



AKADEMIA GÓRNICZO-HUTNICZA
IM. STANISŁAWA STASZICA W KRAKOWIE

WYDZIAŁ ELEKTROTECHNIKI, AUTOMATYKI, INFORMATYKI
I ELEKTRONIKI

Jacek Śmietański

**Badanie przydatności
wybranych metod komputerowego przetwarzania
obrazów tomografii perfuzyjnej
w diagnostyce raka prostaty**

Praca doktorska
wykonana pod kierownictwem naukowym
prof. dr. hab. inż. Ryszarda Tadeusiewicza

Składam serdeczne podziękowania
Panu profesorowi Ryszardowi Tadeusiewiczowi
za poświęcony czas, życzliwość oraz wszelką pomoc,
która przyczyniła się do powstania tej pracy.

Dziękuję również Panu doktorowi Bogusławowi Obarze
za inspirację do podjęcia przedstawionych tu badań
oraz Pani doktor Elżbiecie Łuczyńskiej
za udostępnienie obrazów będących przedmiotem analizy.

Spis treści

Tabela akronimów i skrótów	5
1. Wprowadzenie.....	7
1.1. Zarys problemu.....	7
1.2. Cel pracy	9
1.3. Przegląd zawartości rozprawy	11
2. Przetwarzanie i analiza obrazów medycznych	13
2.1. Techniki obrazowania w medycynie	13
2.1.1. Metody statyczne.....	14
2.1.1.1. Tomografia komputerowa.....	14
2.1.1.2. Rezonans magnetyczny.....	17
2.1.1.3. Ultrasonografia.....	19
2.1.2. Obrazowanie funkcjonalne	20
2.1.2.1. Medycyna nuklearna	20
2.1.2.2. Dyfuzja.....	21
2.1.2.3. Perfuzja	22
2.2. Wprowadzenie do problematyki rozpoznawania obrazów	24
2.2.1. Zadanie rozpoznania.....	25
2.2.2. Wstępne przetwarzanie.....	26
2.2.2.1. Klasyfikacja metod przetwarzania	27
2.2.2.2. Przekształcenie LUT	29
2.2.2.3. Skalowanie	29
2.2.2.4. Wyrównanie histogramu	31
2.2.3. Segmentacja.....	32
2.2.4. Cechy analizowanego obrazu	33
2.2.5. Metody rozpoznania	34
2.3. Metody analizy tekstur.....	36
2.3.1. Różne podejścia do problematyki analizy tekstur	37
2.3.2. Macierze współwystąpień.....	39
2.3.3. Parametry drugorzędowe	43
2.4. Analiza obrazów perfuzji	46

3.	Diagnostyka raka stercza	48
3.1.	Charakterystyka gruczołu krokowego	48
3.1.1.	Znaczenie i rola prostaty	48
3.1.2.	Teoria budowy strefowej	49
3.1.3.	Choroby stercza	50
3.2.	Podstawy kancerogenezy	51
3.2.1.	Przyczyny i mechanizmy nowotworzenia	51
3.2.2.	Typy wzrostu guza	52
3.2.3.	Klasyfikacja	53
3.2.3.1.	Ocena złośliwości	53
3.2.3.2.	Stopień zaawansowania	54
3.2.4.	Angiogeneza	55
3.2.5.	Leczenie	56
3.3.	Schemat diagnozy	57
3.3.1.	Badanie <i>per rectum</i> (DRE)	57
3.3.2.	Badanie krwi (pomiar PSA)	58
3.3.3.	Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)	59
3.3.4.	Biopsja	59
3.3.5.	Badania uzupełniające	60
3.4.	Perfuzyjna tomografia komputerowa prostaty	61
3.4.1.	Doświadczenia kliniczne	62
3.4.2.	Parametry perfuzji	67
3.4.3.	Przebieg i wizualizacja badania	75
4.	Rozpoznanie problemu	76
4.1.	Opis otrzymywanych obrazów	76
4.2.	Identyfikacja oraz wyizolowanie prostaty	80
4.3.	Wstępne rozważania	82
4.4.	Problem brzegowy	85
4.5.	Udokumentowana przydatność p-CT - studium przypadku	88
5.	Strategia poszukiwań	95
5.1.	Wstępna obróbka obrazu	95
5.2.	Maska	97
5.3.	Macierze i współczynniki	98

5.4.	Metoda uczenia.....	101
5.5.	Miara separacji klas	102
5.6.	Wyrównanie rozkładu.....	104
5.7.	Wybór optymalnych cech	107
5.8.	Analiza korelacji.....	108
5.9.	Klasyfikacja.....	110
6.	Poszukiwanie globalne	113
6.1.	Dobór testowanych obrazów	113
6.2.	Poziomy badania.....	115
6.3.	Opis algorytmu	116
6.4.	Wyniki obliczeń.....	118
6.5.	Podsumowanie.....	121
7.	Lokalizacja nowotworu	123
7.1.	Ustalenie obszaru zainteresowania	123
7.2.	Miara anizotropii	126
7.3.	Ciąg uczący	128
7.4.	Algorytm wyboru wektora cech	129
7.5.	Moc dyskryminacyjna wybranych współczynników.....	132
7.5.1.	ROI niesymetryczne	133
7.5.2.	ROI symetryczne	135
7.5.3.	Anizotropia – ROI niesymetryczne	135
7.5.4.	Anizotropia – ROI symetryczne	136
7.6.	Ocena zaproponowanych cech dla wszystkich obrazów	137
8.	Podsumowanie	139
8.1.	Dyskusja uzyskanych wyników	140
8.2.	Wykazanie tezy.....	143
8.3.	Możliwe kierunki dalszych prac.....	145
	Bibliografia.....	148
	Spis tabel.....	165

Spis ilustracji.....	166
Dodatek A – współczynniki macierzy współwystąpień.....	171
Dodatek B – tabela pseudokoloru.....	173
Dodatek C – opis zawartości załączonej płyty CD	174
Dodatek D – oprogramowanie stworzone na potrzeby niniejszej dysertacji ...	175
Dodatek E – schemat wyodrębnienia prostaty z analizowanych przekrojów ...	CD
Dodatek F – graficzna interpretacja wyników wstępnych rozważań.....	CD
Dodatek G – rezultaty szczegółowego rozpoznania.....	CD

Tabela akronimów i skrótów

2l	jedna z metod skalowania obrazu – interpolacji dwuliniowej
ADC	współczynnik dyfuzji (<i>apparent diffusion coefficient</i>)
AI	sztuczna inteligencja (<i>artificial intelligence</i>)
AIF	tętnicza funkcja wejścia (<i>arterial input function</i>)
BCB	Borland C++ Builder 5 (środowisko projektowe oraz kompilator)
BF	przepływ krwi (<i>blood flow</i>) – jeden z parametrów perfuzji
BPH	łagodny rozrost stercza (<i>benign prostatic hyperplasia</i>)
BV	objętość krwi (<i>blood volume</i>) – jeden z parametrów perfuzji
CAD	diagnostyka wspomagana komputerowo (<i>computer aided diagnostics</i>)
cdf	dystrybuanta (<i>cumulative distribution function</i>)
CT	tomografia komputerowa (<i>computed tomography</i>)
DRE	badanie palcem przez odbyt (<i>digital rectal examination</i>)
DSA	cyfrowa angiografia subtrakcyjna (<i>digital subtraction angiography</i>)
DWI	obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (<i>diffusion-weighted imaging</i>)
EPCA	antygen wczesnego raka prostaty (<i>early prostate cancer antigen</i>)
EPI	jedna z technik obrazowania MRI – echo gradientowe (<i>echo-planar imaging</i>)
GCM	uogólniona macierz współwystąpień (<i>generalized co-occurrence matrix</i>)
GLCM	macierz współwystąpień (<i>gray level co-occurrence matrix</i>)
GLDM	macierz gęstości różnicy (<i>gray level difference matrix</i>)
GLRLM	macierz jednorodnych ciągów pikseli (<i>gray level run length matrix</i>)
IRF	krzywa koncentracji podanego impulsowo kontrastu (<i>impulse residue function</i>)
LUT	jedna z metod punktowego przekształcenia obrazu (<i>look-up table</i>)
MRF	losowe pola Markowa (<i>Markov random fields</i>)
MRI	rezonans magnetyczny (<i>magnetic resonance imaging</i>)
MTT	średni czas przejścia (<i>mean transit time</i>) – jeden z parametrów perfuzji
MVD	gęstość mikronaczyń (<i>microvessel density</i>)
NGLDM	macierz zależna od sąsiedztwa (<i>neighbouring gray level dependence matrix</i>)
NS	jedna z metod skalowania obrazu – najbliższego sąsiedztwa
p-CT	perfuzyjna tomografia komputerowa (<i>perfusion computed tomography</i>)
PCa	rak prostaty (<i>prostatic carcinoma</i>)

PET	pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa (<i>positron emission tomography</i>)
pMRI	perfuzja rezonansu magnetycznego (<i>perfusion magnetic resonance imaging</i>)
PS	współczynnik przepuszczalności (<i>permeability surface</i>) – jeden z parametrów perfuzji
PSA	antygen gruczołu krokowego (<i>prostate specific antigen</i>)
PSM	<i>power spectral method</i> – metoda analizy tekstur oparta na transformacie Fouriera
ROI	obszar zainteresowania (<i>region of interest</i>)
RTG	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SBE	wsteczna metoda sekwencyjna selekcji cech (<i>sequential backward elimination</i>)
SFM	statystyczna macierz cech (<i>statistical feature matrix</i>)
SFS	postępująca metoda sekwencyjna selekcji cech (<i>sequential forward selection</i>)
SPECT	tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (<i>single photon emission computed tomography</i>)
SPV	unormowana wartość perfuzji (<i>standarized perfusion value</i>)
SVM	maszyna wektorów wspierających (<i>support vector machine</i>)
TEM	energia tekstury Lawsa (<i>texture energy measure</i>)
TNM	skala określająca stopień zaawansowania raka (<i>Tumor Nodes Metastasis</i>)
TTP	czas osiągnięcia amplitudy (<i>time to peak</i>)
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza (<i>transrectal ultrasound</i>)
USG	ultrasonografia (<i>ultrasonography</i>)
VCL	biblioteka komponentów (<i>visual component library</i>)
VOF	żylna funkcja wyjścia (<i>venous output function</i>)
Xe-CT	tomografia komputerowa kontrastowana ksenonem (<i>stable xenon computed tomography</i>)

1. Wprowadzenie

1.1. Zarys problemu

Rak stercza jest jedną z najczęściej występujących chorób nowotworowych wśród mężczyzn¹ i jedną z głównych przyczyn ich zgonów z powodu nowotworu złośliwego² [74,150]. Na przestrzeni ostatnich lat obserwuje się wzrost liczby rejestrowanych zachorowań. I mimo że po części wiąże się on z coraz lepszymi metodami diagnostycznymi oraz rosnącą świadomością wśród pacjentów (co w sumie powoduje wyższą wykrywalność tej choroby), to nie ulega wątpliwości, iż nowotwory prostaty są poważnym problemem medycznym i społecznym.

Tak jak w przypadku każdego nowotworu, również w raku stercza kluczową kwestią zwiększającą szanse przeżycia jest jego wczesne wykrycie. Tylko taki, bezobjawowy i nie dający jeszcze przerzutów nowotwór można z powodzeniem leczyć. Tymczasem skuteczność stosowanych dziś metod diagnozy raka prostaty jest stosunkowo niska. Potwierdzenie jego obecności we wczesnych stadiach rozwoju jest bardzo trudne. Jedyną metodą pozwalającą z całą pewnością stwierdzić ten fakt jest biopsja, podczas której pobierany jest niewielki wycinek gruczołu do badania histopatologicznego. Rzecz jasna, potwierdzenie obecnego w tkance raka możliwe jest tylko wtedy, gdy uda się trafić igłą biopsyjną w zmienione chorobowo miejsce. Rutynowo towarzyszące biopsji badania ultrasonograficzne (TRUS³), mające wskazać lekarzom miejsce podejrzane o zmianę nowotworową, często zawodzą (zmiany te są izoechogeniczne), diagnosta jest więc skazany na pobieranie tkanki z losowo wybranych fragmentów gruczołu, co jest uciążliwe dla pacjenta i może okazać się fatalne w skutkach w przypadku błędnej decyzji.

Z tego względu wielu badaczy podjęło wyzwanie mające na celu opracowanie nowych metod obrazowania, umożliwiających zwiększenie pewności diagnozy, zwłaszcza we

¹ W Stanach Zjednoczonych jest to najpopularniejszy nowotwór – przewiduje się ponad 186 tys. nowych przypadków w 2008 roku (25% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mężczyzn). W Polsce zachorowalność na raka prostaty wyniosła 11% (7 tys. nowych przypadków) w 2005 roku (drugie miejsce, po raku płuca).

² 3861 zgonów w Polsce w 2006 roku (7% wszystkich zgonów spowodowanych przez nowotwory wśród mężczyzn), przewidywane blisko 29 tys. zgonów w USA w 2008 roku (10% męskich zgonów nowotworowych).

³ Ultrasonografia przezodbytnicza (*transrectal ultrasound*). Ponieważ jest to jedno z podstawowych badań prostaty, będziemy w tej pracy odwoływać się do przywołanego określenia wielokrotnie. Szczegóły badania oraz jego niedoskonałości przybliżone zostaną w rozdziale 3.3.3.

wspomnianych wyżej trudnych przypadkach. Zespół z krakowskiego oddziału Centrum Onkologii diagnozuje pacjentów, u których podejrzewa się zmiany nowotworowe, metodą perfuzyjnej tomografii komputerowej (p-CT), zbierając w ten sposób niezbędny materiał doświadczalny. Wśród zbadanych chorych odnotowano przypadek wykrycia i lokalizacji nowotworu właśnie na podstawie perfuzji, podczas gdy biopsja wspomagana jedynie ultrasonografią TRUS niczego nie wykazała [176].

p-CT należy do funkcjonalnych metod diagnostyki obrazowej. Metoda ta pozwala ocenić parametry przepływu krwi przez badane obszary [193,327]. Bodźcem do wykorzystania tej techniki w diagnostyce zmian nowotworowych jest udokumentowany w literaturze fakt nasilonego tworzenia nowych, charakteryzujących się zwiększoną przepuszczalnością, naczyń krwionośnych w obrębie wzrostu guza [38,43]. Przypuszcza się zatem, że badanie perfuzyjne prostaty będzie w stanie wskazać te obszary, które zostały objęte angiogenezą, a więc podejrzane są o obecność nowotworu.

Obecnie obrazowanie p-CT stosuje się z powodzeniem przede wszystkim w diagnostyce udaru mózgu [106,114,257]. Badano również jego przydatność w odniesieniu do innych narządów, o czym świadczą liczne doniesienia w literaturze, np. [17,68,69,82,94,263,329,342]. Pojawiły się także wzmianki dotyczące wykorzystania perfuzji w diagnostyce raka prostaty [111,128,235], były to jednak badania prowadzone zazwyczaj na stosunkowo niewielkiej grupie pacjentów⁴ i pozbawione wsparcia ze strony metod przetwarzania i rozpoznawania obrazów.

Jak się wydaje, takie wsparcie jest niezbędne. Opublikowane do tej pory prace opisujące badania z zastosowaniem metody p-CT w diagnostyce raka stercza skupiały się jedynie na analizie podstawowych parametrów statystycznych i na wykazaniu obecności (lub braku) istotnych różnic w bezwzględnych wartościach parametrów przepływu krwi na z góry ustalonych przez diagnostę fragmentach obrazu. Skrajnie różne wyniki uzyskiwane w tym zakresie przez poszczególnych autorów mogą wynikać nie tylko z nieco odmiennej metodologii badań, ale też (a może przede wszystkim) z faktu, że w istocie nie wiadomo, czego i jak szukać na badanych obrazach. Wzrokowa ocena obrazów uzyskiwanych z zastosowaniem metody p-CT w diagnostyce raka stercza jest niewystarczająca. Cechy odróżniające narząd zdrowy od narządu, w którym występuje rak, są trudne do zwerbalizowania i jeszcze trudniejsze do wzrokowej oceny przez człowieka. W tej sytuacji

⁴ Badania zespołu Henderson i wsp. (2003) dotyczyły 9 chorych; Ives i wsp. (2005) diagnozowali 10 pacjentów. Większą grupę badań zespół Prando,Wallace (2000) – 35 osób. Tymczasem w niniejszej dysertacji analizujemy wyniki ponad 50 perfuzji.

formułowano zadanie badawcze polegające na próbie znalezienia cech obrazu możliwych do oceny z pomocą analizy komputerowej obrazu, które pozwolą wskazywać efektywne sugestie wspomagające lekarza w procesie diagnostycznym.

Równocześnie wspomniane wyżej niepowodzenia prac podejmowanych przez innych badaczy wskazują na konieczność przeprowadzenia badań na większej grupie, z uwzględnieniem również przypadku pacjenta bez zmian chorobowych w obrębie prostaty, oraz wymagają wprowadzenia bardziej zaawansowanych metod analizy obrazów, umożliwiających pozyskanie szeregu informacji niedostępnych przez zwykłe techniki analizy stosowane w mniej skomplikowanych zadaniach i polegające na przykład na porównaniu średniej jasności pikseli.

Z analizy literatury przedmiotu, a także ze wstępnych badań przeprowadzonych przez autora wynika, że istotny wpływ na interpretację obrazu medycznego ma dobór obszaru zainteresowania (ROI⁵). Brak jest jednak opracowań poszukujących optymalnego ROI w kontekście p-CT prostaty. Tymczasem odnalezienie obszaru podejrzanego o zmianę chorobową jest sprawą kluczową. Istotą bowiem wprowadzania nowych metod diagnostycznych jest nie tylko określenie prawdopodobieństwa, z jakim pacjent może mieć raka, ale przede wszystkim dokładne wskazanie miejsca, gdzie ten potencjalny nowotwór może się znajdować. Jest to konieczne między innymi w tym celu, aby na podstawie wyników analizy obrazów medycznych była możliwość wykonania biopsji celowanej, która w sposób pewny i jednoznaczny dałaby odpowiedź: „zdrowy” lub „chory”.

1.2. *Cel pracy*

Aby można było obiektywnie ocenić związki pomiędzy obrazem perfuzji a lokalizacją nowotworu, konieczne jest wskazanie takich właściwości obrazu, które są obecne na obrazach perfuzji i korelują z występowaniem raka – a jednocześnie właściwości te można w sposób jednoznaczny wykryć przy użyciu technik komputerowej analizy obrazów i w miarę możliwości także zmierzyć w sensie ilościowym. Ponadto cechy te muszą się charakteryzować odpowiednią mocą dyskryminacyjną, pozwalającą z dużym prawdopodobieństwem zróżnicować obszar zdrowy i chory. Właśnie taki jest cel prezentowanej pracy. Opiera się ona na założeniu, że wykorzystując odpowiednie przekształcenia obrazu oraz wyznaczając

⁵ Ponieważ zagadnienie doboru ROI jest jednym z kluczowych aspektów tej pracy, przywołane pojęcie będzie się pojawiało w dalszej części tekstu wielokrotnie.

komputerowo parametry opisujące np. wzajemne relacje pomiędzy poszczególnymi parami pikseli, można określić szereg wartości liczbowych, wyrażających w sposób ilościowy różne właściwości badanego obrazu.

Wykrycie i ustalenie takich cech, a także konstrukcja algorytmów umożliwiających automatyczną ewaluację tych cech i ich późniejsze wykorzystanie do wydzielenia oraz sklasyfikowania poszukiwanych fragmentów obrazu to zadanie, które postawiono sobie przy definiowaniu zakresu i celu niniejszej pracy. Biorąc pod uwagę ten cel i zakres, można ją zaliczyć do dziedziny nauki, będącej poddziedziną sztucznej inteligencji, zajmującej się przetwarzaniem i rozpoznawaniem obrazów – w szczególności medycznych. Nauka ta rozwija się obecnie bardzo intensywnie, ale mimo iż opublikowano już tysiące tomów opisujących różne metody rozpoznawania i przetwarzania obrazów, w tym także obrazów medycznych, to jednak trudno jest znaleźć uniwersalne rozwiązania, które można by było zastosować w rozważanym tu zadaniu.

Obrazy p-CT prostaty nie są bowiem obrazami łatwymi do analizy. Brak na nich wyraźnych konturów umożliwiających prostą segmentację. Tekstura tych obrazów nie jest regularna, a obszary chore ujawniają się na nich dosyć płynnie i z różną intensywnością. Tym niemniej w pracy tej podjęto próbę wyodrębnienia takich cech, które pozwolą na odróżnienie obszaru chorego od zdrowego, a następnie zaplanowano badania (na tyle obszerne, na ile pozwoli dostępny materiał kliniczny) mające na celu ocenę stopnia użyteczności tych cech. Cel opracowywanej dysertacji można więc sformułować w postaci następującej tezy:

Jest możliwy do wskazania zestaw cech obrazów perfuzyjnej tomografii komputerowej prostaty, możliwych do wydobywania metodami komputerowej analizy obrazów, które są przydatne w diagnostyce raka stercza.

Aby wykazać powyższą tezę, w pracy dokonano szczegółowej analizy obrazów wejściowych pozyskanych (wraz z uwagami na temat ich zawartości) z Centrum Onkologii w Krakowie. Następnie opracowano szereg algorytmów oraz programów prowadzących do odnalezienia poszukiwanego zestawu cech. Rozważane cechy weryfikowano zarówno na obrazach o wysokim kontraście, jak i na tych słabo różnicujących przepływ krwi w obrębie gruczołu, oceniając ich efektywność w kontekście rozważanego zadania oraz powtarzalność procesu ich wyznaczania.

1.3. Przegląd zawartości rozprawy

Z motywacji i celów rozprawy, zbiorczo sformułowanych i przedyskutowanych w poprzednich dwóch podrozdziałach, wynika struktura i zawartość niniejszej dysertacji. W rozdziale drugim omówione zostaną pokrótce podstawowe metody obrazowej diagnostyki medycznej, takie jak rentgenografia, ultrasonografia, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa. Szczególną uwagę poświęcimy jednemu z rozwinięć klasycznej tomografii, czyli stosowanej w opisywanych tu badaniach metodzie perfuzji. W drugiej części tego rozdziału przyjrzymy się sposobom przetwarzania i interpretacji obrazów, stosowanym w komputerowych opracowaniach diagnostyki medycznej. Skoncentrujemy się tutaj zwłaszcza na metodach analizy tekstur, szczególnie istotnych dla tematu niniejszej rozprawy. Rozdział kończy krótki przegląd dotychczasowych osiągnięć w interpretacji obrazów perfuzji oparty na analizie literatury przedmiotu.

Rozdział trzeci zawiera podstawowe informacje dotyczące obiektu badań, to znaczy gruczołu krokowego, jego roli w ustroju i możliwych zaburzeniach jego struktury i funkcji. Wskazane zostanie podłoże zmian nowotworowych, czynniki ryzyka oraz możliwe typy wzrostu guza i związane z nimi aspekty jego identyfikacji. Omówiony zostanie również schemat diagnozy: cele, zalety, wady i zastosowania poszczególnych znanych metod. W końcowej części tego rozdziału przedstawimy sposób badania i możliwości zastosowania metody p-CT w diagnostyce raka prostaty.

W rozdziale czwartym szczegółowo omówiony zostanie materiał badawczy oraz metoda wyodrębnienia obrazu prostaty, wykorzystywanego do dalszej analizy. W tym samym rozdziale zawrzemy wstępne rozważania na temat interpretacji tych obrazów poparte obliczeniami na przykładzie obrazu p-CT prostaty dla wybranego pacjenta. Przedstawiony zostanie również problem wpływu krawędzi obrazu na uzyskiwane wyniki i możliwe sposoby jego rozwiązania.

Przestrzeń cech, w której będziemy poszukiwać właściwości najlepiej różnicujących obszar nowotworu, przedstawiona zostanie w rozdziale piątym. Opiszemy po kolei poszczególne czynności zmierzające do uzyskania potrzebnych w dalszej analizie cech, tj. metody wstępnego przetwarzania analizowanego obrazu oraz rodzaj i parametry macierzy determinującej charakteryzujące obraz współczynniki.

Rozdział szósty poświęcony zostanie poszukiwaniu globalnemu, a więc próbie określenia – na podstawie obrazu całej prostaty – czy badany pacjent ma raka, czy też jego dolegliwości mają inną naturę i pochodzenie.

W rozdziale siódmym zdefiniujemy konkretne regiony koncentracji uwagi (ROI), w których poszukiwać będziemy zmian nowotworowych. Rozdział ten będzie szczególnie ważny w kontekście wyżej sformułowanych celów pracy, ponieważ w tym właśnie rozdziale wprowadzimy szereg autorskich pomysłów, takich jak metoda doboru ROI czy miara anizotropii obrazu i zastosujemy je do rozważanego w rozprawie problemu. Omówione zostaną wykorzystane algorytmy wyznaczania i selekcji najbardziej różnicujących cech, przydatnych do ustalenia, czy w danym regionie mamy do czynienia ze zmianą nowotworową, czy też nie. Przedstawimy też i przeanalizujemy otrzymane empirycznie rezultaty.

Podsumowanie całej pracy znajdzie Czytelnik w rozdziale ósmym. Wskażemy w nim również zagadnienia, które nie zostały objęte rozważaniami w niniejszej dysertacji, tym niemniej mogą być istotne w dalszych badaniach nad metodą p-CT w kontekście raka prostaty. Być może te zasugerowane w rozdziale ósmym kierunki badawcze przyniosą jeszcze lepsze wyniki, niż te, które uzyskano w ramach opisanych tu badań, jednak wymagać to będzie bardzo dużego wysiłku badawczego.

Dysertację kończy spis literatury, wykazy tabel i ilustracji oraz dodatki:

- § Dodatek A zawiera wykaz obliczanych w pracy i używanych w badaniach współczynników macierzy współwystąpień.
- § W dodatku B przedstawiono tabelę opisującą występujący na przytaczanych w pracy obrazach pseudokolor ilustrujący wybrane parametry procesu perfuzji oraz jego transformację, przyjętą na potrzeby prowadzonych w pracy obliczeń.
- § Opis dołączonej do pracy płyty CD znajdzie Czytelnik w dodatku C, a częściową dokumentację oprogramowania stworzonego na potrzeby tej dysertacji (ograniczoną do aspektów istotnych w kontekście celu tej rozprawy) – w dodatku D.

Integralną część pracy stanowią również dodatki, zawarte na płycie CD, zawierające schemat wyodrębnienia prostaty (dodatek E), graficzną interpretację wyników wstępnych rozważań (dodatek F) i szczegółowego rozpoznania (dodatek G). Dodatki te, jak i szereg innych dostępnych na płycie materiałów (obrazy, kody źródłowe programów, wyniki obliczeń), nie były drukowane, ponieważ ich przedstawienie w formie papierowej bez mała podwoiłoby objętość rozprawy, a jednocześnie zawarte tam szczegółowe informacje nie są niezbędne do tego, aby śledzić główny wątek prowadzonego w pracy rozumowania.

2. Przetwarzanie i analiza obrazów medycznych

Rozważając zagadnienia, którymi zajmuje się dziedzina rozpoznawania obrazów (*pattern recognition*), nietrudno zauważyć, że występujące w polskiej nazwie tej dziedziny pojęcie *obraz* znacznie przekracza tradycyjne rozumienie tego słowa. Piszą o tym m.in. Tadeusiewicz i Flasiński [299]. Przykładem podlegającego rozpoznawaniu obrazu, który wykracza poza potoczne rozumienie tego określenia, może być często występujący w problemach rozpoznania sygnał mowy [297], czy znane z diagnostyki medycznej zapisy EKG serca [309] lub EEG fal mózgowych [265]. Jednak przedmiotem rozważań niniejszej dysertacji będą wyłącznie dyskretne (cyfrowe) dwuwymiarowe obrazy, rozumiane jako funkcje:

$$I : Z^2 \supset \{1, \dots, X\} \times \{1, \dots, Y\} \rightarrow \{1, \dots, N\} \subset Z, \quad (2.1)$$

gdzie: I – obraz; X – szerokość obrazu (w pikselach); Y – wysokość obrazu (w pikselach); N – liczba możliwych kolorów (poziomów szarości); Z – zbiór liczb całkowitych.

2.1. Techniki obrazowania w medycynie

Analiza obrazu w badaniach medycznych to już codzienna praktyka. Istnieje wiele dziedzin i procedur diagnostycznych, w których trzeba właściwie zinterpretować jakiś obraz – czy to jednowymiarowy zapis czynnościowy (wspomniane już rejestracje EKG, EEG, także EMG, KTG płodu, zapis ruchu gałki ocznej i inne [9]), czy zobrazowanie generowane przez odpowiednią aparaturę w przestrzeni dwu- (np. histopatologiczne preparaty mikroskopowe), trój- (przestrzenna rekonstrukcja obrazu CT) lub nawet czterowymiarowej (ultrasonograficzna wizualizacja płodu, gdzie uwzględniany jest także czas).

Poniżej przedstawiono zaledwie kilka spośród mnóstwa technik wykorzystujących analizę obrazu. Wybór nie jest przypadkowy – opisane tu metody pojawią się ponownie w rozdziale trzecim w kontekście diagnostyki raka prostaty. Wprowadzony podział na obrazowanie statyczne i funkcjonalne ma na celu uzmysłowić Czytelnikowi szeroką gamę możliwości prezentowanych metod, dzięki którym można poznać zarówno anatomiczne szczegóły budowy badanego narządu, jak i ocenić jego funkcjonowanie. Pamiętać należy jednak, że metody obrazowania funkcjonalnego są jedynie pewną modyfikacją bądź

uzupełnieniem tych samych badań, w wyniku których powstają obrazy statyczne. Często podczas jednego badania uzyskiwane są obrazy jednego i drugiego typu, dzięki czemu lekarz otrzymuje bardziej kompletną informację. Ten pełniejszy ogląd sytuacji może znacząco usprawnić proces diagnostyczny.

2.1.1. Metody statyczne

Do najważniejszych statycznych metod obrazowania należą: rentgenografia (*RTG*), tomografia (*CT*), rezonans magnetyczny (*MRI*) i – najbezpieczniejsza z nich – ultrasonografia (*USG*). Coraz częstsze zastosowanie znajdują także zobrazowania termograficzne [213], które jednak nie mają aplikacji w diagnostyce prostaty, dlatego pominiemy je w dalszych rozważaniach.

2.1.1.1. Tomografia komputerowa

Diagnostyka radiologiczna mogła się rozwinąć dzięki odkryciu przez Roentgena w 1895 roku promieni X. Od tego czasu wciąż udoskonalane metody rentgenodiagnostyki zajmują poczesne miejsce w wykrywaniu różnego rodzaju urazów i schorzeń.

Źródłem promieniowania w badaniu RTG jest lampa rentgenowska. Wysokie napięcie (rzędu 100kV) przyłożone do znajdującej się w jej wnętrzu katody wywołuje różnicę potencjałów i ruch elektronów w kierunku anody (często nazywanej także antykatodą). Wytworzone w wyniku oddziaływania elektronów z siecią krystaliczną anody promieniowanie opuszcza lampę. Promienie X przechodzą przez badany obiekt (w rozważanym przypadku – ciało pacjenta) i, zanim dotrą do znajdującego się za nim detektora, oddziałują z materią ciała, ulegając częściowemu pochłonięciu i rozproszeniu. Ponieważ poszczególne tkanki cechują się różną zdolnością pochłaniania, promieniowanie rejestrowane przez detektor nie jest jednorodne, lecz ma zmienną intensywność w zależności od tego, jakie struktury leżały wewnątrz ciała na drodze biegnących promieni, dzięki czemu możliwe jest utworzenie obrazów uwidaczniających rozmiary i kształty tych struktur. Zjawiska fizyczne (tworzenie par, zjawisko Comptona, efekt fotoelektryczny) odpowiedzialne za ten stan rzeczy, a także szczegóły dotyczące działania aparatury oraz informacje na temat ułożenia ciała i sposobu przeprowadzenia badania dla różnych narządów przedstawia praca [239].

Niedoskonałością badania RTG są nakładające się na siebie cienie poszczególnych tkanek, co utrudnia, niekiedy wręcz uniemożliwia, obserwację wybranego narządu. Rozwiązaniem tego problemu okazały się metody tomograficzne. Ideą tomografii jest wielokrotne wykonywanie badania RTG tego samego narządu pod różnymi kątami. Na podstawie tak uzyskanych danych można pośrednio wnioskować o budowie badanego organu. Obecnie tomografia konwencjonalna ma niewielkie znaczenie, chociaż ze względu na większą niż w przypadku tomografii komputerowej dostępność, wykorzystuje się ją czasem do diagnostyki płuc, nerek, krtani czy układu kostnego [239].

Rewolucją okazało się wprowadzenie do diagnostyki metod tomografii komputerowej (CT^6). Jej idea jest identyczna jak w klasycznej tomografii, jednak zaprzęgnięcie technologii informatycznych do rejestracji wyników oraz do rekonstrukcji i analizy obrazów umożliwiło ich dokładniejszy i szybszy opis.



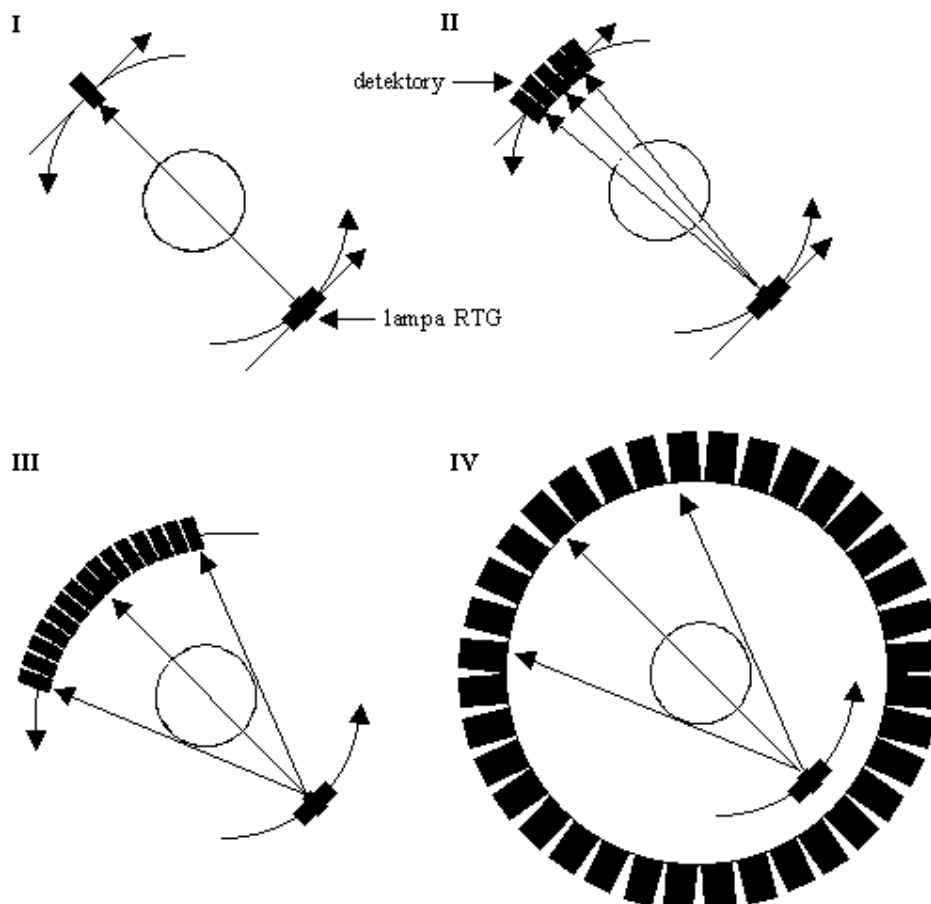
Rysunek 1. Godfrey N. Hounsfield wraz ze swoim dziełem – tomografem.⁷

Twórcami tomografii komputerowej byli A. Cormack i G.Hounsfield. W 1971 roku wykonano pierwsze badanie na prototypowym tomografie EMI (rys.1) [118]. Od tego czasu technika obrazowania CT dynamicznie się rozwija. W pierwszych tomografach wiązka promieni była równoległa, lampa rentgenowska i detektor oprócz ruchu obrotowego, wykonywały na każdym etapie ruch posuwisty, aby objąć zasięgiem całą badaną tkankę. W kolejnych generacjach tomografów używano już wiązki wachlarzowej, która zredukowała (skanery II generacji) a z czasem wyeliminowała (skanery III i IV generacji) konieczność ruchu posuwistego. W skanerach IV generacji porusza się już tylko lampa. Liczba detektorów

⁶ W polskojęzycznej literaturze często spotykany jest skrót *TK* lub też *RTK* (rentgenowska tomografia komputerowa).

⁷ <http://www.catscanman.net/blog/2007/03/radiology-flashback-20> (wrzesień 2008)

stała się tak duża, że możliwe było umieszczenie ich na całym obwodzie tomografu [261] (rys.2). Kolejnym etapem było zastosowanie tomografów spiralnych umożliwiających ciągłe badanie nie tylko jednego przekroju, ale całego wybranego fragmentu ciała. Powstały w końcu tomografy wielorzędowe, skanujące jednocześnie wiele warstw ciała pacjenta⁸. Znaczne skrócenie czasu badania nie tylko ma wpływ na ograniczenie dawki promieniowania, ale też umożliwia precyzyjne skanowanie ruchomych struktur, np. pracującego serca [80].



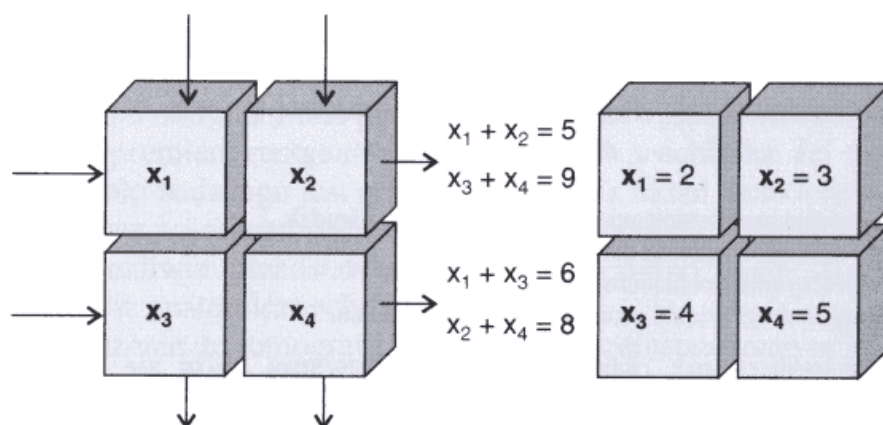
Rysunek 2. Rozwój techniki tomograficznej. Kolejno schemat tomografów I, II, III i IV generacji. Opis w tekście.⁹

Obrazowanie tomograficzne należy do metod obrazowania pośredniego. Zarejestrowane podczas pojedynczego skanu sygnały są przechowywane w pamięci komputera, a następnie na ich podstawie rekonstruowane są obrazy przekrojów ciała pacjenta, powstające poprzez

⁸ Obecnie na rynku dostępne są tomografy 64-rzędowe umożliwiające jednoczesny skan tkanki o szerokości do 40mm, w czasie krótszym niż 1s. Producenci zapowiadają rychłe pojawienie się tomografów 256-rzędowych [203].

⁹ <http://www.ws.aplus.pl/tomografia/tomo/rozwoj.html> (wrzesień 2008)

rozwiązanie równań pochłaniania promieniowania przy pomocy odpowiednich algorytmów. Ideę mechanizmu rekonstrukcji na bardzo uproszczonym przykładzie przedstawia rysunek 3. Nadmienić należy, że pokazany schemat jest najprostszym, ale jednocześnie kosztownym obliczeniowo i dającym niezbyt dokładne wyniki algorytmem. Współczesne tomografy używają bardziej wyrafinowanych metod, których założenia teoretyczne zostały szczegółowo opisane w pracy Cierniaka [49] oraz np. w pracach [261,283]. Ciekawe porównanie działania różnych metod dla testowego obrazu krzyża przedstawiają również autorzy książki [123].



Rysunek 3. Uproszczona zasada rekonstrukcji obrazu CT. Po lewej schemat przepływu wiązki promieni przez badany obiekt. Na podstawie sygnałów odebranych przez detektory można skonstruować odpowiednie równania, których rozwiązanie pozwoli wskazać jasności poszczególnych punktów.¹⁰

Specyficzną odmianą badania CT jest cyfrowa angiografia subtrakcyjna (DSA). Uwidocznienie przebiegu naczyń krwionośnych możliwe jest w niej dzięki zastosowaniu środka cieniującego¹¹. Dla zwiększenia czytelności, od obrazu wynikowego odejmuje się obraz wykonany w tym samym przekroju na chwilę przed podaniem kontrastu. [228]

2.1.1.2. Rezonans magnetyczny

W badaniu MRI źródłem informacji jest sygnał magnetycznego rezonansu jądrowego, otrzymany dzięki umieszczeniu badanego obiektu w zewnętrznym, silnym, jednorodnym polu magnetycznym B_0 , i naświetleniu go falą elektromagnetyczną o częstotliwości ω odpowiadającej częstotliwości precesji Larmora obserwowanych jąder, która dana jest wzorem:

¹⁰ Źródło: [239], str 410.

¹¹ Podany pacjentowi środek kontrastowy w literaturze często nazywa się *bolusem*.

$$\omega = \gamma B_0, \quad (2.2)$$

gdzie γ – współczynnik giromagnetyczny.

Jeśli dodatkowo na pole B_0 o kierunku osi z , zostanie nałożony liniowy gradient pola $G=(G_x, G_y, G_z)$, to rozkład, niejednorodnego teraz, wypadkowego pola magnetycznego będzie opisany równaniem:

$$B_z(x, y, z) = B_0 + G_x x + G_y y + G_z z \quad (2.3)$$

Obecność gradientu G różnicuje zatem częstość rezonansu jąder poszczególnych wokseli¹², dzięki czemu, zmieniając odpowiednio częstość fali nasświetlającej obiekt, można uzyskać sygnały pochodzące od ściśle określonych jego fragmentów.

Umieszczenie badanej tkanki w polu magnetycznym B_0 powoduje powstanie wektora magnetyzacji M , który jest wypadkową momentów magnetycznych m jąder atomów wodoru, wchodzących w skład badanych tkanek. Dzieje się tak, ponieważ wektory m , które w stanie spoczynku zorientowane są w sposób losowy, w polu B_0 porządkują się równolegle i antyrównolegle w stosunku do pola, z niewielką przewagą tych pierwszych.

Wektor magnetyzacji można rozłożyć na sumę dwóch składowych, poprzecznej $M_\perp$ i podłużnej M_z :

$$M = M_\perp + M_z \quad (2.4)$$

W chwili początkowej (przed wzbudzeniem rezonansowym) $M_\perp = 0$, co wynika z faktu, że składowe poprzeczne momentów magnetycznych poszczególnych jąder są skierowane losowo i w związku z tym znoszą się. Z kolei, w momencie zaraz po wzbudzeniu, $M_z = 0$ i wektor magnetyzacji leży na płaszczyźnie poprzecznej.

Po wyłączeniu impulsu odpowiedzialnego za powstanie rezonansu, następuje zjawisko nazywane relaksacją, składające się z dwóch niezależnych od siebie procesów:

- § odtworzenie składowej podłużnej M_z magnetyzacji (co wynika ze stałej obecności zewnętrznego pola magnetycznego B_0);
- § wygaśnięcie do zera składowej poprzecznej $M_\perp$.

Obydwa wyżej wspomniane procesy odbywają się w różnych skalach czasowych, charakteryzowanych odpowiednio stałymi T_1 (czas relaksacji podłużnej¹³) i T_2 (czas relaksacji poprzecznej¹⁴)¹⁵. Czasy T_1 i T_2 są wartościami stałymi, różnymi dla różnych tkanek. Na

¹² Woksel jest przestrzennym odpowiednikiem piksela – opisuje element objętości w zdyskretyzowanej przestrzeni.

¹³ Nazywany też czasem relaksacji spinowo-sieciowej.

¹⁴ Inna nazwa: czas relaksacji spinowo-spinowej.

¹⁵ Ponieważ proces relaksacji jest procesem nieskończonym, określonym zależnością wykładniczą, parametry T_1 i T_2 definiowane są jako: T_1 – czas potrzebny na to, aby M_z osiągnęło ok. 63% (e^{-1}) swojej początkowej wartości

przykład płyny ustrojowe charakteryzują się niskimi wartościami T_1 i wysokimi wartościami czasu T_2 , w przeciwieństwie do tkanki tłuszczowej czy białek.

Wyróżnia się trzy sposoby kontrastowania tkanek w obrazach MRI: obrazy T_1 -zależne (przewaga składowej T_1 – istotna jest międzykankowa różnica szybkości, z jaką w danej tkance odtwarza się składowa podłużna magnetyzacji M_z), obrazy T_2 -zależne (wykorzystywana jest różnica szybkości, z jaką zanika składowa poprzeczna magnetyzacji w różnych typach tkanek) oraz obrazy PD-zależne¹⁶ (jasność punktów obrazu zależy głównie od stężenia atomów wodoru).

W przeciwieństwie do metod CT, rezonans magnetyczny doskonale nadaje się do obrazowania tkanek miękkich. Badanie MRI jest badaniem bezpiecznym, istnieje jednak grupa pacjentów, których nie można w ten sposób diagnozować (osoby z metalowymi implantami, protezami, nadmiernie otyłe oraz cierpiące na klaustrofobię). Niestety, jest to również badanie bardzo kosztowne¹⁷, co zdecydowanie ogranicza jego dostępność¹⁸.

Podstawy fizyczne metody MRI, czasy relaksacji, teoria i zastosowanie poszczególnych sekwencji gradientów zostały szeroko opisane w literaturze. W poszczególnych opracowaniach, np. [19,112,117,123,239,295,310], można znaleźć szereg informacji i przykładów uzupełniających powyższą krótką charakterystykę.

2.1.1.3. Ultrasonografia

Diagnostyka USG opiera się na wysyłaniu i rejestracji fal ultradźwiękowych, które wysłane do wnętrza organizmu odbijają się od badanych tkanek, a dokładniej – od granic obszarów charakteryzujących się różną szybkością propagacji fal ultradźwiękowych. Wykorzystanie zjawiska odbicia fali na granicy ośrodków o różnych gęstościach umożliwia ocenę wielkości, kształtu i struktury narządów wewnętrznych. Sonda ultrasonografu jednocześnie emituje i odbiera ultradźwięk, który zostaje przetworzony przez układ elektroniczny, a powstały obraz uwidaczniany jest na ekranie monitora.

(tj. sprzed wzbudzenia), natomiast T_2 jako czas, po którym ok 63% (e^{-1}) magnetyzacji poprzecznej $M_{\perp}$ po wzbudzeniu ulega zanikowi.

¹⁶ PD = *proton density* (gęstość protonów)

¹⁷ Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Magnetic_resonance_imaging#Economics_of_MRI, wrzesień 2008) podaje, że sam zakup aparatury i przygotowanie potrzebnych pomieszczeń to wydatek przekraczający często 2 mln USD. Wysokie koszty późniejszej obsługi aparatu wiążą się przede wszystkim z koniecznością utrzymania nadprzewodnictwa (ciekły hel). Wg [5] średni koszt pojedynczego badania w wycenie NFZ wynosi (dane na rok 2006) 568,10zł.

¹⁸ W całym województwie małopolskim znajdują się obecnie (wrzesień 2008) tylko cztery wysokopolewe tomografy MR (<http://www.radiologia-malopolska.org/wyposazenie/mr.htm>).

Ze względu na całkowite odbicie fali ultradźwiękowej na granicy tkanki miękkiej z kością i powietrzem, nie jest możliwa ocena kości, miększu płucnego i narządów przesłoniętych przez gaz w jelitach. Możliwa jest natomiast ocena zarysów kości. Ważny dla jakości badania USG jest dobry kontakt głowicy z diagnozowanym narządem, dlatego w trakcie badania na skórze pacjenta rozprowadza się specjalny żel. Eliminuje on pęcherzyki powietrza, które mogą zaburzać obraz, zwiększa przenikanie ultradźwięków oraz ułatwia prowadzenie głowicy po skórze pacjenta. [214]

Niektóre aparaty wykorzystują efekt Dopplera [123] w celu zdiagnozowania przepływu krwi w naczyniach. Aparat USG rejestruje zmiany częstotliwości fali odbitej od płynącej wewnątrz naczyń krwi i uwidacznia ją na monitorze za pomocą różnych barw (Doppler kolorowy) [196]. Obrazowanie z opcją Dopplera mocy, pozbawia nas informacji o kierunku i prędkości przepływu krwi, pozwala jednak uzyskać silniejszy i bardziej wyrazisty sygnał [64]. Inne rozwinięcie tradycyjnej ultrasonografii mogą stanowić metody perfuzyjne (badanie kontrastowane mikropęcherzykami) [325] czy ultrasonograficzna tomografia komputerowa [8].

Podstawy fizyczne diagnostyki USG i budowa urządzeń pomiarowych zostały opisane np. w [141], natomiast informacje praktyczne na temat obrazowania poszczególnych narządów, opatrzone licznymi ilustracjami, zawierają np. prace [64,225], a w odniesieniu do gruczołu krokowego godna uwagi jest pozycja [288].

2.1.2. Obrazowanie funkcjonalne

W tradycyjnym obrazowaniu jesteśmy w stanie uzyskać szczegóły budowy anatomicznej poszczególnych narządów (nieraz bardzo dokładne). Wiele zmian chorobowych wiąże się jednak nie ze zmianą wyglądu badanego organu, ale przede wszystkim ze zmienioną funkcją czy poziomem aktywności. Te zmiany staramy się uchwycić wykonując badania opisane w kolejnych punktach.

2.1.2.1. Medycyna nuklearna

W badaniach pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) i tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) źródłem promieniowania jest podany pacjentowi radiofarmaceutyk, czyli znakowane izotopowo cząsteczki o krótkim czasie półtrwania, których właściwością jest gromadzenie się w określonych tkankach czy narządach.

W badaniu PET radioizotop ulega rozpadowi β^+ , emitując pozyton. Pozyton ten, oddziałując z materią, traci stopniowo swoją energię, by w końcu podczas zderzenia z elektronem ulec anihilacji, emitując dwa kwanty γ . Fotony te, poruszając się z jednakową prędkością w przeciwnych kierunkach, opuszczają badany obiekt i zostają zarejestrowane przez znajdujący się wokół niego pierścień detektorów gamma. Zliczane są tylko te fotony, które pojawiły się niemal jednocześnie w naprzeciwległych detektorach. [123]

Radiofarmaceutyki stosowane w PET mogą opierać się na różnych izotopach [123]. W polskich warunkach zazwyczaj stosuje się znakowaną fluorem ^{18}F glukozę (FDG), która gromadzi się w obszarach o podwyższonym metabolizmie (np. tkanki rakowe). Związek ten jednak, choć dobry do wykrywania przerzutów, daje stosunkowo niską wykrywalność pierwotnych zmian rakowych [181]. Zastosowane w stosunku do raka prostaty testy z wykorzystaniem węgla ^{11}C są bardziej obiecujące [336]. PET wykonuje się zazwyczaj w połączeniu z CT, uzyskując jednocześnie dane anatomiczne i funkcjonalne.

Badanie PET jest słabo dostępne¹⁹, ze względu na konieczność umieszczenia w pobliżu aparatury cyklotronu wytwarzającego odpowiednie izotopy²⁰.

W scyntygrafii SPECT wyznaczany jest rozkład aktywności izotopu γ -promieniotwórczego, zazwyczaj ^{99}Tc lub ^{133}Xe . Badanie to, w przeciwieństwie do PET, nie jest zbyt dokładne (rozdzielczość przestrzenna rzędu kilku cm, czasowa – ok. jednej minuty), tym niemniej jest od niego bardziej uniwersalne i kilkakrotnie tańsze [270]. Zagadnienia związane z kwantyfikacją i wizualizacją wyników badania przedstawia np. praca [258].

Podobnie jak w przypadku PET, również badania scyntygraficzne można łączyć z klasyczną tomografią [33]. Użycie ^{133}Xe w roli środka kontrastowego podczas badania CT (Xe-CT) pozwala zmierzyć perfuzję, np. mózgu [133]

2.1.2.2. Dyfuzja

Obrazowanie dyfuzyjne rezonansu magnetycznego (DWI) przedstawia ruch cząsteczek (dyfuzję) wody. Określenie ruchu molekuł możliwe jest poprzez przyłożenie

¹⁹ Przez długi czas jedynym w Polsce ośrodkiem wykonującym badania PET był Zakład Medycyny Nuklearnej w Bydgoszczy. Obecnie (wrzesień 2008) w kraju jest sześć tego typu ośrodków (http://pl.wikipedia.org/wiki/Pozytonowa_emisyjna_tomografia_komputerowa).

²⁰ Istnieją wprawdzie oddziały bez cyklotronu, wyposażone jedynie w aparaturę badawczą, jednak konieczność zakupu w innych ośrodkach i szybkiego transportu (drogą lotniczą) radiofarmaceutyków, zwiększa koszty badania oraz ogranicza możliwości wykorzystania skanera PET. Z ośrodków zewnętrznych można sprowadzać jedynie izotopy charakteryzujące się stosunkowo długim czasem półtrwania. Do takich należy fluor ^{18}F , a i w tym przypadku czas od produkcji izotopu do dostarczenia radiofarmaceutyku pacjentowi nie może przekroczyć kilkudziesięciu minut.

bardzo silnego gradientu pola magnetycznego o długim czasie trwania, a następnie kolejnego – wyrównującego. Cząstki mające możliwość swobodnego poruszania się nie zostaną poddane działaniu tego drugiego gradientu, gdyż na skutek dyfuzji w momencie jego przyłożenia będą się znajdowały daleko od pierwotnej lokalizacji. Pozwala to uwidocznć obszary, w których możliwość swobodnego poruszania się cząstek została ograniczona [151]. Do wykonania DWI konieczne jest zastosowanie ultraszybkich technik echa gradientowego EPI [234]. Ostatecznym wynikiem badania jest mapa współczynnika dyfuzji (ADC). [303]

2.1.2.3. Perfuzja

Perfuzją nazywamy badanie czynnościowe krążenia krwi. Jego celem jest ilościowa bądź porównawcza ocena parametrów przepływu krwi przez badaną tkankę. Metody perfuzyjne opracowano w celu rozpoznawania problemów związanych ze zmniejszeniem bądź zanikiem przepływu krwi (udar niedokrwieny), znalazły one też zastosowanie w onkologii, gdzie przydatne stają się w wykrywaniu obszarów wzmożonej angiogenezy (co silnie wiąże się z rozwojem raka – por. rozdz. 3.2.4) [193], stając się przydatnym narzędziem w diagnostyce i monitorowaniu terapii nowotworów.

Obrazowanie perfuzyjne jest stosunkowo nową i jeszcze mało znaną metodą. Problemy stwarza brak standaryzacji poszczególnych procedur (choć pojawiły się już takie próby [238]) oraz niejednoznaczne nazewnictwo (zwłaszcza we wczesnej literaturze, gdzie obecne słowo „perfuzja” było rzadko używane)²¹ [166].

Pierwotnie perfuzja stosowana była przede wszystkim w obrazowaniu MRI [131,303]. Przyczyną późniejszego wprowadzenia do diagnostyki klinicznej perfuzji CT był brak odpowiedniego oprogramowania [106]. Badania perfuzyjne można prowadzić także w metodach PET [62], SPECT [127], Xe-CT [133] i innych [158], jednak ze względu na kosztowną aparaturę, niską dokładność lub trudności w ewaluacji wyników, ich zastosowanie jest bardzo ograniczone [327]. Ciekawą propozycją jest również ocena perfuzji metodą angiografii [20] czy echokardiografii [200].

²¹ W odniesieniu do perfuzji CT i MRI, obok stosowanych w niniejszej rozprawie skrótów p-CT / pMRI (*perfusion CT/MRI*), częste w literaturze są również: CTP / MRP (od *CT/MR perfusion imaging*); PWCT/PWMR (*perfusion weighted*); HI (*hemodynamics imaging*); DCECT / DCEMR (*dynamic contrast-enhanced CT/MR imaging*); dla perfuzji MRI częste jest również określenie PWI (*perfusion weighted imaging*) w odróżnieniu od DWI (*diffusion weighted*). W polskiej literaturze spotkać można się również z akronimem DTK (dynamiczna tomografia komputerowa).

Obecnie badacze coraz chętniej kierują się w stronę metody p-CT. Wynika to z faktu, że badanie pMRI jest znacznie droższe i mniej dostępne, ponadto jest metodą półilościową, a u części chorych istnieją przeciwwskazania do jego wykonania. [69]

Ograniczeniem techniki p-CT jest jej wąski zakres, który obejmuje stosunkowo ograniczony obszar badania. W zależności od klasy tomografu, jest to zazwyczaj obszar od 10 do 40 mm. Jednak dynamiczny rozwój tej technologii wskazuje, że wkrótce będzie można badać metodą p-CT w całości nawet takie organy jak mózg, wątroba, nerki czy serce. [13]

Innym minusem p-CT jest narażenie pacjenta na promieniowanie. Jednak całkowita dawka pochłonięta niewiele tylko przewyższa stosowaną w tradycyjnej tomografii [114]. Pewne zagrożenie niesie za sobą także stosowanie środków cieniujących [201,306], dlatego zazwyczaj stosuje się droższe, ale też bezpieczniejsze środki niejonowe [239, 305].

Perfuzja CT znalazła zastosowanie przede wszystkim w diagnozie udaru niedokrwienno-mózgu [106,114,257], gdzie przyczynia się do bardziej precyzyjnego i znacznie wcześniejszego określenia zmian w obrębie mózgowia, co ma krytyczne znaczenie w planowaniu terapii. Przydatność metody p-CT badano również w odniesieniu do innych narządów, np. w diagnostyce glejaków mózgu [69], raka głowy i szyi [94], wątroby [68], śledziony i węzłów chłonnych [82], trzustki i nerek [17], płuc [342], odbytu [263], czy w badaniu przepływu krwi w sercu [329]. Pojawiły się również nieliczne doniesienia dotyczące p-CT prostaty – te, ze względu na szczególne znaczenie dla dyskutowanego w tej pracy problemu, zostaną dokładniej omówione w oddzielnym rozdziale (3.4.1).

W większości prac dotyczących perfuzji w zastosowaniach onkologicznych naukowcy skupiają się na wykrywaniu guzów pierwotnych, przerzutów, rozróżnianiu nowotworów łagodnych od złośliwych oraz na ocenie reakcji na terapię.

Badanie p-CT może być także wykorzystywane równolegle z innymi obrazowaniami, dając często informacje komplementarne. Przykładowo badanie PET/CT daje informacje o metabolizmie raka, podczas gdy perfuzja wskazuje obszary angiogenezy. Te uzupełniające się informacje przydatne są podczas oceny skuteczności terapii nowotworów. [190]

Rozważania na temat algorytmów kwantyfikacji, wizualizacji i klasyfikacji wyników badania znajdzie Czytelnik w rozdziale 2.4., natomiast omówienie znaczenia wyznaczanych przez badanie p-CT parametrów przedstawimy w rozdziale 3.4.2., gdzie koncentrować będziemy się już na szczególnie istotnym w niniejszej pracy narządzie – na prostacie.

2.2. *Wprowadzenie do problematyki rozpoznawania obrazów*

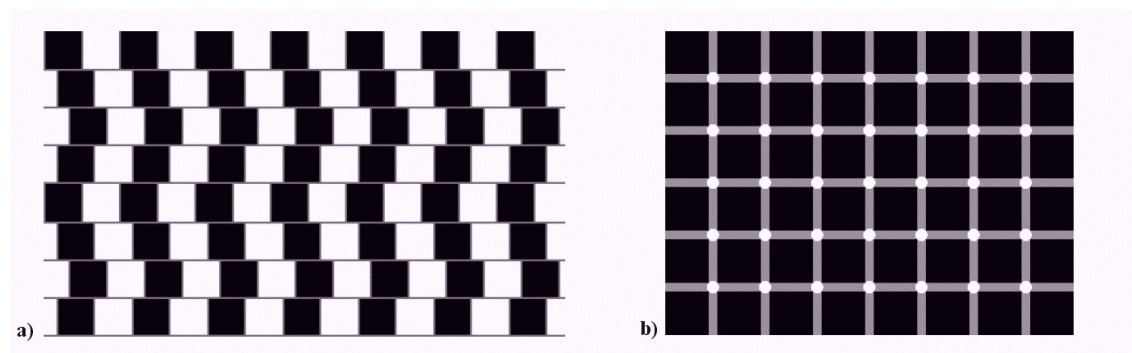
W większości zastosowań praktycznych analiza obrazu medycznego opiera się na wiedzy, doświadczeniu i bystrości wzroku lekarza. Liczne aplikacje komputerowe, bez których przecież współczesna diagnostyka obrazowa nie potrafiłaby się obyć, mają przede wszystkim na celu przedstawienie wyników badania w odpowiedniej postaci graficznej – łatwej do zrozumienia i interpretacji. Istnieją, owszem, programy, które w mniejszym lub większym stopniu automatyzują ten proces [217,301,302]. Jednak ostateczna decyzja o diagnozie i podejmowanym leczeniu zazwyczaj należy do lekarza.



Rysunek 4. Co przedstawia rysunek? Mimikę twarzy czy zdjęcie MRI prostaty?²²

Decyzja ta z natury swej jest subiektywna. Zdarza się czasem, że nawet ten sam lekarz, oglądając ten sam obraz (przedstawiony mu z pewnym odstępem czasu pomiędzy kolejnymi prezentacjami), stawia odmienne diagnozy [23]. Analizując proces postrzegania, Donner [65] twierdzi wręcz, że widzimy nie to co przedstawia obraz, ale to, co chcemy na nim zobaczyć. Postrzeganie człowieka uzależnione jest od jego doświadczenia, wcześniej widzianych podobnych obrazów, a także od kontekstu, w jakim dany obraz jest oglądany (rys.4). Wpływ na to, co widzimy, mają również fizyczne właściwości wzroku (rys.5) [255]. Od dawna wiadomo np., że wrażenie jasności odbierane przez oko nie zależy liniowo od jej zmian, ale jest proporcjonalne do logarytmu luminacji [125], a wrażliwość na kontrast zależna jest m.in. od jego częstotliwości przestrzennej [243].

²² Obraz zaczerpnięty z pracy [340], str. 485.



Rysunek 5. Przykłady złudzeń wzrokowych. a) Czy poziome linie są równoległe? b) Policz czarne kropki.²³

Inaczej jest z widzeniem komputerowym. Niezależność i deterministyczność decyzji podejmowanych przez użyte oprogramowanie sprawia, że chociażby z tego względu warto opracowywać systemy wspomagające diagnozę lekarza. Innym ważnym celem angażowania metod automatycznego rozpoznawania obrazów do problemów medycznych jest usprawnienie (ograniczenie kosztów i skrócenie czasu) diagnozy.

2.2.1. Zadanie rozpoznania

Celem analizy obrazu medycznego jest wydobywanie z niego takiej informacji, która byłaby użyteczna dla lekarza. Zazwyczaj więc jest to próba odpowiedzi na pytanie: Czy na podstawie obrazu można powiedzieć, co dolega pacjentowi? Czy można wskazać obszar objęty niekorzystnymi zmianami? Jak duża jest skala tych zmian?

Omawiając zagadnienie rozpoznania, bazować będziemy przede wszystkim na pracy [299]. Ciekawy sposób przedstawienia problemu, ze szczególnym uwzględnieniem obrazów medycznych, można znaleźć też w niedawno wydanej książce [295].

