



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

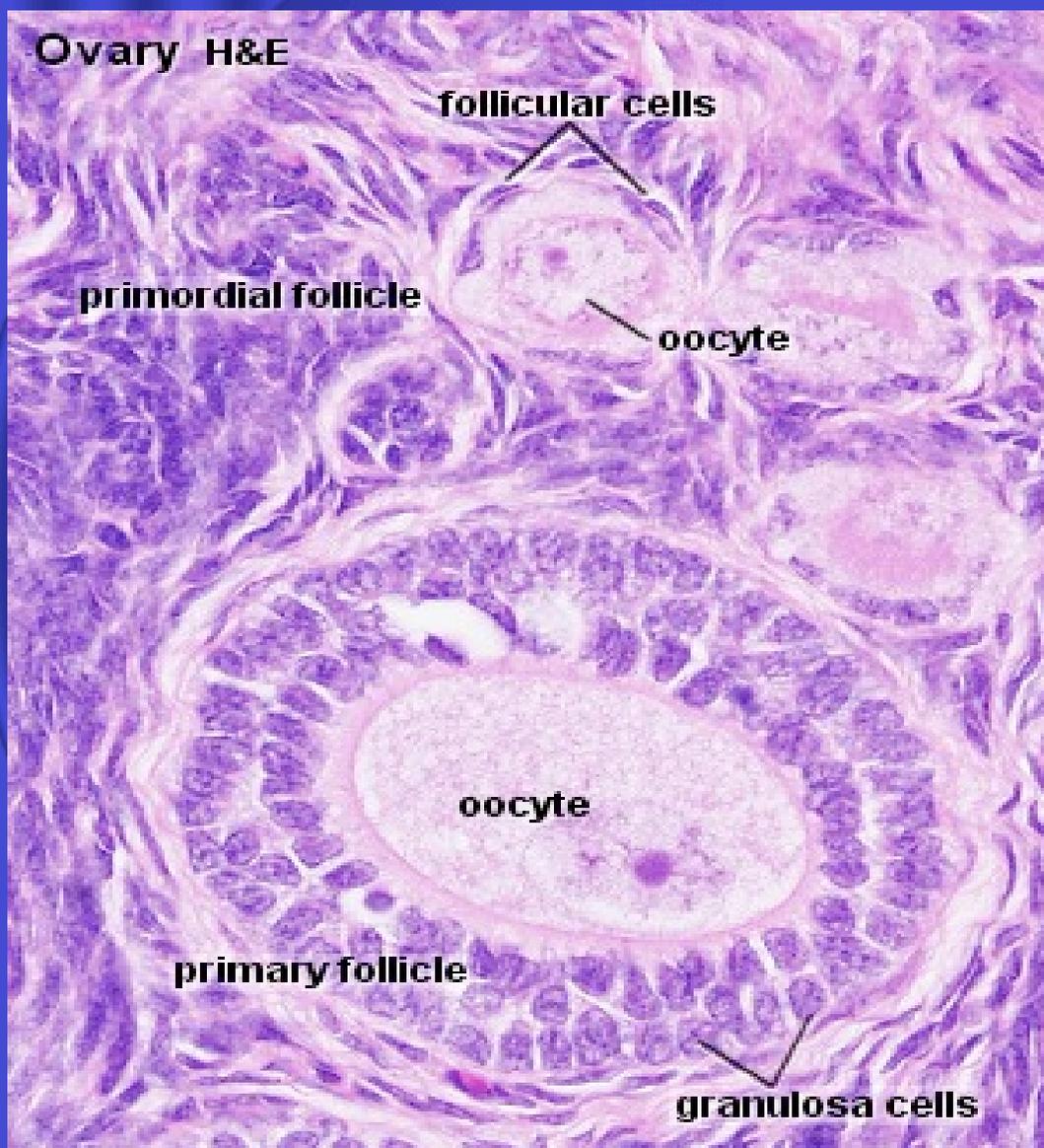


La fertilidad

- 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

