

STABILIREA DE BAZE DE DATE PENTRU DIAGNOSTICAREA HEPATITELOR VIRALE PRIN ANALIZA IMAGINILOR FICATULUI OBȚINUTE PRIN TOMOGRAFIERE

Teză destinată obținerii
titlului științific de doctor inginer
la
Universitatea "Politehnica" din Timișoara
în domeniul INGINERIE MECANICĂ
de către

Ing. Adriana ALBU

Conducător științific:
Referenți științifici:

prof.univ.dr.ing. Doina DRĂGULESCU
prof.univ.dr.ing. Mircea PETRESCU
conf.dr. Emilia NICOARĂ
prof.univ.dr.ing. Nicolae ROBU

Ziua susținerii tezei: 19.01.2007

Seriile Teze de doctorat ale UPT sunt:

- | | |
|------------------------|---|
| 1. Automatică | 7. Inginerie Electronică și Telecomunicații |
| 2. Chimie | 8. Inginerie Industrială |
| 3. Energetică | 9. Inginerie Mecanică |
| 4. Ingineria Chimică | 10. Știința Calculatoarelor |
| 5. Inginerie Civilă | 11. Știința și Ingineria Materialelor |
| 6. Inginerie Electrică | |

Universitatea „Politehnica” din Timișoara a inițiat seriile de mai sus în scopul diseminării expertizei, cunoștințelor și rezultatelor cercetărilor întreprinse în cadrul școlii doctorale a universității. Seriile conțin, potrivit H.B.Ex.S Nr. 14 / 14.07.2006, tezele de doctorat susținute în universitate începând cu 1 octombrie 2006.

Copyright © Editura Politehnica – Timișoara, 2007

Această publicație este supusă prevederilor legii dreptului de autor. Multiplicarea acestei publicații, în mod integral sau în parte, traducerea, tipărirea, reutilizarea ilustrațiilor, expunerea, radiodifuzarea, reproducerea pe microfilme sau în orice altă formă este permisă numai cu respectarea prevederilor Legii române a dreptului de autor în vigoare și permisiunea pentru utilizare obținută în scris din partea Universității „Politehnica” din Timișoara. Toate încălcările acestor drepturi vor fi penalizate potrivit Legii române a drepturilor de autor.

România, 300159 Timișoara, Bd. Republicii 9,
tel. 0256 403823, fax. 0256 403221
e-mail: editura@edipol.upt.ro

Cuvânt înainte

Domeniul medical este caracterizat, ca și alte domenii, de o evoluție exponențială a cunoașterii, existând o serie de instrumente de lucru care urmăresc reducerea riscului apariției unor erori în actul medical. În acest demers, diagnoza are un rol foarte important, ea aflându-se la baza unui set de acțiuni terapeutice, o eroare la acest nivel putând avea consecințe dramatice.

Prezența tehnologiei în faza de diagnoză a bolii este binevenită, datorită avantajelor sale: pragmatism, repetabilitate, eficiență, imunitate față de factori perturbatori specifici umani (oboseală, stres, atenție diminuată). Tehnologia nu caută să înlocuiască experții umani în acest punct al asistenței medicale, ci să îi ajute, implementând sisteme capabile a selecta sau a genera informații relevante pentru medici.

În acest context se înscrie și prezenta teză de doctorat, care își propune realizarea unei baze multifuncționale de date și implementarea unui sistem expert. Domeniul ales este cel al hepatitelor, urmărindu-se diagnosticarea acestora și realizarea unor predicții privind evoluția pacientului și modul în care el răspunde la tratament. Astfel, se folosesc informații din mai multe categorii de investigații medicale: simptomatice, analitice, imagistice. Sistemul expert funcționează pe baza a două componente majore (o mașină de inferență și o arhitectură de rețele neuronale artificiale) care acționează asupra unei baze multifuncționale de date.

Sistemul expert implementat în această teză de doctorat cu caracter interdisciplinar întrunește caracteristicile unui sistem utilizat în diagnoză și predicție pentru domeniul medical, oferind fiabilitatea, siguranța și disponibilitatea cerute de o astfel de aplicație.

Timișoara, ianuarie 2007

Ing. Adriana ALBU

Această teză de doctorat a fost elaborată pe parcursul a cinci ani de cercetări asidue, multidisciplinare, cu implicarea, în mod evident, a unui număr semnificativ de persoane și de instituții, cărora le datorez vie și adâncă recunoștință. Inevitabil voi nedreptăți prin omisiune, dacă voi încerca să-i amintesc pe toți cei al căror ajutor inestimabil m-a condus către finalizarea acestei lucrări. Totuși, ar fi o nedreptate mult mai mare dacă nu aș mulțumi explicit și călduros doamnei prof.dr.ing. Doina DRĂGULESCU, care mi-a condus cercetările și mi-a înlesnit contactul cu persoanele și cu instituțiile necesare studiului. Nu am dreptul să-mi uit familia, al cărei suport moral și material m-a ajutat să depășesc obstacole inerente unui astfel de demers. Nu în ultimul rând, trebuie să aduc mulțumiri instituției din care fac parte, pentru excelentul cadru de cercetare creat în ultimii ani, precum și colegilor din Departamentul de Automatică și Informatică Aplicată și din cadrul Bazei de Cercetare cu Utilizatori Multipli – Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman din cadrul Universității Politehnica, Timișoara. De asemenea datorez profunde mulțumiri prietenilor pentru înțelegerea și solitudinea de care au dat dovadă.

Albu, Adriana

Stabilirea de baze de date pentru diagnosticarea hepatitelor virale prin analiza imaginilor ficatului obținute prin tomografiere

Teze de doctorat ale UPT, Seria 9 Nr. 5 Editura Politehnica, 2007, 142 pagini, 35 figuri, 5 tabele, 3 anexe.

ISSN:1842-4937

ISBN 978-973-625-400-0

Cuvinte cheie:

Diagnoză medicală, sisteme expert, rețele neuronale artificiale, tomografie computerizată, inferență, matrice de co-ocurență, textură.

Rezumat:

Această lucrare utilizează într-un mod original mecanismele inferenței logice și statistice precum și calculul neuronal în scopul implementării unui sistem expert folosit pentru diagnosticarea afecțiunilor hepatice și pentru realizarea unor predicții privind evoluția pacienților. Mecanismele implementate acționează asupra unei baze multifuncționale de date care conține simptome, analize de laborator, precum și informații extrase din imaginile obținute prin tomografie computerizată. Se obține astfel un instrument deosebit de util în actul medical.

Primum non nocere

Hippocrates [72]

CUPRINS

1. INTRODUCERE. MOTIVAȚIE	9
2. CONSIDERAȚII ANATOMICE	14
2.1 Ficatul	14
2.2 Hepatitele virale acute	17
2.2.1 Hepatita B	18
2.2.2 Hepatita D	25
2.2.3 Hepatita C	29
2.3 Afecțiuni hepatice evidențiate prin tomografie computerizată	33
3. INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN MEDICINĂ	35
3.1 Relația dintre inteligența artificială și medicină	35
3.2 Sisteme expert	36
3.2.1 Inferența logică	37
3.2.2 Inferența statistică	38
3.2.3 Asocieri între inferența logică și cea statistică	45
3.3 Bazele de date – suport al inferenței	46
4. REȚELE NEURONALE ARTIFICIALE	48
4.1 Bazele calculului neuronal	48
4.1.1 Neuronul biologic	49
4.1.2 Modelul neuronului artificial	50
4.1.3 Arhitecturi ale rețelelor neuronale artificiale	52
4.1.4 Antrenarea rețelelor neuronale artificiale	54
4.2 Aplicații ale rețelelor neuronale artificiale în medicină	58
4.2.1 Rețelele neuronale artificiale în diverse domenii medicale	58
4.2.2 Rețelele neuronale artificiale și imagistica medicală	60
4.3 Baze de date pentru rețele neuronale artificiale	60
5. IMAGISTICA MEDICALĂ – TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ	62
5.1 Tomografia computerizată	62
5.1.1 Aplicațiile și beneficiile oferite de tomografia computerizată	62

5.1.2 Examenul CT al ficatului	64
5.2 Prelucrarea imaginilor	65
5.2.1 Noțiuni matematice de bază utilizate în prelucrarea imaginilor.....	66
5.2.2 Îmbunătățirea imaginilor	70
5.2.3 Analiza și procesarea imaginilor	72
5.3 Caracteristici ale imaginilor reținute în baza de date	80
6. SISTEM EXPERT UTILIZAT PENTRU DETECȚIE ȘI PREDICȚIE ÎN CAZUL HEPATITELOR VIRALE	82
6.1 Structura bazei de date	83
6.1.1 Tabela pentru hepatita B	83
6.1.2 Tabela pentru hepatita C	87
6.1.3 Tabela pentru imagini CT	89
6.2 Descrierea aplicației (implementare și utilizare)	90
6.2.1 Diagnosticarea hepatitelor virale	92
6.2.2 Predicții pentru hepatita B	93
6.2.3 Predicții pentru hepatita C	98
6.2.4 Predicții pentru afecțiuni hepatice pe baza tomografiilor	102
7. CONCLUZII. CONTRIBUȚII ORIGINALE. PERSPECTIVE	106
Bibliografie	113
Anexa 1	121
Anexa 2	129
Anexa 3	139

CAPITOLUL 1

INTRODUCERE. MOTIVAȚIE

Medicina modernă urmează aceeași curbă exponențială a cunoașterii științifice care caracterizează în prezent orice alt domeniu. Totuși, din perspectiva pacientului, lucrurile nu par atât de optimiste, deoarece timpul de asimilare în practica medicală a noilor cuceriri este sensibil mai mare. Este firesc să fie așa de vreme ce, având de-a face cu ființe omenești, medicii preferă să se asigure, mult mai profund decât alți cercetători, de justetea noilor noțiuni sau paradigme care transpar din cercetările moderne, înainte de a le aplica pacienților. De aceea, orice instrument de lucru, fie el procedură, protocol, algoritm de lucru, bază de date, sistem expert, în conjuncție cu metodele moderne și obiective de investigare, este mai mult decât binevenit pentru a ajuta la reducerea riscului de eroare în actul medical.

În acest demers, diagnoza poartă o pondere deosebit de importantă, aflându-se la baza unui summum arborescent de acțiuni terapeutice aplicate pacientului, o eroare la acest nivel putând conduce la consecințe dramatice. Este astfel evidentă atenția pe care orice medic responsabil o acordă acestei faze incipiente, dar foarte importante, în care tehnologia este binevenită datorită avantajelor sale clare: pragmatism, repetabilitate, eficiență, imunitate față de factori perturbatori specifici umani (oboseală, stres, atenție diminuată).

Prezența tehnologiei în faza de diagnoză a bolii este de dată relativ recentă. Fiind un sistem de o complexitate excepțional de mare, corpul uman necesită investigații inteligente. Dar inteligența este încă departe de a putea fi emulată tehnologic, motiv pentru care verdictul dat în urma diagnozei cade exclusiv în sarcina medicului. Fără a-și propune înlocuirea acestuia, sistemele automatizate trebuie să îl ajute pe specialist să navigheze prin noianul de cunoștințe legate de aspectele fiziologice, morfologice și funcționale ale corpului uman. Dezvoltarea actuală a tehnologiei permite acest lucru, ceea ce permite implementarea cunoștințelor dobândite în sisteme informatice, capabile a selecta datele relevante pentru medic.

Teza de doctorat se circumscrie acestui demers, propunând implementarea unui sistem expert care să îl asiste pe medic în stabilirea diagnosticului corect, având la bază, spre deosebire de alte sisteme similare, informații din mai multe categorii de investigații: simptomatice, analitice, imagistice etc. Aceste informații sunt stocate, clasificate, catalogate, grupate pe sindroame specifice, putând fi explorate pe căi bine determinate, pe baza procedurilor deja validate în urma experienței acumulate medical. Domeniul ales este cel al hepatitelor, iar implementarea urmărește atât diagnoza corectă conform patologiei cunoscute, cât și un anume proces de „învățare”, care să permită evidențierea și etichetarea sindroamelor caracteristice unor patologii încă necunoscute.

10 Introducere. Motivație – 1

Mai precis, se dorește crearea unui sistem expert care să funcționeze pe baza a două componente majore (o mașină de inferență și o arhitectură de rețele neuronale artificiale) care acționează asupra unei baze multifuncționale de date. Baza de date va conține, pe de o parte, cunoștințe curente, verificate privitoare la patologia ficatului și la terapiile indicate fiecărui diagnostic în parte, iar pe de altă parte va conține informații referitoare la fiecare caz tratat, împreună cu rezultatele evaluate obiectiv ale respectivului tratament. Mecanismele de inferență și rețelele neuronale vor exploata, inclusiv statistic, această bază de date, oferindu-i medicului atât validarea unui diagnostic, cât și posibilele terapii indicate. Mai mult, aceste terapii vor fi evaluate în funcție de rata de succes, încercându-se corelarea acestora cu diverși factori anatomici, patologici sau de practică medicală. Componenta neuronală artificială ar trebui să evidențieze și acele sindroame necorelate cu un diagnostic cunoscut, dar care se repetă și la alți pacienți, atrăgând astfel atenția asupra unor coincidențe care necesită investigații suplimentare și care ar putea fi punctul de plecare al descoperirii unor noi afecțiuni.

Încercând să urmeze aceeași structurare logică precum cea folosită în implementarea sistemului expert, lucrarea este divizată în șapte capitole, după cum urmează.

Capitolul 1, *INTRODUCERE. MOTIVAȚIE*, justifică alegerea temei de cercetare și descrie, printr-un scurt rezumat al fiecărui capitol, structura lucrării.

Capitolul 2, *CONSIDERAȚII ANATOMICE*, sintetizează patologia ficatului prin parcurgerea unei bibliografii extensive de 54 de titluri, rezultând compendiul necesar de cunoștințe care va popula componenta de fundamente științifice a bazei de date a sistemului expert. Astfel, au fost trecute în revistă: ficatul (din punct de vedere anatomic), hepatitele virale acute (caracterizate prin simptome și manifestări) și afecțiunile hepatice evidențiate prin tomografie computerizată.

Cu intenția de a justifica alegerea ficatului ca suport al sistemului expert, sunt prezentate structura acestui important organ și rolul său în organism. Deși este un organ rezistent și cu o capacitate de refacere uimitoare, ficatul poate fi puternic afectat de o serie de maladii care sunt prezentate în cadrul acestui capitol. Se pune accent pe descrierea în detaliu a hepatitelor virale B, C și D, pentru care a fost implementat sistemul. Astfel, sunt prezentate principalele caracteristici ale fiecărei hepatite, unele proprietăți cu posibilitate de abordare statistică, detalii despre virusul ce provoacă boala și modul în care se produce infecția cu virusul respectiv, markerii analizați în detecția virusului și, nu în ultimul rând, tratamentul specific fiecăruia dintre cele trei tipuri majore de hepatită. Imagistica are un rol foarte important în diagnoza medicală, de aceea, finalul capitolului al doilea este dedicat principalelor afecțiuni hepatice care pot fi evidențiate prin tomografie computerizată.

Capitolul 3, *INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN MEDICINĂ*, reliefează principiile unanim acceptate de „automatizare” a raționamentelor care stau la baza unor diagnoze. Este cunoscut faptul că pacienți diferiți pot prezenta simptome diferite pentru același diagnostic, precum și faptul că pacienți cu același diagnostic pot reacționa diferit la același tratament. Totuși, în urma unei vaste experiențe, se poate identifica un nucleu comun de tip cauză-efect, într-o distribuție gaussiană, în patologia oricărui organ, inclusiv a ficatului. Aceste cazuri „comune”, al căror demers de investigare, de diagnoză și de tratament au un parcurs constant și validat istoric și statistic, pot fi susceptibile de automatizare. Ca atare se reliefează în acest capitol relația dintre inteligența artificială și medicină, în contextul detaliat anterior, precum și modurile acceptate de implementare. Ca o consecință firească, sunt introduse sistemele

expert, fiind explicată necesitatea fundamentării lor pe inferență, fie ea logică sau statistică.

Inteligența artificială este un domeniu fascinant și provocator, care încearcă să construiască unelte capabile a simula, din anumite puncte de vedere, raționamentul uman. În medicină, astfel de unelte sunt necesare mai ales pentru a oferi sugestii referitoare la diagnostic. Principala ramură a inteligenței artificiale o constituie sistemele expert, cărora le este dedicat acest al treilea capitol al lucrării de față. Sunt prezentate în acest sens, pe de o parte mecanismele inferenței logice (definirea premiselor, constituirea regulilor, obținerea concluziilor), iar pe de altă parte algoritmi utilizați în inferența statistică (teorema lui Bayes, formula lui Aitken și modelul logistic). Nu în ultimul rând este justificată necesitatea construirii unor baze de date care să fie utilizate de algoritmi descriși.

Capitolul 4, *REȚELE NEURONALE ARTIFICIALE*, se concentrează asupra uneia dintre cele două mari componente utilizate în realizarea aplicației. Servindu-se de baza de date, această componentă extrage terapiile recomandate, indicând ponderea statistică a aplicării și a ratei de succes, pentru ca medicul să poată lua o decizie în cunoștință de cauză, chiar și atunci când experiența personală legată de diagnosticul respectiv este mai redusă.

Rețelele neuronale artificiale sunt inspirate din punct de vedere structural și funcțional de creierul ființelor vii, reprezentând un model matematic simplificat al sistemului nervos central. Pentru a oferi o imagine cât mai completă asupra acestor mecanisme conexioniste, sunt prezentate atât bazele calculului neuronal (plecându-se de la neuronul biologic, se prezintă modelul neuronului artificial, funcțiile sale de transfer și arhitecturile rețelelor neuronale artificiale și se ajunge la antrenamentul acestora), cât și aplicații ale rețelelor neuronale artificiale în medicină (întâi în plan general, iar apoi, mai concret, în imagistica medicală).

Capitolul 5, *IMAGISTICA MEDICALĂ – TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ*, se concentrează asupra acestui important element de investigație, deoarece furnizează foarte multe informații (atât cantitativ, cât și calitativ) utilizate în diagnoză. În plus, informațiile imagistice sunt „hrana” uneia dintre rețelele neuronale artificiale care face parte din acest sistem expert și care „interpretează” unele caracteristici ale imaginii, oferind diagnosticul potrivit. Acest capitol studiază atât una din cele mai importante tehnici de obținere a imaginilor medicale (tomografia computerizată), cât și prelucrarea automată a acestor imagini (fundamente matematice, precum și procedee de îmbunătățire, analiză și sinteză).

În ceea ce privește tehnicile de obținere a imaginilor medicale, se pune accent pe tomografia computerizată deoarece aceasta este sursa de imagini pentru sistemul expert ce face obiectul studiului de față. Sunt prezentate în acest sens aplicațiile și beneficiile tomografiei computerizate, fiind pe larg descris examenul CT al ficatului.

Capitolul 6, *SISTEM EXPERT UTILIZAT PENTRU DETECȚIE ȘI PREDICȚIE ÎN CAZUL HEPATITELOR VIRALE*, descrie exhaustiv implementarea aplicativă a cunoștințelor dobândite cu prilejul studiului necesar în vederea elaborării prezentei teze. Aici sunt expuse în detaliu structurile bazelor de date, utilizate atât de către mașina de inferență, cât și de către rețelele neuronale, precum și modurile de implementare și de utilizare ale sistemului expert în ansamblul său.

Astfel, baza multifuncțională de date are patru mari componente. În primul rând componenta ce reprezintă regulile utilizate de inferența logică. Această parte a bazei

12 Introducere. Motivație – 1

de date nu se regăsește explicit într-o tabelă, ci este materializată în zona de program care implementează acest mecanism. Există apoi trei tabele care conțin date despre pacienți infectați cu virusul hepatitei B, pacienți infectați cu virusul hepatitei C, precum și informații extrase din tomografiile computerizate.

Sistemul expert realizat în această lucrare cu caracter interdisciplinar urmărește mai întâi diagnosticarea principalelor tipuri de hepatite virale (B, B+D și C), proces implementat printr-un mecanism ce are la bază inferența logică. În următoarea fază, în funcție de tipul virusului hepatic detectat, se intenționează determinarea cu o anumită precizie a modului în care boala va evolua sau a felului în care pacientul va răspunde la diverse tratamente. Predicția evoluției bolii este implementată pentru hepatita B și utilizează algoritmi ai inferenței statistice, iar modul de răspuns la tratament este dezvoltat pentru hepatita C și se bazează pe calculul neuronal.

Motivul pentru care au fost realizate aceste componente ale sistemului care oferă predicții în ceea ce privește hepatitele virale este legat de faptul că aceste afecțiuni hepatice (nediagnosticate corect sau netratate corespunzător) pot conduce la apariția cancerului de ficat. Principalul instrument utilizat în detecția tumorilor este tomografia computerizată. Pentru că imagistica medicală are un rol atât de important în diagnoză, oferind informații foarte utile în acest proces, sistemul implementat are o componentă care își propune analizarea imaginilor obținute prin tomografiere și diagnosticarea principalelor maladii ale ficatului, detectabile prin examen CT. Această componentă a sistemului este implementată printr-o rețea neuronală artificială care folosește principalele caracteristici legate de textura ficatului.

Sistemul implementat prelucrează așadar informații complexe legate de identificarea unui pacient, apariția, evoluția, antecedentele unei boli, simptome, rezultatele analizelor de laborator, investigații imagistice, tratament, evoluția unor parametri specifici respectivei afecțiuni pe parcursul tratamentului, diagnostic prezumptiv, diagnostic definitiv. Soluțiile oferite de sistemul expert se îndreaptă în mai multe direcții, astfel: diagnosticarea hepatitelor B, B+D și C, predicții privind forma și tipul evoluției în cazul hepatitei B, sugestii de tratament pentru hepatita C, precum și diagnosticarea principalelor afecțiuni hepatice care pot fi detectate prin tomografie computerizată.

Capitolul 7, *CONCLUZII. CONTRIBUȚII ORIGINALE. PERSPECTIVE*, sistematizează succint obiectivele prevăzute la începutul demersului tezei, realizările, precum și direcțiile ulterioare de cercetare. Prin această metodă analitică, concluziile capătă justificare științifică, devenind autoevidente.

Această teză de doctorat a fost elaborată pe parcursul a cinci ani de cercetări asidue, multidisciplinare, cu implicarea, în mod evident, a unui număr semnificativ de persoane și de instituții, cărora le datorez vie și adâncă recunoștință. Inevitabil voi nedreptăți prin omisiune, dacă voi încerca să-i amintesc pe toți cei al căror ajutor inestimabil m-a condus către finalizarea acestei lucrări. Totuși, ar fi o nedreptate mult mai mare dacă nu aș mulțumi explicit și călduros doamnei prof.dr.ing. Doina DRĂGULESCU, care mi-a condus cercetările și mi-a înlesnit contactul cu persoanele și cu instituțiile necesare studiului. Nu am dreptul să-mi uit familia, al cărei suport moral și material m-a ajutat să depășesc obstacole inerente unui astfel de demers. Nu în ultimul rând, trebuie să aduc mulțumiri instituției din care fac parte, pentru excelentul cadru de cercetare creat în ultimii ani, precum și colegilor din Departamentul de Automatică și Informatică Aplicată și din cadrul Bazei

de Cercetare cu Utilizatori Multipli – Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman din cadrul Universității Politehnica, Timișoara. De asemenea datorez profunde mulțumiri prietenilor pentru înțelegerea și sollicitudinea de care au dat dovadă.

CAPITOLUL 2

CONSIDERAȚII ANATOMICE

2.1 Ficatul

Cuvântul grecesc ce desemnează ficatul este *hepar*, de aceea termenii medicali asociați cu ficatul conțin cuvintele „hepato” sau „hepatic”.

Ficatul este cea mai mare glandă a corpului uman, cântărind aproximativ 1500 g (1800g la bărbați și 1300g la femei) și este situat în partea dreaptă superioară a abdomenului (figura 2.1 [44]). O serie de ligamente conectează suprafața superioară a ficatului de diafragmă și peretele abdominal, precum și suprafața inferioară de stomac și duoden. Se mai învecinează, de asemenea, cu intestinele, colonul și rinichiul drept.

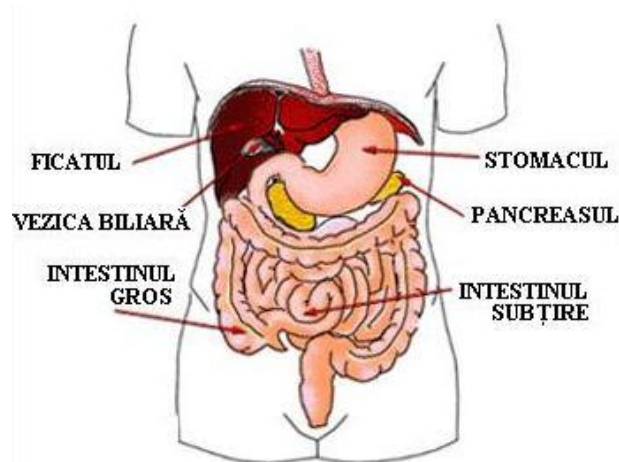


Figura 2.1 Poziționarea ficatului în cadrul abdomenului

Ficatul reține aproximativ 13% din cantitatea totală de sânge și i se pompează cam 1.4 litri de sânge pe minut. Este lucios la suprafață și de culoare roșu închis datorată cantității mari de sânge care îl străbate. Are o formă triunghiulară și este alcătuit din doi lobi, cel drept fiind de două ori mai mare decât cel stâng (figura 2.2 [12]).



Figura 2.2 Ficatul (vedere frontală)

Ficatul este un organ care desfășoară complexe activități chimice, având peste 500 de funcții vitale legate de probleme digestive, de circulația și purificarea sângelui, de apărarea și întărirea organismului [16], [44], [12].

În ceea ce privește rolul său digestiv, ficatul produce bila, care elimină substanțele toxice și ajută la digestie. De asemenea, el achiziționează, reține și distribuie substanțe nutritive, produce proteine sintetice (esențiale pentru coagularea sângelui), are un rol important în menținerea nivelului de glucoză în sânge, sintetizează, dizolvă și reține aminoacizi, proteine, grăsimi, minerale și câteva importante vitamine (A, B₁₂).

Ficatul are și funcții legate de circulația sângelui, fiind numit anticamera inimii, deoarece colectează sângele (prin vena portă sau hepatică) și îl prelucrează, transmitându-l apoi către inimă (prin vena cavă inferioară). De asemenea, prin artera hepatică, primește sângele din aortă. Ficatul formează factorii de coagulare a sângelui și generează noi celule de sânge. Un rol deosebit de important este legat de purificarea sângelui, ficatul neutralizând și eliminând substanțele toxice (alcoolul, medicamentele, otrăvurile). Ficatul prelucrează tot ceea ce este mâncat, băut, respirat sau pătruns prin piele.

Prin toate aceste funcții, ficatul susține organismul, oferindu-i energie și luptând împotriva infecțiilor. Ficatul prezintă o capacitate uimitoare de refacere, iar organismul uman are nevoie doar de 10% din ficat pentru a supraviețui [14]. Dacă o parte a ficatului este eliminată sau distrusă, ea se poate reface. De asemenea, în cazul unui transplant, bucata de ficat implantată în noul corp va crește până va atinge dimensiuni normale.

Există însă numeroase maladii care opresc refacerea ficatului, împiedică buna sa funcționare și pun în pericol viața pacientului. Cele mai multe boli ale ficatului sunt asimptomatice, iar când apar unele simptome, acestea sunt de obicei vagi. De aceea e foarte important să existe o preocupare permanentă în ceea ce privește starea de sănătate a ficatului. Printre cele mai frecvente afecțiuni hepatice se numără [16], [12]:

a) Hepatita

Această boală constă în inflamarea ficatului și apare de obicei ca urmare a prezenței unui virus. Există însă și cazuri când hepatitele nu sunt virale (datorate unui virus), ele apărând din cauza excesului de alcool sau efectelor secundare ale unor medicamente.

16 Considerații anatomice – 2

Hepatitele virale poartă numele primelor litere ale alfabetului, principala diferență între virușii care le provoacă fiind dată de modul în care se răspândesc și de efectele pe care le produc asupra stării sănătății pacientului. Cele mai frecvente hepatite sunt:

- Hepatita A se transmite prin ingerarea de alimente contaminate cu virusul hepatitei A; incidența acestei boli este în continuă scădere datorită existenței unui vaccin, a creșterii nivelului de igienă a populației, precum și a îmbunătățirii mecanismelor de control sanitar veterinar;
- Hepatita B este provocată de un virus care se găsește în sânge, spermă, salivă și alte lichide din organism; contaminarea se face așadar ca urmare a contactului intim cu astfel de lichide provenite de la o persoană deja infectată; deși există un vaccin pentru prevenirea infecției cu virusul hepatitei B, anual în lume această boală ucide între 1 și 2 milioane de persoane.
- Hepatita C se transmite de asemenea prin sânge, cei mai expuși riscului fiind consumatorii de droguri injectabile; nu există vaccin împotriva virusului hepatitei C.

b) Ciroza

Ea afectează în egală măsură ambele sexe și poate fi provocată de o infecție pe termen lung cu virusul hepatic B sau C. Ciroza constă în distrugerea cu caracter permanent a țesutului hepatic. Se consideră că în momentul în care apare ciroza, efectele acesteia au un caracter ireversibil. Totuși, studii recente în ceea ce privește tratamentul hepatitei C cu interferon α și peg-interferon α sugerează că lucrurile pot fi îmbunătățite în această direcție.

c) Cancerul hepatic

Cancerul este o replicare necontrolată a unor celule maligne. Aceste celule formează de obicei o tumoare, care poate interfera cu funcțiile vitale ale organelor adiacente. Deoarece aceste celule sunt modificate genetic, ele sunt ineficiente în rolul pe care ficatul îl are în organism. În plus, celulele maligne folosesc oxigenul și substanțele nutritive ale celulelor normale, împiedicând funcționarea acestora. Cancerul hepatic este de două feluri:

- Cancer primar (hepatocarcinom); are ca sursă ficatul și de obicei este cauzat de hepatitele B, C și de ciroză.
- Cancer secundar (metastaza); ajunge la ficat din la alte părți ale corpului, datorită faptului că prin ficat trece o mare cantitate de sânge care poate conține celule canceroase.

d) Ficatul gras

Prezența unei cantități de grăsime mai mare decât într-un ficat normal nu este tocmai o boală, dar favorizează apariția diverselor afecțiuni hepatice, deoarece o data cu apariția excesului de grăsime, ficatul devine vulnerabil. O persoană are ficatul gras dacă grăsimea acumulată în acest organ ajunge la 5-10% din masa ficatului. Cea mai frecventă cauză a ficatului gras este obezitatea, care în ultimele decenii a devenit o problemă în țările dezvoltate. Alte cauze sunt legate de factori nutriționali sau genetici, de prezența altor boli (cum ar fi diabetul), precum și de pătrunderea prin diverse căi în organism a drogurilor, alcoolului sau a altor

substanțe chimice. În general ficatul gras nu provoacă simptome, el putând fi diagnosticat prin tehnici imagistice urmate eventual de biopsie.

e) Boala Wilson

Este o afecțiune ereditară, care conduce la acumularea unor cantități excesive de cupru în organism. Ficatul este primul organism care înmagazinează cuprul. Când capacitatea acestuia este depășită, surplusul de cupru este transportat prin sistemul sanguin spre alte organe, incluzând creierul și corneea. În unele cazuri se produc dezordini psihice (depresii, comportament maniac, impulsuri de sinucidere) sau simptome ca vorbire neclară, tremur, dificultate la înghițire. Netratată, această afecțiune poate fi fatală.

f) Boli ale ficatului cauzate de alcool

Nu toate persoanele care consumă în exces băuturi alcoolice prezintă afecțiuni hepatice, acest lucru fiind conectat, se pare, cu diverși factori, incluzându-i și pe cei genetici. Modul în care ficatul metabolizează alcoolul este legat și de vârstă, sex, naționalitate, greutate sau de starea generală a sănătății persoanei respective. Când ficatul are prea mult alcool de gestionat, funcționalitățile sale normale pot fi afectate. Consumul constant de băuturi alcoolice tari poate conduce la apariția steatozei (boală cunoscută și sub denumirea de ficat gras), a hepatitei și, mult mai grav, a cirozei. Cancerul de ficat poate fi de asemenea rezultatul prezenței bolilor hepatice induse de alcool. Toate aceste afecțiuni au fost succint prezentate în acest paragraf.

Cele mai frecvent întâlnite boli ale ficatului rămân însă hepatitele, în special B și C. Hepatita B reprezintă o problemă majoră de sănătate, fiind considerată a zecea cauză de mortalitate la nivel mondial și responsabilă de 75% dintre cazurile de cancer hepatic din întreaga lume. În ceea ce privește hepatita C, în fiecare an numărul persoanelor bolnave crește cu 3-4 milioane, la care se adaugă cele 170 de milioane infectate deja.

Ficatul este un organ energetic, dar dacă prezintă afecțiuni grave el poate conduce rapid la decesul pacientului. De aceea e foarte important ca bolile de ficat să fie prevenite, iar dacă nu e posibil, atunci să fie detectate la timp și tratate corespunzător, acest lucru făcând diferența între viață și moarte.

2.2 Hepatitele virale acute

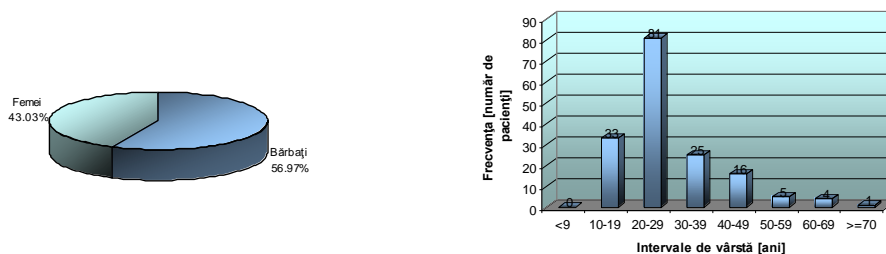
Hepatitele cronice virale reprezintă o problemă importantă de sănătate în lume, atât datorită numeroaselor cazuri, cât și a evoluției și complicațiilor aferente, numărându-se printre principalele cauze de deces pe plan mondial. Aceste boli se manifestă sporadic, epidemic sau endemic și determină un număr mare de îmbolnăviri cu distribuție inegală în toate arealele geografice [61]. Mecanismele de producere și de evoluție a virusurilor hepatice sunt complexe și implică atât factori virali cât și factori ce țin de organismul gazdă.

2.2.1 Hepatita B

Hepatita B este o boală de importanță mondială, fiind implicată în mai bine de 75% din cazurile de cancer de ficat. La nivel global sunt infectate mai mult de 350 de milioane de persoane, iar aproximativ un milion mor în fiecare an din cauza acestei maladii. Boala evoluează fără oscilații sezoniere, afectează toate grupele de vârstă, dar cu preponderență adolescenții și adulții tineri și este mai frecvent întâlnită la bărbați decât la femei. Prezența îmbolnăvirilor la vârstele tinere ar putea fi explicată atât prin extinderea tratamentelor parenterale la copii și tineri, cât și prin prezența mai puternică a acestor persoane în colectivități. De asemenea s-a observat că frecvența bolii este mai mare în zonele cu standard de viață mai scăzut și în cadrul unor grupe ocupaționale care au un grad mai înalt de expunere la infecție.

Aceste caracteristici sunt rezultatul unor analize statistice realizate de-a lungul cercetărilor legate de această afecțiune. Prezenta teză a luat în studiu un grup format din 165 de pacienți infectați cu virusul hepatitei B. Datele au fost extrase din fișele de dispensarizare, pe o perioadă cuprinsă între anii 1998 și 2000, de la Clinica de Boli Infecțioase a Spitalului Clinic nr. 4 „Victor BABEȘ”, Timișoara. Aceste informații se regăsesc în *Anexa 1*.

Figura 2.3 prezintă distribuția pe sexe (a) și pe grupe de vârstă (b) a infecției cu virusul hepatitei B. Din cei 165 de pacienți investigați, 94 (56.97%) sunt bărbați, iar 71 (43.03%) femei. Studiind repartitia populației pe intervale de vârstă, a rezultat o distribuție normală, cu un maxim pronunțat în intervalul 20-29 de ani.



a) Distribuția pe sexe a infecției cu virusul hepatitei B

b) Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei B

Figura 2.3

Figurile 2.4, respectiv 2.5, evidențiază distribuția combinată pe sexe și grupe de vârstă în cadrul infecției cu virusul hepatic B. Așa cum se observă, în ambele cazuri se păstrează aspectul normal al distribuției (aspect ușor deteriorat la populația de sex feminin în capătul din dreapta al intervalului), cu maximum de cazuri cuprinse între 20 și 29 de ani.

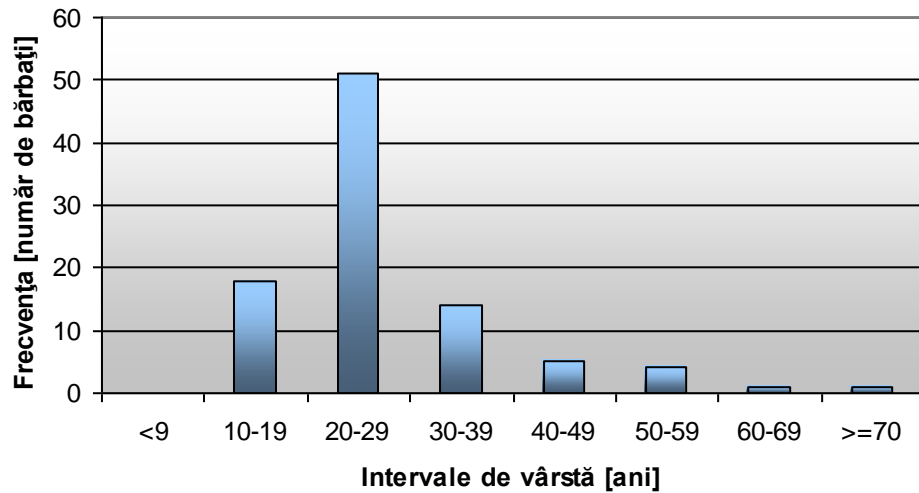


Figura 2.4 Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei B în cadrul populației de sex masculin

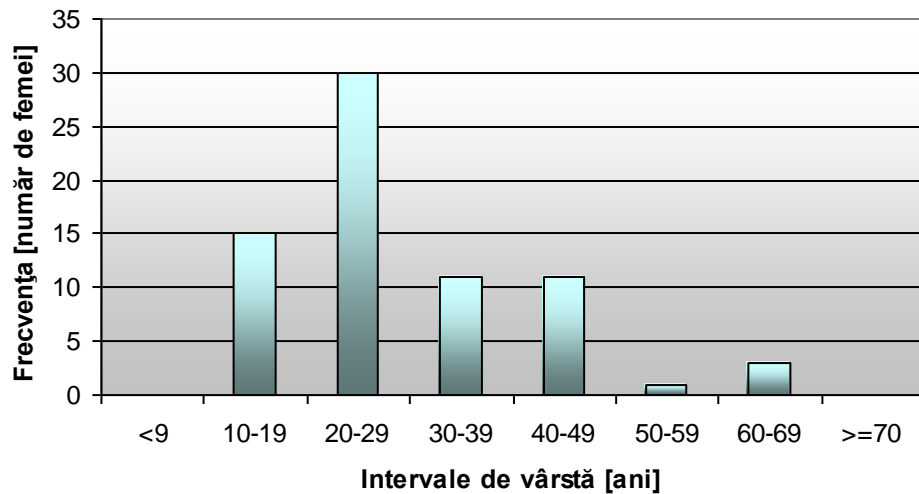


Figura 2.5 Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei B în cadrul populației de sex feminin

Pentru o imagine de ansamblu cât mai corectă și cât mai bine structurată despre hepatita B este util să fie prezentate unele lucruri legate de patogenia (producerea și evoluția) infecției cu virusul hepatitei B.

➤ Virusul hepatic B (VHB)

VHB este cunoscut sub denumirea de particula Dane și este încadrat în familia *Hepadnaviridae*, genul *Hepadnavirus*. Virusul este foarte rezistent la acțiunea unor factori fizici, păstrându-și virulența la temperaturi cuprinse între -20°C și 60°C pe diferite intervale de timp.

Virusul hepatitei B [61] este un corpuscul sferic, cu diametrul de 42nm. Are un contur dublu, format din „anvelopă”, respectiv învelișul extern. Prezintă simetrie cubică, iar componenta centrală este înconjurată de un înveliș de 7nm. Structura proteică a virusului constituie antigenul de miez (*core antigen*), care este învelit într-o manta care reprezintă antigenul de suprafață (*peplos*). Molecula de ADN care constituie genomul viral are dimensiuni reduse, este circulară și parțial bispiralată, având cele două spire inegale ca întindere. Catena dublă este formată dintr-un lanț lung de 3200 nucleotide și unul scurt de 2700-2800 nucleotide. ADN-VHB are patru regiuni codante. Acestea corespund antigenului de suprafață AgHBs (gena pre-S și S), proteinei de la nivelul nucleoclapsidei – AgHBc (gena C), ADN-polimerazei (gena P) și antigenul X – AgHBx (gena X).

➤ Infecția cu virusul hepatic B

Incidența infecției VHB este relativ mică în țările dezvoltate. În zonele cu risc înalt, cum ar fi sud-estul Asiei și Africa sub-Sahariană, până la 20% din populație prezintă urmele unei infecții VHB [17]. Căile principale de transmitere în ariile cu endemicitate înaltă și o populație relativ omogenă sunt reprezentate de calea verticală și cea orizontală precoce [58]. În China, Asia de sud-est și în insulele pacifice unde predomină genotipurile B și C, calea de transmitere principală e verticală, practic circa 95% din copii proveniți din mame purtătoare dezvoltă o infecție cronică la rândul lor. În Africa, unde predomină genotipurile A, D și E, calea de transmitere principală e cea orizontală precoce. În țările cu endemicitate scăzută, calea de transmitere predominantă este cea sexuală sau prin sânge infectat la utilizatorii de droguri intravenoase. Perioada de incubație este cuprinsă între 6 săptămâni și 6 luni.

Sursa de infecție cu VHB o reprezintă persoanele deja infectate cu acest virus, virus care se găsește în sânge, spermă, salivă și alte lichide din organism. Așadar contaminarea se face ca urmare a contactului intim cu purtătorii virusului.

Există așadar mai multe căi de transmitere a virusului:

- parenterală, prin seringi și ace nesterilizate sau prin transfuzii de sânge sau derivate; această modalitate cuprinde întreaga gamă de manopere întâlnite în practica medicală, manopere care presupun străpungerea învelișului cutanat (injecții, puncții, tratamente stomatologice, manevre de mică chirurgie, acupunctură etc.);
- sexuală, atât de tip heterosexual cât și homosexual; studii numeroase au relevat incidențe superioare ale infecției cu virusul hepatitei B la prostituate și homosexuali, incidențe care cresc proporțional cu vârsta și cu durata practicării prostituției;
- transplacentară, de la mamă la copil; este unanim considerată ca posibilă, însă, în ciuda numeroaselor cercetări, problema rămâne incomplet conturată.

Analizând aceste căi de transmitere se pot delimita câteva categorii de persoane care prezintă un mare risc de îmbolnăvire: persoanele care folosesc droguri injectabile, lucrătorii din sistemul de sănătate care pot fi expuși la sânge infectat, o persoană care primește o transfuzie de sânge infectat (acest risc este mai puțin probabil în prezent deoarece spitalele testează sângele pentru a pune în evidență virusul hepatitei B), un copil care se naște dintr-o mamă infectată cu virusul hepatitei B, un bărbat sau o femeie care practică un act sexual neprotejat cu o persoană infectată cu VHB, o persoană care folosește ace de seringă, aparat de ras sau periută de dinți în comun cu o persoană infectată, o persoană care se tatuează sau care își perforează părți ale corpului cu instrumente care au fost folosite pentru o persoană infectată și care nu au fost curățate în mod adecvat

În ceea ce privește receptivitatea se poate spune că nu există imunitate naturală față de hepatita virală B. Posibilitatea infectării diferă foarte mult în funcție de o multitudine de factori, cum ar fi: vârsta, sexul, profesia, condițiile de viață și altele astfel:

- Vârsta. Infecția cu virusul hepatitei B afectează, în general, toate vârstele în egală măsură. Totuși, în ultimul timp, se observă o creștere a îmbolnăvirii la vârstele tinere, fapt care ar putea fi explicat atât prin extinderea tratamentelor parenterale la copii și tineri, cât și prin asocierea altor căi, neparenterale, în special în cazul celor care trăiesc în colectivități.
- Sexul. În general, se admite că infecția cu virusul hepatitei B afectează cu precădere sexul masculin.
- Alți factori. Un aspect interesant, care a suscitat interesul multor cercetători, îl reprezintă corelația dintre grupele sanguine și infecția hepatică. Astfel, s-a constatat că grupa AB IV dovedește o evidentă predispoziție pentru îmbolnăvirea de hepatită virală acută B, în timp ce subiecții aparținând grupei sanguine O I sunt în număr mai redus.

Factorii care favorizează infectarea sunt legați, în primul rând de căile și modalitățile de transmisie. În hepatita virală B s-a remarcat o mai intensă răspândire în rândul contactilor familiari, manifestată prin îmbolnăviri mai frecvente. Factorul aglomerație, întâlnit în colectivități (în special în cazărmi, tabere de muncă, închisori), este de maximă importanță pentru răspândirea infecției cu virusul hepatitei B, mai ales când, pe lângă minusurile deseori semnalate în standardul igienic, se adaugă diverse tratamente parenterale, tatuaje etc. Un alt factor care favorizează extinderea infecției în hepatita virală acută B este profesia care, mai ales în cazul unor specializări medicale, expune într-un grad deosebit de înalt la infecția hepatică, proporțional cu vechimea în munca sanitară. În cazul hepatitei virale B, răspândirea infecției este puternic influențată de diferite calamități naturale, de războaie, de mișcări (deplasări) ale unor mase de populație, de aglomerări și, în general, de nivelul socio-economic și cultural-educativ.

Infecția hepatică este de două feluri: acută și cronică. În ceea ce privește evoluția bolii, există șase forme și trei tipuri evolutive. Majoritatea pacienților infectați cu virusul hepatitei B prezintă un tip evolutiv obișnuit. Există însă și cazuri în care apar recăderi sau decompensări. Frecvența și numărul recăderilor prezintă un indicator de evoluție spre cronicizare.