Zgodnie z definicją Tadeusiewicza i Flasińskiego [299], zadanie rozpoznania polega na konstrukcji algorytmu znajdującego funkcję $\hat{A}: D \rightarrow J \cup \{j_0\}$ taką, żeby miara $Q(A, \hat{A})$ była minimalna, przy czym:

$$D = \bigcup_{j \in J} D^j, \quad (2.5)$$

$$A: D \rightarrow J: \forall d \in D [A(d) = j \Leftrightarrow d \in D^j], \quad (2.6)$$

²³ <http://www.opticalillusion.com/> (wrzesień 2008)

gdzie: D – zbiór obiektów do rozpoznania; D^j – obiekty należące (w rzeczywistości) do j -tej klasy; J – zbiór indeksów klas; $\{j_0\}$ – odpowiedź „nie wiem”; Q – miara oceniająca jakość rozpoznania; A – poprawne rozpoznanie.

W rzeczywistości algorytm znajdujący funkcję A może w ogóle nie istnieć albo może charakteryzować się zbyt wysoką złożonością, dlatego szukamy możliwie bliskiej jej funkcji $\hat{A}$. Przed przystąpieniem do rozpoznania znamy zbiór D oraz indeksy klas J . Nie wiemy jednak, jak kształtują się zbiory D^j .

Funkcja $\hat{A}$ jest złożeniem trzech innych funkcji – kolejnych etapów procesu rozpoznania:

$$\hat{A} = F \cdot C \cdot B, \quad (2.7)$$

gdzie: $B : D \rightarrow X$ – recepcja (X – przestrzeń cech); $C : X \rightarrow R^L$ – obliczanie funkcji przynależności (L – liczba klas); $F : R^L \rightarrow J \cup \{j_0\}$ – podejmowanie decyzji.

W niniejszej pracy skoncentrujemy się przede wszystkim na konstrukcji funkcji B i zbioru X (rozdziały 5-7), co nie oznacza, że pominiemy pozostałe etapy rozpoznania. Potraktowane zostaną one jedynie mniej szczegółowo. Mimo takiego zawężenia koncentracji uwagi, praca jest obszerna, a jej opracowanie było czasochłonne. Warte jednak poniesionego wysiłku, bowiem dobór optymalnych cech, stanowiący początek całego procesu, jest bardzo ważnym i niełatwym zadaniem, determinującym skuteczność wszystkich kolejnych etapów rozpoznania.

2.2.2. Wstępne przetwarzanie

Ideą wstępnego przetwarzania jest takie przekształcenie obrazu źródłowego, aby ułatwić jego analizę i interpretację. Chcemy więc pozbyć się z niego zbędnych informacji (szumu, artefaktów), uwypuklając jednocześnie te najważniejsze. W oparciu o różne podejścia opracowano bardzo wiele algorytmów przetwarzania, wśród których możemy wyróżnić np. metody punktowe, konwolucyjne, opierające się na transformacji czy przekształcenia morfologiczne. Poniższy opis nie stanowi przeglądu wszystkich znanych metod, a jedynie krótkie wprowadzenie do zagadnienia. Szersze omówienie metod przetwarzania znajdzie czytelnik m.in. w pracach [90,226,236,330]. Przedstawiony poniżej schemat klasyfikacji przytoczono za Tadeusiewiczem i Korohodą [300].

Mówiąc o algorytmach wstępnego przetwarzania, należy zwrócić uwagę na brak uniwersalnej recepty, mówiącej, dla jakich problemów należy stosować poszczególne

metody. Owszem, są ogólne przesłanki wskazujące potencjalne rozwiązania (np. w obrazach o słabym kontraście należałoby go zwiększyć), jednak w dużej mierze badacz skazany jest na swoją intuicję i działanie metodą prób i błędów.

2.2.2.1. Klasyfikacja metod przetwarzania

Przedstawiony w pracy [300] podział metod komputerowego przetwarzania obrazów wyróżnia przekształcenia: geometryczne, punktowe, kontekstowe, widmowe oraz morfologiczne.

Przekształcenia geometryczne, takie jak np. przesunięcia, obroty czy odbicia, wykorzystywane są przede wszystkim do korekcji błędów geometrii obrazu. Z kolei w przekształceniach punktowych modyfikacje poszczególnych pikseli obrazu nie mają wpływu na ich relacje przestrzenne, nie zależą też bezpośrednio od intensywności sąsiednich punktów. Do przekształceń tych zaliczamy operacje poprawiające jasność czy kontrast obrazu, wyrównywanie histogramu, binaryzację, przekształcenie LUT. Znajdą się tu również operacje arytmetyczne na obrazach.

Przekształcenia kontekstowe obejmują różnego rodzaju filtry mające na celu wygładzenie obrazu i usunięcie szumu (filtry dolnoprzepustowe) lub – przeciwnie – jego wyostrenie i wydobywanie krawędzi (filtry górnoprzepustowe). Filtracja wykonywana jest zazwyczaj na zasadzie konwolucji macierzy filtra K^2 z poszczególnymi fragmentami obrazu:

$$I'(x, y) = \sum_{i,j \in K} I(x+i, y+j)w(i, j), \quad (2.8)$$

gdzie: I – obraz wyjściowy; I' – obraz po przekształceniu, $w: K^2 \rightarrow \mathbb{R}$ – funkcja filtra; wartości i, j wskazują położenie poszczególnych punktów macierzy względem rozważanego punktu obrazu (dla macierzy 3×3 $K=\{-1, 0, 1\}$). Filtr zazwyczaj przedstawiany jest w postaci maski liczb całkowitych (rys.6). Podczas przekształcenia należy jednak pamiętać o normalizacji wyników transformacji, aby nie wykroczyć poza dopuszczalny zakres wartości pikseli obrazu [300].

a)

1	1	1
1	1	1
1	1	1

b)

0	0	0
-1	0	0
0	1	0

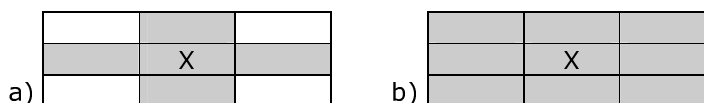
c)

0	-1	0
-1	4	-1
0	-1	0

Rysunek 6. Przykładowe macierze 3×3 : a) filtr uśredniający; b) gradient Robertsa; c) laplasjan.

Maska obejmuje z reguły najbliższe sąsiedztwo rozważanego piksela. Większe matryce powodują znaczny wzrost kosztu obliczeniowego przekształcenia i z tego względu rzadko są stosowane.

Istotną rolę w poprawianiu jakości obrazu odgrywają też filtry medianowe, gdzie dany punkt obrazu zastępowany jest wartością środkową (medianą)²⁴ wyznaczaną na podstawie tego punktu oraz jego najbliższego sąsiedztwa, które dla przyspieszenia obliczeń często obejmuje, oprócz analizowanego punktu, jedynie jego czterech (zamiast ośmiu) najbliższych sąsiadów (rys.7). Zaletą filtracji medianowej jest fakt, że, usuwając z obrazu szum, zazwyczaj nie powoduje ona pogorszenia ostrości krawędzi widocznych na obrazie obiektów (co ma miejsce w przypadku maski uśredniającej – rys.8). Wadą filtracji medianowej jest jej skłonność do erozji drobnych szczegółów obrazu. [300]



Rysunek 7. Najbliższe sąsiedztwo punktu X. Szarym tłem oznaczono punkty uwzględniane w filtracji medianowej: a) model pięciopunktowy; b) model dziewięciopunktowy.



Rysunek 8. Porównanie wpływu filtru medianowego i dolnoprzepustowego na pojedyncze zakłócenia oraz na krawędzie obiektów (na przykładzie jednowymiarowego sygnału).

Kolejna grupa – przekształcenia widmowe – opiera się na przekształceniu obrazu przy użyciu transformaty Fouriera i jego modyfikacji w dziedzinie częstotliwościowej. Metody te jednak – doskonale przy analizie sygnałów jednowymiarowych – w przypadku obrazów na płaszczyźnie nie wnoszą nowej jakości w porównaniu z metodami konwolucyjnymi, a są od tych ostatnich mniej intuicyjne i bardziej złożone obliczeniowo [300].

Przekształcenia morfologiczne stanowią natomiast bardzo wydajną i szeroko stosowaną grupę metod przetwarzania obrazów dwuwymiarowych. Od filtrów różnią się tym, że dany element obrazu nie jest modyfikowany zawsze, ale tylko wtedy, gdy jest spełniony zadany warunek logiczny. Wykonywane są zazwyczaj iteracyjnie aż do zaistnienia

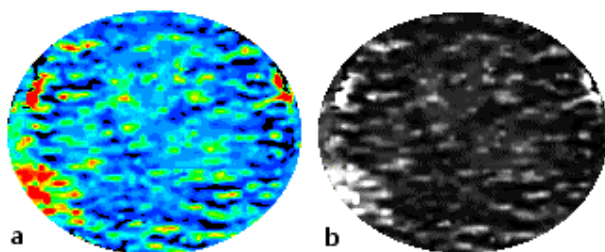
²⁴ Medianą nazywamy środkowy element w uporządkowanym rosnąco ciągu wartości. Jeżeli liczba punktów w tym ciągu jest parzysta, przyjmuje się średnią arytmetyczną dwóch środkowych wartości.

określonego z góry warunku stopu. Dokładniejsze omówienie tej grupy znajdzie Czytelnik m.in. w pracach [93,209,275]

W kolejnych podrozdziałach opiszemy metody zastosowane w dalszej części pracy.

2.2.2.2. Przekształcenie LUT

Jest to jedna z najprostszych operacji na obrazie. Wykorzystuje ona tablicę przekształcenia (LUT), która składa się z dwóch kolumn – w jednej podane są wszystkie jasności obrazu należące do aktualnej palety, w drugiej nowe wartości, jakim będą one odpowiadały po przekształceniu. Transformację tę stosuje się zazwyczaj przy zamianie obrazu w skali szarości na obraz pseudokolorowy lub odwrotnie – jak to ma miejsce w naszym przypadku (rys.9). W istocie obraz pseudokolorowy to po prostu ładniejsza i bardziej czytelna odmiana tego samego obrazu przedstawionego w skali szarości. Dlatego też pojęcia takie jak *jasność*, *poziom szarości* czy *kolor* (odwołujący się tutaj zawsze do pseudokoloru), będą używane w dalszej części pracy zamiennie. W interpretacji fizycznej pojęcia te odwoływać się będą do zmierzonych w badaniu p-CT i przedstawionych na obrazie wartości przepływu krwi.



Rysunek 9. Przekształcenie LUT dla przykładowego obrazu perfuzji: a) obraz źródłowy; b) obraz po przekształceniu zgodnie z tabelą z dodatku B.

2.2.2.3. Skalowanie

Zmiana rozmiaru obrazu zawsze pociąga za sobą utratę części informacji, tym niemniej w sytuacjach, gdy potencjalne korzyści ze skalowania przeważają nad jego ujemnym aspektem, warto rozważyć jego zastosowanie. Obraz o wymiarach (x_0, y_0) ma być przeskalowany w kierunku osi X ze współczynnikiem p i w kierunku osi Y ze współczynnikiem q . W wyniku powinniśmy otrzymać nowy obraz o wymiarach (x_1, y_1) . Aby znaleźć ten nowy

obraz, należy wyznaczyć dla każdego piksela nowego obrazu jego kolor. Współrzędne położenia każdego piksela nowego obrazu można wyliczyć ze wzorów:

$$X_{\text{nowa pozycja}} = X_{\text{stara pozycja}} \cdot p, \quad (2.9)$$

$$Y_{\text{nowa pozycja}} = Y_{\text{stara pozycja}} \cdot q. \quad (2.10)$$

W praktyce wygodniej jest postępować odwrotnie – dla każdego punktu obrazu docelowego wyznacza się lokalizację punktu źródłowego:

$$X_{\text{stara pozycja}} = X_{\text{nowa pozycja}} / p \quad (2.11)$$

$$Y_{\text{stara pozycja}} = Y_{\text{nowa pozycja}} / q \quad (2.12)$$

Ponieważ wyliczone stare pozycje rzadko będą odpowiadały rzeczywistej lokalizacji pikseli (liczby niecałkowite), należy poszukiwany kolor wyznaczyć na podstawie jasności punktów sąsiednich. Stosuje się tutaj następujące metody [262]:

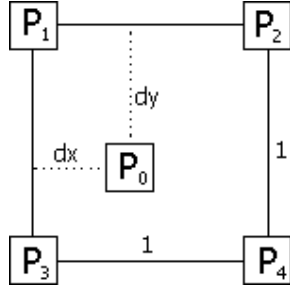
- § najbliższego sąsiedztwa (NS) – wyszukuje wartość najbliższego piksela obrazu oryginalnego;
- § interpolacji dwuliniowej²⁵ (2l) – oblicza nową wartość piksela obrazu skorygowanego na podstawie czterech pikseli, najbliższych wyliczonej starej pozycji;
- § splotu sześciennego²⁶ – podobnie jak poprzednio, lecz na podstawie szesnastu najbliższych pikseli,
- § metody funkcji $\frac{\sin x}{x}$ – obliczają nową wartość piksela obrazu skorygowanego na podstawie 64 lub 256 najbliższych pikseli.

Zaletą metody najbliższego sąsiedztwa jest to, że wartości oryginalne są przepisywane bez dokonywania uśrednień. Jest to również metoda najszybsza obliczeniowo. Wadą jest możliwość istnienia pikseli, których oryginalne wartości nigdy nie pojawią się w nowym obrazie oraz fakt, że niektóre wartości pikseli obrazu oryginalnego zostaną powtórzone.

Metoda interpolacji dwuliniowej wykorzystuje cztery najbliższe piksele względem współrzędnych piksela obrazu przeskalowanego po jego transformacji odwrotnej. Metoda ta interpoluje kolejno wartości pomiędzy poszczególnymi pikselami w sposób liniowy. Załóżmy, że wartości czterech pikseli wynoszą P_1 , P_2 , P_3 i P_4 , a wartość piksela obrazu skorygowanego P_0 oraz załóżmy następującą relację geometryczną pomiędzy pikselami (rys.10):

²⁵ Funkcjonuje również określenie „interpolacja biliniowa”.

²⁶ Najprostszą realizacją splotu sześciennego to interpolacja analogiczna do dwuliniowej – nazywana często interpolacją dwukubiczną.



Rysunek 10. Metoda interpolacji dwuliniowej.

Poszukiwana wartość piksela obrazu skorygowanego dana jest wzorem:

$$P_0 = P_1(1-dx)(1-dy) + P_2 dx (1-dy) + P_3 dy (1-dx) + P_4 dx dy, \quad (2.13)$$

gdzie: dx – odległość w kierunku X pomiędzy pikselem P_0 a pikselami P_1 , P_3 ,

dy – odległość w kierunku Y pomiędzy pikselem P_0 a pikselami P_1 , P_2 .

Metoda interpolacji dwuliniowej, ze względu na uśrednianie czterech wartości, powoduje wygładzanie krawędzi, czyli działa jak filtr dolnoprzepustowy.

Kolejne metody, bazujące na większej liczbie sąsiednich pikseli, powodują jeszcze większe wygładzenie obrazu, ale też są bardziej złożone obliczeniowo. Znajdują zastosowanie tam, gdzie w wyniku przekształcenia geometrycznego dokonujemy znacznej zmiany rozmiarów pikseli; tutaj pominiemy je w dalszych rozważaniach.

2.2.2.4. Wyrównanie histogramu

Histogram jest funkcją reprezentującą udział liczby pikseli o danym poziomie szarości w całej zawartości obrazu:

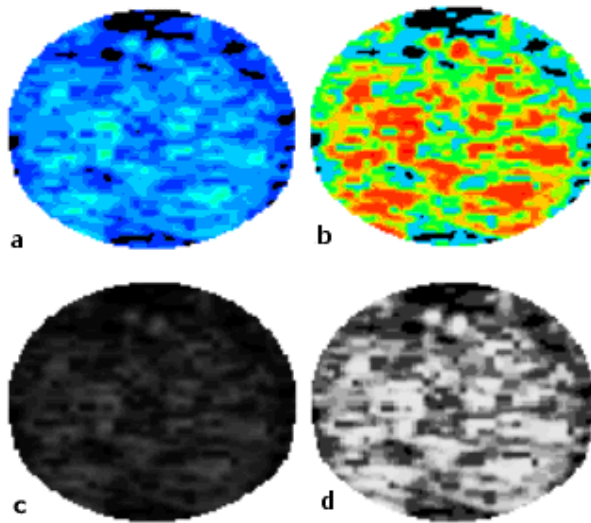
$$H(r_j) = \frac{n_j}{n}, \quad (2.14)$$

gdzie: r_j – j -ty poziom jasności, n_j - liczba pikseli o poziomie jasności r_j , n – liczba pikseli całego obrazu. $j=0,2,...,N-1$ (N – liczba dopuszczalnych poziomów jasności).

Operacja wyrównania histogramu pozwala skorygować obrazy, w których rozkład wartości pikseli zdecydowanie odbiega od teoretycznego zakresu dynamiki, wynikającego z liczby bitów na piksel. Efekt ten objawia się wizualnie w postaci niskiego kontrastu obrazu. Do wyrównania wykorzystuje się funkcję transformującą T daną wzorem:

$$T(r_k) = \text{round} \left((N-1) \cdot \sum_{j=0}^k H(r_j) \right). \quad (2.15)$$

Wartością funkcji T jest nowy poziom szarości, którym oznaczamy wszystkie punkty o dotychczasowym poziomie r_k . Ze względu na dyskretyzację poziomów jasności obrazu, konieczne jest wykonanie zaokrąglania. Przykład wyrównania histogramu na jednym z badanych obrazów przedstawia rysunek 11.



Rysunek 11. Przykład wyrównania histogramu: a,c) obraz oryginalny; b,d) po wyrównaniu. We wszystkich punktach pokazany jest ten sam obraz – w górnym wierszu (a,b) w postaci pseudokoloru; w dolnym (c,d) w skali szarości.

2.2.3. Segmentacja

Segmentacja jest procesem podziału obrazu na obszary spełniające pewne kryteria jednorodności, np. w celu wyseparowania organu z tła, bądź wyróżnienia z obrazu całego narządu fragmentów zdeformowanych czy patologicznych. Procesowi temu towarzyszy zwykle indeksacja (etykietowanie) wydzielonych obiektów. W metodach segmentacji można wyróżnić następujące podejścia:

- § progowanie – wyodrębnienie obszarów o poziomach jasności zawartych w określonych granicach [277]; szczególnym przypadkiem progowania jest binaryzacja, stosowana najczęściej do oddzielenia tła od obiektów dalszej analizy [130];
- § segmentacja na podstawie detekcji krawędzi – opiera się zazwyczaj na filtrach konwolucyjnych (gradienty), a także na transformatach (np. transformata Hougha) [344], często wykorzystuje się również detektor Canny’ego [37,173]
- § segmentacja w oparciu o operacje morfologiczne, np. metoda wododziałowa [210];
- § segmentacja za pomocą sztucznych sieci neuronowych [224];

- § segmentacja metodą dopasowania wzorca [337];
- § segmentacja w oparciu o losowe pola Markowa [139];
- § segmentacja przez analizę tekstur [104].

Przegląd najważniejszych metod segmentacji zawiera np. praca [224], a w odniesieniu do zagadnień medycznych np. pozycje [11,230].

Praktyczna realizacja segmentacji opiera się zazwyczaj na technice podziału obszaru (duże obszary są stopniowo dzielone na mniejsze, w których piksele mają odpowiednią własność, jednakową lub bardzo zbliżoną w granicach wydzielonego regionu, a jednocześnie znacznie różniącą się od własności pikseli w innych obszarach) lub przez rozrost obszaru (elementy o zbliżonej jasności łączy się w większe grupy). Przykładowe algorytmy opisane zostały np. w pracy [298].

W pełni automatyczna segmentacja, zwłaszcza w zastosowaniach medycznych, często nie daje zadowalających wyników, istnieje zatem wiele algorytmów wymagających interakcji z użytkownikiem [220]. Problematiczna jest również ocena jakości zastosowanego algorytmu [223] – bo bez udziału doświadczonego eksperta nie jest łatwo ocenić, na ile poprawnie wykonana została segmentacja. A nawet ocena specjalisty nie jest pozbawiona pewnej dawki subiektywizmu i indeterminizmu.

2.2.4. Cechy analizowanego obrazu

Wydzielone w procesie segmentacji obiekty można scharakteryzować, opisując np. ich położenie, wielkość i kształt. Szeroko wykorzystywane są tu różnorakie współczynniki kształtu [298] i momenty geometryczne [79,119].

Cechy analizowanych obszarów można również uzyskać na podstawie analizy histogramu. Parametry statystyczne pierwszego rzędu bazują wprost na jasności poszczególnych pikseli obrazu, najważniejsze z nich to:

$$\text{średnia:} \quad \mu = \sum_{j=0}^{N-1} r_j H(r_j), \quad (2.16)$$

mediana: środkowy element w uporządkowanym rosnąco ciągu wartości punktów obrazu²⁷;

$$\text{wariancja:} \quad \sigma^2 = \sum_{j=0}^{N-1} (r_j - \mu)^2 H(r_j), \quad (2.17)$$

²⁷ Jeżeli liczba punktów w ciągu jest parzysta, przyjmuje się średnią arytmetyczną dwóch środkowych wartości.

$$\text{skośność:} \quad \mu_3 = \frac{\sum_{j=0}^{N-1} (r_j - \mu)^3}{\sigma^3} H(r_j), \quad (2.18)$$

$$\text{kurtoza:} \quad \mu_4 = \frac{\sum_{j=0}^{N-1} (r_j - \mu)^4}{\sigma^4} H(r_j) - 3, \quad (2.19)$$

gdzie: H – histogram określony równaniem (2.14), r_j – j -ty poziom jasności, N – liczba dopuszczalnych poziomów jasności obrazu.

Bardziej wyrafinowane informacje dają parametry statystyczne drugiego rzędu, które wyznacza się w oparciu o relacje przestrzenne par pikseli. Zostaną one szerzej omówione w rozdziale 2.3.3. Można również zdefiniować parametry wyższych rzędów, jednakże ich złożoność obliczeniowa i pojęciowa, a także niewielki wpływ na jakość rozróżniania tych cech obrazu, na których koncentrujemy uwagę w tej pracy (tekstur), sprawia, że nie mają one praktycznego znaczenia. W publikacji [135] Julesz i wsp. sugerują, że tekstury różniące się parametrami trzeciego rzędu, przy jednakowych wartościach współczynników pierwszo- i drugorzędowych, są nierozróżnialne przez oko ludzkie. Można z tego – w kontekście niniejszej pracy – wyciągnąć dwojakiego rodzaju wnioski. Z jednej strony może to być argument skłaniający do ignorowania tych właśnie parametrów przy komputerowej analizie obrazu, bo skoro ludzie tego nie widzą to zapewne nie są to cechy warte uwzględnienia w systemach sztucznych, które z natury powinny odwzorowywać w strukturze programu analizującego obraz cech naturalnej percepcji człowieka (lekarza). Z drugiej jednak strony można w tym upatrywać możliwości uzyskania, z pomocą komputera, takich form analizy obrazu, które poszerzają możliwości analizy wykonywanej przez człowieka.

2.2.5. Metody rozpoznania

Nawiązując do oznaczeń przedstawionych w rozdziale 2.2.1, można stwierdzić, że omówiony niżej proces odpowiada za wyznaczenie i obliczenie wartości funkcji przynależności C oraz za podjęcie decyzji (odwzorowanie F). Proces ten realizowany jest dla każdego z obiektów wydzielonych w procesie segmentacji i scharakteryzowanych za pomocą zestawu cech. Podobnie jak selekcja potencjalnie użytecznych cech – jest to zadanie w ogólnym przypadku nietrywialne. Wśród licznych opisanych w literaturze metod wyróżnić można dwa zasadnicze podejścia: całościowe i syntaktyczne. W pierwszym z nich bazujemy na globalnej charakterystyce cech obiektów, takich jak: wielkość, kształt czy parametry

tekstury. Wyróżniamy tutaj m.in. metody minimalnoodległościowe, aproksymacyjne, probabilistyczne. Z kolei podejście syntaktyczne bazuje na analizie strukturalnej obrazu, odwołującej się do pojęcia prymitywu, będącego podstawowym elementem strukturalnym badanego obiektu czy sceny. [298,299]

W metodach minimalnoodległościowych wyznacza się odległość rozpoznawanego obiektu X od elementów o znanej przynależności, należących do ciągu uczącego²⁸. W zależności od przyjętej zasady podejmowania decyzji, badany obiekt zostanie przyporządkowany do tej samej klasy, co najbliższy element zbioru uczącego (metoda NN), albo do tej klasy, do której najczęściej klasyfikowane są elementy tego zbioru, przy czym swoiste „głosowanie” prowadzone jest wśród α najbliższych sąsiadów rozpoznawanego obiektu (metoda α NN). Czasem podstawą decyzji jest j -ty z kolei (metoda j_N NN) element zbioru uczącego, uporządkowanego rosnąco względem odległości od obiektu X .

Pewną odmianą metod minimalnoodległościowych są metody wzorców (np. NM – najbliższej mody), cechujące się mniejszą złożonością obliczeniową, ale też bardziej ograniczonym obszarem zastosowania.

W metodach aproksymacyjnych funkcje przynależności określa się na podstawie odpowiedniej obróbki ciągu uczącego. Metody te (po okresie uczenia, który jednak może być bardzo czasochłonny) gwarantują bardzo szybkie rozpoznanie przy stosunkowo niewielkich wymaganiach pamięci i mocy obliczeniowej. Jednak zbieżność wspomnianego procesu uczenia, warunkującego skuteczność budowy funkcji przynależności, zależy od wielu czynników, m.in. od trafności doboru funkcji bazowych. Problem ten dyskutowany był m.in. w [299].

W podejściu probabilistycznym obiekty i ich cechy traktowane są jak obserwacje statystyczne, a sam proces rozpoznania upodabnia się do procesu weryfikacji hipotez statystycznych. Budowane na podstawie takich założeń funkcje przynależności (funkcje dyskryminacyjne) są rozpatrywane jako optymalne z punktu widzenia ogólnego kryterium jakości procesu rozpoznawania, chociaż w praktyce trudno tę optymalność osiągnąć ze względu na brak w konkretnych zadaniach wymaganej *a priori* informacji statystycznej.

Wśród metod całościowych rozważane w literaturze są również metody funkcji potencjalnych, aproksymacji stochastycznej czy rozpoznanie przy użyciu sieci neuronowych [296,299].

²⁸ Ciągim uczącym nazywamy zbiór obiektów o znanej klasyfikacji, pochodzący z przykładowych obrazów testowych. Rozpoznanie z wykorzystaniem ciągu uczącego nazywamy rozpoznawaniem z nauczycielem.

W metodach syntaktycznych rozpoznanie następuje na skutek parsingu odpowiednio skonstruowanej deterministycznej gramatyki, w której podstawowe jednostki leksykalne odpowiadają identyfikowanym prymitywom. W zależności od stopnia skomplikowania gramatyki, wyróżniamy metody ciągowe, grafowe i drzewowe. Zasadniczą trudność w procesie rozpoznania stanowi tu generacja odpowiedniej gramatyki. [216,299]

2.3. Metody analizy tekstur

Jak już wcześniej wspomniano, obrazy rozważane w tej pracy charakteryzują się bogatą teksturą, która stanowi (jest to jedno z założeń przyjętych w tej pracy) cechę dystynktywną używaną do rozpoznawania obiektów będących przedmiotem zainteresowania. Jednak, mimo iż z pojęciem tekstury bardzo często spotykamy się w codziennym życiu, a zagadnienia AI dotyczące analizy i rozpoznawania tekstur są już od kilkudziesięciu lat intensywnie rozwijane, bardzo trudno jest podać jednoznaczną i precyzyjną definicję tego określenia. Tradycyjne określenia tekstury, np. „szorstka”, „jedwabista” odnoszą się do wrażenia dotyku. Przez analogię można je przenieść na płaszczyznę obrazu cyfrowego, gdzie np. „szorstkość” będzie oznaczać duże różnice w jasności między sąsiadującymi pikselami, ale nie jest to tak dobra analogia, jak być powinna. Potrzebujemy więc określeń charakteryzujących teksturę, ale odwołujących się do pojęć mających swoje podstawy w technikach przetwarzania i rozpoznawania obrazów. W literaturze spotkać się można z różnymi ujęciami tego problemu. I tak np. Davis i wsp. [60] opisują teksturę jako ziarnistość, jednorodność i orientację struktury obrazu. Według Julesza [137], tekstura charakteryzuje się przestrzennymi związkami między jego intensywnościami i tonami. Z kolei Pressman [237] proponuje, by tekstura bazowała na zmienności poziomów szarości w sąsiedztwie punktu, gdzie wielkość sąsiedztwa zależy od rozmiaru podstawowego elementu tekstury, tekstonu [136].

Wśród właściwości obrazu charakteryzujących teksturę Rogoż [253] podaje ziarnistość, kontrast, kierunkowość, linearność, regularność i szorstkość. Komputerowa analiza tekstur jest próbą pomiaru i wykorzystania powyższych własności.

2.3.1. Różne podejścia do problematyki analizy tekstur

Metody analizy tekstur są szeroko wykorzystywane w przetwarzaniu i rozpoznawaniu obrazów medycznych [32,40,44,254,308]. Można wśród nich wyróżnić dwie zasadnicze metodologie – podejście strukturalne i podejście statystyczne [91,317]. W modelu strukturalnym determinujemy stochastyczne umiejscowienie wyżej wzmiankowanych tekstonew (elementów graficznych budujących teksturę) z naciskiem na ich charakteryzację – rozmiar i kształt. Takie podejście może jednak okazać się błędne, gdy tekstony (iteracyjnie lub rekurencyjnie wypełniające obszar tekstury prymitywy graficzne) nie są łatwo identyfikowalne. Z kolei metody statystyczne skupiają się na globalnych przestrzennych relacjach pomiędzy wariacjami intensywności i często nie są w stanie wskazać lokalnych własności tekstury. Stąd jej charakteryzacja wymaga obu – lokalnego (prymitywy) i globalnego (przestrzenna organizacja) opisu. I chociaż żadna z wymienionych grup metod nie osiąga w pełni tego celu, obie grupy, zwłaszcza metody statystyczne, są szeroko stosowane w różnego rodzaju zadaniach.

Materka i Strzelecki [184] zawężają nieco pojęcie podejścia statystycznego, zaliczając do głównych kategorii (obok metod strukturalnych i statystycznych) również techniki transformacyjne i oparte na modelach. Podział taki przyjmują też inni autorzy, np. [40,245]. Podobną klasyfikację stosują Tuceyran i Jain [312], wprowadzając jednak pojęcie metod geometrycznych, stanowiące pewne rozszerzenie podejścia strukturalnego. Castellano [40] zauważa, że najczęściej używane obecnie parametry tekstur opierają się na: analizie histogramu, gradientach, macierzach GLRLM²⁹, GLCM³⁰, modelu autoregresji oraz transformatach falkowych. Podsumowując spotykane w literaturze, liczne podejścia do ekstrakcji charakteryzujących badaną teksturę cech, można wyróżnić następujące, najważniejsze, kategorie:

- § metody gradientowe – definiują własności tekstury w kategoriach bezwzględnych różnic poziomów szarości pomiędzy sąsiadującymi punktami obrazu;
- § metody morfologiczne i granulometryczne – charakteryzują teksturę przez relacje pomiędzy związanymi z obrazem komponentami śledzącymi operacje morfologicznego filtrowania [209,275] lub iteracyjne progowanie [249];

²⁹ Macierz jednorodnych ciągów pikseli (*gray level run length matrix*), patrz rozdział 2.3.2.

³⁰ Macierz współwystąpień (*gray level co-occurrence matrix*); omówienie i przykłady znajdzie Czytelnik w rozdziale 2.3.2.

- § metody transformacyjne – modelują teksturę w kategoriach mocy widma; najczęściej stosuje się tu transformacje Fouriera [27] (np. metoda PSM³¹ [165]), falkowe [319] oraz filtry Gabora [244]; do metod tych zalicza się również maski Lawsa (TEM) [160];
- § metody bazujące na modelach – fraktalnych [179,227] bądź stochastycznych (łańcuchy Markowa, losowe pola Markowa (MRF), losowe pola Gibbsa, model autoregresji) [61,138,182,183];
- § metody bazujące na macierzach współwystąpień – opisują statystyczne relacje pomiędzy parami przestrzennie oddzielonych pikseli obrazu [104].

Ogromne zróżnicowanie podejść metodologicznych oraz konkretnych algorytmów w problemach analizy tekstur dobitnie świadczy o tym, jak złożone jest to zagadnienie. Nie istnieją metody idealne, sprawdzające się w każdym zadaniu. Tym niemniej liczne prace porównujące skuteczność poszczególnych, przywołanych wyżej technik, badanych na różnych zbiorach tekstur, wskazują na dominującą rolę metod opartych na macierzach współwystąpień.

Przykładowo, Weszka i wsp. [323] porównywali PSM z metodami bazującymi na statystykach drugorzędowych, wykazując dominację GLCM. Podobne rezultaty uzyskali później Connors i Harlow [55].

Ohanian i Dubes [218] z kolei zademonstrowali, że GLCM lepiej radzi sobie niż metody fraktalne, MRF i filtry Gabora, klasyfikując szeroki zestaw obrazów teksturalnych. Pokazali również poprawę rozpoznania przy połączeniu właściwości powyższych metod, co dowodzi, że GLCM nie pozwala uzyskać wszystkich informacji o teksturze. Wcześniej Chen [45] wskazywał na przewagę MRF nad GLCM, jednakże Ohanian [218] sugeruje, że wynikało to głównie z dużych rozmiarów obrazów.

Wu i wsp. [334] wskazali na lepszą skuteczność GLCM w analizie obrazów USG wątroby niż PSM, GLDM³² i TEM. Autorzy ci wprowadzili także podejście bazujące na fraktalach, twierdząc, że jest lepsze niż GLCM. Walker [317] zauważył jednak, że użyty sposób doboru cech wyraźnie preferował metody fraktalne.

Również Ojala i wsp. [219] w analizie porównawczej różnych metod (GLCM, TEM, miary kowariancji, lokalne wzorce binarne) na przykładzie tekstur z albumu Brodatza³³ [31]

³¹ *Power spectral method*; w literaturze spotykane jest również określenie FPS (*Fourier Power Spectrum*).

³² Macierz gęstości różnicy (*gray level difference matrix*)

³³ Cyfrowe obrazy różnych tekstur, w tym również niektórych z albumu Brodatza można znaleźć (listopad 2008) na stronie: <http://sipi.usc.edu/database/database.cgi?volume=textures>

wykazali dominującą rolę GLCM. Także dla tekstur ze zbioru Meastex³⁴, Sharma i wsp. [268] wskazują przewagę GLCM nad autokorelacją, metodami zliczającymi krawędzie czy wykrywającymi długość prymitywów. Przewaga nad TEM nie była już tak jednoznaczna i zależała od zastosowanej metody rozpoznania.

Z drugiej strony Buf i wsp. [35] donoszą, że różne metody transformacyjne i fraktalne mają niemal tę samą skuteczność, co właściwości macierzy współwystąpień. Również szereg innych studiów porównujących metody filtracyjne z opartymi na współwystępowaniu zawiera rozbieżne wnioski. Strand i Taxt [286] np. dobrze oceniają skuteczność GLCM, podczas gdy Laws [159], Pietikäinen i wsp. [232] czy Clausi i Jernigan [52] mają odmienne zdanie.

Unser [314] konkluduje, że o ile inne, wprowadzone później niż GLCM, metody, takie jak np. TEM czy MRF, przeważają nad tymi pierwszymi jedynie w niektórych, określonych przypadkach [138,159], o tyle w przeważającej większości problemów lepiej radzą sobie GLCM.

Randen i Husøy [245], porównując różne metody filtracyjne oraz modele autoregresji, doszli do wniosku, że żadna z tych metod w ogólnym przypadku nie zapewnia lepszego rozpoznania niż GLCM. Potencjalną przewagę metod transformacyjnych tłumaczą jedynie większą złożonością obliczeniową macierzy współwystąpień, co przy obecnym poziomie rozwoju komputeryzacji może mieć istotne znaczenie jedynie w systemach czasu rzeczywistego wymagających natychmiastowej odpowiedzi.

Potwierdzona w szeregu wskazanych wyżej badań potencjalna przydatność metod bazujących na macierzach współwystąpień, skłania autora tej pracy do podjęcia w pierwszej kolejności rozważań nad przydatnością tych właśnie metod w problematyce diagnostyki p-CT prostaty.

2.3.2. Macierze współwystąpień

Niech $I : Z^2 \supset D \rightarrow G = \{ 1, \dots, N_g \}$ (Z – zbiór liczb całkowitych) będzie dwuwymiarowym dyskretnym obrazem o N_g stopniach szarości. Dla danego obrazu I definiujemy macierz współwystąpień³⁵ (GLCM):

³⁴ Podany w cytowanej publikacji odnośnik do zbioru tekstur jest już nieaktualny, obecnie (listopad 2008) strona projektu dostępna jest pod adresem: <http://www.texturesynthesis.com/meastex/meastex.html>

³⁵ W polskiej literaturze spotykane są także określenia: „macierz zdarzeń” [184], „macierz przejść”, „macierz koincydencji” lub „histogram drugiego rzędu” [260]; angielski termin GLCM (*gray level co-occurrence matrix*) często stosowany jest z pominięciem pierwszego członu: CM (*co-occurrence matrix*); w starszej literaturze [104] stosowano określenie *gray-tone spatial dependence matrix* lub SGLDM (*spatial gray level dependence matrix*).

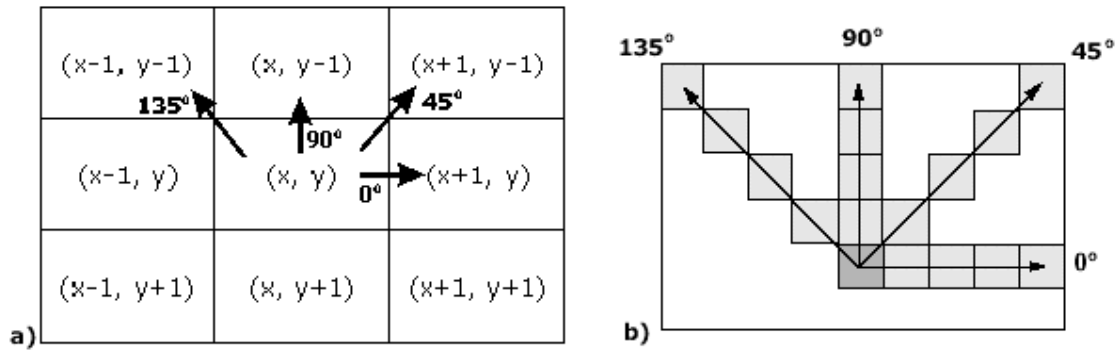
$$P_0(i, j | d, \theta) = \#\{k, l \in D : I(k) = i, I(l) = j, \|k - l\| = d, \angle(k - l) = \theta\} \quad (2.20)$$

lub w wersji znormalizowanej:

$$P(i, j | d, \theta) = \frac{\#\{k, l \in D : I(k) = i, I(l) = j, \|k - l\| = d, \angle(k - l) = \theta\}}{\#\{m, n \in D : \|m - n\| = d, \angle(m - n) = \theta\}}, \quad (2.21)$$

gdzie: $i, j \in G$ – odpowiednio jasności punktów k i l ; $\angle(k - l)$ kąt nachylenia wektora kl w stosunku do osi $0X$; d – odległość między tymi punktami; θ – kierunek współwystępowania, $\#X$ – moc (liczba elementów) zbioru X .

Obie powyższe definicje są spotykane w literaturze. Pierwsza (równanie 2.20) lepiej oddaje ideę współwystępowania (rys.13b), jednak wygodniejsza w interpretacji i użyciu jest wersja znormalizowana, dlatego w dalszej części pracy odwoływać się będziemy wyłącznie do tak pojętych (równanie 2.21, rys.13c) macierzy.



Rysunek 12. a) Najbliższe sąsiedztwo punktu (x, y) oraz rozpatrywane kierunki współwystępowania; b) współwystępowanie może być rozważane również dla większych odległości między parami punktów.

Oczywiście macierz P może być określona tylko dla takich odległości i kątów, dla których zbiór wskazany w mianowniku równania (2.21) nie jest pusty. W zazwyczaj spotykanym, ośmiopunktowym modelu sąsiedztwa (rys.12) kierunek θ może przybierać wartości $\{0^\circ, 45^\circ, 90^\circ, 135^\circ\}$. Ponieważ:

$$P(i, j | d, \theta) = P(j, i | d, \theta + 180^\circ), \quad (2.22)$$

nie ma sensu rozpatrywać wyższych kątów. Zdefiniowana równaniem (2.21) macierz jest asymetryczna, w literaturze często spotyka się również odmianę symetryczną, powstałą przez

zsumowanie wartości macierzy P i P^T .³⁶ Można zdefiniować również macierz niezależną od kierunku:

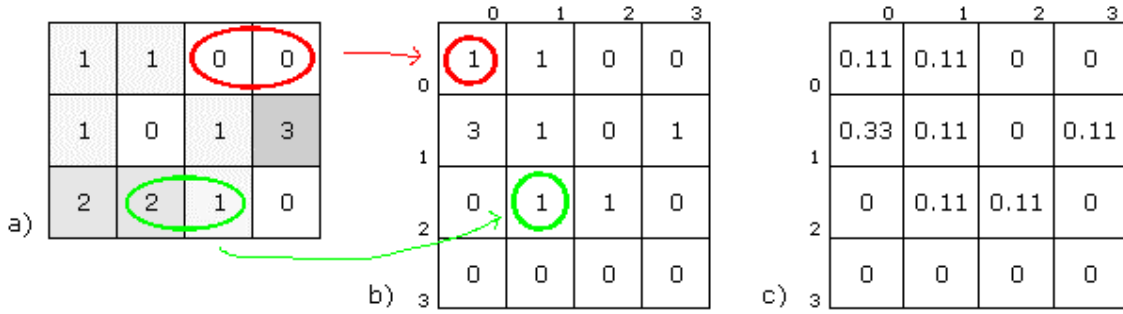
$$P_I(d) = \frac{1}{4}(P(d, 0^\circ) + P(d, 45^\circ) + P(d, 90^\circ) + P(d, 135^\circ)). \quad (2.23)$$

Macierz P można interpretować jako funkcję gęstości prawdopodobieństwa koincydencji poziomów jasności par punktów wewnątrz obrazu. Oczywiście jest, że ze względu na dyskretną naturę tych poziomów, również P będzie funkcją dyskretną. Dla dowolnych danych d i θ zachodzi:

$$\sum_{i,j} P(i, j | d, \theta) = 1, \quad (2.24)$$

oraz

$$\forall i, j \in G \quad 0 \leq P(i, j | d, \theta) \leq 1. \quad (2.25)$$



Rysunek 13. Przykład macierzy współwystąpień (GLCM): a) obraz źródłowy o czterech poziomach szarości; b) ilustracja zliczania współwystąpień dla $d=1, \theta=0^\circ$; c) GLCM dla $d=1, \theta=0^\circ$ (zliczone współwystąpienia dzielone są przez liczbę wszystkich rozważanych par punktów (tutaj przez 9), pokazano wartości zaokrąglone do 2 miejsc po przecinku).

Optymalne wartości parametrów d i θ zależą od specyfiki problemu i zwykle są dobierane empirycznie. Dyskusję spotykanych w literaturze rozwiązań podejmiemy w rozdziale 5.3.

Macierze współwystąpień należą do najczęściej wykorzystywanych metod analizy tekstur. W poprzednim punkcie (2.3.1) przytoczono przykłady badań porównawczych (innych autorów) przeprowadzanych dla różnego typu obrazów, wskazujących, jak potężne jest to narzędzie.

³⁶ Analizując literaturę problemu, należy zawsze zwracać uwagę na definicję macierzy, gdyż w stosunku do odmiany symetrycznej stosowane jest zazwyczaj identyczne nazewnictwo.

Ideę macierzy współwystąpień i wyliczanych na jej podstawie parametrów tekstury przedstawili Haralick i wsp. w 1973r. [104]. W późniejszych latach inni badacze proponowali różne ich rozszerzenia i modyfikacje, np. również często przywoływane w literaturze macierze jednorodnych ciągów pikseli (*GLRLM*) [84], gdzie w danym kierunku zliczane są długości ciągów pikseli o ustalonym poziomie szarości (rys.14).

	1	1	0	0
	1	0	1	3
a)	2	2	1	0

		1	2	3	4
0		2	1	0	0
1		3	1	0	0
2		0	1	0	0
3	b)	1	0	0	0

Rysunek 14. Przykład macierzy GLRLM: a) obraz źródłowy; b) macierz dla $\theta=0^\circ$ - kolejne wiersze macierzy odpowiadają poziomom szarości; kolumny odpowiadają za długość ciągu.

Inne typy macierzy nie zdobyły tak szerokiego zastosowania, warto jednak, dla porządku, również o nich wspomnieć. Macierze entropii (*gray level entropy matrix – GLEM*) i wariancji (*gray level variance matrix – GLVM*) otrzymuje się, wyznaczając odpowiednio lokalną entropię i wariancję dla każdego okna o zadanym wymiarze, pokrywającego sąsiedztwo danego punktu. [338].

Odwrotne w stosunku do GLCM podejście reprezentują statystyczne macierze cech (*statistical feature matrix – SFM*) [333]. Macierze te wyznaczane są nie dla zadanej odległości i kąta, lecz dla wybranych właściwości (dla każdej cechy jedna macierz). W poszczególnych komórkach macierzy znajdują się wartości badanej cechy dla różnych odległości i kątów.

Macierze gęstości różnicy (*gray level difference matrix – GLDM*) [323] tworzone są dla zadanej odległości d i są niezależne od kierunku. W poszczególnych elementach macierzy zliczane są prawdopodobieństwa możliwych różnic jasności dla pary punktów odległych od siebie o d .

Również macierze zależne od sąsiedztwa (*neighbouring gray level dependence matrix – NGLDM*) [289] nie wykazują kierunkowości. W macierzach tych zliczane są pary punktów z całego sąsiedztwa o określonej wielkości, spełniające warunek, że różnica ich jasności nie przekracza zadanej wartości a .

W uogólnionych macierzach współwystąpień (*generalized co-occurrence matrix – GCM*) [60] zliczane są pary punktów o określonych jasnościach, spełniające pewien warunek

przestrzenny, niekoniecznie jednak dotyczący konkretnej odległości tych punktów w zadanym kierunku.³⁷

Jedną z pierwszych analiz porównawczych przedstawionych powyżej typów macierzy były badania duetu Connors, Harlow [54], porównujące metody GLCM, GLRLM, PSM i GLDM dla wizualnie odróżnialnych, losowo wygenerowanych tekstur. Wykazali oni, że najlepsze wartości informacyjne niesie metoda GLCM (istniały jednakże przypadki, gdy metoda ta zawiodła, podczas gdy któraś z pozostałych dawała dobre rezultaty). Tą, jak wskazali, najwartościowszą metodę z dobrym skutkiem zastosowali do analizy radiograficznych obrazów płuc. Podobne wnioski w analizie zdjęć lotniczych uzyskali Weszka i wsp. [323]. Inne przykłady i dyskusję zastosowań poszczególnych typów macierzy znaleźć można np. w pracy [317].

Mimo licznych zastosowań praktycznych, GLCM nie zawsze daje oczekiwane rezultaty. Podobnie jak inne metody, również macierze współwystąpień nie są w stanie wydobyć z obrazu wszystkich możliwych informacji o jego teksturze. Wśród wad GLCM Ohanian i Dubes [218] wskazują również brak teoretycznych wskazówek, które z możliwych do wyznaczenia macierzy (różne parametry d i θ) oraz charakteryzujących je współczynników wybrać. Tym niemniej duża liczba możliwych do wskazania cech charakteryzujących rozważane tekstury, to również szansa na lepsze zróżnicowanie cech w rozpoznawanych klasach. Problem redukcji nadmiernej liczby wymiarów oraz wyboru optymalnych parametrów macierzy będzie szeroko dyskutowany w rozdziale 5.

2.3.3. Parametry drugorzędowe

Poprzestanie na samym wyznaczeniu GLCM nie wniosłoby istotnej informacji w procesie charakteryzacji tekstury. Z macierzy tych można jednak wyliczyć konkretne pochodne wartości liczbowe, dzięki którym możliwe jest porównywanie różnych własności rozważanych tekstur. Haralick w swojej pracy [104] przedstawił zestaw 14 takich współczynników. Współczynniki te są wartościami skalarnymi mierzącymi drugorzędowe cechy statystyczne badanego obrazu. Zaproponowany przez Haralicka zestaw uzupełniali później inni autorzy, np. Connors i wsp. [56]. Wykaz wszystkich 21 rozważanych w niniejszej dysertacji współczynników zaczerpnięty z pracy [317] znajduje się w dodatku A.

Można wśród nich wyróżnić kilka szczególnie istotnych grup [96]:

³⁷ Tym samym określeniem Hauta-Kasari i wsp. [109] nazywają klasyczną macierz współwystąpień (GLCM) uogólnioną dla obrazu kolorowego.

- § miary uporządkowania (energia f_1 , entropia f_2);
- § miary kontrastu (jednorodność f_3 , kontrast f_4);
- § statystyki opisujące macierz (korelacja f_5 , wariancja f_6 , cień f_7 , rozgłos f_8);

Miary uporządkowania obliczają średnią ważoną elementów macierzy. W zależności od konstrukcji wagi, uwypuklone będą wartości świadczące o częstym współwystępowaniu (wartość miary rośnie ze wzrostem uporządkowania), bądź też przeciwnie – wagi determinować będą miarę chaosu. Zazwyczaj używane są:

$$\text{energia (energy)}^{38} \quad f_1 = \sum_{i,j} P(i, j)^2, \quad (2.26)$$

$$\text{entropia (entropy)}^{39} \quad f_2 = - \sum_{i,j} P(i, j) \log P(i, j), \quad (2.27)$$

Energia mierzy jednorodność tekstury, czyli powtarzalność par punktów. Wysokie wartości osiąga, gdy jasność pikseli jest stała lub powtarza się cyklicznie. Entropia⁴⁰ z kolei wyznacza nieporządek bądź złożoność obrazu. Jest duża, gdy obraz nie jest teksturalnie jednorodny. Również złożone tekstury mają tendencję do wysokiej entropii. Parametr ten jest odwrotnie skorelowany z energią.

Wagi używane w miarach kontrastu uwypuklają odległość elementów macierzy od diagonalii:

$$\text{jednorodność (homogeneity)}^{41} \quad f_3 = \sum_{i,j} \frac{1}{1 + (i - j)^2} P(i, j), \quad (2.28)$$

$$\text{kontrast (contrast)}^{42} \quad f_4 = \sum_{i,j} (i - j)^2 P(i, j). \quad (2.29)$$

Wśród miar statystycznych szczególne znaczenie ma korelacja, która to miara jest niezależna od pozostałych ($r < 0.5$), dlatego często jest używana w kombinacji z innymi współczynnikami:

$$\text{korelacja (correlation)} \quad f_5 = - \sum_{i,j} \frac{(i - \mu_x)(j - \mu_y)}{\sigma_x \sigma_y} P(i, j), \quad (2.30)$$

$$\text{wariancja (variance)} \quad f_6 = \sum_{i,j} (i + j - \mu_x - \mu_y)^2 P(i, j), \quad (2.31)$$

³⁸ Współczynnik ten często nazywany jest też jednorodnością (*uniformity*) lub drugim momentem kątowym (*angular second moment*). Wg [96] prawidłową interpretację fizyczną daje to ostatnie określenie. Autorka mianem energii określa pierwiastek kwadratowy z rozważanej wartości.

³⁹ Zakładamy, że $\log 0 = 0$. Niektórzy autorzy obliczają tutaj logarytm naturalny. Podstawa logarytmu nie ma jednak większego znaczenia, wpływa jedynie na bezwzględne wartości wyznaczonego współczynnika.

⁴⁰ Pojęcie entropii wywodzi się z termodynamiki, gdzie określa ilość energii traconej na ciepło, która to energia nie może być wykorzystana do wykonania efektywnej pracy. Przez analogię określenie to używane jest w innych zagadnieniach, gdzie oznacza nieuporządkowanie i chaos.

⁴¹ Nazywana również odwrotnym momentem różnicowym (*inverse difference moment*).

⁴² Nazywany też inercją (*inertia*).

$$\text{cień (shade)} \quad f_7 = \sum_{i,j} (i + j - \mu_x - \mu_y)^3 P(i, j), \quad (2.32)$$

$$\text{ważność (prominence)} \quad f_8 = \sum_{i,j} (i + j - \mu_x - \mu_y)^4 P(i, j). \quad (2.33)$$

Haralick [104] proponuje obliczanie wszystkich możliwych właściwości dla każdego z czterech kierunków, a następnie ustalenie kryterium klasyfikacji na podstawie średniej i zakresu zmienności wartości każdej z badanych cech. Jednak bazowanie na wszystkich możliwych parametrach jest kosztowne obliczeniowo i mało efektywne, ze względu na ich silną korelację, a co za tym idzie niską wartość dyskryminacyjną. Dotyczy to większości cech rozważanych łącznie, natomiast w pojedynkę (albo – lepiej – w niewielkim zestawie starannie dobranych parametrów) każda z możliwych do wyznaczenia cech może być wysoce informatywna. Oczywiście to, które to będą cechy, zależy od specyfiki danego rozwiązywanego zadania czy nawet szczegółowego przypadku. Problem ten, w naszym wypadku wynikający z ogromnej liczby możliwych do wyznaczenia parametrów opisujących teksturę, jest znany także w sposób ogólny i nazwany jest w literaturze „przekleństwem wymiarowości” (*curse of dimensionality*) [14]. Zagadnienie to będzie szczegółowo dyskutowane w rozdziale 5.5.

Hall-Beyer [96] wskazuje, że zaledwie 4 lub 5 spośród wprowadzonych przez Haralicka współczynników cechuje się wystarczającą niezależnością. Wśród najbardziej skorelowanych parametrów wymienić można jednorodność, kontrast i wariancję oraz entropię i energię (tab.1):

Tabela 1. Korelacja pomiędzy niektórymi współczynnikami Haralicka⁴³

para współczynników	współczynnik korelacji
jednorodność f_3 – kontrast f_4	$r = -0.80$
wariancja f_6 – kontrast f_4	$r = 0.89$
wariancja f_6 – jednorodność f_3	$r = -0.83$
entropia f_2 – energia f_1	$r = -0.87$

Z powyższych względów wielu badaczy już na wstępie dokonuje (arbitralnej) selekcji wyznaczanych parametrów. Dobór ten rzadko jest jednak przekonująco uzasadniany, a wśród rozważanych parametrów, oprócz entropii i kontrastu (które to cechy, obok korelacji, Clausi [51] zalicza do najbardziej efektywnych), znajdują się zwykle korelujące z nimi energia i jednorodność. Gotlieb [92] np. analizuje wartości $f_1 - f_4$ oraz informacyjne miary korelacji. Podobnie Rogoż [253] i wielu innych, np. [12,215,245] rozważają niemal te same parametry.

⁴³ Dane zaczerpnięto z pracy [96].

Wydaje się jednak, że ekstrakcja większej liczby cech, a następnie numeryczna ich weryfikacja i wybór tylko tych najlepiej dyskryminujących badane klasy tekstur, to – mimo większej pracochłonności i złożoności obliczeniowej – bardziej efektywna strategia dążenia do uzyskania jak najlepszych rezultatów.

2.4. Analiza obrazów perfuzji

Stosowane obecnie diagnostyczne metody obrazowe nie mogłyby się rozwinąć, gdyby nie towarzyszący im rozwój algorytmów i oprogramowania umożliwiającego wizualizację i analizę wyników badania. Klasycznym przykładem są wspomniane już w tej pracy algorytmy rekonstrukcji obrazów tomograficznych [49,283] czy narzędzia informatyczne do analizy sygnału EKG [9,309]. Powstało szereg prac podejmujących próbę automatycznego rozpoznawania rezultatów diagnostyki obrazowej, np. [18,110,240,253,287]. Również wcześniejsze prace autora, dotyczące obrazów dwukierunkowej elektroforezy, miały na celu wspomóc diagnozę, poprzez wykrywanie i ilościową analizę patologicznych odmian białek krwi [293,294].

Odnosząc się jednak do samego tylko zagadnienia perfuzji, należy stwierdzić, że literatura na ten temat jest stosunkowo skromna. Większość opublikowanych prac, np. [115,208,211,274], podejmuje wyłącznie problem kwantyfikacji i wizualizacji wyników badania. Jest to oczywiście zagadnienie istotne, gdyż od skuteczności tych algorytmów zależy właściwe obliczenie wartości poszczególnych parametrów perfuzji i jakość wygenerowanych obrazów. Wśród prac, w których rozważano wspomniane metody, znajdują się na przykład dyskusje nad perfuzją podczas angiografii mięśnia sercowego [87] lub – dotyczącej również serca – echokardiografii [36]. Oprogramowanie realizujące to zagadnienie jest zazwyczaj integralną częścią zestawu tomograficznego. Tym niemniej przykładem osiągalnej on-line aplikacji może być program Basama Perfusion [311] dostępny na stronie <http://www.basama.net/perfusion/>⁴⁴. Podejmuje się także próby opracowania metod czterowymiarowej (4D) wizualizacji zdiagnozowanego organu [307,320].

Wspomniane wyżej zadanie kwantyfikacji rezultatów badania p-CT oraz zastosowane rozwiązania zostaną omówione w rozdziale 3.4.2, podczas dyskusji znaczenia wyznaczanych w badaniu parametrów.

⁴⁴ Weryfikacja adresu: wrzesień 2008.

Drugim, nie mniej ważnym, lecz bardziej złożonym i znacznie rzadziej podejmowanym problemem jest próba opracowania algorytmów automatycznie lub półautomatycznie interpretujących obrazy otrzymane w wyniku wcześniej wymienionych procedur diagnostycznych. Algorytmy te wspomagają pracę lekarzy, wskazując diagnoście obszary podejrzane o zmianę chorobową. Jednak, jak już wspomniano, algorytmy takie są zdecydowanie nieliczne. W odniesieniu do diagnostyki p-CT, istniejące opracowania dotyczą kilku zaledwie narządów, przede wszystkim wątroby i płuc. W analizie obrazów p-CT wątroby wykorzystywano m.in. techniki falkowe, sieci neuronowe, drzewa decyzyjne czy SVM [16,67,86,146]. Z kolei w diagnostyce p-CT płuc Al-Kadi i Watson [3] odróżniają zaawansowane (agresywne) stadia rozwoju raka od wczesnych stadiów nowotworu – za pomocą modeli fraktalnych.

W odniesieniu do gruczołu krokowego pojawiły się próby wykorzystania metod rozpoznawania obrazów w interpretacji wyników badania, nie dotyczyły one jednak p-CT. Na przykład Jørgensen, Yogesani i wsp. [134,338] wykorzystali analizę tekstury chromatyny jąder komórkowych do przewidywania tempa progresji i podatności na leczenie zaawansowanych nowotworów stercza. Jądra komórkowe prostaty badali także Roula i wsp. [259] analizując parametry tekstur dla różnych przedziałów widma. W innej pracy Mohamed [197] wykorzystał parametry statystyczne wyższych rzędów do zwiększenia skuteczności badania TRUS. Do badań USG nawiązał również zespół Moradi i wsp. [199], uwzględniając w analizie nie tylko obraz, ale też sygnały ultradźwiękowe pochodzące bezpośrednio z analizowanego obszaru. Tę niestandardową metodę z dość dobrym skutkiem przetestowano na licznych ROI, pochodzących jednak jedynie od dwóch pacjentów. Inne podejście do analizy obrazów TRUS zaprezentowali Sheppard i Shih [279], skupiając się w swoim algorytmie klasteryzacji na minimalizacji czasu rozpoznania. Z kolei Pitts i wsp. [233] analizowali tekstury obrazów pochodzących z preparatów histopatologicznych stercza. W końcu Puech i wsp. [242] opracowali prototypowy program typu CAD wspomagający wykrywanie regionów podejrzanych o PCa w badaniu pMRI, a Makal i wsp. [180] skonstruowali system ekspertowy oparty na sieciach bayesowskich, wspomagający diagnozę BPH.

Nikt jednak do tej pory nie podjął próby przetwarzania i rozpoznawania wyników badania p-CT prostaty. Luke tę starano się wypełnić w niniejszej pracy.

3. Diagnostyka raka stercza

Aby wprowadzić Czytelnika w istotę rozważanego w niniejszej pracy problemu, przedstawimy najważniejsze informacje o gruczole krokowym, a w szczególności przyczyny i zagrożenia związane z rozwojem raka tego narządu. Omawiając schemat procesu wypracowywania diagnozy dla tej choroby, zwrócimy uwagę na jego niedoskonałości, przedstawimy także dotychczasowe doświadczenia kliniczne w badaniach p-CT prostaty.

3.1. *Charakterystyka gruczołu krokowego*

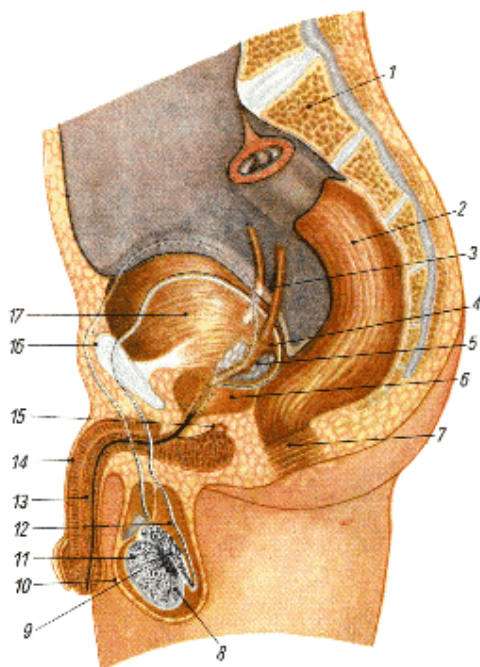
Gruczoł krokowy (prostata, stercz) to nieparzysty narząd w kształcie stożka położony poniżej pęcherza moczowego, na przebiegu początkowego odcinka cewki moczowej u mężczyzn (rys.15, nr 6). Przeciętne wymiary zdrowej prostaty to: poprzeczny 4cm, pionowy 3cm, przednio-tylny 2,5cm. Jej normalna waga nie przekracza 20g. Podstawa gruczołu zwrócona jest ku górze i przylega do pęcherza moczowego. Wierzchołek skierowany jest ku dołowi i przodowi, dochodząc do przepony moczowo-płciowej. Zarówno podstawa, jak i wierzchołek powiązane są włóknami mięśniowymi z sąsiednimi narządami, wskutek czego gruczoł krokowy jest ustalony w swym położeniu [23].

3.1.1. Znaczenie i rola prostaty

Podstawowym zadaniem prostaty, stanowiącej część układu rozrodczego mężczyzny, jest produkcja płynu będącego składnikiem nasienia. Stercz składa się z 30-80 (przeciętnie 50) pojedynczych gruczołów, pomiędzy którymi znajdują się mięśnie i tkanka łączna. Przewody wyprowadzające tych gruczołów łączą się ze sobą, uchodząc do cewki na wzgórku nasiennym, który znajduje się mniej więcej w połowie długości prostaty i stanowi także ujście nasieniowodów. Podczas wytrysku plemniki z najądrzy i wydzielina z pęcherzyków nasennych wraz z wydzielinami prostaty są wydalone przez cewkę moczową na zewnątrz.

