



El cálculo automático de la reserva ovarica en las mujeres

—

Tom Kelsey

School of Computer Science

University of St Andrews

Scotland



Resumen

- Describiré y presentaré la importancia del problema
- El análisis de las imágenes para machine learning
 - La morfología específica de los folículos
 - Haar ellipses
- El problema con 3 dimensiones
 - Distributed constraint programming
- Conclusiones e investigaciones futuras

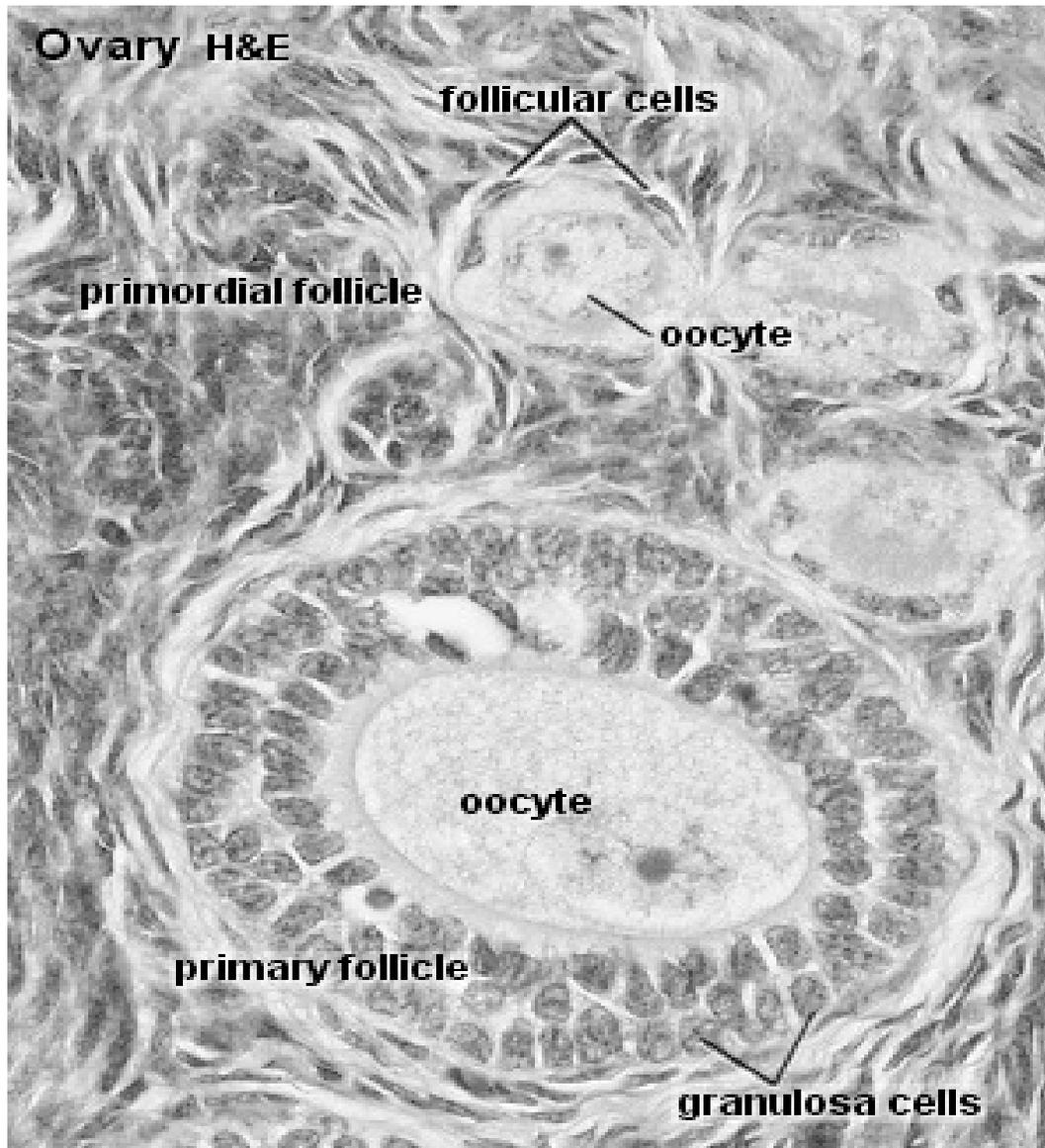


La fertilidad

- Las mujeres nacen con una población de ovocitos
 - Aproximadamente 700,000 al nacer y 1,000 en su menopausia
 - La población declina por atresia después de 80-90 ciclos en días
 - Más ovocitos significa una menopausia más tardía
 - nosotros creemos

