



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μορφοκλασματική και Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση Εικόνων
Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων - PET Ασθενών με Μεταστατικό
Μελάνωμα**

Μπρέκη Χριστίνα-Μαρίνα

Επιβλέπων: **Θ. Θεοχάρης**, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Α. Προβατά, Διευθύντρια Ερευνών, ΕΚΕΦΕ " ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ "

ΑΘΗΝΑ

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2015

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μορφοκλασματική και Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση
Εικόνων Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων - PET Ασθενών με
Μεταστατικό Μελάνωμα**

Μπρέκη Χριστίνα-Μαρίνα

AM: 1115200700209

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ:

Θ. Θεοχάρης, Καθηγητής, ΕΚΠΑ

Α. Προβατά, Διευθύντρια Ερευνών, ΕΚΕΦΕ " ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ "

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία πραγματοποιείται μορφοκλασματική και πολυμορφοκλασματική ανάλυση εικόνων Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography-PET) από ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικό μελάνωμα (τύπου IV), οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με το μονοκλωνικό αντίσωμα ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab). Στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση του τρόπου ανάπτυξης των μεταστατικών όγκων και του βαθμού που αυτός παρουσιάζει κάποια μορφή ιεραρχικής δομής.

Τα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκαν προέρχονται από 31 ασθενείς σε τρία διαφορετικά στάδια θεραπείας. Η ανάλυση περιλαμβάνει τον υπολογισμό της *Μορφοκλασματικής Διάστασης (fractal dimension)* και των *Γενικευμένων Διαστάσεων (Generalized Dimensions)* και υλοποιείται με την χρήση της εφαρμογής που αναπτύχθηκε για τον σκοπό αυτό. Για την εξαγωγή των τελικών πορισμάτων, τα αποτελέσματα της ανάλυσης συγκρίνονται με τα ιατρικά στοιχεία των ασθενών. Τα συμπεράσματα που προκύπτουν θα χρησιμοποιηθούν στην ανάπτυξη βιοδεικτών για την πρόωρη διάγνωση και παρακολούθηση της ασθένειας.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Επεξεργασία Εικόνων, Ανάλυση Δεδομένων, Μεταστατικό Μελάνωμα,

Διαγνωστικές Μέθοδοι Καρκίνου,

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: μορφοκλάσματα, πολυμορφοκλασματική δομή, τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), μεταστατικό μελάνωμα

Abstract

Based on the idea that cancer cells spread throughout the body using the circulatory and lymphatic systems, both of which have fractal spatial distribution, the present study is an attempt to examine the possibility that metastatic tumours have also hierarchical spatial extension. To this purpose, fractal and multifractal analysis was implemented on Positron Emission Tomography-PET images of 31 patients which suffer from metastatic melanomas, before and after immunological treatment with a new monoclonal antibody ipilimumab.

On PET/CT imaging, the radiopharmaceutical F-18-Deoxyglucose (FDG) is injected to the patient, which tends to accumulate in tumours areas and metastatic lesions. The higher FDG-accumulate areas are displayed on a PET image indicating the tumour's location. Using this information, the fractal dimensions of the displayed areas in 3D were calculated for each patient during his treatment period and the results before and after treatments were compared. A multifractal analysis was implemented on the same PET/CT images, in order to obtain finer details on the areas of small concentrations of the FDG which can have potential use in the detection of newly affected areas.

The results of this study and the fractal and multifractal dimensions may be used in the design of biomarkers for early detection and evolution of the disease.

SUBJECT AREA: Image Processing, Data Analysis, Metastatic Melanoma, Cancer Diagnostic

Methods,

KEYWORDS: fractals, multifractals, positron emission tomography-PET , metastatic melanoma

Στους γονείς μου, Λάμπρο & Καίτη.

Ευχαριστίες

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του προπτυχιακού κύκλου σπουδών του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ). Η διεξαγωγή της μελέτης έλαβε χώρα στις εγκαταστάσεις του Εθνικού Κέντρου Έρευνας Φυσικών Επιστημών "Δημόκριτος" στο εργαστήριο Στατιστικής Μηχανικής και Πολύπλοκων Δυναμικών Συστημάτων του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (INN). Επιβλέπουσα της εργασίας υπήρξε η ερευνήτρια Α' βαθμίδας Δρ. Αστέρω Προβατά, την οποία ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη, τη διαρκή καθοδήγησή και την πολύπλευρη υποστήριξή της καθ' όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας.

Παράλληλα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή του τμήματος Πληροφορικής και Τηλεπικοινωνιών του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Θεοχάρη Θεοχάρη για την ανάθεση της παρούσας εργασίας και την πολύτιμη συμβολή του στην υλοποίηση της.

Θερμές ευχαριστίες επίσης, στην Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του German Cancer Research Center κα. Αντωνία Δημητρακοπούλου - Strauss και τους συνεργάτες της, για την παροχή των ιατρικών δεδομένων PET, χωρίς τα οποία η διεξαγωγή της παρούσας μελέτης θα ήταν αδύνατη, καθώς επίσης και για τις χρήσιμες συμβουλές και παρατηρήσεις της καθ' όλη τη διάρκεια αυτής.

Ακόμα, ευχαριστώ τα μέλη του εργαστηρίου Στατιστικής Μηχανικής και Πολύπλοκων Δυναμικών Συστημάτων του Ινστιτούτου Νανοεπιστήμης και Νανοτεχνολογίας (INN) του ΕΚΕΦΕ "Δημόκριτος" για την άψογη και δημιουργική συνεργασία που είχαμε και τέλος την οικογένειά μου για την αμέριστη υποστήριξη που δείχνει σε κάθε μου βήμα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1	Εισαγωγή	12
1.1	Γενικά	12
1.2	Διάρθρωση Εργασίας	13
2	Μορφοκλασματικές & Πολυμορφοκλασματικές Δομές	14
2.1	Μορφοκλάσματα	14
2.1.1	Ορισμός	14
2.1.2	Ιδιότητες	14
2.2	Μορφοκλασματική Διάσταση	15
2.3	Αλγοριθμικά Μορφοκλάσματα	16
2.4	Μορφοκλάσματα στη Φύση	20
2.5	Πολυμορφοκλασματικές δομές	21
3	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων - PET	22
3.1	Γενικά	22
3.2	Λειτουργία	22
3.3	PET/CT	24
3.4	Πρότυπο DICOM	25
4	Δεδομένα & Μέθοδοι Ανάλυσης	28
4.1	Δεδομένα	28
4.1.1	Ασθενείς	28
4.1.2	PET Εικόνες	29

4.2	Μέθοδοι Ανάλυσης	29
4.2.1	Μορφοκλασματική Ανάλυση	30
4.2.2	Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση	31
4.3	Διαμέριση Χώρου και Μεγέθη Υπερκύβων	32
5	Περιγραφή Εφαρμογής	34
5.1	Γενικά	34
5.2	Υλοποίηση	35
5.3	Κλάσεις και Λειτουργίες	35
6	Αποτελέσματα Ανάλυσης	37
6.1	Γενικά	37
6.2	Κατηγοριοποίηση Ασθενών	37
6.3	Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων	38
6.3.1	Αποτελέσματα Ασθενών με Progressive Disease	40
6.3.2	Αποτελέσματα Ασθενών με Partial Response	43
6.3.3	Αποτελέσματα Ασθενών με Stable Disease	46
6.3.4	Ειδικές Περιπτώσεις	47
7	Συμπεράσματα	53
	Ορολογία	55
	Συντμήσεις - Αρκτικόλεξα	56
	Παράρτημα	57
	Βιβλιογραφία	65

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

2.1	Παράδειγμα Μορφοκλάσματος	15
2.2	Cantor Set.	17
2.3	Sierpinski Carpet.	17
2.4	Menger Sponge.	18
2.5	Το σύνολο Julia για διάφορες τιμές του c	18
2.6	Το σύνολο Mandelbrot.	19
2.7	Μορφοκλάσματα στη Φύση.	20
3.1	Σχεδιάγραμμα PET Εξέτασης.	23
3.2	Σύντηξη PET/CT εικόνων.	24
3.3	Διάγραμμα Οντοτήτων DICOM.	25
3.4	Λίστα χαρακτηριστικών DICOM εικόνας.	26
3.5	Λίστα χαρακτηριστικών DICOM εικόνας	27
6.1	Μορφοκλασματικές διαστάσεις για ασθενή με <i>Progressive Disease</i>	40
6.2	Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα ασθενή με <i>Progressive Disease</i>	41
6.3	(α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με <i>Progressive Disease</i> , (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.	42
6.4	Μορφοκλασματικές διαστάσεις για ασθενή με <i>Partial Response</i>	43
6.5	Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα ασθενή με <i>Partial Response</i>	44
6.6	(α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με <i>Partial Response</i> , (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.	45

6.7	(α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με <i>Stable Disease</i> , (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.	46
6.8	Ασθενής με αυξημένη συγκέντρωση FDG στο κάτω άκρο λόγω φλεγμονής.	47
6.9	Ασθενής με αυξημένη συγκέντρωση FDG στη περιοχή του εντέρου.	48
6.10	Ασθενής με υψηλή συγκέντρωση FDG στο μεσοθωράκιο.	49

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

4.1	Χαρακτηριστικά PET εικόνων.	29
6.1	Πίνακας Αποτελεσμάτων.	50

1. Εισαγωγή

1.1 Γενικά

Γενικά Το μεταστατικό μελάνωμα (τύπου IV) αποτελεί μια από τις πιο επιθετικές μορφές καρκίνου λόγω της ιδιότητας του να δημιουργεί νέες μεταστάσεις σε διαφορετικά σημεία του σώματος και των οργάνων ακόμα και σε "μακρινή" απόσταση από τον αρχικό όγκο (1). Οι ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις παρουσιάζουν μικρό προσδόκιμο ζωής λόγω της ραγδαίας εξέλιξης της νόσου. Η δυνατότητα πρόωρης διάγνωσης και ο ακριβής εντοπισμός των περιοχών των νέων μεταστάσεων είναι δύο βασικοί παράγοντες που βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται στην σύγχρονη Ογκολογία (2).

Μία νέα μετάσταση δημιουργείται από την μετακίνηση καρκινικών κυττάρων από τον πρωτοπαθή όγκο σε άλλα σημεία του οργανισμού. Η μεταφορά των κυττάρων γίνεται συνήθως μέσω του κυκλοφορικού ή λεμφικού συστήματος, δύο δίκτυα τα οποία είναι γνωστά για την μορφοκλασματική (fractal) - ιεραρχική δομή τους (3). Βασιζόμενη στην παραπάνω ιδέα, η παρούσα μελέτη επιχειρεί να εξετάσει τον τρόπο ανάπτυξης των μεταστατικών όγκων και κατά πόσο οι περιοχές στις οποίες εμφανίζονται οι μεταστάσεις παρουσιάζουν παρόμοια ιεραρχική δομή.

Για την επίτευξη αυτού, χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα PET εικόνων από 31 ασθενής που πάσχουν από μεταστατικό μελάνωμα (τύπου IV) οι οποίο υποβλήθηκαν σε PET εξέταση σε τρία διαδοχικά στάδια κατά την διάρκεια της θεραπείας τους. Στις PET εικόνες προβάλλονται οι περιοχές υψηλής συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου F-18-Deoxyglucose (FDG) που χορηγείται στον ασθενή πριν την εξέταση. Οι περιοχές αυτές αποτελούνται κυρίως από καρκινικούς όγκους, στις περιπτώσεις ασθενών, αλλά και υγιή όργανα ή ιστούς που προσλαμβάνουν την συγκεκριμένη ουσία (4).

Στο πλαίσιο της μορφοκλασματικής ανάλυσης (Fractal analysis) των εικόνων υπολογίστηκε η μορφοκλασματική διάσταση (Fractal Dimension) της συγκέντρωσης του ραδιοφαρμάκου στον τρισδιάστατο χώρο καθώς και οι τιμές των Γενικευμένων Διαστάσεων (Generalized Dimensions) για την μελέτη των πολυμορφοκλασματικών χαρακτηριστικών που παρουσιάζει η δομή.

Από την σύγκριση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης μεταξύ των διαδοχικών εξετάσεων για κάθε ασθενή επιδιώκεται η εξαγωγή συμπερασμάτων, ικανών να συμβάλουν στην δημιουργία βιοδεικτών που θα επιτρέπουν την πρόωρη διάγνωση της ασθένειας.

1.2 Διάρθρωση Εργασίας

Η εργασία αποτελείται συνολικά από επτά Κεφάλαια και ένα Παράρτημα, στο οποίο παρουσιάζονται αναλυτικά οι αλγόριθμοι που αναπτύχθηκαν για την υλοποίηση της εφαρμογής.

Στο παρόν *Κεφάλαιο 1*, παρουσιάζεται η βασική ιδέα στην οποία στηρίχθηκε η μελέτη καθώς και η διάρθρωση της εργασίας.

Στο *Κεφάλαιο 2* παρουσιάζονται οι εισαγωγικές έννοιες για τις μορφοκλασματικές και πολυμορφοκλασματικές δομές.

Στο *Κεφάλαιο 3* περιέχεται η περιγραφή της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET) και του προτύπου διαχείρισης και αναπαράστασης ιατρικών εικόνων DICOM.

Στο *Κεφάλαιο 4* περιγράφονται τα δεδομένα και οι μέθοδοι ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν.

Το *Κεφάλαιο 5* περιλαμβάνει την περιγραφή της εφαρμογής που αναπτύχθηκε.

Στο *Κεφάλαιο 6* παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Τέλος στο *Κεφάλαιο 7* σταχυολογούνται τα τελικά συμπεράσματα της μελέτης και συζητούνται ανοικτά προβλήματα προς μελλοντική διερεύνηση.

2. Μορφοκλασματικές & Πολυμορφοκλασματικές Δομές

2.1 Μορφοκλάσματα

2.1.1 Ορισμός

Ο όρος *fractal* (ελλ.μορφόκλασμα) προτάθηκε από τον Μπενουά Μάντελμπροτ (Benoit Mandelbrot) το 1975 και προέρχεται από τη λατινική λέξη *fractus*, που σημαίνει "σπασμένος", "κατακερματισμένος" (5). Αποδίδεται σε πολύπλοκα γεωμετρικά σχήματα ή αντικείμενα που δεν υπόκεινται στις αρχές της Ευκλείδειας Γεωμετρίας και παρουσιάζουν μία σειρά από ιδιότητες οι οποίες παρουσιάζονται στο παρακάτω εδάφιο.

2.1.2 Ιδιότητες

Οι ιδιότητες που χαρακτηρίζουν τα μορφοκλάσματα είναι οι ακόλουθες (6),(5):

- Αυτο-ομοιότητα υπό αλλαγή κλίμακας: δηλαδή αν απομονώσουμε το μέρος ενός μορφοκλάσματος και το προβάσουμε σε διαφορετική κλίμακα μεγέθυνσης, το αντικείμενο που προκύπτει θα είναι όμοιο με τα αρχικό. Σημειώνεται εδώ ότι η αυτο-ομοιότητα ενός μορφοκλάσματος μπορεί να συνίσταται από μία άπειρη ντετερμινιστική ακολουθία κλιμάκων, ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις που μπορεί και να μην είναι ακριβής και τότε η αυτο-ομοιότητα αποτελεί στατιστική ιδιότητά του συστήματος.
- Εμφανίζουν "δομή μέσα σε δομή", δηλαδή νέες λεπτομέρειες σε κάθε κλίμακα μεγέθυνσης.
- Δημιουργούνται μέσα από μία επαναληπτική διαδικασία όπου σε κάθε βήμα εφαρμόζονται οι ίδιοι μαθηματικοί μετασχηματισμοί.

2.2 Μορφοκλασματική Διάσταση

Ένα θεμελιώδες στοιχείο που προσδιορίζει ένα μορφόκλασμα είναι η διάστασή του (fractal dimension). Για τα στοιχεία της Ευκλείδειας Γεωμετρίας, ο όγκος τους είναι ανάλογος του μήκους τους υψωμένο στη δύναμη d , όπου d είναι η διάσταση μέσα στην οποία έχουν τοποθετηθεί και μελετώνται. Η διάσταση αυτή ονομάζεται διάσταση "εμβύθισης". Για παράδειγμα ένας κύβος με ακμή s έχει όγκο $V = s^3$ δηλαδή η διάσταση "εμβύθισης" του είναι $d = 3$.

Αντίθετα για τα μορφοκλασματικά αντικείμενα ισχύει εν γένει η σχέση:

$$V \sim s^{d_f} \quad (2.1)$$

όπου d_f η μορφοκλασματική διάσταση του αντικειμένου, η οποία όμως είναι μικρότερη από την διάσταση εμβύθισης d του αντικειμένου ($d_f < d$) και η τιμή της δεν είναι κατανάγκη ακέραια.

Για την καλύτερη κατανόηση της μορφοκλασματικής διάστασης παρουσιάζεται το παρακάτω παράδειγμα:

Το αντικείμενο του σχήματος 2.1 κατασκευάζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο κανόνα: Ένα ισόπλευρο τρίγωνο πλευράς 1 χωρίζεται σε τέσσερα όμοια τρίγωνα με πλευρά $\frac{1}{2}$ και αφαιρείται το μεσαίο τρίγωνο. Το κάθε ένα από τα παραγόμενα τρίγωνα χωρίζεται εκ νέου σε τέσσερα μικρότερα τρίγωνα πλευράς $\frac{1}{4}$ και αφαιρούνται ξανά τα τρία μεσαία. Η διαδικασία αυτή μπορεί να συνεχίζεται επ' αόριστον δημιουργώντας το γνωστό αυτο-όμοιο σχήμα Sierpinsky gasket.



