

ПІЩУН ОЛЕГ

Західноукраїнський національний університет
ORCID ID: [0000-0003-0280-8786](https://orcid.org/0000-0003-0280-8786)
o.pitsun@wunu.edu.ua

ПРИШЛЯК КАТЕРИНА

Західноукраїнський національний університет
ORCID ID: [0000-0002-0351-3528](https://orcid.org/0000-0002-0351-3528)
katyapryshliak@gmail.com

КАЛІНОВСЬКИЙ РОМАН

Західноукраїнський національний університет
ORCID ID: [0000-0002-6119-6807](https://orcid.org/0000-0002-6119-6807)
asp20_kalinovskui_rm@asp.ua

ПОВОРОЗНИК ВІТАЛІЙ

Західноукраїнський національний університет
ORCID ID: [0009-0006-5325-1585](https://orcid.org/0009-0006-5325-1585)
asp21_povoroznyk_vs@mm.com

МІКРОСЕРВІСНА АРХІТЕКТУРА СИСТЕМИ ОПРАЦЮВАННЯ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ

Процес діагностування захворювань раку є складним та трудомістким. Додатково даний процес потребує організації взаємодії між декількома командами лікарів-діагностів. Підходів до постановки діагнозу також є декілька, тому розробка системи підтримки прийняття рішень, що дозволяє взаємодіяти декільком учасникам є актуальною задачею. На даний момент широко використовується постановка діагнозу на основі імуногістохімічних та гістологічних зображень з використанням наперед визначених правил діагностування. Ключову роль в даному процесі відіграє лікар-діагност, який володіє необхідними знаннями, вміннями та компетенцією. Розробка автоматизованої системи визначення кількісних характеристик імуногістохімічних зображень, таких як відносна площа ядер клітин та інтенсивність забарвленості цих клітин дозволить пришвидшити процес опрацювання стеку зображень. Розробка зручного графічного інтерфейсу для лікарів дозволить зробити систему підтримки прийняття рішень більш зручною та інтуїтивно зрозумілою. При розробці комп'ютерних систем для діагностування захворювань на основі зображень необхідно враховувати велику кількість обмежень, зокрема потужності робочих станцій, механізми спільного захищеного доступу тощо. Використання мікросервісної архітектури стало активно впроваджуватись останнім часом, особливо в системах що потребують значних обчислювальних ресурсів та ресурсів пам'яті. Принцип мікросервісної архітектури полягає у розділенні програми або системи на сукупність невеликих сервісів, які об'єднані між собою з допомогою мережових технологій.

У даній роботі авторами розроблено і представлено мікросервісну архітектуру веб-системи для перегляду досліджень на основі імуногістохімічних зображень, що складається з окремих модулів для безперервної та надійної роботи в межах лабораторії. Ключовою особливістю даної розробки є наявність сучасного графічного інтерфейсу для лікарів без необхідності наявності спеціальних навиків для керування дослідженнями та наявність модулю автоматичного опрацювання імуногістохімічних зображень.

Ключові слова: імуногістохімічні зображення, мікросервіси, веб-система.

PITSUN OLEH Y., PRYSHLIAK KATERYNA M., KALINOVSKYI ROMAN M., POVOROZNYK VITALIY S.
West Ukrainian National University

MICROSERVICE ARCHITECTURE OF THE IMMUNOHISTOCHEMICAL IMAGE PROCESSING SYSTEM

The process of diagnosing cancer is complex and time-consuming. In addition, this process requires the organization of interaction between several teams of doctors - diagnosticians. There are also several approaches to making a diagnosis, so the development of a decision support system that allows several participants to interact is an urgent task. Currently, diagnosis based on immunohistochemical and histological images using predetermined diagnostic rules is widely used. A key role in this process is played by a diagnostician who has the necessary knowledge, skills and competence. The development of an automated system for determining the quantitative characteristics of immunohistochemical images, such as the relative area of cell nuclei and the intensity of staining of these cells, will allow speeding up the image stack processing process. The development of a user-friendly graphical interface for doctors will make the decision support system more convenient and intuitive. A large number of constraints must be taken into account when developing computer systems for image-based disease diagnosis, including workstation capacities, shared secure access mechanisms, etc. The use of microservice architecture has been actively implemented recently, especially in systems that require significant computing and memory resources. The principle of microservice architecture consists in dividing programs or systems into a set of small services that are connected to each other using network technologies.

In this work, the authors developed and presented a microservice architecture of a web system for viewing studies based on immunohistochemical images, consisting of separate modules for continuous and reliable work within the laboratory. The key feature of this development is the presence of a modern graphical interface for doctors without the need for special skills to manage studies and the presence of a module for automatic processing of immunohistochemical images.

Keywords: immunohistochemical images, microservices, web system.

Постановка проблеми

Сучасні медичні комп'ютерні системи характеризуються використанням комплексу програмних

частин, які виконують завдання на різних платформах залежно від задач. Також останнім часом стало все популярніше використовувати RESTfull API інтерфейс у складних системах. Наразі найзручнішим підходом до візуалізації результатів дослідження є використання веб-інтерфейсу, однак обробку великих масивів даних краще здійснювати не на веб серверах, а на окремих станціях чи принаймні персональних комп'ютерах. Також вагомим фактором є наявність спільної бази даних для можливості керування записами в системах телемедицини.

Об'єкт досліджень – мікросервісна архітектура обміну даними в системі діагностування на основі зображень.

Предмет досліджень – методи організації передачі даними в багатоклієнтській медичній системі.

