

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

**Επεξεργασία και ανάλυση εικόνας
μικροσκοπίας για την ανάδειξη,
ανίχνευση και ταξινόμηση του καρκίνου
εγκεφάλου ανάλογα με το βαθμό
κακοήθειας**

ΡΑΥΤΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ

Αριθμός Μητρώου: 14085

Επιβλέπων Καθηγητής

Γκλώτσος Δημήτριος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Αθήνα 04/10/2022

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Δημήτριος Γκλώτσος

Αναπληρωτής Καθηγητής

Σπυρίδων Κωστόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής

Παντελεήμων Ασβεστάς

Αναπληρωτής Καθηγητής

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων Ραυτόπουλος Ευστάθιος του Ζώη, με αριθμό μητρώου 14085 φοιτητής του Τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής της Σχολής Μηχανικών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του διπλώματός μου».

Ημερομηνία

4/10/2022

Ο Δηλών

Ραυτόπουλος Ευστάθιος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μια από τις σοβαρότερες ασθένειες που μαστίζουν την ανθρωπότητα είναι ο καρκίνος του εγκεφάλου. Γι' αυτό το λόγο η επιστήμη επικεντρώνεται στην έρευνα και στην μελέτη αυτών των καρκινικών όγκων τόσο χαμηλής όσο και υψηλής κακοήθειας. Είναι μια διαρκής προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί η αποτελεσματική αντιμετώπιση του. Μία από τις πιο συχνές περιπτώσεις καρκίνων του εγκεφάλου αποτελούν τα αστροκυτώματα, τα οποία δύνανται να εμφανιστούν σε διάφορα σημεία του ανθρώπινου σώματος ή να ξεκινήσουν από ένα σημείο και να κάνουν μετάσταση αλλού στο σώμα. Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματεύεται την επεξεργασία και ανάλυση εικόνας μικροσκοπίας για την ανάδειξη, ανίχνευση και ταξινόμηση των εικόνων καρκίνου εγκεφάλου ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας, δίνοντας έμφαση στην εφαρμογή μεθόδων, για τη διάγνωση όγκων εγκεφάλου τύπου αστροκυτώματος. Σε αρχικό στάδιο, οι ψηφιακές εικόνες μικροσκοπίου τροποποιήθηκαν έτσι ώστε να διορθωθεί η ασάφεια και ο θόρυβος που παρουσίαζαν. Ακολούθως χρησιμοποιήθηκαν ειδικοί αλγόριθμοι για την τμηματοποίηση των πυρήνων, για να εξαχθούν τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα αναπτύχθηκε αλγόριθμος βασισμένος στο μετασχηματισμό της απόστασης. Στη συνέχεια ταξινομήθηκαν σε δύο κατηγορίες, μία για τις εικόνες χαμηλής κακοήθειας και μία για τις εικόνες υψηλής κακοήθειας. Έπειτα, υπολογίστηκε η μέγιστη ακρίβεια ταξινόμησης μέσω του ClassificationLearnerApp στο περιβάλλον του Matlab. Τελικά, προέκυψε μια σύνοψη χαρακτηριστικών, που είναι απαραίτητα για την εκπαίδευση των ταξινομητών που θέτει ο χρήστης και η επίτευξη του μέγιστου ποσοστού ακρίβειας του ταξινομητή με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα. Ακολουθήθηκε η μέθοδος επικύρωσης cross-validation η οποία εφαρμόζει συνδυασμούς των χαρακτηριστικών μέχρι και ανά τέσσερις ($k=4$), έτσι ώστε να συνδυαστούν όλα τα πιθανά ενδεχόμενα ταξινόμησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η καλύτερη ταξινόμηση επιτυγχάνεται με τον ταξινομητή Gaussian Naive Bayes και με ποσοστό ακρίβειας 57.1%. Φυσικά, υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης, προκειμένου να υπάρξει εφαρμογή του αλγορίθμου σε ιστοπαθολογικές εικόνες και άλλων τύπου κακοήθειας καρκίνου. Τέλος, χρειάζεται η εφαρμογή του σε μεγαλύτερο αριθμό εικόνων και ο υπολογισμός περισσότερων χαρακτηριστικών, όπως τα χαρακτηριστικά υφής και αρχιτεκτονικής.

Λέξεις Κλειδιά: επεξεργασία εικόνας, ανάλυση εικόνας, οπτική μικροσκοπία, καρκίνος του εγκεφάλου, τμηματοποίηση, ταξινόμηση, αστροκύτωμα

ABSTRACT

One of the most serious diseases plaguing humanity is brain cancer. This is why science is focused on researching and studying both low and high malignancy cancerous tumors. It is a continuous effort in order to treat them effectively. One of the most common cases of brain cancer are astrocytomas, which can appear in various parts of the human body or start in one place and metastasize to another part of the body. This thesis deals with microscopy image processing and analysis for highlighting, detecting and classifying brain cancer images according to the degree of malignancy, emphasizing on applications for the diagnosis of astrocytoma-type brain tumors. Initially, the digital images were modified to correct the blur and noise. Subsequently, special algorithms were used for the segmentation of the nuclei, in order to extract their morphological characteristics. Specifically, an algorithm based on the distance transformation was developed. Then, the microscopy images were classified into two categories, one for low-malignancy images and one for high-malignancy images. Then, the maximum accuracy classification was calculated using the Classification Learner App in the Matlab environment. Finally, a summary of features is created that can be used to train the classifiers, which are set by the user and can achieve the maximum accuracy rate of the classifier, based on the existing data. The cross-validation method was followed, which applies combinations of the features up to four ($k=4$), so as to combine all possible classification scenarios. The results showed that the best classification is achieved with the Gaussian Naive Bayes classifier and an accuracy rate of 57.1% was achieved. Of course, there is scope for improvement, in order to apply the algorithm to histopathological images and other types of cancer. Finally, the algorithm needs to be applied to a larger number of images and calculate more features, such as texture and architecture features.

Keywords: image processing, image analysis, optical microscopy, brain cancer, segmentation, classification, astrocytoma

Ευχαριστίες:

Η παρούσα διπλωματική εργασία με θέμα «Επεξεργασία και ανάλυση εικόνας μικροσκοπίας για την ανάδειξη, ανίχνευση και ταξινόμηση του καρκίνου εγκεφάλου ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας», πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διπλωματικής εργασίας του τμήματος Μηχανικών Βιοϊατρικής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, Πανεπιστημιούπολη 1, έτος 2022. Η παρούσα διπλωματική εργασία δεν θα ήταν εφικτή δίχως την αλληλεπίδραση με διάφορους ανθρώπους, καθένας από τους οποίους συνέβαλε στην πρόοδο και την πραγματοποίησή της. Επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους βοήθησαν στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Πρωτίστως τον κύριο Δημήτριο Γκλώτσο, τον επιβλέποντα καθηγητή της διπλωματικής μου εργασίας, για την ένθερμη συμπαράσταση και τις ουσιαστικές παραινέσεις σε όλο αυτό το διάστημα της συνεργασίας μας. Ακόμη, ένα τεράστιο «ευχαριστώ» στην οικογένεια μου, που μου συμπαραστάθηκε όποτε ήταν αναγκαίο.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	4
Abstract.....	5
1. Εισαγωγή.....	10
1.1.1 Κλινικό πρόβλημα - Όγκοι εγκεφάλου.....	10
1.1.2 Ορισμός όγκων εγκεφάλου.....	12
1.1.3 Ιδιαιτερότητες των εγκεφαλικών όγκων και συμπτωματολογία.....	13
1.2 Φυσιολογία εγκεφάλου.....	14
1.3 Παθήσεις εγκεφάλου.....	15
1.4 Διαγνωστικές τεχνικές.....	18
1.5 Θεραπείες παθήσεων εγκεφάλου.....	20
1.6 Ανατομία εγκεφάλου.....	24
1.6.1 Κύρια τμήματα του εγκεφάλου.....	24
1.6.2 Εγκεφαλικά ημισφαίρια.....	25
1.6.3 Παρεγκεφαλίδα.....	26
1.6.4 Στέλεχος του εγκεφάλου.....	26
1.6.5 Θάλαμος.....	26
1.6.6 Υποθάλαμος.....	27
1.6.7 Προμήκης μυελός.....	27
1.6.8 Μήνιγγες.....	27
1.6.9 Κοιλίες εγκεφάλου.....	28
2.1 Βιοψία.....	29
2.1.1 Βιοψία εγκεφάλου.....	29
2.1.2 Ταξινόμηση πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου.....	31
2.1.3 Τύποι πρωτοπαθών όγκου εγκεφάλου.....	31

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

2.1.4 Αστροκύτταρα.....	32
2.1.5 Παθοφυσιολογία νεοπλασμάτων εγκεφάλου.....	33
2.2 Αστροκυτώματα.....	33
2.2.1 Αστροκύττωμα βαθμού I ή II (χαμηλής κακοήθειας γλοίωμα).....	35
2.2.2 Αναπλαστικό αστροκύττωμα.....	36
2.2.3 Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα.....	36
2.2.4 Γλοίωμα εγκεφαλικού στελέχους.....	37
3. Οπτικό μικροσκόπιο.....	37
3.1 Βασικές αρχές.....	37
3.2 Απλό και σύνθετο οπτικό μικροσκόπιο.....	38
3.3 Τμήματα και όργανα του μικροσκοπίου.....	39
3.4 Αριθμητικό άνοιγμα φακού.....	40
3.4.1 Μεγέθυνση.....	41
3.4.2 Ολική μεγέθυνση.....	41
3.5 Διακριτικό όριο μικροσκοπίου.....	42
3.6 Βάθος πεδίου.....	42
3.7 Φωτονική μικροσκοπία.....	43
3.7.1 Μικροσκοπία φωτεινού πεδίου.....	43
3.7.2 Μικροσκοπία φθορισμού.....	43
3.7.3 Μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου.....	43
3.8 Προετοιμασία ιστολογικών δειγμάτων.....	44
3.8.1 Τεχνικές απεικόνισης δειγμάτων ιστού.....	45
3.9 Διαδικασία σχηματισμού μίας οπτικής εικόνας.....	45
4. Επεξεργασία βιολογικών εικόνων.....	46
4.1 Αποθορυβοποίηση εικόνας.....	47
4.1.1 Φίλτρο ενδιάμεσης τιμής (Median filter).....	47

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

4.1.2 Ιστόγραμμα εικόνας.....	48
5.1 Τμηματοποίηση εικόνας.....	48
5.2 Υπολογισμός και εξαγωγή χαρακτηριστικών.....	49
5.3 Χαρακτηριστικά υφής 1 ^{ης} τάξης.....	49
5.4 Μορφολογικά χαρακτηριστικά υφής.....	50
6. Ταξινόμηση.....	52
6.1 Πίνακας αληθείας.....	52
6.2 Ταξινομητής Bayesian.....	53
6.3 Καμπύλη ROC και περιοχή AUC.....	54
6.4 Παρόμοια έργα.....	55
7. Μεθοδολογία.....	56
7.1 Υλικό.....	58
7.2 Αποτελέσματα.....	59
8. Σχολιασμός & Συμπεράσματα.....	64
9. Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	67

1. Εισαγωγή

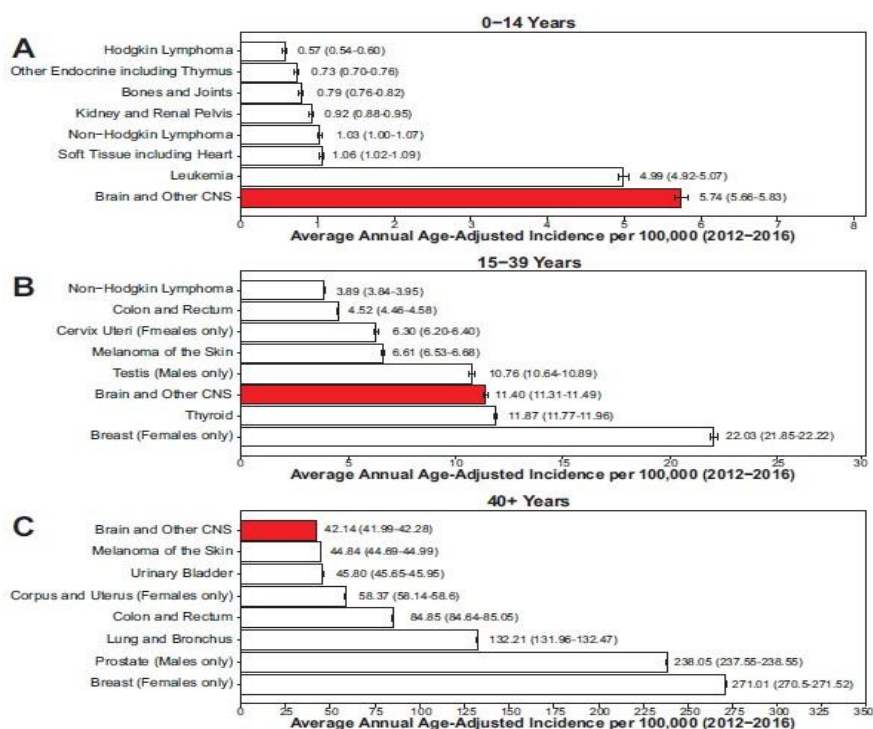
1.1.1 Κλινικό πρόβλημα - Όγκοι εγκεφάλου

Ο πρωταρχικός όγκος του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού είναι ένας όγκος που συναντάται κυρίως σε αυτά τα σημεία. Εκτός από τους πρωτογενείς όγκους του εγκεφάλου, υπάρχουν επίσης και οι δευτερογενείς όγκοι του εγκεφάλου, οι λεγόμενες και ως εγκεφαλικές μεταστάσεις. Συγκεκριμένα, ο όγκος πρωτοεμφανίζεται κάπου αλλού στο σώμα και εν συνεχεία εξαπλώνεται στην περιοχή του εγκεφάλου. Οι μεταστατικοί όγκοι αυξάνονται με γρήγορο ρυθμό καταστρέφοντας τους γειτονικούς ιστούς. Οι πιο συχνές περιπτώσεις καρκινικών όγκων που κάνουν μετάσταση στον εγκέφαλο, είναι για παράδειγμα αυτοί του θυρεοειδή, του μαστού, των νεφρών, των πνευμόνων καθώς και η λευχαιμία, το λέμφωμα και το μελάνωμα. [1]

Τη χρονική περίοδο 2012-2016, ο μέσος δείκτης που αφορούσε περιστατικά όγκων με βάση την ηλικία, τόσο σε κακοήθειες περιπτώσεις όσο και καλοήθειες αλλά και γενικότερα σε όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος ήταν 23.41 ανά 100.000 περιστατικά στις Ηνωμένες Πολιτείες (Η.Π.Α). Συγκεκριμένα, περίπου 30% των εγκεφαλικών όγκων ήταν κακοήθειες και οι υπόλοιποι καλοήθειες, πράγμα που κάνει τις καλοήθειες περιπτώσεις διπλάσιες σε ποσοστό. Η πιο συνηθισμένη περίπτωση εγκεφαλικού όγκου που παρατηρήθηκε στους άντρες ήταν το γλοιοβλάστωμα, ενώ στις γυναίκες το μνηγγίωμα. Αντίθετα στις μικρότερες ηλικίες, μεταξύ (0-19), ο μέσος δείκτης περιστατικών εγκεφαλικών όγκων είναι 6,06 ανά 100.000 περιπτώσεις. [2]

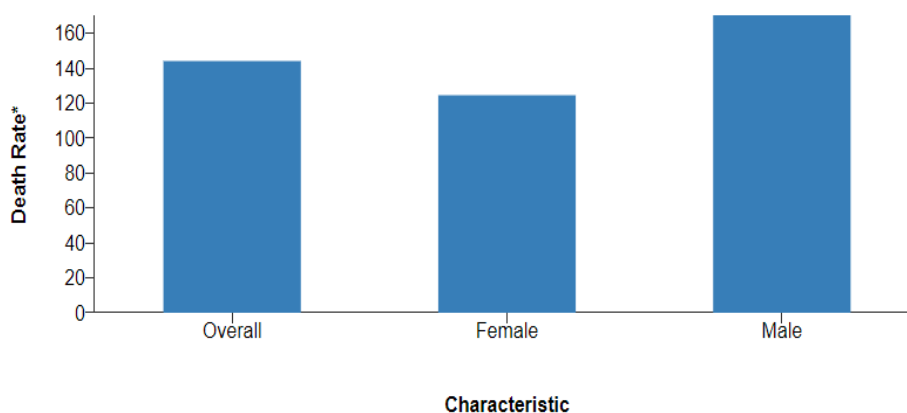
"Η πιθανότητα ενός ατόμου να αναπτύξει αυτόν τον τύπο όγκου στη διάρκεια της ζωής του είναι μικρότερη από 1%." Ωστόσο, τα ποσοστά επιβίωσης ποικίλλουν ευρέως και εξαρτώνται από διάφορους παράγοντες, λαμβάνοντας υπόψιν τον τύπο του όγκου του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού. Παρακάτω απεικονίζεται μία στατιστική ανάλυση των πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου και η συχνότητα εμφάνισής τους σε σύγκριση με άλλους γνωστούς και συχνά εμφανιζόμενους τύπους καρκίνων. [3]

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ, ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ



Εικόνα 1: Στατιστική απεικόνιση των πρωταρχικών όγκων εγκεφάλου και άλλων όγκων του ΚΝΣ σε σύγκριση με τα συχνότερα περιστατικά καρκίνου τη χρονική περίοδο 2012-2016, Α) Για παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, Β) Έφηβους και ενήλικες ηλικίας 15-39 ετών, και Γ) για ηλικίες 40+ ετών. [Ostrom Q.T., Cioffi G., Gittleman H, Patil N., Waite K, Kruchko C., and Barnholtz-Sloan J.S. (2019). CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016.]

Με βάση μία πιο πρόσφατη έρευνα, ο καρκίνος του εγκεφάλου καθώς και άλλοι καρκίνοι του νευρικού συστήματος, αποτέλεσαν τη 2η κύρια αιτία θανάτου για άνδρες και γυναίκες στις Η.Π.Α. το χρονικό έτος 2020. Το παρακάτω γράφημα παρουσιάζει το ποσοστό θνησιμότητας τα τελευταία 20 χρόνια (2001-2020) σε συνάρτηση με τα πιο γνωστά χαρακτηριστικά και τύπους καρκίνων. [4]



Εικόνα 1.1: Γραφική απεικόνιση του ποσοστού θνησιμότητας με βάση τα πιο γνωστά χαρακτηριστικά και τύπους καρκίνων στις Η.Π.Α. τη χρονική περίοδο (2020) [www.cdc.gov/cancer/dcpc/research/update-on-cancer-deaths/index.htm]

1.1.2 Ορισμός όγκων εγκεφάλου

Η δημιουργία μίας μάζας κυττάρων που πολλαπλασιάζονται ακανόνιστα και χωρίς έλεγχο στην περιοχή του εγκεφάλου, ορίζουν την έννοια του όγκου. Υπάρχει μεγάλη διαφορετικότητα όσο αναφορά τους τύπους και τα χαρακτηριστικά που παρουσιάζουν οι όγκοι του νωτιαίου μυελού ή του εγκεφάλου. Μερικοί όγκοι είναι μη καρκινικοί (καλοήθεις) και άλλοι όγκοι του εγκεφάλου προσδιορίζονται ως καρκινικοί (κακοήθεις). Οι πρωτογενείς όγκοι, μπορεί να εμφανιστούν πρώτη φορά στον ανθρώπινο εγκέφαλο ή μπορεί να ξεκινήσουν από άλλο σημείο σώματος και να εξαπλωθούν με γρήγορο ρυθμό στην περιοχή του εγκεφάλου τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες (δευτερογενείς ή μεταστατικοί εγκεφαλικοί όγκοι). [5,6]

Οι πρωτογενείς όγκοι του εγκεφάλου παρουσιάζονται αρχικά σε αυτόν, όταν τα υγιή κύτταρά του εμφανίζουν διαφοροποιήσεις στο DNA τους. Εξαιτίας αυτών των μεταλλάξεων τα κύτταρα πολλαπλασιάζονται γρήγορα ενώ ταυτόχρονα καταστρέφονται τα φυσιολογικά. Έτσι δημιουργείται μία μάζα ανώμαλων κυττάρων, η οποία σχηματίζει έναν όγκο. [5,6]

Το πόσο γρήγορα αναπτύσσεται ένας όγκος του εγκεφάλου μπορεί να ποικίλει σημαντικά και εξαρτάται από δύο βασικά κριτήρια. Η ταχύτητα αύξησης αλλά και το σημείο εμφάνισης ενός όγκου στο κεφάλι, αποτελούν τους δύο σημαντικούς παράγοντες που θα καθορίσουν τον τρόπο που επηρεάζεται η φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος. [5,6]

Οι μεταστατικοί ή αλλιώς δευτερογενείς όγκοι του εγκεφάλου, είναι οι όγκοι που προκύπτουν από καρκίνο που έχει παρουσιαστεί σε διαφορετικό σημείο του σώματος και στη συνέχεια εξαπλώνονται (μετάσταση) στον εγκέφαλο. Οι δευτερογενείς όγκοι του εγκεφάλου, παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης σε ανθρώπους που έχουν νοσήσει στο παρελθόν οι ίδιοι ή συγγενικά τους πρόσωπα. Ένας μεταστατικός όγκος μπορεί να δώσει σημάδια ύπαρξης πρώτος, παρά το γεγονός ότι ο ασθενής έχει καρκίνο και σε άλλη περιοχή του σώματος. "Στους ενήλικες συγκεκριμένα, οι δευτερογενείς όγκοι του εγκεφάλου σε σύγκριση με τους πρωτογενείς είναι συνηθέστεροι και αποτελούν μία από τις βασικές αιτίες θανάτου." [5,6].

1.1.3 Ιδιαιτερότητες των εγκεφαλικών όγκων και συμπτωματολογία

Οι όγκοι του εγκεφάλου πιστεύεται ότι δημιουργούνται, όταν ορισμένα γονίδια στα χρωμοσώματα ενός κυττάρου έχουν υποστεί βλάβη και δεν λειτουργούν πλέον φυσιολογικά. Αυτά τα γονίδια ρυθμίζουν υπό κανονικές συνθήκες τον ρυθμό με τον οποίο πραγματοποιείται η διαίρεση του κυττάρου (εάν αυτό διαιρείται έστω και ελάχιστα) και επιδιορθώνουν γονίδια που αυτά με τη σειρά τους βελτιώνουν ελαττώματα και λάθη άλλων γονιδίων. Ακόμη, περιλαμβάνονται σε αυτά και τα γονίδια που θα πρέπει να προκαλέσουν αυτοκαταστροφή του κυττάρου, εάν η ζημιά είναι πέρα από την προκαθορισμένη επιδιόρθωση.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ένα άτομο μπορεί να γεννηθεί με ορισμένα ελαττώματα σε ένα ή περισσότερα από αυτά τα γονίδια. Εν συνεχεία, οι περιβαλλοντικές συνθήκες μπορεί να αποτελέσουν με τη σειρά τους έναν βασικό παράγοντα, που ενδέχεται να οδηγήσει σε επιπλέον ανεπιθύμητες συνέπειες. Δεν είναι γνωστό όμως ακόμα, γιατί μερικοί άνθρωποι σε ένα «περιβάλλον» αναπτύσσουν όγκους στον εγκέφαλο, ενώ κάποιοι άλλοι όχι. [1]

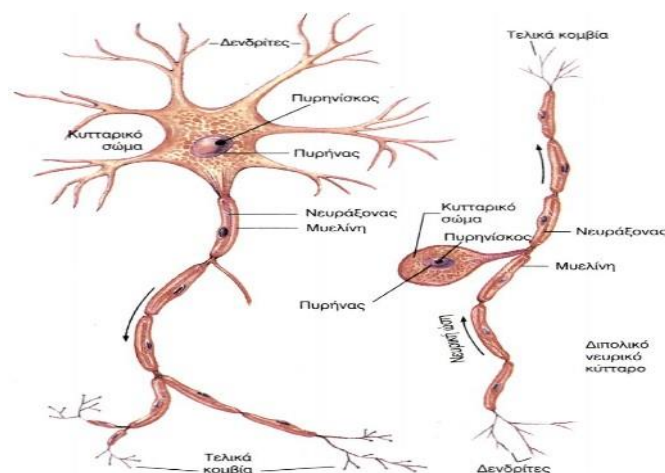
Όταν ένα κύτταρο διαιρεθεί γρήγορα σε μη φυσιολογικούς ρυθμούς και οι εσωτερικοί μηχανισμοί για τον έλεγχο της ανάπτυξης του αχρηστεύονται, το κύτταρο μπορεί τελικά να προκαλέσει τη δημιουργία όγκου. Ένας ταχέως αναπτυσσόμενος όγκος ενδέχεται να έχει ανάγκη για περισσότερο οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά, από ότι μπορεί να εφοδιάζεται από την τοπική παροχή αίματος που προορίζεται για τη διατήρηση του φυσιολογικού ιστού στα αναμενόμενα επίπεδα. Ειδικότερα, οι όγκοι έχουν την τάση να δημιουργούν ουσίες που ονομάζονται "παράγοντες αγγειογένεσης", οι οποίες προάγουν άμεσα την ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, τα νέα αγγεία που πολλαπλασιάζονται και αυξάνουν σε αριθμό, να αυξάνουν με τη σειρά τους τις συνολικές ανάγκες για παροχή θρεπτικών ουσιών στον όγκο και τελικά, ο συγκεκριμένος όγκος να είναι άμεσα εξαρτώμενος από τα νέα αυτά αγγεία. [1]

Η πιο συχνή συμπτωματολογία εγκεφαλικών όγκων είναι η εξής:

- Πονοκέφαλος, έμετος, θόλωση της όρασης.
- Αλλαγή προσωπικότητας, σύγχυση, αποπροσανατολισμός.
- Νέκρωση μέρους σώματος
- Επιληπτικές κρίσεις ή σπασμοί και ζάλη.