Rola wydzieliny stercza jest bardzo istotna w procesie zapłodnienia. Uaktywnia ona bowiem plemniki i zwiększa ich ruchliwość, ponadto neutralizuje kwaśne środowisko kobiecej pochwy. Prostata, zamykając drogi nasienne, zapobiega przedostawaniu się do nich moczu [163].

Do prawidłowego rozwoju i funkcjonowania gruczołu krokowego niezbędny jest testosteron – hormon wytwarzany przez jądra.

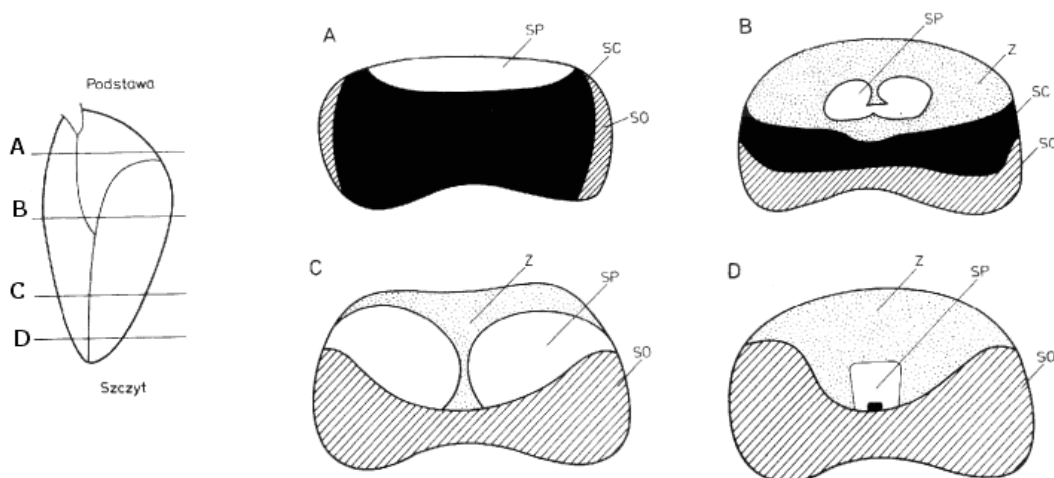


Rysunek 15. Lokalizacja gruczołu krokowego (przekrój miednicy mniejszej): 1. kość krzyżowa, 2. odbytnica, 3. moczowód, 4. nasieniowód, 5. pęcherzyk nasienny, 6. prostata, 7. mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu, 8. jądro, 9. najądrze, 10. moszna, 11. płacik jądra, 12. nasieniowód, 13. cewka moczowa, 14. prącie, 15. gruczoł opuszkowo-cewkowy, 16. spojenie łonowe, 17. pęcherz moczowy.⁴⁵

3.1.2. Teoria budowy strefowej

Prostata nie jest jednorodnym gruczołem, co doskonale uwidacznia się w badaniu ultrasonograficznym. Istnieje wiele schematów anatomicznej budowy prostaty [23], najczęściej jednak przyjmuje się wprowadzony przez McNeala [187] podział na strefę obwodową, przejściową i centralną (rys.16). Podział ten ma znaczenie nie tylko teoretyczne. Wykazano bowiem, że rak stercza w ok. 70% przypadków rozwija się w strefie obwodowej, w 20% w przejściowej, a jedynie w 10% w strefie centralnej [205]. Z kolei niezłośliwy gruczolak rozwija się niemal wyłącznie w strefie przejściowej oraz w strefie centralnej, nie wnikając w strefę obwodową, która stanowi dla niego torebkę anatomiczną.

⁴⁵ Przekrój zaczerpnięty z [290], tablica XV.



Rysunek 16. Budowa strefowa w różnych przekrojach prostaty (A-D): SO – strefa obwodowa; SC – strefa centralna; SP – strefa przejściowa; Z – zrąb łącznotkankowo-mięśniowy.⁴⁶

3.1.3. Choroby stercza

Mówiąc o chorobach prostaty, mamy na uwadze trzy jednostki chorobowe: zapalenie prostaty, łagodny rozrost stercza⁴⁷ (BPH, gruczolak) oraz raka (PCa). Zapalenie prostaty może mieć podłoże bakteryjne lub niebakteryjne (to drugie ma zazwyczaj charakter przewlekły). Może dotyczyć mężczyzn w każdym wieku, nie jest jednak zjawiskiem nagminnym i leczone jest farmakologicznie.

Znacznie większe emocje wzbudzają pozostałe schorzenia: BPH i PCa. Pierwsze jest przyczyną trudności w oddawaniu moczu, drugie – jak każdy nowotwór złośliwy – może prowadzić nawet do śmierci. Łącząc te fakty z powszechnością występowania powyższych schorzeń (BPH dotyczy ponad 80% mężczyzn powyżej 70 roku życia; rak prostaty jest jednym z najczęstszych, a w USA i Europie Zachodniej najczęstszym, nowotworem złośliwym wśród mężczyzn [23,74,150]), trudno się dziwić popularności tego tematu jako przedmiotu naukowych badań medycznych. Problematyka chorób prostaty stała się tematem licznych monografii, np. [23,78], czy opracowań popularnonaukowych [4,143,315].

Łagodny rozrost prostaty zaczyna pojawiać się u mężczyzn w wieku 45-50 lat. W tym czasie w organizmie rozpoczyna się etap zmian hormonalnych, które prowadzą między

⁴⁶ Opracowano na podstawie [23], str.47.

⁴⁷ Leibold [163] zwraca uwagę na prawidłowe nazewnictwo: istotą choroby jest powiększenie stercza na skutek wzrostu liczby normalnej wielkości komórek („rozrost”, „hiperplazja”), a nie wzrost ich objętości (co sugerowałoby błędne określenie: „przerost”, „hipertrofia”).

innymi do powiększenia stercza. Prostata z powodu powiększającego się rozmiaru zaczyna zaciskać się dokoła cewki moczowej, co powoduje kłopoty z oddawaniem moczu. Może się to objawiać częstszym jego oddawaniem w godzinach nocnych, problemami z całkowitym opróżnieniem pęcherza, aż do całkowitego zatrzymania moczu.

Rak prostaty jest złośliwą odmianą nowotworu atakującą zazwyczaj mężczyzn powyżej 45 roku życia. Wyjaśnienie przyczyn, schematu diagnozy i możliwości leczenia PCa jest przedmiotem kolejnych podrozdziałów.

3.2. Podstawy kancerogenezy

Progresja nowotworowa jest wynikiem akumulacji szeregu błędów genetycznych (mutacji) prowadzących do ekspresji onkogenów lub utraty ekspresji genów supresorowych. Hanahan i Weinberg [100] podają następujące, najważniejsze właściwości komórek nowotworowych:

- § niezależność od egzogennych czynników wzrostowych;
- § oporność na fizjologiczne bodźce prowadzące do programowanej śmierci komórki;
- § oporność na czynniki przeciwwzrostowe;
- § zdolność do inwazji tkanek;
- § zdolność do tworzenia przerzutów;
- § zdolność do stymulacji procesów tworzenia naczyń (angiogenezy).

3.2.1. Przyczyny i mechanizmy nowotworzenia

Podłożem zmian nowotworowych są zaburzenia procesów podziałów komórkowych, różnicowania komórek i zaprogramowanej genetycznie śmierci [331]. Dokładne mechanizmy molekularne powodujące powstawanie komórek nowotworowych w sterczu nie zostały jeszcze do końca poznane, próby ich wyjaśnienia podejmowano m.in. w pracach [66,271].

Wśród czynników ryzyka, sprzyjających rozwojowi PCa wymienia się:

- § wiek – powyżej 50. roku życia obserwuje się stały stopniowy wzrost zagrożenia [250];
- § rasę – najwyższa liczba zachorowań występuje u Afro-amerykanów, najniższa zaś w populacji azjatyckiej (Japończycy) [250];

- § czynniki dziedziczne – znany jest gen dziedzicznego występowania raka stercza. Zapadają głównie krewni pierwszego stopnia. Ta postać raka występuje głównie u młodych mężczyzn. [177]
- § dietę [153,204,280] – w szczególności bogatotłuszczowa usposabia do rozwoju raka [7,324], z kolei rozwój ten powstrzymują produkty roślinne zawierające fitoestrogeny [1]. O znaczeniu diety świadczyć może m.in. różnica w zachorowalności pomiędzy Azjatami mieszkającymi w swej ojczyźnie, a tymi którzy wyemigrowali np. do Stanów Zjednoczonych i przyjęli panujący tam styl życia, łącznie ze sposobem odżywiania.

Według niektórych opinii, wpływ na wzrost zagrożenia chorobą może mieć też palenie tytoniu [185] i nadużywanie alkoholu [276] oraz zanieczyszczenie środowiska – zwłaszcza kontakt z chemicznymi związkami aromatycznymi, metalami ciężkimi (kadm) i z izotopami [76]. Z kolei aktywność fizyczna wymieniana jest jako czynnik spowalniający rozwój choroby [88]. Nie są to jednak poglądy powszechnie akceptowane. Najwięcej wątpliwości budzi tutaj rola palenia papierosów. Również doniesienia o wpływie wasektomii na wzrost zagrożenia rakiem stercza nie zostały ostatecznie potwierdzone [23,95].

Procesy patologiczne zachodzące w sterczu mogą zaistnieć tylko w wyniku oddziaływania androgenów (testosteron), gdyż do schorzeń tych nie dochodzi u mężczyzn poddanych w młodości kastracji [23]. Przez długi czas, zgodnie z badaniami Hugginsa i Hodgesa (1941) [120], powszechnie uważano, że wysoki poziom testosteronu jest czynnikiem sprzyjającym rozwojowi raka. Najnowsze doniesienia podważają jednak tę tezę [21,202].

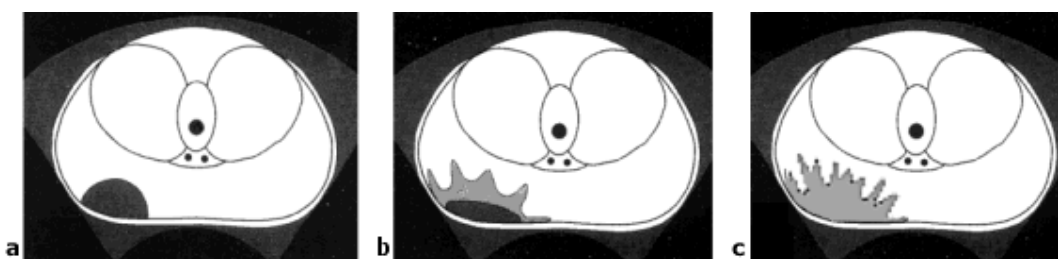
3.2.2. Typy wzrostu guza

Histologicznie nowotwór stercza jest najczęściej gruczolakorakiem (75-98%) [23], czyli rozwija się bezpośrednio z nabłonka gruczołu. Wyróżnia się tutaj kilka postaci szczególnych, np. wspomnianego w rozdziale 3.4.1. raka śluzotwórczego. PCa rozwijać się może również z komórek przejściowych (rak urotelialny), niezwykle rzadko miewa też postać raka płaskonabłonkowego. Nowotwór stercza jest trudny do wykrycia i identyfikacji, problemy stwarza np. rozróżnienie raka od rozrostów nienowotworowych [23].

Problemy diagnostyczne wynikają również z różnych postaci wzrostu guza. Szerstobitow [292] wskazuje tutaj trzy główne typy wzrostu:

- § guzkowy, gdzie zmiana o obniżonej echogeniczności jest wyraźnie odgraniczona od zdrowej tkanki;
- § guzkowy z komponentą naciekową – w badaniu TRUS może być rozpoznana tylko część guzkowa nowotworu, dlatego w badaniu tym często wymiary guza są zaniżone w stosunku do wymiarów rzeczywistych;
- § naciekający – niewidoczny w badaniu TRUS, zlewający się z prawidłową tkanką.

Wymienione wyżej typy zostały graficznie zilustrowane na rysunku 17. Istotną konsekwencją takiego zróżnicowania są ogromne trudności diagnostyczne, które omówione zostaną w rozdziale 3.3.



Rysunek 17. Typy wzrostu guza: a) guzkowy; b) guzkowy z komponentą naciekową; c) naciekający.

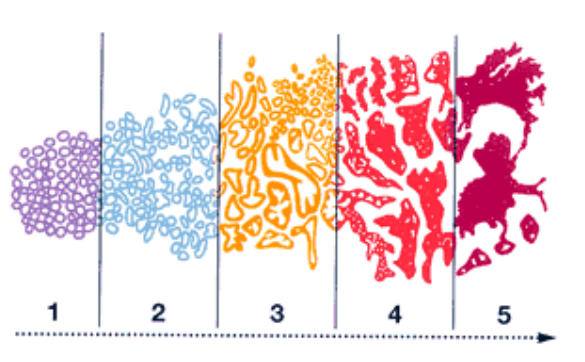
3.2.3. Klasyfikacja

Istnieje szereg różnych klasyfikacji opisujących stopień rozwoju guza, wskazujących związane z tym fakty i możliwe sposoby leczenia [78]. W stosunku do raka stercza obecnie stosuje się zazwyczaj dwa systemy: Gleasona – oceniający stopień złośliwości nowotworu (potencjał do tworzenia przerzutów) – oraz skalę TNM (*Tumor Nodes Metastasis*) wskazującą stopień zaawansowania choroby.

3.2.3.1. Ocena złośliwości

Do oceny stopnia złośliwości PCa stosuje się skalę Gleasona (*Gleason score*) [89,124]. Określa się go na podstawie obrazu mikroskopowego badanej tkanki. Ponieważ rak nie zawsze jest jednorodny, w identyfikowanym preparacie wskazuje się dwa najczęściej występujące typy komórek nowotworowych, każdemu z nich przypisując wartość od 1 do 5. Schemat ilustrujący zasadę tego przypisania przedstawia rysunek 18. Wielkości uzyskane dla

każdego typu komórek są sumowane⁴⁸, dając w ten sposób ostateczną wartość w skali od 2 do 10, gdzie 2 oznacza najmniejszą agresywność raka.



Rysunek 18. Schemat skali Gleasona⁴⁹.

3.2.3.2. Stopień zaawansowania

Najczęściej stosowanym schematem⁵⁰ w ocenie stadium rozwoju PCa jest skala TNM [281,318]. Ocenia się w niej stopień zaawansowania miejscowego (*T-staging*), stan węzłów chłonnych (*N-staging*) oraz obecność przerzutów odległych (*M-staging*). Klasyfikację tę opiera się na kryteriach podanych w tabeli 2 [75].

Tabela 2. Klasyfikacja TNM⁵¹

T Guz pierwotny	
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego, ani nie wykazują go badania obrazowe
T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w mniej niż 5% wyciętej tkanki stercza
T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w ponad 5% wyciętej tkanki stercza
T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz ograniczony do stercza
T2a	Guz zajmuje jeden płat stercza
T2b	Guz zajmuje obydwa płaty stercza
T3	Guz nacieka poza torebkę stercza
T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne)

⁴⁸ Jeżeli rak jest jednorodny, dwukrotnie uwzględnia się wartość uzyskaną dla zidentyfikowanego typu komórek.

⁴⁹ <http://www.rak-prostaty.pl/diagnostyka> (wrzesień 2008)

⁵⁰ Często opisywana w literaturze jest również klasyfikacja OSCC [23,41].

⁵¹ Źródło: [75].

T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu lub ścianę miednicy
N Okoliczne (regionalne) węzły chłonne	
Nx	Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych
N1	Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych
M Przerzuty odległe	
Mx	Nie można ocenić przerzutów odległych
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Przerzuty odległe
M1a	Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
M1b	Przerzut(y) do kości
M1c	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

3.2.4. Angiogeneza

Aby zapewnić swoim komórkom odpowiednią ilość składników odżywczych, rozrastający się rak wymusza tworzenie wokół siebie sieci nowych naczyń krwionośnych [38]. Mechanizmy molekularne tego zjawiska, zwanego angionezą, zostały opisane m.in. w pracy [57]. Powstałe w ten sposób patologiczne naczynia cechują się nieuporządkowaną i nieregularną strukturą oraz zmienionym przepływem krwi. Ponadto naczynia angiogeniczne nie są szczelne, co objawia się zwiększoną przepuszczalnością ich ścian [43].

Własnej sieci naczyń krwionośnych nie wymagają tylko niewielkie guzy o rozmiarach nie przekraczających 2-3 mm. Uważa się również, że zdolność guza do przerzutów jest warunkowana angiogenezą. [191]

W licznych badaniach dotyczących angiogenezy w przebiegu raka prostaty [43] wykazano związek pomiędzy zwiększoną gęstością mikronaczyń (MVD) w PCa a obecnością przerzutów⁵² [321], stopniem zaawansowania [22,29] i czasem przeżycia [24,169]. Nie ma natomiast zależności między wielkością angiogenezy a stężeniem PSA [43].

Wspomniane różnice pomiędzy patologicznymi a zdrowymi naczyniami z jednej strony oraz udokumentowany związek angiogenezy z progresją nowotworową – z drugiej, sugerują możliwość oceny zaawansowania nowotworu właśnie w ten sposób.

Niestety, powstające naczynia są zbyt małe, aby można je było wykryć metodami angiograficznymi. Również ultrasonografia dopplerowska nie za bardzo sobie z tym radzi, mimo iż wykazano [126], że wzmożony przepływ Dopplera koreluje z zaawansowaniem i złośliwością raka. Halpern [97] tłumaczy ten paradoks rozmiarami i dystrybucją mikrona-

⁵² Zieliński i Strzelecki [343] zauważają wszakże, że naczynia angiogeniczne muszą mieć średnicę powyżej kilkudziesięciu mikrometrów by móc spełnić rolę transportującą komórki rakowe z obszaru nowotworu.

czyń w raku prostaty: chociaż w złośliwym nowotworze jest ich więcej, ich rozkład jest bardziej jednorodny [140] i są one mniejsze [170]. Stąd całkowita wewnątrznacyniowa objętość może nie być istotnie większa od tej w łagodnym rozroście i zmiany te nie będą widoczne w badaniu dopplerowskim.

Z kolei sprawdzona metoda oceny MVD na podstawie preparatu mikroskopowego możliwa jest tylko na wycinkach biopsyjnych lub preparatach pooperacyjnych. I chociaż Bostwick [25] twierdzi, że taka analiza w biopsji usprawnia ocenę stanu zaawansowania choroby, fakt ten w żaden sposób nie wpływa na zwiększenie skuteczności diagnozy.

Angiogenezę można jednak uwidocznić w badaniu perfuzyjnym [189]. Istota tego badania została przedstawiona w punkcie 2.1.2.3, natomiast w rozdziale 3.4.2. omówione zostaną metody wyznaczania i związek parametrów perfuzji z objętością i przepuszczalnością naczyń.

3.2.5. Leczenie

Sposób leczenia raka gruczołu krokowego uzależniony jest od klinicznego zaawansowania procesu nowotworowego. W stosunku do chorych w dobrym stanie ogólnym, u których spodziewany czas przeżycia naturalnego przekracza 10 lat, stosuje się prostatektomię radykalną, czyli wycięcie całej prostaty i pęcherzyków nasiennych. Uznane zdobywa też mniej inwazyjna metoda laparoskopowa. Alternatywnym leczeniem, charakteryzującym się podobnym stopniem skuteczności jest radioterapia (np. radioterapia konformalna lub brachyterapia).

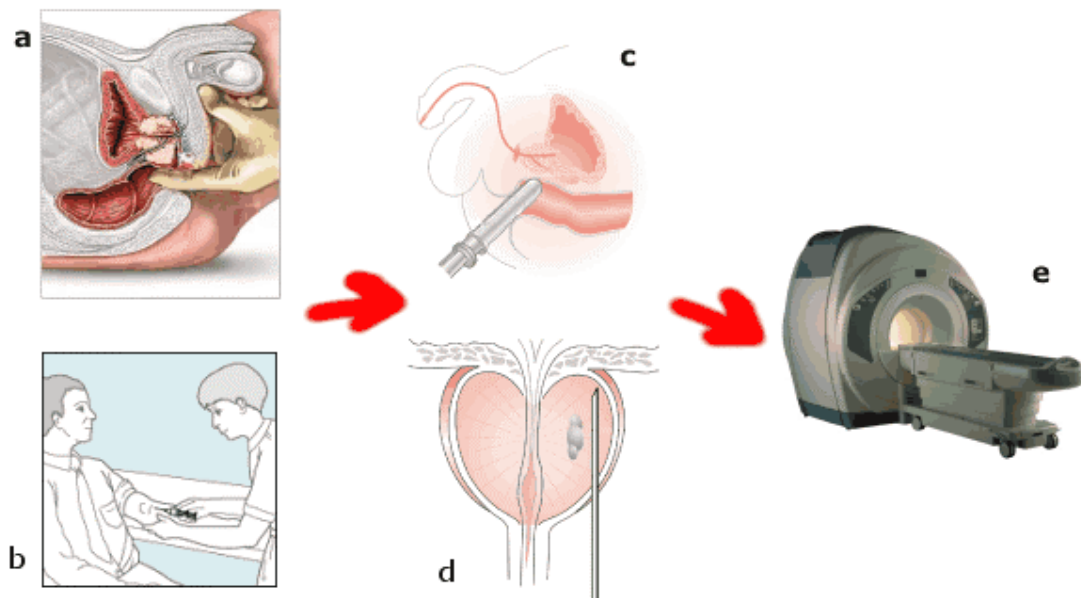
W stosunku do pacjentów, u których możliwe powikłania pooperacyjne niosą za sobą większe ryzyko niż potencjalne korzyści, stosuje się tzw. „baczna obserwację” (*watchful waiting*). Ta metoda, polegająca na zaniechaniu leczenia doraźnego, polecana jest dla starszych osób ze słabo zaawansowanym, wolno rozwijającym się rakiem, którzy prawdopodobnie i tak nie umrą z powodu PCa. Oczywiście pacjent pozostaje pod stałą opieką lekarza, więc jakakolwiek zmiana dynamiki rozwoju guza może wpłynąć na podjęcie bardziej zdecydowanej terapii.

W leczeniu nowotworów zaawansowanych miejscowo lub dających przerzuty stosuje się hormonoterapię, wykorzystującą fakt, że PCa jest nowotworem androgenozależnym. Wprawdzie ograniczenie dopływu androgenów nie spowoduje całkowitego wyleczenia, ograniczy jednak rozmiar guza i liczbę przerzutów, a także spowolni jego dalszy rozwój.

Szczegółowe opracowania dotyczące metod leczenia i rokowania znaleźć można np. w publikacjach: [23,75,205,207,280].

3.3. Schemat diagnozy

Rak prostaty we wczesnych stadiach rozwoju nie daje żadnych objawów. Często kojarzone z dolegliwościami prostaty (i słusznie!) problemy w oddawaniu moczu są zazwyczaj wynikiem jej łagodnego rozrostu (BPH). Obecność BPH nie wyklucza jednak równoczesnej choroby nowotworowej. Procedury postępowania w przypadku wyżej wspomnianych dolegliwości były wielokrotnie opisywane i można je znaleźć np. w [70,178]. Szerzej natomiast omówimy sposób diagnostyki w kierunku potwierdzenia raka stercza [23,46,122,256,273.280]. Ogólny schemat przedstawia rysunek 19, poszczególne jego elementy zostaną przybliżone w dalszej części rozdziału.



Rysunek 19. Diagnoza raka stercza: a) badanie *per rectum* (DRE); b) badanie krwi (pomiar PSA); c) ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS); d) biopsja; e) uzupełniająca diagnostyka obrazowa

3.3.1. Badanie *per rectum* (DRE)

Powierzchnię gruczołu krokowego można ocenić, wykonując badanie palcem przez odbyt (DRE). Ta metoda pozwala w sposób prosty i bezbolesny dotrzeć do gruczołu. Podczas

badania lekarz ocenia jego wielkość, może również stwierdzić obecność guzków, stwardnień czy asymetrię zarysu stercza, które to zjawiska w prawidłowej prostatie nie występują.

Badanie DRE wykonywane jest rutynowo podczas diagnozy problemów z prostatą. Tym niemniej jego skuteczność ograniczona jest jedynie do wykrywania zmian zachodzących w graniczącej z odbytem strefie obwodowej szczytu stercza. Wynik diagnozy w dużym stopniu zależy od doświadczenia badającego. Chwaliński podaje [46], że jego przeciętna czułość wynosi 80% a swoistość 60%.

3.3.2. Badanie krwi (pomiar PSA)

Celowość badania stężenia białka PSA we krwi wynika z faktu, że produkowane jest ono praktycznie wyłącznie przez komórki prostaty. Wydzielają je zarówno komórki zdrowe, jak i chore. Wykazano jednak, że obecność raka istotnie wpływa na wzrost stężenia PSA, co wynika prawdopodobnie z faktu, że komórki rakowe wydzielają je bezpośrednio do krwi.

Wzrost stężenia PSA nie jest jednak jednoznacznie związany z PCa. Również BPH daje podobny efekt. Co więcej – stężenie PSA rośnie wraz z wiekiem, co jest zjawiskiem całkowicie naturalnym. Wpływ na jego chwilową wartość ma również ejakulacja czy zabiegi diagnostyczne wykonywane na prostatie. Stąd wynik tego badania nie daje ostatecznej odpowiedzi, jest jedynie przesłanką do przeprowadzenia dalszych, szczegółowych badań. Stamey [284] twierdzi wręcz, że znaczenie PSA w diagnostyce PCa jest marginalne.

Obecnie przyjmuje się, że norma stężenia PSA wynosi 0-4 ng/ml, wartość 4-10 ng/ml sugeruje raka, natomiast przekraczająca 10 ng/ml wskazuje na obecność przerzutów. Dyskusje nad tymi normami wciąż trwają. W Stanach Zjednoczonych panuje tendencja do ich obniżania – zresztą nie pozbawiona racji. W prowadzonych badaniach przesiewowych, PCa wykryto u ponad 15% osób z PSA poniżej 4 ng/ml [304], w innych badaniach nowotwór zlokalizowano u 21% pacjentów z PSA w granicach 2-4 ng/ml [229].

Nie mniejsze spory rodzi pytanie, czy w ogóle warto prowadzić badania przesiewowe [63,167,231]. Rak prostaty rozwija się bowiem bardzo wolno. Wielu pacjentów cierpiących na raka prostaty umiera z zupełnie innego powodu. Poziom antygenu sterczowego oznaczany niedługo po rozpoznaniu wczesnego raka prostaty nie pozwala też określić, czy nowotwór rozwinie się w postać letalną. [273]

Tym niemniej wprowadzenie do procedur diagnostycznych badania stężenia PSA zdecydowanie przyczyniło się do wzrostu wykrywalności i skuteczności leczenia PCa. Borkowski i Borówka [23] oceniają skuteczność diagnostyczną PSA na 64-70%. Ponadto,

wykorzystując statystyczne dane porównujące np. stosunek PSA występującego w krwi w postaci niezwiązanej (*free PSA*) do całkowitej jego ilości (*total PSA*), opracowano szereg pochodnych parametrów, zwiększających użyteczność kliniczną badania [288].

Ostatnio pojawia się coraz więcej doniesień dotyczących wykrycia lepszych, bardziej specyficznych markerów [28], szczególnie obiecujące są wyniki oznaczania poziomu EPCA i EPCA-2 (*early prostate cancer antigen*) [164].

3.3.3. Ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS)

Badanie USG gruczołu krokowego można wykonywać w trojaki sposób – przezbrzuszenie (TAUS, badanie mało dokładne, stosowane przy ocenie całego układu moczowo-płciowego), przekroczo (TPUS) oraz przezodbytniczo (TRUS) [288]. Ta ostatnia metoda jest najdokładniejsza i stosowana najczęściej. Badanie TRUS pozwala ocenić wielkość stercza [47], jego budowę strefową oraz różnego rodzaju nieprawidłowości.

Rak prostaty w badaniu ultrasonograficznym określany jest zazwyczaj jako obszar hypoechogeniczny w strefie obwodowej [251], jednakże ma on często właściwości hiper- lub izoechogeniczne [59], bywa także obecny w strefie przejściowej i centralnej. Ponadto ponad połowa uwidocznionych ognisk hipoechogenicznych w rzeczywistości rakiem nie jest [288]. W badaniach Norberga [212] zmiany izoechogeniczne, a więc niewidoczne w badaniu TRUS, objęły 32% pacjentów z rakiem prostaty. Tego typu zmiany rakowe mogą charakteryzować się naciekającym typem wzrostu, co uwidacznia się poprzez asymetrię zarysu stercza. Tym niemniej ogólna czułość i swoistość TRUS w wykrywaniu PCa jest dosyć niska (30-40%) [288].

Wykrywalność raka można nieco zwiększyć stosując kolorową ultrasonografię dopplerowską [252], ale także zapalenie prostaty i BPH mogą wiązać się ze wzrostem przepływu Dopplera, tak że ani kolorowa ultrasonografia, ani USG Dopplera mocy nie zapewnia wystarczającej czułości [97]. Również dynamiczne metody kontrastowe nieznacznie tylko poprawiają skuteczność TRUS [98].

3.3.4. Biopsja

Biopsja polega na pobraniu niewielkiego wycinka tkanki, celem jego oceny pod mikroskopem w badaniu histopatologicznym. W diagnostyce PCa wykonuje się biopsję gruboigłową (*core biopsy*), zazwyczaj igłą o grubości 18G [75].

Iglę do pobrania materiału wprowadza się do prostaty przez odbyt lub przez krocze. Punkcji tej towarzyszy kontrolne badanie DRE lub TRUS, mające na celu wskazać dokładne miejsce pobrania tkanki. Biopsja ma charakter celowany, gdy w badaniu DRE lub TRUS da się uwidocznąć podejrzany obszar. W innych przypadkach stosuje się biopsję systemową, zazwyczaj sekstantową, w której pobranie tkanki następuje jednocześnie z przynajmniej sześciu do pewnego stopnia przypadkowych miejsc (po 3 z każdego płata, ze szczytu, środka i podstawy stercza). Sekstant jest stosowany również, gdy istnieje podejrzenie guza wielogniskowego [23]. Coraz częściej stosuje się także biopsję saturacyjną, w której pobiera się ok. 20 wycinków tkanki [132]. Proponowane przez różnych autorów schematy biopsji systemowej zostały przedstawione w pracy [267].

Biopsja jest jedyną metodą pozwalającą jednoznacznie potwierdzić obecność nowotworu. Badanie histopatologiczne pobranego materiału określa również stopień zróżnicowania i zaawansowanie raka. Czułość metody nie jest jednak zadowalająca. Obecność PCa można stwierdzić jedynie, gdy w pobranym materiale znajdzie się tkanka rakowa, dlatego możliwość przeprowadzenia biopsji celowanej zdecydowanie poprawia jej skuteczność [6,73]. Jednym z celów, dla których prowadzone są badania nad przydatnością metody p-CT w diagnozie raka prostaty, jest jej potencjał do wskazywania miejsc zmienionych chorobowo w przypadkach, gdy DRE i TRUS zawodzą.

3.3.5. Badania uzupełniające

Klasyczne badanie tomografii komputerowej jest mało wrażliwe na zmiany w prostacie. Stosuje się je jednak przy zaawansowanych nowotworach w celu stwierdzenia naciekania struktur sąsiednich oraz przerzutów do kości. Również badania SPECT (scyntygrafia kości) wykonywane są praktycznie tylko w późnych stadiach celem określenia rozległości przerzutów [23].

Wartościowe wyniki diagnostyczne można uzyskać w badaniu PET – ostatnie doniesienia wskazują na znaczący postęp tej techniki w wykrywaniu wczesnego PCa (dzięki zastosowaniu radiofarmaceutyków znakowanych izotopem ^{11}C) [248,269,336]. Jest to jednak najdroższe i najmniej dostępne spośród wszystkich omawianych tu badań, co ogranicza jego przydatność jedynie do wyjątkowych przypadków. Ponadto w polskich warunkach izotopu ^{11}C się nie stosuje⁵³.

⁵³ Produkcja izotopu ^{11}C wymaga dedykowanego cyklotronu; ze względu na krótki czas półtrwania (ok. 20 min), sprowadzanie z zagranicy znakowanych węglem ^{11}C radiofarmaceutyków nie wchodzi w grę.

Bardziej użyteczne w diagnostyce wczesnego raka stercza jest badanie MRI. Ze względu na ograniczoną dostępność i wysokie koszty (które jednak są blisko 10-krotnie niższe niż w badaniu PET [5]), nie należy ono do standardowych technik diagnozy. Jednak w sytuacjach zbyt trudnych dla podstawowych metod może okazać się bardzo pomocne, np. przy ujemnym wyniku zarówno TRUS, jak i biopsji sekstantowej [341]. Ponadto rezonans magnetyczny znajduje zastosowanie w ocenie miejscowego zaawansowania guza celem wyboru optymalnej metody leczenia [50], w poszukiwaniu wznowy [53] czy w ocenie efektywności hormonoterapii [206]. Badanie wykonuje się zazwyczaj z zastosowaniem cewki endorektalnej (eMRI), ze względu na większą rozdzielczość przestrzenną obrazu [121]. W rezonansie magnetycznym prostaty stosuje się często technikę spektroskopową [39], a także obrazowanie dyfuzyjne [266]. Obszerny przegląd dotychczasowych osiągnięć w tym względzie znaleźć można np. w pracy [48].

Niejednokrotnie podejmowane były także próby oceny skuteczności obrazowania pMRI w diagnostyce raka prostaty. Przykładowo, badając prostatę w sekwencji T1-zależnej Buckley i wsp. [34] odnotowali wyższy przepływ krwi w tkance rakowej. Również analiza w sekwencji T2-zależnej (Padhani i wsp. [222]) daje nadzieję na wyróżnienie PCa. W innych badaniach (Kim i wsp. [142]) stwierdzono, że wzmocnienie kontrastowe pojawia się szybciej w ogniskach rakowych, niż w prawidłowej tkance. Z kolei Engelbrecht i wsp. [72] podjęli interesującą próbę dyskryminacji nowotworów wywodzących się ze strefy obwodowej i centralnej. Odnotowano również próby zwiększenia skuteczności diagnozy poprzez łączenie perfuzji z innymi technikami MRI, np. Kozłowski i wsp. [149] – badanie DWI + pMRI. Mimo powyższych przesłanek, wskazujących potencjalne możliwości identyfikacji PCa w badaniu pMRI, nie ustandaryzowano dotychczas procedur tego badania, którego znaczenie jest, jak dotąd, marginalne.

3.4. *Perfuzyjna tomografia komputerowa prostaty*

W świetle wspomnianych wyżej trudności diagnostycznych, występujących zarówno w badaniach standardowych (DRE, PSA, TRUS, biopsja) jak i uzupełniających, oczywista staje się potrzeba wskazania takiej metody, która będzie w stanie wspomóc diagnozę raka prostaty w przypadkach zbyt trudnych dla tradycyjnych procedur. Jedną z rozważanych, potencjalnie użytecznych technik, jest p-CT stercza.

3.4.1. Doświadczenia kliniczne

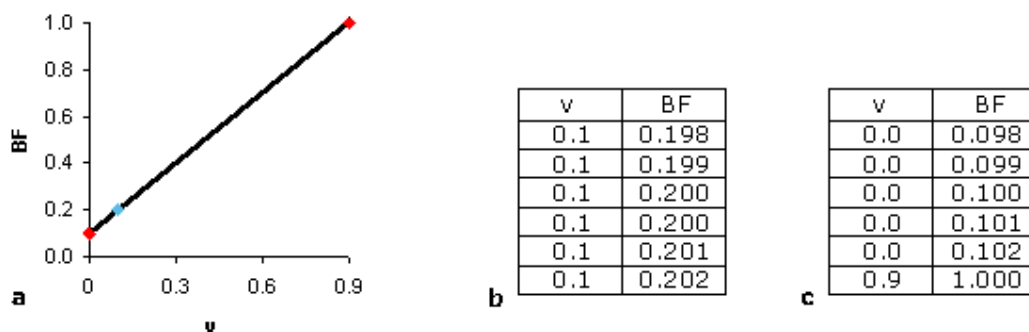
Badania dotyczące możliwości zastosowania p-CT w diagnostyce raka prostaty nie były do tej pory prowadzone na szeroką skalę. Dotychczas opublikowano zaledwie kilka prac opisujących diagnozę p-CT stercza. Każda z nich cechuje się nieco inną metodologią badań oraz zróżnicowaną ilością i jakością materiału badawczego, dlatego ich wzajemne porównanie jest niezmiernie trudne. Uzyskiwane przez poszczególne zespoły wyniki, które prowadzą do zdecydowanie różniących się wniosków, mogą świadczyć o tym, jak wielkie znaczenie ma dobór parametrów badania, użyty sprzęt i oprogramowanie. Rozbieżności te są też rezultatem różnic metodologicznych w analizie wyników, które z kolei uwarunkowane są materiałem doświadczalnym – badane grupy pacjentów były stosunkowo niewielkie. Praktycznie brak też w badaniach grup kontrolnych składających się z pacjentów całkowicie zdrowych, bez nawet podejrzenia u nich nowotworu.

Pierwszą opublikowaną pracą (2000) były badania zespołu naukowego Prando, Wallace [235] przeprowadzone na 35 pacjentach, z których 25 miało potwierdzonego raka, a pozostałych 10 znalazło się w grupie podejrzanego o jego obecność (pozytywny wynik DRE lub podwyższony poziom PSA), lecz przeprowadzona biopsja żadnych zmian nie wykazała. Na otrzymanych w wyniku perfuzji obrazach analizowano obszary w okolicy brzegów obu pól prostaty, w poszukiwaniu podejrzanego miejsca o asymetrycznym przepływie. Autorzy nie podają, niestety, ani rozmiarów analizowanych ROI, ani kryterium kwalifikacji obszaru podejrzanego. Przedstawiają za to osiągnięte rezultaty, które porównywane były do wyników uzyskanych podczas biopsji i wskazują na 58% skuteczność wykrycia obszarów objętych PCa.

Badania zespołu Henderson i wsp. (2003) [111], przeprowadzone na grupie 9 chorych, koncentrują się na ewaluacji i wykryciu różnic w wartościach uzyskiwanych w badaniu parametrów. Zaproponowana metoda wyznaczania ROI opiera się na analizie poziomów jasności punktów wewnątrz obszaru prostaty – granicami ROI były piksele obrazujące przepływ krwi $BF > 0.3 \frac{ml}{min\ g}$, jednocześnie brzeg ten musiał być obszarem ciągłym zawierającym przynajmniej 10 punktów. Tak wyznaczony ROI nazwano obszarem „gorącym” (*hot spot*). Dla porównania symetryczny obszar „zimny” (*cold spot*) wyznaczano na przeciwległym płacie prostaty. Zarówno dla całej prostaty, jak i dla regionów „gorącego” i „zimnego” wyznaczono i porównano średnią oraz odchylenie standardowe jasności poszczególnych punktów, uzyskując statystycznie istotne różnice w wartościach parametrów BF i BV . Zgodność obszarów *hot spot* z lokalizacją nowotworu oceniana była na podstawie

wyników biopsji i badania fizykalnego (DRE) w sposób dość zgrubny i na pewno nie wystarczający – oceniane było jedynie położenie podejrzanego płata gruczołu.

W pracy zespołu Ives i wsp. (2005) [128] analizowano wyniki perfuzji dla 10 pacjentów z potwierdzonym rakiem prostaty, zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego. Uzyskane obrazy analizowano na trzech poziomach odpowiadających podstawie, środkowi i szczytowi gruczołu. Na każdym obrazie wskazano, w obszarze brzegowym prostaty, dwa regiony o najwyższej wartości perfuzji – jeden po lewej, drugi po prawej stronie gruczołu. Analiza wyników polegała na porównaniu wartości perfuzji (BF) z potwierdzoną w histopatologii pooperacyjnej procentową objętością nowotworu (v) w każdym z 6 rozważanych ROI. Dla każdego pacjenta wyznaczono współczynnik korelacji pomiędzy BF a v w poszczególnych regionach. Opublikowane przez autorów wyniki wskazują na istotny statystycznie ($p < 0.05$) związek perfuzji z objętością guza jedynie w przypadku dużych, zaawansowanych nowotworów. Autor niniejszej dysertacji zauważył jednak, że ta analiza statystyczna została zbyt uproszczona i nie uwzględnia np. obszarów nowotworowych znajdujących się poza analizowanymi ROI. Poza tym dobór uwzględnianych w obliczeniach ROI zdecydowanie preferuje duże nowotwory jednoogniskowe, badający wszak musiał na każdym obrazie wskazać obszary podejrzone, nawet jeżeli różnice w wartościach perfuzji nie były istotnie duże. Opracowany przez autora kontrprzykład dla przedstawionego w omawianej pracy rozumowania, zakładający liniową zależność pomiędzy wartością perfuzji, a objętością nowotworu ($BF = v + 0.1$) przedstawia rysunek 20.⁵⁴



Rysunek 20. Hipotetyczna zależność między perfuzją a objętością nowotworu: a) wykres z zaznaczonymi punktami danych; b) nowotwór z wieloma niewielkimi ogniskami, obliczenia dla wskazanych w tabeli ROI wskazują na całkowity brak korelacji między BF a v ($r=0$); c) duży nowotwór jednoogniskowy, wyniki obliczeń wykazują silną korelację między BF i v ($r>0.99$).

⁵⁴ Przedstawione dane nie obrazują wyników wykonanych już badań, a jedynie hipotetyczną sytuację, która jednak jest możliwa do zaistnienia. Niewielka zmienność wskazanych wartości perfuzji dla tej samej objętości nowotworu ma na celu przybliżenie rzeczywistych pomiarów, które w badaniach medycznych praktycznie zawsze wykazują pewne różnice. Zwracamy uwagę na fakt, że zmienność ta w żaden sposób nie wpływa na ogólną, przedstawioną tutaj zależność.

Łuczyńska i wsp. (2006) [176] opisali przypadek pacjenta, u którego biopsja i wykonywane cyklicznie badania TRUS nie wykazywały żadnych zmian. Dopiero przeprowadzony pomiar p-CT, na którym uwidoczniono zmiany w parametrach przepływu krwi, skierował diagnostę na właściwy obszar. Wykonana tego samego dnia biopsja celowana potwierdziła obecność nowotworu. Wydaje się więc, że obrazowanie perfuzji istotnie może wspomóc diagnozę. Różnice w wartościach parametrów przepływu były jednak oceniane jedynie organoleptycznie, a wniosków końcowych nie poparto żadnymi obliczeniami oraz bezzasadnie (na podstawie tylko jednego pacjenta) uogólniono.

Kolejna praca zespołu Łuczyńska i wsp. (2008) [175] przedstawia wyniki badań dla 24 operowanych później pacjentów. Podobnie jak w pracy Ives [128], obszar badania podzielony został na trzy poziomy, na których poszukiwano zmian w obu płatach brzegowego obszaru prostaty. Weryfikacja histopatologiczna nie była już jednak tak dokładna, ograniczała się jedynie do określenia, w którym płacie (lewym czy prawym) wykryto ogniska nowotworowe. Autorzy wyznaczają i analizują cztery parametry perfuzji: *BF*, *BV*, *MTT* oraz *PS*. Nie podają, niestety, w jaki sposób poszczególne obrazy były analizowane i jaka metodą składowe z poszczególnych parametrów zostały połączone w ostateczny wynik dla danego pacjenta. A wynik ten przyjmował jedną z czterech możliwych wartości:

- I. obszary podejrzane w obu płatach;
- II. obszar podejrzany tylko w płacie prawym;
- III. obszar podejrzany tylko w płacie lewym;
- IV. nie znaleziono podejrzanych obszarów.

Analiza wyników sprowadziła się do wyznaczenia współczynników korelacji pomiędzy PSA, złośliwością nowotworu w skali Gleasona oraz opisanymi, w sposób wskazany wyżej, obserwacjami obrazów perfuzji. Autorzy wykazują korelację pomiędzy poziomem PSA, a liczbą płatów podejrzanych o obecność nowotworu. Pomijając sensowność tak przeprowadzonej analizy (istotą badania p-CT jest precyzyjne wskazanie lokalizacji nowotworu, a nie dywagacje w ilu połówkach prostaty może być coś nie tak), należy stwierdzić, że otrzymane rezultaty są mało wiarygodne, bowiem znaczny wpływ na prezentowane wyniki ma pojedyncza wartość odstająca. Warto zwrócić uwagę również na (pominięty milczeniem w cytowanej pracy) fakt, że nawet tak bardzo uogólnione rezultaty analizy obrazów p-CT, wykazują jedynie 46% zgodność z (również uogólnionymi) wynikami histopatologii.

Szczególnie kontrastują w przywołanych tutaj pracach rezultaty badań dla pacjentów z wyjątkowo rzadką, śluzotwórczą odmianą raka [155]. W badaniach Ives [128] porównanie badań histopatologicznych z wynikami perfuzji dało najgorsze rezultaty (które tłumaczone były tą nietypowością, a przypuszczalnie są skutkiem wskazanych wyżej błędów w interpretacji wyników), podczas gdy to właśnie pozytywny wynik dla przypadku śluzotwórczego stał się bodźcem do rozszerzenia badań nad perfuzją w krakowskim Centrum Onkologii [176].

Zestawienie porównawcze technik i metodologii omówionych wyżej badań zawiera tabela 3.

Prowadzono również badania nad przydatnością p-CT prostaty w monitorowaniu skuteczności leczenia. Harvey i wsp. [107,108] diagnozowali pacjentów poddanych radioterapii przed jej rozpoczęciem, 1-2 oraz 5-6 tygodni po rozpoczęciu naświetlania. Badanie perfuzji było w stanie wykryć ostry odczyn popromienny, będący jedną z możliwych odpowiedzi na promieniowanie.

Tabela 3. Porównanie dotychczasowych badań prostaty metodą p-CT.

zespół	Prando, Wallace (2000)	Henderson (2003)	Ives (2005)	Łuczyńska (2008)
liczba pacjentów (wiek)	35 (45-72 lat)	9 (59-80 lat)	10 (42-69 lat)	24 (49-72 lat)
w tym:	25	9	10	24
- chorzy				
- z podejrzeniem raka	10	0	0	0
- zdrowi	0	0	0	0
obszar badania	7 mm	10 mm	b/d	b/d ⁵⁵
parametry pracy tomografu	120 kVp, 240 mAs	120 kVp, 100/200 mAs ⁵⁶	120 kVp, 180 mAs	b/d ⁵⁷
środki kontrastowe:	120 ml	1.5 ml/kg ⁵⁸	100 ml	50 ml
- objętość				
- dawka jodu	300 mgI/ml	300 mgI/ml	300 mgI/ml	370 mgI/ml
- tempo podawania	3 ml/s	3.5 – 4.5 ml/s	4 ml/s	5 ml/s
rozpoczęcie skanowania	bezpośrednio po podaniu ostatniej dawki kontrastu	bezpośrednio po rozpoczęciu podawania kontrastu	20 s od rozpoczęcia podawania kontrastu	5-7 s od rozpoczęcia podawania kontrastu ⁵⁹
czas badania	50 s	4 lub 8 min ⁶⁰	40 s	50 s
czas między kolejnymi skanami	b/d	1 lub 2,3 s ⁶¹	10 s	b/d
wyznaczane parametry	-	BF, BV, MTT, PS, TTP	-	BF, BV, MTT, PS
metoda interpretacji wyników	symetryczne porównywanie wartości	porównanie średniej i odch. std. w obszarach ROI	korelacja między perfuzją a objętością guza w analizowanych ROI	analiza korelacji między PSA, skalą Gleasona, a wynikiem badania
wnioski autorów	w badaniu uwidaczniane są zmiany nowotworowe	zróżnicowane wartości parametrów wskazują obszar chory	wykrywa jedynie duże, zaawansowane nowotwory	korelacja między PSA a pozytywnym wynikiem p-CT

⁵⁵ Cytowana publikacja nie podaje obszaru badania, autor dowiedział się jednak, że wynosił on 20mm.

⁵⁶ Dla dwóch pacjentów badania były wykonywane na tomografie GE Hi-Speed Advantage z natężeniem 100 mAs, pozostałe na tomografie Picker PQ5000 – 200mAs.

⁵⁷ Z innych prac autorki można wywnioskować, że parametry te wynosiły 120kVp i 200mAs; por. rozdział 3.4.3.

⁵⁸ Objętość uzależniona od masy ciała pacjenta

⁵⁹ Dane z cytowanej tu publikacji; inna praca odwołująca się do tych samych badań [174] podaje wartość opóźnienia 12s.

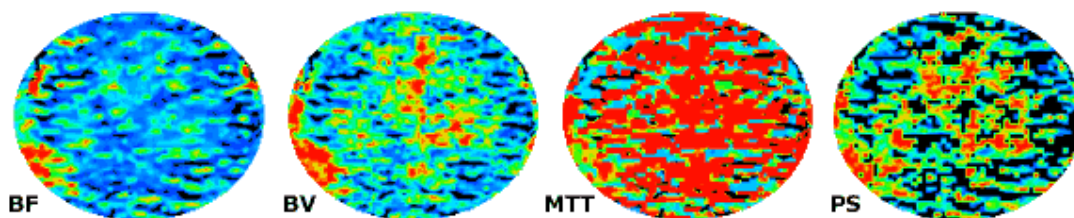
⁶⁰ Dwóch pacjentów na tomografie GE – 4 min; pozostali pacjenci na tomografie Picker – 8 min.

⁶¹ Dwóch pacjentów (tomograf GE): skan co 1s przez 2 min, potem co 10s; pozostali pacjenci (tomograf Picker): skan co 2,3sek przez 70s, potem co 15s.

3.4.2. Parametry perfuzji

Obrazy p-CT prostaty pozyskane do przeprowadzonej w niniejszej pracy analizy numerycznej przedstawiają mapy czterech parametrów perfuzji (rys.21):

- § przepływ krwi (*blood flow*, BF^{62}) – objętość krwi przepływającej w jednostce czasu przez dany obszar;
- § objętość krwi (*blood volume*, BV^{63}) – całkowita objętość krwi w łożysku naczyniowym w danym obszarze;
- § średni czas przejścia (*mean transit time*, MTT) – określony w sekundach średni czas przepływu krwi przez tkankę;
- § współczynnik przepuszczalności (*permeability surface*, PS) – ocenia przepuszczalność naczyń dla środków kontrastowych przedostających się z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrznaczyniowej.

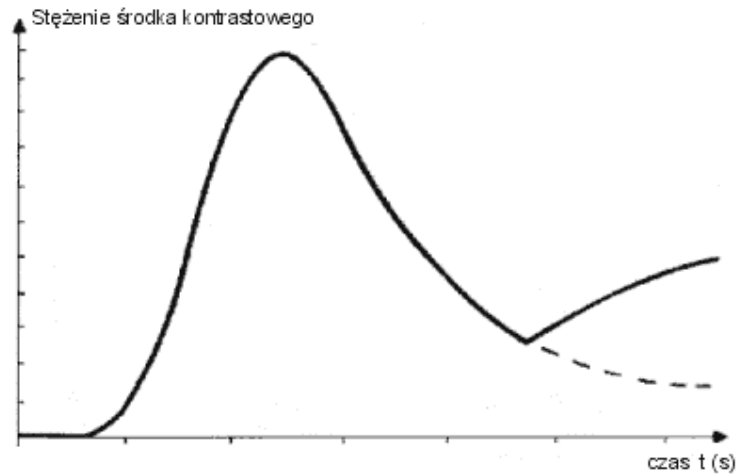


Rysunek 21. Mapy parametryczne dla przykładowego pacjenta, kolejno BF, BV, MTT oraz PS. Opis w tekście.

Przedstawiane na obrazach wartości powyższych parametrów zależą nie tylko od rzeczywistego przepływu krwi, ale też od techniki obrazowania, sposobu dystrybucji znacznika oraz zastosowanego modelu obliczeń [327]. W tomografii perfuzyjnej środkiem kontrastowym (znacznikiem, *bolusem*) są związki jodu, które, w przeciwieństwie do szybko zanikających mikropęcherzyków lub dyfundujących cząstek, pozostają we krwi stosunkowo długo, dając po jakimś czasie charakterystyczny ponowny wzrost stężenia, będący wynikiem recyrkulacji kontrastu (rys.22) [85].

⁶² W badaniach perfuzji mózgu zazwyczaj oznaczany CBF (*cerebral blood flow*) lub rCBF (*regional CBF*).

⁶³ W odniesieniu do mózgu stosuje się oznaczenie CBV (*cerebral blood volume*) lub rCBV (*regional CBV*).

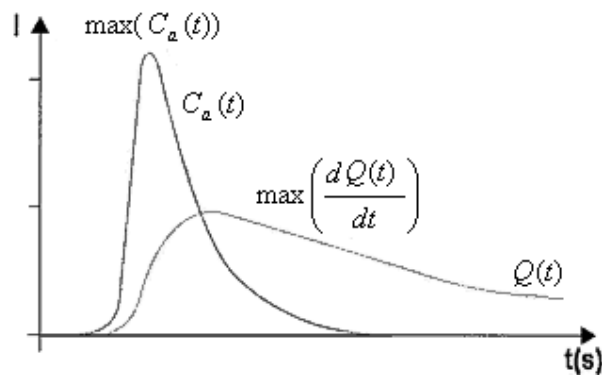


Rysunek 22. Krzywa stężenia środka kontrastowego jako funkcja czasu po dożylnym podaniu środka cieniującego.⁶⁴

Do najczęściej stosowanych technik modelowania rzeczywistej dystrybucji kontrastu należą [162,191,327]:

- § metoda maksymalnego nachylenia (*maximal slope model*), bazująca na analizie kompartmentowej;
- § zasada centralnej objętości (*central volume principle*), w której wykorzystuje się operację dekonwolucji.

Metoda maksymalnego nachylenia została pierwotnie opracowana dla mikropęcherzyków, gdzie cały kontrast zostaje wymyty podczas pierwszego przejścia. Zatem całkowita liczba cząstek znacznika zakumulowanych w określonym obszarze jest proporcjonalna do jego perfuzji oraz do tempa akumulacji, które można wyrazić stopniem nachylenia krzywej akumulacji.



Rysunek 23. Wyznaczanie wartości BF metodą maksymalnego nachylenia krzywej.

⁶⁴ Opracowano na podstawie [85], str 37.

Zgodnie z zasadą Ficka [77], liczbę wymytych cząstek Q w łożysku naczyniowym można wyrazić równaniem [327]:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = BF \cdot C_a(t), \quad (3.1)$$

gdzie: BF – przepływ krwi, $C_a(t)$ – chwilowa koncentracja kontrastu w czasie t (tętnicza funkcja wejścia AIF). Równanie to znajduje szczególne zastosowanie dla maksymalnych wartości nachylenia i koncentracji i po przekształceniu przyjmuje postać wzoru na przepływ krwi:

$$BF = \frac{\max\left(\frac{dQ(t)}{dt}\right)}{\max(C_a(t))} \quad (3.2)$$

Powyższy model nie do końca zgadza się z dystrybucją środków cieniujących w p-CT, gdzie związki jonowe nie są wymywane w całości podczas pierwszego przejścia kontrastu. Aby ograniczyć wynikające z tego niedoszacowanie BF , należałoby szybko wstrzyknąć choremu dużą dawkę kontrastu, co stwarzałoby poważne ryzyko niebezpiecznych dla pacjenta komplikacji (włącznie ze wstrząsem i bezpośrednim zagrożeniem życia). Z tego też względu do wyznaczania parametrów perfuzji CT częściej stosuje się model centralnej objętości oraz operację dekonwolucji. [2,69,326]

Niech $h(t)$ oznacza odpowiedź impulsową obiektu (*impulse residue function* – IRF), czyli teoretyczną krzywą koncentracji kontrastu, jaką uzyskano by przy jego impulsowym podaniu. Wówczas funkcja koncentracji kontrastu w danej objętości tkanki dana jest wzorem:

$$C_t(t) = C_a(t) \otimes h(t) = \int_{\tau=0}^t C_a(t-\tau)h(\tau)d\tau, \quad (3.3)$$

Dokonując dekonwolucji funkcji $h(t)$, można wyznaczyć średni czas przepływu krwi przez badany obszar:

$$MTT = \int_{t=0}^{\infty} h(t)t dt. \quad (3.4)$$

Objętość krwi w łożysku naczyniowym wyraża się wzorem:

$$BV = \frac{\int C_t(t)dt}{\int C_R(t)dt}, \quad (3.5)$$

gdzie $C_R(t)$ – funkcja koncentracji kontrastu w obszarze referencyjnym (*venous output function* – VOF; mierzona w żyłę zbierającej krew z analizowanego obszaru).

Zasada centralnej objętości wynikająca z badań Stewarta [285] oraz Hamiltona i wsp. [99] została zaaplikowana do zagadnienia regionalnego przepływu krwi przez Meiera i Zierle-

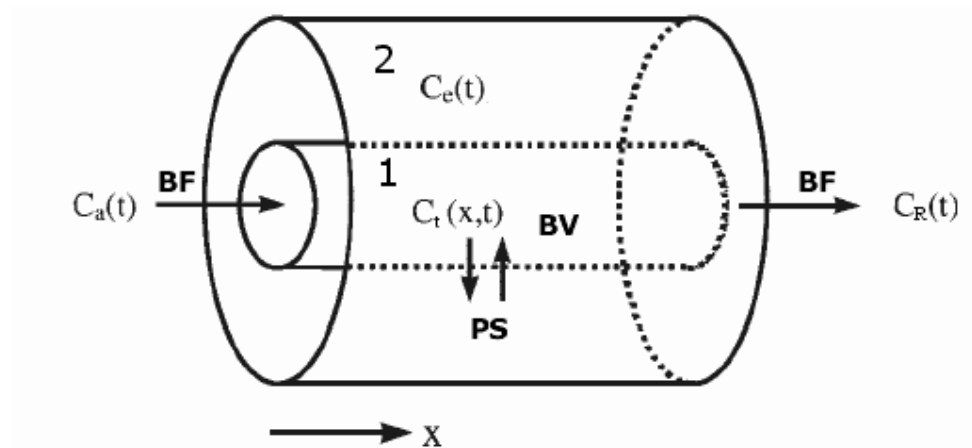
ra [188]. O możliwości zastosowania tego modelu w perfuzyjnej tomografii komputerowej pisał Axel już w 1983 roku [10]. Od tego czasu powstał szereg opracowań opisujących różne algorytmy dekonwolucji [147,148,221,328], a także pomysły na udoskonalenie modelu opisującego wyznaczane parametry, jak np. algorytmy minimalizujące szum [198], czy próba ewaluacji parametrów perfuzji bez konieczności wcześniejszego wskazywania AIF [335].

Omawiany model centralnej objętości zakłada, że regionalne sieci krążenia stanowią izolowane objętości, każda z własną tętnicą wejściową i żyłą wyjściową. Zakłada też, że całkowita ilość kontrastu wprowadzona do systemu, wcześniej czy później go opuści. Z zasady tej wynika prosta zależność wiążąca BF , BV oraz MTT :

$$BF = \frac{BV}{MTT}. \quad (3.6)$$

Ponieważ jednak w modelu tym nie zakłada się komunikacji pomiędzy wyjściem (VOF), a wejściem (AIF), należy uwzględnić poprawkę na recyrkulację. Teoretycznie, ten powtórnie pojawiający się kontrast można by potraktować jako dodatkową porcję *bolusa*, jednakże sygnał płynący z tego drugiego przejścia kontrastu jest już mocno zaszumiony, dlatego lepiej w tym przypadku dokonać np. korekcji γ funkcji AIF. [327]

Przedstawione powyżej rozważania zakładały, że naczynia krwionośne są nieprzepuszczalne dla środków kontrastowych. Często jednak kapilary, zwłaszcza angiogeniczne, zasilające komórki nowotworowe, nie są zbyt szczelne i pozwalają na przenikanie kontrastu do przestrzeni zewnątrznaczyniowej, co schematycznie ilustruje rysunek 24:



Rysunek 24. Dystrybucja środków kontrastowych w tkance: koncentracja kontrastu w przestrzeni wewnątrznaczyniowej (1) $C_t(x,t)$ zależy od położenia wewnątrz kapilary i maleje od wejścia tętniczego $C_a(t)$ do wyjścia żylnego $C_R(t)$; $C_e(t)$ – koncentracja kontrastu w przestrzeni zewnątrznaczyniowej (2); BF – przepływ krwi; BV – objętość krwi; PS – współczynnik przepuszczalności.⁶⁵

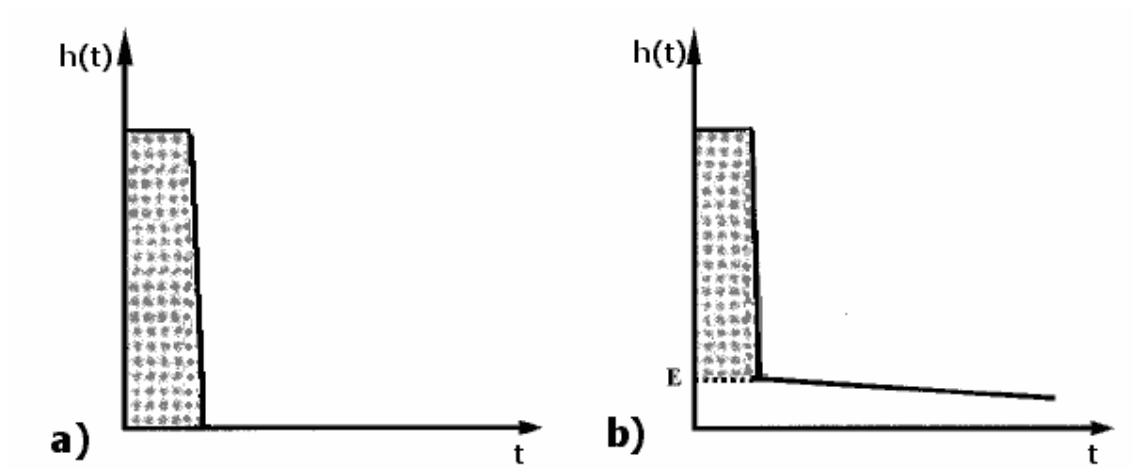
⁶⁵ Opracowano na podstawie [111,263].

Niech E oznacza frakcję kontrastu wymytą do przestrzeni zewnątrznaczyniowej. Można wówczas przedstawić $h(t)$ (IRF) w postaci sumy:

$$h(t) = E h_e(t) + (1-E) h_i(t), \quad (3.7)$$

gdzie: $h_e(t)$ – składowa zewnątrznaczyniowa, $h_i(t)$ – składowa wewnątrznaczyniowa.

Schematyczny wykres funkcji $h(t)$ przedstawia rysunek 25:



Rysunek 25. Schematyczny obraz IRF: a) gdy naczynia są nieprzepuszczalne dla środków kontrastowych, szybko podany kontrast niemal równie szybko zanika; b) gdy naczynia są przepuszczalne, można wyróżnić dwie fazy – wewnątrznaczyniową oraz, znacznie dłuższą, zewnątrznaczyniową, podczas której kontrast powoli wraca z przestrzeni zewnątrznaczyniowej do przestrzeni wewnątrznaczyniowej.⁶⁶

Bazując na powyższych uwagach, Cenic [42] wyprowadza wzory na parametry perfuzji, uwzględniające frakcję przepuszczającą E :

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} h_i(t) dt}{h_i(0)}, \quad (3.8)$$

$$BF = \frac{h_i(0)}{1-E}, \quad (3.9)$$

$$BV = \frac{\int_0^{\infty} h_i(t) dt}{1-E}. \quad (3.10)$$

Renkin [247] i Crone [58] przedstawiają E w postaci:

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{BF}}, \quad (3.11)$$

⁶⁶ Opracowano na podstawie [42], rys 1.