Для досягнення мети необхідно виконати такі завдання:

- дослідити існуючі системи діагностування на основі біомедичних зображень;
- розробити окремі модулі для опрацювання імуногістохімічних зображень, формування результатів та візуалізації;
- розробити підхід до спільного доступу до ресурсу учасниками комп'ютерної системи;

Аналіз останніх джерел

Із розвитком та появою бібліотек машинного навчання для опрацювання великої кількості даних різко зросла кількість нових програмних комплексів для допомоги лікарям у діагностуванні захворювань. Розглянемо програмні та програмно-апаратні комплекси, які використовуються в медицині для діагностування ракових захворювань. Стан та перспективи розвитку систем автоматизованої мікроскопії наведено у роботі [1].

Аналіз сучасних підходів до розробки систем опрацювання зображень в медицині, зокрема в системах підтримки прийняття рішень розглянуто у роботах [2–5]. Особливістю даних програмних засобів є необхідність у розробці алгоритмів для опрацювання зображень в ручному та автоматизованому режимах. Програмний комплекс Visiopharm розроблено для виявлення пухлини на препаратах молочної залози, пофарбованих ER, PR і Ki-67. Ця програма автоматично визначає та чітко окреслює ділянки пухлини на слайдах тканини молочної залози, пофарбованих ER, PR та Ki-67. Програма заснована на технології штучного інтелекту/поглибленого навчання та була навчена обробляти великі варіації слайдів зображень, включаючи дані з різних сайтів, сканерів, маркерів, постачальників і клонів. Дані для розробки було створено за допомогою захищеного патентом Visiopharm методу VirtualDoubleStaining™ (VDS), і таким чином було ідентифіковано справжні ділянки пухлини на основі онкомаркера, що усуває суб'єктивність [6].

Augmentiqs дозволяє користувачам інтегрувати та розгортати бажане програмне забезпечення на основі штучного інтелекту та аналізу зображень безпосередньо в мікроскопії як плагін без необхідності попереднього опрацювання зображення, сканування чи оцифровки предметного скла. Структура Open API, унікальна для Augmentiqs, у поєднанні з концепцією платформи наразі підтримує алгоритми ImageJ, QuPath, Mindpeak і AIRA Matrix, але розроблена для розгортання будь-якої програми III або аналізу зображень безпосередньо з мікроскопа [7]. Augmentiq відкриває можливість покращити клінічні результати використовуючи зразки тканини молочної залози ER/PR, Ki67 та Her2/neu.

Leicabiosystems [8] надають можливості для розгортання лабораторії діагностування раку на основі опрацювання зображень. Розробники роблять акцент на використанні алгоритмів комп'ютерного зору.

Breast AI надає хмарні рішення штучного інтелекту для виявлення раку молочної залози та персоналізованої оцінки ризику [9]. Це рішення надає радіологам ключову інформацію, таку як надійність виявлення ураження та показники випадків, що допомагає визначити пріоритетність пацієнтів, прийняти клінічне рішення та може допомогти зменшити виснаження лікаря.

Компанія «EpreDia» [10] надає програмні рішення та оснащує патологів і вчених у доклінічних і клінічних лабораторіях потужною технологією глибокого навчання та хмарними технологіями для вдосконалення завдань аналізу зображень і робочих процесів. Надає додаткову інформацію з цифрових слайдів, щоб допомогти патологам і вченим виконувати діагностичну роботу.

Програмний комплекс HIAMS [11] володіє функціоналом для опрацювання гістологічних та цитологічних зображень на основі елементів глибинного навчання, зокрема згорткових нейронних мереж.

Метою роботи є розробка веб-модуля діагностування на основі імуногістохімічних зображень з елементами мікросервісної архітектури.

Основний матеріал

Порівняльний аналіз сучасних систем що використовуються для діагностування, використовуючи імуногістохімічні дослідження наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз систем діагностування на основі імуногістохімічних зображень
 (+ наявний функціонал, +/- функціонал не присутній в базовій комплектації, - відсутній функціонал)

Критерій	Visiopharm	Augmentiqs	Leicabiosys tems	epredia	ImageJ	HIAMS
Алгоритми попереднього оброблення	+	+	+	+	+	+
Алгоритми сегментації	+	+	+	+	+	+
Ручна обробка зображень	+	+	+	+	+	+
Цитологія	+	+	+	+	+/-	+
Eg (біомаркер естроген)	+	+	+/-	+/-	-	-
Pg (біомаркер прогестерон)	+	+	+/-	+/-	-	-
KI-67	+	+	+/-	+/-	-	-
HER2/n	+	+	+/-	+/-	-	-
API для взаємодії зі сторонніми сервісами	+	+	+/-	+/-	-	+/-
Наявність графічного інтерфейсу виводу результатів	+	+	+	+	+/-	+

З вищенаведеної таблиці можна зробити висновок, що не всі сучасні системи діагностування мають у своєму складі необхідний функціонал для аналізу імуногістохімічних зображень.

Мікросервісна архітектура системи діагностування

У даному підрозділі запропоновано мікросервісну архітектуру для розробленої системи діагностування на основі імуногістохімічних зображень. Використання мікросервісної архітектури стало активно впроваджуватись останнім часом, особливо в системах що потребують значних обчислювальних ресурсів та ресурсів пам'яті. Принцип мікросервісної архітектури полягає у розділенні програми або системи на сукупність невеликих сервісів, які об'єднані між собою з допомогою мережових технологій. Найчастіше взаємодія між сервісами відбувається на основі технологій HTTP, gRPC, AMQP.

Активне впровадження та використання мікросервісної архітектури сприяло появі DevOps – спеціаліст, які займають розгортанням та супроводом програмного забезпечення. Використання мікросервісів дозволяє значно скоротити час внесення змін в програмний код, зокрема немає необхідно оновлювати весь проект на сервері, можна оновити конкретний модуль, наприклад модуль опрацювання біомедичних зображень.