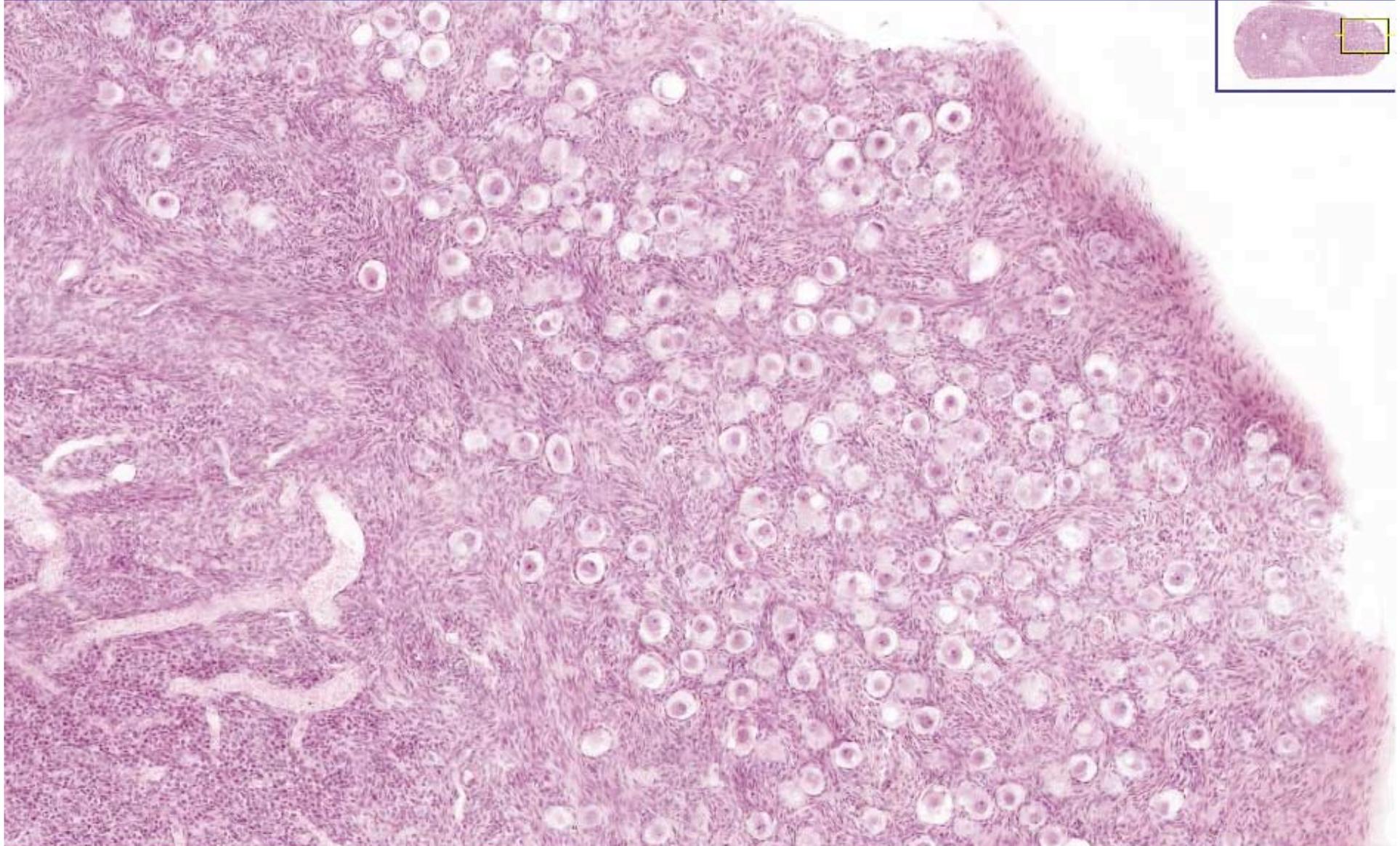


Los ovocitos



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

Los folículos primordiales

