

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**APORTUL DIAGNOSTIC AL VIDEOCAPSULEI  
ENDOSCOPICE ÎN CORELAȚIE CU APLICAȚIILE  
SOFTWARE ÎN PATOLOGIA INTESTINULUI SUBȚIRE  
-REZUMAT-**

Conducător de doctorat:

**Prof. Univ. Dr. VERE CRISTIN CONSTANTIN**

Student-doctorand:

**CONSTANTINESCU ADRIANA FLORENTINA**

**CRAIOVA**

**-2017-**

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE .....</b>	<b>3</b>
<b>PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII .....</b>	<b>3</b>
<b>PARTEA A II-A –CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>4</b>
1. Scopul și obiectivele specifice studiului .....	4
2. Lotul de studiu și metodologie .....	4
2.1.Lotul de studiu .....	4
2.2.Metodologie și algoritm de cercetare .....	5
2.3.Analiza statistică .....	5
3. Rezultate .....	5
3.1.Rezultate medicale .....	5
3.2. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în optimizarea timpului de analiză a imaginilor achiziționate de VCE .....	6
3.3. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în identificarea polipilor intestinali .....	6
3.4. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în identificarea angiodisplaziilor .....	6
4. Discuții .....	7
5. Concluzii .....	8
6. Bibliografie .....	9

## INTRODUCERE

Intestinul subțire este cel mai lung segment al tubului digestiv, fiind dificil de investigat datorită particularităților sale anatomice și a localizării. Pentru examinarea intestinului subțire au fost utilizate mai multe metode de explorare, însă acestea sunt fie prea invazive, fie nu oferă informații suficiente pentru stabilirea unui diagnostic corect.

Videocapsula endoscopică este cea mai utilizată metodă de investigație a intestinului subțire, cu o acuratețe diagnostică superioară altor tehnici de evaluare a patologiei acestuia. Conținutul informațional bogat oferit de această tehnică de examinare constituie atât un atu, prin explorarea completă a mucoasei intestinului, cât și un dezavantaj, prin timpul relativ mare, de aproximativ 2-4 ore, necesar medicului examinator pentru vizualizarea și analiza tuturor imaginilor captate de videocapsulă. Un alt dezavantaj poate fi reprezentat de dimensiunea unei leziuni, care poate fi foarte mică comparativ cu regiunea de intestin prezentă în acea imagine, sau poate fi incomplet captată, fiind astfel greu de detectat și de analizat. Numărul mic de cadre succesive în care poate fi vizualizată o leziune reprezintă de asemenea un dezavantaj, leziunea respectivă putând fi omisă de către medicul examinator, mai ales dacă imaginile se succed continuu, precum într-un film, și nu cadru cu cadru.

Aplicațiile software specifice diagnosticului asistat de calculator ar putea contracara aceste dezavantaje, prin optimizarea timpului de analiză, prin segmentarea automată a imaginilor înregistrate de videocapsula endoscopică și prin identificarea potențialelor leziuni prezente în cadrul acestor imagini.

**Cuvinte cheie:** patologia intestinului subțire, videocapsula endoscopică, aplicații software.

## PARTEA I – STADIUL CUNOAȘTERII

Intestinul subțire reprezintă segmentul cel mai lung al tubului digestiv, fiind cuprins între orificiul piloric al stomacului și valva ileo-cecală.

Datorită particularităților anatomice, intestinul subțire este relativ dificil de investigat din punct de vedere imagistic. Principalele tehnici de explorare imagistică ale intestinului subțire sunt reprezentate de radiografia, tomografia computerizată (CT), ecografii, rezonanța magnetică nucleară (RMN), enteroscopie. Videocapsula endoscopică (VCE) este o altă metodă modernă de examinare a intestinului subțire, non-invazivă, reprezentând una dintre principalele tehnici de explorare a acestui segment al tubului digestiv.

Diverticulii, boala Crohn, boala celiacă, tuberculoza intestinală, tumorile benigne sau maligne și hemoragiile gastrointestinale obscure reprezintă principalele afecțiuni patologice ale intestinului subțire.

