

Egyetemi doktori (PhD) értekezés

# **Textúra analízis alkalmazhatósága orvosi képeken**

Béresová Monika

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



DEBRECENI EGYETEM

Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

DEBRECEN, 2019

# Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés.....	7
3. Irodalmi áttekintés.....	9
3.1. Textúra analízis, heterogenitási vizsgálatok.....	10
3.2. A diszkretizáció szerepe a textúra analízisben.....	15
3.2.1. Fix bin értékkel való diszkretizálás.....	15
3.2.2. Fix bin szélességgel történő diszkretizálás.....	16
3.3. Textúra analízis: textúra leírók számolásának alapjai.....	17
3.3.1. Elsőrendű statisztikai textúra analízis.....	17
3.3.2. Másodrendű statisztikai textúra analízis.....	17
3.3.3. Magasabb rendű statisztikai textúra analízis.....	20
3.3.3.1. A GLRLM módszer.....	20
3.3.3.2. A GLSZM módszer.....	21
3.4. Textúra analízis számolásoknál használatos szoftverek.....	23
3.5. Textúra analízis koponya MRI képeken.....	23
3.6. Textúra analízis FDG-PET képeken.....	24
4. Célkitűzés.....	26
5. Anyagok és Módszerek.....	27
5.1. Heterogenitási indexek megbízhatóságának vizsgálata.....	27
5.1.1. Textúra analizáló szoftverek és a felhasznált szintetikus képek.....	27
5.1.2. Heterogenitás számolás azonos megjelenésű képeken.....	31
5.2. Textúra analízis vizsgálat tüdőből és emlőből származó metasztázisok esetén.....	32
5.2.1. 2D textúra analízis MRI képeken.....	32
5.2.2. 2D textúra analízis LBP képeken.....	33
5.2.3. 3D textúra analízis MRI és LBP képeken.....	34
5.2.4. Statisztikai elemzés.....	34
5.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata.....	35
5.3.1. A diszkretizáció módszere PET képeken.....	36
5.3.1.1. A textúra analízis lépései [18F]FDG-PET képek esetében.....	37
5.3.1.2. ROI szegmentálás PET képeken.....	38
6. Eredmények.....	39
6.1. Textúra analizáló szoftverek összehasonlítása szintetikus képek segítségével.....	39

6.1.1. A textúra index számítások eredményei azonos megjelenésű képeken.....	49
6.2 Tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása MRI képeken..	52
6.2.1. A 2D textúra analízis eredményei .....	52
6.2.2. A 3D textúra analízis eredményei.....	56
6.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata FDG-PET képek segítségével .....	59
7. Megbeszélés .....	77
7.1. Különböző szoftverekben számolt textúra adatok összehasonlító analízise.....	77
7.2. Tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása.....	78
7.3. A diszkretizáció hatásának analízise FDG-PET képeken.....	80
8. Magyar nyelvű összefoglaló.....	83
9. Summary .....	85
10. Irodalomjegyzék.....	87
11. Függelék .....	103
12. Tárgyszavak.....	123
13. Keywords.....	123
14. Publikációs Lista .....	124
15. Köszönetnyilvánítás .....	126

## 1. Rövidítések jegyzéke

AR:	absolute resampling
AUC:	area under the curve
CET1:	contrast enhanced T1
COM:	co-occurrence matrix
CT:	computed tomography (számítógépes tomográfia)
DFA:	diszkriminancia analízis
DICOM:	Digital Imaging and Communications in Medicine
FDG:	fluorodeoxiglükóz
FLAIR:	fluid attenuation inversion recovery
GLCM:	gray level co-occurrences matrix
GLNU:	gray level non-uniformity
GLRLM:	gray level run length matrix
HGLRE:	high gray level run emphasis
HGLZE:	high gray level zone emphasis
HI:	heterogenitás index
HU:	Hounsfield skála
LAR:	lesion absolute resampling
LBP:	local binary pattern
LGLRE:	low gray level run emphasis
LGLZE:	low gray level zone emphasis

LRE:	long run emphasis
LRHGLE:	long run high gray level emphasis
LRLGLE:	long run low gray level emphasis
LRR:	lesion relative resampling
LZE:	long zones emphasis
LZHGLE:	long zone high gray level emphasis
LZLGLE:	long zone low gray level emphasis
MRI:	magnetic resonance imaging (mágneses rezonanciás képalkotás)
MW-teszt:	Man Whitney teszt
PET:	positron emission tomography (pozitron emissziós tomográfia)
RF tekercs:	rádiófrekvenciás tekercs
RGB:	red, green, blue
ROI:	region of interest
ROC:	receiver operating characteristic curve
RP:	run percentage
SD:	standard deviation
SDHP:	statistically different heterogeneity parameters (statisztikailag különböző heterogenitási paraméterek)
SPECT:	single-photon emission computed tomography (egy-foton emissziós tomográfia)
SRLGLE:	short run low gray-level emphasis
SRHGLE:	short run high gray-level emphasis
SRE:	short run emphasis

SZE:	short zones emphasis
SZHGLE:	short zone high gray-level emphasis
SZLGLE:	short zone low gray level emphasis
SZV:	size-zone variability
SUV:	standard uptake volume
TA:	textúra analízis
TI:	textúra index
TOF:	time of flight
UH:	ultrahang
VOI:	volume of interest
ZP:	zone percentage
2D:	két dimenzió
3D:	három dimenzió

## 2. Bevezetés

Az orvosi képalkotás széles körben használatos az onkológiai gyakorlatban az elváltozások karakterizálására, diagnózis felállítására, megerősítésére, a tumor staging-ben, 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 [1, 2]. 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 az eredményképek elemzése csak vizuális megítélésen alapul, tehát kvalitatív eredménnyel jár. Sokkal előnyösebbek azok a vizsgáló módszerek és protokollok, amelyek kvantitatív eredményt is nyújtanak, mert így a terápiakövetés hatásossága objektíven, számokkal kifejezve jellemezhető. A kvantitatív módszerekkel való elemzés lehetősége adott a PET és időnként a CT esetében, az ún. SUV (standardized uptake value) és a HU (Hounsfield) skálák felhasználásával. Az MRI esetén viszonylag korlátozott a kvantifikálás lehetősége, mert az eredményképek pixel értékei nagyon erősen függenek a konkrét vizsgálati protokolltól, az alkalmazott szekvenciától, illetve annak beállításaitól [3, 4]. A legtöbb MRI szöveti elemzés nem kvantitatív eljárás [5], de a textúra analízis (TA) egy ígéretes módszer a tumor diagnózis kvantitatív elemzéséhez [6]. Tumorok esetében a belső térbeli szöveti eloszlások genetikailag és hiszto-patológiailag is heterogenitást (speciális textúrát) mutatnak. Számos adat azt mutatja, hogy a daganatokban való minél nagyobb mértékű heterogenitás sokkal rosszabb prognózist jelenthet a beteg számára, ezért ennek diagnosztikus meghatározása igen hasznos lehet [7]. A textúra analízis mind az UH, PET, SPECT (egy-foton emissziós tomográfia), mind CT és az MRI képalkotásban is egyre nagyobb teret hódít. A hasznosnak vélt és javasolt textúra indexek (TI) száma (2019-ben) már elérte a 100-at, így nagyon nehéz és összetett feladattá vált az igazán megfelelő heterogenitás indexek 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 [8].

Azonban számos megválaszolatlan és nyitott kérdés van még a textúra indexek orvosi alkalmazhatósága, megbízhatósága és klinikai relevanciája kapcsán.

Irodalmi adatok arra utalnak, hogy eltérő tumor típus esetén esetleg eltérő típusú heterogenitás adatok lehetnek relevánsak. Ennek kapcsán textúra analízist végeztünk a tüdőből és emlőből származó metasztázisok elkülöníthetőségére MRI képek alapján. A metasztázisok differenciálásánál nem csak 2D, hanem 3D alapú TI számolásokat is figyelembe vettünk.

Számos szoftver akár ingyenesen elérhető és használható textúra analízis számolásokra, viszont nincs arról kielégítő információnk, hogy ezek a programok mennyire megbízhatóak, hogy vajon ugyanazon számolási algoritmus áll e mindegyik háttérben. Ennek megfelelően munkánk egy részében a gyakrabban használt és könnyebben elérhető szoftverek TI számolásainak összehasonlítására, a paraméterek megbízhatóságára is fókuszáltunk. „Gold standard” értékeknek a manuálisan számolt adatokat tekintettük.

A textúra számolásoknál mindig szükség van a vizsgált régió belüli képintenzitások újramintavételezésére (diszkretizációjára), mely egy speciális normalizálási lépésnek is tekinthető. Jelenleg három alapvetően eltérő diszkretizációs módszert használnak a heterogenitási analízisekben, de nincs megfelelő adat arról, hogy mennyire eltérően befolyásolják a textúra indexek megbízhatóságát és prognosztikai értékét. A PET diagnosztikában ez a kérdés egyre jobban kutatott a funkcionális és kvantitatív jellege miatt, a CT és MRI képek textúra vizsgálatainál pedig egyelőre kevesebb vizsgálat ismeretes. Kutatásunkban tüdő tumorokat tartalmazó PET képek kapcsán vizsgáltuk és hasonlítottunk össze a három diszkretizációs módszert.

### 3. Irodalmi áttekintés

Daganatos elváltozásoknál a tumor staging a legfontosabb prognosztikai változó, mely a betegség kimenetelét próbálja megjósolni, ennek függvényében alakul a klinikai terápia tervezése. Ugyanakkor a betegekben azonos daganat stádiumok esetén is különböző klinikai folyamatok zajlanak, ezért van szükség további indexek azonosítására, hogy a kezelés egyénre szabottan is megfelelő legyen [9, 10, 11]. Az elváltozások többsége inhomogén, a heterogenitás megítélésére genetikai, molekuláris és sejtszintű vizsgálatok szükségesek [12, 13]. A patológiás területek kvalitatív megítélése szubjektív tényezőkön alapul, egyéneknél változó lehet az értékelési rendszer. A képalkotás szempontjából más és más képi megjelenítés látható például: jelintenzitás-változás MRI esetében, CT esetében denzitásbeli különbségek, UH esetében echogenitás változás, illetve a PET diagnosztikában a SUV érték, ami jellemző lehet. A kvantitatív textúra paraméterekkel tovább bővíthet még a vizsgált régió jellemzése a diagnosztikus képalkotás folyamán, s ezáltal a személyre szabott orvoslás hatékonyabban valósulhatna meg [14, 15, 16, 17, 18]. A TA és alkalmazása az orvosi képalkotásban robbanásszerűen megnőtt, az elmúlt 5 évben ezen a területen megjelent közlemények száma meghaladja az 5000-ret. Teljes és átfogó irodalmi összefoglalásra ezért nem is vállalkozhattunk ebben a dolgozatban, csak néhány jellegzetes és kiemelt publikációk segítségével mutatjuk be a TA jelentőségét és aktuális kérdéseit az orvosi képalkotás területére vonatkozóan. A PET területén például Hatt M. és munkatársainak eredménye [19] releváns, amiben a tumorok heterogenitását leírását globális (általános az eloszlásokat jellemző tulajdonságok) és lokális heterogenitás (entropy, homogeneity, dissimilarity) indexekkel próbálták leírni, valamint Tixier F. és kollégáinak munkája [20], amelyben [18F]FDG képek textúra analízis alapú elemzésének klinikai relevanciáját vizsgálják, továbbá Brooks FJ. cikke [21], amely a heterogenitás-számolás megbízhatóságának és klinikai felhasználhatóságának további aktív vizsgálatát javasolja. Számos hasonló cikk is található ezen a területen az elmúlt évekre nézve [4, 17, 22, 23, 24]. Az MRI képalkotás területén is egyre több heterogenitás elemzés jelent meg, főleg az emlő, az agy és a máj elváltozásainál [25, 26, 27, 28, 29, 30], továbbá az izomzat MRI textúra vizsgálata is jelentős helyet foglal el [31, 32]. Az elmúlt pár évből a következő lényegesebb munkák emelhetők ki: Dominiotto M. és munkatársai [33] a tumor angiogenezis mintázat elemzésével foglalkoztak, ugyanígy Yang X. és Knopp MV. [16] a tumor dinamikus kontrasztanyag vizsgálat esetében régió és

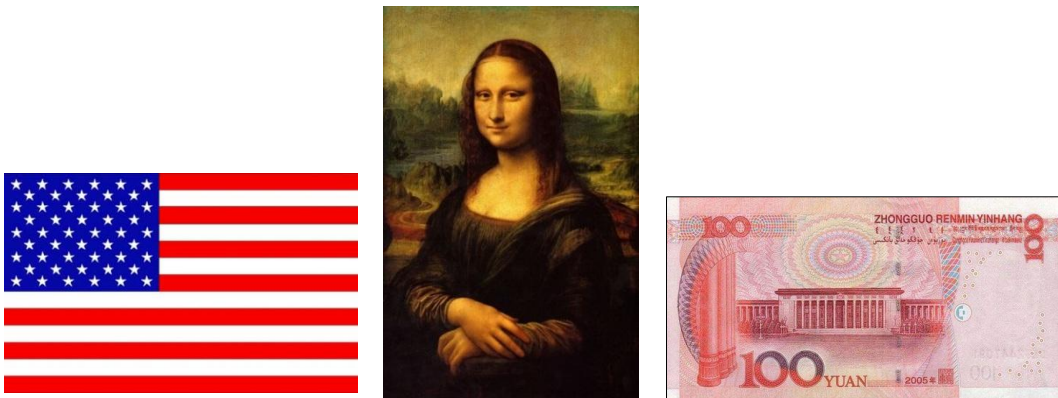
hisztogram alapú textúra analízist végeztek. Egy további munkában Larkin TJ. és munkatársai a tumor heterogenitást az ún. Minkowski függvény segítségével elemzik a vaszkuláris károsodást okozó ágensek esetében [34]. Közismert tény, hogy az MRI képeken igen jelentős inherens inhomogenitások jelentkezhettek, ami még teljesen homogén szöveti területen is megfigyelhető és ezt mindenképpen figyelembe kell venni egy adott terület heterogenitását számoló algoritmus esetén. Az MRI kép inherens inhomogenitása főleg az RF (rádiófrekvenciás) tekercsek inhomogén érzékenységből származik, ami lényegesen befolyásolhatja a heterogenitás értékét. Az inhomogenitás korrigálására az MRI esetében ismeretesek korrekciós eljárások, mint például az időben változó gradiens korrekciós módszer [35], az ún. pseudoinverziós formula [36], vagy a Toeplitz-alapú iteratív rekonstrukció [37], de jelen tanulmányunk ezen korrekciók tárgyalására nem terjed ki. Mivel a heterogenitás paraméter egy adott szöveti terület kvantitatív mérőszáma lehet, ezért nagyon előnyös lenne ennek esetleges használhatósága az egyébként inkább kvalitatív MRI képalkotás során, az inherens inhomogenitás függőségét is figyelembe véve.

### **3.1. Textúra analízis, heterogenitási vizsgálatok**

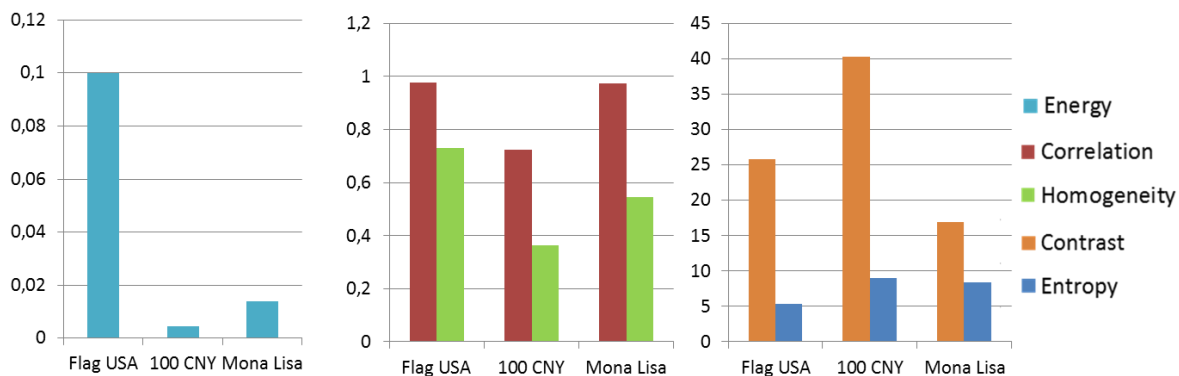
A textúra analízis a képek egészének, vagy egy részterületének mintázatára (textúrájára) vonatkozó olyan eljárás, aminek eredményeképpen egyetlen egy számot kapunk a mintázat minősítésére, legyen az akár festmény, orvosi kép, térkép. Rendkívül sokoldalú a használhatósága, akár virtuális, akár méréssel meghatározott digitális képek elemzésénél is szóba jöhet [38]. 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, illetve megjelenik paradox fogalomként is [39]. A textúra jellemzés tehát fontos szerepet tölt be a képek klasszifikációjában [40], mivel a különböző képek eltérő textúra mintázattal jellemezhetőek. Az orvosi képalkotásban a textúra analízist a szövetek azonosítására, a szövetek közötti különbségek felfedezésére, és a patológiás állapot megítélésére próbálják használni, illetve hasznos módja annak, hogy minél több információt nyerjünk az adott képről, vagy a kijelölt vizsgálati régióról [41]. Manapság ezt a módszert „Radiomics” néven is említik, 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 [11, 15].

Annak demonstratív bemutatására, hogy a különböző képek mennyire eltérő textúra paraméterekkel jellemezhetőek, három alapvetően különböző kép kapcsán szemléltetjük a vonatkozó textúra adatokat. A három választott kép az amerikai zászló, a Mona Lisa festmény, ill. egy 100 Yuan-os papírpénz volt (1. ábra). A képek eredetileg színesek voltak, tehát minden képhez 3 képmátrix tartozott az RGB színkódolásnak megfelelően. Azonban a textúra analízis mindig csak egy konkrét képen alkalmazható, ezért a számolások előtt a három RGB értéknek megfelelő mátrixok átlagát képeztük, és az így kapott képmátrix volt a textúra analízis kiinduló eleme. A demonstrációhoz szelektált textúra indexek a következők voltak: kontraszt, korreláció, energia, homogenitás és entrópia. Ezek pontos értelmezéseit és definícióit a 3.3.2. alfejezetben adjuk majd meg. A továbbiakban az irodalommal való könnyebb egyezés kedvéért az angol nomenklatúrának megfelelő elnevezéseket használjuk a TI-k esetén, ebben az esetben tehát a következő neveket fogjuk szerepeltetni: contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy. Az angol elnevezés továbbá azért is szerencsésebb lesz, mert a dolgozatban használt közel 40 heterogenitás indexnek nem is létezik magyar megfelelője, és ezek fordítása igen erőltetett lenne (például: Short Run Low Gray Level Emphasis vagy Large Zone High Gray Level Emphasis).

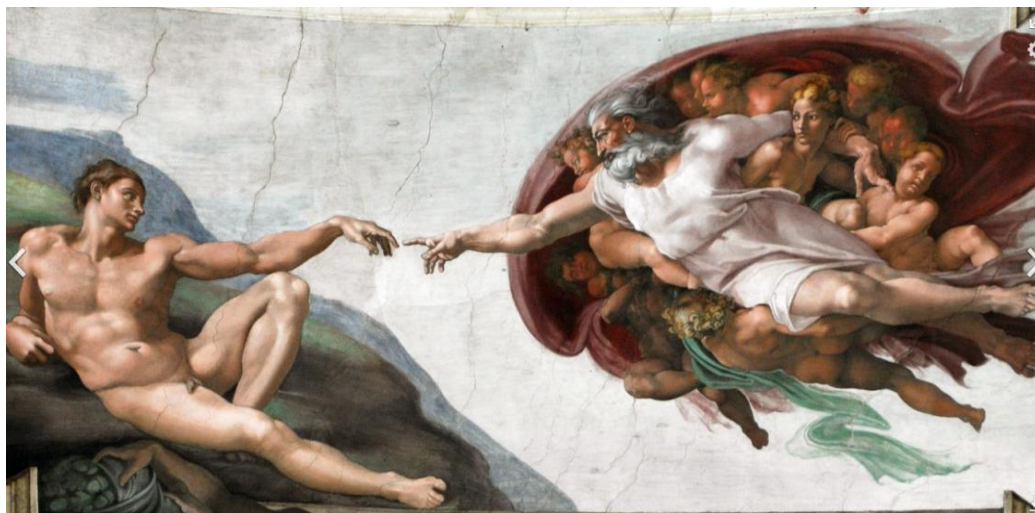


1. **ábra** A textúra számolás elemi bemutatásához felhasznált képek: **A.** USA zászló, **B.** Mona Lisa festmény, **C.** 100 Yuan-os papírpénz.



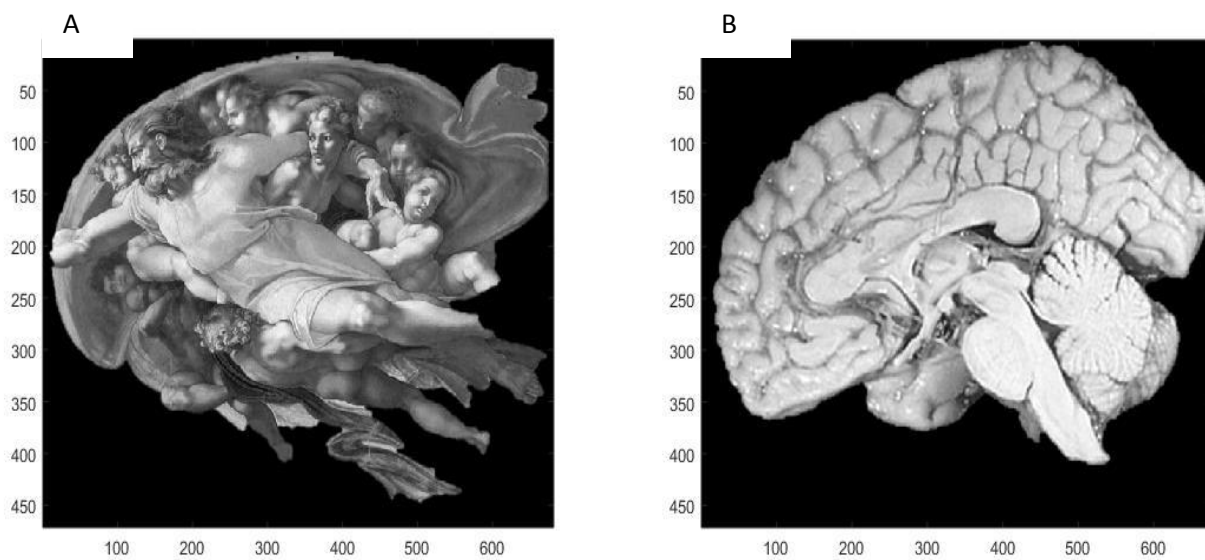
2. **ábra** Az USA zászló, a Mona Lisa és a 100 Yuan-os képek heterogenitás értékei.

A 2. ábrán ábrázoltuk az eltérő heterogenitási értékeket, s jól látható, hogy ezen képek contrast, energy, homogeneity és entropy textúra indexei jelentősen eltérő eredményt mutattak. Ezek közül az energy még nagyságrendben is változik, míg a többi három TI pár faktorról tér el egymáshoz képest a három különböző kép esetén. Egyedül csak a correlation index nem mutatott lényeges eltérést a 3 vizsgált képre vonatkozóan. Ezek a demonstratív adatok jól mutatják, hogy a különböző TI-k alapvetően eltérő érzékenységgel írják le a képi textúrákat. Ha hasonló karakterisztikájú képeket vizsgálunk, akkor további érdekes tényként fogalmazható meg, hogy a kapott textúra eredmények akár közel hasonló eredményt is adhatnak, annak ellenére, hogy a finomabb textúrák eltérőek. Konkrét esetként két humán agyi karakterisztikát mutató képet választottunk. Például Michelangelo Sixtus-kápolnában lévő freskójának „Ádám teremtés” részletét (3. ábra) agyi területként is lehet azonosítani [42]. Próbaként a freskóból kiszegmentált részkép és egy hasonló nagyságú és pixelszámú sagittális agyi szövettani szelet textúra értékeit hasonlítottuk össze (4-5. ábra). Szintén az 5 gyakran alkalmazott textúra paramétert számoltuk a szegmentált régiókban. Az 5. (A) ábrán látható, hogy 3 index közel azonos értéken mozog (correlation, homogeneity, entropy), míg a contrast és az energy nagyobb különbséget mutat. Az 5. (B) ábrán a kiválasztott textúra adatok százalékos különbség feltüntetésénél is látható, hogy a correlation és homogeneity értéke nagyon hasonló. A két-két index között a százalékos különbség kevesebb, mint 5% . A contrast (5.(A) ábra) és az energy értékek (5.(B) ábra) jelentősen eltérnek (>20%).

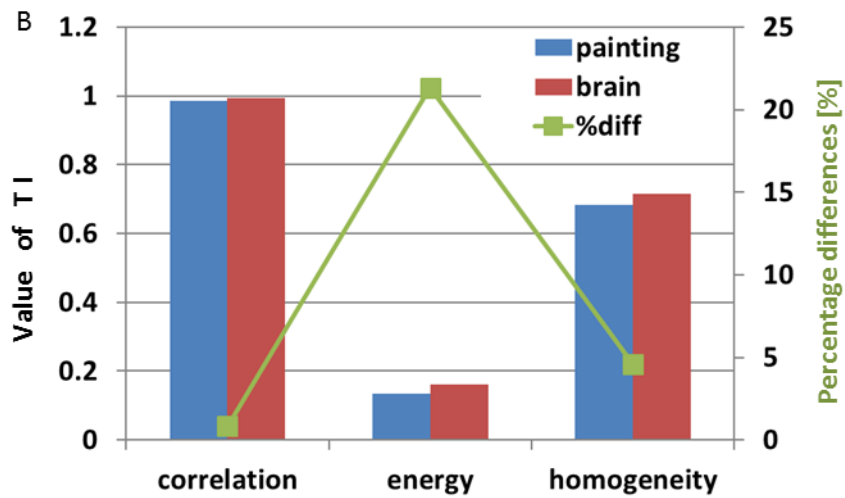
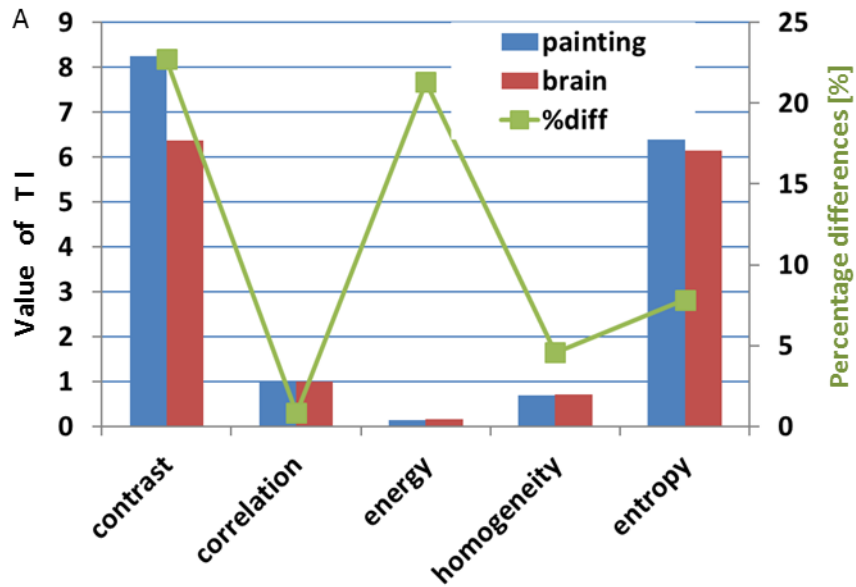


**3. ábra** Ádám teremtése, a Sixtus-kápolna mennyezetfreskójának részlete

([https://hu.wikipedia.org/wiki/A\\_Sixtuska%C3%A1polna\\_mennyezetfresk%C3%B3ja#/media/File:God2-Sistine\\_Chapel.png](https://hu.wikipedia.org/wiki/A_Sixtuska%C3%A1polna_mennyezetfresk%C3%B3ja#/media/File:God2-Sistine_Chapel.png))



**4. ábra** Bal oldalon a Matlab-ban szegmentált freskórészlet (A), míg jobb oldalon a szövettani saggitális agy keresztmetszeti képe látható (B).



**5. ábra** Textúra analízis eredményei szövettani agyi kép és a Michelangelo freskójából kiszegmentált agyi alak esetén. **A.** A TI értékek (contrast, correlation, energy, homogeneity, entropy) diagramja (kék oszlop – freskó, piros oszlop – szövettani agyi kép) a zöld – a két kép TI közötti %-os eltérés különbségét szemlélteti. **B.** Az alacsonyabb értékek szemléltetése – contrast, energy, homogeneity textúra indexek és a százalékos különbség is látható (zöld színnel jelölve).

Jól látható, hogy ilyen képtípusok esetén a kiválasztott 5 TI indexből csak a contrast és az energy tűnik megfelelő érzékenységgű adatnak. Azonban mindenképpen fontos kiemelni, hogy az eddig bemutatott képeken minimális zajosság volt látható a valós orvosi képalkotással nyerhető képekhez képest is, és a kép zajossága alapvetően befolyásolhatja a TI-k használhatóságát és érzékenységét. Az előző képek tehát csak azt demonstrálják, hogy nagyon óvatosan és körültekintően kell bánni a textúra indexek értelmezésével és felhasználásával, hiszen a képi mintázatnak egyetlen számadattal való jellemzése akár reménytelen célkitűzésnek is tűnhet.

Ahogy korábban már említettük, minden textúra számolás első lépése a pixelértékek újra-mintavételezése, ezért ezek definícióját és lehetőségét tekintjük át első lépésben.

### **3.2. A diszkretizáció szerepe a textúra analízisben**

A textúra analízis számolásoknál gyakran szükség van a ROI-n belüli pixeltartomány (pixelskála) diszkretizációjára, azaz normalizációra a textúra indexek könnyebb összehasonlíthatósága végett, ami továbbá zajcsökkentő tulajdonsággal is rendelkezik. Ennek során az eredeti pixelértékeket egy olyan új értéktartományba konvertáljuk át, ahol az új tartomány kiterjedése (max-min érték) jóval kisebb, mint az eredeti pixeleloszlásé. Például, ha egy eredeti értéktartományt az  $[-1024, 3072]$  intervallum jellemzi, akkor egy alkalmas diszkretizációval a skála az  $[1, 64]$  tartományba is újra-mintavételezhető. A diszkretizálás által a textúra számolások futási időtartama is csökken, mert a textúra mátrixok (lásd később) 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 [8].

#### **3.2.1. Fix bin értékkel való diszkretizálás**

A fix bin érték alkalmazásánál az  $X_{gl}$  képmátrix értékeit egy fix bin ( $N_g$ ) érték tartományban mintavételezzük újra. Ebben az esetben az  $X_{gl}$  mátrix  $k$ -edik voxele ( $X_{gl,k}$ ) a minimum ( $X_{gl,min}$ ) és maximum ( $X_{gl,max}$ ) érték segítségével a következő képlettel lesz újra-mintavételezve (1):

$$X_{d,k} = \begin{cases} \left[ Ng \frac{X_{gl,k} - X_{gl,min}}{X_{gl,max} - X_{gl,min}} \right] + 1 & X_{gl,k} < X_{gl,max} \\ & X_{gl,k} = X_{gl,max} \end{cases} \quad (1)$$

A  $X_{gl,k}$  és  $X_{d,k}$  jelölésekben a  $gl$ , illetve  $d$  szimbólum az eredeti („gray level”), illetve a diszkretizálás utáni állapotra utal. A fix bin módszer alkalmazásával a képintenzitás és a fiziológiai jellemzők között megszűnik a kapcsolat (ha volt ilyen). Ez a módszer tulajdonképpen egy egyszerű normalizálás tényezőt vezet be, mely hasznos lehet, ha a pixel értékek önkényesek és csak a relatív kontraszt értékek meghatározóak (például a hagyományos röntgen képek esete). Továbbá, mivel számos tulajdonság értéke a pixelskálától függ egy adott ROI tekintetében, a fix bin érték használatával az értékek közvetlen összehasonlítása már nem megoldható [8].

### 3.2.2. Fix bin szélességgel történő diszkretizálás

Ebben az esetben a transzformáció már nem függ az  $X_{gl,max}$  értéktől, hanem csak a ROI-n belüli  $X_{gl,min}$  minimum intenzitás adattól (2). Az orvosi képalkotók esetében ez az érték különböző lehet, CT esetén -1024 HU (Hounsfield unit), PET esetében 0 SUV érték, azonban MRI esetén ez a módszer nem ajánlott. A fix bin szélesség előnye, hogy megtartja az eredeti skálához tartozó pixelkülönbségeket, miközben minden egyes ROI intenzitás értéket a skálán a minimum értékkel eltol. A szokásos definíció a következő

$$X_{d,k} = \left[ \frac{X_{gl,k} - X_{gl,min}}{w_b} \right] + 1 \quad (2)$$

,  $w_b$  a kiválasztott bin szélességet jelöli [8].

### 3.2.3. Egyéb diszkretizációs algoritmusok

Számos olyan módszer is létezik még a diszkretizáláshoz, amely során a bin méret már nem fix, hanem eltérő szélességű elemekből építik fel (non uniform binning). Vallières M. és munkatársai [43] intenzitás hisztogram kiegyenlítést és Lloyd-Max algoritmus használatát is javasolják. Az intenzitás hisztogram kiegyenlítés a pixel értékek újraelosztását jelenti, mely esetben a kontrasztot a hisztogram elnyújtásával (laposításával) növelhetjük [44]. A Lloyd-Max algoritmus egy olyan iteratív klaszterezési módszer, mely az átlagos négyzetes hibák minimalizálására törekszik [45, 46].

## 3.3. Textúra analízis: textúra leírók számolásának alapjai

A következő alfejezetekben ismertetni fogjuk a textúra paraméterek egyes főbb típusait és számolási lehetőségeit, illetve a konkrét matematikai definícióit. A textúra analízis felosztása többféleképpen lehetséges. Az egyik legelfogadottabb felosztás a következő [47, 48]:

- Elsőrendű statisztikai textúra analízis - (globális leírók)
- Másodrendű statisztikai textúra analízis - (lokális leírók)
- Magasabb rendű statisztikai analízis - (regionális leírók).

### 3.3.1. Elsőrendű statisztikai textúra analízis

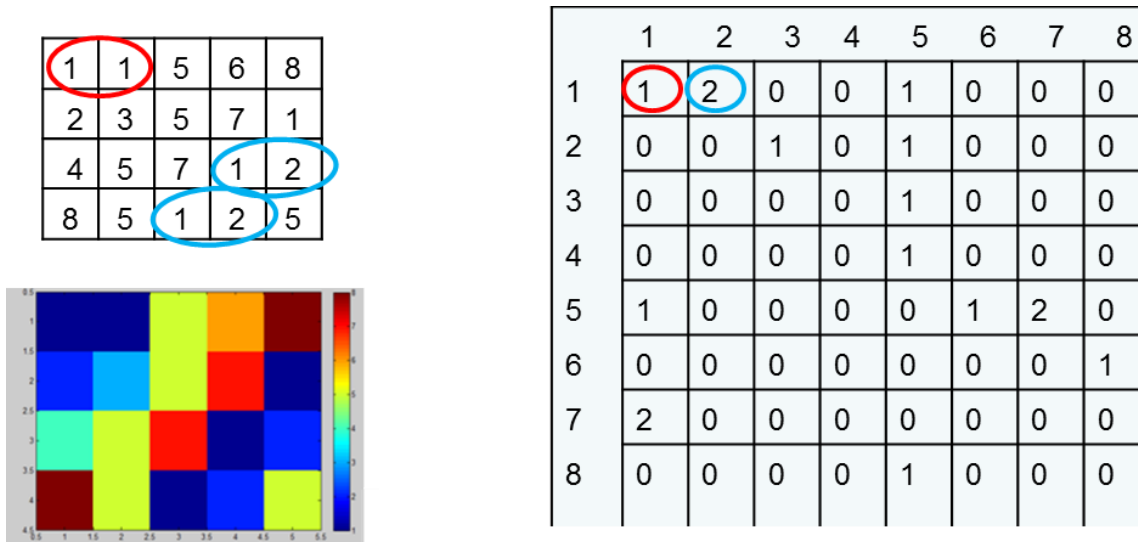
Az elsőrendű textúra indexekhez elsősorban a hisztogram alapján számolt értékek tartoznak, mint például a minimum, maximum, átlag, szórás, variancia, ferdeség és lapultság (Materka A. és munkatársai [49]).

### 3.3.2. Másodrendű statisztikai textúra analízis

Ebbe a csoportba tartoznak az ún. gray level co-occurrence mátrix (GLCM), azaz a pixelérték-skálán alapuló, de a pixel szomszédsági viszonyokat is leíró heterogenitás számolások (Haralick RM. és munkatársai [50]). Ez a munka 1973-ban született és a disszertáció megírásának évéig megközelítően 24000 hivatkozása van. Ez tekinthető az első alapvetően digitális képeken definiált TI analízisnek, ami új irányt jelölt ki ezen a területen. A GLCM és számos további textúra index elnevezésében megtalálható a „gray level” jelző, ami nem azt jelenti, hogy csak és kifejezetten

szürkeskálán ábrázolt képeken lehetne ezeket a indexeket meghatározni, hanem inkább arra utal, hogy a matematikai alapú textúra vizsgálatok kezdetei arra az időszakra nyúlnak vissza, amikor még nem volt gyakori a színes monitorok és színes paletták alkalmazása a képek megjelenítésében. Ma már – jól ismert módon - egy adott 2D mátrixban tárolt számhalmaz tetszőlegesen megjeleníthető akár szürke, akár célszerűen választott színes paletták segítségével, tehát a „gray level” jelző már rég nem időszerű, de a TI elnevezésekben megmaradt. Mivel a döntő tulajdonság nem az ábrázolt szín, hanem a digitális kép megléte, ezért a továbbiakban nem szürkeségi skálának (vagy szintnek) fogjuk említeni a „gray level” fogalmat, hanem a pixelek értékkészletének, vagy egyszerűen pixel értéknek. Azonban az is igaz, hogy számos orvosi képalkotásnál színes képként is szokásos az eredményt vizualizálni, ilyen például a PET, a SPECT, a Doppler UH, az fMRI, illetve egyes perfúziós vizsgálatok. Ezekben az esetekben is igaz azonban, hogy a kép pixelei csak egy értéket tartalmaznak, tehát nem ábrázolhatók valódi RGB képként, azonban az ún. színpaletták segítségével önkényesen színinformáció rendelhető hozzá. Ha különböző modalitásból származó - de térben illeszthető -, képek állnak rendelkezésre, akkor a fuzionált kép már valódi RGB megjelenítéssel történik, tehát az egyes modalitások különböző réteg információkkal bírnak.

A GLCM mátrix számolása a pixelszomszédságok leszámolásán alapul, különböző irányokban és különböző pixelszomszédságokban [41, 50-51]. Ehhez meg kell adni a GLCM mátrix méretét (pl.: 8, 16, 32, 64, 128, 256), ami az új kép pixel értékének maximumával egyezik meg, és szükséges a számolási irány definiálása is (a leggyakoribb  $0^\circ$ ,  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ , ...). A GLCM az egymás mellett lévő pixel párok gyakoriságát írja le a legtöbb esetben  $d=1$  környezetben levő pixelekre, majd a mátrix felépítése után történhet a speciális textúra indexek számolása. A 6. ábra a GLCM mátrix létrehozását szemlélteti.



6. ábra GLCM számolás lényege: bal oldalon a 4x5-ös az eredeti képmátrix, jobb oldalon pedig a 8x8-as a GLCM mátrix látható. A konkrét példában a pixelpárok leszámolása vízszintes irányban történik.