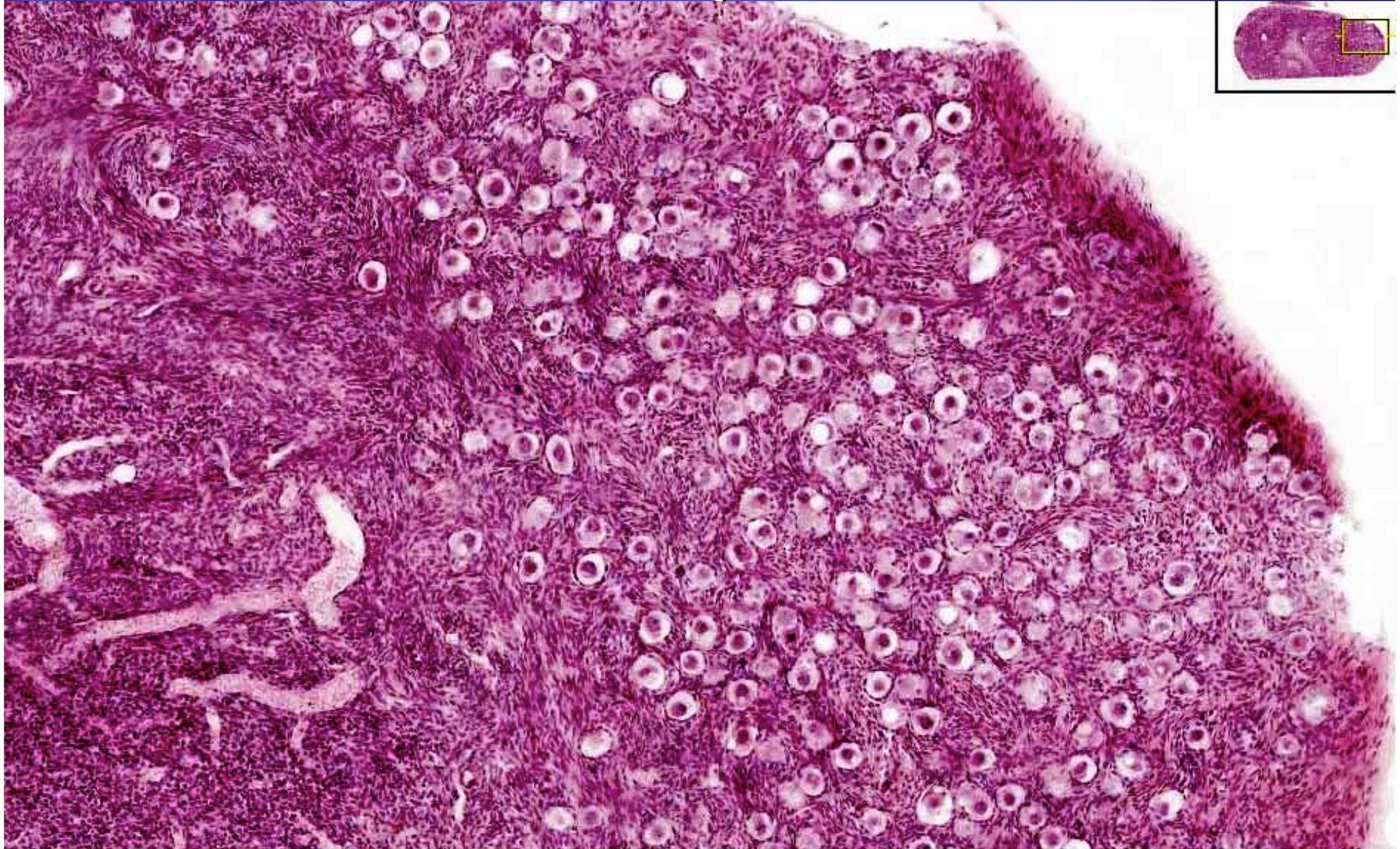




Los folículos primordiales

- 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 sera 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