Prima videocapsulă endoscopică, denumită Pillcam M2A, a fost lansată în anul 2001, în Yokneam, Israel, de către Given Imaging, tot atunci fiind efectuate și primele studii clinice pe subiecți umani. Sistemul capsulei endoscopice este constituit dintr-un dispozitiv mic ce cuprinde un senzor de înregistrare, un sistem de lentile, o antenă radio și un circuit integrat, un dispozitiv de înregistrare care stochează imaginile achiziționate de capsula endoscopică prin intermediul electrozilor ce se aplică pe abdomenul pacientului, precum și o interfață computerizată care utilizează o aplicație software pentru redarea cadrelor înregistrate. Investigația cu videocapsula endoscopică necesită acordul informal al pacientului și o pregătire anterioară a intestinului pentru îmbunătățirea clarității imaginilor înregistrate, și implicit a preciziei diagnosticului.

Videocapsula endoscopică are un câmp larg de indicații clinice, cea mai importantă dintre acestea fiind reprezentată de evaluarea diagnostică a hemoragiilor obscure gastrointestinale.

Contraindicația absolută a administrării capsulei endoscopice este reprezentată de existența stenozele digestive, care ar putea determina blocarea capsulei la un anumit segment al tractului gastrointestinal, însă aceasta poate fi prevenită prin utilizarea capsulei de patență.

Videocapsula endoscopică este o metodă modernă de examinare a intestinului subțire, care prezintă avantajele de a fi minim invazivă, nedureroasă pentru pacient, fără a necesita sedare, spre deosebire de endoscopia digestivă superioară și cea inferioară, care determină un grad semnificativ de disconfort bolnavilor pe perioada desfășurării acestora. Unul dintre principalele dezavantaje ale acestei investigații, este reprezentat de timpul îndelungat necesar pentru vizualizarea și analizarea tuturor cadrelor VCE.

Dificultățile întâmpinate în vizualizarea și analizarea integrală a filmelor VCE au determinat dezvoltarea unor aplicații software pentru analiza automată a cadrelor, cât și pentru furnizarea unui suport în identificarea și clasificarea leziunilor potențiale, în special tinerilor medici cu o experiență redusă. Aplicațiile software utilizate în corelație cu videocapsula endoscopică, pot contribui la reducerea volumului de informație, detecția artefactelor, identificarea și clasificarea leziunilor intestinale, și implicit la reducerea timpului necesar medicului examinator pentru interpretarea imaginilor VCE.

## **PARTEA A II-A –CONTRIBUȚII PERSONALE**

### **1.Scopul și obiectivele specifice studiului**

Scopul acestui studiu, prin utilizarea videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software, este de a analiza reducerea timpului necesar de către medicul examinator pentru analiza imaginilor achiziționate, prin indicarea cadrelor cu potențiale leziuni și clasificarea acestora cu o anumită probabilitate, precum și de a oferi suport în diagnostic.

Obiectivele majore ale unei astfel de aplicații software care are drept scop detecția automată a leziunilor intestinului subțire surprinse în cadrul unui film achiziționat de capsula endoscopică sunt reprezentate de:

- capacitatea de a capta ca intrare un film VCE și de a furniza ulterior ca ieșire un set de imagini care ilustrează o leziune unică a segmentului examinat, din una sau mai multe perspective, asociată cu o posibilă clasificare;
- analiza completă și rapidă a întregului set de cadre furnizate de capsula endoscopică, prin comparații între anumiți parametri;
- înglobarea mai multor tehnici de procesare imagistică pentru a evidenția anumite caracteristici, implementate ca module individuale, cu funcții bine definite;
- posibilitatea integrării cu alte aplicații software specifice altor mijloace de explorare, cumulând astfel rezultatele mai multor investigații efectuate aceluiași pacient, astfel încât acuratețea diagnosticului final să fie mai mare.

### **2. Lotul de studiu și metodologie**

#### **2.1. Lotul de studiu**

Studiul a inclus 75 de pacienți din cadrul Clinicii de Gastroenterologie și ai Clinicii Medicală I, ale Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova.

