



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

**Η προστιθέμενη αξία του 3D Imaging και 3D Printing σε  
χειρουργικές επεμβάσεις κεφαλιού και λαιμού**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

**ΕΥΓΕΝΙΑΣ ΠΑΡΙΩΤΗ**

**Επιβλέπων :** Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2018





ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ  
ΣΧΟΛΗ ΗΛΕΚΤΡΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΣ  
ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΥΛΙΚΩΝ

## Η προστιθέμενη αξία του 3D Imaging και 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις κεφαλιού και λαιμού

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

της

**ΕΥΓΕΝΙΑΣ ΠΑΡΙΩΤΗ**

**Επιβλέπων :** Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 3<sup>η</sup> Οκτωβρίου 2018.

(Υπογραφή)

.....  
Δημήτριος-Διονύσιος  
Κουτσούρης  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....  
Γεώργιος Ματσόπουλος  
Αν. Καθηγητής Ε.Μ.Π.

(Υπογραφή)

.....  
Παναγιώτης Τσανάκας  
Καθηγητής Ε.Μ.Π.

Αθήνα, Οκτώβριος 2018

*(Υπογραφή)*

.....

**ΕΥΓΕΝΙΑ ΠΑΡΙΩΤΗ**

Διπλωματούχος Ηλεκτρολόγος Μηχανικός και Μηχανικός Υπολογιστών Ε.Μ.Π.

© 2018 – All rights reserved

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της διπλωματικής αυτής εργασίας εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικούς σκοπούς πρέπει να απευθύνονται προς το συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν το συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις του Εθνικού Μετσόβιου Πολυτεχνείου.

## Περίληψη

Στη διπλωματική αυτή εργασία μελετάται η συνεισφορά της τρισδιάστατης απεικόνισης (3D Imaging) και της τρισδιάστατης εκτύπωσης (3D Printing) σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κεφάλι και στο λαιμό. Πραγματοποιείται εκτεταμένη αναφορά σε τεχνικές ψηφιακής επεξεργασίας (κατάτμηση, ταύτιση, ανακατασκευή) και κυρίως σε προσεγγίσεις αυτοματοποιημένης κατάτμησης τρισδιάστατης ιατρικής εικόνας βάσει νευρωνικών δικτύων. Γενικότερα, η χρήση υπολογιστικών συστημάτων για την επεξεργασία και την πολυδιάστατη εποπτεία ιατρικών δεδομένων, προσφέρει νέες δυνατότητες αξιολόγησης απεικονιστικών ευρημάτων, σχεδιασμού και επεξεργασίας θεραπευτικών παρεμβάσεων. Για την ανακατασκευή, την προεπεξεργασία, την ανάλυση και την εξαγωγή χαρακτηριστικών βιοϊατρικών εικόνων, παρουσιάζονται κώδικες που έχουν αναπτυχθεί σε περιβάλλον MATLAB. Με την τεχνολογία της τρισδιάστατης εκτύπωσης είναι δυνατή η κατασκευή ανατομικών μοντέλων και τεχνητών μοσχευμάτων από ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα που έχουν υποστεί κατάλληλη επεξεργασία μέσω λογισμικών. Το κύριο μέρος της εργασίας αφορά ερευνητικές εφαρμογές όπου η τρισδιάστατη απεικόνιση και η τρισδιάστατη εκτύπωση χρησιμοποιούνται σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κεφάλι και στο λαιμό. Σχετικές μελέτες πραγματοποιούνται στους τομείς της Νευροαπεικόνισης και Νευροχειρουργικής, της Οδοντιατρικής, της Ωτολαρυγγολογίας και σε πλαστικές επεμβάσεις του προσώπου. Στο τέλος της εργασίας διεξάγονται συμπεράσματα και αναφέρονται αντικείμενα μελλοντικής έρευνας, καθώς το πεδίο της Βιοϊατρικής Μηχανικής εξελίσσεται ραγδαία.

**Λέξεις Κλειδιά:** «Τρισδιάστατη απεικόνιση, Αξονική Τομογραφία, Μαγνητική Τομογραφία, Κατάτμηση Εικόνας, Νευρωνικά Δίκτυα, Βαθιά Μάθηση, Ταύτιση Εικόνας, Ανακατασκευή Εικόνας, Τρισδιάστατη εκτύπωση, Σχεδίαση με τη Βοήθεια Υπολογιστή, ανατομικά μοντέλα, λογισμικά μοντελοποίησης, προεγχειρητική αξιολόγηση, τεχνητά μοσχεύματα»



## **Abstract**

This diploma thesis is a study on the contribution of 3D Imaging and 3D Printing in head and neck surgery. Extensive reference is made to digital 3D image processing techniques (segmentation, registration, reconstruction), especially neural network-based automated segmentation approaches. Generally, the use of computational systems in processing and multidimensional monitoring of medical data, offers new potential for evaluating imaging findings, planning and assessing therapeutic interventions. For reconstructing, pre-processing, analyzing and extracting features of biomedical images, MATLAB codes are also presented. 3D Printing makes it possible to construct anatomical models and surgical splints from medical imaging data, appropriately processed by softwares. The main part of this thesis includes research applications of 3D Imaging and 3D Printing in head and neck surgery. Relevant studies are being conducted in the fields of Neuroimaging and Neurosurgery, Dentistry, Otolaryncology and facial plastic surgeries. In the last part of this thesis, conclusions are drawn and future research directions are suggested, as the field of Biomedical Engineering is rapidly evolving.

**Keywords:** «3D Imaging, CT, MRI, Image Segmentation, Neural Networks, Deep Learning, Image Registration, Image Reconstruction, 3D Printing, Computer Aided Design, anatomical models, modeling softwares, preoperative evaluation, surgical splints»

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Δημήτριο-Διονύσιο Κουτσούρη ο οποίος μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με το ενδιαφέρον αυτό θέμα διπλωματικής εργασίας. Ευχαριστώ επίσης τον υπεύθύνό μου κ. Αθανάσιο Αναστασίου για την καθοδήγηση και την υποστήριξη που μου παρείχε κατά την υλοποίησή της. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια και τους φίλους μου για την ενθάρρυνση και τη συμπαράστασή τους στην πορεία μου για την απόκτηση του διπλώματος του Ηλεκτρολόγου Μηχανικού και Μηχανικού Υπολογιστών, και να αφιερώσω τη διπλωματική μου εργασία στα αδέρφια μου.



## Πίνακας περιεχομένων

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή.....</b>	<b>1</b>
1.1	Σκοπός της εργασίας.....	1
1.2	Αντικείμενο της εργασίας.....	1
1.3	Οργάνωση κειμένου .....	2
<b>2</b>	<b>Η τεχνολογία του 3D Imaging .....</b>	<b>3</b>
2.1	Ορισμοί - Δημιουργία 3D εικόνας.....	4
2.2	Ο ρόλος του 3D Imaging σε ιατρικές εφαρμογές.....	5
2.3	Κατάτμηση ιατρικής εικόνας.....	6
2.3.1	<i>3D νευρωνικό δίκτυο βαθιάς επίβλεψης για την αυτοματοποιημένη κατάτμηση ογκομετρικών ιατρικών εικόνων.....</i>	<i>8</i>
2.3.2	<i>Βαθύ συνελικτικό νευρωνικό δίκτυο για την κατάτμηση εικόνων νευροανατομίας.....</i>	<i>16</i>
2.3.3	<i>Πλήρως συνελικτικά νευρωνικά δίκτυα για την κατάτμηση υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου σε MR εικόνες.....</i>	<i>22</i>
2.3.4	<i>Κατάτμηση ιατρικών εικόνων σε Μονάδες Επεξεργασίας Γραφικών.....</i>	<i>29</i>
2.3.5	<i>Το πρόβλημα της κατάτμησης εικόνων του εγκεφάλου νεογνών.....</i>	<i>38</i>
2.4	Registration Ιατρικών Εικόνων .....	42
2.4.1	<i>Registration CT και MR εικόνων με wavelet Image Fusion.....</i>	<i>42</i>
2.4.2	<i>Εφαρμογή της μεθόδου πεπερασμένων στοιχείων για registration εικόνων που περιέχουν ιστούς με μη γραμμικές συμπεριφορές .....</i>	<i>46</i>
2.4.3	<i>3D – 2D registration.....</i>	<i>49</i>
2.5	Ανακατασκευή Ιατρικής Εικόνας.....	50
2.5.1	<i>Τεχνικές Απόδοσης Όγκου.....</i>	<i>51</i>
2.5.2	<i>Τεχνικές Απόδοσης Επιφανειών .....</i>	<i>52</i>
2.5.3	<i>Αλγόριθμοι Ανακατασκευής Εικόνας.....</i>	<i>52</i>
2.6	Παραδείγματα επεξεργασίας σε MATLAB .....	55

2.6.1	<i>Ανακατασκευή βιοϊατρικής εικόνας</i> .....	55
2.6.2	<i>Προεπεξεργασία βιοϊατρικής εικόνας</i> .....	56
2.6.3	<i>Ανάλυση και εξαγωγή χαρακτηριστικών από βιοϊατρικές εικόνες</i> .....	61
<b>3</b>	<b>Η τεχνολογία του 3D Printing</b> .....	<b>66</b>
3.1	Δημιουργία 3D αντικειμένου.....	66
3.2	3D printers .....	67
3.2.1	<i>Λειτουργία 3D printer</i> .....	68
3.2.2	<i>Μοντέλα και ανάλυση 3D printers</i> .....	69
3.3	Χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες και υλικά εκτύπωσης.....	70
3.3.1	<i>Τεχνολογίες 3D Printing</i> .....	70
3.3.2	<i>Υλικά 3D Printing</i> .....	73
3.4	Ο ρόλος του 3D Printing στη Βιοϊατρική Μηχανική .....	74
3.4.1	<i>Κατασκευή ανατομικών μοντέλων από ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα</i> ..	75
<b>4</b>	<b>Εφαρμογές 3D Imaging σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού</b> ....	<b>80</b>
4.1	Ανίχνευση εγκεφαλικών βλαβών μέσω 3D Imaging.....	83
4.1.1	<i>Αυτοματοποιημένη ανίχνευση εγκεφαλικών αιμορραγιών με αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών μέσω μιας προσέγγισης βαθιάς μάθησης</i> .....	84
4.1.2	<i>Διάγνωση και κατηγοριοποίηση σχετιζόμενων με κακοήθεια εγκεφαλικών οιδημάτων με την τεχνική του 3D T<sub>1</sub>-ρ imaging</i> .....	88
4.1.3	<i>Εντοπισμός ανωμαλιών των εμβρυικών εγκεφάλων μέσω MRI</i> .....	93
4.2	Η συμβολή του 3D Imaging στην Οδοντιατρική .....	98
4.2.1	<i>Δημιουργία εικονικού μοντέλου ορθοδοντικής χειρουργικής</i> .....	98
4.2.2	<i>Ανάπτυξη βασισμένης στο 3D Imaging τεχνικής εξαγωγής δοντιών</i> .....	102
4.2.3	<i>Σχεδιασμός οδοντικών εμφυτευμάτων με την εφαρμογή ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων και τεχνικών υπολογιστικής νοημοσύνης</i> .....	104
4.3	Χρήση τεχνικών 3D Imaging σε πλαστικές επεμβάσεις του προσώπου .....	112
4.4	Σχεδιασμός χειρουργικής τοποθέτησης κοχλιακών εμφυτευμάτων βάσει 3D ανακατασκευασμένων εικόνων .....	116
<b>5</b>	<b>Εφαρμογές 3D Imaging σε χειρουργικές επεμβάσεις του λαιμού</b> .....	<b>120</b>

5.1	Απεικόνιση και προεγχειρητική αξιολόγηση τραχειακής στένωσης.....	122
5.2	Απεικόνιση και προεγχειρητική αξιολόγηση tracheobronchomalacia παιδιατρικών ασθενών με οισοφαγική ατροφία .....	126
5.3	Πραγματοποίηση ημιαυτοματοποιημένων ογκομετρικών εκτιμήσεων για την περιοχή του θυρεοειδούς αδένα.....	130
<b>6</b>	<b>Εφαρμογές 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού... 135</b>	
6.1	Κατασκευή ανατομικών μοντέλων του εγκεφάλου από MR απεικονιστικά δεδομένα .....	135
6.1.1	<i>3D Printing ρεαλιστικών ανατομικών μοντέλων του εγκεφάλου .....</i>	<i>136</i>
6.1.2	<i>Αξιολόγηση μη φυσιολογικών εμβρυικών εγκεφάλων βάσει 3D printed ανατομικών μοντέλων.....</i>	<i>139</i>
6.2	Η συμβολή του 3D Printing στην Οδοντιατρική.....	142
6.2.1	<i>Τοποθέτηση και αξιολόγηση 3D printed οδοντικών εμφυτευμάτων τιτανίου .....</i>	<i>142</i>
6.2.2	<i>Χρήση 3D printed βιοαπορροφώμενης δομής για περιοδοντική αποκατάσταση.....</i>	<i>146</i>
6.2.3	<i>Αποκατάσταση κάτω γνάθου με τη χρήση 3D printed μοσχευμάτων .....</i>	<i>148</i>
6.3	Ανακατασκευή βιολογικών ιστών του προσώπου μέσω 3D Printing .....	151
6.3.1	<i>3D bioprinting στην αναγεννητική χειρουργική.....</i>	<i>151</i>
6.3.2	<i>Χρήση 3D printed δομών για την ανακατασκευή κρανιοπροσωπικών μαλακών ιστών .....</i>	<i>154</i>
<b>7</b>	<b>Εφαρμογές 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του λαιμού ..... 157</b>	
7.1	Αξιολόγηση παθήσεων της τραχείας μέσω ανατομικών μοντέλων .....	157
7.2	Μερική ανακατασκευή τραχείας με 3D printed δομές πολυουρεθάνης.....	159
<b>8</b>	<b>Συζήτηση - Συμπεράσματα .....</b>	<b>163</b>
8.1	3D Medical Imaging - Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις.....	163
8.2	3D Printing στην Ιατρική - Συμπεράσματα και μελλοντικές επεκτάσεις.....	165
<b>9</b>	<b>Βιβλιογραφία .....</b>	<b>166</b>

## Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 2.1 : Επεξεργασία της προς κατάτμηση εικόνας - a) αρχική εικόνα, b) ανίχνευση ακμών, c) μορφολογική λειτουργία.....	7
Εικόνα 2.2 : Τεχνητός νευρώνας.....	8
Εικόνα 2.3 : Σύνθετο πρόβλημα - αρχιτεκτονική με πολλούς νευρώνες και κρυφά επίπεδα....	8
Εικόνα 2.4 : Γενική διαδικασία μηχανικής μάθησης .....	9
Εικόνα 2.5 : Μηχανική μάθηση και βαθιά μάθηση.....	10
Εικόνα 2.6 : Η αρχιτεκτονική του εξεταζόμενου 3D DSN λαμβάνοντας ως παράδειγμα την κατάτμηση του ήπατος στις τρεις διαστάσεις.....	11
Εικόνα 2.7 : Απεικόνιση learned φίλτρων του πρώτου επιπέδου a) ενός 3D CNN, b) του 3D DSN.....	14
Εικόνα 2.8 : Απεικόνιση τυπικών χαρακτηριστικών του πρώτου επιπέδου a) ενός 3D CNN, b) του 3D DSN.....	15
Εικόνα 2.9 : Αποτελέσματα κατάτμησης CT εικόνας της καρδιάς - (από αριστερά προς τα δεξιά) αρχικές CT εικόνες, κατάτμηση με χρήση 3D DSN, κατάτμηση με χρήση 3D CNN, εφαρμογή μάσκας ως αναφορά .....	15
Εικόνα 2.10 : Ιεραρχική κατάτμηση με φασματικές συντεταγμένες.....	17
Εικόνα 2.11 : Απεικόνιση των 3 πρώτων ιδιοσυναρτήσεων για 4 αντικείμενα .....	21
Εικόνα 2.12 : Η μέση τιμή του Dice για διαφορετικές προσεγγίσεις κατάτμησης .....	22
Εικόνα 2.13 : Αποτελέσματα μεθόδων κατάτμησης MR εικόνας του εγκεφάλου.....	22
Εικόνα 2.14 : Η βασική αρχιτεκτονική του δικτύου (CNNbase).....	24
Εικόνα 2.15 : Προτεινόμενες βελτιώσεις στη CNNbase αρχιτεκτονική .....	25
Εικόνα 2.16 : Αποτελέσματα ακρίβειας της κατάτμησης για κάθε εγκεφαλική δομή από την αρχιτεκτονική CNNmulti για το σύνολο δεδομένων IBSR.....	26
Εικόνα 2.17 : Μέσες τιμές Dice, MHD για τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπαίδευση (αριστερά) και για τα unseen data (δεξιά) του Πίνακα 3 .....	27
Εικόνα 2.18 : Ενεργοποιήσεις feature maps σε όλα τα συνελκτικά επίπεδα του FCNN για ένα δεδομένο patch της MR εικόνας εισόδου.....	28
Εικόνα 2.19 : Probability maps που έχουν εξαχθεί από το 3D FCNN για το φόντο και τις 8 δομές μιας δεδομένης MR εικόνας εισόδου .....	28
Εικόνα 2.20 : Διαφορετικές όψεις εξομαλυμένων περιγραμμάτων που παρέχονται από το σύστημα αυτοματοποιημένης κατάτμησης .....	28
Εικόνα 2.21 : Η γενικότερη διάταξη και η αρχιτεκτονική της μνήμης μιας GPU .....	30
Εικόνα 2.22 : Κατάτμηση CT εικόνας βάσει κατωφλίου.....	31

Εικόνα 2.23 : Παράλληλη ανάπτυξη περιοχών με διπλό buffering.....	32
Εικόνα 2.24 : Watershed κατάτμηση.....	36
Εικόνα 2.25: Modes of variation χαρακτηριστικών ενός SSM για το ήπαρ.....	38
Εικόνα 2.26 : Μεσαίες οβελιαίες T <sub>1</sub> -MR εικόνες εγκεφάλου a) νεογνού 1 ημέρας, b) ενήλικα .....	39
Εικόνα 2.27 : MR εικόνες νεογνικού εγκεφάλου a) μεσαία εγκάρσια T <sub>1</sub> τομή, b) μεσαία εγκάρσια T <sub>2</sub> τομή, c) στεφανιαία T <sub>2</sub> τομή.....	40
Εικόνα 2.28 : Artifacts λόγω κίνησης σε MRI του εγκεφάλου βρέφους 2 ημερών a) οβελιαία εικόνα, b) εγκάρσια T <sub>2</sub> τομή.....	41
Εικόνα 2.29 : Αλγόριθμοι κατάτμησης εικόνων νεογνικών εγκεφάλων.....	41
Εικόνα 2.30 : a) Η αρχική MR εικόνα, b) Η αρχική CT εικόνα, c) Η MR εικόνα μετά την προεπεξεργασία, d) Η CT εικόνα μετά την προεπεξεργασία.....	44
Εικόνα 2.31 : Οι CT-MR εικόνες a) πριν τη registration, b) μετά τη registration.....	44
Εικόνα 2.32 : Wavelet ανάλυση.....	45
Εικόνα 2.33 : Σχεδιάγραμμα image fusion με χρήση wavelet μετασχηματισμών.....	45
Εικόνα 2.34 : Η fused CT-MR εικόνα που προέκυψε a) με χρήση της Mean-Mean τεχνικής, b) με χρήση της Max-Max τεχνικής, c) με χρήση της Min-Min τεχνικής.....	45
Εικόνα 2.35 : Το διάγραμμα συνιστωσών των εξισώσεων που διέπουν τα LFEM, NFEM, DFEM.....	48
Εικόνα 2.36 : Αλγόριθμος registration εικόνας με χρήση ιεραρχικής στρατηγικής.....	48
Εικόνα 2.37 : a) Η εικόνα αναφοράς, b,c) οι αντίστοιχες floating images για μικρή και μεγάλη παραμόρφωση, d, e) χρωματικοί χάρτες των παραμορφώσεων.....	49
Εικόνα 2.38 : Ανακατασκευή 3D εικόνας από τα δεδομένα προβολής.....	51
Εικόνα 2.39 : 3D ανακατασκευή σύμφωνα με την περιοχή ενδιαφέροντος.....	51
Εικόνα 2.40 : Ανακατασκευή βιοϊατρικής εικόνας.....	55
Εικόνα 2.41 : Phantom ανθρώπινης κεφαλής.....	55
Εικόνα 2.42 : Ανακατασκευασμένο ομοίωμα ανθρώπινης κεφαλής.....	55
Εικόνα 2.43 : Εμφάνιση αρχικής και ανακατασκευασμένης εικόνας σε κοινό παράθυρο.....	56
Εικόνα 2.44 : Μείωση διαστάσεων αρχικής εικόνας και απομόνωση περιοχής ενδιαφέροντος .....	57
Εικόνα 2.45 : Η αρχική εικόνα 'mammogram.bmp'.....	57
Εικόνα 2.46 : Απομόνωση μέρους της εικόνας A και περιστροφή της εικόνας B.....	57
Εικόνα 2.47 : Παρουσίαση εικόνων A και J σε κοινό παράθυρο.....	57
Εικόνα 2.48 : Εμφάνιση A και B περιστραμμένης κατά 90 μοίρες σε κοινό παράθυρο.....	57
Εικόνα 2.49 : Βελτίωση αντίθεσης της αρχικής εικόνας.....	58
Εικόνα 2.50 : Εικόνα mammogram με βελτιωμένη αντίθεση.....	58
Εικόνα 2.51 : Επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για την εικόνα 'Carotid_colorDoppler.jpg'. 58	

Εικόνα 2.52 : Η αρχική εικόνα 'Carotid_colorDoppler.jpg' .....	59
Εικόνα 2.53 : Ρύθμιση αντίθεσης και εμφάνιση σε κοινό παράθυρο .....	59
Εικόνα 2.54 : Μετατροπή αρχικής εικόνας σε ασπρόμαυρη και κατωφλίωση της εικόνας που προκύπτει.....	59
Εικόνα 2.55 : Η grayscale εικόνα GA .....	59
Εικόνα 2.56 : Η κατωφλιωμένη εικόνα B .....	59
Εικόνα 2.57 : Δημιουργία κυκλικού δομικού στοιχείου ακτίνας 6 και χρήση μορφολογικών τελεστών διάβρωσης και διαστολής.....	60
Εικόνα 2.58 : Προβολή των A, B, B1, B2 σε κοινό παράθυρο .....	60
Εικόνα 2.59 : Δημιουργία κυκλικού δομικού στοιχείου ακτίνας 11 και χρήση μορφολογικών τελεστών ανοίγματος και κλεισίματος .....	60
Εικόνα 2.60 : Προβολή των A, B, B3, B4 σε κοινό παράθυρο .....	60
Εικόνα 2.61 : Ανίχνευση ακμών με χρήση μορφολογικών τελεστών .....	61
Εικόνα 2.62 : Προβολή των A, B, E1, E2, E σε κοινό παράθυρο .....	61
Εικόνα 2.63 : Μετατροπή εικόνας σε grayscale, κατωφλίωση και ανίχνευση ακμών .....	62
Εικόνα 2.64 : Ανίχνευση ακμών στην εικόνα A και προβολή αποτελεσμάτων σε κοινό παράθυρο.....	62
Εικόνα 2.65 : Επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για την εικόνα B.....	62
Εικόνα 2.66 : Ανίχνευση ακμών στην εικόνα B και προβολή αποτελεσμάτων σε κοινό παράθυρο.....	62
Εικόνα 2.67 : Απόδοση ετικετών, υπολογισμός αριθμού εντοπισθέντων κυττάρων και εξαγωγή των μορφολογικών χαρακτηριστικών τους .....	63
Εικόνα 2.68 : Υπολογισμός μορφολογικών χαρακτηριστικών της δομής.....	63
Εικόνα 2.69 : Τα αποτελέσματα που φαίνονται στο Workspace της MATLAB .....	64
Εικόνα 2.70 : Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων .....	64
Εικόνα 2.71 : Εξαγωγή μορφολογικών χαρακτηριστικών για την εικόνα A .....	65
Εικόνα 2.72 : Η μέγιστη, η μέση και η ελάχιστη τιμή των φωτεινοτήτων για κάθε κύτταρο.....	65
Εικόνα 3.1 : Λειτουργικά μέρη 3D Printer.....	69
Εικόνα 3.2 : Ηλεκτρονικά μέρη 3D Printer .....	69
Εικόνα 3.3 : 3D printed μοντέλο της καρδιάς από εκτυπωτή Project x60 series .....	76
Εικόνα 3.4 : Δημιουργία 3D printed μοντέλου από την ιατρική εικόνα .....	78
Εικόνα 4.1 : Φυσιολογία του εγκεφάλου.....	80
Εικόνα 4.2 : Υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές .....	81
Εικόνα 4.3 : Κρανιοπροσωπικές δομές .....	83
Εικόνα 4.4 : Εντοπισμός CMBs και παραπλανητικών αποτελεσμάτων σε SW εικόνες.....	87
Εικόνα 4.5 : Κατανομή τιμών των εντάσεων των CMBs.....	87
Εικόνα 4.6 : Αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών από 2D MR εικόνες του εγκεφάλου.....	88

Εικόνα 4.7 : 3D T <sub>1</sub> -SPGR, FLAIR, DWI, χρωματικοί χάρτες για a,b) Γλοιώματα χαμηλού βαθμού, c,d) Γλοιοβλαστώματα, e,f) Περιπτώσεις μεταστάσεων .....	91
Εικόνα 4.8 : Οι μέσες T1-ρ τιμές στις διαφορετικές ομάδες μελέτης .....	93
Εικόνα 4.9 : Χρωματικοί χάρτες και αξονικά NCE ιστογράμματα των περιοχών ενδιαφέροντος a) για έναν μεταστατικό όγκο, b) για ένα γλοίωμα .....	93
Εικόνα 4.10 : Διόρθωση κίνησης σε MR εικόνες εμβρυικού εγκεφάλου a) αμελητέα κίνηση, b) επιτυχημένη διόρθωση, c) αποτυχία διόρθωσης .....	96
Εικόνα 4.11 : Ευρήματα κοιλιομεγαλίας σε MR εικόνες εμβρυικού εγκεφάλου .....	97
Εικόνα 4.12 : MR εικόνες εμβρυικού εγκεφάλου με ευρήματα Agenesis του Corpus Callosum (ACC, πάνω σειρά) και φυσιολογικού εμβρυικού εγκεφάλου (Control, κάτω σειρά) .....	97
Εικόνα 4.13 : a-c, e1) Το bite-fork της bite-registration συσκευής, d, e2) ο αισθητήρας προσανατολισμού .....	100
Εικόνα 4.14 : Ενσωμάτωση laser scan του ανατομικού μοντέλου στη 3D εικόνα .....	100
Εικόνα 4.15 : Σχεδιασμός ενδιάμεσων και τελικών δομών .....	101
Εικόνα 4.16 : Περίπτωση πολλαπλών οστεοτομών και περίπλοκων οστικών κινήσεων .....	101
Εικόνα 4.17 : Χειρουργικό σεντ για την αφαίρεση υπολειπόμενων ριζών του πρώτου τραπεζίτη της κάτω γνάθου .....	103
Εικόνα 4.18 : Stopper τοποθετημένος στο εργαλείο κοπής για τον καθορισμό του βάθους της τομής .....	103
Εικόνα 4.19 : Διάγραμμα ροής βέλτιστου σχεδιασμού οδοντικού εμφυτεύματος .....	108
Εικόνα 4.20 : a) 3D μοντέλα τραπεζιτών, b) ενσωμάτωση μοντέλων τραπεζιτών στο 3D μοντέλο της κάτω γνάθου .....	109
Εικόνα 4.21 : 3D μοντέλα για a) συμπαγές οδοντικό εμφύτευμα, b) πορώδες οδοντικό εμφύτευμα, c) ενσωμάτωση οδοντικού εμφυτεύματος στο 3D μοντέλο της κάτω γνάθου ..	109
Εικόνα 4.22 : a) Διάγραμμα υπολογισθεισών εξόδων Y συναρτήσεως των ιδανικών T, b) ανάλυση ευαισθησίας για τις μικροπιέσεις των οστών βάσει πρόβλεψης νευρωνικού δικτύου .....	110
Εικόνα 4.23 : a) Διάγραμμα υπολογισθεισών εξόδων Y συναρτήσεως ιδανικών T, b) ανάλυση ευαισθησίας για την πίεση του εμφυτεύματος βάσει πρόβλεψης νευρωνικού δικτύου .....	111
Εικόνα 4.24 : Συνάρτηση επιθυμητότητας για διάφορες τιμές μικροπιέσεων .....	111
Εικόνα 4.25 : Μέγιστη τιμή επιθυμητότητας για διαφορετικές καταστάσεις οστών .....	111
Εικόνα 4.26 : Απεικονιστικά αποτελέσματα 3D scanners .....	113
Εικόνα 4.27 : a-d) Προεγχειρητικές εικόνες, e, f) πραγματοποίηση εικονικών οστεοτομών, σχεδιασμός και τοποθέτηση δομών μέσω λογισμικού, g) τοποθέτηση δομής στην ασθενή, h-k) μετεγχειρητικές εικόνες .....	116
Εικόνα 4.28 : Κοχλιακές δομές .....	117

Εικόνα 4.29 : 3D CT εικόνες που έχουν υποστεί επεξεργασία στο Delta Viewer με a) πρόσθια εξωτερική κατώτερη, b) ανώτερη όψη φυσιολογικού κροταφικού οστού του αριστερού ωτός .....	118
Εικόνα 4.32 : 3D εικόνες a) παθολογικού και b) φυσιολογικού κροταφικού οστού, c) χειρουργικά ευρήματα παθολογικής περίπτωσης.....	119
Εικόνα 4.31 : Ακτίνες X ηλεκτροδίου που εμφυτεύθηκε σε ασθενή 1-3 ετών .....	119
Εικόνα 5.1 : Το αναπνευστικό σύστημα.....	120
Εικόνα 5.2 : Λειτουργία θυρεοειδούς αδένα .....	121
Εικόνα 5.3 : CT απεικονίσεις a) αξονική ανακατασκευή, b) οβελιαία ανακατασκευή σοβαρής εκ γενετής τραχειακής στένωσης (βλέπε βέλη) κοριτσιού 3 μηνών.....	123
Εικόνα 5.4 : 3D ανακατασκευή MDCT τραχειακής στένωσης (αμβλύ τραύμα) .....	125
Εικόνα 5.5 : 3D ανακατασκευή MDCT τραχειακής στένωσης (τραύμα που έχει διαπεράσει την περιοχή).....	125
Εικόνα 5.6: Αξονικές CT απεικονίσεις TBM (βλέπε βέλη) γυναίκας 54 ετών a) κατά την εισπνοή, b) κατά την εκπνοή .....	127
Εικόνα 5.7 : a,b) Αξονικές CT απεικονίσεις TBM όπου φαίνεται η τραχεία (T) και ο διεσταλμένος οισοφάγος (E), c, d) 3D ανακατασκευή των μεγάλων αεραγωγών, e, f) βρογχοσκοπική εικόνα του μεσαίου τμήματος της τραχείας αγοριού 6 μηνών .....	128
Εικόνα 5.8 : Ημιαυτοματοποιημένη κατάτμηση θυρεοειδούς αδένα από CT εικόνες ανδρός 46 ετών που υπεβλήθη σε ολική θυρεοειδεκτομή .....	133
Εικόνα 5.9 : Αυτοματοποιημένος υπολογισμός του όγκου (volume) του θυρεοειδούς χρησιμοποιώντας 3D CT ογκομετρία και χειροκίνητη διόρθωση κατατμημένης περιοχής..	133
Εικόνα 5.10 : Διάγραμμα Bland-Altman των μετρήσεων του volume για τις μεθόδους 3D CT και Specimen .....	134
Εικόνα 5.11 : Διάγραμμα Bland-Altman των μετρήσεων του volume για τις μεθόδους 2D Ultrasound και Specimen .....	134
Εικόνα 5.12 : Διάγραμμα διασπορών για τη σύγκριση των μεθόδων 3D CT και Specimen .....	134
Εικόνα 5.13 : Διάγραμμα διασπορών για τη σύγκριση των μεθόδων 2D Ultrasound και Specimen .....	134
Εικόνα 6.1 : MR εικόνες εγκεφάλου υγιούς γυναίκας 25 ετών - αξονική, οβελιαία, στεφανιαία τομή .....	136
Εικόνα 6.2 : Μοντέλα της επιφάνειας του εγκεφάλου από το λογισμικό FreeSurfer - (από αριστερά προς τα δεξιά) αξονική, πλευρικές όψεις.....	136
Εικόνα 6.3 : Δημιουργία εκμαγείου σιλικόνης πάνω στα 3D printed μοντέλα.....	137
Εικόνα 6.4 : Ρεαλιστικό μοντέλο του εγκεφάλου - αξονική, οβελιαία, στεφανιαία όψη ....	137
Εικόνα 6.5 : Αποτελέσματα indentation για εγκεφάλους θηλαστικών και για το μοντέλο...	138



Εικόνα 6.6 : Αποτελέσματα αξιολόγησης της χειρουργικής ανάδρασης του μοντέλου.....	138
Εικόνα 6.7 : MR εικόνες και 3D printed μοντέλα (ανώτερη και αριστερές πλευρικές όψεις) εγκεφάλου εμβρύου 30 εβδομάδων με κοιλιομεγαλία και κύστη (d-f) και φυσιολογικού εγκεφάλου εμβρύου της ίδιας ηλικίας κύησης (a-c).....	141
Εικόνα 6.8 : MR εικόνες και 3D printed μοντέλα (ανώτερη και αριστερές πλευρικές όψεις) εγκεφάλου εμβρύου με λυσεγκεφαλία (g-l) και φυσιολογικού εγκεφάλου εμβρύου (a-f) της ίδιας ηλικίας κύησης για GA = 22 (a-c, g-i) και GA = 30 (d-f, j-l) εβδομάδες.....	141
Εικόνα 6.9 : a)Ανώτερη, b) Πλάγια όψη 3D printed μοντέλου εμβρυικού εγκεφάλου συνδυασμένου με 2D single-shot fast spin-echo εικόνα .....	141
Εικόνα 6.10 : a) Ανώτερη, b) Κατώτερη, c) Πλάγια όψη 3D printed μοντέλου εμβρυικού εγκεφάλου στο σύστημα Object Connex 500, με διαφορετικά υλικά για την περιοχή των κοιλιών και το παρέγχυμα .....	141
Εικόνα 6.11 : a) Τοποθέτηση 3D printed εμφυτεύματος στη θέση που υπήρχε κενό, b,c) γέμισμα της κοιλότητας με μοσχεύματα, d) ράμματα.....	144
Εικόνα 6.12 : a-c) Τοποθέτηση πορώδους εμφυτεύματος στη θέση δοντιού που εξήχθη, d) PRGF.....	144
Εικόνα 6.13 : Κλινική εικόνα περιοδοντικής ανωμαλίας, απεικονίσεις και μοντέλα της πάσχουσας περιοχής και της δομής.....	147
Εικόνα 6.14 : Διαδικασία τοποθέτησης της δομής και μετεγχειρητικά αποτελέσματα .....	147
Εικόνα 6.15 : a) Πανοραμική ακτινογραφία, b) reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, c) διαδικασία εκτομής, d) μετεγχειρητική κεφαλομετρική ακτινογραφία.....	150
Εικόνα 6.16 : a) 3D printed μοντέλο κάτω γνάθου, b) negative template, b') οστικό μόσχευμα .....	150
Εικόνα 6.17 : a) Reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, b) χρήση reconstruction plate για αποκατάσταση της συμμετρίας του προσώπου..	151
Εικόνα 6.18 : a) Reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, b) χρήση reconstruction plate για την ενίσχυση της περιοχής.....	151
Εικόνα 6.19 : a) Το λογισμικό Autodesk Inventor για το σχεδιασμό 3D μοντέλου βάσει της φωτογραφίας του ωτός του ασθενούς, b) STL αρχείο ωτός στο λογισμικό Cura.....	152
Εικόνα 6.20 : Τα δομικά στοιχεία των flaps για τα οποία ερευνάται το 3D bioprinting σε αναγεννητικές επεμβάσεις.....	154
Εικόνα 6.21 : Ρινικές CAD/CAM και 3D printed κατασκευασμένες από PCL δομές με σφαιρικούς πόρους και το αποτέλεσμα της in vivo εμφύτευσης .....	156
Εικόνα 6.22 : Ωτικές CAD/CAM και 3D printed κατασκευασμένες από PCL δομές με πόρους τυχαίου σχήματος και το αποτέλεσμα της in vivo εμφύτευσης .....	156

Εικόνα 7.1 : CT εικόνα της τραχείας ασθενούς - (A) η τραχειακή κοιλότητα και (B) ο σωλήνας της τραχειοστομίας.....	158
Εικόνα 7.2 : STL αρχείο αεραγωγού - (A) η τραχειακή κοιλότητα, (B) η τραχειακή κοιλότητα και το στόμιο.....	158
Εικόνα 7.3 : STL αρχείο της τραχειακής κοιλότητας όπου με A επισημαίνεται η ανατομική ανωμαλία.....	158
Εικόνα 7.4 : 3D printed μοντέλο που αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.2.....	159
Εικόνα 7.5 : 3D printed μοντέλο που αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.3.....	159
Εικόνα 7.6 : 3D printed «positive» μοντέλο του αεραγωγού με τομή στο μέσο επίπεδο, όπου έχει τοποθετηθεί σωλήνας τραχειοστομίας.....	159
Εικόνα 7.7 : a) Σχεδιασμός τραχειακής δομής, b) Προγραμματισμός εκτύπωσης, c) Διαδικασία 3D Printing, d) 3D printed τραχειακή δομή.....	160
Εικόνα 7.8 : Χειρουργική διαδικασία εμφύτευσης τραχειακής δομής - a,b) αφαίρεση μέρους της τραχείας, c) αποκατάσταση με χρήση 3D printed δομής.....	161
Εικόνα 7.9 : Εξετάσεις βρογχοσκόπησης για a) Φυσιολογική τραχεία, τραχεία b) 1, c) 4, d) 8, e) 12, f) 16 βδομάδες μετά την εμφύτευση.....	161

## Ευρετήριο Πινάκων

Πίνακας 1 : Η αρχιτεκτονική του Multi-Task δικτύου.....	19
Πίνακας 2 : Οι παράμετροι που πρέπει να γίνουν learned σε κάθε συνελκτικό και inner product επίπεδο του δικτύου. ....	19
Πίνακας 3 : Στοιχεία δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις training/testing διαδικασίες....	27
Πίνακας 4 : Παράμετροι 3D – 2D registration και οι ονομαστικές τους τιμές .....	50
Πίνακας 5 : Χαρακτηριστικά μοντέλων 3D printers .....	70
Πίνακας 6 : Χαρακτηριστικά τεχνολογιών 3D Printing σε ιατρικές εφαρμογές.....	78
Πίνακας 7 : Χαρακτηριστικά λογισμικών 3D modeling .....	79
Πίνακας 8 : Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων εύρεσης CMBs .....	87
Πίνακας 9 : Σύγκριση των ευρημάτων της MRI .....	92
Πίνακας 10 : Οι τιμές των παραμέτρων βελτιστοποίησης με τη χρήση γενετικού αλγορίθμου .....	105
Πίνακας 11 : Οι μεταβλητές εισόδου και εξόδου με τις μέγιστες, ελάχιστες, μέσες τιμές τους καθώς και τις τιμές των τυπικών τους αποκλίσεων.....	107
Πίνακας 12 : Κόστη λογισμικών 3D Imaging για κρανιοπροσωπικές επεμβάσεις.....	114
Πίνακας 13 : Εμπορικά διαθέσιμα λογισμικά καθοδήγησης.....	115
Πίνακας 14 : Ενδείξεις ενδοεγχειρητικής καθοδήγησης.....	115
Πίνακας 15 : Αξιολόγηση τραχειακής στένωσης.....	122
Πίνακας 16 : Ποσοστά ευαισθησίας MDCT με αναφορά τα ενδοεγχειρητικά ευρήματα.....	125
Πίνακας 17 : Στατιστικά στοιχεία συμμετεχόντων .....	125
Πίνακας 18 : Αξιολόγηση διαγνωστικών επιδόσεων της MDCT χρησιμοποιώντας την DLB ως αναφορά .....	129
Πίνακας 19: Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.....	129
Πίνακας 20 : Στατιστικά στοιχεία των volumes των θυρεοειδών .....	133
Πίνακας 21 : Απεικονιστικές παράμετροι 3D FIESTA απόκτησης MR εικόνων εμβρυικών εγκεφάλων .....	139
Πίνακας 22 : Κατανομή εμφυτευμάτων σύμφωνα με το μήκος και τη διάμετρο.....	143
Πίνακας 23 : Μηχανολογικά χαρακτηριστικά των 3D printed δομών .....	162



# ***1*** ***Εισαγωγή***

## ***1.1 Σκοπός της εργασίας***

Η αυξανόμενη τάση των εξατομικευμένων λύσεων στον ιατρικό κλάδο, οδηγεί στην αναζήτηση νέων μέσων και καινοτόμων μεθόδων. Ο ρόλος του 3D Imaging έγκειται στη λεπτομερή παρουσίαση της στατικής και της λειτουργικής ανατομίας κάθε ασθενούς. Με την τεχνολογία του 3D Printing καθίσταται δυνατή η δημιουργία ρεαλιστικών αναπαραστάσεων βάσει δεδομένων που βρίσκονται σε κατάλληλη ψηφιακή μορφή. Σκοπός της διπλωματικής αυτής εργασίας είναι να μελετηθεί η προστιθέμενη αξία των τεχνολογιών 3D Imaging και 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κεφάλι και στο λαιμό.

## ***1.2 Αντικείμενο της εργασίας***

Οι τεχνολογικές εξελίξεις των τελευταίων δεκαετιών έχουν ενισχύσει θεαματικά το ρόλο των απεικονιστικών μεθόδων στην ιατρική περίθαλψη. Τα σύγχρονα ιατρικά απεικονιστικά συστήματα παρέχουν πληροφορία για τις εσωτερικές δομές του σώματος με βάση σύνολα δεδομένων 2, 3, 4, ακόμα και 5 διαστάσεων. Οι διαγνωστικές και θεραπευτικές διαδικασίες βασίζονται πλέον σε μεγάλο βαθμό στη συλλογή ιατρικών απεικονιστικών δεδομένων και την ερμηνεία των λαμβανόμενων εικόνων. Είναι επίσης σημαντική η εξέλιξη των υπολογιστικών συστημάτων όπου τα συλλεχθέντα δεδομένα υφίστανται ανάλυση και επεξεργασία για τη γρήγορη και ακριβή εξαγωγή ουσιαστικής πληροφορίας και το συνδυασμό πληροφοριών προερχόμενων από διαφορετικές πηγές [1]. Στη διπλωματική αυτή εργασία θα αναφερθούμε σε τεχνικές ψηφιακής επεξεργασίας 3D ιατρικών εικόνων (κατάτμηση, registration, ανακατασκευή) και κυρίως σε ημιαυτοματοποιημένες προσεγγίσεις κατάτμησης βάσει νευρωνικών δικτύων. Σε πρακτικό επίπεδο, θα παρουσιαστούν παραδείγματα επεξεργασίας ιατρικής εικόνας σε περιβάλλον MATLAB R2017a ×64

(χρησιμοποιήθηκαν οι κώδικες που αναπτύξαμε στα πλαίσια του εργαστηρίου του μαθήματος Ιατρική Απεικόνιση και Ψηφιακή Επεξεργασία Ιατρικής Εικόνας κατά το έτος 2014-2015 που το είχα παρακολουθήσει). Στη συνέχεια θα περιγραφούν εφαρμογές του 3D Imaging σε χειρουργικές επεμβάσεις στις περιοχές του κεφαλιού και του λαιμού, το οποίο είναι ένα μέρος του κυρίως θέματος της εργασίας.

Το 3D Printing αποτελεί μία άλλη σημαντική τεχνολογική καινοτομία, η οποία επιτρέπει την κατασκευή ενός αντικειμένου με βάση ένα ψηφιακό μοντέλο σχεδιασμένο με τη βοήθεια υπολογιστή (Computer Aided Design - CAD), χωρίς να απαιτείται προγραμματισμός της διαδικασίας παραγωγής του. Στην παρούσα εργασία γίνεται μια σχετικά σύντομη αναφορά σε τεχνολογίες και υλικά που χρησιμοποιούν οι 3D printers. Μέρος του κυρίως θέματος της εργασίας είναι επίσης η συνεισφορά του 3D Printing στη Βιοϊατρική Μηχανική, συγκεκριμένα σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κεφάλι και στο λαιμό. Τα 3D CAD μοντέλα τα οποία προέρχονται από ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα, αφού μετατραπούν μέσω λογισμικών σε STL (STereoLithography CAD ή Stantard Tessellation Language) αρχεία, μπορούν να εκτυπωθούν σε 3D printers. Τα προκύπτοντα ανατομικά μοντέλα είναι χρήσιμα για την προεγχειρητική αξιολόγηση μιας βλάβης, το σχεδιασμό χειρουργικής επέμβασης καθώς και για εκπαιδευτικούς σκοπούς. Είναι επίσης δυνατή η κατασκευή τεχνητών μοσχευμάτων (εμφυτεύματα, προσθετικά), γεγονός το οποίο μπορεί να συμβάλλει στην αναβάθμιση της ποιότητας ζωής των ασθενών, με χαμηλότερο κόστος.

### ***1.3 Οργάνωση κειμένου***

Το κεφάλαιο 2 αναφέρεται στην τεχνολογία του 3D Imaging και κατά κύριο λόγο αναλύει τεχνικές επεξεργασίας ιατρικής εικόνας. Αντίστοιχα, το κεφάλαιο 3 αφορά την τεχνολογία του 3D Printing, όπου περιγράφεται η γενικότερη διαδικασία δημιουργίας ενός 3D αντικειμένου. Εργασίες σχετικές με τη χρήση των 3D Imaging και 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού και του λαιμού παρουσιάζονται στα κεφάλαια 4, 5, 6, 7. Το κεφάλαιο 8 το οποίο αποτελεί τον επίλογο της εργασίας, περιέχει συμπεράσματα και αναφορές σε πεδία μελλοντικής έρευνας.

## 2

## *Η τεχνολογία του 3D Imaging*

Ο τομέας της Ιατρικής Απεικόνισης μελετά την αλληλεπίδραση διάφορων μορφών ενέργειας με τους βιολογικούς ιστούς και την ανάπτυξη κατάλληλων τεχνολογιών για την εξαγωγή κλινικά χρήσιμης πληροφορίας από τις παρατηρήσεις αυτής της αλληλεπίδρασης. Η πληροφορία συνήθως αποδίδεται με τη μορφή εικόνας-τομογραφικού χάρτη κάποιας ιδιότητας των ιστών. Από τις αρχές της δεκαετίας του '70 ως σήμερα, πολλά σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα έχουν αναπτυχθεί και ενταχθεί στην καθημερινή χρήση της ιατρικής επιστήμης, τόσο για διαγνωστικούς σκοπούς όσο και για την αξιολόγηση βιολογικών διεργασιών in-vivo [1]. Οι εξελίξεις που έχουν σημειωθεί στις διάφορες απεικονιστικές τεχνικές και στα υπολογιστικά συστήματα, επιτρέπουν την απόκτηση εικόνων υψηλής ανάλυσης και την 3D οπτικοποίηση [2].

Κοινές ιατρικές απεικονιστικές τεχνικές (τις οποίες αναφέρουμε κατά κύριο λόγο στην εργασία αυτή) είναι η Αξονική/Υπολογιστική Τομογραφία (CT) και η Μαγνητική Τομογραφία (MRI). Μέσω CT και MRI μπορούν να παραχθούν κυρίως 2D αλλά και 3D εικόνες των περιοχών ενδιαφέροντος. Η βασική αρχή της CT είναι η λήψη εγκάρσιων τομών των περιοχών ενδιαφέροντος μέσω της εξασθένησης της δέσμης ακτίνων X η οποία τις διαπερνά. Η MRI δεν χρησιμοποιεί ιοντίζουσες ακτινοβολίες αλλά βασίζεται στη διέγερση των πυρήνων του προς απεικόνιση υλικού, με την εφαρμογή μαγνητικών πεδίων. Οι πυρήνες επανέρχονται από υψηλότερη σε χαμηλότερη ενεργειακή στάθμη, χάνοντας την ενέργεια που έχουν απορροφήσει μέσω δύο διαφορετικών διαδικασιών :

- 1) Η διαδικασία μεταφοράς της πλεονάζουσας ενέργειας από τους διεγερμένους πυρήνες στο μοριακό πλέγμα μέσω θερμικής αλληλεπίδρασης, χαρακτηρίζεται από τον Επιμήκη Χρόνο Επαναφοράς  $T_1$  (της τάξης του 1s).
- 2) Η διαδικασία μεταφοράς ενέργειας μεταξύ διεγερμένων και μη πυρήνων χαρακτηρίζεται από τον Εγκάρσιο Χρόνο Επαναφοράς  $T_2$  (με  $T_2 \gg T_1$ ) [1].

## 2.1 Ορισμοί - Δημιουργία 3D εικόνας

Δεδομένα τριών διαστάσεων μπορεί να αντιστοιχούν σε μία χρονική αλληλουχία 2D δεδομένων ή σε ένα σύνολο τομογραφικών εικόνων ενός στατικού αντικειμένου ενδιαφέροντος. Τα 2D αυτά δεδομένα μπορεί να αντιστοιχούν σε μια ψηφιακή ακτινογραφία, μια τομογραφική εικόνα από ένα σύνολο δεδομένων υπολογιστικής τομογραφίας, μαγνητικής τομογραφίας, λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI), τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET), τομογραφίας εκπομπής φωτονίου (SPECT), υπερηχοτομογραφίας (US) κ.λπ [1].

Τομογραφία ονομάζεται η τεχνική απεικόνισης μιας τομής ενός αντικειμένου, η συνολική εικόνα του οποίου μπορεί να αναπαραχθεί με τη χρήση πολλών διαφορετικών τομών του [1].

Ανακατασκευή εικόνας ονομάζεται η μαθηματική επεξεργασία μιας ομάδας δεδομένων προβολής προερχόμενων με μη επεμβατικό τρόπο από τον οργανισμό, η οποία έχει σκοπό την παραγωγή μιας τομογραφικής εικόνας υψηλής ποιότητας και διαγνωστικής αξίας. Η διαδικασία αυτή επιτυγχάνεται με τη βοήθεια αλγορίθμων όπως η Απλή Οπισθοπροβολή, η Φιλτραρισμένη Οπισθοπροβολή και οι Επαναληπτικοί Αλγόριθμοι Ανακατασκευής, στους οποίους θα αναφερθούμε εκτενέστερα στη συνέχεια. Τεχνικό σφάλμα (artifact) ονομάζεται μία ατέλεια ανακατασκευής που είναι εμφανώς ορατή στην εικόνα, ενώ σφάλμα ανακατασκευής είναι η απόκλιση της υπολογισθείσας τιμής από την πραγματική [1].

Τα περισσότερα απεικονιστικά συστήματα παρέχουν εικόνες επίπεδων τομών ενός αντικειμένου, αλλά μέσω τομογραφικής ανακατασκευής μπορούν να παραχθούν ολοκληρωμένες 3D εικόνες. Το αντικείμενο παριστάνεται από ένα 3D σύνολο κυβικών voxels και κάθε ομάδα προβολών αποτελεί μία 2D διάταξη (εικόνα προβολής). Προκειμένου να επιτευχθεί καλύτερη ανακατασκευή, οι γωνίες προβολής πρέπει να καλύπτουν τον 3D χώρο όσο το δυνατόν περισσότερο ομοιόμορφα. Για μικρό αριθμό προβολών ή γωνιών προβολής η εικόνα έχει περισσότερα artifacts, χαμηλότερη διακριτική ικανότητα, περισσότερα σφάλματα ανακατασκευής και ο καθορισμός των αιχμών καθίσταται πιο δύσκολος. Θεωρητικά η καλύτερη ανακατασκευή για οποιονδήποτε δεδομένο αριθμό προβολών επιτυγχάνεται όταν αυτές έχουν κατανομηθεί ομοιόμορφα στο χώρο. Η ανακατασκευή της εικόνας μπορεί να γίνει με οποιαδήποτε από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται στις δύο διαστάσεις.



Για τον αντίστροφο μετασχηματισμό Fourier ο χώρος των συχνοτήτων είναι 3D διάταξη, ενώ οι εικόνες που προκύπτουν από τις προβολές μετασχηματίζονται και οι μιγαδικές τιμές τους παριστάνονται σε επίπεδα της διάταξης. Η ομοιόμορφη κατανομή πολλών γωνιών προβολής συντελεί στη βελτίωση της ανακατασκευασμένης εικόνας. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της Φιλτραρισμένης Οπισθοπροβολής. Στις 2D εικόνες μπορεί να εφαρμοστεί φίλτρο πραγματοποιώντας συνέλιξη στο πεδίο του χρόνου ή ισοδύναμα πολλαπλασιασμός στο πεδίο των συχνοτήτων. Το πρόβλημα της ομοιόμορφης κατανομής των γωνιών προβολής μπορεί να επιλυθεί με τη χρήση επαναληπτικών αλγορίθμων ανακατασκευής (όπως η Αλγεβρική Τεχνική Ανακατασκευής - ART) [1].

Η 3D τομογραφία χρησιμοποιείται επίσης στη βιομηχανία αλλά και στα πλαίσια της σειсмоγραφίας [1].

## ***2.2 Ο ρόλος του 3D Imaging σε ιατρικές εφαρμογές***

Τα συμβατικά ιατρικά απεικονιστικά συστήματα παράγουν 2D αναπαραστάσεις των ανθρώπινων οργάνων ενώ τα πιο προηγμένα μπορούν να δημιουργήσουν και 3D εικόνες τους, όπου τα δεδομένα είναι ορατά σε πραγματικές διαστάσεις. Ορισμένες 3D απεικονιστικές τεχνολογίες μπορούν να παρέχουν εικόνες με ανάλυση έως και 80.000 voxels [3].

Μέσω 3D Imaging πραγματοποιείται ακριβέστερη εκτίμηση μιας ενδεχόμενης βλάβης στην περιοχή ενδιαφέροντος και αυτό έχει ως αποτέλεσμα λιγότερες επιπλοκές χειρουργικών επεμβάσεων, διότι οι υγιείς περιβάλλοντες ιστοί υφίστανται λιγότερους τραυματισμούς κατά την επεμβατική διαδικασία [3].

Η χρήση 3D εικόνων σε εφαρμογές Τηλεϊατρικής επιτρέπει στους γιατρούς που βρίσκονται σε διαφορετικές τοποθεσίες να εξετάσουν, να αξιολογήσουν τραυματισμούς και να προτείνουν θεραπεία, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί από τους ανταποκριτές που βρίσκονται στην εκάστοτε τοποθεσία. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν ληφθούν υπόψιν η ανάγκη για ιατροφαρμακευτική περίθαλψη σε πεδία μάχης, η αντιμετώπιση καταστροφών και τα επείγοντα περιστατικά. Αποτελεί επίσης μεγάλη διευκόλυνση για τους κατοίκους απομακρυσμένων περιοχών [3].

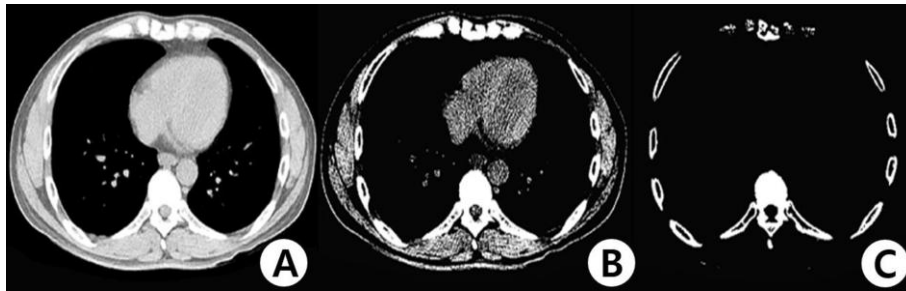
Η τεχνολογία του 3D Printing, η οποία θα αναλυθεί σε επόμενο κεφάλαιο, μπορεί να συνδυαστεί με την τεχνολογία του 3D Imaging στα πλαίσια της ιατρικής προσφέροντας τη δυνατότητα βελτιωμένης εξατομικευμένης θεραπείας. Η κατασκευή 3D printed μοντέλων προερχόμενων από 3D ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα, αποτελεί πρόσφατη επαναστατική εφαρμογή. Τα ανατομικά αυτά μοντέλα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προγραμματισμό κρίσιμων επεμβάσεων ή και για χειρουργική κατάρτιση [3]. Σε επόμενα κεφάλαια θα αναφερθούμε επίσης σε περιπτώσεις αποκατάστασης με τη χρήση 3D printed μοσχευμάτων (προσθετικών δομών), των οποίων η κατασκευή γίνεται επίσης βάσει απεικονιστικών δεδομένων.

### **2.3 Κατάτμηση ιατρικής εικόνας**

Κατάτμηση εικόνας είναι η διαίρεσή της σε ομογενείς δομές της ίδιας περιοχής ή της ίδιας φύσης, καθορίζοντας τα όρια των μεταβατικών ακμών. Συνήθως η κατάτμηση εφαρμόζεται σε οριζόντιες εικόνες. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις πραγματοποιείται σε στεφανιαίες ή οβελιαίες εικόνες που προκύπτουν από την τοποθέτηση οριζόντιων εικόνων σε στοίβα, αποκόποντας τις στεφανιαίες και τις οβελιαίες κατευθύνσεις. Επιτρέπει γενικότερα την απεικόνιση των δομών ενδιαφέροντος έχοντας αφαιρέσει περιττές πληροφορίες [2].

Η κατάτμηση ιατρικής εικόνας θεωρείται δύσκολο προς επίλυση πρόβλημα, επειδή οι δομές του ίδιου συστήματος έχουν την ίδια πυκνότητα. Η κατάσταση δυσχεραίνεται από τα ελαττώματα που μπορεί να παρουσιάσουν οι απεικονιστικές μέθοδοι όπως τα artifacts, ο θόρυβος και η χαμηλή αντίθεση, λόγω των οποίων τα όρια των δομών μπορεί να είναι ασαφή και ασυνεχή. Για την επίλυση του προβλήματος αυτού, έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αλγόριθμοι που αυτοματοποιούν τη διαδικασία της κατάτμησης όπως η ανίχνευση ακμών (edge detection), η ανάπτυξη περιοχών (region growing), η κατωφλίωση (thresholding), η μορφολογική λειτουργία, η watershed κατάτμηση, η επεξεργασία μάσκας και η χειροκίνητη λειτουργία [2]. Οι κυριότεροι αλγόριθμοι κατάτμησης μονοχρωματικών εικόνων βασίζονται σε μια από τις δύο βασικές ιδιότητες των τιμών των επιπέδων γκριζου : την ασυνέχεια και την ομοιότητα. Οι προσεγγίσεις της πρώτης κατηγορίας βασίζονται στη διαμέριση της εικόνας με βάση τις απότομες αλλαγές στα επίπεδα του γκριζου. Η πιο ενδιαφέρουσα σχετική τεχνική αναφέρεται στην ανίχνευση ακμών της εικόνας. Οι κυριότερες

προσεγγίσεις της δεύτερης κατηγορίας βασίζονται σε τεχνικές κατωφλίωσης, ανάπτυξης περιοχών, διαχωρισμού και συνένωσης περιοχών. Πιο εξελιγμένες τεχνικές κατάτμησης βασίζονται σε ενεργά περιγράμματα και μεθόδους ταξινόμησης [1]. Στην Εικόνα 2.1 φαίνονται τα αποτελέσματα αλγορίθμων αυτοματοποιημένης κατάτμησης (ανίχνευση ακμών, μορφολογική λειτουργία) οι οποίοι χρησιμοποιούνται προκειμένου να γίνουν ευδιάκριτα τα όρια των ανατομικών δομών [2].



Εικόνα 2.1 : Επεξεργασία της προς κατάτμηση εικόνας - a) αρχική εικόνα, b) ανίχνευση ακμών, c) μορφολογική λειτουργία [2].

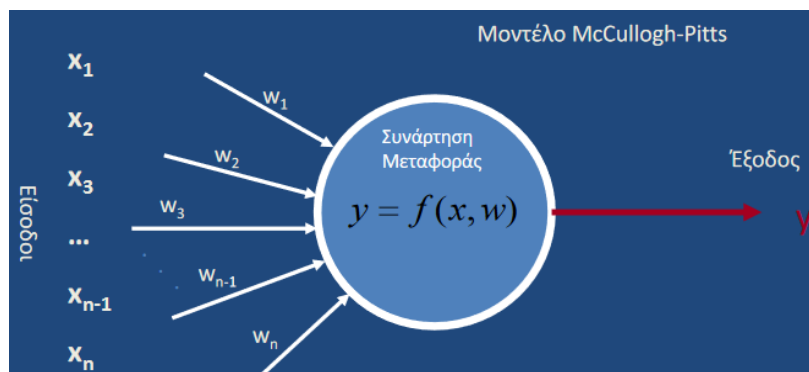
Για την κατάτμηση των δομών του εγκεφάλου έχουν προταθεί αρκετές (ημι-)αυτοματοποιημένες μέθοδοι. Οι prior-art μέθοδοι μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 κατηγορίες : τις atlas-based μεθόδους, τα στατιστικά μοντέλα, τα παραμορφώσιμα μοντέλα και τους ταξινομητές που βασίζονται στη μηχανική μάθηση [4].

Η κατάτμηση μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη χρήση εμπορικών λογισμικών επεξεργασίας ιατρικών εικόνων. Το Adobe Photoshop χρησιμοποιείται ευρέως καθώς είναι εύκολο και απλό στη χρήση. Σχεδόν όλα τα λογισμικά υποστηρίζουν αρχεία σε μορφή DICOM, η οποία πλέον αποτελεί την τυπική μορφή ιατρικών αρχείων [2].

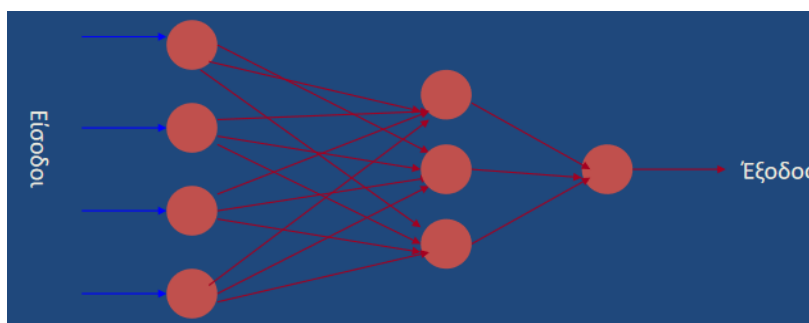
Παρακάτω περιγράφονται αρχιτεκτονικές που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αυτοματοποίηση της διαδικασίας κατάτμησης ιατρικών εικόνων, ενώ πραγματοποιείται ξεχωριστή αναφορά στην ειδική περίπτωση της κατάτμησης εικόνων του εγκεφάλου νεογνών.

### 2.3.1 3D νευρωνικό δίκτυο βαθιάς επίβλεψης για την αυτοματοποιημένη κατάτμηση ογκομετρικών ιατρικών εικόνων

Τα νευρωνικά δίκτυα είναι κυκλώματα διασυνδεδεμένων μέσω αρχιτεκτονικής κόμβων (νευρώνων) οι οποίοι μεταφράζουν μια σειρά εισόδων  $x$  σε μία έξοδο  $y$  με τη βοήθεια βαρών  $w$  και μιας συνάρτησης μεταφοράς ή ενεργοποίησης  $f$  (Εικόνα 2.2). Βασίζονται στη χρήση μιας απλοϊκής προσέγγισης του τρόπου με τον οποίο λειτουργεί το νευρικό σύστημα, μέσω μαθηματικών συναρτήσεων. Τα βασικά χαρακτηριστικά των νευρωνικών δικτύων είναι η συσχέτιση (οποιαδήποτε) εισόδων-εξόδων, ο υπολογισμός άγνωστων συναρτήσεων σε ελάχιστο χρόνο και η σύγκριση της νέας πληροφορίας με την ήδη υπάρχουσα γνώση. Σε περιπτώσεις σύνθετων προβλημάτων προστίθενται περισσότεροι νευρώνες και κρυφά (ενδιάμεσα) επίπεδα μεταξύ εισόδου-εξόδου (Εικόνα 2.3) [5].



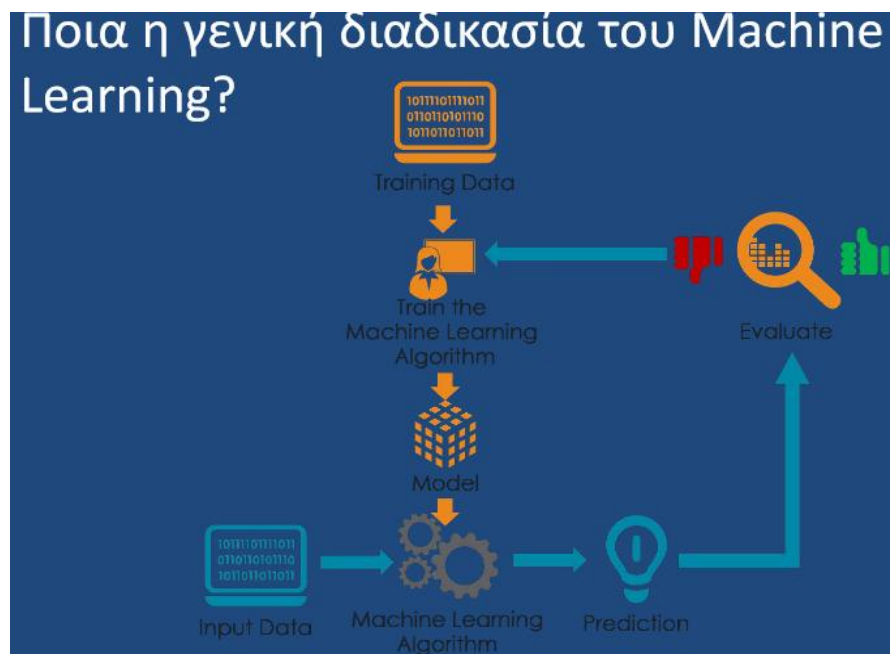
Εικόνα 2.2 : Τεχνητός νευρώνας [5].



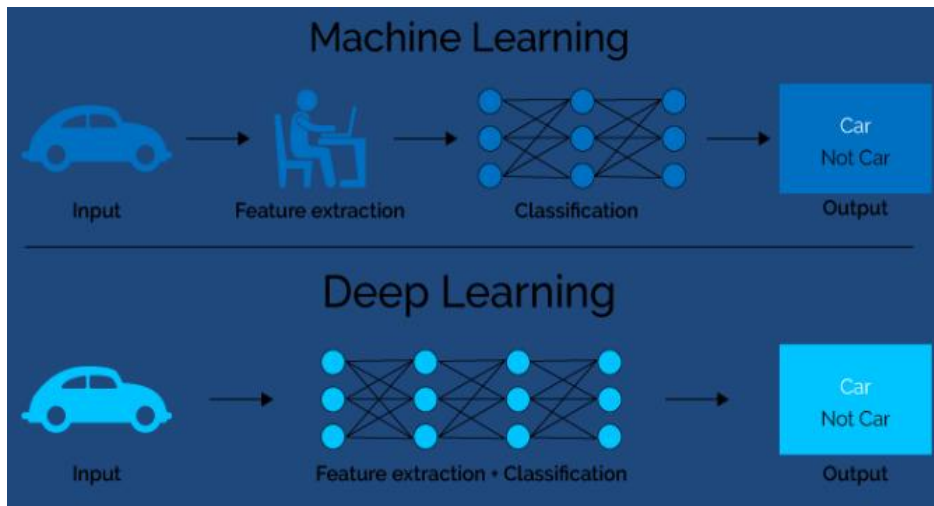
Εικόνα 2.3 : Σύνθετο πρόβλημα - αρχιτεκτονική με πολλούς νευρώνες και κρυφά επίπεδα [5].

Ένας τεχνητός νευρώνας μπορεί να «αποφασίσει» εάν ένα δείγμα με κάποια χαρακτηριστικά ανήκει σε ένα σύνολο ή όχι. Εμείς δίνουμε ένα σετ σωστών

απαντήσεων και προσαρμόζουμε τα βάρη έτσι ώστε ο νευρώνας να απαντά σωστά. Μηχανική μάθηση (Machine Learning) είναι η υλοποίηση αλγορίθμων με τις δεξιότητες του ανθρώπινου εγκεφάλου (π.χ. αναγνώριση, μάθηση, σύνθεση, ταξινόμηση, διεξαγωγή συμπεράσματος). Η διαδικασία της μηχανικής μάθησης συνοψίζεται διαγραμματικά στην Εικόνα 3.3. Εκπαίδευση (training) είναι η διαδικασία η οποία με δεδομένα «σωστά» σύνολα εισόδων-εξόδων, τροποποιεί τις μεταβλητές του νευρωνικού δικτύου έτσι ώστε αυτό να δώσει τη «σωστή» απάντηση εξόδου. Έχουμε στην ουσία ένα πρόβλημα βαθμονόμησης σε ένα «γενικό» μοντέλο. Η βαθιά μάθηση (Deep Learning) ανήκει στην οικογένεια μεθόδων μηχανικής μάθησης. Αρχιτεκτονικές βαθιάς μάθησης είναι τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα τα οποία προσεγγίζουν υψηλότερα επίπεδα τεχνητής νοημοσύνης. Πρόκειται για αρχιτεκτονικές μεγαλύτερης υπολογιστικής ισχύος με ιεραρχική μνήμη. Η διαφορά βαθιάς μάθησης και μηχανικής μάθησης επισημαίνεται στην Εικόνα 2.5 [6]. Η μάθηση μπορεί να εποπτεύεται (supervised όπου η απόκριση του δικτύου συγκρίνεται με την επιθυμητή απόκριση) ή να είναι χωρίς επίβλεψη (unsupervised όπου δεν έχουμε δώσει σωστές τιμές εξόδου και το δίκτυο αποφασίζει μόνο του τι είναι σωστό, πραγματοποιώντας εσωτερικό έλεγχο) [5].



Εικόνα 2.4 : Γενική διαδικασία μηχανικής μάθησης [5].

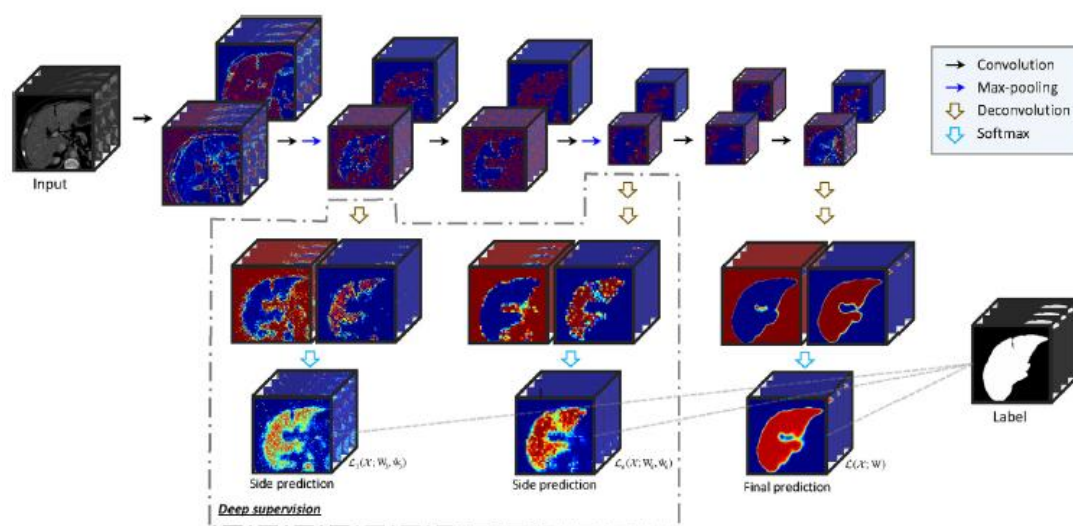


Εικόνα 2.5 : Μηχανική μάθηση και βαθιά μάθηση [5].

