

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**A textúra analízis alkalmazhatóságának vizsgálata MR
képeken**

Veres Gergő

Témavezetők: Dr. Balkay László
Prof. Dr. Berényi Ervin



DEBRECENI EGYETEM
Idegtudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2023

A TEXTÚRA ANALÍZIS ALKALMAZHATÓSÁGÁNAK VIZSGÁLATA MR KÉPEKEN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Veres Gergő okleveles biológus
Készült a Debreceni Egyetem Idegtudományi Doktori
Iskolájában

Témavezetők: Dr. Balkay László, PhD,
Prof. Dr. Berényi Ervin, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Harangi Balázs, PhD
Dr. Spisák Tamás, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Fülesdi Béla, az MTA doktora
tagok: Dr. Sipos Dávid, PhD
Prof. Dr. Cserhádi Csaba, az MTA doktora
Dr. Harangi Balázs, PhD
Dr. Spisák Tamás, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:
DE ÁOK Belgyógyászati Intézet, A épület tanterme
2023. szeptember 26. 13:00

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

A radiológiai képalkotást széles körben használják a neurológiai kórképek diagnosztizálására, az elváltozások karakterizálására és megerősítésére a tumor staging-ben, a terápia tervezésben, és a terápiás válasz megítélésében is. A különböző anatómiai elváltozások, a patológias folyamatok, valamint a funkcionális változások a képalkotás során a képi megjelenés alapján megítélhetők, karakterizálhatók. Azonban a legtöbb esetben a képalkotás során keletkező képek elemzése csak vizuális megítélésen alapul, tehát kvalitatív eredményt kapunk. Sokkal megfelelőbb lenne, ha olyan vizsgáló módszereket és protokollokat alkalmaznánk, amelyek kvantitatív eredményt is nyújtanak, mert így objektíven, számokkal kifejezve lennének jellemezhetőek egyes betegségek vagy állapotok. Az orvosi képalkotás egyik aktuális kutatási célja az, hogy a lehető legtöbb számszerű információt kinyerje az elkészült diagnosztikai felvételtől. Ezt a törekvést radiomikának vagy radiomics-nek nevezzük.

Radiomikai adat vagy index (RI) lehet például egy adott lézióhoz rendelhető voxelek hisztogramjából származó statisztikai paramétert, mint például a ferdeség vagy az entrópia. Azonban még előnyösebbek lehetnek azok az RI-k, amelyek a voxel értékek térbeli korrelációját vagy kapcsolatát próbálják leírni, így közvetlenebbül lehetnek kapcsolatban a szöveti terület heterogenitásával. Ez utóbbi paramétereket textúra indexeknek (TI) vagy jellemzőknek is hívják, jellegzetes képviselőik például az ún. gray level co-occurrence matrix (GLCM) alapú paraméterek. Ellentétben a szövettani vizsgálatokkal, amelyeknek speciális nehézségei és korlátai vannak a teljes lézió térfogat heterogenitásának meghatározásában, a radiomikus analízis nem-invazív módszer, és betekintést nyújthat a teljes elváltozás textúrájába. A kvantitatív módszerek elemzése inherensen adott lehet egy-

egy modalitás esetén, mint például a PET és a CT vizsgálatoknál az ún. SUV és a Hounsfield Unit skálák felhasználásával. Az MR képkalkotás esetén azonban viszonylag korlátozott a kvantitatív jellemzés lehetősége, mert az elkészült képek pixel értékei nagyon erősen függenek a konkrét vizsgálati protokolltól, az alkalmazott szekvenciától, illetve annak beállításaitól.

Az elmúlt 5 évben robbanásszerűen nőtt azoknak a kutatásoknak a száma, amelyek különböző betegségek textúra jellemzésével és analízisével, azok diagnosztikai értékével foglalkoznak. Bár a textúra analízis (TA) egy ígéretes képanalízis módszer, amely kvantitatívan határozza meg a voxelek 2D vagy 3D intenzitás mintázatait és összefüggéseit, azonban aktuálisan még nem a része a rutinszerűen elvégzett képkalkotó diagnosztikának. A textúrák elemzése képes lehet azonosítani a pixel-mintázatokat, beleértve esetleg azokat is, amelyeket az emberi szem nem képes könnyen felismerni. Az MR képeken ezeket a módszereket korábban sikeresen felhasználták számos neurológiai betegség, ideértve az agydaganat, az epilepszia, az Alzheimer-kór és a sclerosis multiplex tudományos célú feldolgozásában. Minél több betegvizsgálatból származó számszerű adaton végzett statisztikai analízissel lehetőségünk nyílna pontosabb diagnosztikai képet kialakítani, továbbá felfedezhetünk olyan összefüggéseket, amelyek differenciál diagnosztikai kérdésben új információt adhatnak. A radiomika megvalósításának egyik korlátozó tényezője, hogy a számított paraméterek értékét erősen befolyásolhatja számos mérési és vizsgálati körülmény, például a képkalkotó modalitás térbeli felbontása is. Ebben az összefüggésben a szövettani minták felbontása és a legkorszerűbb in vivo képkalkotás nagyságrendi eltérést mutat (szövettani metszetek: 10^{-4} - 10^{-3} mm; in vivo diagnosztikai képkalkotás: 0.5-5 mm). Emellett a radiomika értékeket befolyásolhatják a képrekonstrukciós módszerek, az

alkalmazott lézió szegmentálása, továbbá az ún. diszkretizációs és normalizálási eljárások is.

Számos, a CT, MR és PET képalkotás területén publikált tanulmány rávilágított a radiomika jellemzőinek reprodukálhatóságával és megbízhatóságával kapcsolatos kihívásokra, amikor különböző gyártókat és képalkotó készülékeket, illetve scan és rekonstrukciós beállításokat vizsgáltak. Nemrég vezették be az Image Biomarker Standardization Initiative (IBSI) kezdeményezést, amely a radiomikus jellemzők meghatározásának szabványosítására irányul. Jelenleg közel ezer radiomikai paramétert javasoltak és határoztak meg az IBSI-irányelvben. Adott betegség esetén, diagnosztikai célú használhatóságuk és megbízhatóságuk analízise nagy kihívást jelent, még azonos típusú (pl. MR), de különböző technikai képességű (pl 1.5 – 3 T térerejű) képalkotó eszközökön is. Ennek részben az az oka, hogy az RI-k részhalmazai alkalmasak lehetnek egy adott szerv (például az agy) elváltozásainak diagnosztizálásában, miközben más testterületeken rosszul teljesíthetnek.

