

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

^{18}F -FDG Avid Léziók Textúra Analízise Humán PET/CT Vizsgálatok Esetében

Forgács Attila

Témavezető: dr. Balkay László



DEBRECENI EGYETEM

MOLEKULÁRIS ORVOSTUDOMÁNY DOKTORI ISKOLA

DEBRECEN, 2019

1 Tartalomjegyzék

1	Tartalomjegyzék	2
2	Rövidítések	5
3	Bevezetés	6
4	Irodalmi Áttekintés	8
4.1	Textúra analízis az orvosi képalkotásban	8
4.1.1	Motiváció	8
4.1.2	Vizsgált textúra paraméter család	9
4.1.3	Textúra paraméterek az orvosi képalkotásban.....	14
4.1.4	A PET képeken történő textúra számolás problémái	17
4.2	A PET/CT leképezés technika alapjai	18
4.2.1	A PET képrekonstrukció folyamata	19
4.2.2	Képminőséget negatívan befolyásoló tényezők	21
4.2.3	Pontszétterjedési függvény	23
4.3	Kvantitatív lehetőségek a PET esetében, képfeldolgozás	25
4.3.1	Szegmentálás	27
4.3.2	Újra-mintavételezés a textúra számolások során	29
4.4	Fantom mérések	31
5	Célkitűzések.....	36
6	Anyagok és Módszerek	37
6.1	PET/CT Berendezések, rekonstrukciók	37
6.1.1	Philips Gemini TF 64.....	38
6.1.2	Mediso AnyScan PC.....	39
6.1.3	Mediso nanoScan PM	40
6.1.4	GE Discovery ST 8.....	41
6.1.5	GE Discovery MI digital	43
6.1.6	Siemens Biograph mCT	45

6.2	Felhasznált szoftverek	46
6.3	Textúra Paraméterek	48
6.4	Műanyag heterogén fantomok.....	48
6.5	3D mozgatás alapú fantom	50
6.6	Célkitűzések megvalósítása	54
6.6.1	Térfogat függőség	54
6.6.2	Reprodukálhatóság	54
6.6.3	Érzékenység	55
6.6.4	Vizuális értékelés	56
6.6.5	A pontforrás mozgatásán alapuló heterogén fantom előkészítése és beállításai	57
7	Eredmények	59
7.1	A textúra adatok térfogat függése.....	59
7.2	Textúra adatok reprodukálhatósága	64
7.3	Voxelek variációs együtthatója.....	65
7.4	Érzékenység	66
7.5	Vizuális értékelés és újra-mintavételezés	68
7.6	A 3D mozgatáson alapuló heterogén fantommal kapott eredmények .	70
8	Megbeszélés	76
8.1	HeP térfogat függésének vizsgálata.....	76
8.2	HeP reprodukálhatóság eredményei	77
8.3	A HeP adatok érzékenység vizsgálata	77
8.4	A textúrák vizuális értékelése	77
8.5	Heterogén fantom 3D mozgatással	79
	Összefoglalás	82
9	Summary	82
10	Irodalomjegyzék	84
10.1	Hivatkozott közlemények jegyzéke	84
10.2	Online referenciák.....	91
11	Tárgyszavak	91

12	Keywords.....	91
13	Publikációs Lista	91

2 Rövidítések

AR: Absolute resampling

CT: Számítógépes tomográfia (computed tomography)

FOV: „Field of view” a PET berendezés látótere

GLCM: Grey level co-occurrence matrix

GLRLM: Grey level run length matrix

GLSZM: Grey level size zone matrix

HeP: Heterogenitás paraméter

LAR: Lesion absolute resampling

LOR: Line of response

LLR: Lesion relative resampling

PET: Pozitron emissziós tomográfia

PSF: Point spread function

PVE: Partial volume effect

SPECT: Single photon emission tomography

SUV: Standard uptake value (normált felvételi érték)

TLG: Total lesion glycolysis

TOF: Time of flight

VOI: Volume of interest

3 Bevezetés

A pozitron emissziós tomográfia (PET) un. nem invazív képalkotó eljárás, amely az elmúlt 20 év alatt az orvosi diagnosztika nélkülözhetetlen módszerévé vált. A PET vizsgálat során radioaktív nyomjelző molekulákat injektálnak az élő szervezetbe, amelyek pozitron bomló atomok és célmolekulák komplexei, amelyet együttesen radiofarmakonnak nevezünk. A célmolekula részt vesz az élőszervezet működésében, biológiailag aktív. A hozzá radiokémiai úton kapcsolt atom bomlása teszi lehetővé a komplex helyének a mérését a bomlás idejére vonatkozóan. Ezért a PET-et funkcionális képalkotásnak nevezzük, amely képi 3 dimenziós információt szolgáltat a szervezet működéséről. A módszer neve összegzi, hogy pozitron bomló atomot használunk a célmolekula helyének mérésére, továbbá a detektált részecskék a testből emittálódnak; és tomográfia, mert adott vetítési irányok mentén történő detektálás után 3 dimenziós képet állítunk elő. Az, hogy milyen funkciót tesz láthatóvá az eljárás, az alapvetően a radiofarmakonban lévő biológiailag aktív célmolekulától függ. Méréstechnika szempontjából mindig a kapcsolt radioaktív atom pozitron bomlását követő az annihilációból származó 511 keV energiájú gamma részecskepárt detektáljuk, függetlenül a célmolekulától és az alkalmazott izotóptól.

Az utóbbi 10 évben már alapvetően PET-ből és számítógépes tomográfból (CT) álló hibrid készülékek, un. PET/CT berendezések vannak használatban. A CT felvétel anatómiai információt szolgáltat, amely egyrészt egy adott halmozás milliméter pontosságú pozíciójának meghatározásához és anatómiai jellemzéséhez elengedhetetlen, másrészt lehetőséget biztosít a PET kép rekonstrukciója során alkalmazott korrekciókra. Az egyik legelterjedtebb nyomjelző molekula a Fluorodeoxiglükóz (^{18}F -FDG), amely ^{18}F jelzett glükóz analóg vegyülete. Vénába injektálás után a véráramba kerülő komplex a glükóz analóg molekulának köszönhetően részt vesz a teljes élő szervezet metabolizmusában, tehát a ^{18}F -FDG radiofarmakkal végzett PET vizsgálat egy metabolikus térképet szolgáltat.

Otto Heinrich Warburg nevéhez köthető az a mára elfogadott gondolat (1924 Nobel díj), miszerint a szervezetben lévő rákos szövet intenzívebb cukorfelvételt (glikolízis) végez, mint az egészséges szövetek. Ez a ^{18}F -FDG nyomjelzővel végzett PET vizsgálatok esetében azt eredményezi, hogy a tumoros sejtekben a környezettől eltérő, nagyobb aktivitás koncentráció jelenik meg a rekonstruált felvételen, amely magas metabolikus aktivitást jelez egy adott sejtcsoportban.

A ^{18}F -FDG radiofarmakonon túl jelenleg rutinban használt PET radiofarmakonok a teljesség igénye nélkül az elem betűjele szerint abc sorrendben: ^{11}C -Cholin; ^{11}C -Methionin; ^{18}F - β -Amiloyd; ^{18}F -Dopa; ^{18}F -Fallypride; ^{18}F -FET; ^{18}F -NaF és ^{68}Ga -PSMA, amelyek primer agytumor dopamin receptor szint, csont elváltozás, prosztaták és Alzheimer kór diagnosztizálhatóságát teszik lehetővé. Minden egyes új farmakon más-más funkciót képes mérni, és ezzel egy teljesebb képet biztosítani az adott elváltozásról. A PET radiokémiai fejlesztések folyamatosan haladnak, az elmúlt években jelentősen megnőtt azoknak a közleményeknek a száma, amelyek új radiofarmakonok szintéziséről számolnak be (1–3).

A diagnosztikus PET képalkotás elsődleges feladata, hogy bármilyen a normál eloszlástól eltérő halmozást jelezzon, illetve jellemezzen. Terápia megkezdése előtti tumor keresés, ill. jellemzés

nagy segítség a pontos diagnosztikai kép létrehozásában, amely a megfelelő kezelés kiválasztásának döntési folyamatában alapvetően fontos. Adott kezelés megkezdése után, kezelési ciklusok között, vagy a kezelés befejezése után megismételt PET vizsgálat lehetőséget ad a terápia hatásosságának a becslésére is, adott esetben a terápia megváltoztatását is eredményezheti. Sugárterápiás kezelés esetén a céltérfogat besugárzásának tervezésére is jelentős befolyása van. Lehetőséget biztosít célzott biopsziás mintavételre, amely során a szövetmintát az elváltozás legmagasabb halmozást mutató térfogatából veszik. A felállítandó diagnózis szempontjából az első és legfontosabb kérdés az, hogy van-e olyan halmozás, vagy éppen hiány a rekonstruált PET felvételen, amelyik nem az egészséges állapotnak megfelelő. Ha igen, akkor annak a leletben történő minél pontosabb leírása a cél, amely során az anatómiai lokalizációra, fizikai méretre (tumor térfogat, legnagyobb átmérő) vonatkozó adatokon túl a halmozás mértékét is igyekeznek rögzíteni a leletben a nukleáris medicina szakorvosok. Leggyakrabban vagy az átlagos normál felvételi érték (SUV: standard uptake value), vagy a lézió legmagasabb SUV értéke kerül rögzítésre a leletben. A halmozásról numerikus adatokat is tartalmazó diagnózisnak prognosztikai értéke van, egy adott betegség lefolyása és a várható túlélési idő így jobban becsülhető. Ilyen prognosztikai faktor adott betegségek esetében például a tumor térfogat, a SUV_{max} , vagy akár a két paraméter szorzatából kialakított ún.: tumor lesion glycolysis (TLG) érték.

Minden a rekonstrukció utáni képfeldolgozás egyértelmű törekvése további a képben tárolt és prognosztikus jelentőségű újabb numerikus információk kinyerése. Az orvosi képalkotásban ez olyan kvantitatív paraméterek keresését és definiálását jelenti, amelyek prognosztikai értéke bizonyítható, növelve a vizsgálat diagnosztikai értékét. Az elmúlt 5 évben robbanásszerűen megnőtt azoknak a közleményeknek a száma, amelyek a tumor textúra jellemzésével, azok diagnosztikai értékével foglalkoznak. A doktori munkám kezdetén - áttekintve a PET területén is megjelenő nagyszámú a textúra analízissel foglalkozó közleményeket – merült fel az az igény, hogy megvizsgáljuk a mintázatelemzés lehetőségeit, elgondolásait és buktatóit az FDG PET területére vonatkozóan. A tudományos munkák eredményei ellentmondóak, amelynek számos oka van: 1) a textúra paraméterek számolásának algoritmusai nem minden esetben egyértelműen definiáltak, továbbá a szoftverek nem validáltak, így az eredmények nem összevethetőek; 2) nem világos, hogy a PET, mint leképzési technika alapvető korlátai hogyan befolyásolják a textúra analízis megbízhatóságát (pl.: a térbeli felbontás és a zaj hatása) 3) a prognosztikai érték vizsgálatánál elkövetett statisztikai hibák hatása.

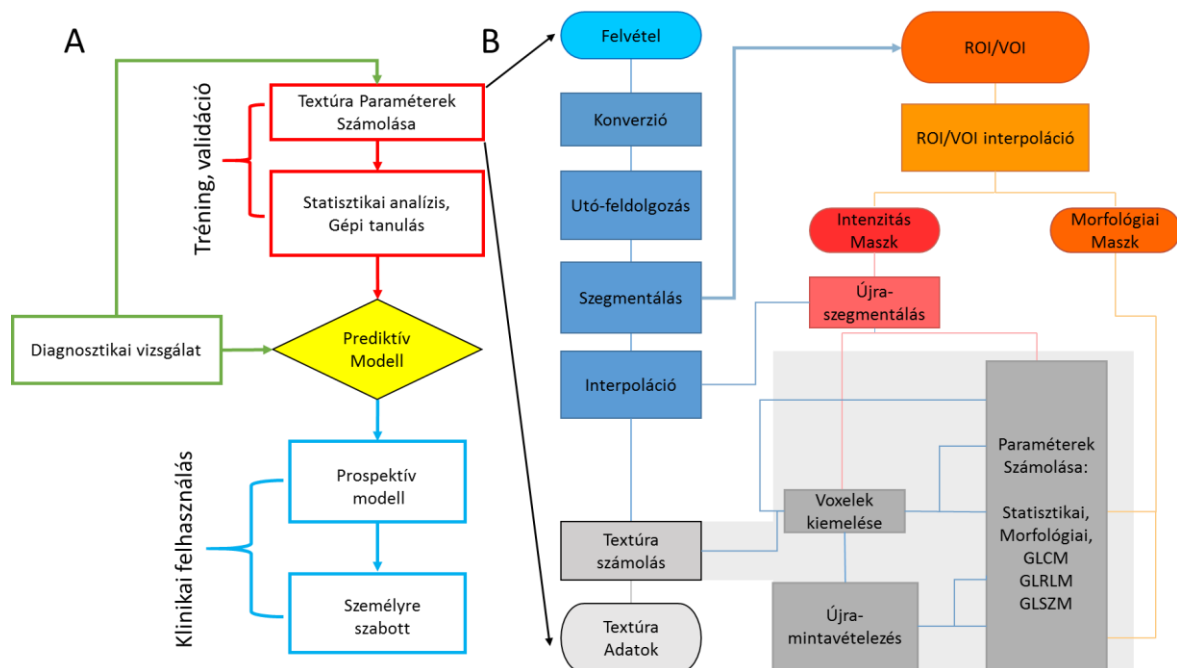
A következő fejezetben egy irodalmi áttekintés következik, amelyben rövid, de átfogó módon kerül bemutatásra a textúra elemzés folyamata, szerepe és lehetőségei. Továbbá igyekszem összefoglalni azokat az alapvető leképzési sajátosságokat a PET esetében, amelyek a mintázatelemzés kapcsolatában felmerülnek.

4 Irodalmi Áttekintés

4.1 Textúra analízis az orvosi képalkotásban

4.1.1 Motiváció

Az orvosi képalkotás egyik aktuális kutatási célja az, hogy a lehető legtöbb információt kinyerje és számszerűsítse az elkészült diagnosztikai felvételtől. Ennek a célkitűzésnek, illetve törekvésnek ma már gyűjtőneve is van: „Radiomics” (4–6). A minél több betegvizsgálatból származó számszerű adatokat egy közös táblázatban összegezve (Big Data), majd statisztikai módszereket, esetleg gépi tanulási módszereket alkalmazva (adat bányászat) lehetőség nyílik egy teljesebb diagnosztikai kép kialakítani, továbbá felfedezni olyan összefüggéseket, amelyek az egyes terápiák hatékonyságával kapcsolatosan új információt adnak (7,8). A teljes diagnosztikai kép felállításában az orvosi képalkotás csak egy szereplő, többek között a genetikai vizsgálat, a labor eredmények, a szövettani vizsgálat és például a pszichológiai kiértékelések mellett. Természetesen adódik a kérdés, hogy az elváltozás képi mintázatához meghatározható-e olyan számszerű adat, amely rendelkezik prognosztikai értékkel. A Radiomics mögött rejlő elv gondolatmenete az 1. ábra segítségével szemléltethető:



1. ábra Radiomics

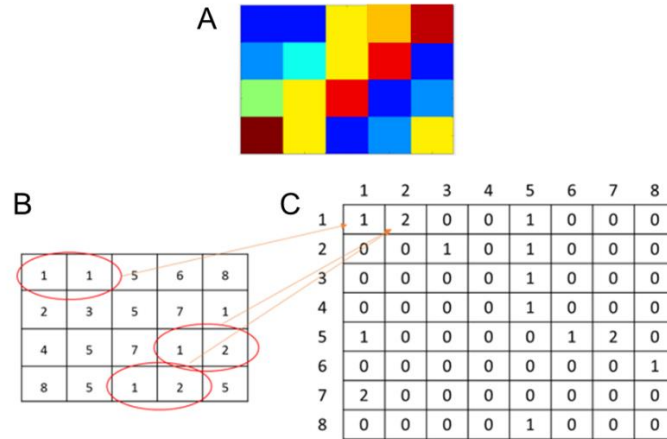
A) a képalkotástól a személyre szabott kezelésig, B) Radiomics paraméter számolása [ref. (9), 1.ábra].

A cél, hogy megalkossunk egy prognosztikai (jósló) modellt, felhasználva a lehető legtöbb képben tárolt információt. Az 1. ábra A panelje reprezentálja a textúra analízis idealizált (ma még nem egyértelműen bizonyított) szerepét és helyét a diagnosztikában. Először létrehozunk egy modellt, amelyet felhasználva lehetőség nyílik a személyre szabott kezelés meghatározására. Az ábra nem teljes abban a tekintetben, hogy nem terjed ki más

diagnosztikai módszerek eredményeinek a bevonására a modell megalkotása és használata során. Ha sikerül megfogalmazni a jósló modellt, akkor az adott diagnosztikai vizsgálat jelentős segítséget tud nyújtani különböző döntéshelyzetekben, például megfelelő terápia kiválasztásban, vagy a terápia hatásosságának a követésében. A *B* panelen a teljes folyamat egy lépése, nevezetesen a textúra számszerűsítése van részletezve, amelyekről a későbbiekben lesz szó. Ebben a folyamatban konkrét paramétereket számolunk ki, amelyek belekerülnek aztán a modellbe. Nem túlzás azt állítani, hogy több száz textúra jellemzésére használatos paraméter létezik. Ugyanakkor kérdéses, hogy ezek közül melyik alkalmas az FDG PET felvételeken megjelenő mintázat jellemzésére. A prognosztikai értékkel rendelkező paraméterek keresését csak olyan paraméterek esetében értelmes vizsgálni, amelyek bizonyított módon képesek számszerűen jellemezni a mintázatot. Csak ezen validált paramétereket felhasználva van értelme statisztikai, vagy gépi tanulás modelleket létrehozni. Ennek megfelelően a 1. ábra az *A* *B* paneleket összekötő nyilakat először egy olyan szövegdobozra kellene irányítani, amely garantálja a paraméterek jóságát. Ebben az értelemben a paraméter jósága azonban még ekkor sem jelent önmagában prognosztikai értéket, csak annak a lehetőségét.

4.1.2 Vizsgált textúra paraméter család

Hogy mit értünk a mintázat kifejezés alatt, annak számos megfogalmazása, ennek megfelelően számos mérőszáma lehetséges. Egyrésztől egy adott képi mintázat egy pixel halmaz, amelyeknek adott értékei vannak. A pixelértékeket felhasználva már definiálhatók mintázattal összefüggésbe hozható mennyiségek, mint például a variációs koefficiens (szórás/átlag értéke), vagy a pixelértékek hisztogramjának lapultságát mérő paraméterek (ferdeség, lapultság). A pixeleknek azonban nem csak értékük van, hanem térbeli pozíciójuk is, a kép gyakorlatilag egy térbeli viszonyrendszer is. 1971-ben Ernest L. Hall és munkatársai orvosi röntgenfelvételeken mutatott be mintázat kereső képfeldolgozási és kiértékelési metódusokat (10). 1973-ban jelent meg Robert M. Haralick közleménye, amelyben földrajzi felvételeket úgynevezett grey level co-occurrence mátrixokká (GLCM) transzformálta, amely a pixel értékek mellett a pixelek közvetlen szomszédsági viszonyait is rögzíti (11). Haralick egy további ötlete volt, hogy a képi textúra (más néven képi heterogenitás) leírására a GLCM mátrixon értelmezett egyértékű függvényeket, úgynevezett heterogenitás paramétereket definiált. Munkájának úttörő jellegét és jelentőségét jól mutatja, hogy jelenleg (2019-ban) e cikkekre történt hivatkozások száma meghaladja a 19000-t. Bár e korai közleménynek még nem volt orvos diagnosztikai vonatkozása, mégis jelentős szerephez jut a későbbiekben, amikor megkezdődik az algoritmusok implementációja és vizsgálata az MRI, CT és az ^{18}F -FDG PET felvételeken történő mintázatelemzés területén. A 2. ábra a GLCM elemi definíciója és származtatása kerül bemutatásra, arra az egyszerűsített esetre vonatkozóan, amikor egy 2 dimenziós képet vizsgáltunk, és csak vízszintesen (0° -ban) balról-jobbra történik a szomszédsági viszonyok vizsgálata.



2. ábra Adott mintázatú kép (A), a pixelek értékei (B), a generált GLCM mátrix (C).

A 2. B képen látható, hogy az 1-es érték mellett a jobbra irányban 1-es értékű pixel egyszer fordul elő, 2-es értékű pixel kétszer és más párban már nem szerepel. A 2-es érték csak a (2,3) és (2,5) párban szerepel, és hasonlóan kell az összes lehetséges párt leszámlálni, és ezen értékeket a GLCM mátrixba foglalni. A 2. C ábrán levő co-occurrence mátrix i, j eleme azt adja meg, hogy adott irányban (esetünkben vízszintesen, balról jobbra vizsgálva az elempárokat) hányszor fordul elő egymás mellett az (i, j) számpár. Ez alapján, tehát a GLCM nem szimmetrikus. A GLCM-t felhasználva definiálhatóak a heterogenitás paraméterek (HeP), mint például.: kontraszt {1.}, energia {2.}, entrópia {3.}, homogenitás {4.}, korreláció {5.}.

$$\text{Kontraszt} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} (i - j)^2 \quad \{1.\}$$

$$\text{Energia} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P(i, j)^2 \quad \{2.\}$$

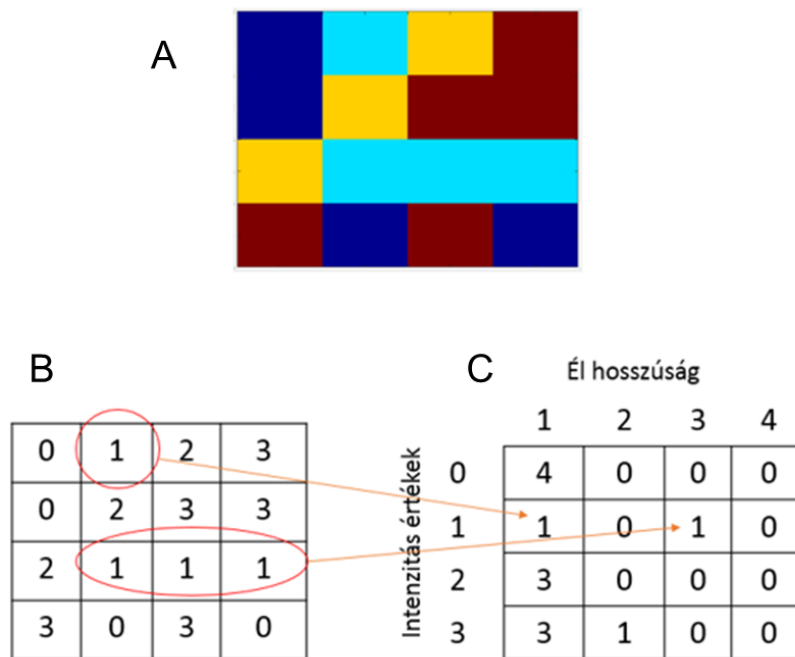
$$\text{Entrópia} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} (-\ln P_{i,j}) \quad \{3.\}$$

$$\text{Homogenitás} = \sum_{i,j=0}^{N-1} \frac{P_{i,j}}{1+(i-j)^2} \quad \{4.\}$$

$$\text{Korreláció} = \sum_{i,j=0}^{N-1} P_{i,j} \frac{(i-\mu)(j-\mu)}{\sigma^2} \quad \{5.\}$$

ahol P_{ij} a 2 dimenziós co-occurrence mátrix i, j indexű eleme. Azonban ezek csak elemi példák, Haralick az eredeti cikkében már 14 lehetséges HeP paramétert definiált, és a későbbiekben számos további HeP függvényt is javasoltak az irodalomban. Látható továbbá, hogy a co-occurrence mátrix irányfüggő. Természetesen van lehetőség több irány figyelembevételére is. Az egyik lehetséges út, hogy annyi mátrixot generálunk, amennyi irányt figyelembe szeretnénk venni, ennek megfelelően ugyanennyi paraméter számolódik, végül a számolt paraméterek átlagát vesszük. Egy másik járható út, hogy a különböző irányokhoz tartozó GLCM mátrixok átlagát vesszük, és ebből határozzuk meg az adott paraméter értékét.

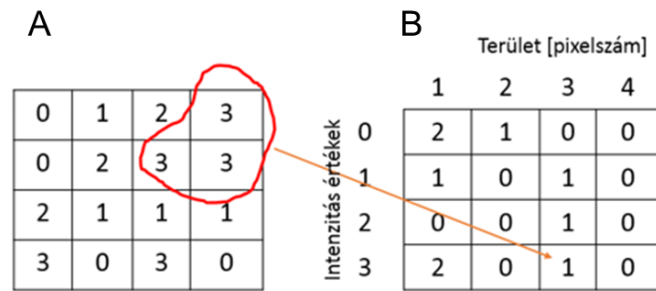
A későbbiekben további textúra leíró számolási eljárásokat definiáltak a GLCM-hoz hasonló elven. Ilyen új megoldás volt az úgynevezett „run length mátrix” (GLRLM: grey level run length mátrix) bevezetése. A GLRLM-t készítő algoritmus a kapcsolódó (egymással tetszőlegesen érintkező), azonos értékű pixelek által alkotott vonalakat keresi és ezek pixelszámát határozza meg az adott képen (12). Az azonos értékű pixelek vonalaiban a pixelek számát élhossznak is szokásos nevezni. A GLRLM számításának szemléltetése a 3. ábra látható:



3. ábra az eredeti kép (A), a pixelek értékei (B), keletkező GLRLM (C).

A 3. B ábrán, ha vízszintesen balról jobbra haladunk, akkor egyszer szerepel a képen önállóan az 1-es érték, illetve megjelenik egy 3 pixel hosszúságú vonal, amely csupa 1-es értéket tartalmaz. Látható, hogy a GLRLM értéke is irányfüggő.

Egy további gyakran használt textúra mátrix definíció a „size zone mátrix” (GLSZM: grey level size zone matrix), amelyet 2009-ben definiáltak először sejtmagok osztályozására (13). Ez az algoritmus a képen azonos pixelértékekből álló területek (vagy térfogatok) számszerűsítésére szolgál. A size zone mátrix meghatározását a 4. ábra mutatja be.



4. ábra adott pixel értékeket tartalmazó kép (A), és az abból generált GLSZM (B).

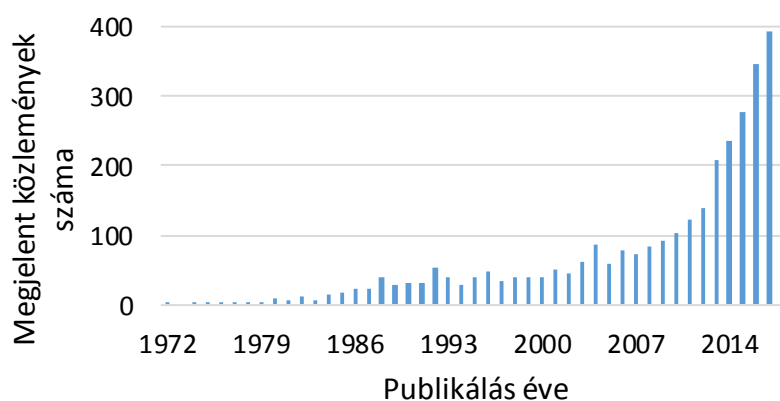
A GLSZM esetében már nincs szó irányfüggésről. A három bemutatott textúra mátrixból számolható heterogenitás paraméterek listája és egyenlete megtalálhatóak a (14) referenciában. A dolgozatban szereplő paraméterek nevei és rövidítései az 1-es táblázatban szerepelnek.

	Heterogenitás paraméterek elnevezése (HEP)
GLCM	Homogenitás- HOM; Korreláció- COR; Entrópia-ENT; Kontraszt-CON; Intenzitás Variáció-IV;
GLSZM	Zone Percentage- ZP; Size-Zone Variability-SZV; Short Zones Emphasis-SZE; Long Zones Emphasis-LZE; Grey-Level Non-Uniformity-GLNU Low Grey-Level Zone Emphasis-LGLZE; High Grey-Level Zone Emphasis- HGLZE; Short Zone Low Grey Level Emphasis-SZLGLE; Short Zone High Grey-Level Emphasis- SZHGLE; Long Zone Low Grey Level Emphasis-LZLGLE; Long Zone High Grey-Level Emphasis- LZHGLE;
GLRLM	Run Percentage-RP; Short Run Emphasis-SRE; Long Run Emphasis- LRE; Grey-Level Non-Uniformity- GLNU; Low Grey Level Run Emphasis-LGLRE; High Grey Level Run Emphasis-HGLRE; Short Run Low Grey-Level Emphasis- SRLGLE; Short Run High Grey-Level Emphasis- SRHGLE; Long Run Low Grey-Level Emphasis-LRLGLE; Long Run High Grey-Level Emphasis-LRHGLE,

1. táblázat A vizsgált paraméterek elnevezése.

Az egyes képekhez hozzárendelt GLCM, GLRLM és GLSZM mátrixok előállítási algoritmusai nem kölcsönösen egyértelmű (bijektív) függvények, a textúra mátrixokból az eredeti kép már nem állítható elő. Tehát ezek a leképezések nem olyanok, mint például a Fourier transzformáció (ami egyértelműen invertálható), csak bizonyos sajátságokat emelnek ki a képből. A GLCM és GLRLM értéke irányfüggő, amely tovább nehezíti a számolt paraméterek összevetését. A legtöbb közlemény saját készítésű szoftvert használ, amely esetében nem lehet tudni, hogy melyik irányokat vette figyelembe, esetleg 3 dimenzióban számolt, illetve ha több irányra is kiterjedt a számítás, akkor a végső érték hogyan származik a különböző irányokból kapott értékekből.

A digitális képfeldolgozás eredményei folyamatosan teret hódítottak az orvosi képalkotásban is. A tumor mintázata, alakja hordozhat információt a betegség agresszivitásáról, metasztatizáló hajlamról, terápiás válaszról, tehát prognosztikai értéke lehet (15,16). E témakör relevanciáját jól mutatja, ha a „tumor heterogeneity medical imaging” kulcsszavakra keresve, az adott évre vonatkozóan megjelent közlemények számát ábrázoljuk (5. ábra).



5. ábra Évenkénti tudományos közlemények száma a PubMed adatbázis alapján, keresőkulcsként a „ tumor heterogeneity medical imaging” szavakat használva.

4.1.3 Textúra paraméterek az orvosi képalkotásban

Lejla Alic és munkatársai 2014-ben közöltek egy összefoglaló tanulmányt, amely tumor heterogenitás (mint biomarker) alapú kvantifikálás eredményeit összegzi 209 publikációt elemezve (17). A 2. táblázatban látható a képalkotó modalitások előfordulása és a textúra számolás módszerei.

Jellemző		n	%
Képalkotó Modalitás	MRI	75	36%
	CT	40	19%
	PET	14	7%
	US	81	39%
Kiértékelési metódus	NSM	121	58%
	SGLM	103	49%
	FA	21	10%
	F&T	58	28%
Vizsgálat célja	Diagnózis	182	87%
	Terápiás válasz	27	13%
Vizsgálat típusa	Retrospektív	118	56%
	Retrospektív (beválasztási kritérium)	63	30%
	Prospektív	28	13%
Vizsgálat alanya	Human	197	94%
	Állat	12	6%
Kísérlet típus	Csoportosítás	139	67%
	Hatásvizsgálat	64	30%
	Egyik sem	6	3%

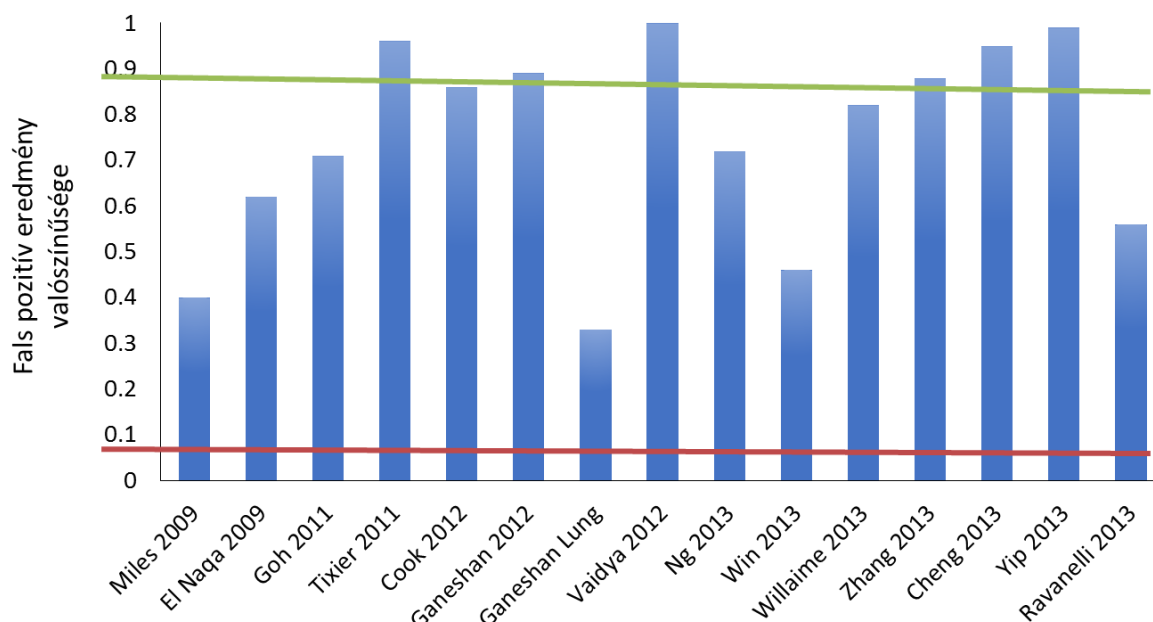
2. táblázat Képalkotó modalitások: MRI, CT, PET, ultrahang (US).
Analízis metódus: nem térbeli alapú (NSM), térbeli intenzitás alapú (SGLM), fraktál analízis (FA); szűrők és transzformációk (F&T) [1.táblázat, ref (17)].