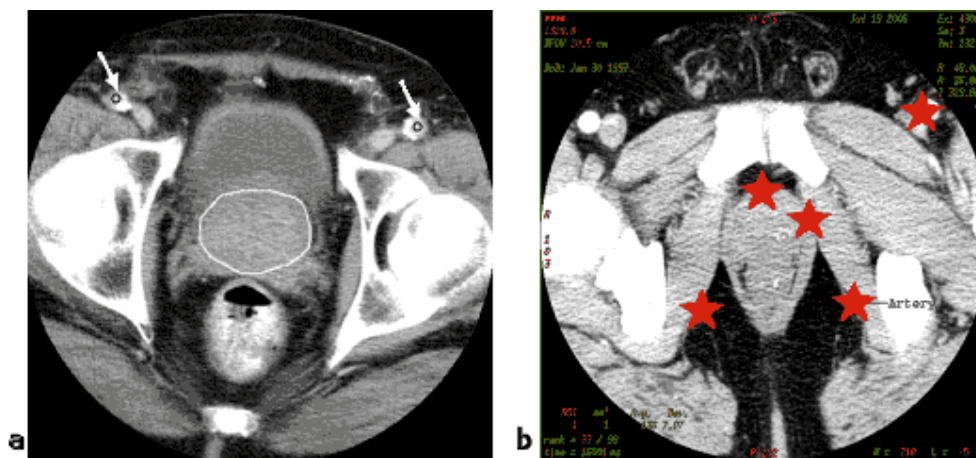
skąd można wyprowadzić równanie na współczynnik przepuszczalności:

$$PS = -BF \ln(1-E) \quad (3.12)$$

Przytoczone wyżej równania cytowano za [42,327], starając się zachować oryginalne oznaczenia, z uwzględnieniem jednak przede wszystkim spójności w niniejszej pracy (stąd drobne odstępstwa). Wprowadzone jednocześnie trzyliterowe oznaczenia poszczególnych funkcji (AIF, IRF, VOF) są powszechnie akceptowane w literaturze, funkcjonując równolegle z oznaczeniami zastosowanymi we wzorach.

Istotnym parametrem może być również czas osiągnięcia amplitudy (TTP, *time to peak*) – czas od podania kontrastu, po którym w danym miejscu stężenie środka kontrastowego osiągnie maksymalną wartość. Parametr ten znalazł szczególne zastosowanie w analizie niedotlenienia mózgu, gdzie w warunkach prawidłowych powinien być on jednakowy dla obu półkul mózgowych [257].

Opracowane przez japoński zespół zestawienie dotyczące analizy obrazów p-CT mózgu [238] wskazuje na brak konsensusu co do miejsca wskazania AIF. Spośród opublikowanych badań p-CT prostaty (rozdział 3.4.1) jedynie Henderson i wsp. [111] zwracają uwagę na tę funkcję referencyjną, umiejscawiając ją w tętnicach biodrowych (rys.26). Tymczasem może mieć ona istotny wpływ na otrzymywane wyniki (rys.27)⁶⁷. Schaaf i wsp. [278] zwracają również uwagę na grubość analizowanej warstwy i jej wpływ na

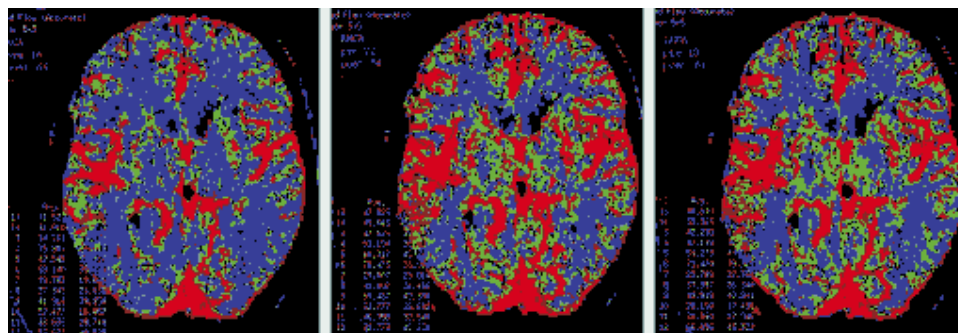


Rysunek 26. Lokalizacja AIF w badaniach p-CT prostaty: a) Henderson i wsp. [111] wskazywali zawsze obie tętnice biodrowe (zaznaczone strzałkami); b) Łuczyńska i wsp. nie przywiązywali wagi do doboru tętnicy wejściowej – gwiazdkami oznaczono przykładowe, najczęściej pojawiające się wybory.⁶⁸

⁶⁷ Przedstawiona ilustracja dotyczy perfuzji mózgu. W stosunku do p-CT prostaty nie zostały do tej pory opublikowane tego typu badania; również autor niniejszej pracy nie dysponuje jednoznacznymi badaniami porównawczymi dla jednego pacjenta i różnych AIF, warto jednak zwrócić uwagę również na rysunek 29.

⁶⁸ Przykład a) zaczerpnięto z pracy [111], rys 2.

AIF oraz VOF, a co za tym idzie – na wyznaczane parametry perfuzji. Autorzy ci konkludują, że zbyt gruba warstwa powoduje przeszacowanie obliczanych wartości.⁶⁹



Rysunek 27. Zależność wyznaczonych wartości perfuzji od doboru AIF. Przykład perfuzji mózgu zaczerpnięty z badań Hoeffner i wsp. [114]. Wszystkie obrazy dotyczą tego samego badania. Tętnica wejściowa wskazywana była (kolejno od lewej): a) w tętnicy przedniej mózgowej, b) w prawej tętnicy środkowej mózgu, c) w lewej tętnicy środkowej mózgu.⁷⁰

W dyskusji opisującej możliwe metody akwizycji danych oraz skuteczność opisanych wyżej modeli generacji map parametrycznych, Miles [192] zauważa, że liczne doświadczenia weryfikujące zgodność z badaniami referencyjnymi⁷¹ wskazują, iż zarówno metoda maksymalnego nachylenia (analiza kompartmentowa), jak i centralnej objętości (dekonwolucja) dają z grubsza podobne efekty. Oczywiście da się zauważyć także różnice, stąd sugestia autora cytowanej pracy, by dla organów, dla których przewiduje się niski poziom perfuzji stosować metodę dekonwolucji, która to metoda jest według niego mniej podatna na zakłócenia sygnału (inaczej sądzi Wintermark [327], pisząc, że metoda dekonwolucji jest znana z dużej wrażliwości na szum). Z kolei wg Milesa, dla narządów o złożonym mechanizmie cyrkulacji lepiej sprawdzi się analiza kompartmentowa.

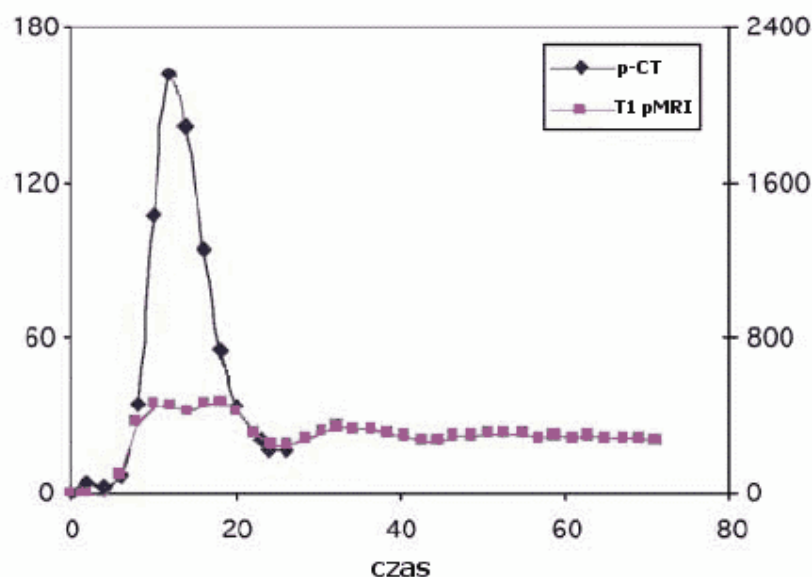
Zaletą badania p-CT jest jego ilościowość. Liniowa zależność pomiędzy osłabieniem promieniowania rentgenowskiego przechodzącego przez badaną tkankę, a stężeniem znajdującego się w niej środka kontrastowego, sprawia, że wyznaczane wartości są proporcjonalne do rzeczywistego przepływu krwi, co, w przeciwieństwie do np. diagnozy pMRI (rys.28) [194], umożliwia porównywanie konkretnych wartości parametrów uzyskiwanych w różnych badaniach. Pozwala to np. na monitorowanie przebiegu leczenia [195]. Warto jednak zauważyć, że takie porównanie ma sens jedynie w sytuacji, gdy kolejne

⁶⁹ Wśród rozważanych w cytowanej pracy warstw o grubościach: 3mm, 6mm i 12mm, najbardziej wiarygodne wyniki uzyskano dla warstwy 3mm.

⁷⁰ Obraz zaczerpnięty z [114], rys 13.

⁷¹ Takim badaniem referencyjnym zazwyczaj jest ¹⁵O-PET.

badania odbywają się w tym samym ośrodku, na tym samym aparacie i przy zachowaniu tych samych warunków badania oraz metody wyznaczania parametrów. Brak bowiem jednoznacznych wskazówek odnośnie sposobu przeprowadzenia badania skutkuje ogromnymi różnicami pomiędzy poszczególnymi instytucjami. Otrzymywane wartości parametrów zależą też od skanera i użytego oprogramowania i nie mogą być generalizowane [238]. Również wartości liczbowe uzyskiwane w różnego rodzaju badaniach perfuzyjnych (np. p-CT, różne sekwencje pMRI, PET) trudno między sobą porównywać [172]. Tym niemniej podejmuje się próby wyeliminowania tego problemu. Jedną z ciekawszych propozycji są unormowane wartości perfuzji (*standardized perfusion value* – SPV), które obok pomiaru dystrybucji kontrastu, uwzględniają również wagę pacjenta i objętość wyrzutową serca. [190]



Rysunek 28. Zależność intensywności sygnału od czasu w badaniach p-CT i T₁ pMRI dla tego samego pacjenta. Widać wyraźne niedoszacowanie szczytowej wartości w przypadku badania pMRI.⁷²

W licznych pracach opisujących związek angiogenezy z perfuzją, np. [189,191], Miles wskazuje wzrost *BF*, *BV* i *PS* oraz spadek *MTT* jako wyznaczniki zmian nowotworowych (efekt zwiększonej gęstości i przepuszczalności naczyń). Podobną opinię przedstawia Łuczyńska i wsp. w pracy dotyczącej raka prostaty [176]. Lüdemann [171] wysuwa jednak hipotezę, że w zależności od typu nowotworu zmiany tych parametrów będą różne, chociaż w przypadku stercza (badania Lüdemanna dotyczyły mózgu) nie musi mieć to istotnego znaczenia, gdyż w zdecydowanej większości przypadków nowotwór prostaty jest gruczolako-

⁷² Opracowano na podstawie rys 1 w [194].

rakiem [23]. Prowadzone na prostatie badania Buckleya i wsp. [34] (pMRI) oraz Henderson i wsp. [111] (p-CT) wykazują jedynie wzrost *BF* i *BV*. Różnica *MTT* oraz *PS* w obszarze PCa i zdrowej tkanki nie okazała się statystycznie istotna. Doświadczenia te zgodne są z innym stwierdzeniem Milesa [191], który dodaje, że o ile w mózgu łatwo można zlokalizować nowotwór na podstawie wartości *PS*, gdyż bariera krew-mózg jest w zdrowej tkance praktycznie nieprzepuszczalna, o tyle w innych tkankach różnice te są zdecydowanie mniej wyraźne.

3.4.3. Przebieg i wizualizacja badania

Obrazy analizowane w ramach niniejszej dysertacji zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej krakowskiego oddziału Centrum Onkologii. Badania przeprowadzono przy użyciu 16-rzędowego tomografu komputerowego Light Speed GE.

Wszystkich (poza jednym) pacjentów zakwalifikowano do badania z powodu podwyższonego poziomu PSA w surowicy krwi. Jedynie w jednym przypadku u badanego pacjenta nie było przesłanek pozwalających podejrzewać chorobę stercza. Uzyskane dla tego pacjenta obrazy stanowiły więc próbę kontrolną umożliwiającą porównanie obrazów chorej i zdrowej prostaty.

Chorem podawano 50 ml niejonowego środka cieniującego Schering Ultravist 370 mgI/ml z prędkością 5ml/s; opóźnienie 5-12s; czas skanowania 50s; grubość warstwy 1,25-5 mm. Badanie obejmowało przekrój grubości 20 mm, z którego wybrano trzy warstwy⁷³ umownie obrazujące podstawę, środek i szczyt gruczołu.⁷⁴ Parametry pracy tomografu: 120 kVp oraz 200 mAs. Obróbkę badania p-CT (generacja map parametrycznych) wykonano przy użyciu *Advantage Workstation* i programu *GE CT Perfusion 3*. [174,175,176]⁷⁵

Do analizy numerycznej otrzymano 24 zestawy obrazów omówione w powyższych publikacjach oraz 41 zestawów z badań wykonanych w późniejszym okresie. Ich charakterystyka, analiza jakościowa i przykłady przedstawione są w rozdziale 4.1.

⁷³ Badany obszar grubości 20mm dzielony był na cztery równej grubości warstwy, z których potem wybierano trzy. Stąd rzeczywisty obszar objęty badaniem ma grubość zaledwie 15mm.

⁷⁴ Rozmiar prostaty zazwyczaj przekracza możliwy obszar badania, stąd rzeczywista podstawa czy szczyt gruczołu mogły się znaleźć poza tym obszarem.

⁷⁵ Informacje dotyczące opóźnień i grubości warstwy wydają się być mało wiarygodne, gdyż każda z przytoczonych, odnoszących się do tych samych badań, publikacji, podaje inne wartości. O ile czas opóźnienia stanowi tutaj tylko szczegół techniczny, nie mający większego wpływu na sposób interpretacji wyników, o tyle większe znaczenie ma grubość warstwy. Ta w rzeczywistości wynosiła prawdopodobnie 5mm, gdyż skanowany obszar o grubości 20mm dzielony był na cztery jednakowej grubości poziomy (na trzech z nich wyznaczano potem mapy parametryczne).

4. Rozpoznanie problemu

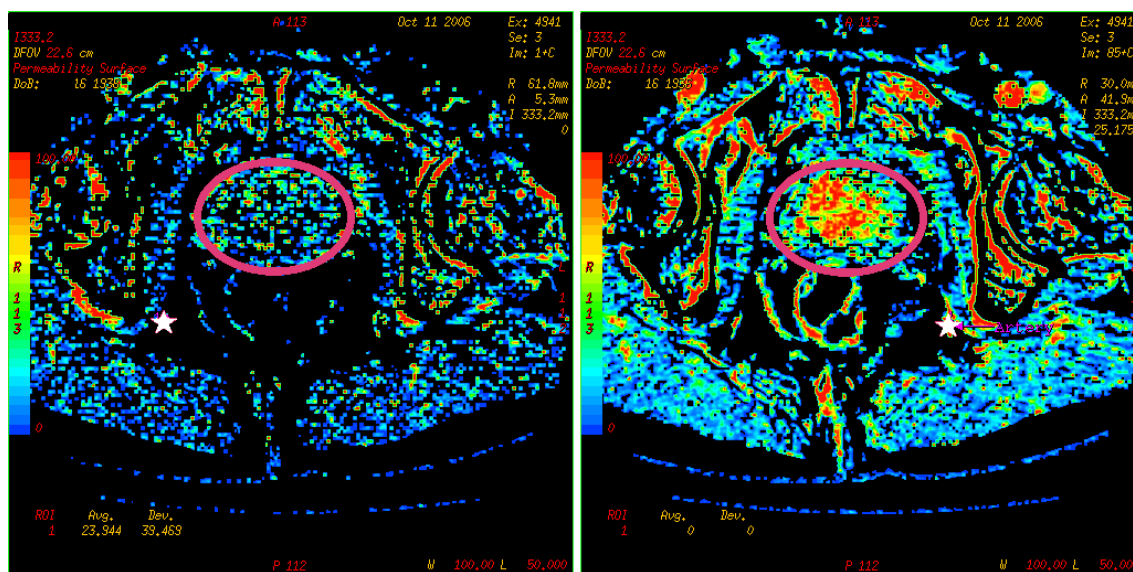
Zanim przystąpimy do kompleksowego przeszukiwania rozważanej w pracy przestrzeni cech w celu znalezienia zestawu właściwości obrazu najlepiej dyskryminującego obszar zdrowy od chorego, które to poszukiwania oparte będą o dobrze zdefiniowany model matematyczno-statystyczny (rozdział 5), przeprowadzimy krótką analizę pierwszego spośród otrzymanych w Centrum Onkologii obrazów – chwilowo metodą znacznie prostszą i zdecydowanie intuicyjną.

Przedstawione tu wstępne wyniki wskazują na sensowność prowadzenia dalszych badań, a także zwracają uwagę na pewne problemy, które mogą się pojawić podczas dalszej analizy.

4.1. Opis otrzymywanych obrazów

Wizualizacja wyników badania powstaje przy użyciu wchodzącego w skład zestawu tomografowego oprogramowania *GE CT Perfusion*⁷⁶. Decyzja o wyborze sposobu wizualizacji, w szczególności skalowania i liczby rozróżnianych stopni nasilenia mierzonej wielkości, należy do operatora tomografu. Właściwy dobór tych parametrów ma istotny wpływ na jakość prezentowanych rezultatów. Niestety, brak standaryzacji z jednej strony i niewielkie (na razie) doświadczenie obsługi w analizie tego typu badań z drugiej strony sprawiają, że otrzymane do analizy obrazy różnią się dokładnością prezentacji wyników. Nierzadko błędny dobór wartości referencyjnych powoduje, że znaczna część istotnych informacji jest bezpowrotnie tracona. Do tego dochodzą ewidentne błędy operatora, polegające na pominięciu podczas zapisu któregoś z ważnych parametrów. Kwestią dyskusyjną pozostaje tutaj również dobór AIF (patrz rozdział 3.4.2 i rys.26) oraz okna czasowego. Pokazany na rysunku 29 przykład dwóch obrazów pochodzących z tego samego badania, ale mapowanych w różnych stadiach przepływu kontrastu i dla różnych tętnic wejściowych (wskazanych białą gwiazdką), sugeruje, że mogą to być różnice istotne.

⁷⁶ Informacje o stacji roboczej i dołączonym oprogramowaniu na stronie producenta: <http://www.gehealthcare.com/usen/aw/products/ctsoft.html> (wrzesień 2008).



Rysunek 29. Znaczenie doboru AIF i okna czasowego: oba obrazy przedstawiają ten sam parametr (PS) i ten sam przekrój ciała dla przykładowego badania. Jedyne różnice to wskazanie tętnicy wejściowej oraz czas od podania kontrastu, dla którego wyrysowane zostały parametry przepływu. Owalem otoczono obszar prostaty, biała gwiazdka wskazuje tętnicę wejściową.

Zestaw otrzymywany w wyniku jednego badania zawiera 12 obrazów – map parametrycznych – odpowiednio BF, BV, MTT oraz PS (patrz podrozdział 3.4.2) dla każdego z trzech badanych poziomów oraz zwykłe obrazy tomografii (dla każdego poziomu) wskazujące lokalizację i granice prostaty.

Jak wiadomo (rozdział 3.1), zdrowa prostata ma długość ok. 3cm, co więcej – często bywa powiększona. Tymczasem ograniczenia techniczne używanego tomografu sprawiają, że badany obszar może mieć grubość najwyżej 2cm⁷⁷. Z obszaru tego wybierane są trzy niewielkiej grubości warstwy⁷⁸. Wybór zakresu i poziomów analizy należy do operatora tomografu; dla poszczególnych pacjentów są to różne poziomy. Fakt ten sprawia, że trudno odwoływać się do wiedzy książkowej na temat budowy strefowej, która na obrazach p-CT jest niewidoczna, a która (rozdział 3.1.2) z dużym prawdopodobieństwem pozwala określić obszar najbardziej zagrożony rakiem. Tym niemniej zaproponowana autorska metoda wyznaczania ROI (rozdział 7.1) próbuje tę budowę nieco przybliżyć.

⁷⁷ Najnowsze, dostępne na rynku tomografy umożliwiają już badanie obszaru 4cm. Producenci zapowiadają pojawienie się jeszcze doskonalszych urządzeń.

⁷⁸ Grubość ta nie została jednoznacznie określona, nie przekracza jednak 5mm, co oznacza, że efektywnie badany obszar obejmuje jedynie wycinek o grubości 15mm.

Spośród otrzymanych z Centrum Onkologii 65 zestawów, część (8) dotyczyła tego samego badania (pacjenta)⁷⁹, jednak zestawy te różniły się między sobą skalowaniem oraz (w 7 przypadkach) czasem. Teoretycznie każdy zestaw powinien składać się z trzech poziomów, były jednak wyjątki, stąd mniejsza niż oczekiwano łączna liczba poziomów (192).

W obliczeniach analizować będziemy przede wszystkim poszczególne poziomy. Rozważając cztery różne mapy parametryczne dla każdego z nich, będziemy chcieli stwierdzić, czy na tym poziomie widoczne są zmiany rakowe, czy też nie. Odrzucamy te poziomy, które są niekompletne lub mają spłaszczone skale amplitud (wyróżnione tylko 3 – zamiast 30 – przedziały intensywności) albo reprezentowane są przez wyjątkowo źle przeskalowane obrazy (tylko takie, z których nic już się nie da wydobyć; te nie najlepiej wyskalowane, ale zawierające jakąś informację, pozostawiamy).

Zestawienie jakościowe pozyskanych do dalszej analizy zestawów przedstawione jest w tabeli 4. Wprawdzie zazwyczaj analizować będziemy konkretne poziomy, tym niemniej informacja o liczbie pacjentów może okazać się przydatna podczas statystycznej interpretacji wyników i porównywania ich z wartościami osiągniętymi przez innych badaczy. Ponadto przeprowadzone w rozdziale 6 obliczenia dotyczące całego obrazu prostaty, również będą odwoływać się przede wszystkim do pacjentów. Pozorne niezgodności (liczba poziomów nieodpowiadająca trzykrotności liczby zestawów; liczba odrzuconych przewyższająca różnicę między wszystkimi a analizowanymi) wynikają z faktu, że zestaw odrzucony jako całość (z powodu braków np. na jednym tylko poziomie), może posiadać również dobre poziomy – i te poziomy będą analizowane. Z kolei niektóre dane zostały odrzucone z więcej niż jednego powodu, a każdy z tych powodów listowany z osobna, został uwzględniony w tabeli.

Tabela 4. Liczba otrzymanych i analizowanych zestawów.

liczba...	wszystkie	odrzucone			analizowane
		braki	spłaszczone	nieczytelne	
zestawów	65	13	7	2	48
badan (pacjentów)	57	11	6	1	44
poziomów	192	15	18	6	159 ⁸⁰

Kolejna tabela (5) zawiera informacje o klasyfikacji chorobowej poszczególnych obrazów. Pacjentów, u których wykryto raka, podzielono na operowanych (istnieją dla nich wyniki badań histopatologicznych) i nieoperowanych. U pozostałych nie potwierdzono raka

⁷⁹ Ponieważ każdy pacjent miał przeprowadzone dokładnie jedno badanie p-CT, określenia te będziemy utożsamiać.

⁸⁰ Poziomy te pochodziły z badań 51 pacjentów (dla wskazanych wyżej 44 osób były to kompletne zestawy).

(co nie znaczy, że go z całą pewnością nie było) lub nie udało się pozyskać żadnych informacji na ich temat. W grupie osób bez potwierdzonego raka znajduje się też przypadek szczególny – pacjent bez żadnych przesłanek sugerujących jakąkolwiek chorobę prostaty. W przeciwieństwie więc do wszystkich wcześniejszych opublikowanych prac dotyczących diagnostyki p-CT stercza [111,128,175,235], w niniejszej dysertacji analizowany był również przypadek pacjenta z całkowicie zdrową prostatą.

Tabela 5. Klasyfikacja chorobowa badanych pacjentów.

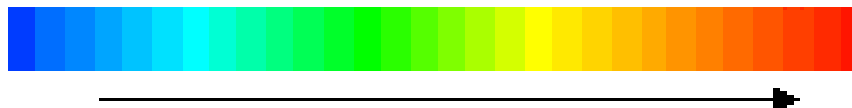
liczba...	wszystkie poziomy	analizowane poziomy	wszyscy pacjenci	analizowani pacjenci
RAZEM	192	159	57	44
operowanych	115	105	35	28
nieoperowanych	8	7	3	2
bez potwierdzonego raka	24	14	5	3
- w tym zdrowych	7	4	1	1 ⁸¹
b/d	45	33	14	11

Obrazy o rozmiarze 512x512 pikseli zapisane zostały przez oprogramowanie tomografu w formacie PNG. Stopień nasilenia badanego parametru pokazano w formie pseudokoloru, obrazującego zazwyczaj 30 przedziałów wartości (te pokazujące tylko 3 przedziały zostały wyłączone z dalszych badań). Kolor niebieski oznacza najmniejszą wartość parametru, czerwony – największą (rys.30). Pseudokolor ułatwia wizualną ocenę wyników badania, utrudnia jednak obliczenia numeryczne, dlatego na potrzeby dalszej pracy obrazy zostały przekształcone metodą LUT (rozdział 2.2.2.2) w 32-stopniową skalę szarości, gdzie dodatkowe dwa poziomy to:

0 – brak obserwowanego przepływu;

31 – obszar nie objęty obliczeniami (patrz podrozdział 4.4 o problemie brzegowym).

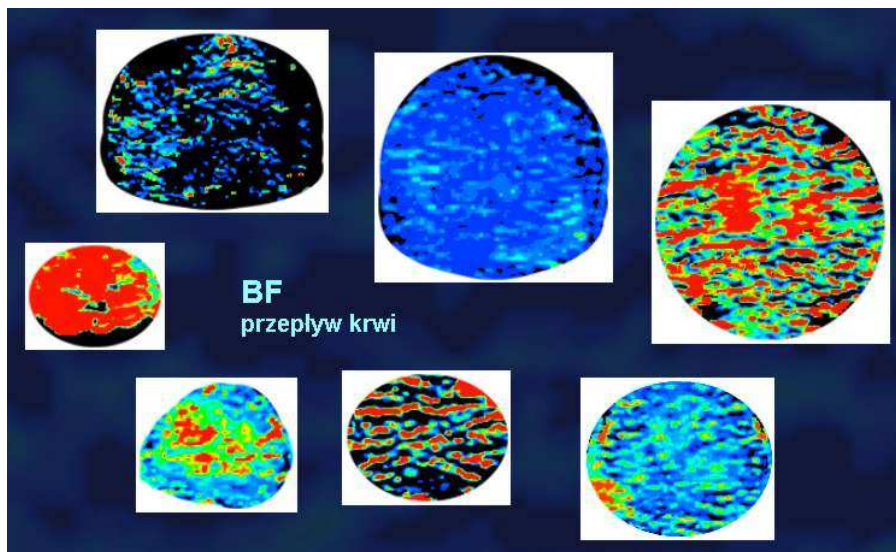
Tabela opisująca powyższe przekształcenie znajduje się w dodatku B. Dla zwiększenia czytelności, w niniejszej pracy często pokazywać będziemy obrazy kolorowane. Poziom „0” oznaczony jest kolorem czarnym; „31” – białym.



Rysunek 30. Schemat kolorowania obrazów. Strzałka wskazuje kierunek wzrostu wartości.

⁸¹ Brak jest, niestety, kompletnego zestawu 12 obrazów dla zdrowego pacjenta. Mimo to, ze względu na jego szczególną rolę, zdecydowano się uwzględnić w analizie pacjentów posiadany, choć niekompletny zestaw.

Obrazy cechują się dużą różnorodnością, co można zobaczyć na poniższym przykładzie (rys.31). Nie ma na nich obiektów zdecydowanie wyróżniających się z tła, które można by próbować opisać i wydzielić. Klucza do rozwiązania problemu należy szukać zatem w metodach analizy tekstur, zwłaszcza w metodach statystycznych. I tą drogą pójdziemy w dalszych rozważaniach.



Rysunek 31. Przykładowe obrazy dla parametru BF.

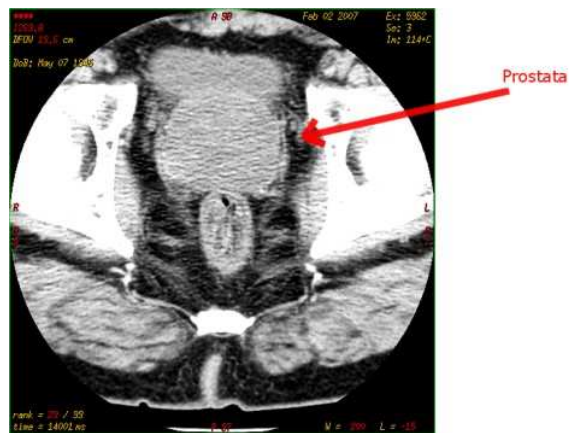
4.2. Identyfikacja oraz wyizolowanie prostaty

Każdy z rozważanych w tej pracy obrazów przedstawia poprzeczny przekrój miednicy mniejszej. Gruczoł krokowy zajmuje jego niewielką, zazwyczaj centralną, część. W większości przypadków jest on łatwy do wizualnej identyfikacji i wyizolowania na podstawie zwykłego obrazu tomograficznego, bez naniesionych na niego map perfuzji (rys.32).

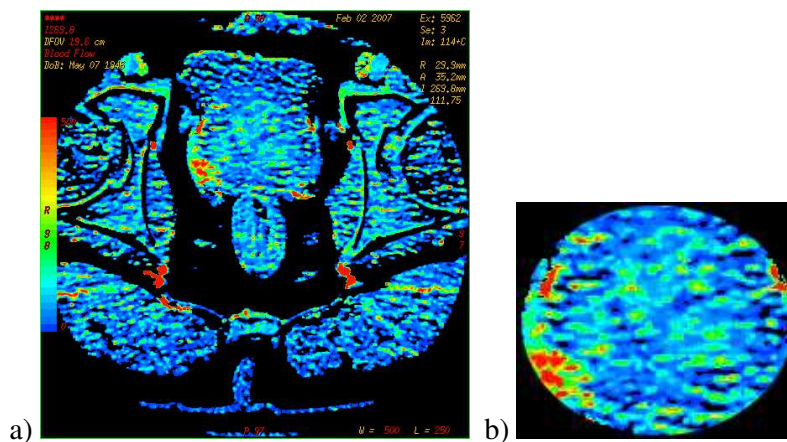
Przypuszczalnie możliwe byłoby zrealizowanie systemu automatycznie lub chociaż półautomatycznie wyodrębniającego obszar prostaty, jest to jednak złożone zagadnienie, które wykracza poza ramy niniejszej pracy. Dlatego wątek ten pominięto i na potrzeby dalszych obliczeń prowadzonych w tej dysertacji, prostata dla każdego rozważanego obrazu została wyznaczona ręcznie po konsultacjach z lekarzem radiologiem. Schemat wyodrębnienia sterca dla wszystkich obrazów znajduje się na załączonej płycie CD (dodatek E), poniżej

pokazano natomiast przykład obrazujący mapę perfuzji – dla całego obrazu i tylko dla wyciętej z niego prostaty (rys.33).

Wyznaczone obszary analizy mają kształt owalny lub zbliżony do owalnego, często rozszerzający się w dolnej części.



Rysunek 32. Obraz tomograficzny bez naniesionych map perfuzji. Strzałką wskazano obszar prostaty.

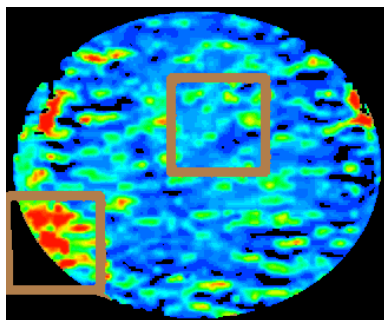


Rysunek 33. Przykładowy obraz uzyskany w wyniku badania p-CT (pokazany parametr BF); a) obraz oryginalny; b) wycięty obszar prostaty, poddawany dalszej analizie.

4.3. Wstępne rozważania

Założono, że obraz jest zbiorem tekstur, przy czym spodziewamy się, że tekstura obszaru chorego będzie inna niż ta odpowiadająca zdrowej tkance. Przy postawionym założeniu celem jest odnalezienie takich parametrów opisujących teksturę, które będą istotnie różne dla obszarów zdrowych i chorych.

Dla otrzymanego do wstępnych rozważań obrazu (rys.33b), niepoddanego żadnej wcześniejszej filtracji, wyznaczono statystyczne parametry drugorzędowe w oparciu o symetryczne⁸² macierze współwystąpień (rozdział 2.3.2) i opisujące je współczynniki (rozdział 2.3.3). Rozważano maskę kwadratową 40x40 pikseli. Przesuwając maskę po obrazie o wektor odpowiadający $\frac{1}{4}$ jej rozmiaru (10 pikseli) utworzono szereg GLCM, analizując wszystkie możliwe odległości i kierunki (dla zadanego obrazu było to 130 pozycji maski (ROI) x 39 odległości x 4 kierunki). Dla każdej z tych macierzy obliczono współczynniki opisujące teksturę każdego z analizowanych podobrazów.

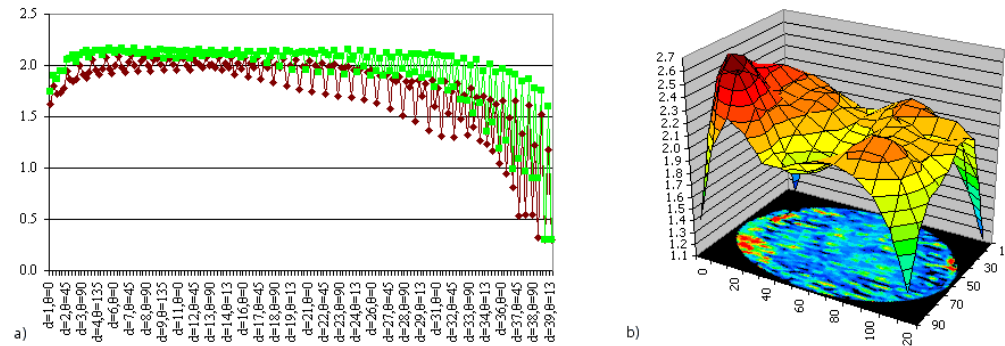


Rysunek 34. Lokalizacja wybranych ROI – obszar chory w lewym dolnym rogu; obszar zdrowy w centralnej części obrazu.

Następnie wybrano dwa ROI – jeden w obszarze chorym, drugi w obszarze zdrowym (rys 34). Dla każdego z nich wykreślono wykres zależności wartości badanego współczynnika od odległości d i od kąta θ . Do dalszych rozważań wybrano takie d i θ , dla których różnice pomiędzy maską zdrową a chorą są duże przy jednoczesnej względnej stabilności tych różnic (w porównaniu do sąsiednich odległości). Wartości wybranych współczynników przy ustalonych d i θ dla wszystkich masek pokrywających obraz przedstawiono na wykresach

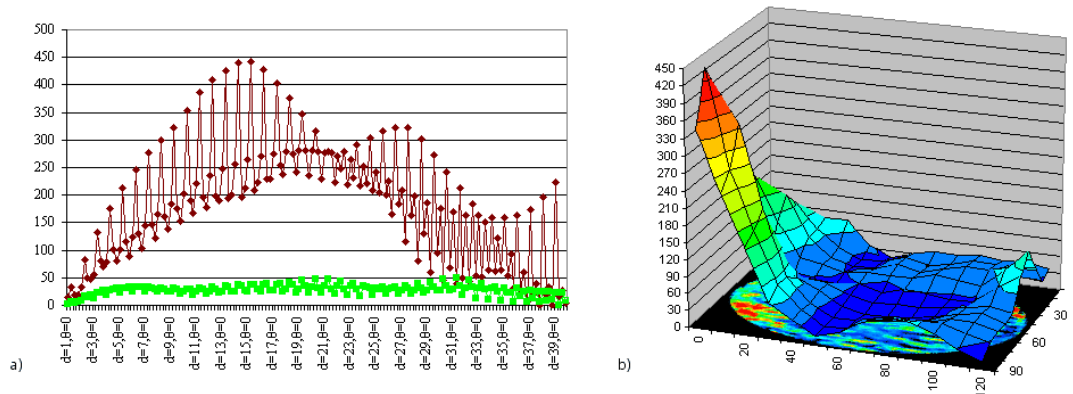
⁸² W pierwotnych rozważaniach wyznaczano macierze symetryczne, w których sumowane były współwystępowania w kierunkach θ i $\theta+180^\circ$. Późniejsze obliczenia wykonywane były już na macierzach asymetrycznych określonych równaniem (2.21).

(rys.35,36, dodatek F). Poniższy przykład entropii (f_2) wskazuje, że parametr ten mógłby być dobrym wyznacznikiem obszaru chorego.



Rysunek 35. Entropia przykładowego obrazu: a) Wartość entropii w zależności od parametrów d i θ dla dwóch wybranych fragmentów obrazu; kolor zielony – obszar zdrowy; czerwony – obszar chory; b) Mapa entropii dla $d=10$, $\theta=0^\circ$.

Niektóre współczynniki i parametry dają bardziej spektakularne wyniki (rys.36). Powstaje jednak pytanie, jak duży wpływ na uzyskiwane wartości mają krawędzie obrazu i czy podobną zależność będzie można otrzymać dla innych map perfuzji. Odpowiedź będziemy starali się uzyskać w dalszej części pracy.

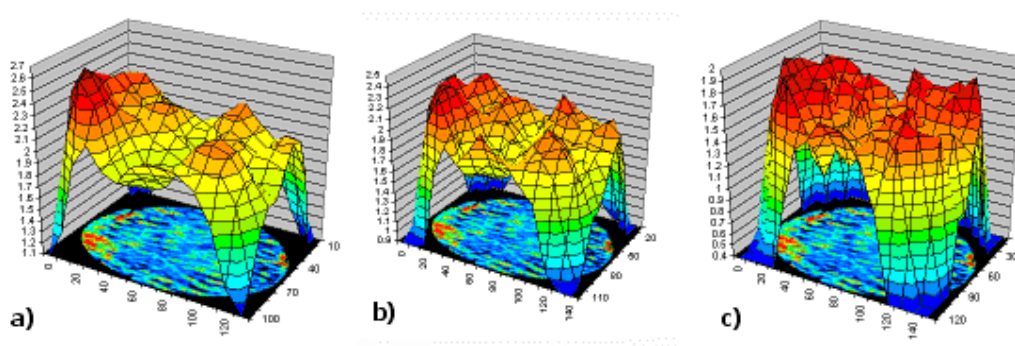


Rysunek 36. Kontrast przykładowego obrazu: a) W zależności od d i θ dla ustalonych ROI – oznaczenia jak na poprzednim rysunku; b) Mapa kontrastu dla $d=15$, $\theta=45^\circ$.

Prowadząc te wstępne rozważania, zwrócono także uwagę na wielkość maski. Rozmiar 40x40 pikseli⁸³ został dobrany tak, aby odpowiadał on szerokości tekstury obszaru chorego. Istotnie, przy takim rozmiarze maski tylko jeden ROI cechuje się tym, że wszystkie

⁸³ Rozważanych tu rozmiarów nie należy bezpośrednio porównywać z wielkościami stosowanymi w ostatecznych obliczeniach (rozdziały 6 i 7). Tutaj operowano na obrazach nieprzeskalowanych, np. omawiany w tym punkcie miał wymiary 163x136 punktów.

należące do niego punkty prostaty leżą w obszarze chorym. Jednocześnie blisko połowa obszaru tego ROI znajduje się poza prostatą, co ma istotny wpływ na otrzymywane rezultaty (patrz następny podrozdział). Postawiono zatem pytanie czy tak duża maska będzie dawała się uogólnić do innych obrazów, gdzie tekstura obszaru chorego może mieć przecież znacznie mniejsze rozmiary. Próbowano zatem rozważać także mniejsze maski kwadratowe, np. 10x10, 20x20, czy 30x30 pikseli. Rysunek 37 przedstawia wykres entropii dla tych samych parametrów co wyżej: $d=10$, $\theta=0^\circ$ (jedynie dla maski 10x10 ustalono $d=5$)⁸⁴.



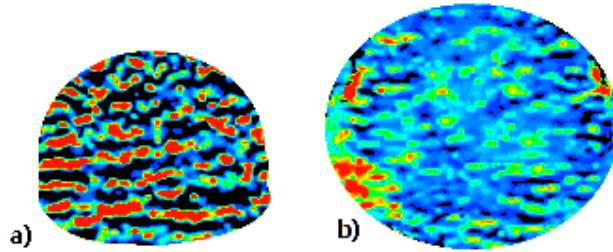
Rysunek 37. Wpływ rozmiaru maski na otrzymywane rezultaty. Entropia obrazu z rysunku 33 mierzona dla $d=10$ i $\theta=0^\circ$. Na rysunku 35b przedstawiono pomiar dla maski 40x40, a tutaj: a) maska 30x30; b) maska 20x20; c) maska 10x10 (w tym przypadku, ze względu na małą maskę, $d=5$).

Widać wyraźnie, że wraz ze zmniejszaniem rozmiaru maski coraz bardziej uwydatniają się mniejsze obszary niejednorodności obrazu. Jeżeli te mniejsze obszary także wskazują regiony chore, jest to sytuacja ze wszech miar pożądana. Nie należy z tym zmniejszaniem maski jednak przesadzić – w ostatnim przykładzie poprawne wyodrębnienie obszaru chorego jest już praktycznie niemożliwe.

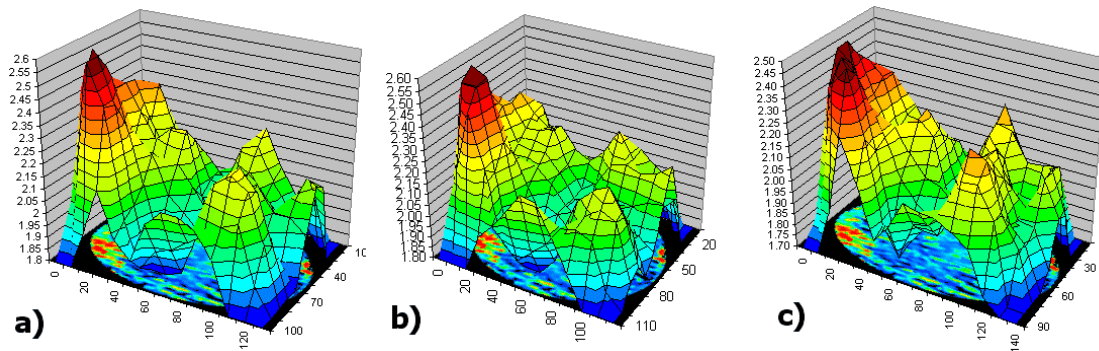
W dalszej części pracy uwagę autora zwróciła wyraźna (szczególnie w prostacie zdrowej – rys.38a) kierunkowość tekstury, która w sposób widoczny kontrastuje z bardziej zwartą teksturą nowotworu (rys.38b). Można zatem postawić hipotezę, że różnica anizotropii jest także wyznacznikiem odróżniającym tkankę zdrową od chorej. Hipotezę tę będziemy weryfikować w rozdziale 7. Zwrócono także w tym miejscu uwagę, że kształt rozważanej maski można tak dobrać, aby uwypuklał wspomniane wyżej różnice anizotropii. Ponieważ tekstura obszaru zdrowego wykazuje kierunek poziomy ($\theta=0^\circ$), a w obszarze chorym kierunkowość ta zanika, sensownym wydaje się rozważanie maski o kierunku prostopadłym

⁸⁴ Oczywiście jest, że d musi być mniejsze niż rozmiar maski. Również d bliskie tej granicy dałoby macierze zawierające informacje jedynie o punktach brzegowych maski. Odległość równa połowie szerokości maski jest największą zapewniającą wykorzystanie wszystkich należących do niej punktów.

do kierunku zdrowej tekstury, a więc maski pionowej. I choć rozważany tutaj przykład nie wskazuje istotnych różnic przy rozpatrywaniu różnych kształtów maski (rys.39), to w toku dalszych rozważań zdecydowano się na analizę ROI m.in. o kształcie pionowego prostokąta.



Rysunek 38. Porównanie obrazu zdrowego (a) z chorym (b). W obszarach zdrowych pasma wzmożonego przepływu krwi układają się w kierunku poziomym. W obszarze chorym (lewa strona obrazu b) można dostrzec nie tylko zwiększoną wartość perfuzji, ale też zlewanie się ze sobą poszczególnych poziomych pasów.

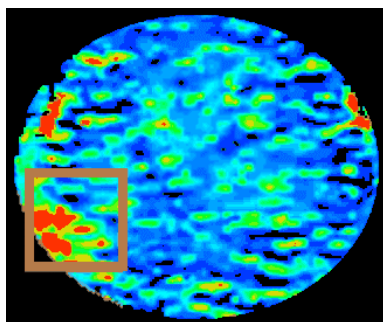


Rysunek 39. Wpływ kształtu maski na wartość entropii rozważanego obrazu ($d=10$, $\theta=0^\circ$): a) maska kwadratowa 30x30; b) pozioma maska prostokątna 40x20; c) pionowa maska prostokątna 20x40.

4.4. Problem brzegowy

Zasygnalizowana w poprzednim punkcie entropia jest rzeczywiście istotnie wyższa po lewej stronie obrazu, gdzie widoczna jest zmiana chorobowa. Warto jednak zauważyć, że jej szczyt nie przypada dokładnie na ROI, w którym wszystkie punkty prostaty należą do obszaru chorego (rys.40). Również porównanie prezentowanych w poprzednim rozdziale wykresów entropii z przedstawionymi na rysunku 35a wartościami dla dwóch przykładowych masek daje wiele do myślenia. Na rysunku 35a dominującą rolę odgrywa maska wskazana w central-

nej części obrazu (patrz rys.34), odpowiadająca za obszar zdrowy. Maską obszaru chorego praktycznie dla każdego d i θ daje tutaj niższą entropię⁸⁵. Tymczasem z pozostałych wykresów jednoznacznie wynika, że – przeciwnie – właśnie podwyższona entropia może sugerować obecność PCa.



Rysunek 40. Maską, dla której wskazana na rysunku 35b entropia przyjmuje maksymalną wartość.

Aby wyjaśnić powyższą niezgodność, należy zauważyć, że blisko połowa obszaru, wskazanego na rysunku 34 jako obszar chory obejmuje punkty leżące poza prostatą. Również na innych wykresach (dodatek F) widoczny jest wpływ krawędzi obrazu. Efekt ten nazwano tutaj „problemem brzegowym”.

Podczas wyodrębniania prostaty z otrzymanych do analizy obrazów, pozostawiono widoczny jedynie owalny (lub zbliżony do owalnego) obszar gruczołu krokowego. Obraz cyfrowy zapisywany jest jednak w pamięci komputera jako macierz prostokątna, stąd wynikła konieczność wypełnienia czymś pozostałych punktów. Analogicznie do przedstawienia widocznego na obrazach źródłowych (czyli tych otrzymanych z Centrum Onkologii, obejmujących cały przekrój miednicy mniejszej), obszar poza prostatą został wypełniony wartościami pikseli wynoszącymi 0 czyli z graficznego punktu widzenia zamalowany na czarno.

Punkty czarne występują jednak także w obszarze prostaty, gdzie traktowane są jako miejsca bez widocznej perfuzji. Identycznie w powyższych obliczeniach potraktowane zostały punkty zewnętrzne, leżące już poza gruczołem krokowym.

Aby uniknąć takiej (jak wskazano wyżej, niekorzystnej) sytuacji, można rozważyć następujące strategie:

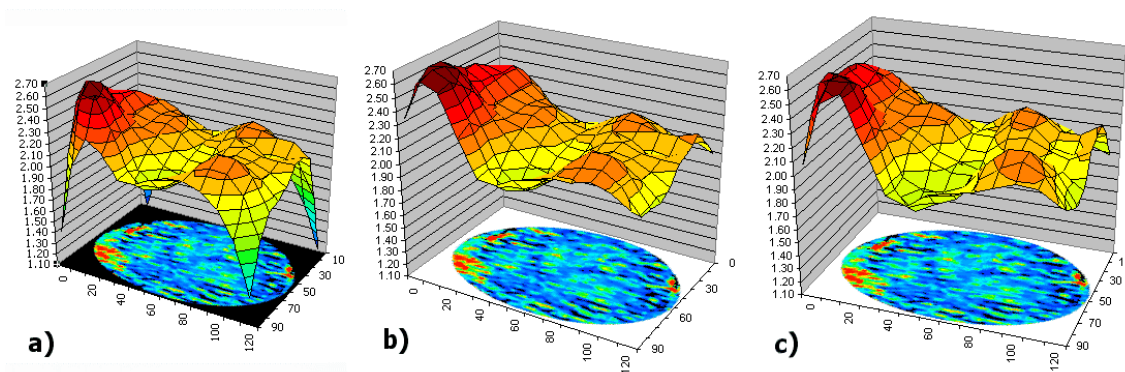
⁸⁵ Dla ścisłości podajmy, że ma to miejsce w 148 przypadkach; jedynie dla 8 kombinacji parametrów d i θ dało się zaobserwować niewielką przewagę entropii w obszarze chorym, przy czym maksymalna przewaga wyniosła zaledwie 0,07.

- § Wycięcie z obrazu źródłowego obszaru prostokątnego, obejmującego nie tylko prostatę, ale również ewentualne fragmenty sąsiadujących tkanek. To podejście dodatkowo uprościłoby procedurę wyodrębniania prostaty z całego przekroju miednicy. Jest to jednak idea dosyć ryzykowna. Często bowiem obszar bezpośrednio sąsiadujący ze sterczem nie wykazuje ukrwienia (tkanka tłuszczowa, jama odbytnicy), rezultat będzie więc wówczas podobny, jak przy pierwotnym, odrzuconym przed chwilą, założeniu o sztucznym zabarwianiu obszarów zewnętrznych jednolicie czarnym kolorem. Ponadto ewentualne ukrwione fragmenty uwidocznione na zewnętrznych (w stosunku do prostaty) regionach obrazu mogą mieć zakłócający, niekorzystny, wpływ na efekt analizy.
- § Pomińnięcie w obliczeniach punktów leżących poza prostatą. To rozwiązanie wydaje się być znacznie korzystniejsze. Zauważyć jednak należy, że w tej sytuacji macierze leżące w obszarach brzegowych będą istotnie rzadsze niż pozostałe. I chociaż jest to zjawisko zupełnie oczywiste i naturalne – nie da się bowiem wyprodukować informacji z niczego – to owa rzadkość macierzy będzie miała pewien wpływ na wartości wyznaczanych współczynników. Aby uniknąć tego efektu można by np. wprowadzić mnożnik odpowiednio skalujący wyniki dla obszarów z małą liczbą punktów albo np. rozważać maskę o takim kształcie, który zarówno w obszarach brzegowych, jak i w centrum obrazu obejmie podobną liczbę punktów (na przykład godna rozważenia wydaje się maska eliptyczna).

Poniższy wykres (rys.41) ilustruje znaną nam już entropię testowanego w tym rozdziale obrazu. Parametr ten wyznaczono dla trzech niezależnych podejść:

- a) Obszar poza prostatą zamalowany jest na czarno i w związku z tym traktowany jest jak obszar bez widocznej perfuzji. Na wykresie widać zdecydowany wpływ jednolitych, ciemnych narożników obrazu, który sprawia, że to właśnie w tych narożnikach entropia przyjmuje najniższe wartości.
- b) Obszar poza prostatą pominięto w obliczeniach, wskutek czego kwadratowe maski w pobliżu krawędzi obrazu dają istotnie rzadsze macierze, niż te w obszarze centralnym. Widać na wykresie, pewien wpływ tego faktu na obniżenie entropii w narożnikach, jest on jednak zdecydowanie mniejszy niż w przypadku poprzednim.
- c) Podobnie jak poprzednio, pominięto obszar poza prostatą. Tym razem jednak rozważano maskę okrągłą (o średnicy odpowiadającej długości boku maski rozważanej w poprzednich punktach, czyli 40 pikseli). Rezultat prezentuje się podobnie jak w punkcie b, choć

w narożnikach entropia osiąga tutaj nieco niższe wartości. O ile bowiem maska okrągła pełniej pokryje te fragmenty, dla których maska kwadratowa jednym tylko narożnikiem wykraczała poza prostą, o tyle w sytuacjach skrajnych pokrycie obszaru analizy maską okrągłą będzie jeszcze mniejsze niż w przypadku maski kwadratowej. Pamiętać należy również, że wyznaczanie maski okrągłej czy eliptycznej zwiększa koszt obliczeniowy analizy.



Rysunek 41. Wartość entropii w zależności od kształtu maski i sposobu traktowania brzegu obrazu ($d=10$, $\theta=0^\circ$): a) obszar poza prostą uwzględniany (traktowany jak obszar bez widocznej perfuzji), maska kwadratowa; b) obszar poza prostą pominięty, maska kwadratowa; c) obszar poza prostą pominięty, maska okrągła.

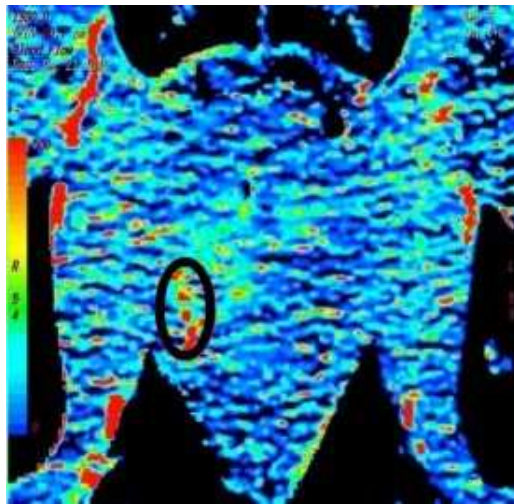
Powyżej przedstawione rozważania i rezultaty obliczeń, skłaniają autora pracy do nieuwzględniania w dalszych obliczeniach obszarów poza prostą, pozostając jednocześnie przy analizie maski kwadratowej lub prostokątnej.

4.5. Udokumentowana przydatność p-CT - studium przypadku

W rozdziale 3.4.1. wspomniano o pracy [176], w której autorzy wskazują na istotną użyteczność perfuzji w diagnozie raka prostaty (rys.42), przy czym różnice w parametrach przepływu krwi zostały tam ocenione metodą wizualną („na oko”). Korzystając z faktu dysponowania obrazami p-CT dla opisanego badania, postanowiono dokładniej przyjrzeć się temu konkretnemu przypadkowi.

Dla zadanego obrazu przedstawiającego parametr BF , przeskalowanego do rozmiaru 120x100 pikseli (rozdział 5.1) metodą najbliższego sąsiada (rozdział 2.2.2.3) wyznaczono najpierw podstawowe statystyki obliczone bezpośrednio z histogramu obrazu (tab.6). Podane

w tabeli wartości odnoszą się do uwidocznionych na obrazie (przekształconym uprzednio do skali szarości) jasności poszczególnych pikseli. Zatem maksymalna możliwa wartość to 30, a minimalna – 0. Jak widać, średnia jasność pikseli w obszarze chorym zdecydowanie odbiega od analogicznej wartości obliczonej dla obszaru zdrowego. Warto jednak zwrócić uwagę również na wysoką wariancję, świadczącą o dużej zmienności wewnątrz tych obszarów. Z tego też względu bazowanie jedynie na średniej jasności punktów rozważanej maski może być niewystarczające (tab.7, rys.43).



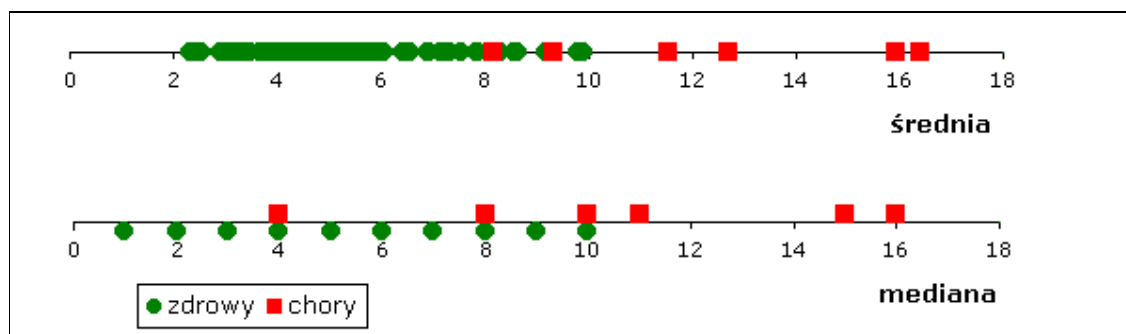
Rysunek 42. Lokalizacja nowotworu. Owalem zaznaczono fragment prostaty o wyraźnie zwiększonym przepływie krwi (*BF*). Wskazane umiejscowienie raka zostało potwierdzone podczas biopsji celowanej.

Tabela 6. Statystyki pierwszorzędowe analizowanego obrazu.

parametr	średnia	mediana	wariancja	odch.std.	skośność	kurtoza
cały obraz	5.72	4	33.98	5.83	1.63	2.88
obszar zdrowy	5.20	4	26.15	5.11	1.52	2.51
obszar chory	12.47	11	85.21	9.23	0.47	-0.92

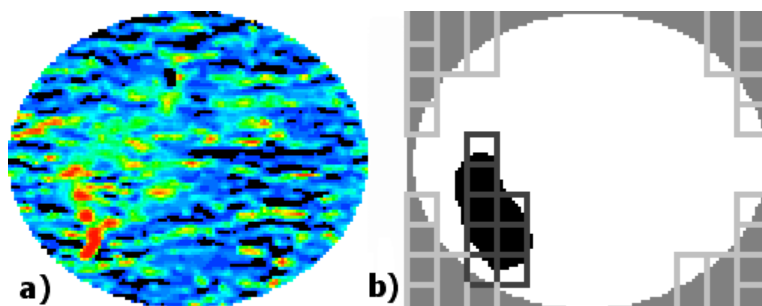
Tabela 7. Statystyka rozważanych obszarów. Dla każdego analizowanego ROI wyznaczono średnią i medianę jasności punktów tego ROI. Tabela przedstawia najmniejszą i największą z wyznaczonych wartości – osobno dla ROI pokrywających obszar zdrowy, osobno dla regionów chorych.

ROI	średnia		mediana	
	min	max	min	max
obszary zdrowe	2.33	9.92	1	10
obszary chore	8.17	16.42	4	16



Rysunek 43. Średnia i mediana jasności pikseli rozważanych ROI. Zielone kółka symbolizują obszary zdrowe; czerwone kwadraty – chore.

Pokrywając obraz maską prostokątną o wymiarach 10x20 pikseli (skok maski 10 pikseli), wyznaczono – dla każdego rozważanego ROI – macierze GLCM⁸⁶ i charakteryzujące je współczynniki. Pod rozwagę brano tylko te ROI, w których przynajmniej połowa punktów znajduje się w obszarze prostaty. Każdemu z tych obszarów została przypisana klasyfikacja zdrowy/chory zgodnie z większościowym udziałem punktów danego obszaru. Zgodnie z powyższymi uwagami, obliczenia wykonano dla 88 ROI, z czego 6 sklasyfikowano jako obszar chory; a 82 jako obszar zdrowy (rys.44)



Rysunek 44. Analizowany obraz (a) oraz wzorec (b). Obszar chory zaznaczono na wzorcu kolorem czarnym. Dodatkowo na obrazie wzorca wskazano obszary (ROI) klasyfikowane jako chore (kolor ciemnoszary) oraz nieuwzględniane w obliczeniach (kolor jasnoszary). Pozostałe (niepokazane na obrazie) ROI klasyfikowane były jako obszar zdrowy. Warto zwrócić uwagę na częściowe pokrywanie się sąsiadujących ze sobą w kierunku pionowym ROI, co zaznaczone jest na rysunku poziomymi kreskami (pojedynczy ROI obejmuje prostokąt o boku pionowym dwukrotnie dłuższym niż bok poziomy).

Obliczano po 21 współczynniki (wymienionych w dodatku A) dla każdej z macierzy charakteryzowanej odległością d w zakresie od 1 do 9 i kątem θ , przyjmującym wartości 0° , 45° , 90° i 135° oraz d w zakresie od 10 do 19 i $\theta=90^\circ$ ⁸⁷. Rozważano zatem przestrzeń składającą się z 966 cech. Dla wyznaczonych w obszarach rozważanych ROI

⁸⁶ Macierz niesymetryczna (zgodnie z definicją w równaniu 2.21).