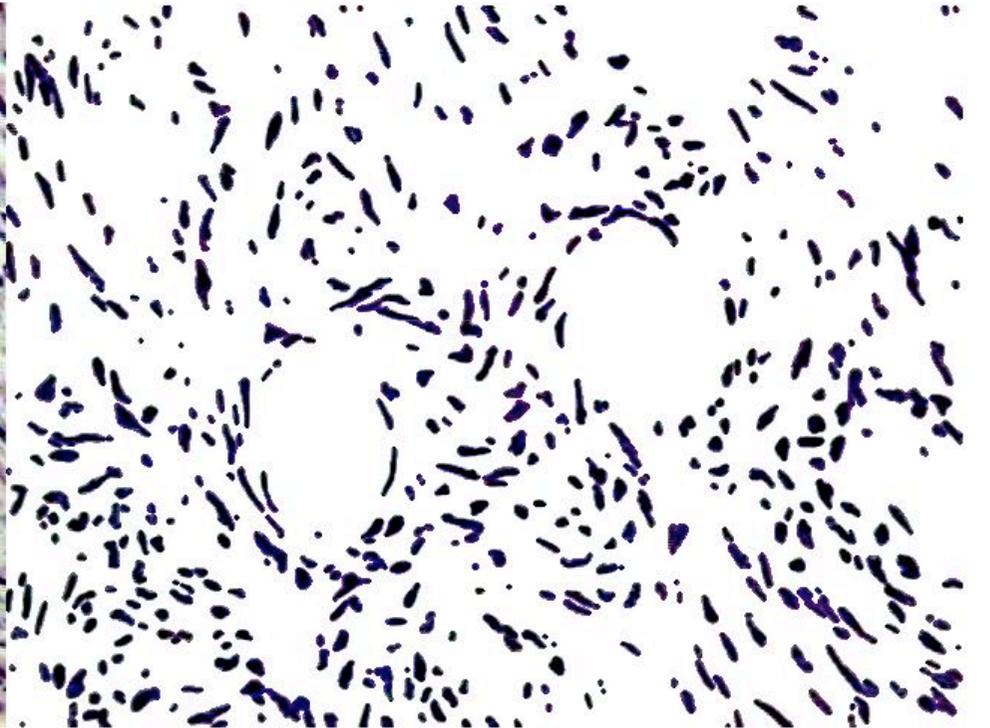
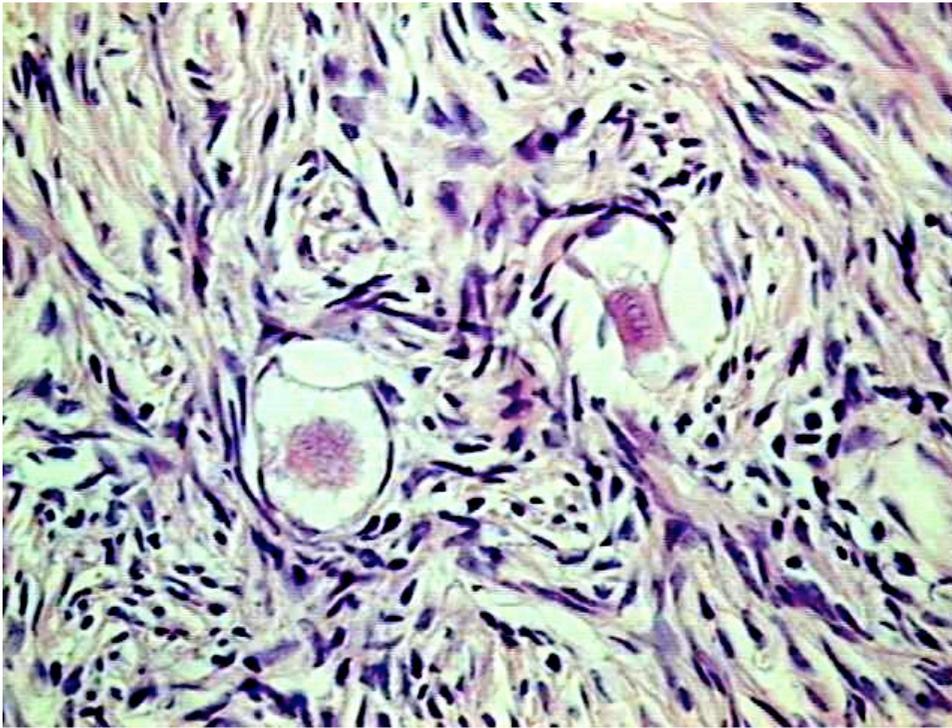
Aprobación ética

