

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**3D nyomtatott fantomok vizsgálata és
alkalmazása az orvosi képző
diagnosztikában**

Kiss János

Témavezető: Dr. Balkay László



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2024

3D nyomtatott fantomok vizsgálata és alkalmazása az orvosi képképző diagnosztikában

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

Írta: Kiss János okleveles fizikus

Készült a Debreceni Egyetem
Molekuláris Orvostudomány doktori iskolája
(Biofizikai kérdések és vizsgálómódszerek programja) keretében

Témavezető: Dr. Balkay László, PhD

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Cserhádi Csaba, az MTA doktora
Dr. Szlávecz Ákos, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Panyi György, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Cserhádi Csaba, az MTA doktora
Dr. Légrády Dávid, PhD
Dr. Simon Mihály, PhD
Dr. Szlávecz Ákos, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK,
Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme, 2024. április 26. 13:00

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Az orvosi képalkotó eszközök mellett alkalmazott fizikai fantomok lehetővé teszik az egyes modalitások képalkotó képességeinek átfogó analízisét, illetve azok speciális kalibrálását. Ezen felül igen előnyösen alkalmazhatók új képalkotási technikák és algoritmusok kifejlesztésében és tesztelésében anélkül, hogy valódi pácienseket kellene bevonni a folyamatokba. Mindezek segítségével javul a diagnosztikai pontosság és a terápiák tervezésének minősége. Felhasználásuk kifejezett előnye, hogy azonos feltételek mellett ismételhető és összehasonlítható vizsgálatokat tesznek lehetővé.

A fantomkészítéshez felhasznált anyagoknak hosszú ideig, akár több évig meg kell őrizniük mechanikai integritásukat. Ehhez mértén a legtöbb esetben műanyag, üveg és plexi megoldásokkal találkozunk, melyek valamilyen folyadék közeggel feltölthető, külön szegmensekre osztható objektumok. Közös jellemzőjük, hogy reprodukálható geometriai pontosság mellett egyszerű alakzatokból (gömbök, rudak, hengerek), épülnek fel.

Az MRI területén alkalmaznak biológiai eredetű (zöldségek és gyümölcsök) megoldásokat is, tekintettel humán szövetekhez hasonló relaxációs tulajdonságaikra. A mesterséges MR-fantomok szövetekvivalens tulajdonságait pedig főként nikkel-klorid, réz-szulfát, vagy mangán vizes oldatának alkalmazásával oldják meg. A növények adta lehetőségek a nukleáris medicina modalitásokban (PET, SPECT) nem megfelelőek, mivel az életfunkciókat nem mutató biológiai eredetű objektumok nem használhatók, illetve a CT technikában sem terjedtek el, mert a leképzést követően megjelenő képen nem észlelhető olyan mértékű kontraszt vagy pixelérték különbség a növényi fantomokat alkotó részek (rostok, magok, stb.) hatására, mely lehetővé tenné fantomként történő felhasználásukat.

Általánosan elmondható, hogy az egyszerű fantomkonstrukciókkal végzett mérések által nem minden esetben lehet a páciensvizsgálatok során tapasztalt képi eltéréseket, mint a zaj vagy az esetleges leképzési hibák, vizsgálni.

A 3D nyomtatás komplex és célorientált termékeket előállítani képes, relatíve alacsony üzemeltetési költségű, automatizált, additív gyártási megoldások összessége, mely technológia rohamos fejlődése és sokoldalúsága az orvosi képalkotás területén is új lehetőségeket teremtett. Egy karbantartott nyomtatóval akár a fröccsöntött variánsával egyenértékű tárgyak hozhatók létre, rétegről rétegre valamilyen anyagot felhordva, melyek a mechanikai igénybevételnek is ellenállnak, miközben felületi minőségük is megfelel a támasztott esztétikai kritériumoknak. Az elmúlt években számos közlemény taglalta, hogy bizonyos képalkotó modalitásoknál és konkrét diagnosztikus kérdések esetén a 3D nyomtatási technológiák megfelelő módszert nyújtanak fantomok hatékony tervezésére és előállítására. Az eddig publikált megoldások azonban még távolról sem jelentik a módszerben rejlő lehetőségek teljes kihasználását, inkább úgy tűnik, hogy minden speciális képalkotási problémához található, illetve fejleszhető olyan 3D nyomtatott fantom, amely releváns választ adhat a klinikai kérdés szempontjából.

A technológia segítségével létrehozott fantomok testre szabhatók, igazodnak a páciensek egyedi, bonyolult anatómiai struktúrájához, ezáltal lehetővé teszik a pontos és reprodukálható vizsgálati környezet létrehozását, de ritka vagy patológia specifikus állapot szimulálása is elérhető általuk. A 3D nyomtatott fantomok gyártása összetett folyamat, ami nem mentes a kihívásoktól. Az eljárás számos aspektust figyelembe vesz, beleértve az élő szövetek mechanikai tulajdonságait és morfológiáját is. Az antropomorf modellek elkészítése precíz mérési és számítási módszereket igényel. Emellett a megfelelő anyagválasztás és nyomtatási paraméterek beállítása is

kulcsfontosságú a valósághű fantomok előállításához. Az így létrejövő modellek olyan részletesek és pontosak lehetnek, hogy akár a szövetek textúráját is hűen visszaadják, ezáltal lehetővé teszik a különböző textúrák és mintázatok szisztematikus vizsgálatát és az ezekből nyert információk hasznosítását.

A nukleáris kardiológia területén számos olyan diagnosztikai kihívás mutatkozik, melyre a jelenleg elterjedt, egyszerűsített geometriával rendelkező fantomkonstrukciók használata mellett kidolgozott eljárások nem adnak hatékony megoldást, így e téren felmerült az igény, anatómiailag helyes, könnyen előállítható és hatékonyan alkalmazható képminőség fantomokra. Egy ilyen kihívás a szívfal vastagságának inhomogenitásából eredő képi artefaktumok szisztematikus vizsgálata, melyet az antropomorf szívfantomok elérhetőségének hiánya gátol, mivel ez a hagyományos gyártási módszerekkel nem valósítható meg.