Στην Εικόνα 2.6 φαίνεται η αρχιτεκτονική ενός 3D νευρωνικού δικτύου βαθιάς επίβλεψης (Deeply Supervised Network - DSN) όπου λαμβάνεται ως παράδειγμα η κατάτμηση CT εικόνας του ήπατος. Το πλήρως συνελκτικό αυτό δίκτυο επιτρέπει έξυπνη οπισθοδιάδοση (μάθηση προς τα πίσω) σφαλμάτων ανά voxel κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης και απευθείας παραγωγή ενός prediction volume ίσου μεγέθους με τον input volume κατά τη διαδικασία του testing [5]. Στο δίκτυο της Εικόνας 2.6 είναι ενσωματωμένος ένας μηχανισμός επίβλεψης για την αντιμετώπιση των δυσκολιών βελτιστοποίησης λόγω των περιορισμένων δεδομένων εκπαίδευσης και συνεπώς για την επίτευξη μεγαλύτερης ταχύτητας σύγκλισης και καλύτερευση της discrimination performance. Για την απόκτηση των αποτελεσμάτων της κατάτμησης χρησιμοποιείται ένα Fully Connected Conditional Random Field (FCCRF) στην κορυφή των score volumes το οποίο έχει δημιουργηθεί από το 3D DSN [7].

Το εξεταζόμενο νευρωνικό δίκτυο για την εξαγωγή αναπαραστάσεων σε 3D ανατομικά περιβάλλοντα, έχει τη δυνατότητα κωδικοποίησης αναπαραστάσεων από ευαίσθητα ογκομετρικά πεδία. Με αυτόν τον τρόπο εξάγονται πρρισσότερα διακριτικά χαρακτηριστικά μέσω των 3D χωρικών πληροφοριών. Τα κυριότερα στοιχεία του είναι τα 3D συνελκτικά επίπεδα και τα 3D υποδειγματοληπτικά επίπεδα (π.χ. επίπεδα συγκέντρωσης μεγίστων), τα οποία στοιβάζονται διαδοχικά ως ιεραρχική αρχιτεκτονική. Οι χάρτες χαρακτηριστικών (feature maps ή feature volumes) που περιέχουν ενεργοποιήσεις νευρώνων σε κάθε επίπεδο, είναι ένα σύνολο 3D τανυστών. Για να δημιουργηθεί ένας feature volume σε ένα συνελκτικό επίπεδο,

δημιουργούμε ένα σύνολο 3D φίλτρων (kernels) που σαρώνουν τις εισόδους, αθροίζουμε τις ενεργοποιήσεις από τα φίλτρα αυτά, προσθέτουμε μια συνθήκη πόλωσης και τέλος εφαρμόζουμε μια μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης. Τα 3D φίλτρα γίνονται learned μέσω της καθόδου της στοχαστικής κλίσης, με έναν τρόπο που βασίζεται στα δεδομένα (data-driven). Σε ένα υποδειγματοληπτικό επίπεδο, οι αποκρίσεις εξόδου ενός συνελκτικού επιπέδου τροποποιούνται περαιτέρω από τον υπολογισμό των summary statistics των γειτονικών νευρώνων. Στην 3D εφαρμογή συγκέντρωσης μεγίστων επιλέγεται η μέγιστη απόκριση σε μια μικρή κυβική γειτονιά και υποβάλλεται σε διαδοχικούς υπολογισμούς. Μετά την pooling function, η ανάλυση των feature volumes μειώνεται ανάλογα με το μέγεθος των φίλτρων συγκέντρωσης. Η λειτουργία αυτή συμβάλλει στο να μείνουν αμετάβλητα στον 3D χώρο τα χαρακτηριστικά που έχουν γίνει learned [7].



Εικόνα 2.6 : Η αρχιτεκτονική του εξεταζόμενου 3D DSN λαμβάνοντας ως παράδειγμα την κατάτμηση του ήπατος στις τρεις διαστάσεις [7].

Σε αντίθεση με τα κλασικά νευρωνικά δίκτυα όπου τα τελευταία επίπεδα είναι πλήρως συνδεδεμένα (όλοι οι νευρώνες συνδέονται μεταξύ τους), το πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο του 3D DSN της Εικόνας 2.6 έχει μετατεθεί (casted into) στο συνελκτικό επίπεδο με την αναδιοργάνωση του πίνακα των βαρών των παραμέτρων σε συνελκτικά φίλτρα μεγάλων διαστάσεων. Το συνολικό δίκτυο επομένως αποτελεί μια πλήρως συνελκτική αρχιτεκτονική όπου όλα τα επίπεδα είναι είτε συνελκτικά είτε επίπεδα συγκέντρωσης και δεν έχουν περιορισμό στις διαστάσεις των εισόδων.

Με άλλα λόγια, το δίκτυο έχει τη δυνατότητα να εισάγει ογκομετρικές εικόνες με αυθαίρετα μεγέθη και να δίνει ως έξοδο χωρικά διατεταγμένους ταξινομητικούς probability volumes για ολόκληρες τις εικόνες εισόδου [7].

Στην όραση των υπολογιστών, dense predictions είναι οι εργασίες πρόβλεψης ενός label (ετικέτας) για κάθε voxel της εικόνας. Για την απόκτηση dense predictions προκειμένου κάθε voxel να αποκτήσει ένα class label (ετικέτα), αναπτύσσονται 3D αποσυνελκτικά επίπεδα. Για την εκπαίδευση ενός τέτοιου δικτύου, οι μάσκες κατάτμησης που έχουν το ίδιο μέγεθος με τους input volumes, χρησιμοποιούνται ως αναφορά. Η βελτιστοποιημένη συνάρτηση απώλειας ορίζεται ως το άθροισμα των αρνητικών λογαριθμικών πιθανοτήτων όλων των χωρικών συντεταγμένων των εικόνων εισόδου [7].

Για την κατάτμηση του οργάνου ή των δομών από τα περίπλοκα ανατομικά περιβάλλοντα των ογκομετρικών ιατρικών εικόνων, απαιτούνται συνήθως deep models ώστε να κωδικοποιηθούν εξαιρετικά αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά. Η επίβλεψη πραγματοποιείται στην εκπαίδευση των κρυφών επιπέδων του δικτύου. Προσθέτοντας αποσυνελκτικά επίπεδα γίνεται up-scaling ορισμένων feature volumes των χαμηλότερων και των μεσαίων επιπέδων. Ύστερα η συνάρτηση softmax εφαρμόζεται σε αυτούς τους feature volumes και αποκτώνται επιπλέον dense predictions. Για τα προκύπτοντα αποτελέσματα υπολογίζονται τα σφάλματα ταξινόμησης με βάση τις μάσκες κατάτμησης που έχουν χρησιμοποιηθεί ως αναφορά. Οι βοηθητικές αυτές απώλειες μαζί με την απώλεια του τελευταίου επιπέδου εξόδου γίνονται integrated για την ενεργοποίηση της οπισθοδιάδοσης των κλίσεων για αποτελεσματικότερη αναβάθμιση (updating) παραμέτρων σε κάθε επανάληψη [7].

Τα επίπεδα των οποίων οι feature volumes συνδέονται άμεσα με το τελευταίο επίπεδο εξόδου, καλούνται κύριο δίκτυο (mainstream network). Έστω ότι  $w^l$  είναι τα βάρη στο  $l$  στη σειρά επίπεδο ( $l = 1, 2, \dots, L$ ) του κύριου δικτύου. Το σύνολο των βαρών στο κύριο δίκτυο είναι  $W = (w^1, w^2, \dots, w^L)$ . Το  $p(t_i | x_i; W)$  αντιπροσωπεύει την probability prediction του voxel  $x_i$  μετά τη συνάρτηση softmax στο τελευταίο επίπεδο εξόδου. Η απώλεια αρνητικής λογαριθμικής πιθανότητας μπορεί να υπολογιστεί ως

$$L(X; W) = \sum_{x_i \in X} -\log p(t_i | x_i; W)$$

όπου το  $X$  αντιπροσωπεύει τη βάση δεδομένων εκπαίδευσης και  $t_i$  είναι η target class label που αντιστοιχεί στο voxel  $x_i \in X$ . Τα επίπεδα που παράγουν βοηθητικές dense



predictions καλούνται branch networks. Η βαθιά επίβλεψη εισάγεται ακριβώς μέσω αυτών. Για να εισαχθεί η επίβλεψη από το  $d$  κρυφό επίπεδο, έστω ότι τα βάρη από τα  $d$  πρώτα επίπεδα είναι  $W_d = (w^1, w^2, \dots, w^d)$ . Χρησιμοποιούμε το  $\hat{w}^d$  για να συμβολίσουμε τα βάρη τα οποία βοηθούν την εξαγωγή dense predictions από τους feature volumes του επιπέδου  $d$ . Η βοηθητική απώλεια για βαθιά επίβλεψη μπορεί να διατυπωθεί ως

$$L_d(X; W_d, \hat{w}_d) = \sum_{x_i \in X} -\log p(t_i | x_i; W_d, \hat{w}_d).$$

Τέλος, τα βάρη  $W$  και όλα τα  $\hat{w}_d$  με χρήση του αλγορίθμου οπισθοδιάδοσης, γίνονται learned ελαχιστοποιώντας τη γενική αντικειμενική συνάρτηση

$$L = L(X, W) + \sum_{d \in D} n_d L_d(X; W_d, \hat{w}_d) + \lambda (\|W^2\| + \sum_{d \in D} \|\hat{w}_d^2\|)$$

όπου  $n_d$  είναι το βάρος εξισορρόπησης του  $L_d$ , το οποίο φθίνει κατά τη μάθηση και  $D$  είναι το σύνολο των δεικτών όλων των κρυφών επιπέδων τα οποία είναι εφοδιασμένα με βαθιά επίβλεψη. Ο πρώτος όρος αντιστοιχεί στις προβλέψεις εξόδου στο τελευταίο επίπεδο εξόδου. Ο δεύτερος όρος οφείλεται στη βαθιά επίβλεψη. Ο τρίτος όρος είναι οι κανονικοποιήσεις της εξασθένησης των βαρών και το  $\lambda$  είναι η υπερπαράμετρος εξισορρόπησης. Σε κάθε επανάληψη κατά την εκπαίδευση, οι είσοδοι στο δίκτυο είναι μεγάλα ογκομετρικά δεδομένα και οι οπισθοδιαδόσεις σφαλμάτων από αυτά τα στοιχεία διαφορετικών απωλειών γίνονται ταυτόχρονα [7].

Προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια των αποτελεσμάτων στα περιγράμματα των ασαφών περιοχών, προτείνεται η χρήση ενός μοντέλου FCCRF ώστε να βελτιωθούν οι μάσκες κατάτμησης. Το μοντέλο λύνει την ενεργειακή συνάρτηση

$$E(y) = \sum_i -\log \hat{p}(x_i | y_i) + \sum_{i,j} f(y_i, y_j) \varphi(x_i, x_j)$$

όπου ο πρώτος όρος είναι το μοναδιαίο ενδεχόμενο που υποδεικνύει την διασπορά στην ανάθεση ετικέτας  $y_i$  για το voxel  $x_i$ . Για να αθροιστούν οι πληροφορίες πολλαπλών κλιμάκων, το  $\hat{p}(x_i | y_i)$  αρχικοποιείται ως ο γραμμικός συνδυασμός του τελευταίου επιπέδου εξόδου και των προβλέψεων του branch network από το 3D δίκτυο με τη βαθιά επίβλεψη

$$p(y_i, x_i) = (1 - \sum_{d \in D} \tau_d) p(y_i | x_i) + \sum_{d \in D} \tau_d p(y_i | x_i; W_d, \hat{w}_d)$$

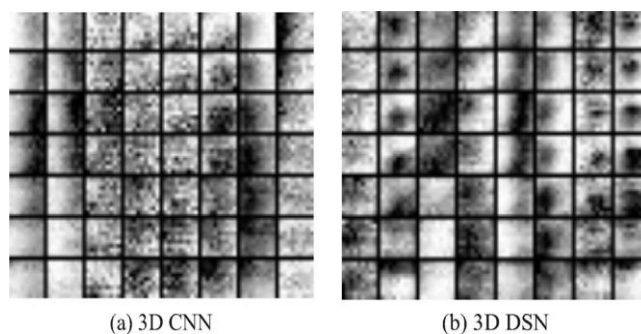
Ο δεύτερος όρος στην  $E(y)$  είναι το pairwise potential, όπου  $f(y_i, y_j) = 1$  αν  $y_i \neq y_j$ , και 0 διαφορετικά. Το  $\varphi(x_i, x_j)$  περιλαμβάνει την τοπική εμφάνιση και την ομαλότητα

χρησιμοποιώντας τη grayscale τιμή (τιμή της γκριζας κλίμακας)  $I_i$  και  $I_j$  και την αντίστοιχη θέση  $s_i$  και  $s_j$  του voxel  $x_i$  και  $x_j$  ως ακολούθως :

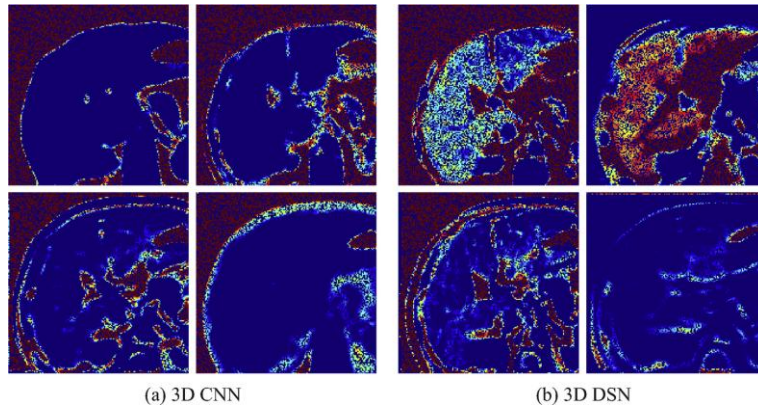
$$\varphi(x_i, x_j) = \mu_1 \exp\left(\frac{-\|s_i - s_j\|^2}{2\theta_\alpha^2} - \frac{\|I_i - I_j\|^2}{2\theta_\beta^2}\right) + \mu_2 \exp\left(\frac{-\|s_i - s_j\|^2}{2\theta_\gamma^2}\right)$$

Τα σταθερά βάρη  $\tau_d$  στο μοναδιαίο ενδεχόμενο και οι παράμετροι  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\theta_\alpha$ ,  $\theta_\beta$  στο δυαδικό ενδεχόμενο βελτιστοποιήθηκαν με τη χρήση αναζήτησης πλέγματος στο σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης [7].

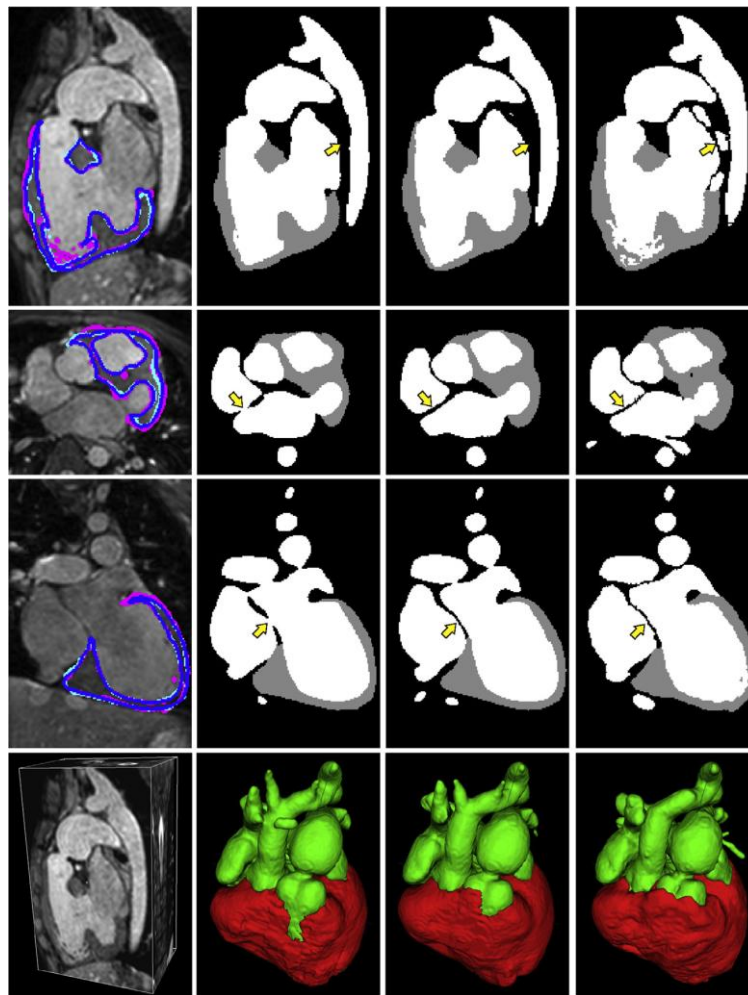
Παρακάτω οπτικοποιούνται τα αποτελέσματα της κατάτμησης που πραγματοποιεί το νευρωνικό δίκτυο για ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης CT εικόνων του ήπατος. Η διαδικασία αυτή γίνεται προκειμένου να επικυρωθεί η αποτελεσματικότητα της βαθιάς επίβλεψης στα αρχικά επίπεδα της διαδικασίας εκπαίδευσης. Στην Εικόνα 2.7 απεικονίζονται τα φίλτρα του πρώτου συνελκτικού επιπέδου που έχουν γίνει learned για ένα 3D CNN (Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο) και το εξεταζόμενο 3D DSN. Κάθε στήλη της Εικόνας 2.7 παρουσιάζει ένα φίλτρο μεγέθους  $9 \times 9 \times 7$  το οποίο έχει επεκταθεί στην τρίτη διάσταση σαν 7 δισδιάστατοι χάρτες  $9 \times 9$ . Στην Εικόνα 2.8 φαίνονται κάποια τυπικά χαρακτηριστικά του πρώτου συνελκτικού επιπέδου από τομές που έχουν εξαχθεί από τους feature volumes. Η Εικόνα 2.9 περιέχει τα αποτελέσματα της κατάτμησης CT εικόνας της καρδιάς με τη χρήση 3D DSN και 3D CNN αντίστοιχα. Από αριστερά προς τα δεξιά φαίνονται οι αρχικές CT εικόνες, τα αποτελέσματα του 3D CNN, τα αποτελέσματα του 3D DSN και οι μάσκες που έχουν οριστεί ως αναφορά [7].



Εικόνα 2.7 : Απεικόνιση learned φίλτρων του πρώτου επιπέδου a) ενός 3D CNN, b) του 3D DSN [7]



Εικόνα 2.8 : Απεικόνιση τυπικών χαρακτηριστικών του πρώτου επιπέδου a) ενός 3D CNN, b) του 3D DSN [7].



Εικόνα 2.9 : Αποτελέσματα κατάτμησης CT εικόνας της καρδιάς - (από αριστερά προς τα δεξιά) αρχικές CT εικόνες, κατάτμηση με χρήση 3D DSN, κατάτμηση με χρήση 3D CNN, εφαρμογή μάσκας ως αναφορά [7].

Σε αντίθεση με τις συμβατικές μεθόδους, οι τεχνικές αυτές αξιοποιούν τα αντιπροσωπευτικά χαρακτηριστικά που γίνονται learned από τα επισημασμένα (labeled) σύνολα δεδομένων εκπαίδευσης. Μια τέτοια διαδικασία μάθησης μπορεί να γενικευτεί ανάμεσα σε διαφορετικά σύνολα δεδομένων όπως και απεικονιστικές τεχνικές χωρίς να πραγματοποιηθεί ιδιαίτερη επεξεργασία. Από την άποψη αυτή μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη στην κατασκευή γενικών αλγορίθμων για προβλήματα ανάλυσης ιατρικών εικόνων που βασίζονται σε τεχνικές βαθιάς μάθησης και στην επιτυχή χρήση του 3D DSN για την κατάτμηση ογκομετρικών ιατρικών εικόνων [7].

### 2.3.2 Βαθύ συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο για την κατάτμηση εικόνων

#### νευροανατομίας

Το DeepNAT, ένα 3D βαθύ συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο για την κατάτμηση T<sub>1</sub>-weighted MR εικόνων του εγκεφάλου, αποτελεί μια προσέγγιση η οποία βασίζεται στην end-to-end μάθηση. Τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι τα εξής :

#### 1) Μάθηση πολλών εργασιών (multi-task learning)

Τα patches είναι μικρές περιοχές της εικόνας για καθεμία από τις οποίες προβλέπονται τα labels της κατάτμησης. Το δίκτυο αυτό δεν προβλέπει μόνο το κεντρικό label του patch αλλά και τα labels σε μια μικρή γειτονιά, πράγμα το οποίο αποτελεί ταυτόχρονη εκπαίδευση πολλών εργασιών.

#### 2) Ιεραρχική κατάτμηση

Μία προσέγγιση ιεραρχικής μάθησης διαχωρίζει το foreground από το background της εικόνας και στη συνέχεια υποδιαιρεί το foreground σε 25 εγκεφαλικές δομές για να υπολογιστεί η ανισσοροπία (class imbalance) που προκύπτει από την class του background.

#### 3) Φασματικές συντεταγμένες

Οι φασματικές συντεταγμένες εισάγονται ως μια ενδογενής παραμετροποίηση του εγκεφάλου υπολογίζοντας τις ιδιοσυναρτήσεις του τελεστή Laplace-Beltrami στη μάσκα του εγκεφάλου. Οι πληροφορίες πλαισίου διατηρούνται σε patches [8].

Η έξοδος του δικτύου είναι ένας probability map με labels, ο οποίος πρέπει να διακριτοποιηθεί για την απόκτηση της τελικής κατάτμησης. Η εκτέλεση της διαδικασίας αυτής ξεχωριστά για κάθε voxel, συνήθως δημιουργεί artifacts. Για τη

βελτίωση της τελικής κατάτμησης εφαρμόζεται ένα FCCRF που δημιουργεί pairwise potentials σε όλα τα ζεύγη voxels [8].

Έστω  $I$  μια νέα εικόνα. Σκοπός μας είναι να συμπεράνουμε το αποτέλεσμα της κατάτμησής της, έστω  $S$ , η οποία βασίζεται στις εικόνες εκπαίδευσης  $I = \{I^1, \dots, I^n\}$  με κατατμήσεις  $S = \{S^1, \dots, S^n\}$ . Ο probability map  $L = \{L^1, \dots, L^n\}$  δείχνει την πιθανότητα για κάθε label του εγκεφάλου  $l \in \{1, \dots, n\}$

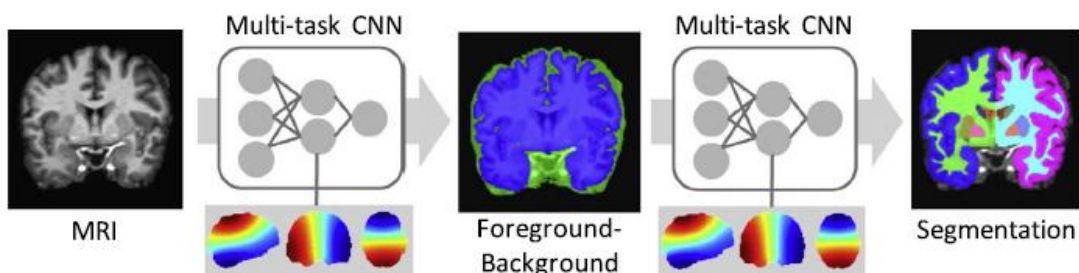
$$L^l(x) = p(S(x) = l; I, S)$$

Έστω ότι το  $I(N_x)$  είναι ένα patch κεντροθετημένο στη θέση  $x$ . Η πιθανότητα μίας patch-based προσέγγισης κατάτμησης είναι

$$L^l(x) = p(S(N_x) = l; I, S)$$

Η πιθανότητα εκτιμάται με την εκπαίδευση ενός Deep CNN όπου η ερμηνεία των patches αντιστοιχεί σε multi-class ταξινόμηση. Επικεντρωνόμαστε στην πρόβλεψη της μάσκας του εγκεφάλου, επομένως αφαιρούμε από την εικόνα ιστούς που δεν ανήκουν στην περιοχή όπως τα μάτια και το κρανίο [8].

Στην Εικόνα 2.10 φαίνεται η ιεραρχική προσέγγιση κατάτμησης ολόκληρου του εγκεφάλου στο DeepNAT, όπου χρησιμοποιούνται 2 βαθιά νευρωνικά δίκτυα. Στο πρώτο νευρωνικό δίκτυο οι περιοχές του εγκεφάλου ταξινομούνται σε foreground και background. Το foreground αποτελείται από 25 εγκεφαλικές δομές. Το background είναι η περιοχή της μάσκας του εγκεφάλου που δεν ανήκει στο foreground. Τα δεδομένα που έχουν αξιολογηθεί ως μέρη του foreground, χρησιμοποιούνται στο δεύτερο νευρωνικό δίκτυο για την ταυτοποίηση των δομών του εγκεφάλου [8].



Εικόνα 2.10 : Ιεραρχική κατάτμηση με φασματικές συντεταγμένες [8].

Ο Πίνακας 1 περιέχει τα στοιχεία της αρχιτεκτονικής του DeepNAT. Το δίκτυο αυτό αποτελείται από 3 συνελκτικά επίπεδα σε καθένα από τα οποία πρέπει να

γίνουν learned οι μάσκες φίλτρων. Μια τέτοια μάσκα καθορίζεται από τις χωρικές διαστάσεις και τον αριθμό των φίλτρων που θα χρησιμοποιηθούν. Κάθε φίλτρο επεκτείνεται σε όλα τα κανάλια εισόδου. Εάν οι χωρικές διαστάσεις είναι για παράδειγμα  $5 \times 5 \times 5$ , τα φίλτρα που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν είναι 64, το μέγεθος των φίλτρων στη δεύτερη συνέλιξη είναι  $5 \times 5 \times 5 \times 32$  και οι ελεύθερες παράμετροι που πρέπει να εκτιμηθούν είναι  $5 \times 5 \times 5 \times 32 \times 64$  για τη δεύτερη συνέλιξη. Για 2D DCNNs τα φίλτρα έχουν 3 διαστάσεις και για 3D έχουν 4. Μετά από κάθε συνέλιξη ακολουθεί μια Ανορθωμένη Γραμμική Μονάδα (Rectified Linear Unit-ReLU) η οποία συμβάλλει στην αποτελεσματική εκπαίδευση του δικτύου χωρίς κίνδυνο εξαφάνισης της κλίσης σε σχέση με άλλες μη γραμμικότητες. Το patch εισόδου έχει μέγεθος  $23^3$ . Στόχος του συνελκτικού μέρους του δικτύου είναι η μείωση του μεγέθους  $23 \times 23 \times 23$  του αρχικού patch πριν την είσοδο στο πλήρως συνδεδεμένο στάδιο. Παρότι το μέγεθος μειώνεται από την κάθε συνέλιξη, χρησιμοποιείται επιπλέον ένα επίπεδο συγκέντρωσης μεγίστων ώστε με βήμα 2 να οδηγηθούμε σε ένα  $3^3$  μπλοκ νευρώνων στο τέλος του συνελκτικού σταδίου. Το τελευταίο επίπεδο επαναλαμβάνεται για τη μάθηση πολλών εργασιών σύμφωνα με το πλήθος των εργασιών. Τα διαδοχικά χρησιμοποιούμενα δίκτυα είναι πανομοιότυπα, εκτός από τον αριθμό των νευρώνων στο τελευταίο επίπεδο [8].

Στον Πίνακα 2 φαίνεται ο αριθμός των παραμέτρων που πρέπει να γίνουν learned σε κάθε συνελκτικό και Inner Product επίπεδο του δικτύου. Ο συνολικός αριθμός των παραμέτρων είναι 2.687.200. Το Inner Product αποτελεί μια γενίκευση του εσωτερικού γινομένου. Φαίνονται επίσης οι διαστάσεις εισόδου και εξόδου των επιπέδων. Η συγκέντρωση μεγίστων πραγματοποιείται πριν την Convolution II και οι χωρικές συντεταγμένες έχουν συνελιχθεί πριν το Inner Product II. Δεν περιλαμβάνονται παράμετροι κλίσης οι οποίες είναι αμελητέου μεγέθους [8].

Σε κάποια επίπεδα χρησιμοποιείται batch normalization προκειμένου να μειωθεί η εσωτερική μεταβλητή μετατόπιση. Χρησιμοποιούνται επίσης δύο επίπεδα απόρριψης τα οποία απενεργοποιούν τυχαία νευρώνες στο δίκτυο, πράγμα που βοηθάει στη γενικευσιμότητα του δικτύου. Για την επίλυση του προβλήματος πιθανής ασάφειας θέσης, δίνονται στο δίκτυο οι συντεταγμένες των patches. Αυτό επιτυγχάνεται με concatenation (συνένωση) του περιεχομένου της εικόνας μετά το πρώτο πλήρως συνδεδεμένο επίπεδο με τις πληροφορίες τοποθεσίας του επιπέδου 13. Στο στάδιο της εκπαίδευσης υπολογίζεται η πολυωνυμική λογιστική απώλεια ως

τελευταίο επίπεδο όπου η κατανομή πιθανότητας των classes συνάγεται από το τελευταίο inner product με μία συνάρτηση softmax. Για την αρχικοποίηση των βαρών χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Xavier ο οποίος καθορίζει αυτόματα την κλίμακα της αρχικοποίησης με βάση των αριθμό των νευρώνων εισόδου και εξόδου [8].

Πίνακας 1 : Η αρχιτεκτονική του Multi-Task δικτύου [8].

1. Convolution	$7 \times 7 \times 7 \times 32$
2. ReLU	
3. Max-Pooling	Size : 2, Stride : 2
4. Convolution	$5 \times 5 \times 5 \times 64$
5. Batch Normalization	
6. ReLU	
7. Convolution	$3 \times 3 \times 3 \times 64$
8. Batch Normalization	
9. ReLU	Output: 1728
10. Inner Product	Neurons : 1024
11. ReLU	
12. Dropout	Rate : 0.5
13. Concatenation	W/coordinates
14. Inner Product	Neurons : 512
15. Batch Normalization	
16. ReLU	
17. Dropout	Rate : 0.5
18. Inner Product (x tasks)	Neurons 2/25

Πίνακας 2 : Οι παράμετροι που πρέπει να γίνουν learned σε κάθε συνελκτικό και inner product επίπεδο του δικτύου [8].

Layer	Parameter Calculation	#Parameters	Input Dimensionality	Output Dimensionality
Convolution I	$7 \times 7 \times 7 \times 1 \times 32$	10976	$23 \times 23 \times 23 \times 1$	$17 \times 17 \times 17 \times 3$

Convolution II	5×5×5×32×64	256000	9×9×9×32	5×5×5×64
Convolution III	3×3×3×64×64	110592	5×5×5×64	3×3×3×64
Inner Product I	3×3×3×64×10	1569472	3×3×3×64	1024
Inner Product II	(1024+6)×512	527360	1030	512
Inner Product III	512×25	12800	512	25

Η μάθηση πολλών εργασιών εφαρμόζεται στο δίκτυο αναπαράγοντας το τελευταίο εσωτερικό επίπεδο του προϊόντος (εδώ είναι το 18) σύμφωνα με τον αριθμό των εργασιών. Κάθε εργασία  $t$  προβλέπει την πιθανότητα  $p_t(S(x_t) = l/I(N_x); I, S)$  για τις τοποθεσίες  $x_t$  στη γειτονιά  $M_x$  η οποία είναι κεντροθετημένη γύρω από το  $x$ . Υπολογίζουμε την multi-task πιθανότητα για το label υπολογίζοντας τον μέσο όρο των πιθανοτήτων για τις εργασίες ως

$$L^l(x) = \frac{1}{|M_x|} \sum_{x_t \in M_x} p(S(x) = l/I(N_{xt}), I, S) [8].$$

Οι φασματικές συντεταγμένες του εγκεφάλου χρησιμοποιούνται ως εναλλακτική πρακτική παραμετροποίησης ολόκληρου του brain volume και αποκτώνται με τον υπολογισμό των ιδιοσυναρτήσεων του τελεστή Laplace-Beltrami μέσα στην 3D μάσκα του εγκεφάλου. Σε αυτήν λύνεται το λαπλασιανό πρόβλημα ιδιοτιμών

$$\Delta f = -\lambda f$$

με  $\Delta$  τον τελεστή Laplace-Beltrami, ιδιοτιμές  $\lambda$  και ιδιοσυναρτήσεις  $f$ . Τον τελεστή αυτόν, τον προσεγγίζουμε με λαπλασιανό γράφημα. Τα βάρη στη μήτρα γειννίας  $W$  μεταξύ δύο σημείων  $i$  και  $j$  ορίζονται ίσα με 1 εάν τα σημεία αυτά είναι γειτονικά και βρίσκονται μέσα στη μάσκα του εγκεφάλου, αλλιώς έχουν την τιμή μηδέν. Ο λαπλασιανός τελεστής σε ένα γράφημα είναι

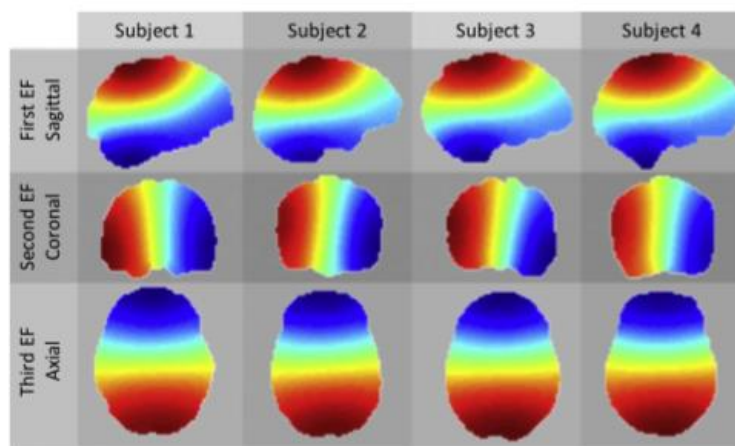
$$L = D - W, D_{ii} = \sum_j W_{ij}$$

όπου  $D$  η μήτρα βαθμού κόμβων. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.11, υπολογίζονται τα 3 πρώτα ιδιοδιανύσματα καθένα από τα οποία αντιστοιχεί σε μια 3D εικόνα. Κάθε ιδιοσυνάρτηση στην εικόνα, παριστάνεται στην ανατομική όψη που υποδεικνύει βέλτιστα την κλίση. Το σύνολο των ιδιοδιανυσμάτων δημιουργεί τις φασματικές συντεταγμένες του εγκεφάλου. Η συνοχή των χρωματισμών στα απεικονιζόμενα αντικείμενα μελέτης υπογραμμίζει τη δυνατότητα κατάλληλης κωδικοποίησης πληροφοριών θέσης. Τα ιδιοδιανύσματα είναι ισομετρικά αμετάβλητα στο αντικείμενο, δηλαδή δεν αλλάζουν με περιστροφές ή μεταφράσεις. Παρουσιάζουν όμως μια εγγενή



παραμετροποίηση ανεξάρτητα από τον προσανατολισμό του εγκεφάλου ή την τοποθεσία [8].

Η πρόβλεψη από το Βαθύ Συνελκτικό Νευρωνικό Δίκτυο έχει ως αποτέλεσμα την πιθανοτική κατάτμηση του εγκεφάλου. Για την απόκτηση της κατάτμησης χρησιμοποιείται το μέγιστο a posteriori inference σε ένα FCCRF. Από το FCCRF διαμορφώνονται τα potentials τα οποία εξασφαλίζουν τη συμφωνία των labels μεταξύ γειτονικών voxels με όρους ομαλότητας και ακολουθούν το περιεχόμενο της εικόνας με όρους εμφάνισης [8].

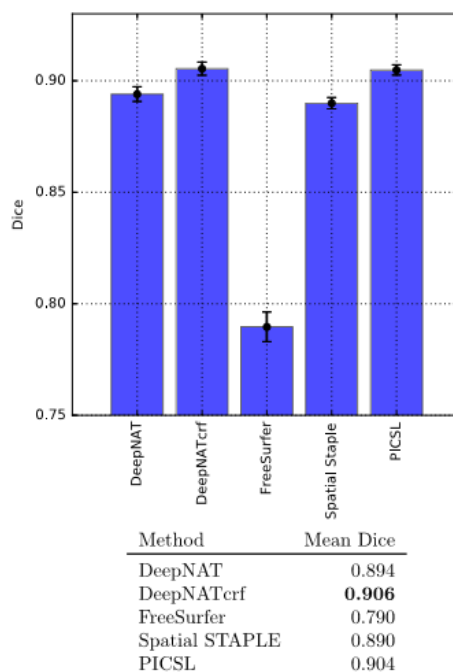


Εικόνα 2.11 : Απεικόνιση των 3 πρώτων ιδιοσυναρτήσεων για 4 αντικείμενα [7].

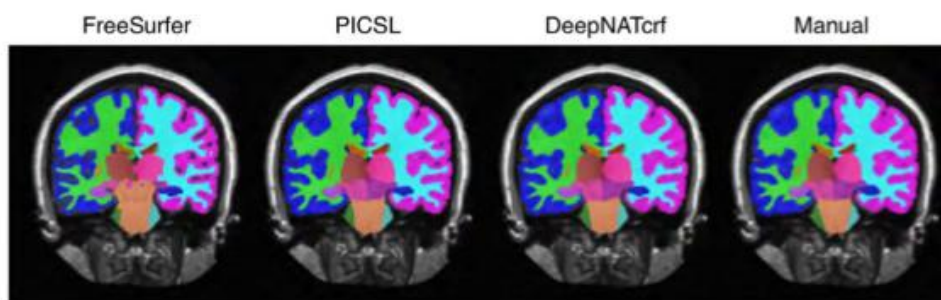
Η ακρίβεια της κατάτμησης μετρείται με το Dice volume overlap score μεταξύ της αυτόματης κατάτμησης  $S$  και της μη αυτόματης  $\bar{S}$  ως

$$D(S, \bar{S}) = \frac{2|S \cap \bar{S}|}{|S| + |\bar{S}|}$$

Στην Εικόνα 2.12 φαίνεται η μέση τιμή του Dice για τα αποτελέσματα της κατάτμησης των DeepNAT, DeepNATcrf καθώς και άλλων εναλλακτικών προσεγγίσεων για ένα σύνολο δεδομένων που αποτελείται από  $T_1$ -weighted MR εικόνες του εγκεφάλου 30 ασθενών. Η Εικόνα 2.13 δείχνει τα αποτελέσματα της κατάτμησης για τις διάφορες μεθόδους και την αντίστοιχη χειροκίνητη κατάτμηση. Παρατηρείται ότι τα αποτελέσματα για τα PISCL και DeepNATcrf είναι παρόμοια με τη χειροκίνητη κατάτμηση, ενώ για το FreeSurfer παρουσιάζονται μεγάλες διαφοροποιήσεις [8].



Εικόνα 2.12 : Η μέση τιμή του Dice για διαφορετικές προσεγγίσεις κατάτμησης [8].



Εικόνα 2.13 : Αποτελέσματα μεθόδων κατάτμησης MR εικόνας του εγκεφάλου [8].

### 2.3.3 Πλήρως συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα για την κατάτμηση υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου σε MR εικόνες

Η ακριβής κατάτμηση των υποφλοιωδών δομών του εγκεφάλου είναι κρίσιμη για τη μελέτη εγκεφαλικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια, το Πάρκινσον, ο αυτισμός και η πολλαπλή σκλήρυνση καθώς και για την αξιολόγηση των δομικών ανωμαλιών του εγκεφάλου [4].

Οι τυπικές προσεγγίσεις των CNNs υπολογίζουν την class probability για κάθε pixel ανεξάρτητα από το τοπικό patch, ενώ τα πλήρως συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (FCNNs) θεωρούν το δίκτυο ως ένα μεγάλο μη γραμμικό φίλτρο του οποίου η

έξοδος αποδίδει class probabilities. Αυτό εξυπηρετεί εικόνες αυθαίρετου μεγέθους και παρέχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τα συμβατικά συνελκτικά φίλτρα καθώς αποφεύγονται περιττές συνελίξεις και συναρτήσεις συγκέντρωσης. Πρόσφατα η κατάτμηση με τη χρήση FCNNs επέδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα στον εντοπισμό εγκεφαλικών αλλοιώσεων [4].

Στην Εικόνα 2.14 φαίνεται η βασισμένη σε 3D FCNN αρχιτεκτονική μιας neural network-based προσέγγισης κατάτμησης. Αποτελείται από 3 συνελκτικά επίπεδα καθένα από τα οποία περιέχει κάποια 3D συνελκτικά φίλτρα. Κάθε φίλτρο εφαρμόζεται στην έξοδο του προηγούμενου επιπέδου ή στον input volume στην περίπτωση του πρώτου επιπέδου. Το αποτέλεσμα της λειτουργίας αυτής είναι γνωστό ως feature map. Έστω  $m_l$  ο αριθμός των συνελκτικών φίλτρων του επιπέδου  $l$  του δικτύου και  $x_{l-1}^n$  ο 3D πίνακας που αντιστοιχεί στη  $n$ -οστή είσοδο του επιπέδου  $l$ . Το  $k$ -οστό feature map εξόδου του επιπέδου  $l$  δίνεται από τη σχέση

$$y_l^k = f\left(\sum_{n=1}^{l-1} W_i^{k,n} \otimes x_{l-1}^n + b_l^k\right)$$

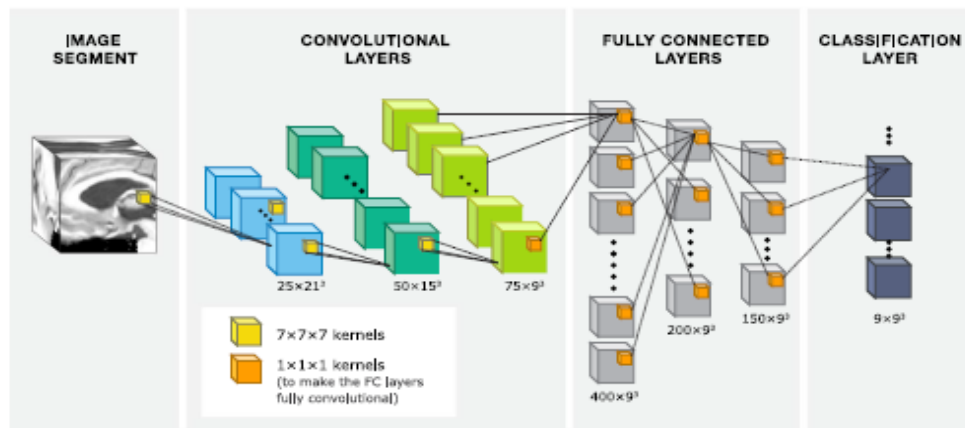
όπου  $W_i^{k,n}$  είναι ένα φίλτρο συνελιγμένο με καθένα από τα προηγούμενα επίπεδα,  $b_l^k$  είναι η πόλωση και  $f$  μία μη γραμμική συνάρτηση ενεργοποίησης. Οι feature maps (ή feature volumes) που παράγονται από τις συνελίξεις είναι ελαφρώς μικρότεροι από τους αντίστοιχους input volumes και η διαφορά μεγέθους κατά μήκος κάθε διάστασης είναι ίση με το μέγεθος φίλτρου σε αυτή τη διάσταση μείον ένα voxel. Επομένως η εφαρμογή ενός συνελκτικού φίλτρου  $3 \times 3 \times 3$  θα μειώσει τον input volume κατά 2 voxels κατά μήκος κάθε διάστασης. Επίσης για κάθε συνελκτικό επίπεδο μπορεί να οριστεί ένα βήμα το οποίο αντιπροσωπεύει τη μετατόπιση του φίλτρου στις τρεις διαστάσεις, ύστερα από κάθε εφαρμογή. Για τη συνάρτηση ενεργοποίησης χρησιμοποιείται η Παραμετρική Ανορθωμένη Γραμμική Μονάδα (Parametric Rectified Linear Unit - PReLU). Η συνάρτηση αυτή μπορεί να διατυπωθεί ως

$$f(x_i) = \max(0, x_i) + \alpha_i \min(0, x_i)$$

όπου  $x_i$  το σήμα εισόδου,  $f(x_i)$  η έξοδος και  $\alpha_i$  συντελεστής κλιμάκωσης όταν το  $x_i$  είναι αρνητικό. Η PReLU απαιτεί μάθηση του συντελεστή  $\alpha_i$ . Η συνάρτηση αυτή μπορεί να προσαρμόσει τους ανορθωτές στις εισόδους βελτιώνοντας την ακρίβεια του δικτύου με ένα αμελητέο επιπλέον υπολογιστικό κόστος. Στο τέλος του δικτύου προστίθενται πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα για την κωδικοποίηση σημαντικών

πληροφοριών τα οποία μετατρέπονται σε ένα ευρύ σύνολο  $1 \times 1 \times 1$  συνελιξίων. Το δίκτυο έτσι διατηρεί χωρικές πληροφορίες και μαθαίνει (learns) τις παραμέτρους των επιπέδων αυτών όπως στα υπόλοιπα συνελικτικά επίπεδα. Οι νευρώνες του τελευταίου επιπέδου ομαδοποιούνται σε  $m = C$  feature maps, όπου  $C$  ο αριθμός των classes. Η έξοδος του ταξινομητικού επιπέδου  $L$  μετατρέπεται σε κανονικοποιημένες τιμές πιθανοτήτων μέσω μιας συνάρτησης softmax. Η class probability  $c \in 1, \dots, C$  υπολογίζεται ως

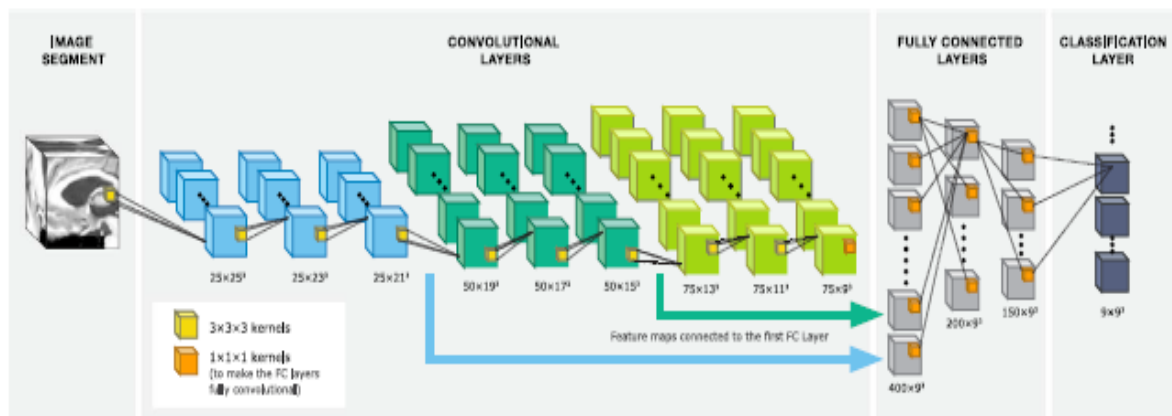
$$p_c = \frac{e^{y_c^L}}{\sum_{c=1}^C e^{y_c^L}} \quad [4].$$



Εικόνα 2.14 : Η βασική αρχιτεκτονική του δικτύου (CNNbase) [4].

Η αρχιτεκτονική που περιγράφηκε, αποτελεί το βασικό μοντέλο κατάτμησης. Βαθύτερη αρχιτεκτονική μπορεί να επιτευχθεί με μικρότερα συνελικτικά φίλτρα. Στο σχήμα της Εικόνας 2.14 κάθε συνελικτικό επίπεδο μπορεί να αντικατασταθεί από 3 διαφορετικά συνελικτικά επίπεδα με τον ίδιο αριθμό φίλτρων, αλλά μικρότερα μεγέθη :  $3 \times 3 \times 3$  αντί  $7 \times 7 \times 7$ . Η προκύπτουσα τοπολογία φαίνεται στην Εικόνα 2.15 όπου ως είσοδος λαμβάνεται μια 3D εικόνα και οι feature maps των ενδιάμεσων συνελικτικών επιπέδων συνδυάζονται στα πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα όπως δείχνουν τα βέλη. Η ακολουθία των επιπέδων των CNNs κωδικοποιεί χαρακτηριστικά που αντιπροσωπεύουν αυξανόμενα επίπεδα αφαίρεσης : το πρώτο συνελικτικό επίπεδο τυπικά μοντελοποιεί απλούς ανιχνευτές ακμών ή κηλίδων ενώ τα συνελικτικά επίπεδα ακριβώς πριν από τα πλήρως συνδεδεμένα επίπεδα μοντελοποιούν μεγάλης κλίμακας και πιο πολύπλοκες δομές. Με τον όρο  $\text{CNN}_{\text{single}}$

αναφερόμαστε στην αρχιτεκτονική με μικρά φίλτρα και μοναδική κλίμακα ενώ με τον όρο  $CNN_{multi}$  περιγράφεται η αρχιτεκτονική που συνδυάζει μικρά φίλτρα αλλά και πληροφορίες πολλαπλών κλιμάκων. Λόγω των επαναλαμβανόμενων συνελιξιών, οι feature maps που πρέπει να συνδυαστούν στο τέλος του δικτύου έχουν διαφορετικά μεγέθη:  $21 \times 21 \times 21$  στο επίπεδο 3,  $15 \times 15 \times 15$  στο επίπεδο 6 και  $9 \times 9 \times 9$  στο επίπεδο 9. Για το λόγο αυτό εξάγονται volumes  $9 \times 9 \times 9$  γύρω από το κέντρο των feature maps και στη συνέχεια στοιβάζονται ο ένας πάνω στο άλλο. Οι volumes αυτοί κωδικοποιούν διαφορετικές αναλύσεις και ευαίσθητα πεδία της εικόνας εισόδου (δηλαδή ο volume του επιπέδου 3 έχει μικρότερο ευαίσθητο πεδίο αλλά υψηλότερη ανάλυση από τους volumes των επιπέδων 6 και 9) [4].



Εικόνα 2.15 : Προτεινόμενες βελτιώσεις στη CNNbase αρχιτεκτονική [4].

Τα τυπικά βήματα προεπεξεργασίας MR δεδομένων του εγκεφάλου είναι η αφαίρεση ιστών που δεν ανήκουν στην περιοχή του εγκεφάλου και η διόρθωση του πεδίου πόλωσης (bias field correction). Κατά τη μετεπεξεργασία κρατώντας τα μεγάλα σε έκταση συνδεδεμένα τμήματα κάθε class, αφαιρούνται μικρές απομονωμένες περιοχές που προκαλούν ανωμαλίες στο αποτέλεσμα της κατάτμησης [4].

Για τη μέτρηση της ακρίβειας της κατάτμησης χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες μετρήσεις.

**Συντελεστής ομοιότητας Dice :** Έστω  $V_{ref}$  και  $V_{auto}$  η δυαδική κατάτμηση αναφοράς και η αυτοματοποιημένη κατάτμηση αντίστοιχα μιας δεδομένης class ιστού ενός δεδομένου αντικειμένου. Ο συντελεστής ομοιότητας Dice ορίζεται ως

$$DSC(V_{ref}, V_{auto}) = \frac{2|V_{ref} \cap V_{auto}|}{|V_{ref}| + |V_{auto}|}$$

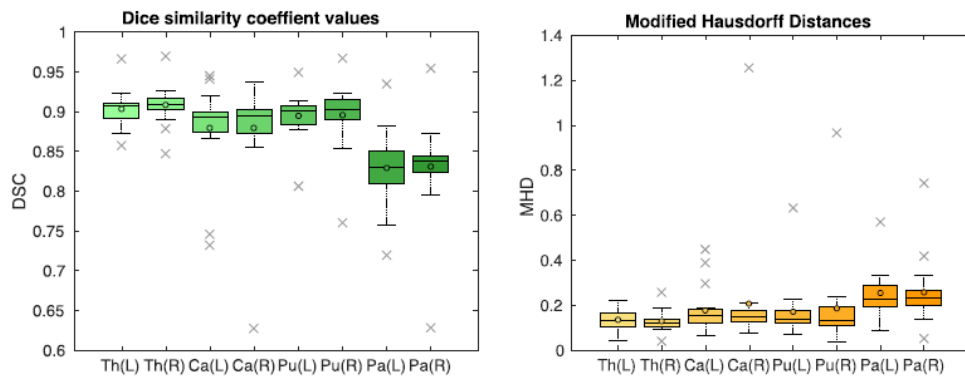
Οι τιμές του DSC ανήκουν στο διάστημα  $[0,1]$  όπου το 1 δηλώνει τέλεια επικάλυψη και το 0 καθόλου επικάλυψη. Ο συντελεστής αυτός αναφέρθηκε και στην ενότητα 2.3.2.

**Τροποποιημένη απόσταση Hausdorff :** Έστω  $P_{ref}$  και  $P_{auto}$  τα σύνολα των voxels στην κατάτμηση αναφοράς και στην αυτοματοποιημένη κατάτμηση αντίστοιχα. Η τροποποιημένη απόσταση Hausdorff ορίζεται ως

$$MHD(P_{ref}, P_{auto}) = \max\{d(P_{ref}, P_{auto}), d(P_{auto}, P_{ref})\}$$

όπου  $d(P, P')$  είναι η μέγιστη απόσταση ανάμεσα σε ένα voxel στην  $P$  και στο κοντινότερό του voxel στην  $P'$ . Μικρότερες τιμές δείχνουν μεγαλύτερη ακρίβεια, επομένως καλύτερο αποτέλεσμα κατάτμησης.

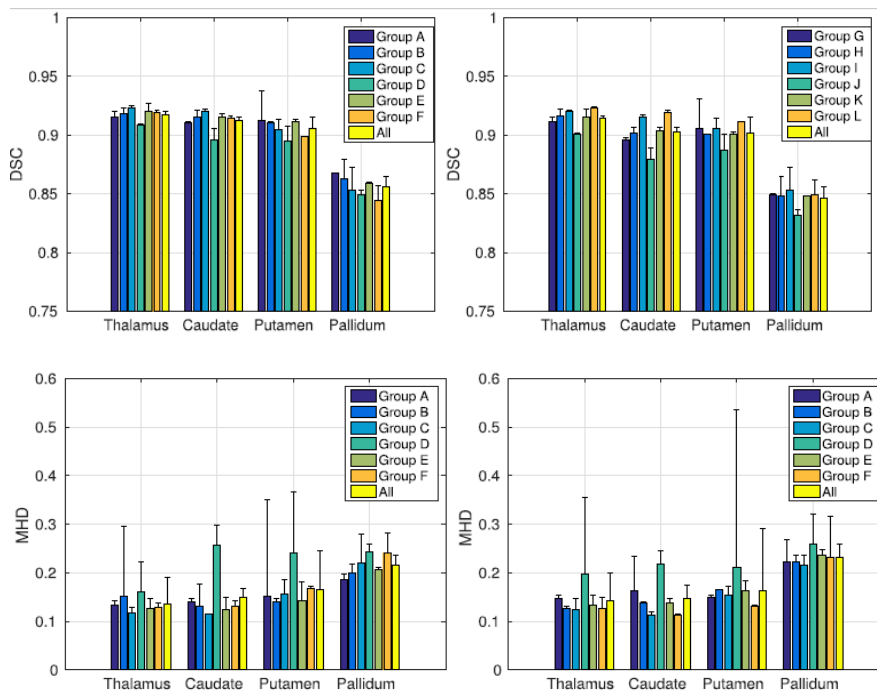
Στην Εικόνα 2.16 φαίνονται τα πειραματικά αποτελέσματα της κατάτμησης (μέσες τιμές των DSC και MHD) με την αρχιτεκτονική  $CNN_{multi}$  στο σύνολο δεδομένων IBSR (Internet Brain Segmentation Repository), όπου χρησιμοποιήθηκαν 18  $T_1$ -weighted MR εικόνες εγκεφάλου. Ο Πίνακας 3 περιέχει τα στατιστικά στοιχεία των δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις διαδικασίες εκπαίδευσης/testing. Στην Εικόνα 2.17 παρουσιάζονται οι μέσες τιμές των DSC και MHD που προέκυψαν από την κατάτμηση με τη χρήση της αρχιτεκτονικής  $CNN_{multi}$  στο σύνολο δεδομένων ABIDE (Autism Brain Imaging Data Exchange), όπου χρησιμοποιήθηκαν ανατομικά και φαινοτυπικά δεδομένα λειτουργικού MRI 1112 ατόμων σε resting state (R-fMRI). Τα 539 από τα 1112 άτομα βρίσκονταν στο φάσμα του αυτισμού. Οι τιμές των μετρήσεων ομαδοποιούνται με βάση την υποφλοιώδη δομή ενδιαφέροντος [4].



Εικόνα 2.16 : Αποτελέσματα ακρίβειας της κατάτμησης για κάθε εγκεφαλική δομή από την αρχιτεκτονική  $CNN_{multi}$  για το σύνολο δεδομένων IBSR [4].

Πίνακας 3 : Στοιχεία δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις training/testing διαδικασίες [4].

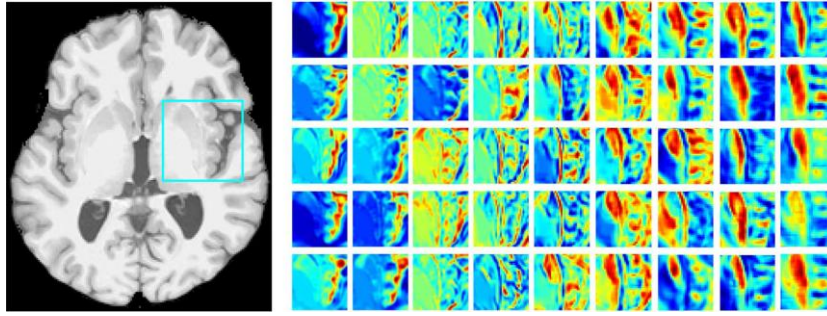
	Site used in training						Site not used in training					
Dx group	Control			ASD			Control			ASD		
Age group	<13	13-18	>18	<13	13-18	>18	<13	13-18	>18	<13	13-18	>18
Subject train/test	42/93	46/87	62/98	0/133	0/133	0/144	0/65	0/53	0/16	0/62	0/48	0/11
Group ID	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L



Εικόνα 2.17 : Μέσες τιμές Dice, MHD για τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν στην εκπαίδευση (αριστερά) και για τα unseen data (δεξιά) του Πίνακα 3 [4].

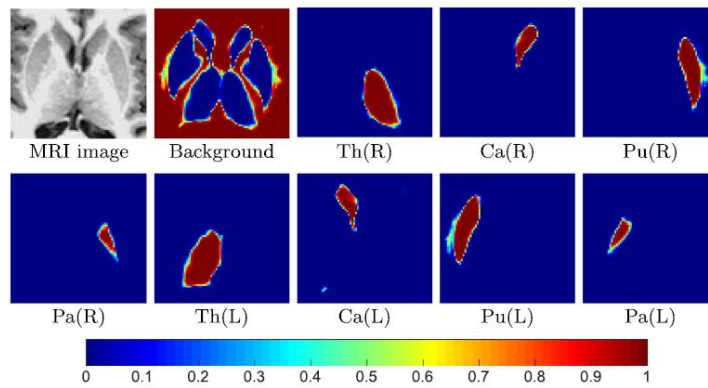
Για την καλύτερη κατανόηση των χαρακτηριστικών που γίνονται learned από το σύστημα, στην Εικόνα 2.18 παριστάνονται ενεργοποιήσεις των feature maps που αποκτώνται από ένα δεδομένο patch μιας MR εισόδου του συνόλου δεδομένων ABIDE. Κάθε στήλη αντιστοιχεί σε ένα διαφορετικό επίπεδο του δικτύου, δηλαδή η αριστερή σε επιφανειακά επίπεδα και η δεξιά σε βαθύτερα. Οι εικόνες κάθε σειράς αντιστοιχούν σε μια τυχαία επιλεγμένη ενεργοποίηση του feature map του επιπέδου [4].



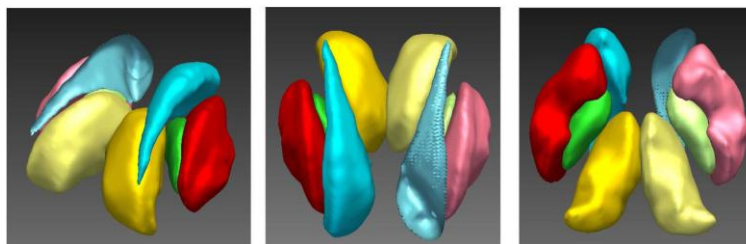


Εικόνα 2.18 : Ενεργοποιήσεις feature maps σε όλα τα συνελκτικά επίπεδα του FCNN για ένα δεδομένο patch της MR εικόνας εισόδου [4].

Στην Εικόνα 2.19 περιέχονται probability maps για κάποια δεδομένη τομή του volume. Κάθε επιμέρους εικόνα δείχνει τον probability map μιας συγκεκριμένης δομής ενδιαφέροντος συμπεριλαμβάνοντας το background (κόκκινα pixels αντιστοιχούν σε μοναδιαία τιμή probability και μπλε σε μηδενική). Στην Εικόνα 2.20 παρουσιάζονται παραδείγματα εξόδου του συστήματος στα οποία έχουν εξομαλυνθεί τα περιγράμματα. Οι υποφλοιώδεις δομές putamen, caudate, thalamus, palidum συμβολίστηκαν αντίστοιχα με κόκκινο, μπλε, κίτρινο, πράσινο [4].



Εικόνα 2.19 : Probability maps που έχουν εξαχθεί από το 3D FCNN για το φόντο και τις 8 δομές μιας δεδομένης MR εικόνας εισόδου [4].



Εικόνα 2.20 : Διαφορετικές όψεις εξομαλυσμένων περιγραμμάτων που παρέχονται από το σύστημα αυτοματοποιημένης κατάτμησης [4].



Πιθανές τροποποιήσεις στην προαναφερθείσα αρχιτεκτονική περιλαμβάνουν μικρότερο ή μεγαλύτερο αριθμό συνελκτικών ή πλήρως συνδεδεμένων επιπέδων ή διαφορετικό αριθμό φίλτρων ή μονάδων στα επίπεδα αυτά. Αξίζει να σημειωθεί η δυνατότητα μεταφοράς της πληροφορίας που είναι ενσωματωμένη σε pre-trained αρχιτεκτονικές (πχ transfer learning). Το δίκτυο το οποίο μελετήθηκε θα μπορούσε δηλαδή να χρησιμοποιηθεί ως pre-trained δίκτυο για την κατάτμηση εικόνων της καρδιάς [4].

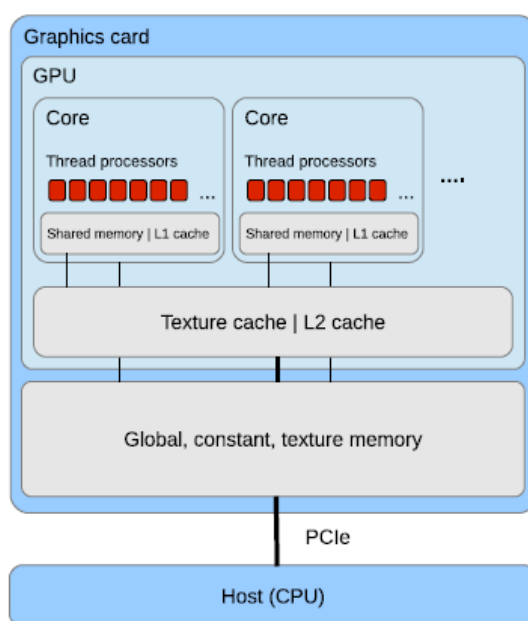
### **2.3.4 Κατάτμηση ιατρικών εικόνων σε Μονάδες Επεξεργασίας Γραφικών**

Την τελευταία δεκαετία, οι Μονάδες Επεξεργασίας Γραφικών (GPUs) έχουν γίνει γνωστές για τις υψηλές τους επιδόσεις σε υπολογισμούς για διάφορες χρήσεις στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η επεξεργασία ιατρικής εικόνας. Οι GPUs διαθέτουν data parallel αρχιτεκτονική. Αποτελούνται από ένα σύνολο πυρήνων καθένας από τους οποίους έχει ένα σύνολο λειτουργικών μονάδων όπως οι αριθμητικές λογικές μονάδες (ALUs). Μία ή περισσότερες λειτουργικές μονάδες χρησιμοποιούνται για την επεξεργασία κάθε thread της εκτέλεσης. Οι ομάδες από τις μονάδες αυτές ονομάζονται thread processors. Όλοι οι thread processors στον πυρήνα της GPU εκτελούν τις ίδιες οδηγίες καθώς μοιράζονται μια μονάδα ελέγχου. Αυτό σημαίνει ότι οι GPUs μπορούν να εκτελέσουν παράλληλα την ίδια εντολή σε κάθε pixel μιας εικόνας [9].

Δύο από τις μεγαλύτερες βιβλιοθήκες επεξεργασίας εικόνων, οι OpenCV και Insight Toolkit (ITK) παρέχουν μια GPU η οποία υποστηρίζει βασικούς αλγορίθμους επεξεργασίας εικόνας. Οι δύο κύριοι κατασκευαστές των GPUs είναι οι NVIDIA και AMD. Τάση στην εξέλιξη των GPUs αποτελεί η αύξηση του αριθμού των thread processors, της ταχύτητας του ρολογιού και της ποσότητας της ενσωματωμένης μνήμης πράγμα το οποίο επιτρέπει ταχύτερη παράλληλη επεξεργασία περισσότερων δεδομένων [9].

Στην Εικόνα 2.21 φαίνεται η διάταξη μιας GPU. Οι καταχωρητές είναι ιδιωτικοί στον κάθε thread processor, η shared μνήμη είναι ιδιωτική στον κάθε πυρήνα και η global, constant, texture μνήμη είναι προσβάσιμη από όλους τους thread processors [9].

Παράμετροι που καθορίζουν την καταλληλότητα μιας εφαρμογής με GPUs είναι οι data parallelism, thread count (αριθμός threads), branch divergence (αποκλίνοντες κλάδοι), memory usage (χρήση μνήμης) και ο συγχρονισμός. Ένας αλγόριθμος που μπορεί να εκτελέσει τις ίδιες οδηγίες σε πολλά στοιχεία δεδομένων παράλληλα, καλείται data parallel και το σύνολο των οδηγιών προς εκτέλεση για κάθε στοιχείο ονομάζεται kernel. Οι GPUs μπορούν να επιλύσουν data parallel προβλήματα με μεγαλύτερη ταχύτητα συγκριτικά με τα παραδοσιακά CPU (Κεντρικές Μονάδες Επεξεργασίας) [9].



Εικόνα 2.21 : Η γενικότερη διάταξη και η αρχιτεκτονική της μνήμης μιας GPU [9].

Παρακάτω αναλύονται κάποιες αρκετά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι κατάτμησης εικόνων στα πλαίσια των GPU υπολογισμών. Η εφαρμογή τους είναι δυνατή τόσο σε 2D όσο και σε 3D εικόνες [9].

### Κατωφλίωση

Η διαδικασία της κατωφλίωσης πραγματοποιεί κατάτμηση βασισμένη στην ένταση κάθε voxel, χρησιμοποιώντας μία ή περισσότερες τιμές κατωφλίων. Η ένταση κάθε voxel στον input volume συγκρίνεται με μια τιμή κατωφλίου. Στην Εικόνα 2.22 εάν η ένταση υπερβαίνει το κατώφλι, το voxel καταμετράται σαν μέρος των αιμοφόρων αγγείων. Το αποτέλεσμα της κατάτμησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία ενός 3D επιφανειακού μοντέλου. Στην απλούστερη μορφή της, η

μέθοδος εκτελεί δυαδική κατάτμηση χρησιμοποιώντας ένα μοναδικό κατώφλι  $T$  ως εξής :

$$S(\vec{x}) = \begin{cases} 1, & \text{if } I(\vec{x}) \geq T \\ 0, & \text{else} \end{cases}$$

όπου  $T$  η τιμή κατωφλίου,  $I(\vec{x})$  η ένταση του όγκου στη θέση  $\vec{x}$  και  $S(\vec{x})$  η ετικέτα ή κατηγορία του voxel στη θέση  $\vec{x}$ . Η μέθοδος αυτή είναι data parallel καθώς κάθε voxel μπορεί να κατηγοριοποιηθεί ανεξάρτητα από όλα τα υπόλοιπα και δεν υπάρχει ανάγκη συγχρονισμού. Ο αριθμός των απαιτούμενων threads είναι ίσος με τον συνολικό αριθμό των voxels. Η μέθοδος αυτή έχει έναν αποκλίνοντα κλάδο. Είναι όμως απλή και ο κλάδος αυτός μπορεί να αναχθεί σε μια μοναδική οδηγία. Η χρήση μνήμης είναι χαμηλή καθώς χρειάζεται αποθηκευτικός χώρος μόνο για το τελικό αποτέλεσμα της κατάτμησης, το οποίο είναι ίσου μεγέθους με την εικόνα εισόδου. Ο επόμενος αλγόριθμος δίνει ένα παράδειγμα threshold kernel χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι  $T$  και ένα 2D thread ID [9].

**function** THRESHOLDING KERNEL(image, result, T)

**if** image(threadID.x, threadID.y) >= T **then**

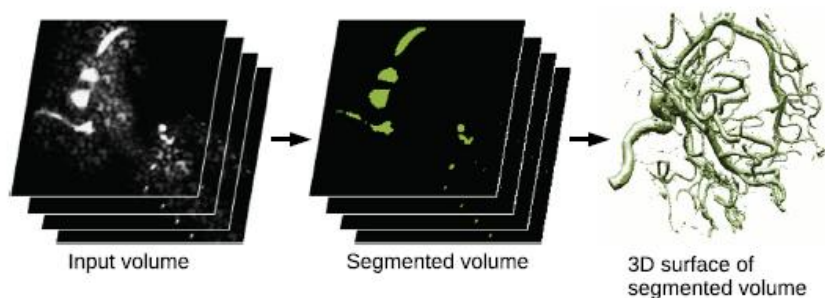
    result(threadID.x, threadID.y) ← 1

**else**

    result(threadID.x, threadID.y) ← 0

**end if**

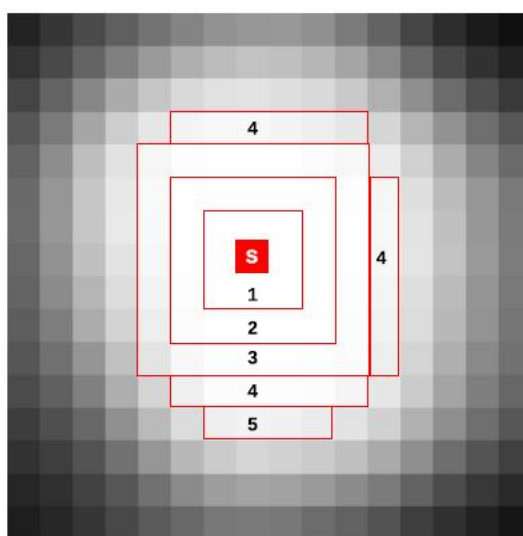
**end function** [9].