Мікросервісна архітектура особливо актуально застосовувати в системах діагностування захворювань. Адже, в більшості випадків такі системи включають в себе функціонал для зручного керування дослідження у вигляді веб-ресурсу, а також програмні модулі для опрацювання вхідних даних, наприклад широкоформатних зображень. До того ж зараз практично не можливо уявити програму без елементів штучного інтелекту, а такі модулі вимагають наявності великого набору обчислювальних ресурсів. На рисунку 1 наведено структуру мікросервісної архітектури для системи діагностування на основі імуногістохімічних зображень.

Графічний інтерфейс для керування дослідженнями розроблено у вигляді веб-сайту з розподілом доступу до ресурсів. Такий підхід дозволяє забезпечувати безпеку до систему та надавати спільний доступ до бази записів. На рівні веб сервера реалізовано RESTfull API, що дозволяє передавати дані із підпрограм, які можуть знаходитись на інших комп'ютерах. На рівні веб-сервера знаходиться база даних для зберігання усіх записів та результатів досліджень.

Модуль опрацювання зображень встановлюється на кожному комп'ютері у лабораторії для проведення обчислень над імуногістохімічними зображеннями. Процес опрацювання зображень потребує багато ресурсів, тому здійснювати обчислення над ними практично неможливо реалізувати на одному сервері.

Модуль штучного інтелекту встановлюється на окремі машини для здійснення класифікації та автоматичної сегментації. Механізм обміну даними із модулем керуваннями дослідженнями також реалізовано з допомогою RESTfull API.

Застосунок опрацювання імуногістохімічних зображень

Даний застосунок розміщується на персональному комп'ютері кожного лаборанта, таким чином використовуючи ресурси кожної робочої станції не навантажуючи основний сервер. Основні функції застосунку:

- завантаження стеку імуногістохімічних зображень;
- попереднє оброблення зображень (покращення якості);

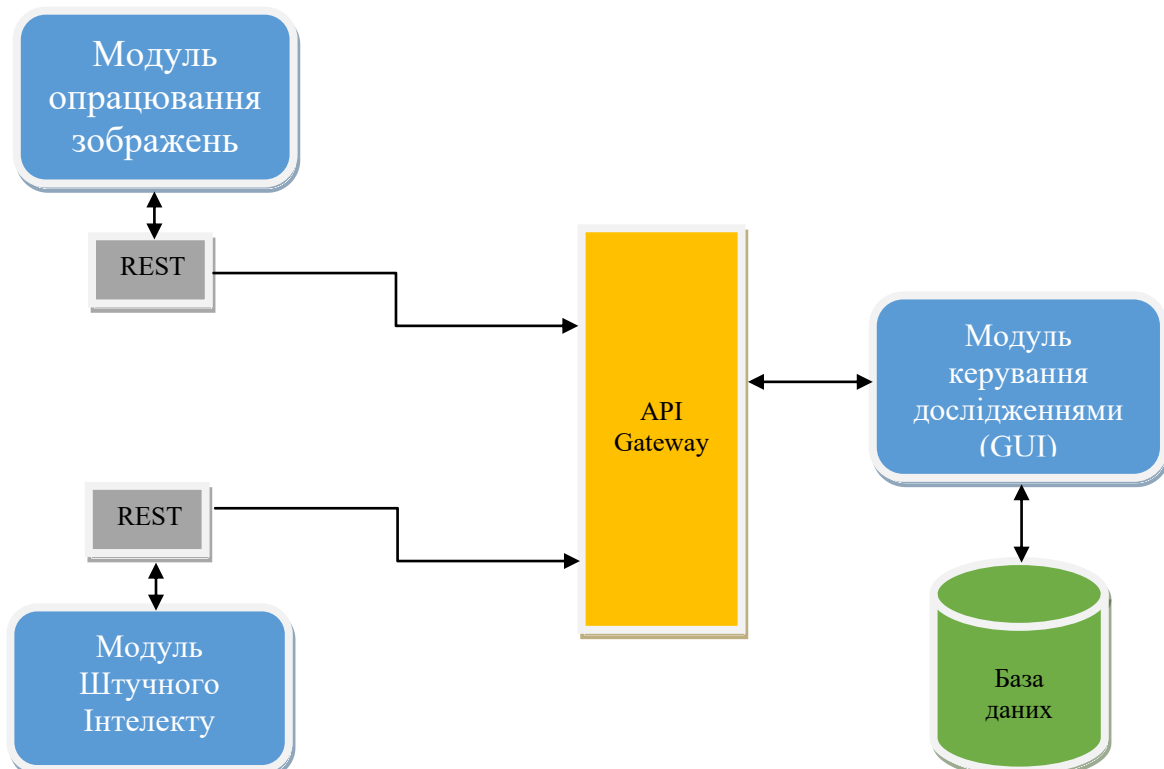


Рис. 1. Мікросервісна архітектура системи діагностування на основі імуногістохімічних зображень

- автоматична сегментації для відділення ядер клітин від фону;
- обчислення кількісних характеристик ядер клітин (відносна площа, рівень насиченості);
- формування результату;
- відправлення даних про дослідження на сервер з допомогою RESTfull API.

Приклади імуногістохімічних зображень наведено на рисунку 2.