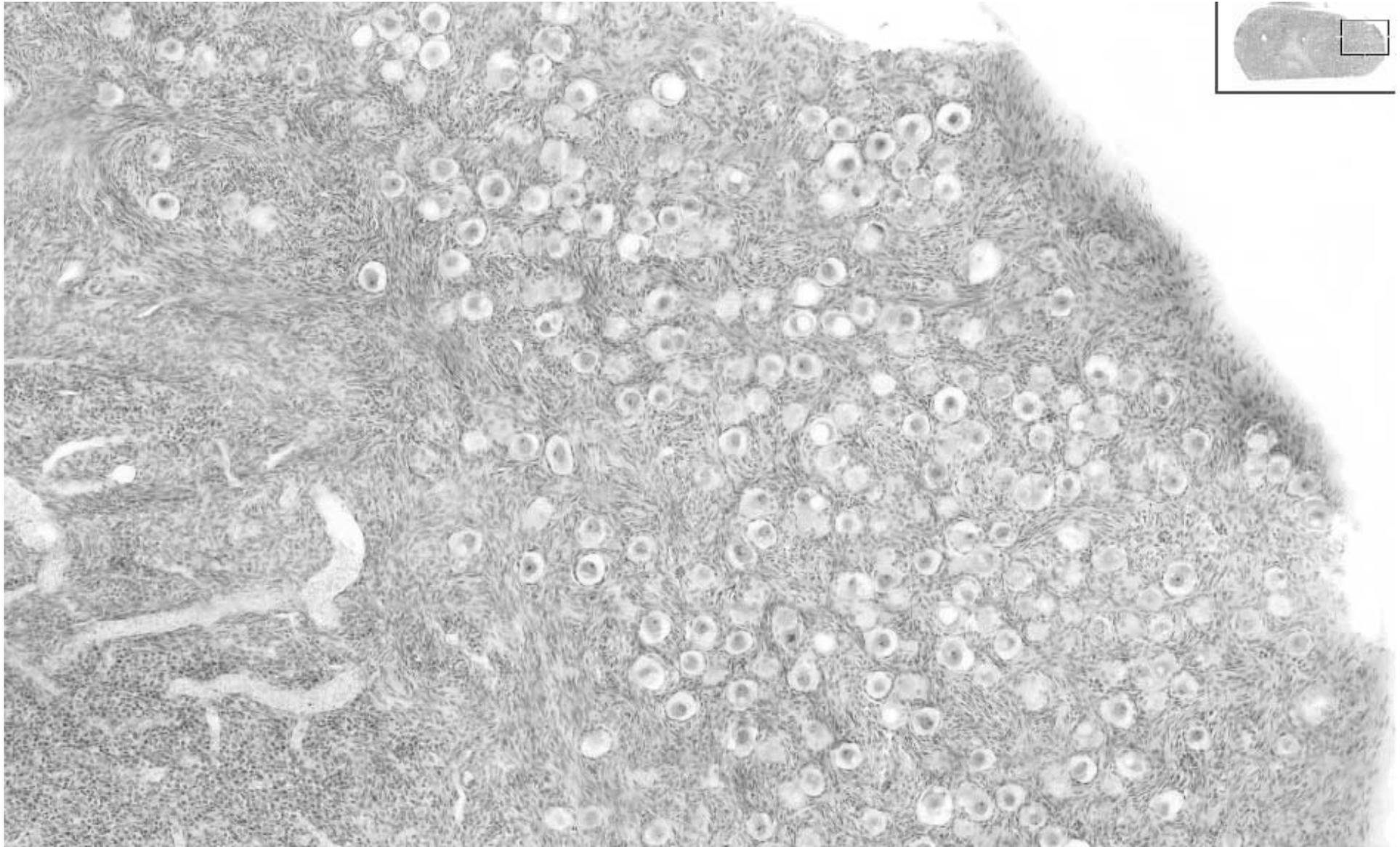


Los ovocitos



- Utilizamos para la mancha Haematoxylin y Eosin
- Para ver los núcleos oscuros
- Los ovarios están seccionados, manchados y fotografiados en Uruguay