Εικόνα 2.22 : Κατάτμηση CT εικόνας βάσει κατωφλίου [9].

## Ανάπτυξη Περιοχών

Η μέθοδος της ανάπτυξης περιοχών (Seeded Region Growing) εξετάζει τα γειτονικά pixels κάποιων αρχικών seed points που ανήκουν στην περιοχή ενδιαφέροντος και αποφασίζει βάσει ενός ή περισσότερων κριτηρίων εάν τα pixels πρέπει να προστεθούν στην περιοχή. Η διαδικασία επαναλαμβάνεται και η περιοχή συνεχίζει να επεκτείνεται όσο υπάρχουν γειτονικά pixels που ικανοποιούν τα κριτήρια αυτά. Η μέθοδος αυτή προσομοιάζει στην αναζήτηση BFS (Breadth First Search) και στους flood fill αλγορίθμους. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε περιπτώσεις που το background και η περιοχή ενδιαφέροντος έχουν pixels με αλληλοκαλυπτόμενες εντάσεις και χωρίζονται από κάποιο τοίχωμα ή άλλη περιοχή. Η ανάπτυξη περιοχών αποτελεί μια data parallel μέθοδο καθώς όλα τα pixels κατά μήκος της επεκτεινόμενης περιοχής ενδιαφέροντος ελέγχονται χρησιμοποιώντας τις ίδιες οδηγίες. Καθώς τα όρια της περιοχής επεκτείνονται, ο αριθμός των threads αλλάζει, επομένως ο πυρήνας επανεκκινείται και απαιτείται ξανά διάβασμα όλων των τιμών από την global memory. Η τεχνική αυτή μπορεί να εκτελεστεί από τις GPUs έχοντας ένα thread για κάθε pixel σε όλη την εικόνα σε κάθε επανάληψη. Στην Εικόνα 2.23 φαίνεται ο τρόπος με τον οποίο λειτουργεί η data parallel μορφή της ανάπτυξης περιοχών όταν χρησιμοποιείται διπλό buffering. Το pixel με την ετικέτα S είναι το seed point. Οι αριθμοί υποδεικνύουν σε ποια επανάληψη τα pixels των αντίστοιχων περιοχών προστίθενται στην τελική κατάτμηση [9].



Εικόνα 2.23 : Παράλληλη ανάπτυξη περιοχών με διπλό buffering [9].

Η εικονιζόμενη μέθοδος περιλαμβάνει την προσθήκη περισσότερων εργασιών και την εισαγωγή branch divergence, παράγοντες οι οποίοι περιορίζουν την ταχύτητα της εκτέλεσης. Επειδή έχουμε επανάληψη, απαιτείται global συγχρονισμός ο οποίος επίσης περιορίζει την ταχύτητα. Η χρήση μνήμης είναι χαμηλή ( $2N$  όπου  $N$  ο συνολικός αριθμός των pixels/voxels της εικόνας), διότι χρειάζονται μόνο τα δεδομένα εισόδου και το αποτέλεσμα της κατάτμησης. Ο συνολικός αριθμός pixels που υποβάλλονται σε επεξεργασία σε κάθε επανάληψη, είναι πολύ μεγαλύτερος στην data parallel εκτέλεση από GPUs από ότι στη σειριακή. Ο ακόλουθος αλγόριθμος αποτελεί ένα παράδειγμα ανάπτυξης περιοχών. Τα κατακερματισμένα voxels έχουν την ετικέτα 1, τα voxels που ανήκουν στην ουρά έχουν την ετικέτα 2 και τα υπόλοιπα 0. Η προκύπτουσα δομή δεδομένων έχει το ίδιο μέγεθος με την αρχική εικόνα. Η συνάρτηση  $C(\vec{x})$  ελέγχει αν το voxel  $\vec{x}$  ικανοποιεί κάποια κριτήρια προκειμένου να γίνει η ανάπτυξη της περιοχής [9].

**function** REGION GROWING(seeds)

    initialize segmentation result  $S$  to all zeros

**for** each seed voxel  $\vec{s}$  **in parallel do**

*%Add seed voxels to the queue*

$S(\vec{s}) \leftarrow 2$

**end for**

    stopGrowing  $\leftarrow$  False

**while** stopGrowing = False **do**

        stopGrowing  $\leftarrow$  True

        GROW( $S$ , stopGrowing)

**end while**

    return  $S$

**end function**

**function** GROW( $S$ , stopGrowing)

**for** each voxel  $\vec{x}$  **in parallel do**

**if**  $S(\vec{x}) = 2$  **then**

*%Check growing criteria for voxel  $\vec{x}$*

**if**  $C(\vec{x}) = True$  **then**

```

    %Add voxel to segmentation
    S( $\vec{x}$ )  $\leftarrow$  1
    for each neighbor of voxel  $\vec{y}$  of  $\vec{x}$  do
        if S( $\vec{y}$ ) = 0 then
            %Add voxel to queue
            S( $\vec{y}$ )  $\leftarrow$  2
            stopGrowing  $\leftarrow$  False
        end if
    end for
else
    %Remove from queue
    S( $\vec{x}$ )  $\leftarrow$  0
end if
end for
end function [9].

```

### Watershed

Η μέθοδος watershed προέρχεται από το πεδίο της μαθηματικής μορφολογίας και έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πολλούς τομείς της επεξεργασίας εικόνας, συμπεριλαμβανομένης της κατάτμησης. Η κεντρική ιδέα της watershed κατάτμησης βασίζεται στην προβολή μιας εικόνας ως 3D αντικείμενο, όπου η τρίτη διάσταση είναι το ύψος κάθε pixel. Το ύψος κάθε pixel καθορίζεται από την τιμή της έντασής του, όπως δείχνει η Εικόνα 2.24. Θεωρώντας την εικόνα ως μια τοπογραφική διάταξη, διακρίνουμε τρεις τύπους σημείων. Ο τύπος των σημείων καθορίζεται από την αναλογία του τρόπου κίνησης μιας σταγόνας νερού που πέφτει στο συγκεκριμένο σημείο, σύμφωνα με την τοπογραφική διάταξη. Έχουμε τους εξής τύπους σημείων :

- 1) Σημεία που είναι τοπικά ελάχιστα και μια σταγόνα νερού θα παρέμενε σε αυτά
- 2) Σημεία στα οποία μια σταγόνα νερού θα κατευθυνόταν προς τα κάτω σε ένα συγκεκριμένο τοπικό ελάχιστο (catchment basins ή watersheds)
- 3) Σημεία στα οποία μια σταγόνα νερού θα κατευθυνόταν προς τα κάτω σε περισσότερα από ένα τοπικά ελάχιστα (divide lines ή watershed lines) [9].

Κύριος σκοπός των αλγορίθμων που βασίζονται σε αυτό το σκεπτικό είναι η εύρεση των watershed lines. Υποθέτουμε ότι δημιουργούνται τρύπες σε όλα τα τοπικά ελάχιστα και το νερό ρέει από αυτές. Τότε οι watersheds στην τοπογραφική διάταξη θα πλημμυρίσουν με σταθερό ρυθμό. Όταν δύο watersheds πρόκειται να συγχωνευθούν, ανάμεσά τους χτίζεται ένα φράγμα. Το ύψος του φράγματος αυξάνεται με τον ίδιο ρυθμό που ανεβαίνει η στάθμη του νερού. Η διαδικασία συνεχίζεται μέχρι το νερό να φτάσει το υψηλότερο σημείο της διάταξης, το οποίο αντιστοιχεί στο pixel με τη μέγιστη ένταση. Τα φράγματα που προκύπτουν αντιστοιχούν στις watershed lines [9].

Το 2008 οι Kauffman και Piche παρουσίασαν μια εφαρμογή της watershed κατάτμησης σε GPUs χρησιμοποιώντας την προσέγγιση του κυψελοειδούς αυτομάτου που περιγράφεται στον παρακάτω αλγόριθμο. Η μέθοδος αυτή υπολογίζει την συντομότερη διαδρομή από κάθε τοπικό ελάχιστο προς όλα τα pixels χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο Bellman-Ford. Δημιουργώντας μια συνάρτηση κόστους όπου το κόστος της αναρρίχησης στο τοπίο είναι άπειρο, το συντομότερο μονοπάτι θα οδηγεί πάντα προς τα κάτω. Τα pixels θα έχουν τότε την ίδια ετικέτα κατάτμησης με τα πλησιέστερα σε αυτά ελάχιστα. Κάνοντας χρήση αυτής της προσέγγισης, όλα τα pixels μπορούν να υποστούν παράλληλη επεξεργασία κάτω από τις ίδιες οδηγίες. Ο αριθμός των απαιτούμενων επαναλήψεων για να επιτευχθεί σύγκλιση εξαρτάται από την μεγαλύτερη διαδρομή και η σύγκλιση των κλάδων είναι υψηλή. Η χρήση μνήμης είναι  $4N$  λόγω του διπλού buffering και επειδή η απόσταση πρέπει να αποθηκευτεί για κάθε pixel. Αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και για 3D εικόνες [8].

**for** all voxels  $\vec{x}$  **in parallel do**

**if**  $\vec{x}$  is a local minima number  $i$  **then**

$distance(\vec{x}) \leftarrow 0$

$label(\vec{x}) \leftarrow i$

**else**

$distance(\vec{x}) \leftarrow \infty$

$label(\vec{x}) \leftarrow 0$

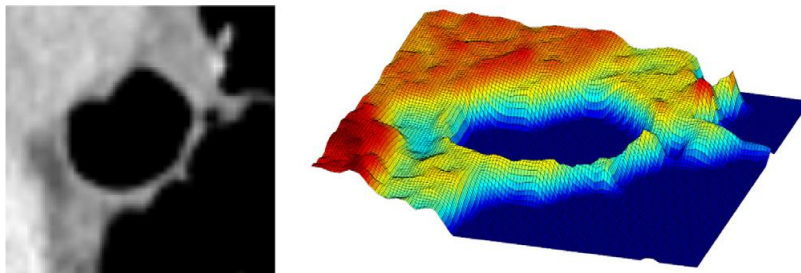
**end if**

**end for**

```

while convergence is not reached do
  for all voxels  $\vec{x}$  in parallel do
    %N is the set of all neighbors of  $\vec{x}$ 
     $d \leftarrow \min_{n \in N} (\text{distance}(\vec{n} + \text{cost}(\vec{n}, \vec{x})))$ 
     $\vec{y} \leftarrow \text{argmin}_{n \in N} (\text{distance}(\vec{n} + \text{cost}(\vec{n}, \vec{x})))$ 
    if  $d < \text{distance}(\vec{x})$  then
       $\text{distance}(\vec{x})' \leftarrow d$ 
       $\text{label}(\vec{x})' \leftarrow \text{label}(\vec{y})$ 
    end if
  end for
   $\text{distance} \leftarrow \text{distance}'$ 
   $\text{label} \leftarrow \text{label}'$ 
end while [9].

```



Εικόνα 2.24 : Watershed κατάτμηση [9].

### Statistical shape models

Μερικά όργανα του ανθρώπινου σώματος που ανήκουν σε διαφορετικά άτομα, έχουν παρόμοιο σχήμα. Το σχήμα των οργάνων αυτών μπορεί να μοντελοποιηθεί και να κατατμηθεί με τη χρήση ενός Statistical Shape Model (SSM). Η μέθοδος αυτή δημιουργεί το στατιστικό μοντέλο ενός οργάνου το οποίο βασίζεται σε εικόνες που έχουν αποκτηθεί από διαφορετικά άτομα και έχουν προ-κατατμηθεί. Η κατάτμηση πραγματοποιείται με προσαρμογή του μοντέλου στα δεδομένα της νέας εικόνας. Ένα SSM αποτελείται από ένα μέσο σχήμα (mean shape) και modes of variations. Τα σχήματα γενικότερα παριστάνονται ως ένα σύνολο κρίσιμων σημείων (landmark points) το οποίο ονομάζεται Point Distribution Model (PDM). Τα σημεία



αυτά ταυτοποιούνται και στη συνέχεια ευθυγραμμίζονται με τη χρήση μετάφρασης (translation), περιστροφής και κλιμάκωσης. Για την ευθυγράμμιση συνήθως χρησιμοποιείται ο αλγόριθμος Generalized Procrustes Analysis (GPA) ο οποίος ευθυγραμμίζει επαναληπτικά τα σχήματα με το άγνωστο μέσο τους σχήμα. Αυτό συνεπάγεται αθροίσεις και τροποποιήσεις κόμβων. Οι υπολογισμοί αυτοί είναι data parallel και μπορούν να εκτελεστούν σε GPU με thread count ίσο με τον αριθμό των σημείων. Στη συνέχεια χρησιμοποιείται ένας αλγόριθμος αντιστοίχισης ή άλλες μέθοδοι παραμετροποίησης των σχημάτων. Αφότου τα σημεία αυτά εντοπιστούν και ευθυγραμμιστούν, μπορεί να υπολογιστεί το μέσο σχήμα και οι modes of variations. Έστω ότι τα σημεία έχουν οργανωθεί σε ένα διάνυσμα  $\vec{x}_i = (x_1, y_1, z_1), \dots, (x_N, y_N, z_N)$  για κάθε δείγμα εκπαίδευσης  $i$ . Το μέσο σχήμα  $\vec{x}_{mean}$  υπολογίζεται ως η μέση απόσταση από όλα τα σημεία

$$\vec{x}_{mean} = \frac{1}{M} \sum_{i=1}^M \vec{x}_i.$$

Υπολογίζεται επίσης ένα μικρό σύνολο από modes που περιγράφουν τα shape variations με Principal Component Analysis (PCA). Ο επόμενος αλγόριθμος παρουσιάζει μια παράλληλη εφαρμογή PCA. Η εφαρμογή είναι επαναληπτική και ελέγχει τη σύγκλιση συγκρίνοντας την απόλυτη διαφορά της παλιάς και της νέας ιδιοτιμής  $\phi$  με μία παράμετρο  $\epsilon$ . Οι πραγματικοί υπολογισμοί αποτελούνται από πολλές πράξεις πινάκων όπως πολλαπλασιασμό, πρόσθεση και αντιστροφή, οι οποίες μπορούν να εκτελεστούν παράλληλα σε μια GPU. Για την ταχύτερη εκτέλεσή τους υπάρχουν μερικές GPU βιβλιοθήκες όπως οι ViennaCL, MAGMA, cuBLAS, cIBLAS. Χρησιμοποιώντας τα  $c$  πρώτα modes κάθε έγκυρο σχήμα μπορεί να προσδιοριστεί ως

$$\vec{x} = \vec{x}_{mean} + \sum_{i=1}^c \vec{b}_i \phi_i$$

όπου  $\vec{b}_i$  είναι η παράμετρος του  $i$ -οστού σχήματος και  $\phi_i$  είναι η  $i$ -οστή από τις  $c$  ιδιοτιμές. Στην Εικόνα 2.25 φαίνεται το παράδειγμα ενός SSM για το ήπαρ [10]. Αφότου το SSM δημιουργηθεί, η κατάτμηση της εικόνας γίνεται με τη χρήση ενός αλγορίθμου αναζήτησης ο οποίος προσπαθεί να ταιριάξει το SSM στην εικόνα [9].

**Input :** Matrix of landmarks for each shape

$$\vec{X} = [\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_M]$$

**Output :** First  $c$  eigenvalues  $\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_c$

$R = X$

**for**  $k = 1$  **to**  $c$  **do**

$\varphi_k \leftarrow 0$

**for** a maximum number of iterations **do**

Do several matrix operations in parallel which result in a new  $\varphi_k'$

**if**  $|\varphi_k - \varphi_k'| < \varepsilon$

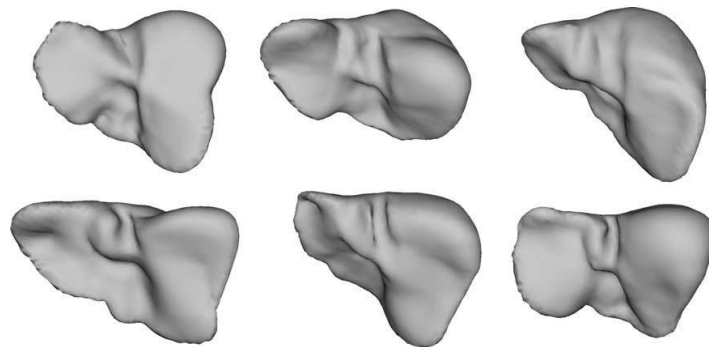
**break**

**end if**

**end for**

Update residual matrix  $R$

**end for** [8].



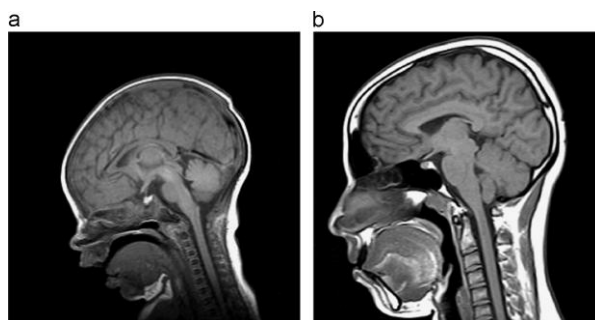
Εικόνα 2.25: Modes of variation χαρακτηριστικών ενός SSM για το ήπαρ [10].

### 2.3.5 Το πρόβλημα της κατάτμησης εικόνων του εγκεφάλου νεογνών

Η χρήση της MRI στη Νευροαπεικόνιση αποτέλεσε μεγάλη καινοτομία όσον αφορά την υγειονομική περίθαλψη, καθιστώντας δυνατή τη μη εγχειρητική απόκτηση τομών του εγκεφάλου χωρίς να χρησιμοποιούνται ιονίζουσες ακτινοβολίες. Στην Παιδιατρική Νευροαπεικόνιση σημειώνονται ταχύτατες εξελίξεις. Έμφαση δίνεται στην απεικόνιση του εγκεφάλου νεογνών. Η MRI του νεογνικού εγκεφάλου βοηθά τον εντοπισμό ανωμαλιών όπως υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, υδροκέφαλος, κληρονομικές δυσμορφίες, εμφράγματα και λοιμώξεις. Η αυτοματοποιημένη κατάτμηση του εγκεφάλου στους ενήλικες είναι μια καλώς ερευνημένη «περιοχή», οι προσεγγίσεις όμως της οποίας δεν μπορούν να επεκταθούν και στην περίπτωση των

νεογνών λόγω της ανεστραμμένης αντίθεσης φαιάς ουσίας-λευκής ουσίας στον εγκέφαλό τους. Την τελευταία δεκαετία έχουν αναπτυχθεί τεχνικές για την επίλυση του προβλήματος αυτού [11].

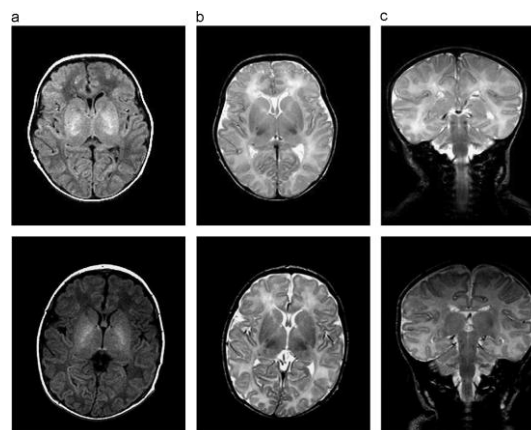
Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization) ως νεογνό ή νεογέννητο ορίζεται ένα βρέφος που είναι ηλικιακά μικρότερο των 28 ημερών. Η MRI στην περίπτωση των νεογνών είναι η προτιμότερη απεικονιστική τεχνική επειδή είναι ασφαλής, μη επεμβατική και παρέχει όψεις εγκάρσιων τομών του εγκεφάλου σε πολλαπλές αντιθέσεις. Η εφαρμογή της τεχνικής αυτής είναι πιο δύσκολη στα νεογνά από ότι στους ενήλικες διότι δεν παραμένουν ακίνητα κατά τη μακρά διάρκεια της εξέτασης, επομένως τα λαμβανόμενα αποτελέσματα έχουν αρκετά artifacts. Επίσης οι ανατομικές δομές των νεογνών είναι μικρότερες και όχι πλήρως ανεπτυγμένες, ειδικά στην περιοχή του εγκεφάλου. Οι διαφορές στον εγκέφαλο ενός ενηλίκου και ενός βρέφους φαίνονται στην Εικόνα 2.26 [11].



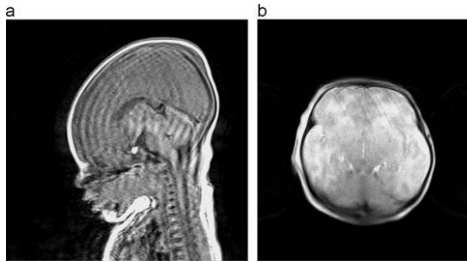
Εικόνα 2.26 : Μεσαίες οβελιαίες T<sub>1</sub>-MR εικόνες εγκεφάλου a) νεογνού 1 ημέρας, b) ενήλικα [11].

Τα νεογέννητα βρέφη κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την ηλικία κύησης (GA) σε πρόωρα (pre-term) (GA < 37 εβδομάδες), πλήρους κύησης (full-term) (μεταξύ 37 και 42 εβδομάδες) και post-term (GA > 42 εβδομάδες). Τα μωρά που γεννήθηκαν πρόωρα κατατάσσονται σε υπερβολικά πρόωρα (extremely preterm) (GA < 28 εβδομάδες), πολύ πρόωρα (very preterm) (μεταξύ 28 και 32 εβδομάδες) και later preterm (μεταξύ 32 και 37 εβδομάδες). Σχεδόν κάθε εβδομάδα σημειώνονται αλλαγές στον εγκέφαλο των βρεφών, γι αυτό υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις ανά τις ηλικίες κύησης πράγμα το οποίο αποτελεί πρόκληση στο πρόβλημα της αυτοματοποιημένης κατάτμησης. Έντονες διαφοροποιήσεις παρατηρούνται και σε περιπτώσεις νεογνικών εγκεφάλων που νοσούν. Για την εξέταση των νεογνικών

εγκεφάλων χρησιμοποιείται συνήθως ένας συνδυασμός από  $T_1$ -weighted και  $T_2$ -weighted MR εικόνες καθώς και εικόνες τανυστών διάχυσης και Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR). Στην Εικόνα 2.27 παρουσιάζονται εγκάρσιες  $T_1$  και  $T_2$  και στεφανιαίες  $T_2$ -MR τομές για 2 νεογνά. Η πρώτη σειρά εικόνων ανήκει σε ένα βρέφος μιας ημέρας κατά την ημέρα της εξέτασης (ηλικία κύησης 39,5 εβδομάδες) και η δεύτερη σειρά σε ένα βρέφος που εξετάστηκε όταν ήταν 22 ημερών (ηλικία κύησης 41,7 εβδομάδες). Λόγω του μικρότερου μεγέθους του κεφαλιού και τη μικρότερη διάρκεια της εξέτασης, οι απεικονίσεις του νεογνικού εγκεφάλου έχουν χαμηλό λόγο Αντίθεσης-Θορύβου, το μισό από τις αντίστοιχες των ενηλίκων. Ο σηματοθορυβικός λόγος (SNR) και η χωρική ανάλυση είναι επίσης χαμηλότερη στα βρέφη από ότι στους ενήλικες. Ενδεχομένως επίσης να παρουσιαστούν ανομοιογένειες λόγω του RF πηνίου της διάταξης του μαγνητικού τομογράφου και artifacts λόγω της κίνησης των νεογνών κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Πιθανά artifacts είναι επίσης τα metal artifacts, flow artifacts, susceptibility artifacts κλπ. Στην Εικόνα 2.28 φαίνονται τα αποτελέσματα της MRI βρέφους πλήρους κύησης το οποίο ήταν 2 ημερών κατά την εξέταση. Η εικόνα αυτή έχει artifacts τα οποία οφείλονται στην κίνηση του βρέφους (motion artifacts). Η οβελιαία τομή (Εικόνα 2.28a) αποκτήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 1.5T με Χρόνο Επανάληψης  $T_R = 550\text{ms}$  και Χρόνο Ηχούς  $T_E = 10\text{ms}$  και πάχος τομών 5mm, ενώ η  $T_2$  εγκάρσια τομή (Εικόνα 2.28b) αποκτήθηκε σε μαγνητικό τομογράφο 1.5T με Χρόνο Επανάληψης  $T_R = 3800\text{ms}$ , Χρόνο Ηχούς  $T_E = 107\text{ms}$  και πάχος τομών 5mm [11].

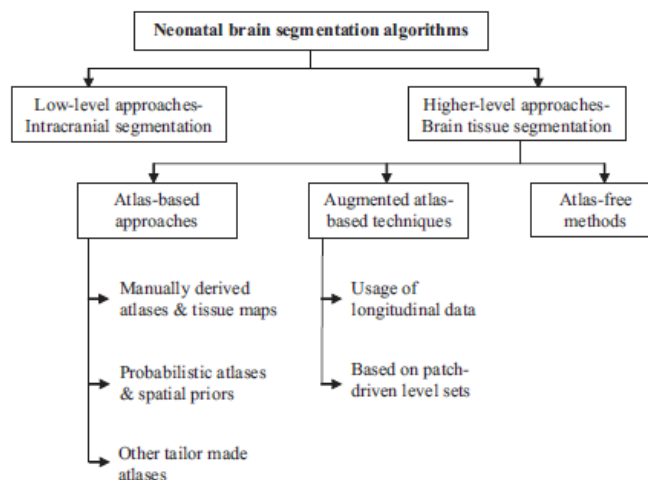


Εικόνα 2.27 : MR εικόνες νεογνικού εγκεφάλου a) μεσαία εγκάρσια  $T_1$  τομή, b) μεσαία εγκάρσια  $T_2$  τομή, c) στεφανιαία  $T_2$  τομή [11].



Εικόνα 2.28 : Artifacts λόγω κίνησης σε MRI του εγκεφάλου βρέφους 2 ημερών a) οβελιαία εικόνα, b) εγκάρσια T<sub>2</sub> τομή [11].

Οι αλγόριθμοι κατάτμησης που έχουν αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία στα πλαίσια της απεικόνισης του νεογνικού εγκεφάλου, διακρίνονται σε υψηλού και χαμηλού επιπέδου (Εικόνα 2.29). Οι προσεγγίσεις χαμηλού επιπέδου παρέχουν μόνο τη δυνατότητα κατάτμησης εντός του κρανίου όπως π.χ. αφαίρεση του skull, ενώ οι προσεγγίσεις υψηλού επιπέδου έχουν τη δυνατότητα κατάτμησης του εγκεφάλου στους ιστούς που τον αποτελούν. Οι αλγόριθμοι υψηλού επιπέδου ταξινομούνται σε atlas-based, augmented atlas-based και atlas-free. Με τον όρο atlas αναφερόμαστε σε ένα συγκεκριμένο μοντέλο κάποιου συνόλου εικόνων με παραμέτρους που έχουν γίνει learned από ένα σύνολο δεδομένων εκπαίδευσης. Οι atlas-based τεχνικές κατηγοριοποιούνται ανάλογα με το είδος του atlas που χρησιμοποιείται, σε αυτές που βασίζονται σε atlases που έχουν δημιουργηθεί χειροκίνητα και σε χάρτες ιστών, σε αυτές που βασίζονται σε πιθανοτικούς atlases και spatial priors και σε άλλες που χρησιμοποιούν tailor made atlases. Οι augmented atlas-based τεχνικές διακρίνονται σε αυτές που χρησιμοποιούν διαμήκη δεδομένα για κατάτμηση και σε αυτές που χρησιμοποιούν σύνολα patch-based επιπέδων [11].



Εικόνα 2.29 : Αλγόριθμοι κατάτμησης εικόνων νεογνικών εγκεφάλων [11].

## **2.4 Registration Ιατρικών Εικόνων**

Απεικονιστικές μέθοδοι όπως η Αξονική/Υπολογιστική Τομογραφία (CT) και η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) παρέχουν πληροφορίες για τις ανατομικές δομές των οργάνων, ενώ μέθοδοι όπως η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίου (PET) και η Υπολογιστική Τομογραφία Εκπομπής Μοναδικού Φωτονίου (SPECT) παρέχουν λειτουργικές πληροφορίες. Το ιατρικό ενδιαφέρον στρέφεται προς την ενοποίηση στοιχείων που έχουν εξαχθεί με διαφορετικές μεθόδους, σε μία εικόνα με βελτιωμένη ποιότητα [12].

Στόχος της ταύτισης/ευθυγράμμισης (registration) ιατρικής εικόνας είναι ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων εικόνων προκειμένου να παρέχονται περισσότερες πληροφορίες. Σύντηξη (image fusion) είναι ο συνδυασμός πληροφοριών ιατρικών εικόνων οι οποίες έχουν αποκτηθεί με διαφορετικές τεχνικές. Στόχος των μεθόδων αυτών είναι να βρεθεί ο βέλτιστος μετασχηματισμός που ευθυγραμμίζει τις δομές ενδιαφέροντος στις εικόνες εισόδου. Οι προς σύντηξη εικόνες μπορεί να βρίσκονται σε διαφορετικά συστήματα συντεταγμένων και πρέπει να ευθυγραμμιστούν. Η registration είναι ουσιαστικά ευθυγράμμιση των εικόνων αυτών πριν πραγματοποιηθεί η διαδικασία σύντηξης (fusion) [12].

Στην ενότητα αυτή θα αναφερθούμε σε μεθόδους registration ιατρικής εικόνας και αλγορίθμους που αφορούν τον συνδυασμό CT και MR εικόνων καθώς και τον συνδυασμό 2D και 3D CT εικόνων.

### **2.4.1 Registration CT και MR εικόνων με wavelet Image Fusion**

Η αυτοματοποιημένη, βασισμένη στην ένταση registration εικόνας είναι μια επαναληπτική διαδικασία. Απαιτείται ο καθορισμός ενός ζεύγους εικόνων, μίας μέτρησης, ενός βελτιστοποιητή και ενός είδους μετασχηματισμού. Ως παράδειγμα χρησιμοποιούμε μια MR εικόνα (εικόνα αναφοράς) μεγέθους 512×512 και μία CT εικόνα (moving/target image) μεγέθους 256×256 οι οποίες φαίνονται στην Εικόνα 2.30(a,b). Η μέτρηση ομοιότητας των εικόνων προσδιορίζει την ακρίβεια της registration. Λαμβάνει δηλαδή τις δυο εικόνες με όλες τις τιμές εντάσεων και επιστρέφει μια κλιμακωτή τιμή που περιγράφει πόσο όμοιες είναι οι εικόνες. Ο βελτιστοποιητής προσδιορίζει τη μεθοδολογία με την οποία ελαχιστοποιείται ή

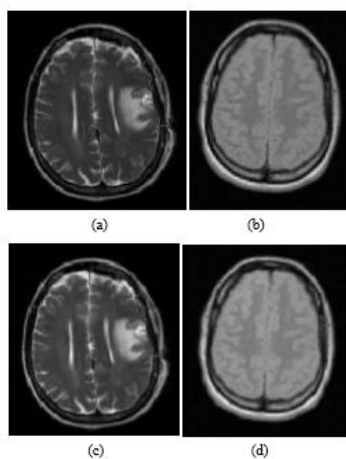
μεγιστοποιείται η μέτρηση ομοιότητας. Ο χρησιμοποιούμενος τύπος μετασχηματισμού είναι rigid μετασχηματισμός (2D) ο οποίος ευθυγραμμίζει την target image με την εικόνα αναφοράς. Οι δύο εικόνες πρέπει να υποστούν προεπεξεργασία πριν τη διαδικασία της registration όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.30(c,d), ώστε να προκύψουν τα βέλτιστα αποτελέσματα από την ευθυγράμμιση [12].

Το πρώτο βήμα της διαδικασίας της registration είναι ο προσδιορισμός του τύπου μετασχηματισμού με μια εσωτερικά καθορισμένη μήτρα μετασχηματισμού. Στην target image εφαρμόζεται ένας συγκεκριμένος μετασχηματισμός. Η μέτρηση συγκρίνει τη μετασχηματισμένη target image με την εικόνα αναφοράς και υπολογίζεται μία τιμή. Ο βελτιστοποιητής πραγματοποιεί έλεγχο για κάποια συνθήκη τερματισμού. Η συνθήκη τερματισμού είναι ο μέγιστος καθορισμένος αριθμός επαναλήψεων. Εάν όμως δεν υπάρχει συνθήκη τερματισμού, ο βελτιστοποιητής προσαρμόζει τη μήτρα μετασχηματισμού για να ξεκινήσει η επόμενη επανάληψη [12].

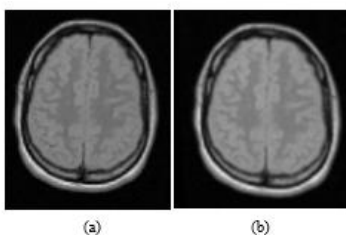
Μετά το στάδιο της registration (Εικόνα 2.31) ακολουθεί η βασισμένη σε wavelets, image fusion. Οι wavelets είναι ταλαντευόμενες συναρτήσεις πεπερασμένης διάρκειας με μηδενική μέση τιμή. Μπορούν να περιγραφούν από δύο συναρτήσεις, την κλιμακωτή συνάρτηση (γνωστή και ως father function) και τη wavelet συνάρτηση (γνωστή ως mother function). Ως mother wavelet μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός βασικών συναρτήσεων. Μέσω μετάφρασης και κλιμάκωσης η mother wavelet παράγει πολλές οικογένειες από wavelets οι οποίες χρησιμοποιούνται σε μετασχηματισμούς. Οι wavelets επιλέγονται βάσει του σχήματός τους και της ικανότητας ανάλυσης του σήματος σε κάποια εφαρμογή. Ο Διακριτός Wavelet Μετασχηματισμός (DWT) έχει μικρή χωρική ανάλυση σε ζώνες χαμηλών συχνοτήτων και μεγάλη ανάλυση σε ζώνες υψηλών συχνοτήτων επειδή κατά την εφαρμογή του η συνάρτηση κλιμάκωσης αντιμετωπίζεται ως ένα βαθυπερατό φίλτρο και η wavelet συνάρτηση ως ένα υψιπερατό φίλτρο. Η τελευταία αναλύει την εικόνα σε ζώνες συχνοτήτων low-high, high-low, high-high σε διαφορετικές κλίμακες και στην low-low ζώνη στην πιο coarse κλίμακα. Η low-low εικόνα έχει τη μικρότερη χωρική ανάλυση και παρουσιάζει τις πληροφορίες προσεγγίσεων της αρχικής εικόνας. Οι άλλες υποεικόνες δείχνουν τις λεπτομερείς πληροφορίες της αρχικής εικόνας. Στην Εικόνα 2.32 φαίνονται τα διαφορετικά είδη χωρικής ανάλυσης που

μπορούν να εφαρμοστούν. Στην Εικόνα 2.33 παριστάνεται το σχεδιάγραμμα της image fusion με τη χρήση wavelet μετασχηματισμού [12].

Αφού το στάδιο της registration ολοκληρωθεί, η image fusion μπορεί να γίνει σε περιβάλλον MATLAB με τη χρήση του wavelet toolbox (με τη βοήθεια της εντολής *wave*). Οι εικόνες εισάγονται και επιλέγονται τα κατάλληλα εργαλεία. Προκειμένου να ληφθούν τα αποτελέσματα της Εικόνας 2.34, επιλέχθηκαν διαδοχικά τα εξής : 2D specialized tools, image fusion, eighth order Daubechies (db) wavelet family, third level decompositions. Μόλις επιλεχθεί η λειτουργία ανάλυσης εικόνων, λαμβάνονται οι συντελεστές που αντιστοιχούν στις ζώνες συχνοτήτων LL, LH, HL, HH, οι οποίοι είναι αντίστοιχα οι approximation coefficients, horizontal detail coefficients, vertical detail&diagonal detail coefficients. Οι συντελεστές αυτοί στη συνέχεια γίνονται fused με τη χρήση διαφορετικών μεθόδων (rules), κάποιες από τις οποίες είναι οι Maximum value, Minimum value, Mean value, Random value. Στην Εικόνα 2.34 έχουν χρησιμοποιηθεί οι τεχνικές Min-Min, Max-Max, Mean-Mean. Οι αρχικές CT και MR DICOM εικόνες προέρχονται από την ιστοσελίδα Mathworks. Τέλος, εφαρμόζεται ο αντίστροφος wavelet μετασχηματισμός και τα αποτελέσματα της image fusion εμφανίζονται σε ένα μέρος του αποτελέσματος [12].

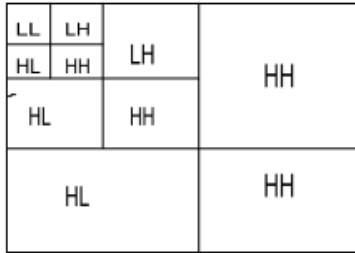


Εικόνα 2.30 : a) Η αρχική MR εικόνα, b) Η αρχική CT εικόνα, c) Η MR εικόνα μετά την προεπεξεργασία, d) Η CT εικόνα μετά την προεπεξεργασία [12].

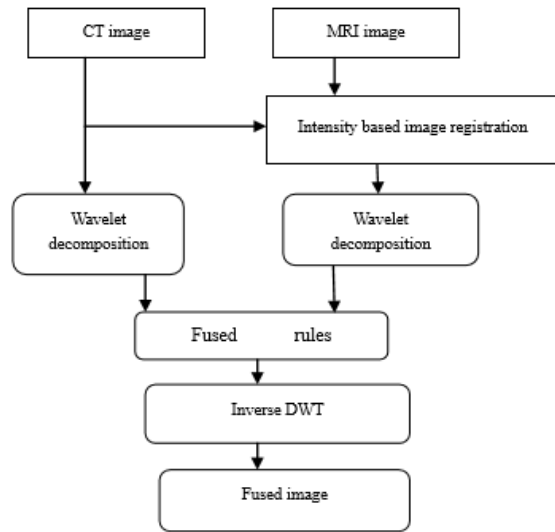


Εικόνα 2.31 : Οι CT-MR εικόνες a) πριν τη registration, b) μετά τη registration [12].





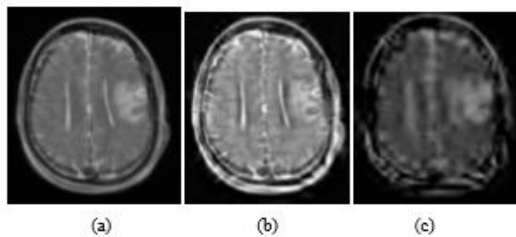
Εικόνα 2.32 : Wavelet ανάλυση [12].



Εικόνα 2.33 : Σχεδιάγραμμα image fusion με χρήση wavelet μετασχηματισμών [12].

Ορισμένες μετρήσεις για την αξιολόγηση του αποτελέσματος της image fusion είναι

- Η εντροπία (Entropy)
  - Ο συντελεστής συσχέτισης (Correlation Coefficient - CC)
  - Το μέσο τετραγωνικό σφάλμα (Mean Square Error - MSE)
  - Ο σηματοθορυβικός λόγος κορυφής (Peak Sound to Noise Ratio - PSNR)
- [12].



Εικόνα 2.34 : Η fused CT-MR εικόνα που προέκυψε a) με χρήση της Mean-Mean τεχνικής, b) με χρήση της Max-Max τεχνικής, c) με χρήση της Min-Min τεχνικής [12].

#### 2.4.2 Εφαρμογή της μεθόδου πεπερασμένων στοιχείων για registration εικόνας που περιέχει ιστούς με μη γραμμικές συμπεριφορές

Στη συγκεκριμένη υποενότητα θα περιγραφεί ένας αλγόριθμος κατάλληλος για registration εικόνας που περιέχει παραμορφώσιμους μαλακούς ιστούς οι οποίοι παρουσιάζουν μη γραμμικές συμπεριφορές. Ο αλγόριθμος αυτός αναπτύχθηκε στη βάση της Νευτώνιας διαφορικής εξίσωσης.

Η ελαστική δύναμη είναι η παράγωγος της ενέργειας παραμόρφωσης σε αντιστοιχία με τα κομβικά διανύσματα μετατόπισης του πεπερασμένου στοιχείου. Η εξωτερική δύναμη καθορίζεται από τη ροή της κλίσης της ομοιότητας της registration η οποία οδηγεί την floating image στο να παραμορφωθεί και να φτάσει στην κατάσταση ισορροπίας [13].

Στα πλαίσια της μεθόδου πεπερασμένων στοιχείων, η μετατόπιση ενός pixel μιας εικόνας μπορεί να εισαχθεί με την κομβική μετατόπιση και τη συνάρτηση σχήματος (shape function). Υποθέτοντας ιστροπικό γραμμικό περιβάλλον, η εξίσωση κίνησης του ελαστικού μοντέλου σε μητρική μορφή μπορεί να διατυπωθεί ως

$$Ku = \hat{R}$$

όπου  $K$  η μήτρα ακαμψίας που λαμβάνεται από το πλέγμα και τις ελαστικές παραμέτρους,  $\hat{R}$  η μήτρα εξωτερικής κομβικής δύναμης που λαμβάνεται από τη βελτιστοποίηση της χωρικά κωδικοποιημένης κοινής πληροφορίας και  $u$  το διάνυσμα μετατόπισης των κομβικών στοιχείων [13].

Το προαναφερθέν Γραμμικό Ελαστικό Μοντέλο Πεπερασμένων Στοιχείων (LFEM) αντιμετωπίζει περιορισμούς όταν η παραμόρφωση είναι μεγάλη. Ένα κατάλληλο μη γραμμικό μοντέλο (NFEM) για την περίπτωση αυτή, χαρακτηρίζεται από την εξίσωση

$$M\ddot{u} + C\dot{u} + \hat{F} = \hat{R}$$

όπου  $M$  και  $C$  είναι οι μήτρες της μάζας και της απόσβεσης αντίστοιχα. Ο πίνακας  $C$  ισούται με το γινόμενο  $\alpha M$ , όπου  $\alpha$  συντελεστής κλίμακας/κλιμάκωσης (scale factor) και η  $\hat{F}$  η μήτρα της ελαστικής δύναμης δηλαδή η παράγωγος της δύναμης ελαστικής παραμόρφωσης. Σε συνθήκες γραμμικότητας ισχύει ότι

$$\hat{F} = KU$$

και η προηγούμενη εξίσωση γίνεται

$$M\ddot{u} + C\dot{u} + KU = \hat{R} \quad [13].$$

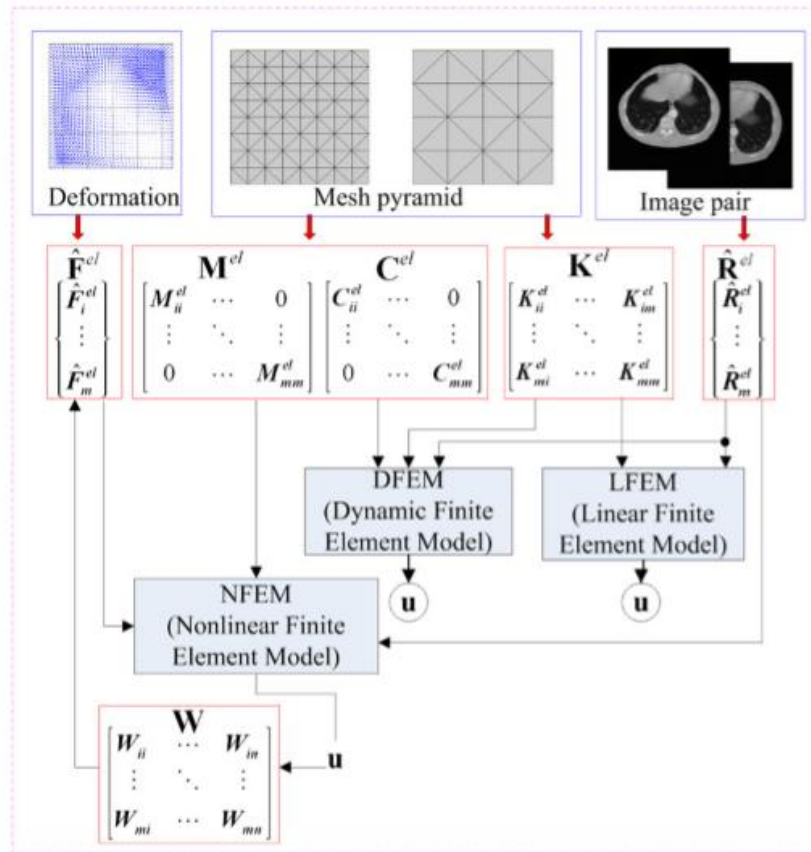
Η τελευταία εξίσωση χαρακτηρίζει το Γραμμικό Ελαστικό Δυναμικό Μοντέλο Πεπερασμένων Στοιχείων (DFEM). Στην Εικόνα 2.35 φαίνονται οι εξισώσεις που διέπουν τα προαναφερθέντα μοντέλα και οι διαφοροποιήσεις που αυτά παρουσιάζουν μεταξύ τους. Η σχέση  $M\ddot{u} + C\dot{u} + \hat{F} = \hat{R}$  λύνεται με ένα σχήμα ολοκλήρωσης όπου το διάνυσμα της μετατόπισης τη χρονική στιγμή  $t+1$  υπολογίζεται από την εκτίμηση της εξωτερικής και της ελαστικής δύναμης για τη χρονική στιγμή  $t$ , ως

$$\left(\frac{M}{\Delta t^2} + \frac{C}{2\Delta t}\right)u^{t+1} = \hat{R} - \hat{F} + \frac{2M}{\Delta t^2}u^t + \left(\frac{C}{2\Delta t} - \frac{M}{\Delta t^2}\right)u^{t-1}$$

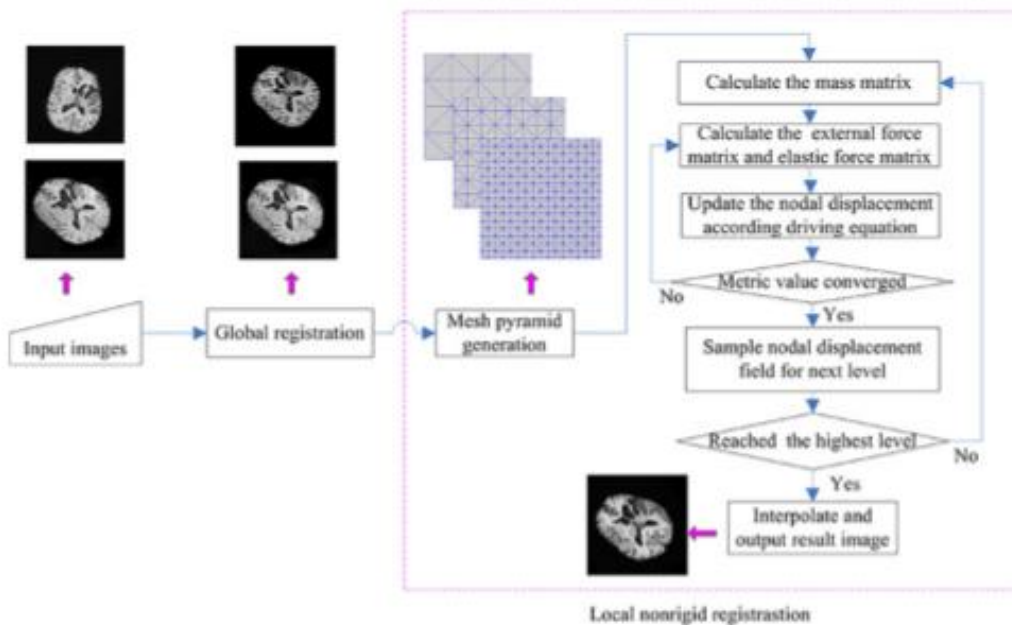
όπου  $\Delta t$  είναι το χρονικό βήμα ολοκλήρωσης. Για τη λήψη βέλτιστων αποτελεσμάτων από τη μέθοδο NFEM μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία ιεραρχική στρατηγική (global to local strategy) όπως στην Εικόνα 2.36. Η global registration είναι η εύρεση του πίνακα μετασχηματισμών για τον οποίο μεγιστοποιείται η μέτρηση ομοιότητας (κοινή πληροφορία). Ύστερα εφαρμόζεται μια non-rigid μέθοδος registration η οποία βασίζεται σε NFEM. Η πυραμίδα coarse-to-fine registration κατασκευάζεται με φιλτράρισμα των εικόνων με ένα Gaussian βαθυπερατό φίλτρο για μείωση θορύβου και με την τοποθέτηση κόμβων πλέγματος χρησιμοποιώντας το προκαθορισμένο μέγεθος των στοιχείων [13].

Παράδειγμα εφαρμογής της μεθόδου NFEM απεικονίζεται στην Εικόνα 2.37 όπου οι χρησιμοποιούμενες εικόνες είναι ακτινογραφίες θώρακος που έχουν υποστεί τεχνητή παραμόρφωση. Η Εικόνα 2.37a είναι η εικόνα αναφοράς και οι 2.37b,c είναι οι floating images που προέρχονται από την πρώτη έχοντας υποστεί μεγάλη και μικρή παραμόρφωση αντίστοιχα. Οι Εικόνες 2.37d,e είναι οι χρωματικές αναπαραστάσεις των παραμορφώσεων [13].

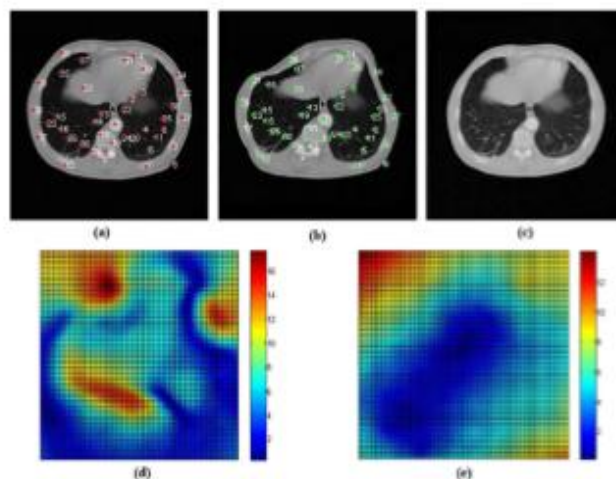
Για την αξιολόγηση της μεθόδου και τη σύγκριση της εικόνας αναφοράς με τη floating image, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μετρήσεις όπως η Μέση Τετραγωνική Διαφορά (MSD), η κανονικοποιημένη συσχέτιση (NC) και η κανονικοποιημένη κοινή πληροφορία (NMI) [13].



Εικόνα 2.35 : Το διάγραμμα συνιστωσών των εξισώσεων που διέπουν τα LFEM, NFEM, DFEM [13].



Εικόνα 2.36 : Αλγόριθμος registration εικόνας με χρήση ιεραρχικής στρατηγικής [13].



Εικόνα 2.37 : a) Η εικόνα αναφοράς, b,c) οι αντίστοιχες floating images για μικρή και μεγάλη παραμόρφωση, d, e) χρωματικοί χάρτες των παραμορφώσεων [13].

### 2.4.3 3D – 2D registration

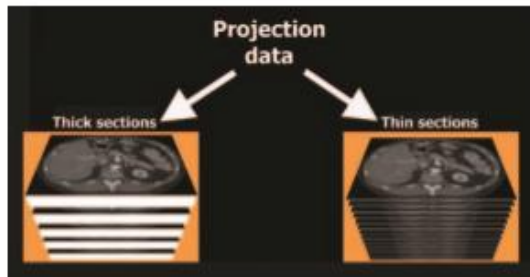
Ο 3D – 2D registration αλγόριθμος επιλύει επαναληπτικά το μετασχηματισμό μιας 3D προεγχειρητικής εικόνας ώστε μια 2D προβολή υπολογισμένη από την 3D αυτή εικόνα (προεγχειρητική ή ενδοεγχειρητική CT) να αποδίδει μέγιστη ομοιότητα με την ενδοεγχειρητική 2D εικόνα (ραδιογραφία ακτίνων X που έχει αποκτηθεί με C-arm φθοριοσκοπία). Από τη διαδικασία αυτή υπολογίζονται οι 6 βαθμοί ελευθερίας της θέσης του ασθενούς όπου η προεγχειρητική εικόνα ευθυγραμμίζεται με την πραγματική 2D προβολή. Οι CT εικόνες μετατρέπονται από μονάδες Hounsfield (HU) σε συντελεστές γραμμικής εξασθένησης  $\mu$  (με μονάδες των  $\text{mm}^{-1}$ ), έχοντας σαν βάση τον συντελεστή του νερού σε μια αποτελεσματική ενέργεια απόκτησης της CT, ενώ οι προβολές των ακτίνων X (της ενδοεγχειρητικής ραδιογραφίας ή φθοριοσκοπίας) κανονικοποιούνται λογαριθμικά. Η ομοιότητα μεταξύ της εικόνας αναφοράς και της moving image καθορίζεται από τη μέτρηση Gradient Information (GI). Ο αλγόριθμος μπορεί να εκτελεστεί με τη χρήση Μονάδων Επεξεργασίας Γραφικών (GPU) για την εκτέλεση παράλληλων υπολογισμών. Στο παράδειγμα του Πίνακα 3 φαίνονται οι παράμετροι μιας αντίστοιχης διαδικασίας 3D – 2D registration [14].

Πίνακας 4 : Παράμετροι 3D – 2D registration και οι ονομαστικές τους τιμές [14].

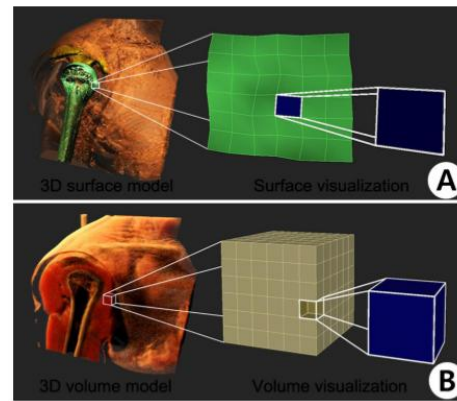
Parameter	Symbol	Nominal Value
Initial Registration	-	~5-10mm Projection Distance Error
Optimizer population (offspring) size	$\lambda$	50
Optimizer step size (standard deviation)	$\sigma$	5 {mm,°}
Optimizer (upper/lower) bounds	-	$\pm 10$ {mm,°}
Optimizer stopping criterion (fitness)	-	0.01 {mm,o}
Separation between projection views	$\Delta\theta$	0°-180°
C-arm geometric magnification	m	2
CT voxel size (slice thickness)	$\alpha_z$	0.6mm
Fluoro pixel size	$b_{u,v}$	0.6mm

## 2.5 Ανακατασκευή Ιατρικής Εικόνας

Ανακατασκευή εικόνας ή δεδομένων είναι η διαδικασία δημιουργίας αξονικών εικόνων από τα δεδομένα προβολής (Εικόνα 2.38) [15]. Ένα 3D μοντέλο μπορεί να δημιουργηθεί στοιβάζοντας σειριακές κατατμημένες εικόνες. Ανάλογα με την περιοχή ενδιαφέροντος το μοντέλο αυτό μπορεί να αποδοθεί με τεχνικές απόδοσης επιφανειών (surface rendering) όπου φαίνεται μόνο η επιφάνεια (Εικόνα 2.39a) ή τεχνικές απόδοσης όγκου (volume rendering) όπου φαίνονται τα εσωτερικά δεδομένα (Εικόνα 2.39b) [2]. Οι τεχνικές απόδοσης όγκου και οι τεχνικές απόδοσης επιφανειών αποτελούν τις δύο βασικές κατηγορίες τεχνικών 3D οπτικοποίησης δεδομένων [1]. Ορισμένα λογισμικά ανακατασκευής εικόνων είναι τα Adobe Photoshop, 3ds Max, Maya, AutoCAD, Rhino, 3D-Doctor και Mimics [2].



Εικόνα 2.38 : Ανακατασκευή 3D εικόνας από τα δεδομένα προβολής [15].



Εικόνα 2.39 : 3D ανακατασκευή σύμφωνα με την περιοχή ενδιαφέροντος [2].

### 2.5.1 Τεχνικές Απόδοσης Όγκου

Οι τεχνικές απόδοσης όγκου (volume rendering) βασίζονται στην άμεση χρήση των χρωματικών τιμών των δεδομένων. Για κάθε στοιχείο της προκύπτουσας εικόνας, μια ακτίνα διαπερνά τον ημιδιαφανή όγκο. Το τελικό χρώμα του προκύπτοντος pixel στην οθόνη του υπολογιστή είναι μια σύνθεση όλων των voxels μέσα από τα οποία έχει περάσει η ακτίνα. Οι τεχνικές απόδοσης όγκου μπορούν να συνοψιστούν στα ακόλουθα βήματα.

- 1) Διαμόρφωση ενός RGBA volume από τα δεδομένα. Ένας τέτοιος volume είναι ένα 3D σύνολο δεδομένων, κάθε στοιχείο του οποίου έχει 4 συνιστώσες : R (Red), G (Green), B (Blue), A (Αδιαφάνεια). Η τιμή 0 αντιστοιχεί στην πλήρη διαφάνεια και η τιμή 1 στην πλήρη αδιαφάνεια.
- 2) Ανακατασκευή μιας συνεχούς συνάρτησης από το συγκεκριμένο σύνολο δεδομένων
- 3) Προβολή της συνάρτησης σε ένα 2D οπτικό πεδίο, ξεκινώντας από το σημείο της επιλογής μας και εμποτεύοντας τα 3D δεδομένα [1].

Οι τεχνικές απόδοσης όγκου αντιμετωπίζουν επιτυχώς τα προβλήματα της ακριβούς αντιπροσώπευσης επιφανειών στις τεχνικές απόδοσης επιφανειών (δημιουργία πλαστών επιφανειών, εμφάνιση ασυνεχειών στις επιφάνειες), παρέχοντας υψηλή ποιότητα οπτικοποίησης [1].

### 2.5.2 Τεχνικές Απόδοσης Επιφανειών

Στις τεχνικές απόδοσης επιφανειών (surface rendering), για τη μοντελοποίηση των αντικειμένων ή των δομών χρησιμοποιείται μια γεωμετρική αναπαράσταση η οποία βασίζεται σε αρχική πληροφορία, όπως πολύγωνα ή τρίγωνα που τοποθετούνται μεταξύ των περιγραμμάτων των δομών σε διαδοχικές τομές. Ένας αλγόριθμος κατάτμησης εφαρμόζεται προκειμένου να αποφασιστεί αν ένα voxel ανήκει ή όχι στην επιφάνεια ενδιαφέροντος. Οι τεχνικές απόδοσης επιφανειών δηλαδή μετατρέπουν κάθε όγκο (volume) σε γεωμετρική δομή χρησιμοποιώντας τη μορφή ισο-περιγραμμάτων τα οποία στηρίζονται στη μέθοδο της κατωφλίωσης.

Οι τεχνικές απόδοσης επιφανειών μπορούν να συνοψιστούν στα ακόλουθα βήματα :

- 1) Κατάτμηση εικόνας
- 2) Παρεμβολή
- 3) Πολυγωνοποίηση επιφανειών των δομών ενδιαφέροντος [1].

Τέτοιες τεχνικές παρουσιάζουν ιδιαίτερη χρησιμότητα στη γραφική με υπολογιστές. Επιτρέπουν τη σκίαση και άλλους υπολογισμούς, συμπεριλαμβανομένων των παραμορφώσεων των επιφανειών. Γενικότερα δημιουργούν εύχρηστες αναπαραστάσεις των δομών ενδιαφέροντος [1].

### 2.5.3 Αλγόριθμοι Ανακατασκευής Εικόνας

Σκοπός των αλγορίθμων ανακατασκευής εικόνας είναι η επίλυση του αντίστροφου μετασχηματισμού Radon προκειμένου να προσδιοριστεί η εκτίμηση της προς ανακατασκευή εικόνας βάσει των δεδομένων προβολής [1].

#### Απλή Οπισθοπροβολή

Ο αλγόριθμος της Απλής Οπισθοπροβολής δημιουργεί την ανακατασκευασμένη εικόνα  $\hat{f}(x, y)$  κατανέμοντας τις τιμές των δεδομένων προβολής ομοιόμορφα κατά μήκος της ακτίνας προβολής. Οπισθοπροβάλλοντας τα δεδομένα προβολής από όλες τις όψεις, προσδιορίζεται μία εκτίμηση της συνάρτησης χωρικής κατανομής που παριστάνει το 2D αντικείμενο. Ο αλγόριθμος αυτός στηρίζεται στη σχέση

$$\hat{f}(x, y) = \sum_{j=1}^m P(y \cos(\varphi_j) + x \sin(\varphi_j)) \Delta\varphi_j$$



όπου  $\varphi_j$  είναι η  $j$ -οστή γωνία προβολής,  $m$  ο αριθμός των όψεων και  $\Delta\varphi$  η γωνιακή απόσταση μεταξύ δύο διαδοχικών προβολών. Η εικόνα οπισθοπροβολής  $\hat{f}(x, y)$  είναι μια πρώτη προσέγγιση της αρχικής συνάρτησης  $f(x, y)$ . Οι αιχμές της εικόνας δεν είναι σαφώς καθορισμένες, ενώ παράλληλα σε περιοχές όπου η  $f(x, y)$  είναι σταθερή, η  $\hat{f}(x, y)$  αυξάνεται προς το κέντρο της τομής όπου όλες οι προβολές επικαλύπτονται. Η βελτίωση της ποιότητας της εικόνας επιτυγχάνεται με τη χρήση δεδομένων από περισσότερες γωνίες προβολής [1].

### Φιλτραρισμένη Οπισθοπροβολή

Ο αλγόριθμος της Φιλτραρισμένης Οπισθοπροβολής είναι η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος ανακατασκευής εικόνας. Περιλαμβάνει τα ακόλουθα βήματα :

- 1) Εφαρμογή κατάλληλου φίλτρου στα δεδομένα προβολής από διαφορετικές γωνίες
- 2) Οπισθοπροβολή των διαμορφωμένων δεδομένων προβολής για τη δημιουργία της εικόνας

Το πρώτο βήμα μπορεί να υλοποιηθεί με δύο τρόπους. Στο πεδίο του χρόνου η εφαρμογή ενός φίλτρου είναι ισοδύναμη με τη συνέλιξη των δεδομένων προβολής  $p(t, \varphi)$  με μία κατάλληλη συνάρτηση  $h(t)$ . Με την ανάπτυξη των μεθόδων FFT (Fast Fourier Transform) η συνέλιξη μπορεί να αντικατασταθεί με μία πιο αποδοτική επεξεργασία στο πεδίο των συχνοτήτων η οποία περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια :

- 1) Μετασχηματισμός Fourier των δεδομένων προβολής στο πεδίο των συχνοτήτων χρησιμοποιώντας τη μέθοδο FFT δηλαδή  $P(\omega, \varphi) = FT\{p(t, \varphi)\}$ .
- 2) Πολλαπλασιασμός των κατά Fourier μετασχηματισμένων δεδομένων προβολής με μία κατάλληλη συνάρτηση  $H(\omega)$  που είναι ο μετασχηματισμός Fourier της  $h(t)$  (η συνέλιξη στο πεδίο του χρόνου αντιστοιχεί σε πολλαπλασιασμό στο πεδίο των συχνοτήτων).
- 3) Αντίστροφος μετασχηματισμός Fourier της  $P'(\omega, \varphi)$ .

Τα φιλτραρισμένα δεδομένα προβολής οπισθοπροβάλλονται και σχηματίζεται η ανακατασκευασμένη εικόνα. Σε περίπτωση ύπαρξης θορύβου στα δεδομένα προβολής, ο υψίσυχνος θόρυβος τείνει να ενισχυθεί και γι αυτό είναι αναγκαία η χρήση φίλτρων για τη βελτίωση της ποιότητας της εικόνας [1].

## Επαναληπτικοί αλγόριθμοι ανακατασκευής

Ένας τυπικός επαναληπτικός αλγόριθμος αρχίζει με μία πρώτη εκτίμηση της χωρικής συνάρτησης κατανομής της φυσικής ποσότητας  $f(x, y)$  βάσει της οποίας εκτιμάται ένα σύνολο δεδομένων προβολής με τη χρήση ενός projector που μοντελοποιεί την απεικονιστική διαδικασία. Η εκτίμηση των δεδομένων συγκρίνεται με τις μετρήσεις για τις ίδιες γωνίες προβολής και υπολογίζονται οι διαφορές τους. Οι διαφορές χρησιμοποιούνται για τη διόρθωση της αρχικής εκτίμησης της εικόνας με την εφαρμογή ενός αλγορίθμου που βασίζεται σε ειδικά κριτήρια. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι οι διαφορές μεταξύ εκτίμησης και μετρήσεων να ελαχιστοποιηθούν (να γίνουν μικρότερες από μια προκαθορισμένη μικρή τιμή). Οι προσεγγίσεις που περιλαμβάνουν τα στατιστικά κριτήρια είναι οι Minimum Mean Squares Error (MMSE), Weighted Least Squares (WLS), Maximum Entropy (ME), Maximum Likelihood (ML), Maximum A Posteriori. Σε αυτήν την κατηγορία αλγορίθμων ανήκει και η Αλγεβρική Τεχνική Ανακατασκευής (ART) στην οποία το σύστημα των εξισώσεων περιγράφεται ως ακολούθως

$$A^{mn} x^n = b^m$$

όπου  $A$  ο πίνακας των στατιστικών βαρών που αντιστοιχούν στη συνεισφορά κάθε voxel σε κάθε ακτίνα,  $m$  ο αριθμός των προβολών,  $n$  ο αριθμός των voxels,  $x$  οι τιμές των voxels και  $b$  οι μετρηθείσες προβολές. Στην κλασική μέθοδο ART κάθε σύνολο τιμών  $x$  υπολογίζεται από τις προηγούμενες τιμές του βάσει τις σχέσης

$$x^{k+1} = x^k + A_i(b_i - A_i^\lambda x^k) \|A_i\|^{-2}$$

όπου  $\lambda$  ο συντελεστής χαλάρωσης με  $0 \leq \lambda \leq 2$  ο οποίος ελέγχει την ταχύτητα σύγκλισης. Για πολύ μικρές τιμές του  $\lambda$  η μέθοδος ART ισοδυναμεί με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων [1].

Στην αρχή του κεφαλαίου αναφερθήκαμε στις ατέλειες που μπορεί να υπάρχουν στις ανακατασκευασμένες εικόνες. Ιδεωδώς προκειμένου να παρέχονται αρκετές πληροφορίες για τη διαδικασία της ανακατασκευής και να έχουμε μια καλής ποιότητας ανακατασκευασμένη εικόνα, χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός γωνιών προβολής και πολλές ακτίνες προβολής σε κάθε γωνία. Η διαδικασία της ανακατασκευής όμως ενισχύει την επίδραση του θορύβου στις προβολές. Χρησιμοποιούνται επομένως διάφορες μορφές φίλτρων τα οποία μειώνουν τις τιμές στις χαμηλές και στις υψηλές συχνότητες για να βελτιώσουν την ευκρίνεια της εικόνας και να περιορίσουν το θόρυβο, αντίστοιχα [1].

## 2.6 Παραδείγματα επεξεργασίας σε MATLAB

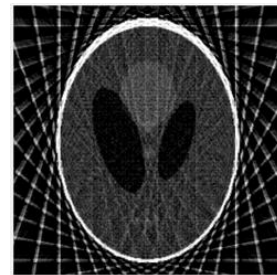
Τα ακόλουθα τμήματα κώδικα MATLAB προέρχονται από την 1<sup>η</sup>, τη 2<sup>η</sup> και την 3<sup>η</sup> σειρά ασκήσεων του εργαστηρίου του μαθήματος Ιατρική Απεικόνιση και Ψηφιακή Επεξεργασία Ιατρικής Εικόνας (Ροή I, Εξάμηνο 8ο), για το έτος 2014-2015 που το είχα παρακολουθήσει.

### 2.6.1 Ανακατασκευή βιοϊατρικής εικόνας

Δίνοντας σε περιβάλλον MATLAB τις εντολές που φαίνονται στην Εικόνα 2.40, προκύπτει η ανακατασκευασμένη εικόνα του ομοιώματος μιας ανθρώπινης κεφαλής.

- 1) Με τη βοήθεια της εντολής *phantom* δημιουργούμε το ομοίωμα της Εικόνας 2.41.
- 2) Χρησιμοποιώντας τον μετασχηματισμό Radon (εντολή *radon*), υπολογίζουμε τις όψεις του ομοιώματος για γωνίες προβολής μεταξύ 0 και 170 μοιρών με βήμα 10 μοιρών, δηλαδή θεωρώντας τη διαφορά μεταξύ δύο γωνιών προβολής ίση με 10 μοίρες. Μέσω της εντολής *imagesc* μπορούμε να απεικονίσουμε το ημιτονόγραμμα που αντιστοιχεί στις όψεις αυτές.
- 3) Χρησιμοποιώντας τον αντίστροφο μετασχηματισμό Radon (εντολή *iradon*) ανακατασκευάζουμε το ομοίωμα της κεφαλής για το ίδιο σύνολο όψεων. Το αποτέλεσμα απεικονίζεται στην Εικόνα 2.42.
- 4) Η αρχική και η ανακατασκευασμένη εικόνα παρουσιάζονται σε κοινό παράθυρο (Εικόνα 2.43).

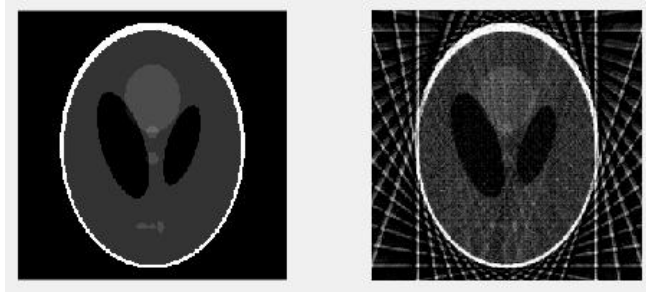
```
1 %%i
2 - hp=phantom;
3 - figure;imshow(hp)
4
5 %%ii
6 - theta=0:10:170;
7 - head_Radon=radon(hp,theta);
8
9 %%iii
10 - head_rcnstr=iradon(head_Radon,theta);
11 - figure;imshow(head_rcnstr);
12
13 %%iv
14 - figure; subplot(1,2,1);imshow(hp);
15 - subplot(1,2,2); imshow(head_rcnstr);
16
```



Εικόνα 2.40 : Ανακατασκευή βιοϊατρικής εικόνας.

Εικόνα 2.41 : Phantom ανθρώπινης κεφαλής.

Εικόνα 2.42 : Ανακατασκευασμένο ομοίωμα ανθρώπινης κεφαλής.



Εικόνα 2.43 : Εμφάνιση αρχικής και ανακατασκευασμένης εικόνας σε κοινό παράθυρο.