⁸⁷ Ze względu na kształt i rozmiar maski, rozważanie większych d w pozostałych kierunkach nie ma sensu.

współczynników, w obrębie każdej cechy obliczono podstawowe statystyki (średnia, wariancja), celem wykrycia i wyeliminowania wartości odstających⁸⁸. Pozostawione wartości (nadal niezależnie dla każdej cechy) znormalizowano. Tak otrzymane dla każdej cechy rezultaty, poddano operacji wyrównania rozkładu (patrz rozdział 5.6). Właściwości, dla których mimo wyrównania, wartość funkcji $error(\gamma)$ (równanie 5.4), oceniającej odstępstwo rozkładu empirycznego od teoretycznego, była większa lub równa 1, odrzucono. Następnie dla każdej z pozostałych cech wyznaczono miarę odległości pomiędzy klasami (zdrowy, chory). Zastosowana miara (Bhattacharyya dla rozkładu normalnego, patrz rozdział 5.5) dana jest równaniem:

$$J = \frac{1}{4} \frac{(\mu_1 - \mu_2)^2}{\sigma_1^2 + \sigma_2^2} + \frac{1}{2} \ln \left(\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2\sigma_1\sigma_2} \right) \quad (4.1)$$

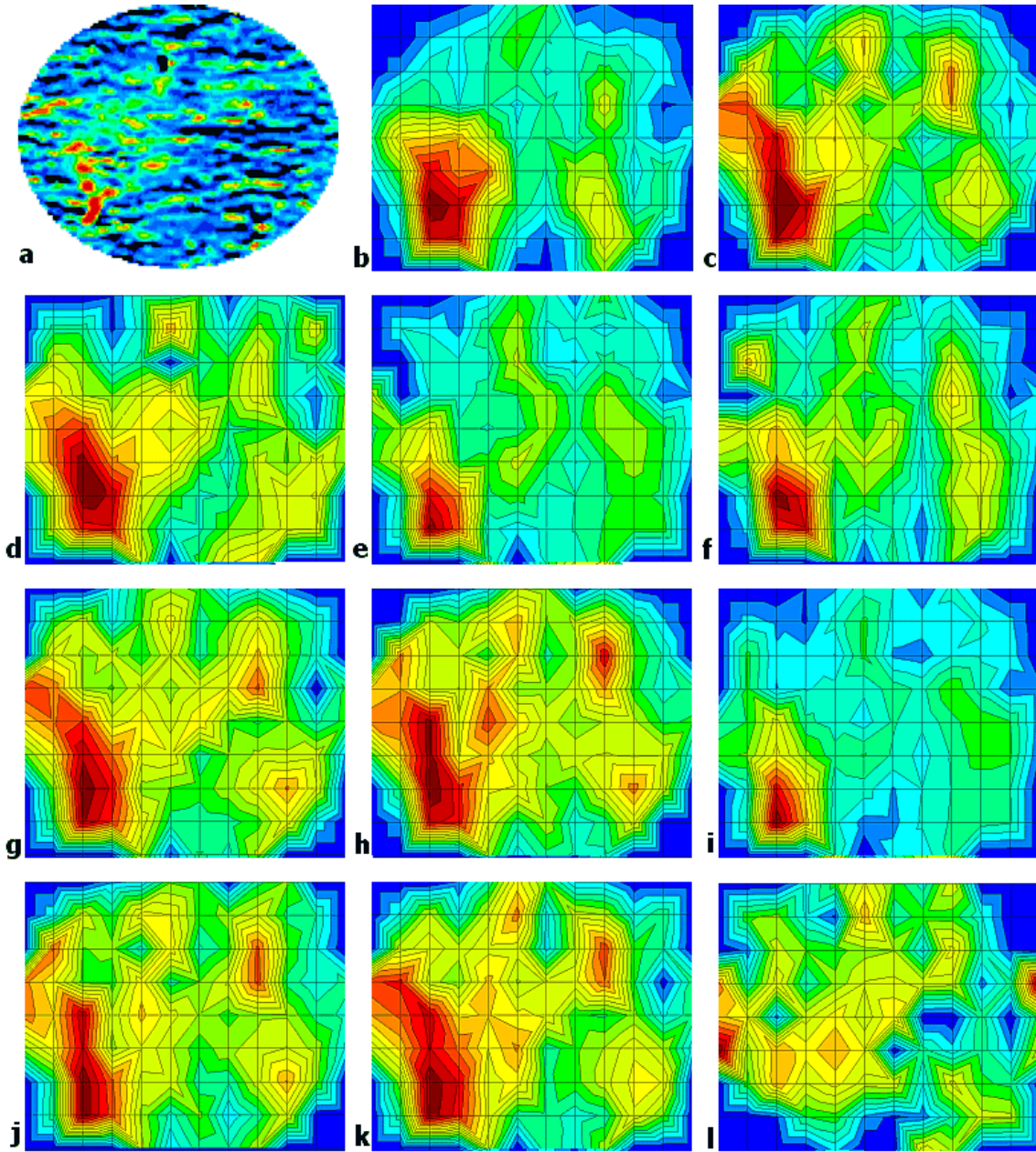
gdzie: μ_1, μ_2 – wartości średnie odpowiednio dla klas 1 i 2; σ_1, σ_2 – odchylenia standardowe dla poszczególnych klas.

Pliki zawierające ostateczne wyniki wszystkich obliczeń znajdują się na płycie CD (folder *Wyniki/Rozdzial_4-5*), natomiast poniżej prezentujemy listę (tab.8) oraz wykresy (rys.45) najlepiej dyskryminujących właściwości. Jak widać z tabeli, w tym przypadku najlepszy okazał się moment diagonalny (f_{19}), dając dobre wyniki dla różnych wartości d i θ . Odnośnie parametru d trudno tutaj wskazać jednoznacznego faworyta. Podobnie kąty – zarówno $\theta=0^\circ$, jak i $\theta=90^\circ$ mogą dać dobre rozpoznanie. Warto zwrócić jednak uwagę na fakt, że kierunki skośne $\theta=45^\circ$ i $\theta=135^\circ$ nie okazały się optymalne dla wyodrębnienia obszaru chorego.

Tabela 8. Wykaz 10 cech o najlepszej mocy dyskryminacyjnej dla analizowanego obrazu.

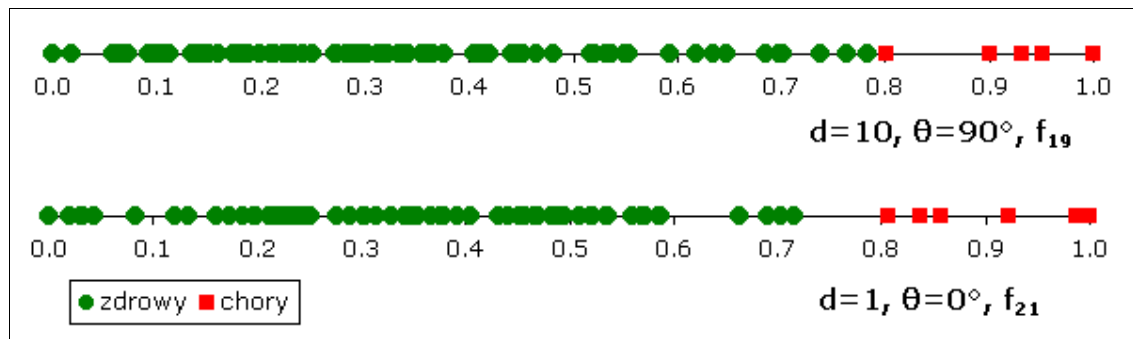
parametr d	kąt θ	wyznaczany współczynnik	odległość Bhattacharyya
8	0	moment diagonalny (f_{19})	2.494145
10	90	moment diagonalny (f_{19})	2.441980
1	0	symetria trójkątna (f_{21})	2.181827
3	90	ważność (f_8)	2.074908
3	0	wariancja (f_6)	2.051128
6	90	entropia sumy (f_{10})	1.962097
11	90	moment diagonalny (f_{19})	1.860219
4	90	ważność (f_8)	1.843247
11	90	drugi moment diagonalny (f_{20})	1.839980
4	0	entropia sumy (f_{10})	1.836315

⁸⁸ Opis i dyskusja zastosowanej metody znajdzie się w rozdziale 5.3.

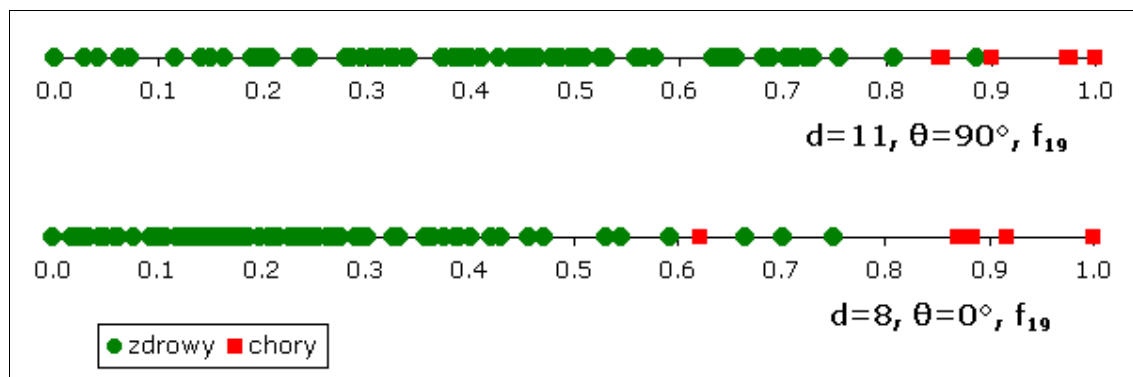


Rysunek 45. Analizowany obraz (a) oraz graficzna reprezentacja najlepiej dyskryminujących cech (b-k) i parametru pozbawionego mocy dyskryminacyjnej (l)⁸⁹. Kolejno: b) $d=8$, $\theta=0^\circ$, f_{19} ; c) $d=10$, $\theta=90^\circ$, f_{19} ; d) $d=1$, $\theta=0^\circ$, f_{21} ; e) $d=3$, $\theta=90^\circ$, f_8 ; f) $d=3$, $\theta=0^\circ$, f_6 ; g) $d=6$, $\theta=90^\circ$, f_{10} ; h) $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{19} ; i) $d=4$, $\theta=90^\circ$, f_8 ; j) $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{20} ; k) $d=4$, $\theta=0^\circ$, f_{10} ; l) $d=8$, $\theta=45^\circ$, f_{15} .

⁸⁹ Dla pokazanego przykładu wartość miary Brattacharyya była najniższa i wyniosła 0,005923.

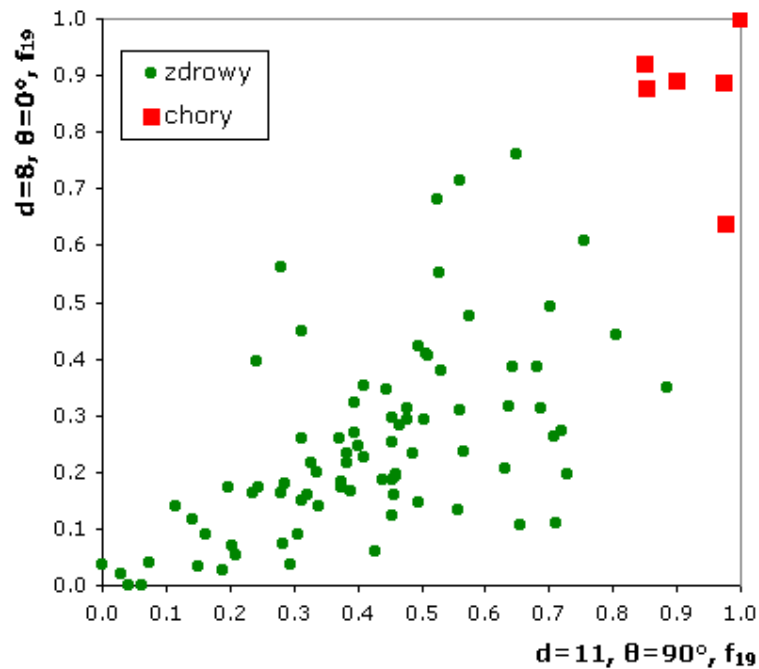


Rysunek 46. Zależność klasyfikacji od wartości wybranego parametru. Dla podanych przykładów można wskazać wartości graniczne, powyżej których badane regiony będą klasyfikowane do obszaru podejrzanego o obecność PCa.



Rysunek 47. Mimo wysokiej mocy dyskryminacyjnej, nie zawsze można wskazać wartość jednoznacznie separującą obszar zdrowy i chory.

Jak można zauważyć, w powyższych rozważaniach ograniczono się jedynie do wskazania pojedynczych, indywidualnie najlepiej dyskryminujących cech (rys.45). Warto zwrócić uwagę na fakt, że mimo takiego ograniczenia, można wskazać właściwości tekstury, mające, niezależnie od siebie, zdolność odróżnienia obszaru zdrowego od chorego (rys.46). Nie musi to być jednak reguła – nawet cechy, dla których wskazano stosunkowo duże odległości między klasami, nie zawsze są w stanie jednoznacznie oddzielić od siebie te obszary (rys.47). Wówczas pomocne może być zwiększenie wymiaru przestrzeni cech (rys.48).



Rysunek 48. Poprawa zdolności dyskryminacyjnej po uwzględnieniu drugiego wymiaru. Parametry z rysunku 47, które indywidualnie nie były w stanie odseparować poszczególnych klas, rozważane łącznie potrafią już tego dokonać.

Trudno na podstawie tylko jednego przypadku dokonywać jakiejkolwiek generalizacji, można jednak mieć nadzieję, że przynajmniej część z tych cech, zwłaszcza jeżeli będą rozważane łącznie w przestrzeni wielowymiarowej⁹⁰, będzie w stanie poprawnie wskazać obszar chory w zdecydowanej większości przypadków. Taka, bardziej złożona niż tutaj i dotycząca większej liczby obrazów, analiza, będzie przedmiotem dyskusji w kolejnych rozdziałach tej pracy.

⁹⁰ Oczywiście do takiej przestrzeni należy dobierać cechy możliwie niezależne od siebie, a więc niekoniecznie wszystkie czołowe pozycje z powyższej tabeli (8).

5. Strategia poszukiwań

Ponieważ kombinacja różnych metod wstępnego przetwarzania obrazu, różnych typów i parametrów badanych macierzy, różnych wielkości i kształtu maski itd., daje niemal nieograniczone możliwości wzrostu liczby koniecznych do wykonania badań, celowe staje się dokładne określenie i sensowne ograniczenie obszaru, w którym poszukiwać będziemy cech różnicujących rozważane obrazy. W kolejnych podrozdziałach omówione zostaną poszczególne czynniki mające wpływ na liczbę i wartości ostatecznie wyznaczanych cech w postaci zdefiniowanych w pracy współczynników. Przybliżymy też założenia analizy dyskryminacyjnej, rozważając użyteczność różnych miar separacji klas oraz metod uczenia klasyfikatora.

5.1. *Wstępna obróbka obrazu*

Analizując metody wstępnego przetwarzania obrazów mamy na uwadze dwa cele: poprawienie jakości obrazów (usunięcie szumu, polepszenie kontrastu) oraz takie ich wzajemne dopasowanie, aby rezultaty osiągane dla różnych obrazów mogły być do siebie porównywane. Aby te cele osiągnąć przyjęto dwie odrębne strategie. Obie będą uwzględniane w procesie rozpoznania.

- § Pierwsze podejście zakłada polepszenie kontrastu każdego obrazu, abstrahując od konkretnych wartości przepływu krwi.
- § Podstawą drugiej strategii jest ujednolicenie wartości referencyjnych.

Pierwszym krokiem w przetwarzaniu otrzymanych do analizy obrazów, wykorzystywanym przy obydwu strategiach, było zastosowanie przekształcenia LUT (rozdział 2.2.2.2) w celu zastąpienia pseudokoloru, stosowanego na uzyskanych z kliniki zdjęciach, skalą szarości, lepiej nadającą się do komputerowej analizy. Przekształcenie to, wykonane zgodnie z tablicą załączoną w dodatku B, nie powoduje utraty żadnej informacji, jednocześnie zdecydowanie ułatwiając obliczenia numeryczne.

Kolejnym wspólnym elementem, wykorzystywanym w ramach obu wyżej zasygnalizowanych podejść, jest dopasowanie wielkości obrazu. Ujednolicenie rozmiarów pozwoli uniknąć problemów związanych z różnym stopniem pokrycia obrazu przez maskę

i niedopasowaniem rozmiaru maski do obrazu (np. podczas przesuwania maski po obrazie, przy skoku ROI większym niż 1, maska może nie dochodzić lub wykraczać poza krawędzie obrazu). Podczas skalowania zmieniają się oczywiście proporcje pion-poziom. Należy jednak zauważyć, że te proporcje już na wstępie były zaburzone. Wszak obraz wejściowy został zaokrąglony na bazie, zazwyczaj nieokrągłego, przekroju miednicy. Nie uwzględniamy też informacji o rozmiarze stercza – mające ten sam rozmiar obrazy perfuzji pokazywały jedynie stosunkową wielkość prostaty do pozostałych narządów.⁹¹ Statystykę rozmiarów obrazów z wyodrębnionymi dla celów analizy prostatami przedstawia tabela 9. Zaokrąglając wartość mediany, zdecydowano się przeskalować wszystkie prostaty do rozmiaru 120x100 pikseli.

Tabela 9. Wielkość otrzymanych obrazów.

parametry obrazu	max	min	średnia	mediana
szerokość	255	66	128.28	121
wysokość	237	57	106.50	99
powierzchnia (liczba pikseli obrazu)	60435 (265x243)	3819 (67x57)	14779.33	11616 (121x96)

Obrazy skalowano metodami najbliższego sąsiada oraz interpolacji dwuliniowej (patrz rozdział 2.2.2.3).

W celu uwydatnienia lokalnych różnic intensywności dokonano też wyrównania histogramu zgodnie z algorytmem podanym w rozdziale 2.2.2.4. Walker [317] wskazuje, że operacja ta jest nieodzowna przed zastosowaniem GLCM. Normalizacja ta gwarantuje bowiem niezależność macierzy od pierwszorzędowych własności obrazu, takich jak średnia, maksimum lub minimum intensywności punktów. Tym niemniej w drugim, równoległym, podejściu zrezygnowano z wyrównania histogramu na korzyść przeskalowania wartości przepływu do tej samej, ustalonej odgórnie, wartości referencyjnej. Motywacją dla takiego podejścia jest fakt, że w badaniach medycznych normy, np. dla przepływu krwi przedstawiane są w postaci wartości bezwzględnych, a nie jako lokalna miara kontrastu. Przykładowo dla istoty szarej w mózgu prawidłowe wartości BF wynoszą 0.7-0.8 $\frac{ml}{min\ g}$, a BV: 5-6 ml/100g [257]. W stosunku do prostaty nie zostały jeszcze wypracowane analogiczne normy dla parametrów perfuzji, tym niemniej wielu badaczy, np. Buckley i wsp. [34], Henderson i wsp. [111], odnosi się raczej do konkretnych wartości, niż do lokalnych różnic w przepływie krwi.

⁹¹ Jeden z posiadanych obrazów już na wstępie zawierał tylko wycinek przekroju; wydobyta z niego prostata bez przeskalowania byłaby nienaturalnie duża.

Wartości parametrów widoczne na otrzymanych do analizy obrazach były już na etapie ich tworzenia (w Centrum Onkologii) normalizowane do konkretnych wartości referencyjnych⁹² [175], nie było to jednak robione konsekwentnie dla wszystkich obrazów, stąd konieczność wyrównania tych wielkości w części wykorzystywanych w tej pracy przypadków. Za wartości referencyjne do skalowania przyjęto te, które na rozważanych obrazach pojawiały się najczęściej (tabela 10).

Tabela 10. Wartości parametrów perfuzji, do których pierwotnie skalowane były obrazy.

parametr	wybrana wartość referencyjna ⁹³	pozostałe wartości ⁹⁴
BF	200 (130)	300 (2), 500 (27)
BV	40 (114)	10 (1), 20 (2), 30 (36), 100 (6)
MTT	10 (124)	15 (5), 19 (1), 20 (22), 25 (5), 100 (2)
PS	100 (132)	20 (9), 50 (18)

Przy rozważaniu macierzy współwystąpień, należy zwrócić również uwagę, by macierz nie była zbyt rozbudowana. Duża macierz nie tylko zdecydowanie zwiększa czas obliczeń, ale też – jeżeli odpowiadający jej obraz jest stosunkowo mały – staje się macierzą rzadką. Liczne zera nie wnoszą istotnej informacji, natomiast zajmują miejsce w pamięci komputera. W naszym przypadku macierze wyznaczone są na podstawie 31 wyróżnionych przez tomograf poziomów jasności. Nie jest to liczba uniemożliwiająca pozyskanie wyników w sensownym czasie. Dlatego zmniejszanie liczby tych poziomów (a co za tym idzie utratę istotnych informacji) uznano za bezcelowe.

5.2. *Maska*

Rozważane w rozdziale 4.3. pokrycie obrazu obszarami zainteresowania (ROI) zakładało zastosowanie maski kwadratowej i przesuwanie jej po całym obszarze obrazu ze z góry ustalonym skokiem. Później (w rozdziale 4.4) zastanawiano się także nad możliwością zastosowania maski okrągłej czy eliptycznej, a w rozdziale 4.5 rozważano maskę prostokątną. Jednak pokrycie całego obrazu jednakowymi ROI to logiczna i intuicyjna, ale nie jedyna godna uwagi strategia. Jak wspomniano we wstępie do całej pracy, to właśnie odpowiedni dobór ROI warunkuje skuteczne wskazanie obszaru objętego zmianą chorobową, dlatego

⁹² Przez wartość referencyjną rozumiemy tutaj wielkość, do której rozróżniane są widoczne na obrazie wartości przepływu. Wartość ta oznaczana jest zatem na obrazach kolorem czerwonym obrazującym największą perfuzję.

⁹³ Jest to wartość, która najczęściej występowała na otrzymanych do analizy obrazach. W nawiasach podano liczbę obrazów, na których już pierwotnie zastosowano podane skalowanie.

⁹⁴ Lista pozostałych (poza wybraną) wartości referencyjnych spotykanych na otrzymanych obrazach. W nawiasach liczba obrazów z przytoczoną wartością.

zagadnieniu temu poświęcono szczególną uwagę, co zaowocowało opracowaniem autorskiej metody, która omówiona i zweryfikowana zostanie w rozdziale 7. W całej pracy zastosowano zatem trzy niezależne podejścia do zagadnienia doboru ROI, których szczegółowe realizacje opisano w rozdziałach omawiających poszczególne algorytmy:

- § poszukiwanie globalne (ROI obejmuje cały obraz) – przydatne jedynie do określenia czy na obrazie jest widoczny rak, bez wskazywania jego konkretnej lokalizacji (rozdział 6);
- § przesuwanie ROI o z góry zadany kształcie i wielkości po całym obszarze obrazu (dobór kształtu i rozmiaru daje tu ogromne możliwości; testowano tylko wybrane z nich, intuicyjnie najlepsze, ale być może jest to obszar, w którym warto kontynuować badania odwołując się także do innych pomysłów) – rozdziały 4.3-4.5 i 7;
- § autorska metoda „koła ratunkowego” (rozdział 7).

5.3. Macierze i współczynniki

Wspomniano już w rozdziałach 2.3.1 i 2.3.2, że najlepsze rezultaty w analizie tekstur dają zazwyczaj metody bazujące na klasycznych macierzach współwystąpień (GLCM). Nie jest to, niestety, reguła, tym niemniej wydaje się, że właśnie te metody, chętnie wykorzystywane w analizie różnorodnych obrazów medycznych, można uznać za potencjalnie najbardziej obiecujące. Dlatego też niniejsza praca, będąca jak się wydaje pierwszym opracowaniem dotyczącym zaawansowanej analizy obrazów p-CT prostaty, koncentrować się będzie właśnie na macierzach GLCM.

Kwestią dyskusyjną pozostaje ustalenie, dla jakich parametrów d i θ (patrz rozdział 2.3.2) będą wyznaczone te macierze. Badacze często koncentrują się na najbliższym sąsiedztwie ($d=1$) [218,286], nie jest to wszelako jedyna rozważana odległość. Gadkari [83] wskazuje, że w wielu opracowaniach analizuje się różne wartości d , zazwyczaj od 1 do 10, najlepsze rezultaty osiąga się jednak dla $d=1$ lub $d=2$. Wynika to z faktu, że duża odległość d dla drobnoziarnistych tekstur powoduje generację GLCM nie uwzględniających istotnych informacji o teksturze. Przy doborze d przede wszystkim należy brać jednak pod uwagę specyfikę analizowanego obrazu. Gool [91] sugeruje, że odległość d dobierana powinna być zgodnie z ziarnistością analizowanego obrazu i zazwyczaj nie przekracza największego rozmiaru tekstonu. Jest to słuszna uwaga, sęk jednak w tym, że rozmiary tekstonów rzadko są znane *a priori*, często też różne tekstury występujące na tym samym obrazie istotnie różnią

się ziarnistością. Wstępne rozważania przedstawione w rozdziale 4.5 wskazały, że nawet dla tego samego obrazu można uzyskać zadowalające rezultaty przy znacznie różniących się d .

Z tego względu, a także z powodu braku wspomnianych wyżej apriorycznych informacji o teksturze badanych obiektów, w niniejszej pracy rozważano wszystkie możliwe odległości, począwszy od $d=1$, uzależniając górną granicę wartości tego parametru od rozmiarów oraz charakterystyki analizowanego ROI. W większości jednak rozważanych tutaj przypadków d nie przekracza 10-20 pikseli.

Również podejście do doboru kąta θ różne jest u poszczególnych badaczy w zależności od istoty podejmowanego problemu. Dla tekstur anizotropowych zazwyczaj określa się parametry macierzy dla każdego ze wskazanych w rozdziale 2.3.2. kątów, tj. dla 0° , 45° , 90° i 135° . Z kolei, gdy tekstura nie wykazuje kierunkowości, wyznacza się zwykle macierz niezależną od kierunku, zgodnie z równaniem 2.23.

Tekstura na analizowanych w pracy obrazach p-CT prostaty wykazuje wyraźną anizotropię (rys.38), która koncentruje się jednak głównie na kierunkach poziomym i pionowym. Wydaje się zatem, że cechy tekstury wyznaczane dla kierunków skośnych nie wniosą szczególnie istotnych dla rozpoznania informacji. Również przeprowadzona w rozdziale 4.5 analiza zdaje się potwierdzać to przypuszczenie. Z tego względu w dalszej części niniejszej pracy zdecydowano się wyznaczać macierze i ich właściwości jedynie dla kątów $\theta=0^\circ$ oraz $\theta=90^\circ$.

Poszczególne współczynniki charakteryzujące zadaną macierz mogą osiągać różne wartości. W niektórych przypadkach ten zakres zmienności jest jasno określony, przykładowo energia (f_1) zawsze zawiera się w przedziale $[0,1]$, jednak nie jest to regułą – entropia (f_2) jest zawsze nieujemna, ale jej maksymalna wartość nie jest z góry określona i zależy od rozmiaru macierzy⁹⁵. Są także parametry o znacznie większym zakresie uzyskiwanych wartości. Z tej – nieraz dużej – dysproporcji w wartościach poszczególnych współczynników wynika potrzeba ich normalizacji. Przekształcenie to, w wyniku którego wartość każdej cechy będzie należała do przedziału $[0,1]$ dane jest równaniem:

$$x' = \frac{x - \min}{\max - \min}, \quad (5.1)$$

gdzie: x' – wartość znormalizowanego współczynnika x , $\max$ – największa wartość w znormalizowanym zbiorze, $\min$ – najmniejsza wartość w tym zbiorze.

⁹⁵ Autor zauważył, że przedstawione w [96] stwierdzenie, jakoby maksymalna wartość entropii wynosiła 0,5 jest nieprawdziwe. Aby oszacować teoretyczne maksimum dla rozważanych w niniejszej pracy macierzy 31x31, należy założyć jednakową wartość wszystkich elementów macierzy: $P(i,j)=1/(31*31)$. Wówczas wartość entropii wyniosłaby ~6,87.

Wykonywana w opisanych w dalszej części pracy doświadczeniach normalizacja dokonywana była na podstawie danych empirycznych, czyli rzeczywiście zmierzonych wartościach dla badanej cechy. Postępowanie to uzasadnione jest z jednej strony dążeniem do zagwarantowania w prezentowanych doświadczeniach jednakowej zmienności (cały przedział $[0,1]$) dla każdej z rozważanych cech, a z drugiej strony trudnościami w ocenie realnych ograniczeń dla wyznaczanych współczynników. Np. teoretycznie możliwa do uzyskania entropia o wartości powyżej 6 jest raczej nieprawdopodobna dla rzeczywistych obrazów p-CT stercza (w praktyce wartość ta ledwo dochodziła do 3). Można sobie jednak wyobrazić sytuację, gdy współczynniki dla nowego, nie analizowanego dotąd obrazu wyjdą poza zastosowany zakres normalizacji, na co także należy zwrócić uwagę.

Przed normalizacją, należy sprawdzić, czy w dostępnym dla rozważanej cechy zestawie danych nie znajdują się przypadkowe, pojedyncze wartości odstające. Są to obserwacje (z definicji) nietypowe i występujące rzadko. Wartości te nie pokrywają się z rozkładem pozostałych danych, co może być odzwierciedleniem zarejestrowanych anomalii rozważanego zjawiska (zmiennej), np. szumu, które nie powinny być uwzględniane w modelowaniu. Ma to szczególne znaczenie w (opisanym dalej – rozdział 5.6) wyrównywaniu rozkładu, gdzie minimalizować będziemy odstępstwo od rozkładu teoretycznego badając nie zwykłą sumę, ale sumy kwadratów odległości punktów rozważanych dystrybuant. Podobnie wyznaczana miara odległości międzyklasowej (rozdział 5.5) bazować będzie na odległościach od średniej kwadratów badanych wartości. Miara kwadratowa jest dokładniejsza i bardziej wiarygodna od liniowej, ale też bardziej wrażliwa na zakłócenia, dlatego też zagadnienia tego nie możemy pominąć.

Najprostszym i zarazem najbardziej intuicyjnym sposobem wskazania wartości odstających jest wyznaczenie wewnątrzklasowych wartości średnich (μ) i odchyleń standardowych (σ) dla badanego zestawu danych. Za wartości odstające uznane zostaną punkty odległe od μ o więcej niż 3σ . Pewnym minusem tej metody jest wpływ skrajnych wartości na wyznaczane μ i σ . Innym sposobem może być wyznaczenie np. kwartyli oraz rozstępu międzykwartylowego i eliminację punktów danych wykraczających poza wskazany w ten sposób przedział [291]. W niniejszej pracy wartości odstające odrzucano pierwszą spośród przywołanych wyżej metod, czyli w dalszej analizie brały udział (wyłącznie) wszystkie współczynniki z przedziału $[\mu-3\sigma, \mu+3\sigma]$.

Opisane powyżej eliminacja wartości odstających oraz normalizacja (a także wyjaśnione później wyrównanie rozkładu) wykonywane były niezależnie dla każdej z analizowanych cech.

5.4. Metoda uczenia

Rozważane w niniejszej pracy metody klasyfikacji obiektów zaliczamy do metod z nauczycielem, gdzie wybrane obrazy o znanej klasyfikacji (ciąg uczący) stanowią podstawę do wnioskowania (bądź wyznaczenia funkcji decyzyjnych) w nieznanych przypadkach.

Analizując możliwe strategie uczenia, należy zwrócić uwagę na potencjalnie niebezpieczną możliwość przetrenowania algorytmu uczącego [103,129]. Może mieć to miejsce wówczas, gdy opracowany system skupiał się będzie nadmiernie na minimalizacji błędów klasyfikacji w samym tylko ciągu uczącym, abstrahując od zdolności generalizacji zdobytej wiedzy dla nowych, niespotkanych wcześniej przypadków. Sytuacja taka może zaistnieć zwłaszcza wtedy, gdy ciąg uczący nie stanowi reprezentatywnego podzbioru populacji, a co za tym idzie, niekoniecznie odzwierciedla jej prawdziwe zróżnicowanie. Jest to szczególnie częste w obrazach medycznych, gdzie praktycznie każdy przypadek różni się od pozostałych, a skala zróżnicowania bywa często ogromna.

Najczęściej spotykane strategie pozwalające uniknąć tego problemu, a jednocześnie oszacować skuteczność rozpoznania to:

- § metoda wydzielania (*holdout*) – dobra dla dużych zbiorów danych ($N > 2000$); polega na podziale zbioru obrazów o znanej klasyfikacji obiektów na dwie części, z których jedna stanowić będzie ciąg uczący, druga posłuży do weryfikacji i oceny skuteczności rozpoznania;
- § metoda rotacji (*cross-validation*) - optymalna dla zbiorów o średniej wielkości (100-2000 elementów). Losowany jest podział na n równych zbiorów testowych. Dla każdego takiego zbioru tworzony jest ciąg uczący z pozostałych zbiorów testowych. Dobór liczby zbiorów należy do projektanta algorytmu. Uważa się, że złotym środkiem, pomiędzy przewidywaniem błędów, a złożonością obliczeniową, jest n rzędu 10. W metodzie rotacji estymator błędu jest niemal nieobciążony, lecz z dużą wariancją dla małych zbiorów. Wariancję tę można zmniejszyć przez powtarzanie procesu dla różnych losowych podziałów.
- § metoda usuwania (*leave-one-out*) – stosowana dla małych zbiorów ($N < 100$); w każdym kroku wybierany jest jeden element testowy, pozostałe $N-1$ stanowi ciąg uczący. Postępowanie powtarzane jest dla każdej możliwej kombinacji.

Te i inne metody, np. resubstytucji (*resubstitution*), scyzoryka (*jackknife*), empirycznego uzupełnienia⁹⁶ (*bootstrap*), wygładzania (*smoothing*), były szeroko opisywane w literaturze, np. w [30,71,103,154,322]. Ponieważ rozważane w kolejnych algorytmach obrazy lub ich fragmenty (ROI) nie będą bardzo liczne (od kilkudziesięciu do kilkuset elementów), zgodnie z powyższymi uwagami zastosowana będzie odpowiednio metoda rotacji z $n=10$ albo metoda usuwania.

5.5. Miara separacji klas

Analizując dany obraz p-CT prostaty, będziemy chcieli odróżnić na nim obszary, które z dużym prawdopodobieństwem wskazują na miejsce zmienione chorobowo od tych, które prawdopodobnie pozostają zdrowe. Poszczególne fragmenty obrazu będą zatem klasyfikowane do jednej z dwóch klas: „zdrowy” lub „chory”. Klasyfikacja ta będzie dokonywana w oparciu o wartości liczbowe charakteryzujących dany ROI, wyekstrahowanych z niego cech.

Jakie to mają być cechy? Możliwości wydobycia różnych opisujących obraz właściwości są niemal nieograniczone. I chociaż, ze względów praktycznych, rozważane w poszczególnych algorytmach, omówionych w kolejnych rozdziałach, zbiory cech nie wykorzystują nawet ułamka tych możliwości, będą to jednak liczne zestawy, często zawierające ponad 1000 parametrów. Tymczasem należy się spodziewać, że większość z tych cech da nikłą informację, lub wręcz nie wniesie żadnej informacji ułatwiającej dokonanie poprawnej klasyfikacji. Pamiętać należy bowiem (rozdział 2.3.3), że duża część spośród rozważanych, potencjalnych parametrów, zapewne nie będzie miała żadnej lub bardzo małą moc dyskryminacyjną. Wartości tych cech będą się całkowicie pokrywać w obu rozważanych klasach, co czyni je zupełnie bezużytecznymi (patrz np. rysunek 45l w rozdziale 4.5). Określenie stopnia separowalności klas pozwoli te, nieprzydatne w danym zagadnieniu, cechy wskazać i wyeliminować.

Również z innych względów należy zadbać o rozsądne ograniczenie przestrzeni cech. Im większa bowiem ta przestrzeń, tym większa złożoność obliczeniowa algorytmów ekstrakcji opisujących obraz parametrów, oraz bazującego na nich rozpoznania. Co więcej – zbyt dużo cech może wręcz jakoś tego rozpoznania pogorszyć (*peaking phenomenon*), lub

⁹⁶ W polskiej literaturze funkcjonuje również określenie: „metody samoinicjowania”, używa się też oryginalnej nazwy, mówiąc po prostu: „metody bootstrapowe”.

doprowadzić do nadmiernego dopasowania (*overfitting*) ciągu uczącego, które uniemożliwia dokonanie uogólnień. Innym pojęciem, często przywoływanym w dyskusji o liczbie rozważanych cech jest przekleństwo wymiarowości (*curse of dimensionality*) wskazujące, że w miarę wzrostu liczby cech (wymiarów), liczba obserwacji (prób) potrzebnych do wiarygodnego oszacowania np. funkcji dyskryminacyjnej rośnie wykładniczo. [14,103,157]

Aby uniknąć powyższych problemów, liczba parametrów musi być co najmniej kilkakrotnie mniejsza od rozmiaru próby. Poszczególni autorzy podają tu różne wartości, tym niemniej często przyjmuje się, że ciąg uczący powinien zawierać przynajmniej 5 razy tyle elementów dla każdej klasy co liczba analizowanych cech [81,168,246]. Rozważania dotyczące metody wyodrębnienia tych kilku, może kilkunastu najlepszych właściwości przedstawione zostaną w punkcie 5.7. Wcześniej jednak należy się zastanowić, w jaki sposób w ogóle możliwe jest określenie mocy dyskryminacyjnej, czyli wskazanie, z jaką skutecznością badany zestaw cech jest w stanie rozdzielić rozważane klasy.

W literaturze spotkać można wiele miar statystycznej separowalności klas. McLachlan [186] dzieli je na dwie grupy – bazujące na teorii informacji (np. miara Kullbacka-Leiblera, entropia Shannona itp.) oraz nawiązujące do miary Bhattacharyya [15] (np. będąca jej uogólnieniem miara Chernoffa, czy miara Kołmogorowa). Te i szereg innych, nie wspomnianych tu miar, zostały szeroko opisane, np. w: [102,154,186]. Często stosowaną w praktyce miarą jest przywołana już odległość Bhattacharyya, którą zastosowano również w niniejszej pracy.

Miara Bhattacharyya dana jest wzorem:

$$J = -\log \sum_{j \in M} p_j \int_X [f_j(x) f(x)]^{\frac{1}{2}} dx, \quad (5.2)$$

gdzie: M – zbiór indeksów klas, X – przestrzeń cech, p_j – prawdopodobieństwo *a priori* klasy j , $f(x)$ – gęstość prawdopodobieństwa zmiennej x , $f_j(x) = f(x|j)$.

Zakładając wyróżnianie dwóch klas oraz rozkład normalny przestrzeni cech, równanie (5.2) można przedstawić w postaci [317]:

$$J = \frac{1}{4} (\mu_1 - \mu_2)^T [\Sigma_1 + \Sigma_2]^{-1} (\mu_1 - \mu_2) + \frac{1}{2} \log \left[\frac{|\frac{1}{2}(\Sigma_1 + \Sigma_2)|}{\sqrt{|\Sigma_1| |\Sigma_2|}} \right], \quad (5.3)$$

gdzie: μ_1, μ_2 – wektory średnich, a Σ_1, Σ_2 – macierze kowariancji cechy x odpowiednio dla klas 1 i 2, $|\Sigma|$ – wyznacznik macierzy Σ .

W toku dalszej analizy będziemy starali się wskazać taki zestaw cech, dla którego przedstawiona wyżej miara (równanie 5.3) będzie możliwie duża.

5.6. Wyrównanie rozkładu

Omawiana w poprzednim punkcie miara dyskryminacyjna zakłada, że analizowane dane spełniają warunek polegający na tym, że mogą być one traktowane jako losowe próbki pobrane z populacji opisanej przy pomocy wielowymiarowego rozkładu normalnego, co jednak nie zawsze jest spełnione dla rzeczywistych danych. Powstaje więc pytanie, do jakiego stopnia odstępstwo to wpływa na skuteczność klasyfikacji. Lachenbruch i Seber [156,272] wskazują, że bardziej wrażliwe na założenia o normalności rozkładu są funkcje kwadratowe niż liniowe. Tym niemniej wiadomo, że niewielkie odchylenia od rozkładu Gaussa nie są zgubne dla procesu dyskryminacji [186]. Dla cech, które nie spełniają kryterium normalności pomocna może być transformacja wyrównująca rozkład.

Metoda drabiny potęg (*the ladder of powers*), którą zastosujemy, opisana została np. w pracach [313,316]. Idea transformaty polega na podniesieniu wszystkich parametrów badanej cechy o odpowiedni (jednakowy dla obu klas) wykładnik γ należący do zbioru liczb rzeczywistych R .

Zdefiniujemy funkcję *error*: $R \rightarrow R$, która będzie miarą odchylenia rozkładu badanej próby od oczekiwanego rozkładu normalnego:

$$error(\gamma) = \begin{cases} \sum_{c=1,2} \left(\int_x [cdf\{x_c^\gamma\} - \Phi\{\overline{x_c^\gamma}, \text{var}(x_c^\gamma)\}]^2 \right), & \gamma \neq 0 \\ \sum_{c=1,2} \left(\int_x [cdf\{\ln(x_c)\} - \Phi\{\overline{\ln(x_c)}, \text{var}(\ln(x_c))\}]^2 \right), & \gamma = 0 \end{cases} \quad (5.4)$$

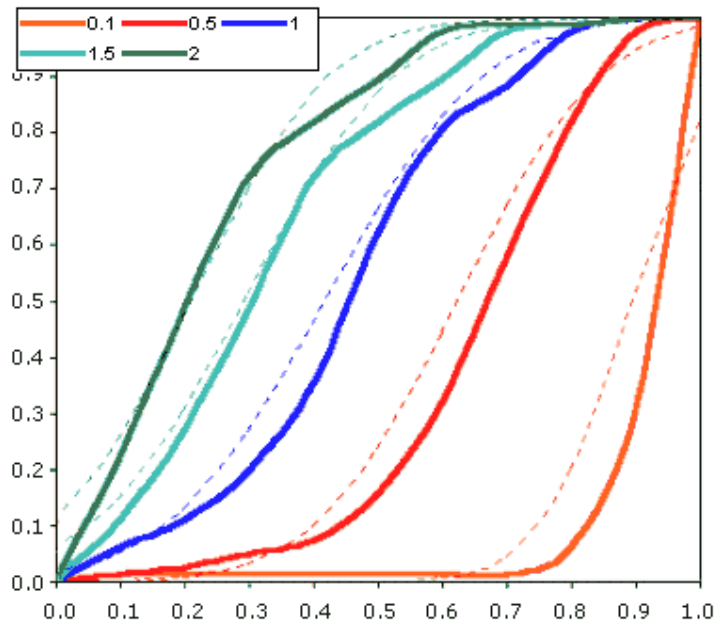
gdzie: $c = \{1,2\}$ – klasy przynależności;

$cdf(x_c^\gamma), \overline{x_c^\gamma}, \text{var}(x_c^\gamma)$ – odpowiednio dystrybuanta, wartość średnia i wariancja rozkładu empirycznego dla klasy c ;

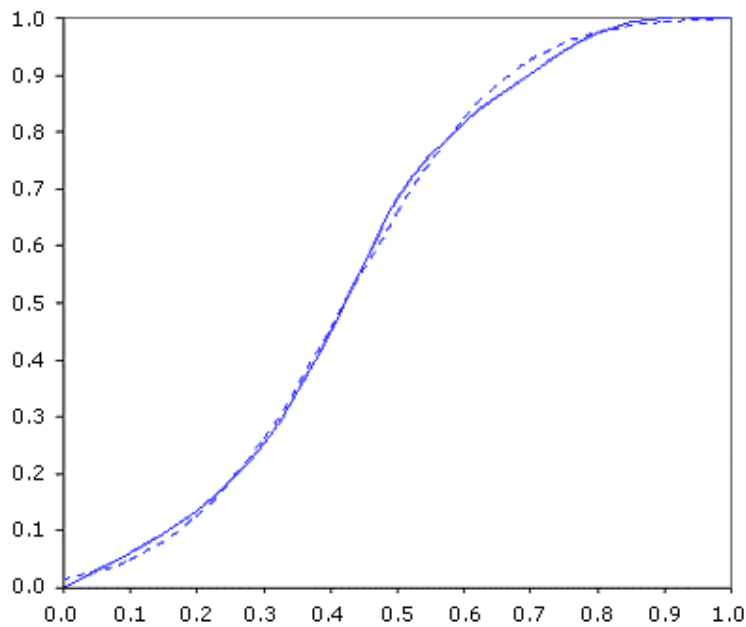
$\Phi(\mu, \sigma^2)$ – dystrybuanta rozkładu normalnego o wartości średniej μ i wariancji σ^2 .

Poszukujemy takiego wykładnika γ_{opt} , który minimalizuje powyższą funkcję:

$$\gamma_{opt} = \min_{\gamma} \{error(\gamma)\}. \quad (5.5)$$



Rysunek 49. Dystrybuanty rozkładu empirycznego (linie ciągłe) i oczekiwanego normalnego (linie przerywane) dla różnych wykładników γ transformaty (dane doświadczalne dla obliczeń z rozdziału 4.5: klasa zdrowa, $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{19}).

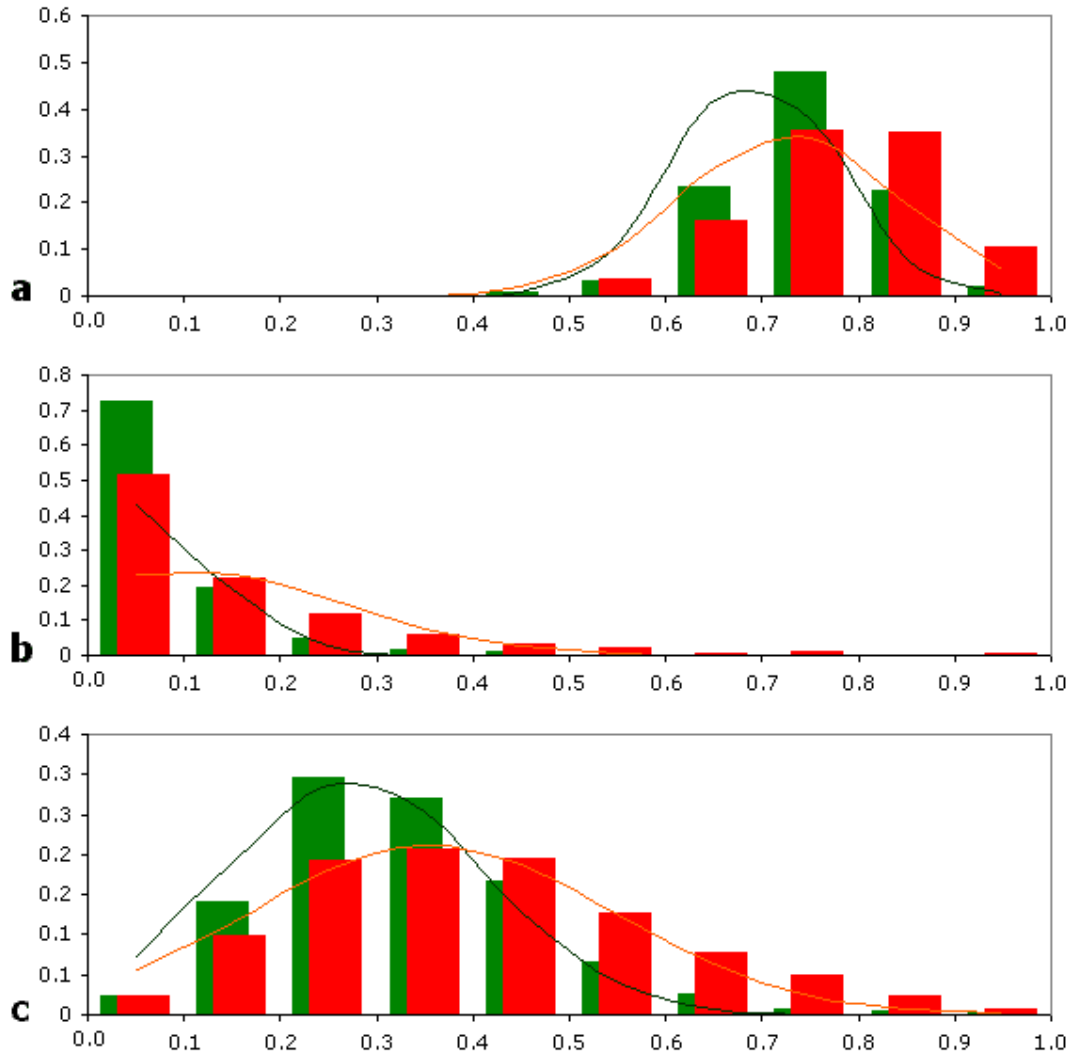


Rysunek 50. Po wyrównaniu ($\gamma_{opt}=1.1$): dystrybuanta rozkładu empirycznego z poprzedniego przykładu – linia ciągła oraz oczekiwanego normalnego – linia przerywana.

Funkcja $error(\gamma)$ określona jest dla każdej rzeczywistej liczby γ . Zazwyczaj stosuje się niewielkie wykładniki całkowite lub połówkowe (od -3 do 3), wstępne doświadczenia wykazały jednak, że w naszym przypadku dobrze sprawdzi się zastosowanie wyłącznie

wykładników dodatnich, co zapewni nie tylko wyrównanie rozkładu, ale też gwarantuje możliwość wykonania transformacji bez dodatkowych modyfikacji współczynników⁹⁷, zachowanie uporządkowania ($x < y \Rightarrow x^{\gamma} < y^{\gamma}$) oraz pozostanie w zadanym przedziale $[0,1]$.

Praktyczna realizacja wspomnianej wyżej minimalizacji ograniczona została do przedziału $\gamma \in [0.1, 2]$, gdzie próbkowanie wykładników następowało z dokładnością do 0.1 (rys.49-51).



Rysunek 51. Inna ilustracja wyrównywania rozkładu: a) $\gamma=0.2$; b) $\gamma=2$; c) $\gamma=0.8$ (rozkład optymalny dla pokazanego przykładu). Słupkami oznaczono histogram rozkładu empirycznego (zielone – klasa zdrowa; czerwone – chora). Linia ciągła wskazuje oczekiwany rozkład normalny (dane doświadczalne dla przykładowej cechy wyznaczonej w rozdziale 7: wyrównanie histogramu, skalowanie metodą 2I, „małe koło ratunkowe”, ROI niesymetryczne, $d=5$, $\theta=90^\circ$, f_{II}).

⁹⁷ Dla $\gamma \leq 0$ problemem (choć łatwym do rozwiązania) byłyby współczynniki o wartości 0. Aby umożliwić logarytmowanie lub potęgowanie, należałoby dodać do każdego takiego współczynnika niewielką wartość $\varepsilon > 0$.

Pod rozwagę brano tylko te cechy, dla których $error(\gamma_{opt}) < 1$. Zbyt duże bowiem odchylenie badanego rozkładu od rozkładu normalnego skutkować może błędnym doбором cech (duża wartość miary Bhattacharyya przy niskiej rozdzielczości klas).

Opisana wyżej metoda jest transformacją jednowymiarową, czyli przekształcamy w ten sposób dane dla każdej z cech niezależnie od siebie. W wielowymiarowej przestrzeni cech optymalizowane będą zatem jedynie rozkłady brzegowe. Istnieją wprawdzie metody zapewniające dokładniejszą optymalizację rozkładu wielowymiarowego, przykładowo wielowymiarowe rozwinięcie transformacji Box-Cox [26,264], jak jednak wskazuje McLachlan [186] metody te są kosztowne obliczeniowo, mając jednocześnie niewielki wpływ na poprawę jakości rozwiązania.

5.7. Wybór optymalnych cech

W idealnym przypadku, gdyby wszystkie cechy były niezależne i miały rozkład normalny z jednakowymi macierzami kowariancji, moglibyśmy wyznaczyć optymalny zbiór parametrów, wybierając te, które indywidualnie cechują się najwyższą mocą dyskryminacyjną [102]. Takie sytuacje są jednak praktycznie niespotykane. Z kolei wyczerpujące przeszukiwanie wszystkich możliwych podzbiorów zbioru cech (tak zwany algorytm naiwny albo *brutal force*) jest obliczeniowo nieefektywne, a dla większej liczby cech wręcz nierealne (złożoność obliczeniowa rośnie wykładniczo wraz ze wzrostem liczby cech). Powstało zatem wiele alternatywnych metod, próbujących możliwie dobrze, a zarazem w rozsądnym czasie wskazać rozwiązanie jak najbardziej bliskie optymalnemu. Wśród nich najczęściej wymieniane są [102,129,144,145]:

- § metoda podziału i ograniczeń (*branch-and-bound*) [101,339] – zbiór potencjalnych cech dzielony jest rekursywnie na mniejsze podzbiory (tworząc strukturę drzewa), dając do rozwiązania szereg analogicznych podproblemów o mniejszym wymiarze. Ponieważ niektóre podzbiory będzie można wyeliminować (na podstawie wyznaczanych ograniczeń) bez wyczerpującego sprawdzania wszystkich kombinacji, metoda ta bywa wielokrotnie szybsza niż algorytm naiwny. Tym niemniej wciąż jest to technika o złożoności wykładniczej, nieefektywna dla dużych zbiorów cech;
- § sekwencyjna selekcja postępująca (SFS⁹⁸) – rozpoczynamy od podzbioru zawierającego jedną, indywidualnie najlepiej dyskryminującą cechę; w każdym

⁹⁸ ang.: *sequential forward selection*

następnym kroku do zbioru dodawana jest kolejna cecha, która łącznie z już wybranymi maksymalizuje ich moc dyskryminacyjną. Wadą metody jest niemożność usunięcia wcześniej wybranej cechy;

- § sekwencyjna selekcja wsteczna (SBE⁹⁹) – z początkowego zbioru zawierającego wszystkie możliwe parametry, stopniowo usuwamy po jednej właściwości. Minusem metody jest fakt, że raz usunięta cecha nie może być przywrócona do zbioru;
- § pełna selekcja sekwencyjna (*full stepwise*) – kombinacja metod SFS i SBE. Algorytm *plus-l-take-away-r*¹⁰⁰ [144] uważa się za jedną z najlepszych metod poszukiwania suboptymalnego zestawu cech. W każdym kroku dodawane jest l właściwości (stosując l razy algorytm SFS), a jednocześnie usuwane jest r cech (r powtórzeń algorytmu SBE);
- § przeszukiwanie dynamiczne (*floating search*) [241,282] – w metodzie tej nie ma potrzeby odgórnego określania parametrów l czy r . Liczba dodawanych lub usuwanych cech z analizowanego podzbioru ustalana jest dynamicznie w trakcie wykonywania algorytmu.

W przedstawionych w dalszej części pracy algorytmach zastosowana zostanie metoda *plus-2-take-away-1*, czyli w każdym kroku algorytmu do zbioru wybranych cech zostaną dołączone takie dwie właściwości, dzięki którym moc dyskryminacyjna aktualnego, tymczasowego podzbioru będzie możliwie duża. W dalszej części tego kroku, z wybranego już podzbioru, usunięta zostanie jedna cecha, mająca najmniejszy wpływ na rozróżnienie pomiędzy klasami. W efekcie zatem każda pełna pętla algorytmu zwiększa o jeden moc podzbioru wybranych cech. Opisane postępowanie powtarza się aż do osiągnięcia oczekiwanej liczności zbioru cech, na podstawie którego prowadzone będzie dalsze rozpoznanie.

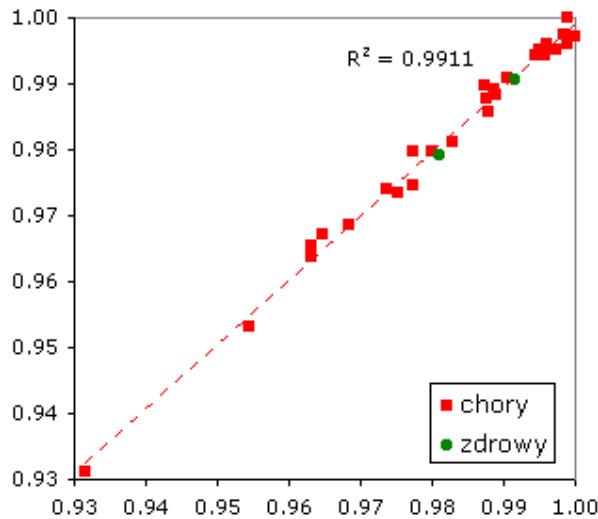
5.8. Analiza korelacji

W rozdziale 2.3.3, podczas omawiania możliwych do wyznaczenia parametrów macierzy zwrócono uwagę na fakt korelowania ze sobą poszczególnych grup współczynników, sugerując, że jest to sytuacja niepożądana. Istotnie, dostępna przestrzeń cech będzie lepiej wykorzystana, jeżeli wchodzące w jej skład parametry będą maksymalnie niezależne.

⁹⁹ ang.: *sequential backward elimination*; czasem oznaczana też: SBS – *sequential backward selection*.

¹⁰⁰ inne określenie: *plus-l-minus-r*.

Szczególnie silna korelacja dotyczyć może (choć nie musi) np. tych samych parametrów wyznaczanych dla różnych odległości d (rys.52).



Rysunek 52. Przykład silnie skorelowanych cech: ($d=17, \theta=0^\circ, f_{1s}$) i ($d=16, \theta=0^\circ, f_{1s}$) dla opisanej w rozdziale 6 analizy całościowej.

Z tego względu w procesie selekcji cech, przeprowadzono również analizę korelacji. Współczynnik korelacji między cechami i i j dany jest równaniem [157]:

$$r_{ij} = \frac{\sigma_{ij}^2}{\sigma_{ii}\sigma_{jj}}, \quad (5.6)$$

gdzie: σ_{ii}, σ_{jj} – odchylenia standardowe wartości próbek odpowiednio dla cech i oraz j ; σ_{ij} – kowariancja między tymi cechami:

$$\sigma_{ij}^2 = \frac{\sum_{k=1}^N (x_{ki} - \mu_i)(x_{kj} - \mu_j)}{N}, \quad (5.7)$$

gdzie: x_{ki} – k -ta próbka dla i -tej cechy; μ_i – średnia prób dla cechy i ; N – liczność próby.

Współczynnik r przyjmuje wartości od -1 do 1, gdzie wartości bliskie -1 oznaczają silną korelację ujemną, bliskie 1 – silną korelację dodatnią, 0 – brak korelacji. W praktyce, jeżeli nie interesuje nas kierunek korelacji, wyznaczany jest współczynnik determinacji r^2 . Wartość ta wyznaczana była dla wszystkich par proponowanych do wyboru cech. Jeżeli $r^2 > 0.5$, jedna z korelujących cech była odrzucana, a zestaw uzupełniano kolejną cechą i procedurę powtarzano aż do uzyskania oczekiwanej liczby właściwości.

5.9. Klasyfikacja

W toku rozważań nad poszukiwaniem algorytmu umożliwiającego rozpoznanie na badanych obrazach obszarów chorych, potrzebne jest jeszcze wskazanie odpowiedniego klasyfikatora, który będzie w stanie na podstawie posiadanej wiedzy (dane treningowe) poprawnie interpretować nowe, wcześniej nie spotykane obrazy. W naszym przypadku klasyfikatorem tym będą kwadratowe funkcje decyzyjne [152] dane wzorem:

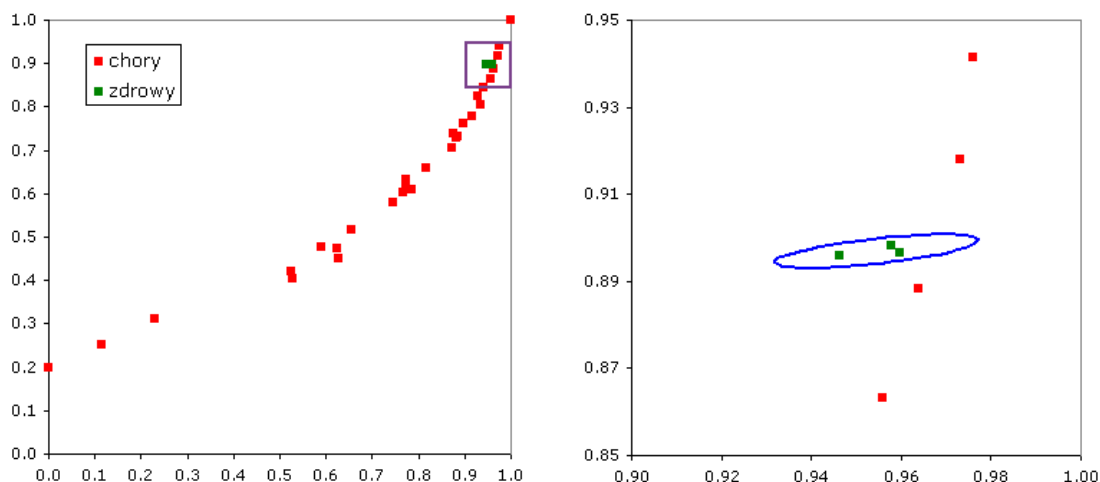
$$d_c(x) = \log p_c - \frac{1}{2} \log |\Sigma_c| - \frac{1}{2} [(x - \mu_c) \Sigma_c^{-1} (x - \mu_c)^T], \quad (5.8)$$

gdzie: $c \in \{1, 2\}$ – indeks rozważanej klasy, p_c – prawdopodobieństwo *a priori* przynależności badanego obiektu do klasy c , Σ_c – wyznaczona dla danej klasy macierz kowariancji, μ_c – wektor średnich dla klasy c , x – wektor cech klasyfikowanego obiektu.

Określone równaniem (5.8) funkcje zakładają wielowymiarowy rozkład normalny przestrzeni cech oraz dopuszczają niejednakowość macierzy kowariancji. Wspomniane założenie normalności rozkładu nie musi być idealnie spełnione. Liczne doświadczenia wskazują, że *niewielkie* odchylenia od normalności nie są zgubne dla procesu klasyfikacji [113,186]. Uproszczenie powyższego wzoru (i redukcję funkcji do postaci liniowej) można by uzyskać, gdyby macierze kowariancji były jednakowe [152], w naszym przypadku trudno jednak przyjąć takie założenie.

Innym argumentem przemawiającym za użyciem funkcji kwadratowych, w stosunku do liniowych jest fakt, że te pierwsze dają zazwyczaj bardziej precyzyjne oszacowanie powierzchni decyzyjnych. Pamiętać należy również, że wiele problemów nie jest liniowo separowalnych, co oznacza, że optymalna liniowa funkcja decyzyjna po prostu nie istnieje (rys.53). Funkcje liniowe w końcu wrażliwe są (co wspomniano wyżej) na nierówności w zależnych od klas macierzach kowariancji [156,272], podczas gdy funkcje kwadratowe wykorzystują te nierówności, umożliwiając bardziej adekwatne wskazanie powierzchni rozdzielającej.

Z powyższych względów zdecydowano się na wykorzystanie w opisywanych badaniach funkcji kwadratowej. Wzrost złożoności obliczeniowej w stosunku do funkcji liniowej jest niewielki, a rekompensuje go potencjalna korzyść w postaci mniejszej liczby błędów klasyfikacji.



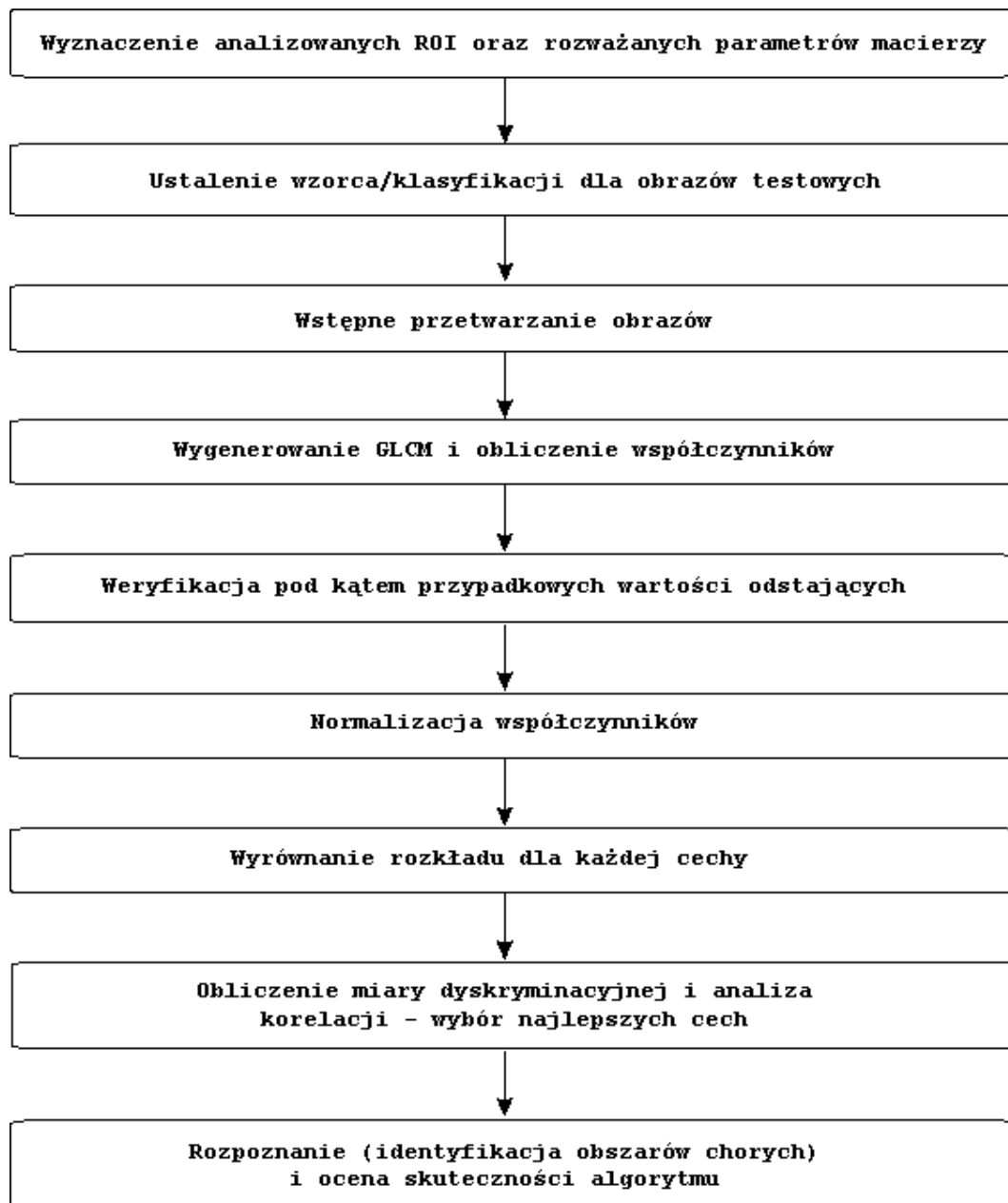
Rysunek 53. Dla problemu, który nie jest separowalny liniowo, możliwe może być wyznaczenie kwadratowej funkcji rozdzielającej. Wykres po lewej ilustruje rozkład próby dla dwóch cech; po prawej powiększony fragment lewego wykresu – niebieską linią zaznaczono granicę decyzyjną, wyznaczoną zgodnie z równaniami 5.8 i 5.9 (dane doświadczalne dla obliczeń z rozdziału 6: wyrównanie wartości referencyjnych, skalowanie metodą 2l, cechy $d=6$, $\theta=90^\circ$, f_8 oraz $d=1$, $\theta=0^\circ$, f_5).