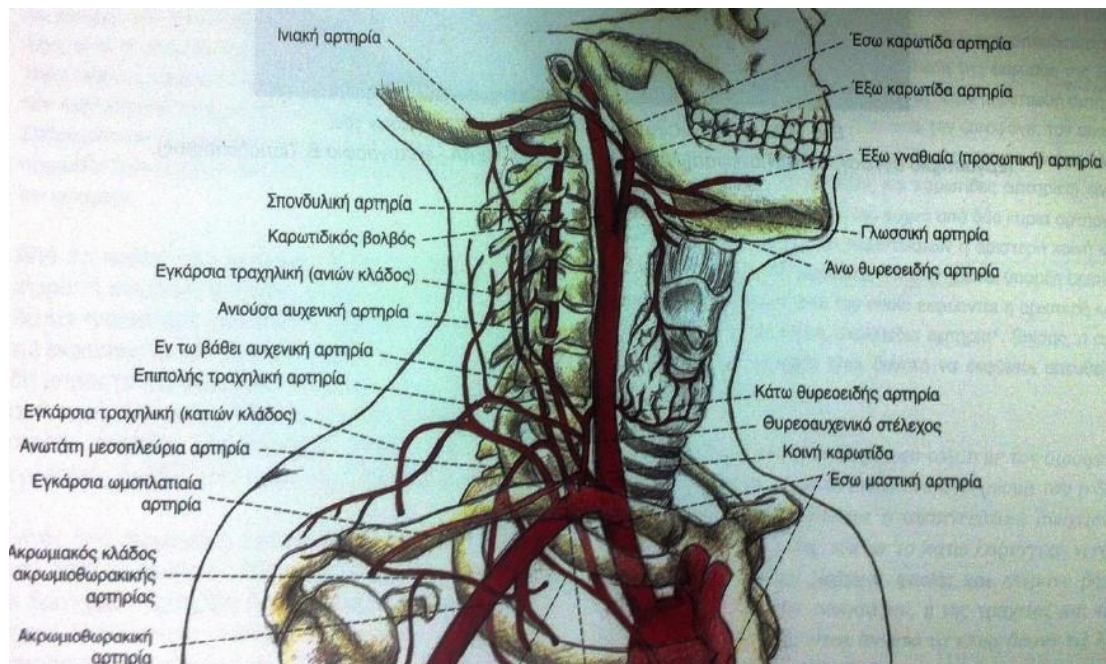
1.2 Φυσιολογία εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος είναι ένα πολύπλοκο όργανο που καθορίζει όλες τις λειτουργίες του ανθρώπου, και γίνεται αποδέκτης πληροφοριών που προέρχονται από τον κόσμο που μας περιβάλλει. Η ευφυΐα, η δημιουργική σκέψη, η συλλογή και αποθήκευση δεδομένων, η συμπεριφορά αποτελούν κάποιες από τις πολλές λειτουργίες που ρυθμίζονται από τον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος δέχεται όλα τα ερεθίσματα που παρέχουν οι αισθήσεις της όσφρησης, αφής, γεύσης και ακοής και συχνά από συνδυασμό τους ταυτόχρονα. Συλλέγει τα μηνύματα που έχουν νόημα για τον άνθρωπο και τα αποθηκεύει στη μνήμη. Η σκέψη και ο λόγος, η μάθηση και τα συναισθήματα, οι κινήσεις και τα όργανα του ανθρώπινου σώματος λειτουργούν μέσω τους εγκεφάλου. Ανατομικά βρίσκεται μέσα στο κρανίο, προστατεύεται από αυτό και στελεχώνεται από τα εγκεφαλικά ημισφαίρια, την παρεγκεφαλίδα και το εγκεφαλικό στέλεχος. Ειδικότερα, ο εγκέφαλος αποτελείται από τα νευρικά κύτταρα (νευρώνες) και τα κύτταρα της γλοίας. Όσον αφορά τα πρώτα, παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία ως προς τη δομή των νευρώνων και ο βασικός σκελετός τους αποτελείται από κυτταρικό σώμα, τους δενδρίτες και τον άξονα. "Οι νευρώνες έχουν συνάψεις και διαβιβάζουν πληροφορίες μέσω ηλεκτρικών και χημικών σημάτων. Αποτελούνται από δενδρίτες, που λαμβάνουν μηνύματα από άλλα νευρικά κύτταρα. "Τα κύτταρα της γλοίας" αποτελούν τα κύτταρα του εγκεφάλου που παρέχουν τροφή, υποστηρίζουν και προστατεύουν τους νευρώνες. Τα κύτταρα της γλοίας είναι 10 έως 50 φορές περισσότερα σε σύγκριση με τα νευρικά και αποτελούν τον πιο συνηθισμένο τύπο κυττάρων που εμπλέκεται σε εγκεφαλικούς όγκους. [7]



Εικόνα 1.2: Δομή νευρικών κυττάρων [Καστορίνης Α., Κωστάκη-Αποστολοπούλου Μ, Μπαρώνα-Μάμαλη Φ, Περάλη Β, Πιαλόγλου, Βιολογία Α λυκείου, Κεφάλαιο 9ο: Το νευρικό σύστημα. Αθήνα, Εκδόσεις: ΙΤΥΕ Διόφαντος]

Το νευρικό σύστημα χωρίζεται σε κεντρικό και σε περιφερικό. Το αίμα μεταφέρεται στον εγκέφαλο από τις "εσωτερικές καρωτιδικές αρτηρίες" και τις "σπονδυλικές αρτηρίες." Οι καρωτιδικές αρτηρίες αιματώνουν το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου, ενώ οι σπονδυλικές είναι υπεύθυνες για την τροφοδοσία της παρεγκεφαλίδας, του εγκεφαλικού στελέχους και της κάτω πλευράς του εγκεφάλου. [7]



Εικόνα 1.3: Κλάδοι των αρτηριών [Μπέσιος Ν. (2013). Συσχέτιση της εγκεφαλικής βλάβης κατά την ενδαρτηρεκτομή της έσω καρωτίδας με την ποιότητα της αθηρωματικής πλάκας και την χειρουργική τεχνική. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ)]

1.3 Παθήσεις εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος αποτελεί το κέντρο ελέγχου του ανθρώπινου σώματος και καθορίζει λειτουργίες, όπως για παράδειγμα τις ακούσιες και εκούσιες κινήσεις, το λόγο, τις γνώσεις, τις πληροφορίες και τις αισθήσεις. Επιπλέον, είναι υπεύθυνος για τη λειτουργία πολλών οργάνων, ωστόσο όταν παρουσιάζονται ξαφνικά προβλήματα, προκαλούν βλάβες στον οργανισμό που σε αρκετές περιπτώσεις αποβαίνουν θανάσιμες για τον ασθενή. Για παράδειγμα, μία φλεγμονή στον εγκέφαλο μπορεί σε ακραίες περιπτώσεις να οδηγήσει ακόμα και σε απώλεια όρασης, αδυναμία και παράλυση. Σε άλλες περιπτώσεις, όπως αυτή ενός εγκεφαλικού επεισοδίου, η απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων ή μη σωστή λειτουργία τους, μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα της καθαρής και σωστής σκέψης.

Οι εγκεφαλικοί όγκοι δύναται επίσης να πιέσουν ορισμένα νεύρα και έτσι να επηρεάσουν τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου, όμως πρέπει να σημειωθεί και το γεγονός ότι μερικές ασθένειες είναι γενετικές και για άλλες δεν γνωρίζουμε τι τις προκαλεί, όπως το Αλτσχάιμερ. [17,18]

Τα συμπτώματα των εγκεφαλικών παθήσεων είναι πολλά και ποικίλουν σε μεγάλο βαθμό. Σε κάποιους ασθενείς οι βλάβες είναι ανεπανόρθωτες, ενώ σε άλλους μπορούν να αντιμετωπιστούν οι παθήσεις τους με χειρουργική επέμβαση ή φάρμακα. Παρακάτω αναφέρονται ορισμένες παθήσεις του εγκεφάλου που παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης τα τελευταία χρόνια:

- **Πονοκέφαλος (Headache):** Υπάρχουν δύο κατηγορίες πονοκεφάλων: Από τη μία είναι οι πρωταρχικοί πονοκέφαλοι, οι οποίοι περιλαμβάνουν ημικρανίες, και πονοκεφάλους που προκαλούν πίεση στον εγκέφαλο και από την άλλη είναι οι δευτερογενείς πονοκέφαλοι, που προκαλούνται από υποκείμενους παράγοντες, όπως ιατρικές παθήσεις που μπορεί να οφείλονται σε κληρονομικότητα ή και όχι. Και τα δύο είδη πονοκεφάλων μπορούν να εμφανιστούν ως συμπτώματα σε ασθενείς με καρκίνο. Ακόμη, ορισμένα είδη θεραπειάς, όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία που αντιμετωπίζουν τους όγκους του εγκεφάλου ή ανακουφίζουν τα συμπτώματα, μπορούν να προκαλέσουν και αυτές με τη σειρά τους πονοκεφάλους. [5]
- **Εγκεφαλικό επεισόδιο (Stroke, brain infarction):** Ένα εγκεφαλικό επεισόδιο παρουσιάζεται όταν κάτι εμποδίζει την φυσιολογική παροχή αίματος σε κάποιο μέρος του εγκεφάλου ή όταν σπάσει ένα αιμοφόρο αγγείο στον εγκέφαλο. Και στις δύο περιπτώσεις, τμήματα του εγκεφάλου καταστρέφονται ή πεθαίνουν. Κατά συνέπεια, όταν εμποδίζεται η ομαλή ροή του αίματος στα εγκεφαλικά κύτταρα, τότε αυτά αρχίζουν να πεθαίνουν μέσα σε λίγα λεπτά, επειδή δεν οξυγονώνονται κατάλληλα. [6]
- **Ανεύρυσμα εγκεφάλου (Brain aneurysm):** Ένα εγκεφαλικό ανεύρυσμα, επίσης γνωστό ως "υποαραχνοειδής αιμορραγία", εμφανίζεται όταν εξασθενεί τοπικά το τοίχωμα της αρτηρίας μέσα στον εγκέφαλο. Αυτή η περιοχή του αιμοφόρου αγγείου φθείρεται (τραυματισμός) από τη συνεχή ροή του αίματος και φουσκώνει. Αν και τα ανευρύσματα του εγκεφάλου θεωρούνται ανησυχητικά, τα περισσότερα δεν προκαλούν σοβαρά προβλήματα υγείας. Σε σπάνιες περιπτώσεις, τα ανευρύσματα μπορούν να μεγαλώσουν ανεξέλεγκτα, να διαρρεύσουν σε όλη την περιοχή του εγκεφάλου ή να εκραγούν. [7]
- **Επισκληρίδιο αιμάτωμα (Epidural hematoma):** Το επισκληρίδιο αιμάτωμα παρουσιάζεται με τη μορφή αιμορραγίας μεταξύ της σκληρής εξωτερικής μεμβράνης που καλύπτει τον εγκέφαλο (dura mater) και του κρανίου. Συχνό σύμπτωμα αποτελεί η απώλεια συνείδησης μετά από τραυματισμό στο κεφάλι, ενώ μετά τη σύντομη ανάκτηση της συνείδησης, υπάρχει η πιθανότητα να ακολουθήσει νέα απώλεια της συνείδησης.

Άλλα συμπτώματα είναι ο πονοκέφαλος, η σύγχυση, ο έμετος και η αδυναμία μετακίνησης τμημάτων του σώματος. [8,9]

- **Ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Intracerebral hemorrhage):** Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκαλείται από αιμορραγία στον ίδιο τον εγκεφαλικό ιστό και συγκεκριμένα από έναν απειλητικό για τη ζωή, τύπο εγκεφαλικού επεισοδίου. Ένα εγκεφαλικό επεισόδιο προκύπτει όταν ο εγκέφαλος στερείται επαρκούς οξυγόνου και παροχής αίματος. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία προκαλείται συνήθως από υπέρταση ή τραύμα κεφαλής. [10]
- **Διάσειση (Concussion):** Η διάσειση είναι ένας τύπος τραυματικής εγκεφαλικής βλάβης. Προκαλείται από ένα χτύπημα ή τραυματισμό στο κεφάλι ή το σώμα, που έχει ως αποτέλεσμα το κεφάλι και ο εγκέφαλος να κινούνται απότομα με κατεύθυνση εμπρός και πίσω. Αποτελούν «ήπιους» εγκεφαλικούς τραυματισμούς, που δεν προκαλούν τον θάνατο αν ληφθούν υπόψιν και αντιμετωπιστούν άμεσα. [10,11]
- **Εγκεφαλικό οίδημα (Cerebral edema):** Το πρήξιμο ή η φλεγμονή είναι μέρος της φυσικής αντίδρασης του σώματος όταν αυτό τραυματιστεί. Το οίδημα αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο πρήξιμο λόγω παγιδευμένου συσσωρευμένου υγρού στην περιοχή του εγκεφάλου και συχνά περιορίζει την παροχή αίματος σε αυτόν. Συγκεκριμένα, το αίμα μεταφέρει οξυγόνο στον εγκέφαλο, το οποίο αποτελεί βασική προϋπόθεση για να λειτουργήσει φυσιολογικά. Αντίθετα, η έλλειψη οξυγόνου στον εγκέφαλο μπορεί να βλάψει τα εγκεφαλικά κύτταρα ή να προκαλέσει ακόμα και θάνατο. [12]
- **Όγκος εγκεφάλου (Brain Tumor):** Η απότομη και χωρίς έλεγχο αύξηση κυττάρων δημιουργεί τους όγκους του εγκεφάλου. Τα κύτταρα αυτά ασκούν μεγάλη πίεση στον εγκέφαλο και ανάλογα με τα χαρακτηριστικά τους, προσδιορίζουν μία κακοήθεια ή καλοήθεια. «Είτε πρόκειται για καλοήθη καρκίνο είτε για κακοήθη, οι όγκοι του εγκεφάλου δημιουργούν σοβαρά προβλήματα». [13]
- **Γλοιοβλάστομα (Glioblastoma):** Αυτός ο κακοήθης όγκος αντιπροσωπεύει περίπου το 57% όλων των γλοιομάτων και το 48% όλων των πρωτογενών κακοήθων όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Παρά τις πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία με πολλαπλούς τρόπους για την αντιμετώπιση του γλοιοβλαστώματος, όπως ο συνδυασμός χειρουργικής επέμβασης και ακτινοθεραπείας (στοχευμένη θεραπεία), η συνολική πρόγνωση παραμένει κακή για τον ασθενή. [14]
- **Μηνιγγίτιδα (Meningitis):** "Η μηνιγγίτιδα είναι μία νόσος που προκαλεί λοίμωξη στις μηνιγγες, δηλαδή στις μεμβράνες που προστατεύουν τον εγκέφαλο". Σε ενήλικες που παρουσιάζουν "οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα", εμφανίζονται συμπτώματα όπως, πυρετός, δυσκαμψία του αυχένα και μεταβαλλόμενη ψυχική κατάσταση του ασθενούς. [15]

1.4 Διαγνωστικές τεχνικές

Σημαντικό ρόλο στην επιτυχημένη αντιμετώπιση των όγκων του εγκεφάλου με τη βοήθεια των νευροχειρουργικών επεμβάσεων, αποτελεί η κατανόηση τόσο από πλευράς ανατομίας αλλά και φυσιολογίας, της σχέσης μεταξύ της βλάβης και του εγκεφαλικού ιστού. Σήμερα υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων στο τομέα της νευροχειρουργικής, που καθοδηγεί ικανοποιητικά τον ιστοπαθολόγο ιατρό και αποτελεί βασικό εργαλείο για την αντιμετώπιση των εγκεφαλικών όγκων. Οι μέθοδοι αυτοί μπορεί να είναι επεμβατικές ή μη και να παρέχουν ωφέλιμες πληροφορίες για την ανατομική θέση ενός όγκου και των διαφόρων εγκεφαλικών λειτουργιών. [17]

Μία χρήσιμη μέθοδος για την απεικόνιση του εγκεφάλου είναι η σάρωση, διότι μας δίνει ολοκληρωμένη εικόνα των δομών του, προβαλλόμενη από διάφορες οπτικές γωνίες. Συχνά ένα σκιαγραφικό βοηθά προκειμένου να διαχωριστεί καλύτερα ο παθολογικός από τον φυσιολογικό ιστό.

Παρακάτω παρουσιάζονται κάποια είδη σαρώσεων:

- **Υπολογιστική τομογραφία (CT SCAN - αξονική τομογραφία):**

Η αξονική τομογραφία (CT - υπολογιστική τομογραφία) αποτελεί μια διαδικασία εξέτασης του ανθρώπινου σώματος, η οποία χρησιμοποιεί ακτινοβολία X, προκειμένου να ληφθούν εικόνες του εσωτερικού του σώματος. Εν συνεχεία, διαμορφώνονται λεπτομερείς εικόνες της διατομής του και λαμβάνονται με τη βοήθεια ενός ιατρικού μηχανήματος, που καλείται "αξονικός τομογράφος", ο οποίος διαθέτει ένα κινούμενο κάθισμα το οποίο αργά μετακινείται μπρος-πίσω και διέρχεται μέσω μιας κυκλικής τρύπας. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί η λήψη σκιαγραφικού πριν από την πραγματοποίηση της αξονικής τομογραφίας από τον εξεταζόμενο, προκειμένου να γίνει πιο ευκρινής η σάρωση των εικόνων. Οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας δίνουν πολύτιμες πληροφορίες για την αντιμετώπιση και τον προσδιορισμό των εγκεφαλικών όγκων. [16]

- **Απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI SCAN):**

Μια σάρωση μαγνητικής τομογραφίας χρησιμοποιεί έναν ισχυρό μαγνήτη για την πραγματοποίηση της εξέτασης και έναν υπολογιστή για τη δημιουργία εικόνων διατομής του ανθρώπινου σώματος. Αυτή η μέθοδος αξιοποιεί τις ιδιότητες που έχει ένα μαγνητικό πεδίο. Για τον σχηματισμό της τελικής εικόνας γίνεται επεξεργασία του σήματος που λήφθηκε κατά τη

διάρκεια της εξέτασης και δημιουργείται μία τρισδιάστατη απεικόνιση του όγκου. [16]

- **Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET):**

Κατά τη διάρκεια της σάρωσης PET, χορηγείται μια μικρή ποσότητα ραδιενεργού διαλύματος (ραδιοφάρμακο). Τα καρκινικά κύτταρα απορροφούν το ραδιοφάρμακο με ταχύτερο ρυθμό από ότι τα κανονικά κύτταρα, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται πιο φωτεινά κατά τη σάρωση του εγκεφάλου και τελικά να απεικονίζεται καλύτερα η δραστηριότητα του. [16]

- **Αξονική τομογραφία εκπομπής φωτονίων (SPECT):**

Μια σάρωση SPET ή SPECT λαμβάνει τρισδιάστατες εικόνες που δείχνουν τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο. Χορηγείται μία μικρή ποσότητα ραδιοφαρμάκου, όπως και στην περίπτωση της τομογραφίας (PET) και εν συνεχεία το σώμα σαρώνεται από μία ειδική κάμερα. Οι περιοχές που εμφανίζουν υψηλότερη ροή αίματος, όπως για παράδειγμα ένας όγκος, θα παρουσιάζονται πιο φωτεινές και ευδιάκριτες κατά τη σάρωση. [16]

Εκτός από τις συνηθισμένες σαρώσεις που χρησιμοποιούνται για την διάγνωση της ανατομικής περιοχής του εγκεφάλου, χρησιμοποιούνται εξίσου και κάποιες επιπρόσθετες διαγνωστικές τεχνικές για την επίτευξη του παραπάνω στόχου.

- **Οσφυονωτιαία παρακέντηση (Lumbar puncture, spinal tap):**

Κατά την πραγματοποίηση μίας παρακέντησης χρησιμοποιείται μια βελόνα για να συλλέξει δείγμα εγκεφαλονωτιαίου υγρού από τη σπονδυλική στήλη, το οποίο εξετάζεται σε εξειδικευμένο παθολογοανατομικό εργαστήριο, για να διαπιστωθεί παρουσία ή όχι κακοήθειας [16]

- **Βιοψία εγκεφάλου (Brain Biopsy):**

Εάν οι σαρώσεις δείχνουν μια ανωμαλία που μοιάζει με όγκο, τότε ένα μέρος ή ολόκληρος ο ιστός μπορεί να αφαιρεθεί, ώστε να εξεταστεί στη συνέχεια με μικροσκόπιο. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται "βιοψία". Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο νευροχειρουργός κάνει ένα μικρό άνοιγμα στο κρανίο και εισάγει μια βελόνα για να πάρει ένα δείγμα, ενώ σε άλλες πιο σύνθετες περιπτώσεις, ένα μεγαλύτερο μέρος του κρανίου πρέπει να αφαιρεθεί (κρανιοτομία) προκειμένου να υπάρχει πρόσβαση στον όγκο. [16]

1.5 Θεραπείες παθήσεων εγκεφάλου

Για την αντιμετώπιση και τη φροντίδα των όγκων του εγκεφάλου, μία εξειδικευμένη ομάδα ιατρών συνεργάζεται προκειμένου να δημιουργήσουν και να προγραμματίσουν ένα συνολικό σχέδιο θεραπείας. Αυτό το πλάνο μπορεί να συνδυάσει διαφορετικούς τύπους θεραπείας και προσαρμόζεται ανάλογα με τον τύπο (μορφολογικά χαρακτηριστικά και υφή) και το βαθμό του όγκου. Επιπλέον, πρέπει να αξιολογηθεί η περίπτωση στην οποία ο όγκος ασκεί πίεση σε ζωτικά μέρη του εγκεφάλου και εάν έχει κάνει μετάσταση.[20]

Οι βασικότερες επιλογές θεραπείας είναι:

- Χειρουργική επέμβαση

Αποτελεί συνήθως τη πρώτη θεραπεία που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ενός εγκεφαλικού όγκου και συγκεκριμένα για την αφαίρεση του καρκινικού όγκου και ορισμένων κοντινών υγιών ιστών κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Η αποτελεσματική αφαίρεση ενός όγκου μπορεί να βελτιώσει τα νευρολογικά συμπτώματα, να αποσυμπίσει την πίεση που ασκείται στον εγκέφαλο, να δώσει τη δυνατότητα για διάγνωση και γενετική ανάλυση και τελικά να βοηθήσει δίνοντας χρήσιμες πληροφορίες, ώστε να αντιμετωπιστεί με αποτελεσματικότητα και να βελτιωθεί η κατάσταση υγείας του ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η χειρουργική επέμβαση στον εγκέφαλο απαιτεί την αφαίρεση μέρους του κρανίου, μια διαδικασία που ονομάζεται "κρανιοτομία". Αφού ο χειρουργός προχωρήσει στο στάδιο αφαίρεσης του όγκου, το οστό του ασθενούς θα τοποθετηθεί ξανά, ώστε να καλύψει το άνοιγμα που δημιουργήθηκε στο κρανίο. [20]

Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της χειρουργικής και αντιμετώπισης όγκων εγκεφάλου και ειδικότερα στην εφαρμογή καινοτόμων μεθόδων, όπως της χαρτογράφησης φλοιού (cortical mapping), της βελτιωμένης απεικόνισης (enhanced imaging) και των χρωστικών φθορισμού (fluorescent dyes).

(1) Η χαρτογράφηση με φλοιό, παρέχει τη δυνατότητα στους γιατρούς να εντοπίσουν περιοχές του εγκεφάλου που ελέγχουν τις αισθήσεις, τη γλώσσα και τις κινητικές δεξιότητες.

(2) Οι βελτιωμένοι τρόποι απεικόνισης προσφέρουν στους χειρουργούς περισσότερα εργαλεία και δυνατότητες για να σχεδιάσουν και να εκτελέσουν

τη χειρουργική επέμβαση. Ακόμη, προσφέρουν μεγαλύτερη ακρίβεια χαρτογράφησης της τοποθεσίας του όγκου.

(3) Μια χρωστική ουσία φθορισμού, χορηγείται συνήθως από το στόμα πριν από την πραγματοποίηση της χειρουργικής επέμβασης, η οποία απορροφάται από τα καρκινικά κύτταρα. Με αυτό το τρόπο, οι γιατροί και με τη βοήθεια ενός ειδικού μικροσκοπίου και φωτός μπορούν να δουν ποια κύτταρα έχουν προσλάβει τη βαφή και τελικά να αφαιρέσουν τον όγκο με μεγαλύτερη ασφάλεια και ακρίβεια. [20]

Για έναν όγκο που βρίσκεται κοντά στο κέντρο ομιλίας του εγκεφάλου, είναι όλο και πιο συχνό να εκτελείται η χειρουργική επέμβαση, όταν ο ασθενής είναι ξύπνιος (σε εγρήγορση). Συνήθως, ο ασθενής αφυπνίζεται μόλις εκτεθεί η επιφάνεια του εγκεφάλου και με αυτό τον τρόπο μπορεί να προσδιοριστεί μία συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Στη συνέχεια, χρησιμοποιούνται ειδικές τεχνικές ηλεκτρικής διέγερσης για τον εντοπισμό του συγκεκριμένου τμήματος του εγκεφάλου που ελέγχει την ομιλία. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή οποιασδήποτε απρόσκλητης βλάβης, ενώ ταυτόχρονα βοηθά στην αποτελεσματική αφαίρεση του όγκου. Επιπλέον, η χειρουργική επέμβαση μπορεί να παρέχει ένα δείγμα ιστού για περαιτέρω ανάλυση μέσω της διαδικασίας της βιοψίας.

Για ορισμένους τύπους όγκων, τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης μπορούν να βοηθήσουν στον ακριβέστερο προσδιορισμό θεραπείας, εάν για παράδειγμα θα είναι προτιμότερη η επιλογή της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας. Για ένα καρκινικό όγκο, ακόμη και αν δεν μπορεί να θεραπευτεί πλήρως, η αφαίρεσή του μπορεί να ανακουφίσει πολλές φορές τα συμπτώματα, όπως αυτό της πίεσης του κρανίου. Μερικές φορές όμως, η χειρουργική επέμβαση δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί, επειδή ο όγκος βρίσκεται σε μέρος που ο χειρουργός δεν μπορεί να έχει πρόσβαση ή βρίσκεται κοντά σε ζωτική περιοχή. [20]

- Ακτινοθεραπεία

Η ακτινοθεραπεία προσδιορίζεται από τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Χρησιμοποιείται συνήθως για την επιβράδυνση ή τον τερματισμό της ανάπτυξης ενός όγκου του εγκεφάλου. Συνιστάται μετά από την χειρουργική επέμβαση και πιθανώς σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. [20]

- Συμβατική ακτινοθεραπεία

Η τοποθεσία που θα γίνει η θεραπεία καθορίζεται με τη βοήθεια ανατομικών στοιχείων και ακτινογραφιών που έχουν ληφθεί προηγουμένως. Η ποσότητα ακτινοβολίας που χορηγείται στον ασθενή εξαρτάται κυρίως από τον βαθμό κακοήθειας του όγκου και των χαρακτηριστικών του. [20]

- Θεραπεία τρισδιάστατης ακτινοβολήσης (3D-CRT)

Χρησιμοποιώντας εικόνες από αξονικές τομογραφίες (CT) σε συνδυασμό με μαγνητικές τομογραφίες (MRI), δημιουργείται σε έναν υπολογιστή ένα τρισδιάστατο μοντέλο προσδιορισμού του όγκου και του υγιούς ιστού που περιβάλλει τον συγκεκριμένο όγκο. Αυτό το μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να στοχεύσει τις ακτίνες ακτινοβολίας απευθείας στον όγκο (ακριβής θέση), προστατεύοντας τον υγιή ιστό από υψηλές δόσεις ακτινοβολίας. [20]

- Θεραπεία ακτινοβολήσης διαμορφωμένης έντασης (IMRT- Intensity modulated radiation therapy).