Σχήμα 2.1: Παράδειγμα Μορφοκλάσματος. (7)

Ο χώρος "εμβύθισης" του αντικειμένου είναι ο δισδιάστατος χώρος άρα $d = 2$. Για το 1ο βήμα της διαδικασίας όπου το μήκος της πλευράς είναι $s_1 = \frac{1}{2}$ ο "όγκος" είναι $V_1 = \frac{1}{3}$.

Στο 2ο βήμα το μήκος της πλευράς s_2 υποδιπλασιάζεται $s_2 = \frac{1}{4}$ και ο "όγκος" V_2 υποτριπλασιάζεται $V_3 = \frac{1}{9}$.

Συνεπώς:

$$\begin{aligned} V_1 &= s_1^{d_f} \\ V_2 &= s_2^{d_f} \end{aligned} \Rightarrow \frac{V_1}{V_2} = \left(\frac{s_1}{s_2} \right)^{d_f} \Rightarrow 2^{d_f} = 3 \Rightarrow d_f = \frac{\ln 3}{\ln 2} \approx 1.59$$

Παρατηρούμε ότι η μορφοκλασματική διάσταση d_f του παρακάτω σχήματος είναι κλασματική και μικρότερη της διάστασης "εμβύθισης" $d = 2$.

Το σχήμα του παραπάνω παραδείγματος παράγεται μέσω ενός μαθηματικού αλγορίθμου συνεχώς δεν υπάρχει κανένα είδος τυχαιότητας στη δομή του. Η αυτο-ομοιότητα που παρουσιάζει είναι ακριβής σε κάθε κλίμακα και οι διαδοχικές μεγεθύνσεις αποκαλύπτουν πανομοιότυπη δομή. Τα μορφοκλασματικά αντικείμενα που παράγονται με βάση κάποιο ντετερμινιστικό κανόνα όπως το παραπάνω, ονομάζονται *ντετερμινιστικά μορφοκλάσματα (deterministic fractals)*. Αντίθετα, τα μορφοκλάσματα που συναντούμε στη φύση, ενώ το σχήμα και η δομή τους έχουν μορφοκλασματικό χαρακτήρα, η αυτο-ομοιότητα που παρουσιάζουν είναι στατιστική και εμφανίζεται σε μια περιορισμένη περιοχή κλιμάκων (6).

Για τον υπολογισμό της μορφοκλασματικής διάστασης μίας δομής χρησιμοποιούνται μέθοδοι όπως αυτή της *Καταμέτρησης Υπερκύβων (Box Counting Method)*, η *διάσταση Hausdorff (Hausdorff dimension)*, η μέθοδος *Uncertainty Exponent* κ.α.(8) Στο πλαίσιο της παρούσας εργασίας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος *Καταμέτρησης Υπερκύβων* η οποία παρουσιάζεται αναλυτικά στο εδάφιο 4.2.1.

2.3 Αλγοριθμικά Μορφοκλάσματα

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται μερικά από τα βασικότερα ντετερμινιστικά μορφοκλάσματα που συναντάμε στη βιβλιογραφία.

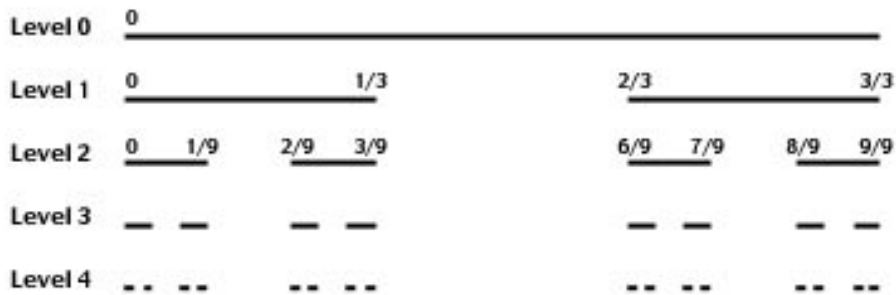
Cantor Set

Αποτελεί ένα σύνολο σημείων στο μονοδιάστατο χώρο. Πήρε την ονομασία του από τον μαθηματικό δημιουργό του *Γκέοργκ Κάντορ (Georg Cantor)* (5).

Ο αλγόριθμος που ακολουθείτε για την δημιουργία του είναι ο εξής:

Αρχικά έχουμε ένα ευθύγραμμο τμήμα μήκους 1 το οποίο χωρίζουμε σε τρία μικρότερα τμήματα μήκους $\frac{1}{3}$ από τα οποία αφαιρείται το μεσαίο. Σε κάθε επανάληψη τα εναπομείναντα ευθύγραμμα τμήματα χωρίζονται εκ νέου σε τρία τμήματα από τα οποία αφαιρείται το μεσαίο.

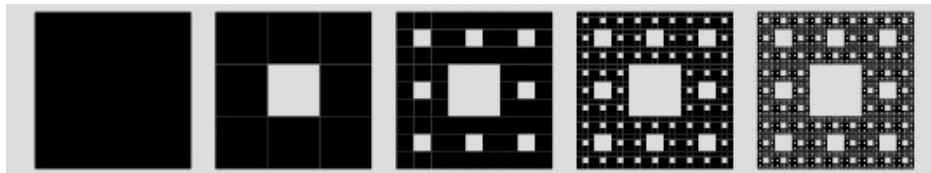
Το αποτέλεσμα της διαδικασίας μετά από άπειρες επαναλήψεις μας δίνει το Cantor Set (Σχήμα 2.2) δηλαδή ένα σύνολο σημείων που χωρίζονται με μεγάλα κενά μεταξύ τους και το οποίο ικανοποιεί όλες τις ιδιότητες των αυτο-όμοιων αντικειμένων.



Σχήμα 2.2: Cantor Set. (9)

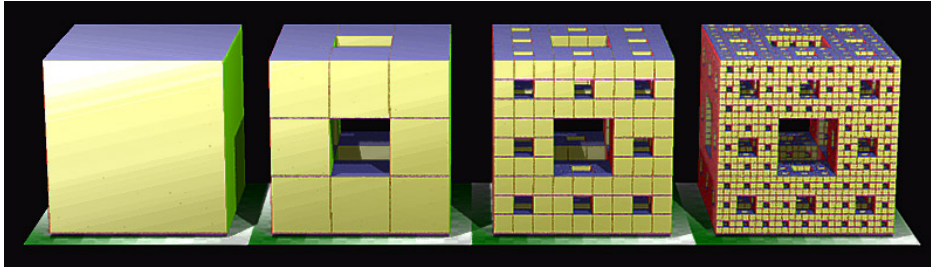
Sierpinski Carpet

Από την γενίκευση του Cantor Set στον δισδιάστατο χώρο προκύπτει το Sierpinski Carpet (Σχήμα 2.3). Στην περίπτωση αυτή κάθε πλευρά του αρχικού τετραγώνου με μήκος ακμής 1 χωρίζεται σε τρία τμήματα σχηματίζοντας έτσι εννέα τετράγωνα με μήκος ακμής $\frac{1}{3}$. Αφαιρείται το τετράγωνο που βρίσκεται στο κέντρο και στη συνέχεια τα εναπομείναντα τετράγωνα χωρίζονται εκ νέου σε τετράγωνα με ακμή $\frac{1}{9}$ από τα οποία αφαιρείται το κεντρικό. Η διαδικασία μπορεί να συνεχιστεί για άπειρο πλήθος επαναλήψεων.



Σχήμα 2.3: Sierpinski Carpet. (10)

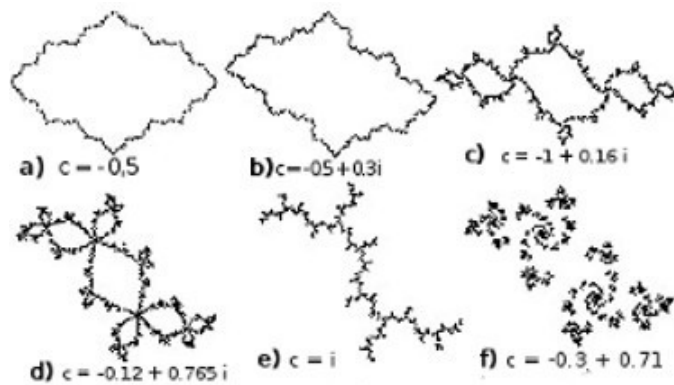
Σημειώνεται ότι αυτο-όμοια αντικείμενα μπορούμε να έχουμε και στον τρισδιάστατο χώρο. Από την γενίκευση του Cantor Set και του Sierpinski Carpet στις τρεις διαστάσεις παράγεται το Menger Sponge (Σχήμα 2.4).



Σχήμα 2.4: Menger Sponge. (11)

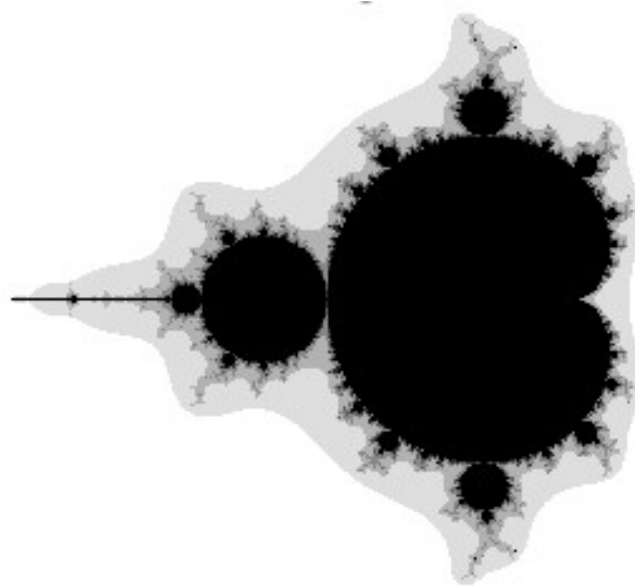
Σύνολα Julia και Mandelbrot

Ένα σύνολο Julia προκύπτει από την επαναλαμβανόμενη εφαρμογή της συνάρτησης $f(z) = z^2 + c$, όπου z, c είναι μιγαδικοί αριθμοί και το c είναι σταθερό (5),(12). Ορίζοντας κάποιο αρχικό z_0 και έχοντας σταθερή τιμή για το c σχηματίζεται μία ακολουθία μιγαδικών αριθμών των οποίων η τροχιά μπορεί να τείνει στο άπειρο ή να εμφανίζει μία περιοδική πολύπλοκη συμπεριφορά που παρουσιάζει όμως μορφοκλασματικές ιδιότητες. Το Σχήμα 2.5 δείχνει τροχιές σύνολων για διάφορες τιμές του c .



Σχήμα 2.5: Το σύνολο Julia για διάφορες τιμές του c . (13)

Αντίστοιχα στα σύνολα Mandelbrot (Σχήμα 2.6) εφαρμόζεται η ίδια επαναληπτική διαδικασία, έχοντας όμως ως σταθερή αρχική συνθήκη $z_0 = 0$ για διαφορετικές τιμές του c . Η τροχιά που σχηματίζεται εμφανίζει επαναλαμβανόμενα χαρακτηριστικά σε διαφορετικές κλίμακες απεικόνισης καθιστώντας το σύνολο μία από της πιο πολύπλοκες μορφοκλασματικές δομές(14).

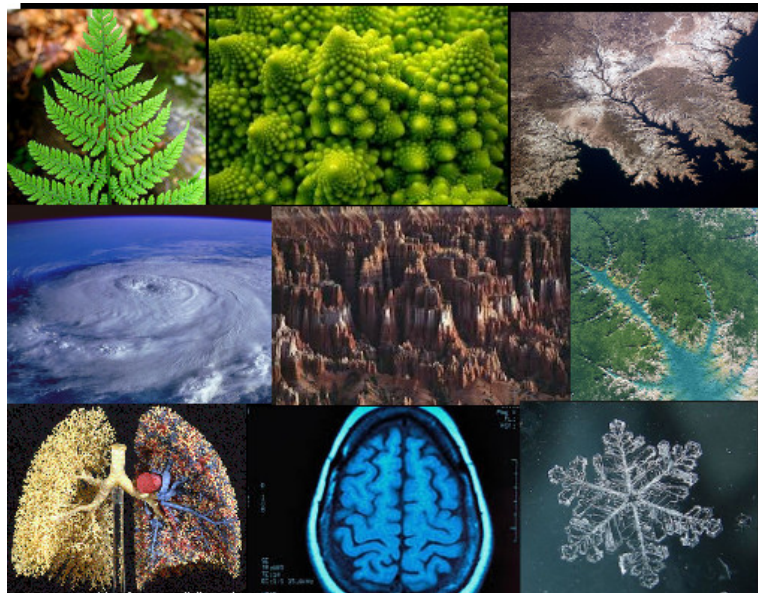


Σχήμα 2.6: Το σύνολο Mandelbrot.(15)

2.4 Μορφοκλάσματα στη Φύση

Στη φύση κανείς συναντά μεγάλη ποικιλία σχημάτων και αντικειμένων που εμφανίζουν μορφοκλασματικές ιδιότητες. Οι διακλαδώσεις των δέντρων, η δομή των φύλλων και φυτών, τα βουνά και οι ακτογραμμές παρουσιάζουν χαρακτηριστικά (στατιστικής) αυτο-ομοιότητας.

Μορφοκλασματική είναι επίσης η δομή των δικτύων νευρώνων του εγκεφάλου (16), των πνευμονικών βρόγχων και του κυκλοφορικού συστήματος στο ανθρώπινο σώμα. Η πορεία που ακολουθεί το νερό των ποταμών, το σχήμα μιας χιονιφάδας και των νεφών μπορούν να περιγραφούν στα πλαίσια της μορφοκλασματικής γεωμετρίας η οποία καθίσταται ιδανική για την παρατήρηση πολύπλοκων αντικειμένων. Μια πολύ καλή εισαγωγή στις μορφοκλασματικές δομές που συναντώνται στη φύση δίνεται από τον B. Mandelbrot στο βιβλίο του *The Fractal Geometry of Nature* που εκδόθηκε το 1982 και αποτέλεσε την αρχή της χρήσης μορφοκλασματικών σχέσεων για την ποσοτικοποίηση των μορφολογικών χαρακτηριστικών των φυσικών αντικειμένων (5).



Σχήμα 2.7: Μορφοκλάσματα στη Φύση.

2.5 Πολυμορφοκλασματικές Δομές

Η δομή των αντικειμένων που συναντάμε συχνότερα σε αλγοριθμικό και φυσικό επίπεδο είναι περισσότερο σύνθετη από αυτή των απλών μορφοκλασμάτων. Υπάρχουν μορφοκλασματικές δομές που αναπτύσσονται σε περισσότερες από μία κλίμακες δημιουργώντας ένα πολύπλοκο σύστημα στο οποίο συνυπάρχουν διαφορετικές μορφοκλασματικές δομές. Οι δομές αυτές ονομάζονται *Πολυμορφοκλασματικές* ή *Multifractals* (6). Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενός φυσικού πολυμορφοκλασματικού συστήματος αποτελεί το δίκτυο που μεταφέρει το αίμα στους ιστούς. Το δίκτυο αυτό συγκροτείται από "μέλη" διαφορετικής χωρητικότητας όπως αρτηρίες μεγάλης χωρητικότητας, μικρότερες φλέβες και τριχοειδή αγγεία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το σύστημα εκτός της μορφοκλασματικής χωρικής κατανομής που εμφανίζει, να παρουσιάζει και αυτο-ομοιότητα που σχετίζεται με την χωρητικότητα της δομής(17).

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την μελέτη των απλών μορφοκλασμάτων δεν επαρκούν για να μελετήσουν ολοκληρωμένα τις πολύπλοκες αυτές δομές. Η *Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση (Multifractal Analysis)* μας επιτρέπει να διερευνήσουμε σε κάποιο βαθμό τους πολλαπλούς κανόνες αλλαγής κλίμακας που εφαρμόζονται καθώς και να προσεγγίσουμε την πολυπλοκότητα του συστήματος. Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε ο υπολογισμός των *Γενικευμένων Διαστάσεων*. Εκτενής ανάλυση της μεθόδου γίνεται στο εδάφιο 4.2.2.

3. Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων - PET

3.1 Γενικά

Η Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων (*Positron Emission Tomography - PET*) αποτελεί μία εξειδικευμένη απεικονιστική μέθοδο της Πυρηνικής Ιατρικής, η οποία χρησιμοποιείται στην κλινική ιατρική και βιοϊατρική έρευνα για την απεικόνιση και μελέτη της λειτουργικότητας των ιστών και οργάνων του σώματος, για τον εντοπισμό ορισμένων ασθενειών και σε κάποιες περιπτώσεις για την αξιολόγηση της θεραπείας που εφαρμόζεται. Επιτρέπει την παρακολούθηση της μεταβολικής δραστηριότητας ενός οργάνου και παρέχει πληροφορίες για την φυσιολογία και την ανατομία του. Χρησιμοποιείται συχνά στους τομείς της Ογκολογίας, της Νευρολογίας και της Καρδιολογίας (18).

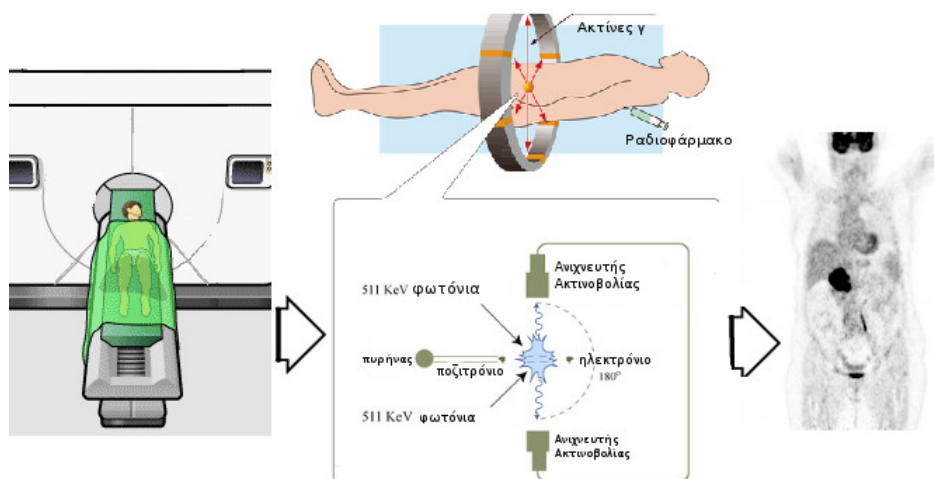
3.2 Περιγραφή Λειτουργίας

Η λειτουργία της PET απεικόνισης στηρίζεται στην ανίχνευση των ποζιτρονίων που εκπέμπονται από ένα όργανο ή ιστό στο οποίο έχει χορηγηθεί ποσότητα ραδιοφαρμάκου.