A képalkotó technikák adta képi vizualizáció nem mindig nyújt elegendő információt a komplex anatómiai és szövettani viszonyokról és azok prognosztikai értékéről. A radiomika tárgykörébe tartozó textúra analízis segítségével kvantitatív karakterizálhatók lehetnek olyan mintázatok és jellemzők, amelyek emberi szemmel nem mindig, vagy csak kvalitatíve észlelhetők. Az elmúlt években a textúra analízis aktív kutatási területté vált a módszer megbízhatóságának és klinikai relevanciájának vizsgálata érdekében. Az analízisek kvantitatív eredményét jelentő textúra indexek (TI) számának gyors növekedése és változatossága, azonban kihívást jelent az egyes patológiák karakterizálásában és használatuk klinikai jelentőségének értékelésében.

A textúra elemzés potenciális haszna egyre hangsúlyosabb a klinikumban alkalmazott vizsgálatok során, így a felvételtechnika javításában, a lelet kiértékelésben, valamint a páciens további betegútjának tekintetében. Az analízisek adta textúra indexekkel kapcsolatban azonban probléma, hogy az

egyes modalitások során hasznosnak bizonyuló paramétereket, illetve azok matematikai absztrakcióit nem kezeli konszenzuálisan a szakirodalom. Ezáltal máig nyitott kérdésnek bizonyul, hogy egységes, struktúrájukban kellően heterogén, tartós és könnyen használható fantomok jelenjenek meg az adott modalitásokhoz.

A radiomikai paraméterek analízisére szánt fantomok általánosan nem anatómiailag helyes szerveket formálnak meg, inkább egy-egy konkrét de összetett textúrával rendelkező geometriai objektumot. Ezek a fantomok alakjukban előre definiáltan adnak lehetőséget arra, hogy akár apró geometriai részleteket kiemeljünk vagy elnyomjunk a struktúrában. A szakirodalomban azonban nincs egyetértés abban, hogy létrehozható-e általánosan olyan radiomikai fantom, melynek adataiból ténylegesen következtetni lehet majd az élő szövet ugyanazon textúra paraméterére.

A 3D nyomtatási technológia egyre inkább megjelenik az MR radiomika területén is. Ugyanakkor jelenleg igen kevés az ilyen fantomkonstrukciókról szóló közlemény, mivel a textúra számolásokhoz kifejezetten nehéz, mind időben, mind összetettségben elegendően heterogén fantomokat alkotni, illetve ezeket reprodukálható módon előállítani.

Új, struktúrájukban heterogén, nyomtatott fantomok létrehozását éppen ez, a területen tapasztalható hiátus motiválja, hiszen a kvantitálható radiomikai kiértékelés különösen fontos az egyébként nem kvantitatív MR képalkotás esetén. Létrehozva egy időben szerkezetileg stabil, könnyen előállítható, a textúraanalízis egyes paramétereit megbízhatóan reprodukálható fantomot, számos, eddig megválaszolatlan kérdés vizsgálható.

Az értekezést megalapozó kutatások során specifikus, szálolvastásos (FDM) 3D nyomtatási technológiával politejsav (PLA), valamint, polietilén tereftalát glikol (PETG) filament anyagból előállított, páciens adatokra épülő, antropomorf, valamint matematikai, absztrakt fantomok szélesebb körű

alkalmazhatóságát elemeztük a nukleáris kardiológia, illetve az MRI képalkotás területén. Vizsgálataink egyik részében azt tanulmányoztuk, hogy a SPECT/CT diagnosztika kardiológiai alkalmazásához készíthető-e olyan nyomtatott, antropomorf szívphantom, amellyel hatékonyan analizálhatók az eljárás leképzési tulajdonságai. Tanulmányoztuk továbbá, két, eltérő típusú, absztrakt textúrával rendelkező, 3D printelt fantomkonstrukció MRI felvételei esetén a textúra analízis módszereit, azok eredményeit és megbízhatóságukat.

2. Célkitűzések

Kutatásainkban két olyan területre fókuszáltunk, melyben klinikailag releváns, máig nyitott kérdések megválaszolása volt az elsődleges elképzelés. Ennek megfelelően az értekezést megalapozó munkákban az eltérő képkalkotó berendezések és vizsgálati módszerek figyelembevételével a következő célokat tűztük ki.

1. Választ szeretnénk volna adni arra a kérdésre, hogy reprodukálható módon létrehozható-e valós vizsgálati képanyagból szegmentált, üreges, ezáltal feltölthető balkamrai szívizom-fantom, mely az FDM típusú 3D nyomtatási technológiával történő előállítását követően megőrzi a klinikai antropomorf jellegét.
2. Feltettük, hogy az egészséges páciensadatból előállított szívizom-fantom modellt módosíthatjuk majd iszkémiás elváltozás szimulálására is. Az így megalkotható normál és defektust tartalmazó fantomokról pedig szeretnénk volna bizonyítani, hogy alkalmazhatók nukleáris kardiológiai SPECT/CT eljárások tesztelésére.
3. Célul tűztük ki az MR diagnosztika területén alkalmazott textúra számítások megbízhatóságának és reprodukálhatóságának vizsgálatára, strukturáltan heterogén, feltölthető, FDM technológiával 3D nyomtatott, absztrakt radiomikai fantomok létrehozását.
4. A nyomtatott absztrakt fantomkonstrukciókat két eltérő MRI készüléken terveztük vizsgálni, több gyűjtési protokoll mellett. Továbbá terveztük az így nyerhető radiomikai analízisek eredményeit összevetni ugyanezen berendezéseken mért, növény alapú biológiai rendszerek adataival.

3. Anyagok és módszerek

3.1 Szívizom fantom tervezése

Az általunk kitűzött egyik cél az volt, hogy anatómiailag minél pontosabb szívizomfantomot hozzunk létre valós képanyagból. Ehhez egy egészséges felnőtt férfi (kora: 67 év, súlya: 63 kg) anonimizált teljes test ^{18}F -FDG (fluorodeoxiglükóz) PET/CT felvételét használtuk fel. Mind az eredeti képanyag beolvasása és előfeldolgozása, mind a szegmentációs folyamat során a 3D Slicer szoftvert alkalmaztuk (4.10.2 r28257 verzió). A felvételekből kiszegmentáltuk a számunkra fontos balkamrai szívtérfogatot, majd az így előállt modellen a szívizom virtuális térfogatát üregekké tettük. A teljes modellt elláttuk egy talapzattal, melybe egy buborékcsapdát terveztünk a térfogat feltöltésének megkönnyítésére. Az egyes modellezési fázisokhoz az Autodesk Meshmixer (Autodesk Inc., San Rafael, Kalifornia, USA, verzió: 3.5.474), illetve a Trimble SketchUp Pro 2020 (Trimble Inc., Sunnyvale, Kalifornia, USA, verzió: 20.0.373) szoftvereket használtuk. Két balkamrai szívizom fantomot (LVm) alkottunk meg. A normál LVm fantom az eredetileg szegmentált szívtérfogatnak felelt meg és 190 ± 1 ml feltölthető volumennel rendelkezett, míg a defektusos típus egy transzmurális perfúziós defektust imitált a feltölthető térfogatban egy 20×30 mm-es ovális, tömör műanyag beépítésével, így ennek feltölthető térfogata, 165 ± 1 ml-nek adódott.

