

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Ing. JIŘÍ KRATOCHVÍLA

**MODELOVÁNÍ A ANALÝZA SIGNÁLŮ V ZOBRAZOVÁNÍ
PERFÚZE MAGNETICKOU REZONANCÍ**

MODELING AND SIGNAL PROCESSING IN DYNAMIC CONTRAST
ENHANCED MAGNETIC RESONANCE IMAGING

ZKRÁCENÁ VERZE DISERTAČNÍ PRÁCE

OBOR:

Biomedicínská elektronika a biokybernetika

ŠKOLITEL:

Ing. RADOVAN JIŘÍK, Ph.D.

OPONENTI:

DATUM OBHAJOBY:

KLÍČOVÁ SLOVA

perfúzní analýza, magnetická rezonance, arteriální vstupní funkce, slepá dekonvoluce, onkologie

KEY WORDS

perfusion analysis, magnetic resonance, arterial input function, blind deconvolution, oncology

Dizertační práce je uložena na vědeckém oddělení děkanátu FEKT VUT v Brně,
Technická 3058/10, 616 00 Brno.

© 2017 Ing. Jiří Kratochvíla

ISBN 80-214-doplň redakce

ISSN 1213-4198

OBSAH

ÚVOD.....	5
1 TEORETICKÝ ZÁKLAD PRO PERFÚZNÍ ZOBRAZOVÁNÍ POMOCÍ MAGNETICKÉ REZONANCE	6
1.1 Princip perfúzního zobrazování a perfúzní analýzy.....	6
1.2 Kontrastní látky pro dynamické zobrazování	7
1.3 Metody akvizice.....	8
1.4 Převod signálové intenzity na koncentrace kontrastní látky	9
1.5 Kinetika šíření kontrastní látky	9
1.6 Odhad perfúzních parametrů.....	10
1.7 Toftsův rozšířený model pro popis IRF	13
1.8 DCATH model pro popis IRF.....	14
1.9 Arteriální vstupní funkce	15
1.9.1 Měřená AIF.....	15
1.9.2 AIF stanovená pomocí referenční tkáně	16
1.9.3 AIF stanovená jako populační průměr.....	16
1.9.4 Model AIF založený na fyziologii.....	16
1.9.5 Gama model AIF.....	16
1.9.6 Parkerův model AIF.....	17
1.9.7 Modely pro disperzi a posun AIF.....	17
1.9.8 Slepá dekonvoluce pro odhad AIF	18
2 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE A JEJICH PLNĚNÍ.....	21
3 ODHAD AIF POMOCÍ SLEPÉ DEKONVOLUCE VYUŽITÍM KOMPLEXNĚJŠÍCH MODELŮ.....	23
4 POUŽITÍ METODY ODHADU AIF NA PREKLINICKÝCH DATECH	24
4.1 Syntetická data pro preklinické účely	24
4.2 Hodnocení kvality odhadu AIF	24
4.3 Výsledky analýzy na syntetických datech	25
4.4 <i>In vivo</i> preklinická data	26
4.5 Hodnocení kvality odhadu AIF a Výsledky analýzy <i>in vivo</i> preklinických dat.....	27
4.6 Shrnutí validace metody slepé dekonvoluce na preklinických datech.....	30
5 POUŽITÍ METODY ODHADU AIF NA KLINICKÝCH DATECH	30
5.1 Syntetická data pro klinické účely	30
5.2 Hodnocení kvality odhadu AIF A Výsledky na syntetických datech	31
5.3 Klinická data	32
5.4 Hodnocení kvality odhadu AIF a Výsledky analýzy klinických dat	33
5.5 Shrnutí validace metody slepé dekonvoluce na klinických datech.....	36
6 ZVÝŠENÍ INTERVALU ČASOVÉHO VZORKOVÁNÍ V ODHADU AIF SLEPOU DEKONVOLUCÍ.....	36
6.1 Analýza časového vzorkování na syntetických datech	37
6.2 Analýza časového vzorkování na klinických datech	38
6.3 Hodnocení zvýšení vzorkovacího intervalu	40
7 SOFTWAREOVÉ NÁSTROJE PRO PERFÚZNÍ ANALÝZU	41
ZÁVĚR.....	42
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	44
AUTOROVO CV	48
ABSTRAKT	50

ÚVOD

Perfusi – zásobení krví (prokrvení) – lze vyhodnocovat využitím kontrastních látek. Princip vyšetření a následné perfúzní analýzy lze definovat v několika bodech: vpravení kontrastní látky do organismu, kde se vlivem kardiovaskulárního systému šíří, až dospěje do oblasti zájmu. Snímá-li se tato oblast zájmu v čase pomocí magnetické rezonance, lze zachytit časovou a prostorovou distribuci kontrastní látky. Získávají se obrazy časového vývoje řezu tkáně v oblasti zájmu. Další úpravy (převod na obrazy odpovídající koncentraci kontrastní látky, registrace časové sekvence obrazů pro eliminaci pohybového artefaktu, apod.) vedou na identifikaci perfúzních křivek – časových vývojů koncentrace kontrastní látky v oblasti zájmu, dnes až na úrovni voxelu. Výsledkem kvantitativní analýzy perfúzních křivek jsou perfúzní parametry, například průtok krve tkání, objem intravaskulárního prostoru, objem extravaskulárního prostoru, atd. Hlavní oblastí použití této metody je onkologie, neurologie, kardiologie a nefrologie. Přínos pro léčbu onemocnění například nádorového bujení využitím perfúzní analýzy je včasná změna léčby – změny v perfúzi jsou pozorovatelné dřív oproti morfologii. Nádor na léčbu z hlediska morfologie reaguje pomalu a tím je snížena šance měnit léčbu v případě potřeby. Přesto je stále v mnohých oblastech z tohoto hlediska morfologické kritérium nejzásadnější. Klinicky se semikvantitativní perfúzní analýza používá v oblasti mozku – onkologie, neurologie. Vzhledem k přibývajícimu počtu případů vyžadujících opakovaná vyšetření výše zmíněnými modalitami je vhodné použít právě ty, u kterých není prokázán škodlivý účinek na lidskou tkáň. Za bezpečné z tohoto hlediska lze považovat systémy magnetické rezonance (omezení vlivem silného magnetického pole tkví pro pacienty s kovovými implantáty, kochleárními implantáty, kardiostimulátory apod.) a ultrazvuku, tělo není zatěžováno ionizujícím zářením jako v případě ostatních používaných modalit. Právě kvantitativní perfúzní analýza pomocí magnetické rezonance je předmětem předložené práce. Přesto, že kvantitativní metoda perfúzní analýzy je známa již několik desetiletí, je stále přijímána jako experimentální díky několika nevýhodám. Zásadní problém a výzva současného výzkumu u této metody je korektní identifikace signálu průběhu koncentrace kontrastní látky, která analyzovanou oblast vyživuje (arteriální vstupní funkce).

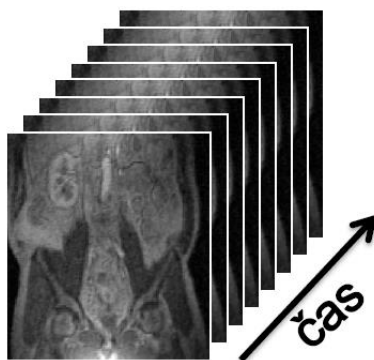
Cílem práce je vývoj metody, která přispěje k vyřešení tohoto problému. Navržená metoda je validována na syntetických, preklinických a klinických datech. Dalším cílem je uvést metodu kvantitativní perfúzní analýzy více do klinické praxe a do rutinní aplikace v preklinickém výzkumu tvorbou softwarových nástrojů pro zpracování kontrastních sekvencí právě pro potřeby klinických a biologických pracovišť.

1 TEORETICKÝ ZÁKLAD PRO PERFÚZNÍ ZOBRAZOVÁNÍ POMOCÍ MAGNETICKÉ REZONANCE

Princip metody dynamického zobrazování s použitím kontrastní látky (k.l.) pomocí magnetické rezonance (DCE-MRI, z anglického „Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging“) a následného zpracování až po stanovení perfúzních parametrů uvádí následující kapitola. Další kapitoly teoretického základu této problematiky pojednávají o používaných k.l., akvizici dat, převodu signálové intenzity na koncentraci k.l., kinetice šíření k.l. tkání až po odhad perfúzních parametrů. Kapitola se zaměřuje z hlediska cílů dizertační práce na kvantitativní perfúzní analýzu (kvantitativní odhad perfúzních parametrů) s parametrickými modely pro popis průchodu k.l. analyzovanou tkání. Jsou uvedeny používané modely. Tato teoretická kapitola také definuje základní problém metody DCE-MRI – korektní stanovení průběhu koncentrace k.l. arteriálního vstupu analyzované oblasti (arteriální vstupní funkce, AIF). Z popsaných metod pro stanovení AIF vybírá jako vhodnou metodu pro identifikaci AIF metodu slepé dekonvoluce a tuto metodu podrobně představuje z hlediska současného stavu ve výzkumu a v literatuře, protože právě implementace nové metody založené na slepé dekonvoluci je těžištěm přínosu této dizertační práce, viz praktická část.

1.1 PRINCIP PERFÚZNÍHO ZOBRAZOVÁNÍ A PERFÚZNÍ ANALÝZY

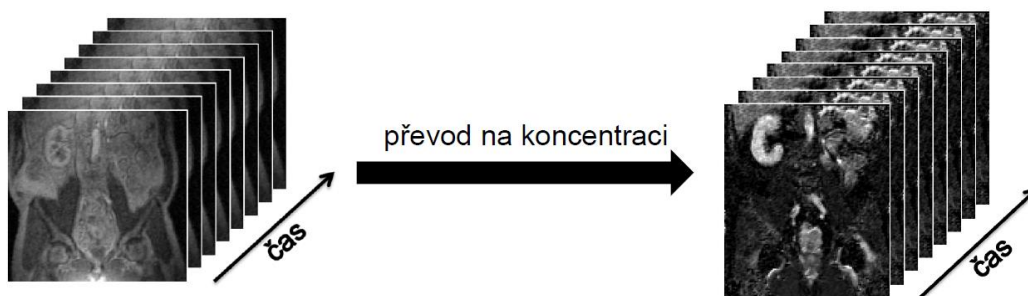
Po vpravení bolusu k.l. do krevního oběhu se pomocí vhodné akviziční techniky zobrazování určitého řezu (řezů) s oblastí zájmu (ROI) v čase, získá dynamická sekvence dle Obr.1.1. Měření dynamické sekvence trvá obvykle jednotky minut.



Obr. 1.1 - Dynamická sekvence perfúzního zobrazování

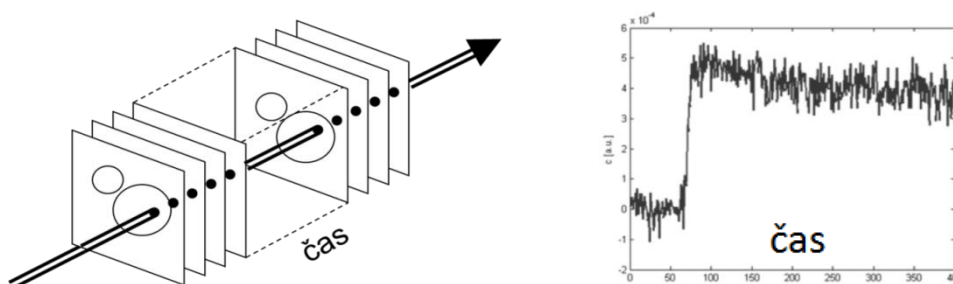
Vlivem pohybových artefaktů (dech, pohyb pacienta, artefakty dány zobrazovací metodou a polohou vyšetřované tkáně) je mnohdy nutné provést lícování (registraci) dynamické sekvence v ROI. Metod registrace je velké množství a jejich analýza není předmětem této práce. Pro přehled poslouží [1].

Převod signálové intenzity (SI) těchto obrazů na obrázky, kde intenzita signálu odpovídá koncentraci k.l. (Obr.1.2) je popsán v následujících kapitolách. Pro korektní převod se využívají prekontrastní měření.



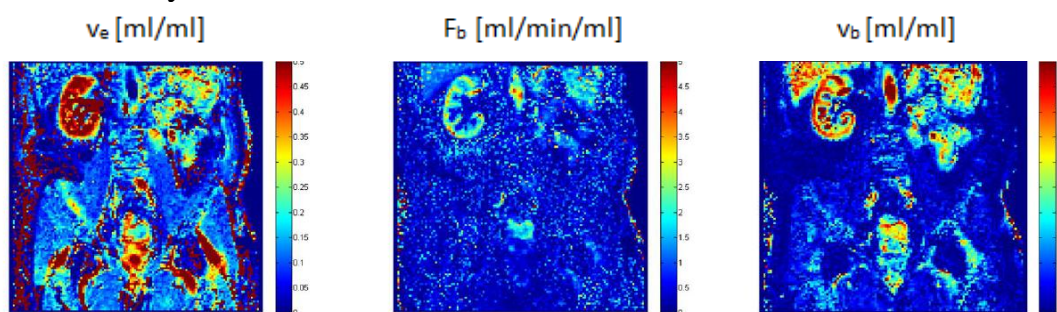
Obr. 1.2 – Převod na koncentraci k.l.

Průmětem skrz veškeré takto získané obrazy dynamické sekvence lze získat křivku koncentrace k.l., Obr. 1.3.



Obr. 1.3 – Získ křivky koncentrace k.l. z dynamické sekvence

Právě tyto křivky koncentrace kontrastní látky v ROI jsou základem pro následnou perfúzní analýzu. Výsledkem perfúzní analýzy jsou perfúzní parametry. Metody určení perfúzních parametrů lze je rozdělit na metody kvalitativní, semi kvantitativní a kvantitativní. Pro účely této práce se pod pojmem perfúzní analýza rozumí kvantitativní analýza, matematické modelování, které aproximuje měřenou křivku koncentrace k.l. vhodným farmakokinetickým modelem. Parametry modelu jsou pak hledané perfúzní parametry. Pokud se analýza udělá pro každý voxel, získají se mapy perfúzních parametrů, například mapa průtoku krve (F_b), objem extracelulárního extravaskulárního prostoru (EES, v_e), objem krve (v_b), apod., jak ukazuje Obr. 1.4. Protože jde o kvantitativní analýzu, parametry mají jednotky a konkrétní hodnoty.

