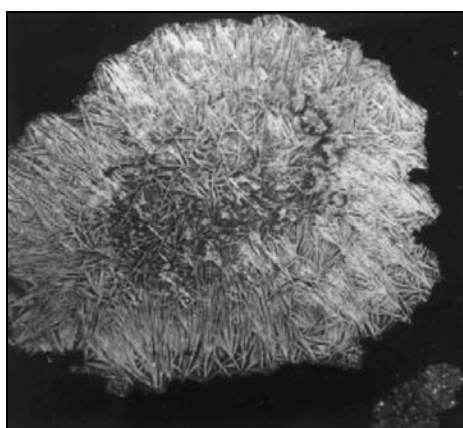


## КОМПЬЮТЕРНАЯ СИСТЕМА АНАЛИЗА ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИСТАЛЛОГРАММ

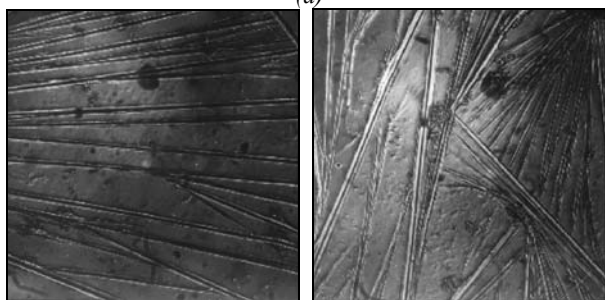
### Введение

В последние годы применение компьютерных методов обработки медико-диагностических изображений стало одним из важнейших инструментов научных исследований и повышения эффективности ранней диагностики глазных заболеваний.

В данной работе описывается автоматизированная, система диагностики патологических изменений в органах зрения на основе анализа кристаллограмм слезной жидкости (рис. 1).



(а)



(б)

Рис. 1. Кристаллизация слезной жидкости в присутствии хлорной меди: (а) - изображение всего кристалла, (б) - увеличенные фрагменты

Слезная жидкость является индикатором нарушения обменных процессов при различной патологии органа зрения. С биохимической точки зрения слеза представляет собой многокомпонентную химическую систему. Биохимические исследования позволяют оценить только некоторые ее показатели.

Известные лабораторные тесты, требуют значительного количества исследуемой жидкости, дорогостоящего лабораторного оборудования и реактивов. В настоящее время невозможно провести одновременное тестирование слезы на наличие всех составляющих ее компонентов. Поэтому сейчас представляют интерес для клиницистов диагностические методики, позволяющие оценить структурные нарушения исследуемой биологической жидкости доступными способами. В основу наших исследова-

ний был взят кристаллографический метод, дающий представление о фундаментальной картине структуры веществ. Он рекомендован в широкую медицинскую практику как дополнительный тест для дифференцированной диагностики воспалительных, опухолевых и дистрофических заболеваний органа зрения.

Основные принципы кристаллографического метода были разработаны Т.Е. Ловицем в 1804 году. В офтальмологии он стал широко применяться в последнее десятилетие.

Существует несколько способов получения кристаллограмм. В одном из них в слезную жидкость до высушивания вводится кристаллообразующая жидкость (см. рис. 1). Метод кристаллизации слезы в присутствии хлорной меди был разработан О.Б. Ченцовой с соавторами в 1988 г. [1]. Данная методика считается значительно более чувствительной, чем другие и используется нами в системе анализа кристаллограмм. В другом варианте биологическая жидкость высушивается и далее проводится микроскопия сухого остатка (рис. 2).



(а)

(б)

Рис. 2. Чисто высушенная слеза: (а) - норма, (б) - патология

В основу данной системы взята методика кристаллографического исследования слезы с использованием классификационных диагностических признаков.

Визуально очень сложно, а иногда и просто невозможно выделить ведущие патологические признаки. В связи с этим возникла задача применения компьютерных методов анализа изображений кристаллов слезной жидкости. Использование этих технологий открывает совершенно новые возможности. Автоматизированный анализ является более объективным и дает возможность получать не только качественную, но и количественную оценки структурных нарушений кристаллограмм.