Formele hepatitei B sunt: ușoară, medie, gravă, prelungită, colestatică și comatoasă. În general formele ușoare și medii evoluează spre vindecare și dobândire a unei

imunități durabile. Forma prelungită are o evoluție de peste 6-8 săptămâni și poate fi însoțită sau nu de icter. În hepatita colestatică icterul este intens, persistând mai mult de 3 – 4 săptămâni. La forma comatoasă (sau severă) se disting două posibilități:

- coma la debut (hepatită fulminantă), caz în care în primele zile de la debutul bolii se instalează sindromul de insuficiență hepatică, iar pacientul de cele mai multe ori nu supraviețuiește;
- coma la 7 – 14 zile de la debut; pacienții au în acest caz o rată mai mare de supraviețuire.

În această formă severă, bolnavii prezintă icter intens, cenușiu, sunt inapetenți, acuză epigastralgiei, grețuri. De asemenea ei sunt apatici, somnolenți, prezintă agitație psiho-motorie, delir, treptat instalându-se coma care se agravează. Decesul survine printr-o hemoragie digestivă masivă. Dacă însă se poate asigura o supraviețuire de 7-10 zile de la instalarea insuficienței hepatice, ficatul se regenerează, iar bolnavii pot fi recuperați. Prognosticul îndepărtat poate fi sumbru, prin evoluția spre cronicizare.

➤ *Marker-ii hepatitei B*

Punerea diagnosticului pentru hepatita B se realizează în general ușor pe baza datelor clinice, iar agentul viral implicat poate fi de multe ori suspectat pe baza datelor epidemiologice. Totuși diagnosticul etiologic sigur se pune numai prin teste virus-specifice. Teste cu sensibilitate și specificitate mare sunt disponibile pe piață, cu mare utilitate în diagnostic; acestea pot evidenția AgHBs, anti-HBs, anti-HBc totali, IgM anti-HBc, AgHBe, anti-HBe. Există și teste specifice pentru particula Dane, ADN și ADN-polimeraza VHB.

AgHBs este *marker*-ul cel mai important și cel mai frecvent utilizat, prezența sa în ser indicând în majoritatea cazurilor infecția activă cu VHB. Serul și alte secreții trebuie considerate infectante dacă AgHBs este prezent. Testele curente au o specificitate și sensibilitate înaltă (>99%) și în general detectează AgHBs până la o concentrație serică <0.5ng/ml [28].

Prezența AgHBs indică infecția actuală sau precedentă, dar absența AgHBs nu exclude infecția cu virusul hepatitei B. Cercetarea simultană a mai multor *marker-i* este necesară pentru precizarea diagnosticului și a prognosticului [61].

În continuare sunt prezentate semnificațiile pe care le au valorile *marker-ilor* raportat la infecția cu virusul hepatic B [22].

Testele actuale pentru AgHBs permit cu mare probabilitate detectarea tuturor genotipurilor VHB, totuși este de presupus existența unor diferențe la nivelul limitei de detecție. De asemenea poate exista o vulnerabilitate diferită a testelor pentru AgHBs la unele mutații în cadrul genotipurilor.

Capacitatea unui test de a detecta AgHBs chiar în formele mutate sau provenind din genotipuri îndepărtate depinde de epitopii țintă ai anticorpilor utilizați la învelirea fazei solide și pentru cuplarea moleculelor generatoare de semnal.

Prezența AgHBs în serul pacienților cu manifestări clinice de hepatită acută indică hepatită acută B cu toate că nu pot fi excluse o suprainfecție cu un alt virus sau o acutizare a unei hepatite cronice active, entități care pot determina manifestări similare. Scăderea titrului AgHBs, creșterea titrului anti-HBc și IgM anti-HBc pozitiv

sugerează hepatită acută B. Există totuși cazuri de hepatită acută B la care nu poate fi detectat AgHBs (un procent semnificativ dintre cei cu infecție acută autolimitată VHB); în unele cazuri AgHBs devine nedetectabil încă din perioada de stare a bolii și există cazuri în care AgHBs se negativează înaintea debutului bolii. La astfel de pacienți cu hepatită acută, infecția VHB poate fi evidențiată prin prezența IgM anti-HBc, prin creșterea titrului anti-HBc sau/și pozitivarea anti-HBs.

Prezența AgHBs în absența unui titru detectabil de anti-HBc sugerează infecția recentă, primele săptămâni după pozitivarea AgHBs și înainte de apariția anti-HBc. Prezența AgHBs în absența anti-HBc se poate întâlni și la pacienții incapabili de a dezvolta un răspuns imun anticorpic (ex. agamaglobulinemie).

AgHBs și IgM anti-HBc indică o infecție primară, iar un titru înalt de anti-HBc (IgG) în absența IgM anti-HBc indică o infecție persistentă. În general, titrurile anti-HBc sunt semnificativ mai mari în timpul infecției persistente decât după o infecție autolimitată.

Prezența anti-HBs și anti-HBc în absența AgHBs și IgM anti-HBc indică o infecție VHB în antecedente, cu imunitate postinfecțioasă; titrurile de anticorpi sunt cu atât mai înalte cu cât infecția este mai recentă. Anti-HBc fără alți *marker*-i serologici pot fi detectați în titruri relativ înalte în intervalul cuprins între negativarea AgHBs și pozitivarea anti-HBs, indicând infecția recentă. La aproximativ 10% din pacienții cu infecție autolimitată, care nu dezvoltă un titru detectabil de anti-HBs, anticorpii anti-HBc pot fi singurii *marker*-i detectați.

Prezența anti-HBs în absența anti-HBc și a AgHBs poate fi întâlnită fie în cazul unei infecții anterioare VHB fie în urma vaccinării anti-hepatită B. Anti-HBs în titruri mici, la persoane nevaccinate, sugerează o infecție veche VHB, la care titrul anti-HBc a ajuns la niveluri nedetectabile. Prezența numai a unor titruri înalte anti-HBs se poate întâlni ca răspuns secundar anti-HBs după expunere la VHB sau AgHBs (produse sanguine infectate sau vaccinare anti-VHB) fără reinfecție (ar crește și titrul anti-HBc).

Chiar dacă în unele cazuri este suficientă o singură determinare a *marker*-ilor pentru diagnostic, în general, sunt necesare investigații repetate pentru stabilirea exactă a stadiului și a evoluției infecției VHB. De exemplu scăderea titrului AgHBs la determinări succesive indică evoluția spre vindecare a infecției acute. Creșterea titrului anti-HBc totali și IgM anti-HBc de patru ori sau mai mult indică infecție în desfășurare. O creștere similară a titrului anti-HBs sugerează o infecție recentă, un răspuns secundar expunerii la AgHBs fără infecție sau vaccinarea recentă. Infecția persistentă (starea de purtător cronic) nu poate fi luată în considerare decât după cel puțin 6 luni de pozitivitate a AgHBs.

Antigenul HBe este în general detectabil în fază replicativă a infecției VHB, asociindu-se cu o viremie înaltă. Negativarea antigenului HBe asociată cu pozitivarea anticorpilor anti-HBe, adică seroconversia HBe, marchează o evoluție favorabilă a infecției VHB și reprezintă un element important în evaluarea răspunsului la tratament. Majoritatea pacienților la care se produce seroconversia ajung într-un stadiu nonreplicativ al infecției caracterizat de niveluri scăzute sau nedetectabile ale ADN VHB și transaminaze normale [42].

- Tratamentul hepatitei B

24 Considerații anatomice – 2

Evoluția hepatitei B este imprevizibilă și greu de controlat. Din această cauză tratamentul ce trebuie aplicat are o importanță majoră. Există câteva principii de bază ce trebuie respectate în tratamentul hepatitei B [61]:

- fiecare caz este considerat potențial sever și este urmărit atent în primele 2-3 săptămâni pentru a identifica precoce o eventuală înrăutățire a situației;
- tratamentul trebuie început rapid și e necesar să fie individualizat în funcție de forma clinică a pacientului (starea de nutriție, prezența de boli asociate);
- spitalizarea și izolarea pacientului;
- supravegherea în perioada de convalescență prin programe de dispensarizare (timp de 6 luni – un an);
- repausul la pat este considerat esențial pentru procesul de vindecare în faza acută a bolii (asigură oxigenarea ficatului cu 10% mai bună);
- dieta echilibrată în factori nutritivi, variată și agreată de bolnav are de asemenea o mare importanță.

Tratamentul actual al hepatitei cronice B este suboptimal [40], existând cinci medicamente aprobate, dar indicațiile și schemele terapeutice sunt în continuă schimbare.

Scopul tratamentului hepatitei cronice este eradicarea infecției, cu eliminarea virusului. Un alt obiectiv important al tratamentului este prevenirea complicațiilor infecției cronice, a evoluției spre ciroză și carcinom hepatocelular. Iată principalele medicamente care sunt utilizate în tratamentul hepatitei B [22]:

Interferonul α 2b a fost aprobat în tratamentul hepatitei cronice B încă din 1992, ulterior fiind aprobați încă trei agenți antivirali, de tipul analogilor nucleozidici (lamivudina și entecavirul) sau nucleotidici (adefovirul). În 2005 a fost aprobată și utilizarea interferonului pegylat α 2a. Toate aceste medicamente au un mecanism de acțiune antiviral și intervin în mod mai mult sau mai puțin direct asupra inflamației și fibrozei hepatice.

Lamivudina, în ciuda avantajelor legate de eficiența în reducerea viremiei și a costului relativ redus, se asociază cu o incidență crescută a mutațiilor ADN polimerazei, care atinge 25% după un an de tratament și până la 60-70% după 4 ani [46]. Emergența mutantelor e asociată cu reparația ADN VHB și în general cu creșteri ale transaminazelor hepatice, echivalând cu recăderea virologică și biochimică. Nivelul antigenemiei HBe pretratament, în corelație cu alți parametri clinici și paraclinici ar putea permite selecția pacienților care pot beneficia de tratamentul cu lamivudină.

Adefovirul nu prezintă rezistențe încrucișate cu moleculele nucleotidice cum ar fi lamivudina și entecavirul, devenind opțiunea optimă pentru pacienții rezistenți la aceste preparate. În plus, există date în literatură care demonstrează rezultate foarte bune în cazul unui tratament de lungă durată atât în tratamentul infecției cronice AgHBe pozitiv [51], cât și AgHBe negativ [29]. Rezistența la tratamentul cu adefovir are o incidență mult mai mică decât la tratamentul cu lamivudină și nu au fost deocamdată descrise mutante rezistente în cazul terapiei combinate.

Entecavirul este cel mai recent antiviral oral aprobat în tratamentul hepatitei B, având un efect echivalent lamivudinei în ceea ce privește seroconversia HBe și un

efect superior în ceea ce privește supresia virală [73]. Legat de rezistența virală, există studii care descriu o rezistență încrucișată cu lamivudina, în special pentru anumite mutații specifice, dar rămâne de evaluat măsura în care aceste mutații genotipice determină o rezistență cu expresie clinică virală.

Interferonul a fost aprobat în tratamentul hepatitei B încă de la începutul anilor '90. IFN α este singurul agent terapeutic care poate determina un răspuns susținut și după întreruperea tratamentului. În comparație cu antiviralele orale, pentru care obiectivele tratamentului constau în supresia virală și seroconversia HBe, interferonul oferă și posibilitatea seroconversiei HBs și eradicarea infecției VHB. Dezavantajul principal este reprezentat de efectele adverse asociate tratamentului.

Peg-interferonul reprezintă standardul terapiei hepatitei C. Mai multe studii sugerează că peg-interferonul α ar fi mai eficient decât lamivudina și decât interferonul standard la pacienții AgHBe pozitiv [40]. Superioritatea este valabilă atât din punctul de vedere al seroconversiei HBe, al supresiei virale, dar și al seroconversiei HBs [41]. Eficiența superioară a tratamentului cu peg-interferon a fost demonstrată și în cazul hepatitei cronice AgHBe negativ cu rezultate totuși mediocre pe termen lung [50]. O rată mai mare a supresiei virale după încheierea tratamentului cu peg-interferon s-a asociat cu o valoare scăzută a ADN VHB la 12 săptămâni de tratament, dar fără a reprezenta un factor predictiv suficient de puternic pentru a indica absența ulterioară a răspunsului la tratament [50].

Terapiile combinate, peg-interferon cu lamivudină sau peg interferon cu adefovir, determină o supresie virală importantă fără a fi corelate totuși cu rata de seroconversie HBe, sugerând implicarea unor mecanisme mai complexe [27].

Având în vedere faptul că modificarea activității necroinflamatorii are un efect semnificativ pentru rata de progresie a fibrozei hepatice, orice intervenție terapeutică cu potențial de inducere a remisiei biochimice și de reducere a necroinflamației hepatice este de așteptat să determine îmbunătățiri cel puțin temporare a ratei de progresie a fibrozei.

2.2.2 Hepatita D (Delta)

Între hepatita B și D există o relație foarte strânsă deoarece infecția cu virusul hepatitei D se poate realiza numai în prezența virusului hepatitei B. Astfel, există posibilitatea producerii unei infecții concomitente, numită și coinfecție (aceasta are în majoritatea cazurilor o evoluție favorabilă) sau unei infecții care apare după infecția cu VHB, numită și suprainfecție (aceasta evoluează de cele mai multe ori progresiv și grav) [61].

➤ Virusul hepatic D (VHD)

VHD aparține genului *Deltavirus* și necesită prezența VHB. Virusul este o particulă sferică, încapsulată, cu un diametru între 36 și 43nm [31], care conține o nucleocapsidă de 19nm în diametru cu genomul viral și o proteină structurală, AgHD, cu două forme, mică (S-HDAg) și mare (L-HDAg). Învelișul virusului este format de proteina de suprafață a VHB și conține cantități mici de moleculă mare HBs, cantități moderate de moleculă medie HBs și cantități crescute de moleculă mică HBs.

Genomul viral este constituit dintr-o catenă negativă de ARN circular cu o lungime de aproximativ 1700 de nucleotide, reprezentând cel mai mic genom din regnul animal [87].

Ciclul de viață al VHD începe prin atașarea virusului la membrana celulei gazdă proces mediat de AgHBs. Urmează penetrarea VHD în hepatocit, direcționarea geomului spre nucleoplasmă și replicarea acestuia. Pentru replicare și infectivitate are nevoie de virusul hepatic B al cărui antigen de suprafață îl învelește [61].

➤ Infecția cu virusul hepatic D

Infecția cu VHD are o distribuție globală, cu diferențe geografice considerabile care nu corespund în totalitate prevalenței infecției VHB [65]. Istoria naturală a infecției cronice VHD este caracterizată de un spectru larg al prezentării clinice. Încă de la primele studii clinice s-a observat înalta patogenitate a virusului cu o afectare severă și rapid progresivă a ficatului și evoluții spontan regresive foarte rare [64]. Se estimează că aproximativ 5% din purtătorii de antigen HBs prezintă și o infecție VHD existând astfel mai multe milioane de persoane cu hepatită cronică D.

În zonele endemice, cum este bazinul mediteranean, calea de transmitere a infecției cel mai frecvent incriminată este cea parenterală. Dezvoltarea epidemiologiei moleculare a permis elucidarea modurilor și mecanismelor de transmitere a VHD, cu demonstrarea unei transmiteri sexuale și intrafamiliale [57].

Epidemiologia VHD s-a modificat în ultima decadă, cu o reducere semnificativă în prevalența infecțiilor acute și cronice în bazinul mediteranean, cel mai probabil datorată vaccinării VHB, a măsurilor de control a infecției și a creșterii socioeconomice [53]. În schimb, au apărut noi focare de infecție VHD în alte părți ale globului și se consideră că America de Sud, în special zona subtropicală, constituie un rezervor important pentru noi epidemii de infecție VHD [13].

Așa cum s-a arătat, infecția VHD se poate face în două moduri: coinfecție sau suprainfecție.

- Coinfecția reprezintă infecția simultană cu VHB și VHD și se poate prezenta cu o expresie clinică variată, de la forme relativ ușoare de boală la forme severe cu insuficiență hepatică acută. În majoritatea cazurilor este o hepatită acută autolimitată, greu de diferențiat atât din punct de vedere clinic cât și histologic de infecția acută VHB. În diferite studii incidența insuficienței acute hepatice variază între 2 și 20%. Diagnosticarea se face prin pozitivarea concomitentă a *marker*-ilor de infecție acută VHB și VHD. Recuperarea după coinfecție se realizează de obicei normal, numai 2-7% din adulți dezvoltând o formă cronică a infecției cu ambele virusuri. Rata de cronicizare este similară cu cea pentru virusul B singur și nu este clar dacă prezența infecției VHD afectează eliminarea naturală a VHB.
- Suprainfecția. Prognosticul suprainfecției este mai nefavorabil, preexistența unei viremii VHB asigurând un teren propice pentru exprimarea virulenței VHD. Suprainfecția poate apărea ca o exacerbare a unei infecții cronice VHB sau ca proces hepatic acut la un purtător asimptomatic HBs. Consecutiv suprainfecției evoluția se poate face spre o hepatită acută severă cu 10-20% din cazuri cu forme fulminante. Deoarece statusul de purtător cronic HBs permite o replicare continuă a VHD, în cazul suprainfecției peste 90% din pacienți dezvoltă hepatită D cronică spre deosebire de coinfecție când elimi-

narea virusului este majoritară. Numai 5-10% din pacienți se negativează serologic.

➤ Evoluția hepatitei D

Istoria naturală a hepatitei cronice D se caracterizează printr-o expresie clinică variată. Stadiul de ciroză este atins într-o proporție mare de pacienți, până la 70%, dintre care 15-20% în primii 2 ani de boală [71]. Chiar dacă ciroza hepatică odată instituită poate fi relativ stabilă, riscul dezvoltării carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză compensată VHB este semnificativ mai mare în cazul coinfectiei VHD [26]. Evoluția severă și progresia rapidă a bolii hepatice nu pare a fi influențată de vârsta pacienților, *marker*-i ai infecției VHD fiind detectați la 40% din copiii cu ciroză [10].

Totuși în ultimul deceniu s-a înregistrat un declin important al prevalenței infecției VHD, cu relativ rare forme severe ale infecției cronice în bazinul mediteranean [67]. De asemenea, studii efectuate asupra unor populații din arii înalt endemice au indicat o proporție mare de indivizi anti-VHD pozitivi fără afectare hepatică. Aceste diferențe în evoluția bolii nu au fost deocamdată explicate cu exactitate, dar sunt studii care implică factori legați de virus, factori legați de gazdă și se pot face speculații despre implicarea unor factori de mediu.

În general se consideră că virusul delta are un efect inhibitor asupra replicării VHB, majoritatea pacienților cu infecție cronică VHD sunt anti-HBe pozitivi și au niveluri scăzute ale ADN VHB [68], iar la purtătorii asimptomatici VHD, VHB este suprimat [15]. La utilizatorii de droguri intravenoase infecția VHD se asociază frecvent cu o replicare VHB activă și AgHBe pozitiv, această asociere putând amplifica patogenitatea VHD [74].

➤ *Marker*-ii hepatitei D

Primul pas în diagnosticarea infecției delta este identificarea statusului infecției VHB. În infecția acută VHD, prezența IgM anti-HBc sugerează coinfectia, iar absența *marker*-ilor de infecție acută VHB indică suprainfecția.

Screening-ul pentru hepatita delta constă în principal în evidențierea anticorpilor antiHD totali, care indică expunerea la infecție și a IgM antiHD care pot da anumite informații cu privire la activitatea bolii. Detectarea IgM antiHD este importantă nu numai ca *marker* al infecției acute VHD, dar și pentru relevanța clinică în evoluția bolii [25]. Ca regulă, hepatita cronică D se asociază cu titruri înalte de IgG și IgM antiHD, dar IgM-ul este monomeric spre deosebire de infecția acută când este pentameric [47]. Scăderea și dispariția IgM antiHD reprezintă un factor de predicție favorabil în evoluția spre vindecare a infecției cronice VHD, spontan sau indusă de tratamentul cu interferon [11].

Detectarea în ser a ARN VHD și AgHD dau indicații mai precise într-o infecție VHD acută, detectarea AgHD prin EIA sau RIA fiind limitată de sechestrarea antigenului în complexe imune. Totuși acesta poate fi detectat în ficat prin tehnici imunohistologice.

Evaluarea virusului delta are o importanță deosebită în contextul transplantului hepatic, fiind cunoscut efectul inhibitor asupra replicării VHB. Riscul afectării hepatice datorat recurenței infecției VHB la pacienții care sunt infectați și cu VHD și primesc un transplant hepatic, este mai mic decât în cazul infecției unice cu VHB.

➤ Tratamentul hepatitei D

Hepatita cronică cu virus delta este dificil de tratat, prezentând ratele cele mai mici de răspuns la tratamentele antivirale actuale. Răspunsul la singurul tratament disponibil, IFN α , este foarte variabil și poate apărea la diferite intervale de timp de la începerea tratamentului [56].

Prevenția hepatitei B previne și hepatita D, astfel că implementarea vaccinării anti-VHB contribuie la scăderea incidenței hepatitei delta.

Dificultățile de tratament ale infecției VHD se datorează „simplicității” structurii virale, singura activitate enzimatică pe care o posedă VHD fiind reprezentată de un ribozom capabil să autocliveze ARN-ul circular, producând o moleculă liniară, astfel că majoritatea posibilelor ținte terapeutice sunt de fapt proteine celulare normale.

— Tratamentul infecției acute VHD

Hepatita acută necesită o monitorizare atentă a parametrilor clinici și biologici ai funcției hepatice pentru a permite detectarea progresiei spre hepatita fulminantă. În cazul unei astfel de evoluții, singurul tratament disponibil îl constituie transplantul hepatic ortotopic. Interferonul α -2c nu are valoare terapeutică în hepatita fulminantă VHD.

— Tratamentul infecției cronice VHD

Asocierea unui virus ARN (VHD) cu unul ADN (VHB) în hepatita cronică D face mai dificil tratamentul acesteia decât cel al hepatitei cronice B. Tratamentele imunosupresoare și cele imunostimulante au dat rezultate nesatisfăcătoare, beneficiul tratamentului cu interferon α în anumite grupe de pacienți cu hepatită D fiind sugerat la sfârșitul anilor '80 [19].

Rata de răspuns este proporțională cu doza de interferon utilizată [48]. Chiar dacă infecția recentă ar răspunde mai bine la tratament, nu au putut fi identificați predictorii clari ai răspunsului [43].

Mecanismul de acțiune al IFN în hepatita cronică D este puțin înțeles. Analiza in vitro a unor linii celulare hepatice infectate, a arătat că replicarea VHD nu este afectată de interferon [34], rezultat care contrastează datelor clinice conform cărora răspunsul la interferon este caracterizat de o scădere a viremiei VHD, sugerând un efect antiviral direct al citokinei asupra VHD. La *responder*-ii pe termen lung, AgHBs negativi, ARN VHD și AgHD sunt nedetectabili atât în ser cât și în ficat [9]. Pacienții care nu negativează AgHBs pot prezenta o remisiune prelungită biochimică și histologică, în ciuda persistenței unei replicări active VHD [48]. Este posibil ca tratamentul cu IFN să inducă apariția unor mutante mai puțin patogene sau chiar nepatogene. Pe de altă parte, IFN poate accelera rata de mutații la nivelul codonului terminal al antigenului delta ducând la producerea în exces a moleculei mari, necitotoxice a AgHD [43].

În majoritatea studiilor efectuate, analiza caracteristicilor inițiale, demografice, clinice, serologice, biochimice sau histologice, ale pacienților nu a permis identificarea unor diferențe între *responder*-ii și *nonresponder*-ii la tratamentul cu IFN. De asemenea nu există date disponibile referitoare la influența genotipurilor VHD asupra răspunsului la tratamentul cu IFN. În vreme ce, în cazul hepatitelor cronice B și C răspunsul la IFN apare în primele 3 luni de tratament, în infecția VHD răspunsul

poate apărea până la 10 luni după începerea tratamentului. Astfel, interferonul trebuie administrat cel puțin un an înaintea declarării pacientului ca *nonresponder*.

O problemă importantă este luarea deciziei de a întrerupe tratamentul la un pacient cu răspuns inițial favorabil. Negativarea serică a ARN VHD și a AgHD nu reflectă neapărat eliminarea virusului. Totuși tratamentul poate fi întrerupt în siguranță în cazul negativării AgHBs.

Pacienții cu boală hepatică VHD decompensată trebuie luați în calcul pentru un eventual transplant hepatic. Ca și în cazul altor infecții virale, transplantul hepatic este asociat cu un risc de reinfecție, dar acest risc este mic în cazul unei protecții adecvate cu administrarea de ser hiperimun anti-HBs.

Peg-interferonul ar putea reprezenta o opțiune terapeutică în tratamentul pe termen lung pe care îl necesită hepatita cronică D. Este necesar ca tratamentul hepatitei cronice D să fie îndreptat împotriva infecției VHD și nu a infecției VHB pentru suprimarea funcției adjuvante a acestuia, care oricum s-a dovedit, în mare, fără succes. Din acest punct de vedere, oligonucleotidele antisens și inhibitorii prenilării prin interferența selectivă cu ciclul de viață al virusului hepatitei D par să fie o opțiune terapeutică de perspectivă.

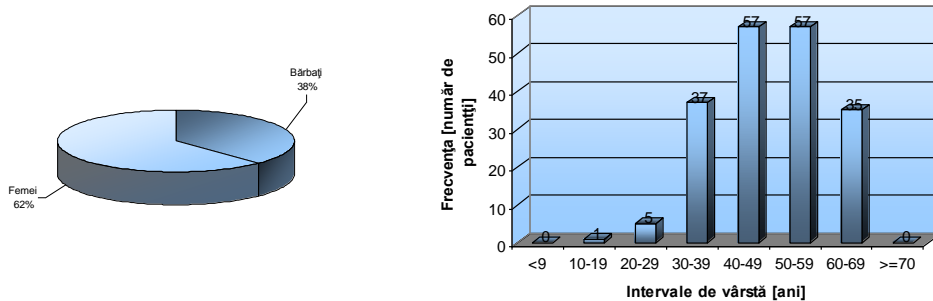
2.2.3 Hepatita C

Hepatita C este o boală gravă, provocată de un virus care se transmite prin transfuzii de sânge, hemodializă, injecții cu ace infectate. Se produce astfel inflamarea ficatului, care poate conduce la ciroză sau cancer, majoritatea pacienților având nevoie în final de transplant hepatic. Un procent de 20% dintre cei infectați cu virusul hepatitei C se vindecă spontan, restul dezvoltând în proporție de 40% ciroză și 15-20% cancer de ficat. Deoarece infecția se transmite pe cale parenterală, 60-70% dintre folositorii de droguri injectabile ajung purtători ai acestui virus.

În România există peste un milion de persoane infectate cu virusul hepatic C. Din păcate numărul lor este posibil să fie mult mai mare, dar datorită faptului că hepatita C se manifestă prin simptome nespecifice, aceștia ajung la medic doar când boala este foarte avansată.

Tratamentul anual pentru hepatita C depășește 30000 de euro, însă netratată, această boală duce în 10-15 ani la ciroză și cancer hepatic. Așadar, hepatita C este o problemă majoră de sănătate, acest virus afectând 3% din populația lumii.

Populația investigată în studiul necesar elaborării tezei de doctorat este formată din 193 de pacienți (înregistrați la Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Clinica de Gastroenterologie în intervalul 2003-2005) dintre care 120 femei și 73 bărbați (figura 2.6 a). Informațiile care sunt legate de acești pacienți (simptome, analize, diagnostic, tratament și evoluția de-a lungul tratamentului) se regăsesc în *Anexa 2*. Distribuția pe grupe de vârstă este prezentată în figura 2.6 b. Această distribuție are un caracter normal, cu două maxime adiacente înregistrate pentru grupele de vârstă 40-49 de ani și 50-59 de ani.



a) Distribuția pe sexe a infecției cu virusul hepatitei C

b) Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei C

Figura 2.6

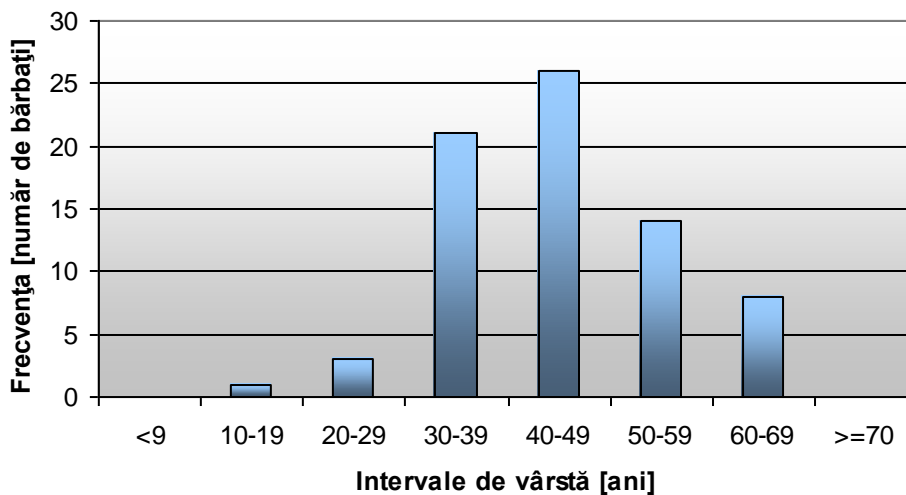


Figura 2.7 Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei C în cadrul populației de sex masculin

În figurile 2.7 și 2.8 sunt prezentate distribuțiile separate pe grupe de vârstă pentru populația de sex masculin, respectiv feminin. Analizând aceste distribuții, se observă că ambele păstrează aspectul normal cu un maxim în intervalul 40-49 de ani pentru bărbați, respectiv 50-59 de ani pentru femei. Aceste intervale diferite de maxim pentru cele două sexe explică de ce în distribuția comună (figura 2.6 b) apar două maxime adiacente (40-49 și 50-59 de ani).

➤ Virusul hepatic C

VHC este un virus ARN monocatenar care aparține genului *Hepacivirinae* în cadrul familiei *Flaviviridae*. Este un virus încapsulat, cu diametru de 30-60μm a cărui genom este alcătuit dintr-o catenă liniară, pozitivă de ARN. ARN-ul viral conține o singură regiune ORF (*open reading frame*) care este transcrisă într-o poliproteină de aproximativ 3000 de aminoacizi din care derivă ulterior proteinele virale prin clivaj post-translațional și alte procesări [62].

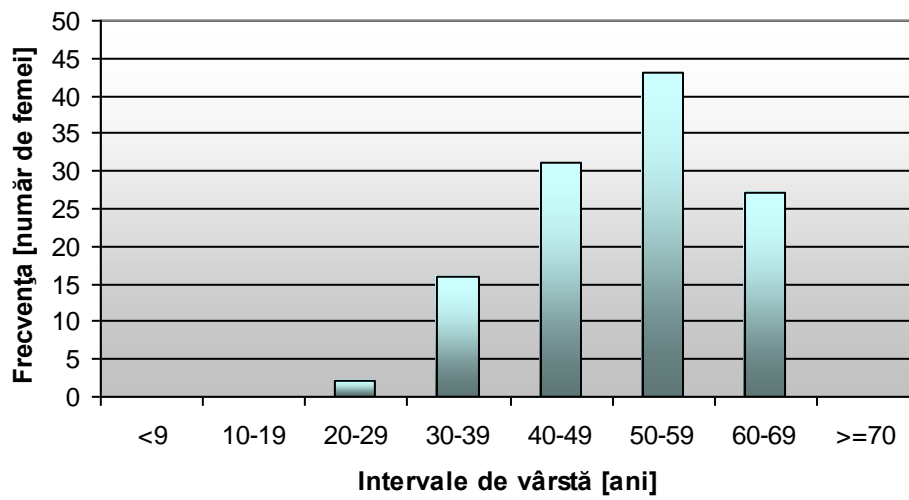


Figura 2.8 Distribuția pe grupe de vârstă a infecției cu virusul hepatitei C în cadrul populației de sex feminin

➤ Infecția cu virusul hepatic C

Puțini pacienți prezintă manifestări în cadrul infecției acute. Dintre aceștia, majoritatea nu vor fi icterici în faza inițială și pot prezenta numai o creștere tranzitorie a enzimelor de hepatocitoliză sau le poate lipsi orice indiciu de boală hepatică. Studii efectuate pe pacienți cu hepatită acută posttransfuzională indică o evoluție spre hepatită cronică în procent de 50-70% din cazuri și un procent similar pentru cazurile de hepatită acută C cu alte căi de transmitere. În câteva studii, a fost sugerată implicarea VHC în patogeneza insuficienței hepatice acute, dar studii europene și americane nu au reușit identificarea ARN VHC la pacienții cu insuficiență hepatică acută [39], [70].

➤ Marker-ii hepatitei C

Metoda optimă pentru detectarea infecției VHC este *screening*-ul populației pentru un istoric cu risc și testarea indivizilor cu un factor de risc identificabil. O anamneză corectă permite identificarea unui factor de risc în până la 90% din cazuri [7].

Deoarece concentrația serică a antigenelor VHC este foarte mică, la nivelurile nedetectabile prin tehnici uzuale, diagnosticul de laborator al infecției VHC se bazează pe detectarea anticorpilor față de peptide VHC recombinante. Prima generație EIA (*enzyme immunoassay*) determină anticorpul împotriva proteinei

obținută din secvența NS4 a poliproteinei VHC (așa numitul Ag c100-3); acești anticorpi se detectează numai la 60-70% din purtătorii cronici, deci cu un procent mare de rezultate fals negative. Generația a doua cuprinde antigene sintetice adiționale de la nivelul proteinei *core* (c22-3) și NS3 (c33-C sau c200). Generația a treia include un antigen adițional din regiunea NS5 a poliproteinei și o reconfigurație a antigenelor *core* și NS3. Sensibilitatea testelor de generația a treia este estimată la 97% și poate detecta anticorpi la 6-8 săptămâni de la expunere. Aceste teste evidențiază infecția VHC, nu imunitatea antiinfecțioasă.

Testele comercializate actualmente pentru detectarea VHC, de tip ELISA, utilizează în general proteine recombinante conținând epitopi liniari. Totuși s-a dovedit că epitopii conformaționali ai VHC sunt mai imunoreactivi. Utilizarea unor epitopi conformaționali poate crește sensibilitatea testelor și eventual ar permite detectarea mai rapidă a seroconversiei [45].

Se utilizează teste de confirmare de tip RIBA (*recombinant immunoblot assay*). În general aceste teste identifică antigenele specifice cu care reacționează anticorpii în cadrul EIA, rezultatul poate fi pozitiv (două sau mai multe antigene), neclar (un antigen) sau negativ. Serurile pozitive la ambele tipuri de teste conțin în general ARN VHC. Pot conține ARN VHC și serurile cu EIA pozitiv și RIBA neclar, mai ales dacă reactivitatea a fost față de antigenul *core* sau NS3.

Actualmente sunt descrise în literatură metode de genotipare rapide capabile să detecteze și infecțiile mixte cu până la 5 genotipuri virale [8], [66].

În concluzie, testele de laborator au un rol foarte important în controlul epidemic al VHC. Testele serologice pentru detectarea anticorpilor anti-VHC se utilizează pentru *screening*. Totuși partea cea mai importantă a testelor pentru VHC este reprezentată de mijloacele moleculare. Testele moleculare calitative sunt utile în confirmarea testelor de *screening* pozitive. Testele moleculare cantitative oferă informații prognostice referitoare la probabilitatea de răspuns la tratament și permit monitorizarea eficacității terapeutice [36]. La fel, testele de genotipare aduc informații referitoare la probabilitatea de răspuns la tratament și permit luarea unor decizii raționale cu privire la durata de tratament necesară [32].

Îmbunătățirea rezultatelor în managementul infecției VHC se poate face prin combinația dintre testele de laborator în continuă îmbunătățire și dezvoltarea de medicamente noi țintind determinanți moleculari distincți ce reprezintă elemente esențiale sau importante ale ciclului de replicare viral.

➤ Tratamentul hepatitei C

Tratamentul standard al infecției VHC este constituit de asocierea interferonului pegylat cu ribavirina. Există indicații clare de tratament, stabilite pe baza studiilor clinice efectuate, astfel că trebuie tratați pacienții cu un grad de fibroză mai mare decât 1 și sunt disponibile numai 2 clase de medicamente care trebuie asociate. Este de asemenea standardizată ținta terapeutică, și anume negativitatea ARN VHC la 24 de săptămâni după terminarea tratamentului.

Hepatita C acută, în cazul diagnosticării, are indicație de tratament cu interferon. Recomandările actuale ale Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL) pentru hepatita acută C constau în inițierea tratamentului cât mai devreme la pacienții asimptomatici infectați cu genotipul 1 VHC [84]. Tratamentul poate fi întârziat pentru pacienții icterici, simptomatici, infectați cu genotip 1 și pentru toți pacienții infectați cu genotipuri 2 și 3, aceștia din urmă având o rată de vindecare

spontană mult mai mare. Intervalul considerat rezonabil, pentru continuarea tratamentului este de 6 luni [79].

Tratamentul infecției cronice este eficace la 50% dintre pacienții infectați cu genotip 1 și la mai mult de 80 % din pacienții cu genotipuri 2 și 3. Opțiuni viitoare pentru tratamentul infecției cronice VHC includ vaccinarea terapeutică și medicamente antivirale specifice care să inhibeze enzimele VHC. Câteva studii evaluând vaccinarea terapeutică cu proteină de înveliș E1 recombinată au fost publicate recent [54], [33], cu rezultate promițătoare, dar sunt necesare mai multe investigații clinice.

Optimizarea tratamentului infecției VHC se poate face numai prin dezvoltarea continuă a testelor virologice, apariția de noi medicamente antivirale și strategii terapeutice.

2.3 Afecțiuni hepatice evidențiate prin tomografie computerizată

Examenul CT al ficatului permite evidențierea diverselor probleme care pot apărea la nivelul acestui organ vital. În scopul implementării unui sistem utilizat în diagnosticarea afecțiunilor ficatului cu ajutorul imaginilor CT, au fost examinate un set de tomografii abdominale realizate în cadrul Bazei de Cercetare cu Utilizatori Multipli – Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman, din Universitatea Politehnică, Timișoara. Aceste tomografii au fost analizate de către un medic radiolog, care a pus diagnosticul. Printre cele mai întâlnite boli astfel diagnosticate se numără: hepatomegalia, steatoza hepatică și diverse chisturi hepatice.

Hepatomegalia reprezintă creșterea în dimensiune a ficatului cauzată de infecții sau de blocarea drenării sângelui. Figura 2.9 prezintă câteva secțiuni succesive ale unei tomografii abdominale realizată asupra unui pacient diagnosticat cu hepatomegalie.



Figura 2.9 Tomografie a unui ficat diagnosticat cu hepatomegalie

Steatoza hepatică este degenerarea țesutului ficatului provocată de invadarea lui cu grăsimi. 27% din populația planetei suferă de așa-numitul „ficat gras”, iar 5% din aceste persoane evoluează spre ciroză. Prima fază a steatozei hepatice constă în

acumularea de grăsimi care nu se mai elimină. Apoi are loc inflamația ficatului. Dacă nu se iau măsuri terapeutice, în ficat apar țesuturi scleroase care împiedică buna sa funcționare. Factorii de risc ce pot înlesni apariția steatozei hepatice sunt: alcoolul, obezitatea, glicemia crescută, hipertensiunea arterială. Porțiuni ale unei tomografii ce evidențiază un ficat cu steatoză sunt prezentate în figura 2.10.



Figura 2.10 Tomografie a unui ficat diagnosticat cu steatoză hepatică

Hepatomegalia și steatoza nu sunt însă cele mai grave boli ale ficatului, existând tratamente care pot conduce la vindecarea pacientului. Problemele apar atunci când ficatul prezintă diverse **formațiuni chistice** cum ar fi: chist hidatic, chist lichidian, mase focale hiperdense, hemangiom, hepatocarcinom. Ultimul dintre ele este și cel mai grav, reprezentând o tumoare malignă. În figura 2.11 se pot observa caracteristicile unui ficat cu metastază hepatică.



Figura 2.11 Tomografie evidențiind cancerul de ficat

Tumorile sunt alcătuite din celule care din punct de vedere genetic sunt modificate. Ele sunt ineficiente și folosesc hrana și oxigenul celulelor normale. În plus, o tumoare malignă crește necontrolat și poate afecta funcționalitatea organelor vitale.

În primele sale stadii, cancerul este asimptomatic. Acest lucru poate dura luni, uneori chiar ani. Atunci când apar simptome evidente, e posibil ca boala să fie într-un stadiu destul de avansat. De aceea e bine ca în cazul unor afecțiuni hepatice, pentru a detecta la timp apariția unor tumori, să fie realizate investigații imagistice cu ajutorul cărora pot fi evidențiate cel mai bine eventualele probleme la nivelul ficatului.

CAPITOLUL 3

INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN MEDICINĂ

3.1 Relația dintre inteligența artificială și medicină

Inteligența artificială este un domeniu științific ce încearcă să construiască unelte inteligente. În 1955 John McCarthy dădea următoarea definiție pentru acest domeniu: inteligența artificială urmărește „crearea unei mașini care se comportă într-un mod ce ar fi considerat inteligent dacă un om s-ar comporta astfel”. Cercetările în domeniul inteligenței artificiale au început în anii 1950 și au condus la apariția mai multor ramuri [52] dintre care două sunt mai importante:

- În mod tradițional programele din zona inteligenței artificiale se bazează pe interpretarea unor simboluri, interpretare realizată de cel care creează programul (sau de utilizatorul său). Calculatorul nu „înțelege” nimic, ci doar procesează informațiile conform unor reguli prestabilite. Această abordare este folosită astăzi la realizarea sistemelor expert.
- Pe lângă această tratare clasică, simbolică, a apărut și o implementare conecționistă, exemplul cel mai cunoscut fiind rețelele neuronale artificiale, care funcționează după anumite principii inspirate din modul de funcționare al creierului uman, folosind mai multe elemente simple interconectate.

Inteligența artificială reprezintă un domeniu provocator atât prin aplicațiile sale, cât și prin impactul asupra altor domenii și are drept obiectiv proiectarea sistemelor înzestrate cu unele caracteristici care în mod obișnuit sunt asociate inteligenței umane: înțelegerea limbajului, învățarea, raționamentul, rezolvarea problemelor, demonstrarea teoremelor. Aplicații ale inteligenței artificiale se regăsesc în: traducerea automată, recunoașterea formelor, recunoașterea vorbirii, robotică, sănătate, marketing, telecomunicații, internet.

Luarea unei decizii corecte este esențială în orice domeniu de activitate și reprezintă factorul cel mai important pentru atingerea scopurilor propuse. În această zonă se conturează relația dintre inteligența artificială și medicină. Experții umani trebuie să poată decide, în orice circumstanțe, care este starea sănătății unui pacient, cum trebuie tratat el și cum va evolua în urma tratamentului. Aceste aspecte au un impact puternic asupra tuturor activităților umane, iar deciziile sunt foarte greu de luat.

Cele mai importante aspecte medicale sunt interpretarea datelor și punerea unui diagnostic. Căile către o decizie corectă sunt multe, existând anumite aspecte

esențiale: experiența din cazuri rezolvate anterior, rezultatele ultimelor cercetări în domeniu și raționamentul personal [60].

Cu toate că tot mai multe cazuri sunt rezolvate și se fac noi cercetări, deciziile sunt din ce în ce mai greu de luat. Lucrurile devin tot mai complicate pentru cei care iau deciziile deoarece aceștia trebuie astfel să lucreze cu cantități din ce în ce mai mari de date. Se simte nevoia unor aplicații din sfera inteligenței artificiale, care să ajute experții umani prin interpretarea anumitor constatări clinice și ofertarea unor soluții cât mai rapide și mai sigure pentru o situație dată.

Nu se pune problema ca un calculator să înlocuiască un expert uman, indiferent de domeniul în care este utilizat. Pornind de la cele trei aspecte care stau la baza luării unei decizii (experiență, cercetări, raționament) se poate afirma că o aplicație creată pentru a sugera o decizie poate extrage informații din cazuri anterior rezolvate (prin urmare poate dobândi experiență) și de asemenea poate lua în considerare rezultatele ultimelor cercetări în domeniu, dar nu poate înlocui cel mai important factor care conduce la luarea unei decizii: raționamentul uman care include și experiența personală. Aceste tipuri de sisteme sunt create doar pentru a oferi o soluție ca bază de decizie finală pentru expertul uman.

3.2 Sisteme expert

Sistemele expert sunt produse ale inteligenței artificiale și reprezintă programe care pe baza unor cunoștințe (reținute într-o bază de cunoștințe) raționează (folosind un anumit algoritm) pentru obținerea de rezultate într-o activitate dificilă, întreprinsă uzual doar de experți umani. Un sistem expert tratează cu succes probleme pentru care nu există o soluție algoritmică bine definită. Este remarcabil faptul că aria de aplicabilitate a acestor sisteme a cuprins multe domenii de activitate: medicină, afaceri, inginerie, servicii militare, agricultură.

Când un expert uman ia o decizie, el se bazează pe de o parte pe cunoștințele teoretice de care dispune, iar pe de altă parte pe o serie de reguli derivate din experiență. În mod asemănător va „raționa” și un sistem expert, folosind cunoștințele experților umani codificate astfel încât calculatorul să le înțeleagă și să le poată aplica pentru rezolvarea unor probleme similare.

În medicină luarea unei decizii apare într-un mod foarte important atunci când trebuie pus un diagnostic. Acesta va avea implicații majore în orientarea tratamentului. În momentul în care diagnosticul trebuie pus, apar însă mai multe alternative. De aceea este nevoie să fie utilizat un sistem expert care să sugereze cea mai plauzibilă alternativă.

Sistemele expert se împart în două mari categorii:

- sisteme bazate pe inferența logică; acestea urmăresc simularea raționamentului uman și se mai numesc sisteme bazate pe cunoaștere (*Knowledge Based Systems* – KBS);
- sisteme bazate pe inferența statistică; acestea poartă denumirea de sisteme suport pentru decizii (*Decision Support Systems* – DSS).

3.2.1 Inferența logică

Inferența logică poate fi utilizată în medicină pentru a construi sisteme expert care să producă un diagnostic, pornind de la un set de premise. Un astfel de sistem expert implementează raționamentul uman și are nevoie de o serie de reguli pentru a realiza acest lucru. Premisele vor fi analizate în funcție de reguli și se va lua o decizie, la fel cum se întâmplă când un expert uman ia o hotărâre. El are la dispoziție analizele și simptomele unui pacient (adică premisele), pe care le compară cu valorile standard (aplicând astfel niște reguli) și ajunge la o concluzie.

Deoarece sistemele construite pe baza inferenței logice folosesc un set de reguli pentru a genera o soluție, ele se numesc sisteme expert bazate pe reguli (*rules based expert systems*). Acestea au o structură de graf și o evaluarea logică în lanț se aplică asupra acestei structuri în timpul procesului de diagnoză.