Fergus Davnall és munkatársai egy 2012-es összefoglaló közleményben tekintették át a CT, MRI, US és PET vizsgálatok képanyagán végzett heterogenitás számolás diagnosztikai értékét (18). Többek között tüdő, vastagbél, vese, máj, nyelőcső érintettségű daganatos elváltozásokat vizsgáltak. A konklúzióban a heterogenitás számolás, mint ígéretes irányzat kerül megnevezésre, amely további erőfeszítéseket (sztandardizáció, validáció) igényel. A különböző modalitások képi anyaga eltérő jellemzőkkel bír, más a leképzés metódusa, más a képrekonstrukció, más a képek információ tartalma. Ezek miatt a különböző modalitások esetében elért eredmények csak kellő óvatossággal honosíthatóak meg egy másik modalitás képi analízise során. Az MRI és CT berendezések térbeli felbontása 1mm-nél kisebb, míg a legmodernebb humán PET berendezések esetében ez az érték ma sem jobb, mint 3 mm. Továbbá, az orvosi ultrahang vizsgálatok felbontása is maximum 1 mm. A képen megjeleníthető anatómiai kontrasztok is eltérőek, mert például az MRI kimagasló lágyszöveti kontrasztja még az igen nagy dózisu diagnosztikus CT vizsgálattal is elérhetetlen. Az US vizsgálatok lágyszöveti kontrasztja ugyanakkor általában a CT-nél rosszabb. Más szempontból nézve, az MRI és az US alapvetően nem kvantitatív képalkotó eljárás, a CT és a PET azonban igen. A táblázatban szereplő számokból látható, hogy az MRI, az US és a CT esetében több közlemény foglalkozik textúra analízissel, mint a PET esetében. MRI, US és CT felvételek esetében hamarabb megjelentek a heterogenitással foglalkozó közlemények (19,20). Ennek döntő oka a jobb térbeli felbontás, mert ezeken a képeken egy adott méretű struktúra több részletet tartalmaz, mint a rosszabb felbontású PET esetében. MRI képek kiértékeléséhez már

2009-ben megjelent egy dedikáltan heterogenitás számolására szolgáló, ingyenesen letölthető program is (21). 2009-ben EL Naqa és munkatársai PET vonatkozású közleményükben először használtak mintázatelemzést, 9 méhnyak-rákkal diagnosztizált beteg 18F-FDG képi felvételén (22). A már részletezett GLCM, GLRLM és GLSZM paraméterek megjelenése a PET képalkotásban egyértelműen egy 2011-ben megjelent közleményhez köthető, amelyet Florent Tixier és munkatársai közöltek (23). A közleménynek több, mint 350 hivatkozása van jelenleg, amely érzékelteti a jelentőségét. Munkájuk célja a már részletezett paraméterek bevezetésén túl, a heterogenitás adatok prediktív értékének a vizsgálata is volt. Textúra analízist végeztek 41 nyelőcső rákkal diagnosztizált beteg kezelést megelőzően végzett (baseline PET) PET/CT vizsgálat képi anyagán. Statisztikai módszerekkel (Kruskall wallis teszt, specificitás, szenzitivitás, ROC analízis) igyekeztek olyan paramétereket beazonosítani, amelyek korrelálnak a betegek kombinált kezelésére (kemo- és sugár terápia) adott válasszal. A kis betegszám ellenére a közlemény konklúziója az, hogy bizonyos paraméterek (például a GLCM alapú entrópia) értéke magas specificitással (82%) és szenzitivitással (79%) képes megkülönböztetni a kezelésre reagáló és nem reagáló betegeket. A szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy a PET/CT képalkotásban alkalmazott textúra analízis az onkológia diagnosztika és terápia protokollját alapvetően megváltoztathatja, illetve magában hordozza a személyre szabott terápia bevezetésének lehetőségét. A kijelentés és az eredmények igen biztatóak, mert olyan eszközt sugallnak, amely a képfeldolgozás segítségével jelentős és valós segítséget nyújthat a súlyos betegségek kezelése során. A megjelenő összefoglaló közlemények (24–28) a PET/CT vizsgálat képi anyagán végzett textúra elemzés eddigi eredményeit összesítik, illetve a textúra számszerűsítésének a jövőjét mérlegelik. Az ígéretes prognosztikai érték mellett azonban inkább a metodikai problémák és azok megoldásai kerülnek előtérbe.

4.1.4 A PET képeken történő textúra számolás problémái

A legtöbb közleményben a használt textúra analízáló szoftverek nem megfelelően dokumentáltak, így a konkrét felhasznált algoritmusok az olvasó számára ismeretlenek. Például a 3.1.2 szakaszban már említettük, hogy a HeP számolások irányfüggőek a GLCM és GLRLM alapú vizsgálat esetében, tehát ennek nem egyértelmű vagy hiányos definiálása lehetetlenné teszi a vizsgálatok reprodukálását. A későbbiekben (4.3.2) még lesz szó az úgynevezett újra-mintavételezésről, amely a GLCM, a GLRLM és a GLSZM generálásának inherens lépése, számos esetben ez a lépés is hiányosan van definiálva. Gyakran előfordul, hogy a lehetséges heterogenitás paraméterek nem egységesen számolódnak különböző tanulmányokban (például a homogenitás paraméter (22,23)), vagy ugyanaz az egyenlet eltérő nevű HeP-hez volt köthető. Probléma lehet, hogy bizonyos (tipikusan a GLRLM és a GLSZM alapú) textúrát számszerűsítő paraméterek térfogat függőek (24,29,30), emiatt öröklök a tumor térfogat prognosztikai értékét (31). Ilyen esetben a textúra számszerű értéke érzékeny lehet a lézió térfogat kijelölésének módszerére is, illetve a statisztikai elemzések során nem tekinthetők független paramétereknek a lézió térfogatától. Nehezíti és kérdésessé teszi a mintázatelemzés használhatóságát, interpretálhatóságát, ha a kapott számszerű értékek nem korrelálnak a vizuális értékeléssel (32). Ez egy nagyon kritikus szempont, de egyelőre igen kevés adat áll rendelkezésre erre vonatkozóan is. Ennek persze fő oka az, hogy nagyon nehéz olyan egységes szempontrendszert kidolgozni, ami alapján a vizuális megfigyelést végző személyek a textúrák jellegét (hogy melyik mennyire heterogén, és milyen módon) hasonlóan tudnák megítélni (33). A PET berendezés véges térbeli felbontásának következtében, valamint az rekonstrukciós opciók és paraméterek miatt is a léziók mintázata lényegesen torzulhat. Túl a metodológiai problémákon érdemes megemlíteni, hogy a diagnosztikai értéket vizsgáló közleményekben igen magas a statisztikai hiba (34), amely tovább fokozza a textúra analízisben rejlő lehetőségek megítélésének a megbízhatóságát. A lehetséges textúra paraméterek sokasága miatt a többszörös hipotézis vizsgálat során megnövekszik az első fajú hiba valószínűsége. Leggyakrabban hiányzik az első fajú hiba elkerüléséhez szükséges szignifikancia szintet meghatározó p érték korrekciója (35) (a referált cikk jelenleg több, mint 44000 idézettségű). A heterogenitás paraméterek egy igen jelentős csoportja sajnos nem függetlenek egymástól, amely az illesztés bizonytalanságához vezet (36). Elsősorban humán vizsgálatokra épülő kutatásokra igaz, hogy a próba erősségét túlbecsülik (37).

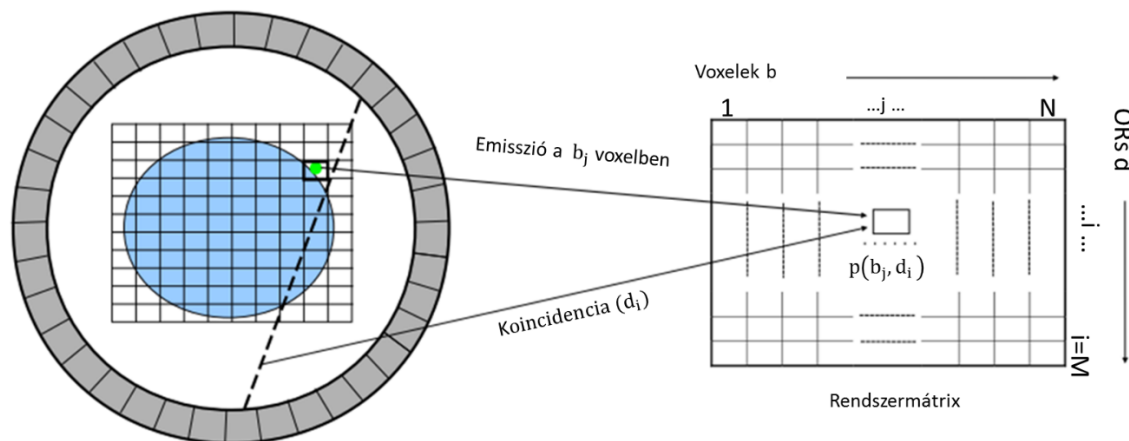


6. ábra Fals pozitív eredmények valószínűsége a hipotézis tesztek száma alapján adott vizsgálatban (kék oszlopok). 5% első fajú hiba = piros vonal, átlagos elsőfajú hiba valószínűsége (76%) az összes vizsgálatra = zöld vonal [Ref. (34), 2. ábra].

A rekonstruált kép minőségét és a kvantitatív pontosságot alapvetően meghatározza a PET kamera térbeli felbontása, a vizsgálat során detektált események száma, másrészt vannak fizikai torzító hatások, amelyek a leképezés sajátosságaiból adódnak (38). A következőkben röviden összefoglalom a PET képalkotás mérés technikai részleteit, hangsúlyozni szeretném azonban, hogy a dolgozat terjedelmi keretein belül nincs lehetőség a részletes kifejtésre.

4.2 A PET/CT leképezés technika alapjai

A PET leképezés alapja a radionuklid bomlása során keletkezett pozitron annihilációjából származó 2 darab gamma részecske detektálása. A két foton egy egyenes mentén, de ellentétes irányban halad a bomlás helyétől. A detektor elemek tipikusan $4 \times 4 \times 20 \text{ mm}^3$ -es szcintillációs kristályelemek, amelyek gyűrű alakban vannak elhelyezve a látótér (field of view: FOV) körül. A detektált gamma részecskéket összetartozónak (egy annihilációból származónak) tekintjük, ha két szemközti detektorelemben a detektálási időpontjuk különbsége kisebb egy meghatározott időértéknél (tipikusan 1-2 ns). A két detektálási pozíciót összekötve megkapjuk azt az egyenest (LOR: line of response), amelynek valamelyik pontján történhetett az annihiláció, továbbá a lehetséges összes LOR mintavételezi a detektorrendszer látótérét. A LOR-ok száma tipikusan a 100 milliós nagyságrendben van a mai PET kameráknál. A LOR-ok és a látótérben lévő rekonstruált képtér között egyértelmű geometria kapcsolat van, amelyet a 7. ábra szemléltet.



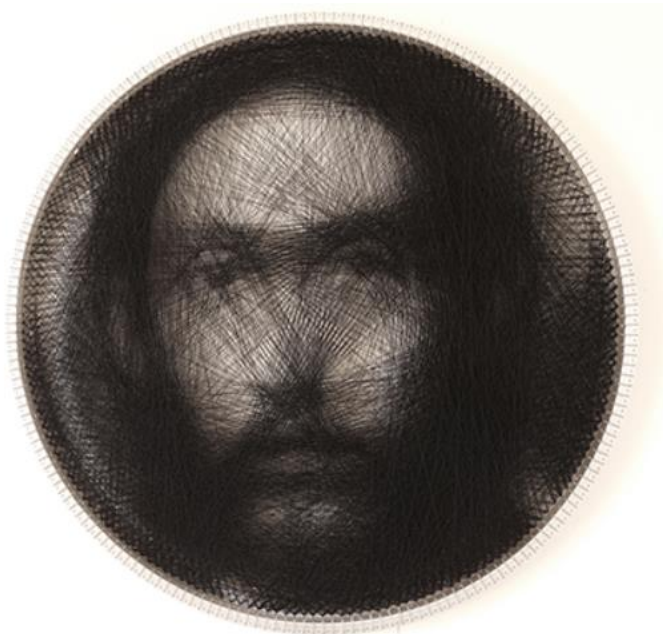
7. ábra A LOR-ok és képmátrix kapcsolata. A képmátrix voxelei ($b_j, j = 1, 2, \dots, N$) és a lehetséges LOR-ok ($d_i, i = 1, 2, \dots, M$) között egyértelmű geometriai megfelelés van [Ref. (39), 3. ábra].

Az annihiláció pontos pozíciója nem meghatározható egy adott LOR-t felhasználva, a LOR minden pontján ugyanakkora valószínűséggel történhetett az annihiláció. A PET gyűrűk átmérője tipikusan 60-90 cm, amely azt jelenti, hogy a fénysebességgel haladó gamma fotonoknak 1.5-2 ns időre van szüksége az annihilációtól a detektálásig, ha ideálisan 0-nak van feltételezve a detektálási idő (a detektor időfelbontása). A legmodernebb berendezések képesek 230 ps-os időfelbontásra, ami repülési idő „time of flight” (TOF) detektálási technika esetében lehetővé teszi az annihiláció helyének ~10cm-es tartományra való leszűkítését a teljes LOR-on belül. A TOF PET technika igen jelentős (2-4 szeres) jel/zaj javulást eredményez (40). A látótér minden pontjához rendelhető egy valószínűségi érték, amely azt mondja meg, hogy az adott pontban történő annihiláció mely LOR-okban milyen valószínűséggel detektálható.

A látótérben lévő radiofarmakonok bomlása a PET mérés során folyamatosan eseménypárokat eredményez a detektorrendszeren, átlagosan 10^7 - 10^8 darab eseménypár egy humán vizsgálat esetében. A detektált párokból LOR-ok keletkeznek annak megfelelő súllyal, hogy az adott LOR-ban mennyi koincidencia esemény történt. Bár egy adott LOR esetében az annihiláció bárhol bekövetkezhetett, azonban a LOR sokaság alapján a képrekonstrukció algoritmusai már képesek becsülni az annihiláció helyét a látótérben.

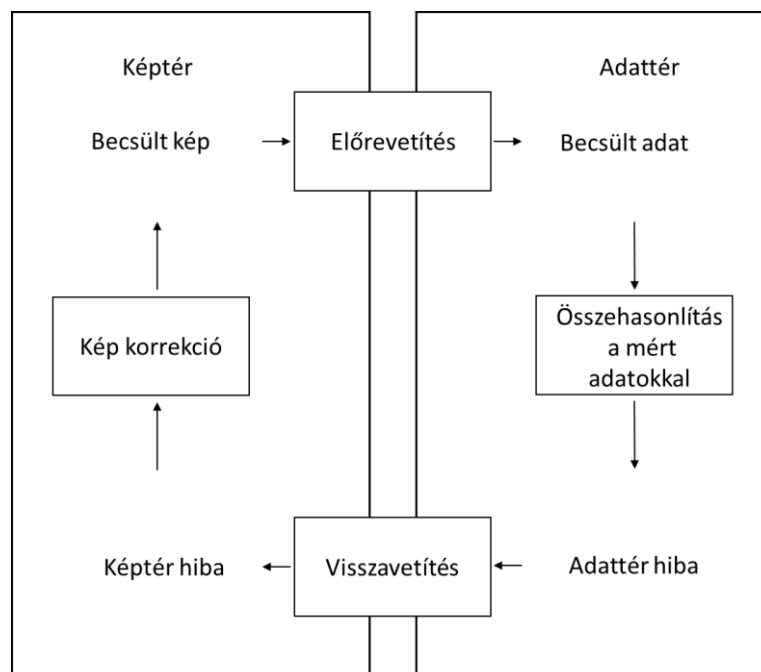
4.2.1 A PET képrekonstrukció folyamata

A képrekonstrukció feladata a látótérben lévő aktivitás koncentráció eloszlásnak megfelelő 3 dimenziós kép számítása a mérés során kapott LOR halmaz alapján. A legegyszerűbb (de matematikailag nem triviális) módja a képrekonstrukciónak a LOR-ok visszavetítése a képtérbe. Ennek szemléltetésére, egy úgynevezett „string art” alkotást szeretnék bemutatni a 8. ábraán, ahol a művész a gyűrű kerületén lévő pontokat köti össze fonállal, és így alkot meg egy 2 dimenziós képet. Az alkotás folyamata analóg a PET kamera leképzési elvével.



8. ábra LOR visszavetítéssel létrehozott felvétel [http 1].

Jelentős képminőségbeli javulás érhető el az úgynevezett iteratív képrekonstrukció használva, amely folyamatot a 9. ábra szemlélteti.



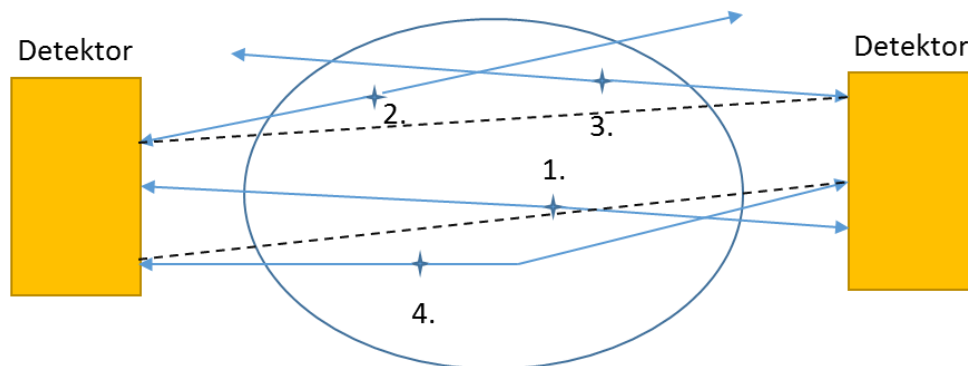
9. ábra A képrekonstrukció sematikus folyamatábrája

Az algoritmus egy feltételezett eloszlásból indulva iteratívan újabb és újabb közelítő eloszlásokat generál az alapján, hogy a feltételezett eloszlás projekcióit és a ténylegesen mért projekciókat összehasonlítja. [Ref. (41), 2. ábra].

Az iteratív rekonstrukció kezdetén feltételezünk egy lehetséges eloszlást a látótérben (tipikusan homogén), majd előrevetítést végzünk, tehát leszimuláljuk, hogy az adott eloszlás milyen LOR-okat eredményezne a mérés során. Ezeket a LOR-okat összehasonlítjuk a mért LOR-okkal, és a különbség alapján a LOR-ok mentén korrigáljuk a feltételezett eloszlást. Ezt a folyamatot ciklusba zárva jön létre az iteratív rekonstrukció. Ez az elv bár egyszerű, a megfelelő konvergencia és egyértelmű megoldás biztosítása igen összetett algoritmizálási probléma.

4.2.2 Képmínőséget negatívan befolyásoló tényezők

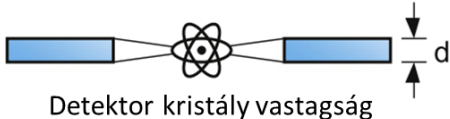
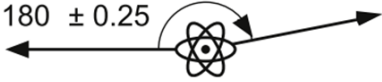
Nagyobb detektálási eseményszám esetén nagyobb a valószínűsége annak, hogy a detektorgyűrű kettőnél több eseményt detektáljon az időablakon belül. Ez adott esetben azt eredményezi, hogy nem a megfelelő detektált részecskék kerülnek egy adott párba (véletlen koincidencia). Szintén fals LOR-t eredményez olyan részecskepárok detektálása, amelyek egyike, vagy mindkettő Compton szóródást szenvedett annihiláció után (akár a testben, akár a detektorrendszerben). A valós és fals LOR-ok szemléltetése látható a 10. ábrán:



10. ábra A lehetséges LOR-ok a PET detektor metszeti képén.

1-es pozícióban történő annihiláció valós LOR-t generál, amely egybeesik a két gamma részecske egyenesével. A 2. és 3. pozícióban lévő annihiláció esetében geometriai okokból nem valósulhat meg a detektálás, az ábrán a két különböző annihilációból származó gamma részecskéket hibásan egy eseménypárnak detektálja a rendszer, amely hamis LOR-t eredményez (fekete szaggatott vonal). A 4. pontban történő annihiláció után az egyik részecske Compton szóródik, megváltozik az iránya, amely szintén nem valós LOR-t eredményez. A véletlen, illetve a szórt koincidenenciák a valóshoz viszonyított aránya humán vizsgálatoknál elérheti a 100%-ot is, amely jelentősen rontja a képi kontrasztot. Szerencsére a véletlen és a Compton szórt koincidenenciák torzító hatása korrigálható LOR szinten megfelelő mérés technikai és iteratív rekonstrukciós módszerekkel. Ezen túl vannak elvi határok, amelyek limitálják az elérhető térbeli felbontást: a pozitron szabad úthossza, az annihiláció során

keletkezett gamma részecskepár nem pontosan egy egyenes mentén halad (non-collinearitás), illetve a detektálás hibái (Anger-féle pozícionálási hiba a detektor blokkban).

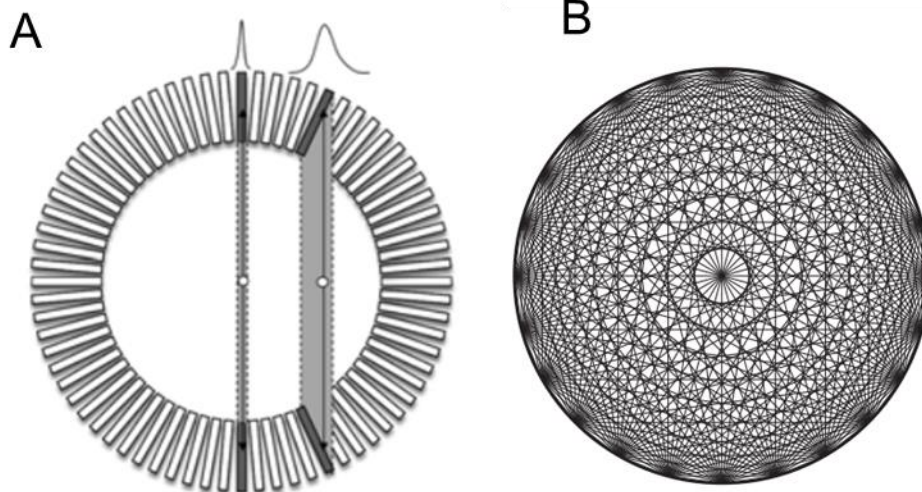
Faktor	Alak	FWHM
 Detektor kristály vastagság		$d/2$
 Anger logika		2.2 mm
 Foton nonkollinearitás		1.3 mm (fej) 1.8 mm (szív)
 Pozitron úthossz		0.5 mm (^{18}F) 4.5 mm (^{82}Rb)
Rekonstrukciós algoritmus	Szorzó faktor	1.25 (egy síkban) 1.0 mm (axiálisan)

11. ábra A PET leképezés elvi korlátai, illetve a komponensek által okozott torzítás számszerű értékei [Ref. (38), 4. ábra].

Figyelembe véve a 11. ábrán szereplő tényezőket, a térbeli felbontás FWHM értékét mm-ben kifejezve a {6.}-os egyenlettel lehet közelíteni:

$$\Gamma = a \times \sqrt{\left(\frac{d}{2}\right)^2 + s^2 + p^2 + (0.0044 \times R)^2} \quad \{6.\}$$

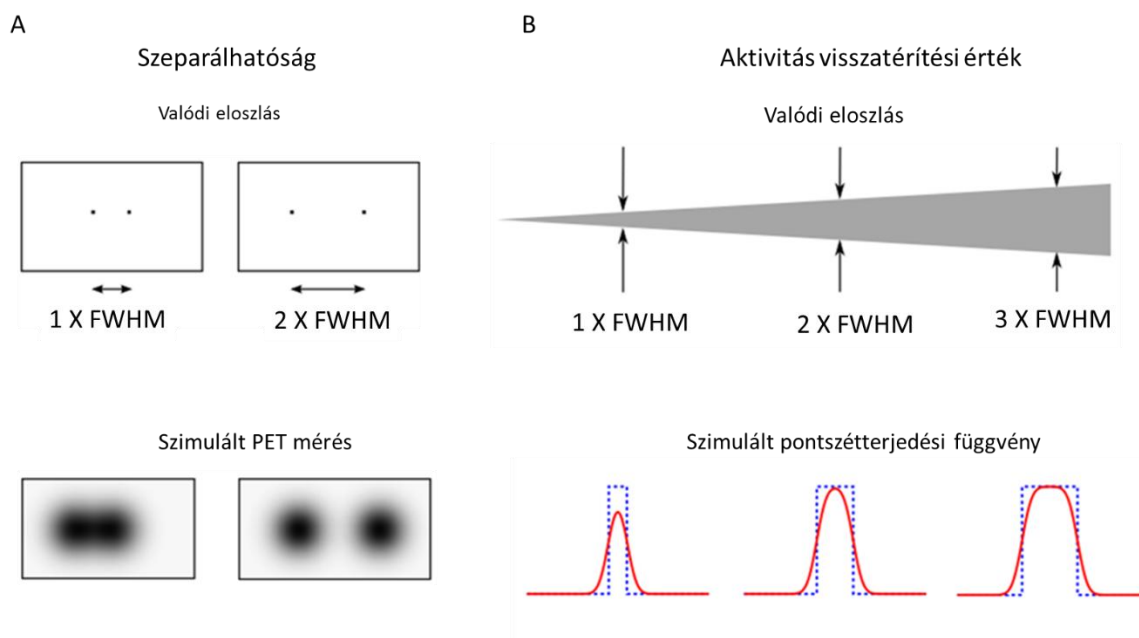
ahol a a rekonstrukciós módszertől függő állandó, d a szcintillációs kristálytű szélessége, s a pozitron szabad úthossza, p a pozicionálási hiba a detektorban, R a detektorgyűrű sugara. A félérték szélesség nem állandó, távolodva a látóter centrumától fokozatosan növekszik. Ennek egyrészt oka az ún. parallaxis hiba (42), ami azt jelenti, hogy radiálisan a LOR-ok a mintavételezése nem egyenletes PET kamera látóterében (geometria hatások hiba), amelyet a 12. ábra szemléltet.



12. ábra parallaxis hiba a látótér szélén (A) [ref (42), 1. ábra,]; LOR háló a látótérben (B) [Ref. (38), 3. ábra].

4.2.3 Pontszétterjedési függvény

A fenti képminőséget befolyásoló tényezőket nehéz külön-külön mérésekkel vizsgálni, együttes hatásukat azonban lehet jellemezni az ún.: pontszétterjedési függvénnyel (PSF: point spread function). A rekonstruált felvételen egy pontforrásról valójában egy kiterjedt, 3-dimenziós eloszlás lesz (43), amelyet a 13. ábra szemléltet.



13. ábra A pontszétterjedési függvény hatásának bemutatása. A térbeli felbontás hatása a pontok különválaszthatóságára (A), és az intenzitás profil torzulása különböző méretű négyszögjel profil esetén (B) [Ref. (43), 1. ábra].

A rekonstruált felvételt tekinthetjük úgy, mint a valós térbeli eloszlástérkép és a PSF függvény konvolúciója. Ha az adott aktivitás eloszlást $f(r)$ jelöli, a PET berendezés pontszétterjedési függvénye $h(r)$, a rekonstruált felvétel $g(r)$, akkor a {7.}-es egyenlettel írható le a PET leképezés:

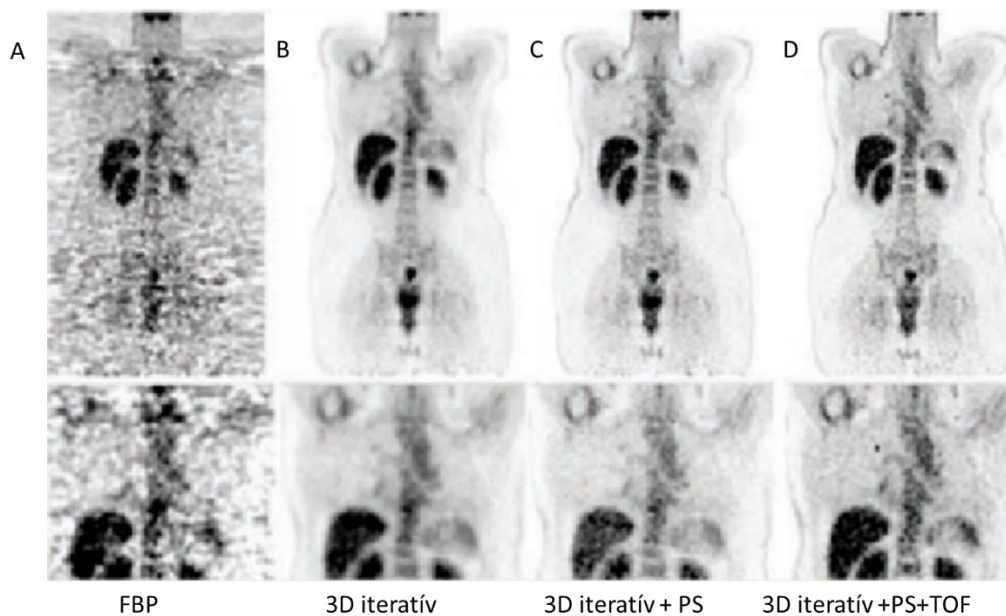
$$g(r) = \int f(r')h(r,r')dr' + v \quad \{7.\}$$

ahol r és r' 3 dimenziós vektorok (3D) a kép és objektum térben, valamint v jelöli a zajt. A PSF félérték szélességének tipikus értéke 4-6 mm a jelenlegi PET kamerák esetében, pontos értéke függ a látótérbeli pozíciótól a 12. ábrának megfelelően. Kiterjedt források esetén a PSF-nek köszönhetően tehát a térben közeli aktivitáskoncentráció értékek összemosódnak, ezzel tovább rontva a kép élességét, a képminőséget. Ezt az effektust résztérfogat hatásnak nevezzük (PVE: partial volume effect) (44). A térbeli felbontás további limitáló tényezője, hogy a rekonstruált felvétel 3 dimenziós diszkrét pixelek halmaza (voxel), amelyek általában $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ méretűek. A PSF-nek és a rekonstruált voxel méretnek jelentős szerepe van akkor, amikor a tumor textúrájának a jellemzése a cél. Bizonyos mérethatár alatt nincs lehetőség valós eloszlás mintázatot rekonstrukcióval előállítani a képen. Ez vonatkozik kisméretű lézióra, de vonatkozik nagyméretű lézió belső strukturáltságára is. Léziók textúra analízise során mindenképpen figyelembe kell venni azt, hogy a rekonstruált felvételen megjelenő mintázat a valós térbeli eloszlás torzult képe. A leképezés során keletkező bizonyos hibákat a rekonstrukció során lehet korrigálni (például geometriai korrekció, random korrekció, szórás és gyengítés korrekció), de az elvi határok (pozitron szabad úthossz, non-linearitás) nem

léphetők át. Ma már gyakorlatilag minden PET/CT berendezés rekonstrukciója tartalmaz PSF korrekciót, melynek konkrét implementációja gyártónként eltérő. Ennek a korrekciónak azonban van egy újabb hibaforrása. Tipikus eset, hogy a PSF korrekció túl korrigálja a kis méretű léziókat, amely segít a vizuális detektálásban, de a voxelek kvantitatív értékeit torzíttja (45). Létezik olyan rekonstrukciós eljárás, amely az iteratív rekonstrukció során a zajt is igyekszik kontrollálni (46), sajnos ebben az esetben is igaz, hogy a képeket ismeretlen módon torzíttja.

Ha eltekintünk a leképzés során létrejövő detektálási hibáktól, a rekonstrukció után kapott aktivitás koncentráció eloszlás ilyen esetben is csak közelítése lenne a látótérben lévő valódi eloszlásnak, hiszen véges számú LOR-t felhasználva közelítjük a feltételezett eloszlást.

A 14. ábra egy valós 18F-FDG felvétel rekonstruált képét mutatja be eltérő rekonstrukciós algoritmusok esetében.



14. ábra 18F-FDG PET felvétel képi anyaga különböző rekonstrukciós beállításoknak megfelelően: szűrt visszavetítés (A), 3D iteratív rekonstrukció (B), 3D iteratív rekonstrukció beépített PSF korrekcióval (C) és 3D iteratív rekonstrukció PSF korrekcióval és TOF opcióval.

A 14. ábra természetesen csak vizuális összehasonlítást tesz lehetővé, a kvantitatív különbségeket nem reprezentálja kellőképpen. Mindenesetre megállapítható, hogy jelentős különbség van a képminőségben az egyszerű visszavetítés és az iteratív rekonstrukciós eljárások eredménye között. Az is jól látszik a tüdőben lévő apró halmozásokat figyelve, hogy a PSF korrekció és a TOF opció használata további, jelentős javulást eredményez a képminőségben, amellyel a lézió detektálhatósága javul. Kijelenthető, hogy a vizsgálat diagnosztikai értéke inherensen rekonstrukció függő.

4.3 Kvantitatív lehetőségek a PET esetében, képfeldolgozás

Ha a rekonstrukció magában foglal minden fent említett korrekciót, akkor igaz lesz, hogy a kép voxeleiben levő mennyiség (beütésszám, aktivitás koncentráció, vagy SUV) száma arányos a

PET kamera látóterében, az adott térfogatában levő aktivitás mennyiségével. Egy adott voxelben értéke és a detektált események másodpercenkénti aránya (detektálási hatásfok) nem közelíthető egy lineáris függvénnyel, amely függvényt egyrészt a detektálási holtidő, másrészt az aktuális véletlen koincidencia esemény befolyásol. Mivel a detektorelektronika és a geometria megközelítőleg időben állandó, ezért a detektálási hatásfok fantom mérésekkel közelítőleg meghatározható.

Az összes szükséges korrekciót a rekonstrukciós algoritmusban implementálva, illetve elvégezve a kalibrálásokat a PET kamera alkalmas mérni voxelenként a radiofarmakon abszolút aktivitását, illetve aktivitás koncentrációját. Ez a PET kvantitatív tulajdonságának alapja, ami speciálissá teszi a többi orvosi képalkotó technikák között (a CT rendelkezik még kvantitatív sajátsággal). A gyűjtést követő rekonstrukció az adott térbeli eloszlást 3 dimenziós képtömbbe konvertálja, az aktivitás mennyiséghez pedig térbeli információt (térfogatot) rendel. Adott voxelben mérhető az aktivitás mennyiség (Bq), és figyelembe véve a voxel térfogatát az érték kifejezhető aktivitás koncentrációban (Bq/ml). Ha egy halmazt kell jellemezni, akkor a térfogat kijelölés során (VOI: volume of interest) meg kell határozni mely voxelek tartoznak az adott lézióhoz. Ezen voxelek aktivitás koncentráció értékei alapján meghatározható például néhány elemi statisztikai adat, a maximum érték és átlag, vagy a lézióban lévő teljes aktivitás (terápiás dozimetria esetén).