3.1.1 Az LVm fantomok 3D nyomtatása

A 3D nyomtatási tervek elkészítéséhez a Repetier-Host (Hot-World GmbH & Co. KG, Willich, Németország, verzió: 2.1.6) szoftvert használtuk. A fantomokat egy Anet A8 (Anet Technology Co., Ltd., Shenzhen, Kína) FDM típusú 3D nyomtatóval és 3DJAKE átlátszó PETG filament alkalmazásával

hoztuk létre. A két modellt több példányban (N=6) is kinyomtattuk. Néhány esetben (N=2) a kész fantomok külső csúcsain különálló nyomtatási rétegek voltak láthatók, amelyeket utólagosan olvasztottunk össze. Az esetleges szivárgás megakadályozására a fantomok külső felületére Prisma Color akril spray-t vittünk föl, illetve 3D nyomtatással M5 méretű csavarokat is előállítottunk, a szoros illeszkedés érdekében.

3.1.2 Nyomtatás reprodukálhatósága, szivárgásvizsgálat

A fantomok előállításának reprodukálhatóságát három külön nyomtatási sorozattal vizsgáltuk. Szivárgásellenőrzéshez, minden esetben legalább kétszer vizes feltöltést végeztünk 50 ml-es fecskendővel, majd a fantomokat átforgattuk és pár óráig tároltuk. Az előállítási pontosság meghatározására a vízzel töltött normál LVm fantomokon spirál CT-vizsgálatokat végeztünk egy Mediso AnyScan® DUO FLEX SPECT/CT rendszeren (Mediso Medical Imaging Systems kft., Budapest) majd a felvételeket coregisztráltuk a Mediso InterView™ FUSION (verzió: 3.08.0008) képfeldolgozó programcsomagjának segítségével, hogy szemrevételezzük az esetleges eltéréseket.

3.1.3 Fantomok feltöltése, SPECT/CT mérések

^{99m}Tc izotóp vizes oldatát használtuk a leképezésekhez, amelybe piros ételfestéket kevertünk az esetleges buborékok és a szivárgás jobb vizuális észlelése érdekében. SPECT/CT méréseket végeztünk mind a normál, mind a defektusos LVm fantomon, további Compton szóró közeg, illetve háttéraktivitást tartalmazó fantom alkalmazása nélkül. Ezen mérésekre a "levegőben" történt méréseként hivatkozunk. Háttéraktivitást is tartalmazó környezetbe (Anthropomorphic Torso Phantom™) csak a normál LVm fantomot helyeztük be. A

továbbiakban erre a mérésre a „törzsben” mérésként hivatkozunk. Az összes képalkotó felvételt azonos paraméterekkel végeztük egy alacsony energiájú, nagy felbontású (LEHR) kollimátorral szerelt AnyScan® DUO FLEX SPECT/CT rendszeren. Gyengítéskorrekció és a fúziós megjelenítés céljából pedig CT felvételeket készítettünk.

3.1.4 Adatfeldolgozás

A mért adatokat a Mediso InterView™ XP (verzió: 3.06.006) alkalmazással és Tera-Tomo™ 3D SPECT-Q iteratív CT alapú szórás és gyengítés korrekcióval ellátott képrekonstrukciós eljárással dolgoztuk fel. A kvantitatív kiértékeléshez a 17 szegmenses poláris térkép technikát választottuk. A normál és a defektusos szívizom fantomok "levegőben" történt méréseit összehasonlítottuk, hogy feltárjuk, milyen hatással van a radioaktív eloszlásra önmagában a defektus jelenléte. Ahhoz, hogy a szóróközeg jelenlétének hatását vizsgáljuk a normál LVm fantom "törzsfantomban", illetve "levegőben" végzett méréseit hasonlítottuk össze. Az összehasonlítások számított százalékos különbségeit felhasználtuk újabb kvázi-virtuális poláris térképek készítéséhez és analíziséhez.

3.2 Radiomikai fantomok adaptálása és MR vizsgálati módszerei

3.2.1 Biológiai fantomok

A biológiai fantomok esetén fontos, hogy felépítésüket tekintve vízben gazdag, heterogén, időben stabil szerkezetű, növényi tulajdonságuk figyelembevétele mellett viszonylag tömör és az MR vizsgálatokhoz megfelelő méretűek legyenek. Ezek alapján vizsgálatainkban 4 db kivit, 3db paradicsomot és 3 db hagymát használtunk fel. Minden MR felvétel esetén a látótérbe mind a 10 db biológiai fantomot behelyeztük. A négyből egy darab előre kiválasztott kivit ($kivi_{rot}$), a háromszor

ismételt MR vizsgálatok között a primer tengelyeire merőlegesen elforgattunk, hogy megvizsgáljuk az orientáció lehetséges hatását a számított textúra indexekre.

3.2.2 3D nyomtatott fantomok

3.2.2.1 QR-kód alapú fantomkonstrukció

A kiindulási Quick Response (QR) kódba a "UNIDEB MRI TEXTURE ANALYSIS PHANTOM" szöveges információt kódoltunk, M típusú (15 %-os) hibakorrekciós beállítással. Majd ezt a Trimble SketchUp Pro 2020 (Trimble Inc., Sunnyvale, CA, USA, verzió: 20.0.373) segítségével 3D modellé alakítottuk azáltal, hogy a kódot alkotó részeket oszlopokká formáltuk és ezt egy befoglaló, felülről nyitott téglatestbe helyeztük. Ezáltal létrehoztunk egy térbeli QR-kódot, melynek alapja egy 5×5 cm nagyságú négyzet, 4 cm magas fallal, ebben emelkednek ki 3 cm magasan a kódot alkotó oszlopok. Erre a modellre a továbbiakban „nagy QR-kód”ként referálunk, míg egy kisebb változatot is elkészítettünk melynek méretei $4 \times 4 \times 3$ cm³. Utóbbit „kis QR-kód” néven említjük, melynek kódmagassága 2 cm. Az így kialakított konténereket 10 mM koncentrációjú NiCl₂ vizes oldatával töltöttük fel.