Un astfel de sistem poate fi ușor de implementat și de asemenea foarte simplu de utilizat și pentru persoane care nu își desfășoară activitatea în domeniul ingineresc deoarece regulile pe care le folosește aplicația sunt similare limbajului medical natural.

În aplicația de față, inferența logică este folosită pentru a decide care este tipul de virus hepatic prezent în cazul unui pacient. În acest sens, e necesar a fi specificați factorii ce caracterizează diferitele tipuri de hepatită. După aceea regulile pentru sistemul expert pot fi definite.

Există un set de *markeri* (prezentați în tabelul 3.1) care trebuie analizați pentru a decide care este tipul de hepatită de care suferă un anumit pacient. Sunt luate în considerare trei posibilități:

- virusul hepatitei B;
- virusul hepatitei B+D;
- virusul hepatitei C.

Tabelul 3.1 Markeri pentru diagnosticarea hepatitei

Marker	Valoare	Nume
AgHBs	Pozitiv	M1
AgHBs	Negativ	M2
anti-VHD	Negativ	M3
anti-VHD	Pozitiv	M4
anti-VHC	Pozitiv	M5

Modelul logic constă în următoarele reguli, create utilizând *markerii* descriși anterior:

R1: *If M1 and M3 then B*

R2: *If M1 and M4 then B+D*

R3: *If M2 and M5 then C*

Figura 3.1 prezintă structura sistemului expert construit pe baza acestor reguli.

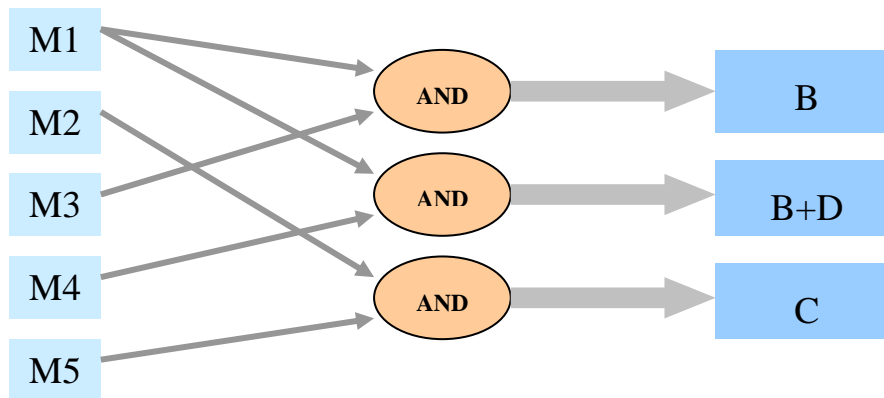


Figura 3.1 Sistem expert bazat pe reguli, utilizat în diagnosticarea hepatitei

Acest tip de sistem expert e ușor de implementat pentru reguli simple de tipul „premise logice \rightarrow concluzii”, dar are o serie de dezavantaje. Deseori este greu să fie exprimate regulile sistemului. De asemenea tranziția între cunoștințele implicite și regulile explicite poate duce la pierderea sau distorsionarea informațiilor [86]. Pe lângă aceste dificultăți, trebuie menționat faptul că pentru a realiza un astfel de sistem e nevoie de un inginer bun, care să aibă și cunoștințe puternice în domeniul medical pentru care este implementat sistemul. Pe de altă parte nu se indică folosirea inferenței logice pentru cantități mari de cunoștințe conectate deoarece structura sistemului (graful) realizat din reguli bazate pe relații între componente, devine prea complexă dacă noi niveluri de cunoștințe sunt adăugate. De exemplu, există mai multe forme evolutive ale hepatitei B. Va fi foarte dificil de implementat un sistem expert care, pe baza inferenței logice, să hotărască atât tipul virusului hepatic, cât și forma evolutivă a fiecărui tip. În acest sens pot fi create sisteme expert care să aibă la bază inferența statistică și care să prelucreze mai ușor datele și cunoștințele implicite în procesul de diagnostică.

3.2.2 Inferența statistică

În medicină se lucrează cu cantități mari de date și este foarte important ca informațiile să fie bine prelucrate și foarte clar prezentate. De asemenea, concluziile și deciziile care se iau pe baza acestor informații trebuie să fie credibile, posibile și

formulate fără dificultate. Statistica poate veni în sprijinul medicinei, făcând posibile toate acestea [2].

Inferența statistică este o alternativă la inferența logică și oferă o serie de metode care utilizează informații dintr-o submulțime a populației statistice pentru a învăța despre caracteristicile acelei populații și pentru a oferi unele concluzii sau decizii. O problemă care trebuie luată în considerare este legată de faptul că inferența este realizată pe baza informațiilor conținute într-o submulțime. Dar de vreme ce submulțimea este doar o parte a întregii populații, rezultatul nu va fi același ca și în cazul analizării tuturor elementelor care alcătuiesc respectiva populație. Din acest punct de vedere e necesar a se indica precizia rezultatului. Probabilitatea joacă aici un rol important, fiind utilizată pentru a defini calitatea unei afirmații sau ca măsură a incertitudinii. În general probabilitatea este considerată o valoare numerică ce definește șansa ca un eveniment să aibă loc.

În acest domeniu, cea mai utilizată metodă este **teorema lui Bayes** (Thomas Bayes 1702-1761). Această teoremă setează o valoare probabilistică pentru fiecare ieșire posibilă a unui sistem (boală, dacă sistemul este utilizat în diagnoza medicală). Rețelele bayes-iene au o importantă arie de aplicabilitate în toată inteligența artificială, calculând probabilitatea a posteriori, când probabilitatea apriorică este cunoscută [55].



Figura 3.2 Teorema lui Bayes

Teorema lui Bayes sugerează că probabilitățile pot fi îmbunătățite cu ajutorul unor noi informații. Analiza începe cu probabilitatea apriorică (cea care precede experimentul) asociată evenimentului de interes. Apoi sunt folosite informații suplimentare dintr-un set, test, raport sau din alte surse, informații care afectează probabilitatea evenimentului. Probabilitatea apriorică este transformată utilizând aceste noi informații și rezultatul va fi probabilitatea a posteriori (ulterioară experienței, bazată pe experiență). Teorema lui Bayes este o modalitate ușoară de a afla probabilitatea a posteriori. Pașii acestui proces sunt prezentați în figura 3.2.

Există trei tipuri evolutive ale hepatitei B (obișnuit, cu recăderi și cu decompensări) și șase forme ale bolii (ușoară, medie, gravă, prelungită, colestatică și comatoasă). Ar fi foarte utilă existența unui sistem expert care să prevadă, utilizând simptomele și rezultatele analizelor de laborator, ce tip și ce formă a hepatitei B este prezentă în cazul unui nou pacient[1]. Teorema lui Bayes [83] poate fi folosită pentru a realiza

un astfel de sistem. Este necesar să existe o bază de date cu simptome și analize pentru un număr de pacienți care au asociat un diagnostic final corect (Ω – populația statistică). Această bază de date va fi utilizată pentru a extrage o serie de informații folosite în calculul probabilistic necesar teoremei lui Bayes. Ea conține cei 165 de pacienți ale căror date au fost extrase din fișele de dispensarizare, pe o perioadă cuprinsă între anii 1998 și 2000, de la Clinica de Boli Infecțioase a Spitalului Clinic nr. 4 „Victor BABEȘ”, Timișoara (Anexa 1). Populația statistică e împărțită în două grupuri: un grup format din 150 de pacienți, este folosit pentru diagnosticare, iar restul (15 pacienți) pentru teste.

Teorema lui Bayes este materializată printr-o relație ce conține probabilități condiționate și calculează probabilitate de apariție a unui eveniment E în cazul apariției obligatorii a unui eveniment F :

$$p(E | F) = \frac{p(F | E) \cdot p(E)}{p(F)} \quad (3.1)$$

în care E și F sunt două evenimente, iar probabilitatea de apariție a evenimentului F , adică $p(F)$ trebuie să fie diferită de zero.

Atunci când este aplicată în diagnoza medicală, relația (3.1) poate fi scrisă :

$$p(D_k | S) = \frac{p(S | D_k) \cdot p(D_k)}{p(S)} \quad (3.2)$$

unde D_k este o boală și S un set de simptome.

Utilizând această teoremă se poate calcula, pentru un pacient, probabilitatea de apariție a fiecărei boli D_k când un set de simptome S este prezent. Prin urmare teorema lui Bayes va fi aplicată pentru fiecare tip evolutiv al hepatitei B și pentru fiecare formă a bolii.

$p(D_k)$ este ușor de calculat deoarece frecvența de apariție a unei boli $\delta_k = 1$ în populația statistică Ω este cunoscută, fiind descrisă de relația (3.3). Această probabilitate reprezintă raportul între numărul de pacienți care au o anumită boală (în acest caz, o anumită formă a bolii sau un anumit tip evolutiv) și numărul total de pacienți (cardinalul mulțimii Ω).

$$p(D_k) = \frac{\text{card}\{x \in \Omega \mid \delta_k(x) = 1\}}{\text{card}\Omega} = \frac{\text{card}D_k}{\text{card}\Omega} \quad (3.3)$$

$p(S|D_k)$ poate fi calculată dacă se consideră că simptomele sunt independente condiționat pentru o boală δ_k :

$$p(S | D_k) = \prod_{i=1}^n p(\sigma_i | D_k) \quad (3.4)$$

unde σ_i este un simptom.

Așadar, pentru a calcula probabilitatea vectorului de simptome S condiționată de prezența bolii D_k , este necesar a se cunoaște probabilitatea fiecărui simptom σ_i din vectorul de simptome S condiționată de prezența bolii D_k (relația (3.5)). Ulterior se va face produsul acestor probabilități.

$$p(\sigma_i | D_k) = \frac{p(\sigma_i, D_k)}{p(D_k)} \quad (3.5)$$

Probabilitatea condiționată $p(\sigma_i | D_k)$ se definește ca fiind raportul dintre probabilitatea compusă $p(\sigma_i, D_k)$ și probabilitatea de apariția a bolii D_k (această din urmă probabilitate trebuie să fie diferită de zero). La rândul său, probabilitatea $p(\sigma_i, D_k)$ se calculează conform relației (3.6) și reprezintă numărul de pacienți care au simptomul σ_i și boala D_k raportat la numărul total de pacienți.

$$p(\sigma_i, D_k) = \frac{\text{card}\{x \in \Omega \mid \delta_k(x) = 1, \sigma_i(x) = 1\}}{\text{card}\Omega} = \frac{\text{card}\{D_k \cap S_i\}}{\text{card}\Omega} \quad (3.6)$$

Așadar, pentru a calcula $p(S|D_k)$, se va determina pentru fiecare simptom din vectorul de simptome S , câți pacienți au acel simptom și boala pentru care e aplicată teorema lui Bayes. Acest rezultat se împarte la numărul total de pacienți din baza de date (conform relației (3.6)) și apoi, așa cum se arată în relația (3.5), la $p(D_k)$, calculată anterior cu (3.3). Apoi se face produsul probabilităților determinate pentru fiecare simptom și se obține $p(S|D_k)$.

$p(S)$ este destul de greu de calculat. Dacă se presupune că toate bolile sunt mutual exclusive, adică fiecare pacient trebuie să aibă la un moment dat doar o singură boală (și nu este întotdeauna așa) se poate folosi:

$$p(S) = \sum_{j=1}^m p(S | D_j) \cdot p(D_j) \quad (3.7)$$

unde j este un indice al tuturor bolilor investigate $\delta_1, \delta_2, \dots, \delta_m$, iar termenii sumei se calculează folosind relațiile (3.4), (3.5) și (3.6) descrise anterior.

În final rezultă, pentru teorema lui Bayes, următoarea formulă de calcul:

$$p(D_k | S) = \frac{p(D_k) \cdot \prod_{i=1}^n p(\sigma_i | D_k)}{\sum_{j=1}^m \left[p(D_j) \cdot \prod_{i=1}^n p(\sigma_i | D_j) \right]}, \quad k=1, \dots, m \quad (3.8)$$

Aceasta va fi aplicată pentru fiecare tip evolutiv și pentru fiecare formă a hepatitei B, indicând probabilitatea de apariție a acestora în condițiile în care sunt prezente simptomele din vectorul S .

Nu doar medicina este domeniul de aplicabilitate al teoremei lui Bayes. Ea are numeroase aplicații în jurisprudență, în teoria catastrofelor (cutremure, alunecări de teren) și alte domenii legate de cercetările științifice. Într-adevăr, dacă se pot face presupuneri plauzibile sau estimări din alte experiențe, din date statistice sau pe alte căi, asupra probabilităților apriorice ale sistemelor, formula lui Bayes permite calculul probabilității aposteriori.

Un astfel de sistem expert poate fi utilizat cu succes dacă este dezvoltat pentru boli mutual exclusive și pentru simptome independente. Uneori însă aceste restricții nu pot fi îndeplinite pentru că există situații când unele simptome au aceleași cauze (fiind deci conectate), iar un pacient poate suferi de mai multe boli la un moment dat. Din cauza acestor probleme, teorema lui Bayes nu este mereu o soluție.

În cazul de față, teorema lui Bayes a fost implementată pentru infecția cu virusul hepatitei B, sugerând o formă a acestei boli și un tip evolutiv. Restricția ca bolile să fie mutual exclusive nu afectează așadar sistemul (deoarece un pacient poate avea o singură formă a bolii și un singur tip evolutiv).

S-a observat că, în cazul unei populații statistice mari, teorema lui Bayes duce la un timp excesiv de calcul din cauza relației (3.4) de calcul a probabilității $p(S|D_k)$. O soluție în acest sens o constituie **formula lui Aitken** [83], utilizând aceeași relație ca și în cazul teoremei lui Bayes:

$$p(D_k | S) = \frac{p(S | D_k) \cdot p(D_k)}{p(S)} \quad (3.9)$$

iar pentru calculul probabilității $p(D_k)$:

$$p(D_k) = \frac{\text{card}\{x \in \Omega \mid \delta_k(x) = 1\}}{\text{card}\Omega} = \frac{\text{card}D_k}{\text{card}\Omega} \quad (3.10)$$

Îmbunătățirea apare în cazul calculului probabilității $p(S|D_k)$ unde intervine formula lui Aitken:

$$p(S | D_k) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \lambda_\delta^{n-st} \cdot (1 - \lambda_\delta)^{st}, \quad k=1, \dots, m \quad (3.11)$$

în care T = numărul total de pacienți

n = numărul de simptome

λ_δ = factor de „netezire” pentru boala δ ($0.5 \leq \lambda_\delta \leq 1$)

st = distanța Hamming între valoarea $S = (S_1, S_2, \dots, S_n)$ a pacientului nou și $S^t = (S_1^t, S_2^t, \dots, S_n^t)$ a pacientului t din baza de date investigată.

Distanța Hamming este derivată din formula generală a lui Minkovski. Dacă toate caracteristicile S_i și S_i^t , $i = 1, \dots, n$, sunt codificate binar (au toate valorile 0 sau 1), atunci se poate calcula distanța Hamming [83]. Ea este egală cu numărul de caracteristici care sunt diferite în S și S^t . Aplicarea lui SAU EXCLUSIV, simbolizat prin XOR, permite calculul foarte rapid al distanței Hamming conform relației (3.12):

$$d_{Hamming} = \sum_{i=1}^n XOR(S_i, S_i^t) \quad (3.12)$$

O formulă alternativă o constituie distanța Tanimoto [83], care este de fapt o distanță Hamming normalizată și care elimină dezavantajele ce apar când o serie de vectori are foarte puține componente cu valoarea "1":

$$d_{Tanimoto} = \frac{AND(S_i, S_i^t)}{OR(S_i, S_i^t)} \quad (3.13)$$

unde AND și OR simbolizează operațiile logice ȘI respectiv SAU.

Succesul formulei lui Aitken depinde și de alegerea judicioasă a parametrului λ_δ . Există o serie de metode de optimizare; empiric, pentru o boală mai răspândită λ_δ va fi mai mic, iar pentru o boală mai rară va fi mai apropiat de valoarea 1.

Unul din marile neajunsuri ale teoremei lui Bayes este acela că se poate aplica doar dacă bolile sunt mutual exclusive, condiție care micșorează drastic aria de aplicabilitate a teoremei. O soluție în acest sens o oferă **modelul logistic** [83].

Se introduce noțiunea de antiprobabilitate:

$$o(E) = \frac{p(E)}{p(\bar{E})} = \frac{p(E)}{1 - p(E)} \quad (3.14)$$

și de antiprobabilitate condiționată:

$$o(E | F) = \frac{p(E | F)}{p(\bar{E} | F)} \quad (3.15)$$

Din (3.14) și (3.15), în care E și F sunt două evenimente, se pot deduce:

$$p(E) = \frac{o(E)}{1 + o(E)} \quad (3.16)$$

și:

$$p(E | F) = \frac{o(E | F)}{1 + o(E | F)} \quad (3.17)$$

S-a observat că este mai ușor de calculat $o(E|F)$ decât $p(E|F)$. O metodă este discriminarea logistică, utilizată pentru a demonstra formula de calcul a logaritmului antiprobabilității bolii D condiționată de vectorul de simptome S :

$$\text{Ino}(D | S = s) = a_0 + \sum_{i=1}^n a_i \cdot s_i \quad (3.18)$$

unde vectorul $a = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ poate fi calculat prin diverse metode.

Pentru diagnoza medicală s-a propus următoarea metodă particulară:

$$\text{Ino}(D_k | S = s) = w_{0k} + \sum_{i=1}^n w_{ik} \cdot \text{sigr}(\sigma_i), \quad k=1, \dots, m \quad (3.19)$$

unde n – numărul de simptome

m – numărul de boli

w_i – se numesc „ponderi” și se calculează ca:

$$w_{0k} = \text{Ino}(D_k) \quad (3.20)$$

și:

$$w_{ik} = \ln \frac{p(\sigma_i | D_k)}{p(\sigma_i | \bar{D}_k)}, \quad i=1, \dots, n \quad (3.21)$$

Pentru pacientul diagnosticat se baleiază lista de simptome și se calculează pentru fiecare simptom σ_i :

$$\text{sigr}(\sigma_i) = \begin{cases} -1, & \text{dacă } \sigma_i = 0 \\ 1, & \text{dacă } \sigma_i = 1 \end{cases}, \quad i=1, \dots, n \quad (3.22)$$

Se poate observa că:

$$p(D_k | S) = \frac{e^{\text{Ino}(D_k | S)}}{1 + e^{\text{Ino}(D_k | S)}} \quad (3.23)$$

ceea ce este tocmai rezultatul dorit.

Pentru a îmbunătăți performanțele, se compensează aproximarea dată de relația (3.21) prin îmbunătățirea relației (3.22) astfel:

$$\text{sigr}(\sigma_i) = \begin{cases} -a_i, & \text{daca } \sigma_i = 0 \\ b_i, & \text{daca } \sigma_i = 1 \end{cases}, \quad i=1, \dots, n \quad (3.24)$$

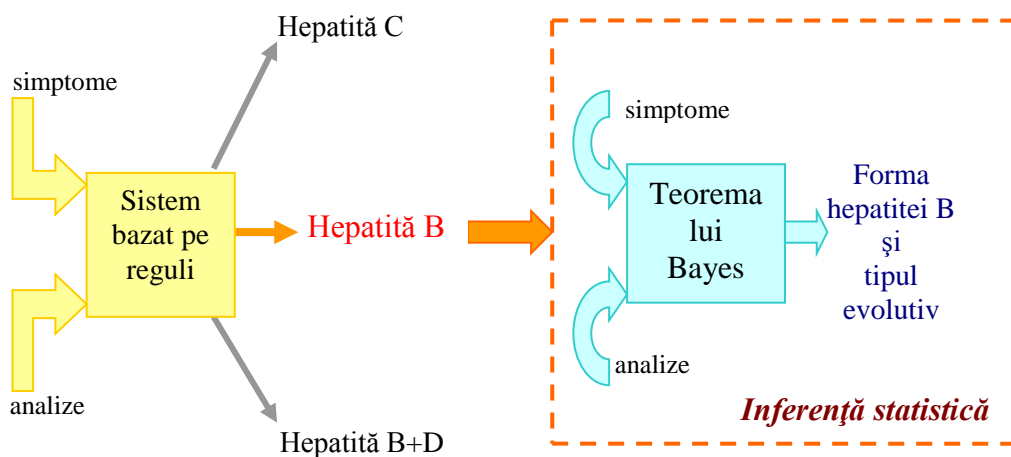
unde a_i și b_i sunt parametri optimizabili, care pot fi recalculați, în timp ce sistemul este testat.

Avantajul acestei metode este acela că prezintă o modalitate de calcul mai generală decât regula bayesiană pentru că nu prevede condiția ca bolile să fie mutual exclusive.

3.2.3 Asocierie între inferența logică și cea statistică

Așa cum se poate observa din descrierile anterioare, fiecare metodă prezentată (atât în ceea ce privește inferența logică, cât și pe cea statistică) are avantaje și dezavantaje. Există o soluție care poate să minimizeze dezavantajele acestor sisteme expert: inferența logică și statistică utilizate în același sistem [3]. Acest sistem expert va avea o parte bazată pe reguli logice și o parte care utilizează calculul probabilistic.

În primul rând simptomele și rezultatele analizelor de laborator pentru noul pacient vor fi colectate și standardizate. Apoi este aplicată inferența logică. Această parte a sistemului are o structură simplă (pentru a evita un graf complex care ar putea compromite rezultatele) și decide care este cea mai plauzibilă boală pentru pacientul investigat. Se va alege între hepatitele B, B+D și C. Nu este necesar ca bolile considerate să fie mutual exclusive. Așadar un pacient poate suferi de mai multe boli în același timp.



Inferență logică

Figura 3.3. Inferența logică și statistică

Dacă experții medicali au nevoie de mai multe informații despre diagnosticul indicat, atunci ei vor folosi a doua parte a sistemului expert. Această parte poate fi dezvoltată pentru fiecare boală luată în considerare în prima parte. În sistemul de față inferența statistică este utilizată doar pentru a oferi detalii în ceea ce privește

hepatita B, pentru celelalte tipuri de hepatită fiind dezvoltate ramuri bazate pe alte metode de raționament. Restricția ca bolile să fie mutual exclusive nu este o problemă aici, pentru că este evident faptul că o persoană nu poate avea mai multe forme ale hepatitei B în același timp.

Figura 3.3 prezintă un sistem expert bazat pe inferența logică și statistică. El este folosit în diagnosticarea hepatitei. Acest tip de sistem poate oferi o descriere detaliată cu privire la starea de sănătate a unui pacient.

Rămân, însă, o serie de probleme unde nu este posibil ca inteligența umană să fie implementată cu ajutorul sistemelor expert. Din acest motiv au fost dezvoltate rețelele neuronale artificiale (o nouă ramură a inteligenței artificiale). Ideea inițială a fost legată de faptul că, pentru a reproduce inteligența, ar fi nevoie de sisteme cu o arhitectură similară creierului uman [76].

3.3 Bazele de date – suport al inferenței

Mecanismele de inferență prezentate în acest capitol trebuie să acționeze asupra unei baze de date care conține populația statistică și care constituie suportul utilizat în procesul de diagnosticare. În acest sens, așa cum s-a amintit succint în paragrafele precedente, a fost proiectată o bază de date care să rețină informații referitoare la pacienții infectați cu virusul hepatitei B. La popularea ei au fost folosite date reale obținute de la Clinica de Boli Infecțioase a Spitalului Clinic nr. 4 „Victor BABEȘ”, Timișoara.

Pentru fiecare pacient al bazei de date sunt înregistrate informații legate de identificare, de modul de viață, de felul în care s-ar fi putut face contaminarea cu virusul hepatitei B și de semnele subiective (simptome) și obiective (analize de laborator) care descriu starea pacientului în momentul diagnosticării. De asemenea sunt reținute forma hepatitei B și tipul evolutiv. Această bază de date este descrisă amănunțit în capitolul 6. Algoritmi ai inferenței statistice vor utiliza această bază de date pentru a realiza predicții în ceea ce privește evoluția unui nou pacient infectat cu virusul hepatitei B.

Sistemele care efectuează prelucrări statistice au nevoie de baze de date cu cât mai multe informații pentru a oferi rezultate viabile. Baza de date creată și analizată în această teză de doctorat conține 27 de câmpuri primare și 165 de înregistrări (*Anexa 1*). La obținerea acestei structuri au stat două criterii:

- pe de o parte au fost incluse acele câmpuri care prezintă importanță majoră din punct de vedere medical și care fac din rezultatele inferenței statistice unele credibile;
- pe de altă parte a fost necesar un compromis în ceea ce privește numărul de câmpuri și numărul de înregistrări, deoarece o mare parte a fișelor de dispensarizare nu au toate câmpurile completate; extremele erau: un număr mare de pacienți, dar un număr mic de date existente pentru aceștia sau un număr mare de informații referitoare la pacienți, dar un număr mult mai mic de pacienți care să aibă toate aceste elemente înregistrate.

Aceste informații primare nu pot fi folosite în procesul de diagnoză în forma brută în care au fost culese. Ele trebuie prelucrate deoarece algoritmi utilizați în predicția evoluției hepatitei B (teorema lui Bayes, formula lui Aitken și modelul logistic) cer ca premisele să fie sub formă binară. În urma acestor prelucrări rezultă o nouă tabelă a bazei de date ce conține caracteristicile pacienților infectați cu virusul hepatitei B. Aceasta are 31 de câmpuri binare ce reprezintă premisele pentru inferența statistică. Cei trei algoritmi implementați vor parcurge această tabelă pentru a obține, conform relațiilor (3.2) – (3.23), probabilitățile de apariție pentru fiecare tip evolutiv și formă a hepatitei B.

CAPITOLUL 4

REȚELE NEURONALE ARTIFICIALE

4.1 Bazele calculului neuronal

Rețelele neuronale artificiale sunt inspirate din punct de vedere structural și funcțional de creierul ființelor vii, reprezentând un model matematic simplificat al sistemului nervos central. Ideea conceperii unei astfel de structuri a apărut odată cu recunoașterea faptului că modul în care creierul raționează e diferit de maniera folosită de calculatoarele convenționale, acestea din urmă luând deciziile pe baza unor algoritmi și reguli. Neuronii biologici reacționează cu viteze mult mai mici față de viteza circuitelor electronice. Cu toate acestea ființele umane pot fi mult mai eficiente decât calculatoarele în ceea ce privește rezolvarea unor probleme complexe [86]. Astfel, dorința de a realiza sisteme care să simuleze structura și modul de funcționare al creierului uman este pe deplin îndreptățită. Totuși, creierul este un aparat atât de complex, încât e dificil a fi realizate artificial modele care să-i copieze în totalitate structura și comportamentul.

Rețelele neuronale artificiale sunt o colecție vastă de arhitecturi și algoritmi de învățare, fiind capabile să asimileze noi asocieri, noi tipare, noi dependențe funcționale, adaptându-se mediului specific problemei pentru care sunt utilizate. Aceste modele conexioniste prezintă o serie de avantaje care nu se regăsesc la sistemele de calcul convenționale [80], [86]:

- au posibilitatea de a lucra cu date imprecise sau incomplete;
- prezintă abilitatea de a generaliza, putând opera cu date de intrare care nu le-au fost prezentate în timpul procesului de antrenare;
- posedă capacitatea de a memora informații;
- pot realiza asocieri, clasificări, recunoașteri;
- oferă posibilitatea utilizării lor în aplicații în timp real.

Succesul rețelelor neuronale artificiale se bazează pe câțiva factori cheie [76]. În primul rând rețelele neuronale sunt sisteme puternice, deținând tehnici sofisticate capabile de a modela funcționalități complexe. În al doilea rând sunt ușor de utilizat. Ele învață din exemple, astfel că utilizatorul trebuie să aibă doar unele cunoștințe privind selecția și pregătirea datelor de intrare, alegerea unui tip de rețea și interpretarea rezultatelor.

Toate aceste caracteristici fac din rețelele neuronale artificiale unelte care pot fi folosite cu succes în rezolvarea unor probleme complexe. Cu siguranță ele vor sta la

baza unor sisteme ce pot îmbunătăți calitatea vieții și pot face ca multe probleme dificile să fie rezolvate mai ușor.

4.1.1 Neuronul biologic

Rețelele neuronale artificiale încearcă așadar să reproducă (atâta cât se poate la momentul actual) structura creierului. Iată în continuare cele mai importante proprietăți ale acestuia [30].

Creierul este alcătuit din aproximativ 10^{11} celule puternic interconectate (cam 10^4 conexiuni pe celulă), numite neuroni. Toate funcțiile creierului, inclusiv memorarea, sunt reținute în aceste celule și în conexiunile dintre ele. Un neuron este format din trei părți:

- dendritele (intrările neuronului) – sunt fibre nervoase receptive, au o structură arborescentă și transmit semnale electrice spre corpul celulei;
- corpul celulei (soma) – însumează semnalele primite și în funcție de valoarea obținută produce sau nu un semnal;
- axonul (ieșirea neuronului) – este o fibră lungă ce transmite semnalul de la corpul celulei spre alți neuroni.

Contactul dintre axonul unei celule și o dendrită a unei alte celule se numește sinapsă. Figura 4.1 prezintă schematic doi neuroni biologici. Plasarea neuronilor și calitatea legăturilor dintre ei, determină modul de funcționare al rețelei neuronale. O parte a structurii neuronale este definită la naștere; restul se dezvoltă pe parcursul vieții prin procesul de învățare, proces care determină apariția, dispariția sau modificarea din punct de vedere chimic a conexiunilor dintre neuroni.

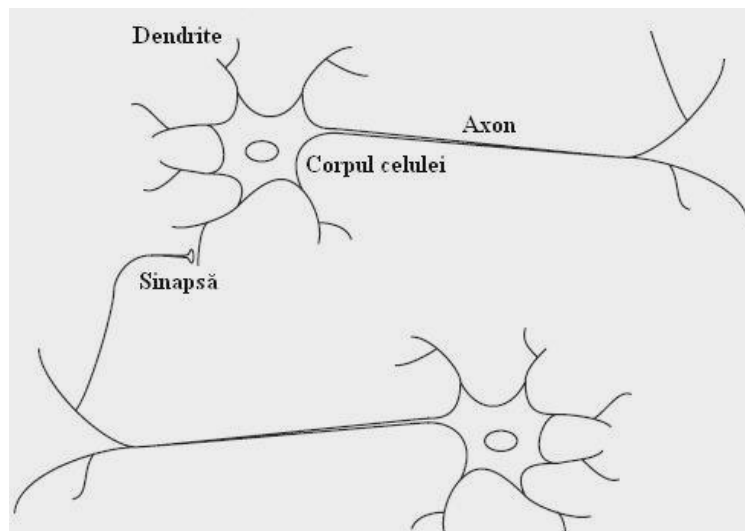


Figura 4.1 Imagine simplificată a doi neuroni biologici

Conform acestui model simplificat al neuronului biologic, corpul celulei primește informații de la alți neuroni prin intermediul conexiunilor sinaptice ajustabile. Dacă valorile intrărilor determină activarea neuronului, atunci se vor produce impulsuri nervoase, transmise prin intermediul axonului spre alți neuroni.

4.1.2 Modelul neuronului artificial

Pe baza caracteristicilor neuronului biologic se poate construi neuronul artificial. Acesta păstrează aceeași structură (figura 4.2), având un corp format dintr-un sumator și o funcție de transfer, o serie de intrări care ajung în corpul celulei prin elemente similare dendritelor și o ieșire care simulează axonul.

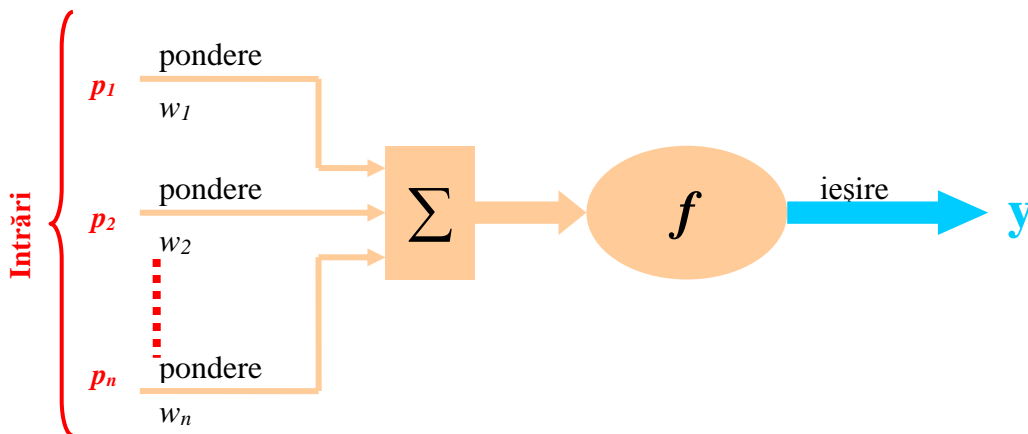


Figura 4.2 Neuronul artificial

Un astfel de neuron primește un număr de intrări (datele inițiale sau ieșirile altor neuroni). Fiecare intrare are o conexiune numită sinapsă și este caracterizată de o pondere. Valoarea intrării este multiplicată cu această pondere. Conexiunea definește influența pe care intrarea o are asupra neuronului. Intrările ponderate sunt apoi însumate. Ieșirea sumatorului reprezintă intrarea unei funcții de transfer (numită și funcție de activare) specifică neuronului. Această funcție determină ieșirea neuronului, care poate reprezenta rezultatul problemei sau intrare pentru alți neuroni.

Așadar un neuron este o unitate de procesare cu conexiuni de intrare sinaptice și o singură ieșire [86]. Funcționarea neuronului (figura 4.2) este definită de:

$$y = f(x) \quad (4.1)$$

$$x = \sum_{i=1}^n w_i p_i \quad (4.2)$$

unde f este o funcție de transfer, $W = [w_1, w_2, \dots, w_n]^T$ este vectorul ponderilor, iar $P = [p_1, p_2, \dots, p_n]^T$ este vectorul de intrare.

Funcțiile de transfer pot fi liniare sau neliniare și sunt alese în raport cu specificațiile problemei care trebuie rezolvată. Cele mai utilizate funcții de transfer sunt: funcția treaptă (prag), funcția prag simetrică (*signum*), funcția liniară, funcția de tip gaussian, funcția sigmoidală, funcția tangentă hiperbolică, funcția de saturație (limitare), funcția de saturație simetrică. Trei dintre aceste funcții (cele cu caracter liniar, folosite în sistemul care face obiectul acestei lucrări) sunt prezentate în continuare.

➤ Funcția liniară

Ieșirea acestei funcții este egală cu intrarea (relația (4.3)), iar aspectul ei este redat în figura 4.3. Funcțiile liniare sunt funcții simple din punct de vedere al studiului analitic, dar prezintă dezavantajul legat de faptul ca sunt nemărginite.

$$y = x \quad (4.3)$$

➤ Funcția de saturație (limitare)

Este folosită pentru a elimina dezavantajul nemărginirii funcțiilor liniare. Funcția este descrisă de relația (4.4) și reprezentată în figura 4.4.

$$y = \begin{cases} 0, & x < 0 \\ x, & 0 \leq x \leq 1 \\ 1, & x > 1 \end{cases} \quad (4.4)$$

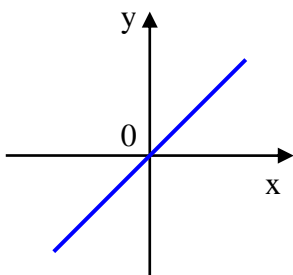


Figura 4.3 Funcția liniară

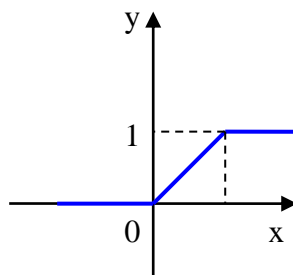


Figura 4.4 Funcția de saturație

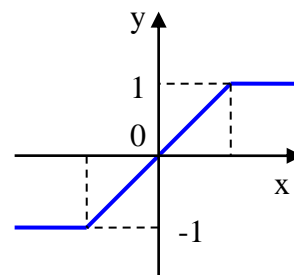


Figura 4.5 Funcția de saturație simetrică

➤ Funcția de saturație simetrică

Dacă intrarea x este în intervalul $(-1, 1)$, funcția se comportă ca o funcție liniară, altfel, funcția este constantă, cu valorile -1 , respectiv 1 , așa cum e definită de relația (4.5). Aspectul funcției este redat în figura 4.5.

$$y = \begin{cases} -1, & x \leq -1 \\ x, & |x| < 1 \\ 1, & x \geq 1 \end{cases} \quad (4.5)$$

4.1.3 Arhitecturi ale rețelelor neuronale artificiale

Pentru a crea o rețea neuronală artificială e necesar a fi puși laolaltă un număr de neuroni. Aceștia sunt aranjați pe mai multe straturi (niveluri). O rețea trebuie să aibă un număr de intrări (prin care primește valorile variabilelor externe) și un nivel de neuroni care produc ieșirea (predicția, rezultatul problemei). Intrările și ieșirile unei rețele neuronale artificiale corespund nervilor senzoriali, respectiv motorii ai corpului uman [76]. O rețea neuronală poate de asemenea conține un număr de straturi ascunse de neuroni, care joacă un rol intern în rețea. Toți acești neuroni sunt interconectați.

Există două mari tipuri de rețele neuronale [80], *feedforward* și *feedback*.

➤ Rețele neuronale artificiale *feedforward* (cu propagare progresivă)

Un model schematic de rețea *feedforward* este prezentat în figura 4.6.

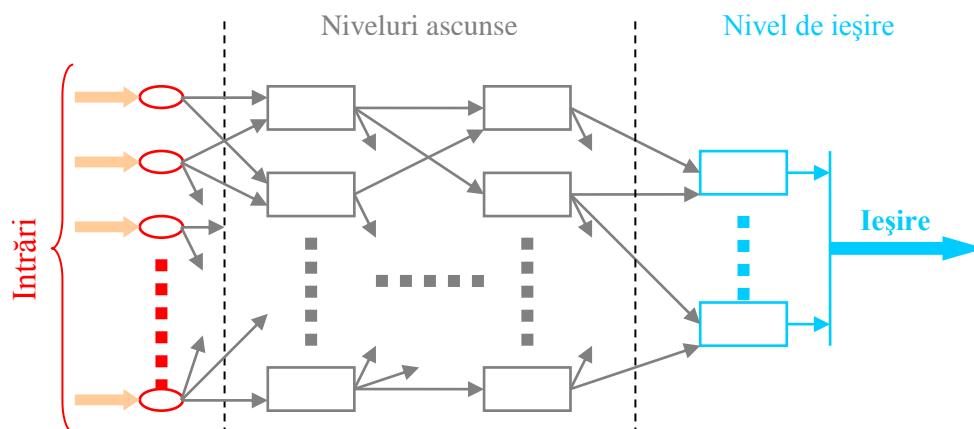


Figura 4.6 Arhitectura unei rețele neuronale artificiale feedforward

Principala caracteristică a acestor rețele este faptul că un neuron primește semnale doar de la neuroni din stratul/straturi precedent/precedente. O rețea se numește

total conectată dacă fiecare neuron din fiecare strat este conectat la fiecare neuron din stratul precedent. În cazul în care unele conexiuni sinaptice lipsesc, rețeaua se numește parțial conectată.

Cel mai simplu tip de rețea *feedforward* este **perceptronul** cu un singur strat. Acesta este folosit pentru clasificare și utilizează pentru diferențierea între clase o funcție de transfer de tip treaptă, ieșirea fiecărui neuron având valoarea 0 sau 1. Prin urmare un neuron al perceptronului poate face clasificarea în două clase. Acest tip de perceptron poate fi utilizat doar dacă elementele care trebuie clasificate sunt liniar separabile. Dacă perceptronul are mai mulți neuroni, vor exista 2^n clase în care pot fi clasificate intrările (unde n este numărul de neuroni).

O rețea mult mai intens utilizată și potrivită pentru mai multe tipuri de probleme este rețeaua **feedforward cu un singur strat**. Arhitectura unei astfel de rețele neuronale este prezentată în figura 4.7. Există m neuroni, deci rețeaua are m ieșiri reprezentate de vectorul $Y = [y_1 \ y_2 \ \dots \ y_m]^T$. Vectorul de intrare este $P = [p_1 \ p_2 \ \dots \ p_n]^T$ și are n elemente.

Conexiunile cu ponderile w_{ij} leagă neuronul i de intrarea j (ca regulă generală, primul indice se consideră destinația, iar al doilea sursa). Rețeaua este caracterizată de o matrice a ponderilor, W :

$$W = \begin{bmatrix} w_{11} & w_{12} & \dots & w_{1n} \\ w_{21} & w_{22} & \dots & w_{2n} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ w_{m1} & w_{m2} & \dots & w_{mn} \end{bmatrix}$$

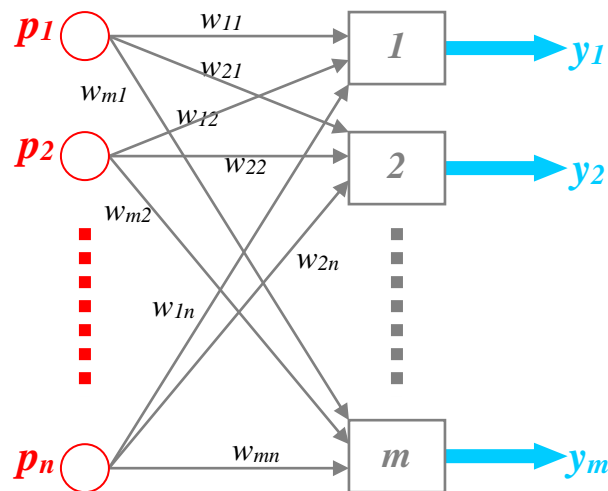


Figura 4.7 Rețea neuronală feedforward cu un singur nivel

Acest tip de rețea poate fi conectată în cascadă, obținându-se o rețea **feedforward cu mai multe straturi**, având o arhitectură similară celei din figura 4.6.

- Rețele neuronale artificiale *feedback* (recurente sau cu propagare regresivă)

Aceste rețele sunt caracterizate de faptul că există un semnal de reacție din partea neuronilor de ordin superior, pentru cei de pe straturi inferioare sau chiar pentru ei înșiși. Figura 4.8 prezintă arhitectura unei astfel de rețele.

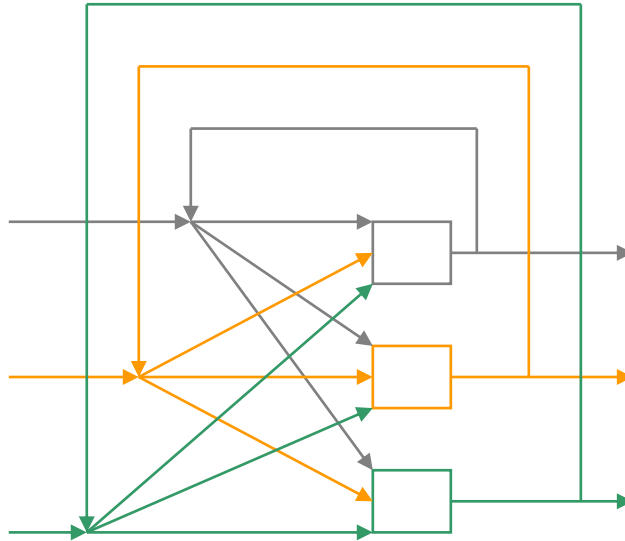


Figura 4.8 Arhitectura unei rețele neuronale artificiale feedback

4.1.4 Antrenarea rețelelor neuronale artificiale

O rețea neuronală artificială poate fi antrenată pentru a rezolva o anumită problemă sau a avea un anumit comportament. Pe parcursul acestui proces, numit și învățare sau instruire, se produce schimbarea parametrilor rețelei: ponderi, funcție de transfer, chiar și arhitectura rețelei. Cu alte cuvinte, învățarea reprezintă modificarea permanentă a comportamentului pe baza experienței [86].

În funcție de modul în care sunt modificate parametrii rețelei neuronale pe parcursul procesului de instruire, se disting mai multe tipuri de învățare [80]. În primul rând algoritmii de învățare se împart în învățare supervizată și nesupervizată.

- Învățarea supervizată

Este caracterizată de prezența unui „supervizor” care cunoaște legătura corectă dintre intrări și ieșiri, adică în momentul în care o intrare este aplicată rețelei, se cunoaște și ieșirea dorită asociată respectivei intrări.

Pentru a învăța, o astfel de rețea neuronală are nevoie de un set de valori de intrare, împreună cu ieșirile corecte (ieșirile țintă). Dacă problema care trebuie rezolvată este din domeniul medical, intrările vor fi simptome, teste de laborator și alte analize specifice (chiar din domeniul imagisticii medicale), iar ieșirea va fi

diagnosticul sau altă predicție. Pe parcursul procesului de învățare, ieșirea oferită de rețea este comparată cu ieșirea țintă, iar parametrii rețelei sunt ajustați astfel încât diferența dintre cele două (numită eroare) să fie minimizată [4].

În cazul acestui tip de învățare trebuie să se țină cont de următoarele două probleme [85]:

- din setul de antrenare se reține un subset pentru testare (care nu este utilizat pe parcursul stabilirii parametrilor rețelei);
- se menține un nivel acceptabil de eroare pe setul de antrenare pentru a evita supra-învățarea (învățarea detaliilor nesemnificative ale exemplelor folosite pentru antrenare).

Așadar algoritmi utilizați pentru învățarea supervizată se bazează pe corecția erorilor. Acest lucru, așa cum s-a mai precizat, se poate realiza prin modificarea parametrilor rețelei: modificarea ponderilor, introducerea sau eliminarea unor conexiuni, schimbarea funcției de transfer, introducerea de noduri sau niveluri în arhitectură. Cea mai simplă modalitate este modificarea ponderilor. Aceasta va fi luată în considerație în descrierile ce urmează, descrieri care se referă la pașii parcurși de un algoritm de învățare [85].

Pe parcursul procesului de învățare, rețeaua neuronală artificială este alimentată cu perechi de vectori (P, T) ce reprezintă intrări și ieșiri țintă:

$$\{(P^1, T^1), (P^2, T^2), \dots, (P^L, T^L)\} \quad (4.6)$$

Comportamentul rețelei poate fi apreciat prin intermediul erorii asociate setului de antrenare (diferența dintre ieșirea produsă de rețea și cea reală). Cel mai frecvent se utilizează eroarea pătratică medie (relația 4.7).

$$E(W^1, \dots, W^K) = \frac{1}{L} \sum_{l=1}^L E_l(W^1, \dots, W^K) \quad (4.7)$$

unde:

$$E_l(W^1, \dots, W^K) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N_k} (t_i^l - y_i^{K,l})^2 \quad (4.8)$$

În relațiile (4.6), (4.7) și (4.8), L este numărul de perechi folosite pentru antrenare, K este numărul de straturi care alcătuiesc rețeaua, N_k numărul de neuroni de pe un anumit strat, iar $Y^{K,l}$ este vectorul de ieșire corespunzător intrării P^l .