Τα *ραδιοφάρμακα* είναι ανόργανες ή οργανικές χημικές φαρμακευτικές ενώσεις ραδιονουκλιδίων. Ανάλογα με την φυσιολογία του υπό μελέτη ιστού ή οργάνου η σύστασή τους ποικίλει. Για την απεικόνιση του εγκεφάλου ή των κακοηθών όγκων, ένα μόριο γλυκόζης επισημαίνεται με ραδιενεργό φθόριο δημιουργώντας τη *φθοριοδεοξυγλυκόζη (F-18-Deoxyglucose - FDG)*, ένα ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιείται ευρέως για την απεικόνιση οργάνων που χρησιμοποιούν τη γλυκόζη για το μεταβολισμό τους. Αντίστοιχα για την απεικόνιση της καρδιάς χρησιμοποιείται αμμωνία επισημασμένη με άζωτο-13 κ.τ.λ. (18).

Η εξέταση PET πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας μία εξειδικευμένη συσκευή σάρωσης. Στον ασθενή χορηγείται το ραδιοφάρμακο και στην συνέχεια ο σαρωτής PET κινείται αργά πάνω από το τμήμα του σώματος που εξετάζεται.

Το ραδιοφάρμακο που έχει χορηγηθεί εκπέμπει *ποζιτρόνια* (e^+), τα αντι-σωματίδια των ηλεκτρονίων (e^-), τα οποία πολύ γρήγορα εξαϋλώνονται με τα ηλεκτρόνια που συναντούν στο σώμα του ασθενή. Κάθε εξαϋλωση παράγει δύο αντιδιαμετρικά φωτόνια μεγάλης ενέργειας (ακτίνες γάμμα), 511 keV το καθένα, τα οποία μπορούν να ανιχνεύονται εξωτερικά προσδιορίζοντας την ακριβή θέση που έγινε η εξαϋλωση. Τα φωτόνια ανιχνεύονται από τους *ανιχνευτές ακτινοβολίας* (*detector rings*) του σαρωτή οι οποίοι συνδέονται με κατάλληλο κύκλωμα σύμπτωσης. Με την βοήθεια υπολογιστικών μεθόδων, αναλύεται η θέση εκπομπής των ακτίνων γάμμα και χρησιμοποιούνται οι πληροφορίες αυτές για την παραγωγή μιας εικόνας "χάρτη" του οργάνου ή του ιστού που μελετάται. Η ποσότητα του ραδιοφαρμάκου που απορροφάται από τον ιστό επηρεάζει το πόσο έντονα χρωματικά εμφανίζεται ο ιστός αυτός στην παραγόμενη εικόνα. Σημειώνεται ότι λόγω εξασθένησης της ακτινοβολίας από την σκέδαση ή την απορρόφηση των φωτονίων σε πολλές περιπτώσεις παρατηρούνται "ψευδής πληροφορίες" (*artifacts*) στις παραγόμενες εικόνες. Για την διόρθωση των σφαλμάτων αυτών και την ακριβή ανασύσταση των εικόνων γίνεται χρήση προσεγγιστικών αλγορίθμων ανασύστασης όπως ο επαναληπτικός αλγόριθμος *OSEM - Ordered Subset Expectation Maximization*. Στην εικόνα 3.1 παρουσιάζονται τα επιμέρους στάδια λειτουργίας της εξέτασης PET .

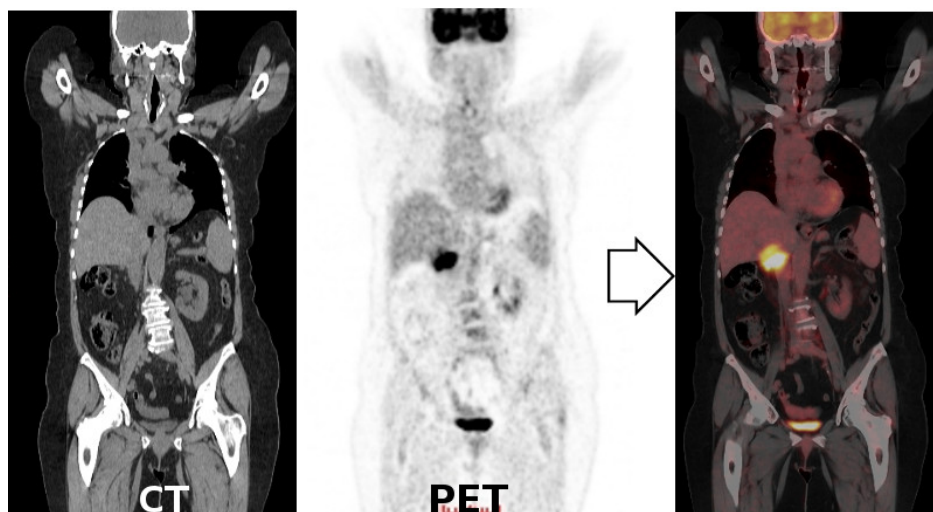


Σχήμα 3.1: Σχεδιάγραμμα PET Εξέτασης. (19), (20)

Στο αριστερό μέρος της εικόνας 3.1 αποτυπώνεται η θέση του ασθενούς στο απεικονιστικό μηχάνημα PET, στο άνω μεσαίο τμήμα η έγχυση του ραδιοφαρμάκου και ενδεικτικά τα φωτόνια που εκπέμπονται από την εξαϋλωση των (e^+) και (e^-). Στο κάτω μεσαίο τμήμα παρουσιάζεται σχηματικά η εξαϋλωση και ανίχνευση της ακτινοβολίας από τους ανιχνευτές. Τέλος, στο δεξιό μέρος του σχήματος παρουσιάζεται ένα δείγμα PET εικόνας η οποία αποτελεί και το τελικό "προϊόν" της διαδικασίας που περιγράφηκε.

3.3 PET/CT εξέταση

Σε πολλές περιπτώσεις η PET μέθοδος συνδυάζεται με άλλες απεικονιστικές μεθόδους όπως αυτή της Αξονικής Τομογραφίας (CT) για μεγαλύτερη ακρίβεια στην αναπαράσταση της ανατομίας του υπο εξέταση οργάνου/ιστού. Η PET/CT αποτελεί την πλέον διαδεδομένη μέθοδο εξέτασης στο τομέα της Ογκολογίας καθώς καθιστά δυνατό τον εντοπισμό και την αξιολόγηση ευρημάτων τόσο σε μορφολογικό όσο και σε λειτουργικό επίπεδο ανάλογα με τη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου στις ύποπτες περιοχές. Επιτρέπει την ανίχνευση των μεταστάσεων καρκίνου στο σώμα και συμβάλει στην αποτίμηση της θεραπείας που εφαρμόζεται (21). Ιδιαίτερα χρήσιμη είναι η εφαρμογή της τεχνικής της *σύντηξης (fusion)* των PET/CT εικόνων με την βοήθεια εξειδικευμένου λογισμικού, καθώς παρέχεται η δυνατότητα χρωματισμού των περιοχών ενδιαφέροντος διευκολύνοντας έτσι την προβολή και μελέτη της περιεχόμενης πληροφορίας. Δείγμα της παραγόμενης εικόνας από την σύντηξη PET και CT εικόνων παρουσιάζεται στην εικόνα 3.2.



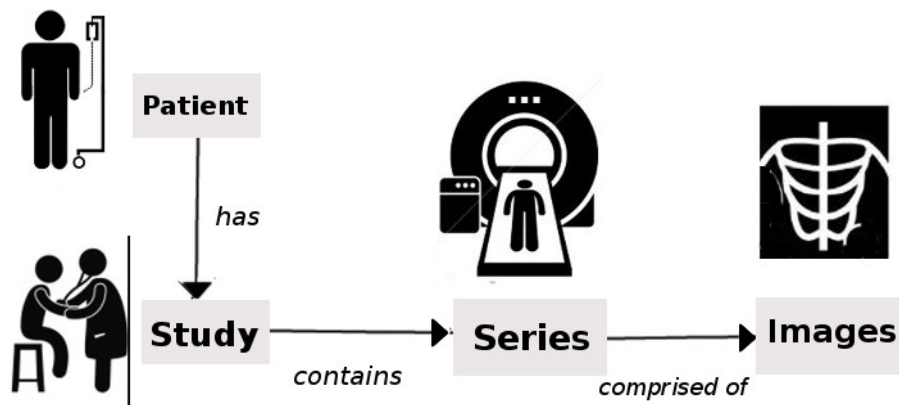
Σχήμα 3.2: Σύντηξη PET/CT εικόνων. (22)

3.4 Πρότυπο DICOM

Για την αναπαράσταση της εξαγόμενης πληροφορίας από τα απεικονιστικά μηχανήματα, την αποθήκευση της και τη ασφαλή μεταφορά της μέσα στο δίκτυο του νοσοκομείου έχει αναπτυχθεί ένα πρότυπο το οποίο υποστηρίζεται από διαφορετικού τύπου ιατρικούς εξοπλισμούς.

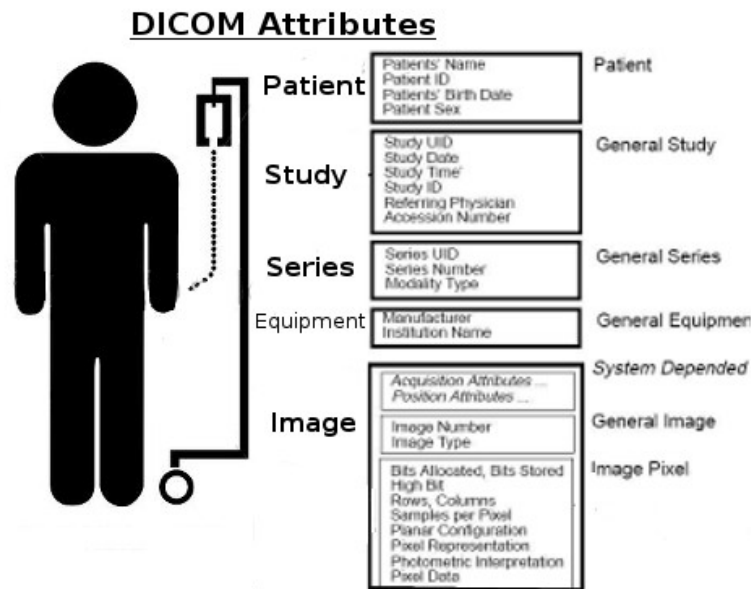
Το Πρότυπο DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), βασίζεται σε ένα αντικειμενοστραφές μοντέλο κλάσεων. Προσδιορίζει τον τρόπο οργάνωσης των ψηφιακών εικόνων για τη δυνατή αναπαραγωγή και μεταφορά τους μέσα στο δίκτυο χρησιμοποιώντας πρωτόκολλα που ορίζουν την επικοινωνία μεταξύ των τερματικών σταθμών. Επιπρόσθετα ορίζονται οι υπηρεσίες αποθήκευσης, ανάκτησης και εκτύπωσης DICOM δεδομένων και οι υπηρεσίες διαχείρισης ασθενών και διαφορετικού τύπου εξετάσεων (*modalities*) (23).

Η οργάνωση της πληροφορίας στο μοντέλο DICOM στηρίζεται στις εξής τέσσερις οντότητες/επίπεδα, όπως παρουσιάζονται στην εικόνα 3.3: Ασθενής (*Patient*), Μελέτη (*Study*), Είδος εξέτασης (*Series*), Εικόνα (*Image*). Στη βάση δεδομένων ενός ιατρικού κέντρου/νοσοκομείου, κάθε Ασθενής (*Patient*) έχει ένα "Φάκελο" (*Patient Folder*) όπου εκεί περιέχονται για κάθε επίσκεψη του (*Study*) τα αποτελέσματα (*Images*) από διαφορετικού τύπου ιατρικές εξετάσεις (*Series*) .



Σχήμα 3.3: Διάγραμμα Οντοτήτων DICOM.

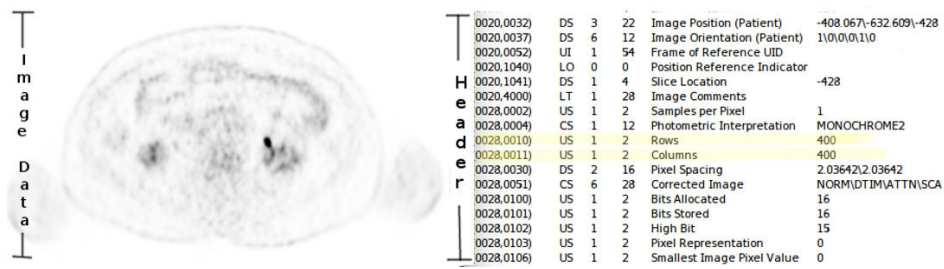
Συνεπώς κάθε εικόνα που εξάγεται από ένα απεικονιστικό μηχάνημα περιέχει πληροφορίες που προσδιορίζουν τις τέσσερις αυτές οντότητες. Οι πληροφορίες αυτές αναφέρονται στα *χαρακτηριστικά (attributes)* κάθε εικόνας, όπως φαίνονται στην εικόνα 3.4.



Σχήμα 3.4: Λίστα χαρακτηριστικών DICOM εικόνας.

Το αρχείο τύπου DICOM περιγράφει πως θα αποθηκευτούν σε μία σειρά (stream) από bytes οι πληροφορίες που αφορούν τον ασθενή, το είδος της εξέτασης, την παραγόμενη εικόνα καθώς επίσης και οι τιμές των *εικονοστοιχείων (pixels)* (24). Τα χαρακτηριστικά της εικόνας συγκεντρώνονται σε μία *κεφαλίδα (header)* το μήκος της οποίας δεν είναι σταθερό και εξαρτάται από το πλήθος των χαρακτηριστικών που έχουν επιλεγεί να προσδιοριστούν κατά στην δημιουργία της. Κάθε χαρακτηριστικό της κεφαλίδας αποτελείται από μία *ετικέτα (tag)* με δυο προσδιοριστικούς δεκαεξαδικούς αριθμούς. Ο πρώτος δείχνει το αντικείμενο στο οποίο ανήκει το χαρακτηριστικό ενώ ο δεύτερος τον κωδικό αναγνώρισης του χαρακτηριστικού.

Όπως φαίνεται στο παράδειγμα της εικόνας 3.5 το χαρακτηριστικό που δείχνει το μήκος της εικόνας με ονομασία "*Columns*" έχει κωδικό ετικέτας (0028.0011) όπου ο πρώτος κωδικός "0028" αναφέρεται στην οντότητα "εικόνα" και ο δεύτερος "0011" στο στοιχείο της εικόνας που περιγράφει. Ο πρώτος κωδικός είναι κοινός για τα χαρακτηριστικά που περιγράφουν συγκεκριμένη οντότητα, π.χ για την οντότητα "εικόνα" ο κωδικός είναι "0028".



Σχήμα 3.5: Λίστα χαρακτηριστικών DICOM εικόνας

Το αρχείο DICOM αναγνωρίζεται από ένα μονοπάτι διαδρομής (*directory path*) και ένα όνομα αρχείου με κατάληξη *.dcm*. Για την προβολή ιατρικών εικόνων τύπου DICOM χρησιμοποιείται ειδικό λογισμικό, οι *dicom viewers*.

4. Δεδομένα & Μέθοδοι Ανάλυσης

Στο κεφάλαιο αυτό γίνεται περιγραφή των δεδομένων (PET εικόνων) των ασθενών και των μεθόδων ανάλυσης που εφαρμόστηκαν.

4.1 Δεδομένα

4.1.1 Ασθενείς

Στο πλαίσιο της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν PET εικόνες από 31 ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικό μελάνωμα καθώς επίσης και από έναν υγιή εξεταζόμενο. Οι παραπάνω ασθενείς είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με *ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab)*, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα το οποίο χρησιμοποιείται σε πειραματικό στάδιο για την αντιμετώπιση της νόσου. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνολικά τέσσερις κύκλους χορήγησης ιπιλιμουμάμπης. Κάθε δόση χορηγείται ανά τρεις εβδομάδες και η συνολική διάρκεια της θεραπείας είναι δώδεκα εβδομάδες (2).

Για την επίτευξη ακριβούς διάγνωσης, την παρακολούθηση της ανάπτυξης των καρκινικών όγκων και την αξιολόγηση της θεραπευτικής μεθόδου οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ολόσωμη PET εξέταση. Περιγραφή της παραπάνω εξέτασης γίνεται στην ενότητα 3.1. Επιλέχθηκε η εξέταση όλου του σώματος λόγω της ιδιότητας της νόσου να δημιουργεί μεταστάσεις σε διαφορετικά σημεία του σώματος ανεξάρτητα από το σημείο ανάπτυξης του αρχικού όγκου (πρωτοπαθής όγκος). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν στην παραπάνω εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας (αρχικό στάδιο), έξι εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (ενδιάμεσο στάδιο) και δώδεκα εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (τελικό στάδιο). Οι ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη έχουν δώσει γραπτή συγκατάθεση ώστε τα ιατρικά τους δεδομένα να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς σκοπούς. Οι εξετάσεις PET/CT πραγματοποιήθηκαν στο German Cancer Research Center (25) υπό την επίβλεψη της καθ. Αντωνίας Δημητρακοπούλου - Strauss. Η θεραπευτική αγωγή πραγματοποιήθηκε στο Νατιοναλ ΐντερ οφ Τυμουρ Δισεασε υπό την επίβλεψη της Δρ.Θεσσιςα Ηασσελ.