Ebben a példában a pixelpárokat vízszintesen keressük a 4x5-ös eredi képmátrixban (6. ábra). A pirossal jelölt 1-1 pixelpár egyszer fordul elő, így a jobboldali 8x8-as GLCM mátrix 1. sor 1. oszlopába egy 1-es szám kerül. Ha további lépésként az 1-2 pixelpárt keressük, akkor vízszintesen ez kétszer fordul elő a képen, így a GLCM mátrixban az 1. sor 2. oszlopába egy 2-es szám íródik (kézzel jelölve). Ezt a logikát tovább folytatva épül fel az egész GLCM mátrix. Egy eredeti képmátrixhoz annyi GLCM mátrix állítható elő, ahány irányban történik a pixelpárok keresése, majd a kapott GLCM mátrixokon van lehetőség számos különböző textúra index számolására. A 3-8 egyenletek tartalmazzák például a contrast, correlation, dissimilarity, energy, homogeneity és entropy számolási definícióját.

$$\text{Correlation} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot \left[ \frac{(i-\mu_i)(j-\mu_j)}{\sqrt{(\sigma_i^2)(\sigma_j^2)}} \right] \quad (3)$$

ahol

$$\mu_i = \sum_{i,j=0}^{N-1} i \cdot P_{i,j} \quad \text{és}$$

$$\mu_j = \sum_{i,j=0}^{N-1} j \cdot P_{i,j}$$

$$\sigma_i^2 = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot (i - \mu_i)^2$$

$$\sigma_j^2 = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot (j - \mu_j)^2$$

Ezekben a képletekben  $P_{ij}$  a COM mátrix  $i$ -edik sorának és  $j$ -edik elemét jelöli. A  $\mu_i$  és  $\sigma_i^2$  egy adott COM sorra/oszlopra vonatkozó átlagot és szórást jelenti.

$$\mathbf{Contrast} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot (i - j)^2 \quad (4)$$

$$\mathbf{Dissimilarity} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot |i - j| \quad (5)$$

$$\mathbf{Energy} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j}^2 \quad (6)$$

$$\mathbf{Entropy} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \cdot (-\log_2 P_{i,j}) \quad (7)$$

$$\mathbf{Homogeneity} = \sum_{i,j=0}^{N-1} \frac{P_{i,j}}{1+|i-j|} \quad (8)$$

### 3.3.3. Magasabb rendű statisztikai textúra analízis

#### 3.3.3.1. A GLRLM módszer

A GLRLM (gray level run length matrix) módszerrel egy adott irányban azonos értékű pixelek maximális hosszát (run length) kaphatjuk meg (Galloway MM. 1975). A mátrix indexei „ $i$ ”, és „ $j$ ” ebben az esetben megegyeznek a run length ( $i$ ) és a pixel érték ( $j$ ) lehetséges adataival. Ez által a mátrix oszlopszámái dinamikusan változnak, melyet a legnagyobb „run length” értéke határoz meg. A GLRLM számolás is irányfüggő [51].

Az előbb is bemutatott elemi képmátrixon a GLRLM a következőképpen néz ki:

		Intenzitás érték							
		1	2	3	4	5	6	7	8
É l h o s s z ú s á g	1	3	3	1	1	5	1	2	2
	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0

7. ábra A GLRLM számolás elemi példája vízszintes irányban, balról jobbra való leszámolás eredményével.

A pixelszomszédságokat ebben az esetben is vízszintesen keressük a 4x5-ös eredeti képmátrixban (7. ábra, bal oldali mátrix). A pirossal jelölt 1-es értékű pixel egymagában háromszor fordul elő, így a jobb oldali 8x8-as GLRLM 1. sor 1. oszlopába a 3 szám kerül, míg az 1-1 pixelpár a képen egyszer fordul elő, így a GLRLM 2. sor 1. oszlopába egy 1-es szám íródik (kékkel jelölve). Ezt az algoritmust alkalmazva építhető fel az egész GLRLM adat. Majd a GLRLM-ből származtathatóak a következő statisztikai indexek: 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), Rung Length Non-Uniformity (RLNU) értékek is [8]. Az említett indexek pontos definíciói a *Függelékben* találhatóak meg (31-41).

### 3.3.3.2. A GLSZM módszer

További számolási lehetőség a gray level size zone mátrix (GLSZM) alkalmazása, amely egy adott érték alapján összefüggő területeket keres egy textúrában. Ezen esetben meg kell határozni a képmátrixban azon területek számát, amelyben adott értékű pixelek vannak. Ebben a számolási eljárásban már nincs jelentősége az irányfüggőségnek.

1	1	5	6	8
2	3	5	7	1
4	5	7	1	2
8	5	1	2	5

		Intenzitás érték							
		1	2	3	4	5	6	7	8
T e r ü l e t	1	0	1	1	1	1	1	0	2
	2	1	1	0	0	2	0	2	0
	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	0	0	0	0	0	0
	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0	0	0
[pixelszám]									

**8. ábra** A GLSZM számolási módszer: pixelkörnyezetek leszámolása, amelyben azonos értékű pixelek vannak.

Hasonlóképpen az előzőben említett GLRLM számoláshoz, ebben az esetben is a pixelszomszédságokat keressük, viszont nem csak egy adott irányban, hanem tetszőleges környezetben. Az ábrán a pirossal jelölt 1-es értékű pixelpár egyszer fordul elő az eredeti képmátrixban (8. ábra, bal oldali mátrix), így a jobb oldali 8x8-as GLSZM 2. sor 1. oszlopába 1-es szám kerül, míg az 1-1-1 pixel (három darab azonos pixelérték ez esetben átlósan) az eredeti képből egyszer fordul elő, így a GLSZM 3. sor 1. oszlopába egy 1-es számot kell írni (késsel jelölve). Hasonló lépéseket alkalmazva épül fel a teljes GLSZM. Az elkészült mátrixon számos új index definiálható, a leggyakoribbak a következők: 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) [8]. A pontos definíciók a *Függelék* fejezetben találhatóak (42-52).

### **3.4. Textúra analízis számolásoknál használatos szoftverek**

Ma már számos szoftveres megoldás használható textúra analízishez. Ilyen szoftverek például a MaZda [52–54]; a Matlab alapú CGITA [55]; a „GLCM- textureToo” – Java fejlesztés [56]; az ImageJ „Texture Analyzer” implementációja [57, 58, 59]; a TexRad [60]; az InterviewFusion [61]; az ABAQUS [62, 63]; és a FRAGSTAT [64]; valamint számos beépített függvény található a Matlab-ban is [65].

A MaZda egy speciális szoftver, amely lehetővé teszi a szegmentálást, a textúra analízist és a vizuális megjelenítést is. Albuquerque M. és munkatársai ezt a programot használták az agyi szürke magok textúra vizsgálatára amyotrofiás laterális sclerosis esetében. Yan L. és munkatársai a vesesejtes carcinóma elkülönítésére, továbbá Orphanidou-Vlachou E. és kutatócsoportja agyi daganatok kvantifikálására, míg MacKay JW. és kollégái a csont textúra vizsgálatánál alkalmazták a MaZda programot [66, 67, 68, 69].

A Matlab egy speciális programrendszer, amelyet mérnöki mátrix számítások univerzális elvégzésére fejlesztettek ki és emellett egy programozási nyelv is. A Matlab segítségével is történhetnek textúra analízis számolások, amelyre példa Dagiawala N. és munkatársainak kvantitatív CT textúra elemzése, továbbá Liu W. és kutató csoportja a vázizomzat hibáinak heterogenitás mérése, valamint Michoux N. és kollégái agyi MRI textúra analízise [70, 71, 72]. A CGITA Matlab környezetben alapuló szoftver, Wang HM. és munkatársai által került kifejlesztésre. Elsőként a tumor molekuláris információjának a heterogenitás vizsgálatára alkalmazták [55, 73]. Az InterviewFusion a Mediso Kft által fejlesztett multimodális orvosi képelemző szoftver, aránylag gyors és kifinomult az orvosi képek értékelésében [74], és tartalmaz számos textúra alkalmazást is. Továbbá számos kutatócsoport a textúra vizsgálatoknál saját fejlesztésű szoftvereket használ anélkül, hogy a számolások megbízhatóságát ellenőrizték vagy bemutatták volna [75-79].

### **3.5. Textúra analízis koponya MRI képeken**

A felnőtt agyi metasztatikusok a leggyakoribb intracraniális daganatok közé sorolhatóak, a tumoros betegeknek 20-40%-ban fordul elő [80-81]. Az agyi áttétek incidenciája egyre nagyobb, ami annak is köszönhető, hogy ma már érzékenyebb diagnosztikai eszközök állnak rendelkezésünkre és megbízhatóbb monitorozási rendszer van kialakulóban [82]. Az agyi

metasztázisok legnagyobb százaléka a tüdőből, emlőből származik továbbá gyakori a melanomából, gyomor, bél traktusból, illetve adenocarcinóma és vesesejtes carcinómából kiinduló elváltozás is [83]. A legtöbb tumoros elváltozás fiziológiai és morfológiai heterogenitással jellemezhető, megváltoznak a proliferatív és sejt-expressziós folyamatok is [84-85]. Az MRI képalkotás segítségével a szövet karakterizálása leggyakrabban kvalitatív méréseken alapul [86], kivéve a diffúzió súlyozott képalkotást, valamint az MRI spektroszkópia és a dinamikus kontrasztanyag méréseket. A textúra analízis az MRI képalkotásban a nyolcvanas években kezdett megjelenni először. Ettől az időtől számos tanulmány született ezen a területen is, például Lerski RA. és munkatársai, Amano Y. és kutatócsoportja, továbbá Schad LR., illetve Kjaer L. és munkatársai [5, 87, 88, 89] által. Az MRI területén, illetve a hibrid technikáknál is használatos a lokális textúra indexek meghatározása, melyek GLCM alapú számolásokon alapulnak [90-93]. A közelmúltban a TA kapcsán a különbségek feltárásában és összehasonlításában is teret hódítottak a mesterséges intelligencián alapuló számítástechnikai rendszerek [94, 95]. A textúra jellemzésében segítség lehet az ún. lokális bináris mintázatokon (LBP) való számolás is. Az LBP képek előállításánál a pixelek értékei újra számolódnak, annak függvényében, hogy milyen a szomszédos pixelek jelintenzitása a kérdéses pixelhez viszonyítva. Ha egy adott szomszédos pixel érték nagyobb vagy egyenlő, mint a centrális pixel, akkor az adott pixel 1 értéket kap, egyébként 0-t. A vizsgált pixelszomszédság lehet például 3x3, 5x5, 7x7 vagy nagyobb területű. Ezen számolások után jön létre az LBP térkép, melyen ugyanúgy, mint az eredeti képen a textúra indexek szintén meghatározhatóak. Az LBP-t először Ojala T. és munkatársai definiálták és használták [96]. Az LBP képadat kiváló mérőszáma lehet a lokális képtulajdonság leírására, de a feldolgozás alatt a kép textúrája is lényegesen változhat [97].

### **3.6. Textúra analízis FDG-PET képeken**

A PET vizsgálat során kvantitatív adatokat kapunk például a szövetek perfúziójáról, a sejtek életképességéről, illetve anyagcsere aktivitásukról. Az [18F]FDG egy cukor analóg, amelynek onkológiai felhasználási alapját a daganatsejtek fokozott glikolitikus aktivitása képezi. A PET képek textúra analízisekor a tumor jellemzők értékelése az [18F]FDG halmozási mintázaton alapul [17, 98, 99]. A PET vizsgálatok során a tumor SUV értékeinek voxel szintű textúra jellemzése a legelterjedtebb [100, 101, 102, 103]. Függetlenül attól, hogy milyen specifikus

TI-t számolunk elő-feldolgozási lépésként a diszkretizálás fontos szerepet tölt be [43]. 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 [19, 104, 105]. Általánosságban elmondható, hogy az újra-mintavételezés egy folytonos változót (például a SUV értékeket) egy diszkrét változóvá alakít át, amelynek értékkészlete véges egész számokból áll [104]. 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. Tixier F. és munkatársai a voxel értékek diszkretizálására a fix bin módszert alkalmazták PET textúra képek esetén, amit mi a továbbiakban LRR – (lesion relative resampling method) néven említünk [20]. Leijenaar RT. és munkatársai [105] a második ún. LAR (lesion absolute resampling) módszert vezették be, míg Orhac F. és munkatársai azt javasolták, hogy rögzített fix bin szélességet használjanak úgy, hogy a SUV érték jelentése a régiókban megmaradjon a kvantálás után is. Ez a módszer az ún. AR (absolute resampling) diszkretizálás [106]. A közelmúltban azonban azt is kimutatták, hogy a különböző diszkretizációs módszerek nagy hatással lehetnek a kiszámított textúra paraméterek értékére és reprodukálhatóságára, illetve jelentősen befolyásolhatják a TI-k korrelatív kapcsolatát például a SUVmax-ra és a lézió térfogatra vonatkozóan [107, 108, 109]. Az eredmények azonban ellentmondásosak, továbbá Shen WC. és munkatársai által közölt publikációban azt sem határozták meg egyértelműen, hogy mely diszkretizációs módszereket alkalmazták [109].

#### 4. Célkitűzés

A textúra elemzés szerepe és jelentősége egyre nagyobb az orvosi képalkotás során a vizsgálatok kiértékelésében és a leletezésben, valamint a lehetséges prognosztikai szerepük miatt. A textúra indexek használata kapcsán azonban számos koncepcionális és technikai probléma aktív analízise folyik még az irodalomban, ezért ehhez csatlakozva a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul a doktori munkában:

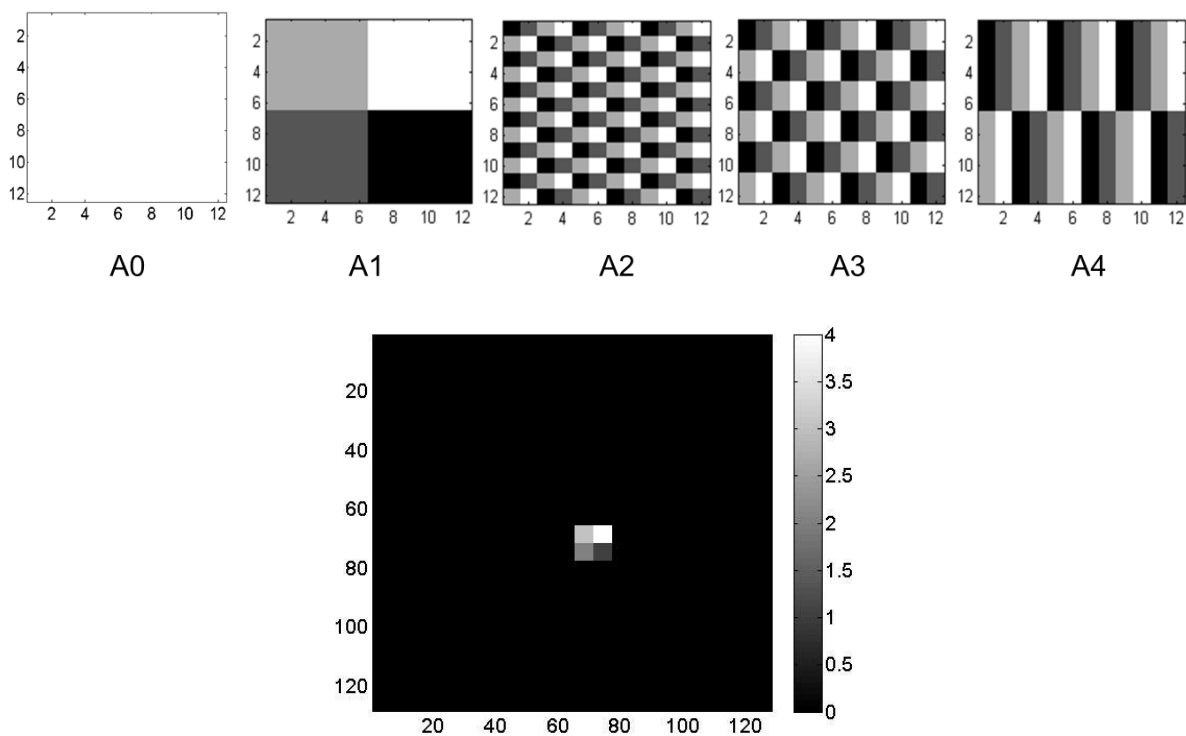
1. Nem pontosan dokumentált és ismert, hogy a különböző fejlesztők által készített textúra analízisre alkalmas programokban az egyes heterogenitás indexek számolása mennyire megegyező módon történik. Teljesen azonos képek esetén, vajon mennyire függenek a számolt TI-k a felhasznált programoktól, illetve a szegmentált területek tartalmától. 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 MRI 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 újra-mintavételezési módszert (LRR, LAR és AR) terveztük elemezni, mind a globális, lokális és regionális textúra leírók tekintetében.

## 5. Anyagok és Módszerek

### 5.1. Heterogenitási indexek megbízhatóságának vizsgálata

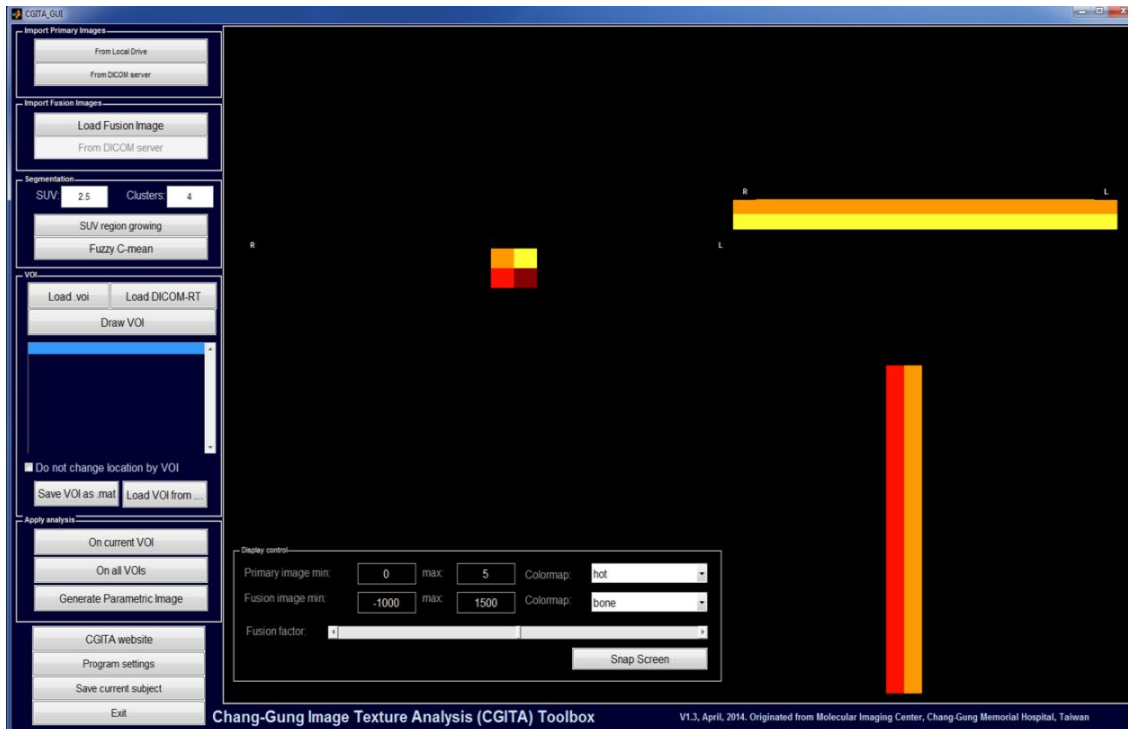
#### 5.1.1. Textúra analízáló szoftverek és a felhasznált szintetikus képek

Elsőként öt szintetikus képet hoztunk létre Chicklore S. és munkatársai cikke alapján [17]. Az említett kutatócsoport 10\*10-es mátrixot használt, azonban mi ezt 12\*12 pixelméretre növeltük, hogy ezt az elemi képet tetszőlegesen periodikusan bővíteni lehessen, melyet ezután egy 128\*128-as mátrixba ágyaztunk be és DICOM képpé konvertáltuk. Az A0-A4 mátrixok a 9. ábra felső részében, míg az A1 mátrixot tartalmazó DICOM kép az ábra alsó részében látható. Az A0 mátrix egy elemi konstans kép volt, 100-as pixelintenzitás értékkel. Továbbiakban a DICOM képből kiszegmentált 12\*12-es méretű ROI-kat fogjuk A0-A4 mátrixoknak nevezni.

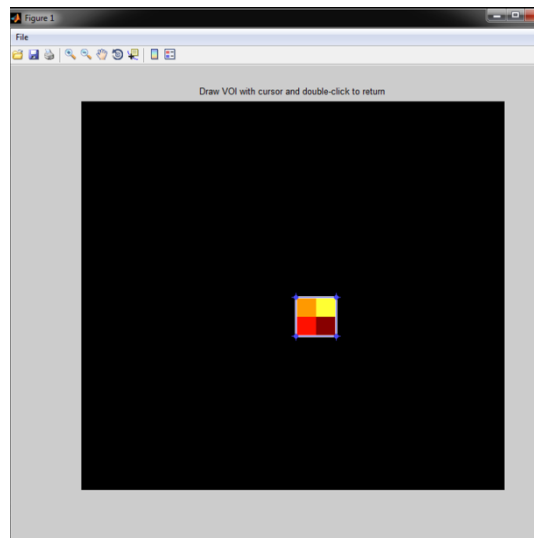


**9. ábra** Az A0–A4 12\*12-es mátrixok képei szerepelnek az ábra felső részében. Az ábra alsó eleme mutatja az A1 mátrixot egy 128\*128-as méretű nulla értékű háttér környezetben, amit DICOM formátumba konvertáltunk. A szürke színskálán látható, hogy a háttér 0, a mátrix pedig 1, 2, 3 és 4 pixelértékű.

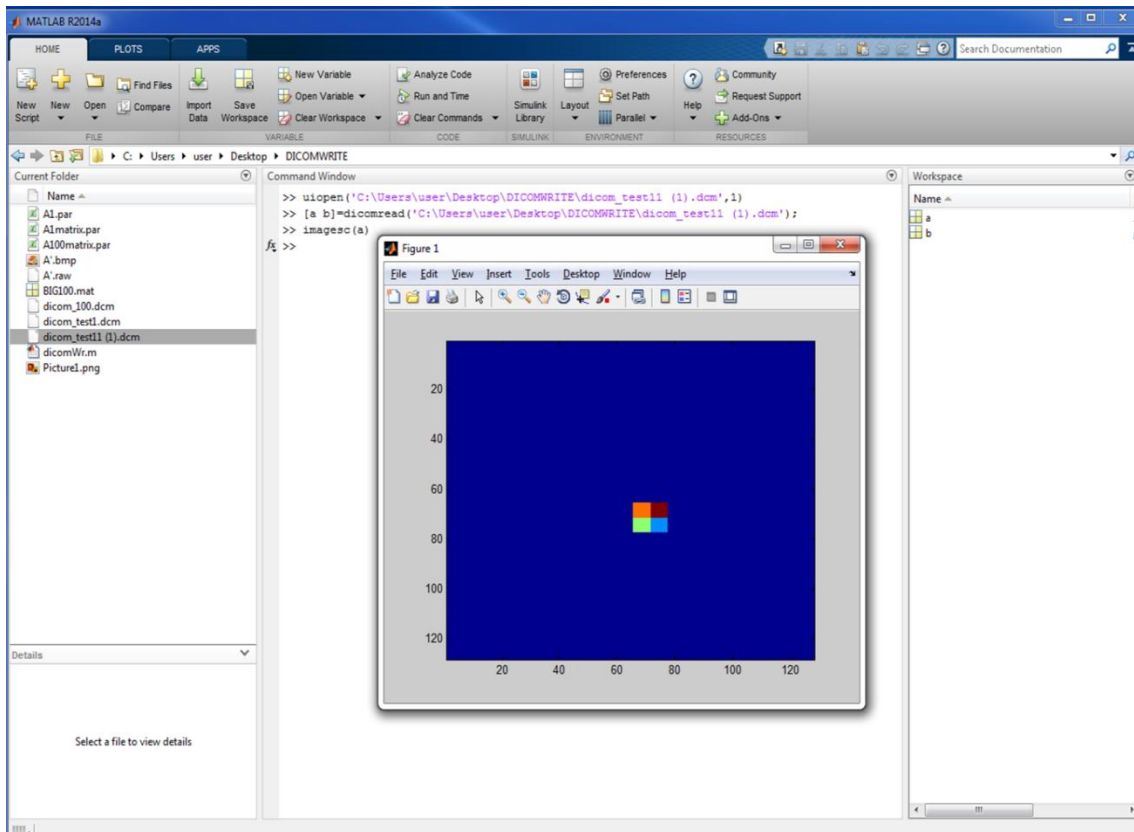
Először kiszámítottuk a globális (hisztogram-alapú) és a lokális (co-occurrence mátrix alapú) heterogenitás indexeket az A0, A1, A2, A3 és A4 mátrixok esetén a négy szoftverben (Matlab, MaZda, CGITA, InterviewFusion), melyet összehasonlítottunk a kézi (manuális) számításokkal. A heterogenitás indexeket a szegmentált mátrixokon számoltuk. A 12\*12 régiókat a DICOM 128\*128-as képekből szegmentációs algoritmussal emeltük ki. A globális leírók hisztogram-alapú értékek, amelyek magukban foglalják a maximális (max), minimális (min), átlag, szórás (SD), ferdeség (skewness), csúcsossága (kurtosis) és az SD/átlag indexeket. Az egyes definíciók képletei a *Függelékben* (12-17) találhatóak. A lokális leírókat a co-occurrence mátrix alapján számoltuk (COM), nevezetesen: contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy. A COM számolásánál ún. 8 és 64-es bin érték melletti LRR diszkrétizációs módszert használtunk általában 2 kitüntetett irányban, 0° és 90°-ban. A kézi (manuális) számolást vettük "gold standard" módszernek. A rendelkezésre álló szoftverekben a COM mátrixot a CGITA estében horizontális és vertikális (0 °és 90°) irányban (10 a-b. ábra), az InterviewFusion-ban pedig 13 különböző irány alapján lehetett meghatározni. A Matlab-ban a *graycomatrix* és a *graycoprops* beépített függvényeket használtuk, az irányt és a távolságot a felhasználó által lehet meghatározni, esetünkben a választott irányok 0° és 90°, a távolság pedig  $d=1$  volt. A MaZda-ban 4 különböző irányban való számolás lehetséges:  $(d, 0)$ ,  $(0, d)$ ,  $(d, d)$ ,  $(d, -d)$ , ahol a  $d$  pixelpár távolság 1, 2, 3, 4, és 5 értékeket vehet fel. A 10-12. ábrákon a szegmentált szintetikus kép régiója látható az egyes programokban megjelenítve.



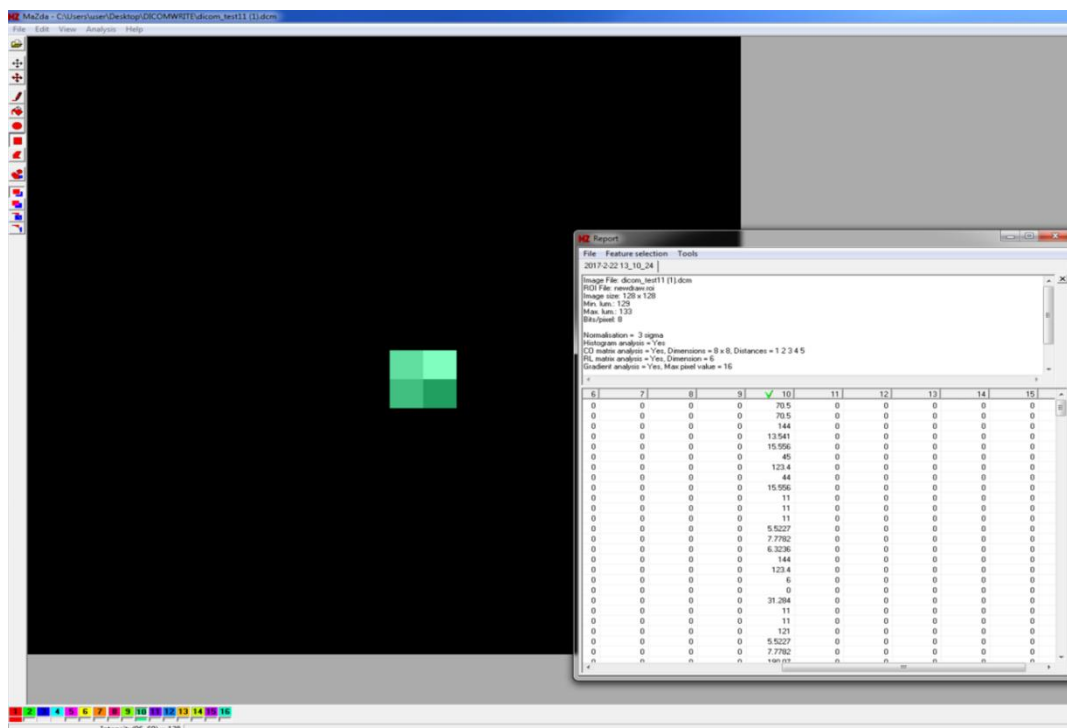
**10 a. ábra** CGITA szoftverben az A1 mátrix-ot tartalmazó 128\*128-as DICOM kép 3 irányú megjelenítése.



**10 b. ábra.** CGITA programban a DICOM képből kiszegmentált A1 mátrix ROI-ja.



11. ábra Matlab-ban a 128\*128-as A1 mátrix-ot tartalmazó DICOM kép megjelenítése.



12. ábra MaZda programban kiszegmentált (zöld maszk) A1 mátrix (12\*12-es mátrix méret) megjelenítése és a textúra számolás eredményét tartalmazó felület.

### 5.1.2. Heterogenitás számolás azonos megjelenésű képeken

A bevezetőben már említett Sixtus-kápolna freskó (Michelangelo Buonarroti: Ádám teremtése) és egy agyi szövettani kép textúra analízis összehasonlítását végeztük el (4a. és 4b. ábra) [110]. Míg a képek alakja és megjelenése rendkívül hasonló, a tényleges mintázat és textúra értékek különbözőek lehetnek. A képek pontosabb összehasonlításánál törekedtünk arra, hogy mindkét kép pixelmérete azonos legyen (418\*559), illetve a kiszegmentált agyforma is hasonló alakot öltjön (4. ábra). 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  $N_g$  bin értéket terveztünk használni a TI számolásoknál, akkor a ROI területét  $N_g-1$  bin érték szerint mintavételeztük újra. Ezután a ROI-n kívüli képmátrix pixelértékeit (a háttér értékei) 0 értékkel töltöttük fel, ami biztosan nem szerepel a ROI belüli  $1 \dots N_g-1$  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. Ez a módszer hasonló, mint amit Li Z. és munkatársai leírtak [111]. A COM alapú textúra analízis számolást a Matlab szoftverben végeztük Uppuluri A. *GLCM-feature.m* Matlab függvény segítségével [112]. Ezek segítségével 22 COM textúra indexet számoltunk, mégpedig a következőket: autokorreláció (autoc), contrast (contr), correlacio\_m (corrm), correlacio\_p (corrp), klaszter kiemelés (cluster prominence - cprom), klaszter árnyékolás - (cluster shade - cshad), dissimilarity (dissi), energy (energy), entropy (entro), homogeneity\_m (homom), homogeneity\_p (homop), maximális valószínűség (maxpr), négyzetes összeg (sum of squares - sosvh), átlag összeg (sum average - savgh), variancia összeg (sum variance - svarh), entropia összeg (senth), variancia különbség (dvarh), entropia különbség (denth), informatív mérés correlation1 (inf1h), informatív mérés correlation2 (inf2h), inverse normalizált különbség (indnc), and inverse normalizált momentum (indmnc). A zárójelben az implementált Matlab függvények elnevezései látható, az egyes definíciók képletei pedig a *Függelékben* (18-30)

találhatóak meg. A fenti indexek részletes meghatározása a következő hivatkozásokban olvasható, mint ahogyan Soul L. és munkatársai definiálták [113, 114]. Továbbá azt is elemeztük, hogy a contrast, correlation, energy, homogeneity, dissimilarity és entropy indexek hogyan függenek a LRR diszkretizáció bin értékétől (8, 16, 32, ... 1024).

## **5.2. Textúra analízis vizsgálat tüdőből és emlőből származó metasztázisok esetén**

Kollaborációs munka során a Valenciái Egyetemi (Center for Biomaterials and Tissue Engineering Universitat Politècnica de València) kollégák együttműködésével retrospektív adatok feldolgozása történt meg, 26 tüdőből és 32 emlőből származó agyi metasztázis felhasználásával (a betegek írásos beleegyezése után, a vizsgálatok 2014. szeptembertől és 2015. június között történtek).

Az agyi metasztázisok esetén 1.5 T MRI vizsgálat készült többcsatornás phased array tekercs használatával (Magnetom Symphony; Siemens Healthcare, Erlangen, Németország). Az MRI protokoll tartalmazta a T1 súlyozott natív és gadoliniumos posztkontrasztos axiális, valamint T2 súlyozott axiális FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) képeket. A kontrasztos MRI felvételek esetén (0,1 mmol / kg, MultiHance) 6 perces késéssel történt a mintavételezés a következő paraméterekkel: szeletvastagság = 1.5 mm, pixelméret = 1.3 \* 1.3 mm<sup>2</sup>, képméret = 512 \* 512.

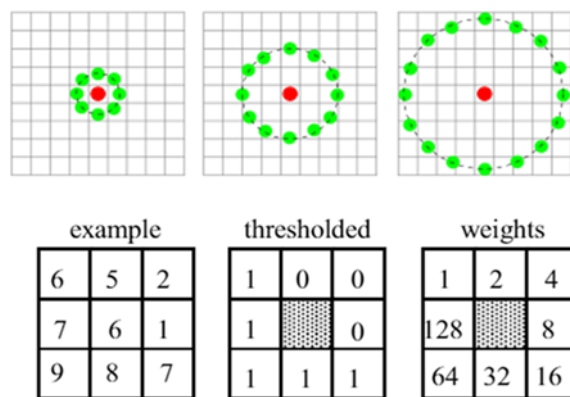
### **5.2.1. 2D textúra analízis MRI képeken**

Összesen 58 db agyi metasztázissal dolgoztunk, amelynek során 846 szeleten végeztünk manuális szegmentálást a Creaseg (<https://www.creatis.insa-lyon.fr/site7/fr>) program segítségével. Méretük szerint a tumorokat 4 nagy csoportba soroltuk: 0-1935, 1936-3845, 3846-7700 és 7701-11 540 mm<sup>2</sup>. 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<sub>min</sub>-1 értékre állítottuk be, az 5.1.2 fejezetben leírtaknak megfelelően. A heterogenitás jellemzésére a következő hisztogram alapú értékeket számoltuk: minimum, maximum, átlag,

szórás, szórás/átlag és medián, a co-occurrence mátrix alapján 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 az irányoknak 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 posztkontraszt T1, mind az ún. LBP képeken is elvégeztük.

### 5.2.2. 2D textúra analízis LBP képeken

Az LBP egy speciális kép transzformáció, amelynek során az eredeti kép minden egyes pixelértéke a környező szomszédos pixelek függvényében új értéket kap. Számos képsimító (image filtering) algoritmus is hasonló értékkeszletet használ, azonban - ahogy az mindjárt látható lesz -, az LBP nem tekinthető simító eljárásnak, hanem inkább a kép textúrájáról hordoz információt. 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 tartalmazznak 1 vagy 0 elemet, hogy az eredeti mátrixban a pixelértékek nagyobbak ( $\geq$ ) vagy kisebbek-e, mint a centrális elem (13. ábra, thresholded matrix). A súly-mátrix elemei általában a 2 növekvő hatványait tartalmazzák a bal felső elemtől kiindulva az órajárásának megfelelő irányban haladva (13. ábra, 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 [115]. Az LBP számolás általánosítható 3\*3-nál nagyobb pixelkörnyezetre is, ilyenkor a környezet ( $r$ ) sugarát, és az adott sugárhoz tartozó körterületen levő felhasznált pixelek számát ( $p$ ) kell megadni. Ezen paraméterekkel az általunk végzett LBP adatok a következők voltak:  $p = 8$  és  $r = 1$ .



**13. ábra** LBP map számítása. A felső mátrix sor esetén látható a lehetséges LBP számolás környezete 3\*3, 5\*5 és 9\*9-es méretű mátrixoknál. A kép alsó részén a 3\*3-as pixelkörnyezetben való LBP számolás látható. A centrális pixel értékéhez mérten a környező pixelek 1 vagy 0 értéket kapnak a fent említett szabály szerint.

A keresett pixel értéke bináris formában 11110001 =  $1 \times 128 + 1 \times 64 + 1 \times 32 + 1 \times 16 + 0 \times 8 + 0 \times 4 + 0 \times 2 + 1 \times 2^0$ , és a kapott decimális pixelérték 241.

### 5.2.3. 3D textúra analízis MRI és LBP képeken

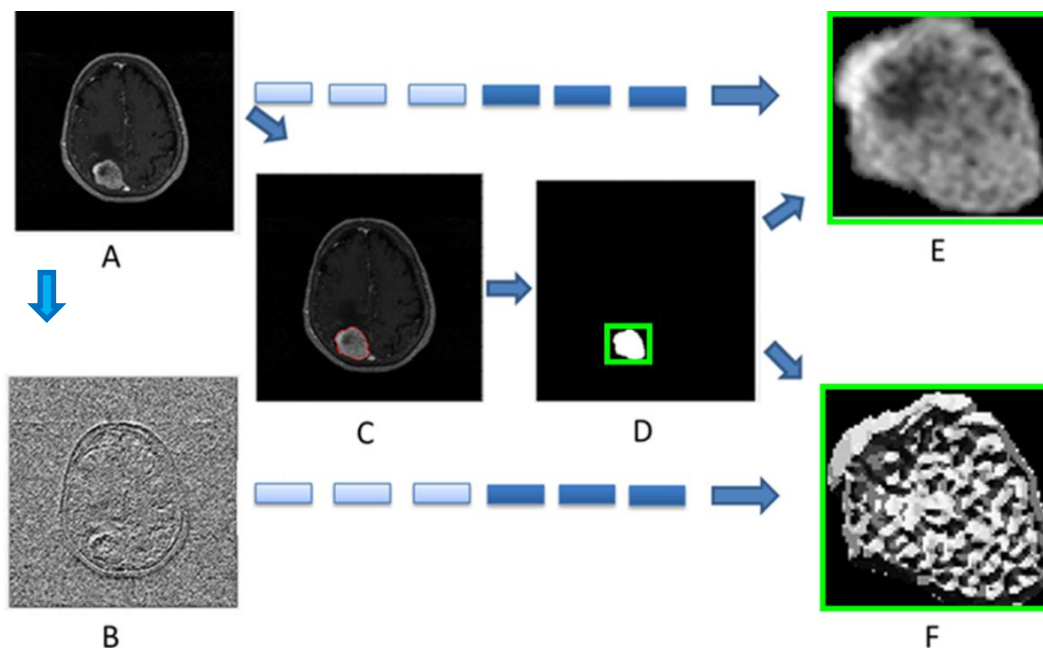
A 2D képekből kapott textúra indexekből - súlyozott 3D adatokat számoltunk, ahol a súlyozás a 2D szeleteken a ROI pixelszámának megfelelően történt. Valamint valós 3D számolások is történtek a Matlab *cooc3d.m* függvénnyel, 13 számolási irányban, [<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/19058-cooc3d>], illetve 64 bin érték melletti diszkretizáció használatával. A tumoron kívüli háttérrel itt is elimináltuk, a kapott 3D mátrix mérete ez esetben 63\*63\*63-as lett. A számolások az MRI T1 kontrasztos és az LBP képeken is megtörténtek.

### 5.2.4. Statisztikai elemzés

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 indexeknél Mann-Whitney U tesztet végeztünk. Az elemzés során a Bonferroni korrekciót is alkalmaztuk, ahol a

küszöbérték  $p < 0.004$  ( $P=1 - (0.95)^{12/1}$  (a 12 index esetén) volt. Az egyes TI diagnosztikai teljesítményének értékeléséhez ROC elemzést használtuk.

A hisztogram alapú (átlag, szórás, medián) és COM alapú (contrast, correlation, energy, entropy és homogeneity) indexeken külön-külön diszkriminancia-analízist (DFA) is végeztünk. A DFA körülményeit F-teszttel (csoport-csoport egyenlőség) és Box teszttel is (egyenértékű kovariancia mátrixok) ellenőriztük. A statisztikai számításokat SPSS-ben végeztük (verzió 22, IBM, Somers, NY). A képfeldolgozás lépéseit a következő összefoglaló 14. ábra szemlélteti.



**14. ábra** A képfeldolgozás folyamata: A – MRI T1 kontrasztos kép, B – LBP kép, C – az MRI T1 kontrasztos képen való szegmentálás, D – a kiszegmentált bináris maszk, E – MRI T1 kontrasztos képen a maszk alatti terület, F – LBP képen a maszk alatti terület.

### 5.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata

Ebben a munkában 58 beteg (35 férfi, 23 nő) tüdő tumoros PET/CT képanyagával dolgoztunk. A vizsgálatok Philips Gemini TF 64 készüléken történtek, amelynek során a betegek átlagosan  $325 \pm 73 \text{ MBq}$   $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ -t kaptak. A képrekonstrukciókat az alapértelmezett BLOB-OS-TF 3D OSEM iteratív TOF (time of flight) technikával végeztük, melynek eredményeképpen  $144 \times 144$ -es képeket kaptunk,  $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ -es voxel mérettel. A 63 tumoros

elváltozás szegmentálása manuálisan történt a Carimas [<http://turkupetcentre.fi/carimas>] szoftverrel, nukleáris medicina szakorvos segítségével. A 25 ml alatti elváltozásokat a manuális szegmentálás szempontjából nem vettük figyelembe [21, 102, 116].