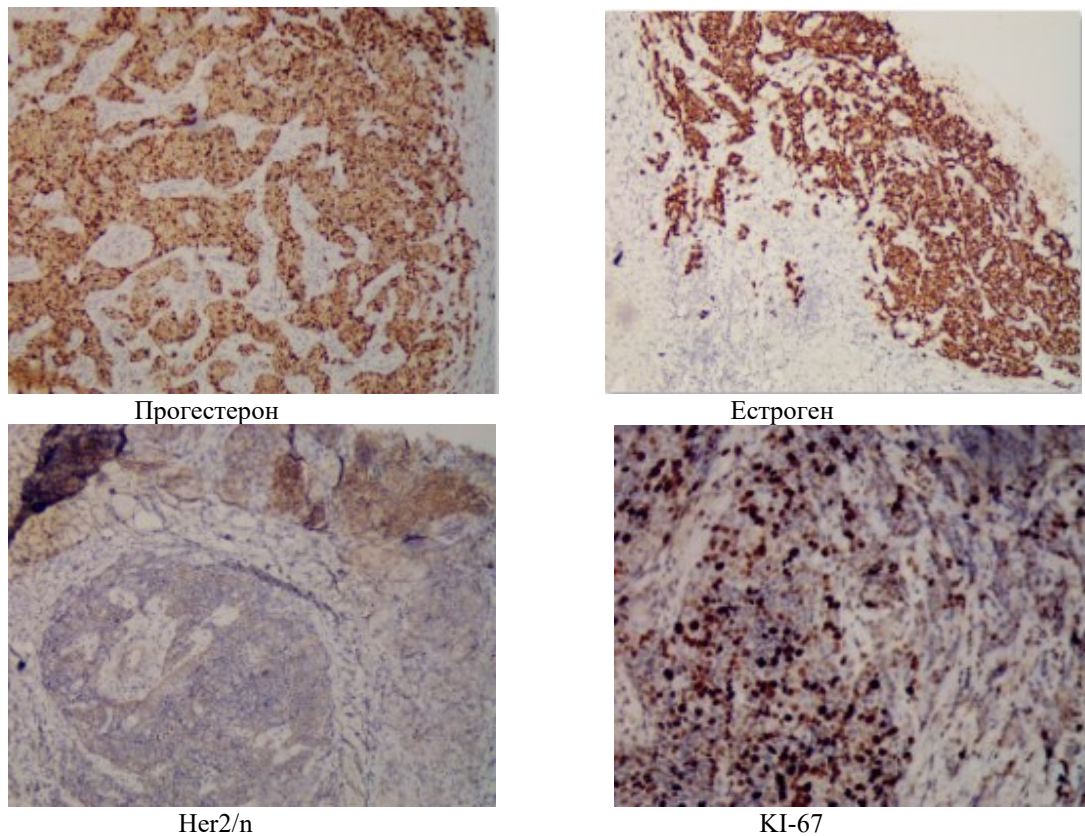


Рис. 2. Приклади імуногістохімічних зображень

Розглянемо процес сегментації зображень. Представимо сегментацію методом водорозподілу так:

$$Im^I = \alpha * Im$$

де Im – вхідне зображення, Im^I – результуюче зображення.

Кожний тип зображення унікальний, тому експериментальним чином підібрано нижній (T_L) і верхній (T_H) поріг сегментації для конкретного типу зображень.

На наступному етапі відбувається обчислення відношення площі позитивних клітин в полі зору до площі вікна поля зору.

$$\delta_s = \frac{S_p}{S_w}, 0 \leq \delta_s \leq 1$$

де S_p – площа позитивних клітин в полі зору, S_w – площа вікна поля зору.

На наступному етапі потрібно обчислити коефіцієнт інтенсивності забарвлення ядер клітин. Для цього необхідно накласти зображення, отримане після сегментації на вхідне зображення і обчислити інтенсивність виділених областей (ядер клітин).

На основі чотирьох біомаркерів визначається молекулярно-генетичний підтип раку молочної залози. Детальніше алгоритм описано в роботі [12].

На рисунку 3 наведено діаграму класів застосунку для опрацювання зображень.