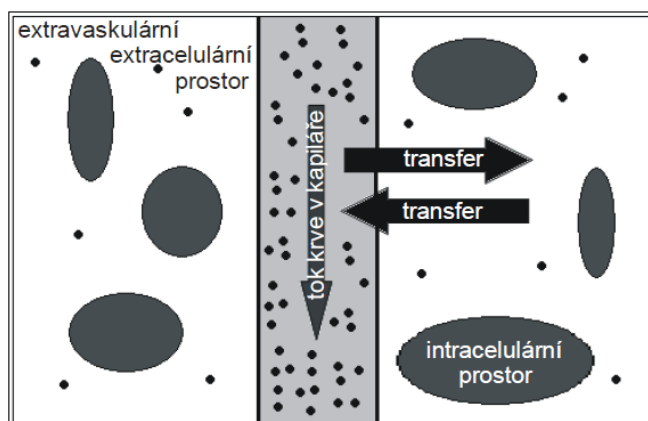


Obr. 1.4 - Mapy perfúzních parametrů

1.2 KONTRASTNÍ LÁTKY PRO DYNAMICKÉ ZOBRAZOVÁNÍ

Klinicky využívané k.l. pro perfúzní zobrazování jsou cheláty gadolinia. Jde o paramagnetické látky, které zkracují relaxační časy podélné relaxace T_1 a příčné

relaxace T_2 (zároveň T_2^*). K.l. se liší molekulovou hmotností, od nízkomolekulárních po makromolekulární. Klinicky používané cheláty gadolinia jsou látky s nižší molekulovou hmotností (500 Da) [2]. Jejich velikost je předurčuje jako látky extravaskulární, extracelulární. Pronikají z kapilár do EES, ale nikoli do buněk. Analyzovanou tkáň s takovou k.l. ukazuje Obr. 1.5.



Obr. 1.5 – Tkáň s kontrastní látkou

Schválené k.l. pro klinické účely uvádí Tab. 1.1. Kromě Ablavaru (USA) jsou všechny schválené pro Evropskou unii.

Tab. 1.1 - Schválené kontrastní látky pro klinické účely

komerční název	zkratka	Gd-chelát
Magnevist	Gd-DTPA	gadopentát dimeglumin
Omniscan	Gd-DTPA-BMA	gadodiamid
Dotarem	Gd-DOTA	kyselina gadoterová a meglumin
ProHance	Gd-HP-DO3A	gadoteridol
Gadovist	Gd-BT-DO3A	gadobutrol
MultiHance	Gd-BOPTA	dimeglumin-gadobenát
OptiMARK	Gd-DTPA-BMEA	gadoversetamid
Primovist (Eovist v USA)	Gd-EOB-DTPA	gadoxetát
Ablavar (dříve Vasovist)	Gd-DTPA-DCHP	gadofosveset

Volba druhu váhování obrazu - T_1 nebo T_2 je dána požadavkem, zda je třeba znát parametry EES (T_1), nebo stačí znát parametry IVS (T_2). Tato práce se zabývá metodami kvantitativními (DCE-MRI) a uvažuje také parametry EES, proto se dále zabývá pouze T_1 váhovanými obrazy.

1.3 METODY AKVIZICE

K.l. usnadňují relaxaci protonů vodíku a tím zkracují relaxační časy návratu vektoru magnetizace těchto protonů do ustáleného stavu, v DCE-MRI čas podélné relaxace T_1 . SI měřených obrazů je váhována časem T_1 , nehomogenitou magnetického pole a protonovou hustotou. Vhodné akviziční sekvence používané v DCE-MRI jsou převážně založeny na použití dvou a tří dimenzionální akvizice FLASH (z anglického „Fast low angle shot“) [3]. Metoda kombinuje malý sklápějící

úhel (FA) vychýlení vektoru magnetizace použitím radiofrekvenční excitace a krátký repetiční čas TR . Pro echo čas TE z důvodu omezení vlivu T_2^* platí $TE \ll T_2^*$. Matematický model pro SI [4]:

$$S = k \rho \sin(FA) \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos(FA) e^{-\frac{TR}{T_1}}} \quad (1.1)$$

kde ρ je hustota protonových jader a k je konstanta odpovídající systémovému zisku v akvizičním řetězci. Konstanta $k \cdot \rho$ získaná pro $FA = 90^\circ$ a $TR, TE \approx 0$ se odhaduje aproximací měřených prekontrastních dat pro různé hodnoty akvizičních parametrů modelem. Existují i např. metody „Saturation Recovery FLASH“, SR FLASH [5].

1.4 PŘEVOD SIGNÁLOVÉ INTENZITY NA KONCENTRACE KONTRASTNÍ LÁTKY

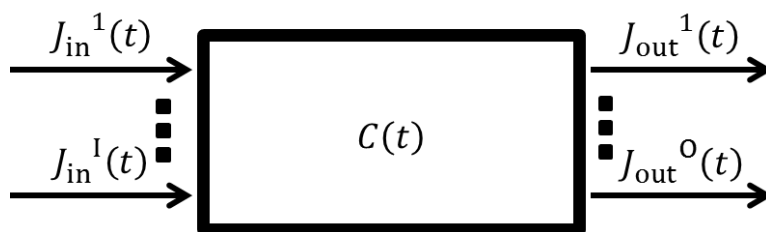
Zásadní pro převod SI na koncentraci k.l. je lineární vztah relaxačních rychlostí (převrácená hodnota relaxačních časů) a koncentrace [6].

$$R_1 = \frac{1}{T_1} = R_{10} + r_1 C \quad (1.2)$$

kde R_1 je relaxační rychlost podélné relaxace, R_{10} je relaxační rychlost bez přítomnosti k.l., r_1 je relaxivita použité k.l. a C je koncentrace k.l. Relaxivita je daná pro konkrétní k.l. a velikost magnetického pole. Sloučením rovnice (1.1) s rovnicí (1.2) je získán model pro stanovení koncentrace k.l. ze SI měřených obrazů. Využitím prekontrastních měření se odhadnou parametry R_{10} a $k \cdot \rho$ a koncentrace k.l. zůstává jedinou neznámou.

1.5 KINETIKA ŠÍŘENÍ KONTRASTNÍ LÁTKY

Každou tkáň, kterou protéká krev, lze popsat farmakokinetickým modelem. Obr. 1.6. ukazuje obecnou tkáň, kde se vyskytuje k.l. a $C(t)$ je molární koncentrace (mol/ml) v celém množství (objemu) tkáně. Soubor vstupů $J_{in}(t)$ a výstupů $J_{out}(t)$ značí tok do (arteriální vstup/y) a ven (venózní výstup/y) z tkáně – jde o počet molekul k.l., které projdou skrz vstup či výstup za jednotku času. Tok má jednotku mol/min/ml.



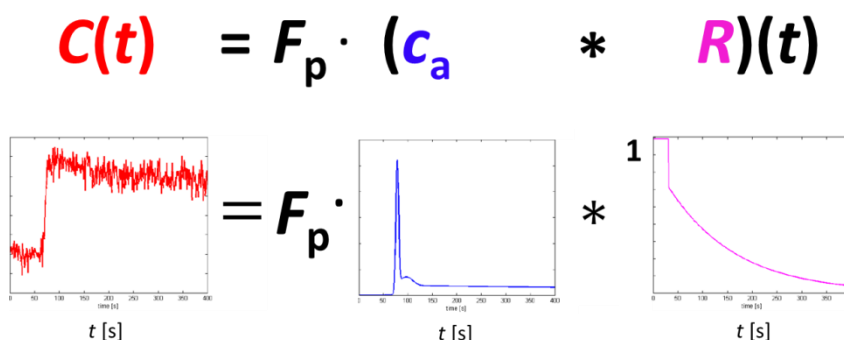
Obr. 1.6 - Obecný farmakokinetický model

Změnu $C(t)$ v čase popisuje diferenciální rovnice rozdílů sumy všech vstupů a výstupů. Částice k.l., která vstoupí do tkáně, tkání projde a opět ze systému vyjde. Čas od vstupu po výstup je doba průchodu částice k.l. systémem. Průchod k.l. skrz

tkáň je charakterizován přenosovou funkcí (funkcí hustoty pravděpodobnosti doby průchodu s jednotkovou plochou pod křivkou). Přenosovou funkcí lze chápat jako výstupní odezvu systému na impulzní vstup. Jde o teoretický případ, kdy by se známé množství k.l. podařilo vstříknout za čas $t \rightarrow 0$ na arteriální vstup. Na venózním výstupu se objeví zpožděná a rozptýlená verze vstupu.

Funkce, která vyjadřuje frakci k.l. zůstávající ve tkáni po impulzním vstupu, se nazývá impulzní reziduální funkce tkáně (IRF), $R(t)$. Udává pravděpodobnost výskytu částice k.l. v daném voxelu (nebo ROI) v čase t po vstupu částice do daného voxelu (ROI). IRF je klesající a v čase $t=0$ je částice k.l. ve voxelu s pravděpodobností $R(0) = 1$.

Každý tok $J(t)$ (na vstupu nebo výstupu) je možno vyjádřit jako součin koncentrace k.l. (na vstupu nebo výstupu) a rychlostní konstanty. Za předpokladu jednoho arteriálního vstupu a jednoho venózního výstupu se získá model pro popis naměřené koncentrace k.l. v ROI, který je základem pro perfúzní analýzu a stanovení perfúzních parametrů v této dizertační práci, viz Obr.1.7.



Obr. 1.7 – Konvoluční závislost určení koncentrace k.l. ve tkáni

F_p je průtok krevní plazmy normovaný na objem tkáně (ml/min/ml) a $c_a(t)$ je AIF (mol/ml), $R(t)$ je IRF a $*$ je operátor konvoluce. Ilustraci tvaru křivek pro jednotlivé funkce ilustruje Obr 1.7.

1.6 ODHAD PERFÚZNÍCH PARAMETRŮ

Perfúzní parametry se určují z křivky IRF, která může být popsána parametrickým modelem nebo neparametricky. Dizertační práce se zabývá parametrickými modely IRF. Měřená koncentrace $C(t)$ je dána jako množství k.l. v daném voxelu (ROI) dělené celkovým objemem tkáně. Obr. 1.5 ukazuje, že v celkovém objemu tkáně jsou kromě kapilár a EES také buňky, kam k.l. neproniká (objem intracelulárního prostoru, v_c). Pro objem krevní plazmy (v_p) ve vztahu k objemu celé krve (v_b) lze psát:

$$v_p = v_b(1 - kor_{mc} \cdot Hct_{vc}) \quad (1.3)$$

kde Hct_{vc} je hodnota hematokritu velkých cév ($\approx 0,4$) a kor_{mc} je korekční faktor pro malé cévy ($\approx 0,7$) [7]. Krev obsahuje i buňky (krvinky a destičky) kam k.l. neproniká, šíří se v krevní plazmě. Pak lze matematicky vyjádřit vztah jednotlivých frakcí celkového objemu tkáně:

$$v_p + v_e + v_c = 1 \quad (1.4)$$

Protože tyto objemy jsou zároveň perfúzní parametry, ilustraci odhadů map těchto perfúzních parametrů uvádí Obr. 1.4 (v_p je využitím rovnice (1.3) přepočteno na v_b , stejně jako v obrázku uvedený průtok krve F_b byl přepočten z průtoku krevní plazmy F_p). Součet v_p a v_e je distribuční objem v . Celková měřená koncentrace ve tkáni, $C(t)$, je pak dána:

$$C(t) = v_p c_p(t) + v_e c_e(t) \quad (1.5)$$

kde $c_p(t)$, $c_e(t)$ jsou koncentrace k.l. v objemech v_p a v_e . Tato rovnice popisuje obecný model tkáně podle Obr. 1.5. Modely tkáně mohou být kompartmentové, kdy se předpokládá rychlé a stejnosměrné rozptýlení k.l. v jednotlivých frakcích tkáně a s distribuovanými parametry kde se předpokládá prostorová závislost distribuce k.l. Oba typy modelů popisuje následující kapitola a jsou popsateľné vztahem v Obr.1.7.

Parametry popisující analytický průběh IRF jsou pak hledané perfúzní parametry. Komplexnější modely (s popisem vaskulární fáze průchodu k.l. tkáni) poskytují více perfúzních parametrů. Přehled perfúzních parametrů uvádí následující tabulka.

Tab. 1.2 - Perfúzní parametry

parametr	jednotka	popis
v_p	ml/ml	objem krevní plazmy
v_b	ml/ml	objem krve
v_e	ml/ml	objem EES
F_p	ml/min/ml	průtok krevní plazmy
F_b	ml/min/ml	průtok krve
PS	ml/min/ml	míra propustnosti povrchu cév
E	-	extrakční frakce z plazmy do EES
K_{trans}	1/min	objemová přenosová konstanta krevní plazmy a EES
T	min	střední doba průchodu k.l. tkáni
T_c	min	střední doba průchodu k.l. kapilární částí
k_{ep}	1/min	rychlostní konstanta přechodu mezi EES a krevní plazmou

Vzhledem k praktické části této práce a použitým modelům jsou za primární parametry (odhadované přímo z analytického popisu IRF) považovány F_p , E , v_e , T_c . Ostatní jsou odvozené z primárních parametrů dle následujících rovnic [8]:

$$v_p = T_c F_p \quad (1.6)$$

$$K_{trans} = E F_p \quad (1.7)$$

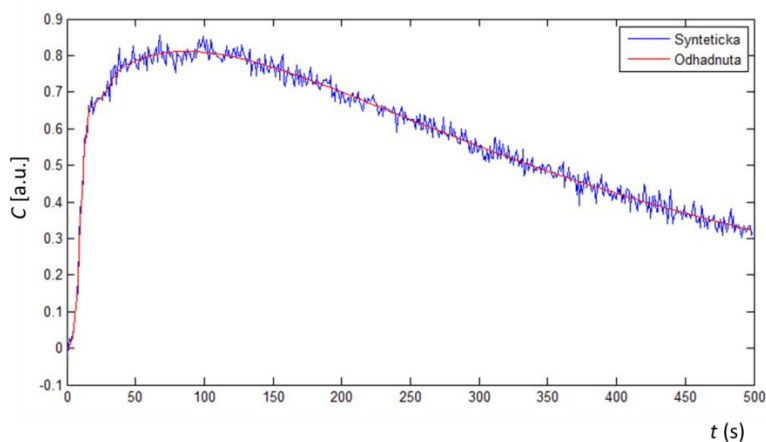
$$k_{ep} = \frac{E F_p}{v_e} \quad (1.8)$$

$$PS = -F_p \ln(1 - E) \quad (1.9)$$

Krevní plazma a krev jsou v perfúzních parametrech přepočitatelné obdobně jako v rovnici (1.3).