### 2.6.2 Προεπεξεργασία βιοϊατρικής εικόνας

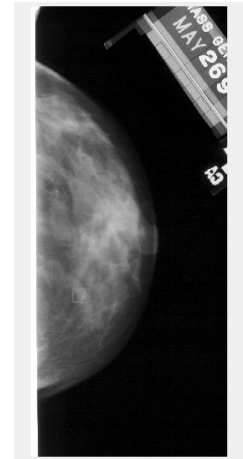
Όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.44, η αρχική εικόνα 'mammogram.bmp' αποθηκεύεται στη μεταβλητή A και διαβάζεται από το πρόγραμμα. Στη συνέχεια την εμφανίζουμε (Εικόνα 2.45).

- 1) Λόγω μεγάλου μεγέθους της εικόνας, μειώνουμε τις διαστάσεις της σε ποσοστό 20%. Αυτό επιτυγχάνεται δημιουργώντας έναν νέο πίνακα B που αποτελεί σμίκρυνση της εικόνας, με τη χρήση της εντολής *imresize*. Το αντίστοιχο μπορεί να πραγματοποιηθεί για τη μεγέθυνση της εικόνας, δημιουργώντας τον πίνακα C ο οποίος αποτελεί μεγέθυνση της εικόνας στο πενταπλάσιο.
- 2) Με την εντολή *imcrop* δημιουργούμε μια νέα εικόνα I στην οποία έχουμε απομονώσει την περιοχή του μαστού. Συνεχίζουμε με τις εντολές της Εικόνας 2.46.
- 3) Απομονώνουμε το μέρος της εικόνας που αντιστοιχεί στις γραμμές 1900 έως 2800 και τις στήλες 900 έως 1500 και το αποτέλεσμα αποθηκεύεται στον πίνακα J. Οι εικόνες A και J παρουσιάζονται σε κοινό παράθυρο (Εικόνα 2.47).
- 4) Με χρήση της εντολής *imrotate* περιστρέφουμε την εικόνα B κατά 90 μοίρες και αποθηκεύουμε το αποτέλεσμα στον πίνακα BASE. Η εικόνα A και η B περιστραμμένη εμφανίζονται σε κοινό παράθυρο (Εικόνα 2.48).

```

1  %%askisi 2
2  A=imread('mammogram.bmp'); %diavazoume eikona
3  figure(1); %ftiaxnoume figure
4  imshow(A); %emfanizoume eikona
5
6  %%i
7  B=imresize(A, 0.2);
8  figure(2);
9  imshow(B);
10
11 C=imresize(A, 5); %imresize kai gia megethynsi
12 figure(3);
13 imshow(C);
14
15 %%ii
16 figure(4);
17 I=imcrop(A); %orizoume xeirokeinhtha perioxi pou mas endiaferi

```



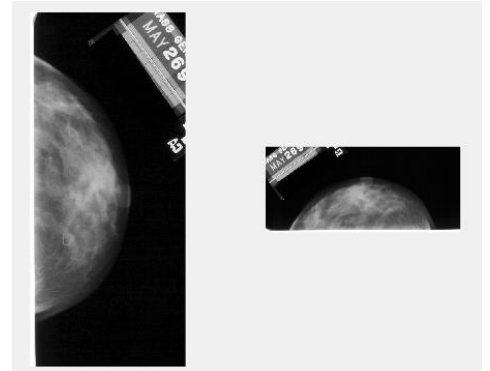
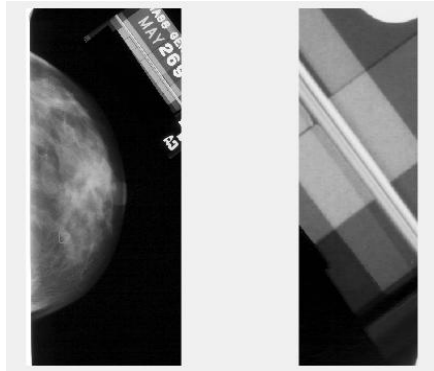
Εικόνα 2.44 : Μείωση διαστάσεων αρχικής εικόνας και απομόνωση περιοχής ενδιαφέροντος.

Εικόνα 2.45 : Η αρχική εικόνα 'mammogram.bmp'.

```

20 %%iii
21 R= [1900 900 900 600];
22 J= imcrop(A, R);
23 figure(5);
24 subplot(1,2,1);
25 imshow(A);
26 subplot(1,2,2);
27 imshow(J);
28
29 %%iv
30 BASE=imrotate(B, 90);
31 figure(6)
32 subplot(1,2,1);
33 imshow(A);
34 subplot(1,2,2);
35 imshow(BASE);

```



Εικόνα 2.46 : Απομόνωση μέρους της εικόνας A και περιστροφή της εικόνας B.

Εικόνα 2.47 : Παρουσίαση εικόνων A και J σε κοινό παράθυρο.

Εικόνα 2.48 : Εμφάνιση A και B περιστραμμένης κατά 90 μοίρες σε κοινό παράθυρο

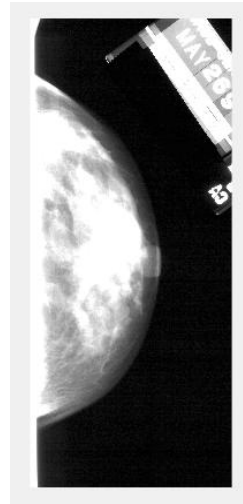
Στη συνέχεια ακολουθούμε τις εντολές της Εικόνας 2.49.

- 1) Χρησιμοποιώντας την εντολή *imhist* παίρνουμε το ιστόγραμμα φωτεινότητας της αρχικής εικόνας.
- 2) Από το ιστόγραμμα φωτεινότητας εντοπίζουμε τη ζώνη φωτεινότητας που αντιστοιχεί στο μαστό και με χρήση της εντολής *imadjust* βελτιώνουμε την αντίθεση. Ένα παράδειγμα ρύθμισης της αντίθεσης αποτελεί η Εικόνα 2.50 η οποία αντιστοιχεί στις γραμμές 60-62 του κώδικα.

```

39 %i
40 - figure(7);
41 - imhist(A);
42
43 %ii
44 - figure(8);
45 - M1 = imadjust(A);
46 - imshow(M1);
47
48 - figure(9);
49 - M2 = imadjust(A, [0 0.1], []);
50 - imshow(M2);
51
52 - figure(10);
53 - M3 = imadjust(A, [0 0.2], []);
54 - imshow(M3);
55
56 - figure(11);
57 - M4 = imadjust(A, [0.8 1], []);
58 - imshow(M4);
59
60 - figure(12);
61 - M5 = imadjust(A, [0 0.5], []);
62 - imshow(M5);

```



Εικόνα 2.49 : Βελτίωση αντίθεσης της αρχικής εικόνας.

Εικόνα 2.50 : Εικόνα mammogram με βελτιωμένη αντίθεση.

- 3) Ακολουθούμε την ίδια διαδικασία για την εικόνα 'Carotid\_colorDoppler.jpg' (Εικόνες 2.51, 2.52). Παράδειγμα βελτίωσης της αντίθεσης φαίνεται στην Εικόνα 2.53, όπου το αποτέλεσμα αντιστοιχεί στις γραμμές 98-103 του κώδικα.

```

64 %iii
65 - RGB1=imread('Carotid_colorDoppler.jpg');
66 - figure(14);
67 - imshow(RGB1);
68
69 - figure(15);
70 - subplot(1,3,1);
71 - imhist(RGB1(:, :, 1));
72 - subplot(1,3,2);
73 - imhist(RGB1(:, :, 2));
74 - subplot(1,3,3);
75 - imhist(RGB1(:, :, 3));
76
77 - RGB2 = imadjust(RGB1, [0 0 0; 0.2 0.2 0.2], []);
78 - figure(16);
79 - subplot(1,2,1);
80 - imshow(RGB1);
81 - subplot(1,2,2);
82 - imshow(RGB2);
83
84 - RGB3 = imadjust(RGB1, [0.8 0.8 0.8; 1 1 1], []);
85 - figure(17);
86 - subplot(1,2,1);
87 - imshow(RGB1);
88 - subplot(1,2,2);
89 - imshow(RGB3);
90
91 - RGB4 = imadjust(RGB1, [0.5 0.5 0.5; 1 1 1], []);
92 - figure(18);
93 - subplot(1,2,1);
94 - imshow(RGB1);
95 - subplot(1,2,2);
96 - imshow(RGB4);
97
98 - RGB5 = imadjust(RGB1, [0.2 0.9 0.2; 1 1 1], []);
99 - figure(19);
100 - subplot(1,2,1);
101 - imshow(RGB1);
102 - subplot(1,2,2);
103 - imshow(RGB5);

```

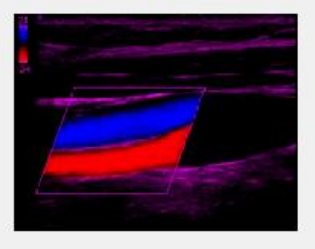
Εικόνα 2.51 : Επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για την εικόνα 'Carotid\_colorDoppler.jpg'.



Εικόνα 2.52 : Η αρχική εικόνα 'Carotid\_colorDoppler.jpg'.



Εικόνα 2.53 : Ρύθμιση αντίθεσης και εμφάνιση σε κοινό παράθυρο.



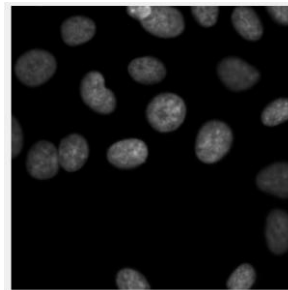
Στην Εικόνα 2.54 φαίνεται ένα παράδειγμα κώδικα που αφορά την κατωφλίωση.

- 1) Η εικόνα 'Human Nuclei.jpg' εισάγεται και αποθηκεύεται στη μεταβλητή A. Χρησιμοποιώντας την εντολή *rgb2gray* η A γίνεται ασπρόμαυρη (grayscale). Η grayscale μορφή της φαίνεται στην Εικόνα 2.55.
- 2) Χρησιμοποιώντας την εντολή *graythresh* βρίσκουμε την τιμή φωτεινότητας κανονικοποιημένη στο [0, 1] η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατώφλι. Με την εντολή *im2bw* παράγουμε την κατωφλιωμένη εικόνα B με αναδεδειγμένες τις περιοχές των κυττάρων. Το αποτέλεσμα φαίνεται στην Εικόνα 2.56.

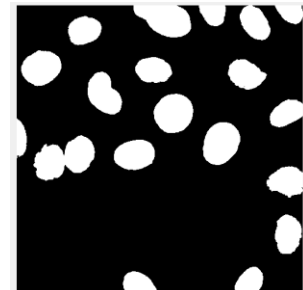
```

3 %% 1
4 A=imread('HumanNuclei.jpg');
5 GA=rgb2gray(A);
6 figure(1);
7 imshow(GA);
8
9 %% 2
10 level=graythresh(GA);
11 B=im2bw(GA,level);
12 figure(2);
13 imshow(B);

```



Εικόνα 2.55 : Η grayscale εικόνα GA.



Εικόνα 2.56 : Η κατωφλιωμένη εικόνα B.

Εικόνα 2.54 : Μετατροπή αρχικής εικόνας σε ασπρόμαυρη και κατωφλίωση της εικόνας που προκύπτει.

- 3) Χρησιμοποιώντας την εντολή *strel* δημιουργούμε ένα κυκλικό δομικό στοιχείο ακτίνας 6, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.57. Με χρήση των εντολών *imerode* και *imdilate* παράγουμε τις εικόνες B1, B2 οι οποίες αντιστοιχούν στις πράξεις με τους μορφολογικούς τελεστές διάβρωση (erode) και διαστολή (dilate). Οι A, B, B1, B2 προβάλλονται σε κοινό παράθυρο (Εικόνα 2.58).
- 4) Για κυκλικό δομικό στοιχείο ακτίνας 11 και χρησιμοποιώντας στην εικόνα B τις εντολές *imopen* και *imclose*, παράγουμε τις εικόνες B3, B4. Ο αντίστοιχος

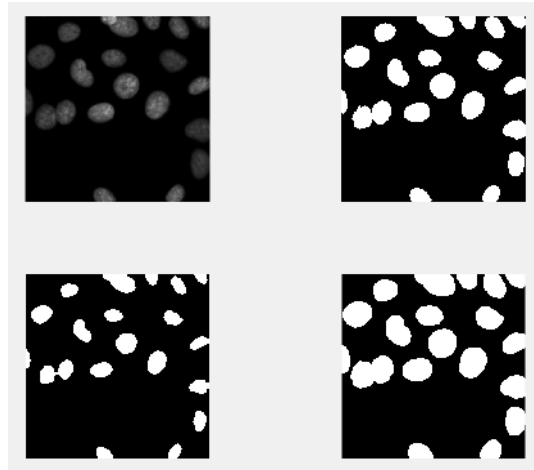
κώδικας φαίνεται στην Εικόνα 2.59, ενώ στην Εικόνα 2.60 εμφανίζονται οι A, B, C1, C2 σε κοινό παράθυρο.

- 5) Για τη δυαδική εικόνα B πραγματοποιούμε ανίχνευση ακμών κάνοντας χρήση μορφολογικών τελεστών. Για την ανίχνευση ακμών το δομικό στοιχείο έχει ακτίνα 1. Οι εντολές που δόθηκαν φαίνονται στην Εικόνα 2.61. Στην Εικόνα 2.62 παρουσιάζονται σε κοινό παράθυρο οι A, B, E1, E2, E.

```

15 %% 3
16 - sel = strel('disk',6);
17 - B1= imerode(B,sel);
18 - B2= imdilate(B,sel);
19 - figure(3);
20 - subplot(2,2,1); imshow(A);
21 - subplot(2,2,2); imshow(B);
22 - subplot(2,2,3); imshow(B1);
23 - subplot(2,2,4); imshow(B2);

```



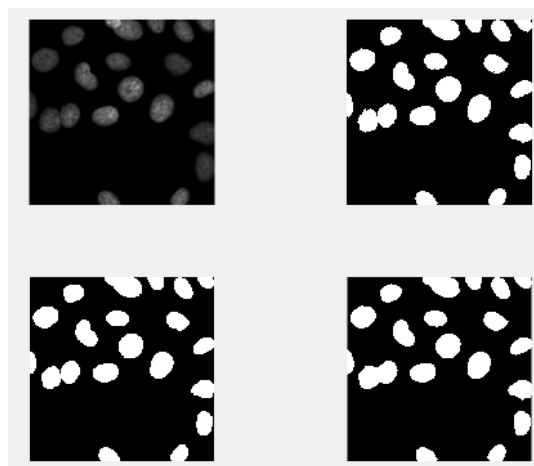
Εικόνα 2.57 : Δημιουργία κυκλικού δομικού στοιχείου ακτίνας 6 και χρήση μορφολογικών τελεστών διάβρωσης και διαστολής.

Εικόνα 2.58 : Προβολή των A, B, B1, B2 σε κοινό παράθυρο.

```

25 %% 4
26 - se2 = strel('disk',11);
27 - C1= imopen(B,se2);
28 - C2= imclose(B,se2);
29 - figure(4);
30 - subplot(2,2,1); imshow(A);
31 - subplot(2,2,2); imshow(B);
32 - subplot(2,2,3); imshow(C1);
33 - subplot(2,2,4); imshow(C2);

```



Εικόνα 2.59 : Δημιουργία κυκλικού δομικού στοιχείου ακτίνας 11 και χρήση μορφολογικών τελεστών ανοίγματος και κλεισίματος.

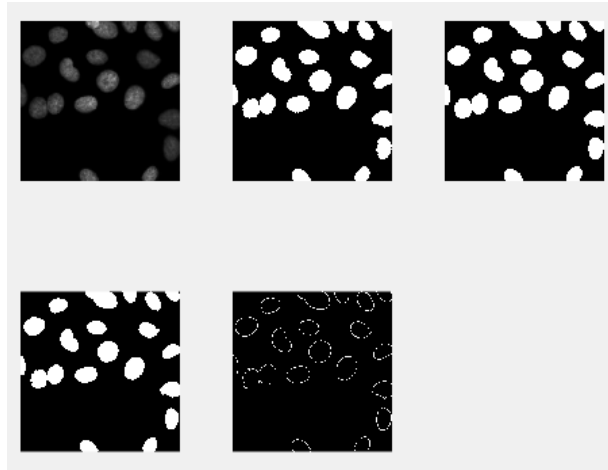
Εικόνα 2.60 : Προβολή των A, B, B3, B4 σε κοινό παράθυρο.



```

35 %% 5
36 - se3 = strel('disk',1);
37 - E1= imdilate(B,se3);
38 - E2= imerode(B,se3);
39 - E= E1-E2;
40 - figure(6);
41 - subplot(2,3,1); imshow(A);
42 - subplot(2,3,2); imshow(B);
43 - subplot(2,3,3); imshow(E1);
44 - subplot(2,3,4); imshow(E2);
45 - subplot(2,3,5); imshow(E);

```



Εικόνα 2.61 : Ανίχνευση ακμών με χρήση μορφολογικών τελεστών.

Εικόνα 2.62 : Προβολή των A, B, E1, E2, E σε κοινό παράθυρο.

### 2.6.3 Ανάλυση και εξαγωγή χαρακτηριστικών από βιοϊατρικές εικόνες

Αφότου μετατρέψουμε την εικόνα A σε grayscale και παράγουμε την κατωφλιωμένη εικόνα B, όπως φαίνεται στο τμήμα κώδικα της Εικόνας 2.63, θα πραγματοποιήσουμε ανίχνευση ακμών στην εικόνα A. Πιο αναλυτικά :

- 1) Η εικόνα 'Human Nuclei.jpg' εισάγεται και αποθηκεύεται στη μεταβλητή A. Χρησιμοποιώντας την εντολή *rgb2gray* η A γίνεται ασπρόμαυρη (grayscale).
- 2) Χρησιμοποιώντας την εντολή *graythresh* βρίσκουμε την τιμή φωτεινότητας κανονικοποιημένη στο [0, 1] η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κατώφλι. Με την εντολή *im2bw* παράγουμε την κατωφλιωμένη εικόνα B με αναδεδειγμένες τις περιοχές των κυττάρων.
- 3) Πραγματοποιούμε ανίχνευση ακμών στην εικόνα A με την εντολή *edge* και τις μεθόδους Sobel, Prewitt, zero-cross και Canny.
  - Η μέθοδος Sobel βρίσκει τις ακμές χρησιμοποιώντας τη μάσκα Sobel για τον υπολογισμό της μερικής παραγώγου. Η μέθοδος αυτή αναγνωρίζει τις ακμές στα σημεία στα οποία η κλίση της εικόνας είναι μέγιστη.
  - Η μέθοδος Prewitt βρίσκει τις ακμές ακριβώς με τον ίδιο τρόπο, με χρήση της μάσκας Prewitt.
  - Η μέθοδος zero-cross βρίσκει τις ακμές ανιχνεύοντας σημεία μηδενισμού και αλλαγής προσήμου, έπειτα από φιλτράρισμα της εικόνας.
  - Η μέθοδος Canny βρίσκει τις ακμές ανιχνεύοντας τοπικά μέγιστα στην κλίση της εικόνας. Η κλίση υπολογίζεται από την παράγωγο ενός

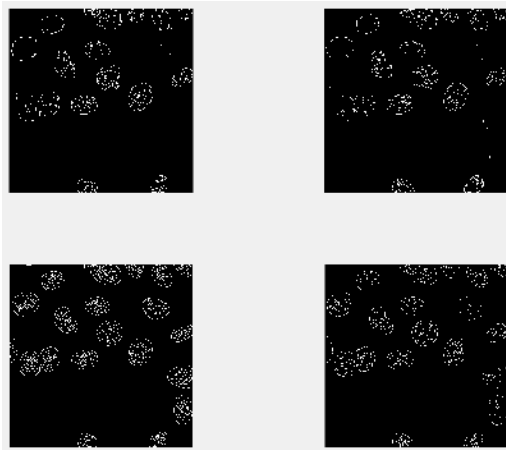
Gaussian φίλτρου. Χρησιμοποιείται διπλό κατώφλι για την ανίχνευση των ισχυρών και των μη ισχυρών ακμών.

- 4) Τα αποτελέσματα προβάλλονται σε κοινό παράθυρο (Εικόνα 2.64).
- 5) Επαναλαμβάνουμε την ίδια διαδικασία για την εικόνα Β. Στις Εικόνες 2.65, 2.66 φαίνονται οι εντολές που δόθηκαν και τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

```

3 %% 1
4 A=imread('HumanNuclei.jpg');
5 GA=rgb2gray(A);
6 figure(1);
7 imshow(GA);
8
9 %% 2
10 level=graythresh(GA);
11 B=im2bw(GA,level);
12 figure(2);
13 imshow(B);
14
15 %% 3
16 GS=edge(GA,'sobel');
17 GP=edge(GA,'prewitt');
18 GC=edge(GA,'canny');
19
20 h=fspecial('disk',5);
21 GZ=edge(GA,'zerocross',[1],h);
22
23 figure(3);
24 subplot(2,2,1); imshow(GS);
25 subplot(2,2,2); imshow(GP);
26 subplot(2,2,3); imshow(GC);
27 subplot(2,2,4); imshow(GZ);

```



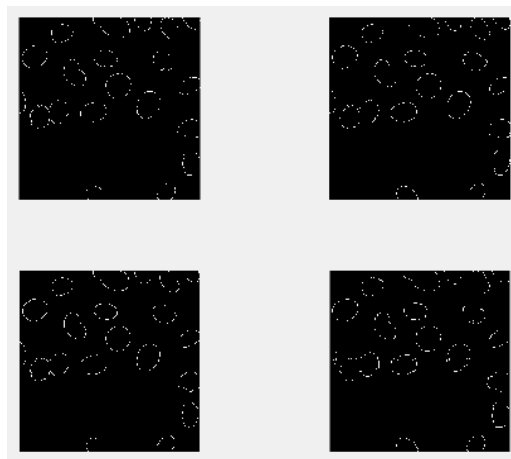
Εικόνα 2.63 : Μετατροπή εικόνας σε grayscale, κατωφλίωση και ανίχνευση ακμών.

Εικόνα 2.64 : Ανίχνευση ακμών στην εικόνα Α και προβολή αποτελεσμάτων σε κοινό παράθυρο.

```

30 %% 5
31 BS=edge(B,'sobel');
32 BP=edge(B,'prewitt');
33 BC=edge(B,'canny');
34
35 h=fspecial('disk',5);
36 BZ=edge(B,'zerocross',[1],h);
37
38 figure(4);
39 subplot(2,2,1); imshow(BS);
40 subplot(2,2,2); imshow(BP);
41 subplot(2,2,3); imshow(BC);
42 subplot(2,2,4); imshow(BZ);

```



Εικόνα 2.65 : Επανάληψη της ίδιας διαδικασίας για την εικόνα Β.

Εικόνα 2.66 : Ανίχνευση ακμών στην εικόνα Β και προβολή αποτελεσμάτων σε κοινό παράθυρο.

Το επόμενο τμήμα κώδικα MATLAB αφορά την ανάλυση σχήματος βιοϊατρικής εικόνας (Εικόνες 2.67, 2.68). Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Workspace (Εικόνα 2.69).

- 1) Χρησιμοποιώντας τη δυαδική εικόνα B, μέσω της εντολής *bwlabel* αποδίδουμε ετικέτες στα διαφορετικά κύτταρα που απεικονίζονται. Προκύπτει η εικόνα LB.
- 2) Υπολογίζεται ο αριθμός των εντοπισθέντων κυττάρων και προκύπτει ίσος με 19.
- 3) Με χρήση της εικόνας LB και της εντολής *regionprops* εξάγονται μορφολογικά χαρακτηριστικά για κάθε διαφορετικό κύτταρο της εικόνας (Εικόνα 2.70).
- 4) Υπολογίζεται η εκκεντρότητα κάθε κυττάρου, το εμβαδόν του 1ου κυττάρου, η μέση τιμή του εμβαδού όλων των κυττάρων της εικόνας και η μέγιστη τιμή εκκεντρότητας.

```

3 %%1
4 - A=imread('HumanNuclei.jpg');
5 - figure(1);
6 - imshow(A);
7 - GA=rgb2gray(A);
8 - figure(2);
9 - imshow(GA);
10
11
12 - level=graythresh(GA);
13 - B=im2bw(GA,level);
14 - figure(3);
15 - imshow(B);
16
17
18 - LB= bwlabel(B,4);
19 %% 2
20 - nregions_b=max(LB(:));
21
22 %% 3
23 - STATS_B=regionprops(LB,'all');
24
25 %% 4a
26 - ecc=STATS_B(15).Eccentricity;
27
28 -----
29 %% 4b
30 - area = STATS_B(1).Area;
31
32 -----
33 %% 4c
34 - allArea=[STATS_B.Area];
35 - mean_allArea=mean(allArea);
36
37 -----
38 %% 4d
39 - allEcc = [STATS_B.Eccentricity];
40 - max_allEcc=mean(allEcc);
41
42 -----
43 %% 4e
44 - allPer= [STATS_B.Perimeter];
45 - min_allPer=min(allPer);
46 - idx=find([STATS_B.Perimeter] == min allPer);

```

Εικόνα 2.67 : Απόδοση ετικετών, υπολογισμός αριθμού εντοπισθέντων κυττάρων και εξαγωγή των μορφολογικών χαρακτηριστικών τους.

Εικόνα 2.68 : Υπολογισμός μορφολογικών χαρακτηριστικών της δομής.

Name	Value
A	512x512x3 uint8
allArea	1x19 double
allEcc	1x19 double
allPer	1x19 double
area	955
B	512x512 logical
B1	512x512 logical
B2	512x512 logical
BC	512x512 logical
BP	512x512 logical
BS	512x512 logical
BZ	512x512 logical
C1	512x512 logical
C2	512x512 logical
E	512x512 double
E1	512x512 logical
E2	512x512 logical
ecc	0.7663
GA	512x512 uint8
GC	512x512 logical
GP	512x512 logical
GS	512x512 logical
GZ	512x512 logical
h	11x11 double
idx	18
LB	512x512 double
level	0.1373
max_allEcc	0.7088
mean_allArea	2.7091e+03
min_allPer	136.7720
nregions_b	19
se1	1x1 strel
se2	1x1 strel
se3	1x1 strel
STATS_B	19x1 struct

Εικόνα 2.69 : Τα αποτελέσματα που φαίνονται στο Workspace της MATLAB.

Fields	Area	Centroid	BoundingBox	SubarrayIdx	MajorAxisLength	MinorAxisLength	Eccentricity	Orientation	ConvexHull	ConvexImage	ConvexArea	Image	FilledImage
1	953	[8.2168 238...	[0.5000 201.5000 ...	1x2 cell	67.4649	19.1020	0.9591	-88.1421 108x2 double	71x18 logical	995	71x18 logical	71x18 logical	
2	3400	[44.4947 11...	[8.5000 80.5000 T...	1x2 cell	72.5869	59.7812	0.5672	20.6838 96x2 double	64x72 logical	3477	64x72 logical	64x72 logical	
3	5537	[85.9393 27...	[30.5000 231.500...	1x2 cell	123.7544	62.3453	0.8638	18.9997 66x2 double	81x110 logical	6447	81x110 logical	81x110 logical	
4	2359	[121.4163 4...	[92.5000 19.5000 ...	1x2 cell	61.4852	49.1355	0.6011	17.4512 70x2 double	52x60 logical	2419	52x60 logical	52x60 logical	
5	3203	[156.6819 1...	[127.5000 118.50...	1x2 cell	81.8507	51.2934	0.7793	-60.4369 85x2 double	76x62 logical	3347	76x62 logical	76x62 logical	
6	3118	[211.7043 2...	[174.5000 239.50...	1x2 cell	74.9405	53.0794	0.7059	9.3879 104x2 double	54x73 logical	3175	54x73 logical	54x73 logical	
7	1815	[218.0926 4...	[190.5000 473.50...	1x2 cell	62.0122	38.8798	0.7790	-15.3382 116x2 double	39x61 logical	1845	39x61 logical	39x61 logical	
8	4253	[267.0301 2...	[209.5000 0.5000 ...	1x2 cell	104.7573	54.0833	0.8564	-17.8426 149x2 double	57x103 logical	4373	57x103 logical	57x103 logical	
9	2341	[245.2486 1...	[212.5000 92.500...	1x2 cell	65.6760	45.5250	0.7208	-6.5023 71x2 double	46x66 logical	2403	46x66 logical	46x66 logical	
10	3850	[281.3914 1...	[245.5000 157.50...	1x2 cell	72.4933	67.6874	0.3580	43.1414 101x2 double	70x71 logical	3913	70x71 logical	70x71 logical	
11	1384	[352.5311 1...	[326.5000 0.5000 ...	1x2 cell	48.6919	38.4970	0.6123	-18.8509 88x2 double	37x48 logical	1423	37x48 logical	37x48 logical	
12	3887	[366.1911 2...	[333.5000 208.50...	1x2 cell	80.0461	61.9684	0.6330	62.5203 127x2 double	76x67 logical	3943	76x67 logical	76x67 logical	
13	2575	[410.5348 4...	[378.5000 96.500...	1x2 cell	67.7534	49.0116	0.6904	-22.1481 70x2 double	54x70 logical	2673	54x70 logical	54x70 logical	
14	1812	[417.6667 4...	[390.5000 465.50...	1x2 cell	56.6276	41.5923	0.6786	40.8080 98x2 double	47x51 logical	1843	47x51 logical	47x51 logical	
15	2374	[426.8741 3...	[399.5000 0.5000 ...	1x2 cell	68.6852	44.1276	0.7663	-55.1395 80x2 double	62x53 logical	2433	62x53 logical	62x53 logical	
16	2647	[483.6759 3...	[447.5000 286.50...	1x2 cell	66.0765	52.4170	0.6089	0.3799 76x2 double	56x65 logical	2815	56x65 logical	56x65 logical	
17	2128	[483.5221 1...	[453.5000 167.50...	1x2 cell	66.1163	41.2494	0.7815	29.4062 82x2 double	50x59 logical	2183	50x59 logical	50x59 logical	
18	1227	[491.1777 1...	[462.5000 0.5000 ...	1x2 cell	50.4374	32.8287	0.7592	-19.2158 97x2 double	34x50 logical	1250	34x50 logical	34x50 logical	
19	2607	[485.9919 4...	[462.5000 372.50...	1x2 cell	70.8961	47.1540	0.7467	86.7397 86x2 double	70x48 logical	2709	70x48 logical	70x48 logical	

FilledArea	EulerNumber	Extrema	EquivDiameter	Solidity	Extent	PixelIdxList	PixelList	Perimeter	PerimeterOld
955	1	8x2 double	34.8704	0.9598	0.7473	955x1 double	955x2 double	158.0090	164.4264
3400	1	8x2 double	65.7952	0.9779	0.7378	3400x1 double	3400x2 dou...	210.7340	222.2082
5537	1	8x2 double	83.9638	0.8588	0.6214	5537x1 double	5537x2 dou...	365.2880	385.8894
2359	1	8x2 double	54.8049	0.9752	0.7561	2359x1 double	2359x2 dou...	176.5270	187.6812
3203	1	8x2 double	63.8607	0.9570	0.6798	3203x1 double	3203x2 dou...	214.4220	225.7229
3118	1	8x2 double	63.0076	0.9820	0.7910	3118x1 double	3118x2 dou...	201.9410	213.9239
1815	1	8x2 double	48.0721	0.9837	0.7629	1815x1 double	1815x2 dou...	162.7070	170.8112
4253	1	8x2 double	73.5873	0.9726	0.7244	4253x1 double	4253x2 dou...	263.1810	276.1665
2341	1	8x2 double	54.5954	0.9742	0.7711	2341x1 double	2341x2 dou...	180.1250	189.6812
3850	1	8x2 double	70.0141	0.9839	0.7746	3850x1 double	3850x2 dou...	219.1940	230.5513
1384	1	8x2 double	41.9781	0.9726	0.7793	1384x1 double	1384x2 dou...	143.0070	149.8406
3887	1	8x2 double	70.3497	0.9858	0.7634	3887x1 double	3887x2 dou...	222.7500	234.5513
2576	0	8x2 double	57.2590	0.9633	0.6812	2575x1 double	2575x2 dou...	192.4650	202.8944
1812	1	8x2 double	48.0324	0.9832	0.7559	1812x1 double	1812x2 dou...	155.4470	162.1249
2374	1	8x2 double	54.9788	0.9758	0.6962	2374x1 double	2374x2 dou...	178.9840	189.5807
2647	1	8x2 double	58.0540	0.9403	0.7272	2647x1 double	2647x2 dou...	201.9740	212.8528
2128	1	8x2 double	52.0524	0.9748	0.7214	2128x1 double	2128x2 dou...	171.4990	180.6102
1227	1	8x2 double	39.5255	0.9816	0.7218	1227x1 double	1227x2 dou...	136.7720	142.9117
2607	1	8x2 double	57.6137	0.9623	0.7759	2607x1 double	2607x2 dou...	195.1100	206.5097

Εικόνα 2.70 : Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων.

Ο κώδικας της Εικόνας 2.71 εκτελεί τα εξής :

- 5) Χρησιμοποιούμε την εντολή *regionprops* και εξάγουμε χαρακτηριστικά για τη φωτεινότητα κάθε κυττάρου για την αρχική εικόνα A.
- 6) Από την προκύπτουσα δομή υπολογίζουμε τη μέση φωτεινότητα του 13ου κυττάρου, τη μέση τιμή των μέσων φωτεινοτήτων όλων των κυττάρων, την τυπική απόκλιση καθώς και το κύτταρο που έχει τη μεγαλύτερη φωτεινότητα. Τα αποτελέσματα αυτά λαμβάνονται από το Workspace και φαίνονται στην Εικόνα 2.72.

```

1 - A= imread('HumanNuclei.jpg');
2 - figure(1);
3 - GA=rgb2gray(A);
4 - figure(2);
5 - imshow(GA);
6 - level=graythresh(GA);
7 - B=im2bw(GA, level);
8 - figure(3);
9 - imshow(B);
10 - LB=bwlabel(B,4);
11
12 %%5
13 - STATS_B_2=regionprops(LB,GA,'MeanIntensity','MinIntensity','MaxIntensity','PixelValues');
14
15 %% 6
16 - mean_Int_c13=STATS_B_2(13).MeanIntensity;
17 - arrayMeanIntensity= [STATS_B_2.MeanIntensity];
18 - meanIntensity=mean(arrayMeanIntensity);
19 - stdIntensity= std(arrayMeanIntensity);
20 - maxIntensity= max(arrayMeanIntensity);
21 - ind_bright = find([STATS_B_2.MeanIntensity]==maxIntensity);

```

Εικόνα 2.71 : Εξαγωγή μορφολογικών χαρακτηριστικών για την εικόνα A.

19x1 struct with 4 fields

Fields	PixelValues	MeanIntensity	MinIntensity	MaxIntensity
1	955x1 uint8	47.7864	36	65
2	3400x1 uint8	52.8679	36	80
3	5537x1 uint8	60.4566	36	129
4	2359x1 uint8	59.6223	36	87
5	3203x1 uint8	75.9382	36	131
6	3118x1 uint8	90.4025	36	171
7	1815x1 uint8	76.7950	36	126
8	4253x1 uint8	87.8530	36	206
9	2341x1 uint8	61.8428	36	98
10	3850x1 uint8	83.6052	36	162
11	1384x1 uint8	68.9090	36	105
12	3887x1 uint8	81.3221	36	144
13	2575x1 uint8	49.5856	36	71
14	1812x1 uint8	80.3714	36	129
15	2374x1 uint8	65.2519	36	121
16	2647x1 uint8	46.4091	36	73
17	2128x1 uint8	78.4483	36	135
18	1227x1 uint8	72.3659	36	122
19	2607x1 uint8	47.7898	36	70

Εικόνα 2.72 : Η μέγιστη, η μέση και η ελάχιστη τιμή των φωτεινοτήτων για κάθε κύτταρο.

# 3

## *Η τεχνολογία του 3D Printing*

Το 3D Printing ξεκίνησε το 1982 με την εφεύρεση της τεχνολογίας της στερεολιθογραφίας από τον Charles Hull. Η κεντρική ιδέα της στερεολιθογραφίας (SLA) είναι η χρήση μιας συνήθως υπεριώδους (UV) πηγής φωτός για τη μετατροπή ρητίνων (π.χ. υγρών πλαστικών) σε στερεά μορφή. Αρκετά χρόνια μετά, έχοντας σημειωθεί εξελίξεις στις τεχνολογίες εκτύπωσης και στις διατάξεις των εκτυπωτών, η χρήση του 3D Printing επεκτάθηκε σε διάφορους τομείς. Το 3D Printing πρόκειται για τεχνολογία προσθετικής κατασκευής, αντίθετα από τις παραδοσιακές μεθόδους όπου το τελικό αντικείμενο προκύπτει μέσω «αφαιρετικής κατασκευής», δηλαδή αφαιρείται υλικό μέχρι να προκύψει το επιθυμητό σχήμα [16].

### *3.1 Δημιουργία 3D αντικειμένου*

Το 3D printed αντικείμενο κτίζεται διαδοχικά με την εναπόθεση υλικού σε στρώσεις, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα ενός 3D ψηφιακού μοντέλου [17]. Η διαδικασία συνοψίζεται στα ακόλουθα στάδια :

#### *1) Σχεδίαση*

Η σχεδίαση των 3D μοντέλων μπορεί να πραγματοποιηθεί σε CAD (Computer Aided Design) ή animation λογισμικά μοντελοποίησης, ελεύθερα όπως τα Google SketchUp, 3-D Tin, Tinker CAD ή πιο προηγμένες επιλογές όπως τα AutoCAD, Pro-Engineer. Επίσης είναι δυνατόν τα προαναφερθέντα προγράμματα να χρησιμοποιήσουν 3D scans (από κινητά τηλέφωνα, tablets ή ισχυρότερους 3D scanners) ήδη υπάρχοντων αντικειμένων. Μόλις το στάδιο της σχεδίασης ολοκληρωθεί, το αρχείο εξάγεται σε STL μορφή, αναγνώσιμη από τους 3D printers.

#### *2) Εκτύπωση*

Ο 3D printer μετατρέπει την τελική σχεδίαση σε 2D στρώσεις. Η κεφαλή εκτύπωσης κινείται σε μια πλατφόρμα εκτύπωσης αναλαμβάνοντας τη

διαδοχική πρόσθεση ή την εναπόθεση υλικού για τη δημιουργία του 3D αντικειμένου. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία τεχνολογιών και υλικών εκτύπωσης, τα οποία θα περιγραφούν στην Ενότητα 3.3.

### 3) *Μετεπεξεργασία*

Η μετεπεξεργασία της επιφάνειας των υλικών αποτελεί δευτερεύουσα διαδικασία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει το γυάλισμα, τη βαφή, την επιχρύσωση του 3D printed αντικειμένου ή την συναρμολόγηση ξεχωριστών 3D printed αντικειμένων μεταξύ τους.

### 4) *Sharing (προαιρετικά)*

Οι χρήστες μπορούν να μοιραστούν την πρόοδό τους σε forums, να κάνουν share βίντεο της κατασκευαστικής διαδικασίας και να πουλήσουν ή να κάνουν share την τελική τους σχεδίαση σε 3D-content ιστοσελίδες [16].

Οι λειτουργίες που προσφέρει η τεχνολογία του 3D Printing είναι ιδιαίτερα επικερδείς καθώς η τεχνολογία εξελίσσεται σε θέματα ευελιξίας και καινοτομιών. Τα πλεονεκτήματά του 3D Printing έναντι των συμβατικών τεχνικών περιλαμβάνουν τη δυνατότητα κατασκευής, διάθεσης και απόκτησης αντικειμένων σε συντομότερο χρονικό διάστημα, την εκτύπωση αρκετά σύνθετων δομών, την εξοικονόμηση υλικού από τη μείωση των αφαιρετικών κατασκευαστικών διαδικασιών και τη μικρότερη ανάγκη ύπαρξης ειδικών εργαλείων [17].

Το 3D Printing χρησιμοποιείται στην αεροδιαστημική τεχνολογία, σε κατασκευαστικές και ιατρικές βιομηχανίες κ.λπ. Είναι δυνατή κατασκευή 3D printed εξαρτημάτων αεροπλάνων και αυτοκινήτων, εξατομικευμένων προσθετικών ιατρικών συσκευών, ακόμα και πραγματικών κατοικιών [17].

## **3.2 3D printers**

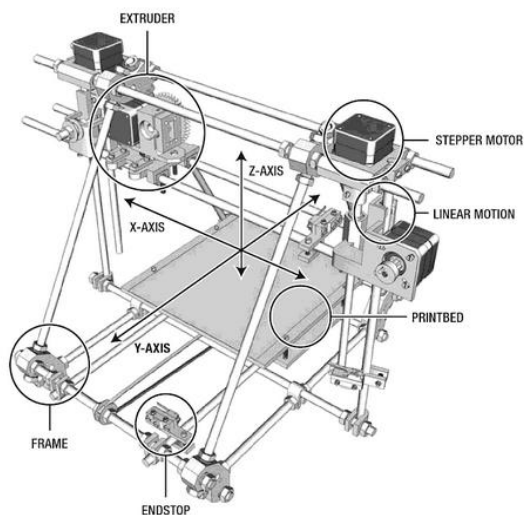
Η προετοιμασία του 3D printer περιλαμβάνει το γέμισμά του με τα κατάλληλα υλικά. Οι 3D printers μπορούν να επεξεργαστούν αρκετά υλικά όπως ρητίνες, πολυμερή, μέταλλα, γυαλί, νάιλον, κερί, βιομημητικά υλικά κ.λπ. Ευρύτερα χρησιμοποιούνται τα πλαστικά (ABS, PLA) λόγω χαμηλότερου κόστους [17].

### 3.2.1 Λειτουργία 3D printer

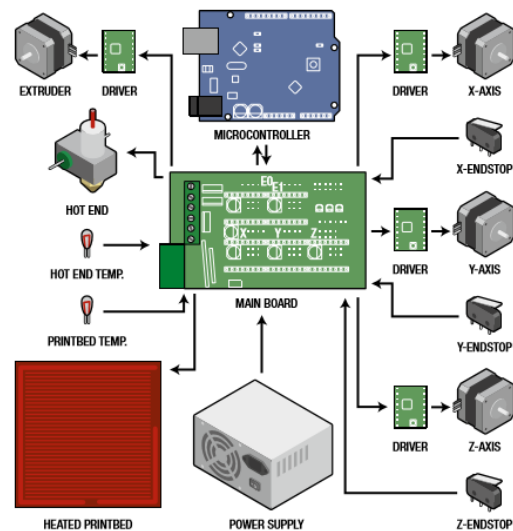
Στην Εικόνα 3.1 φαίνονται τα λειτουργικά μέρη ενός 3D printer εξώθησης υλικού (η πιο συνηθισμένη μορφή 3D printer). Κεντρική ιδέα της λειτουργίας του είναι η κίνηση ενός καρτεσιανού ρομπότ σε τρεις γραμμικές κατευθύνσεις, δηλαδή κατά μήκος των αξόνων  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . Οι 3D printers χρησιμοποιούν μικρούς βηματικούς κινητήρες (stepper motors) που μπορούν να κινούνται με μεγάλη ακρίβεια, συνήθως 1.8 βαθμούς ανά βήμα. Το τριαξονικό σύστημα τοποθετεί τον εξωθητήρα θερμοπλαστικού (extruder) κατά μήκος καθενός από τους τρεις γραμμικούς άξονες ώστε αυτός να δημιουργήσει διαδοχικά από κάτω προς τα πάνω τις στρώσεις θερμού πλαστικού. Το αντικείμενο κτίζεται πάνω στην επιφάνεια εκτύπωσης (printbed) η οποία συνήθως είναι θερμαινόμενη και κατασκευάζεται είτε από γυαλί είτε από αλουμίνιο ώστε να διασκορπίζεται ομοιόμορφα η θερμότητα. Το γραμμικό σύστημα (linear motion) είναι η μηχανική συναρμολόγηση (διάταξη) η οποία επιτρέπει την κίνηση των αξόνων. Ο τύπος του χρησιμοποιούμενου γραμμικού συστήματος κίνησης καθορίζει την ακρίβεια, την ταχύτητα του εκτυπωτή και τη συντήρηση που χρειάζεται μακροπρόθεσμα. Οι περισσότεροι 3D printers διαθέτουν λεπτές ράβδους γείωσης ακριβείας για κάθε άξονα και πλαστικά, χάλκινα ή γραμμικά ρουλεμάν για να ολισθαίνουν σε κάθε ράβδο. Εναλλακτική αντί των ρουλεμάν είναι οι χάλκινοι δακτύλιοι. Το μήκος της διαδρομής για κάθε γραμμικό άξονα περιορίζεται από μηχανικούς ή οπτικούς ακροδέκτες (endstops). Οι ακροδέκτες αυτοί είναι διακόπτες που «ειδοποιούν» τα ηλεκτρονικά στοιχεία του ελεγκτή του εκτυπωτή όταν η κίνηση σε κάποιον άξονα έχει φτάσει σε ένα όριο. Το πλαίσιο του 3D printer (frame) είναι δομικό στοιχείο της συνολικής διάταξης, το υλικό και η κατασκευή του οποίου παίζουν καθοριστικό ρόλο στην τελική ακρίβεια της εκτύπωσης. Τα ηλεκτρονικά μέρη του 3D printer φαίνονται στην Εικόνα 3.2 [18].

Όπως προαναφέρθηκε, ο 3D printer ακολουθεί τις οδηγίες του CAD αρχείου για να δημιουργηθεί η βάση του παραγόμενου αντικειμένου, μετακινώντας την κεφαλή της εκτύπωσης (printhead) στους  $x$ - $y$  άξονες. Ύστερα ο εκτυπωτής συνεχίζει να ακολουθεί τις οδηγίες μετακινώντας το printhead κατά μήκος του άξονα  $z$  για να δημιουργήσει το αντικείμενο κατακόρυφα με την τοποθέτηση των στρώσεων [19].





Εικόνα 3.1 : Λειτουργικά μέρη 3D Printer [18].



Εικόνα 3.2 : Ηλεκτρονικά μέρη 3D Printer [18].

### 3.2.2 Μοντέλα και ανάλυση 3D printers

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετά μοντέλα εκτυπωτών διαθέσιμα προς το ευρύτερο καταναλωτικό κοινό. Ορισμένοι 3D printers μπορεί να είναι στο μέγεθος ενός τυπικού desktop εκτυπωτή χαρτιού. Τα κόστη των 3D printers κυμαίνονται μεταξύ 300\$ και 3000\$, από τη φθηνότερη έως την πιο high-end επιλογή. Οι χρησιμοποιούμενοι στη βιομηχανία 3D printers έχουν υψηλότερο κόστος λόγω των εξειδικευμένων υλικών εκτύπωσης [16]. Ο τύπος 3D printer που επιλέγεται για μία εφαρμογή, εξαρτάται γενικότερα από τα υλικά που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν και από τον τρόπο με τον οποίο πρέπει να συνδέονται οι στρώσεις του υλικού στο τελικό αντικείμενο [19]. Δημοφιλή μοντέλα είναι οι RepRap και MakerBot, οι οποίοι χρησιμοποιούν ελεύθερο λογισμικό. Στον Πίνακα 4 παρατίθενται τα χαρακτηριστικά ορισμένων μοντέλων 3D printers [18].

Η οριζόντια ή xy ανάλυση είναι η μικρότερη κίνηση που μπορεί να κάνει ο εξωθητήρας του εκτυπωτή σε μια στρώση στον x ή y άξονα. Μικρότερη τιμή σημαίνει ικανότητα παραγωγής περισσότερων λεπτομερειών <sup>1</sup>.

Η κατακόρυφη ανάλυση (πάχος ή ύψος στρώσεων) είναι το πάχος μιας στρώσης που μπορεί να δημιουργήσει ο 3D printer σε ένα «πέρασμα». Συνήθως οι

<sup>1</sup> <https://all3dp.com/3d-printer-resolution/>

FDM εκτυπωτές αποδίδουν πάχος στρώσεων 0.2-0.3mm, ενώ οι SLA μπορούν να παράγουν στρώσεις μικρού πάχους που φτάνουν τα 0.025mm<sup>1</sup>.

Πίνακας 5 : Χαρακτηριστικά μοντέλων 3D printers [18].

Printer	Print Volume (mm)	Resolution	Print Speed	Preference Material	Price
RepRap Mendel	200×200×110	0.1mm	150mm/s	3mm PLA	\$830
RepRap Huxley	140×140×110	0.1mm	150mm/s	1.75mm PLA	\$600
MakerBot Replicator	225×145×150	0.2mm	45mm/s	1.75mm ABS	\$1750
MakerGear	127×127×127	0.15mm	75mm/s	1.75mm PLA	\$1570
Ultimaker	210×210×220	0.04mm	300mm/s	3mm PLA	\$1570
WhiteAnt CNC	160×190×125	0.25mm	35mm/s	3mm ABS	NA
Aleph Objects AO-100	200×190×100	0.1mm	200mm/s	3mm PLA	\$1500
Printbot	150×150×150	0.3mm	25mm/s	3mm ABS	\$550

### 3.3 Χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες και υλικά εκτύπωσης

#### 3.3.1 Τεχνολογίες 3D Printing

##### Στερεολιθογραφία (SLA)

Η Στερεολιθογραφία (η οποία εφευρέθηκε από τον Charles Hull) είναι η παλαιότερη χρησιμοποιούμενη μέχρι και σήμερα μέθοδος 3D Printing. Οι στρώσεις του τελικού αντικειμένου δημιουργούνται διαδοχικά με την επιλεκτική επεξεργασία ρητίνης ή υγρού φωτοπολυμερούς από ένα laser υπεριώδους (UV) φωτός. Το αντικείμενο στη συνέχεια υφίσταται μετεπεξεργασία. Η SLA είναι αποτελεσματική μέθοδος για την εκτύπωση αντικειμένων μεγάλου μεγέθους και για τη δημιουργία πιστών αναπαραστάσεων εσωτερικών δομικών λεπτομερειών. Όπως προαναφέρθηκε, μπορεί να αποδώσει αντικείμενα με αναλύσεις μέχρι και 0.025mm. Ωστόσο αποτελεί αργή και ακριβή μέθοδο λόγω του κόστους των χρησιμοποιούμενων υλικών [20].

### Ψηφιακή Επεξεργασία Φωτός (DLP)

Η τεχνολογία DLP εφευρέθηκε το 1987 και είναι παρόμοια με την SLA. Χρησιμοποιεί επίσης πολυμερή, όμως οι πηγές του φωτός είναι συμβατικές, όπως οι λαμπτήρες τόξου. Το υλικό εκτύπωσης είναι υγρή πλαστική ρητίνη. Η ταχύτητα εκτύπωσης είναι υψηλή και τα παραγόμενα αντικείμενα είναι πιο ισχυρά από ότι στην SLA, έχοντας εξαιρετική ανάλυση. Η χρησιμοποιούμενη ποσότητα υλικού είναι επίσης μικρότερη, πράγμα το οποίο συντελεί σε μικρότερο κόστος και μειωμένη ποσότητα αποβλήτων <sup>2</sup>.

### Μοντελοποίηση Σύντηξης Εναπόθεσης (FDM)

Η FDM η οποία χρησιμοποιεί engineering-grade θερμοπλαστικό είναι η δημοφιλέστερη τεχνολογία 3D Printing. Τα προκύπτοντα αντικείμενα έχουν εξαιρετικές μηχανικές, χημικές και θερμικές ιδιότητες, πράγμα το οποίο καθιστά την FDM ιδιαίτερα χρήσιμη για τους κατασκευαστές και τους μηχανικούς. Τα 3D αντικείμενα δημιουργούνται σε διαδοχικές στρώσεις με τη θέρμανση και την εξώθηση θερμοπλαστικού σύρματος. Ο τρόπος με τον οποίο ο εξωθητής του 3D printer θα κατασκευάσει καθεμία από τις στρώσεις του CAD μοντέλου, υπολογίζεται από ένα ειδικό λογισμικό. Ο 3D printer θερμαίνει το πλαστικό μέχρι το σημείο τήξης του και αυτό εξωθείται σε όλο το ακροφύσιο πάνω στη βάση για να χτίσει την πλατφόρμα κατά μήκος της υπολογισμένης διαδρομής. Ένας υπολογιστής μεταφράζει τη διάσταση του αντικειμένου στις συντεταγμένες x, y, z και ελέγχει το ακροφύσιο και τη βάση έτσι ώστε να ακολουθείται η υπολογισμένη διαδρομή κατά την εκτύπωση. Η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιείται σε εταιρίες αυτοκινήτων και εταιρείες τροφίμων. Είναι απλή στη χρήση και καθιστά δυνατή τη δημιουργία σύνθετων γεωμετριών και κοιλοτήτων. Επιπλέον είναι φιλική προς το περιβάλλον <sup>2</sup>.

### Selective Laser Sintering (SLS)

Η τεχνολογία Selective Laser Sintering χρησιμοποιεί το laser σαν πηγή ενέργειας για τη δημιουργία 3D αντικειμένων. Το υλικό που χρησιμοποιείται είναι θερμοπλαστικό, γυαλί, μέταλλο ή κεραμικά σε μορφή σκόνης (powdered material). Η μέθοδος αυτή αποδίδει αντικείμενα με πιο λεία επιφάνεια και καινοτομεί στην κατασκευή λεπτών δομών με υψηλή ακρίβεια. Οι SLS εκτυπωτές είναι όμως ακριβοί και η χρήση τους απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή λόγω των lasers, των εμβόλων και των

---

<sup>2</sup> <https://www.allthat3d.com/3d-printing-history/>

αερίων τα οποία μπορεί να φτάσουν σε αρκετά υψηλές θερμοκρασίες. Επομένως η SLS δε χρησιμοποιείται σε μη βιομηχανικές εφαρμογές [20].

#### Θερμική Εκτύπωση Μελανιού (TIJ)

Η εκτύπωση με ψεκασμό μελάνης είναι μια τεχνική «μη-επαφής» που χρησιμοποιεί θερμική, ηλεκτρομαγνητική ή πιεζοηλεκτρική τεχνολογία για την εναπόθεση μικροσκοπικών σταγονιδίων μελάνης σε ένα υπόστρωμα, σύμφωνα με ψηφιακές οδηγίες. Σε αντίστοιχους εκτυπωτές, η θέρμανση της κεφαλής εκτύπωσης δημιουργεί μικρές φυσαλίδες αέρα οι οποίες συνθλίβονται δημιουργώντας παλμούς πίεσης που εκπέμπουν σταγόνες μελανιού από ακροφύσια σε όγκους (volumes) μεγέθους από 10 έως 150 picoliters (pl). Το μέγεθος της σταγόνας μπορεί να μεταβληθεί με τη ρύθμιση της επιβαλλόμενης θερμοκρασιακής κλίσης, της συχνότητας των παλμών και του ιξώδους της μελάνης [20].

#### Δέσμευση Συνδετικού Υλικού (BJT)

Η τεχνική Binder Jet ή Powder Bed είναι η πρώτη προσέγγιση λόγω της οποίας μειώθηκε το κόστος των 3D printers. Με παρόμοιο τρόπο με την τεχνική SLS, στην τεχνική BJT η κεφαλή του εκτυπωτή εκτινάσσει ένα συνδετικό υλικό μαζί με μία χρωματιστή βαφή πάνω σε ένα στρώμα σκόνης, εγχύοντάς τα διαδοχικά σε στρώσεις σε ένα γύψινο μοντέλο. Οι BJT εκτυπωτές μπορούν να εκτυπώσουν ποικιλία χρωμάτων και υλικών. Είναι επίσης δυνατόν να διαθέτουν πολλαπλές κεφαλές για ταχύτερη εκτύπωση. Ένα μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι το τελικό προϊόν δεν αποτελείται από υλικό μεγάλης αντοχής και η επιφάνειά του δεν είναι τόσο στιβαρή όσο τα προϊόντα που δημιουργήθηκαν με SLA ή SLS. Απαιτείται συνεπώς προεπεξεργασία ώστε η επιφάνεια των αντικειμένων να ενισχυθεί με υλικά όπως κερί, κυανοακρυλική κόλλα ή εποξειδία [20].

#### MultiJet Modeling

Η τεχνολογία αυτή, γνωστή και ως MultiJet Printing ή Poly Jet είναι παρόμοια με τη Στερεολιθογραφία με τη διαφορά ότι το υγρό φωτοπολυμερές υφίσταται αμέσως επεξεργασία από το UV φως, αποφεύγοντας την χρονοβόρα διαδικασία της μετεπεξεργασίας. Τα προκύπτοντα αντικείμενα μπορούν να έχουν αρκετά υψηλή ανάλυση. Ένα επιπλέον προσόν αποτελεί η δυνατότητα εκτύπωσης ποικιλίας υλικών ώστε να επιτευχθεί ο κατάλληλος βαθμός εφελκυστικής αντοχής και ανθεκτικότητας. Οι MJM εκτυπωτές είναι ευκολότεροι στη συντήρηση από ότι οι SLA, όμως η τιμή τους είναι αρκετά υψηλή [20].

Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες 3D Printing σε εφαρμογές στη Βιοϊατρική είναι οι Selective Laser Sintering (SLS), Fused Deposition Modelling (FDM) , Thermal Inkjet Printing (TIJ), Binder Jetting, MultiJet Printing [19, 20].

### 3.3.2 Υλικά 3D Printing

#### ABS θερμοπλαστικό

Το ABS (Acrylonitrile Butadiene Styrene) είναι ένα πολυμερές το οποίο έχει βάση το πετρέλαιο. Παρουσιάζει ιδιαίτερη ανθεκτικότητα στις υψηλές θερμοκρασίες ενώ παράλληλα είναι φθηνό, επιτρέποντας τη δημιουργία αντικειμένων χαμηλού κόστους. Διατίθεται σε διάφορα χρώματα και είναι ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα υλικά επιτραπέζιου 3D Printing. Τα αρνητικά του στοιχεία είναι είναι η τοξικότητά του και η ανάγκη ύπαρξης θερμαινόμενης επιφάνειας εκτύπωσης<sup>3</sup>.

#### PLA θερμοπλαστικό

Το PLA (Polylactic Acid) είναι ένα οικολογικό υλικό το οποίο κατασκευάζεται από ανανεώσιμες πηγές. Είναι εύκολο και γρήγορο στην εκτύπωση και διατίθεται επίσης σε ποικιλία χρωμάτων. Εκτυπώνεται σε δροσερές επιφάνειες και είναι κοινώς χρησιμοποιούμενο υλικό επιτραπέζιου 3D Printing. Ενδέχεται όμως να παραμορφωθεί όταν εκτίθεται σε υψηλές θερμοκρασίες, ενώ η διαδικασία μετεπεξεργασίας του είναι δύσκολη. Στο εμπόριο πωλείται σε μεσαία τιμή<sup>3</sup>.

#### Νάιλον

Το νάιλον είναι ένα ισχυρό και ανθεκτικό πολυμερές με ημιδιαφανές μεταξοειδές τελείωμα. Ονομάζεται επίσης λευκό πλαστικό. Διατίθεται στο εμπόριο σε μεσαία τιμή, πράγμα το οποίο το καθιστά ευρέως χρησιμοποιούμενο για την παραγωγή ειδών οικιακής χρήσης. Είναι ιδιαίτερα εύκαμπτο και μπορεί να βαφτεί σε οποιοδήποτε χρώμα με βαφές οξέων. Οι τραχειές επιφάνειες που προκύπτουν από την εκτύπωση με νάιλον, μπορούν να εξομαλυνθούν. Η εκτύπωση μικρών στοιχείων με τη χρήση νάιλον δε συνίσταται διότι η διαδικασία της εξομάλυνσης μπορεί να τα βλάψει. Όπως τα ABS και PLA, το νάιλον απορροφά υγρασία, πράγμα το οποίο ευθύνεται για την παραγωγή αερίων κατά την εκτύπωση καθώς και για αποτελέσματα

---

<sup>3</sup> <https://3dprinting.com/materials/>

χειρότερης ποιότητας. Απαιτείται επομένως η φύλαξή του σε αεροστεγή δοχεία. Το υλικό αυτό έχει ημερομηνία λήξης<sup>3</sup>.

#### Ακρυλικά/Ρητίνες

Το ακρυλικό γνωστό και ως plexiglass καλύπτει πολλά πλαστικά υλικά με διαφορετικές λειτουργίες. Όμως οι ακρυλικές ρητίνες που αντιδρούν στην υπεριώδη ακτινοβολία δεν είναι τόσο συνηθισμένες όσο άλλες θερμοπλαστικές ουσίες. Το ακρυλικό είναι ευρέως διαθέσιμο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πολλές εφαρμογές. Συχνά χρησιμεύει ως μία ελαφρύτερη εναλλακτική αντί του γυαλιού. Οι ρητίνες είναι μη τοξικές και διατίθενται επίσης σε διάφορα χρώματα. Τα υλικά αυτής της κατηγορίας παρουσιάζουν μεγάλη ανθεκτικότητα, προσφέροντας ένα ευρύ φάσμα στερεότητας και ευελιξίας. Τα αρνητικά χαρακτηριστικά τους είναι η υψηλή τιμή τους, η περιορισμένη διάθεσή τους, η ημερομηνία λήξης τους και η αντιδραστικότητά τους στο φως και στις υψηλές θερμοκρασίες<sup>3</sup>.

### ***3.4 Ο ρόλος του 3D Printing στη Βιοϊατρική Μηχανική***

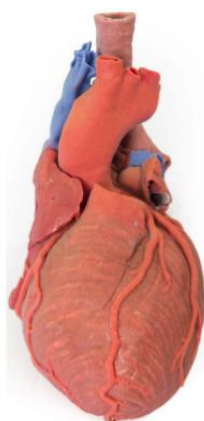
Στόχος της Βιοϊατρικής Μηχανικής είναι ο συνδυασμός της Μηχανικής με την ιατρική περίθαλψη. Πρόκειται για έναν τομέα όπου η επίλυση προβλημάτων με τις υπολογιστικές προσεγγίσεις της Μηχανικής συνδέεται άμεσα με το ανθρώπινο σώμα και τις λειτουργίες του από τη μεριά της Ιατρικής. Η Βιοϊατρική Μηχανική περιλαμβάνει πολλούς επιστημονικούς κλάδους που επικεντρώνονται στους τρόπους αντιμετώπισης μιας κατάστασης κατά την οποία το ανθρώπινο σώμα δυσλειτουργεί. Ένας από αυτούς είναι το 3D Printing. Ο θεμελιώδης ρόλος του 3D Printing στη Βιοϊατρική Μηχανική είναι να δημιουργήσει τα αναγκαία μέρη του σώματος με βάση τις εικόνες που προέρχονται από τον οργανισμό των ασθενών που τα έχουν ανάγκη. Τα αντικείμενα αυτά πρέπει να είναι εξατομικευμένα, δηλαδή σχεδόν ίδια με τα προς αντικατάσταση όργανα για τον κάθε ασθενή. Απαιτούνται επομένως εικόνες υψηλής ακρίβειας. Η διαγνωστική απεικόνιση χρησιμοποιείται για να γίνει διάγνωση κάποιας δυσλειτουργίας, ενώ μέσω της προεγχειρητικής απεικόνισης παρέχονται περισσότερες λεπτομέρειες για την κάθε εξεταζόμενη βλάβη. Οι περιορισμοί του 3D Printing σε αυτόν τον τομέα συνίστανται στην αδυναμία δημιουργίας 3D μοντέλων με αρκετές λεπτομέρειες σε κυτταρικό επίπεδο [21].

Παρότι το 3D Printing στον τομέα της ιατρικής περίθαλψης δεν έχει ακόμα εξελιχθεί όσο θα επιθυμούσαν οι ειδικοί, έχει χρησιμοποιηθεί σε εφαρμογές οι οποίες περιλαμβάνουν τα ακουστικά βοηθήματα, τα οδοντικά καλύμματα, τις γέφυρες, ακόμα και την αντικατάσταση γνάθου, οστών ή και ολόκληρων άκρων. Τα ακουστικά βοηθήματα μπορούν να εκτυπωθούν σε 3D μορφή με το ακριβές μέγεθος και σχήμα των καναλιών των αυτιών ενός ατόμου. Στο εξωτερικό 3D printed κέλυφος μπορεί στη συνέχεια να εισαχθεί ένα ακουστικό. Τα 3D printed οστά μπορούν επίσης να αναπαραστήσουν πιστά τα οστά του ατόμου. Τέτοιο παράδειγμα είναι το οστό της γνάθου το οποίο μπορεί να αντικατασταθεί εξολοκλήρου με υλικά όπως τα πλαστικά πολυμερή. Επιπλέον το 3D Printing μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες πτυχές που αφορούν την κατασκευή προσθετικών μελών τα οποία μπορούν να προσαρμοστούν με ακρίβεια στον κάθε ασθενή. Ένα προσθετικό πόδι για παράδειγμα μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με το ύψος, το πλάτος του ποδιού που έχει αντικατασταθεί και με τον τρόπο που αυτό συνδεόταν με το υπόλοιπο σώμα. Πρόσφατη καινοτομία του 3D Printing στην Οδοντιατρική αποτελεί η αναδημιουργία δοντιών με ακριβείς προδιαγραφές [21]. Μπορούν επίσης να εκτυπωθούν 3D ανατομικά μοντέλα για χρήση στην προεγχειρητική αξιολόγηση, στο σχεδιασμό επεμβάσεων αλλά και για περαιτέρω εκπαίδευση. Τέλος, είναι δυνατή η κατασκευή 3D printed ιατρικών οργάνων και εξαρτημάτων. Εξελίξεις σημειώνονται και στον τομέα της σχεδίασης και της χορήγησης εξατομικευμένων φαρμάκων. Στόχος είναι να έχει ο φαρμακοποιός τη δυνατότητα 3D Printing εξατομικευμένων φαρμάκων από ένα αυτοματοποιημένο σύστημα, βάσει του φαρμακογενετικού προφίλ ενός ατόμου καθώς και άλλων παραγόντων όπως το φύλο και η ηλικία. Τα 3D printed φάρμακα μπορούν να βρίσκονται είτε σε μορφή χαπιών που πριέχουν πολλά ενεργά συστατικά, σαν μεμονωμένο μίγμα, ή σε μία μορφή πολλαπλών δόσεων [19]. Απώτερος στόχος των ειδικών είναι η δημιουργία πλήρως λειτουργικών 3D printed οργάνων, πράγμα όμως το οποίο χρειάζεται πολυετείς έρευνες προκειμένου να εξελιχθεί [21].

#### ***3.4.1 Κατασκευή ανατομικών μοντέλων από ιατρικά απεικονιστικά δεδομένα***

Τα ανατομικά μοντέλα αποτελούν βασικά εργαλεία εκπαίδευσης και προεγχειρητικού σχεδιασμού σε κλινικό περιβάλλον. Η φυσική αλληλεπίδραση με τέτοια αντικείμενα διευκολύνει την κατανόηση της ανατομίας και της χωρικής

αλληλεπίδρασης των διάφορων δομών του σώματος. Παράδειγμα αποτελεί η επιτυχημένη τοποθέτηση καθετήρα κεντρικής αρτηρίας, η οποία έχει επιτευχθεί λόγω των χρησιμοποιούμενων phantoms που παρουσιάζουν ανατομική και υπερηχητική ακρίβεια. Τα phantoms είναι επίσης χρήσιμα για προεγχειρητικό σχεδιασμό στην κρानιοπροσωπική και στην καρδιοθωρακική χειρουργική (Εικόνα 3.3) [20].



Εικόνα 3.3 : 3D Printed μοντέλο της καρδιάς από εκτυπωτή Project x60 series [20].

Η διαδικασία κατασκευής 3D printed ανατομικών μοντέλων από απεικονιστικά δεδομένα (Εικόνα 3.4), περιλαμβάνει τις ακόλουθες εργασίες :

*1) Κατάτμηση εικόνας*

Μετά την απόκτηση της ιατρικής εικόνας είναι απαραίτητη η τμήση των δομών ενδιαφέροντος. Η κατάτμηση είναι η διαδικασία διαίρεσης μιας εικόνας σε πολλαπλές επισημασμένες περιοχές όπου εντοπίζονται αντικείμενα και όρια. Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι και μεγάλη ποικιλία λογισμικών κατάτμησης, από εμπορικές πλατφόρμες πολλαπλών χρήσεων με ενσωματωμένες προσομοιώσεις όπως τα Mimics και Simpleware μέχρι open-source εργαλεία (ανοικτού κώδικα) που απευθύνονται σε συγκεκριμένα όργανα όπως το FreeSurfer το οποίο αφορά την περιοχή του εγκεφάλου. Μέσω των λογισμικών αυτών, οι περιοχές ενδιαφέροντος απομονώνονται και δημιουργούνται τα αντίστοιχα 3D μοντέλα.

*2) Βελτιστοποίηση πλέγματος*

Τα προκύπτοντα 3D μοντέλα μπορούν να βελτιστοποιηθούν μέσα σε ένα 3D εκτυπώσιμο πλέγμα. Για τον σκοπό αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν αρκετά CAD εργαλεία. Τέτοιου είδους μετεπεξεργασία πραγματοποιείται

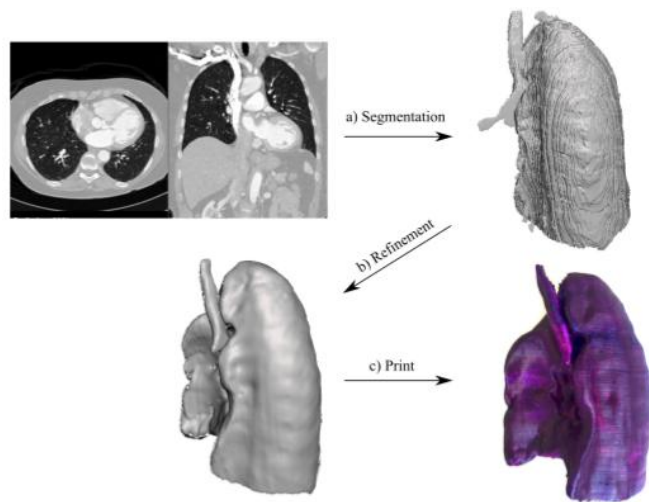


συνήθως για την επιδιόρθωση των ασυνεχειών που μπορεί να παρουσιάζονται στο αποτέλεσμα της κατάτμησης, για την εξομάλυνση της επιφάνειας του μοντέλου καθώς και για την προσαρμογή του μοντέλου σε άλλες δομές ή την αφαίρεση περιττών στοιχείων.

### 3) 3D Printing

Οι τεχνολογίες 3D Printing μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες : τις εκτυπώσεις εξώθησης, τον φωτοπολυμερισμό και τις powder-based εκτυπώσεις. Η πιο συνηθισμένη τεχνική εκτύπωσης εξώθησης είναι η FDM. Παραδείγματα τεχνολογιών που χρησιμοποιούν φωτοπολυμερισμό είναι οι SLA και DLP, οι οποίες επεξεργάζονται πλαστικά. Κατά τον φωτοπολυμερισμό το φωτοπολυμερές μπορεί επίσης να ψεκαστεί πάνω στην εκτύπωση σε λεπτά στρώματα όπου υφίσταται διαδοχική επεξεργασία, όπως συμβαίνει στην τεχνική του Material Jetting (MJ). Στις powder-based τεχνικές εντάσσονται οι τεχνολογίες Binder Jetting και Selective Laser Sintering. Τα χαρακτηριστικά των παραπάνω τεχνολογιών περιέχονται στον Πίνακα 5 [22]. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χρήση της τεχνολογίας εκτύπωσης Thermal Inkjet Printing είναι πολλά υποσχόμενη όσον αφορά τη μηχανική ιστών και την αναγεννητική ιατρική. Λόγω της ψηφιακής ακρίβειας, του ελέγχου, της ευελιξίας και της καλοήθους επίδρασης στα κύτταρα των θηλαστικών, η τεχνολογία αυτή χρησιμοποιείται στην εκτύπωση απλών 2D και 3D ιστών και οργάνων (bioprinting). Οι εκτυπωτές TIJ μπορούν να είναι κατάλληλοι και για άλλες εξελιγμένες χρήσεις όπως η κατασκευή φαρμάκων και η μεταμόσχευση γονιδίων κατά την κατασκευή ιστών [19].