- 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





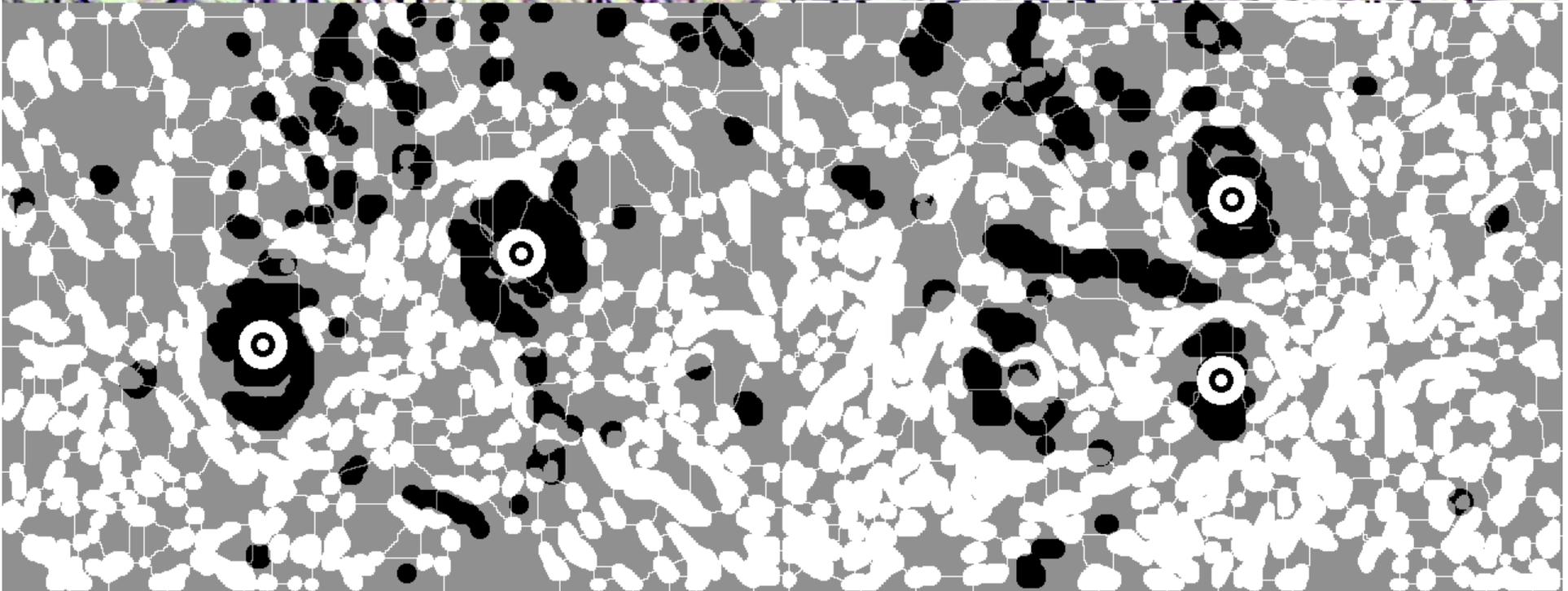
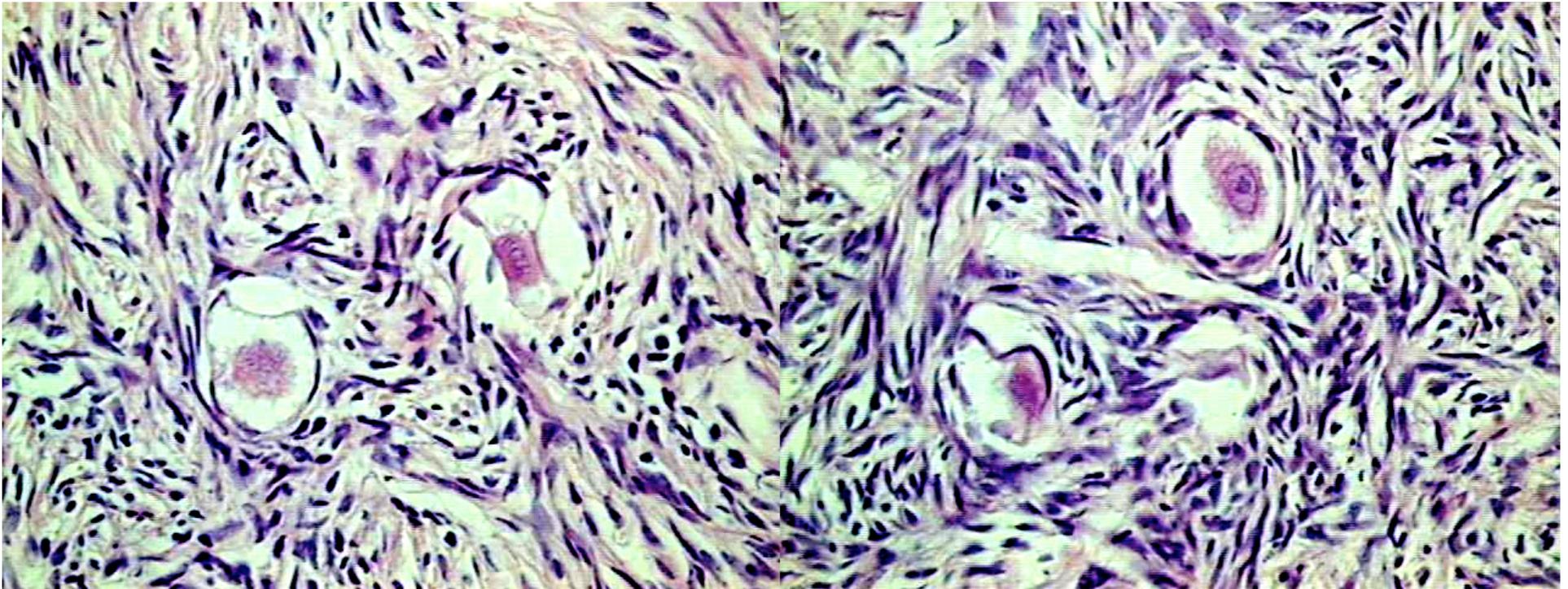
3 niveles

- 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 ovales 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