Цель настоящих исследований - разработка методов автоматизированного анализа кристаллограмм, исследование их диагностической ценности, разработка эффективных методов формализации

медико-диагностических признаков и формирования количественных вероятностных оценок патологии на основе разработанной системы признаков классификации кристаллограмм. Результатом работы системы диагностики является интегральная оценка вероятности патологии исследуемой кристаллограммы, объединяющая все критерии классификации.

### 1. Критерии классификации изображений кристаллограмм

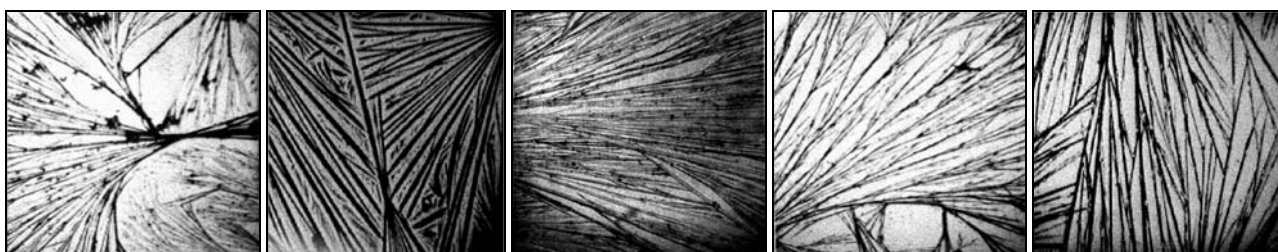
С помощью методики, разработанной сотрудниками кафедры офтальмологии Медицинской академии г. Волгограда, на основе анализа изображений кристаллограмм, априори разделенных врачом-офтальмологом на нормальные и имеющие патологии, были выделены глобальные диагностические признаки классификации кристаллограмм, используемые для экспертной оценки патологии глаза.

Согласно данной методике при отсутствии глазных заболеваний различного рода кристалл слезы

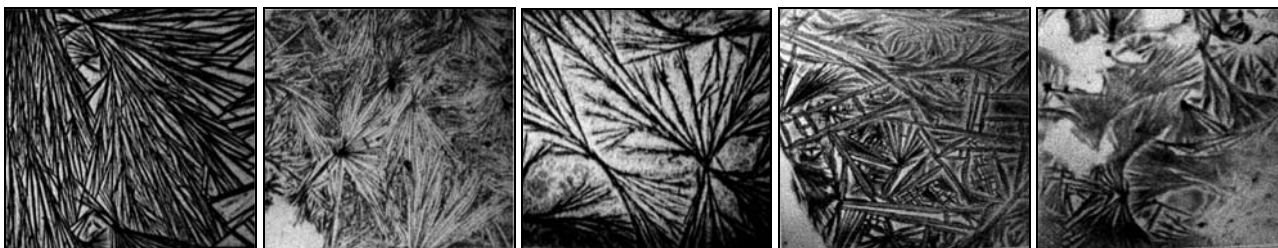
является прозрачным, содержит длинные, тонкие, преимущественно одного направления лучи, которые имеют четкие границы и исходят из единого центра, имеющегося на изображении или из невидимого, воображаемого центра. При патологии лучи отличаются неровными контурами, кристаллы непрозрачны, наблюдается много поломок, наростов, большой разброс направлений линий кристаллов, на изображении имеется множество центров, из которых исходят лучи. Отличительной особенностью патологии является также большая густота расположения кристаллов на единице площади (рис. 3).

На основе экспертных оценок выделены несколько формальных признаков, позволяющих проинвестировать классификацию кристаллограмм:

- однонаправленность лучей кристалла ( $K_1$ );
- относительная площадь участков с качественными лучами кристалла ( $K_2$ );
- густота лучей ( $K_3$ );
- прозрачность кристалла ( $K_4$ ).



Кристаллограмма слезы в норме



Кристаллограммы с патологией

Рис. 3. Характерные изображения кристаллограмм слезной жидкости в норме и при патологических изменениях органа зрения

## 2. Математическое описание диагностических признаков

Большинство из рассматриваемых в данной работе признаков классификации кристаллограмм базируются на понятии поля направлений. Поэтому рассмотрим основные определения и методы, используемые для построения и анализа полей направлений.