Kvantitativní metody odhadu perfúzních parametrů jsou založeny na získání parameterů popisujících fyziologii tkáně (prokrvení, frakční objemy, permeabilita cév, rychlostní konstanty přenosu k.l., atd.). Kvantitativní perfúzní analýza vychází z farmakokinetického modelování, jde o aproximaci měřených křivek $C(t)$ rovnicí uvedenou v Obr.1.7. Pro takový odhad parametrů je v literatuře DCE-MRI užíván

výraz dekonvoluce. Jak bylo uvedeno výše, používají se parametrické modely a neparametrický popis pro IRF. V těchto tezí budou popsány parametrické IRF. Ilustraci aproximace měřené křivky $C(t)$ modelem v případě použití parametrické IRF uvádí Obr. 1.8.



Obr. 1.8 - Aproximace měřené křivky (modrá) modelem (červená)

Jde o odhad perfúzních parametrů metodou maximální věrohodnosti (MLE) používanou ve statistice. Konkrétní aplikaci metody aproximace měřených křivek modelem lze matematicky popsat jako minimalizaci sumy kvadrátů odchylek:

$$\min_{\mathbf{P} \in \mathbf{P}_c} \sum_t |C(nT_s) - C_{\text{model}}(nT_s, \mathbf{P})|^2 \quad (1.10)$$

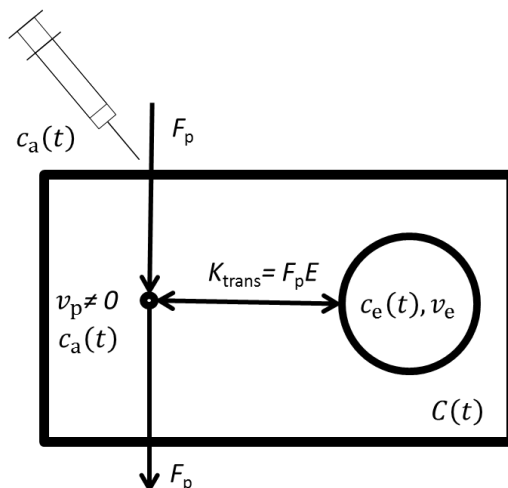
kde \mathbf{P} je vektor všech odhadovaných parametrů použitého aproximačního modelu, vzhledem k praktické aplikaci dekonvoluce pomocí výpočetní techniky je čas t nahrazen nT_s , kde n je časový index, T_s je vzorkovací interval a $C_{\text{model}}(nT_s, \mathbf{P})$ je modelovaná koncentrace k.l. rovnicí v Obr.1.7. \mathbf{P} je prvkem množiny \mathbf{P}_c , definující omezení parametrů (např. pozitivita perfúzních parametrů). Použité modely jsou nelineární, jedná se o nelineární regresi – nelineární metoda nejmenších čtverců. Rovnice (1.10) je základem parametrických dekonvolučních metod.

Množství odhadnutých primárních perfúzních parametrů závisí na konkrétním modelu pro IRF. Běžně užívané metody odhadu perfúzních parametrů předpokládají známý signál AIF, který mohl být získán přímo z voxelu změřených dat či popsán modelem se známými parametry. Zde je ale nejslabší místo DCE-MRI analýzy. Správnost určení perfúzních parametrů závisí na korektním stanovení AIF. Měřená AIF je zatížena mnoha artefakty a parametrický model AIF (populační průměr) nereflektuje patientskou specificitu, viz následující kapitoly.

Kvantitativní metoda, které stanovuje AIF bez chyb způsobených měřením AIF a nespecificitu k pacientovi a jednotlivým vyšetřením, je metoda slepé dekonvoluce. Odhad perfúzních parametrů využitím slepé dekonvoluce a použitím komplexnějších modelů IRF (popisujících vaskulární fázi průchodu k.l. tkání) je hlavním přínosem v praktické části této práce. Následují používané modely pro IRF a AIF se zaměřením na praktickou část dizertační práce.

1.7 TOFTSŮV ROZŠÍŘENÝ MODEL PRO POPIS IRF

Toftsův rozšířený model (rozšířený Kety model, rozšířený obecný kinetický model) [9] je nejpoužívanějším modelem v perfúzním zobrazování. Přesto, že se nejedná o komplexnější model modelující lépe vaskulární fázi průchodu k.l. tkání, je použitelný pro nízké časové rozlišení. Akvizice dat z hlediska časového rozlišení (a stále použitelného prostorového rozlišení) je klíčová pro použití komplexnějších modelů a pro získání měřené AIF. Rozšířený Toftsův model lze znázornit dle Obr. 1.9.

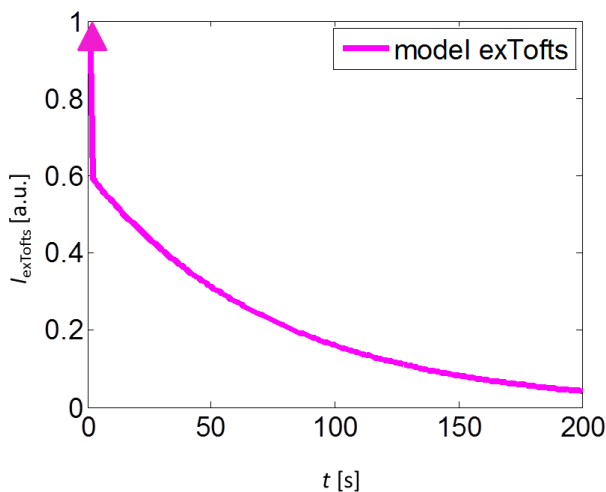


Obr. 1.9 - Rozšířený Toftsův model

Model uvažuje objem krevní plazmy, ale ne jako kompartment, ale koncentraci v něm nahrazuje AIF, $c_a(t)$. Řešením diferenciální rovnice (např. Laplaceovou transformací) popisující změnu koncentrace k.l. se dostává analytický popis IRF váhované F_p , $I(t)$, (zde nelze oddělit od sebe) pro tento model:

$$I_{\text{exTofts}}(\mathbf{P}_{\text{exTofts}}, t) = v_p \delta(t) + K_{\text{trans}} e^{-k_{\text{ep}} t} \quad (1.11)$$

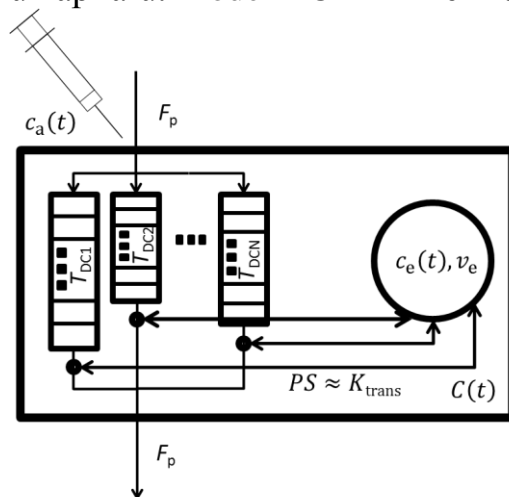
kde $\delta(t)$ je Diracova delta funkce. Primární parametry rozšířeného Toftsova modelu jsou $\mathbf{P}_{\text{exTofts}} = \{K_{\text{trans}}, v_e, v_p\}$, a odvozený k_{ep} . Ilustraci $I(t)$ pro Toftsův rozšířený model ukazuje Obr. 1.10.



Obr. 1.10 - $I(t)$ Toftsova rozšířeného modelu

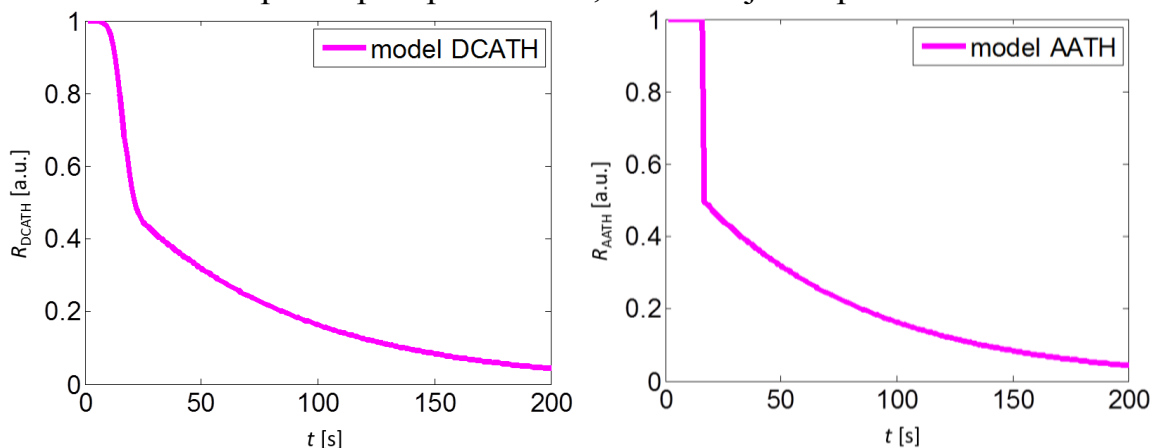
1.8 DCATH MODEL PRO POPIS IRF

Model DCATH [10], z anglického „distributed capillary adiabatic tissue homogeneity“ předpokládá více kapilárních cest s prostorovou závislostí (nikoli jeden kompartment) a každá kapilára má svůj čas průchodu k.l., T_{DC} . EES vyměňuje k.l. s IVS pouze na venózním výstupu každé z kapilár, obdobně jako model AATH [11], který ale uvažuje jen jednu kapiláru. Model DCATH lze znázornit dle Obr. 1.11.



Obr. 1.11 - DCATH model

Každá cesta může mít různý čas průchodu k.l., pravděpodobnost určité doby průchodu je charakterizována funkcí hustoty pravděpodobnosti doby průchodu konkrétního pravděpodobnostního rozdělení $g(T_{DC})$. Pokud se jako pravděpodobnostní rozdělení použije normální rozdělení se střední hodnotou μ_R a rozptylem σ^2 (směrodatnou odchylkou σ), pak jeho střední hodnota μ_R odpovídá perfúznímu parametru T_c - střední době průchodu k.l. kapilární částí. Protože doba průchodu nemůže mít fyziologicky nižší hodnotu než 0 s a musí existovat minimální doba průchodu, pravděpodobnostní rozdělení se normuje, pokud se dodrží $\sigma/\mu_R < 1/3$ [10], lze stále hovořit o střední hodnotě rovné T_c . Primární parametry DCATH modelu jsou $\mathbf{P}_{DCATH} = \{F_p, E, \mu_R, v_e, \sigma\}$. Oproti modelu AATH je DCATH spojitý (nemá skokovou změnu koncentrace jako AATH, viz Obr.1.12, což snižuje riziko uvíznutí v lokálním optimu při optimalizaci, má ale o jeden parametr navíc.



Obr. 1.12 – Srovnání IRF, $R(t)$, modelů DCATH a AATH

Předpis pro IRF, $R(t)$ DCATH modelu:

$$R_{\text{DCATH}}^{\text{p}}(\mathbf{P}_{\text{DCATH}}, t) = 1 - \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{\mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right)^{-1} \left(\operatorname{erf}\left(\frac{t - \mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{\mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right)$$

$$R_{\text{DCATH}}^{\text{e}}(\mathbf{P}_{\text{DCATH}}, t) = E e^{\left(\frac{1}{2} \left(\frac{EF_{\text{p}}}{v_{\text{e}}} \right)^2 \sigma^2 + \frac{EF_{\text{p}}}{v_{\text{e}}} (T_{\text{c}} - t) \right)} \left(1 + \operatorname{erf}\left(\frac{\mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right)^{-1} \left(\operatorname{erf}\left(\frac{t - \mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma} - \frac{EF_{\text{p}}}{v_{\text{e}}} \frac{\sigma}{\sqrt{2}}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{\mu_{\text{R}}}{\sqrt{2}\sigma} + \frac{EF_{\text{p}}}{v_{\text{e}}} \frac{\sigma}{\sqrt{2}}\right) \right) \quad (1.12)$$

kde

$$\operatorname{erf}(t) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^t e^{-\zeta^2} d\zeta \quad (1.13)$$

$R_{\text{DCATH}}^{\text{p}}(\mathbf{P}_{\text{DCATH}}, t)$ je část IRF náležící IVS a $R_{\text{DCATH}}^{\text{e}}(\mathbf{P}_{\text{DCATH}}, t)$ je část EES. Další modely IRF lze najít v [9].

1.9 ARTERIÁLNÍ VSTUPNÍ FUNKCE

Následující kapitoly popisují možnosti určení AIF, ukazují modely, které se pro její formulaci používají a zmiňují výhody a nevýhody konkrétních možností jak AIF určit.

1.9.1 Měřená AIF

Podobně jako se získá křivka koncentrace k.l. ve sledované tkáni, získá se signál měřené dynamické sekvence převedené na koncentraci k.l. z voxelu v artérii. Výhodou je fakt, že taková AIF je specifická pro konkrétního pacienta a jednoduchost v principu získání AIF. Mezi nevýhody patří fakt, že taková AIF není signálem z arteriálního vstupu daného ROI, ale jde o větší tepnu, která sice tuto oblast vyživuje, ale pomíjí se disperzní jevy dané vzdáleností od ROI. Dalším z problémů je saturace signálu. Vysoké koncentrace k.l. v artériích vedou k nelineární závislosti rovnice (1.2) a zvýraznění váhování časem T_2^* . Další nevýhodou je možnost, že signál z voxelu vyživující artérie, je částečně sumován blízkým voxelům ze tkáně a dochází ke snížení rychlé dynamiky nárůstu koncentrace k.l. Dalším z artefaktů jsou artefakty toku [12]. Nevýhodou je také šum v takové AIF (signál z jednoho voxelu, tedy nízký poměr signálu k šumu, SNR). V naměřených datech signál AIF nemusí být k nalezení. Dalším problémem je vzorkování. Pro

postihnutí strmého náběhu a strmého poklesu koncentrace k.l. ve velmi krátkém čase je potřeba vzorkovat s malým vzorkovacím intervalem v čase, ideálně kolem 1 s [5].

Měřená AIF je signál koncentrace k.l. v krvi. Pro převod na koncentraci k.l. v krevní plazmě $c_a(t)$ je měřená AIF dělená $(1 - Hct_{vc})$. Metody získání měřené AIF mohou být manuální (radiolog), nebo algoritmizací. Existuje také invazivní metoda odběru krevních vzorků. AIF lze také získat z obrazů fáze komplexního měřeného obrazu (běžně se získá z modulu). Měřená AIF je zatížena mnoha artefakty a vnáší chybu do odhadu perfúzních parametrů.