A ^{18}F -FDG PET/CT vizsgálatok esetében leggyakrabban a testtömegre és beadott aktivitásra normált felvételi érték, az úgynevezett „standard uptake value” (SUV) kerül rögzítésre a leletben. A SUV érték számolása a legáltalánosabban a {8.} egyenlettel fejezhető ki:

$$SUV(x) = \frac{\text{Rekonstruált Aktivitás Koncentráció}_x}{\text{Feltételezett Aktivitás Koncentráció}_x} \quad \{8.\}$$

Az x-edik voxel SUV értéke tehát a voxel mért (rekonstruált) aktivitás koncentrációjának és az úgynevezett feltételezett, a PET/CT gyűjtés idejére bomláskorrigált aktivitás koncentrációnak az aránya. A testtömegre normált SUV érték terjedt el a leginkább gyakorlatban, amely esetében a nevező értéke megfelel annak a koncentrációnak, mintha az injektált aktivitás egyenletesen oszlana el az adott beteg teljes tömegének megfelelő víz mennyiségben. A SUV mértékegysége ekkor a {9.} egyenlet szerint alakul:

$$[SUV] = \frac{\text{Bq/ml}}{\text{Bq/g}} = \text{g/ml} \quad \{9.\}$$

Összegezve tehát a PET/CT berendezés megfelelő kalibrációk és korrekciók után kvantitatív mérőszámot rendel a rekonstruált 3 dimenziós aktivitás eloszláshoz. Ismerve a testbe injektált radiofarmakon mennyiségét és a beteg tömegét, a kapott aktivitás koncentráció voxelenként átszámolható SUV értéké.

Az, hogy a nevezőben szereplő feltételezés mennyire jó közelítés, az főleg nagy súlyú betegek esetében (testtömeg index > 35) kérdéses, ugyanis ezeknél a betegeknél a test zsírtömege

növekszik meg, azonban a zsír nem halmozza az ^{18}F -FDG-t. Ezért bevezették az ún. zsírmentes tömegre történő normalizálást (Lean Body mass) is, amely figyelembe veszi a beteg magasságát is. A SUV meglehetősen egyszerű paraméter, azonban használhatósága azon a feltételezésen alapul, hogy a testen belüli radiofarmakon eloszlás nem változik meg két eltérő időpontú PET vizsgálat közben. Ez nem teljesül például akkor, ha a páciens folyadék kiválasztási dinamikája, vagy a testtömeg-eloszlása lényeges megváltozik. Mindamellett számos kutatásban igazolták már a diagnosztikai értékét, használhatóságát (47–50).

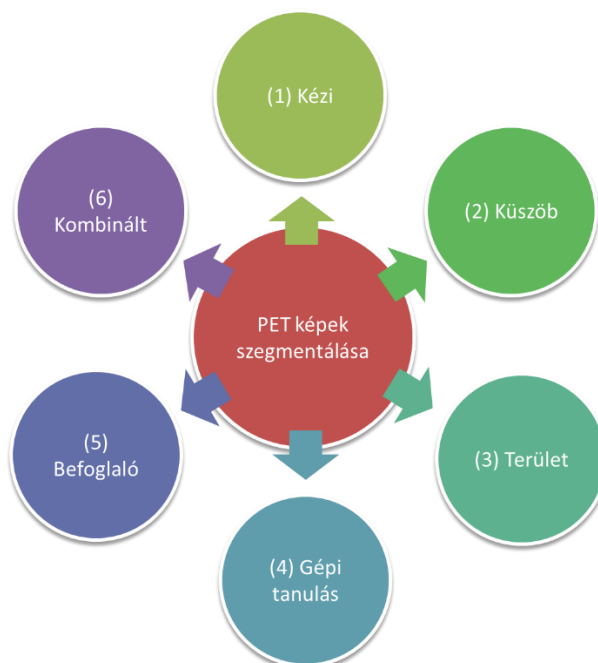
Leggyakrabban a léziót a legmagasabb SUV-t tartalmazó voxel értékével ($\text{SUV}_{\max}$), vagy a lézióhoz tartozó összes voxel SUV értékének átlagával (SUV_{mean}) jellemzik. A térbeli felbontással összemérhető lézió esetében mind a SUV_{mean} és $\text{SUV}_{\max}$ érték lényegesen alulbecsüli a tényleges értékét a léziónak, köszönhetően nagyrészt a PVE hatásból származó felbontási torzításnak. Nagyméretű lézió esetében pedig kérdéses, hogy egy globális számmal mennyire jellemezhető a teljes és általában igen heterogén eloszlás. A SUV_{mean} értékét jelentősen befolyásolja a térfogat kijelölés módszere, a $\text{SUV}_{\max}$ pedig igen érzékeny a voxelekben levő zajra, ennek ellenére ez az érték az, amely a leginkább elterjedt egyszerűségének köszönhetően (nem érzékeny a térfogat kijelölés algoritmusára). Számos betegségtípusnál igazolódott már, hogy a SUV érték mellett a lézió geometriai mérete és térfogata is prognosztikai jelentőségű (51,52,52,53). A térfogat és a SUV érték kombinációjából definiálták az úgy nevezet tumor-lezió gliokolízisének paraméterét (TLG: tumor lesion glycolysis), amely a {10.} képlettel számolható:

$$TLG = \text{SUV}_{\text{átlag}} \times \text{Térfogat} \quad \{10.\}$$

A TLG szintén rendelkezik prognosztikai értékkel, bár a gyakorlatban ritkán használt paraméterről van szó. Ezek a paraméterek azonban még nem jellemzik egyértelműen az adott lézió textúráját (16).

4.3.1 Szegmentálás

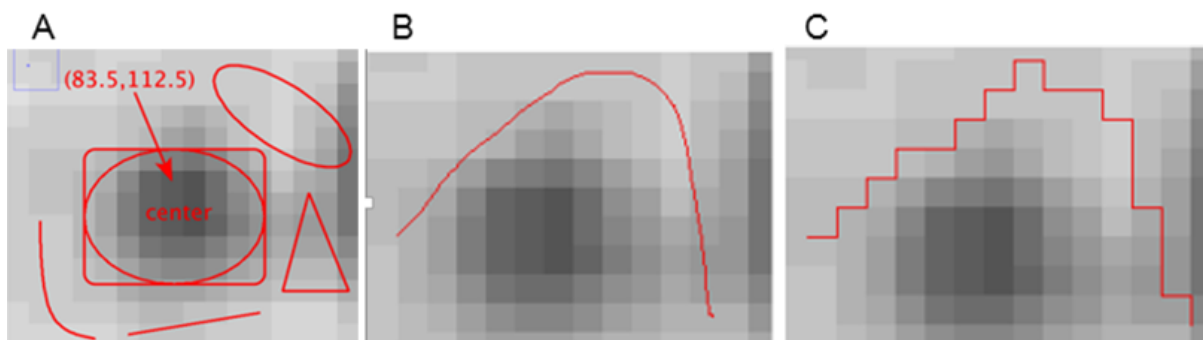
A tumor kvantitatív jellemzése mindig térfogat kijelöléssel (szegmentálás) kezdődik, amely során meghatározzuk azt, hogy mely voxelek tartoznak a tumorhoz, és melyek az egészséges (háttér) szövethez. Soha nincs éles határ a két szövet között, a résztérfogat hatás mindig egy elmosott határfelületet eredményez. Számos térfogat kijelölési stratégia létezik, amelyek egy lehetséges csoportosítását az (54)-es közlemény alapján a 15. ábra igyekszem bemutatni:



15. ábra A „state of the art” szegmentálási módszerek áttekintése a PET esetén: kézi szegmentálás, küszöb érték alapú, régió alapú, gépi tanulás alapú, határ alapú és anatómiai információra alapozó [Ref. (54), 3. ábra].

Bármelyik szegmentálási metódus is használjuk, egy alapvető kérdés még mindig felmerül, nevezetesen, ha kiválasztunk egy határoló vonalat a rekonstruált képen, hogyan dönthető el a határon lévő voxelek-ről, hogy azok az adott térfogathoz tartoznak-e, vagy sem. Egy lehetséges megoldás, hogy a szoftver ellenőrzi, hogy a rajzolt VOI a voxel felénél nagyobb térfogatot metsz-e ki, majd dönt, hogy az egész voxel része-e a kijelölt térfogatnak. Ezt az eljárást használja például a MATLAB beépített ROI eszköze. Egy nem túl szerencsés eljárás (amelyet számos képfeldolgozó szoftver is használ), hogy minden voxel a VOI-hoz tartozik, ha a határoló vonal hozzáér. Mindkét esetben torzul a kijelölt térfogat – látens módon, hiszen a felhasználó ezt nem látja - azonban a második esetben jelentős, akár 20-szoros térfogat különbség jelentkezik a kívánt és ténylegesen mért térfogat között. Ez tipikusan a voxel mérettel összemérhető nagyságú léziók esetén igaz, amelyek már egyébként is jelentősen terheltek a PVE hatással. Lehetséges megoldása a problémának, ha bevezetünk úgynevezett sub-voxeleket, tehát a rekonstruált kép eredeti voxeleit kisebb voxelekre (sub-voxelek) osztjuk, majd ezen sub-voxelek esetében dönti el az algoritmus, hogy beletartozik-e a kijelölt térfogatba, vagy nem.

A 16. ábraán bemutatom, hogy a pixelválasztás stratégiájától függően mely pixelek tartozhatnak a felrajzolt ROI-khoz.



16. ábra A felrajzolt ROI-k (A) és a hozzátartozó kiválasztott pixelek: sub-voxel alapú kijelölés (B), egész voxel alapú kijelölés (C) [http 2].

A sub-voxel esetén természetesen figyelembe kell venni, hogy adott voxel érték mögött intenzív vagy extenzív mennyiség szerepel. Előbbire példa az aktivitás koncentráció, utóbbira a beütésszám.

A szegmentálási módszerek részletezése messze túlhaladja a dolgozat terjedelmi kereteit. Fontos hangsúlyozni azonban, hogy egy adott tumor pontos határa, befoglaló formája csak teljes szövettani elemzés után lenne ismert, ami a gyakorlatban elképzelhetetlen. Műtét utáni, vagy esetleg biopsziás mintavételt követő szövettan történhet, de ezek a vizsgálatok nem adnak pontos információt a tényleges alakról. Itt is igaz az állítás, hogy csak fantommérések során ismert a pontos térbeli eloszlása a radiofarmakonoknak, amely lehetőséget ad a különböző algoritmusok tesztelésére is.

4.3.2 Újra-mintavételezés a textúra számolások során

Fontos megemlíteni, hogy a GLCM, GLRLM és GLSZM mátrixok számítása inherensen magába foglalja a kijelölt lézióhoz tartozó voxel értékeinek újra-mintavételezését. Az újra-mintavételezés (quantization, re-sampling, discretization, re-binning) célja elsődlegesen a számítási idő csökkentése volt (limitált számítástechnikai kapacitás), ugyanis a GLCM, GLRLM és GLSZM mátrixok mérete alapvetően a szegmentált VOI-ban levő maximális pixel értékkel lineárisan nő. Például, egy szokásos 2 byte-os tárolási formátumú képnél a maximális érték 2^{16} (=65536) lehet, így a textúra mátrixok mérete akár 65536x65536 nagyságúvá is nőhet. Egyetlen ilyen mátrix (egyetlen irány szerint meghatározott textúra mátrix) tárolása 4 GB memóriát igényel, és gyakran 10-20 irány meghatározása sem ritka a HeP számolásoknál. Ilyen méretű számítások gyors kivitelezésére a napi gyakorlatban használt képfeldolgozó munkaállomások alkalmatlanok. Fontos megemlítenem, hogy az újra-mintavételezés során felléphet jelentős információ veszteség, valamint az eredeti eloszlás torzulása (55). PET/CT vizsgálatok esetében a voxelekben általában SUV értéket tárolnak, amelyek tipikusan lebegőpontos számok, 2-4 tizedesjegyet tartalmazva. A SUV értékek tizedesjegyeinek száma nem mindig tükrözi a valós mérés technikai pontosságot (56,57), továbbá legfeljebb 4-5 számjegy a hasznos, hiszen a voxelek elsődlegesen 2 byte-on vannak tárolva. Mivel a SUV értéke a 10-es nagyságrendbe esik (tipikus tartománya 2-40) általánosságban kijelenthető, hogy a harmadik tizedesjegynek már soha nincs valós információ tartalma. A radioaktív mérési folyamat miatt a SUV voxelenkénti varianciája jelentős, ezért a gyakorlatban már a második

tizedesjegyet sem veszik figyelembe a szakorvosok a leletezés folyamán. Az újra-mintavételezés az említettek mellett azt a célt is szolgálja, hogy a különböző léziók heterogenitás értékei összevethetőek legyenek, tehát populáció szintű statisztikai elemzést lehessen végezni (23). Az egyik lehetséges és a legelterjedtebb újra-mintavételezés (UM) a már említett, 2011-ben publikált közleményben (23) szereplő metódus, amely az adott lézió voxeleit a lézió minimum és maximum értékeire normálja a {11.} képlet szerint:

$$I_{LRR}(i) = \left\{ D \times \frac{SUV_{(i)} - SUV_{min}}{SUV_{max} - SUV_{min}} \right\} \quad \{11.\}$$

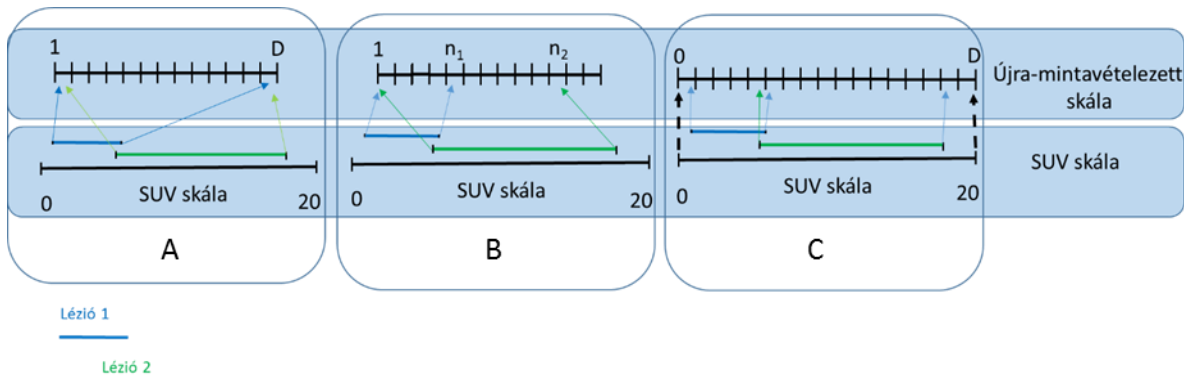
ahol SUV_{max} és SUV_{min} az adott lézióhoz tartozó voxel értékek minimuma és maximuma, D a normalizáció során használt lehetséges diszkrét értékek (binek) száma. A továbbiakban ezt a metódust „Lesion Relative Resampling”-nek (LRR) nevezzük a dolgozatban. Ez az eljárás minden léziót a saját minimum és maximum értékének megfelelően mintavételez újra adott bin számmal, amely tipikusan 2^s érték, ahol s természetes szám, értékkészlete tipikusan [4, 6 vagy 8]. Az alapvető probléma ezzel az, hogy az adott bin-hez tartozó SUV tartomány más és más lesz különböző lézióknál. 2015-ben Leijenaar és munkatársai hívták fel a figyelmet az UM jelentőségére, és a korábban használt algoritmus hibáira (58). Az általuk javasolt UM a {12.} egyenlettel írható le:

$$I_{LAR}(i) = \left\lceil \frac{SUV_{(i)}}{B} \right\rceil - \min \left\lceil \frac{SUV_{(i)}}{B} \right\rceil + 1 \quad \{12.\}$$

ahol a B adott bin szélesség SUV-ban. Erre a módszerre a dolgozatban „Lesion Absolut Resampling” (LAR) néven fogok hivatkozni, azt hangsúlyozva, hogy bár az UM utáni bin szélességet adott SUV értékre beállítja, de még mindig szerepel az egyenletben az adott lézióra vonatkozó minimum érték. Fanny Orlhac és munkatársai 2016-ban közöltek egy még tovább finomított UM metódust ({13.} egyenlet), amely a lehető legtöbb információt őrzi meg (59).

$$I_{AR}(i) = \text{round} \left[D \times \frac{SUV_{(i)}}{20} \right] \quad \{13.\}$$

Ezt a skálázást „Absolute Resampling”-ként (AR) fogom hívni a dolgozatomban. Az elnevezés azt sugallja, hogy nem adott léziók egyedi értékei alapján történik az újra-mintavételezés, hanem maga a SUV skála kerül újra-mintavételezés. A három említett metódus szemléltetésére két eltérő SUV tartományú lézió esetében igyekeztem grafikusán ábrázolni az újra-mintavételezés menetét (5. ábra).



17. ábra A három leggyakrabban alkalmazott újra-mintavételezés szemléltetése két sematikus, de eltérő SUV eloszlású lézió segítségével. LRR (A), LAR (B), AR (C).

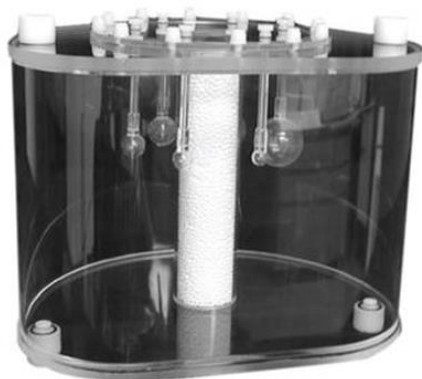
Korábban említettük, hogy a SUV értékek számtárolása digitálisan tipikusan 5 jegyű (2^{16}), amely adott esetben 3 tizedesjegy pontosságú számértéket is megenged. Sajnos a leképzés korlátai miatt kevesebb a hasznos a tizedesjegyek száma, tipikusan 2 tizedesjegy kerül megjelenítésre a leletező szoftverek esetében, azonban a tényleges leletben egy tizedesjegy pontosság az elterjedt. A három különböző UM stratégia bemutatására a 17. ábra két eltérő folytonos SUV tartománnyal rendelkező léziót használ (lézió 1 és lézió 2). Ennek megfelelően az ábrán az adott léziót az alkotó voxelek minimuma és maximuma jelöli ki, és ennek megfelelően a voxel értékeik eltérő szélességű SUV tartományban szerepelnek. Az LRR esetében (A) jól látható, hogy az UM után sem a minimum és sem a maximum értékek különbsége nem őrződik meg. A LAR esetében (B) a minimum érték szintén torzul, de megmarad a SUV tartománybeli különbség. Ha a teljes SUV skálát mintavételezzük újra, akkor az AR-nek megfelelően (C) megmarad a teljes információ tartalom, csak a kerekítés okozhat kisebb torzulást.

4.4 Fantom mérések

Többször szerepelt már az előzőekben, hogy csak fantom mérések során ismerhetjük pontosan az aktivitás koncentráció térbeli eloszlását. Egy fantom használhatósága alapvetően két jellemzőn múlik: reprodukálhatóság, illetve geometriai pontosság. Számos fantom megoldás létezik, annak megfelelő elgondolásokkal (feltöltés, mérési leírás), hogy milyen specifikus leképzési tulajdonságra vonatkozó kérdésre szeretnénk választ kapni. További tény, hogy jelen tudásunk szerint nem létezik olyan fantom megoldás, amely képes heterogén mintázatot reprodukálható módon előállítani (25). Mivel a fantommérések alapvető fontossággal bírnak a dolgozatomban, ezért a következőkben a jelenleg ismert kísérletes alapú elgondolásokat igyekszem ismertetni.

Leggyakrabban feltölthető szegmensekkel rendelkező műanyag fantomokat használunk, amely feltölthető adott aktivitáskoncentrációjú folyadékokkal (60). Erre a legjobb példa NEMA IEC Image Quality teszt fantom, illetve az úgynevezett Jaszcak fantom (18. ábra).

A



B



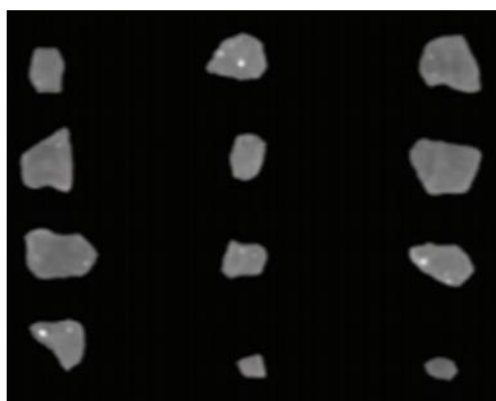
18. ábra A NEMA IEC test fantom (A) és a Jaszczak fantom (B).

Közös jellemzőjük, hogy viszonylag egyszerű geometriai alakzatokból épülnek fel (gömb, henger, rudak), a fantom betöltése viszonylag egyszerű és megfelelően gyors folyamat (<30 min). Az ilyen fantommal végzett mérések eredményei csak közvetett módon használhatóak fel a textúra analízis területén, mivel a fantom szegmensei csak homogén eloszlást tartalmaznak. Újabban zeolit közet darabokat is próbálnak textúra fantomként használni, amely a porózus, de nem homogén sűrűségű tulajdonságának köszönhetően az adott aktivitás koncentrációjú folyadékot inhomogénen magába szívja, így hozva létre az adott, nem homogén textúrát (61).

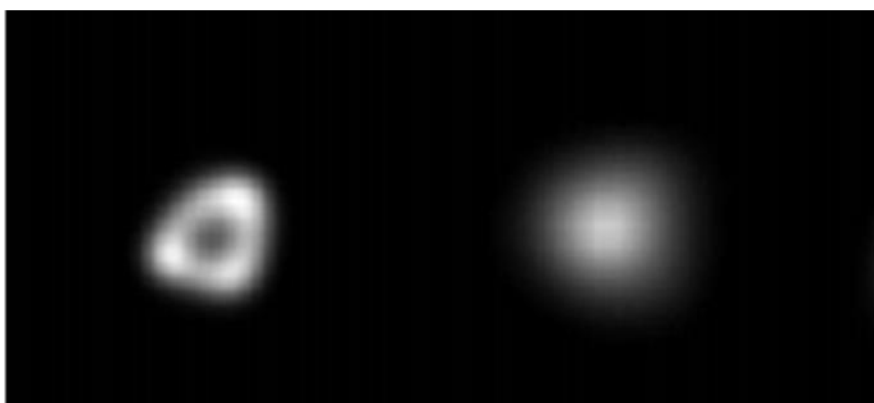
A



B



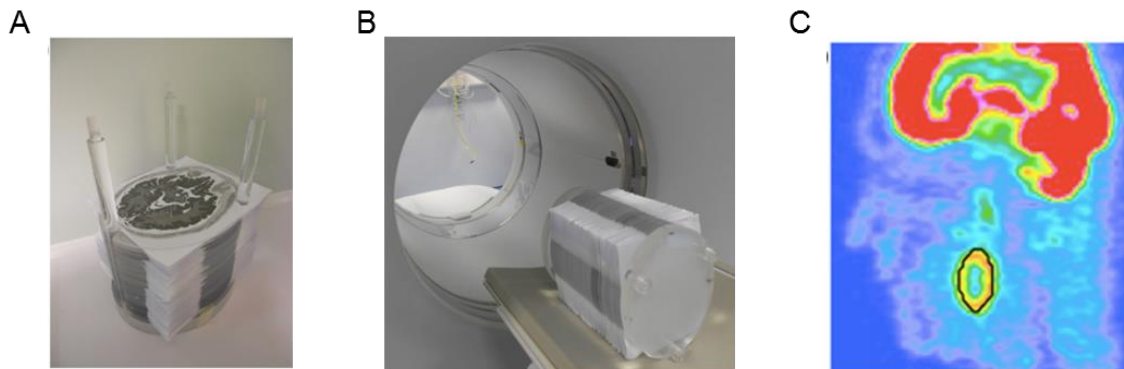
C



19. ábra Zeolit fantom: zeolit kőzet darabok (A), a kőzetek CT felvétele (B) és két reprezentatív rekonstruált felvétel (C) 15 perc és 120 perccel a folyadékba mártást követően [Ref. (62), 1. és 3. ábra].

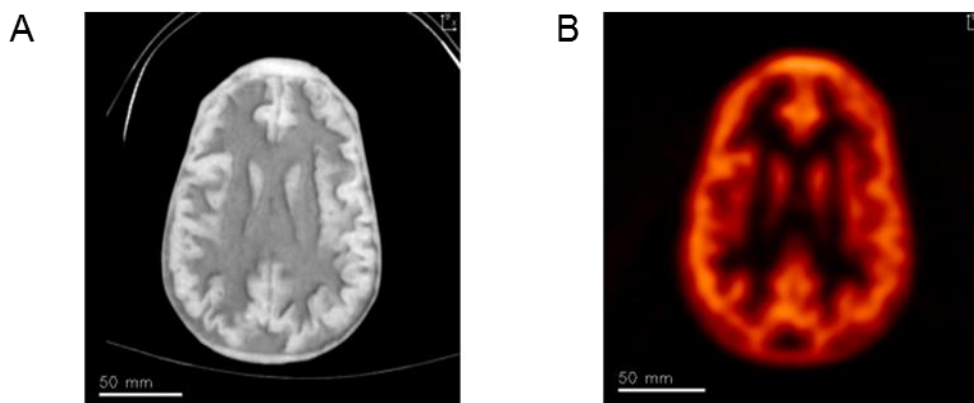
A létrehozott eloszlás azonban nem reprodukálható, a kőzetdarabok egyedileg jelentősen eltérnek (alakban és sűrűségeloszlásban) így a kapott aktivitás koncentráció eloszlása nem kontrollálható (62), időben változik. Elsősorban szegmentálási metodikai kérdések megválaszolásához használják, mivel a kőzet térfogata, határa CT alapú szegmentálás segítségével pontosan ismert.

Léteznek úgynevezett 2D nyomtatott fantomok, amelyek esetében a nyomtató tintájába keverik a radioaktív nuklidot, és így közel tetszőleges kép kinyomtathatóvá válik adott aktivitás eloszlással (63,64). A kinyomtatott papírt két műanyag lap között szorítva jön létre a radioaktív eloszlás tervezett 2D mintázata. A nehézséget az okozza, hogy egy összetettebb kalibrációt is el kell végezni, amely a nyomtatott aktivitás koncentráció és a beállított festék intenzitás között teremt kapcsolatot. Ez a függvény egy harmadfokú polinommal illeszthető, amely adott nyomtatóra, adott festékre lesz csak igaz. Ennek a módszernek a továbbgondolása vezetett el egy szendvics típusú fantomhoz (65), amely már 3 dimenziós eloszlástérképet hoz létre azáltal, hogy több lapot kinyomtatva, azokat szendvicsszerűen összerendezve szkennelhető.



20. ábra A szendvics típusú fantom összeállítás közben (A), mérés előtt (B), és a reprezentatív rekonstruált metszet (C) [Ref. (65), 1. és 4. ábra].

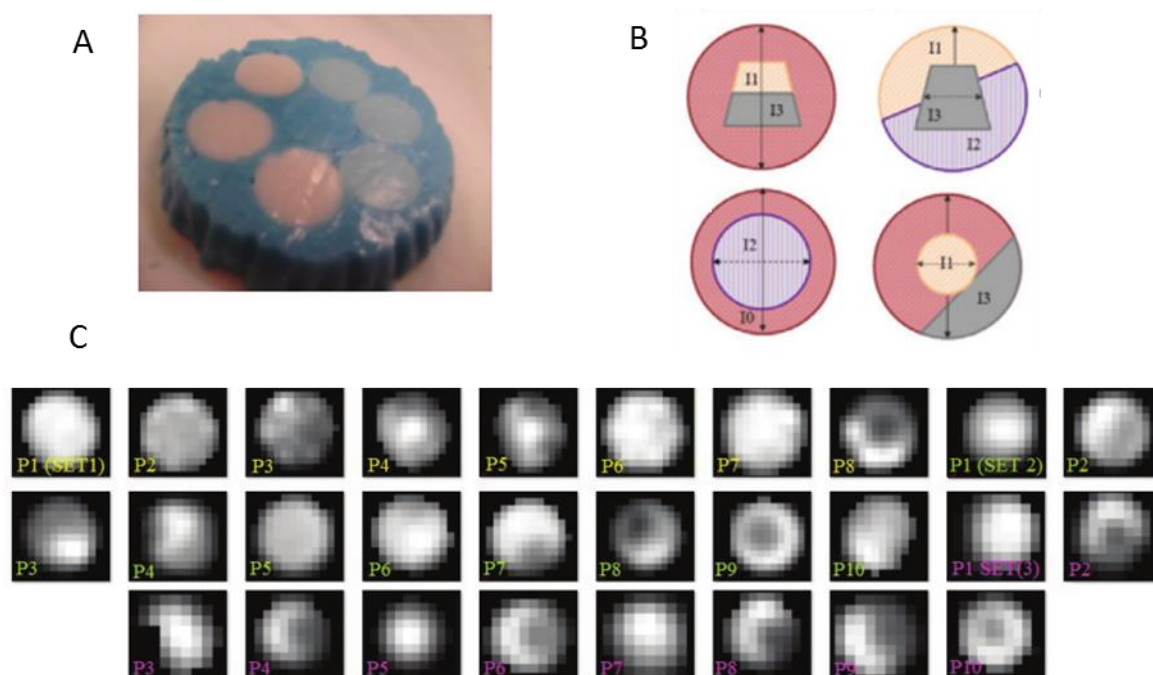
Azon túl, hogy az intenzitás és a tényleges aktivitás koncentráció függése nem ismert, a fantom készítés folyamata hosszú idő, amely plusz dózisterhelést eredményez a fantom készítő számára. 3D nyomtató segítségével készített fantom kapcsán is vannak már próbálkozások, amely esetében a nyomtató által használt anyaghoz keverik az izotópot (66). A megfelelő kalibráció és a hosszú elkészítési idő ebben az esetben is probléma.



21. ábra A 3D nyomtatott fantom CT felvétele(A) és egy rekonstruált metszete (B) [Ref(66). 3. és 4. ábra].

Továbbá ezzel a megoldással nehéz összehasonlító méréseket végezni, mert minden új mérés a fantom újra nyomtatását feltételezi, és ebben az esetben kérdéses a reprodukálhatóság. Carles és munkatársai bemutattak egy olyan heterogén fantomot (67), amely ^{18}F -FDG-vel kevert alginátból épül fel (22. ábra). Elsősorban textúra paraméterek viselkedését vizsgálták vele különböző szegmentálási algoritmusok esetében.

A fantom készítés és a PET mérések során egyértelműen kiderült, hogy a rekonstruált voxel értékek variációs együtthatója mindig nagyobb, mint 0.3. Tehát a voxel értékek minimális szórását tudták csak garantálni, de a mintázat állandóságát és a voxel szórás aktuális értékét nem.



22. ábra Heterogén fantom alginátból: optikai felvétel az elkészült fantomról, lehetséges fantom elrendezések (B) és reprezentatív rekonstruált felvételek (C) [Ref. (67), 1. ábra].

Érdekes és elegáns módszer a PET kamera által begyűjtött, rekonstrukció előtti nyers adat manipulálása, amely lehetővé teszi tetszőleges aktivitás eloszlás létrehozását a rekonstruált képen (68). Ehhez azonban pontosan ismerni kell a PET berendezés detektor geometriáját, LOR rendszerét, illetve a nyers adat szerkezetét. Amennyiben a berendezés geometriája és felépítése matematikai egzaktsággal ismert, van lehetőség matematikai humán modellekkel komplett gyűjtést szimulálni, nyers adatot generálni. Ehhez a CERN-ben kifejlesztett Geant4 Monte Carlo csomagot tartalmazó tomografikus GATE szimulátort lehet használni (69). Hasonlóan a nyers adat manipuláláshoz, a legritkább esetben áll rendelkezésre minden információ egy PET berendezésről, például a pontos szkennerek geometria, szcintillátor kristály anyagi összetétele, a fotoelektron-sokszorozó helyzete és optikai illesztése és többek között az elektronikai jelfeldolgozó lánc adatai sem. Ne felejtjük el, hogy ezek a berendezések termékek, amelyek számos titkos szabadalmat rejtenek magukban. Ha mégis mindez rendelkezésre áll, akkor egy valós körülményeket imitáló szimuláció hónapokig fut még egy szuper-számítógép rendszeren is. Végezetül a kapott nyers adatokat valahogyan rekonstruálni kell, ami ismét a gyártó nyers adat (általában list mode raw file) struktúrájának az alapos ismeretét feltételezi.

A fantomokhoz sorolhatóak még a szintetikus generált PET felvételek, amelyek nagyban segíthetik például a zaj hatásának megértését (70), és analízisét (71). Az így kapott eredmények csak nagyon korlátozottan kezelhetők általánosan, mert a PET képen levő zaj, a felbontási hibák és egyéb a kontrasztot torzító hatások lényegi oka a valós adatgyűjtési és rekonstrukciós folyamat hordozza.

5 Célkitűzések

Tekintetbe véve, hogy a textúra elemzés szerepe és jelentősége egyre nagyobb a PET vizsgálatokban is, illetve, hogy számos koncepcionális és metodikai kérdés merült fel az irodalomban a textúra analízissel kapcsolatban, a következő kérdések vizsgálatát tűztük ki célul a doktori munkában:

1) A textúra számszerű jellemzésére szolgáló, az irodalomban eddig javasolt közel 30 paraméter térfogat függésének vizsgálata. Lehetséges méret-minimum meghatározása (elsősorban empirikus alapon), amely méret alatti lézió esetében nincs relevanciája a heterogenitás vizsgálatnak a PET leképezés korlátai miatt.

2) A heterogenitás paraméterek reprodukálhatóságának vizsgálata különböző rekonstrukciós algoritmusok és PET gyűjtési idők esetében.

3) Az egyes textúra paraméterek érzékenységének vizsgálata a PET vizsgálat során időben változó mintázat segítségével.