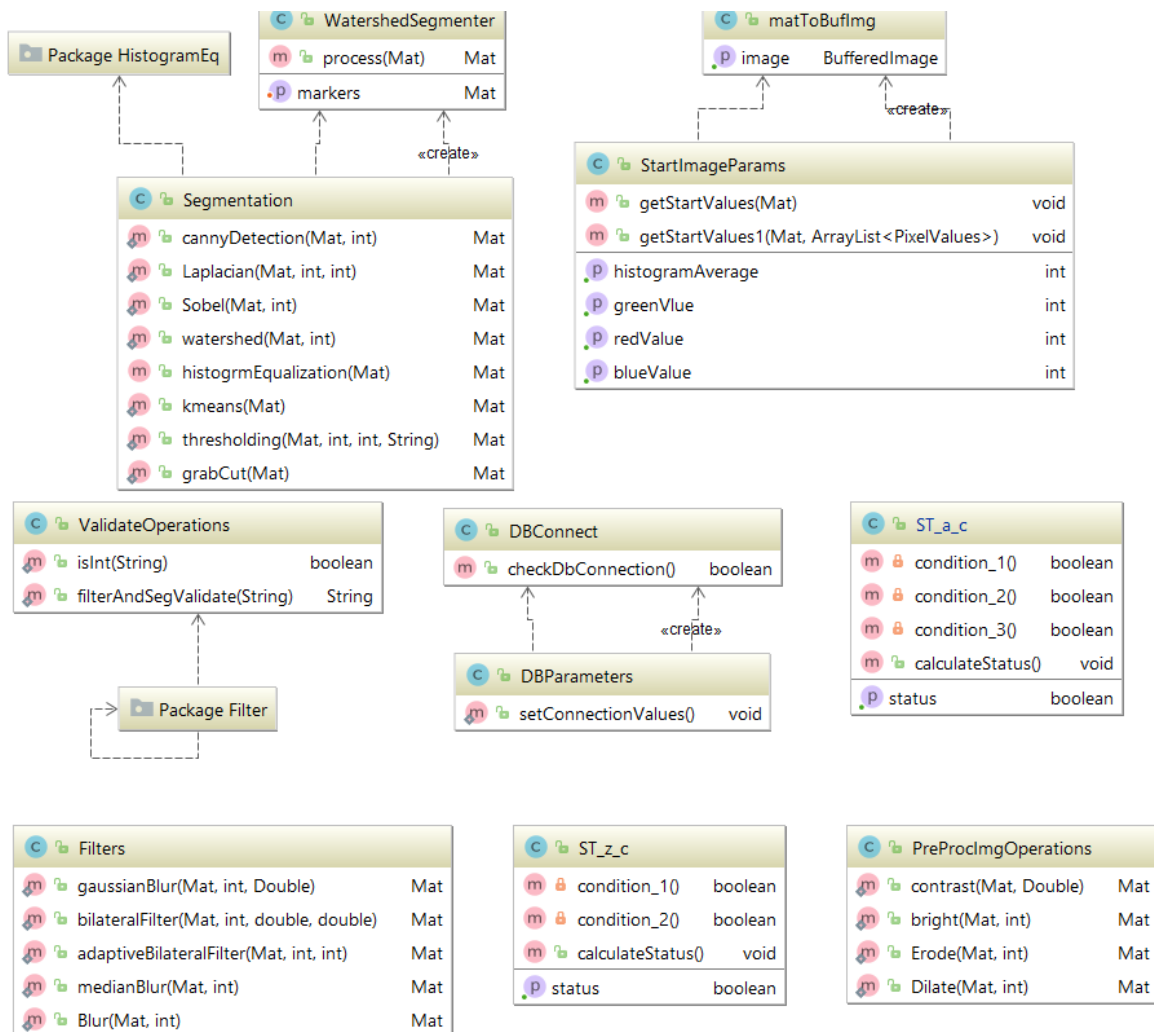


Рис. 3. Діаграма класів застосунку для опрацювання зображень

Приклад програмного коду для відправлення запитів до основного веб-сервера з результатами опрацювання зображень:

```

URL url = new URL("http://www.diagnosis.ai-tern.in.ua/api/posts/store");
URLConnection http = (URLConnection)url.openConnection();
http.setRequestMethod("POST");
http.setDoOutput(true);
http.setRequestProperty("Authorization", "Bearer <<Code>>");
http.setRequestProperty("Content-Type", "application/x-www-form-urlencoded");
    
```

*String data = "title=0807-20&content=test&image=0807-20&type1=Підтип люмінальний A&type1_status=1" +
 "&type1_p1="+ "ER_square = " + (int) (this.ER_square*100 + 10) + " || ER_intense_status = " +
 this.ER_intense_status + "&type1_p1_status=1" +
 "&type1_p2="+ "ER_intense_status = " + this.PR_square*100 + "&type1_p2_status=1" +
 "&type1_p3="+ "Ki67_square = " + (int) (this.Ki67_square*100 - 40) + " || HERN2_square = " +
 this.HERN2_square*100 + "&type1_p3_status=1";*

Застосунок опрацювання імуногістохімічних зображень

Для забезпечення взаємодії між веб-системою та прикладною програмою використовується сучасний механізм на основі JWT токенів.

Для роботи з веб-системою необхідно бути зареєстрованим користувачем. Користувачу необхідно згенерувати власний токен. Приклад наведено на рисунку 4.

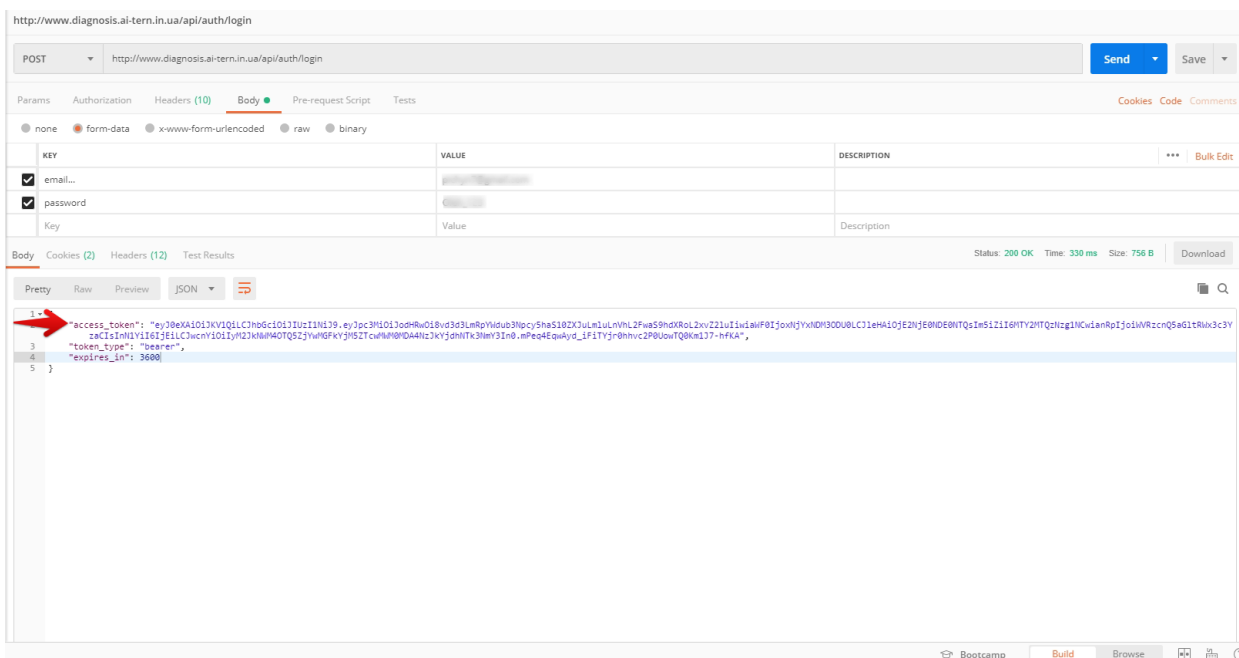


Рис. 4. Генерування токена

В результаті проведення запиту до сервера генерується `access_token` і надалі користувач може його використовувати.

