

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Textúra analízis alkalmazhatósága orvosi képeken

Béresová Monika

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



DEBRECENI EGYETEM
Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2019

Textúra analízis alkalmazhatósága orvosi képeken

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

Írta: Béresová Monika okleveles mérnökinformatikus

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

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

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Benyó Balázs, az MTA doktora
Dr. Goda Katalin, PhD

A doktori szigorlat helye és időpontja:

Debreceni Egyetem, ÁOK,
Élettani Intézet könyvtára,
2019. október 22. 12:00 óra

Az értekezés bírálói:

Dr. Bacsó Zsolt, PhD
Dr. Czúni László, PhD

A bíráló bizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora
tagok: Dr. Bacsó Zsolt, PhD
Prof. Dr. Benyó Balázs, az MTA doktora
Dr. Czúni László, PhD
Dr. Goda Katalin, PhD

Az értekezés védésének helyszíne, időpontja:
Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék tanterme
2019. október 22. 14:00 óra

1. A doktori értekezés előzményei és célkitűzései

Az orvosi képalkotás széles körben használatos az onkológiai gyakorlatban az elváltozások karakterizálására, diagnózis felállítására, illetve megerősítésére, a tumor stagingben, a terápia tervezésben és a terápiás válasz megítélésében is. A diagnózis felállítása, a tumor „gradálás” és a staging esetében az anatómiai elváltozások, valamint a szövettani kóros átépülések és funkcionális változások eredménye a képalkotás során a képi megjelenésben is specifikus lehet. Különböző modalitásokkal készült képek, mint például a planáris röntgen, az UH (ultrahang), a CT (számítógépes tomográfia), a PET (pozitron emissziós tomográfia) és az MRI (mágneses rezonanciás képalkotás) használhatóak ilyen szempontból önálló képalkotóként is, vagy akár több modalitásban készült vizsgálat együttes eredménye is segíthet a tumor karakterizálásában attól függően, hogy milyen a tumor típusa, kiterjedése és hogy milyen klinikai kérdésre vagyunk kíváncsiak. A leggyakoribb esetben a képalkotás eredményképeinek elemzése csak vizuális megítélésen alapul, tehát kvalitatív eredménnyel jár. A legtöbb orvosi kép-elemzés leginkább kvalitatív eredményt nyújt, ezzel ellentétben a textúra analízis (TA) egy ígéretes módszer lehet a tumor diagnózis kvantitatív elemzéséhez.

A textúra analízis a képek egészének, vagy egy részterületének mintázatára (textúrájára) vonatkozó olyan eljárás, aminek eredményeképpen egyetlen egy számot kapunk a mintázat minősítésére, legyen az akár festmény, orvosi kép, térkép. Rendkívül sokoldalú a használhatósága, akár virtuális, akár méréssel meghatározott digitális képek elemzésénél is szóba jöhet. A textúra fogalmát különböző területek kapcsán is említik például, mint egy makroszkópikus régió, melynek elemei valamiféle szabály szerint épülnek fel,

vagy mint egy ROI (region of interest), melynek lehet konstans, vagy időben változó textúrája is. A textúra jellemzés tehát fontos szerepet tölt be a képek klasszifikációjában, mivel a különböző képek eltérő textúra mintázattal jellemezhetőek.

Az orvosi képalkotásban a textúra analízist a szövetek azonosítására, a szövetek közötti különbségek felfedésére, és a patológiás állapot megítélésére próbálják használni, illetve hasznos módja annak, hogy minél több információt nyerjünk az adott képről, vagy a kijelölt vizsgálati régióról. Manapság ezt a szándékot „Radiomics” néven is emlegetik, melynek célja, hogy minél nagyobb mennyiségű kvantitatív adatot gyűjtsön és dolgozzon fel az orvosi képekből, majd a statisztikai analízis és/vagy a mesterséges intelligencia eszközeit felhasználva új összefüggéseket tárjon fel. Az eredményeket alkalmazva a személyre szabott terápia is könnyebben megvalósítható, illetve a terápiás döntés kiválasztásában és hatékonyságában is segítségünkre lehet.

A TA és alkalmazása mind az UH, PET, CT és az MR képalkotásban is egyre nagyobb teret hódít, az elmúlt 5 évben ezeken a területen megjelent közlemények száma már több mint 5000. Továbbá a hasznosnak vélt és javasolt textúra indexek (TI) száma (2019-ben) már meghaladta a 100-at, így nagyon nehéz és összetett feladattá vált az igazán megfelelő heterogenitás paraméterek kiválasztása és prognosztikai hasznosságuk vizsgálata. A problémát tovább nehezíti, hogy az egyes TI adatok definíciója, konkrét számolása sem egységesen történik, bár ennek feloldására nemrég egy nemzetközi konzorcium jött létre, amely által kiadott guideline iránymutató lehet ezen a területen. A textúra analízis felosztása többféleképpen lehetséges. Az egyik legelfogadottabb felosztás a következő:

1. Elsőrendű statisztikai textúra analízis (globális paraméterek). Elsősorban hisztogram alapú számolások tartoznak ide, mint pl.: minimum, maximum, átlag, szórás, variancia, ferdeség, lapultság.
2. Másodrendű statisztikai textúra analízis (lokális paraméterek). Ide tartoznak az ún. gray level co-occurrence matrix (GLCM), azaz a pixelérték skálán alapuló, de a pixel szomszédsági viszonyokat is leíró heterogenitás számolások mint például a contrast, correlation, dissimilarity energy, homogeneity és entropy.
3. Magasabb rendű statisztikai textúra analízis (regionális paraméterek). Ezek a paraméterek szintén egy másodlagos mátrix számolásból származnak, melyeknek két nagyobb csoportja ismert. A GLRLM módszerrel – (gray level run length) egy adott irányban azonos értékű pixelek maximális hosszát (run length) és ennek eloszlását kaphatjuk meg. A GLRLM számolás irányfüggő. További számolási lehetőség a GLSZM módszer az ún. size zone matrix alapú számolás, mely egy adott pixel érték alapján összefüggő területeket keres egy textúrában. Ezen esetben meg kell határozni a képmátrixban azon területek számát, amelyben adott értékű pixelek vannak. Ez a számolási eljárás már nem irányfüggő.