1.9.2 AIF stanovená pomocí referenční tkáně

AIF lze stanovit využitím známých hodnot referenční tkáně, např. svalu. Pokud se uvažují dvě (nebo více) tkáně, kde jedna je referenční tkáň, pak není potřeba stanovit AIF k určení perfúzních parametrů druhé tkáně. Metoda byla ukázána pouze na Toftsových modelech IRF.

1.9.3 AIF stanovená jako populační průměr

Pokud v obraze chybí vhodná artérie nebo je AIF nepoužitelná kvůli artefaktům, pak lze použít populační průměr z literatury [13]. Takto stanovená průměrná AIF se často popisuje analytickou křivkou.

1.9.4 Model AIF založený na fyziologii

V literatuře existují modely postihující fyziologii kompletního organismu (orgánů, tkání a cév) z hlediska průběhu k.l. Ve studii [14] jde o 23 orgánů, 5 cévních struktur, 2 srdeční struktury, celkem 78 kompartmentů. Velká obecnost modelu neumožňuje časté uplatnění takto stanovené AIF v DCE-MRI.

1.9.5 Gama model AIF

Model založený na použití gama rozdělení pravděpodobnosti byl původně použit pro modelování srdečního výdeje. Jeho variace se následně začaly používat v DCE-MRI pro modelování AIF. Předpis podle rovnice (1.14) je upraven pro potřeby praktické části dizertační práce:

$$c_{\text{Gama}}(\mathbf{P}_{\text{Gama}}, t) = t^\delta \sum_{q=1}^3 \gamma_q e^{-\tau_q t} \quad (1.14)$$

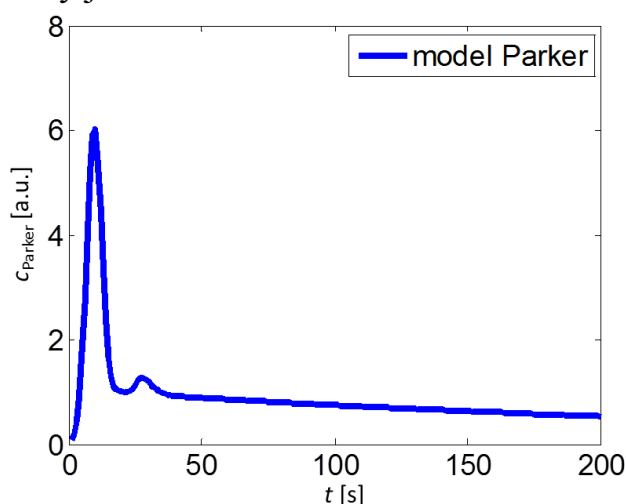
Jsou použity tři funkce a celkový počet parametrů (kdy není zaváděno zpoždění mezi jednotlivými funkcemi) je 7. Úspora parametrů, při zachování dobré flexibility změny tvaru modelu pro různé pacienty, je výhodná pro optimalizaci. Parametry modelu $\mathbf{P}_{\text{Gama}} = \{\gamma_q, \delta, \tau_q\}$. Zde δ je společná pro všechny tři funkce gama modelu AIF. Takto navržený model je vhodný pro preklinická data, neboť nemodeluje druhý nárůst koncentrace k.l., který se někdy vyskytuje u klinických dat. V literatuře lze najít variace se dvěma funkcemi, třemi, variace kdy jedna z funkcí místo exponenciálního faktoru uvažuje součet exponenciál, další možností je že se ještě přidá sigmoida [15] – takové funkce již aproximují i klinické AIF.

1.9.6 Parkerův model AIF

Další z modelů kombinujících různé typy funkcí. Model je popsán jeho autorem v [13]. Tento model popisuje populační měřenou AIF bez návaznosti na fyziologii. Je vhodný pro klinická data s odhadem perfúzních parametrů včetně intravaskulární fáze vzhledem ke své univerzálnosti a počtu parametrů. Jde o kombinaci dvou Gaussových funkcí a exponenciály modulované sigmoidou:

$$c_{\text{Parker}}(\mathbf{P}_{\text{Parker}}, t) = \sum_{i=1}^2 \frac{A_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(t-B_i)^2}{2\sigma_i^2}} + \frac{\alpha e^{-\beta t}}{1 + e^{-s(t-\tau)}} \quad (1.15)$$

kde A_i , B_i , σ_i jsou parametry dvou Gaussových funkcí (střed a šířka), α , β jsou parametry exponenciální funkce (maximální hodnota a strmost poklesu) a s , τ je strmost a střed sigmoidy. Model je popsán deseti parametry $\mathbf{P}_{\text{Parker}} = \{A_1, B_1, \sigma_1, A_2, B_2, \sigma_2, \alpha, \beta, s, \tau\}$. Graficky je model znázorněn na Obr.1.13.



Obr.1.13 - Parkerův model AIF

Další varianty modelů AIF lze najít např. v [16].

1.9.7 Modely pro disperzi a posun AIF

Model podle rovnice v Obr.1.7 považuje za AIF koncentraci k.l. v artérii přímo na vstupu analyzované tkáně, tedy lokální AIF. Měřená AIF je ale vždy signál z větší artérie vzdálené od vstupu ROI, jde o globální AIF. Ve většině publikací se tento jev opomíjí. Disperzní jevy mezi místem měření a místem vstupu do ROI mohou být matematicky modelovány jako konvoluce globální AIF s přenosovou funkcí vaskulárního systému, čímž je získána lokální AIF na vstupu ROI. Příklady takových přenosových funkcí uvádí [17].

Signál AIF bude časově posunutý oproti měřené koncentraci k.l. $C(t)$ ve tkáni v ROI. Čas tohoto zpoždění je nazván čas příchodu bolu, BAT (z anglického „bolus arrival time“). Kompenzaci tohoto časového rozdílu je možné v konvolučním modelu dle rovnice v Obr.1.7 realizovat pomocí substituce $t \rightarrow t - t_{\text{BAT}}$, kde t_{BAT} je BAT. Při aproximaci měřené křivky koncentrace k.l. $C(t)$ ve tkáni modelem, rovnice (1.10), je možné v modelu v konvoluční závislosti (rovnice v Obr.1.7) zavést BAT

jak u AIF, tak u IRF a vyrovnat tak časový posun nástupu měřené koncentrace k.l. a modelu. Pokud je funkce vzorkovaná v čase a je nespojitá (některé modely IRF), pak není takto modelovaný BAT vhodné řešení pro hodnoty, které nejsou celočíselným násobkem vzorkovacího intervalu. Vzorkovaná funkce s neceločíselným BAT může mít stejné hodnoty vzorků jako v případě celočíselného BAT. Jiné řešení je v [18], kde se posun realizuje ve Fourierově oblasti.

1.9.8 Slepá dekonvoluce pro odhad AIF

Korektní stanovení AIF je zásadní pro správnou identifikaci perfúzních parametrů. Většinu nevýhod metod stanovení AIF popsanych v předešlých kapitolách odstraňuje odhad AIF získaný slepou dekonvolucí. V případech, kdy AIF nelze změřit, v případech, kdy je potřeba lokální AIF, v případech kdy nestačí populační průměr, ale je potřeba zohlednit patientskou variabilitu a variabilitu mezi vyšetřeními, tam najde své místo takto stanová AIF. Tato metoda je jádrem dizertační práce, a proto zde bude vysvětlena podrobněji.

Odhad vychází z rovnice (1.10). Modelovaná křivka koncentrace k.l. $c_{\text{model}}(t, \mathbf{P})$ stanovená dle rovnice v Obr.1.7 mění svůj průběh v optimalizačním procesu minimalizace kvadrátů odchylek dle měnících se parametrů vektoru \mathbf{P} až do splnění podmínek optimalizace. Parametry vektoru \mathbf{P} jsou dány použitými modely AIF a IRF, popřípadě modely pro posun mezi AIF a měřenými $C(t)$. Model AIF může být parametrizován (využitím modelů popsanych výše), nebo jej lze odhadovat neparametricky. Produktem slepé dekonvoluce je jak AIF, tak perfúzní parametry, které se dále nepoužívají.

Identifikace tvaru křivky AIF a IRF váhované průtokem krevní plazmy F_p pomocí slepé dekonvoluce neposkytuje z podstaty metody správnou informaci o měřítku (škále) pro každou z křivek AIF a IRF. Multiplikatívni faktor (měřítko) je potřeba nalézt jinak. Měřítka AIF je možné definovat jako plocha pod měřenou AIF. V případě populačního průměru mizí variabilita mezi pacienty a v případě měřené AIF konkrétního pacienta vznikají nepřesnosti ve správném měřítku vlivem artefaktů a šumu popsanych výše. Jinou možností je měřítko AIF odhadnuté slepou dekonvolucí určit z plochy pod několika posledními vzorky měřené AIF (zde je již menší ovlivnění saturačními efekty a časovým rozlišením jako v prvních fázích křivky AIF, je zde ale nízká úroveň signálu a tedy nízký SNR). Třetí používanou informací ke stanovení měřítka AIF je referenční tkáň. Užívá se např. sval s malou mezipacientskou variabilitou hodnot v_e a v_p . Právě součet v_e a v_p je plocha pod $F_p \cdot \text{IRF}$ referenční tkáň. Správné stanovení měřítka AIF využitím známé hodnoty z literatury pro referenční tkáň vyžaduje, aby v měřených dynamických datech typ této tkáň (např. sval) byl.

Přehled známých časopiseckých publikací s použitím slepé dekonvoluce: [15], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30]. Pouze dvě skupiny se v současné době zabývají touto metodou – skupina Edwarda Di Belly (Fluckiger, Schabel) a naše skupina (Taxt, Jiřík).

Ve slepé dekonvoluci může být k odhadu použito více měřených křivek koncentrace k.l., pak se jedná o tzv. multikanálovou slepou dekonvoluci s jednou (globální AIF ignorující disperzní děje, kapitola 2.2.9) ale lze použít pouze jednu měřenou křivku koncentrace k.l., pak se jedná o jednodukánálovou slepou dekonvoluci se skutečně lokální AIF. Nevýhodou je, že je potřeba zavést značné počáteční omezení [28]. Multikanálová slepá dekonvoluce zaručuje existenci jediného řešení pro bezšumový případ odvozením pro diskrétní signály v Z-oblasti [25] a s počtem kanálů (měřených křivek $C(t)$) se odhad AIF zpřesňuje. Slepou dekonvoluci lze realizovat za použití parametrické AIF popsané modelem, nebo odhadovat neparametrickou AIF. V případě neparametrické verze se musí korigovat zvýrazňování šumu v minimalizaci. Použití parametrické AIF značně snižuje počet parametrů v optimalizaci a při použití realistického modelu AIF, jehož parametry se při optimalizaci hledají, poskytuje silnou apriorní informaci, která regularizuje dekonvoluční algoritmus a zvyšuje spolehlivost odhadu. Pro preklinické a klinické studie se při použití slepé dekonvoluce používá pouze AIF založená na gama modelu.

Jako modely IRF se ve slepé dekonvoluci běžně používají Toftsovy modely. Tyto modely neposkytují představu o IVS, jsou vhodné pro řídké časové vzorkování a nevyžadují vysoký SNR v měřených datech. Komplexnější modely s uvažováním IVS použité ve slepé dekonvoluci poprvé zavedla naše skupina, převážně jde o model AATH. Jediný dosud publikovaný časopisecký článek s více komplexním modelem postihujícím vaskulární fázi průchodu k.l. tkání ve slepé dekonvoluci mimo naši skupinu a autora této dizertační práce je článek skupiny Di Belly na preklinických datech [23]. V rámci největších konferencí v oblasti NMR (evropské, z anglického „European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology“, ESMRMB, a světové, z anglického „International Society for Magnetic Resonance in Medicine“, ISMRM) se z více komplexních IRF použily v konferenčních příspěvcích (mimo příspěvky autora této dizertační práce) modely 2CXM [31] a GCTT [32]. Jde opět ve všech případech o preklinické studie.

Kvůli vyšším nárokům na SNR je vhodné v případě multikanálové slepé dekonvoluce AIF odhadovat z průměrných křivek $C(t)$ více-voxelových homogenních tkání a poté ji použít jako známou AIF (se správným měřítkem) pro stanovení perfúzních parametrů v ROI (např. nádor).

Další dělení studií se slepou dekonvolucí může být na preklinické a klinické aplikace slepé dekonvoluce. Následující tabulka ukazuje využití modelů AIF a IRF z hlediska klinických a preklinických dat bez příspěvků autora této dizertační práce.

Tab. 1.3 - Rozdělení publikovaných slepých metod odhadu perfúzních parametrů

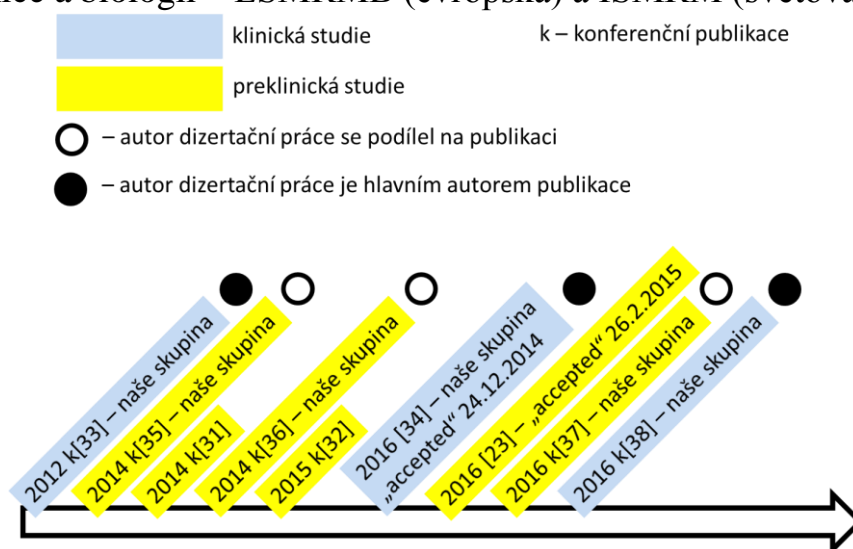
	IRF - Toftsovy modely		IRF - komplexnější modely	
AIF neparametrická	[19],[25],[30]			[24],[28],[29]
AIF parametrická	[20],[21],[15],[22],[26]	k[39]		k[31],k[32],[23]

Legenda:

klinická data
preklinická data

k - konferenční příspěvek

Červeně ohraničená část tabulky tvoří jádro dizertační práce. Z Tab. 1.3 lze vidět, že pro komplexnější modely IRF chybí publikace s klinickými daty. Toto prázdné místo autor této dizertační práce řeší konferenčním příspěvkem [33] a první časopiseckou publikací [34] v této oblasti. V případě preklinických dat a komplexnějších modelů IRF jsou při použití neparametrické AIF všechny publikace naší skupiny. V případě parametrické AIF a komplexnějších modelů IRF jde z tabulky vidět, že jde o dva konferenční příspěvky a jednu časopiseckou publikaci skupiny Di Belly. Tyto tři preklinické publikace vznikaly zároveň s publikacemi naší skupiny zaměřenými na preklinická data, na nichž se autor dizertace podílel a jež tvoří součást této dizertace [35], [36], [37]. Následující Obr. 1.14 ukazuje časovou osu vydání jednotlivých publikací zaměřených na komplexnější modely IRF a parametrickou AIF ve slepé dekonvoluci (o kterých autor při nejlepší vůli ví) v porovnání obou skupin s publikačním příspěvkem autora této dizertační práce. Konferenční příspěvky autora jsou opět z největších konferencí v oblasti NMR a její aplikace v klinice a biologii – ESMRMB (evropská) a ISMRM (světová).