Η IMRT είναι ένας τύπος θεραπείας (3D-CRT) που μπορεί άμεσα να στοχεύσει έναν όγκο. Έχει τη δυνατότητα να χορηγήσει υψηλότερες δόσεις ακτινοβολίας στον όγκο, ενώ παράλληλα δίνει μικρότερες ποσότητες στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Στην θεραπεία IMRT, οι ακτίνες ακτινοβολήσης χωρίζονται σε μικρότερες ακτίνες και η ένταση καθεμιάς από αυτές τις μικρότερες ακτίνες μπορεί να αλλάξει και να διαμορφωθεί κατάλληλα. Αυτό σημαίνει ότι οι ακτίνες μεγαλύτερης έντασης μπορούν να κατευθύνονται αποκλειστικά και μόνο στον όγκο που πρέπει να εξουδετερωθεί. [20]

- Θεραπεία πρωτονίων

Η θεραπεία με πρωτόνια είναι ένας τύπος θεραπείας ακτινοβολίας που χρησιμοποιεί πρωτόνια και όχι ακτίνες X. Τα πρωτόνια υψηλής ενέργειας μπορούν να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα και η θεραπεία αυτή χρησιμοποιείται συνήθως σε όγκους που απαιτείται λιγότερη ακτινοβολία λόγω της θέσης τους στον εγκέφαλο. [20]

- Στερεοτακτική ακτινοχειρουργική

Η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική είναι η χρήση μίας μόνο υψηλής δόσης ακτινοβολίας που χορηγείται απευθείας στον όγκο και όχι σε υγιή ιστό. Λειτουργεί καλύτερα για έναν όγκο που βρίσκεται μόνο σε μία περιοχή του εγκεφάλου και σε ορισμένους μη καρκινικούς όγκους. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί όταν ένα άτομο έχει περισσότερους από έναν μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι στερεοτακτικών ακτινοχειρουργικών θεραπειών, όπως:

1. Ένας γραμμικός επιταχυντής (modified linear accelerator), είναι ένα μηχάνημα που παράγει ακτινοβολία υψηλής ενέργειας, χρησιμοποιώντας ηλεκτρισμό για να σχηματίσει ένα ρεύμα ταχέων υποατομικών σωματιδίων.
2. Ένα gamma knife, είναι μια άλλη μορφή ακτινοθεραπείας που συγκεντρώνει υψηλής εστίασης ακτίνες γάμμα στον καρκινικό όγκο.
3. Ένα cyber knife, είναι μια ρομποτική συσκευή που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία για να καθοδηγήσει την ακτινοβολία με μεγάλη ακρίβεια στον όγκο, ιδιαίτερα στον εγκέφαλο, το κεφάλι και τις περιοχές του λαιμού. [20]

- Χημειοθεραπεία

Τη χημειοθεραπεία υιοθετούν οι θεράποντες ιατροί προκειμένου να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα και να αποφύγουν τη διαίρεση και την παραγωγή περισσότερων κυττάρων. Οι ογκολόγοι χρησιμοποιούν ένα ή περισσότερα φάρμακα σε διάφορους συνδυασμούς και καθορίζουν πόσες χημειοθεραπείες θα γίνουν και για ποσό καιρό θα διαρκέσουν. Ένας ασθενής μπορεί να λαμβάνει ένα φάρμακο κάθε φορά ή συνδυασμό φαρμάκων που χορηγούνται ταυτόχρονα. Μέσω αυτής επιτυγχάνεται η καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που απομένουν μετά την ολοκλήρωση της χειρουργικής επέμβασης, η επιβράδυνση της ανάπτυξης ενός όγκου και η μείωση των συμπτωμάτων.

Ωστόσο, οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας ποικίλουν ανάλογα με τον ασθενή και εξαρτώνται άμεσα από το ποσοστό της δόσης που χρησιμοποιείται. Μερικές από τις πιο συνηθισμένες είναι η κόπωση, η ναυτία, ο έμετος. Πολλοί ασθενείς αδυνατίζουν, χάνουν τα μαλλιά τους ή έχουν γαστρεντερικά προβλήματα. Με το πέρας αυτής όλα τα αρνητικά συμπτώματα υποχωρούν και ο ασθενής νιώθει καλύτερα.[20]

- Στοχευμένη θεραπεία

Εκτός από την τυπική χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία είναι ένα είδος θεραπείας που αναπτύχθηκε μετά από χρόνια ερευνών και αφού έγιναν κατανοητές οι διαφορές καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων. Χρησιμοποιεί έξυπνα φάρμακα που δεν είναι τόσο τοξικά και φέρνουν καλύτερα αποτελέσματα αφού πλήττουν λιγότερο τα υγιή κύτταρα ενώ περιορίζουν την εξάπλωση των καρκινικών. Σε μερικές περιπτώσεις ορισμένοι όγκοι μπορεί να έχουν περισσότερους από έναν στόχους. Οι ασθενείς παρακολουθούνται με μαγνητική τομογραφία κάθε 2 με 3 μήνες, ενώ ταυτόχρονα λαμβάνουν ενεργή θεραπεία. [20]

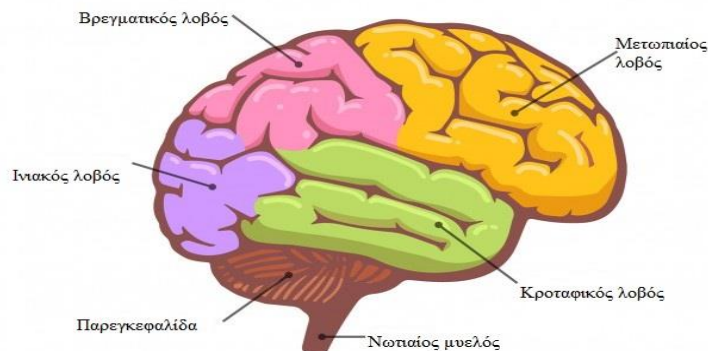
1.6 Ανατομία εγκεφάλου

Ο εγκέφαλος βρίσκεται στο κρανίο και προστατεύεται από τις τρεις μήνιγγες. Μια επιμήκης σχισμή χωρίζει τα δυο ημισφαίρια που τον απαρτίζουν. Συγκεκριμένα, από την κάτω επιφάνεια εκφύονται τα νεύρα και αρχίζει η περιοχή του ωτιαίου μυελού. Η βάση του εγκεφαλικού κρανίου βρίσκεται ανατομικά στην κάτω περιοχή του εγκεφάλου και έχει μικρές οπές, για το πέρασμα των κρανιακών νεύρων και του ωτιαίου μυελού. Από εκεί περνούν αγγεία, που είναι υπεύθυνα για την ροή του αίματος στον εγκέφαλο. Ακόμη, βασικά συστατικά του εγκεφάλου αποτελούν οι νευρώνες και η φαιά και λευκή ουσία. [21]

1.6.1 Κύρια τμήματα του εγκεφάλου

Καθοριστικό ρόλο για πολλές λειτουργίες του εγκεφάλου παίζει ο εγκεφαλικός φλοιός που προσδιορίζεται από τις άνω και πλάγιες επιφάνειες του. Χωρίζεται στο δεξί και το αριστερό ημισφαίριο και αυτά σε τέσσερις λοβούς:

- τον **μετωπιαίο λοβό**, ο οποίος αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του εγκεφάλου και είναι υπεύθυνος για την προσωπικότητα, τα χαρακτηριστικά του ατόμου, την κινητικότητα, το σχεδιασμό και δημιουργία αποφάσεων.
- τον **βρεγματικό λοβό**, που ερμηνεύει τα σήματα των αισθήσεων, τον πόνο και την θερμοκρασία. Επίσης, παίζει καθοριστικό ρόλο στην αναγνώριση αντικειμένων και στην αντίληψη του χώρου γύρω μας.
- τον **κροταφικό λοβό**, που ελέγχει την μνήμη, το λόγο και σε ένα μικρό βαθμό την αίσθηση της γεύσης.
- τον **ινιακό λοβό**, που σχετίζεται με την ανθρώπινη όραση. [24]



Εικόνα 1.4: Λοβοί εγκεφάλου [Murdoch. B.E. (2008). Προβλήματα λόγου και ομιλίας]

1.6.2 Εγκεφαλικά ημισφαίρια

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δύο μεγάλα τμήματα, το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο και το δεξιό. Αυτά επικοινωνούν μεταξύ τους μέσω του μεσολόβιου, όπου κάθε ημισφαίριο ελέγχει μύες που αφορούν την αντίθετη πλευρά του ανθρωπίνου σώματος. Ειδικότερα, το δεξιό ημισφαίριο ρυθμίζει λειτουργίες όπως την ολοκλήρωση αισθητικών πληροφοριών και την αντίληψη του περιβάλλοντος. Αντίθετα, το αριστερό ημισφαίριο την ανάλυση διεργασιών και πληροφοριών, το λόγο και τη δημιουργικότητα. Έρευνες έχουν δείξει ότι το αριστερό εγκεφαλικό ημισφαίριο σχετίζεται περισσότερο με τα θετικά συναισθήματα και σκέψεις, ενώ το δεξιό ημισφαίριο περισσότερο με τις αρνητικές σκέψεις. (Ehret, 2006) Παρόλα αυτά, δεν γνωρίζουμε ποιο ημισφαίριο είναι πιο κυρίαρχο από τα δύο και εξαρτάται από διαφορετικές ανθρώπινες συμπεριφορές που παρουσίαζαν κάθε φορά διαφορετικά αποτελέσματα. (Banich & Heller, 1998)

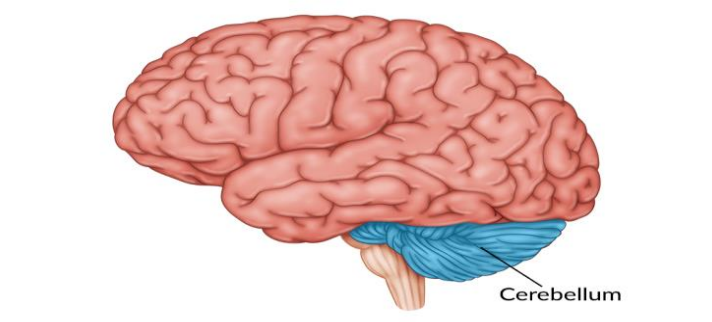
Η επιμήκης σχισμή χωρίζει την περιοχή του αριστερού και δεξιού εγκεφαλικού ημισφαιρίου, τα οποία όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως συνδέονται με το μεσολόβιο, μία δέσμη ιών. Το μεσολόβιο (corpus callosum) μεταφέρει μηνύματα από την μία πλευρά του εγκεφαλικού ημισφαιρίου στην άλλη, όπου κάθε ημισφαίριο ελέγχει την αντίθετη πλευρά του σώματος. Στην επιφάνειά τους κυριαρχούν οι «έλικες» και οι «αύλακες» αντίστοιχα. [22-25]



Εικόνα 1.5: Αριστερό και δεξί εγκεφαλικό ημισφαίριο [www.teachnews.gr/psychologia-symvouleftikh/item/658-i-leitourgia-twn-egkefalikon-imisfairiwn-kai-oi-epiptwseis-tis-sti-mathisi]

1.6.3 Παρεγκεφαλίδα

Η παρεγκεφαλίδα εντοπίζεται ανατομικά στο πίσω μέρος του εγκεφάλου και συγκεκριμένα κάτω από τον ινιακό και κροταφικό λοβό και επειδή αποτελεί το 10% του εγκεφάλου ονομάζεται και μικρός εγκέφαλος. Εξωτερικά περιβάλλεται από νευρώνες, δέχεται και επεξεργάζεται πληροφορίες που παρέχουν οι αισθήσεις, συμβάλλει στη σωστή κίνηση , στάση αλλά και ισορροπία του σώματος . [24]



*Εικόνα 1.6: Μοντέλο ανθρώπινου εγκεφάλου, όπου η παρεγκεφαλίδα διακρίνεται με μπλε χρώμα.
[Denslow E., Cerebellum Brain Damage: What Causes It & How Rehabilitation Works]*

1.6.4 Στέλεχος του εγκεφάλου

Το εγκεφαλικό στέλεχος λειτουργεί ως «κέντρο αναφοράς» και αποτελεί το συνδετικό κρίκο με την παρεγκεφαλίδα και το νωτιαίο μυελό. Η εύρυθμη λειτουργία της καρδιάς, η πίεση , η αναπνοή και πολλές άλλες αυτόματες λειτουργίες καθορίζονται από αυτό. [19]

1.6.5 Θάλαμος

Ο θάλαμος, άλλη μία περιοχή του εγκεφάλου εντοπίζεται στο κέντρο του εγκεφάλου και παίζει καθοριστικό ρόλο στην παραλαβή και μετάδοση πληροφοριών στον εγκεφαλικό φλοιό. Ο ρόλος του σχετίζεται με την αίσθηση του πόνου, την εγρήγορση και τη λειτουργία της μνήμης. [25-26]

1.6.6 Υποθάλαμος

Ο υποθάλαμος βρίσκεται πάνω από την υπόφυση και στέλνει μηνύματα που ρυθμίζουν τη λειτουργία της. Ρυθμίζει τον ύπνο, το αίσθημα της πείνας και του κορεσμού, την αναπαραγωγή και τη θερμοκρασία. [19]



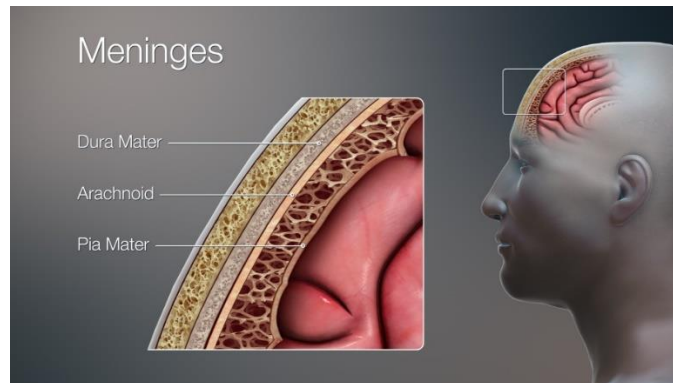
Εικόνα 1.7: Ανατομικές περιοχές του θαλάμου και υποθαλάμου. [www.afotoroulos.gr/6349-diatrofi-kai-enallaktikoi-tropoi-gia-tin-apallagi-apo-ozous-sto-thyreoidei-adena]

1.6.7 Προμήκης Μυελός

Ο προμήκης μυελός εντοπίζεται στο κάτω μέρος του εγκεφαλικού στελέχους και αποτελεί το σημείο συνάντησης του εγκεφάλου με τον νωτιαίο μυελό. Οι λειτουργίες του προμήκη μυελού ρυθμίζουν πολλές λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος, όπως τον καρδιακό ρυθμό, την αναπνοή, τα επίπεδα οξυγόνου και διοξειδίου και της ροής του αίματος. [24]

1.6.8 Μήνιγγες

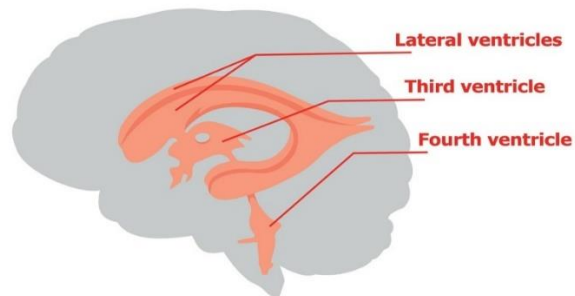
Οι μήνιγγες αποτελούν προστατευτικές μεμβράνες και διαχωρίζονται σε τρία στρώματα, την εξωτερική σκληρή μήνιγγα, την μεσαία αραχνοειδή μήνιγγα και την εσωτερική χοριοειδή μήνιγγα. Η λειτουργία των μηνίγγων περιλαμβάνει την προστασία τους από τραύματα και την υποστήριξη των αιμοφόρων αγγείων, σχηματίζοντας ένα πέρασμα από το οποίο διέρχεται το εγκεφαλονωτιαίο υγρό. (ΕΝΥ) [26]



Εικόνα 1.8: Μήνιγγες του εγκεφάλου [www.scientificanimations.com/wiki-images]

1.6.9 ΚΟΙΛΙΕΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

Οι τέσσερις κοιλίες του εγκεφάλου συνδέονται μεταξύ τους με μικρές δομές, τα λεγόμενα εγκεφαλικά τρήματα και αποτελούν κοιλότητες που ελέγχουν την παραγωγή, αποθήκευση και αναπλήρωση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού. [25,27]



Εικόνα 1.9: Κοιλίες του εγκεφάλου [Guy-Evans O., The Anatomy of the Brain Ventricles]

2.1 Βιοψία

Η πραγματοποίηση μιας βιοψίας, αρχίζει με την αφαίρεση ενός τμήματος ιστού (δείγμα) από τον ανθρώπινο οργανισμό. Εν συνεχεία, ο ιστός εξετάζεται με την βοήθεια μικροσκοπίου για να γίνει διάγνωση και για να προσδιοριστούν τα χαρακτηριστικά του. Συγκεκριμένα, ένας ιστοπαθολόγος, εξειδικευμένος γιατρός, πραγματοποιεί την ανάλυση του ιστολογικού δείγματος που αφαιρείται, ώστε να γίνει σωστή διάγνωση. Λαμβάνει υπόψιν του τις διαστάσεις του δείγματος αλλά και το σημείο από το οποίο ελήφθη. Τα στοιχεία αυτά είναι καθοριστικής σημασίας και αν είναι λανθασμένα, ο γιατρός μπορεί να ζητήσει επαναληπτική βιοψία. [28,29]

Όλες οι εξετάσεις των δειγμάτων ιστού πραγματοποιούνται σε ιστοπαθολογικά εργαστήρια. Η επεξεργασία και η μελέτη αυτών είναι μία σύνθετη εργασία με πολλαπλά βήματα, ωστόσο βασική προϋπόθεση είναι ότι το τεστ έγινε ορθά και ακολουθήθηκαν οι σωστές διαδικασίες. Η πολυπλοκότητα των εξετάσεων διαρκεί άλλοτε μερικές ώρες και άλλοτε χρειάζονται κάποιες μέρες. Για κάποιους τύπους καρκίνου χρειάζονται συμπληρωματικές εξετάσεις, όπως το λέμφωμα.[28-30]

Ανάλογα με την πολυπλοκότητα του καρκίνου, οι εξετάσεις για να ολοκληρωθούν, απαιτούν ένα έως τέσσερα εικοσιτετράωρα. Με τη βοήθεια των ανοσοχρώσεων, υπάρχει η δυνατότητα να εξετασθεί η προέλευση ενός όγκου, δηλαδή πού πρωτοδημιουργήθηκε. Έτσι ελέγχονται και οι μεταστατικοί καρκίνοι. Τέλος, γίνεται αποθήκευση των επεξεργασμένων δειγμάτων για μελλοντική χρήση και διεξοδική μελέτη. [30]

2.1.1 Βιοψία Εγκεφάλου

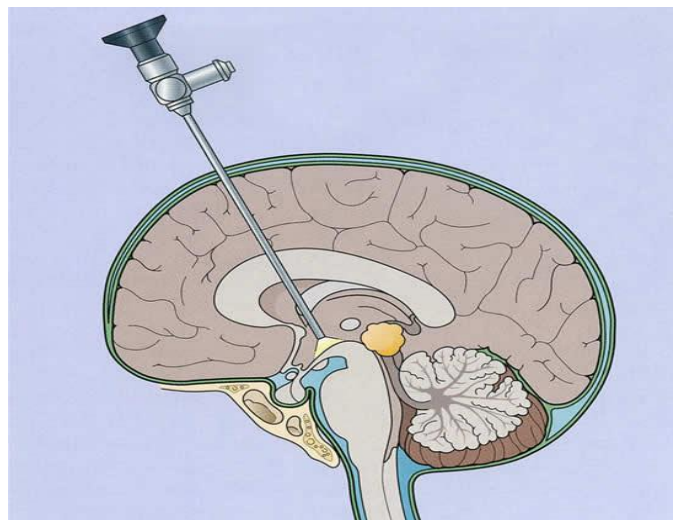
Η βιοψία αποτελεί έναν από τους πιο αξιόπιστους τρόπους για τη διάγνωση νεοπλασματος στον εγκέφαλο και για τον ιστολογικό προσδιορισμό του. Πρόκειται για μία επέμβαση που πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας βελόνης, προκειμένου να γίνει η τελική διάγνωση και στόχος αυτής είναι ο εντοπισμός μιας βλάβης που μπορεί να φάνηκε αρχικά σε μια μαγνητική ή αξονική τομογραφία. [31,32]

Ενώ η λήψη μαγνητικής είτε αξονικής τομογραφίας κρίνεται απαραίτητη για την ανάδειξη μη φυσιολογικών εστιών του εγκεφάλου, δεν μπορούν πάντα να εμφανίσουν με σιγουριά και ακρίβεια τι αντιπροσωπεύει μια εγκεφαλική βλάβη. Για παράδειγμα, αν πρόκειται για καλοήγη ή κακοήγη όγκο, μία φλεγμονώδη διαδικασία ή κάποια άλλη αγγειακή ανωμαλία ή παθολογία που πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω. Οι θεραπείες για τις παραπάνω διαγνώσεις είναι πολύ διαφορετικές από τις συνηθισμένες για την αντιμετώπιση άλλων ασθενειών και είναι αναγκαίο να εντοπιστεί η βλάβη σε αρχικό στάδιο, προκειμένου να δρομολογηθεί αντίστοιχα και η κατάλληλη θεραπεία. [31,32]

Ο αρμόδιος γιατρός καθορίζει αν οι στερεοτακτικές βιοψίες θα εκτελούνται με "στερεοτακτικό πλαίσιο" ή χωρίς, διότι τόσο η θέση όσο και το μέγεθος της βλάβης παίζουν σημαντικό ρόλο. Ειδικότερα μια βιοψία χωρίς πλαίσιο, απαιτεί προηγουμένως τη λήψη μίας ειδικής μαγνητικής ή αξονικής τομογραφίας λίγες ημέρες πριν από την προγραμματισμένη βιοψία. "Αυτή η εικόνα εισάγεται σε ένα σύστημα νευροπλοήγησης (brain navigator) που μας παρέχει μια τρισδιάστατη εικόνα του εγκεφάλου και του στόχου κατά τη διάρκεια που ο ασθενής βρίσκεται στο χειρουργείο." Με αυτό τον τρόπο η εικόνα αξιοποιείται κατάλληλα ώστε ο νευροχειρουργός ιατρός να καθοδηγήσει τη βελόνα βιοψίας με ασφάλεια στον καθορισμένο στόχο (όγκο). [31,32]

Αντίθετα, για μια βιοψία με πλαίσιο, ένα εξάρτημα γνωστό και ως "στερεοτακτικό πλαίσιο" προσαρμόζεται στο κεφάλι του ασθενούς λίγο πριν γίνει μια αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Η συγκεκριμένη μέθοδος είναι προηγμένη στην χειρουργική των όγκων εγκεφάλου καθώς μπορεί και αποτυπώνει σε πραγματικό χρόνο (real time) τον ανθρώπινο εγκέφαλο. Ταυτόχρονα, έχει τη δυνατότητα να παρουσιάσει σε τρισδιάστατη μορφή τις εικόνες που λήφθηκαν από τη μαγνητική τομογραφία. Κατά αυτόν τον τρόπο, είναι δυνατόν ο προσδιορισμός των ορίων του όγκου με ακρίβεια δεκάτου του χιλιοστού σε σχέση με το φυσιολογικό εγκέφαλο αλλά και των περιοχών σημαντικών δομών, όπως είναι τα μεγάλα αγγεία που πρέπει να αποφύγει ο χειρουργός. [31,32]

Συμπερασματικά, και οι δύο προσεγγίσεις έχουν τα ίδια ποσοστά ασφάλειας και επιτυχίας, αφού και στις δύο πραγματοποιείται μια μικρή τομή στο κρανίο, μέσα από την οποία προωθείται η βελόνη. [31,32]



Εικόνα 2.1: Χρήση ειδικής βελόνας για βιοψία εγκεφάλου [www.maratheftis.gr]

2.1.2 Ταξινόμηση πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου

Οι πρωτοπαθείς όγκοι εγκεφάλου είναι είτε καλοήθεις είτε κακοήθεις. Η αποτελεσματική αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων εγκεφάλου έχει ως αποτέλεσμα να θεραπεύονται και να μην επανεμφανίζονται παρά σπάνια. Αν και δεν κάνουν μετάσταση μπορούν να δημιουργήσουν πίεση σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου και να οδηγήσουν σε προβλήματα νευρολογικής φύσεως. Συγκεκριμένα, οι κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν χαρακτηριστικά όπως επιθετικότητα, γρήγορη ανάπτυξη και διήθηση στον εγκέφαλο. Επιπρόσθετα, πρέπει να σημειωθεί ότι οι όγκοι όταν μεθίστανται σε άλλα μέρη του εγκεφάλου ή του νωτιαίου μυελού κρίνονται άμεσης αντιμετώπισης. Αντίθετα, όσον αφορά τους καλοήθεις όγκους εγκεφάλου, σε μερικές περιπτώσεις έχουν την τάση να γίνονται απειλητικοί για τη ζωή του ασθενούς με κίνδυνο να μετατραπούν σε κακοήθεις. [33-35]

Η ταξινόμηση τους γίνεται σε βαθμούς, οι οποίοι είναι:

- **Βαθμός I:** Ο καλοήθης ιστός έχει κύτταρα που είναι σχεδόν όμοια με τα φυσιολογικά και αναπτύσσονται αργά.
- **Βαθμός II:** Ο ιστός είναι κακοήθης και τα κύτταρά του μοιάζουν λιγότερο με τα φυσιολογικά.
- **Βαθμός III:** Ο κακοήθης ιστός αποτελείται από κύτταρα που διαφέρουν από τα υγιή και αναπτύσσονται ενεργά.
- **Βαθμός IV:** Ο κακοήθης ιστός αποτελείται κυρίως από ανώμαλα κύτταρα, που πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα.