Для підключення до системи користувачу потрібно авторизуватись з допомогою токена та передати необхідні параметри.

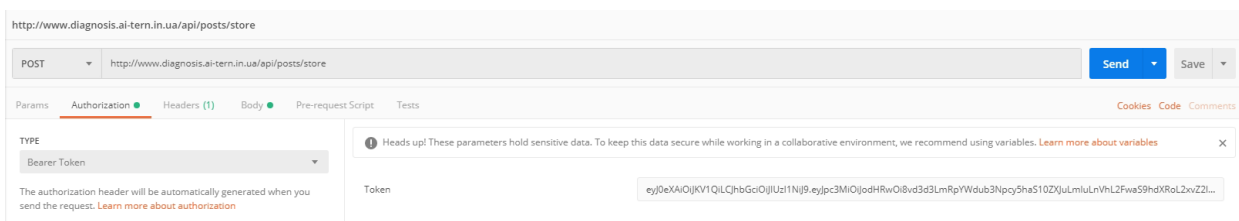


Рис. 5. Авторизація з допомогою токена

Передачу параметрів (результатів досліджень) наведено на рисунку 6.

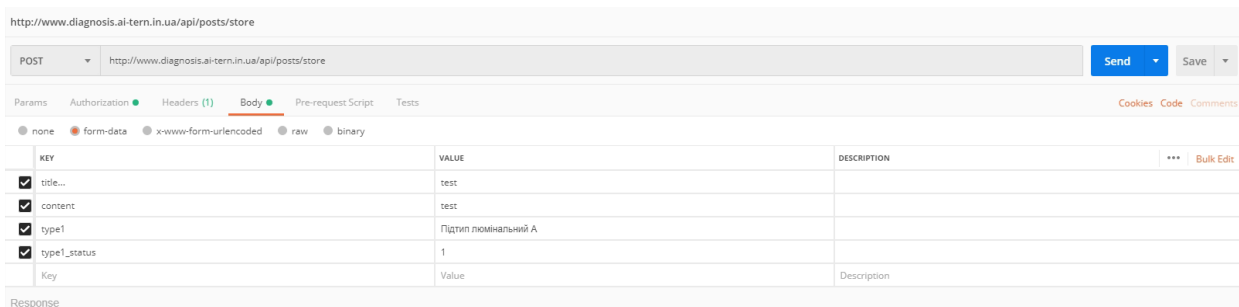


Рис. 6. Передачу параметрів (результатів досліджень) на сервер з допомогою RESTfull API

Для формування результатів дослідження необхідно використовувати прикладне програмне забезпечення, написане на мові програмування Java. Такий підхід обумовлено такими причинами:

- Обробка великої кількості зображень потребує наявності значних ресурсів, а веб-браузер не дозволяє цього.
- Імуногістохімічні зображення є великими за розміром, що унеможлиблює їх опрацювання у веб-браузері.
- Веб інтерфейс відповідає за відображення результатів досліджень та їх менеджмент, а прикладна програма за обробку зображень

Результати досліджень

Розроблена система для моніторингу та зберігання результатів діагностування підтипу раку працює таким чином:

