προπαλμοί καταστολής του σήματος του νερού και διαδικασίες αυτόματης ή χειροκίνητης (όπου ήταν απαραίτητο) ομογενοποίησης του μαγνητικού πεδίου (*shimming*) στην περιοχή ενδιαφέροντος. Κατά την τεχνική μονού ογκοστοιχείου, οι παράμετροι της ακολουθίας διαμορφώθηκαν ως εξής: TR/TE=1500msec/35msec, ενώ για λόγους επάρκειας σήματος το πλήθος των ανακτήσεων του σήματος (Nacq) επιλέχθηκε στα 128 και το μέγεθος του εφαρμοζόμενου ογκοστοιχείου δεν ήταν μικρότερο από 3,375cm³. Κατά την τεχνική χημικής μετατόπισης οι αντίστοιχες παράμετροι ήταν: TR/TE=1000msec/144msec, 16x16 βήματα κωδικοποίησης της φάσης στις δύο διαστάσεις αντίστοιχα, ενώ το πάχος του πεδίου ενδιαφέροντος ορίστηκε στα 10mm. Η τοποθέτηση των ογκοστοιχείων κατά τον σχεδιασμό της εξέτασης έγινε με την χρήση εικόνων T2-FSE και T2-FLAIR σε εγκάρσιο επίπεδο, T1-FSE σε οβελιαίο επίπεδο και T2-FSE σε στεφανιαίο επίπεδο.

Μετά τη χορήγηση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας, ελήφθησαν δυναμικές εικόνες διάχυσης DSCE-MRI (TR/TE = 2,000/20.7msec, γωνία νεύσης =60°, FOV=24, πυκνότητα=5mm (κενό=0mm), αριθμός διεγέρσεων=1). Η τομή της πυκνότητας και η θέση των δεδομένων της αιμάτωσης προσδιορίστηκαν κάνοντας χρήση εγκάρσιων εικόνων T1 βαρύτητας μετά την έγχυση του σκιαγραφικού για τον εντοπισμό της βλάβης και εγκάρσιων εικόνων T2 βαρύτητας για τον καθορισμό του μη φυσιολογικού T2 σήματος εξωτερικά της βλάβης.

Μεταεπεξεργασία φασματοσκοπικών δεδομένων και δεδομένων αιμάτωσης

Για κάθε ασθενή λήφθηκαν φάσματα από τις περιοχές εσωτερικά (Εικόνα 6.2) και στην περιφέρεια του όγκου. Η ανάλυση των φασματοσκοπικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε στο σταθμό εργασίας Advantage Linux με την χρήση του λογισμικού Functool (General Electric Healthcare) που παρέχεται από τον κατασκευαστή του συστήματος μαγνητικής τομογραφίας. Η μεταεπεξεργασία των δεδομένων περιελάμβανε διόρθωση της γραμμής βάσης του φάσματος, διόρθωση της φάσης και της συχνότητας του σήματος. Στις κορυφές των βασικών μεταβολιτών κάθε φάσματος, προσαρμόστηκαν γκαουσιανές καμπύλες (Gaussian Curves) προκειμένου να προσδιοριστεί το εμβαδό κάθε κορυφής. Τελικά, υπολογίστηκαν τα μεταβολικά κλάσματα NAA/Cr, Cho/Cr (35 msec και 144 msec) και (Lip+Lac)/Cr (144 msec) για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος ξεχωριστά (εσωτερικά του όγκου και στην περιφέρεια αυτού).

Στη συνέχεια, διορθώθηκαν σφάλματα κίνησης στις εικόνες T2* βαρύτητας κάνοντας χρήση του λογισμικού BrainStat και ελήφθησαν χάρτες της rCBV παραμέτρου με τη χρήση του λογισμικού Functool (Εικόνα 6.2).



Εικόνα 6.2: Πρώτη στήλη: 55 χρονών ασθενής με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, Δεύτερη στήλη: 60 χρόνων ασθενής με μετάσταση από πρωτογενή όγκο πνεύμονα. Επάνω γραμμή: Εγκάρσια εικόνα T1 βαρύτητας μετά την έγχυση του σκιαγραφικού, οι χάρτες Cerebral Blood Volume (CBV) και οι καμπύλες έντασης σήματος – χρόνος (A, B). Κάτω γραμμή: Τεχνική μονού ογκοστοιχείου

φασματοσκοπίας πρωτονίου. Τοποθέτηση ογκοστοιχείου - φάσματα από την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης αντίστοιχα (C, D).

Για την τοποθέτηση των ROIs (Regions Of Interest-ROIs) χρησιμοποιήθηκαν εικόνες υποβάθρου βαρύτητας T2 και T1 μετά την έγχυση του σκιαγραφικού. Κατά την τοποθέτηση των voxels/ROIs εσωτερικά των εξεργασιών, κατεβλήθη προσπάθεια αποφυγής περιοχών ορατής νέκρωσης, κυστικών μορφωμάτων, αιμορραγίας, οιδήματος και φαινομενικά υγιούς ιστού.

Μέθοδοι Μηχανικής Μάθησης - Διαδικασία Ταξινόμησης

Στην παρούσα μελέτη, η διαδικασία της ταξινόμησης βασίστηκε σε τρεις αλγόριθμους μηχανικής εκμάθησης: Διανύσματα Μηχανικής Υποστήριξης, Naïve Bayes και k-Κοντινότερης Γειτνίασης. Εφαρμόζοντας μεθόδους ταξινόμησης υπό επίβλεψη, οι εν λόγω αλγόριθμοι μηχανικής εκμάθησης χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή δυαδικών εξόδων ταξινόμησης προκειμένου να επιτευχθεί η διαφοροποίηση των γλοιοβλαστωμάτων από τις μεταστάσεις. Διερευνήθηκε ο βέλτιστος συνδυασμός των δεδομένων εκπαίδευσης ο οποίος θα αναδείκνυε την υποκείμενη παθολογία. Η εκτίμηση των δεδομένων ξεκίνησε αξιολογώντας τις δύο βασικές παραμέτρους, το κλάσμα NAA/Cr ως δείκτη ακεραιότητας των νευρώνων του εγκεφάλου και το rCBV ως δείκτη νεοαγγείωσης στον όγκο, οι οποίες έχουν επιβεβαιωθεί στη βιβλιογραφία ως σημαντικοί δείκτες στο διαχωρισμό των δύο παθολογιών [Chiang IC 2004, Chawla 2010, Lee EJ 2011, Tsougos 2012]. Στη συνέχεια διαδοχικά προσθέσαμε το κλάσμα Cho/Cr ως δείκτη της επιθετικότητας του όγκου και το κλάσμα (Lip+Lac)/Cr ως δείκτη της νέκρωσης, προκειμένου να διερευνηθεί η πιθανή βελτίωση των αποτελεσμάτων της ταξινόμησης. Συνεπώς, τρία σύνολα δεδομένων δημιουργήθηκαν και αξιολογήθηκαν. Το πρώτο σύνολο (DS1) περιείχε τα κλάσματα NAA/Cr και το rCBV, το δεύτερο σύνολο (DS2) αποτελούνταν από το πρώτο σύνολο δεδομένων συν το κλάσμα Cho/Cr και το τρίτο σύνολο (DS3) από το δεύτερο συν το κλάσμα (Lip+Lac)/Cr. Όλα τα προαναφερθέντα σύνολα προέκυψαν και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος προκειμένου να εκπαιδευτεί ο κάθε ταξινομητής και να ελεγχθεί η απόδοσή του. Όλα τα σύνολα δεδομένων συνοψίζονται στον Πίνακα 6.1.

Εσωτερικό της Βλάβης		Εξωτερικά της Βλάβης	
Σύνολα Δεδομένων	Παράμετροι Συνόλου	Σύνολα Δεδομένων	Παράμετροι Συνόλου
Πρώτο Σύνολο (DS1_Εσωτερικό)	NAA/Cr, rCBV	Πρώτο Σύνολο (DS1_Εξωτερικό)	NAA/Cr, rCBV
Δεύτερο Σύνολο (DS2_Εσωτερικό)	Cho/Cr, NAA/Cr, rCBV	Δεύτερο Σύνολο (DS2_Εξωτερικό)	Cho/Cr, NAA/Cr, rCBV
Τρίτο Σύνολο (DS3_Εσωτερικό)	Lip+Lac/Cr, Cho/Cr,NAA/Cr, rCBV	Τρίτο Σύνολο (DS3_Εξωτερικό)	Lip+Lac/Cr, Cho/Cr,NAA/Cr, rCBV

Πίνακας 6.1 Σύνολα δεδομένων της μελέτης. Με κόκκινο χρώμα υποδεικνύεται η παράμετρος που προστίθεται στο αρχικό σύνολο δεδομένων (DS1_Εσωτερικό και DS1_Εξωτερικό).

Στην παρούσα μελέτη η αλληλοεπικάλυψη των παραμέτρων που αντιστοιχούν σε κάθε μία παθολογία αποτελεί μη – γραμμικό πρόβλημα κατηγοριοποίησης όπου τα πρότυπα της κάθε μίας κατηγορίας δεν δύναται να διαχωριστούν γραμμικά. Προκειμένου να επιλυθεί το διαφορικό πρόβλημα, με τη μέθοδο των SVM χρησιμοποιήθηκαν οι πιο διαδεδομένες συναρτήσεις πυρήνα (γραμμική, πολυωνυμική και ακτινικής βάσης) και τα αποτελέσματα επέδειξαν ότι η χρήση της συνάρτησης ακτινικής βάσης βελτιώνει τη διακριτική ικανότητα του ταξινομητή. Επίσης, πολύ σημαντική ήταν η διερεύνηση των τιμών των παραμέτρων σ της συνάρτησης του πυρήνα και της παραμέτρου C για την εξισορρόπηση της ελαχιστοποίησης των σφαλμάτων εκπαίδευσης σε σχέση με την πολυπλοκότητα του μοντέλου [Lukas 2004]. Η βελτιστοποίηση των εν λόγω παραμέτρων πραγματοποιήθηκε πειραματικά μέσα από μία εκτενή έρευνα αναζήτησης του βέλτιστου ζεύγους παραμέτρων (C, σ). Πολλαπλά ζεύγη σ ($C = 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 10, 11, 100, 1,000, \sigma = 1000, 100, 11, 10, 2, 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01$) ελέγχθησαν και επιλέχθηκε εκείνο με την καλύτερη ακρίβεια διασταυρωμένης επικύρωσης.

Στον αλγόριθμο κοντινότερης γειτνίασης η απόδοση του ταξινομητή εξαρτάται από την επιλογή της παραμέτρου k . Σύμφωνα με τους Qi και συν [Qi 2002] οι τιμές του k θα πρέπει να είναι περιττοί αριθμοί, μικρότεροι από την τετραγωνική ρίζα των δεδομένων στο σύνολο εκπαίδευσης. Οι Li και συν [Li 2011] όρισαν την παράμετρο k ίση με την τετραγωνική ρίζα των δεδομένων στο σύνολο εκπαίδευσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι εάν η τιμή του k είναι πολύ μικρή τότε το αποτέλεσμα της ταξινόμησης θα παρουσιάζει ευαισθησία σε δεδομένα θορύβου. Αντίθετα, εάν η τιμή του είναι πολύ μεγάλη, τότε το σύνολο των κοντινότερων γειτόνων θα περιέχει πολλά δεδομένα άλλων κατηγοριών [Wu 2008]. Δεδομένου ότι ο αριθμός των ασθενών στην παρούσα μελέτη ήταν 49, πραγματοποιήθηκε

έλεγχος με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης για τους περιττούς αριθμούς οι οποίοι ήταν ίσοι και μικρότεροι από την τετραγωνική ρίζα του 49 ($k=1, 3, 5, 7$). Τέλος, χρησιμοποιήθηκε η Ευκλείδεια απόσταση στον ταξινομητή κοντινότερης γειτνίασης .

Συνολικά δεκαοχτώ δυαδικοί ταξινομητές δημιουργήθηκαν, 6 (3 εσωτερικά, 3 εξωτερικά) για κάθε μία από τις εφαρμοζόμενες μεθόδους ταξινόμησης. Προκειμένου να αξιολογηθεί ο κάθε ταξινομητής, εφαρμόσαμε διασταυρωμένη επικύρωση σε 10 μέρη (10-fold cross-validation). Η συγκεκριμένη διαδικασία επαναλήφθηκε 200 φορές, κάθε φορά διαιρώντας τυχαία το σύνολο δεδομένων ώστε να αποφευχθεί πιθανό bias από την επιλογή συγκεκριμένου συνόλου εκπαίδευσης και ελέγχου. Η απόδοση του συστήματος ταξινόμησης μετρήθηκε υπολογίζοντας μία σειρά από μετρικές παραμέτρους (Πίνακας 6.3, Πίνακας 6.4): Ακρίβεια, Ευαισθησία, Ειδικότητα, F1, Γεωμετρικός Μέσος των ανακλήσεων, καθώς και τα μεγέθη του ποσοστού λάθους εξισορρόπησης και του ποσοστού λάθους. Ο υπολογισμός του ποσοστού λάθους εξισορρόπησης είναι ιδιαίτερα σημαντικός για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας του ταξινομητή σε περιπτώσεις όπου η μία από τις δύο κατηγορίες εκπροσωπείται στο διαφορικό πρόβλημα με αριθμό δεδομένων μικρότερο συγκριτικά με το σύνολο δεδομένων της άλλης κατηγορίας, όπως παρατηρείται στη δική μας μελέτη [Garcia-Gomez 2009]. Η πληθώρα των παραπάνω κριτηρίων απόδοσης του ταξινομητή επιλέχθηκε προκειμένου να διεξαχθεί όσο το δυνατόν ακριβέστερη αξιολόγηση. Τέλος, οι πίνακες σύγχυσης (confusion matrices) υπολογίστηκαν για τις 200 τυχαίες διαιρέσεις του συνόλου δεδομένων (Πίνακας 6.5, Πίνακας 6.6).

Επιπλέον, προκειμένου να ελεγχθεί η αξιοπιστία των εκπαιδευμένων ταξινομητών, χρησιμοποιήθηκε ένα ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας το οποίο επεξεργάστηκε κάτω από τις ίδιες συνθήκες, όπως αυτές περιγράφηκαν προηγουμένως στα πρωτόκολλα απεικόνισης. Το ανεξάρτητο σύνολο αποτελούνταν από 20 ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση (14 γλοιοβλαστώματα και 6 μεταστάσεις από πρωτογενή όγκο πνεύμονα) (Πίνακας 6.7, Πίνακας 6.8).

6.3 Αποτελέσματα

Ταξινόμηση

Η απόδοση των SVM, Naïve Bayes και KNN ταξινομητών και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος παρουσιάζεται στους Πίνακες 6.3 και 6.4. Στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης ο SVM ταξινομητής επέδειξε τη μεγαλύτερη απόδοση στο τρίτο σύνολο δεδομένων (Lips+Lac/Cr, Cho/Cr, NAA/Cr, rCBV) (Ακρίβεια: 0.97) ενώ υψηλά ποσοστά ακρίβειας σημείωσε και στα άλλα δύο σύνολα δεδομένων (Ακρίβεια: 0.95 και Ακρίβεια: 0.92 αντίστοιχα). Οι Naïve Bayes και KNN ταξινομητές παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές ακρίβειας συγκριμένοι με τον SVM. Ωστόσο, συνολικά η βέλτιστη απόδοσή τους παρατηρήθηκε στο τρίτο σύνολο δεδομένων.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης

Σύνολα Δεδομένων	Ταξινομητής	Ακρίβεια	Sen.	Spec	Prec	F1	GMOR	BER	ERR
NAA/Cr, rCBV	SVM	0.95 ± 0.04	0.94	0.95	0.89	0.91	0.91	0.05	0.05
	Naïve Bayes	0.81 ± 0.10	0.72	0.84	0.65	0.65	0.69	0.22	0.19
	KNN	0.76 ± 0.12	0.76	0.76	0.56	0.64	0.65	0.24	0.24
Cho/Cr, NAA/Cr, rCBV	SVM	0.92 ± 0.06	0.77	0.98	0.93	0.84	0.85	0.13	0.08
	Naïve Bayes	0.92 ± 0.06	0.79	0.97	0.91	0.84	0.84	0.12	0.08
	KNN	0.80 ± 0.08	0.29	1.00	1.00	0.46	0.54	0.35	0.20
Lip+Lac/Cr, Cho/Cr, NAA/Cr, rCBV	SVM	0.97 ± 0.02	0.94	1.00	1.00	0.97	0.97	0.03	0.02
	Naïve Bayes	0.96 ± 0.02	0.97	0.98	0.96	0.96	0.96	0.02	0.02
	KNN	0.81 ± 0.09	0.31	1.00	0.97	0.47	0.55	0.35	0.20

Πίνακας 6.3 Τα αποτελέσματα της ταξινόμησης για τη περιοχή εσωτερικά της βλάβης. Οι ακρίβειες με τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ευαισθησίας, ειδικότητας, F1, GMOR, BER and ERR υπολογίστηκαν για κάθε μέθοδο ταξινόμησης (SVM, Naïve Bayes, KNN).

Στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης, ο SVM παρουσίασε τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα (Ακρίβεια: 0.98), ακολουθούμενος από τον Naïve Bayes, κάνοντας χρήση του πρώτου συνόλου δεδομένων (NAA/Cr, rCBV) ως σύνολο εκπαίδευσης του ταξινομητή. Σχετικά με την απόδοση του KNN, παρουσίασε τη χαμηλότερη απόδοση στη διάκριση των δύο παθολογιών για όλους τους συνδυασμούς των χαρακτηριστικών.

Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης

Σύνολα Δεδομένων	Ταξινομητής	Ακρίβεια	Sen.	Spec.	Prec.	F1	GMOR	BER	ERR
NAA/Cr, rCBV	SVM	0.98 ± 0.02	0.98	0.99	0.97	0.98	0.98	0.02	0.01
	Naïve Bayes	0.97 ± 0.03	0.95	1.00	1.00	0.98	0.98	0.02	0.01
	KNN	0.89 ± 0.05	0.83	0.92	.80	0.81	0.81	0.13	0.11
<u>Cho/Cr,</u> NAA/Cr, rCBV	SVM	0.96 ± 0.03	0.93	1.00	1.00	0.96	0.96	0.04	0.02
	Naïve Bayes	0.95 ± 0.03	0.86	1.00	1.00	0.92	0.93	0.07	0.04
	KNN	0.75 ± 0.10	0.86	0.92	.81	0.83	0.83	0.11	0.10
<u>Lip+Lac/Cr, Cho/Cr</u> NAA/Cr, rCBV	SVM	0.95 ± 0.04	0.86	1.00	1.00	0.92	0.93	0.07	0.04
	Naïve Bayes	0.95 ± 0.04	0.86	1.00	1.00	0.92	0.93	0.07	0.04
	KNN	0.86 ± 0.12	0.71	0.70	.49	0.58	0.59	0.29	0.30

Πίνακας 6.4 Τα αποτελέσματα της ταξινόμησης για τη περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Οι ακρίβειες με τα διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και οι αντίστοιχες τιμές της ευαισθησίας, ειδικότητας, F1, GMOR, BER and ERR υπολογίστηκαν για κάθε μέθοδο ταξινόμησης (SVM, Naïve Bayes, KNN).

Οι πίνακες σύγκρισης των ταξινομητών παρουσιάζονται στους Πίνακες 6.5 και 6.6 όπου η υπεροχή του SVM πιστοποιείται. Η μετάσταση αποτέλεσε την αληθώς θετική κλάση ενώ τα γλοιοβλαστώματα την αληθώς αρνητική. Στο εσωτερικό της βλάβης, ο SVM παρουσίασε τη μέγιστη απόδοση στο τρίτο σύνολο δεδομένων όπου όλες οι κλινικές περιπτώσεις των γλοιοβλαστωμάτων ταξινομήθηκαν σωστά ενώ μόνο μία περίπτωση μετάστασης κατηγοριοποιήθηκε λανθασμένα.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης			Προβλεπόμενες Κλάσεις								
			SVM			Naïve Bayes			KNN		
Σύνολα Δεδομένων	NAA/Cr rCBV	Πραγματικές Κλάσεις		MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	13	1	MT	10	4	MT	2	12
			GB	2	33	GB	5	30	GB	7	28
	Cho/Cr NAA/Cr rCBV			MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	11	3	MT	11	3	MT	4	10
			GB	1	34	GB	1	34	GB	0	35
	Lips+Lac)/Cr Cho/Cr NAA/Cr,rCBV			MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	13	1	MT	14	0	MT	4	10
			GB	0	35	GB	1	34	GB	0	35

Πίνακας 6.5. Πίνακες σύγκρισης έπειτα από 200 τυχαίες διαιρέσεις για κάθε ένα σύνολο δεδομένων στη περιοχή εσωτερικά της βλάβης. Ο συνολικός αριθμός των κλινικών περιπτώσεων ήταν 49 (35 γλοιοβλαστώματα και 14 μεταστάσεις). Η κατηγορία της μετάστασης αποτελούσε την αληθώς θετική κλάση ενώ τα γλοιοβλαστώματα την αληθώς αρνητική.

Ομοίως, στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης οι περισσότερες επιτυχείς ταξινομήσεις πραγματοποιήθηκαν με τον SVM στο πρώτο σύνολο δεδομένων. Ο Naïve Bayes ήταν, συνολικά, ο δεύτερος καλύτερος ταξινομητής και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος ενώ ο KNN παρουσίασε το μεγαλύτερο ποσοστό λανθασμένων ταξινομήσεων και στα τρία σύνολα δεδομένων.

Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης			Προβλεπόμενες Κλάσεις								
			SVM			Naïve Bayes			KNN		
Σύνολα Δεδομένων	NAA/Cr rCBV	Πραγματικές Κλάσεις		MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	14	0	MT	13	1	MT	12	2
			GB	0	35	GB	0	35	GB	3	32
	Cho/Cr NAA/Cr rCBV			MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	13	1	MT	12	2	MT	12	2
			GB	0	35	GB	0	35	GB	3	32
	Lips+Lac)/Cr Cho/Cr NAA/Cr, rCBV			MT	GB		MT	GB		MT	GB
			MT	12	2	MT	12	2	MT	12	2
			GB	0	35	GB	0	35	GB	2	33

Πίνακας 6.6. Πίνακες σύγκρισης έπειτα από 200 τυχαίες διαιρέσεις για κάθε ένα σύνολο δεδομένων στη περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Ο συνολικός αριθμός των κλινικών περιπτώσεων ήταν 49 (35 γλοιοβλαστώματα και 14 μεταστάσεις). Η κατηγορία της μετάστασης αποτελούσε την αληθώς θετική κλάση ενώ τα γλοιοβλαστώματα την αληθώς αρνητική.

Τα αποτελέσματα κατηγοριοποίησης του ανεξάρτητου συνόλου δεδομένων ήταν σε συμφωνία με τη διαδικασία αξιολόγησης της απόδοσης των ταξινομητών Πίνακες 6.7 και 6.8.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης			Προβλεπόμενες Κλάσεις									
Σύνολα Δεδομένων	NAA/Cr rCBV	Πραγματικές Κλάσεις	SVM: 90%			Naïve Bayes: 80%			KNN: 70%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
			GB	14	0	GB	12	2	GB	10	4	
			MT	2	4	MT	2	4	MT	2	4	
			SVM: 85%			Naïve Bayes: 85%			KNN: 75%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
	Cho/Cr NAA/Cr rCBV		GB	13	1	GB	13	1	GB	12	2	
			MT	2	4	MT	2	4	MT	3	3	
			SVM: 95%			Naïve Bayes: 95%			KNN: 80%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
			(Lips+Lac)/Cr Cho/Cr NAA/Cr rCBV	GB	14	0	GB	13	1	GB	12	2
				MT	1	5	MT	1	5	MT	2	4

Πίνακας 6.7 Πίνακες Σύγκρισης για το ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων (14 γλοιοβλαστώματα - 6 μεταστάσεις) για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης. Η κατηγορία του γλοιοβλαστώματος αποτέλεσε την αληθώς θετική κλάση ενώ η κλάση της μετάστασης την αληθώς αρνητική.

Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης			Προβλεπόμενες Κλάσεις									
Σύνολα Δεδομένων	NAA/Cr rCBV	Πραγματικές Κλάσεις	SVM: 95 %			Naïve Bayes: 95%			KNN: 80%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
			GB	14	0	GB	14	0	GB	12	2	
			MT	1	5	MT	1	5	MT	2	4	
			SVM: 90%			Naïve Bayes: 90%			KNN: 85%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
	Cho/Cr NAA/Cr rCBV		GB	13	1	GB	13	1	GB	12	2	
			MT	1	5	MT	1	5	MT	3	3	
			SVM: 90%			Naïve Bayes: 90%			KNN: 80%			
				GB	MT		GB	MT		GB	MT	
			(Lips+Lac)/Cr Cho/Cr NAA/Cr rCBV	GB	13	1	GB	13	1	GB	12	2
				MT	1	5	MT	1	5	MT	2	4

Πίνακας 6.8 Πίνακες Σύγκρισης για το ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων (14 γλοιοβλαστώματα- 6 μεταστάσεις) για την περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Η κατηγορία του γλοιοβλαστώματος αποτέλεσε την αληθώς θετική κλάση ενώ η κλάση της μετάστασης την αληθώς αρνητική.

6.4 Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η συνεισφορά των τεχνικών αναγνώρισης προτύπων στην επίλυση του πιο κοινού διαφορικού διαγνωστικού προβλήματος στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Αξιολογήθηκε η ικανότητα των διαφορετικών ταξινομητών στη διάκριση του γλοιοβλαστώματος από την ενδοκρανιακή μετάσταση χρησιμοποιώντας συνδυασμούς μεταβολικών και αιμάτωσης παραμέτρων και αναζητήθηκε το βέλτιστο σύνολο παραμέτρων όσον αφορά στην πιθανή διαγνωστική τους αξία.

Περιοχή στο Εσωτερικό Βλάβης

Όλοι οι ταξινομητές διαφοροποίησαν με σημαντικό ποσοστό ακρίβειας τα γλοιοβλαστώματα από τις μεταστάσεις (Πίνακας 6.3). Όσον αφορά στη συνολική απόδοση των ταξινομητών, ο SVM παρουσίασε τις υψηλότερες τιμές και στα τρία σύνολα δεδομένων όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.3. Οι Naïve Bayes και KNN απέδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία στις διαφοροποιήσεις του συνόλου δεδομένων με αποτέλεσμα η απόδοσή τους να χαρακτηρίζεται από διακυμάνσεις. Επιπλέον, η ανάλυση των διαφορετικών χώρων στιγμιότυπων στη διαδικασία της εκπαίδευσης των ταξινομητών ανέδειξε το σημαντικό ρόλο της υποκείμενης παθολογίας στο αποτέλεσμα της ταξινόμησης, δεδομένου ότι όλοι οι ταξινομητές κατείχαν τις καλύτερες τιμές απόδοσης, όταν όλες οι παράμετροι συνδυάστηκαν στο τρίτο σύνολο δεδομένων. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο ότι η καταστροφή των νευρώνων καθώς και η αυξημένη νεοαγγείωση (1^ο σύνολο δεδομένων) αποτελούν κοινά χαρακτηριστικά των δύο οντοτήτων, όμως η προσθήκη των χαρακτηριστικών της επιθετικότητας (Cho στο πρώτο 2^ο σύνολο δεδομένων) αλλά και της νέκρωσης (Lic+Lac στο 3^ο σύνολο δεδομένων) ενισχύουν περαιτέρω τη διάκριση των δύο παθολογιών. Μολονότι τα γλοιοβλαστώματα και οι μεταστάσεις παρουσιάζουν κοινά πρότυπα λιπιδίων και χολίνης, θα πρέπει να σημειωθεί ότι το σήμα των λιπιδίων προέρχεται από διαφορετικές πηγές, από καθαρά νεκρωτική περιοχή στην περίπτωση του διηθητικού όγκου και από περιοχή μικρότερης νέκρωσης σε συνδυασμό με παρουσία δομών μεμβρανών λιπιδίων στην περίπτωση μεταναστευτικών κυττάρων όγκου [Opstad 2004].

Περιοχή στο Εξωτερικό Βλάβης

Όλοι οι ταξινομητές διαφοροποίησαν τα γλοιοβλαστώματα από τις μεταστάσεις με σημαντικό ποσοστό ακρίβειας (Πίνακας 6.4). Το συγκεκριμένο γεγονός επιβεβαιώνει την

υπόθεση κατά την οποία θα πρέπει να διαφοροποιούνται τα γλοιοβλαστώματα και οι μεταστάσεις στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης λόγω της διηθητικής και μη διηθητικής φύσης τους αντίστοιχα. Αξιολογώντας τη συνολική απόδοση ταξινόμησης, ο SVM απέδειξε την καλύτερη διακριτική ικανότητα και στα τρία σύνολο δεδομένων όπως φαίνεται στον Πίνακα 6.4, ακολουθούμενος από τον Naïve Bayes ο οποίος παρουσίασε επίσης ισχυρή ικανότητα διαχωρισμού των δύο παθολογιών. Τέλος, ο KNN παρουσίασε τη χαμηλότερη απόδοση και στα τρία σύνολα δεδομένων.

Ένα πολύ ενδιαφέρον εύρημα της παρούσας μελέτης αποτελεί το γεγονός, ότι η μέγιστη απόδοση ταξινόμησης παρατηρήθηκε κάνοντας χρήση των παραμέτρων του 1^{ου} συνόλου δεδομένων στη περιφέρεια της βλάβης σε αντίθεση με την περιοχή εσωτερικά της βλάβης όπου το 3^ο σύνολο δεδομένων αποτέλεσε το καταλληλότερο. Αναμέναμε ότι στη διαδικασία της εκπαίδευσης των ταξινομητών, η διαδοχική προσθήκη παραμέτρων θα οδηγούσε σε ένα καλύτερο αποτέλεσμα ταξινόμησης. Ωστόσο, το συγκεκριμένο γεγονός συσχετίζεται με την υποκείμενη παθολογία. Πράγματι, διαπιστώθηκε ότι η διαδοχική προσθήκη των λόγων Cho/Cr και (Lip+Lac)/Cr υποβάθμισε την απόδοση όλων των ταξινομητών στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Όπως έχει αναφερθεί, στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης η παρουσία των λιπιδίων και του γαλακτικού οξέως δεν συμβάλλουν στο χαρακτηρισμό της βλάβης λόγω της απουσίας νέκρωσης στην εν λόγω περιοχή [Chawla 2010]. Επιπλέον, η παρουσία της χολίνης, αν και βοηθητική, δεν έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ως αποκλειστικό χαρακτηριστικό της διηθητικότητας αλλά έχει αναφερθεί ότι μπορεί να συμβάλει στο διαχωρισμό των δυο παθολογιών [Chiang 2004, Cha 2009]. Αυτό υποδηλώνει ότι η διήθηση στα γλοιοβλαστώματα δύναται να υπάρχει χωρίς να είναι ακόμη ανιχνεύσιμη υπό τη μορφή του αυξημένου σήματος της χολίνης [Tsougos 2012].