Τα κύτταρα από τους όγκους βαθμού I-II δείχνουν πιο φυσιολογικά και γενικά πολλαπλασιάζονται με βραδύ ρυθμό, σε σχέση με αυτά των όγκων βαθμού III-IV. [33-35]

2.1.3 Τύποι πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου

Οι τύποι πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου ποικίλουν σε αριθμό και οι περισσότεροι εξ' αυτών προκύπτουν από τα γλοιακά κύτταρα (στηρικτικά), γι' αυτό και αποκαλούνται «γλοιώματα». Οι συνηθέστεροι τύποι πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου που εμφανίζονται στους ενήλικες είναι οι εξής :

- **Αστροκύτωμα:** Τα αστροκυτώματα είναι όγκοι που αναπτύσσονται στα αστροκύτταρα και συναντώνται κυρίως στον εγκέφαλο και στην παρεγκεφαλίδα. Τα αστροκυτώματα αποτελούν περίπου το 50% όλων των πρωτογενών όγκων του εγκεφάλου.
- **Βαθμού I ή II:** Ονομάζεται το χαμηλής κακοήθειας γλοίωμα.
- **Βαθμού III:** Πρόκειται για το αναπλαστικό αστροκύτωμα.

- **Βαθμού IV αστροκύτωμα:** Είναι ένας υπότυπος αστροκυτώματος και αποτελεί την πιο επιθετική μορφή καρκίνου του εγκεφάλου, η οποία σχετίζεται με κακή πρόγνωση.
- **Ολιγοδενδρογλοίωμα:** Ο όγκος προέρχεται από κύτταρα που σχηματίζουν το υπόστρωμα, το οποίο είναι υπεύθυνο για την κάλυψη και την προστασία των νευρικών κυττάρων. Είναι πιο πιθανό να εμφανιστεί σε άτομα μέσης ηλικίας και μπορεί να είναι όγκος βαθμού II ή III.
- **Μηνιγγίωμα:** Πρόκειται για έναν όγκο, εξ ου και το όνομά του, που εμφανίζεται στις εγκεφαλικές μήνιγγες. Το μηνιγγίωμα είναι ο πιο κοινός τύπος όγκου που σχηματίζεται στο κεφάλι. [33-35]

Στα παιδιά οι συνήθεις τύποι πρωτοπαθών όγκων εγκεφάλου είναι:

- **Μυελοβλάστωμα:** Τα μυελοβλαστώματα εμφανίζονται ως στερεά μάζα στην παρεγκεφαλίδα. Συνήθως πρόκειται για βαθμού IV εγκεφαλικό όγκο.
- **Βαθμού I ή II αστροκύτωμα:** Μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε σημείο στον εγκέφαλο και εμφανίζεται συνήθως με τη μορφή του πολυκυτταρικού αστροκυτώματος.
- **Επενδύμωμα:** Αποτελεί έναν πρωτογενή όγκο του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- **Γλοίωμα εγκεφαλικού στελέχους:** Εμφανίζεται στο συγκεκριμένο σημείο και είναι είτε χαμηλής είτε υψηλής κακοήθειας. [33-35]

2.1.4 Αστροκύτταρα

Τα αστροκύτταρα είναι ένας πληθυσμός κυττάρων με διακριτικά μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τα οποία διαφέρουν σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Έχουν ρυθμιστικό ρόλο σε λειτουργίες του που εμπλέκονται με τη «νευρογένεση» και τη «συναπτογένεση», «τον έλεγχο της διαπερατότητας φραγμού αίματος-εγκεφάλου» και τη διατήρηση της «εξωκυτταρικής ομοιόστασης». Τα ώριμα αστροκύτταρα εκφράζουν επίσης ορισμένα γονίδια εμπλουτισμένα σε κυτταρικούς προγόνους, γεγονός που συνεπάγεται ότι μπορούν να διατηρήσουν το πολλαπλασιαστικό τους δυναμικό. Λαμβάνοντας υπόψιν λοιπόν τη διαφορετικότητα του κυτταρικού πληθυσμού, συνειδητοποιούμε ότι οι διαταραχές της φυσιολογικής λειτουργίας των αστροκυττάρων, σχετίζονται με ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών νευροπαθολογιών. [36] Οι εγκεφαλικές παθήσεις χαρακτηρίζονται από την ενεργή φλεγμονώδη κατάσταση των αστροκυττάρων, η οποία συνήθως περιγράφεται ως ειδική ρύθμιση της «γλοιακής ινώδους όξινης πρωτεΐνης» (GFAP - Glial Fibrillary Acidic Protein). Για παράδειγμα, η απώλεια των αστροκυττάρων, ως αποτέλεσμα της κυτταρικής γήρανσης θα μπορούσε να προκαλέσει εκφυλισμό διαφόρων νευρώνων και μπορεί να οδηγήσει σε παθήσεις, όπως το Alzheimer και η νόσος Huntington. Επιπλέον, οδηγούν στη μεταβαλλόμενη νευρωνική δραστηριότητα σε διάφορες παθολογίες μετωπικού φλοιού, όπως στην επιληψία. [36]

2.1.5 Παθοφυσιολογία νεοπλασμάτων εγκεφάλου

Οι όγκοι του εγκεφάλου παράγουν νευρολογικές εκδηλώσεις μέσω ορισμένων μηχανισμών. Μικροί, κρίσιμοι όγκοι μπορεί να βλάψουν συγκεκριμένες νευρικές οδούς που διασχίζουν τον εγκέφαλο. Οι συγκεκριμένοι όγκοι μπορούν να εισβάλουν, να διεισδύσουν ή να αντικαταστήσουν τον κανονικό παρεγχυματικό ιστό, διαταράσσοντας την κανονική λειτουργία του εγκεφάλου. "Επειδή ο εγκέφαλος «κατοικεί» στον περιορισμένο χώρο του κρανιακού θησαυρού, η ανάπτυξη ενδοκρανιακών όγκων συνοδευόμενη από οίδημα μπορεί να προκαλέσει αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση. Οι γειτονικοί όγκοι, σε συνδυασμό με την τρίτη και τέταρτη κοιλία μπορεί να εμποδίσουν τη ροή του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, οδηγώντας ακόμα και σε «αποφρακτική υδροκεφαλία». Επιπλέον, οι όγκοι έχουν την τάση να δημιουργούν νέα αιμοφόρα αγγεία (αγγειογένεση), διαταράσσοντας το φυσιολογικό αιματοεγκεφαλικό φράγμα και προάγοντας το εγκεφαλικό οίδημα. [38-42]

Οι αρνητικές επιπτώσεις της εισβολής του όγκου, του οιδήματος και της υδροκεφαλίας μπορεί να αυξήσουν την ενδοκρανιακή πίεση (Intracranial pressure-ICP) και να βλάψουν την εγκεφαλική αιμάτωση. Συγκεκριμένα, οι όγκοι αργής ανάπτυξης, ιδιαίτερα όγκοι που επεκτείνονται στις λεγόμενες «σιωπηλές περιοχές» του εγκεφάλου, όπως ο μετωπικός λοβός, μπορεί να σχετίζονται με μια πιο ύπουλη κλινική πορεία. Αυτοί οι όγκοι τείνουν να είναι μεγαλύτεροι κατά την ανίχνευση. [38-42] Ανάλογα με την ιστογενετική τους προέλευση, δηλαδή από το κύτταρο από το οποίο προέρχονται μπορούμε να κατατάξουμε τα νεοπλάσματα σε κατηγορίες. Τα πιο βασικά είναι τα καρκινώματα, τα σαρκώματα και τα λεμφώματα, τα οποία εντοπίζονται σε πολλά σημεία και όργανα του ανθρώπινου οργανισμού. [38-42]

Οι διαφορετικοί ιστοί που ενυπάρχουν στα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού προκαλούν και καρκίνους διαφορετικής ιστογένεσης. Επομένως, το σημείο στο οποίο αναπτύσσεται το νεόπλασμα είναι καθοριστικό και δίνει σημαντικές πληροφορίες για τα συμπτώματα, την εξάπλωση και τη θεραπεία." [38-42]

2.2 Αστροκυτώματα

"Οι νευρώνες και η γλοία είναι τύποι κυττάρων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Τα αστροκύτταρα και τα ολιγοδενδροκύτταρα ανήκουν στην τελευταία κατηγορία." Τα αστροκύτταρα επίσης, μέσω ενός περίπλοκου δικτύου που περιβάλλει τα αιμοφόρα αγγεία, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παροχή τροφής, νερού και ιόντων από το περιφερειακό στο κεντρικό νευρικό σύστημα, διατηρώντας την ομοιόστασή του. Επίσης, τα αστροκύτταρα παίζουν ενεργό ρόλο στη «νευρογένεση». "Η ισορροπημένη έκφραση πολλών γονιδίων και η ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων ρυθμίζουν καθοριστικά ολόκληρο το περίπλοκο λειτουργικό δίκτυο των αστροκυττάρων και των ολιγοδενδροκυττάρων." [43]

Μικροσκοπικά, τα αστροκυτώματα δεν είναι καλά καθορισμένα και δείχνουν μία προκαθορισμένη τάση για διάχυτη διείσδυση στον περιβάλλοντα χώρο του εγκεφάλου. Αξίζει να γίνει λόγος ότι οι προϋπάρχοντες τύποι κυττάρων, π.χ. οι νευρώνες, συχνά παγιδεύονται. "Φαινοτυπικά, τα νεοπλαστικά αστροκυτώματα μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά ως προς το μέγεθος, την προβολή, τη διάθεση των κυτταρικών διεργασιών και την αφθονία των κυτταροπλασματικών νημάτων γλοίας." Αντίθετα σε μακροσκοπικό επίπεδο, τα αστροκυτώματα παρουσιάζονται ως καλά καθορισμένα και εμφανίζονται με κίτρινη και λευκή απόχρωση, διατηρώντας μεγάλη ομοιογένεια. Μπορεί να βρίσκονται σε οποιοδήποτε σημείο του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου του νωτιαίου μυελού, αλλά σε μερικές περιπτώσεις εμπλέκουν και τα εγκεφαλικά ημισφαίρια. [44]

Όσον αφορά τη βιολογική τους συμπεριφορά, τα καλά διαφοροποιημένα αστροκυτώματα αναπτύσσονται αργά και αντιστοιχούν ιστολογικά στο βαθμό II με βάση τον ΠΟΥ. Ωστόσο, λόγω ατελούς χειρουργικής εκτομής σχεδόν πάντα επαναλαμβάνονται και υπάρχει μια εγγενής τάση για εξέλιξη σε μεγαλύτερου βαθμού κακοήθειας σε αναπλαστικό αστροκύτωμα και τελικά σε πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. [43,44] Η βαθμολόγηση (grading) είναι ένας τρόπος διαχωρισμού των καρκινικών κυττάρων σε ομάδες με βάση τον τρόπο εμφάνισης των κυττάρων. Στα αστροκυτώματα 1^{ου} βαθμού, τα κύτταρα μοιάζουν πολύ με τα φυσιολογικά, συνήθως αναπτύσσονται αργά και είναι λιγότερο πιθανόν να εξαπλωθούν. Στα αστροκυτώματα 2^{ου} βαθμού τα κύτταρα μοιάζουν λιγότερο με τα φυσιολογικά και υπάρχει η πιθανότητα να επανέλθουν μετά από μία χειρουργική επέμβαση και ενδεχομένως ορισμένοι όγκοι να εξελιχθούν σε κακοήθεια. Εν συνεχεία στα αστροκυτώματα 3^{ου} βαθμού, τα κύτταρα φαίνονται περισσότερο ανώμαλα και μπορούν να εξαπλωθούν περισσότερο. Η χρήση και ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας για την αντιμετώπισή τους κρίνεται αναγκαία. Τέλος, τα κύτταρα των αστροκυττωμάτων 4^{ου} βαθμού φαίνονται αρκετά ανώμαλα. Αποτελούν ταχύτερα αναπτυσσόμενους όγκους, οι οποίοι μπορούν να εξαπλωθούν και σε άλλα μέρη του σώματος. [45-48]

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2

Grade	Ορολογία WHO	Ορολογία St. Anne/Mayo	Ιστολογικά Κριτήρια
I	Πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα	-	-
II	Διάχυτο αστροκύτωμα	Αστροκύτωμα grade 2	Ένα κριτήριο, συνήθως πυρηνική ατυπία.
III	Αναπλαστικό αστροκύτωμα	Αστροκύτωμα grade 3	Δύο κριτήρια, συνήθως πυρηνική ατυπία και μιτώσεις.
IV	Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα	Αστροκύτωμα grade 4	Τρία ή όλα τα κριτήρια: πυρηνική ατυπία, μιτώσεις, ενδοθηλιακή υπερπλασία και/ή νέκρωση.

Πίνακας 2.2: Αντιστοιχία των δύο βασικών συστημάτων διαβαθμίσεως, WHO grading και St. Anne/Mayo συστημάτων, σύμφωνα με την ιστολογική κακοήθεια των αστροκυτωμάτων. [Tatter 2015]

2.2.1 Αστροκύτωμα βαθμού I ή II (χαμηλής κακοήθειας γλοίωμα)

Το αστροκύτωμα I είναι συχνά ένας μη διηθητικός όγκος. Συνήθως είναι καλοήθης όγκος και σπάνια εξαπλώνεται σε κοντινούς ιστούς. Ο πιο συνηθισμένος τύπος αστροκυτώματος βαθμού I, είναι το «πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα» που είναι επίσης γνωστό και ως «νεανικό πιλοκυτταρικό αστροκύτωμα». Ειδικότερα, αυτός ο όγκος αναπτύσσεται αργά, αλλά μπορεί να γίνει πολύ μεγάλος σε μέγεθος. "Το πιλοτικό αστροκύτωμα εμφανίζεται συχνότερα στην παρεγκεφαλίδα, στον εγκέφαλο, στην οδό οπτικού νεύρου και στο εγκεφαλικό στέλεχος. Συγκεκριμένα, εμφανίζεται συχνότερα σε παιδιά και εφήβους και αντιπροσωπεύει το 2% όλων των όγκων του εγκεφάλου." [49-54]

Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την πιο συνηθισμένη θεραπεία και ειδικότερα η ολική χειρουργική αφαίρεση των προσβάσιμων αστροκυττάρων είναι συχνά δυνατή και επιτυχής. Οι προσβάσιμοι όγκοι είναι εκείνοι που μπορούν να αφαιρεθούν χωρίς να προκαλέσουν σοβαρή βλάβη σε άλλα μέρη του εγκεφάλου.

Εάν πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση, ο χειρουργός θα προσπαθήσει να αφαιρέσει όλα τα αναγνωριστικά μέρη του αστροκυτώματος, όταν αυτό είναι εφικτό. Τέλος, όταν το αστροκύτωμα ανήκει σε μία κρίσιμη περιοχή του εγκεφάλου, η μερική αφαίρεση της ανάπτυξης συνήθως μειώνει την πίεση, ανακουφίζει από τα συμπτώματα και βοηθά στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. [49-54]

Το αστροκύτωμα βαθμού II ονομάζεται επίσης και αστροκύτωμα χαμηλού βαθμού ή διάχυτο αστροκύτωμα. Συνήθως πρόκειται για έναν διηθητικό όγκο που αναπτύσσεται σχετικά αργά και συνήθως δεν έχει καλά καθορισμένα όρια. Εμφανίζεται συχνότερα σε ενήλικες μεταξύ 20 και 40 ετών. [49-54]

2.2.2 Αναπλαστικό αστροκύτωμα

Το αστροκύτωμα βαθμού III ονομάζεται επίσης και αναπλαστικό αστροκύτωμα, επειδή αυτός ο όγκος αναπτύσσεται πιο γρήγορα από ένα αστροκύτωμα βαθμού II. Αποτελεί πρωτοπαθή όγκο του εγκεφάλου και δεν προέρχεται από άλλα σημεία του σώματος. "Το αναπλαστικό αστροκύτωμα εμφανίζεται συχνότερα σε ενήλικες 30 έως 50 ετών και αντιπροσωπεύει το 4% όλων των όγκων του εγκεφάλου". [49,50]

2.2.3 Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα

Το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα είναι ένα πρωτογενές νεόπλασμα του εγκεφάλου, που αποτελείται από μια γενετικά και φαινοτυπικά ετερογενή ομάδα όγκων. "Ενενήντα τοις εκατό των περιπτώσεων πολύμορφου γλοιοβλαστώματος, αναπτύσσεται εκ νέου (πρωτογενές γλοιοβλάστωμα) από φυσιολογικά γλοιακά κύτταρα με ογκογένεση πολλαπλών σταδίων. Το υπόλοιπο 10% των γλοιομάτων είναι περιπτώσεις δευτερογενούς νεοπλασματος, που αναπτύσσονται μέσω της εξέλιξης από όγκους χαμηλού βαθμού (διάχυτα ή αναπλαστικά αστροκύτταρα), η οποία διαρκεί περίπου 4-5 χρόνια". Μορφολογικά, το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα αποτελείται από μικρά κύτταρα, που χαρακτηρίζονται από πολυμορφισμό και αναπλασία. Ειδικότερα, τα πολύμορφα κύτταρα γλοιοβλαστώματος είναι πολυγωνικά και έχουν ασαφή κυτταρικά όρια, ενώ οι πυρήνες τους είναι ωοειδείς ή επιμήκεις, με πολλαπλούς διακριτούς πυρήνες που βρίσκονται κεντρικά ή περιφερειακά. [55]

2.2.4 Γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους

Τα γλοιώματα του εγκεφάλου είναι όγκοι που εμφανίζονται στην περιοχή του εγκεφάλου που αναφέρεται ως «στέλεχος του εγκεφάλου». "Περίπου το 60% των γλοιωμάτων του εγκεφάλου είναι κεντραρισμένα εντός της εγκεφαλικής γέφυρας", αλλά μπορούν να προέρχονται από τον μυελό ή τον μεσεγκέφαλο και να εκτείνονται πέρα από το εγκεφαλικό στέλεχος. [48] Είναι εξαιρετικά επιθετικοί όγκοι του εγκεφάλου και ιστοπαθολογικά, τα γλοιώματα του εγκεφαλικού στελέχους μπορεί να κυμαίνονται από βαθμούς κακοήθειας 1 έως 4. "Τα γλοιώματα του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν ένα ποσοστό μικρότερο του 2% όλων των ενδοκρανιακών όγκων σε ενήλικες και περίπου το 20% των όγκων του εγκεφάλου σε παιδιά." [57]

3.Οπτικό Μικροσκόπιο

3.1 Βασικές αρχές

Τα μικροσκόπια αποτελούν όργανα που είναι σχεδιασμένα για να παράγουν μεγεθυμένες οπτικές ή φωτογραφικές εικόνες μικρών αντικειμένων. Τα πρώτα απλά μικροσκόπια χρησιμοποιούσαν ένα μόνο φακό για την άμεση παρατήρηση του αντικειμένου (π.χ. μεγεθυντικός φακός) και υπήρχε αδυναμία παρατήρησης αντικειμένων μικρότερων του 0.1mm (10^{-4} m). Στη σημερινή εποχή, η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει συμβάλει στην δημιουργία καινοτόμων μικροσκοπίων. Συγκεκριμένα, στη σύγχρονη σύνθετη μικροσκοπία ο αντικειμενικός και ο προσοφθάλμιος φακός βοηθούν στην ανάλυση και επεξεργασία του ήδη μεγεθυμένου ειδώλου. [54]

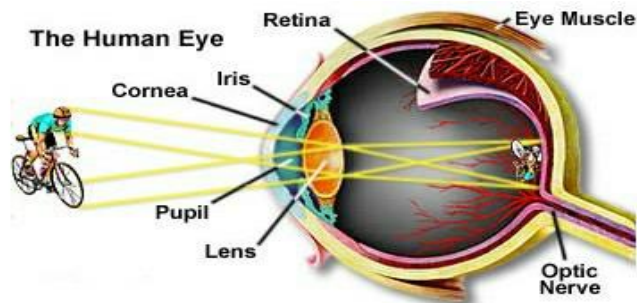
Το μικροσκόπιο πρέπει να έχει ως στόχο την πραγματοποίηση τριών εργασιών:

1. Να παράγει μια μεγεθυμένη εικόνα του δείγματος.
2. Να διαχωρίσει με ευκρίνεια τις λεπτομέρειες στην εικόνα.
3. Να καταστήσει τις λεπτομέρειες ορατές στο ανθρώπινο μάτι ή την κάμερα.

Χρησιμοποιώντας το μικροσκόπιο παρατηρούμε με γυμνό μάτι τα αντικείμενα. Τα ανθρώπινα μάτια έχουν την ικανότητα να ξεχωρίζουν τα χρώματα που ανήκουν στο ορατό φάσμα φωτός, ενώ αντίθετα δεν μπορούν να αντιληφθούν για παράδειγμα την υπεριώδη ή την υπέρυθη ακτινοβολία. Μπορούν επιπλέον να αισθανθούν τις διαβαθμίσεις στη φωτεινότητα (μαύρο γκριζο, λευκό) ή στην ένταση. [54]

Η διαδικασία αναγνώρισης του φωτός ξεκινά με τους οφθαλμικούς υποδοχείς του αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση του χρώματος, τα λεγόμενα και ως «κωνία», ενώ τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για την όραση κατά τη διάρκεια της νύχτας ονομάζονται «ραβδία». Αυτά τα κύτταρα εντοπίζονται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα.(Εικόνα 3.1). Το μπροστινό μέρος του ματιού, η ίριδα, ο

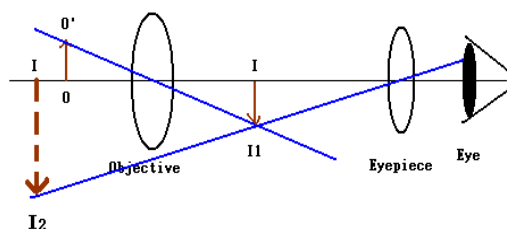
κυρτός κερατοειδής και ο φακός βοηθούν στην εστίαση του φωτός στον αμφιβληστροειδή. [54]



Εικόνα 3.1: Το ανθρώπινο μάτι [www.thoughtco.com/how-the-human-eye-works.]

3.2 Απλό και σύνθετο οπτικό μικροσκόπιο

Η ταξινόμηση του συστήματος φακών χωρίζει το μικροσκόπιο σε απλά ή σύνθετα μικροσκόπια, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως. Ένα απλό μικροσκόπιο αποτελείται από έναν μόνο φακό ή πολλούς ομαδοποιημένους φακούς σε μία μονάδα και χρησιμοποιούνται για τη μεγέθυνση ενός αντικειμένου. Παραδείγματα απλών μικροσκοπιών αποτελούν τα γυαλιά ανάγνωσης και οι μεγεθυντικοί φακοί τσέπης. [55] Αντίθετα, η μεγέθυνση ενός μικροσκοπικού παρασκευάσματος (αντικειμένου) σε ένα σύνθετο μικροσκόπιο ακολουθεί δύο βασικά βήματα. Αρχικά, πρέπει να τοποθετηθεί σωστά το αντικείμενο μεταξύ του μοναδικού και του διπλού εστιακού σημείου, προκειμένου να δημιουργηθεί μια μεγεθυμένη, πραγματική εικόνα. Ειδικότερα, αυτός ο φακός μικροσκοπίου (στην πραγματικότητα ένα οπτικό σύστημα που αποτελείται από πολλούς φακούς), ονομάζεται αντικειμενικός φακός. Στη συνέχεια, χρησιμοποιείται ένας δεύτερος φακός για τη λήψη αυτής της εικόνας ακριβώς από το μπροστινό σημείο εστίασης, ο λεγόμενος και ως προσοφθάλμιος φακός. [55] Το ανθρώπινο μάτι μπορεί να αξιοποιεί αυτή τη παράλληλη δέσμη φωτός, δημιουργώντας μια εικόνα στον αμφιβληστροειδή του χιτώνα. Συμπερασματικά, με το μικροσκόπιο επιτυγχάνεται τόσο η μεγέθυνση όσο και η λεπτομερής παρατήρηση αντικειμένων που δεν μπορούν να ανιχνευτούν με γυμνό μάτι. [56]

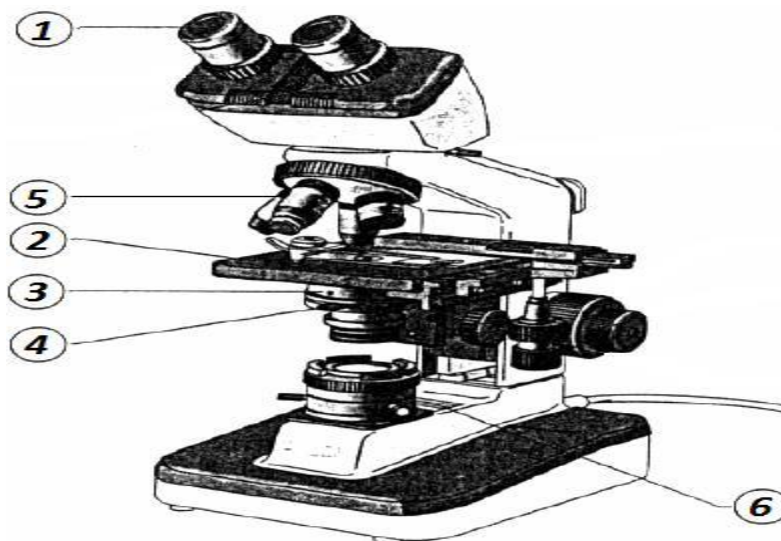


Εικόνα 3.2: Η πορεία του φωτός μέσω του σύνθετου οπτικού μικροσκοπίου
[www.personal.math.ubc.ca/~cass/courses/m309-03a/m309-projects/yeh/micro1.htm]

Όσον αφορά τους φακούς που χρησιμοποιούνται στο οπτικό μικροσκόπιο, είναι σημαντικό, ότι οι διαφορετικοί τύποι φακών μπορούν να κάνουν τις ακτίνες να ταξιδεύουν σε διαφορετικές κατευθύνσεις, ανάλογα βέβαια και με τη γωνία που έχουν οι ακτίνες της φωτεινής πηγής. Κατά αυτό τον τρόπο, οι ακτίνες φωτός που διέρχονται από τον φακό μπορεί να προκαλέσουν για παράδειγμα σύγκλιση ή απόκλιση του φωτός, ανάλογα με το αν ο φακός είναι κοίλος ή κυρτός. [55-56]

3.3 Τμήματα και όργανα του μικροσκοπίου

Το οπτικό μικροσκόπιο είναι ένα εξαιρετικά ευαίσθητο όργανο και σκοπός του είναι η μεγέθυνση και η ανάλυση ιστολογικών δειγμάτων ή άλλων αντικείμενων μικροσκοπικής, τα οποία θα μας δώσουν σημαντικές πληροφορίες για τον όγκο – αντικείμενο μελέτης που μας ενδιαφέρει. Παρακάτω αναλύονται τα βασικά τμήματα ενός οπτικού μικροσκοπίου: [57]



Εικόνα 3.3: Μέρη του οπτικού μικροσκοπίου: (1) Προσοφθάλμιοι φακοί, (2) Αντικειμενοφόρος τράπεζα, (3) Συμπυκνωτής, (4) Ίρις, (5) Αντικειμενικοί φακοί, (6) Φωτεινή πηγή
[http://www.biology.uoc.gr/courses/BIO102_zoologia/For%20website/LAB01.%20Introduction%20to%20the%20lab.pdf]

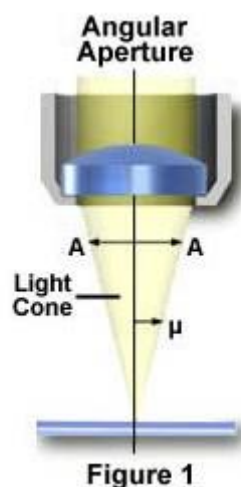
- (1) Προσοφθάλμιοι φακοί: Βρίσκονται πιο κοντά στο μάτι ή τον αισθητήρα, προβάλλοντας και μεγεθύνοντας το είδωλο για τον παρατηρητή. Παράγουν συνήθως μια επιπλέον μεγέθυνση (10X), η οποία μπορεί να κυμαίνεται από (1X - 30X).
- (2) Αντικειμενοφόρος τράπεζα: Είναι κινητή και εκεί τοποθετείται το γυάλινο πλακίδιο (αντικείμενο).