3.2.2.2 Hilbert-kocka alapú fantomkonstrukció

A második 3D nyomtatott fantomtípus esetén a cél az volt, hogy egy $5 \times 5 \times 5$ cm térfogatú, Hilbert-kocka modelljében hozzunk létre egy járatot, amely feltölthető lesz 10 mM koncentrációjú NiCl₂ vizes oldatával. A járat létrehozására az Autodesk Meshmixer (Autodesk Inc., San Rafael, Kalifornia, USA, verzió: 3.5.474) programot használtuk, 1 mm-es falvastagságot beállítva. Emellett, az eredeti modellhez a Trimble SketchUp Pro 2020 szoftver segítségével egy sakktábla-szerű külső mintázatot készítettünk három dimenzióban, mely

által robusztusabb formát, az alternáló műanyag formával pedig plusz térbeli heterogenitást értünk el. A továbbiakban Hilbert-kockának hívott fantom kívülről fraktál szerű Menger-szivacsra hasonlító formát, míg belül egy a másodrendű Hilbert-kockát követő csőrendszert kapott.

3.2.2.3 3D nyomtatás radiomikai fantomok esetén

Mindhárom fantomot a 3DJake által gyártott és forgalmazott fehér ecoPLA anyagból 3D nyomtattuk egy Creality Ender 3, FDM típusú berendezéssel. Ehhez a nyomtatási tervet a Repetier-Host (Hot-World GmbH and Co. KG, Willich, Németország, verzió: 2.1.6) szoftver segítségével valósítottuk meg.

3.2.3 Az MR képanyag begyűjtése

A méréseket egy 3 Tesla térerősségű Philips Achieva 3.0T (TX) és egy Siemens Magnetom Essenza 1.5T MRI-berendezésen végeztük. A 1.5 T-s berendezés esetén egyetlen 6 csatornás fejtekercs, míg a 3 T-s esetben egy 8-csatornás fejtekercs és egy 32-csatornás neurovaszkuláris tekercs állt rendelkezésre. Mindkét készüléknél izotróp, $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ és $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ voxelfelbontás mellett 3D T1- és T2-súlyozott szekvenciákat használtunk a klinikai rutinban alkalmazott protokollokban. Minden fantommérést háromszor ismételtünk meg, ugyanolyan paraméter, pozícionálás és geometriai beállítás mellett.

3.2.4 Képvizualizáció és szegmentálás

A felvételek szegmentációját félautomatikus módon végeztük a 3D Slicer (4.10.2 r28257 verzió) segítségével. A 3D nyomtatott fantomokhoz különböző méretű kocka, valamint henger alakú virtuális maszkokat definiáltunk és helyeztünk el

minden releváns felvételen. A biológiai fantomok esetében a 3D Slicer "Grow from seeds" algoritmusát alkalmaztuk, hogy a maszkok a lehető legjobban közelítsék az objektumokat, majd ezeket manuálisan korrigáltuk a gyümölcs/zöldség és a környező levegő közötti határzónákra.

3.2.5 Normalizáció és diszkretizálás

A különböző MRI készülékek eltérő paraméterei és a felvételtechnika nem kvantitatív jellege miatt szükséges volt az adatok normalizálása. Az eljáráshoz a $\mu \pm 3\sigma$ normalizálási technikát alkalmaztuk, ahol μ a kép átlaga, σ pedig a kép szórása. A normalizálást követően két különböző diszkretizációs módszert a Fix bin értékkel (FBN) és a Fix bin szélességgel (FBS) történő technikát alkalmaztuk. Az FBN esetén a fix bin paraméter választott értéke 64, míg az FBS használatakor az alkalmazott bin szélesség a normált képek esetén 0.15 míg nem normált képek esetén 50 volt.

3.2.6 Textúra indexek számítása

A radiomikai kiértékelés során összesen 40 db előre definiált TI függvényt implementáltunk a MATLAB (2020, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) keretszoftver segítségével. Az analízisek során a választott diszkretizációt követően a szegmentációk által definiált VOI-kból 18 db GLCM (Gray Level Co-Occurrence Matrix), 11 db GLSZM (Gray Level Size Zone Matrix) és 11 db GLRLM (Gray Level Run Length Matrix) típusú TI került kinyerésre. A normalizációval az egyes szegmentumok egyszerűbb statisztika jellemzői is összehasonlíthatóvá váltak, így a számított paraméterek kiegészültek a VOI-kra globálisan vonatkozó 5 db hisztogram-alapú statisztikai jellemzővel.

Az így kapott 45 db jellemzőből azonban 11 db már az első teszt analízisek során kétséget kizáróan nem mutatkozott hatékonyan alkalmazhatónak, ennél fogva összesen 34 db

radiomikai paraméter eredményeiből vontuk le következtetéseinket.

3.2.7 Statisztikai elemzés

A variabilitás értékelésére a mérэшármasok textúraindexének átlag és szórás értékeiből kiszámítottuk a variációs együtthatókat (CV), mely megmutatja, hogy az összetartozó mérésekből számított paraméterek mennyire konzisztensek.

Az osztályon belüli korrelációs együttható (ICC) a szakirodalomban széles körben használt megbízhatósági mutató. Az egyes TI-k reprodukálhatóságát vizsgáló ICC számításokhoz a „2-utas kevert hatású” modellt használtuk az „egyetlen értékelő/mérés” típus és az „abszolút egyezés” definíció mellett. A számításokat 14 különböző adatgyűjtési párra végeztük el, a két különböző mérési elrendezésből származó eredmények (az ismételt mérések átlagai) összevetésével és minden fantom felhasználásával.

Mind a CV mind az ICC számítások a MATLAB (2020, The MathWorks Inc., Natick, MA, USA) és a Microsoft Office Excel 2016 szoftverek segítségével kerültek meghatározásra.

3.2.8 QR-kód olvashatósági teszt

A QR-kód fantomokat alávetettük egy általunk QR-kód olvashatósági tesztnek nevezett kiértékelésnek is. Kétféle módszert alkalmazva a QR-kódok MR felvételei esetén megpróbáltuk visszaolvasni a bekódolt szöveges információt. A fantomok jellegükből fakadóan csak a koronális síkmetszeti irányban tartalmazznak kiolvasható struktúrát, így ezt használtuk a kiértékelésekhez.