Pacienții au fost incluși în lotul de cercetare în urma unei selecții riguroase, bazată pe un protocol de studiu stabilit anterior, studiul fiind efectuat după obținerea aprobării Comitetului Etic

al Universității de Medicină și Farmacie din Craiova în conformitate cu Declarația de la Helsinki. Toți pacienții incluși în studiu și-au exprimat acordul în cunoștință de cauză prin semnarea formularelor de consimțământ de informare și respectiv de acceptare, cu privire la administrarea videocapsulei endoscopice precum și pentru utilizarea rezultatelor anonimizate.

## **2.2. Metodologie și algoritm de cercetare**

Înainte de administrarea videocapsulei endoscopice, toți pacienții au fost investigați biologic și cu ajutorul tehnicilor endoscopice convenționale, respectiv prin endoscopia digestivă superioară și inferioară, aceste explorări fiind însă neconcludente.

Pregătirea pentru administrarea VCE a fost similară pregătirii pentru efectuarea endoscopiei digestive inferioare, presupunând ajunarea timp de cel puțin 12 ore și administrarea de soluție macrogol cu 12-16 ore înainte de ingestia capsulei, pentru îmbunătățirea calității imaginilor înregistrate. La finalul investigației, dispozitivul de înregistrare a fost preluat și conectat la stația de lucru pentru descărcarea imaginilor înregistrate.

După ce imaginile au fost descărcate pe computer, studiul a fost împărțit în 2 faze. Filmele VCE au fost vizualizate în întregime pentru toți pacienții incluși în grupul de studiu, atât în format proprietar, cât și exportat, de către medicii examinatori, cu ajutorul softului EndoSoftware.

Prima etapă a studiului a constat în analiza manuală a întregului set de cadre, în scopul de a detecta potențialele leziuni de la nivelul intestinului subțire. La final, medicii examinatori au notat toate cadrele care au conținut leziuni intestinale pentru compararea lor ulterioară cu cele detectate de aplicația software. Sistemul de detecție automată a leziunilor a fost dezvoltat în cadrul Centrului de cercetare de Gastroenterologie și Hepatologie din Craiova, România, pe baza unei rețele neuronale artificiale (ANN) pentru identificarea leziunilor intestinale și pe baza operatorului local binary pattern (LBP) pentru detecția angiodisplaziilor.

A doua etapă, realizată cu ajutorul aplicației software, a presupus pre-procesarea cadrelor originale din setul de analiză, înainte de a fi supuse algoritmului de clasificare. La finalul celor două faze, cadrele identificate cu leziuni la nivelul intestinului subțire de către medicii examinatori au fost comparate cu cele detectate de către aplicația software din punct de vedere al specificității, al sensibilității, al valorii predictiv pozitive (VPP) și al valorii predictiv negative (VPN).

Având în vedere că patologia predominantă la pacienții incluși în lotul de cercetare a fost reprezentată de polipii intestinali și de angiodisplazii, am efectuat două studii în scopul de a evidenția aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicația software în identificarea acestor leziuni, precedate de un studiu pentru evidențierea reducerii timpului necesar medicului examinator pentru interpretarea filmelor VCE.

## **2.3. Analiza statistică**

Analiza statistică a datelor cercetării clinice a fost realizată cu ajutorul programului Microsoft (MS) Excel pentru efectuarea statisticii descriptive și cu GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software Inc, LaJolla, CA), pentru analiza seturilor de imagini cu polipi și cu angiodisplazii, din cadrul ultimelor două studii realizate.

## **3. Rezultate**

### **3.1. Rezultate medicale**

Caracteristicile individuale ale pacienților incluși în studiul de cercetare au fost centralizate în funcție de sex, vârstă, mediul de proveniență, indicațiile de examinare cu VCE, simptomatologie, leziunile intestinale identificate în urma administrării capsulei endoscopice, precum și în funcție de numărul de cadre achiziționate cu ajutorul videocapsulei endoscopice.