Scopul procesului de învățare este modificarea ponderilor astfel încât să aibă loc minimizarea erorii descrise de relația (4.7). Majoritatea algoritmilor de învățare supervizată bazați pe minimizarea unei funcții de eroare folosesc o metodă de tip gradient (acest lucru e posibil dacă funcțiile de transfer asociate elementelor rețelei sunt continuu diferențiabile). Structura algoritmilor cuprinde două etape principale: inițializarea parametrilor și ajustarea lor printr-un proces iterativ.

Unul dintre cei mai utilizați algoritmi de corecție a erorilor este algoritmul **backpropagation (propagarea regresivă a erorilor)**, care folosește metoda gradientului simplu. În acest caz are loc transmiterea prin rețea a semnalului de eroare în sens invers față de modul în care semnalele circulă în faza de funcționare.

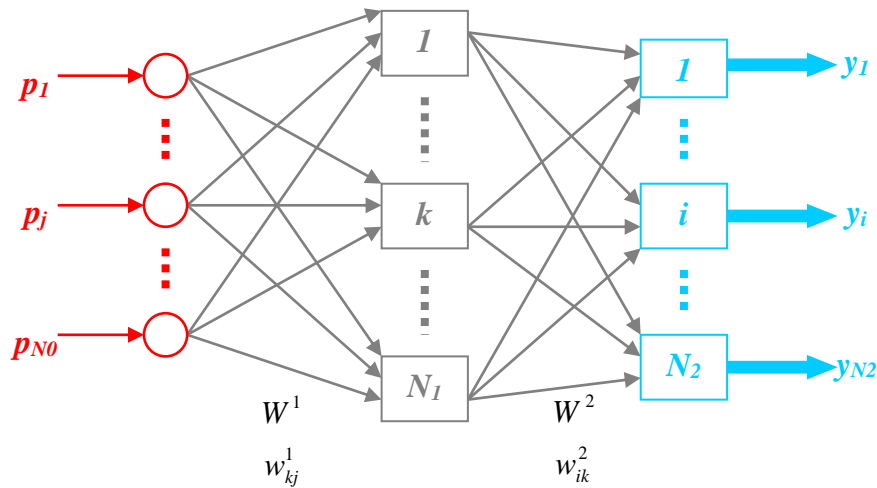


Figura 4.9 Rețea feedforward cu un nivel ascuns

Pentru a deduce relațiile de modificare a ponderilor se va considera o rețea *feedforward* cu un singur nivel ascuns (figura 4.9), având N_0 intrări, N_1 neuroni în stratul ascuns și N_2 ieșiri. În scopul simplificării relațiilor se vor indica elementele de intrare cu j , cele ale nivelului ascuns cu k , iar ieșirile cu i . Pentru a deduce relațiile de ajustare se calculează componentele $E_i(W^1, W^2)$ mai întâi în raport cu componentele w_{ik}^2 ale matricei W^2 , după care în raport cu componentele w_{kj}^1 ale matricei W^1 .

Se cunoaște faptul că:

$$y_i = f(x_i) = f\left(\sum_{k=0}^{N_1} w_{ik}^2 y_k\right), \quad i = \overline{1, N_2} \quad (4.9)$$

iar

$$y_k = f(x_k) = f\left(\sum_{j=0}^{N_0} w_{kj}^1 y_j\right), \quad k = \overline{1, N_1} \quad \text{și} \quad y_0 = -1 \quad (4.10)$$

Componentele y_j sunt determinate de vectorul de intrare P^l :

$$y_j = p_j^l, \quad j = \overline{1, N_0} \quad \text{și} \quad y_0 = -1 \quad (4.11)$$

Utilizând aceste notații, se pot scrie derivatele parțiale ale lui $E_l(w_{kj}^1, w_{ik}^2)$:

$$\frac{\partial E_l(w_{kj}^1, w_{ik}^2)}{\partial w_{ik}^2} = -(d_i^l - y_i) \frac{\partial y_i(w_{ik}^2)}{\partial w_{ik}^2} = -f'(x_i)(d_i^l - y_i)y_k = -\delta_i^l y_k \quad (4.12)$$

unde $\delta_i^l = f'(x_i)(d_i^l - y_i)$

$$\begin{aligned} \frac{\partial E_l(w_{kj}^1, w_{ik}^2)}{\partial w_{kj}^1} &= -\sum_{i=1}^{N_2} \frac{\partial y_i(w_{kj}^1)}{\partial w_{kj}^1} (d_i^l - y_i) = \\ &= -\sum_{i=1}^{N_2} f'(x_i) w_{ik}^1 f'(x_k) x_j (d_i^l - y_i) = \\ &= -x_j f'(x_k) \sum_{i=1}^{N_2} w_{ik}^1 f'(x_i) (d_i^l - y_i) = \\ &= -x_j f'(x_k) \sum_{i=1}^{N_2} w_{ik}^2 \delta_i^l = -x_j \delta_i^k \end{aligned} \quad (4.13)$$

unde $\delta_i^k = f'(x_k) \sum_{i=1}^{N_2} w_{ik}^2 \delta_i^l$

Pe baza relațiilor (4.12) și (4.13) se deduc relațiile de ajustare corespunzătoare exemplului l din setul de antrenare (P^l, T^l) .

Alți algoritmi folosiți pentru învățarea supervizată sunt Widrow-Hoff (sau regula Delta) și Boltzman (sau stocastic).

➤ Învățarea nesupervizată

În acest caz nu există un element „supervizor” care să aprecieze corectitudinea asocierilor dintre intrări și ieșiri pentru că răspunsul dorit nu e cunoscut, deci nu sunt disponibile informații legate de eroare, care să fie folosite pentru îmbunătățirea comportamentului rețelei neuronale. Pentru că nu există informații referitoare de corectitudinea răspunsului, trebuie implementat un mecanism de învățare care să autoadapteze parametrii rețelei. Pe baza semnalelor de intrare primite din partea mediului, sistemul descoperă trăsături caracteristice și își construiește o reprezentare codificată în ponderi a mediului [85].

Acest tip de învățare este potrivit operațiilor de clasificare, regula de includere a unui element într-o anumită clasă fiind dată de distanța la care se află elementul față de centrul unei clase.

Rețelele neuronale care folosesc algoritmi de învățare nesupervizată trebuie să descopere singure reguli, tipare, posibilități de separare [86].

Printre algoritmi utilizați în procesul de învățare nesupervizată se numără algoritmul Hebbian și algoritmul competitiv.

4.2 Aplicații ale rețelelor neuronale artificiale în medicină

Principalul avantaj al utilizării rețelelor neuronale artificiale este legat de faptul că acestea au capacitatea de a rezolva probleme care sunt prea complexe pentru tehnologiile convenționale sau nu au o soluție algoritmică [49]. Aceste caracteristici apar adesea în medicină. Din acest motiv rețelele neuronale artificiale au fost aplicate cu succes în sisteme pentru diagnoză, analize biomedicale, analiza imaginilor medicale, dezvoltări în domeniul farmaceutic.

Rețelele neuronale artificiale sunt foarte potrivite în domeniul diagnozei deoarece nu au nevoie de un algoritm referitor la modul de identificare a unei afecțiuni. Ele învață din exemple, așadar au nevoie doar de un set de exemple reprezentative pentru toate variațiile respectivei boli [78].

4.2.1 Rețelele neuronale artificiale în diverse domenii medicale

În literatura de specialitate există numeroase articole care descriu avantajele și rezultatele utilizării rețelelor neuronale artificiale. În continuare sunt prezentate principalele domenii de aplicare a acestora în zona medicală [69], [75], [59], [37].

➤ Cardiologie

Analiza nivelului de enzime limfatice stă la baza diagnosticării infarctului miocardic. O rețea neuronală a fost antrenată pentru analiza nivelului acestor enzime și de asemenea a EKG-ului, simptomelor și modificărilor apărute după administrarea de medicamente (nitroglicerină).

➤ Gastroenterologie

A fost realizată o rețea neuronală pentru prevederea modului în care pacienții suportă hepatectomia (resecția chirurgicală a unei părți a ficatului). Au fost folosiți 54 de pacienți pentru procesul de învățare și 11 pentru testare.

➤ Pneumologie

Medicii ftiziologi, împreună cu radiologii au lucrat la dezvoltarea unui sistem pentru clasificarea nodulilor pulmonari.

➤ Oncologie

Cancerul la sân este a doua cauză a mortalității datorită cancerului în rândul femeilor. Diagnosticarea automată a cancerului este o problemă importantă în lumea medicală. Sunt disponibile câteva aplicații pentru diagnosticarea și selecția unei strategii terapeutice în ceea ce privește cancerul de sân. O rețea neuronală

determină posibilitatea reapariției tumorilor analizând informații legate de dimensiunea tumorii sau numărul nodurilor.

Cancerul de plămâni este o altă afecțiune mortală. Prevenirea și detecția timpurie este foarte importantă. Informațiile obținute prin radiografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică, bronhoscopie și biopsie pot fi utilizate. O rețea neuronală artificială a fost realizată pentru identificarea celulelor canceroase din imaginile biopsiei realizate persoanelor ce urmau a fi diagnosticate.

➤ Otorinolaringologie

Rețelele neuronale s-au dovedit a fi o metodă eficientă în modelarea auzului. Această tehnică poate deveni folositoare pentru înțelegerea, modelarea vorbirii și tratarea problemelor de auz.

➤ Obstetrică și ginecologie

Rețelele neuronale au fost utilizate pentru determinarea riscului administrării perinatale a medicamentelor precum și pentru evidențierea parametrilor care influențează greutatea noului născut.

➤ Oftalmologie

Rețele neuronale artificiale au fost aplicate și în diagnosticarea deformațiilor de cornee.

➤ Radiologie

Până acum, aplicațiile rețelelor neuronale în radiologie par a fi cele mai interesante și mai puternice. Imaginile conțin o cantitate mare de informații și sunt atât de complicate încât este imposibil să fie interpretate utilizând sistemele convenționale bazate pe reguli. Selectând seturi de exemple și procedee de învățare potrivite, rețelele neuronale sunt utilizate cu succes în detecția unor boli arteriale, microcalcifere în mamografia digitală, diferențierea bolilor de ficat (bazat pe ultrasonografie și rezultatele analizelor de laborator), interpretarea cancerului de sân în imagini ultrasonografice.

➤ Patologie

O altă rețea neuronală a fost realizată pentru a determina gradul carcinomului de sân. Trăsăturile examinate au fost extrase din imagini provenite de la microscop. O tehnică similară, utilizată pentru diferențierea carcinomului tubular, pare de asemenea folositoare. Chiar și împrăștierea cancerului de prostată poate fi evaluat utilizând rețele neuronale.

➤ Citologie

Celulele maligne pot fi recunoscute cu ajutorul rețelelor neuronale. Acestea sunt folosite pentru a identifica modificări precancerose sau canceroase în cancerul cervical pentru a maximiza șansele de vindecare.

➤ Genetică

O rețea neuronală a fost antrenată pentru clasificarea cromozomilor, bazat pe informații reprezentând forma, dimensiunea și legăturile cromozomilor.

4.2.2 Rețelele neuronale artificiale și imagistica medicală

Un domeniu foarte important, care poate fi utilizat în toate categoriile prezentate anterior, este analiza și interpretarea imaginilor [75], [24], [38].

Imagistica este o zonă importantă în care pot fi aplicate tehnici de recunoaștere a formelor utilizând rețele neuronale artificiale. Există numeroase domenii în care rețelele neuronale artificiale și imaginile pot fi folosite pentru a dezvolta sisteme de succes: inspecții industriale (controlul proceselor și al calității), prelucrarea documentelor, identificare și autentificare (analiza amprentelor digitale, detecția feței), apărare (diverse sisteme de navigare și conducere, sisteme de recunoaștere a țintelor). În medicină, recunoașterea formelor este utilizată pentru identificarea și extragere unor trăsături importante din radiografii, tomografii etc. și de asemenea pentru a oferi asistență semnificativă în diagnoza medicală.

Diverse rețele neuronale au fost antrenate pentru a recunoaște din tomografiile ale toracelui regiuni de interes corespunzătoare unor organe specificate. Alte rețele au fost implementate pentru segmentarea imaginilor obținute prin tomografierea inimii și a abdomenului.

În domeniul imagisticii medicale e posibil să apară unele dificultăți cauzate de faptul că datele pot fi incomplete, incorecte sau inexacte. Rețelele neuronale artificiale pot manipula totuși astfel de date și sunt utilizate cu precădere pentru capacitățile care le aseamănă cu oamenii (generalizarea și robustețea) pentru a asista medicii în luarea unor decizii.

Rețelele neuronale artificiale, având proprietatea remarcabilă de a învăța din exemple, sunt un instrument flexibil și puternic în diagnoza medicală (sau în alte genuri de predicții) și au multe de oferit medicinei moderne. Aceste sisteme nu sunt realizate cu intenția de a înlocui medicii în luarea deciziilor, ci pentru a-i ajuta să ia rapid o hotărâre corectă.

4.3 Baze de date pentru rețele neuronale artificiale

Rețelele neuronale artificiale sunt mecanisme complexe, cu vaste capacități de adaptare. În această teză de doctorat ele sunt utilizate pe de o parte pentru a oferi predicții în ceea ce privește răspunsul la tratament în cazul unui pacient infectat cu virusul hepatitei C, iar pe de altă parte pentru a sugera un diagnostic pe baza unor informații extrase din tomografia computerizată abdominală. De-a lungul procesului de învățare, aceste modele matematice au nevoie de o serie de informații legate de starea pacientului (simptome, analize, caracteristici etc.) precum și de un diagnostic corect pe baza căruia să-și modeleze parametrii interni. Toate acestea sunt reținute în baze de date, iar la fiecare pas al învățării o rețea neuronală primește ca intrare câte o înregistrare din baza de date.

În cele ce urmează, atenția va fi îndreptată asupra bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C, urmând ca detaliile despre informațiile extrase din tomografiile să fie prezentate în capitolele 5 și 6.

Datele înregistrate despre bolnavii de hepatită C au fost obținute de la Spitalul Clinic Județean de Urgență, Timișoara și se regăsesc în *Anexa 2*. Este vorba despre 193 de pacienți pentru care se rețin în primă fază informații de identificare, analize de laborator specifice și tipul de tratament administrat. Starea pacienților este supravegheată pe parcursul a 12 luni de tratament, fiind urmărite valorile pentru patru indicatori biologici: TGP, TGO, GGT și ARN VHC. Valorile acestor indicatori sunt înregistrate înainte de începerea tratamentului și reținute apoi din trei în trei luni pe parcursul tratamentului.

Scopul rețelelor neuronale artificiale dezvoltate în această lucrare este ca, urmărind evoluția indicatorilor biologici, în funcție de tratamentul aplicat, pentru pacienții din baza de date, să poată învăța și extrage tipare, astfel încât să fie capabile a oferi predicții pentru un nou pacient în ceea ce privește evoluția parametrilor amintiți raportat la un anumit tratament. Ținând cont de această evoluție, expertul uman care investighează cazul poate trage anumite concluzii în ceea ce privește modul în care pacientul va răspunde la tratament. Există riscul ca el să nu răspundă la tratament sau să apară efecte adverse, de aceea este bine ca înainte de începerea tratamentului medicul să aibă anumite informații legate de evoluția ulterioară a pacientului.

CAPITOLUL 5

IMAGISTICA MEDICALĂ

TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Atunci când are loc analizarea stării de sănătate a unui pacient, în majoritatea ramurilor medicale, un rol deosebit de important îl au imaginile zonelor investigate. Aceste imagini medicale pot scoate în evidență leziuni și nereguli care nu sunt depistate prin alte metode (analiza simptomelor sau a testelor de laborator). Cele mai utilizate tehnici de obținere a imaginilor medicale sunt: ultrasonografia, laparoscopia, rezonanța magnetică nucleară, tomografia cu emisie de pozitroni și tomografia computerizată.

5.1 Tomografia computerizată

Tomografia computerizată (CT), cunoscută și sub denumirea de tomografie axială computerizată (CAT) a fost dezvoltată începând cu mijlocul anilor 1970 și este acum disponibilă în mii de locuri pe glob.

Cuvântul „tomografie” provine din limba greacă, fiind format din *tomos* care înseamnă secțiune și *graphia* care înseamnă desenare.

CT este o unealtă rapidă ce oferă posibilitatea de a analiza țesuturi moi, oase și vase de sânge. De-a lungul anilor această tehnologie a cunoscut îmbunătățiri, iar astăzi permite diagnosticarea unui număr foarte mare de afecțiuni.

5.1.1 Aplicațiile și beneficiile oferite de tomografia computerizată

Tomografia computerizată se realizează îmbinând tehnicile digitale, cu dispozitive de radiații X pentru a obține un număr de imagini ce reprezintă secțiuni ale diferitelor părți din corpul uman [18]. Trebuie specificat faptul că pentru această investigație nu este necesară internarea pacientului.

Față de alte tehnici imagistice, cum sunt rezonanța magnetică nucleară (RMN) sau radiologia, tomografia computerizată are abilitatea unică de a obține imagini în egală măsură pentru țesuturi moi, oase și vase de sânge. De exemplu, o radiografie realizată asupra capului va descrie doar structura osoasă a craniului. Dacă se

efectuează o angiografie vor fi depistate vasele de sânge din cap și gât, fără a se putea spune nimic despre țesutul moale. La rândul său, rezonanța magnetică realizează lucruri uimitoare în domeniul țesuturilor moi și al vaselor de sânge, dar nu dă nici o informație legată de țesuturile osoase, cum este craniul. Tomografia computerizată permite studiarea structurilor anatomice realizate din țesuturi moi, vase de sânge sau oase, fiind îndeosebi folosită pentru semnalarea leziunilor, tumorilor, metastazelor, ea evidențiind nu doar prezența lor ci și dimensiunea, localizarea, extinderea.

Datorită posibilității de a oferi imagini detaliate și informații utilizate în procesul de diagnosticare despre aproape orice parte a corpului, tomografia computerizată este utilizată pentru a studia:

- creierul, vasele de sânge din creier, ochii, urechea internă, sinusurile;
- gâtul, umerii, regiunea cervicală a coloanei vertebrale, vasele de sânge de la nivelul gâtului;
- pieptul, inima, aorta, plămâni;
- regiunea toracică și lombară a coloanei vertebrale;
- partea superioară a abdomenului, ficatul, rinichii, splina, pancreasul;
- bazinul, șoldurile, sistemul reproducător masculin și feminin, intestine;
- sistemul osos incluzând oase ale palmelor, labei piciorului, brațelor, picioarelor, maxilarului, încheieturilor.

În ceea ce privește tomografia realizată asupra ficatului este posibilă achiziționarea de imagini de-a lungul fazelor în care se realizează acest proces, imagini utilizate în diagnosticare. Există în acest sens trei faze de studiu pentru leziunile ficatului, evidențiate și în exemplul din figura 5.1 [18].

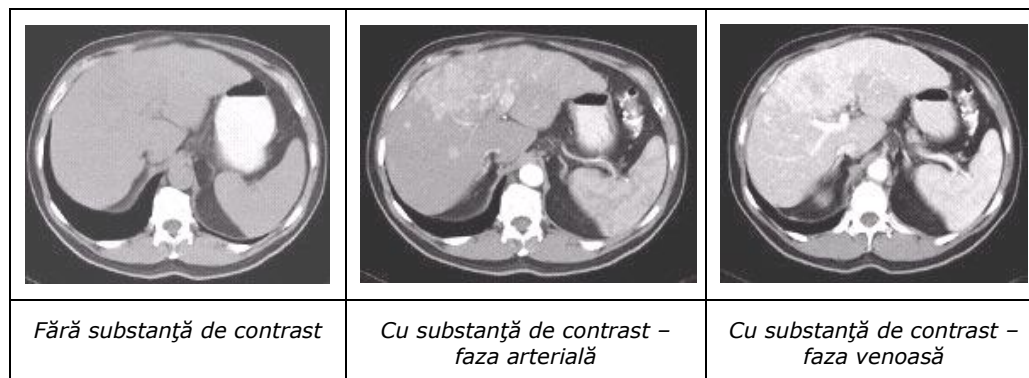


Figura 5.1 Tomografie computerizată a ficatului și abdomenului

Scanarea spirală (o îmbunătățire dezvoltată la mijlocul anilor '80) face din tomografia computerizată cea mai importantă tehnologie digitală utilizată în obținerea de imagini pentru oricare parte a corpului uman, îmbinând o rapidă achiziție de date, cu o înaltă rezoluție. De asemenea este singura tehnică ce poate

oferi informații detaliate despre aproape orice organ din partea superioară a abdomenului și bazin într-o singură examinare.

5.1.2 Examenul CT al ficatului

Ficatul este un organ care pe lângă multiple funcții metabolice are și o funcție hemodinamică, intervenind în distribuția masei circulante sanguine. El poate beneficia în mod determinant de datele tomografiei computerizate [20] datorită caracteristicilor structurale:

- caracterul dens omogen al parenchimului hepatic;
- prezența în parenchim a căilor sanguine și biliare, conținutul lichidian al acestora apărând hipodens față de parenchimul hepatic;
- învecinarea organului cu medii având densitate diferită (grăsime peritoneală, aer pulmonar, colecist).

Pentru o corectă evaluare se impun anumite precizări anatomice asupra organului investigat. Parenchimul hepatic este divizat în trei lobi: drept, stâng și caudat. Lobul caudat ocupă partea posterioară și superioară a ficatului având vascularizație proprie.

Segmentarea celorlalți 2 lobi este realizată de patru planuri scizurale:

- scizura dreaptă, evidențiată în mod deosebit în porțiunea sa superioară datorită venei suprahepatice drepte, separă lobul drept în segmentele anterioare și posterioare;
- scizura interlobară, pe fața viscerală a ficatului separă lobul drept de cel stâng. Vena suprahepatică mijlocie este situată în partea superioară a acestei scizuri;
- scizura stângă, conținând vena ombilicală stângă, separă segmentele laterale ale lobului stâng de segmentul paramedian sau lobul caudat; ea se prelungește anterior prin ligamentul falciform sau superior al ficatului;
- scizura canalului Arantius, separă lobul caudat de partea posterioară a segmentelor laterale ale ficatului stâng.

În momentul actual modalitatea optimă pentru detectarea și caracterizarea leziunilor hepatice este studiul multifazic al imaginii. Se preferă utilizarea substanțelor de contrast neionice, cu minimalizarea efectelor adverse (în special greața și vărsăturile) care ar putea împiedica efectuarea examenului în intervalul de maximă concentrație. Astfel pot fi abordate atât studiul tumorilor hepatice dar și al unor diferite boli inflamatorii, infecțioase și alte patologii care afectează ficatul.

Densitatea medie normală a parenchimului hepatic este de 54-68 UH fiind mai mare decât a celorlalte organe parenchimotoase intraabdominale. Vasele intrahepatice sunt hipodense (43 ± 3), fiind mai evidente când densitatea ficatului este modificată într-un sens sau altul.

Protocolul examenului CT scan hepatic cu injectarea substanței de contrast (125 cc Omnipaque 350) cuprinde următorii parametri:

- faza arterială: 5 mm *collimation*, 5mm/sec viteza mesei, 5mm intervalul de reconstrucție sau, în cazul CT-ului 3D, 3mm *collimation*, 5-6mm/sec viteza mesei, 1-3mm intervalul de reconstrucție;
- faza venoasă portală: 5mm *collimation*, 5mm/sec viteza mesei, 5mm intervalul de reconstrucție.

Ca secvențe de achiziție:

- faza arterială: 25-30" după inițierea injectării substanței de contrast, caracterizată prin opacifierea aortei abdominale și a ramurilor sale viscerale; artera hepatică, opacifiată, se distinge printre elementele hilare; densitățile trunchiului port și ale venei cave inferioare sunt neschimbate;
- faza venoasă portală: la 60-70" de la debutul injectării, caracterizată prin opacifierea intensă a trunchiului port; ramurile portale lobare intrahepatice sunt bine vizibile la nivelul hilului; densitatea venei cave inferioare crește în această fază datorită aportului venos renal; densitatea aortei scade progresiv;
- faza tardivă: la 180" de la debut (este opțională).

Factorii implicați în detectabilitatea leziunilor hepatice:

- parametri tehnici;
- fenestrarea imaginii;
- modelul de amplificare lezională;
- faza achiziției de date;
- dimensiunea și vascularizația leziunii;
- prezența calcificărilor, localizarea leziunii.

Examenul tomografic spiral al afectărilor difuze ale parenchimului hepatic optimizează evidențierea vascularizației normale, permite o bună demarcare a parenchimului hepatic, favorizează caracterizarea vascularizației anormale (inclusiv a varicelor), permite obiectivarea permeabilității venei porte, etc. Reconstrucția multiplanară și analiza tridimensională a imaginilor se efectuează în cazuri selecționate, mai ales pentru evaluarea anatomiei vasculare.

5.2 Prelucrarea imaginilor

În domeniul medical, sistemele de prelucrare automată a imaginilor au pătruns cu succes deosebit, impunându-se tehnici din ce în ce mai avansate și mai performante, care își aduc aportul în analiza și diagnosticul corect al multor afecțiuni [20].

Dintre tipurile de investigații medicale la care prelucrarea numerică este esențială, valorificând toate oportunitățile investigației respective, se pot enumera: scintigra-

fia, ecografia, tomografia computerizată, radiografia, microscopia cantitativă, rezonanța magnetică nucleară.

Utilizarea tehnicii de calcul în aceste domenii permite evaluări calitative și cantitative corecte ale unor procese fiziologice, iar dezvoltarea continuă a sistemelor de calcul și a metodelor de prelucrare și interpretare a imaginilor, constituie o garanție pentru obținerea de rezultate din ce în ce mai performante.

5.2.1 Noțiuni matematice de bază utilizate în prelucrarea imaginilor

Acest paragraf conține descrierea câtorva elemente matematice care stau la baza procesării imaginilor [81]. Termenul imagine se referă la o funcție bidimensională $f(x,y)$, unde x și y sunt coordonatele în spațiul xOy , iar f este o funcție ce definește pentru fiecare punct (x,y) nivelul de gri sau strălucirea aceluși punct. O imagine digitală este o imagine care a fost discretizată atât în coordonate spațiale cât și ca strălucire. Ea poate fi privită ca o matrice la care indicele rândurilor și al coloanelor identifică un punct, iar elementul corespunzător al matricei reprezintă nivelul de gri în acel punct. Elementele unei asemenea rețele se mai numesc pixeli.

➤ Sisteme liniare

În general, sistemele de prelucrare a imaginilor pot fi modelate ca sisteme liniare bidimensionale. Fie $x(m,n)$ intrarea unui astfel de sistem, iar $y(m,n)$ ieșirea sa. El poate fi reprezentat ca în figura 5.2 și scris matematic așa cum se arată în relația (5.1).

$$y(m,n) = H[x(m,n)] \quad (5.1)$$

unde H este funcția de transfer.

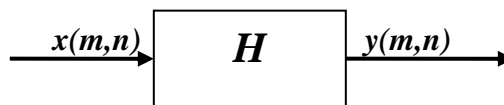


Figura 5.2 Sistem bidimensional

Un astfel de sistem bidimensional se numește liniar dacă și numai dacă orice combinație liniară de două intrări $x_1(m,n)$ și $x_2(m,n)$ produce aceeași combinație la ieșirile corespunzătoare $y_1(m,n)$ și $y_2(m,n)$ pentru orice constante a_1 și a_2 (relația 5.2) [81]. Această proprietate se numește superpoziție liniară.

$$\begin{aligned} H[a_1x_1(m,n) + a_2x_2(m,n)] &= a_1H[x_1(m,n)] + a_2H[x_2(m,n)] \\ &= a_1y_1(m,n) + a_2y_2(m,n) \end{aligned} \quad (5.2)$$

➤ Transformata Fourier

Transformările bidimensionale (cum este și transformata Fourier) sunt fundamentale pentru prelucrările digitale de imagini. În domeniul unidimensional, transformata Fourier a unei funcții complexe $f(x)$ este dată de relația (5.3).

$$F(\xi) = F[f(x)] = \int_{-\infty}^{\infty} f(x) \exp(-j2\pi \cdot \xi \cdot x) dx \quad (5.3)$$

unde j reprezintă valoarea $\sqrt{-1}$.

Transformata inversă, care asociază funcției $F(\xi)$ funcția $f(x)$ (a cărei transformată este $F(\xi)$) poate fi scrisă ca în relația (5.4).

$$f(x) = F^{-1}[F(\xi)] = \int_{-\infty}^{\infty} F(\xi) \exp(j2\pi \cdot \xi \cdot x) d\xi \quad (5.4)$$

Transformata bidimensională directă și inversă sunt definite similar:

$$F(\xi_1, \xi_2) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \exp[-j2\pi(x\xi_1 + y\xi_2)] dx dy \quad (5.5)$$

$$f(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(\xi_1, \xi_2) \exp[j2\pi(x\xi_1 + y\xi_2)] d\xi_1 d\xi_2 \quad (5.6)$$

Transformata Fourier are o serie de proprietăți, ce vor fi enunțate în cele ce urmează [81]:

a) Frecvența spațială

Dacă $f(x, y)$ reprezintă luminanța și x, y sunt coordonatele spațiale, atunci ξ_1, ξ_2 sunt frecvențele spațiale care reflectă schimbările de luminanță în funcție de distanțele spațiale.

b) Unicitatea

Pentru funcțiile continue, $f(x, y)$ și $F(\xi_1, \xi_2)$ sunt unice, adică nu există pierdere de informație dacă, în loc de păstrarea imaginii, se păstrează transformata Fourier a acesteia. Această proprietate este folosită în tehnicile de compresie și poartă numele de compresie prin transformări.

c) Separabilitatea

Prin definiție, transformata Fourier este separabilă, astfel că o putem scrie ca o transformare separabilă în x și y :

$$F(\xi_1, \xi_2) = \int_{-\infty}^{\infty} \left[\int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) \exp(-j2\pi \cdot x \cdot \xi_1) dx \right] \exp(-j2\pi \cdot y \cdot \xi_2) dy \quad (5.7)$$

Aceasta înseamnă că transformata bidimensională poate fi obținută printr-o succesiune de transformări de-a lungul fiecărei coordonate spațiale.

d) Răspunsul în frecvență și funcțiile proprii ale unui sistem invariant la deplasare

O funcție proprie este definită ca o funcție de intrare care este reprodusă la ieșire cu o posibilă modificare doar pentru amplitudine. O proprietate fundamentală a sistemelor liniare invariante este că funcțiile proprii sunt date printr-o exponențială complexă: $\exp[j2\pi(\xi_1 x + \xi_2 y)]$. Astfel, pentru orice (ξ_1, ξ_2) , ieșirea unui sistem invariant liniar va fi:

$$g(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} h(x - x', y - y') \exp[j2\pi(\xi_1 x' + \xi_2 y')] dx' dy' \quad (5.8)$$

Efectuând schimbările de variabile $\bar{x} = x - x'$, $\bar{y} = y - y'$ și simplificând rezultatul, se va obține:

$$g(x, y) = H(\xi_1, \xi_2) \exp[j2\pi(\xi_1 x + \xi_2 y)] \quad (5.9)$$

Funcția $H(\xi_1, \xi_2)$, care este transformata Fourier a răspunsului la impuls, se mai numește și răspunsul în frecvență a sistemului. Ea reprezintă amplitudinea răspunsului sistemului în domeniul (ξ_1, ξ_2) .

e) Teorema convoluției

Transformata Fourier a convoluției dintre două funcții este egală cu produsul dintre transformatele Fourier ale celor două funcții:

$$g(x, y) = h(x, y) \otimes f(x, y) \Leftrightarrow G(\xi_1, \xi_2) = H(\xi_1, \xi_2) F(\xi_1, \xi_2) \quad (5.10)$$

Această teoremă sugerează faptul că produsul de convoluție dintre două funcții poate fi evaluat prin realizarea transformatei inverse Fourier a produsului celor două transformate Fourier corespunzătoare funcțiilor în cauză. În domeniul discret se utilizează aceeași teoremă, folosind însă transformata Fourier rapidă.

Prin inversarea teoremei convoluției se obține că transformata Fourier a produsului dintre două funcții este egală cu produsul de convoluție dintre transformatele Fourier ale celor două funcții în parte. Rezultatul teoremei convoluției poate fi extins la corelația spațială dintre funcțiile $h(x, y)$ și $f(x, y)$, definită în relația (5.11).

$$c(x, y) = h(x, y) * f(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} h(x', y') f(x + x', y + y') dx' dy' \quad (5.11)$$

O schimbare convenabilă de variabile evidențiază faptul că $c(x, y)$ este și convoluția $h(-x, -y) \otimes f(x, y)$, ceea ce duce la:

$$C(\xi_1, \xi_2) = H(-\xi_1, -\xi_2) F(\xi_1, \xi_2) \quad (5.12)$$

f) Păstrarea produsului intern

O altă proprietate importantă a transformatei Fourier este aceea că produsul intern dintre două funcții este egal cu produsul intern dintre transformatele lor Fourier:

$$I = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} f(x, y) h^*(x, y) dx dy = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} F(\xi_1, \xi_2) H^*(\xi_1, \xi_2) d\xi_1 d\xi_2 \quad (5.13)$$

Dacă $h=f$, atunci se obține formula lui Parseval de conservare a energiei:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} |f(x, y)|^2 dx dy = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} |F(\xi_1, \xi_2)|^2 d\xi_1 d\xi_2 \quad (5.14)$$

deci energia totală a funcției este aceeași cu cea a transformatei sale Fourier.

➤ Teoria matricelor

Secvențele unidimensionale și bidimensionale pot fi reprezentate ca vectori, respectiv matrice. Un vector coloană u are N elemente și se notează conform relației (5.15).

Elementul n din vectorul u poate fi notat cu $u(n)$, u_n sau $[u]_n$. Toți vectorii vor fi considerați vectori coloană (numai dacă nu se specifică altfel). Un vector coloană de dimensiune N poate fi considerat o matrice de dimensiune $N \times 1$. De asemenea, un vector rând poate fi considerat o matrice de dimensiune $1 \times N$.

$$u = \{u(n)\} = \begin{bmatrix} u(1) \\ u(2) \\ \cdot \\ \cdot \\ \cdot \\ u(N) \end{bmatrix} \quad (5.15)$$

O matrice A de dimensiune $M \times N$ are M rânduri și N coloane și poate fi definită ca în relația (5.16).

Elementul din rândul m și coloana n poate fi notat $[A]_{m,n}=a(m,n)=a_{m,n}$. Coloana a n -a poate fi notată cu a_n .

$$A = \{a(m,n)\} = \begin{bmatrix} a(1,1) & a(1,2) & \dots & a(1,N) \\ a(2,1) & a(2,2) & \dots & a(2,N) \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ a(M,1) & a(M,2) & \dots & a(M,N) \end{bmatrix} \quad (5.16)$$

În domeniul bidimensional o imagine este văzută ca o matrice. Reprezentarea matriceală presupune o simplă rotire cu 90° a sistemului cartezian.

5.2.2 Îmbunătățirea imaginilor

Metodele de îmbunătățire a imaginilor au ca scop accentuarea anumitor caracteristici (în ceea ce privește de exemplu conturul sau contrastul) pentru a realiza o mai bună analiză și redare a imaginilor respective. Aceste metode transformă un nivel de gri în altul, utilizând o anumită funcție sau efectuează operații de tip "fereastră" acolo unde este necesar. Ele sunt foarte importante, fiind utilizate în toate aplicațiile legate de prelucrări de imagini.

Alegerea criteriilor de îmbunătățire este însă un lucru destul de dificil. Din punctul de vedere al algoritmilor utilizați, se disting patru categorii de tehnici de îmbunătățire [81]:

- Operațiuni punctuale care cuprind: mărirea contrastului, atenuarea zgomotului, operațiuni de tip fereastră și modelarea imaginii prin histograme.
- Operațiuni spațiale printre care se numără: curățarea de zgomot, filtrarea mediană, filtrarea trece-jos, trece-sus și trece-bandă, tehnica de *zooming* a imaginii.
- Operațiuni de transformare a imaginilor, care cuprind: filtrarea liniară, filtrarea de tip radical sau filtrarea homomorfică.
- Operațiuni de pseudocolorare între care se disting tehnicile de colorare falsă și pseudocolorare a imaginilor.
- Îmbunătățirea imaginilor biomedicale

Unul dintre domeniile în care analiza, prelucrarea și interpretarea imaginilor joacă un rol major este cel medical. Procesarea imaginilor medicale este foarte importantă prin prisma impactului pe care îl are asupra sănătății individului.

Sistemele de prelucrare a imaginilor biomedicale sunt folosite pentru a extrage informații specifice (recunoașterea, numărarea și măsurarea formei, mărimii, poziției, densității sau a altor proprietăți similare ale unor obiecte dintr-o imagine) cu o mai mare acuratețe decât o face omul. Pentru a realiza acest lucru sunt folosite

și aici o serie de tehnici de îmbunătățire a imaginii. Cea mai simplă metodă este selectarea zonei de interes. Imaginea inițială conține milioane de pixeli, dar poate că informația dorită este mult mai simplă, urmărindu-se doar analiza unor părți din această imagine (de exemplu regiunea în care se află o tumoră). Selectarea din imaginea inițială a obiectelor sau caracteristicilor de interes se numește **segmentare**. Informațiile ne semnificative sunt ignorate, reducându-se astfel substanțial volumul de date.

Forma inițială sub care apare o imagine depinde în mare măsură și de modul în care ea a fost obținută. Există o varietate de instrumente care produc imagini medicale. Cele mai importante astfel de imagini sunt prezentate în continuare, împreună cu modul în care se obțin:

- imaginea unui microorganism unicelular, obținută cu ajutorul microscopului optic;
- imaginea obținută cu ajutorul ecografului, utilizând radiații ultrasonore;
- imaginea realizată printr-o radiografie cu raze X;
- secțiunea axială preluată de la un tomograf cu raze X.

Aceste tipuri de imagini au o serie de caracteristici. O trăsătură comună este aceea că, în general, sunt imagini cu contrast redus, cu puține niveluri de gri, grupate în anumite zone ale scării de gri-uri sau răspândite pe întreaga scară. Conținutul informațional însă diferă de la o imagine la alta și la fel diferă caracteristicile care se doresc a fi extrase. Din acest motiv, prelucrarea imaginilor medicale trebuie să fie adecvată caracteristicilor și scopului urmărit.

Așadar pentru a recunoaște, măsura și analiza un obiect de interes dintr-o imagine medicală e necesară separarea acelei regiuni de pixeli (cu aceleași proprietăți) de restul imaginii. Ochiul uman are capacitatea de a realiza atât detecția unui contur cât și operațiuni de netezire (ignorarea într-o imagine a obiectelor mai mari decât o valoare limită). Metode asemănătoare se folosesc și în prelucrarea imaginilor, prelucrarea ce urmărește extragerea și îmbunătățirea unor regiuni de interes. Folosirea segmentării pentru selectarea pixelilor ce aparțin anumitor porțiuni dintr-o imagine este o metodă convenabilă și eficientă.

O altă metodă de îmbunătățire a percepției vizuale în condițiile unor imagini cu contrast redus o constituie **pseudocolorarea** acestora [81]. Ochiul uman poate distinge un număr redus de niveluri de gri (25-30), dar un număr mult mai mare de culori. De aceea, colorarea unor imagini alb-negru este o metodă foarte bună de a accentua diferențele mici de contrast.

Un aspect foarte important din acest punct de vedere este alegerea culorilor din paleta folosită, deoarece o paletă necorespunzătoare poate face ca efectul obținut să nu evidențieze corect proprietățile urmărite. Astfel, tranziția de la o culoare la alta trebuie să fie cât mai lină, iar paleta de culori cât mai apropiată de scara de gri-uri.

Secvențele de culori cel mai des folosite sunt:

- curcubeul – începând de la roșu închis, trecând prin portocaliu, galben, verde, cian, albastru și violet, toate cu aceeași luminositate;

- spirala – pornind de la violet închis, trecând spre roșu, simultan cu creșterea conținutului de alb din culoare;
- variația de temperatură – roșu închis, portocaliu, galben, alb, alb-albastru.

5.2.3 Analiza și procesarea imaginilor

Scopul acestor analize de imagini este obținerea unor caracteristici care să ajute calculatorul să înțeleagă, să descrie sau să interpreteze o scenă [81]. În funcție de problema care trebuie rezolvată există mai multe categorii de aplicații ale analizei de imagini. Structura unui sistem de analiză și prelucrare a imaginii este prezentată în figura 5.3 [81].

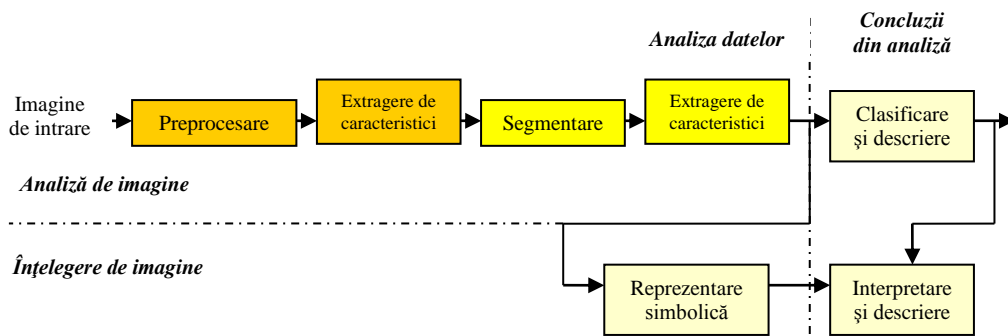


Figura 5.3 Sistem de analiză a imaginilor

Preprocesarea poate cuprinde refacere, îmbunătățire sau reprezentare corespunzătoare a imaginii. Extragerea de caracteristici servește pentru segmentarea imaginii (de exemplu separarea unor obiecte prin recunoașterea conturului). Imaginea segmentată poate fi introdusă într-un sistem de clasificare sau în unul de înțelegere.

Extragerea caracteristicilor imaginii presupune separarea caracteristicilor spațiale, a caracteristicilor de tip transformare, separarea muchiilor și conturilor, a caracteristicilor de formă, de textură și a caracteristicilor statice ale imaginii. Segmentarea imaginii constă în identificarea modelului, detecția de contur, gruparea obiectelor. Clasificarea și descrierea obiectelor dintr-o imagine presupune prelucrări statistice și realizarea de arbori decizionali.

Prelucrările care se realizează asupra unei imagini după ce aceasta a fost supusă preprocesării și până în momentul obținerii unui rezultat pot fi structurate de fapt pe trei capitole de activități [35]:

- segmentarea constă, așa cum s-a mai reliefat, în extragerea de obiecte din cadrul unei imagini;
- descrierea este faza în care sunt evidențiate caracteristicile obiectelor de interes;

- recunoașterea se realizează prin compararea caracteristicilor de mai sus cu șabloanele existente în baza de cunoștințe, definindu-se sau identificându-se problema pentru care este analizată imaginea.
- Segmentarea imaginii

Segmentarea este unul din pașii cei mai importanți, de ea depinzând calitatea prelucrărilor ulterioare. În ceea ce privește segmentarea imaginilor medicale, ea își găsește aplicabilitate în punerea unui diagnostic, vizualizarea unor regiuni de interes, realizarea intervențiilor chirurgicale ghidate prin imagini. La baza realizării segmentării se află fie principiul discontinuității, fie similaritatea. Primul este utilizat atunci când se dorește realizarea detecției de contur, în vreme ce, de cel de al doilea principiu se face uz atunci când se dorește extragerea unei anumite regiuni.

Dacă se realizează o aplicație al cărei scop este ghidarea unui robot printr-un spațiu cu obstacole, atunci se va utiliza cu precădere detecția de contur, deoarece robotul trebuie să ocolească un anumit obstacol, interesându-l doar forma acestuia nu și materialul din care este realizat. În cazul aplicațiilor care au în vedere analiza imaginilor medicale, de cele mai multe ori este utilă extragerea unei regiuni de interes. De exemplu, pentru detecția unei tumori, informația necesară trebuie să țină în primul rând cont de natura țesutului analizat.

Aceste tehnici pot fi utilizate și împreună, adică o regiune poate fi obținută ca interior al unui contur, după ce acesta a fost evidențiat. Indiferent cum se ajunge la aceste regiuni, ele trebuie să satisfacă următoarele condiții [35] (se consideră imaginea R alcătuită din regiunile R_1, R_2, \dots, R_n):

$$a) \bigcup_{i=1}^n R_i = R$$

Impune ca fiecare pixel să aparțină unei regiuni

b) R_i este o regiune conexă, $i = 1, 2, \dots, n$

c) $R_i \cap R_j = \emptyset, \forall i, j, \text{ cu } i \neq j$

Regiunile trebuie să fie disjuncte.

d) $P(R_i) = \text{TRUE}, i = 1, 2, \dots, n$, unde $P(R_i)$ este un predicat logic definit pentru punctele din mulțimea R .

Această condiție impune ca toți pixelii dintr-o regiune să satisfacă o anumită proprietate.

e) $P(R_i \cap R_j) = \text{FALSE}, i \neq j$

Regiunile trebuie să fie, două câte două, diferite în sensul dat de predicatul P .

Obținerea regiunilor se poate face pornind de la o mulțime de puncte la care se adaugă pixelii din jur care îndeplinesc anumite condiții (referitoare la intensitate, culoare, textură, etc.). În acest caz, problemele care trebuie rezolvate se referă la:

- Stabilirea punctelor de la care se pornește crearea regiunilor. Dacă nu există o informație apriorică ce poate fi utilizată în această decizie, atunci o soluție ar fi calcularea în fiecare pixel a acelorași proprietăți care în final se vor folosi la atribuirea unui pixel la regiuni, în timpul procesului de creștere. Dacă

rezultatul acestor calcule arată existența grupurilor de valori, atunci pixelii ale căror proprietăți îi plasează cel mai aproape de centrul grupurilor pot fi folosiți ca nuclee.

- Selectarea unor proprietăți adecvate pentru includerea punctelor în diferitele regiuni pe parcursul procesului de creare a acestora. Găsirea unor proprietăți cât mai bune e dependentă atât de problema tratată cât și de tipul de imagine disponibil.
- Formularea unei reguli de oprire. În mod normal, crearea unei regiuni se oprește atunci când nici un pixel adiacent nu mai satisface criteriul de includere în acea regiune.