Azonban számos megválaszolatlan és nyitott kérdés van még a textúra paraméterek orvosi alkalmazhatósága, megbízhatósága és klinikai relevanciája kapcsán, egyik ilyen terület például a használatos TA számoló programok kérdése. Számos szoftver akár ingyenes elérhető és használható textúra analízis számolásokra (ilyen szoftverek például a MaZda, a Matlab alapú CGITA, a „GLCM- textureToo” – Java fejlesztés, az ImageJ „Texture Analyzer” implementációja, a TexRad, az InterviewFusion, az ABAQUS, és a FRAGSTAT, valamint számos

beépített függvény található a Matlab-ban is), viszont nincs arról információnk, hogy ezek a programok mennyire megbízhatóak, hogy ugyanazon számolási algoritmus áll e mindegyik hátterében.

További tény, hogy a textúra számolásoknál mindig szükség van a vizsgált régió belüli képintenzitások újramintavételezésére (diszkretizációjára), mely egy speciális normalizálási lépésnek is tekinthető. Jelenleg több eltérő diszkretizációs módszert használnak a heterogenitási analízisekben, de nincs egyértelmű adat arról, hogy mennyire eltérően befolyásolják a textúra indexek megbízhatóságát és prognosztikai értékét. A diszkretizáció során az eredeti pixelértékeket egy olyan új értéktartományba konvertáljuk át, ahol az új tartomány kiterjedése (max-min érték) és a szóba jöhető pixel értékek száma jóval kisebb, mint az eredeti pixeleloszlásé. Például, ha egy eredeti értéktartományt a $[-1024, 3072]$ intervallum jellemzi, akkor egy alkalmas diszkretizációval a skála az $[1, 64]$ tartományba is újramintavételezhető. A diszkretizálás által a textúra számolások futási időtartama is csökken, mert a textúra mátrixok mérete is csökken, mivel a mátrixméret és az eltérő pixelek érték számossága között négyzetes összefüggés áll fenn. Diszkretizációs lépésként alapvetően két eltérő megközelítés a leggyakoribb az irodalomban: az egyik a fix bin értékkel, a másik a fix bin szélességgel történő számolás, bár vannak további és ritkábban alkalmazott módszerek is.

A PET képek textúra analízisekor a tumor jellemzők értékelése az $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ halmozási mintázaton alapul, de függetlenül attól, hogy milyen specifikus TI-t számolunk előfeldolgozási lépésként a diszkretizálás fontos szerepet tölt be. Jelen ismereteink szerint ez a kérdés a PET textúra analízis kapcsán a lehető legjobban vizsgált, a CT és MRI képek esetén ezzel kapcsolatban még kevesebb adat áll rendelkezésre. Az

elmúlt években három alapvetően eltérő mintavételi módszert javasoltak és vizsgáltak a PET területén az irodalomban, ami újabb kihívást jelentett az egyes TI-k diagnosztikai és prognosztikai értékének meghatározásában. Ezek a technikák az LRR, a LAR és az AR elnevezésű („lesion relative resampling”, „lesion absolute resampling”, és az „absolute resampling”) diszkretizálások.

2. Célkitűzések

A textúra elemzés szerepe és jelentősége egyre nagyobb az orvosi képalkotás során, azonban a textúra indexek használata kapcsán számos koncepcionális probléma található még, ezért a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul:

1. Nem ismert, hogy a különböző fejlesztők által készített textúra analízisre alkalmas programokban az egyes heterogenitás paraméterek számolása mennyire megegyező módon történik. Azonos képek esetén, vajon mennyire függenek a számolt TI-k a felhasznált programoktól. Vizsgálatainkba a Matlab, MaZda, CGITA és InterviewFusion programokat vontuk be, és a kapott eredményeket a manuálisan számolt (mint gold standard) textúra adatokkal szándékoztuk összehasonlítani, néhány speciálisan kiválasztott képet felhasználva.
2. További célunk volt annak elemzése, hogy koponya MR vizsgálatoknál a szövettanilag diagnosztizált metasztázis típusok elkülönítésére mennyire alkalmazható a textúra analízis. Ehhez tüdőből és emlőből származó agyi áttéteket tartalmazó MRI-T1 posztkontrasztos képek álltak rendelkezésünkre.
3. Az elmúlt években a TA egyik legvitatottabb kérdése a diszkretizáció megfelelő kiválasztása és alkalmazása. Ennek további vizsgálata érdekében [18F]FDG-PET képanyagon a három alapvetően eltérő újramintavételezési módszert (LRR, LAR és AR) terveztük elemezni, mind a globális, lokális és regionális textúra paraméterek tekintetében.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Heterogenitási paraméterek megbízhatóságának vizsgálata

3.1.1. Textúra analizáló szoftverek és a felhasznált szintetikus képek

Elsőként öt 12*12 pixelméretű szintetikus képet hoztunk létre, melyeket ezután 128*128-as mátrixba ágyaztunk be és DICOM képpé konvertáltuk. Az A0 mátrixot referenciaként használtuk, egységesen 100-as pixelintenzitás értékkel. Először kiszámítottuk a globális (hisztogram-alapú) és a lokális (co-occurrence mátrix alapú) heterogenitás paramétereiket az A0, A1, A2, A3 és A4 mátrixok esetén a négy szoftverben (Matlab, MaZda, CGITA, InterviewFusion), melyet összehasonlítottunk a kézi (manuális) számításokkal. A GLCM mátrix alapú számolásánál ún. 8 és 64-es bin érték melletti LRR diszkretizációs módszert használtunk általában 2 kitüntetett irányban, 0° és 90°-ban. A kézi (manuális) számolást vettük "gold standard" módszernek.