További tény, hogy az alkalmazott pixel diszkretizálás, például az ún. fix bin size (FBS) vagy fix bin number (FBN) paraméterei, jelentősen befolyásolhatják az RI értékeket. A szakirodalomban már igazolt tény, hogy például PET képalkotás esetén az FBS diszkretizálás előnyösebb lehet, azonban MR esetén ez még nem jelenthető ki egyértelműen. Köztudott, hogy bár a CT és a PET kvantitatív módszerek, az MRI eredendően nem. Az MRI vizsgálatok során az elváltozások száma és mérete a radiológusok által használt leggyakoribb kvantitatív mérőszáma, ennek ellenére egyre nagyobb az érdeklődés a radiomikus jellemzők mérése és elemzése iránt. Azonban egyelőre még nincs konszenzus arra vonatkozóan, hogy a különböző MRI rendszerek és adatgyűjtési protokollok hogyan

befolyásolják a radiomikai paraméterek robusztusságát és megbízhatóságát az egyes kórképek esetében.

A radiomika analízis ugyanis nehezebb feladat az MRI-felvételeken, mivel a szövet képalkotó jelének intenzitását sokkal több adatgyűjtési beállítás befolyásolja, mint más képalkotó módoknál. A legtöbb radiomikai paramétert nemcsak az MR-szkennerek mágneses térereje befolyásolhatja, hanem olyan beállítási paraméterek is, mint a látómező, a térbeli felbontás, a rekonstrukciós algoritmus, az ismétlésszám, az echo idő (TE) és a gerjesztések száma (NEX vagy NSA), továbbá a jel-zaj viszony (SNR) is. Ezen kívül a képek számos olyan MR képalkotással kapcsolatos műterméket tartalmazhatnak (mezőtorzítást vagy az ún. Gibbs artefaktumokat), amelyek ismeretlenek például a CT vagy PET esetén.

Az orvosi képalkotás során az adatgyűjtés, a képrekonstrukció és a képfeldolgozási lépések optimális beállítása speciális fantomokkal általában vizsgálhatók, azonban egy reprodukálható heterogén fantom megalkotása korántsem triviális feladat. Mindazonáltal, az elmúlt években több tanulmányban is kísérletet tettek a textúra paraméterek reprodukálhatóságának és megbízhatóságának vizsgálatára néhány biológiai, illetve egyszerűbb fizikai fantomok felhasználásával. Az orvosi képalkotás területen fontos megjegyezni, hogy a fantomépítéshez időben stabil tulajdonságú anyagokat kell használni, amelyek könnyen reprodukálhatók, illetve, ha szükséges akkor egyszerűen hordozhatóak képalkotó centrumok között. Ezek a követelmények általában nem teljesülnek az MRI vizsgálatokhoz eddig előállított texturális fantomok esetében. A 3D nyomtatási technológia a közelmúltban ígéretes fantomkészítési technikává vált szinte minden orvosi képalkotási módban. Ez a megoldás lehetőséget adhat a gyors, reprodukálható és költséghatékony gyártásra. Jelenleg már

számos különféle fantom érhető el, kezdve a tényleges betegadatok 3D-s modelljétől a matematikai (geometriai) modellekig. Ezek a fantomok rögzített formájúak és igen jól reprodukálhatóak, így lehetőséget adnak arra, hogy speciális kis térbeli részletet is hangsúlyozni lehessen egy alakzatban. Ennek ellenére a dedikált 3D-s tervezésű és nyomtatott MR radiomika fantomok még nem jelentek meg az MR szakirodalomban, aminek az lehet az oka, hogy nem elegendő a pontos geometria, de megfelelő heterogén kontraszttal rendelkezniük kell.

A jelen munkában humán MR képek felhasználásával vizsgáltuk, hogy a képfeldolgozás legkritikusabb lépéseinél, - a szegmentációnál, a diszkretizációs és normalizációs lehetőségeknél -, mely típusok és beállítások választandók a minél megbízhatóbb radiomikai analízis érdekében. Továbbá biológiai fantomokat (kivi, hagyma és paradicsom) is alkalmaztunk, hogy realisztikusan tesztelhessük a textúra indexek robusztusságát és reprodukálhatóságát. Ezen kívül, MRI kontrasztanyaggal feltölthető két speciális textúrát tartalmazó 3D nyomtatott modellt is kifejlesztettünk, hogy összehasonlíthassuk, melyik fantomtípus a legalkalmasabb az MR képek radiomikai jellemzőinek vizsgálatánál.

Célkitűzések

Kutatásunk során MRI képek felhasználásával az alábbi konkrét problémákat vizsgáltuk:

- 1.** A textúra indexek számos tényezőre érzékenyek lehetnek, például a használt képalkotó vizsgálat protokoll paramétereire, valamint a kiválasztott patológiás terület szegmentációjára is. Ennek elemzése érdekében glioblastomás, ischaemiás és sclerosis multiplex humán betegcsoportok esetén vizsgáltuk, hogy a szabadkézi és a fél-automatikus elliptikus szegmentáció milyen különbséget eredményez a származtatott textúra értékek szempontjából.
- 2.** A szegmentált VOI-ban levő voxel értékek diszkretizálásának hatását is analizáltuk humán és fantom vizsgálatokat felhasználva. Háromféle diszkretizálási módszert analizáltunk: az LRR, a LAR és az AR algoritmusokat. Azt is elemezni kívántuk, hogy vajon van-e optimális bin érték választási lehetőség az egyes diszkretizációknál.
- 3.** Az MRI nem kvantitatív jellege miatt, ismételt vizsgálatok esetén még ugyanazon beteg és anatómiai terület esetén sem lesznek a voxel értékek azonosak. Összehasonlító koponya MRI vizsgálatoknál normalizációs módszereket próbálnak alkalmazni, azonban nem egyértelmű ezek hatása a radiomikai analízis szempontjából. Célul tűztük ki tehát a normalizált és a normalizáció nélküli humán MRI képek összehasonlító textúra analízisét is.
- 4.** A textúra számolás megbízhatósága és reprodukálhatósága kiemelt probléma, ha egy multicentrikus vizsgálatban különböző térerejű MR szkennerek is szerepelnek. Ennek megfelelően 1.5 és 3 Tesla MR készüléken is terveztük ugyanazon fantomok textúra analízisét.