Obr. 1.14 - Časová osa vydání publikací s parametrickou AIF a komplexnějšími modely IRF s příspěvkem autora dizertační práce

Konferenční příspěvky [35] a [31] byly prezentovány na stejné konferenci. Z výše uvedeného lze vidět, že naše skupina paralelně s Di Bellovou pracovala na použití komplexnějších modelů IRF s využitím parametrické AIF v preklinické oblasti. Jako první a stále jediná naše skupina publikovala časopisecký článek v této oblasti (komplexnější IRF a parametrická AIF) na reálných datech, kdy autor této dizertační práce je prvoautorem. Tato časopisecká publikace byla také první i ve srovnání s preklinickou oblastí z hlediska použití komplexnějšího IRF a parametrické AIF.

2 CÍLE DIZERTAČNÍ PRÁCE A JEJICH PLNĚNÍ

Stěžejním problémem kvantitativních metod stanovení perfúzních parametrů je korektní identifikace AIF. Je snahou získat AIF, která je patientsky specifická, je přímo na vstupu pro konkrétní ROI a je bez artefaktů. Tyto podmínky konvenční metody identifikace AIF nesplňují. Metoda slepé dekonvoluce teoreticky umožňuje dosažení tohoto ideálu.

Jako každá metoda založená na iterativní minimalizaci kriteriální funkce vzhledem k hledaným parametrům má některé nevýhody (nespojivosti a nelinearita kriteriální funkce, nedostatečné omezující podmínky, apod.), díky kterým algoritmus odhadu končí v lokálních optimech. Přesto, že výhody slepé dekonvoluce v porovnání s konvenčními přístupy jsou evidentní, je tato metoda málo známa a málo přijímána díky malému počtu publikovaných prací a složitosti algoritmu. Metoda slepé dekonvoluce byla publikována zejména s Toftsovými modely IRF, které nepostihují vaskulární fázi průchodu k.l. ROI. Slepá dekonvoluce s komplexnějšími modely IRF, které vaskulární fázi zohledňují, byla zatím ukázána pouze na preklinických datech a nebyla přijata žádná publikace s těmito modely na klinických datech. Komplexnější modely IRF mají totiž oproti Toftsovým modelům vyšší nároky na SNR, časové rozlišení měřených dat a optimalizaci z hlediska uvíznutí v lokálních optimech.

Cíl dizertační práce byl definovaný jako posun slepé dekonvoluce blíže ke klinické i preklinické praxi, konkrétně:

- vývojem metody slepé dekonvoluce pro použití na klinických datech pomocí spojitě definovaného modelu komplexnější IRF, AIF a zpoždění BAT
- vývojem metody slepé dekonvoluce pro použití na preklinických datech pomocí spojitě definovaného modelu komplexnější IRF, AIF a zpoždění BAT
- snížením požadavků na časové rozlišení akvizice využitím slepé dekonvoluce s analytickou AIF a komplexnější IRF při zachování reprodukovatelnosti odhadů perfúzních parametrů
- tvorbou softwarového nástroje s jednoduchou uživatelskou obsluhou pro použití v klinické preklinické praxi

Stěžejní cíl – zaplnění prázdného místa v oblasti použití slepé dekonvoluce s komplexnější IRF a analytickou AIF na klinických datech byl naplněn vývojem metody a jejím publikováním v časopise *Magnetic Resonance in Medicine* [34] (nejvýše hodnocený časopis v oblasti metodologie magnetické rezonance a jejího využití v klinickém a biologickém výzkumu, IF = 3,924). Tomuto časopiseckému článku předcházel konferenční příspěvek [33] a studie možnosti použití komplexnějších modelů IRF z hlediska SNR v měřených datech publikovaná jako časopisecký článek [18].

Bylo nutné navrhnout postup pro vlastní optimalizační proces odhadu AIF a IRF vzhledem k eliminaci nespojitosti funkcí (uvíznutí v lokálních optimech), např. pro posun AIF vůči měřeným $C(t)$ s vhodnými modely AIF a IRF. Metoda byla implementována v [34] a zajišťuje spojitý mezivzorkový posun AIF vůči $C(t)$ v časové oblasti.

Obdobný přístup byl použit pro slepou dekonvoluci v oblasti preklinické, kde byly výsledky dizertace publikovány jako konferenční příspěvky [35], [36], [37] a [40] a připravovaný časopisecký článek [41].

Metoda slepé dekonvoluce umožňuje (využitím analytických forem AIF a IRF) snížit časové rozlišení při zachování patientské specifity a odhadu perfúzních parametrů bez systematické chyby. Díky úspoře časové náročnosti sběru dat může být v akvizici kladen důraz na prostorové rozlišení. Analýzy těchto možností s použitím komplexnější formy IRF a analytické AIF včetně ilustrace na klinických datech se opírají o konferenční příspěvek [38] a jsou podstatně rozšířeny v dizertační práci. Tyto výsledky jsou součástí připravovaného časopiseckého článku.

Aby byla metoda slepého odhadu lépe přijata v klinické a preklinické oblasti, je potřeba, aby se dostala k samotným lékařům a biologům a byla jimi validována. Proto vznikl v naší skupině softwarový balík [42] určený pro zpracování perfúzních dat jak pro ultrazvuková měření, tak pro měření pomocí magnetické rezonance, ve kterém je implementována metoda slepé dekonvoluce. Byl kladen důraz na jednoduchou obsluhu softwaru i na to, aby sám lékař-netechnik byl schopen software ovládat. V současnosti se validuje online verze vycházející z tohoto softwaru pro globálnější rozšíření do klinické a preklinické oblasti.

Podrobné řešení cílů popisují následující praktické kapitoly. V případě metody slepé dekonvoluce pro klinická data autor dizertační práce uskutečnil veškeré kroky od návrhu metody, implementaci metody, provedl analýzy a evaluaci na syntetických a klinických datech. V případě metody slepé dekonvoluce pro preklinická data se autor dizertační práce podílel na návrhu a implementaci metody. V případě analýzy vlivu zvýšení intervalu časového vzorkování v odhadu AIF slepou dekonvolucí autor provedl návrh metody, její implementaci, veškeré analýzy a evaluaci metody na syntetických a klinických datech. Autor implementoval navrženou metodu slepé dekonvoluce do softwarové aplikace a podílel se na vývoji (programovém, grafickém a metodickém) této aplikace.

3 ODHAD AIF POMOCÍ SLEPÉ DEKONVOLUCE VYUŽITÍM KOMPLEXNĚJŠÍCH MODELŮ

Navržená metoda odhadu arteriální vstupní funkce pomocí multikanálové slepé dekonvoluce, formulované jako minimalizace funkce (3.1) vzhledem k parametrům AIF a IRF (pro zjednodušení zápisu vynechány):

$$\sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N [C_m(nT_s) - F_p(c_a * R_m * G_m)(nT_s)]^2 \quad (3.1)$$

kde m je index pro daný kanál (ROI tkáně), M je počet kanálů (ROI), n je časový index, N je celkový počet vzorků uvedených signálů, T_s je vzorkovací interval, $*$ je konvoluce v diskretním čase nT_s , C_m je měřená křivka koncentrace k.l. m -tého ROI, c_a je AIF, R_m je IRF m -tého kanálu (ROI).

Konvoluce s G_m modeluje BAT, zpoždění mezi AIF a konkrétní $C_m(nT_s)$. Jde o úzkou Gaussovu křivku:

$$G(\mu_m, nT_s) = e^{-\frac{(nT_s - \mu_m)^2}{2\sigma_G^2}} \quad (3.2)$$

kde μ_m definuje zpoždění m -tého kanálu (ROI), tedy BAT. Parametr σ_G ovlivňuje šířku Gaussovy křivky, je fixní, zajišťuje, že konvoluce s touto Gaussovou křivkou ovlivní pouze posun AIF s minimálním dosahem na zkreslení tvaru signálu m -tého kanálu (ROI). Takto zvolený model pro odhad BAT umožňuje spojitou formulaci zpoždění mezi AIF a koncentrací k.l. C_m oproti konvenčním metodám. Výhodou je použití pro obecnou AIF (i pro neparametrický model). Zároveň jde o alternativu odhadu posunu ve Fourierově oblasti [18].

Doposud jediná parametrická formulace AIF použitá ve slepé dekonvoluci byla založena na gama modelu AIF (dvě nebo tři funkce) se sigmoidou [15]. Takový model má 11 parametrů (při použití tří funkcí byly některé parametry považovány za shodné). Naší snahou bylo snížit počet parametrů AIF, aby se zlepšila spolehlivost slepé dekonvoluce. Zároveň bylo potřeba zachovat dostatečnou flexibilitu modelu AIF, aby dobře aproximoval skutečný tvar AIF. Pro preklinické analýzy byl naší skupinou pro slepou dekonvoluci navržen model AIF [35], [36]. Jde o sumu tří funkcí gama modelu AIF. Zde se neuvažují posuny mezi jednotlivými funkcemi, protože u AIF myši a potkanů se nevyskytuje druhý nárůst koncentrace k.l. (vzhledem k mnohem větší rychlosti krevního oběhu těchto hlodavců v porovnání s lidmi) a není ho tak potřeba modelovat. Model má sedm parametrů a má předpis dle rovnice (1.14) a model je popsán v kapitole 1.9.5, zde pro diskretní čas nT_s .

Pro klinické analýzy byl ve slepé dekonvoluci naší skupinou poprvé použit Parkerův model AIF [34]. Tento model AIF popisuje rovnice (1.15) a kapitola 1.9.6, zde pro diskretní čas nT_s . Model má o jeden parametr méně, než AIF ve slepé dekonvoluci používaná, založená na gama funkci se sigmoidou.

Jako první byl použit naší skupinou ve slepé dekonvoluci s parametrickým modelem AIF komplexnější model IRF postihující i vaskulární fázi průchodu k.l. [34]. Jde o model DCATH popsáný rovnicí (1.12) a kapitolou 1.8, opět pro čas nT_s .

4 POUŽITÍ METODY ODHADU AIF NA PREKLINICKÝCH DATECH

Navržená metoda multikanálové slepé dekonvoluce z kapitoly 3 je zde validována na preklinických a syntetických datech. Analýzy rozšiřují [35], [36], [37] a [40] a budou nabídnuty k publikaci [41]. Počáteční odhady AIF a $F_p \cdot \text{IRF}$ jsou zpřesňovány iterativní optimalizací střídavě vzhledem k parametrům AIF a vzhledem k parametrům F_p a IRF. Každá aktualizace parametrů v rámci jedné iterace je provedena pomocí optimalizačního algoritmu „Active-Set“ implementovaného v programu Matlab využitím funkce `fmincon`.

4.1 SYNTETICKÁ DATA PRO PREKLINICKÉ ÚČELY

Syntetické křivky koncentrace k.l. ve tkáni byly generovány podle rovnice v Obr.1.7 jako konvoluce referenční AIF, rovnice (1.14), a $F_p \cdot \text{IRF}$, kde IRF definuje rovnice (1.12). Data byla dále konvolována s modelem pro BAT, rovnice (3.2). Byl přidán Gaussovský bílý šum. Vzorkovací interval (dle preklinických dat) zde nastaven na $T_s = 1.05$ s a počet vzorků signálů $N = 800$.

Referenční AIF je odvozena z měřené AIF v aorta descendens z jednoho z *in vivo* měření. Parametry modelu IRF byly voleny pro každý kanál (ROI) jako náhodné veličiny s rovnoměrným rozložením v rozsazích: $F_p = [0,1 - 0,8]$ ml/min/ml, $E = [0,3 - 0,7]$, $T_c = [5 - 15]$ s, $v_e = [0,1 - 0,5]$ ml/ml. Ve veškerých analýzách je parametr σ modelu IRF fixován na hodnotu $\sigma = T_s$, pak $\mu_R \approx T_c$. Model se stává aproximací modelu AATH (má méně parametrů, vzhledem k *in vivo* hodnotám SNR), ale zachovává si spojitou formulaci. Parametry $G(nT_s)$ pro modelování BAT: $\sigma_G = 0,06$ s μ v rozsahu $[0 - 2]$ s. Úroveň přidaného aditivního Gaussovského bílého šumu byla volena podle požadovaného SNR, viz dále. SNR byl definován jako střední hodnota signálu bez šumu dělená směrodatnou odchylkou šumu. Pro každý experiment bylo vygenerováno $W = 50$ realizací šumu.

4.2 HODNOCENÍ KVALITY ODHADU AIF

Algoritmus slepé dekonvoluce byl použit pro několik různých počátečních sad parametrů modelu AIF pro zjištění efektu různých počátečních odhadů na výslednou AIF. Např. výsledná AIF z předešlé studie [35], $c_{a \text{ InitDec}}$, $c_{a \text{ InitMean}}$ byla stanovena aproximací průměrné AIF modelem z rovnice (1.14) z pěti AIF stanovených slepou dekonvolucí z *in vivo* vyšetření. Další počáteční AIF, $c_{a \text{ InitManX}}$, byly generovány manuální modifikací parametrů modelu AIF. Kvantitativní hodnocení odhadu AIF je dáno relativní chybou dle rovnice (4.1):

$$err_{\text{AIF}} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \left(\frac{1}{W} \sum_{w=1}^W \frac{|c_{a_w}(nT_s) - c_{a \text{ ref}}(nT_s)|}{c_{a \text{ ref}}(nT_s)} \cdot 100\% \right) \quad (4.1)$$

kde $c_{a_w}(nT_s)$ je odhad AIF odpovídající w -té realizaci šumu v simulovaných datech, N je počet vzorků AIF, W je počet realizací šumu a $c_{a \text{ ref}}(nT_s)$ je referenční

parametrická AIF. Dále byla spočtena suma kvadrátů reziduí, res , přes všechny kanály multikanálové slepé dekonvoluce dle rovnice (4.2):

$$res = \frac{1}{MN} \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N (C_{sm}(nT_s) - \hat{C}_{sm}(nT_s))^2 \quad (4.2)$$

kde $C_{sm}(nT_s)$ je syntetická křivka koncentrace k.l. m -tého kanálu (ROI), $\hat{C}_{sm}(nT_s)$ je aproximace modelem.