3.1.2. Heterogenitási számolás azonos megjelenésű képeken

A továbbiakban egy Sixtus-kápolna freskó (Michelangelo Buonarroti: Ádám teremtése) és egy agyi szövettani kép textúra analízis összehasonlítását végeztük el. Míg a képek alakja és megjelenése rendkívül hasonló, a tényleges mintázat és textúra értékek különbözőek lehetnek. A képek pontosabb összehasonlításánál törekedtünk arra, hogy mind két kép pixelmérete azonos legyen, illetve a kiszegmentált agy-forma is hasonló alakot öltjön. A TI kiértékelő programok inputja szinte kivétel nélkül 2D képmátrix, azonban egy adott biológiai

szempontból szegmentált ROI terület alakja (aminek a tényleges textúrájára kíváncsiak vagyunk) soha nem lesz téglalap alakú. Ezért a ROI területét olyan módon kell beágyazni az eredeti 2D képméretbe, hogy ezen az új képen számolt TI adatok azonosak legyenek a ROI-n belüli pixeltartomány TI értékével. Ennek érdekében a ROI-ra vonatkozó diszkretizációt speciális bin érték választással végeztük, vagyis ha BN bin értéket terveztünk használni a TI számolásoknál, akkor a ROI területét $BN-1$ bin érték szerint mintavételeztük újra. Ezután a ROI-n kívüli képmátrix pixelértékeit (a háttér értékei) 0-val értékkel töltöttük fel, ami biztosan nem szerepel a ROI belüli az $1 \dots BN-1$ értékek között. Az így előállított 2D képen a TA segítségével kapható GLCM, GLRLM és GLSZM mátrixok (1,1) eleme ennek megfelelően csak a háttér érték gyakoriságát tartalmazza, tehát ha ezt nullával tesszük egyenlővé, akkor a TA eredménye csak a ROI-ra fog vonatkozni.

A két kép során a GLCM alapú textúra analízis számolást a Matlab szoftverben végeztük az ún. *GLCM-feature.m* Matlab függvénnyel. Ezek segítségével 22 textúra indexet számoltunk ki: Autocorrelation, Contrast, Correlation, Correlation, Cluster Prominence, Cluster Shade, Dissimilarity, Energy, Entropy, Homogeneity, Homogeneity, Maximum probability, Sum of squares, Sum average, Sum variance, Sum entropy, Difference variance, Difference entropy, Information measure of correlation1, Informaiton measure of correlation2, Inverse difference, Inverse difference normalized és az Inverse difference moment normalized. Továbbá elemeztük, hogy a contrast, correlation, energy, homogeneity, dissimilarity és entropy paraméterek hogyan függenek az LRR diszkretizáció bin értékétől (8, 16, 32, ... 1024).

3.2. Textúra analízis vizsgálat tüdőből és emlőből származó metasztázisok esetén

Kollaboráció munka során a Valenciái Egyetemmel (Center for Biomaterials and Tissue Engineering Universitat Politècnica de València) való együttműködéssel retrospektív adatok feldolgozása történt meg, 26 és 32 tüdőből és emlőből származó agyi metasztázis esetén. A vizsgálat 1.5 T MRI készüléken és többcsatornás phased array tekercs használatával történt. Az MRI protokoll tartalmazta a T1 súlyozott natív és gadolíniumos post-kontrasztos axiális, valamint T2 súlyozott axiális FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) képeket.

Összesen 58 db agyi metasztázissal dolgoztunk, amelynek során 846 szeleten végeztünk manuális szegmentálást a Creaseg program segítségével. Méretük szerint a tumorokat 4 nagy csoportba soroltuk: 0-1935, 1936-3845, 3846-7700 és 7701-11 540 mm². A szegmentálás eredményeképpen 2D bináris maszkok keletkeztek minden egyes szeletre vonatkozóan. Következő lépésként a 2D maszkokat és az MRI képeket Matlab környezetbe olvastuk be és jelenítettük meg, majd a maszknak megfelelő ROI-ban TA-t végeztünk. A szegmentált kép textúra analízise előtt a maszkon kívüli háttérrel a ROI_{min}-1 értékre állítottuk be. A heterogenitás jellemzésére a következő hisztogram alapú értékeket számoltuk: minimum, maximum, átlag, szórás, szórás/átlag és medián, a co-occurrence mátrix alapján (COM) pedig a contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy adatok. A képek újra-mintavételezése LRR módszerrel 64 bin érték mellett történt, majd négy irányban (0, 45, 90 és 135 °) az 1 pixeltávolságban levő képelemek alapján határoztunk meg négy iránynak megfelelő négy co-occurrence mátrixot. Legvégül a négy COM elemenkénti átlagával származtattuk azt