A dekódolásokhoz egyrészt alkalmaztunk egy Python keretprogramban általunk írt scriptet, mely az összes QR-kódot tartalmazó MR felvétel minden koronális szeletén

meghatározta, hogy sikeres kiolvasás történt e. Másrészt egy monitor kijelzőjén megjelenítettük ugyanezen „eredeti” felvételek, egyetlen közepső, ugyancsak koronális szeletét és több gyártótól származó eltérő típusú okostelefonok segítségével vizsgáltuk a sikeres kiolvasások sikerességét.

Az „eredeti” képek relative alacsony pixelszámmal bírtak, így egy interpolációs módszerrel 1024×1024 pixeles felbontásra is át méreteztük őket a kiolvasási hozam remélt javítása érdekében. Ezekre a továbbiakban "interpolált képek" néven hivatkozunk. A sikeres dekódolások értékét a koronális képek számának százalékában fejeztük ki, és ezt a paramétert kiolvasási arányként határoztuk meg. Végül az összetartozó mérés-hármasok átlagát vettük a prezentálandó kiolvasási arányként.

4. Az értekezés új tudományos eredményei

4.1 3D nyomtatott LVm fantomok SPECT/CT vizsgálata

4.1.1. A kész LVm fantomok megfelelése

A 3D nyomtatott LVm fantomok könnyen, többször újra tölthetőnek bizonyultak, és a feltöltőnyílások csavarai megfelelően zártak a mérések során, ezáltal nem keletkeztek légbuborékok vagy megfigyelhető szivárgás. A háromszori, fecskendővel történt feltöltés átlagos visszamért térfogata $189.4 \text{ ml} \pm 1.4 \text{ ml}$ volt, beleértve a buborékcspda térfogatát is, melynek segítségével a kialakított vizsgálati térfogatok teljesen felhasználhatók voltak. Fontos eredmény, hogy gyakorta még a gyártói, kommerciális szívphantomok sem rendelkeznek buborékcspdával, mivel annak kialakítása a hagyományos gyártási technológiákkal komoly kihívást jelentene. További eredmény, hogy egy normál és egy defektusos fantom teljesen feltöltött térfogatából nem észleltünk szivárgást vagy párologást, még három hónapos tárolást követően sem.

A háromszor megismételt nagyfelbontású CT felvételek InterView™ FUSION szoftver által szolgáltatott coregisztrációja alapján a fantomok képe jó egyezést mutatott mind az alak, mind a feltölthető térfogat tekintetében, így módszerünk képalkotási szempontból is reprodukálható előállítást tesz lehetővé.

A létrehozott fantomtervezési folyamat nagyfokú rugalmasságot ajánl azáltal, hogy a modellek méretben skálázhatók és a feltölthető térfogaton belül a perfúziós defektus különböző számban és alakban helyezhetjük el. A valóság-hű alakhelyességnek nagy jelentősége van a képrekonstrukciós algoritmusok optimális beállításainak tesztelése esetén és a geometriai eltérés okozta artefaktumok kiküszöbölésében. Ezen túlmenően fantomkonstrukciónk egy adott képrekonstrukció esetén segíthet a geometriailag

egyszerűbb LV-fantomokhoz is megtalálni az optimális iterációs beállításokat. Módszerünk lehetőséget teremt akár két kis méretű szív nyomtatására is normál, kapuzott vizsgálati képsorozatok alapján, ezáltal tesztelhetővé válna a különböző rekonstrukciós módszerek ejekciós frakció mérési pontossága. Az LV miokardium anatómiailag helyes kialakítása szintén fontos lehet a poláris térképek generálásához szükséges hibrid vagy ellipszoid mintavételezések hatásának összehasonlításakor.

4.1.2 Az LVm fantomok SPECT/CT mérései

A "levegőben" végzett SPECT mérések rekonstruált felvételein a fantomok aktivitáseloszlása igen jól követte az antropomorf alakot, és a klinikai rutinban megszokott miokardium formája szerint szépen ábrázolódt. A defektusos és a normál fantom képei közötti különbségek jól detektálhatóan a kiesés tervezett térfogatában adtak eltérést. A jelkiesés határai finom szerkezetűek voltak, és követték a tervezett defektus alakját és méretét.

Mindegyik nyomtatott fantom kompatibilis volt a standard antropomorf törzs fantommal, melynek eredeti szív inzertjének helyére mind felfüggesztésében, mind méretében beillett mindkét fantom realizáció. A rekonstruált SPECT-felvételek jól demonstrálták, hogy a normál LVm fantom aktivitáseloszlása a törzsfantom háttér aktivitása ellenére is kiválóan ábrázolódt. Igen hangsúlyos ez annak tükrében, hogy a normál fantom a „levegőben” történt mérése után került a törzsfantomba, így saját aktivitása már eleve csökkent volt a kezdeti mérésekhez képest. A fantomok a kísérletek során mindvégig épek, intaktak maradtak, és a betöltött ^{99m}Tc tartalmú radioaktív oldat sem jelent meg a törzsfantom térfogatában.

4.1.3 Poláris térkép analízisek

A 17 szegmenses poláris térkép analízis segítségével megállapításokkal élhettünk arra nézve, hogy a normál LVm fantom kétféle típusú mérései csak kissé különböznek, míg a defektusos fantom eltérése a normálhoz képest csupán a defektust jelentő régiókban számottevő. A normál és a defektusos LVm-ek "levegőben" végzett mérései esetében a 17 szegmens közül legnagyobb jelet adó a bazális anterolaterális régió volt. A normál LVm modell eredetileg magas jelű középső-inferior régióját összevetve a defektusos LVm modell ugyanezen szegmensével, jelentős csökkenést figyeltünk meg a mesterséges defektus miatt.

A poláris térkép szegmensek látható eltérései a normál LVm fantom két konfigurációban („levegőben” és „törzsben”) történt mérései között legalább két forrásból származhatnak. A radiofarmakon aktivitása a "levegőben" mért (72.74 kBq/ml) esethez képest eleve csökkent értékkel (59.8 kBq/ml) került mérésre a „törzsben”. Ezenkívül a törzsfantomban feltöltött máj és a háttér kompartmentek (sorrendben 62.45 kBq/ml és 20.15 kBq/ml) jelentős, a valós humán SPECT mérések szempontjából reális viszonyokat képeztek. Így a kép jel/zaj viszonya is várhatóan megváltozott, alacsonyabb volt, mely első sorban a bazális anterolaterális, illetve az apex régiókban jelentkezett. Általánosan elmondható azonban, hogy mindhárom poláris térkép hasonló csúcs- és apikális régióértékeket mutatott.