### 2.1. Метод поля направлений

Рассмотрим функцию яркости изображения, которую будем считать гладкой. Рассмотрим множество кривых на плоскости, соответствующих константным значениям функции яркости изображения. Множество направлений касательных к этим кривым образует поле направлений:

$$\operatorname{tg} \psi(x, y) = -\frac{\partial I(x, y) / \partial x}{\partial I(x, y) / \partial y}, \quad 0 \leq \psi(x, y) < \pi.$$

Очевидной является связь поля направлений с градиентом функции интенсивности: угол  $\psi(x, y)$  задает направление, перпендикулярное вектору градиента  $(\partial I(x, y) / \partial x, \partial I(x, y) / \partial y)$ .

Характерным отличием поля направлений от поля углов вектора градиента является область значений:  $[0, \pi)$  в отличие от  $[0, 2\pi)$  что сказывается на арифметических свойствах поля направлений и приводит к тому, что традиционные методы обработки изображений (линейная обработка окном, нелинейная фильтрация, и т.п.) не могут быть непосредственно применены к полям направлений. Для по-

строения алгоритмов сглаживания поля направлений и выделения «контуров» на поле направлений предлагается ввести понятие комплексного поля направлений:

$$\hat{\psi}(x, y) = w(x, y) \exp(i2\psi(x, y)), \quad 0 \leq w(x, y) \leq 1.$$

Весовая функция  $w(x, y)$  имеет физический смысл достоверности (выраженности, надежности определения) поля направлений в данной точке. Она должна принимать максимальное значение, равное 1, на участках изображения с отчетливо выраженным направлением периодической структуры. Такими участками являются области с резкими перепадами яркости (контуры). Минимального значения, равного нулю, весовая функция должна достигать на участках с постоянной яркостью. Поэтому весовую

функцию можно определить на основе градиента функции яркости следующим образом:

$$w(x, y) = \frac{(\partial I(x, y) / \partial x)^2 + (\partial I(x, y) / \partial y)^2}{I + (\partial I(x, y) / \partial x)^2 + (\partial I(x, y) / \partial y)^2}. \quad (1)$$

С использованием комплексного поля направлений легко записать алгоритм линейной фильтрации (сглаживания) поля направлений на основе усреднения по скользящему окну:

$$\hat{\hat{\psi}}(x, y) = \frac{1}{|D|} \iint_D \hat{\psi}(x-u, y-u) dudv.$$

Различные методы построения поля направлений подробно изложены в [2]. Иллюстрация поля направлений кристаллограммы приведена на рисунке 4.