Προκειμένου να εκτυπωθεί ένα 3D μοντέλο, απαιτούνται δύο τύποι λογισμικών. Αρχικά πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα λογισμικό 3D μοντελοποίησης το οποίο μετατρέπει τα DICOM αρχεία των ιατρικών εικόνων σε CAD αρχεία. Ο Πίνακας 6 περιλαμβάνει τα χαρακτηριστικά ορισμένων λογισμικών 3D μοντελοποίησης. Είναι επίσης αναγκαία η χρήση ενός 3D slicing λογισμικού το οποίο διαιρεί το CAD αρχείο σε πολύ λεπτές τομές φέρνοντάς το σε κατάλληλη προς εκτύπωση μορφή (STL) [20].



Εικόνα 3.4 : Δημιουργία 3D printed μοντέλου από την ιατρική εικόνα [22].

Πίνακας 6 : Χαρακτηριστικά τεχνολογιών 3D Printing σε ιατρικές εφαρμογές [22].

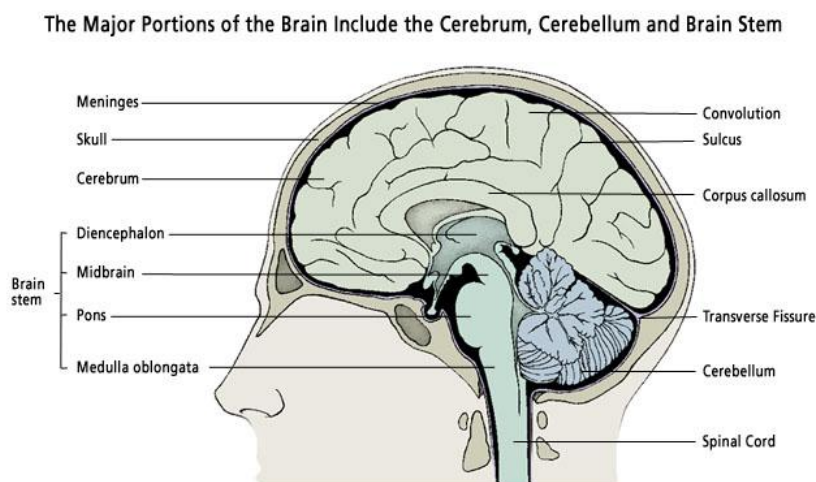
Τεχνικές εκτύπωσης	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Παραδείγματα Ιατρικών Εφαρμογών
FDM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- φθηνά υλικά</li> <li>- φθηνοί εκτυπωτές</li> <li>- απλή στη χρήση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- κυματιστή πορώδης επιφάνεια</li> <li>- ευθραστότητα στον άξονα z</li> </ul>	νεφρά, συκώτι
SLA, DLP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- μέτριο κόστος</li> <li>- υψηλή ανάλυση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ελαφρές παραμορφώσεις εκτυπώσεων</li> <li>- ευαισθησία ρητίνων</li> </ul>	Προσθετικά αντικείμενα
MJ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- πολύ υψηλή ανάλυση</li> <li>- δυνατότητα συνδυασμού πολυμερών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ακριβά υλικά</li> <li>- ευαισθησία ρητίνων</li> </ul>	αγγεία, σπονδυλική στήλη
BJ	<ul style="list-style-type: none"> <li>- δυνατότητα να περιλαμβάνει χρώμα</li> <li>- ταχύτητα</li> <li>- φθηνά υλικά</li> <li>- διαθεσιμότητα υλικών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ακριβοί εκτυπωτές</li> <li>- τραχιά επιφάνεια</li> </ul>	
SLS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- στιβαρότητα εκτυπώσεων</li> <li>- διαθεσιμότητα υλικών</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ακριβοί εκτυπωτές</li> <li>- τραχιά επιφάνεια</li> </ul>	Εγκέφαλος, καρδιά

Πίνακας 7 : Χαρακτηριστικά λογισμικών 3D modeling [20].

<b>Name</b>	<b>Free</b>	<b>Threshold/Segmentation</b>	<b>Export STL</b>	<b>Easy user interface</b>	<b>Operating System Platform</b>
3D Slicer	Yes	Yes	Yes	Yes	Windows, Mac
MITK	Yes	Yes	Yes	Yes	Windows, Mac
Osrix	Yes	Yes	Yes	Yes	Mac
MIPAV	Yes	Yes	Yes	No	Windows, Mac
MeVisLab	Yes	Yes	Yes	No	Windows, Mac
InVesalius	Yes	Yes	Yes	No	Windows, Mac
Mimics	No	Yes	Yes	Yes	Windows, Mac
Avizo/Amira	No	Yes	Yes	Yes	Windows, Mac
3D Doctor	No	Yes	Yes	Yes	Windows
Dolphin Imaging 3D	No	Yes	Yes	Yes	Windows
Analyze	No	Yes	Yes	No	Windows, Mac
GuideMia	No	Yes	Yes	No	Windows, Mac
OnDemand3D	No	Yes	Yes	No	Windows, Mac
VoXim	No	No	Yes	No	Windows
ScanIP	No	Yes	Yes	No	Windows

# 4 Εφαρμογές 3D Imaging σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού

Ο εγκέφαλος είναι το κεντρικό όργανο το οποίο δίνει εντολές στο νευρικό σύστημα, επομένως ελέγχει όλες τις λειτουργίες του σώματος. Λαμβάνει σήματα εισόδου από τα αισθητήρια όργανα και στέλνει σήματα εξόδου στους μύες. Η μάζα του είναι περίπου 1.5 κιλό. Ο εγκέφαλος αποτελείται από τον κυρίως εγκέφαλο (cerebrum) ο οποίος χωρίζεται στο δεξί και στο αριστερό ημισφαίριο και η μάζα του καταλαμβάνει το 85% της συνολικής μάζας του εγκεφάλου, την παρεγκεφαλίδα (cerebellum) και το εγκεφαλικό στέλεχος (brainstem), και προστατεύεται από το κρανίο (skull). Το εγκεφαλικό στέλεχος συνδέει τις τον κυρίως εγκέφαλο και την παρεγκεφαλίδα με τη σπονδυλική στήλη. Ο εγκέφαλος και η σπονδυλική στήλη καλύπτονται από τρεις προστατευτικούς υμένες, τους μήνιγγες. Όλα τα παραπάνω παριστάνονται στην Εικόνα 4.1 <sup>4, 5</sup>.



Εικόνα 4.1 : Φυσιολογία του εγκεφάλου <sup>5</sup>.

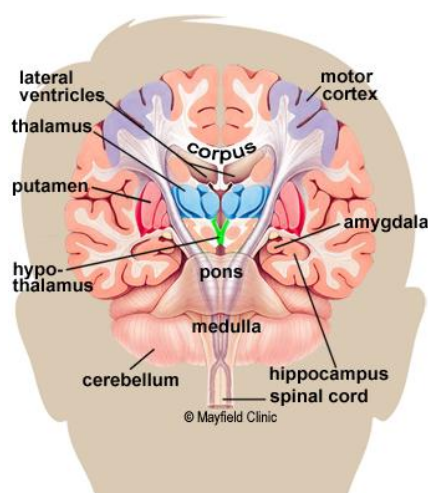
<sup>4</sup> <https://www.mayfieldclinic.com/>

<sup>5</sup> <https://www.princetonbrainandspine.com/brain/brain-anatomy/>

Η πτυχοειδής επιφάνεια του κυρίως εγκεφάλου ονομάζεται φλοιός (cortex) και περιέχει το 70% των  $10^8$  νευρικών του κυττάρων. Κάθε πτυχή καλείται gyrus (έλικες) και οι αύλακες μεταξύ των πτυχών καλούνται sulcus. Στο φλοιό βρίσκονται επίσης η φαιά ουσία (gray matter) της οποίας το χρώμα οφείλεται στα σώματα των νευρικών κυττάρων και η λευκή ουσία (white matter) η οποία αποτελείται από νευρικές ίνες <sup>4</sup>.

Το δεξί και το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο ενώνονται μεταξύ τους με μία δέσμη ινών που ονομάζεται μεσολόβιο (corpus callosum) και μεταφέρει μηνύματα από τη μία πλευρά στην άλλη. Κάθε εγκεφαλικό ημισφαίριο ελέγχει την αντίθετη μεριά του σώματος (το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο ελέγχει τη δεξιά πλευρά και το δεξί την αριστερή). Τα μηνύματα μέσα στον εγκέφαλο μπορούν να μεταφερθούν από τη μια αύλακα στην άλλη, από το ένα ημισφαίριο στο άλλο καθώς και σε βαθύτερες εσωτερικές δομές (πχ thalamus, hypothalamus, putamen, caudate, amygdala, hippocampus) <sup>4</sup>. Οι υποφλοιώδεις αυτές δομές φαίνονται στην Εικόνα 4.2.

Κοιλίες (ventricles) είναι οι κοιλότητες του εγκεφάλου οι οποίες περιέχουν μια νηματοειδή δομή που ονομάζεται χοροειδές πλέγμα. Στη δομή αυτή παράγεται ένα καθαρό άχρωμο υγρό το εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) το οποίο ανακουφίζει τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη από τραυματισμούς. Πρέπει να διατηρείται ισορροπία μεταξύ της απορροφώμενης και της παραγόμενης ποσότητας CSF <sup>4</sup>.



Εικόνα 4.2 : Υποφλοιώδεις εγκεφαλικές δομές <sup>4</sup>.

Ο εγκέφαλος συνίσταται από δύο είδη κυττάρων, τα νευρικά και τα γλοιακά κύτταρα. Οι νευρώνες υπάρχουν σε διάφορα μεγέθη και αποτελούνται από ένα σώμα, δενδρίτες και έναν άξονα. Ο ρόλος τους είναι να μεταφέρουν πληροφορίες μέσω

ηλεκτρικών και χημικών σημάτων. Ο διεγερμένος νευρώνας μεταβιβάζει την ενέργειά του σε γειτονικούς νευρώνες. Η μεταφορά της ενέργειας και η επικοινωνία των νευρώνων γίνονται μέσω μικρών διακένων που ονομάζονται συνάψεις. Οι δενδρίτες δρουν σαν κεραίες δηλαδή λαμβάνουν τα μηνύματα τα οποία έχουν σταλεί από άλλα νευρικά κύτταρα. Τα μηνύματα περνούν στο κυτταρικό σώμα όπου αποφασίζεται εάν πρέπει να διαδοθούν. Τα σημαντικά μηνύματα περνούν στις άκρες των αξόνων όπου ελευθερώνονται οι νευροδιαβιβαστές. Τα μόρια των νευροδιαβιβαστών διασχίζουν τις συνάψεις και εγκαθίστανται σε ειδικούς παραλήπτες του κυττάρου που δέχεται πληροφορίες, πράγμα το οποίο διεγείρει το κύτταρο ώστε να διαδώσει το μήνυμα. Τα γλοιακά κύτταρα αναλαμβάνουν τη δομική υποστήριξη, τη θρέψη και την προστασία των νευρώνων. Υπάρχουν σε 10 έως 50 φορές μεγαλύτερη αναλογία από τα νευρικά κύτταρα. Τα γλοιακά κύτταρα είναι ο πιο συνηθισμένος τύπος κυττάρων που υπάρχει σε όγκους του εγκεφάλου <sup>4, 6</sup>.

Το Νευρικό Σύστημα διακρίνεται στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (το οποίο αποτελείται από τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη) και το Περιφερειακό Νευρικό Σύστημα (το οποίο αποτελείται από τα νεύρα που διακλαδίζονται από τον εγκέφαλο και τη σπονδυλική στήλη αντίστοιχα). Το Περιφερειακό Νευρικό Σύστημα περιλαμβάνει το αυτόνομο νευρικό σύστημα το οποίο καθορίζει ζωτικές λειτουργίες όπως η αναπνοή, η πέψη, οι παλμοί της καρδιάς και η έκκριση των ορμονών <sup>4</sup>.

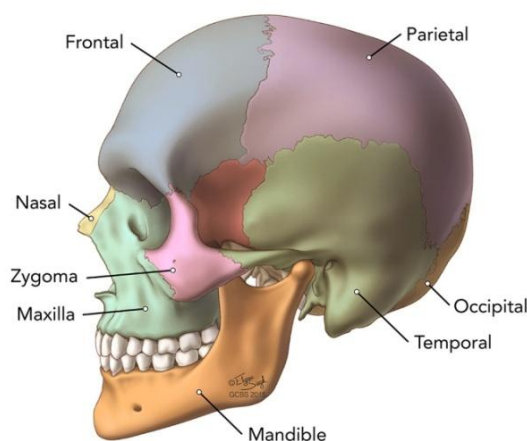
Η μεταφορά του αίματος στον εγκέφαλο γίνεται από δύο ζεύγη αρτηριών, τις εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες και τις σπονδυλικές αρτηρίες. Μέσω των εσωτερικών καρωτιδικών αρτηριών το αίμα κυκλοφορεί στο μεγαλύτερο μέρος του κυρίως εγκεφάλου ενώ η παρεγκεφαλίδα, το εγκεφαλικό στέλεχος και το κάτω μέρος του κυρίως εγκεφάλου εφοδιάζονται με αίμα μέσω των σπονδυλικών αρτηριών. Αφότου περάσουν από το κρανίο, η δεξιά και η αριστερή σπονδυλική αρτηρία συναντιούνται σχηματίζοντας τη βασική αρτηρία <sup>4</sup>.

Ο εγκέφαλος λαμβάνει πληροφορίες μέσω των 5 αισθήσεων (όραση, όσφρηση, αφή, γεύση, ακοή) και ελέγχει τη σκέψη, τη μνήμη, το λόγο, την κίνηση των μελών καθώς και τη λειτουργία οργάνων στο εσωτερικό του σώματος <sup>4</sup>.

---

<sup>6</sup> <https://www.goodmancampbell.com/brain-anatomy>

Το κρανίο αποτελείται από 8 οστά (frontal, parietal(2), temporal(2), sphenoid, occipital, ethmoid), ενώ το εσωτερικό του χωρίζεται σε τρεις περιοχές (anterior fossa, middle fossa, posterior fossa). Το πρόσωπο αποτελείται από 14 οστά τα οποία υπάρχουν σε ζεύγη (maxilla (=άνω γνάθος), zygoma (=ζυγωματικά), nasal (=ρινικό οστό), palatine, lacrimal, inferior nasal conchae, mandible (=κάτω γνάθος), vomer) <sup>iii, v</sup>. Οι κρανιοπροσωπικές δομές παριστάνονται στην Εικόνα 4.3 <sup>4, 6</sup>.



Εικόνα 4.3 : Κρανιοπροσωπικές δομές <sup>6</sup>.

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε σε χρήσεις του 3D Imaging στη διάγνωση και το σχεδιασμό χειρουργικής θεραπείας βλαβών για τις διάφορες δομές ή όργανα που βρίσκονται στην περιοχή του κεφαλιού (είτε εσωτερικά είτε εξωτερικά).

#### **4.1 Ανίχνευση εγκεφαλικών βλαβών μέσω 3D Imaging**

Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι είναι οι τεχνικές απεικόνισης και μελέτης της δομής και των λειτουργιών του ανθρώπινου (ή του ζωικού) εγκεφάλου (κατά προτίμηση *in vivo*). Τέτοιες μέθοδοι ιδανικά πρέπει να παρέχουν χρονική (για τη λειτουργική απεικόνιση) και χωρική (για τη δομική και λειτουργική απεικόνιση) ακρίβεια στην ανάλυση της εγκεφαλικής λειτουργίας, των δομών ή των αλλαγών που συμβαίνουν στα παραπάνω χαρακτηριστικά. Μια νευροαπεικονιστική τεχνική είναι ιδεωδώς ελάχιστα επεμβατική και επαναλήψιμη ώστε να διευκολύνονται οι διαδικασίες παρακολούθησης της θεραπείας και ανάπτυξης θεραπευτικών

στρατηγικών. Η μέθοδος που πληρεί τα περισσότερα από τα παραπάνω κριτήρια είναι η MRI. Άλλες χρησιμοποιούμενες νευροαπεικονιστικές μέθοδοι είναι το εγκεφαλογράφημα (EEG) και η PET [23].

Η συγκεκριμένη ενότητα αφορά τον εντοπισμό, τη διάγνωση και την αξιολόγηση εγκεφαλικών βλαβών μέσω 3D Imaging. Βάσει των απεικονιστικών αποτελεσμάτων οι ειδικοί λαμβάνουν αποφάσεις σχετικά με την πραγματοποίηση χειρουργικών επεμβάσεων και άλλων παρεμβάσεων σε περιπτώσεις που αυτό κρίνεται αναγκαίο.

#### **4.1.1 Αυτοματοποιημένη ανίχνευση εγκεφαλικών αιμορραγιών με**

##### ***αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών μέσω μιας προσέγγισης βαθιάς μάθησης***

Οι εγκεφαλικές αιμορραγίες (CMBs) είναι μικρές αιμορραγίες των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου οι οποίες συμβαίνουν κυρίως σε ηλικιωμένους [24]. Παράγοντες κινδύνου είναι οι τραυματισμοί του κεφαλιού (για άτομα < 50 ετών), η υψηλή αρτηριακή πίεση, τα εγκεφαλικά ανευρύσματα, οι κακοήθεις όγκοι του εγκεφάλου και οι παθήσεις του ήπατος <sup>7</sup>. Σε Susceptibility Weighted (SWI) σαρώσεις οι CMBs εμφανίζονται ως στρογγυλές σποραδικές βλάβες (Εικόνα 4.4) [24].

Η χειροκίνητη μέθοδος επισήμανσης (manual labeling) για τον εντοπισμό των CMBs είναι χρονοβόρα, επομένως οι έρευνες έχουν στραφεί στην ανάπτυξη αυτοματοποιημένων μεθόδων για την αποτελεσματική ανίχνευση τέτοιων βλαβών. Οι λανθασμένες διαγνώσεις λόγω των artifacts, των ασβεστωμάτων και των φλεβικών κυττάρων αποτελούν πρόκληση καθώς τα αποτελέσματα αυτά προσομοιάζουν μορφολογικά σε CMBs [24].

Η βαθιά μάθηση, με τη δυναμική αναπαράσταση χαρακτηριστικών σε διαφορετικούς χώρους, αναδείχθηκε πρόσφατα ως σημαντικό εργαλείο ανίχνευσης αντικειμένων. Μια εφαρμογή της μεθόδου αυτής για τον έλεγχο ύπαρξης εγκεφαλικών αιμορραγιών μπορεί να πραγματοποιηθεί σε 3 στάδια : Αρχικά με στατιστική κατωφλίωση της εικόνας εντοπίζονται οι υποψήφιοι για CMBs περιοχές του εγκεφάλου. Στη συνέχεια χρησιμοποιείται ένα βαθύ συνελκτικό νευρωνικό

---

<sup>7</sup> <https://www.webmd.com/brain/brain-hemorrhage-bleeding-causes-symptoms-treatments#1>



δίκτυο όπου γίνεται η ιεραρχική αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών. Τέλος, χρησιμοποιείται ένας ταξινομητικός μηχανισμός ώστε να διαχωριστούν τα πραγματικά περιστατικά εγκεφαλικών αιμορραγιών από άλλα παραπλανητικά αποτελέσματα που παρουσιάζονται στην εικόνα [24].

Η παραπάνω μεθοδος πραγματοποιήθηκε σε ένα σύνολο δεδομένων SW απεικονίσεων με δείγματα από 20 ηλικιωμένους (μέσος όρος ηλικίας 78.6 έτη) οι οποίοι είχαν υποστεί παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. Συνολικά εντοπίστηκαν 117 περιπτώσεις CMBs. Οι ιατρικές εικόνες αποκτήθηκαν σε ένα 3.0T Philips Medical System με τις ακόλουθες παραμέτρους : μέγεθος volume  $512 \times 512 \times 512$ , ανάλυση στο επίπεδο  $0.45 \times 0.45 \text{mm}^2$ , πάχος τομής 2mm, απόσταση μεταξύ τομών 1mm. Η τιμή αναφοράς καθορίστηκε από έμπειρους νευροακτινολόγους. Το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε σε δύο μέρη : δεδομένα εκπαίδευσης και δεδομένα testing (5 ασθενείς με 55 CMB συνολικά). Κατά το στάδιο της προεπεξεργασίας η κλίμακα των εντάσεων για κάθε ασθενή κανονικοποιήθηκε στο διάστημα  $[0, 1]$  ως εξής :

$$V' = \frac{V - V_{min}}{V_{max} - V_{min}}$$

όπου  $V$  είναι τα δεδομένα με τον αρχικό volume,  $V'$  τα δεδομένα με κανονικοποιημένο volume και  $V_{max}$  είναι η μέγιστη ένταση μετά την περικοπή (ψαλίδισμα) του 1% των κορυφαίων τιμών εντάσεων [24].

Για τον εντοπισμό των περιοχών όπου ενδέχεται να υπάρχει αιμορραγία, αναλύεται η κατανομή των εντάσεων στις κανονικοποιημένες εικόνες του εγκεφάλου και θέτοντας ένα στατιστικό κατώφλι παράγεται μια δυαδική εικόνα. Στη συγκεκριμένη εφαρμογή η δυαδική εικόνα προέκυψε θέτοντας τιμή κατωφλίου  $T$  ίση με 0.468 ύστερα από ανάλυση της κατανομής των εντάσεων των CMBs η οποία φαίνεται στην Εικόνα 4.5. Το κέντρο  $c_n$  κάθε υποψήφιας περιοχής αποκτάται ως το centroid ενός 3D αναπτυσσόμενου συνδεδεμένου στοιχείου. Τα συνδεδεμένα στοιχεία υπερβολικά μικρού ή μεγάλου μεγέθους τα οποία αποκλείεται να είναι ύποπτα για CMBs, αφαιρούνται. Στην εξεταζόμενη εφαρμογή οι περιοχές αυτές αφαιρέθηκαν με ανάπτυξη περιοχών. Κάθε ύποπτη περιοχή αντιπροσωπεύεται ως ένας 3D volume  $x_n \in R^{s_1 \times s_2 \times s_3}$  κεντραρισμένος στο  $c_n$  [24].

Η εξαγωγή των ιεραρχικών χαρακτηριστικών υψηλού επιπέδου μπορεί να γίνει από 2D MR τομές  $x_n^i \in I^{s_1 \times s_2}$  ( $i = 1, 2, \dots, s_3$ ). Ύστερα αυτά μπορούν να συνελιχθούν ως μια αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών (Εικόνα 4.6). Με αυτόν τον

τρόπο υπάρχουν περισσότερα δείγματα εκπαίδευσης και μειώνεται ο αριθμός των παραμέτρων στο νευρωνικό δίκτυο. Ως θετικά δείγματα εξάγονται 2D τομές αναφοράς ενώ τα αρνητικά δείγματα λαμβάνονται τυχαία απέχοντας από τις τιμές αναφοράς περισσότερο από 10mm. Για τα πειραματικά δεδομένα που εξετάστηκαν, τα δείγματα ήταν  $16 \times 16 \times 9$ . Οι παράμετροι  $\theta = \{W, b\}$  των βαρών και της κλίσης στο νευρωνικό δίκτυο γίνονται trained με την ελαχιστοποίηση της ακόλουθης συνάρτησης απώλειας αρνητικής λογαριθμικής πιθανότητας

$$L(I_j, y_j, \theta) = -y_j \log p_j - (1 - y_j) \log(1 - p_j),$$

$$\hat{\theta} = \arg \min_{\theta} \sum_{j=1}^M L(I_j, y_j, \theta)$$

όπου  $p_j$  είναι η posterior πιθανότητα εξόδου του δικτύου για την  $j$ -οστή είσοδο  $I_j$ ,  $y_j \in \{0, 1\}$  είναι η αντίστοιχη τιμή αναφοράς και  $M$  ο αριθμός των δειγμάτων της εκπαίδευσης. Για βελτιωμένη ικανότητα γενίκευσης, οι στρατηγικές data augmentation και dropout εφαρμόζονται ώστε να γίνεται κανονικοποίηση κατά τη διαδικασία της εκπαίδευσης. Οι πληροφορίες της τρίτης διάστασης ενός δείγματος  $x_n$  συμπληρώνονται με συνένωση των εξαχθέντων χαρακτηριστικών σε διαδοχικές τομές  $x_n^i$ , όπως στις ακόλουθες σχέσεις

$$f_n^i = g(x_n^i, \hat{\theta}), x_n^i \in I^{s_1 \times s_2}, i = 1, \dots, s_3$$

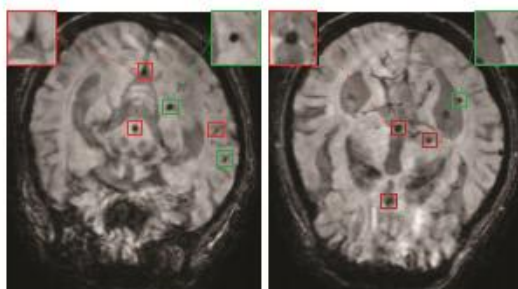
$$f_n = C\{f_n^1, \dots, f_n^{s_3}\}$$

όπου  $f_n^i$  είναι το διάνυσμα των εξαχθέντων χαρακτηριστικών της εισόδου  $x_n^i$  μέσω της βαθιάς συνθετικής μη γραμμικής συνάρτησης  $g(x_n^i, \hat{\theta})$  δηλαδή οι ενεργοποιήσεις νευρώνων στο προτελευταίο επίπεδο του δικτύου και  $f_n$  η αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών μετά την συνελκτική συνάρτηση  $C$  [24].

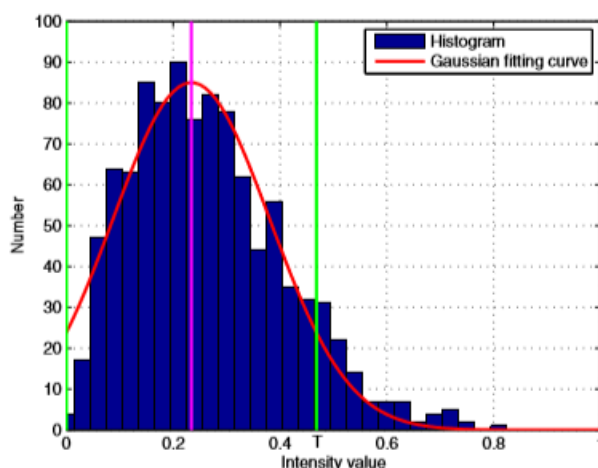
Προκειμένου να εξαλειφθούν τα False Positives (παραπλανητικά αποτελέσματα), ένας SVM μηχανισμός ταξινόμησης (Support Vector Machine) εκπαιδεύεται με  $L_2$ -κανονικοποίηση στην αναπαράσταση χαρακτηριστικών  $f_n$  σύμφωνα με τη σχέση

$$\arg \min_w \frac{1}{2} w^T w + \lambda \sum_{n=1}^N \max(0, 1 - w^T t_n f_n)$$

όπου  $t_n$  η τιμή αναφοράς για το 3D δείγμα  $x_n$ ,  $N$  ο αριθμός των δειγμάτων εκπαίδευσης και  $\lambda$  η σταθερά κανονικοποίησης [24].



Εικόνα 4.4 : Εντοπισμός CMBs και παραπλανητικών αποτελεσμάτων σε SW εικόνες [24].

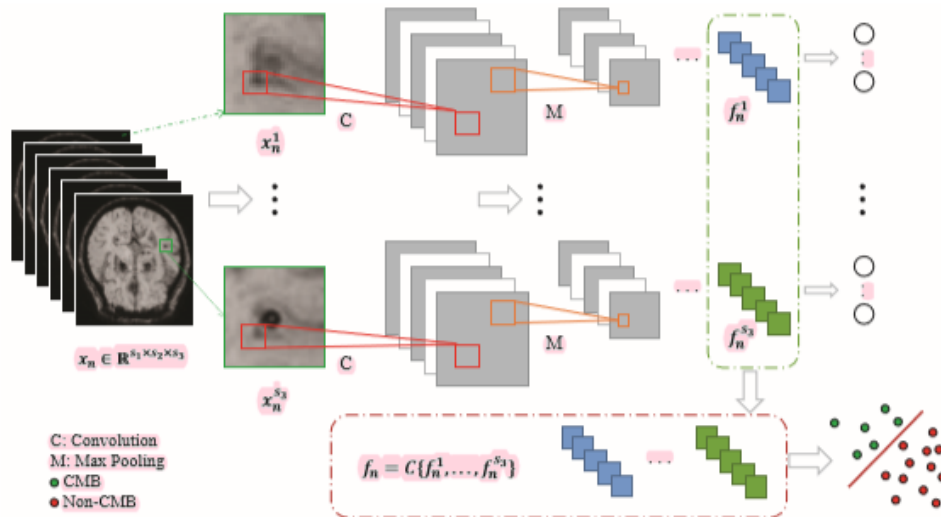


Εικόνα 4.5 : Κατανομή τιμών των εντάσεων των CMBs [24].

Παρ'ότι η ανίχνευση αντικειμένων με βαθιά μάθηση δεν έχει ερευνηθεί αρκετά σε ανατομικό επίπεδο, η παραπάνω μέθοδος (η ισχύς της οποίας επικυρώθηκε με τη χρήση των προαναφερθέντων ιατρικών δεδομένων) είχε ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Στον Πίνακα 7 συγκρίνονται τα αποτελέσματα αυτής της μεθόδου με αυτά που έδωσαν οι μέθοδοι CNN και RF [24].

Πίνακας 8 : Σύγκριση αποτελεσμάτων μεθόδων εύρεσης CMBs [24].

Method	Sensitivity	Precision	F1-score	Average FPs
RF	0.8696	0.3540	0.5031	14.6
CNN	0.8696	0.3922	0.5405	12.4
Automatic detection via deep learning 3D feature representation	0.8913	0.5616	0.6891	6.4



Εικόνα 4.6 : Αναπαράσταση 3D χαρακτηριστικών από 2D MR εικόνες του εγκεφάλου [24].

#### 4.1.2 Διάγνωση και κατηγοριοποίηση σχετιζόμενων με κακοήθεια εγκεφαλικών οιδημάτων με την τεχνική του 3D $T_1$ -ρ imaging

Το εγκεφαλικό οίδημα είναι συνηθισμένη αιτία θανάτου των πασχόντων από όγκους του εγκεφάλου. Ο τύπος του εγκεφαλικού οιδήματος εξαρτάται από την ιστολογική δομή του όγκου του εγκεφάλου. Τα εγκεφαλικά οιδήματα ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, τα αγγειογενή τα οποία αποτελούνται από νερό και τα διηθητικά τα οποία περιέχουν νερό και καρκινικά κύτταρα. Ο πρώτος τύπος οιδημάτων σχετίζεται με ενδοκρανιακές μεταστάσεις ενώ ο δεύτερος συναντάται στα γλοιώματα. Η διάκριση μέσω ιατρικής απεικόνισης των δύο τύπων οιδημάτων μεταξύ τους, είναι απαραίτητη για την ακριβή προεγχειρητική διάγνωση, την καθοδήγηση κατά τη χειρουργική εκτομή και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη χορηγούμενη θεραπεία [25].

Η τεχνική του  $T_1$ -ρ Imaging μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση μακρομοριακών αλληλεπιδράσεων. Πιθανές εφαρμογές είναι η αξιολόγηση των ορίων της περιοχής ενός όγκου, των νευροεκφυλιστικών ασθενειών, της απομυελίνωσης και των ψυχιατρικών παθήσεων [25].

Η διαφοροποίηση των τύπων του εγκεφαλικού οιδήματος έγκειται στις διαφορετικές αλληλεπιδράσεις χαμηλών συχνοτήτων μεταξύ των μακρομορίων και

του νερού που περιέχεται στον όγκο του εγκεφάλου. Ανάλογα επηρεάζονται τα αποτελέσματα που θα δώσει η T<sub>1</sub>-ρ απεικονιστική μέθοδος [25].

Μία σχετική εφαρμογή πραγματοποιήθηκε σε 23 ασθενείς (11 άνδρες, 12 γυναίκες) από 34 έως 76 ετών, οι οποίοι είχαν διαγνωστεί με όγκο του εγκεφάλου. Οι 3 ομάδες μελέτης απαρτίζονταν από 9 άτομα που είχαν υποστεί μεταστάσεις, 8 άτομα που παρουσίαζαν γλοιώματα χαμηλού βαθμού και 6 άτομα που παρουσίαζαν γλοιοβλαστώματα. Οι προεγχειρητικές εξετάσεις έγιναν με τη μέθοδο του 3D T<sub>1</sub>-ρ Imaging σε μια MR απεικονιστική συσκευή των 3.0T. Η διαδικασία περιελάμβανε τα εξής : εντοπιστής 3 επιπέδων (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς 8.5/1.6ms), οβελιαία T<sub>1</sub>-weighted spin-echo (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς 600/17 ms), αξονική 3D T<sub>2</sub>-weighted fast spin-echo (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς 3000/102ms), αξονική FLAIR (=Fluid Attenuated Inversion Recovery) (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς/Χρόνος Αντιστροφής 10000/148/2200ms), αξονική DWI (=Diffusion Weighted Imaging) (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς 10000/99 ms, πάχος τομής/διάκενο μεταξύ τομών 5/0 mm, μέγεθος μήτρας (matrix) 256×256×24, οπτικό πεδίο (FOV) 24cm, b-value 1000s/mm<sup>2</sup>), 3D T<sub>1</sub>-ρ Imaging και 3D T<sub>1</sub>-weighted SPGR (=SPoiler Gradient Recalled acquisition) Imaging αυξημένης αντίθεσης (Χρόνος Επανάληψης/Χρόνος Ηχούς 34/8ms, πάχος τομής/διάκενο μεταξύ τομών 1.5/0mm) [25]. Η απεικόνιση πραγματοποιήθηκε πριν από την ενδοφλέβια χορήγηση gadolinium contrast (το οποίο εισέρχεται στο εσωτερικό του σώματος και έτσι αποκτώνται MR εικόνες υψηλής ποιότητας και αντίθεσης), χρησιμοποιώντας μια ακολουθία παλμών 3D ψευδο-σταθερής fast spin-echo απόκτησης που έχει δημιουργηθεί με μαγνήτιση [25],<sup>8</sup>. Οι απεικονιστικές παράμετροι ήταν οι ακόλουθες : ανάλυση 0.9×0.9×1.6mm, οπτικό πεδίο (FOV) 280×196mm, 120 τομές, 0.5 αριθμός διεγέρσεων (NEX), 2X ARC παράλληλη απεικόνιση στην κατεύθυνση της κωδικοποιημένης φάσης, μήκος ηχούς εκπαίδευσης ίσο με 12, spin lock συχνότητα 500Hz, χρόνος spin lock (TSL) ίσος με 2, 10, 40, 60, 80 και 100ms. Ο συνολικός χρόνος σάρωσης για την απόκτηση των 3D T<sub>1</sub>-ρ δεδομένων ήταν 3.5min επεξεργασίας MR εικόνας [25].

Οι εικόνες που αποκτήθηκαν με τις FLAIR, T<sub>1</sub>-ρ και SPGR μεθόδους μεταφέρθηκαν σε ένα εμπορικά διαθέσιμο workstation για μετεπεξεργασία ενώ η επεξεργασία εικόνας πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό FuncTool 9.4.05a.

<sup>8</sup> <https://www.insideradiology.com.au/gadolinium-contrast-medium/>

Χρησιμοποιώντας το λογισμικό  $T_2$  χαρτογράφησης FuncTool, τα σύνολα 3D  $T_1$ -ρ δεδομένων προσαρμόστηκαν σε ένα μονοεκθετικό μοντέλο το οποίο χρησιμοποιεί την προσαρμογή ελαχίστων τετραγώνων για την απόκτηση της  $T_1$ -ρ ή  $T_2$  τιμής μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος. Η περιοχή ενδιαφέροντος που επιλέχθηκε ήταν ίση με  $50\text{mm}^2$  και βρισκόταν μέσα σε φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία στο αντίθετο ημισφαίριο από εκείνο που βρισκόταν ο κακοήθης όγκος. Ένα κατώφλι σχεδιάστηκε για να περιορίσει την κλίση στους  $T_2$  υπολογισμούς λόγω της συνεισφοράς του θορύβου στο background με τις καθυστερημένες ηχούς. Η  $T_2$  χαρτογράφηση από το FuncTool βασίζεται σε ένα μονοεκθετικό φθίνον μοντέλο που ακολουθεί την εξής μέθοδο

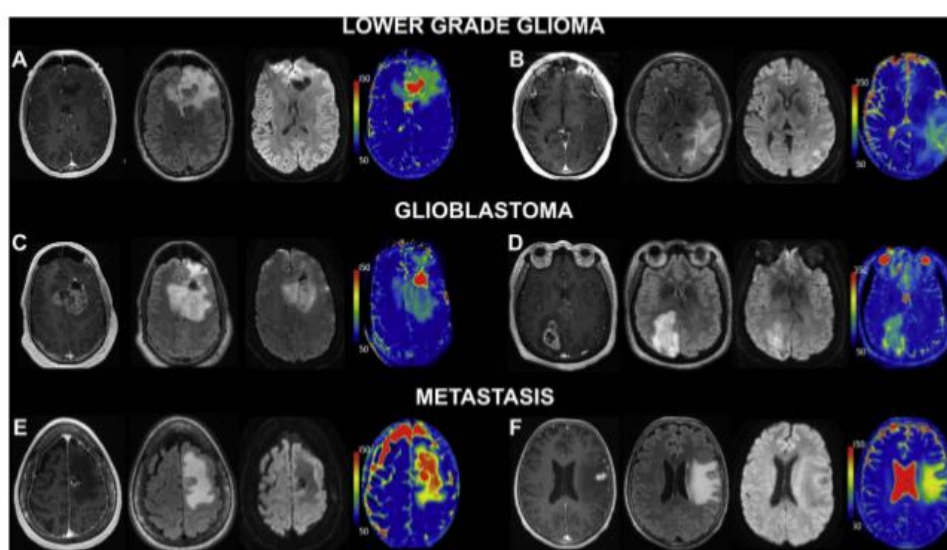
- 1) Επιλέγει τις 3 πρώτες ηχούς και παίρνει τον λογάριθμο. Εάν έχουμε μονοεκθετική πτώση παίρνουμε μια γραμμική προσαρμογή των 3 ηχών.
- 2) Υπολογίζει τον γραμμικό συντελεστή παλινδρόμησης  $R$  (linear regression coefficient).
- 3) Προσθέτει την επόμενη ηχώ της καμπύλης, γραμμικοποιεί και καθορίζει τον  $R'$ .
- 4) Εάν ο  $R'$  δεν διαφέρει περισσότερο από την τιμή ενός προκαθορισμένου κατωφλίου, η επανάληψη με τις επόμενες ηχούς συνεχίζεται μέχρι να φτάσει στην τελευταία ή μέχρι να σταματήσει να ισχύει η συνθήκη.
- 5) Εάν η διαφορά  $R - R'$  είναι μεγαλύτερη από το προκαθορισμένο κατώφλι, οι υπολογισμοί σταματούν. Εάν αυτό συμβεί στην πρώτη επανάληψη, το pixel γίνεται μαύρο (blacked out) [25].

Οι  $T_1$  χάρτες που υπολογίστηκαν σε μία βάση voxel-by-voxel από τα σύνολα  $T_1$ -ρ απεικονιστικών δεδομένων, ευθυγραμμίστηκαν με τις FLAIR και SPGR αυξημένης αντίθεσης εικόνες στην ίδια αξονική θέση και ανάλυση. Για κάθε διαξονικό επίπεδο της  $T_1$ -ρ απεικόνισης, οι ευθυγραμμισμένες περιοχές ενδιαφέροντος προσδιορίζονταν χειροκίνητα γύρω από τις μη αυξημένης αντίθεσης (NCE)  $T_2$ /FLAIR ανωμαλίες και τη φαινομενικά φυσιολογική λευκή ουσία της αντίθετης πλευράς (NAWM) επιτρέποντας την πραγματοποίηση της  $T_1$ -ρ μέτρησης. Οι περιοχές ενδιαφέροντος στους  $T_1$ -ρ χάρτες διορθώθηκαν χειροκίνητα για την αποφυγή περιοχών αύξησης της αντίθεσης και κυστικών/νεκρωτικών αλλαγών. Οι volumes των NCE κακοηθειών υπολογίστηκαν με ανάλυση της περιοχής ενδιαφέροντος. Η δημιουργία των περιοχών ενδιαφέροντος επέτρεψε τη συλλογή μέσων τιμών για κάθε περιοχή ενδιαφέροντος

ανά αξονική τομή. Στη συνέχεια οι μεμονωμένες μέσες τιμές σταθμίστηκαν με την περιοχή ενδιαφέροντος για να υπολογιστεί ο μέσος όρος των  $T_1$ -ρ μέσων τιμών για τις NCE περιοχές ενδιαφέροντος από το συνολικό οίδημα γύρω από την κακοήθεια [25].

Ο υπολογισμός όλων των  $T_1$ -ρ τιμών πραγματοποιήθηκε σε χρονικό διάστημα της τάξης των ms. Για τον υπολογισμό του μέσου όρου και του 95% των διαστημάτων εμπιστοσύνης των τιμών  $T_1$ -ρ και ADC (=Apparent Diffusion Coefficient) στις διαφορετικές ομάδες μελέτης, διεξήχθησαν περιγραφικές στατιστικές. Για την σύγκριση των NCE volumes, των μέσων NCE  $T_1$ -ρ και ADC τιμών και των μέσων NAWM  $T_1$ -ρ και ADC τιμών διεξήχθη μονόδρομη ανάλυση (ANOVA). Μετέπειτα συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της μεθόδου Bonferroni-Holm. Μια p-value < 0.05 θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική [25].

Σε όλους τους συμμετέχοντες ασθενείς βρέθηκαν στοιχεία οιδήματος γύρω από τους κακοήθεις όγκους. Η μέση τιμή του NCE οιδήματος γύρω από την κακοήθεια ήταν  $44.5\text{cm}^3$  στην περίπτωση των μεταστάσεων,  $49.3\text{cm}^3$  στα χαμηλού βαθμού γλοιώματα και  $29.2\text{cm}^3$  στα γλοιοβλαστώματα. Στην Εικόνα 4.7 περιέχονται αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις μεταστάσεων, χαμηλού βαθμού γλοιωμάτων και γλοιοβλαστωμάτων για 6 συνολικά ασθενείς. Από αριστερά προς τα δεξιά φαίνονται τα αποτελέσματα των 3D  $T_1$ -SPGR, FLAIR, DWI μεθόδων καθώς και οι χρωματικοί χάρτες για κάθε περίπτωση [25].



Εικόνα 4.7 : 3D  $T_1$ -SPGR, FLAIR, DWI, χρωματικοί χάρτες για a,b) Γλοιώματα χαμηλού βαθμού, c,d) Γλοιοβλαστώματα, e,f) Περιπτώσεις μεταστάσεων [25].

Στον Πίνακα 8 σημειώνονται οι διαφοροποιήσεις των  $T_1$ -ρ τιμών ανάλογα με την κάθε εξεταζόμενη ομάδα, οι οποίες απεικονίζονται επίσης στο διάγραμμα της Εικόνας 4.8. Οι μέσες  $T_1$ -ρ τιμές προέκυψαν σημαντικά αυξημένες στις NCE ανωμαλίες στην περίπτωση των μεταστάσεων, ενώ μεταξύ των περιπτώσεων γλοιωμάτων και γλοιοβλαστωμάτων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές [25].

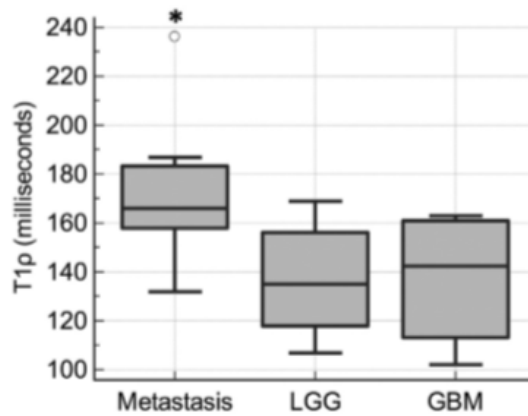
Πίνακας 9 : Σύγκριση των ευρημάτων της MRI [25].

<b>Tumor Group</b>	<b>Mean <math>T_1\rho_{NCE}</math> (95% CI)</b>
Metastasis (N = 9)	171.7 (152.7–190.7)
LGG (N = 8)	136.8 (121.5–152.1)
GBM (N = 6)	137.3 (117.3–157.3)
p-value	0.018

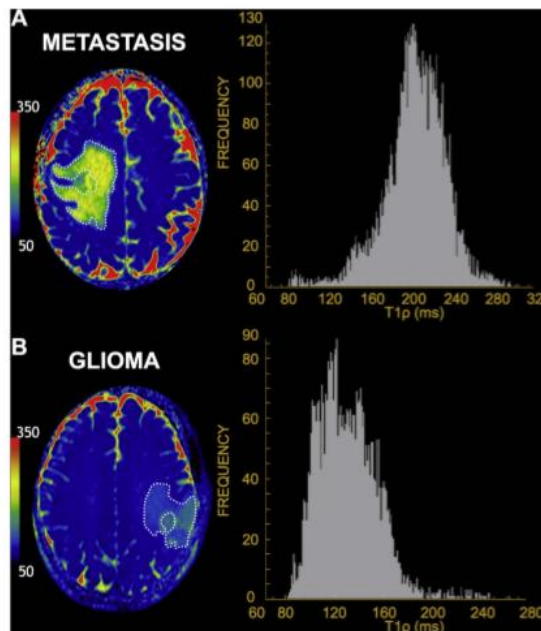
Στην Εικόνα 4.9 φαίνονται τα ιστογράμματα από επιλεγμένες αξονικές περιοχές ενδιαφέροντος σε μεταστατικούς όγκους και γλοιώματα. Τα ιστογράμματα των  $T_1$ -ρ τιμών φαίνονται μεγαλύτερα ως προς το ύψος και στενότερα ως προς το πλάτος στην περίπτωση των μεταστάσεων συγκριτικά με την περίπτωση των γλοιωμάτων [25].

Από την πραγματοποιηθείσα ποιοτική αξιολόγηση προέκυψε το συμπέρασμα ότι οι  $T_1$ -ρ τιμές είναι σημαντικά μεγαλύτερες στην περίπτωση των αγγειογενών οιδημάτων που σχετίζονται με τις μεταστάσεις των εγκεφαλικών όγκων, συγκριτικά με την περίπτωση των διηθητικών οιδημάτων που προκαλούνται από τα γλοιώματα. Οι ακριβείς μηχανισμοί που κυριαρχούν στην  $T_1$ -ρ χαλάρωση δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Ωστόσο μερικοί παράγοντες που επηρεάζουν την  $T_1$ -ρ MR απεικόνιση είναι η κλιμακωτή σύζευξη, οι αλληλεπιδράσεις διπόλου-διπόλου και οι διαδικασίες των χημικών ανταλλαγών. Στην περίπτωση των οιδημάτων που αναπτύσσονται γύρω από τους κακοήθεις όγκους πιστεύεται ότι βασικός παράγοντας που επηρεάζει την  $T_1$ -ρ απεικόνιση είναι το μακρομοριακό περιεχόμενο του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος. Στην περίπτωση των αγγειογενών οιδημάτων έχουμε αυξημένη αναλογία νερού προς πρωτεΐνη ενώ τα διηθητικά οίδημα έχουν μεγαλύτερο μακρομοριακό περιεχόμενο [25].





Εικόνα 4.8 : Οι μέσες T1-ρ τιμές στις διαφορετικές ομάδες μελέτης [25].



Εικόνα 4.9 : Χρωματικοί χάρτες και αξονικά NCE ιστογράμματα των περιοχών ενδιαφέροντος a) για έναν μεταστατικό όγκο, b) για ένα γλοίωμα [25].

#### 4.1.3 Εντοπισμός ανωμαλιών των εμβρυικών εγκεφάλων μέσω MRI

Η MRI αναδείχθηκε πρόσφατα ως ασφαλές εργαλείο για την απεικόνιση του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η αξιολόγηση με τη μέθοδο αυτή, πραγματοποιείται συνήθως σε περίπτωση που έχουν εντοπιστεί ανωμαλίες στον εγκέφαλο του εμβρύου μέσω υπερήχου. Οι MR εικόνες παρέχουν υψηλή ανάλυση και αντίθεση σε κυτταρικό επίπεδο. Είναι επομένως δυνατή η μελέτη δομών σε λεπτή κλίμακα καθώς και η ανίχνευση ανωμαλιών σε λεπτούς ιστούς (π.χ. λευκή/φαιά ουσία, βλάβες) [26]. Η

ταυτοποίηση των ανωμαλιών είναι καθοριστικής σημασίας για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διαχείριση της κατάστασης της εγκυμοσύνης και τη γέννα. Περιοριστικοί παράγοντες για την εμβρυική MRI είναι η κίνηση του εμβρύου, το εξαιρετικά μικρό μέγεθος των προς απεικόνιση δομών και η σημαντική απόσταση των δομών αυτών από το πηνίο του δέκτη. Η απεικονιστική διαδικασία διεξάγεται συνήθως μετά τις 22 εβδομάδες κύησης [27].

Η εμβρυική MRI πραγματοποιείται σε έναν μαγνητικό τομογράφο 1.5T που χρησιμοποιεί μια συστοιχία πηνίων πολλαπλών καναλιών ώστε να υπάρχει κάλυψη της κεφαλής του εμβρύου και του αυξημένου σηματοθορυβικού λόγου. Η διαδικασία συνήθως διαρκεί 45-60min [27]. Η μητέρα βρίσκεται σε άνετη ύπτια θέση (ανάσκελα) κατά την εξέταση έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η κίνηση του εμβρύου λόγω της οποίας μπορεί να δημιουργηθούν artifacts στην εικόνα. [26, 27]. Εάν η μητέρα αντιμετωπίζει πόνους στην πλάτη, μπορεί να ξαπλώσει προς την αριστερή μεριά και η εξέταση να διεξαχθεί σε εκείνη τη θέση. Επειδή δε χρησιμοποιείται νάρκωση, η εξέταση πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση υπερταχέων  $T_2$ -weighted ακολουθιών, διαδικασία γνωστή ως single-shot γρήγορη απόκτηση με επαναπροσδιορισμένες ηχούς. Μια μεμονωμένη  $T_2$ -weighted εικόνα αποκτάται σε διάστημα μικρότερο του ενός δευτερολέπτου με μειωμένη ευαισθησία στην κίνηση του εμβρύου. Κάθε εικόνα αποκτάται ξεχωριστά, επομένως η κίνηση επηρεάζει μόνο την τρέχουσα εικόνα κατά τη λήψη της οποίας το έμβρυο κινήθηκε. Με την προαναφερθείσα απεικονιστική μέθοδο, λαμβάνονται αξονικές, στεφανιαίες και οβελιαίες τομές του εμβρυικού εγκεφάλου. Τυπικές τιμές παραμέτρων είναι οι ακόλουθες : Χρόνος Ηχούς  $T_{E\text{ eff}} = 90\text{ms}$ , Χρόνος Επανάληψης  $T_R = 4500\text{ms}$ , εύρος ζώνης 25kHz, μέγεθος μήτρας (matrix)  $192 \times 60$ , αριθμός διεγέρσεων = 0.5, οπτικό πεδίο = 24cm [27].

Οι βαθμωτές echo-planar σε επίπεδα ηχών  $T_2$ -weighted εικόνες χρησιμοποιούνται κυρίως για την ανίχνευση αιμορραγιών και αποκτώνται μέσα σε 7sec σε αξονικά και στεφανιαία επίπεδα. Τυπικές παράμετροι είναι οι ακόλουθες : Χρόνος Επανάληψης  $T_R = 5290\text{ms}$ , Χρόνος Ηχούς  $T_E = 94\text{ms}$ , γωνία κλίσης =  $90^\circ$ , οπτικό πεδίο = 30cm, μέγεθος μήτρας (matrix)  $250 \times 250$ , αριθμός διεγέρσεων = 1, πάχος τομής = 3mm, skip = 0mm [27].

Οι  $T_1$ -weighted εικόνες με γρήγορη πολυεπίπεδη spoiled gradient-recalled απόκτηση στη σταθερή κατάσταση (Fast Multiplanar SPoiled Gradient Recalled -

FMPSPGR), χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση αιμορραγιών, λίπους και ασβεστωμάτων. Οι τυπικές παράμετροι στην περίπτωση αυτή είναι Χρόνος Επανάληψης  $T_R = 120\text{ms}$ , Χρόνος Ηχούς  $T_E =$  ελάχιστος, γωνία κλίσης =  $70^\circ$ , οπτικό πεδίο =  $24\text{cm}$ , μέγεθος μήτρας (matrix) =  $256 \times 160$ , αριθμός διεγέρσεων = 1, πάχος τομής =  $5\text{mm}$ , εύρος ζώνης =  $31.25\text{kHz}$ . Τέτοιες εικόνες είναι πιο ευαίσθητες στην εμβρυική κίνηση λόγω των μεγαλύτερων χρόνων απόκτησης και έχουν χαμηλότερη ποιότητα λόγω θορύβου [27].

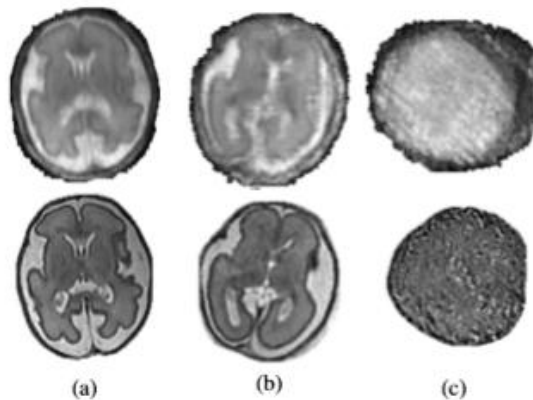
Προηγμένες MR απεικονιστικές τεχνικές όπως η DWI (= Diffusion Weighted Imaging) και η παράλληλη απεικόνιση έχουν επίσης εφαρμοστεί επιτυχώς για την απεικόνιση των εμβρυικών εγκεφάλων. Η τεχνική DWI παρέχει ποσοτικές πληροφορίες για την κίνηση του νερού και τις μικροδομές των κυττάρων και χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό εστιακών τραυματισμένων περιοχών καθώς και για την αξιολόγηση της ανάπτυξης του εγκεφάλου του εμβρύου. Οι single-shot echo planar DWI εικόνες αποκτώνται μέσα σε  $18\text{sec}$ . Οι απεικονιστικές παράμετροι είναι οι ακόλουθες : Χρόνος Επανάληψης  $T_R = 4500\text{sec}$ , Χρόνος Ηχούς  $T_E =$  ελάχιστος, οπτικό πεδίο =  $32\text{cm}$ , μέγεθος μήτρας (matrix) =  $128 \times 128$ , πάχος τομής =  $5\text{mm}$ , skip =  $2\text{mm}$ , εύρος ζώνης =  $167\text{kHz}$ . Οι κλίσεις εφαρμόζονται στις 3 ορθογώνιες διευθύνσεις χρησιμοποιώντας b-value των  $0\text{s/mm}^2$  και  $600\text{s/mm}^2$ . Για την περιοχή των εμβρυικών εγκεφάλων μπορεί επίσης να εφαρμοστεί παράλληλη απεικόνιση προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος σάρωσης και να αυξηθεί η ποιότητα των εικόνων [27].

Οι μέθοδοι διόρθωσης της κίνησης, με την ανακατασκευή ενός 3D volume υψηλής ανάλυσης από μια στοίβα 2D τομών αλλοιωμένων λόγω της κίνησης, έχουν φέρει την επανάσταση στην MRI των εμβρυικών εγκεφάλων. Μία προσέγγιση κατάτμησης και ανακατασκευής η οποία στοχεύει στη διόρθωση των αποτελεσμάτων που επιφέρει η κίνηση του εμβρύου κατά τη λήψη 2D MR τομών, περιλαμβάνει τα εξής βήματα :

- 1) Ανάπτυξη μιας αυτοματοποιημένης μεθόδου ώστε να περάσει μια μάσκα από τον εμβρυικό εγκέφαλο δηλαδή από όλες τις 2D τομές όλων των 3D στοιβών. Το βήμα αυτό αποτελεί μια μέθοδο προεπεξεργασίας για τη διόρθωση της κίνησης. Επιδιώκεται ένας βέλτιστος τρόπος κατάτμησης για την αντιμετώπιση περιπτώσεων κίνησης μεταξύ διαφορετικών στοιβών όπως και της κίνησης ανάμεσα στα «πακέτα» της ίδιας στοίβας.

- 2) Εφαρμογή ενός patch-based ταξινομητή τυχαίας κλίσης για την απόκτηση μιας slice-by-slice πιθανοτικής κατάτμησης του εγκεφάλου η οποία βελτιστοποιείται με ένα 3D CRF.
- 3) Γνωρίζοντας την ηλικία του εμβρύου σε εβδομάδες κύησης, λαμβάνεται υπόψιν το μέγεθος του εμβρυϊκού εγκεφάλου στις διαδικασίες ανίχνευσης και κατάτμησης.
- 4) Κατά τη διόρθωση της κίνησης οι ευθυγραμμισμένες 2D τομές αξιοποιούνται για τη δημιουργία μιας 3D πιθανοτικής κατάτμησης του εγκεφάλου από όλες τις slice-by-slice πιθανοτικές κατατμήσεις. Για την αναβάθμιση του αποτελέσματος της κατάτμησης χρησιμοποιείται ένα CRF και συνεπώς βελτιώνεται το αποτέλεσμα της ανακατασκευής του 3D volume.

Στην Εικόνα 4.10 φαίνονται τα αποτελέσματα διόρθωσης της κίνησης για 3 διαφορετικές περιπτώσεις. Στην πάνω σειρά εικόνων φαίνεται η αρχική average όλων των στοιβών και στην κάτω σειρά παρατίθεται η τελική ανακατασκευή a) σε παράδειγμα που δεν υπάρχει σχεδόν καθόλου κίνηση, b) σε παράδειγμα που η κίνηση έχει διορθωθεί επιτυχώς, c) σε παράδειγμα που ο εγκέφαλος δεν είναι αναγνωρίσιμος στην average εικόνα και η διόρθωση αποτυγχάνει [28].

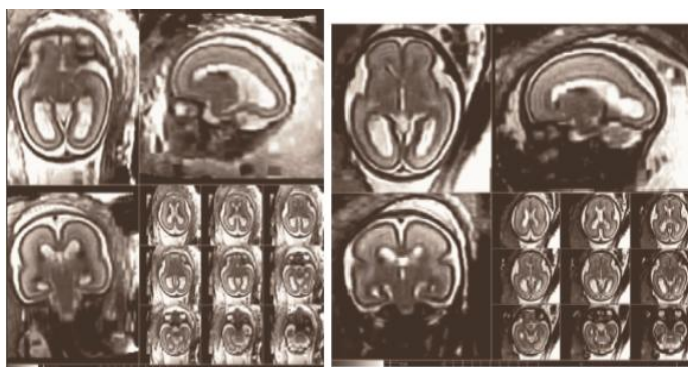


Εικόνα 4.10 : Διόρθωση κίνησης σε MR εικόνες εμβρυϊκού εγκεφάλου a) αμελητέα κίνηση, b) επιτυχημένη διόρθωση, c) αποτυχία διόρθωσης [28].

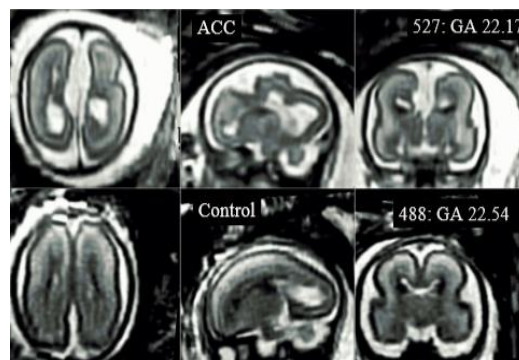
Ο ρόλος της εμβρυϊκής MRI συνίσταται στην περαιτέρω ανάλυση των ανησυχητικών ευρημάτων αλλά και στην ανίχνευση επιπρόσθετων ανωμαλιών οι οποίες δεν είναι ορατές σε ένα υπερηχογράφημα. Οι πιο συνηθισμένες ενδείξεις για την πραγματοποίηση εμβρυϊκής MRI περιλαμβάνουν την κοιλιομεγαλία

(ventriculomegaly), τις ανωμαλίες των corpus callosum και posterior fossa και τις επιπλοκές της ύπαρξης μονοχοριονικών διδύμων [27].

Η κοιλιομεγαλία αναφέρεται σε πλάτος κοιλιών μεγαλύτερο ή ίσο των 10mm, το οποίο μετριέται στο οπίσθιο περιθώριο του glomus του χοροειδούς πλέγματος (Εικόνα 4.11). Μπορεί να είναι αποτέλεσμα αναπτυξιακών, καταστρεπτικών και αποφρακτικών διεργασιών ή και συνδυασμός όλων των παραπάνω. Εάν το πρόβλημα αυτό ανιχνευθεί μέσω υπερήχου, πραγματοποιείται MRI για τον εντοπισμό πρόσθετων ανωμαλιών από τις οποίες διεξάγεται ένα συμπέρασμα για την αιτιολογία της κοιλιομεγαλίας και για την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος του εμβρύου. Στο 50% των περιπτώσεων ανιχνεύονται πρόσθετες ανωμαλίες όπως agenesis του corpus callosum (Εικόνα 4.12), δυσμορφίες του φλοιού, περικολιακή ετεροτοπία, ημιμεγαλεγκεφαλία, πολυκυστική εγκεφαλοδυσπλασία και ενδοκοιλιακή αιμορραγία. Εάν από τον υπέρηχο δεν έχουν ανιχνευθεί πρόσθετες ανωμαλίες και γενικότερα δεν υπάρχουν άλλες προγεννητικές ή κατά τη γέννα επιπλοκές, η ανάπτυξη του εμβρυικού νευρικού συστήματος αναμένεται φυσιολογική στο 94% των περιπτώσεων για μέγεθος κοιλιών < 12mm και στο 85% των περιπτώσεων για μέγεθος κοιλιών μεταξύ 12mm και 15mm [26, 27].



Εικόνα 4.11 : Ευρήματα κοιλιομεγαλίας σε MR εικόνες εμβρυικού εγκεφάλου [26].



Εικόνα 4.12 : MR εικόνες εμβρυικού εγκεφάλου με ευρήματα Agenesis του Corpus Callosum (ACC, πάνω σειρά) και φυσιολογικού εμβρυικού εγκεφάλου (Control, κάτω σειρά) [26].

## **4.2 Η συμβολή του 3D Imaging στην Οδοντιατρική**

### **4.2.1 Δημιουργία εικονικού μοντέλου ορθοδοντικής χειρουργικής**

Η Ορθοδοντική χειρουργική περιλαμβάνει κλινικές εφαρμογές στις οποίες μπορεί να μεσολαβήσει κάποιο χρονικό περιθώριο μεταξύ της αρχικής παρουσίασης του προβλήματος και της πραγματοποίησης της επέμβασης. Στο διάστημα αυτό, οι ασθενείς υφίστανται σταδιακά την απαραίτητη ορθοδοντική θεραπεία και τις αλλαγές που αυτή περιλαμβάνει και υποβάλλονται σε κλινικές εξετάσεις και 2D κεφαλομετρικές ακτινογραφίες. Η 3D οπτικοποίηση των περιοχών ενδιαφέροντος και η ανάλυση των δεδομένων από υπολογιστές βοηθούν στον προγραμματισμό της θεραπείας, την παρακολούθηση της πραγματοποιηθείσας προόδου και την επιλογή της κατάλληλης χρονικής στιγμής διεξαγωγής της επέμβασης. Κατά την εικονική επέμβαση οι ειδικοί μπορούν επιπλέον να εκτελέσουν τις απαιτούμενες περίπλοκες κινήσεις στις τρεις διαστάσεις. Είναι επίσης δυνατή η κατασκευή ιατρικών μοντέλων για την εκτίμηση της έκτασης κάποιας παραμόρφωσης αλλά και εξατομικευμένων εμφυτευμάτων όπως μια ολόκληρη κροταφογναθική άρθρωση για περιπτώσεις αποκατάστασης. Η κατασκευή των αντικειμένων αυτών πραγματοποιείται από εταιρίες μοντελοποίησης [29]. Στην υποενότητα αυτή θα αναφερθούμε στην ανάπτυξη ενός μοντέλου εικονικής ορθοδοντικής επέμβασης βάσει 3D απεικονιστικών δεδομένων.

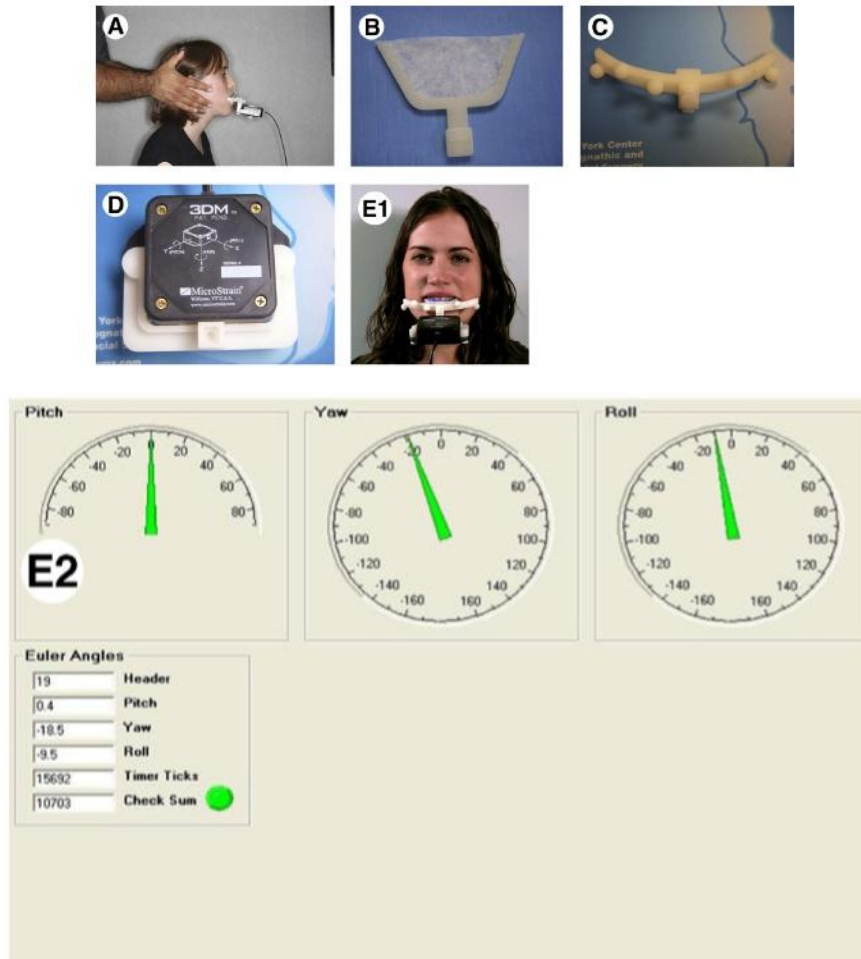
Αρχικά για κάθε ασθενή λαμβάνονται ιατρικά αρχεία τα οποία περιλαμβάνουν κλινικές μετρήσεις των κοπήρων της άνω γνάθου σε κατάσταση ηρεμίας, ασυμμετριών της μέσης γραμμής και αποκλίσεων άλλων σκελετικών δομών του προσώπου όπως τα μάτια, τα αυτιά και το σαγόνι. Λαμβάνονται επίσης υπόψιν και άλλες ανωμαλίες του προσώπου σε επίπεδο μαλακών ιστών. Τα μοντέλα της άνω και της κάτω γνάθου και χυτεύονται σε πέτρα. Ο ασθενής φωτογραφίζεται έχοντας το κεφάλι στη φυσική του στάση και φορώντας έναν προσανατολιστικό αισθητήρα απαραίτητο για 3D planning, ο οποίος καταγράφει τον προσανατολισμό του κεφαλιού στους άξονες x, y, z. Η καταγραφή αυτή γίνεται μετρώντας τα pitch, roll, yaw σε μοίρες με τη χρήση ενός bite-registration συστήματος (Εικόνα 4.13). Το bite-registration σύστημα περιλαμβάνει ένα bite-fork, έναν αισθητήρα προσανατολισμού και μια face bow συσκευή με ακτινογραφικούς δείκτες [29].

Το bite-registration επιτυγχάνεται όταν ο ασθενής δαγκώνει κεντρικά στο bite-fork το οποίο είναι εγκατεστημένο στη face-bow συσκευή και στον αισθητήρα προσανατολισμού. Ο αισθητήρας προσανατολισμού συνδέεται σε έναν υπολογιστή όπου καταγράφεται σε μοίρες η χωρική σχέση των bite fork-face bow-αισθητήρας προσανατολισμού (pitch, roll, yaw) ενώ ο ασθενής στέκεται με το κεφάλι στη φυσική του θέση [29].

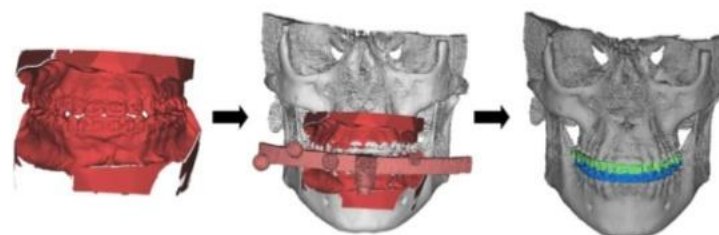
Οι 3D εικόνες αποκτώνται με τη χρήση ενός αξονικού τομογράφου ενώ ο ασθενής είναι ξαπλωμένος ανάσκελα και η μασητική/επιπλαστική επιφάνεια είναι παράλληλη με το gantry της διάταξης (τομές 0.75-1.25mm και οπτικό πεδίο 20-25cm). Αντί του απλού αξονικού τομογράφου μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένας Cone Beam-CT (μέγεθος voxels 0.3-0.4mm, χρόνος σάρωσης 29.9-40s). Τα δόντια του ασθενούς πρέπει να βρίσκονται σε θέση σύγκλισης (συνεσφιγμένα) και η κάτω γνάθος σε κεντρική θέση καθώς ο ασθενής δαγκώνει στο bite-fork. Οι ακτινογραφικοί δείκτες της face-bow συσκευής βοηθούν τους τεχνικούς της εταιρίας μοντελοποίησης να εκτελέσουν δύο βασικά βήματα, την επικάλυψη ψηφιακών οδοντικών μοντέλων που έχουν αποκτηθεί από έναν σαρωτή επιφάνειας με laser πάνω στις CBCT σαρώσεις και την ευθυγράμμιση των σκελετικών δομών στη φυσική θέση του κεφαλιού στα απεικονιστικά δεδομένα. Τα ασυμπίεστα DICOM απεικονιστικά δεδομένα από το CT/CBCT σαρωτή εισάγονται κατευθείαν στην εταιρία μοντελοποίησης και γίνονται προσπάθειες μείωσης των artifacts που προκύπτουν λόγω μεταλλικών αντικειμένων [29].