S-au amintit până acum drept criterii luate în considerare la crearea unei regiuni doar cele care caracterizează pixelii (intensitate, culoare, textură). Pentru a îmbunătăți acest procedeu se pot folosi și proprietăți ale regiunii în curs de dezvoltare: dimensiunea ei, relația dintre pixelii din interiorul regiunii și un pixel care ar putea urma să aparțină regiunii, precum și forma regiunii. Pentru acestea însă e nevoie a se cunoaște parțial informații despre ceea ce se va obține.

O altă modalitate de obținere a regiunilor constă în împărțirea inițială a unei imagini într-o mulțime de regiuni arbitrare și disjuncte, care ulterior să fie unite sau divizate pentru a satisface condițiile impuse inițial. Fie R întreaga imagine și P un predicat selectat. Se presupune că există o imagine pătrată și în acest caz, un procedeu de segmentare a lui R este divizarea ei în regiuni pătrate din ce în ce mai mici, în așa fel încât pentru orice regiune R_i , $P(R_i) = TRUE$. Procedura începe cu regiunea întreagă R . Dacă $P(R) = FALSE$, se divizează imaginea în pătrate și așa mai departe.

În urma acestor divizări, este foarte probabil ca forma finală a imaginii să conțină regiuni adiacente cu proprietăți identice. Aceasta se poate remedia realizând reuniunea, la fel ca și în cazul divizării. În scopul satisfacerii condițiilor de segmentare impuse anterior, se reunesc doar acele regiuni adiacente ale căror pixeli combinați satisfac predicatul P ; adică, se reunesc două regiuni adiacente R_j și R_k doar dacă $P(R_j \cup R_k) = TRUE$.

Rezultă următoarea procedură în care, la fiecare pas, se vor efectua :

- a) Se divizează în patru pătrate disjuncte fiecare regiune R_i pentru care $P(R_i) = FALSE$
- b) Se reunesc oricare două regiuni adiacente R_j și R_k pentru care $P(R_j \cup R_k) = TRUE$
- c) Când nu se mai pot realiza nici reuniuni și nici divizări, se oprește procedura.

O metodă foarte potrivită pentru segmentarea imaginilor ficatului este cea a conturului activ [82]. Pe parcursul unui număr de iterații conturul se modifică până când se obține obiectul de interes. Fie Ω un subset al lui R^2 (mai precis un dreptunghi), având conturul $\partial\Omega$. Fie o imagine bidimensională $u_0 : \Omega \rightarrow R$. Se consideră o curbă C care evoluează în planul Ω , C fiind conturul unui subset ω din Ω (ω este așadar o regiune din Ω , iar $C = \partial\omega$). Pentru a obține curba C care delimitează regiunea de interes ω , se definește o funcție ϕ , conform relației 5.17:

$$\varphi(x, y, t = 0) = \pm d \quad (5.17)$$

unde d este distanța de la punctul (x, y) până la conturul C la $t=0$, iar semnul plus / minus este ales dacă punctul se află în afara, respectiv în interiorul regiunii ω . În continuare trebuie determinată o ecuație (relația 5.18) care să descrie evoluția curbei C .

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = F|\nabla \varphi|, \varphi(x, y, 0) = \varphi_0(x, y) \quad (5.18)$$

unde setul $\{(x, y), \varphi_0(x, y)=0\}$ definește conturul inițial, iar F este viteza de propagare. Pentru anumite forme ale funcției F , relația (5.18) se reduce la o ecuație standard Hamilton-Jakobi. Unul din avantajele relației (5.18) este acela că vectorul normal în orice punct al curbei C este dat de:

$$\vec{n} = \nabla \varphi \quad (5.19)$$

iar curbura K se obține ca divergență a gradientului vectorului normal:

$$K = \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) = \frac{\varphi_{xx}\varphi_y^2 - 2\varphi_x\varphi_y\varphi_{xy} + \varphi_{yy}\varphi_x^2}{(\varphi_x^2 + \varphi_y^2)^{\frac{3}{2}}} \quad (5.20)$$

Modificarea conturului C se va face pe baza unui algoritm care constă în minimizarea energiei.

Se consideră cazul simplu al unei imagini u_0 , formată din două regiuni cu intensități constante și diferite

- u_0^0 în afara regiunii de interes (adică în zonă $\Omega \setminus \omega$);
- u_0^1 în interiorul regiunii de interes (adică în zona ω).

Apoi este avută în vedere o expresie (5.21) care definește gradul în care curba C acoperă (sau delimitează) regiunea de interes ω :

$$F_1(C) + F_2(C) = \int_{\omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 dx dy + \int_{\Omega \setminus \omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 dx dy \quad (5.21)$$

unde C este curba care delimitează regiunea ω , iar c_1 și c_2 sunt constante ce reprezintă medii aritmetice în interiorul, respectiv în exteriorul conturului C . Se observă că, în funcție de poziția relativă a curbei C față de regiunea ω , apar patru posibile valori ale lui $F_1(C)$, respectiv $F_2(C)$:

- atunci când curba C este în afara regiunii ω , înconjurând-o, $F_1(C) > 0$ și $F_2(C) \approx 0$;
- dacă această curbă se află în totalitate în interiorul regiunii, atunci $F_1(C) \approx 0$ și $F_2(C) > 0$;

- când curba are porțiuni atât în interiorul regiunii ω , cât și în afara ei, atunci $F_1(C) > 0$ și $F_2(C) > 0$;
- în fine, atunci când curba C se potrivește exact peste regiunea de interes, $F_1(C) \approx 0$ și $F_2(C) \approx 0$, deci relația (5.21) are valoare minimă.

Se va încerca de asemenea minimizarea lungimii curbei, precum și minimizarea ariei regiunii din interiorul curbei. Se introduce în acest sens energia E :

$$\begin{aligned}
 E(C, c_1, c_2) = & \mu \cdot \text{Lungimea}(C) + \nu \cdot \text{Aria}(\omega) + \\
 & + \lambda_1 \cdot \int_{\omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 dx dy + \\
 & + \lambda_2 \cdot \int_{\Omega \setminus \omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 dx dy
 \end{aligned} \tag{5.22}$$

unde $\mu \geq 0$, $\nu \geq 0$, $\lambda_1 > 0$, $\lambda_2 > 0$ sunt parametri fiși. Așadar scopul este găsirea valorilor C , c_1 , c_2 astfel încât $E(C, c_1, c_2)$ să fie minimă. Din punct de vedere matematic, se dorește rezolvarea relației (5.23).

$$\inf_{C, c_1, c_2} E(C, c_1, c_2) \tag{5.23}$$

Conturul C poate fi reprezentat prin funcția ϕ definită de relația (5.17). Se vor considera de asemenea funcția Heaviside - H - relația (5.24) și Dirac - δ - relația (5.25).

$$H(z) = \begin{cases} 1, & \text{dacă } z \geq 0 \\ 0, & \text{dacă } z < 0 \end{cases} \tag{5.24}$$

$$\delta(z) = \frac{d}{dz} H(z) \tag{5.25}$$

Utilizând funcția H , se pot scrie relațiile pentru determinarea lungimii lui ϕ și a ariei regiunii ω . Funcția Heaviside este pozitivă în interiorul curbei și zero în exterior, așadar aria este pur și simplu integrala funcției $H(\phi)$ (relația 5.26). Gradientul funcției Heaviside definește curba, prin urmare, integrându-l, se obține lungimea curbei (relația 5.27).

$$\text{Aria}(\phi) = \int_{\Omega} H(\phi(x, y)) dx dy \tag{5.26}$$

$$\text{Lungimea}(\phi) = \int_{\Omega} |\nabla H(\phi(x, y))| dx dy = \int_{\Omega} \delta(\phi(x, y)) |\nabla \phi(x, y)| dx dy \tag{5.27}$$

Utilizând funcția Heaviside, se pot scrie relațiile pentru $F_1(C)$ și $F_2(C)$ (5.28 și 5.29), de această dată definite pe întreg domeniul Ω , nu doar pe regiunea ω , respectiv $\Omega \setminus \omega$.

$$\int_{\varphi>0} |u_0(x, y) - c_1|^2 dx dy = \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 H(\varphi(x, y)) dx dy \quad (5.28)$$

$$\int_{\varphi<0} |u_0(x, y) - c_2|^2 dx dy + \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H(\varphi(x, y))) dx dy \quad (5.29)$$

Utilizând aceste noi relații, energia poate fi scrisă astfel:

$$\begin{aligned} E(C, c_1, c_2) = & \mu \int_{\Omega} \delta(\varphi(x, y)) |\nabla \varphi(x, y)| dx dy + \\ & + \nu \int_{\Omega} H(\varphi(x, y)) dx dy + \\ & + \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_1|^2 H(\varphi(x, y)) dx dy + \\ & + \int_{\Omega} |u_0(x, y) - c_2|^2 (1 - H(\varphi(x, y))) dx dy \end{aligned} \quad (5.30)$$

Constantele c_1 și c_2 sunt medii ale lui u_0 pentru $\varphi > 0$, respectiv $\varphi < 0$ și sunt descrise de relațiile (5.31) și (5.32).

$$c_1(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} u_0(x, y) H(\varphi(x, y)) dx dy}{\int_{\Omega} H(\varphi(x, y)) dx dy} \quad (5.31)$$

$$c_2(\varphi) = \frac{\int_{\Omega} u_0(x, y) (1 - H(\varphi(x, y))) dx dy}{\int_{\Omega} (1 - H(\varphi(x, y))) dx dy} \quad (5.32)$$

Acum se poate deduce ecuația cu derivate parțiale a lui Euler-Lagrange pentru funcția $\varphi(x, y, t)$ (relația 5.33):

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \delta(\varphi) \left[\mu \operatorname{div} \left(\frac{\nabla \varphi}{|\nabla \varphi|} \right) - \nu - \lambda_1 (u_0 - c_1)^2 + \lambda_2 (u_0 - c_2)^2 \right] = 0 \quad (5.33)$$

Rezolvarea ecuației (5.33) implică normalizarea funcțiilor $H(z)$ și $\delta(z)$ (relațiile (5.34) și (5.35)).

$$H_{\varepsilon}(z) = \frac{1}{2} + \frac{1}{\pi} \arctan \left(\frac{z}{\varepsilon} \right) \quad (5.34)$$

$$\delta_{\varepsilon}(z) = \frac{1}{\pi} \cdot \frac{\varepsilon}{\varepsilon^2 + z^2} \quad (5.35)$$

Se observă că dacă $\varepsilon \rightarrow 0$, atunci $H_\varepsilon(z)$ converge spre $H(z)$, iar $\delta_\varepsilon(z)$ spre $\delta(z)$. Utilizând aceste normalizări, algoritmul are tendința de a calcula un minim global [82]. Pentru discretizarea și liniarizarea sistemului, se utilizează relația (5.36) în care K este dat de relația (5.20).

$$\begin{aligned} \frac{\varphi_{i,j}^{n+1} - \varphi_{i,j}^n}{\Delta t} &= \\ &= \delta_\varepsilon(\varphi_{i,j}^n) \left[\mu K - v - \lambda_1(u_{0,i,j} - c_1(\varphi^n))^2 + \lambda_2(u_{0,i,j} - c_2(\varphi^n))^2 \right] \end{aligned} \quad (5.36)$$

➤ Descrierea obiectelor

O regiune poate fi descrisă de forma conturului său sau de caracteristicile interne. Principalele elemente care descriu o regiune sunt aria, perimetrul, textura.

Aria unei regiuni reprezintă numărul de pixeli conținuți în interiorul ei. Aceasta este un descriptor foarte util când geometria de vizionare este fixă și obiectele sunt întotdeauna analizate aproximativ la aceeași distanță față de cameră. O aplicație tipică este recunoașterea obiectelor ce se mișcă pe o bandă rulantă prin fața camerei video.

Axa mare și axa mică a unei regiuni sunt definite în funcție de contur și sunt utile pentru determinarea orientării unui obiect. Raportul lungimilor acestor axe, numit excentricitatea regiuni, este de asemenea un important descriptor global al formei sale.

Perimetrul unei regiuni este lungimea conturului acelei regiuni. Deși uneori el este utilizat ca și descriptor, cea mai frecventă aplicație a sa este stabilirea unei măsuri a compactității unei regiuni, definită ca perimetru²/arie. Compactitatea este cantitate adimensională (fiind astfel este insensibilă la schimbări de scală) și este minimă pentru o regiune în formă de disc.

O regiune conexă este o regiune în care toate perechile de puncte pot fi conectate de o curbă ce se află complet în interiorul regiunii.

Identificarea obiectelor sau regiunilor dintr-o imagine poate fi deseori realizată, cel puțin parțial, cu ajutorul descriptorilor de textură. Deși nu există o definiție formală a texturii, se poate imagina acest descriptor ca realizând măsurări cantitative ale proprietăților cum ar fi netezimea, asprimea și regularitatea.

Textura [81] este o caracteristică de tip structural, observabilă pe suprafața unor obiecte de lemn, piatră, țesătură, etc. Ea este specifică și anumitor materiale ca nisipul, iarba, cerealele. Termenul de textură se referă la repetiția unor elemente de bază. Un astfel de element conține un număr de pixeli a căror plasament poate fi periodic, cvasiperiodic sau aleator. Texturile naturale sunt în general aleatoare, pe când cele artificiale sunt adesea deterministice sau periodice. Textura poate fi grosieră, fină, granulată, regulată, neregulată sau liniară.

Principalele metode de abordare ale descriptorilor de textură în analiza de imagini sunt statistice și de structură. Metodele statistice vor genera caracteristici ale texturii ca fiind netede, aspre, granulare, și așa mai departe, folosind funcția de auto-corelație, matricea de co-ocurență, transformări de textură sau modele de

câmpuri aleatoare. Tehnicile structurale, tratează aranjamentul imaginilor primitive, cum ar fi descrierea texturii bazate pe linii paralele spațiate regulat.

Una din cele mai utilizate metode de extragere a descriptorilor de textură este cea bazată pe matricele de co-ocurență. Acestea mai sunt numite și matrice de dependențe spațiale în niveluri de gri și au fost introduse de Haralick [63], fiind folosite pentru a determina cât de des apar într-o imagine (sau o regiune a unei imagini) pixeli cu o anumită valoare în raport cu pixeli de o altă valoare. Aceste matrice se calculează raportat la un anumit unghi și o anumită distanță între pixeli. Cele mai uzuale unghiuri sunt de 0, 45, 90 și 135 de grade. Matricele corespunzătoare sunt descrise de relațiile (5.37), (5.38), (5.39) și (5.40).

$$C_{0^\circ,d}(i, j) = |\{(k,l), (m,n) \in I: k-m=0, |l-n|=d, I(k,l)=i, I(m,n)=j\}| \quad (5.37)$$

$$C_{45^\circ,d}(i, j) = |\{(k,l), (m,n) \in I: (k-m=d, l-n=-d) \text{ SAU } (k-m=-d, l-n=d), I(k,l)=i, I(m,n)=j\}| \quad (5.38)$$

$$C_{90^\circ,d}(i, j) = |\{(k,l), (m,n) \in I: |k-m|=d, l-n=0, I(k,l)=i, I(m,n)=j\}| \quad (5.39)$$

$$C_{135^\circ,d}(i, j) = |\{(k,l), (m,n) \in I: (k-m=d, l-n=d) \text{ SAU } (k-m=-d, l-n=-d), I(k,l)=i, I(m,n)=j\}| \quad (5.40)$$

Exprimând în cuvinte aceste relații, valoarea $C_{0^\circ,d}(i, j)$ va reprezenta numărul de perechi pixeli din imaginea I care au valoarea i respectiv j și se află la distanță d unul de celălalt pe orizontală. Matricea $C_{90^\circ,d}$ va înregistra pixelii din imaginea I căutați pe verticală, matricea $C_{45^\circ,d}$ pe direcții paralele cu diagonala secundară, iar matricea $C_{135^\circ,d}$ pe direcții paralele cu diagonala principală.

Deoarece aceste matrice au dimensiuni foarte mari (256x256) este dificil a fi utilizate în această formă. Același Haralick extrage din matricele de co-ocurență un număr de 14 caracteristici ale texturii. Cele mai importante șase dintre ele sunt prezentate în continuare [37], [38].

$$\text{Energia: } \sum_{i,j} C_{\varphi,d}^2(i, j) \quad (5.41)$$

$$\text{Entropia: } \sum_{i,j} C_{\varphi,d}(i, j) \log(C_{\varphi,d}(i, j)) \quad (5.42)$$

$$\text{Elementul maxim: } \max C(i, j) \quad (5.43)$$

$$\text{Contrastul: } \sum_{i,j} (i-j)^k C_{\varphi,d}^\lambda(i, j), \text{ uzual } k=2 \text{ și } \lambda=1 \quad (5.44)$$

$$\text{Momentul: } \sum_{i,j} \frac{C_{\varphi,d}(i, j)}{1+(i-j)} \quad (5.45)$$

$$\text{Corelația: } \frac{\sum_{i,j} (i * j) C_{\varphi,d}(i, j) - \mu_x \mu_y}{\sigma_x \sigma_y} \quad (5.46)$$

unde:

$$\mu_x = \sum_i i \sum_j C_{\varphi,d}(i, j) \quad (5.47)$$

$$\mu_y = \sum_j j \sum_i C_{\varphi,d}(i, j) \quad (5.48)$$

$$\sigma_x = \sum_i (i - \mu_x) \sum_j C_{\varphi,d}(i, j) \quad (5.49)$$

$$\sigma_y = \sum_j (j - \mu_y) \sum_i C_{\varphi,d}(i, j) \quad (5.50)$$

➤ **Recunoașterea obiectelor**

Recunoașterea este un proces de etichetare, ce urmărește identificarea fiecărui obiect segmentat dintr-o scenă și integrarea lui într-o clasă de obiecte. Metodele de recunoaștere se bazează pe decizii teoretice și pe decizii structurale. Metodele de decizie teoretică sunt bazate pe descriptori cantitativi (textură), în timp ce metodele structurale se bazează pe descriptori simbolici și pe relațiile lor (secvența direcțiilor dintr-un contur codat înlănțuit) și constă în descompunerea unui obiect în mai multe primitive [35].

5.3 Caracteristici ale imaginilor reținute în baza de date

Imaginile obținute prin tomografie computerizată sunt prelucrate și stau la baza unui sistem de diagnoză a afecțiunilor hepatice. Acest sistem este implementat printr-o rețea neuronală artificială ce are nevoie de o bază de date pentru a învăța. Informațiile utilizate sunt extrase din tomografiile abdominale realizate în cadrul Bazei de Cercetare cu Utilizatori Multipli — Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman, Timișoara. În această bază de date se vor reține caracteristici ale texturii (*Anexa 3*), însă pentru a le obține, se parcurg mai mulți pași, așa cum se arată în cele ce urmează.

În primul rând imaginea este segmentată, conform algoritmului prezentat în acest capitol – relațiile (5.17) până la (5.36) – extrăgându-se astfel dintr-o secțiune întreagă (figura 5.8) doar zona de interes, adică ficatul (figura 5.9).

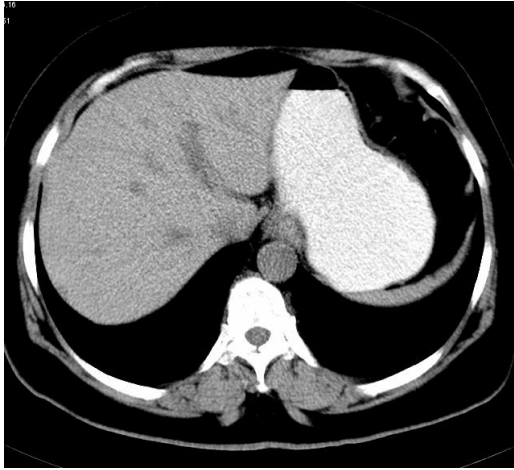


Figura 5.8 Imaginea inițială

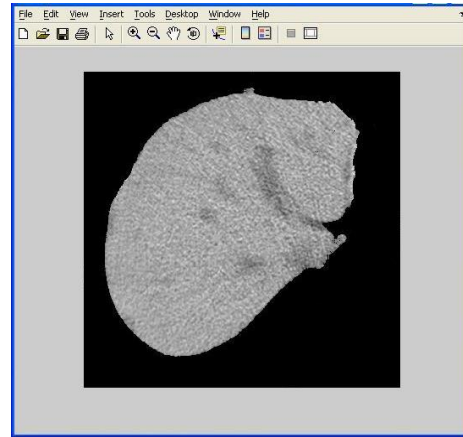


Figura 5.9 Imaginea segmentată

Pornind de la zona segmentată, sunt determinate matricele de co-ocurență raportate la unghiuri de 0, 45, 90 și 135 de grade conform relațiilor (5.37) – (5.40). În fine, din aceste matrice sunt extrase caracteristicile de textură (definite de Haralick), care sunt apoi reținute în baza de date. Aceste caracteristici sunt: energia, entropia, elementul maxim, contrastul, momentul și corelația și se calculează folosind relațiile (5.41) – (5.46). Vor exista astfel 24 de elemente ce caracterizează o imagine. De asemenea, în baza de date este reținută vârsta pacientului precum și diagnosticul real, pus de medicul specialist.

CAPITOLUL 6

SISTEM EXPERT UTILIZAT PENTRU DETECȚIE ȘI PREDICȚIE ÎN CAZUL HEPATITELOR VIRALE

Experții umani trebuie să aibă capacitatea de a decide, în orice situație, care este starea sănătății unui pacient, deoarece sănătatea are un impact puternic asupra tuturor activităților umane. Totuși, luarea unei decizii în domeniul medical este uneori dificil de realizat. Există o serie de aplicații ce încearcă să ușureze acest lucru, oferind soluții pentru diverse probleme. Acesta este și obiectivul aplicației de față. Ea are un caracter interdisciplinar și este creată pentru a fi utilizată în asistarea diagnozei medicale și în medicina preventivă. Sistemul este implementat pentru diagnoză și predicție în cazul afecțiunilor hepatice și are mai multe ramuri [5]. Se dorește mai întâi diagnosticarea hepatitelor virale, apoi realizarea unor predicții în ceea ce privește modul în care boala va evolua în cazul unui pacient infectat, precum și felul în care acesta va răspunde la diverse tratamente.

Hepatita este una din principalele cauze ale cancerului de ficat. O corectă diagnosticare a ei și un tratament adecvat ar reduce riscurile apariției cancerului, crescând gradul de prevenție. Totuși numărul persoanelor care suferă de afecțiuni hepatice este foarte mare. În cazul în care nu s-a putut realiza prevenirea acestor boli, e bine ca ele să fie diagnosticate la timp pentru a se lua măsurile de rigoare.

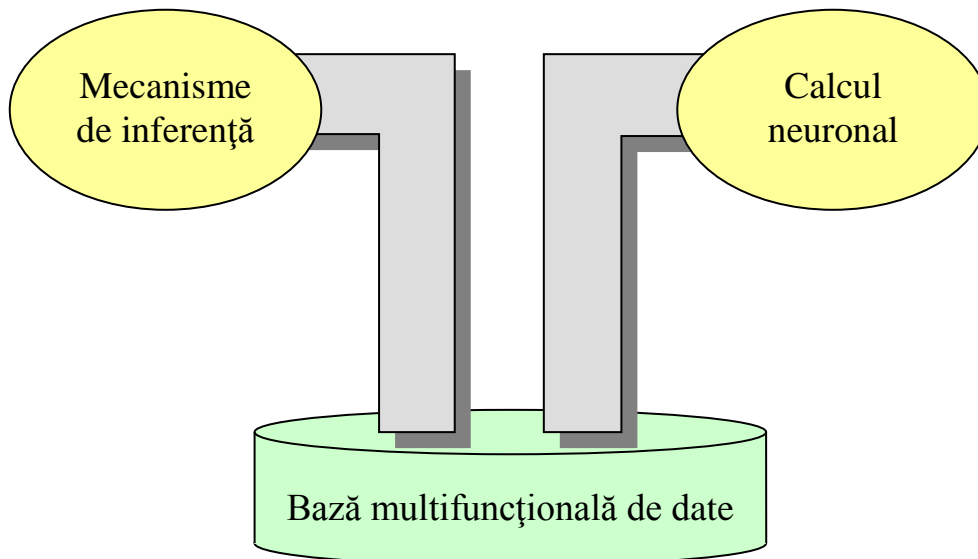


Figura 6.1 Configurația sistemului expert

Una din cele mai importante modalități de analizare a stării sănătății ficatului este tomografia computerizată, aceasta oferind informații foarte utile pentru medici. De aceea sistemul implementat își propune analizarea imaginilor medicale. Astfel, în orice moment utilizatorul va avea posibilitatea să obțină informații importante din examenul CT realizat pacientului respectiv. În acest mod, medicul va avea o imagine cât mai completă asupra stării de sănătate a pacientului.

Toate informațiile medicale utilizate de către sistemul expert în procesul de diagnoză și predicție sunt stocate într-o bază multifuncțională de date, asupra căreia acționează două mari componente (figura 6.1): pe de o parte, mecanisme de inferență (cu caracter logic sau statistic), pe de altă parte, rețele neuronale artificiale.

6.1 Structura bazei de date

La implementarea sistemului a fost utilizată ca suport o bază multifuncțională de date, alcătuită din mai multe tabele care conțin informații specifice afecțiunilor hepatice. Astfel, aplicația folosește o tabelă pentru hepatita B, una pentru hepatita C și una conținând caracteristici extrase din imagini obținute prin tomografie abdominală. Fiecare din aceste tabele vor fi descrise în paragrafele ce urmează. De asemenea, inferența logică folosește o bază de cunoștințe care conține regulile cu ajutorul cărora se fac predicțiile. Aceasta însă nu se materializează într-un fișier fizic, ea regăsindu-se în partea de cod ce implementează diagnosticarea hepatitelor virale.

Mediul în care a fost dezvoltată aplicația este Matlab. Informațiile externe sunt importate cel mai simplu în Matlab dacă ele sunt stocate în Excel. Din acest motiv bazele de date sunt fișiere Excel. În ceea ce privește imaginile, Matlab oferă posibilitatea importării lor din diverse formate.

6.1.1 Tabela pentru hepatita B

Această parte a bazei de date este utilizată pentru a sugera ce tip evolutiv și ce formă a hepatitei B este posibil să dezvolte un pacient infectat cu acest virus. Tabela este materializată printr-un fișier Excel care conține 165 de înregistrări (*Anexa 1*). Datele au fost extrase din fișele de dispensarizare, pe o perioadă cuprinsă între anii 1998 și 2000, de la Clinica de Boli Infecțioase a Spitalului Clinic nr. 4 „Victor BABEȘ”, Timișoara.

Pentru fiecare din cei 165 de pacienți se dețin pe de o parte informații utilizate pentru identificarea lor, pe de altă parte o serie de câmpuri care descriu modul de viață, felul în care s-ar fi putut face contaminarea cu virusul hepatic, simptomele (semne subiective) și rezultatele testelor de laborator (semne obiective). De asemenea se cunoaște modul în care a evoluat hepatita B pentru acești pacienți

84 Sistem expert utilizat pentru detecție și predicție în cazul hepatitelor virale – 6

(tipul evolutiv și forma bolii). Tabelul 6.1 descrie semnificația fiecărui câmp din tabelă.

<i>Tabelul 6.1 Baza de date – Hepatita B</i>	
Denumirea câmpului	Semnificația câmpului
NUME	Câmpul conține numele pacientului și numărul dosarului său. Deoarece informațiile medicale au caracter confidențial, legătura dintre datele de identificare a pacientului și restul datelor referitoare la investigațiile medicale realizate asupra sa nu trebuie făcută publică. Din acest motiv, informațiile conținute în câmpul NUME nu sunt folosite în nici un fel de prelucrare sau afișare. Ele au fost reținute doar pentru a se putea realiza ulterior identificarea pacientului.
SEX	m – masculin, f – feminin
DATA_N	Data nașterii pacientului
VÂRSTA	Vârsta pacientului în momentul internării
MEDIU_LOC	Mediul în care pacientul locuiește: u – urban, r – rural
CONTACT	Dacă pacientul s-a aflat în ultimele 12 luni în contact cu bolnavi de hepatită B: d – da, n – nu
TRANSFUZII	Dacă pacientul a efectuat transfuzii în ultimele 12 luni: d – da, n – nu
TRAT_PAREN	Dacă pacientul a făcut tratamente parenterale în ultimele 12 luni: d – da, n – nu
TIMP_DEBUT	Timpul de debut este un factor important în analizarea bolii. Această perioadă durează aproximativ 2-3 săptămâni, iar bolnavii acuză astenie, inapetență, grețuri. În baza de date timpul de debut este exprimat în număr de zile.
I	Inapetență: d – da, n – nu
G	Greață: d – da, n – nu. De obicei se atenuează după debutul bolii.

V	Vomă: d – da, n – nu. Accentuarea ei, până la intoleranță digestivă, apare în formele severe ale hepatitei.
A	Astenie: d – da, n – nu. O importanță deosebită o au astenia marcată, somnolența, stările de agitație care dau indicații despre severitatea bolii.
F	Febră: d – da, n – nu.
UH	Urine hiperchrome: d – da, n – nu.
IT	Icter tegumentar: d – da, n – nu.
AR	Artralgii: d – da, n – nu.
MI	Mialgii: d – da, n – nu.
EC	Erupții cutanate: d – da, n – nu.
ICTER	Colorația galbenă a pielii. În acest câmp este înscrisă o valoare întregă cuprinsă între 0 și 6. Sindromul icteric poate lipsi în unele forme ale bolii. Icterul intens semnifică o formă severă. În formele colestatice icterul este prelungit, se intensifică și ia o tentă verdinică. Uneori icterul este însoțit de prurit (mâncărime intensă a pielii) și bradicardie (rărire a ritmului cardiac). Prezența sau absența icterului, de asemenea intensitatea lui, nu aduce însă după sine nici o tulburare proprie. Colorația icterică are doar valoare pentru diagnostic.
FICAT	Se măsoară în centimetri sub rebordul costal, iar în fișier se trece o valoare reală. Există cazuri în care hepatomegalia poate lipsi.
BILI	Retenția biliară sau bilirubina este de două feluri: directă și indirectă. În fișele de dispensarizare apar valori pentru bilirubina directă și cea totală, care este suma dintre bilirubina directă și bilirubina indirectă. În fișier au fost reținute doar valorile aferente bilirubinei directe deoarece ea este cea care are influență asupra hepatitei B.
TYMOL	(sau inflamația mezenchimală) arată cum se modifică proteinele din sânge. Are valori numerice întregi.
TGP	Valorile normale ale TGP-ului (sau citolizei) sunt cuprinse în intervalul 0-12 unități internaționale (UI). În perioada de stare

	a hepatitei virale acute B se poate ajunge însă la valori foarte crescute (de la 200-300 UI până la 1000-3000UI).
AGHBS	Ultima premisă inclusă în fișier este <i>marker</i> -ul AgHBs. Acesta este primul <i>marker</i> serologic al infecției cu VHB. Este posibil însă ca acesta să dispară din ser înaintea debutului hepatitei B. De asemenea nu e foarte indicat să se determine un singur <i>marker</i> pentru că s-ar putea ajunge la interpretări eronate și la o încadrare diagnostică greșită datorită rezultatelor fals negative sau fals pozitive. În general, rezultatele fals negative se datorează faptului că organismul uman se poate uneori debarasa de AgHBs repede, ne mai fiind posibilă evidențierea lui serică. În asemenea situații, analiza anticorpilor anti-HBc și anti-HBs, în perioada de stare a bolii sau în convalescență, poate fi de folos. În ceea ce privește rezultatele fals pozitive, anti-HBc, IgM pot aduce precizări. Nu toți pacienții AgHBs pozitivi și cu fenomene de suferință hepatică au hepatită B. Din aceste motive, pe lângă AgHBs este utilă și determinarea altor markeri, cum ar fi: AgHBe, IgM, anti-HBs, anti-HBc.
TIP_EVOL	Tipul evolutiv poate fi: obișnuit (o), cu recăderi (r) sau cu decompensări (d). Cea mai mare parte a pacienților investigați prezintă un tip evolutiv obișnuit.
FORMA	Hepatita acută virală B poate avea șase forme: ușoară (u), medie (m), gravă (g), prelungită (p), colestatică (col) și comatoasă (c).

Acestea sunt datele brute culese pentru a fi folosite în diagnoză. Algoritmii utilizați în predicția evoluției hepatitei B (teorema lui Bayes, formula lui Aitken și modelul logistic) cer ca premisele să fie sub formă binară. Acest lucru este ușor de realizat în cazul unor simptome cum ar fi febra, pentru că în baza de date se scrie clar dacă pacientul are sau nu febră (deci informația în acest caz are caracter binar). Dar multe din datele de intrare nu se află sub această formă. De exemplu pentru aplicație nu are nici o semnificație faptul că un pacient are bilirubina 9.72, ci trebuie precizat că valoarea bilirubinei este mai mică decât 1, cuprinsă între 1 și 10 sau mai mare ca 10. Din acest motiv datele inițiale au fost transformate, astfel încât ele să poată fi utilizate de inferența statistică.

Premisele care în baza de date inițială au valori cu caracter binar sunt: sexul, mediul în care pacientul locuiește, dacă a intrat în contact cu persoane infectare, dacă a efectuat transfuzii sau tratamente parenterale, inapetența, greața, voma, astenia, febra, urinele hipercrome, icterul tegumentar, artralgiile, mialgiile, erupțiile cutanate. Restul premiselor sunt valori întregi sau reale care trebuie încadrate în intervale stabilite în concordanță cu influența pe care o au asupra diferitelor forme ale bolii. Ținând cont de aceste aspecte, iată modul în care au fost defalcate premisele rămase:

- vârstă: <20 ani / 20 – 30 ani / 30 – 45 ani / >45 ani

- timp_debut: ≤ 7 zile / 8 – 21 zile / ≥ 22 zile
- icter: 0-1 / 2 / 3 – 6
- ficat: 0-2 cm / ≥ 2 cm
- bilirubina: < 1 / 1 – 10 / ≥ 10
- tymol: 0 – 4 / ≥ 4
- TGP: 0 – 400 UI / ≥ 400 UI

Dacă timpul de debut este mai mic, înseamnă că anticorpii se produc mai rapid, deci infecția este mai gravă. Icterul cu valori 0 sau 1 arată că hepatita ar putea fi anicterigenă, cu valoarea 1 icterigenă, iar valori mai mari decât 2 sunt specifice unei forme colestatice. În cazul ficatului s-a considerat un singur prag, la 2 cm. Bilirubina: sub 1 este normală, între 1 și 10 icterigenă, iar mai mare ca 10 colestatică. Tymol-ul este normal pentru valori mai mici ca 4; de la 16 în sus arată că reacția organismului este puternică, producându-se mulți anticorpi. Pentru TGP valoarea normală este 12, dar nu sunt prea mari valori care ajung până la 400 UI.

În urma acestor prelucrări efectuate asupra componentei bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei B, s-a obținut un nou tabel conținând 31 de câmpuri binare ce reprezintă premisele pentru inferența statistică.

6.1.2 Tabela pentru hepatita C

În cazul bolnavilor infectați cu virusul hepatic C se dorește realizarea unor predicții în ceea ce privește modul în care aceștia răspund la tratament. În acest sens este utilizată o tabelă formată din 193 de pacienți (înregistrați la Spitalul Clinic Județean de Urgență Timișoara, Clinica de Gastroenterologie în intervalul 2003-2005), tabelă al cărei conținut poate fi consultat în *Anexa 2*.

Zona aferentă hepatitei C din baza de date conține informații de identificare și caracterizare a fiecărui pacient, tipul de tratament administrat, modul în care pacientul a răspuns la tratament și o serie de câmpuri de reprezentă rezultatele analizelor de laborator la începutul tratamentului și la 3, 6, 9 respectiv 12 luni de tratament. Tabelul 6.2 descrie toate aceste câmpuri.

<i>Tabelul 6.2 Baza de date – Hepatita C</i>	
Denumirea câmpului	Semnificația câmpului, valori posibile, unități de măsură
CNP	Codul numeric personal al pacientului. Informația este reținută doar pentru a putea identifica ulterior pacientul. Nu este folosită în nici un fel de prelucrare sau afișare, păstrându-se astfel confidențialitatea informațiilor.

88 Sistem expert utilizat pentru detecție și predicție în cazul hepatitelor virale – 6

Vârstă	Vârsta pacientului în momentul diagnosticării.
Sex	1 – masculin, 0 – feminin
Locație	1 – rural, 0 – urban
Schemă trat INF	Schema de tratament cu interferon (interferon, interferon α -2a, interferon α -2b) și doza săptămânală utilizată.
Ribavirină	Doza de ribavirină în mg/zi.
Rezultat	Modul în care pacientul răspunde la tratament: 0 – răspunde, 1 – nu răspunde la INF, 2 – nu răspunde la Peg INF, 3 – recădere în urma tratamentului cu INF, 4 – recădere în urma tratamentului cu Peg INF, 5 – întreruperea tratamentului din cauza efectelor adverse.
PBH Knodell total	Scorul Knodell total (indice de activitate histologică). Are valori cuprinse în intervalul 0 – 22 și prezintă patru componente (N, L, I și F) descrise în continuare.
N	Necroza – cu valori în intervalul 0 – 10
L	Degenerarea intralobulară – cu valori în intervalul 0 – 4
I	Inflamația portală – cu valori în intervalul 0 – 4
F	Fibroza – cu valori în intervalul 0 – 4
TGP 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Număr real, reprezentând valoarea TGP-ului la începutul tratamentului, respectiv la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament
TGO 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Număr real, reprezentând valoarea TGO-ului la începutul tratamentului, respectiv la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament
GGT 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Număr real, reprezentând valoarea GGT-ului la începutul tratamentului, respectiv la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament
ARN VHC 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Număr întreg, exprimat în unități internaționale/ml, reprezentând valoarea ARN-VHC-ului la începutul tratamentului, respectiv la 3, 6, 9 și 12 luni de tratament
Leuc 0luni, 3luni,	Leucocite / mm ³

6luni, 9luni, 12luni	
Hb 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Hemoglobină gr/100ml
Tc 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Trombocite / mm ³
BT 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Bilirubina totală mg/100ml
Ac anti VHC 0luni, 3luni, 6luni, 9luni, 12luni	Anticorpi antiVHC: 1 – pozitiv, 0 – negativ

Sistemul de predicție folosește ca date de intrare câmpurile: vârstă, sex, locație, tip de tratament, scorul Knodell, fibroza, precum și rezultatele analizelor de laborator înainte de începerea tratamentului pentru indicatorii TGP, TGO, GGT și ARN VHC.

6.1.3 Tabela pentru imagini CT

Pentru implementarea părții ce analizează imaginile medicale se dispune de aproximativ 50 de tomografii abdominale realizate în cadrul Bazei de Cercetare cu Utilizatori Multipli — Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman, Timișoara. Acestea constau într-o succesiune de secțiuni paralele asupra regiunii abdominale, o parte din aceste secțiuni cuprinzând și ficatul.

Pe baza acestor imagini sunt create matricele de co-ocurență pentru unghiuri de 0, 45, 90 și 135 de grade, conform relațiilor descrise în paragraful 5.2.3. Din matricele de co-ocurență se pot extrage caracteristici ale texturii. Haralick definește 14 astfel de caracteristici, numite proprietățile lui Haralick. Dintre acestea, cele mai importante sunt [38]: energia, corelația, momentul, entropia, elementul maxim și contrastul (relațiile de calcul ale acestora se regăsesc în paragraful 5.2.3). Sunt așadar șase caracteristici care se calculează pentru fiecare din cele patru matrice, rezultând un set de 24 de elemente ce trebuie reținute pentru fiecare imagine analizată. Acestea sunt informațiile stocate în zona bazei de date aferentă tomografiilor (*Anexa 3*).

Pe lângă proprietățile texturii, în baza de date se mai reține vârsta pacientului și diagnosticul pus de radiolog.

Cu ajutorul acestor informații va fi antrenată o rețea neuronală care oferă predicții în legătură cu diagnosticul.

6.2 Descrierea aplicației (implementare și utilizare)

Sistemul este implementat în Matlab 7.0.1, limbaj ce oferă medii de calcul, vizualizare și programare de înaltă performanță. Tabelul 6.3 descrie semnificația celor mai importante fișiere create.

<i>Tabelul 6.3 Descrierea fișierelor utilizate în realizarea aplicației</i>	
Denumirea fișierului	Semnificația fișierului
Predicții, PredicțiiB, PredicțiiC	Interfețele grafice ale sistemului
HepatitaB, HepatitaC, Tomografii	Bazale de date cu informații despre hepatitele B și C
CitireHepatitaB	Fișierul în care se citesc datele pentru hepatita B.
Bayes, Aitken, Logistic	Fișierele în care sunt implementați cei trei algoritmi utilizați de inferența statistică pentru predicții raportate la hepatita B.
NetParamNL	Sunt un set de fișiere care generează câte 500 de rețele neuronale utilizate în predicții pentru hepatita C. <i>Param</i> reprezintă unul din indicatorii biologici TGP, TGO, GGT, ARN VHC, iar <i>N</i> un număr de luni (3, 6, 9 sau 12). De exemplu fișierul NetTGP3L generează 500 de rețele neuronale care determină valoarea TGP-ului după trei luni de tratament. Dintre aceste rețele se va reține cea mai bună.
accuracy	Determină acuratețea unei rețele neuronale antrenată pentru realizarea de predicții raportate la hepatita C.
BestNetParamNL	Reține cea mai bună rețea neuronală (din punct de vedere al acurateței rezultatului) creată de <i>NetParamNL</i> . Aceste fișiere vor fi utilizate când se lucrează cu o anumită rețea.
Expert	Realizează efectiv predicțiile pentru hepatita C
InputParam	Fișiere ce conțin datele de intrare pentru cei patru indicatori biologici (TGP, TGO, GGT, ARN VHC).

<i>ParamNL</i>	Fișiere ce conțin datele de ieșire pentru cei patru indicatori biologici (TGP, TGO, GGT, ARN VHC) după 3, 6, 9 respectiv 12 luni de tratament.
Segmentscript, activecontour, createimage	Fișiere în care este implementat algoritmul pentru segmentarea unei imagini medicale.
co_occurrence0, co_occurrence45, co_occurrence90, co_occurrence135	Funcții ce calculează matricele de co-ocurență pe baza nivelurilor de gri dintr-o imagine pe care o primesc ca parametru.
energie, entropie, corelatie, contrast, maxim, moment	Funcții care extrag caracteristicile de textură din matricele de co-ocurență.
analizaimg	Realizează prelucrarea și analizarea unei imagini (segmentare, co-ocurență, caracteristici ale texturii).
Netimg	Creează și antrenează 500 de rețele neuronale artificiale pentru diagnosticarea afecțiunilor hepatice utilizând imagini CT. Reține cea mai bună rețea.
accuracyimg	Calculează acuratețea (precizia) unei rețele neuronale.
BestNetimg	Reține cea mai bună rețea neuronală.
diagnosticimg	Fișierul în care se realizează diagnosticarea unui nou pacient, pe baza imaginilor CT, utilizând rețeaua neuronală reținută în fișierul BestNetimg.

Aplicația are o structură complexă, analizând informații legate de apariția, evoluția, antecedentele unei boli, simptome, rezultatele analizelor de laborator, tratament, evoluția unor parametri specifici respectivei afecțiuni pe parcursul tratamentului, caracteristici extrase din imagini medicale, diagnostic prezumptiv, diagnostic definitiv. Soluțiile oferite de sistemul expert se îndreaptă în mai multe direcții (figura 6.2), astfel:

- diagnosticarea hepatitelor virale B, B+D și C, prin intermediul inferenței logice;
- predicții privind forma și tipul evolutiv în cazul hepatitei B, utilizând inferența statistică;
- sugestii de tratament pentru hepatita C, realizate pe baza rețelelor neuronale artificiale;

- diagnosticarea principalelor afecțiuni hepatice care pot fi detectate prin tomografie computerizată, proces implementat tot cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale; această opțiune poate fi apelată în orice moment, pe parcursul utilizării aplicației.

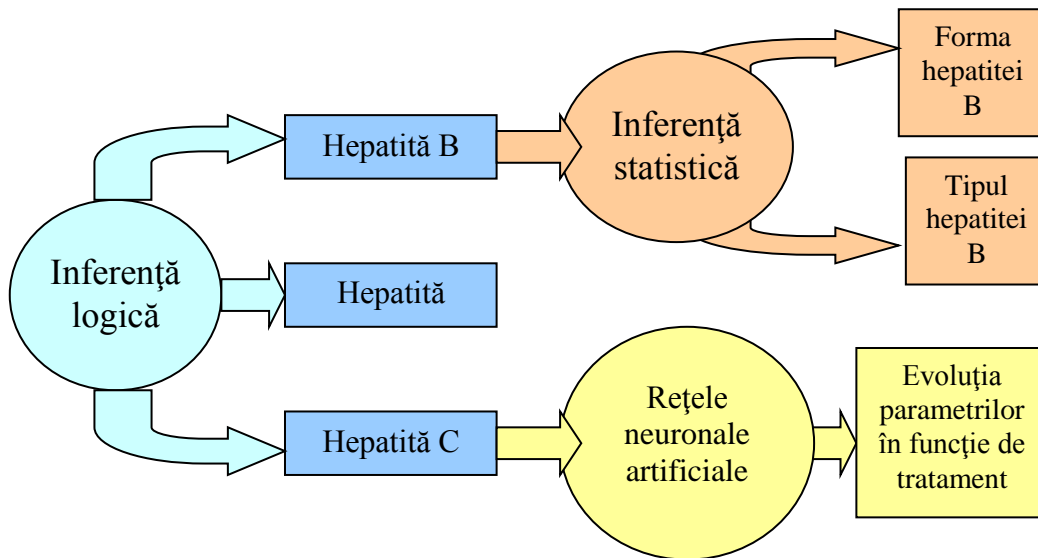


Figura 6.2 Structura sistemului expert

6.2.1 Diagnosticarea hepatitelor virale

Acest sistem ia în considerare cele mai frecvente trei tipuri de hepatită: B, B+D și C, realizând diagnosticarea lor. Procesul este implementat cu ajutorul unor reguli care stau la baza inferenței logice – principala ramură a sistemelor expert. Acest tip de sisteme expert încearcă să reproducă raționamentul uman. Se pornește de la un set de premise (datele inițiale) asupra cărora se aplică o serie de reguli, generându-se o soluție. La fel acționează și experții umani când pun un diagnostic: au la dispoziție simptomele și analizele unui pacient (adică premisele), le compară cu valorile standard (aplicând niște reguli bine stabilite) și ajung la o concluzie în ceea ce privește starea sănătății pacientului.