Los folículos primordiales

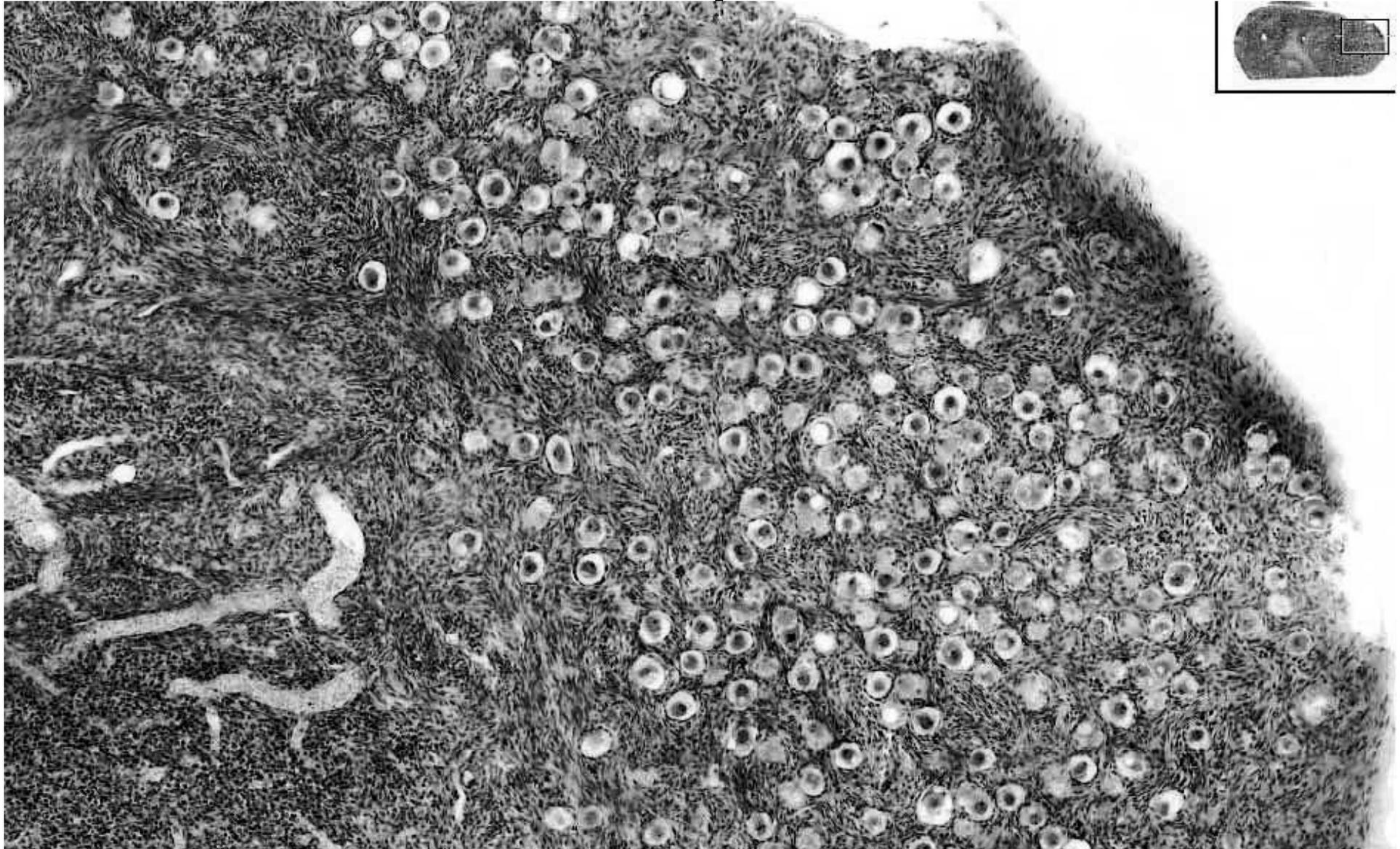
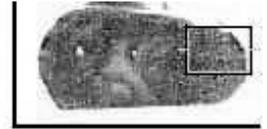




Los folículos primordiales

- Recibo imágenes de tejido ovarico en Escosia
 - Como la foto que han visto
- Cambio las fotos usando ImageJ
 - Java package del NIH
 - Es mas facil entonces para obtener el numero de foliculos