Το παραπάνω συμπέρασμα, υπογραμμίζει την ικανότητα των ταξινομητών στον εντοπισμό των μη γραμμικών σχέσεων μεταξύ των χαρακτηριστικών της εκπαίδευσης των ταξινομητών αναδεικνύοντας την υποκείμενη παθολογία ανεξαρτήτως από τον αριθμό των χαρακτηριστικών που χρησιμοποιούνται.

Απόδοση Ταξινομητών

Με βάση όσα προαναφέραμε, αξιολογώντας την απόδοση των ταξινομητών (Πίνακες 6.3 και 6.4) καταλήγουμε ότι ο SVM υπερτερεί όσον αφορά στη διακριτική ικανότητα που παρουσιάζει και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος, ακολουθούμενος από τον Naïve Bayes

στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης. Ο KNN παρουσιάζει τη μικρότερη απόδοση και στα δύο περιοχές ενδιαφέροντος.

Η υπεροχή του SVM ενδεχομένως προκύπτει από την έννοια του μέγιστου εύρους περιθωρίου διαχωρισμού που συναντάται στη συγκεκριμένη μέθοδο μηχανικής εκμάθησης. Ο SVM αποτελεί μία υλοποίηση της μεθόδου ελαχιστοποίησης του δομικού ρίσκου (structure risk minimization) χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση απόφασης και το σύνολο δεδομένων χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι διαστάσεις του συνόλου. Τη ίδια στιγμή, ο SVM ως μέθοδος ελαχιστοποίησης του δομικού ρίσκου δύναται να ανεχθεί δεδομένα που χαρακτηρίζονται από θόρυβο και ασάφεια στο σύνολο δεδομένων [Li 2006]. Επιπλέον η υπεροχή του SVM οφείλεται στο γεγονός ότι ανήκει στη γενική κατηγορία των μεθόδων του πυρήνα και αυτό έχει ως πλεονέκτημα το να παράγει μη γραμμικά όρια απόφασης, παρόλο το μικρό μέγεθος των δεδομένων, να χρησιμοποιεί μεθόδους για γραμμικούς ταξινομητές και να επιτρέπει στους χρήστες να ταξινομούν δεδομένα τα οποία δεν δύναται να αναπαρασταθούν στο διανυσματικό χώρο [Lukas 2004, Ben Hur 2010].

Ο Naïve Bayes οφείλει την καλή του απόδοση στη χρήση της zero-one συνάρτησης απώλειας κατά την ταξινόμηση, η οποία ορίζει τον αριθμό των λανθασμένων προβλέψεων. Σε αντίθεση με άλλες συναρτήσεις απώλειας, όπως η squared error συνάρτηση απώλειας, η συγκεκριμένη έχει την ιδιότητα να μην 'τιμωρεί' τις ανακριβείς εκτιμήσεις των πιθανοτήτων εφόσον η μεγαλύτερη πιθανότητα αποδίδεται στη σωστή κατηγορία [Domingos 1997, Friedman 1997, Frank 2000]. Επιπλέον, ο Naïve Bayes υπολογίζει μία διακριτή εκτίμηση πυρήνα για κάθε ένα χαρακτηριστικό της κάθε κατηγορίας, δημιουργώντας πολλαπλές Γκαουσιανές κατανομές το οποίο αποτελεί πιο αποτελεσματικό από τη χρήση μίας μόνο κατανομής [Williams 2006]. Πιθανός περιορισμός της συγκεκριμένης μεθόδου μηχανικής μάθησης αποτελεί η θεώρηση της ανεξαρτησίας μεταξύ των δεδομένων κάθε κατηγορίας, όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος της διατριβής. Η συγκεκριμένη υπόθεση είναι δύσκολο να ικανοποιηθεί ιδιαίτερα σε σύνολα που αποτελούνται από ιατρικά δεδομένα. Ωστόσο αν και στην πράξη η συγκεκριμένη θεώρηση δεν ικανοποιείται πλήρως, έρευνες επέδειξαν ότι ο Naïve Bayes είναι αποτελεσματικός σε ιατρικές εφαρμογές [Kazmierska 2008].

Συγκριτικά με τις προαναφερθείσες μεθόδους, η τεχνική του KNN αποτελεί εννοιολογικά και υπολογιστικά την πιο απλή μέθοδο, δεδομένου ότι υπολογίζει τις αποστάσεις μεταξύ των κοντινότερων γειτόνων στο χώρο των χαρακτηριστικών (feature space). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σε πολύ δύσκολα προβλήματα ταξινόμησης, όπως η

περίπτωση των διαφορούμενων ενδοκρανιακών εξεργασιών (γλοιοβλαστώματα και μεταστάσεις), η απόδοση του KNN να υστερεί σε σχέση με τη διακριτική ικανότητα πιο πολύπλοκων μεθόδων όπως είναι οι SVM και Naïve Bayes, όπως παρατηρήθηκε και στη συγκεκριμένη μελέτη. Επιπλέον, παρουσιάζει ευαισθησία σε ανακόλουθα και σε περιττά χαρακτηριστικά υποβαθμίζοντας τη συνολική του απόδοση ταξινόμησης [Cunningham 2007].

Στην περίπτωση του συγκεκριμένου διαφορικού διαγνωστικού προβλήματος, τα αρχικά μας αποτελέσματα κρίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και υποδεικνύουν ότι η χρήση τεχνικών αναγνώρισης προτύπων δύναται να συμβάλλει επιπρόσθετα στη συνολική ανάλυση και διάγνωση του ακτινολόγου. Από τη άλλη μεριά, η ανάλυση τόσο μεγάλου μεγέθους όγκου δεδομένων ιδιαίτερης διαγνωστικής αξίας αποτελεί μία χρονοβόρα διαδικασία η οποία απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις και δεν είναι εύκολα εφικτή κατά τη διαδικασία της κλινικής ρουτίνας δεδομένου ότι πρόκειται για κυρίως για ποσοτικά δεδομένα. Έτσι, αλγόριθμοι ταξινόμησης όπως ο SVM μπορούν εφαρμοστούν στο κλινικό περιβάλλον προς όφελος της θεραπείας των ασθενών. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην παρούσα διαδικασία ταξινόμησης χρησιμοποιήσαμε ποσοτικά χαρακτηριστικά από τις τεχνικές φασματοσκοπίας πρωτονίου και απεικόνισης δυναμικής αιμάτωσης με σκιαγραφική παραμαγνητική ουσία. Ωστόσο, ο συνδυασμός των εν λόγω χαρακτηριστικών με χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την δομή(texture) και το γονοτυπικό χαρακτήρα του όγκου μπορεί να βελτιώσει τη συνολική ακρίβεια της διαδικασίας ταξινόμησης η οποία μπορεί να επεκταθεί και σε άλλα προβλήματα διαφορικής διάγνωσης .

7. Ανάπτυξη μοντέλου ταξινόμησης κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων των τεχνικών αιμάτωσης και διάχυσης σε μαγνητικό πεδίο 3.0 Tesla για τη διαφοροποίηση του άτυπου μηνιγγιώματος

Περίληψη

Σκοπός: Η αξιολόγηση της συμπληρωματικής συνεισφοράς των μεθόδων μηχανικής μάθησης στη διαφορική διάγνωση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα υψηλής κακοήθειας γλοιοβλάτωμα και τις μονήρεις μεταστάσεις κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις τεχνικές απεικόνισης βαρύτητας της διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging (DWI)), απεικόνισης τανυστή διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging (DTI)) και δυναμικής αιμάτωσης (Dynamic-Susceptibility Contrast Enhanced MRI (DSCE-MRI)).

Μέθοδοι και Υλικά: Οι τεχνικές εφαρμόστηκαν σε 50 ασθενείς με άτυπο μηνιγγίωμα, γλοιοβλάτωμα και μετάσταση σε σύστημα 3.0 Tesla. Για τη διαδικασία της εκπαίδευσης των αλγόριθμων μηχανικής μάθησης (Naïve-Bayes, k-NN και SVM), ο χώρος των στιγμιότυπων αποτελούνταν από το φαινομενικός συντελεστή διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient (ADC)), το δείκτη της κλασματικής ανισοτροπίας (Fractional Anisotropy (FA)) καθώς και από το σχετικό όγκο αιμάτωσης (relative Cerebral Blood Volume (rCBV)) τόσο από την περιοχή εσωτερικά της εξεργασίας όσο και εξωτερικά αυτής. Η απόδοση των ταξινομητών αξιολογήθηκε με βάση την ακρίβεια και το F1-score.

Αποτελέσματα: Και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος ο SVM παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης και στα δύο διαφορεικά προβλήματα: άτυπο μηνιγγίωμα έναντι γλοιοβλαστώματος και άτυπο μηνιγγίωμα έναντι μετάστασης. Επιπλέον, δημιουργήθηκε ένα σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης όπου ενσωματώθηκαν οι εν λόγω ταξινομητές.

Συμπεράσματα: Η εφαρμογή των μεθόδων ταξινόμησης, των οποίων η εκπαίδευση πραγματοποιήθηκε κάνοντας χρήση των χαρακτηριστικών αιμάτωσης και διάχυσης, δύναται να συνεισφέρει συμπληρωματικά στη διαφοροδιάγνωση των εν λόγω κρανιακών εξεργασιών.

7.1 Εισαγωγή

Η χρήση των τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης αναμένεται να διαφοροποιήσει τα άτυπα μηνιγγιώματα από τους ενδοεγκάρσιους όγκους εγκεφάλου όπως είναι οι μονήρεις μεταστάσεις και τα γλοιοβλαστώματα δεδομένου ότι παρουσιάζουν διαφορετικό ιστοπαθολογικό πρότυπο όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής.

Ερευνώντας τη βιβλιογραφία, προηγούμενες μελέτες ανέδειξαν τη σημαντική συνεισφορά των τεχνικών της διάχυσης στη διαφοροποίηση των διαφορετικών τύπων όγκου [Pavlista 2009, Lee EJ 2011, Reiche W 2010, Toh CH 2007]], στον προσδιορισμό των ορίων των βλάβης [Lu S 2004] και στη συσχέτιση με την κυτταροβρίθεια του όγκου [Berpu T 2005, Kinoshita M 2008]. Ωστόσο, άλλες μελέτες αναφέρουν ότι η χρήση των παραμέτρων διάχυσης δεν συνεισφέρει στην αξιολόγηση του βαθμού του όγκου τόσο για την περιοχή εσωτερικά όσο και εξωτερικά αυτού [Lu S 2003, Kono K 2001, Santelli 2010]. Όσον αφορά στις μετρήσεις της αιμάτωσης, προηγούμενες έρευνες απέδειξαν ότι η χρήση της δυναμικής αιμάτωσης καθιστά δυνατή τη βαθμονόμηση του όγκου καθώς και το χαρακτηρισμό αυτού [Hakyemez 2006, Bendini M 2011, Zimny A 2011, Tsougos 2012]. Ωστόσο, όλες οι παραπάνω μελέτες αξιολογούν την κλινική σημασία της κάθε MR τεχνικής απεικόνισης ξεχωριστά για τη διαφοροποίηση των βλαβών χωρίς να διερευνούν τους πολύπλοκες σχέσεις μεταξύ των ποσοτικών παραμέτρων που εξάγονται από τις εν λόγω MR τεχνικές. Σε αυτό το σημείο εφαρμόζονται οι τεχνικές αναγνώρισης προτύπων, δεδομένου ότι παρέχουν αυτόματη αξιολόγηση των ποσοτικών δεδομένων και άμεση παράθεση των αποτελεσμάτων. Οι περισσότερες μελέτες που έχουν διεξαχθεί προς αυτή την κατεύθυνση χρησιμοποιούν δεδομένα μόνο από μία τεχνική απεικόνισης [De Edelenyi FS 2000, Tate AR 2006, Perez-Ruiz 2010]. Περιορισμένος είναι ο αριθμός των μελετών που σχετίζονται με τη συνεισφορά των μη γραμμικών τεχνικών ταξινόμησης κάνοντας χρήση συνδυασμού MR απεικονιστικών παραμέτρων για τη διαφοροποίηση των όγκων [Li 2006, Devos 2005, Zacharaki 2011].

Σκοπός της παρούσας μελέτης σε πρώτο επίπεδο είναι η διερεύνηση της συμπληρωματικής συνεισφοράς των μεθόδων μηχανικής μάθησης στη διαφοροδιάγνωση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα και τις μονήρεις μεταστάσεις κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις τεχνικές της διάχυσης και της δυναμικής αιμάτωσης. Σε δεύτερο επίπεδο, είναι η δημιουργία ενός συστήματος υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης το οποίο θα ενσωματώνει τους αλγόριθμους με τη μέγιστη ακρίβεια διαχωρισμού των εν λόγω βλαβών.

7.2 Μέθοδοι και Υλικά

Ασθενείς

Στην μελέτη συμμετείχαν 50 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 20 έως 77 ετών, με μονήρη όγκο εγκεφάλου πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Κατά τη συμβατική απεικόνιση MRI, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όγκων ήταν συμβατά με εκείνα των μηνιγγιωμάτων, των γλοιοβλαστωμάτων και των ενδοκρανιακών μεταστάσεων. Από όλους τους ασθενείς λήφθηκε ενυπόγραφη συγκατάθεση συμμετοχής στο απεικονιστικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε το οποίο περιελάμβανε συμβατική απεικόνιση MRI, απεικόνιση βαρύτητας διάχυσης, απεικόνιση τανυστή διάχυσης και απεικόνιση της αιμάτωσης. Οι βλάβες που αξιολογήθηκαν ήταν 8 άτυπα μηνιγγιώματα, 15 πολύμορφα γλοιοβλαστώματα και 27 μεταστάσεις. Όλες οι εξεργασίες στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν ιστοπαθολογικά και έγινε σύγκριση με τα απεικονιστικά ευρήματα.

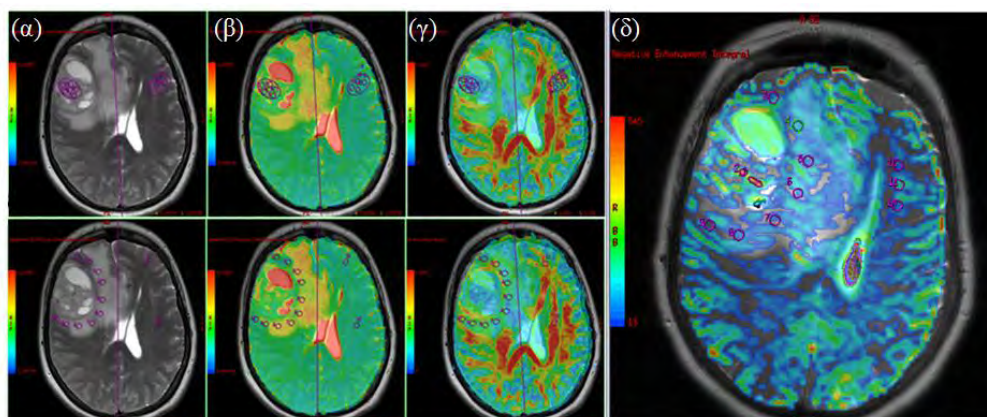
Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI και τεχνικής διάχυσης και αιμάτωσης

Όλες οι εξετάσεις έγιναν σε σύστημα μαγνητικής τομογραφίας υψηλού πεδίου 3T (GE, Healthcare, Signa® HDx), με την χρήση πηνίου εγκεφάλου 4 καναλιών τύπου birdcage. Το πρωτόκολλο της απεικόνισης MRI περιελάμβανε εικόνες βαρύτητας T1-FSE (TR/TE=700msec/9.3msec) σε οβελιαίο και εγκάρσιο επίπεδο, T2-FSE (TR/TE=2640msec/102msec) σε εγκάρσιο επίπεδο, T2-FSE (TR/TE=2920msec/ 102msec) σε στεφανιαίο επίπεδο, T2-FLAIR (TR/TE=8500msec/130msec) σε εγκάρσιο επίπεδο και απεικόνιση DWI με τιμές $b=0$ και 1000 sec/mm^2 . Η απεικόνιση του τανυστή διάχυσης (DTI) πραγματοποιήθηκε με τον προσδιορισμό της διάχυσης σε 15 διευθύνσεις και με παραμέτρους: TR/TE= 8000msec/89,8msec, τιμές $b=0$ και 1000 sec/mm^2 και NEX=1. Μετά την χορήγηση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας, ελήφθησαν δυναμικές εικόνες διάχυσης DSCE-MRI (TR/TE= 2000/20,7msec, 60° γωνία νεύσης) για την μελέτη της αιμάτωσης, εικόνες βαρύτητας T1 (TR/TE=700msec/9,3msec) σε εγκάρσιο επίπεδο και 3D-FSPGR (TR/TE= 6,9msec/2,1msec, 12° γωνία νεύσης).

Μεταεπεξεργασία δεδομένων διάχυσης και αιμάτωσης

Λήφθηκαν χάρτες των παραμέτρων ADC, FA και rCBV από τις τεχνικές DWI, DTI και DSCE-MRI αντίστοιχα. Οι μετρήσεις των παραμέτρων έγιναν με την χρήση του λογισμικού Functool. Για την τοποθέτηση των ROIs (Regions Of Interest-ROIs) χρησιμοποιήθηκαν εικόνες υποβάθρου βαρύτητας T2-FSE, T2-FLAIR και T1-FSE μετά την έγχυση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας. Οι μετρήσεις των παραμέτρων διάχυσης

και αιμάτωσης πραγματοποιήθηκαν με την τοποθέτηση των ROIs εσωτερικά και στην περιφέρεια και αντιδιαμετρικά κάθε όγκου όπως διακρίνεται στην εικόνα 7.1.



Εικόνα 7.1: Μετρήσεις διάχυσης και αιμάτωσης: Παραμετρικοί χάρτες ADC (β), FA (γ) και rCBV (δ).

Κατά την τοποθέτηση των voxels/ROIs εσωτερικά των εξεργασιών, κατεβλήθη προσπάθεια αποφυγής περιοχών ορατής νέκρωσης, κυστικών μορφωμάτων, αιμορραγίας, οιδήματος και φαινομενικά υγιούς ιστού.

Μέθοδοι Μηχανικής Μάθησης - Διαδικασία Ταξινόμησης

Στην παρούσα μελέτη, η διαδικασία της ταξινόμησης βασίστηκε σε τρεις αλγόριθμους μηχανικής εκμάθησης: SVM [Zacharaki E 2009], Naïve Bayes [Kazmierska J 2008] και k-NN [Miah M 2009]. Εφαρμόζοντας μεθόδους ταξινόμησης υπό επίβλεψη, οι εν λόγω αλγόριθμοι μηχανικής εκμάθησης χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή δυαδικών εξόδων ταξινόμησης προκειμένου να επιτευχθεί η διαφοροποίηση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα γλοιοβλαστώματα και τις μεταστάσεις. Οι παράμετροι ADC, FA και rCBV από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης αντίστοιχα χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των ταξινομητών στη διάκριση των τριών κλάσεων (κλάση 1:Μηνιγγίωμα, κλάση 2: Γλοιοβλάστωμα και κλάση 3: Μετάσταση) και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Στην εφαρμογή του SVM χρησιμοποιήθηκε η πιο διαδεδομένη συνάρτηση πυρήνα (ακτινική βάση) και πραγματοποιήθηκε εκτενής έρευνα για την εύρεση των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων σ και C . Στην παρούσα μελέτη το πλήθος των ασθενών στο διαφορικό πρόβλημα άτυπο μηνιγγίωμα έναντι πολύμορφου γλοιοβλαστώματος ήταν 23 ενώ στο διαφορικό πρόβλημα άτυπο μηνιγγίωμα έναντι μετάστασης το σύνολο των ασθενών ήταν 35. Εντούτοις, στον αλγόριθμο κοντινότερης γειτνίασης, διεξήχθη έλεγχος για τους περιττούς

αριθμούς οι οποίοι ήταν ίσοι και μικρότεροι από την τετραγωνική ρίζα του 23 και 35 αντίστοιχα.

Για την ανάπτυξη και επικύρωση του κάθε δυαδικού ταξινομητή, ο χώρος των χαρακτηριστικών διαχωρίστηκε τυχαία στα σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου. Εφαρμόσαμε διασταυρωμένη επικύρωση σε 10 μέρη (10-fold cross-validation) για την πραγματοποίηση της παραπάνω διεργασίας. Η συγκεκριμένη διαδικασία επαναλήφθηκε 200 φορές, κάθε φορά διαιρώντας τυχαία το σύνολο δεδομένων ώστε να αποφευχθεί πιθανό bias από την επιλογή συγκεκριμένου συνόλου εκπαίδευσης και ελέγχου. Η απόδοση του συστήματος ταξινόμησης μετρήθηκε υπολογίζοντας τη μέση ακρίβεια ταξινόμησης και το F1-score.

Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης

Χρησιμοποιήθηκε του Graphical User Interface (GUI) εργαλείο του MATLAB για τη δημιουργία ενός φιλικού προς το χρήστη συστήματος υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης με σκοπό την ανάλυση πολυδιάστατων δεδομένων και την απεικονιστική παράθεση των αποτελεσμάτων. Μία βάση δεδομένων με ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένες τιμές των παραμέτρων ADC, FA και rCBV των άτυπων μηνιγγιωμάτων, γλοιοβλαστωμάτων και μετάστασεων ενσωματώθηκε στο σύστημα καθώς και οι ταξινομητές που παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα ακρίβειας. Στον Πίνακα 7.1 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές (\pm SD) κάθε μίας παραμέτρου της βάσης δεδομένων που ενσωματώθηκε στο σύστημα.

Περιοχή Εσωτερικά της βλάβης			
	Άτυπο	Γλοιοβλάστωμα	Μετάσταση
ADC	1.033 \pm 0.186	1.314 \pm 0.507	1.491 \pm 0.565
FA	0.221 \pm 0.096	0.140 \pm 0.052	0.116 \pm 0.040
rCBV	8.85 \pm 4.40	10.95 \pm 6.55	8.92 \pm 3.61
Περιοχή Εξωτερικά της βλάβης			
	Άτυπο	Γλοιοβλάστωμα	Μετάσταση
ADC	0.958 \pm 0.135	1.085 \pm 0.219	1.059 \pm 0.115
FA	0.311 \pm 0.066	0.291 \pm 0.085	0.279 \pm 0.046
rCBV	1.35 \pm 0.31	1.81 \pm 0.59	1.23 \pm 0.38

Πίνακας 7.1. Οι μέσες τιμές της βάσης δεδομένων που ενσωματώθηκε στο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης.

Ο χρήστης δύναται να εισάγει στο σύστημα τη προς διερεύνηση κλινική περίπτωση και να διεξάγει την ταξινόμηση της άγνωστης περίπτωσης άμεσα και εύκολα και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος (Εικόνα 7.2).

7.3 Αποτελέσματα

Αποτελέσματα Ταξινόμησης

Η διαδικασία της ταξινόμησης κατέστη δυνατή τη διαφοροποίηση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα γλοιοβλαστώματα και τις μεταστάσεις κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων της αιμάτωσης και της διάχυσης. Τα αποτελέσματα της επικύρωσης της αξιοπιστίας των ταξινομητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.2.

Περιοχή Εσωτερικά της βλάβης

	Άτυπο Μηνιγγίωμα		Άτυπο Μηνιγγίωμα	
	Accuracy (\pm SD)	F1-score	Accuracy	F1-score
Naïve Bayes	0.74 \pm 0.02	0.76	0.65 \pm 0.03	0.64
KNN	0.58 \pm 0.04	0.67	0.68 \pm 0.03	0.71
SVM	0.81 \pm 0.03	0.79	0.97 \pm 0.04	0.96

Περιοχή Εξωτερικά της βλάβης

	Άτυπο Μηνιγγίωμα		Άτυπο Μηνιγγίωμα	
	Accuracy (\pm SD)	F1-score	Accuracy	F1-score
Naïve Bayes	0.77 \pm 0.05	0.79	0.67 \pm 0.05	0.68
KNN	0.58 \pm 0.02	0.48	0.64 \pm 0.04	0.60
SVM	0.98 \pm 0.04	0.98	0.90 \pm 0.04	0.87

Πίνακας 7.2 Αποτελέσματα ταξινόμησης για τη διαφοροποίηση του άτυπου μηνιγγιώματος από το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα και τη μετάσταση για τις περιοχές εσωτερικά και εξωτερικά της εξεργασίας.

Άτυπα Μηνιγγιώματα έναντι Πολύμορφων Γλοιοβλαστωμάτων

Σχετικά με τη διαφοροποίηση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα, ο SVM αποδείχτηκε ο πιο αποτελεσματικός αλγόριθμος και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης η ακρίβεια διαχωρισμού του SVM ήταν 0.81 ± 0.03 ενώ τα ποσοστά ακρίβειας των Naïve-Bayes και k-NN ήταν 0.74 ± 0.02 και 0.58 ± 0.04 αντίστοιχα. Ομοίως και η τιμή του F1-score για την περίπτωση του SVM (0.79) ήταν μεγαλύτερη συγκρινόμενη με την αντίστοιχες τιμές των Naïve Bayes (0.76) και του k-NN (0.67). Στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης ο SVM επέδειξε, συνολικά, τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα σημειώνοντας ακρίβεια 0.98 ± 0.04 κάνοντας χρήση των χαρακτηριστικών της διάχυσης και της αιμάτωσης. Η απόδοση του Naïve Bayes βελτιώθηκε σε μικρό βαθμό με τιμή ακρίβειας και F1-score 0.77 ± 0.05 και 0.79 αντίστοιχα. Ο k-NN διατήρησε τα χαμηλά επίπεδα ακρίβειας και για την περιοχή εξωτερικά της βλάβης.

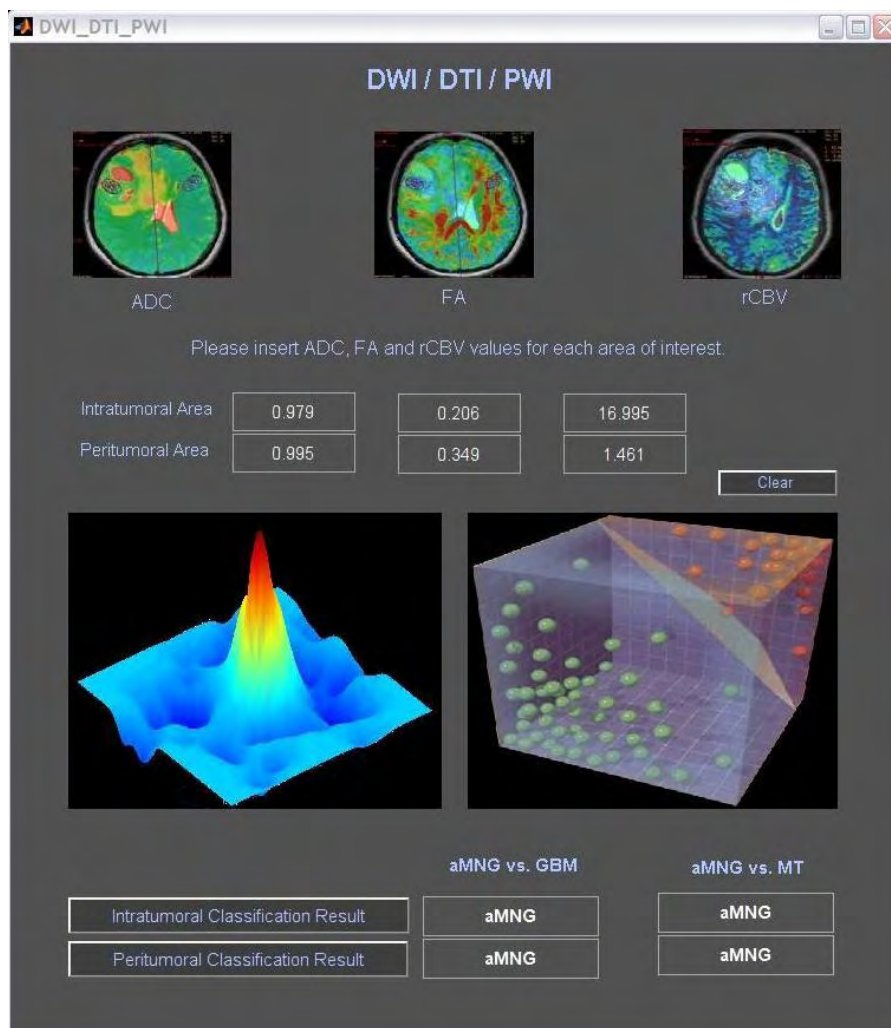
Άτυπα Μηνιγγιώματα έναντι Μεταστάσεων

Στη διάκριση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τις μεταστάσεις ο SVM αλγόριθμος παρουσίασε σημαντικά υψηλή απόδοση, συγκρινόμενος με τις άλλες μεθόδους μηχανικής εκμάθησης, και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών ο SVM επέδειξε τη μεγαλύτερη ακρίβεια διαχωρισμού σε σχέση με τους Naïve-Bayes και k-NN. Συγκεκριμένα, η τιμή της ακρίβειας του SVM ήταν 0.97 ± 0.04 ενώ των Naïve-Bayes και k-NN ήταν 0.65 ± 0.03 και 0.68 ± 0.03 αντίστοιχα. Οι ίδιες διαφοροποιήσεις παρατηρήθηκαν και στις τιμές του F1-score (SVM: 0.96, Naïve-Bayes: 0.64 και k-NN: 0.71). Στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης η απόδοση του Naïve-Bayes ταξινομητή βελτιώθηκε (0.67 ± 0.05), σε σχέση την απόδοση του Naïve-Bayes ταξινομητή στο εσωτερικό της εξεργασίας. Αντίθετα η ακρίβεια του k-NN ταξινομητή μειώθηκε (0.64 ± 0.04) εξωτερικά του όγκου. Ομοίως και στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης ο SVM αποδείχτηκε ο πιο αποτελεσματικός σημειώνοντας ακρίβεια 0.90 ± 0.04 και F1-score 0.87.

Συνολικά με βάση τα αποτελέσματα της διαδικασίας επικύρωσης της ακρίβειας των ταξινομητών, ο SVM παρουσίασε την καλύτερη ικανότητα γενίκευσης στο διαχωρισμό των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα γλοιοβλαστωμάτων και τις μεταστάσεις κάνοντας χρήση των ποσοτικών παραμέτρων αιμάτωσης (rCBV) και διάχυσης (ADC, FA). Στο διαφορικό πρόβλημα άτυπου μηνιγγιώματος έναντι γλοιοβλαστώματος, η μέγιστη ακρίβεια διαχωρισμού παρατηρήθηκε στην περιοχή εξωτερικά της εξεργασίας ενώ στο διαφορικό

πρόβλημα άτυπου μηνιγγιώματος έναντι μετάστασης η μέγιστη ακρίβεια παρατηρήθηκε στο εσωτερικό της βλάβης.