4.1.2 PET Εικόνες

Όπως αναφέρθηκε στο εδάφιο 4.1.1, κάθε ασθενής (i), $i = 1, \dots, 31$, έχει υποβληθεί σε ολόσωμη PET/CT εξέταση για τα τρία διαδοχικά στάδια της θεραπείας (αρχικό-ενδιάμεσο-τελικό). Για την απεικόνιση όλου του σώματος χρησιμοποιήθηκαν κατά μέσο όρο 400 PET εικόνες σε κάθε εξέταση. Τα χαρακτηριστικά των εικόνων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.1.

Στις PET εικόνες προβάλλονται οι περιοχές που εμφανίζουν συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου FDG, το οποίο έχει χορηγηθεί πριν την εξέταση. Με αυτό τον τρόπο σκιαγραφούνται οι καρκινικοί όγκοι, αλλά και υγιή όργανα/ιστοί του ανθρώπινου σώματος που απορροφούν τη συγκεκριμένη ουσία. Χρησιμοποιώντας την χρωματική κλίμακα του γκρι (grayscale) για την αποτύπωση των εντάσεων του χρώματος, οι περιοχές με μεγαλύτερη συγκέντρωση παρουσιάζουν μεγαλύτερη ένταση χρώματος ενώ αντίθετα η έλλειψη συγκέντρωσης αποτυπώνεται με άσπρο χρώμα.

Οι PET εικόνες που παράγονται από την εξέταση του ασθενή σε κάθε ένα από τα τρία στάδια αποτελούν τη βάση για την εφαρμογή των μεθόδων μορφοκλασματικής και πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης.

Specifications of PET Images	
Image Size :	400 × 400 pixels
Pixel Size :	2.03642 × 2.03642 mm
Slice Thickness:	4 mm
File Type :	.dcm (DICOM)
Photometric Interpretation:	MONOCHROME2

Πίνακας 4.1: Χαρακτηριστικά PET εικόνων.

4.2 Μέθοδοι Ανάλυσης

Η κατανομή της συγκέντρωσης του FDG προσεγγίζεται ως ένα "αντικείμενο" εμβυθισμένο στον τρισδιάστατο χώρο. Μέσω της μορφοκλασματικής και πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης επιχειρείται:

- Η μελέτη της δομής του ώστε να διαπιστωθεί αν παρουσιάζει χωρικά μορφοκλασματική (ιεραρχική) δομή.
- Να καταγραφούν οι μεταβολές στις τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης μεταξύ των διαδοχικών εξετάσεων του ίδιου ασθενή.
- Να διαπιστωθεί αν η δομή παρουσιάζει πολυμορφοκλασματικά χαρακτηριστικά.
- Να αναδειχθούν οι διαφορετικές κλίμακες με βάση τις οποίες αναπτύσσεται.

- Να προσεγγιστεί η πολυπλοκότητα της δομής του "αντικειμένου".
- Να καταγραφούν οι μεταβολές στη συνεισφορά των περιοχών με διαφορετική συγκέντρωση FDG.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται αναλυτικά οι μέθοδοι ανάλυσης που χρησιμοποιήθηκαν.

4.2.1 Μορφοκλασματική Ανάλυση

Η μέθοδος υπολογισμού της μορφοκλασματικής διάστασης (*fractal dimension*) που επιλέχθηκε είναι εκείνη της Καταμέτρησης Υπερκύβων (Box Conting Method).

Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή:

1. το αντικείμενο/δομή που μελετάται, χωρίζεται σε υπερκύβους n -διάστασεων (για τον δισδιάστατο χώρο τετράγωνα, για τον τρισδιάστατο χώρο κύβους κτλ) γραμμικού μήκους s , δημιουργώντας με τον τρόπο αυτό ένα "πλέγμα" υπερκύβων το οποίο καλύπτει όλο το χώρο που καταλαμβάνει το αντικείμενο αυτό.
2. Στη συνέχεια για κάθε υπερκύβο εξετάζεται αν περιέχονται εκεί τμήματα του αντικειμένου ή όχι. Η μάζα που περιέχεται σε κάθε υπερκύβο είναι ανάλογη του $m(s) \sim s^{d_f}$.
3. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται για διαφορετικά μεγέθη του s . Η συνολική μάζα του αντικειμένου, είναι $M(s) = N(s) * s^{d_f}$ όπου $s \rightarrow 0$ και $N(s)$ το πλήθος των υπερκύβων που περιέχουν κάποιο κομμάτι του αντικειμένου.
4. Η μορφοκλασματική διάσταση d_f προκύπτει από την κλίση της ευθείας του διπλά λογαριθμικού διαγράμματος του $N(s)$ συναρτήσει του s και ονομάζεται *διάσταση χωρικότητας (capacity dimension)*.

Η τιμή της διάστασης d_f για μορφοκλασματικές δομές είναι κλασματική και μικρότερη της διάστασης εμβύθισης d , $d_f < d$, ενώ όταν είναι ακέραια και ίση με τον χώρο που είναι εμβυθισμένο το αντικείμενο, $d_f = d$, τότε το αντικείμενο καταλαμβάνει πλήρως τον χώρο εμβύθισης και δεν είναι μορφοκλασματικό.

Η εφαρμογή της παραπάνω μεθόδου στα δεδομένα της μελέτης γίνεται με τον ακόλουθο τρόπο:

1. Από το σύνολο των PET εικόνων μίας εξέτασης, εξάγονται και αποθηκεύονται σε τρισδιάστατο πίνακα στοιχείων οι τιμές των pixels κάθε εικόνας.
2. Στη συνέχεια εφαρμόζεται η Μέθοδος Καταμέτρησης Υπερκύβων για διαφορετικά μεγέθη υπερκύβων, με *minimum* μέγεθος $s = 1 \text{ pixel}$ και ως *maximum* μέγεθος $s = 50 \text{ pixels}$ δηλαδή ο υπερκύβος αυτός έχει διαστάσεις $50 \times 50 \times 50 \text{ pixels}$ στον τρισδιάστατο χώρο.
3. Σε κάθε επανάληψη της μεθόδου για συγκεκριμένο μέγεθος s , εξετάζονται οι τιμές των pixels που περιέχονται στους υπερκύβους που σχηματίζονται και καταμετράται το πλήθος αυτών που περιέχουν pixels με τιμή έντασης χρώματος > 0 .
4. Το σύνολο των αποτελεσμάτων απεικονίζεται σε γραφική παράσταση με διπλή λογαριθμική κλίμακα, όπου η κλίση της ευθείας που σχηματίζεται ισούται με την μορφοκλασματική διάσταση d_f .

4.2.2 Πολυμορφοκλασματική Ανάλυση

Χαρακτηριστικό γνώρισμα των πολυμορφοκλασματικών δομών είναι ότι περιγράφονται από άπειρο πλήθος διαστάσεων μέσω της κατανομής των *Γενικευμένων Διαστάσεων* D_q , με πεδίο ορισμού όλους τους πραγματικούς αριθμούς q . Ο τρόπος υπολογισμού είναι ο ακόλουθος:

1. Όμοια με τη Μέθοδο Καταμέτρησης Υπερκύβων, το υπομελέτη "αντικείμενο", για την παρούσα μελέτη η συγκέντρωση FDG στον τρισδιάστατο χώρο, χωρίζεται σε υπερκύβους γραμμικού μήκους s .
2. Για κάθε υπερκύβο i υπολογίζεται η τοπική συγκέντρωση FDG που περιέχει:

$$p_i = \frac{\text{Συγκέντρωση του FDG στον υπερκύβο } i}{\text{Συνολική συγκέντρωση FDG}} \quad (4.1)$$

όπου $i = 1, 2, \dots, M$ και M το συνολικό πλήθος των υπερκύβων.

3. Προκειμένου να διαχωριστούν και να υπολογιστεί η συνεισφορά διαφορετικών ομάδων συγκέντρωσης FDG χρησιμοποιείται η ποσότητα:

$$X_q = \sum_{i=1}^M p_i^q \quad (4.2)$$

Το q παίρνει τιμές από $-\infty < q < +\infty$. Παρατηρείται ότι στο άθροισμα αυτό για μεγάλα και θετικά q , οι ομάδες μεγάλης συγκέντρωσης έχουν μεγαλύτερη συνεισφορά, αντίθετα για αρνητικά q ενισχύεται η συνεισφορά των ομάδων με μικρότερη συγκέντρωση.

4. Η γενικευμένη διάσταση D_q τάξης q υπολογίζεται από τον τύπο:

$$D_q = \begin{cases} \frac{1}{q-1} \frac{1}{\ln s} \ln \sum_{i=1}^M p_i^q, & q \neq 1 \\ \frac{1}{\ln s} \sum_{i=1}^M p_i \ln p_i, & q = 1 \end{cases}$$

5. Τα αποτελέσματα των υπολογισμών απεικονίζονται σε γραφική παράσταση που αντιπροσωπεύει την κατανομή των Γενικευμένων Διαστάσεων. Στο πλαίσιο της μελέτης ο υπολογισμός των D_q πραγματοποιήθηκε για τιμές $-20 < q < +20$.

4.3 Διαμέριση Χώρου και Μεγέθη Υπερκύβων

Σύμφωνα με την μέθοδο *Καταμέτρησης Υπερκύβων*, για τον υπολογισμό της μορφοκλασματικής διάστασης ο χώρος εμπύθισης του αντικειμένου διαιρείται σε υπερκύβους γραμμικού μεγέθους s . Στο πλαίσιο της παρούσας μελέτης, ο νοητός χώρος εμπύθισης για την δομή που μελετάται είναι ο τρισδιάστατος χώρος ο οποίος διαμερίζεται σε κύβους διαστάσεων $s \times s \times s$. Για την διαμέριση του χώρου χρησιμοποιήθηκαν οι εξής δύο τρόποι:

1. Αρχικά διατηρήθηκε η υπάρχουσα διαμέριση της εικόνας σε pixels . Ως ελάχιστο γραμμικό μέγεθος υπερκύβου θεωρείται το 1 pixel άρα ο κύβος θα έχει όγκο προσεγγιστικά ίσο με ένα 1 pixel. Το μέγεθος s αυξάνεται κατά 1 σε κάθε επανάληψη του αλγορίθμου, συνεπώς για $s = 2$ ο όγκος του κύβου θα είναι 2 pixels στη διεύθυνση x , δύο pixels στη διεύθυνση y , 2 pixels στη διεύθυνση z ($2 \times 2 \times 2$ pixels). Η μέγιστη τιμή που δίνεται στο s είναι 50.
2. Στη δεύτερη περίπτωση λαμβάνονται υπόψιν οι φυσικές διαστάσεις των περιοχών που απεικονίζονται στις εικόνες. Σύμφωνα με τα χαρακτηριστικά των εικόνων (Πίνακας 4.1), κάθε pixel αναπαριστά την τιμή συγκέντρωσης του FDG για μία μικρή περιοχή διαστάσεων ($2.03642 \times 2.03642 \times 4$ mm³). Για τον λόγο αυτό επιλέχθηκε οι διαστάσεις του μικρότερου κύβου που χρησιμοποιείται για την διαμέριση του χώρου να είναι $4 \times 4 \times 4$ mm³.

Συνεπώς ο κύβος αυτός περιλαμβάνει τιμές συγκέντρωσης από δύο pixels στη x - διεύθυνση, δύο pixels στη y - διεύθυνση και ενός pixel στη z - διεύθυνση. Το γραμμικό μέγεθος του κύβου αυξάνεται κατά 4 mm σε κάθε επανάληψη και ο μέγιστος κύβος είναι διαστάσεων $200 \times 200 \times 200 \text{ mm}^3$.

5. Περιγραφή Εφαρμογής

5.1 Γενικά

Η εφαρμογή που αναπτύχθηκε ικανοποιεί τις παρακάτω λειτουργικές προδιαγραφές:

- Λαμβάνει σαν είσοδο το σχετικό μονοπάτι του καταλόγου στον οποίο είναι αποθηκευμένος ο φάκελος εικόνων που θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση.
- Διαβάζει και αποθηκεύει χρήσιμα χαρακτηριστικά των εικόνων όπως, π.χ οι διαστάσεις κάθε εικόνας και ανιχνεύει τον τρόπο αναπαράστασης των τιμών pixels.
- Αποθηκεύει σε έναν τρισδιάστατο πίνακα στοιχείων τις τιμές των pixels κάθε εικόνας.
- Εφαρμόζει τη Μέθοδο Καταμέτρησης Υπερκύβων για διαφορετικά μεγέθη υπερκύβων s και εξάγει τα αποτελέσματα σε ένα αρχείο ASCII τύπου .dat .
- Εφαρμόζει τη Μέθοδο Καταμέτρησης Υπερκύβων για διαφορετικά μεγέθη υπερκύβων s λαμβάνοντας υπόψιν τις φυσικές διαστάσεις των pixels στο χώρο.
- Υπολογίζει τις Γενικευμένες Διαστάσεις για διαδοχικά q και σταθερό μέγεθος υπερκύβου s . Ομοίως, τα αποτελέσματα των υπολογισμών αποθηκεύονται σε αρχείο ASCII τύπου .dat .

Η εφαρμογή αναπτύχθηκε σε γλώσσα C++ , εφαρμόζοντας τις αρχές του αντικειμενοστραφούς προγραμματισμού. Για την ανάγνωση και επεξεργασία των DICOM εικόνων χρησιμοποιήθηκε η βιβλιοθήκη DCMTK - DICOM Toolkit (26). Η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του λογισμικού Ximgace. Για την προβολή των εικόνων χρησιμοποιήθηκαν οι DICOM viewers MicroDicom (27) και RadiAnt (28).

5.2 Υλοποίηση

Το βασικό σενάριο λειτουργίας της εφαρμογής είναι το ακόλουθο :

Ο χρήστης δίνει σαν είσοδο το σχετικό μονοπάτι του φακέλου που περιέχει τα αρχεία εικόνων τύπου DICOM από μία PET εξέταση. Το όνομα κάθε αρχείου εικόνας αποθηκεύεται σε ένα πίνακα στοιχείων ώστε να είναι δυνατή η άμεση προσπέλαση όλων των εικόνων. Λαμβάνοντας σαν σύμβαση ότι οι εικόνες του φακέλου είναι ομογενείς, έχουν δηλαδή τα ίδια χαρακτηριστικά, επιλέγεται τυχαία μία εικόνα ώστε να εξαχθούν τα χαρακτηριστικά της δηλαδή οι διαστάσεις της και ο τύπος αναπαράστασης των τιμών pixels. Οι τιμές των pixels μπορούν να είναι προσημασμένοι ή μη προσημασμένοι ακέραιοι αριθμοί με αναπαράσταση 8 ή 16 ή 32 bits αντίστοιχα. Η πληροφορία αυτή είναι απαραίτητη για τη δέσμευση μνήμης και τη δημιουργία του τρισδιάστατου πίνακα στοιχείων στον οποίο θα αποθηκευτούν οι επιμέρους τιμές των pixels κάθε εικόνας.

Στη συνέχεια πραγματοποιείται η δημιουργία του πίνακα και η διαδοχική ανάγνωση των εικόνων. Για κάθε εικόνα εξάγονται και αποθηκεύονται οι τιμές pixels στον πίνακα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η τιμή κάθε pixel αναπαριστά την ένταση του μαύρου χρώματος στο σημείο αυτό. Η αριθμητική τιμή μηδέν αντιστοιχεί στην απουσία χρώματος, δηλαδή στο άσπρο, και οι μεγαλύτερες του μηδενός τιμές αναπαριστούν τις αποχρώσεις του γκρι και του μαύρου.

Στον τρισδιάστατο πίνακα εφαρμόζεται ο αλγόριθμος της *Καταμέτρησης Υπερκύβων* για διαφορετικά μεγέθη s και πραγματοποιείται ο υπολογισμός των *Γενικευμένων Διαστάσεων* για σταθερό μέγεθος υπερκύβου s και διαδοχικές τιμές του q . Τα αποτελέσματα των υπολογισμών από την εφαρμογή των αλγορίθμων εξάγονται σε διαφορετικά αρχεία .dat για την περαιτέρω επεξεργασία και οπτικοποίησή τους.

5.3 Κλάσεις και Λειτουργίες

Η εφαρμογή αποτελείται από τις κλάσεις *SPECS*, *DCM _ READER* & *DATA*.

Η κλάση για την ανάγνωση των εικόνων που θα επεξεργαστούμε είναι η *DCM _ READER*. Μέλη της κλάσης αυτής αποτελούν το σχετικό μονοπάτι του καταλόγου που βρίσκεται ο φάκελος των εικόνων (*directory _ name*), ο πίνακας (vector) που περιέχει τα ονόματα των αρχείων εικόνων και το πλήθος των εικόνων που περιέχονται στον φάκελο.

Η μεθοδος *readDir ()* αποθηκεύει σε πίνακα τα ονόματα του συνόλου των αρχείων - εικόνων που περιέχονται στον φακελο. Τα στοιχεία του πίνακα ταξινομούνται ώστε να διατηρείται η διάταξη των εικόνων.

Η κλάση *SPECS* αναπαριστά τα χαρακτηριστικά των εικόνων που πρόκειται να αναλυθούν. Τα μέλη της κλάσης είναι το πλάτος (*width*), το ύψος (*length*) της εικόνας καθώς και η κατηγορία στην οποία ανήκει η εικόνα ανάλογα με τον αριθμητικό τρόπο αναπαράστασης των τιμών pixels. Η μέθοδος *set_specs()* λαμβάνει σαν είσοδο το όνομα ενός αρχείου εικόνας *.dcm* και εκχωρεί τις τιμές στο αντικείμενο της κλάσης *SPECS* που έχει δημιουργηθεί.