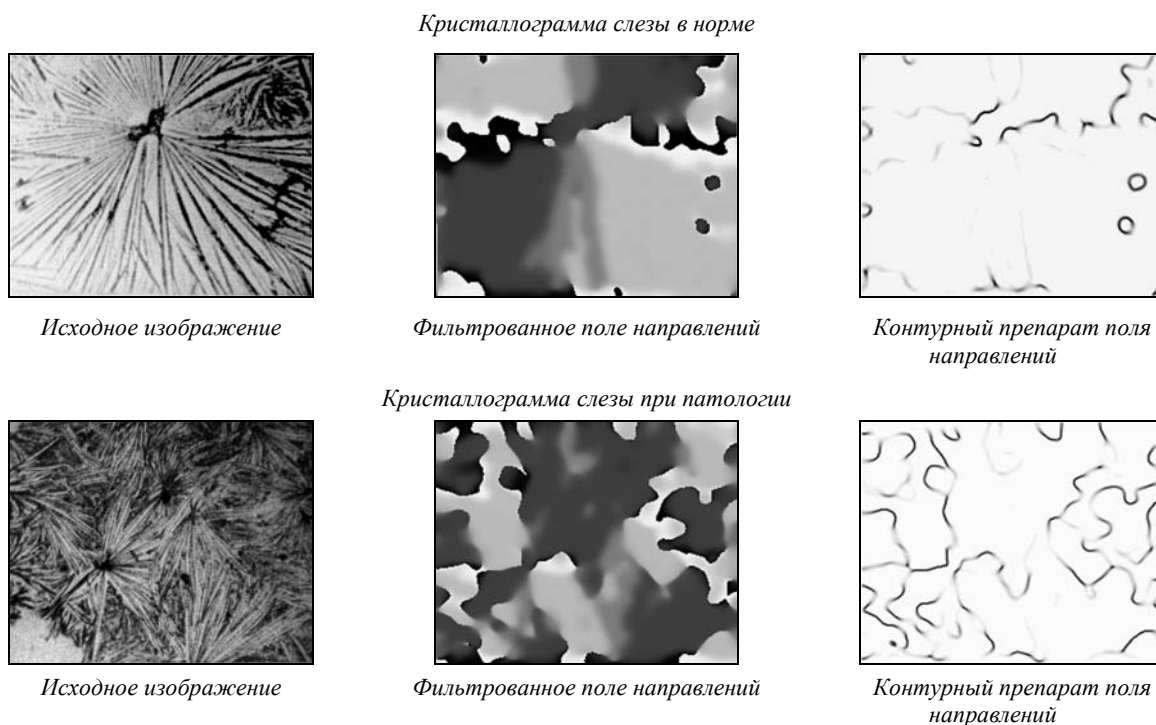


Рис. 4. Иллюстрация критерия однонаправленности

Для обнаружения скачков поля направления (контуров) целесообразно использовать квадрат модуля градиента комплексного поля направлений:

$$\gamma(x, y) = |\Delta \hat{\psi}(x, y)|^2.$$

При единичной весовой функции  $w(x, y) = 1$  получаем

$$\gamma(x, y) = \left( \frac{\partial \sin \psi(x, y)}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial \sin \psi(x, y)}{\partial y} \right)^2 + \left( \frac{\partial \cos \psi(x, y)}{\partial x} \right)^2 + \left( \frac{\partial \cos \psi(x, y)}{\partial y} \right)^2. \quad (2)$$

### 2.2. Критерий однонаправленности лучей кристалла слезы

Кристаллограммы слезной жидкости при отсутствии патологических изменений в органах зрения

характеризуются явно выраженной однонаправленностью лучей кристалла, то есть имеют небольшой разброс направлений лучей (см. рис. 3а). В формализованном виде данный критерий классификации выразим коэффициентом однонаправленности лучей. Эта величина вычисляется на основе анализа фильтрованного поля направлений изображения кристаллов.

За коэффициент однонаправленности кристаллограммы  $K_1$  будем принимать среднее по изображению значение величины (2). Контурная характеристика поля направлений показана на рис. 4.

### 2.3. Критерий относительной площади участков с четкими линиями

На рис. 3 видно, что изображение кристаллограмм слезной жидкости неоднородно: существуют участки с нечеткими размытыми линиями, иногда имеются крупные однородные пятна.

При патологических изменениях наблюдается увеличение относительной площади этих участков.

Весовая функция комплексного поля направлений (1) принимает большие значения в областях изображения, где линии выражены отчетливо (см. п.2.1). Поэтому введем критерий оценки областей с качественными линиями по относительной площади участков с наибольшим весом. Из экспериментальных исследований установлено пороговое значение веса, разделяющее области с

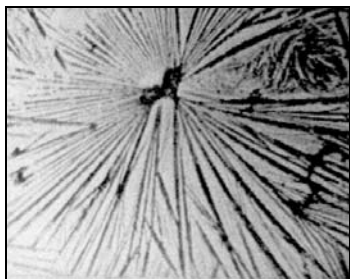
явно выраженной четкостью линий от «плохих» участков.

Алгоритм расчета критерия заключается в пороговой обработке изображения «весов» (рис. 5). Количественным показателем критерия является коэффициент четких линий:

$$K_2 = S_p / S,$$

где  $S$  - площадь всего изображения;  
 $S_p$  - суммарная площадь участков, на которых значение веса не меньше порогового значения.