a mátrixot, ami a textúra analízisek kiinduló adata volt. Az előzőekben említett számolásokat mind a kontraszt anyagos T1, mind az ún. LBP (local binary pattern) képeken is elvégeztük. Minden LBP kép pixeltartománya az [1, 256] intervallumba esik a transzformáció után. Egyik előnye, hogy nem érzékeny a kontraszt-változásokra. Leggyakrabban 3x3-as pixelszomszédságot szokás vizsgálni, amelynek során a centrális pixel értékét kell összehasonlítani a környező pixelekkel. A számolás során tulajdonképpen két új 3x3-as mátrixot – a bináris küszöb- és a súly-mátrixokat - állítjuk elő és ezek alapján rendelünk egy értéket a centrális pixelhez. A bináris küszöb-mátrix elemei annak megfelelően tartalmaznak 1 vagy 0 elemet, hogy az eredeti mátrixban a pixelértékek nagyobbak (\geq) vagy kisebbek-e, mint a centrális elem. A súly-mátrix elemei általában a 2 növekvő hatványait tartalmazzák a bal felső elemtől kiindulva az órajárásának megfelelő irányban haladva (weights mátrix). A centrális pixel értéke pedig egyenlő lesz a threshold és a weight mátrix elemek szorzatösszegével, ami felfogható úgy is, mintha a threshold mátrix elemeit bináris számként íránk le (a bal felső elemtől kezdve az órajárásnak megfelelően) és utána kiszámolnánk a hozzá tartozó decimális számot. A 2D képekből kapott textúra indexekből súlyozott 3D adatokat számoltunk, ahol a súlyozás a 2D szeleteken a ROI pixelek számának megfelelően történt. Valamint valós 3D textúra számolások is történtek a Matlab *cooc3d.m* függvényvel, 13 térbeli irányban. A statisztikai analízis első lépésében Kolmogorov-Smirnov tesztet végeztünk, mellyel ellenőriztük, hogy a számolt adataink mennyire normális eloszlásúak. A normális eloszlás esetén t-tesztet használtunk, míg a nem-normális eloszlású értékeknél a Mann-Whitney U tesztet végeztünk. Az elemzés során Bonferroni korrekció is alkalmaztuk. Az egyes TI-k

diagnosztikai teljesítményének értékeléséhez ROC és diszkriminancia analízis (DFA) elemzést is használtuk.

3.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata PET képeken

Kutatásunkban 58 beteg (35 férfi, 23 nő) tüdő tumoros képanyagával dolgoztunk. A PET képek mintavételezése a Philips Gemini TF 64 készüléken történt, a vizsgálat során átlagosan 325+- 73MBq [18F]FDG-t kaptak a betegek. A 63 tumoros elváltozás szegmentálása manuálisan történt a Carimas szoftverrel, nukleáris medicina szakorvos segítségével. A 25 ml alatti elváltozásokat a manuális szegmentálásnál nem vettük figyelembe.

Három az irodalomban gyakran alkalmazott diszkretizációs módszert vizsgáltunk (LRR, LAR, AR,). Az LRR a leggyakrabban használt újra-mintavételezés, azonban minden léziót egy teljesen új önkényes skálára állít be, így az eredeti még biológiai tartalommal rendelkező halmozási értékek elvesznek. A számolások során öt diszkrét bin értéket adtunk meg: 16, 32, 64, 128 és 256. A LAR esetében a B érték az ún. bin szélességet jelöli általában. Vizsgálatainkban a B értékei a 0.05 többszöröse voltak a [0.05, 1] intervallumból, tehát összesen 20 különböző elem. Az AR esetében a fix bin értékek (D) a 20-tól a 400-ig terjedő egész számok voltak, hogy a B értékek teljesen megegyezzenek a LAR technika esetének megfelelően. Textúra analízist Matlab alkalmazások segítségével végeztük a GLCM, GLSZM és a GLRLM adatok esetén. A GLCM számolásnál öt már korábban hasznosnak talált paraméterre fókuszáltunk, mint contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy. A GLSZM és GLRLM módszereknél 11 - 11 paramétert számoltunk ki. GLSZM esetén: Zone Percentage (ZP), Small Zones Emphasis (SZE), Large Zones Emphasis (LZE), Gray-Level Non-Uniformity

(GLNU), Low Gray-Level Zone Emphasis (LGZE), High Gray-Level Zone Emphasis (HGZE), Small Zone Low Gray Level Emphasis (SZLGE), Small Zone High Gray-Level Emphasis (SZHGE), Large Zone Low Gray Level Emphasis (LZLGE), Large Zone High Gray-Level Emphasis (LZHGE), Zone Size Non-Uniformity (ZSNU). A GLRLM módszernél: Run Percentage (RP), Short Run Emphasis (SRE), Long Run Emphasis (LRE), Gray-Level Non-Uniformity (GLNU), Low Gray Level Run Emphasis (LGRE), High Gray Level Run Emphasis (HGRE), Short Run Low Gray-Level Emphasis (SRLGE), Short Run High Gray-Level Emphasis (SRHGE), Long Run Low Gray-Level Emphasis (LRLGE), Long Run High Gray-Level Emphasis (LRHGE), Run Length Non-Uniformity (RLNU).

3.3.1. ROI szegmentálás PET képeken

A tüdő léziók 3 különböző módszerrel lettek szegmentálva. Az első módszer a korábban már említett manuális szegmentálás, a két további pedig gyakran használt ún. küszöbalapú módszer volt. Ezekben az esetekben 1-1 speciális küszöbértéket alkalmaztunk, amely a voxeleket egy előre meghatározott VOI-n (volume of interest) belül választotta ki az alábbi kritériumok szerint: i.) $> 2,5$ SUV érték; ii.) $>$ a maximális SUV érték 40%-a. A küszöb alapú szegmentálásnál minden VOI térfogat feldolgozásra került, azaz itt nem zártuk ki a 25 ml-nél kisebb léziókat.

4. Az értekezés új tudományos eredményei

4.1. Textúra analízáló szoftverek összehasonlítása szintetikus képek segítségével

Célkitűzésünk első pontja alapján a heterogenitási paraméterek számolási lehetőségeit vizsgáltuk 4 szoftver segítségével, és ezek eredményeit összehasonlítottuk a manuális számolással kapott értékekkel, szintetikus képeken. A négy inhomogén képen (A1-A4) az alacsony, illetve a magas jelintenzitások eloszlása megegyezett, ezek szerint a globális adatoknak meg kellett egyezniük mind a négy képre vonatkozóan. Az A0 képet mely homogén volt, csak összehasonlítási standardnak tekintettük. Az A2-A4 inhomogén képek szerkezete olyan volt, hogy vízszintes irányban számolva a lokális (GLCM alapú) paramétereknek egyformának kellett lenniük.