Pro vyšetření přesnosti odhadů perfúzních parametrů získaných použitím odhadnuté globální AIF byla následně použita neslepá dekonvoluce (obdobná optimalizace jako v rovnici (3.1), kdy AIF je známa a parametr $m=1$) na syntetické křivky koncentrace k.l. tří různých typů nádorů z literatury. Pro každý typ nádoru a SNR bylo vygenerováno $U = 200$ realizací šumu. Chyba odhadu perfúzních parametrů byla kvantifikována pro každou z tkání a každý SNR dle rovnice (4.3).

$$err_{par} = \frac{1}{4UW} \sum_{u=1}^U \sum_{w=1}^W \left(\frac{|F_{p,u,w} - F_{p,ref}|}{F_{p,ref}} + \frac{|PS_{u,w} - PS_{ref}|}{PS_{ref}} + \frac{|v_{p,u,w} - v_{p,ref}|}{v_{p,ref}} + \frac{|v_{e,u,w} - v_{e,ref}|}{v_{e,ref}} \right) \cdot 100\% \quad (4.3)$$

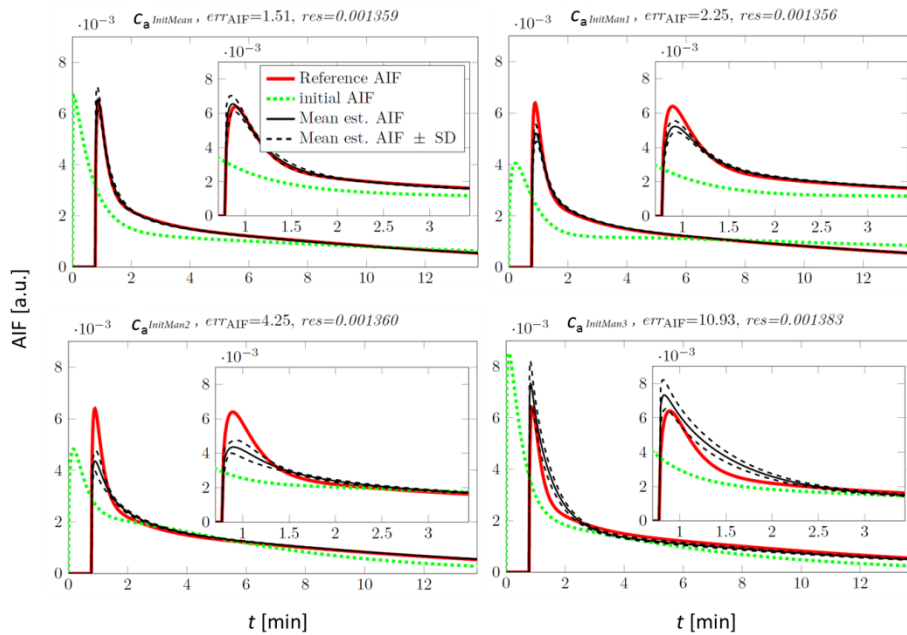
kde u je index realizace šumu, w je index odhadu AIF získané slepou dekonvolucí. Symbol „ ref “ označuje referenční hodnoty perfúzních parametrů.

4.3 VÝSLEDKY ANALÝZY NA SYNTETICKÝCH DATECH

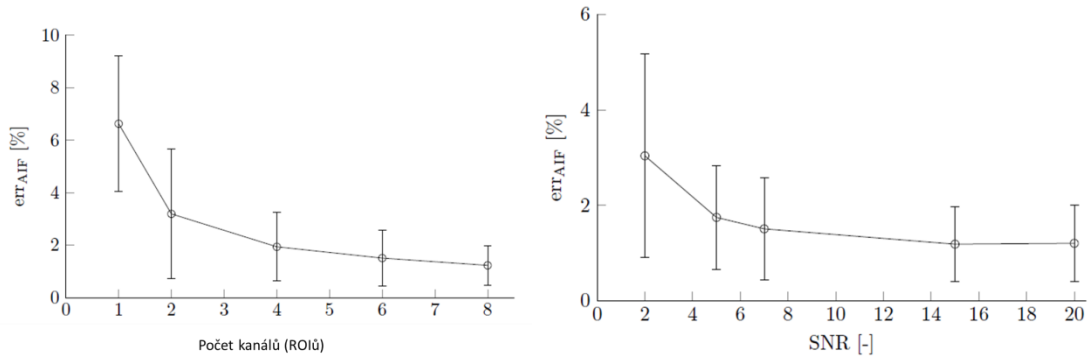
AIF odhadnuté navrženou metodou vykazovaly závislost na počátečním odhadu parametrů AIF v místě strmého nárůstu koncentrace k.l. křivky AIF. Naopak se ukázala nezávislost na počátečním odhadu AIF v části pozdní fáze křivky odhadnuté AIF (pomalý pokles koncentrace k.l.), Obr. 4.1. Bylo použito 6 kanálů (ROI) a SNR = 7 (podobný *in vivo* datům). Nižší res koresponduje s nižší err_{AIF} . Referenční AIF je červená, průměrný odhad AIF z 50 realizací šumu je nepřerušovaná černá a průměrná AIF \pm směrodatná odchylka je černě přerušovaná křivka. Zelené jsou počáteční odhady.

Chyba err_{AIF} klesá s vyšším počtem kanálů (ROI) a vyšším SNR dle Obr. 4.2. Pro nízké SNR se ukazují limity navržené implementace slepé dekonvoluce. Konfidenční intervaly znázorňují průměrnou chybu odhadu AIF \pm směrodatná odchylka. Jako počáteční odhad zde byla použita počáteční AIF v levé horní části Obr. 4.1.

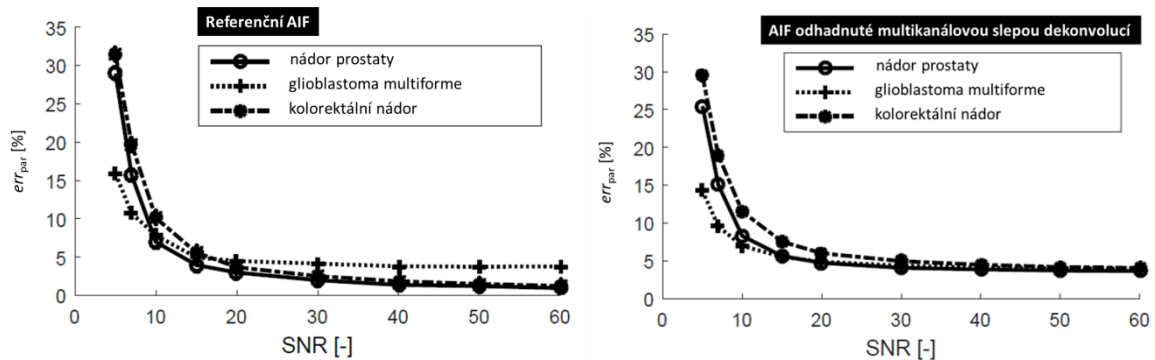
Chyba err_{par} , získaná následnou dekonvolucí se získanou AIF pro tři různé typy nádorů klesá se vzrůstajícím SNR, Obr. 4.3. Využitím navržené metody slepé dekonvoluce chyba neklesá pod 5 %, to je dáno reziduální systematickou chybou odhadu. Vzhledem k SNR v preklinických *in vivo* datech (SNR < 10) lze považovat chyby odhadu při použití referenční a odhadnuté AIF za shodné.



Obr. 4.1 - Závislost odhadu AIF na počátečním odhadu, syntetická data [41]



Obr. 4.2 – Závislost chyby odhadu AIF na počtu ROI a SNR



Obr. 4.3 - Relativní chyba odhadu perfúzních parametrů [41]

4.4 IN VIVO PREKLINICKÁ DATA

Navržená metoda odhadu AIF slepou dekonvolucí byla také validována na *in vivo* preklinických datech myší. Pět laboratorních myší (BALB/c) bylo subkutánně aplikováno nádorovými buňkami tlustého střeva CT26.WT do slabiny levé zadní nohy. Anestezie použitá na myších při měření a sběru dat byla směs isofluranu a kyslíku. Při měření byly monitorovány životní funkce (dechová křivka a teplota

těla). Každá myš byla vyšetřena metodou DCE-MRI dvakrát - za použití dvou různých k.l. Vysokomolekulární k.l. GadoSpin P (molekulová hmotnost 200 kDa) a standardní nízkomolekulární k.l. Magnevist (molekulová hmotnost 0,9 kDa). Dávka v případě Magnevistu: 0,3 mmol/kg hmotnosti zvířete, v případě GadoSpinu P byla do zvířete aplikována doporučená dávka 0,1 ml dodaného roztoku k.l. o koncentraci 25 mmol/l. Vlastní akvizice DCE-MRI byla provedena na animálním NMR skeneru 9,4 T Bruker BioSpin na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky. Před aplikací k.l. byla provedena akvizice prekontrastních kalibračních obrazů (15 obrazů) pro správnou konverzi na koncentraci k.l. Byla použita 2D FLASH sekvence, $TR = 14, 30, 50, 100, 250, 500$ ms, $TE = 2,5$ ms, $FA = 25^\circ$, velikost matice 128 x 96 voxelů, jeden axiální řez ve středu nádoru, šířka řezu 1 mm. Dynamická sekvence DCE-MRI (pro obě kontrastní látky) měla shodné parametry, pouze $TR = 14$ ms. Bylo měřeno 800 obrazů (cca 14 min), $T_s = 1,05$ s. Konverze dynamické sekvence na sekvenci váhovanou koncentrací k.l. byla provedena v souladu s kapitolou 1.4. SNR v *in vivo* datech: střední hodnota měřené koncentrace k.l. dělená směrodatnou odchylkou šumového signálu.

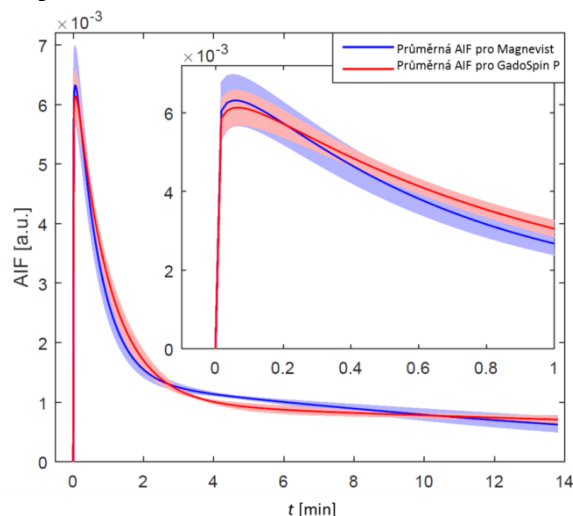
Jako počáteční odhad se použila fixní AIF pro všechny myši a všechna vyšetření s oběma k.l. pro stabilizaci algoritmu slepé dekonvoluce. Odhad byl zvolen tak, že se slepá dekonvoluce aplikovala několikrát pro různé počáteční AIF a byl vybrán odhad s nejnižší *res*. Bylo testováno pět počátečních AIF a vybrána byla $c_{a \text{ InitMean}}$.

Slepá dekonvoluce měla vždy 6 kanálů (ROI) vybraných jako signály voxelů v oblasti nádoru mimo nekrotickou oblast. Pro měřítko AIF, kapitola 1.9.8, byla využita referenční tkáň (zde 0,13 ml/ml pro $v_e + v_p$ ve svalu) a plocha pod AIF je dána jako podíl plochy pod křivkou měřené křivky koncentrace k.l. ve zvolené referenční tkáni a hodnoty z literatury.

4.5 HODNOCENÍ KVALITY ODHADU AIF A VÝSLEDKY ANALÝZY IN VIVO PREKLINICKÝCH DAT

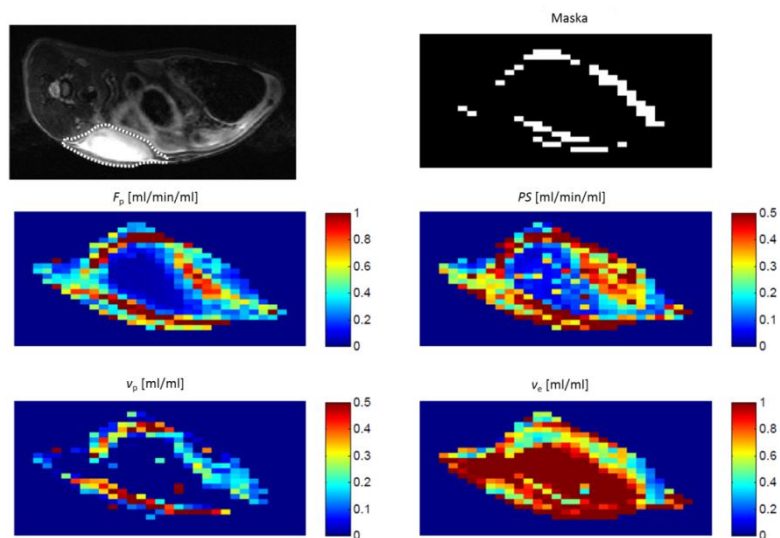
Odhady AIF pomocí slepé dekonvoluce pro obě k.l. byly posuzovány vizuálně. Odhady perfúzních parametrů byly hodnoceny na základě konzistence s očekávaným vlivem molekulové hmotnosti k.l. Intravaskulární perfúzní parametry v_p a F_p by neměly být ovlivněny použitou k.l. Parametr v_e by neměl být ovlivněn velikostí molekul k.l. (pro vyšší molekulovou hmotností je přístupná menší frakce objemu EES). Hodnoceny byly voxely ručně vybraných oblastí nádoru (dle anatomických obrazů), nebyly zahrnuty nekrotické oblasti a $SNR > 1$. Evaluace perfúzních parametrů byla provedena kvalitativně pomocí krabicových grafů. Pro kvantitativní hodnocení jsou stanoveny korelační a regresní koeficienty. Průměrné hodnoty SNR v nádorových voxelech vybraných pro analýzu při použití nízkomolekulární k.l. byly vyšší, což odpovídá vyšší míře pronikání do EES. Myši č. 1 a 2 mají vyšší SNR oproti ostatním zřejmě proto, že mají nádor více vaskularizovaný. Charakter měřených křivek koncentrace k.l. pro obě k.l. ukazoval rozdíly v poklesu koncentrace (GadoSpin P pomalejší pokles vzhledem k pomalejší renální clearanci a pomalejší výměně molekul k.l. z a do cévního řečiště). Odhady

AIF pro obě k.l. vykazují nízkou variabilitu pro konkrétní k.l., ale je zde jasný rozdíl mezi AIF při použití Magnevistu a při použití GadoSpinu P, jak ukazuje Obr. 4.4. Barevné plochy znázorňují střední hodnotu \pm směrodatnou odchylku odhadu AIF.