### **3.2. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în optimizarea timpului de analiză a imaginilor achiziționate de VCE**

Pentru fiecare din cei 75 de pacienți incluși în lotul de studiu, am consemnat timpul de analiză, atât pentru medicii examinatori (considerat ca medie a timpilor celor 4 medici), cât și pentru aplicația software; acest timp a fost exprimat în minute, pentru facilitarea operațiilor statistice ulterioare.

În cazul medicilor, s-a obținut un timp mediu de 218 minute, echivalentul a 3 ore și 38 de minute, cu un minim de 137 de minute și un maxim de 270 de minute. În cazul aplicației software, s-a obținut un timp mediu de 103 minute, echivalentul a 1 oră și 43 de minute, cu un minim de 76 de minute și un maxim de 145 de minute.

Conform datelor consemnate pentru fiecare pacient inclus în lotul de studiu, aplicația software a adus în medie o ameliorare de 52.75% a timpului de analiză, raportat la timpul obținut de medici.

Ulterior, am efectuat și analiza statistică asupra datelor consemnate, rezultând faptul că nu există nici o corelație între timpii de analiză ai medicilor și ai aplicației pentru același film ( $P > 0,05$ ), deși procesul de analiză imagistică este în mare asemănător.

De asemenea, nu am determinat nici o corelație între timpii obținuți de medici sau de aplicație și numărul de cadre ce alcătuiesc filmul VCE ( $P > 0,05$ ), ceea ce se explică strict prin relevanța conținutului imagistic al filmelor.

### **3.3. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în identificarea polipilor intestinali**

Acest studiu de cercetare a fost efectuat pe un sublot alcătuit din opt pacienți, care au prezentat polipi la nivelul intestinului subțire. Dintre pacienții cu polipi, doi bolnavi au avut polipi la nivel duodenal, polipi jejunali și ileali fiind identificați la doi, respectiv la șase pacienți. Doi dintre pacienții acestui sublot de studiu au fost identificați cu mai mulți polipi, unul dintre aceștia având polipi la nivel duodenal și ileal, iar celălalt la nivel jejunal și ileal. Toți polipii identificați au avut suprafața de acoperire de aspect normal.

După analizarea manuală a tuturor imaginilor achiziționate de videocapsula endoscopică de către medicii examinatori, am obținut următoarele rezultate: sensibilitate 94.79%, 93.68% specificitate, 89.22% valoare predictiv pozitivă și 97,02% valoare negativ predictivă, iar după analiza automată a tuturor imaginilor din setul de testare, faza de detectare a conturului a arătat o acuratețe de 97.68% în detectarea și aproximarea pixelilor. În ceea ce privește clasificarea finală, sistemul de detecție automată a leziunilor a obținut rezultate aproape similare, comparativ cu interpretarea umană: sensibilitate 93.75%, 91.38% specificitate, 85.71% VPP și 96.36% VPN.

Sistemul a detectat în mod corect 30 de leziuni ca fiind polipi, doar doi polipi fiind omiși. În același timp, cinci pliuri intestinale parțial prezente în unele imagini au fost definite ca polipi, pe baza conturului lor eliptic asemănător cu cel al polipilor.

Diferențele dintre sistemul automat de detecție al leziunilor asistat de calculator și clasificarea polipilor de la nivelul intestinului subțire de către medicii examinatori, nu au fost semnificative statistic din punct de vedere al specificității și al sensibilității, întrucât valoarea lui  $P$  a fost mai mare de 0.05.

### **3.4. Aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicațiile software în identificarea angiodisplaziilor**

Acest studiu de cercetare a fost efectuat pe un sublot alcătuit din 24 de bolnavi ce au fost diagnosticați cu angiodisplazii la nivelul intestinului subțire după administrarea videocapsulei endoscopice.

Sensibilitatea și specificitatea obținute de către medicii examinatori în detecția angiodisplaziilor au fost de 97.33%, respectiv 98.84%, iar valoarea predictiv pozitivă și cea negativă au fost de 98.42%, respectiv 98.02%. În cazul aplicației software, sensibilitatea a fost 94.67%, specificitatea 97.00%, valoarea predictiv pozitivă 95.95%, iar VPN 96.04%.