A globális paraméterek esetén a kapott értékek az A1-A4 mátrixok esetén közel azonos eredményt mutatnak. A manuális számolásokhoz képest a Matlab és CGITA esetében a csúcosság (kurtosis) értéke jelentősen eltérő, a többi érték esetén pedig az eltérés 0.5 % alatti különbséget mutatott. A lokális paraméterek (contrast, correlation, energy, homogeneity, entropy, dissimilarity) esetében több eltérést észleltünk, mind a 8, mind a 64 pixelérték alapú (D=8 és D=64) LRR diszkretizálás esetén. A D=8 diszkretizálásnál a legnagyobb százalékos eltérést a MaZda-val és a CGITA-val számolt heterogenitási indexek értékek adták. A1 matrix esetében a contrast értékei a MaZda-nál 75-82%, a CGITA esetén ~ 47%-os eltérést mutatattak. Az A2, A3 és A4 mátrixok heterogenitási indexeinél a correlation szintén mindkét szoftverben jelentősen különbözött a manuálisan kapott eredményektől. Az energy paraméter a MaZda-nál ~50% és a

CGITA-ban közel 70%-os különbséget eredményezett. MaZda-ban a homogeneity és dissimilaritás paraméterek nem voltak számolhatóak. A Matlab-nál a manuális számolásokkal összehasonlítva a százalékos különbség max 0,5 %-os eltérést mutatott. A D=8 diszkretizálás az InterviewFusion szoftverben nem volt kivitelezhető, mivel csak a 64-es opció van implementálva a programba.

A D=64-es újra-mintavételezésnél kapott, az InterviewFusion-ban számolt heterogenitási paraméterek közül a homogeneity (5-45%) és az entropy (10-20%-os eltéréssel) minden matrix esetében eltérést mutatott. A CGITA számolásnál az A1 mátrixnál a contrast és a dissimilaritás közel 50%-os eltérést, az A2 mátrix esetében a homogeneity több mint 100%-os eltérést, míg az A3, A4 esetében az energy ~ 60%-os különbséget eredményezett. A legtöbb százalékos különbséget a CGITA számolások adták. A Matlab program használata során a különbség max 2 %-os eltérést mutatott. A 64-es pixelérték skála diszkretizálás a MaZda esetén nem volt kivitelezhető, mivel az átskálázásnál a program csak 8-as mátrix méretet engedélyez, továbbá az InterviewFusion szoftverben a contrast, correlation, energy és dissimilaritás számolására nincs lehetőség, az eddig beépített modulok alapján.

Összességében elmondható, hogy a globális paraméterek közel azonos (a manuálishoz képest kevesebb, mint 1%-os) eredményt mutattak mind a 4 szoftverben, ami jól megfelel a képek eredeti konstrukciójának. A lokális paraméterek esetén a legpontosabb textúra index eredményeket a Matlab-ban számolt paraméterek eredményezték. További tény, hogy az A2, A3, A4 mátrixok számolásánál a lokális paraméterek vízszintes irányban azonos értéket eredményeztek mind a Matlab, mind a MaZda,

illetve a manuális módszer esetén, ami ismét összhangban van a szintetikus képmátrixok definíciójával.

4.1.1. A textúra index számolások eredményei azonos megjelenésű képeken

A textúra indexek megbízhatóságának vizsgálatánál két képet hasonlítottunk össze – egy hisztológiai agyszövet képét, és egy hasonló megjelenésű, de más tartalommal bíró művészi alkotást, egy freskót. Érdekes módon a 22 co-occurrence mátrix alapon számolt paraméter esetén 12 index nem mutatott releváns különbséget a két kép között (kevesebb, mint 10%). Továbbá 5 paraméter százalékos különbsége a 10-20% különbségi tartományban volt és csak 5 paraméter eredményezett több mint 20%-os eltérést. További lépésként a korábbi vizsgálatainkban már megbízhatónak talált contrast, correlation, energy, homogeneity, dissimilarity és entropy paramétereket használva megnéztük a két kép közötti %-os eltérést a D érték változásának függvényében. Eredményeink azt mutatták, hogy a TI különbségek már kevésbé változnak, ha a diszkretizációs érték nagyobb, mint 64. Más szóval legalább 64-es diszkretizációs bin értéket kell választani, hogy a kapott paraméter megbízható legyen.

Az eredményeink arra is felhívják a figyelmet, hogy hasonló megjelenésű, de eltérő tartalmú képek egyes textúra értékei akár nagyon hasonlóak is lehetnek, tehát ezek nem igazán alkalmasak az adott típusú képek elkülönítésére.

4.2. Tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása MR képeken

Ennek során összehasonlítottuk a 26 tüdőből és 32 emlőből származó metasztázisok textúra analízis értékeit - MRT1 és LBP képeken is – nem csak 2D hanem, súlyozott 3D, illetve valós 3D alapú textúra számolás mellett is.

A 2D számolások esetén az LBP számolások sokkal több szignifikáns értéket eredményeztek, mint a kontrasztos MRT1-en való számolások. A kontrasztos T1 képeken való számolásoknál a legkisebb ROI tartományban nem találtunk szignifikáns különbséget a két tumor-típus között a 12 paramétert vizsgálva (0–1935 mm²). A hisztogram alapú paraméterek szintén nem mutatottak szignifikáns különbséget a kis mérettartományban, míg a nagyobb ROI méreteken is csak 2-4 paraméter tért el szignifikánsan (1936-11540 mm²). Az LBP képek sokkal több szignifikáns különbséget eredményeztek. A co-occurrence mátrix alapú számolásnál a contrast, correlation, energy és homogeneity mind a négy ROI méret-tartományban jelentősen eltért. A correlation, energy és homogeneity értékei sokkal kisebbek az emlőből származó metasztázisok esetén, míg a contrast értékei nagyobbak voltak.