Dla badanego obiektu wyznaczane są wartości funkcji decyzyjnych dla każdej z rozważanych klas (w naszym przypadku klasy są dwie – obszar zdrowy i obszar chory), przypisując ostatecznie obiekt do tej klasy, dla której wartość funkcji decyzyjnej była wyższa. Granica decyzyjna między dwiema dowolnymi klasami k i l określona jest przez rozwiązanie równania

$$d_k(x) - d_l(x) = 0 \quad (5.9)$$

i (również w przypadku ogólnym) będzie funkcją kwadratową x [103]. W sytuacji, gdyby badany obiekt znalazł się na tej granicy ($d_1(x) = d_2(x)$), przypisanie nastąpi do obszaru podejrzanego o zmianę nowotworową. Wynika to ze specyfiki rozważanego problemu i ważności podejmowanych podczas rozpoznania decyzji. Zdecydowanie mniejszą szkodę można odnieść, gdy zdrowy obszar zostanie omyłkowo sklasyfikowany jako chory, niż gdyby błąd miał nastąpić w drugą stronę. W tym pierwszym przypadku pacjentowi grozi co najwyżej dodatkowa diagnoza (ostateczne potwierdzenie obecności nowotworu następuje zawsze w drodze biopsji). Natomiast niewykrycie obecnego w narządzie raka, wiązać się może z o wiele bardziej przykrymi konsekwencjami.

Podsumowując zatem zawarte w tym i w poprzednich punktach niniejszego rozdziału rozważania, można ustalić ogólny schemat postępowania podczas analizy badanych obrazów (rys.54). Szczegółowe rozwiązania, uwzględniające specyfikę rozważanego w danym miejscu zagadnienia, opisane zostaną w odpowiednich dla danego problemu podrozdziałach.



Rysunek 54. Ogólny schemat zastosowanego w większości obliczeń algorytmu. Szczegółowe rozwiązania i ewentualne modyfikacje powyższego schematu przedstawione są w rozdziałach opisujących poszczególne doświadczenia.

6. Poszukiwanie globalne

Podstawową informacją, jaką chcemy uzyskać, analizując wyniki badania dla konkretnego pacjenta, jest określenie, czy na danym obrazie w ogóle widoczne są zmiany, które mogą być interpretowane jako nowotworowe. Niniejszy rozdział jest próbą takiego rozróżnienia dokonywaną na podstawie właściwości wyliczonych globalnie – dla całego obrazu prostaty.

6.1. *Dobór testowanych obrazów*

Rozważając zagadnienie analizy obrazów przedstawiających całą prostatę w kontekście posiadanych danych, można wyodrębnić dwa możliwe podejścia, nazwane tutaj „analizą pacjentów” (podejście 1) oraz „analizą poziomów” (podejście 2).

Analiza pacjentów to oczywista, nasuwająca się intuicyjnie forma doboru danych do analizy. Rozważamy w niej posiadane obrazy dla wszystkich zdiagnozowanych pacjentów, decydując czy pacjent ten ma raka, czy też nie. Podejście to jednak, mimo iż wydaje się najsensowniejsze, stwarza pewne problemy interpretacyjne. Ponieważ dla każdego pacjenta istnieje 12 obrazów – po 4 parametry dla każdego z analizowanych poziomów, pojawia się pytanie jak nakładać na siebie właściwości odpowiadających sobie obrazów, pochodzących jednak z różnych poziomów badania. Zmiana nowotworowa może przecież objawiać się tylko na jednym z ich, ale może też być widoczna na wszystkich poziomach. Ponadto nie wszyscy pacjenci posiadają komplet obrazów – w szczególności dotyczy to jedyne go pacjenta zdrowego¹⁰¹, dla którego, owszem, posiadamy kilkanaście obrazów, nie ma wśród nich jednak kompletnego zestawu 12 zdjęć dla ustalonych parametrów wizualizacji.

Drugim możliwym podejściem jest analiza poziomów – zagadnienie mniej intuicyjne, które jednak, ze względu na wskazywanie konkretnych poziomów badania podejrzanych o zmiany nowotworowe, może prowadzić do bardziej jednoznacznych wyników. Metoda ta umożliwia również wykorzystanie większej liczby obrazów testowych, nie jest bowiem wymagany komplet obrazów dla każdego z trzech badanych poziomów i brak tylko jednego

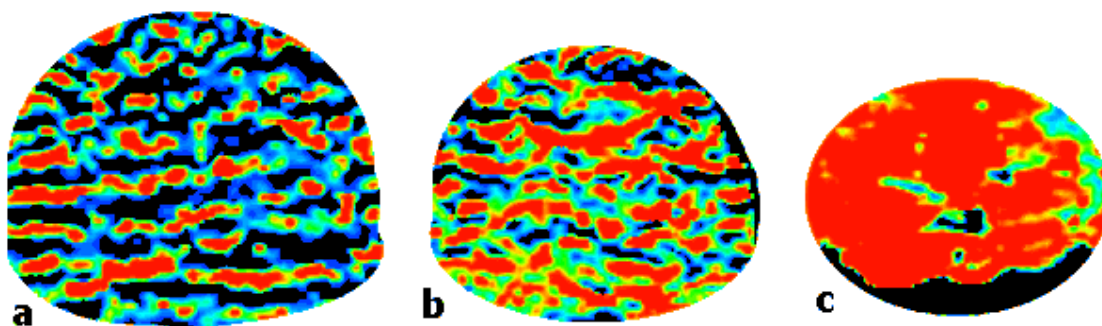
¹⁰¹ Ponieważ badanie p-CT jest badaniem inwazyjnym i obciążającym dla pacjenta a w dodatku kosztownym, przeto zarówno ze względów natury deontologicznej jak i z powodów ekonomicznych nie wykonuje się go u osób zdrowych. Stąd dla potrzeb niniejszej pracy udało się pozyskać tylko jeden zestaw wyników odpowiadających badaniu p-CT osoby zdrowej i nie było możliwości wzbogacenia tego zasobu.

obrazu nie dyskwalifikuje wszystkich pozostałych. W tym podejściu problemem jest jednak brak rzetelnej i dokładnej weryfikacji histopatologicznej. Weryfikacja ta, w większości przypadków, ograniczała się bowiem jedynie do określenia, na którym płacie prostaty (lewym czy prawym) widoczny był rak. Taka weryfikacja, owszem, pozwala odróżnić pacjenta zdrowego od chorego, nie pomaga jednak w dokładniejszej lokalizacji nowotworu. Ponadto, ponieważ podział na płaty dokonywany jest w płaszczyźnie strzałkowej, a generowane w badaniu p-CT obrazy pokazują przekrój prostaty w płaszczyźnie osiowej, więc nawet wskazanie, na którym poziomie widoczny był rak, jest przy tak wykonanej histopatologii niemożliwe.

Histopatologiczne badania pooperacyjne gruczołu krokowego wykonywane były, podobnie jak badania obrazowe, w krakowskim oddziale Centrum Onkologii. Realizował je doświadczony specjalista patomorfolog. Wyniki te nie były jednak opracowywane z myślą o weryfikacji podjętego przez autora, i przedstawionego w niniejszej pracy, projektu dokładnego wskazania lokalizacji nowotworu. A lokalizacja ta, choć ma kluczowe znaczenie w diagnostyce, jest mało istotna w ocenie pooperacyjnej, gdzie zwraca się uwagę przede wszystkim na szczegóły pozwalające ocenić skuteczność leczenia i prawdopodobieństwo wystąpienia wznowy. Niestety, na obecnym etapie prowadzonych prac w Centrum Onkologii, pozyskanie dokładnych, a jednocześnie wiarygodnych map histopatologicznych, okazało się niemożliwe. Z tego względu w opisanych w dalszej części rozdziału badaniach całościowych wykonana została „analiza pacjentów”.

Kolejnym istotnym ograniczeniem, na które również autor niniejszej pracy nie miał wpływu, jest mała liczba obrazów przedstawiających zdrową prostatę (rys.55). Praktycznie tylko w jednym przypadku jesteśmy w stanie z prawdopodobieństwem graniczącym z pewnością stwierdzić, że badany pacjent nie miał żadnej choroby stercza. U dwóch kolejnych pacjentów rak nie został ostatecznie potwierdzony, tym niemniej podwyższony poziom PSA kwalifikuje ich do grupy ryzyka, a w jednym z tych przypadków obraz perfuzji zdecydowanie sugeruje nieprawidłowości (rys.55c). Mimo jednak niepewnej wartości diagnostycznej wskazanych dwóch ostatnich przypadków, zdecydowano się na klasyfikowanie do kategorii „zdrowy” całej trójki bez potwierdzonego klinicznie raka. Analizowano również kompletne zestawy obrazów dla wszystkich 30 pacjentów z wykrytym nowotworem¹⁰².

¹⁰² 28 operowanych i 2 nieoperowanych. Patrz też tabela 5, rozdział 4.1.

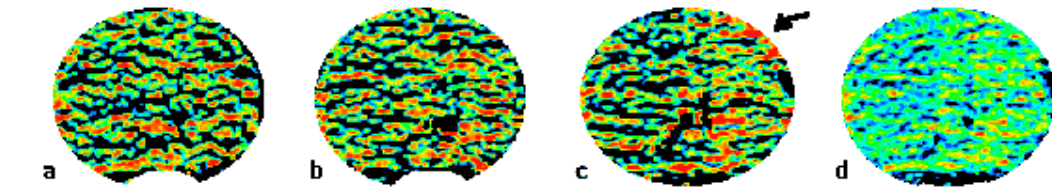


Rysunek 55. Pacjenci bez potwierdzonego raka (wybrany obraz *BF*): a) pacjent ze zdrową prostatą; b) pacjent skierowany na badania z podejrzeniem PCa, przeprowadzona diagnoza nie wykazała zmian nowotworowych, obraz perfuzji również nie sugeruje raka; c) podobnie jak w przypadku (b), podejrzenie raka nie zostało potwierdzone w trakcie diagnozy, jednak obraz perfuzji jest tu wyraźnie nieprawidłowy, czego nie udało się jednak dokładnie zinterpretować.

6.2. Poziomy badania

W poprzednim punkcie zasygnalizowany został problem analizy poszczególnych poziomów badania. Dla każdego pacjenta bowiem dysponujemy obrazami z trzech, wykonywanych na różnych wysokościach, poziomych przekrojów prostaty. Brak nam jednak apriorycznej wiedzy, pozwalającej wskazać te z nich, na których widoczny jest nowotwór. Więcej – nie mamy pewności czy w ogóle na którymkolwiek z obrazów jest ten rak uwidoczniony. Wspominano już wcześniej (rozdział 4.1), że obejmujący ledwie 15mm przekrój tkanki często nie jest w stanie objąć swym zasięgiem nawet połowy obszaru prostaty. Podczas analizy tego zagadnienia, rozważano następujące rozwiązania:

- § Nałożenie na siebie wszystkich trzech obrazów i rozważanie powstałego w ten sposób „superpoziomu”; poszczególne poziomy nie muszą się jednak idealnie pokrywać – wiadomo, że prostata nie ma jednakowych przekrojów na całej swojej długości. Przy takim rozwiązaniu zatem pojawiłby się kłopot w interpretacji obszarów brzegowych, na których jasność wpływ może mieć tylko jeden, np. największy, przekrój. Prowadziłoby to do zmniejszenia znaczenia lub wręcz zaniedbania tych obszarów, a to przecież w obszarach bliskich krawędzi stercza najczęściej widoczny jest rak. Różnice te można zmniejszyć (ale nie całkowicie wyeliminować) poprzez nakładanie na siebie obrazów uprzednio przeskalowanych. Problemem może być bowiem także niedopasowanie do siebie tekstur poszczególnych obrazów składowych, w wyniku czego istotne szczegóły widoczne na pierwotnych poziomach mogą się znosić lub – odwrotnie – nakładać w sposób generujący dodatkowe artefakty (rys.56).



Rysunek 56. Nałożenie na siebie obrazów z różnych poziomów może spowodować utratę istotnych informacji o teksturze: a,b,c) obrazy *BV* jednego z pacjentów dla poszczególnych poziomów, d) obraz powstały przez złożenie obrazów a-c. Wskazany strzałką obszar o zwiększonej perfuzji jest niewidoczny na obrazie wynikowym.

- § Analiza każdego poziomu z osobna. Można by założyć, że na każdym rozważanym poziomie widoczny był rak (oczywiście tylko u pacjentów chorych). Mało prawdopodobne jednak, aby to założenie było prawdziwe. Trudno zatem byłoby mówić o wiarygodności rezultatów, nie wiedząc na ile wiarygodna jest postawiona hipoteza.
- § Metoda pośrednia w stosunku do dwóch powyższych – wyznaczenie GLCM i współczynników dla każdego poziomu z osobna, a następnie uśrednienie wartości tych współczynników, otrzymanych dla poszczególnych poziomów. Dzięki wyznaczeniu macierzy dla każdego pierwotnego obrazu, nie tracimy informacji o teksturze. Uśrednienie z kolei ma na celu ujednolicenie wartości, które dla różnych poziomów, lecz dla tego samego pacjenta mogą być różne. Jednocześnie umożliwia przeprowadzenie weryfikacji zgodnie z posiadaną, sprawdzoną, wiedzą – a więc całościowo dla każdego pacjenta. Oczywiście nie jest to rozwiązanie pozbawione wad, jednak w obliczu opisanych we wstępie problemów, wydaje się być najbardziej sensowne. W ten sposób zostanie przeprowadzona dalsza analiza.

6.3. Opis algorytmu

W omawianej tutaj analizie całościowej wykonano 24 eksperymenty uwzględniające różne kombinacje metod wstępnego przetwarzania i analizowanych parametrów perfuzji. W każdym z eksperymentów zrealizowano opisany niżej algorytm, uzyskując za każdym razem zestaw(y) cech dających najlepsze rozpoznanie na testowanych danych. Rezultaty te zostaną szczegółowo omówione w podrozdziale 6.4.

Ogólny schemat algorytmu przedstawiono już wcześniej, w rozdziale 5.9 (rys.54). Niżej przytoczymy kolejne jego punkty, zwracając uwagę na szczegółowe rozwiązania wynikające ze specyfiki podjętego w tym rozdziale zagadnienia:

1. Wyznaczenie analizowanych ROI oraz rozważanych parametrów macierzy.

Obszarem zainteresowania (ROI) jest w tym przypadku cały obraz. Macierze współwystąpień wyznaczano dla każdej możliwej odległości d w zakresie od 1 do 20, natomiast w doborze kąta θ ograniczono się do wartości $\theta=0^\circ$ i $\theta=90^\circ$.

2. Ustalenie wzorca/klasyfikacji dla obrazów testowych.

Obrazy dla pacjentów, u których wykryto raka klasyfikowane są jako chore¹⁰³ (30 wzorców); pozostałe obrazy – jako zdrowe (3 wzorce).

3. Wstępne przetwarzanie obrazów.

Rozważano cztery różne schematy wstępnego przetwarzania (rozdział 5.1) wynikające z możliwych kombinacji metod skalowania (NS, 2l)¹⁰⁴ oraz dopasowania kontrastu (wyrównanie histogramu, ujednolicenie wartości referencyjnych).

4. Wygenerowanie CLGM i obliczenie współczynników.

Macierze wyznaczano zarówno dla każdego parametru perfuzji z osobna (BF , BV , MTT , PS), jak i dla oddzielnie przygotowanych obrazów łącznych, powstałych przez dodanie do siebie obrazów BF , BV , PS i odjęcie MTT . Szósta możliwość to rozważanie łącznie wszystkich indywidualnych parametrów¹⁰⁵.

5. Weryfikacja pod kątem przypadkowych wartości odstających.

Metodą 3σ – zgodnie z opisem w paragrafie 5.3.

6. Normalizacja współczynników.

Transformacja wygenerowanych wartości do przedziału $[0,1]$ – rozdział 5.3.

7. Wyrównanie rozkładu dla każdej cechy.

Zgodnie z opisem w rozdziale 5.6.

¹⁰³ Oczywiście chodzi o obrazy znamionujące chorobę (lub jej nie znamionujące), jednak ze względu na wygodę i prostotę dalszych wypowiedzi będziemy używali skrótu myślowego, mówiąc „obrazy zdrowe” i „obrazy chore” mając przy tym na myśli to, co w rozwiniętej formie powiedziano wyżej.

¹⁰⁴ NS – metoda najbliższego sąsiada; 2l – interpolacja dwuliniowa. Obie metody zostały opisane w rozdziale 2.2.2.3.

¹⁰⁵ W selekcji optymalnego zestawu cech wykorzystywane były zarówno obrazy BF , jak i BV , MTT oraz PS

8. Obliczenie miary dyskryminacyjnej i analiza kołtacji – wybór najlepszych cech.

Analiza przebiegała zgodnie ze schematem przedstawionym w rozdziałach 5.5, 5.7 i 5.8 (miara Bhattacharyya, analiza korelacji, metoda *plus-2-take-away-1*). W każdym eksperymencie, który był wykonywany niezależnie od pozostałych, dokonano wyboru zestawów składających się z maksymalnie trzech, najlepiej dyskryminujących, niezależnych cech. Aby zminimalizować ryzyko dopasowania algorytmu do jednego tylko zbioru danych, zastosowano wspomnianą w rozdziale 5.4 metodę usuwania – z zestawu 33 obrazów o znanej klasyfikacji usuwano kolejno jeden, za każdym razem inny, element. W ten sposób dla każdej możliwej kombinacji 32-elementowego ciągu uczącego wyznaczano potencjalnie najlepsze zestawy cech. Były to zestawy jedno-, dwu- i trzejelementowe. Pominiecie bardziej licznych zbiorów właściwości podyktowane było niewielką liczbą posiadanych obrazów testowych.

9. Rozpoznanie (identyfikacja obszarów chorych) i cęna skuteczności algorytmu.

Rozpoznanie prowadzono (niezależnie w poszczególnych eksperymentach) dla każdego z wyznaczonych w poprzednim punkcie zestawów cech. W zależności od powtarzalności wyników poprzedniego punktu, istotnie różnych zestawów było w każdym eksperymencie od kilku do kilkunastu. Metodą usuwania utworzono różne kombinacje: 32-elementowy zbiór uczący, 1-elementowy zbiór testowy (podlegający rozpoznaniu). Dla każdego rozpoznawanego elementu wyznaczono funkcje decyzyjne określone równaniem 5.8, na podstawie których dokonano klasyfikacji. Zliczając poprawne i błędne rozpoznania, wskazano potencjalnie najlepsze przestrzenie cech.

Występujące we wzorze 5.8 prawdopodobieństwo *a priori* zostało ustalone zgodnie z rozkładem dla danych doświadczalnych na $p_1=0.9$ (dla klasy chorej) i $p_2=0.1$ (dla klasy zdrowej). Dla porównania przeprowadzono również dodatkowe obliczenia, zakładając $p_1=p_2=0.5$. Problem doboru tego prawdopodobieństwa zostanie skomentowany w punkcie 6.5.

6.4. Wyniki obliczeń

Końcowe rezultaty wszystkich obliczeń dostępne są na załączonej płycie CD w folderze *Wyniki/Rozdzial_6*. Poniżej (tab.11) prezentujemy wykaz tych zestawów cech, które dla danego eksperymentu dały najlepsze rozpoznanie. Jeżeli kilka zestawów generuje te same rezultaty, w tabeli uwzględniono je wszystkie.

Tabela 11. Najlepiej dyskryminujące cechy w poszczególnych eksperymentach.

eksperyment ¹⁰⁶	wybrane cechy	skuteczność rozpoznania
1. ref, NS, BF	($d=1, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=11, \theta=0^\circ, f_{11}$); ($d=17, \theta=0^\circ, f_{15}$) lub ($d=11, \theta=0^\circ, f_{11}$); ($d=17, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=18, \theta=90^\circ, f_{14}$)	97%
2. ref, NS, BV	($d=1, \theta=90^\circ, f_5$); ($d=12, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=18, \theta=90^\circ, f_{14}$)	100%
3. ref, NS, MTT	($d=5, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=7, \theta=0^\circ, f_{13}$); ($d=15, \theta=0^\circ, f_5$)	100%
4. ref, NS, PS	($d=1, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=7, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_5$)	97%
5. ref, NS, suma	($d=15, \theta=0^\circ, f_{17}$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_6$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_{13}$) lub ($d=8, \theta=0^\circ, f_2$); ($d=8, \theta=0^\circ, f_{17}$); ($d=10, \theta=0^\circ, f_6$) lub ($d=7, \theta=90^\circ, f_{15}$); ($d=9, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=10, \theta=0^\circ, f_9$)	100%
6. ref, NS, razem	(BF, $d=11, \theta=0^\circ, f_{11}$); (BF, $d=17, \theta=0^\circ, f_{15}$); (MTT, $d=15, \theta=0^\circ, f_5$)	100%
7. ref, 2l, BF	($d=1, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=8, \theta=90^\circ, f_6$); ($d=10, \theta=0^\circ, f_{21}$)	100%
8. ref, 2l, BV	($d=9, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=13, \theta=90^\circ, f_5$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_{15}$)	100%
9. ref, 2l, MTT	($d=2, \theta=90^\circ, f_5$); ($d=12, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=12, \theta=0^\circ, f_{19}$)	100%
10. ref, 2l, PS	($d=1, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=9, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_5$) lub ($d=2, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=9, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_5$) lub ($d=9, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=17, \theta=90^\circ, f_5$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_5$)	97%
11. ref, 2l, suma	($d=10, \theta=0^\circ, f_{19}$); ($d=17, \theta=90^\circ, f_6$); ($d=20, \theta=90^\circ, f_{15}$) lub ($d=16, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=17, \theta=90^\circ, f_6$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_{13}$)	100%
12. ref, 2l, razem	(BF, $d=6, \theta=90^\circ, f_6$)	100%
13. his, NS, BF	($d=4, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=7, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=10, \theta=90^\circ, f_4$) lub ($d=7, \theta=0^\circ, f_4$); ($d=7, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=16, \theta=0^\circ, f_{15}$) lub ($d=7, \theta=0^\circ, f_4$); ($d=7, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=20, \theta=90^\circ, f_{21}$)	100%
14. his, NS, BV	($d=1, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=2, \theta=0^\circ, f_7$); ($d=8, \theta=0^\circ, f_{11}$) lub ($d=1, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=6, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=8, \theta=0^\circ, f_{11}$) lub ($d=11, \theta=0^\circ, f_{11}$); ($d=15, \theta=90^\circ, f_7$)	100%
15. his, NS, MTT	($d=3, \theta=0^\circ, f_{19}$); ($d=3, \theta=90^\circ, f_8$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_5$) lub ($d=5, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=19, \theta=0^\circ, f_{13}$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_5$) lub ($d=10, \theta=90^\circ, f_{13}$); ($d=18, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_5$)	100%
16. his, NS, PS	($d=3, \theta=0^\circ, f_{17}$); ($d=14, \theta=90^\circ, f_{21}$); ($d=17, \theta=90^\circ, f_{17}$)	100%
17. his, NS, suma	($d=12, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=14, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=20, \theta=0^\circ, f_{15}$)	100%
18. his, NS, razem	(BF, $d=7, \theta=0^\circ, f_4$); (BF, $d=7, \theta=90^\circ, f_7$); (MTT, $d=20, \theta=0^\circ, f_5$)	100%
19. his, 2l, BF	($d=6, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=15, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=16, \theta=90^\circ, f_{12}$) lub ($d=6, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=15, \theta=0^\circ, f_5$); ($d=16, \theta=90^\circ, f_{20}$) lub ($d=15, \theta=90^\circ, f_{21}$); ($d=16, \theta=90^\circ, f_{12}$)	100%
20. his, 2l, BV	($d=7, \theta=0^\circ, f_{11}$) lub ($d=9, \theta=0^\circ, f_8$) lub ($d=11, \theta=0^\circ, f_2$); ($d=19, \theta=90^\circ, f_7$)	97%
21. his, 2l, MTT	($d=10, \theta=90^\circ, f_{10}$) lub ($d=11, \theta=90^\circ, f_3$); ($d=17, \theta=90^\circ, f_{21}$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_{15}$) lub ($d=15, \theta=0^\circ, f_2$); ($d=18, \theta=0^\circ, f_{15}$); ($d=18, \theta=90^\circ, f_7$)	97%
22. his, 2l, PS	($d=1, \theta=0^\circ, f_{19}$); ($d=8, \theta=0^\circ, f_{11}$); ($d=8, \theta=90^\circ, f_{13}$)	100%
23. his, 2l, suma	($d=3, \theta=90^\circ, f_7$); ($d=7, \theta=0^\circ, f_{19}$); ($d=19, \theta=90^\circ, f_3$)	100%
24. his, 2l, razem	(BF, $d=16, \theta=90^\circ, f_{20}$); (MTT, $d=10, \theta=90^\circ, f_{10}$); (PS, $d=1, \theta=0^\circ, f_{19}$)	100%

¹⁰⁶ ref – wyrównanie wartości referencyjnych; his – wyrównanie histogramu; NS – skalowanie metodą najbliższego sąsiedztwa; 2l – skalowanie metodą interpolacji dwuliniowej; BF – przepływ krwi; BV – objętość krwi; MTT – średni czas przejścia; PS – współczynnik przepuszczalności; suma – nałożenie obrazów (BF+BV+PS-MTT); razem – uwzględniane niezależnie wszystkie parametry perfuzji.

Jak można zauważyć, trudno jednoznacznie wskazać najlepsze parametry. Możliwe i celowe jest jednak wyróżnienie tych, które pojawiały się najczęściej¹⁰⁷, a zatem mają największy potencjał do rozwiązania postawionego problemu. Są to odległości $d=7$ i $d=18$ (tab.12) oraz współczynniki f_5 (korelacja), f_7 (cień) i f_{15} (informacyjna miara korelacji) (tab.13). W stosunku do kąta zaobserwowano niewielką przewagę (57:42) kierunku $\theta=0^\circ$.

Tabela 12. Częstość pojawiania się w optymalnych zestawach cech poszczególnych odległości d między współwystępującymi parami pikseli (w kolejnych komórkach dolnego wiersza liczba odnotowanych przypadków).

d	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
popularność	8	3	4	1	2	3	9	7	4	8	5	4	1	2	7	6	6	9	3	7

Tabela 13. Częstość pojawiania się w optymalnych zestawach cech poszczególnych współczynników f wyznaczanych z macierzy współwystąpień (w kolejnych komórkach dolnego wiersza liczba odnotowanych przypadków).

f	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
popularność	0	3	8	3	16	5	12	2	1	2	7	2	6	2	13	0	4	0	6	2	5

Tabela 14. Skuteczność najlepszego rozpoznania i średnia skuteczność testowanych rozpoznań dla poszczególnych eksperymentów i różnych prawdopodobieństw *a priori*.

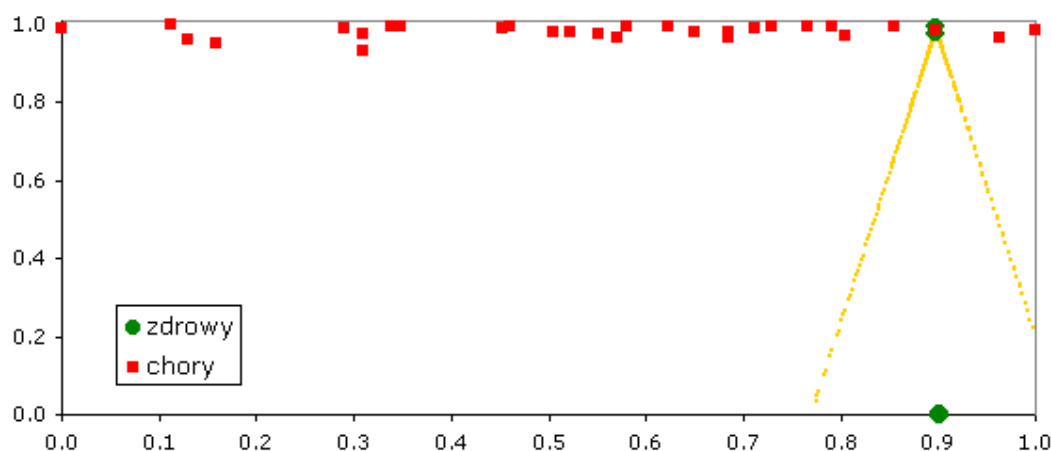
eksperyment	najlepsze rozpoznanie		średnia skuteczność rozpoznania	
	$p_1=0.9$	$p_1=0.5$	$p_1=0.9$	$p_1=0.5$
1. ref, NS, BF	97%	97%	92,59%	92,26%
2. ref, NS, BV	100%	100%	93,39%	88,71%
3. ref, NS, MTT	100%	100%	73,06%	72,39%
4. ref, NS, PS	97%	97%	90,91%	75,32%
5. ref, NS, suma	100%	100%	86,43%	81,55%
6. ref, NS, razem	100%	100%	83,94%	80,91%
7. ref, 2l, BF	100%	100%	95,87%	95,04%
8. ref, 2l, BV	100%	100%	84,38%	80,42%
9. ref, 2l, MTT	100%	97%	84,55%	81,21%
10. ref, 2l, PS	97%	97%	90,15%	86,36%
11. ref, 2l, suma	100%	100%	94,42%	89,15%
12. ref, 2l, razem	100%	100%	76,67%	75,45%
13. his, NS, BF	100%	100%	96,97%	96,97%
14. his, NS, BV	100%	100%	78,61%	74,15%
15. his, NS, MTT	100%	97%	94,64%	92,42%
16. his, NS, PS	100%	100%	91,44%	78,79%
17. his, NS, suma	100%	100%	82,83%	79,80%
18. his, NS, razem	100%	100%	80,50%	86,50%
19. his, 2l, BF	100%	100%	96,14%	93,94%
20. his, 2l, BV	97%	100%	95,15%	93,93%
21. his, 2l, MTT	97%	97%	86,23%	83,47%
22. his, 2l, PS	100%	100%	92,80%	88,26%
23. his, 2l, suma	100%	100%	72,73%	60,94%
24. his, 2l, razem	100%	100%	67,60%	65,50%

¹⁰⁷ Jeżeli dla danego eksperymentu, ta sama cecha pojawiała się w kilku zestawach, była ona liczona tylko raz.

Porównanie rezultatów dla różnych prawdopodobieństw *a priori* występowania raka przedstawia tabela 14. Rozpoznanie dla najlepszych zestawów cech nieznacznie różnią się jedynie w trzech eksperymentach. Można natomiast w przypadku $p_1=p_2=0.5$ zaobserwować pogorszenie jakości rozpoznania dla części z pozostałych rozważanych (wskazanych wcześniej jako potencjalnie najlepiej dyskryminujące) zestawów cech.

6.5. Podsumowanie

W większości eksperymentów jedno i dwu-wymiarowe przestrzenie cech okazały się niewystarczające. Jednak już odpowiednio dobrane trójwymiarowe przestrzenie dają bardzo dobre rozpoznanie. Poniższy wykres (rys.57) obrazuje kształt granicy decyzyjnej dla przykładowego problemu, inny przykład przedstawiony został także w rozdziale 5.9 (rys.53).



Rysunek 57. Granica decyzyjna dla przykładowego rozpoznania. Wykres ilustruje rozkład próby dla dwóch cech ($d=11$, $\theta=0^\circ$, f_{11} – oś pozioma; $d=17$, $\theta=0^\circ$, f_{15} – oś pionowa; eksperyment 1). Żółtą linią zaznaczono granicę decyzyjną.

Ze względu na znaczną przewagę obrazów dla osób ze zdiagnozowanym PCa, prawdopodobieństwo „prawidłowego rozpoznania” polegającego na obstawianiu „w ciemno”, że dany pacjent jest chory, byłoby dosyć wysokie. Tym niemniej, przedstawione wyżej wyniki wskazują, że warto było podjąć wysiłek poszukiwania cech umożliwiających bardziej wiarygodne rozpoznanie. **W zdecydowanej większości eksperymentów można wskazać cechy, które dla testowanego zestawu danych gwarantują idealne, 100% rozpoznanie.**

Mimo tak obiecujących wyników, warto zwrócić uwagę na kilka aspektów, które każą przyjrzeć się tym результатам z pewną ostrożnością i traktować je raczej jako wstęp do dalszej

dyskusji, która będzie możliwa po uzyskaniu większej liczby wiarygodnych obrazów, zwłaszcza dotyczących zdrowej prostaty:

- § mała liczba obrazów testowych – mimo iż badana liczba pacjentów należała do największych spośród dotychczas analizowanych wyników badania p-CT stercza [111,128,175,235], nie można jej uznać za wystarczająco liczną i reprezentatywną próbę rzeczywistej populacji; rzuca się w oczy bardzo mała, bo licząca zaledwie trzy elementy grupa obrazów zdrowych;
- § niereprezentatywne prawdopodobieństwo *a priori*, że pacjent jest chory. Zaproponowane tutaj $p_I=0.9$ zostało ustalone na podstawie analizy dostępnego autorowi zestawu badań. Czy w prowadzonych w codziennej praktyce diagnozach również będzie ono tak duże? Na dzień dzisiejszy nie da się tego przewidzieć. Z jednej strony można oczekiwać, że tak. Pamiętać należy bowiem, że diagnoza p-CT jest badaniem obciążającym i kierowane do niego powinny być tylko te osoby, dla których podejrzenie rozwoju PCa jest istotnie uzasadnione. Z drugiej jednak strony, w przypadkach, gdy badanie TRUS da jednoznaczne rezultaty, diagnoza p-CT dla tych pacjentów okaże się zbyteczna. W efekcie do badania perfuzyjnego kierowane będą tylko trudne przypadki, budzące najwięcej wątpliwości. Pocieszającym aspektem poruszonego problemu jest fakt, że (jak wynika z rezultatów przeprowadzonych tu doświadczeń), dobór tego prawdopodobieństwa nie jest kluczową sprawą;
- § analizowany obszar – nie zostało do tej pory ustalone, jak duży wpływ na obrazowane wartości perfuzji ma przebieg BPH. Tutaj założono, że w przypadku prowadzonego poszukiwania odpowiedzi jedynie na pytanie ogólne (czy na obrazie widoczny jest nowotwór), wpływ ten nie będzie miał decydującej roli na jakość rozpoznania. Kwestia ta będzie dyskutowana w następnym rozdziale.

Mimo powyższych wątpliwości, na podstawie przeprowadzonych badań można wysnuć wniosek, że dla każdego z rozważanych parametrów perfuzji (zarówno indywidualnie, jak i łącznie), możliwe jest wskazanie takiego zestawu cech, który potrafi z wysoką skutecznością zróznicować obszar zdrowy od chorego.

7. Lokalizacja nowotworu

W dalszych rozważaniach będziemy próbowali wskazać takie parametry macierzy i takie współczynniki, które najbardziej różnicują fragmenty obrazu objęte zmianą chorobową od obszarów zdrowych. Poniżej opisano zasadę przeszukiwania obrazu (obszar ROI), dobór ciągu uczącego oraz opis algorytmu poszukiwań. W końcowej części rozdziału omówiono uzyskane wyniki, wskazując najlepiej dyskryminujące cechy, oraz oceniono skuteczność poszczególnych prób.

7.1. *Ustalenie obszaru zainteresowania*

Zasadniczym celem prowadzonego rozpoznania medycznego jest nie tylko stwierdzenie, czy na obrazie można uwidocznić zmiany chorobowe, ale przede wszystkim możliwie dokładne wskazanie lokalizacji tych zmian. Fakt ten muszą uwzględniać wszystkie techniki, które chcemy rekomendować jako techniki wspomagające diagnostykę medyczną. Dlatego też do dalszych badań opisywanych w tej pracy obraz podzielony został na mniejsze fragmenty (ROI), w których lokalnie poszukiwano nieprawidłowości. Zatem dla każdego rozważanego ROI wyznaczane i weryfikowane były parametry charakteryzujące teksturę tego obszaru.

Spośród wielu teoretycznie możliwych sposobów ustalenia rozmiaru i kształtu regionów zainteresowania wybrano i zastosowano dwie strategie:

1. pokrycie obszaru maską prostokątną;
2. „koło ratunkowe”.

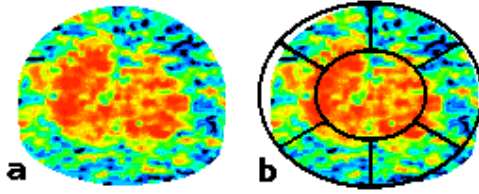
W pierwszej z nich cały obraz pokrywany jest maską o zadanym kształcie i rozmiarze. Rozważania poczynione w rozdziale 4.4. skłaniają autora do wyboru maski prostokątnej. Ponadto ze względu na lepsze uwidocznienie anizotropii maska ta powinna przybierać kierunek pionowy. W obliczeniach uwzględniano maskę o rozmiarach 10x20 pikseli.

Idea autorskiej metody „koła ratunkowego”¹⁰⁸ opiera się na następujących faktach:

- § Zmiany przepływu krwi widoczne w środkowej części obrazu (odpowiadającej w pewnym przybliżeniu strefie przejściowej i centralnej stercza) spowodowane są zazwyczaj

¹⁰⁸ Nazwa metody nawiązuje do charakterystycznego kształtu mapy wyodrębnionych ROI (rys.58,60,61)

łagodnym rozrostem (BPH) (rys.58). Z tego względu obszar ten wydzielono i wyłączono z dalszych rozważań.



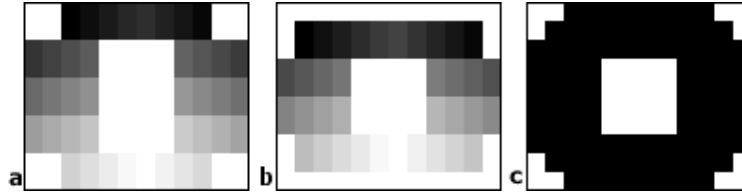
Rysunek 58. Zwiększona perfuzja w centralnej części obrazu spowodowana jest zazwyczaj łagodnym gruczolakiem (BPH): a) przykład prostaty z BPH; b) ten sam obraz z nałożoną maską „koła ratunkowego” – centralny obszar został wyłączony z analizy.

- § Rak rozwija się zazwyczaj w strefie obwodowej prostaty. Budowa strefowa nie jest jednak uwidoczniona w badaniu p-CT. Dlatego obszar ten wyznaczono umownie, ustalając jego szerokość na obwodzie całego obrazu.
- § Przesłanką pozwalającą podejrzewać obecność nowotworu o charakterze izoechogenicznym w badaniu TRUS jest asymetria zarysu stercza. Nie zawsze ma to miejsce, gdyż nowotwór może mieć postać wieloogniskową, obecną w obu płatach gruczołu. Tym niemniej zdrowa prostata wykazuje symetrię. Z tego względu wprowadzono dodatkową, symetryczną odmianę omawianej metody, opierającą się na przypuszczeniu, że porównanie tekstur pochodzących z naprzeciwległych, odpowiadających sobie fragmentów płatów może być źródłem niezwykle cennych informacji.

W podziale obrazu gruczołu na obszary zainteresowania wyodrębniono i odrzucono zatem eliptyczny obszar centralny o rozmiarach 30 (poziomo) x 25 (pionowo) pikseli. Obszar zewnętrzny, który we wzorcowych przykładach również jest eliptyczny, podzielono na 6 części – po trzy na każdy płat stercza. Taki podział umownej strefy obwodowej nawiązuje w pewnym sensie do stosowanej w biopsji metody sekstantu. Nie należy jednak tych podziałów utożsamiać, gdyż wycinki tkankowe pobiera się zazwyczaj w innej płaszczyźnie niż przedstawiona na obrazach. Rozważano również odmiany powyższego schematu, składające się z mniejszych fragmentów.

Ostatecznie w opisaney dalej analizie zastosowano trzy schematy doboru ROI. W każdym z nich wyłączono z rozważań centralny obszar gruczołu:

1. Pokrycie obrazu maskami prostokątnymi o rozmiarach 10x20 pikseli. Maski wyznaczone były ze skokiem 10 pikseli, przy czym pominięto maski w narożnych i centralnej części obrazu. Dla każdego obrazu wyznaczono 76 obszarów ROI (rys.59).



Rysunek 59. Maska prostokątna. a,b) – położenie poszczególnych ROI (każdy ROI oznaczony innym odcieniem; ze względu na częściowo nakładające się obszary pokazano je na dwóch obrazach; c) schemat pokrycia obrazu rozważanymi ROI.

2. Duże koło ratunkowe – każdy obszar ROI obejmuje wycinek elipsy (bez jej centralnej części) o szerokości 60°. Kolejne obszary wyznaczone są z obrotem 20°, zatem również tutaj mamy do czynienia z częściowym nakładaniem się sąsiadujących ROI. Dla każdego obrazu wyodrębniamy 18 takich obszarów (rys.60).



Rysunek 60. Duże „koło ratunkowe” – ze względu na częściowe nakładanie się poszczególnych obszarów, kolejne przykłady ROI pokazano na odrębnych obrazach. Tym samym kolorem oznaczone są pary symetryczne.

3. Małe koło ratunkowe – odmiana poprzedniej wersji, w której poszczególne obszary są mniejsze – każdy ma szerokość 20°. Poszczególne obszary są rozłączne, a jest ich również 18 dla każdego obrazu (rys.61).



Rysunek 61. Małe „koło ratunkowe”. Pary symetryczne oznaczono tym samym kolorem.

Oprócz zwykłej analizy poszczególnych ROI wprowadzono również pojęcie „różnic symetrycznych”.¹⁰⁹ Podejście to bazuje na wspomnianym już przypuszczeniu, że obecność raka sugerować mogą symetryczne różnice w obrębie odpowiadających sobie pól prostaty. Na rysunkach 60 i 61 odpowiadające sobie pary obszarów wskazano tym samym kolorem. W analizie symetrycznej, dla każdej takiej pary ROI wyznaczana była różnica wartości współczynników otrzymanych odpowiednio w płacie lewym i prawym. Tak obliczone różnice były następnie normalizowane do przedziału [0,1], zatem wartość 0.5 oznacza tutaj brak różnic symetrycznych, wartość bliska 0 dominację płata lewego, a wartość bliska 1 – przewagę płata prawego. Łatwo można wywnioskować, że liczba uzyskanych w ten sposób ROI była dwukrotnie mniejsza niż dla przypadku niesymetrycznego, z wyłączeniem jednak sytuacji, gdy pierwotny ROI zachodzi na oba płaty, co w ujęciu symetrycznym oznaczałoby podwójne uwzględnianie tego samego obszaru. Dlatego dla przypadku 2 (duże koło ratunkowe) rozważano jedynie 7 par odpowiadających sobie ROI (tab.15).

Tabela 15. Analizowane schematy interpretacji ROI. W tabeli przedstawiono liczbę rozważanych obszarów dla każdego obrazu. Opis poszczególnych schematów w tekście.

podjęcie	maska prostokątna	duże koło ratunkowe	małe koło ratunkowe
niesymetryczne	76	18	18
symetryczne	38	7	9

7.2. Miara anizotropii

Mianem izotropii określa się niezależność właściwości fizycznych danego ciała od kierunku. Zieliński i Strzelecki [343], adaptując to pojęcie do interpretacji obrazu medycznego, wskazują iż jest to określenie pewnego nieuporządkowania, polegającego na tym, że wszystkie struktury i ich cechy są jednolicie rozmieszczone we wszystkich kierunkach i obszarach obrazu. Anizotropia, będąca przeciwieństwem izotropii, polegać będzie zatem na jakiejś formie kierunkowego uporządkowania. Motywem przewodnim poszukiwania cech opartych na wyznaczeniu stopnia tego uporządkowania są zaobserwowane różnice w kierunkowości tekstury pomiędzy obszarem zdrowym a chorym (porównaj rozdział 4.3, rys.38).

¹⁰⁹ Dla uproszczenia w dalszej części pracy stosowany będzie skrót myślowy: określeniem „ROI niesymetryczne” będziemy nazywali opisany wyżej schemat doboru ROI, natomiast słowem „symetryczne” będziemy określali omówioną w dalszej części akapitu metodę bazującą na parach odpowiadających sobie naprzeciwległych obszarów.

Autor tej pracy proponuje metodę określenia stopnia anizotropii, bazującą na wyznaczonych dla różnych kierunków macierzach GLCM, które – jak wiadomo – są wrażliwe na kierunek tekstury. Rozważania teoretyczne wskazują, że obiecujące rezultaty można by uzyskać porównując wartości cechy mierzonej dla GLCM opisującej współwystąpienia w kierunku $\theta=0^\circ$ z analogiczną cechą dla macierzy wyznaczonej dla tego samego d , lecz $\theta=90^\circ$. Istotnym problemem, jaki się tutaj pojawia, jest jednak wskazanie odpowiedniej odległości d .

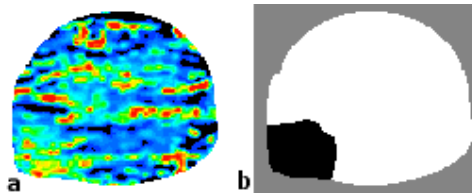
Ciekawą ideą poszukiwania tej optymalnej odległości mogłaby być np. analiza pionowych odcinków przechodzących przez środek obrazu. Poszukiwane d wyznaczyłaby np. połowa wartości mediany wyznaczonej na podstawie zmierzonych odległości pomiędzy kolejnymi minimami jasności punktów obrazu znajdujących się na badanym odcinku (odległość ta powinna odpowiadać wysokości tekstury i – jeżeli tekstura istotnie wykazuje zakładaną kierunkowość – powinna być mniejsza od analogicznych wartości wyznaczanych dla kierunku poziomego). W przedstawionej propozycji pojawiają się jednak istotne problemy:

- § Tekstura obrazu jest często niejednorodna, co sprawia, że wskazane ostatecznie d może w ogóle nie trafić w poszukiwane obszary; może się też okazać, że lepszym rozwiązaniem będzie wyznaczenie cech bazujących na niejednakowych odległościach d .
- § Zwiększona perfuzja występuje w obszarach objętych BPH, które obejmują nieraz duży centralny obszar obrazu. Fakt ten istotnie zaburzałby wiarygodność otrzymanego rezultatu. Również objawiające się zmiany nowotworowe w obszarach brzegowych prostaty wywołałyby ten sam efekt. Z tego względu także rozważanie np. odcinków nie przechodzących przez środek, lecz przesuniętych w kierunku brzegu obrazu nie przyniosłoby oczekiwanej poprawy.

Z powyższych względów do wyznaczenia stopnia anizotropii wybrano inną metodę, umożliwiającą wskazanie w jednym eksperymencie cech opierających się na różnych odległościach d . Ponieważ zastosowany algorytm jest bardzo podobny do użytego w innych obliczeniach rozważających lokalne właściwości tekstury, wspomniane tu próby pomiaru anizotropii opisano w tym samym rozdziale (7.4). W kolejnych punktach omówiony zostanie schemat doboru ciągu uczącego oraz zastosowany algorytm.

7.3. Ciąg uczący

Spośród 159 zakwalifikowanych do analizy zestawów danych (rozdział 4.1) do ciągu uczącego wybrano tylko te obrazy, na których przepływ krwi w obrębie gruczołu jest dobrze zróżnicowany, co pozwoliło diagnostom wskazać obszar podejrzany o zmianę chorobową. Wyodrębniono 59 takich zestawów. Dla każdego z nich wyznaczono wzorec wskazujący miejsca chore. Przykład wzorca przedstawia rysunek 62, natomiast wszystkie obrazy wzorca dostępne są na załączonej do tekstu rozprawy płycie CD (folder *Obrazy/Wzorzec*). W rozdziale 6.1 wskazywano na trudności w uzyskaniu szczegółowych danych histopatologicznych dla poszczególnych pacjentów. Opracowany w wyniku licznych konsultacji, zaprezentowany tutaj wzorec, jest najlepszym, jaki udało nam się uzyskać, nie można być jednak w stu procentach pewnym wszystkich jego wskazań oraz dokładnego wyznaczenia granic nowotworów.



Rysunek 62. Przykładowy obraz (a) i odpowiadający mu wzorec (b). Kolorem czarnym oznaczono obszar chory.

Na podstawie wzorców przygotowano również mapy klasyfikacji. Dla każdego z rozważanych obrazów uczących i dla każdej metody doboru ROI wskazano obszary, na których występuje zmiana nowotworowa. Oczywiście rzadko zdarza się, że miejsce chore dokładnie pokrywa cały obszar ROI, dlatego ustalono, że dany fragment obrazu będzie klasyfikowany jako obszar podejrzany, gdy:

- a) [ROI prostokątne]: minimum 40% analizowanego obszaru jest pokryte chorym wzorcem; z analizy wyłączone są te ROI, dla których liczba rozważanych punktów jest mniejsza niż 20;
- b) [duże koło ratunkowe]: minimum 10% analizowanego obszaru jest pokryte chorym wzorcem;
- c) [małe koło ratunkowe]: minimum 20% analizowanego obszaru jest pokryte chorym wzorcem.

Klasyfikacja zgodna z powyższymi ustaleniami wyznaczana była dla ROI niesymetrycznych. Jak widać wyznaczano tutaj dwie klasy: „zdrowa” i „chora”. Warto zauważyć też, że w przypadku (a) nie zawsze brane jest pod uwagę wszystkie 76 ROI.

Klasyfikacja dla rozważań symetrycznych ustalana była na podstawie odpowiednich danych dla przypadku niesymetrycznego. Tutaj wyróżniamy cztery klasy: „obszar zdrowy”, „chory tylko lewy płuć”, „chory tylko prawy płuć”, „chore oba płaty”.¹¹⁰ Związek ostatecznej klasyfikacji symetrycznej z niesymetryczną przedstawia tabela 16. W przypadku gdy któryś ROI niesymetryczny został pominięty, pomijano również związaną z nim wersję symetryczną.

Tabela 16. Związek klasyfikacji symetrycznej z niesymetryczną.

ROI symetryczny	ROI niesymetryczny	
	lewy	prawy
zdrowy	zdrowy	zdrowy
chory tylko lewy	chory	zdrowy
chory tylko prawy	zdrowy	chory
oba płaty chore	chory	chory

7.4. Algorytm wyboru wektora cech

Dla każdego wyznaczonego parametru perfuzji i każdej z rozważanych metod wstępnego przetwarzania oraz doboru ROI wykonano niezależne doświadczenie. Łącznie doświadczeń tych było $240 = 5 \times 4 \times 3 \times 2 \times 2$. Rozważane były następujące elementy (i ich wyróżnione w badaniach wartości):

Parametry perfuzji:

- A. BF: przepływ krwi;
- B. BV: objętość krwi;
- C. MTT: średni czas przejścia;
- D. PS: współczynnik przepuszczalności;
- E. suma: agregacja powyższych współczynników wg wzoru $BF + BV + PS - MTT$.

Metody wstępnego przetwarzania:

- a. skalowanie metodą NS¹¹¹, wyrównanie histogramu;

¹¹⁰ Mowa tu o płatach w celu określenia, z której strony gruczołu występuje obszar chory. Wskazanie to nie dotyczy jednak całej połówki gruczołu, ale jej konkretnego fragmentu zawartego w aktualnie rozważanym ROI.

¹¹¹ Metoda najbliższego sąsiedztwa – patrz podrozdział 2.2.2.3.

- b. skalowanie metodą $2l^{112}$, wyrównanie histogramu;
- c. skalowanie metodą NS, ujednolicenie wartości referencyjnych;
- d. skalowanie metodą $2l$, ujednolicenie wartości referencyjnych.

Metody doboru ROI:

1. maska prostokątna 10×20 z pominięciem obszaru centralnego;
2. duże koło ratunkowe – obszar o szerokości 60° ;
3. małe koło ratunkowe – obszar o szerokości 20° .

Sposób interpretacji ROI:

- I. pojedyncze obszary – w analizie porównywane są wartości cech dla każdego obszaru ROI;
- II. różnice symetryczne – wyznaczone są różnice wartości parametrów dla odpowiadających sobie ROI leżących symetrycznie w obu płatach prostaty.

Sposób wyznaczania współczynników:

- i. bezpośrednio z macierzy współwystąpień;
- ii. różnica odpowiadających sobie współczynników wyznaczanych dla tej samej odległości, lecz dla prostopadłych kątów (miara anizotropii).

W każdym z doświadczeń, wynikających z odpowiedniego zestawienia wybranych wartości przedstawionych wyżej elementów, zrealizowano poniżej opisany algorytm uzyskując za każdym razem zestaw cech dających najlepsze rozpoznanie na testowanych danych. Rezultaty te zostały szczegółowo omówione w dalszej części rozdziału (7.5, 7.6):

1. Wyznaczenie analizowanych ROI oraz rozważanych parametrów macierzy.

Schemat doboru i interpretacji ROI został omówiony w podrozdziale 7.1. Macierze współwystąpień wyznaczano dla każdej możliwej odległości d w zakresie od 1 do 9, natomiast w doborze kąta θ ograniczono się do wartości $\theta=0^\circ$ i $\theta=90^\circ$.

2. Ustalenie wzorca/klasyfikacji dla obrazów testowych.

Zgodnie z opisem w podrozdziale 7.2.

3. Wstępne przetwarzanie obrazów.

Zastosowane (przytoczone wyżej) schematy wstępnego przetwarzania zostały opisane i uzasadnione w rozdziale 5.1, natomiast same algorytmy przedstawiają punkty 2.2.2.3 i 2.2.2.4.

¹¹² Metoda interpolacji dwuliniowej – patrz podrozdział 2.2.2.3.

4. Wygenerowanie CLGM i obliczenie współczynników.

Macierze i współczynniki wyznaczane były dla pojedynczych obszarów ROI. W analizach związanych z miarą anizotropii (*ii*) współczynnik, będący podstawą dalszych obliczeń wyznaczany był jako bezwzględna różnica odpowiadających sobie parametrów wyznaczonych dla kątów $\theta=0^\circ$ i $\theta=90^\circ$.

Do eksperymentów z interpretacją symetryczną (*III*) brana była różnica z wcześniej wyznaczonych wartości dla ROI niesymetrycznych.

5. Weryfikacja pod kątem przypadkowych wartości odstających.

Metodą 3σ – zgodnie z opisem w rozdziale 5.3.

6. Normalizacja współczynników.

Transformacja wygenerowanych wartości do przedziału $[0,1]$ – rozdział 5.3.

7. Wyrównanie rozkładu dla każdej cechy.

Czynność tę wykonywano zgodnie z opisem w rozdziale 5.6.

8. Obliczenie miary dyskryminacyjnej i analiza korelacji - wybór najlepszych cech.

Analiza przebiegała zgodnie ze schematem przedstawionym w rozdziałach 5.5, 5.7 i 5.8 (miara Bhattacharyya, analiza korelacji, metoda *plus-2-take-away-1*). W przypadku ROI symetrycznych (4 klasy) odległość międzyklasowa wyznaczana była dla każdej możliwej kombinacji par klas, a następnie sumowana:

$$J = J_{12} + J_{13} + J_{14} + J_{23} + J_{24} + J_{34}, \quad (7.1)$$

gdzie J_{ij} – określona równaniem (5.3) odległość Bhattacharyya między klasami i i j .

W każdym eksperymencie, który był wykonywany niezależnie od pozostałych, dokonano wyboru zestawów składających się z sześciu najlepiej dyskryminujących, możliwie niezależnych cech. Aby zminimalizować ryzyko dopasowania algorytmu do jednego tylko zbioru danych, zastosowano wspomnianą w rozdziale 5.4 metodę rotacji. Dany zbiór parametrów o znanej klasyfikacji dzielony był losowo na 10 równych (± 1 element) podzbiorów, z których w każdym kroku jeden podzbiór był zbiorem testowym, a pozostałe 9 podzbiorów stanowiło ciąg uczący. Aby uzyskać rezultaty niezależne od zastosowanego podziału zbioru, losowanie powtórzono trzykrotnie. Ostatecznie zatem dla każdego eksperymentu wyznaczono 30 zestawów cech, z których każdy cechował się największą mocą dyskryminacyjną dla danego (za każdym razem innego) zbioru testowego.

Do ostatecznego rozpoznania rekomendowano ten zestaw, który powtarzał się najczęściej, a w przypadku gdy kilka zestawów pojawiało się z jednakową częstotliwością, ten, dla którego odległość Bhattacharyya przyjęła największą wartość.

9. Rozpoznanie (identyfikacja obszarów chorych) i ocena skuteczności algorytmu.

Rozpoznanie prowadzono (niezależnie w poszczególnych eksperymentach) dla wyznaczonych w poprzednim punkcie zestawów cech. W celu możliwie niezależnej oceny skuteczności rozpoznania, również tutaj zastosowano metodę rotacji z trzykrotnym losowaniem podziału na 10 równych podzbiorów.

7.5. Moc dyskryminacyjna wybranych współczynników

Omówione w poprzednim punkcie 240 eksperymentów można podzielić na cztery rozłączne grupy (po 60 eksperymentów w każdej) ze względu na sposób wyznaczania współczynników i interpretacji poszczególnych obszarów ROI. Podział ten ma podłoże w praktycznej realizacji poszczególnych algorytmów, gdzie obliczenia dla każdej z grup wykonywane były przy pomocy odrębnego oprogramowania. W kolejnych punktach zatem oddzielnie omówimy analizy dla ROI niesymetrycznych, ROI symetrycznych oraz dla metod bazujących na mierze anizotropii.

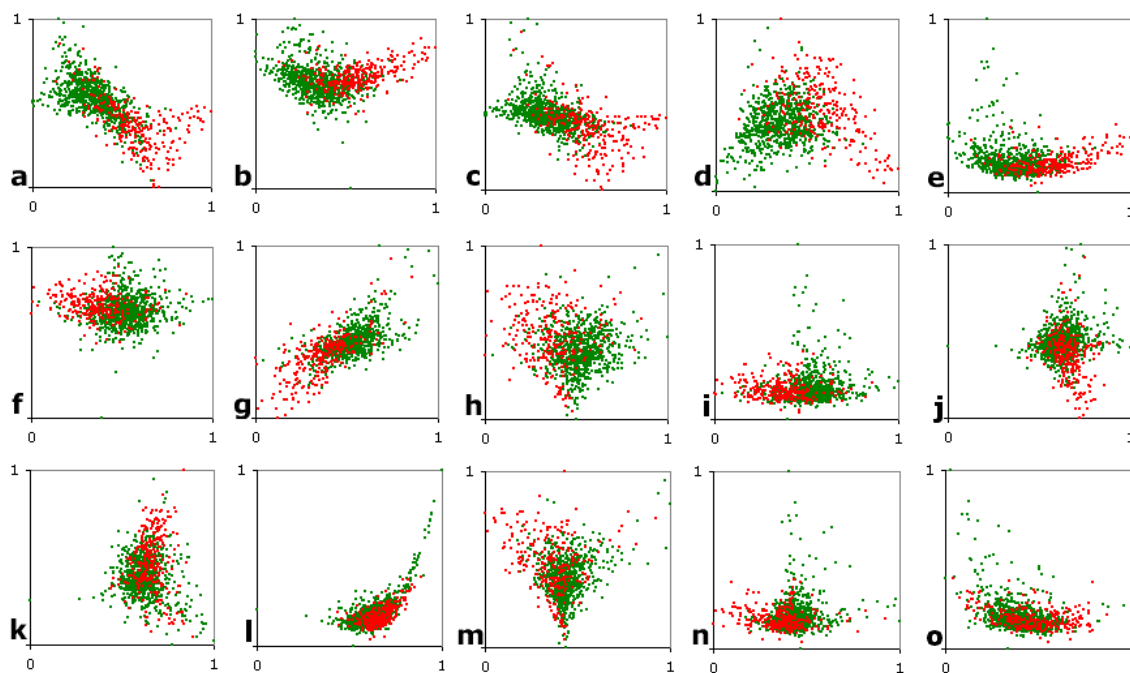
Mimo, iż wykonywane tu obliczenia były zdecydowanie bardziej rozbudowane niż w rozdziałach poprzednich, zarówno pod względem liczby eksperymentów, łącznej liczby rozważanych cech, obszarów zainteresowania, czy też wielkości ciągu uczącego, aby nie zanudzać Czytelnika, przedstawione tutaj rezultaty ograniczymy jedynie do końcowych tabel i przykładowych wykresów, które zdaniem autora najlepiej oddają przydatność poszczególnych metod.

Zainteresowanych bardziej szczegółowymi danymi odsyłamy do załączonej płyty CD (folder *Wyniki/Rozdzial_7*), gdzie zamieszczono zarówno rezultaty poszukiwania najlepszego zestawu cech (zestawy te wskazane są nie tylko dla każdego eksperymentu, ale też dla każdego z 30 wykonywanych dla danego eksperymentu obliczeń wynikających z różnych kombinacji ciągów uczących), jak i wyniki poszczególnych doświadczeń oceniających jakość rozpoznania, z uwzględnieniem nie tylko przedstawionej tu ogólnej skuteczności, ale również efektów rozpoznań wewnątrzklasowych.

7.5.1. ROI niesymetryczne

Końcowe oszacowanie jakości rozpoznania dla pierwszej grupy obliczeń (pojedyncze obszary ROI, współczynniki wyznaczone bezpośrednio z macierzy) przedstawia tabela 17. Wytuszczeniem wskazano najlepszy eksperyment, dla którego liczba poprawnych rozpoznań osiągnęła 86%. W eksperymencie tym rozważano obrazy sumy, uwzględniające wpływ wszystkich wyznaczanych parametrów perfuzji. Obrazy te zostały uprzednio przeskalowane metodą NS i poddane operacji wyrównania histogramu. Obszary zainteresowania (ROI) wyodrębniono metodą „małego koła ratunkowego” (algorytm *E-a-3-I-i*¹¹³).

Jako optymalne dla wskazanego algorytmu cechy ustalono: $d=1, \theta=90^\circ, f_9$; $d=2, \theta=0^\circ, f_6$; $d=4, \theta=90^\circ, f_3$; $d=4, \theta=90^\circ, f_6$; $d=5, \theta=90^\circ, f_{11}$ oraz $d=6, \theta=90^\circ, f_1$.