Στην κλάση *DATA* υλοποιούνται οι βασικοί αλγόριθμοι ανάλυσης των εικόνων. Μέλη της κλάσης είναι ο τρισδιάστατος πίνακας (*D3array*) στον οποίο αποθηκεύονται οι τιμές pixels των εικόνων καθώς και οι διαστάσεις του. Η μέθοδος *insertData()* εκτελεί την ανάγνωση της εικόνας και την αποθήκευση των τιμών pixels στον τρισδιάστατο πίνακα *D3array*. Λαμβάνει σαν όρισμα το όνομα του αρχείου εικόνας, εξετάζει την αριθμητική αναπαράσταση των τιμών pixels και μεταφέρει τις τιμές στον πίνακα. Η μέθοδος καλείται για το σύνολο των εικόνων που περιέχονται στον φάκελο.

Ο αλγόριθμος της *Καταμέτρησης Υπερκύβων* υλοποιείται με τις μεθόδους *boxCountingMethod()* και *boxCountDim()* αντίστοιχα εφαρμόζοντας διαφορετικούς τρόπους διαμέρισης του χώρου σε κάθε μέθοδο, όπως αυτοί περιγράφηκαν στην ενότητα 4.3. Η μέθοδος *sumComputation()* υπολογίζει το συνολικό άθροισμα των τιμών όλου του τρισδιάστατου πίνακα δηλαδή την συνολική συγκέντρωση του FDG όπως αυτή απεικονίζεται στις εικόνες. Τέλος ο υπολογισμός των *Γενικευμένων Διαστάσεων* για σταθερό μέγεθος υπερκύβου εφαρμόζεται με την μέθοδο *multiFractal()*

Η αναλυτική παρουσίαση των μεθόδων πραγματοποιείται στο Παράρτημα.

6. Αποτελέσματα Ανάλυσης

6.1 Γενικά

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μορφοκλασματικής και πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε στηριζόμενη στα ιατρικά στοιχεία των ασθενών. Μελετήθηκαν οι διαφοροποιήσεις των τιμών της μορφοκλασματικής διάστασης και οι μεταβολές των παραστάσεων της πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης για τα διαφορετικά στάδια θεραπείας σε αντιπαραβολή με την ιατρικά στοιχεία που προσδιορίζουν την κατάσταση του ασθενή στα στάδια αυτά και την ανταπόκρισή του στη θεραπεία. Η ιατρική κατηγοριοποίηση των ασθενών γίνεται σύμφωνα με την ανταπόκριση που επέδειξαν στη θεραπεία.

6.2 Κατηγοριοποίηση Ασθενών

Οι τρεις βασικές κατηγορίες που χαρακτηρίζουν την κλινική κατάσταση ενός ασθενή στα στάδια θεραπείας Στάδιο-2 και Στάδιο-3 (ως προς το Στάδιο-1) είναι οι ακόλουθες:

- Αν ο ασθενής εμφανίζει νέες μεταστάσεις ή περαιτέρω ανάπτυξη των ήδη υπάρχοντων όγκων τότε η ανταπόκρισή του στη θεραπεία χαρακτηρίζεται ως "Εξελισσόμενη" ή *Progressive Disease (PD)*.
- Αν ο ασθενής ανταποκρίνεται θετικά στη θεραπεία δηλαδή εμφανίζει συρίκνωση ή εξάλειψη μέρους των κακοηθών όγκων, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως "Μερικώς Ανταποκρινόμενη" ή *Partial Response (PR)*.
- Στην περίπτωση μη μεταβολής των αλλοιώσεων που εμφανίζει ο ασθενής, η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως "Σταθερή" ή *Stable Disease (SD)*.

Η κατηγοριοποίηση ενός ασθενή προκύπτει από την εκτίμηση των PET εξετάσεων στα διάφορα στάδια της θεραπείας. Συγκεκριμένα για το ενδιάμεσο στάδιο (Στάδιο-2) της θεραπείας συγκρίνονται τα αποτελέσματα της PET εξέτασης του ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας (Στάδιο-1) με εκείνα στο στάδιο αυτό. Αντίστοιχα για το τελικό στάδιο (Στάδιο-3) γίνεται σύγκριση των αποτελεσμάτων με αυτά του ενδιάμεσου σταδίου (Στάδιο-2).

Το τελικό πόρισμα, για την κατάταξη ενός ασθενή στις παραπάνω κατηγορίες, προκύπτει από τη σύγκριση του αρχικού σταδίου (Στάδιο-1) με το τελικό στάδιο (Στάδιο-3).

Για την εκτίμηση των ιατρικών εικόνων χρησιμοποιήθηκε το πρότυπο SUV το οποίο επιτρέπει την ποσοτικοποίηση της λαμβάνουσας ουσίας στις περιοχές ενδιαφέροντος εφαρμόζοντας τον εξής τύπο(2):

$$SUV = \frac{\text{συγκέντρωση FDG του εξεταζόμενου ιστού (Bq/g)}}{[\text{προσλαμβανόμενη δόση (Bq)} / \text{βάρους εξεταζόμενου ασθενή (g)}]} \quad (6.1)$$

Στη συνέχεια η εκτίμηση της ανταπόκρισης των εικονιζόμενων όγκων στη θεραπεία έγινε με βάση τα κριτήρια EORTC 1999 (29). Η αξιολόγηση και κατηγοριοποίηση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό στο German Cancer Research Center. Οι παραπάνω μέθοδοι δεν αποτελούν μέρος της παρούσας μελέτης, για το λόγο αυτό δεν παρουσιάζονται αναλυτικά.

6.3 Αξιολόγηση Αποτελεσμάτων

Κατόπιν σύγκρισης των αποτελεσμάτων της μορφοκλασματικής και πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης των PET εικόνων των 31 ασθενών, με τις αντίστοιχες ιατρικές εκτιμήσεις, προκύπτει ότι:

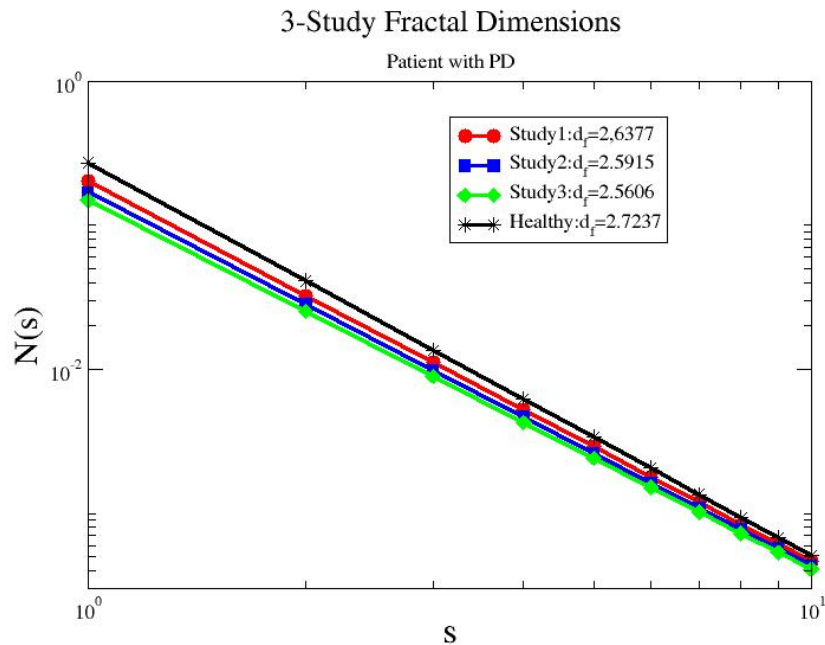
Για το 64.5% των ασθενών, η μορφοκλασματική διάσταση της συγκέντρωσης του FDG ανάμεσα σε δύο διαδοχικά στάδια θεραπείας παρουσιάζει

1. **μείωση** σε περίπτωση *Progressive Disease* .
2. **αύξηση** σε περίπτωση *Partial Response* .
3. **σταθερή τιμή** σε περίπτωση *Stable Disease* .

Υποστηρίζεται ότι οι παραπάνω μεταβολές των τιμών της διάστασης σε συνάρτηση με την ανταπόκριση του ασθενή στην χορηγούμενη θεραπεία οφείλεται στους παρακάτω λόγους. Στην περίπτωση που η ουσία κατανέμονταν ομοιόμορφα σε όλο το σώμα, η τιμή της μορφοκλασματικής διάστασης θα είχε τιμή $d_f \approx 3$ δηλαδή θα ήταν προσεγγιστικά ίση με την διάσταση εμβύθισης του "αντικειμένου" καθώς δεν θα εμφάνιζε κάποια μορφή ιεραρχίας στη δομή του. Η ανάλυση των δεδομένων ενός υγιούς εξεταζόμενου έδειξε ότι η τιμή της μορφοκλασματικής διάστασης είναι περίπου $d_f \approx 2.75$ και υψηλότερη συγκριτικά με τις τιμές διάστασης των ασθενών. Στις περιπτώσεις όμως εμφάνισης νέων μεταστάσεων ή ανάπτυξης των όγκων, η ουσία FDG τείνει να παρουσιάζει μεγαλύτερη συγκέντρωση κυρίως στις περιοχές αυτές και πλήρη απουσία συγκέντρωσης σε άλλες, εμφανίζοντας έτσι μια περισσότερο ιεραρχική κατανομή χωρικά, αλλά και σε επίπεδο περιεκτικότητας, καθώς οι επιμέρους περιοχές απορροφούν διαφορετική ποσότητα FDG. Η μείωση στην τιμή της διάστασης υποδεικνύει αυτό το γεγονός. Αντίθετα η εξάλειψη ή συρρίκνωση των όγκων, επιτρέπει μια περισσότερο "ομοιόμορφη" κατανομή της ουσίας στα όργανα και τους ιστούς με αποτέλεσμα την αύξηση στην τιμή της διάστασης. Εύκολα προκύπτει ότι η τιμή της διάστασης παραμένει σταθερή στις περιπτώσεις που δεν παρουσιάζονται μεταβολές στην κατανομή της ουσίας.

Στις ακόλουθες ενότητες παρουσιάζονται αναλυτικά τα αποτελέσματα για κάθε κατηγορία. Επισημαίνεται ότι με d_f συμβολίζεται η μορφοκλασματική διάσταση της συγκέντρωσης του FDG. Επίσης υπενθυμίζεται ότι το αρχικό στάδιο πριν την έναρξη της θεραπείας ονομάζεται *Στάδιο-1*, το ενδιάμεσο στάδιο μετά από έξι εβδομάδες θεραπείας ονομάζεται *Στάδιο-2* και το τελικό στάδιο μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας αντιστοιχεί στο *Στάδιο-3*.

6.3.1 Αποτελέσματα Ασθενών με Progressive Disease

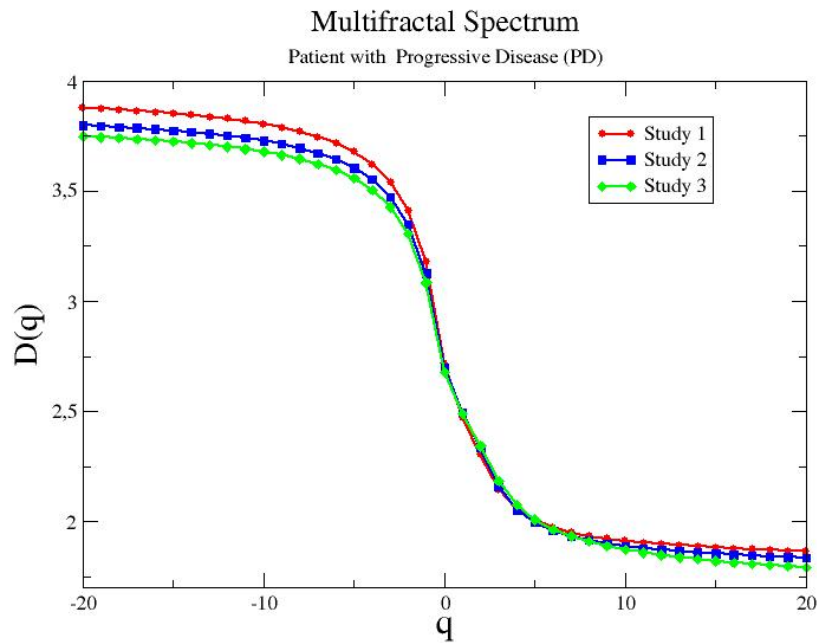


Σχήμα 6.1: Μορφοκλασματικές διαστάσεις για ασθενή με *Progressive Disease*.

Στην εικόνα 6.1 παρουσιάζονται σε διπλή λογαριθμική κλίμακα τα αποτελέσματα της μορφοκλασματικής ανάλυσης του ασθενή *P12* που έχει χαρακτηριστεί ως "*Progressive Disease*". Ο άξονας y αντιστοιχεί στο πλήθος των κύβων $N(s)$ που περιέχουν συγκέντρωση FDG για δεδομένο γραμμικό μέγεθος κύβου s που απεικονίζεται στον άξονα x . Η κλίση των ευθειών ισούται με την μορφοκλασματική διάσταση της συγκέντρωσης του FDG σε κάθε στάδιο της θεραπείας. Οι τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης είναι:

$$d_f \approx 2.63 \text{ στο Στάδιο-1, } d_f \approx 2.59 \text{ στο Στάδιο-2, } d_f \approx 2.56 \text{ στο Στάδιο-3.}$$

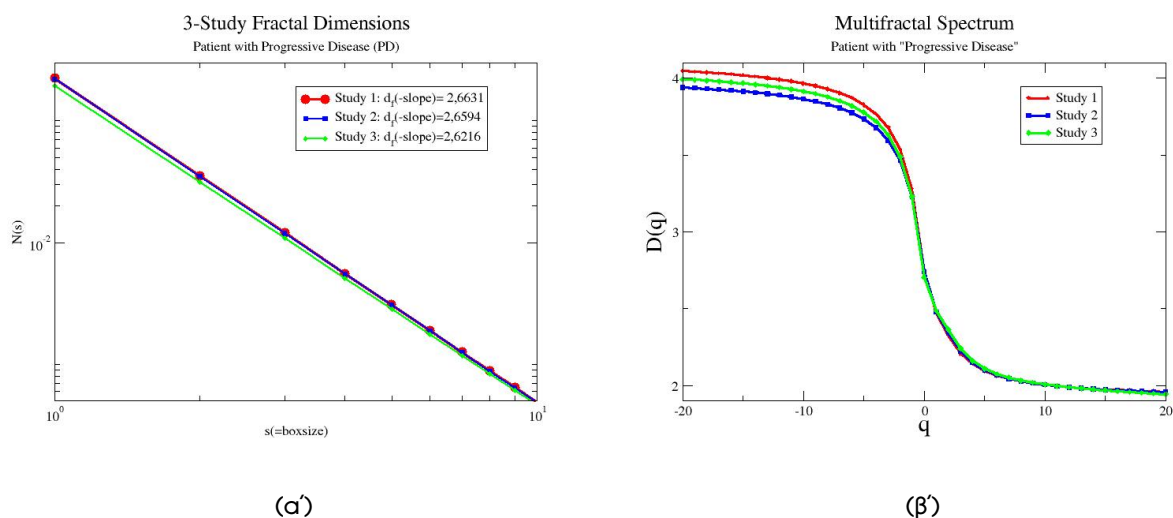
Σύμφωνα με την ιατρικά στοιχεία, ο παραπάνω ασθενής παρουσιάζει επιδείνωση σε όλα τα στάδια θεραπείας. Στο πλαίσιο της ανάλυσης, το παραπάνω εκφράζεται με τη σταδιακή μείωση της τιμής της μορφοκλασματικής διάστασης.



Σχήμα 6.2: Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα ασθενή με *Progressive Disease*.

Αντίστοιχα στην εικόνα 6.2 παρουσιάζεται το πολυμορφοκλασματικό φάσμα *Γενικευμένων Διαστάσεων* για τον ίδιο ασθενή. Στον άξονα y αναπαριστάται η τιμή της *Γενικευμένης Διάστασης* $D(q)$ για δεδομένο q του άξονα x . Η μορφή των καμπυλών επιβεβαιώνει την αρχική υπόθεση ότι η κατανομή συγκέντρωσης του FDG έχει πολυμορφοκλασματική δομή. Το Στάδιο-1 παρουσιάζει τις υψηλότερες τιμές διαστάσεων στις περιοχές μικρής συγκέντρωσης, οι τιμές των οποίων μειώνονται σταδιακά στα επόμενα στάδια 2 και 3. Σύμφωνα με την θεώρηση που έχει γίνει, αυτό οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση του FDG στις προβληματικές περιοχές. Για $q = 0$ η τιμή D_0 εκφράζει την *Διάσταση Χωρητικότητας*. Οι τιμές που υπολογίζονται για τα επιμέρους στάδια επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα της μορφοκλασματικής ανάλυσης.

Σημειώνεται ότι για $q \ll 0$, όπου δίνεται έμφαση στις μικρές συγκεντρώσεις FDG, στις περιπτώσεις ασθενών έχουμε μικρότερες τιμές $D_{-\infty(Healthy)} > D_{-\infty(Patient)}$ καθώς η ουσία FDG έχει την ιδιότητα να συγκεντρώνεται κυρίως στους όγκους και όχι να διαχέεται σε μικρές ποσότητες στους ιστούς όπως παρατηρείται να συμβαίνει σε υγιή άτομα.