5. Választ kerestünk arra a kérdésre is, hogy vajon milyen fantom konstrukciók lehetnek megfelelőek, ha az MRI képeken végzett textúra analízisek megbízhatóságát és reprodukálhatóságát kívánjuk minél pontosabban meghatározni. Ennek során biológiai és 3D print technikával előállított textúra fantomok alkalmazása merült fel.

A felvetett problémák és kérdések megválaszolását két független kísérletes projekt segítségével terveztük megvalósítani. Az elsőt humán MRI vizsgálatokra alapoztuk, míg a másodikban csak biológiai és 3D printelt fantomokat alkalmaztunk.

3. Anyagok és módszerek

3.1. MR metodika

A humán vizsgálati projektben 71 beteg MRI képanyagát tudtuk retrospektív módon kiválasztani, akiknél kontrasztanyag 3D T1 és T2-súlyozott mérés készült egy 1,5 Tesla-s Siemens Magnetom Essenza szkenneren. A betegeket három alcsoportba gyűjtöttük, a kórképeknek megfelelően: ischaemiás stroke (N = 22), sclerosis multiplex (N = 22) és neurológiai tumor (N = 27). Mind a T2-súlyozott axiális, mind a kontrasztanyag beadás utáni 3D T1-súlyozott axiális méréseket a betegségek helyi szabványos protokolljai szerint végeztük.

A fantomokkal végzett projektben biológiai (kivi, paradicsom és hagyma) és 3D printelt objektumokkal végeztük az MR vizsgálatokat. Mindegyik fantomot két klinikai MRI készülékben vizsgáltuk 2021-ben, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ MRI képalkotó eszközeivel: az egyik egy 3 T Philips Achieva, a másik pedig egy 1.5 T Siemens Magnetom Essenza készüléken volt. Három RF tekercset alkalmaztunk: egy 8

csatornás koponya és egy 32 csatornás neurovaszkuláris tekercset használtunk a 3 T, és egy 6 csatornás koponyatekercset 1.5 T térerőn. Mindkét készülékeknél és mindegyik tekercsnél a klinikai rutin szerinti T2- és T1-súlyozott 3D coronalis izotróp voxeles méréseket végeztünk, az adott térfogatra átalakított FOV, mátrix méret és felbontás mellett. Mindegyik mérést háromszor ismételtük meg a reprodukálhatóság tesztelése érdekében. Az ismétlések előtt minden alkalommal új asztal pozíciót állítottunk be, úgy, hogy a vizsgált fantomokat mindig az izocentrumba, a leghomogénebb mágneses térbe igyekeztük állítani. Minden vizsgálatot 1x1x1 és 2x2x2 mm izotróp voxel felbontással mellett is elvégeztük.

3.2 Képfeldolgozás

Kutatásunk humán vizsgálatokat feldolgozó részében retrospektív MR képek feldolgozása történt sclerosis multiplex, valamilyen primer vagy secunder agyi tumor, illetve ischaemia kórképpel beutalt betegekről. Minden primer MR kép leképezési síkja axiális volt. Azért az axialis szeletek feldolgozását választottuk, mert ezek minden betegnél ugyanazon síkban ugyan ahhoz az anatómiai régióhoz igazítva/tervezve készültek: a commissura anteriort és posteriort összekötő képzeletbeli síkkal párhuzamosan történtek a mérések.

A betegekről készült képek feldolgozására a Windows operációs rendszerre tervezett, orvosi képek kiértékelését szolgáló, a Turku PET Centrum munkatársai által kifejlesztett „Carimas 2.10” szoftvert használtuk. A betegségcsoportok esetén külön-külön végeztük el az érintett területek szegmentálását. Minden esetben szabad kézi, illetve fél-automatizált ellipszis alakú szegmentációs módszert választottunk a patológiás területekre helyezett VOI-k definiálása esetén. Továbbá ugyanazon az agyállományon belül,

egy a patológiás VOI-val megegyező méretű egészséges agyterületet is szegmentáltunk az ellenoldalon. Az agyi tumorok, illetve metastasisok esetén 1 db VOI került elhelyezésre a patológiával érintett területre, míg 1 db az egészségesre.

Az ischaemias, valamint az sclerosis multiplexes betegek esetén azonban több, hiszen ezek gyakran több gócú elváltozások. Itt figyelembe vettük az ischaemias léziók esetén a friss ischaemias területeket, a korábbi vascularis léziókat és az egészséges agyat. Minden ilyen területre VOI-k kerültek felhelyezésre, amelyek mérete legalább 1 cm³ volt. Az SM betegek esetében hasonlóan helyeztünk VOI-kat az aktív és nem aktív gócokra, valamint az egészséges agyállományra. A szegmentumokhoz tartozó voxel koordinátákat és értékeket szöveges fájl formátumban el lehetett menteni, amit egy következő lépésben a Matlab környezetbe olvastuk be és dolgoztuk fel a textúra analízis érdekében.

A 3D nyomtatott és biológiai fantomokról készített MR képeken az egyes objektumok szegmentálása félautomatikusan, a „3D Slicer” nyílt forráskódú szoftverplatform segítségével történt. Ebben az esetben azért nem a Carimas programot választottuk, mert eltérő MR beállítások (eltérő térerők, térbeli felbontások, súlyozások és RF tekercsek) és a három ismétlésen miatt igen nagyszámú (360) objektumot kellett szegmentálni, így a szeletenként elvégzett manuális szegmentálás igen időigényes lett volna. Továbbá, mivel a fantom objektumokat levegő határolja, ezért az automatikus szegmentáló algoritmusok nagy hatékonysággal működhetnek.