### 5.3.1. A diszkretizáció módszere PET képeken

Három az irodalomban gyakran alkalmazott diszkretizációs módszert vizsgáltunk. Az 1. módszer az LRR volt, ami a következőképpen számolható:

$$I_{LRR}(i) = \begin{cases} 1 & SUV(i) = SUVmin \\ \left\lceil Dx \frac{SUV(i) - SUV(min)}{SUVmax - SUVmin} \right\rceil & otherwise \end{cases} \quad (9)$$

ahol  $SUV(i)$  a lézió  $i$ -edik voxelének  $SUV$  értéke,  $D$  az előre meghatározott bin érték,  $SUVmin$  és  $SUVmax$  értéke pedig a minimális és maximális  $SUV$  értéket jelöli [101]. A 9-11 egyenletekben a „ $\lceil$ ” szögletes zárójel az ún. *ceil*, vagy más néven a felfelé kerekítés műveletét jelentik. A képletből látható, hogy az  $I_{LRR(i)}$  értékészlete az  $[1, D]$  intervallumban van. 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 2. módszer a LAR, amit Leijenaar RT. és munkatársai vezettek be 2015-ben a következő matematikai képlettel [105]:

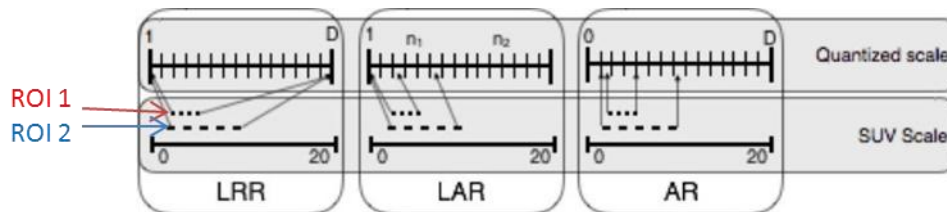
$$I_{LAR} = \left\lceil \frac{SUV(i)}{B} \right\rceil - \left\lceil \frac{SUVmin}{B} \right\rceil + 1 \quad (10)$$

ahol  $B$  az ún. bin szélességet jelöli. Vizsgálatainkban a  $B$  értékei a 0.05 többszörösei voltak a  $[0.05, 1]$  intervallumból, tehát összesen 20 különböző elem. A LAR esetében a bin érték a  $D = \lceil (SUVmax - SUVmin) / B \rceil$  összefüggéssel számolható, tehát bár a  $D$  értéke lézióról-lézióra változik, azonban az új skála már részben megőrzi az eredeti biológiai tartalmat.

A 3. módszer az AR, amelyet 2015-ben javasoltak először Orlhac F. és munkatársai [106]:

$$I_{AR} = \left\lceil Dx \frac{SUV(i)}{20} \right\rceil \quad (11)$$

ahol a  $D$  egy fix bin értéket jelöl. A  $D$  esetünkben a 20-tól a 400-ig terjedő egész számok voltak, hogy az ennek megfelelő bin szélesség ( $B=20/D$ ) megegyezzen a LAR módszernél definiált  $B$  értékekkel. A (11) képletnél nem a SUVmin vagy SUVmax értékek figyelembevételével skálázunk, így az új értékek az  $[1, \text{ceil}(SUV_{\max}/B)]$  intervallumon belül lesznek, megőrizve az eredeti SUV értékek biológiai tartalmát. A 15. ábra szemlélteti a 3 módszert, illetve a koncepcionális különbségeket.



**15. ábra** Az LRR, LAR, AR módszerek.

Az LRR módszernél látható, hogy minden egyes régió esetén a minimum és a maximum érték azonos lesz a ROI-k esetében, azonban figyelmen kívül hagyja az eredeti SUV értékek tartományát. A LAR módszer nem méretezi át a tartományt, hanem minden egyes ROI minimumát egységes értékre állítja, s ehhez mérten tolódik minden egyes régió tartománya. Az AR módszer a 0-D skálán belül megőrzi az eredeti SUV értékviszonyokat.

### 5.3.1.1. A textúra analízis lépései [18F]FDG-PET képek esetében

Textúra analízist végeztünk a diszkretizációs módszerek után a következő Matlab alkalmazások segítségével a GLCM, GLSZM és a GLRLM esetén: Matlab script 1-3 (lásd irodalomjegyzék). A GLCM számolásnál - öt már korábban hasznosnak talált indexre fókuszáltunk, mint contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy. A GLSZM és GLRLM módszereknél 11 - 11 (a bevezető 3.3.3.1-2 részben már definiált) indexet számoltunk ki. Míg az LRR módszer esetében a bin értékek ( $D$ ) 16, 32, 64, 128, 256 voltak, addig a LAR esetében a bin szélességet ( $B$ ) az  $[0.05, 1]$  tartományból választottuk, 0.05 lépésben. Az AR módszer esetén a bin értéket ( $D$ ) a 20 és 400 közötti tartományban)

változtattuk annak megfelelően, hogy ugyanazt a bin szélességet használhassuk, mint a LAR módszernél.

### **5.3.1.2. ROI szegmentálás PET képeken**

A tüdő léziók három különböző módszerrel lettek szegmentálva. Az első módszer a korábban már említett manuális szegmentálás volt, a két további pedig gyakran használt ún. küszöbalapú módszer volt [117]. 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. E két utóbbi szegmentálásra SUV<sub>2,5</sub> és 40%\_SUV<sub>max</sub> rövidítéssel fogunk hivatkozni a későbbiekben. A küszöb alapú szegmentálásnál minden VOI térfogat feldolgozásra került, azaz itt nem zártuk ki a 25 ml-nél kisebb léziókat.

## 6. Eredmények

### 6.1. Textúra analízáló szoftverek összehasonlítása szintetikus képek segítségével

Célkitűzésünk első pontja alapján a heterogenitási indexek 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 mátrix mely homogén volt, csak összehasonlítási standardnak tekintettük. Az A2-A4 inhomogén mátrixok szerkezete olyan volt, hogy vízszintes irányban számolva a lokális (GLCM alapú) indexeknek egyformának kellett lenniük [17]. Az egyes programokkal számolt globális indexek (mint a maximum, minimum, átlag, szórás, ferdeség, csúcosság és szórás/átlag) az 1. és 2. táblázatban láthatóak, a manuálisan elvégzett számolásokkal együtt.

	Matlab	Mazda	IWFUSION	CGITA	Manual
Mean	100	100	100	100	100
Min	100	100	100	100	100
Max	100	100	100	100	100
SD	nem értelmezhető				
Skewness	nem értelmezhető				
Kurtosis	nem értelmezhető				
SD/Mean	nem értelmezhető				

#### 1. táblázat Globális textúra indexek A0 mátrix esetén.

Az üres cellában lévő indexek nem számolhatóak homogén képek esetén.

A1,A2,A3,A4	Matlab	Mazda	IWFUSION	CGITA	Manual
Mean	2.500	2.500	2.500	2.500	2.500
Min	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
Max	4.000	4.000	4.000	4.000	4.000
SD	1.122	1.118	1.120	1.118	1.120
Skewness	0.000	0.000	n.a.	0.000	0.000
Kurtosis	1.640	-1.360	-1.360	1.640	-1.360
SD/Mean	0.449	n.a.	n.a.	0.447	0.448

#### 2. táblázat Globális textúra indexek A1- A4 mátrixok esetén. A Mazda és az IWFUSION programok nem számolták külön azokat az indexeket, ahol az "n.a." (not appropriate) adat szerepel.

Ahogy látható 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 továbbiakban minden eredmény a manuális módszerrel számolt adatokhoz viszonyított %-os különbségben értendő. A lokális leírók (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 Matlab és MaZda alkalmazásakor a [0 1] és az [1 0] irányban is megtörténtek a számolások (3-10. táblázatok)

A1 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	Mazda [10]	Mazda [01]	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	0.364	2.636	0.091	0.455	2.200	0.364	2.630
Correlation	0.977	0.831	0.964	0.818	0.848	0.977	0.831
Energy	0.211	0.211	0.208	0.208	0.190	0.211	0.211
Homogeneity	0.939	0.926	n.a.	n.a.	0.901	0.939	0.913
Dissimilarity	0.182	0.455	n.a.	n.a.	0.467	0.182	0.455
Entropy	2.349	2.349	n.a.	n.a.	1.871	2.348	2.348

**3. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A1 mátrix és D=8 diszkretizálás esetén.

A táblázatok cellái szürke háttérszínnel vannak jelölve, ha a manuális és a szoftverrel számított érték különbsége nagyobb mint 2%.

A1 Image	Matlab[01]	Matlab[10]	IWFUSION	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	40.091	200.455	174.310	176.400	40.090	200.450
Correlation	0.966	0.830	0.842	0.840	0.966	0.830
Energy	0.211	0.211	n.a.	0.190	0.211	0.211
Homogeneity	0.913	0.912	0.875	0.872	0.910	0.910
Dissimilarity	1.909	3.818	n.a.	4.200	1.909	3.818
Entropy	2.349	2.349	1.880	1.872	2.348	2.348

**4. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A1 mátrix és D=64 diszkretizálás esetén.

A2 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	MaZda [10]	MaZda[ 01]	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	15.364	25.000	2.818	4.000	17.760	15.364	25.000
Correlation	-0.059	-0.724	-0.127	-0.600	-0.225	-0.059	-0.724
Energy	0.252	0.250	0.126	0.250	0.076	0.252	0.250
Homogeneity	0.267	0.167	n.a.	n.a.	0.311	0.267	0.167
Dissimilarity	3.364	5.000	n.a.	n.a.	3.680	3.364	5.000
Entropy	1.994	2.000	n.a.	n.a.	2.666	1.994	2.000

**5. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A2 mátrix és D=8 diszkretizálás esetén.

A2 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	IWFUSION	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	1242.800	1764.000	1455.470	1323.000	1242.800	1764.000
Correlation	-0.126	-0.600	-0.320	-0.200	-0.126	-0.600
Energy	0.252	0.250	n.a.	0.076	0.252	0.250
Homogeneity	0.039	0.023	0.034	0.147	0.038	0.023
Dissimilarity	30.546	42.000	n.a.	31.920	30.545	42.000
Entropy	1.994	2.000	2.470	2.666	1.994	2.000

**6. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A2 mátrix és D=64 diszkretizálás esetén.

A3 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	MaZda [10]	MaZda [01]	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	15.364	11.364	2.810	1.818	13.364	15.364	11.364
Correlation	-0.059	0.216	-0.127	0.273	0.078	-0.059	0.216
Energy	0.252	0.126	0.126	0.126	0.063	0.252	0.126
Homogeneity	0.267	0.621	n.a.	n.a.	0.444	0.267	0.621
Dissimilarity	3.364	2.273	n.a.	n.a.	2.818	3.364	2.273
Entropy	1.994	2.994	n.a.	n.a.	2.768	1.994	2.994

**7. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A3 mátrix és D=8 diszkretizálás esetén.

A3 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	IWFUSION	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	1242.800	801.800	1162.640	1022.318	1242.800	801.800
Correlation	-0.126	0.273	-0.055	0.073	-0.126	0.273
Energy	0.252	0.126	n.a.	0.063	0.252	0.126
Homogeneity	0.039	0.556	0.173	0.297	0.038	0.556
Dissimilarity	30.546	19.090	n.a.	24.818	30.545	19.090
Entropy	1.994	2.994	2.650	2.768	1.994	2.994

**8. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A3 mátrix és D=64 diszkretizálás esetén.

A4 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	MaZda [10]	MaZda [01]	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	15.364	2.273	2.818	0.363	9.700	15.364	2.270
Correlation	-0.059	0.843	-0.127	0.854	0.331	-0.059	0.843
Energy	0.252	0.209	0.126	0.209	0.079	0.252	0.209
Homogeneity	0.267	0.924	n.a.	n.a.	0.555	0.267	0.924
Dissimilarity	3.364	0.455	n.a.	n.a.	2.100	3.364	0.455
Entropy	1.994	2.440	n.a.	n.a.	2.610	1.994	2.440

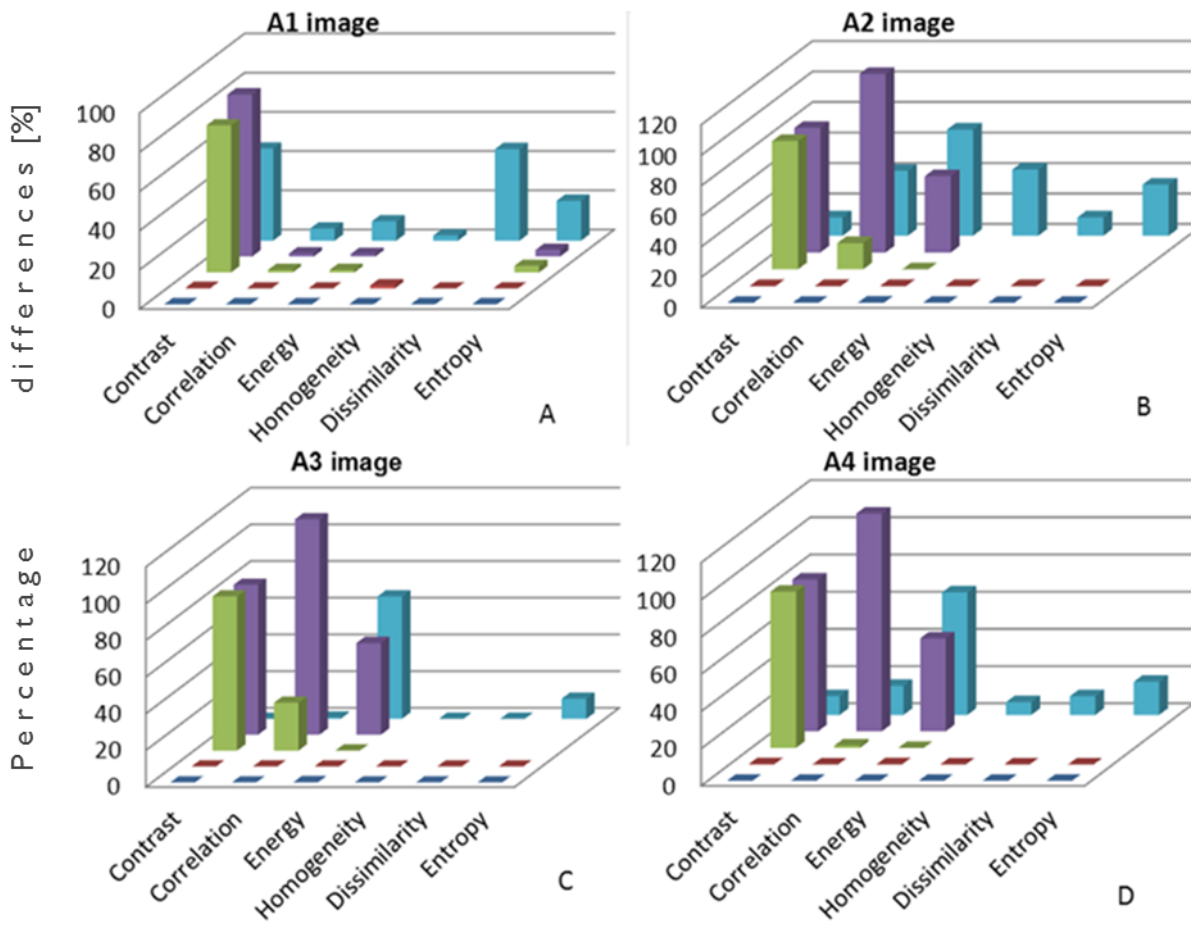
**9. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A4 mátrix és D=8 diszkretizálás esetén.

A4 Image	Matlab [01]	Matlab [10]	IWFUSION	CGITA	Manual [01]	Manual [10]
Contrast	1242.800	160.360	967.410	771.750	1242.800	160.360
Correlation	-0.126	0.855	0.123	0.300	-0.126	0.855
Energy	0.252	0.209	n.a.	0.079	0.252	0.209
Homogeneity	0.039	0.911	0.266	0.422	0.039	0.911
Dissimilarity	30.546	3.818	n.a.	18.900	30.545	3.818
Entropy	1.994	2.440	2.550	2.610	1.994	2.439

**10. táblázat** Lokális heterogenitás indexek az A4 mátrix és D=64 diszkretizálás esetén.

A táblázatos bemutatás mellett a %-os különbségek abszolút értékét (a könnyebb szemléltetést segítve) ábrákon is prezentáltuk. A D=8 diszkretizálásnál (16. ábra) a legnagyobb százalékos eltérést a MaZda-val (mindkét irányban) és a CGITA-val számolt heterogenitási indexek adták. Az A1 mátrix esetében a contrast értékei a MaZda-nál (mindkét irányban) 75-82%, a CGITA esetén pedig ~ 47%-os eltérést mutattak. Az A2, A3 és A4 mátrixok heterogenitási indexeinél a correlation szintén mindkét szoftverben jelentősen különbözött a manuálisan

kapott eredményektől. Az energy index a MaZda-nál [1 0] irányban ~50% és a CGITA-ban közel 70%-os különbséget eredményezett. MaZda-ban a homogeneity és dissimilarity indexek nem voltak számolhatóak. A Matlab-nál (mindkét irányra vonatkozóan) a manuális számolásokkal összehasonlítva a százalékos különbség maximum 0.5 %-os eltérést mutatott. A D=8-as diszkretizálás az InterviewFusion szoftverben nem volt kivitelezhető, mivel csak a D=64-es opció van implementálva a programba.



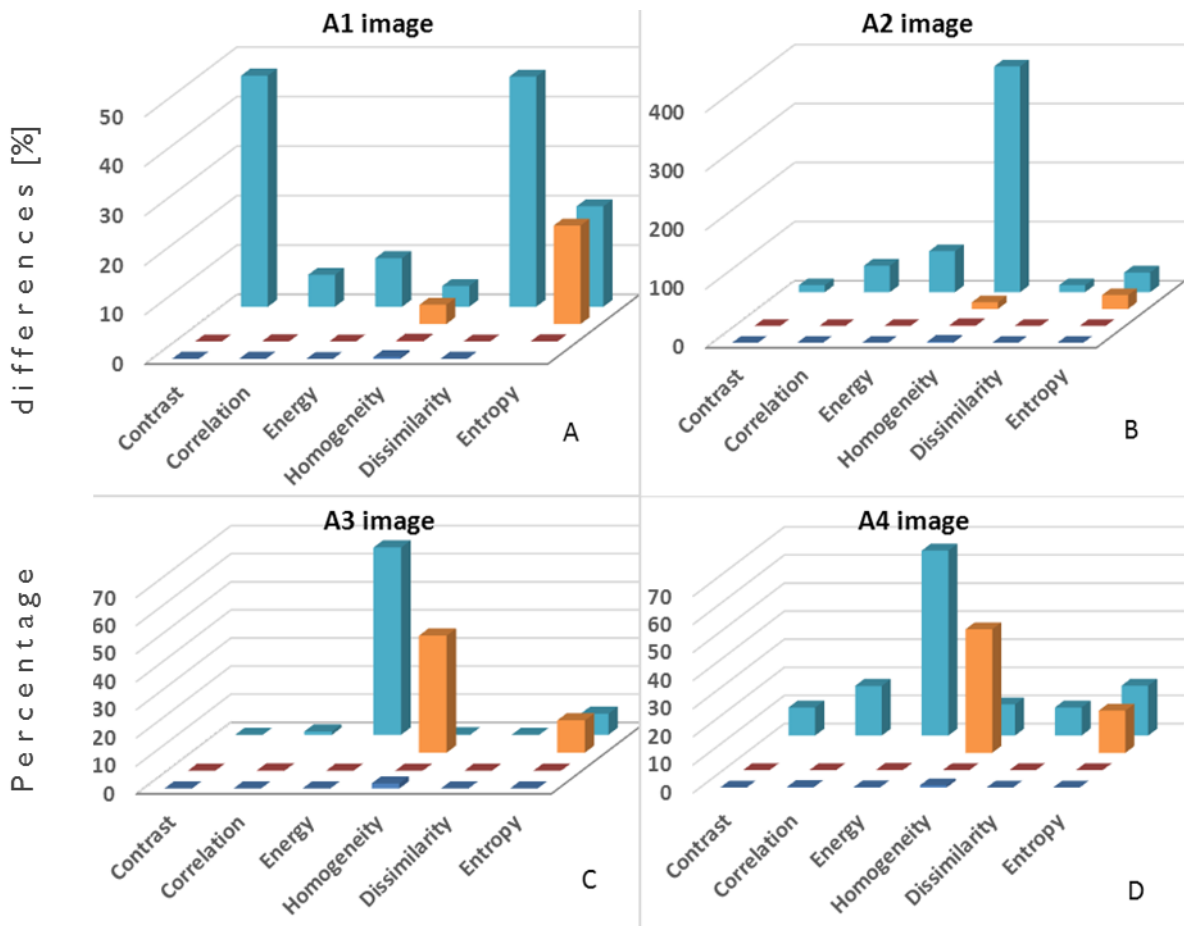
**16. ábra** Százalékos különbségek a D=8 diszkretizálás esetén a manuálisan és szoftverekben számolt textúra indexek összehasonlításánál a 4 szintetikus kép esetén (A1-A4).



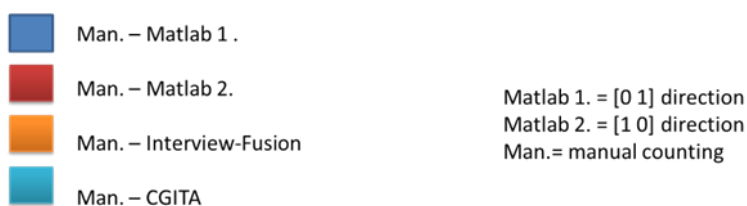
Matlab 1. = [0 1] direction  
 Matlab 2. = [1 0] direction  
 MaZda 1. = [0 1] direction  
 MaZda 2. = [1 0] direction  
 Man.= manual counting

A D=64-es újra-mintavételezéssel (17. ábra) kapott, az InterviewFusion-ban számolt heterogenitási indexek közül a homogeneity (5-45%) és az entropy (10-20%-os eltéréssel) minden képmátrix esetében eltérést mutatott. A CGITA számolásnál az A1 mátrixnál a contrast és a dissimilarity 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 (mindkét irányra vonatkozóan) program használata során a különbség maximum 2 %-os eltérést mutatott. A 64-es pixelérték-skálás diszkretizálás MaZda esetén nem volt kivitelezhető, mivel a diszkretizálásnál a program csak 8-as mátrixméretet engedélyez, továbbá az InterviewFusion szoftverben a contrast, correlation, energy és dissimilarity számolására nincs lehetőség, az eddig beépített modulok alapján.

Összességében elmondható, hogy a globális leírók közel azonos (a manuálishoz képest kevesebb mint 1%-os) eredményt mutattak mind a 4 szoftverben, ami jól megfelel a képek eredeti konstrukciójának. A lokális leírók esetén a legpontosabb textúra index eredményeket a Matlab-ban számolt értékek mutatták. További tény, hogy az A2, A3, A4 mátrixok számolásánál a lokális indexek vízszintes irányban azonos értéket eredményeztek mind a Matlab, mind a MaZda, illetve a manuális módszer esetén, ami ismét összhangban van a mátrixok definíciójával [118].

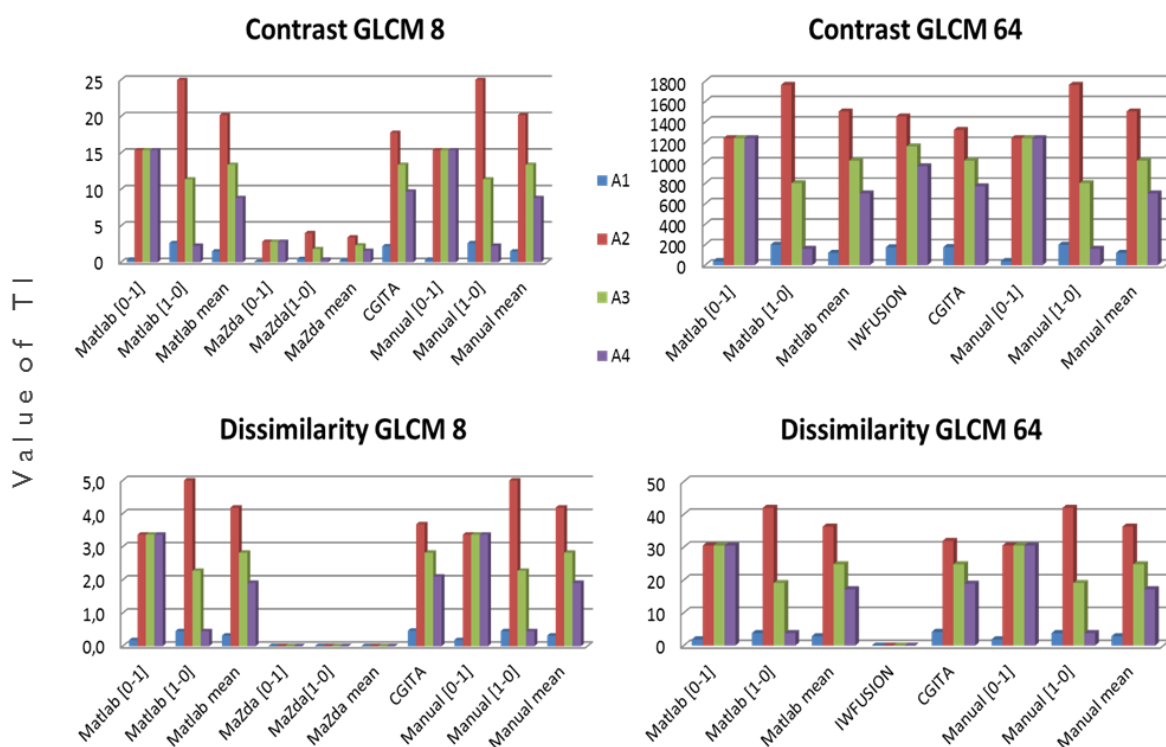


17. ábra Százalékos különbségek a  $D=64$  diszkretizálás esetén a manuálisan és szoftverekben számolt textúra indexek összehasonlításánál a 4 szintetikus kép esetén (A1-A4).

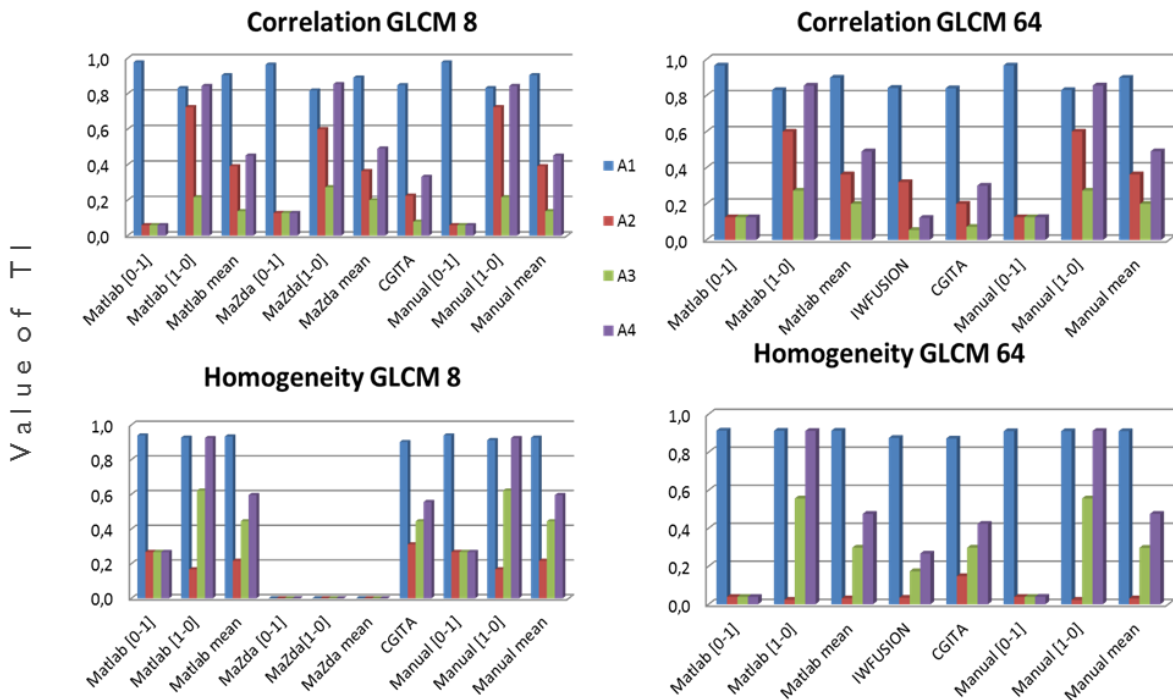


További lépésként a heterogenitási indexeket is összehasonlítottuk minden szoftverre és számolási módszerre fókuszálva. A 18., 19. és 20. ábrák ezt próbálják szemléltetni a négy kiszegmentált (A1-A4) mátrixok esetén. A vízszintes tengelyen a szoftverek és a számolási módszerek vannak feltüntetve. Amennyiben egy szoftverben lehetséges volt a mindkét irányú COM mátrix számolás (manuál, Matlab, MaZda), az átlag értéket vettük alapul. Az eredmények azt mutatják ezeknél a programoknál, hogy a horizontális irányban számolt indexek megegyeznek mind az A2, A3 és A4 képek esetén, ami összhangban van a három

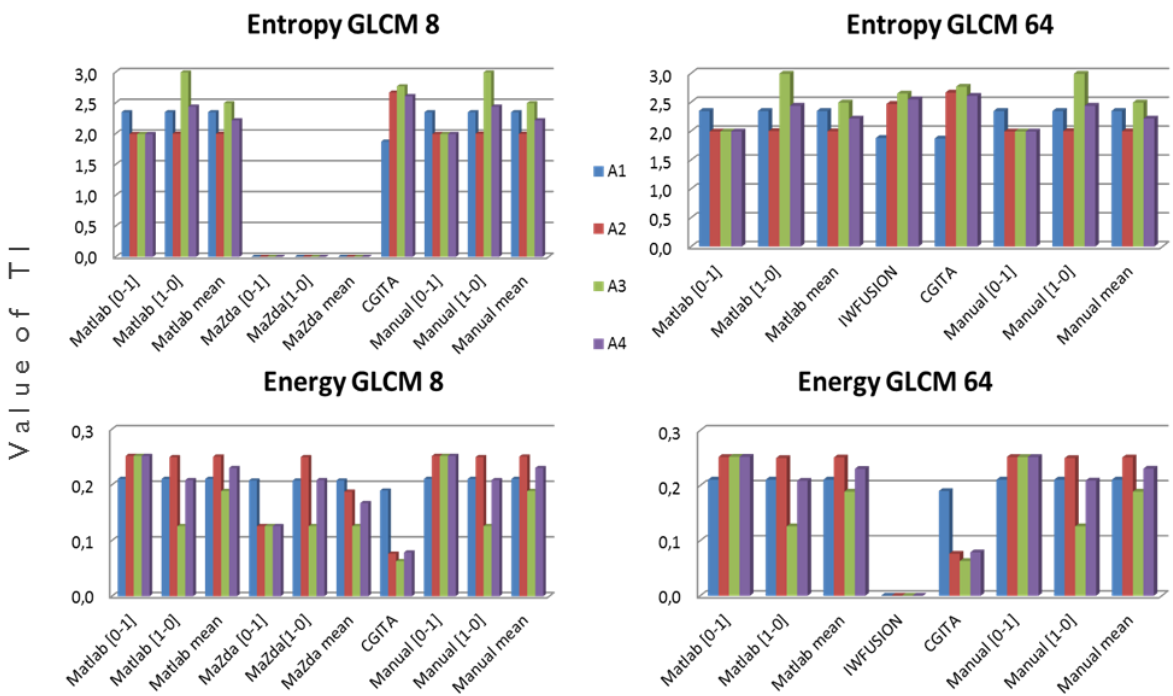
képmátrix konstrukciós tulajdonságaival. Bár nagy százalékos különbségeket találtunk a szoftverekből származó adatok között az előzőekben, mégis ha a 18. és 19. ábránál az TI értékek tendenciáját nézzük az A1-A4 képek sorrendjében, akkor közel hasonló a változás számos indexnél: monoton növekvő, majd csökkenő. Ez jól teljesül a Manuális átlag, a Matlab átlag, a MaZda átlag, a CGITA és az InterviewFusion esetén szinte az összes TI-nél, kivéve az energy és az entropy értékeket (20. ábra). Továbbá, az energy és az entropy matematikai képleteit nézve az értékek a COM mátrix  $P_{ij}$  értékétől függenek, és nem a sor- és oszlop-indexektől ( $i,j$ ), így a diszkretizálás konkrét értéke ( $D=8$  vagy  $64$ ) kevésbé volt hatással ezen eredményekre (20. ábra).



18. ábra A1-A4 mátrixok contrast és dissimilarity abszolút értékei a különböző számolások függvényében.

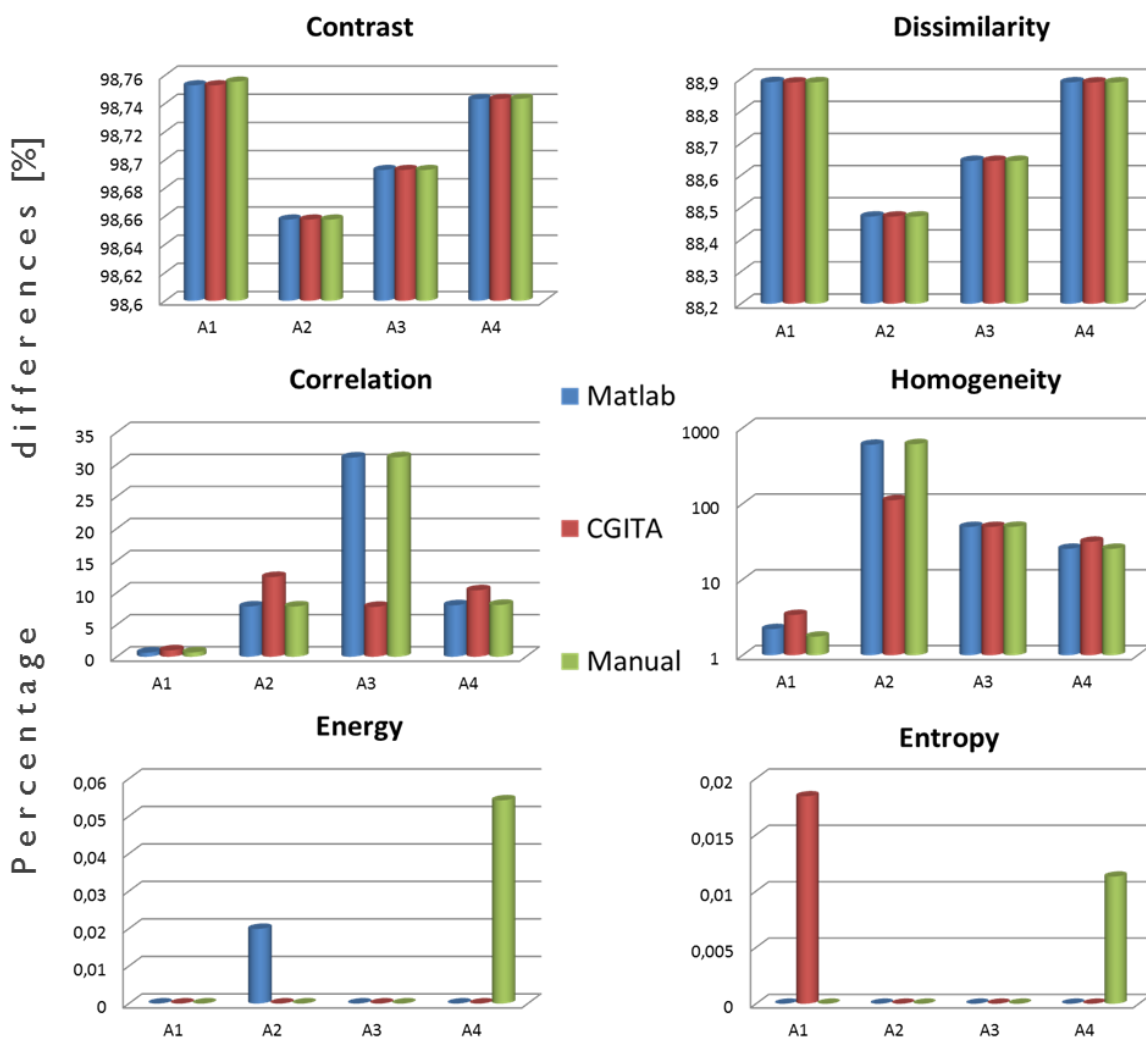


19. ábra A1- A4 mátrixok correlation és homogeneity abszolút értékei a különböző számolások függvényében.



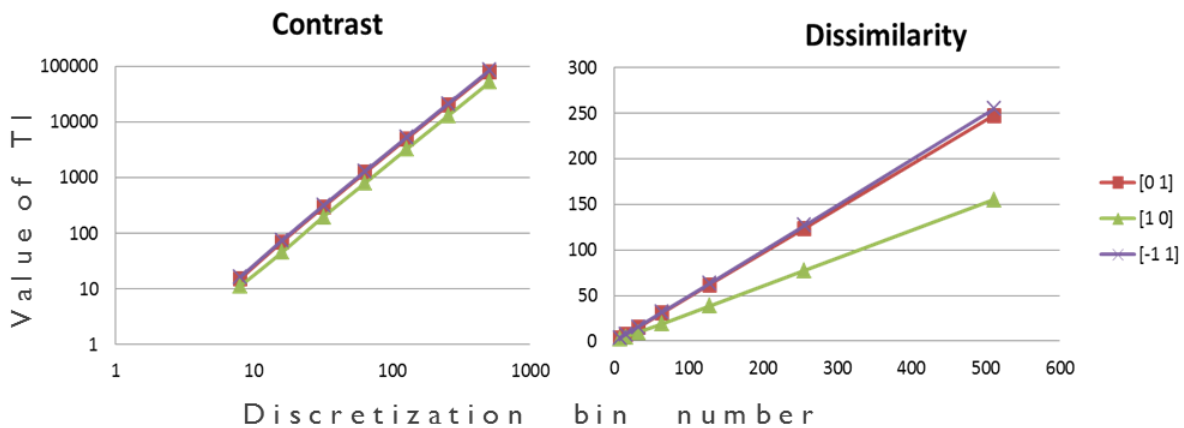
20. ábra A1- A4 mátrixok entropy és energy abszolút értékei a különböző számolások függvényében.

A 21. ábra a TI-k százalékos különbségét szemlélteti a D=8 és D=64 LRR újramintavételezések között három számolási módszert alkalmazva: manuális átlagérték, Matlab átlag, és a CGITA. A MaZda és az InterviewFusion hiányzik az összehasonlításból, mivel csak egy D érték (8 vagy 64) állítható be ezeknél. Itt a contrast és a dissimilarity változás hasonló tendenciát mutat, mely tény szintén a matematikai definíciókból következik (4-5), mert az  $i, j$  indexektől  $(i-j)^2$  vagy  $|i-j|$  módon függenek. Az is látható, hogy a százalékos különbségek mind a 3 számolási módszer szerint megegyeznek. A homogeneity tendenciája ezzel szemben fordított, mely a matematikai képlet alapján szintén kikövetkezhető, mivel az  $|i-j|$  érték a nevezőben található.



**21. ábra** D=8 és D=64-es diszkrétizálásra vonatkozó TI-k százalékos különbsége a manuális átlag, a Matlab átlag és a CGITA számolási módszereket alkalmazva.

A contrast és a dissimilarity esetében tovább vizsgáltuk a D értéktől való függőséget (22. ábra).