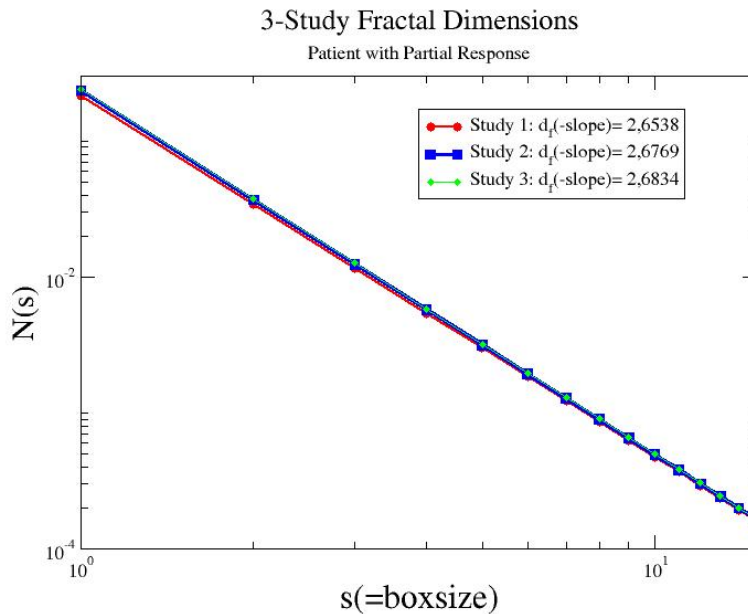
Σχήμα 6.3: (α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με *Progressive Disease* , (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.

Συμπληρωματικά στις εικόνες 6.3α' και 6.3β' παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για έναν ακόμη ασθενή, τον ασθενή *P20*, ο οποίος παρουσιάζει αντίστοιχα χαρακτηριστικά. Οι τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης είναι:

$$d_f \approx 2.66 \text{ στο Στάδιο-1, } d_f \approx 2.65 \text{ στο Στάδιο-2 και } d_f \approx 2.62 \text{ στο Στάδιο-3.}$$

Η τιμή της διάστασης μειώνεται σταδιακά, γεγονός που επιβεβαιώνει τα ιατρικά στοιχεία σύμφωνα με την θεώρηση που έχει γίνει. Οι καμπύλες του φάσματος στην εικόνα 6.3β' παρουσιάζουν σταδιακή ελάττωση των περιοχών μικρής συγκέντρωσης.

6.3.2 Αποτελέσματα Ασθενών με Partial Response

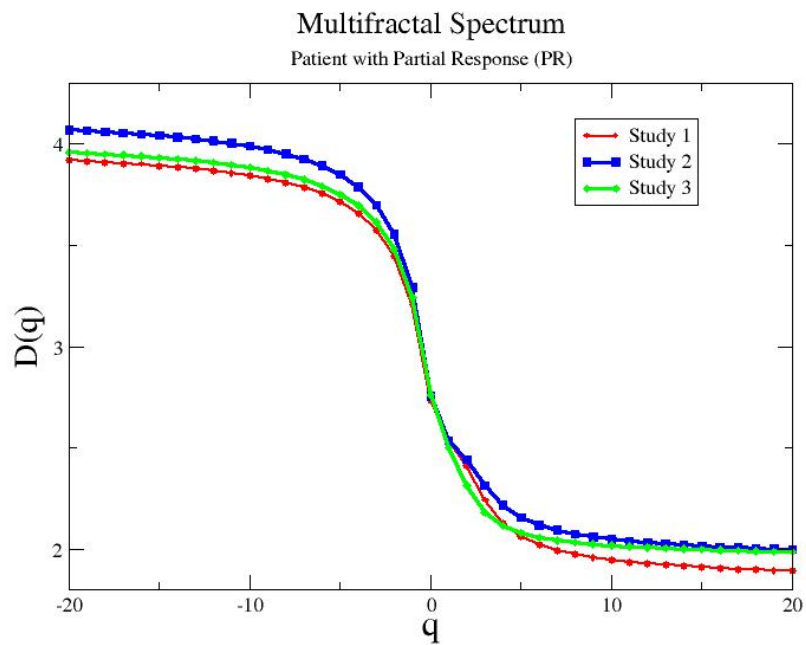


Σχήμα 6.4: Μορφοκλασματικές διαστάσεις για ασθενή με *Partial Response*.

Στην εικόνα 6.4 παρουσιάζονται οι τιμές της διάστασης d_f για τον ασθενή P13 που εμφανίζει *Partial Remission*. Οι επιμέρους τιμές για τα τρία στάδια είναι:

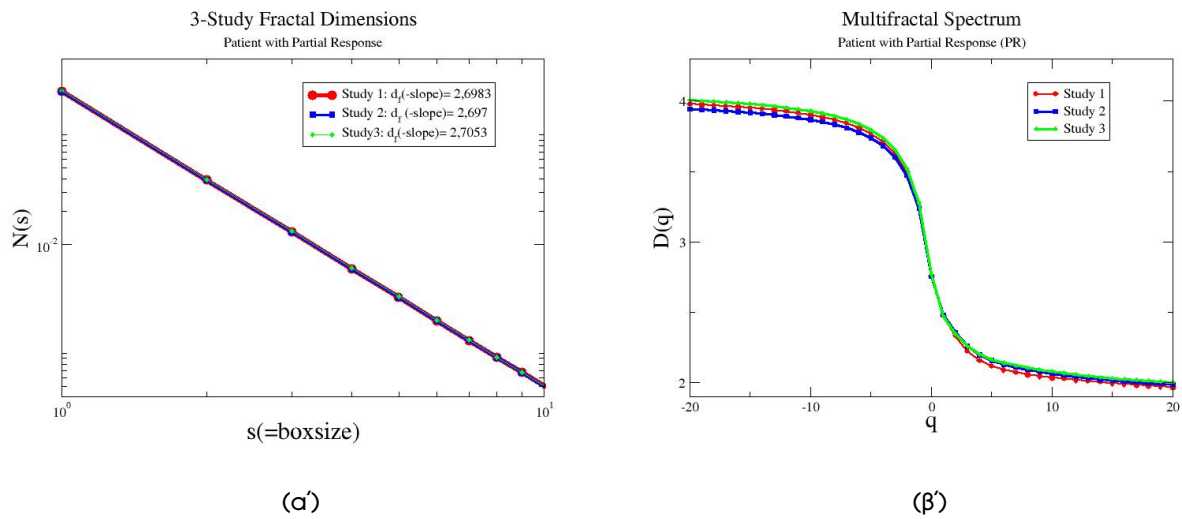
$$d_f \approx 2.65 \text{ στο Στάδιο-1, } d_f \approx 2.67 \text{ στο Στάδιο-2 και } d_f \approx 2.68 \text{ στο Στάδιο-3.}$$

Σύμφωνα με τα ιατρικά στοιχεία η κατάσταση του ασθενή χαρακτηρίστηκε ως "Σταθερή" μεταξύ των Στάδιο-1 & Στάδιο-2 καθώς και Στάδιο-2 & Στάδιο-3. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων για το αρχικό και τελικό στάδιο κατατάσσει τον ασθενή στην κατηγορία *Partial Response*. Παρατηρείται ότι η τιμή της μορφοκλασματικής διάστασης αυξάνεται σταδιακά χωρίς να παρουσιάζει μεγάλες διαφοροποιήσεις.



Σχήμα 6.5: Πολυμορφολογικό Φάσμα ασθενή με *Partial Response*.

Στην εικόνα 6.5 προβάλλεται το φάσμα των *Γενικευμένων Διαστάσεων* σύμφωνα με το οποίο παρατηρείται αύξηση της διάστασης των περιοχών μικρής συγκέντρωσης στα Στάδια 2 και 3 αντίστοιχα.



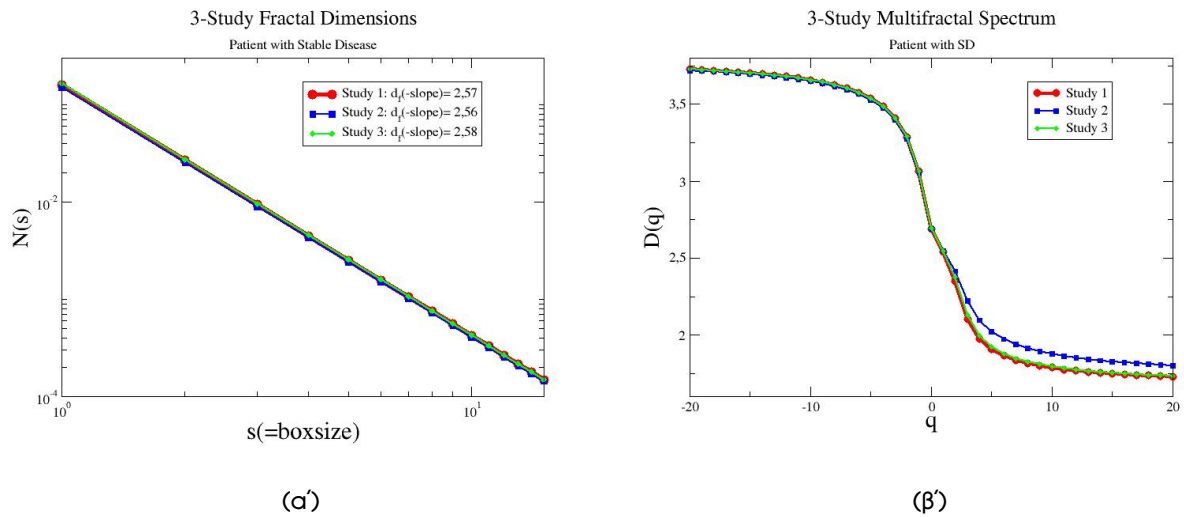
Σχήμα 6.6: (α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με *Partial Response*, (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.

Συμπληρωματικά παρουσιάζονται στις εικόνες 6.6α΄ και 6.6β΄ τα αποτελέσματα της ανάλυσης για τον ασθενή *P17* με *Partial Response*. Σύμφωνα με τα ιατρικά στοιχεία η εξέλιξη του χαρακτηρίζεται αρχικά ως *Progressive Disease* μεταξύ των Στάδιο-1 & Στάδιο-2 και στα επόμενα στάδια ως *Partial Response*. Οι τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης στη περίπτωση αυτή είναι:

$d_f \approx 2.698$ στο Στάδιο 1, $d_f \approx 2.697$ στο Στάδιο 2 και $d_f \approx 2.7$ στο Στάδιο 3.

Οι τιμές παρουσιάζουν αρκετά μεγάλη εγγύτητα καθώς η κατανομή της ουσίας *FDG* χωρικά δεν παρουσιάζει μεγάλη διαφοροποίηση. Το φάσμα των *Γενικευμένων Διαστάσεων* αναδεικνύει τις μικρές διαφοροποιήσεις που παρατηρούνται στην μορφοκλασματική ανάλυση. Οι τιμές των διαστάσεων για το Στάδιο-2 στο οποίο κλινικά παρατηρείται η επιδείνωση της κατάστασης του ασθενή είναι χαμηλότερες συγκριτικά με εκείνες στο Στάδιο-1 και Στάδιο-3. Επιπρόσθετα οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται στο τελικό Στάδιο-3 βάσει του οποίου γίνεται η τελική εκτίμηση της εξέλιξης του ασθενή.

6.3.3 Αποτελέσματα Ασθενών με Stable Disease



Σχήμα 6.7: (α) Μορφοκλασματικές διαστάσεις ασθενή με *Stable Disease*, (β) Το Πολυμορφοκλασματικό Φάσμα του ίδιου ασθενή.

Όπως έχει αναφερθεί, σε περίπτωση μη εξέλιξης της ασθένειας, οι τιμές των αποτελεσμάτων της ανάλυσης εμφανίζονται σταθερές στα επιμέρους στάδια. Στην εικόνα 6.7α' παρουσιάζονται οι τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης για τον ασθενή *P22*, οι οποίες είναι

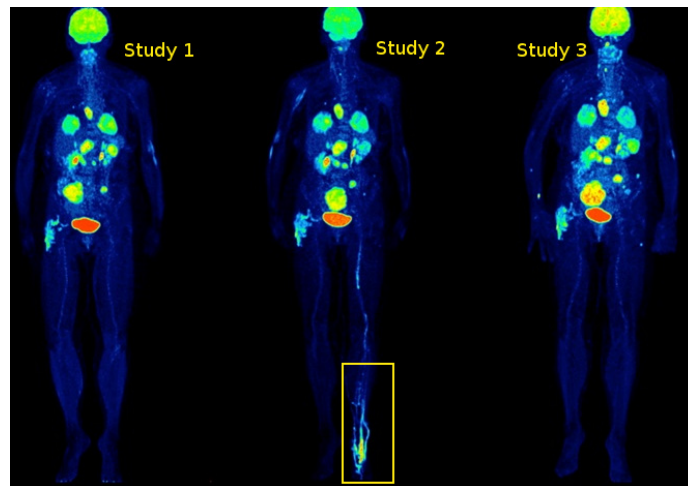
$$d_f \approx 2.57 \text{ στο Σταδιο-1, } d_f \approx 2.56 \text{ στο Στάδιο-2 και } d_f \approx 2.58 \text{ στο Στάδιο-3.}$$

Λόγω της εγγύτητας των τιμών της διάστασης στα τρία στάδια, η κλίση των ευθειών είναι κοινή και οι ευθείες συμπίπτουν. Αντίστοιχα στο πολυμορφοκλασματικό φάσμα οι περιοχές μικρής συγκέντρωσης δεν παρουσιάζουν μεταβολές για τα διαδοχικά στάδια και στη περίπτωση αυτή οι καμπύλες συμπίπτουν.

6.3.4 Ειδικές Περιπτώσεις

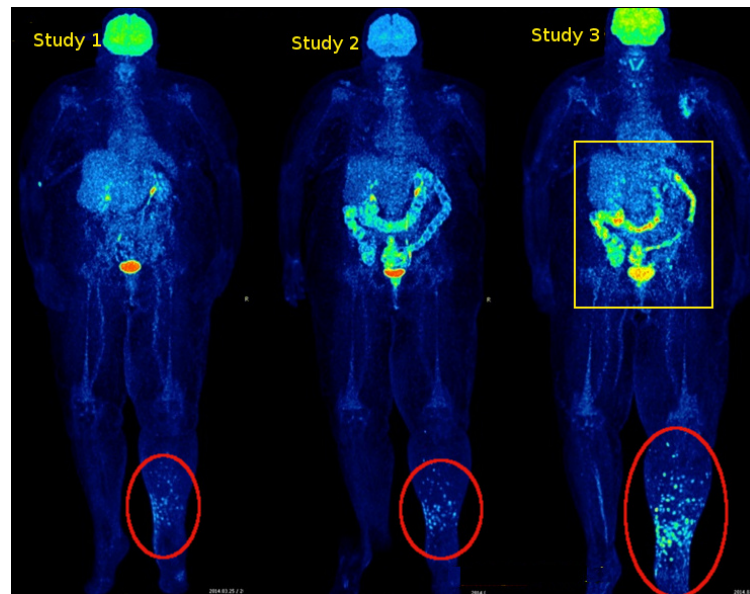
Κατά την διάρκεια της μελέτης, παρατηρήθηκαν περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα της ανάλυσης αποκλίνουν από την κατηγοριοποίηση των ασθενών όπως αυτή αναπτύχθηκε στην ενότητα 6.3. Συγκεκριμένα, για το 35.5% των ασθενών, δηλαδή 11 από τους 31 συνολικά εξεταζόμενους, οι μεταβολές στις τιμές της μορφοκλασματικής διάστασης και των *Γενικευμένων Διαστάσεων* δεν μπορούν να εκφραστούν με βάση την ανωτέρω κατηγοριοποίηση. Οι συγκεκριμένες περιπτώσεις μελετήθηκαν ξεχωριστά και διαπιστώθηκε ότι η διαφοροποίηση οφείλεται κυρίως στην εμφάνιση αυξημένης συγκεντρώσεως της ουσίας FDG σε περιοχές μη συσχετιζόμενες με την ασθένεια. Στη συνέχεια παρουσιάζονται ενδεικτικά οι συντηγμένες (fused) εικόνες PET για τα τρία στάδια θεραπείας από τρεις ασθενείς που εμφάνισαν απόκλιση στα αποτελέσματα της ανάλυσης.

Όπως φαίνεται στην εικόνα 6.8, ο ασθενής *P31* στο Στάδιο-2 της θεραπείας παρουσιάζει αυξημένη συγκέντρωση στο αριστερό κάτω άκρο γεγονός που επηρεάζει τον τρόπο κατανομής της ουσίας FDG. Το εύρημα αυτό δεν σχετίζεται με την ασθένεια που εξετάζεται, λαμβάνεται όμως υπόψιν στις μετρήσεις της ανάλυσης καθώς δεν υπάρχει η δυνατότητα να εξαιρεθεί. Σύμφωνα με τα ιατρικά στοιχεία του ασθενή, η κατάστασή του παραμένει σταθερή για τα διαδοχικά στάδια θεραπείας. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης προκύπτει μικρή πτώση στην τιμή της διάστασης στο Στάδιο-2 και αύξηση της τιμής στο Στάδιο-3. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην απουσία αυξημένης συγκέντρωσης στην περιοχή αυτή στο Στάδιο-3 γεγονός που καθιστά τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μη δυνατή.