A három mérésre vonatkozóan az egyes régiók részletes, relatív perfúziós értékeinek összevetését relatív százalékos különbséggel jellemezve, differenciális poláris térképek segítségével jelenítettük meg, ahol az összehasonlítás alapján a normál LVm fantom „levegőben” történt mérési eredményeit tekintettük. A relatív %-os különbségek esetén a negatív érték romlást, míg a pozitív érték jobb halmozású régiót jelentett. A normál LVm „törzsben” szegmentum értékei jellemzően

kisebbségek voltak a basális területen a „levegőben” adatokhoz képest.

A defektusos és a normál LVm mérések összehasonlításánál összefüggő területet érintő jelentős eltérések kifejezetten csak a defektus helyén voltak találhatóak. Tíz százalék körüli, de csak egy adott szegmentumra vonatkozó eltérés egy-egy helyen volt tapasztalható a két összehasonlításban: 10.2 % az apical lateral, illetve a 10.6 % a basal anteroseptal szegmentumban. Mivel ezek csak lokális jellegűek voltak, ezért inkább tekinthetők a mérés és a feldolgozás (pl. reorientálás) statisztikai hibájából származóknak. A normál LVm – defektusos LVm összehasonlítás értékei [- 24.7% és 10.6%] között mozogtak, és a 17 szegmensből 11-ben az érték 5%-nál kisebb volt. A normál LVm fantom "levegőben"- "törzsben" összehasonlítás értékei pedig [- 12.4% és 10.2%] között alakultak, és 10 szegmens értékei voltak 5%-nál kisebbek.

A normál LVm fantom "levegőben" vs. "törzsben" történt méréseinek összehasonlításánál az egyes régiókban tapasztalható emelkedés vagy visszaesés nem az általunk készített fantom jellegéből adódott, hanem vélhetőleg a szoftveres kiértékelés adott lépésében elvégzett kézi szív reorientálás és annak bizonytalansága okozta, mivel az eltérések jelentős része a bazális peremterületeken volt tapasztalható, míg a többi régió értéke, a bazális anterolaterális régió kivételével, 5% körül alakult.

A munka kiegészítéseként elkészítettünk egy hordozható LVm fantomkészletet is, amely tartalmazta a két típusú fantom egy-egy példányát, valamint a szükséges lezáró és felfüggesztést segítő csavarokat, továbbá a feltöltést könnyítő fantom tartókat. Miután meggyőződünk róla, hogy az általunk létrehozott konstrukció hatékonyan használható, ezzel a kardio-fantomkészlettel lehetőséget próbáltunk biztosítani más munkacsoportoknak a fantomok és a nukleáris kardiológiai eljárások vizsgálatára. Három külföldi egyetemre, Manchester University NHS FT, Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik,

Technischen Universität München és Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, küldtünk ilyen szettet, a további lehetséges alkalmazások vizsgálata érdekében.

4.2 Textúrák leképzésének analízise MRI vizsgálatoknál 3D printelt fantomok segítségével

4.2.1 Vizuális összehasonlítás

A Hilbert-kocka robusztus textúráját nem befolyásolták az alkalmazott T1 és T2 súlyozott kontraszt és eltérő felvételi felbontások (1 mm, 2 mm), minden esetben jól ábrázolódtak a felvételeken. Ezzel szemben a QR-kód kockák esetében a képfelbontás függvényében a mintázat felismerhetősége jelentősen változott, finomabb mintázatainak láthatósága a 2 mm-es felbontás alkalmazásakor mind a kis mind a nagy variáns esetén romlik.

A nagy (1 mm) és alacsony (2 mm) felbontású képek előzetes vizuális vizsgálatát követően azt tapasztaltuk, hogy mind a biológiai fantomokon megfigyelt textúrák mind a 3D nyomtatott variánsok heterogenitási szempontból megfelelnek valós klinikai szituációknak. A fantomok finomabb struktúrái (nagyfrekvenciás jellemzői) azonban gyakran elmosódtak voltak, ugyanakkor ez a biológiai fantomok esetén nem okozta az azonosíthatóság rovását, tehát a képeken szereplő objektumokról egyértelműen eldönthető, hogy mely fantomot ábrázolják. Ezek az eredmények hangsúlyozzák, hogy a textúra indexek megbízhatósága nagymértékben függhet a bemeneti képek térbeli felbontásától, ezáltal az analízis alapját képező információtartalomtól.

4.2.2 A radiomikai indexek reprodukálhatósága

A radiomikai reprodukálhatóság vizsgálata érdekében a három identikusan elvégzett mérésből kiszámított CV értékeket minden egyes objektum esetén tovább átlagoltuk. Eredményeink alapján jól látható volt, hogy a normalizált képek számított reprodukálhatósága a legtöbb fantomkonstrukció esetén jobb értéket képviselt, azonban ez a tendencia két kivi esetén megfordult. Megfigyelésünk igaznak bizonyult nem csak az egyes objektumokat külön-külön vizsgálva, hanem egységesen az egyes radiomikai csoportokra is, tehát a hisztogram alapú csoportot leszámítva a normalizálás előnyt jelent az ismételhetőség szempontjából.

A hisztogram alapú indexek jelentős eltérése várható volt, hiszen ez a paramétercsoport elsősorban globálisan ad számot a képi textúráról, így az egyes, jelentősen eltérő objektumok átlagolása egyértelműen torz eredményre vezet. A leírtaknak megfelelően a normalizálás alkalmazása a legtöbb esetben javítja az ismételhetőséget, így minden további, az értekezésben bemutatott, radiomikai eredményünk a normalizált esetre vonatkozott, mely eredményeket colormap formájában mutattunk be.

A kiértékeléshez kezdetben bevont 45 db textúra indexből a 10%-nál nagyobb CV adatok alapján 11 db-ot elimináltunk a további analízisek sorából. Ezen TI-k a következők voltak: JMax, JVar, Energy, ClusterShade, ClusterProm, HGRE, SRHGE, LRHGE, LZE, LZLGE és LZHGE. Ennek megfelelően a továbbiakban csak 34 db textúra index adataiból vontunk le következtetéseket.