4) Adott humán léziók esetén annak vizsgálata, hogy a textúrák vizuális kvalitatív minősítés és a heterogenitás mérőszámai között milyen kapcsolat és korreláció tapasztalható. Ezt a vizsgálatot három különböző újra-mintavételezés esetén is vizsgálni tervezzük.

5) Olyan új fantom mérési eljárás kidolgozása, amely lehetővé teszi tetszőleges aktivitás eloszlás (textúra) létrehozását az irodalomban eddig megtalálható eljárásokénál magasabb reprodukálhatósággal, továbbá rövid (<1óra) előkészítési és PET vizsgálati idő mellett.

6 Anyagok és Módszerek

6.1 PET/CT Berendezések, rekonstrukciók

A munka során lehetőségünk volt különböző gyártók PET/CT berendezéseit használni és összehasonlítani. Az alábbiakban röviden összefoglaljuk a PET készülékek főbb tulajdonságait és paramétereit. A PET mint leképző eszköz igen összetett, ugyanis számos nukleáris detektor komponensből és jelfeldolgozó elemből áll, továbbá ezek mellett a képminőséget alapvetően befolyásolja a képrekonstrukciót végző algoritmus. A PET képrekonstrukció is nagyon komplex folyamat (ami tartalmazza a korrekciókat is: geometriai és érzékenység, detektor holtidő, TOF alapú pozíció, random és a szórt koincidencia, testen belüli gamma abszorpció, hogy csak a legfontosabbakat említsük). A PET képalkotást befolyásoló geometria és fizikai jellemzők és további beállítási paraméterek számossága ezért igen nagy (akár több száz), ezek szűkebb és jelentősebbnek tartott halmaza az, amit a PET főbb tulajdonságainak mondunk. Az összehasonlításokban szereplő főbb adatok 3 nagyobb csoportba bonthatók: térbeli felbontás (axiális, tangenciális és radiális a látótér számos pontjában mérve), a gamma foton számlálási képesség dinamikája (count rate és aktivitás függvények, valamint a Compton szórás arányok jellemzői), illetve a rekonstrukciók közben elvégzett korrekciók jellemzői és megbízhatósága (kontraszt visszaállítási faktorok, képelemek zaja, szórás és gyengítés korrekció jósága). Manapság tehát 25-30 paraméter írja le egy PET készülék összesített tulajdonságait, jellemzőit. Fontos még említeni, hogy ezek meghatározásához speciális aktivitás eloszlású fantomok és eszközök szükségesek a vizsgálatok során, tehát nem élő alanyok. Sajnos nem minden eszköz esetében és nem minden tulajdonságra vonatkozóan áll rendelkezésre publikált adat. Tovább nehezíti az összehasonlíthatóságot, hogy számos a mérési és kiértékelési folyamatot (teljesítmény tesztet) definiáló kézirat létezik. Ezeket a Nemzetközi Elektronikai Gyártók Szövetsége (National Electrical Manufacturers Association (NEMA)) szervezet állítja össze, amely időről időre megújítja az ajánlásait.

További tény, hogy a PET/CT eszközök összesített jellemzőinek ismerete nem ad közvetlen információt például arról, hogy két hasonló képességű PET-tel végzett valós humán vizsgálat esetében milyen különbségek várhatók a rekonstruált képeken. Ez abból adódik, hogy a teljesítmény tesztek idealizált fantomokkal végzik, és ez gyakran nem ad valós információt arról, hogy különböző testméretű páciensek és eltérő radiofarmakon halmozás esetén az egyes leképzési torzítások (pl.: random, szórás, szöveti gyengítés) konkrétan milyen módon rontják a kontraszt-detektálhatóságot, a voxelenkénti zajt és egy adott lézió geometria alakjának leképezését. A számos fizikai paraméter mellett a textúra elemzés szempontjából a térbeli felbontás értéke az egyik fontos adat. Ennek mérését a NEMA szabvány a látótérben több pozícióba helyezett üveg kapilláris használatával írja elő, a fantom rekonstrukciója pedig minden esetben szűrt visszavetítés. Hiába kapunk azonban 4.5 mm (FWHM) térbeli felbontás értéket (FBP-vel és 1 mm x 1 mm x 1 mm-es voxel mérettel), a betegvizsgálat rekonstruált felvételének voxel értéke 4 mm x 4 mm x 4 mm, amely miatt romlik a térbeli felbontás a rekonstruált beteg felvételeken. A textúra megjelenését továbbá alapvetően befolyásolni

fogja a Compton szórás, a PVE hatás és parallaxis (DOI) hatás, ami páciensenként eltérő nagyságú lehet.

6.1.1 Philips Gemini TF 64

A berendezés (23. ábra Philips Gemini TF 64 berendezés PET modalitása egy 18 cm szélességű, 15 cps/kBq peak-countrate érzékenységű detektorgyűrű, amely TOF opciót lehetővé tevő LYSO szcintillációs kristályt tartalmaz.



23. ábra Philips Gemini TF 64 berendezés

A PET detektorgyűrű 28 modulból áll, amelyek egyenként 23 x 44-es mátrixban elrendezett 4 mm x 4 mm x 22 mm-es LYSO kristálytűkből épül fel. A detektorgyűrű időfelbontása 600 ps (FWHM), alapértelmezett energia ablak (440-665 keV) esetén. A készülék rekonstrukciós paraméterei limitáltak, az általunk használt PET készüléken a vezérlő szoftver nem rendelkezik a megfelelő licensszel ahhoz, hogy alapjaiban tudjunk változtatni rekonstrukciós beállításokat. A 3D iteratív (LOR RAMLA) rekonstrukcióban TOF opció működik, PSF korrekció azonban nem elérhető, a rekonstruált voxel méret pedig $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$. A berendezés fizikai teljesítőképességét a (72)-as referencia közlemény foglalja össze, amelyből a mintázat leképzése szempontjából egyik fontosabb paraméter, a térbeli felbontás adatai láthatóak a

3. táblázatban

Paraméter	Radiális pozíció r = 1 cm		Radiális pozíció r = 10 cm		
	Transzverzális	Axiális	Radiális	Tangenciális	Axiális
FWHM (mm)	4.8	4.8	5.2	5.2	4.8
FWTM (mm)	4.9	9.6	10.3	10.2	9.6

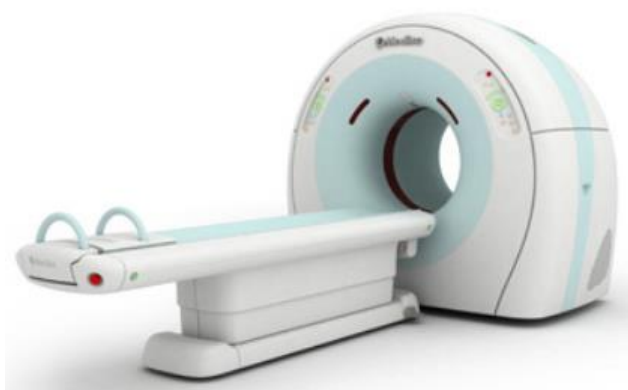
3. táblázat Pontforrással végzett térbeli felbontás eredménye.

A fantom méréseken túl a dolgozatban szereplő humán mérések is a Philips Gemini TF 64 berendezéssel történtek. A betegvizsgálati protokoll az alábbi módon épült fel: a betegek a

vizsgálat előtti 6 órás éheztetése, injekálás előtt vércukorszint ellenőrzés (<12 mmol/l), majd ezt követően testsúly kilogrammonként 4.4 MBq ^{18}F -FDG injekálása. Az injekálást követően 60 perc múlva indul a PET/CT vizsgálat, amely során testtömeg függvényében meghatározott gyűjtési idővel (60 sec 90 kg-nál kisebb tömeg, 90 sec 90 kg és 110 kg közötti tömeg, 150 sec 110kg-nál nagyobb tömeg) történik, a leképzendő térfogatok 50%-os átfedésével. A vizsgálat része egy alacsony dózisú, kontraszt anyag nélküli CT felvétel elkészítése gyengítés korrekció és lokalizáció céljából.

6.1.2 Mediso AnyScan PC

A Mediso AnyScan PC 24. ábra látómezője 15 cm, 5.05 cps/kBq peak-countrate érzékenységű berendezés.



24. ábra Mediso AnyScan PC berendezés.

A detektorgyűrű 24 modulból épül fel, amelyek LYSO szcintillációs kristályokat tartalmaznak. A hardver részletesebb technikai adatainak összefoglalója nem található meg közleményekben. A rekonstrukciós algoritmus 3D iteratív (Tera-Tomo 3D), amelyben opcionálisan kapcsolható a PSF korrekció, azonban TOF opció nem áll rendelkezésre. A berendezésen csak fantommérések történtek. A berendezés technikai paramétereinek, illetve összesített jellemzőinek publikációja nem áll rendelkezésre, ezért a térbeli felbontás értékek meghatározásához saját méréseket végeztünk. A kapott eredmények összesítése a 4. táblázatban látható.

Radiális 10 mm			
	Axiális	Radiális	Tangenciális
FWHM	4.58 mm	5.45 mm	5.10 mm
FWTM	9.75 mm	10.82 mm	10.22 mm
Radiális 100 mm			
	Axiális	Radiális	Tangenciális

FWHM	4.55 mm	5.74 mm	5.29 mm
FWTM	9.92 mm	11.23 mm	10.69 mm
Radiális 200 mm			
	Axiális	Radiális	Tangenciális
FWHM	4.65 mm	6.69 mm	5.35 mm
FWTM	9.82 mm	12.73 mm	11.12 mm
Középpontban			
	x	y	z
10 mm	7.9 mm	0.1 mm	1.2 mm
100 mm	97.6 mm	-0.2 mm	0.9 mm
200 mm	200.0 mm	-0.8 mm	1.2 mm
Pozíció (3/8 FOV)			
	x	y	z
10 mm	8.0 mm	-0.1 mm	-55.4 mm
100 mm	97.6 mm	-0.4 mm	-56.2 mm
200 mm	200.0 mm	-1.1 mm	-55.4 mm

4. táblázat Mediso AnyScan PC-n végzett térbeli felbontás mérés eredménye

6.1.3 Mediso nanoScan PM

Kisállat PET/MR berendezés (25. ábra), amelyen egy mérést végeztünk a 3D mozgató alapú fantom segítségével.



25. ábra Mediso nanoScan PET/MR.

A berendezés összesített jellemzőinek összefoglalója megtalálható a (73)-es referencia közleményben. A kamera térbeli felbontás mérésének eredménye az 5. táblázatban található.

Paraméter	5mm		10 mm		15 mm		25 mm	
	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM	FWHM	FWTM
középpontban								
Radiális	1.50	3.29	1.49	3.32	1.97	4.07	2.01	4.05
Tangenciális	1.32	3.14	1.39	3.38	1.54	3.61	1.65	3.85
Axiális	0.91	2.85	1.16	2.93	1.67	3.33	1.57	3.42
$1/4$ axialis FOV a középponttól								
Radiális	1.41	3.27	1.49	3.24	1.81	3.84	2.03	4.11
Tangenciális	1.33	3.17	1.43	3.29	1.48	3.52	1.70	3.87
Axiális	1.23	2.92	0.97	3.10	1.49	3.38	1.89	4.10

5. táblázat Mediso nanoPM berendezés térbeli felbontás értékei

6.1.4 GE Discovery ST 8

A paraméterek térfogat függésének vizsgálata során a berendezésen végzett mindösszesen egy homogén hengerfantom mérés rekonstruált felvételét elemeztük. A felvétel rekonstrukciója a standard, napi rutin rekonstrukciós protokollnak megfelelő (74).



26. ábra GE Discovery ST 8 berendezés.

A berendezés főbb technikai paramétereit a 6. táblázat, az összesített jellemzőit az 7. táblázat foglalja össze:

Detektorgyűrű átmérője (cm)	88.6
Detektorkristály anyaga	BGO
Kristálytűk száma	10080
Kristálytűk száma/detektorgyűrűk	420
Detektorgyűrűk száma	24
Rekonstruált szeletszám	47
Kristálytű mérete (mm ³)	6.3×6.3×30
Detektorblokk felülete (mm ²)	38×38
Kristálytűk száma blokkonként	6×6
Detektorblokkok száma	280
Detektormodulok száma	35
Wolfram kollimátor méretei (mm)	0.8 vastag és 5.4 hosszú
Burkolat átmérője (cm)	70
Axiális látótér mérete (cm)	15.7
Tranzaxiális látótér mérete (cm)	70
Axiális mintavételezés (mm)	3.27
Koincidencia időablak (ns)	11.7
Energia ablak (keV)	375-650
Külső pontforrás	⁶⁸ Ge (55.5 MBq)

6. táblázat GE Discovery ST 8 főbb technikai paraméterei [Ref. (74) 2. táblázat].

				2D	3D
Térbeli felbontás (mm)	1 cm	FWHM	R	6.61	6.73
			T	5.95	6.65
		FWHM	R	12.55	13.27
			T	11.35	11.37
	10 cm	FWHM	R	7.51	7.92
			T	6.67	7.55
		FWHM	R	13.34	13.38
			T	12.65	15.15
	20 cm	FWHM	R	8.03	8.36
			T	6.85	7.92
		FWHM	R	15.18	15.01
			T	12.70	15.97
Szórt hányad (%)	Minimum			14.14	28.76
	Maximum			15.80	30.79
	Átlag			14.99	30.02
Valós esemény szenzitivitás (cps/kBq/cc)	Minimum			184.51	308.60
	Maximum			191.38	1493.03
	Átlag			187.22	890.24
Szórás korrekció pontossága (%)	Minimum			-3.20	-9.59
	Maximum			6.33	-4.28
	Átlag			1.59	-7.29

Gyengítés korrekció pontossága (%)	Átlag-víz	2.86	-2.64
	Átlag-levegő	7.12	12.43
	Átlag-szilárd	-38.86	-46.16

7. táblázat GE Discovery ST 8 teljesítő képessége [ref. (74) 3. táblázat]

6.1.5 GE Discovery MI digital

2017 júliusában telepített digitális PET/CT berendezés, amely a jelenleg elérhető legjobb összesített jellemzőkkel rendelkezik.



27. ábra GE Discovery MI berendezés

A PET detektorgyűrű 4 tagból áll, együttesen 20 cm-es látómezőt biztosítanak. A gyűrűk egyenként 136 detektor blokkot tartalmaznak, amelyben 4x9 elrendezésben vannak a LYSO kristályok, 3x6 –os SIPM mátrixhoz csatolva. A kristálytűk 3.95 x 5.3 x 25 mm méretűek. Időfelbontása 350 ps (a Philips Gemini TF 64 esetében ez az érték ~600 ps). A készülékben a célkitűzésben szereplő magas reprodukálhatósággal rendelkező heterogén fantomot teszteltük. A berendezés teljesítőképességét a (75)-ös publikációban taglalják. A paraméterei alapján egyértelműen kijelenthető, hogy jelenleg a berendezés a „state-of the art” kategóriát képviseli. A berendezés összesített jellemzőiről a 8. táblázat tartalmaz információt, összevetve más gyártók készülékeivel:

Berendezés kódja	A	B	C	D	E	F	G
Axial FOV (cm)	20	25	15.7	22.1	25.8	16.4	18
Transverzális FOV (cm)	70	60	70	70	59.4	67.6	67.6
Detektorgyűrű átnérő (cm)	74.4	62.4	81	84.2	65.6	76.4	90
Kristály vastagság (mm)	25	25	2	20	20	19	22
	Térbeli felbontás FWHM, szűrt visszavetítés esetén						
Radiális, 1cm	4.10	4.46	4.70	4.33	4.3	4.01	4.84
Tangenciális, 1cm	4.19	4.08	4.70	4.33	4.3	4.01	4.84
Axiális, 1cm	4.48	5.35	4.74	4.25	4.3	4.14	4.73
Radiális, 10cm	5.47	5.81	5.34	5.16	5.2	NA	5.25
Tangenciális, 10cm	4.49	4.44	4.79	4.72	4.8	NA	5.01
Axiális, 10cm	6.01	6.75	5.55	5.85	6.6	NA	5.23
Radiális, 20cm	7.53	8.42	NA	5.55	NA	5.82*	NA
Tangenciális, 20cm	4.90	5.27	NA	6.48	NA	5.82*	NA
Axiális, 20cm	6.10	7.30	NA	7.80	NA	6.17	NA
FOV középvezetékben (cps/kBq)	Érzékenység						
	13.7	22.9	7.4	9.6	15.0	5.7	7.39
	(7.5)			(5.4)			
Eseményszám statisztika							
Csúcs NECR (kcps)	193.4	214.8	139.1	185	184	171	124.1
Csúcs NEC aktivitás (kBq/mL)	21.9	17.6	29.0	29.0	23.1	50	20.3
Csúcs NEC Szórás hányad (%)	40.6	42.5	37	33.5	37.9	30	36.7
Korrekciók pontossága							
Maximum abszolút hiba (%)	3.14	3.5	2.09	3.7	5.5	NA	NA
Képmínőség, Mért kontraszt visszatérítési érték							
10 mm	53.7	36.5	44	28.5	32.5	62	17
13 mm	64.0	50.6	56	42.3	50.0	NA	46
17 mm	73.1	60.0	65	58.4	62.9	NA	58
22 mm	82.7	68.6	75	71.7	70.8	88	63
28 mm	86.8	80.7	87	70.1	65.1	86	68
37 mm	90.7	88.6	89	78.3	72.3	89	68
Idő és energia felbontás							
Idő felbontás (ps)	375.4	390	544.3	555	2930	322	502
Energia felbontás (%)	9.40	10.5	12.4	NA	14.5	11.0	11.1

8. táblázat NEMA NU-2 mérőszorozat eredménye több PET/CT berendezésen. A berendezések kódjai: GE Discovery MI PET/CT (A), GE Signa PET/MR (B), GE Discovery 690/710 PET/CT (C), Siemens Biograph mCT Flow PET/CT (D), Siemens Biograph mMR

PET/MR (E), Philips Vereos Digital PET/CT (F), Philips Ingenuity TF 128 PET/CT (G) [Ref. (75), 5. táblázat].

6.1.6 Siemens Biograph mCT

A Los Angeles-i egyetemen kollaboráció segítségével sikerült méréseket végezni egy Siemens Biograph mCT berendezésen.



28. ábra Siemens Biograph mCT.

A PET modalitás 4 gyűrűt, egyenként 48 detektor blokkot tartalmaz. A detektor blokkok 4 mm x 4 mm x 20 mm méretű LSO szcintillációs kristályokból épül fel, 13 x 13-as elrendezésben. Az így kialakított geometriai 21.8 cm-es látómezőt eredményez. Ez a berendezés tette lehetővé, hogy tesztelhessük a lehetséges paraméterek viselkedését olyan fantom méréseken, amelyek rekonstrukciója során az elérhető opciókat és paramétereket (PSF korrekció, TOF, utósűrő, voxel méret) szabadon iterálhattuk. A berendezés összesített jellemzői a (76)-as közleményben tekinthetők meg, amelyek főbb eredményeit a 9. táblázat foglalja össze:

Parameter	mCT (TruePoint TrueV)
Kristály anyaga	LSO
Kristálytű méret	4 × 4 × 20 mm ³
Kristálytű egy blokkban	169
Összes kristálytű	32,448
Burkolat átmérő	78 (70) cm
Burkolat hossz (PET és CT)	100 (130) cm
Axial FOV	218 mm
Képszeletek	109
Szeletvastagság	2 mm
Maximum detektorgyűrű különbség	49 (38)
Elfogadási szög	13.2° (10.3°)
Időablak	401 (4.5) ns
Energia felbontás	435-650 (425-650) keV

9. táblázat Siemens Biograph mCT specifikációja [Ref. (76), 1. áblázat].

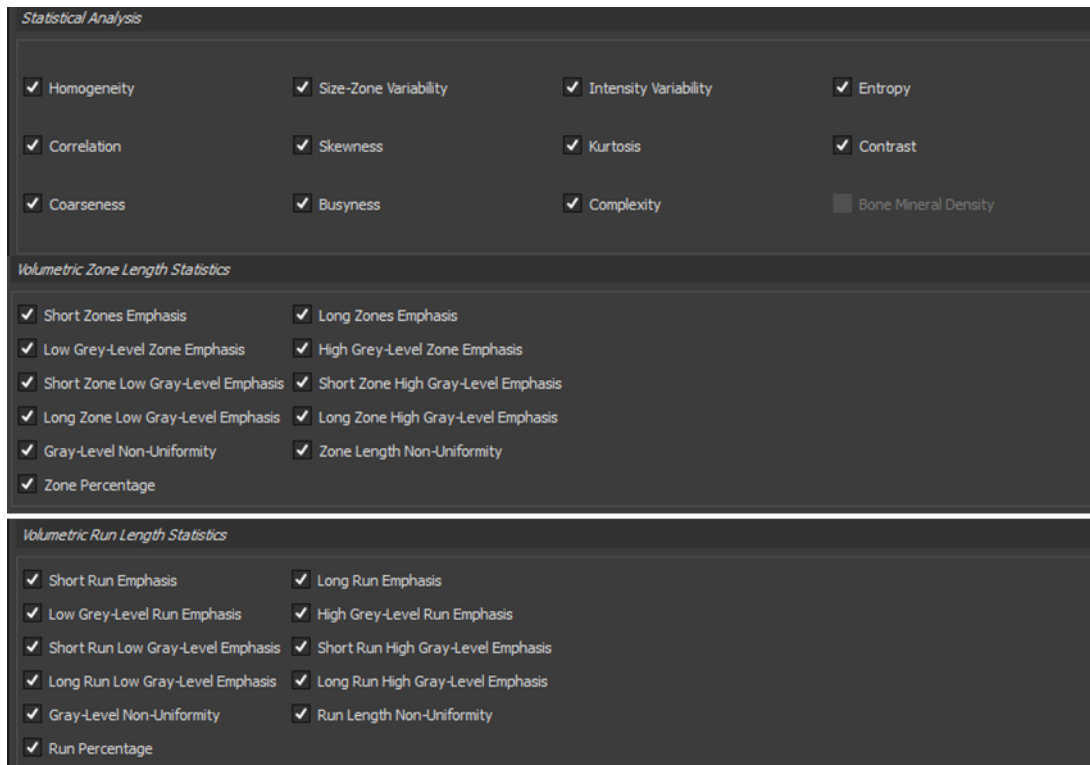
Paraméter		mCT		TruePoint TrueV	
Térbeli felbontás		FWHM	FWTM	FWHM	FWTM
Transzverzális [mm]	1	4.4	8.6	4.1	8.1
Axiális [mm]	1	4.4	8.7	4.7	9.2
Transzverzális radiális [mm]	10	5.2	9.4	4.9	9.4
Transzverzális tangenciális [mm]	10	4.7	9.2	4.7	9.4
Axiális [mm]	10	5.9	10.9	5.7	10.5
Érzékenység [kcps MBq ⁻¹]	0	9.7		8.0	
	10	9.5		8.1	
Csúcs NEC beütésszám		(kcps)	(kBq ml ⁻¹)	(kcps)	(kBq ml ⁻¹)
Random korrekcióval		180.3	28.3	156.1	31.1
Szórt hányad (%)		33.2		32.7	
Térbeli felbontás (FWHM mm) 0-55 Mcps singles		4.1			
Időfelbontás (FWHM PS) 0—55 Mcps singles		527.5 ± 4.9			
Energia felbontás (FWHM%) 3.7-55 Mcps singles		11.5			

10. táblázat Siemens Biograph mCT és TruePoint TrueV teljesítőképességének mérési eredményei [ref. (76), 2. táblázat]

6.2 Felhasznált szoftverek

Az InterView Fusion

Az InterView Fusion egy az orvosi képek megjelenítésére és feldolgozására szolgáló szoftver, amely a Mediso Kft. terméke. A megjelenítés mellett számos lehetőséget kínál térfogat kijelölésre, továbbá módot ad textúra paraméterek számolására is, amelyek listája a 29. ábra látható.



29. ábra Interview Fusion szoftver által számolható paraméterek listája.

Egyrésztől nagyon kényelmes, hogy a képmegjelenítéstől a textúra paraméter számolásig minden elvégezhető rajta, másrészt mivel egy termékről van szó, ezért nem nyílt forráskódú szoftver. A doktori munkám kezdetén azokat a heterogenitás paramétereket kezdtük el vizsgálni, amelyek kényelmesen hozzáférhetőek ebben a szoftverben. A munka során felmerült igények miatt azonban ezt a szoftvert elvetettük és a fejlesztéseket Matlab környezetben végeztük, beleértve a szükséges paraméter számolásokat, amennyiben újabb textúra jellemzőket, vagy számolási módszereket kellett kipróbálni és analizálni.

A Matlab

A tudományos és műszaki adatkiértékelés és fejlesztés területén az egyik leggyakrabban használt szoftver. Hátránya, hogy nem ingyenes, azonban köszönhetően a majd száz használható toolbox-nak és a felhasználói közösségnek szinte minden feladat elvégzéséhez található kész, nyílt kódú eszköz, amely könnyen módosítható és fejleszthető. A telepített Matlab csomag alapértelmezetten támogatja a textúra paraméterek számolását, azonban csak 5 GLCM alapú HeP adat számolható vele. Elsősorban a humán léziók analízisének használtuk, amikor a vizuális értékelés és a számolt textúra paraméterek közötti összefüggést vizsgáltuk, ahol szükség volt a három különböző újra-mintavételezési eljárás implementálására.

Ezt a programot is a humán léziók vizuális minősítése és a HeP adatok korrelációs analízisekor használtuk.

A Carimas program

A Carimas a finn Turku PET Centrum képfeldolgozó szoftvere, amely megfelelő licenzzés után korlátozott ideig ingyenesen használható. A Carimas szoftver használatával sikerült a legegyszerűbb módon szegmentálni a humán léziókat és a szegmentált voxelek pozícióját (x,y,z) és SUV értékét vesszővel elválasztva ún. „.csv” fájlba menteni. Az így kiexportált léziókat importáltuk be a Matlab környezetben írt programjainkba.

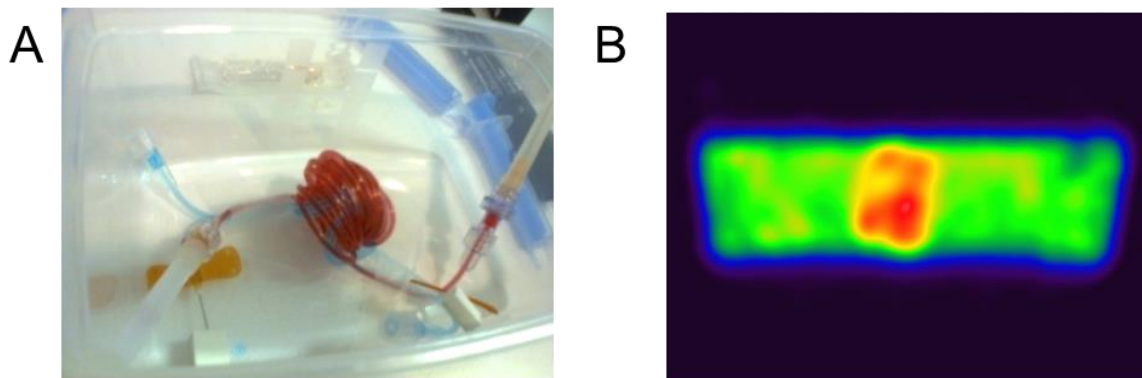
6.3 Textúra Paraméterek

A textúra paraméterek számolása során nem végeztünk utófeldolgozást a rekonstruált képeken. A GLCM, GLRLM és GLSZM mátrixok számolása során a térbeli viszonyokat 3 dimenzióban vizsgáltuk, adott voxel esetén csak a legközelebbi szomszédokat vettük figyelembe. A célkitűzések minden részfeladatában az LRR újra-mintavételezést alkalmaztunk, kivéve a vizuális értékelést, ahol alkalmaztuk a LAR és az AR metodikát is. LRR esetében a **Hiba! A hivatkozási forrás nem található.**ben a 64 bin értéket használtuk, míg LAR és AR esetében a 0.3 SUV bin szélességet alkalmaztuk (7-8. egyenlet). A 4.1.4 fejezetben tárgyalt problémák miatt, a dolgozatomban szereplő paraméterek nevezéktana és számolási módja (képlete) megfelel a 2018-ban megjelent, a textúra paraméterek számítási módját összegző és tisztázó közleményben foglaltakkal [Image biomarker standardization initiative (IBSI)] (14).

A humán léziók szegmentálása kézzel (a térfogat függés és a vizuális kiértékelés során), illetve 40%-os SUV küszöbértékkel történt minden más esetben. A szegmentálás során csak egész voxeleket vettünk figyelembe, interpoláció nem történt.

6.4 Műanyag heterogén fantomok

Az első heterogén fantom létrehozása során egyszerű, feltölthető szilikon csöveket használtunk, amelyet különböző, azonban nem kontrollált geometriai elrendeződésbe tudtunk összetekerni (30. ábra). A szilikon csöveket eltérő aktivitás koncentrációjú ¹⁸F-FDG oldattal töltöttük fel, majd a kész „csomót” egy meleg, tehát aktivitás koncentrációval rendelkező folyadékterbe helyeztük el és képeztük le.



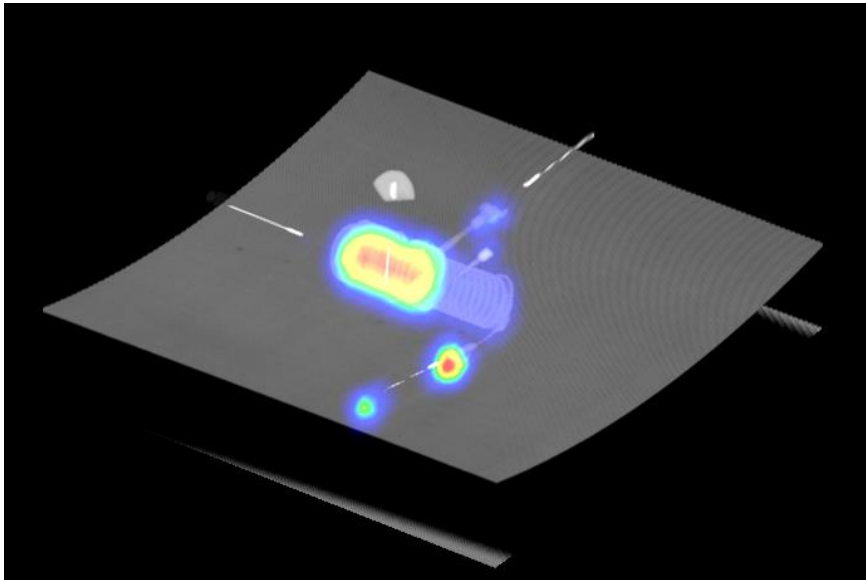
30. ábra Első heterogén fantom (A), a rekonstruált felvétel egy metszete (B).

Sajnos ez a megoldás nem teljesítette a fantomokkal szemben támasztott követelményt, nem volt reprodukálható az elkészítése. Következő lépésben a feltölthető szilikon csövet egy fecskendő köré tekertük és ragasztottuk a 33. ábrán látható módon.



31. ábra Második verzió két szilikon cső egy fecskendőre tekerve.

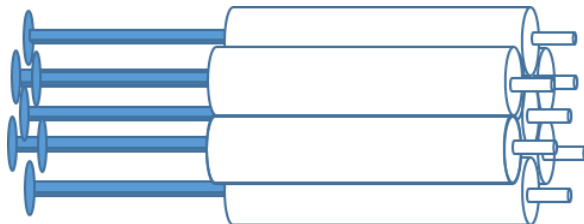
A feltöltést követő mérés rekonstruált felvétele azonban azt a meglepő eredményt hozta, hogy a felvételen gyakorlatilag csak a fecskendőben lévő aktivitás koncentráció jelent meg, a szilikon csőből készült „palást” gyakorlatilag összemósódik a fecskendővel, amelynek oka a berendezés térbeli felbontása és a PVE hatás (32. ábra).



32. ábra Heterogén fantom PET/CT felvétele.

Ezek után merült fel a későbbiekben Revolver-nek nevezett fantom gondolata: egyszerűen fecskendőket ragasztottunk egymáshoz revolver elrendezésben (

33. ábra). A megoldás előnye, hogy az orvosi gyakorlatban használt fecskendők világszerte szabványosak, továbbá olcsó, könnyű elkészíteni és feltölteni.

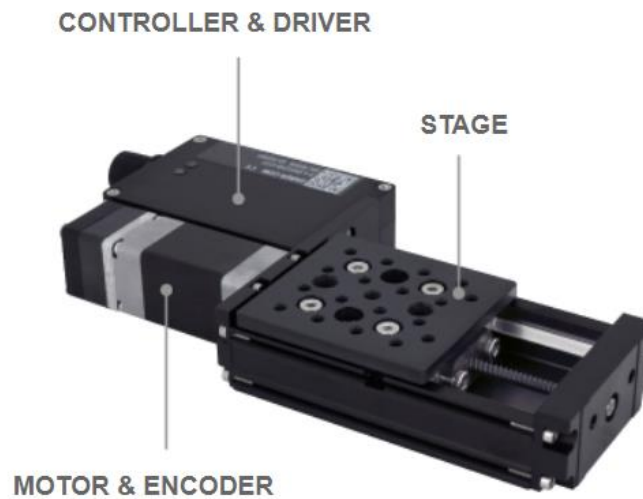


33. ábra Revolver fantom.