1. На сторінці відображаються проведені дослідження

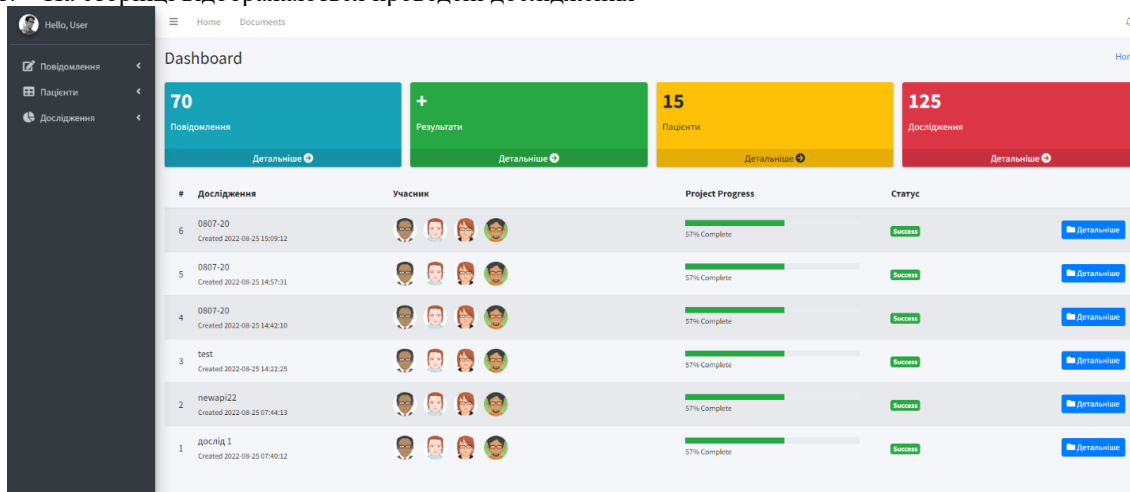


Рис. 7. Головна сторінка перегляду досліджень

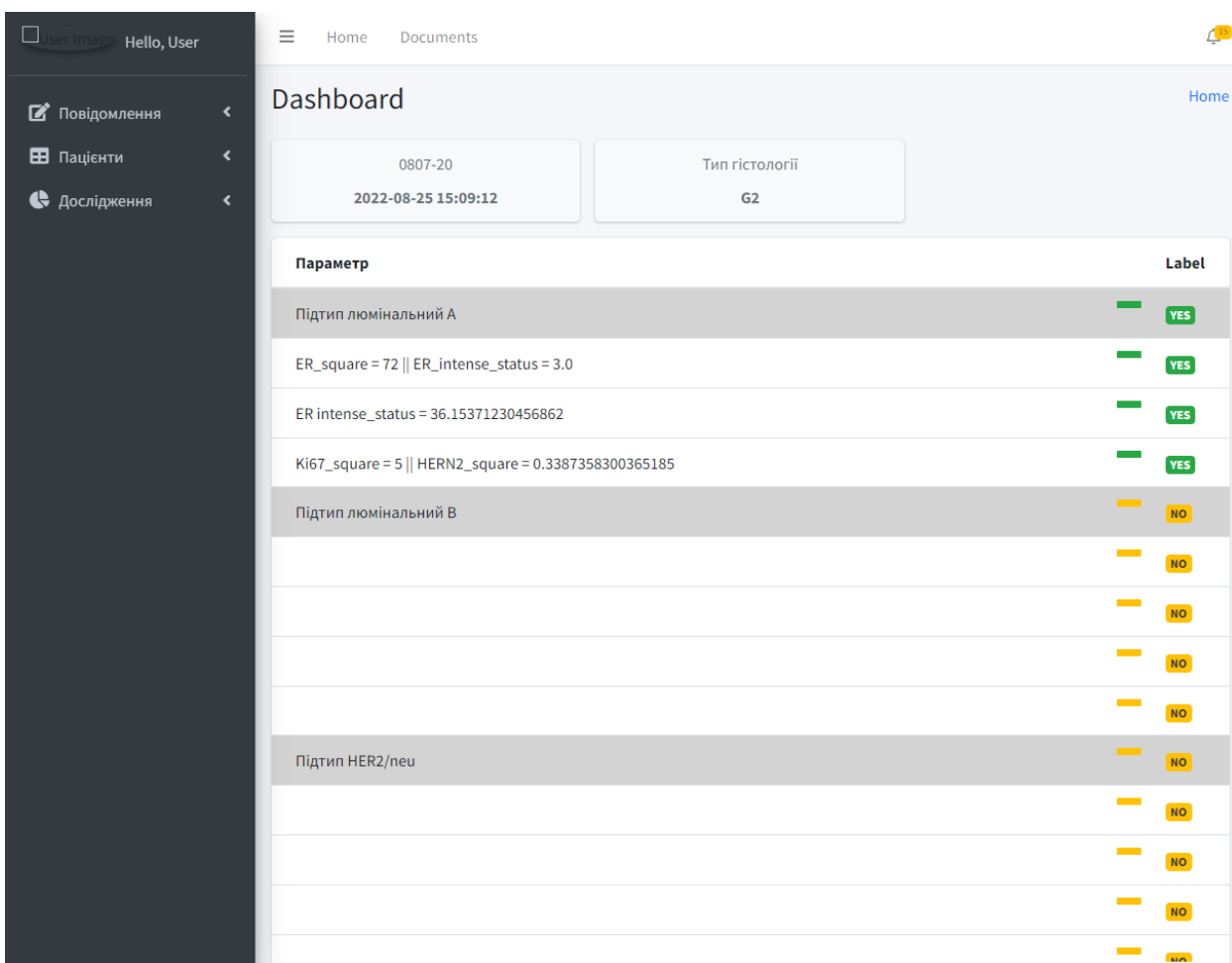


Рис. 8. Сторінка детального перегляду досліджень

На даній сторінці відображається бокове меню зі списком доступних опцій. У верхній частині сторінки відображається блок з інформацією про роботу системи, зокрема про кількість проведених досліджень тощо. Також у системі передбачено можливість обміну повідомленнями між учасниками. Кожне дослідження має власну назву, унікальний ідентифікатор, дату формування дослідження, список учасників, посилання на сторінку детального перегляду.

2. Переглянути детальний результат проведення досліджень можна перейшовши за посиланням «Детальніше»

На даній сторінці відображається бокове меню із списком доступних опцій. У головній частині сторінки відображається інформація про назву дослідження та час його створення. Також відображається інформація про тип гістології (G1, G2, G3).

У головній частині сторінки відображається інформація про підтипу раку та умови за якими визначають підтип раку детального висвітлення показників, у стрічці відображаються значення параметри, наприклад ER_squage – це відносна площа зафарбованої області зображення до загальної площі зображення. Приставка «ER» означає, що задіяно естроген, «PR» – прогестерон. Приставка «ER_intense_status» характеризує значення інтенсивності зображення.

У правій частині кожного дослідження відображено його статус: «зелений» – результат відповідає умові правил, тобто наприклад площа входить в діапазон допустимих значень; «жовтий» – результат не відповідає умові.

Таке візуальне представлення результатів дослідження допоможе візуально відділити позитивні результати від негативних.

Висновки

Отже, у даній роботі на основі аналітичного підходу проведено аналіз сучасних програмно-апаратних комплексів для діагностування захворювань раку на основі біомедичних, зокрема імуногістохімічних зображень, що дозволило виділити їх переваги та недоліки та врахувати при розробці власної веб-системи. Порівняльний аналіз показав що найширшим функціоналом володіють програми Visiopharm та Augmentiqs.

Розроблено структуру мікросервісної архітектури, що включає модуль веб-інтерфейсу для зручного керування дослідженнями, модуль опрацювання імуногістохімічних зображень з елементами попереднього оброблення, сегментації, виділення кількісних ознак із зображень.