A 3D Slicer egy további előnye, hogy képes egy térfogaton belül tetszőleges számú objektum kijelölésére, ha a szegmentálás a szomszédsági feltételek miatt automatikusan könnyen elvégezhető. Ennek segítségével minden egyes MRI kép betöltése után egy-egy kisméretű gömb VOI helyeztük el az

azonos típusú zöldségben/gyümölcsben a Slicer szegmensszerkesztőjével, illetve néhány további kisméretű gömb VOI-t is az objektumokat nem tartalmazó háttérben. Ezután a „grow from seeds” beépített algoritmust használva a program automatikusan szegmentálta az azonos gyümölcsöket vagy zöldségeket. Ha szükséges volt, akkor az így előállított VOI-kat kézzel korrigáltuk, hogy kizárjunk a résztérfogati, vagy a határeffektusból származó műtermékeket. Például, ha gyümölcs/zöldség és a környező levegő közötti határvonal rosszul lett meghatározva, vagy ha egyes gyümölcsök/zöldségek legcsúcsosabb felületei érintkeztek egymással és ebből származott szegmentációs artefaktum.

3.3 Normalizálás, diszkretizálás és a textúra indexek számolása

A fantomokkal végzett vizsgálatoknál két különböző MRI készüléket is alkalmaztunk, így az MRI nem kvantitatív jellege miatt, felmerült a képi adatok normalizálásának igénye is. A normalizálás olyan szükséges harmonizációnak is tekinthető MRI esetén, amely javíthatja a radiomikai adatok megbízhatóságát. A μ -t és σ -t a kép átlagának és szórásának definiálva az ún. $\mu \pm 3\sigma$ normalizálást alkalmaztuk, amely a voxelértékeket a definiált szórással a megfelelő (nulla) középértékre centrálta. Továbbá, ezzel az eljárással a $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$ tartományon kívül eső voxeleket kizártuk az eredeti értékek közül.

Következő lépésben mindhárom diszkretizációs módszert alkalmaztuk a szegmentált térfogatokra vonatkozóan, mind a humán, mind a fantom MRI képek esetén. LAR, LRR és AR algoritmusokkal diszkretizáltunk, amelyek során több különböző bin szélességet (B) és bin értéket (D) is felhasználtunk. Az LRR esetén a D a 8, 16, 32, 64, 128, 256, 512 és 1024 értékek voltak, míg az AR és LAR eljárásoknál a B-t a

következő halmaz definiálta: {1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100}. A D és B értékeit úgy határoztuk meg, hogy ezek tartalmazzák az irodalomban eddig előforduló összes lehetőséget.

A radiomikai paraméterek kiszámítása az utolsó képfeldolgozási lépés volt. Az IBSI által dokumentált és alkalmazható radiomikai adatok száma aktuálisan megközelíti a kétszázat. Munkánkban az irodalomban leggyakrabban alkalmazott és ígéretesnek tűnő radiomikai indexeket vizsgáltuk. A humán MRI képek feldolgozása során a 40 kiválasztott jellemző a következő volt: 18 GLCM, 11 GLSZM és 11 GLRLM alapú textúra index, amelyek mind az IBSI definíciója szerint lettek kiszámolva. A fantomok MRI képei esetén normalizációt is alkalmaztunk, így a szegmentumok egyszerűbb statisztika jellemzői is összehasonlíthatók lettek, ennek megfelelően az előbb említett 40 TI paramétert kiegészítettük a leggyakrabban használt hisztogram-alapú statisztikai jellemzővel. A vizsgálatba bevont hisztogram indexek a következők voltak: minimum, maximum, átlag, medián és a térfogat.

3.4 Statisztikai analízis

A humán vizsgálatok esetében az egészséges és beteg területek közötti TI-k összehasonlítására nem paraméteres Wilcoxon-rangsum hipotézis tesztet is végeztünk a Matlab „rank-sum” függvénye segítségével. Nullhipotézisként feltettük, hogy az egészséges és beteg területek TI értékei azonos mediánú eloszlásból származnak. A teszt feltételezi, hogy a két minta független, továbbá a teszt során a két minta különböző elemszámú is lehet. Ez a tesztet Mann-Whitney U-tesznek is nevezik.

Ezen kívül kiszámítottuk a Spearman korrelációs együtthatót (R^2) az egyes TI-k és a kapcsolódó elváltozások térfogata között, minden beteg és egészséges VOI-csoport és mindkét MRI-kontraszt tekintetében.

A biológiai és 3D printelt fantomokra vonatkozó munkáink esetében minden modalitáshoz és ismételt három méréshez kiszámoltuk az RI-k átlagát és szórását, majd ezekből meghatároztuk a variációs együtthatót (CV) is. Fantom mérések során meghatároztuk a relatív paraméterkülönbség (RPD) értéket is egy adott fantom relatív RI különbségének mérésére két különböző mérési beállítás között. Minden számítás Matlab (2020a, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) vagy Microsoft Office Excel szoftverrel történt.

4. Az értekezés új tudományos eredményei

4.1 Különböző betegcsoportok T1 és T2 súlyozott MR képein végzett textúra analízis és a kép-diszkretizációs módszerek összefüggései

A humán MR vizsgálaton alapuló munkánkban részletesen megvizsgáltuk a képek voxel értékeit transzformáló diszkretizálási eljárásoknak a textúra indexekre gyakorolt hatását, a T1- és T2-súlyozott MR vizsgálatokban, továbbá három különböző típusú neurológiai betegség (ischaemia, tumor és metastasis) esetében. Legjobb tudásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely összehasonlítja mindhárom diszkretizációs módszert (AR, LAR és LRR) MR képek esetén, és ezek függvényében analizálja a TI-k megbízhatóságát. Vizsgálatunkból kiderült, hogy a kiválasztott textúra indexek többsége nagymértékben változott, amikor a diszkretizációs paramétereket (bin szélesség vagy bin száma) egy előre meghatározott tartományon belül megváltoztattuk.