Τέλος, οι SVM δυαδικοί ταξινομητές που παρουσίασαν τη μεγαλύτερη ακρίβεια διαχωρισμού, στα δύο υπό εξέταση διαφορεικά προβλήματα, ενσωματώθηκαν στο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης που δημιουργήθηκε (Εικόνα 7.2).



Εικόνα 7.2 Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης για τη διαφοροποίηση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα και τις μεταστάσεις.

7.4 Συμπεράσματα

Πολλές φορές τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης παρουσιάζουν αδυναμία λόγω του περιορισμένου αριθμού δεδομένων και των πολύπλοκων, μη γραμμικών σχέσεων μεταξύ των υπό αξιολόγηση παραμέτρων. Οι αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης υποσκελίζουν τις συγκεκριμένες δυσκολίες και μπορούν να εφαρμοστούν συμβάλλοντας στην επίλυση

διαφορο-διαγνωστικών προβλημάτων. Η εφαρμογή πολύπλοκων μεθόδων μηχανικής εκμάθησης καθιστά δυνατή την ταξινόμηση προτύπων σε ένα πολυδιάστατο χώρο χαρακτηριστικών μέσω του προσδιορισμού του βέλτιστου επιπέδου διαχωρισμού μεταξύ διαφορετικού τύπου βλαβών.

Στο παρόν εδάφιο, κάνοντας χρήση των τριών αλγόριθμων μηχανικής μάθησης Naïve-Bayes, SVM και k-NN ένα ‘διαγνωστικό’ πρότυπο δημιουργήθηκε για τον εκάστοτε τύπο βλάβης προκειμένου να είναι δυνατή η ταξινόμηση μίας άγνωστης οντότητας. Στο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης που δημιουργήθηκε, ενσωματώθηκε το βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης που αναπτύχθηκε με αποτέλεσμα να επιτρέπεται η αυτοματοποιημένη αξιολόγηση της άγνωστης οντότητας και η γρήγορη παράθεση των αποτελεσμάτων της ταξινόμησης.

Σχετικά με τη διακριτική ικανότητα των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης που χρησιμοποιήσαμε, ο SVM αλγόριθμος παρουσίασε τα καλύτερα ποσοστά ακρίβειας στη διαδικασία επικύρωσης σε σχέση με τους Naïve Bayes και k-NN. Η απόδοση του SVM υπερέχει τόσο στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης όσο και εξωτερικά αυτής και για τα δύο διαφορεικά προβλήματα που εξετάσαμε στην παρούσα μελέτη (Άτυπα Μηνιγγιώματα έναντι Πολύμορφων Γλοιοβλαστωμάτων και Άτυπα Μηνιγγιώματα έναντι Μεταστάσεων).

Η συγκεκριμένη υπεροχή του SVM οφείλεται στο γεγονός ότι ανήκει στη γενική κατηγορία των μεθόδων του πυρήνα. Η εξάρτηση των συναρτήσεων του πυρήνα από τα δεδομένα περιορίζεται στη χρήση των εσωτερικών γινομένων μεταξύ των δεδομένων. Στη δημιουργία του βέλτιστου υπερεπιπέδου δεν είναι απαραίτητη η γνώση της αντιστοίχισης που έχει τελεστεί αλλά αρκεί να είναι γνωστό το εσωτερικό γινόμενο μεταξύ των διανυσμάτων στα σύνολα εκπαίδευσης. Σε αυτές τις περιπτώσεις το εσωτερικό γινόμενο δύο διανυσμάτων μπορεί να αντικατασταθεί από μία συνάρτηση πυρήνα, η οποία θα υπολογίσει το εσωτερικό γινόμενο σε ένα χώρο μεγάλης διάστασης. Η χρήση των συναρτήσεων του πυρήνα έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα: Πρώτον, την ικανότητα να δημιουργούν μη γραμμικά υπερεπίπεδα διαχωρισμού κάνοντας χρήση μεθόδων που αναπτύχθηκαν για γραμμικούς ταξινομητές. Δεύτερον, επιτρέπουν την ανάπτυξη μοντέλων ταξινόμησης σε δεδομένα που δεν έχουν διαστατική αναπαράσταση στο διανυσματικό χώρο [Ben-Hur 2010]. Έτσι, ο αλγόριθμος SVM παρουσιάζει λιγότερη ευαισθησία στον μέγεθος του χώρου των χαρακτηριστικών και παρουσιάζει το πλεονέκτημα της αυτόματης ανίχνευσης των σημαντικότερων χαρακτηριστικών στο σύνολο εισόδου τα οποία θα αποτελέσουν και τα διανύσματα μηχανικής στήριξης [Lukas 2004]. Επιπλέον, ο αλγόριθμος SVM δύναται να ανεχθεί

δεδομένα που χαρακτηρίζονται από θόρυβο και ασάφεια στο σύνολο δεδομένων και παρουσιάζει καλύτερη ικανότητα γενίκευσης λόγω της έννοιας του μέγιστου εύρους στο περιθώριο διαχωρισμού των δύο κλάσεων. Αποτελεί μία υλοποίηση της μεθόδου της δομικής ελαχιστοποίησης ρίσκου, χρησιμοποιώντας τη συνάρτηση απόφασης και το σύνολο δεδομένων χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι διαστάσεις του συνόλου, έτσι επιτυγχάνει μία ισορροπία μεταξύ του εμπειρικού ρίσκου και της ικανότητας της μηχανής εκμάθησης [Li 2006].

Στην παρούσα μελέτη ο SVM διαφοροποίησε τα άτυπα μηνιγγιώματα από τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα με υψηλή ακρίβεια και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος με υψηλότερη τιμή ακρίβειας να παρατηρείται εξωτερικά της βλάβης (Ακρίβεια 0.98 ± 0.04 και F1-score 0.98). Βασιζόμενοι στο ιστοπαθολογικό προφίλ των μηνιγγιωμάτων ως μη διηθητικές βλάβες και των πολύμορφων γλοιοβλαστωμάτων ως διηθητικές βλάβες αναμένονταν, πέρα από τις διαφορετικές ιδιότητες αιμάτωσης, να παρατηρηθούν διαφορετικές ιδιότητες διάχυσης μεταξύ των δύο βλαβών. Η υψηλή απόδοση του SVM στην εν λόγω περιοχή ενδεχομένως αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι οι παράμετροι της διάχυσης ADC και FA δύναται να συνεισφέρουν στο χαρακτηρισμό των πολύμορφων γλοιοβλαστωμάτων και των μηνιγγιωμάτων.

Ομοίως, στο πρόβλημα της διάκρισης των μεταστάσεων από τα άτυπα μηνιγγιώματα ο SVM παρουσιάζει την καλύτερη απόδοση και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Ωστόσο, στο εν λόγω διαφορεικό πρόβλημα ο SVM επιτυγχάνει την καλύτερη ακρίβεια διάκρισης των δύο βλαβών στην περιοχή εσωτερικά της εξεργασίας όπου παρουσιάζει ακρίβεια 0.97 ± 0.04 και F1-score 0.96 σε αντίθεση με την περιφέρεια των βλαβών όπου η ακρίβεια και το F1-score είναι 0.90 ± 0.04 και 0.87 αντίστοιχα. Στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης, οι δύο τύποι βλαβών, λόγω της μη διηθητικής συμπεριφοράς τους, παρουσιάζουν ομοιότητες με αποτέλεσμα οι τιμές της αιμάτωσης και της διάχυσης να αναμένεται να είναι συγκρίσιμες. Από την άλλη μεριά, οι ιστοπαθολογικές διαφορές τους στο εσωτερικό των βλαβών επηρεάζουν τη διάχυση των μορίων του νερού καθώς και την αιμάτωση του αίματος. Οι εν λόγω διαφορές εντοπίζονται από τον SVM, με αποτέλεσμα στο συγκεκριμένο διαφορετικό πρόβλημα το μέγιστο ποσοστό ακρίβειας διαχωρισμού των δύο βλαβών να παρατηρείται κάνοντας χρήση των χαρακτηριστικών της αιμάτωσης και της διάχυσης στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης.

8. Ανάπτυξη Συστήματος Υποβοήθησης Κλινικών Αποφάσεων FA.S.M.A. (FAst Spectroscopic Multiple Analysis) για την υποβοήθηση διαφορικής διάγνωσης νόσων εγκεφάλου με χρήση μαγνητικής φασματοσκοπίας και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης σε υψηλό πεδίο 3.0 T.

Περίληψη

Σκοπός: Η δημιουργία ενός καινοτόμου Συστήματος Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης (Clinical Decision Support System (CDSS)) FA.S.M.A. (FAst Spectroscopic Multiple Analysis) για τη διαφορική διάγνωση εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος βασιζόμενο στη συνδυαστική χρήση δεδομένων που εξάγονται από εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (Magnetic Resonance Imaging (MRI)) σε μαγνητικό πεδίο 3.0 T.

Μέθοδοι και Υλικά: Δεδομένα από 126 ασθενείς - κλάσματα μεταβολιτών (NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, mI/Cr και (Lip+Lac)/Cr), φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (Apparent Diffusion Coefficient ADC), κλασματική ανισοτροπία (Fractional Anisotropy FA) και σχετικός όγκος αιμάτωσης (relative Cerebral Blood Volume rCBV) - με βλάβες του κεντρικού νευρικού συστήματος χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των αλγόριθμων μηχανικής μάθησης (Support Vector Machine SVM, Naïve Bayes, k-Nearest Neighbor k-NN, Linear Discriminant Analysis LDA). Δύο επιπλέον βάσεις δεδομένων δημιουργήθηκαν για περαιτέρω συγκριτική αξιολόγηση των δεδομένων. Η πρώτη περιείχε τα μέσα φάσματα ανά τύπο βλάβης και η δεύτερη τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες ποσοτικές τιμές παραμέτρων διάχυσης, αιμάτωσης και κλασμάτων μεταβολιτών.

Αποτελέσματα: Η χρήση του συνδυασμού των ποσοτικών δεδομένων στην εκπαίδευση των ταξινομητών είχε ως αποτέλεσμα την επιτυχή ταξινόμηση του 89% των περιπτώσεων στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών και του 79% των περιπτώσεων στην περιφέρεια. Το γραφικό περιβάλλον που αναπτύχθηκε παρείχε εύκολη αξιολόγηση των MR δεδομένων της νέας κλινικής περίπτωσης, με βάση τις μέσες τιμές των παραμέτρων και τα μέσα φάσματα της κάθε βλάβης, σύγκριση με τις δημοσιευμένες τιμές και ταξινόμηση της νέας οντότητας εύκολα και άμεσα.

Συμπεράσματα: Το Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης (Clinical Decision Support System (CDSS)) FA.S.M.A που αναπτύχθηκε αξιολογεί, παραθέτει, ταξινομεί, επεξεργάζεται, συνδυάζει τα πολυπαραμετρικά δεδομένα και βελτιστοποιεί τη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης εντός της κλινικής ρουτίνας προς όφελος του ασθενούς σε πραγματικό κλινικό χρόνο.

8.1 Εισαγωγή

Οι όγκοι εγκεφάλου αποτελούν τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας από καρκίνο. Η ακριβής διάγνωση των ενδοκρανιακών βλαβών παίζει σημαντικό ρόλο στην επιλογή της βέλτιστης θεραπείας και συντελεί στην αποτελεσματικότερη θεραπευτική έκβαση [Lucas 2004]. Η συμβατική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού MRI [Lut Jan 2007] αποτελεί κύριο εργαλείο για την ανατομική αξιολόγηση των εγκεφαλικών εξεργασιών. Ωστόσο, διάφορα διαγνωστικά προβλήματα, σχετικά με τον τύπο και το βαθμό της βλάβης, δεν δύναται να επιλυθούν με τη χρήση μόνο της συμβατικής MRI. Η ιστοπαθολογική εξέταση αποτελεί το gold standard για το χαρακτηρισμό των εξεργασιών παρόλο που δεν μπορεί να εφαρμοστεί σε όλες τις περιπτώσεις λόγω του σημαντικού κινδύνου θνησιμότητας που εγκυμονεί [Devos 2004].

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί σε εξελιγμένες απεικονιστικές τεχνικές μαγνητικού συντονισμού όπως είναι οι τεχνικές μονού ογκοστοιχείου (Single Voxel, SV) και δυσδιάστατης απεικόνισης της χημικής μετατόπισης (2D-Chemical Shift Imaging, 2D-CSI) Φασματοσκοπίας Πρωτονίου Μαγνητικού Συντονισμού (ΦΠΜΣ) (1H-MRS), Απεικόνισης Βαρύτητας Διάχυσης (Diffusion Weighted Imaging (DWI)), Απεικόνισης Τανυστή Διάχυσης (Diffusion Tensor Imaging (DTI)) και Απεικόνισης Δυναμικής Αιμάτωσης (Perfusion Weighted Imaging – (PWI)). Οι εν λόγω τεχνικές δεδομένου ότι παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το μεταβολισμό, τη διάχυση των μορίων του νερού και την αιμάτωση αντίστοιχα του υπό εξέταση ιστού προσεγγίζουν το κλινικό ενδιαφέρον ιδιαίτερα στον τομέα της ογκολογίας μιας και παρέχουν λεπτομερή και μη επεμβατική αξιολόγηση των ενδοκρανιακών εξεργασιών [Chiang 2004, Liu 2011, Tsougos 2012, Law 2002, Cha 2009, Tsolaki 2013]. Ωστόσο, η συνεχώς αυξανόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας των συστημάτων μαγνητικού συντονισμού με την ενσωμάτωση των εξελιγμένων τεχνικών απεικόνισης έχει ως αποτέλεσμα τα συστήματα μαγνητικού συντονισμού πέρα από υψηλού επιπέδου απεικονιστικά συστήματα να αποτελούν και συστήματα που εξάγουν μεγάλο αριθμό ποσοτικών παραμέτρων. Επομένως, ένα από τα κυριότερα ζητήματα που παραμένει άλυτο,

κατά τη διάρκεια ενός πλήρους πρωτόκολλου MRI, εντοπίζεται στη συλλογή και αξιοποίηση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές του μαγνητικού συντονισμού προκειμένου οι εν λόγω τεχνικές να μεταβούν από τη διαδικασία της πειραματικής αξιολόγησης στην κλινική ρουτίνα. Απαραίτητη θεωρείται η υλοποίηση λογισμικού για την αυτοματοποίηση της διαδικασίας εκτίμησης του δεδομένων καθώς και για το χαρακτηρισμό της παθολογίας με βάση τα μεταβολικά ευρήματα και τις παραμέτρους από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης.

Τα εν λόγω δεδομένα παρόλο που δύναται να συμβάλουν στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας παραμένουν αναξιοποίητα πολλές φορές στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας δεδομένου ότι η διαδικασία ανάλυσης και εκτίμησής τους είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένη γνώση. Σε περίπτωση απουσίας εξειδικευμένου νευροεπιστήμονα στην ερμηνεία των ποσοτικών παραμέτρων, οι εν λόγω εξελιγμένες τεχνικές αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον υπό το πρίσμα μίας ποιοτικής εκτίμησης και όχι ποσοτικής, γεγονός που δύναται να οδηγήσει σε μεροληπτική διαφορική διάγνωση. Εν τούτοις, η αυτόματη αξιολόγηση των παραμέτρων των εξελιγμένων τεχνικών του μαγνητικού συντονισμού καθώς και η ταχεία απεικόνιση των αποτελεσμάτων αποτελούν απαραίτητες προϋποθέσεις για την πλήρη ένταξη των εν λόγω τεχνικών στην κλινική ρουτίνα.

Η ανάπτυξη ενός μοντέλου ταξινόμησης μηχανικής εκμάθησης δύναται να συμβάλει προς αυτή τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Η μηχανική μάθηση παρέχει ικανούς μαθηματικούς και υπολογιστικούς μηχανισμούς για τον εντοπισμό των πολύπλοκων και σύνθετων σχέσεων των πολυπαραμετρικών δεδομένων, που δεν αναδεικνύονται από τη χρήση της απλής στατιστικής ανάλυσης, και με αυτό τον τρόπο αξιοποιεί την υποκείμενη γνώση που περιγράφει το εκάστοτε πρόβλημα. Αν ένα Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης CDSS ενσωματώσει το εν λόγω μοντέλο ταξινόμησης τότε δύναται να αποτελέσει μέρος της κλινικής ρουτίνας στη διαδικασία λήψης αποφάσεων σαν ένα επικουρικό εργαλείο στη διάθεση του νευροεπιστήμονα. Επομένως, τα CDSS είναι ικανά να αντιμετωπίσουν την πληθώρα των ποσοτικών δεδομένων, να αυτοματοποιήσουν τη διαδικασία της εργασίας στα πλαίσια της ρουτίνας, να μειώσουν συστηματικά σφάλματα και να παρέχουν επικουρικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Ο σχεδιασμός τους θα πρέπει να πραγματοποιείται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να παρέχει υψηλά επίπεδα ακρίβειας και μεγάλη ικανότητα γενίκευσης σε νέες κλινικές περιπτώσεις, όσον αφορά στο μοντέλο ταξινόμησης που θα περιλαμβάνει [Karlsson 2001, Juan M. García-Gómez 2009], το σύστημα να είναι φιλικό προς το χρήστη και τέλος, η κλινική κοινότητα να το αποδεχτεί σαν ένα βοηθητικό εργαλείο στα πλαίσια της

κλινικής ρουτίνας το οποίο να παρέχει την κλινική γνώση με έναν ξεκάθαρο και αποτελεσματικό τρόπο [B. Kaplan 2001, P. J. Lisboa 2006, C. Bryan 2008].

Τα τελευταία χρόνια έχει τελεστεί σημαντική προσπάθεια στην ανάπτυξη συστημάτων, βασισμένα σε δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου, με στόχο τη διαφοροποίηση όγκων εγκεφάλου και την αυτοματοποίηση της διαδικασίας επεξεργασίας, ταξινόμησης, αξιολόγησης και απεικόνισης των κλινικών δεδομένων. Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής, τέσσερα συστήματα υποστήριξης κλινικών αποφάσεων δημιουργήθηκαν κάνοντας χρήση αποκλειστικά για το εσωτερικό των εξεργασιών δεδομένων φασματοσκοπίας πρωτονίου μονού ογκοστοιχείου: INTERPRET (2000-2002) [Tate 2006], eTUMOUR (2004-2009) [Web accessible], HealthAgents (2005-2008) [Gonzalez Velez 2009] and CURIAM BT (2004-2010) [C. Saez, 2009] και πληθώρα συστημάτων αναπτύχθηκε εκπαιδύοντας δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου χημικής Μετατόπισης ομοίως για το εσωτερικό των βλαβών [De Edelenyi FS 2000, Mcknight et al 2001, Simonetti 2003, De Vos 2007, Laudadio 2008, Luts 2008, Li 2012].

Εξ όσων είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε δεν υπάρχει κάποιο σύστημα υποβοήθησης κλινικών αποφάσεων που να συνδυάζει τα ποσοτικά δεδομένα που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές ΦΠΜΣ, DWI, DTI και PWI. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει το πρότυπο σύστημα FA.S.M.A. - FAsT Spectroscopic Multiple Analysis το οποίο αξιολογεί μεταβολικά χαρακτηριστικά και δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης από μαγνητικό πεδίο 3.0 T και επιτρέπει εύκολα και άμεσα την ταξινόμηση της νέας κλινικής περίπτωσης σε μία από τις κατηγορίες των ενδοκρανιακών εξεργασιών που έχουν συμπεριληφθεί στο σύστημα. Κατά τη διάρκεια ανάπτυξης του μοντέλου ταξινόμησης, υποθέσαμε ότι η χρήση της συνδυαστικής πληροφορίας θα έχει ως αποτέλεσμα τη βελτιστοποίηση της απόδοσης και της ευαισθησίας των ταξινομητών στη διάκριση των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο σχεδιασμός του FA.S.M.A πραγματοποιήθηκε κατά τέτοιο τρόπο ώστε το σύστημα να απαρτίζεται από όλα τα χαρακτηριστικά ενός μη επεμβατικού επικουρικού εργαλείου, το οποίο δύναται να συμβάλλει στη διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων, και παράλληλα να αποτελεί και ένα εργαλείο εκπαίδευσης στις εξελιγμένες MRI τεχνικές.

8.2 Μέθοδοι και Υλικά

Ασθενείς

Στην μελέτη συμμετείχαν 126 ενήλικες ασθενείς με μονήρη όγκο εγκεφάλου πριν υποβληθούν σε οποιαδήποτε θεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Κατά τη συμβατική απεικόνιση MRI, τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά των όγκων ήταν συμβατά με εκείνα των γλοιωμάτων βαθμού I, γλοιωμάτων βαθμού II, γλοιωμάτων βαθμού III, γλοιοβλαστωμάτων, μηνιγγιωμάτων και ενδοκρανιακών μεταστάσεων. Οι βλάβες που αξιολογήθηκαν ήταν 7 γλοιώματα βαθμού I, 15 γλοιώματα βαθμού II, 15 γλοιώματα βαθμού III, 46 γλοιοβλαστώματα, 24 μηνιγγιώματα και 22 ενδοκρανιακές μεταστάσεις. Όλες οι εξεργασίες στη συνέχεια επιβεβαιώθηκαν ιστοπαθολογικά και έγινε σύγκριση με τα απεικονιστικά ευρήματα. Όλοι οι ασθενείς συγκατέθεσαν ενυπόγραφα για τη συμμετοχή τους στο απεικονιστικό πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε.

Πρωτόκολλο απεικόνισης MRI, ΦΗΜΣ και τεχνικών διάχυσης και αιμάτωσης

Χρησιμοποιήθηκε το σύστημα της μαγνητικής τομογραφίας υψηλού πεδίου 3.0 T (GE, Healthcare, Signa® HDx) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας, για την εφαρμογή της συμβατικής MRI και των τεχνικών απεικόνισης ¹H MRS, DWI, DTI και PWI με τη χρήση πηνίου εγκεφάλου 4 καναλιών τύπου birdcage. Το πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στον Πίνακα 8.1.

Μεταεξεργασία Δεδομένων

Τα όρια των όγκων ορίστηκαν από δύο διαφορετικούς ακτινολόγους και σε περιπτώσεις όπου παρατηρήθηκαν διαφοροποιήσεις των παραπάνω ορίων, μία κατά μέσο όρο οριοθέτηση ελήφθη. Η περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών προσδιορίστηκε ως η περιοχή με υψηλό σήμα σε εικόνα βαρύτητας T2 σε συνδυασμό με κυστικά και νεκρωτικά τμήματα και με ετερογενή ή δακτυλιοειδή ενίσχυση του σήματος σε απεικόνιση T1 μετά την έγχυση του σκιαγραφικού. Ως περιοχή εξωτερικά της βλάβης ορίστηκε η περιοχή όπου παρατηρήθηκε υψηλό σήμα σε T2-FSE και T2-FLAIR εικόνες και ίση/μειωμένη ένταση σήματος σε απεικόνιση T1 μετά την έγχυση του σκιαγραφικού. Ωστόσο, ειδικά για την περίπτωση των γλοιοβλαστωμάτων λόγω της διήθησης που παρουσιάζουν εξωτερικά της βλάβης η παραπάνω οριοθέτηση δεν είναι πάντα άμεσα εφικτή. Προκειμένου να αντιμετωπιστεί το

συγκεκριμένο πρόβλημα, ως περιοχή εξωτερικά της βλάβης ορίστηκε η περιοχή 1 cm από την περιοχή του υποτιθέμενου όγκου. Η ανάλυση των δεδομένων της διάχυσης, της αιμάτωσης, της φασματοκοσπίας καθώς ο υπολογισμός των κλασμάτων των μεταβολιτών πραγματοποιήθηκε στο σταθμό εργασίας Advantage Linux χρησιμοποιώντας το Functool λογισμικό σύμφωνα με τον Πίνακα 8.2.

Πρωτόκολλο Συμβατικής MRI	
Πριν την έγχυση του σκιαγραφικού	Εικόνα βαρύτητας T1-FSE (TR/TE=700ms/9.3ms) σε οβελιαίο επίπεδο
	Εικόνα βαρύτητας T1-FSE (TR/TE=700ms/9.3ms) σε εγκάρσιο επίπεδο
	Εικόνα βαρύτητας T2-FSE (TR/TE=2,640ms/102ms) σε εγκάρσιο επίπεδο
	Εικόνα βαρύτητας T2-FSE (TR/TE=2,920ms/102ms) σε στεφανιαίο επίπεδο
Μετά την έγχυση του σκιαγραφικού	Εικόνα βαρύτητας T2-FLAIR (TR/TE=8,500ms/130 ms) σε εγκάρσιο επίπεδο
	Εικόνα βαρύτητας T1-FSE (TR/TE/700ms/9.3ms) σε εγκάρσιο επίπεδο
	3D-SPGR-TR/TE= 6.9ms/2.1ms, 12° γωνία νεύσης, 240*240 mm ² FOV, 136 τομές με πυκνότητα 1mm
Φασματοσκοπία Προτονίου (¹H MRS)	
Ακολουθία PRESS σε δύο διαστάσεις - προπαλμοί καταστολής του σήματος του νερού και ομογενοποίηση του μαγνητικού πεδίου (shimming) στην περιοχή ενδιαφέροντος	
Τεχνική Μονού Ογκοστοιχείου PROton Brain Exam (PROBE) Single Voxel (SV)	TR/TE=1500ms /35ms , Nacq=128, Μέγεθος Ογκοστοιχείου ≤3.375 cm ³
Τεχνική χημικής μετατόπισης (2D-MRSI)	TR/TE=1,000ms /144ms , Βήματα Κωδικοποίησης Φάσης = 16x16, πάχος =10mm FOV-ανάλογα με την ανατομία του εγκεφάλου του ασθενούς, 1 έως 4 ογκοστοιχεία χρησιμοποιήθηκαν για την κατασκευή του τελικού φάσματος.
Τεχνικές Διάχυσης (DWI-DTI)	
Single shot, spin echo, echo planar απεικόνιση με b-τιμές 0 και 1,000 s/mm ² , TR/TE= 8000ms/89.8ms, FOV= 24mm, πάχος τομής= 40mm με gap= 1mm και NEX=1. Προσδιορισμός της διάχυσης σε 15 διευθύνσεις	
Τεχνικές Δυναμικής Αιμάτωσης (PWI)	
Single shot gradient-echo, echo-planar απεικόνιση	TR/TE= 2000ms /20.7msec, γωνία νεύσης= 60°, FOV= 24, NEX=1 Κατά την διέλευση της σκιαγραφικής ουσίας σε μορφή bolus η δόση του σκιαγραφικού πρέπει να είναι >0.4 mmol/kg σωματικού βάρους

Πίνακας 8.1 Πλήρες πρωτόκολλο MRI

Φασματοσκοπία Πρωτονίου (¹H-MRS)		
Μεταπεξεργασία	Διόρθωση βάσης, αντιστροφή της συχνότητας και μετατόπιση της φάσης. Γκαουσιανές καμπύλες τοποθετήθηκαν στις κορυφές των NAA, Cho, Cr, Lipid και Lactate για τον προσδιορισμό της μέγιστης κορυφής στην εκάστοτε περιοχή του μεταβολίτη.	
Τοποθέτηση Ογκοστοιχείου	Εγκάρσια εικόνα βαρύτητας T2- FLAIR ή T2-FSE, οβελιαία εικόνα βαρύτητας T1- FSE και στεφανιαία εικόνα βαρύτητας T2- FSE.	
Ορθογώνιο Ογκοστοιχείο	Μέγεθος Ογκοστοιχείου $\leq 3.375 \text{ cm}^3$	
Μετρήσεις : Περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης	Φάσμα	
	Κλάσματα Μεταβολιτών	TE =35msec: NAA/Cr, Cho/Cr , ml/Cr
		TE =144msec: NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, (Lip+Lac)/Cr
Τεχνικές Διάχυσης (DWI-DTI)		
Τοποθέτηση ROI	Παραμετρικοί χάρτες ADC και FA. Εικόνες υποβάθρου βαρύτητας T2-FSE, T2-FLAIR και T1-FSE μετά την έγχυση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας	
Μέγεθος ROI	14-35 mm ²	
Μετρήσεις : Περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης	Παράμετροι Διάχυσης ADC, FA	
Τεχνικής Δυναμικής Αιμάτωσης (PWI)		
Μεταπεξεργασία	Διόρθωση σφαλμάτων κίνησης σε εικόνες βαρύτητας T2*	
Gamma-variate fitting	Διόρθωση contrast agent extravasation on the first pass bolus curve	
Τοποθέτηση ROI	Παραμετρικός χάρτης rCBV. Εικόνες βαρύτητας T2-FSE και T1-FSE μετά την έγχυση της σκιαγραφικής παραμαγνητικής ουσίας	
Μέγεθος ROI	20-64 mm ²	
Μετρήσεις : Περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης	Παράμετρος Αιμάτωσης relative CBV (rCBV)	

Πίνακας 8.2 Πρωτόκολλο μεταπεξεργασίας των δεδομένων από τις τεχνικές ¹H-MRS, DWI, DTI και PWI.

Δημιουργήθηκε μία βάση MR δεδομένων από την αξιολόγηση 126 κλινικών περιπτώσεων, στα πλαίσια της ερευνητικής δραστηριότητας του εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής και Ακτινολογίας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, η οποία περιείχε τα ποσοτικά δεδομένα των τεχνικών απεικόνισης δηλαδή τα κλάσματα των μεταβολιτών (NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, mI/Cr and (Lip+Lac)/Cr), το φαινομενικό συντελεστή διάχυσης (ADC), την κλασματική ανισοτροπία (FA) και το σχετικό όγκο αιμάτωσης (rCBV). (Πίνακες 8.3, Πίνακες 8.4)

Περιοχή Εσωτερικό της Βλάβης										
	Φασματοσκοπία Μονού Ογκοστοιχείου			Φασματοσκοπία Χημικής Μετατόπισης				Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης		
	NAA/Cr	Cho/Cr	mI/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	Cho/NAA	(Lip+Lac)/Cr	ADC	FA	rCBV
Γλοίωμα I	1.27±0.31	1.19±0.18	0.69±0.12	1.48±0.53	1.89±0.38	1.43±0.57	0.78±0.35	1.26±0.11	0.25±0.10	2.31±0.95
Γλοίωμα II	0.86±0.28	1.68±0.44	0.92±0.21	1.04±0.36	2.25±1.00	2.64±1.52	0.49±0.23	1.42±0.26	0.13±0.03	2.30±0.74
Γλοίωμα III	1.05±0.30	1.99±0.44	1.03±0.32	1.24±0.30	2.75±1.31	2.35±1.21	1.42±1.20	1.27±0.25	0.18±0.08	4.32±1.06
Γλοίωμα IV	1.01±0.34	2.19±0.84	0.89±0.31	1.18±0.42	3.04±1.20	2.97±1.73	3.35±3.27	1.13±0.11	0.14±0.05	7.75±2.14
Μετάσταση	1.41±0.47	2.46±1.71	0.78±0.22	1.66±0.61	3.08±1.90	2.13±1.95	5.50±5.69	1.06±0.22	0.12±0.04	7.62±2.42
Μηνιγγίωμα	1.18±0.43	3.45±1.64	0.84±0.18	1.36±0.55	4.23±2.13	3.61±2.10	1.73±0.80	0.91±0.16	0.22±0.08	8.77±4.25

Πίνακας 8.3 Μέσες τιμές των δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών.