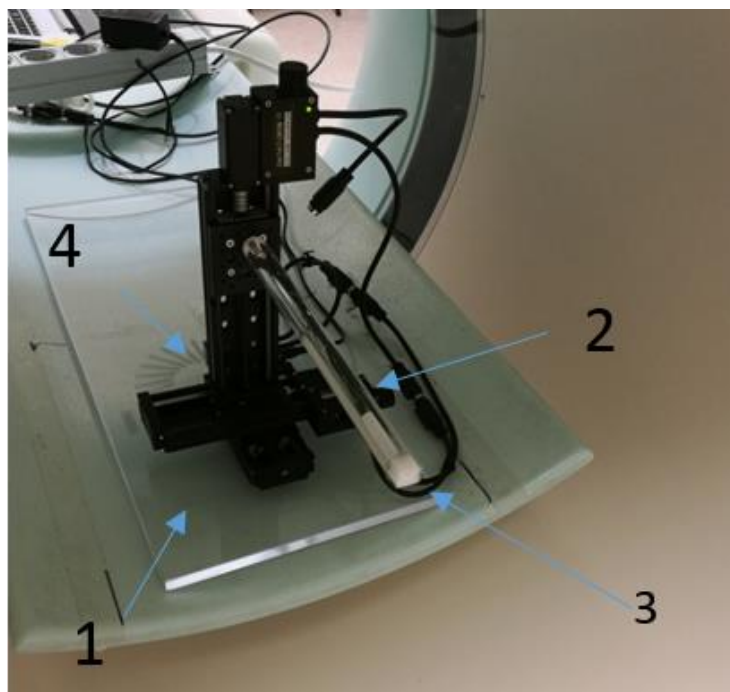
6.5 3D mozgítás alapú fantom

A Revolver fantom előnyei mellett sajnos volt egy alapvető hiányossága: egyszerű geometriai alakzatokból épült fel, amely csak véges számú mintázat megjelenítését teszi lehetővé. Elhagyva a korábbi szilikon csövekből, illetve fecskendőkből készíthető fantomok tervezését, egy alapjaiban más megoldáson kezdtünk el dolgozni. Az az ötlet merült fel, hogy amennyiben

egy radioaktív pontforrást mozgatunk folyamatos gyűjtés mellett a PET berendezés látóterében, akkor a pontforrás pályája (pozíció és tartózkodási idő) meg kell, hogy jelenjen a rekonstruált felvételen. Mivel végtelen számú pálya képzelhető el, ezért ezzel a módszerrel valóban tetszőleges aktivitás koncentráció eloszlás imitálható lenne. A pontforrásnak egy a kereskedelemben elérhető ^{22}Na kalibrációs forrást választottuk, amelyet egy számítógép által vezérelt lineáris mozgatóhoz (34. ábra) rögzítettünk. Ahhoz, hogy térbeli mozgatót tudjunk végezni, 3 lineáris mozgatót építettünk össze, ortogonális elrendezésben (35. ábra).



34. ábra Zaber lineáris mozgató [http 3].



35. ábra A pontforrás pontos mozgatóeszköz. Plexi hordozó (1), tartó rúd (2), pontforrás (3), összeszerelt mozgató karok (4).

A ^{22}Na pontforrás (35. ábra 3-as nyíl) egy műanyag, víz ekvivalens tartóval (2-es nyíl) van hozzáragasztva a mozgató karokhoz (4-es nyíl). A három darab lineáris mozgató típusa Zaber T-LSM100B, Zaber T-LSM050B és Zaber T-LSM050A. A főbb technikai paramétereket a 11. táblázat foglalja össze.

	Típus		
	Zaber T-LSM100B	Zaber T-LSM050B	Zaber T-LSM050A
Lépés felbontás [μm]	0.1905	0.1905	0.047625
Pontosság [μm]	45	25	20
Reprodukálhatóság [μm]	<6	<6	<3
Maximum sebesség [mm/s]	29	29	7
Minimum sebesség [mm/s]	0.0009	0.0009	0.00022
Sebesség felbontás [mm/s]	0.0009	0.0009	0.00022

11. táblázat Zaber lineáris mozgatók főbb technikai paraméterei [[http 3](#)].

Az eszközt USB porton keresztül csatlakoztatva a számítógéphez a pontforrás mozgatóját Matlab-ban fejlesztett programmal végeztük. A Matlab script inicializálást tartalmazó részletét mutatja be a 36. ábrán látható módon.

```

%port = serial('COM7'); % Substitute the correct name for your port.
port = serial('COM3'); %Piri gepe
set(port, ...
    'BaudRate', 9600, ...
    'DataBits', 8, ...
    'FlowControl', 'none', ...
    'Parity', 'none', ...
    'StopBits', 1, ...
    'Terminator', 'CR/LF');

set(port, 'Timeout', 0.5)|
warning off MATLAB:serial:fgetl:unsuccessfulRead
fopen(port);

protocol = Zaber.AsciiProtocol(port);

protocol = Zaber.Protocol.detect(port); %binary-e avagy ASCII

device1 = Zaber.BinaryDevice.initialize(protocol, 1);
device2 = Zaber.BinaryDevice.initialize(protocol, 2);
device3 = Zaber.BinaryDevice.initialize(protocol, 3);

```

36. ábra 3D mozgató inicializálása Matlabbal.

Az inicializálás után „adott sebességgel adott pozícióba” utasításokkal vezéreltük a mozgatót (37. ábra), az adott pontban történő megállást a Matlab Pause parancsával végeztük.

```

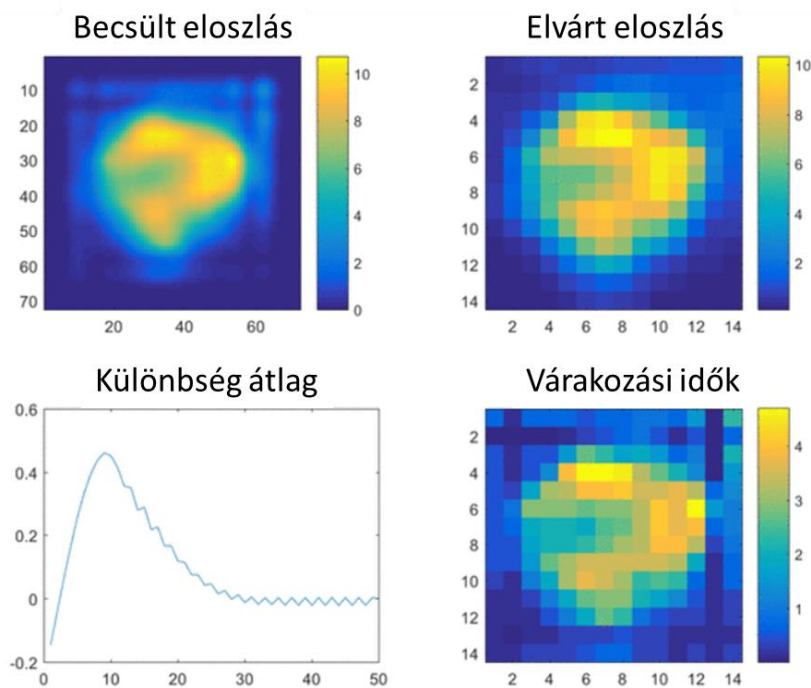
device1.waitforidle();
position = device1.Units.positiontonative((100-J*inc)/1000);
device1.moveabsolute(position);
device1.waitforidle();

```

37. ábra Lineáris mozgató utasítása.

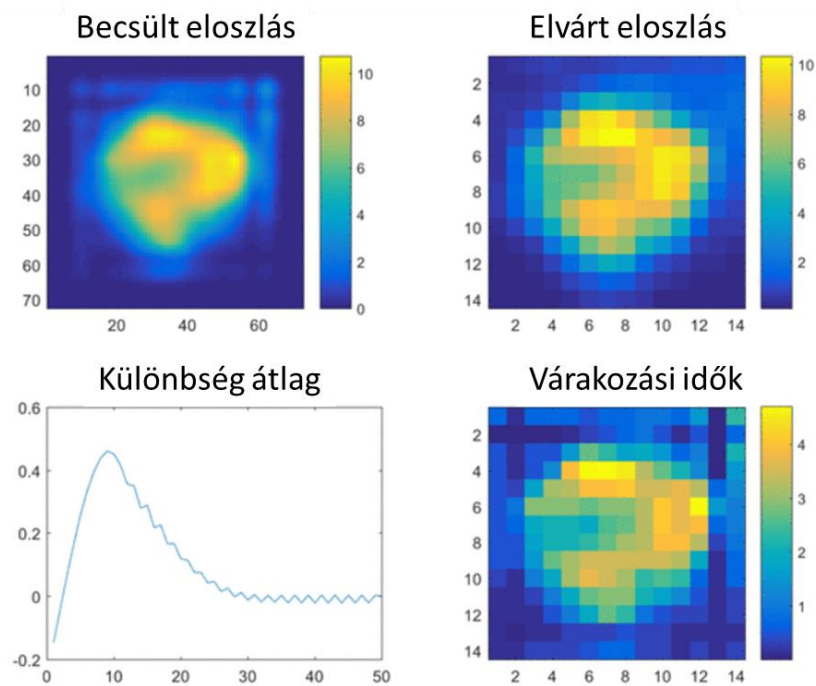
A pontforrás minden mozgása egy 3 dimenziós kockarács rácspontjai mentén történt (minden irányban ugyanakkora lépésközzel). A térbeli mozgatót egymásba ágyazott „for” ciklusokkal értük el. A 3 dimenziós kockarács minden pontját sorfolytonosan mozgattuk, tehát egy adott pontban csak egyszer haladt át a pontforrás. Úgy készítettünk eltérő heterogén mintázatokat, hogy az egyes rácspontokon eltérő ideig tartózkodott a pontforrás. Ennek megfelelően minden egyes mintázatnak megfeleltettünk egy 3 dimenziós várakozási idő mátrixot. Abban az esetben, amikor az elkészítendő mintázat rekonstruált PET felvételtől származott (humán lézió), akkor elvégeztünk az idő mátrixon egy PSF dekonvolúciót. Ugyanis a rekonstruált felvétel már PSF által torzított, ha ugyanezt próbáljuk imitálni a 3D mozgatóval, akkor még egyszer megjelenik a PSF torzítás. A dekonvolúcióhoz egy egyszerű iteratív eljárást

készítettünk szintén Matlabban, amely az elvárt képhez becsülte meg a szükséges időmátrixot.



A

38. **ábra** látható, egy iteratív PSF korrekció eredménye.



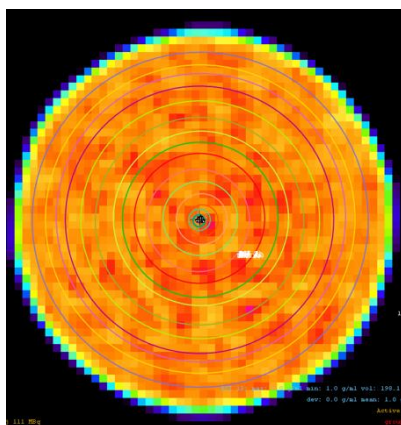
38. ábra Iteratív PSF dekonvolúció folyamata a várakozási idők meghatározásához valós (rekonstruált) PET felvétel esetén.

A dolgozatban felhasznált, lineáris mozgatóval kapott eredmények esetében nem volt sem szóró és gyengítő közeg, sem látótéren kívüli aktivitás. A pontforrást mindig levegőben mozgattuk, tehát a rekonstruált felvételeken nincs CT alapú szórás és gyengítés korrekció.

6.6 Célkitűzések megvalósítása

6.6.1 Térfogat függőség

A térfogat függőség vizsgálatához egy egyszerű, de a kérdés szempontjából igen informatív eljárást dolgoztunk ki. Mivel az időszakos kalibrációk elvégzése és tesztelése miatt minden PET/CT berendezés tartozéka egy homogén henger fantom, melynek feltöltése gyors és egyszerű, ezért ezt a fantomot használtuk a paraméterek térfogat függésének a vizsgálatára. A fantom rekonstruált felvételén különböző (0.5-1000 ml) térfogatú VOI-kat definiáltunk (39. ábra) és ezekhez a VOI-khoz tartozó voxeleken végeztünk mintázatelemzést.

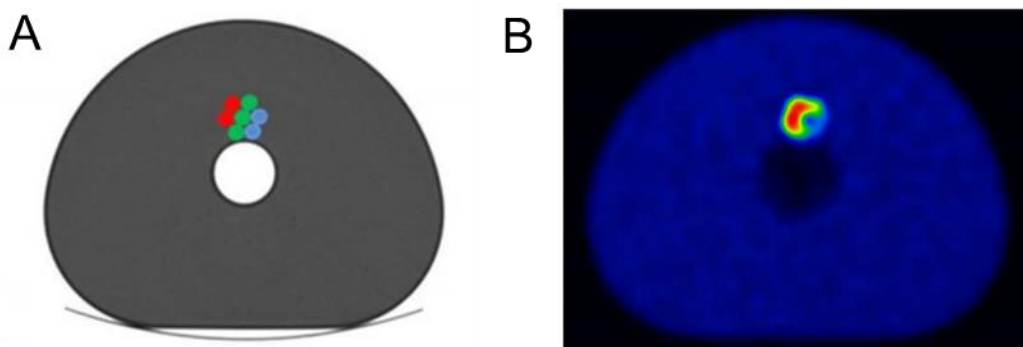


39. ábra Növekvő térfogatú VOI analízis.

A kiértékelés során ábrázoltuk az egyes textúra paraméterek értékét a VOI térfogatának függvényében. Mivel a fantom vízben homogén módon elkevert radiofarmakont tartalmaz (5kBq/ml 18F-FDG oldat), ezért jogos elvárás volt az, hogy a VOI térfogatától függetlenül mindig ugyanahhoz a mintázathoz (homogén) tartozó számszerű értéket szolgáltatson egy adott paraméter. Amennyiben egy paraméter értéke függ a VOI méretétől, úgy az a paraméter nem alkalmas a mintázat jellemzésére.

6.6.2 Reprodukálhatóság

A reprodukálhatóság vizsgálatához a már bemutatott Revolver fantomot a sztenderd NEMA IEC fantomba rögzítettük. A fantomba háttérként 5 kBq/ml, a fecskendőkhöz pedig 20 kBq/ml, 40 kBq/ml és 80 kBq/ml aktivitás koncentrációval rendelkező vizet töltöttünk (40. ábra).



40. ábra Revolver fantom a NEMA IEC fantomban. A Revolver fantom színei a különböző aktivitás koncentrációkat jelölik (A): kék 20kBq/ml, zöld 40kBq/ml, piros 80kBq/ml. Reprezentatív rekonstruált felvétel (B).

A fantom mérése a Siemens Biograph mCT berendezéssel történt 240 sec/ágy pozícióval. A „list” módú gyűjtésnek köszönhetően 60, 120, 180 és 240 másodperces gyűjtési időnek megfelelő rekonstrukciókat is készítettünk. A rekonstrukciós paraméterek összefoglalója a

Rekonstrukció Jelölése	TOF	TrueX	Gauss szűrő [mm]		Voxel méret [mm]	
			4	5	4	3,13
A	-	-	-	+	+	-
B	+	-	-	+	+	-
C	-	-	-	+	-	+
D	-	+	-	+	+	-
E	-	-	+	-	+	-
F	+	+	-	+	+	-

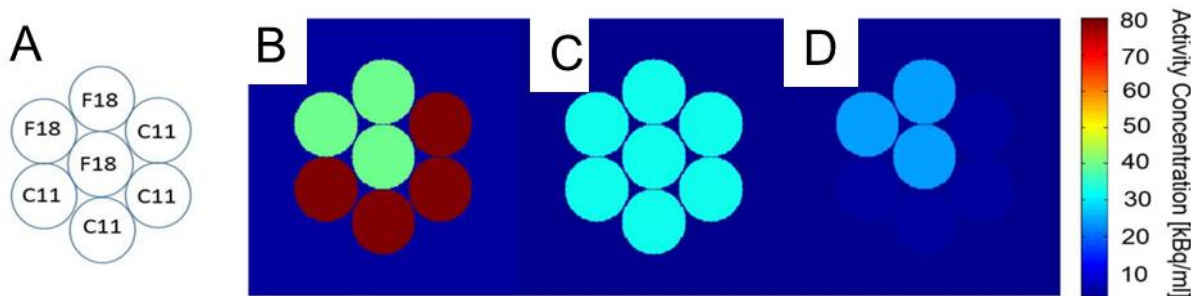
12. táblázat Rekonstrukciós beállítások a Revolver fantommal végzett mérések kiértékeléséhez. A + és – jelöli az adott opció használatát a rekonstrukció során. A táblázatban szereplő TrueX opció a PSF korrekciónak felel meg.

A fantommérést háromszor ismételtük meg, amelyből a csökkentett gyűjtési időnek és a rekonstrukciós beállításoknak köszönhetően 3 azonos, egyenként 24 rekonstruált felvételt kaptunk. A rekonstruált felvételek kiértékelése során 40%-os SUV thresholdot alkalmaztunk minden esetben. Az adott gyűjtési időt és rekonstrukciót képviselő 3 mérésből származó textúra paraméternek az átlagát és szórását számoltuk, amiből meghatároztuk a variációs együtthatót (szórás/átlag).

6.6.3 Érzékenység

Az érzékenység vizsgálat során arra voltunk kíváncsiak, hogy egy adott paraméter értéke milyen mértékben tükröz egy esetleges mintázat változást. Erre a célra ismét a Revolver fantomot alkalmaztuk, behelyezve azt a NEMA IEC fantomba. A mintázat változását úgy értük el, hogy különböző felezési idővel rendelkező radionuklidokat (^{11}C , ^{18}F) használtunk a fantom

feltöltése során. A ^{11}C 20 perces felezési idővel, a ^{18}F pedig 110 perces felezési idővel rendelkezik, majd az ezekkel feltöltött fantomról dinamikus gyűjtést indítottunk a Philips Gemini TF 64 berendezéssel. A Revolver fantom feltöltési sémáját és a várható mintázatot a 41. ábra szemlélteti.

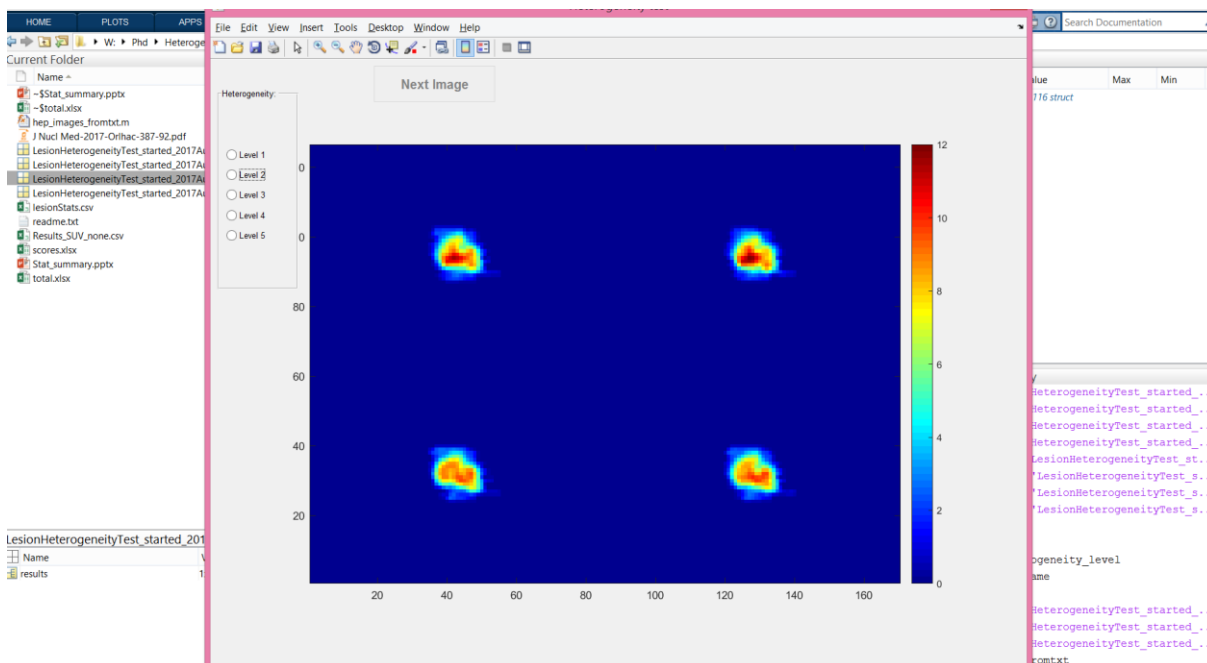


41. ábra A Revolver fantomfeltöltése ^{18}F és ^{11}C izotópokkal (A), a szimulált aktivitás koncentráció a mérés kezdetén (B), 45 perc múlva (C) és 80 perc múlva (D).

A mérés kezdeti szakaszán a ^{11}C -vel feltöltött fecskendők dominálnak, majd a rövidebb felezési időnek köszönhetően idővel azonos aktivitás koncentráció jelenik meg a Revolver fantomban, később pedig a ^{18}F izotópot tartalmazó fecskendők dominálnak. A rekonstruált felvételek kiértékelése során a homogén eloszlást tükröző képen 40%-os küszöb alapú szegmentálást végeztünk, és az így kapott VOI-ra vonatkozó textúra paraméterek értékét ábráztuk az idő függvényében.

6.6.4 Vizuális értékelés

Azon túl, hogy a heterogenitás paraméterek számszerű viselkedését vizsgáltuk különböző fantom környezetben, kíváncsiak voltunk, hogy a kapott paraméterek értékei összefüggést mutatnak-e a leletező szakorvosok vizuális megítélésével. A paraméterek számolása során három különböző, a bevezetőben taglalt újra-mintavételezési eljárást is alkalmaztunk (6-8. egyenlet). Matlab környezetben készítettünk egy programot és ehhez tartozó grafikus felületet (GUI-t), amely véletlen sorrendben jeleníti a humán léziók szeleteit. A felület lehetővé teszi, hogy a szakorvos 1-től 5-ig pontozza a megjelenő lézió heterogenitását. A GUI-t a 42. ábra szemlélteti.



42. ábra grafikus felület a megjelenő lézió heterogenitásának a pontozásához.

A pontozást három nukleáris medicina szakorvos végezte egymástól függetlenül, amely értékeket minden lézióhoz eltároltunk statisztikai elemzés céljából. A pontok átlagolása után IBM SPSS statisztikai programban végeztünk Spearmann korrelációs analízist.

6.6.5 A pontforrás mozgatóján alapuló heterogén fantom előkészítése és beállításai

Első lépésként meghatároztuk a pontforrás mozgatójához szükséges lépéstávolságot. Amennyiben a kamera térbeli felbontásához képest nagyobb távolságokon áll meg a pontforrás, úgy ez a fantom eljárás nem alkalmas homogén eloszlás imitálására. Ha túl kicsi lépésközzel mozgatjuk a pontforrást, akkor pedig a méréshez szükséges idő növekszik meg. Az első kérdés tehát az, hogy mi az a legnagyobb lépéstávolság, amellyel még homogén eloszlást kaphatunk, ha minden rácspontban egyforma ideig áll a pontforrás. Ehhez a forrást vonal mentén mozgattuk, különböző lépésközökkel, és vonalprofilt rajzoltunk minden mozgatás után. Ezután az optimálisnak talált lépésközzel egy 48 x 48 x 48 mm³-es homogén kockát imitáltunk és vizsgáltuk a voxel értékek szórását és CV értékeit. A mérést a Mediso AnyScan PET/CT kamerával végeztük.

A fantom mérés lehetőségeinek a demonstrálásához több eltérő geometriájú eloszlásokat szimuláltunk: gömbhéj, szív-alak valamint valós humán lézió, amelyet egy anonimizált betegfelvételtől nyertünk ki.

A voxelekben a rekonstruált aktivitás koncentrációk és a fantom mozgatása során alkalmazott megállás idők összefüggésének vizsgálatára 0-tól 6 másodpercig változtattuk a pontforrás várakozási idejét a 43. ábra látható elrendezésben.

0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0
0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0
0	1	2	3	4	4	4	4	4	4	3	2	1	0
0	1	2	3	4	5	5	5	5	4	3	2	1	0
0	1	2	3	4	5	6	5	4	3	2	1	0	0
0	1	2	3	4	5	5	5	4	3	2	1	0	0
0	1	2	3	4	4	4	4	4	3	2	1	0	0
0	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	1	0
0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	0
0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

43. ábra A pontforrás várakozási idő mátrixa az aktivitás koncentráció és várakozási idők összefüggésének a vizsgálatához.

A mozgítás után a kapott rekonstruált felvételen intenzitás profilt készítettünk, amelyre illeszkedő egyenes meredeksége szolgáltatja a szükséges arányossági tényezőt a várakozási idő és a rekonstruált aktivitás koncentráció között.

Az eljárás reprodukálhatóságának érdekében egy 3:1 intenzitásarányú gömböt is szimuláltunk az eszközzel, amelyet 5-ször mértünk le a Mediso AnyScan PC berendezésen. A kapott rekonstruált felvételeken VOI alapú analízissel határoztuk meg a variációs együtthatóját a gömb és háttér minimum, maximum, átlag értékének. Továbbá kiszámoltuk a 3D mozgítás teljes mozgási idejére vonatkozó variációs együtthatót is.

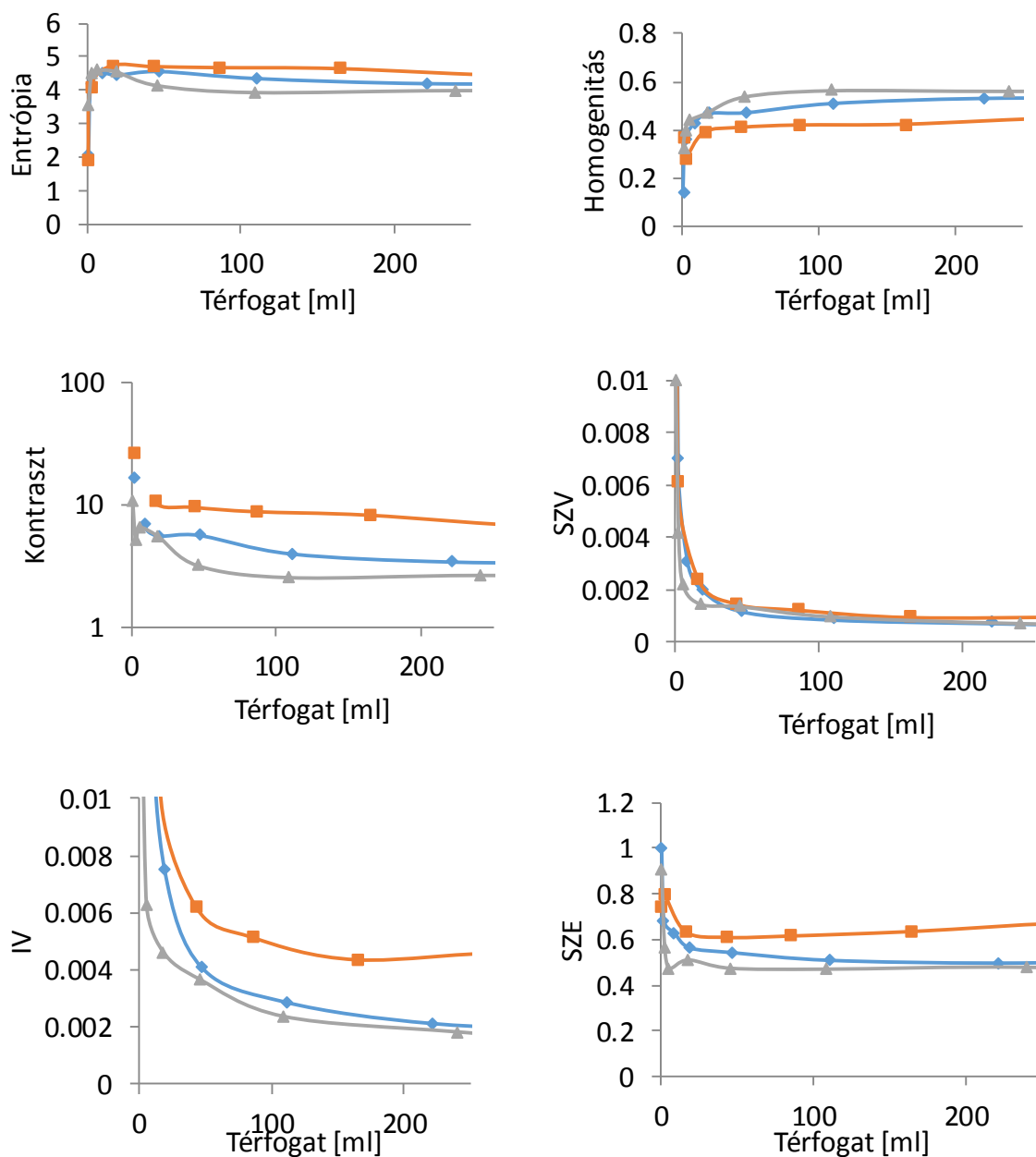
Vizsgáltuk a mintázat változását a FOV-on belüli pozíció függvényében, amelyhez ugyanazt a léziót imitáltuk a FOV középpontjában, illetve 30, 50, 100 mm távolságra a látótér közepétől Mediso AnyScan PC berendezésen. A felvételeket PSF korrekcióval és korrekció nélkül is rekonstruáltuk. A textúra paramétereket 40%-os küszöb értékű szegmentálás után számoltuk ki.

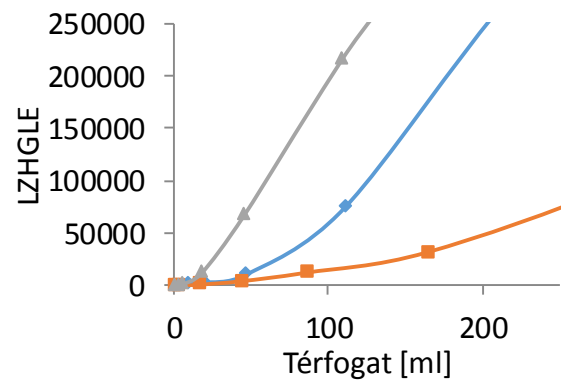
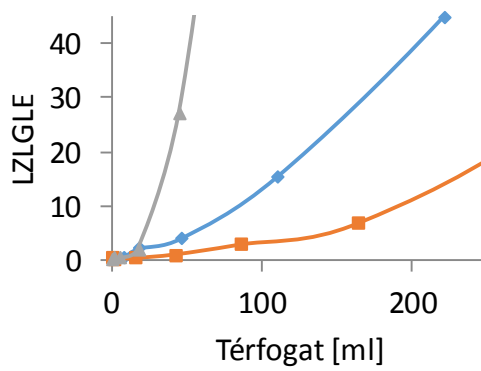
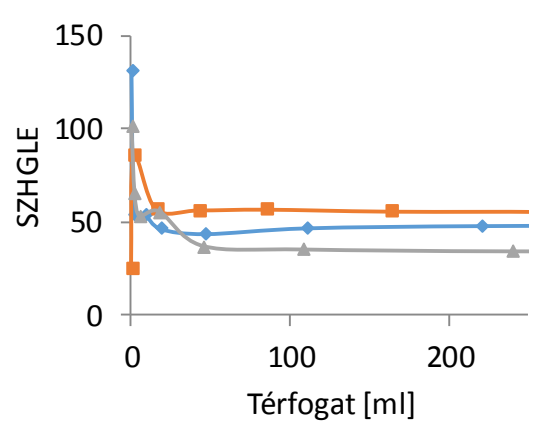
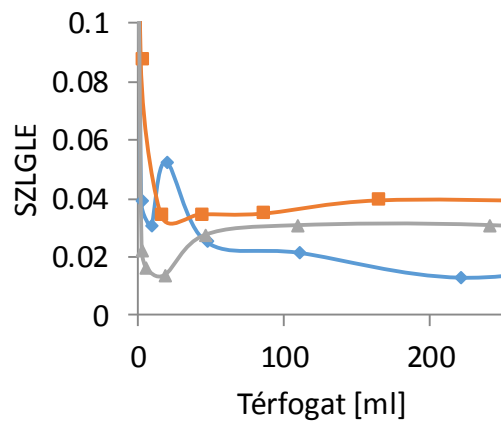
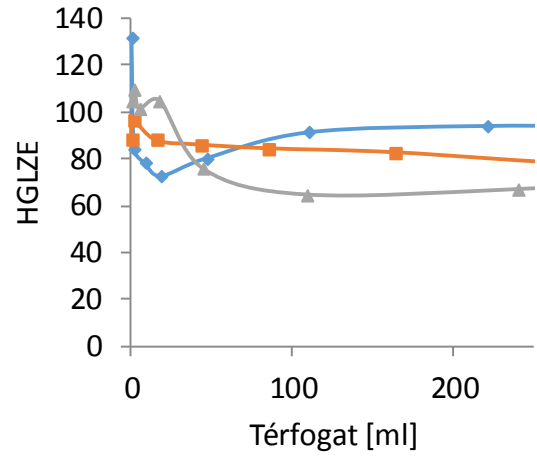
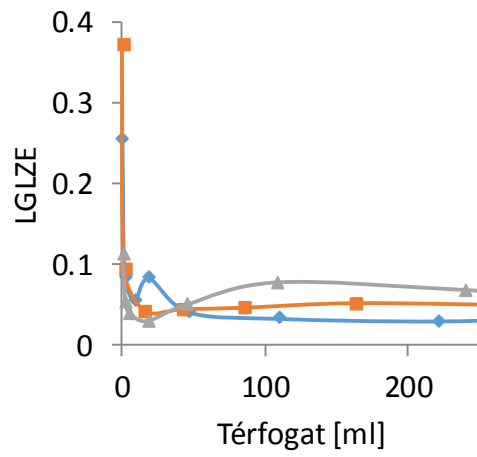
Talán a legizgalmasabb lehetőség, amelyet ez a fantom elgondolás lehetővé tesz, az a különböző PET/CT berendezések összehasonlítása. A humán lézióknak megfelelő mintázatot lemértük a Mediso AnyScan PC és a GE Discovery MI digitális PET/CT berendezésén is, illetve változtatva a lépésköz méretet, egy kisállat PET/MR berendezéssel (Mediso nanoScan PM) is megvizsgáltuk a mintázatot. A kapott felvételeket vizuálisan és számszerűen is analizáltuk.