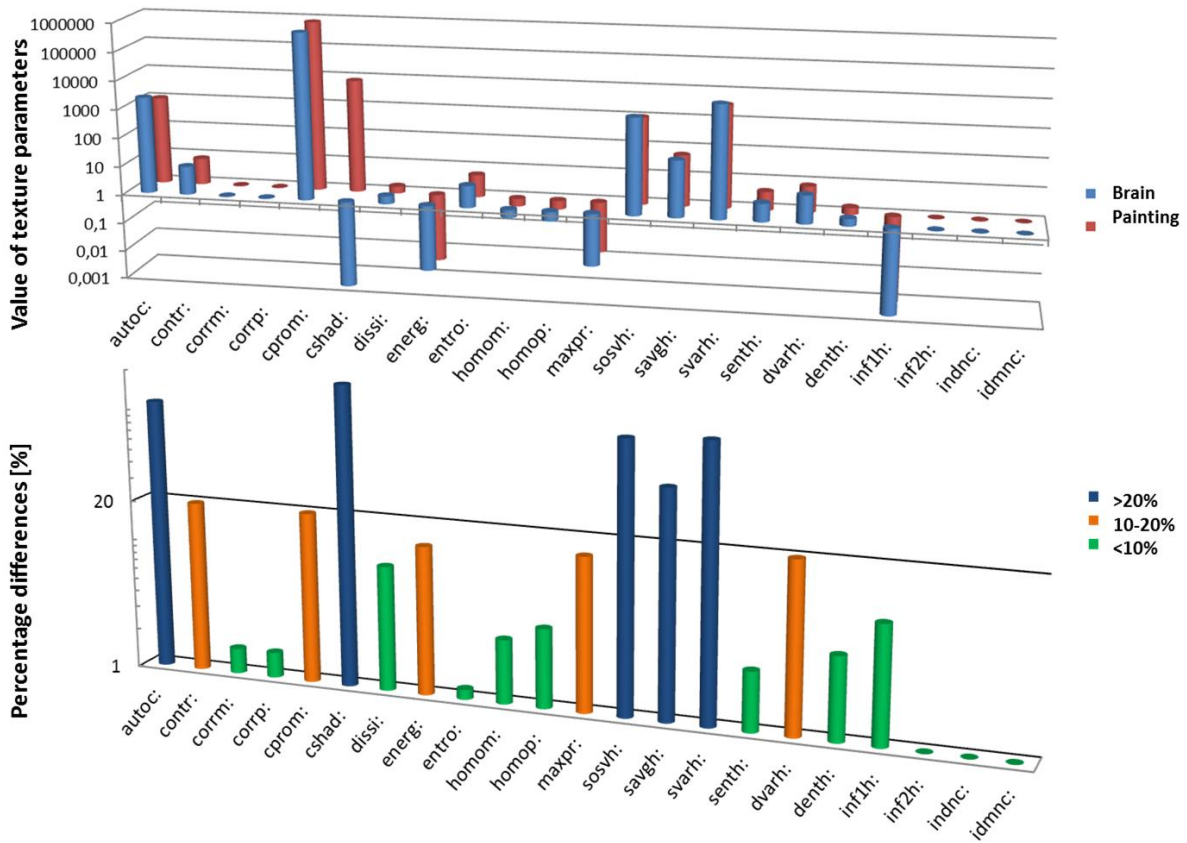


**22. ábra** A3 mátrix contrast és dissimilarity pixelérték-skála szint diszkretizálás függősége (skála 8-tól 512-ig).

Lineáris változás figyelhető meg a dissimilarity, ill. kvadratikusan változik a contrast értékek esetében, mely a definiáló matematikai képletben az  $(i-j)^n$  hatvány kitevőjétől függ ( $n = 1$  és  $2$ , a dissimilarity és a contrast esetén).

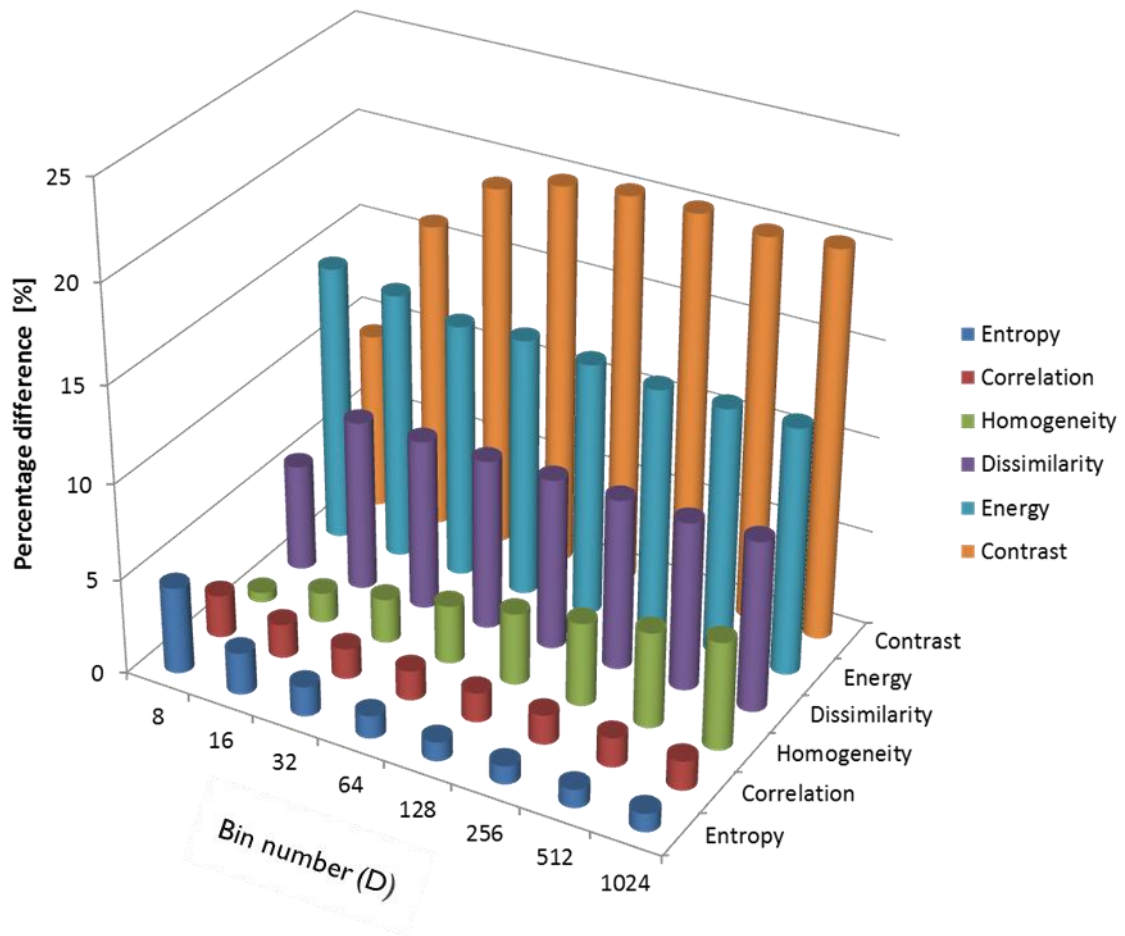
### 6.1.1. A textúra index számolások eredményei azonos megjelenésű képeken

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. A 23. ábra felső része mutatja a 22 összehasonlított TI értékeket. Az ábra alsó része a százalékos különbségeket is szemlélteti. Érdekes módon a 22 co-occurrence mátrix alapon számolt index esetén 12 index nem mutatott releváns különbséget a két kép között (kevesebb, mint 10% a következőknél: corm, corrp, entropy, homom, homop, senth, denth, inf2h, indnc, idmnc, dissi és inf1h).



**23. ábra** Szövetteni agyi metszetkép és a freskó 22 textúra indexe (felül), valamint a kapott értékek %-os különbsége (alul) látható. Mindkét grafikon függőleges tengelye logaritmikus skálázású.

Továbbá 5 index (contr, cprom, energy, maxpr, dvarh) százalékos különbsége 10-20% volt és csak 5 index (autoc, cshad, sosvh, savgh, svarh) eredményezett több mint 20%-os eltérést (23. ábra). További lépésként a korábbi vizsgálatainkban már megbízhatónak talált contrast, correlation, energy, homogeneity, dissimilarity és entropy indexeket használva [102], megnéztük a két kép közötti %-os eltérést a D érték változásának függvényében (24. ábra).



**24. ábra** Szövevényi kép és a Sixtus-kápolna freskó TI értékek százalékos különbsége változó diszkretizációs érték (D) mellett.

Az ábra megerősíti, 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 TI 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.

## 6.2. Tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása MRI képeken

### 6.2.1. A 2D textúra analízis eredményei

A ROI méretek gyakoriságának az eloszlását és a nekrotikus státuszt a 11. és 12. táblázat szemlélteti.

ROI méret [mm <sup>2</sup> ]	Emlőből származó metasztázisok száma - $N_{\text{breast}}$	Tüdőből származó metasztázisok száma - $N_{\text{lung}}$
0–1935	175	232
1936–3845	93	16
3846–7700	106	166
7701–11540	41	17
Összesen	415	431

11. táblázat A vizsgált tumorok szeletszáma mindkét osztályra és minden mérettartományra vonatkozóan.

Metasztázis	Necrosis	Nincs necrosis
$N_{\text{breast}}$	18 (69.2%)	8 (30.8%)
$N_{\text{lung}}$	30 (93.8%)	2 (6.3%)

12. táblázat A metasztázisok száma nekrotikus elváltozásokkal és anélkül. A zárójelben a százaléktételeket is bemutatjuk.

A Kolmogorov-Smirnov-teszt eredményeit ( $p < 0.05$ ) a nem normál eloszlású (67) és normál eloszlású (29) indexek esetén a 13. táblázat szemlélteti. Ezek az eredmények meghatározták, hogy a továbbiakban milyen statisztikai tesztet kell választani az egyes textúra leírók összehasonlításához (t- vagy Mann Whitney-tesztet).

		Histogram-based parameters						Co-occurrence mátrix derived parameters					
	Size (mm <sup>2</sup> )	min	max	mean	SD	variance	median	SD\mean	contrast	correlation	energy	homogeneity	entropy
<b>CET1</b>	0-1935	t	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	t	M-W	t	t	t	t
	1936-3845	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	t	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W
	3846-7700	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	t	t	M-W	t
	7701-11540	M-W	M-W	M-W	t	t	M-W	M-W	t	M-W	M-W	M-W	t
<b>LBP</b>	0-1935	t	t	t	M-W	M-W	t	t	M-W	M-W	M-W	M-W	t
	1936-3845	t	t	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W
	3846-7700	t	t	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W
	7701-11540	t	t	t	M-W	M-W	t	t	M-W	M-W	M-W	M-W	M-W

t: t-teszt (szürke) M-W: Mann-Whitney teszt

**13. táblázat** A normalitás teszt eredményéből származó további statisztikai tesztek tervezése a négy tumor méret alapján a kontrasztanyag MRI T1 (CET1) és LBP képek esetén.


A két csoport között a statisztikailag különböző heterogenitási indexek összegzését a 14. táblázat foglalja össze.

ROI méret (mm <sup>2</sup> )	CET1	LBP
0–1935	0	4
1936–3845	9	8
3846–7700	6	9
7701–11 540	3	7

**14. táblázat** A két különböző metasztázis típusnál szignifikánsan különböző heterogenitási paraméterek (SDHP-k) a különböző ROI méretek szerinti bontásban.

A statisztikai tesztek részletesebb eredményeit a 15. és a 16. táblázatban láthatjuk. Amint látható az LBP számolások sokkal több szignifikáns értéket eredményeztek, mint a kontrasztos MRI T1 képen való számolások. A CET1 képeken a legkisebb ROI tartományban (0–1935 mm<sup>2</sup>) nem találtunk szignifikáns különbséget a két tumor-típus között az összes indexet vizsgálva. A hisztogram alapú leírók (15. táblázat) szintén nem mutattak szignifikáns különbséget a kis mérettartományban, míg a nagyobb ROI méretekben (1936-11 540 mm<sup>2</sup>) is csak 2-4 index tért el szignifikánsan.

ROI size [mm2]	Histogram-based parameters							Co-occurrence matrix derived parameters				
Contrast-enhanced T1-weighted	MIN	MAX	MEAN	SD	VAR	MEDIAN	SD/MEAN	CONT	CORR	ENRG	HOMG	ENTR
0-1935	.979	.054	.017	.062	.062	.013	.054	.191	.493	.658	.051	.305
1936-3845	.001	.001	.039	.002	.002	.093	.735	.000	.004	.000	.000	.000
3846-7700	.002	.000	.029	.000	.000	.177	.000	.002	.973	.420	.053	.286
7701-11540	.002	.814	.138	.045	.308	.087	.000	.569	.001	.287	.035	.064

 - szignifikáns különbség Bonferroni korrekció után

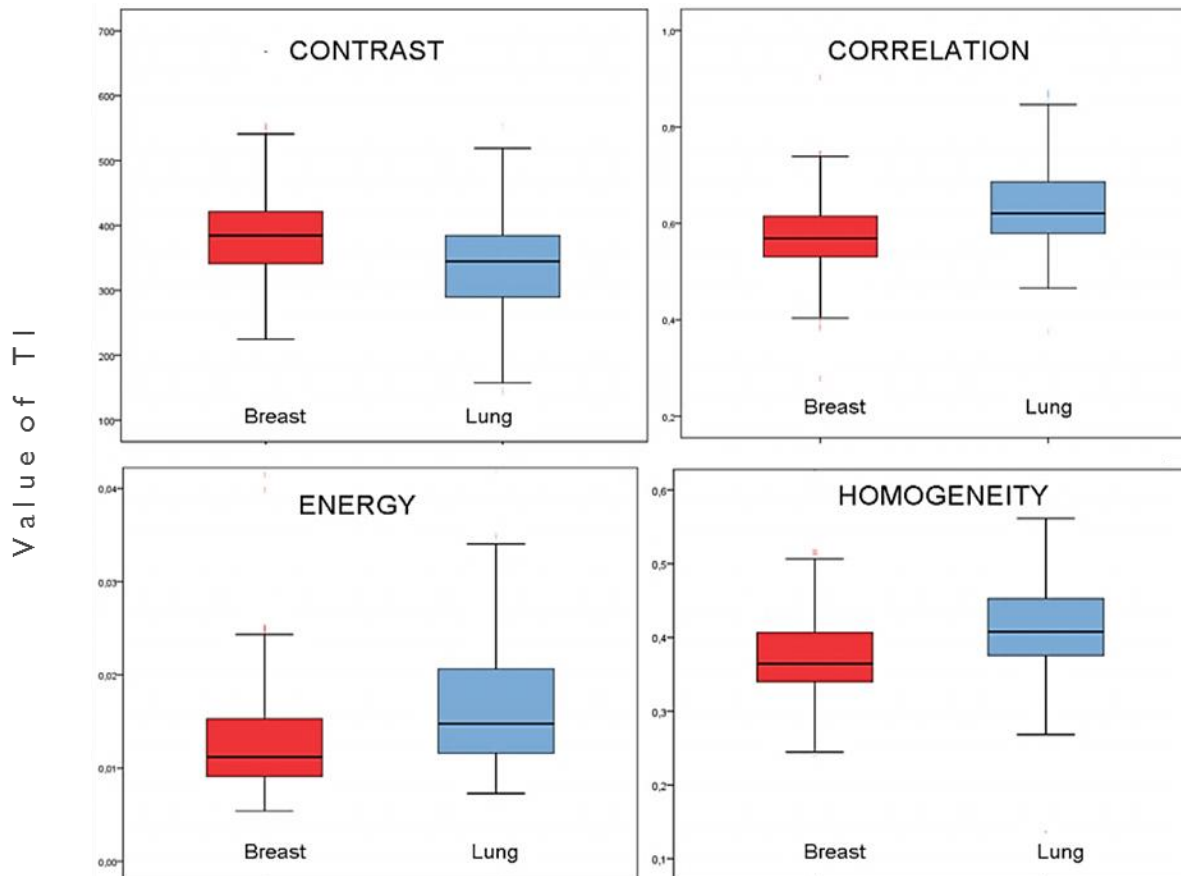
**15. táblázat** Statisztikai tesztek p értékei a 12 heterogenitási indexre nézve a CET1 MRI képekre a két tumor-típus összehasonlításánál.

ROI size [mm2]	Histogram-based parameters							Co-occurrence matrix derived parameters				
LBP	MIN	MAX	MEAN	SD	VAR	MEDIAN	SD/MEAN	CONT	CORR	ENRG	HOMG	ENTR
0-1935	n.a.	n.a.	.157	.018	.018	.119	.843	.000	.000	.003	.000	.081
1936-3845	n.a.	n.a.	.000	.072	.072	.000	.000	.001	.000	.000	.000	.000
3846-7700	n.a.	n.a.	.001	.000	.000	.005	.000	.000	.000	.000	.000	.000
7701-11540	n.a.	n.a.	.617	.001	.001	.062	.398	.000	.000	.000	.000	.000

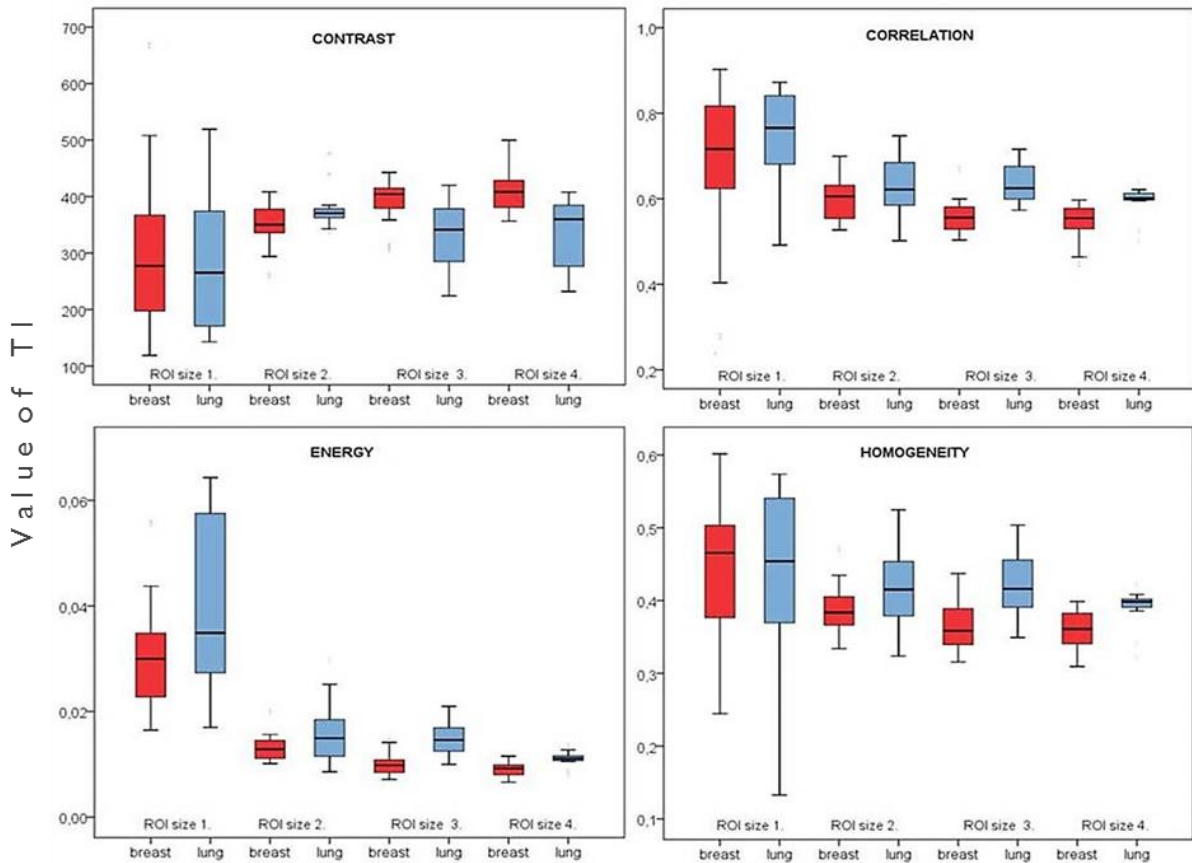
**16. táblázat** Statisztikai tesztek p értékei a 12 heterogenitási indexre nézve a LBP képekre a két tumor-típusra összehasonlításánál.

Az LBP képek sokkal több szignifikáns különbséget eredményeztek. A co-occurrence mátrix alapú számolásnál a contrast, correlation, energy és homogeneity mind a négy ROI mérettartományban jelentősen eltér (16. táblázat). A további 25. ábra ezen értékek boxplot típusú

megjelenítését tartalmazza az összes ROI tartományt figyelembe véve, míg a 26. ábra ugyanezen értékeket szemlélteti a négy mérettartományban. A correlation, energy és homogeneity értékei sokkal kisebbek az emlőből származó metasztázisok esetén, addig a contrast értékei nagyobbak.



**25. ábra** LBP térképek 2D textúra analízisének adatai (contrast, correlation, energy és homogeneity) az összes ROI méretre vonatkozóan. A metasztázisok két típusa közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt ( $p < 0.004$ ).



26. ábra LBP térképek 2D textúra analízisének adatai (contrast, correlation, energy és homogeneity) külön minden ROI méretre vonatkozóan.

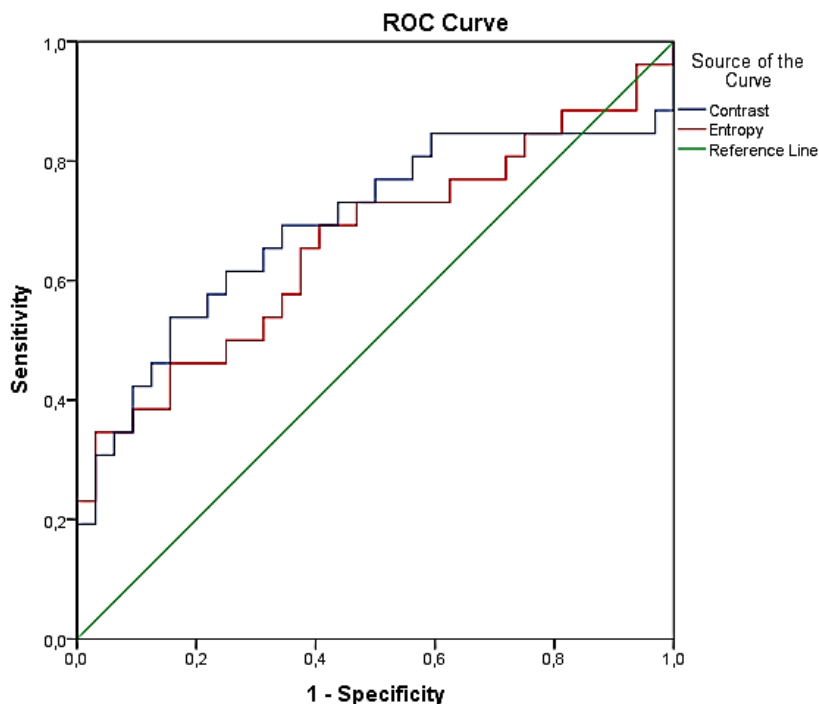
### 6.2.2. A 3D textúra analízis eredményei

A 3D számolásoknál a tumor léziókat egységesen egyenként 3D ROI-ként kezeltük, s így hasonlítottuk össze a 26 tüdőből és 32 emlőből származó metasztatikus textúra analízis értékeit. A súlyozott 3D (2D-ből számolt 3D) és a valós 3D alapú számolási eredményeket a 17. táblázat foglalja össze. Az LBP képeknél a súlyozott 3D számolás szignifikáns eredményt mutatott a contrast, correlation, energy, homogeneity és az entropy textúra indexeknél, mely textúra indexek szignifikáns értékei a 2D analízis eredményeiben is megjelentek. Kivételt képez az entropy, mert az 2D-alapú textúra analízisnél csak 3 ROI mérettartományban volt szignifikánsan különböző a két tumor típust vizsgálva. Ezzel szemben a valós 3D LBP kiértékelésnél csak 2 index esetén mutattak szignifikáns eltérést, ez pedig az energy és az entropy volt. A kontrasztos T1 képeken való statisztikai számolások nem mutattak eltérést a két metasztatikus csoport között.

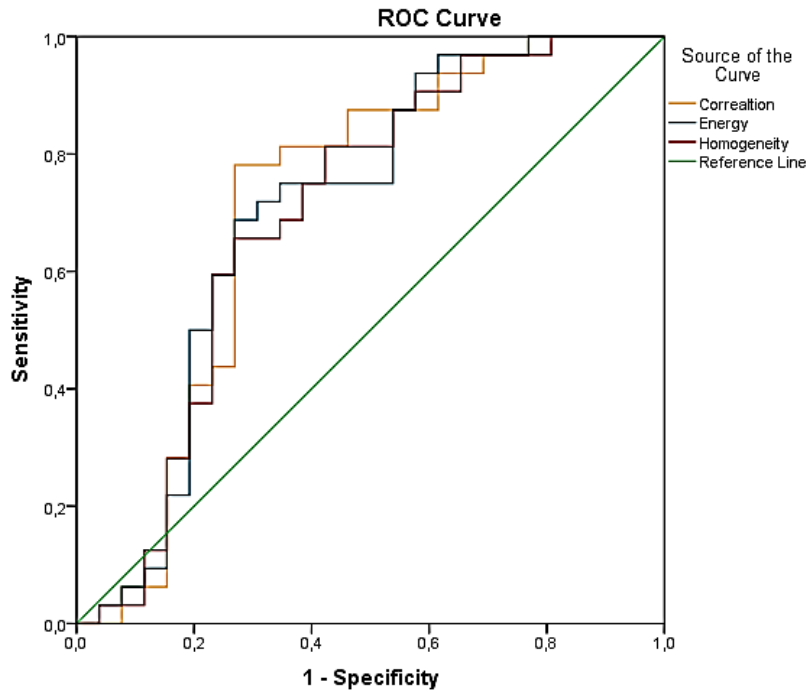
Statistical test	LBP images						
	weighted 3D				true 3D		
	Contrast	Correlation	Energy	Homogeneity	Entropy	Energy	Entropy
Kolmogorov-Smirnov	.116	.004	.000	.034	.031	.000	.000
	.200	.200	.037	.200	.200	.037	.039
Mann-Whitney U or T Test	T .036	MW .005	MW .008	MW .009	MW .036	MW .027	MW .017

17. táblázat p-értékek az LBP térképek 3D-s textúra-analízise során. T: t-teszt; MW: Mann-Whitney teszt.

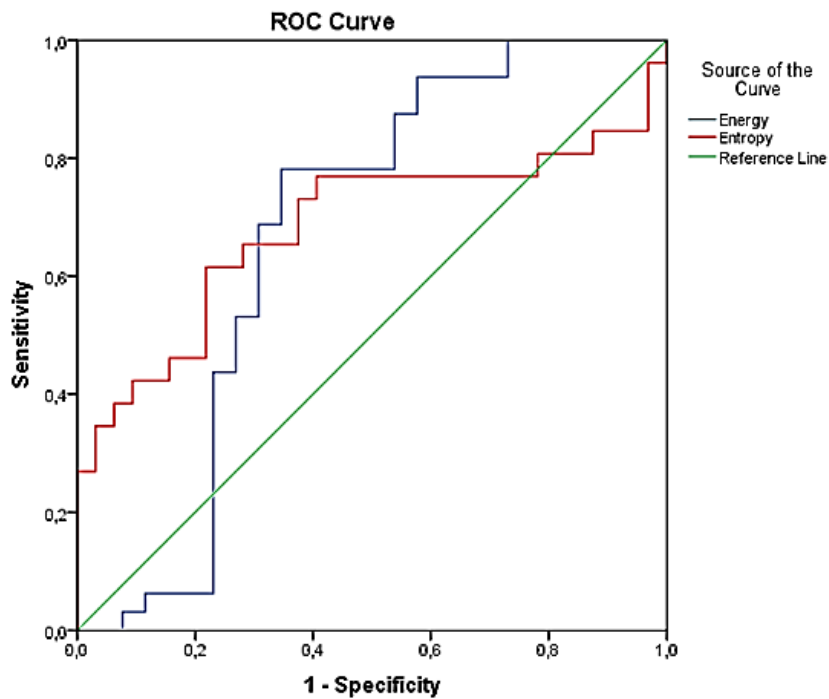
A következő lépésben ROC elemzést végeztünk a 3D TA indexeinek megjelenítésére. A 27. és 28. ábrán a contrast, az entropy, a correlation, az energy és a homogeneity súlyozott 3D TA-ra vonatkozó ROC görbéit mutatjuk be, és bár az AUC adatok jelentősen kisebbek 1-nél, de hasonló értékekkel rendelkeznek: 0.661, 0.694, 0.714, 0.706 és 0.700. A 29. ábrán csak 2 görbe (entropy és energy) látható, mely a valós 3D elemzés értékeit mutatja be. Az AUC értékek a következők voltak: 0.683 és 0.669. Ezen ROC görbék statisztikailag szignifikáns különbséget mutattak ( $p < 0.05$ ).



27.ábra A statisztikailag szignifikáns indexek a súlyozott 3D TA kiértékelésnél. Contrast (AUC = 0.694,  $p = 0.012$ ) és entropy (AUC = 0.661,  $p = 0.036$ ).



**28. ábra** A statisztikailag szignifikáns indexek a súlyozott 3D TA vizsgálatoknál. Correlation (AUC = 0.714,  $p = 0.005$ ), energy (AUC = 0.706,  $p = 0.008$ ), és homogeneity (AUC = 0.700,  $p = 0.009$ ).



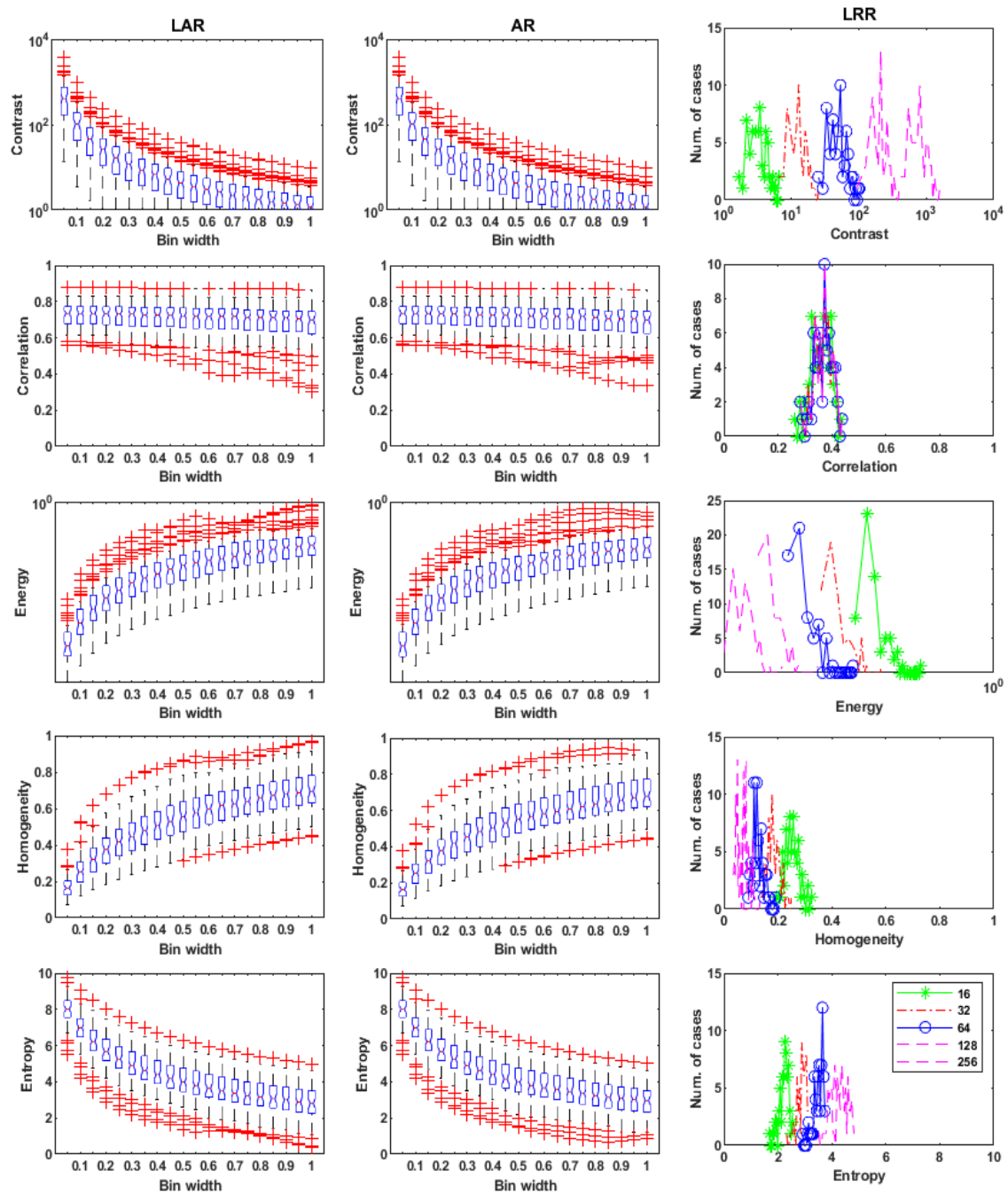
**29. ábra** A statisztikailag szignifikáns indexek a valós 3D TA kiértékelésnél. Entropy (AUC = 0.683,  $p = 0.017$ ) és az energy (AUC = 0.669,  $p = 0.027$ ).

A DFA analízis során a 12 textúra indexet összevetve mind a 3 kiértékelési módszer esetén (2D, 2D→3D, valós 3D), mindkét képtípusnál (CET1 és LBP) és mind a hisztogram alapú, mind a co-occurrence mátrix alapú méréseknél a következőket kaptuk: a lineáris modell az esetek 44-72%-ában megfelelően osztályozta a metasztázisok eredetét. Minden adathalmaz esetében a legmagasabb százalékos eredményt az LBP térképekből a co-occurrence mátrix alapú paraméterek nyújtották, mégpedig a következő értékekkel: 2D = 65.6%; 2D→3D = 63.8%; 3D = 72.4%.

### **6.3. A diszkretizáció hatásának vizsgálata FDG-PET képek segítségével**

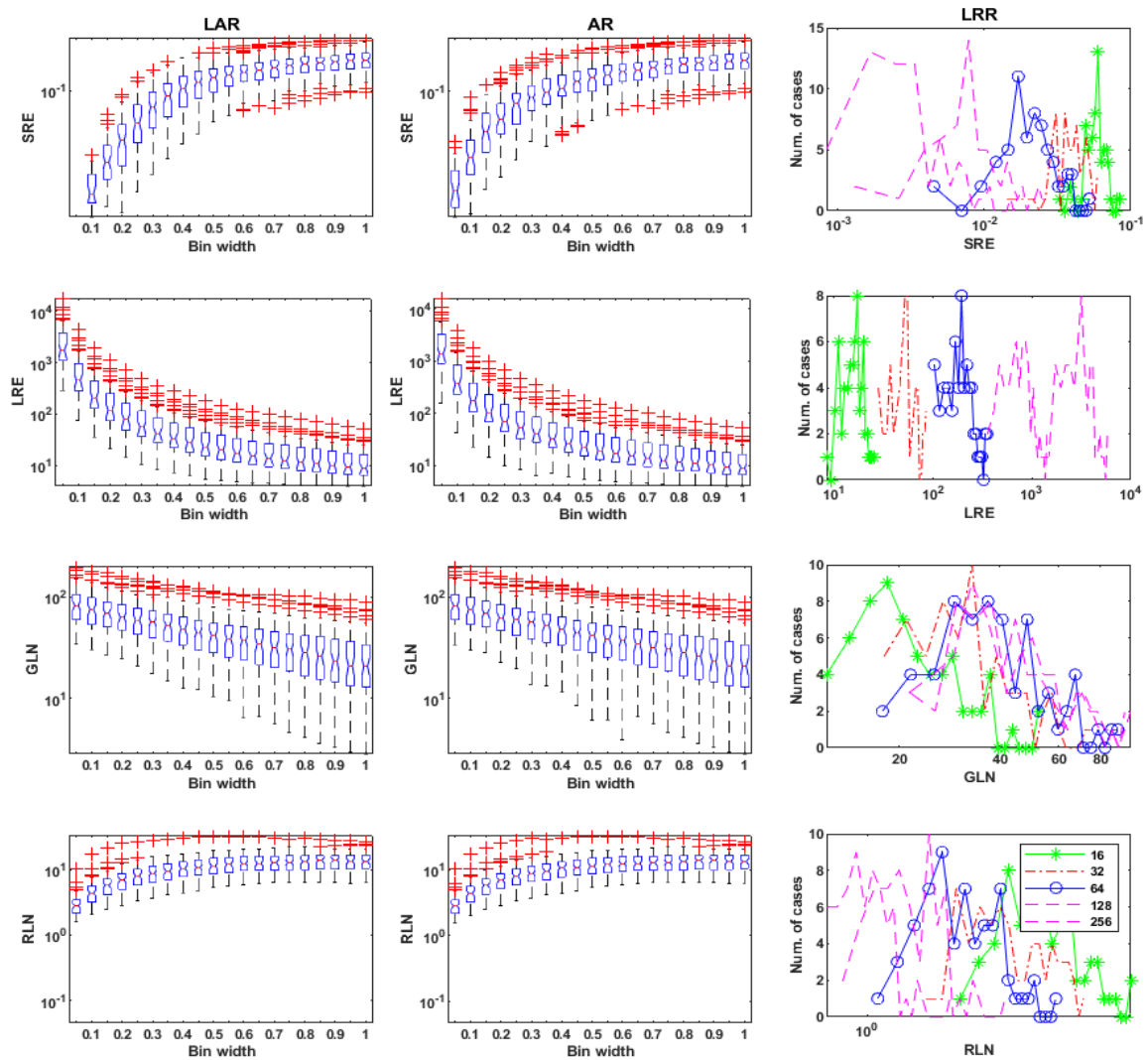
A célkitűzés utolsó pontjában megfogalmazott kérdés vizsgálatkor először a munkacsoportunk által már korábban megbízhatónak talált [102] contrast, correlation, energy, homogeneity és entropy indexeket analizáltuk. A 30. ábra az LRR, LAR és AR diszkretizációs módszerek és a manuális szegmentáció esetén mutatja, hogy hogyan változnak a textúra indexek a különböző bin szélességek (B) és bin értékek (D) alkalmazásával az összes léziót (N=63) felhasználva. Ezen, illetve majd a 31. és 32. ábrán is a három diszkretizációs módszerre vonatkozó eredmények eltérő módon vannak megjelenítve. A LAR és AR boxplot, míg az LRR módszerre vonatkozó eredmények hisztogram segítségével vannak ábrázolva. A megjelenítés különböző, mert az LRR, LAR és AR alapú számolásoknál alapvetően eltérő számosságú futtatási eredmény van (LRR – 6 db, LAR – 20 db, AR - 20 db), annak megfelelően, hogy az LRR-nél 6 különböző D értéket, a LAR és AR számolásoknál pedig 20 eltérő B értéket vettünk alapul. Továbbá míg a LAR és AR adatoknál a B indexek teljesen egyformák mind a 63 lézióra vonatkozóan, addig az LRR számolásnál a  $B = (SUV_{max} - SUV_{min})/D$  képlet miatt a bin szélességek lézióként változnak, így nem lehetett az összes eredményt azonos B tengely választás mellett ábrázolni. Így az informatív boxplot ábrázolást a LAR és AR módszernél, a hisztogram megjelenítést pedig az LRR esetén választottuk. Azonban az mindig igaz lesz, hogy minden egyes box, illetve a hisztogram ábrázolások ugyanannyi elem (N=63) adatait tartalmazzák. A 30. ábrán a vizsgált textúra indexek változásánál két különböző trend figyelhető meg. A LAR és az AR módszer egyformán monoton trendet mutat a bin szélesség függvényében, míg az LRR módszernél a hisztogramok eltolódása figyelhető meg a bin érték függvényében. A textúra indexek értéke nagymértékben változik az 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 diszkrétizációt is figyeljük.