Περιοχή Εξωτερικό της Βλάβης										
	Φασματοσκοπία Μονού Ογκοστοιχείου			Φασματοσκοπία Χημικής Μετατόπισης				Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης		
	NAA/Cr	Cho/Cr	mI/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	Cho/NAA	(Lip+Lac)/Cr	ADC	FA	rCBV
Γλοίωμα I	1.53±0.35	1.01±0.19	0.71±0.14	1.75±0.58	1.27±0.23	0.77±0.21	0.45±0.16	1.00±0.14	0.24±0.04	0.95±0.25
Γλοίωμα II	1.54±0.40	0.91±0.19	0.54±0.04	1.80±0.32	1.08±0.22	0.67±0.26	0.52±0.25	0.98±0.21	0.28±0.04	0.95±0.39
Γλοίωμα III	1.35±0.34	1.14±0.27	0.52±0.07	1.52±0.51	1.40±0.33	1.07±0.54	0.37±0.11	1.06±0.16	0.30±0.08	2.22±0.61
Γλοίωμα IV	1.24±0.38	1.25±0.39	0.56±0.11	1.47±0.44	1.67±0.50	1.26±0.58	0.67±0.40	1.15±0.18	0.28±0.06	2.82±1.09
Μετάσταση	1.51±0.20	0.96±0.18	0.50±0.12	1.82±0.27	1.17±0.22	0.67±0.12	0.57±0.26	1.14±0.12	0.25±0.05	0.94±0.31
Μηνιγγίωμα	1.55±0.33	0.88±0.17	0.48±0.09	1.98±0.41	1.10±0.21	0.57±0.14	0.52±0.32	1.04±0.17	0.32±0.06	0.98±0.32

Πίνακας 8.4 Μέσες τιμές των δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας για την περιοχή εξωτερικά των εξεργασιών.

Τέλος, έπειτα από εκτενή βιβλιογραφική έρευνα, δημιουργήθηκε μία δεύτερη βάση δεδομένων αποτελούμενη από τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες ποσοτικές τιμές παραμέτρων διάχυσης, αιμάτωσης και κλασμάτων μεταβολιτών.

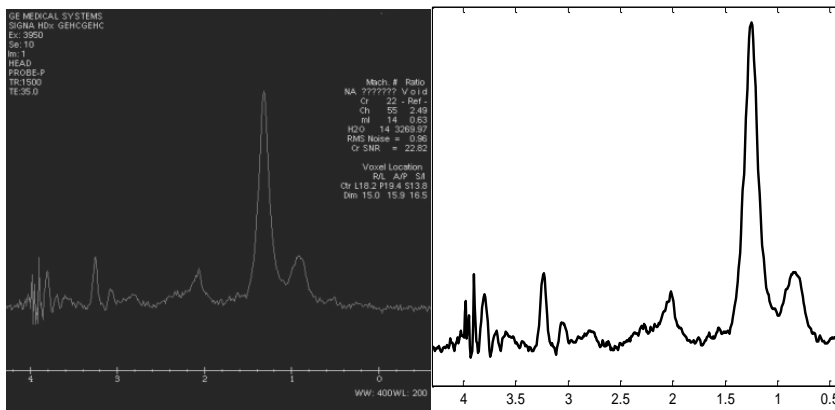
Ανακατασκευή φασμάτων

Τεχνική Μονού Ογκοστοιχείου

Πραγματοποιήθηκε η ανακατασκευή τα φασμάτων μονού ογκοστοιχείου (.png format) που προέκυψαν από τη διαδικασία αποθήκευσης των φασματικών δεδομένων στο Μαγνητικό Τομογράφο GE Signa (Release 15) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Κάνοντας χρήση του MATLAB (Matrix Laboratory), το κάθε φάσμα αντιστοιχεί σε έναν πίνακα 512x512 στοιχείων όπου το κάθε στοιχείο αντιστοιχεί σε ένα pixel της εικόνας του φάσματος. Το κάθε στοιχείο του πίνακα λαμβάνει τιμές από ένα εύρος τιμών 0 έως 256 ανάλογα με το χρώμα που έχει το αντίστοιχο pixel της εικόνας του φάσματος. Ενδεικτικά, η τιμή 255 αντιστοιχεί στο λευκό χρώμα με το οποίο απεικονίζονται οι πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία λήψης του φάσματος και τα δεδομένα του ασθενούς, η τιμή 128 αντιστοιχεί στο γκρι χρώμα που αντιστοιχεί στα δεδομένα του φάσματος και η τιμή 0 αντιστοιχεί το μαύρο χρώμα του φόντου του φάσματος. Υλοποιήθηκε κώδικας στο MATLAB για τη διεξαγωγή των παρακάτω εργασιών:

- Αφαίρεση του φόντου της εικόνας: η φασματική πληροφορία απεικονίζεται με γκρι χρώμα το οποίο αντιστοιχεί σε τιμές pixel από 100 έως 200 ενώ οι πληροφορίες σχετικά με την εξέταση της φασματοσκοπίας (όνομα ασθενούς, ημερομηνίας εξέτασης κ.τ.λ.) απεικονίζονται με λευκό χρώμα, κυρίως, το οποίο αντιστοιχεί σε τιμή pixel 255.
- Περικοπή της αρχικής εικόνας του φάσματος προκειμένου να εμπεριέχει μόνο την κύρια περιοχή ενδιαφέροντος – περιοχή φάσματος .
- Ανακατασκευή φάσματος: Ορίζουμε τον άξονα x με το διάνυσμα [0.39 4.3] και τον άξονα y με το διάνυσμα [0 1000], λόγω μη βαθμονόμησής του. Ελέγχουμε κάθε στήλη του πίνακα για μη μηδενικά στοιχεία και τα στοιχεία του πίνακα που θα προκύψουν τα ταξινομούμε στις νέες διαστάσεις του ανακατασκευασμένου φάσματος.

Στην εικόνα 8.1 απεικονίζεται το αρχικό φάσμα μορφής .png (α) ενός φάσματος μετάστασης, το ανακατασκευασμένο φάσμα όπως προκύπτει από τον κώδικα Matlab απεικονίζεται με μαύρο χρώμα (β).



Εικόνα 8.1: Ανακατασκευασμένο φάσμα για την τεχνική μονού ογκοστοιχείου.

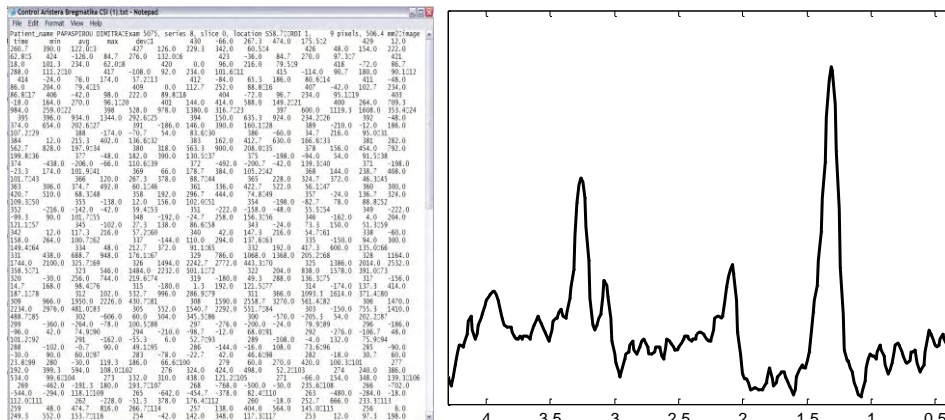
Απεικόνιση χημικής μετατόπισης

Για την ανακατασκευή του φάσματος χημικής απεικόνισης επεξεργαστήκαμε τα φάσματα (.txt format) όπως προέκυψαν από τη διαδικασία αποθήκευσης των φασματικών δεδομένων στο Μαγνητικό Τομογράφο GE Signa (Release 15) του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας.

Ο κώδικας που υλοποιήθηκε στο MATLAB εκτελεί:

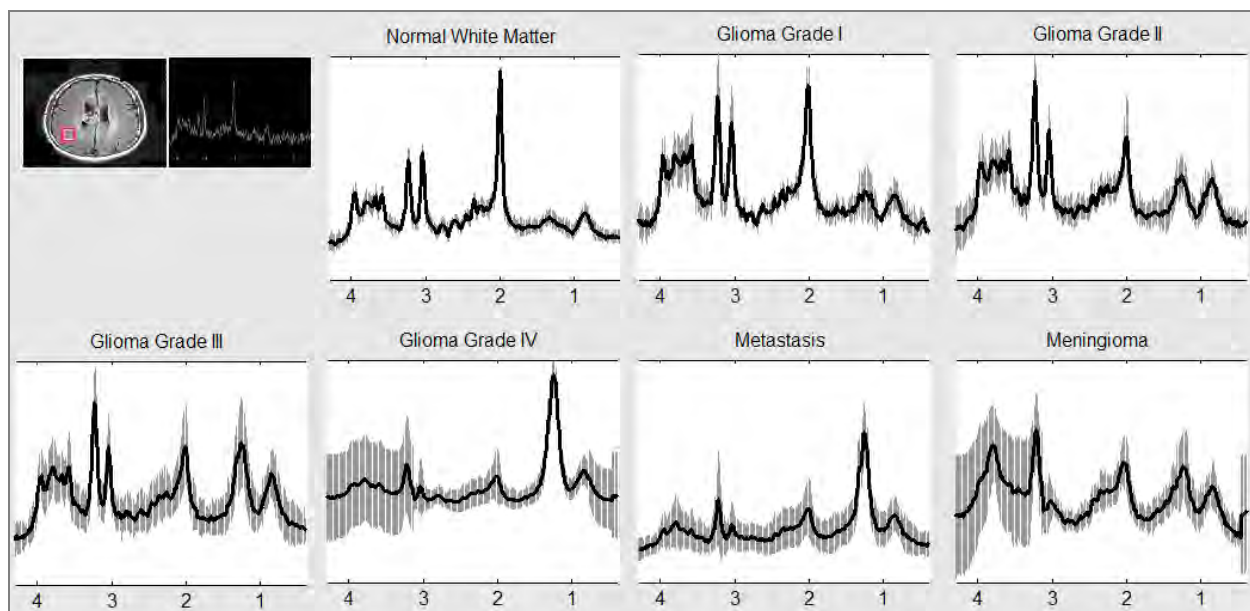
- Ανάγνωση του .txt αρχείου και απομόνωση των δεδομένων και λεπτομερειών της εξέτασης π.χ. όνομα ασθενή, αριθμός εξέτασης.
- Ανάκτηση της φασματικής πληροφορίας από το .txt αρχείο και απεικόνισή της στην φασματική περιοχή 0.39 έως 4.3 ppm.

Στην εικόνα 8.2 απεικονίζεται το .txt αρχείο που αντιστοιχεί στο φάσμα όπως προκύπτει από την τεχνική της χημικής μετατόπισης ενός φάσματος μετάστασης, το ανακατασκευασμένο φάσμα όπως προκύπτει από τον κώδικα Matlab απεικονίζεται με μαύρο χρώμα.

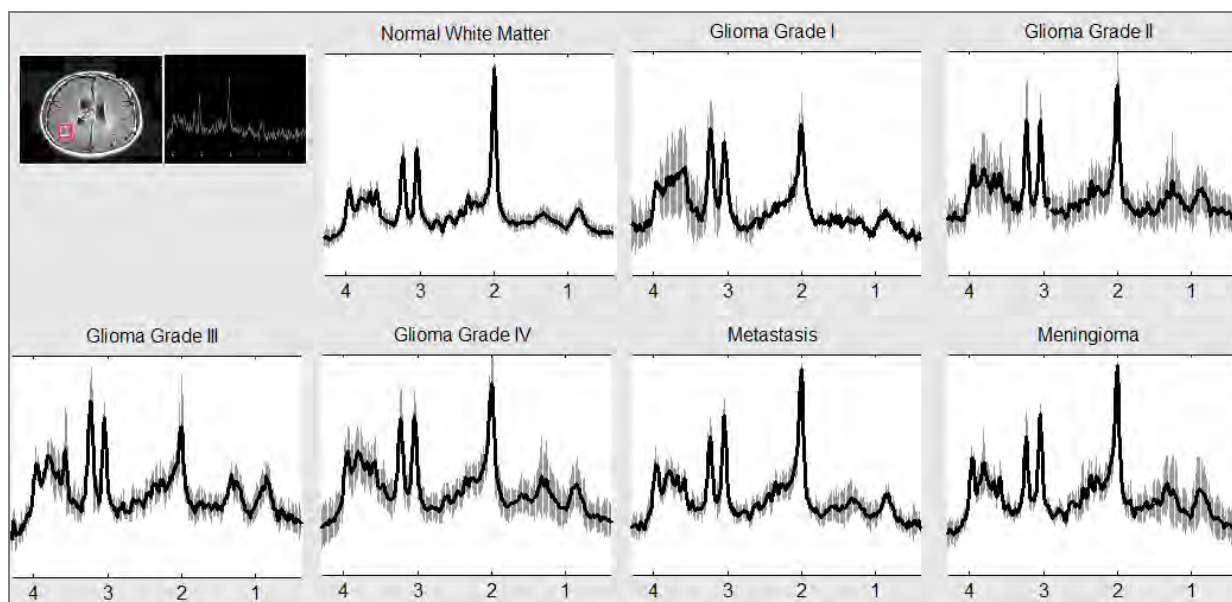


Εικόνα 8.2: Ανακατασκευασμένο φάσμα για την τεχνική χημικής μετατόπισης.

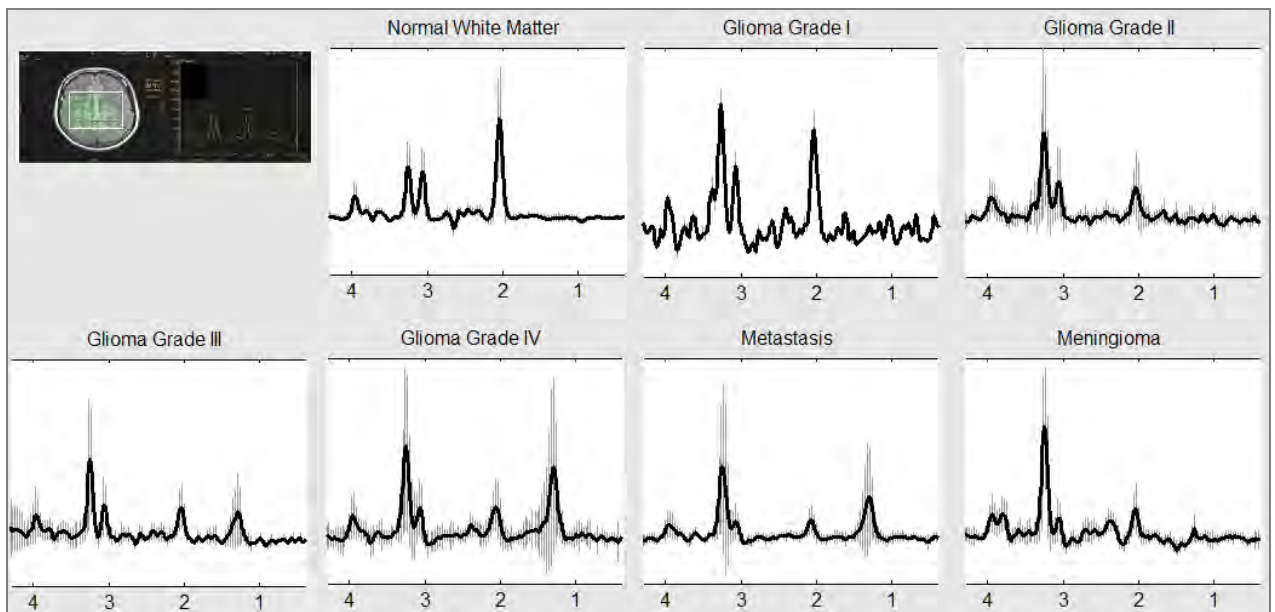
Αφού ολοκληρώθηκε η ανακατασκευή των φασμάτων των 126 κλινικών περιπτώσεων, δημιουργήθηκε μία δεύτερη βάση δεδομένων η οποία εμπεριείχε τα μέσα φάσματα \pm την τυπική απόκλιση κάθε τύπου βλάβης και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος και για τις δύο τεχνικές φασματοσκοπίας πρωτονίου (Εικόνα 8.3, Εικόνα 8.4, Εικόνα 8.5, Εικόνα 8.6)



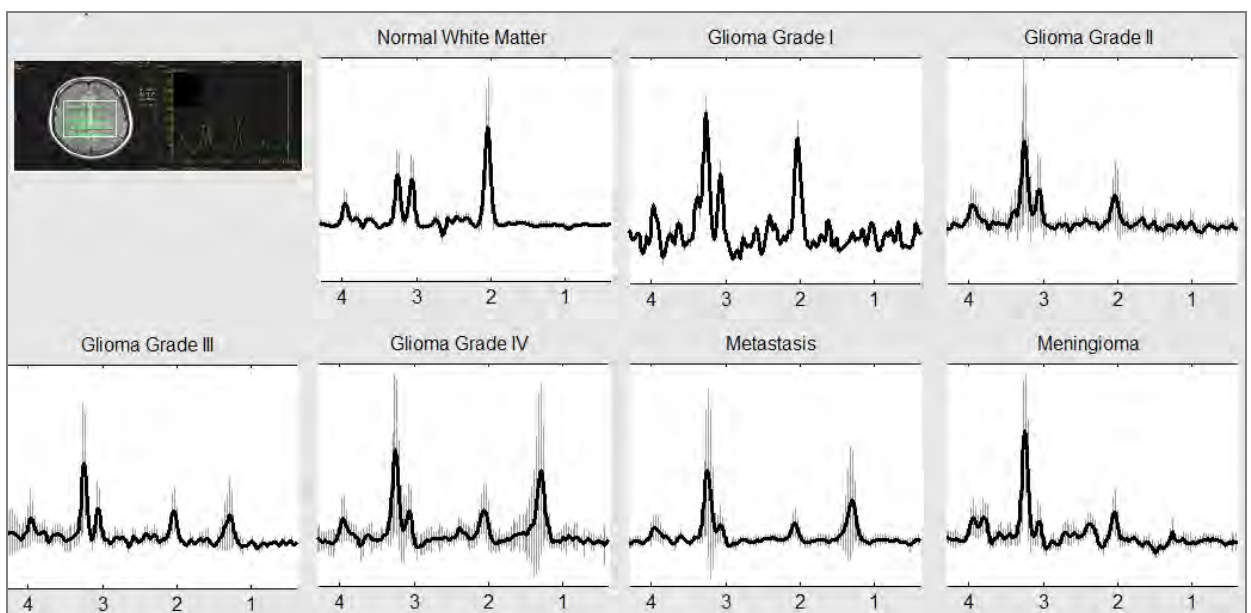
Εικόνα 8.3 Μέσα Φάσματα Τεχνικής Μονού Ογκοστοιχείου στο εσωτερικό της Βλάβης



Εικόνα 8.4 Μέσα Φάσματα Τεχνικής Μονού Ογκοστοιχείου στο εξωτερικό Βλάβης



Εικόνα 8.5 Μέσα Φάσματα Τεχνικής Χημικής Μετατόπισης στο εσωτερικό της Βλάβης



Εικόνα 8.6 Μέσα Φάσματα Τεχνικής Χημικής Μετατόπισης στο εξωτερικό της Βλάβης

Δημιουργία μοντέλου ταξινόμησης για το FA.S.M.A

Ανάλυση Αναγνώρισης Προτύπων

Για τη δημιουργία του μοντέλου ταξινόμησης, τα δεδομένα κατηγοριοποιήθηκαν σε 6 κατηγορίες – κλάσεις. Η αντιστοίχιση σε κάθε κλάση πραγματοποιήθηκε με βάση το αποτέλεσμα της ιστολογικής εξέτασης. Οι 6 κλάσεις αντιστοιχούσαν σε Γλοιώματα βαθμού I (G1), Γλοιώματα βαθμού II (G2), Γλοιώματα βαθμού III (G3), Γλοιώματα βαθμού IV (G4), Μεταστάσεις (MT) και Μηνιγγιώματα (MNG). Τέσσερις μέθοδοι μηχανικής εκμάθησης χρησιμοποιήθηκαν: Support Vector Machines [C. Cortes 1995], Naïve Bayes [John 1995, Kazmierska, J. 2008], Linear Discriminant Analysis [McLachlan 1992, Everitt BS1991] και k- Nearest Neighbor (k-NN)[[Cover 1967, Wang 2007]. Το σύστημα ταξινόμησης που δημιουργήθηκε περιελάμβανε 8 ανεξάρτητα μοντέλα ταξινόμησης για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος (Πίνακας 8.5). Τα 8 μοντέλα ταξινόμησης εκπαιδεύτηκαν κάνοντας χρήση των φασματοσκοπικών δεδομένων χρόνου χαμηλής ηχούς (Short TE - 35msec), χρόνου υψηλής ηχούς (Long TE -144 msec) καθώς και το συνδυασμό των δύο χρόνων ηχούς (Short TE+Long TE). Τα δεδομένα από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης (DWI+DTI+PWI) αποτελέσαν το χώρο στιγμιότυπων του 4^{ου} μοντέλου ταξινόμησης, ενώ το 5^ο εκπαιδεύτηκε μόνο με τη χρήση των ποσοτικών δεδομένων της διάχυσης (DWI+DTI). Η εκπαίδευση των υπόλοιπων μοντέλων βασίστηκε στο συνδυασμό των δεδομένων φασματοσκοπίας χρόνου χαμηλής ηχούς με τις παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης (Short TE+DWI+DTI+PWI), στο συνδυασμό των δεδομένων φασματοσκοπίας χρόνου υψηλής ηχούς με τις παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης (Long TE+DWI+DTI+PWI) και τέλος στο συνδυασμό των δεδομένων φασματοσκοπίας χρόνου χαμηλής και υψηλής ηχούς με τις παραμέτρους διάχυσης και αιμάτωσης (Short TE+ Long TE+ DWI+DTI+PWI).

Περιοχή Εσωτερικά και Εξωτερικά της Βλάβης		
Μοντέλο ταξινόμησης	Χαρακτηριστικά Εκπαίδευσης	Αλγόριθμοι Μηχανικής Εκμάθησης
1°	ΦΠΜΣ χρόνου χαμηλής ηχούς (Short TE): NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr (35 msec)	SVM, Naïve Bayes, LDA, k-NN
2°	ΦΠΜΣ χρόνου υψηλής ηχούς (Long TE): NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, (Lips+Lac)/Cr (144 msec)	
3°	ΦΠΜΣ χρόνου χαμηλής και υψηλής ηχούς (Short TE+Long TE): NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr (35 msec) NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, (Lips+Lac)/Cr (144 msec)	
4°	Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης (DWI/DTI/PWI) ADC, FA, rCBV	
5°	Τεχνικές Διάχυσης (DWI-DTI) ADC, FA	
6°	ΦΠΜΣ χρόνου χαμηλής ηχούς και Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης (Short TE + DWI-DTI-PWI) NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr (35 msec)+ ADC, FA, rCBV	
7°	ΦΠΜΣ χρόνου υψηλής ηχούς και Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης (Long TE + DWI-DTI-PWI) NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, (Lips+Lac)/Cr (144 msec) ADC, FA, rCBV	
8°	ΦΠΜΣ χρόνου χαμηλής και υψηλής ηχούς και Τεχνικές Διάχυσης και Αιμάτωσης (Short TE + Long TE + DWI-DTI-PWI) NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr (35 msec) NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, (Lips+Lac)/Cr (144 msec) ADC, FA, rCBV	

Πίνακας 8.5 Παρουσιάζονται τα 8 μοντέλα ταξινόμησης με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά που χρησιμοποιήθηκαν για τη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά των βλαβών.

Επιλογή Χαρακτηριστικών

Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει τη σημαντική συνεισφορά της εφαρμογής των προαναφερθέντων τεχνικών σε συνδυασμό με την απεικόνιση της συμβατικής μαγνητικής τομογραφίας. Τα ποσοτικά δεδομένα που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης έχουν αποδειχτεί σημαντικοί δείκτες για τη διαφοροποίηση των βλαβών του κεντρικού νευρικού συστήματος τόσο για την περιοχή εξωτερικά των εξεργασιών όσο και εξωτερικά αυτών [Chiang 2004, Liu 2011, Tsougos 2012, Law 2002, Cha 2009, Tsolaki 2013]. Η επιλογή των συγκεκριμένων χαρακτηριστικών για την εκπαίδευση των ταξινομητών βασίστηκε στην αποδεδειγμένη διαγνωστική τους αξία στο χαρακτηρισμό των ενδοκρανιακών βλαβών. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν από την τεχνική φασματοσκοπίας πρωτονίου, διάχυσης και αιμάτωσης ήταν αντίστοιχα τα κλάσματα των μεταβολιτών NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, mI/Cr and (Lip+Lac)/Cr για χρόνους χαμηλής

(35msec) και υψηλής ηχούς (144msec), ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (ADC), ο δείκτης της κλασματικής ανισοτροπίας (FA) και ο σχετικός όγκος αιμάτωσης (rCBV). Τα μοντέλα ταξινόμησης που δημιουργήθηκαν με τα χαρακτηριστικά που αντιστοιχούν στο καθένα και χρησιμοποιήθηκαν για τη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.5.

Εκπαίδευση και Έλεγχος Μοντέλων Ταξινόμησης

Όλες οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης εφαρμοστήκαν για ένα πλήθος δυαδικών ταξινομητών παρόλο που ορισμένες (Naïve Bayes, k-NN) δύναται να εφαρμοστούν σε προβλήματα ταξινόμησης πολλαπλών τάξεων. Κύριος λόγος για την επιλογή της παραπάνω πρακτικής, αποτέλεσε το γεγονός ότι η μετατροπή ενός προβλήματος πολλαπλών τάξεων σε επιμέρους δυαδικά προβλήματα ταξινόμησης έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός απλούστερου υπολογιστικά μοντέλου το οποίο απαιτεί λιγότερο χρόνο κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσής του [Fürnkranz 2002].

Συνολικά σε κάθε σχήμα ταξινόμησης εκπαιδεύτηκαν 120 δυαδικοί ταξινομητές, 30 ανά μέθοδο μηχανικής εκμάθησης τόσο για την περιοχή εσωτερικά όσο και εξωτερικά των εξεργασιών.

Για την αξιολόγηση της απόδοσης των ταξινομητών, εφαρμόσαμε τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης σε 10 μέρη (10-fold cross-validation). Η συγκεκριμένη διαδικασία επαναλήφθηκε 100 φορές, κάθε φορά διαιρώντας τυχαία το σύνολο δεδομένων ώστε να αποφευχθεί πιθανό bias από την επιλογή συγκεκριμένου συνόλου εκπαίδευσης και ελέγχου. Η απόδοση του συστήματος ταξινόμησης μετρήθηκε υπολογίζοντας μία σειρά από μετρικές παραμέτρους: Ακρίβεια, Ευαισθησία, Ειδικότητα, F1, Γεωμετρικός Μέσος των ανακλήσεων, καθώς και τα μεγέθη του ποσοστού λάθους εξισορρόπησης και του ποσοστού λάθους. Το ποσοστό λάθους εξισορρόπησης αποτελεί ιδιαίτερα σημαντική μέτρηση μιας και ενδείκνυται για περιπτώσεις όπου η μία από τις δύο κατηγορίες εκπροσωπείται στο διαφορικό πρόβλημα με αριθμό δεδομένων μικρότερο συγκριτικά με το σύνολο δεδομένων της άλλης κατηγορίας, όπως παρατηρείται στη δική μας μελέτη [Garcia-Gomez 2009]. Η πληθώρα των παραπάνω κριτηρίων απόδοσης του ταξινομητή επιλέχθηκε προκειμένου να διεξαχθεί όσο το δυνατόν ακριβέστερη αξιολόγηση. Τέλος, πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός των πινάκων σύγχυσης (confusion matrices) για τις 100 τυχαίες διαιρέσεις του συνόλου δεδομένων.

Για την εκπαίδευση των δυαδικών SVM ταξινομητών χρησιμοποιήθηκε η συνάρτηση πυρήνα ακτινικής βάσης και για τον προσδιορισμό των παραμέτρων σ και C υλοποιήθηκε

κώδικας για την ανεύρεση των βέλτιστων τιμών των παραμέτρων. Στον αλγόριθμο της κοντινότερης γειννίας, η επιλογή της παραμέτρου k (πλήθος κοντινότερων γειτόνων) πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας υπόψη το πλήθος των δεδομένων στο χώρο των στιγμιότυπων του εκάστοτε δυαδικού μοντέλου ταξινόμησης. Δεδομένου ότι οι τιμές του k θα πρέπει να είναι περιττοί αριθμοί και μικρότεροι [Qi et al.2002] ή ίσοι [Li 2011] της τετραγωνικής ρίζας του συνολικού αριθμού των δεδομένων, στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε έλεγχος με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης για τους περιττούς αριθμούς οι οποίοι ήταν ίσοι και μικρότεροι από την τετραγωνική ρίζα του πλήθους των δεδομένων σε κάθε δυαδικό πρόβλημα ταξινόμησης.

Τέλος, για τον έλεγχο της ικανότητας γενίκευσης των εκπαιδευμένων ταξινομητών σε νέες άγνωστες οντότητες, χρησιμοποιήθηκε ένα ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας το οποίο επεξεργάστηκε κάτω από τις ίδιες συνθήκες, όπως αυτές περιγράφηκαν προηγουμένως στα πρωτόκολλα απεικόνισης. Το ανεξάρτητο σύνολο αποτελούνταν από 18 ασθενείς με ιστοπαθολογική διάγνωση (γλοιώματα βαθμού I: 3, γλοιώματα βαθμού II: 3, γλοιώματα βαθμού III: 3, γλοιώματα βαθμού IV:3, Μετάσταση: 3 , Μηνιγγίωμα: 3).