Pentru a decide care este tipul de virus hepatic prezent în cazul unui pacient trebuie analizați o serie de *marker*-i care dau informații în acest sens. Cei mai importanți dintre aceștia sunt: AgHBs, anti-VHD și anti-VHC. Apar următoarele trei posibilități:

- virus hepatic B: AgHBs pozitiv și anti-VHD negativ
- virus hepatic B+D: AgHBs pozitiv și anti-VHD pozitiv
- virus hepatic C: AgHBs negativ și anti-VHC pozitiv

Acestea sunt regulile de inferență. Pe baza lor sistemul va genera o concluzie, sugerând cu ce tip de hepatită este infectat un pacient.

Implementarea lor în Matlab (mediul în care este realizat sistemul de diagnoză și predicție) este foarte simplă, aceste reguli materializându-se într-un set de instrucții *IF-THEN-ELSE*.

Din punct de vedere al utilizatorului, acesta trebuie doar să introducă valorile *marker*-ilor ce determină tipul hepatitei (figura 6.3).

Figura 6.3 este interfața principală a sistemului, de la ea pornind celelalte ramuri care oferă predicții despre tipul de hepatită diagnosticat (prin acționarea butonului „Detalii despre diagnostic”) sau despre afecțiuni hepatice care pot fi prezente. Aceste din urmă predicții sunt realizate pe baza informațiilor extrase din tomografiile abdominale (dacă aceste imagini există), iar utilizatorul are acces la această ramură a sistemului pe tot parcursul folosirii aplicației, deoarece butonul „Analiza imaginilor” este prezent în toate ferestrele existente.

Figura 6.3 Diagnosticarea hepatitelor virale

6.2.2 Predicții pentru hepatita B

Hepatita B este o boală gravă, ea ucigând anual între 1 și 2 milioane de persoane. Simptomele și analizele sunt în general suficient de evidente pentru a putea determina medicul să declare că o anumită persoană este infectată cu virusul

hepatic B. Problema este că nu toți pacienții evoluează la fel și că în momentul internării, pe baza simptomelor și a analizelor, e greu de prevăzut cum se vor comporta aceștia. Există trei tipuri evolutive ale hepatitei B (obișnuit, cu recăderi și cu decompensări) și șase forme ale bolii (ușoară, medie, gravă, prelungită, colestatică și comatoasă). Ar fi foarte interesant și util dacă, la internarea unui pacient despre care se știe că este infectat cu virusul hepatitei B, s-ar putea preciza, cu o oarecare probabilitate, care va fi tipul evolutiv și forma bolii, astfel încât el să poată fi tratat corespunzător și să se evite riscurile agravării stării lui de sănătate.

Pentru realizarea acestor predicții se folosește inferența statistică (o altă ramură a sistemelor expert). Principalul algoritm utilizat este teorema lui Bayes. Rezultatele obținute au fost analizate și interpretate, implementându-se ulterior și două variante ce oferă îmbunătățiri. Este vorba de formula lui Aitken și modelul logistic.

Toți cei trei algoritmi utilizați folosesc metode statistice pentru a calcula soluția problemei în cauză. În acest sens există o bază de date cu informații standardizate (așa cum s-a arătat în paragraful 6.1.1) referitoare la un număr de 165 de pacienți infectați cu virusul hepatic B. Pentru acești pacienți s-au reținut pe de o parte simptomele, analizele și alte informații care se constituie în premisele problemei (toate având caracter binar), iar pe de altă parte diagnosticul, adică tipul evolutiv și forma bolii (acest diagnostic se presupune a fi corect). În acest fel se dispune de o sursă viabilă de informații, oarecum diferită de experiența personală a unui anumit medic.

Așadar, utilizând cei trei algoritmi, se va calcula pentru fiecare tip evolutiv și pentru fiecare formă a hepatitei B un scor de plauzibilitate care descrie probabilitatea de apariție a tipului respectiv (sau a formei) în condițiile în care se cunosc simptomele pacientului.

Utilizatorul trebuie să introducă datele pacientului și să aleagă unul din cei trei algoritmi. Sistemul va afișa rezultatele obținute, în funcție de algoritmul ales, pentru fiecare tip evolutiv și pentru fiecare formă a hepatitei B (figura 6.4). De asemenea sunt disponibile și informații referitoare la precizia fiecărui algoritm.

➤ Teorema lui Bayes

În cazul acestei teoreme (descrisă pe larg și explicată în capitolul 3), se pornește de la relația (6.1):

$$p(D_k | S) = \frac{p(S | D_k) \cdot p(D_k)}{p(S)} \quad (6.1)$$

relație ce calculează care este probabilitatea ca pacientul respectiv să evolueze spre o boală D_k , dându-se vectorul de simptome S . În cazul de față D_k este unul din cele trei tipuri sau una din cele șase forme.

Așa cum s-a descris în paragraful 3.2.2, mai întâi se calculează probabilitatea $p(D_k)$, care reprezintă numărul de pacienți care suferă de această boală, raportat la numărul total de pacienți investigați (relația (6.2)).

$$p(D_k) = \frac{\text{card}\{x \in \Omega \mid \delta_k(x) = 1\}}{\text{card}\Omega} = \frac{\text{card}D_k}{\text{card}\Omega} \quad (6.2)$$

Predictii hepatice - hepatita virala acuta B

Introduceti datele noului pacient

Sexul	Masculin
Varsta	34
Mediul in care locuieste	Urban
Contact	Nu
Transfuzii	Nu
Tratamente parenterale	Nu
Timp debut	21
Inapetenta	Da
Greata	Nu
Voma	Nu
Astenie	Nu
Febra	Nu
Urine hiperchrome	Da
Icter tegumentar	Nu
Artralгии	Nu
Miagii	Nu
Eruptii cutanate	Nu
Icter	0
Ficat	0
Bilirubina	0.98
Tymol	4
Tgp	100

Rezultate

Tipul evolutiv

obisnuit	1
cu recaderi	0
cu decompensari	0

Forma

usoara	0.9378
medie	0.0621
grava	0
prelungita	0
colestatica	0
comatoasa	0

Alegeti algoritmul

Teorema lui Bayes Formula lui Aitken Modelul logistic

Precizia teoremei lui Bayes este 73.33 %

Diagnostic utilizand tomografia computerizata

Analiza imaginilor

Figura 6.4 Tipul evolutiv și forma hepatitei B

Pentru a calcula probabilitatea $p(S|D_k)$ este necesar a se calcula, pentru fiecare simptom σ_i al vectorului de simptome S_i probabilitatea $p(\sigma_i, D_k)$ dată de relația (6.3): numărul de pacienți care prezintă simptomul σ_i și boala D_k , raportat la numărul total de pacienți. Apoi această probabilitate este împărțită la $p(D_k)$, calculată anterior.

$$p(\sigma_i, D_k) = \frac{\text{card}\{x \in \Omega \mid \delta_k(x) = 1, \sigma_i(x) = 1\}}{\text{card}\Omega} = \frac{\text{card}\{D_k \cap S_i\}}{\text{card}\Omega} \quad (6.3)$$

Se înmulțesc apoi probabilitățile $p(\sigma_i, D_k)$ aferente fiecărui simptom, obținându-se $p(S|D_k)$, conform relației (6.4).

$$p(S | D_k) = \prod_{i=1}^n p(\sigma_i | D_k) \quad (6.4)$$

Având toate aceste probabilități, e simplu de calculat $p(S)$:

$$p(S) = \sum_{j=1}^m p(S | D_j) \cdot p(D_j) \quad (6.5)$$

Pentru a se ușura calculele, în aplicație au fost implementate funcții parametrizate folosite pentru $p(D_k)$ și $p(\sigma_i, D_k)$. Acestea primesc ca parametrii boala D_k , respectiv boala D_k și simptomul σ_i .

Întreaga funcție care implementează teorema lui Bayes primește ca parametru o matrice cu simptomele pacientului supus investigațiilor (introduse de către utilizator) și returnează, tot într-o matrice, probabilitățile de apariție asociate fiecărui tip și formă a bolii.

Pe lângă realizarea acestor predicții, sistemul oferă și o imagine a corectitudinii rezultatelor generate cu ajutorul teoremei lui Bayes, aplicând acest algoritm asupra unei populații de test (pentru care sunt cunoscute rezultatele corecte). S-a obținut astfel că teorema oferă rezultate corecte în proporție de 73,33%. Acest rezultat poate fi îmbunătățit dacă se mărește populația statistică. În general rezultatele sunt cu atât mai bune cu cât baza de cunoștințe este mai mare. Un alt aspect care poate crește procentul de corectitudine este legat de omogenitatea populației statistice, raportat la diagnostic. E bine ca bolile considerate să fie egal reprezentate în ceea ce privește numărul de pacienți investigați în procesul de diagnosticare.

➤ Formula lui Aitken

Această formulă a fost implementată pentru a minimiza timpul de calcul care este destul de mare în cazul teoremei lui Bayes, dacă se lucrează cu populații statistice mari. Formula lui Aitken pornește de la aceeași relație (6.1), dar oferă o alternativă de calcul pentru probabilitatea $p(S|D_k)$ (relația (6.6)):

$$p(S | D_k) = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \lambda_\delta^{n-st} \cdot (1 - \lambda_\delta)^{st}, \quad k=1, \dots, m \quad (6.6)$$

în care T = numărul total de pacienți

n = numărul de simptome

λ_δ = factor de "netezire" pentru boala δ ($0.5 \leq \lambda_\delta \leq 1$)

st = distanța Hamming între valoarea $S = (S_1, S_2, \dots, S_n)$ a pacientului nou și $S^t = (S_1^t, S_2^t, \dots, S_n^t)$ a pacientului t din baza de date investigată.

Distanța Hamming reprezintă de fapt, numărul de caracteristici diferite între S și S^t (e necesar ca aceste caracteristici să fie codificate binar).

În ceea ce privește parametrul λ_{δ} , s-a constatat că el trebuie să fie mic pentru o boală mai răspândită și mai apropiat de valoarea 1 pentru o boală mai rară. Astfel, au fost alese următoarele valori pentru tipul evolutiv și forma hepatitei B:

lamdatip = [0.5 0.8 0.8]

lamdaforma = [0.8 0.5 0.8 0.7 0.6 0.5]

În cazul aplicării formulei lui Aitken pe un fișier de test se pot analiza rezultatele obținute comparând diagnosticul real cu cel oferit de sistemul expert. Pentru aceeași populație statistică investigată ca și în cazul teoremei lui Bayes și pentru același fișier de test, rezultatele au fost corecte în proporție de 86,67%.

➤ Modelul logistic

Acest algoritm a fost implementat pentru a elimina restricția ca bolile să fie mutual exclusive, restricție impusă pentru ceilalți doi algoritmi. Modelul logistic folosește noțiunea de antiprobabilitate pentru a calcula scorul de plauzibilitate asociat fiecărui tip și formă a hepatitei B (relația (6.7)):

$$p(D_k | S) = \frac{e^{\ln o(D_k | S)}}{1 + e^{\ln o(D_k | S)}} \quad (6.7)$$

unde logaritm din antiprobabilitatea $o(D_k | S)$ se calculează pe baza unor ponderi, așa cum reiese din relațiile (6.8), (6.9) și (6.10).

$$\ln o(D_k | S = s) = w_{0k} + \sum_{i=1}^n w_{ik} \cdot \text{sign}(\sigma_i), \quad k=1, \dots, m \quad (6.8)$$

unde n – numărul de simptome

m – numărul de boli

w_i – se numesc „ponderi” și se calculează cu:

$$w_{0k} = \ln o(D_k) \quad (6.9)$$

și:

$$w_{ik} = \ln \frac{p(\sigma_i | D_k)}{p(\sigma_i | D_k)}, \quad i=1, \dots, n \quad (6.10)$$

Funcția care implementează modelul logistic primește ca parametru vectorul de simptome ce caracterizează noul pacient (informații introduse de utilizator) și returnează probabilitatea de apariție a fiecărui tip și formă a hepatitei B.

Corectitudinea acestei metode este mai slabă decât a celorlalte două (63,33%), dar prezintă avantajul că e un algoritm mai general pentru că nu prevede ca bolile să fie mutual exclusive. Nu e necesar ca această metodă să fie folosită într-o ramură similară celei descrise aici, în care un pacient nu poate avea două forme diferite ale aceleiași boli, pentru că aici se pot folosi ceilalți doi algoritmi. Dar dacă este vorba de un alt domeniu, în care pacienții pot suferii al un moment dat de mai multe afecțiuni, atunci nici teorema lui Bayes nici formula lui Aitken nu sunt de folos, soluția fiind modelul logistic.

6.2.3 Predicții pentru hepatita C

Hepatita C este o boală gravă și frecventă, împotriva căreia nu există vaccin, iar evoluția sa trebuie atent urmărită pe parcursul tratamentului. Chiar dacă aceste tratamente sunt îmbunătățite continuu, totuși infecția cu virusul hepatitei C rămâne o problemă în discuție pentru următorii ani.

Pacienții luați în considerare au fost observați de-a lungul a 12 luni pentru a stabili influența pe care tratamentul o are asupra evoluției indicatorilor biologici. Au fost aplicate trei scheme diferite de tratament:

- Interferon Simplu (IFN);
- Peg interferon α -2a;
- Peg interferon α -2b.

Parametrii biologici au fost determinați din trei în trei luni și evoluția lor în timp a fost monitorizată încercându-se determinarea unor relații între valorile indicatorilor biologici (TGP, TGO, GGT, ARN VHC) și timp, pe grupe de pacienți realizate în funcție de răspunsul la tratament. Tipurile de răspuns la tratament sunt: 0-pacientul răspunde la tratament, 1-nu răspunde la IFN, 2- nu răspunde la Peg IFN, 3-recădere la IFN, 4- recădere la Peg IFN, 5-întreruperea tratamentului datorită efectelor adverse.

Sistemul realizează predicții privind modul în care pacientul evoluează în funcție de tratamentul administrat [21]. Aceste predicții sunt deosebit de utile deoarece pe de o parte tratamentul hepatitei C este foarte scump, iar pe de altă parte pot apărea efecte adverse. Este deci foarte important a fi identificați acei pacienți care au șanse mari de a reacționa pozitiv la tratament, astfel încât ceilalți să fie protejați de un tratament fără beneficii.

Tipul de răspuns la tratament este așadar strâns corelat cu evoluția indicatorilor biologici TGP, TGO, GGT și ARN VHC. Aplicația este implementată pentru a oferi informații în acest sens. Utilizând o serie de rețele neuronale artificiale, se fac sugestii despre tendința de creștere, de scădere sau de staționare a valorilor celor patru indicatori biologici din trei în trei luni, pe parcursul celor 12 luni de tratament.

Această ramură a aplicației este realizată în Matlab, mediu care are un instrument specializat în dezvoltarea rețelelor neuronale. Sunt utilizate rețele neuronale de tip *feedforward*, cu algoritm de învățare *backpropagation*.

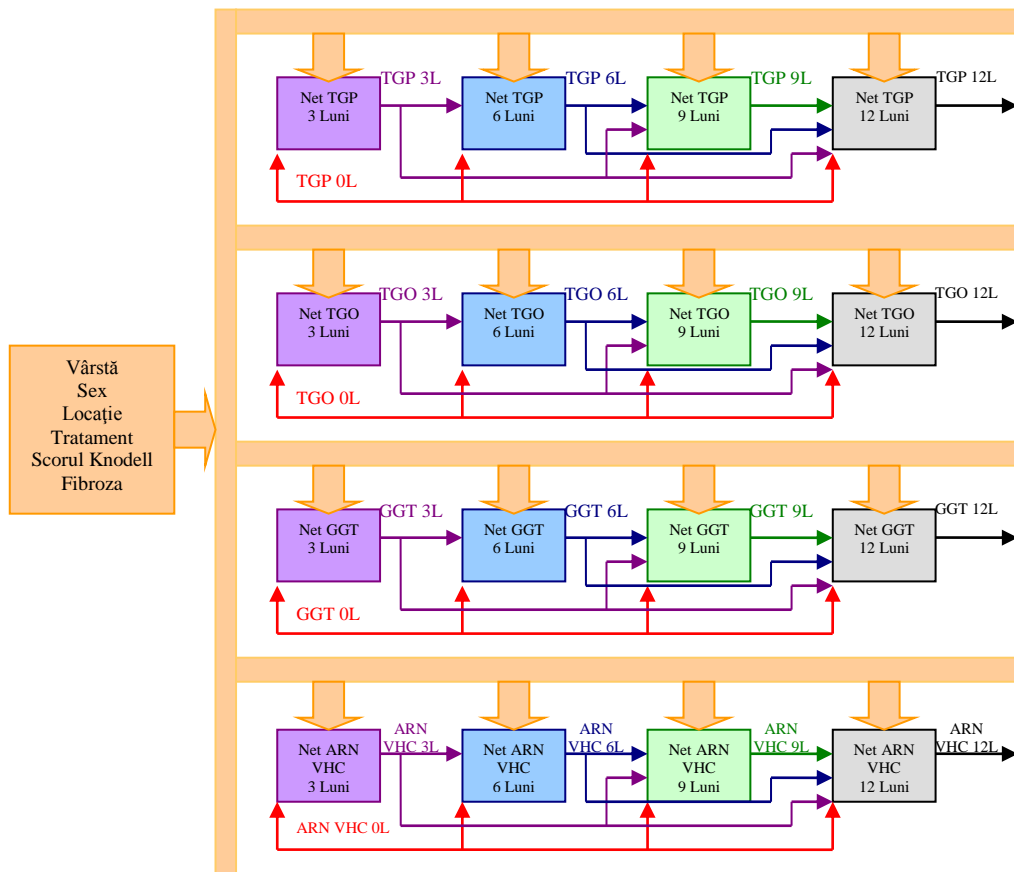


Figura 6.5 Arhitectura rețelei neuronale artificiale

În cazul de față sistemul a fost proiectat ca o rețea de rețele neuronale [23]. Fiecare rețea neuronală are un strat cu 10 neuroni ascunși, o ieșire și un număr variabil de intrări. Pentru fiecare din cei patru indicatori biologici studiați există patru straturi de rețele neuronale. Rețelele de pe primul strat primesc ca și date de intrare: vârsta pacientului, sexul, locația (rural/urban), schema tratamentului, răspunsul Knodell, scorul fibrozei hepatice precum și valoarea parametrului pentru care se face predicția la momentul inițial (înainte de începerea tratamentului). Toate aceste informații sunt introduse de utilizatorul sistemului. Aceste rețele au ca ieșire valoarea parametrului la 3 luni. Rețelele de pe straturile următoare au aceeași structură ca și cele de pe primul strat numai că au în plus ca și intrări ieșirile rețelelor omoloage de pe straturile inferioare; astfel se va ajunge ca rețele de pe ultimul strat să aibă în loc de șapte intrări (ca și rețelele de pe primul strat), zece (intrările inițiale și valorile indicatorilor biologici la 3, 6 și 9 luni de tratament). Figura 6.5 descrie arhitectura acestei rețele.

Avantajul acestei arhitecturi este că datele sunt prelucrate separat pentru fiecare indicator biologic. Dezavantajul constă în faptul că erorile se propagă prin sistem deoarece rezultatele rețelelor de pe primele niveluri (împreună cu erorile lor) sunt

folosite de rețelele de pe următoarele niveluri. Acest dezavantaj însă poate fi minimizat prin algoritmul de învățare.

Așa cum s-a arătat, rețeaua neuronală are o arhitectură fixă, antrenarea ei realizându-se prin modificarea ponderilor. Învățarea constă în două etape: inițializarea parametrilor și procesul iterativ de ajustare a lor. Așadar calitatea rețelei neuronale nu depinde doar de felul în care sunt modificate ponderile ei, ci și de valorile inițiale ale acestora. Din acest motiv, fiecare din cele 16 blocuri ale arhitecturii din figura 6.5 reprezintă cea mai bună rețea din 500 astfel de rețele create. Cele 500 de rețele sunt create și antrenate în fișierele cu denumirea *NetParamNL*, unde *Param* este unul din cei patru indicatori biologici, iar *N* reprezintă numărul de luni pentru care se face predicția (3, 6, 9 sau 12). Pentru a determina care este cea mai bună rețea, se folosește un set de pacienți test. Rețeaua cu acuratețea cea mai mare (din cele 500 create) este reținută într-un fișier cu numele *BestNetParamNL*. Dacă se dorește antrenarea altor rețele în speranța găsirii unora cu o acuratețe mai mare este suficientă rularea unuia dintre fișierele *NetParamNL*.

Una din problemele care apar destul de frecvent în procesul de antrenare a unei rețele neuronale, este supraantrenarea. Pentru a evita acest aspect, se va aplica un algoritm *backpropagation* puțin modificat.

Supraantrenarea este situația în care eroarea rețelei este mică pe setul de antrenare însă mare pentru date de intrare ce nu aparțin acestui set. Aceasta înseamnă că rețeaua nu are putere de generalizare.

Cauzele supraantrenării pot fi mai multe: număr prea mare de unități ascunse, volum mic al setului de antrenare, număr mare de epoci etc. Acestea fac ca rețeaua să modeleze inclusiv zgomotele din setul de antrenare reducând abilitatea rețelei de a generaliza pornind de la exemple. Nu pentru orice problemă oricare dintre elementele enumerate mai sus provoacă supraantrenare. Experimente numerice au arătat că un număr prea mare de epoci generează mai frecvent supraantrenare decât un număr mare de unități ascunse.

Atunci când cauza supraantrenării este numărul prea mare de epoci, o soluție simplă o reprezintă controlul numărului de epoci prin modificarea condiției de oprire. Aceasta se poate realiza prin a calcula atât eroarea pe setul de antrenare cât și eroarea pe un set de validare disjunct de cel de antrenare și de a opri antrenarea în momentul în care eroarea pe setul de antrenare începe să crească. Pentru a construi setul de validare, setul de informații cunoscute se divide în două seturi disjuncte. O tehnică clasică este cea a validării încrucișate („*cross - validation*”) caracterizată prin faptul că se construiește succesiv câte un set de validare prin extragerea a *k* elemente din setul de antrenare. La fiecare nouă construire a setului de antrenare se aleg alte *k* elemente. În felul acesta se evită prezența sistematică a acelorași elemente în setul de antrenare.

Acuratețea actuală a fiecărei rețele poate fi observată în tabelul 6.4. Rețelele pentru ARN VHC la 9 și 12 luni nu au putut fi implementate din cauza lipsei de date.

Tabelul 6.4 Acuratețea rețelei neuronale

Net TGP				Net TGO			
3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
94.40%	82.86%	78.26%	83.33%	91.94%	82.85%	95.65%	77.78%
Net GGT				Net ARN VHC			
3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
91.67%	85.71%	76.93%	82.73%	92.68%	80.00%	-	-

Analizând tendința evolutivă a celor patru indicatori biologici, un medic poate estima dacă pacientul va răspunde sau nu la un anumit tratament. Pentru a obține aceste informații, el trebuie să introducă o serie de date ale pacientului care vor fi interpretate de rețelele neuronale (figura 6.6).

Predictii hepatice - hepatita virala acuta C

Introduceti datele noului pacient

Varsta: 59-74 ani

Sex: Masculin

Locatia: Urban

Tratament aplicat: IFN 3ml

Scorul Knodell: 14

Fibroza hepatica: 3

TGP 0 luni: 5.306

TGO 0 luni: 3.543

GGT 0 luni: 1.266

ARN VHC 0 luni: 310939

Rezultate

Tgp-ul la 3 luni va inregistra o scadere fata de Tgp-ul de la 0 luni, Tgp-ul la 6 luni va inregistra o scadere fata de Tgp-ul de la 3 luni, Tgp-ul la 9 luni va inregistra o scadere fata de Tgp-ul de la 6 luni, Tgp-ul la 12 luni este egal cu Tgp-ul de la 9 luni

Tgo-ul la 3 luni va inregistra o scadere fata de Tgo-ul de la 0 luni, Tgo-ul la 6 luni este egal cu Tgo-ul de la 3 luni, Tgo-ul la 9 luni este egal cu Tgo-ul de la 6 luni, Tgo-ul la 12 luni va inregistra o crestere fata de Tgo-ul de la 9 luni

Ggt-ul la 3 luni va inregistra o scadere fata de Ggt-ul de la 0 luni, Ggt-ul la 6 luni este egal cu Ggt-ul de la 3 luni, Ggt-ul la 9 luni este egal cu Ggt-ul de la 6 luni, Ggt-ul la 12 luni va inregistra o crestere fata de Ggt-ul de la 9 luni

Arn Vhc-ul la 3 luni va inregistra o scadere fata de Arn Vhc-ul de la 0 luni, Arn Vhc-ul la 6 luni va inregistra o crestere fata de Arn Vhc-ul de la 3 luni. Comportarea Arn Vhc-ului la 9 si 12 luni nu poate fi determinata

Rezultat Anulare

Diagnostic utilizand tomografia computerizata

Analiza imaginilor

Figura 6.6 Evoluția indicatorilor biologici în cazul hepatitei C

6.2.4 Predicții pentru afecțiuni hepatice pe baza tomografiilor

Ficatul a reprezentat mereu o provocare pentru medicii radiologi datorită dificultății de a detecta modificările morfologice produse de o anumită boală [6]. Utilizarea unor procedee performante de obținere a imaginilor medicale, precum și a unor mecanisme de predicție și diagnoză conduc la înregistrarea unor rezultate încurajatoare în acest domeniu.

În orice moment al utilizării sistemului prezentat în lucrarea de față, acesta oferă posibilitatea de a obține diverse informații extrase din tomografia abdominală a pacientului prin acționarea butonului „Analiza imaginilor”. Așa cum se poate observa în figurile 6.3, 6.4 și 6.6, opțiunea analizării imaginilor este disponibilă în toate interfețele cu utilizatorul. Imagistica medicală joacă un rol foarte important în determinarea stării de sănătate a unui pacient, de aceea, sistemul este prevăzut și cu acest mijloc utilizat în diagnoză și predicție.

O tomografie computerizată este o succesiune de imagini reprezentând secțiuni transversale realizate asupra regiunii de interes (abdomenul, în cazul de față).

Deoarece prelucrarea imaginilor și extragerea unor informații din ele sunt operațiuni care consumă foarte mult timp s-a luat decizia de a se analiza doar una dintre secțiunile ce alcătuiesc tomografia abdominală a unuia pacient (este vorba de secțiunea în care ficatul se vede cel mai bine). Această imagine este supusă unei serii de operații care conduc în final la sugerarea unui diagnostic pe baza ei.

Mai întâi este executată o segmentare a imaginii, pentru a putea analiza ulterior doar regiunea ce conține ficatul. Această segmentare este realizată pe baza unui algoritm descris și implementat de Michael WASILWESKI la Universitatea din Waterloo [82].

Utilizatorul trebuie să introducă vârsta pacientului (figura 6.7) și apoi să aleagă fișierul care conține imaginea (figura 6.8).

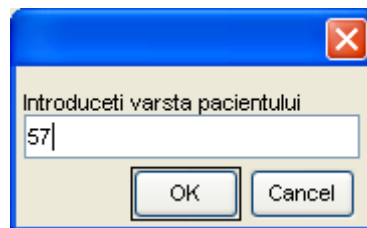


Figura 6.7 Fereastră de dialog pentru introducerea vârstei pacientului

Ulterior, prin două acționări ale mausului, trebuie să definească un cerc în zona regiunii de interes (figura 6.9). Pornind de la acest cerc, începe segmentarea. Pot fi afișate periodic imagini ale zonei segmentate (figura 6.10).

În final, din ultima imagine obținută cu ajutorul acestui algoritm, este extrasă porțiunea care conține doar ficatul (figura 6.11).

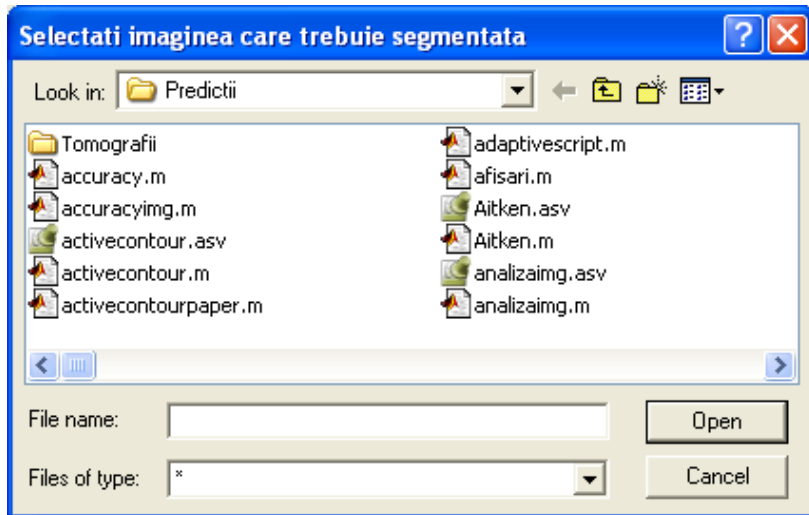


Figura 6.8 Selectarea imaginii care trebuie segmentată

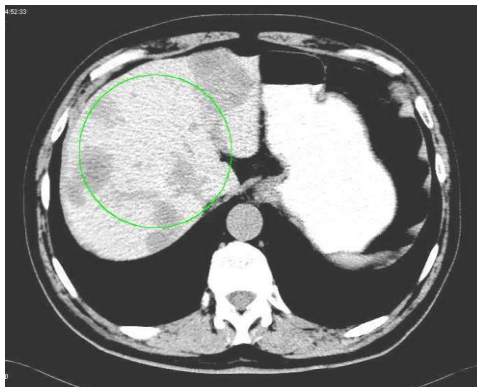


Figura 6.9 Descrierea unui cerc în regiunea de interes



Figura 6.10 Imagini obținute pe parcursul segmentării

Pe baza imaginii segmentate (figura 6.11) sunt calculate matricele de co-ocurență pentru 0, 45, 90 și 135 de grade, conform relațiilor descrise în paragraful 5.2.3. Se obțin astfel patru matrice, fiecare cu dimensiunea 256x256 reprezentând relațiile dintre pixelii imaginii segmentate. Din aceste matrice se extrag cele șase caracteristici ale texturii: energia, corelația, momentul, entropia, elementul maxim și contrastul (relațiile de calcul ale acestora se regăsesc în paragraful 5.2.3). Vor rezulta așadar 24 de proprietăți ale imaginii.

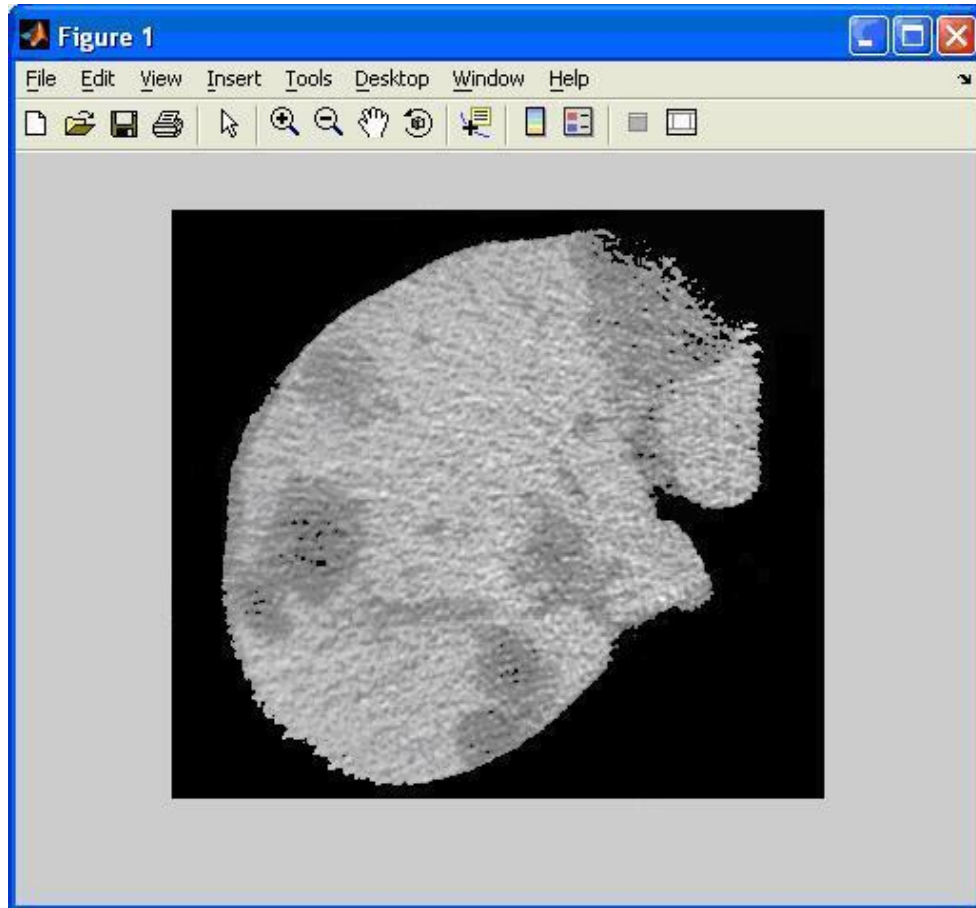


Figura 6.11 Regiunea de interes din cadrul tomografiei

Caracteristicile de textură reprezintă intrările unei rețele neuronale creată și antrenată pentru a oferi predicții în ceea ce privește afecțiunile hepatice. Au fost create de fapt 500 de rețele neuronale și a fost reținută cea cu acuratețea cea mai bună. Rețele sunt de tip *feedforward*, au 24 de intrări, un nivel ascuns care conține 10 neuroni și un nivel de ieșire care sugerează (prin intermediul unui cod) diagnosticul. Pentru antrenare s-a folosit algoritmul *backpropagation*.

Pacienții ale căror tomografii au fost analizate și folosite pentru antrenarea rețelelor neuronale pot fi împărțiți în patru categorii în funcție de diagnosticul pus de radiolog:

- ficat normal (cod 0)
- formațiuni chistice hepatice (cod 1)
- hepatomegalie (cod 2)
- steatoză hepatică (cod 3)

Rețeaua neuronală va sugera în care din aceste situații se află pacientul investigat (figura 6.12).

The screenshot shows a software application window titled "Predictii hepatice". The window is divided into two main panels: "Intrari" (Inputs) on the left and "Rezultat" (Result) on the right. In the "Intrari" panel, there are three dropdown menus: "AgHBs" set to "Pozitiv", "anti-VHD" set to "Pozitiv", and "anti-VHC" set to "Pozitiv". Below these is a "Rezultat" button. In the "Rezultat" panel, there is a "Detalii despre diagnostic" button. At the bottom of the window, there is a section titled "Diagnostic utilizand tomografia computerizata" with an "Analiza imaginilor" button and the text "Formatiuni chistice hepatice".

Figura 6.12 Predictii în afecțiunile hepatice utilizând tomografia computerizată

CAPITOLUL 7

CONCLUZII. CONTRIBUȚII ORIGINALE. PERSPECTIVE

Lucrarea de față este structurată pe șapte capitole, dintre care cele cinci de consistență sunt flancate de un capitol introductiv și de unul conclusiv. În cele ce urmează vor fi prezentate, pe de o parte obiectivele propuse pentru fiecare capitol, iar pe de altă parte realizările, concluziile conturate și direcțiile ulterioare de cercetare.

Capitolul 1, *INTRODUCERE. MOTIVAȚIE*, justifică alegerea temei de cercetare pentru studiile doctorale și oferă, în același timp, structura lucrării. Parcurgând această structura capitol cu capitol, introducerea reliefează un scurt rezumat al acestora, punând accent pe obiectivele conturate la începutul elaborării fiecăruia dintre ele. Ultima parte a tezei, cea de concluzii, reia fiecare capitol, punând în antiteză obiectivele propuse, cu cele realizate, ceea ce evidențiază sistematic aportul autoarei în fiecare fază a elaborării lucrării.

Capitolul 2, *CONSIDERAȚII ANATOMICE*, are 34 de pagini și este o monografie selectivă a bolilor ficatului în relație de cauzalitate directă cu antigenele specifice, precum și de efect imediat cu tratamentele indicate. Monografia a fost limitată selectiv la această structură, deoarece cu ajutorul ei este elaborată baza inițială de date care urmează a fi exploatată. Pe scurt, s-au urmărit:

- Anatomia ficatului (cu relevanță pentru patologie);
- Descrierea hepatitelor virale (cu accent pe cele de tip B, C și D);
- Afecțiuni hepatice evidențiate prin investigații imagistice.

Față de aceste obiective, s-au realizat următoarele:

- Descrierea anatomică, morfologică și funcțională, a ficatului;
- Studiul afecțiunilor majore ale ficatului cu clasificare în:
 - Atacuri virale (hepatite), cuprinzând descriere individuală, prelucrări statistice, metode de diagnoză, prevenție și combatere;
 - Formațiuni tumorale, cuprinzând descriere individuală, metode de investigare și de diagnoză.
- Interpretarea rezultatelor metodelor de investigare (analitice și imagistice).

În concluzie, obiectivele stabilite inițial au fost atinse în totalitate, rezultând suportul teoretic necesar populării secțiunii de cunoștințe primare a componentei de baze de date. Aportul autoarei consistă în parcurgerea bibliografică extensivă a 54 de titluri, majoritatea de dată recentă, acceptate pe scară largă de către comunitatea medicală.

Capitolul 3, *INTELIGENȚA ARTIFICIALĂ ÎN MEDICINĂ*, se întinde pe 19 pagini și este, de asemenea, un capitol de studiu bibliografic, dar cu exemplificări legate de afecțiunile hepatice. Rolul său este de a jalona metodele și algoritmi folosiți la exploatarea automată a cunoștințelor medicale și validați în practica actuală. Desigur că acesta este un domeniu extrem de vast, evidențiat și prin parcurgerea unei bibliografii de 9 titluri, majoritatea de referință în domeniu. Totuși, extragerea informațiilor s-a făcut, de asemenea, selectiv, pentru a servi strict scopurilor jalonate în capitolul precedent. Astfel, autoarea și-a propus:

- Evidențierea relației dintre inteligența artificială și medicină;
- Creionarea structurii aplicației (sistem expert având o bază complexă de date, conținând informații primare, exploatate prin mașini de inferență, precum și informații dinamice, exploatate cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale);
- Descrierea detaliată a mașinilor de inferență, urmând ca rețelele neuronale artificiale să fie tratate într-un capitol separat;
- Definirea bazei de date utilizată de inferența statistică.

Față de cele propuse, autoarea a realizat:

- Descriere exhaustivă a relației dintre inteligența artificială și medicină;
- Descrierea mașinilor de inferență folosite în sistemele expert:
 - Inferența logică;
 - Inferența statistică;
 - Inferența mixtă, bazată atât pe componente statistice, cât și logice.
- Corelarea noțiunilor prezentate în acest capitol cu aspectele morfologice, funcționale și patologice ale ficatului, descrise în capitolul al doilea;
- Proiectarea și popularea componentei bazei de date care conține pacienți infectați cu virusul hepatitei B, componentă ce reprezintă populația statistică aflată la dispoziția mecanismelor de inferență.

În concluzie, obiectivele propuse au fost atinse în totalitate, selecția bibliografică răspunzând direcțiilor trasate în capitolul anterior și constituindu-se în suportul teoretic necesar implementării părții bazate pe inferență a sistemului expert. Contribuția originală a autoarei se reflectă tocmai în această decantare informațională, din literatura universală, a celor mai potrivite unelte pentru implementarea practică a scopului urmărit, precum și în definirea structurii bazei de date ce reprezintă suportul inferenței statistice.

Capitolul 4, *REȚELE NEURONALE ARTIFICIALE*, se întinde pe 20 de pagini și este, la rândul său, un capitol de extragere bibliografică a paradigmelor relevante pentru atingerea scopului practic al lucrării. Cele 13 titluri bibliografice au fost parcurse cu tenacitate, rezultând suportul didactico-informațional al celei de a doua componente majore a sistemului expert, anume exploatarea euristică cu ajutorul rețelelor neuronale artificiale. Mai precis, obiectivele urmărite au fost:

- Clarificarea principalelor noțiuni legate de calculul bazat pe rețele neuronale artificiale:

- Neuronul biologic și modelarea sa artificială;
 - Funcțiile de transfer ale neuronului modelat;
 - Arhitecturi stabile ale rețelelor neuronale artificiale și metode de antrenament ale acestora.
- Aplicații medicale verificate ale rețelelor neuronale artificiale (atât în plan general, cât și în plan concret, în imagistica medicală a ficatului);
 - Definirea unei baze de date care să constituie suportul utilizat pentru antrenarea rețelelor neuronale artificiale.

Față de cele propuse, autoarea a realizat:

- Fundamentarea teoretică a bazelor calculului neuronal, cu descrierea neuronului biologic, cu descrierea modelării sale artificiale, cu menționarea și explicarea funcțiilor sale de transfer, precum și cu, la nivel superior, prezentarea arhitecturilor complexe de rețele neuronale și a metodelor de „educare” a acestora;
- Trecerea extinsă în revistă a arhitecturilor de rețele neuronale artificiale, folosite în medicină (după o trecere în revistă a folosirii lor în diverse ramuri ale medicinei, se pune accentul pe utilizarea rețelelor neuronale artificiale în domeniul imagisticii medicale).
- Realizarea unei baze de date conținând informații legate de infecția cu virusul hepatitei B, tratamentul și evoluția pacienților. Această bază de date este utilizată în antrenarea rețelelor neuronale.

În concluzie, toate obiectivele de documentare au fost atinse, rezultând compendiul științific necesar implementării aplicative a componentei euristice a sistemului expert. Contribuția autoarei la redactarea acestui capitol se regăsește în parcurgerea și extragerea selectivă a paradigmelor, arhitecturilor și a metodelor de implementare pentru calculul neuronal, raportat strict la necesitățile aplicației care face obiectul acestei lucrări, precum și în structurarea și popularea bazei de date folosită în procesul de învățare a rețelelor neuronale.

Capitolul 5, *IMAGISTICA MEDICALĂ – TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ*, se dezvoltă pe 29 de pagini, fiind ultimul dintre cele de suport bibliografic. Cele 8 titluri ale bibliografiei de dată recentă creează, prin aportul de selecție și de procesare al autoarei, o expunere clară, la obiect, a imagisticii medicale, legată de investigațiile ficatului bolnav. Astfel, obiectivele luate în considerare sunt:

- Realizarea tomografiei computerizate asupra ficatului și evidențierea avantajelor oferite de această metodă imagistică;
- Trecerea în revistă a tehnicilor de postprocesare a imaginilor:
 - Fundamente matematice;
 - Filtre;
 - Evaluare semantică.

În raport cu obiectivele propuse, autoarea reușește să concretizeze următoarele:

- Extragerea din bibliografie a principalelor aplicații și beneficii ale tomografiei computerizate, precum și modalitatea de realizare a examenului CT asupra ficatului;
- Postprocesarea imaginilor, astfel încât să poată fi prelucrate automat, fără echivoc, în scopul corelării, cu acuratețe cât mai mare, dintre investigația imagistică și patologia hepatică:
 - Evidențierea aparatului matematic folosit în prelucrarea imaginilor;
 - Ridicarea calității imaginilor la un nivel interpretabil de către analizoarele semantice automate;
 - Analiza imaginilor (prin segmentare, descriere, etichetare), precum și sinteza lor (reconstrucție, identificarea tumorilor).

În concluzie, autoarea atinge toate obiectivele propuse în cadrul acestui capitol, reușind să sintetizeze setul de cunoștințe care va popula zona bazei de date a sistemului expert, destinată a fi exploatată euristic, cu ajutorul rețelei neuronale artificiale. Contribuția personală este sinteza bibliografică făcută cu strictețe și acuratețe pentru a răspunde cerințelor de implementare descrise pe larg în capitolul următor, precum și determinarea principalelor caracteristici ale imaginilor care vor fi stocate în baza de date.

Capitolul 6, *SISTEM EXPERT UTILIZAT PENTRU DETECȚIE ȘI PREDICȚIE ÎN CAZUL HEPATITELOR VIRALE* și se extinde pe 33 de pagini. Descrie în amănunt implementarea practică a unui sistem expert destinat diagnozei și tratamentului bolilor hepatice, pe baza noțiunilor și paradigmatelor relevante, extrase din bibliografie și sistematizate coerent în capitolele anterioare. Soluția avută în vedere de către autoare constă într-o bază multifuncțională de date, exploatată de către două mecanisme importante. Unul este reprezentat de mașinile de inferență, iar al doilea este reprezentat de rețelele neuronale artificiale. Mașinile de inferență se împart în două mari categorii: de inferență logică și de inferență statistică. Mecanismul de inferență logică, determinist prin definiție, analizează datele provenite de la marcheri (analize specifice bolilor ficatului). Aplicând algoritmi clasici de forma *Dacă → atunci → în caz contrar*, inferența logică sugerează utilizatorului sistemului expert diagnosticul potrivit (hepatita B, B+D sau C).

Având în vedere că atât diagnosticul, cât și tratamentul hepatitei B variază semnificativ de la individ la individ și de la un moment de timp la altul, se impune ca ieșirea respectivă a inferenței logice să fie prelucrată suplimentar cu ajutorul inferenței statistice. Astfel, medicul specialist va obține, pe lângă sugestia de diagnostic și de tratament, o imagine statistică asupra distribuției acestora pe un lot standard de pacienți, pentru a-l ajuta să facă o predicție mai pertinentă asupra evoluției bolii.

În cazul în care inferența logică indică hepatita de tip C, se preferă utilizarea rețelelor neuronale artificiale pentru detalierea indicației, în sensul arătat mai sus, deoarece acest tip de hepatită este de dată mai recentă, iar cercetările privitoare la ea sunt încă în desfășurare. Ca atare, pe măsură ce numărul de cazuri va crește, este posibil ca însăși statistica să sufere modificări și, implicit, concluziile desprinse din aceasta. Tot rețele neuronale sunt utilizate și în scopul realizării de predicții raportate la afecțiunile hepatice care pot fi detectate prin metode imagistice.

Pe scurt, obiectivele propuse în cadrul acestui capitol au fost:

- Crearea structurii unei baze multifuncționale de date, capabilă să găzduiască atât date primare despre pacienți (identificare, anamneză, simptome, diagnostic prezumtiv, analize, investigații imagistice), cât și date secundare (diagnostic definitiv, tratament, evoluția bolii, controale periodice);
- Crearea unei mașini de inferență, cu o componentă logică (deterministă) și o componentă statistică, cu scopul de a stabili un diagnostic pe baza datelor primare și, respectiv, de a releva distribuția statistică a evoluției hepatitei virale B, pe baza datelor secundare;
- Crearea unui sistem de rețele neuronale artificiale, care:
 - să exploateze baza de date și să sugereze distribuții ale succesului tratamentelor pe baza unui număr de cazuri considerat momentan neconcludent (cu alte cuvinte, să permită adaptarea rapidă a programului în cazul unor mutații de virus, a apariției unor noi forme ale bolilor hepatice, precum și adaptarea dinamică a datelor statistice o dată cu creșterea numărului de cazuri studiate și tratate);
 - să analizeze imaginile obținute în urma investigațiilor imagistice și să recunoască formele specifice unor afecțiuni sau tumori;
 - să analizeze baza de date și să încerce evidențierea unor coincidențe semnificative în cazurile atipice (altfel spus, să fie o unealtă eficientă de cercetare în cazul apariției unor noi forme de manifestare a bolilor hepatice);
- Designul interfeței utilizator, astfel încât să fie intuitivă din punct de vedere medical.