A 3D számolásoknál a tumor léziók szegmentálásánál keletkezett 2D ROI-k segítségével definiáltunk 3D ROI-kat (VOI-kat), s így hasonlítottuk össze a 26 tüdőből és 32 emlőből származó metasztázisok textúra analízis értékeit. A súlyozott 3D alapú TA szignifikáns eredményt mutatott LBP képeknél a contrast, correlation, energy, homogeneity és az entropy esetén, mely paraméterek szignifikáns értéként a 2D analízis eredményeiben is megjelennek. Kivételt képez az entropy, mert az 2D TA-ben csak 3 ROI mérettartományban volt szignifikánsan különböző a két tumor-típust vizsgálva. Ezzel szemben a valós 3D alapú TA adatok csak 2 paraméter esetén

mutattak szignifikáns eltérést az LBP képekre vonatkozóan, ez pedig energy és az entropy volt. A kontrasztos T1 képeken való számolások nem mutattak eltérést a két metasztatikus csoport között.

Továbbá ROC elemzést is végeztünk a 3D TA adatokkal, illetve mindhárom textúra számolási módszernél (2D, súlyozott 3D, és valós 3D) DFA analízist is. A ROC görbék minden paraméter esetén statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ($p < 0,05$). A DFA analízisnél a 12 paramétert összevetve, mindkét mátrix típusnál, mind hisztogram alapú, mind co-occurrence mátrix alapú elemzéseknél és a kontrasztos T1 és LBP képeknél a következőket kaptuk: i.) lineáris modell az esetek 44-72%-ában megfelelően osztályozná a metasztázisok eredetét; ii.) minden adathalmaz esetében a legmagasabb százalékos eredményt az LBP térképekből a co-occurrence mátrix alapú paraméterek nyújtották mégpedig, 2D: 65,6%, 2D \rightarrow 3D: 63,8% és a valós 3D: 72,4%.

4.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata FDG-PET képek segítségével

A célkitűzés utolsó pontjában megfogalmazott kérdés vizsgálatakor először a munkacsoportunk által már korábban megbízhatónak talált contrast, correlation, energy, homogeneity, dissimilarity és entropy paramétereket analizáltuk. A 3 diszkretizációs módszer (LRR, LAR és AR) eredményei azt mutatták, hogy hogyan változnak a textúra paraméterek a különböző bin értékek és a különböző bin szélességek alkalmazásával. A LAR és AR boxplotok, míg az LRR módszerre vonatkozó eredmények hisztogram segítségével ábrázoltuk. A vizsgált textúra paraméterek változásánál két különböző trend figyelhető meg a manuális

szegmentálással definiált léziók esetén. A LAR és az AR módszerrel számolt TI-k egyformán monoton trendet mutatnak a bin szélesség függvényében, míg az LRR módszernél a hisztogramok eltolódása figyelhető meg a bin érték függvényében. A textúra paraméterek értéke nagymértékben változik a AR és a LAR módszereknél is ahogy a bin szélességet 0.05-ről 1-re növeltük, vagy ahogy a bin értéke csökkent az LRR módszernél. Kivételt képez a correlation TI, amely igen állandónak mutatkozik bármely diszkretizációt is figyeljük.

A manuális szegmentálással származtatott lézió adatoknál ugyanazok a tendenciák mutatkoztak a 11 darab GLSZM és az ugyancsak 11 darab GLRLM alapú vonatkozóan is, azaz mind a 22 TI nagy mértékben változik, amikor a SUV bin szélessége 0.05-ről 1-re növekszik (LAR és AR), vagy amikor a binek számát választjuk a 16, 32, 64, 128, 256 elemek közül (LRR módszer). Az LRR módszert alkalmazva az adatsoron lézió függő bin szélesség figyelhető meg. Ahogy azt már említettük az LRR módszer esetén az aktuális bin szélesség (B) minden lézió esetén eltérő értékű volt, és nem esett egybe a LAR és AR diszkretizációnál definiált 20 elemű 0.05, 0.1, 0.15, ... 1 számsorral, ezért a LAR újra-mintavételezéshez tartozó B értékeket külön meghatároztuk. Ekkor látható volt, hogy a bin szélesség növekedésével az egyes eloszlások alacsonyabb pixelérték-skála értékkel voltak jellemezhetőek. Minden esetben a csoportok közötti átfedések lehet észlelni.

A három különböző kvantálási módszerrel kiszámított paraméterek közötti páros korrelációs szórásdiagramokat is készítettünk. A LAR és az AR módszerekkel származtatott TI-k korrelációja igen szoros, míg az LRR módszerrel számolt TI-k gyengén vagy egyáltalán nem korrelálnak az AR megfelelő adataival. Teljesen hasonló korrelációs eredményeket kaptunk a 22 regionális GLSZM és GLRLM alapú paraméterek esetén is.