- (3) Συμπυκνωτής: Συγκεντρώνει και εστιάζει το φως από τη φωτεινή πηγή πάνω στο δείγμα που προβάλλεται. Αποτελείται από ένα σύστημα βοηθητικών φακών και επιθυμητή είναι η μέγιστη διέλευση φωτεινών ακτινών μέσα από το υλικό μικροσκοπικής.
- (4) Ίρις: Ρυθμίζει την ποσότητα φωτός που φτάνει στο δείγμα και εξασφαλίζει τον ομοιόμορφο φωτισμό του.
- (5) Αντικειμενικοί φακοί: Βρίσκονται πιο κοντά στο αντικείμενο (μικρή εστιακή απόσταση) και μεταδίδουν μια πραγματική εικόνα του αντικειμένου στον προσοφθάλμιο φακό. Αποτελούν το βασικό εργαλείο μεγέθυνσης του οπτικού μικροσκοπίου και η τελική ανεστραμμένη εικόνα που βλέπει το μάτι.
- (6) Φωτεινή πηγή: Η πηγή φωτός για ένα μικροσκόπιο είναι συνήθως μία λάμπα χαμηλής τάσης ενσωματωμένη στη βάση του.

Συμπερασματικά, πρέπει να σημειωθεί ότι η απόσταση που χωρίζει τον προσοφθάλμιο φακό από τον αντικειμενικό είναι μεγαλύτερο από το άθροισμα των εστιακών αποστάσεών τους. [57]

3.4 Αριθμητικό άνοιγμα φακού

"Το αριθμητικό άνοιγμα ενός φακού μικροσκοπίου, αποτελεί το μέτρο της ικανότητάς του να συλλέγει φως και να επιλύει τις λεπτομέρειες των λεπτών δειγμάτων, διατηρώντας μια σταθερή απόσταση αντικειμένου". Τα κύματα φωτός που σχηματίζουν την εικόνα περνούν μέσα από το δείγμα και εισέρχονται στον στόχο σε έναν ανεστραμμένο κώνο (Εικόνα 12). Μια διαμήκης τομή αυτού του κώνου φωτός παρουσιάζει το γωνιακό άνοιγμα, μια τιμή που καθορίζεται από το εστιακό μήκος του αντικειμένου. [58]



Εικόνα 3.4: Αριθμητικό άνοιγμα φακού [www.olympus-lifescience.com/en/microscope-resource/primer/anatomy/numaperture/]

Η γωνία (μ) είναι το ήμισυ του γωνιακού ανοίγματος (A) και σχετίζεται με το αριθμητικό άνοιγμα (NA) μέσω της ακόλουθης εξίσωσης:

$$Numerical Aperture (NA) = n(\sin \mu) \quad (3.5)$$

3.4.1 Μεγέθυνση

Ως μεγέθυνση οπτικού μικροσκοπίου ορίζεται ως το κλάσμα του μεγέθους του ειδώλου σε σχέση με το πραγματικό μέγεθος του αντικειμένου. Τα σύγχρονα οπτικά μικροσκόπια μεγεθύνουν μέχρι 1000 έως 2000 φορές το αντικείμενο μικροσκόπησης. [59]

$$Magnification = \frac{Image\ size}{actual\ size} \quad (3.6)$$

,όπου Image size είναι το μέγεθος του ειδώλου και όπου actual size το μέγεθος του αντικειμένου.

3.4.2 Ολική μεγέθυνση

Η ολική μεγέθυνση του μικροσκοπίου προσδιορίζεται ως το γινόμενο της μεγέθυνσης του αντικειμενικού φακού και της μεγέθυνσης του προσοφθάλμιου φακού. [60]

$$Total\ Magnification = M1 \times M2 \quad (3.7),$$

όπου $M1$ η μεγέθυνση του αντικειμενικού φακού και $M2$ η μεγέθυνση του προσοφθάλμιου φακού.

3.5 Διακριτικό όριο μικροσκοπίου

"Η διακριτική ικανότητα ενός αντικειμένου μικροσκοπίου, προσδιορίζεται ως η ελάχιστη απόσταση μεταξύ δύο σημείων σε ένα δείγμα που μπορεί να διακριθεί ως δύο ξεχωριστές οντότητες." Το αριθμητικό άνοιγμα καθορίζει την ισχύ επίλυσης ενός αντικειμένου, αλλά η συνολική διάκριση ενός συστήματος μικροσκοπίου εξαρτάται επίσης, από το αριθμητικό άνοιγμα του συμπυκνωτή.

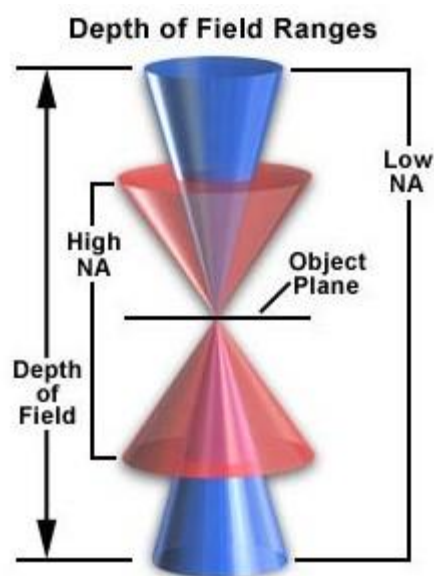
Το μεγαλύτερο αριθμητικό άνοιγμα του συνολικού συστήματος βοηθά στην καλύτερη ανάλυση. [61] Η διακριτική ικανότητα ορίζεται ως:

$$R = 1.22 \frac{\lambda}{NA} \quad (3.8),$$

όπου R η διακριτική ικανότητα, λ το μήκος κύματος της ακτινοβολίας και NA το αριθμητικό άνοιγμα του αντικειμενικού φακού.

3.6 Βάθος πεδίου

Το βάθος πεδίου καθορίζεται από την απόσταση από το πλησιέστερο επίπεδο αντικειμένου (object plane) σε εστίαση, προς εκείνο του απομακρυσμένου επιπέδου, ώστε ο βαθμός εστίασης να είναι αποδεκτός. Στη μικροσκοπία, το βάθος πεδίου (DOF - Depth Of Field) παίρνει πολύ μικρές τιμές και συνήθως μετράται σε μικρόμετρα (μm). [62]



Εικόνα 3.9: Σχηματικό διάγραμμα βάθους πεδίου [www.microscopyu.com/microscopy-basics/depth-of-field-and-depth-of-focus]

Το βάθος πεδίου προσδιορίζεται από το μήκος κύματος (λ) της ακτινοβολίας φωτισμού, το αριθμητικό άνοιγμα (NA) και το δείκτη διάθλασης (n). [62]

Δίνεται ως εξής:

$$d = \frac{\lambda\sqrt{n^2-(NA)^2}}{(NA)^2} \quad (3.10)$$

3.7 Φωτονική μικροσκοπία

Η συγκεκριμένη μικροσκοπία περιγράφεται από οπτικά μικροσκόπια, που χρησιμοποιούν το τμήμα του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, που είναι ορατό από το ανθρώπινο μάτι (380-760_{nm}). Ωστόσο, τα είδη των φακών και η δομή τους στην διάταξη του μικροσκοπίου χαρακτηρίζουν τα διαφορετικά είδη μικροσκοπίας και άλλα είδη μικροσκοπίας που θα αναλυθούν στη συνέχεια. [63]

3.7.1 Μικροσκοπία φωτεινού πεδίου

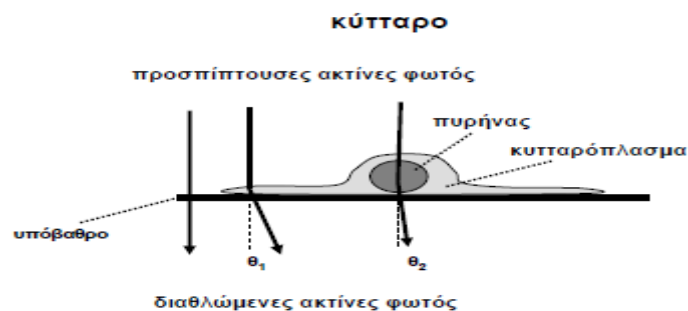
Πρόκειται για το κλασικό φωτονικό μικροσκόπιο που αξιοποιείται σε καθημερινές εφαρμογές και χρησιμοποιείται ευρέως για την παρατήρηση ιστολογικών τομών. Ειδικότερα, μία δέσμη φωτός πέφτει στο μικροσκοπικό παρασκεύασμα και μέσω της οπτικής οδού, φτάνει η εικόνα (είδωλο) στο μάτι του παρατηρητή. [63]

3.7.2 Μικροσκοπία φθορισμού

Περιγράφεται από ορισμένες ενώσεις που απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και δημιουργείται το φαινόμενο του φθορισμού, δηλαδή υπάρχει διέγερση ουσιών που φθορίζουν (ορατή ακτινοβολία). [64]

3.7.3 Μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου

Στη μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου, οι φωτεινές ακτίνες διέρχονται από τον συμπυκνωτή και κατευθύνονται πλαγίως στο αντικείμενο μικροσκόπησης, οι οποίες δεν εισέρχονται εσωτερικά στον αντικειμενικό φακό. Έτσι, η εικόνα που σχηματίζεται είναι πιο καθαρή και το φωτεινό αντικείμενο σχηματίζεται από τη διάθλαση των ακτινών σε σκοτεινό πεδίο. [63]

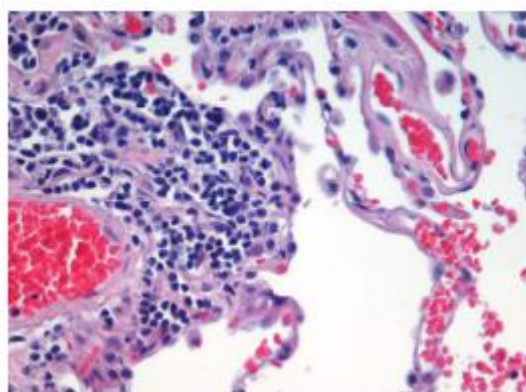


*Εικόνα 3.11: Πορεία ακτινών φωτός στη μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου
[www.biology.uoc.gr/courses/BIOL493/documents/Microscopy4.pdf]*

3.8 Προετοιμασία ιστολογικών δειγμάτων

Η επιτυχία των οπτικών μικροσκοπιών εξαρτάται άμεσα, από την κατάλληλη προετοιμασία του δείγματος και της χρώσης, διότι το ακατέργαστο υλικό ιστού είναι συνήθως διαφανές. Προκειμένου να αποδώσουμε ομοιόμορφα το φως που θα αλληλεπιδρά με το δείγμα και θα είναι κατάλληλο για οπτική απεικόνιση, εφαρμόζεται η διαδικασία της χρώσης των ιστών. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται ειδικές ουσίες που είναι σχεδιασμένες να προσαρμόζονται στους διαφορετικούς τύπους δομών των ιστών (π.χ στοιχεία του πυρήνα των κυττάρων, νουκλεοτίδια). [65-66]

Μία από τις πιο συνηθισμένες και κοινές ρουτίνες που εφαρμόζονται στη χρώση ιστών, αποτελεί η αιματοξυλίνη-ηωσίνη (the Hematoxylin and Eosin complex, H&E). Με την αιματοξυλίνη, επιτυγχάνεται η χρώση κυρίως των πυρήνων και των ριβοσωμάτων με «μπλε» χρώμα και έχει την τάση να προσδέεται σε νουκλεϊκά οξέα. Αντίθετα, η ηωσίνη χρωματίζει «ροζ» το κυτταρόπλασμα και έντονο κόκκινο τα ερυθροκύτταρα. Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι οι ψηφιοποιημένες εικόνες των τοιχωμάτων χρωματισμένων ιστών H&E, χρησιμοποιούνται συνήθως στην οπτική μικροσκοπία (CAM-Computed Assisted Microscopy), όπου κύριος στόχος της, είναι η διερεύνηση, η ανάλυση της μορφολογίας και της υφής των πυρήνων. [65-66]



Εικόνα 3.12: Ανάλυση ιστολογικού δείγματος στον πνεύμονα του ανθρώπου με τη βοήθεια της χρώσης (H&E). [www.biology.uoc.gr/courses/BIOL493/documents/Microscopy4.pdf]

3.8.1 Τεχνικές απεικόνισης δειγμάτων ιστού

Υπάρχουν πολλές τεχνικές για την οπτική απεικόνιση δειγμάτων ιστού, όπως η συμβατική οπτική μικροσκοπία, η ηλεκτροχημική, η αντίθεσης φάσεων, η μικροσκοπία φωτεινού πεδίου, η μικροσκοπία σκοτεινού πεδίου, η μικροσκοπία φθορισμού, η μικροσκοπία πολωμένου φωτός, η μικροσκοπία διαφοροποιητικής παρεμβατικής αντίθεσης, κάποιες από τις οποίες αναλύθηκαν προηγουμένως.[54] Στη παρούσα διπλωματική εργασία θα χρησιμοποιηθεί η συμβατική οπτική μικροσκοπία.

Η σύγχρονη συμβατική οπτική μικροσκοπία περιγράφεται από 4 κύρια χαρακτηριστικά:

1. Το οπτικό μικροσκόπιο για το σχηματισμό της εικόνας.
2. Την κάρτα καταγραφής δειγμάτων του αναλογικού σήματος.
3. Την μετατροπή του αναλογικού σήματος σε ψηφιακό.
4. Έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή, για αποθήκευση δεδομένων και περαιτέρω επεξεργασία των αποθηκευμένων πληροφοριών. [67,68]

3.9 Διαδικασία σχηματισμού μίας οπτικής εικόνας

Η διαδικασία σχηματισμού μίας εικόνας ξεκινά με μία παραγόμενη δέσμη φωτός (φωτεινή πηγή) που διέρχεται μέσω του δείγματος (ιστός). Εν συνεχεία, η ένταση και ο προσανατολισμός του φωτός που καταφέρνει τελικά να περάσει μέσα από το δείγμα, διακρίνεται σε δύο χαρακτηριστικές μορφές. Το «αμετάβλητο φως», που αποτελείται από φωτόνια που πέρασαν μέσα ή στην γύρω κοντινή περιοχή του

δείγματος, χωρίς να έχουν καμία αλληλεπίδραση με αυτό. Από την άλλη, επικρατεί το «αποκλίνον φως» ή φως περίθλασης το οποίο περιλαμβάνει φωτόνια που η διαδρομή τους έχει αλλάξει μετά από μερική αλληλεπίδραση με το δείγμα. [62,63]

Το αμετάβλητο φως απλώνεται ομοιόμορφα σε ολόκληρο το ενδιάμεσο επίπεδο εικόνας. Οι σύγχρονοι στόχοι μικροσκοπίου έχουν σχεδιαστεί για να προβάλλουν την οπτική εικόνα σε καθορισμένο, σταθερό επίπεδο, που ονομάζεται «ενδιάμεσο επίπεδο εικόνας» και εξαρτάται άμεσα από το μήκος του σωλήνα του μικροσκοπίου, το οποίο εντοπίζεται στον προσοφθάλμιο φακό. [62,63]

Όταν το αποκλίνον φως φτάσει στο ενδιάμεσο επίπεδο εικόνας, προκαλεί φαινόμενα «καταστροφικών παρεμβολών», λόγω του ότι βρίσκεται σε φάση 180 μοιρών σε σχέση με το αμετάβλητο φως. Με αυτόν το τρόπο μειώνεται και η ένταση του φωτός, δημιουργώντας μαύρες περιοχές σε λευκό υπόβαθρο (φόντο). Τελικά, ο προσοφθάλμιος φακός μεγεθύνει περαιτέρω την οπτική εικόνα που σχηματίζεται στο ενδιάμεσο επίπεδο εικόνας, το οποίο εν συνεχεία προβάλλεται στον αμφιβληστροειδή χιτώνα ή καταγράφεται με τη βοήθεια ενός ηλεκτρονικού ανιχνευτή (CCD-Charged Couple Device) [62,63]

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της οπτικής απεικόνισης και ανάλυσης του παρακείμενου ιστού, χρησιμοποιούνται τεχνικές χρώσεις του ιστού. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιούνται χρωστικές ουσίες που είναι σχεδιασμένες να προσαρμόζονται σε διαφορετικούς τύπους και δομές ιστών. Η χρώση αυξάνει την αντίθεση των διάφορων δομών, διατηρώντας σταθερό το εξωτερικό περιβάλλον, δίνοντας χρώμα μόνο σε αυτές, που ονομάζονται «περιοχές ενδιαφέροντος». [62,63]

4. Επεξεργασία βιολογικών εικόνων

Η οπτική μικροσκοπία είναι πολύ σημαντική γιατί συμβάλλει σημαντικά στην επεξεργασία και ανάλυση των βιολογικών εικόνων που σχηματίζονται. Με τις σύγχρονες δυνατότητες επεξεργασίας ψηφιακών εικόνων, μπορεί να επιτευχθεί άμεσα η μελέτη περιπτώσεων εγκεφαλικών όγκων και άλλων παθήσεων που σχετίζονται με την ανατομική περιοχή του εγκεφάλου. Ως «ψηφιακή εικόνα», ορίζεται μία δυσδιάστατη συνάρτηση, $f(x,y)$, όπου οι παράμετροι x , y συμβολίζουν τις συντεταγμένες στο χώρο και όπου f , είναι η ένταση στο σημείο (x,y) . Η ψηφιακή εικόνα έχει διακριτές τιμές και αποτελείται από πεπερασμένο αριθμό εικονοστοιχείων (pixel), τα οποία έχουν καθορισμένη θέση στο χώρο.

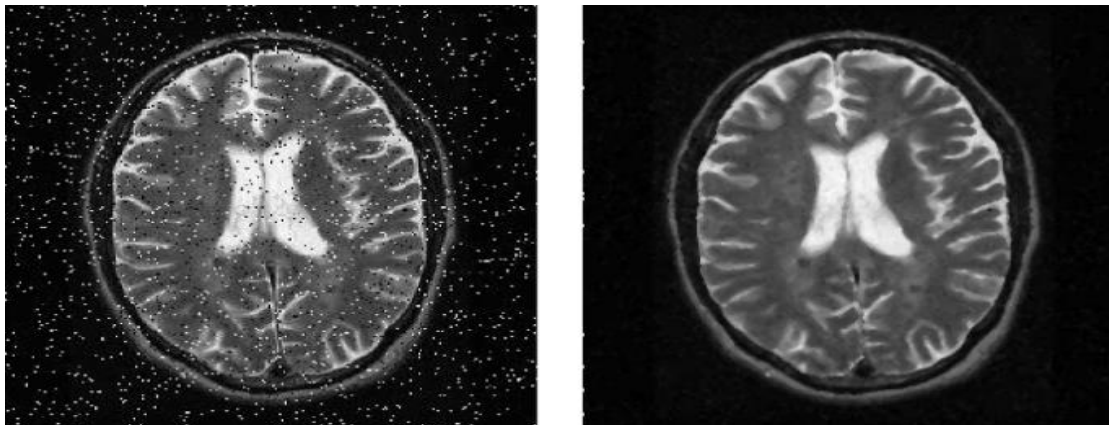
Η βελτίωση της ποιότητας της εικόνας προκειμένου να διακρίνονται τα χαρακτηριστικά της ευκρινώς και να αναλύεται ευκολότερα από τους ειδικούς γίνεται με ποικίλους τρόπους. Μερικοί από αυτούς αποτελούν η ενίσχυση της αντίθεσης, η τμηματοποίηση της εικόνας, η χρήση κατάλληλων χωρικών φίλτρων και η αξιοποίηση διαφόρων τεχνικών ανάδειξης λεπτομερειών που θα αναλυθούν παρακάτω. [71]

4.1 Αποθορυβοποίηση εικόνας

Μία από τις σημαντικότερες διαδικασίες που πρέπει να εφαρμοστούν σε αρχικό στάδιο, όταν ακόμα η εικόνα δεν έχει λάβει κάποια επεξεργασία, αποτελεί η αποθορυβοποίησή της. Οι κύριες πηγές θορύβου που παρουσιάζονται στις ψηφιακές εικόνες, προκύπτουν συνήθως κατά τη διαδικασία καταγραφής της εικόνας και εμφανίζονται με τη μορφή μεμονωμένων εικονοστοιχείων, των οποίων οι τιμές παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές. Ωστόσο, εκτός από το θόρυβο (υψηλές συχνότητες) πολλές φορές παρουσιάζεται και το φαινόμενο της ασάφειας, δηλαδή μία μη λεπτομερής διάκριση μορφών και χαρακτηριστικών της εικόνας. Για την επιτυχή αντιμετώπιση τέτοιων φαινομένων, όπως ο θόρυβος και η ασάφεια, χρησιμοποιούνται κατάλληλα ψηφιακά φίλτρα που μειώνουν τις συχνότητες. [72-73]

4.1.1 Φίλτρο ενδιάμεσης τιμής (Median filter)

Το φίλτρο αυτό (median filter) χρησιμοποιήθηκε παρακάτω για την εξομάλυνση της εικόνας ενδιαφέροντος. Με την εφαρμογή αυτού του φίλτρου, επιτυγχάνεται η ταξινόμηση των τιμών των pixel μίας περιοχής και η τιμή κάθε εικονοστοιχείου της νέας εικόνας που προκύπτει, αποτελεί τη μέση τιμή της συγκεκριμένης περιοχής που αρχικά ταξινομήθηκε. Το φίλτρο ενδιάμεσης τιμής χρησιμοποιείται συγκεκριμένα για την αποκοπή θορύβου υψηλών συχνοτήτων, τον λεγόμενο ως “salt and pepper” θόρυβο, διατηρώντας σε μεγάλο βαθμό τις σημαντικές λεπτομέρειες στην εικόνα. [74]

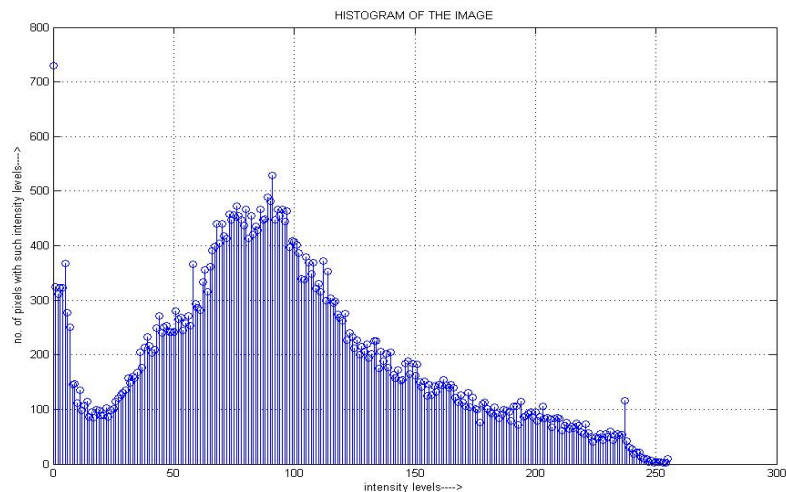


*Εικόνα 4.1: Εφαρμογή φίλτρου ενδιάμεσης τιμής σε εικόνα ανθρώπινου εγκεφάλου
[www.semanticscholar.org/paper/Image-Processing-Techniques-for-Brain-Tumor-%3A-A-Borole-Nimbhore/3975ab9ca18c1ef9d38c2a0b39efc703e6ebcd67]*

4.1.2 Ιστόγραμμα εικόνας

Το ιστόγραμμα περιγράφει την κατανομή των διαφόρων τόνων του γκρι μιας εικόνας (συχνότητα εμφάνισης) και αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο στην επεξεργασία ψηφιακών εικόνων. Μπορεί να αξιοποιηθεί προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η εικόνα, να τροποποιηθούν κάποια χαρακτηριστικά της και για να γίνει εξαγωγή σημαντικών διαγνωστικών πληροφοριών.