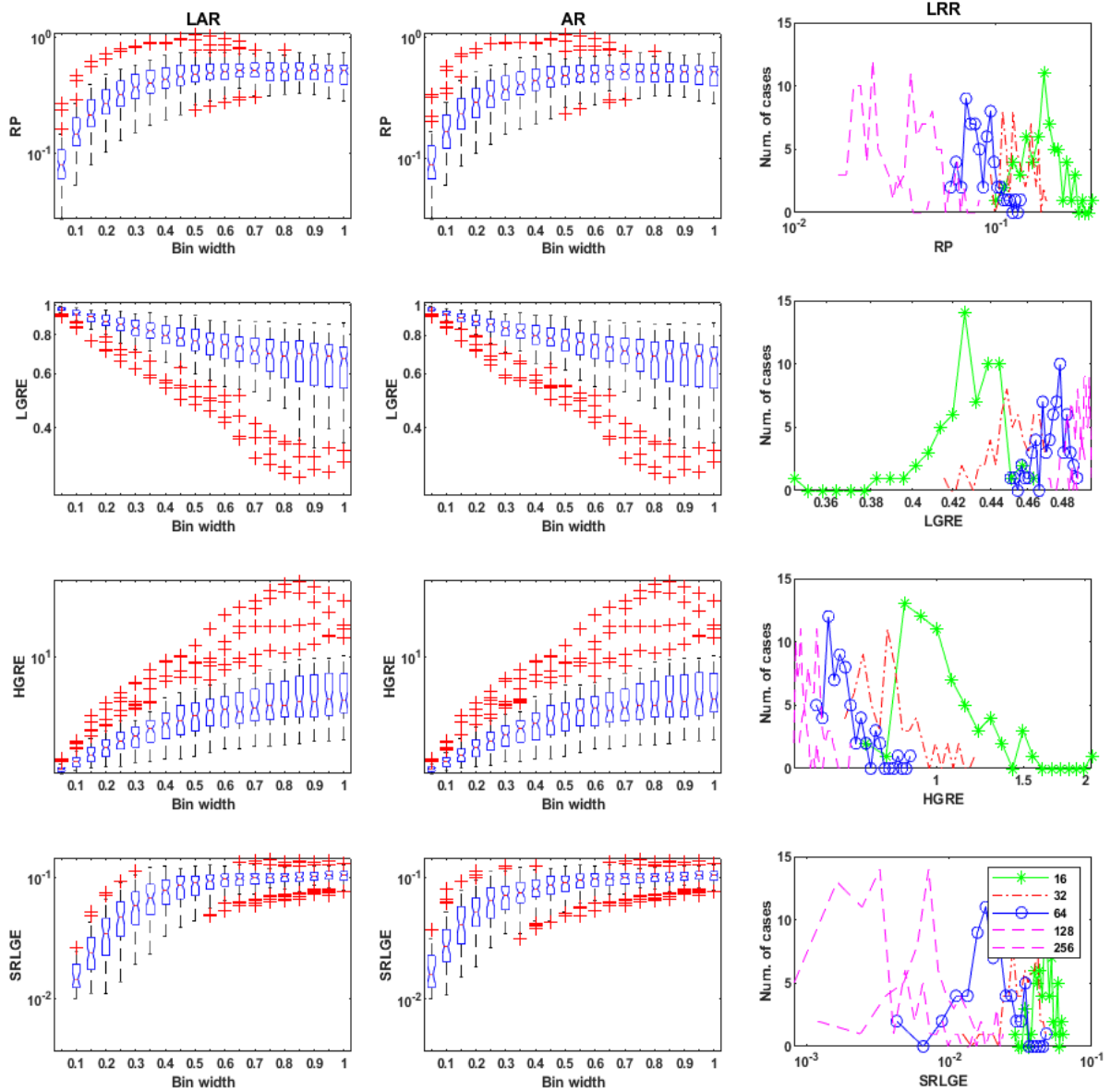


**30. ábra** A contrast, a correlation, az energy, az entropy és a homogeneity indexek szemléltetése boxplot és hisztogram ábrázolások segítségével. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkrétizációs értékek szerint.

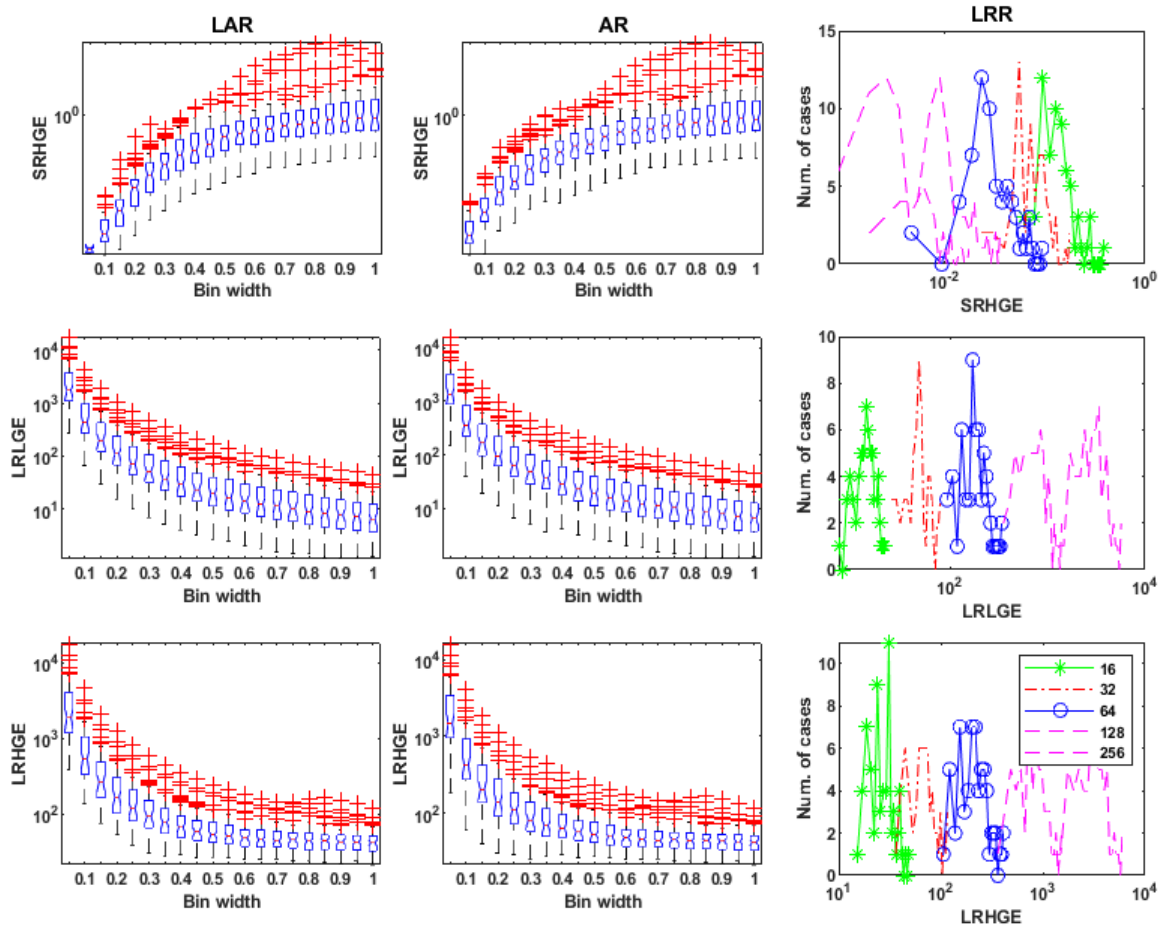
A manuális szegmentálással származtatott lézió adatoknál ugyanazok a tendenciák mutatkoztak a 11 darab GLSZM és az ugyancsak 11 darab GLRLM-alapú indexre (31 a-c., 32 a-c. ábrák) vonatkozóan is, azaz mind a 22 TI nagy mértékben változik, amikor a SUV bin szélessége 0.05-ről 1-re változik (LAR és AR), vagy amikor a binek számát választjuk a 16, 32, 64, 128, 256 elemek közül (LRR módszer). Az LRR módszer esetén lézió függő bin szélesség feltételezhető.



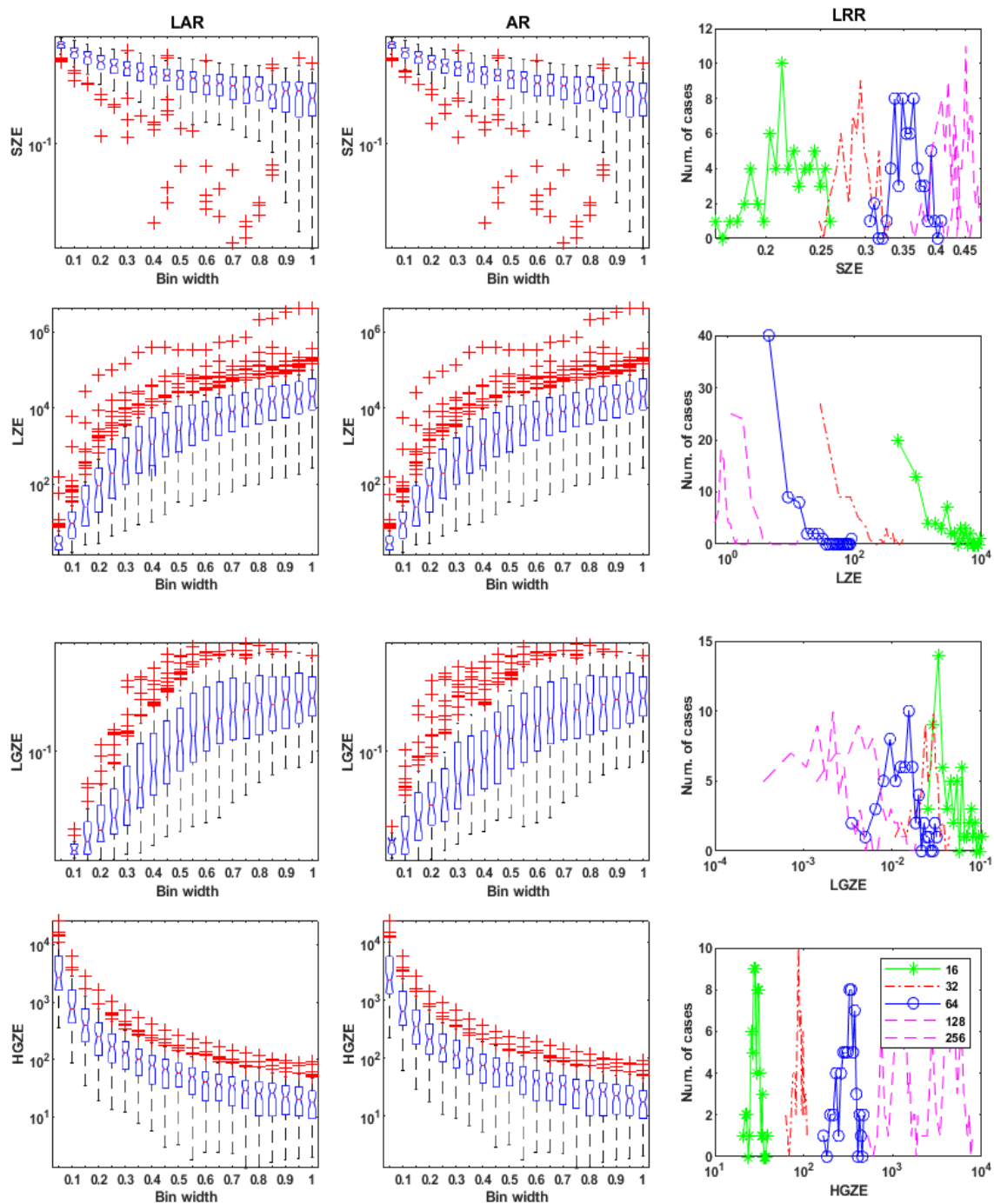
**31 a. ábra** GRLM mátrix alapú SRE, LRE, GLN, RLN indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkretizációs értékek szerint.



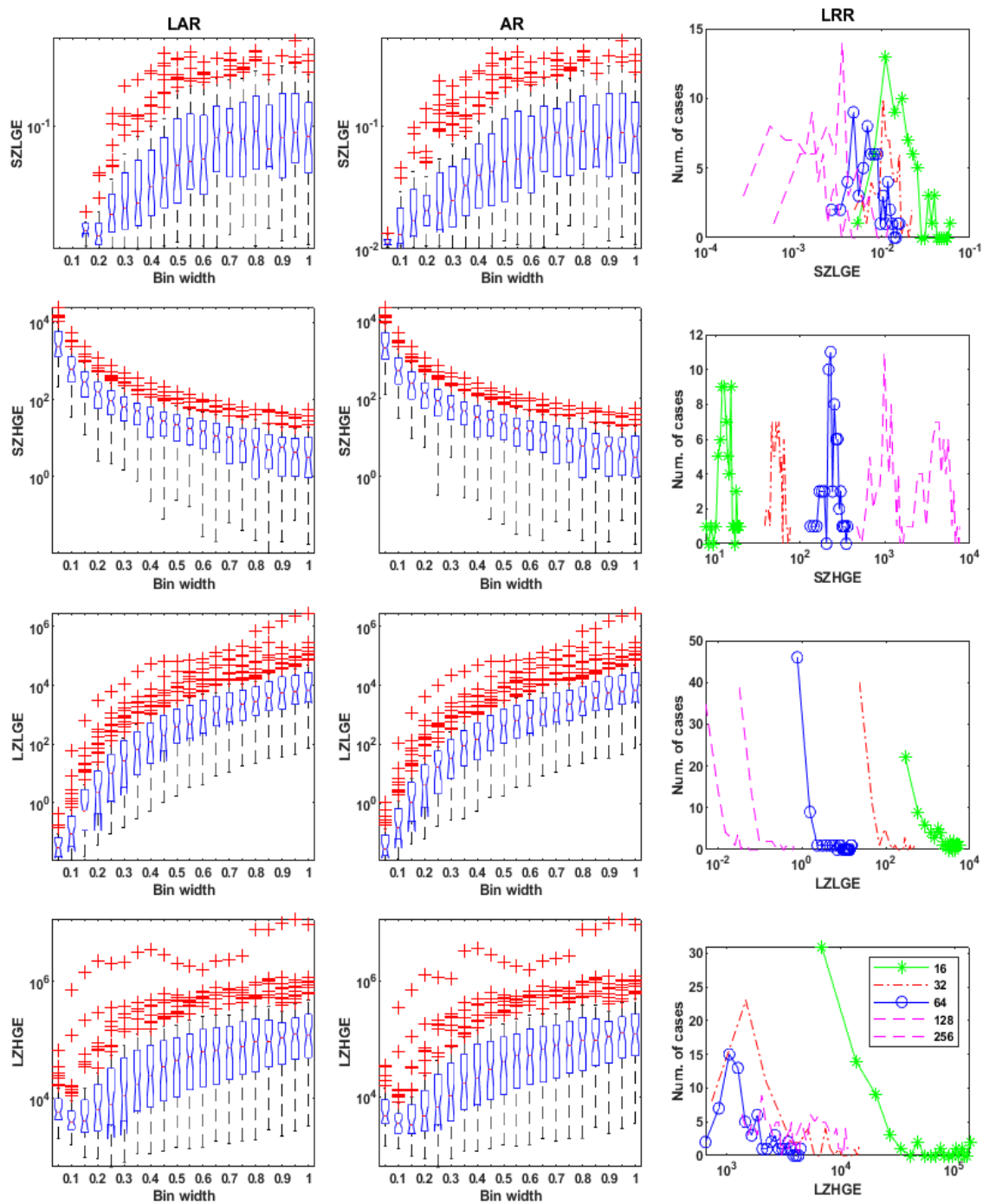
**31 b. ábra** GRLM mátrix alapú RP, LRGE, HGRE, SRLGE indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkrétizációs értékek szerint.



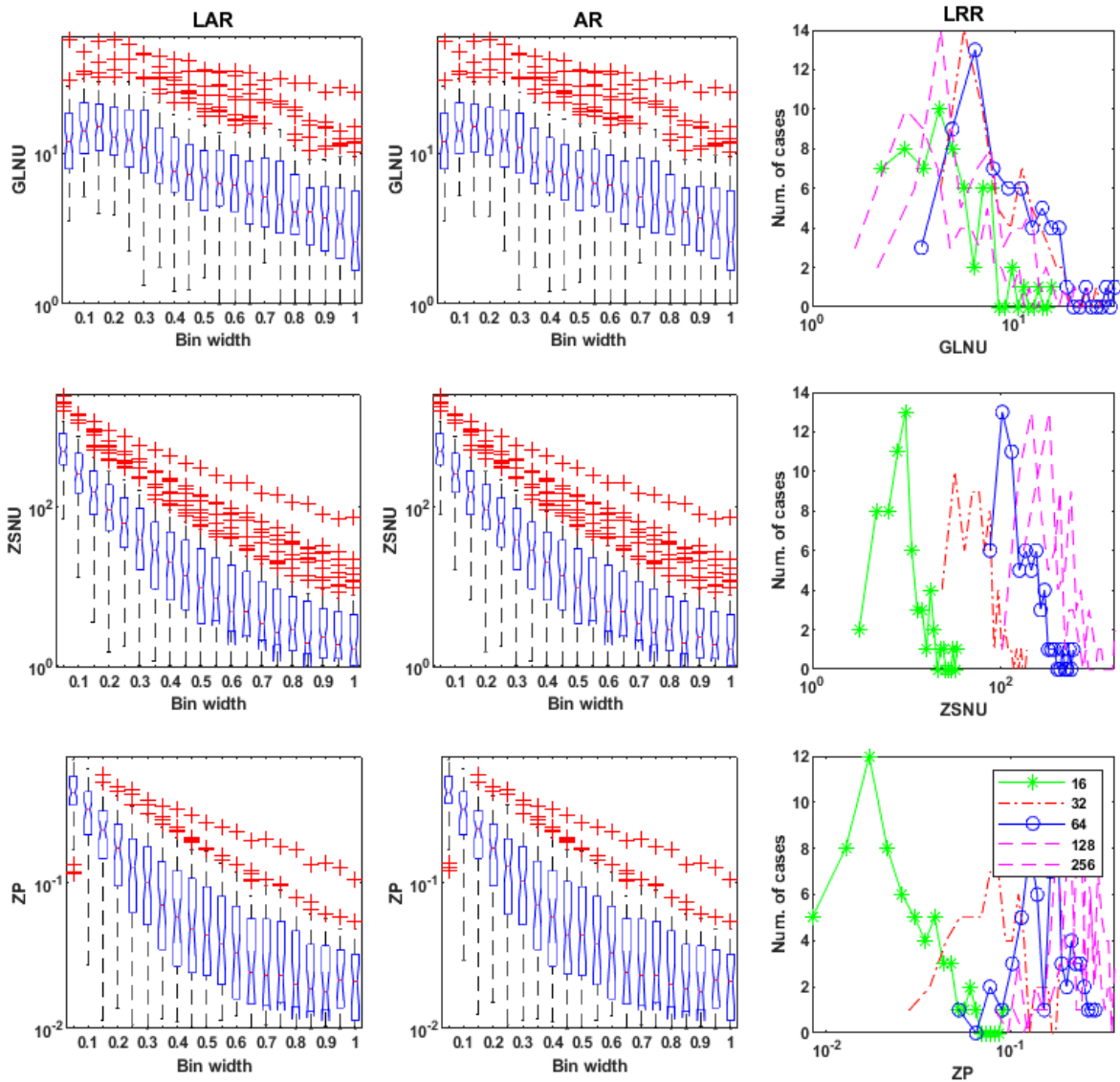
**31 c. ábra** GRLM mátrix alapú SRHGE, LRLGE, LRHGE indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkrétizációs értékek szerint.



**32 a. ábra** GLSZM mátrix alapú SZE, LZE, LGZE, HGZE indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszere vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkrétizációs értékek szerint.

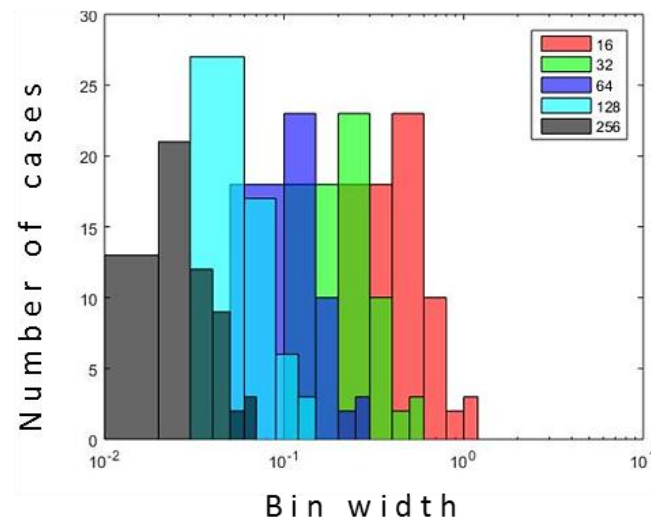


**32 b. ábra** GLSZM mátrix alapú SZLGE, SZHGE, LZLGE, LZHGE indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkretizációs értékek szerint.



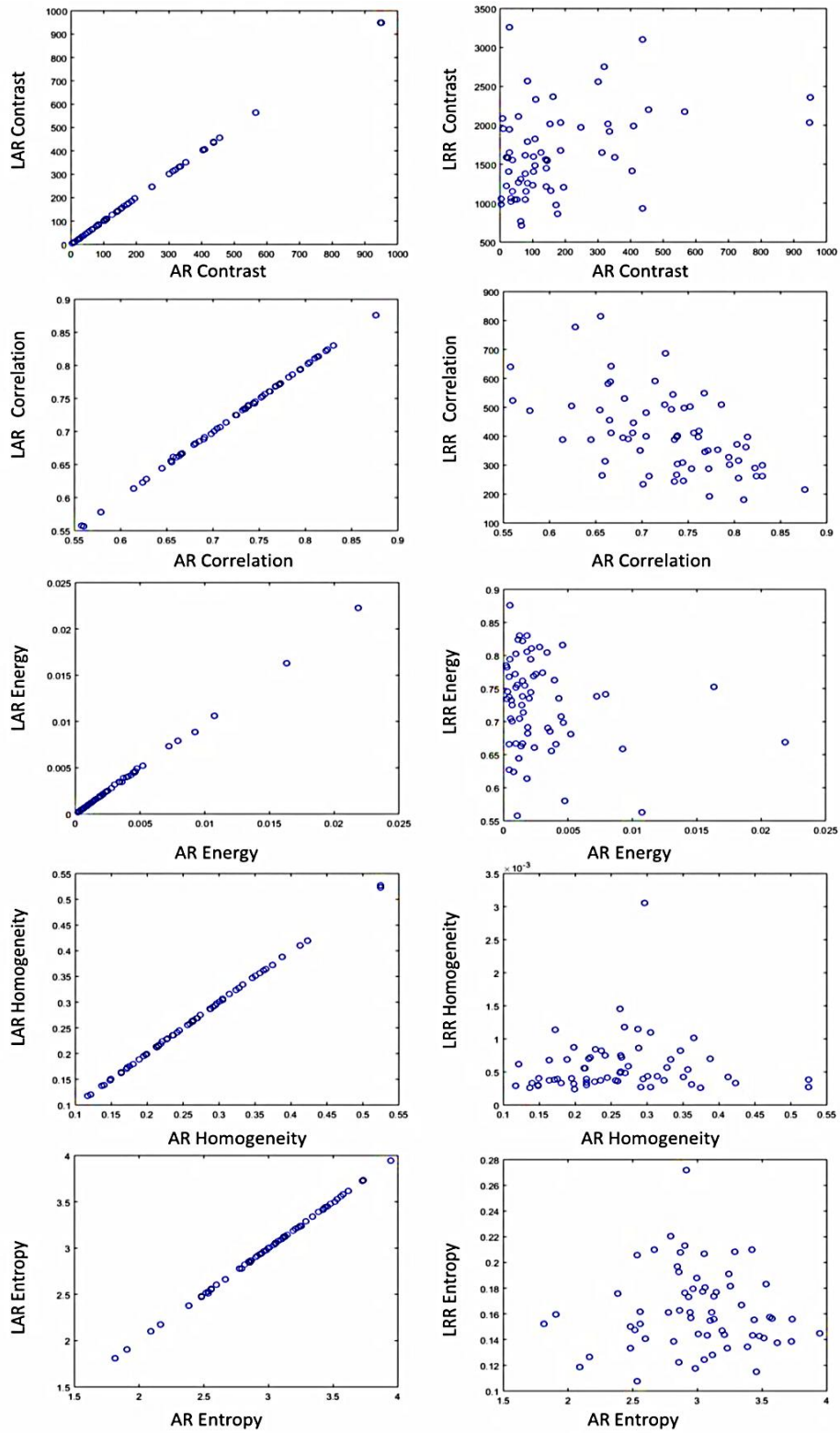
32 c. ábra GLSZM mátrix alapú GLNU, ZSNU, ZP indexek eredményei. A bal és a középső oszlopban lévő boxok a LAR és AR módszerekhez kapcsolódnak (a bin szélessége 0.05-1 SUV). A jobb oldali oszlop az LRR módszerre vonatkozik 16, 32, 64, 128 és 256 diszkrétizációs értékek szerint.

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. A következő 33. ábra szemlélteti a bin szélesség eloszlását rögzített különböző bin értéke ( $D$ ) esetén. Ahogy a bin szélesség nő, az egyes eloszlások alacsonyabb pixelérték-skála értékkel jellemezhetőek. Minden esetben jól látható a csoportok közötti átfedések is.

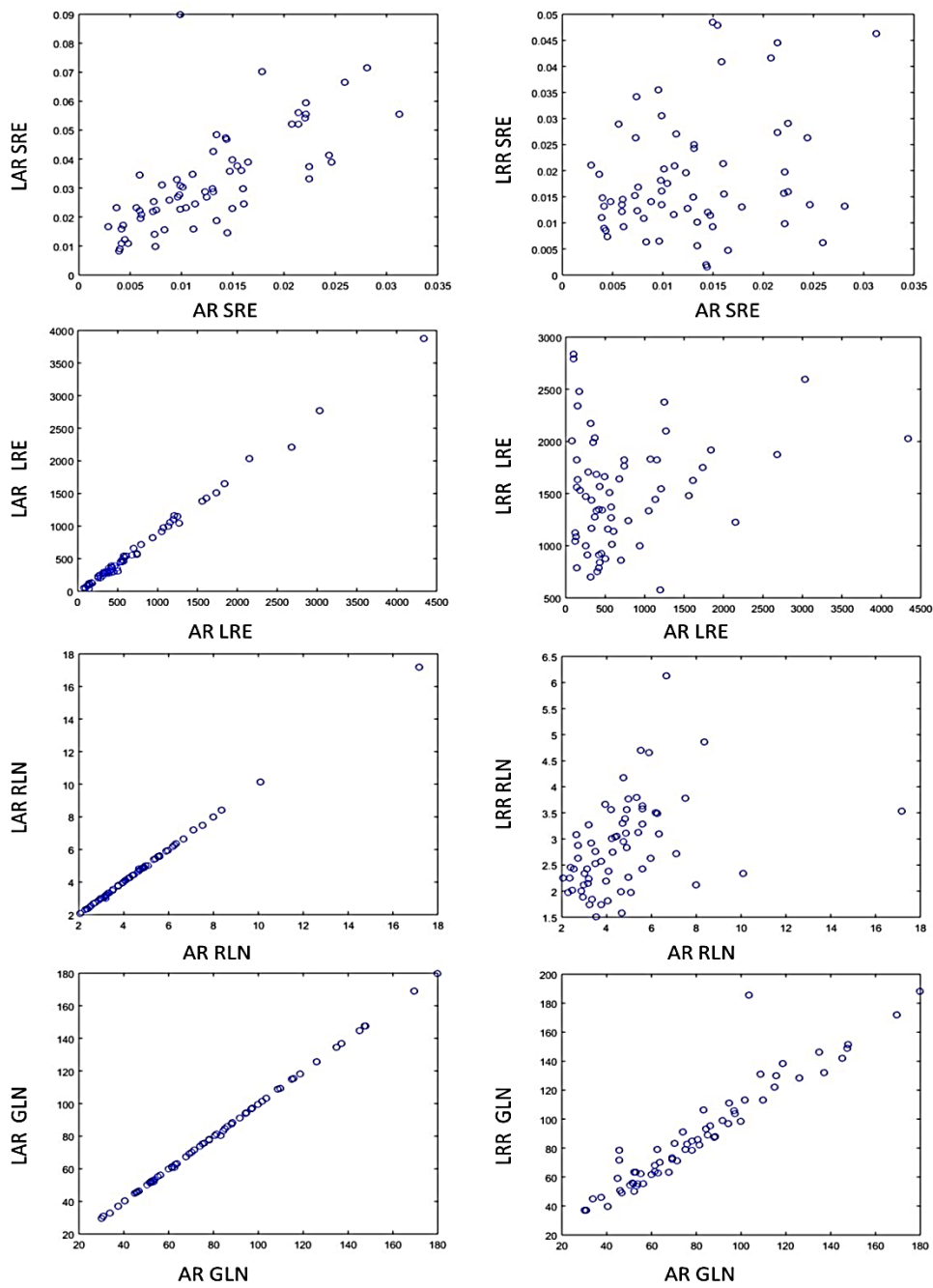


**33. ábra** Bin szélesség ( $B$  érték) hisztogram eloszlása az LRR kvantálás esetében.

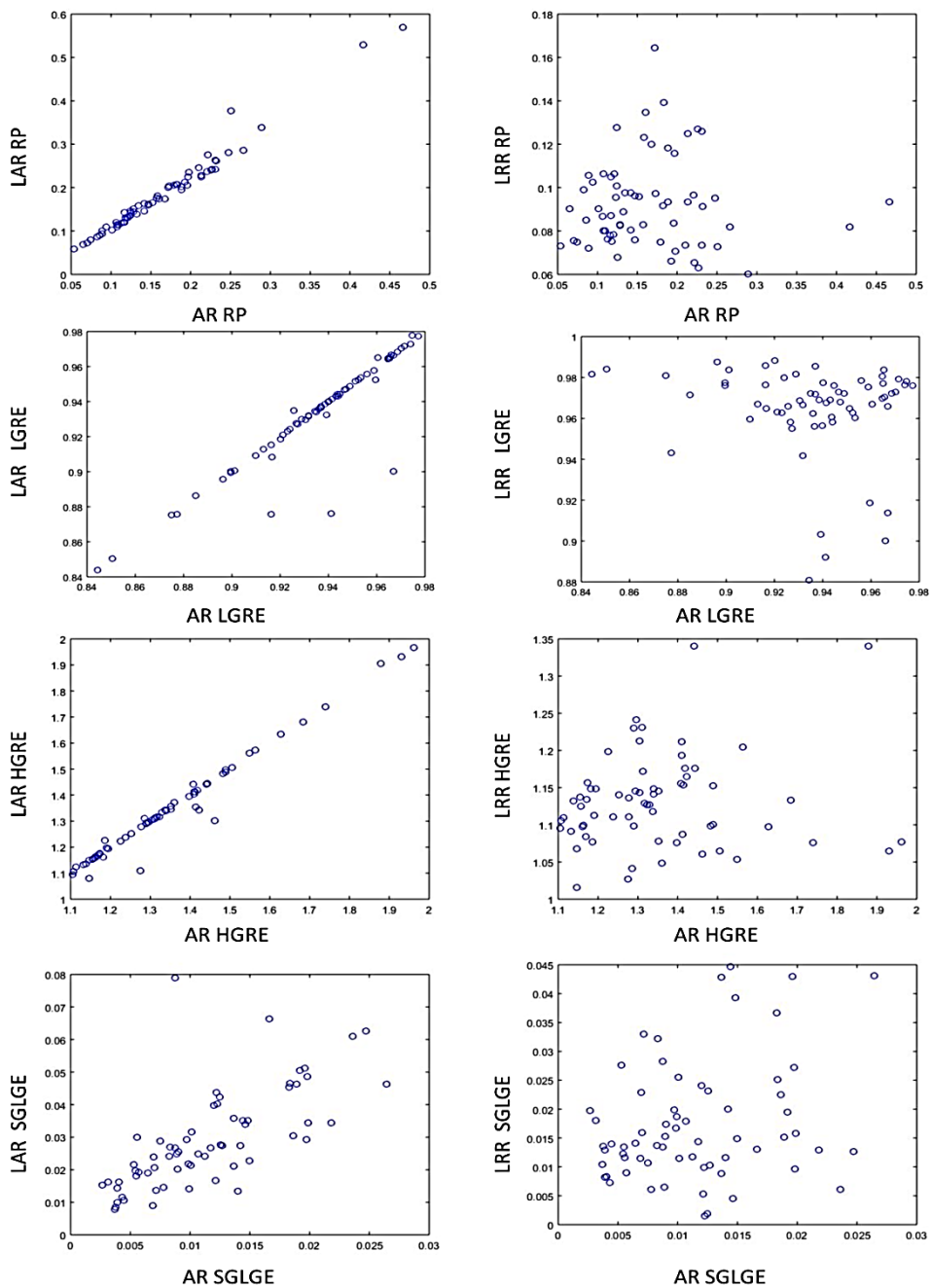
A 30. ábra adatai alapján a három különböző kvantálási módszerrel kiszámított indexek közötti reprezentatív korrelációk láthatók a 34. ábrán ún. scattered-plot diagramok segítségével. A LAR és az AR módszerekkel származtatott TI-k korrelációja igen szoros, míg az LRR módszerrel számolt TI-k gyengén vagy egyáltalán nem korrelálnak az AR megfelelő adataival. Minden egyes korrelációs plotnál a  $B$  értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, míg az LRR diszkretizációnál a binek száma 128 volt. Teljesen hasonló korrelációs eredményeket lehet kapni a 22 regionális GLSZM és GLRLM alapú indexek esetén is, amelyet a 35 a-c. és a 36 a-c. ábrák mutatnak be.



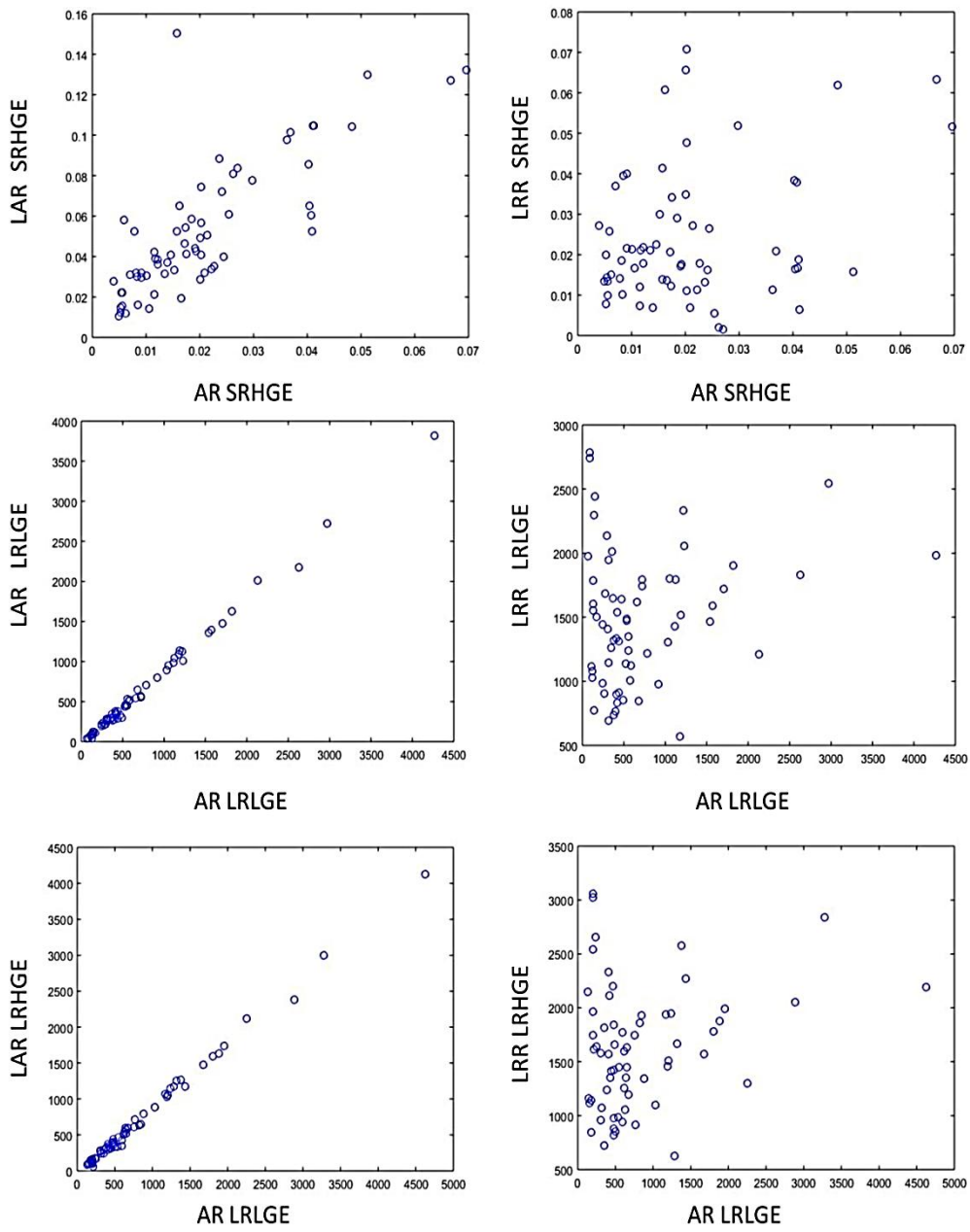
**34. ábra** Az öt GLCM-alapú textúra index korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.



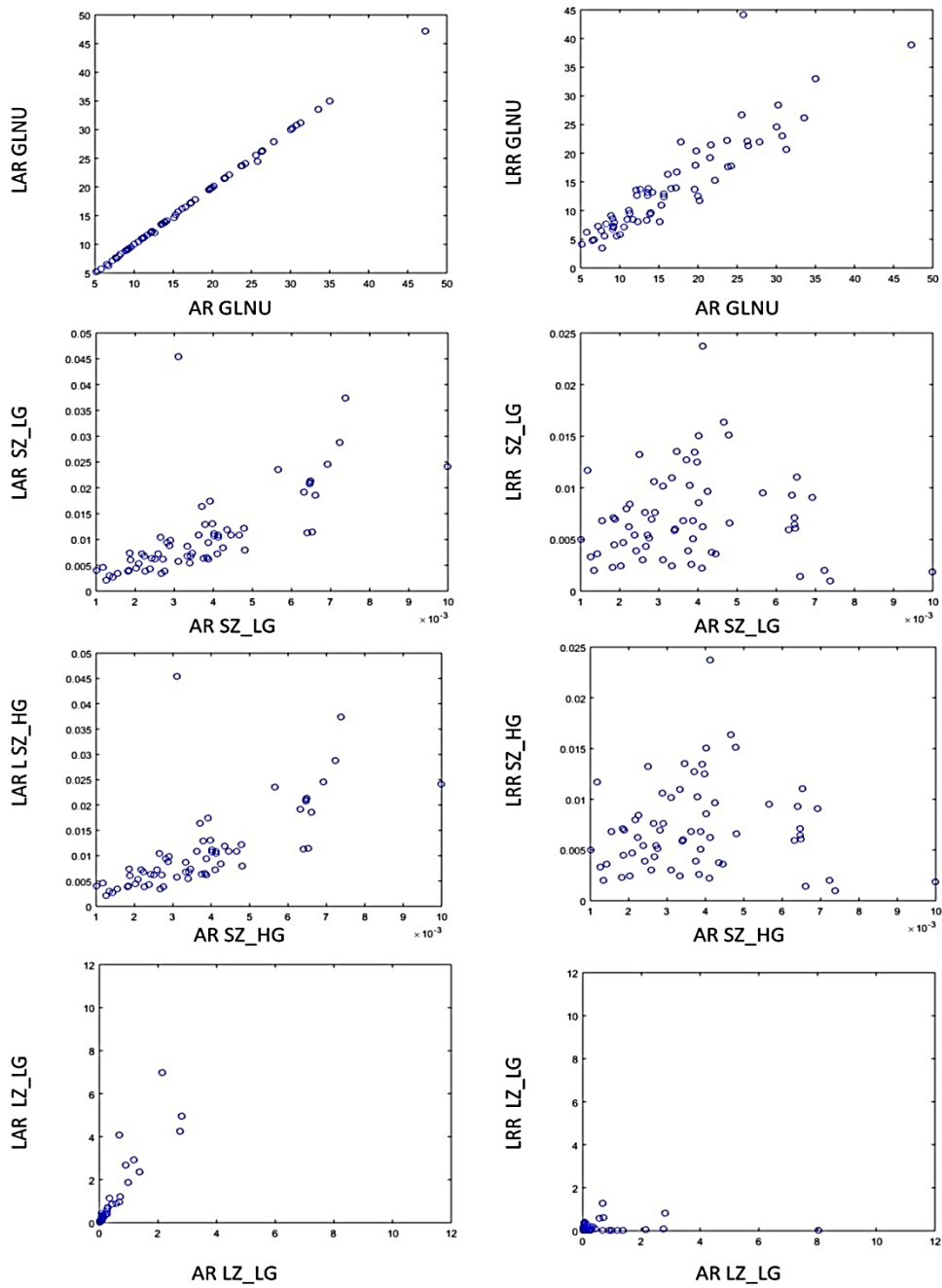
**35 a. ábra** A GLSZM alapú SRE, LRE, RLN, GLN textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.