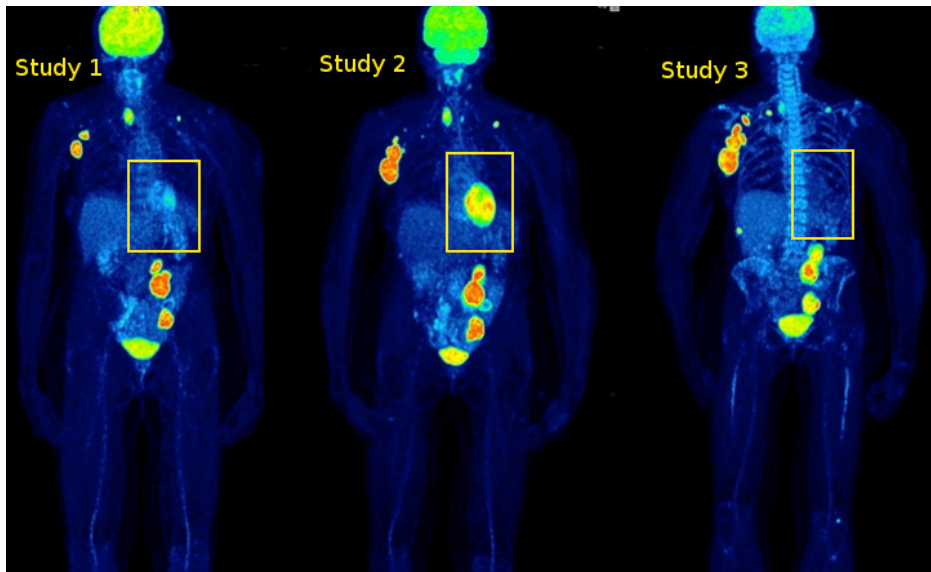
Σχήμα 6.8: Ασθενής με αυξημένη συγκέντρωση FDG στο κάτω άκρο λόγω φλεγμονής.

Αντίστοιχα στην εικόνα 6.9, ο ασθενής *P24* εμφανίζει αυξημένη συγκέντρωση FDG στη περιοχή του εντέρου καθώς πάσχει από κολίτιδα. Η φλεγμονή αυτή αποτελεί παρενέργεια της θεραπείας στην οποία υποβάλλεται. Σύμφωνα με τα ιατρικά στοιχεία ο κύριος όγκος αλλοιώσεων εντοπίζεται στο αριστερό κάτω άκρο του ασθενή οι οποίες σταδιακά αναπτύσσονται. Η εισαγωγή θορύβου στα δεδομένα λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης σε μη συσχετιζόμενη περιοχή δεν επιτρέπει την ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης.



Σχήμα 6.9: Ασθενής με αυξημένη συγκέντρωση FDG στη περιοχή του εντέρου.

Τέλος στην εικόνα 6.10, ο ασθενής εμφανίζει χαμηλή συγκέντρωση FDG στην περιοχή του μεσοθωράκιου για το Στάδιο-1 και Στάδιο-3. Αντίθετα στο Στάδιο-2 παρουσιάζεται αυξημένη πρόσληψη της ουσίας στην περιοχή της καρδιάς γεγονός που επηρεάζει τα αποτελέσματα της ανάλυσης και δεν αποτυπώνεται σε αυτά η σταδιακή ανάπτυξη των σημείων ενδιαφέροντος.



Σχήμα 6.10: Ασθενής με υψηλή συγκέντρωση FDG στο μεσοθωράκιο.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει επισημανθεί ο ρόλος του θορύβου στην εξαγωγή των αποτελεσμάτων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί στο εδάφιο 4.1.2 το FDG σκιαγραφεί τις περιοχές που εμφανίζουν μεταβολική δραστηριότητα. Οι περιοχές αυτές αποτελούνται συνήθως από καρκινικούς όγκους στις περιπτώσεις ασθενών, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό τον έμμεσο εντοπισμό τους χωρικά και την αξιολόγησή τους σε μεταβολικό επίπεδο, αλλά και από υγιή όργανα όπως είναι ο εγκέφαλος, η καρδιά ή το ουροποιητικό σύστημα. Το γεγονός αυτό εισάγει ένα είδος θορύβου στα υπό επεξεργασία δεδομένα καθώς σε λογαριθμικό επίπεδο δεν ήταν δυνατή η εξαίρεση των περιοχών που δεν σχετίζονται με την ασθένεια, ώστε οι υπολογισμοί να περιοριστούν αποκλειστικά στις περιοχές ενδιαφέροντος.

Στον ακόλουθο πίνακα παρουσιάζονται αναλυτικά τα αριθμητικά αποτελέσματα της μορφοκλασματικής και πολυμορφοκλασματικής ανάλυσης λαμβάνοντας υπόψιν τα συγκριτικά στοιχεία μεταξύ των Στάδιο-1 και Στάδιο-2 (*Early Stage*), Στάδιο-2 και Στάδιο-3 (*Late Stage*), Στάδιο-1 και Στάδιο-3 (*Final Stage*). Για κάθε ασθενή παρουσιάζεται η αξιολόγηση της ανταπόκρισης του στη θεραπεία (*Treatment Response*), η μορφοκλασματική διάσταση (*Fractal Dimension*) και η μέση απόσταση τιμών μεταξύ των πολυμορφοκλασματικών φασμάτων (*Average Multifractal Index*) την αντίστοιχη περίοδο (*Stage*). Στην τελευταία στήλη (*Matching Results*) σημειώνεται αν τα αποτελέσματα συμφωνούν ή όχι με την ιατρική αξιολόγηση του ασθενή.

Πίνακας 6.1: Πίνακας Αποτελεσμάτων.

Patient no.	Age (years)	SEX (M/F)	Stage	Treatment Response	Fractal Dimension	Average Multifractal Index	Matching Results
1	67	M	Early	*	2.487	-2.638	Yes
			Late	*	2.509	-1.259	
			Final	PR	2.525	-3.898	
2	48	F	Early	PD ^(slow)	2.611	+1.781	Yes
			Late	MR	2.588	-1.216	
			Final	MR	2.623	+0.564	
3	56	M	Early	*	2.465	-4.897	Yes
			Late	*	2.644	-0.647	
			Final	PD	2.643	-5.544	
4	62	M	Early	PD	2,688	-4.430	Yes
			Late	MR	2.743	+0.156	
			Final	PD	2,726	-4.430	
5	37	F	Early	PD ^(slow)	2.512	+7.439	Yes
			Late	PD ^(slow)	2.395	-12.656	
			Final	PD ^(slow)	2.602	-5.216	
6	55	M	Early	PD	2.634	-0.996	Yes
			Late	PD	2.673	+7.171	
			Final	PD	2.511	+6.174	
7	55	M	Early	PD	2.650	+0.077	Yes
			Late	SD	2.629	-0.024	
			Final	PD	2.624	+0.053	
8	74	M	Early	PD ^(slow)	2.622	+0.447	Yes
			Late	SD	2.629	+4.898	
			Final	PD	2.529	+5.345	
9	60	F	Early	PD	2.618	+0.672	No
			Late	PD	2.603	-5.759	
			Final	PD	2.655	-5.087	
10	67	M	Early	SD	2.589	-2.703	No
			Late	PD	2.633	-1.807	
			Final	PD	2.652	-4.510	
11	56	M	Early	MR	2.453	-15.151	Yes
			Late	PD ^(slow)	2.719	+18.662	
			Final	MR	2.4	+3.510	
12	55	M	Early	PD ^(slow)	2.637	+1.828	Yes
			Late	PD	2.591	+1.270	
			Final	PD	2.560	+3.098	

PD - Progressive Disease, PR - Partial Response, SD - Stable Disease, MR - Mixed Response
 Early Stage: Study-1 → Study-2, Late Stage: Study-2 → Study-3, Final Stage: Study-1 → Study-3

* no medical records

Patient no.	Age (years)	SEX (M/F)	Stage	Treatment Response	Fractal Dimension	Average Multifractal Index	Matching Results
13	71	M	Early	SD	2.653	-4.649	Yes
			Late	SD	2.676	+2.879	
			Final	PR	2.683	-1.770	
14	36	M	Early	PD	2.616	+2.185	Yes
			Late	PD	2.613	+4.373	
			Final	PD	2.523	+6.558	
15	55	M	Early	SD	2.593	-10.824	No
			Late	SD	2.707	+11.533	
			Final	SD	2.575	+0.708	
16	73	M	Early	SD	2.610	-3.106	Yes
			Late	PD _(slow)	2.676	+2.583	
			Final	PD _(slow)	2.618	-0.522	
17	61	F	Early	PD _(slow)	2.698	+0.076	Yes
			Late	PR	2.697	-1.385	
			Final	PR	2.705	-1.309	
18	71	M	Early	PD	2.697	-1.273	No
			Late	PD	2.684	-1.953	
			Final	PD	2.713	-3.226	
19	39	M	Early	PD _(slow)	2.611	-1.485	Yes
			Late	SD	2.629	+3.642	
			Final	PD _(slow)	2.572	+2.157	
20	70	M	Early	PD	2.663	+1.881	Yes
			Late	PD	2.659	-0.896	
			Final	PD	2.621	+0.984	
21	49	M	Early	MR	2.533	+0.515	No
			Late	PD	2.518	-1.488	
			Final	PD	2.556	-0.973	
22	66	M	Early	SD	2.572	-1.517	Yes
			Late	SD	2.561	+1.286	
			Final	SD	2.582	-0.231	
23	75	M	Early	PR	2.680	+3.720	No
			Late	PD	2.609	+0.461	
			Final	PD	2.651	+4.181	
24	67	M	Early	SD	2.687	+1.265	No
			Late	PD _(slow)	2.670	-2.930	
			Final	PD _(slow)	2.741	-1.665	

PD - Progressive Disease, *PR* - Partial Response, *SD* - Stable Disease, *MR* - Mixed Response
Early Stage: Study-1 → Study-2, *Late Stage*: Study-2 → Study-3, *Final Stage*: Study-1 → Study-3

Patient no.	Age (years)	SEX (M/F)	Stage	Treatment Response	Fractal Dimension	Average Multifractal Index	Matching Results
25	65	F	Early	MR	2.480	-13.11	Yes
			Late	MR	2.699	+6.203	
			Final	MR	2.614	-6.915	
26	73	F	Early	PR	2.650	-3.330	No
			Late	PD	2.708	-2.888	
			Final	PD	2.714	-6.219	
27	62	M	Early	PD	2.602	+0.896	No
			Late	PR	2.599	+1.946	
			Final	PR	2.576	+2.843	
28	54	F	Early	PR	2.699	+5.310	Yes
			Late	PR	2.655	-7.705	
			Final	PR	2.716	-2.395	
29	61	F	Early	PR	2.622	-0.801	No
			Late	PR	2.632	-1.338	
			Final	PR	2.651	-2.140	
30	53	M	Early	SD	2.544	+2.096	Yes
			Late	SD	2.534	-8.342	
			Final	SD	2.676	-6.245	
31	78	F	Early	SD	2.588	+1.922	No
			Late	SD	2.554	-6.796	
			Final	SD	2.633	-4.873	
Healthy Subject	73	M	-	-	2.723	-	-

PD - Progressive Disease, PR - Partial Response, SD - Stable Disease, MR - Mixed Response
 Early Stage: Study-1 → Study-2, Late Stage: Study-2 → Study-3, Final Stage: Study-1 → Study-3

7. Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε η μορφοκλασματική και πολυμορφοκλασματική ανάλυση, με τον υπολογισμό της *μορφοκλασματικής διάστασης* και των *Γενικευμένων Διαστάσεων* αντίστοιχα, εικόνων PET από ασθενείς που πάσχουν από μεταστατικό μελάνωμα.

Βασικό στόχο αποτέλεσε η διερεύνηση του τρόπου ανάπτυξης των μεταστάσεων χωρικά και η καταγραφή των μορφοκλασματικών χαρακτηριστικών που παρουσιάζουν αυτές. Παράλληλα μελετώνται οι μεταβολές στην κατανομή του ραδιοφαμάκου FDG ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενή στην θεραπεία που υποβάλλεται, δίνοντας βαρύτητα στις μεταβολές των περιοχών μικρής συγκέντρωσης. Με βάση τα αποτελέσματα της ανάλυσης, εξετάζεται αν οι παραπάνω μετρήσεις θα μπορούσαν να συμβάλλουν στο σχεδιασμό δεικτών για την αξιολόγηση της θεραπείας, την παρακολούθηση της ασθένειας και μελλοντικά για την πρόγνωση περιοχών νέων μεταστάσεων.

Τα κύρια συμπεράσματα που προκύπτουν είναι τα ακόλουθα:

- Η διάσταση d_f της κατανομής του FDG είναι μη ακέραια με τιμές $2 < d_f < 3$ υποδεικνύοντας την μορφοκλασματικότητα της δομής.
- Η μορφή του φάσματος *Γενικευμένων Διαστάσεων* συνιστά ότι η δομή εμφανίζει επίσης πολυμορφοκλασματικά χαρακτηριστικά.
- Η τιμή διάστασης ενός υγιούς εξεταζόμενου εμφανίζεται κατά μέσο όρο υψηλότερη $d_f \approx 2.75$, συγκριτικά με ενός ασθενή $d_f \approx 2.5$.
- Για το 64.5% των ασθενών παρατηρήθηκαν τα εξής από την σύγκριση των αποτελεσμάτων της ανάλυσης σε κάθε στάδιο εξέτασης (αρχικό, ενδιάμεσο, τελικό):

Μείωση στην τιμή της μορφοκλασματικής διάστασης σε περίπτωση που παρουσιάζεται εξέλιξη της ασθένειας (Progressive Disease) και ελάττωση των περιοχών χαμηλής συγκέντρωσης FDG .

Αύξηση στην τιμή της μορφοκλασματικής διάστασης σε περίπτωση θετικής ανταπόκρισης του ασθενή στην θεραπεία (Partial Responser) και αύξηση των περιοχών χαμηλής συγκέντρωσης FDG .

Μη Μεταβολή των τιμών της διάστασης και του φάσματος *Γενικευμένων Διαστάσεων* σε περίπτωση που η κατάσταση του ασθενή παραμένει σταθερή (Stable Disease).

- Το 35.5% των ασθενών δεν εμπίπτει στην παραπάνω κατηγοριοποίηση λόγω διαφοροποίησης μεταξύ των αποτελεσμάτων της ανάλυσης και των ιατρικών πορισμάτων για αυτούς. Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στη μη ομαλή κατανομή της ουσία και την συγκέντρωσή της σε περιοχές μη σχετιζόμενες με την ασθένεια.
- Η εγγύτητα των τιμών οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην ύπαρξη θορύβου λόγω της συνεισφοράς όλων των περιοχών που εμφανίζουν συγκέντρωση FDG, εκείνες των καρκινικών όγκων αλλά και των υγιών οργάνων/ιστών που προσλαμβάνουν την ουσία. Πιστεύεται ότι ο αποκλεισμός των τελευταίων και ο περιορισμός των υπολογισμών στις περιοχές ενδιαφέροντος θα προσέδιδε μεγαλύτερη ακρίβεια στα αποτελέσματα.

Στην κατεύθυνση αυτή επιχειρήθηκε να αποκλειστούν από τους υπολογισμούς όργανα που παρουσιάζουν παραδοσιακά αυξημένη συγκέντρωση της ουσίας, όπως ο εγκέφαλος, καθώς επίσης και ο ορισμός κατωφλίου στις τιμές έντασης χρώματος των pixels που λήφθηκαν υπόψιν. Και στις δυο περιπτώσεις δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην προσέγγιση των αποτελεσμάτων.

Μελλοντικές κατευθύνσεις για την επίτευξη του βασικού στόχου της μελέτης και την εξαγωγή συμπερασμάτων με ευρύτερη εφαρμογή θα ήταν η πραγματοποίηση ανάλυσης δεδομένων μεγαλύτερου αριθμού ασθενών με στόχο την ενίσχυση των παρόντων πορισμάτων, η βελτιστοποίηση της διαδικασίας με τον αποκλεισμό των μη σχετιζόμενων με την ασθένεια περιοχών χωρίς την απώλεια χρήσιμης πληροφορίας, ο εμπλουτισμός της ανάλυσης με επιπλέον μεθόδους για τον υπολογισμό των διαφορετικών μεγεθών που προσδιορίζουν τις μορφοκλασματικές δομές. Τέλος μία νέα προσέγγιση θα ήταν η παρακολούθηση της εξέλιξης της ασθένειας κάνοντας χρήση των εργαλείων της *Πληροφορικής Γεωμετρίας (Information Geometry)* (30).