Στον οριζόντιο άξονα του ιστογράμματος περιγράφεται η φωτεινότητα (Intensity Values) και προσδιορίζει τις τιμές τόνων του γκρι που κυμαίνονται από [0-255] και στον κατακόρυφο άξονα είναι το πλήθος των εικονοστοιχείων (Frequency of Appearance). Συγκεκριμένα, ο τελευταίος μπορεί να κανονικοποιηθεί με τη βοήθεια της μέγιστης τιμής του ιστογράμματος. [75]



Εικόνα 4.2 : Ιστόγραμμα [www.mathworks.com/matlabcentral/mlc-downloads/downloads/submissions/28828/versions/1/screenshot.jpg]

5.1 Τμηματοποίηση εικόνας

Οι εικόνες μικροσκοπίας πυρήνων αποτελούνται από κυτταρικές δομές, μεμβράνες, τον περιβάλλοντα ιστό και χαρακτηρίζονται από το φαινόμενο του πολυμορφισμού. Συγκεκριμένα, οι πυρήνες εμφανίζονται στο υπόβαθρο της εικόνας (background) μια σειρά από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, που πολλές φορές οφείλονται σε εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες και έχουν τη τάση να καθορίζουν την πιθανότητα εμφάνισης μίας ασθένειας (π.χ μίας εγκεφαλικής κακοήθειας). Προκειμένου να εξαχθούν σημαντικές πληροφορίες για την εικόνα ενδιαφέροντος, μελετώνται διεξοδικά οι πυρήνες του κυττάρου, που έχουν αποδειχθεί ένα χρήσιμο εργαλείο για τον προσδιορισμό της κακοήθειας ενός όγκου.

Επί της ουσίας, διαιρείται η αρχική εικόνα σε μικρότερα πιο απλά τμήματα, δηλαδή σε περιοχές ενδιαφέροντος και περιοχές μη ενδιαφέροντος. Αυτή η διαδικασία ορίζεται ως «τμηματοποίηση εικόνας», κατά την οποία διακρίνουμε και ξεχωρίζουμε τον ιστό που μας ενδιαφέρει από το υπόλοιπο υπόβαθρο της εικόνας. [76-79]

5.2 Υπολογισμός και εξαγωγή χαρακτηριστικών

Μία ψηφιακή εικόνα είναι ένα σύνολο διακριτών εικονοστοιχείων (pixel), που απεικονίζονται σε μία εικόνα με τόνους του γκρι. Για παράδειγμα, σε μία ασπρόμαυρη εικόνα, η τιμή του εικονοστοιχείου που αντιστοιχεί στο λευκό χρώμα είναι υψηλή, ενώ αντίθετα για μαύρο χρώμα έχει χαμηλή ένταση. Επομένως, ο τρόπος που κατανέμονται τα εικονοστοιχεία σε μία εικόνα, προσδιορίζει τις γειτονικές περιοχές που σχηματίζουν, τις φωτεινές και σκοτεινές περιοχές, τη κατανομή της φωτεινότητας στην περιοχή ενδιαφέροντος και τελικά την διαμόρφωση της χαρακτηριστικής υφής της εικόνας. [71]

Αφότου ολοκληρωθεί το στάδιο της τμηματοποίησης της περιοχής ενδιαφέροντος, ακολουθεί το στάδιο της εξαγωγής χαρακτηριστικών ώστε να υπολογιστούν χρήσιμα διαγνωστικά στοιχεία από τη μελέτη των πυρήνων. Ειδικότερα, για τον προσδιορισμό του βαθμού κακοήθειας των πυρήνων εξάγονται τρεις κατηγορίες χαρακτηριστικών, τα χαρακτηριστικά υφής, μορφολογίας και αρχιτεκτονικής. [77]

5.3 Χαρακτηριστικά υφής 1^{ης} τάξης

Στα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά υφής ανήκουν παράμετροι όπως, η μέση τιμή (mean value), η τυπική απόκλιση (standard deviation), η λοξότητα (skewness) και η κύρτωση (kurtosis). Τα χαρακτηριστικά αυτά μπορούν να υπολογιστούν από το ιστόγραμμα της περιοχής ενδιαφέροντος. [80]

Mean value (m):

$$m = \frac{\sum_i \sum_j g(i,j)}{N} \quad (5.1)$$

όπου $g(i, j)$ είναι η ένταση των pixel στη θέση (i, j) και N ο συνολικός αριθμός των pixel.

Standard deviation (std):

Η τυπική απόκλιση περιγράφει τη διακύμανση των επιπέδων των τόνων του γκρι της εικόνας από τη μέση τιμή.

$$std = \frac{\sqrt{\sum_i \sum_j (g(i,j) - m)^2}}{N} \quad (5.2)$$

Skewness (sk):

Η λοξότητα περιγράφει την ασυμμετρία κατανομής γύρω από το μέσο όρο (m).

$$sk = \frac{1}{N} \frac{\sqrt{\sum_i \sum_j (g(i,j) - m)^3}}{std^3} \quad (5.3)$$

Kurtosis (k):

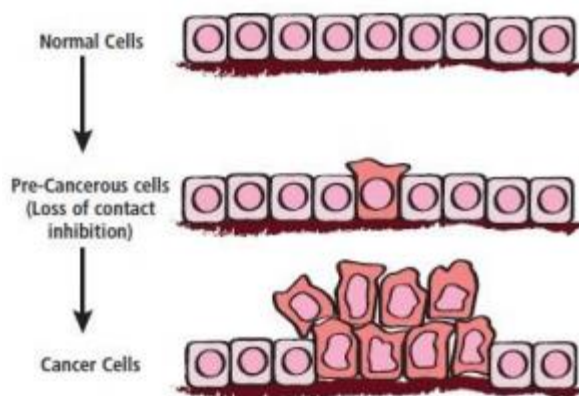
Η κύρτωση περιγράφει την οξύτητα κατανομής σε σύγκριση με την κανονική κατανομή.

$$k = \frac{1}{N} \frac{\sqrt{\sum_i \sum_j (g(i,j) - m)^4}}{std^4} \quad (5.4)$$

5.4 Μορφολογικά χαρακτηριστικά υφής

Για τον προσδιορισμό της κακοήθειας ενός όγκου, είτε πρόκειται για χαμηλού βαθμού κακοήθεια είτε για υψηλού βαθμού κακοήθεια μελετώνται τα χαρακτηριστικά των πυρήνων. Συγκεκριμένα, οι ιδιότητες των πυρήνων ως προς το σχήμα αλλά και το μέγεθος των δομών τους, παρέχουν χρήσιμα στοιχεία, τα οποία αξιοποιούνται κατάλληλα από τους παθολογοανατόμους. Κατά αυτό τον τρόπο, ο ποσοτικός τους προσδιορισμός, παρέχει διαγνωστικές πληροφορίες σχετικά με το βαθμό κακοήθειας των όγκων και των ιδιαιτεροτήτων που παρουσιάζονται από άνθρωπο σε άνθρωπο. [81]

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ



Εικόνα 5: Φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα ιστού.
[www.edvotek.com/site/pdf/CAST_FtWorth_Cancer_Presentation.pdf]

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν μετρήσεις επιφανείας, περιμέτρου, διαμέτρου και κυκλικότητας. Ειδικότερα, η «επιφάνεια κάθε πυρήνα» υπολογίζεται μετρώντας τον αριθμό των εικονοστοιχείων μέσα στην περιοχή ενδιαφέροντος (επιφάνεια του πυρήνα), ενώ η «περίμετρος» υπολογίζεται ως το άθροισμα των εικονοστοιχείων στις παρυφές (περίγραμμα) της συγκεκριμένης περιοχής. Εν συνεχεία, η τιμή της «διαμέτρου» είναι ίση με τη μεγαλύτερη γραμμή που περνά από το κέντρο της περιοχής και συνδέει δύο σημεία στον πυρήνα και τέλος, η «κυκλικότητα» μας δίνει πληροφορίες για το πόσο προσεγγίζει το σχήμα ενός κύκλου την περιοχή ενδιαφέροντος. [82,83]

Η κυκλικότητα λαμβάνει χαμηλές τιμές για τους κυκλικούς πυρήνες και υψηλές για ακανόνιστα όρια και υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση :

$$Roundness = \frac{perimeter^2}{4\pi * area}^{(5.5)}$$

,όπου roundness η κυκλικότητα, perimeter η περίμετρος του πυρήνα και area η επιφάνεια του πυρήνα.

6. Ταξινόμηση

Μέσω της διαδικασίας ταξινόμησης εικόνων, οι οποίες έχουν παρθεί με τη βοήθεια του οπτικού μικροσκοπίου μπορούν να προκύψουν τα τελικά συμπεράσματα για τον προσδιορισμό μίας εικόνας χαμηλής ή υψηλής κακοήθειας. Ο ανθρώπινος εγκέφαλος έχει τη δυνατότητα να πραγματοποιεί εύκολα μία ταξινόμηση, ωστόσο για την εφαρμογή της ταξινόμησης μέσω ενός προγράμματος στον Η/Υ, απαιτούνται σύνθετες διαδικασίες. Προκειμένου λοιπόν να αντιμετωπιστούν τέτοια προβλήματα, εφαρμόζονται κάποιοι μέθοδοι για την πραγματοποίηση της ταξινόμησης, όπως αυτή της εποπτευόμενης και της μη εποπτευόμενης ταξινόμησης. Κατά την εποπτευόμενη ταξινόμηση, ο χρήστης ορίζει τις περιοχές εκπαίδευσης του ταξινομητή και η επιλογή τους πραγματοποιείται σύμφωνα με τις γνώσεις και τις επιλογές του χρήστη. Στόχος είναι να ληφθούν από το υπολογιστικό πρόγραμμα οι παραδειγματικές εισόδους, να προκύψουν τα επιθυμητά αποτελέσματα από τον χρήστη και τέλος να γίνει σωστή αντιστοίχιση των δεδομένων με τα αποτελέσματα. Αντίθετα, με την μη εποπτευόμενη ταξινόμηση, το σύστημα ταξινόμησης πρέπει να μάθει από μόνο του μέσω του προσδιορισμού και της προσαρμογής, σύμφωνα με τα δεδομένα εισόδου και κυρίως χρησιμοποιούνται αλγόριθμοι συσταδοποίησης για τον υπολογισμό στατιστικών ομάδων στα δεδομένα. [85,86]

Η αξιολόγηση ενός ταξινομητή προκειμένου να μην ταυτίζονται τα δεδομένα μεταξύ της εκπαίδευσης και της επικύρωσης των αποτελεσμάτων αποτελεί μία καθοριστική διαδικασία. Η διαδικασία αυτή θα συμβάλει στην σωστή ταξινόμηση ενός άγνωστου δεδομένου και στην κατάληξη σε πορίσματα σχετικά με την κακοήθεια ενός όγκου. [85,86]

6.1 Πίνακας αληθείας

Στη διαδικασία ολοκλήρωσης της τελικής ταξινόμησης δημιουργούνται δύο ομάδες που προσδιορίζουν το τελικό αποτέλεσμα. Αυτό έχει ως απόρροια να σχηματιστεί ο πίνακας αληθείας, ο οποίος έχει την ικανότητα να χαρακτηρίζει εάν ένα μοντέλο είναι αξιόπιστο ή όχι. Ο πίνακας αληθείας περιλαμβάνει συνδυασμούς αποτελεσμάτων και διαχωρίζεται σε 4 κατηγορίες

1. Αληθώς θετικό: Όταν ένα άτομο έχει διαγνωστεί με κακοήθεια εγκεφάλου και αναγνωρίζεται σωστά ως ασθενής, τότε το αποτέλεσμα είναι αληθές.
2. Αληθώς αρνητικό: Όταν ένα άτομο έχει διαγνωστεί δίχως κακοήθεια εγκεφάλου και αναγνωρίζεται σωστά ως μη ασθενής, τότε το αποτέλεσμα προσδιορίζεται ως αληθές.

3. Ψευδώς θετικό: Όταν ένα άτομο έχει διαγνωστεί δίχως κακοήθεια εγκεφάλου και αναγνωρίζεται ως ασθενής, τότε το αποτέλεσμα προσδιορίζεται ως ψευδώς θετικό.
4. Ψευδώς αρνητικό: Όταν ένα άτομο έχει διαγνωστεί με κακοήθεια εγκεφάλου και αναγνωρίζεται ως υγιής άνθρωπος, τότε το αποτέλεσμα προσδιορίζεται ως ψευδώς αρνητικό. [87]

6.2 Ταξινομητής Bayesian

Ο Naive Bayes ακολουθεί ένα απλό σύστημα ταξινόμησης και αποτελεί μία ειδική μορφή διακριτής ανάλυσης, ενώ η λειτουργία του βασίζεται στην έννοια των πιθανοτήτων. Ειδικότερα, η ταξινόμηση κατά Bayesian προσδιορίζει τη πιθανότητα ενός μη γνωστού διανύσματος να ανήκει σε μία συγκεκριμένη κατηγορία, σύμφωνα με τη συχνότητα που εμφανίζουν κάποιες τιμές και ο συνδυασμός τους που υφίστανται ως δεδομένα. Αποτελεί έναν αρκετά σταθερό και γρήγορο ταξινομητή, ο οποίος δεν χρειάζεται πολλά δεδομένα για να υπολογίσει συγκεκριμένες μεταβλητές. [88]

Έστω η ταξινόμηση η οποία ακολουθεί τον ταξινομητή Naive Bayes, για ένα σύνολο προτύπων από τα οποία το κάθε ένα έχει 3 χαρακτηριστικά (X_1, X_2, X_3) και μια ετικέτα κλάσης (y_i), όπου $i = 1$ ή 2 . Έτσι, πρόκειται για μια ταξινόμηση μεταξύ δύο κλάσεων.

Η εκτίμηση της πιθανότητας μίας κλάσης y_i για το κάθε πρότυπο με 3 χαρακτηριστικά υπολογίζεται σύμφωνα με την εξίσωση:

$$P(y_i|X_1X_2X_3) = \frac{P(X_1|Y_i)P(X_2|Y_i)P(X_3|Y_i)P(y_i)}{(PX_1)(PX_2)P(X_3)} \quad (6.1)$$

Σε περιπτώσεις μίας συγκεκριμένης ομάδας δεδομένων η εξίσωση απλοποιείται, διατηρώντας μόνο τον αριθμητή και διαμορφώνεται ως εξής:

$$P(y_i|X_1X_2X_3) \propto P(X_1|Y_i)P(X_2|Y_i)P(X_3|Y_i)P(y_i) \quad (6.2)$$

Σύμφωνα με θεωρία των πιθανοτήτων:

$$P(A|B) = \frac{P(A \cap B)}{P(B)} \quad (6.3)$$

όπου A ένα σύνολο ενδιαφέροντος και B ένα γνωστό σύνολο, $P(A|B)$ η πιθανότητα να πραγματοποιηθεί το ενδεχόμενο A υπό την συνθήκη του B , το ενδεχόμενο $P(A \cap B)$ προσδιορίζεται ως η τομή μεταξύ A και B και $P(B)$ ορίζεται ως η πιθανότητα του B .

Gaussian naïve bayes

Ο Gaussian naïve bayes προσδιορίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$P(X_i|y) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_y^2}} \exp\left(-\frac{(x_i - \mu_y)^2}{2\sigma_y^2}\right) \quad (6.5)$$

Σε αυτό το σημείο, πρέπει να αναφερθεί ότι, οι διαφορετικοί αφελείς ταξινομητές Bayes διαφέρουν κυρίως από τις υποθέσεις που κάνουν σχετικά με την κατανομή που παρουσιάζουν. [88]

6.3 Καμπύλη ROC και περιοχή AUC

Η καμπύλη ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) αποτελεί ένα γράφημα που προσδιορίζει την απόδοση της ταξινόμησης ενός μοντέλου και απεικονίζει δύο παραμέτρους σε διαφορετικά κατώφλια ταξινόμησης:

Ποσοστό αληθώς θετικών αποτελεσμάτων (TPR):

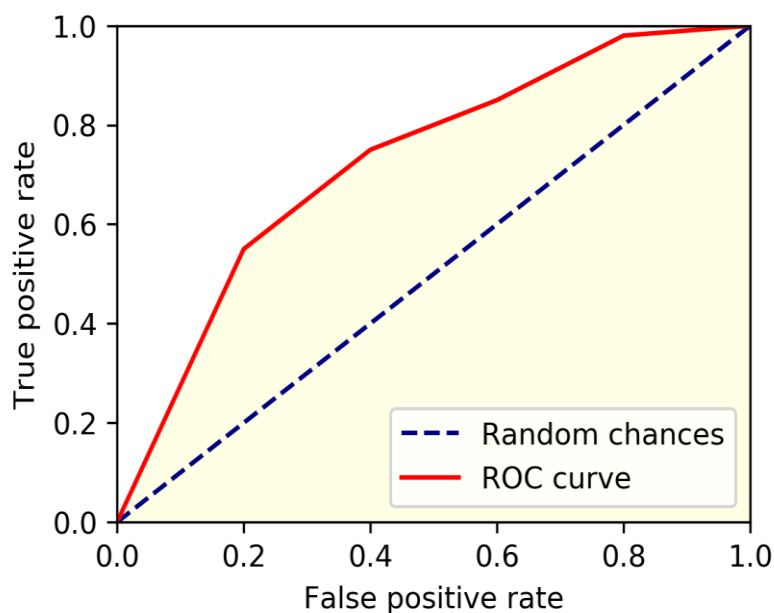
$$(TPR) = \frac{TP}{TP+FN} \quad (6.6)$$

Ποσοστό ψευδών θετικών αποτελεσμάτων (FPR):

$$(FPR) = \frac{FP}{FP+TN} \quad (6.7)$$

Accuracy (ACC):

$$(ACC) = \frac{TP+TN}{TP+FP+TN+FN} \quad (6.8)$$



Εικόνα 6: ROC καμπύλη [<https://towardsdatascience.com/a-simple-explanation-of-the-roc-curve-and-auc-64db32d75541>]

Ως AUC (Area Under the Roc Curve) προσδιορίζεται η περιοχή κάτω από την καμπύλη ROC. Συγκεκριμένα, η περιοχή αυτή αποτελεί μία καθοριστική μέτρηση για την απόδοση του μοντέλου ταξινόμησης, όπου εάν τα αποτελέσματα είναι 100% λανθασμένα η περιοχή AUC ισούται με μηδέν ($AUC=0$), ενώ εάν είναι 100% σωστά η περιοχή αυτή ισούται με ένα ($AUC=1$). [89]

6.4 Παρόμοια έργα

Στο [90] γίνεται αναφορά στο κατά πόσο με τις κυτταρομετρικές μεταβλητές πυρήνων που προκύπτουν με τη βοήθεια του οπτικού μικροσκοπίου και του ηλεκτρονικού υπολογιστή, συνάγονται αξιόλογες πληροφορίες για τα αστροκυτώματα. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκε η μέθοδος του ταξινομητή της ελάχιστης απόστασης και έγινε μία έρευνα για τον προσδιορισμό της επιθετικότητας των αστροκυτωμάτων χαμηλής κακοήθειας. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης χαρακτηρίζουν τον ταξινομητή k-πλησιέστερων γειτόνων (όπου $k=3$) ως τον ιδανικό, προκειμένου να διαφοροποιηθούν οι άτυποι όγκοι τύπου αστροκυτώματος από τους πιο συνηθισμένους όγκους.

Στο [91] αναφέρεται μία μελέτη για την ταξινόμηση εικόνων κακοήθειας εγκεφάλου η οποία γίνεται με τη βοήθεια ενός συνδυασμού μεταξύ CNN και SVM μοντέλου. Ειδικότερα η ταξινόμηση των εικόνων έγινε με βάση ένα μοντέλο CNN, ενώ για τον προσδιορισμό και τη τμηματοποίηση των πυρήνων ενδιαφέροντος, εφαρμόστηκε ο αλγόριθμος SVM. Το ποσοστό επιτυχία της συγκεκριμένης μελέτης ήταν 97.5%.

Στο [92] αναλύεται ένας τρόπος ταξινόμησης ο οποίος πραγματοποιείται μέσω της βαθιάς μάθησης και έχει ως στόχο την αυτόματη βαθμολόγηση του βαθμού κακοήθειας των εγκεφαλικών γλοιομάτων σε ιστοπαθολογικές εικόνες. Οι εικόνες αυτές πάρθηκαν από το Cancer Genome Atlas (TCGA) και εφαρμόστηκε η μέθοδος των Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων (CNNs) για την εκπαίδευση του αλγορίθμου. Το ποσοστό επιτυχίας είχε πάνω από 90% ακρίβεια στην ομάδα δεδομένων επικύρωσης και η ακρίβεια του αλγορίθμου έφτασε το 96% ποσοστό επιτυχίας, όσο αναφορά την ταξινόμηση ανάμεσα στα γλοιοβλαστώματα 4ου βαθμού και τα γλοιοβλαστώματα μικρού βαθμού κακοήθειας. Τέλος, εμφάνισε 71% ακρίβεια στον διαχωρισμό των γλοιοβλαστωμάτων 2ου και 3ου βαθμού.

Στο [93] παρουσιάζεται μία μεθοδολογία προκειμένου να αναλυθούν και να επεξεργαστούν οι μεγάλες ψηφιακές ιστοπαθολογικές εικόνες. Σε αυτές τις εικόνες συναντώνται διάφοροι ιστοί οι οποίοι δεν είναι καλά καθορισμένοι, ενώ ταυτόχρονα παρουσιάζουν δυσκολία στην ανάλυση τους και μπορούν να οδηγήσουν σε λανθασμένα αποτελέσματα, ως προς τον προσδιορισμό της ασθένειας. Εφαρμόστηκε ένας αλγόριθμος Elastic Net για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου προβλήματος, ο οποίος είχε ποσοστό επιτυχίας 93,1%.

7. Μεθοδολογία

Οι βασικές αρχές που εφαρμόστηκαν για την πραγματοποίηση του συγκεκριμένου αλγορίθμου ήταν α) η εξομάλυνση της εικόνας εισόδου με φίλτρο ενδιάμεσης τιμής (median filter) β) η τμηματοποίηση των πυρήνων (Nuclei Segmentation) και ο καθορισμός των ορίων των πυρήνων με τη βοήθεια του μετασχηματισμού της απόστασης, γ) η εξαγωγή μορφολογικών χαρακτηριστικών (Feature Extraction) και δ) η τελική τους ταξινόμηση (Classification).

Συμπερασματικά δημιουργήθηκε ένα πρόγραμμα στο περιβάλλον του MATLAB που είχε ως στόχο την τελική ταξινόμηση των εικόνων, στο οποίο γίνεται αρχικά η ανάγνωση των εικόνων ενδιαφέροντος, ακολουθεί η επεξεργασία, η ανάλυση και τέλος η ταξινόμηση των εικόνων καρκίνου του εγκεφάλου σε κατηγορίες χαμηλής και υψηλής κακοήθειας. Συγκεκριμένα, στόχος του προγράμματος είναι η ανάγνωση όλων των διαθέσιμων εικόνων για την εξαγωγή των χαρακτηριστικών τους και η δημιουργία δύο κλάσεων κατηγοριοποίησης της αρχικής εικόνας κακοήθειας, που

έχουν ληφθεί με τη βοήθεια του οπτικού μικροσκοπίου. Μετέπειτα, είχε ως σκοπό τον υπολογισμό της μέγιστης ακρίβειας ταξινόμησης μέσω του Classification Learner App στο περιβάλλον του Matlab. Τελικά, εξάγεται ένα σύνολο των χαρακτηριστικών που δύναται να αξιοποιηθούν για την εκπαίδευση των ταξινομητών που θέτει ο χρήστης και την επίτευξη της μέγιστης ακρίβειας του τελικού ταξινομητή με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα.

Παρακάτω αναφέρονται συνοπτικά τα βήματα που εφαρμόστηκαν για την συγκεκριμένη μεθοδολογία. Σε αρχικό στάδιο, αφού γίνει η λήψη και η ψηφιοποίηση της εικόνας μικροσκοπίου, ακολουθεί η ανάγνωση της στο περιβάλλον του Matlab.

Κατά την διαδικασία εξομάλυνση της εικόνας, αρχικά πραγματοποιείται η εφαρμογή φίλτρου ενδιάμεσης τιμής για την αποκοπή του θορύβου. Ακολουθεί η μετατροπή της εικόνας ενδιαφέροντος στην κατάλληλη μορφή και τέλος σε κλίμακα του γκρι.

Τμηματοποίηση

1. Επεξεργασία της αρχικής εικόνας.
2. Αντιστροφή των χρωμάτων.
3. Απεικόνιση των τμηματοποιημένων πυρήνων σε φωτεινό υπόβαθρο.
4. Εφαρμογή μορφολογικής ανακατασκευής και γέμισμα των πυρήνων ενδιαφέροντος.
5. Εφαρμογή του μετασχηματισμού απόστασης και προσδιορισμός ορίων των πυρήνων ενδιαφέροντος.
6. Απεικόνιση των πυρήνων που τελικά τμηματοποιήθηκαν σε μαύρο υπόβαθρο.

Εξαγωγή χαρακτηριστικών

1. Εντοπισμός των πυρήνων
2. Υπολογισμός μορφολογικών χαρακτηριστικών
3. Εξαγωγή του μέσου όρου των μορφολογικών χαρακτηριστικών
4. Υπολογισμός του ιστογράμματος της εικόνας

Ταξινόμηση

A) Υπολογισμός και αποθήκευση των χαρακτηριστικών από όλες τις εικόνες σε φύλλο excel, προκειμένου να δημιουργηθούν δύο κλάσεις χαμηλής και υψηλής κακοήθειας.

B) Εκπαίδευση ταξινομητών με το classification learner app του Matlab.

Γ) Απεικόνιση διαγράμματος Scatter Plot.

Δ) Απεικόνιση διαγράμματος Validation Confusion Matrix.

E) Απεικόνιση καμπύλης ROC.

7.1 Υλικό

Κατά την εφαρμογή της πειραματικής διαδικασίας έγινε χρήση 14 εικόνων χαμηλής και υψηλής κακοήθειας καρκίνου εγκεφάλου, οι οποίες έχουν ληφθεί με τη βοήθεια οπτικού μικροσκοπίου. Από το σύνολο των εικόνων που αξιοποιήθηκαν, οι μισές από αυτές αναφέρονταν σε όγκους χαμηλής κακοήθειας και οι υπόλοιπες σε όγκους υψηλής κακοήθειας.