Ταξινόμηση Πολλαπλών κλάσεων

Για την επίλυση του πολλαπλών κλάσεων προβλήματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ‘ένας – εναντίον-ενός’ (one-against-one) όπως περιγράφηκε στο γενικό μέρος της παρούσας διατριβής και ακολουθήθηκε η στρατηγική της ψηφοφορίας προκειμένου η άγνωστη οντότητα να κατηγοριοποιείται στην κλάση με τις περισσότερες ψήφους. Ως εκ τούτου, το FA.S.M.A. θα είναι σε θέση να καταλήξει σε μια συνολική απόφαση η οποία θα προκύψει από το συνυπολογισμό των αποτελεσμάτων ταξινόμησης των πολλαπλών εκπαιδευμένων δυαδικών ταξινομητών [S. Røyhønen, 2005].

FA.S.M.A: Γραφικό Περιβάλλον Διεπαφής

Το γραφικό περιβάλλον Διεπαφής (Graphical User Interface (GUI)) του συστήματος FA.S.M.A. δημιουργήθηκε κάνοντας χρήση του MATLAB (Matrix Laboratory) ενός αριθμητικού υπολογιστικού περιβάλλοντος και παράλληλα τέταρτης γενιάς γλώσσα προγραμματισμού. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήσαμε το εργαλείο GUI του MATLAB προκειμένου να δημιουργηθεί ένα εύχρηστο και φιλικό προς το χρήστη δια-δραστικό

περιβάλλον. Ο σχεδιασμός του συστήματος πραγματοποιήθηκε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να περιλαμβάνει όλα τα ανεξάρτητα βήματα ενός πλήρους πρωτοκόλλου εξέτασης δηλαδή επιμέρους παράθυρα διεπαφής για τις τεχνικές ¹H-MRS Short TE, ¹H-MRS Long TE και DWI-DTI-PWI αντίστοιχα καθώς και ένα τελικό παράθυρο στο οποίο συνυπολογίζεται και αξιολογείται ο συνδυασμός των παραπάνω τεχνικών.

Επιπλέον, σχεδιάστηκε ένα εργαλείο εκμάθησης, βασιζόμενο στη βιβλιογραφία, για την παράθεση των κύριων χαρακτηριστικών των ενδοκρανιακών βλαβών που συμπεριλήφθησαν στο σύστημα (Γλοιώματα, Μεταστάσεις, Μηνιγγιώματα).

Τέλος, οι τρεις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων (Μέσες τιμές ποσοτικών δεδομένων, Δημοσιευμένες τιμές των ποσοτικών δεδομένων, Μέσα Φάσματα ανά τύπο βλάβης) ενσωματώθηκαν στο σύστημα.

8.3 Αποτελέσματα

Παρακάτω παρουσιάζονται τα αρχικά αποτελέσματα της κλινικής επικύρωσης και της συμβολής του FA.S.M.A. στη διαφοροποίηση των ενδοκρανιακών βλαβών καθώς και οι κύριες λειτουργίες του συστήματος

Αξιολόγηση μοντέλων ταξινόμησης

Παρατηρήθηκε υψηλή ικανότητα διαχωρισμού μεταξύ των 6 διαφορετικών τύπων βλαβών. Αναλυτικότερα, η καλύτερη συνολική απόδοση, και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος, παρατηρήθηκε στο μοντέλο ταξινόμησης το οποίο εκπαιδεύτηκε με τους δυαδικούς SVM ταξινομητές κάνοντας χρήση του συνδυασμού των ποσοτικών δεδομένων (κλάσματα μεταβολιτών Short και Long TE, ADC, FA, rCBV). Η πλειοψηφία των εν λόγω ταξινομητών παρουσίασε ποσοστά ακρίβειας υψηλότερα του 90% στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών και υψηλότερα του 80% στην περιφέρεια των εξεργασιών (Πίνακας 8.13).

Επίσης, καλή απόδοση ταξινόμησης παρουσίασαν και οι LDA και Naïve-Bayes ταξινομητές, και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος, όταν χρησιμοποιήθηκε ως χώρος στιγμιότυπων ο συνδυασμός των ποσοτικών παραμέτρων ενώ η διακριτική ικανότητα των k-NN ταξινομητών υστερούσε συγκρινόμενη με τις προαναφερθείσες μεθόδους. Όταν η διαδικασία της ταξινόμησης διεξήχθη, εκπαιδεύοντας τους ταξινομητές με τα υπόλοιπα σύνολα χαρακτηριστικών, η συνολική ικανότητα διαχωρισμού μειώθηκε συγκρινόμενη με

την απόδοση που επετεύχθη όταν χρησιμοποιήθηκε το σύνολο των παραμέτρων στη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών. Ωστόσο, η ακρίβεια ταξινόμησης στα περισσότερα δυαδικά προβλήματα υπογραμμίζει την σημαντική συνεισφορά των ADC, FA και rCBV παραμέτρων στη διάκριση των ενδοκρανιακών βλαβών. Επιπλέον, οι εν λόγω ακρίβειες σε ορισμένα προβλήματα διαχωρισμού βελτιώνονται περαιτέρω όταν οι παράμετροι διάχυσης και αιμάτωσης συνδυάζονται με φασματοσκοπικά δεδομένα χαμηλής και υψηλής ηχούς (Πίνακες 8.11, 8.12).

Μοντέλο Ταξινόμησης 1ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Χαμηλής Ηχούς – Short TE

Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.72	0.75	0.85	0.72	0.70	0.71	0.61	0.80	0.74	0.71	0.88	0.83	0.71	0.73	0.72
	± sd	0.03	0.05	0.02	0.02	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03
NB	Ακρ.	0.76	0.87	0.87	0.54	0.79	0.78	0.68	0.85	0.78	0.76	0.83	0.88	0.83	0.76	0.68
	± sd	0.04	0.02	0.02	0.05	0.03	0.02	0.04	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.02	0.03
KNN	Ακρ.	0.85	0.74	0.89	0.68	0.78	0.75	0.70	0.86	0.70	0.69	0.91	0.87	0.84	0.76	0.68
	± sd	0.02	0.04	0.02	0.05	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03	0.03	0.00	0.02	0.02	0.01	0.02
LDA	Ακρ.	0.86	0.80	0.80	0.67	0.65	0.61	0.61	0.83	0.74	0.70	0.86	0.86	0.73	0.70	0.68
	± sd	0.03	0.05	0.02	0.02	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03

Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.77	0.69	0.72	0.59	0.81	0.78	0.83	0.61	0.75	0.79	0.75	0.74	0.79	0.82	0.63
	± sd	0.04	0.03	0.03	0.05	0.02	0.05	0.03	0.04	0.03	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.03
NB	Ακρ.	0.76	0.81	0.98	0.84	0.95	0.89	0.96	0.94	0.84	0.69	0.95	0.93	0.85	0.90	0.84
	± sd	0.02	0.03	0.02	0.05	0.02	0.01	0.04	0.04	0.03	0.02	0.04	0.03	0.03	0.02	0.04
KNN	Ακρ.	0.84	0.75	0.88	0.67	0.77	0.75	0.81	0.65	0.74	0.71	0.80	0.67	0.80	0.75	0.62
	± sd	0.04	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.03	0.01	0.03	0.04	0.02	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.84	0.73	0.69	0.68	0.70	0.57	0.64	0.48	0.79	0.74	0.88	0.58	0.82	0.77	0.57
	± sd	0.04	0.03	0.03	0.05	0.02	0.05	0.03	0.04	0.03	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.03

Πίνακας 8.6 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για τα φασματοσκοπικά δεδομένα χαμηλής ηχούς. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 2ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Υψης Ηχούς – Long TE

Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.70	0.77	0.92	0.59	0.81	0.83	0.89	0.87	0.82	0.72	0.87	0.81	0.76	0.64	0.76
	± sd	0.03	0.03	0.01	0.04	0.01	0.01	0.04	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.04
NB	Ακρ.	0.73	0.56	0.92	0.72	0.79	0.79	0.94	0.88	0.75	0.70	0.89	0.85	0.66	0.71	0.70
	± sd	0.05	0.05	0.02	0.04	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.03	0.02	0.04	0.02	0.02
KNN	Ακρ.	0.69	0.56	0.90	0.75	0.78	0.75	0.91	0.91	0.84	0.69	0.84	0.72	0.71	0.77	0.79
	± sd	0.04	0.05	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.02	0.01
LDA	Ακρ.	0.68	0.49	0.74	0.76	0.73	0.59	0.71	0.88	0.78	0.61	0.74	0.84	0.61	0.67	0.73
	± sd	0.03	0.03	0.01	0.04	0.01	0.01	0.04	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.03	0.02	0.04

Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.63	0.84	0.89	0.69	0.85	0.62	0.71	0.57	0.71	0.85	0.75	0.56	0.72	0.85	0.65
	± sd	0.03	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.00	0.03	0.03	0.02	0.03	0.04	0.03	0.01	0.03
NB	Ακρ.	0.56	0.58	0.83	0.72	0.88	0.73	0.74	0.63	0.88	0.86	0.76	0.45	0.86	0.91	0.59
	± sd	0.05	0.05	0.02	0.03	0.01	0.03	0.03	0.05	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.01	0.05
KNN	Ακρ.	0.60	0.48	0.81	0.71	0.89	0.77	0.79	0.56	0.75	0.77	0.82	0.56	0.85	0.89	0.51
	± sd	0.03	0.05	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.04	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01	0.02	0.03
LDA	Ακρ.	0.62	0.53	0.63	0.67	0.75	0.62	0.60	0.62	0.76	0.76	0.79	0.66	0.91	0.86	0.64
	± sd	0.03	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.00	0.02	0.03	0.02	0.03	0.04	0.03	0.01	0.03

Πίνακας 8.7 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για τα φασματοσκοπικά δεδομένα υψηλής ηχούς. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 3ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Χαμηλής και Υψηλής Ηχούς Short TE -Long TE

Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.78	0.71	0.91	0.69	0.74	0.77	0.76	0.91	0.76	0.74	0.95	0.79	0.67	0.78	0.69
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.72	0.72	0.91	0.62	0.74	0.77	0.93	0.90	0.75	0.74	0.90	0.84	0.75	0.75	0.73
	± sd	0.04	0.02	0.02	0.05	0.02	0.03	0.00	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.03
KNN	Ακρ.	0.75	0.67	0.96	0.65	0.79	0.81	0.88	0.94	0.84	0.66	0.99	0.80	0.75	0.75	0.80
	± sd	0.02	0.04	0.01	0.03	0.02	0.02	0.00	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.02
LDA	Ακρ.	0.81	0.71	0.75	0.70	0.75	0.64	0.67	0.86	0.64	0.72	0.77	0.84	0.67	0.74	0.70
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02

Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.66	0.78	0.88	0.70	0.89	0.78	0.64	0.64	0.70	0.80	0.73	0.56	0.83	0.85	0.64
	± sd	0.04	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05	0.02	0.00	0.02	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.69	0.65	0.79	0.71	0.87	0.73	0.74	0.65	0.86	0.81	0.77	0.58	0.82	0.90	0.68
	± sd	0.04	0.05	0.02	0.03	0.01	0.03	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03	0.04	0.02	0.02	0.04
KNN	Ακρ.	0.63	0.49	0.80	0.73	0.86	0.81	0.76	0.59	0.79	0.80	0.84	0.60	0.85	0.91	0.62
	± sd	0.03	0.03	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.04	0.02	0.02	0.02	0.03	0.01	0.02	0.04
LDA	Ακρ.	0.81	0.82	0.69	0.64	0.74	0.59	0.71	0.52	0.79	0.76	0.85	0.71	0.15	0.84	0.55
	± sd	0.04	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01	0.05	0.02	0.00	0.02	0.04	0.03	0.03	0.02	0.02

Πίνακας 8.8 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για τα φασματοσκοπικά δεδομένα χαμηλής και υψηλής ηχούς. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 4ο Τεχνικές Διάχυσης και Δυναμικής Αιμάτωσης DWI-DTI-PWI																
Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.78	0.73	0.97	0.84	0.92	0.91	0.98	0.96	0.82	0.72	1.00	0.92	0.90	0.90	0.80
	± sd	0.03	0.04	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.00	0.02	0.02	0.00	0.02
NB	Ακρ.	0.83	0.82	0.97	0.88	0.98	0.92	0.97	1.00	0.88	0.71	0.94	1.00	0.85	0.86	0.75
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.03	0.00	0.01	0.03	0.00	0.03	0.01	0.00	0.00	0.03	0.01	0.03
KNN	Ακρ.	0.58	0.87	0.98	0.88	0.98	0.94	1.00	1.00	0.83	0.66	1.00	0.99	0.88	0.79	0.80
	± sd	0.03	0.03	0.00	0.01	0.00	0.01	0.00	0.00	0.02	0.02	0.00	0.01	0.03	0.01	0.02
LDA	Ακρ.	0.90	0.83	0.95	0.78	0.97	0.85	0.90	0.94	0.86	0.56	0.98	1.00	0.89	0.90	0.81
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02
Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.68	0.93	0.96	0.83	0.90	0.64	0.72	0.67	0.75	0.87	0.57	0.72	0.88	0.93	0.78
	± sd	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.03	0.02	0.02	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.56	0.97	0.96	0.82	0.91	0.78	0.79	0.77	0.91	0.97	0.67	0.63	0.88	0.89	0.75
	± sd	0.05	0.04	0.01	0.03	0.02	0.02	0.01	0.03	0.01	0.01	0.03	0.05	0.02	0.02	0.02
KNN	Ακρ.	0.42	0.92	0.97	0.82	0.93	0.81	0.76	0.74	0.89	0.97	0.68	0.54	0.90	0.94	0.70
	± sd	0.04	0.01	0.00	0.03	0.00	0.01	0.03	0.03	0.02	0.00	0.02	0.04	0.02	0.00	0.03
LDA	Ακρ.	0.69	0.92	0.86	0.93	0.85	0.60	0.79	0.69	0.93	0.85	0.76	0.61	0.85	0.84	0.68
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02

Πίνακας 8.9 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για τα δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MNG: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 5ο Τεχνικές Διάχυσης DWI-DTI																
Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.85	0.64	0.76	0.79	0.81	0.85	0.85	0.83	0.76	0.64	0.85	0.83	0.80	0.87	0.77
	± sd	0.03	0.04	0.03	0.03	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.03	0.03	0.02	0.02	0.01	0.01
NB	Ακρ.	0.81	0.60	0.91	0.89	0.77	0.97	0.79	0.82	0.82	0.74	0.81	0.79	0.85	0.93	0.79
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
KNN	Ακρ.	0.75	0.67	0.93	0.84	0.76	0.89	0.86	0.83	0.69	0.77	0.82	0.89	0.81	0.88	0.73
	± sd	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.88	0.65	0.84	0.64	0.77	0.68	0.90	0.81	0.77	0.59	0.85	0.92	0.82	0.86	0.74
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.47	0.68	0.87	0.56	0.83	0.84	0.87	0.83	0.76	0.69	0.84	0.90	0.72	0.89	0.82
	± sd	0.03	0.06	0.02	0.05	0.02	0.00	0.03	0.03	0.01	0.03	0.03	0.02	0.03	0.01	0.02
NB	Ακρ.	0.57	0.55	0.92	0.67	0.83	0.78	0.83	0.64	0.71	0.56	0.65	0.66	0.58	0.68	0.79
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
KNN	Ακρ.	0.54	0.73	0.89	0.68	0.89	0.79	0.80	0.81	0.67	0.69	0.73	0.66	0.52	0.54	0.73
	± sd	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.54	0.69	0.79	0.59	0.62	0.52	0.77	0.69	0.57	0.63	0.68	0.64	0.49	0.64	0.69
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

Πίνακας 8.10 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για τα δεδομένα διάχυσης. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 6ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Χαμηλής Ηχούς και Τεχνικές Διάχυσης και Δυναμικής Αιμάτωσης Short TE DWI-DTI-PWI

Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.76	0.94	0.97	0.76	0.96	0.89	0.95	0.92	0.93	0.80	0.95	0.90	0.94	0.89	0.85
	± sd	0.03	0.03	0.01	0.03	0.01	0.02	0.01	0.00	0.02	0.02	0.09	0.01	0.02	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.82	0.84	0.97	0.85	0.97	0.93	0.93	0.97	0.90	0.74	0.95	0.96	0.97	0.89	0.75
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.05	0.01	0.01	0.02	0.01	0.03	0.02	0.00	0.02	0.01	0.01	0.03
KNN	Ακρ.	0.77	0.93	0.98	0.80	0.98	0.94	1.00	1.00	0.93	0.68	1.00	1.00	0.95	0.77	0.62
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.79	0.94	0.93	0.83	0.96	0.91	0.93	0.88	0.86	0.71	1.00	0.98	0.93	0.89	0.80
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.76	0.97	0.87	0.80	0.91	0.76	0.76	0.63	0.98	0.91	0.89	0.74	0.93	0.82	0.75
	± sd	0.05	0.03	0.02	0.04	0.01	0.02	0.04	0.04	0.02	0.01	0.03	0.03	0.02	0.01	0.03
NB	Ακρ.	0.81	0.93	0.99	0.76	0.89	0.71	0.78	0.72	0.89	0.93	0.81	0.64	0.89	0.91	0.78
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
KNN	Ακρ.	0.56	0.87	0.97	0.86	0.92	0.76	0.80	0.69	0.95	0.96	0.77	0.59	0.88	0.91	0.62
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.76	0.96	0.86	0.88	0.84	0.57	0.82	0.63	0.96	0.87	0.90	0.66	0.91	0.88	0.72
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

Πίνακας 8.11 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου χαμηλής ηχούς, διάχυσης και αιμάτωσης. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 7ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Υψηλής Ηχούς και Τεχνικές Διάχυσης και Δυναμικής Αιμάτωσης Long TE-DWI-DTI-PWI																
Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.76	0.64	0.97	0.72	0.98	0.89	0.96	0.98	0.78	0.74	0.95	0.92	0.78	0.92	0.86
	± sd	0.03	0.04	0.00	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.02	0.02	0.00	0.01	0.03	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.80	0.83	1.00	0.82	0.97	0.92	1.00	0.93	0.79	0.65	0.94	0.97	0.86	0.87	0.84
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
KNN	Ακρ.	0.58	0.78	0.97	0.93	0.98	0.87	1.00	0.99	0.82	0.65	0.99	0.98	0.72	0.75	0.63
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.86	0.71	0.93	0.81	0.97	0.81	0.91	0.92	0.84	0.70	1.00	1.00	0.87	0.89	0.85
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης																
		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.63	0.92	0.94	0.90	0.92	0.71	0.76	0.65	0.96	0.92	0.74	0.51	0.86	0.95	0.76
	± sd	0.04	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.04	0.04	0.02	0.02	0.03	0.03	0.02	0.01	0.03
NB	Ακρ.	0.44	0.85	0.90	0.95	0.91	0.77	0.81	0.72	0.97	0.96	0.77	0.53	0.97	0.95	0.65
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
KNN	Ακρ.	0.58	0.87	0.97	0.84	0.94	0.76	0.61	0.66	0.92	0.93	0.77	0.52	0.86	0.95	0.63
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
LDA	Ακρ.	0.60	0.92	0.84	0.91	0.87	0.63	0.69	0.65	0.97	0.91	0.74	0.69	0.86	0.89	0.70
	± sd	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03

Πίνακας 8.12 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για δεδομένα φασματοσκοπίας πρωτονίου υψηλής ηχούς, διάχυσης και αιμάτωσης. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Μοντέλο Ταξινόμησης 8ο Φασματοσκοπία Πρωτονίου Χρόνου Χαμηλής και Υψηλής Ηζους και Τεχνικές Διάχυσης και Δυναμικής Αιμάτωσης Short TE- Long TE-DWI-DTI-PWI

Περιοχή στο εσωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.78	0.94	0.95	0.91	0.94	0.88	0.98	0.96	0.90	0.74	1.00	0.99	0.91	0.90	0.81
	± sd	0.02	0.01	0.02	0.03	0.01	0.02	0.00	0.02	0.02	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
NB	Ακρ.	0.76	0.81	0.98	0.84	0.95	0.89	0.96	0.94	0.84	0.69	0.95	0.93	0.85	0.90	0.84
	± sd	0.03	0.03	0.00	0.04	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.03	0.02	0.03
KNN	Ακρ.	0.61	0.81	0.98	0.94	0.99	0.88	1.00	0.99	0.87	0.68	0.94	1.00	0.87	0.82	0.71
	± sd	0.04	0.03	0.00	0.02	0.00	0.01	0.00	0.01	0.02	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02
LDA	Ακρ.	0.74	0.75	0.91	0.81	0.96	0.87	0.93	0.89	0.80	0.75	0.98	0.96	0.89	0.84	0.78
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02

Περιοχή στο εξωτερικό της βλάβης

		G1 έναντι G2	G1 έναντι G3	G1 έναντι G4	G2 έναντι G3	G2 έναντι G4	G3 έναντι G4	G1 έναντι MT	G2 έναντι MT	G3 έναντι MT	G4 έναντι MT	G1 έναντι MN	G2 έναντι MN	G3 έναντι MN	G4 έναντι MN	MT έναντι MN
SVM	Ακρ.	0.85	0.87	0.93	0.81	0.92	0.78	0.71	0.67	0.89	0.97	0.88	0.72	0.89	0.91	0.76
	± sd	0.03	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01	0.04	0.03	0.01	0.02	0.02	0.04	0.02	0.01	0.03
NB	Ακρ.	0.58	0.93	0.92	0.76	0.90	0.74	0.74	0.76	0.95	0.96	0.84	0.56	0.87	0.96	0.70
	± sd	0.05	0.03	0.01	0.04	0.02	0.03	0.03	0.04	0.02	0.01	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
KNN	Ακρ.	0.65	0.90	0.96	0.82	0.93	0.75	0.73	0.66	0.92	0.92	0.79	0.57	0.89	0.89	0.64
	± sd	0.03	0.02	0.01	0.03	0.01	0.02	0.02	0.03	0.02	0.01	0.02	0.04	0.02	0.01	0.03
LDA	Ακρ.	0.78	0.86	0.86	0.88	0.88	0.61	0.77	0.54	0.96	0.89	0.82	0.71	0.84	0.87	0.69
	± sd	0.03	0.04	0.01	0.03	0.01	0.01	0.04	0.03	0.01	0.02	0.02	0.04	0.02	0.01	0.03

Πίνακας 8.13 Απόδοση ταξινόμησης (Μέση ακρίβεια ± τυπική απόκλιση) των μεθόδων μηχανικής εκμάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) των δυαδικών ταξινομητών για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος μετά την επανάληψη της διαδικασίας επικύρωσης 100 φορές για το συνδυασμό όλων των δεδομένων. (G1: Γλοίωμα Βαθμού I, G2: Γλοίωμα Βαθμού II, G3: Γλοίωμα Βαθμού III, G4: Γλοίωμα Βαθμού IV, MT:Μετάσταση, MN: Μηνιγγίωμα)

Απόδοση Ταξινόμησης Πολλαπλών τάξεων

Στην παρούσα μελέτη σε κάθε περιοχή ενδιαφέροντος αντιστοιχούσαν 8 ανεξάρτητα μοντέλα ταξινόμησης όπως περιγράφηκαν παραπάνω. Κάθε μοντέλο ταξινόμησης εμπεριείχε 15 δυαδικούς ταξινομητές ανά μέθοδο μηχανικής μάθησης και κάνοντας χρήση της μεθόδου ενάς-εναντίον-ενός επιλύθηκε το πρόβλημα των πολλαπλών κλάσεων. Προκειμένου να αξιολογηθεί η απόδοση των ταξινομητών δημιουργήθηκαν οι πίνακες σύγκρισης για κάθε ένα μοντέλο ταξινόμησης και για κάθε μέθοδο μηχανικής μάθησης. Στα αποτελέσματα της ταξινόμησης παρατηρήθηκε συνολικά ότι η πλειοψηφία των περιπτώσεων ταξινομήθηκε σωστά όταν στη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός των δεδομένων (8^ο μοντέλο ταξινόμησης).

Συνολικά, οι SVM ταξινομητές παρουσίασαν την υψηλότερη διακριτική ικανότητα και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος όταν ο χώρος των στιγμιότυπων εκπαίδευσης αποτελούνταν από το συνδυασμό των ποσοτικών δεδομένων. Το εν λόγω πολλαπλών κλάσεων σχήμα ταξινόμησης, ταξινόμησε σωστά το 89% των περιπτώσεων εσωτερικά των εξεργασιών και 79% των περιπτώσεων στην περιφέρεια αυτών. Τα αντίστοιχα ποσοστά ακρίβειας στους πίνακες σύγκρισης των υπόλοιπων μοντέλων ταξινόμησης (1^ο, 2^ο, 3^ο, 4^ο, 5^ο, 6^ο, 7^ο μοντέλα ταξινόμησης) ήταν μειωμένα.

Οι πίνακες σύγκρισης του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης (8^{ου}) κάνοντας χρήση των δυαδικών SVM ταξινομητών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.14.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης							Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης						
	G1	G2	G3	G4	MT	MNG		G1	G2	G3	G4	MT	MNG
G1	93 %	7 %	0 %	0 %	0 %	0 %	G1	75 %	7 %	2 %	3 %	10 %	3 %
G2	2 %	89 %	1 %	5 %	3 %	0 %	G2	2 %	69 %	4 %	6 %	11 %	9 %
G3	2 %	5 %	84 %	4 %	2 %	4 %	G3	2 %	3 %	66 %	22 %	3 %	3 %
G4	1 %	0 %	2 %	90 %	5 %	2 %	G4	1 %	0 %	0 %	97 %	0 %	1 %
MT	1 %	0 %	2 %	7 %	87 %	4 %	MT	3 %	4 %	1 %	1 %	83 %	8 %
MNG	0 %	0 %	1 %	3 %	4 %	92 %	MNG	2 %	4 %	1 %	4 %	3 %	86 %
Ποσοστό σωστά ταξινομημένων περιπτώσεων: 89 %							Ποσοστό σωστά ταξινομημένων περιπτώσεων: 79%						

Πίνακας 8.14 Οι πίνακες σύγκρισης και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος από την αξιολόγηση του σχήματος ταξινόμησης των πολλαπλών κλάσεων χρησιμοποιώντας το βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης το οποίο συνδυάζει όλα τα δεδομένα.

Διαφοροποίηση Βλαβών με το Βέλτιστο μοντέλο ταξινόμησης

Κατά τη διαδικασία επικύρωσης της ακρίβειας των ταξινομητών με τη μέθοδο της διασταυρωμένης επικύρωσης δημιουργήθηκαν οι πίνακες σύγκρισης για το μοντέλο ταξινόμησης που παρουσίαζε την καλύτερη απόδοση ταξινόμησης.

- **Διαφοροποίηση Γλοιωμάτων**

Τα αποτελέσματα της διάκρισης των γλοιωμάτων βαθμού I έναντι των γλοιωμάτων βαθμού II έδειξαν ότι ταξινομήθηκε σωστά το 69% και 83%, αντίστοιχα, των περιπτώσεων. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην περιοχή εξωτερικά των εξεργασιών ήταν 80% και 87%. Οι περιπτώσεις ελέγχου που ταξινομήθηκαν σωστά στην περίπτωση της διάκρισης των γλοιωμάτων βαθμού II έναντι των γλοιωμάτων βαθμού III ήταν 88% και 92%, αντίστοιχα, για την περιοχή εσωτερικά των βλαβών ενώ στην περιοχή εξωτερικά αυτών στην περίπτωση των γλοιωμάτων βαθμού II παρατηρήθηκε το ίδιο ποσοστό ορθών ταξινομήσεων και ένα μειωμένο ποσοστό (74%) για τα γλοιώματα βαθμού III. Τέλος, στο διαφορικό πρόβλημα των γλοιωμάτων βαθμού III έναντι των γλοιωμάτων βαθμού IV στο εσωτερικό των εξεργασιών, η κλάση των γλοιωμάτων βαθμού III παρουσίασε ακρίβεια 70% ενώ η κλάση των γλοιωμάτων βαθμού IV ακρίβεια 92%. Στην περιφέρεια των βλαβών οι ακρίβειες των γλοιωμάτων βαθμού III και γλοιωμάτων βαθμού IV κλάσεων ήταν αντίστοιχα 17% και 79% (Πίνακας 8.15).

- **Διαφοροποίηση Μετάστασης έναντι Γλοιοβλαστώματος**

Στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών οι κλάσεις των μεταστάσεων και των γλοιοβλαστωμάτων παρουσίασαν ακρίβειες της τάξης του 57% και 84%. Στην περιοχή εξωτερικά των βλαβών οι αντίστοιχες τιμές των ακριβειών ήταν 97% και 98% αντίστοιχα. Οι ιδιαίτερα υψηλές τιμές ακρίβειας αναδεικνύουν τη σημαντική διαφοροποίηση των εν λόγω εξεργασιών στην περιφέρεια λόγω της διηθητικής φύσης των γλοιοβλαστωμάτων (Πίνακας 8.16).

Διαδικαί Ταξινομητές για τη Διαφοροποίηση των Γλοιωμάτων												
Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης		G1	G2		G1	G3		G1	G4		G2	G3
	G1	69%	31%	G1	86%	14%	G1	72%	28%	G2	88%	12%
	G2	17%	83%	G3	0%	100%	G4	0%	100%	G3	5%	95%
		G2	G4		G3	G4						
	G2	95%	5%	G3	70%	30%						
	G4	6%	94%	G4	8%	92%						
Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης		G1	G2		G1	G3		G1	G4		G2	G3
	G1	80%	20%	G1	76%	24%	G1	70%	30%	G2	88%	12%
	G2	13%	87%	G3	5%	95%	G4	2%	98%	G3	26%	74%
		G2	G4		G3	G4						
	G2	91%	9%	G3	17%	83%						
	G4	8%	92%	G4	21%	79%						

Πίνακας 8.15 Πίνακες σύγκρισης των SVM δυαδικών ταξινομητών του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης για τη διαφοροποίηση των Γλοιωμάτων. Υπολογίστηκαν οι ακρίβειες κατά τη διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας των ταξινομητών και υπολογίστηκαν οι πίνακες σύγκρισης από την επανάληψη της διαδικασίας (100 φορές).

Διαδικαί Ταξινομητές για τη Διαφοροποίηση των Μεταστάσεων από τα Γλοιώματα												
Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης		G1	MT		G2	MT		G3	MT		G4	MT
	G1	93%	7%	G2	99%	1%	G3	83%	17%	G4	84%	16%
	MT	0%	100%	MT	6%	94%	MT	7%	93%	MT	43%	57%
Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης		G1	MT		G2	MT		G3	MT		G4	MT
	G1	44%	56%	G2	64%	36%	G3	86%	14%	G4	98%	2%
	MT	19%	81%	MT	31%	69%	MT	9%	91%	MT	3%	97%

Πίνακας 8.16 Πίνακες σύγκρισης των SVM δυαδικών ταξινομητών του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης για τη διαφοροποίηση των Μεταστάσεων από τα Γλοιώματα. Υπολογίστηκαν οι ακρίβειες κατά τη διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας των ταξινομητών και υπολογίστηκαν οι πίνακες σύγκρισης από την επανάληψη της διαδικασίας (100 φορές).