Ebben az értekezésben 18 GLCM, 11 GLSZM és 11 GLRLM alapú textúra jellemzőt választottunk ki, azokat, amelyeket az irodalomban már korábban is releváns paramétereknek találtak. A 18 GLCM típusú TI közül csak kettő (a NormInvDiff és a Correlation) nem függött a binning paraméterektől, a három betegség csoportot, valamint az összes MRI adatgyűjtési protokollt figyelembe véve. Bár a lézió térfogattól és MRI adatgyűjtéstől független paraméterek kívánatosak, a függetlenség azt is sugallja, hogy használatuk nem feltétlenül megfelelő a betegség azonosítására. Ennek kiegészítéseként fontos megjegyezni, hogy az összes többi textúra index ($N = 38$) több nagyságrenddel is monoton változik a binning értékektől függően. A monotonitás iránya (jellege), továbbá az értékek tartománya azonban jellemző minden adott textúra indexre. Ezek a jellegzetes tulajdonságok alapvetően függhetnek a textúraindexeket meghatározó matematikai kifejezéstől, így a képletek konkrétabb analízise nagyban segítené az egyes radiomikai paraméterek alkalmazhatóságának vizsgálatában. Matematikai kifejezések részletes elemzéséről szóló publikációk azonban még nem találhatók az irodalomban.

Gyakran nagyfontosságú a textúra indexek diagnosztikai teljesítményének összehasonlítása különböző MRI központokban és különböző cohort-elemzések segítségével kapott tanulmányok segítségével. Ezeket az összehasonlításokat azonban gyakran árnyalja az a tény, hogy a különböző TI-k diagnosztikus ereje, illetve megbízhatósága nagyban függhet a konkrét diszkretizációs módszertől és annak paraméterétől (bin-ek száma vagy szélessége). A TI-k klinikai használhatósága és a diszkretizációs paraméterek közötti lehetséges függőség miatt alapvető fontosságú, hogy egy adott tanulmányt csak más olyan tanulmánnyal szabadna összehasonlítani, ahol azonos számú bin-t (vagy bin

szélességet) és diszkretizációs technikát alkalmaznak. Igen gyakran azonban ez nem teljesül, számos olyan publikáció található, amelyben igen eltérő D értéken (LRR technika, $D = 256, 128, 32$) és B választáson (LAR technika, $B = 5, 10$) alapulnak. Eredményeink azt mutatták, hogy a TI értéktartományának nagyságrendjei nem függenek a betegcsoportoktól (IS, MS és TU) vagy az elemzéshez használt képalkotó szekvenciáktól (T1 vagy T2 képkontraszt). Azt is tapasztaltuk, hogy az AR és az LRR diszkretizáció mellett minden TI esetében pontosan ugyanaz az értéktartomány és konkrét érték a jellemző, bár a B binning értékek több nagyságrendet is átfogtak.

A léziók VOI mérete és a TI-k között meglévő esetleges korreláció meglévősége egy másik a textúra indexek használhatóságával kapcsolatos probléma. Ennek megfelelően a humán MR képeket felhasználva részletesen elemeztük a léziók VOI térfogata és a TI-k közötti tényleges kapcsolatot, amelynek során 426 korrelációs diagramot, illetve paramétert határoztunk meg. Az AR és LRR módszer esetében kapott TI-k korrelációs görbéi azt mutatták, hogy a legtöbb index gyengén korrelál a tumor térfogatával. Megjegyzendő, hogy nem volt megfigyelhető az, hogy a TI-k és a térfogatok korrelációi függtek volna a betegcsoportoktól, vagy az alkalmazott T1 vagy T2 MR szekvenciától. Az átláthatóbb megjelenítés érdekében kiszámítottuk a Spearman-féle korrelációs együtthatókat (R^2) is, és ezek alapján színkódolt képet készítettünk, amely mindhárom vizsgált betegségre és T1 vagy T2 kontrasztra bemutatta az R^2 értékeit. Az $R^2 > 0,5$ ($|R| > 0,71$) eseteket erősen korrelálnak tekintettük, ami megfelel a világoszöld, narancssárga és még világosabb színeknek. Így a színtérképekből jól látható volt, hogy ezek az értékek elsősorban az AR és LRR diszkretizálási módszerekhez, illetve a

GLRLM és GLSZM textúra index csoportokhoz kapcsolódnak mindkét szegmentáció esetében.

Ezek mellett az is észrevehető, hogy az LRR módszer és az elliptikus szegmentáció alkalmazásakor számos GLCM paraméter is nagyobb korrelációt mutat. Továbbá még erősebben korrelálnak a GLCM alapú adatok, ha az LRR diszkretizálás és a kézi szegmentálás segítségével történt az analízis. Az erős korreláció a legtöbb esetben nemkívánatos, mivel a TI-k változásainak a textúrától kell függeniük, nem a térfogattól. Más szóval, az LRR diszkretizálás hátrányos a lézió térfogatának és a TI korrelációinak szempontjából, és ez a megállapítás összhangban van néhány korábbi tanulmánnyal is. Megjegyzendő, hogy egy adott TI-re vonatkozó R^2 érték nem változik lényegesen a betegség vagy a T1, vagy T2 kontraszt függvényében. Kivételt képeznek az RP, LZE, LZLGE, LZHGE és ZP indexek, amelyek mind a GLRLM, és GLSZM csoportba tartoznak.