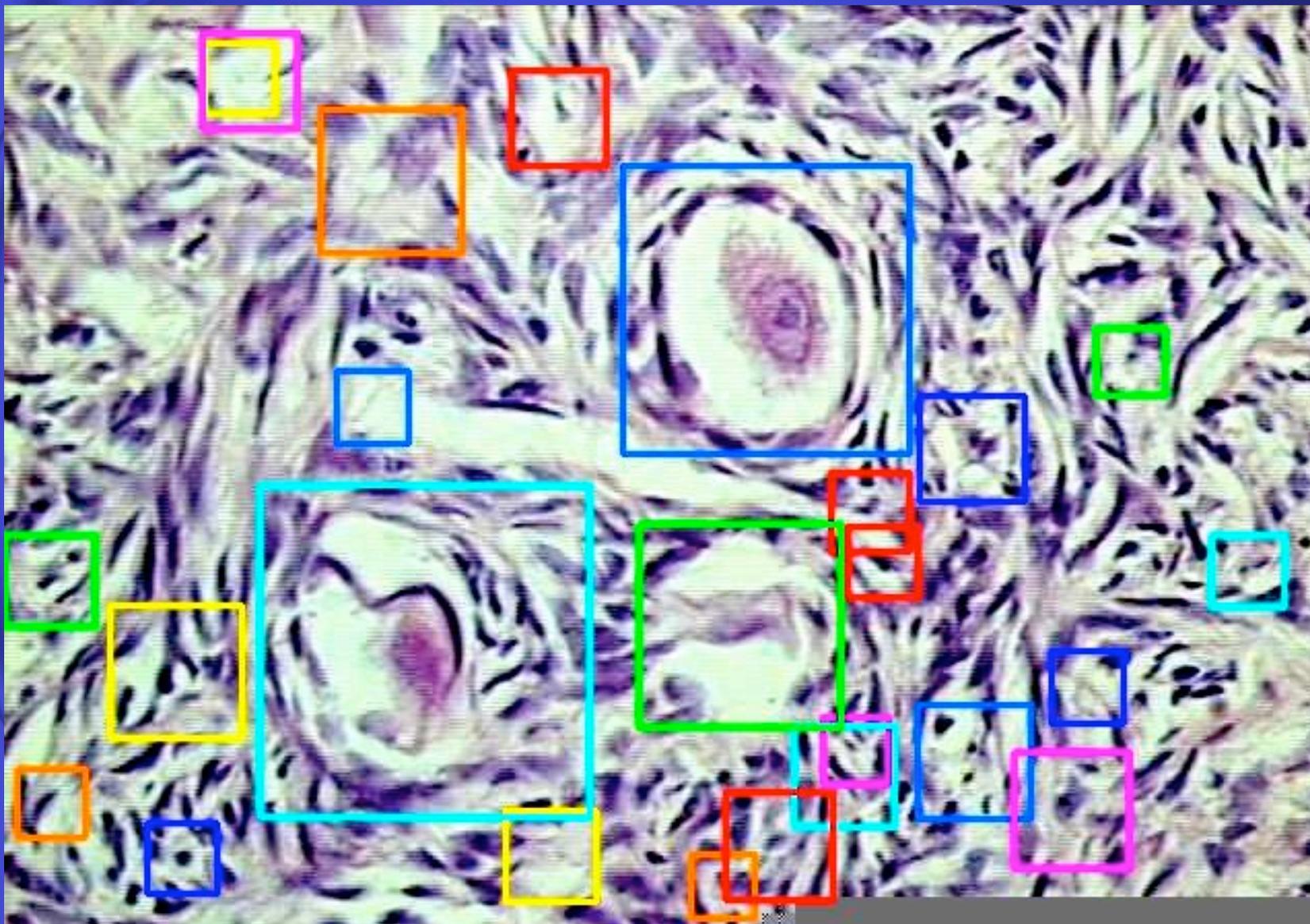
- Una técnica muy conocida para indentificar las caras en las imágenes
 - Los folículos son ovales, con sus características
- Obtenemos imágenes para orientar el sistema
 - Con y sin folículos
- Usamos machine learning sistema openCV
 - Obtenemos un archivo XML de atributos