*Кристаллограмма слезы в норме*



*Исходное изображение*



*«вес» поля направлений*

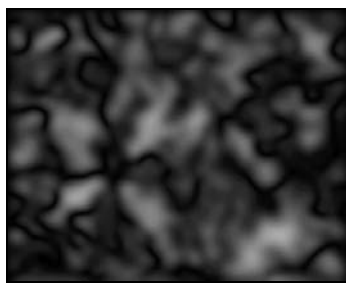


*«вес» поля направлений после пороговой обработки*

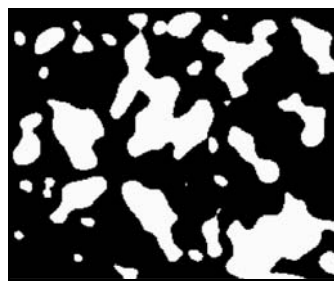
*Кристаллограмма слезы при патологии*



*Исходное изображение*



*«вес» поля направлений*



*«вес» поля направлений после пороговой обработки*

*Рис. 5. Иллюстрация критерия относительной площади участков с четкими линиями*

#### 2.4. Критерий густоты лучей кристалла

В ходе экспериментальных исследований на натуральных изображениях в офтальмологии было отмечено повышение вероятности заболевания при значительном увеличении плотности лучей кристалла. На основании этого был сформулирован признак плотности линий на изображении кристалла.

Его количественное значение можно определить, исходя из частотных свойств функции яркости изображения. В качестве критерия классификации принимается среднее значение густоты лучей кристалла. Усреднение должно проводиться по областям изображения с большим значением весовой функции поля направлений, на которых значение пространственной частоты является достоверным.

Функцию яркости изображения кристаллограммы будем считать локально периодической, допускающей следующую аппроксимацию:

$$I(x,y) = A \sin(\omega_x x + \omega_y y + \phi) + B,$$

где  $\omega_x$ ,  $\omega_y$  - искомые пространственные частоты.

Коэффициент густоты линий определим как среднее значение квадрата пространственной частоты функции яркости кристаллограммы:

$$K_3 = \frac{1}{|D|} \sum_D \omega^2,$$

где  $\omega^2 = \omega_x^2 + \omega_y^2$ ,  $D$  - область четких линий.

#### 2.5. Критерий прозрачности кристаллограммы

Вероятность наличия у человека заболевания глазного дна увеличивается с уменьшением прозрачности кристаллограммы слезы. Введем критерий прозрачности кристалла.

Прозрачность кристаллограммы будем определять, используя вероятностное распределение функции яркости. «Прозрачная» кристаллограмма характеризуется положительным смещением среднего значения яркости  $\bar{I}$  относительно срединного значения  $I_c = (I_{max} + I_{min}) / 2$ , т.е.  $\bar{I} > I_c$ . Для «непрозрачной» кристаллограммы  $\bar{I} < I_c$  (рис.6).

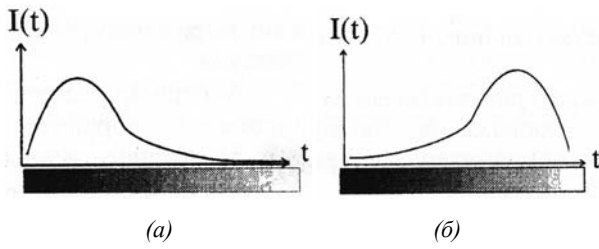


Рис. 6. Распределение яркости для прозрачного (а) и непрозрачного (б) кристалла

Количественным выражением данного критерия является коэффициент:

$$K_4 = (\bar{I} - I_c) / \bar{I}$$

Гистограмма функции яркости вычисляется по областям четких линий. Для уменьшения влияния шумов минимальная и максимальная яркость вычисляются через квантили распределения.

$$I_{max} : P(I > I_{max}) = p_0 / 2$$

$$I_{min} : P(I < I_{min}) = p_0 / 2$$

Где  $p_0 \cong 0,02 \div 0,1$ .