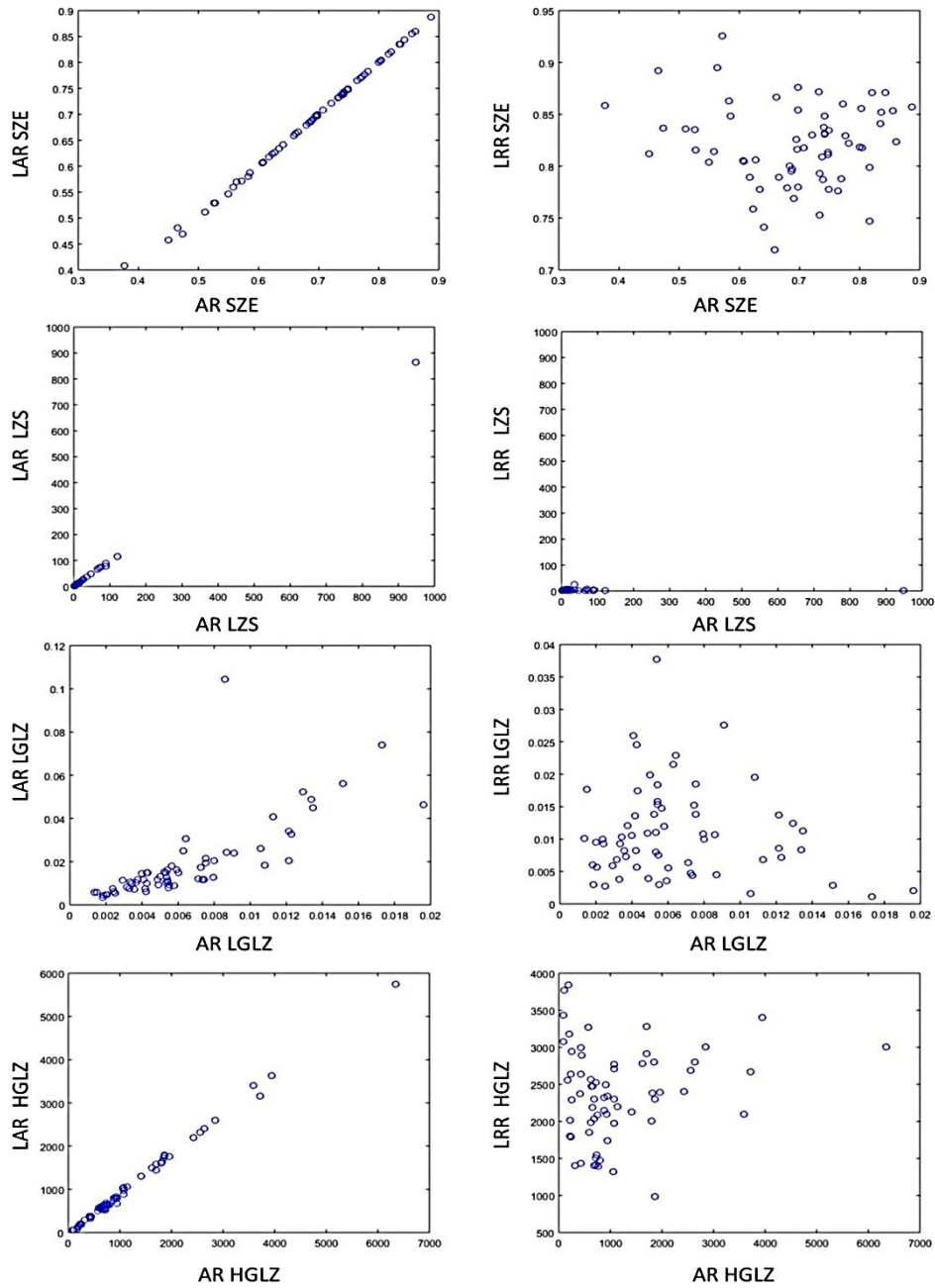
**35 b. ábra** A GLSZM alapú RP, LGRE, HGRE, SGLGE textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.



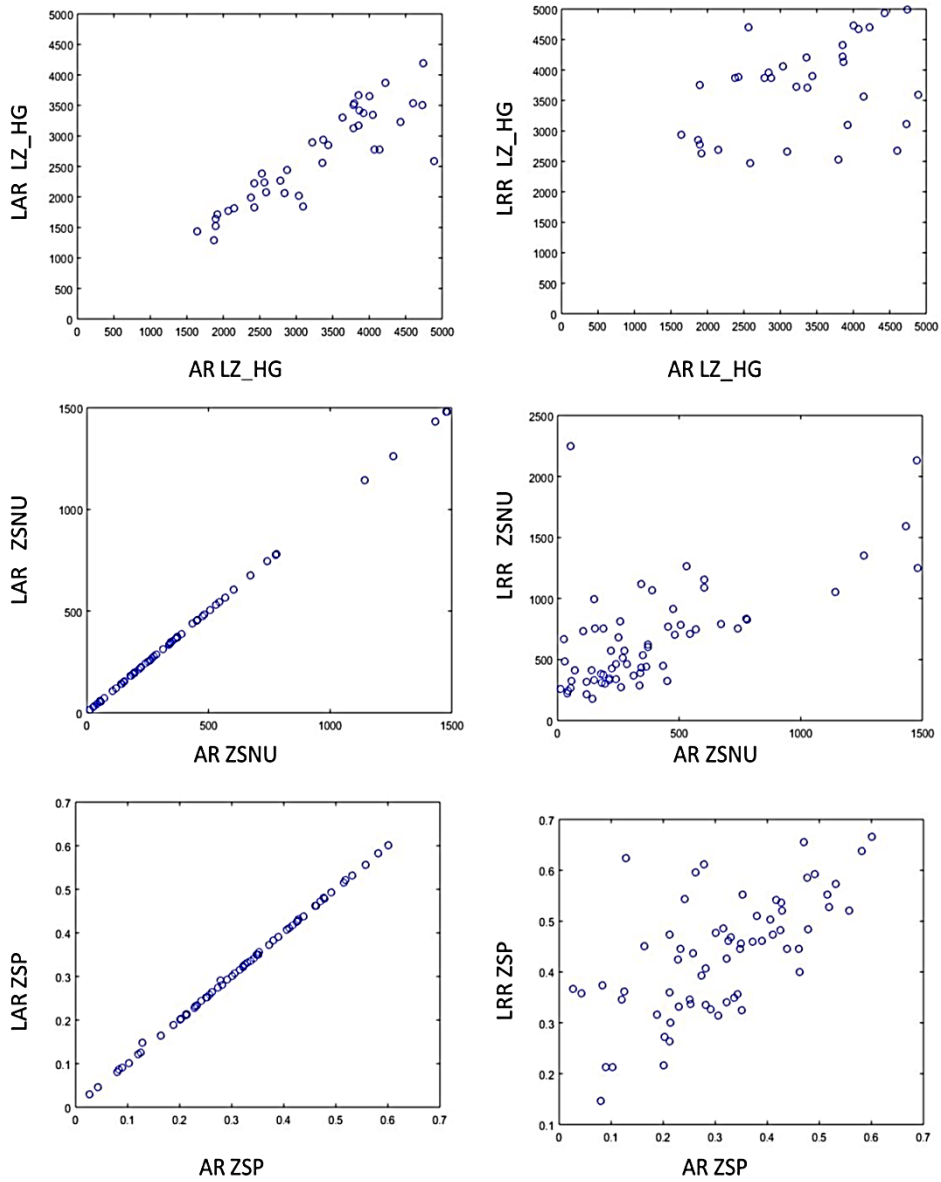
**35 c. ábra** A GLSZM alapú SRHGE, LRLGE, LRLHGE textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer mellett.



**36 a. ábra** A GRLM alapú GLNU, SZ\_LG, SZ\_HG, LZ\_LG textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.

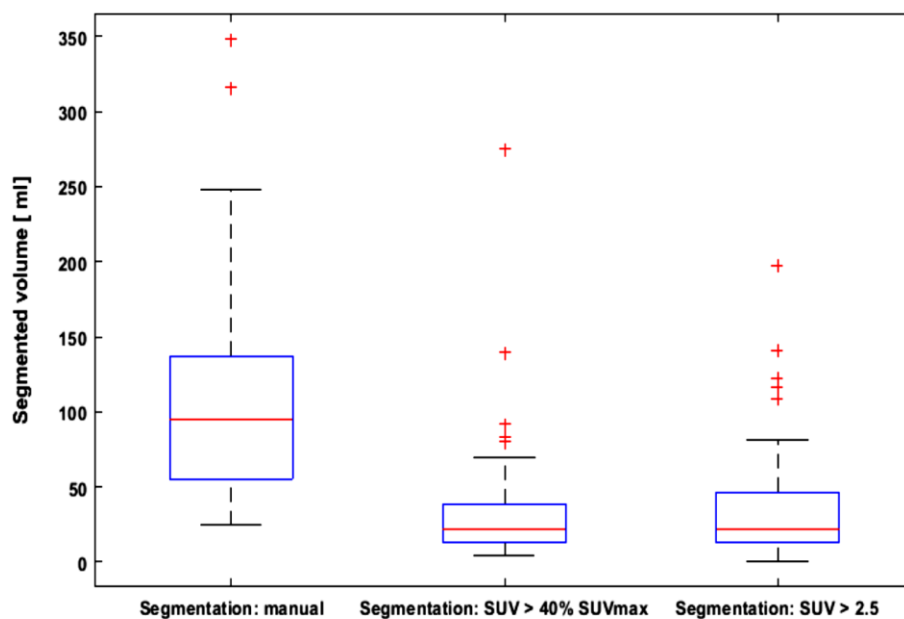


**36 b. ábra** A GRLM alapú SZE, LZS, LGLZ, HGLZ textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.



**36 c. ábra** A GRLM alapú LZ\_HG, ZSNU, ZSP textúra indexek korrelációs diagramjai a három különböző kvantálási módszer alapján. Ezen számítások során a B értéket 0.1-re állítottuk az AR és LAR módszer esetében, és az LRR kvantálásnál a bin száma 128 volt.

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 kell manuálisan kijelölni, majd vagy a  $SUV(pixel) > 2,5$  vagy a  $SUV(pixel) > 0.4 * SUV_{max}$  feltételnek megfelelő pixelek lettek kiválasztva (szegmentálva). A  $SUV_{2,5}$  és a  $40\%_{SUV_{max}}$  módszerrel kapott szegmentált lézió térfogatok érezhetően kisebbek voltak, mint a manuális lézió kijelölés esetében. Az eredményül kapott térfogateloszlásokat a 37. ábrán egy boxplot formában mutatjuk be.



**37. ábra** A szegmentált léziók boxplotjai a 3 különböző szegmentálási módszert összehasonlítva.

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 fűggenek az esetleges korlátozott lézió mérettől. A különböző szegmentálási módszerek (manuális,  $SUV_{2,5}$  és  $40\%_{SUV_{max}}$ ) hatásának bemutatásához elkészítettük ugyanazokat az illusztrációkat, amelyek a 30-31. ábrákon már szerepeltek. Ezekon a diagramokon összesen  $(5 \text{ db GLCM} + 11 \text{ db GLRLM} + 11 \text{ db GLRLM index}) * 3 = 81$  grafikon szerepel, ezért a további két diszkretizációhoz kétszer ennyi újabb grafikont, azaz 162 darabot kellett előállítanunk. Ezt a nagyobb mennyiségű újabb adatot a függelékben helyeztük el, így

a SUV\_2.5 és 40%\_SUVmax szegmentálási módszerek esetén számított heterogenitási indexek eloszlási diagramjai a *Függelékben* az 1-5. ábrákon láthatóak. Általában véve elmondható, hogy az egyes eloszlások nagyon hasonlóak voltak a manuális szegmentálás eseteihez képest, függetlenül attól, hogy mely küszöb alapú szegmentálási módszerrel vetjük össze. A 34. 35. és 36. ábráknak megfelelő korrelációs diagramok is elkészültek, ezek jellege is változatlan lett a manuális szegmentáció eredményeihez képest (ezeket a grafikonokat már nem szerepeltettük a *függelékben*).

## 7. Megbeszélés

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 [119, 120, 121, 122]. Az elmúlt évtizedben kiemelkedő törekvéssé és céllá vált az orvosi képkalkotás 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 metasztatikus textúráinak összehasonlítása MRI képeken
- három eltérő pixel diszkretizáció hatásának analízise FDG-PET vizsgálatok segítségével

### 7.1. Különböző szoftverekben számolt textúra adatok összehasonlító analízise

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 [8] 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 analizáló 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 ismert a számolási algoritmus pontos definíciója. 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 tekintettünk. A vizsgálatba a következő lokális leírókat 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,  $0^\circ$  és  $90^\circ$ -ban. A hisztogram alapú leírók közel azonos eredményt mutattak a négy szoftverben a manuális számolásokkal összehasonlítva, az eltérés kevesebb volt, mint 0.5%. A lokális indexek összehasonlításánál már nagyobb eltérések adódtak, a CGITA, az InterviewFusion és a MaZda esetén a maximális eltérés egyes esetekben elérte a 100 %-ot. A legkisebb eltérést a Matlab szoftverben számolt indexek eredményezték, csak minimálisan (<0.5%) tértek el a manuális számolások értékeitől. Az A2, A3, A4 mátrixok esetén a vízszintes irányú co-occurrence mátrix alapú számolásnál a manuális, Matlab és MaZda számolások közel hasonló értékeket eredményeztek, tehát megfeleltek elvárásainknak.

A kapott textúra index különbségek azzal magyarázhatóak, hogy nem minden esetben tisztázott, hogy milyen a konkrét TI számolási módszer, illetve a több irányú co-occurrence számolások esetén hogyan átlagolódnak a COM mátrixok. Valamint a manuális számolásnál használt képletek is eltérőek lehetnek a szoftverekben használt képletekhez képest, habár a nevezéktanuk ugyanaz volt.

## **7.2. Tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása**

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 alapvetően az alkalmazott textúra

analízis módszertől (2D vagy 3D) is jelentősen függött. A 2D analízis eredménye mindössze négy index (contrast, correlation, energy és homogeneity) esetén mutatott szignifikáns különbségeket mind a négy előzőleg kiválasztott mérettartományban (0–1935, 1936–3845, 3846–7700, 7701–11 540 mm<sup>2</sup>). 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 MRI 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 esetén. Ezzel ellentétben a valós 3D textúra számolások csak két értékben mutattak jelentős különbséget, mégpedig az energy és az entropy esetén. Ezen eredmények rávilágítanak arra, hogy a textúra analízis módszerének a kiválasztása kritikus fontosságú, az eredmények és a kapcsolódó következtetések az alkalmazott technikától függhetnek. Az energy és az entropy szignifikáns eltérést mutatott a 2D, a súlyozott és a valós 3D módszerek esetén is. A vizsgált texturális jellemzők közül az entrópiát (ami a kép információtartalmának kiszámíthatatlanságát tükrözi) a májtumoroknál is ígéretes indexeként említik [123], a CT képalkotás során pedig több tumor típusnál az egyik legreprezentatívabb prognosztikai index [123, 124]. A posztkontrasztos T1-súlyozott képek lényegesen kevesebb szignifikáns eredményei az LBP térképek eredményeivel összehasonlítva, összefüggésben állhat a képfeldolgozással: az LBP számítás pixelérték-skála redukciót és további simítási műveleteket tartalmaz, amelyek erősen csökkentik a zajszintet. Amint korábban már megfigyelték [125], minél magasabb a képzaj, annál alacsonyabb a TA megbízhatósága, ami magyarázatot adhat arra, hogy a kontrasztos T1-súlyozott MRI képek miért adtak kevesebb szignifikáns különbséget.

Míg 3D esetben nem találtunk szignifikáns különbséget a hisztogram alapú számolásoknál, addig a 2D elemzések esetén két mérettartományban is különbségeket tudtunk kimutatni. Ennek a váratlan viselkedésnek a magyarázata talán az, hogy a hisztogram alapú leírók értéke nagymértékben függhet az MRI képben lévő pixel értékek skálájától. Ezenkívül a paraméterértékek nagyobb szórását figyeltük meg a 2D TA esetén a legkisebb ROI méreténél (0-1935 mm<sup>2</sup>), és ennek következtében az SDHP-k száma ebben a méretcsoportban a legalacsonyabb (4) mindkét képtípusnál (LBP és kontrasztos T1-súlyozott MRI képek). Azon túl, hogy a daganatos felülethez közelebbi szeletek jellemzően kisebbek, ez azzal magyarázható, hogy bármely TI elfogadhatóságát befolyásolja egy adott képalkotási mód

térbeli felbontása. MRI esetében Sikiö M. és kutatócsoportja a közelmúltban azt mutatta ki, hogy a T2-súlyozott 2D turbo spin-echo szekvencia 3T agyi leképezésnél legalább 70 mm<sup>2</sup>-es területre volt szükség a mérettől független textúra-jellemzők számításaihoz [126]. Hasonló konklúziót vontak le PET vizsgálatok során, ahol azt bizonyították, hogy a minimális tumor térfogat a megbízható TA számolásokhoz körülbelül 45 cm<sup>3</sup>, ami legfeljebb 10-szer nagyobb, mint a térfogati felbontás [21].

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

### **7.3. A diszkretizáció hatásának analízise FDG-PET képeken**

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 a következők voltak: Tixier F. és munkatársai által 2011-ben bevezetett LRR, Leijenaar RT. és munkatársai, illetve 2015-ben az Orlhac F. és munkatársai által definiált LAR, illetve AR módszerek [20, 105, 106]. 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 indexet vizsgálva (GLCM - 5, GLSZM és GLRLM – 11-11), különböző bin szélesség és bin értékeket megadva. A vizsgált indexek 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. Feltételeztük továbbá, hogy a viszonylag nagyobb számosságú szegmentált léziók esetén (*n* = 63) néhányuk nagyon homogén, néhányuk pedig igen heterogén eloszlást mutathat. Ezzel szemben nem találtunk szélsőséges index értéket (sem a bin szélesség sem a bin érték tekintetében) a

boxplotok ábrázolásánál. Ezen túlmenően a 27 textúra index 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 értékét hogyan változtatjuk. Elvileg a szegmentálási módszer alapvetően befolyásolhatja az elváltozás térfogatát és textúra szerkezetét, viszont amikor fix küszöbértékkel dolgoztunk a szegmentálásnál (SUV<sub>2,5</sub> vagy 40%<sub>SUVmax</sub>) a három alkalmazott diszkretizálás (LAR, AR, LRR) mellett a kapott értékek tendenciája nem változott (Függelék 1-5. a,b,c ábrák).

Az alkalmazott 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.

Munkánk alapján általánosan elmondható, hogy az alkalmazott diszkretizációk nagy hatással lehetnek a számított texturális jellemzőkre és az ezekhez kapcsolódó reprodukálhatóságra. Desseroit MC. és munkatársai szerint a [18F]FDG-PET vizsgálatokban a megbízhatóság szempontjából az LRR módszer jobbnak bizonyul, ellenben van Velden FH. és kutatócsoportja a LAR kvantálási módszert említik alkalmasabbnak [107, 108]. Nemrégiben egy PET/CT képeken történő, ROC analízisen alapuló és 33 TI-t tartalmazó az LRR és a LAR módszert vizsgáló tanulmány kimutatta, hogy több textúra indexnek jobb lesz a megbízhatósága, ha a diszkretizációs módszer fix bin értéket (LRR) használ, mint fix bin szélességet [109]. A képintenzitás újra-mintavételezése azonban messze túlmutat a kép textúra elemzésén. Információelméleti szempontból a kvantálás az információtartalom elvesztését okozhatja. Ezzel szemben a finomabb kvantálás várhatóan javítja a pixelértékek pontosságát és differenciálását. A [18F]FDG-PET képfeldolgozásban a diszkretizációs módszereket morfológiai operátorokként is használták már (Lucht R. és munkatársai) és nem homogén kvantálásra is van példa (eltérő bin szélességű diszkretizáció) El Naqa I. kutatócsapata és Pfaehler E. és munkatársai által [127, 99, 128]. Azonban az azonos vagy konstans bin szélességű kvantálás jelenleg a legelfogadottabb. Bár a bin érték (D) [129], a kép rekonstrukció [130] és a tumor térfogatának hatását [22], illetve a TI-k reprodukálhatóságát [101] vizsgálták már, de az egységesen elfogadott optimalizált kvantálási módszer még kidolgozás alatt van. A SUV-skála egy abszolút skála a PET területen, és előnyös lehet

megőrizni ezt az anyagcsere-információt a heterogenitás elemzésnél. A kisebb SUV bin szélességek elvileg alacsonyabb kvantálási hibát eredményeznek, azonban az adott voxel SUV értékének információtartalmát nemcsak a zaj, hanem a biológiai folyamatok is befolyásolhatják. A diszkretizációs lépés fontosságát újabban más modalitásban is vizsgálják, mint például Shafiq-Ul-Hassan M. és munkatársai 2016-ban a CT esetében tüdő tumorok kapcsán. A bin érték tekintetében a 8, 16, 32, 64, 128 és 256 szinteket alkalmazták és ezekkel az LRR módszerrel mintavételezték újra az adatokat, és azt a következtetést vonták le, hogy a voxel méret és diszkretizáció bin értéke is nagyban befolyásolja a származtatott TI-ket a tüdőrákok esetén. Ez a tanulmány rávilágít, hogy a megfelelő diszkretizációs módszer kiválasztása nemcsak a PET területén kritikus, hanem a CT és vélhetően más orvosi képalkotók esetében is [131].

## 8. Magyar nyelvű összefoglaló

A textúra analízis módszerei kiegészítő kvantitatív információt nyújthatnak az orvosi képek kiértékelésében, melyek segítségünkre lehetnek az összehasonlító vizsgálatokban, az egészséges és kóros területek elkülönítésében, illetve a terápiák tervezésében és nyomonkövetésben is. Az elmúlt évtizedben kiemelkedő törekvéssé és céllá vált (radiomics) az orvosi képalkotás folyamatában, hogy minél több plusz információ és számszerű adat álljon rendelkezésre az elkészült vizsgálati képanyagból.

Kutatásunkban három textúra analízishez kapcsolódó problémakört vizsgáltunk:

1. Nem tisztázott, hogy a TA számoló szoftverek mennyire egyforma eredményt adnak az egyes textúra indexekre vonatkozóan.
2. Az irodalomban számos esetben merült már fel kérdésként, hogy a TA milyen esetekben alkalmazható a differenciál diagnosztikában, illetve, hogy az analizálandó terület alakja mennyire befolyásolja a kapott eredményeket.
3. FDG-PET képeken végzett heterogenitás analízis esetén a kezdeti lépésként alkalmazott diszkretizáció szerepének vizsgálata. Milyen hatása van az AR (absolute resampling), a LAR (lesion absolute resampling) és az LRR (lesion relative resampling) diszkretizációs módszereknek a számolt radiomics adatokra?

A szintetikus képeken alapuló szoftver összehasonlítása kapcsán bemutattuk, hogy a konkrét TI számolási algoritmusok általában nem egyeztek meg a kiválasztott szoftverekben (Matlab, MaZda, CGITA és InterviewFusion). Néhány textúra paraméter értéke, bizonyos szoftvereknél, jelentősen (akár több mint 100%-kal) eltér a többitől, illetve a „gold standard”-nak vett manuális kiértékelés eredményétől. Sajnos a programoknál nem minden esetben ismeretes az implementált matematikai képlet, továbbá az alkalmazott GLCM irányok és átlagolásuk sem minden esetben egyértelmű. Ez nem azt jelenti, hogy valamelyik szoftver jobb lenne vagy rosszabb, hiszen a textúra indexeknek sincs mindenki által elfogadott egységes definíciós képletrendszer, hanem azt, hogy a különböző heterogenitás számolásra használható programok nem ekvivalensek. Így, ha egy radiológus mindig ugyanazt a kiértékelő szoftvert használja az ugyanolyan protokollal készült képeken, akkor az így végzett textúra analízisek eredményei alapvetően megbízhatóak és összehasonlíthatóak lehetnek.

Az azonos alakú, de eltérő tartalmú képek TI értékei igen hasonlóak lehetnek, így nem minden textúra index alkalmas a képek elkülönítésére. Az Ádám teremtése című freskó és egy szövettani agyi kép segítségével bemutattuk, hogy a számolt textúra indexek esetén csak 5 paraméterre (autokorreláció, klaszter árnyékolás, négyzetes-, variancia- és átlag-összeg) mondhatjuk, hogy az alacsony zajú képek (festmények, fényképek) elkülönítésére használhatóak. Illetve az újra-mintavételezés esetén legalább a  $D=64$  bin értéket kell választanunk, hogy a TI-k biztonsággal alkalmazhatóak legyenek, vagyis ne fűggenek a  $D$  értéktől jelentősen.

A tüdőből és emlőből származó metasztázisok textúráinak összehasonlítása MRI képek vizsgálata alapján kijelenthető, hogy az LBP alapú TI-k érzékenyebbek voltak a metasztázisok eredetére, szemben az MR-T1 kontrasztos képeken számolt TI-vel. Továbbá a textúra indexek relevanciája függhet az alkalmazott 2D vagy 3D TA módszertől. Vizsgálatainkban a legígéretesebb textúra indexek az entropy és az energy voltak. Elmondható tehát, hogy a textúra indexek alkalmazásának az orvos-diagnosztikai képelemzések során gyakorlati jelentősége lehet.

Az FDG/PET vizsgálatok segítségével végzett három eltérő diszkretizáció analízise kapcsán kijelenthető, hogy a különböző diszkretizációk a TI-k értékeit több mint 100%-kal is módosíthatják ( $D$  és  $B$  függés), így nem mindegy, hogy milyen bin értékkel, illetve bin szélességgel dolgozunk. Ezek az eredmények nem függhet a tumor szegmentálás (manuális vagy küszöb alapú) módjától és értékétől. A LAR és AR hasonló, de többlet információt adott minden számolás esetén az LRR újra-mintavételezéshez képest. Eredményeink rámutatnak arra, hogy az újra-mintavételezés módja alapvető hatással van a textúra analízisre, ezért fontos lenne egy protokoll szerinti egységes diszkretizálási módszer használata. Ismert tény, hogy az újra- mintavételezés jelentőségét főleg a kvantitatív skálájú PET területén vizsgálták idáig, így további kutatások szükségesek a megfelelő diszkretizálási algoritmusok kidolgozásához más szemikvantitatív és nem kvantitatív modalitású képek (például CT, MRI és UH) esetén is.

## 9. Summary

Methods of texture analysis (TA) may provide further quantitative information on the evaluation of medical images, which can help us with comparative studies, with the classification of healthy and pathological areas, and to design and monitor therapies. Over the past decade, it has become a key objective in the medical imaging process to provide as much additional information and numerical data as possible from the medical images.

In our research, we investigated three problems related to texture analysis:

1. It is unclear whether different software packages produce the same results for each texture index.
2. Published papers have raised the question of how TA analysis can be used in differential diagnostics, and how the shape of the investigated area (lesion) may affect the results.
3. We investigated the role of initial discretization methods in the heterogeneity analysis of FDG PET images. What is the effect of absolute resampling (AR), lesion absolute resampling (LAR) and lesion relative resampling (LRR) sampling methods on the computed radiomics data?

When comparing software-based texture indices (TI) on synthetic images, we demonstrated that specific TI calculation algorithms were generally not the same in the selected software packages (Matlab, MaZda, CGITA, and InterviewFusion). The values of some texture parameters obtained by various programs were significantly different (up to 100%) from the others and from the result of manual evaluation as "gold standard". The explanation for the discrepant results is that the implemented mathematical formulae are not always known, and the applied GLCM directions and averaging methods are not always clear. This does not mean that any software is better or worse than the others, since texture indices do not have a generally accepted definition; it just indicates that the different programs for heterogeneity calculation are not equivalent. Thus, if a radiologist always uses the same evaluation software for images acquired with the same protocol, the results of texture analysis can be fundamentally reliable and comparable.

Images showing the same shapes but different contents may have very similar TI values, so not all texture indices can distinguish between pathologies. By comparing the fresco of

Adam's creation and a histological brain slice, we demonstrated that from among the computed texture indices, only 5 parameters (autocorrelation, cluster shading, sum of squares, sum of variance, and sum of mean) can be used to classify low-noise images (paintings, photographs). In the case of re-sampling, at least  $D = 64$  bin values are necessary for the TIs not to depend on the  $D$  value.

When comparing the textures in MRI images of lung and breast metastases, we found that the LBP-based TIs were more sensitive to the origin of metastases than TIs calculated from MR-T1 post-contrast images. Furthermore, the relevance of the texture indices may depend on the 2D or 3D TA method used. The most promising texture indices in our study were entropy and energy. Our results support that the use of texture indices in medical diagnostic image analysis may be of practical importance.

When applying three different discretization (normalisation) methods to FDG-PET images, we found that the way of discretization can change the values of TIs by more than 100% (dependence on  $D$  and  $B$ ), so care should be taken when selecting the number and width of bins. These results were independent of the tumour segmentation methods (manual or threshold-based). LAR and AR provided similar but additional information for each calculation as compared to LRR resampling. Our results indicate that the method of resampling has a fundamental effect on texture analysis, so it would be important to use a uniform resampling protocol. So far the significance of resampling has mainly been investigated in the field of quantitative PET, so further research is needed to develop appropriate discretization algorithms for other semi-quantitative and non-quantitative imaging modalities (such as CT, MRI, and US).

## 10. Irodalomjegyzék

1. Di Gioia D, Stieber P, Schmidt GP, Nagel D, Heinemann V, Baur-Melnyk A. Early detection of metastatic disease in asymptomatic breast cancer patients with whole-body imaging and defined tumour marker increase. *Br J Cancer*. 2015; 112(5):809-18. doi: 10.1038/bjc.2015.8.
2. Li XT, Zhang XY, Sun YS, Tang L, Cao K. Evaluating rectal tumor staging with magnetic resonance imaging, computed tomography, and endoluminal ultrasound: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(44):e5333. PubMed PMID: 27858916.
3. Wong AKO, Manske SL. A Comparison of Peripheral Imaging Technologies for Bone and Muscle Quantification: A Review of Segmentation Techniques. *J Clin Densitom*. 2018; S1094-6950(18)30033-7. doi: 10.1016/j.jocd.2018.04.001.
4. Asselin MC, O'Connor JP, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J Cancer*. 2012 Mar;48(4):447-55. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.025.
5. Lerski RA, Smith MJ, Morley P, Barnett E, Mills PR, Watkinson G, MacSween RN. Discriminant analysis of ultrasonic texture data in diffuse alcoholic liver disease. 1. Fatty liver and cirrhosis. *Ultrason Imaging*. 1981; 3(2):164-72.
6. Goyal A, Razik A, Kandasamy D, Seth A, Das P, Ganeshan B, Sharma R. Role of MR texture analysis in histological subtyping and grading of renal cell carcinoma: a preliminary study. *Abdom Radiol (NY)*. 2019; doi:10.1007/s00261-019-02122-z.
7. Duan YS, Mao QX, Li LF, Sun YD, Wang L, Cui SD. Intertumoral heterogeneity of molecular phenotype and analysis of prognosis in multifocal and multicentric breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2016; 38(11):833-838.
8. Zwanenburg A, Leger S, Vallieres M, Löck S. Image biomarker standardisation initiative. 2019; arXiv:1612.07003 [cs.CV].

9. Win T, Miles KA, Janes SM, Ganeshan B, Shastry M, Endozo R et al. Tumor heterogeneity and permeability as measured on the CT component of PET/CT predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(13):3591–9.
10. O'Connor JPB, Rose CJ, Waterton JC, Carano RAD, Parker GJM, Jackson A. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome. *Clin Cancer Res.* 2015; 21(2):249–57.
11. Hassan I, Kotrotsou A, Bakhtiari AS, Thomas GA, Weinberg JS, Kumar AJ et al. Radiomic texture analysis mapping predicts areas of true functional MRI activity. *Sci Rep.* 2016; 6:25295.
12. Szerlip NJ, Pedraza A, Chakravarty D, Azim M, McGuire J, Fang Y, et al. Intratumoral heterogeneity of receptor tyrosine kinases EGFR and PDGFRA amplification in glioblastoma defines subpopulations with distinct growth factor response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(8):3041–6.
13. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer.* 2011; 11(1):486.
14. Ganeshan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer Imaging.* 2013; 13:140-9. doi: 10.1102/1470-7330.2013.0015.
15. Li H, Zhu Y, Burnside ES, Huang E, Drukker K, Hoadley KA et al. Quantitative MRI radiomics in the prediction of molecular classifications of breast cancer subtypes in the TCGA/TCIA data set. *npj Breast Cancer.* 2016; 2:16012.
16. Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: a review. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:732848. doi: 10.1155/2011/732848.
17. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(1):133-40. doi: 10.1007/s00259-012-2247-0.

18. Song J, Liu Z, Zhong W, Huang Y, Ma Z, Dong D, Liang C, Tian J. Non-small cell lung cancer: quantitative phenotypic analysis of CT images as a potential marker of prognosis. *Sci Rep.* 2016; 6:38282. doi: 10.1038/srep38282.
19. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D. Robustness of intratumour  $^{18}\text{F}$ -FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(11):1662-71. doi: 10.1007/s00259-013-2486-8.
20. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P, et al. Intratumor heterogeneity characterized by textural features on baseline  $^{18}\text{F}$ -FDG PET images predicts response to concomitant radiochemotherapy in esophageal cancer. *J Nucl Med.* 2011; 52(3):369–78.
21. Brooks FJ. On some misconceptions about tumor heterogeneity quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40(8):1292–4.
22. Brooks FJ, Grigsby PW. The effect of small tumor volumes on studies of intratumoral heterogeneity of tracer uptake. *J Nucl Med.* 2014; 55(1):37–42.
23. Roberts CM, Cardenas C, Tedja R. The Role of intra-tumoral heterogeneity and its clinical relevance in epithelial ovarian cancer recurrence and metastasis. *Cancers (Basel).* 2019;11(8). pii: E1083. doi: 10.3390/cancers11081083.
24. Karahaliou A, Vassiou K, Arikidis NS, Skiadopoulos S, Kanavou T, Costaridou L. Assessing heterogeneity of lesion enhancement kinetics in dynamic contrast-enhanced MRI for breast cancer diagnosis. *Br J Radiol.* 2010; 83(988):296–309.
25. Chen W, Giger ML, Li H, Bick U, Newstead GM. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magn Reson Med.* 2007; 58:562–71.
26. Ko ES, Kim J-H, Lim Y, Han B-K, Cho EY, Nam SJ. Assessment of invasive breast cancer heterogeneity using whole-tumor magnetic resonance imaging texture analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(3):e2453.
27. Eliat P-A, Olivié D, Saïkali S, Carsin B, Saint-Jalmes H, de Certaines JD, et al. Can

- dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with texture analysis differentiate malignant glioneuronal tumors from other glioblastoma? *Neurol Res Int.* 2012; 2012:195176.
28. Mayerhoefer ME, Schima W, Trattinig S, Pinker K, Berger-Kulemann V, Ba-Ssalamah A. Texture-based classification of focal liver lesions on MRI at 3.0 Tesla: A feasibility study in cysts and hemangiomas. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 32(2):352–9.
  29. Holli K, Lääperi A-L, Harrison L, Luukkaala T, Toivonen T, Ryymin P, et al. Characterization of breast cancer types by texture analysis of magnetic resonance images. *Acad Radiol.* 2010; 17(2):135–41.
  30. James D, Clymer BD, Schmalbrock P. Texture detection of simulated microcalcification susceptibility effects in magnetic resonance imaging of breasts. *J Magn Reson Imaging.* 2001; 13(6):876–81.
  31. De Certaines JD, Larcher T, Duda D, Azzabou N, Eliat P-A, Escudero LM, et al. Application of texture analysis to muscle MRI: 1-What kind of information should be expected from texture analysis? *EPJ Nonlinear Biomed Phys.* 2015; 3(1):3.
  32. Lerski RA, de Certaines JD, Duda D, Klonowski W, Yang G, Coatrieux JL, et al. Application of texture analysis to muscle MRI: 2 – technical recommendations. *EPJ Nonlinear Biomed Phys.* 2015; 3(1):2.
  33. Dominietto M, Lehmann S, Keist R, Rudin M. Pattern analysis accounts for heterogeneity observed in MRI studies of tumor angiogenesis. *Magn Reson Med.* 2013; 70(5):1481-90. doi: 10.1002/mrm.24590.
  34. Larkin TJ, Canuto HC, Kettunen MI, Booth TC, Hu D-E, Krishnan AS, et al. Analysis of image heterogeneity using 2D Minkowski functionals detects tumor responses to treatment. *Magn Reson Med.* 2014; 71(1):402–10.
  35. Noll DC, Meyer CH, Pauly JM, Nishimura DG, Macovski A. A homogeneity correction method for magnetic resonance imaging with time-varying gradients. *IEEE Trans Med Imaging.* 1991; 10(4):629–37.

36. Ahn CB, Jo JM, Cho ZH. Magnetic field homogeneity correction algorithm using pseudoinversion formula for NMR imaging. *Rev Sci Instrum.* 1986; 57(4):683–8.
37. Fessler JA, Sangwoo Lee, Olafsson VT, Shi HR, Noll DC. Toeplitz-based iterative image reconstruction for MRI with correction for magnetic field inhomogeneity. *IEEE Trans Signal Process.* 2005; 53(9):3393–402.
38. Kassner A, Thornhill RE. Texture analysis: a review of neurologic MR imaging applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010; 31(5):809-16. doi: 10.3174/ajnr.A2061.
39. Tuceryan M, Jain AK, "Texture Analysis," *Handbook pattern recognition and computer vision*, Chen CH, Pau LF, and Wang PSP.,Singapore: World Scientific.1993; (2):235-276.
40. Dhanya S, Kumari Roshni VS. Comparison of various texture classification methods using multiresolution analysis and linear regression modelling. *Springerplus.* 2016; 5:54.
41. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol.* 2004; 59(12):1061–9.
42. Di Bella S, Taglietti F, Iacobuzio A, Johnson E, Baiocchini A, Petrosillo N, et al. The "delivery" of Adam: a medical interpretation of Michelangelo. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(4):505–8.
43. Vallières M, Freeman CR, Skamene SR, El Naqa I. A radiomics model from joint FDG-PET and MRI texture features for the prediction of lung metastases in soft-tissue sarcomas of the extremities. *Phys Med Biol.* 2015; 60(14):5471-96. doi: 10.1088/0031-9155/60/14/5471.
44. Hall EL, Kruger RP, Dwyer SJ, Hall DL, McLaren RW, Lodwick GS. A survey of preprocessing and feature extraction techniques for radiographic images. *IEEE Transactions on Computers*, 1971; 20(9): 1032 - 1044.

45. van Dijk LV, Brouwer CL, van der Schaaf A, Burgerhof JGM, Beukinga RJ, Langendijk JA, Sijtsema NM, Steenbakkens RJHM. CT image biomarkers to improve patient-specific prediction of radiation-induced xerostomia and sticky saliva. *Radiother Oncol.* 2017; 122(2):185-191. doi: 10.1016/j.radonc.2016.07.007.
46. Liang D, Lam EY, Fung GS. A least squares quantization table method for direct reconstruction of MR images with non-Cartesian trajectory. *J Magn Reson.* 2007; 188(1):141-50.
47. Nailon WH. Texture analysis methods for medical image characterisation. *Biomedical Imaging*, 2010; 75-100. doi: 10.5772/8912.
48. Gourtsoyianni S, Doumou G, Prezzi D, Taylor B, Stirling JJ, Taylor NJ, Siddique M, Cook GJR, Glynne-Jones R, Goh V. Primary rectal cancer: repeatability of global and local-regional MR imaging texture features. *Radiology.* 2017; 284(2):552-561. doi: 10.1148/radiol.2017161375.
49. Materka A, Strzelecki M. *Texture Analysis Methods – A Review*, 1998, Technical University of Lodz, Institute of Electronics, COST B11 report, Brussels
50. Haralick RM, Shanmugan K, Dinstein I. Textural features for image classification *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 1973; 3(6):610–21.
51. Galloway MM. Texture classification using gray level run length. *Computer Graphics and Image Processing*, 1975; 172-179. doi:10.1016/S0146-664X(75)80008-6.
52. Strzelecki M, Szczypinski PM, Materka A, Klepaczko A. A software tool for automatic classification and segmentation of 2D/3D medical images. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip* 2013; 702:137–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168900212010212>.
53. Szczypinski PM, Strzelecki M, Materka A. Mazda - a software for texture analysis. *International Symposium on Information Technology Convergence (ISITC 2007) IEEE.* 2007; 245–9. Available from: <http://ieeexplore.ieee.org/lpdocs/epic03/wrapper.htm?arnumber=4410643>

54. Szczypinski PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczko A. MaZda-a software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2009; 94(1):66–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18922598>.
55. Fang YHD, Lin CY, Shih MJ, Wang HM, Ho TY, Liao CT, et al. Development and evaluation of an open-source software package "CGITA" for quantifying tumor heterogeneity with molecular images. *Biomed Res Int.* 2014:248505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24757667>.
56. Available from:  
[https://github.com/cmci/GLCM2/blob/master/src/main/java/emblcmci/glcm/GLCM\\_TextureToo.java](https://github.com/cmci/GLCM2/blob/master/src/main/java/emblcmci/glcm/GLCM_TextureToo.java) [accessed 2019. 07. 31]
57. Available from:  
[https://imagej.nih.gov/ij/plugins/download/GLCM\\_Texture.java](https://imagej.nih.gov/ij/plugins/download/GLCM_Texture.java) [accessed 2019.07.31]
58. Baecker V. Workshop : Image processing and analysis with ImageJ and MRI Cell Image Analyzer. Image (Rochester, NY). 2010; 1–93.
59. Abramoff MD, Magalhães PJ, Ram SJ. Image processing with ImageJ. Vol. 11, *Biophotonics international.* <http://www.photonics.com/>; 2004; 36–42. Available from: <http://dspace.library.uu.nl/handle/1874/204900>.
60. Pantic I, Nesic Z, Paunovic Pantic J, Radojević-Škodrić S, Cetkovic M, Basta Jovanovic G. Fractal analysis and Gray level co-occurrence matrix method for evaluation of reperfusion injury in kidney medulla. *J Theor Biol.* 2016; 397:61–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26964774>.
61. Cabrera JE. Texture Analyzer <https://imagej.nih.gov/ij/plugins/texture.html> [accessed 2017. 12. 01.]
62. Wang XC, Mo JL, Ouyang H, Wang DW, Chen GX, Zhu MH, et al. Squeal Noise of Friction Material With Groove-Textured Surface: An Experimental and Numerical Analysis. *J Tribol.* 2015; 138(2):21401. Available from: <http://tribology.asmedigitalcollection.asme.org/article.aspx?doi=10.1115/1.4031399>.