Az LRR és AR diszkretizáció esetén elvégzett hipotézisvizsgálatok színekódolt p-értékeit is elkészítettük, minden beteg- és kontroll-terület kapcsolatára vonatkozóan. A feltételezett hipotézis az volt, hogy az egészséges területek TI értékei eltérnek a patológiás területeken kapott értékektől. Nagyobb számosságú textúrajellemző figyelhető meg (p -érték $<0,05$), ha mindkét szegmentálási módszernél az AR technikát alkalmaztuk az LRR helyett. Továbbá a kézi szegmentálás kevesebb szignifikánsan eltérő TI-t adott, és ez még hangsúlyosabb volt az LRR diszkretizálásnál. A jelenség lehetséges magyarázata az lehet, hogy a kézi szegmentáció alkalmazásánál a lézió kívüli szövetek is befolyásolják a TI-k kiszámítását (mivel a lézió határzónáját többnyire befoglaljuk a kézi szegmentálásnál), szemben az elliptikus VOI-k esetével, ahol kifejezetten csak a lézió belüli szövetek kerülnek kiválasztásra. Az AR diszkretizálás és bármely szegmentációt

alapul véve a következő TI-k a legígéretesebbek az MR képekben: Jvar, Dissim, SumVar, Contrast, NormInvDiff, ClusterProm, LGRE. Egy további érdekes tény, hogy vannak olyan a TI-k, amelyek korreláltak ugyan a térfogattal (ahogy az a 25. és 26. ábrán látható) azonban ettől függetlenül a hipotézisvizsgálat alapján még különbséget tudnak kimutatni a beteg és a kontroll területek között.

Munkánk során két alapvető szegmentációs stratégia, a manuális és a 3D elliptikus térfogati kijelölés befolyásoló hatásait is összevetettük. Az egészséges és beteg szövetek összehasonlítására két VOI-t használtunk. Egy VOI-t helyeztünk a patológiás területbe, és egy az előző térfogattal megegyező másik VOI-t az egészséges szövetbe az ellenoldalon. Elemzéseink azt mutatták, hogy kevesebb statisztikailag szignifikáns eltérést mutató textúra paramétert lehetett kapni kézi VOI-szegmentáció mellett. Ez azzal magyarázható, hogy a határterületen lévő voxelek a nem megfelelő térbeli felbontás miatt a környező szövet és az adott lézióból származó szövet keverékét tartalmazhatják. Ennek megfelelően a számított textúra indexek is torzulnak. A 3D ellipszoid szegmentációs módszer adta a legtöbb szöveti eltérést detektáló TI-t, bármilyen diszkretizálás esetén.

4.2 Radiomikai jellemzők robusztusságának vizsgálata MR vizsgálatoknál, a biológiai és 3D nyomtatott fantomok alkalmazásával

A 3D nyomtatási technikák egyedülálló új lehetőséget kínálnak textúrák létrehozására, valamint az MR vizsgálatokból származtatható radiomikus adatok megbízhatóságának elemzéséhez. Általánosságban elmondható, hogy a nyomtatott 3D Hilbert és QR kód kockákkal kapott eredmények jó egyezést mutattak a biológiai fantomokkal kapott eredményekkel, így

akár előnyösen alkalmazni lehet majd ezeket az optimális MR képalkotó protokollok kialakításához. Ez azért is nagyon fontos megállapítás, mert számos radiomikai adatot jelentősen befolyásol az MR térerőssége és a protokollok beállítási paraméterei; így az MRI rendszerek harmonizálása kritikus lehet. Azt is megállapítható, hogy nagy felbontású MR felvételek (1x1x1 mm³ izotróp térfogat) esetében lehetséges a QR kód információk textúrális kinyerése, így elfogadható képminőséget biztosítanak a radiomikai elemzésekhez. Legjobb tudomásunk szerint ezt a tényt korábban nem mutatták ki textúra, illetve heterogenitás vizsgálatokat értékelő publikációkban.

Eredményink alapján új 3D nyomtatott fantom modelleket javasunk a radiomikai módszerek MRI-vizsgálatokban való alkalmazhatóságának és megbízhatóságának ellenőrzésére és értékelésére. Három kocka alakú fantom készült: egy egyszerű 5x5x5 cm³ méretű 3D Hilbert-kocka és két 3D QR-kód 5x5x4 és 4x4x3 cm³ méret mellett. A 3D QR-fantom az orvosi képalkotás egy lehetséges kísérleti eszköze lehet, különösen a textúraindexek elemzése és vizsgálata esetén.

Irodalmi adatok alapján több száz radiomikai adat számítható ki egy szegmentált képtérfogatból. A kutatási projektek során a páciens vizsgálatok alapján és gyakran gépi tanulási technikákkal, megfelelő prediktív vagy prognosztikai modellel elemzik a radiomika jellemzők hasznosságát és megbízhatóságát, hogy kiválasszák azokat a textúra indexeket, amely már prognosztikus értékűek lehetnek. Ezt a folyamatot nagyban megkönnyítené, ha a rendelkezésre álló radiomikai adatok számát csökkentenénk, ráadásul a radiomikai adatok megbízhatóságát több különböző MR készüléken előre és egyszerűen ellenőrizni lehetne. Az általunk alkalmazott biológiai, illetve a kifejlesztett 3D nyomtatott fantomok alkalmasak lehetnek erre a célra. Vizsgálataink során biológiai

fantomokat használtunk fel annak igazolására, hogy a 3D fantommal kapott eredmények átültethetők-e a valós humán mérésekre. További célunk volt, hogy a biológiai fantomokkal is analizáljuk az eltérő MRI készülékekkel történő leképzések során kapott radiomikai adatok robusztusságát. Ennek érdekében 3 paradicsomot, 3 hagymát és 3 kivit választottunk ki, és minden biológiai, illetve 3D nyomtatott fantom MR vizsgálatát és radiomikai elemzését ugyanúgy végeztünk el.

Megmutattuk, hogy a Hilbert-kocka robusztus textúrája nem változik jelentősen különböző MR felbontási értékeknél (1 mm^3 vagy 2 mm^3); a finomabb mintájú QR-kocka képszerkezete azonban a 2 mm^3 -es felbontásnál már jelentősen elromlik. A biológiai fantomok esetében mindkét térbeli felbontás mellett jól azonosítani lehetett a zöldségeket/gyümölcsöket jellemző textúrákat, bár az alacsonyabb felbontásnál (2 mm^3) a képek határozottan elmosódottabbak voltak. Ezt a képminőségromlást, vagy „blurring” hatást, a k-térben lecsökkent mintavételi szám és az ezzel összefüggő kontrasztvesztés okozza az MRI-ben. Más szóval, az RI-k teljesítménye nagymértékben függhet a konkrét textúrától és az alapul szolgáló képek térbeli felbontásától.