Απεικόνιση της εικόνας μικροσκοπίου

Στο πρώτο στάδιο πραγματοποιήθηκε η ανάγνωση της αρχικής εικόνας από το διαθέσιμο σετ εικόνων που είχε παρθεί με τη βοήθεια του μικροσκοπίου. Εν συνέχεια, εφαρμόστηκε ένα φίλτρο ενδιάμεσης τιμής, προκειμένου να εξομαλυνθεί σε ένα βαθμό η εικόνα και να μειωθεί ο θόρυβος, δηλαδή να γίνει αποκοπή των υψηλών συχνοτήτων, διατηρώντας ωστόσο τις λεπτομέρειες της σε ικανοποιητικό βαθμό.

Τμηματοποίηση

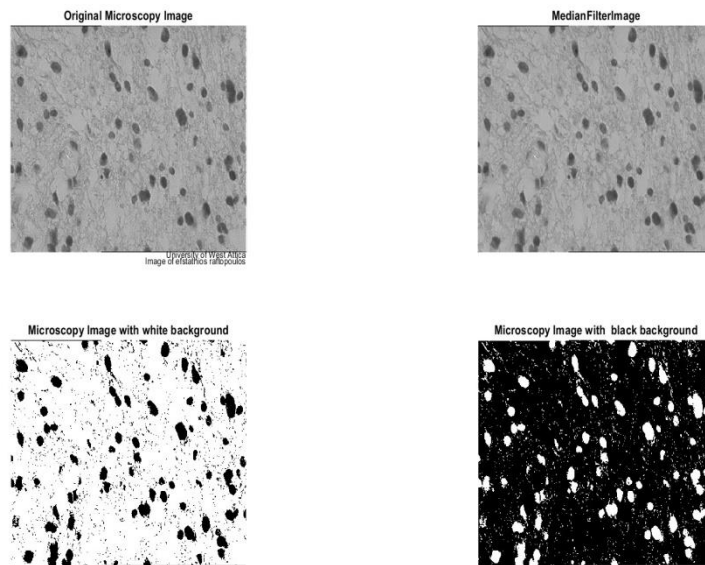
Το επόμενο στάδιο μετά την αρχική ανάγνωση της εικόνας και της εφαρμογής του φίλτρου ενδιάμεσης τιμής, ήταν η τμηματοποίηση των εικόνων μέσω της πλατφόρμας του MATLAB. Αρχικά, εφαρμόζεται η συνάρτηση `imcomplement` όπου γίνεται υπολογισμός της συμπληρωματικής της αρχικής εικόνας, προκειμένου οι πυρήνες να διακρίνονται με άσπρο χρώμα σε μαύρο υπόβαθρο. Μετά, ακολούθησε η χρήση της συνάρτησης `imfill` και συγκεκριμένα με την επιλογή `"holes"` επιτεύχθηκε το γέμισμα και ο προσδιορισμός των πυρήνων. Επιπλέον, εφαρμόστηκε ο μετασχηματισμός της απόστασης `"DT= bwdist"` και `"nuclei=DT==1"` στην αρχική εικόνα, όπου προσδιορίζεται η απόσταση κάθε pixel από το κοντινότερο μη μηδενικό pixel. Στο παράδειγμα μας, όπου πλέον οι πυρήνες απεικονίζονται τμηματοποιημένοι με λευκό χρώμα σε μαύρο υπόβαθρο, επιτυγχάνεται η ευκολότερη ανίχνευση των ορίων των αντικειμένων σε εικόνες τόσο χαμηλής όσο και υψηλής κακοήθειας. [84]

Έπειτα, με τη βοήθεια της συνάρτησης `bwareaopen`, αφαιρούνται όλες οι συνδεδεμένες δομές που παρουσιάζουν αριθμό εικονοστοιχείων μικρότερο του 300. Ακολουθεί η εφαρμογή της συνάρτησης `"imopen"`, προκειμένου να γίνει μορφολογικό άνοιγμα στην εικόνα ενδιαφέροντος και το δομικό στοιχείο που χρησιμοποιείται στην εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ένας δίσκος με διάμετρο 4. Στο επόμενο στάδιο πραγματοποιείται αφαίρεση των πυρήνων με τη βοήθεια της συνάρτησης `"imclearborder"` που μπορεί να ακουμπούν μεταξύ τους, καθώς σε αυτή τους τη μορφή δεν μπορούν να δώσουν σημαντικές πληροφορίες για την εικόνα ενδιαφέροντος.

Κατά τη διάρκεια της σύνθεσης του αλγορίθμου επεξεργασίας εικόνων, υπολογίστηκαν μορφολογικά χαρακτηριστικά όπως το Εμβαδό/Επιφάνεια (area), η κυκλικότητα (roundness), δύο τιμές διαμέτρου (EquinDiameter) και (Diameter), η περίμετρος (Perimeter) και τέλος η εκκεντρικότητα (Eccentricity)

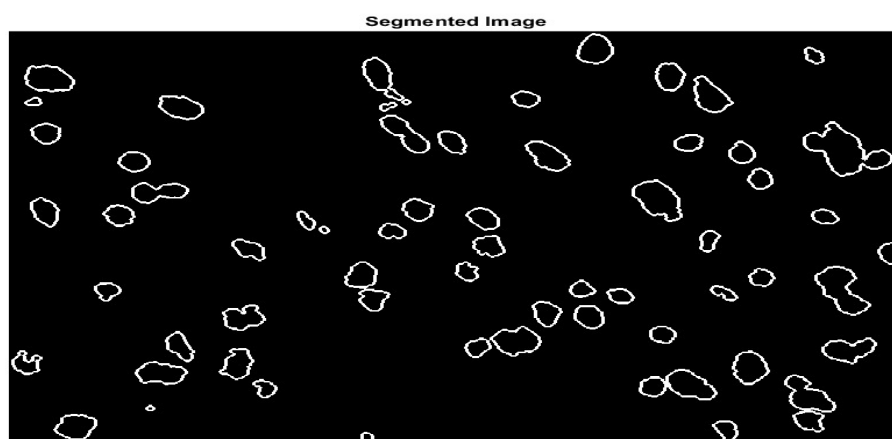
Για τον υπολογισμό και την τελική αποθήκευση των μορφολογικών χαρακτηριστικών, πραγματοποιείται αρχικά ο υπολογισμός των 6 χαρακτηριστικών για κάθε πυρήνα ξεχωριστά. Εν συνεχεία, εφαρμόζεται η συνάρτηση regionprops” και υπολογίζεται η μέση τιμή κάθε χαρακτηριστικού, το οποίο προσδιορίζει μία συγκεκριμένη τιμή για την αντίστοιχη εικόνα κακοήθειας.

7.2 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

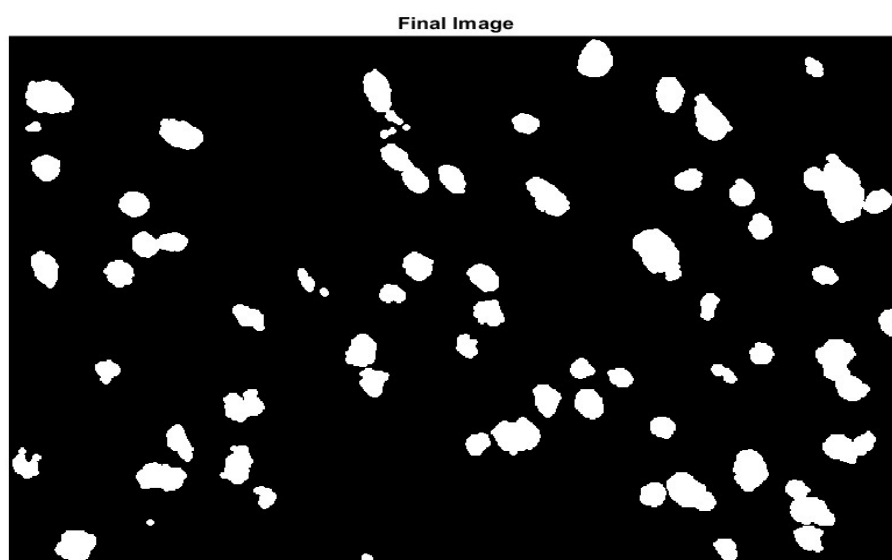


Εικόνα 7.1: Αρχική εικόνα χαμηλής κακοήθειας και απεικόνιση της επεξεργασίας της σε τμήματα.

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

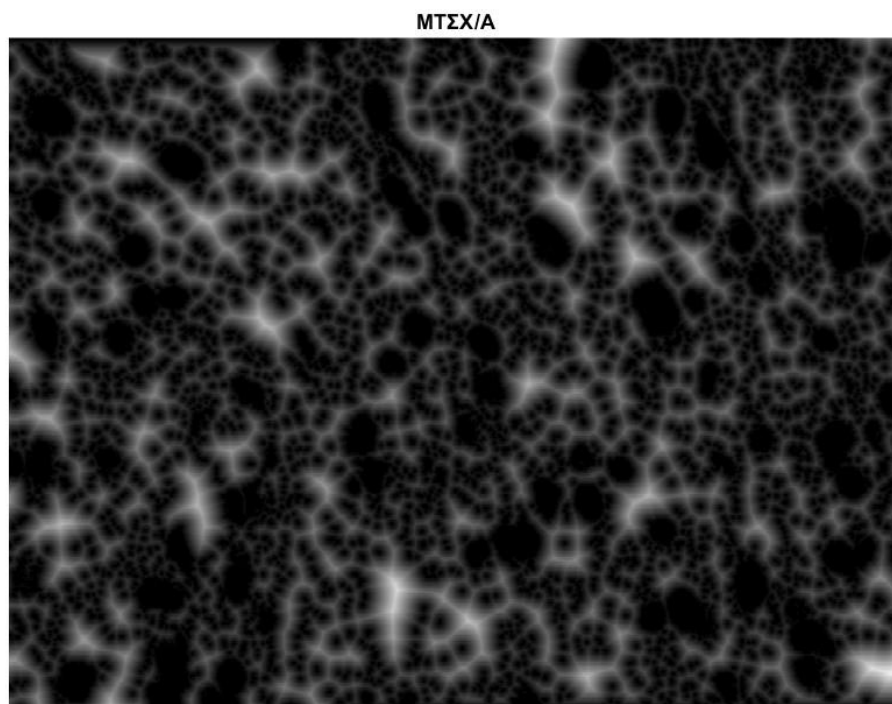


Εικόνα 7.2: Απομονωμένοι πυρήνες έπειτα από εξομάλυνση και απεικόνιση των ορίων τους σε μαύρο υπόβαθρο.

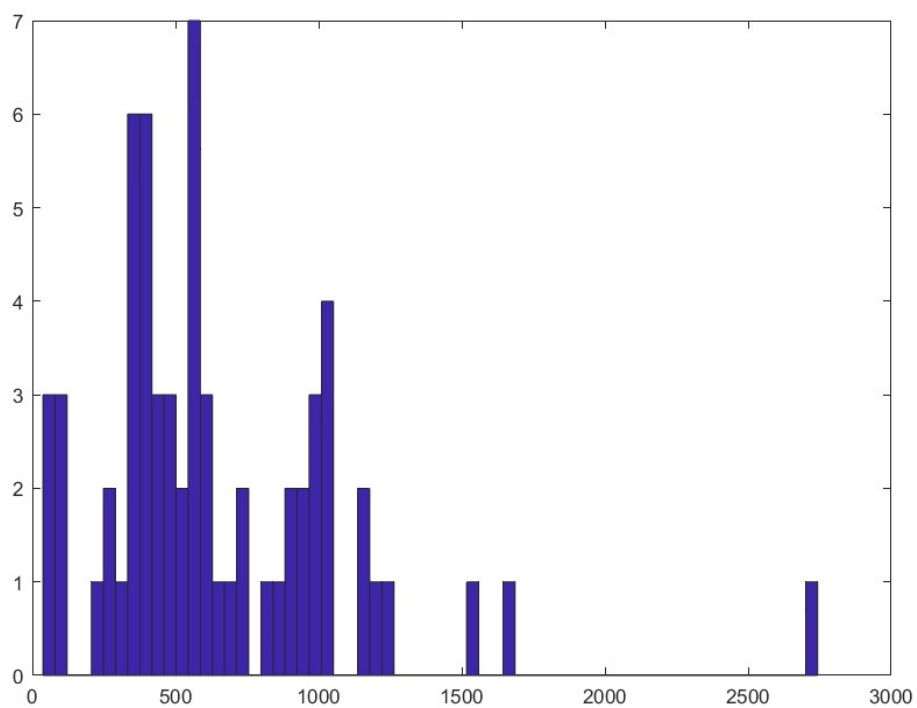


Εικόνα 7.3: Απομονωμένοι πυρήνες σε μορφή δυαδικής εικόνας, όπου παρουσιάζονται με λευκό χρώμα σε σκοτεινό υπόβαθρο.

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

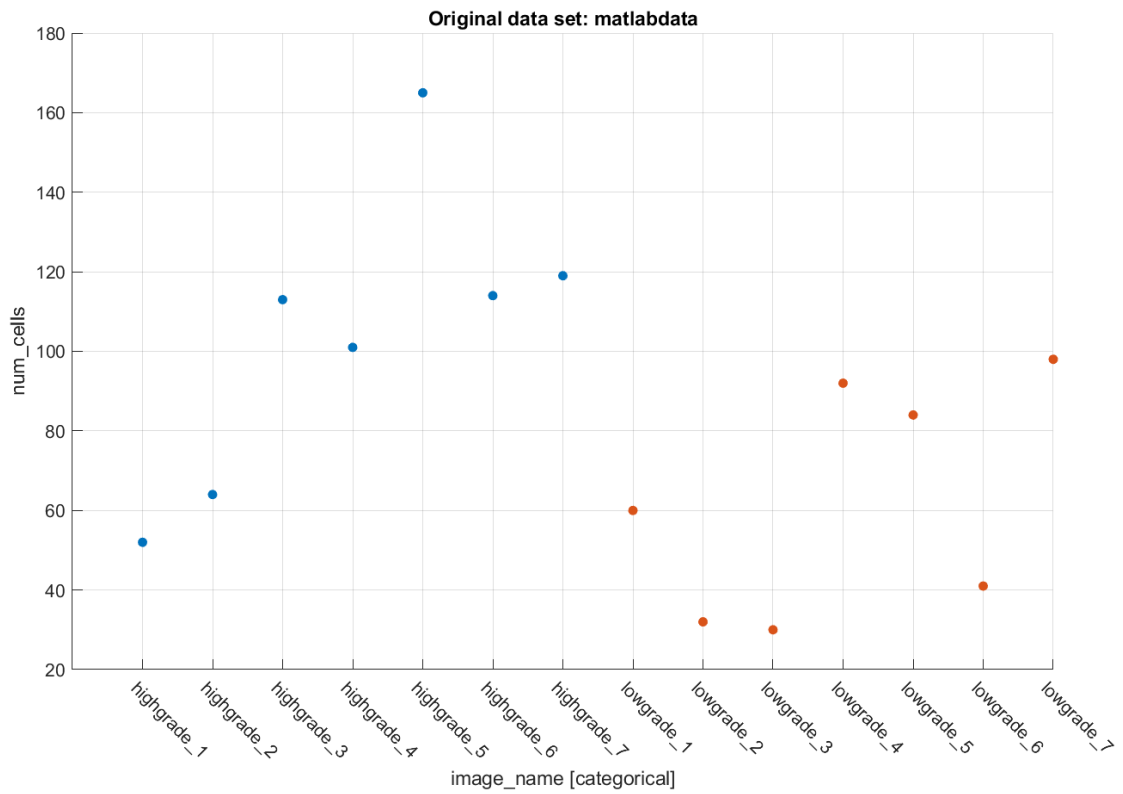


Εικόνα 7.4: Εφαρμογή του μετασχηματισμού της απόστασης στην αρχική εικόνα σε σκοτεινό υπόβαθρο.

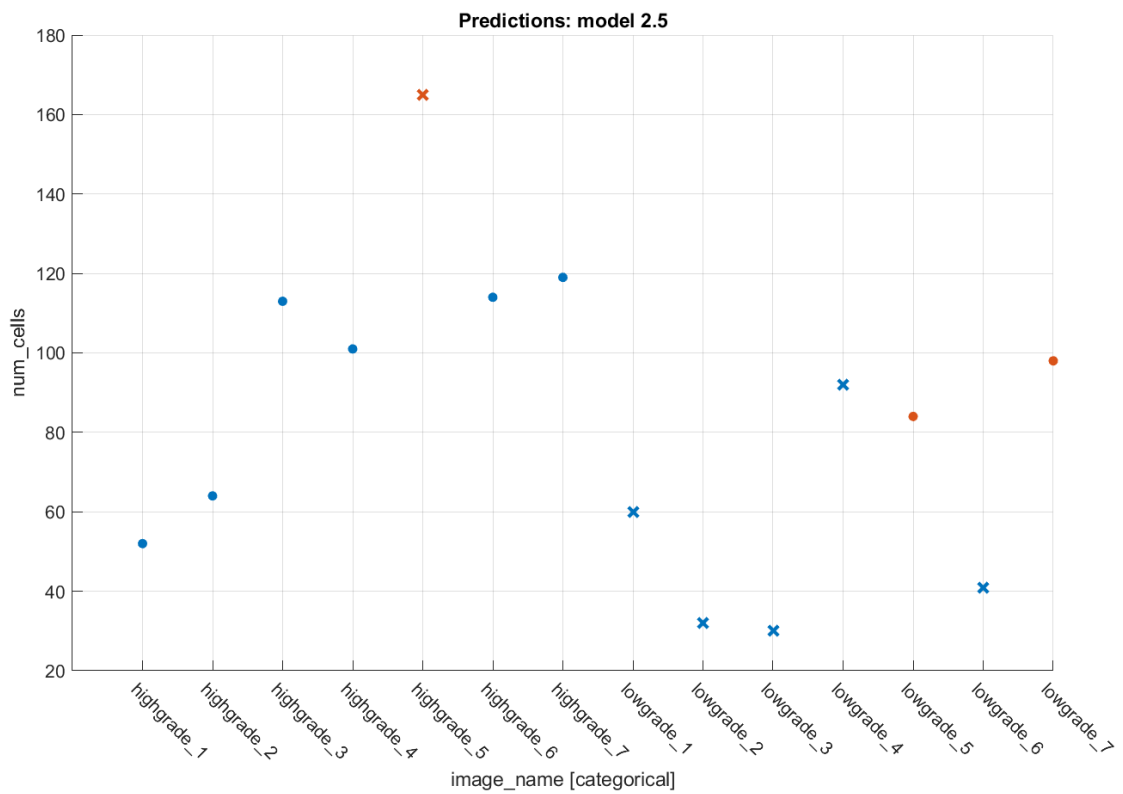


Εικόνα 7.5: Ιστόγραμμα πυρήνων αρχικής εικόνας

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

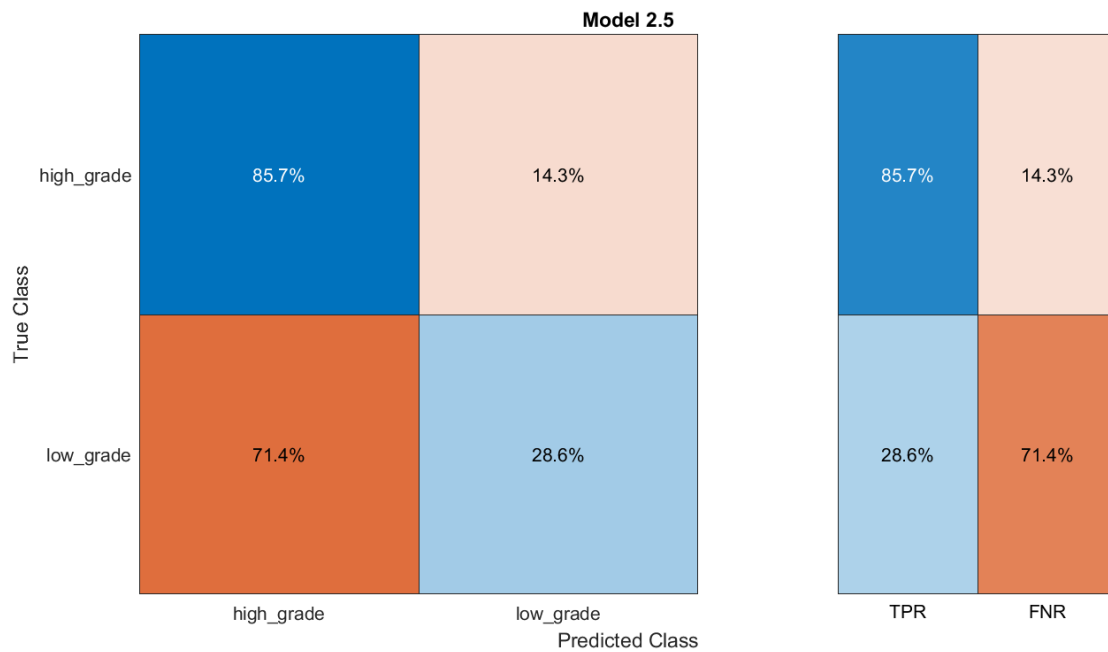


Εικόνα 7.6: Scatter plot των αρχικών δεδομένων.

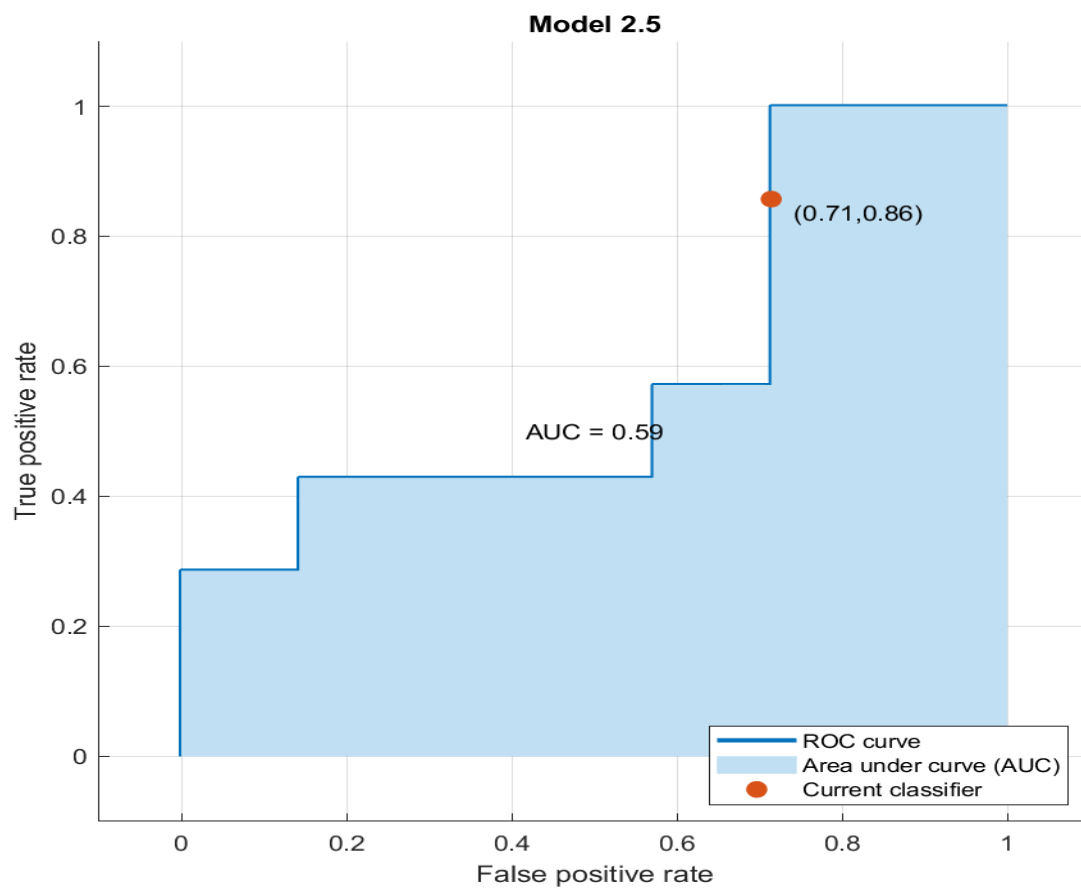


Εικόνα 7.7: Μοντέλο πρόβλεψης των αρχικών δεδομένων.

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ



Εικόνα 7.8: Πίνακας αληθείας (Validation confusion Matrix) με βάση τον ταξινομητή Gaussian Naive Bayes.



Εικόνα 7.9: Καμπύλη ROC και η περιοχή AUC που σχηματίζεται κάτω από αυτή.

8. Σχολιασμός & Συμπεράσματα

Η τμηματοποίηση και ταξινόμηση των αστροκυττωμάτων εικόνων χαμηλής όσο και υψηλής κακοήθειας του εγκεφάλου παρέχει σημαντικές πληροφορίες στην διάγνωση καρκίνων εγκεφάλου. Η παρούσα διπλωματική εργασία, εστίασε στην διαδικασία που απαιτείται για να γίνει η ταξινόμηση μίας εικόνας κακοήθειας εγκεφάλου, αρχίζοντας με εικόνες οπτικού μικροσκοπίου, οι οποίες λαμβάνουν επεξεργασία, αναλύονται και τέλος πραγματοποιείται η τελική τους ταξινόμηση. Ειδικότερα, η τμηματοποίηση μιας κυτταροπαθολογικής εικόνας και η απομόνωση των πυρήνων, αποτελεί τη σημαντικότερη φάση της επεξεργασίας της, για την εξαγωγή χρήσιμων πληροφοριών, όπως τα χαρακτηριστικά του εμβαδού του πυρήνων, η κυκλικότητα, η περίμετρος, η διάμετρος κλπ.

Για την πραγματοποίηση της ανάλυσης, τμηματοποίησης και επεξεργασίας των εικόνων, χρησιμοποιήθηκε ο μετασχηματισμός της απόστασης στις εικόνες ενδιαφέροντος. Προηγήθηκε του μετασχηματισμού, η μετατροπή της εικόνας σε ασπρόμαυρη με τα αντικείμενα να παρουσιάζονται λευκά και το φόντο να είναι μαύρο, προκειμένου να αξιολογηθεί η χαρακτηριστική ιδιότητα του μετασχηματισμού της απόστασης.