Изображение кристаллограммы характеризуется неравномерной яркостью по полю. С другой стороны, изображения различных кристаллов обладают неодинаковой яркостью фона из-за невозможности обеспечения одинакового равномерного освещения слезной жидкости при фотосъемке и вводе изображения в ПК. Поэтому проводится выравнивание яркости, при котором сохраняется контраст между линиями кристалла и фоном в их окрестности. Все вышеупомянутые вычисления производятся по изображениям с выравненной яркостью.

### 3. Классификация кристаллограмм на основе объединения диагностических признаков

Окончательная оценка вероятности наличия патологии  $P$  зависит от значений вероятностей патологии по каждому отдельно взятому критерию:

$$P = P(P_1, P_2, P_3, P_4),$$

где  $P_i = P(K_i)$  - вероятность нормы при классификации только по  $i$ -тому критерию,  $K_i$  - величина критерия. Вероятность нормы отдельного образца при классификации, проводимой только по  $i$ -тому критерию может быть вычислена следующим образом:

$$P_i = \begin{cases} 1, K_i \geq K_i^H \\ \frac{K_i - K_i^H}{K_i^H - K_i^H}, K_i^H < K_i < K_i^H \\ 0, K_i \leq K_i^H \end{cases} \quad (3)$$

где  $K_i^H$  - порог патологии,  $K_i^H$  - порог нормы,  $K_i$  - значение коэффициента, численно выражающего  $i$ -тый критерий классификации.

Для конкретного признака классификации пороги  $K_i^H$ ,  $K_i^H$  выбираются из условия мини-

мальной ошибки классификации по данному критерию.

Простым способом учета многомерности признакового пространства при классификации является использование взвешенной комбинации значений вероятностей нормы по отдельным критериям:

$$P = P_1 v_1 + P_2 v_2 + P_3 v_3 + P_4 v_4 \quad (4)$$

где  $v_i$  - весовые коэффициенты,  $\sum_i v_i = 1$ .

Экспериментальные исследования, проводимые по указанной методике показывают, что рассмотренные выше признаки имеют различную значимость при диагностике кристаллограммы.

Некоторые кристаллограммы априорно отнесены к патологическим из-за явно выраженного патологического характера только по одному критерию классификации, достаточно важного для диагностики, несмотря на высокие значения вероятностей отсутствия патологии по другим признакам.

На рис. 3 приведены примеры изображений кристаллов слезной жидкости в норме и с патологией. Очевидно, что на одном из изображений кристаллограмм с априорной нормой густота лучей значительно выше, чем на другом. Это приведет к тому, что коэффициент густоты будет достаточно большим, и изображение может быть отнесено к патологии, несмотря на оценку врача, который дал кристаллограмме класс нормы по сильно выраженному признаку однонаправленности лучей кристалла. Таким образом, возрастет вероятность ошибки классификации. Аналогичная ситуация может возникнуть и при исследовании изображений с патологией.

Поэтому введем понятия весового коэффициента вероятности, учитывающего важность (значимость) данного критерия и используем его при объединении критериев классификации. Весовые коэффициенты для каждого критерия берутся пропорционально качеству классификации по данному критерию (частоте совпадений полученных оценок с априорными оценками), причем их сумма равна единице:

$$v_i = n_i / \sum_{i=1}^4 n_i, \quad (5)$$

где  $n_i$  - количество правильной классификации по  $i$ -тому критерию.

Рассмотрим задачу оптимального объединения сформированной системы признаков является построение решающей функции классификации по обучающей выборке кристаллограмм

$$R = \omega_0 + P_1 \omega_1 + P_2 \omega_2 + P_3 \omega_3 + P_4 \omega_4$$

из условия минимума среднеквадратической ошибки аппроксимации функции априорной оценки:

$$I = \sum_{i=1}^N (\omega_0 + \omega_1 P_1^i + \omega_2 P_2^i + \omega_3 P_3^i + \omega_4 P_4^i - f^i)^2 \rightarrow \min_{\omega},$$

где  $f^i$  - априорная оценка (1 - норма, 0 - патология), N - объём выборки.