Következő lépésként megvizsgáltuk az MRI-nél alkalmazható képnormalizálás hatását a radiomikai számításokra vonatkozóan. Kimutattuk, hogy a CV-k általában csökkennek, ha normalizálást alkalmazunk, függetlenül attól, hogy mely biológiai fantomokról van szó. További tény, hogy a normalizálás szinte minden esetben növelte a reprodukálhatósági paramétereket, amelyeket a %-os REP értékekkel fejeztünk ki, és ez jól egybeesik más, humán vizsgálatokon alapuló publikációk eredményével. Hasonló tendencia (bár eltérő konkrét érték mellett) volt látható az egyes radiomika csoportoknál (GLCM, GLSZM, GLRM, és hisztogram alapú csoportok), mivel a normalizálás végrehajtása

során minden esetben a reprodukálhatóság magasabb. A hisztogram alapú paraméterek csak kismértékben vagy elhanyagolható mértékben függenek a normalizálástól, ahogy az elvárható egy elsőrendű statisztikai paraméter esetében. Az is látható volt, hogy a reprodukálhatóság gyenge volt ($CV > 10\%$) minden MRI beállításnál és minden biológiai objektumnál a következő RI-k esetében: Jmax, Energy, ClusterShade, HGRE, SRHGE, LRHGE, LZE, LZLGE, LZHGE. A rossz reprodukálhatóság miatt ezeket az RI-ket figyelmen kívül hagytuk a további elemzésekénél, és minden további értékelésben csak normalizált adatokat használtunk.

Ezek után általánosságban elmondható, hogy az összes zöldség, illetve gyümölcs CV-je alacsonyabb a kisebb (1.5 T) térerősség mellett, ami más megfigyeléssel is összhangban van. További tény, hogy mindhárom biológiai fantom esetén több olyan 3T térerő mellett végzett MR vizsgálati protokoll volt, amelynél a CV nagyobb volt 10%-nál. Ennek két oka lehetett: először is, a mágneses tér homogenitása a 3T MRI-ben általában rosszabb, mint a 1.5 T térerősség mellett. Másrészt a biológiai fantomok szerkezete néhány napon belül kissé megváltozhat (ez volt az ismétlés jellemző ideje a két MRI készülék között). Az is észrevehető, hogy ez a hatás csak a 32 csatornás RF tekercsnél szignifikáns a paradicsom és a hagyma használatakor, míg a kivinél mindkét RF tekercsnél kimutatható. Valószínűleg a kivi finomabb szerkezete miatt a T1 súlyozás, vagy a kisebb térbeli felbontás paraméterei eltérő reprodukálhatóságot adtak, szemben a T2 kontraszt vagy a 2 mm-es felbontás beállításával.

Az is megállapítható volt, hogy az MRI adatok normalizálása után már nincs különbség az AR és az LRR diszkretizáció között sem. Az AR diszkretizációt azonban jobbnak találtuk egy korábbi, humán MRI felvételeket analizáló vizsgálatban. Az előző vizsgálat protokollja azonban bizonyos

szempontból eltért a mostanitól, mivel csak egy MR készüléket alkalmaztunk; így nem kellett normalizálást végrehajtani a képeken. Normalizálás nélkül tehát az AR diszkretizálás előnyösebb lehet. Számos tanulmány is hangsúlyozza, hogy az AR diszkretizálás megbízhatóbb radiomikai analízishez vezethet, azonban a normalizált MR képek esetében már nem feltétlenül van különbség az AR és LRR hatása között. Azt azonban meg lehet állapítani a jelen eredményeinkből és más publikált adatokból, hogy a normalizált MRI képek megkönnyíthetik kiválasztani a legmegfelelőbb binning paramétereket.

A statisztikai analízishez definiáltunk egy RPD mérőszámot is, amellyel célunk volt meghatározni a relatív paraméterkülönbség értéket, - egy adott fantomra és két különböző mérési beállítás között -, a relatív RI különbségének mérésére. Ezt az analízist a 3D printelt és a biológiai fantomokon is elvégeztük, és azt találtuk, hogy az RPD több mint 20%-kal változhat ugyanazon objektum esetében, ha eltérő térerősségű MR rendszereket hasonlítottunk össze. Ez a tény nem függött attól, hogy 1 mm³ vagy 2 mm³ térbeli felbontással történt-e a vizsgálat, és attól sem, hogy T1 vagy T2 kontrasztú volt-e az MRI scan. Ezenkívül néhány GLSZM típusú RI (GLNU, ZSNU és ZP) nagyon gyakran magas RPD-értékekkel rendelkeznek. Az is megfigyelhető volt, hogy a 3D fantomokra vonatkozó RPD „mintázatok” nem különböznek jellegzetesen a biológiai fantomok képi mintázatához képest. Tehát a QR kockák hasonlóan jól teljesítenek, mint a biológiai fantomok. Ezenkívül a robusztusabb Hilbert-kocka RPD paraméterei tipikusan kisebb értékeloszlással bírnak, mint a QR- és az összes többi biológiai fantomok RPD értékei, ami radiomikai szempontból a Hilbert kocka nagyobb fokú reprodukálhatóságát jelenti. Más szavakkal a radiomikai

analízisek alapján a Hilbert kocka egyszerűbb alakzat, mint bármely biológiai fantom.