Κατά την τμηματοποίηση, ήταν αναγκαίο να εστιάσουμε στις παραμέτρους των συναρτήσεων, όπως είναι η συνάρτηση ‘imopen’, με τη βοήθεια της οποίας πραγματοποιείται μορφολογικό άνοιγμα στην εικόνα. Ειδικότερα, χρησιμοποιείται το δομικό στοιχείο του δίσκου, για $disk=4$. Η αξιοποίηση αυτής της συνάρτησης είχε ως αποτέλεσμα στον καθαρισμό των περιττών άκρων, χωρίς παράλληλα να μειωθεί η σημαντική πληροφορία από τους τμηματοποιημένους πυρήνες των εικόνων. Είναι σημαντικό να επισημάνουμε σε αυτό το σημείο, ότι η τμηματοποίηση των πυρήνων δεν είναι η αναμενόμενη, με τον αριθμό των πυρήνων που τελικά τμηματοποιείται να είναι μικρός. Ειδικότερα, η απομόνωση των πυρήνων με ασαφή όρια τις περισσότερες φορές αποτέλεσε μία πρόκληση ώστε να εξαχθούν σωστά αποτελέσματα. Παράλληλα, σε μερικές εικόνες υπήρξε ένα σύνολο πυρήνων που ανιχνεύονται λανθασμένα, δηλαδή σημεία που έχουν τμηματοποιηθεί και ανήκουν σε ιστό και όχι σε πυρήνα ενδιαφέροντος. Το δυσκολότερο στάδιο, ήταν η επίτευξη ικανοποιητικής ακρίβειας στην διαδικασία ανίχνευσης των ορίων των πυρήνων. Συμπερασματικά, η επιλογή του ταξινομητή παίζει καθοριστικό ρόλο όταν αναφερόμαστε σε ιατρικές εφαρμογές που μπορούν να επηρεάσουν την ανθρώπινη ζωή.

Στο [92] χρησιμοποιείται η μέθοδος των Συνελκτικών Νευρωνικών Δικτύων, η οποία βασίζεται στη βαθιά μάθηση (Deep Learning) και είχε ως αποτέλεσμα να επιτευχθεί με μεγάλη ακρίβεια η ταξινόμηση του τύπου και του βαθμού κακοήθειας του γλοιώματος. Η διαδικασία εκμάθησης ενός Νευρωνικού Δικτύου απαιτεί περισσότερο χρόνο ωστόσο όταν ολοκληρωθεί η διαδικασία της ταξινόμησης, η ταξινόμηση ολοκληρώνεται σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα. Το Συνελκτικά

Νευρωνικά Δίκτυα αποτελούν μία ιδανική μέθοδο για ταξινόμηση μεγάλων και σύνθετων εικόνων και έχουν την ικανότητα να «μάθουν» για τα χαρακτηριστικά της εικόνας μέσα από την ίδια την εικόνα. Εν αντιθέσει, η παρούσα εργασία αξιοποίησε ένα προκαθορισμένο σύνολο μορφολογικών χαρακτηριστικών των πυρήνων της εικόνας π.χ. (η κυκλικότητα, η διάμετρος κλπ.) για την εκπαίδευση του ταξινομητή, τα οποία είχαν υπολογιστεί σε αρχικό στάδιο. Ένα σημαντικό μειονέκτημα που έχει ο υπολογισμός των χαρακτηριστικών των πυρήνων εικόνων κακοήθειας για την εκπαίδευση του ταξινομητή, είναι ότι δεν γνωρίζουμε ποιο από αυτά τα χαρακτηριστικά είναι τελικά πιο αποτελεσματικό στη διαδικασία της ταξινόμησης.

Στο [93] προτείνεται μία μεθοδολογία διαχείρισης του μεγάλου μεγέθους των ψηφιακών εικόνων που πάρθηκαν με τη βοήθεια μικροσκοπίου, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η μη αποτελεσματική ανάλυσή τους και να επιτευχθεί ο διαχωρισμός των διαφορετικών περιοχών των ιστών. Ειδικότερα, εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης, Elastic Net που βοήθησε αποτελεσματικά στην σημαντική διαφοροποίηση των δεδομένων, μέσω της αξιοποίησης των περιοχών αυτών και συνέβαλε στην τελική ανάγνωση της δομής της εικόνας. Η συγκεκριμένη εργασία διαφέρει με την μεθοδολογία που αναφέρθηκε προηγουμένως, διότι δεν έδωσε έμφασή στον ξεχωριστό προσδιορισμό των περιοχών της κάθε εικόνας αλλά στην απομόνωση των πυρήνων της εικόνας κακοήθειας.

Στο [90] εφαρμόστηκε η μέθοδος του ταξινομητή της ελάχιστης απόστασης και έγινε μία έρευνα για τον προσδιορισμό των όγκων τύπου αστροκυτώματος χαμηλής κακοήθειας, σχετικά με το πόσο επιθετικοί είναι. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης χαρακτηρίζουν τον ταξινομητή k -πλησιέστερων γειτόνων (για $k=3$) βοήθησε να διαφοροποιηθούν οι μη συνηθισμένοι όγκων αστροκυτώματος από τους συνηθισμένους όγκους. Αντίθετα, στη παρούσα εργασία χρησιμοποιείται ο παραμετρικός ταξινομητής Gaussian Naïve Bayesian σε σχέση με τον μη παραμετρικό ταξινομητή k -πλησιέστερων γειτόνων.

Στο [91] αναλύεται μια μεθοδολογία για την ταξινόμηση ιστοπαθολογικών εικόνων αναφορικά με τη κακοήθεια εγκεφάλου, στην οποία εφαρμόζεται ένα μοντέλο CNN και SVM. Το ποσοστό επιτυχίας της συγκεκριμένης μεθόδου ήταν 97.5% και σε αυτό έπαιξε καθοριστικό παράγοντα η εκπαίδευση του μοντέλου CNN με πλήθος εικόνων, ενώ στη παρούσα εργασία χρησιμοποιήθηκε μικρός αριθμός εικόνων για την εκπαίδευση του ταξινομητή και εφαρμόστηκε ένας πιο απλοϊκός ταξινομητής.

ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΣΗ ΕΙΚΟΝΑΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΔΕΙΞΗ,
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΒΑΘΜΟ
ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εμφανίζει κάποιες διαφορές σε σύγκριση με παρόμοιες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί στο παρελθόν, όσο αναφορά τον τρόπο που πραγματοποιείται η τμηματοποίηση, η ταξινόμηση αλλά και ως προς το ποσοστό ακρίβειας της ταξινόμησης. Ειδικότερα, έγινε αξιοποίηση των έτοιμων εφαρμογών που προσφέρει το περιβάλλον του Matlab όπως το Classification Learner App, ο πίνακας Validation Confusion Matrix, η ROC καμπύλη και απεικόνιση με τη βοήθεια του διαγράμματος Scatter Plot. Οι παραπάνω εφαρμογές έπαιξαν καθοριστικό ρόλο στον υπολογισμό της ακρίβειας του ταξινομητή και στην απεικόνιση συμπερασματικών διαγραμμάτων.

Όσο αναφορά το Classification Learner App, αξιοποιήθηκε η μέθοδος της διασταυρούμενης επικύρωσης, Cross Validation για $k=4$. Μέσω της εφαρμογής της διασταυρούμενης επικύρωσης, γίνεται εντατική εκπαίδευση και επικύρωση των δεδομένων, τα οποία αντλούνται από το φύλλο Excel που είχε δημιουργηθεί προηγουμένως. Αυτή η διαδικασία επαναλαμβάνεται 4 φορές αλλά το μεγαλύτερο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι απαιτείται αρκετός χρόνος για να εκτελεστεί, επειδή το μοντέλο πρέπει να εκπαιδευτεί επανειλημμένα. Επιπρόσθετα, στη προσπάθεια εφαρμογής της καταλληλότερης μεθόδου ταξινόμησης, δοκιμάστηκε και η μέθοδος holdout, η οποία τελικά δεν είχε καλή ακρίβεια ταξινόμησης. Αυτό υποδηλώνει ότι η μέθοδος αυτή, διαχωρίζει τα δεδομένα τυχαία σε δύο υποσύνολα ίδιας αναλογίας για να πραγματοποιηθεί η εκπαίδευση και επικύρωση. Μπορεί να αποτελεί μία μέθοδο που μειώνει το χρόνο εκτέλεσης σε μεγάλα σύνολα, αλλά το βασικό της μειονέκτημα είναι ότι τα αποτελέσματα της είναι πολλές φορές λανθασμένα.

Συμπερασματικά, η μεθοδολογία που εφαρμόστηκε στην συγκεκριμένη εργασία δεν ήταν το ίδιο αποτελεσματική με προηγούμενες μεθόδους. Ωστόσο, τα αποτελέσματα της ήταν ικανοποιητικά δεδομένου του μικρού αριθμού εικόνων κακοήθειας που χρησιμοποιήθηκαν ως δεδομένα αλλά και του υπολογισμού μόνο των μορφολογικών χαρακτηριστικών των εικόνων. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μεγάλο περιθώριο βελτίωσης μέσω του υπολογισμού επιπλέον χαρακτηριστικών, όπως τα χαρακτηριστικά υφής και αρχιτεκτονικής.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΦΟΡΑ

- [1] The American Cancer Society (2020). Cancer Facts & Figures, the CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012-2016.
- [2] Adult central nervous system tumors treatment (2017). National Cancer Institute. Available at: <https://www.cancer.gov/types/brain/patient/adult-brain-treatment-pdq> [Accessed Oct. 13, 2017].
- [3] Brain Tumors, Types of Brain Tumors. Available at: www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Brain-Tumors
- [4] Hines T. Anatomy of the Brain (2018). Mayfield Clinic, Cincinnati, Ohio Available at: <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm>
- [5] Ugonma C., Is a Headache a Sign of a Brain Tumor? (2018).
- [6] Stroke, Definition, Treatment, Prognosis (2005). National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Available at: www.ninds.nih.gov/Disorders/All-Disorders/Stroke-Information-Page
- [7] Bhargava D. Hansa, Brain Aneurysm (2020). Available at: www.webmd.com/brain/brain-aneurysm
- [8] Pooler, Porth Pathophysiology: Concepts of Altered Health States (2009). Lippincott W.& W., Charlotte p. 1256. ISBN 9781605477817.
- [9] Pryse-Phillips, W., Companion to Clinical Neurology. Epidural hemorrhage (epidural hematoma, extradural hemorrhage, or hematoma). Bleeding outside the outermost layer of the dura mater, which is thus stripped away from the inner table of the skull or spinal canal (2009). Oxford University. p. 335. ISBN 9780199710041.
- [10] Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage (2015). Stroke 46:2032-60.
- [11] Fewel M.E., Thompson B.G., Hoff J.T. (2013).: Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: a review., Neurosurgery Focus 15.
- [12] Evans R.W., Acute mild traumatic brain injury (concussion) in adults. Available at: www.uptodate.com/contents/search. [Accessed Nov. 22, 2019].
- [13] Seunggu H, Kandola A (2018). Cerebral edema: Everything you need to know.
- [14] Tan A., Ashley D., López G., Malinzak M., Friedman H., Khasraw M., Management of glioblastoma: State of the art and future directions.

- [15] Van de Beek D., de Gans J., Tunkel A. R., & Wijdicks, E. F. M. (2006). Community-Acquired. Bacterial Meningitis in Adults. *New England Journal of Medicine*, 354(1), 44–53. doi:10.1056/nejmra052116
- [16] Understanding Brain Tumours. A guide for people with brain or spinal cord tumours, their families and friends. Diagnosing a brain tumour. Available at: www.cancervic.org.au/cancer-information/types-of-cancer/brain_tumour/diagnosing_brain_spinal_cord_t.html
- [17] Brain Tumor: Types of Treatment. Available at: www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/types-treatment
- [18] Anatomy of the Brain. Available at: www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain
- [19] Anatomy of the Brain. Available at: www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-reatlments/Anatomy-of-the-Brain
- [20] Zuber T, (2012). Dictionary of Cancer Terms., National Cancer Institute. WebMD Medical Reference: "Breast Biopsy."
- [21] Ασπιώτης. Ν (1976). *Φυσιολογία του ανθρώπου*. Θεσσαλονίκη, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο. σελ. 104. Available at: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%95%CE%B3%CE%BA%CE%AD%CF%86%CE%B1%CE%BB%CE%BF%CF%82>
- [22] The cerebrum. Available at: https://my-ms.org/anatomy_brain_part1.htm
- [23] Brain hemispheres Available at: <https://courses.lumenlearning.com/waymaker-psychology/chapter/the-brain-and-spinal-cord/>
- [24] Brain anatomy and how the brain works. Available at: www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/anatomy-of-the-brain
- [25] Hines T. Anatomy of the brain Available at: <https://mayfieldclinic.com/pe-anatbrain.htm> [Accessed April, 2018].
- [26] Jana Vasković, MD Meninges of the brain and spinal cord [Accessed 22 July, 2022]. Available at: www.kenhub.com/en/library/anatomy/meninges-of-the-brain-and-spinal-cord
- [27] Guy-Evans O., The Anatomy of the Brain Ventricles. Cavities in the brain where protective fluid is made and stored. Available at: www.simplypsychology.org/brain-ventricles.html [Accessed March 15, 2022]

- [28] Stereotactic biopsy (2016). Retrieved from urmc.rochester.edu/neurosurgery/specialties/neurooncology/treatments/stereotactic-biopsy.aspx
- [29] Biopsy — What to expect (2019). Available at: www.cancer.net/navigating-cancer-care/diagnosing-cancer/tests-and-procedures/biopsy [Accessed Oct. 20, 2016]
- [30] Biopsy for brain and spinal cord tumors. Retrieved from www.cancerresearchuk.org/about-cancer/brain-tumours/getting-diagnosed/tests/biopsy Last reviewed: [21 Mar 2019]
- [31] Stereotactic biopsy (2016). Available at: www.urmc.rochester.edu/neurosurgery/services/brain-spinal-tumor/treatments/stereotactic-biopsy.aspx
- [32] McPherson C, and DiNapoli V, (2018). Mayfield Clinic, Cincinnati, Ohio Available at: <https://mayfieldclinic.com/pe-brainbiopsy.htm>
- [33] Litin S., Mayo Clinic Family Health Book, 5th Edition, Available at: www.mayoclinic.org/diseases-conditions/brain-tumor/symptoms-causes/syc-20350084 B6
- [34] McPherson C, Mayfield Clinic, Cincinnati, Ohio Available at: www.mayfieldclinic.com/pe-glioma.htm [Accessed 12.2018]
- [35] Brain Cancer. Available at: www.cancerquest.org/patients/cancer-type/brain-cancer
- [36] Siracusa R1, Fusco R1, Cuzzocrea S1,2., (2019), Astrocytes: Role and Functions in Brain Pathologies, 1Department of Chemical, Biological, Pharmaceutical and Environmental Science, University of Messina, Messina, Italy, 2Department of Pharmacological and Physiological Science, Saint Louis University School of Medicine, Saint Louis, MO, United States. *Front. Pharmacol.* Available at: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01114> [Accessed 27 September 2019]
- [37] Hooker E. A. Brain Neoplasms, Pathophysiology. Department of Health Services Administration, Xavier University, Cincinnati, Ohio. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/779664-overview#a6>
- [38] R. Binder, Neurologically silent brain tumors in psychiatric hospital admissions: three cases and a review, *J Clin Psychiatry*.
- [39] Underwood JCE. (2004). Carcinogenesis and neoplasia. In *General, and systematic pathology*. JCE Underwood (ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, pp 223-262.

- [40] Louis D.N., Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W.K., Ohgaki K, Wiestler O.D., Kleihues P, Ellison D.W. *Acta Neuropathol.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. 2016 Jun;131(6):803-20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
- [41] De Vita VT, Hellman S, Rosenberg S A(eds). *Cancer principles and practice of oncology.* 7th edition. Lippincott Williams & Wilkins
- [42] Halloran O', Guyers K, Henderson J (eds) (2004). *Notes on Anatomy and Oncology.* Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto.
- [43] Jana M., Dasgupta S., Ghorpade A., Pahan K (2008). Astrocytes, Oligodendrocytes, and Schwann Cells. In: Gendelman H.E., Ikezu T. (eds) *Neuroimmune Pharmacology.* Springer, Boston, MA. Available at: https://doi.org/10.1007/978-0-387-72573-4_8
- [44] Kleihues, P., Burger, P. C., & Scheithauer, B. W. (1993). *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System.* doi:10.1007/978-3-642-84988-6
- [45] Edge, S. B. & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6), 1471–1474. doi:10.1245/s10434-010-0985-4
- [46] V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. (2015). *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* (10th edition) Lippincott, Williams and Wilkins.
- [47] Brain tumors (primary) and brain metastases in adults (2018). National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng99>.
- [48] Astrocytoma Brain Tumors, Overview. Available at: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/a/astrocytoma-brain-tumors.html>
- [49] Astrocytoma, General Discussion. Available at: <https://rarediseases.org/rare-diseases/astrocytoma/>
- [50] Dong X, Noorbakhsh A, Hirshman B,R, Zhou T, Tang J,A, Chang D.C., Carter B.S, Chen C.C. Survival trends of grade I, II, and III astrocytoma patients and associated clinical practice patterns between 1999 and 2010: A SEER-based analysis. *Neuro-Oncology Practice* 3(1), 29 –38, 2016 doi:10.1093/nop/npv016. Advance Access date [1 July 2015]

[51] Reardon D.A., Rich J.N., Friedman H.S., Bigner D.D (2006). Recent advances in the treatment of malignant astrocytoma. ;24(8):1253-65. J Clin Oncol. 2006 Mar 10;24(8):1253-65. doi: 10.1200/JCO.2005.04.5302.

[52] Davis F.G., McCarthy B.J (2000). Epidemiology of brain tumors. Curr Opin Neurol.;13(6):635-640

[53] MacDonald T, Packer R.J (2004). Pediatric astrocytoma. Medscape. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/985927-overview> [Accessed May 12, 2015.]

[54] Davidson M. W. and Abramowitz M., Optical Microscopy. Available at: <https://micro.magnet.fsu.edu/primer/opticalmicroscopy.html>

[55] Compound Light Microscope. Optics, Magnification and Uses. Available at: www.microscopemaster.com/compound-light-microscope.html

[56] Ξενάκη, Σ., (2012). Ανάπτυξη Συστήματος Αυτόματης Ταξινόμησης Όγκων Εγκεφάλου σε Πλατφόρμα Τηλεπαθολογίας με Βάση Ιστοπαθολογικές Εικόνες. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

[57] Οπτικό μικροσκόπιο. Οδηγίες Χρήσης. Available at: http://www.biology.uoc.gr/courses/BIO102_zoologia/For%20website/LAB01.%20Introduction%20to%20the%20lab.pdf Πανεπιστήμιο Κρήτης. Τμήμα Βιολογίας. Εργαστήριο Μικροσκοπίας.

[58] Numerical Aperture and Resolution. Available at: www.olympus-lifescience.com/en/microscope-resource/primer/anatomy/numaperture/

[59] How to find the magnification at the microscope. Available at: https://realonomics.net/how-to-find-the-magnification-of-a-microscope/#How_To_Find_The_Magnification_Of_A_Microscope

[60] Total Magnification. Available at: www.cas.miamioh.edu/mbiws/microscopes/magnification.html

[61] The Rayleigh Criterion for Microscope Resolution. Available at: www.edinst.com/blog/the-rayleigh-criterion-for-microscope-resolution/

[62] Depth of field and depth of focus. Available at: www.microscopyu.com/microscopy-basics/depth-of-field-and-depth-of-focus

[63] Το οπτικό μικροσκόπιο. Κεφάλαιο 2. Available at: www.biology.uoc.gr/courses/BIOL493/documents/Microscopy4.pdf

[64] Μικροσκοπία φθορισμού. Available at: www.biology.uoc.gr/courses/BIOL493/documents/Microscopy5.pdf

- [65] Scarpelli M., Bartels P., Montironi R., Galluzzi C., and Thompson D., (1994). Morphometrically assisted grading of astrocytomas. *Analytical and quantitative Cytology and Histology*, vol. 16, pp. 351-356,
- [66] Decaestecker C., Salmon I., Dewitte O., Camby I., Van Ham P, Pasteels J.L., Brotchi J and Kiss R., (1997). Nearest-neighbor classification for identification of aggressive versus nonaggressive low-grade astrocytic tumors by means of image cytometry-generated variables, *Journal of Neurosurgery*, vol. 86, pp. 532-7.
- [67] Hanninen P.E., Soini J.T., and Soini E. (1999). Photon-burst analysis in two-photon fluorescence excitation flow cytometry. *Cytometry*, vol. 36, pp. 183-8.
- [68] Akamine S., Kuwano H., and Yamada H (1996). Scanning near-field optical microscope using an atomic force microscope cantilever with integrated photodiode. *Applied Physics Letters*, vol. 68, pp. 579.
- [69] Inoue S. and Spring K.R (1997). *Video Microscopy: The Fundamentals*, 2nd ed: Plenum Publishing Corporation, 1997.
- [70] Abramowitz M, Davidson M.W. Image Formation. Available at: www.olympus-lifescience.com/pt/microscope-resource/primer/anatomy/image/
- [71] Rafael C. Gonzalez and Richard E. Woods, (2002). "Digital Image Processing, british, Prentice-Hall".
- [72] Κόλλιας Σ. Δ. (2001). "Επεξεργασία, ανάλυση και τεχνολογία εικόνων και Βίντεο", Σημειώσεις ΕΜΠ, Αθήνα 2001.
- [73] Κωτσαρίδου Ε. Ποιότητα Ιατρικής Εικόνας. Εργαστήριο ιατρικής φυσικής. Τμήμα ιατρικής. Πανεπιστήμιο Πατρών. Available at: <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/PHY1916/%CE%A0%CE%BF%CE%B9%CF%8C%CF%84%CE%B7%CF%84%CE%B1%20%CE%99%CE%B1%CF%84%CF%81%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82%20%CE%95%CE%B9%CE%BA%CF%8C%CE%BD%CE%B1%CF%82%20%CE%94%CE%B5%CE%BA.%202020.pdf>
- [74] Dinc I., Dinc S., Sigdel M., Sigdel M.S., Aygun R., Pusey. M. DT-Binarize: A decision tree based binarization for protein crystal images, Chapter 12.
- [75] Ατντζουλάτος Α. (2017). Επεξεργασία εικόνας στο περιβάλλον Matlab/Simulink, ΤΕΙ Πελοποννήσου, Σχολή Τεχνολογικών εφαρμογών, Τμήμα Μηχανικών Πληροφορικής.

- [76] Agrawal, P., Shriwastava, S. K., & Limaye, S. S. (2010). *MATLAB implementation of image segmentation algorithms. 2010 3rd International Conference on Computer Science and Information Technology*. doi:10.1109/iccsit.2010.5564131 10.1109/ICCSIT.2010.5564131
- [77] P. Spyridonos, D. Cavouras, P. Ravazoula, and G. Nikiforidis, (2002). "Neural network-based segmentation and classification system for automated grading of histologic sections of bladder carcinoma" *Analytical Quantitative Cytology and Histology*, vol. 24, pp. 317-24
- [78] Mouroutis. T, S. Roberts., and Bharath.A, (1998). "Robust cell nuclei segmentation using statistical modelling.," *Bioimaging*, vol. 6, pp. 79-91
- [79] Van de Wouwer. G, Weyn. B, Scheunders. P, Jacob. W, Van Marck. E, and V. D. D, (2000). "Wavelets as chromatin texture descriptors for the automated identification of neoplastic nuclei," *Journal of Microscopy*, vol. 97, pp. 25-35
- [80] Aggarwal N., Agrawal R.K.,(2012). First and Second Order Statistics Features for Classification of Magnetic Resonance Brain Images. DOI:[10.4236/jsip.2012.32019](https://doi.org/10.4236/jsip.2012.32019)
- [81] Sparks R., Madabhushi A., Explicit shape descriptors: Novel morphologic features for histopathology classification.
- [82] N. Street, Cancer diagnosis and prognosis via linear programming based machine learning, P.hD, Madison: University of Wisconsin, 1994.
- [83] Glotsos D. phd thesis: Development of new machine learning methods for medical image processing and analysis. Chapter 4. Segmentation. Computer-assisted microscopy: pattern recognition system, 4.2 Segmentation. University of patras school of health sciences faculty of medicine.
- [84] Νάννος Ν. (2011) Ανάπτυξη εξελιγμένων αλγορίθμων για την ψηφιακή επεξεργασία και ανάλυση κυτταροπαθολογικών εικόνων με χρήση πλατοφόρμας matlab. Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο Σχολή Ηλεκτρολόγων Μηχανικών και Μηχανικών Υπολογιστών Τομέας Συστημάτων Μετάδοσης Πληροφορίας και Τεχνολογίας Υλικών
- [85] G. Wang, W. Li, M.A. Zuluaga, R. Pratt, P.A. Patel, M. Aertsen, T. Doel, A.L. David, J. Deprest, S. Ourselin, T. Vercauteren, (2018): "Interactive medical image segmentation using deep learning with image-specific fine-tuning", *IEEE Transactions on Medical Imaging*.
- [86] J. Ker, L. Wang, J. Rao, T. Lim, (2018): "Deep learning applications in medical image analysis", *IEEE Access* 6, 937589.

[87] Nisbet, Gary Miner, Ken Yale (2018): “Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications (Second Edition)”. Academic Press, Pages 169-186, ISBN 9780124166325, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416632-5.00009-8>.

[88] https://datacadamia.com/data_mining/naive_bayes

[89] <https://developers.google.com/machine-learning/crash-course/classification/roc-and-auc>

[90] Decaestecker, C., Salmon, I., Dewitte, O., Camby, I., Van Ham, P., Pasteels, J., Brotchi, J., & Kiss, R. (1997). Nearest-neighbor classification for identification of aggressive versus nonaggressive low-grade astrocytic tumors by means of image cytometry-generated variables, *Journal of Neurosurgery*, 86(3), 532-537. Retrieved Jan 12, 2022, from <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/86/3/article-p532.xml>

[91] Xu, Y., Jia, Z., Zhang, F., Ai, Y., Lai, M., & Chang, E. C. (2014). Deep convolutional activation features for large brain tumor histopathology image classification. *Brain Tumor Digital Pathology Challenge*, 25-29.

[92] Ertosun, M. G., & Rubin, D. L. (2015): “Automated Grading of Gliomas using Deep Learning in Digital Pathology Images: A modular approach with ensemble of convolutional neural networks”. *AMIA ... Annual Symposium proceedings. AMIA Symposium, 2015*, 1899–1908.

[93] Barker, J., Hoogi, A., Depeursinge, A., & Rubin, D. L. (2016). Automated classification of brain tumor type in whole-slide digital pathology images using local representative tiles. *Medical image analysis*, 30, 60–71. <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.12.002>