63. Bastos FS, Oliveira EA, Fonseca LG, Vargas SM, Las Casas EB. A FEM-based study on the influence of skewness and kurtosis surface texture parameters in human dental occlusal contact. *J Comput Appl Math.* 2016; 295:139–48.
64. Yan D, de Beurs KM. Mapping the distributions of C3 and C4 grasses in the mixed-grass prairies of southwest Oklahoma using the Random Forest classification algorithm. *Int J Appl Earth Obs Geoinf.* 2016;47:125–38.
65. Available from: <http://www.mathworks.com/help/images/texture-analysis-1.html> [accessed 2017. 12. 01]
66. de Albuquerque M, Anjos LG V, Maia Tavares de Andrade H, de Oliveira MS, Castellano G, Junqueira Ribeiro de Rezende T et al. MRI texture analysis reveals deep gray nuclei damage in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimaging.* 2016; 26(2):201-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26011757>.]
67. Yan L, Liu Z, Wang G, Huang Y, Liu Y, Yu Y, Liang C, Angiomyolipoma with minimal fat: differentiation from clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma by texture analysis on CT images, *Acad. Radiol.* 2015; 22:1115–21.
68. Orphanidou-Vlachou E, Vlachos N, Davies NP, Arvanitis TN, Grundy RG, Peet AC. Texture analysis of T1 - and T2 -weighted MR images and use of probabilistic neural network to discriminate posterior fossa tumours in children. *NMR Biomed.* 2014;27(6):632–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24729528>.
69. MacKay JW, Murray PJ, Kasmai B, Johnson G, Donell ST, Toms AP. MRI texture analysis of subchondral bone at the tibial plateau. *Eur Radiol.* 2016; 26(9):3034–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26679180>.
70. Daginawala N, Li B, Buch K, Yu H, Tischler B, Qureshi MM, Soto JA, Anderson S. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis. *Eur J Radiol.* 2016; 85(3):511-7. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.12.009.
71. Liu W, Raben N, Ralston E. Quantitative evaluation of skeletal muscle defects in second harmonic generation images. *J Biomed Opt.* 2013; 18(2):26005. doi: 10.1117/1.JBO.18.2.026005.

72. Michoux N, Guillet A, Rommel D, Mazzamuto G, Sindic C, Duprez T. Texture Analysis of T2-Weighted MR Images to Assess Acute Inflammation in Brain MS Lesions. *PLoS One*. 2015; 10(12):e0145497. doi: 10.1371/journal.pone.0145497.
73. Wang HM, Cheng NM, Lee LY, Fang YH, Chang JT, Tsan DL, Ng SH, Liao CT, Yang LY, Yen TC. Heterogeneity of (18)F-FDG PET combined with expression of EGFR may improve the prognostic stratification of advanced oropharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2016;138(3):731-8. doi: 10.1002/ijc.29811.
74. Available from: <http://www.mediso.hu/products.php?fid=1,10,6&pid=67&feature=all> [accessed 2019.07.31]
75. Tixier F, Hatt M, Valla C, Fleury V, Lamour C, Ezzouhri S, Ingrand P, Perdrisot R, Visvikis D, Le Rest CC. Visual versus quantitative assessment of intratumor 18F-FDG PET uptake heterogeneity: prognostic value in non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2014; 55(8):1235-41. doi: 10.2967/jnumed.113.133389.75.
76. Banzato T, Bernardini M, Cherubini GB, Zotti A. Texture analysis of magnetic resonance images to predict histologic grade of meningiomas in dogs. *Am J Vet Res*. 2017; 78(10):1156-1162. doi: 10.2460/ajvr.78.10.1156.3.
77. Ganeshan B, Abaleke S, Young RC, Chatwin CR, Miles KA. Texture analysis of non-small cell lung cancer on unenhanced computed tomography: initial evidence for a relationship with tumour glucose metabolism and stage. *Cancer Imaging*. 2010; 10:137-43. doi: 10.1102/1470-7330.2010.0021.
78. Hayano K, Kulkarni NM, Duda DG, Heist RS, Sahani DV. Exploration of imaging biomarkers for predicting survival of patients with advanced non-small cell lung cancer treated with antiangiogenic chemotherapy. *AJR Am J Roentgenol*. 2016; 206(5):987-93. doi: 10.2214/AJR.15.15528.
79. Ahn SY, Park CM, Park SJ, Kim HJ, Song C, Lee SM, McAdams HP, Goo JM. Prognostic value of computed tomography texture features in non-small cell lung cancers treated with definitive concomitant chemoradiotherapy. *Invest Radiol*. 2015; 50(10):719-25. doi: 10.1097/RLI.000000000000174.

80. Nayak L, Lee EQ, Wen PY. Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14(1):48-54. doi: 10.1007/s11912-011-0203-y.
81. Brastianos HC, Cahill DP, Brastianos PK. Systemic therapy of brain metastases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15(2):518. doi: 10.1007/s11910-014-0518-9.
82. Lee EK, Lee EJ, Kim MS, Park HJ, Park NH, Park S, Lee YS. Intracranial metastases: spectrum of MR imaging findings. *Acta Radiol.* 2012; 53(10):1173-85. doi: 10.1258/ar.2012.120291.
83. Kumar V, Abbas AK, N. Fausto et al. *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease*, W B Saunders Co. 2005.
84. Marusyk A, Polyak K. Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1805(1):105-17. doi: 10.1016/j.bbcan.2009.11.002.
85. Marusyk A, Almendro V, Polyak K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(5):323-34. doi: 10.1038/nrc3261 85.
86. Gandini Wheeler-Kingshott C. The challenge of in vivo tissue characterization, connectivity and big data. *Funct Neurol.* 2016; 31(4):189.
87. Amano Y, Woo J, Amano M, Yanagisawa F, Yamamoto H, Tani M. MRI Texture Analysis of Background Parenchymal Enhancement of the Breast. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:4845909. doi: 10.1155/2017/4845909.
88. Schad LR, Blüml S, Zuna I. MR tissue characterization of intracranial tumors by means of texture analysis. *Magn Reson Imaging.* 1993; 11(6):889-96.
89. Kjaer L, Ring P, Thomsen C, Henriksen O. Texture analysis in quantitative MR imaging. Tissue characterisation of normal brain and intracranial tumours at 1.5 T. *Acta Radiol.* 1995; 36(2):127-35.
90. Haralick RM. Statistical and structural approach to textures, *Proceedings of the IEEE.* 1979; 67:786–804.
91. Chen W, Giger ML, Li H, Bick U, Newstead GM. Volumetric texture analysis of breast lesions on contrast-enhanced magnetic resonance images. *Magn Reson Med.* 2007; 58(3):562-71.

92. Ng TS, Bading JR, Park R, Sohi H, Procissi D, Colcher D, Conti PS, Cherry SR, Raubitschek AA, Jacobs RE. Quantitative, simultaneous PET/MRI for intratumoral imaging with an MRI-compatible PET scanner. *J Nucl Med.* 2012; 53(7):1102-9. doi: 10.2967/jnumed.111.099861.
93. Asselin MC, O'Connor JP, Boellaard R, Thacker NA, Jackson A. Quantifying heterogeneity in human tumours using MRI and PET. *Eur J Cancer.* 2012; 48(4):447-55. doi: 10.1016/j.ejca.2011.12.025.
94. Larroza A, Moratal D, Paredes-Sánchez A, Soria-Olivas E, Chust ML, Arribas LA, Arana E. Support vector machine classification of brain metastasis and radiation necrosis based on texture analysis in MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2015; 42(5):1362-8. doi: 10.1002/jmri.24913.
95. Zacharaki EI, Wang S, Chawla S, Soo Yoo D, Wolf R, Melhem ER, Davatzikos C. Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme. *Magn Reson Med.* 2009; 62(6):1609-18. doi: 10.1002/mrm.22147.
96. Ojala T, Pietikainen M, Maenpaa T. Multiresolution gray-scale and rotation invariant texture classification with local binary patterns. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2002; 24:971-987.
97. Guo ZH, Zhang L, Zhang D. Rotation invariant texture classification using LBP variance (LBPV) with global matching. *Pattern Recognit.* 2010; 43:706-719.
98. van Baardwijk A, Bosmans G, van Suylen RJ, van Kroonenburgh M, Hochstenbag M, Geskes G, Lambin P, De Ruysscher D. Correlation of intra-tumour heterogeneity on 18F-FDG PET with pathologic features in non-small cell lung cancer: a feasibility study. *Radiother Oncol.* 2008; 87(1):55-8. doi: 10.1016/j.radonc.2008.02.002.
99. El Naqa I, Grigsby P, Apte A, Kidd E, Donnelly E, Khullar D, Chaudhari S, Yang D, Schmitt M, Laforest R, Thorstad W, Deasy J O. Exploring feature-based approaches in PET images for predicting cancer treatment outcomes. *Pattern Recognit.* 2009; 42: 1162–71.

100. Orlhac F, Nioche C, Soussan M, Buvat I. Understanding changes in tumor texture indices in PET: A comparison between visual assessment and index values in simulated and patient data. *J Nucl Med.* 2017; 58(3):387-392. doi: 10.2967/jnumed.116.181859.
101. Tixier F, Hatt M, Le Rest CC, Le Pogam A, Corcos L, Visvikis D. Reproducibility of tumor uptake heterogeneity characterization through textural feature analysis in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2012; 53(5):693-700. doi: 10.2967/jnumed.111.099127.
102. Forgacs A, Pall Jonsson H, Dahlbom M, Daver F, Difranco M D, Opposits G, Krizsan A K, Garai I, Czernin J, Varga J, Tron L, Balkay L. A study on the basic criteria for selecting heterogeneity parameters of F18-FDG PET images *PLoS One* 2016; 11:1–14.
103. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, Soussan M, Frouin F, Frouin V, Buvat I. A postreconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med.* 2018; 59(8):1321-1328. doi: 10.2967/jnumed.117.199935.
104. Anil KJ. *Fundamentals of digital image processing*, Prentice-Hall, Inc. Upper Saddle River, NJ, USA 1989, ISBN:0-13-336165-9.
105. Leijenaar RT, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJ, Troost EG, Boellaard R, Aerts HJ, Gillies RJ, Lambin P. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep.* 2015; 5:11075. doi: 10.1038/srep11075.
106. Orlhac F, Soussan M, Chouahnia K, Martinod E, Buvat I. 18F-FDG PET-derived textural indices reflect tissue-specific uptake pattern in non-small cell lung cancer. *PLoS One.* 2015 Dec 15;10(12):e0145063. doi: 10.1371/journal.pone.0145063.
107. Desseroit MC, Tixier F, Weber WA, Siegel BA, Cheze Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Reliability of PET/CT shape and heterogeneity features in functional and morphologic components of non-small cell lung cancer tumors: A repeatability analysis in a prospective multicenter cohort. *J Nucl Med.* 2017; 58(3):406-411. doi: 10.2967/jnumed.116.180919.

108. van Velden FH, Kramer GM, Frings V, Nissen IA, Mulder ER, de Langen AJ, Hoekstra OS, Smit EF, Boellaard R. Repeatability of radiomic features in non-small-cell lung cancer [(18)F]FDG-PET/CT Studies: impact of reconstruction and delineation. *Mol Imaging Biol.* 2016 Oct;18(5):788-95. doi: 10.1007/s11307-016-0940-2.
109. Shen WC, Chen SW, Liang JA, Hsieh TC, Yen KY, Kao CH. [18]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the textural features of cervical cancer associated with lymph node metastasis and histological type. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(10):1721-1731. doi: 10.1007/s00259-017-3697-1.
110. Suk I, Tamargo RJ. Concealed neuroanatomy in Michelangelo's Separation of Light From Darkness in the Sistine Chapel. *Neurosurgery.* 2010; 66(5):851-61; discussion 860-1. doi: 10.1227/01.NEU.0000368101.
111. Li Z, Mao Y, Li H, Yu G, Wan H, Li B. Differentiating brain metastases from different pathological types of lung cancers using texture analysis of T1 postcontrast MR. *Magn Reson Med.* 2016; 76(5):1410-1419. doi:10.1002/mrm.26029. 108.
112. Available from:  
<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22354>[accessed 2019. 07.31]
113. Soh L, Tsatsoulis C, Texture Analysis of SAR Sea Ice imagery using gray level co-occurrence matrices. *EEE Trans. Geosci. Remote Sens.* 1999; 37(2): 780 – 795.
114. Available from:  
[http://murphylab.web.cmu.edu/publications/boland/boland\\_node26.html](http://murphylab.web.cmu.edu/publications/boland/boland_node26.html) [accessed 2019. 07. 31]
115. Oppedal K, Eftestøl T, Engan K, Beyer MK, Aarsland D. Classifying dementia using local binary patterns from different regions in magnetic resonance images. *Int J Biomed Imaging.* 2015; 2015:572567. doi: 10.1155/2015/572567.
116. Hatt M, Majdoub M, Vallières M, Tixier F, Le Rest CC, Groheux D, Hindié E, Martineau A, Pradier O, Hustinx R, Perdrisot R, Guillemin R, El Naqa I, Visvikis D. 18F-FDG PET uptake characterization through texture analysis: investigating the

- complementary nature of heterogeneity and functional tumor volume in a multi-cancer site patient cohort. *J Nucl Med*. 2015; 56(1):38-44. doi: 10.2967/jnumed.114.144055.
117. Hatt M, Lee JA, Schmidtlein CR, Naqa IE, Caldwell C, De Bernardi E, Lu W, Das S, Geets X, Gregoire V, Jeraj R, MacManus MP, Mawlawi OR, Nestle U, Pugachev AB, Schöder H, Shepherd T, Spezi E, Visvikis D, Zaidi H, Kirov AS. Classification and evaluation strategies of auto-segmentation approaches for PET: Report of AAPM task group No. 211. *Med Phys*. 2017; 44(6):e1-e42. doi: 10.1002/mp.12124.
  118. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*. 2004; 59(12):1061-9.
  119. Peikari M, Gangeh MJ, Zubovits J, Clarke G, Martel AL. Triaging Diagnostically Relevant Regions from Pathology Whole Slides of Breast Cancer: A Texture Based Approach. *IEEE Trans Med Imaging*. 2016; 35(1):307-15. doi: 10.1109/TMI.2015.2470529.
  120. Rodriguez M, Rehn SM, Nyman RS, Sundström JC, Ahlström H, Glimelius BL. CT in malignancy grading and prognostic prediction of non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Radiol*. 1999; 40(2):191-7.
  121. Scalco E, Rizzo G. Texture analysis of medical images for radiotherapy applications. *Br J Radiol*. 2017; 90(1070):20160642. doi: 10.1259/bjr.20160642.
  122. Available from:  
<https://www.ucl.ac.uk/nuclearmedicine/research/researchabstracts/textrad>  
[accessed 2019.07.31]
  123. Ganeshan B, Miles KA, Young RC, Chatwin CR. Hepatic entropy and uniformity: additional parameters that can potentially increase the effectiveness of contrast enhancement during abdominal CT. *Clin Radiol*. 2007; 62(8):761-8.
  124. Wibmer A, Hricak H, Gondo T, Matsumoto K, Veeraraghavan H, Fehr D, Zheng J, Goldman D, Moskowitz C, Fine SW, Reuter VE, Eastham J, Sala E, Vargas HA. Haralick texture analysis of prostate MRI: utility for differentiating non-cancerous prostate from prostate cancer and differentiating prostate cancers with different

- Gleason scores. *Eur Radiol.* 2015; 25(10):2840-50. doi: 10.1007/s00330-015-3701-8.
125. Yang D, Rao G, Martinez J, Veeraraghavan A, Rao A. Evaluation of tumor-derived MRI-texture features for discrimination of molecular subtypes and prediction of 12-month survival status in glioblastoma. *Med Phys.* 2015; 42(11):6725-35. doi: 10.1118/1.4934373.
  126. Sikiö M, Harrison L, Eskola H. The effect of region of interest size on textural parameters. A study with clinical magnetic resonance images and artificial noise images. In: 9th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis (ISPA), IEEE, Zagreb, Croatia; 2015;. 149–153. doi: 10.1109/ISPA.2015.7306049.
  127. Lucht R, Brix G, Lorenz WJ. Texture analysis of differently reconstructed PET images. *Phys Med Biol.* 1996; 41(10):2207-19.
  128. Pfaehler E, Beukinga RJ, de Jong JR, Slart RHJA, Slump CH, Dierckx RAJO, Boellaard R. Repeatability of (18) F-FDG PET radiomic features: A phantom study to explore sensitivity to image reconstruction settings, noise, and delineation method. *Med Phys.* 2019; 46(2):665-678. doi: 10.1002/mp.13322
  129. Gómez W, Pereira WCA, Infantsi AFC. Analysis of Co-occurrence texture statistics as a function of gray-level quantization for classifying breast ultrasound *IEEE Trans. Med. Imaging.* 2012; 31,10:1889-99
  130. Yan J, Chu-Shern JL, Loi HY, Khor LK, Sinha AK, Quek ST, Tham IW, Townsend D. Impact of Image Reconstruction Settings on Texture Features in 18F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2015; 56(11):1667-73. doi: 10.2967/jnumed.115.156927.
  131. Shafiq-Ul-Hassan M, Latifi K, Zhang G, Ullah G, Gillies R, Moros E. Voxel size and gray level normalization of CT radiomic features in lung cancer. *Sci Rep.* 2018; 8(1):10545. doi: 10.1038/s41598-018-28895-9.
  132. Matlab script 1.: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/19058-cooc3d>
  132. Matlab script 2.: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/55587-ports-3d-image-texture-metric-calculation-package>

133. Matlab script 3.: <https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/17482-gray-level-run-length-matrix-toolbox>

## 11. Függelék

HXY: a közös valószínűség entrópiája

HX: a sor marginális valószínűségének entrópiája ill. az oszlop marginális entrópiája

$i$  és  $j$ : adott intenzitású szürkeértékeket jelöl

$k$ : a képletben a  $k$  helyére mindig az aktuális index értéket kell behelyettesíteni

$\mu$ : átlag

$N_g$ : a maximális szürkeérték

$N_r$ : a GLRLM mátrix esetén a maximális futási hossz  $m$  irányban

$N_s$ : a GLRLM mátrixban az elemek összege

$N_z$ : a GLSZM mátrix esetén a maximális zóna voxel mérete

$N_v$ : a ROI intenzitás maszkban lévő voxelek száma

$P_{ij}$ : a mátrix  $i$  és  $j$  intenzitásértékeinek előfordulási gyakoriságát jelenti egymástól  $d$  távolságban

$\sigma$ : szórás

$r_{ij}$ : a GLRLM mátrix  $i$  szürke skálához tartozó futási hossz értéke

$S_{ij}$ : a GLSZM mátrix  $i$  szürke skálához tartozó  $j$  méretű zónák száma

$X_{gl,k}$ :  $gl$  - gray level,  $k$  - voxel index

### Mean

$$\text{Fstat: mean} = \frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} X_{gl,k} \quad (12)$$

### Variance

$$\text{Fstat: var} = \frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} (X_{gl,k} - \mu)^2 \quad (13)$$

### Skewness

$$\text{Fstat: skew} = \frac{\frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} (X_{gl,k} - \mu)^3}{\left(\frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} (X_{gl,k} - \mu)^2\right)^{3/2}} \quad (14)$$

### Kurtosis

$$\text{Fstat: kurt} = \frac{\frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} (X_{gl,k} - \mu)^4}{\left(\frac{1}{N_v} \sum_{k=1}^{N_v} (X_{gl,k} - \mu)^2\right)^2} \quad (15)$$

### Standard deviation

$$\text{Fstat: stand. dev} = \sqrt{\frac{1}{Nv} \sum_{k=1}^{Nv} (X_{gl,k} - \mu)^2} \quad (16)$$

### Median, Minimum, Maximum

A Fstat: medián = a  $X_{gl}$  mátrix érték mediánja.

Fstat: min egyenlő a legalacsonyabb szürke intenzitás értékkel, ami a  $X_{gl}$ -ben van.

Fstat: max megegyezik az  $X_{gl}$ -ben található legmagasabb szürke szinttel. (17)

### Autocorrelation (autoc)

$$\text{Fcm: auto: corr} = \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} i j p_{ij} \quad (18)$$

### Sum entropy (senth)

$$\text{Fcm: sum: entr} = - \sum_{k=2}^{2Ng} p_{i+j,k} \log_2 p_{i+j,k} \quad (19)$$

### Difference entropy (denth)

$$\text{Fcm: diff: entr} = - \sum_{k=0}^{Ng-1} p_{i-j,k} \log_2 p_{i-j,k} \quad (20)$$

### Cluster prominence (cprom)

$$\text{Fcm: clust: prom} = \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} (i + j - \mu_i - \mu_j)^4 p_{ij} \quad (21)$$

### First measure of information correlation (inf1h)

$$\text{Fcm: info: corr: 1} = \frac{HXY - HXY_1}{HX} \quad (22)$$

$$HXY = - \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} p_{ij} \log_2 p_{ij} \quad \text{és} \quad HXY_1 = - \sum_{i=1}^{Ng} \sum_{j=1}^{Ng} p_{ij} \log_2 (p_i p_j)$$

és

$$HX = - \sum_{i=1}^{Ng} p_i \log_2 p_i$$

### Second measure of information correlation (inf2h)

$$\text{Fcm: info: corr: 2} = \sqrt{1 - \exp(-2(HXY_2 - HXY))} \quad (23)$$

$$HXY = -\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_{ij} \log_2 p_{ij} \text{ és } HXY_2 = -\sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} p_i p_j \log_2(p_i p_j)$$

### Inverse difference moment (indmnc) and Inverse difference normalized (indnc)

$$\text{Fcm: inv: dif: mom} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1+|i-j|/N_g} \quad \text{Fcm: inv:dif} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} \frac{p_{ij}}{1+|i-j|} \quad (24)$$

### Sum variance (svarh)

$$\text{Fcm: sum: var} = \sum_{k=2}^{2N_g} (k - \mu)^2 p_{i+j,k} \quad (25)$$

### Sum average (savgh)

$$\text{Fcm: sum: avg} = \sum_{k=2}^{2N_g} k p_{i+j,k} \quad (26)$$

### Maximum probability (maxpr)

$$\text{Fcm: max: pr} = \underset{i,j}{\text{MAX}} p(i,j) \quad (27)$$

### Sum of squares (sosvh)

$$\text{Fcm: sum: sq} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i - \mu)^2 p_{ij} \quad (28)$$

### Difference variance (dvarh)

$$\text{Fcm: diff: var} = \sum_{k=0}^{N_g-1} (k - \mu)^2 p_{i-j,k} \quad (29)$$

### Cluster shade (cshad)

$$\text{Fcm: clust: shade} = \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_g} (i + j - \mu_i - \mu_j)^3 p_{ij} \quad (30)$$

$$\text{ahol } \mu_i = \sum_{i=1}^{N_g} i \mu_i \quad \text{és } \mu_j = \sum_{j=1}^{N_g} j p_j$$

### GLRLM

#### Short runs emphasis

$$\text{Frlm: sre} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{r_j}{j^2} \quad (31)$$

#### Long runs emphasis

$$\text{Frlm: lre} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} j^2 r_j \quad (32)$$

#### Low gray level run emphasis

$$\text{Frlm: lgre} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \frac{r_i}{i^2} \quad (33)$$

#### High gray level run emphasis

$$\text{Frlm: hgre} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} i^2 r_i \quad (34)$$

#### Short run low gray level emphasis

$$\text{Frlm: srlge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{r_{ij}}{i^2 j^2} \quad (35)$$

#### Short run high gray level emphasis

$$\text{Frlm: srhge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{i^2 r_{ij}}{j^2} \quad (36)$$

#### Long run low gray level emphasis

$$\text{Frlm: lrlge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} \frac{j^2 r_{ij}}{i^2} \quad (37)$$

#### Long run high gray level emphasis

$$\text{Frlm: lrhge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_r} i^2 j^2 r_{ij} \quad (38)$$

### Gray level non-uniformity

$$\text{FrIm: glnu} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} r_i^2 \quad (39)$$

### Run length non-uniformity

$$\text{FrIm: rlnu} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_r} r_j^2 \quad (40)$$

### Run percentage

$$\text{FrIm: r: perc} = \frac{N_s}{N_v} \quad (41)$$

## GLSZM

### Small zone emphasis

$$\text{Fszm: sze} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{s_j}{j^2} \quad (42)$$

### Large zone emphasis

$$\text{Fszm: lze} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} j^2 s_j \quad (43)$$

### Low gray level zone emphasis

$$\text{Fszm: lgze} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \frac{s_i}{i^2} \quad (44)$$

### High gray level zone emphasis

$$\text{Fszm: hgze} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} i^2 s_i \quad (45)$$

### Small zone low gray level emphasis

$$\text{Fszm: szlge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{s_{ij}}{i^2 j^2} \quad (46)$$

### Small zone high gray level emphasis

$$\text{Fszm: szhge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{i^2 s_{ij}}{j^2} \quad (47)$$

**Large zone low gray level emphasis**

$$\text{Fszm:lzlge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} \frac{j^2 s_{ij}}{i^2} \quad (48)$$

**Large zone high gray level emphasis**

$$\text{Fszm:lzhge} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} \sum_{j=1}^{N_z} i^2 j^2 s_{ij} \quad (49)$$

**Gray level non-uniformity**

$$\text{Fszm:glnu} = \frac{1}{N_s} \sum_{i=1}^{N_g} s_i^2 \quad (50)$$

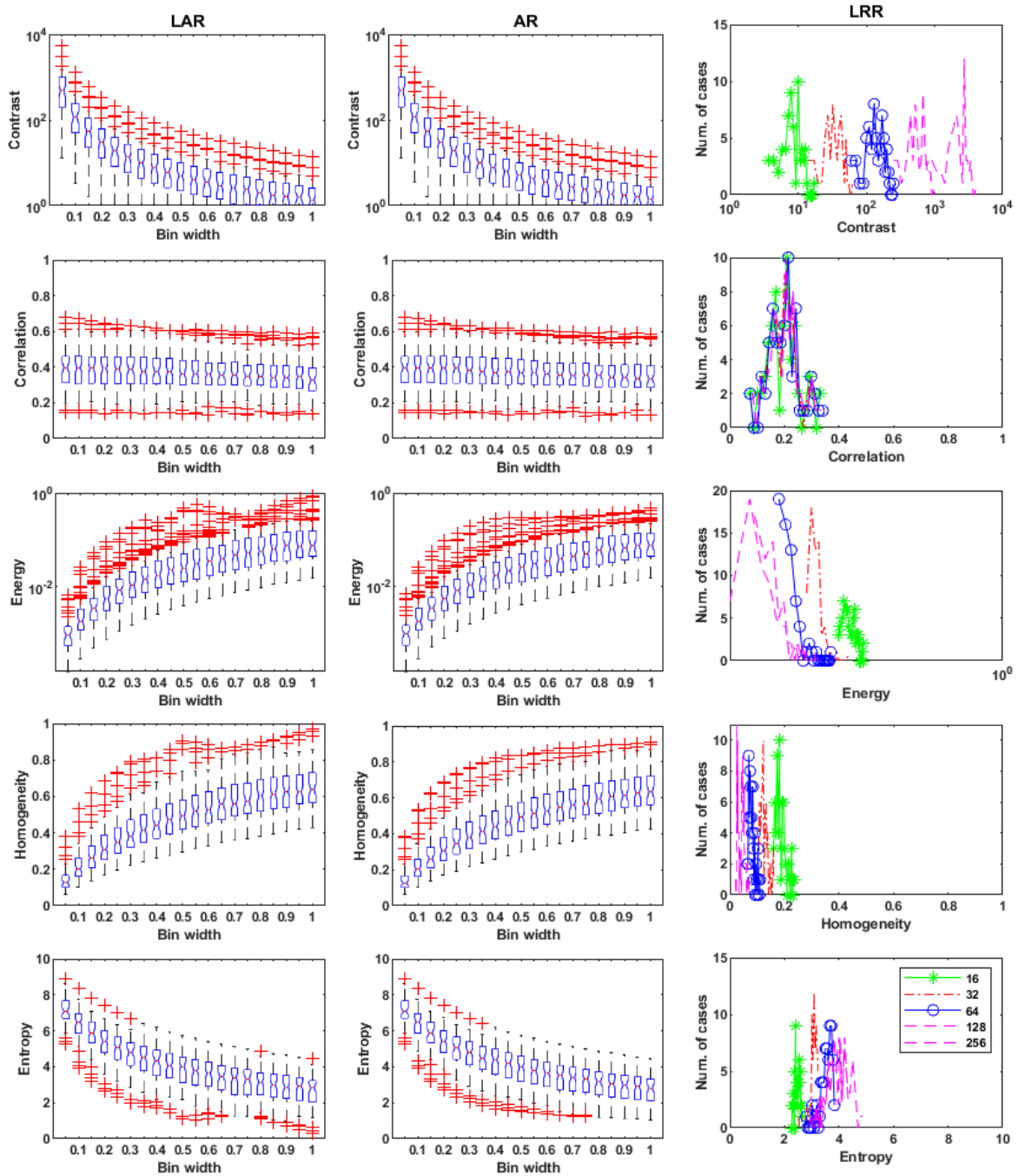
**Zone size non-uniformity**

$$\text{Fszm:zsnu} = \frac{1}{N_s} \sum_{j=1}^{N_z} s_j^2 \quad (51)$$

**Zone percentage**

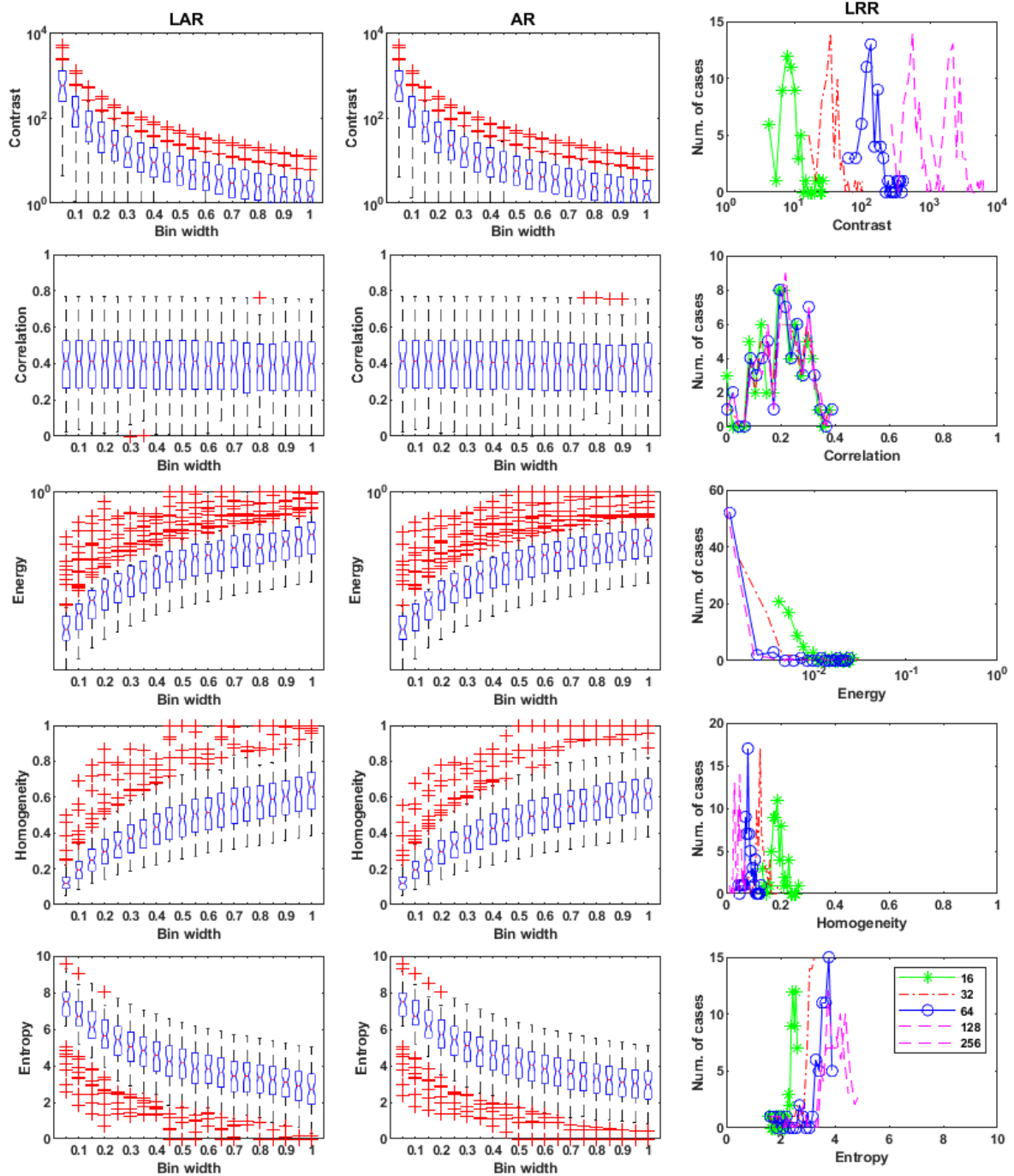
$$\text{Fszm:z : perc} = \frac{N_s}{N_v} \quad (52)$$

## GLCM threshold alapú (40%\_SUVmax) szegmentálás



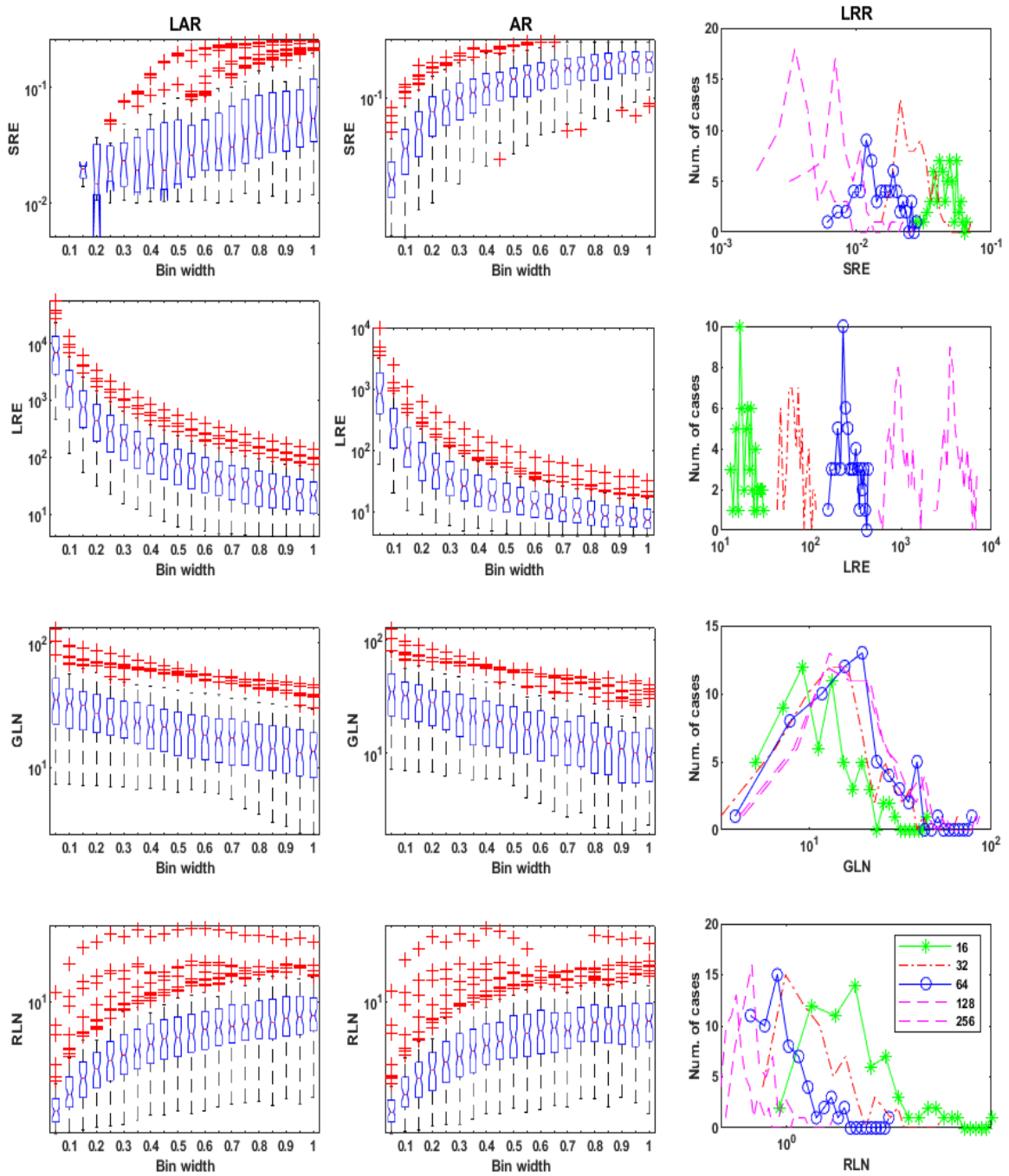
Függelék 1 a. ábra GLCM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.

## GLCM threshold alapú (>SUV\_2.5) szegmentálás

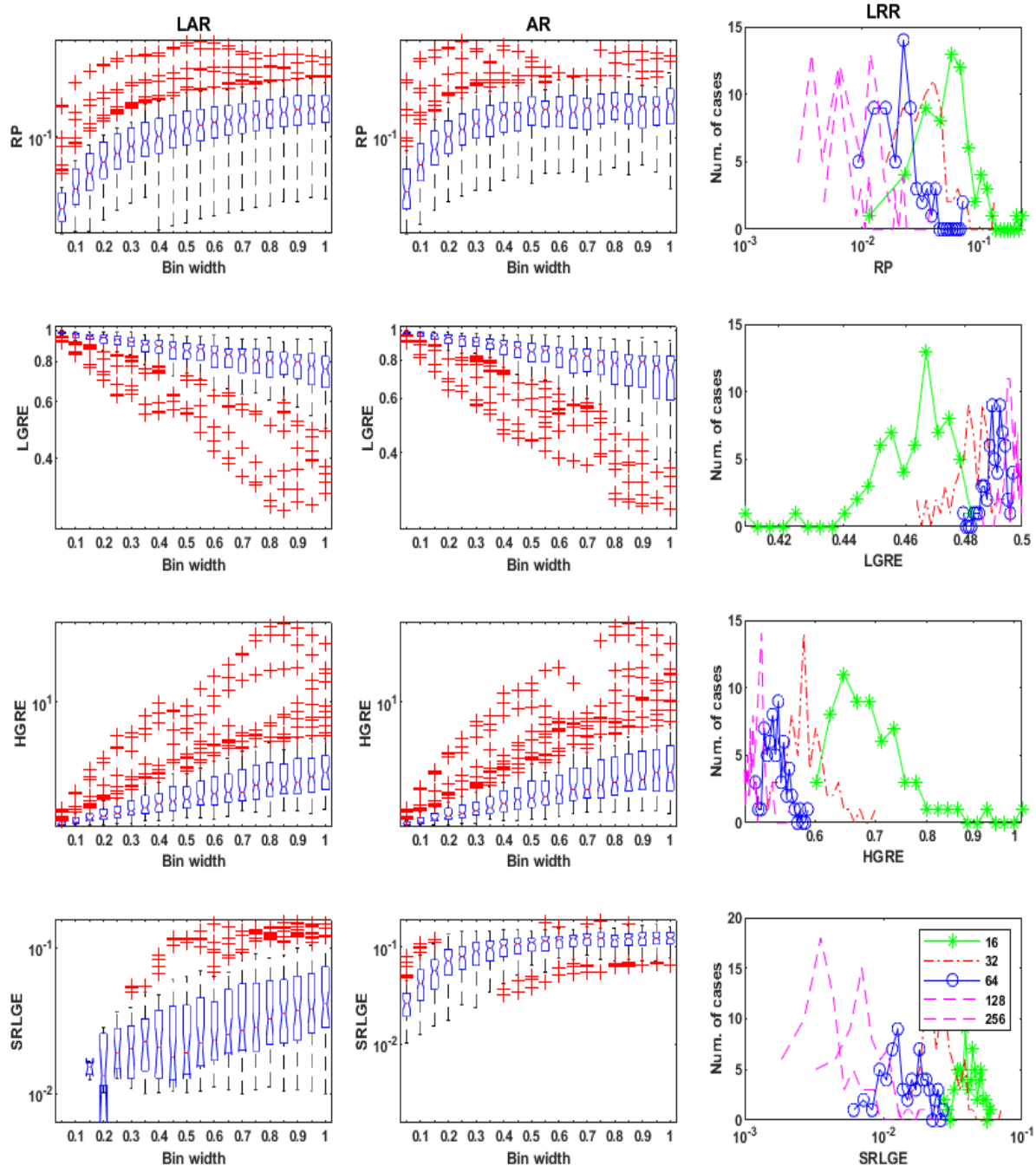


Függelék 1 b. ábra GLCM indexek – (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.