Τα μοντέλα της άνω και της κάτω γνάθου και της ιδανικής σύγκλισης των δοντιών τα οποία έχουν κατασκευαστεί σε πέτρα, αρθρώνονται και σημειώνονται από τον ειδικό στην τελική τους θέση (δηλαδή σύμφωνα με το επιθυμητό αποτέλεσμα). Για τη δημιουργία ενός ολόκληρου μοντέλου του κρανίου τα laser surface scans των προαναφερθέντων ανατομικών μοντέλων ενσωματώνονται στις CT/CBCT εικόνες (Εικόνα 4.14). Σε περιπτώσεις που απαιτείται οστεοτομή στην περιοχή της άνω γνάθου, αποστέλλονται στην εταιρία μοντελοποίησης δύο σύνολα ανατομικών μοντέλων. Το πρώτο σύνολο μοντέλων δεν έχει τμηθεί. Το επόμενο σύνολο μοντέλων έχει τμηθεί και προσαρμολογείται στο μοντέλο της κάτω γνάθου επιτυγχάνοντας την κατάλληλη σύγκλιση των δοντιών. Αποτελεί δηλαδή την προσχεδιασμένη μορφή της επιθυμητής διάταξης και βοηθάει στην αύξηση της ακρίβειας όσον αφορά τη

δημιουργία των προσθετικών μοσχευμάτων η οποία θα πραγματοποιηθεί από την εταιρία μοντελοποίησης [31].



Εικόνα 4.13 : a-c, e1) Το bite-fork της bite-registration συσκευής, d, e2) ο αισθητήρας προσανατολισμού [29].



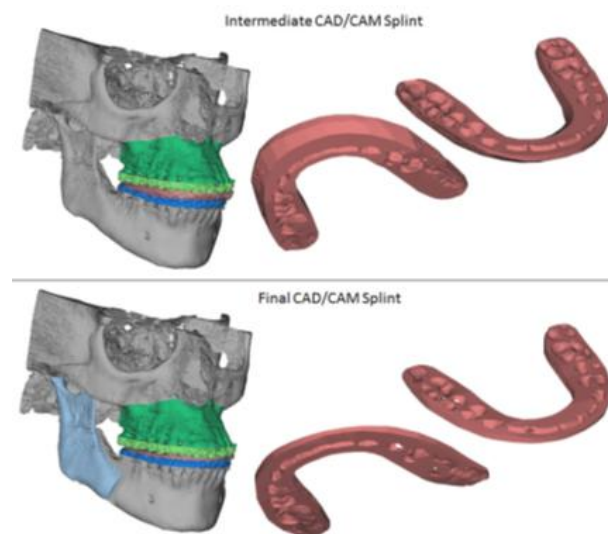
Εικόνα 4.14 : Ενσωμάτωση laser scan του ανατομικού μοντέλου στην 3D εικόνα [29].

Για την πραγματοποίηση διαδικτυακής συνάντησης (Web meeting) μεταξύ των χειρουργών ιατρών και της εταιρίας μοντελοποίησης, αποστέλλονται στην εταιρία τα DICOM δεδομένα και άλλες μετρήσεις, φωτογραφίες των ασθενών όπου στέκονται

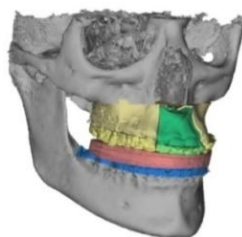


με το κεφάλι στη φυσική του θέση καθώς και αναφορές προηγούμενων χειρουργικών σχεδιασμών. Για τον προγραμματισμό ορισμένων κινήσεων χρησιμοποιούνται επίσης λογισμικά όπως το Dolphin Imaging. Το υπόλοιπο της διαδικασίας του προεγχειρητικού σχεδιασμού εκτελείται χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων που περιέχονται οι ιατρικές πληροφορίες για τον ασθενή, όπως και τα εικονικά μοντέλα που δημιουργήθηκαν από την εταιρεία μοντελοποίησης [29].

Τα 3D μοντέλα και οι αντίστοιχες εικόνες εξετάζονται την εταιρεία μοντελοποίησης. Η προγραμματισμένη εικονική επέμβαση εκτελείται στο 3D διαδραστικό λογισμικό SimPlant OMS. Με τη χρήση των 3D εικόνων οι εικονικές οστεοτομές εκτελούνται προσομοιώνοντας την κίνηση των οστικών τμημάτων. Οι CAD δομές (Εικόνα 4.15) σχεδιάζονται και υλοποιούνται από την εταιρεία μοντελοποίησης. Η εικονική χειρουργική επέμβαση και η κατασκευή των δομών μπορούν να πραγματοποιηθούν και σε περίπτωση που απαιτούνται πολλαπλές οστεοτομές (Εικόνα 4.16) [29].



Εικόνα 4.15 : Σχεδιασμός ενδιάμεσων και τελικών δομών [29].



Εικόνα 4.16 : Περίπτωση πολλαπλών οστεοτομών και περίπλοκων οστικών κινήσεων [29].

#### 4.2.2 *Ανάπτυξη βασισμένης στο 3D Imaging τεχνικής εξαγωγής δοντιών*

Η χειρουργική εξαγωγή είναι μια κοινή οδοντιατρική τεχνική. Η συμβατική μέθοδος εξαγωγής περιλαμβάνει την τομή των ριζών των δοντιών και κάποιων οστών και την αφαίρεση των υπολειπόμενων οστικών και οδοντικών τμημάτων. Η τεχνική αυτή είναι εν γένει γρήγορη και αξιόπιστη. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις τίθενται προκλήσεις (π.χ. περιορισμός του οπτικού πεδίου λόγω αιμορραγίας). Επίσης μπορεί να συμβούν επιπλοκές όπως η νέκρωση των οστών στα οποία πραγματοποιείται τομή και η πρόκληση βλαβών σε γειτονικές ζωτικές δομές όπως τα νεύρα και οι κοιλότητες της άνω γνάθου στην περίπτωση δοντιών με «μπερδεμένες» ρίζες. Η ανάπτυξη μεθόδου εξαγωγής δοντιών βάσει 3D ιατρικών εικόνων και με τη χρήση υπολογιστικών συστημάτων έχει στόχο την αντικατάσταση της συμβατικής χειρουργικής προσέγγισης από μια λιγότερο επεμβατική τεχνική. Ακολούθως περιγράφεται μια τέτοια διαδικασία [30].

Για τον ασθενή ο οποίος πρόκειται να υποστεί εξαγωγή ενός ή περισσότερων δοντιών, κατασκευάζεται ένα (εξατομικευμένο) γύψινο μοντέλο της περιοχής προκειμένου να αξιολογηθεί η ακρίβεια του τελικού αποτελέσματος. Ο ασθενής ύστερα υποβάλλεται σε ακτινογραφίες (CT ή CBCT) για την απόκτηση 3D εικόνων βάσει των οποίων θα γίνει ο προγραμματισμός της θεραπείας. Στις εικόνες αυτές πραγματοποιείται κατάτμηση ώστε να διαχωριστούν τα οστά, τα δόντια και οι υπόλοιπες δομές. Με αυτόν τον τρόπο εκτιμάται η πυκνότητα των οστών και εντοπίζονται γειτονικές ζωτικές δομές όπως τα νεύρα. Σημαντικές παράμετροι για τις προς αφαίρεση ρίζες είναι η θέση, οι γωνίες που σχηματίζουν, η εγγύτητά τους με τα οστά και άλλες δομές και το βάθος των διακλαδώσεών τους [30].

Ο προεγχειρητικός σχεδιασμός γίνεται για τη δημιουργία στεντ με κατάλληλα μικρά ανοίγματα ώστε οι χειρουργικές του θήκες (surgical burs) να φτάσουν τις ρίζες, τα οστά και τη μεταξύ τους επιφάνεια με βέλτιστο προσανατολισμό. Τα ανοίγματα επιτρέπουν στα τρυπάνια (drills) να περάσουν με ακρίβεια στις περιοχές ανάμεσα στις ρίζες (weak areas) όπως αυτές φαίνονται από τις 3D εικόνες. Τα ανοίγματα σχεδιάζονται δηλαδή σαν άδειες γραμμές, σημεία ή περιοχές σε ένα εικονικό εξατομικευμένο στεντ σε αντιστοιχία με τις περιοχές όπου πρόκειται να γίνουν οι τομές. Η διαδικασία αυτή πρόκειται για δημιουργία CAD αντικειμένου. Η τελική σχεδίαση μετατρέπεται σε STL αρχείο και μεταφέρεται σε έναν 3D printer ο οποίος μπορεί να εκτυπώσει πλαστικό και να επεξεργαστεί μέταλλο. Οι weak areas

αντιστοιχούν στο μεταλλικό μέρος του στεντ ενώ το υπόλοιπο κατασκευάζεται από πλαστικό (Εικόνα 4.17) [30].

Στα drills μπορούν επιπλέον να προστεθούν σκληρά πλαστικά φράγματα (stoppers) για τον καθορισμό του βάθους της τομής και την αποφυγή τραυματισμών (Εικόνα 4.18). Η τοποθέτηση των stoppers γίνεται σύμφωνα με μετρήσεις που έχουν ληφθεί από τις 3D ανατομικές εικόνες [30].

Το 3D printed στεντ προσαρμόζεται στο γύψινο ανατομικό μοντέλο για να ελεγχθεί η εφαρμογή του. Εάν η εφαρμογή είναι ικανοποιητική, το στεντ αποστειρώνεται και τοποθετείται στην απαιτούμενη περιοχή της άνω ή της κάτω γνάθου του ασθενούς. Οι τομές πραγματοποιούνται με τη χρήση drills που διαθέτουν stoppers, στα ανοίγματα που έχουν δημιουργηθεί. Στόχος είναι η ασφαλής αφαίρεση του δοντιού και των υπολειπόμενων τμημάτων (undercuts) γύρω από αυτό. Επειδή το στεντ προσφέρει άμεση πρόσβαση στην περιοχή που πρέπει να γίνει τομή, δεν είναι αναγκαία η ύπαρξη μεγάλου οπτικού πεδίου [30].

Η χρήση της παραπάνω μεθόδου έχει στόχο της μείωσης του πόνου και της μετεγχειρητικής αιμορραγίας. Ωστόσο παρουσιάζονται περιορισμοί που αφορούν την εξειδικευμένη διαδικασία σχεδίασης, την ανάγκη ύπαρξης ειδικών 3D printers και το εκτεταμένο χρονικό διάστημα που απαιτεί η πραγματοποίησή της σε σχέση με τη συμβατική μέθοδο [30].



Εικόνα 4.17 : Χειρουργικό στεντ για την αφαίρεση υπολειπόμενων ριζών του πρώτου τραπεζίτη της κάτω γνάθου [30].



Εικόνα 4.18 : Stopper τοποθετημένος στο εργαλείο κοπής για τον καθορισμό του βάθους της τομής [30].

#### **4.2.3 Σχεδιασμός οδοντικών εμφυτευμάτων με την εφαρμογή ανάλυσης πεπερασμένων στοιχείων και τεχνικών υπολογιστικής νοημοσύνης**

Ένα σύστημα οδοντικών εμφυτευμάτων (implants) αποτελείται από το μόσχευμα (transplant) το οποίο εμφυτεύεται στην άνω ή στην κάτω γνάθο του ασθενούς και από ένα στήριγμα (abutment) το οποίο «συνοδεύει» το εμφύτευμα αφότου αυτό εγκατασταθεί επιτυχώς στην οστική δομή. Η εφαρμογή μηχανικών εξαρτημάτων ως εμφυτεύματα δοντιών είναι μια από τις δημοφιλέστερες τεχνικές οδοντικής αποκατάστασης, με υψηλά ποσοστά επιτυχίας. Πρόσφατες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στη βελτιστοποίηση του σχήματος και του υλικού των οδοντικών εμφυτευμάτων. Οι μικροπιέσεις στη διεπιφάνεια οστού-εμφυτεύματος πρέπει γενικότερα να κυμαίνονται μεταξύ 1500-3000μ.ε. Το πορώδες οδοντικό εμφύτευμα πρέπει δηλαδή να σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε η μικροπίεση να βρίσκεται μέσα στα προαναφερθέντα όρια και η τιμή της να βρίσκεται κοντά στα 2500 μ.ε. Σημαντικός περιορισμός στο πρόβλημα του σχεδιασμού είναι ότι η τιμή της πίεσης του εμφυτεύματος πρέπει να είναι 350MPa εφόσον το υλικό που χρησιμοποιείται είναι κράμα τιτανίου [31].

Η ανάλυση ή μέθοδος πεπερασμένων στοιχείων (FEA ή FEM) χρησιμοποιείται ευρέως για την ανάλυση της κατανομής των πιέσεων στα οδοντικά εμφυτεύματα και στα οστά που τα περικλείουν. Η μέθοδος αυτή μπορεί να προσομοιώσει ένα περίπλοκο μηχανικό πρόβλημα διαιρώντας τη 3D γεωμετρία του σε απλούστερα στοιχεία. Τα απεικονιστικά δεδομένα αποκτώνται με CT ενώ το αντίστοιχο FEM μοντέλο δημιουργείται με τη χρήση ενός 3D σαρωτή ή μέσω MRI [31].

Ο γενετικός αλγόριθμος (GA) είναι ένας προσαρμοστικός αλγόριθμος αναζήτησης για τη λύση προβλημάτων με ή χωρίς περιορισμούς, τα οποία βασίζονται στη φυσική επιλογή (natural selection), δηλαδή τη διαδικασία που καθορίζει τη βιολογική εξέλιξη. Στην προκειμένη περίπτωση ο GA χρησιμοποιείται για τον βέλτιστο σχεδιασμό εξατομικευμένων συστημάτων οδοντικών εμφυτευμάτων, προσαρμόζοντας ανάλογα την αραιότητα του υλικού τους (porosity) και τις διαστάσεις τους. Οι αλγόριθμοι αυτοί ξεκινούν με ένα αρχικό σύνολο τυχαίων μεταβλητών που ονομάζονται πληθυσμός. Τα χρωμοσώματα είναι «άτομα» αυτού του πληθυσμού και αναπαριστούν λύσεις στο πρόβλημα. Κάθε χρωμόσωμα είναι μια συμβολοσειρά και εξελίσσεται μέσω διαδοχικών επαναλήψεων οι οποίες καλούνται

generations. Με τη χρήση συναρτήσεων προσαρμογής, τα χρωμοσώματα αξιολογούνται σε κάθε generation και τα χρωμοσώματα προσαρμογής επιλέγονται για να συνεισφέρουν σε γενετικές διεργασίες. Τα offsprings (παιδιά) είναι νέα χρωμοσώματα που δημιουργούνται με την εφαρμογή γενετικών διεργασιών (διασταύρωση = crossover, μετάλλαξη = mutation) στην επόμενη generation. Η διασταύρωση αφορά την πιθανοτική ανταλλαγή γενετικών πληροφοριών μεταξύ δύο τυχαίων γονέων διευκολύνοντας μια καθολική αναζήτηση της βέλτιστης λύσης, ενώ η μετάλλαξη αφορά την πρόκληση μιας μικρής πιθανοτικής αλλαγής στη γενετική κατασκευή, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μια τοπική αναζήτηση. Στην τρέχουσα εφαρμογή χρησιμοποιείται ένας απλός αντικειμενικός γενετικός αλγοριθμικός κώδικας. Στον Πίνακα 9 περιέχονται οι τιμές του προβλήματος βελτιστοποίησης το οποίο βασίζεται στον γενετικό αλγόριθμο [31].

Πίνακας 10 : Οι τιμές των παραμέτρων βελτιστοποίησης με τη χρήση γενετικού αλγορίθμου [31].

Parameters	Values
Population	500
Generation	500
Crossover Probability	0.95
Mutation Probability	0.01
Distribution index for crossover	2
Disribution index for mutation	20

Για το σχεδιασμό υλικών συστημάτων χρησιμοποιούνται επίσης τεχνητά νευρωνικά δίκτυα. Στην εφαρμογή που μελετάμε, μοντέλα τεχνητών νευρωνικών δικτύων λειτουργούν ως αντικειμενικές συναρτήσεις για τη βελτιστοποίηση βάσει γενετικού αλγορίθμου. Ο συνδυασμός τεχνητών νευρωνικών δικτύων με μια συνάρτηση επιθυμητότητας μπορεί επίσης να λειτουργήσει επιτυχώς ως μια αντικειμενική συνάρτηση βελτιστοποίησης στο σχεδιασμό υλικών με λεπτομερή χαρακτηριστικά [31].

Το νευρωνικό δίκτυο που χρησιμοποιείται για το σχεδιασμό των οδοντικών εμφυτευμάτων έχει από εμπρός τροφοδοσία (feed-forward) και αρχιτεκτονική πολλαπλών επιπέδων που προσομοιώνει την αντίληψη του εγκεφάλου (perceptron). Η

είσοδος και η έξοδος του δικτύου κανονικοποιούνται σε μία κλίμακα από το -1 έως το 1, σύμφωνα με τη σχέση

$$x^N = a + \frac{(x - x_{min})(b - a)}{x_{max} - x_{min}}$$

όπου το  $a$  είναι -1, το  $b$  είναι +1,  $x^N$  είναι η κανονικοποιημένη τιμή της μεταβλητής  $x$ ,  $x_{max}$  και  $x_{min}$  είναι η μέγιστη και η ελάχιστη τιμή του  $x$  αντίστοιχα. Για κάθε κρυφό κόμβο  $h_j$ , ο ζυγισμένος συνδυασμός των κανονικοποιημένων εισόδων  $x_i^N$  λειτουργεί σύμφωνα με μια υπερβολική εφαπτομενική συνάρτηση όπου ο αριθμός της εισόδου υποδεικνύεται από τον δείκτη  $i$  και ο αριθμός του κρυφού κόμβου από τον δείκτη  $j$ ,

$$h_j = \tanh(\sum W_{ji} x_i^N + b_j).$$

Μέσω της συνάρτησης αυτής φαίνεται ότι κάθε είσοδος συνεισφέρει σε κάθε κρυφό κόμβο. Ο νευρώνας εξόδου υπολογίζει ένα γραμμικό ζυγισμένο άθροισμα των εξόδων των κρυφών μονάδων ως

$$y = \sum W_j h_j + b$$

Στις παραπάνω εξισώσεις τα  $W_j$  και  $w_{ji}$  είναι τα βάρη και  $b$  είναι η κλίση. Οι βέλτιστες τιμές των βαρών καθορίζονται με την εκπαίδευση του δικτύου σε ένα σύνολο δεδομένων κανονικοποιημένων εισόδων-εξόδων. Η εκπαίδευση του δικτύου γίνεται με την προσαρμογή των βαρών  $w_{ji}$  έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί μια συνάρτηση σφάλματος η οποία βασικά είναι ένα κανονικοποιημένο άθροισμα τετραγωνικών σφαλμάτων [31].

Η συνάρτηση επιθυμητότητας χρησιμοποιείται για τη χαρτογράφηση της χαρακτηριστικής αξίας ενός προϊόντος μεταξύ 0 (μη αποδεκτό) και 1 (βέλτιστο επίπεδο). Η κεντρική ιδέα είναι να μεταφραστούν τα χαρακτηριστικά ενός προϊόντος σε μια αδιάστατη κλίμακα  $d$ .

$$\text{Ισχύει } d = \begin{cases} \left[ \frac{Y - Y_{min}}{k - Y_{min}} \right]^a, & Y_{min} < Y \leq k \\ \left[ \frac{Y - Y_{max}}{k - Y_{max}} \right]^b, & k < Y \leq Y_{max} \\ 0, & Y < Y_{min} \text{ ή } Y > Y_{max} \end{cases}$$

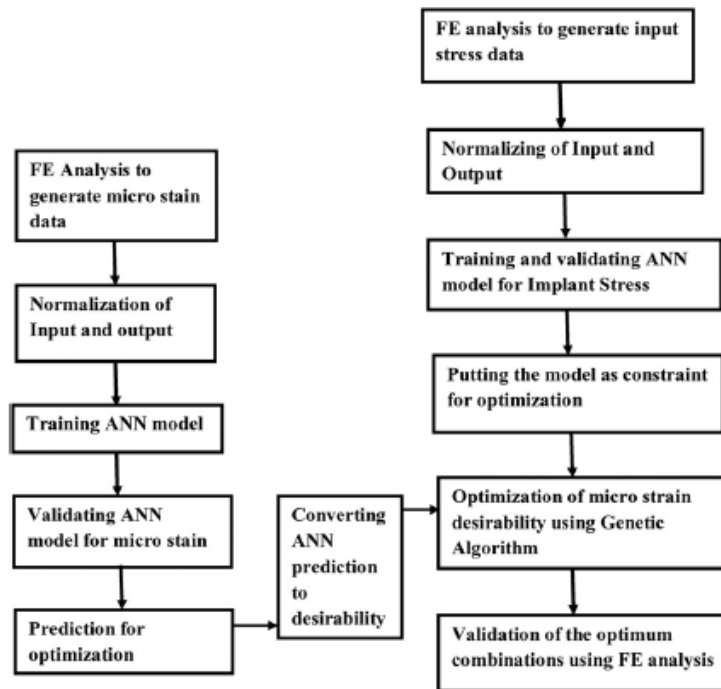
όπου  $d$  η επιθυμητότητα (desirability) με  $0 \leq d \leq 1$ ,  $Y$  η απόδοση του προϊόντος,  $Y_{max}$  η βέλτιστη αποδεκτή τιμή της απόδοσης,  $Y_{min}$  η αντίστοιχη ελάχιστη τιμή,  $k$  η

περισσότερο επιθυμητή τιμή με  $Y_{min} \leq k \leq Y_{max}$  και οι τιμές των a, b εξαρτώνται από το k και την κλίση της επιθυμητής συνάρτησης [31].

Για τη διαμόρφωση του συγκεκριμένου προβλήματος αναπτύχθηκαν δύο μοντέλα τεχνητών νευρωνικών δικτύων όπου χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα πρόβλεψης της μεθόδου πεπερασμένων στοιχείων για τις μικροπιέσεις της διεπαφής οστού-εμφυτεύματος και για την πίεση του εμφυτεύματος για διαφορετικά μήκη, και αραιότητες εμφυτεύματος σε διαφορετικές καταστάσεις του οστού ως ανεξάρτητες εισοδοί. Στον Πίνακα 10 παρατίθενται οι τιμές των μεταβλητών της βάσης δεδομένων που χρησιμοποιείται για εκπαίδευση και έλεγχο του νευρωνικού δικτύου. Η έξοδος που λαμβάνεται από το μοντέλο του νευρωνικού δικτύου, τίθεται σε μία συνάρτηση επιθυμητότητας με το άνω και κάτω όριό της να είναι 3000 και 1500 αντίστοιχα ενώ για την τιμή 2500 η συνάρτηση δίνει την τιμή 1. Το αποτέλεσμα της συνάρτησης επιθυμητότητας χρησιμοποιείται ως προσαρμογή (fitness) στο πρόβλημα βελτιστοποίησης όπου ένας απλός αντικειμενικός γενετικός αλγόριθμος χρησιμοποιείται για μεγιστοποίηση της επιθυμητότητας. Η διαδικασία βελτιστοποίησης συνοψίζεται διαγραμματικά στην Εικόνα 4.19 [31].

Πίνακας 11 : Οι μεταβλητές εισόδου και εξόδου με τις μέγιστες, ελάχιστες, μέσες τιμές τους καθώς και τις τιμές των τυπικών τους αποκλίσεων [31].

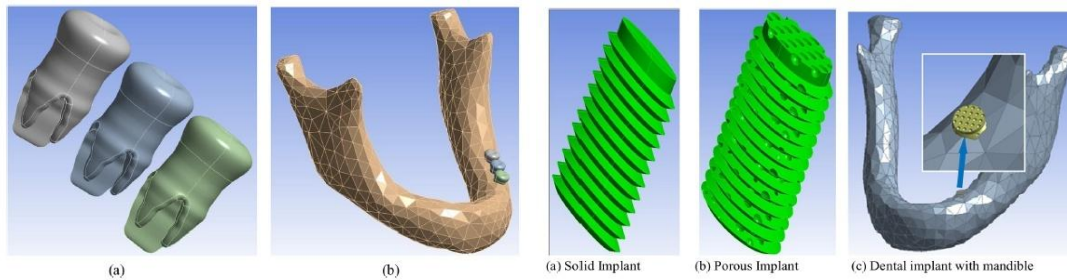
<b>Variables</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Mean</b>	<b>Std dev</b>
Bone Quality	1.87	4.37	3.12	0.8827
Porosity	0	20	10	10
Diameter (mm)	4	6	5	0.8164
Length (mm)	9	12	10.5	1.1180
Bone micro strain	143.6	3508.8	1134.3	666.7725
Implant Stress (MPa)	20.16	359.923	109.48888097	110.6575



Εικόνα 4.19 : Διάγραμμα ροής βέλτιστου σχεδιασμού οδοντικού εμφυτεύματος [31].

Τα 3D μοντέλα της κάτω γνάθου δημιουργούνται από τα DICOM δεδομένα που προέρχονται από CT σαρώσεις. Τα δεδομένα που μοντελοποιούν τη γεωμετρία της κάτω γνάθου υφίστανται επεξεργασία στο λογισμικό MIMICS. Έτσι δημιουργούνται τα 3D μοντέλα που εισάγονται στη συνέχεια στο ANSYS Workbench. Στην Εικόνα 4.20a φαίνονται τα 3D μοντέλα τραπεζιτών που προέρχονται από CT εικόνες στις οποίες στη συνέχεια εφαρμόστηκε ψηφιακή ανίχνευση ακμών και CAD μέθοδοι. Τα μοντέλα αυτά ενσωματώνονται στο 3D μοντέλο της κάτω γνάθου (Εικόνα 4.20b). Αφού τα μοντέλα εισαχθούν στο ANSYS, γίνεται ανάθεση παραμέτρων του υλικού των φυσικών δοντιών. Το επόμενο βήμα είναι η κατασκευή οδοντικών εμφυτευμάτων με συνδυασμό διαφορετικών διαστάσεων και πυκνοτήτων (Εικόνα 4.21a,b) και η τοποθέτηση κάθε μοντελοποιημένου εμφυτεύματος στη θέση που βρισκόταν το αντίστοιχο φυσικό δόντι. Στην εφαρμογή αυτή χρησιμοποιήθηκαν στην πράξη 120 CT εικόνες και κατασκευάστηκαν 180 διαφορετικά μοντέλα. Αφού τα εμφυτεύματα τοποθετήθηκαν στις κατάλληλες θέσεις, περάστηκε ένα πλέγμα 187 στερεών στοιχείων στο ANSYS Workbench (Εικόνα 4.21c) και το αρχείο των κόμβων και των στοιχείων μεταφέρθηκε στο ANSYS Mechanical APDL [31].





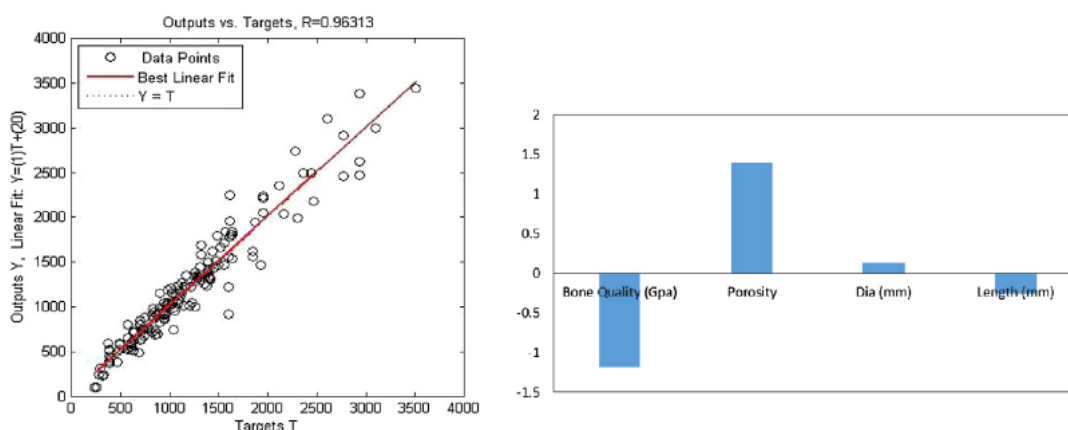
Εικόνα 4.20 : a) 3D μοντέλα τραπεζιτών, b) ενσωμάτωση μοντέλων τραπεζιτών στο 3D μοντέλο της κάτω γνάθου [31].

Εικόνα 4.21 : 3D μοντέλα για a) συμπαγές οδοντικό εμφύτευμα, b) πορώδες οδοντικό εμφύτευμα, c) ενσωμάτωση οδοντικού εμφυτεύματος στο 3D μοντέλο της κάτω γνάθου [31].

Η πίεση της διεπιφάνειας και οι μικροπιέσεις αξιολογούνται με βάση τα δεδομένα των φυσικών δοντιών. Κατά την ανάλυση υποτίθεται ότι τα υλικά έχουν γραμμική ελαστικότητα στη φύση. Με βάση την απορροφητικότητα μετά την εξαγωγή του δοντιού καθώς και άλλους παράγοντες, λαμβάνονται υπόψιν 5 διαφορετικές καταστάσεις των οστών (πολύ γερά, γερά, κανονικά, αδύναμα, πολύ αδύναμα). Το μέτρο ελαστικότητας του Young το οποίο αντιπροσωπεύει την ποιότητα των οστών, υπολογίζεται από τα δεδομένα των CT σαρώσεων που υφίστανται επεξεργασία στο λογισμικό MIMICS. Ο υπολογισμός του μέτρου ελαστικότητας γίνεται με βάση την τιμή της έντασης του κάθε pixel σε Hounsfield Units (HU). Για πολύ γερά οστά η τιμή του είναι περίπου 4GPa, ενώ σε πολύ αδύναμα οστά αντιστοιχεί η τιμή 2GPa. Η διεπιφάνεια εμφυτεύματος-οστού μοντελοποιείται ως ένας συνεχής δεσμός δηλαδή το εμφύτευμα είναι άκαμπτο και συνδεδεμένο στο οστό. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης χρησιμοποιούνται στη μοντελοποίηση βάσει νευρωνικών δικτύων και γενετικού αλγορίθμου [31].

Το πρώτο μοντέλο νευρωνικού δικτύου το οποίο έχει ως εισόδους την αραιότητα (porosity), την πυκνότητα, το μήκος και την κατάσταση του οστού και ως έξοδο την μικροπίεση περιέχει 15 κρυφούς κόμβους σε ένα κρυφό επίπεδο. Ο αριθμός των κόμβων βελτιστοποιείται με τη μέθοδο δοκιμής-σφάλματος (trial and error method) για την εύρεση του μοντέλου με την καλύτερη προβλεψιμότητα. Στο διάγραμμα της Εικόνας 4.22a παρατηρείται καλή πρόβλεψη για το μοντέλο, με αρκετά υψηλή την τιμή του regression (R). Για την αξιολόγηση της επίδρασης των μεταβλητών εισόδου στην έξοδο του συστήματος, γίνεται ανάλυση ευαισθησίας όπου χρησιμοποιούνται input-hidden και hidden-output βάρη. Με αυτόν τον τρόπο

υπολογίζεται το πόσο σημαντικές είναι οι παράμετροι. Στην Εικόνα 4.22b φαίνονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης ευαισθησίας των μικροπιέσεων των οστών στα εκπαιδευμένα νευρωνικά δίκτυα. Παρατηρείται ότι η επίδραση της αραιότητας στις μικροπιέσεις είναι θετική, ενώ η ποιότητα του οστού έχει κακή επίδραση σε αυτές. Η επίδραση των διαστάσεων του εμφυτεύματος δεν είναι σημαντική [31].

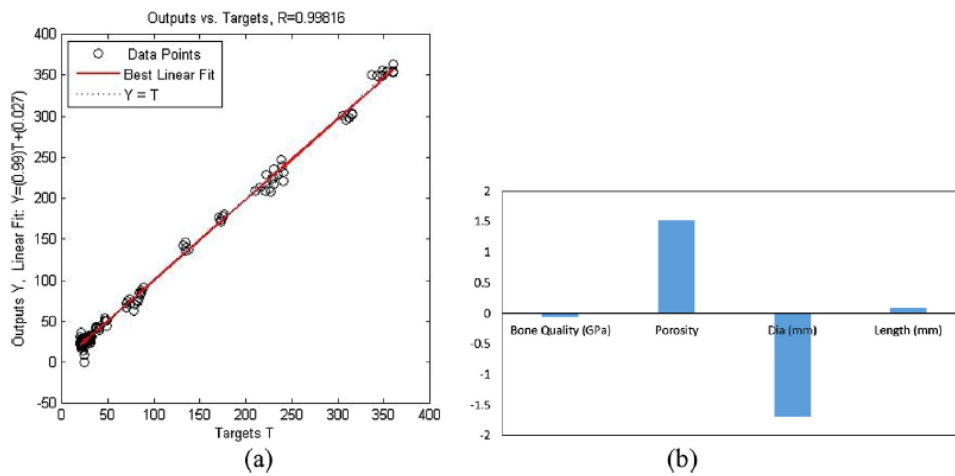


Εικόνα 4.22 : a) Διάγραμμα υπολογισθεισών εξόδων  $Y$  συναρτήσει των ιδανικών  $T$ , b) ανάλυση ευαισθησίας για τις μικροπιέσεις των οστών βάσει πρόβλεψης νευρωνικού δικτύου [31].

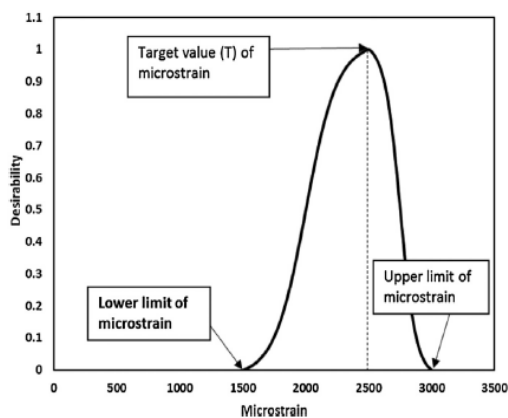
Το δεύτερο μοντέλο νευρωνικού δικτύου χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της πίεσης του εμφυτεύματος βάσει της οποίας διαμορφώνεται ένας περιορισμός του προβλήματος βελτιστοποίησης. Στο διάγραμμα της Εικόνας 4.23a η πρόβλεψη δίνει καλά αποτελέσματα και η τιμή του regression είναι υψηλή. Το μοντέλο αυτό διαθέτει 12 κρυφούς κόμβους σε ένα κρυφό επίπεδο και χρησιμοποιεί τις ίδιες 4 εισόδους με το προηγούμενο νευρωνικό δίκτυο ενώ ως έξοδο χρησιμοποιεί την πίεση του εμφυτεύματος. Η βελτιστοποίηση του αριθμού των κόμβων γίνεται με τον ίδιο τρόπο με το προηγούμενο νευρωνικό δίκτυο. Πραγματοποιείται επίσης ανάλυση ευαισθησίας. Στα αποτελέσματα της Εικόνας 4.23b φαίνεται ότι η αραιότητα έχει καλή επίδραση στην πίεση του εμφυτεύματος, ενώ η διάμετρος έχει αρκετά αρνητικά αποτελέσματα. Η ποιότητα του οστού δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα επίδρασης στην πίεση του εμφυτεύματος [31].

Η έξοδος του νευρωνικού δικτύου για τις μικροπιέσεις μετατρέπεται σε μία αδιάστατη τιμή επιθυμητότητας μεταξύ 0 και 1 (Εικόνα 4.24). Επίσης ο συνδυασμός νευρωνικού δικτύου-επιθυμητότητας χρησιμοποιείται ως αντικειμενική συνάρτηση

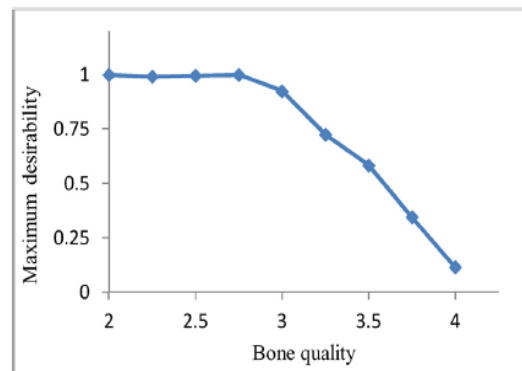
βελτιστοποίησης βάσει του γενετικού αλγορίθμου. Στην εξεταζόμενη εφαρμογή, η πιθανότητα διασταύρωσης τέθηκε ίση με 0.95 και η πιθανότητα μετάλλαξης ίση με 0.01 για τα προβλήματα βελτιστοποίησης. Βάσει του γενετικού αλγορίθμου αναζητείται ο συνδυασμός αραιότητας και διαστάσεων του εμφυτεύματος ώστε η συνάρτηση επιθυμητότητας να έχει τιμή όσο το δυνατόν πιο κοντά στη μονάδα. Στο διάγραμμα της Εικόνας 4.25 φαίνονται οι μέγιστες τιμές επιθυμητότητας που υπολογίστηκαν με βελτιστοποίηση μέσω γενετικών αλγορίθμων για διάφορες τιμές που αντιστοιχούν στην ποιότητα των οστών [31].



Εικόνα 4.23 : a) Διάγραμμα υπολογισθεισών εξόδων Y συναρτήσεϊ ιδανικών T, b) ανάλυση ευαισθησίας για την πίεση του εμφυτεύματος βάσει πρόβλεψης νευρωνικού δικτύου [31].



Εικόνα 4.24 : Συνάρτηση επιθυμητότητας για διάφορες τιμές μικροπιέσεων [31].



Εικόνα 4.25 : Μέγιστη τιμή επιθυμητότητας για διαφορετικές καταστάσεις οστών [31].

### **4.3 Χρήση τεχνικών 3D Imaging σε πλαστικές επεμβάσεις του προσώπου**

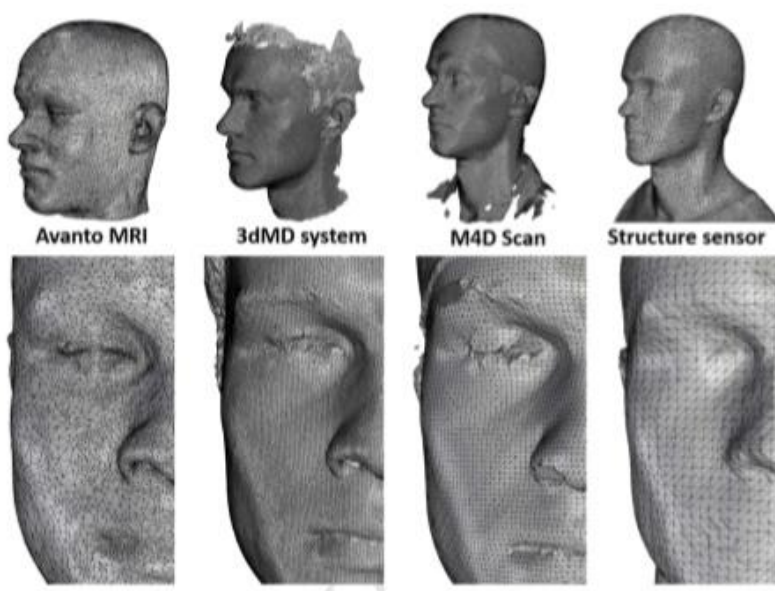
Η Πλαστική χειρουργική ασχολείται με την αισθητική βελτίωση, τη διαχείριση και την αποκατάσταση εκ γενετής ατελειών, τραυματισμών και ουλών που έχουν δημιουργηθεί λόγω της εκτομής όγκων. Πλαστικές επεμβάσεις μπορούν να πραγματοποιηθούν σε διάφορα μέρη του σώματος [32]. Η συγκεκριμένη ενότητα αφορά τη χρήση τεχνικών 3D Imaging σε πλαστικές επεμβάσεις της κρανιοπροσωπικής περιοχής.

Η αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων των πλαστικών επεμβάσεων παραδοσιακά βασιζόταν σε 2D ψηφιακές εικόνες από όπου λαμβάνονταν μετρήσεις. Στην περίπτωση αυτή όμως δεν παρέχεται η δυνατότητα απεικόνισης του 3D βάθους του προσώπου και του ακριβούς σχήματός του [33]. Το 3D Imaging αποτελεί πλέον ισχυρό εργαλείο για την πλαστική χειρουργική, στοχεύοντας στην ακριβέστερη διάγνωση και στην επίτευξη βέλτιστων λειτουργικών και αισθητικών αποτελεσμάτων [34]. Μέσω των 3D επιφανειακών σαρώσεων (3D surface scans) μπορούν να αξιολογηθούν τα αποτελέσματα επεμβάσεων όπως η ρινοπλαστική και η ορθογναθική χειρουργική καθώς και η έκταση παραμορφώσεων. Εναλλακτική σαφώς αποτελούν οι ογκομετρικές μέθοδοι όπου 3D σχήματα υπολογίζονται από 2D δομές (CT ή MR απεικονιστικά δεδομένα) [33].

Surface Imaging ή scanning είναι τεχνική στην οποία ένα laser ή κάποια άλλη συσκευή χρησιμοποιείται για τη δημιουργία 3D αναπαραστάσεων της επιφάνειας των μαλακών ιστών, των οστών, ακόμα και οδοντικών εκμαγείων. Τα απεικονιστικά αυτά δεδομένα μπορούν στη συνέχεια να εισαχθούν σε κάποιο υπολογιστικό λογισμικό. Τα λογισμικά surface scanning εισάγουν ξεχωριστά σημεία στην περιοχή του προσώπου τα οποία στη συνέχεια συνδυάζουν στους X, Y, Z άξονες αναπαράγοντας τη 3D δομή των μαλακών ιστών. Συγκριτικά με την 3D ανακατασκευή των δεδομένων της CT, το Surface Imaging έχει το πλεονέκτημα της μη έκθεσης σε ακτινοβολία [34]. Άλλα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου περιλαμβάνουν τη γρήγορη απόκτηση εικόνων, τη μη επεμβατικότητα, τη δυνατότητα περιστροφής και προβολής μιας 3D σάρωσης από διάφορες γωνίες και τη δυνατότητα εντοπισμού αλλαγών προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά [33]. Οι απεικονιστικές συσκευές για την επιφάνεια του προσώπου μπορεί να είναι μηχανές μέτρησης συντεταγμένων, συσκευές εντοπισμού θέσης,

στερεοφωτογραμμετρίας και range imaging. Τέτοιες πρόσφατα ανεπτυγμένες συσκευές επέδειξαν ακρίβεια χιλιοστών σε σχέση με τις real-life αναπαραστάσεις, πράγμα που τις κατέστησε ιδιαίτερα χρήσιμες σε χειρουργικές επεμβάσεις για την περίπτωση του λαγόχειλου και του ουρανίσκου όπου η ακρίβεια είναι κρίσιμος παράγοντας για τον σχεδιασμό μεμβρανών [34]. Στην Εικόνα 4.26 φαίνονται τα απεικονιστικά αποτελέσματα για τους εξής 3D scanners : Avanto MRI, 3dMDface System, M4D Scan, και Structure Sensor [33].

Οι χειρουργικές προσομοιώσεις με τη χρήση απεικονιστικών δεδομένων μπορούν να πραγματοποιηθούν σε κατάλληλα λογισμικά. Ο Πίνακας 11 πριέχει τα κόστη εμπορικά διαθέσιμων λογισμικών 3D Imaging για την κраниοποροσωπική χειρουργική. Ορισμένα λογισμικά παρέχουν τη δυνατότητα επαναφοράς της μορφής των δεδομένων από την ιδιόκτητη γλώσσα του λογισμικού σε DICOM. Αυτό επιτρέπει τη μεταφορά των δεδομένων και των πραγματοποιηθεισών εργασιών από το ένα λογισμικό στο άλλο. Ο προγραμματισμός της επέμβασης ο οποίος προκύπτει από την προσομοίωση της διαδικασίας με τη χρήση λογισμικών, μπορεί να περιλαμβάνει και ενδοεγχειρητική καθοδήγηση ώστε να ελεγχθεί η εγκυρότητα του σχεδίου και να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις [34].



Εικόνα 4.26 : Απεικονιστικά αποτελέσματα 3D scanners [33].

Πίνακας 12 : Κόστη λογισμικών 3D Imaging για κρανιοπροσωπικές επεμβάσεις [34].

<b>Software Program</b>	<b>Cost (Estimates May Vary)</b>
Amira	\$4800
Analyze	\$5000
iNtellec	NA
iPlan	\$30000
Maxilim	NA
Mimics	NA
SurgiCase CMF	\$6500
SimPlant OMS	NA
Voxim	\$20000
3dMD	NA
Alma3D	NA
ImageJ	Free

Τα προγράμματα ενδοεγχειρητικής καθοδήγησης εισάγουν ένα DICOM CT σύνολο δεδομένων και επιτρέπουν στους ειδικούς τη real-time επικύρωση της θέσης εντός της κρανιοπροσωπικής σκελετικής δομής. Η ενδοεγχειρητική καθοδήγηση περιλαμβάνει τρία βασικά στοιχεία :

- 1) Εντοπιστή (localizer) δηλαδή μια κάμερα ή συσκευή που παρακολουθεί την κίνηση
- 2) Χειρουργικό καθετήρα (probe) ο οποίος είναι η πραγματική θέση του ασθενούς στο χειρουργικό κρεβάτι
- 3) Τα δεδομένα των CT σαρώσεων τα οποία προβάλλονται και επιβεβαιώνουν τη θέση του probe εντός του ασθενούς στην προεγχειρητική 3D εικόνα

Η θέση του ασθενούς παρακολουθείται μέσω βασικών δεικτών (fiducial markers) οι οποίοι τοποθετούνται επεμβατικά ή μη σε σταθερά ανατομικά σημεία του. Στον Πίνακα 12 περιέχονται ορισμένα διαθέσιμα συστήματα εγχειρητικής καθοδήγησης, ενώ ο Πίνακας 13 περιλαμβάνει περιπτώσεις όπου ενδείκνυται ενδοεγχειρητική καθοδήγηση [34].

Πίνακας 13 : Εμπορικά διαθέσιμα λογισμικά καθοδήγησης [34].

<b>Commercially available navigation systems</b>
Instatrak
Stryker Navigation System
Vector Vision
VoNaviX

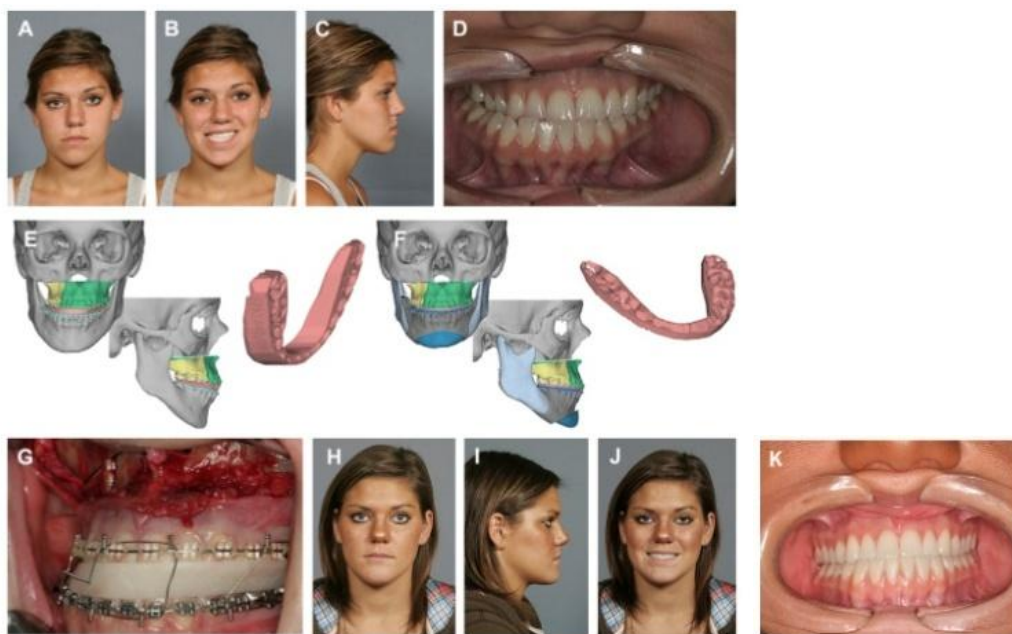
Πίνακας 14 : Ενδείξεις ενδοεγχειρητικής καθοδήγησης [34].

<b>Ενδείξεις ενδοεγχειρητικής καθοδήγησης</b>
Περίπλοκη ρινοπλαστική
Τοποθέτηση εμφυτευμάτων στο πρόσωπο
Αφαίρεση όγκων κεφαλιού και λαιμού
Επεμβάσεις του κρανίου
Περίπλοκες ορθογναθικές επεμβάσεις
Επεμβάσεις κροταφογναθικού συνδέσμου
Αφαίρεση ξένου σώματος
Ανακατασκευή γνάθων
Ανακατασκευαστικές επεμβάσεις του κρανίου

Οι απαιτούμενες προσθετικές δομές σχεδιάζονται με CAD/CAM τεχνικές με βάση τις μετρήσεις οι οποίες λήφθηκαν κατά τις εικονικές επεμβάσεις. Εφόσον η εγκυρότητα του εικονικού σχεδιασμού της επέμβασης έχει ελεγχθεί, η διαδικασία εφαρμόζεται στην πράξη [34].

Στην Εικόνα 4.27 φαίνεται ένα περιστατικό Ορθογναθικής χειρουργικής, η οποία εντάσσεται στο φάσμα των αισθητικών επεμβάσεων όπως η ρινοπλαστική, η βλεφαροπλαστική, το facelift και άλλες. Οι Εικόνες 4.27a-4.27d λήφθηκαν προεγχειρητικά για ασθενή με ασυμμετρία προσώπου. Μέσω κατάλληλου λογισμικού πραγματοποιήθηκε εικονική χειρουργική επέμβαση όπου έγιναν οι απαραίτητες οστεοτομές και σχεδιάστηκαν δομές, όπως φαίνεται στις Εικόνες 4.27e και 4.27f. Οι

προκύπτουσες δομές τοποθετήθηκαν επεμβατικά στη συνέχεια (Εικόνα 4.27g). Οι Εικόνες 4.27h-4.27k λήφθηκαν μετεγχειρητικά. Φαίνεται ότι έχουν επιτευχθεί ικανοποιητικά λειτουργικά και αισθητικά αποτελέσματα [34].



Εικόνα 4.27 : a-d) Προεγχειρητικές εικόνες, e-f) πραγματοποίηση εικονικών οστεοτομών, σχεδιασμός και τοποθέτηση δομών μέσω λογισμικού, g) τοποθέτηση δομής στην ασθενή, h-k) μετεγχειρητικές εικόνες [34].

#### 4.4 Σχεδιασμός χειρουργικής τοποθέτησης κοχλιακών

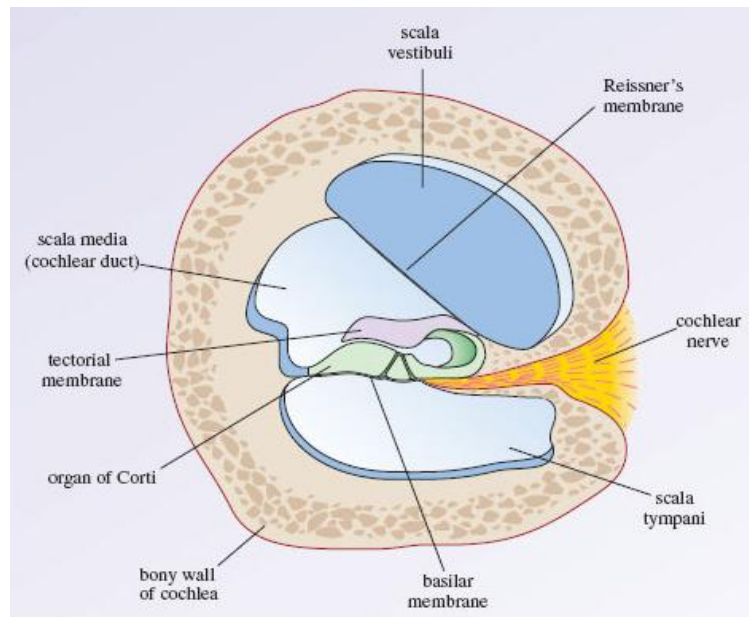
##### *εμφυτευμάτων βάσει 3D ανακατασκευασμένων εικόνων*

Ο κοχλιάς είναι μια σπειροειδής δομή του εσωτερικού του ωτός. Η κοιλότητα του έχει μήκος περίπου 32mm και διάμετρο 2mm. Στην Εικόνα 4.28 φαίνονται οι επιμέρους δομές του <sup>9</sup>. Ο ρόλος του κοχλία είναι ο μετασχηματισμός του ήχου σε νευρικό σήμα (neural signal). Η διαδικασία αυτή πραγματοποιείται στα αισθητηριακά τριχωτά κύτταρα του οργάνου του Corti. Τα σήματα στη συνέχεια περνούν στο ακουστικό νεύρο και μεταφέρονται στον εγκέφαλο <sup>10</sup>.

<sup>9</sup> <http://www.open.edu/openlearn/science-maths-technology/science/biology/hearing/content-section-3.2#>

<sup>10</sup> <http://www.cochlea.org/en/hearing/ear>





Εικόνα 4.28 : Κοχλιακές δομές <sup>9</sup>.

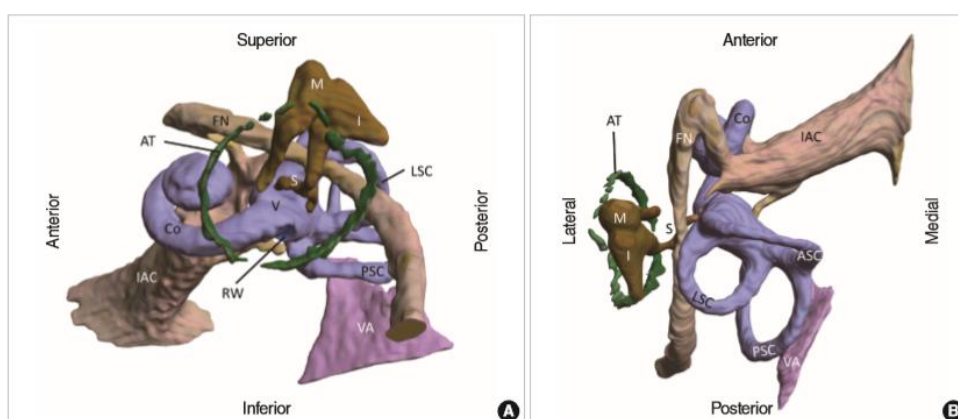
Το κοχλιακό εμφύτευμα είναι ηλεκτρονική συσκευή σχεδιασμένη για να παρέχει βελτιωμένη αντίληψη ήχου σε άτομα με σοβαρή απώλεια ακοής. Η συσκευή αυτή αποκαθιστά τα κατεστραμμένα ή νεκρά τριχωτά κύτταρα του κοχλία και διεγείρει άμεσα το ηχητικό νεύρο. Το κοχλιακό εμφύτευμα αποτελείται από εξωτερικά τμήματα (επεξεργαστής ήχου, πομπός) τα οποία τοποθετούνται και αφαιρούνται εύκολα και εσωτερικά τμήματα (εμφύτευμα, δέσμη ηλεκτροδίων) τα οποία εμφυτεύονται επεμβατικά. Τα ηλεκτρόδια αποστέλλουν τα σήματα στο ακουστικό νεύρο. Τα σήματα διαδίδονται από το ακουστικό νεύρο στον εγκέφαλο όπου γίνονται αντιληπτά ως ήχοι <sup>11</sup>.

Αρκετά άτομα τα οποία πρόκειται να υποβληθούν σε κοχλιακή εμφύτευση παρουσιάζουν ωτικές δυσμορφίες, κυρίως ανωμαλίες στην πορεία του προσωπικού νεύρου. Όσο μεγαλύτερη ανωμαλία παρουσιάζει η πορεία του προσωπικού νεύρου, τόσο πιο δύσκολη καθίσταται η επέμβαση τοποθέτησης κοχλιακών εμφυτευμάτων. Η 3D αυτή πορεία είναι δύσκολο να γίνει κατανοητή μέσω 2D CT εικόνων. Στην ενότητα αυτή εστιάζουμε σε μία μελέτη 3D ανακατασκευής εικόνων της δομής των κροταφικών οστών για τον σχεδιασμό της χειρουργικής κοχλιακής εμφύτευσης σε περιπτώσεις ωτικών δυσμορφιών.

<sup>11</sup> <http://www.abionics.gr/Hearing-with-a-Cochlear-Implant.html>

Οι 5 συμμετέχοντες ασθενείς (1-7 ετών) έπασχαν από δυσμορφίες σε δομές του κροταφικού οστού όπως το προσωπικό νεύρο, ο κοχλίας και τα ημικυκλικά κανάλια. Συνολικά εξετάστηκαν 6 περιπτώσεις. Για τους παιδιατρικούς αυτούς ασθενείς αποκτήθηκαν προεγχειρητικά αξονικές τομές του κροταφικού οστού μέσω ενός αξονικού τομογράφου (SOMATOM Definition, Siemens Medical) με πάχος τομής 0.5mm. Στις εικόνες αυτές εφαρμόστηκε χρωματισμός (χειροκίνητα) με τη χρήση του προγράμματος Photoshop CS Extended όπου παρέχεται η δυνατότητα απευθείας εισαγωγής και επεξεργασίας DICOM αρχείων. Ο λαβύρινθος του έσω ωτός, τα ακουστικά οστά και το προσωπικό νεύρο επισημάνθηκαν αντίστοιχα με μπλε, κόκκινο και κίτρινο χρώμα. Κάθε αξονική CT εικόνα περιείχε περίπου 30-40 τομές που έπρεπε να χρωματιστούν. Η διαδικασία ολοκληρώθηκε σε διάστημα 2 ωρών [35].

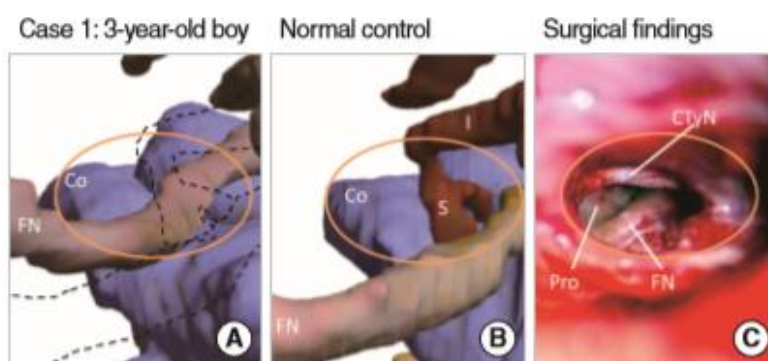
Οι χρωματισμένες 2D CT εικόνες μετατράπηκαν σε 3D μέσω του λογισμικού Delta Viewer (DV) το οποίο είναι κατάλληλο για Macintosh και διατίθεται δωρεάν online. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώθηκε αυτόματα εντός ολίγων λεπτών. Χρησιμοποιώντας την εφαρμογή Delta Viewer ήταν δυνατή η περιστροφή των εικόνων. Στην Εικόνα 4.29 φαίνονται τα αποτελέσματα της επεξεργασίας CT εικόνων φυσιολογικού κροταφικού οστού του αριστερού ωτός με τα μέρη που το αποτελούν (όπου Co είναι ο κοχλίας, IAC το εσωτερικό ακουστικό κανάλι και FN το προσωπικό νεύρο) [35].



Εικόνα 4.29 : 3D CT εικόνες που έχουν υποστεί επεξεργασία στο Delta Viewer με a) πρόσθια εξωτερική κατώτερη, b) ανώτερη όψη φυσιολογικού κροταφικού οστού του αριστερού ωτός [35].

Προτού προβούν σε επεμβατικές διαδικασίες, οι ειδικοί εκτίμησαν τα προβλήματα που είχαν να αντιμετωπίσουν και σχεδίασαν τη διαδικασία της επέμβασης βάσει των 3D εικόνων που ανακατασκευάστηκαν στο Delta Viewer. Κατά τη διαδικασία της επέμβασης πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις των χειρουργικών ευρημάτων με τις 3D εικόνες οι οποίες εμφανίζονταν στο monitor και ελέγχονταν από το notebook PC (Macintosh) [35].

Στην Εικόνα 4.30 συγκρίνεται η προεγχειρητική περίπτωση αγοριού 1-3 ετών με αμφίπλευρα δύσμορφα οστάρια, στένωση εσωτερικού ακουστικού καναλιού και ανώμαλη πορεία προσωπικού νεύρου, με την όψη φυσιολογικού κροταφικού οστού. Στην Εικόνα 4.31 φαίνονται οι ακτίνες X του ηλεκτροδίου που εισήχθη επεμβατικά στον ασθενή. Οι 3D εικόνες συνεισέφεραν στην επιτυχή τοποθέτηση των ηλεκτροδίων στους ασθενείς οι οποίοι παρουσίαζαν ωτικές δυσμορφίες [35].



Εικόνα 4.30 : 3D εικόνες a) παθολογικού, b) φυσιολογικού κροταφικού οστού, c) χειρουργικά ευρήματα παθολογικής περίπτωσης [35].



Εικόνα 4.31 : Ακτίνες X ηλεκτροδίου που εμφυτεύθηκε σε ασθενή 1-3 ετών [35].

# 5

## Εφαρμογές 3D Imaging σε χειρουργικές

### επεμβάσεις του λαιμού

Το κεφάλαιο αυτό αφορά χρήσεις του 3D Imaging στη διάγνωση, την προεγχειρητική και τη μετεγχειρητική αξιολόγηση βλαβών σε εσωτερικές δομές του λαιμού (λάρυγγας, τραχεία, οισοφάγος, θυρεοειδής αδένας). Στην Εικόνα 5.1 φαίνεται το αναπνευστικό σύστημα, όπου μεταξύ άλλων επισημαίνονται ο λάρυγγας, η τραχεία, ο οισοφάγος και οι βρόγχοι των πνευμόνων <sup>12</sup>.



Εικόνα 5.1 : Το αναπνευστικό σύστημα <sup>12</sup>.

Ο λάρυγγας είναι μια δομή της αναπνευστικής οδού, η οποία συνδέει το φάρυγγα και την τραχεία. Η κατώτερη περιοχή του ονομάζεται επιγλωττίδα. Η θέση της επιγλωττίδας επιτρέπει το ελεύθερο πέρασμα του αέρα κατά τις διαδικασίες της εισπνοής και εκπνοής. Ο λάρυγγας έχει επίσης σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της κατάποσης και ασφαλούς μεταφοράς τροφών και υγρών στον οισοφάγο <sup>13</sup>.

Η τραχεία είναι μια σωληνοειδής δομή 16-20 δακτυλίων χόνδρων και ενδιάμεσων μεμβρανών, η οποία συνδέει τον λάρυγγα με τους βρόγχους των πνευμόνων. Έχει διάμετρο περίπου 2.6cm και βρίσκεται μπροστά από τον οισοφάγο.

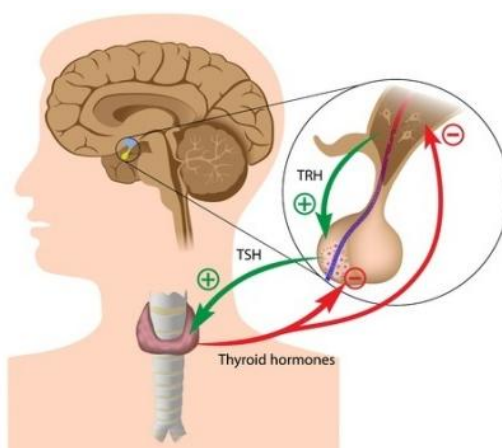
<sup>12</sup> <https://www.lung.ca/lung-health/lung-info/respiratory-system>

<sup>13</sup> <http://www.innerbody.com/>

Τα τοιχώματά της καλύπτονται κυρίως από βλεννογόνο. Η ζωτική λειτουργία που επιτελεί η τραχεία είναι η παροχή ροής αέρα από και προς τους πνεύμονες για την αναπνευστική διαδικασία <sup>13</sup>.

Ο οισοφάγος είναι μια σωληνοειδής δομή μήκους 25cm και διαμέτρου 2cm (όταν βρίσκεται σε ηρεμία), η οποία συνδέει τον φάρυγγα με το στομάχι. Είναι σημαντικό μέρος του γαστρεντερικού συστήματος, επειδή λειτουργεί ως αγωγός ύστερα από την κατάποση τροφίμων και υγρών <sup>13</sup>.

Ο θυρεοειδής αδένας βρίσκεται στη βάση του λαιμού και έχει μήκος περίπου 5cm. Αποτελείται από δύο λοβούς που βρίσκονται δεξιά και αριστερά της τραχείας και συνδέονται μέσω του ισθμού. Ο θυρεοειδής αδένας είναι μέρος του ενδοκρινικού συστήματος και παράγει ορμόνες (Thyroid Stimulating Hormone - TSH, Thyroid Releasing Hormone - TRH) οι οποίες ελέγχουν διάφορες λειτουργίες όπως την αναπνοή, τους καρδιακούς παλμούς, το Κεντρικό και το Περιφερειακό Νευρικό Σύστημα, το σωματικό βάρος, τη μυική δύναμη κ.λπ. (Εικόνα 5.2) <sup>14</sup>.



Εικόνα 5.2 : Λειτουργία θυρεοειδούς αδένα <sup>14</sup>.

<sup>14</sup> <https://www.endocrineweb.com/conditions/thyroid-nodules/thyroid-gland-controls-bodys-metabolism-how-it-works-symptoms-hyperthyroi>

## 5.1 Απεικόνιση και προεγχειρητική αξιολόγηση τραχειακής

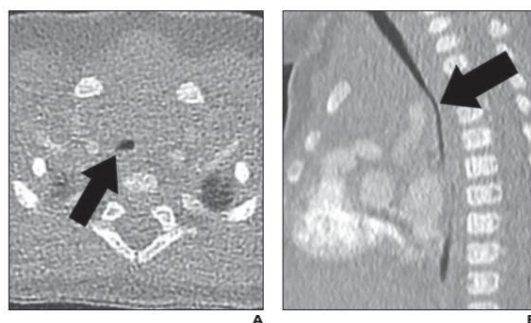
### στένωσης

Η εκ γενετής τραχειακή στένωση (Εικόνα 5.3) είναι η στένωση της τραχειακής κοιλότητας χωρίς να υπάρχει πύκνωση των τοιχωμάτων των αεραγωγών. Προκαλείται από πλήρεις τραχειακούς δακτυλίους των οποίων οι τραχειακές μεμβράνες είτε απουσιάζουν, είτε είναι ελαττωματικές [36], [37]. Η στένωση της τραχείας μπορεί επίσης να προκληθεί από τραυματισμούς, χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, καλοήθειες και κακοήθειες όγκους. Η πιο κοινή αιτία λαρυγγοτραχειακής στένωσης είναι οι τραυματισμοί, εσωτερικοί (όπως η παρατεταμένη ενδοτραχειακή διασωλήνωση, η τραχειοστομία, κάποια χειρουργική επέμβαση ή τα ενδοτραχειακά εγκαύματα) ή εξωτερικοί (όπως τραύματα τα οποία διαπερνούν το λαιμό) [38]. Η κατάσταση αυτή σχετίζεται εν γένει με υψηλή θνησιμότητα. Η αντιμετώπισή της μπορεί να περιλαμβάνει βρογχοσκοπική διαστολή και τοποθέτηση στεντ, χειρουργική εκτομή των εμπλεκόμενων τμημάτων ή τραχειοπλαστική [36]. Στον Πίνακα 14 φαίνεται η κλίμακα βάσει της οποίας αξιολογείται ο βαθμός της στένωσης. Η στένωση μπορεί να εντοπιστεί στις εξής περιοχές :

- Άνω 1/3 της τραχείας
- Μέσο 1/3 της τραχείας
- Κάτω 1/3 της τραχείας
- Δεξιός κύριος βρόγχος
- Αριστερός κύριος βρόγχος [38].

Πίνακας 15 : Αξιολόγηση τραχειακής στένωσης [38].

0	Καθόλου
1	< 25%
2	26-50%
3	51-75%
4	76-90%
5	90-100% πλήρης στένωση



Εικόνα 5.3 : CT απεικονίσεις a) αξονική ανακατασκευή, b) οβελιαία ανακατασκευή σοβαρής εκ γενετής τραχειακής στένωσης (βλέπε βέλη) κοριτσιού 3 μηνών [36].

Με την πρόοδο που έχει σημειωθεί στις απεικονιστικές τεχνικές, οι Spiral CT και οι γρήγορες MR σαρώσεις επιτρέπουν τη χρήση υψηλών ταχυτήτων απόκτησης δεδομένων λόγω των οποίων μειώνονται τα artifacts που προκαλούνται από την κίνηση των ασθενών κατά την αναπνοή και την κατάποση. Οι Spiral αξονικοί τομογράφοι αποκτούν σε λιγότερο από 10s ένα σύνολο απεικονιστικών δεδομένων του λάρυγγα πράγμα το οποίο μειώνει τον απαιτούμενο χρόνο ακινησίας του ασθενούς. Οι προκύπτουσες εικόνες μπορούν να ανακατασκευαστούν ώστε να παραχθούν αλληλεπικαλυπτόμενες, στεφανιαίες, οβελιαίες τομές, ακόμα και 3D εικόνες από το ίδιο σύνολο δεδομένων. Οι Spiral CT σαρώσεις με την 3D ανακατασκευή και την εικονική ενδοσκόπηση αποτελούν επαρκείς εξετάσεις για μεγάλο ποσοστό παιδιών και νεογνών τα οποία παρουσιάζουν ανωμαλίες στην τραχειοβρογχική περιοχή [38].

Η Multi Detector CT (MDCT) είναι μια απεικονιστική τεχνική επίσης γρήγορης απόκτησης δεδομένων και παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την ανατομία και την παθολογία της τραχειοβρογχικής περιοχής. Τα δεδομένα των CT σαρώσεων μπορούν να υποστούν επεξεργασία με τη χρήση αρκετών αλγορίθμων όπως Multiplanar Reformatting (MPR), Shaded Surface Display (SSD), Προβολή Μέγιστης ή Ελάχιστης Έντασης (MIP), Τεχνικές Απόδοσης Όγκου και Εικονική Ενδοσκόπηση (VE). Ο συνδυασμός μεθόδων επεξεργασίας εικόνας οδηγεί σε βελτιωμένο διαγνωστικό αποτέλεσμα [39].