Розроблено механізм автоматичного обміну даними між модулем опрацювання зображень, який працює на рівні персонального комп'ютера в лабораторії та передає дані на веб-сервер для зручного виводу інформації про дослідження зі спільним доступом. Додатково передбачено механізм захисту даних (результатів досліджень) на основі технології JWT токенів.

Література

1. Березький О.М., Піцун О.Й., Вербовий С.О. Системи автоматизованої мікроскопії: стан та перспективи розвитку. Вісник Хмельницького національного університету. Технічні науки. 2016. № 2 (235). С. 61–68.
2. Zebari, D. A., Ibrahim, D. A., Zeebaree, D. Q., Haron, H., Salih, M. S., Damaševićius, R., & Mohammed, M. A. (2021). Systematic review of computing approaches for breast cancer detection based computer aided diagnosis using mammogram images. *Applied Artificial Intelligence*, 35(15), 2157-2203.
3. Moon, W. K., Lee, Y. W., Ke, H. H., Lee, S. H., Huang, C. S., & Chang, R. F. (2020). Computer - aided diagnosis of breast ultrasound images using ensemble learning from convolutional neural networks. *Computer methods and programs in biomedicine*, 190, 105361.
4. Tanaka, H., Chiu, S. W., Watanabe, T., Kaoku, S., & Yamaguchi, T. (2019). Computer-aided diagnosis system for breast ultrasound images using deep learning. *Physics in Medicine & Biology*, 64(23), 235013.
5. Raghavendra, U., Gudigar, A., Rao, T. N., Ciaccio, E. J., Ng, E. Y. K., & Acharya, U. R. (2019). Computer-aided diagnosis for the identification of breast cancer using thermogram images: A comprehensive review. *Infrared Physics & Technology*, 102, 103041.
6. Visiopharm. URL: <https://visiopharm.com/>
7. Augmentiqs.Main page. URL: <https://www.augmentiqs.com/>
8. Leicabiosystems. URL: <https://www.leicabiosystems.com/digital-pathology/>
9. Arterys. Breast AI. URL: <https://www.arterys.com/breast-women-radiology-ai-platform>
10. EpreDia. Digital Pathology. URL: <https://epredia.com/digital-pathology-workflow/>
11. Batko Y., Melnyk G., Pitsun O. Graphical interface of hybrid intelligent systems for biomedical imaging analysis. *Proceedings of the 2016 IEEE First International Conference on Data Stream Mining & Processing (DSMP) 23-27 August, 2016, Lviv, Ukraine*, pp. 121-124 doi: 10.1109/DSMP.2016.7583521
12. Berezsky, Oleh, Oleh Pitsun, Grygoriy Melnyk, Tamara Datsko, Ivan Izonin, and Bohdan Derysh. 2023. An Approach toward Automatic Specifics Diagnosis of Breast Cancer Based on an Immunohistochemical Image. *Journal of Imaging* 9, no. 1: 12. <https://doi.org/10.3390/jimaging9010012>

References

1. Berezkyi O.M., Pitsun O.I., Verbovyi S.O. Systemy avtomatyzovanoi mikroskopii: stan ta perspektyvy rozvytku. Visnyk Khmelnytskoho natsionalnoho universytetu. Tekhnichni nauky. 2016. № 2 (235). S. 61–68.
2. Zebari, D. A., Ibrahim, D. A., Zeebaree, D. Q., Haron, H., Salih, M. S., Damaševičius, R., & Mohammed, M. A. (2021). Systematic review of computing approaches for breast cancer detection based computer aided diagnosis using mammogram images. *Applied Artificial Intelligence*, 35(15), 2157-2203.
3. Moon, W. K., Lee, Y. W., Ke, H. H., Lee, S. H., Huang, C. S., & Chang, R. F. (2020). Computer-aided diagnosis of breast ultrasound images using ensemble learning from convolutional neural networks. *Computer methods and programs in biomedicine*, 190, 105361.
4. Tanaka, H., Chiu, S. W., Watanabe, T., Kaoku, S., & Yamaguchi, T. (2019). Computer-aided diagnosis system for breast ultrasound images using deep learning. *Physics in Medicine & Biology*, 64(23), 235013.
5. Raghavendra, U., Gudigar, A., Rao, T. N., Ciaccio, E. J., Ng, E. Y. K., & Acharya, U. R. (2019). Computer-aided diagnosis for the identification of breast cancer using thermogram images: A comprehensive review. *Infrared Physics & Technology*, 102, 103041.
6. Visiopharm. URL: <https://visiopharm.com/>
7. Augmentiqs. Main page. URL: <https://www.augmentiqs.com/>
8. Leicabiosystems. URL: <https://www.leicabiosystems.com/digital-pathology/>
9. Arterys. Breast AI. URL: <https://www.arterys.com/breast-women-radiology-ai-platform>
10. EpreDia. Digital Pathology. URL: <https://epredia.com/digital-pathology-workflow/>
11. Batko Y., Melnyk G., Pitsun O. Graphical interface of hybrid intelligent systems for biomedical imaging analysis. Proceedings of the 2016 IEEE First International Conference on Data Stream Mining & Processing (DSMP) 23-27 August, 2016, Lviv, Ukraine, pp. 121-124 doi: 10.1109/DSMP.2016.7583521
12. Berezsky, Oleh, Oleh Pitsun, Grygoriy Melnyk, Tamara Datsko, Ivan Izonin, and Bohdan Derysh. 2023. An Approach toward Automatic Specifics Diagnosis of Breast Cancer Based on an Immunohistochemical Image. *Journal of Imaging* 9, no. 1: 12. <https://doi.org/10.3390/jimaging9010012>