Los folículos primordiales





El modelo de Faddy y Gosden

- Pérdida de la reserva folicular ovárica
- El mejor modelo del mundo
 - Basado en muchas fuentes
 - Usado por expertos en la fertilidad
- Pero esta basado en métodos antiguos de la histopatología



El método normal

- Se selecciona un pequeño número de imágenes
- Se cuenta manualmente los folículos primordiales
- Se asume que la distribución será similar, y se integra
 - Sabemos que la distribución de los folículos no es similar en los ovarios



Block, 1951

- “..._la distribución de los foliculos en los ovarios de la mujer es tan variable que no se puede obtener números reales, solo si se cuentan todos los foliculos. Para eso se necesita completar una serie de secciones -- de 1,500 hasta 2,500_ secciones por ovario_ en mujeres fértiles. Entonces, las investigaciones asi no son prácticas_....._”



Método moderno

- Se analiza cada imagen, automáticamente se identifican los folículos
 - Usando machine learning
 - Y la morfología de los folículos
- Se determina cuantas veces cada folículo se presenta en el set de imágenes
- Se obtiene un número confiable



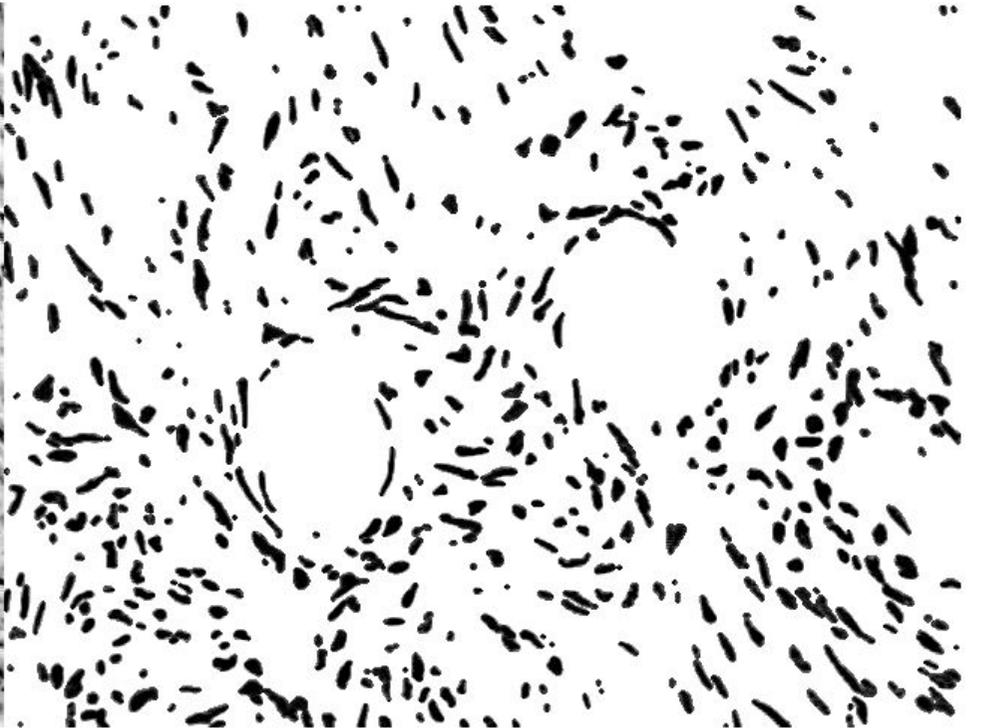
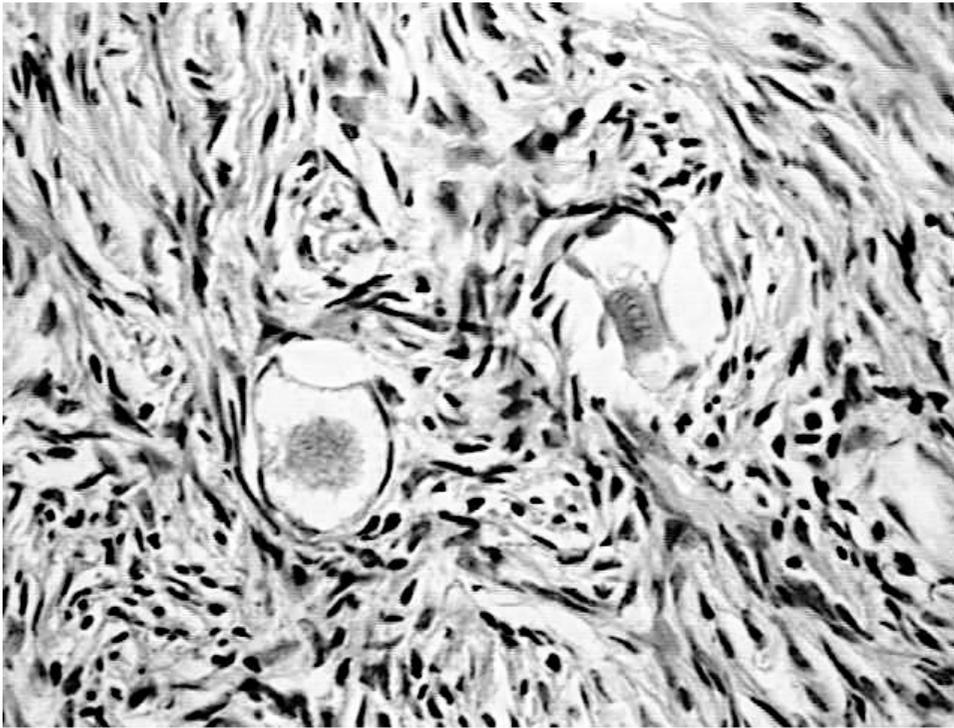
Aprobación ética