Obr. 4.4 – Odhady AIF z *in vivo* preklinických dat [41]

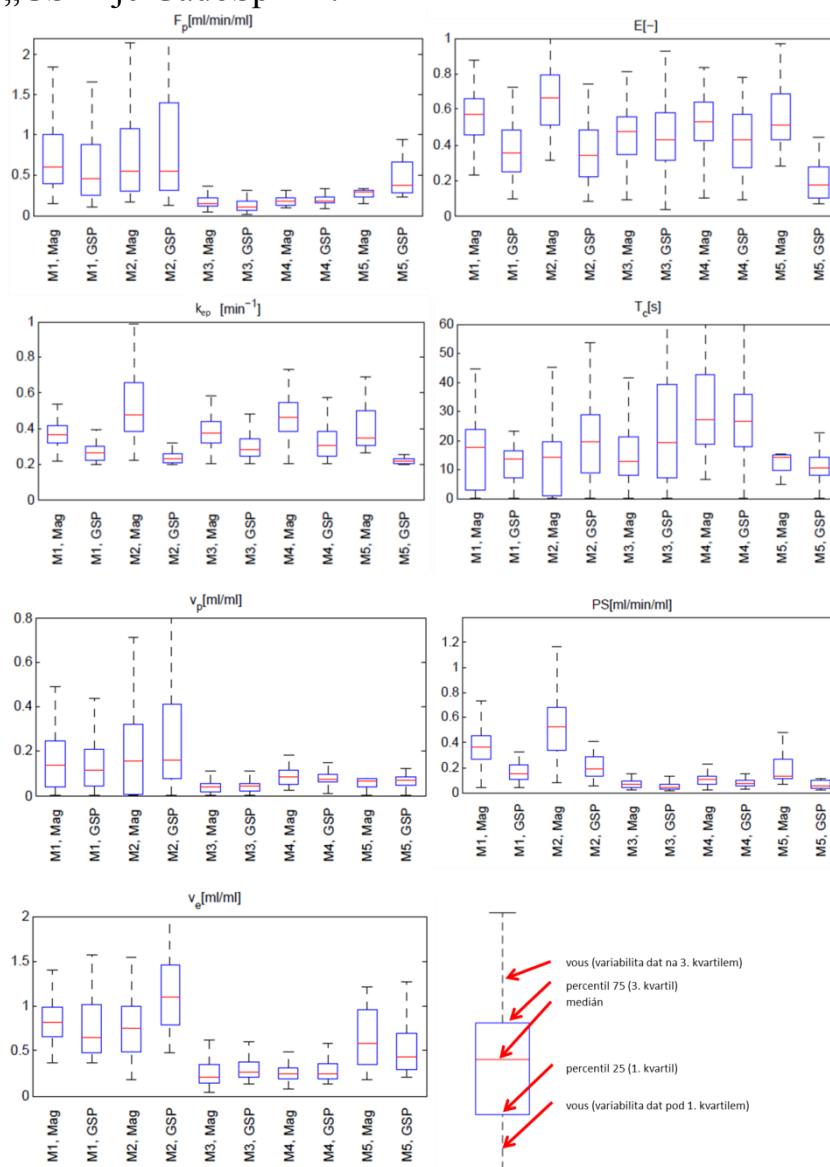
Průměrná odhadnutá AIF pro GadoSpin P má širší počáteční fázi průběhu koncentrace k.l. (pomalejší extravazace, menší E). Pozdější část křivky pro GadoSpin P klesá pomaleji (pomalejší glomerulární filtrace). Mapy perfúzních parametrů byly konzistentní a hodnoty perfúzních parametrů byly v očekávaných rozsazích. Byl jasně znatelný rozdíl mezi vysoce prokrveným okrajem nádoru (vysoké hodnoty F_p a v_p) oproti nekrotickému středu nádoru, jak ukazuje Obr. 4.5, pro myš č. 2, kde je znázorněna oblast nádoru na anatomickém obrazu, maska pro voxely mimo nekrotickou oblast s vysokým SNR a několik perfúzních map.



Obr. 4.5 - Ilustrace map perfúzních parametrů preklinických dat [41]

Dle předpokladu je F_p nezávislý na druhu k.l. Rozptyl parametru T_c neumožňuje potvrdit nezávislost na druhu k.l. tento parametr je pro použitý IRF model nejobtížněji odhadnutelný s adekvátní přesností, což potvrzuje [43]. Parametr v_p ,

($T_c \cdot F_p$), vykazuje z IVS parametrů nejlepší shodu s teorií (nezávislý na molekulové hmotnosti k.l.). Nepřesnosti v odhadech F_p a T_c se vzájemně kompenzovaly. Hodnoty odhadů parametrů E a PS byly nižší pro vysokomolekulární k.l. a parametr k_{ep} byl vyšší pro nízkomolekulární k.l., což vzhledem k jeho definici v rovnici (1.8) odpovídá. Parametr v_e vykazoval mírně nižší hodnoty pro vysokomolekulární k.l., což bylo vysvětleno dříve. Výsledky odhadu perfúzních parametrů uvádí krabicové grafy v následujícím Obr. 4.6, kde „M“ označuje myš, následuje číslo myši, „Mag“ je Magnevist, „GSP“ je GadoSpin P.



Obr. 4.5.1 – Krabicové grafy odhadů perfúzních parametrů [41]

Kvantitativní analýza přesnosti slepé dekonvoluce byla provedena pomocí korelačních koeficientů a regresní analýzy. Korelační koeficienty pro myši č. 1, 2 a 5 byly podobné, kolem 0,7. Myši č. 3 a 4 vykazovaly větší variabilitu, což souvisí s nižšími hodnotami odhadů F_p , v_p a PS a s úrovní SNR. Sklon regresních křivek byl konzistentní s odhady perfúzních parametrů vzhledem k použité k.l. Parametry F_p , v_e a v_p měly regresní koeficient blízky hodnotě 1 (nezávislé na k.l.).

4.6 SHRNUTÍ VALIDACE METODY SLEPÉ DEKONVOLUCE NA PREKLINICKÝCH DATECH

Navržená metoda slepé dekonvoluce ukázala spolehlivý odhad AIF použitím komplexnějšího farmakokinetického modelu IRF a nového realistického modelu AIF. Analýzy na syntetických datech ukázaly částečnou závislost počátečního odhadu AIF na výsledné odhadnuté křivce AIF. Analýza závislosti odhadu AIF na SNR ukázala, že lze použitím AIF stanovené slepou dekonvolucí dosáhnout obdobné přesnosti odhadu perfúzních parametrů jako při použití referenční AIF. Výsledky na preklinických datech za použití dvou k.l. o různé molekulové hmotnosti vykazují spolehlivé odhady perfúzních parametrů a je odhadnuta realistická AIF pro konkrétní vyšetření. Odhadnuté korelační koeficienty by mohly být vyšší, kdyby se podařilo lépe eliminovat pohyby zvířete vlivem respirace a případný pohyb zvířete mezi aplikacemi k.l., např. lepší fixace zvířete. Respirační pohyb zvířete byl podstatným problémem v této studii, pohyb tak snižoval hodnotu SNR. Tyto artefakty by bylo možné potlačit synchronizací akvizice s dechovou křivkou, to by ale vedlo k rozdělení akvizice jednoho snímku do dvou segmentů a zvýšení vzorkovacího intervalu a to by snižovalo přesnost odhadů perfúzních parametrů. Tato studie, bude-li přijata jako časopisecký článek [41] by měla být dalším krokem k akceptování slepé dekonvoluce pro odhad AIF na malých zvířatech vědeckou komunitou. Výsledky ukazují, že takto lze spolehlivě odhadnout perfúzní parametry pro reálný SNR.

5 POUŽITÍ METODY ODHADU AIF NA KLINICKÝCH DATECH

Navržená metoda multikanálové slepé dekonvoluce z kapitoly 3 byla validována také na klinických datech. Výsledky, analýzy a použité modely vychází z prvoautorské publikace autora dizertační práce [34]. Tento časopisecký článek byl prvním, kdy byla použita parametrická AIF a komplexnější IRF model ve slepé dekonvoluci. Stále jde o jediný článek, který takovou možnost ukázal na klinických datech. Algoritmus multikanálové slepé dekonvoluce, rovnice (3.1), je pro podmínky klinických dat (jiný SNR, charakter perfúzních křivek). Jsou zde také analyzovány metody stanovení měřítka AIF a jsou porovnány rozdíly použití měřené, populační a slepě odhadnuté AIF na výsledné perfúzní parametry. Odhady v algoritmu optimalizace jsou zpřesňovány iterativní optimalizací současně vzhledem k parametrům AIF a vzhledem k parametrům IRF. Je využíván stejný optimalizační algoritmus jako v případě preklinických dat.

5.1 SYNTETICKÁ DATA PRO KLINICKÉ ÚČELY

Syntetické křivky koncentrace k.l. ve tkáni byly generovány jako konvoluce referenční AIF, rovnice (1.15), IRF, DCATH model, rovnice (1.12) a Gaussovy funkce pro BAT, rovnice (3.2). $T_s = 1$ s a počet vzorků signálů $N = 200$.

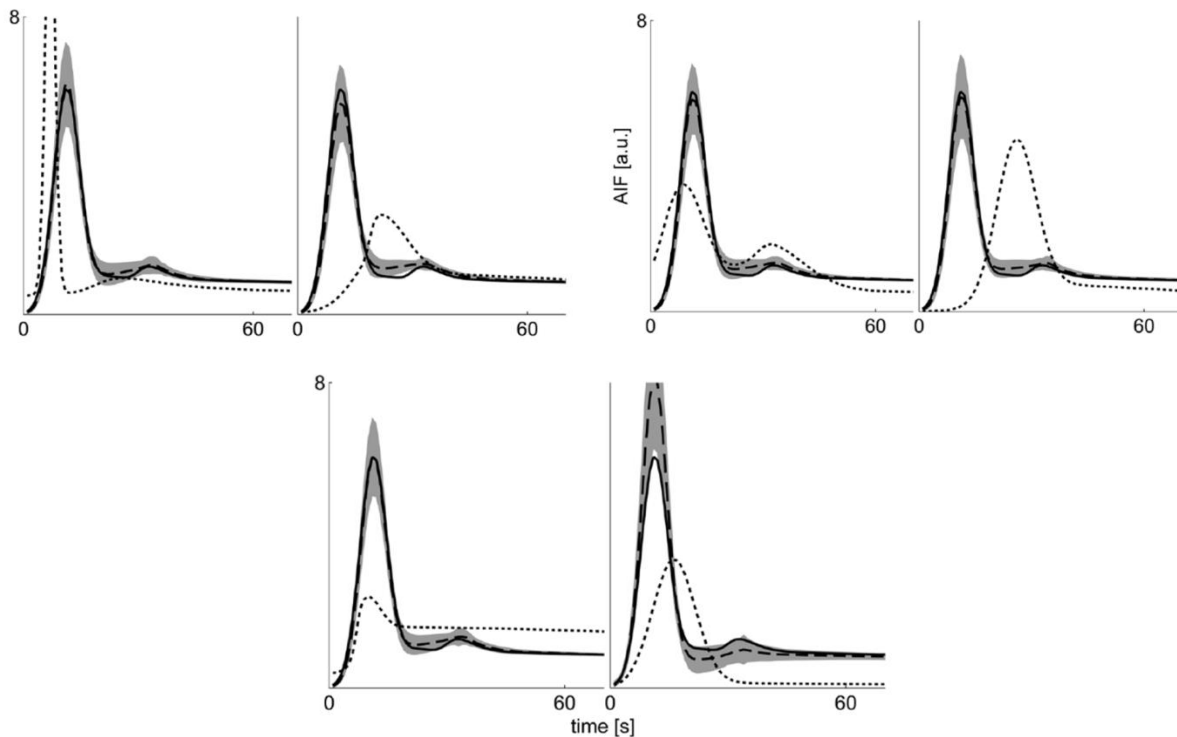
Referenční AIF je pro syntetické analýzy převzata z [13], kde se uvádí i hodnoty parametrů modelu. Rozsahy parametrů generovaných IRF (jedna IRF pro každý kanál – ROI): $F_p = [0,3 - 0,8]$ ml/min/ml, $E = [0,3 - 0,7]$, $\mu_R = [0,167 - 0,417]$ min, $v_e = [0,1 - 0,3]$ ml/ml a $\sigma = [0,1 - 0,3]$ min. Ve slepém odhadu AIF, včetně klinických analýz nebylo oproti preklinickým datům potřeba model DCATH omezovat z hlediska fixní hodnoty σ vzhledem k úrovni SNR v klinických datech. Hodnoty SNR byly vyšší (šlo o průměrné hodnoty z více voxelů, viz následující kapitoly). V následné neslepé dekonvoluci s odhadnutou AIF byl již model omezen na aproximaci AATH stejně jako v preklinických analýzách. Parametry Gaussovy funkce pro BAT: $\sigma_G = 0.0224$ min a $\mu = [0,0167 - 0,3334]$ min. Dále byl přidán Gaussovský bílý šum, kde SNR je definován stejně jako v analýzách preklinických. Rozsah SNR = [3 - 950]. Pro každý experiment bylo vygenerováno $W = 500$ realizací šumu.