A $kivi_{rot}$ és a másik három kivi fantom összevetéséből kitűnt, hogy az akvizíciók között forgatott $kivi_{rot}$ objektum adatainak reprodukálhatósága alacsonyabb, mivel CV értékei globálisan magasabbak. A hisztogram alapú CV érték a kiviknél határozottan nagyobb volt a többi objektumhoz képest. Ez a jelenség azonban nem volt észlelhető a $kivi_{rot}$ esetében. A mérések között forgatott $kivi_{rot}$ kiértékeléséből is jól látható,

hogy ha egy többször ismételt MR felvétel képanyagát akarjuk felhasználni a textúra analízishez, akkor célszerű a szövetet vagy szervet ugyanabban a helyzetben szkennelni, mivel a kivi, vagy más hasonló karakterű szövetek textúrájának felbontása finomabb, mint a vizsgálatba bevont MRI készülék térbeli felbontása. A kivik hisztogram adatait leszámítva azonban általánosságban az mondható el, hogy nem volt jellegzetes különbség a biológiai és a 3D nyomtatott fantomokkal kapott reprodukálhatósági adatokban.

Megfigyelhető volt, hogy a legtöbb textúrajellemző ismételhetősége jobb volt 1.5 T térerősségen ($CV_{\text{átlag}} = 1.94 \%$), mint 3 T-nél ($CV_{\text{átlag}} = 2.11 \%$) és T1 súlyozás mellett. Ezen túlmenően nem volt észrevehető jelentős különbség az FBN és az FBS diszkretizáció között, akár, ha az objektumokat egyenként, akár, ha minden objektum adatát összeátlagolva tekintjük. Utóbbi esetben $CV_{\text{átlag}} = 2.04 \%$, illetve 2.06% volt sorrendben az FBN, illetve az FBS rebinning esetén. A biológiai objektumok méréseinek megismételhetősége drámaian javult az 1 mm-es izotróp felbontás alkalmazása esetén, szemben a 2 mm-es gyűjtésekkel. Igaz ez a kis QR-kód fantomra is, azonban a Hilbert-kocka és a nagy QR-kód esetén a tendencia érdekes módon megfordult. Minden 3D nyomtatott fantom esetén igaz azonban az, hogy a T2 súlyozású szekvenciák jobb reprodukálhatóságot biztosítanak.

4.2.3 Az MRI képeken értelmezett radiomikai indexek megbízhatósága

A 14 db lehetséges protokoll összehasonlítási szcenárió ICC kalkulációjából kitűnt, hogy a legrosszabb korreláció a két eltérő MR rendszeren végzett vizsgálatok között van. E négy vizsgált korrelációs pár adatai között bizonyos esetekben negatív értékek is megjelentek, mely nem értékelhető eredményt jelent. Az így fennmaradó 10 db MRI protokoll pár szinte minden TI csoportot tekintve jó vagy kiváló korrelációval

volt jellemezhető. Kimagasló a 3T_T1_8ch-32ch_1mm és a 3T_T1_8ch-32ch_2mm összehasonlítások esete.

Vizsgálataink egyik fő eredménye az volt, hogy a 3D nyomtatott fantomok hasonlóan robusztusak és reprodukálható TI mérőszámokat biztosítanak, mint a biológiai fantomok, és így kedvezőek lehetnek az optimális radiomikai MR képalkotási protokollok meghatározásában. Ez igen lényeges, mivel az analízisek eredményét jelentő textúra indexek alapvetően függenek az MR térerősség és a protokollok beállítási paramétereitől, tehát fontos lenne az MRI rendszerek harmonizálása, amely azonban áthidalhatatlan kihívás a biológiai fantomokkal, hiszen idővel strukturális degradációt szenvednek. A 3D nyomtatott fantomkonstrukcióink kiküszöbölik ezt a problémát. Fizikai tulajdonságaik a prezentált mérések elvégzése óta (~2 év) sem változtak, míg a növényi fantomok mindössze egy-két hétig voltak szerkezetileg stabilnak tekinthetők.

4.2.4 Az MR képeken megjelenő QR-kódok olvashatósági tesztjei

A fantomokban tárolt textúrainformáció képi minőségét a QR-kódok kiolvasási hozama alapján is értékeltük, melyek megmutatták, hogyan rontja a tárolt mélysztintű információt az MR-képalkotás. Feltételeztük, hogy a QR-kód sikeres dekódolása azt igazolja, hogy az MR képsorozat megőrizte az eredeti textúra legtöbb fizikai tulajdonságát.

A QR-kódok felvételeinek kiolvashatósági eredményei alapvető függést mutattak az alkalmazott adatgyűjtési beállításoktól, mint a használt tekercek, az alkalmazott térerősség vagy akár az akvizíciós felbontás, melyek mind befolyásolhatják az információvesztés mértékét. Igaz volt ez mind a Python-alapú mind a mobiltelefonos dekódolásra is. A használt módszerek egyike sem tudta felismerni a $2 \times 2 \times 2$ mm³-es felbontású felvételek információit. Jól láthatóan a

képeken alkalmazott interpoláció sem jelentett számottevő korrigáló hatást a képi információ tartalom visszanyerésére. A nagy felbontású MR felvételek ($1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ izotróp térfogat) esetében azonban a fantomokban tárolt szöveges információt számos esetben vissza tudtuk nyerni a különböző kiolvasási eljárások mellett.

Ez az eredmény azt mutatta, hogy a képminőség elegendően jó ahhoz, hogy az információ tartalom megőrződjön. A QR-kód kiolvasó algoritmusok rendelkeznek előre definiált hibakorrektív függvényekkel, ami egzaktnak megadja a lehetséges degradáció fokát. Esetünkben a 15%-ra választott hibatűrés mellett kiolvasható textúra információ optimális beállítás mellett azt jelzi, hogy az MR berendezésben levő objektum és a leképezés segítségével alkotott kép információ tartalma textúrális szinten nem változik lényegesen. Ez nagyon jelentős, mivel ez a jelenség analóg a klinikai helyzettel, ahol az elváltozás felismerése a radiológus orvos tapasztalatától is függhet egy adott tumor lézió esetén, ahol csak feltételezni tudjuk, hogy a leképezés minden, számunkra fontos adatot megőriz. Ismereteink szerint ilyen, a textúrában mélyebb szinten lévő, információ (a QR-kód tartalma) torzulásáról, illetve ennek vizsgálatáról még nem számoltak be az irodalomban. A beágyazott információ degradációjának metrikája a meglévő radiomikai jellemzők mellett akár új, hasznos paraméterként is használható.