- The Wallace-Kelsey Research Foundation
- Clínica Ginecotocológica "C" Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay
- Hemos obtenido la aprobación ética para analizar ovarios post ooforectomía



El análisis en 2 dimensiones

- Separo las imágenes de acuerdo al contenido morfológico
 - Primero a mano
 - Luego usando training data for batches
 - Esto es completamente nuevo
- Identifico elipses en las imágenes
 - Usando Haar wavelets
 - Esta es una adaptación de un método que existe





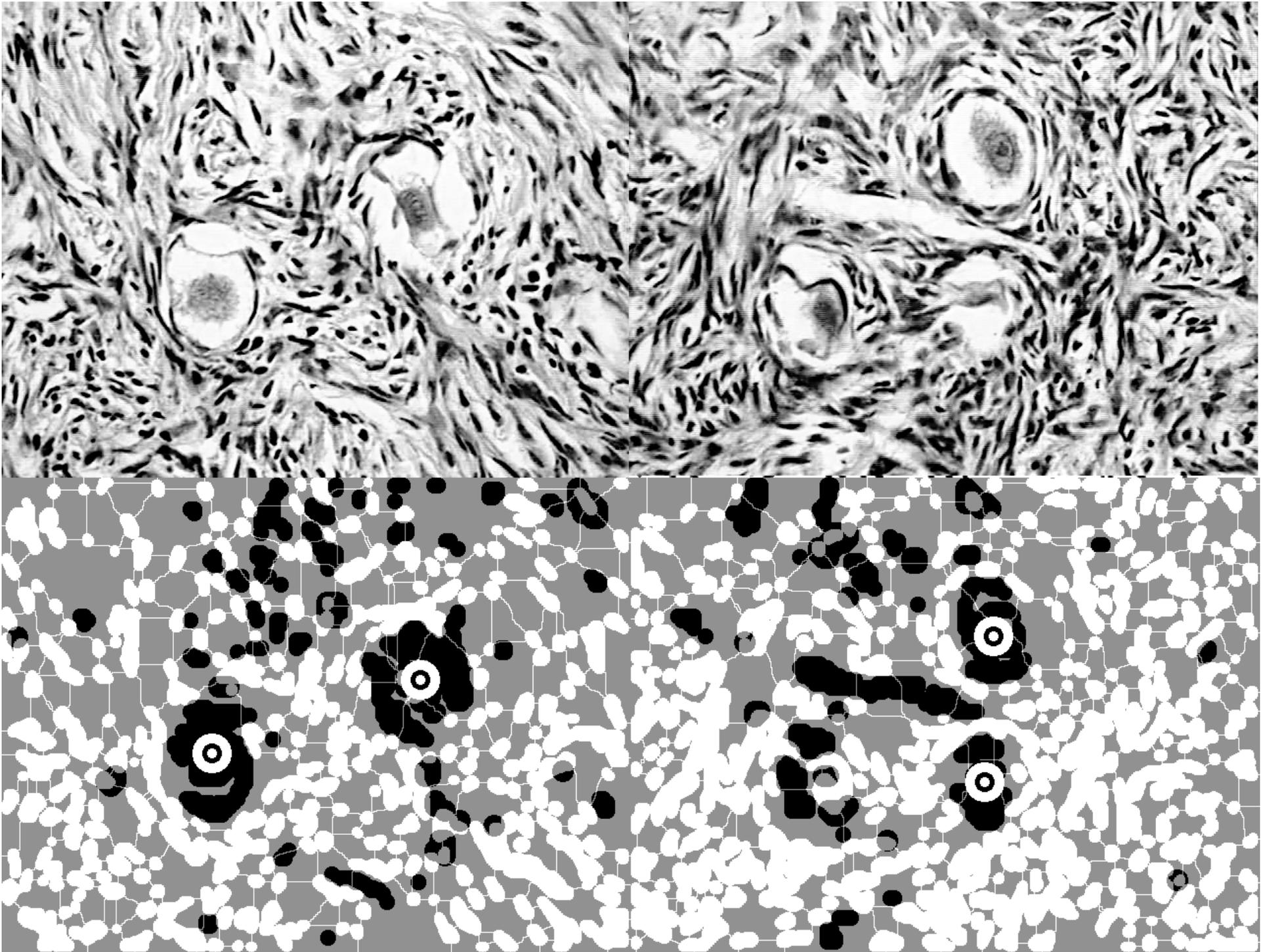
3 niveles

- En una selección de imágenes, identificamos
 - Células granulosas
 - Tejido folicular
 - Los núcleos de los folículos
- Seleccionamos una region de la imagen y ajustamos
 - RGB similarity & RGB variance