További lépésként azt is megvizsgáltuk, hogy a lézió szegmentációs módszerek hogyan befolyásolják a fenti eredményeket. A manuális szegmentálás mellett, két az irodalomban gyakran használt küszöb alapú módszert is analizáltunk. Mindkét esetben először a léziót tartalmazó VOI-t kellett manuálisan kijelölni, majd vagy a $SUV(\text{pixel}) > 2,5$ vagy a $SUV(\text{pixel}) > 0,4 * SUV_{\text{max}}$ feltételnek megfelelő pixelek lettek kiválasztva (szegmentálva). A $SUV_{2,5}$ és a $40\%_{SUV_{\text{max}}}$ módszerrel kapott szegmentált lézió térfogatok láthatóan kisebbek voltak, mint a manuális lézió kijelölés esetében. Figyelembe véve az összes szegmentált léziót, a legkisebb és a legnagyobb térfogat 0,77 ml és 347 ml volt. Míg a manuális szegmentálási folyamat során több kisebb léziót is kizártunk (<20 ml), addig a küszöb alapú módszernél nem zártuk ki a kisebb térfogatú tumorokat sem. Tettük ezt azért, hogy ebben az aktuális a diszkretizációra vonatkozó analízisben az eredmények ne függjenek az esetleges korlátozott lézió mérettől. Általában véve elmondható, hogy az egyes eloszlások és korrelációk nagyon hasonlóak voltak a manuális szegmentálás eseteihez képest, függetlenül attól, hogy mely küszöb alapú szegmentálási módszerrel vetjük össze.

5. Összefoglalás

A textúra analízis módszerei további kvantitatív információt nyújthatnak az orvosi képek kiértékelésében, melyek segítségünkre lehetnek az egészséges és kóros területek elkülönítésében és osztályozásában a leletezés, illetve a terápiák tervezése során. Az elmúlt évtizedben kiemelkedő törekvéssé és céljá vált az orvosi képalkotás folyamatában, hogy minél több plusz információ és számszerű adat álljon rendelkezésre az elkészült vizsgálati képanyagból. Amint a bevezetőben már említettük ennek a törekvésnek az elnevezése a „Radiomics”, amely a minél több számszerű adat gyűjtésén túl, azok prognosztikai erejének vizsgálatát és kutatását is célul tűzte ki. A textúra analízis tehát a Radiomics folyamatának része a jelen években is, ezért ebből a szempontból is nagyon kritikus, hogy bármilyen TI számolás eredménye minél megbízhatóbb és reprodukálhatóbb legyen. Mivel a TA sok lépésből álló (szegmentálás, diszkretizálás, TI választás, valamint ennek 2D vagy 3D alapú implementálása) összetett számolási módszer, ezért nagyon fontos az egyes lépéseknek és ezek hatásának a vizsgálata. A textúra indexek megbízhatósága és használata kapcsán három egymással összefüggő kérdéskörben végeztünk vizsgálatokat a doktori munkám során:

- különböző textúra számoló programok vizsgálata szintetikus képekkel
- tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása MR képeken
- három eltérő pixel diszkretizáció hatásának analízise FDG-PET vizsgálatok segítségével.

Jól ismert, hogy igen nagy számosságú különböző textúra indexet definiáltak már az elmúlt években (>100),

ezért az is nagyon lényeges, hogy a matematikai definíciókat is azonos módon használják a kutatási alkalmazásokban. A képletek standardizálásra 2017-ben jött létre egy szervezet, amely az „Image biomarker standardisation initiative” dokumentum kibocsájtásával és folyamatos aktualizálásával javaslatot tett a TI képletek definiálására, és 2017 óta ezek használata elvárás ezen a területen. A doktori munka kezdetén (2015) ilyen követendő dokumentum és leírás még nem létezett, ezért akkor még relevánsabb volt az a kérdés, hogy az egyes textúra analízáló programok vajon mennyire azonos eredményeket adnak ugyanazon kép használatakor.

Számos, az orvosi gyakorlatban is már ismert szoftver alkalmazható, - mint a Matlab, a CGITA, az InterviewFusion, a MaZda, a TexRad, vagy az ImageJ - a textúra analízis számolásokra, de sok esetben nem tisztázott a számolási algoritmus pontos alkalmazása. Munkánk során négy orvos-informatikai szoftver (Matlab, CGITA, InterviewFusion, és MaZda) textúra analízis eredményeit vizsgáltuk 5 szintetikus (az A0, A1, A2, A3 és A4 elnevezésű) képet használva, összehasonlítva a manuális textúra számolásokkal, amelyet „gold standard”-nak tekintettük. A vizsgálatba a következő lokális paramétereket vontuk be: contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy, továbbá a COM számolásánál 8 és 64-es bin érték melletti LRR diszkretizációs módszert használtunk általában 2 kitüntetett irányban, 0° és 90° -ban. A hisztogram alapú paraméterek közel azonos eredményt mutattak a négy szoftverben számolt eredmények a manuális számolásokkal összehasonlítva, az eltérés kevesebb volt, mint 0.5%. A lokális paraméterek összehasonlításánál már nagyobb eltérések adódtak, a CGITA, az InterviewFusion és MaZda esetén a maximális eltérés egyes esetekben elérte a 100 %-ot. A legkisebb eltérést a Matlab szoftverben számolt paraméterek eredményezték, csak minimálisan ($<0.5\%$) tértek el a manuális

számolások értékeitől. A kapott textúra paraméter különbségek azzal magyarázhatóak, hogy a konkrét T1 számolási módszerek, illetve a több irányú co-occurrence mátrixok átlagolásának algoritmusai nem azonosak a négy vizsgált programban.

További munkánk során a tüdőből és emlőből származó metasztázisok összehasonlításánál 2D és 3D textúra analízist is alkalmaztunk, mind a T1 posztkontrasztos MRI képek esetén, mind a másodlagosan számolt LBP képek esetében is. Eredményeink különbségeket mutattak a metasztázisok között főleg az LBP térképek esetén, de ezen különbségek az alkalmazott textúra analízis módszertől (2D vagy 3D) is jelentősen függött. A 2D analízis eredménye mindössze négy paraméter (contrast, correlation, energy és homogeneity) esetén mutatott szignifikáns különbségeket mind a négy előzőleg kiválasztott mérettartományban (0–1935, 1936–3845, 3846–7700, 7701–11 540 mm²). A correlation, energy és homogeneity az LBP képeknél magasabb értékeket adnak az emlőből származó metasztázisok esetén (a tüdő metasztázis értékeihez képest), míg a contrast értékei alacsonyabbnak bizonyulnak. Ha a poszt-kontrasztos MR képeket vizsgáljuk az LBP képek eredményeihez képest, akkor az LBP számolásoknál több szignifikáns különbség fedezhető fel a 2D analízisben. A súlyozott 3D textúra analízis esetén is az LBP eredmények adtak több szignifikáns különbséget, mégpedig a contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy. Ezzel ellentétben a valós 3D textúra számolások ezen esetben csak két értékben mutattak jelentős különbséget, mégpedig az energy és az entropy esetén.