Для применения полученной решающей функции в качестве вероятности нормы образцов проводим нормализацию к диапазону [0;1] следующим образом:

$$P = \frac{P_1\omega_1 + P_2\omega_2 + P_3\omega_3 + P_4\omega_4}{\omega_1 + \omega_2 + \omega_3 + \omega_4}$$

#### 4. Экспериментальное исследование разработанных алгоритмов анализа кристаллограмм

Для нахождения параметров системы диагностики (границ нормы и патологии в (3), весовых коэффициентов решающей функции (4)) проводилось исследование по обучающей выборке, состоящей из 20 натуральных изображений (10 - норма, 10 - патология). Результаты выборочной классификации показаны в таблице 1. Здесь *тип* соответствует априорной оценке офтальмолога данного изображения (Н - норма, П - патология);  $P_1, \dots, P_4$  - вероятности нормы по соответствующим критериям классификации;  $R_1, R_2$  - результирующая оценка вероятности нормы, полученная разными способами объединения критериев классификации ( $R_2$  - при оптимальном);  $C_1-C_2$  - соответствие результата классификации априорной оценке при пороге 0,6.

Исходя из условия минимума ошибочной классификации, получено пороговое значение вероятности, отделяющее норму от патологии ( $P^0 = 0,60$ ). При объединении критериев первым способом (5) ошибочная классификация составляла 10% (в двух случаях априорной патологии наблюдалась норма). При оптимальном объединении ошибок не наблюдается.

Для исследования качества диагностики системы были проведены испытания на проверочной выборке, состоящей из 105 изображений (34 - нормы, 71 - патология). Используя найденные параметры системы оптимального объединения и оптимальное пороговое значение ( $P^0 = 0,5845$ ), на двух образцах кристаллограмм, имеющие априорную норму на выходе системы получена патология и на 18 образцах с априорной патологией получена норма. Мы предполагаем, что одной из причин ошибочной классификации может являться тот факт, что качество ввода изображения проверочной выборки в ходе эксперимента было выше, чем обучающей, что привело к неоднородности объединенной выборке.

В ходе экспериментальных исследований в сотрудничестве с офтальмологами была найдена вторая причина достаточно большого процента ошибочной классификации на серии кристаллограмм слезной жидкости с априорной патологией. Она состоит в том, что часть признаков, немаловажных для диагностики глазных заболеваний, оказалась за пределом анализа. Они не были обнаружены и формализованы вследствие отсутствия их в обучающей выборке, а также вследствие частичной потери их в процессе ввода изображений (недостаточно высокое

разрешение ввода, потеря информации из-за различного рода шумов). Этими признаками являются более мелкие характеристики лучей кристалла (локальные признаки) (рис. 7):

1. отсутствие центра кристаллизации (рис. 7а);
2. кристаллизация на посторонних включениях (рис. 7б);

Мелкие дефекты кристаллов:

- а) множественные дополнительные включения - природные шумы (признак воспаления и опухоли) (рис. 7в, г);
- б) обильные наросты на лучах кристалла (рис. 7д);
- в) неровные контуры луча (утолщения на концах, выемки на протяжении луча) (рис. 7е).