Pentru implementare s-au folosit inițial date reale, adunate de la aproximativ 400 de pacienți (165 de cazuri pentru hepatita B, 193 de cazuri pentru hepatita C și 50 pentru imagistică), urmând ca prin exploatare numărul de cazuri să crească. Cazurile analitice au fost obținute prin bunăvoința ș.l.dr.med. Andreea DRĂGULESCU și conf.dr.med. Emilia NICOARĂ, din experiența Clinicii de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență, Timișoara și a Clinicii de Boli Infecțioase a Spitalului Clinic nr. 4 „Victor BABEȘ”, Timișoara, iar cazurile imagistice au fost selecționate în cadrul Bazei de Cercetare cu Utilizatori Multipli — Centrul de Modelare a Intervențiilor Chirurgicale asupra Scheletului Uman, Timișoara, prin bunăvoința prof.univ.dr.ing. Doina DRĂGULESCU. În concluzie, obiectivele realizate au fost următoarele:

- A fost creată baza multifuncțională de date, conform obiectivului propus;
- Au fost implementate mecanismele de inferență logică (pentru diagnosticarea hepatitelor B, B+D și C) și de inferență statistică (pentru predicții în ceea ce privește evoluția hepatitei B), conform obiectivului propus;
- A fost creată o structură de rețele neuronale artificiale, cu următoarele capacități:
 - Realizarea de predicții raportate la evoluția indicatorilor biologici specifici hepatitei C (TGP, TGO, GGT și ARN VHC), în funcție de tratamentul aplicat; predicțiile se realizează cu o frecvență de trei luni, pentru o perioadă totală de douăsprezece luni;

- Detectarea unor afecțiuni hepatice prin analiza principalelor caracteristici ale texturii imaginilor medicale obținute prin tomografiere.
- A fost dezvoltată o interfață cu utilizatorul care are un design intuitiv, ușor de urmărit de către medicul specialist, cu o ergonomie crescută a transmiterii informațiilor.

Ca observații, se pot menționa următoarele:

- Nu a fost tratat cazul hepatitei A deoarece incidența acestei boli este în continuă și abruptă scădere, practic nemişcându-se cazuri recente (datorită existenței unui vaccin, a creșterii nivelului de igienă a populației, precum și a îmbunătățirii mecanismelor de control sanitar veterinar). În plus, nu se cunosc cazuri de cronicizare ci de formă prelungită, cel mult (rarisim). Nu în ultimul rând, se poate menționa că hepatita A se vindecă și de la sine, fără sechele.
- Cazul hepatitei B+D, deși avut în vedere la elaborarea sistemului expert, este limitat doar la nivelul ieșirii mecanismului de inferență logică. Atât prelucrarea statistică, cât și cea neuronală au fost inhibate, datorită lipsei cazisticii impuse de protocoalele în vigoare. De altfel, și cazurile menționate mai sus reprezintă rezultatul selecției atente și consecvente, conform protocoalelor acceptate, a peste 500 de dosare ale pacienților.
- Cazul hepatitei B+C nu a fost încă implementat, în ciuda incidenței crescânde și deznodămintelor adeseori tragice, deoarece este de dată mai recentă decât momentul începerii studiului de față.
- Deși necesară și prevăzută ca obiectiv inițial, popularea bazei de date cu informații secundare despre cazurile tratate a fost temporar suspendată. Acest lucru inhibă automat euristica rețelelor neuronale artificiale, privându-l pe utilizator de un important instrument de cercetare. Implementarea nu reprezintă deloc o dificultate pentru inginer, dar poate constitui o importantă sursă de erori pentru medic. Ca atare, această funcție va fi activată numai după validarea sa experimentală, în strânsă colaborare cu medicii specialiști și în conformitate cu uzanțele general acceptate în lumea medicală.
- Analiza automată a investigațiilor imagistice este limitată momentan la maximum o secțiune. Deși ar fi de dorit să se analizeze mai multe secțiuni succesive (minimum 5), acest lucru conduce la timpi de prelucrare excesiv de mari, ceea ce ar face impropriu utilizarea în timp real a sistemului expert.

Analizând comparativ obiectivele propuse, cele realizate, precum și observațiile desprinse, apar ca necesare următoarele direcții de cercetare ulterioară:

- Obținerea de cazuri complet investigate și documentate, conform protocoalelor în vigoare, pentru hepatitele nestudiate (B+D, B+C etc.), eventual prin programe de colaborare internațională;
- Efectuarea unui studiu comprehensiv, sub stricta conducere și supraveghere a medicilor specialiști, a comportamentului euristic al rețelelor neuronale artificiale, peste o bază dinamică de date, populată continuu cu noi cazuri. Ca efect secundar, dar nu mai puțin important, și inferența statistică ar beneficia de pe urma actualizării permanente a bazei de date.

- Optimizarea și, eventual, paralelizarea algoritmilor de prelucrare automată a investigațiilor imagistice astfel încât analiza a minimum 5 secțiuni succesive să nu dureze mai mult de 15 minute. În prezent, cu dotarea avută la îndemână și cu soluțiile tehnice folosite, prelucrarea automată a unei secțiuni durează aproximativ 40 de minute (în funcție de imagine).

Drept concluzie finală, se poate menționa că sistemul expert rezultat întrunește caracteristicile unui astfel de sistem, oferă fiabilitatea, siguranța și disponibilitatea cerute de o aplicație medicală și elimină hazardul generat de date incomplete (arhitectura sistemului expert nu permite inferenței statistice și euristicii neuronale să acționeze decât asupra ieșirii inferenței logice și nicidecum direct, asupra bazei de date). Totuși, în ciuda noutății absolute a unui sistem expert atât de complex, el este susceptibil a suferi de „bolile copilăriei”, inerente oricărui demers, fie ingineresc, fie de altă natură. Cercetări ulterioare pentru validare și dezvoltare sunt imperios necesare, dar beneficiul obținut în reducerea riscului erorii umane în actul medical, în accesul mai larg al pacienților la expertiza de vârf, în telemedicină, în cercetarea medicală de avangardă, în educația medicală de specialitate, în clasificarea relațională a afecțiunilor hepatice etc. este mult prea important pentru ca aceste eforturi să fie ignorate. Fie și numai pentru salvarea vieții unui singur pacient, eforturile depuse la elaborarea acestei lucrări vor fi pe deplin răsplătite.

BIBLIOGRAFIE

- [1] **ALBU A., DRĂGULESCU A.:** *Sisteme expert pentru diagnosticarea hepatitelor virale B, C si B+D*, Journal of Politehnica University Timișoara, mai 2002, 47(61), pp. 1-6, ISSN 1224-6077
- [2] **ALBU A., DRĂGULESCU A.:** *The importance of using statistical methods in medicine*, The VII Symposium „Acustica și vibrațiile structurilor mecanice; Biomecanica”, mai 2003, pp. 177-182, ISBN 973-625-065-2
- [3] **ALBU A.:** *Statistical and logical inference in medicine*, CSCS15 – Proceedings of the 15th International Conference on Control Systems and Computer Science, 25 – 27 mai , 2005, București, România, vol. 1, pp. 181-184, ISBN 973-8449-89-8, 973-8449-90-1
- [4] **ALBU A., DRĂGULESCU A.:** *Medical Diagnosis using Artificial Neural Networks*, Proceedings of the XI-th International Conference on Vibration Engineering, vol. 50(64), pp.1-4, Timișoara, 2005
- [5] **ALBU A., DRĂGULESCU A., MENYHARDT K.:** *Medical Predictions in Hepatitis Infection*, Proceedings of the European Federation for Medical Informatics Special Topic Conference, aprilie 6-8, 2006, Timișoara, Romania, pp. 227-229, ISBN 3-89838-072-6 (Aka), ISBN 1-58603-614-9 (IOS Press), ISBN 973-625-303-1 (Editura Politehnica)
- [6] **ALBU A., DRĂGULESCU D., UNGUREANU L.:** *Decision Support System for Liver's Morphological Changes Detection using Images Processing*, CONTIO6 – The 7th International Conference on Technical Informatics, 8-9 iunie 2006, Timișoara, Romania, vol. 1, pp. 235-238, ISBN 978-973-625-319-5
- [7] ALTER M.J.: *Prevention of spread of hepatitis C*, Hepatology, 36:S93-S98, 2002
- [8] ANTONISHYN N.A., AST V.M., McDONALD R.R., CHAUDHARY R.K., LIN L., ANDONOV A.P., HORSMAN G.B.: *Rapid genotyping of hepatitis C virus by primer-specific extension analysis*, J Clin Microbiol, 43:5158-5163, 2005
- [9] BATTEGAY M., SIMPSON L.H., HOOFNAGLE J.H., SALLIE R., Di BISCEGLIE A.M.: *Elimination of hepatitis delta virus infection after loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic delta hepatitis*, J Med Virol, 44:389-392, 1994

- [10] BORLOTTI F., Di MARCO V., VAJRO P., CRIVELLARO C., ZANCAN L., NEBBIA G. et al.: *Long-term evolution of chronic delta hepatitis in children*, J Pediatr, 122:736–738, 1993
- [11] BORGHESIO E., ROSINA F., SMEDILE A., LAGGET M., NIRO M.G., MARINUCCI G. et al.: *Serum immunoglobulin M antibody to hepatitis D as a surrogate marker of hepatitis D in interferon-treated patients and in patients who underwent liver transplantation*, Hepatology, 27:873–876, 1998
- [12] *British Liver Trust*, www.britishlivertrust.org.uk
- [13] CASEY J.L., NIRO G.A., ENGLE R.E., VEGA A., GOMEZ H., McCARTHY M. et al.: *Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F*, J Infect Dis., 174:920-926, 1996
- [14] *Cancer Group Institute*, www.cancergroup.com
- [15] CHEN P.J., CHEN D.S., CHEN C.R., CHEN Y.Y., CHEN H.M., LAI M.Y. et al.: *Delta infection in asymptomatic carriers of hepatitis B surface antigen: low prevalence of delta activity and effective suppression of hepatitis B virus replication*, Hepatology, 8:1121–1124, 1988
- [16] *Canadian Liver Foundation*, www.liver.ca
- [17] COHEN and POWDERLY: *Infectious diseases*, 2nd ed., Elsevier, 2004
- [18] *Computed Tomography Imaging (CT scan, CAT scan)*, 2000, <http://imaginis.com/ct-scan>
- [19] Di BISCEGLIE A.M., MARTIN P., LISKER-MELMAN M., KASSIANIDES C., KORENMAN J., BERGASA NV. et al.: *Therapy of chronic delta hepatitis with interferon alfa-2b: pilot study conducted at NIH*, J Hepatol, 11:S151–S154, 1990
- [20] DRĂGULESCU A., **ALBU A.**: *Contribuții asupra identificării modificărilor morfologice ale ficatului în diagnosticarea hepatitelor prin examen CT*, Journal of Politehnica University Timișoara, 3: 37-42, 2002
- [21] DRĂGULESCU A., **ALBU A.**: *Prediction of Treatment Response in Chronic Infection with Hepatitis C Virus*, Proceedings of the XI-th International Conference on Vibration Engineering , Timișoara, September 27-30, 2005, vol.50(64), pp. 15-18, ISSN 1224-6077
- [22] DRĂGULESCU A.: *Contribuții privind eficiența unor sisteme expert în diagnosticul și prognosticul hepatitelor virale B și C*, Teză de doctorat, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor BABEȘ”, Timișoara, ianuarie, 2006

- [23] DRĂGULESCU A., **ALBU A.**, GAVRILUJĂ C., FILIP Ș., MENYHARDT K.: *Prognosis and Diagnosis in Hepatitis C using Expert Systems and Statistical Analyses*, SACI 2006 – 3rd Romanian-Hungarian Joint Symposium on Applied Computational Intelligence, Timisoara, Romania, 25-26 May, 2006, pp. 436-444, ISBN 963 7154 46 9
- [24] EGMONT-PETERSENA M., DE RIDDERB D., HANDELSC H.: *Image processing with neural networks—a review*, Pattern Recognition 35, The Journal of the Pattern Recognition Society, 2279–2301, 2002
- [25] FARCI P., GERIN J.L., ARAGONA M., LINDSEY I., CRIVELLI O., BALESTRIERI A. et al.: *Diagnostic and prognostic significance of the IgM antibody to the hepatitis delta virus*, J Am Med Assoc, 255:1443–1446, 1986
- [26] FATTOVICH G., GIUSTINA G., CHRICTENSEN E., PANTALENA M., ZAGNI I., REALDI G. et al.: *Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B*, The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut, 46:420–426, 2000.
- [27] FRIED M.W., LAU G.K., PIRATVISUTH T., LUO K.X., CHOW W.C., PAIK S.W., et al. *Greater viral suppression with lamivudine±peg interferon alfa-2a does not translate into improved rates of sustained HBeAg seroconversion: results from a large multinational study*. J Hepatol, 42(suppl2):A488, 2005
- [28] GERLICH W.H.: *Diagnostic problems caused by HbsAg mutants – a consensus report of an expert meeting*, Intervirology, 47:310-313, 2004
- [29] HADZIYANIS S., TASSOPOULOS N., HEATHCOTE E.J., CHANG T.T., KITIS G., RIZZETTO M. et al, *For the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HbeAg-negative chronic hepatitis B*, N Engl J Med., 352:2673-2681, 2005
- [30] HAGAN M.T., DEMUTH H.B., BEALE M.H., *Neural Network Design*, Boston, MA: PWS Publishing, 1996
- [31] HE L.F., FORD E., PURCELL R.H., LONDON W.T., PHILLIPS J., GERIN J.L.: *The size of the hepatitis delta agent*, J Med Virol, 27:31–33, 1989
- [32] HNATYSZYN H.J.: *Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes*, Antivir Ther., 10:1-11, 2005
- [33] HORSMANS Y., BRENARD R., STAERKEL P. et al.: *Tolerability and immunogenicity of HCV E1 therapeutic vaccination in patients with chronic hepatitis C on interferon plus ribavirin*, J Hepatol., 42:A568, 2005
- [34] ILAN Y., KLEIN A., TAYLOR J., TUR-KASPA R.: *Resistance of hepatitis delta virus replication to interferon alpha treatment in transfected human cells*, J Infect Dis, 166:1164–1166, 1992

- [35] IOSIF D.: *Sinteza inteligenței artificiale pe baza interacțiunii prin vedere a robotului cu mediul*, Teză de doctorat, Timișoara, 1999
- [36] JEROME K.R., GRETCH D.R.: *Laboratory approaches to the diagnosis of hepatitis C virus infection*, *Minerva Gastroenterol Dietol*, 50:9-20, 2004
- [37] KARKANIS S., MAGOULAS G.D., THEOFANOUS N.: *Image Recognition and Neural Networks: Intelligent Systems for the Improvement of Imaging Information*, *Minimal Invasive Therapy and Allied Technologies*, vol. 9, pp. 225-230, 2000
- [38] KARKANIS S.A., IAKOVIDIS D.K., MAROULIS D.E., MAGOULAS G.D., THEOFANOUS N.G.: *Tumor recognition in endoscopic video images using Artificial Neural Networks Architectures*, Ed. Los Alamitos, CA: IEEE Press, 2000
- [39] KUWADA S.K., PATEL V.M., HOLLINGER F.B., LIN H.J., YARBOUGH P.O., WIESNER R.H. Et al.: *Non-A, non-B fulminant hepatitis is also non-E and non-C*, *Am J Gastroenterol*, 89:57-61, 1994
- [40] LAU G.K., PIRATVISUTH T., LUO K.X., MARCELLIN P., THONGSAWAT S., COOKSLEY G. et al: *For the Peginterferon Alfa-2a HbeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HbeAg-positive chronic hepatitis B*, *N Eng J Med.*, 352:2682-2695, 2005
- [41] LAU G.K., PIRATVISUTH T., LUO K.X., MARCELLIN P., THONGSAWAT S., COOKSLEY G, et al. *Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B*. *N Engl J Med*. 2005. 352:2682-95.
- [42] LAVANCHY D.: *Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures*, *J Viral Hepat*, 11:97-107, 2004
- [43] Le GAL F., GORDIEN E., AFFOLABI D., HANSLIK T., ALLOUI C., DENY P. et al.: *Quantification of Hepatitis Delta Virus RNA in Serum by Consensus Real-Time PCR Indicates Different Patterns of Virological Response to Interferon Therapy in Chronically Infected Patients*, *J Clin Microbiol*, 43(5):2363-2369, May 2005
- [44] *Liver Cancer Network*, www.livercancer.com
- [45] LIN S., ARCANGEL P., MEDINA-SELBY A., COIT D., NG P., NGUYEN S. et al.: *Design of novel conformational and genotype-specific antigens for improving sensitivity of immunoassays for hepatitis C virus-specific antibodies*, *J Clin Microbiol*, 43:3917-3924, 2005
- [46] LOK A.S., HUSSAIN M., CURSANO C., MARGOTTI M., GRAMENZI A.,

- GRAZI G.L. Et al.: *Evolution of hepatitis B virus polymerase gene mutations in hepatitis B e antigen-negative patients receiving lamivudine therapy*, *Hepatology*, 32:1145-1153, 2000
- [47] MACAGNO S., SMEDILE A., CAREDDA F., OTTOBRELLI A., RIZZETTO M.: *Monomeric (7S) immunoglobulin M antibodies to hepatitis delta virus in hepatitis type D*, *Gastroenterology*, 98:1582-1586, 1990
- [48] MADEJON A., COTONAT T., BARTOLOME J., CASTILLO I., CARRENO V.: *Treatment of chronic hepatitis D virus infection with low and high doses of interferon-alpha 2a: utility of polymerase chain reaction in monitoring antiviral response*, *Hepatology*, 19:1331-1336, 1994
- [49] MAIELLARO P.A., COZZOLONGO R., MARINO P., *Artificial Neural Networks for the Prediction of Response to Interferon Plus Ribavirin Treatment in Patients with Chronic Hepatitis C*, *Current Pharmaceutical Design*, 10:2101-2109, 2004
- [50] MARCELLIN P., LAU G.K., BONINO F., FARCI P., HADZIZANNIS S., JIN R., et al.: *Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B*. *N Engl J Med*. 351:1206-17, 2004
- [51] MARCELLIN P., CHANG T., LIM S., SIEVERT W., TONG M., ARTERBURN S. et al.: *Increasing serologic, virologic, and biochemical response over time to adefovir dipivoxil 10mg in HbeAg+ chronic hepatitis B patients*, *J Hepatol*, 42(suppl2):A73, 2005
- [52] McCARTHY J.: *What is Artificial Intelligence?*, Computer Science Department, Stanford University, 2004
- [53] NAVASCUES C.A., RODRIGUEZ M., SOTORRIO N.G., SALA P., LINAREZ A., SUAREZ A. et al.: *Epidemiology of hepatitis D virus infection: changes in the last 14 years*, *Am J Gastroenterol*, 90:1981-1984, 1995
- [54] NEVENS F., ROSKAMS T., Van VLIERBERGHE H., HORSMANS Y., SPRENGERS D., ELEWAUT A. et al.: *A pilot study of therapeutic vaccination with envelope protein E1 in 35 patients with chronic hepatitis C*, *Hepatology*, 38:1289-1296, 2003
- [55] NIEDERMAYER, D.: *An Introduction to Bayesian Networks and their Contemporary Applications*, www.niedermayer.ca/papers/bayesian/bayes.html
- [56] NIRO G.A., ROSINA F., RIZZETTO M.: *Treatment of hepatitis D. Clinical update*, *J Viral Hepat.*, 12:2-9, 2005
- [57] NIRO G.A., CASEY J.L., GRAVINESE E., GARRUBBA M., CONOSCITORE P., SAGNELLI E. et al.: *Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus:*

- molecular evidence*, J Hepatol, 30:564–569, 1999
- [58] NORDER H., COUROUCE A.M., COURSAGET P., ECHEVARRIA J.M., LEE S.D., MUSHAHWAR I.K. Et al.: *Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HbsAg subtypes*, Intervirology, 47:289-309, 2004
- [59] PAPIK K., MOLNAR B., SCHAEFER R., DOMBOVARI Z., TULASSAY Z., FEHER J.: *Application of neural networks in medicine – a review*, Med Sci Monit, 4(3):538-546, 1998
- [60] PODGORELEC V., KOKOL P.: *Self-Adapting Evolutionary Decision Support Model*, Proceedings of the 1999 IEEE International Symposium on Industrial Electronics ISIE'99, pp. 1484-1489, Bled, Slovenia, IEEE Press, 1999.
- [61] PRIȘCĂ M.: *Hepatita B – modalități evolutive*, Editura MIRADOR, Arad, 2003, ISBN 973-8484-06-5
- [62] REED K.E., RICE C.M.: *Molecular characterization of hepatitis C virus*, Reesink HW (ed.) Hepatitis C Virus, 2nd ed. Basel: Karger, 62: 1±37, 1998
- [63] REXHEPI A., ROSENFELD A., MOKHTARIAN F.: *Extracting Boundaries from Images by Comparing Cooccurrence Matrices*, Proceedings of the VII-th Digital Image Computing: Techniques and Applications, 10-12 Dec. 2003, Sydney
- [64] RIZZETTO M., VERME G., RECCHIA S., BONINO F., FARCI P., ARICO S. et al.: *Chronic hepatitis in carriers of hepatitis B surface antigen, with intrahepatic expression of the delta antigen. An active and progressive disease unresponsive to immunosuppressive treatment*, Ann Intern Med, 98:437–441, 1983
- [65] RIZZETTO M., HADZIYANNIS S., HANSSON B.G., TOUKAN A., GUST I.: *Hepatitis delta virus infection in the world, epidemiological patterns and clinical expression*, Gastroenterol Int, 5:18–32, 1992
- [66] ROLFE K.J., ALEXANDER G.J., WREGHITT T.G., PARMAR S, JALAL H., CURRAN M.D.: *A real-time Taqman method for hepatitis C virus genotyping*, J Clin Virol, 34:115-121, 2005
- [67] ROSINA F., CONOSCITORE P., CUPPONE R., ROCCA G., GIULIANI A., COZZOLONGO R. et al.: *Changing pattern of chronic hepatitis D in Southern Europe*, Gastroenterology, 117:161–166, 1999
- [68] SAKUGAWA H., NAKASONE H., NAKAYOSHI T., KAWAKAMI Y., YAMASHIRO T., MAESHIRO T. et al.: *Hepatitis B virus concentrations in serum determined by sensitive quantitative assays in patients with established chronic hepatitis delta virus infection*, J Med Virol, 65:478–484, 2001

-
- [69] SALIM N.: *Medical diagnosis using neural networks*, Faculty of Information Technology, University Utara Malaysia, Sintok, Kedah, 2004
- [70] SALLIE R., SILVA A.E., PURDY M., SMITH H., McCAUSTLAND K., TIBBS C. et al.: *Hepatitis C and E in non-A non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study*, 20:580-588, J Hepatol, 1999
- [71] SARACCO G., ROSINA F., BRUNETTO M.R., AMOROSO P., CAREDDA F., FARCI P. et al.: *Rapidly progressive HbsAg-positive hepatitis in Italy. The role of hepatitis delta virus infection*, J Hepatol, 5:274-281, 1987
- [72] SCHWARTZ G.: *Hippocrates Revisited*, Einstein J. Biol. Med., 21:33-34, 2004
- [73] SHOUVAL D., SENTURK H., GISH R.G. Et al.: *Entecavir (ETV) demonstrates consistent responses throughout baseline demographic subgroups for the treatment of nucleoside-naïve, HbeAg+ and HbeAg- patients with chronic hepatitis B*, J Hepatol, 42(suppl2):A529, 2005
- [74] SMEDILE A., ROSINA F., SARACCO G., CHIABERGE E., LATTORE V., FABIANO A. et al.: *Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D*, Hepatology, 13: 413-416, 1991
- [75] SORDO M.: *Introduction to Neural Networks in Healthcare*, Open Clinical: Knowledge Management for Medical Care, Harvard, 2002
- [76] The Statistics Homepage: *Neural Networks*,
www.statsoftinc.com/textbook/stathome.html
- [77] STANCIU A., UNGUREANU L., **ALBU A.**: *Utilizarea calculatoarelor*, Editura POLITEHNICA, Timișoara, 2004, ISBN 973-625-179-9
- [78] STERGIU C., SIGANOS D.: *Neural Networks*, Surprise 96 Journal, Department of Computing, Imperial College of Science Technology and Medicine, London, 1995
- [79] STRADER D.B., WRIGHT T., THOMAS D.L., SEEFF L.B. American Association for the Study of Liver Diseases: *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*, Hepatology, 39:1147-1171, 2004
- [80] TIPONUȚ V., CĂLEANU C.D.: *Rețele neuronale. Arhitecturi și algoritmi*, Editura Politehnica, Timișoara, 2002
- [81] VALICU A.: *Prelucrarea digitală a imaginilor*, Editura Albastră, Cluj-Napoca, 1997
- [82] WASILEWSKI M.: *Active Contours using Level Sets for Medical Image*

Segmentation, University of Waterloo, August 2004

- [83] WATERMAN, D. A.: *A Guide to Expert Systems*, Addison-Wesley, 1986
- [84] WEBSTER G., BARNES E., BROWN D., DUSHEIKO G.: *HCV genotypes--role in pathogenesis of disease and response to therapy*, *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 14:229-240, 2000
- [85] www.math.uvt.ro/zaharie/cnn1.htm, ZAHARIE D.: *Neural Networks*, Curs pentru anul III, secția Informatică, Universitatea de Vest, Timișoara, 2004
- [86] ZURADA J.M.: *Introduction to Artificial Neural Systems*, West Publishing Company, United States of America, 1992
- [87] ZYLIK E., GERLICH W.H., UY A., KOCHER H., THOMSEN R.: *Assay of hepatitis B virus genome titers in sera of infected subjects*, *Eur J Clin Microbiol*, 5:330-335, 1986.
- *** *Studierea dinamicii mandibulei și modelarea de implante pentru corectarea prin intervenții chirurgicale a ruperilor sale accidentale.* Contractul 33501/7.07.2002 finanțat de Ministerul Educației și Cercetării și derulat prin CNCISIS. Tema numărul 14. Cod CNCISIS 68
- *** *Studierea dinamicii mandibulei și modelarea de implante pentru corectarea prin intervenții chirurgicale a ruperilor sale accidentale.* Contractul 33550/1.07.2003 finanțat de Ministerul Educației și Cercetării și derulat prin CNCISIS. Tema numărul 10. Cod CNCISIS 11
- *** *Studierea dinamicii mandibulei și modelarea de implante pentru corectarea prin intervenții chirurgicale a ruperilor sale accidentale.* Contractul 32940/22.06.2004 finanțat de Ministerul Educației și Cercetării și derulat prin CNCISIS. Tema numărul 7. Cod CNCISIS 11
- *** *Sistem autonom de prehensiune pentru asistarea persoanelor cu handicap sau acces în zone periculoase*, director prof.dr.ing. Doina DRĂGULESCU. Contractul 27688/14.03.2005 finanțat de MEC și derulat prin CNCISIS. Tema nr. 11. Cod CNCISIS 655
- *** *Sistem autonom de prehensiune pentru asistarea persoanelor cu handicap sau acces în zone periculoase*, director prof.dr.ing. Doina DRĂGULESCU. Contractul 2739/19.05.2006 finanțat de MEC și derulat prin CNCISIS. Tema nr. 11. Cod CNCISIS 655

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei B 121

NR. CRT.	SEX	DATA_N	VARSTA	MEDIU_LOC	CONTACT	TRANSFUZII	TRAT_PAREN	TIMP_DEBUT	I	G	V	A	F	UH	IT
1	m	7-03-1938	60	u	n	n	n	30	d	d	n	d	n	d	d
2	f	12-03-1979	19	u	n	n	d	7	d	n	n	d	n	d	n
3	f	2-04-1958	40	u	n	n	n	3	n	n	d	d	n	d	d
4	f	30-07-1958	40	u	n	n	n	7	d	n	n	d	d	d	n
5	f	1-10-1973	25	r	n	n	n	4	d	d	d	d	n	d	d
6	m	13-07-1975	23	r	n	n	n	21	d	d	d	d	n	d	d
7	m	2-08-1980	18	u	n	n	n	7	d	d	n	n	n	n	d
8	f	30-06-1951	47	u	n	n	n	7	d	d	n	d	n	d	d
9	m	3-09-1980	18	u	n	n	n	5	n	n	n	n	d	n	n
10	m	1-10-1972	26	u	n	n	n	7	n	n	n	d	n	d	d
11	m	13-10-1979	19	r	n	n	n	8	d	n	n	d	n	d	d
12	f	12-01-1980	18	r	n	n	n	3	d	n	n	d	n	d	d
13	m	23-03-1984	14	u	n	n	n	4	d	d	d	d	n	d	d
14	m	10-06-1973	25	r	n	n	n	6	d	d	n	d	n	n	n
15	m	19-04-1971	27	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d
16	f	4-05-1974	24	u	d	n	n	16	d	d	d	d	n	d	d
17	m	20-07-1968	30	u	n	n	n	4	d	d	d	d	n	d	d
18	f	8-09-1955	43	t	d	n	n	14	n	d	d	d	n	d	d
19	m	6-09-1967	31	u	n	n	d	4	d	d	n	d	n	d	d
20	f	2-01-1955	43	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d
21	f	1-12-1977	21	u	d	n	n	5	d	n	d	d	d	d	n
22	f	5-08-1981	17	r	n	n	n	8	d	d	d	d	n	d	d
23	m	11-10-1980	18	u	n	n	n	7	d	n	n	d	n	d	d
24	m	21-02-1981	17	u	n	n	n	7	n	n	n	d	d	d	n
25	f	1-04-1980	18	r	n	n	n	2	d	n	n	d	n	d	d
26	m	9-08-1967	31	r	n	n	n	3	n	n	n	n	n	d	d
27	f	1-01-1955	43	u	n	n	n	3	d	d	d	n	n	d	d
28	m	29-07-1969	29	u	n	n	n	10	n	n	d	d	n	n	d
29	f	30-08-1958	40	r	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d
30	m	25-03-1979	19	u	d	n	n	4	d	n	n	n	n	n	d
31	f	14-03-1972	26	u	n	n	n	4	d	d	n	d	n	d	n
32	m	25-12-1977	21	u	n	n	n	21	n	n	n	d	n	d	n
33	m	25-10-1968	30	u	n	n	n	3	n	d	d	d	n	d	d
34	m	17-12-1972	26	u	d	n	n	14	d	n	n	d	n	d	d
35	f	22-06-1930	68	r	n	n	n	20	n	n	n	n	n	d	d
36	f	19-11-1979	19	u	n	n	n	6	d	n	n	d	n	d	d
37	m	5-11-1973	25	u	n	n	n	3	n	d	n	d	n	n	d
38	m	4-06-1976	22	t	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d
39	m	8-09-1976	22	u	n	n	n	5	n	d	d	d	n	d	d
40	m	12-10-1947	51	r	n	n	n	7	d	d	n	d	n	d	n
41	f	13-01-1968	30	u	n	n	d	14	n	n	n	n	n	d	d
42	m	19-02-1973	25	u	n	n	n	3	d	d	n	n	n	d	d
43	m	8-06-1979	19	u	n	n	n	4	n	n	n	n	n	d	d
44	m	29-12-1979	19	u	n	n	n	2	d	d	d	d	d	d	d
45	m	8-11-1982	16	u	n	n	n	5	d	d	d	n	n	d	d
46	m	9-09-1967	31	u	n	n	d	7	n	n	n	d	n	d	d

NR. CRT.	AR	MI	EC	ICTER	FICAT	BILI	TYMOL	TGP_TGO	AGHBS	TIP_EVOL	FORMA
1	n	n	n	4	5.0	9.00	12	300	poz	o	col
2	n	n	n	0	1.0	0.31	6	210	poz	o	m
3	n	n	n	3	2.0	6.00	15	750	poz	o	p
4	n	n	n	1	4.0	1.51	14	460	poz	o	m
5	n	n	n	2	3.0	4.38	13	1450	poz	o	p
6	d	n	n	3	0.5	8.43	11	460	poz	o	g
7	n	n	n	3	2.0	9.06	13	350	poz	o	m
8	n	n	n	3	3.0	6.46	15	600	poz	o	m
9	d	d	n	0	3.0	0.31	2	220	poz	o	m
10	n	n	n	2	2.0	4.26	3	500	poz	o	m
11	n	n	n	2	4.0	2.60	3	500	poz	o	u
12	n	d	n	2	0.0	4.45	5	70	poz	o	u
13	n	n	n	3	7.0	5.90	8	460	poz	o	m
14	n	n	n	0	1.0	0.31	13	110	poz	o	m
15	n	d	n	4	3.0	10.14	13	1580	poz	o	gp
16	n	n	n	3	0.0	9.14	10	35	poz	o	m
17	n	n	n	1	4.0	2.60	9	5000	poz	d	g
18	n	n	n	2	0.0	6.34	8	950	poz	o	m
19	n	n	n	3	2.0	4.81	8	840	poz	r	p
20	n	n	n	4	2.0	7.43	16	300	poz	o	p
21	n	n	n	2	3.0	6.31	9	500	poz	o	m
22	n	n	n	3	2.0	6.34	6	290	poz	o	m
23	n	n	n	2	4.0	6.16	10	130	poz	o	m
24	n	n	n	2	6.0	5.40	13	1450	poz	o	m
25	n	n	n	1	4.0	5.08	5	750	poz	o	m
26	n	n	n	2	3.0	7.43	10	880	poz	o	m
27	d	n	n	4	2.0	6.46	6	260	poz	o	m
28	n	n	n	2	4.0	7.16	6	1100	poz	o	m
29	n	n	n	2	1.0	5.70	2	110	poz	o	m
30	n	n	n	3	0.0	13.72	6	350	poz	o	col
31	n	n	n	0	4.0	0.31	2	650	poz	o	m
32	n	n	n	2	2.0	4.32	3	110	poz	o	m
33	n	n	n	2	4.0	6.86	6	910	poz	o	m
34	n	n	n	4	3.0	10.00	6	190	poz	o	p
35	n	n	n	3	4.0	9.50	18	210	poz	o	p
36	n	n	d	3	0.0	7.00	14	1100	poz	o	m
37	n	n	n	1	3.0	5.52	9	840	poz	o	m
38	n	n	n	2	2.0	5.25	16	460	poz	o	m
39	n	n	n	3	1.0	6.66	4	1650	poz	d	g
40	n	n	n	3	6.0	5.08	6	190	poz	r	col
41	n	n	d	3	2.0	0.98	7	45	poz	o	m
42	d	n	n	5	2.0	6.02	2	350	poz	o	col
43	n	n	n	2	2.0	6.34	2	240	poz	o	m
44	n	n	d	2	2.0	5.65	3	1100	poz	o	m
45	n	n	n	2	2.0	2.80	8	540	poz	o	m
46	n	n	n	2	4.0	8.07	3	700	poz	r	p

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei B 123

NR. CRT.	SEX	DATA_N	VARSTA	MEDIU_LOC	CONTACT	TRANSFUZII	TRAT_PAREN	TIMP_DEBUT	I	G	V	A	F	UH	IT
47	m	7-02-1976	22	u	n	n	n	7	n	d	d	n	n	d	n
48	m	12-10-1959	39	u	n	d	n	13	d	d	n	d	n	n	n
49	m	10-04-1980	18	u	n	d	d	3	n	n	n	n	n	d	d
50	m	6-06-1977	21	u	n	n	n	5	n	d	n	d	n	d	d
51	m	21-06-1976	22	r	n	n	n	3	d	d	d	n	n	d	d
52	f	16-04-1960	38	u	n	d	d	6	n	n	n	n	n	n	d
53	m	6-10-1976	22	u	n	n	d	7	d	n	d	n	n	d	n
54	m	10-08-1968	30	r	n	n	n	7	n	d	n	d	n	d	d
55	f	4-02-1979	19	u	n	n	n	3	d	d	n	n	n	d	n
56	f	31-10-1974	24	u	n	n	n	14	d	d	d	n	n	d	d
57	m	13-11-1967	31	r	n	n	n	7	n	d	n	n	n	d	d
58	m	23-07-1979	19	r	n	n	n	4	d	d	n	d	n	d	d
59	f	3-02-1973	25	u	n	n	n	8	d	d	n	d	n	d	d
60	f	10-08-1980	18	r	n	n	n	2	d	n	d	d	n	d	d
61	f	27-12-1968	30	r	n	n	n	7	d	d	n	d	n	d	d
62	f	22-03-1974	24	r	n	n	n	2	d	n	n	d	n	d	d
63	f	27-11-1935	63	r	n	n	n	30	d	n	n	d	n	n	d
64	m	4-09-1941	57	r	n	n	n	25	d	d	n	d	n	n	n
65	m	8-10-1977	21	u	n	n	n	2	n	n	n	n	n	d	d
66	f	7-09-1969	29	r	n	d	n	4	d	d	d	d	n	d	d
67	m	31-08-1973	25	r	n	n	n	4	d	d	n	n	n	d	d
68	f	20-05-1980	19	u	d	n	n	7	d	d	d	d	n	n	n
69	m	19-11-1961	38	u	n	n	n	14	d	n	n	d	n	d	d
70	f	7-10-1979	20	u	n	n	n	14	n	n	n	d	n	d	n
71	f	5-01-1977	22	u	n	n	n	10	d	n	n	d	n	d	d
72	m	27-05-1977	22	u	n	n	n	3	n	d	d	d	d	d	d
73	m	26-11-1974	25	u	d	n	n	5	d	d	d	d	n	d	d
74	m	3-07-1951	48	r	n	n	n	4	n	d	n	d	n	d	n
75	m	21-08-1973	26	u	n	n	n	10	d	d	d	n	n	n	n
76	m	5-04-1980	19	u	n	n	n	4	d	n	n	n	n	d	d
77	m	16-02-1978	21	u	n	n	n	7	d	n	n	d	n	d	n
78	f	9-07-1968	31	u	n	n	n	10	d	d	n	n	n	d	d
79	f	20-04-1972	27	u	n	n	n	4	n	d	d	d	n	d	n
80	m	21-07-1976	23	u	n	n	n	7	d	d	n	d	n	n	n
81	m	13-10-1981	18	r	n	n	n	7	d	n	n	d	d	d	d
82	m	10-06-1974	25	u	n	n	n	14	d	n	n	d	d	d	d
83	f	21-05-1970	29	u	d	n	n	7	d	n	n	d	n	d	d
84	f	4-06-1976	23	u	n	n	n	7	d	d	n	d	n	d	d
85	f	8-03-1961	38	u	d	n	n	5	n	n	n	n	n	d	d
86	f	9-04-1972	27	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	n	d
87	f	19-04-1979	20	u	n	n	n	15	d	d	d	d	n	d	d
88	f	15-08-1975	24	u	n	n	n	14	d	n	n	d	n	d	d
89	f	12-12-1956	43	r	n	n	d	7	d	d	n	d	d	d	d
90	m	13-08-1976	23	r	d	n	n	7	d	d	n	n	n	d	n
91	m	28-07-1969	30	u	n	n	n	21	d	d	n	n	n	d	d
92	m	28-04-1977	22	r	n	n	n	3	n	n	n	d	n	d	d

NR. CRT.	AR	MI	EC	ICTER	FICAT	BILI	TYMOL	TGP_TGO	AGHBS	TTP_EVOL	FORMA
47	n	n	n	1	2.0	0.89	10	210	poz	o	m
48	n	n	n	2	2.0	3.62	14	160	poz	o	m
49	n	n	n	3	4.0	10.20	10	370	poz	o	m
50	n	n	n	2	3.0	4.80	4	84	poz	o	m
51	n	n	n	2	2.0	6.90	4	300	poz	o	m
52	d	n	n	2	2.0	5.32	16	138	poz	o	m
53	n	n	n	2	5.0	8.26	6	500	poz	o	m
54	n	n	n	3	5.0	6.34	6	350	poz	o	m
55	n	n	n	2	2.0	6.34	11	260	poz	o	m
56	d	d	d	2	5.0	3.75	7	220	poz	o	m
57	n	n	n	2	2.0	4.64	5	880	poz	o	m
58	n	n	n	3	1.0	6.34	11	420	poz	o	m
59	n	n	n	2	3.0	5.46	14	840	poz	o	m
60	n	n	n	2	2.0	0.31	4	160	poz	o	m
61	n	n	n	1	1.0	6.42	13	310	poz	o	u
62	n	n	n	4	1.0	3.84	3	1500	poz	o	m
63	n	n	n	3	5.0	10.14	7	120	poz	d	col
64	n	n	n	0	3.0	0.31	5	95	poz	o	u
65	n	n	n	1	5.0	0.37	2	950	poz	o	m
66	n	n	n	3	1.0	5.59	6	500	poz	o	col
67	d	n	n	3	2.0	10.89	15	1950	poz	r	c
68	n	n	n	3	2.0	9.20	4	300	poz	o	m
69	n	n	n	4	3.0	4.06	14	950	poz	o	p
70	d	n	n	1	3.0	5.59	3	115	poz	o	m
71	n	n	n	2	2.0	4.86	7	540	poz	o	p
72	n	n	n	4	4.0	6.66	5	2500	poz	d	c
73	n	n	n	3	4.0	10.77	7	1100	poz	o	p
74	n	n	n	3	2.0	9.61	13	880	poz	o	m
75	n	n	n	2	2.0	2.77	4	910	poz	o	m
76	n	n	n	3	2.0	11.97	15	700	poz	o	col
77	n	n	n	2	3.0	1.39	3	750	poz	o	m
78	n	n	n	2	0.0	5.05	3	750	poz	o	m
79	n	n	n	2	2.0	5.00	10	330	poz	o	m
80	n	n	n	1	2.0	0.49	3	540	poz	o	p
81	n	n	n	2	4.0	2.72	5	420	poz	o	m
82	n	n	n	3	6.0	6.34	6	300	poz	o	m
83	n	n	n	2	0.0	3.37	4	330	poz	o	m
84	d	n	n	1	3.0	1.20	6	240	poz	o	m
85	n	n	n	3	4.0	4.20	12	650	poz	o	m
86	n	n	d	3	2.0	5.70	3	290	poz	o	m
87	d	n	n	2	2.0	0.77	3	310	poz	d	g
88	n	n	n	1	2.0	4.57	14	650	poz	o	m
89	n	n	n	2	2.0	5.08	7	300	poz	r	p
90	n	n	n	2	6.0	11.10	17	470	poz	o	m
91	n	n	n	2	1.0	0.89	11	110	poz	o	m
92	n	n	n	2	3.0	4.51	13	120	poz	o	m

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei B 125

NR. CRT.	SEX	DATA_N	VARSTA	MEDIU_LOC	CONTACT	TRANSFUZII	TRAT_PAREN	TIMP_DEBUT	I	G	V	A	F	UH	IT
93	m	31-08-1971	28	u	n	n	n	7	d	d	n	d	n	d	d
94	m	28-09-1976	23	r	n	n	n	7	d	d	d	n	n	d	d
95	m	15-01-1977	22	u	n	n	n	4	n	d	d	d	n	d	d
96	f	12-07-1980	19	u	d	n	n	5	d	d	d	d	n	d	d
97	m	10-03-1977	22	r	n	n	n	6	d	d	d	n	d	d	d
98	m	24-08-1979	20	u	n	n	n	14	d	d	n	d	n	d	d
99	f	16-12-1969	30	u	n	n	n	7	n	n	n	d	n	n	d
100	f	20-02-1980	19	u	n	n	n	7	d	d	n	n	n	d	d
101	f	21-12-1979	20	u	n	n	n	7	n	d	n	d	n	d	d
102	m	23-12-1966	33	u	n	n	n	2	n	n	n	n	d	d	d
103	m	10-02-1973	26	u	n	n	n	30	n	n	n	n	n	d	d
104	f	5-05-1974	25	u	n	n	n	7	d	d	d	n	n	d	d
105	m	20-03-1977	22	u	n	n	n	7	n	n	n	d	d	d	d
106	m	17-12-1975	24	u	n	n	n	7	n	n	n	d	n	d	n
107	m	13-06-1973	26	r	n	n	n	2	d	d	d	d	n	d	d
108	m	1-07-1980	19	r	n	n	n	6	d	n	n	d	n	d	d
109	f	1-01-1946	53	r	n	n	n	5	d	n	d	d	n	d	d
110	m	5-05-1978	21	r	n	n	n	10	d	d	d	d	n	d	d
111	f	1-01-1980	19	u	n	n	n	7	n	n	n	d	n	d	d
112	m	22-11-1959	40	u	n	n	d	30	d	n	n	d	n	d	n
113	m	18-05-1970	29	u	n	n	n	4	d	d	n	d	n	n	d
114	m	1-04-1923	76	u	n	n	n	5	n	d	n	d	n	d	d
115	f	25-07-1966	33	u	n	n	d	60	d	n	n	d	d	n	n
116	m	1-01-1979	20	r	n	n	n	4	d	d	n	d	n	d	d
117	m	30-11-1973	26	u	n	n	n	7	d	n	n	d	n	d	d
118	m	13-10-1974	25	u	n	n	n	5	d	n	n	n	n	d	n
119	m	5-08-1979	20	r	n	n	n	5	n	d	d	n	n	d	d
120	f	25-02-1974	25	r	n	n	d	10	n	n	n	d	d	d	n
121	m	6-07-1942	57	u	n	n	d	5	n	d	n	d	d	n	d
122	f	19-05-1968	31	u	n	n	n	5	d	d	d	d	n	d	d
123	f	17-04-1977	22	u	n	n	n	7	n	d	d	d	n	d	d
124	f	8-05-1962	37	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	n	n
125	f	28-09-1982	17	u	n	n	n	15	d	d	n	d	d	d	d
126	m	17-09-1973	27	r	n	n	n	14	n	d	n	n	n	d	d
127	m	7-03-1971	29	r	n	n	n	5	d	d	d	n	n	d	d
128	f	12-08-1982	18	r	n	n	n	5	d	d	n	d	n	n	d
129	m	21-12-1972	28	u	n	n	n	3	d	d	d	d	n	d	n
130	f	18-10-1980	20	r	n	n	n	7	n	d	d	n	n	d	d
131	m	15-09-1972	28	u	n	n	d	3	d	d	d	d	n	d	n
132	m	8-05-1977	23	u	d	n	n	3	d	d	n	d	n	d	n
133	f	16-04-1981	19	u	n	n	n	7	d	d	d	n	n	d	d
134	m	31-05-1974	26	u	n	n	n	6	n	n	n	d	n	d	d
135	f	18-04-1981	19	u	n	n	n	10	d	d	d	d	n	d	d
136	f	25-10-1976	24	u	d	n	n	14	n	d	n	d	d	d	d
137	m	28-03-1976	24	u	n	n	n	5	d	d	n	d	d	d	d
138	f	10-03-1956	44	u	d	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d