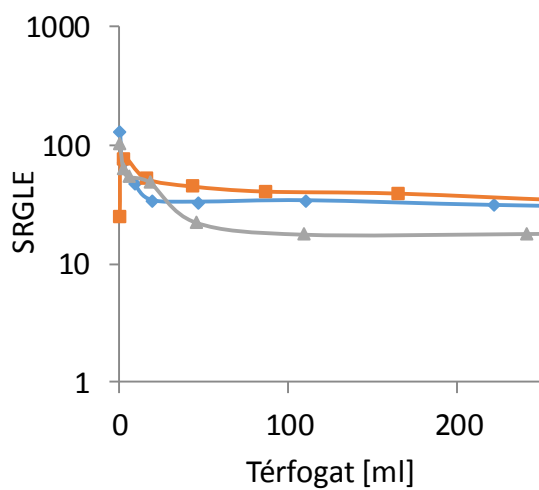
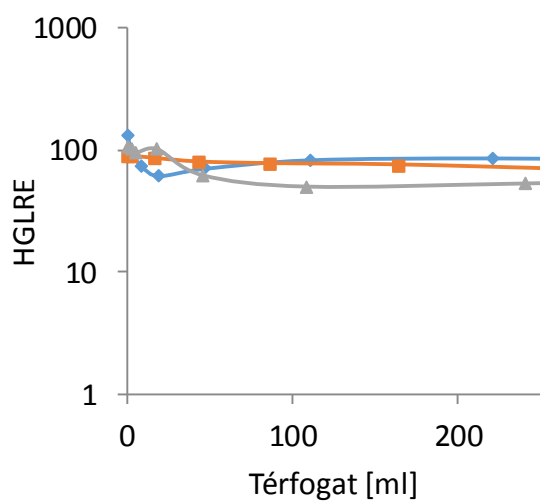
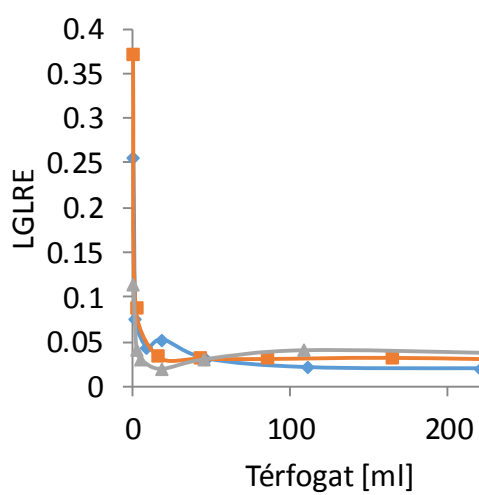
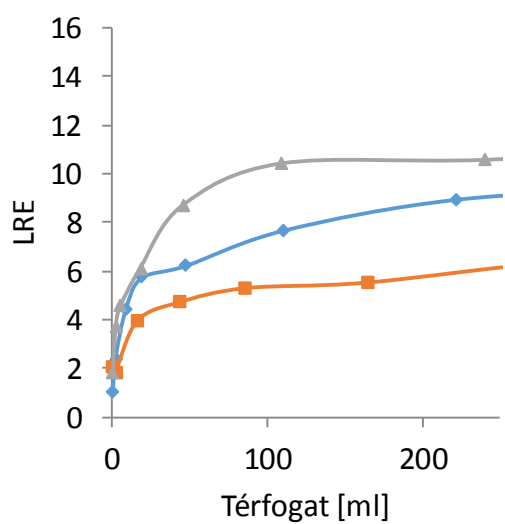
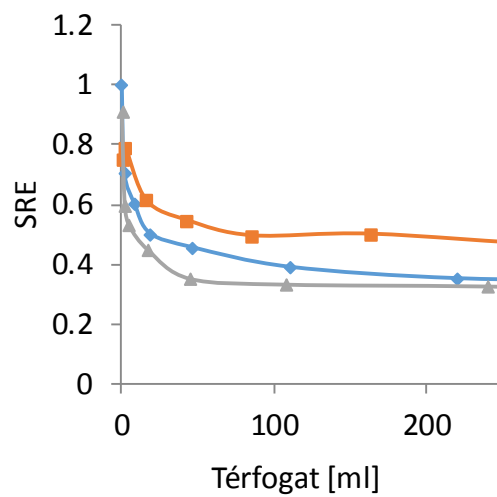
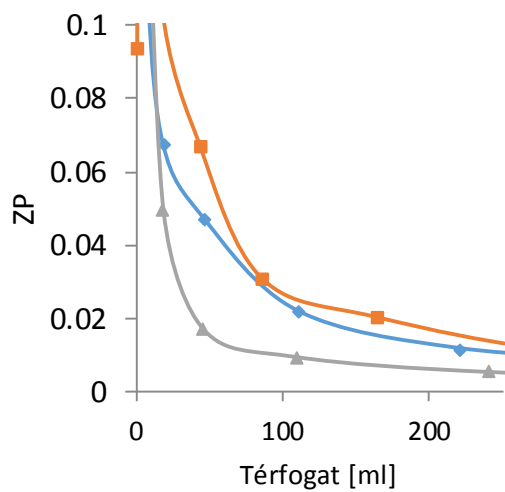
7 Eredmények

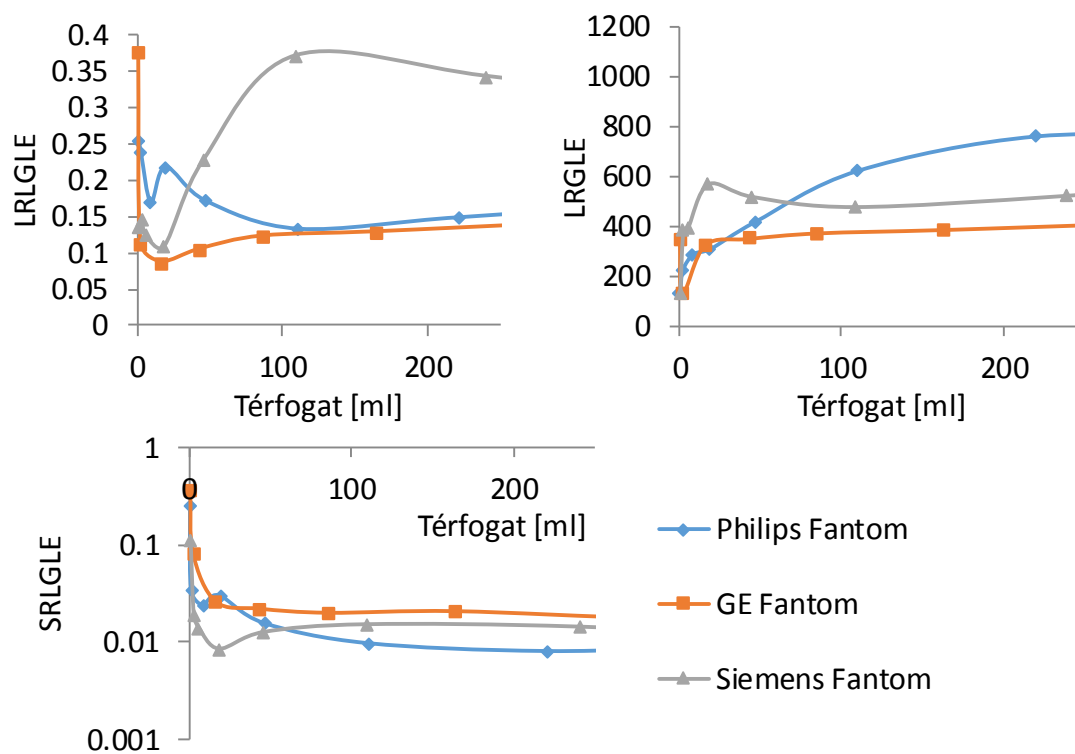
7.1 A textúra adatok térfogat függése

Három humán PET/CT berendezéssel (GE Discovery ST 8, Philips Gemini TF 64, Siemens mCT) lementük a homogén henger fantomot. A napi gyakorlatban használt beállításokkal rekonstruált felvételeken különböző térfogatú gömb VOI-kat definiáltunk. Minden egyes gömb VOI esetében kiszámoltuk a 26 lehetséges HeP adatot (1. táblázat) és ábráztuk a térfogat függvényében (44. ábra.).





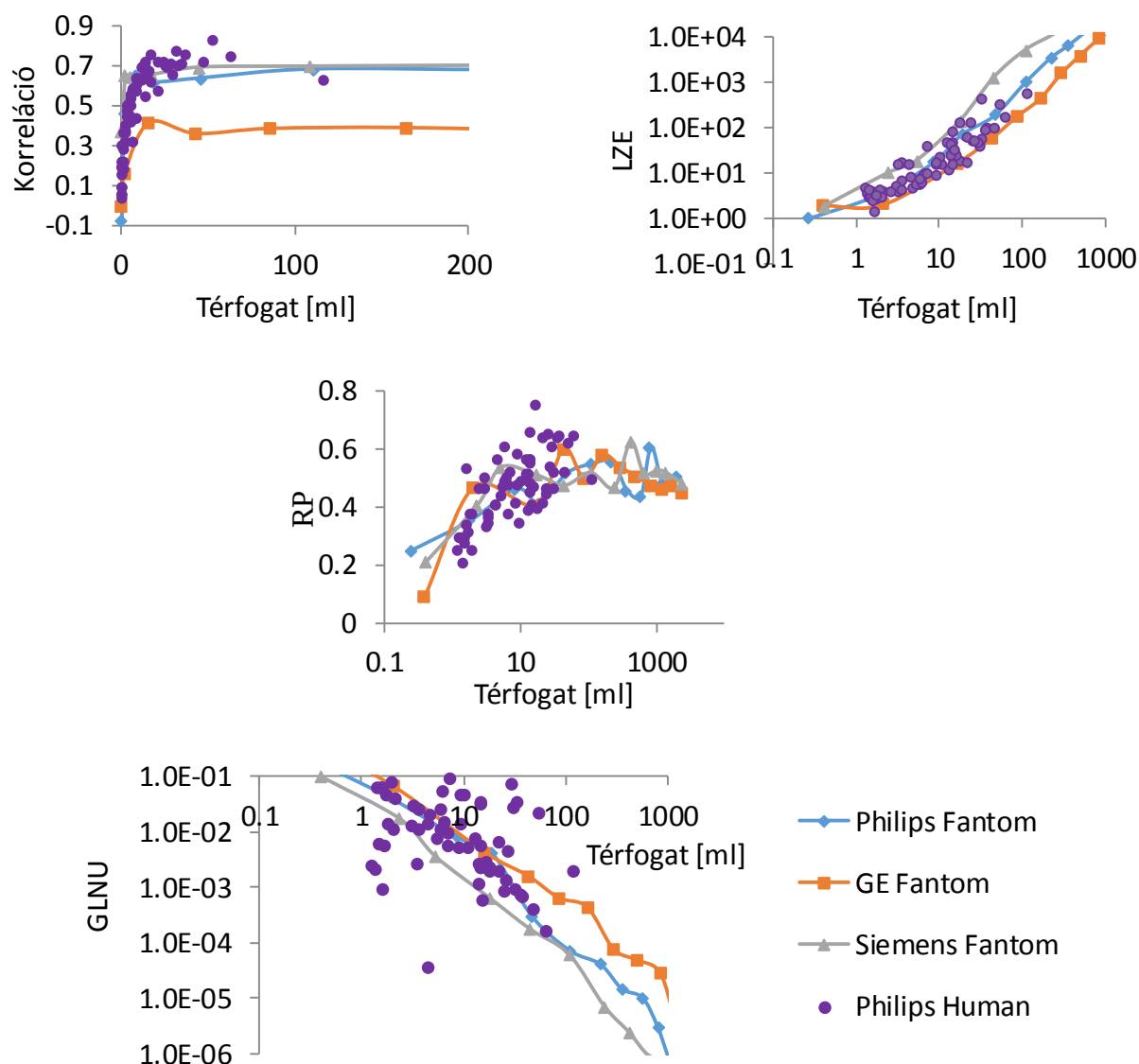




44. ábra Textúra paraméterek térfogat függése.

Igyekeztünk a kapott görbék viselkedése alapján kategóriákba sorolni a heterogenitás paramétereit. Négy lehetséges kategóriát állapítottunk meg, amelyeket a

45. ábra mutat be, a humán léziókból kapott értékekkel együtt.



45. ábra Tipikus trendek a paraméterek térfogat függőségében.

Az 45. ábra a homogén henger fantom kiértékelésének eredménye mellett a Philips Gemini TF-en végzett betegvizsgálatokból származó léziók értékei (térfogat és textúra paraméter) is szerepelnek (lila pontok). Jól látható, hogy az ábrázolt textúra paraméternek alapvetően 4 eltérő viselkedés típusa figyelhető meg. Az 47. ábra A paneljén látható típus (ami a Korreláció paraméterrel van reprezentálva) kisebb térfogatú tartományban egyértelmű térfogat függést mutat, amely egy bizonyos méret fölött szaturál. A 47. ábra B és D paneljein szereplő típusok (reprezentánsok a Long zone emphasis és a Gray level non-uniformity) értékei a térfogat változástól monoton függést mutatnak több nagyságrenden keresztül. A 47. ábra C paneljén látható típusnál (reprezentatív paraméter a Run Percentage) esetében is megfigyelhető térfogat függés, azonban a kapcsolat nem monoton, hanem inkább véletlenszerű. A humán léziókból számított HeP adatok tartománya egybeesik a fantom mérés eredményével, amely

alátámasztja a fantom mérés alapján kapott eredmények relevanciáját. Érdekes azonban, hogy a fantom mérés számszerű értékei nagyon közeliek a humán léziók értékeihez. Ez alapján arra következtetünk, hogy a léziók hasonló homogénmintázattal rendelkeznek, mint a henger fantom rekonstruált felvétele.

A tapasztalt tendenciák alapján definiált négy csoport típusát és az idesorolt paraméterek rövidítéseit a 13. táblázatban foglaltuk össze.

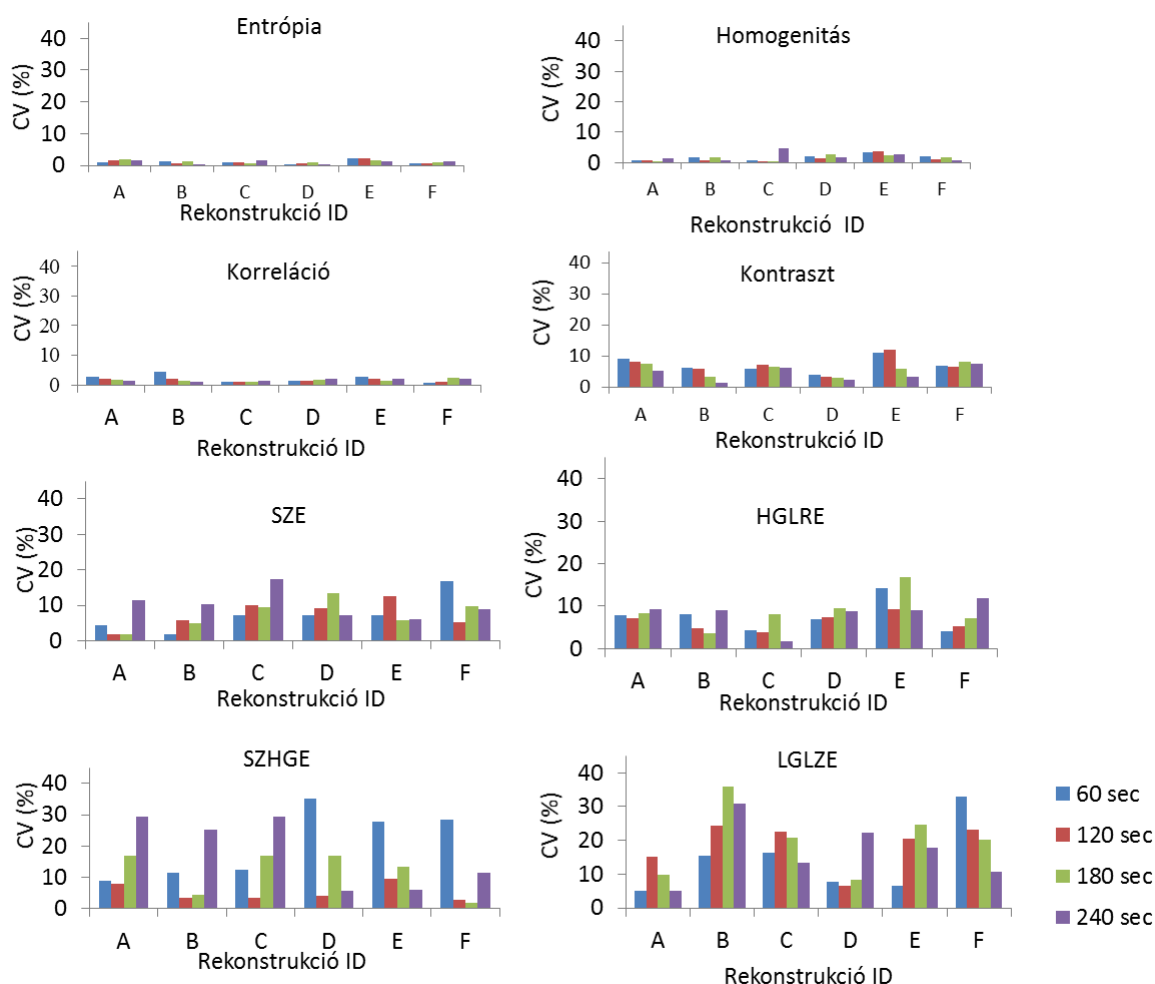
Szaturáló (A)	Pozitív meredekség (B)	Véletlenszerű (C)	Negatív meredekség (D)
ENT, COR, HOM, CON, SZE, LGLZE, SZHGLE, HGLRE,	LZE, LZLGLE, LZHGLE, LRE	HGLZE, SZLGLE, LRLGLE, LRHGLE, RP	SZV, IV, GLNU, LGLRE, SRLGLE, SRHGLE, SRE, ZP,

13. táblázat A vizsgált paraméterek besorolása a térfogat függőségük alapján.

Azok a paraméterek, amelyek térfogat függést, illetve véletlenszerű viselkedést mutatnak nem alkalmasak adott lézió mintázatának az elemzésére. A konvergáló paraméterek nem kizárhatóak a további vizsgálatokból, viszont azzal a megkötéssel alkalmazhatóak, ha bevezetünk egy minimális lézió térfogatot, amely felett már alkalmazhatóknak tűnnek. A minimális térfogat becsléshez szintén segítséget nyújtanak a kapott görbék. Egzakt válasz nem adható ugyan, de a 45. ábra A panelje alapján 25-30 ml minimális térfogat alatt biztonsággal kijelenthető, hogy az A csoportba tartozó textúra paraméterek értéke alapvetően a térfogati hatásnak köszönhető.

7.2 Textúra adatok reprodukálhatósága

A reprodukálhatóság vizsgálata során arra a kérdésre kerestük a választ, hogy három mérés eredményei alapján mekkora az adott paraméter variációs együtthatója különböző rekonstrukciós beállítások, illetve gyűjtési idők esetén. A monoton térfogat függést, illetve nagy szórást mutató heterogenitási paramétereket elhagyva, a reprodukálhatóság vizsgálatát a stabilitást mutató paraméterekre végeztük el. Az eredményeket a 46. ábra foglalja össze.



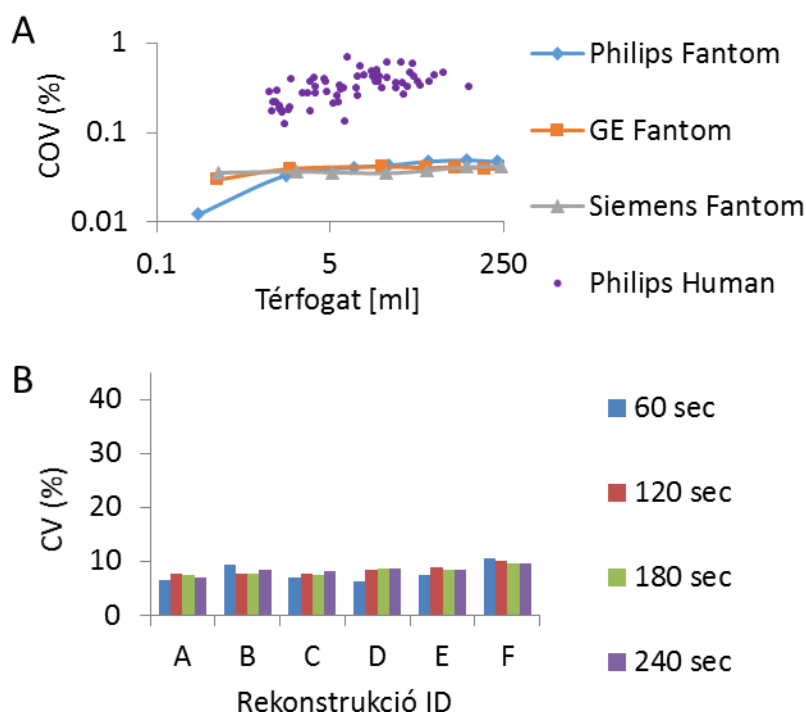
46. ábra Reprodukálhatóság a gyűjtési idő és a rekonstrukciós eljárás függvényében.

Az Entropia, Homogenitás és Korreláció paraméterek esetében számolt variációs együttható 10% alatt van függetlenül a rekonstrukció beállításoktól (

12. táblázat) és a gyűjtési időktől. A kapott eredmény alapján kijelenthető, hogy egy esetleges multi-centrikus (több PET központ képi adatát felhasználó) vizsgálat esetén ezek a paraméterek nem mutatnak eltérést, ha azonos vizsgálati és a rekonstrukciós protokollt (korrekciós opciók) használunk. Továbbá a Short Zone Emphasis és a High Grey Level Run Emphasis paraméterek esetében megfelelően megválasztott rekonstrukció és gyűjtési idő alkalmazásával 10% alá csökkenthető a reprodukálhatósági hiba. A Short Zone High Grey Level Emphasis és a Low Grey Level Zone Emphasis paraméterek esetében magas variációs együtthatókat kaptunk mind a gyűjtési időre vonatkozóan, mind pedig a rekonstrukciós beállításra vonatkozóan. Érdekes, hogy a gyűjtési idő növekedésével nem csökken a reprodukálhatósági hiba.

7.3 Voxel variációs együtthatója

A variációs koefficiens nem tartozik a textúra paraméterek közzé, hiszen az értékének a meghatározása során nem öröklődik információ a voxelek térbeli elrendezéséről. Mindemellett egy könnyen számolható paraméter, amely a voxelek eloszlása alapján mégis hordoz információt a lézió mintázatáról, az alacsonyabb variációs koefficiens homogénebb eloszlást jelez. Éppen ezért a térfogat függés és reprodukálhatósági vizsgálatot elvégeztük erre a paraméterre is, amelyek eredményét a 47. ábra szemlélteti.

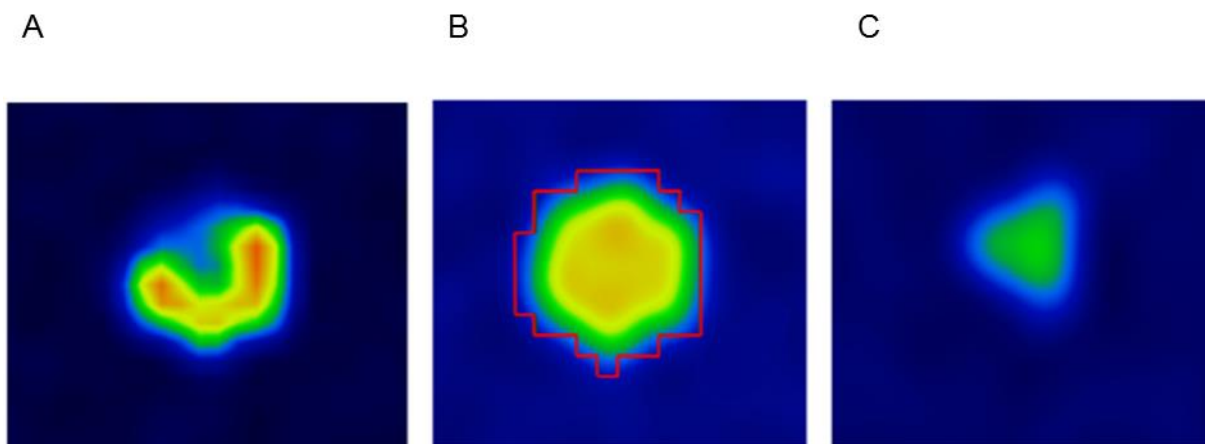


47. ábra A voxelek variációs együtthatójának térfogat függése (A) és reprodukálhatósága (B)

Az 49. ábrán alapján nem látható térfogat függés, továbbá a voxelek értékének variációs együtthatója alapjaiban más értéktartományban van, mint a fantomból származtatott értékek, ellentétben a korábban tárgyalt textúra paraméterekkel. A reprodukálhatósági hibája megfelelő rekonstrukciós paraméterekkel 10% alatt tartható.

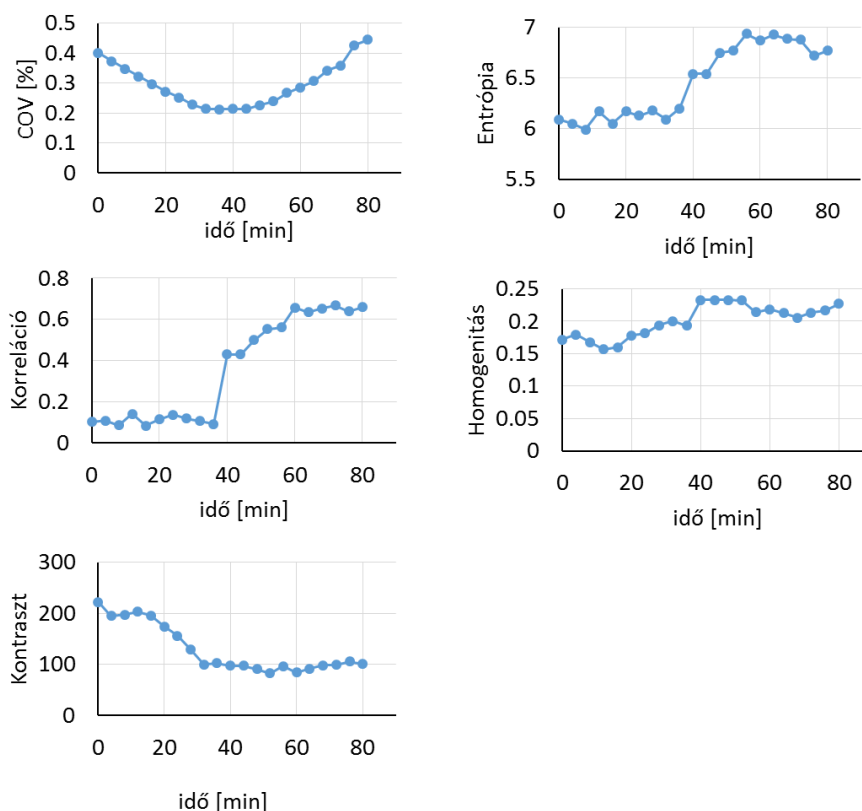
7.4 Érzékenység

A térfogat független és reprodukálható paraméterek esetében a következő kérdés annak megválaszolása volt, hogy milyen mértékben és viszonyban áll az adott textúra paraméter értéke egy adott mintázathoz. A kérdés megválaszolásához a Revolver fantomot eltérő felezési idejű izotópokkal (^{11}C és ^{18}F) feltöltve egy dinamikus felvétel sorozatot készítettünk, amely dinamikus vizsgálat rekonstruált felvételeit az 48. ábra szemlélteti 3 különböző időpontban. Az idő előrehaladtával 3 különböző mintázat dominált a felvételeken, amelyet az izotópok aktivitás koncentráció aránya határozott meg. A kiértékelés során alkalmazott VOI kontúrja szintén látható a 45 perchez tartozó felvételen.



48. ábra A rekonstruált dinamikus felvétel egy axiális szelete, $t=0$ perc (A), $t=45$ perc (B), $t=80$ perc (C). A kiértékelés során alkalmazott VOI határa látható a B panelen.

Kiértékelve a dinamikus képsorozatot, a kapott eredményeket az 49. ábra foglalja össze



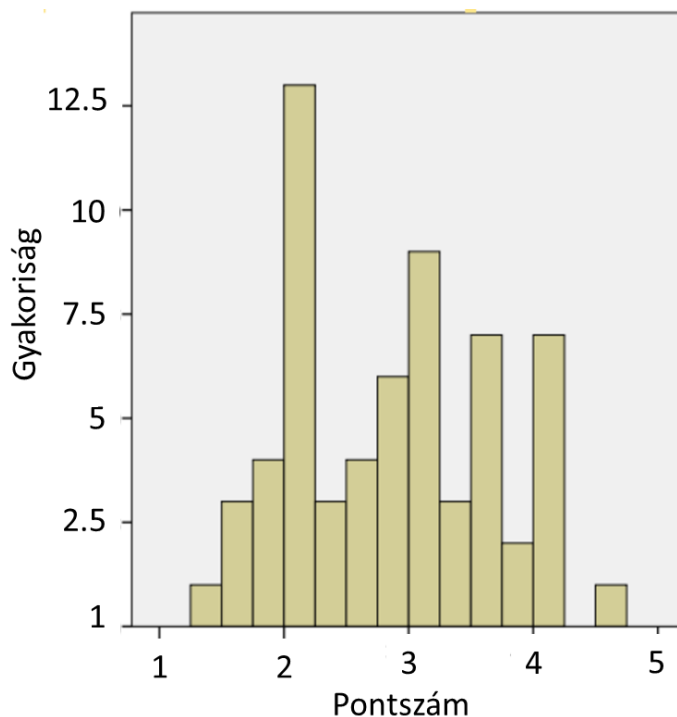
49. ábra Heterogenitás paraméterek időfüggése.

A Variációs együttható értéke folyamatosan csökken, ahogy az egyik mintázatból a homogén mintázat kialakul, itt minimuma van a görbének, majd a második mintázat megjelenésével növekszik az értéke. A kapott görbe alapján kijelenthető, hogy a variációs együttható értéke nem tesz különbséget a kétfajta, kezdeti és végső, igen eltérő mintázat között. Az Entropia, Korreláció és Kontraszt ugyanakkor lépcsős függvényt mutat, tehát megkülönböztetett

értéket rendel a két eltérő mintázathoz, ugyanakkor az értékeik nem mutatnak változást a mintázatokban. Meglepő módon a Homogenitás paraméter nem érzékeny a mintázat változásra, ami miatt ki kell zárunk a mintázat jellemzésére alkalmas heterogenitás paraméterek közül.

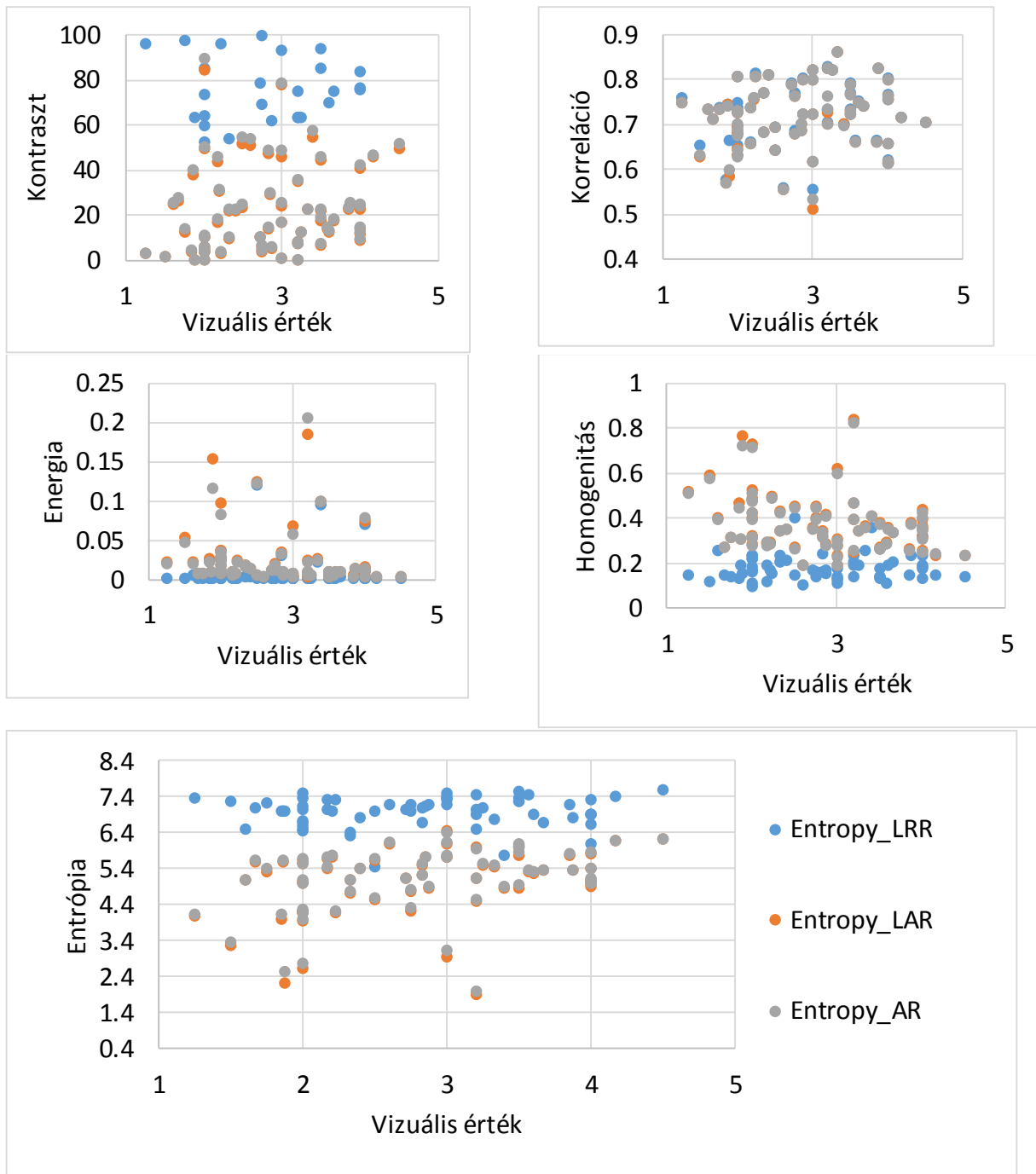
7.5 Vizuális értékelés és újra-mintavételezés

Három nukleáris medicina szakorvost kértünk fel, hogy vizuálisan értékeljen 63 léziót egy egytől ötig terjedő skálán, ahol 1 a teljesen homogén, 5 a nagyon heterogén mintázatnak felelt meg. Végül egy adott lézió esetén a szakorvosok pontjainak az átlagát vettük. A 63 lézió elvégzett vizuális értékelés eredményei az 50. ábra található.



50. ábra A lézió mintázatokra kapott átlagpontszámok eloszlása.