Σε μία μελέτη που έγινε χρήση της MDCT σε 24 ασθενείς 16-65 ετών για την προεγχειρητική αξιολόγηση της μετατραυματικής τραχειακής στένωσης, η επεξεργασία των εικόνων περιελάμβανε Multiplanar Reformatting, Εικονική Ενδοσκόπηση και Τεχνικές Απόδοσης Όγκου. Για την πραγματοποίηση της MDCT



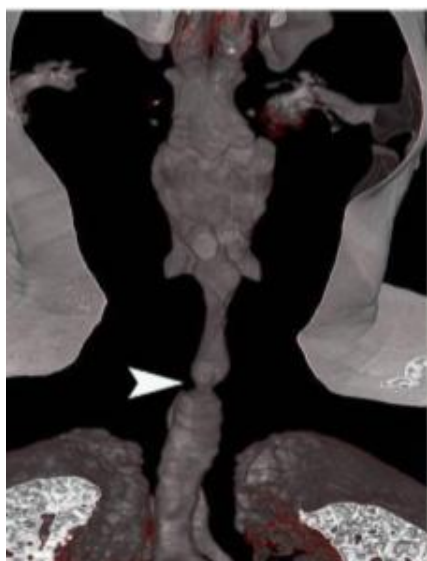
χρησιμοποιήθηκε νάρκωση μόνο στους ασθενείς που δεν μπορούσαν να μείνουν ακίνητοι μέχρι την ολοκλήρωση της διαδικασίας. Οι εικόνες αποκτήθηκαν με έναν 16-detector CT σαρωτή. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση (καθισμένοι ανάσκελα) με τεντωμένο κεφάλι και ανυψωμένα χέρια και η σάρωση πραγματοποιήθηκε με κατεύθυνση από την ουρά προς το κεφάλι. Οι απεικονιστικές παράμετροι ήταν οι ακόλουθες : πάχος τομής 1.25mm, ευθυγράμμιση τομής 4×1, feed-περιστροφή 4mm, χρόνος περιστροφής 0.5s, pitch = 4 και 80kVp. Ο χρόνος απόκτησης ήταν περίπου 20s. Τα διαστήματα και το πάχος των τομών για τις ανακατασκευές ήταν 2mm. Πρώτα αποκτήθηκε μια nonenhanced όψη μετωπικής αντίχενυσης από το επίπεδο του λάρυγγα έως το διάφραγμα. Η χορήγηση μιας δόσης 80-100mL iohexol έγινε με ρυθμό 3.0mL/s μέσω ενός 20-gauge IV καθετήρα ο οποίος τοποθετήθηκε στη φλέβα που βρίσκεται στην antecubital φλέβα. Οι παραγόμενες εικόνες μεταφέρθηκαν σε πραγματικό χρόνο στο Workstation Volume Share 2 με 2.8GHz CPU, 3.3Gb RAM, 140Gb HD. Για κάθε σάρωση δημιουργήθηκαν MPR, 3D και VE εικόνες οι οποίες αποθηκεύτηκαν σε ψηφιακή μορφή. Η διαδικασία της μετεπεξεργασίας διήρκεσε μεταξύ 25-35min. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε χειρουργική επέμβαση σε όλους τους ασθενείς, μετά τη χορήγηση γενικής αναισθησίας. Η επέμβαση περιελάμβανε αναστόμωση με αφαίρεση των στενωτικών βλαβών [39].

Τα ενδοεγχειρητικά ευρήματα αξιολογήθηκαν με βάση τη θέση των βλαβών, την απόστασή τους από τις φωνητικές χορδές, την έκτασή τους, το βαθμό της στένωσης και την έκταση του προς αφαίρεση τμήματος, και χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά. Οι μετρήσεις των στενωτικών τμημάτων των απεικονιστικών ευρημάτων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση χάρακα τον οποίο διέθετε πρόγραμμα, ενώ στην περίπτωση των εγχειρητικών ευρημάτων χρησιμοποιήθηκε ένας συμβατικός χάρακας. Τα απεικονιστικά ευρήματα με τα οποία συγκρίθηκαν τα ενδοεγχειρητικά αποτελέσματα, κατέδειξαν τη μεγάλη ευαισθησία και ακρίβεια των χρησιμοποιούμενων μεθόδων με ποσοστά τα οποία κυμαίνονταν μεταξύ 88.8-100% (Πίνακας 15). Για στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS σε Windows [39].

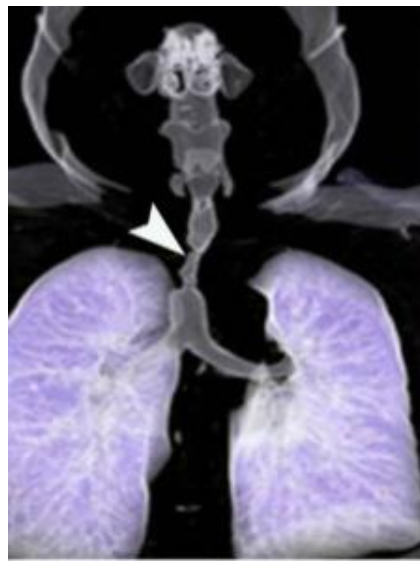
Στις Εικόνες 5.4, 5.5 φαίνονται οι ανακατασκευασμένες MDCT μετατραυματικής τραχειακής στένωσης για αμβλύ τραύμα και για τραύμα το οποίο έχει διαπεράσει την περιοχή. Οι εικόνες αυτές είναι αποτελέσματα της 3D ανακατασκευής για δύο από τις



παραπάνω MDCT απεικονίσεις, με τη χρήση τεχνικών απόδοσης όγκου. Στον Πίνακα 15 παρατίθενται τα στατιστικά στοιχεία των ασθενών [39].



Εικόνα 5.4 : 3D ανακατασκευή MDCT τραχειακής στένωσης (αμβλύ τραύμα) [39].



Εικόνα 5.5 : 3D ανακατασκευή MDCT τραχειακής στένωσης (τραύμα που έχει διαπεράσει την περιοχή) [39].

Πίνακας 16 : Ποσοστά ευαισθησίας MDCT με αναφορά τα ενδοεγχειρητικά ευρήματα [39].

Tracheal stenotic segment	MDCT sensitivity(%)	MDCT accuracy(%)
Site	100	100
Distance from the vocal cord	100	100
Stenotic length	92.3	96
Length of segment planned for resection	92.3	96
Stenotic grading	96	88.8

Πίνακας 17 : Στατιστικά στοιχεία συμμετεχόντων [39].

Patients	Statistics
<i>Age</i>	16-65 (mean 26.92 ± 9.81 years)
<i>Sex</i>	
Male	18/24 (75%)
Female	6/24 (25%)

<b><i>Main presenting symptoms</i></b>	
Grade III dyspnea	10/24 (41.6%)
Grade IV dyspnea	14/24 (58.3%)
Stridor	17/24 (70.8%)
<b><i>Stenotic segment</i></b>	
Subglottic	15/24 (62.5%)
Cervical trachea	6/24 (25%)
Mediastinal trachea	3/24 (12.5%)
<b><i>Cause of stenosis</i></b>	
Prolonged endotracheal intubation	15/24 (62.5%)
Tracheostomy	5/24 (20.8%)
Blunt external trauma	3/24 (12.5%)
Penetrating neck trauma	1/24 (4.16%)
<b><i>Grade of stenosis</i></b>	
Grade 3	14/24 (58.5%)
Grade 4	10/24 (41.6%)
Surgery using tracheal resection-anastomosis	24/24 (100%)

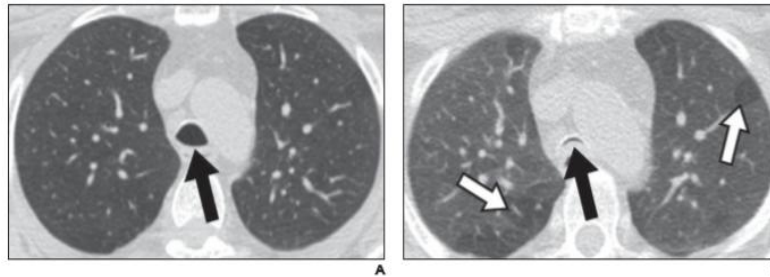
## ***5.2 Απεικόνιση και προεγχειρητική αξιολόγηση***

### ***tracheobronchomalacia παιδιατρικών ασθενών με***

#### ***οισοφαγική ατροφία***

Η τραχεία και οι βρόγχοι αποτελούν τους μεγάλους αεραγωγούς. Tracheobronchomalacia (TBM) είναι η σταδιακή κατάρρευση των αεραγωγών κατά την εκπνοή (Εικόνα 5.6) [36, 40]. Η κατάρρευση αυτή είναι αποτέλεσμα της εξασθένησης του χόνδρου των αεραγωγών. Η tracheobronchomalacia μπορεί να είναι διάχυτη ή εντοπισμένη, όπως επίσης μπορεί να είναι είτε κληρονομική, είτε επίκτητη. Η κληρονομική μορφή της συνήθως αυτοπεριορίζεται στα 2 πρώτα χρόνια ζωής. Η επίκτητη μορφή σχετίζεται με επαναλαμβανόμενη μόλυνση ή χρόνια φλεγμονή στην

πνευμονική αποφρακτική νόσο, άσθμα, κυστική ίνωση, τραχειοστομίες, μεταμόσχευση πνευμόνων και άλλες πιθανές αιτίες. Τα συμπτώματα της tracheobronchomalacia περιλαμβάνουν τον βήχα, τη δύσπνοια, τη δημιουργία φλεγμάτων και τις επαναλαμβανόμενες μολύνσεις [36]. Τα τελευταία χρόνια αντί της επεμβατικής διαγνωστικής βρογχοσκοπίας και λαρυγγοσκοπίας (DLB), εναλλακτική εξέταση για την προεγχειρητική αξιολόγηση της TBM αποτελεί η MDCT η οποία παρέχει τη δυνατότητα 2D ή 3D Imaging των θωρακικών δομών με υψηλή ακρίβεια. Με την απόκτηση πληροφοριών σχετικά με την αλλαγή της διαμέτρου των μεγάλων αεραγωγών κατά την εισπνοή και εκπνοή, η διάγνωση και ο προσδιορισμός της έκτασης, της σοβαρότητας και των χαρακτηριστικών της TBM μπορεί να πραγματοποιηθεί με δυναμική MDCT [40].

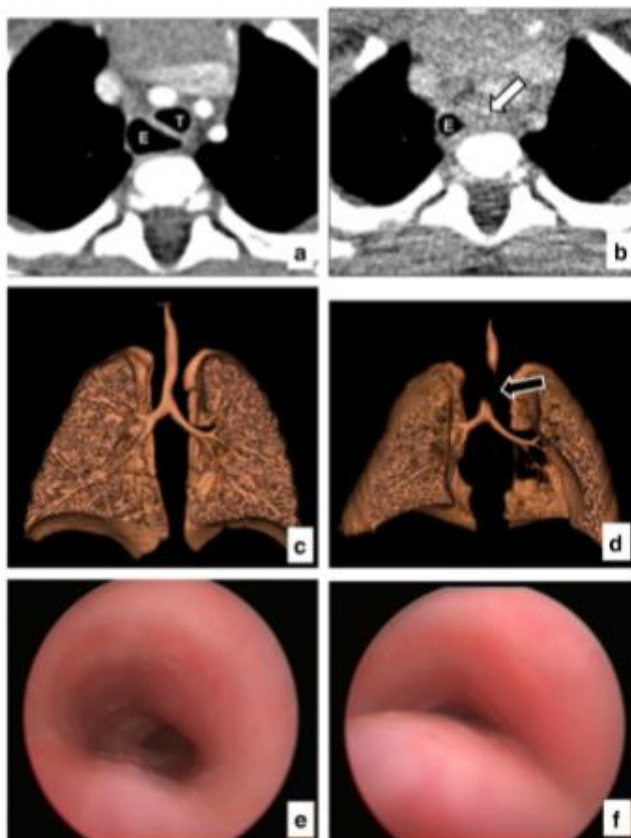


Εικόνα 5.6: Αξονικές CT απεικονίσεις TBM (βλέπε βέλη) γυναίκας 54 ετών a) κατά την εισπνοή, b) κατά την εκπνοή [40].

Η TBM αποτελεί συνηθισμένο πρόβλημα παιδιατρικών ασθενών ( $\leq 18$  ετών) με οισοφαγική ατροφία. Σε σχετική μελέτη, η MDCT χρησιμοποιήθηκε για την προεγχειρητική αξιολόγηση της TBM σε 18 παιδιατρικούς ασθενείς με οισοφαγική ατροφία. Στην Εικόνα 5.7 φαίνονται τα ευρήματα της MDCT και της βρογχοσκοπίας για ένα αγόρι 6 μηνών με σοβαρή μορφή TBM στο μεσαίο τμήμα της τραχείας. Οι εικόνες της αριστερής και οι εικόνες της δεξιάς στήλης αντιστοιχούν στο τέλος της εισπνοής και στο τέλος της εκπνοής. Κατά την εκπνοή παρατηρείται κατάρρευση η οποία οφείλεται στην TBM [40].

Η CT πραγματοποιήθηκε κατά το τέλος της εισπνοής και της εκπνοής αντίστοιχα. Για την απόκτηση των εικόνων χρησιμοποιήθηκε ένας 16-row detector MDCT σαρωτής (LightSpeed 16, General Electric Medical Systems) ή εναλλακτικά ένας 64-row detector MDCT σαρωτής (Sensation 64, Siemens Medical Solution). Η σάρωση πραγματοποιήθηκε από το κατώτερο επίπεδο της τραχείας έως το

διάφραγμα. Οι απεικονιστικές παράμετροι ήταν οι ακόλουθες : 0.75mm ευθυγράμμιση (για τον 16-MDCT) και 0.6mm ευθυγράμμιση (για τον 64-MDCT) με weight-based χαμηλή δόση σωληνοειδούς ρεύματος και τάση σε kV, high-speed mode και pitch 1.0-1.5 ακολουθώντας μια τεχνική που χρησιμοποιεί χαμηλές δόσεις ακτινοβολίας [40].



Εικόνα 5.7 : a,b) Αξονικές CT απεικονίσεις TBM όπου φαίνεται η τραχεία (T) και ο διεσταλμένος οισοφάγος (E), c, d) 3D ανακατασκευή των μεγάλων αεραγωγών, e, f) βρογχοσκοπική εικόνα του μεσαίου τμήματος της τραχείας αγοριού 6 μηνών [40].

Οι εικόνες αξιολογήθηκαν στο Picture Archiving and Communication System Workstation από εξειδικευμένους παιδιατρικούς ακτινολόγους. Τα ευρήματα των MDCT συγκρίθηκαν με τα βρογχοσκοπικά ευρήματα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά για κάθε ασθενή. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης φαίνονται στον Πίνακα 17. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο λογισμικό IBM SPSS. Αξίζει να σημειωθεί ότι η MDCT εντόπισε επιπλέον ανωμαλίες όπως η τραχειακή εκκολπωματίτιδα, οι παρεκκλίνουσες αρτηρίες και η ανώμαλη πνευμονική φλεβική παροχέτευση. Όλοι οι ασθενείς στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε αορτική ανόρθωση,

όπως κρίθηκε κατάλληλο βάσει των ευρημάτων. Στον Πίνακα 18 περιέχονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ασθενών [40].

Με βάση τα αποτελέσματα της διεξαχθείσας έρευνας συμπεραίνουμε ότι η δυναμική 3D MDCT είναι μια αξιόπιστη μη επεμβατική μέθοδος υψηλής ακρίβειας η οποία παρέχει αρκετές πληροφορίες για περιπτώσεις TBM σε παιδιατρικούς ασθενείς με οισοφαγική ατροφία. Ο χρόνος απόκτησης της εικόνας με τη μέθοδο αυτή περιορίζεται τυπικά στα 5s. Η χρήση της βοηθά τους ειδικούς στην κατανόηση της ανατομίας των περιοχών όπου βρίσκονται οι βλάβες, αλλά και των γειτονικών δομών [40].

Πίνακας 18 : Αξιολόγηση διαγνωστικών επιδόσεων της MDCT χρησιμοποιώντας την DLB ως αναφορά [40].

Site	Sensitivity	Specificity	Overall accuracy	κ (p-value)
Upper-trachea	4/6 (67%)	12/12 (100%)	16/18 (89%)	0.73
Mid-trachea	13/14 (93%)	4/4 (100%)	17/18 (94%)	0.85
Lower-trachea	11/13 (85%)	5/5 (100%)	16/18 (89%)	0.76
Right main bronchus	3/3 (100%)	14/15 (93%)	17/18 (94%)	0.82
Left main bronchus	2/4 (50%)	14/14 (100%)	16/18 (89%)	0.61

Πίνακας 19: Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων [40].

	Total n(%)	Age ≤ 2 years	Age > 2 years	p-value
	18 (100%)	10	8	
<i>Demographic data</i>				
Male	8 (44.4%)	4 (40%)	4 (50%)	1.00
Premature	6 (33.3%)	3 (30%)	3 (37.5%)	1.00
Previous tracheostomy	3 (16.7%)	2 (20%)	1 (12.5%)	1.00
<i>Indication for aortopexy</i>				
Acute life-threatening events	15 (83.3%)	10 (100%)	5 (62.5%)	0.07
Failure to extubate	3 (16.7%)	2 (20%)	1 (12.5%)	1.00
<i>Associated diseases</i>				

VACTERL	14 (77.8%)	6 (60%)	8 (100%)	0.09
Tracheoesophageal fistula	15 (83.3%)	7 (70%)	8 (100%)	0.22
Long gap esophageal atresia	4 (22.2%)	3 (30%)	1 (12.5%)	0.59
Gastroesophageal reflux	14 (77.8%)	6 (60%)	8 (100%)	0.09
Previous fundoplication	10 (55.6%)	6 (60%)	4 (50%)	1.0
Tracheal diverticulum	10 (55.6%)	4 (40%)	6 (75%)	0.19
Esophageal structure requiring of $\geq 3$ esophageal dilations	8 (44.4%)	5 (50%)	3 (37.5%)	0.66
<i>Outcomes after aortopexy</i>				
Recurrence TBM	3 (16.7%)	3 (30%)	0 (0%)	0.22
Death	1 (5.6%)	1 (10%)	0 (0%)	1.00

### ***5.3 Πραγματοποίηση ημιαυτοματοποιημένων ογκομετρικών εκτιμήσεων για την περιοχή του θυρεοειδούς αδένα***

Ο ακριβής προσδιορισμός των διαστάσεων του θυρεοειδούς αδένα είναι αναγκαίος για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση πολλών θυρεοειδικών ασθενειών όπως τα οζίδια, η θυρεοειδίτιδα και η ασθένεια του Graves. Η ακριβής μέτρηση του μεγέθους του θυρεοειδούς απαιτείται επίσης για τον καθορισμό της δοσολογίας σε θεραπείες με ραδιενεργό ιώδιο και την αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Το μέγεθος του θυρεοειδούς αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την εφαρμογή ελάχιστα επεμβατικών διαδικασιών στους ασθενείς. Εάν ο θυρεοειδής είναι μεγαλύτερος από 25mL, δεν υπάρχει ευελιξία όσον αφορά τέτοιες πρακτικές. Η συμβατική μέθοδος εκτίμησης του όγκου (volume) ενός θυρεοειδούς είναι το υπερηχογράφημα. Παρουσιάζονται όμως περιορισμοί στην περίπτωση θυρεοειδούς με ακανόνιστη γεωμετρία <sup>15</sup>.

Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες, η CT αποδείχθηκε ότι παρέχει υψηλή ακρίβεια στη μέτρηση του όγκου (volume) των θυρεοειδών. Μια σχετική έρευνα περιελάμβανε τη μέτρηση του όγκου (volume) των θυρεοειδών μέσω ημιαυτοματοποιημένων 3D

<sup>15</sup> <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.13.12206>

CT ογκομετρικών μεθόδων και την πραγματοποίηση σύγκρισης αποτελεσμάτων με τις μεθόδους 2D CT, 2D Ultrasound (υπέρηχοι) και water displacement method (Specimen). Οι 47 συμμετέχοντες ασθενείς (40 γυναίκες, 7 άνδρες, ηλικίες 19-90 ετών, mean ηλικία 46.3 έτη) είχαν υποβληθεί σε ολική θυρεοειδεκτομή λόγω κακοηθών όγκων της περιοχής. Για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν CT σαρώσεις στην περιοχή του λαιμού και υπερηχογραφήματα του θυρεοειδούς προκειμένου να γίνει προεγχειρητική αξιολόγηση των αρχικών όγκων (κακοηθειών) και της μετάστασης στους περιφερειακούς λεμφαδένες. Ο όγκος (volume) των δειγμάτων υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τους αδένες που είχαν αφαιρεθεί <sup>15</sup>.

Οι αυξημένης αντίθεσης CT σαρώσεις αποκτήθηκαν χρησιμοποιώντας έναν ελικοειδή 64-Multi Detector αξονικό τομογράφο με πάχος ανακατασκευής 1mm (Brilliance 64, Phillips Healthcare). Οι volumes των θυρεοειδών στις 2D CT υπολογίστηκαν βάσει της ακόλουθης συνάρτησης για ελλειψοειδή volume ( $V_e$ )

$$V = \pi/6 \times (a \times b \times c)$$

όπου τα a και b αντιπροσωπεύουν το μέγιστο μήκος των οριζόντιων και κατακόρυφων αξόνων αντίστοιχα όπως φαίνονται στις αξονικές CT εικόνες και το c αντιπροσωπεύει το μέγιστο μήκος του κατακόρυφου άξονα όπως έχει καθοριστεί από τις στεφανιαίες και οβελιαίες CT εικόνες. Ο συνολικός volume προέκυψε από την άθροιση των volumes των δύο λοβών. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από δύο ακτινολόγους και επαναλήφθηκαν μετά από 7 ημέρες. Ο 2D CT volume για κάθε ασθενή θεωρήθηκε ότι ισούται με το μέσο όρο των επαναληπτικών μετρήσεων κάθε ακτινολόγου <sup>15</sup>.

Τα δεδομένα των 2D CT σαρώσεων αυξημένης αντίθεσης μεταφέρθηκαν σε ένα Workstation 3D οπτικοποίησης (Aquarius iNtuition, TeraRecon). Το κυρίως παράθυρο του Workstation περιελάμβανε τρεις 2D CT εικόνες και μία 3D (Εικόνες 5.8, 5.9 όπου A = anterior, F = foot, H = head, P = posterior). Οι αγγειακές δομές των εικόνων αφαιρέθηκαν με τη μέθοδο ανάπτυξης περιοχών όπου εφαρμόστηκε μάσκα στα αγγεία. Στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Exclude ώστε να φαίνονται όλα τα μέρη της εικόνας εκτός από τα αγγεία στα οποία είχε εφαρμοστεί μάσκα. Οι αγγειακές δομές που υπήρχαν γύρω από τον θυρεοειδή αδένα εξαφανίστηκαν με την επανειλημμένη εφαρμογή μάσκας. Στη συνέχεια, με τη μέθοδο της ανάπτυξης περιοχών εφαρμόστηκε μάσκα στον θυρεοειδή αδένα και με την επιλογή του εργαλείου Select εμφανίζόταν πλέον μόνο ο masked θυρεοειδής αδένας (Εικόνα 5.8).

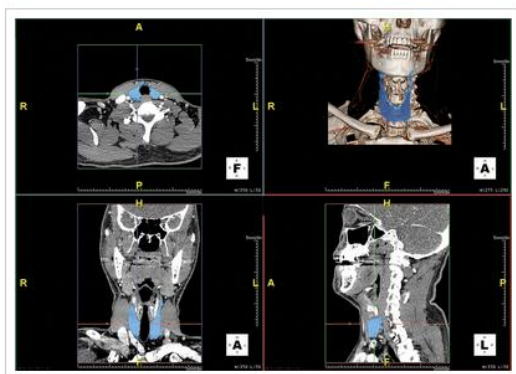
Για την ολοκλήρωση της κατάτμησης του θυρεοειδούς αδένος χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Overlay και συγκεκριμένα πράσινο overlay στις 2D CT εικόνες το οποίο έδειχνε τις masked περιοχές που είχαν αφαιρεθεί (Εικόνα 5.9). Οι διορθώσεις στην κατάτμηση του θυρεοειδούς αδένος έγιναν χειροκίνητα με το εργαλείο FreeROI και με το πρόγραμμα της ζωγραφικής, συμπεριλαμβάνοντας ή αποκλείοντας την περιοχή ενδιαφέροντος μέσα στην overlaid εικόνα. Ο volume του θυρεοειδούς υπολογίστηκε αυτοματοποιημένα σε  $\text{cm}^3$  και παρουσιάστηκε στην 3D εικόνα (Εικόνα 5.9). Οι 3D volumes των θυρεοειδών υπολογίστηκαν από τις CT εικόνες ως

$$\sum_{i \in SR} \{TGV\}_i$$

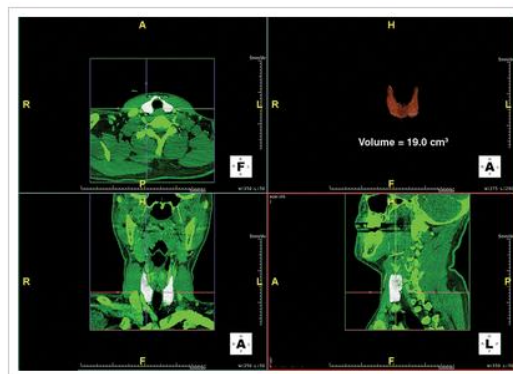
όπου  $i$  είναι ο δείκτης της συντεταγμένης της εικόνας,  $SR$  είναι η περιοχή που έχει κατατμηθεί, και  $TGV$  είναι το voxel του θυρεοειδούς αδένος (Thyroid Gland Voxel). Ο 3D CT volume κατατμήθηκε και υπολογίστηκε από έναν ακτινολόγο<sup>15</sup>.

Τα αποτελέσματα μέτρησης των volumes που προέκυψαν από τις μεθόδους 2D Ultrasound, 2D CT (οι volumes στις δύο αυτές μεθόδους μετρήθηκαν με την ellipsoid volume formula) και 3D CT (όπου οι volumes μετρήθηκαν με αυτοματοποιημένες τεχνικές ανακατασκευής) συγκρίθηκαν με δείγματα τα οποία αποκτήθηκαν με τη water displacement method και χρησιμοποιήθηκαν ως αναφορά. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν one-way ANOVA (analysis of variance), ο συντελεστής συσχέτισης Pearson R, γραμμική παλινδρόμηση, και ο concordance correlation coefficient (CCC). Στον Πίνακα 19 συνοψίζονται τα στατιστικά στοιχεία των volumes για τις μεθόδους 2D Ultrasound, 2D CT, 3D CT, Specimen όπου  $SD$  είναι η τυπική απόκλιση της εξεταζόμενης μεθόδου. Στα διαγράμματα Bland-Altman των Εικόνων 5.10 και 5.11 αξιολογείται κατά πόσο συμφωνούν οι μετρήσεις των volumes για τις μεθόδους 3D CT και 2D Ultrasound αντίστοιχα, με τη μέθοδο Specimen. Τα διαγράμματα διασπορών των Εικόνων 5.12, 5.13 (για τη σύγκριση των μετρήσεων των μεθόδων 3D CT και 2D Ultrasound αντίστοιχα με τη μέθοδο Specimen) προέκυψαν με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Η συνεχής γραμμή αντιστοιχεί στη γραμμή παλινδρόμησης, ενώ η διακεκομμένη είναι η γραμμή ταυτότητας<sup>15</sup>.





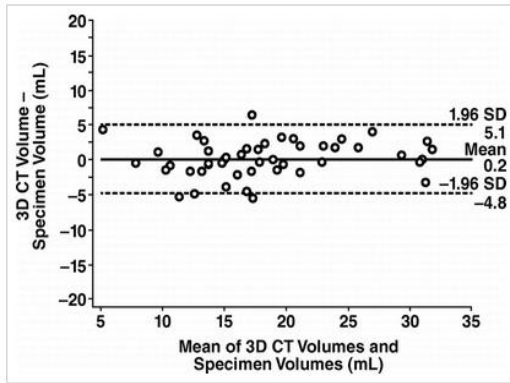
Εικόνα 5.8 : Ημιαυτοματοποιημένη κατάτμηση θυρεοειδούς αδένος από CT εικόνες ανδρός 46 ετών που υπεβλήθη σε ολική θυρεοειδεκτομή<sup>15</sup>.



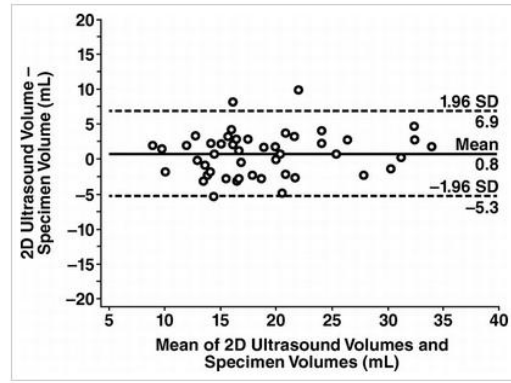
Εικόνα 5.9 : Αυτοματοποιημένος υπολογισμός volume του θυρεοειδούς χρησιμοποιώντας 3D CT ογκομετρία και χειροκίνητη διόρθωση κατατμημένης περιοχής<sup>15</sup>.

Πίνακας 20 : Στατιστικά στοιχεία των volumes των θυρεοειδών<sup>15</sup>.

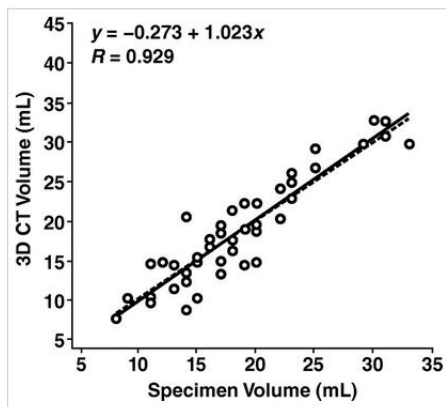
Value	2D Ultrasound Volume	2D CT Volume	3D CT Volume	Specimen Volume
Mean (mL)	19.3	22.6	18.7	18.6
95% CI of mean (mL)	17.4-21.3	20.7-24.4	16.7-20.7	16.7-20.4
SD (mL)	6.6	6.4	6.8	6.2
Median (mL)	17.8	22.6	17.6	17.0
95% CI of median (mL)	16.3-20.2	20.7-23.6	14.9-20.0	15.0-19.7
Minimum (mL)	9.2	10.3	7.7	8.0
Maximum (mL)	34.9	40.2	32.8	33.0
2.5-97.5 Percentile (mL)	9.7-34.8	11.7-38.3	8.4-32.7	8.7-31.7
Test for normal distribution	0.088	0.091	0.167	0.115



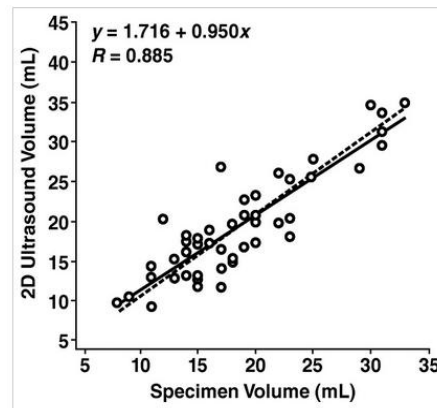
Εικόνα 5.10 : Διάγραμμα Bland-Altman των μετρήσεων του volume για τις μεθόδους 3D CT και Specimen <sup>15</sup>.



Εικόνα 5.11 : Διάγραμμα Bland-Altman των μετρήσεων του volume για τις μεθόδους 2D Ultrasound και Specimen <sup>15</sup>.



Εικόνα 5.12 : Διάγραμμα διασπορών για τη σύγκριση των μεθόδων 3D CT και Specimen <sup>15</sup>.



Εικόνα 5.13 : Διάγραμμα διασπορών για τη σύγκριση των μεθόδων 2D Ultrasound και Specimen <sup>15</sup>.

Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι volumes των θυρεοειδών που μετρήθηκαν από τις 2D Ultrasound και 3D CT εικόνες παρουσίασαν κοντινότερες τιμές με τους volumes των δειγμάτων, συγκριτικά με τα αποτελέσματα της 2D CT. Συγκεκριμένα οι volumes που μετρήθηκαν από τις 3D CT εικόνες παράγουν αριθμητικά μικρότερη κλίση ως προς τους volumes των δειγμάτων, συγκριτικά με τους volumes που μετρήθηκαν από εικόνες 2D υπερήχων. Επομένως η ημιαυτοματοποιημένη 3D CT ογκομετρία του θυρεοειδούς μπορεί να προσφέρει μια πιο αξιόπιστη εκτίμηση του μεγέθους των θυρεοειδών συγκριτικά με το 2D υπερηχογράφημα και την 2D CT <sup>15</sup>.

# **6** *Εφαρμογές 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού*

Η τεχνολογία του 3D Printing αποτελεί τον ιδανικό «συνεργάτη» για την τεχνολογία του 3D Imaging λόγω της μοναδικότητας του οργανισμού κάθε ασθενούς και των προκλήσεων που δημιουργεί το γεγονός αυτό σε βιώσιμα επιχειρηματικά μοντέλα όπου απαιτείται η πώληση μεγάλων ποσοτήτων παρόμοιων προϊόντων, όπως τα προσθετικά αντικείμενα [3]. Στο κεφάλαιο αυτό θα περιγραφούν εφαρμογές του 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού.

## **6.1 Κατασκευή ανατομικών μοντέλων του εγκεφάλου από MR απεικονιστικά δεδομένα**

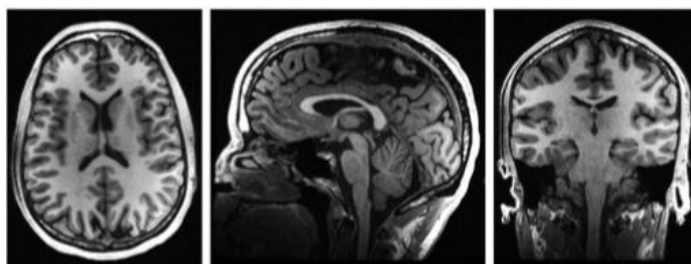
Οι νευροαπεικονιστικές τεχνολογίες είναι απαραίτητο εργαλείο για τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Ο σχεδιασμός των νευροχειρουργικών επεμβάσεων βασίζεται συνήθως σε 2D CT ή MR εικόνες. Τα σύγχρονα απεικονιστικά συστήματα έχουν τη δυνατότητα συλλογής 3D δεδομένων τα οποία οι γιατροί μπορούν να δουν στις δύο διαστάσεις μέσω monitors. Επίσης υπάρχουν εμπορικά διαθέσιμα λογισμικά στα οποία μπορούν να δημιουργηθούν 3D εικονικά μοντέλα των εσωτερικών οργάνων [41].

Με την τεχνολογία του 3D Printing στην οποία έχει πραγματοποιηθεί σημαντική εξέλιξη, είναι δυνατή η δημιουργία 3D ρεαλιστικών μοντέλων οποιουδήποτε οργάνου. Παράδειγμα είναι η κατασκευή ανατομικών μοντέλων του εγκεφάλου στα οποία αναπαρίσταται η μαλακή του φύση καθώς και οι αντίστοιχες απτικές ιδιότητες. Η χρήση τέτοιων κατασκευών επιτρέπει την καλύτερη κατανόηση της ανατομίας κάθε ασθενούς. Τα 3D printed ανατομικά μοντέλα είναι επίσης χρήσιμα για νευροχειρουργική κατάρτιση [42].

### 6.1.1 3D Printing ρεαλιστικών ανατομικών μοντέλων του εγκεφάλου

Στη συγκεκριμένη υποενότητα περιγράφεται μία εφαρμογή κατασκευής και αξιολόγησης 3D παραμορφώσιμων εξατομικευμένων μοντέλων του ανθρώπινου εγκεφάλου. Τα προκύπτοντα μοντέλα κατασκευάστηκαν βάσει MR απεικονιστικών δεδομένων ενός υγιούς ατόμου [42].

Αρχικά αποκτήθηκαν αξονικές, στεφανιαίες και οβελιαίες τομές του εγκεφάλου γυναίκας 25 ετών, μέσω μαγνητικού τομογράφου 3T (GE MR750) ο οποίος διέθετε ένα RF πηνίο (πηνίο ραδιοσυχνοτήτων) 32 καναλιών. Οι λαμβανόμενες MR εικόνες φαίνονται στην Εικόνα 6.1. Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε ογκομετρική κατάτμηση των εικόνων αυτών με τη χρήση του λογισμικού FreeSurfer. Το λογισμικό υπολόγισε τον volume του εγκεφάλου ( $1228.8\text{cm}^3$ ), την επιφάνεια ( $1766.9\text{cm}^2$ ) και το πάχος του φλοιού ( $0.263\text{cm}$ ). Επίσης μέσω του λογισμικού FreeSurfer δημιουργήθηκαν STL αρχεία του αριστερού και του δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου (Εικόνα 6.2). Η δημιουργία του μοντέλου της επιφάνειας του εγκεφάλου ήταν δωρεάν, διήρκεσε 4 ώρες και πραγματοποιήθηκε τελείως αυτοματοποιημένα σε έναν σταθερό υπολογιστή [42].

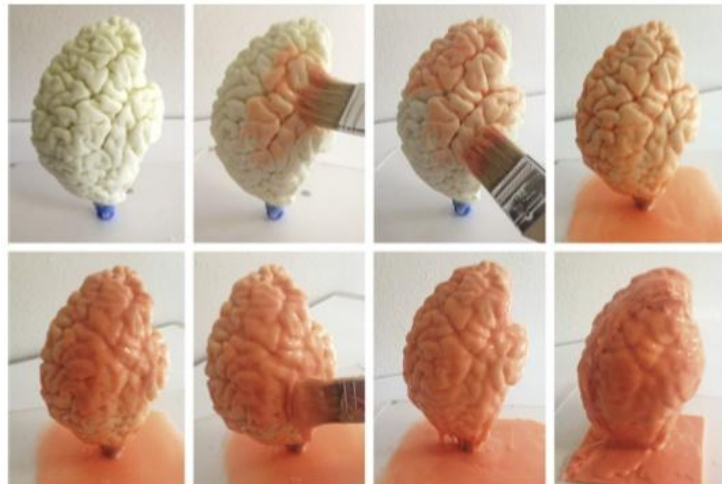


Εικόνα 6.1 : MR εικόνες εγκεφάλου υγιούς γυναίκας 25 ετών – (από αριστερά προς τα δεξιά) αξονική, οβελιαία και στεφανιαία τομή [42].

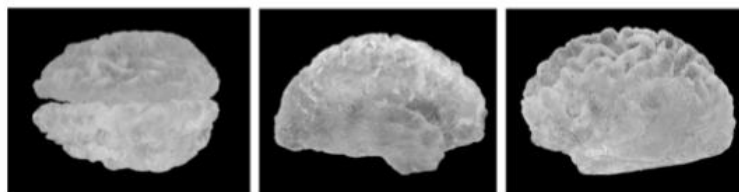


Εικόνα 6.2 : Μοντέλα της επιφάνειας του εγκεφάλου από το λογισμικό FreeSurfer – (από αριστερά προς τα δεξιά) αξονική, πλευρικές όψεις [42].

Τα μοντέλα των εγκεφαλικών ημισφαιρίων εκτυπώθηκαν σε έναν Flash Forge 3D printer εξώθησης. Το υλικό εκτύπωσης ήταν ABS θερμοπλαστικό το οποίο όμως είναι άκαμπτο. Για τη δημιουργία ενός μοντέλου με ρεαλιστικές απτικές ιδιότητες, το 3D printed μοντέλο χρησιμοποιήθηκε ως βάση (template) σε μία διαδικασία δημιουργίας εκμαγείου και χύτευσης (molding-casting). Στην Εικόνα 6.3 φαίνεται η διαδικασία εφαρμογής σιλικόνης (4 στρώματα, με χρήση βούρτσας) πάνω στο μοντέλο για τη δημιουργία εκμαγείων. Χρησιμοποιήθηκε επίσης ένα «μητρικό» εκμαγείο το οποίο διατηρούσε την ακεραιότητα των δομών κατά τη χύτευση. Το εκμαγείο σιλικόνης χυτεύθηκε με 10% συνθετική βαλλιστική ζελατίνη ώστε να επιτευχθεί ένα ρεαλιστικό παραμορφώσιμο μοντέλο του εγκεφάλου το οποίο φαίνεται στην Εικόνα 6.4 [42].



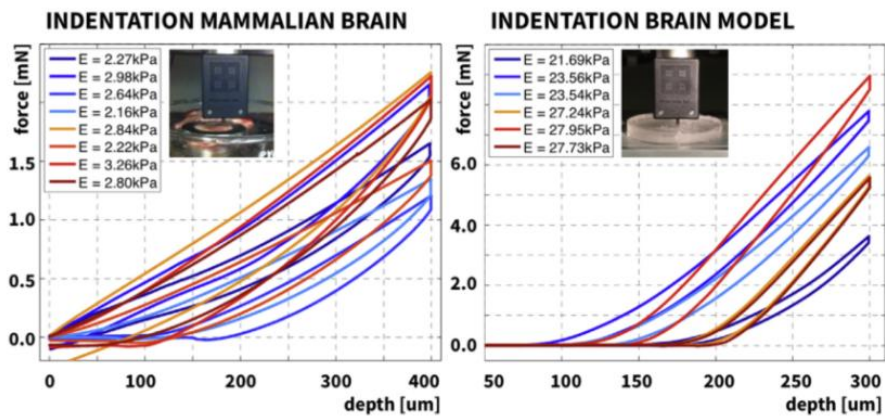
Εικόνα 6.3 : Δημιουργία εκμαγείου σιλικόνης πάνω στα 3D printed μοντέλα [42].



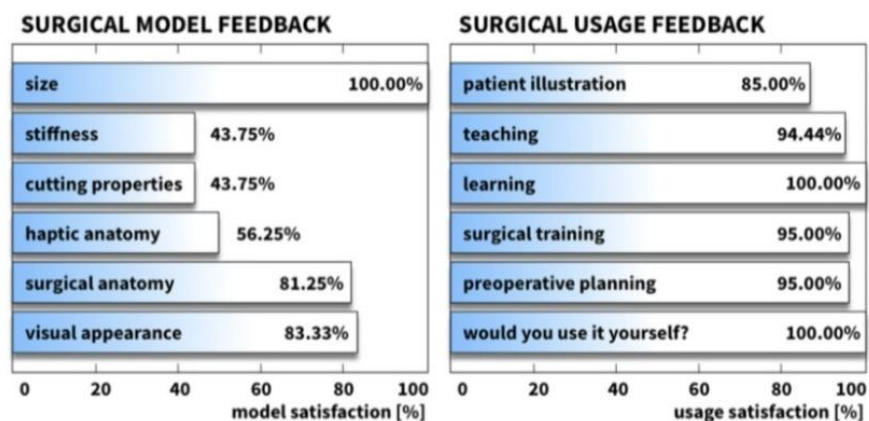
Εικόνα 6.4 : Ρεαλιστικό μοντέλο του εγκεφάλου - αξονική, οβελιαία, στεφανιαία όψη [42].

Για την αξιολόγηση των μηχανολογικών χαρακτηριστικών του μοντέλου ζελατίνης πραγματοποιήθηκαν 3 δοκιμασίες νανοδιείσδυσης (nanoindentation tests) σε τομές πάχους 5mm. Τα προκύπτοντα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα

αποτελέσματα για οβελιαίες τομές του εγκεφάλου θηλαστικών (Εικόνα 6.5). Για την ποσοτικοποίηση της πιθανής παραμορφωσιμότητας του μοντέλου, οι τομές του επαναεξετάστηκαν τρεις μήνες μετά. Αξιολογήθηκαν το μέγεθος του μοντέλου, η στιβαρότητά του, οι ιδιότητες κοπής (cutting properties), η απτική και χειρουργική του ανατομία και η εμφάνισή του. Επίσης πραγματοποιήθηκε έρευνα η οποία αφορούσε τη χειρουργική ανάδραση του μοντέλου. Οι νευροχειρουργοί ερωτήθηκαν σχετικά με τα χαρακτηριστικά του μοντέλου και τη χρησιμότητά του στην εκπαίδευση, τη χειρουργική κατάρτιση και τον προγραμματισμό χειρουργικών επεμβάσεων. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα παρατίθενται στην Εικόνα 6.6 [42].



Εικόνα 6.5 : Αποτελέσματα indentation για εγκεφάλους θηλαστικών (αριστερά) και για το μοντέλο (δεξιά) [42].



Εικόνα 6.6 : Αποτελέσματα αξιολόγησης της χειρουργικής ανάδρασης του μοντέλου [42].

Σύμφωνα με τις διεξαχθείσες έρευνες, το μοντέλο μπορεί να επιδείξει χρησιμότητα σε διαδικασίες όπως η αφαίρεση όγκου του εγκεφάλου και η θεραπεία

ανευρύσματος. Η διαδικασία δημιουργίας του μοντέλου ήταν αποδοτική όσον αφορά το χρόνο και το χρήμα που καταναλώθηκαν. Σαφώς επιδέχεται βελτιώσεις όσον αφορά τα ανατομικά χαρακτηριστικά. Οι διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μπορούν να επισημανθούν με διαφορετικά χρώματα. Γενικότερα τα αποτελέσματα των ερευνών ήταν θετικά καθώς οι ειδικοί συμφώνησαν ότι είναι ένα αρκετά χρήσιμο εργαλείο το οποίο θα χρησιμοποιούσαν σε διαδικασίες εκπαίδευσης και σχεδιασμού χειρουργικής επέμβασης [42].

### **6.1.2 Αξιολόγηση μη φυσιολογικών εμβρυικών εγκεφάλων βάσει 3D printed ανατομικών μοντέλων**

Η συλλογή 3D απεικονιστικών δεδομένων μέσω MRI του εσωτερικού της μήτρας της εγκύου καθιστά δυνατή τη δημιουργία 3D ανατομικών μοντέλων του εμβρυικού εγκεφάλου. Μία σχετική εφαρμογή περιελάμβανε την απόκτηση των MR απεικονιστικών δεδομένων με τη χρήση ενός μαγνητικού τομογράφου 1.5T. Οι απεικονιστικές παράμετροι φαίνονται στον Πίνακα 20 [43].

Πίνακας 21 : Απεικονιστικές παράμετροι 3D FIESTA απόκτησης MR εικόνων εμβρυικών εγκεφάλων [43].

<b>3D FIESTA Steady-State Balanced Gradient-Echo</b>	
TR (ms)	4.2
TE (ms)	2.1
Flip angle	60°
Bandwidth (Hz)	125
NEX	0.75
Section thickness/gap (mm)	2.2/0
No. of partitions	26
FOV (mm)	340 × 270
Matrix size	320/256
Interpolation phase/secondary phase	ZIP 512/ZIP 2
Scan time (s)	21

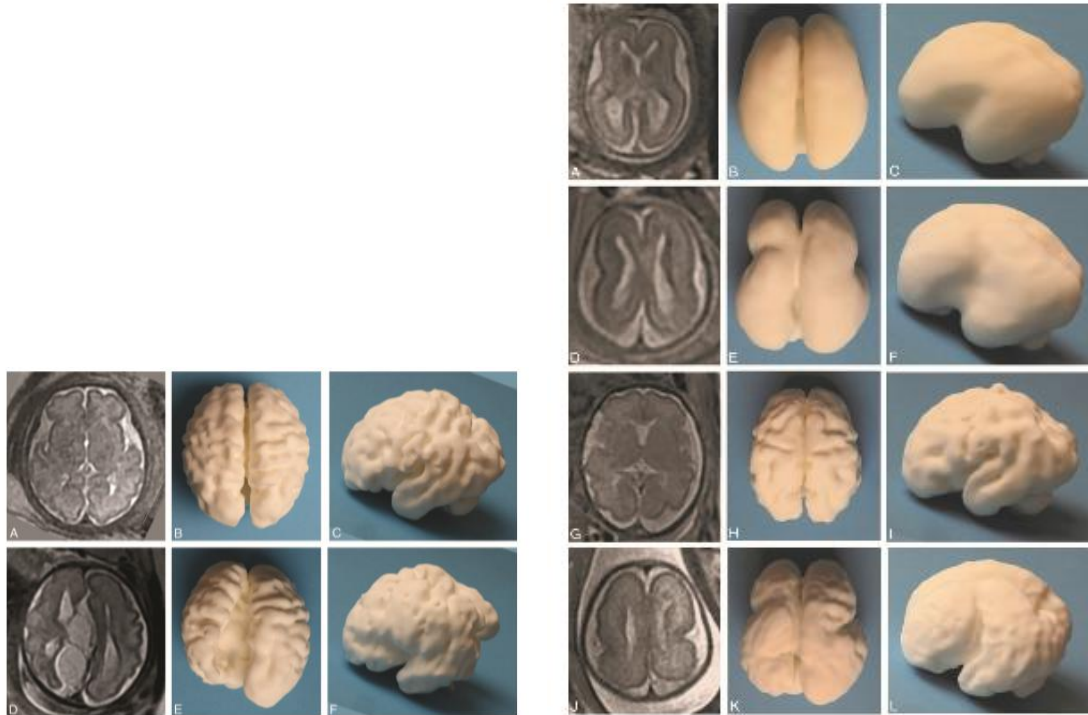
Οι MR εικόνες μεταφέρθηκαν στη συνέχεια σε σταθερό υπολογιστή και υπέστησαν επεξεργασία στο λογισμικό 3D Slicer το οποίο διατίθεται δωρεάν online. Το λογισμικό παρείχε στο χρήστη τη δυνατότητα ρύθμισης της αντίθεσης και της φωτεινότητας των εικόνων ώστε να οπτικοποιείται βέλτιστα η διεπιφάνεια CSF-εγκεφάλου. Η κατάτμηση κάθε εικόνας πραγματοποιήθηκε χειροκίνητα. Η διαδικασία κατάτμησης διήρκεσε περίπου 50-60 λεπτά για έμβρυα με ηλικία κύησης μέχρι 6 μήνες και 90-120 λεπτά για περιπτώσεις πιο «ώριμων» εμβρύων. Το 3D Slicer ταυτοποίησε κάθε ανατομική περιοχή επισημαίνοντάς την (χρήση labels). Κάθε label αντιπροσωπευόταν από έναν δείκτη και το αντίστοιχο χρώμα. Αφότου οι περιοχές ενδιαφέροντος σημειώθηκαν, πραγματοποιήθηκε η ανακατασκευή 3D επιφανειακών μοντέλων του εμβρυϊκού εγκεφάλου χρησιμοποιώντας τα labels. Τα δεδομένα των μοντέλων αυτών αποθηκεύτηκαν σε STL μορφή για να εκτυπωθούν τρισδιάστατα. Η 3D Printing τεχνολογία που επιλέχθηκε ήταν το Laser Sintering ενώ το υλικό που χρησιμοποιήθηκε ήταν το πολυμερές Nylon-12 [43].

Όπως φαίνεται στις Εικόνες 6.7, 6.8, τα μοντέλα των μη φυσιολογικών εμβρυϊκών εγκεφάλων παρουσιάζουν συνηθισμένες δυσμορφίες σε διάφορες ηλικίες κύησης. Παρατίθενται επίσης μοντέλα φυσιολογικών εγκεφάλων εμβρύων της αντίστοιχης ηλικίας, ώστε να συγκριθούν και να γίνουν αντιληπτές οι δυσμορφίες. Στην Εικόνα 6.7 περιέχονται οι 2D single-shot fast spin-echo εικόνες και τα 3D printed μοντέλα του εγκεφάλου εμβρύου (ηλικία κύησης 30 εβδομάδες) το οποίο παρουσίαζε κοιλιομεγαλία και δια-ημισφαιρική κύστη (d-f), και ενός φυσιολογικού εμβρυϊκού εγκεφάλου (a-c). Στην Εικόνα 6.8 περιέχονται οι 2D single-shot fast spin-echo εικόνες και τα 3D printed μοντέλα του εγκεφάλου ενός εμβρύου με λυσεγκεφαλία (g-l) και ενός φυσιολογικού εμβρυϊκού εγκεφάλου (a-f) για ηλικίες 22 (a-c, g-i) και 30 (d-f, j-l) εβδομάδων κύησης [43].

Για την περαιτέρω κατανόηση των ανατομικών δομών του εμβρυϊκού εγκεφάλου, είναι επίσης δυνατός ο συνδυασμός 2D εικόνων με 3D ανατομικά μοντέλα. Το STL αρχείο των συνδυασμένων μερών του 3D printed μοντέλου μπορεί να εξαχθεί ώστε να παραχθούν διακριτά μέρη του εμβρυϊκού εγκεφάλου όπως στην Εικόνα 6.9. Για τη δημιουργία του μοντέλου αυτού, χρησιμοποιήθηκαν δύο ξεχωριστά STL αρχεία. Το ένα αρχείο περιείχε την κατατμημένη περιοχή των κοιλιών και το άλλο την περιοχή του παρεγχύματος. Μια επιπλέον δυνατότητα είναι η κατασκευή μοντέλων που αποτελούνται από διαφορετικά υλικά. Με αυτόν τον τρόπο

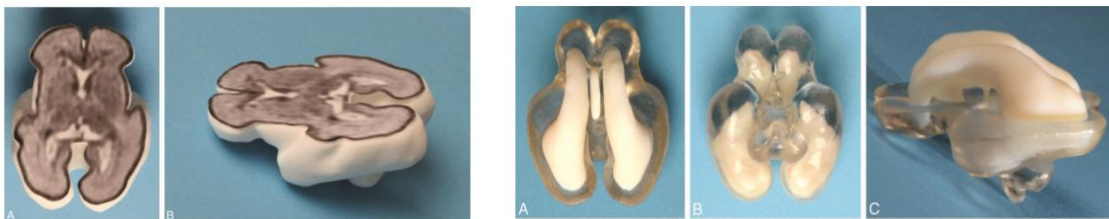


γίνεται εμφανής η διαφοροποίηση μερών του εγκεφάλου όπως το σύστημα των κοιλιών και το εγκεφαλικό παρέγχυμα (Εικόνα 6.10). Η ανάπτυξη τέτοιων τεχνολογιών συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της ανατομίας και στη βελτίωση της εκπαίδευσης των ακτινολόγων στην εμβρυική νευροαπεικόνιση [43].



Εικόνα 6.7 : MR εικόνες και 3D printed μοντέλα (ανώτερες και αριστερές πλευρικές όψεις) εγκεφάλου εμβρύου 30 εβδομάδων με κοιλιομεγαλία και κύστη (d-f) και φυσιολογικού εγκεφάλου εμβρύου της ίδιας ηλικίας κύησης (a-c) [43].

Εικόνα 6.8 : MR εικόνες και 3D printed μοντέλα (ανώτερες και αριστερές πλευρικές όψεις) εγκεφάλου εμβρύου με λυσεγκεφαλία (g-l) και φυσιολογικού εγκεφάλου εμβρύου (a-f) της ίδιας ηλικίας κύησης για GA = 22 (a-c, g-i) και GA = 30 (d-f, j-l) εβδομάδες [43].



Εικόνα 6.9 : a) Ανώτερη, b) πλάγια όψη 3D printed μοντέλου εμβρυικού εγκεφάλου συνδυασμένου με 2D single-shot fast spin-echo εικόνα [43].

Εικόνα 6.10 : a) Ανώτερη, b) κατώτερη, c) πλευρική όψη 3D printed μοντέλου εμβρυικού εγκεφάλου στο σύστημα Object Connex 500, με διαφορετικά υλικά για την περιοχή των κοιλιών και το παρέγχυμα [43].

## **6.2 Η συμβολή του 3D Printing στην Οδοντιατρική**

Η CBCT η οποία πλέον χρησιμοποιείται ευρέως σε οδοντιατρικές εφαρμογές, δίνει τη δυνατότητα απόκτησης ογκομετρικών δεδομένων τα οποία μεταφέρονται στη συνέχεια, σε κατάλληλη μορφή, σε έναν 3D printer. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να παραχθούν λεπτομερείς αναπαραστάσεις της άνω και της κάτω γνάθου των ασθενών και να εξεταστούν περίπλοκες ανατομικές δομές. Νεότερες χειρουργικές προσεγγίσεις στα πλαίσια της Οδοντιατρικής αποτελούν οι 3D printed «drilling guides» και «cutting guides», η δημιουργία των οποίων στοχεύει σε πιο σύντομες, λιγότερο επεμβατικές μεθόδους. Σημαντικός παράγοντας σε τέτοιες είναι η ακρίβεια του αποτελέσματος της εκτύπωσης. Επίσης είναι απαραίτητη η αποστείρωση των υλικών ώστε να χρησιμοποιηθούν στη χειρουργική επέμβαση [44].

### **6.2.1 Τοποθέτηση και αξιολόγηση 3D printed οδοντικών εμφυτευμάτων τιτανίου**

Με την τεχνολογία του 3D Printing, μπορούν να κατασκευαστούν πορώδη εμφυτεύματα τιτανίου. Μια συγκεντρωμένη ακτίνα laser υψηλής ισχύος τήκει μεταλλικά μόρια τα οποία είναι οργανωμένα σε ένα στρώμα σκόνης και το εμφύτευμα δημιουργείται διαδοχικά σε στρώσεις χωρίς να απαιτείται πάντα μετεπεξεργασία [45].

Σε μία έρευνα για την αξιολόγηση της επιβίωσης (survival) και του ποσοστού επιτυχίας (success rate) 3D printed οδοντικών εμφυτευμάτων τιτανίου, συμμετείχαν 82 ασθενείς (26-67 ετών) οι οποίοι είχαν κενό στη θέση δοντιού ή κάποιο προς αντικατάσταση δόντι. Σημαντικές προϋποθέσεις συμμετοχής ήταν η καλή στοματική υγιεινή και η επάρκεια χώρου στο οστό πκειμένου να μπορεί να τοποθετηθεί εξάρτημα διαμέτρου τουλάχιστον 3mm και μήκους τουλάχιστον 8mm. Συνολικά τοποθετήθηκαν 110 εμφυτεύματα (65 στην άνω γνάθο, 45 στην κάτω) των οποίων οι διαστάσεις παρατίθενται στον Πίνακα 21. Τα 3D printed εμφυτεύματα κατασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας σκόνες κράματος τιτανίου (Ti-6Al-4V) με μέγεθος μορίων 25-45μm. Η κατασκευή τους έγινε διαδοχικά σε στρώσεις από ένα σύστημα laser υττερβίου (EosyntM270) το οποίο λειτουργούσε σε ατμόσφαιρα ελεγχόμενη από αργό. Το μήκος κύματος του laser ήταν 1054nm και η συνεχής ισχύς 200W ενώ η ταχύτητα σάρωσης ήταν 7m/s και το σύστημα μπορούσε να

δημιουργήσει volumes  $250 \times 250 \times 215 \text{mm}^3$ . Το spot size του laser ήταν 0.1mm. Τα εμφυτεύματα υπέστησαν μετεπεξεργασία για την αφαίρεση υπολειπόμενων μορίων τιτανίου. Η επιφάνεια των εμφυτευμάτων ήταν πορώδης με  $R_a = 66.8 \mu\text{m}$ ,  $R_q = 77.55 \mu\text{m}$ ,  $R_z = 358.3 \mu\text{m}$  [45].

Πίνακας 22 : Κατανομή εμφυτευμάτων σύμφωνα με το μήκος και τη διάμετρο [45].

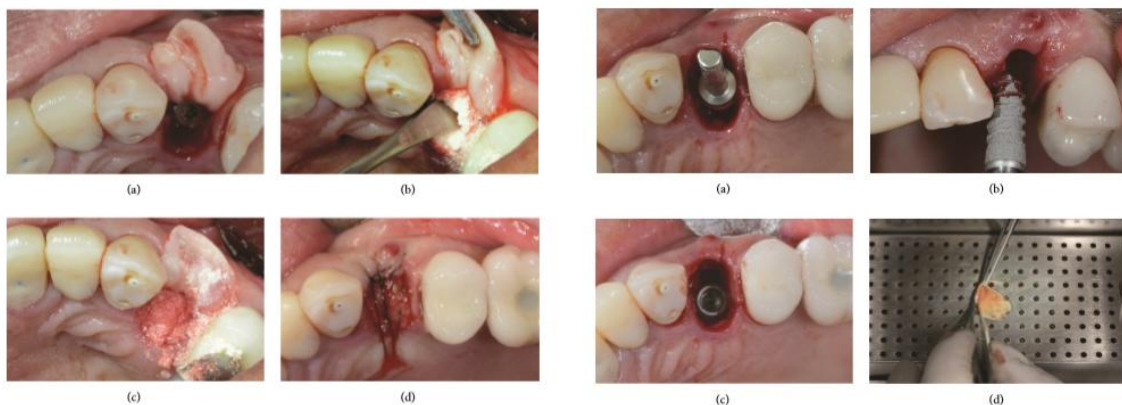
	8.0mm	10.0mm	11.5mm	13.0mm	Total
3.3mm	-	5	5	5	15
3.75mm	2	40	23	3	68
4.5mm	4	10	13	-	27
Total	6	55	41	8	110

Κατά την προεγχειρητική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε κλινική και ακτινολογική εξέταση όπου αποκτήθηκαν πανοραμικές και περιακρορριζικές σαρώσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε η CBCT και τα απεικονιστικά δεδομένα φορτώθηκαν σε λογισμικά τα οποία επεξεργάζονται DICOM αρχεία, για την ανακατασκευή των οστών της άνω γνάθου. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η εξαγωγή χαρακτηριστικών των οστών (όπως το πάχος, η πυκνότητα των φλοιών και του σπογγώδους οστού και οι γωνίες των κορυφών) για τις θέσεις των εμφυτευμάτων. Κατασκευάστηκαν επίσης εκμαγεία από πέτρα για διαγνωστικούς σκοπούς [45].

Για την τοποθέτηση των εμφυτευμάτων χορηγήθηκε τοπική αναισθησία στους ασθενείς. Στην περίπτωση των ασθενών που είχαν κενό στη θέση ενός δοντιού, πραγματοποιήθηκαν τρεις τομές στις αντίστοιχες θέσεις (μία crestal και δύο releasing, mesial και distal). Στην προετοιμασία της θέσης των εξαρτημάτων χρησιμοποιήθηκαν σπειροειδή τρυπάνια (drills) αυξανόμενης διαμέτρου τα οποία είχαν αποστειρωθεί σε διάλυμα με άλατα. Στη συνέχεια οι βίδες των εμφυτευμάτων (cover screws) βιδώθηκαν, ενώ οι μεμβράνες μεγάλου πάχους (flaps) επανατοποθετήθηκαν με ράμματα (Εικόνα 6.11).

Στην περίπτωση ασθενών με κάποιο προς αντικατάσταση δόντι, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή. Η τοποθέτηση του εμφυτεύματος πραγματοποιήθηκε με παρόμοιο τρόπο. Χρησιμοποιήθηκαν επίσης οστικά μοσχεύματα (grafts) για την κάλυψη των κενών μεταξύ του εμφυτεύματος και των τοιχωμάτων του κοιλώματος

που είχε δημιουργηθεί. Επίσης για την επιτάχυνση της ανάρρωσης των μαλακών ιστών τοποθετήθηκε μια Platelet Rich in Growth Factors (PRGF) (Εικόνα 6.12). Οι μετεγχειρητικές διαδικασίες περιελάμβαναν τη χορήγηση αντιβιοτικών στους ασθενείς για 6 μέρες και την αφαίρεση των ραμμάτων 8-10 μέρες μετά την επέμβαση. Η τοποθέτηση των εμφυτευμάτων πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις όπου μεσολάβησε μία περίοδος ανάρρωσης 2-4 μηνών. Στη δεύτερη φάση ύστερα από μικρές τομές, αποκαλύφθηκαν οι κορυφές των εξαρτημάτων που είχαν τοποθετηθεί και βιδώθηκαν στηρίγματα (abutments) τα οποία αντικατέστησαν τις cover screws. Οι flaps σταθεροποιήθηκαν γύρω από τα στηρίγματα πραγματοποιώντας ράμματα. Ύστερα από δύο εβδομάδες έγινε η τοποθέτηση των τελικών στηριγμάτων και των provisional crowns (το προσωρινό τμήμα του εμφυτεύματος δηλαδή το οποίο είναι ορατό και προσομοιάζει σε δόντι). Τα provisional crowns ήταν κατασκευασμένα από ακρυλική ρητίνη και ο ρόλος τους ήταν η αξιολόγηση της σταθερότητας του εμφυτεύματος και η συμβολή στην «ωρίμανση» των μαλακών ιστών γύρω από τα εξαρτήματα πριν την τελική αποκατάσταση. Τρεις μήνες αργότερα έγινε η τοποθέτηση crowns που ήταν κατασκευασμένα από μέταλλα και κεραμικά (τα οποία αποτελούσαν τις final restorations) [45].



Εικόνα 6.11 : a) Τοποθέτηση 3D printed εμφυτεύματος στη θέση που υπήρχε κενό, b,c) γέμισμα της κοιλότητας με μοσχεύματα, d) ράμματα [45].

Εικόνα 6.12 : a-c) Τοποθέτηση πορώδους εμφυτεύματος στη θέση δοντιού που εξήχθη, d) PRGF [45].

Για την αξιολόγηση των final restorations, οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε 6 μήνες επί 3 χρόνια. Στο τέλος της μελέτης για κάθε εμφύτευμα αξιολογήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι :

### Κλινικές παράμετροι

- Παρουσία/απουσία πόνου, ευαισθησίας
- Παρουσία/απουσία πυώδους έκκρισης
- Παρουσία/απουσία κινητικότητας του εμφυτεύματος

### Προσθετικές παράμετροι

- Παρουσία/απουσία μηχανικών επιπλοκών (π.χ. χαλάρωση της βίδας του στηρίγματος, ράγισμα εμφυτεύματος)
- Παρουσία/απουσία τεχνικών επιπλοκών (απώλεια «κρατήματος», ράγισμα κεραμικών)

### Ακτινογραφικές παράμετροι

- Παρουσία/απουσία συνεχών περιεμφυτευματικών ραδιοσυχνοτήτων
- Απόσταση μεταξύ implant shoulder και της πρώτης ορατής επαφής οστού-εμφυτεύματος (first visible bone-implant contact - DIB)

Το εμφύτευμα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ως survival αν παρέμενε λειτουργικό 3 χρόνια μετά. Η αποκατάσταση βάσει εμφυτευμάτων μπορούσε να χαρακτηριστεί επιτυχής αν και μόνο αν το εμφύτευμα ικανοποιούσε τα ακόλουθα κριτήρια

- Απουσία πόνου, ευαισθησίας
- Απουσία πυώδους έκκρισης
- Απουσία κλινικά ανιχνεύσιμης κίνησης του εμφυτεύματος
- Απουσία συνεχών ραδιοσυχνοτήτων γύρω από το εμφύτευμα
- DIB < 1.5mm ύστερα από τον πρώτο χρόνο λειτουργικής φόρτωσης
- Απουσία προσθετικών (μηχανικών+τεχνικών) επιπλοκών [45].

Στο τέλος της έρευνας, 6 εμφυτεύματα θεωρήθηκαν αποτυχημένα, το survival rate έφτασε το 94.5% και το implant-crown ποσοστό επίτυχίας έφτασε το 94.3%. Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι τα 3D printed εμφυτεύματα αποτελούν μια αποτελεσματική λύση για την αποκατάσταση απωλεσθέντων ή ελαττωματικών δοντιών, τουλάχιστον για την περίοδο 3 ετών. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι 3D printed πορώδεις δομές διευκολύνουν τη διάχυση βιολογικών υγρών και θρεπτικών συστατικών για την «ωρίμανση» των ιστών και την αφαίρεση άχρηστων προϊόντων του μεταβολισμού [45].

### **6.2.2 Χρήση 3D printed βιοαπορροφώμενης δομής για περιοδοντική αποκατάσταση**

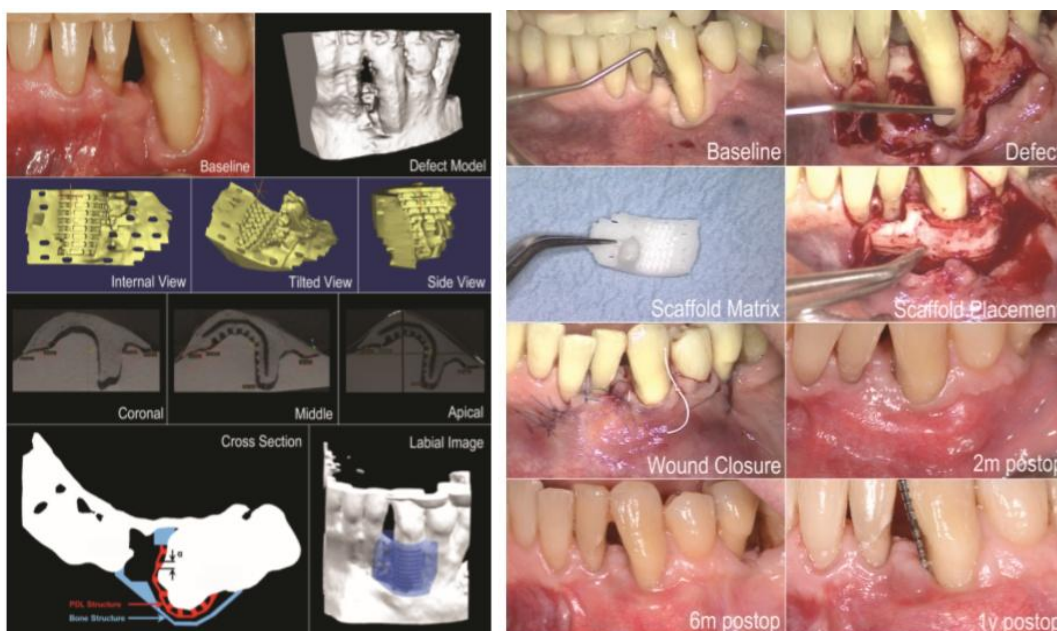
Στην υποενότητα αυτή, γίνεται μια σύντομη περιγραφή της πρώτης καταγεγραμμένης περίπτωσης αποκατάστασης περιοδοντικής οστικής ανωμαλίας με τη χρήση μιας εξατομικευμένης δομής από βιοαπορροφώμενο πολυμερές. Η περίπτωση αφορά έναν άνδρα 35 ετών (γενικότερα υγιή), ο οποίος είχε διαγνωστεί με γενικευμένη επιθετική περιοδοντίτιδα και δύο χρόνια αργότερα παρουσίασε μια μαλακή επιδερμική και οστική ανωμαλία στην αριστερή άκρη της κάτω γνάθου (Εικόνα 6.13-Baseline). Για την αποκατάσταση του προβλήματος αυτού, ακολουθήθηκε μια bioengineering-based προσέγγιση [46].

Για την κατασκευαστική διαδικασία ως είσοδος χρησιμοποιήθηκε ένα STL αρχείο. Η περιοδοντική ανωμαλία που παρουσίαζε ο ασθενής απεικονίστηκε με CT (πάχος τομής 400μm, μέγεθος voxel 400×400μm). Τα λογισμικά Magics 15, NX 7.5 και Mimics χρησιμοποιήθηκαν για τον σχεδιασμό μιας 3D δομής (scaffold) και την περαιτέρω τροποποίησή της (με το λογισμικό Magics 15 «αφαιρέθηκε» η περιοχή με την ανωμαλία και απομονώθηκε η δομή που είχε σχεδιαστεί). Για την εκτύπωση της δομής χρησιμοποιήθηκε η τεχνολογία Selective Laser Sintering σε εκτυπωτή Formiga P100 System και σκόνη PCL (υδρολυτικά διασπώμενο πολυμερές). Η προσαρμογή της γεωμετρικής διεπιφάνειας της δομής στο σημείο της ανωμαλίας εκτιμήθηκε με τη χρήση ενός 3D printed εξατομικευμένου μοντέλου. Για τον καθορισμό του adaptation ratio (λόγου προσαρμογής) σύμφωνα με τη μεθοδολογία της PDL (Periodontal Ligament) fiber καθοδήγησης, χρησιμοποιήθηκαν CT μικρο-σαρώσεις ενός 3D printed μοντέλου της κάτω γνάθου (Εικόνα 6.13-3<sup>η</sup> σειρά εικόνων). Το κενό μεταξύ της PDL περιοχής της δομής και της μοντελοποιημένης ρίζας του πάσχοντος δοντιού μετρήθηκε (αριθμός μετρήσεων n = 3) ώστε να αποφασιστεί η μέση προσαρμογή για τοποθέτηση in vivo. Η δομή αποστειρώθηκε με οξείδιο του αιθυλενίου [46].