Ορολογία

Ξενόγλωσσος Όρος	Ελληνικός Όρος
Fractal	Μορφοκλασματικός
Multifractal	Πολυμορφοκλασματικός
Fractal Dimension	Μορφοκλασματική Διάσταση
Box Counting Method	Μέθοδος Καταμέτρησης Υπερκύβων
Generalized Dimensions	Γενικευμένες Διαστάσεις
Pixel	Εικονοστοιχείο
Information Geometry	Πληροφορική Γεωμετρία
Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
Ipilimumab	Ιπιλιμουμάμπη
FDG	Φθοριοδεοξυγλυκόζη
Progressive Disease	Εξελισσόμενη Κατάσταση Ασθένειας
Partial Response	Μερική Ανταπόκριση
Stable Disease	Σταθερή Κατάσταση Ασθένειας
Mixed Response	Μικτή Ανταπόκριση

Συντµήσεις - Αρκτικόλεξα

Σύντµηση	Πλήρης Ανάπτυξη
PET	Positron Emission Tomography
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FDG	Fludeoxyglucose
SUV	Standardized Uptake Value
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
PD	Progressive Disease
PR	Partial Response
SD	Stable Disease
MR	Mixed Response

Παράρτημα

Αλγόριθμος Box Counting Method

```

1  template <class T> void DATA <T> :: boxCountingMethod() {
2
3  // The space partition is based on the image pixel segmentation as explained on ↵
   paragraph 1, section 3.3.
4
5  // variables for the box size and the number of boxes in x,y,z direction
6  int boxsize , boxsize_i , boxsize_j , boxsize_z;
7
8  // the .dat file for the results
9  ofstream out_Data("resultsBC.dat")
10
11 //array saving the results for different box sizes
12 double * results;
13 results=new double(50);
14
15 // for different box size from 1 to 50
16 for(boxsize=1 ; boxsize <= 50 ; boxsize++){
17
18     // computing number of boxes in x,y,z direction
19     boxsize_i=(maxx-minx)/boxsize;
20     boxsize_j=(maxy-miny)/boxsize;
21     boxsize_z=(maxz-minz)/boxsize;
22
23     for(nz=0;nz<boxsize_z;nz++){ // for each box in z-direction
24         for(ni=0; ni<boxsize_i;ni++){ // for each box in x-direction
25             for(nj=0; nj<boxsize_j;nj++){ //// for each box in y-direction
26                 sumbox=0;
27             // inside this particular box, "visit" all the pixels that includes and ↵
               check their value
28                 for(kz=nz*boxsize; kz<(nz*boxsize)+boxsize; kz++){
29                     for(ki=ni*boxsize; ki<(ni*boxsize)+boxsize; ki++){
30                         for(kj=nj*boxsize;kj<(nj*boxsize)+boxsize;kj++){

```

```

31         //computes the total sum from the pixels values
32         if (D3array(ki)(kj)(kz)>0){
33
34             sumbox=sumbox+D3array(ki)(kj)(kz);}
35         }}}
36     // counts the number of boxes that have at least a pixel with value > 0
37     if (sumbox>0){
38         counter++;}
39     }}}
40     // total number of boxes for this boxsize
41     mult = boxsize_i*boxsize_j*boxsize_z*boxsize*boxsize*boxsize;
42     results(boxsize-1)=(double)counter/(double)mult;
43
44     // write the results in the .dat file
45     out_Data << boxsize<< " " << std::fixed << results(boxsize-1)<< endl;
46     counter=0;
47 }
48 delete () results;
49 }
50
51 // A slightly different version of the above algorithm. In this case the space ↵
    partition is based on the image physical dimensions as explained on paragraph 2, ↵
    section 3.3.
52
53 template <class T> void DATA<T>::boxCountDim() {
54
55 int boxsize,boxsize_i,boxsize_j,boxsize_z;
56
57 for(boxsize=1;boxsize<=50;boxsize++){
58
59     // computing the number of boxes in x,y,z direction taking into account the ↵
        pixel dimensions and slice thickness
60     boxsize_i=(maxx-minx)/(2*boxsize);
61     boxsize_j=(maxy-miny)/(2*boxsize);
62     boxsize_z=(maxz-minz)/boxsize;
63
64     for(nz=0;nz<boxsize_z;nz++){
65         for(ni=0; ni<boxsize_i;ni++){
66             for(nj=0; nj<boxsize_j;nj++){
67                 sumbox=0;
68                 for(kz=nz*boxsize; kz<(nz*boxsize)+boxsize; kz++){
69                     for(ki=ni*2*boxsize; ki<(ni*2*boxsize)+2*boxsize; ki++){
70                         for(kj=nj*2*boxsize;kj<(nj*2*boxsize)+2*boxsize;kj++){
71

```

```

72         if (D3array(ki)(kj)(kz)>0){
73             sumbox=sumbox+D3array(ki)(kj)(kz);}
74         }}}
75         if (sumbox>0){counter++;}
76         }}}
77         mult=boxsize_i*boxsize_j*boxsize_z*(4*boxsize)*(4*boxsize)*(4*boxsize);
78         results(boxsize-1)=(double)counter/(double)mult;
79         out_Data<<boxsize*4<<" "<<std::fixed<<results(boxsize-1)<<endl;
80         counter=0;}}

```

Αλγόριθμος Υπολογισμού των Γενικευμένων Διαστάσεων

```

1  <classT> void DATA <T>::multiFractal(int boxsize,unsigned long long int totalSum){
2
3  // The space partition is based on the image physical dimensions as explained on ←
4  // paragraph 2, section 3.3.
5
6  // the .dat file for the results
7  ofstream out_Data("resultsGD.dat");
8
9  long long int sum=0;
10 long double result,sum_pn=0,Dq;
11 long double * sum_array;
12 double epsilon; //custom boxsize
13 int boxsize_i,boxsize_j,boxsize_z;
14 int q,k=0;ni,nj,ki,kj,kz,nz;
15
16 // computing number of boxes in x,y,z direction
17 boxsize_i=(maxx-minx)/(2*boxsize);
18 boxsize_j=(maxy-miny)/(2*boxsize);
19 boxsize_z=(maxz-minz)/boxsize;
20
21 //the mean boxsize
22 epsilon=((1/(double)boxsize_i)+(1/(double)boxsize_j)+(1/(double)boxsize_z))/3;
23
24 // array for the sum of the pixel values in each box
25 sum_array= new long double (boxsize_i*boxsize_j*boxsize_z);
26
27 //initialise sum_array
28 for(int w=0; w<boxsize_i*boxsize_j*boxsize_z; w++){
29     sum_array(w)=0;}

```

```

29
30 for( nz=0;nz<boxsize_z;nz++){ //for each box in z-direction
31     for(ni=0; ni<boxsize_i;ni++){ //for each box in x-direction
32         for(nj=0; nj<boxsize_j;nj++){ //for each box in y-direction
33             sum=0;
34             result=0;
35             for(kz=nz*boxsize; kz<(nz*boxsize)+boxsize; kz++){ //for each box s ←
36                 cell in z-direction
37                 for(ki=ni*2*boxsize; ki<(ni*2*boxsize)+2*boxsize; ki++){ //for ←
38                     each box s cell in x-direction
39                     for(kj=nj*2*boxsize;kj<(nj*2*boxsize)+2*boxsize;kj++){ //for each ←
40                         box s cell in y-direction
41                         // compute the total cell value sum for this box
42                         sum=sum+D3array(ki)(kj)(kz);}}
43
44             if(sum>0){ // if is a non zero value box
45                 sum_array(k)=(long double)sum/totalSum; //normalized sum
46                 k++;
47                 }}}
48
49 // computing Generalized Dimensions Dq for q = -20 to 20
50 for(q=-20 ; q<=20 ; q++){
51     sum_pn=0;
52     Dq=0;
53
54     if(q!=1){
55         for(int count=0; count<k; count++){
56             sum_pn=sum_pn+pow(sum_array(count) ,q);
57
58             Dq=(1/(double)(q-1)) *(1/(double)log(epsilon))*(log(sum_pn));
59             out_Data<<q<<" " <<Dq<<endl;
60         }
61         // q=1 case
62         for(int count=0; count<k; count++){
63             sum_pn=sum_pn+(sum_array(count)*log(sum_array(count)));
64             Dq=(1/(double)log(epsilon))*sum_pn;
65             out_Data<<q<<" " <<Dq<<endl;
66         }
67     }
68     delete () sum_array;
69 }

```

Αλγόριθμος Ανάγνωσης Εικόνων

```

1
2 void DCM_READER::readDir(){
3
4     string dir = string(directory_name);
5
6     DIR *dp;
7     struct dirent *dirp;
8
9     if((dp = opendir(dir.c_str())) == NULL) {
10         cout << "Error(" << errno << ") opening " << dir << endl;}
11
12     while ((dirp = readdir(dp)) != NULL) {
13
14         if(strcmp(dirp->d_name, ".")==0 || strcmp(dirp->d_name, "..")==0){
15             continue;}
16
17         imagesVector.push_back(dir+"/"+string(dirp->d_name));}
18
19     sort (imagesVector.begin(),imagesVector.end());
20
21     closedir(dp);
22 }
23
24
25
26 template <class T>
27 void DATA<T>::insertData( std::string filename , int slice ){
28
29     DicomImage *image = new DicomImage(filename.c_str());
30     const DiPixel *diPixel;
31     const void * ptr;
32     EP_Representation rep;
33
34     if (image != NULL){
35         if (image->getStatus() == EIS_Normal){
36
37             if (image->isMonochrome()){
38                 diPixel=image->getInterData();
39                 rep=diPixel->getRepresentation(); //read pixel value ↔
                    representation

```

```
40
41     if (diPixel!=NULL){
42         ptr=diPixel->getData();
43
44         if(ptr==NULL){cout<<" nullptr"<<endl;}
45         // read the pixel values and save them in 2d temp array
46         if(rep == EPR_Uint8){
47             Uint8 ** temp;
48             temp= new Uint8 * (y);
49             for(int i=0; i<y; i++){
50                 temp(i)= new Uint8 (x);}
51
52             for(int rows=0; rows<x; rows++){
53                 for(int col=0; col<y; col++){
54                     temp(rows)(col)=0;}}
55
56
57             for(int i=0;i<y;i++){
58                 memcpy((void *)temp(i),((Uint8*)ptr)+i*x , x*sizeof(Uint8));
59                 // transfer the pixel values to the 3D array
60                 for(int k=0;k<y;k++){
61                     for(int n=0;n<x;n++){
62                         D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}}
63
64                 for(int j=0;j<y;j++){
65                     delete () temp(j);}
66                 delete () temp;}
67
68         else if (rep== EPR_Sint8){
69             Sint8 ** temp
70             temp= new Sint8 * (y);
71             for(int i=0; i<y; i++){
72                 temp(i)= new Sint8 (x);}
73
74             for(int rows=0; rows<x; rows++){
75                 for(int col=0; col<y; col++){
76                     temp(rows)(col)=0;}}
77
78             for(int i=0;i<y;i++){
79                 memcpy((void *)temp(i),((Sint8*)ptr)+i*x , x*sizeof(Sint8));
80
81                 for(int k=0;k<y;k++){
82                     for(int n=0;n<x;n++){
83                         D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}}
```

```

84
85         for(int j=0;j<y;j++){
86             delete () temp(j);}
87
88         delete () temp;}
89
90     else if(rep == EPR_Uint16){
91         Uint16 ** temp;
92         temp= new Uint16 * (y);
93         for(int i=0; i<y; i++){
94             temp(i)= new Uint16 (x)}
95
96         for(int rows=0; rows<x; rows++){
97             for(int col=0; col<y; col++){
98                 temp(rows)(col)=0;}}
99
100        for(int i=0;i<y;i++)
101        memcpy((void *)temp(i), ((Uint16*)ptr)+i*x , x*sizeof (Uint16));}
102        for(int k=0;k<y;k++){
103            for(int n=0;n<x;n++){
104                D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}}
105
106        for(int j=0;j<y;j++){
107            delete () temp(j);}
108        delete () temp;}
109
110    else if (rep== EPR_Sint16){
111        Sint16 ** temp;
112        temp= new Sint16 * (y);
113        for(int i=0; i<y; i++){
114            temp(i)= new Sint16 (x);}
115        for(int rows=0; rows<x; rows++){
116            for(int col=0; col<y; col++){
117                temp(rows)(col)=0;}}
118
119        for(int i=0;i<y;i++){
120            memcpy((void *)temp(i),((Sint16*)ptr)+i*x , x*sizeof(Sint16));}
121        for(int k=0;k<y;k++){
122            for(int n=0;n<x;n++){
123                D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}}
124
125        for(int j=0;j<y;j++){
126            delete () temp(j);}
127        delete () temp;}

```

```

128
129         else if(rep == EPR_Uint32){
130             Uint32 ** temp;
131             temp= new Uint32 * (y);
132             for(int i=0; i<y; i++){
133                 temp(i)= new Uint32 (x);}
134             for(int rows=0; rows<x; rows++){
135                 for(int col=0; col<y; col++){
136                     temp(rows)(col)=0;}}
137
138             for(int i=0;i<y;i++){
139 memcopy((void *)temp(i),((Uint32*)ptr)+i*x , x*sizeof(Uint32));}
140             for(int k=0;k<y;k++){
141                 for(int n=0;n<x;n++){
142                     D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}}
143
144             for(int j=0;j<y;j++){
145                 delete () temp(j);}
146             delete () temp;}
147
148         else if (rep == EPR_Sint32){
149             Sint32 ** temp;
150             temp= new Sint32 * (y);
151             for(int i=0; i<y; i++){
152                 temp(i)= new Sint32 (x);}
153
154             for(int i=0;i<y;i++){
155 memcopy((void *)temp(i),((Sint32*)ptr)+i*x , x*sizeof(Sint32));}
156             for(int rows=0; rows<x; rows++){
157                 for(int col=0; col<y; col++){
158                     temp(rows)(col)=0;}}
159             for(int k=0;k<y;k++){
160                 for(int n=0;n<x;n++){
161                     D3array(k)(n)(slice)=(T)temp(k)(n);}
162             for(int j=0;j<y;j++){
163                 delete () temp(j);}
164             delete () temp;}
165         else{ cout<<"Image pixel representation:unknown"<<endl;}}
166         else{cout<<" diPixel NULL"<<endl;}}}}
167     else{cerr << " Error: cannot load DICOM image (" << DicomImage::getString(image->←←
        getStatus()) << ")" << endl;}
168
169     delete image;
170 }

```


Βιβλιογραφία

- (1) Steinert H. C. PET and PET/CT of Malignant Melanoma. In Iwatsuki K. Green A. Elwan N. Dummer R., Pittelkow M., editor, *Skin Cancer - A World - Wide Perspective*. Springer, 1st edition, 2011.
- (2) Pan L. Haberkorn U. Dimitrakopoulou-Strauss A. Hassel J. Sachpekidis C., Larribere L. Predictive value of early F-FDG PET/CT studies for treatment response evaluation to ipilimumab in metastatic melanoma: preliminary results of an ongoing study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42(3):386–396, October 2014.
- (3) West B. J. *Fractal Physiology And Chaos In Medicine (Studies of Nonlinear Phenomena in Life Science)*. World Scientific Publishing, 1st edition, 1990.
- (4) Dimitrakopoulou-Strauss A. Strauss L. G. Fractal Dimension based on Box Counting: A new parameter for Quantification of Dynamic PET studies. *Harmonic and Fractal Image Analysis - HarFA*, pages 42–46, 2003.
- (5) Mandelbrot B. *The Fractal Geometry of Nature*. W. H. Freeman and Company, 1st edition, 1982.
- (6) Bountis A. *The Wonderful World of Fractals,(in Greek)*. Leader Books, 1st edition, 2004.
- (7) Yale University. Fractal Geometry. <http://classes.yale.edu/fractals/labs/paperfoldinglab/PFGasket.html> (Online: accessed 24-May-2015).
- (8) Kampman E. Larson M. Wahl B., Roy P. *Exploring Fractals on the Macintosh*, chapter 4- Calculating Fractal Dimensions. Addison-Wesley Professional, 1 edition, October 1994. http://www.wahl.org/fe/HTML_version/link/FE4W/c4.htm (Online: accessed 22-June-2015).
- (9) Gnotek J. Fractals of Life- an Evolutionary Essay, 2001. <http://www.cyberalley.com/G-Home/R&D/R&D5/FofL05.html> (Online: accessed 12-May-2015).
- (10) Weisstein E.W. Sierpiński Carpet. <http://mathworld.wolfram.com/SierpinskiCarpet.html> (Online: accessed 20-June-2015).
- (11) Wikipedia Contributors. Menger sponge, 2005. https://en.wikipedia.org/wiki/Menger_sponge(Online: accessed 12-May-2015).
- (12) Devaney R. L. *An Introduction to Chaotic Dynamical Systems*. Westview Press, 2st edition, 2003.
- (13) Yale University. The Mandelbrot Set and Julia Sets. <https://classes.yale.edu/fractals/MandelSet/JuliaSets/JuliaSetDef.html> (Online: accessed 24-May-2015).
- (14) Roumelioti H. Introduction to Julia and Mandelbrot Sets. Master's thesis, University of Athens, Department of Physics, 2004.
- (15) Fonseca R. The Mandelbrot Set, 2015. <http://renatofonseca.net/mandelbrotset.php> (Online: accessed 21-June-2015).
- (16) Philippe A.C. Provata A. Deriche R. Katsaloulis P., Ghosh A. Fractality in the neuron axonal topography of the human brain based on 3-D diffusion MRI. *The European Physical Journal B*, 85(150), 2012.

- (17) Provata A. Complex systems: Special Chapters I. Lecture notes, NCSR Demokritos, October 2008.
- (18) Gopal B.S. *Basics of PET Imaging: Physics, Chemistry, and Regulations*. Springer, 2 edition, 2010.
- (19) Hamanatsu Photonics of Japan. Principle of PET, 2015. <http://www.hamamatsu.com/eu/en/technology/innovation/pet/index.html> (Online: accessed 22-May-2015).
- (20) MIT OpenCourseWare. How does PET works?, 2006. <http://www.hamamatsu.com/eu/en/technology/innovation/pet/index.html> (Online: accessed 02-June-2015).
- (21) Villemagne V., Kinahan E., Chander S., Martinelli M., Townsend D., Klutz P., Meltzer C. Combined PET/CT Imaging in Oncology: Impact on Patient Management. *Clinical Positron Imaging*, 3(6):223–230, 2000. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1095039701000553>.
- (22) OsiriX Viewer. Dicom sample image sets, 2009. <http://www.osirix-viewer.com/datasets/> (Online: accessed 10-June-2015).
- (23) Pianykh O. *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM): A Practical Introduction and Survival Guide*. Springer, 2th edition, 2012.
- (24) Revet B. *DICOM Cook Book for implementations in Modalities*. PHILIPS Medical Systems, 1997.
- (25) German Cancer Research Center - DKFZ. <https://www.dkfz.de/en/index.html> (Online: accessed 24-Aug-2015).
- (26) DICOM at OFFIS. DcmTk - DICOM Toolkit, 2014. <http://dicom.offis.de/dcmTk.php.en> (Online: accessed 25-June-2015).
- (27) MicroDicom. Microdicom - Dicom Viewer. <http://www.microdicom.com/> (Online: accessed 22-January-2015).
- (28) Medixant. Radiant - Dicom Viewer. <http://www.radiantviewer.com/> (Online: accessed 25-January-2015).
- (29) EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer. <http://www.eortc.org> (Online: accessed 18-July-2015).
- (30) Gattone S. De Sanctis A. A Study of Complex Shapes Using Information Geometry). *Nonlinear Phenomena in Complex Systems*, 18(1):70–80, 2015. <http://www.j-npcs.org/abstracts/vol2015/v18no1/v18no1p70.html>.