Ebben a doktori munkában kifejlesztett, illetve alkalmazott fantomok számos texturális előnnyel rendelkeznek, és hasznosak lehetnek az MRI képeket felhasználó radiomikai analízisek során. A fantomokat úgy terveztük, illetve válogattuk, hogy a reprodukálhatóságot és megbízhatóságot ne csak a vizsgálat mérései közben biztosítsák, hanem az objektumok lehetőleg minél hosszabb ideig változatlan fizikai állapotban maradjanak. A biológiai fantomok megközelítően két hétig voltak stabilnak tekinthetők, míg a 3D fantomok a fizikai tulajdonságaikat a tanulmány teljes ideje (megközelítően 1 év) alatt sem változtatták meg. Ezek alapján kijelenthető, hogy a felhasznált fantomok (3D nyomtatottak és biológiaiak is) előnyösek lehetnek a radiomikai közösség számára, amely mind a képalkotó protokollok, mind a radiomikus elemzési stratégiák szabványosítására törekszik. A radiomikus jellemzők (reprodukálhatóság, megbízhatóság) elemzéséhez a 3D nyomtatás rugalmassága kedvező módszer új típusú textúra fantomok előállításra, mivel azonos anyagok és nyomtatási beállítások használatával biztosítani lehet az egymástól távol levő képalkotó központok számára a teljesen ekvivalens leképezendő objektumokat.

5. Összefoglalás

Radiomikai analízis szempontjából három voxel diszkretizációs módszer hatását hasonlítottuk össze három különböző típusú betegség (ichaemia, tumor és metastasis) agyi MRI képein. Megállapítottuk, hogy mind a negyven TI értékei karakterisztikusan függenek az alkalmazott binning paraméterektől, így ezek célszerű kiválasztása nem triviális feladat. Ezért igen kritikus, hogy összehasonlító és főleg

multicentrikus vizsgálatokat csak azonos diszkretizációs és binnelési stratégiák mellett szabad végezni. A fentebb említett karakterisztika azonban nem változik, ha más betegség típusnál, illetve eltérő MR szekvenciánál vizsgáljuk. Az AR és LAR alapú módszerek egymáshoz képest azonos, de az LRR-hez viszonyítva szignifikánsan eltérő TI értékeket adnak, ha figyelembe vesszük a kontroll és a patológiás agyterületekre vonatkozó számításokat. Azt is megállapítottuk, hogy általánosságban a TI-k gyengén korrelálnak a léziók térfogatával, azonban, ha LRR diszkretizálási módszert választottuk több GLCM alapú textúraparaméter magasabb korrelációt mutatott. Ezért agyi MRI-képek esetén az LRR helyett az AR vagy LAR diszkretizálást javasoljuk. Továbbá az félautomatikus elliptikus VOI-k alkalmazása mellett több szignifikánsan eltérő TI-t kaphatunk a kontroll és a beteg területek között, szemben a manuális szegmentáció használatával.

Biológia fantomokkal vizsgáltuk részletesen, hogy multicentrikus MRI környezetben a radiomikai analízis milyen módon függ az objektumtól (kivi, hagyma, paradicsom), a B0 térerőtől, a T1 vagy T2 súlyozástól, az alkalmazott RF tekercstől és a voxel diszkretizációtól. Teszt-reteszt kísérleti feltételek mellett megállapítottuk, hogy az MRI képek normalizálása jelentősen csökkenti a radiomikai indexek variabilitást. Megmutattuk, hogy a 3D T1 súlyozott képalkotás, kisebb térerő (1.5 T) és jobb térbeli felbontás (1 mm³) mellett biztosítja a legtöbb robusztus radiomikus jellemzőt. 3D nyomtatási technikával is létrehoztunk fantomokat, a bemutatott 3D nyomtatott Hilbert és QR-kód kockákkal kapott eredmények jó egyezést mutattak a biológiai fantomokkal kapott eredményekkel. A robusztusabb és ezért a valós szövetnél egyszerűbb textúrájú Hilbert fantommal kevesebb nem megfelelő textúraparaméter szűrhető ki, de sikeresen

azonosíthatók a jelentősen alul-teljesítő radiomikai paraméterek. A REP paraméterrel végzett analízis azt is kimutatta, hogy a QR-kód jellegű fantomok ekvivalensek lehetnek a biológiai fantomokkal, ha radiomikai analízis vizsgálata a cél.



Nyilvántartási szám: DEENK/174/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Veres Gergő

Doktori Iskola: Idegtudományi Doktori Iskola

MTMT azonosító: 10078931

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Veres, G.**, Kiss, J., Vas, N. F., Kallos-Balogh, P., Máthé, N. B., Lassen, M. L., Berényi, E., Balkay, L.: Phantom Study on the Robustness of MR Radiomics Features: comparing the Applicability of 3D Printed and Biological Phantoms.
Diagnostics. 12 (9), 1-24, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics12092196>
IF: 3.992 (2021)
2. **Veres, G.**, Vas, N. F., Lyngby Lassen, M., Béres, M., Krizsán, Á. K., Forgács, A., Berényi, E., Balkay, L.: Effect of grey-level discretization on texture feature on different weighted MRI images of diverse disease groups.
PLoS One. 16 (6), 1-18, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0253419>
IF: 3.752

További közlemények

3. Csoma, S. L., Bedekovics, J., **Veres, G.**, Árokszállási, A., András, C., Méhes, G., Mokánszki, A.: Circulating Cell-Free DNA-Based Comprehensive Molecular Analysis of Biliary Tract Cancers Using Next-Generation Sequencing.
Cancers (Basel). 14 (1), 1-13, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14010233>
IF: 6.575 (2021)
4. Farkasinszky, G., Dénes, N., Rácz, S., Kis, A., Péli-Szabó, J., Opposits, G., **Veres, G.**, Balkay, L., Kertész, I., Mező, G., Hunyadi, J., Trencsényi, G.: In Vivo imaging of Ischemia/Reperfusion-mediated Aminopeptidase N Expression in Surgical Rat Model Using Ga-NOTA-⁶⁸NGR.
In Vivo. 36 (2), 657-666, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.12750>
IF: 2.406 (2021)





5. Veres, G., Dankó, Z., Balkay, L., Bágyi, P.: Diagnosztikai kijelzők, monitorok jellemzői és minőségellenőrzése.

Magy. Radiol. Online. 10 (2), 1-10, 2019.

DOI: <http://dx.doi.org/10.5374/mro.2019.2.3>.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 16,725

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 7,744

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2023.05.25.