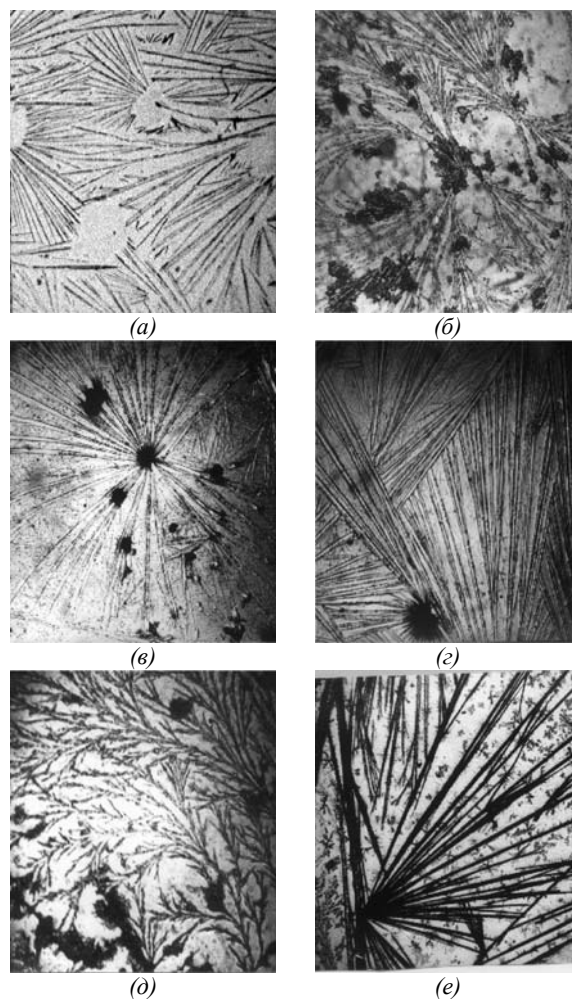


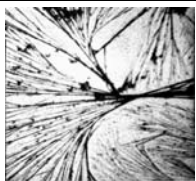
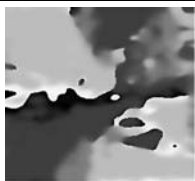

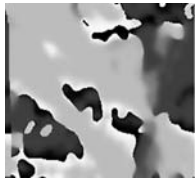

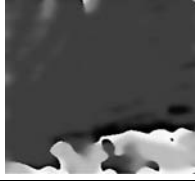
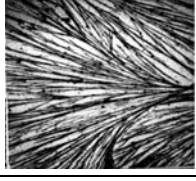

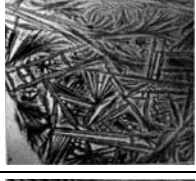
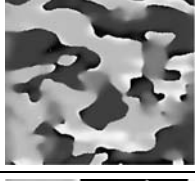


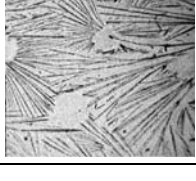
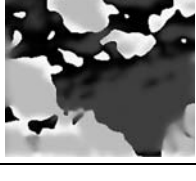
Рис. 7. Примеры кристаллограмм, содержащих локальные признаки патологии

Цель дальнейших наших исследований в данной области - изучение этих признаков диагностики, попытка их формализации.

#### Заключение

Компьютерная система анализа диагностических кристаллограмм реализована в операционной системе Windows 3.1 в программной среде Borland C++ 4.5 с использованием объектно-ориентированной библиотеки ObjectWindows2.0.

Таблица 1  
 Результаты классификации по обучающей выборке

Изображение	Поле направлений	Тип	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	R <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>
		Н	0,634	0,4	0,964	1	0,72	+	0,736	+
		П	0,466	0,4	0,896	0,294	0,47	+	0,587	
		Н	0,846	1	0,816	1	0,924	+	0,86	+
		Н	1	1	0,44	0,294	0,72	+	0,783	+
		П	0	0	1	0	0,15	+	0,319	+
		Н	0,863	1	0,476	0,824	0,83	+	0,751	
		П	0,614	0,525	0,456	1	0,67	-	0,576	+

Глобальная диагностика, взятая в основу данной системы, позволила выделить из множества кристаллограмм группы нормы и патологии, определить количественное выражение того или иного глобального признака классификации кристаллограммы. Более детальная обработка на основе дополнительной серии признаков позволит в дальнейшем перейти к дифференциальной диагностике, т.е. выявлять отдельные группы заболеваний: опухоли, дистрофические и воспалительные заболевания.

#### Литература

1. Ченцова О.Б., Прокофьева Г.Л. Кристаллографический метод обследования при некоторых заболеваниях глаз // Методические рекомендации. М.: 1988г.
2. Ильясова Н.Ю., Устинов А.В., Храмов А.Г. Методы анализа дактилоскопических изображений на основе поля направлений // Научное приборостроение, т.3, стр 89-101, Санкт-Петербург: 1993г.
3. Khonina S.N., Kotlyar V.V., Soifer V.A., Dvoryanova T.P. Optical-digital method for detecting distortions of microcrystal structure on a tear crystallogram // Proceedings SPIE, vol. 2363. pp. 249-255.