- Διαφοροποίηση Μηνιγγιώματος έναντι Γλοιοβλαστώματος

Η διακριτική ικανότητα των δυαδικών ταξινομητών ήταν ιδιαίτερα υψηλή και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Στην περιοχή εσωτερικά των βλαβών το 93% των γλοιωμάτων βαθμού IV και το 83% των μηνιγγιωμάτων ταξινομήθηκαν σωστά ενώ στην περιοχή εξωτερικά των βλαβών τα αντίστοιχα ποσοστά ακρίβειας ήταν 90% και 95%.

- Διαφοροποίηση Μηνιγγιώματος έναντι Μετάστασης

Εσωτερικά των βλαβών η ταξινόμηση των περιπτώσεων ελέγχου είχε ως αποτέλεσμα την ορθή ταξινόμηση του 81% των περιπτώσεων και στις δύο κλάσεις. Εξωτερικά των βλαβών ένα ελαφρώς αυξημένο ποσοστό ακρίβειας (84%) παρατηρήθηκε για την κλάση της μετάστασης και ένα μειωμένο ποσοστό (71%) για την κλάση του μηνιγγιώματος (Πίνακας 8.17).

Δυαδικοί Ταξινομητές για τη Διαφοροποίηση των Μηνιγγιωμάτων από τα Γλοιώματα και από τις Μεταστάσεις												
Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης		G1	MNG		G2	MNG		G3	MNG		G4	MNG
	G1	100%	0%	G2	100%	0%	G3	86%	14%	G4	93%	7%
	MNG	0%	100%	MNG	1%	99%	MNG	6%	94%	MNG	17%	83%
		MT	MNG									
	MT	81%	19%									
	MNG	19%	81%									
Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης		G1	MNG		G2	MNG		G3	MNG		G4	MNG
	G1	70%	30%	G2	70%	30%	G3	88%	12%	G4	90%	10%
	MNG	4%	96%	MNG	27%	73%	MNG	11%	89%	MNG	5%	95%
		MT	MNG									
	MT	84%	16%									
	MNG	29%	71%									

Πίνακας 8.17 Πίνακες σύγκρισης των SVM δυαδικών ταξινομητών του βέλτιστου μοντέλου ταξινόμησης για τη διαφοροποίηση των των Μηνιγγιωμάτων από τα Γλοιώματα και από τις Μεταστάσεις. Υπολογίστηκαν οι ακρίβειες κατά τη διαδικασία επικύρωσης της αξιοπιστίας των ταξινομητών και υπολογίστηκαν οι πίνακες σύγκρισης από την επανάληψη της διαδικασίας (100 φορές).

Αποτελέσματα Ταξινόμησης Ανεξάρτητου Συνόλου Δεδομένων

Η ικανότητα γενίκευσης των ταξινομητών αξιολογήθηκε με τη χρήση ενός ανεξάρτητου σύνολο 18 ασθενών με ιστοπαθολογική διάγνωση (γλοιώματα βαθμού I: 3, γλοιώματα βαθμού II: 3, γλοιώματα βαθμού III: 3, γλοιώματα βαθμού IV:3, Μετάσταση: 3 , Μηνιγγίωμα: 3) για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος. Ομοίως τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης παρατηρήθηκαν όταν ο συνδυασμός όλων των παραμέτρων μετείχε στη διαδικασία εκπαίδευσης των SVM ταξινομητών. Το ποσοστό των άγνωστων περιπτώσεων που ταξινομήθηκε σωστά ήταν 89% για το εσωτερικό των βλαβών και 61% στην περιφέρεια των βλαβών. Τα αποτελέσματα της κατηγοριοποίησης του ανεξάρτητου συνόλου δεδομένων παρατίθενται στους Πίνακας 8.18. Παρατηρείται ότι οι λάθος ταξινομημένες περιπτώσεις κατηγοριοποιούνται στις κλάσεις εκείνες με το πιο κοντινό 'πρότυπο' βλάβης σε σχέση με την πραγματική κλάση. Ως εκ τούτου, εκτός από τις ποσοτικές πληροφορίες, θα πρέπει πάντα αξιολογούνται και τα τυπικά χαρακτηριστικά MR απεικόνισης μιας βλάβης για το χαρακτηρισμό αυτής. Επιπλέον, εξετάζοντας τα αποτελέσματα της ταξινόμησης, όσον αφορά στη διάκριση των διηθητικών και μη βλαβών, τα ποσοστά της ακρίβειας αυξάνονται δεδομένου ότι και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος οι περισσότερες διηθητικές βλάβες ταξινομήθηκαν σωστά.

Περιοχή Εσωτερικά της Βλάβης							Περιοχή Εξωτερικά της Βλάβης						
	G1	G2	G3	G4	MT	MNG		G1	G2	G3	G4	MT	MNG
G1	3	0	0	0	0	0	G1	0	0	0	0	0	3
G2	0	3	0	0	0	0	G2	0	1	0	0	1	1
G3	0	0	2	1	0	0	G3	0	0	2	1	0	0
G4	0	0	0	3	0	0	G4	0	0	0	3	0	0
MT	0	0	0	0	3	0	MT	0	0	0	0	2	1
MNG	0	0	0	1	0	2	MNG	0	0	0	0	0	3

Πίνακας 8.18 Αποτελέσματα ταξινόμησης για το ανεξάρτητο σύνολο δεδομένων (γλοιώματα βαθμού I (G1): 3, γλοιώματα βαθμού II (G2): 3, γλοιώματα βαθμού III (G3): 3, γλοιώματα βαθμού IV (G4):3, Μετάσταση (MT): 3 , Μηνιγγίωμα (MNG): 3) και για τις δύο περιοχές ενδιαφέροντος.

Ανάπτυξη FA.S.M.A CDSS

Δημιουργήθηκε το FA.S.M.A CDSS το οποίο περιλαμβάνει όλα τα ανεξάρτητα βήματα ενός πλήρους πρωτοκόλλου εξέτασης δηλαδή επιμέρους παράθυρα διεπαφής για τις τεχνικές ¹H-MRS Short TE, ¹H-MRS Long TE και DWI-DTI-PWI αντίστοιχα καθώς και ένα τελικό παράθυρο στο οποίο συνυπολογίζεται και αξιολογείται ο συνδυασμός των παραπάνω τεχνικών (Εικόνα 8.7). Το βέλτιστα μοντέλα ταξινόμησης βασιζόμενα στην SVM μέθοδο μηχανικής μάθησης ενσωματώθηκαν στο σύστημα.

Τα παράθυρα διεπαφής του συστήματος για τις τεχνικές της φασματοσκοπίας πρωτονίου επιτρέπουν την απεικονιστική αξιολόγηση της νέας κλινικής περίπτωσης προβάλλοντας το νέο φάσμα στα μέσα φάσματα κάθε μίας κατηγορίας ενδοκρανιακής βλάβης. Έτσι, ο χρήστης δύναται να αξιολογήσει σε πρώτο επίπεδο απεικονιστικά το προς διερεύνηση φάσμα συγκρίνοντας τα χαρακτηριστικά του με το μέσο φάσμα κάθε κατηγορίας. Επιπλέον, για τη συγκριτική αξιολόγηση των ποσοτικών δεδομένων φασματοσκοπίας παρατίθενται υπό μορφή πίνακα οι μέσες τιμές των κλασμάτων των μεταβολιτών της βάσης δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας καθώς και οι αντίστοιχες τιμές των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων μελετών με τις αντίστοιχες αναφορές.

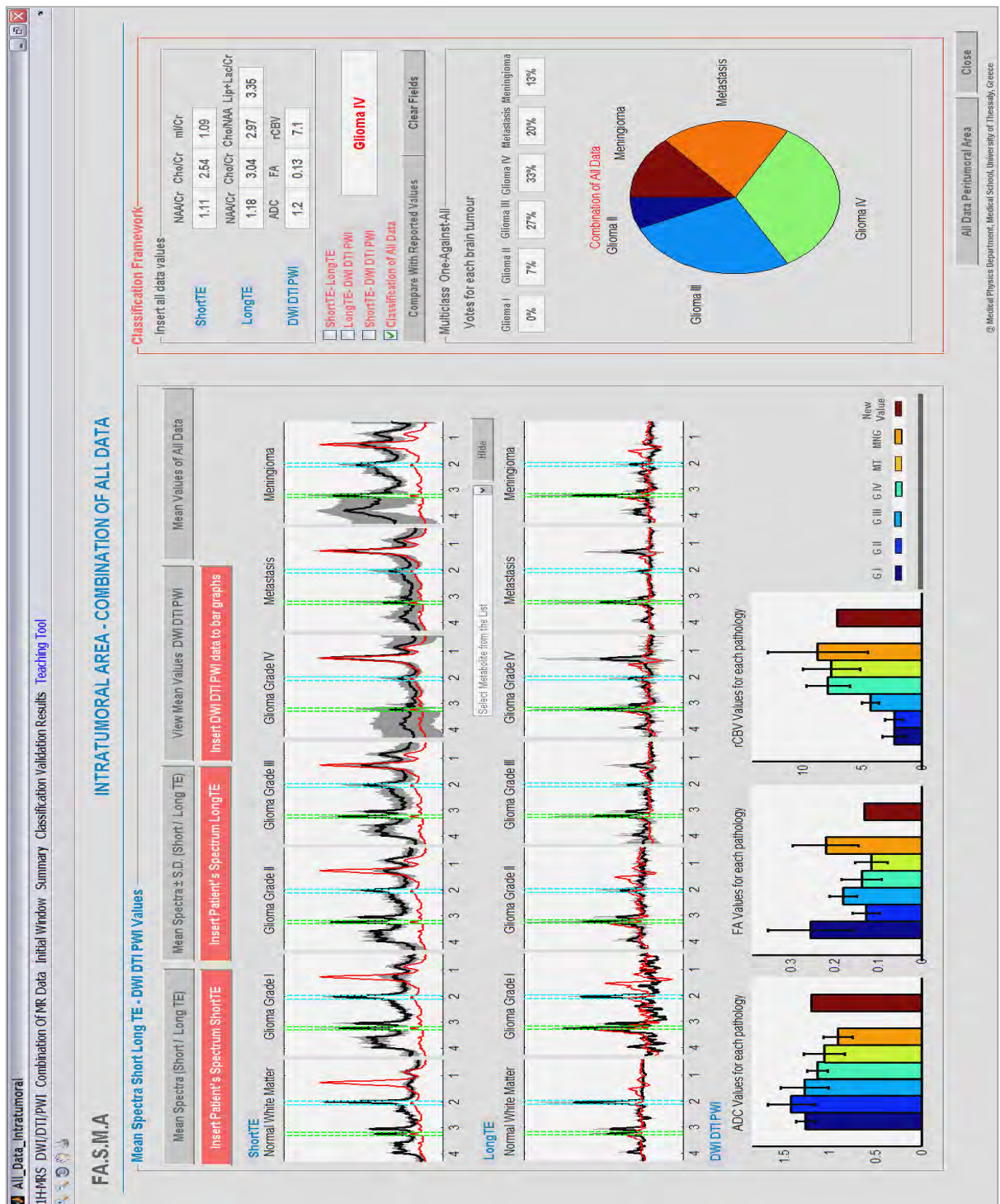
Όσον αφορά στην απεικονιστική σύγκριση των ποσοτικών δεδομένων της διάχυσης και της αιμάτωσης, τα δεδομένα της προς διερεύνησης νέας κλινικής περίπτωσης απεικονίζονται σε κοινό γράφημα bar με τις μέσες τιμές (\pm τυπική απόκλιση) της βάσης δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας. Όσον αφορά στη συγκριτική αξιολόγηση της νέας κλινικής περίπτωσης, ομοίως με την περίπτωση των δεδομένων της φασματοσκοπίας, και για τις τεχνικές αιμάτωσης και διάχυσης, παρατίθενται σε μορφή πίνακα οι μέσες τιμές των κλασμάτων των μεταβολιτών της βάσης δεδομένων του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Λάρισας καθώς και οι αντίστοιχες τιμές των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων μελετών με τις αντίστοιχες αναφορές.

Σχετικά με τη διαδικασία ταξινόμησης σε όλα τα παράθυρα διεπαφής δύναται να εισαχθούν τα προς διερεύνηση ποσοτικά δεδομένα και να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της ταξινόμησης μέσα σε ελάχιστα δευτερόλεπτα. Στο σύστημα υποστηρίζονται και τα 8 μοντέλα ταξινόμησης που περιγράφηκαν με αποτέλεσμα ο χρήστης να δύναται να διεξάγει τη διαδικασία της ταξινόμησης ανάλογα με τα ποσοτικά δεδομένα που διαθέτει. Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης συνοδεύεται από ένα γράφημα pie chart για την απεικόνιση του ποσοστού που κατέλαβε κάθε μία κλάση στην one- against- one μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε για την επίλυση του προβλήματος των πολλαπλών κλάσεων. Επιπλέον, για την απόδειξη της

αξιοπιστίας του συστήματος, για κάθε ένα μοντέλο ταξινόμησης δημιουργήθηκε ένα παράθυρο αξιολόγησης των δυαδικών ταξινομητών που περιλαμβάνει (Εικόνα 8.8). Στο εν λόγω παράθυρο παρατίθεται πληθώρα μετρήσεων της απόδοσης κάθε δυαδικού ταξινομητή.

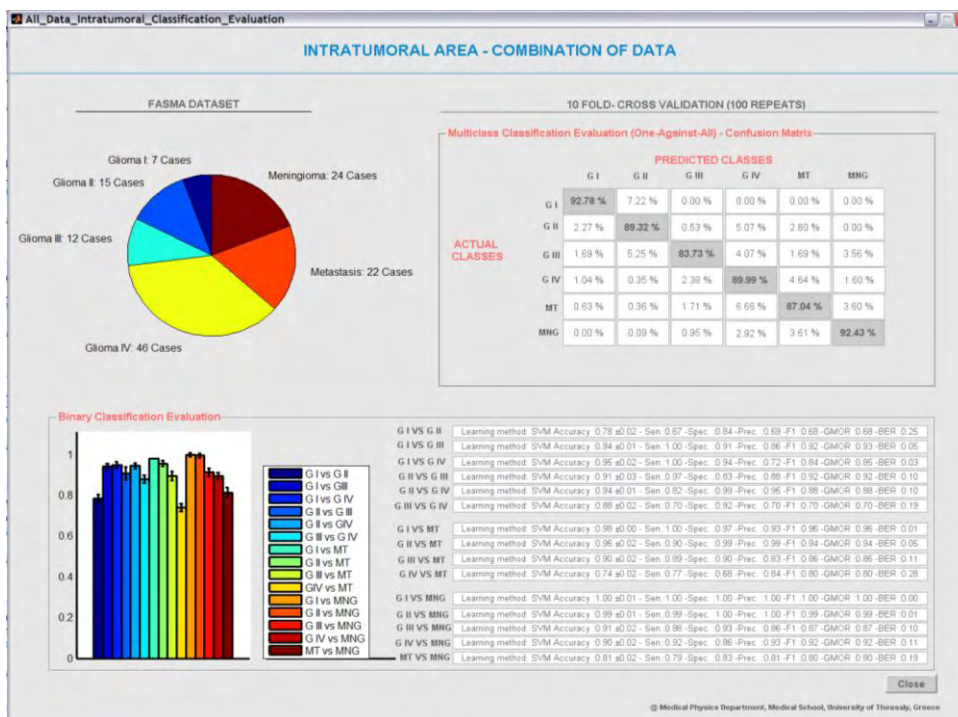
Όλες οι παραπάνω λειτουργίες συμπεριλαμβάνονται και στο παράθυρο της συνολικής αξιολόγησης των ποσοτικών δεδομένων των τεχνικών φασματοσκοπίας, διάχυσης και αιμάτωσης το οποίο παρουσιάζεται στην Εικόνα 8.7.

Επιπλέον το σύστημα παρέχει τη δυνατότητα εκτύπωσης των αποτελεσμάτων ταξινόμησης καθώς και αποθήκευσης αυτών με την μορφή .txt αρχείου. Τέλος, δημιουργήθηκε το εργαλείο εκμάθησης, βασιζόμενο στη βιβλιογραφία, για την παράθεση των κύριων χαρακτηριστικών των ενδοκρανιακών βλαβών που συμπεριλήφθησαν στο σύστημα (Γλοιώματα, Μεταστάσεις, Μηνιγγιώματα).



Εικόνα 8.7 FA.S.M.A Γραφικό Περιβάλλον για τη Συνδυαστική αξιολόγηση όλων των παραμέτρων: Πλαίσιο μέσω φασμάτων: Το σύστημα παραθέτει τα μέσα φάσμα όλων των κατηγοριών που εμπεριέχονται σε αυτό καθώς και τις μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση όλων των MR δεδομένων του συστήματος (Short TE: NAA/Cr, Cho/Cr, mI/Cr, Long TE: NAA/Cr, Cho/Cr, Cho /NAA, (Lip+Lac)/Cr, DWI-DTI-PWI: (ADC, FA, rCBV). Ο χρήστης με την εισαγωγή του προς διερεύνηση φάσματος (Short TE: .jpg ή .png αρχείο, Long TE: .txt αρχείο) μπορεί να το προβάλει με κόκκινο

χρώμα πάνω στο μέσο φάσμα κάθε κατηγορίας (μαύρο χρώμα), μπορεί να απεικονίσει με διακεκομμένες κάθετες γραμμές τις φασματικές περιοχές κάθε μεταβολίτη (NAA, Cho, Cr, mI, Lac, Lipids, Glx complex) και τέλος μπορεί να τα απεικονίσει τα δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης της προς διερεύνησης νέας κλινικής περίπτωσης σε κοινό γράφημα bar με τις μέσες τιμές (\pm τυπική απόκλιση) της βάσης δεδομένων. Πλαίσιο κατηγοριοποίησης: Ο χρήστης εισάγει τα ποσοτικά MR δεδομένα και το επιλέγοντας ‘Classification Of All data’ ταξινομεί τα δεδομένα άμεσα. Το αποτέλεσμα της ταξινόμησης συνοδεύεται από το ένα γράφημα pie chart για την απεικόνιση του ποσοστού που κατέλαβε κάθε μία κλάση στην one – against- all μέθοδο που χρησιμοποιήσαμε για την επίλυση του προβλήματος των πολλαπλών κλάσεων. Σε περίπτωση μη διαθέσιμων δεδομένων Short TE, Long TE ή DWI DTI PWI η διαδικασία της ταξινόμησης μπορεί να διεξαχθεί με τον συνδυασμό των διαθέσιμων δεδομένων με τις επιλογές Long TE- DWI DTI PWI”, “Short TE- DWI DTI PWI” ή “Short TE- Long TE” αντίστοιχα. Τέλος, ο χρήστης μπορεί να συγκρίνει τα προς διερεύνηση δεδομένα με τις πιο πρόσφατες δημοσιευμένες τιμές. Γραμμή εργαλείων: Περιλαμβάνει μια σειρά από επιλογές: Zoom In , Zoom Out, περιστροφή του φάσματος, μετακίνηση και τέλος παρέχεται η δυνατότητα εκτύπωσης του παραθύρου. Γραμμή του μενού: Επιτρέπει τη μετακίνηση από το ένα layout του συστήματος στο άλλο με γρήγορο και εύκολο τρόπο (Short TE- (Intratumoral, Peritumoral), Long TE (Intratumoral, Peritumoral), DWI/DTI/PWI(Intratumoral, Peritumoral), Combination of All Data (Intratumoral, Peritumoral), Return to Initial Window, Summary, Classification Validation Results, teaching Tool) καθώς και την απεικόνιση του φάσματος που παρατίθεται σε κάθε κατηγορία σε ξεχωριστό figure για περαιτέρω απεικονιστική αξιολόγηση



Εικόνα 8.8 Αξιολόγηση των δυαδικών ταξινομητών του εκάστοτε μοντέλου ταξινόμησης. Παραθέτει το συνολικό αριθμό των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στο σύστημα και μία σειρά από μετρήσεις σχετικά με την απόδοση των δυαδικών ταξινομητών (Ακρίβεια, Ευαισθησία, Ειδικότητα, Πιστότητα, F1-score, GMOR, BER) καθώς και τον πίνακα σύγκρισης από την διαδικασία επικύρωσης της απόδοσης των ταξινομητών έπειτα από 100 επαναλήψεις για το πρόβλημα της ταξινόμησης των πολλαπλών κλάσεων.

8.4 Συμπεράσματα

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον έχει στραφεί στη χρήση των εξελιγμένων απεικονιστικών τεχνικών μαγνητικού συντονισμού ($^1\text{H-MRS}$, DWI, DTI και PWI) για την επίλυση απαιτητικών διαγνωστικών προβλημάτων. Οι συγκεκριμένες τεχνικές αξιολογούν λεπτομερώς και μη επεμβατικά τις ενδοκρανιακές βλάβες και ταυτόχρονα παρέχουν μία πληθώρα ποσοτικών δεδομένων, τα οποία δύναται να συνεισφέρουν στο χαρακτηρισμό της βλάβης. Όμως, η διαδικασία της ταυτόχρονης ανάλυσης και αξιολόγησης των πολυπαραμετρικών δεδομένων είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα, απαιτεί εξειδικευμένες γνώσεις για την ερμηνεία των δεδομένων με αποτέλεσμα να αποτελεί μία μη πρακτική διαδικασία στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας.

Επιπλέον, έχει καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια στην ένταξη ευφύων συστημάτων υποστήριξης απόφασης στην κλινική ρουτίνα για την υποβοήθηση του χαρακτηρισμού των ενδοκρανιακών βλαβών, την αυτοματοποίηση της διεργασίας επεξεργασίας των δεδομένων, την ταξινόμηση, την αξιολόγηση και απεικόνιση των φασματοσκοπικών δεδομένων από τις τεχνικές μονού ογκοστοιχείου [Tate 2006, Web accessible, Gonzalez Velez 2009C, Saez 2009] και χημικής μετατόπισης [De Edelenyi FS 2000, Mcknight et al 2001, Simonetti 2003, De Vos 2007, Laudadio 2008, Luts 2008, Li 2012].

Όσον αφορά στο διαχωρισμό των ενδοκρανιακών βλαβών κάνοντας χρήση μεθόδων μηχανικής μάθησης, ερευνώντας τη βιβλιογραφία παρατηρήσαμε ότι η πλειοψηφία προηγούμενων μελετών χρησιμοποιούσε μόνο μία ακολουθία MRI χωρίς να διερευνάται η συνεισφορά του συνδυασμού των παραμέτρων από διαφορετικές MRI τεχνικές απεικόνισης. Λίγες είναι οι μελέτες που συνδύασαν πολυπαραμετρικά δεδομένα για την εκπαίδευση των ταξινομητών προκειμένου να χαρακτηρίσουν διάφορες εξεργασίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Στη μελέτη των Li και συν [Li 2006] χρησιμοποιήθηκαν οι εντάσεις σήματος σε εικόνες βαρύτητας T1 και T2 καθώς και η παροχή αίματος για την εκπαίδευση των SVM ταξινομητών προκειμένου να προσδιοριστεί ο βαθμός των γλοιωμάτων. Με τη χρήση των

σημάτων έντασης το ποσοστό ακρίβειας ήταν 83.21 % ενώ η χρήση της παροχής αίματος ως χαρακτηριστικό ταξινόμησης σημείωσε ακρίβεια 88.33%. Άλλη ερευνητική ομάδα [Zacharaki 2011] εκπαίδευσε τους k-NN ταξινομητές συνδυάζοντας τα τυπικά χαρακτηριστικά της MRI με τα χαρακτηριστικά της αιμάτωσης για το διαχωρισμό των γλοιωμάτων χαμηλής κακοήθειας από τα γλοιώματα υψηλής κακοήθειας πετυχαίνοντας ακρίβεια 94.5%, ενώ στη διάκριση των μεταστάσεων από τα γλοιώματα το ποσοστό της ακρίβειας ήταν 96.9%. Η ίδια ερευνητική ομάδα [Zacharaki EI 2009] εφάρμοσε μη γραμμικά SVMs για το διαχωρισμό των γλοιοβλαστωμάτων από τις μεταστάσεις πετυχαίνοντας ακρίβεια 81% και απέδειξε τη σημαντική συνεισφορά της rCBV παραμέτρου στο εν λόγω διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Οι Devos και συν [Devos 2005] συνδύασαν τις τυπικές MR εντάσεις με τις φασματοσκοπικές απεικονίσεις για τη βελτιστοποίηση της διαδικασίας χαρακτηρισμού όγκων του εγκεφάλου. Σύγκριναν τρεις τεχνικές ταξινόμησης και παρατήρησαν ότι η τεχνική των μη γραμμικών ελαχίστων τετραγώνων SVM παρουσίασε καλύτερη απόδοση σε σχέση με τις γραμμικές τεχνικές μηχανικής μάθησης, αποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο ότι πολλά διαγνωστικά προβλήματα χαρακτηρίζονται από μη γραμμική συμπεριφορά. Για την περίπτωση διαχωρισμού διαφορετικών τύπων ενδοκρανιακών βλαβών οι Di-Constanzo και συν [Di Constanzo 2008] έδειξαν ότι όταν τα ¹H-MRS δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν για την εκπαίδευση των ταξινομητών το 83.3 % των όγκων ταξινομήθηκε σωστά. Ενώ, η συνδυαστική χρήση των παραμέτρων της φασματοσκοπίας και της αιμάτωσης (rCBV) είχε ως αποτέλεσμα τη διάκριση των γλοιωμάτων χαμηλής κακοήθειας από τα γλοιώματα υψηλής κακοήθειας σε ποσοστό 100%. Επίσης διερευνώντας την περιφέρεια των βλαβών, χρησιμοποίησαν ως χαρακτηριστικά εκπαίδευσης των ταξινομητών τα δεδομένα της φασματοσκοπίας και το 73.7% των περιπτώσεων ταξινομήθηκε σωστά. Ο συνδυασμός των δεδομένων της φασματοσκοπίας με την παράμετρο διάχυσης ADC είχε ως αποτέλεσμα τη σωστή ταξινόμηση του 84.2 % των περιπτώσεων. Τέλος, η χρήση του συνδυασμού των φασματοσκοπικών δεδομένων με την παράμετρο της διάχυσης ADC καθώς και με την παράμετρο της αιμάτωσης rCBV για τη διαδικασία εκπαίδευσης των ταξινομητών επέδειξε ακρίβεια της τάξης του 89.5%. Οι Zonari και συν [Zonari 2007] προκειμένου να χαρακτηρίσουν ενδοκρανιακές νεοπλασίες χρησιμοποίησαν αρχικά την παράμετρο αιμάτωσης rCBV και στη συνέχεια συνδύασαν τη συγκεκριμένη παράμετρο με την τεχνική της φασματοσκοπίας, στην πρώτη περίπτωση σημείωσαν ευαισθησία 80% και ειδικότητα 78.6% ενώ στη δεύτερη περίπτωση τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 87.7% και 76.2%.

Εξ όσων γνωρίζουμε δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να διερευνά τη συνεισφορά του συνδυασμού των δεδομένων από τις τεχνικές ¹H-MRS, DWI, DTI και PWI σε ένα σύστημα ταξινόμησης για το χαρακτηρισμό ενδοκρανιακών εξεργασιών τόσο στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών όσο και στην περιφέρεια αυτών.

Καλύπτοντας το συγκεκριμένο κενό, ένα πρότυπο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης FA.S.M.A δημιουργήθηκε προκειμένου να επιτύχει την αυτόματη αξιολόγηση των ποσοτικών δεδομένων των προαναφερθέντων τεχνικών και να επιτρέπει τη γρήγορη παράθεση των αποτελεσμάτων ταξινόμησης συμβάλλοντας κατά αυτό τον τρόπο επικουρικά στο χαρακτηρισμό των βλαβών και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Το FA.S.M.A. παρουσιάζει δύο βασικά πλεονεκτήματα. Πρώτον, συλλέγει όλη τη διαθέσιμη ποσοτική πληροφορία των εξελεγμένων τεχνικών απεικόνισης MRI και την παραθέτει στο χρήστη και δεύτερον το σύστημα αξιολογεί τα ποσοτικά δεδομένα της υπό διερεύνησης κλινικής περίπτωσης κάνοντας χρήση των ενσωματωμένων μοντέλων ταξινόμησης.

Η ανάγκη της δημιουργίας του συγκεκριμένου συστήματος προέκυψε από το γεγονός ότι η συνεχώς αυξανόμενη εξέλιξη της τεχνολογίας των συστημάτων μαγνητικού συντονισμού, με την ενσωμάτωση των εξελεγμένων τεχνικών απεικόνισης, έχει ως αποτέλεσμα τα συστήματα μαγνητικού συντονισμού πέρα από υψηλού επιπέδου απεικονιστικά συστήματα να αποτελούν και συστήματα που εξάγουν μεγάλο αριθμό ποσοτικών παραμέτρων. Τα εν λόγω δεδομένα παρόλο που δύναται να συμβάλουν στη βελτίωση της διαγνωστικής ακρίβειας παραμένουν αναξιοποίητα στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας. Κύριος λόγος μη αξιοποίησής τους αποτελεί το γεγονός ότι η διαδικασία ανάλυσης και εκτίμησής τους είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και απαιτεί εξειδικευμένη γνώση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στα πλαίσια της κλινικής ρουτίνας ο διαθέσιμος χρόνος ανά ασθενή εκτιμάται περίπου στα τριάντα λεπτά, ενώ η διαδικασία για την αξιολόγηση των δεδομένων της φασματοσκοπίας και της απεικόνισης της διάχυσης συνήθως απαιτεί περισσότερο από μία ώρα. Σε περίπτωση απουσίας εξειδικευμένου νευροεπιστήμονα στην ερμηνεία των ποσοτικών παραμέτρων, οι εν λόγω εξελεγμένες τεχνικές αντιμετωπίζονται ως επί το πλείστον υπό το πρίσμα μίας ποιοτικής εκτίμησης και όχι ποσοτικής, γεγονός που δύναται να οδηγήσει σε μεροληπτική διαφορική διάγνωση. Έτσι η δημιουργία του πρότυπου συστήματος FA.S.M.A. ως ένα επικουρικό διαγνωστικό εργαλείο δύναται να συμβάλει στην επίλυση του παραπάνω προβλήματος μιας και επιτρέπει τη γρήγορη αξιολόγηση των φασματοσκοπικών, διάχυσης και αιμάτωσης δεδομένων.

Επιπλέον, σημαντικό πλεονέκτημα του FA.S.M.A είναι η ενσωμάτωση στο σύστημα και ποσοτικών δεδομένων από την περιοχή εξωτερικά των εξεργασιών. Οι υψηλής κακοήθειας ενδοκρανιακές νεοπλασίες επηρεάζουν πολλές φορές την περιφέρεια των βλαβών λόγω της διηθητικής τους φύσης. Επομένως, η συναξιολόγηση των δεδομένων στην περιοχή εξωτερικά των βλαβών είναι πιθανό να συμβάλλει στη διαφοροποίηση διαφορούμενων διαφορικών προβλημάτων όπως είναι ο διαχωρισμός των ενδοκρανιακών μεταστάσεων από τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα. Σύμφωνα με τους Fan και συν [Fan 2004] στην περίπτωση των υψηλής κακοήθειας γλοιομάτων παρατηρήθηκε υψηλή κορυφή Cho και αυξημένη τιμή του κλάσματος Cho/Cr σε αντίθεση με τη μετάσταση που παρατηρήθηκαν παρόμοια μεταβολικά ευρήματα.