A léziók átlagpontszámainak eloszlása normál eloszlást mutat (Kolmogorov Smirnov normalitás teszt, $p=0.037$), tehát a léziók között megtalálhatóak vizuálisan homogénnek és heterogénnek ítélt mintázatok is. A vizuális értékelés során kapott adatokat összevetettük a léziókra kiszámolt textúra paramétereknek az értékével. A térfogat függés és az érzékenység vizsgálatokor kapott meglepő eredmények után a három újra-mintavételezési stratégiát is alkalmaztuk (6-8. egyenlet). Az 51. ábra a vizuális értékelés során kapott átlag értéket és adott heterogenitás paraméter értékét.



51. ábra A léziók heterogenitás értéke a vizuális megítélés során kapott pontszám függvényében.

Az ábrákon szembeutnő, hogy a LAR és AR hasonló viselkedést mutatnak, azonban egészen más típusút, mint az irodalomban korábbi általánosan alkalmazott LRR újra-mintavételezés. Vizuális megítélésen túl a kapott értékeken Spearman korreláció vizsgálatot végeztünk, amelynek eredményét a **14. táblázat** foglalja össze.

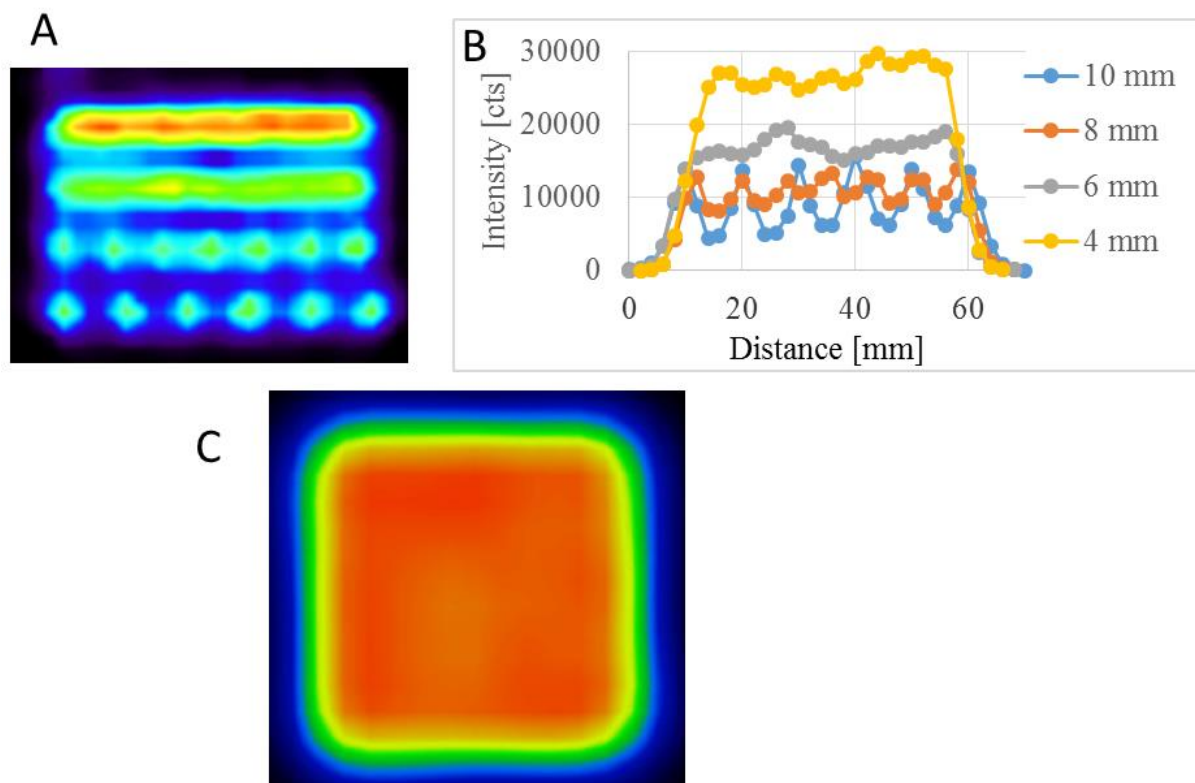
14. táblázat Vizuális megítélés és a számított textúra paraméter értékek közötti korrelációs vizsgálat eredménye.

	Korreláció			Kontraszt			Energia			Entrópia			Homogenitás		
	LRR	LAR	AR	LRR	LAR	AR	LRR	LAR	AR	LRR	LAR	AR	LRR	LAR	AR
Korrelációs koefficiens	.11	.14	.15	.00	.25	.25	.05	-.36	-.36	.09	.36	.37	.06	-.31	-.30
Szig.(2-oldali)	.36	.25	.22	.09	.04	.04	.66	.00	.00	.45	.00	.00	.62	.01	.01
N	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63	63

A statisztikai elemzés alátámasztja a vizuális megítélés eredményeit. Az LRR metódussal számolt paraméterek értéke egyik esetben sem mutat szignifikáns korrelációt a vizuális megítéléssel. Ezzel szemben a LAR és AR újra-mintavételezés esetében szignifikáns korrelációk mutathatóak ki, hasonló értékekkel. Mint a korábbi eredmények esetében, a Korreláció nevű textúra paraméter most sem mutat korrelációt egyik újra-mintavételezési eljárás esetében sem.

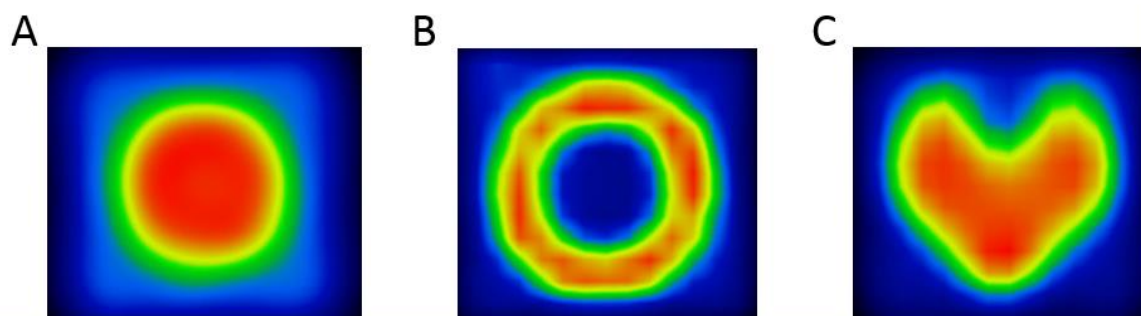
7.6 A 3D mozgatószenzor alapuló heterogén fantommal kapott eredmények

A 4, 6, 8 és 10 mm-es lépésközzel készült vonalak rekonstruált felvétele és intenzitás profilja látható az 52. ábra A és B paneljén. A 3 dimenziós kocka egy reprezentatív szelete látható a C panelen, amely imitálása (léptetése) során a későbbiekben is alkalmazott 4 mm-es lépésközt állítottuk be.



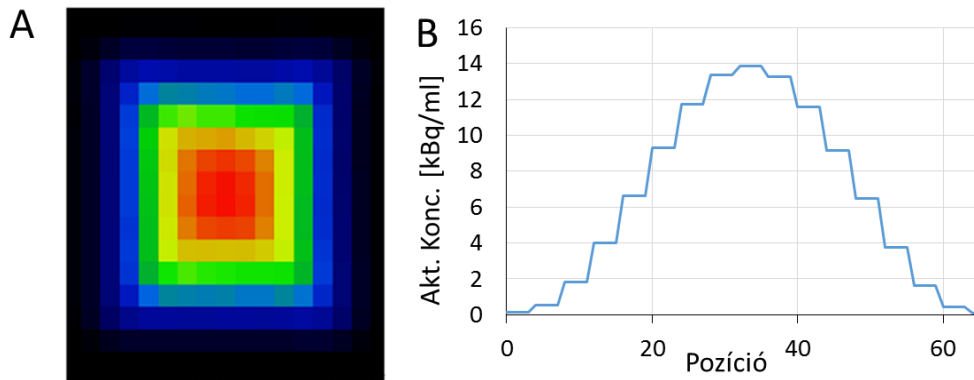
52. ábra Lépéstávolság meghatározása. Rekonstruált vonalprofilok (A), intenzitás eloszlások (B) és egy 3 dimenziós kocka reprezentatív szelete 4 mm-es lépésköz esetén (C).

Felhelyezve egy 20 ml térfogatú gömb VOI-t a kocka belsejébe, a voxel értékek variációs koefficiense 2.34%-nak adódott. Rögzítve a 4 mm-es lépésköz értéket, homogén gömb, gömbhéj és szív alakú eloszlást is imitáltunk a PET berendezés látóterében. A kapott rekonstruált felvételek (53. ábra) jól illusztrálják, hogy a 3D mozgás alapú aktivitás eloszlás előállítása megfelelően működik.



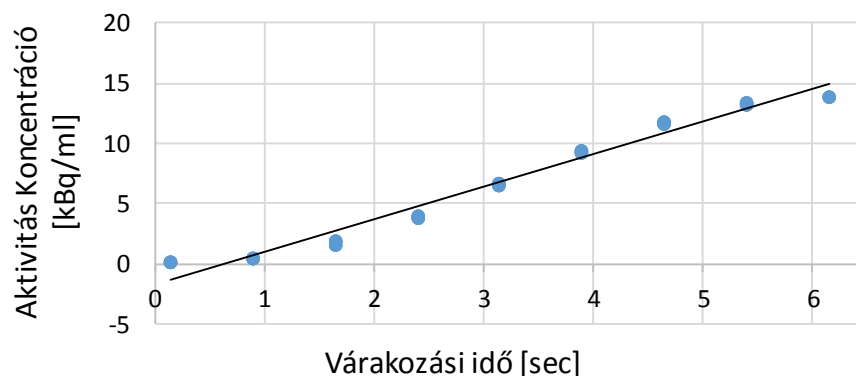
53. ábra A lineáris mozgatóval imitált homogén gömb, gömbhéj és szív alakú 3D eloszlások reprezentatív 2D metszeti képei.

Miután a mozgás vezérlésének egyik fő paramétere rögzítésre került (4 mm-es lépésköz), az adott pozícióban töltött várakozási idő és a rekonstruált felvételen megjelenő aktivitás koncentráció érték összefüggését vizsgáltuk. A mozgáshoz a 45. ábrának megfelelő idő mátrixot használva, az 54. ábra paneljein látható a rekonstruált felvétel és annak intenzitás profilja.



54. ábra Rekonstruált aktivitás koncentráció egy kiválasztott szelet esetén (A), valamint a vonalprofil (B).

Adott pozícióban töltött idő és a rekonstruált aktivitás koncentráció függését a legelemibb módon egy egyenessel közelítettük, amely az 57. ábrán látható.



55. ábra Lineáris egyenessel történő közelítése a várakozási idő és a rekonstruált aktivitás koncentráció függvényének.

A várakozási idő és a rekonstruált koncentráció függvényt egyenessel illesztjük, amelynek paraméterei: meredekség 2.7, metszéspont -1.63. Az így elvégzett illesztés segít egy becslést adni a voxelekben várható rekonstruált értékekről.

Következő lépésben a mérés reprodukálhatóságát vizsgáltuk oly módon, hogy az 53. ábra A paneljén bemutatott, 3:1 aktivitás koncentráció arányú gömböt egymás után 5-ször szimuláltuk. A rekonstruált felvételekre két gömb VOI-t helyeztünk fel, egyet a háttér régióra illetve egyet a gömb belsejébe. A felhelyezett VOI-k maximum, minimum és átlag értékére számoltunk relatív szórást, valamint a 3D mozgás során mért gyűjtési időkből is meghatároztunk egy relatív szórás értéket. A fantom reprodukálhatóság vizsgálatának eredményeit 15. táblázat foglalja össze

Relatív szórás [%]						
Gömb			Háttér			Mozgatási idő
Átlag	Max	Min	Átlag	Max	Min	
0.68	1.567	1.52	3.65	2.23	3.65	0.038

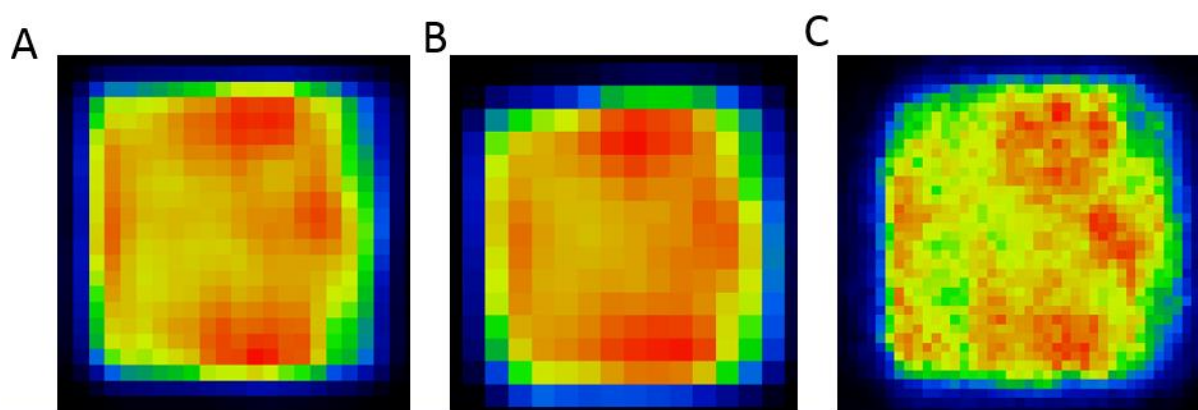
15. táblázat Fantom reprodukálhatóság vizsgálatának eredményei.

Mivel a PET kamera mintavételezése térben nem egyenletes (lásd 4.2.2), ezért felmerül a kérdés, hogy mekkora a pozíció függés torzító hatása. Ennek megválaszolásához négy különböző pozícióban imitáltunk egy kiválasztott humán léziót. Minden méréshez kétféle rekonstrukciót végeztünk, PSF korrekció és PSF korrekció nélkül. A PSF korrekció hivatott ugyanis modellezni a pozíció függő hatást. A méréshez a Mediso AnyScan PC berendezést használtuk. A korábbiakban kiválasztott textúra paraméterek mellett még további paramétereket is számoltunk, valamint a voxel értékek variációs koefficiensét és a szegmentált térfogatot is meghatároztuk. A kapott eredményeket a 16. táblázat foglalja össze

Distance [mm]	PSF korrekció	Entrópia	Homogenitás	Korreláció	Kontraszt	SRE	LRE	RLNU	LGZE	HGZE	COV [%]	Térfogat [cm ³]
0	on	6.87	0.29	0.69	80.99	0.63	4.17	0.39	6.73x10 ⁻⁴	1830.8	32.4	101.2
	off	6.86	0.27	0.73	65.50	0.63	3.85	0.39	6.46x10 ⁻⁴	1875.8	30.4	96.1
30	on	6.89	0.28	0.69	79.74	0.63	3.98	0.39	6.6x10 ⁻⁴	1909.1	31.6	103.3
	off	6.98	0.26	0.75	70.45	0.65	3.66	0.41	6.66x10 ⁻⁴	1899.8	32.8	103.7
50	on	6.82	0.29	0.69	73.03	0.64	4.05	0.40	7.16x10 ⁻⁴	1720.1	31.8	101.8
	off	6.99	0.26	0.73	79.54	0.64	3.64	0.40	6.49x10 ⁻⁴	1953.6	32.8	103.7
100	on	6.84	0.29	0.72	68.46	0.66	4.01	0.41	6.42x10 ⁻⁴	1882.3	30.2	99.2
	off	6.99	0.27	0.72	80.23	0.64	3.71	0.41	6.34x10 ⁻⁴	2000.5	32.0	103.87

16. táblázat Mintázat adatok pozíció függés a látótérben.

A táblázatban szereplő értékek közül a Kontraszt paraméter mutatja a legnagyobb eltérést a pozíció függvényében, illetve érzékeny a PSF korrekció használatára is. Az Entrópia és Homogenitás továbbra is megbízható paraméter, hiszen ezek a térfogat függőség, reprodukálhatóság és érzékenység vizsgálaton jól szereplő paraméterek nagy stabilitást mutatnak a pozícióval és a PSF korrekcióval szemben. A kiválasztott humán léziót lemérve 2 humán (GE Discovery MI és Mediso AnyScan PC), valamint egy kisállat berendezésen az 58. ábrán látható rekonstruált felvételeket kaptuk.



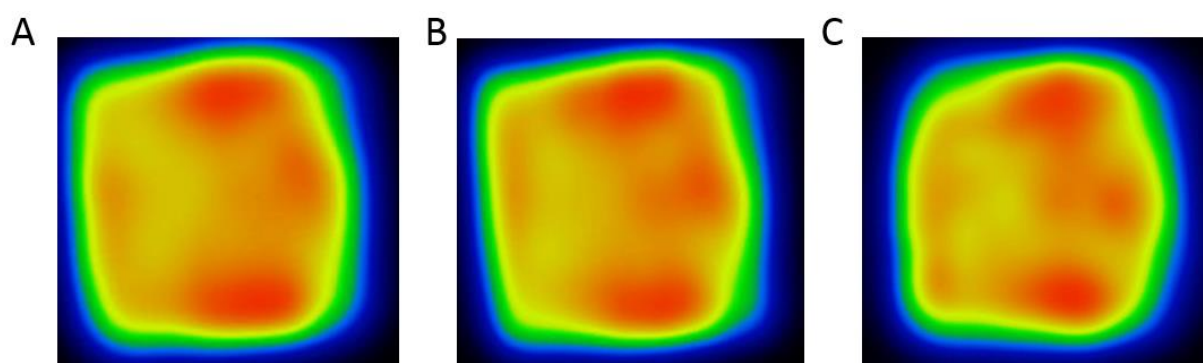
56. ábra Imitált humán lézió rekonstruált felvétele a GE Discovery MI (A), Mediso AnyScan PC (B) és a Mediso nanoScan PM (C) esetében.

Alkalmazva a 40%-os küszöbértékű szegmentálást, a három berendezés felvételén számolt heterogenitás paramétereket a 17. táblázat foglalja össze:

	Entrópia	Homogenitás	Kontraszt	Korreláció	SRE	LRE	RLNU	LGZE	HGZE	COV [%]	Térfogat [cm ³]
Mediso AnyScan PET/CT	6.72	0.29	68.09	0.68	0.62	4.29	0.38	6.68×10^{-4}	1834.3	28.1	101.57
GE Discovery MI	6.37	0.35	31.4	0.78	0.53	5.46	0.32	7.85×10^{-4}	1507.1	25.4	96.81
Mediso nanoScan PET/MRI	6.66	0.32	31.74	0.85	0.54	4.72	0.33	7.3×10^{-4}	1608.0	31.7	1.42

17. táblázat Berendezések által szolgáltatott felvételek számszerű összehasonlítása.

Ezután a kapott rekonstruált felvételeket harmonizáltuk, amely azt jelenti, hogy a GE Discovery MI esetében a $2.73 \times 2.73 \times 2.73 \text{ mm}^3$ helyett is $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ voxeleket alkalmaztunk, hasonlóan a Mediso AnyScan PC rekonstruált voxel méretéhez, valamint a kisállat kamera esetében pedig $1.2 \times 1.2 \times 12 \text{ mm}^3$ (felbontás közeli) voxel értéket állítottunk be. Az 57. ábra a reprezentatív metszeti képek tartalmazznak még ezen túl egy interpolációt is, amely a leletezés során használnak a szakorvosok.



57. ábra A felvételek képi megjelenése harmonizáció után GE Discovery MI (A), Mediso AnyScan PC (B) és a Mediso nanoScan PM (C).

Az interpoláció nem változtatja meg az eredeti voxelek értékét, csak vizualizációban van szerepe. A voxel méret változásának azonban szükségszerűen velejárója az értékek megváltozása is. Ezért a harmonizáció után újra kiszámoltuk a textúra paramétereket (**18. táblázat**).

	Entrópia	Homogenitás	Kontraszt	Korreláció	SRE	LRE	RLNU	LGZE	HGZE	COV [%]	Térfogat [cm ³]
Mediso AnyScan PET/CT	6.72	0.29	68.09	0.68	0.62	4.29	0.38	6.7x10 ⁻⁴	1834.26	28.13	101.57
GE Discovery MI	6.89	0.28	78.77	0.67	0.65	3.84	0.41	6.5x10 ⁻⁴	1890.78	30.5	101.95
Mediso nanoScan PET/MRI	7.3	0.22	126.15	0.63	0.721	3.19	0.48	6.3x10 ⁻⁴	1969.73	41.65	1.56

18. táblázat Berendezések által szolgáltatott felvételek számszerű összehasonlítása harmonizáció után.

8 Megbeszélés

8.1 HeP térfogat függésének vizsgálata

A kiválasztott 27 textúra paraméter térfogat függésének vizsgálatára egy egyszerű és könnyen elvégezhető módszert dolgoztunk ki, amely csak egy homogén hengerfantom mérést tesz szükségessé. Az egyszerűség ellenére azonban igen sok információ nyerhető a kísérletből. A fantom kiértékelése során különböző térfogatú gömb VOI-kat definiáltunk és értékeltünk ki (39. ábra) LRR újra-mintavételezést alkalmazva, a diszkretizációs érték (bin number) pedig 64 volt. Megvizsgálva a 27 lehetséges textúra paramétert (44. ábra) és alapvetően 4 féle viselkedést figyeltünk meg (13. táblázat), amely szemléltetése egy-egy reprezentatív paraméter segítségével a

45. **ábra** található. Sikertült egyértelműen bemutatni 18 paraméter esetében, hogy a szegmentált térfogatok függvényében nagyságrendekkel változik az értékük, valamint 5 paraméter értéke a térfogat-függésen túl még nagy ingadozást is mutatott egy zajjal terhelt, de homogén mintázat esetében. A paraméterek neve és besorolása megtalálható a 13. táblázatban. A térfogat függés statisztikai analízisével korábban már igazolták, hogy a metabolikusan aktív tumor térfogat hordozhat prognosztikai jelentőséget bizonyos klinikai esetekben (52,77), ezért ez a prognosztikai érték öröklődhet a mintázatot jellemző textúra paraméterben is. Tehát prognosztikai értékű egy a tumor térfogattal erősen korreláló textúr paraméter, de ebben az esetben az adott heterogenitás paramétert nem lehet csak textúra paraméternek nevezni.

A továbbiakban azokra a textúra paraméterekre fókuszálunk, amelyek nem voltak térfogat függőek. Jól látható a 46. ábra, hogy még ezen kiválasztott paraméterek esetében is van egy kezdeti térfogat függés. Erre a viselkedésre alapvetően két sajátság adhat magyarázatot: egyrészt a rekonstruált felvételen kis térfogat esetében a voxelek zaja dominál, másrészt a szomszédos voxel értékek nem függetlenek egymástól. A görbék vizuális megítélése alapján egy közelítő becslést lehet adni a minimális térfogatra (25-30 ml), amelynél kisebb értékek mellett a textúra analízisnek nincs értelme. Érdekes eredmény, hogy ezzel a mérési eljárással nem találtunk lényeges eltérést a PET készülékek között. A

45. **ábra** a homogén fantom mérés eredményeken túl a Philips Gemini TF 64 berendezésen végzett humán mérésekből származó lézióinak kiértékelte eredménye is látható, amely megerősíti a fantom mérés relevanciáját, mert pontosan ugyanazt a tendenciát tükrözik. Fanny Orlhac és munkatársai (78) hasonló eredményt kaptak humán léziók vizsgálata során. Összesen 31 paraméterből 10 ($|r| > 0.8$), illetve 19 esetben ($|r| > 0.6$) sikerült kimutatniuk korrelációt a térfogattal. Frank J. Brooks egy 2014-es közleményben (79) 18F-FDG PET felvételeket és valószínűség számítási megfontolásokat felhasználva a minimális térfogatra 45 ml-t adtak meg, amely érték igen közeli adat a mi fantom mérésünk által szolgáltatott 25-30 ml térfogathoz. Túl azon, hogy a közleményben szereplő eljárás összetettebb matematikai kiértékelést kíván az általunk használt homogén henger fantom mérés esetén, egy valódi fantommérésben jól tükröződik az adott PET készülék leképző képessége, valamint az alkalmazott rekonstrukciós algoritmus, továbbá a rekonstruált voxel méret, illetve a kiértékelési algoritmus hatása. Fontos még megemlíteni, hogy az általunk használt InterView Fusion szoftver esetében a szegmentálási algoritmus azt a szabályt követi, hogy egy kézzel

rajzolt VOI esetében minden voxel az adott VOI-hoz tartozik, ha az a legkisebb mértékben is érintett a VOI vonalával (

16. ábra). Ez a VOI kijelölési szabály kis térfogatú lézió térfogat kijelölése esetében jelentősen túlbecsülheti a lézió méretét.

8.2 HeP reprodukálhatóság eredményei

A térfogat függés tisztázása után reprodukálhatóság vizsgálatot végeztünk a térfogat függés szempontjából megfelelő viselkedést mutató 9 heterogenitás paraméteren. Ezekhez a vizsgálatokhoz egy heterogén mintázatot mutató fantomot hoztuk létre, amely bárhol beszerezhető normál fecskendőkből épül fel, és viszonylag egyszerű a feltöltése is (

33. ábra). Az Entrópia, a Homogenitás és a Korreláció paraméter esetében a reprodukálhatósági hiba 5% alatt maradt a rekonstrukció és a PET gyűjtési időtől függetlenül. Megfelelő gyűjtés és rekonstrukciós protokoll esetén a reprodukálhatósági hiba 10% alá csökkenthető a variációs koefficiens és a Kontraszt paraméter esetében is. A SZE, HGLRE, SZHGLE és LGLZE paraméter azonban nagy (> 10%) reprodukálhatósági hibát mutatott, ezért ezeket a paramétereket is kizártuk az elfogadható heterogenitási paraméterek közül.

8.3 A HeP adatok érzékenység vizsgálata

Következő lépésben a megmaradt textúra paraméter jelöltek érzékenység vizsgálatát végeztük el a kettős izotóppal töltött Revolver fantom segítségével (41. ábra). Az 51. ábrán látható görbék érdekes az irodalomban még nem dokumentált eredményt szolgáltatnak. A variációs koefficiens esetében a megfelelő időfüggő görbe különbséget mutat a mérés során az imitált két szélsőséges mintázat között ($t=0$ perc és $t=80$ perc), viszont egyértelműen minimuma van a homogén állapotban. Az Entrópia, Korreláció és Kontraszt paraméterek időfüggvénye már lépcsős, más szavakkal különböző értéket rendelnek az eltérő mintázatokhoz. Ebben az a meglepő, hogy adott mintázat esetében annak intenzitása, kontrasztja folyamatosan változik, amelyre azonban nem érzékenyek a paraméterek. Ennek oka a későbbiekben tárgyalt újra-mintavételezési eljárás algoritmusa. A Homogenitás paraméter nem volt érzékeny a mintázatra, ezért ezt a paramétert sem tekintjük a textúra elemzésre alkalmasnak.

A Célkitűzések 1-3 pontjaiban megfogalmazott vizsgálat eredményeképpen tehát a 27 textúra paraméter vizsgálata alapján mindösszesen 3 heterogenitás paraméter és egy leíró statisztikai (COV) paraméter felelt meg: az Entrópia, a Korreláció, a Kontraszt és a Variációs koefficiens. Ezen paraméterek azok, amelyek akár prognosztikai értékkel is rendelkezhetnek. A bevezetőben már volt szó róla, hogy több száz lehetséges textúra paraméter számolható egy szegmentált térfogat voxel értékeiből, de az már azonban kétséges, hogy ezen paraméterek valóban tükrözik-e egy adott lézió mintázatát a PET zajosabb és rosszabb felbontású eredmény képei esetén.

8.4 A textúrák vizuális értékelése

A doktori munkám következő szakaszában arra a kérdésre kerestük a választ, hogy van-e összefüggés egy lézió vizuális megítélése és a számolt textúra értéke között. Ez az a nagyon kritikus kérdés, amire vonatkozóan az irodalomban sem található szinte semmilyen eredmény. A legfőbb motiváció a korábban tárgyalt szenzitivitás mérés eredményének a magyarázata volt. Nem értettük ugyanis, hogy a végül megfelelőnek talált textúra paraméterek (Entrópia, Korreláció, Kontraszt) miért nem követik az intenzitás változás mértékét (49. ábra). A kapott trendek elemzése során arra a feltételezésre jutottunk, hogy a textúra számolás során az voxel értékek közötti különbség torzul.

Az idevonatkozó irodalmi adatokat áttekintve (4.3.2) implementáltunk 3 különböző újra-mintavételezési algoritmust, amelyek a 17. ábrán találhatók. Jól látszik, hogy hogyan őrződik meg két tetszőleges, de eltérő SUV értékekkel rendelkező lézió aktivitás eloszlás értékei. A Célkitűzések 1-3 vizsgálata során kapott eredmények esetében az LRR újra-mintavételezési módszert alkalmaztuk, ugyanis a doktori munkám kezdetén az irodalomban jellemzően az LRR diszkretizáció volt használatos (23). Ez a módszer azonban minden egyes léziót úgy mintavételez újra, hogy a legkisebb és legnagyobb érték között adott bin értékre osztja újra a léziót. Az újra-mintavételezés után így nem marad meg a lézióra vonatkozó minimum és maximum információ. Tehát valójában a mintázat jellege is torzul (mintha szűrőt alkalmaznánk), miközben a mintázat voxel értékei is jelentősen megváltoznak. Ez magyarázza a végül megfelelőnek talált 5 textúra paraméter lépcsős viselkedését az érzékenységi vizsgálat során (49. ábra). Ez a tapasztalat felveti azt a kérdést is, hogy mit is jelent az, hogy valami heterogén mintázatot mutat. A kérdést alapvetően két részre lehet bontani, mégpedig a mintázat definíciója, és arra, hogy mit jelent az, hogy heterogén egy mintázat. Mintázatot alapvetően két, jól elkülönülő sajátosság jellemzi: a képen szereplő intenzitás értékek, valamint az intenzitás értékek térbeli eloszlása (11). Ahhoz, hogy jobban közelítsük, hogy mit jelent egy mintázat heterogenitása, a további vizsgálatainkban három nukleáris medicina szakorvost kértünk meg, hogy valós léziók mintázatát egy-öt közötti skálán pontozzák. Nem tisztáztuk előtte, hogy ki mit ért a mintázat, vagy heterogenitás kifejezés alatt. A korábban (az 6.6.4 fejezetben) bemutatott mérést kiértékelve a 14. táblázat foglalja össze az eredményeket. Az LRR módszerrel újra-mintavételezett textúra paraméterek esetében nem tudtunk kimutatni szignifikáns korrelációt ($p > 0.05$) a vizuális skála és a HeP értékek között. Ez az eredmény jól harmonizál azzal, amit a paraméterek érzékenysége esetében tapasztaltunk (49. ábra). A LAR és az AR újra-mintavételezést használó heterogenitás paraméter értékek közül a Korreláció kivételével szignifikáns korrelációt mutattak a vizuális megítéléssel. Ezen két módszer korrelációs koefficiense és szignifikancia szintjei gyakorlatilag megegyeztek, ahogy az a 14. táblázatban is látható. Továbbá az AR és a LAR transzformáció megőrzi a léziók aktivitás (vagy SUV) értékeit, csak kerekítést végez rajtuk. Alapvetően ennek köszönhető, hogy a számolt heterogenitás paraméterek valóban jól korrelálnak a nukleáris medicina szakorvos vizuális minősítésével. Látni, hogy a szakorvosok egyforma hangsúlyt helyeznek az intenzitás eloszlásra és az alakra, egy a jövőben vizsgálatra érdemes textúra paraméter is javasolható, amely a {14.} egyenletnek megfelelően definiálható:

$$P = \left[1 - \frac{V_{mért}}{V_{gömb}} \right] \times \left[\frac{SUV_{max} - SUV_{min}}{SUV_{max}} \right] \quad \{14.\}$$

A P értéke (hasonlóan a TLG paraméterhez) két tényező szorzata. Az első szögletes zárójelben az adott lézió szegmentált térfogata ($V_{\text{mért}}$) és a lézióhoz tartozó legnagyobb átmérőből meghatározott gömb ($V_{\text{gömb}}$) térfogatának az aránya szerepel. 1-es értékből kivonva ezt a hányadost 0-t kapunk, ha a lézió gömbszerű, és 1-et ha alakja jelentősen eltér egy szabályos gömbtől. Ez a tag tehát egy alakfaktor. A második zárójel a lézió intenzitás érték tartományát (max-min) hasonlítja a maximum értékkel. Ha a lézió homogén voxel eloszlást mutat, akkor a számláló 0-hoz tart, abban az esetben, ha széles skálán mozognak a voxel értékek, akkor pedig 1-hez. Ez utóbbi zárójel tehát a voxel értékek eloszlást, heterogenitást jellemzi. A két tag szorzata ennek megfelelően szintén 0 és 1 közé esik, amely integráltan jellemzi a térfogatot és az intenzitás eloszlást. A szükséges bemenő adatokat minden leletező szoftver képes szolgáltatni, a paraméter származtatása pedig jól követhető. A jövőben tervezzük e mennyiség analízisét fantom és humán vizsgálatok felhasználásával is.

8.5 Heterogén fantom 3D mozgatóval

A homogén és a Revolver fantommal végzett vizsgálatok eredményei, illetve a pozitív és a negatív tapasztalatok után igyekeztünk kidolgozni egy olyan fantom konstrukciót, amely már csak minimális korlátozást tartalmaz a tetszőleges aktivitás mintázat imitálására. Megoldásként egy 3D mozgatóra alapozott módszert találtunk alkalmasnak, aminek pontos és kielégítő megkonstruálása is a doktori munka része lett. Ezzel a technikával egy pontforrást sikerült a cél érdekében olyan módon mozgatnunk, hogy egy $5 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ -es kockán belül rácspontonként lépésről lépésre léptettük a forrást. Számos kérdés volt megválaszolatlan a kezdetben, többek között a szükséges rácsméret, vagyis a mozgatókor használt lépésköz, továbbá a rácspontokban szükséges várakozási idő is. A megfelelő lépésköz meghatározása után (52. ábra) sikerült homogén eloszlást létrehozni a rekonstruált felvételen. A rekonstruált kocka voxeleinek a variációs koefficiense 2.34%-nak adódott, amely érték igen jó homogenitást mutat. Bár az optimális lépéstávolság meghatározása volt a fő cél, ez az eredmény azt is bizonyítja, hogy elviekben helyes az elképzelés, miszerint egy pontforrást mozgatva végül kiterjedt, 3 dimenziós eloszlás kapunk a rekonstruált felvételen. A módszer flexibilitását demonstrálja az 53. ábra, amelyen homogén gömb, gömbhéj és szív alakzat ismerhető fel a rekonstruált felvételen. Bár ezek a geometriák első ránézésre nagyon eleminek és egyszerűnek tűnnek, azonban például egy szív alakú eloszlást generálni nagyon komplex munka volna hagyományos plexi falú fantomok segítségével. Maradva a szív imitálásánál, a 3D mozgatóval egy dobogó szívet imitáltunk, amelynek csak egy adott pillanata látható az 55. ábrán.