- Repetimos hasta estar contentos con los números
 - Aceptamos falsos positivos en cada nivel



3 niveles

- Combinamos los niveles e identificamos folículos primordiales
 - Watershed analysis en las células granulosas
 - Obtenimos regiones ovals grandes que contienen el tejido folicular
 - Y posiblemente un núcleo
- Obtenemos el número real, quizás un poco menor
 - Permitimos falsos negativos
 - No permitimos falsos positivos





Elipses de Haar

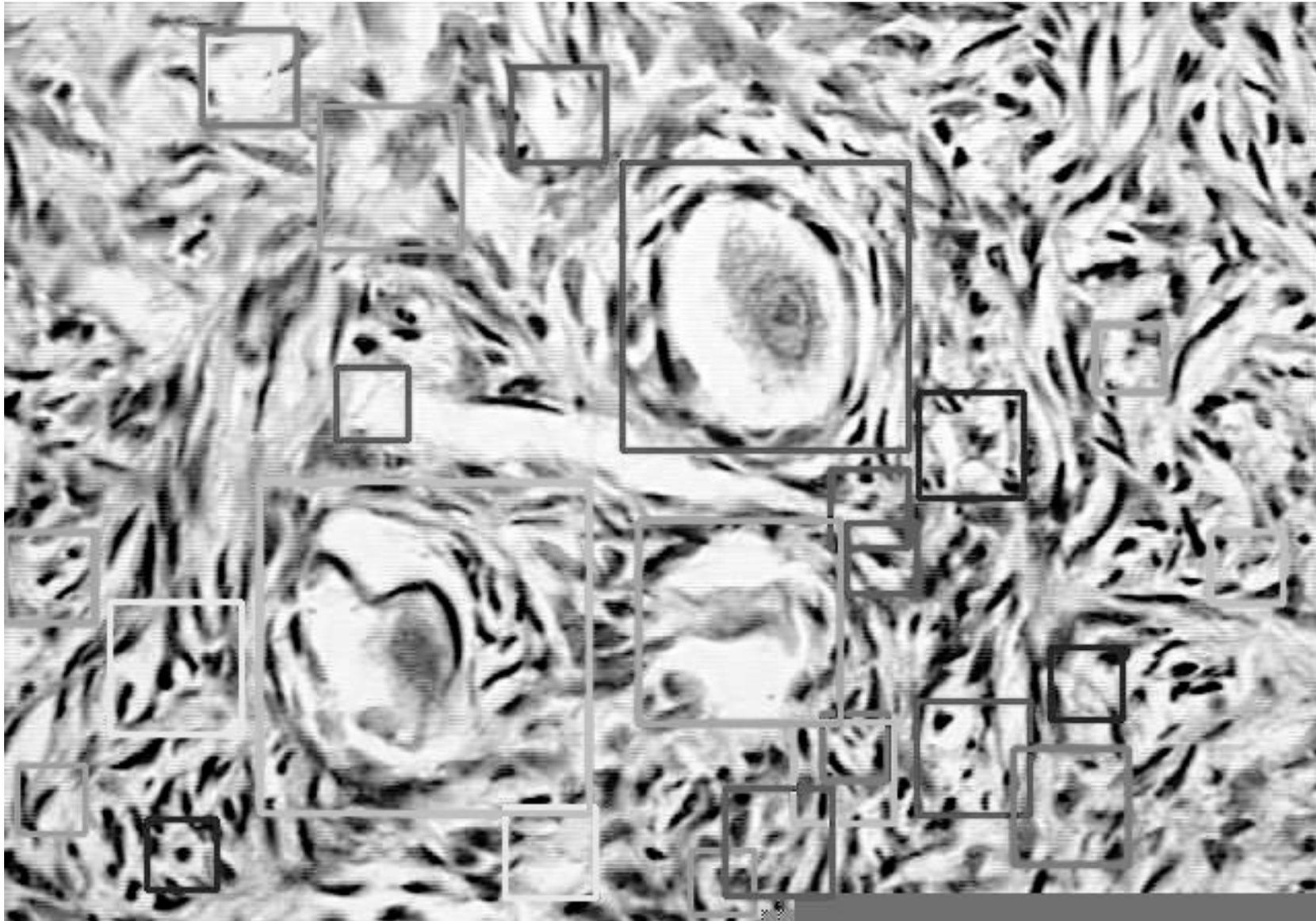
- Una técnica muy conocida para indentificar las caras en las imágenes
 - Los folículos son ovales, con sus características
- Obtenemos imágenes para orientar el sistema
 - Con y sin folículos
- Usamos machine learning sistema openCV
 - Obtenemos un archivo XML de atributos