Όσον αφορά στη διακριτική ικανότητα του συστήματος, διερευνήθηκε η απόδοση τεσσάρων μεθόδων μηχανικής μάθησης (SVM, Naïve Bayes, k-NN, LDA) και ενσωματώθηκαν στο σύστημα τα βέλτιστα μοντέλα ταξινόμησης (SVM) για το χαρακτηρισμό των Γλοιομάτων Βαθμού I, Γλοιομάτων Βαθμού II, Γλοιομάτων Βαθμού III, Γλοιομάτων Βαθμού IV, Μεταστάσεις και Μηνιγγιωμάτων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ταξινόμησης το FA.S.M.A. παρουσιάζει ισχυρή διακριτική ικανότητα μεταξύ των διαφορετικών τύπων βλαβών για όλα τα ενσωματωμένα μοντέλα ταξινόμησης. Η υψηλότερη απόδοση των δυαδικών ταξινομητών (>90%) επετεύχθη όταν χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός όλων των ποσοτικών παραμέτρων στην περιοχή εσωτερικά των βλαβών, ενώ η αντίστοιχη απόδοση στην περιφέρεια των βλαβών ήταν κατά μέσο όρο της τάξης του 80%. Όταν η εκπαίδευση των ταξινομητών βασίστηκε στα μεταβολικά δεδομένα (για χρόνους χαμηλής ηχούς ή για χρόνους υψηλής ηχούς) ή στα δεδομένα διάχυσης και αιμάτωσης, η απόδοση των συστημάτων ταξινόμησης διατήρησε τα υψηλά ποσοστά ακρίβειας (>75%). Η εν λόγω παρατήρηση αποδεικνύει ότι κάθε μία από τις συγκεκριμένες τεχνικές απεικόνισης παρέχει σημαντική διαγνωστική πληροφορία για το χαρακτηρισμό των όγκων. Ωστόσο, η συνολική απόδοση του συστήματος βελτιώνεται σημαντικά όταν τα ποσοτικά δεδομένα των εν λόγω τεχνικών συνυπολογίζονται.

Παρά την πολύ καλή ικανότητα του συστήματος στο διαχωρισμό των ενδοκρανιακών βλαβών θα πρέπει να τονιστεί ότι κατά τη διαδικασία λήψης των κλινικών αποφάσεων θα πρέπει να αξιολογείται όλη η διαθέσιμη διαγνωστική και απεικονιστική πληροφορία. Αρχικά, θα πρέπει τα ποσοτικά δεδομένα, που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές MRI, να εισάγονται στο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης για την κατηγοριοποίησή τους σε μία από τις υπάρχουσες κατηγορίες βλαβών ή αν δεν είναι δυνατή η ταξινόμησή τους να δίνεται από το σύστημα ένας σωστός προσανατολισμός προς το κλινικό αποτέλεσμα. Στη

συνέχεια, το αποτέλεσμα της προηγούμενης διαδικασίας θα πρέπει συναξιολογείται με κλινικά δεδομένα που προκύπτουν από τη συμβατική μαγνητική τομογραφία καθώς επίσης και με άλλα κλινικά ευρήματα τα οποία δύναται να συμπεριληφθούν στη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης.

Το σύστημα FA.S.M.A. σχεδιάστηκε κατά τέτοιο τρόπο ώστε να αποτελεί και ένα εργαλείο συνεχούς εκπαίδευσης στις εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης. Το σύστημα παραθέτει τα κύρια χαρακτηριστικά καθώς και τα τυπικά φάσματα των υπό μελέτη ενδοκρανιακών βλαβών. Επίσης, ενσωματώνει τις βασικές πληροφορίες σχετικά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών και μία λίστα με τις πιο πρόσφατες αναφορές για τη συνολική αξιολόγηση της παθολογίας.

Συνοψίζοντας λοιπόν, το σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης FA.S.M.A. που δημιουργήθηκε επιτρέπει στο χρήστη:

- την κατηγοριοποίηση και την απεικόνιση των όλων των διαγνωστικών δεδομένων σε ένα συγκεντρωτικό περιβάλλον διεπαφής
- την εκτέλεση μίας πλήρους διαδικασίας ταξινόμησης
- να ποσοτικοποιήσει το βαθμό της αβεβαιότητας της πρόβλεψης σε περιπτώσεις διφορούμενων διαγνωστικών προβλημάτων προσφέροντας ένα ‘διαγνωστικό προσανατολισμό’.

Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι το FA.S.M.A. σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστά τη διάγνωση του ειδικού ιατρού, τουναντίον η δημιουργία του συστήματος δύναται να υποστηρίξει επικουρικά την ταυτόχρονη συναξιολόγηση μεγάλου όγκου δεδομένων τα οποία υπό άλλες συνθήκες θα παρέμεναν αναξιοποίητα.

Βάσει των αποτελεσμάτων της παρούσας διατριβής, κατέστη σαφές ότι η χρήση των μεθόδων μηχανικής μάθησης για την ανάλυση των πολυδιάστατων δεδομένων που παράγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης MRI - Φασματοσκοπία Πρωτονίου Μαγνητικού Συντονισμού, Απεικόνιση Βαρύτητας Διάχυσης, Απεικόνιση Τανυστή Διάχυσης, Απεικόνισης Δυναμικής Αιμάτωσης - συμβάλλει στην πλήρη ένταξη των εν λόγω τεχνικών στην κλινική ρουτίνα, προκειμένου να πραγματοποιείται η αξιολόγηση των ποσοτικών παραμέτρων, που εξάγονται, αυτόματα και να παρατίθεται το αποτέλεσμα της ταξινόμησης εύκολα και άμεσα.

Δεδομένου ότι το πρότυπο κάθε παθολογίας που αντικατοπτρίζει τις μετρούμενες παραμέτρους είναι σύνθετο και οι συσχετίσεις του τις περισσότερες φορές μη άμεσα αντιληπτές από το διαγνώστη, ενώ παράλληλα η εξαγωγή απλών πρακτικών κανόνων αντιμετωπίζει αποσπασματικά το πρόβλημα, κρίνεται απαραίτητη η χρήση εργαλείων που θα αναλύουν τα πολυδιάστατα δεδομένα και θα απεικονίζουν τις παραπάνω σχέσεις σε εύληπτες μετρήσιμες ποσότητες. Πολλές φορές οι μετρήσεις μίας μόνο μεθόδου/ειδικότητας μπορεί να μην είναι αρκετές για τη διάκριση της νόσου, σε αυτές τις περιπτώσεις η σύντηξη της διαγνωστικής πληροφορίας διευρύνει τη δυνατότητα απεικόνισης του χώρου του προβλήματος. Σε πολλά προβλήματα διαφοροδιάγνωσης ο συνδυασμός αποτελεσμάτων διαγνωστικών μεθόδων αποκαλύπτει τις δύσκολες περιπτώσεις και αυξάνει σημαντικά τη συνολική ακρίβεια. Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης εκμεταλλευόμενες την υποκείμενη παθολογία παρέχουν τους κατάλληλους πολύπλοκους μαθηματικούς μηχανισμούς για την ανάδειξη την υποκείμενης παθολογίας και την επίλυση με αυτό τον τρόπο δύσκολων διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή διερευνήθηκε η χρήση των μεθόδων μηχανικής μάθησης SVM ,Naive Bayes, k-NN και LDA στην επίλυση διάφορων διαγνωστικών προβλημάτων κάνοντας χρήση συνδυαστικών ποσοτικών δεδομένων από τις εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης MRI. Τα αποτελέσματα κρίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και συνοψίζονται παρακάτω:

- **Διαφορική Διάγνωση γλοιοβλαστώματος έναντι ενδοκρανιακής μετέστασης:**

Αξιολογήθηκε η ικανότητα των διαφορετικών ταξινομητών χρησιμοποιώντας συνδυασμούς μεταβολικών και αιμάτωσης παραμέτρων και αναζητήθηκε το βέλτιστο σύνολο παραμέτρων όσον αφορά στην πιθανή διαγνωστική τους αξία. Συνολικά ο SVM επέδειξε τη μεγαλύτερη διακριτική ικανότητα 98% και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος ενώ οι Naïve Bayes και k-NN παρουσίασαν διακυμάνσεις στην απόδοσή τους. Τέλος, η επιλογή του συνόλου δεδομένων αποτέλεσε ιδιαίτερα σημαντική δεδομένου ότι σχετίζονταν άμεσα με την υποκείμενη παθολογία. Έτσι για την περιοχή εσωτερικά της βλάβης η μέγιστη απόδοση ταξινόμησης παρατηρήθηκε κάνοντας χρήση των παραμέτρων (Lip+Lac)/Cr, Cho/Cr, NAA/Cr και rCBV ενώ για στην περιφέρεια των βλαβών η μέγιστη ακρίβεια σημειώθηκε χρησιμοποιώντας ως χαρακτηριστικά για την εκπαίδευση των ταξινομητών τις παραμέτρους NAA/Cr και rCBV.

- **Διαφορική διάγνωση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τα υψηλής κακοήθειας γλοιώματα και τις μονήρεις μεταστάσεις**

Αξιολογήθηκε η συνεισφορά των μεθόδων μηχανικής μάθησης κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις τεχνικές διάχυσης και αιμάτωσης. Και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος ο SVM παρουσίασε τα καλύτερα αποτελέσματα ταξινόμησης και στα δύο διαφορεικά προβλήματα. Ο SVM διαφοροποίησε τα άτυπα μηνιγγιώματα από τα πολύμορφα γλοιοβλαστώματα με υψηλή ακρίβεια και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος. Στην περιοχή εσωτερικά των βλαβών ο SVM επέδειξε ακρίβεια 0.81 ± 0.03 και F1-score 0.79 ενώ στην περιφέρεια των βλαβών παρατηρήθηκε υψηλότερη ακρίβεια διαχωρισμού 0.98 ± 0.04 και F1-score 0.98 αναδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο τη διαφορετική φύση των βλαβών όσον αφορά στη διηθητικότητα που παρουσιάζουν στην εν λόγω περιοχή. Ομοίως και στη διάκριση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τις μεταστάσεις, ο SVM είχε την καλύτερη απόδοση συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους μηχανικής μάθησης. Στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών η τιμή της ακρίβειας του SVM ήταν 0.97 ± 0.04 και F1-score 0.96 ενώ στην περιοχή εξωτερικά της βλάβης οι αντίστοιχες τιμές ήταν 0.90 ± 0.04 και 0.87.

- **Διαφορική Διάγνωση Εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος**

Διερευνήθηκε η συμβολή των SVMs κάνοντας χρήση των ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις τεχνικές απεικόνισης βαρύτητας της διάχυσης, απεικόνισης τανυστή διάχυσης και απεικόνισης δυναμικής αιμάτωσης. Και στις δύο περιοχές ενδιαφέροντος, ο SVM παρουσίασε την υψηλότερη απόδοση ταξινόμησης όταν στη διαδικασία εκπαίδευσης μετείχε ο συνδυασμός των ποσοτικών παραμέτρων ADC, FA και rCBV.

Στην περιοχή εσωτερικά της βλάβης όλοι το σύνολο των SVM δυαδικών ταξινομητών παρουσίασε ποσοστά ακρίβειας μεγαλύτερα του 75%, ενώ στην περιφέρεια της βλάβης η απόδοση όλων των δυαδικών ταξινομητών ήταν μεγαλύτερη του 78%. Επιπλέον, για τη διάκριση των διαφορετικών βαθμών γλοιωμάτων ανακτήθηκαν ακρίβειες υψηλότερες του 88% εσωτερικά των εξεργασιών και υψηλότερες του 78% εξωτερικά αυτών. Στη διαφοροποίηση των άτυπων μηνιγγιωμάτων από τους άλλους τύπους βλαβών η απόδοση των SVM ταξινομητών ήταν μεγαλύτερη του 89% για το εσωτερικό των εξεργασιών και μεγαλύτερη του 78% στην περιφέρεια. Τέλος, η διάκριση των μεταστάσεων από τα γλοιώματα επετεύχθη με ακρίβεια μεγαλύτερη του 75% και 82% για την περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά της βλάβης αντίστοιχα.

- **Ανάπτυξη μοντέλων ταξινόμησης για τη διαφορική διάγνωση Εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος**

Χρησιμοποιήθηκαν τα κλάσματα μεταβολιτών NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, ml/Cr και (Lip+Lac)/Cr και οι παράμετροι διάχυσης και ADC, FA και rCBV για την εκπαίδευση των αλγόριθμων μηχανικής μάθησης. Συνολικά, στα περισσότερα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα, η χρήση του συνδυασμού των ποσοτικών δεδομένων στην εκπαίδευση των SVM ταξινομητών αποδείχτηκε πιο αποτελεσματική και είχε ως αποτέλεσμα την επιτυχή ταξινόμηση του 89% των περιπτώσεων στην περιοχή εσωτερικά των εξεργασιών και του 79% των περιπτώσεων στην περιφέρεια.

Αξιολογώντας τη διακριτική ικανότητα των μεθόδων μηχανικής μάθησης συμπεραίνουμε ότι σε όλες τις μελέτες που διεξήχθησαν, αποδείχτηκε η υπεροχή της μεθόδου των μηχανών μηχανικής υποστήριξης SVM στην πλειοψηφία των

διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων. Οι υπόλοιπες μέθοδοι μηχανικής μάθησης Naive Bayes, k-NN, LDA παρουσίασαν μικρότερη απόδοση στα περισσότερα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα συγκρινόμενες με την απόδοση των SVMs.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή, συνολικά τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των μεθόδων μηχανικής μάθησης κρίνονται ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και η χρήση των εν λόγω τεχνικών προτείνεται ως ένα επιπρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο για την αξιοποίηση και ανάλυση των πολυπαραμετρικών δεδομένων. Αποδείξαμε με αυτό τον τρόπο ότι η ανάπτυξη ενός μοντέλου ταξινόμησης μηχανικής εκμάθησης μπορεί να συμβάλλει ώστε οι εξελιγμένες MRI τεχνικές απεικόνισης να ενταχθούν πλήρως στην κλινική ρουτίνα και η αξιολόγηση των παραμέτρων να πραγματοποιείται τόσο υπό το πρίσμα μίας ποιοτικής εκτίμησης όσο και μίας ποσοτικής αξιολόγησης.

Αξιοποιώντας τη βάση δεδομένων των φασματοσκοπικών δεδομένων και των ποσοτικών δεδομένων αιμάτωσης και διάχυσης, που δημιουργήθηκε στα πλαίσια της ερευνητικής δραστηριότητας του εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, εκπαιδεύτηκαν μοντέλα ταξινόμησης με διάφορους συνδυασμούς χαρακτηριστικών για τη διάκριση των εξεργασιών του κεντρικού νευρικού συστήματος. Τα βέλτιστα μοντέλα ταξινόμησης στη συνέχεια ενσωματώθηκαν στο καινοτόμο Σύστημα Υποβοήθησης Κλινικής Διάγνωσης FA.S.M.A. (Fast Spectroscopic Multiple Analysis) που σχεδιάστηκε και αναπτύχθηκε στα πλαίσια της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Το πρότυπο σύστημα FA.S.M.A. αποτελεί το πρώτο σύστημα που αξιολογεί το σύνολο των μεταβολικών, διάχυσης και αιμάτωσης δεδομένων από μαγνητικό πεδίο 3.0 T στην περιοχή εσωτερικά και εξωτερικά των εξεργασιών. Με το ενσωματωμένο σύστημα ταξινόμησης επιτρέπει εύκολα και άμεσα την ταξινόμηση της νέας κλινικής περίπτωσης σε μία από τις κατηγορίες των ενδοκρανιακών εξεργασιών που έχουν συμπεριληφθεί στο σύστημα. Αποτελεί ένα φιλικό προς το χρήστη σύστημα το οποίο επιτρέπει την αξιολόγηση των δεδομένων σε όλα τα ανεξάρτητα βήματα ενός πλήρους πρωτόκολλου MRI

Ο χρήστης του συστήματος FA.S.M.A έχει τη δυνατότητα να αξιολογήσει τη διαφορική διάγνωση μιας κλινικής περίπτωσης, εισάγοντας το προς διερεύνηση φάσμα, τις τιμές των κλασμάτων των μεταβολιτών αλλά και τις τιμές ADC, FA rCBV στο σύστημα. Αυτόματα υλοποιείται η απεικονιστική σύγκριση του φάσματος και των δεδομένων διάχυσης και αιμάτωσης αλλά και η ποσοτική σύγκριση τόσο με τα δεδομένα της βάσης δεδομένων των μέσων τιμών των παραμέτρων, όσο και με τα αντίστοιχα πιο πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα. Επιπλέον εύκολα και άμεσα δύναται ο

χρήστης να ταξινομήσει την προς διερεύνηση κλινική περίπτωση χρησιμοποιώντας όλους τους συνδυασμούς των ποσοτικών δεδομένων.

Επιπλέον, το ενσωματωμένο εργαλείο εκμάθησης συμβάλλει στην επιμόρφωση και εκπαίδευση κυρίως νέων επιστημόνων, παρέχοντας πληροφορίες σχετικά τα απεικονιστικά χαρακτηριστικά καθώς και τα τυπικά φάσματα των υπό μελέτη ενδοκρανιακών βλαβών. Επίσης, ενσωματώνει τις βασικές πληροφορίες σχετικά τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών και μία λίστα με τις πιο πρόσφατες αναφορές για τη συνολική αξιολόγηση της παθολογίας.

Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να τονιστεί πως το FA.S.M.A. σε καμία περίπτωση δεν υποκαθιστά τη διάγνωση του ειδικού ιατρού, τουναντίον η δημιουργία του συστήματος δύναται να υποστηρίξει επικουρικά την ταυτόχρονη συναξιολόγηση στου συνόλου της ποσοτικής διαγνωστικής πληροφορίας.

Συνοψίζοντας λοιπόν, το πρότυπο σύστημα υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης FA.S.M.A. εξασφαλίζει τη σωστή διαχείριση, αξιολόγηση, παράθεση, ταξινόμηση, επεξεργασία καθώς και το συνδυασμό των πολύτιμων ποσοτικών δεδομένων που εξάγονται από τις εξελιγμένες τεχνικές απεικόνισης που ενδέχεται να παραμένουν αναξιοποίητα, και βελτιστοποιεί τη διαδικασία της διαφορικής διάγνωσης εντός της κλινικής ρουτίνας προς όφελος του ασθενούς.

Η εφαρμογή των μεθόδων μηχανικής μάθησης στη διαδικασία επίλυσης διαφοροδιαγνωστικών προβλημάτων στα πλαίσια ενός συστήματος υποβοήθησης κλινικής διάγνωσης θα οδηγήσει στη συνολική αξιοποίηση της παρεχόμενης ποσοτικής διαγνωστικής πληροφορίας που παρέχεται από τις εξελιγμένες τεχνικές. Για την αποτελεσματικότερη συμβολή της παραπάνω προσέγγισης, οι μελλοντικοί στόχοι

προσανατολίζονται στα κάτωθι:

- Ο εμπλουτισμός της βάσης δεδομένων του εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας προκειμένου να αυξηθεί ο αριθμός των περιπτώσεων ανά τύπο βλάβης, να ενσωματωθούν και νέες κατηγορίες ενδοκρανιακών βλαβών και να βελτιωθεί περαιτέρω η διακριτική ικανότητα του συστήματος.
- Το FA.S.M.A. θα πρέπει να εφαρμοστεί στην κλινική ρουτίνα προκειμένου να αξιολογηθεί η ικανότητα γενίκευσης του συστήματος περαιτέρω σε πραγματικό κλινικό χρόνο και να δοκιμαστεί ως ένα ουσιαστικό κλινικό εργαλείο.
- Τέλος, στο σύστημα θα πρέπει μελλοντικά να ενσωματωθούν και επαυξητικοί (incremental) αλγόριθμοι μηχανικής μάθησης προκειμένου να εμπλουτιστεί και να διερευνηθεί η δυνατότητα του συστήματος στην κατεύθυνση της εκπαίδευσης των μοντέλων βελτιστοποιώντας περαιτέρω τη δυναμική διαδικασία.

Βιβλιογραφία

- Ι. Βλαχάβας, Π. Κεφαλάς, Ν. Βασιλειάδης, Φ. Κόκκορας, Η. Σακελλαρίου.(2011) Τεχνητή Νοημοσύνη - Γ' Έκδοση, ISBN: 978-960-8396-64-7 Έκδοση/Διάθεση: Εκδόσεις Πανεπιστημίου Μακεδονίας.
- Al-Okaili RN et al (2007) Intraaxial brain masses MR imaging based diagnostic strategy- initial experience. *Radiology*. 243(2): 539–550
- Alger JR, Frank JA, Bizzi A, et al.(1990) Metabolism of human gliomas: assessment with H-1 MR spectroscopy and F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Radiology*. 177:633e41.
- Aronen HJ, Gazit JE, Louis DN, et al.(1994) Cerebral blood volume maps of gliomas: comparison with tumor grade and histologic findings. *Radiology*. 191:41–51.
- C. Arus, B. Celda, S. Dasmahaptra, D. Dupplaw, H. Gonzalez-Velez, S. van Huffel, P. Lewis, M. Lluch i Ariet , M. Mier, A. Peet, M. Robles, (2006) On the Design of a Web-Based Decision Support System for Brain Tumour Diagnosis Using Distributed Agents, in: *Web Intelligence and Intelligent Agent Technology Workshops, 2006, WI-IAT 2006 Workshops, 2006 IEEE/WIC/ACM International Conference, December 18-22, 2006, Washington, DC, USA*, pp. 208 – 211.
- Basser PJ., Ann NY, (1997) New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images, *Acad Sci*, 820: 123–38 [Review],
- H. H. Batjer, C. M. Loftus, (2003) *Textbook of neurological surgery. Principles and practice: Volume two,* Lippincott, Williams & Wilkins, Ch. 102, pp. 1257-1270.
- Beaulieu C., (2002) The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review, *NMR Biomed*, 15: 435–55 [Review].
- Ben-Hur A, Weston J (2010) A user's guide to support vector machines. In: *Methods in molecular biology. Data Mining Techniques for the Life Sciences*, vol 609. Springer, Berlin, 223–239
- Bendini M., E. Marton, et al. (2011). Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients. *Acta Neurochir (Wien)* 153(2): 403-12

- Beppu T, Inoue T, Shibata Y, Yamada N, Kurose A, Ogasawara K, Ogawa A, Kabasawa H. (2005) Fractional anisotropy value by diffusion tensor magnetic resonance imaging as a predictor of cell density and proliferation activity of glioblastomas. *Surg Neurol*;63(1):56-61; discussion 61.
- D. Berry, B. Halpenny, S. Wolpin, D. B. Joyce, W. Ellis, B. Lober, M. Justin, and J. Wulff, (2010) Development and evaluation of the Personal Patient Profile-Prostate (P3P), a Web-based Decision Support System for men newly diagnosed with localized prostate cancer,” in *AMIA Annual Symposium Proceedings*, p. e67, AMIA.
- Bishop CM (2006) *Pattern Recognition and Machine Learning (Information Science and Statistics)*. Springer
- Blanchet L, Krooshof PW, Postma GJ, Idema AJ, Goraj B, Heerschap A, Buydens LM (2011) Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *Am J Neuroradiol* 32(1):67–73
- Bruhn H, Michaelis T, Merboldt KD, et al. (1992) On the interpretation of proton NMR spectra from brain tumours in vivo and in vitro. *NMR Biomed* 5:253e8.
- C. Bryan and S. A. Boren, (2008) The use and effectiveness of electronic clinical decision support tools in the ambulatory/primary care setting: a systematic review of the literature,” *Informatics in Primary Care*.16(2): 79–91.
- Christopher J.C. Burges, (1998), *A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition, Data Mining and Knowledge Discovery*, 2:121–167.
- Burnham K. and Anderson D. (2002) *model Selection and Inference: A paractical Information Theoretic Approach*, second eds. New York : Springer-Verlag.
- Castillo M, Kwock L, Scatliff J, et al. (1998) Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 6:120.
- Cha S. (2004). Perfusion MR imaging of brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 15(5): 279-89.
- Cha S.(2009) Neuroimaging in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 6(3):465-77.
- Cha S, Pierce S, Knopp EA, et al. (2001) Dynamic contrast-enhanced t2*- weighted MR imaging of tumefactive demyelinating lesions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 22:1109–1116.

- Cha S., J. M. Lupo, et al. (2007). Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 28(6): 1078-84.
- Chang SC, Lai PH, Chen WL, Weng HH, Ho JT, Wang JS, Chang CY, Pan HB, Yang CF. (2002) Diffusion-weighted MRI features of brain abscess and cystic or necrotic brain tumors: comparison with conventional MRI. *Clin Imaging* 26(4):227-236.
- Chiang IC et al (2004) Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiology* 46(8):619–627
- Chawla S, Zhang Y, Wang S, Chaudhary S, Chou C, O'Rourke DM, et al. (2010) Proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating glioblastomas from primary cerebral lymphomas and brain metastases. *J Comput Assist Tomogr.* 34(6):836-41.
- B. Celda, D. Monleon, P. Pla, J. Gil-Cano, B. Martinez-Granados, E. Molla, A. Revert, L. Mart-Bonmati, J. Leon, (2009) Computer Aid Decision System (CADS) of eTUMOUR. Initial results of clinical evaluation for brain tumour classification, in: ESMRMB Congress, October 1-3, 2009, Antalya, Turkey.
- B. Celda^a, J.G. Cano, M. Martinez-Bisbal, B. Martinez-Granados, (2010) eTUMOUR-partners: Clinical evaluation of a fully automated Computer Aid Decision System (CADS) for brain tumour supported diagnosis. eTUMOUR project FP6-2002-LSH-503094B, in: Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, May 1-7, 2010, Stockholm, Sweden.
- B. Celda^b, D. Monleon, P. Pla, J. Gil-Cano, B. Martinez-Granados, E. Molla, A. Revert, L. Mart-Bonmati, J. Leon, (2009) Computer Aid Decision System (CADS) of eTUMOUR. Initial results of clinical evaluation for brain tumour classification, in: ESMRMB Congress, October 1-3, 2009, Antalya, Turkey.
- Chard T. (1989) The effect of dependence on the performance of Bayes' theorem: an evaluation using a computer simulation. *Comput Methods Programs Biomed* 29(1):15-19.
- Chawla et al (2010) Proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating glioblastomas from primary cerebral lymphomas and brain metastases. *J Comput Assist Tomogr* 34(6):836–841

- Chen X., D. Weigel, et al. (2009) Prediction of visual field deficits by diffusion tensor imaging in temporal lobe epilepsy surgery. *Neuroimage* 45(2): 286-97.
- M.F. Chernov, O. Kubo, M. Hayashi, M. Izawa, T. Maruyama, M. Usukura, Y. Ono, T. Hori, T. Takakura (2005) Proton MRS of the peritumoral brain. *J Neurol Sci* 228(2):137-142.
- Chiang I. C., Y. T. Kuo, et al. (2004). Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imagings. *Neuroradiology* 46(8): 619-27.
- Cristianini N., and Shawe-Taylor J. (2000) *An Introduction to support vector machines*. Cambridge University Press: Cambridge.
- G. Coppini, S. Diciotti, M. Falchini, N. Villari, and G. Valli (2003) Neural networks for computer-aided diagnosis: detection of lung nodules in chest radiograms,” *IEEE transactions on information technology in biomedicine: a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 7(4):344–357.
- Cortes C., Vapnik V. (1995) Support-vector networks. *Mach. Learn.* 20:273–297
- Cover T.M. (1965) Geometrical and Statistical properties of systems of linear inequalities with applications in pattern recognition. *IEEE Transactions on Electronic Computers*. EC-14: 326–334.
- Cover T, Hart P (1967) Nearest neighbor pattern classification *Information Theory, IEEE Transactions on*, 13(1):21:27
- Cunningham P, Delany S.(2007) k-Nearest Neighbour Classifiers. Technical Report UCD-CSI-2007-4.
- Danielsen ER, Ross B.(1999) *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Daumas-Duport C, Scheithauer B, O’Fallon J, et al. (1988) Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer* 62:2152e65.
- Davanzo P., K. Yue, et al. (2003) Proton magnetic resonance spectroscopy of bipolar disorder versus intermittent explosive disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 160(8): 1442-52.