NR. CRT.	AR	MI	EC	ICTER	FICAT	BILI	TYMOL	TGP_TGO	AGHBS	TTP_EVOL	FORMA
93	n	n	n	2	2.0	2.60	3	240	poz	d	g
94	d	d	n	1	1.0	1.20	10	290	poz	o	m
95	n	n	n	3	3.0	2.35	4	950	poz	o	m
96	n	n	n	3	1.0	8.76	10	240	poz	o	mg
97	n	n	n	2	2.0	5.14	11	310	poz	o	m
98	n	n	n	1	3.0	4.12	6	460	poz	o	m
99	n	n	n	2	0.0	7.22	12	1200	poz	o	m
100	d	n	n	1	2.0	5.40	12	390	poz	o	m
101	n	n	n	1	0.0	5.62	4	600	poz	o	m
102	d	d	n	2	3.0	6.86	7	650	poz	o	m
103	n	n	n	2	1.0	7.69	5	290	poz	o	m
104	n	d	n	1	3.0	10.26	8	1000	poz	o	col
105	n	n	n	1	3.0	9.14	8	500	poz	o	m
106	n	d	n	1	0.0	1.01	6	260	poz	o	m
107	n	n	n	3	3.0	12.68	3	1650	poz	o	g
108	n	n	n	2	4.0	6.34	5	880	poz	o	m
109	n	n	n	3	4.0	10.14	13	600	poz	r	col
110	n	n	n	3	0.0	11.34	11	1600	poz	o	g
111	n	n	n	3	4.0	2.57	3	540	poz	o	m
112	n	n	n	1	4.0	0.31	2	310	poz	o	m
113	n	n	n	3	4.0	5.12	3	1500	poz	o	m
114	n	n	n	4	2.0	12.20	24	370	poz	o	col
115	n	n	n	0	1.0	0.31	2	110	poz	o	m
116	n	n	n	1	3.0	0.40	6	220	poz	d	m
117	n	n	n	2	2.0	6.64	6	700	poz	o	m
118	n	n	n	2	2.0	6.79	15	310	poz	r	m
119	n	n	n	2	0.0	4.12	10	600	poz	o	m
120	n	n	n	1	0.0	2.61	9	310	poz	o	m
121	n	d	n	4	4.0	10.00	15	175	poz	d	p
122	n	n	n	3	3.0	9.75	10	1150	poz	o	p
123	n	n	n	3	1.0	6.34	7	840	poz	o	m
124	n	n	n	2	3.0	1.20	6	190	poz	o	m
125	d	n	d	3	0.0	4.38	10	1300	poz	o	m
126	n	n	n	2	2.0	10.01	4	1150	poz	o	m
127	n	n	n	3	2.0	9.45	12	950	neg	o	col
128	n	n	n	2	1.0	10.26	6	160	poz	o	m
129	n	n	n	0	3.0	0.31	4	110	neg	o	u
130	n	n	n	2	3.0	8.20	4	370	poz	o	m
131	n	n	n	0	2.0	0.31	13	80	poz	o	u
132	n	n	n	3	4.0	6.40	17	1100	poz	o	m
133	n	n	n	2	2.0	0.89	10	390	poz	o	m
134	n	d	d	4	2.0	10.08	3	420	poz	o	p
135	n	n	n	3	0.0	7.30	9	650	poz	o	m
136	n	n	n	3	4.0	13.43	18	2368	poz	o	m
137	d	n	n	2	2.0	0.31	14	57	poz	r	m
138	n	n	n	2	3.0	5.96	10	170	poz	o	m

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei B 127

NR. CRT.	SEX	DATA_N	VARSTA	MEDIU_LOC	CONTACT	TRANSFUZII	TRAT_PAREN	TIMP_DEBUT	I	G	V	A	F	UH	IT
139	m	22-10-1953	47	u	n	n	n	3	d	d	d	d	n	n	d
140	m	28-09-1978	22	r	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	d
141	f	9-02-1936	64	u	n	d	d	21	d	d	d	d	n	d	d
142	f	17-05-1973	27	r	d	n	n	7	d	d	d	n	n	d	d
143	m	19-11-1964	36	u	n	n	n	7	d	d	n	d	n	n	n
144	f	30-10-1977	23	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	n	d
145	f	24-07-1962	38	r	n	n	n	3	n	d	d	d	n	d	d
146	m	14-11-1961	39	u	n	n	n	2	d	d	n	n	d	n	d
147	m	15-10-1972	28	r	n	n	n	7	d	d	d	n	d	d	d
148	m	3-06-1962	38	r	n	n	n	7	d	d	n	n	n	d	d
149	m	23-02-1958	42	u	n	n	n	10	n	n	n	n	n	d	d
150	m	25-06-1980	20	u	n	n	n	10	d	d	n	n	d	d	n
151	m	17-07-1950	50	u	n	d	d	14	n	d	n	n	n	d	d
152	m	15-09-1982	18	u	n	n	n	4	d	d	n	d	n	d	n
153	m	6-09-1982	18	r	n	n	n	4	n	n	d	n	n	n	d
154	f	19-08-1979	21	u	d	n	n	7	d	d	d	d	d	d	n
155	f	14-02-1961	39	u	n	n	n	10	n	d	d	d	n	d	d
156	m	17-07-1982	18	u	n	n	n	7	d	d	d	n	d	d	n
157	f	23-03-1975	25	u	n	n	d	7	d	d	d	n	n	d	d
158	f	15-10-1976	24	u	n	n	n	7	n	d	d	d	n	d	d
159	f	26-06-1960	40	r	n	n	n	3	d	d	d	n	n	n	d
160	f	19-03-1976	24	u	n	n	n	7	n	d	d	d	n	d	d
161	m	14-07-1953	47	r	n	n	n	7	d	d	d	d	d	d	d
162	f	10-11-1973	27	r	d	n	n	5	d	d	d	d	n	d	d
163	m	4-12-1977	23	u	n	n	d	7	d	d	d	d	n	d	d
164	f	28-10-1960	40	u	n	n	n	7	d	d	d	d	n	d	n
165	f	8-10-1977	23	u	n	n	n	14	n	d	d	d	d	d	d

128 Anexa 1

NR. CRT.	AR	MI	EC	ICTER	FICAT	BILI	TYMOL	TGP_TGO	AGHBS	TIP_EVOL	FORMA
139	n	n	n	3	2.0	14.26	18	800	poz	o	col
140	n	n	n	0	4.0	0.89	5	330	poz	o	m
141	n	n	n	4	5.0	8.88	20	390	poz	o	mg
142	n	n	n	2	2.0	4.26	2	500	poz	o	m
143	n	n	n	3	3.0	6.34	2	310	poz	o	m
144	n	n	n	2	2.0	5.59	10	910	poz	o	m
145	n	n	n	2	2.0	7.60	15	405	poz	o	m
146	n	n	n	2	5.0	6.05	24	285	poz	o	m
147	d	n	n	2	3.0	8.81	4	220	poz	o	m
148	n	n	n	2	2.0	10.14	4	910	poz	o	m
149	n	n	n	3	0.0	6.87	4	1097	poz	d	col
150	n	n	n	0	2.0	0.31	3	65	poz	o	u
151	n	n	n	3	0.0	10.01	13	330	poz	o	col
152	n	n	n	2	5.0	7.89	6	800	poz	o	m
153	n	n	n	2	2.0	6.34	5	460	poz	o	m
154	n	n	n	4	4.0	8.88	11	880	poz	o	m
155	n	n	n	3	0.0	3.55	8	260	poz	o	m
156	d	n	n	3	2.0	10.08	5	1650	poz	o	m
157	d	n	n	3	2.0	6.34	8	170	poz	o	m
158	n	n	n	3	4.0	12.17	14	840	poz	o	m
159	n	n	n	3	0.0	10.14	10	420	poz	o	m
160	n	n	n	4	2.0	10.20	4	1200	poz	o	col
161	n	n	n	3	5.0	7.23	13	1760	poz	r	g
162	n	n	n	3	4.0	7.62	4	290	poz	o	m
163	n	d	n	2	5.0	3.17	15	420	poz	o	m
164	n	n	n	1	2.0	5.08	10	88	poz	o	m
165	n	n	n	2	2.0	3.17	20	800	poz	o	m

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C 129

Nr. crt.	varsta	sex	locatia	schema trat IFN	rez	Knodell	F	TGP - 0 I	TGO - 0 I	GGT - 0 I	ARN VHC 0 I	TGP - 3 I
1	3	1	0	3	2	10	1	1.484	1.323	-1.000	844,000.000	1.000
2	3	0	0	3	2	16	4	4.707	4.459	2.480	350,000.000	1.473
3	3	0	0	2	0	7	0	1.000	1.050	-1.000	396,567.000	1.000
4	3	1	0	2	2	12	3	1.250	1.730	2.028	415,000.000	1.000
5	3	1	0	3	2	15	3	1.935	2.129	2.000	1,520,000.000	1.636
6	3	1	0	2	1	17	3	2.406	1.710	-1.000	793,000.000	-1.000
7	2	1	0	3	0	7	-1	1.000	1.127	-1.000	68,654.000	-1.000
8	3	1	0	3	0	10	1	1.000	1.129	-1.000	179,000.000	-1.000
9	3	0	1	3	5	9	-1	2.244	2.135	-1.000	2,325,581.000	-1.000
10	3	0	0	1	1	14	3	2.484	1.581	4.281	-1.000	1.000
11	3	0	0	3	2	14	3	1.561	1.432	1.800	125,000.000	1.000
12	3	1	0	2	0	14	1	6.613	5.323	-1.000	2,325,581.000	3.258
13	3	0	1	3	2	8	1	2.400	2.725	1.188	816,000.000	1.000
14	4	0	0	1	0	14	3	1.243	1.325	1.000	-1.000	1.000
15	2	1	0	3	0	6	1	2.000	1.255	-1.000	2,325,581.000	-1.000
16	2	0	0	2	0	10	1	1.408	3.233	-1.000	119,000.000	-1.000
17	3	1	0	2	0	16	3	2.162	2.575	-1.000	1,510,000.000	1.000
18	3	1	0	3	0	7	-1	2.174	2.878	-1.000	1,185,424.000	-1.000
19	2	1	0	3	0	13	2	1.378	1.218	-1.000	12,999.000	-1.000
20	2	1	1	1	1	15	3	1.143	1.022	1.000	-1.000	1.200
21	2	1	1	3	2	15	3	1.000	1.081	1.000	709,000.000	1.000
22	3	1	0	3	5	11	1	2.323	2.367	-1.000	211,000.000	-1.000
23	1	0	0	1	0	7	0	1.000	1.429	-1.000	-1.000	-1.000
24	3	1	0	3	4	11	1	1.323	2.226	1.000	280,000.000	1.000
25	1	0	0	1	0	13	1	6.592	3.878	1.230	-1.000	1.000
26	3	1	0	2	2	10	1	1.323	1.156	1.171	594,000.000	1.000
27	3	1	0	3	0	17	4	1.353	1.127	-1.000	307,000.000	-1.000
28	3	0	0	1	0	8	1	1.375	1.000	1.000	-1.000	1.000
29	3	0	0	3	0	7	-1	1.000	1.000	-1.000	2,325,581.000	-1.000
30	3	1	1	3	2	-1	0	3.839	3.800	2.250	1,000,000.000	3.145
31	2	0	1	1	0	10	1	1.125	1.800	-1.000	-1.000	1.000
32	1	0	0	2	5	8	1	1.378	1.415	-1.000	1,000.000	-1.000
33	4	1	0	1	1	7	0	1.484	1.340	2.306	980,000.000	1.000
34	4	1	0	3	2	7	0	1.800	1.946	-1.000	1,987,957.000	1.000
35	4	0	1	2	0	7	-1	1.370	2.756	-1.000	2,189,861.000	-1.000
36	3	1	0	1	0	7	-1	1.129	1.000	-1.000	222,000.000	1.000
37	3	1	0	2	0	13	2	1.618	1.200	-1.000	849,000.000	1.000
38	3	1	0	3	0	12	2	1.258	2.313	-1.000	2,325,581.000	-1.000
39	2	0	1	2	0	7	0	1.676	2.036	-1.000	977,383.000	1.000
40	3	1	0	3	0	8	1	3.290	4.075	-1.000	945.000	1.710
41	2	1	1	1	3	15	3	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.041
42	2	1	1	3	2	15	3	1.478	1.449	3.750	2,325,581.000	1.000
43	2	0	0	1	0	10	1	1.645	1.968	-1.000	-1.000	1.000
44	1	1	1	1	1	-1	0	0.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
45	1	1	1	3	0	10	1	6.140	5.588	-1.000	-1.000	2.488
46	3	1	0	1	3	12	3	1.694	1.022	3.375	-1.000	-1.000
47	3	1	0	3	2	12	3	1.898	1.000	2.313	1,240,829.000	1.036
48	3	1	0	2	0	12	1	1.000	1.000	-1.000	369,000.000	1.000

Nr. crt.	TGO - 3 I	GGT - 3 I	ARN VHC 3 I	TGP - 6 I	TGO - 6 I	GGT - 6 I	ARN VHC 6 I
1	1.000	-1.000	107,693.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
2	1.882	-1.000	-1.000	1.164	1.382	-1.000	41536.000
3	1.000	-1.000	362.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
4	1.000	-1.000	396.000	1.000	1.088	-1.000	187000.000
5	1.971	1.889	1,539,678.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
6	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
7	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
8	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
9	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
10	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	125000.000
11	1.000	1.200	218.000	1.000	1.000	1.000	538.000
12	2.452	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
13	1.147	-1.000	3,636.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
14	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	600.000
15	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
16	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
17	1.000	-1.000	429.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
18	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
19	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
20	1.243	1.000	-1.000	1.194	1.261	1.000	709000.000
21	1.162	-1.000	1,720,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
22	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
23	-1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
24	1.000	1.000	0.600	1.000	1.000	1.000	-1.000
25	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	0.600
26	1.000	-1.000	102.000	1.000	1.000	-1.000	138492.000
27	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
28	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	600.000
29	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
30	6.500	-1.000	30,121.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
31	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
32	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
33	1.290	-1.000	-1.000	1.800	1.946	-1.000	1987957.00
34	1.000	-1.000	145,368.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
35	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
36	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	0.050
37	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
38	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
39	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
40	1.300	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
41	1.367	4.194	-1.000	1.000	1.000	3.063	-1.000
42	1.000	2.219	1,427,081.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
43	1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
44	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
45	2.971	-1.000	-1.000	1.000	1.176	-1.000	-1.000
46	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
47	1.118	2.222	77,400.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
48	1.000	-1.000	50.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C 131

Nr. crt.	varsta	sex	locatia	schema trat IFN	rez	Knodell	F	TGP - 0 I	TGO - 0 I	GGT - 0 I	ARN VHC 0 I	TGP - 3 I
49	4	1	0	3	0	15	4	1.876	3.577	-1.000	2,325,581.000	1.588
50	2	0	0	1	1	10	1	6.550	2.450	-1.000	1,000,000.000	3.290
51	2	0	0	2	0	10	1	2.000	3.225	-1.000	1,000,000.000	1.324
52	3	0	0	2	0	16	3	1.618	1.655	-1.000	2,325,581.000	-1.000
53	3	1	0	2	0	7	0	2.613	2.935	-1.000	1,471,071.000	1.097
54	4	1	0	3	0	13	1	1.325	1.645	-1.000	449,000.000	1.097
55	3	1	0	3	5	16	3	2.968	4.129	-1.000	1,000,000.000	-1.000
56	2	1	0	1	1	10	1	2.275	6.865	-1.000	1,000,000.000	1.025
57	2	1	0	2	5	10	1	3.703	1.000	4.156	785,125.000	1.073
58	3	1	0	1	1	13	3	2.200	2.100	7.583	-1.000	1.000
59	3	1	0	3	2	13	3	3.457	4.143	7.556	461,000.000	1.327
60	3	1	0	2	0	7	1	1.194	1.484	-1.000	792,151.000	1.000
61	3	1	1	3	0	9	2	1.000	1.350	-1.000	248,779.000	1.027
62	2	0	1	2	0	8	-1	1.717	4.683	-1.000	839,000.000	-1.000
63	3	0	0	2	2	11	2	2.439	1.324	1.440	2,325,581.000	1.582
64	3	1	0	3	2	11	-1	3.286	2.500	2.778	2,325,581.000	1.735
65	4	1	0	2	0	10	1	2.413	3.452	-1.000	1,865,449.000	-1.000
66	2	0	0	1	1	9	1	1.925	1.432	-1.000	-1.000	1.175
67	2	0	0	3	0	9	1	1.425	1.405	-1.000	80,300.000	1.000
68	2	0	0	3	0	9	0	5.317	3.919	2.875	1,000,000.000	1.000
69	3	1	0	3	5	8	1	1.022	2.000	-1.000	1,588,271.000	-1.000
70	3	0	0	1	1	13	3	3.525	6.375	5.475	-1.000	1.000
71	4	0	0	2	4	11	2	1.075	3.800	-1.000	-1.000	1.000
72	2	0	0	1	0	9	0	3.290	6.387	-1.000	107,000.000	1.000
73	2	0	0	1	1	7	0	1.065	1.239	1.490	1,000,000.000	1.000
74	2	0	0	3	2	7	0	1.000	1.000	-1.000	16,595.000	1.000
75	3	1	0	2	0	12	3	4.478	12.581	-1.000	1,309.000	7.109
76	4	0	0	1	0	13	3	3.968	3.419	-1.000	-1.000	1.000
77	4	1	0	3	2	10	3	1.000	1.000	-1.000	293,000.000	1.250
78	4	1	0	1	3	10	1	1.000	1.154	3.184	653,000.000	-1.000
79	4	1	0	3	2	10	1	-1.000	-1.000	-1.000	386,000.000	1.000
80	4	1	0	2	0	8	3	6.419	3.871	1.000	894,000.000	1.000
81	3	1	0	3	0	10	1	1.097	1.581	-1.000	597,000.000	1.129
82	2	0	1	2	0	14	3	1.162	1.659	-1.000	1,000.000	1.000
83	0	1	1	2	5	-1	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
84	4	1	0	1	1	10	3	3.226	3.097	2.222	-1.000	1.000
85	3	1	0	3	0	8	1	1.419	1.000	-1.000	1,732,840.000	1.000
86	3	1	0	3	2	12	1	1.677	1.000	-1.000	1,770,000.000	1.000
87	3	1	0	3	5	3	0	1.516	1.613	-1.000	10.000	-1.000
88	3	0	0	1	1	10	1	1.838	2.400	-1.000	-1.000	1.000
89	3	0	0	3	0	10	1	1.000	1.000	-1.000	22.500	1.000
90	3	1	0	3	0	10	1	1.676	2.425	-1.000	1,360,000.000	1.000
91	3	0	0	2	0	10	1	1.382	1.273	-1.000	2,325,581.000	-1.000
92	3	0	0	1	0	6	1	1.516	1.355	-1.000	-1.000	-1.000
93	3	1	1	1	3	13	3	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
94	4	1	0	3	0	10	1	3.774	2.938	-1.000	587,000.000	1.000

Nr. crt.	TGO - 3 I	GGT - 3 I	ARN VHC 3 I	TGP - 6 I	TGO - 6 I	GGT - 6 I	ARN VHC 6 I
49	1.036	-1.000	131.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
50	1.830	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
51	1.000	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
52	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
53	1.032	-1.000	176.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
54	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
55	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
56	2.243	-1.000	785,125.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
57	4.765	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
58	1.161	2.056	-1.000	3.742	4.226	7.556	461000.000
59	1.529	3.806	55,265.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
60	1.000	-1.000	149	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
61	1.175	-1.000	5,035.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
62	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
63	1.088	-1.000	1,330,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
64	1.273	-1.000	158,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
65	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
66	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
67	1.000	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
68	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
69	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
70	1.243	-1.000	-1.000	1.265	1.891	1.203	-1.000
71	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	600.000
72	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	23.000
73	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	16595.000
74	1.000	1.000	385.000	1.000	1.000	1.000	2320.000
75	7.903	-1.000	50.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
76	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.258	1.917	600.000
77	1.162	-1.000	147,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
78	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
79	1.000	2.563	20,999.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
80	1.129	1.000	50.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
81	1.000	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
82	1.000	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
83	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
84	1.000	-1.000	293,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
85	1.000	-1.000	53.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
86	1.000	-1.000	205,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
87	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
88	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	22500.000
89	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
90	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
91	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
92	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
93	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
94	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C 133

Nr. crt.	varsta	sex	locatia	schema trat IFN	rez	Knodell	F	TGP - 0 I	TGO - 0 I	GGT - 0 I	ARN VHC 0 I	TGP - 3 I
95	3	1	0	1	0	8	1	1.581	1.452	-1.000	160,000.000	1.000
96	4	0	0	1	1	7	-1	2.756	2.324	1.297	485,000.000	1.000
97	4	0	0	2	2	3	0	1.000	1.000	-1.000	7,382.000	1.000
98	0	0	0	2	4	9	3	1.304	1.122	-1.000	797,000.000	1.189
99	3	1	0	1	3	-1	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.000
100	4	1	0	2	0	13	1	2.516	2.548	-1.000	879,000.000	1.000
101	4	1	0	3	2	9	1	3.161	2.871	6.250	275000	1.581
102	3	0	0	3	0	10	1	1.000	1.000	-1.000	72,200.000	1.000
103	3	0	0	1	1	10	1	1.275	1.108	-1.000	-1.000	1.000
104	2	1	1	3	0	7	-1	1.000	1.161	-1.000	2,325,581.000	-1.000
105	2	0	0	3	0	7	-1	1.000	2.537	-1.000	547,764.000	-1.000
106	3	1	0	3	2	6	1	-1.000	-1.000	-1.000	1,000,000.000	1.204
107	3	1	0	2	2	12	1	3.850	2.622	1.612	1,000,000.000	1.800
108	2	0	0	3	0	7	0	1.250	3.775	-1.000	2,015,666.000	1.000
109	3	1	0	3	2	11	0	1.543	2.258	1.472	779,000.000	1.000
110	4	1	0	1	1	12	1	5.903	5.806	1.750	423,000.000	2.347
111	4	1	0	3	2	12	1	2.347	2.435	1.344	8,741.000	2.290
112	2	0	0	3	0	9	1	5.226	3.194	-1.000	-1.000	-1.000
113	3	0	0	2	0	7	0	1.196	3.024	-1.000	564,916.000	-1.000
114	4	1	0	3	2	15	3	2.750	2.825	-1.000	-1.000	1.375
115	2	0	0	1	0	7	2	2.225	1.108	2.327	-1.000	1.171
116	3	0	1	3	2	10	0	3.200	2.613	-1.000	2,325,581.000	2.476
117	4	1	0	2	0	12	1	1.000	2.484	-1.000	2,290,000.000	-1.000
118	3	1	0	1	0	10	1	1.194	1.097	-1.000	-1.000	1.000
119	4	1	0	2	0	12	1	5.839	4.647	-1.000	133,000.000	-1.000
120	3	1	0	3	0	15	3	1.910	1.869	-1.000	1,400,000.000	1.581
121	3	0	0	2	2	10	1	1.486	1.244	-1.000	407,000.000	1.000
122	2	0	0	1	1	-1	0	3.293	2.323	3.147	872,000.000	1.000
123	4	0	0	2	0	14	2	2.220	1.270	1.000	526,000.000	1.000
124	3	1	0	3	0	11	1	4.710	1.848	-1.000	2,930,000.000	-1.000
125	3	1	0	2	0	8	1	1.000	1.225	-1.000	859,000.000	1.000
126	2	1	1	2	0	12	1	2.558	2.647	-1.000	1,032,091.000	1.000
127	2	1	0	3	0	7	0	-1.000	-1.000	-1.000	427,000.000	-1.000
128	2	1	0	2	0	9	0	1.000	1.771	-1.000	630,000.000	-1.000
129	3	1	0	3	0	10	1	3.645	4.774	-1.000	-1.000	1.290
130	2	0	0	2	2	11	1	3.500	4.108	-1.000	1,000,000.000	2.050
131	4	1	0	2	0	12	2	1.774	1.097	-1.000	702,000.000	1.000
132	3	0	0	1	0	12	1	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.000
133	3	1	0	3	0	11	1	2.971	3.055	-1.000	2,325,581.000	-1.000
134	4	1	0	2	5	8	1	1.258	1.000	-1.000	771,000.000	1.000
135	4	1	0	3	0	10	2	1.000	1.000	1.000	-1.000	1.000
136	4	1	0	3	0	7	-1	2.452	2.625	3.094	430,000.000	1.258
137	2	0	0	3	0	10	2	1.098	1.829	-1.000	1,147,643.000	1.000
138	3	1	1	2	0	10	1	4.886	7.171	-1.000	1,000.000	1.000
139	2	0	0	2	0	7	0	1.088	1.255	-1.000	761,089.000	-1.000
140	2	1	1	2	0	11	1	1.871	3.161	-1.000	1,121,815.000	-1.000

Nr. crt.	TGO - 3 I	GGT - 3 I	ARN VHC 3 I	TGP - 6 I	TGO - 6 I	GGT - 6 I	ARN VHC 6 I
95	1.000	-1.000	-1.000	1.097	1.000	-1.000	50.000
96	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	7382.000
97	1.000	-1.000	28,885.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
98	1.000	1.000	600.000	1.000	1.000	1.000	-1.000
99	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
100	1.000	-1.000	25.000	1.000	1.000	-1.000	23.000
101	2.129	3.333	1890016	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
102	1.000	1.000	34.000	1.000	1.000	1.139	23.000
103	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	72200.000
104	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
105	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
106	1.000	1.688	-1.000	1.975	1.405	1.041	44400.000
107	2.000	2.306	2,325,581.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
108	1.000	-1.000	50.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
109	1.324	1.472	8,617.000	1.000	1.000	1.000	46.000
110	2.435	1.344	8,741.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
111	2.406	-1.000	750.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
112	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
113	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
114	1.250	2.000	-1.000	3.161	2.370	1.750	-1.000
115	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	0.600
116	2.474	-1.000	956,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
117	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
118	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	0.600
119	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
120	1.438	-1.000	1,745.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
121	1.000	-1.000	107,844.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
122	1.000	-1.000	407,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
123	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
124	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
125	1.000	-1.000	23.000	1.514	1.450	-1.000	23.000
126	1.000	-1.000	50.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
127	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
128	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
129	1.581	1.667	600.000	1.387	1.290	1.000	600.000
130	2.054	-1.000	-1.000	1.000	1.441	-1.000	637038.000
131	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
132	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
133	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
134	1.000	-1.000	3,891.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
135	1.000	2.438	-1.000	1.000	1.000	1.000	-1.000
136	1.063	1.625	23.000	1.323	1.125	-1.000	-1.000
137	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
138	1.086	-1.000	403.000	1.000	1.000	-1.000	23.000
139	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
140	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C 135

Nr. crt.	varsta	sex	locatia	schema trat IFN	rez	Knodell	F	TGP - 0 I	TGO - 0 I	GGT - 0 I	ARN VHC 0 I	TGP - 3 I
141	2	0	0	3	0	11	0	1.475	2.000	-1.000	380,374.000	-1.000
142	3	0	0	3	4	11	2	1.304	2.510	-1.000	-1.000	1.000
143	2	0	0	3	0	7	0	1.000	2.205	-1.000	25,300.000	1.000
144	2	0	0	1	1	7	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.150
145	2	0	1	3	0	11	0	1.439	3.122	-1.000	969,000.000	-1.000
146	3	1	0	2	0	10	1	3.097	2.548	-1.000	1,450,000.000	1.935
147	2	1	0	3	2	10	1	1.610	1.000	-1.000	987,417.000	1.735
148	3	0	0	2	0	7	0	1.000	1.000	-1.000	1,868,588.000	-1.000
149	2	1	0	2	0	9	0	1.065	2.484	-1.000	26,800.000	1.000
150	4	0	0	1	0	14	3	1.568	2.175	-1.000	-1.000	1.000
151	4	1	0	1	0	10	1	2.935	2.419	-1.000	-1.000	1.000
152	4	1	0	2	0	14	3	2.935	3.548	4.194	1,000,000.000	2.306
153	2	1	0	3	2	11	1	1.000	1.000	-1.000	218,000.000	1.000
154	2	1	0	1	1	7	0	3.129	1.516	1.000	-1.000	1.000
155	2	1	0	2	2	7	0	1.419	1.000	-1.000	-1.000	1.000
156	2	1	1	3	0	12	1	3.097	2.022	-1.000	128,000.000	-1.000
157	3	1	0	3	0	15	3	2.400	1.800	20.611	1,000,000.000	1.258
158	3	1	0	3	0	15	3	1.000	1.000	-1.000	3,760,000.000	1.000
159	2	1	0	1	0	5	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.000
160	4	1	1	2	0	9	0	1.348	3.425	-1.000	142,243.000	1.000
161	3	1	1	3	0	13	2	1.903	1.484	-1.000	484,000.000	1.323
162	2	0	0	2	0	7	0	1.000	1.098	-1.000	1,841,970.000	1.000
163	3	1	1	2	2	14	3	1.853	1.200	2.806	92,925.000	1.000
164	3	1	0	2	0	10	1	-1.000	-1.000	-1.000	557,000.000	-1.000
165	2	1	1	1	0	10	1	1.816	1.429	-1.000	-1.000	1.000
166	3	1	0	1	0	9	1	1.375	1.800	-1.000	-1.000	1.000
167	2	1	0	1	1	11	1	1.522	1.457	2.844	-1.000	1.000
168	2	1	0	2	0	11	1	1.000	1.000	1.000	393,000.000	1.000
169	4	0	0	3	0	14	3	5.306	3.543	1.266	310,739.000	2.900
170	3	1	0	3	0	9	2	4.032	3.065	1.000	-1.000	1.000
171	3	1	0	3	0	7	0	1.000	1.000	-1.000	352,000.000	1.000
172	2	1	1	2	0	8	1	1.541	3.100	-1.000	1,000,000.000	1.000
173	2	0	1	1	0	11	1	1.784	2.450	-1.000	1,000,000.000	1.000
174	2	0	0	1	1	-1	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.750
175	2	0	0	3	2	-1	0	1.575	1.162	-1.000	350,000.000	1.000
176	3	1	1	2	0	15	3	2.179	3.050	-1.000	47,554.000	1.297
177	2	1	0	1	3	5	0	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.000
178	2	1	0	2	0	5	-1	1.250	1.290	-1.000	1,949,410.000	-1.000
179	2	0	0	1	1	15	3	1.200	1.000	-1.000	309,000.000	1.000
180	2	0	0	2	0	15	3	1.000	1.000	-1.000	313,000.000	-1.000
181	4	0	0	1	0	11	2	1.388	1.081	1.000	-1.000	1.000
182	3	1	0	3	0	7	0	1.176	1.000	-1.000	178,000.000	-1.000
183	3	0	0	2	0	9	1	1.000	1.122	-1.000	2,325,581.000	-1.000
184	4	1	0	1	3	10	1	1.959	2.217	1.438	-1.000	1.000
185	4	1	0	2	2	10	1	2.836	3.353	1.361	182,447.000	1.855
186	3	0	0	3	2	15	3	1.871	2.406	4.281	1,000,000.000	1.145

Nr. crt.	TGO - 3 I	GGT - 3 I	ARN VHC 3 I	TGP - 6 I	TGO - 6 I	GGT - 6 I	ARN VHC 6 I
141	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
142	1.625	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	600.000
143	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
144	1.000	1.000	-1.000	1.625	1.000	1.000	25300.000
145	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
146	1.677	-1.000	13,463.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
147	1.690	-1.000	54,500.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
148	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
149	1.129	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
150	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	0.600
151	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
152	2.103	7.563	23.000	2.710	2.290	11.889	-1.000
153	1.000	-1.000	13,587.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
154	1.000	1.000	1,650.000	1.419	1.000	-1.000	-1.000
155	1.000	-1.000	290,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
156	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
157	1.419	2.111	1,170.000	1.065	1.032	1.500	-1.000
158	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
159	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	-1.000
160	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
161	1.452	-1.000	600.000	1.161	1.000	-1.000	-1.000
162	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
163	1.500	-1.000	64,100.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
164	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
165	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	100.000
166	1.000	-1.000	0.600	1.000	1.000	-1.000	-1.000
167	1.000	1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	393.000
168	1.000	1.000	7,370.000	1.000	1.000	1.250	23.000
169	2.054	-1.000	23.000	1.727	2.118	-1.000	-1.000
170	1.065	1.000	600.000	1.000	1.452	1.000	-1.000
171	1.000	-1.000	23.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
172	1.000	-1.000	23.000	1.135	1.275	-1.000	-1.000
173	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	23.000
174	1.270	-1.000	-1.000	1.575	1.162	-1.000	350000.000
175	1.000	-1.000	336,000.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
176	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
177	1.200	-1.000	-1.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
178	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
179	1.000	-1.000	22,500.000	1.000	1.000	-1.000	313000.000
180	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
181	1.000	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	50.000
182	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
183	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
184	1.000	1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
185	2.529	-1.000	566,922.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
186	2.088	-1.000	28,808.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000

Zona bazei de date ce conține pacienții infectați cu virusul hepatitei C 137

Nr. crt.	varsta	sex	locatia	schema trat IFN	rez	Knodell	F	TGP - 0 I	TGO - 0 I	GGT - 0 I	ARN VHC 0 I	TGP - 3 I
187	3	1	0	3	2	12	1	1.239	1.367	2.250	1,000,000.000	1.000
188	2	1	0	2	0	10	1	1.000	1.571	-1.000	2,279,563.000	1.000
189	3	0	0	3	0	12	3	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	1.000
190	3	1	1	2	0	10	1	1.290	1.194	-1.000	71,458.000	-1.000
191	3	1	0	2	0	7	0	1.323	1.156	-1.000	-1.000	1.677
192	3	0	0	3	2	10	3	3.976	3.324	2.780	528,000.000	1.000
193	3	0	0	3	0	11	0	-1.000	-1.000	-1.000	380,374.000	-1.000

Nr. crt.	TGO - 3 I	GGT - 3 I	ARN VHC 3 I	TGP - 6 I	TGO - 6 I	GGT - 6 I	ARN VHC 6 I
187	1.000	-1.000	735,745.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
188	1.000	-1.000	23.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
189	1.000	-1.000	-1.000	1.000	1.000	1.000	-1.000
190	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
191	2.258	-1.000	600.000	1.000	1.000	-1.000	-1.000
192	1.000	-1.000	17,020.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000
193	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000	-1.000

Zona bazei de date ce conține informațiile extrase din tomografiile computerizate 139

Nr.crt.	Vârsta	energie0	energie45	energie90	energie135	corelatie0	corelatie45
1	54	4147009188	4090316640	4146599278	4055872030	-1.053E-25	-1.06E-25
2	61	6527450940	6387102904	6515447354	6318914956	-4.821E-26	-4.853E-26
3	66	6717805996	6591763184	6725711216	6467910980	-1.916E-26	-1.928E-26
4	49	1.5433E+10	1.5154E+10	1.5423E+10	1.507E+10	-1.8E-26	-1.81E-26
5	57	8167993666	8011940958	8157715572	7945287962	-3.903E-26	-3.929E-26
6	79	7949351568	7751717396	7969389370	7717308578	-1.444E-26	-1.453E-26
7	58	1.7072E+10	1.6776E+10	1.7014E+10	1.6687E+10	-2.676E-26	-2.692E-26
8	59	4292169660	4196697932	4308012732	4132375558	-2.831E-26	-2.849E-26
9	45	4464629096	4366149762	4499889778	4338599478	-8.13E-26	-8.186E-26
10	63	4519469206	4418610250	4550373802	4341146366	-2.432E-26	-2.447E-26
11	64	6977888204	6823578752	6991904874	6783854086	-2.449E-26	-2.463E-26
12	56	4125773956	4007053210	4127990086	3965835566	-9.96E-27	-1.001E-26
13	41	7469342494	7335142538	7483611096	7286324032	-1.722E-26	-1.732E-26
14	71	1804105512	1767268576	1801652548	1730424220	-3.048E-25	-3.076E-25
15	53	1.6096E+10	1.5643E+10	1.6001E+10	1.5567E+10	-6.166E-27	-6.198E-27
16	65	7111553948	6988954438	7150560648	6909655884	-2.538E-26	-2.552E-26
17	74	4926534916	4835302374	4927263456	4800447274	-2.651E-26	-2.667E-26
18	53	6436508582	6267328692	6466657888	6223273274	-2.045E-26	-2.057E-26
19	53	4.8777E+10	4.8031E+10	4.8767E+10	4.7991E+10	-2.499E-27	-2.511E-27
20	57	7073823134	6936476902	7106038012	6859802108	-3.7E-26	-3.725E-26
21	66	4.6763E+10	4.606E+10	4.6822E+10	4.621E+10	-6.546E-27	-6.577E-27
22	27	3.521E+10	3.4621E+10	3.5153E+10	3.4545E+10	-2.773E-27	-2.787E-27
23	68	3304115162	3216467386	3322684838	3182804254	-3.646E-26	-3.669E-26
24	69	1.2433E+10	1.2008E+10	1.2356E+10	1.2031E+10	-7.775E-27	-7.817E-27
25	69	7625350344	7483356130	7642620456	7429057052	-2.37E-26	-2.384E-26
26	72	4028682648	3984315414	4086595076	3950328354	-3.592E-25	-3.618E-25
27	32	2.4549E+10	2.4121E+10	2.4555E+10	2.3987E+10	-3.151E-27	-3.165E-27
28	47	6024562240	5908531226	6041221182	5849203320	-2.628E-26	-2.643E-26
29	55	3.5052E+10	3.4472E+10	3.4987E+10	3.4396E+10	-6.554E-27	-6.588E-27
30	50	4.4593E+10	4.3932E+10	4.4705E+10	4.3902E+10	-3.512E-27	-3.528E-27
31	54	1.1339E+10	1.1013E+10	1.1303E+10	1.1015E+10	-8.688E-27	-8.735E-27
32	60	1.6114E+10	1.5856E+10	1.6103E+10	1.5741E+10	-2.629E-26	-2.645E-26

140 Anexa 3

Nr.ct.	corelatie90	corelatie135	moment0	moment45	moment90	moment135
1	-1.053E-25	-1.06E-25	71831.1041	67889.405	68802.0451	67306.8158
2	-4.819E-26	-4.853E-26	90639.9666	89736.6152	90211.7078	89026.8425
3	-1.916E-26	-1.928E-26	90815.1977	87961.6482	88852.8438	86666.6249
4	-1.8E-26	-1.81E-26	129123.93	127692.207	128457.844	127138.196
5	-3.903E-26	-3.929E-26	94317.6132	92979.0161	93511.9534	92163.1875
6	-1.444E-26	-1.453E-26	103949.916	103488.032	103406.695	102968.487
7	-2.677E-26	-2.692E-26	141808.158	140832.245	141433.896	140494.733
8	-2.831E-26	-2.849E-26	70495.5448	69251.122	69713.0809	68494.1812
9	-8.131E-26	-8.186E-26	69308.9835	68757.4119	69782.2135	68587.8851
10	-2.431E-26	-2.447E-26	71663.3075	70455.8118	71329.7582	69493.8538
11	-2.448E-26	-2.463E-26	93764.9145	93192.1734	93892.5233	92477.4669
12	-9.953E-27	-1.001E-26	74483.0436	72440.215	73333.3257	72153.9732
13	-1.722E-26	-1.732E-26	94820.5903	93272.0522	94131.0712	92792.6394
14	-3.052E-25	-3.076E-25	47257.1503	45219.0252	46179.9015	44869.2128
15	-6.167E-27	-6.198E-27	145615.545	144281.074	144322.614	143896.537
16	-2.536E-26	-2.552E-26	93544.8037	92523.1452	93585.5002	92006.2241
17	-2.65E-26	-2.667E-26	78852.7062	74860.619	76875.9703	74627.4055
18	-2.045E-26	-2.057E-26	86676.1796	85345.9353	86043.9105	84349.0981
19	-2.501E-27	-2.511E-27	237215.454	235702.497	237206.856	236367.275
20	-3.701E-26	-3.725E-26	89430.8171	87565.3929	88667.3178	87209.5437
21	-6.546E-27	-6.577E-27	237355.402	237141.342	237123.672	236934.38
22	-2.775E-27	-2.787E-27	209210.482	205432.856	207188.437	205111.562
23	-3.644E-26	-3.669E-26	65506.6602	63841.8222	66502.8014	62824.6384
24	-7.773E-27	-7.817E-27	134036.944	132707.297	133126.022	132574.987
25	-2.369E-26	-2.384E-26	96460.4408	95846.0828	96248.1634	95386.8979
26	-3.59E-25	-3.618E-25	64891.9558	64137.6411	65035.7548	63758.4251
27	-3.15E-27	-3.165E-27	177695.207	175189.339	175828.539	174185.021
28	-2.627E-26	-2.643E-26	83046.7914	82369.0042	83114.0322	81194.888
29	-6.558E-27	-6.588E-27	199942.069	198186.206	198618.883	198031.22
30	-3.512E-27	-3.528E-27	219955.233	219016.672	220243.669	219207.022
31	-8.692E-27	-8.735E-27	119987.186	118254.16	118432.48	117869.969
32	-2.629E-26	-2.645E-26	137273.284	135664.559	136277.903	134995.701

Zona bazei de date ce conține informațiile extrase din tomografi computerizate 141

Nr.ct.	entropie0	entropie45	entropie90	entropie135	maxim0	maxim45	maxim90
1	1420308.64	1379671.6	1397198.85	1372699.89	63972	63638	64052
2	1420291.94	1383268.69	1404052.19	1378519.05	80356	79498	80290
3	1629537.52	1580273.05	1600752.83	1566061.16	81692	80970	81780
4	2011964.76	1955227.43	1971801.13	1937731.69	124160	123046	124130
5	1507665.42	1451878.62	1472942.4	1440584.64	90322	89466	90274
6	1657390.83	1611095.89	1640059.12	1603966.49	88088	87028	88230
7	1985000.81	1933054.17	1956456.52	1939223.11	130264	129124	130046
8	1359131.92	1311905.83	1327610.95	1298752.81	65346	64642	65492
9	1128411.2	1097749.5	1126992.51	1100348.43	66766	66032	67030
10	1373203.81	1334625.68	1356848.47	1325611.14	67074	66338	67316
11	1663148.4	1623422.7	1651812.94	1609687.62	83048	82128	83136
12	1620472.76	1546192.27	1583689.17	1549681.24	63662	62786	63722
13	1812754.91	1754234.63	1791712.47	1749168.07	86154	85408	86256
14	849160.191	813834.795	836108.442	813864.415	42350	41950	42340
15	2347781.1	2270833.28	2308635.32	2264097.68	125780	124014	125430
16	1610824.76	1575075.27	1618365.37	1563479.01	84006	83292	84230
17	1706624.07	1650095.39	1683617.02	1644081.69	69740	69200	69810
18	1680414.41	1627296.97	1656196.52	1619592.31	80006	78978	80216
19	3695551.63	3617537.46	3686624.44	3630947.35	220428	218762	220404
20	1477811.04	1433635.13	1458331.5	1428697.15	83992	83192	84196
21	3413536.52	3364964.97	3413281	3361270.87	215376	213752	215510
22	3648918.78	3549112.57	3615964.14	3550205.94	187066	185542	186936
23	1396060.71	1370006.76	1409484.32	1350965.32	57018	56298	57150
24	2051054.32	1990439.85	2022040.92	1983943.74	109228	107432	108946
25	1555555.08	1521173.62	1542024.23	1509232.16	86956	86156	87058
26	975328.768	946187.938	962669.088	944531.783	63452	63106	63910
27	3184240.98	3088296.74	3126351.26	3058405.1	155778	154448	155832
28	1708319.67	1678554.3	1705072.52	1658819.22	77372	76644	77484
29	3130273.49	3051304.23	3089322.53	3051252.47	186966	185436	186804
30	3424415.66	3359259.91	3429643.35	3363169.49	211044	209484	211304
31	2232207.71	2160634.79	2198245.36	2157277.02	105972	104482	105832
32	2060285.21	2010204.5	2031993.32	2005713.07	126678	125672	126648

142 Anexa 3

Nr. crt.	maxim135	contrast0	contrast45	contrast90	contrast135	Cod diagnostic
1	63374	64420328	60859724	59324080	75316344	3
2	79080	94580558	124724540	97229586	145099396	0
3	80212	109021536	122652730	104703738	173714390	0
4	122706	111574590	160727122	130724256	192336650	0
5	89096	96083734	128584394	102183056	155416870	1
6	86838	134945482	196413950	139449236	204569974	2
7	128786	145548142	255744136	191553886	241918640	1
8	64152	92142932	115420234	95047834	149360778	2
9	65822	107249660	140821302	91298498	142925342	0
10	65758	108030480	134431522	103648298	173136146	0
11	81902	104669932	137061742	106379214	163139070	3
12	62470	106931268	150601880	121215480	165615740	2
13	85132	157613562	176896044	152727002	196245380	1
14	41502	66010438	68455254	65403396	86857538	1
15	123708	298096144	516420960	396545584	535787836	2
16	82830	119405024	133831474	101571390	171741566	1
17	68952	101509196	102968726	94631902	118995214	0
18	78704	118831570	154277960	113774666	163543316	0
19	218652	152539616	234060070	139993778	204196566	1
20	82732	89813476	110326998	76655978	139492334	0
21	214114	232475900	347765596	235969544	337200924	3
22	185340	95086636	149031424	106110996	153207016	1
23	56038	69960744	80408766	61509142	95377710	1
24	107570	196580640	323009590	234565334	324420994	2
25	85842	129319694	166870660	133139734	177173428	0
26	62836	85578994	111900100	92382274	120105576	2
27	154022	111191774	159739458	125720496	186742054	1
28	76276	76838936	91235076	71935416	105663524	0
29	185230	116068704	170666040	119174104	171756144	0
30	209410	251791608	346162328	232103276	337551828	1
31	104490	102620794	160825594	110538220	149436482	0
32	125220	112452294	152792220	122794990	176139904	0