Tehát összességében elmondható, hogy több különböző heterogenitási paramétert találtunk, amelyek különbséget mutattak a különböző primer tumorok metasztatikus agyi elváltozásai között. Az LBP térképekből kiszámított

paraméterek érzékenyebbek voltak a metasztázisok eredetére. Eredményeink azt mutatják, hogy a textúra indexek relevanciája függhet az alkalmazott 2D vagy 3D technikától, ezek a módszerek lényegesen befolyásolják a textúra számolások eredményeit. Vizsgálatunkban a legígéretesebb textúra indexek az entropy és az energy voltak, amelyek mindhárom számítási eljárásban szignifikáns különbséget mutattak az LBP képeken.

Végezetül különböző diszkretizációs módszerek szerepét vizsgáltuk három teljesen eltérő TI számolási eljárást alkalmazva (GLCM, GLSZM és a GLRLM alapú számolások) ugyanazon [18F]FDG-PET képeken. A vizsgált diszkretizációs módszerek az LRR, a LAR, illetve AR voltak. Szemléltettük, hogy egy adott TI nagyon széles tartományban változhat (akár 100% -ban is), ha a diszkretizálási lépés során megváltoztatjuk a tényleges SUV bin szélességét (B) vagy a bin értékek (D) számát. Az összehasonlító elemzést ugyanazon a populáción végeztük összesen 27 textúra paramétert vizsgálva (GLCM - 5, GLSZM és GLRLM – 11-11), különböző bin szélesség és bin értékeket megadva. A vizsgált TI-k minden egyes esetben monoton trendet mutattak a B és a D függvényében. Érdekes, hogy egy adott bin szélességnél vagy adott bin értéknél a léziók értékei viszonylag szűk tartományban találhatóak. Ezen túlmenően a 27 textúra paraméter értéke drámaian változik (> 100%) abban az esetben, ha a SUV bin szélessége 0,05-ről 1-re nőtt (LAR és AR módszer), vagy a bin értékek száma csökkent 256-ról 16-ra (LRR módszer). Úgy tűnik, hogy az adott textúra jellemzők számított értékei széles skálán mozoghatnak, annak függvényében, hogy a SUV bin szélességét vagy a bin értéket hogyan változtatjuk.

Elvileg a szegmentálási módszer alapvetően befolyásolhatja az elváltozás térfogatát és textúra szerkezetét, viszont amikor fix küszöbértékű szegmentálást (SUV_{2,5} vagy

40%_SUVmax) alkalmaztunk a LAR, AR, LRR diszkretizálások előtt, akkor a kapott értékek tendenciája nem változott a manuális szegmentálás eseteihez képest.

Az LRR módszer esetén a tényleges bin szélesség a lézióktól függően változott, míg az AR és a LAR módszernél a B értéke azonos, az általunk megadott $[0.05,1]$ intervallumon belül volt. Ez a tény azonban nem azt jelenti, hogy az egyik kvantálási módszer jobb lenne ebből a szempontból a többiekkel szemben, hanem inkább az eltérő viselkedésre utal. Munkán alapján általánosan elmondható, hogy az alkalmazott diszkretizáció fajtája nagy hatással lehet a számított textúra jellemzőre és az adott TI megbízhatóságára és reprodukálhatóságra.



Nyilvántartási szám: DEENK/212/2019,PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Béres Mónika
Neptun kód: QM6NHY
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10054298

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Forgács, A., **Béres, M.**, Garai, I., Lassen, M. L., Beyer, T., DiFranco, M. D., Berényi, E., Balkay, L.:
Impact of intensity discretization on textural indices of [18F]FDG-PET tumour heterogeneity in lung cancer patients.
Phys. Med. Biol. [Epub ahead of print], 1-20, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/1361-6560/ab2328>
IF: 2.665 (2017)
2. **Béres, M.**, Larroza, A., Arana, E., Varga, J., Balkay, L., Moratal, D.: 2D and 3D texture analysis to differentiate brain metastases on MR images: proceed with caution.
Magn. Reson. Mat. Phys. Biol. Med. 31 (2), 285-294, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-017-0653-9>
IF: 1.832 (2017)
3. **Béres, M.**, Forgács, A., Bujdosó, B., Székely, A., Varga, J., Berényi, E., Balkay, L.: Comparing the reliability of biomedical texture analysis tools on different image types.
Acta polytechn. Hung. 15 (7), 29-48, 2018.
IF: 0.909 (2017)





További közlemények

4. Jakab, A., Emri, M., Spisák, T., Szemán-Nagy, A., **Béres, M.**, Kis, S. A., Molnár, P., Berényi, E.:
Autistic Traits in Neurotypical Adults: correlates of Graph Theoretical Functional Network
Topology and White Matter Anisotropy Patterns.
PLoS One. 8 (4), e60982, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0060982>
IF: 3.534
5. Jakab, A., Molnár, P. P., Bogner, P., **Béres, M.**, Berényi, E.: Connectivity-based parcellation
reveals interhemispheric differences in the insula.
Brain Topogr. 25 (3), 264-271, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10548-011-0205-y>
IF: 3.671

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,611

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,406**

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, 2019.05.30.