Túl a geometriai lehetőségek bemutatásán, elvégeztünk egy mérést, amelyben a pontforrás várakozási ideje folyamatosan változott a 0 és 6 másodperc között (54. ábra). Jól látható a rekonstruált felvétel intenzitás profiljából, hogy a várakozási idő értékek 0 és 14 kBq/ml aktivitás koncentráció tartományt hoznak létre, ami azért szerencsés, mert a humán ^{18}F -FDG felvételek aktivitás koncentráció értékei is ebbe a tartományba esnek. Természetesen ez a kapcsolat függ a konkrét pontforrás aktivitásától, amelynek értéke 0.8 MBq volt a kísérletek elvégzése során. Nagyobb aktivitású pont forrás ugyanilyen várakozási idők mellett nagyobb aktivitáskoncentrációt eredményezne.

A következő lépésben a 3D mozgatóval előállított alakzatok és textúrák reprodukálhatóságát vizsgáltuk. Ehhez egy 3:1 aktivitás arányú gömböt imitáltunk egy kockában és mértünk ötször a Mediso AnyScan PET kamerában. A rekonstruált felvételekből a megfelelő szegmentált VOI-k minimum, maximum és átlag értékek variációs koefficiensét számoltuk ki mind a gömbre, mind a háttérre vonatkozóan. Az eredményeket a

Relatív szórás [%]						
Gömb			Háttér			Mozgatási idő
Átlag	Max	Min	Átlag	Max	Min	
0.68	1.567	1.52	3.65	2.23	3.65	0.038

15. táblázat foglalja össze. A teljes mozgatói időhöz tartozó igen kicsi variációs együttható, amely 0.038%, jól demonstrálja a módszer megbízhatóságát. Bármely fantom flexibilitása és magas reprodukálhatósága kulcsfontosságú azokban a textúra vizsgálatokban, amelyek különböző PET/CT berendezések textúra mérési képességének összevetését tűzi ki célul. A javasolt 3D mozgatóval készített PET mintázatok rekonstruált felvételein a mért heterogenitási paraméterek variációs együtthatója 5% alatt van, amely figyelembe véve a mozgató eszköz mozgásának nagy pontosságát (< 0.05 mm) a CV érték inkább a radioaktív bomlás és a PET berendezés mintavételezésének a bizonytalanságát jellemzi.

Első klinikailag releváns kérdés, amelynek megválaszolásához a 3D mozgató alapú fantomot használtuk, az annak a megválaszolása volt, hogy vajon egy konkrét mintázat leképezése milyen módon torzul attól függően, hogy hol helyezkedik el a PET kamera látóterében. A 16. táblázat foglalja össze a 4 különböző pozícióban mért teljesen azonos lézióból számolt textúra paraméterek értékeit. A táblázatban kapott eredmények PSF korrekcióval és korrekció nélkül is szerepelnek. Látszik, hogy a PSF korrekciónak a kapott eredményekre nincs hatása, továbbá a különböző pozíciók kapcsán elmondható, hogy a legtöbb heterogenitási paraméter eltérése átlagban 5% alatti, kivéve a Kontraszt nevű paramétert, amely 15.5% és 18% eltérést mutat a pozíció függvényében PSF korrekcióval és nélkül is. Részben meglepő a textúra paraméter pozíció függése, és habár a korábbi feltételeknek megfelelt (térfogat függőség, reprodukálhatóság, érzékenység), a jelen eredmény kétségbe vonja a megbízhatóságát.

A legizgalmasabb lehetőség, amelynek vizsgálatát a kidolgozott fantom technika lehetővé teszi, az a különböző PET/CT berendezések összehasonlítása azonos mintázat mérése és textúra minősítése szempontjából. Jelenlegi ismereteink szerint nincs másik olyan fantom mérési eljárás, amely lehetővé tenne tetszőleges mintázat imitálását a PET látóterében reprodukálható módon. Az 58. ábrán látható ugyanannak az eloszlásnak a rekonstruált felvétele lemérve 3 különböző PET/CT berendezésen (Mediso AnyScan PC, GE Discovery MI, Mediso nanoScan PM).

A 3D mozgatószenzen alapuló fantom erősségét demonstrálja, hogy ugyanazt a léziót kisállat berendezésén is tudtuk imitálni, pusztán a mozgatószenzen során alkalmazott lépésközöket csökkentettük 4 mm-ről 1 mm-re. Vizuálisan megítélve a kapott felvételeket azt mondhatjuk, hogy a két humán PET berendezés esetében igen hasonló mintázatot kapunk, amely azért meglepő, mert a két berendezés teljesítőképessége lényegesen eltér egymástól. A GE Discovery MI esetében vizuálisan kontrasztosabb felvételt kaptunk, bár ennek egyik oka a rekonstruált voxel méretek közötti eltérésből adódik. A GE Discovery MI berendezés alapértelmezésben $2.73 \times 2.73 \times 2.73 \text{ mm}^3$ voxel mérettel rekonstruál, míg a Mediso AnyScan PC $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ értéket használ. A Mediso nanoScan PM esetében a felvételen jól látszik, hogy az alkalmazott voxel méret ($0.4 \times 0.4 \times 0.4 \text{ mm}^3$) túl kicsi, mivel voxel méret szintű mintázat jelenik meg a felvételen. A klinikai PET kamerák rekonstruált felvételeinek számszerű összehasonlítása során (17. táblázat) a textúra paraméterek közötti eltérés $>15\%$, kivételt képez az Entrópia. A Kontraszt paraméter esetében egy 2-es szorzó a különbség a két PET berendezés között. Ezek az eredmények annak a törekvésnek a szükségszerűségét támasztják alá, miszerint multi-centrikus klinikai vizsgálatban, amely mintázatelemzést is alkalmaz, elengedhetetlen a PET/CT képalkotók harmonizációja. A harmonizációhoz szükséges szabadsági fokok elsősorban a rekonstrukcióban találhatók, hiszen egy PET készülék adatgyűjtési képessége nem módosítható a felhasználó által. A következő lépésként a lehető legegyszerűbb harmonizációt végeztük el, a jobb teljesítőképességű GE Discovery MI berendezés rekonstruált voxel méretét $2.73 \times 2.73 \times 2.73 \text{ mm}^3$ -ról a Mediso AnyScan PC által alkalmazott $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$ -re változtattuk, valamint a nanoScan esetében $1.2 \times 1.2 \times 1.2 \text{ mm}^3$ voxel méretet alkalmaztunk. Harmonizáció után és interpoláció esetén az 57. ábrán látható eredményt kaptunk. Vizuálisan minimális különbség jelenik meg a három, igen eltérő képességű berendezés között. Érdekes, hogy pusztán a voxel méretek harmonizálása után a klinikai berendezések közötti HeP adatok különbségei 10% alá csökkentek, a Kontraszt paraméter a korábbi 2-es szorzó helyett csak 15% -os különbséget mutat (18. táblázat). Ez az eredmény azt vetíti előre, hogy különböző PET készülékek által szolgáltatott heterogenitás értékeket egy átfogó optimalizálási folyamat segítségével lehetséges harmonizálni. A különböző PET berendezések kontraszt és alak torzítása jól ismert a szakirodalomban, amely megnehezíti a Radiomics által kitűzött célok elérését (80). Az eltérő berendezések leképzési tulajdonságai által okozott torzítás, valamint a különböző gyűjtési és rekonstrukciós protokollok által okozott torzítások képesek lehetnek a valós biológiai hatást elrejteni (81–83) egy multi-centrikus vizsgálatban. Ennek kapcsán már megjelentek olyan friss publikációk amelyek igyekeznek feltárni ezeket az eltéréseket (82,84). Mivel egyelőre nem áll rendelkezésre megfelelő fantom a korábbi publikációk alapján, ezért az eltérő PET készülékek hatását a rekonstrukciós paraméterek és gyűjtési idők változtatásával próbálták idáig szimulálni. Ortlac és munkatársai közöltek egy eljárást (ComBat), amellyel a különböző PET képalkotók által szolgáltatott értékeket igyekeznek harmonizálni (84). A harmonizációhoz egy, a DNS microarray mérések harmonizálására kidolgozott metódust implementáltak (85). Mivel a publikáció megjelenéséig nem állt rendelkezésre megfelelő fantom, ezért a cikkben olyan betegeken készült mérési adatokat vettek alapul, amelyek 2 PET/CT kamerán mértek, illetve egy harmadik PET/CT berendezést egy utó szűrővel kiegészített rekonstrukcióval szimuláltak. A valós human mérések alapján végzett harmonizáció megkérdőjelezhető azonban, a mintázat alacsony biológiai reprodukálhatósága miatt (86).

Tekintettel arra, hogy az általunk javasolt új módszerben a pontforrás mozgását levegőben, illetve szóró, gyengítő közeg valamint látótéren kívüli aktivitás nélkül alkalmaztuk, ezért sem gyengítés sem szóráskorrekciót nem kellett végezni a rekonstrukció során. Emiatt a leképzés nem felel meg egy valós humán mérés körülményeinek. Jelen dolgozatban csak egy új módszer elvét bizonyítottuk, miszerint pontforrást mozgatva létre tudunk hozni tetszőleges aktivitás-eloszlást a rekonstruált felvételen valós PET méréseket használva. A fentebb említett hiányosságok vélhetően pótolhatóak lesznek, ha a pontforrást adott aktivitás koncentrációjú vízben mozgatjuk, ezzel biztosítva a humán vizsgálatok komplexebb körülményeit.

Összefoglalás

A doktori munkám során sikerült feltárni a léziók mintázatelemzésének elvi jelentőségét, és jelenlegi méréstechnikai korlátait. Meggyőződésünk, hogy a PET képen található textúra klinikailag releváns információ lehet. Szembesülve azonban a mintázat mérés komplexitásával igyekeztünk a legalapvetőbb és metodológiai fontos kérdéseket megragadni, vizsgálni és tisztázni. A PET képalkotás folyamatának megértését és továbbfejlesztésének lehetőségét jelentik a fantommérések, amelyek azonban egyes esetben csak közelítései a valós humán vizsgálati körülményeknek. A dolgozatomban szereplő eredmények is alapvetően fantommérésekből származnak. A fantomok is, de a mérési metódusuk és kiértékelésük is saját ötletek alapján jöttek létre, mindig szem előtt tartva, hogy a belőlük származó eredmények valós klinikai kérdés megoldásában relevánsak legyenek.

Lehetséges heterogenitás paraméterek térfogat függését, rekonstrukciós és gyűjtési protokoll függő reprodukálhatóságát, valamint érzékenységét vizsgáltuk. A kapott eredmények alapján tekintettük alkalmasnak az adott paramétert arra, hogy számszerűsítse a rekonstruált felvételen megjelenő mintázatot. Ezzel valójában egy minimum feltétel rendszert dolgoztunk ki, amely egy lehetséges textúra paraméterrel szemben elvárja, hogy az reprodukálható, térfogat független és érzékeny paraméter legyen. A heterogenitás paraméterekkel szemben támasztott követelmények vizsgálatát fantom mérésekre vezettük vissza. Az eredményeim jelentősége nem a megnevezett megfelelőnek mutakozó paraméterekben rejlik, hanem a törekvésben, miszerint a paramétereket validálni kell, még hozzá fantommérések segítségével. A további vizsgálatra érdemes paraméterek esetében végeztünk egy korreláció vizsgálatot is, amely megpróbált fényt deríteni arra, hogy van-e bármilyen összefüggés a vizuálisan megjelenő mintázat és adott paraméter számszerű értéke között. Az eredmények azt mutatják, hogy a textúra paraméterek számolása során elvégzett újra-mintavételezésnek igen fontos szerepe van abban, hogy vizuálisan interpretálható számszerű értékekkel dolgozhassunk. Végezetül létrehoztunk egy olyan fantom mérési metodikát, amely egyedülálló módon teszi lehetővé tetszőleges aktivitás eloszlás szimulálását magas reprodukálhatósággal. Ennek köszönhetően utat nyit a különböző PET/CT berendezések harmonizációjában, amely előfeltétele egy multi-centrikus, nagy betegpopuláción végzett klinikai kutatásnak.

9 Summary

In my doctoral dissertation, the theoretical significance of the lesion pattern analysis and its current technical limitations have been revealed. We are convinced that the texture in PET can be clinically relevant information. Facing with the complexity of pattern measurement we tried to capture, examine and clarify the most fundamental and methodologically important issues. The potential for understanding and further developing the PET imaging process using phantom measurements, but in some cases these are only approximations to the real human test conditions. The results in my thesis are also derived from phantom measurements. The

phantoms, and their measurement and evaluation methods were also based on own ideas, always keeping in mind that the results are relevant to solving a real clinical question.

The investigation of the volume dependence, the reproducibility and sensitivity of the reconstruction and collection protocol were investigated for several heterogeneity parameters. Based on the obtained results, a given parameter was considered appropriate to quantify the pattern. In fact, we have developed a minimum criteria system that help to select the most attractive texture parameter out of the possible candidates. The examination of the requirements for heterogeneity parameters was extracted from phantom measurements. The main value of my results lies not in the parameters mentioned, but in the effort to validate the parameters by using phantom measurements. In the case of parameters that are worthy of further investigation, a correlation test was also attempted to find out whether there is any correlation between the visually displayed pattern and the numerical value of the given parameter. The results show that re-sampling during the calculation of texture parameters has a very important role in working with visually interpretable numerical values. Finally, we created a phantom measurement methodology that uniquely allows arbitrary activity distribution simulation with high reproducibility. As a result, it opens the way for the harmonization of the various PET / CT equipment, which is a prerequisite for a multi-centric, high-population clinical research.

10 Irodalomjegyzék

10.1 Hivatkozott közlemények jegyzéke

1. Campbell MG, Mercier J, Genicot C, Gouverneur V, Hooker JM, Ritter T. Bridging the gaps in 18F PET tracer development. *Nat Chem* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;9(1):1–3. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nchem.2693>
2. Haubner R, Maschauer S, Prante O. PET radiopharmaceuticals for imaging integrin expression: Tracers in clinical studies and recent developments. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
3. Grüninger F. Invited review: Drug development for tauopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(1):81–96.
4. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology* [Internet]. 2016;278(2):563–77. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2015151169>
5. Aerts HJWL, Velazquez ER, Leijenaar RTH, Parmar C, Grossmann P, Cavalho S, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. *Nat Commun*. 2014;5.
6. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RGPM, Granton P, et al. Radiomics: Extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(4):441–6.
7. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Heal Inf Sci Syst* [Internet]. 2014;2(1):3. Available from: <http://link.springer.com/10.1186/2047-2501-2-3>
8. Chen M, Mao S, Liu Y. Big data: A survey. *Mob Networks Appl*. 2014;19(2):171–209.
9. Vallieres M, Zwanenburg A, Badic B, Cheze-Le Rest C, Visvikis D, Hatt M. Responsible Radiomics Research for Faster Clinical Translation. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;jnumed.117.200501. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.200501>
10. Hall EL, Kruger RP, Samuel J, Dwyer D, McLaren RW, Hall DL, et al. A Survey of Preprocessing and Feature Extraction Techniques for Radiographic Images. *IEEE Trans Comput*. 1971;C-20(9):1032–44.
11. Haralick RM, Shanmugam K, Dinstein II, Haralick, Robert M, Shanmugam K, Dinstein II, et al. Textural features for image classification. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics SMC-3*. 1973. p. 610–21.
12. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Comput Graph Image Process* [Internet]. 1975;4(2):172–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146664X75800086>

13. Thibault G, Fertil B, Navarro C, Pereira S, Cau P, Levy N, et al. Texture Indexes and Gray Level Size Zone Matrix Application to Cell Nuclei Classification.
14. Zwanenburg A, Leger S, Vallières M, Löck S, Initiative for the IBS. Image biomarker standardisation initiative. 2016; Available from: <http://arxiv.org/abs/1612.07003>
15. Visvikis D, Hatt M, Tixier F, Rest CC Le. The age of reason for FDG PET image-derived indices. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2012;39(11):1670–2.
16. Basu S, Kwee TC, Gatenby R, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Evolving role of molecular imaging with PET in detecting and characterizing heterogeneity of cancer tissue at the primary and metastatic sites, a plausible explanation for failed attempts to cure malignant disorders. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011. p. 987–91.
17. Alic L, Niessen WJ, Veenland JF. Quantification of Heterogeneity as a Biomarker in Tumor Imaging: A Systematic Review. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e110300. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0110300>
18. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012;3(6):573–89.
19. Lerski RA, Straughan K, Schad LR, Boyce D, Blüml S, Zuna I. VIII. MR image texture analysis-An approach to tissue characterization. *Magn Reson Imaging*. 1993;11(6):873–87.
20. Dettori L, Semler L. A comparison of wavelet, ridgelet, and curvelet-based texture classification algorithms in computed tomography. *Comput Biol Med*. 2007;37(4):486–98.
21. Szczypiński PM, Strzelecki M, Materka A, Klepaczko A. MaZda-A software package for image texture analysis. *Comput Methods Programs Biomed*. 2009;94(1):66–76.
22. Manuscript A, Approaches E, Deconstructing T. *NIH Public Access*. 2012;40(6):1301–15.
23. Tixier F, Le Rest CC, Hatt M, Albarghach N, Pradier O, Metges J-P, et al. Intratumor Heterogeneity Characterized by Textural Features on Baseline 18F-FDG PET Images Predicts Response to Concomitant Radiochemotherapy in Esophageal Cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2011;52(3):369–78. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.110.082404>
24. Hatt M, Tixier F, Pierce L, Kinahan PE, Cheze C, Rest L, et al. Characterization of PET / CT images using texture analysis : the past , the present ... any future ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*; 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-016-3427-0>
25. Buvat I, Orlhac F, Soussan M. Tumor Texture Analysis in PET: Where Do We Stand? *J Nucl Med* [Internet]. 2015;56(11):1642–4. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.163469>

26. Larue RTHM, Defraene G, De Ruyscher D, Lambin P, Van Elmt W. Quantitative radiomics studies for tissue characterization: A review of technology and methodological procedures. *Br J Radiol*. 2017;90(1070).
27. Sanduleanu S, Woodruff HC, de Jong EEC, van Timmeren JE, Jochems A, Dubois L, et al. Tracking tumor biology with radiomics: A systematic review utilizing a radiomics quality score. *Radiother Oncol* [Internet]. The Author(s); 2018;127(3):349–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.033>
28. Thawani R, McLane M, Beig N, Ghose S, Prasanna P, Velcheti V, et al. Radiomics and radiogenomics in lung cancer: A review for the clinician. *Lung Cancer* [Internet]. Elsevier; 2018;115(October 2017):34–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.10.015>
29. Medicine N, Bosch J, Lee H. HHS Public Access. 2015;52(7):1391–7.
30. Hatt M, Tixier F, Cheze Le Rest C, Pradier O, Visvikis D. Robustness of intratumour ¹⁸F-FDG PET uptake heterogeneity quantification for therapy response prediction in oesophageal carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013;40(11):1662–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857457>
31. Hatt M, Visvikis D, Pradier O, Rest CC Le. Baseline¹⁸F-FDG PET image-derived parameters for therapy response prediction in oesophageal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(9):1595–606.
32. Tixier F, Groves AM, Goh V, Hatt M, Ingrand P, Le Rest CC, et al. Correlation of Intra-Tumor ¹⁸F-FDG Uptake Heterogeneity Indices with Perfusion CT Derived Parameters in Colorectal Cancer. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6):e99567. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0099567>
33. Leijenaar RTH, Carvalho S, Velazquez ER, Van Elmt WJC, Parmar C, Hoekstra OS, et al. Stability of FDG-PET Radiomics features: An integrated analysis of test-retest and inter-observer variability. *Acta Oncol (Madr)*. 2013;52(7):1391–7.
34. Chalkidou A, O'Doherty MJ, Marsden PK. False discovery rates in PET and CT studies with texture features: A systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):1–18.
35. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing Author (s): Yoav Benjamini and Yosef Hochberg Source : Journal of the Royal Statistical Society . Series B (Methodological), Vol . 57 , No . 1 Published by : J R Stat Soc B. 1995;57(1):289–300.
36. Kiers HAL, Smilde AK. A comparison of various methods for multivariate regression with highly collinear variables. *Stat Methods Appl*. 2007;16(2):193–228.
37. Hilsenbeck SG, Clark GM. Practical p-value adjustment for optimally selected cutpoints. *Stat Med*. 1996;15(1):103–12.
38. Moses WW. Fundamental limits of spatial resolution in PET. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip* [Internet]. Elsevier; 2011;648(SUPPL. 1):S236–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nima.2010.11.092>

39. Fletcher JW, Kinahan PE. PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. NIH Public Access. 2010;31(6):496–505.
40. Surti S. Update on Time-of-Flight PET Imaging. J Nucl Med [Internet]. 2015;56(1):98–105. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.114.145029>
41. Iriarte A, Marabini R, Matej S, Sorzano COS, Lewitt RM. System models for PET statistical iterative reconstruction: A review. Comput Med Imaging Graph [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;48:30–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.compmedimag.2015.12.003>
42. Ito M, Hong SJ, Lee JS. Positron emission tomography (PET) detectors with depth-of-interaction (DOI) capability. Biomed Eng Lett. 2011;1(2):70–81.
43. Schäfers KP. The promise of nuclear medicine technology: Status and future perspective of high-resolution whole-body PET. Phys Medica. 2008;24(2):57–62.
44. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging. J Nucl Med [Internet]. 2007;48(6):932–45. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.106.035774>
45. Munk OL, Tolbod LP, Hansen SB, Bogsrud T V. Point-spread function reconstructed PET images of sub-centimeter lesions are not quantitative. EJNMMI Phys [Internet]. EJNMMI Physics; 2017;4(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-016-0169-9>
46. Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson F V. Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System. J Nucl Med [Internet]. 2015;56(9):1447–52. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.159301>
47. SUPPLEMENTAL TABLE 1 Formulas for histogram and texture indices THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE • Vol . 55 • No . 3 • March 2014. 2014;55(3):2014.
48. Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, et al. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-Cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. J Nucl Med. 2009;50(4):527–33.
49. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the European Lu. J Thorac Oncol [Internet]. 2008;3(1):6–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18166834>
50. Higgins KA, Hoang JK, Roach MC, Chino J, Yoo DS, Turkington TG, et al. Analysis of pretreatment FDG-PET SUV parameters in head-and-neck cancer: Tumor SUV mean has superior prognostic value. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;82(2):548–53.
51. Mayr NA, Yuh WTC, Taoka T, Wang JZ, Wu DH, Montebello JF, et al. Serial therapy-induced changes in tumor shape in cervical cancer and their impact on assessing tumor volume and treatment response. Am J Roentgenol. 2006;187(1):65–72.

52. Pak K, Cheon GJ, Nam H-Y, Kim S-J, Kang KW, Chung J-K, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume and Total Lesion Glycolysis in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* [Internet]. 2014;55(6):884–90. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.133801>
53. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Park N-H, Song Y-S, Chung J-K, et al. Prognostic value of preoperative metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with epithelial ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(6):1966–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124757>
54. Foster B, Bagci U, Mansoor A, Xu Z, Mollura DJ. A review on segmentation of positron emission tomography images. *Comput Biol Med* [Internet]. Elsevier; 2014;50:76–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.combiomed.2014.04.014>
55. Fundamentals_of_Digital_Image_Processing_-_Anil_K_Jain.
56. Daube-Witherspoon ME, Surti S, Perkins AE, Karp JS. Determination of Accuracy and Precision of Lesion Uptake Measurements in Human Subjects with Time-of-Flight PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2014;55(4):602–7. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.127035>
57. Frey EC, Humm JL, Ljungberg M. Accuracy and precision of radioactivity quantification in nuclear medicine images. *Semin Nucl Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;42(3):208–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2011.11.003>
58. Leijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015 Aug 5;5:11075. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep11075>
59. 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;10(12):1–16.
60. Makris NE, Huisman MC, Kinahan PE, Lammertsma AA, Boellaard R. Evaluation of strategies towards harmonization of FDG PET/CT studies in multicentre trials: Comparison of scanner validation phantoms and data analysis procedures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(10):1507–15.
61. Soffientini CD, De Bernardi E, Casati R, Baselli G, Zito F. Technical Note: A new zeolite PET phantom to test segmentation algorithms on heterogeneous activity distributions featured with ground-truth contours. *Med Phys*. 2017;44(1):221–6.
62. Zito F, De Bernardi E, Soffientini C, Canzi C, Casati R, Gerundini P, et al. The use of zeolites to generate PET phantoms for the validation of quantification strategies in oncology. *Med Phys* [Internet]. 2012;39(9):5353–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22957603>
63. El-Ali H, Ljungberg M, Strand S-E, Palmer J, Malmgren L, Nilsson J. Calibration of a radioactive ink-based stack phantom and its applications in nuclear medicine. *Cancer Biother Radiopharm* [Internet]. 2003;18(2):201–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804045>

64. Markiewicz PJ, Angelis GI, Kotasidis F, Green M, Lionheart WR, Reader AJ, et al. A custom-built PET phantom design for quantitative imaging of printed distributions. *Phys Med Biol* [Internet]. 2011;56(21):N247–61. Available from: <http://stacks.iop.org/0031-9155/56/i=21/a=N01?key=crossref.ebd9538de9189efd6d2976b95feb0077>
65. Berthon B, Marshall C, Holmes R, Spezi E. A novel phantom technique for evaluating the performance of PET auto-segmentation methods in delineating heterogeneous and irregular lesions. *EJNMMI Phys* [Internet]. EJNMMI Physics; 2015;2(1):13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40658-015-0116-1>
66. Miller MA, Hutchins GD. Development of anatomically realistic PET and PET/CT phantoms with rapid prototyping technology. *IEEE Nucl Sci Symp Conf Rec*. 2007;6:4252–7.
67. Carles M, Torres-Espallardo I, Alberich-Bayarri A, Olivas C, Bello P, Nestle U, et al. Evaluation of PET texture features with heterogeneous phantoms: Complementarity and effect of motion and segmentation method. *Phys Med Biol*. 2017;62(2):652–68.
68. D'Alessandro B, Madsen M, Samei E, Li X, Wooitan J, Berbaum KS, et al. Synthetic positron emission tomography-computed tomography images for use in perceptual studies. *Semin Nucl Med*. 2011;41(6):437–48.
69. Papadimitroulas P, Loudos G, Le Maitre A, Hatt M, Tixier F, Efthimiou N, et al. Investigation of realistic PET simulations incorporating tumor patient's specificity using anthropomorphic models: Creation of an oncology database. *Med Phys*. 2013;40(11):1–13.
70. Orhlac 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* [Internet]. 2017;58(3):387–92. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.116.181859>
71. Castro P, Huerga C, Chamorro P, Garayoa J, Roch M, Pérez L. Characterization and simulation of noise in PET images reconstructed images &. *Rev Española Med Nucl e Imagen Mol* (English Ed [Internet]. SEMNIM; 2017;(xx). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.remnie.2017.10.025>
72. Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kolthammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med*. 2007;48(3):471–80.
73. Nagy K, Toth M, Major P, Patay G, Egri G, Haggkvist J, et al. Performance Evaluation of the Small-Animal nanoScan PET/MRI System. *J Nucl Med* [Internet]. 2013;54(10):1825–32. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.112.119065>
74. Bettinardi V, Danna M, Savi A, Lecchi M, Castiglioni I, Gilardi MC, et al. Performance evaluation of the new whole-body PET/CT scanner: Discovery ST. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(6):867–81.
75. Hsu DFC, Ilan E, Peterson WT, Uribe J, Lubberink M, Levin CS. Studies of a Next-

- Generation Silicon-Photomultiplier–Based Time-of-Flight PET/CT System. *J Nucl Med* [Internet]. 2017;58(9):1511–8. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.189514>
76. Jakoby BW, Bercier Y, Conti M, Casey ME, Bendriem B, Townsend DW. Physical and clinical performance of the mCT time-of-flight PET/CT scanner. *Phys Med Biol*. 2011;56(8):2375–89.
 77. Hyun SH, Choi JY, Shim YM, Kim K, Lee SJ, Cho YS, et al. Prognostic Value of Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Esophageal Carcinoma. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2010;17(1):115–22. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-009-0719-7>
 78. Orlhac F, Soussan M, Maisonneuve J-A, Garcia CA, Vanderlinden B, Buvat I. Tumor Texture Analysis in 18F-FDG PET: Relationships Between Texture Parameters, Histogram Indices, Standardized Uptake Values, Metabolic Volumes, and Total Lesion Glycolysis. *J Nucl Med* [Internet]. 2014;55(3):414–22. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.113.129858>
 79. Brooks FJ, Grigsby PW. The Effect of Small Tumor Volumes on Studies of Intratumoral Heterogeneity of Tracer Uptake. *J Nucl Med* [Internet]. 2014;55(1):37–42. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.112.116715>
 80. Reuzé S, Orlhac F, Chargari C, Nioche C, Limkin E, Riet F, et al. Prediction of cervical cancer recurrence using textural features extracted from 18F-FDG PET images acquired with different scanners. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(26):43169–79. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/17856%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574816%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5522136%0Awww.impactjournals.com/oncotarget%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28574816%0Ahttp://www.pu>
 81. Galavis PE, Hollensen C, Jallow N, Paliwal B, Jeraj R. Variability of textural features in FDG PET images due to different acquisition modes and reconstruction parameters. *Acta Oncol* [Internet]. 2010;49(7):1012–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4091820&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 82. Shiri I, Rahmim A, Ghaffarian P, Geramifar P, Abdollahi H, Bitarafan-Rajabi A. The impact of image reconstruction settings on 18F-FDG PET radiomic features: multi-scanner phantom and patient studies. *Eur Radiol. European Radiology*; 2017;27(11):4498–509.
 83. Lucht R, Brix G, Lorenz WJ. Texture analysis of differently reconstructed PET images. *Phys Med Biol* [Internet]. 1996 Oct;41(10):2207–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8912391>
 84. Orlhac F, Boughdad S, Philippe C, Stalla-Bourdillon H, Nioche C, Champion L, et al. A post-reconstruction harmonization method for multicenter radiomic studies in PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2018;2(Md):jnumed.117.199935. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.199935>

85. Johnson WE, Li C, Rabinovic A. Adjusting batch effects in microarray expression data using empirical Bayes methods. *Biostatistics*. 2007;8(1):118–27.
86. 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 [Internet]*. 2012;53(5):693–700. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.111.099127>

10.2 Online referenciák

[http 1] Petros Vrellis, <http://artof01.com/vrellis/works/knit.html>

[http 2] <https://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/146-10.html>

[http 3] <https://www.zaber.com/>

11 Tárgyszavak

Pozitron emissziós tomográfia, mintázatelemzés, fantom mérés, validálás, Radiomics

12 Keywords

Positron emission tomography, texture analysis, phantom measurement, validation, Radiomics

13 Publikációs Lista



Nyilvántartási szám: DEENK/20/2019.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Forgács Attila
Neptun kód: F9L736
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Forgács, A.**, Kallós-Balogh, P., Nagy, F., Krizsán, Á. K., Garai, I., Trón, L., Dahlbom, M., Balkay, L.: Activity Painting: PET images of freely defined activity distributions applying a novel phantom technique.
PLoS One. 14 (1), 1-14, 2019.
IF: 2.766 (2017)
2. **Forgács, A.**, Jonsson, H. P., Dahlbom, M., Daver, F., DiFranco, M. D., Opposits, G., Krizsán, Á. K., Garai, I., Czernin, J., Varga, J., Trón, L., Balkay, L.: A Study on the Basic Criteria for Selecting Heterogeneity Parameters of F18-FDG PET Images.
PLoS One. 11 (10), 1-14, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0164113>
IF: 2.806

További közlemények

3. Kracsó, B., Barna, S., Sántha, O., Kiss, A., Varga, J., **Forgács, A.**, Garai, I.: Effect of patient positioning on the evaluation of myocardial perfusion SPECT.
J. Nucl. Cardiol. 25 (5), 1645-1654, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-017-0865-4>
IF: 3.847 (2017)
4. Garai, I., Barna, S., Nagy, G., **Forgács, A.**: Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy.
Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 19 (2), 93-98, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.5603/NMR.2016.0019>
5. Zaheri, A. S., Csipkés, R., **Forgács, A.**, Trencsényi, G., Garai, I., Komlósi, I.: Using PET/CT imaging performance to qualify 18F-Fluorodeoxy-glucose (FDG) uptake in common carp (*Cyprinus carpio*).
J. Pre-Clin. Clin. Res. 10 (1), 60-62, 2016.





6. Krizsán, Á. K., Varga, J., **Forgács, A.**, Balkay, L.: Orvosi képalkotás: diagnosztika a képelemek mögött.
Fizikai Szle. 65 (3), 88-91, 2015.
7. Lajtos, I., Czernin, J., Dahlbom, M., Daver, F., Emri, M., Farshchi-Heydari, S., **Forgács, A.**, Hoh, C. K., Jósai, I., Krizsán, Á. K., Lantos, J., Major, P., Molnár, J., Opposits, G., Trón, L., Vera, D. R., Balkay, L.: Cold wall effect eliminating method to determine the contrast recovery coefficient for small animal PET scanners using the NEMA NU-4 image quality phantom.
Phys. Med. Biol. 59 (11), 2727-2746, 2014.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1088/0031-9155/59/11/2727>
IF: 2.761
8. **Forgács, A.**, Balkay, L., Trón, L., Raics, P.: Excel2Genie: a Microsoft Excel application to improve the flexibility of the Genie-2000 Spectroscopic software.
Appl. Radiat. Isotopes. 94, 77-81, 2014.
IF: 1.231
9. Damjanovich, L., Volkó, J., **Forgács, A.**, Hohenberger, W., Bene, L.: Crohn's Disease Alters MHC-Rafts in CD41 T-Cells.
Cytometry A. 81A (2), 149-164, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.21173>
IF: 3.711

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 17,122

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,572**

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

Debrecen, 2019.01.29.