Sistemul a detectat în mod corect 142 de leziuni ca fiind angiodisplazii, doar 8 leziuni fiind omise. Totodată, 6 zone normale au fost definite ca leziuni, pe baza culorii lor asemănătoare cu cea a angiodisplaziilor.

#### **4. Discuții**

Mai multe studii de cercetare din literatura de specialitate au comparat VCE cu alte metode de investigație ale intestinului subțire, ilustrând o eficiență mai ridicată a videocapsulei comparativ cu acestea.

Ca orice metodă de investigație, în afara numeroaselor avantaje, capsula endoscopică prezintă de asemenea și dezavantaje. Câteva dintre acestea sunt reprezentate de imposibilitatea prelevării de material biopsic și realizării unor manevre terapeutice, precum și de necesitatea unui timp îndelungat pentru interpretarea și analizarea filmelor VCE.

Cercetarea noastră a fost focalizată pe optimizarea timpului de analiză a imaginilor achiziționate de VCE, precum și pe aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicația software în identificarea polipilor, respectiv a angiodisplaziilor de la nivelul intestinului subțire.

Majoritatea aplicațiilor software existente procesează culoarea, textura și forma. Aceste caracteristici reprezintă baza analizei globale a cadrelor înregistrate de capsula endoscopică, fiind principalele elemente analizate și de către medicii examinatori. Alte caracteristici suplimentare, precum localizarea relativă între două cadre consecutive, viteza de mișcare, rotația sau detectarea conturului parțial, completează caracteristicile fizice ale fiecărui cadru analizat.

În cazul studiului de cercetare efectuat privind detecția polipilor, cea mai importantă caracteristică vizuală în identificarea acestora a fost reprezentată de formă. Utilizând anumite metode de identificare a conturului, este posibil ca marginile polipilor să fie omise sau detectate parțial, existând astfel riscul ca acesta să nu corespundă conturului real. Cu toate acestea, există metode utile pentru identificarea conturilor polipilor intestinali, cu o redusă rată fals negativă.

Prin acest studiu de cercetare, am evidențiat aportul utilizării unui sistem de diagnoză asistat de calculator, bazat pe formă și textură, pentru clasificarea corectă a polipilor intestinali. Algoritmul nostru s-a bazat pe detecția caracteristicilor morfologice optime pentru a fi convertite în vectori de caracteristici, ulterior fiind urmată de utilizarea rețelelor neuronale pentru clasificarea leziunilor.

De asemenea, sistemul de diagnoză asistat de calculator s-a dovedit a fi eficient în reducerea timpului necesar medicului examinator pentru interpretarea imaginilor achiziționate de capsula endoscopică cu cel puțin 50%, facilitând astfel stabilirea diagnosticului într-un mod corect și mai precoce.

Cel de-al treilea studiu de cercetare privind aportul diagnostic al videocapsulei endoscopice în corelație cu aplicația software în identificarea angiodisplaziilor, bazat pe operatorul local binary pattern, a arătat că sistemul de detecție automată asistat de calculator poate scurta durata de timp necesară vizualizării și analizării filmelor achiziționate de VCE, și implicit timpul de diagnosticare.

Studiul comparativ al rezultatelor obținute de către medici și de către aplicația software prin interpretarea cadrelor achiziționate în urma investigării întregului lot de pacienți cu

videocapsula endoscopică, ne-a permis identificarea aportului adus, în general, de aplicațiile software atât în ceea ce privește optimizarea timpului de analiză, cât și în definirea unui diagnostic concludent. Nu în ultimul rând, aplicațiile software pot avea un rol didactic, venind în sprijinul medicilor mai puțin experimentați în domeniu, dar și în sublinierea elementelor cheie în analiza unui film. Ca potențială direcție de viitor, menționez stabilirea tuturor caracteristicilor elementelor prezente în cadrul imaginilor achiziționate de videocapsulă, pentru implementarea unor noi module cu potențial rol de generator de leziuni noi.