Rysunek 63. Wartości współczynników dla poszczególnych klas najlepszego (wskazanego w tekście) rozpoznania. Punkty zielone – obszar zdrowy; czerwone – obszar chory. Wartości dla par cech odpowiednio: a) 1-2; b) 1-3; c) 1-4; d) 1-5; e) 1-6; f) 2-3; g) 2-4; h) 2-5; i) 2-6; j) 3-4; k) 3-5; l) 3-6; m) 4-5; n) 4-6; o) 5-6, gdzie 1: $d=1, \theta=90^\circ, f_9$; 2: $d=2, \theta=0^\circ, f_6$; 3: $d=4, \theta=90^\circ, f_3$; 4: $d=4, \theta=90^\circ, f_6$; 5: $d=5, \theta=90^\circ, f_{11}$; 6: $d=6, \theta=90^\circ, f_1$.

Ilustrację obrazującą rozkład wartości tych współczynników dla poszczególnych klas przedstawia rysunek 63. Ponieważ trudno przedstawić na płaszczyźnie przestrzeń

¹¹³ Przedstawione tu oznaczenie literowo-cyfrowe eksperymentu nawiązuje do oznaczeń zastosowanych w rozdziale 7.4 podczas wskazywania cech charakterystycznych poszczególnych doświadczeń i pozwala na jednoznaczne wskazanie odpowiedniego algorytmu.

6-wymiarową, pokazano tu moc dyskryminacyjną niezależnie dla każdej z rozważanych par tego najlepszego zestawu cech.

Rozważając znaczenie poszczególnych parametrów przeprowadzonych eksperymentów, trudno wyciągnąć ogólne, jednoznaczne wnioski. Przykładowo, biorąc pod uwagę metody skalowania obrazu, widzimy, że w większości przypadków nie ma ona praktycznego znaczenia, są jednak sytuacje, np. „suma, małe koło ratunkowe, ref”, gdy różnica ta jest znaczna (w przytoczonym przykładzie aż 15 punktów procentowych). Podobnie trudno jest wskazać przewagę metody wyrównania histogramu nad dopasowaniem wartości referencyjnych lub odwrotnie. Raz jedna metoda jest lepsza, raz druga, innym razem obie cechują się podobną skutecznością.

Jeżeli chodzi o typ analizowanego obrazu, generalnie najlepiej sprawdziły się obrazy sumy (choć i tu były wyjątki). Można stąd wnioskować, że każdy z wyznaczanych podczas badania p-CT parametrów wnosi jakąś ważną informację. Wśród parametrów indywidualnych najlepiej wypada BF, najgorzej PS.

Przyglądając się w końcu metodom doboru ROI, wyraźnie lepiej (choć też nie dla każdego eksperymentu) radzą sobie oba „koła ratunkowe” ze wskazaniem na ostatnią z rozważanych metodę „małego koła ratunkowego”, dla której to metody uzyskano najlepsze, opisane wyżej rozpoznanie.

Tabela 17. Jakość rozpoznania dla najlepszych zestawów cech – ROI niesymetryczne

typ ROI	wstępne przetwarzanie	BF	BV	MTT	PS	suma
maska prostokątna	ref, NS	66%	47%	55%	53%	60%
	ref, 2l	56%	56%	63%	53%	61%
	his, NS	50%	45%	51%	48%	55%
	his, 2l	47%	43%	49%	50%	59%
duże koło ratunkowe	ref, NS	71%	61%	60%	53%	73%
	ref, 2l	68%	61%	59%	53%	80%
	his, NS	75%	71%	63%	71%	79%
	his, 2l	77%	71%	62%	73%	79%
małe koło ratunkowe	ref, NS	78%	74%	74%	38%	68%
	ref, 2l	78%	65%	75%	39%	83%
	his, NS	57%	68%	77%	32%	86%
	his, 2l	46%	73%	76%	44%	85%

7.5.2. ROI symetryczne

Zarówno najwyższa wartość, jak i przeciętna skuteczność przedstawionych tu wyników (tab.18) jest mniejsza niż dla rozpoznań omówionych w punkcie poprzednim. Okazuje się zatem, że różnice symetryczne między odpowiednimi fragmentami poszczególnych płatów prostaty nie są elementem decydującym o możliwości poprawnego wskazania obszaru chorego.

Tym niemniej zauważyć można, że dla niektórych eksperymentów, np. dla parametru PS i „małego koła ratunkowego” to właśnie jakość rozpoznawania symetrycznego zdecydowanie przewyższa skuteczność analogicznych metod z bezpośrednim analizowaniem pojedynczych ROI. W obu przypadkach jednak jest to skuteczność niezadowalająca.

Jedyny przypadek, dla którego odnotowano rozpoznanie przekraczające 70%, to analiza obrazów sumy z wyrównanym histogramem, przeskalowanych metodą 2l dla ROI ustalonych techniką „małego koła ratunkowego” (zgodnie z notacją w punkcie 7.4 – eksperyment *E-b-3-II-i*).

Tabela 18. Jakość rozpoznania dla najlepszych zestawów cech – ROI symetryczne

typ ROI	wstępne przetwarzanie	BF	BV	MTT	PS	suma
maska prostokątna	ref, NS	67%	49%	67%	65%	43%
	ref, 2l	66%	59%	62%	44%	54%
	his, NS	65%	63%	62%	47%	62%
	his, 2l	65%	64%	57%	63%	62%
duże koło ratunkowe	ref, NS	57%	51%	45%	49%	59%
	ref, 2l	56%	51%	42%	47%	54%
	his, NS	60%	53%	46%	50%	64%
	his, 2l	63%	53%	44%	52%	66%
małe koło ratunkowe	ref, NS	68%	62%	53%	62%	66%
	ref, 2l	68%	62%	55%	61%	64%
	his, NS	68%	61%	56%	64%	69%
	his, 2l	69%	61%	59%	60%	72%

7.5.3. Anizotropia – ROI niesymetryczne

Rezultaty rozpoznania oscylują wokół wartości 64-77% (tab.19). Osiągane w większości eksperymentów wyniki są do siebie bardzo zbliżone – nie zaobserwowano istotnych różnic zarówno w poszczególnych metodach wstępnego przetwarzania, jak i w typie analizowanego obrazu. Metoda maski prostokątnej jest niemal tak samo skuteczna jak „duże

koło ratunkowe”. Na tle pozostałych przedstawionych w tym punkcie metod pozytywnie wyróżnia się natomiast „małe koło ratunkowe” (z pominięciem nieco „gorszych” tutaj obrazów PS) ze skutecznością rzędu 75-77%.

Najlepsze osiągnięte tu rezultaty są wprawdzie gorsze niż najlepsze wyniki dla eksperymentów z parametrami wyznaczanymi bezpośrednio z macierzy współwystąpień (podrozdział 7.5.1), ale jednocześnie lepsze niż opisane w punkcie poprzednim wyniki dla ROI symetrycznych. Również przeciętna skuteczność rozpoznania (70%) jest dla tych metod bazujących na mierze anizotropii zdecydowanie wyższa niż dla wcześniejszych technik (odpowiednio 62%, i 58%).

Tabela 19. Jakość rozpoznania dla wybranych zestawów – miara anizotropii, ROI niesymetryczne

typ ROI	wstępne przetwarzanie	BF	BV	MTT	PS	suma
maska prostokątna	ref, NS	67%	67%	69%	71%	67%
	ref, 2l	65%	64%	68%	71%	69%
	his, NS	65%	66%	65%	68%	70%
	his, 2l	65%	64%	66%	71%	70%
duże koło ratunkowe	ref, NS	68%	64%	66%	66%	70%
	ref, 2l	65%	65%	64%	68%	70%
	his, NS	65%	67%	64%	69%	71%
	his, 2l	63%	66%	64%	70%	74%
małe koło ratunkowe	ref, NS	77%	76%	76%	69%	73%
	ref, 2l	76%	76%	75%	69%	75%
	his, NS	76%	77%	76%	73%	76%
	his, 2l	76%	76%	75%	72%	76%

7.5.4. Anizotropia – ROI symetryczne

Po raz kolejny okazało się, że metody bazujące na różnicach symetrycznych nie spełniają pokładanych w nich nadziei. Z przedstawionych w tabeli 20 rezultatów wynika, że najlepszy osiągnięty tu wskaźnik to zaledwie niewiele ponad 60% poprawnych rozpoznań, a większość wyników jest odległa od tego rezultatu. Przedstawione w tym punkcie metody trudno zatem uznać za mogące mieć jakiegokolwiek znaczenie praktyczne.

Tabela 20. Jakość rozpoznania dla wybranych zestawów – miara anizotropii, ROI symetryczne

typ ROI	wstępne przetwarzanie	BF	BV	MTT	PS	suma
maska prostokątna	ref, NS	55%	53%	60%	59%	50%
	ref, 2l	54%	50%	61%	53%	56%
	his, NS	46%	38%	49%	57%	53%
	his, 2l	50%	50%	59%	54%	44%
duże koło ratunkowe	ref, NS	40%	41%	30%	36%	45%
	ref, 2l	37%	39%	32%	41%	42%
	his, NS	41%	43%	33%	37%	50%
	his, 2l	34%	43%	32%	40%	48%
małe koło ratunkowe	ref, NS	56%	59%	43%	50%	52%
	ref, 2l	55%	57%	50%	53%	57%
	his, NS	55%	56%	44%	52%	54%
	his, 2l	57%	54%	51%	55%	59%

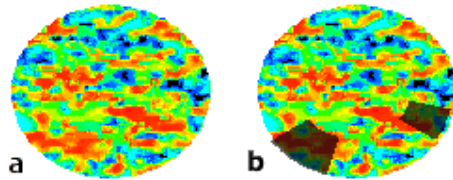
7.6. Ocena zaproponowanych cech dla wszystkich obrazów

Poszukiwanie optymalnego zestawu cech opierało się wyłącznie na obrazach wzorca, czyli na tych obrazach, na których względnie łatwo możliwe było ręczne wskazanie podejrzanego obszaru. Mimo tego ograniczenia, ciąg uczący zawierał sporą liczbę zarówno przykładów zdrowych, jak i chorych, i nie był bardzo mały – w zależności od zastosowanego schematu doboru ROI mógł liczyć od 413 do 4484 elementów. Można więc przyjąć, że ograniczenie to nie wpłynęło niekorzystnie na proces prowadzenia opisanych w pracy badań, a przyczyniło się do wzrostu wiarygodności prezentowanych rezultatów.

Aby jednak przekonać się jak działają zaproponowane algorytmy również na trudniejszych w interpretacji obrazach o niskiej rozdzielczości, przeprowadzono kolejne doświadczenia, bazujące na wskazanych wcześniej najlepszych zestawach cech. W badaniach tych próbowano określić obszar zagrożony chorobą nowotworową dla wszystkich posiadanych przez autora i dopuszczonych do analizy (patrz rozdział 4.1) 159 obrazów. Otrzymane rezultaty poddano ocenie lekarzy specjalistów, którzy wykonywali badania p-CT. Oczekiwanie na wyniki tej oceny trwało jednak bardzo długo, co opóźniało termin ukończenia niniejszej pracy, w związku z tym **na wniosek promotora** zdecydowano się zamknąć proces przygotowywania drukowanej wersji tej rozprawy bez tych bezskutecznie wyczekiwanych ocen (mających zresztą wyłącznie charakter pomocniczy), natomiast dyskusja mająca porównać opinie lekarzy z wynikami poszerzonej analizy komputerowej

będzie przeprowadzona podczas publicznej obrony rozprawy (przy założeniu, że opinie te będą już do tego czasu gotowe).

Wszystkie obrazy z automatycznie wyznaczonymi obszarami podejrzanymi o zmiany dla najlepszego rozpoznania przedstawione są w dodatku G (płyta CD), tutaj przedstawiamy przykładowy rezultat dla jednego z obrazów spoza wzorca (rys.64):



Rysunek 64. Przykładowe rozpoznanie: a) obraz źródłowy (po wstępnym przetwarzaniu); b) zaznaczone, wskazane przez program, obszary podejrzone.

8. Podsumowanie

W niniejszej dysertacji podjęto próbę wskazania takich zestawów cech obrazów badania p-CT stercza, na podstawie których możliwe byłoby stwierdzenie czy dany pacjent ma raka oraz możliwie precyzyjne wskazanie miejsca potencjalnej zmiany nowotworowej. Pomocniczym problemem było określenie metody skutecznego wyznaczania wybranych parametrów na rzeczywistym cyfrowym obrazie p-CT prostaty.

Ważność rozważanego tutaj problemu oraz zakres i cel pracy zostały przedstawione na samym jej początku, w rozdziale pierwszym. Rozdział drugi przybliżył podłoże problemu, a więc metody diagnostyki obrazowej oraz sposoby wykorzystania w tej diagnostyce zaawansowanych metod przetwarzania i rozpoznawania obrazów, ze szczególnym uwzględnieniem obrazów teksturalnych. Następnie (rozdział trzeci) omówiono znaczenie biologiczne stercza, jego choroby oraz problemy występujące w stosowanych obecnie metodach diagnostyki gruczołu krokowego. Przedstawiono również wyniki wcześniejszych prac nad diagnozą p-CT prostaty, wskazując ich słabe strony, a także wyjaśniono znaczenie poszczególnych parametrów perfuzji.

W kolejnych rozdziałach pracy omówiono szczegółowo charakterystykę otrzymanych do badań obrazów oraz zastosowaną, następującą, strategię ich analizy:

Z otrzymanych obrazów wyodrębniony został obszar prostaty (podrozdział¹¹⁴ 4.2), który na potrzeby obliczeń przekształcony został z pseudokoloru do skali szarości (2.2.2.2). Obrazy poddano wstępnemu przetwarzaniu (5.1): skalowaniu do jednakowych rozmiarów (2.2.2.3) i wyrównaniu histogramu (2.2.2.4) lub wartości referencyjnych (5.1). W zależności od rozważanego algorytmu (4.3, 4.5, 5.8, 6.3, 7.2, 7.4), wyznaczono odpowiednie ROI (5.2, 7.1) i dla każdego z nich obliczono macierze GLCM (2.3.2) i charakteryzujące je współczynniki (2.3.3, dodatek A). Dla każdej z rozważanych cech przetestowano wyznaczony zbiór współczynników na okoliczność występowania ewentualnych wartości odstających (5.3). Zbiory te następnie znormalizowano (5.3) i wyrównano rozkład (5.6). Miara separacji klas (5.5) wyznaczana była dla wskazanych podzbiorów cech (5.7). Ustalone w ten sposób najlepiej dyskryminujące zestawy możliwie niezależnych (5.8) cech weryfikowane były przy

¹¹⁴ W dalszej części tego akapitu liczby w nawiasach oznaczać będą numery podrozdziałów, w których opisana została wspomniana metoda.

pomocy funkcji decyzyjnej (5.9), a skuteczność rozpoznania oceniana była metodą odpowiednią do liczności zbioru testowego (5.4).

Wśród licznych przeprowadzonych w ramach pracy doświadczeń, można wymienić kilka zasadniczych grup:

- § rozpoznanie dla konkretnego, szczególnie dobrze udokumentowanego przypadku (rozdział 4.5);
- § poszukiwanie globalne – próba określenia czy dany pacjent cierpi na PCa (rozdział 6);
- § poszukiwanie szczegółowe – wskazanie konkretnej lokalizacji nowotworu (rozdział 7);
- § wykorzystanie anizotropii tekstury do wskazania podejrzanego obszaru (rozdział 7).

Zastosowane w niniejszej pracy metody opierały się w dużej części na znanych i szeroko stosowanych algorytmach analizy tekstur oraz technikach eksploracji danych. Ze względu jednak na nietrywialność postawionego problemu, jak i brak gotowych rozwiązań, nadających się do bezpośredniej aplikacji, do metod tych wprowadzono szereg autorskich modyfikacji i uzupełnień, które doprowadziły do ostatecznie zastosowanych, **oryginalnych**, opisanych w poszczególnych rozdziałach algorytmów.

Do najważniejszych, opracowanych przez autora modyfikacji, zaliczyć należy:

- § metodę „koła ratunkowego” doboru ROI (rozdział 7.1);
- § metodę ROI symetrycznych (rozdział 7.1);
- § metodę bazującą na różnicy w anizotropii badanych tekstur (rozdział 7.2).

Zaproponowane algorytmy były testowane na różnych zbiorach uczących w celu zapewnienia powtarzalności wykonanych doświadczeń.

8.1. Dyskusja uzyskanych wyników

W przeprowadzonym wstępnym rozpoznaniu problemu (rozdział 4.3) wskazaliśmy, że możliwe jest takie opisanie tekstury obrazu (w sensie wartości liczbowych charakteryzujących ją współczynników), które umożliwia odróżnienie obszaru zdrowego od chorego. Wykazano jednocześnie, że nie jest to zadanie trywialne, zwracając uwagę na kilka istotnych problemów (także rozdział 4.4). Kolejna, bardziej już szczegółowa analiza dotycząca innego przykładowego obrazu, została przeprowadzona w rozdziale 4.5. Wskazano w nim szereg cech, które indywidualnie, bądź w kooperacji z innymi, są w stanie jednoznacznie oddzielić obszar zdrowy od chorego.

W rozdziale 6 przeprowadzone zostało „poszukiwanie globalne”, w którym poszczególne obrazy analizowane były w całości. Celem opisanego rozpoznania było sprawdzenie, na ile metoda p-CT jest w stanie określić czy badany pacjent ma raka, czy też nie, bez konieczności jednak wskazywania konkretnej lokalizacji nowotworu. Najlepiej dyskryminujące cechy przedstawione zostały w punkcie 6.4, natomiast w podrozdziale 6.5 znajdzie Czytelnik analizę otrzymanych rezultatów. Najważniejszym wnioskiem, jaki można wyciągnąć z przedstawionych tu wyników, jest potwierdzenie, że, istotnie, możliwe jest wskazanie takich parametrów obrazu p-CT stercza, które pozwalają na identyfikację pacjenta cierpiącego na PCa. Zbiór uczący był jednak zbyt mały, zwłaszcza jeżeli chodzi o liczbę pacjentów zdrowych, by można było podejść do otrzymanych rezultatów całkowicie bezkrytycznie.

Znacznie bogatszy zestaw danych uczących (liczący od kilkuset do ponad czterech tysięcy elementów), zawierający zarówno pokazną liczbę obszarów zdrowych, jak i chorych, przedstawiono w kolejnych eksperymentach, które stanowiły kwintesencję podejmowanego w pracy problemu. Badania te, opisane w rozdziale 7, miały na celu wskazanie takiego algorytmu i takich cech opisujących badane obrazy, na podstawie których możliwe byłoby określenie nie tylko czy dany pacjent ma raka, ale wręcz konkretne wskazanie lokalizacji tego nowotworu. Otrzymane tutaj rezultaty, choć z pewnością nierewelacyjne, a w niektórych eksperymentach wręcz słabe, można uznać za pewien postęp w stosunku do sytuacji, jaka miała miejsce przed podjęciem badań opisanych w niniejszej rozprawie. Ten optymistyczny wniosek można sformułować, ponieważ dla części doświadczeń osiągnęte wyniki były zadowalające, a zwłaszcza – jak wskażemy niżej – zdecydowanie lepsze od rezultatów osiągniętych przez innych badaczy. Najlepszy wynik uzyskano tutaj dla analizy pojedynczych ROI wyznaczanych zgodnie z ideą „małego koła ratunkowego” (rozdział 7.1) dla obrazów przeskalowanych metodą najbliższego sąsiada i z wyrównanym histogramem, które to obrazy uwzględniały jednocześnie wszystkie cztery parametry perfuzji (BF, BV, MTT, PS). Skuteczność wspomnianego algorytmu została oszacowana na 86%.

Na skuteczność proponowanych metod analizy oraz na wiarygodność otrzymywanych rezultatów wpływa nie tylko konstrukcja samego algorytmu, ale też (na co autor nie miał już większego wpływu) jakość przedstawionych do analizy obrazów czy rzetelność i nieomyłność opracowania wzorca. Oceniając przedstawione tu rezultaty pamiętać należy, że we wszelkiego rodzaju badaniach medycznych bardzo ważną rolę odgrywa wiedza i doświadczenie prowadzących diagnozę lekarzy. Dopiero po osiągnięciu pewnego etapu prób klinicznych (udokumentowana przez wiele niezależnych ośrodków przydatność opracowywanej metody),

możliwe staje się wypracowanie odpowiednich norm i procedur badania właściwych (najlepszych) dla stosowanej techniki i diagnozowanego narządu. W badaniach p-CT prostaty etap ten nie został jeszcze osiągnięty, a niniejsza dysertacja jest jedynie skromną próbą podsumowania dotychczasowych osiągnięć oraz wzbogacenia omawianej techniki o nowe algorytmy interpretacji wyników badania.

Brak wspomnianego doświadczenia diagnostów przełożył się na niską jakość części z otrzymanych do analizy obrazów, niekonsekwencję w stosowanych parametrach badania i przedstawiania map parametrycznych, a także na sygnalizowane niejednokrotnie trudności w dokładnej weryfikacji histopatologicznej wyników badania. Przedstawione w poszczególnych rozdziałach rezultaty były oczywiście weryfikowane w oparciu o najlepsze możliwe do uzyskania dane, jeszcze raz jednak pragniemy zwrócić uwagę, że nie są to dane tak dokładne, jakbyśmy sobie tego wszyscy życzyli.

Wspomniano już, że wpływ na osiąganе rezultaty mogą mieć obrazy wejściowe, które na etapie diagnozy nie zawsze były jednakowo skalowane. To niedociągnięcie oczywiście autor poprawił, jednak wtórne skalowanie zawsze musi wiązać się z pewnymi stratami i obniżeniem jakości danych. Również takie parametry jak AIF czy czas od podania kontrastu (rozdziały 3.4.2 i 4.1) mogą decydować o strukturze map parametrycznych, na co diagności nie zawsze zwracali uwagę. Problemem dla analizy całościowej (rozdział 6) była także niewielka próba kontrolna (tylko jeden pacjent zdrowy, wątpliwości w stosunku do pacjentów bez potwierdzonego raka). Tutaj jednak należy zwrócić uwagę, że niniejsza praca jest pierwszą, w której analizuje się obraz jakiegokolwiek pacjenta zdrowego. Badania zespołów Henderson [111], Ives [128] czy opublikowane prace Łuczyńskiej [175,176] dotyczyły wyłącznie pacjentów chorych. Prando i Wallace [235] mieli wprowadzić próbę kontrolną, składała się ona jednak wyłącznie z osób z grupy ryzyka, u których zachodziło podejrzenie PCa.

Niniejsza dysertacja jest jak się wydaje pierwszą pracą lokującą się w rozważanym obszarze. Przeprowadzona analiza piśmiennictwa wykazała, że nikt do tej pory nie podjął próby wykorzystania informatycznych technik przetwarzania obrazów i analizy tekstur w diagnostyce p-CT stercza, chociaż wniosek ten opatrzyć trzeba komentarzem, że wyciągnięto go na podstawie tych danych literaturowych do których autorowi udało się dotrzeć. Trudno zatem porównywać otrzymane tu rezultaty z podobnymi pracami innych autorów. Można natomiast pokusić się o porównanie otrzymanych wyników z opublikowanymi badaniami p-CT prostaty (rozdział 3.4.1), które jednak nie odwoływały się do metod przetwarzania i rozpoznawania obrazów.

Zresztą nawet tu sensownych możliwości porównawczych nie ma wiele. Najdokładniejszą analizę wyników przeprowadził zespół Prando, Wallace [235]. Podjęta w ich badaniach próba wskazania obszarów chorych była w 58% zgodna z rezultatami biopsji celowanej, a samo potwierdzenie obecności raka możliwe okazało się dla 22 spośród 25 przypadków ze zdiagnozowanym PCa (88%). Przypomnijmy – wyniki osiągnęte w niniejszej dysertacji to odpowiednio 86% i 100%.¹¹⁵ Pozostali autorzy prowadzili jedynie zgrubną analizę ograniczając się do wskazania chorego płatu stercza, bez określania dokładnej lokalizacji nowotworu, bądź też bazowali na bardzo małej liczbie pacjentów. Ponadto, jak wskazano w rozdziale 3.4.1, ich sposób interpretacji wyników nie zawsze był poprawny.

8.2. Wykazanie tezy

W toku realizacji niniejszej pracy pokazano, że **możliwe jest ustalenie takich zestawów cech, na podstawie których da się z wysoką skutecznością wskazać za pomocą metod komputerowej analizy obrazów, obszary podejrzane o zmianę chorobową**, co stanowi wykazanie tezy pracy (rozdział 1.2). Najlepsze zestawy cech zostały przedstawione w poszczególnych rozdziałach opisujących kolejne doświadczenia, a wszystkie rezultaty zostały podsumowane w paragrafie poprzednim.

Przeprowadzone rozważania, obliczenia i analizy pozwalają wysnuć następujące wnioski:

- § Metoda perfuzyjnej tomografii komputerowej może być pomocna w diagnozie raka prostaty. Został udokumentowany przypadek chorego, w którego zdiagnozowaniu istotnie pomogła perfuzja. Opisana w rozdziale 4.5. analiza numeryczna potwierdza moc diagnostyczną tego badania.
- § Zastosowanie metod analizy tekstur opierających się na macierzach współwystąpień pozwala na zwiększenie skuteczności rozpoznania i lokalizacji obszaru objętego zmianą nowotworową.
- § Spośród rozważanych metod wstępnego przetwarzania, trudno jednoznacznie wskazać najlepszą. Metoda skalowania rozmiarów obrazu zazwyczaj nie ma większego wpływu na otrzymywane rezultaty (choć wskazano kilka wyjątków), natomiast w stosunku do metody ustalenia kontrastu (wyrównanie histogramu lub wartości referencyjnych)

¹¹⁵ Wprawdzie sposób obliczania tych rezultatów nie był w obu przypadkach identyczny, jednak nawet zakładając pewien margines błędu, można zaobserwować wyraźny wzrost skuteczności rozpoznania dzięki zastosowaniu technik analizy obrazu i selekcji odpowiednich cech.

różnice te są bardziej wyraźne, ale nie pozwalają jednoznacznie wskazać lepszej techniki.

- § Skuteczność rozpoznania w dużym stopniu zależy od odpowiedniego doboru obszarów zainteresowania i parametrów klasyfikacji. Metoda „koła ratunkowego” daje lepsze rezultaty niż tradycyjna maska prostokątna.
- § Różnice między odpowiadającymi sobie symetrycznymi obszarami na przeciwległych płatach prostaty nie okazały się tak istotne jak można było przypuszczać.
- § Zaproponowana przez autora miara anizotropii cechuje się zadowalającą skutecznością rozpoznania, wyniki te są jednak zdecydowanie niższe od najlepszych przedstawionych tu algorytmów.
- § Najlepsze rezultaty można osiągnąć analizując wszystkie parametry perfuzji łącznie.
- § Najbardziej rekomendowaną metodą, spośród przebadanych przez autora, jest. analiza pojedynczych ROI wyznaczanych zgodnie z ideą „małego koła ratunkowego” dla obrazów przeskalowanych metodą najbliższego sąsiada i z wyrównanym histogramem, uwzględniających wszystkie cztery parametry perfuzji; najlepsze parametry dla tej metody to: $d=1, \theta=90^\circ, f_9$; $d=2, \theta=0^\circ, f_6$; $d=4, \theta=90^\circ, f_3$; $d=4, \theta=90^\circ, f_6$; $d=5, \theta=90^\circ, f_{11}$ oraz $d=6, \theta=90^\circ, f_1$.

Przy okazji wykonywania badań i obliczeń mających na celu zrealizowanie postawionej we wstępie zasadniczej tezy pracy, osiągnięto również szereg wniosków i rezultatów, które także zasługują na zauważenie. Należą do nich:

- § Wspomniane już wyżej autorskie algorytmy, zwłaszcza metoda doboru obszarów analizy (ROI) bazująca na schemacie koła ratunkowego (rozdział 7.1).
- § Krytyczny przegląd dotychczasowych badań nad skutecznością p-CT prostaty (rozdział 3.4.1). Nikt do tej pory nie pokusił się o zebranie i porównanie ze sobą wszystkich dotychczas opublikowanych prac dotyczących wspomnianego badania stercza. Nawet poszczególne zespoły badawcze, które zgłębiały ten problem, rzadko przywołują wykonywane wcześniej analogiczne badania. Przykładem może być najnowsza publikacja (2008) [175], w której autorzy przyznają, że znana jest im tylko jedna wcześniejsza praca poruszająca problematykę p-CT gruczołu krokowego.
- § Podczas wspomnianego wyżej przeglądu literatury, autor zauważył wiele niedomówień, nieścisłości, a nawet błędów w interpretacji uzyskiwanych wyników. W szczególności na uwagę zasługuje autorski kontrprzykład wskazujący na błędne wnioskowanie zespołu Ives i wsp. [128]. Autor zwrócił również uwagę na bardzo uproszczone,

ocierające się o brak logicznych związków wnioskowanie w pracy Łuczyńskiej i wsp. [175] poparte niezbyt wiarygodną analizą korelacji.

Na podstawie uzyskanych w niniejszej pracy rezultatów można postawić ostateczny wniosek, mówiący że badanie p-CT stercza stanowić może istotną wskazówkę diagnostyczną, umożliwiającą zlokalizowanie PCa niewidocznego w innych badaniach. Warto zatem podjąć dalszy wysiłek, dzięki któremu możliwe będzie wprowadzenie tego badania do codziennej praktyki, jako metody uzupełniającej w stosunku do standardowych, choć tańszych i mniej obciążających, ale też nie zawsze skutecznych technik.

8.3. *Możliwe kierunki dalszych prac*

Badania nad możliwościami zastosowania p-CT w diagnostyce raka prostaty wciąż pozostają na początkowym etapie. Aby możliwe było wprowadzenie tej metody do rutynowej praktyki diagnostycznej, trzeba zrobić jeszcze bardzo wiele. Wskazane w rozdziale 3.4.1. znaczne rozbieżności wyników dotychczasowych doświadczeń sugerują konieczność przeprowadzenia zakrojonych na szeroką skalę badań diagnostycznych ze szczególnym uwzględnieniem jednakowych parametrów badania i sposobu prezentacji otrzymanych map parametrycznych. Badania te powinny być wykonane na odpowiednio licznej, reprezentatywnej grupie pacjentów, zarówno chorych jak i zdrowych.

Wyjaśnienia wymaga także skala angiogenezy w chorobach prostaty. Pisano tutaj, że wzmożona perfuzja widoczna jest również w przebiegu BPH. Pytanie, czy analiza parametrów perfuzji pozwoli na rozróżnienie PCa od BPH, wciąż pozostaje bez odpowiedzi.

Mimo iż rezultaty uzyskane w niniejszej dysertacji, wskazują na możliwość wykorzystania opisanych tutaj metod w identyfikacji zmienionych chorobowo obszarów, pamiętać należy, że rezultaty te były weryfikowane jedynie na posiadanych przez autora obrazach, które nie zawsze były wykonywane przez diagnostów z należytą starannością (rozdział 4.1). Ogromną trudność w rzetelnej ocenie przedstawionych wyników, sprawia też brak dokładnych rezultatów badań histopatologicznych i brak opracowanej metody ich porównywania z obrazami perfuzji. Konieczne wydaje się więc rozwiązanie także powyższych problemów.

Gdy nauka będzie już dysponować obrazami perfuzji wykonywanych dla wszystkich pacjentów według tego samego, ustalonego na podstawie wcześniejszych doświadczeń, schematu, a grupa przebadanych osób będzie odpowiednio liczna i reprezentatywna, a także

do dyspozycji będzie dobrze opracowana mapa porównawcza wyników histopatologii, wówczas możliwa będzie zdecydowanie pewniejsza ocena wartości zaproponowanych w niniejszej pracy algorytmów. Ponadto, dysponowanie wspomnianymi wyżej danymi, umożliwiłoby podjęcie prób bardziej zaawansowanej dyskryminacji. Może analiza parametrów perfuzji będzie w stanie nie tylko odróżnić obszar zdrowy od chorego, ale umożliwi też ocenę stopnia zaawansowania zmian nowotworowych?

W powyższych uwagach starano się przybliżyć ogrom pracy, jaka pozostaje do zrobienia od strony diagnostyczno-medycznej. Usprawnić można jednak także poszczególne metody analizy obrazów, wykorzystując techniki sztucznej inteligencji.

W rozdziale 4.2 omówiono schemat wyodrębnienia z przekroju całego ciała na poziomie miednicy mniejszej, jedynie obszaru prostaty. Niewątpliwie dużym usprawnieniem byłoby opracowanie systemu, który automatycznie lub chociaż półautomatycznie wyodrębniłby interesujący nas obszar.

Opracowując opisane w rozdziałach 6 i 7 algorytmy, z pewnością nie wykorzystano wszystkich możliwości analizy obrazów. Uzasadnienie wyboru zastosowanych metod wstępnego przetwarzania przedstawiono w rozdziale 5.1, wobec jednak tkwiących tu ogromnych możliwości warto zastanowić się nad potencjalną sensownością wykorzystania także innych możliwych algorytmów.

W pracy zdecydowano się na wykorzystanie metod analizy tekstur opartych na macierzach współwystąpień (GLCM). I wydaje się, że był to słuszny wybór. Niewykluczone jednak, że istnieje możliwość opracowania jeszcze skuteczniejszych metod wyodrębniania i ewaluacji cech, czy to w oparciu o inne znane metody analizy tekstur (rozdział 2.3.1), czy też o zupełnie nowe algorytmy.

Szczególne pole do popisu jest w sferze rozpoznawania obiektów (obszar zdrowy i chory) na podstawie wyodrębnionych wcześniej cech. Zagadnienie to zostało w pracy potraktowane dość ogólnie, koncentrując się w zasadzie na jednej funkcji dyskryminacyjnej. Dlatego właśnie w tej sferze można spodziewać się najlepszych usprawnień całej procedury. Zarówno w sensie rozszerzenia repertuaru rozważanych funkcji decyzyjnych, jak i wykorzystując inne metody rozpoznawania (patrz rozdział 2.2.5).

Innym aspektem mającym wpływ na działanie algorytmu jest sposób klasyfikacji obszarów należących do wzorca. Pisano w rozdziale 7.3, że rzadko zdarza się idealne pokrycie ROI obszarem chorym, stąd klasyfikacja następuje po przekroczeniu z góry ustalonego progu procentowego. Oprócz prób arbitralnego ustalania innych granic procentowych niż zastosowane w tej pracy, możliwa jest też inna, niezmiernie interesująca

droga. Mamy tu na myśli klasyfikację i wnioskowanie rozmyte, które umożliwiłoby np. określenie prawdopodobieństwa, z jakim dany obszar objęty jest chorobą PCa.

Ostatnim etapem, a więc i ostatecznym celem przeprowadzonych w niniejszej dysertacji rozważań, jest opracowanie w pełni użytecznego, łatwego w obsłudze oprogramowania dla lekarzy diagnostów, którzy dzięki niemu będą mogli poprawnie i szybko interpretować wyniki badania p-CT prostaty, co z kolei przełoży się na wzrost wykrywalności PCa we wczesnych stadiach umożliwiającym podjęcie skutecznego leczenia.

Bibliografia

1. Adlercreutz H., Mazur W., Bartels P., Phytoestrogens and prostate disease, *J. Nutr.* 2000; 130:658S-659S.
2. Aksoy F.G., Lev M.H., Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications, *Semin Ultrasound CT MR* 2000; 21: 462-477.
3. Al-Kadi O.S., Watson D., Texture Analysis of Aggressive and Nonaggressive Lung Tumor CE CT Images, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2008; 55(7):1822-1830.
4. Altman R., *Prostata. Schorzenia i ich leczenie*, Książka i Wiedza, Warszawa 2007
5. Analiza koszty-efektywność systemu PET-CT w porównaniu ze standardowymi metodami w diagnostyce nowotworów (Analiza w wymiarze diagnostycznym z użyciem parametru ICAR), Wyższa Szkoła Biznesu, Warszawa-Nowy Sącz 2006.
6. Antoniewicz A.A., Biopsja stercza. Z serii Urologia Praktyczna, Komitet Edukacji PTU, Top Kurier, Toruń 2002.
7. Armstrong B., Doll R., Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices, *Int J Cancer* 1975; 15(4):617-631.
8. Ashfaq, M.; Ermert, H., A new approach towards ultrasonic transmission tomography with a standard ultrasound system, *IEEE Ultrasonics Symposium* 2004; 3:1848-1851.
9. Augustyniak P., *Przetwarzanie sygnałów elektrodiagnostycznych*, Wydawnictwo AGH, Kraków 2001
10. Axel L., Tissue mean transit time from dynamic computed tomography by a simple deconvolution technique, *Invest Radiol* 1983; 18:94-99.
11. Bankman I. (red.), *Handbook of Medical Imaging: Processing and Analysis*, Academic Press, 2000
12. Baraldi A., Parmiggiani F., An investigation of the textural characteristic associated with gray level cooccurrence matrix statistical parameters, *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing* 1995; 33(2):293-304.
13. Becker C., Application of perfusion CT, Training in Advances in Radiology, Aarhus 2006, [http://www.star-program.com/data-star-program/upload/star_abstracts_1086_Application of Perfusion CT.pdf](http://www.star-program.com/data-star-program/upload/star_abstracts_1086_Application%20of%20Perfusion%20CT.pdf)
14. Bellman R.E., *Adaptive Control Processes: A Guided Tour*, Princeton University Press 1961.
15. Bhattacharyya A., On a measure of divergence between two statistical populations defined by their probability distributions, *Bulletin of the Calcutta Mathematical Society* 1943; 35:99-110.
16. Bilello M., Gokturk S.B., Desser T., et al., Automatic detection and classification of hypodense hepatic lesions on contrast-enhanced venous-phase CT, *Med Phys.* 2004; 31(9):2584-2593.
17. Blomley M.J., Coulden R., Bufkin C., Lipton M.J., Dawson P., Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion, *Invest Radiol* 1993; 28(suppl 5):S72-S77.
18. Bodzioch S., *Automatyczne rozpoznawanie wybranych chorób pęcherzyka żółciowego na podstawie analizy statycznych obrazów USG*, Rozprawa doktorska, AGH, Kraków 2005.

19. Bogorodzki P., Wolak T., Orzechowski M., Piątkowska-Janko E., Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny w badaniach czynnościowych ukrwienia tkankowego i przepływu w dużych naczyniach; Biocybernetyka i inżynieria Biomedyczna 2000 [red. Nałęcz M.], t.8. Obrazowanie biomedyczne [red. Chmielewski L., Kulikowski J.L., Nowakowski A.], Akademicka oficyna wydawnicza EXIT, Warszawa 2003; str. 307-350.
20. Bogunović H., Lončarić S., Estimating Perfusion Using X-Ray Angiography, Proceedings of the 4th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis 2005; 147-150.
21. Bonczyk M., Zdrojowy R., Makota D., Kołodziej A., Testosteron a rak stercza, Urologia Polska 2008/61/1.
22. Bono A.V., Celato N., Cova V., et al., Microvessel density in prostate carcinoma, Prostate Cancer and Prostatic Diseases 2002; 5:123-127.
23. Borkowski A., Borówka A. (red), Choroby gruczołu krokowego, PZWL, Warszawa 1997
24. Borre M., Offersen B.V., Nerstrøm B., Overgaard J., Microvessel density predicts survival in prostate cancer patients subjected to watchful waiting, Br J Cancer 1998; 78:940-944.
25. Bostwick D.G., Wheeler T.M., Blute M., et al., Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies, Urology 1996; 48:47-57.
26. Box G.E.P., Cox D.R., An analysis of transformations, Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 1964; 26(2):211-252.
27. Bracewell R. The Fourier transform and its applications, 3rd edition, McGraw-Hill, Nowy Jork 1999
28. Bradford T.J., Tomlins S.A., Wang X., Chinnaiyan A.M., Molecular markers of prostate cancer, Urol Oncol. 2006; 24(6):538-551.
29. Brawer, M.K., Deering R.E., M.S., Brown M., et al., Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity, Cancer 1994; 73:678-687.
30. Breiman L., Friedman J.H., Olshen R.A., Stone C.J., Classification and regression trees, Wadsworth Statistics/Probability Series, Wadsworth International Group, Belmont 1984
31. Brodatz P., A Photographic Album for Artists and Designers, Dover Publications 1966
32. Bruno A., Collorec R., Bézy-Wendling J., et al., Texture analysis in medical imaging, w: Roux C., Coatrieux J. L. (red.), Contemporary Perspectives in Three-dimensional Biomedical Imaging, IOS Press, 1997; str. 133-164.
33. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., et al., SPECT/CT, J Nucl Med 2008; 49:1305-1319.
34. Buckley D.L., Roberts C., Parker G.J. et al., Prostate cancer: evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T1-weighted MR imaging - initial experience, Radiology 2004; 233:709-715.
35. Buř J.M.H. du, Kardan M., Spann M., Texture feature performance for image segmentation, Pattern Recognition 1990; 23(3/4):291-309.
36. Caiani E.G., Korcarz C.E., Collins K.A., et al., Automated quantification of regional myocardial perfusion by analysis of contrast-enhanced echocardiographic images, Computers in Cardiology 2002; 29:10-14.
37. Canny J., A computational approach to edge detection, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 1986; 8(6):679-698.
38. Carmeliet P., Jain R.K., Angiogenesis in cancer and other diseases, Nature 2000; 407(6801):249-257.
39. Carroll P.R., Coakley F.V., Kurhanewicz J., Magnetic resonance imaging and spectroscopy of prostate cancer, Rev Urol. 2006; 8(suppl 1):S4-S10.

40. Castellano G., Bonilha L., Li L.M., Cendes F., Texture analysis of medical images, *Clinical Radiology* 2004; 59:1061-1069.
41. Catalona W.J., Whitmore W.F. Jr., New staging systems for prostate cancer, *J Urol.* 1989; 42(5):1302-1304.
42. Cenic A., Nabavi D.G., Craen R.A., et al., CT method to measure hemodynamics in brain tumors: validation and application of cerebral blood flow maps, *Am J Neuroradiol* 2000, 21:462-470.
43. Charlesworth P., Harris A., Mechanisms of disease: angiogenesis in urologic malignancies, *Nature Clinical Practice Urology* 2006; 3(3):157-169.
44. Chen C.C., DaPonte J.S., Fox M.D., Fractal feature analysis and classification in medical imaging, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1989; 8:133-142
45. Chen C.C., Dubes R.C., Discrete MRF parameters as features for texture classification, *IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics* 1990; 1-6.
46. Chwaliński T., Rak stercza: rozpoznanie i leczenie, *Nowa Medycyna* 2001, zeszyt 113(5-6).
47. Chłosta P., Ocena dokładności określenia objętości gruczolaka stercza na podstawie ultrasonografii przezpłokowej i przezodbytniczej, *Rozprawa doktorska*, Warszawa 1999.
48. Chrzan R., Urbanik A., Dobrowolski Z., Lipczyński W., Współczesne możliwości obrazowania magnetycznego rezonansu (MR) w diagnozowaniu raka stercza, *Urologia Polska* 2007/60/1.
49. Cierniak R., Tomografia komputerowa. Budowa urządzeń CT. Algorytmy rekonstrukcyjne, *Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT*, Warszawa 2005
50. Claus F.G., Hricak H., Hattery R.R., Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and 1H MR spectroscopy, *Radiographics* 2004; 24 Suppl 1, S167-S180.
51. Clausi D.A., An analysis of co-occurrence texture statistics as a function of grey-level quantization, *Canadian Journal of Remote Sensing* 2002; 28(1):45-62.
52. Clausi D.A., Jernigan M., Towards a novel approach for the segmentation of SAR sea ice imagery, *Proceedings of the 26th International Symposium on Remote Sensing of Environment and 18th Annual Symposium of the Canadian Remote Sensing Society*, Vancouver 1996, 257-261.
53. Coakley F.V., Teh H.S., Qayyum A., et al., Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience, *Radiology* 2004; 233:441-448.
54. Connors R.W., Harlow C.A., Some theoretical considerations concerning texture analysis of radiographic images, *IEEE Conference on Decision and Control including the 15th Symposium on Adaptive Processes* 1976; 15:162-167.
55. Connors R.W., Harlow C.A., A theoretical comparison of texture algorithms, *IEEE Transactions of Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1980; 2(3):204-222.
56. Connors R.W., Trivedi M.M., Harlow C.A., Segmentation of a high-resolution urban scene using texture operators, *Computer Vision, Graphics and Image Processing* 1984; 25(3):273-310.
57. Conway E.M., Collen D., Carmeliet P., Molecular mechanism of blood vessel growth., *Cardiovasc. Res.* 2001; 49:507-521.
58. Crone C., The permeability of capillaries in various organs as determined by use of the "indicator diffusion" method, *Acta Physiol Scand* 1963; 58:292-305.
59. Dähnert W.F., Hamper U.M., Eggleston J.C., et al., Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echopenic appearance of early carcinoma, *Radiology* 1986; 158:97-102

60. Davis L., Johns S., Aggarwal J.K., Texture analysis using generalized co-occurrence matrices, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1979; 1(3):251-259.
61. Derin H., Elliott H., Modeling and segmentation of noisy and textured images using gibbs random fields, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1987; 9:39-55.
62. Di Carli M.F., Dorbala S., Meserve J., et al., Clinical myocardial perfusion PET/CT, *J Nucl Med*. 2007; 48(5):783-793.
63. Dobruch J., Borówka A., Antoniewicz A.A., Chłosta P., Badania przesiewowe mające na celu wczesne wykrycie raka stercza: uwarunkowania wynikające z epidemiologii i historii naturalnej. *Metody diagnostyczne, Urologia Polska* 2004/57/3.
64. Dogra V., Rubens D.J., *Sekrety ultrasonografii*, Urban&Partner, Wrocław 2004.
65. Donner R., *Visuelle Interpretation Raumbezogener Daten*, TU Freiberg, 2006.
66. Drewa T., Wolski Z., Olszewska-Słonina D., Znaczenie komórek macierzystych w procesie powstawania raka stercza, *Urologia Polska* 2005/58/3.
67. Duda D., Krętkowski M., Bézy-Wendling J., Klasyfikacja tekstur w rozpoznawaniu nowotworów wątroby na podstawie serii obrazów tomograficznych, XIV Krajowa Konferencja Biocybernetyki i Informatyki Biomedycznej, Częstochowa 2005; 249-254.
68. Dugdale P.E., Miles K.A., Hepatic metastases: the value of quantitative assessment of contrast enhancement on computed tomography. *Eur J Radiol* 1999; 30:206-213.
69. Dziubińska M., Basiak M., Konopka M., et al., Rola obrazowania perfuzji w tomografii komputerowej w diagnostyce glejaków ośrodkowego układu nerwowego, *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2006; 40(1):51-56.
70. Edwards J.L., Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia, *American Family Physician* 2008; 77(10):1403-1410.
71. Efron B., *The Jackknife, the Bootstrap, and Other Resampling Plans*, Society for Industrial Mathematics, Philadelphia 1987.
72. Engelbrecht M.R., Huisman H.J., Laheij R.J. et al., Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging, *Radiology* 2003; 229:248-254.
73. Epstein J.I., *Prostate Biopsy Interpretation*, Raven Pres, Nowy Jork 1989.
74. Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, US, 2008, http://www.cancer.org/docroot/MED/content/downloads/MED_1_1x_CFF2008_Estimated_Cancer_Cases_Deaths_All.asp
75. Europejskie Towarzystwo Urologiczne, *Zasady postępowania u chorych na raka gruczołu krokowego*, PTU, Warszawa 2004
76. Feustel A., Wennrich R., Zinc and cadmium plasma and erythrocyte levels in prostatic carcinoma, BPH, urological malignancies, and inflammations, *Prostate* 1986; 8:75-79.
77. Fick A., Über Diffusion, *Annalen der Physik und Chemie* 1855, 170(1):59-86.
78. Fitzpatrick J.M., Krane R.J. (red.), *The Prostate*, Londyn 1989.
79. Flusser J., On the independence of rotation moment invariants, *Pattern Recognition* 2000; 33:1405-1410.
80. Fober I., *Plasterek po plasterku, Przegląd techniczny* 2005; 22:18-19.
81. Foley D., Considerations of sample and feature size, *IEEE Transactions on Information Theory* 1972; 18(5):618-626.

82. Fukuya T., Honda H., Hayahi T., et al., Lymph-node metastases: efficacy of detection with helical CT in patients with gastric cancer. *Radiology* 1995; 197:705-711.
83. Gadkari D., Image quality analysis using GLCM, University of Central Florida, Orlando 2004.
84. Galloway M.M., Texture analysis using gray level run lengths, *Computer Graphics and Image Processing* 1975; 4:172-179.
85. Garlicki A., Ukrwienie mózgu a objawy neurologiczne i wskaźniki stanu zapalnego w płynie mózgowo-rdzeniowym u chorych z wybranymi zapaleniami ośrodkowego układu nerwowego. Rozprawa habilitacyjna, Neon, Kraków 2001.
86. Ganeshan B., Young R.C.D., Chatwin C.R., Miles K.A., Dynamic texture analysis of contrast enhanced CT, *Proceedings of the 12th Annual Conference on Medical Image Understanding and Analysis* 2008, <http://www2.wiau.man.ac.uk/caaws/Conferences/46/proceedings/papers/RevisedDynamictextureanalysisofcontrastenhancedCTpaper.pdf>
87. Gil D.G., Radeva P.R., Rodriguez O.R., Statistical descriptors of the myocardial perfusion in angiographic images, *Computers in Cardiology* 2006; 33:677-680.
88. Giovannucci E.L., Liu Y., Leitzmann M.F., et al., Prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer, *Arch Intern Med* 2005; 165(9):1005-1010.
89. Gleason D.F., Classification of prostatic carcinomas, *Cancer Chemother. Rep.* 1966; 50:125-128.
90. Gonzalez R.C., Woods R.E., *Digital Image Processing*, 2nd edition, Prentice Hall, 2002.
91. Gool L.Van, Dewaele P., Oosterlinck A., Texture analysis anno 1983, *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* 1985; 29:336-357.
92. Gotlieb C.C., Kreyszig H.E., Texture descriptors based on co-occurrence matrices, *Computer Vision, Graphics, and Image Processing* 1990; 51:70-86.
93. Goutsias J., Batman S., Morphological methods for biomedical image analysis, w: Sonka M., Fitzpatrick J.M. (red), *Handbook of Medical Imaging*, vol 2, SPIE Press, Waszyngton 2000, str.175-272.
94. Groell R., Doerfler O., Schaffler G.J., Habermann W., Contrast-enhanced helical CT of the head and neck. Improved conspicuity of squamous cell carcinoma on delayed scans, *American Journal of Roentgelogy* 2001; 176:1571-1575.
95. Haas G.P., Sakr W.A., Epidemiology of prostate cancer, *CA Cancer J Clin* 1997; 47:273-287.
96. Hall-Beyer M., The GLCM Tutorial, 2007: <http://www.fp.ucalgary.ca/mhallbey/tutorial.htm> (wrzesień 2008)
97. Halpern E.J., Strup S.E., Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer, *AJR* 2000; 174:623-627.
98. Halpern, E.J., Ramey J.R., Strup S.E., et al., Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging, *Cancer* 2005; 104(11):2373-2383.
99. Hamilton W.F., Moore J.W., Kinsman J.M., Spurling R.G., Studies on the circulation: IV. Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions, *Am J Physiol* 1932; 99:534-551.
100. Hanahan D., Weinberg R.A., The hallmarks of cancer, *Cell* 2000; 100:57-70.
101. Hand D.J., Branch and bound in statistical data analysis, *The Statistician* 1981; 30:1-13.
102. Hand D.J., *Discrimination and Classification*, J. Wiley, 1981.
103. Hand D., Mannila H., Smyth P., *Eksploracja danych*, WNT, Warszawa 2005.
104. Haralick R.M., Shanmugam K., Dinstein I., Textural features for image classification, *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics* 1973; 3:610-621.

105. Haralick R.M, Statistical and structural approaches to texture, Proceedings of the IEEE 1979; 67(5):786-804.
106. Hartel M., Dziubińska-Basiak M., Konopka M., et al., Kompleksowa diagnostyka obrazowa udaru niedokrwienego mózgu – opis przypadku, Udar Mózgu, 2006, t.8, nr 2, 81-86.
107. Harvey C., Dooher A., Morgan J., et al., Imaging of tumour therapy responses by dynamic CT, Eur J Radiol. 1999; 30(3):221-226.
108. Harvey C.J., Blomley M.J., Dawson P., et al., Functional CT imaging of the acute hyperemic response to radiation therapy of the prostate gland: early experience, J Comput Assist Tomogr. 2001; 25(1):43-49.
109. Hauta-Kasari M., Parkkinen J., Jaaskelainen T., Lenz R., Generalized co-occurrence matrix for multispectral texture analysis, IEEE Proceedings of ICPR 1996; 785-789.
110. Hajek M., Dezortova M., Materka A., Lerski R. (red.), Texture Analysis for Magnetic Resonance Imaging, Med4publishing, Praga 2006.
111. Henderson E., Milosevic M.F., Haider M.A., Yeung I.W., Functional CT imaging of prostate cancer, Psys. Med. Biol. 2003; 38:3085-3100.
112. Hennel J.W., Kryst-Widźgowska T., Na czym polega tomografia magnetyczno-rezonansowa? Zasada i przykłady zastosowań w medycynie, Wydawnictwo Instytutu Fizyki Jądrowej, Kraków 1995.
113. Hjort N.L., Notes on the theory of statistical symbol recognition, Report No. 778., Norwegian Computing Centre, Oslo 1986.
114. Hoeffner E.G., Case I., Jain R., et al., Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications, Radiology 2004; 231(3):632-644.
115. Hoffman E.A., Reinhardt J.M., Sonka M., et al., Characterization of the interstitial lung diseases via density-based and texture-based analysis of computed tomography images of lung structure and function, Acad Radiol 2003; 10:1104-1118.
116. Hollingworth J., Butterfield D., Swart B., Allsop J., C++ Builder 5. Vademecum profesjonalisty. Tom 1, Helion, Gliwice 2001.
117. Hornak J.P., The Basics of MRI, 1996-2007, <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>
118. Hounsfield G.N., Ambrose J: Computerized transverse axical scanning (tomography). Part 1: Description of system;. Part 2: Clinical applications, British Journal of Radiology 1973; 46:1016-1047.
119. Hu M.K., Visual pattern recognition by moment invariants, IRE Trans. Info. Theory 1962; 8(2):179-187.
120. Huggins C., Hodge C.V., Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, Cancer Res 1941; 1:293-297.
121. Hricak H., White S., Vigneron D. et al, Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils, Radiology 1994; 193:703-709.
122. Hricak H., Choyke P., Eberhardt S. et al, Imaging Prostate Cancer. A Multidisciplinary Perspective, Radiology 2007; 243(1):28-53.
123. Hryniewicz A.Z., Rokita E. (red), Fizyczne metody diagnostyki medycznej i terapii, PWN, Warszawa 2000.
124. Humphrey P.A., Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate, Modern Pathology 2004; 17:292-306.

125. Hurvich L., Jameson D., The Perception of Brightness and Darkness, Allyn and Bacon, Boston 1966
126. Ismail M., Petersen R.O., Alexander A.A., et al., Color Doppler imaging in predicting the biologic behavior of prostate cancer: correlation with disease-free survival, *Urology* 1997; 50:906-912.
127. Ito H., Iida H., Bloomfield P.M., et al., Rapid calculation of regional cerebral blood flow and distribution volume using iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT, *J Nucl Med* 1995; 36:531-536.
128. Ives E.P., Burke M.A., Edmonds P.R., et al., Quantitative computed tomography perfusion of prostate cancer: correlation with whole-mount pathology, *Clinical Prostate Cancer* 2005; 4(2):109-112.
129. James M., Classification Algorithms. Wiley&Sons, Nowy Jork 1985.
130. Jansing E.D., Albert T.A., Chenoweth D.L., Two-dimensional entropic segmentation, *Pattern Recognition Letters* 1999; 20(3):329-336.
131. Jędrzejewski G., MRI-based methods for perfusion imaging, *J Radiol* 2006; 71(4):52-54.
132. Jones J.S., Saturation biopsy for detecting and characterising prostate cancer, *BJU Intern* 2007; 99:1340-1344.
133. Joseph M., Nates J.L., Stable xenon computed tomography cerebral blood flow measurement In neurological disease: review and protocols, *The Internet Journal of Emergency and Intensive Care Medicine* 2000, 4(2), <http://www.ispub.com/ostia/index.php?xmlFilePath=journals/ijeicm/vol4n2/xenon.xml>
134. Jørgensen T., Yogesam K., Tveter K.J., et al., Nuclear texture analysis: a new prognostic tool in metastatic prostate cancer, *Cytometry* 1996; 24(3):277-283.
135. Julesz B., Gilbert E.N., Shepp L.A., Frisch H.L., Inability of humans to discriminate between visual textures that agree in second-order statistics – revisited, *Perception* 1973; 2(4):391-405.
136. Julesz B., Textons, the elements of texture perception, and their interactions, *Nature* 1981; 290:91-97.
137. Julesz B., Visual pattern discrimination, *IRE transactions on Information Theory* 1962; 8:84-92.
138. Kashyap R.L., Chellappa R., Khotanzad A., Texture classification using features derived from random field models, *Pattern Recognition Letters* 1982; 1:43-50.
139. Kato Z., Pong T-C., A Markov random field image segmentation model for color textured images, *Image and Vision Computing* 2006; 24:1103–1114.
140. Kay P.A., Robb R.A., Bostwick D.G., Prostate cancer microvessels: a novel method for three-dimensional reconstruction and analysis, *The Prostate* 1998; 37:270–277.
141. Kilian L., Ultradźwięki w medycynie, w: *Technika w Medycynie – multimedialny serwis edukacyjno-informacyjny*, <http://astrophysics.fic.uni.lodz.pl/medtech/pakiet9/pakiet9.html> (październik 2008)
142. Kim J.K., Hong S.S., Choi Y.J., et al., Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization, *J Magn Reson Imaging* 2005; 22: 639-646.
143. Kirk D., Choroby prostaty, Wydawnictwo WiŻ, Warszawa 2001.
144. Kittler J., Feature set search algorithms, w: Chen C.H. (red.), *Pattern Recognition and Signal Processing*, Sijthoff & Noordhoff 1978.
145. Kittler J., Feature selection and extraction, w: Young T.Y., Fu K.S. (red.), *Handbook of Pattern Recognition and Image Processing*, Academic Press 1986, 60-83.

146. Klein H.M, Klose K.C., Eisele T., et al., The diagnosis of focal liver lesions by the texture analysis of dynamic computed tomograms, *Rofo* 1993; 159(1):10-15.
147. Koh T.S., Hou Z., A numerical method for estimating blood flow by dynamic functional imaging, *Med. Eng. Phys.* 2002; 24:151-158.
148. Koh T.S., Wu X.Y., Cheong L.H., Lim C.C.T., Assessment of perfusion by dynamic contrast-enhanced imaging using a deconvolution approach based on regression and singular value decomposition, *IEEE Trans. Med. Imaging* 2004; 23(12):1532–1542.
149. Kozłowski P., Chang S.D., Jones E.C., et al., Combined diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI for prostate cancer diagnosis - Correlation with biopsy and histopathology, *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2006; 24(1):108-113.
150. Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii, <http://85.128.14.124/krn> (wrzesień 2008)
151. Krawczyk R., Ryterski J., Poniatowska R., et al., Dyfuzyjne badanie metodą rezonansu magnetycznego – podstawy fizyczne i zastosowania kliniczne, *Postępy Psychiatrii i Neurologii* 2005; 14(1):47-56.
152. Krzyśko M., Analiza dyskryminacyjna, WNT, Warszawa 1990.
153. Kurahashi N., Sasazuki S., Iwasaki M., et al., Green tea consumption and prostate cancer risk in Japanese men: A prospective study, *American Journal of Epidemiology* 2008; 167(1):71-77.
154. Kurzyński M., Rozpoznawanie obiektów. Metody statystyczne, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 1997.
155. Kuzaka B., Kubicka-Pertkiewicz M., Borkowski T., Gruczołakorak śluzotwórczy gruczołu krokowego, *Urologia Polska*, 2002/55/4.
156. Lachenbruch P.A., Discriminant Analysis, Hafner Press, Nowy Jork 1975.
157. Larose D.T., Metody i modele eksploracji danych, PWN, Warszawa 2008.
158. Latchaw R.E., Yonas H., Hunter G.J., et al., Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: a scientific statement for healthcare professionals by the Writing Group on Perfusion Imaging, From the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association, *Stroke* 2003; 34:1084-1104.
159. Laws K.I., Rapid texture identification, *Proc. SPIE Conf. Image Processing for Missile Guidance* 1980; 376-380.
160. Laws K.I., Textured image segmentation, Ph.D. Thesis, University of Southern California, Los Angeles 1980.
161. Lee S.H., Kim J.H., Park J.S., et al., Texture analysis of lesion perfusion volumes in dynamic contrast-enhanced breast MRI, 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro 2008; 1545-1548.
162. Lee T.Y., Purdie T.G., Stewart E., CT imaging of angiogenesis, *Q J Nucl Med.* 2003; 47(3):171-187.
163. Leibold G., Choroby prostaty, AWM Janki k.Warszawy 2005.
164. Leman E.S., Cannon G.W., Trock B.J. et al., EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer, *Urology* 2007; 69:714-720.
165. Lendaris G.G., Stanley G.L., Diffraction-pattern sampling for automatic pattern recognition, *Proceedings of the IEEE* 1970; 58(2):198-216.
166. Lev M.H., CT/MR Perfusion imaging and alphabet soup: an appeal for standardized nomenclature, *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23:746-747.

167. Lefevre M.L., Prostate cancer screening: more harm than good?, *Am Fam Physician* 1998; 58:432-428.
168. Li H., Zhang K., Jiang T., Robust and accurate cancer classification with gene expression profiling, *Proceedings of the IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference*, 2005; 310-321.
169. Lissbrant I.F., Stattin P., Damber J.E., Bergh A., Vascular density is a predictor of cancer-specific survival in prostatic carcinoma, *The Prostate* 1997; 33:38-45.
170. Louvar E., Littrup P.J., Goldstein A., et al., Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature, *Cancer* 1998; 83:135-140.
171. Lüdemann L., Grieger W., Wurm R., et al., Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas, *Eur Radiol* 2001; 11(7):1231-1241.
172. Lüdemann L., Warmuth C., Plotkin M., et al., Brain tumor perfusion: comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging using T_1 , T_2 , and T_2^* contrast, pulsed arterial spin labeling, and $H_2^{15}O$ positron emission tomography, *Eur J Radiol* 2008; doi:10.1016/j.ejrad.2008.02.012 (w druku)
173. Ludwiczuk R., Algorytm Canny'ego detekcji krawędzi w procesie segmentacji obrazów medycznych., II Konferencja Entuzjastów Informatyki, Chełm, 23-24 maja 2003, <http://kis.pwszchełm.pl/publikacje/II/Ludwiczuk.pdf>
174. Łuczyńska E., Anioł J., Stelmach A., Jaszczyński J., Efficiency of computed tomography with perfusion CT option in prostate cancer detection, *European Journal of Surgical Oncology* 2006; 32:S128
175. Łuczyńska E., Anioł J., Stelmach A., Jaszczyński J., The value of perfusion CT in evaluating locoregional staging in post-radical prostatectomy patients with elevated serum PSA level, *Pol. J. Radiol* 2008; 73(2):13-17.
176. Łuczyńska E., Anioł J., Szczudło J., et al., Perfusion of prostate cancer: correlation between p-CT and whole-mount pathology – case report, *Pol J. Radiol* 2006; 71(4):70-73.
177. Machoy P., Lubiński J., Dziedziczny rak prostaty, *Urologia Polska* 2002/55/3.
178. Madersbacher S., Alivizatos G., Nordling J., et al., EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines), *Eur Urol* 2004; 46:547-554.
179. Mandelbrot, B.B., *The Fractal Geometry of Nature*, W.H. Freeman and Company 1982.
180. Makal J., Nazarkiewicz A., Onisko A., Orzechowski P., System ekspertowy do wspomagania diagnozy łagodnego przerostu prostaty, *Pomiary Automatyka Robotyka* 2004; 7-8:193-196.
181. Małkowski B., Stan obecny i perspektywy rozwoju pozytonowej emisyjnej tomografii w Polsce, *Nowotwory* 2007; 57(3):249-260.
182. Manjunath B.S., Chellappa R., Unsupervised texture segmentation using Markov random field models, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1991; 13(5):478-482.
183. Mao J., Jain A.K., Texture classification and segmentation using multiresolution simultaneous autoregressive models, *Pattern Recognition* 1992; 25(2):173-188.
184. Materka A., Strzelecki M., Texture analysis methods – a review. COST B11 Report, Bruksela 1998, http://www.eletel.p.lodz.pl/cost/pdf_1.pdf (październik 2008).
185. Matzkin H., Soloway M.S., Cigarette smoking: a review of possible associations with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer, *Prostate* 1993; 22:277-290.
186. McLachlan G.J., *Discriminant Analysis and Statistical Pattern Recognition*, Wiley&Sons, Hoboken, NJ 2004.