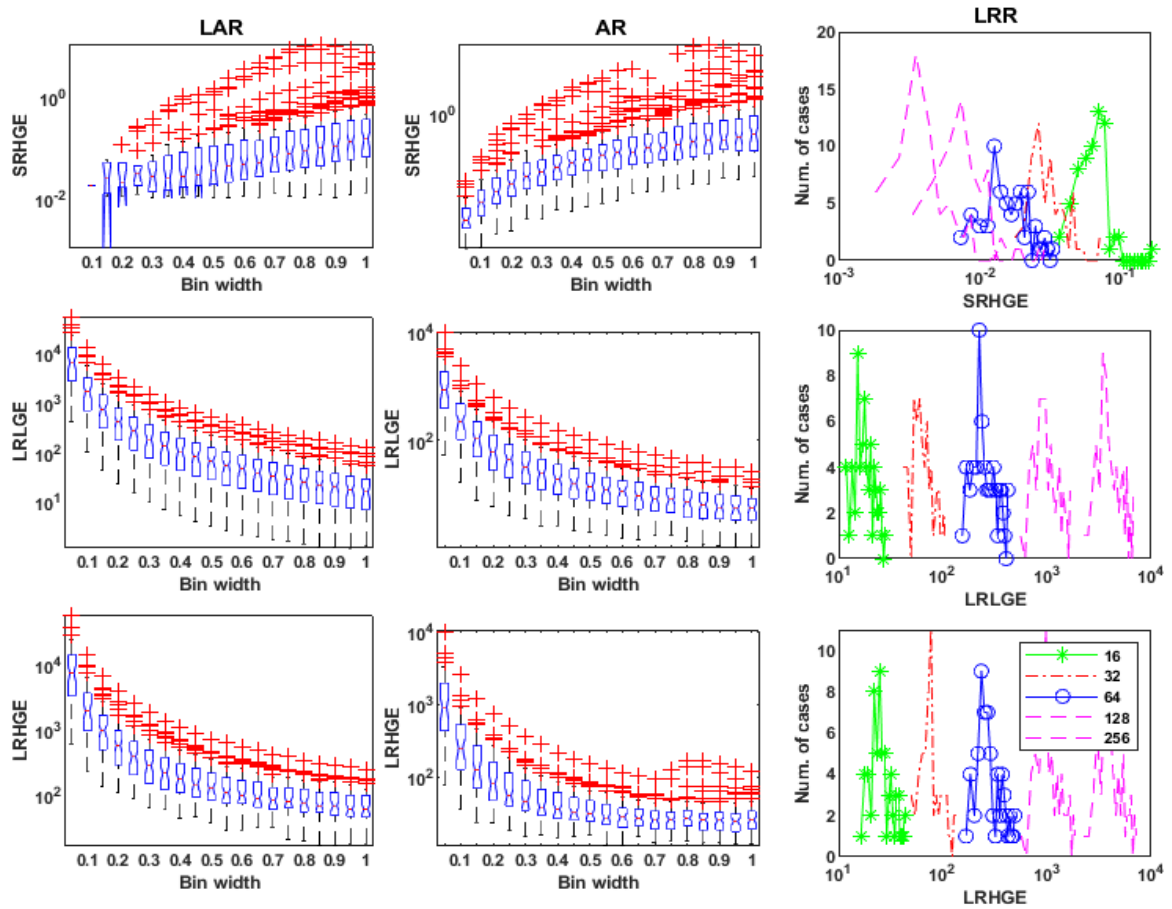
GLRLM threshold alapú (40%\_SUVmax) szegmentálás



Függelék 2 a. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.

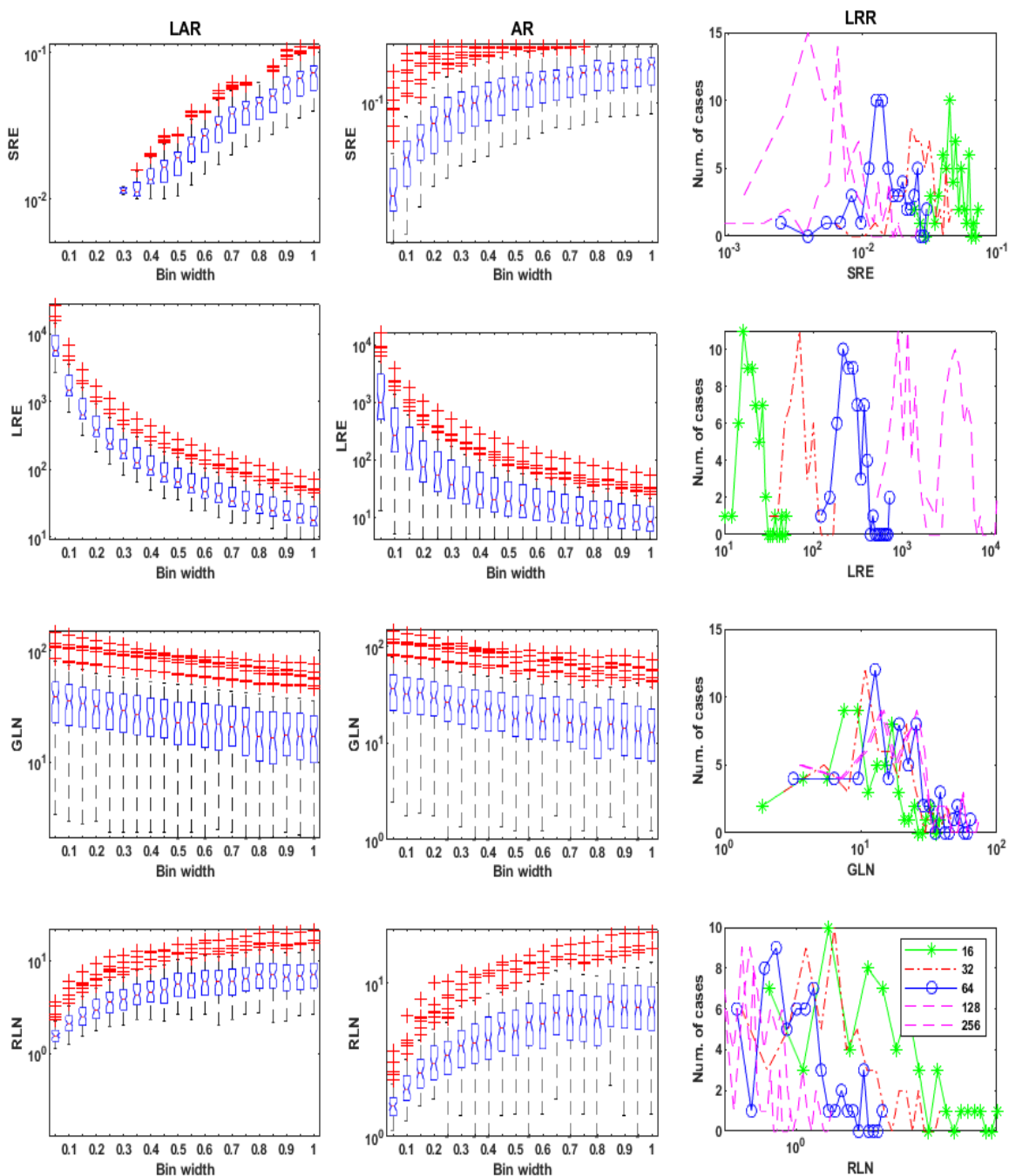


Függelék 2 b. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.

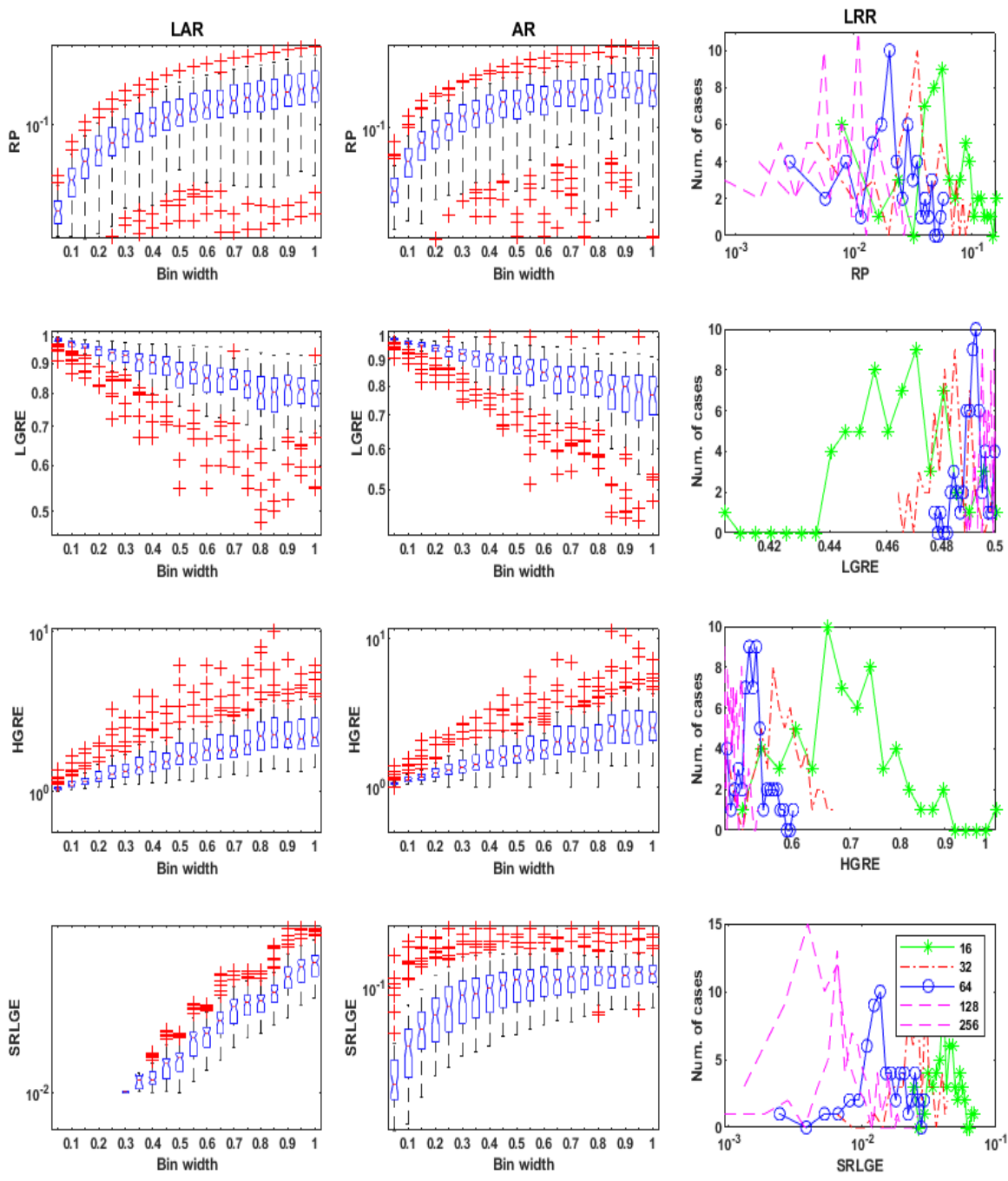


Függelék 2 c. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.

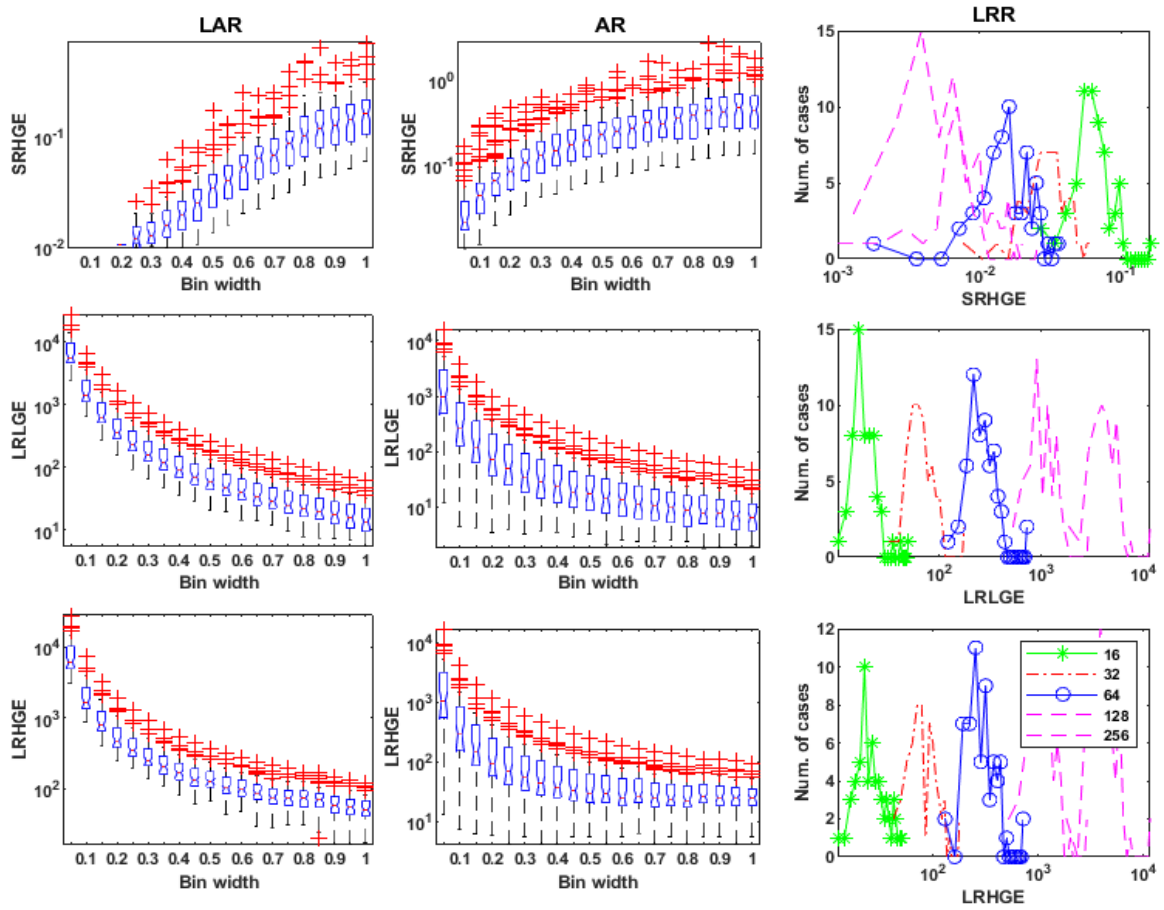
GLRLM threshold alapú (>SUV\_2.5) szegmentálás



Függelék 3 a. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.

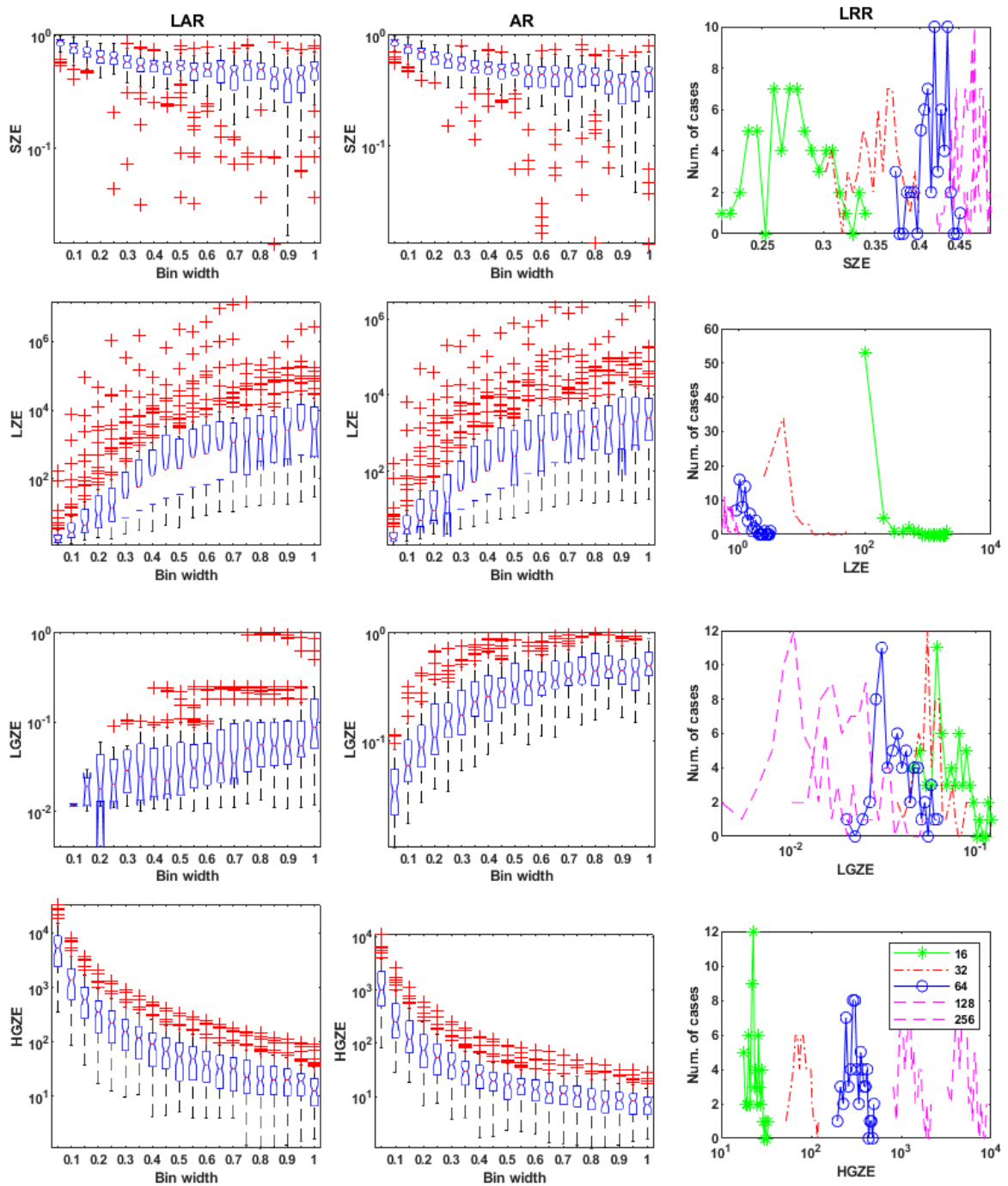


Függelék 3 b. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.

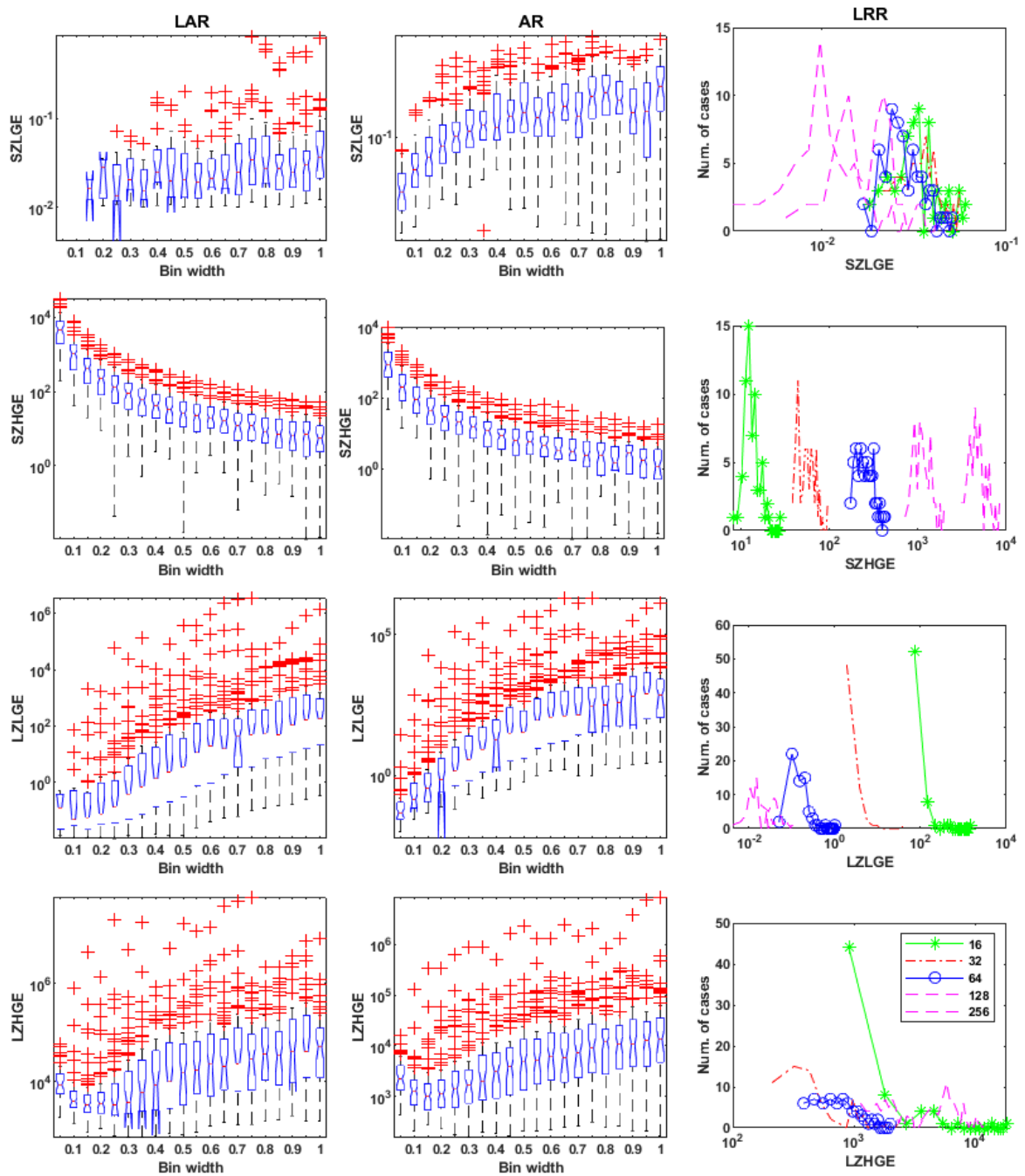


Függelék 3 c. ábra GLRLM indexek – (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.

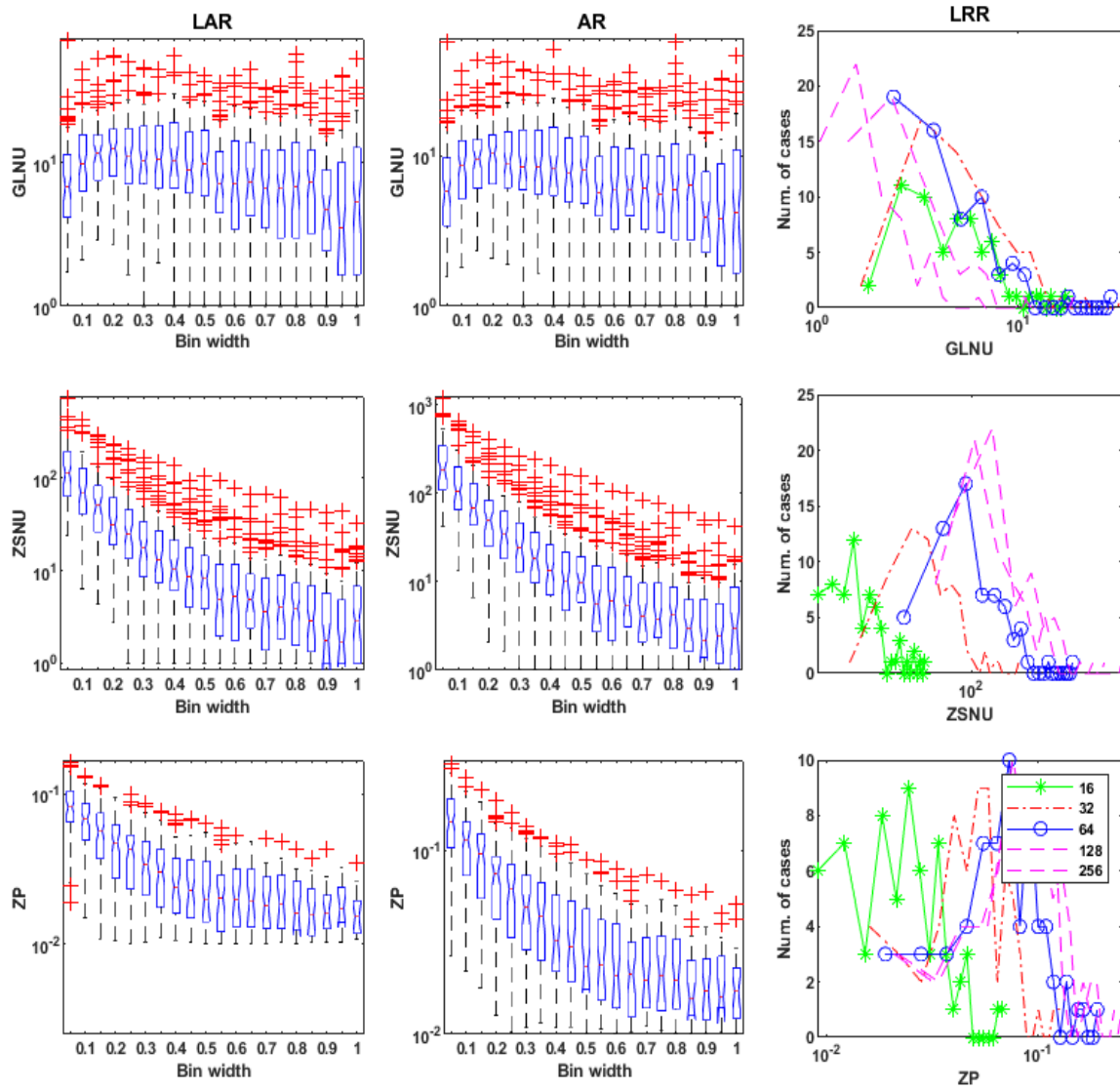
GLSZM threshold alapú (40%\_SUVmax) szegmentálás



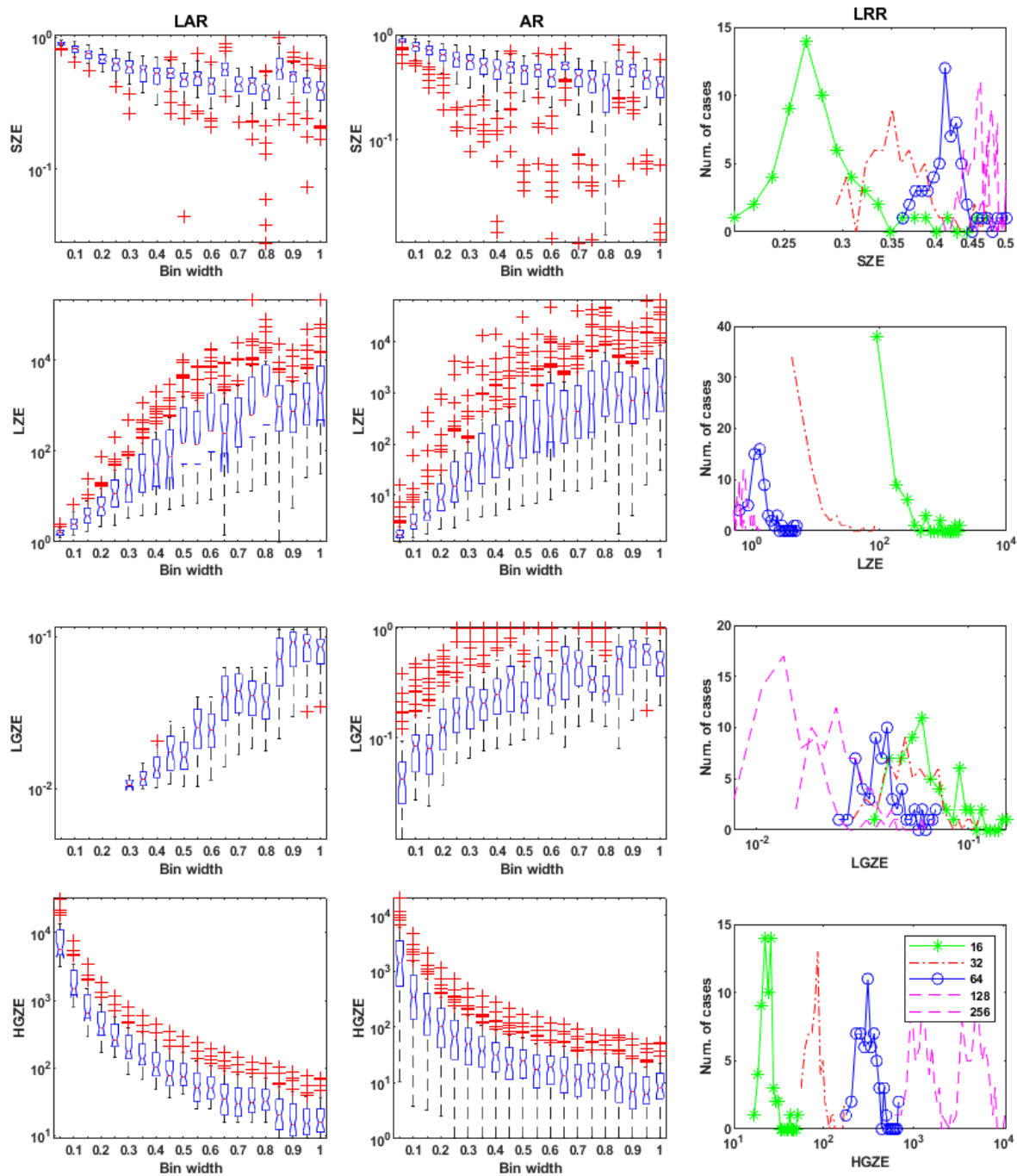
Függelék 4 a. ábra GLSZM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.



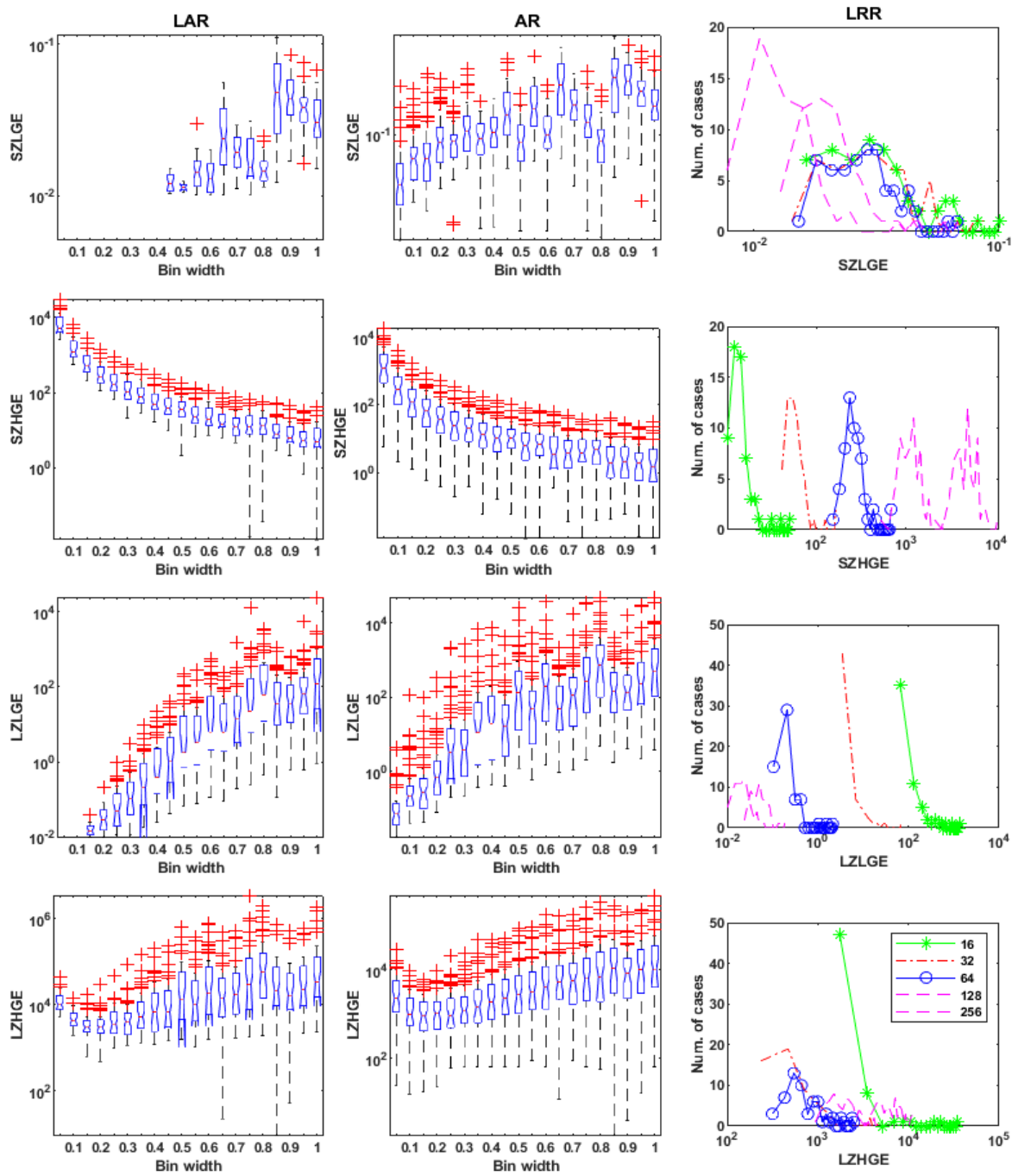
Függelék 4 b. ábra GLSZM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.



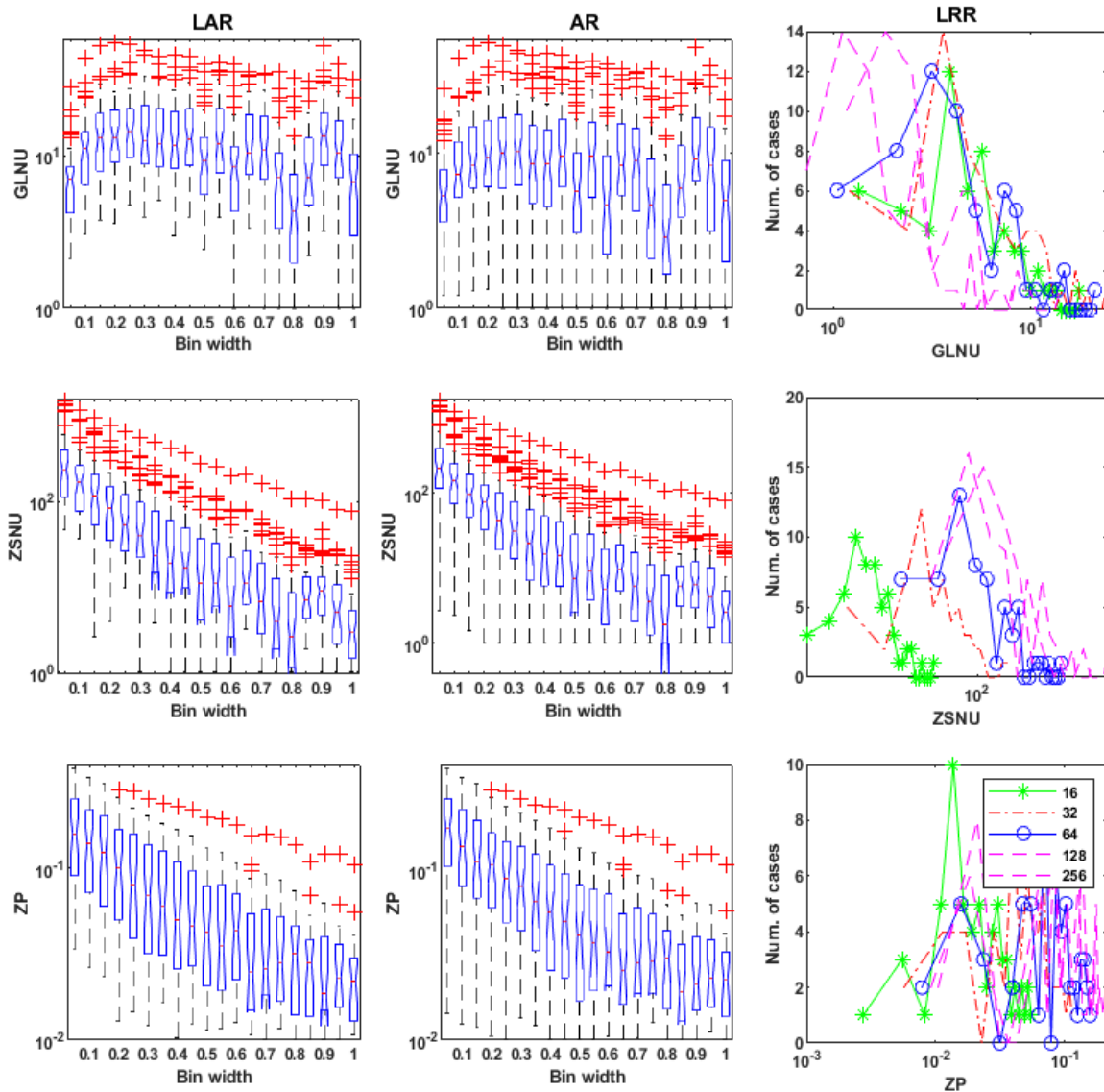
Függelék 4 c. ábra GLSZM indexek – (szegmentálás maximális SUV érték 40%-a) LRR, LAR, AR számolási értékei.



Függelék 5 a. ábra GLSZM indexek - (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.



Függelék 5 b. ábra GLSZM indexek - (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.



Függelék 5 c. ábra GLSZM indexek - (szegmentálás > 2.5 SUV érték) LRR, LAR, AR számolási értékei.

**12. Tárgyszavak:** textúra analízis, fantom mérés, tumor, diszkretizáció, Radiomics

**13. Keywords:** texture analysis, phantom measurement, tumour, discretization, Radiomics

## 14. Publikációs Lista



**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/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.



## **15. Köszönetnyilvánítás**

Hálás köszönetemet szeretném kifejezni elsődleges témavezetőmnek Dr. Balkay Lászlónak, aki mindvégig segítette és koordinálta a munkámat. Továbbá köszönöm másik témavezetőmnek Prof. Dr. Berényi Ervinnek is a munkáját, aki a háttérből lehetővé tette, hogy a kutatásunk gördülékenyen haladjon, s aki segítette, hogy a Valenciái Egyetemen (Universitat Politècnica de València) szerezzek tapasztalatot kutatásaimhoz. Külön köszönet a cikkekben szereplő belföldi és külföldi szerzőtársaknak, illetve a családomnak, barátaimnak, akik mindvégig mellettem álltak. Köszönet a Richter Gedeon Talentum alapítványnak a PhD képzés alatti ösztöndíj támogatásért. A közölt munka az EU és az Európai Szociális Alap által támogatott EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 projekt keretében valósult meg.