#### 4. Concluzii

- Anemia feriprivă și hemoragia gastrointestinală obscură au reprezentat principalele indicații de examinare ale pacienților cu VCE, fiind întâlnite la 58 dintre bolnavi, respectiv la 77% din numărul total al pacienților.
- Cele mai frecvente leziuni de la nivelul intestinului subțire la pacienții incluși în lotul de cercetare au fost reprezentate de angiodisplazii, prezente la 32% dintre pacienți, și de polipi, întâlniți la 10,67% dintre cazuri.
- Patru pacienți din cadrul lotului de cercetare au prezentat mai multe leziuni la nivelul intestinului subțire, trei dintre aceștia fiind diagnosticați cu polipi și angiodisplazii, iar altul cu angiodisplazie și diverticul.
- Aplicația software a determinat în medie o ameliorare de 52.75% a timpului de analiză necesar fiecărui film, raportat la timpul obținut de către medicii examinatori.
- Nu există nici o corelație între timpii de analiză ai medicilor și ai aplicației, cu toate că procesul de analiză imagistică este relativ similar ca structură și organizare ( $P > 0.05$ ).
- Nu există nici o corelație între timpii de analiză ai medicilor examinatori sau ai aplicației și numărul de cadre ce constituie un film VCE, rezultând astfel că optimizarea acestui timp nu este dependentă de lungimea filmului ( $P > 0.05$ ).
- Timpul de analiză corespunzător aplicației software este dependent de parametrizarea nivelului de acuratețe în detecția leziunilor; în funcție de disponibilitate, medicii examinatori pot alege diverse valori, obținând un timp mai mic sau mai mare.
- Sistemul de detecție automată a leziunilor intestinale a obținut în identificarea polipilor rezultate aproape similare medicilor, sensibilitatea și specificitatea fiind 93,75% și 91,38% în cazul aplicației software, iar în cazul medicilor examinatori, 94,79%, respectiv 93,68%.
- Ambele valori, predictiv pozitivă și predictiv negativă, obținute de aplicația software în detecția polipilor au fost asemănătoare cu cele ale medicilor examinatori, acestea fiind 85,71% și 96,36% în cazul aplicației software, respectiv 89,22% și 97,02% în cazul medicilor.
- Aplicația software a detectat conturul polipilor prezenți în imaginile din subplotul de studiu cu o acuratețe de 97,68%.
- Reducerea medie a numărului de cadre non-informative prezente în fiecare film VCE inclus în studiul de cercetare a fost de 7,02%.
- Aplicația software a obținut rezultate similare medicilor în identificarea angiodisplaziilor, respectiv 94,67% sensibilitate și 97% specificitate.
- Ca și în cazul polipilor, aplicația software a obținut rezultate similare medicilor examinatori în detecția angiodisplaziilor din punct de vedere al valorii predictiv pozitive și al valorii predictiv negative, respectiv 95,95% și 96,04%.