187. McNeal J.E., Zonal anatomy of the prostate, *Prostate* 1981; 2:35-49.
188. Meier P., Zierler K.L., On the theory of the indicator-dilution method for measurement of blood flow and volume. *J Appl Physiol* 1954; 6(12):731-744.
189. Miles K.A., Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review, *Eur. J. Radiol* 1999; 30:198-205.
190. Miles K.A., Griffiths M.R., Fuentes M.A., Standardized perfusion value: universal CT contrast enhancement scale that correlates with FDG-PET in lung nodules, *Radiology* 2001; 220:548-553.
191. Miles K.A., Functional computed tomography in oncology, *European Journal of Cancer* 2002; 38:2079-2084.
192. Miles K.A., Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol?, *Br. J Radiol* 2003; 76:S36-S42.
193. Miles K.A., Griffiths M.R., Perfusion CT: a worthwhile enhancement?, *Br. J Radiol* 2003; 76:220-231.
194. Miles K.A., Perfusion imaging with computed tomography: brain and beyond, *Eur Radiol Suppl* 2006; 16:M37-M43.
195. Miller J.C., Pien H.H., Sahani D., et al., Imaging angiogenesis: applications and potential for drug development, *J Nat Cancer Inst* 2005; 97:172-187.
196. Mitchell D.G., Color Doppler imaging: principles, limitations, and artifacts, *Radiology* 1990; 177:1-10.
197. Mohamed S.S., Integrated Feature Analysis for Prostate Tissue Characterization Using TRUS Images, PhD thesis, Waterloo 2006
198. Montes P., Lauritsch G., Noise reduction by temporal estimation in perfusion computed tomography, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2005; 5:2747-2751.
199. Moradi M., Abolmaesumi P., Isotalo P.A., Detection of prostate cancer from RF ultrasound echo signals using fractal analysis, *Proceedings of IEEE International Conference on Engineering in Medicine and Biology* 2006; 2400-2403.
200. Mor-Avi V., Caiani E.G., Collins K.A., et al., Combined assessment of myocardial perfusion and regional left ventricular function by analysis of contrast-enhanced power modulation images, *Circulation* 2001; 104:352-357.
201. Morcos S.K., Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding, *BJR* 2005; 78: 686-693.
202. Morgentaler A., Testosterone deficiency and prostate cancer, emerging recognition of an important and troubling relationship, *Eur Urol* 2007; 52:696-701.
203. Mori S., Obata T., Nakajima N., et al., Volumetric perfusion CT using prototype 256-detector row CT scanner: preliminary study with healthy porcine model, *Am. J Neuroradiol* 2005; 26:2536-2541.
204. Morton M.S., Turkes A., Denis L., Griffiths K., Can dietary factors influence prostatic disease?, *BJU Int.* 1999; 84(5):549-554.
205. Moul J.W., Hollenbeck B.K., Beekman K.W., et al., Prostate Cancer, w: *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 10th Edition (2007), <http://www.cancernetwork.com/cancer-management> (październik 2008).
206. Mueller-Lisse U.G., Swanson M.G., Vigneron D.B., et al., Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging, *Magn. Res. Med.* 2001; 46:49-57.

207. National Comprehensive Cancer Network, NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer v.1.2008, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf (październik 2008).
208. Neukirchen C., Rose G., Parameter estimation in a model based approach for tomographic perfusion measurement, IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record 2005; M07-299:2235-2239.
209. Nieniewski M., Morfologia matematyczna w przetwarzaniu obrazów, Akademicka Oficyna Wydawnicza PLJ, Warszawa 1998, http://www.ippt.gov.pl/~mnieniew/morfologia_matematyczna/index.html (wrzesień 2008).
210. Nieniewski M., Rekonstrukcja i segmentacja obrazów w morfologii matematycznej; Biocybernetyka i inżynieria Biomedyczna 2000 [red. Nałęcz M.], t.8. Obrazowanie biomedyczne [red. Chmielewski L., Kulikowski J.L., Nowakowski A.], Akademicka oficyna wydawnicza EXIT, Warszawa 2003, str. 83-125.
211. Noble N.M.I., Hill D.L.G., Breeuwer M., Razavi R., The automatic identification of hibernating myocardium, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention 2004; 890-898.
212. Norberg M., Egevad L., Holmberg P., et al., The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer, Urology 1997; 50:562-566.
213. Nowakowski A., Wróbel Z., et al., Termografia podczerwieni w diagnostyce medycznej; Biocybernetyka i inżynieria Biomedyczna 2000 [red. Nałęcz M.], t.8. Obrazowanie biomedyczne [red. Chmielewski L., Kulikowski J.L., Nowakowski A.], Akademicka oficyna wydawnicza EXIT, Warszawa 2003, str. 475-614.
214. Nowicki A., Diagnostyka ultradźwiękowa. Podstawy fizyczne ultrasonografii i metod dopplerowskich, Makmed, Gdańsk 2000.
215. Nystuen J.A., Garcia Jr. F.W., Sea ice classification using SAR backscatter statistics, IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing 1992; 30(3):502-509.
216. Ogiela M.R., Syntaktyczne metody rozpoznawania obrazów i ich wykorzystanie w analizie wybranych obrazów medycznych, Wydawnictwo AGH, Kraków 2001.
217. Ogiela M.R., Tadeusiewicz R., Modern Computational Intelligence Methods for the Interpretation of Medical Images, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2008.
218. Ohanian P.P., Dubes R.C., Performance evaluation for four classes of textural features, Pattern Recognition 1992; 25(8):819-833.
219. Ojala T., Pietikäinen M., Harwood D., A comparative study of texture measures with classification based on feature distributions, Pattern Recognition 1996; 29(1):51-59.
220. Olabarriaga S.D., Smeulders A.W.M., Interaction in the segmentation of medical images: a survey, Medical Image Analysis 2001; 5(2):127-142.
221. Østergaard L., Weisskoff R.M., Chesler D.A., et al., High resolution measurement of cerebral blood flow using intravascular tracer bolus passages. Part I: mathematical approach and statistical analysis, MRM 1996; 36:715-725.
222. Padhani A.R., Gapinski C.J., Macvicar D.A., et al., Dynamic contrast enhanced MRI of prostate cancer: correlation with morphology and tumour stage, histological grade and PSA. Clin Radiol 2000; 55:99-109.
223. Paglieroni D.W., Design considerations for image segmentation quality assessment measures, Pattern Recognition 2004; 37:1607-1617.
224. Pal N.R., Pal S.K., A review on image segmentation techniques, Pattern Recognition 1993; 26(9):1277-1294.
225. Palmer P.E.S. (red), Diagnostyka ultrasonograficzna, PZWL, Warszawa 2000.

226. Pavlidis T., Grafika i przetwarzanie obrazów, WNT 1987.
227. Pentland A.P., Fractal-based description of natural scenes, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 1984; 6:661-674.
228. Pelz D.M., Fox A.J., Vinuela F., Digital subtraction angiography: current clinical applications, Stroke 1985; 16(3):528-536.
229. Pelzer A.E., Tewari A., Bektic J. et al., Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol Screening Project, Urology 2005; 66:1029-1033.
230. Pham D.L., Xu C., Prince J.L., Current methods in medical image segmentation, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2000; 2:315-337.
231. Pickles T., Current status of PSA screening. Early detection of prostate cancer. Can Fam Physician 2004; 50:57-63.
232. Pietikäinen M., Rosenfeld A., Davis L.S., Experiments with texture classification using averages of local pattern matches, IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics 1983; 13(3):421-426.
233. Pitts D.E., Premkumar S.B., Houston A.G., et al., Texture analysis of digitized prostate pathologic cross-section, Proceedings of the SPIE – Medical Imaging 1993, Vol. 1898, SPIE, Newport Beach, California, 465-470.
234. Poustchi-Amin M., Mirowitz S.A., Brown J.J., et. al., Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist, Radiographics 2001; 21:767-779.
235. Prando A., Wallace S., Helical CT of prostate cancer: early clinical experience, American Journal of Roentgenology 2000; 175(2):343-346.
236. Pratt W.K., Digital Image Processing: PIKS Inside, 3rd Edition, Wiley & Sons, 2001.
237. Pressman N.J., Optical texture analysis for automatic cytology and histology: a Markovian approach, PhD thesis, California University, Livermore 1976.
238. Procedure Guidelines for CT/MR Perfusion Imaging 2006,
<http://mr-proj2.umin.jp/data/guidelineCtpMrp2006-e.pdf> (wrzesień 2008)
239. Pruszyński B. et al., Diagnostyka obrazowa. Podstawy teoretyczne i metodyka badań, PZWL, Warszawa 2000.
240. Przelaskowski A. (red.), Komputerowe wspomaganie obrazowej diagnostyki medycznej, Warszawa 2006.
241. Pudil P., Novovicova J., Kittler J.V., Floating search methods in feature selection, Pattern Recognition Letters 1994; 15(11):1119-1125.
242. Puech P., Betrouni N., Viard R., et al., Prostate cancer computer-assisted diagnosis software using dynamic contrast-enhanced MRI, 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 22-26 Aug 2007, pp.5567-5570.
243. Pyka K., Uwarunkowania fizjologiczne i techniczne wpływające na percepcję obrazu obserwowanego na ekranie monitora, Roczniki Geomatyki 2005; 3(1):131-138.
244. Qian S, Chen D., Discrete Gabor transform, IEEE Transactions on Signal Processing 1993; 41:2429-2438.
245. Randen T., Husøy J.H., Filtering for texture classification: a comparative study, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 1999; 21(4):291-310.
246. Raudys S.J., Jain A.K., Small sample size effects in statistical pattern recognition: recommendations for practitioners, IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence 1991; 13(3):252-264.

247. Renkin E.M., Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscle, *Am J Physiol* 1959; 197:1205-1210.
248. Reske S.N., Nuclear imaging of prostate cancer: current status , *Urologe A* 2007; 46(11):1485-1499.
249. Ridler T.W., Calvard S., Picture thresholding using an iterative selection method, *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics* 1978; 8:630-632.
250. Ries L.A., Melbert D., Krapcho M., et al., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005. National Cancer Institute 2008, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/ (wrzesień 2008)
251. Rifkin M.D., Dahnert W., Kurtz A.B.. State of the art: endorectal sonography of the prostate gland, *AJR* 1990; 154:691-700.
252. Rifkin M.D., Sudakoff G.S., Alexander A.A., Prostate: Techniques, Results and Potential Applications of Color Doppler US Scanning, *Radiology* 1993; 186:509-513.
253. Rogoż K., Komputerowa analiza tekstury ultrasonograficznych obrazów tkanek wątroby, Rozprawa doktorska, AGH, Kraków 1995.
254. Rolland Y., Bézy-Wendling J., Geste H, et al., Analysis of texture in medical imaging. Review of the literature, *Annales de Radiologie* 1995; 38(6):315-347.
255. Roorda A., Human Visual System – Image Formation, w: *Encyclopedia of Imaging Science and Technology* [red.: Hornak J.P.], Wiley & Sons, 2002, str. 539-557.
256. Roscigno M, Scattoni V, Bertini R et al., Diagnosis of prostate cancer. State of the art. *Minerva Urol Nefrol* 2004; 56(2):123-145.
257. Rosenberg R., Wojtek P., Konopka M., et al., Kliniczne zastosowanie obrazowania perfuzyjnego metodą tomografii komputerowej oraz obrazowania dyfuzyjnego i perfuzyjnego metodą rezonansu magnetycznego w wykrywaniu wczesnych zmian w udarze niedokrwiennym mózgu, *Udar Mózgu*, 2004; 6(2):71-78.
258. Rosenthal M.S., Cullom J., Hawkins W., et.al., Quantitative SPECT imaging: a review and recommendations by the focus committee of the Society of Nuclear Medicine Computer and Instrumentation Council, *J Nucl Med* 1995; 36:1489-1513.
259. Roula M.A., Bouridane A., Kurugollu F., Amira A., A quadratic classifier based on multispectral texture features for prostate cancer diagnosis, *Seventh International Symposium on Signal Processing and Its Applications*, 2003. *Proceedings*, 2:37-40.
260. Rudnicki Z., Wybrane metody przetwarzania i analizy cech obrazów teksturowych, *Informatyka w Technologii Materiałów* 2002; 1(2):1-18.
261. Rumiński J., Rentgenowska tomografia komputerowa; *Biocybernetyka i inżynieria Biomedyczna 2000* [red. Nałęcz M.], t.8. Obrazowanie biomedyczne [red. Chmielewski L., Kulikowski J.L., Nowakowski A.], Akademicka oficyna wydawnicza EXIT, Warszawa 2003, str. 241-305.
262. Rumiński J., Metody reprezentacji, przetwarzania i analizy obrazów w medycynie, *Technika w Medycynie – multimedialny serwis edukacyjno-informacyjny*, <http://astrophysics.fic.uni.lodz.pl/medtech/pakiet9/pakiet9.html> (październik 2008)
263. Sahani D.V., Kalva S.P., Hamberg L.M., et al., Assessing tumor perfusion and treatment response in rectal cancer with multisection CT: initial observations, *Radiology* 2005; 234:785-792.
264. Sakia R.M., The Box-Cox transformation technique: a review, *The Statistician* 1992; 41(2):169-178.
265. Sanei S., Chambers J.A., *EEG Signal Processing*, Wiley & Sons, 2007.

266. Sato C., Naganawa S., Nakamura T., et al., Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate, *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:258-262.
267. Scattoni V., Zlottab A.R., Nava L., et al., Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion-guided biopsies, *European Urology Supplements* 2002; 1:28-34.
268. Sharma M., Markou M., Singh S., Evaluation of texture methods for image analysis, *Proceedings of the 7th Australian and New Zealand Intelligent Information Systems Conference* 2001; 117-121.
269. Scher B., Seitz M., Albinger W., et al., Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(1):45-53.
270. Schulthess G.K. (red.), *Clinical Molecular Anatomic Imaging: PET, PET/CT, and SPECT/CT*, Lippincott Williams & Wilkins 2003.
271. Schulz W.A., Burchardt M., Cronauer M.V., Molecular biology of prostate cancer, *Molecular Human Reproduction* 2003; 9(8):437-448.
272. Seber G.A.F., *Multivariate Observations*, Wiley&Sons, Nowy Jork 1984.
273. Selley S., Donovan J., Faulkner A., et al., Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997; 1:1-96.
274. Serowy S., Gurvit O., Skalej M., Rose G., A Jacobi-like solution to the model based tomographic X-ray perfusion imaging, *IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record* 2007; 3085-3088.
275. Serra J. (red.), *Image Analysis and Mathematical Morphology*, Academic Press, Londyn, 1982.
276. Sesso H.D., Paffenbarger R.S., Lee I-M., Alcohol consumption and risk of prostate cancer: the Harvard alumni health study, *International Journal of Epidemiology* 2001; 30:749-755.
277. Sezgin M., Sankur B., Survey over image thresholding techniques and quantitative performance evaluation, *Journal of Electronic Imaging* 2004; 13(1):146-165.
278. Schaaf van der I., Vonken E.-J., Waaijer A., et al., Influence of partial volume on venous output and arterial input function, *American Journal of Neuroradiology* 2006; 27:46-50.
279. Sheppard M.A., Shih L., Efficient image texture analysis and classification for prostate ultrasound diagnosis, *Proceedings of the 2005 IEEE Computational Systems Bioinformatics Conference Workshops (CSBW'05)*.
280. Simon H. (red.), *Prostate Cancer*, w: *Lifespan's A - Z Health Information Library* 2006, <http://www.lifespan.org/adam/indepthreports/10/000033.html> (październik 2008)
281. Sobin L.H., Wittekind C., (red.), *TNM Classification of Malignant Tumors*. 6th ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2002.
282. Somol P., Pudil P., Novovičová J., Paclík P., Adaptive floating search methods in feature selection, *Pattern Recognition Letters* 1999; 20:1157-1163.
283. Sonka M., Fitzpatrick J.M. (red.), *Handbook of Medical Imaging*, SPIE Press, Waszyngton 2000.
284. Stamey T.A., Caldwell M., McNeal J.E., et al., The prostate specific antigen era in the united states is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?, *The Journal of Urology* 2004; 172:1297-1301.
285. Stewart G.N., *Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it*, *J. Physiol.* 1894; 15:1-89.
286. Strand J., Taxt T., Local frequency features for texture classification, *Pattern Recognition* 1994; 27(10):1397-1406.

287. Strzelecki M., Materka A., Europejski program COST B11 "Ilościowa analiza tekstury obrazów z tomografu rezonansu magnetycznego", Światowy Kongres "Zastosowanie Osiągnięć Technologii i Nauki w Medycynie", 7-9 września 1999, Łódź, 126.
288. Sudoł-Szopińska I., Szopiński T. (red.), Diagnostyka ultrasonograficzna gruczołu krokowego, Praktyczna Ultrasonografia, Warszawa-Zamość 2005.
289. Sun C., Wee W.G., Neighboring gray level dependence matrix for texture classification, Computer Vision, Graphics, and Image Processing 1983; 23(3):341-352.
290. Sylwanowicz W., Mały atlas anatomiczny, PZWL, Warszawa 1969.
291. Szeląg M., Wstępne przetwarzanie i analiza danych, Politechnika Poznańska 2008, www.cs.put.poznan.pl/mszelag/Dydaktyka/OW/02/wyklad/02_wstepne_przetwarzanie_danych.pdf (grudzień 2008)
292. Szerstobitow B., Kukuła A., Pawłowski J., Ultrasonograficzne badanie przezodbytnicze stercza (TRUS), Przegląd Urologiczny 2002; 3:24-32.
293. Śmietański J., Automatyczne rozpoznawanie białek zawartych w surowicy krwi, Przegląd Lekarski 2003, 60/supl.2, 45.
294. Śmietański J., The approach for computer analysis of results obtained in a two-dimensional electrophoresis of serum protein complexes with Congo red, Bio-Algorithms and Med-Systems 2006; 2(3):17-24.
295. Tadeusiewicz R. (red.), Inżynieria biomedyczna. Księga współczesnej wiedzy tajemnej w wersji przystępnej i przyjemnej, Wydawnictwo AGH, Kraków 2008.
296. Tadeusiewicz R., Sieci neuronowe, Akademicka Oficyna Wydawnicza RM, Warszawa 1993.
297. Tadeusiewicz R., Sygnał mowy, Wydawnictwo Komunikacji i Łączności, Warszawa 1988.
298. Tadeusiewicz R., Systemy wizyjne robotów przemysłowych, WNT, Warszawa 1992.
299. Tadeusiewicz R., Flasiński M., Rozpoznawanie Obrazów, PWN, Warszawa 1991.
300. Tadeusiewicz R., Korohoda P., Komputerowa analiza i przetwarzanie obrazów, Wydawnictwo Fundacji Postępu Telekomunikacji, Kraków 1997.
301. Tadeusiewicz R., Ogiela M.R., Automatic image understanding. A new paradigm for intelligent medical image analysis, Bio-Algorithms and Med-Systems 2006; 2(3):3-9.
302. Tadeusiewicz R., Ogiela M.R., Medical Image Understanding Technology, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2004.
303. Thomas D., Lythgoe M.F., Pell G.S., et al., The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging, Phys. Med. Biol. 2000; 45:R97-R138.
304. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., et al, Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level $\leq$ 4.0 ng per milliliter, New England Journal of Medicine 2004; 350(22):2239-2246.
305. Thomsen H.S., Dorph S.: High-osmolar and low-osmolar contrast media. An update on frequency of adverse drug reactions, Acta Radiol., 1993; 34(3):205-209.
306. Thomsen H.S., Bush Jr W.H., Treatment of the adverse effects of contrast media, Acta Radiologica 1998; 39:212-218.
307. Tory M., Röber N., Möller T., et al., 4D space-time techniques: a medical imaging case study, Proceedings of the conference on Visualization 2001, 473-476.
308. Tourassi G.D., Journey toward computer-aided diagnosis: role of image texture analysis, Radiology 1999; 213:317-320.

309. Trahanias P., Skordalakis E., Syntactic pattern recognition of the ECG, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1990; 12(7):648-657.
310. Tritt-Goc J., Wprowadzenie do tomografii magnetyczno-rezonansowej, Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2003.
311. Tsushima Y., Funabasama S., Sanada S., et al., Development of perfusion CT software for personal computers, *Acad Radiol* 2002; 9:922-926.
312. Tuceyran M., Jain A.K., Texture analysis, w: Chen C.H., Pau L.F., Wang P.S.P. (red.), *Handbook of Pattern Recognition and Computer Vision*, World Scientific, Singapore, 1998, str.207-248.
313. Tukey J.W., *Exploratory Data Analysis*, Addison-Wesley 1977.
314. Unser M., Sum and difference histograms for texture classification, *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 1986, 8(1):118-125.
315. Vallancien G., *Prostata*, KDC, Warszawa 2007.
316. Velleman P.F., Hoaglin D.C., *Applications, Basics, and Computing of Exploratory Data Analysis*, Duxbury Press, Boston 1981.
317. Walker R.F., *Adaptive multi-scale texture analysis with application to automated cytology*, University of Queensland 1997.
318. Wallace D.M., Chisolm G.D., Hendry W.F., T.N.M. Classification for urological tumours. *British Journal of Urology* 1975; 47:1-12.
319. Walnut D.F., *An introduction to wavelet analysis*, Birkhauser, Boston 2004.
320. Wang Y., Goldin J., Abtin F., et al., 4D imaging to quantify lung disease, *Electronic Imaging & Signal Processing* 2008,
<http://spie.org/documents/Newsroom/Imported/1025/1025-2008-03-07.pdf>
321. Weidner N., Carroll P.R., Flax J., et al., Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma, *Am J Pathol* 1993; 143:401-409.
322. Weiss S.M., Kulikowski C.A., *Computer Systems That Learn: Classification and Prediction Methods from Statistics, Neural Networks, Machine Learning, and Expert Systems*, Morgan Kaufmann, San Mateo 1991.
323. Weszka J.S., Dyer C.R., Rosenfeld A., A comparative study of texture measures for terrain classification, *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern.* 1976; 6:269-285.
324. Whittemore A.S., Kolonel L.N., Wu A.H., et al., Prostate cancer relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada, *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:652-661.
325. Wilson S.R., Burns P.N., Microbubble contrast for radiological imaging: 2. Applications, *Ultrasound Q.* 2006; 22(1):15-18.
326. Wintermark M., Maeder P., Verdun F.R., et al., Using 80 kVp versus 120 kVp in perfusion CT measurement of regional cerebral blood flow, *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21:1881-1884.
327. Wintermark M., Maeder P., Thiran J-P., et al., Quantitative assessment of regional cerebral blood flows by perfusion CT studies at low injection rates: a critical review of the underlying theoretical models, *Eur. Radiol.* 2001; 11:1220-1230.
328. Wirestam R., Andersson, L., Østergaard L., et al., Assessment of regional cerebral blood flow by dynamic susceptibility contrast MRI using different deconvolution techniques, *Magn. Reson. Med.* 2000, 43:691-700.
329. Wolfkiel C.J., Ferguson J.L., Chomka E.V., et al., Measurement of myocardial blood flow by ultrafast computed tomography, *Circulation* 1987; 76:1262-1273.

330. Wojnar L., Majorek M., Komputerowa analiza obrazu, Fotobit-Design, Kraków 1994.
331. Wolski Z, Drewna T: Apoptoza, czyli zaprogramowana śmierć komórki w niektórych chorobach gruczołu krokowego, *Urol Pol* 2000; 53:305-319.
332. Wronkowski Z., Brużewicz Sz., Nowotwory Złośliwe w Polsce, [http://forumzdrowia.pl/Nowotwory złośliwe w Polsce Zbigniew Wronkowski/183/901](http://forumzdrowia.pl/Nowotwory_zlośliwe_w_Polsce_Zbigniew_Wronkowski/183/901), 2008.
333. Wu. C.M., Chen Y.C., Statistical feature matrix for texture analysis, *CVGIP: Graphical Models and Image Processing* 1992; 54:407-419.
334. Wu C.M., Chen Y.C., Hsieh K.S., Texture features for classification of ultrasonic liver images, *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1992; 11(2):141-152.
335. Wu X.Y., Liu G.R., Application of independent component analysis to dynamic contrast-enhanced imaging for assessment of cerebral blood perfusion, *Medical Image Analysis* 2007; 11(3):254-265.
336. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H et al., Prostate cancer: a comparative study of (11)C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(7):742-748.
337. Yezzi A., Zollei L., Kapur T., A variational framework for integrating segmentation and registration through active contours, *Medical Image Analysis* 2003; 7:171–185.
338. Yogesan K., Jørgensen T., Albregtsen F., et al., Entropy-based texture analysis of chromatin structure in advanced prostate cancer, *Cytometry* 1996; 24(3):268-276.
339. Yu B., Yuan B., A more efficient branch and bound algorithm for feature selection, *Pattern Recognition* 1993; 26(6): 883-889.
340. Yu K.K., Scheidler J., Hricak H., et al., Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging, *Radiology* 1999; 213:481-488.
341. Yuen J.S., Thng C.H., Tan P.H. et al., Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy. *J Urol* 2004; 171(4):1482-1486.
342. Zhang M, Kono M., Solitary pulmonary nodules: Evaluation of blood flow patterns with Dynamic CT, *Radiology* 1997; 205(2):471–478.
343. Zieliński K.W., Strzelecki M., Komputerowa analiza obrazu biomedycznego. Wstęp do morfometrii i patologii ilościowej, PWN, Warszawa-Łódź 2002.
344. Żorski W., Metody segmentacji obrazów oparte na transformacie Hougha, WAT, Warszawa 2000.

Spis tabel

Tabela 1. Korelacja pomiędzy niektórymi współczynnikami Haralicka	45
Tabela 2. Klasyfikacja TNM.....	54
Tabela 3. Porównanie dotychczasowych badań prostaty metodą p-CT.....	66
Tabela 4. Liczba otrzymanych i analizowanych zestawów.	78
Tabela 5. Klasyfikacja chorobowa badanych pacjentów.	79
Tabela 6. Statystyki pierwszorzędowe analizowanego obrazu.....	89
Tabela 7. Statystyka rozważanych obszarów. Dla każdego analizowanego ROI wyznaczono średnią i medianę jasności punktów tego ROI. Tabela przedstawia najmniejszą i największą z wyznaczonych wartości – osobno dla ROI pokrywających obszar zdrowy, osobno dla regionów chorych.	89
Tabela 8. Wykaz 10 cech o najlepszej mocy dyskryminacyjnej dla analizowanego obrazu.	91
Tabela 9. Wielkość otrzymanych obrazów.....	96
Tabela 10. Wartości parametrów perfuzji, do których pierwotnie skalowane były obrazy.....	97
Tabela 11. Najlepiej dyskryminujące cechy w poszczególnych eksperymentach.	119
Tabela 12. Częstość pojawiania się w optymalnych zestawach cech poszczególnych odległości d między współwystępującymi parami pikseli (w kolejnych komórkach dolnego wiersza liczba odnotowanych przypadków).....	120
Tabela 13. Częstość pojawiania się w optymalnych zestawach cech poszczególnych współczynników f wyznaczanych z macierzy współwystąpień (w kolejnych komórkach dolnego wiersza liczba odnotowanych przypadków).....	120
Tabela 14. Skuteczność najlepszego rozpoznania i średnia skuteczność testowanych rozpoznań dla poszczególnych eksperymentów i różnych prawdopodobieństw <i>a priori</i>	120
Tabela 15. Analizowane schematy interpretacji ROI. W tabeli przedstawiono liczbę rozważanych obszarów dla każdego obrazu. Opis poszczególnych schematów w tekście.....	126
Tabela 16. Związek klasyfikacji symetrycznej z niesymetryczną.	129
Tabela 17. Jakość rozpoznania dla najlepszych zestawów cech – ROI niesymetryczne	134
Tabela 18. Jakość rozpoznania dla najlepszych zestawów cech – ROI symetryczne.....	135
Tabela 19. Jakość rozpoznania dla wybranych zestawów – miara anizotropii, ROI niesymetryczne	136
Tabela 20. Jakość rozpoznania dla wybranych zestawów – miara anizotropii, ROI symetryczne.....	137
Tabela 21. Wykaz programów załączonych na płycie CD oraz omówionych w dalszej części tego rozdziału (kolejność w tabeli alfabetyczna).	175

Spis ilustracji

Rysunek 1. Godfrey N. Hounsfield wraz ze swoim dziełem – tomografem.....	15
Rysunek 2. Rozwój techniki tomograficznej. Kolejno schemat tomografów I, II, III i IV generacji. Opis w tekście.	16
Rysunek 3. Uproszczona zasada rekonstrukcji obrazu CT. Po lewej schemat przepływu wiązki promieni przez badany obiekt. Na podstawie sygnałów odebranych przez detektory można skonstruować odpowiednie równania, których rozwiązanie pozwoli wskazać jasności poszczególnych punktów.	17
Rysunek 4. Co przedstawia rysunek? Mimikę twarzy czy zdjęcie MRI prostaty?	24
Rysunek 5. Przykłady złudzeń wzrokowych. a) Czy poziome linie są równoległe? b) Policz czarne kropki.	25
Rysunek 6. Przykładowe matryce 3x3: a) filtr uśredniający; b) gradient Robertsa; c) laplasjan.	27
Rysunek 7. Najbliższe sąsiedztwo punktu X. Szarym tłem oznaczono punkty uwzględniane w filtracji medianowej: a) model pięciopunktowy; b) model dziewięciopunktowy.	28
Rysunek 8. Porównanie wpływu filtru medianowego i dolnoprzepustowego na pojedyncze zakłócenia oraz na krawędzie obiektów (na przykładzie jednowymiarowego sygnału).	28
Rysunek 9. Przekształcenie LUT dla przykładowego obrazu perfuzji: a) obraz źródłowy; b) obraz po przekształceniu zgodnie z tabelą z dodatku B.	29
Rysunek 10. Metoda interpolacji dwuliniowej.	31
Rysunek 11. Przykład wyrównania histogramu: a,c) obraz oryginalny; b,d) po wyrównaniu. We wszystkich punktach pokazany jest ten sam obraz – w górnym wierszu (a,b) w postaci pseudokoloru; w dolnym (c,d) w skali szarości.....	32
Rysunek 12. a) Najbliższe sąsiedztwo punktu (x,y) oraz rozpatrywane kierunki współwystępowania; b) współwystępowanie może być rozważane również dla większych odległości między parami punktów.	40
Rysunek 13. Przykład macierzy współwystąpień (GLCM): a) obraz źródłowy o czterech poziomach szarości; b) ilustracja zliczania współwystąpień dla $d=1$, $\theta=0^\circ$; c) GLCM dla $d=1$, $\theta=0^\circ$ (zliczone współwystąpienia dzielone są przez liczbę wszystkich rozważanych par punktów (tutaj przez 9), pokazano wartości zaokrąglone do 2 miejsc po przecinku).	41
Rysunek 14. Przykład macierzy GLRLM: a) obraz źródłowy; b) macierz dla $\theta=0^\circ$ - kolejne wiersze macierzy odpowiadają poziomom szarości; kolumny odpowiadają za długość ciągu.	42
Rysunek 15. Lokalizacja gruczołu krokowego (przekrój miednicy mniejszej): 1. kość krzyżowa, 2. odbytnica, 3. moczowód, 4. nasieniowód, 5. pęcherzyk nasienny, 6. prostata, 7. mięsień zwieracz zewnętrzny odbytu, 8. jądro, 9. najądrze, 10. moszna, 11. płacik jądra, 12. nasieniowód, 13. cewka moczowa, 14. prącie, 15. gruczoł opuszkowo-cewkowy, 16. spojenie łonowe, 17. pęcherz moczowy.	49
Rysunek 16. Budowa strefowa w różnych przekrojach prostaty (A-D): SO – strefa obwodowa; SC – strefa centralna; SP – strefa przejściowa; Z – zrąb łącznotkankowo-mięśniowy.	50
Rysunek 17. Typy wzrostu guza: a) guzkowy; b) guzkowy z komponentą naciekową; c) naciekający.	53
Rysunek 18. Schemat skali Gleasona.	54

Rysunek 19. Diagnoza raka stercza: a) badanie <i>per rectum</i> (DRE); b) badanie krwi (pomiar PSA); c) ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS); d) biopsja; e) uzupełniająca diagnostyka obrazowa.	57
Rysunek 20. Hipotetyczna zależność między perfuzją a objętością nowotworu: a) wykres z zaznaczonymi punktami danych; b) nowotwór z wieloma niewielkimi ogniskami, obliczenia dla wskazanych w tabeli ROI wskazują na całkowity brak korelacji między BF a v ($r=0$); c) duży nowotwór jednoogniskowy, wyniki obliczeń wykazują silną korelację między BF i v ($r>0.99$).	63
Rysunek 21. Mapy parametryczne dla przykładowego pacjenta, kolejno BF , BV , MTT oraz PS . Opis w tekście.	67
Rysunek 22. Krzywa stężenia środka kontrastowego jako funkcja czasu po dożylnym podaniu środka cieniującego.	68
Rysunek 23. Wyznaczanie wartości BF metodą maksymalnego nachylenia krzywej.	68
Rysunek 24. Dystrybucja środków kontrastowych w tkance: koncentracja kontrastu w przestrzeni wewnątrznacyniowej (1) $C_i(x,t)$ zależy od położenia wewnątrz kapilary i maleje od wejścia tętniczego $C_a(t)$ do wyjścia żylnego $C_v(t)$; $C_e(t)$ – koncentracja kontrastu w przestrzeni zewnątrznacyniowej (2); BF – przepływ krwi; BV – objętość krwi; PS – współczynnik przepuszczalności.	70
Rysunek 25. Schematyczny obraz IRF: a) gdy naczynia są nieprzepuszczalne dla środków kontrastowych, szybko podany kontrast niemal równie szybko zanika; b) gdy naczynia są przepuszczalne, można wyróżnić dwie fazy – wewnątrznacyniową oraz, znacznie dłuższą, zewnątrznacyniową, podczas której kontrast powoli wraca z przestrzeni zewnątrznacyniowej do przestrzeni wewnątrznacyniowej.	71
Rysunek 26. Lokalizacja AIF w badaniach p-CT prostaty: a) Henderson i wsp. [111] wskazywali zawsze obie tętnice biodrowe (zaznaczone strzałkami); b) Łuczyńska i wsp. nie przywiązywali wagi do doboru tętnicy wejściowej – gwiazdkami oznaczono przykładowe, najczęściej pojawiające się wybory.	72
Rysunek 27. Zależność wyznaczonych wartości perfuzji od doboru AIF. Przykład perfuzji mózgu zaczerpnięty z badań Hoeffner i wsp. [114]. Wszystkie obrazy dotyczą tego samego badania. Tętnica wejściowa wskazywana była (kolejno od lewej): a) w tętnicy przedniej mózgu, b) w prawej tętnicy środkowej mózgu, c) w lewej tętnicy środkowej mózgu.	73
Rysunek 28. Zależność intensywności sygnału od czasu w badaniach p-CT i T_1 pMRI dla tego samego pacjenta. Widać wyraźne niedoszacowanie szczytowej wartości w przypadku badania pMRI.	74
Rysunek 29. Znaczenie doboru AIF i okna czasowego: oba obrazy przedstawiają ten sam parametr (PS) i ten sam przekrój ciała dla przykładowego badania. Jedyne różnice to wskazanie tętnicy wejściowej oraz czas od podania kontrastu, dla którego wyrysowane zostały parametry przepływu. Owalem otoczono obszar prostaty, biała gwiazdka wskazuje tętnicę wejściową.	77
Rysunek 30. Schemat kolorowania obrazów. Strzałka wskazuje kierunek wzrostu wartości.	79
Rysunek 31. Przykładowe obrazy dla parametru BF .	80
Rysunek 32. Obraz tomograficzny bez naniesionych map perfuzji. Strzałką wskazano obszar prostaty.	81
Rysunek 33. Przykładowy obraz uzyskany w wyniku badania p-CT (pokazany parametr BF); a) obraz oryginalny; b) wycięty obszar prostaty, poddawany dalszej analizie.	81
Rysunek 34. Lokalizacja wybranych ROI – obszar chory w lewym dolnym rogu; obszar zdrowy w centralnej części obrazu.	82

Rysunek 35. Entropia przykładowego obrazu: a) Wartość entropii w zależności od parametrów d i θ dla dwóch wybranych fragmentów obrazu; kolor zielony – obszar zdrowy; czerwony – obszar chory; b) Mapa entropii dla $d=10$, $\theta=0^\circ$	83
Rysunek 36. Kontrast przykładowego obrazu: a) W zależności od d i θ dla ustalonych ROI – oznaczenia jak na poprzednim rysunku; b) Mapa kontrastu dla $d=15$, $\theta=45^\circ$	83
Rysunek 37. Wpływ rozmiaru maski na otrzymywane rezultaty. Entropia obrazu z rysunku 33 mierzona dla $d=10$ i $\theta=0^\circ$. Na rysunku 35b przedstawiono pomiar dla maski 40×40 , a tutaj: a) maska 30×30 ; b) maska 20×20 ; c) maska 10×10 (w tym przypadku, ze względu na małą maskę, $d=5$).....	84
Rysunek 38. Porównanie obrazu zdrowego (a) z chorym (b). W obszarach zdrowych pasma wzmożonego przepływu krwi układają się w kierunku poziomym. W obszarze chorym (lewa strona obrazu b) można dostrzec nie tylko zwiększoną wartość perfuzji, ale też zlewanie się ze sobą poszczególnych poziomych pasów.	85
Rysunek 39. Wpływ kształtu maski na wartość entropii rozważanego obrazu ($d=10$, $\theta=0^\circ$): a) maska kwadratowa 30×30 ; b) pozioma maska prostokątna 40×20 ; c) pionowa maska prostokątna 20×40	85
Rysunek 40. Maskę, dla której wskazana na rysunku 35b entropia przyjmuje maksymalną wartość...86	
Rysunek 41. Wartość entropii w zależności od kształtu maski i sposobu traktowania brzegu obrazu ($d=10$, $\theta=0^\circ$): a) obszar poza prostą uwzględniany (traktowany jak obszar bez widocznej perfuzji), maska kwadratowa; b) obszar poza prostą pominięty, maska kwadratowa; c) obszar poza prostą pominięty, maska okrągła.....	88
Rysunek 42. Lokalizacja nowotworu. Owalem zaznaczono fragment prostaty o wyraźnie zwiększonym przepływie krwi (BF). Wskazane umiejscowienie raka zostało potwierdzone podczas biopsji celowanej.	89
Rysunek 43. Średnia i mediana jasności pikseli rozważanych ROI. Zielone kółka symbolizują obszary zdrowe; czerwone kwadraty – chore.	90
Rysunek 44. Analizowany obraz (a) oraz wzorzec (b). Obszar chory zaznaczono na wzorcu kolorem czarnym. Dodatkowo na obrazie wzorca wskazano obszary (ROI) klasyfikowane jako chore (kolor ciemnoszary) oraz nieuwzględniane w obliczeniach (kolor jasnoszary). Pozostałe (niepokazane na obrazie) ROI klasyfikowane były jako obszar zdrowy. Warto zwrócić uwagę na częściowe pokrywanie się sąsiadujących ze sobą w kierunku pionowym ROI, co zaznaczone jest na rysunku poziomymi kreskami (pojedynczy ROI obejmuje prostokąt o boku pionowym dwukrotnie dłuższym niż bok poziomy).....	90
Rysunek 45. Analizowany obraz (a) oraz graficzna reprezentacja najlepiej dyskryminujących cech (b-k) i parametru pozbawionego mocy dyskryminacyjnej (l). Kolejno: b) $d=8$, $\theta=0^\circ$, f_{19} ; c) $d=10$, $\theta=90^\circ$, f_{19} ; d) $d=1$, $\theta=0^\circ$, f_{21} ; e) $d=3$, $\theta=90^\circ$, f_8 ; f) $d=3$, $\theta=0^\circ$, f_6 ; g) $d=6$, $\theta=90^\circ$, f_{10} ; h) $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{19} ; i) $d=4$, $\theta=90^\circ$, f_8 ; j) $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{20} ; k) $d=4$, $\theta=0^\circ$, f_{10} ; l) $d=8$, $\theta=45^\circ$, f_{15} . .92	
Rysunek 46. Zależność klasyfikacji od wartości wybranego parametru. Dla podanych przykładów można wskazać wartości graniczne, powyżej których badane regiony będą klasyfikowane do obszaru podejrzanego o obecność PCa.....	93
Rysunek 47. Mimo wysokiej mocy dyskryminacyjnej, nie zawsze można wskazać wartość jednoznacznie separującą obszar zdrowy i chory.	93
Rysunek 48. Poprawa zdolności dyskryminacyjnej po uwzględnieniu drugiego wymiaru. Parametry z rysunku 47, które indywidualnie nie były w stanie odseparować poszczególnych klas, rozważane łącznie potrafią już tego dokonać.	94
Rysunek 49. Dystrybuanty rozkładu empirycznego (linie ciągłe) i oczekiwanego normalnego (linie przerywane) dla różnych wykładników γ transformaty (dane doświadczalne dla obliczeń z rozdziału 4.5: klasa zdrowa, $d=11$, $\theta=90^\circ$, f_{19}).	105

Rysunek 50. Po wyrównaniu ($\gamma_{\text{opt}}=1.1$): dystrybuenta rozkładu empirycznego z poprzedniego przykładu – linia ciągła oraz oczekiwanego normalnego – linia przerywana.	105
Rysunek 51. Inna ilustracja wyrównywania rozkładu: a) $\gamma=0.2$; b) $\gamma=2$; c) $\gamma=0.8$ (rozkład optymalny dla pokazanego przykładu). Słupkami oznaczono histogram rozkładu empirycznego (zielone – klasa zdrowa; czerwone – chora). Linia ciągła wskazuje oczekiwany rozkład normalny (dane doświadczalne dla przykładowej cechy wyznaczonej w rozdziale 7: wyrównanie histogramu, skalowanie metodą 2l, „małe koło ratunkowe”, ROI niesymetryczne, $d=5$, $\theta=90^\circ$, f_{11}).	106
Rysunek 52. Przykład silnie skorelowanych cech: ($d=17$, $\theta=0^\circ$, f_{15}) i ($d=16$, $\theta=0^\circ$, f_{15}) dla opisanej w rozdziale 6 analizy całościowej.	109
Rysunek 53. Dla problemu, który nie jest separowalny liniowo, możliwe może być wyznaczenie kwadratowej funkcji rozdzielającej. Wykres po lewej ilustruje rozkład próby dla dwóch cech; po prawej powiększony fragment lewego wykresu – niebieską linią zaznaczono granicę decyzyjną, wyznaczoną zgodnie z równaniami 5.8 i 5.9 (dane doświadczalne dla obliczeń z rozdziału 6: wyrównanie wartości referencyjnych, skalowanie metodą 2l, cechy $d=6$, $\theta=90^\circ$, f_8 oraz $d=1$, $\theta=0^\circ$, f_5).	111
Rysunek 54. Ogólny schemat zastosowanego w większości obliczeń algorytmu. Szczegółowe rozwiązania i ewentualne modyfikacje powyższego schematu przedstawione są w rozdziałach opisujących poszczególne doświadczenia.	112
Rysunek 55. Pacjenci bez potwierdzonego raka (wybrany obraz <i>BF</i>): a) pacjent ze zdrową prostatą; b) pacjent skierowany na badania z podejrzeniem PCa, przeprowadzona diagnoza nie wykazała zmian nowotworowych, obraz perfuzji również nie sugeruje raka; c) podobnie jak w przypadku (b), podejrzenie raka nie zostało potwierdzone w trakcie diagnozy, jednak obraz perfuzji jest tu wyraźnie nieprawidłowy, czego nie udało się jednak dokładnie zinterpretować.	115
Rysunek 56. Nałożenie na siebie obrazów z różnych poziomów może spowodować utratę istotnych informacji o teksturze: a,b,c) obrazy <i>BV</i> jednego z pacjentów dla poszczególnych poziomów, d) obraz powstały przez złożenie obrazów a-c. Wskazany strzałką obszar o zwiększonej perfuzji jest niewidoczny na obrazie wynikowym.	116
Rysunek 57. Granica decyzyjna dla przykładowego rozpoznania. Wykres ilustruje rozkład próby dla dwóch cech ($d=11$, $\theta=0^\circ$, f_{11} – oś pozioma; $d=17$, $\theta=0^\circ$, f_{15} – oś pionowa; eksperyment 1). Żółtą linią zaznaczono granicę decyzyjną.	121
Rysunek 58. Zwiększona perfuzja w centralnej części obrazu spowodowana jest zazwyczaj łagodnym gruczolakami (BPH): a) przykład prostaty z BPH; b) ten sam obraz z nałożoną maską „koła ratunkowego” – centralny obszar został wyłączony z analizy.	124
Rysunek 59. Maski prostokątne. a,b) – położenie poszczególnych ROI (każdy ROI oznaczony innym odcieniem; ze względu na częściowo nakładające się obszary pokazano je na dwóch obrazach; c) schemat pokrycia obrazu rozważanymi ROI.	125
Rysunek 60. Duże „koło ratunkowe” – ze względu na częściowe nakładanie się poszczególnych obszarów, kolejne przykłady ROI pokazano na odrębnych obrazach. Tym samym kolorem oznaczone są pary symetryczne.	125
Rysunek 61. Małe „koło ratunkowe”. Pary symetryczne oznaczono tym samym kolorem.	125
Rysunek 62. Przykładowy obraz (a) i odpowiadający mu wzorzec (b). Kolorem czarnym oznaczono obszar chory.	128
Rysunek 63. Wartości współczynników dla poszczególnych klas najlepszego (wskazanego w tekście) rozpoznania. Punkty zielone – obszar zdrowy; czerwone – obszar chory. Wartości dla par cech odpowiednio: a) 1-2; b) 1-3; c) 1-4; d) 1-5; e) 1-6; f) 2-3; g) 2-4; h) 2-5; i) 2-6; j) 3-4; k) 3-5; l) 3-6; m) 4-5; n) 4-6; o) 5-6, gdzie 1: $d=1$, $\theta=90^\circ$, f_6 ; 2: $d=2$, $\theta=0^\circ$, f_6 ; 3: $d=4$, $\theta=90^\circ$, f_3 ; 4: $d=4$, $\theta=90^\circ$, f_6 ; 5: $d=5$, $\theta=90^\circ$, f_{11} ; 6: $d=6$, $\theta=90^\circ$, f_1	133

Rysunek 64. Przykładowe rozpoznanie: a) obraz źródłowy (po wstępnym przetwarzaniu); b) zaznaczone, wskazane przez program, obszary podejrżane.	138
Rysunek 65. Obrazy otrzymane do analizy różniły się sposobem przypisania koloru do odpowiednich wartości (patrz pasek po lewej stronie każdego obrazka – strzałka oznacza kierunek wzrostu wartości parametru): a), b) przykłady otrzymanych obrazów (parametr MTT); c) obraz z punktu b po zastosowaniu programu <i>odwrócenie</i>	176

Dodatek A – współczynniki macierzy współwystąpień

ozn.	nazwa	skrót ¹¹⁶	wartość
f_1	energia	ENE ASM UNI ¹¹⁷	$f_1 = \sum_{i,j} P(i,j)^2$
f_2	entropia	ENT	$f_2 = - \sum_{i,j} P(i,j) \log P(i,j)$
f_3	jednorodność	IDM ¹¹⁸	$f_3 = \sum_{i,j} \frac{1}{1+(i-j)^2} P(i,j)$
f_4	kontrast	CON	$f_4 = \sum_{i,j} (i-j)^2 P(i,j)$
f_5	korelacja	COR	$f_5 = - \sum_{i,j} \frac{(i-\mu_x)(j-\mu_y)}{\sigma_x \sigma_y} P(i,j)$
f_6	wariancja	VAR	$f_6 = \sum_{i,j} (i+j-\mu_x-\mu_y)^2 P(i,j)$
f_7	cień	SHA*	$f_7 = \sum_{i,j} (i+j-\mu_x-\mu_y)^3 P(i,j)$
f_8	ważność	PRO*	$f_8 = \sum_{i,j} (i+j-\mu_x-\mu_y)^4 P(i,j)$
f_9	średnia sumy	SA	$f_9 = \sum_{i=2}^{2N_g} iP_{x+y}(i)$
f_{10}	entropia sumy	SE	$f_{10} = - \sum_{i=2}^{2N_g} P_{x+y}(i) \log P_{x+y}(i)$
f_{11}	wariancja sumy	SV*	$f_{11} = - \sum_{i=2}^{2N_g} (i-f_9)^2 P_{x+y}(i)$
f_{12}	średnia różnicy	DA*	$f_{12} = \sum_{i=0}^{N_g-1} iP_{x-y}(i)$
f_{13}	entropia różnicy	DE*	$f_{13} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} P_{x-y}(i) \log P_{x-y}(i)$
f_{14}	wariancja różnicy	DV*	$f_{14} = - \sum_{i=0}^{N_g-1} (i-f_{12})^2 P_{x-y}(i)$
f_{15}	informacyjna miara korelacji	IMC1	$f_{15} = \frac{f_2 - HXY_1}{\max(HX, HY)}$

¹¹⁶ Powszechnie stosowane w literaturze skróty dotyczą głównie pierwszych sześciu współczynników. Dla tych, spośród pozostałych, które nie mają własnego oznaczenia (lub nie jest ono szeroko stosowane), autor przedstawia własne propozycje notacji. Te autorskie propozycje oznaczone są gwiazdką (*).

¹¹⁷ ASM – *angular second moment*; UNI – *uniformity*.

¹¹⁸ ang.: *inverse difference moment*

f_{16}	współczynnik wariancji	COV*	$f_{16} = \frac{\sigma(P(i, j))}{\mu(P(i, j))}$
f_{17}	maksymalne prawdopodobieństwo	MAX	$f_{17} = \max(P(i, j))$
f_{18}	wariancja diagonalna	DIAM*	$f_{18} = \sigma^2(P(i, j))$
f_{19}	moment diagonalny	DIAM*	$f_{19} = \sum_{i,j} \left(\frac{1}{2} i - j P(i, j) \right)^{\frac{1}{2}}$
f_{20}	drugi moment diagonalny	DSM*	$f_{20} = \sum_{i,j} \frac{1}{2} i - j P(i, j)$
f_{21}	symetria trójkątna	TRS*	$f_{21} = P(i, j) - P(j, i) $

Przy tworzeniu wzorów opisujących odpowiednie współczynniki w podanej wyżej tabeli używano następujących oznaczeń:

$$\mu_x = \sum_i i \sum_j P(i, j) ,$$

$$\mu_y = \sum_j j \sum_i P(i, j) ,$$

$$\sigma_x = \sum_i (i - \mu_x)^2 \sum_j P(i, j) ,$$

$$\sigma_y = \sum_j (j - \mu_y)^2 \sum_i P(i, j) ,$$

$$P_x(i) = \sum_j P(i, j) ,$$

$$P_y(j) = \sum_i P(i, j) ,$$

$$P_{x+y}(k) = \sum_{i,j: i+j=k} P(i, j) ,$$

$$P_{x-y}(k) = \sum_{i,j: |i-j|=k} P(i, j) ,$$

$$HX - \text{entropia } P_x(i),$$

$$HY - \text{entropia } P_y(j),$$

$$HXY_1 = - \sum_{i,j} P(i, j) \log(P_x(i)P_y(j)) .$$

Dodatek B – tabela pseudokoloru

nowy kolor (skala szarości)	stary kolor (RGB, 24 bity)		
	R (czerwony)	G (zielony)	B (niebieski)
0	0	0	0
1	0	60	255
2	0	110	255
3	0	135	255
4	0	165	255
5	0	195	255
6	0	225	255
7	0	255	255
8	0	255	212
9	0	255	170
10	0	255	127
11	0	255	85
12	0	255	42
13	0	255	0
14	42	255	0
15	85	255	0
16	127	255	0
17	170	255	0
18	212	255	0
19	255	255	0
20	255	233	0
21	255	212	0
22	255	191	0
23	255	170	0
24	255	148	0
25	255	128	0
26	255	106	0
27	255	85	0
28	255	63	0
29	255	42	0
30	255	21	0
31	dodatkowy poziom oznaczający obszar poza prostą		

Dodatek C – opis zawartości załączonej płyty CD

folder	podfoldery / pliki	opis
Obrazy		
/ His-2l	*.bmp	obrazy przeskalowane metodą 2l, z wyrównanym histogramem
/ His-NS	*.bmp	obrazy przeskalowane metodą NS, z wyrównanym histogramem
/ Prostata	*.bmp	obrazy prostaty wyodrębnione (bez wstępnego przetwarzania) z otrzymanych do analizy przekrojów
/ Ref-2l	*.bmp	obrazy przeskalowane metodą 2l, wyrównanie wartości referencyjnych
/ Ref-NS	*.bmp	obrazy przeskalowane metodą NS, wyrównanie wartości referencyjnych
/ Wzorzec	*.bmp	wzorze wskazujące zmianę chorobową
Programy		
	/nazwaprogramu	wybrane programy stworzone na potrzeby pracy – patrz szczegółowy opis w dodatku D
Tekst		
	doktorat.pdf	wersja elektroniczna niniejszej pracy
	dodatek_E.pdf	niedrukowany dodatek E
	dodatek_F.pdf	niedrukowany dodatek F
	dodatek_G.pdf	niedrukowany dodatek G
Wyniki		
/ Rozdział_4-5	bhattacharyya.xls wyrownanie.xls	ostateczne wyniki obliczeń opisanych w rozdziale 4.5
/ Rozdział_6	/cechy	najlepiej dyskryminujące cechy i wartość miary Bhattacharyya
	/rozpoznanie1_09	wyniki rozpoznania dla prawdopodobieństw $p_1=0.9$, $p_2=0.1$
	/rozpoznanie2_05	wyniki rozpoznania dla prawdopodobieństw $p_1=p_2=0.5$
/ Rozdział_7	/cechy/i-bezp	najlepiej dyskryminujące cechy dla poszczególnych eksperymentów i różnych ciągów uczących; współczynniki wyznaczone bezpośrednio z macierzy
	/cechy/ii-ani	najlepiej dyskryminujące cechy dla poszczególnych eksperymentów i różnych ciągów uczących; miara anizotropii
	/ocena/i-bezp	ocena jakości rozpoznania dla najlepszych zestawów cech; współczynniki wyznaczone bezpośrednio z macierzy
	/ocena/ii-ani	ocena jakości rozpoznania dla najlepszych zestawów cech; miara anizotropii
	/parametry/i-bezp	zastosowane w badaniach wartości potrzebne do normalizacji i wyrównania rozkładu; współczynniki wyznaczone bezpośrednio z macierzy
	/parametry/ii-ani	zastosowane w badaniach wartości potrzebne do normalizacji i wyrównania rozkładu; miara anizotropii

Dodatek D – oprogramowanie stworzone na potrzeby niniejszej dysertacji

Wszystkie wykorzystywane w przedstawionej pracy algorytmy zostały przez autora zaimplementowane i przetestowane. Kod źródłowy wykorzystywanego w pracy oprogramowania został napisany w językach C oraz C++ (z wykorzystaniem biblioteki VCL) i skompilowany przy użyciu pakietu Borland C++ Builder 5 (BCB) [116]. Podczas prac nad dysertacją powstało kilkadziesiąt różnych aplikacji testujących i wykonujących poszczególne przekształcenia, algorytmy lub (w przypadku złożonych procedur) ich fragmenty. W dalszej części rozdziału zostaną omówione najważniejsze z tych programów lub wchodzących w ich skład funkcji.

Omówione niżej aplikacje odpowiadają za przekształcenie obrazów do formatu umożliwiającego usprawnienie obliczeń oraz za zastosowanie poszczególnych metod wstępnego przetwarzania. Pełne kody źródłowe tych programów, wraz z plikami wykonywalnymi, zawarte zostały na dołączonej do pracy płycie CD. Każdy program, razem z dodatkowymi wyjaśnieniami (znajdującymi się w plikach *info.txt*) oraz z przykładowymi zbiorami danych, umożliwiającymi demonstrację działania tego programu, został umieszczony w oddzielnym podfolderze folderu *Programy*. Ich szczegółowy wykaz przedstawia tabela 21.

Tabela 21. Wykaz programów załączonych na płycie CD oraz omówionych w dalszej części tego rozdziału (kolejność w tabeli alfabetyczna).

nazwa programu	działanie
histogram	wyrównanie histogramu
obrazybinarne	zmiana formatu zapisu plików z obrazami
odwrócenie	ujednolicenie schematu prezentacji pseudokoloru
pseudokolor	zmiana obrazu z formatu obliczeniowego na bitmapę z pseudokolorem
referencje	ujednolicenie wartości referencyjnych
skalowanie	zmiana wielkości (szerokości i wysokości) obrazów
suma	dodanie do siebie obrazów przedstawiających różne parametry
transformacja	zamiana pseudokoloru na skalę poziomów szarości

Transformacja do skali szarości (program *transformacja*)

Program, wykorzystując przedstawioną w dodatku B tablicę LUT, zamienia otrzymane z Centrum Onkologii i odpowiednio przygotowane (przez wydzielenie obszaru

prostaty) obrazy na skalę szarości. To proste, omówione w rozdziale 2.2.2.2., przekształcenie zdecydowanie ułatwia dalsze obliczenia, nie powodując przy tym utraty żadnych informacji.

Zapis w formacie „binarnym” (program *obrazybinarne*)

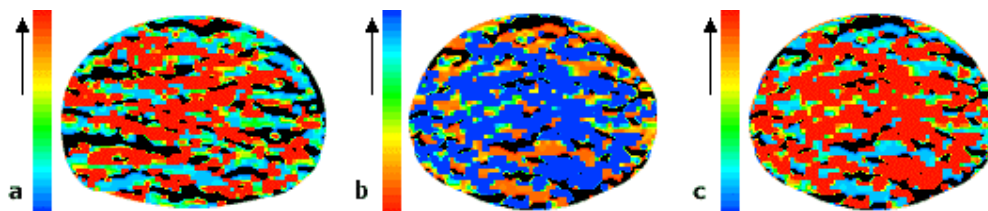
Ponieważ dostępne w pakiecie BCB funkcje operujące na obrazach, cechują się bardzo długim czasem dostępu do właściwości poszczególnych pikseli, zastosowano prostą transformację, umożliwiającą rezygnację z całej, niepotrzebnej w obliczeniach, otoczki graficznej, a jednocześnie zapewniającą szybki, bezpośredni dostęp do poszczególnych pikseli obrazu. Obrazy wynikowe zapisywane są w plikach *.bin, w których to plikach pierwsze dwa bajty określają wysokość i szerokość obrazu, a w kolejnych bajtach zapisywane są wierszami wartości poszczególnych pikseli.

Powrót pseudokoloru (program *pseudokolor*)

Program odwrotny do dwóch powyżej opisanych – zamienia obraz w formacie *.bin na bitmapę, przywracając jednocześnie pseudokolorowanie. Celem programu jest przedstawienie transformacji wykonywanych na obrazach (binarnych) w przejrzystej i czytelnej formie.

Zamiana kolorów (program *odwrócenie*)

Ten prościutki programik zamienia obraz na jego „negatyw”, z zachowaniem jednak informacji o obszarach poza prostatą (jasności pikseli w tych obszarach nie ulegają zmianie; w pozostałych zostają odwrócone w obrębie stosowanego zakresu, czyli np. punktom o jasności 0 przypisywana jest wartość 30; $1 \rightarrow 29$ itd. Utworzenie takiego programu było konieczne ze względu na brak konsekwencji w zastosowanych oznaczeniach pseudokoloru na otrzymanych do analizy obrazach MTT i wynikającą z niej potrzebę ujednolicenia schematu przedstawianych wartości (rys.65).



Rysunek 65. Obrazy otrzymane do analizy różniły się sposobem przypisania koloru do odpowiednich wartości (patrz pasek po lewej stronie każdego obrazka – strzałka oznacza kierunek wzrostu wartości parametru): a), b) przykłady otrzymanych obrazów (parametr MTT); c) obraz z punktu b po zastosowaniu programu *odwrócenie*.

Skalowanie (program *skalowanie*)

Program dokonuje przeskalowania obrazów do zadanych z góry, ujednoliconych rozmiarów (120x100 pikseli). Dla każdego obrazu tworzone są dwie kopie o nowych wymiarach – uzyskane odpowiednio metodami NS oraz 2l (patrz rozdział 2.2.2.3).

Wyrównanie histogramu (program *histogram*)

Poprawa jakości obrazu poprzez wyrównanie histogramu. Idea algorytmu została wyjaśniona w rozdziale 2.2.2.4.

Ujednolicenie wartości referencyjnych (program *referencje*)

W rozdziale 5.1. zauważono, że sensownym rozwiązaniem może być poszukiwanie obszarów chorych w odniesieniu do konkretnych wartości parametru perfuzji. Ujednolicenie tych wartości odniesienia zapewnia załączony program.

Dodawanie obrazów (program *suma*)

Również ten program, mimo iż nie bazuje na skomplikowanym algorytmie, okazał się bardzo pomocny w toku obliczeń. Program ten dodaje do siebie obrazy parametrów BF, BV, PS oraz odwrócenie (czyli opisany wyżej w punkcie „zamiana kolorów” swoisty ‘negatyw’) obrazu MTT. Obraz wynikowy łączy w sobie zatem cechy wszystkich obrazów parametrycznych, zgodnie z sugerowaną w literaturze zależnością, jakoby obszary chore miały cechować się zwiększonym BF, BV i PS oraz zmniejszonym MTT. W takiej sytuacji można by oczekiwać wzmocnienia kontrastu w obrazie sumy.

Ponadto na płycie CD umieszczono kody źródłowe kluczowych procedur i funkcji wykorzystywanych w ostatecznych obliczeniach. Fragmenty te, znajdujące się w folderze *Programy/Rozpoznanie* odpowiadają kolejno za:

- § wyznaczenie macierzy współwystąpień i współczynników;
- § wyrównanie rozkładu
- § obliczenie miary Bhattacharyya
- § obliczenie wartości funkcji dyskryminacyjnej.