- De Belder FE, Oot AR, Van Hecke W, Venstermans C, Menovsky T, Van Marck V, Van Goethem J, Van den Hauwe L, Vandekerckhove M, Parizel PM. (2012) Diffusion tensor imaging provides an insight into the microstructure of meningiomas, high-grade gliomas, and peritumoral edema. *Comput Assist Tomogr* 36(5):577-582.
- De Graaf Robin A. (2007) *In vivo nmr spectroscopy: Principles and Techniques*. Wiley.
- J. M. Debnam, D. Schellingerhout (2011) Diffusion MR imaging of the brain in patients with cancer *Int J Mol Imaging* , vol. 2011: 714021
- F.S. De Edelenyi, C. Rubin, F. Estève, S. Grand, M. Décorps, V. Lefournier, J.F. Le Bas, C. Rémy (2000) A new approach for analyzing proton magnetic resonance spectroscopic images of brain tumors: nosologic images. *Nat Med*. 6(11):1287-9.
- M. De Vos, T. Laudadio, A.W. Simonetti, A. Heerschap, S. Van Huffel, (2007) Fast nosologic imaging of the brain, *J. Magn. Reson.* 184(2): 292-301.
- Devos A., L. Lukas, J.A.K. Suykens, L. Vanhamme, A.R. Tate, F.A. Howe, C. Majós, A. Moreno-Torres, M. van der Graaf, C. Arús, S. Van Huffel (2004) Classification of brain tumours using short echo time 1H MR spectra. *J Magn Reson* 170(1):164-175.
- Devos A, Simonetti AW, van der Graaf M, Lukas L, Suykens JA, Vanhamme L, Buydens LM, Heerschap A, Van Huffel S (2005) The use of multivariate MR imaging intensities versus metabolic data from MR spectroscopic imaging for brain tumour classification. *J Magn Reson* 173(2):218–228
- Dezortova M. and M. Hajek (2008). (1)H MR spectroscopy in pediatrics. *Eur J Radiol* 67(2): 240-9.
- Di Costanzo A, Scarabino T, Trojsi F, Popolizio T, Catapano D, Giannatempo GM, et al. (2008) Proton MR spectroscopy of cerebral gliomas at 3 T: spatial heterogeneity, and tumour grade and extent.” *Eur Radiol*. 18(8):1727-35.
- Dimou I et al (2011) Brain lesion classification using 3T MRS spectra and paired SVM kernels. *Biomed Signal Process Control* 6(3):314–320
- Domingos P, Pazzani M (1997) On the optimality of the simple Bayesian classifier under zero-one loss. *Mach Learn* 29(2–3): 103–130
- Donald W. McRobbie, Elizabeth A. Moore, Martin J. Graves and Martin R. Prince “MRI, From Picture to Proton”, Cambridge University Press.
- Duda RO, Hart PE, Stork DG (2000) *Pattern Classification*. John Wiley & Sons, New York, 2nd. Edition

- Dunne R. A. (2006) Linear Discriminant Analysis, in A Statistical Approach to Neural Networks for Pattern Recognition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9780470148150.ch3
- Alaa Eleyan and Hasan Demirel (2006) PCA and LDA Based Face Recognition Using Feedforward Neural Network Classifier, in Multimedia Content Representation, Classification and Security.: Springer Berlin / Heidelberg, 199-206.
- Eisenstein EL, Alemi F. (1994) An evaluation of factors influencing Bayesian learning systems. *J Am Med Inform Assoc* 1(3):272-284.
- Emblem KE et al (2008) Glioma grading by cerebral blood volume maps. *Radiology* 247(3):808–817
- Emblem KE, Zoellner FG, Tennoe B, Nedregaard B, Nome T, Due-Tonnessen P, Hald JK, Scheie D, Bjornerud A. (2008) Predictive modeling in glioma grading from MR perfusion images using support vector machines. *Magn Reson Med* 60(4):945-952.
- Ernst T., L. Chang, et al. (1997) Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: differentiation with frontal lobe H-1 MR spectroscopy. *Radiology* 203(3): 829-36.
- eTUMOUR Consortium, eTUMOUR: Web accessible MR Decision Support System for Brain Tumour Diagnosis and Prognosis, Incorporating in vivo and ex vivo genomic and metabolic data, FP6-2002-LIFESCHEALTH 503094, VI Framework Programme EC, <http://www.etumour.net>
- Everitt BS, Dunn G. (1991) Applied multivariate data analysis. London: Edward Arnold.
- G. G. Fan, Q. L. Deng, Z. H. Wu et al. (2006) Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: a valuable tool to predict tumour grading?,” *Br J Radiol*, 79(.944):652-658.
- Fan G, Sun B, Wu Z, Guo Q, Guo Y (2004) In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in the differentiation of high-grade gliomas and solitary metastases. *Clin Radiol* 59(1):77–85
- Fayed N., J. Davila, et al. (2008). Malignancy assessment of brain tumours with magnetic resonance spectroscopy and dynamic susceptibility contrast MRI. *Eur J Radiol* 67(3): 427-33.
- Fellows G. A., Wright, A. J., Sibtain, N. A., Rich, P., Opstad, K. S., McIntyre, D. J.O., Bell, B. A., Griffiths, J. R. and Howe, F. A. (2010) Combined use of neuroradiology and 1H-MR

- spectroscopy may provide an intervention limiting diagnosis of glioblastoma multiforme. *J. Magn. Reson. Imaging*, 32: 1038–1044. doi: 10.1002/jmri.22350
- Field A.S, A.L Alexander, (2004) Diffusion tensor imaging in cerebral tumor diagnosis and therapy, *Top Magn Reson Imaging*, 15(5):315-324.
 - R. A. Fisher (1936) The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems, *Annals of Eugenics* 7:179-188,.
 - D. J. Foran, D. Comaniciu, P. Meer, and L. A. Goodell (2000) Computer- assisted discrimination among malignant lymphomas and leukemia using CURIAM DSS for BT diagnosis support immunophenotyping, intelligent image repositories, and telemicroscopy.,” *IEEE transactions on information technology in biomedicine : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society* 4(4):265–273.
 - Fountas K. N., E. Z. Kapsalaki, et al. (2000) In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors." *Stereotact Funct Neurosurg* 74(2): 83-94.
 - Frank E, Trigg L, Holmes G, Witten IH (2000) Technical note: Naive Bayes for regression. *Mach Learn* 41(1):5–25
 - Friedman J.H.K. (1997) On bias, variance, 0/1-loss, and the curse-of-dimensionality, *Data Mining and Knowledge Discovery* 1(1).
 - Friedman J (1996) Another Approach to Polychotomus Classification. Dept. Statist., Stanford Univ., Stanford, CA.
 - Johannes Fürnkranz, (2002) Round robin classification, *The Journal of Machine Learning Research*, 2:721-747.
 - Calli C, Kitis O, Yunten N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. (2006) Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. *Eur J Radiol* 58(3):394-403.
 - Gammerman A, Thatcher AR. (1991) Bayesian diagnostic probabilities without assuming independence of symptoms. *Methods Inf Med* 30(1):15-22.
 - Garcia-Gomez JM et al (2009) Multiproject-multicenter evaluation of automatic brain tumor classification by magnetic resonance spectroscopy. *MAGMA* 22(1):5–18.
 - J. M. García-Gómez (2009) Pattern Recognition Approaches for Biomedical Data in Computer-Assisted Cancer Research, PhD thesis, Universidad Politécnica de Valencia, Departamento de Sistemas Informáticos y Computación Inteligencia Artificial, Reconocimiento de Formas e Imagen Digital.

- García-Gómez JM. (2011) Brain Tumor Classification Using Magnetic Resonance Spectroscopy. In: Tumors of the Central Nervous System, 3: 5-19.
- Gideon P, Henriksen O, Sperling B, Christiansen P, Olsen TS, Jorgensen HS, et al. (1992) Early time course of N-acetylaspartate, creatine and phosphocreatine, and compounds containing choline in the brain after acute stroke. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Stroke*. 23(11):1566-72.
- J. Gillard, Waldman A., Barker P. (2005) *Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion, Spectroscopy*, Cambridge University Press.
- H. Gonzalez-Velez, M. Mier, M. Julià-Sapé, T.N Garcia-Gomez., J.M Robles., A. Peet, C. Arus, B. Celda, S.V. Huffel, P. Lewis, D. Dupplaw, S. Dasmahapatra (2009) HealthAgents: Distributed Multi-Agent Brain Tumor Diagnosis and Prognosis, *Journal of Applied Intelligence* 30: 191-202.
- Jinwei Gu (2008) *Παρουσίαση An Introduction of Support Vector Machine*
- Guyon I., Elisseeff A. (2003) An Introduction to Variable and Feature Selection, *Journal of Machine Learning Research* 3: 1157-1182.
- Hajek, M., M. Dezortova, et al. (2008). (1)H MR spectroscopy in epilepsy. *Eur J Radiol* 67(2): 258-67.
- Hakyemez B, Yildirim N, Erdogan C, Kocaeli H, Korfali E, Parlak M. (2006) Meningiomas with conventional MRI findings resembling intraaxial tumors: can perfusion-weighted MRI be helpful in differentiation? *Neuroradiology*. 48(10):695-702.
- Haris M., R. K. Gupta, et al. (2006) Measurement of DTI metrics in hemorrhagic brain lesions: possible implication in MRI interpretation." *J Magn Reson Imaging* 24(6): 1259-68.
- HealthAgents Public Deliverable No. 31: Installation & Documentation: Ready to install product for several platforms, user manual and install instructions, HA-Classification GUI. http://download.polytechnic.edu.na/pub4/download.sourceforge.net/pub/sourceforge/h/project/he/healthagents/HA_Manuals/9.6-.%20HA%20CLASSIFICATION%20GUI%20USER%20MANUAL.pdf
- Hollingworth W., L. S. Medina, et al. (2006) A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(7): 1404-11.
- Howe FA et al (2003) Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med* 49(2):223–232

- B. Hu, M. Croitoru, R. Roset, D. Dupplaw, M. Lurgi, S. Dasmahapatra, P. Lewis, J. Martínez-Miranda, C. Sáez, (2011) The HealthAgents ontology: how to represent the knowledge behind a brain tumour distributed decision system, Knowledge Engineering Review 26 303-328.
- Hsu C. W., Lin C. J. (2002) A Comparison of Methods for Multiclass Support Vector Machines. IEEE Transactions on Neural Networks 13 (2), 415-425
- Hu X, Hu X, Wong KK, Young GS, et al. (2011) Support vector machine multiparametric MRI identification of pseudoprogression from tumor recurrence in patients with resected glioblastoma. J Magn Reson Imaging 33:296-305.
- Hyvärinen A., Karhunen, J., Oja E. (2001) Independent Component Analysis, New York: Wiley, ISBN 978-0-471-40540-5
- INTERPRET Consortium, <http://azizu.uab.es/INTERPRET/> (Last Access 28/03/2013)
- Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K. (2011) Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. Eur Radiol. 11(9):1784-91.
- G.H. John and P. Langley (1995) Estimating continuous distributions in Bayesian classifiers. In Proceedings of the Eleventh conference on Uncertainty in artificial intelligence (UAI'95), Philippe Besnard and Steve Hanks (Eds.). Morgan Kaufmann Publishers Inc., San Francisco, CA, USA, 338-345.
- Jolapara, M., S. N. Patro, et al. (2010) Can diffusion tensor metrics help in preoperative grading of diffusely infiltrating astrocytomas? A retrospective study of 36 cases." Neuroradiology.
- Jolliffe I.T. (2002). Principal Component Analysis, second edition (Springer).
- M. Julià-Sapé, I. Coronel, C. Majós, A. P. Candiota, M. Serrallonga, M. Cos, C. Aguilera, J. J. Acebes, J. R. Griffiths, C. Arús, (2012) Prospective diagnostic performance evaluation of single-voxel 1H MRS for typing and grading of brain tumours, NMR Biomed. 25:661–673.
- Καραντάνας Απόστολος (2003) Μαγνητική Τομογραφία Φυσικές Αρχές – Ερμηνεία της εικόνας Βήτα Ιατρικές Εκδόσεις.
- B. Kaplan (2001) Evaluating informatics applications—clinical decision support systems literature review," International journal of medical informatics, 64(1):15–37.

- Karlsson, D. (2001) Aspects of the use of medical decision-support systems - the role of context in decision support. PhD thesis, Institute of Technology, Linköping University.
- Kazmierska J, Malicki J (2008) Application of the Naïve Bayesian Classifier to optimize treatment decisions. *Radiother Oncol* 86(2):211–216
- B. M. Kelm, B. H. Menze, C. M. Zechmann, K. T. Baudendistel, and F. A. Hamprecht, (2007) Automated estimation of tumor probability in prostate magnetic resonance spectroscopic imaging: pattern recognition vs quantification. *Magnetic Resonance in Medicine* 57(1):150–159.
- Khader M. Hasan, Arash Kamali, Larry A. Kramer (2009) Mapping the human brain white matter tracts relative to cortical and deep gray matter using diffusion tensor imaging at high spatial resolution, *Magnetic Resonance Imaging*.
- Kim, C. H., B. B. Koo, et al. (2010), Thalamic changes in temporal lobe epilepsy with and without hippocampal sclerosis: a diffusion tensor imaging study. *Epilepsy Res* 90(1-2): 21-7.
- Kim, J. H., K. H. Chang, et al. (2006). 3T 1H-MR spectroscopy in grading of cerebral gliomas: comparison of short and intermediate echo time sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 27(7): 1412-8.
- Kinoshita, M., N. Hashimoto, et al. (2008). Fractional anisotropy and tumor cell density of the tumor core show positive correlation in diffusion tensor magnetic resonance imaging of malignant brain tumors. *Neuroimage* 43(1): 29-35.
- Knopp EA, Cha S, Johnson G, et al. (1999) Glial neoplasms: dynamic contrastenhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology*.211:791–798.
- Kono, K., Y. Inoue, et al. (2001) The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 22(6): 1081-8.
- Kousi E et al (2012) Spectroscopic evaluation of Glioma grading at 3T: the combined role of short and long TE. *Sci World J* 2012:546171
- Krabbe, K., P. Gideon, et al. (1997). MR diffusion imaging of human intracranial tumours. *Neuroradiology* 39(7): 483-9.
- Kremer S, Grand S, Remy C, Esteve F, Lefournier V, Pasquier B, Hoffman D, Benabid AL, Le Bas JF. (2002) Cerebral blood volume mapping by MR imaging in the initial evaluation of brain tumors. *J Neuroradiol* 29(2):105-113.
- Krouwer H. G., T. A. Kim, et al. (1998). Single-voxel proton MR spectroscopy of nonneoplastic brain lesions suggestive of a neoplasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 19(9): 1695-703.

- Kumar A., A. Thomas, et al. (2002). Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry* 159(4): 630-6.
- Kwock L. (1998) Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am*; 8:713e31.
- T. Laudadio, M.C. Martinez-Bisbal, B. Celda, S. Van Huffel, (2008) Fast nosological imaging using canonical correlation analysis of brain data obtained by two-dimensional turbo spectroscopic imaging, *NMR Biomed*. 21(4):311-21.
- Law, M., S. Yang, et al. (2003). Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 24(10): 1989-98.
- Law M., Cha S., Knopp EA, et al. (2002) High grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology* 222(3):715-21.
- Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. (2001) Diffusion tensor imaging: concepts and applications, *J Magn Reson Imaging*,13: 534–46,
- Lee EJ et al (2011) Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *Am J Roentgenol* 196(1):71–76
- Lee, H. Y., D. G. Na, et al. (2008). Diffusion-tensor imaging for glioma grading at 3-T magnetic resonance imaging: analysis of fractional anisotropy and mean diffusivity. *J Comput Assist Tomogr* 32(2): 298-303.
- Li G, Yang J, Ye C, Geng D (2006) Degree prediction of malignancy in brain glioma using support vector machines. *Comput Biol Med* 36(3):313–325
- Li S, Harner EJ, Adjero DA (2011) Random KNN feature selection-a fast and stable alternative to random forest. *BMC Bioinform* 12:450
- Y. Li, D. Sima, S. Van Caeter, U. Himmelreich, A. Croitor Sava, Y. Pi, Y. Liu, S. van Huffel, (2012) Unsupervised Nosologic Imaging for Glioma Diagnosis, *IEEE Trans Biomed Eng*. PP(99)
- P. J. Lisboa and A. F. G. Taktak (2006) The use of artificial neural networks in decision support in cancer: A systematic review,” *Neural Networks* 19:408–415.
- P. J. G. Lisboa, H. Wong, P. Harris, and R. Swindell, (2003) A bayesian neural network approach for modelling censored data with an application to prognosis after surgery for breast cancer.,” *Artificial intelligence in medicine* 28(1):1–25.

- J. L. Y. Liu and J. C. Wyatt (2011) The case for randomized controlled trials to assess the impact of clinical information systems, *Journal of the American Medical Informatics Association* 18(2):173–180.
- Liu X et al (2011) MR diffusion tensor and perfusion-weighted imaging in preoperative grading of supratentorial nonenhancing gliomas. *Neurol Oncol* 13(4):447–455
- Lu, S., D. Ahn, et al. (2003) Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors." *AJNR Am J Neuroradiol* 24(5): 937-41.
- Lu, S., D. Ahn, et al. (2004) Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology* 232(1): 221-8.
- P. J. Lucas, H. Boot, and B. G. Taal, (1998) Computer-based decision support in the management of primary gastric non-hodgkin lymphoma., *Methods of information in medicine*, 37(3):206–219.
- Lukas L , Devos A, Suykens JA, Vanhamme L, Howe FA, Majos C, Moreno-Torres A, Van der Graaf M, Tate AR, Arus C, Van Huffel S (2004) Brain tumor classification based on long echo proton MRS signal. *Artif Intell Med* 31(1):73–89
- Jan Luts, Arend Heerschap, Johan A.K. Suykens, Sabine Van Huffel (2007) A combined MRI and MRSI based multiclass system for brain tumour recognition using LS-SVMs with class probabilities and feature selection. *Artif Intell Med* 40(2):87-102.
- J. Luts, T. Laudadio, A. J. Idema, A. W. Simonetti, A. Heerschap, D. Vandermeulen, J. A. K. Suykens, S. Van Huffel, (2009) Nosologic imaging of the brain: segmentation and classification using MRI and MRSI, *NMR Biomed.* 22:374–390.
- Ma, J. H., H. S. Kim, et al. (2010) Differentiation among glioblastoma multiforme, solitary metastatic tumor, and lymphoma using whole-tumor histogram analysis of the normalized cerebral blood volume in enhancing and perienhancing lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 31(9): 1699-706.
- T.R. McKnight, S.M. Noworolski, D.B. Vigneron, S.J. Nelson, (2001) An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma, *J. Magn. Reson. Imaging.* 13: 167–177.
- McLachlan GJ. (1992) *Discriminant analysis and statistical pattern recognition*. New York: John Wiley & Sons.
- D. W. McRobbie, E. A. Moore, M. J. Graves, M. R. Prince, (2005) *MRI: From picture to proton*, Cambridge University Press.

- Mercer, J. (1909) Functions of positive and negative type and their connection with the theory of integral equations", *Philosophical Transactions of the Royal Society A* 209 (441–458): 415–446, doi:10.1098/rsta.1909.0016
- Miah M. (2009) Improved k-NN algorithm for text classification. *Int. Conf. on Data Mining* 434-440.
- Mitchell T. , McGraw Hill (1997) *Machine Learning*
- R. Montironi, L. Cheng, A. Lopez-Beltran, R. Mazzucchelli, M. Scarpelli, and P. H. Bartels, (2009) Decision support systems for morphology-based diagnosis and prognosis of prostate neoplasms," *Cancer*. 115(13):3068–3077.
- Moradian Mehdi, Baraani Ahmad (2009) KNNBA: K-Nearest-Neighbor-Based-Association Algorithm *Journal of Theoretical & Applied Information Technology* 6(1):123
- Nath, K., M. Agarwal, et al. (2009). Role of diffusion tensor imaging metrics and in vivo proton magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of cystic intracranial mass lesions. *Magn Reson Imaging* 27(2): 198-206.
- G. S. Nayak, S. Kamath, K. M. Pai, A. Sarkar, S. Ray, J. Kurien, L. D’Almeida, B. R. Krishnanand, C. Santhosh, V. B. Kartha, and K. K. Mahato (2006) Principal component analysis and artificial neural network analysis of oral tissue fluorescence spectra: classification of normal premalignant and malignant pathological conditions., *Biopolymers*, 82(2):152–166.
- Opstad KS et al (2004) Differentiation of metastases from highgrade gliomas using short echo time 1H spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 20(2):187–192
- Pavlisa, G., M. Rados, et al. (2009) The differences of water diffusion between brain tissue infiltrated by tumor and peritumoral vasogenic edema. *Clin Imaging* 33(2): 96-101.
- Pérez-Ruiz, M. Julià-Sapé, G. Mercadal, I. Olier, C. Majós, C. Arús, (2010) The INTERPRET Decision-Support System version 3.0 for evaluation of Magnetic Resonance Spectroscopy data from human brain tumours and other abnormal brain masses, *BMC Bioinformatics* 11:581.
- M. Prastawa, E. Bullitt, S. Ho, G. Gerig, (2004) A brain tumor segmentation framework based on outlier detection, *Med. Image Anal.* 8:275–283
- S. J Price (2007) The role of advanced MR imaging in understanding brain tumour pathology, *Br J Neurosurg*, 21(6):562-575.

- S. J. Price, (2010) Advances in imaging low grade gliomas,” *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Springer 35:1-34.
- Pöyhönen, S. A. Arkkio, P. Jover, H. Hyötyniemi (2005) Coupling pairwise support vector machines for fault classification. *Control Engineering Practice* 13(6):759-769.
- Provenzale, J. M., P. McGraw, et al. (2004). Peritumoral brain regions in gliomas and meningiomas: investigation with isotropic diffusion-weighted MR imaging and diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 232(2): 451-60.
- Qi H (2002) Feature selection and kNN fusion in molecular classification of multiple tumor types. In: *Proceedings of the mathematics and engineering techniques in medicine and biological sciences*. Las Vegas, Nevada
- R. Ratei, L. Karawajew, F. Lacombe, K. Jagoda, G. Del Poeta, J. Kraan, M. De Santiago, J. Kappelmayer, E. Bjorklund, W.-D. Ludwig, J. W. Gratama, and A. Orfao (2007) Discriminant function analysis as decision support system for the diagnosis of acute leukemia with a minimal four color screening panel and multiparameter flow cytometry immunophenotyping.” *Leukemia*, 21(6):1204–1211.
- Reiche, W., V. Schuchardt, et al. (2010) Differential diagnosis of intracranial ring enhancing cystic mass lesions--role of diffusion-weighted imaging (DWI) and diffusion-tensor imaging (DTI). *Clin Neurol Neurosurg* 112(3): 218-25.
- Ricci R, Bacci A, Tugnoli V, Battaglia S, Maffei M, Agati R, et al. (2007) Metabolic findings on 3T 1H-MR spectroscopy in peritumoral brain edema.” *AJNR Am J Neuroradiol*. 28(7):1287-91.
- Ripley B.D. (1996) *Pattern Recognition and Neural Networks*, New York: Cambridge University Press.
- Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, et al. (1990) Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med*.14:249–265.
- P.-M. Roy, P. Durieux, F. Gillaizeau, C. Legall, A. Armand-Perroux, L. Martino, M. Hachelaf, A.-E. Dubart, J. Schmidt, M. Cristiano, J.-M. Chretien, A. Perrier, and G. Meyer (2009) A computerized handheld decision- support system to improve pulmonary embolism diagnosis, *Annals of Internal Medicine* 151(10): 677–686.
- Sáez, J. M. García-Gómez, J. Vicente, S. Tortajada, J. Luts, D. Dupplaw, S. Van Huffel, M. Robles, (2011) A generic and extensible automatic classification framework applied to brain tumour diagnosis in HealthAgents, *The Knowledge Engineering Review* 26(03):283-301.

- Sáez, J. M. García-Gómez, J. Vicente, S. Tortajada, E. Fuster, M. Esparza, A. Navarro, M. Robles, (2009) Curiam BT 1.0, Decision Support System for Brain Tumour Diagnosis, in: ESMRMB Congress, October 1-3, 2009, Antalya, Turkey, EPOS Posters / Paper Posters / Info-RESO, pp.538.
- Sáez, J.M. García-Gómez, Á. Alberich-Bayarri, M. Á. Edo, M. Vanyó, A. Català-Gregori, C. Barber, C. Poyatos, E. Mollà, L. Martí-Bonmatí, M. Robles (2012) Clinical Validation of the Added Value of a Clinical Decision Support System for Brain Tumour Diagnosis-Based on SV 1H MRS: Randomized Controlled Trial of Effectiveness and Qualitative Evaluation, in: Proceedings of 24th European Medical Informatics (MIE) Conference 2012, 26-29 August, 2012, Pisa-Italy, Quality of Life through Quality of Information – J. Mantas et al. (Eds.)
- J. Saleem, L. Militello, N. Arbuckle, M. Flanagan, D. Haggstrom, J. Linder, and B. Doebbeling, (2009) Provider perceptions of colorectal cancer screening clinical decision support at three benchmark institutions,” in American Medical Informatics Association (AMIA) Annual Symposium Proceedings 558–562, AMIA, 2009. PMC2815413.
- Salmenpera, T. M., R. J. Simister, et al. (2006). High-resolution diffusion tensor imaging of the hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 71(2-3): 102-6.
- Samuel A. L. (1959) Some studies in machine learning using the game of checkers. *IBM Journal of Research and Development*, 3(21):1-229.
- Santelli L, Ramondo G, Della Puppa A, Ermani M, Scienza R, d'Avella D, Manara R. (2010) Diffusion-weighted imaging does not predict histological grading in meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)* 152(8):1315-1319; discussion 1319.
- Seroussi B. (1986) Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain when taking into account interactions. *Methods Inf Med* 25(4):194-198.
- Server, A., B. A. Graff, et al. (2010) Measurements of diagnostic examination performance and correlation analysis using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in glial tumor grading." *Neuroradiology*.
- Server, A., R. Josefsen, et al. (2011) Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol* 51(3): 316-25.

- Server A, Kulle B, Maehlen J, Josefsen R, Schellhorn T, Kumar T, Langberg CW, Nakstad PH. (2009) Quantitative apparent diffusion coefficients in the characterization of brain tumors and associated peritumoral edema. *Acta Radiol* 50(6):682-689.
- Skoch, A., F. Jiru, et al. (2008). Spectroscopic imaging: Basic principles. *Eur J Radiol* 67(2): 230-9.
- A.W. Simonetti, W.J. Melssen, M. van der Graaf, A. Heerschap, L.M.C. Buydens, (2003) A new chemometric approach for brain tumor classification using magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Analytical Chemistry*. 75:5352–5361.
- Single voxel DSS tutorial: http://azizu.uab.es/INTERPRET/sv_tutorial/index.php#description (Last Access 28/03/2013)
- P. Spyridonos, D. Cavouras, P. Ravazoula, and G. Nikiforidis, (2002) A computer- based diagnostic and prognostic system for assessing urinary bladder tu- mour grade and predicting cancer recurrence.,” *Medical informatics and the Internet in medicine*, 27(2):111–122..
- Stebbins, G. T. and C. M. Murphy (2009) Diffusion tensor imaging in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behav Neurol* 21(1): 39-49.
- Stricker, N. H., B. C. Schweinsburg, et al. (2009) Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis. *Neuroimage* 45(1): 10-6.
- Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al. (1998) Correlation of MR imagingdetermined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol*.171: 1479–1486.
- Sugahara T, Korogi Y, Shigematsu Y, et al. (1999) Perfusion-sensitive MRI of cerebral lymphomas: a preliminary report. *J Comput Assist Tomogr*. 23:232–237.
- R. Tate, J. Underwood, D. M. Acosta, M. Julià-Sapé, C. Majós, À. Moreno-Torres, F. A. Howe, M. van der Graaf, V. Lefournier, M. M. Murphy, A. Loosemore, C. Ladroue, P. Wesseling, J. Luc Bosson, M. E. Cabañas, A. W. Simonetti, W. Gajewicz, J. Calvar, A. Capdevila, P. R. Wilkins, B. A. Bell, C. Rémy, A. Heerschap, D. Watson, J. R. Griffiths, C. Arús (2006) Development of a decision support system for diagnosis and grading of brain tumours using in vivo magnetic resonance single voxel spectra. *NMR Biomed*. 19:411–434.
- Theodoridis S. and Koutroumbas K.(2006) *Pattern Recognition*, 2nd ed. Academic Press.

- Toh CH et al (2008) Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol* 29(3):471–475
- Toh CH, Wong AM, Wei KC, Ng SH, Wong HF, Wan YL. (2007;) Peritumoral edema of meningiomas and metastatic brain tumors: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion-tensor MR imaging. *Neuroradiology* 49(6):489-494.
- Tovar-Moll, F., I. E. Evangelou, et al. (2009). Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 30(7): 1380-6.
- D. Trier, A. K. Jain, and T. Taxt (1996) Feature extraction methods for character recognition - a survey," *Pattern Recognition*, 29(4): 641-662
- Tsolaki E, Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Fountas K, Theodorou K, Tsougos I.(2013) Automated differentiation of glioblastomas from intracranial metastases using 3T MR spectroscopic and perfusion data. *Int J Comput Assist Radiol Surg* [Epub ahead of print].
- Tsougos I, Svolos P, Kousi E, Fountas K, Theodorou K, Fezoulidis I, Kapsalaki E (2012) Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T. *Cancer Imaging*. 12:423-36. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0038.
- W. L. Tung and C. Quek, (2005) Genso-fdss: a neural-fuzzy decision support system for pediatric all cancer subtype identification using gene expression data.," *Artificial intelligence in medicine* 33(1):61–88, 2005.
- Tzika A. A., W. S. Ball, Jr., et al. (1993). Clinical proton MR spectroscopy of neurodegenerative disease in childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 14(6): 1267-81; discussion 1282-4.
- J. H. van Bemmelen and M. A. Musen, (1997) *Modeling for Decision Support Handbook of Medical Informatics*, editors, Springer-Verlag.
- Van der Graaf M. (2009) In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications." *Eur Biophys J*. 39(4):527-40.
- Vapnik, V. (1998) *Statistical Learning Theory*, Wiley-Interscience.

- Verma R, Zacharaki EI, Ou Y, Cai H, Chawla S, Lee SK, Melhem ER, Wolf R, Davatzikos C. (2008) Multiparametric tissue characterization of brain neoplasms and their recurrence using pattern classification of MR images. *Acad Radiol* 15(8):966-977.
- J. Vicente (2012) *Clinical Decision Support Systems for Brain Tumour Diagnosis: Classification and Evaluation Approaches*, PhD thesis, Universitat Politècnica de València. Departamento de Física Aplicada - Departament de Física Aplicada.
- Wang S, Kim S, Chawla S, Wolf RL, Knipp DE, Vossough A, O'Rourke DM, Judy KD, Poptani H, Melhem ER. (2011) Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 32(3):507-514.
- Weber MA et al (2006) Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology* 66(12):1899.S–1906.S
- Weisskoff R, Belliveau J, Kwong K, et al. (1993) Functional MR imaging of capillary hemodynamics. In: Potchen E, ed. *Magnetic Resonance Angiography: Concepts and Applications*. St. Louis, MO: Mosby, 473–484.
- White, M. L., Y. Zhang, et al. (2011) Diffusion tensor MR imaging of cerebral gliomas: evaluating fractional anisotropy characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 32(2): 374-81.
- Williams N, Zander S, Armitage G (2006) A preliminary performance comparison of five machine learning algorithms for practical IP traffic flow classification. *ACM SIGCOMM Comput Commun Rev* 36(5).
- Wilken B, Dechent P, Herms J, et al. (2000) Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr Neurol* 23:22e31.
- Witten I.H and Frank E. (2005) *Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques with Java Implementations*, second eds. Morgan Kaufmann.
- Weiss S.I. and Kulikowski C. (1991) *Computer Systems That Learn: Classification and Prediction Methods from Statistics, Neural Networks, Machine Learning and Expert Systems*, San Fransisco, Calif.: Morgan Kaufmann.
- Wu X et al (2008) Top 10 algorithms in data mining. *Knowl Inf Syst* 14(1):1–37
- Yamasaki, F., K. Kurisu, et al. (2005). Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging." *Radiology* 235(3): 985-91.

- Zacharaki EI, Kanas VG, Davatzikos C (2011) Investigating machine learning techniques for MRI-based classification of brain neoplasms. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 6(6):821–828
- Zacharaki EI et al (2009) Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med* 62(6):1609–1618
- Zhang H (2008) Perfusion MR imaging for differentiation of benign and malignant meningiomas. *Neuroradiology* 50(6):525–530
- M. M. Zheng, S. M. Krishnan, and M. P. Tjoa (2005) A fusion-based clinical decision support for disease diagnosis from endoscopic images.,” *Computers in biology and medicine* 35(3):259–274.
- Zimny A, Sasiadek M. (2011) Contribution of perfusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of meningiomas and other extra-axial tumors: case reports and literature review. *J Neurooncol* 103(3):777-783.
- P. Zonari, P. Baraldi, G. Crisi (2007) Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 49(10):795-803.