5. Összefoglalás

Bizonyítottuk, hogy lehetséges feltölthető, antropomorfikus 3D nyomtatott balkamrai szívizom fantom létrehozása, amelyet egy valódi vizsgált személy FDG PET/CT felvétele alapján konstruáltunk meg. Két, a klinikumban gyakori scenáriót igyekeztünk implementálni, így egy normál és egy defektust tartalmazó antropomorf szívfantomot is létrehoztunk. A ^{99m}Tc aktivitással feltöltött két fantomkonstrukcióval különböző vizsgálati protokollok mellett SPECT/CT felvételeket készítettünk és 17 szegmenses poláris térkép analízissel vizsgálva bizonyítottuk a nyomtatott fantomok nukleáris kardiológiai megbízhatóságát és hasznosságát. Az értekezésben bemutatott 3D tervezési és nyomtatási eljárás rugalmas, továbbá eltérő méretű (különböző felnőtt és gyermek vizsgálatokat imitáló) és speciális defektusokat és halmozásokat tartalmazó antropomorf szívfantomok előállítását is lehetővé teszi, így a SPECT leképezés és képminőség vizsgálatára és javítására kifejezetten alkalmas.

Munkánk másik részében az MR képalkotás terén általunk kifejlesztett, absztrakt, feltölthető, 3D nyomtatott fantomokról bizonyítottuk, hogy egyedülálló lehetőséget nyújthatnak a radiomikai analízisek megbízhatóságának és kihívásainak elemzésére. Két különböző típusú nyomtatott modellt három példányban (kis és nagy méretű QR-kód kockák és egy Hilbert-kocka) és összehasonlításképp háromféle biológiai fantomot (kivi, paradicsom és hagyma) vizsgáltunk meg két különböző MR berendezésen számos beállítási paraméter mellett. Az elvégzett radiomikai analíziseken keresztül jó egyezést állapítottunk meg a biológiai és a 3D-nyomtatott fantomok alkalmazhatósága között. Meghatároztuk továbbá, hogy a legtöbb robusztus radiomikus jellemzőt a 3D T1 súlyozott képalkotás biztosítja, a kisebb térerő (1.5 T) és a jobb térbeli adatgyűjtés (1 mm^3) mellett. Megállapítottuk, hogy a nagyméretű QR-kód kocka fantom jobban hasznosítható az

általunk kiválasztott textúra indexek azonosítására, mint a kisebb variáns vagy a Hilbert-kocka fantom. Megfigyeltük, hogy várakozásainknak megfelelően a QR-kódok lehetővé teszik a textúra torzulásának finomabb elemzését is a kódokban tárolt szöveges információ kiolvashatóságának ellenőrzésével. A Hilbert-kocka robosztusabb textúrája pedig lehetővé teszi az alul teljesítő, kevésbé hasznos textúraparaméterek gyors kiszűrését. Eredményeink alapján a radiomikai jellemzők elemzéséhez szükséges fantomok előállítására a 3D nyomtatás rugalmassága kedvező módszer lehet, ezzel együtt akár az MR berendezések radiomikai teljesítményének összehasonlítására is. Továbbá a biológiai fantomoktól eltérően ez a fantomtípus időben hosszabban, - több hónap vagy akár év után is -, stabil szerkezetű marad. Mindezek fényében pedig a diagnosztikai célú radiomikai analízis, számos ma még nyitott kérdésének megválaszolásában is potenciálisan alkalmasak lehetnek.

6. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/485/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

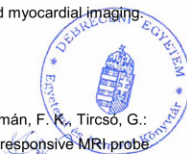
Jelölt: Kiss János
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10054246

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kiss, J.**, Balkay, L., Kukuts, K., Mikó, M., Forgács, A., Trencsényi, G., Krizsán, Á. K.: 3D printed anthropomorphic left ventricular myocardial phantom for nuclear medicine imaging applications.
EJNMMI Phys. 9 (1), 34, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-022-00461-3>
IF: 4
2. 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>
* Megosztott első szerzős közlemény.
IF: 3.6

További közlemények

3. Krizsán, Á. K., Kukuts, K., Al-Muhanna, W., Szoboszlai, Z., Balázs, L., Szabó, B., **Kiss, J.**, Nekolla, S., Barna, S., Garai, I., Bükki, T., Forgács, A.: Performance evaluation of a novel multi-pinhole collimator on triple-Nal-detector SPECT/CT for dedicated myocardial imaging.
EJNMMI Phys. 10 (1), 1-16, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-023-00541-y>
IF: 4 (2022)
4. Botár, R., Molnár, E., Garda, Z., Madarasi, E., Trencsényi, G., **Kiss, J.**, Kálmán, F. K., Tircsó, G.: Synthesis and characterization of a stable and inert Mn-II-based Zn-II responsive MRI probe for molecular imaging of glucose stimulated zinc secretion (GSZS).
Inorg. Chem. Front. 9 (3), 577-583, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D1QI00501D>
IF: 7





5. Abad Galán, L., Hamon, N., Nguyen, C., Molnár, E., **Kiss, J.**, Mendy, J., Hadj-Kaddour, K., Onofre, M., Trencsényi, G., Monnereau, C., Beyler, M., Tircsó, G., Gary-Bobo, M., Maury, O., Tripiet, R.: Design of polyazamacrocyclic Gd³⁺ theranostic agents combining magnetic resonance imaging and two-photon photodynamic therapy.
Inorg. Chem. Front. 8 (9), 2213-2224, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1039/D0QI01519A>
IF: 7.779
6. Kálmán, F. K., Nagy, V., Váradi, B., Garda, Z., Molnár, E., Trencsényi, G., **Kiss, J.**, Mème, S., Mème, W., Tóth, É., Tircsó, G.: Mn(II)-based MRI contrast agent candidate for vascular imaging.
J. Med. Chem. 63 (11), 6057-6065, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00197>
IF: 7.446
7. Botár, R., Molnár, E., Trencsényi, G., **Kiss, J.**, Kálmán, F. K., Tircsó, G.: Stable and inert Mn(II)-based and pH responsive contrast agents.
J. Am. Chem. Soc. 142 (4), 1662-1666, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.9b09407>
IF: 15.419

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 49,244

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre):
7,6**

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

Debrecen, 2023.10.27.