Για τη χειρουργική τοποθέτηση της δομής, χορηγήθηκε αναισθησία στον ασθενή. Στις ρίζες του πάσχοντος και των γειτονικών δοντιών χρησιμοποιήθηκαν root modification factors και growth factors. Η δομή βυθίστηκε σε 0.5 mL διαλύματος του growth factor rhPDGF (recombinant human Platelet Derived Growth Factor), εμποτίστηκε με «αυτόλογο» αίμα το οποίο προερχόταν από την πάσχουσα περιοχή και σταθεροποιήθηκε στο σημείο της ανωμαλίας με απορροφήσιμες βελόνες poly-D

και L-λακτικού οξέος οι οποίες ενεργοποιούνται υπερηχητικά. Ακολούθησε η τοποθέτηση ραμμάτων και η χορήγηση αντιβιοτικών στον ασθενή [46].

Στην Εικόνα 6.14 απεικονίζεται η διαδικασία τοποθέτησης της δομής καθώς και τα μετεγχειρητικά αποτελέσματα 2, 6 και 12 μήνες μετά την επέμβαση. Δεν παρουσιάστηκαν συμπτώματα φλεγμονής. Ωστόσο 13 μήνες μετά, η δομή ήταν εκτεθειμένη και χρειάστηκε να αφαιρεθούν κάποια θραύσματα. Αργότερα εκτέθηκε ένα μεγάλο μέρος της και κρίθηκε απαραίτητη η αφαίρεσή της για την πραγματοποίηση διορθώσεων. Τα αποτελέσματα αξιολόγησης της δομής ύστερα από 14 μήνες έδειξαν διατήρηση του 75.9% του μοριακού της βάρους, σημαντική ανάρρωση των συνδετικών ιστών αλλά ελάχιστες ενδείξεις αποκατάστασης του οστού. Η συνολική αυτή προσέγγιση απεδείχθη μακροπρόθεσμα ανεπιτυχής. Αξίζει όμως να μελετηθούν περαιτέρω οι δυνατότητες που προσφέρει η χρήση εξατομικευμένων 3D printed image-based δομών στο ζήτημα της περιοδοντικής αποκατάστασης [46].



Εικόνα 6.13 : Κλινική εικόνα περιοδοντικής ανωμαλίας, απεικονίσεις και μοντέλα της πάσχουσας περιοχής και της δομής [46].

Εικόνα 6.14 : Διαδικασία τοποθέτησης της δομής και μετεγχειρητικά αποτελέσματα [46].



### 6.2.3 Αποκατάσταση κάτω γνάθου με τη χρήση 3D printed μοσχευμάτων

Η ανακατασκευή της κάτω γνάθου κρίνεται συνήθως αναγκαία ύστερα από μερική εκτομή και έλλειψη συνέχειας της περιοχής. Στόχος της ανακατασκευαστικής διαδικασίας είναι η διατήρηση ενός ικανοποιητικού αισθητικού και λειτουργικού αποτελέσματος. Ακολούθως αναλύονται κάποιες περιπτώσεις όπου η τεχνολογία του 3D Printing χρησιμοποιήθηκε για την αποκατάσταση ασθενών που έπασχαν από όγκους της κάτω γνάθου [47].

Μέρος της θεραπείας των όγκων της κάτω γνάθου αποτελεί συνήθως η μερική εκτομή της περιοχής και η ανακατασκευή του εκλιπόντος οστού. Το ευρύτερα χρησιμοποιούμενα αντικείμενα για την αποκατάσταση της κάτω γνάθου είναι οι reconstruction plates τιτανίου οι οποίες είναι συμβατές και προσαρμόσιμες στις οστικές επιφάνειες. Καλύπτουν δηλαδή το κενό που δημιουργείται από τις διαδικασίες εκτομής και διατηρούν τη συμμετρία του προσώπου. Αποτελούν ωστόσο προσωρινή λύση λόγω της αναμενόμενης αποτυχίας των μηχανολογικών τους χαρακτηριστικών [47].

Η δημιουργία μοσχεύματος από αυτόλογα οστά (bone harvesting) αποτελεί αξιόπιστη μέθοδο αποκατάστασης της κάτω γνάθου. Η ποσότητα οστού που χρειάζεται ως μόσχευμα συνήθως προσδιορίζεται μετρώντας το προς αποκατάσταση κενό. Στην πρώτη περίπτωση αποκατάστασης που θα περιγραφεί, το «negative template» του κενού που είχε δημιουργηθεί, εκτυπώθηκε τρισδιάστατα. Το μόσχευμα ελήφθη από το άνω ισχιακό οστό του ασθενούς [47].

Σε όλες τις εξεταζόμενες περιπτώσεις αποκατάστασης αρχικά αποκτώνται CT εικόνες των ασθενών οι οποίες υφίστανται μετεπεξεργασία ώστε να απομονωθεί η περιοχή της κάτω γνάθου. Ο 3D volume που προκύπτει από την αρχική εικόνα αποθηκεύεται σε STL μορφή. Οι διαδικασίες αυτές πλέον μπορούν να πραγματοποιηθούν σε ένα καταναλωτικά διαθέσιμο Workstation όπου η επεξεργασία των CT δεδομένων διαρκεί περίπου 5min. Η απεικονιστική διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε έναν 64-slice MDCT (Brilliance, Philips Medical). Οι παράμετροι απόκτησης των ογκομετρικών δεδομένων ήταν οι ακόλουθες : πάχος τομής 1mm, increment 0.5mm, χρόνος περιστροφής 0.75s, 120kVp, 250mAs. Τα DICOM δεδομένα υπέστησαν μετεπεξεργασία και μετατράπηκαν σε STL μορφή μέσω του EBW 4.0 (Philips Medical). Για τη δημιουργία του μοντέλου της κάτω γνάθου χρησιμοποιήθηκε μια συσκευή εξώθησης φωτοπολυμερών (PolyJet



Technology Eden500V) η οποία εκτύπωσε πολύ λεπτές (16μm) στρώσεις σκληρού πλαστικού και ένα υλικό στήριξης (που προσομοιάζε σε gel) σε 600×600dpi [47].

Η δεύτερη φάση του σχεδιασμού της αποκατάστασης περιελάμβανε τη δημιουργία μοσχεύματος για το κενό που είχε προκληθεί στην περιοχή της κάτω γνάθου από τις διαδικασίες εκτομής. Για το σκοπό αυτό, για κάθε ασθενή αποκτήθηκαν μετεγχειρητικές CT εικόνες οι οποίες στη συνέχεια μετατράπηκαν σε STL μορφή. Το STL αρχείο εισήχθη σε λογισμικό (Magics, Materialise) στο οποίο δημιουργήθηκε ένα νέο μοντέλο με τη χρήση της «mirror image» λειτουργίας όπου ως αναφορά τίθεται η αντίθετη πλευρά της εικόνας. Το 3D αυτό μοντέλο εκτυπώθηκε και αποστειρώθηκε προκειμένου να χρησιμοποιηθεί στη χειρουργική διαδικασία [47].

Η πρώτη περίπτωση αποκατάστασης αφορά έναν άνδρα 27 ετών που παρουσίαζε οίδημα στην αριστερή μεριά της κάτω γνάθου, το μέγεθος του οποίου εκτιμήθηκε στα 5.3×4.3cm, μέσω πανοραμικής ακτινογραφίας (Εικόνα 6.15A). Έπειτα από βιοψία, η βλάβη διεγνώσθη ως αμπελοβλάστωμα. Η διαδικασία εκτομής πραγματοποιήθηκε σε έκταση 8cm. Στην Εικόνα 6.15B φαίνεται η bone-plate τιτανίου 2.4mm η οποία προσαρμόστηκε χρησιμοποιώντας ως αναφορά το μοντέλο της κάτω γνάθου του ασθενούς. Κατά την επέμβαση έγιναν οι κατάλληλες τομές ώστε να εκτεθεί ο όγκος, τοποθετήθηκε η reconstruction plate και δημιουργήθηκαν οπές στο υγιές οστό. Η reconstruction plate στη συνέχεια απομακρύνθηκε, ενώ πραγματοποιήθηκαν τμηματικές αφαιρέσεις στην κάτω γνάθο όπως και σε μαλακούς ιστούς. Η επανατοποθέτηση της reconstruction plate έγινε με την προσαρμογή της στις οπές που είχαν δημιουργηθεί (Εικόνα 6.15C). Στην Εικόνα 6.15D παρουσιάζεται η μετεγχειρητική κεφαλομετρική ακτινογραφία του ασθενούς [47].

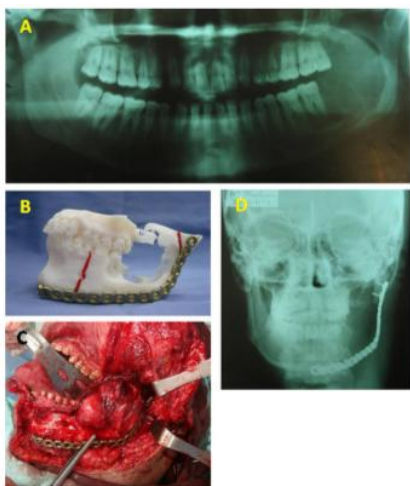
Έναν χρόνο αργότερα, στην περιοχή τοποθετήθηκε μόσχευμα από το άνω ισχυακό οστό. Κατασκευάστηκε δηλαδή ένα 3D printed μοντέλο του εκλιπόντος οστού (negative template), σύμφωνα με το οποίο αποκτήθηκε το μόσχευμα (Εικόνα 6.16) [47].

Η δεύτερη περίπτωση αποκατάστασης αφορά έναν άνδρα 28 ετών που έπασχε από αμπελοβλάστωμα της δεξιάς κάτω γνάθου. Για την αφαίρεση της κακοήθειας πραγματοποιήθηκε τμηματική εκτομή στην αντίστοιχη περιοχή. Η reconstruction plate τιτανίου της Εικόνας 6.17A χρησιμοποιήθηκε για την αποκατάσταση του κενού που είχε δημιουργηθεί λόγω της διαδικασίας εκτομής, επομένως επιτεύχθηκε ικανοποιητική συμμετρία στο πρόσωπο του ασθενούς (Εικόνα 6.17B) [47].

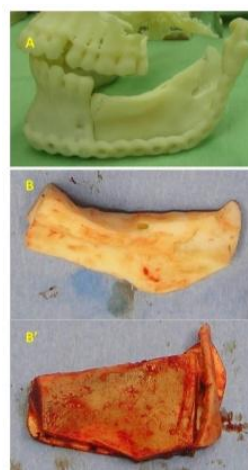
Η τρίτη περίπτωση αποκατάστασης αφορά μια γυναίκα 60 ετών η οποία έπασχε από αμπελοβλάστωμα της δεξιάς κάτω γνάθου. Για την αφαίρεση της κακοήθειας πραγματοποιήθηκε περιθωριακή εκτομή αφήνοντας έναν λεπτό φλοιό στο κάτω σύνορο της κάτω γνάθου. Για την ενίσχυση της περιοχής τοποθετήθηκε η reconstruction plate τιτανίου της Εικόνα 6.18 [47].

Η ακριβής τοποθέτηση της reconstruction plate, η οποία είχε ρυθμιστεί βάσει 3D printed μοντέλων της κάτω γνάθου, και η συμμετρία του προσώπου των ασθενών, χρειάστηκαν μικρό χρονικό διάστημα. Συνεπώς οι ασθενείς βρίσκονταν λιγότερη ώρα κάτω από γενική αναισθησία και παρουσίασαν μικρότερη απώλεια αίματος, καθώς οι πληγές τους έμειναν λιγότερο εκτεθειμένες [47].

Τα πλεονεκτήματα των τεχνικών 3D μοντελοποίησης περιλαμβάνουν την αρκετά ικανοποιητική κατανόηση της οστικής μορφολογίας, τον αποτελεσματικό προεγχειρητικό σχεδιασμό, την ευκολία τοποθέτησης των reconstruction plates κατά την επέμβαση καθώς και τη δημιουργία ακριβούς μοσχεύματος χρησιμοποιώντας το «negative imprint» της προς αποκατάσταση περιοχής [47].



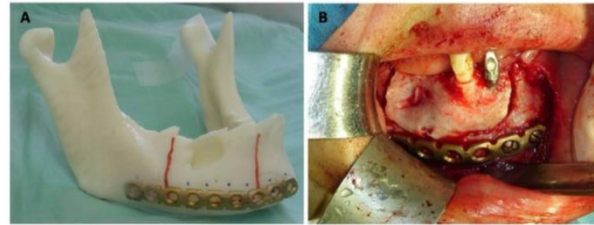
Εικόνα 6.15 : a) Πανοραμική ακτινογραφία, b) reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, c) διαδικασία εκτομής, d) μετεγχειρητική κεφαλομετρική ακτινογραφία [47].



Εικόνα 6.16 : a) 3D printed μοντέλο κάτω γνάθου, b) negative template, b') οστικό μόσχευμα [47].



Εικόνα 6.17 : a) Reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, b) χρήση reconstruction plate για την αποκατάσταση της συμμετρίας του προσώπου [47].



Εικόνα 6.18 : a) Reconstruction plate προσαρμοσμένη στο 3D printed μοντέλο της κάτω γνάθου, b) χρήση reconstruction plate για την ενίσχυση της περιοχής [47].

### 6.3 Ανακατασκευή βιολογικών ιστών του προσώπου μέσω 3D

#### *Printing*

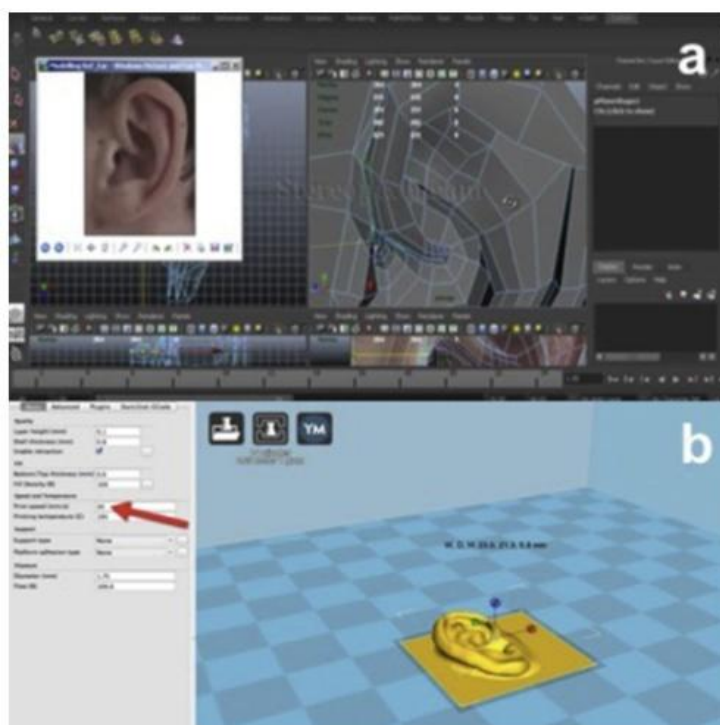
Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στα πεδία της πλαστικής και της αναγεννητικής χειρουργικής. Εξακολουθούν όμως να είναι παρόντα τα προβλήματα της μη διαθεσιμότητας και της νοσηρότητας των δοτών. Με την τεχνολογία του 3D bioprinting μπορεί να εξαλειφθεί η νοσηρότητα η οποία σχετίζεται με τη χρήση αυτόλογων ιστών ή την μακροπρόθεσμη ανοσοκαταστολή [48].

#### 6.3.1 3D bioprinting στην αναγεννητική χειρουργική

Η παγκόσμια αγορά 3D bioprinting το 2014 εκτιμήθηκε στα 487.000.000\$ και το 2022 αναμένεται να φτάσει τα 1.820.000.000\$. Ρόλος του 3D bioprinter είναι η computer-aided, αυτοματοποιημένη εναπόθεση «βιο-μελανιού» που αποτελείται από κύτταρα, δομές (scaffolds) και μόρια με έναν χωρικά ελεγχόμενο τρόπο. Με την τεχνολογία του 3D bioprinting η οποία μπορεί να διαχειριστεί μικρο-, νανο- και μακρο-δομές, μπορούν να δημιουργηθούν αναπαραστάσεις της αρχιτεκτονικής των

ιστών. Το hardware του 3D bioprinter ελέγχεται από ένα λογισμικό, έτσι ώστε να γίνει με ακρίβεια η εναπόθεση των βιολογικών υλικών σε στρώσεις [48].

Τα ψηφιακά απεικονιστικά δεδομένα μπορούν να αποκτηθούν από προϋπάρχοντα templates ή να σχεδιαστούν χειροκίνητα με τη χρήση λογισμικού. Στην Εικόνα 6.19 φαίνεται το λογισμικό ενός 3D bioprinter. Η απλούστερη μορφή ενός τέτοιου εκτυπωτή χρησιμοποιεί ένα συρίγγιο ώστε να εναποθέσει τα κύτταρα και τα βιοϋλικά (μεταξύ 2 και 20 εκατομμύρια κύτταρα ανά mL) στις σωστές x, y, z συντεταγμένες με υπολογιστικά ελεγχόμενους βηματικούς κινητήρες για να δημιουργηθεί η απαιτούμενη δομή. Εφόσον το υλικό έχει κατατεθεί στον 3D printer, η ταχύτητα και ο volume μπορούν να μεταβληθούν προκειμένου να διατηρηθεί η ανάλυση του προς εκτύπωση αντικειμένου. Οι 3D printed βιολογικές δομές υφίστανται καλλιέργεια σε έναν βιοαντιδραστήρα και κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, έτσι ώστε να παραχθούν μηχανικά κατασκευασμένοι ιστοί οι οποίοι προσομοιάζουν στους φυσιολογικούς [48].



Εικόνα 6.19 : a) Το λογισμικό Autodesk Inventor για το σχεδιασμό 3D μοντέλου βάσει της φωτογραφίας του ωτός του ασθενούς, b) STL αρχείο ωτός στο λογισμικό Cura [48].

Οι διάφορες εξεταζόμενες βιολογικές δομές προφανώς παρουσιάζουν ετερογένεια. Δύο καταναλωτικά διαθέσιμοι 3D bioprinters είναι οι The 3D Bioplotter

(EnvisionTEC) και NovoGen MMX (Organovo, Invetech). Οι τεχνολογίες 3D bioprinting ταξινομούνται ανάλογα με το αν τα βιοαντικείμενα μεταφέρονται με άμεση επαφή (direct write τεχνολογίες : εξώθηση, laser guided, νανολιθογραφία) ή αν η τελική δομή δημιουργείται εξ' αποστάσεως με επιλεκτικό πολυμερισμό όπου τα επιθυμητά βιοϋλικά «παγιδεύονται» (resist write τεχνολογίες : inkjet-based στερεολιθογραφία). Οι 5 κυριότερες τεχνολογίες 3D bioprinting είναι οι ακόλουθες :

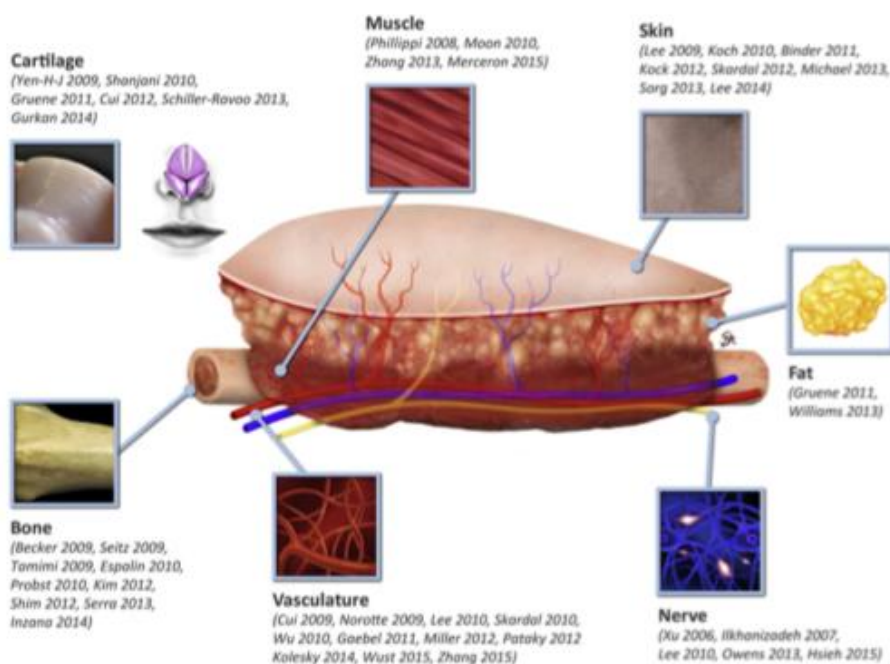
- Στερεολιθογραφία
- Εξώθηση
- Laser assisted
- Inkjet Based
- Nanobioprinting [48].

Η τεχνολογία Nanobioprinting χρησιμοποιεί επιφανειακές τροποποιήσεις δομών σε νανοκλίμακα, είτε για να αυξήσει τις αλληλεπιδράσεις των cell-matrices είτε για να ενσωματώσει νανομόρια σε βιο-μελάνια όπως το υπερπαραμαγνητικό οξείδιο του σιδήρου ώστε να διαχειριστεί και να ανιχνεύσει κύτταρα μηχανικά κατασκευασμένων ιστών με μη επεμβατικό τρόπο (π.χ. χρησιμοποιώντας έναν εξωτερικό μαγνήτη) [48].

Η επιλογή της τεχνολογίας 3D bioprinting εξαρτάται από το μέγεθος της δομής των ιστών, την ευαισθησία των κυττάρων, τα χρησιμοποιούμενα βιοϋλικά και βιομόρια και την επιθυμητή ανάλυση της εκτύπωσης. Το πεδίο της βιο-εκτύπωσης, δίνει τη δυνατότητα παραγωγής βιομιμητικών ιστών οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην αναγεννητική χειρουργική. Οι μικρο- και μακρο- αρχιτεκτονικές των ιστών είτε γίνονται matched με τους φυσικούς λειτουργικούς ιστούς από την αρχή (biomimicry), είτε χρησιμοποιείται η αντιγραφή (patterning) των κυττάρων και των βιομορίων των υποστηρικτικών βιοενεργών δομών για να δημιουργηθούν ιστοί βάσει αυτοσυγκρότησης εμβρυονικών ιστών (self-assembly). Μια άλλη προσέγγιση είναι η δημιουργία απομίμησης του μικρότερου δομικού και λειτουργικού στοιχείου (π.χ. δημιουργία blocks μικρών κυττάρων ενώ οι μεγαλύτερες κατασκευές έχουν συγκροτηθεί είτε με την τεχνική της biomimicry είτε με την τεχνική self-assembly). Οι προαναφερθείσες μέθοδοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν είτε μεμονωμένα είτε συνδυαστικά για την εκτύπωση διάφορων τύπων ιστών, χρήσιμων στην αναγεννητική χειρουργική [48].

Οι περισσότερες έρευνες έχουν επικεντρωθεί στην βιο-εκτύπωση οστών χρησιμοποιώντας τρεις βασικές τεχνολογίες (Inkjet-Based, Στερεολιθογραφία, Fused

Deposition Modeling) και βιοϋλικά εκτός των κυττάρων. Άλλοι τύποι ιστών οι οποίοι βρίσκονται στα αρχικά στάδια ερευνών είναι οι χόνδροι, οι μύες, τα νεύρα, το λίπος και το δέρμα. Ερευνάται επίσης η εκτύπωση μεμβρανών (flaps) που περιέχουν σύνθετες μικροαγγειακές δομές οι οποίες να μπορούν να αναστομωθούν στα αιμοφόρα αγγεία του λήπτη, χρησιμοποιώντας μικροεπεμβατικές τεχνικές (Εικόνα 6.20) [48].



Εικόνα 6.20 : Τα δομικά στοιχεία των flaps για τα οποία ερευνάται το 3D bioprinting σε αναγεννητικές επεμβάσεις [48].

### 6.3.2 Χρήση 3D printed δομών για την ανακατασκευή κρανιοπροσωπικών μαλακών ιστών

Η κρανιοπροσωπική σύνθεση περιέχει μαλακούς ιστούς και χονδροειδείς δομές και παρουσιάζει μοναδικότητα για κάθε άτομο. Η ανακατασκευή της ωτικής και της ρινικής περιοχής, οι οποίες μπορεί να παρουσιάζουν εκ γενετής δυσμορφίες ή να έχουν παραμορφωθεί λόγω τραυματισμού ή εκτομής όγκου, αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση λόγω της 3D γεωμετρίας των δομών τους. Η ανακατασκευαστική διαδικασία συνήθως πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας αυτόλογους ιστούς [49].

Με τις εξελίξεις στην Κυτταρική Μηχανική (π.χ. βελτιστοποίηση σχεδιασμού των πόρων των δομών), ερευνάται πλέον η αναδημιουργία των ιστών αυτών με τη

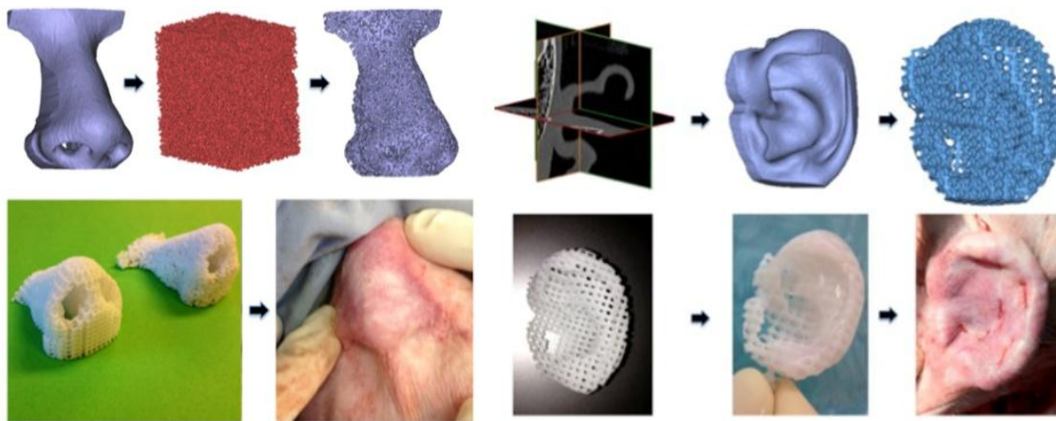
χρήση τεχνολογιών 3D Printing. Μια διαδικασία σχεδιασμού και 3D Printing δομών για την ανακατασκευή των μαλακών ιστών της ωτικής και της ρινικής περιοχής, περιγράφεται στις αμέσως επόμενες παραγράφους [49].

Ο σχεδιασμός των δομών έγινε με image-based ιεραρχικές τεχνικές, ξεχωριστά για κάθε ανατομική δομή όπως το αυτί και η μύτη. Οι αναπαραστάσεις περιείχαν κατανομές πυκνότητας στη μορφή ενός voxel. Για κάθε ανατομική δομή δημιουργήθηκε ένα σύνολο δεδομένων από voxels το οποίο βασιζόταν στα δεδομένα της πραγματικής εικόνας του ασθενούς. Οι ετερογενείς δομές εμφάνιζαν διαφοροποιήσεις στις πυκνότητες των voxels για διαφορετικά σημεία. Οι διαφορετικές πορώδεις δομές διαμορφώθηκαν δημιουργώντας είτε μια περιοδική είτε μια τυχαία κατανομή γεωμετρικών δομών, όπως οι σφαίρες και οι κύλινδροι, και χρησιμοποιώντας κατανομές πυκνότητας για τις δομές των δεδομένων των voxels οι οποίες προέρχονταν από ειδικούς κώδικες MATLAB. Οι κώδικες αυτοί χαρτογράφησαν τις πορώδεις δομές πάνω σε ένα κουτί στο οποίο περικλείεται το τελικό μέγεθος της ανατομικής περιοχής. Η αποτελούμενη από voxels δομή μετατράπηκε στη συνέχεια σε μια τριγωνική επιφάνεια STL μορφής. Το τελικό σχέδιο των δομών δημιουργήθηκε χαρτογραφώντας το STL αρχείο της πορώδους αρχιτεκτονικής στην κατάλληλη τοποθεσία της ανατομικής δομής. Για τις ερευνητικές εφαρμογές που μελετάμε, οι αρχιτεκτονικές ήταν περιοδικοί κύλινδροι ή τυχαίες σφαίρες ενώ για τη χαρτογράφηση των δομών χρησιμοποιήθηκαν Boolean operations και ο σχεδιασμός των δομών έγινε στο λογισμικό MIMICS. Η κατασκευή των τελικών αντικειμένων έγινε με Laser Sintering υλικού PCL σε 3D printer EOS P100 [49].

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκαν χοιρινά χονδροκύτταρα τα οποία υπέστησαν την απαραίτητη επεξεργασία πριν γίνουν seeded στο PCL. Η «φύτευση» των κυττάρων στο PCL έγινε με χρήση gel κολλαγόνου. Ύστερα από 8 εβδομάδες πραγματοποιήθηκε ιστολογική ανάλυση των ωτικών κατασκευών και τα δείγματα υπέστησαν επεξεργασία ώστε να διορθωθούν. Η in vivo εμφύτευση πραγματοποιήθηκε σε ενήλικους χοίρους υπό γενική αναισθησία και οι πραγματοποιηθείσες τομές έκλεισαν με ράμματα. Η εμφύτευση των αντικειμένων αυτών σε υποδόριους ιστούς είχε καλά αποτελέσματα ως προς την εμφάνιση του PCL και τη δομική στήριξη που αυτό παρείχε [49].



Η ανατομική ακρίβεια των δομών που παρήχθησαν με τις συγκεκριμένες τεχνικές κυμάνθηκε στις 50 δομές ανά 4-5 ώρες. Οι 3D printed πορώδεις δομές γενικότερα επιτρέπουν την έγχυση hydrogels (χρήσιμα για τη διαδικασία της επεξεργασίας) και στην προκειμένη περίπτωση διευκόλυναν την τοποθέτηση των ραμμάτων. Στις Εικόνες 6.21, 6.22 απεικονίζονται αντίστοιχα μια ωτική δομή σφαιρικών πόρων και μια ρινική δομή της οποίας οι πόροι έχουν τυχαία «κατανομή» [49].



Εικόνα 6.21 : Ρινικές CAD/CAM και 3D printed κατασκευασμένες από PCL δομές με σφαιρικούς πόρους και το αποτέλεσμα της in vivo εμφύτευσης [49].

Εικόνα 6.22 : Ωτικές CAD/CAM και 3D printed κατασκευασμένες από PCL δομές με πόρους τυχαίου σχήματος και το αποτέλεσμα της in vivo εμφύτευσης [49].



# 7

## *Εφαρμογές 3D Printing σε χειρουργικές*

### *επεμβάσεις του λαιμού*

Στο κεφάλαιο αυτό θα αναφερθούμε στη συμβολή του 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του λαιμού, αναλύοντας εφαρμογές που περιλαμβάνουν την αξιολόγηση παθήσεων της τραχείας μέσω 3D printed μοντέλων και τη μερική ανακατασκευή της τραχείας με τη χρήση 3D printed δομών πολυουρεθάνης.

#### *7.1 Αξιολόγηση παθήσεων της τραχείας μέσω ανατομικών μοντέλων*

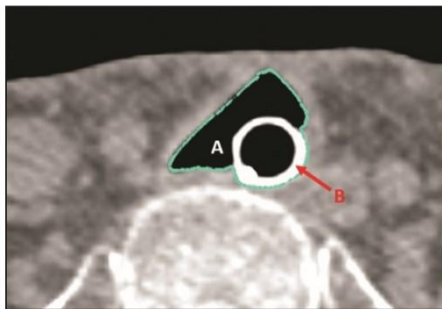
Η χρήση της τεχνολογίας του 3D Printing στην Αναπνευστική Αποκατάσταση (RT) δεν είναι ιδιαίτερα γνωστή. Ανάγκη RT υπηρεσιών έχουν συχνά τα άτομα που έχουν υποβληθεί σε μακροχρόνια (long-term) τραχειοστομία της οποίας οι παρενέργειες περιλαμβάνουν τη δυσφαγία, τη δυσκολία στην παραγωγή φωνής, τα τραχειακά κοκκιώματα και την tracheomalacia. Η διάγνωση και η παρακολούθηση τέτοιων παθήσεων μπορούν να γίνουν με εξετάσεις ρουτίνας όπως η CT και η βρογχοσκόπια, οι οποίες όμως δεν παρέχουν αρκετές πληροφορίες σχετικά με την αιτιολογία των κλινικών συμπτωμάτων [50].

Μια προσέγγιση για την επίλυση του προβλήματος αυτού, αποτελεί η αναπαράσταση των αποτελεσμάτων των CT σαρώσεων υψηλής ανάλυσης με τη χρήση της τεχνολογίας του 3D Printing, όπως φαίνεται στην ακόλουθη εφαρμογή [50].

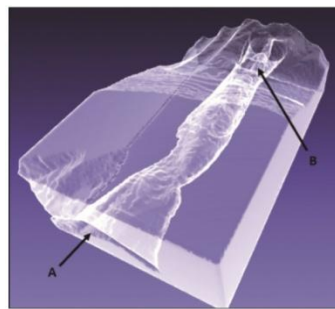
Αρχικά ένας ασθενής υπεβλήθη σε CT εξέταση υψηλής ανάλυσης. Οι CT εικόνες εισήχθησαν στο λογισμικό μοντελοποίησης 3D Doctor V5, μέσω του οποίου δημιουργήθηκε το περίγραμμα της περιοχής της τραχείας. Η διαδικασία ήταν εν μέρει αυτοματοποιημένη, όμως κάποιες εργασίες πραγματοποιήθηκαν χειροκίνητα και

δήρκεσαν μερικές ώρες. Για κάθε CT εικόνα ήταν απαραίτητη η (χειροκίνητη) αφαίρεση του τραχειακού σωλήνα, ο οποίος ήταν τοποθετημένος στον ασθενή. Στην Εικόνα 7.1 φαίνεται μια εγκάρσια τομή της τραχείας, όπου το λεπτό περίγραμμα των περιοχών A, B έχει χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία του STL αρχείου. Τα 3D μοντέλα της τραχείας, εκτυπώθηκαν με την τεχνολογία Fused Deposition Modeling στους 3D printers Solidoodle και MakerGear. Από το STL αρχείο εκτυπώθηκαν ένα «positive model» δηλαδή μια αναπαράσταση της ανατομίας του ασθενούς (Εικόνα 7.2) και ένα «negative model» δηλαδή ένα μοντέλο της τραχειακής κοιλότητας tracheal lumen (Εικόνα 7.3) [50].

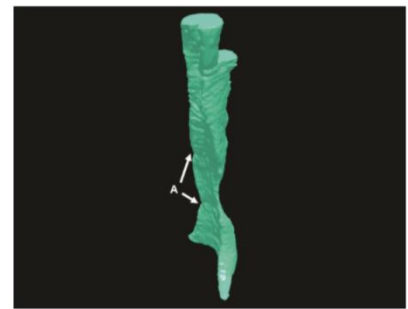
Το 3D printed μοντέλο της Εικόνας 7.4, διαστάσεων 11.5cm×3.8cm×7cm, αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.2 (όπου συμβολίζονται με A η τραχειακή κοιλότητα και με B η τραχειακή κοιλότητα και το στόμιο). Αντίστοιχα το 3D Printed μοντέλο της Εικόνας 7.5 αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.3. Στην Εικόνα 7.6 φαίνεται το 3D printed «positive model» της τραχείας, το οποίο έχει τμηθεί στο μέσο επίπεδο για να διευκολύνει την οπτικοποίηση μιας εγκάρσιας τομής της τραχείας. Σε αυτό έχει τοποθετηθεί ένας σωλήνας τραχειοστομίας, τροποποιημένος και προσαρμοσμένος αφότου έχουν ληφθεί υπόψιν ανωμαλίες in situ [50].



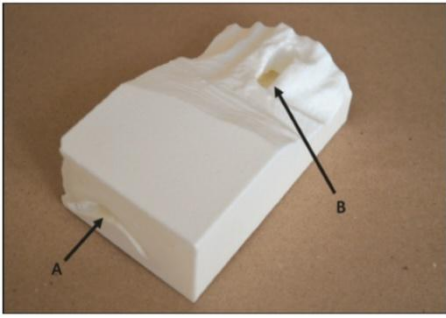
Εικόνα 7.1 : CT εικόνα της τραχείας ασθενούς όπου (A) η τραχειακή κοιλότητα και (B) ο σωλήνας της τραχειοστομίας [50].



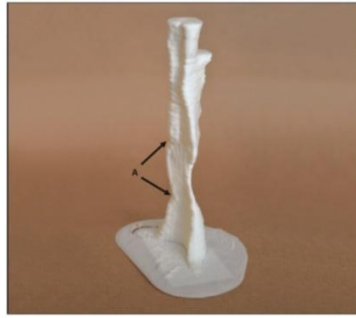
Εικόνα 7.2 : STL αρχείο αεραγωγού - (A) η τραχειακή κοιλότητα, (B) η τραχειακή κοιλότητα και το στόμιο [50].



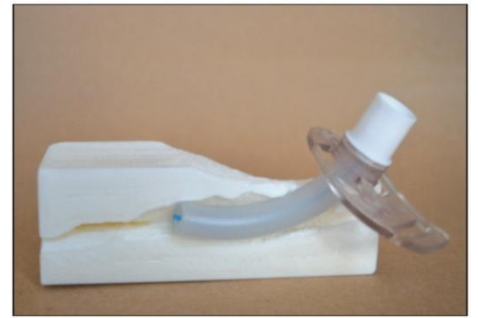
Εικόνα 7.3 : STL αρχείο της τραχειακής κοιλότητας όπου με A επισημαίνεται η ανατομική ανωμαλία [50].



Εικόνα 7.4 : 3D printed μοντέλο που αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.2 [50].



Εικόνα 7.5 : 3D printed μοντέλο που αντιστοιχεί στο STL αρχείο της Εικόνας 7.3 [50].



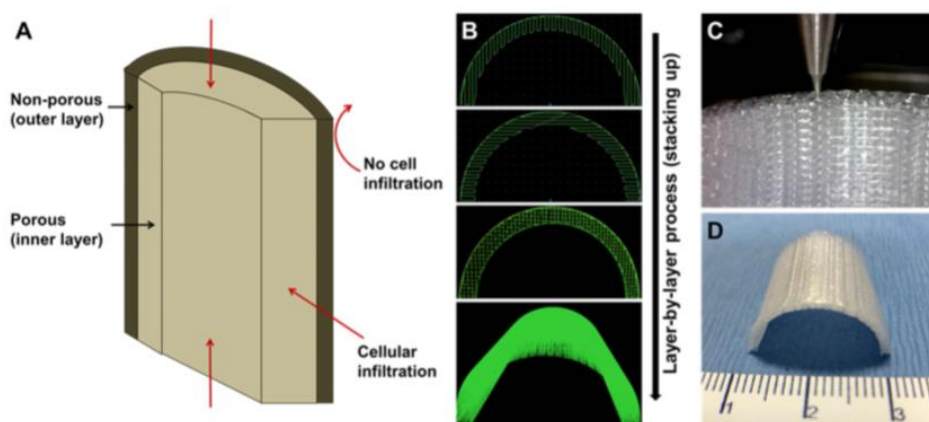
Εικόνα 7.6 : 3D printed «positive» μοντέλο του αεραγωγού με τομή στο μέσο επίπεδο, όπου έχει τοποθετηθεί σωλήνας τραχειοστομίας [50].

## 7.2 Μερική ανακατασκευή τραχείας με 3D printed δομές πολυουρεθάνης

Μια πιλοτική μελέτη ανάπτυξης και τοποθέτησης 3D printed βιομιμητικής δομής για τη μερική αποκατάσταση τραχειακών ανωμαλιών πραγματοποιήθηκε σε κουνέλια. Ο σχεδιασμός και η εκτύπωση της 3D τραχειακής αυτής δομής με θερμοπλαστικό πολυουρεθάνης (TPU) φαίνονται στην Εικόνα 7.7. Η δομή αυτή περιείχε μικροαρχιτεκτονικές τέτοιες ώστε να επιτρέπεται η ανάπτυξη των φυσιολογικών ιστών (host tissue) στην εσωτερική πορώδη επιφάνειά της και παράλληλα να αποτρέπεται η κυτταρική διήθηση από την αεροστεγή μη πορώδη εξωτερική επιφάνειά της. Ο σχεδιασμός πραγματοποιήθηκε σε CAD/CAM λογισμικό το οποίο περιείχε slicing και path generation αλγορίθμους [51].

Τα βασικότερα στοιχεία του 3D printer ήταν ένας XYZ ελεγκτής (stage/controller) και μία μονάδα διανομής. Ο ελεγκτής βρισκόταν στο τριαξονικό σύστημα κίνησης (Aerotech Inc.)  $200 \times 200 \times 10 \text{mm}^3$ . Η μονάδα διανομής απαρτιζόταν από έναν ελεγκτή πνευματικής πίεσης (ML-808FXcom; Musashi Engineering Inc.), ένα μεταλλικό συρίγγιο (Musashi Engineering, Inc.) και ένα μεταλλικό ακροφύσιο (TACDIA). Η εσωτερική επιφάνεια των τραχειακών δομών με πόρους  $200 \times 200 \mu\text{m}^2$  εκτυπώθηκε με printing beams  $200 \mu\text{m}$  και pitch  $400 \mu\text{m}$  (απόσταση μεταξύ κεντρικών γραμμών/κέντρων συμμετρίας δύο γειτονικών beams). Η μη πορώδης εξωτερική επιφάνεια κατασκευάστηκε με pitch  $200 \mu\text{m}$ . Το διάλυμα θερμοπλαστικής πολυουρεθάνης φορτώθηκε στο μεταλλικό συρίγγιο του 3D printer και εκτυπώθηκε

μέσω του μεταλλικού ακροφυσίου των 200μm με πνευματική πίεση 250kPa και ταχύτητα εκτύπωσης 100mm/min σε θερμοκρασία δωματίου [51].

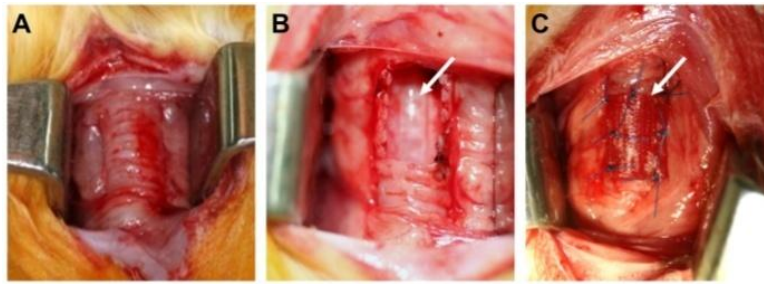


Εικόνα 7.7 : a) Σχεδιασμός τραχειακής δομής, b) Προγραμματισμός εκτύπωσης, c) Διαδικασία 3D Printing, d) 3D printed τραχειακή δομή [51].

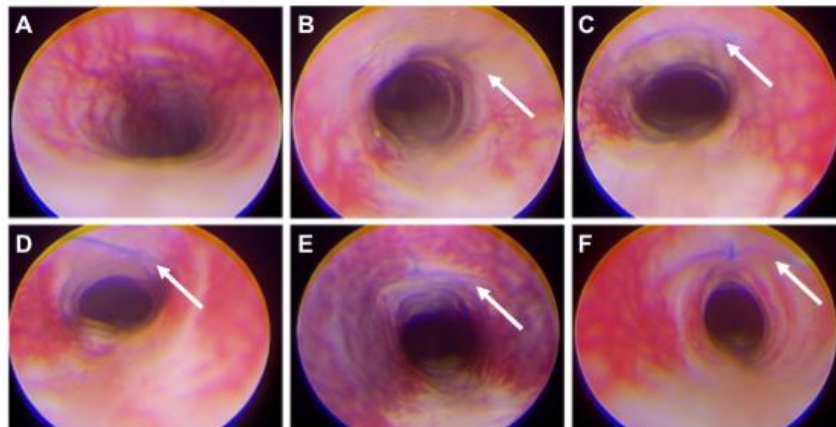
Για την *in vivo* αξιολόγηση των δομών, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά 32 αρσενικά κουνέλια βάρους 2.5-3.0kg. Στα κουνέλια αυτά χορηγήθηκε αναισθησία και τοποθετήθηκαν ανάσκελα. Η περιοχή του λαιμού των κουνελιών ξυρίστηκε και αποστειρώθηκε με betadine. Με τη χρήση μαχαιριού πραγματοποιήθηκε μια κατακόρυφη τομή στη μεσαία γραμμή (midline) του λαιμού από το υοειδές οστό μέχρι το στέρνο. Η περιοχή της τραχείας εκτέθηκε και από αυτήν αφαιρέθηκε τμήμα  $0.7 \times 1.0 \text{ cm}^2$ , προκειμένου να δημιουργηθεί η μερική τραχειακή ανωμαλία με τη χρήση μιας λεπίδας (Εικόνα 7.8a,b). Η αιμορραγία ελέγχθηκε με διπολικό ηλεκτροκαυτηριασμό. Οι δομές διαστάσεων  $0.8 \times 1.1 \text{ cm}^2$  εμφυτεύτηκαν στην αντίστοιχη περιοχή της τραχείας και πραγματοποιήθηκαν ράμματα σε 8 σημεία τους (Εικόνα 7.8c). Για την αποφυγή μολύνσεων, χορηγήθηκε ενδομυκικά Cefotiam [51].

Οι 3D printed δομές ανακτήθηκαν για ανάλυση στις 4, 8, 12 και 16 εβδομάδες μετά την εμφύτευση, όπου κάθε φορά χρησιμοποιήθηκαν 8 κουνέλια για αξιολόγηση. Στις χρονικές αυτές στιγμές πραγματοποιήθηκε βρογχοσκόπηση σε κάθε κουνέλι (Εικόνα 7.9) για τον καθορισμό :

- της στένωσης της τραχειακής κοιλότητας
- της επαναεπιθηλιοποίησης στην περιοχή που έγινε η εμφύτευση
- της ανάπτυξης των ιστών κοκκοποίησης μέσα στην τραχειακή κοιλότητα
- της ενσωμάτωσης των εμφυτευμένων δομών [51].



Εικόνα 7.8 : Χειρουργική διαδικασία εμφύτευσης τραχειακής δομής - a,b) αφαίρεση μέρους της τραχείας, c) αποκατάσταση με χρήση 3D printed δομής [51].



Εικόνα 7.9 : Εξετάσεις βρογχοσκόπησης για a) Φυσιολογική τραχεία, τραχεία b) 1, c) 4, d) 8, e) 12, f) 16 βδομάδες μετά την εμφύτευση [51].

Η στένωση εκφράστηκε ως ποσοστό της περιοχής όπου οι τιμές  $< 10\%$  δεν αντιστοιχούσαν σε στένωση, οι τιμές  $11-30\%$  υποδήλωναν ήπια στένωση, οι τιμές  $31-70\%$  μέτρια στένωση και για ποσοστά  $> 70\%$  η στένωση ήταν σοβαρή. Οι εσωτερικές επιφάνειες των εμφυτευμένων δομών, 4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση, ήταν καλυμμένες από βλεννογόνο. Από τα 29 κουνέλια που εν τέλει χρησιμοποιήθηκαν, τα 28 δεν εμφάνισαν καθόλου στένωση ενώ το ένα εμφάνισε σε ποσοστό  $80\%$  μία βδομάδα μετά την εμφύτευση [51].

Η ιστολογική ανάλυση για τη «φυσιολογική» περιοχή της τραχείας και για την περιοχή όπου εμφυτεύθηκε η δομή, έγινε μέσω μικροσκοπίου. Οι περισσότερες εμφυτευμένες δομές «έδειξαν» βιολογική ενσωμάτωση στην κάθε περιοχή, ενώ 4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση περιβάλλονταν από φυσιολογικούς ιστούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι 8 εβδομάδες μετά την εμφύτευση παρατηρήθηκε ο σχηματισμός νέου αναπνευστικού βλεννογόνου που περιείχε κυβοειδή επιθήλια με βλεφαρίδες (cilia) και κυψελοειδή κύτταρα [51].

Ο έλεγχος της μικροαρχιτεκτονικής των εμφυτευμένων δομών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ενός SEM S-2260N μικροσκοπίου (Scanning Electron Microscope). Από τις καμπύλες τάσης-καταπόνησης αποκτήθηκαν μετρήσεις για τη δύναμη αντοχής εφελκυσμού (εφελκυστική αντοχή), το Young's modulus και την επιμήκυνση στη θραύση. [51].

Πίνακας 23 : Μηχανολογικά χαρακτηριστικά των 3D printed δομών [51].

<b>Samples</b>	<b>Ultimate tensile strength (MPa)</b>	<b>Young's modulus (MPa)</b>	<b>Elongation at break (%)</b>	<b>Sample #</b>
Before implantation	3.21 ± 1.02	2.81 ± 0.58	725 ± 41	3
4 weeks	0.87 ± 0.43	1.65 ± 0.64	72 ± 30	2
8 weeks	0.61 ± 0.07	0.32 ± 0.02	73 ± 2	2
16 weeks	0.63 ± 0.11	0.78 ± 0.91	65 ± 6	2
Native	0.85 ± 0.28	0.20 ± 0.07	118 ± 43	3

Ο έλεγχος της λειτουργίας του αναπνευστικού επιθηλίου μετά την αποκατάσταση της τραχείας γινόταν σε δύο κουνέλια για κάθε χρονική στιγμή λαμβάνοντας μετρήσεις για την Ciliary Beat Frequency (CBF). Στις 4 εβδομάδες δεν εμφανίστηκε CBF, ενώ στις 16 εβδομάδες η τιμή της έφτασε 16-18Hz (η φυσιολογική τιμή είναι περίπου 20Hz) [51].

Από τα 29 κουνέλια τα οποία εν τέλει χρησιμοποιήθηκαν στην αξιολόγηση, 5 αποσύρθηκαν λόγω επιπλοκών και 3 απεβίωσαν 1 και 4 εβδομάδες μετά την εμφύτευση. Κατά τη νεκροψία δεν υπήρξαν ευρήματα στένωσης. Σε γενικές γραμμές οι 3D printed δομές διατήρησαν τη λειτουργικότητα της τραχείας και η αρχιτεκτονική τους επέτρεψε την πλήρη ωρίμανση του επιθηλίου στην περιοχή που είχε δημιουργηθεί η ανωμαλία. Τέτοιου είδους 3D printed κατασκευές μπορεί να αποτελούν μία προσέγγιση μερικής αποκατάστασης της τραχείας σε περίπτωση ανωμαλιών [51].

# 8

## *Συζήτηση - Συμπεράσματα*

Η βιομηχανία της ιατρικής εξελίσσεται ταχύτατα καθώς νέα τεχνολογικά επιτεύγματα αξιοποιούνται καθημερινά, είτε για διαγνωστικούς είτε για θεραπευτικούς σκοπούς. Στην εργασία αυτή μελετήθηκε η προστιθέμενη αξία των τεχνολογιών 3D Imaging και 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις στο κεφάλι και στο λαιμό. Αρχικά αναφερθήκαμε στην επεξεργασία ιατρικής εικόνας βάσει υπολογιστικών συστημάτων και δόθηκε έμφαση στη χρήση νευρωνικών δικτών για την αυτοματοποιημένη κατάτμηση CT και MR εικόνων. Περιγράφηκαν επίσης οι χρησιμοποιούμενες τεχνολογίες 3D Printing και τα υλικά για τη δημιουργία του τελικού 3D printed αντικειμένου. Στη συνέχεια καταγράφηκαν εφαρμογές του 3D Imaging σε χειρουργικές επεμβάσεις σε διάφορες περιοχές του κεφαλιού και του λαιμού, οι οποίες εφαρμογές αφορούσαν τη διάγνωση παθήσεων και το σχεδιασμό χειρουργικών επεμβάσεων. Σε πολλές από τις εξεταζόμενες περιπτώσεις, τα 3D απεικονιστικά δεδομένα υπέστησαν την κατάλληλη επεξεργασία για την κατασκευή CAD μοντέλων (ιατρικών εργαλείων, ανατομικών μοντέλων και μοσχευμάτων). Τα CAD μοντέλα, αφού μετατραπούν σε μορφή STL, μπορούν να εκτυπωθούν μέσω 3D printer. Οι καταγεγραμμένες εφαρμογές του 3D Printing σε χειρουργικές επεμβάσεις του κεφαλιού και του λαιμού, στο τελευταίο μέρος της εργασίας, περιελάμβαναν τόσο τη χρήση ανατομικών μοντέλων στην προεγχειρητική αξιολόγηση παθήσεων και το σχεδιασμό επεμβάσεων όσο και την τοποθέτηση μοσχευμάτων σε περιπτώσεις αποκατάστασης.

### *8.1 3D Medical Imaging - Συμπεράσματα και μελλοντικές*

#### *επεκτάσεις*

Η χρήση τεχνικών 3D Imaging για την εξέταση των περιοχών ενδιαφέροντος μπορεί να αλλάξει τον τρόπο διάγνωσης και θεραπείας μιας πληθώρας ιατρικών σεναρίων. Οι λεπτομερείς υψηλής ποιότητας 3D εικόνες αυξάνουν την ακρίβεια στη

διάγνωση και τον προγραμματισμό χειρουργικών επεμβάσεων. Η ανάπτυξη αρχιτεκτονικών και αλγορίθμων αυτοματοποιεί τις διαδικασίες ψηφιακής επεξεργασίας των λαμβανόμενων εικόνων, ενώ οι μαθηματικές μέθοδοι μοντελοποίησης απλοποιούν περίπλοκα προβλήματα όπου αναζητείται η βέλτιστη λύση. Η υποβοήθηση της διάγνωσης από υπολογιστές σαν δεύτερη γνώμη βελτιώνει σημαντικά τη διαδικασία αξιολόγησης ιατρικών εικόνων.

Τα τελευταία χρόνια, η βαθιά μάθηση αποτελεί αυξανόμενη τάση στην ανάλυση δεδομένων. Αρχιτεκτονικές βαθιάς μάθησης (3D νευρωνικά δίκτυα) έχουν χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικές εφαρμογές κατάτμησης ιατρικών εικόνων και ανίχνευσης βλαβών του εγκεφάλου, των πνευμόνων και άλλων περιοχών. Στο μέλλον αναμένεται από τους ειδικούς η ευρύτερη χρήση των προσεγγίσεων βαθιάς μάθησης σε νευροαπεικονιστικές μελέτες και σε κλινικές εφαρμογές όπου απαιτείται ενδοεγχειρητική καθοδήγηση.

Είναι επίσης πρόσφατη η ανάδειξη της 3D MRI του εμβρυικού εγκεφάλου ως ισχυρό εργαλείο απεικονιστικής διερεύνησης των εμβρύων. Οι τεχνικές κατάτμησης MR εικόνων εμβρυικών εγκεφάλων μπορούν να επεκταθούν έτσι ώστε να επισημανθεί ο τύπος των ιστών (ανεπτυγμένοι/μεταβατικοί). Πολλά υποσχόμενη μέθοδος είναι και η εκτίμηση του πάχους του φλοιού των εμβρυικών εγκεφάλων μέσω ανακατασκευασμένων MR δεδομένων, για την οποία πρέπει να αναπτυχθεί μοντέλο pattern ανάπτυξης-ηλικίας.

Η αυτοματοποιημένη κατάτμηση εικόνων του νεογνικού εγκεφάλου είναι ένα επίσης εξελισσόμενο πεδίο. Εάν διεξαχθεί έρευνα για την επίλυση προβλημάτων όπως η ανεπάρκεια των atlas-based μεθόδων και οι περιορισμοί στην ογκομετρική ανάλυση, η μέθοδος αυτή έχει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ευρέως στην κλινική παιδιατρική ραδιολογία.

Όσον αφορά τον τομέα της Οδοντιατρικής, η προσομοίωση χειρουργικών επεμβάσεων βάσει 3D απεικονιστικών δεδομένων αποτελεί σημαντική καινοτομία για τη διάγνωση, το σχεδιασμό της θεραπείας και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Προκειμένου η διαδικασία αυτή να υιοθετηθεί στην κλινική πρακτική, πρέπει όμως να βελτιωθεί η ποιότητα της περίθαλψης, να υπάρχει οργάνωση και αποτελεσματικότητα στη ροή των απαιτούμενων εργασιών και να μειωθεί το κόστος των λογισμικών 3D οπτικοποίησης όπως και των απεικονιστικών CBCT συσκευών.



## **8.2 3D Printing στην Ιατρική - Συμπεράσματα και**

### **μελλοντικές επεκτάσεις**

Με την αύξηση της απόδοσης, της ανάλυσης, των διαθέσιμων προς εκτύπωση υλικών και την ταυτόχρονη μείωση του χρηματικού κόστους των 3D printers, οι εφαρμογές του 3D Printing στην ιατρική έχουν αυξηθεί και εξελιχθεί. Τα 3D printed εξατομικευμένα παραμορφώσιμα μοντέλα με ρεαλιστικά φυσιολογικά και ανατομικά χαρακτηριστικά μπορούν να αποτελέσουν χρήσιμο εργαλείο εκπαίδευσης, προεγχειρητικής αξιολόγησης και σχεδιασμού χειρουργικής επέμβασης.

Η χρήση επίσης εξατομικευμένων 3D printed μοσχευμάτων και βιομιμητικών δομών πραγματοποιείται σε πειραματικό στάδιο. Αρκετές σχετικές μελέτες έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ωστόσο άλλες μελέτες (π.χ. υποενότητα 6.2.2) υπήρξαν μακροπρόθεσμα ανεπιτυχείς. Αξίζει όμως να πραγματοποιηθεί περαιτέρω έρευνα για την αντιμετώπιση των προκλήσεων καθώς η τεχνολογία του 3D Printing προσφέρει αρκετές δυνατότητες σε διαδικασίες αποκατάστασης.

Το χαμηλότερο κόστος των υλικών και το συντομότερο χρονικό διάστημα κατασκευής των τελικών αντικειμένων είναι παράγοντες οι οποίοι μπορούν να καταστήσουν τη μέθοδο του 3D Printing αρκετά προσιτή όσον αφορά την παροχή ιατρικής περίθαλψης. Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι το 3D Printing έχει ανοίξει νέους δρόμους στην αναγεννητική ιατρική. Η εφαρμογή τέτοιων μεθόδων στην κλινική πρακτική μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας προσεγγίσεις που βασίζονται στο συνδυασμό τεχνολογιών από τα πεδία της Μηχανικής, της Επιστήμης των Βιοϋλικών, της Κυτταρικής Βιολογίας και της Ανακατασκευαστικής Μικροχειρουργικής. Το μέλλον του 3D Printing στον τομέα της Βιοϊατρικής διαφαίνεται λαμπρό. Απώτερος στόχος των ειδικών είναι η κατασκευή πλήρως λειτουργικών 3D printed οργάνων. Για να επιτευχθεί αυτό, χρειάζεται περαιτέρω ανάπτυξη των απεικονιστικών τεχνικών ώστε με βάση τις λαμβανόμενες εικόνες να υπάρξει η δυνατότητα δημιουργίας 3D printed λεπτομερών αγγειακών δομών [21].

# 9

## *Βιβλιογραφία*

### Ελληνική Βιβλιογραφία

- [1] Δημήτριος-Διονύσιος Κουτσούρης, Κωνσταντίνα Νικήτα, Σωτήριος Παυλόπουλος, “Ιατρικά Απεικονιστικά Συστήματα”, εκδόσεις Τζιόλα, Φεβρουάριος 2004.
- [5] Χρήστος Μακρόπουλος, “Βελτιστοποίηση Συστημάτων & Υδροπληροφορική - Νευρωνικά Δίκτυα”, Τομέας Υδατικών Πόρων και Περιβάλλοντος, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο.

### Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

- [2] Young Lae Moon, Sang Ha Park, Hong Moon Sohn, “3D Imaging in Sports Medicine”, in Sports Orthopaedics and Traumatology, pp. 276-282, 2016.
- [3] Doug Freitag, “The Role of 3D Displays in Medical Imaging Applications”, in Med Device Online, May 2015.
- [4] Jose Dolz, Christian Desrosiers, Ismail Ben Ayed, “3D Fully Convolutional Networks for Subcortical Segmentation in MRI : A large scale study”, in Elsevier, April 2017.
- [6] Mariette Awad, Rahul Khanna, “Efficient Learning Machines – Theories, Concepts and Applications for Engineers and System Designers”, ApressOpen, 2015.
- [7] Qi Dou, Lequan Yu, Hao Chen, Yueming Jin, Xin Yang, Jing Qin, Pheng-Ann Heng, “3D Deeply Supervised Network for Automated Segmentation of Volumetric Medical Images”, in Elsevier, pp. 40-54, May 2017.

- [8] Christian Wasinger, Martin Reuter, Tassilo Klein, “Deep Convolutional Neural Network for Segmenting Neuroanatomy”, in Elsevier, February 2017.
- [9] Erik Smistad, Thomas L. Falch, Mohammadmehdi Bozorgi, Anne C. Elster, Frank Lindseth, “Medical Image Segmentation on GPUs – A comprehensive review”, in Elsevier, pp. 1-18, December 2014.
- [10] Tobias Heimann, Hans-Peter Meinzer, “Statistical Shape Models for 3D Medical Image Segmentation : A review”, in Elsevier, pp. 543-563, May 2009.
- [11] Chelli N. Devi, Anupama Chandrasekharan, V. K. Sundararaman, Zachariah C. Alex, “Neonatal Brain MRI Segmentation : A review”, in Elsevier, pp. 163-178, June 2015.
- [12] Hiba A. Mohammed, “The Image Registration Techniques for Medical Imaging (MRI-CT)”, in American Journal of Biomedical Engineering, pp. 53-58, 2016.
- [13] Jingya Zhang, Jiajun Wang, Xiuying Wang, Xin Gao, Dagan Feng, “Physical Constraint Finite Element Model for Medical Image Segmentation”, in PLOS ONE, October 2015.
- [14] A. Uneri, Y. Otake, A. S. Wang, G. Kleinszig, S. Vogt, A. J. Khanna, J. H. Siewerdsen, “3D-2D Registration for Surgical Guidance : Effect on projection view angles on registration accuracy”, in Physics in Medicine and Biology, pp. 271-287, 2014.
- [15] Neal C. Dalrymple, Srinivasa R. Prasad, Michael W. Freckleton, Kedar N. Chintapali, “Introduction to the Language of Three Dimensional Imaging with Multidetector CT”, in Informatics in Radiology (infoRAD), September-October 2005.
- [16] Jan Kietzmann, Leyland Pitt, Pierre Berthon, “Disruptions, decisions, and destinations : Enter the age of 3-D Printing and additive manufacturing”, in Elsevier, pp. 209-215, 2015.
- [17] Dara N. Schniederjans, “Adoption of 3-D printing technologies in manufacturing : A survey analysis”, in Elsevier, pp. 287-298, 2017.

- [18] Brian Evans, “Practical 3D Printers – The Science and Art of 3D Printing”, Apress, 2012.
- [19] C. Lee Ventola, “Medical Applications for 3D Printing : Current and Projected Uses”, in P&T, October 2014.
- [20] Michael P. Chae, Warren M. Rozen, Paul G. McMenamain, Michael W. Findlay, Robert T. Spsychal, David J. Hunter-Smith, “Emerging Applications of Bedside 3D Printing in Plastic Surgery”, in Frontiers In Surgery, June 2015.
- [21] Caleb Branch, “3D Printing in Healthcare”, Fisher Digital Publications, 2015.
- [22] Thore M. Bucking, Emma R. Hill, James L. Robertson, Efthymios Maneas, Andrew A. Plumb, Daniil I. Nikitichev, “From Medical Imaging Data to 3D Printed Anatomical Models”, in PLOS ONE, May 2017.
- [23] Michael Brammer, “The role of neuroimaging in diagnosis and personalized medicine – current position and likely future directions”, in Dialogues in Clinical Neuroscience, 2009.
- [24] Hao Chen, Lequan Yu<sup>2</sup>, Qi Dou<sup>1</sup> Lin Shi, Vincent CT Mok, Pheng Ann Heng, “Automatic Detection of Cerebral Micro-Bleeds via Deep Learning 3D Feature Representation”, in IEEE, 2015.
- [25] J. E. Villanueva-Meyer, R.F. Barajas Jr, M. C. Mabray, W. Chen, A. Shankaranarayanan, P. Koon, I. J. Barani, T. Tihan, S. Cha, “Differentiation of brain tumor-related edema based on T1rho imaging”, in Elsevier, March 2017.
- [26] Colin Studholm, “3D MR Image Analysis of the Developing Human Fetal Brain from in utero clinical studies”, in USCF.
- [27] Orit A. Glenn, “MR Imaging of the Fetal Brain”, in Springer, 2010.
- [28] K. Keraudrena, M. Kuklisova-Murgasova, V. Kyriakopoulou, C. Malamateniou, M.A. Rutherford, B. Kainza, J.V. Hajnal, D. Rueckert, “Automated Fetal Brain Segmentation from 2D MRI Slices for Motion Correction”, in Neuroimage, August 2014.

- [29] Suzanne U. McCormick, Stephanie J. Drew, “Virtual Model Surgery for Efficient Planning and Surgical Performance”, in *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011.
- [30] Hosamuddin Hamza, “Computer-Assisted Technique for Surgical Tooth Extraction”, in *International Journal of Dentistry*, March 2016.
- [31] Sandipan Roy, Swati Dey, Niloy Khutia, Amit Roy Chowdhury, Subhabrata Datta, “Design of patient-specific dental implant using FE Analysis and Computational Intelligence Techniques”, in Elsevier, pp. 272-279, 2018.
- [32] Russell E. Kling, Harry S. Nayar, Michael O. Harhay, Patrick O. Emelife, Ernest K. Manders, Naveen K. Ahuja, Joseph E. Losee, “The Scope of Plastic Surgery According to 2434 Allopathic Medical Students in the United States”, in *PRSJournal*, April 2014.
- [33] Paul G.M. Knoops, Caroline A.A. Beaumont, Alessandro Borghi, Naiara Rodriguez-Florez, Richard W.F. Breakey, William Rodgers, Freida Angullia, N.U. Owase Jeelani, Silvia Schievano, David J. Dunaway, “Comparison of 3D Scanner Systems for Craniomaxillofacial Imaging”, in *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2016.
- [34] Michael D. Markiewicz, R. Bryan Bell, “The Use of 3D Imaging Tools in Facial Plastic Surgery”, in Elsevier, pp. 655-682, 2011.
- [35] Minoru Hara, Haruo Takahashi, Yukihiko Kanda, “The Usefulness of Reconstructed 3D Images for Cochlear Implantation in a Malformed Ear with an Abnormal Course of the Facial Nerve”, in *Cinical and Experimental Otolaryncology*, pp. 48-52, April 2012.
- [36] Benedict H. Heidinger, Mariaelena Occhipinti, Ronald L. Eisenberg, Alexander A. Bankier, “Imaging of large airways disorders”, in *AJR*, July 2015.
- [37] Edward Y. Lee, Phillip M. Boiselle, Robert G. Shamberger, “Multidetector computed tomography and 3-dimensional imaging : preoperative evaluation of thoracic vascular and tracheobronchial anomalies and abnormalities in pediatric patients”, in Elsevier, pp.

811-821, 2010.

- [38] Salomon Waizel-Haiat et al, “Tracheal Stenosis Imaging”, in Medscape, August 2015.
- [39] Mohamed Shweel, Yasser Shaban, “Radiologic evaluation of post-traumatic tracheal stenosis using multidetector CT with multiplanar reformatted imaging and virtual bronchoscopy : Comparison with intraoperative findings”, in Elsevier, pp. 513-521, May 2013.
- [40] Monawat Ngercham, Edward Y. Lee, David Zurakowski, Donald A. Tracy, Russel Jennings, “Tracheobronchomalacia in pediatric patients with esophageal atresia : Comparison of diagnostic laryngoscopy/bronchoscopy and dynamic airway multidetector computed tomography”, in Elsevier, pp. 402-407, August 2014.
- [41] Jason S. Naftulin, Eyal Y. Kimchi, Sydney S. Cash, “Streamlined, Inexpensive 3D Printing of Brain and Skull”, in PLOS ONE, August 2015.
- [42] Caitlin S. Ploch, Chris S.S.A. Manchi, Jayaratnam Jayamohan, Ellen Kuhl, “Using 3D Printing to Create Personalized Brain Models for Neurosurgical Training”, in Elsevier, 2016.
- [43] D. Jarvis, P. D. Griffiths, C. Majewski, “Demonstration of Normal and Abnormal Fetal Brains Using 3D Printing from In Utero MR Imaging Data”, in AJNR, September 2016.
- [44] A. Dawood, B. Marti Marti, V. Sauret-Jackson, A. Darwood, “3D Printing in dentistry”, in British Dental Journal, December 2015.
- [45] Samy Tunchel, Alberto Blay, Roni Kolerman, Eitan Mijiritsky, Jamil Awad Shibli, “3D Printing/Additive Manufacturing Single Titanium Dental Implants : A Prospective Multicenter Study with 3 Years of Follow-Up”, in International Journal of Dentistry, May 2016.
- [46] G. Rasperini, S. P. Pilipchuk, C. L. Flanagan, C. H. Park, G. Pagni, S. J. Hollister, W. V. Giannobile, “3D Printed Bioresorbable Scaffold for Periodontal Repair”, JDR Clinical Search Supplement, September 2015.
- [47] Adir Cohen, Amir Laviv, Phillip Berman, Rizan Nashef, Jawad Abu-

Tair, “Mandibular Reconstruction using stereolithographic 3-dimensional printing modeling technology”, OOOOE, November 2009.

- [48] Zita M. Jessop, Ayesha Al-Sabah, Matthew D. Gardiner, Emman Combella, Karl Hawkins, Iain S. Whitaker, “3D bioprinting for reconstructive surgery : Principles, applications and challenges”, in Elsevier, June 2017.
- [49] David A. Zopf, Anna G. Mitsak, Colleen L. Flanagan, Matthew Wheeler, Glenn E. Green, Scott J. Hollister, “Computer Aided Designed 3 Dimensional Printed Porous Tissue Bioscaffolds For Craniofacial Soft Tissue Reconstruction”, in Otolaryngol HeadNeck Surg., pp. 57-62, January 2015.
- [50] Andrew J. West, Karen Taylor, Daniel W. Rickey, “Innovation in respiratory therapy and the use of three-dimensional printing for tracheostomy management”, in Canadian Journal of Respiratory Therapy, 2015.
- [51] Soo Yeon Jung, Sang Jin Lee, Ha Yeong Kim, Hae Sang Park, Zhan Wang, Hyun Jun Kim, James J. Yoo, Sung Min Chung, Han Su Kim, “3D Printing polyurethane prosthesis for partial tracheal reconstruction : A pilot animal study”, IOP Publishing, October 2016.