## 5.Referințe bibliografice selective

1. Victor Papilian. Anatomia omului. Vol. II. Splanhnologia. Ediția a X-a. Editura ALL. 2001; 80-95.
2. Vere CC, et al. Tehnici moderne de diagnostic și tratament în patologia organică a intestinului subțire. Editura Medicală Universitară Craiova, 2010.
3. Crăițoiu Ștefania. Histologie specială. Editura. Medicală Universitară, Craiova 2003.
4. Skucas J. Advanced Imaging of the Abdomen – Springer Verlag, 2006, 121-179.
5. Wadhwa V, Sethi S, Tewani S, Garg SK, Pleskow DK et al. A meta-analysis on efficacy and safety: single-balloon vs. double-balloon enteroscopy. *Gastroentero Rep (Oxf)*. 2015 May;3(2):148-55.
6. Vere CC, Foarfă C, Streba CT, Cazacu S, Pîrvu D, Ciurea T. Videocapsule endoscopy and single balloon enteroscopy: novel diagnostic techniques in small bowel pathology. *Rom J Morphol Embryol* 2009, 50 (3): 467-74.
7. Van Tuyl SA, Kuipers EJ, Timmer R, Stolk MF. Video capsule endoscopy: procedure, indications and diagnostic yield. *Neth J Med*. 2004 Jul-Aug;62(7):225-8.
8. Ciurea Tudorel, Cazacu Sergiu Marian, Gheonea Dan Ionuț, Rogoveanu Ion, Săftoiu Adrian, Vere Cristin Constantin. *Medicină Internă – Gastroenterologie*. Editura Medicală Universitară Craiova, 2015; 139-251.
9. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int*. 2009; 106:123-33.
10. Gheorghe L, Gheorghe C: Bolile inflamatorii intestinale idiopatice, în *Gastroenterologie și Hepatologie*. Actualități 2003. Sub redacția Ciurea T, Pascu O, Stanciu C. Editura Medicală București 2003, 201-234.
11. Harrison MS, Wehbi M, Obideen K. Celiac disease: More common than you think. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2007; 74 930: 209-15.
12. Tan KK, Chen K, Sim R. The spectrum of abdominal tuberculosis in a developed country: a single institution's experience over 7 years. *J Gastrointest Surg*. 2009 Jan;13(1):142-7.
13. Cardoso H, Rodrigues JT, Marques M, Ribeiro A, Vilas-Boas F et al. Malignant Small Bowel Tumors: Diagnosis, Management and Prognosis. *Acta Med Port*. 2015 Jul-Aug;28(4):448-56. Epub 2015 Aug 31.
14. Rogoveanu I, Gheonea DI, Săftoiu A. Obscure and occult digestive hemorrhages. In: *Digestive hemorrhages*. Ciurea T, Săftoiu A. Eds. Editura Medicală Universitară, Craiova 2008: 113.
15. ASGE Technology Committee, Wang A, Banerjee S, Barth BA, Bhat YM, Chauhan S et al. Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2013 Dec;78(6):805-15.
16. Gheorghe C, Iacob R, Bancila I. Olympus capsule endoscopy for small bowel examination. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007 Sep;16(3):309-13.
17. Streba CT, Constantinescu AF, Streba L, Ionescu AG, Vere CC. Wireless Capsule Endoscopy of the Small Bowel. In: *Advances in small bowel diagnosis by wireless capsule endoscopy – computer aided diagnosis*, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT, Vilcea ID, Ciurea ME (Eds.), *Academica Greifswald*, 2016.
18. Ionescu M, Streba CT, Constantinescu AF, Ionescu AG, Vere CC. Software Implications in Wireless Capsule Endoscopy Investigation Technique - Generic Architecture. In: *Advances in small bowel diagnosis by wireless capsule endoscopy – computer aided diagnosis*, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT, Vilcea ID, Ciurea ME (Eds.), *Academica Greifswald*, 2016.

19. Constantinescu AF, Ionescu M, Iovănescu VF, Ciurea ME, Ionescu AG et al. A computer-aided diagnostic system for intestinal polyps identified by wireless capsule endoscopy. *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(3):979–984.
20. Constantinescu AF, Ionescu M, Rogoveanu I, Ciurea ME, Streba CT et al. Analysis of wireless capsule endoscopy images using local binary patterns. *Applied medical informatics*. 2015; 36 (2): 31-42.
21. Singeap AM, Stanciu C, Trifan A. Capsule endoscopy: The road ahead. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 7; 22(1): 369–378.
22. Constantinescu AF, Ionescu M, Rogoveanu I, Ciurea ME, Streba CT et al. Wireless capsule endoscopy in correlation with software application in gastrointestinal diseases. *Current Health Sciences Journal*. 2015;41(2):89-94.
23. Ionescu M, Constantinescu AF, Ionescu AG, Streba C, Apostol AS et al. Methods of diagnosis of intestinal polyps with software applications in wireless capsule endoscopy. *Annals. Computer Science Series*. 2015, Vol. 13 Issue 1, p52-57.