Haar Ellipses

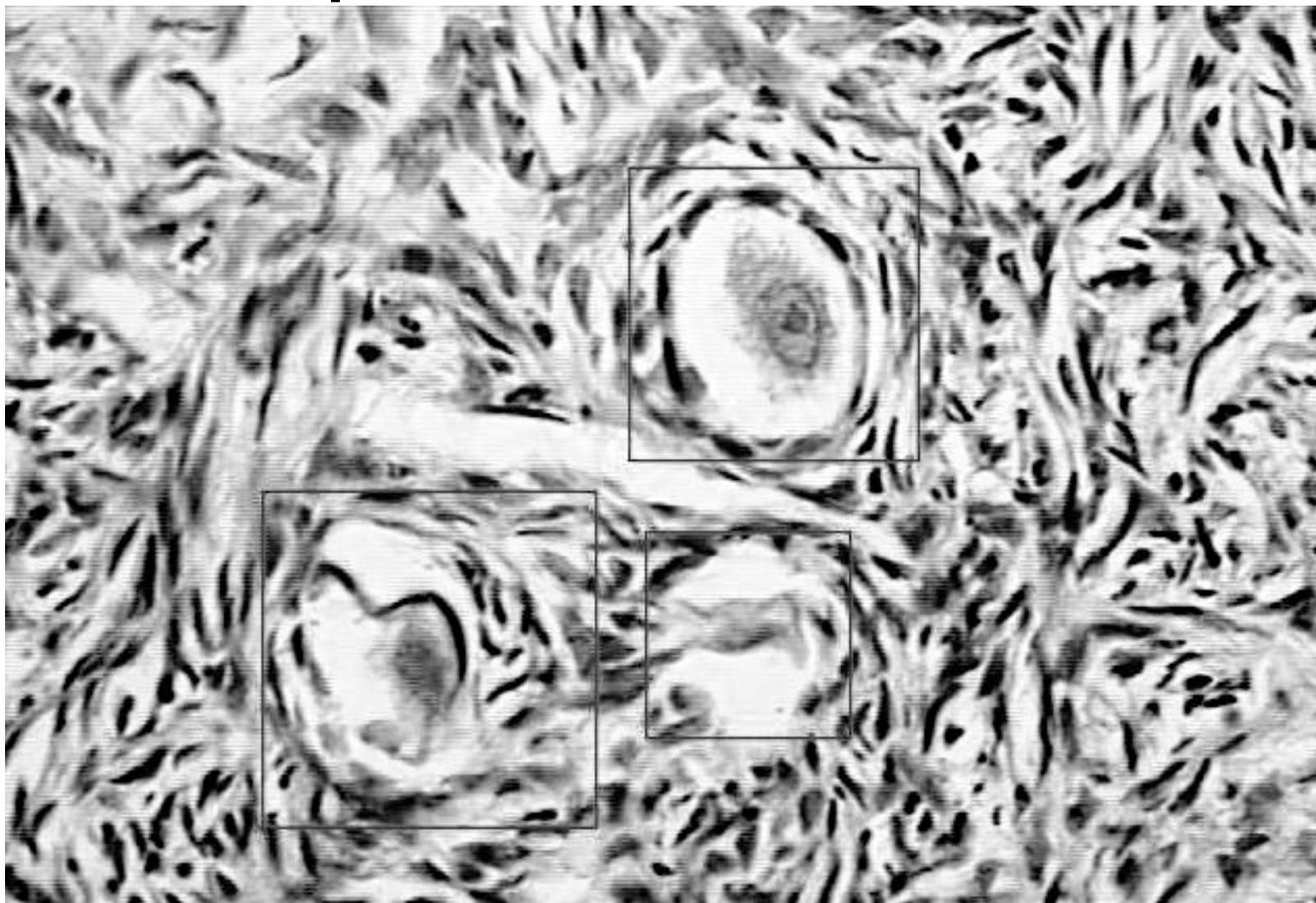
- Despues, aplicamos el sistema a grupos de imágenes
- Este método es mas liberal
 - Se permite aceptar falsos positivos
 - No se permite falsos negativos
- Los folículos tienen un diámetro de 30 hasta 50 μm
 - Usamos esto para filtrar los falsos positivos