Haar Ellipses

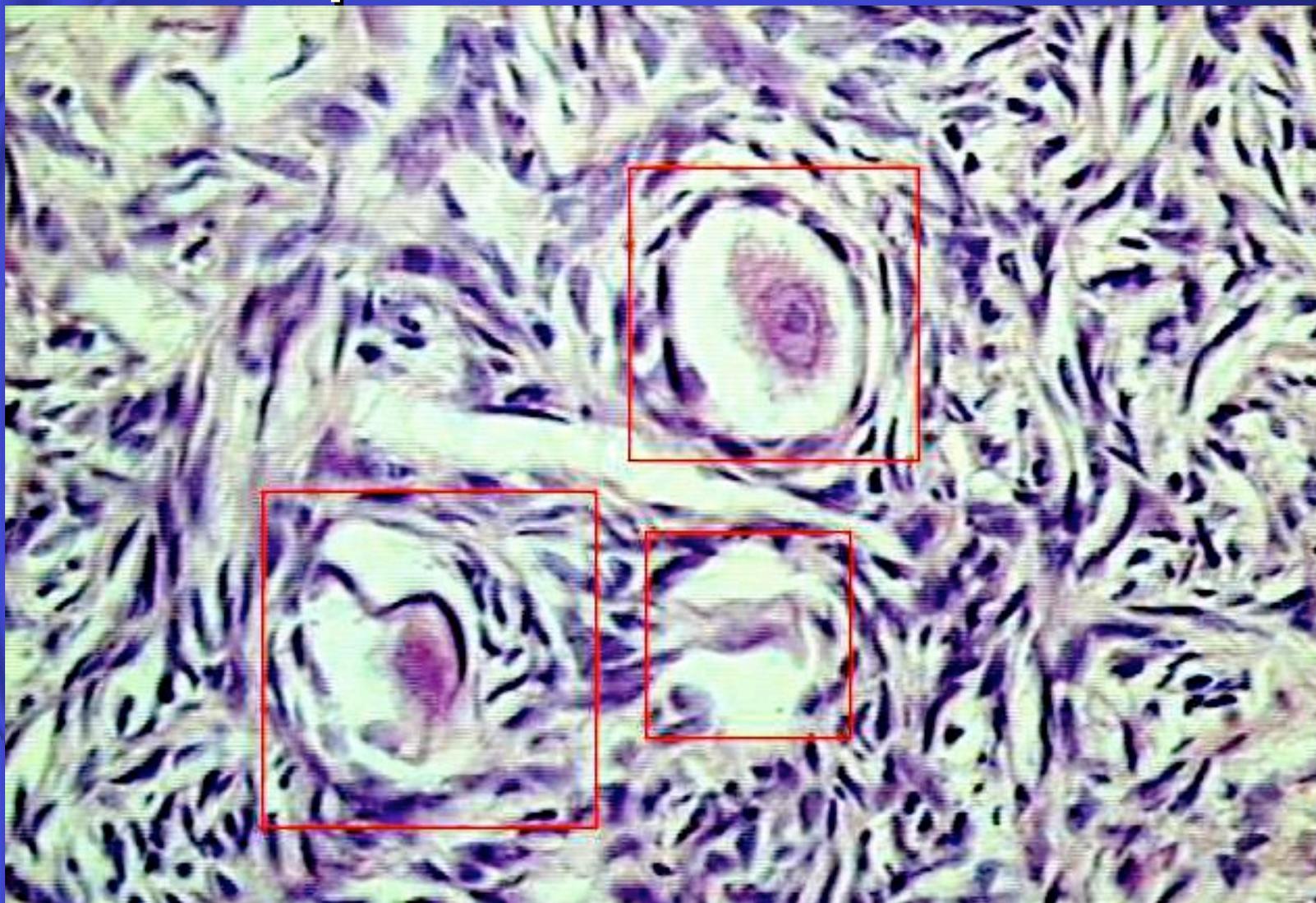
- Despues, aplicamos el sistema a grupos de imágenes
- Este método es mas liberal
 - Se permite aceptar falsos positivos
 - No se permite falsos negativos
- Los folículos tienen un diámetro de 30 hasta 50 μm
 - Usamos esto para filtrar los falsos positivos

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