Todas las características Haar





Filtrado para el talle correcto





El análisis en 3 dimensiones

- Suponer que hemos identificado N folículos primordiales
- ¿Cuántos estaban en el ovario?
 - Un folículo puede aparecer en 1,2, o 3 imágenes
 - Los folículos tienen un diámetro de 30 hasta 50 μm
 - Cada folículo tiene exactamente 1 núcleo
 - aparece como región oscura en la imagen



El análisis en 3 dimensiones

- Este es un Constraint Satisfaction Problem
- Los variables son regiones de imágenes
- Los valores son
 - 1, si la región contiene un folículo con núcleo
 - -1, si la región contiene un folículo sin núcleo
 - 0, si la región no contiene un folículo



El análisis en 3 dimensiones

- Las reglas
 - Un folículo puede aparecer en 1,2, o 3 imágenes
 - Los folículos tienen un diámetro de 30 hasta 50 μm
 - Cada folículo tiene exactamente 1 núcleo
- Eso es una simplificación
 - Hay problemas con los pixeles en imágenes consecutivas



El análisis en 3 dimensiones

- Obtenemos muchos CSPs
 - 2,000 imágenes y quizás 80,000 folículos
- Solucionamos estos que usan al MINION
 - El sistema mas rápido del mundo
 - Escrito por nosotros en St Andrews
- Y distribuimos los CSPs entre 100 procesadoras
 - Usando XGrid



El análisis en 3 dimensiones

- No hemos analizado ovarios completos todavía
 - Tengo que ir a Montevideo después de esta conferencia
 - Y poner a prueba los métodos para 2 dimensiones
- Sin embargo, usando datos de una pequeña cantidad de imágenes, hemos obtenido resultados satisfactorios



Conclusiones

- Tenemos dos métodos para contar folículos
 - El primero es nuevo
 - El segundo es una adaptación de otro
- Podemos obtener dos números
 - Y el número real sera en el medio
- Ambos métodos estan basados en machine learning



Conclusiones

- Podemos formular el problema tridimensional como sistema de CSPs
- Y tenemos buenas técnicas para solucionar estos problemas
 - Usando AI backtrack search
 - Y la distribución en computacion



Conclusiones

- El objetivo es mejorar nuestra comprensión de la fertilidad relativa a la edad
 - En mujeres sanas
 - Y para minimizar los efectos tardíos de los tratamientos para el cáncer durante la niñez



Investigaciones futuras

- Los resultados iniciales son muy buenos
- Pero tengo que poner a prueba el software
 - Y no sabemos la mejor práctica para manchar secciones del tejido ovárico o los ajustes óptimos de la ampliación y de la resolución para la cámara fotográfica de la proyección de imagen del tejido fino