5.2 HODNOCENÍ KVALITY ODHADU AIF A VÝSLEDKY NA SYNTETICKÝCH DATECH

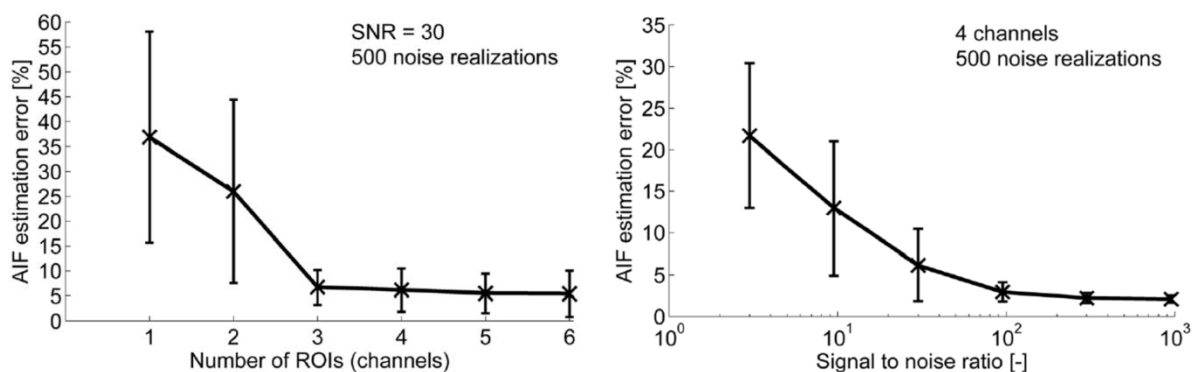
Navržený algoritmus multikanálové slepé dekonvoluce pro odhad AIF byl aplikován na syntetická data pro různé úrovně SNR a jeho realizace a počet kanálů (ROI). Bylo testováno několik počátečních odhadů, které reprezentovaly možné tvary křivek AIF pro zjištění závislosti odhadu na počátečních nastaveních. Byla zvolena jedna počáteční AIF s parametry (kapitola 1.9.6): $A_1 = 0,6$ mmol.min, $A_2 = 0,4$ mmol.min, $B_1 = 0,1$ min, $B_2 = 0,1$ min, $\sigma_1 = 0,02$ min, $\sigma_2 = 0,3$ min, $\alpha = 0,8$ mmol, $\beta = 0.2$ min⁻¹, $s = 20$ min⁻¹ a $\tau = 0,3$ min. Počáteční odhady $F_p \cdot IRF$ byly nastaveny shodně pro všechny kanály multikanálové slepé dekonvoluce takto: $F_p = 0,2$ ml/min/ml, $E = 0,5$, $\mu_R = 5 T_s$, $v_e = 0,2$ ml/ml a $\sigma = T_s$. Počáteční odhad pro BAT byl nastaven na $\mu = 0,167$ min. Omezení parametrů v optimalizaci bylo na základě fyziologických limitů a kvůli dělení nulou. Přesnost odhadu AIF je hodnocena stejně jako v preklinických analýzách, relativní chybou dle rovnice (4.1).

Slepá multikanálová dekonvoluce byla použita na syntetická data s 500 realizacemi šumu, 4 kanály (ROI) a SNR = 30 (SNR odpovídá klinickým datům). Závislost výsledku optimalizace na počátečních odhadech AIF ukazuje Obr. 5.1. Tučná křivka je referenční AIF, tučná přerušovaná je průměrný odhad AIF, šedé pole znázorňuje odhad \pm směrodatnou odchylku a krátkce přerušovaná křivka je počáteční odhadu. Poslední zobrazený počáteční odhad ilustruje uvíznutí algoritmu v lokálním optimu velmi vzdáleném od referenční AIF vlivem extrémně nízké hodnoty pozdní fáze křivky AIF.

Závislost odhadu na počtu kanálů (ROI) a SNR ukazuje Obr. 5.2. Pro SNR vyšší než 30 je chyba odhadu pod 2,5 % a pro čtyři a více kanálů je relativní chyba odhadu AIF menší než 6 %.



Obr. 5.1 - Závislost na počátečním odhadu AIF [34]



Obr. 5.2 - Chyba odhadu AIF v závislosti na počtu kanálů a SNR [34]

5.3 KLINICKÁ DATA

Vyhodnocení metody multikanálové slepé dekonvoluce bylo provedeno na sedmi vyšetřeních dvou pacientů (P1 a P2) s metastázemi nádoru ledvin (RCC, z anglického „renal cell carcinoma“). První a druhé vyšetření každého z pacientů bylo provedeno v krátké době (dny) a slouží k prokázání reprodukovatelnosti metody, následná vyšetření ukazují efekt léčby (po mnoha týdnech). Léčba byla antiangiogenní pomocí Axitinibu. Akvizice probíhala na Masarykově onkologickém ústavu v Brně systémem NMR Siemens Magnetom Avanto 1,5 T. Dynamická DCE-MRI T_1 váhovaná sekvence byla 2D SR Turbo FLASH (s neselektivním SR pulzem). Parametry akviziční sekvence byly $TR/TE/TI = 400/1,09/200$ ms, $FA = 16^\circ$, velikost matice 128×128 voxelů, byly snímány tři koronální řezy v abdominální oblasti. $T_s = 1,2$ s. Doba vyšetření byla 10 min. Pro konverzi na obrazy váhované koncentrací k.l. byly měřeny prekontrastní obrazy stejnou sekvencí. Šlo o tři

prekontrastní měření s $TI = 500, 1000$ a 3000 ms, kdy pro každé TI bylo nasnímáno pět obrazů. Kontrastní látka pro oba pacienty byla nízkomolekulární Gadovist, manuálně aplikována lékařským personálem do loketní žíly. Obrazy byly manuálně registrovány pro korekci respiračních artefaktů.

Jako počáteční odhad AIF pro multikanálovou slepou dekonvoluci se použila pro všechna vyšetření vždy stejná AIF s parametry uvedenými v [13]. Tato AIF (jde o populační průměr mnoha vyšetření) je silný apriorní předpoklad, kdy je uvažována blízkost počátečního odhadu ke skutečnému řešení specifickému pro konkrétního pacienta a tím je sníženo riziko uvíznutí v lokálních optimech. Počáteční odhady pro IRF byly stejné jako v případě syntetických dat, taktéž omezení parametrů. Multikanálová dekonvoluce pro patientská data měla od pěti do osmi kanálů (ROI). Oblasti v obrazech manuálně označoval zkušený radiolog. Byly použity signály nejen z nádoru, ale také z bederního svalu z prokrvených obratlů páteře. Každý kanál dekonvoluce byl stanoven jako průměrná hodnota v celé lékařem označené homogenní oblasti. Tím se značně zvýšil SNR za cenu lokálnějšího přístupu k odhadu AIF a mohl být použit model DCATH bez omezení fixací parametru σ . SNR byl v rozsahu od 9,7 to 44,5 s nejvyššími hodnotami v oblasti nádoru.

Odhadnuté křivky AIF multikanálovou slepou dekonvolucí byly poté použity v neslepé dekonvoluci pro stanovení odhadů perfúzních parametrů na úrovni voxelu. SNR byl nižší (od 3 pro sval po 13 pro RCC) a DCATH byl proto v neslepé dekonvoluci omezen stejně jako v preklinických datech, fixací σ na hodnotu $T_s/2$.

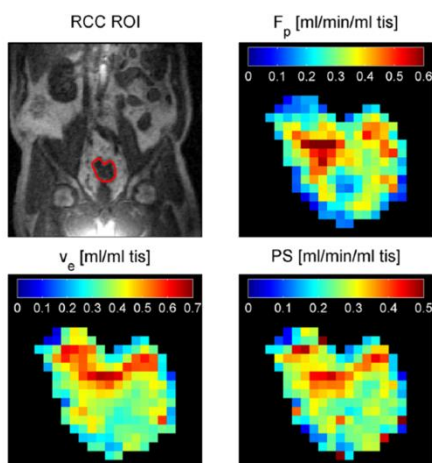
Měřítka slepě odhadnuté AIF se určilo pomocí referenční tkáňe (bederní sval), $v_e + v_p$ z literatury byla 0,14 ml/ml. Analýza stanovení měřítka AIF byla rozšířena o porovnání výsledků při stanovení měřítka AIF využitím plochy pod měřenou AIF a plochy pod pozdní fází křivky AIF. Měřené AIF byly získány z vyšetření těchto pacientů z voxelů velkých arterií poblíž nádoru.

5.4 HODNOCENÍ KVALITY ODHADU AIF A VÝSLEDKY ANALÝZY KLINICKÝCH DAT

Variabilita výsledných odhadů AIF pomocí slepé dekonvoluce a změny tvaru křivky mezi jednotlivými vyšetřeními obou pacientů byly hodnoceny vizuálně a také porovnáním s populační AIF a s měřenou AIF získanou z patientských dat. Odhadnuté perfúzní parametry nádorů byly stanoveny pro každé vyšetření a všechny řezy obou pacientů použitím čtyř typů AIF. Pomocí specifické AIF pro konkrétní vyšetření stanovené slepou dekonvolucí, pomocí patientsky specifické AIF stanovené slepou dekonvolucí (průměr specifických AIF pro konkrétní vyšetření daného pacienta), pomocí populační AIF z literatury [13] a pomocí specifické AIF pro konkrétní vyšetření získané z měřených dat – měřené AIF. Perfúzní parametry byly také stanoveny využitím všech tří typů stanovení měřítka AIF ze slepé dekonvoluce. Hodnocení výsledných odhadů perfúzních parametrů je tak prováděno porovnáním mezi sebou z hlediska použitých AIF, z hlediska metody stanovení měřítka AIF, z hlediska reprodukovatelnosti metody, z hlediska vývoje léčby a navíc také s literaturou. Evaluace vzájemných souvislostí v odhadech perfúzních

parametrů byla provedena krabicovými grafy a statistickými testy. Vizuální porovnání všech čtyř typů AIF ukazuje, že odhadnuté AIF jsou podobné populační AIF. Zvolená populační AIF je reálná aproximace AIF a proto byla použita jako počáteční odhad ve slepé dekonvoluci. Měřené křivky AIF mají neakceptovatelnou dynamiku počátečního rychlého nárůstu koncentrace k.l., což je dáno artefakty zmíněnými v kapitole 1.9.1.

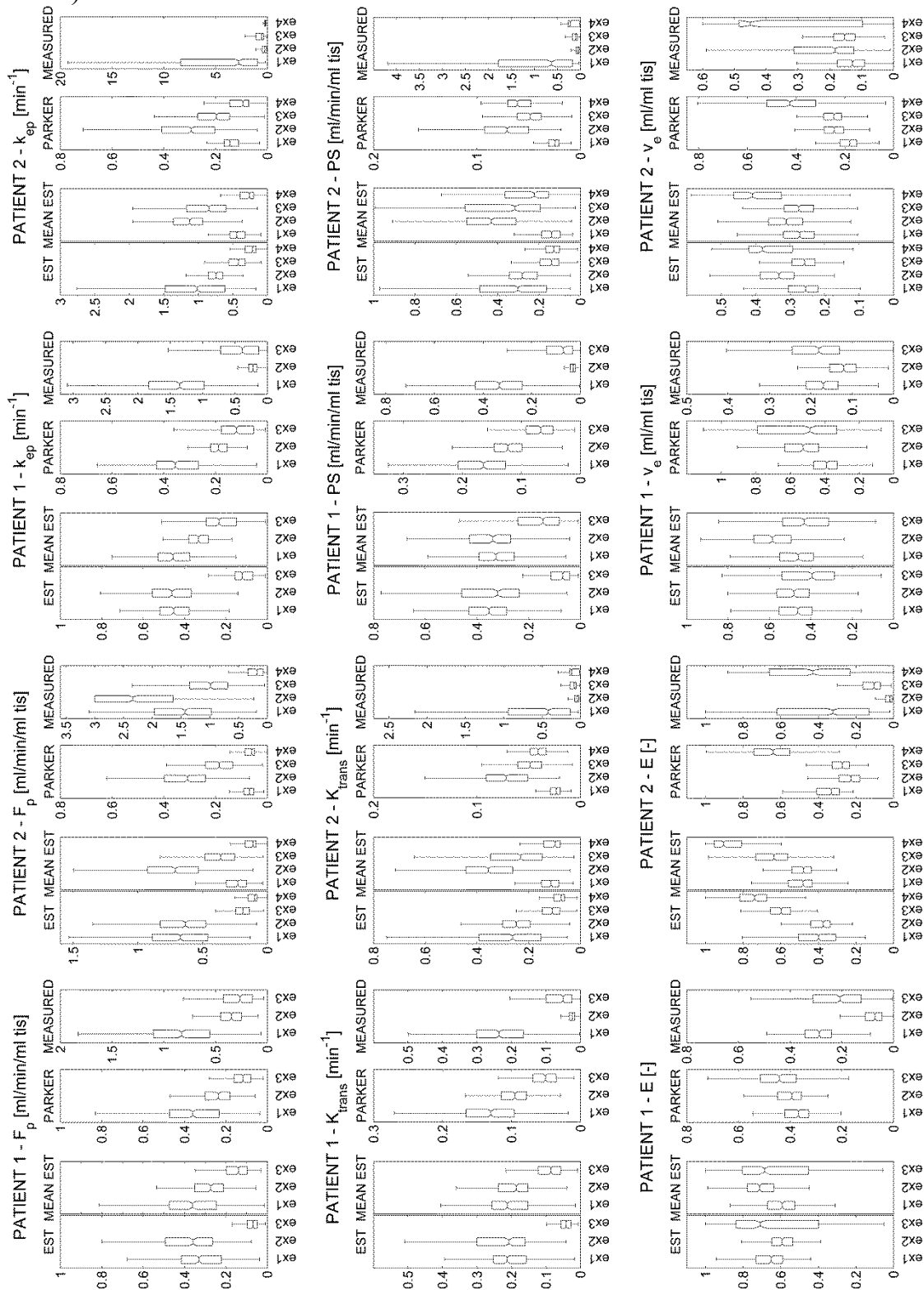
Obr. 5.3 ilustruje tři mapy odhadnutých perfúzních parametrů metastáze RCC nádoru stanovené slepou dekonvolucí ve stejném řezu pro první vyšetření pacienta P1. V anatomickém obraze je radiologem označen ROI nádoru.



Obr. 5.3 - Ilustrace map perfúzních parametrů klinických dat nádoru [34]

Krabicové grafy byly spočteny pro všechny radiologem označené nádorové voxely ve všech třech řezech a pro všechny čtyři typy odhadů AIF. Krabicové grafy mají v okolí mediánu zářezy a v případech, kdy se zářezy mezi krabicovými grafy nepřekrývají, pak se mediány liší se spolehlivostí 95 %. Porovnání metod stanovení měřítka AIF získaných slepou dekonvolucí bylo provedeno taktéž krabicovými grafy (zde neuvedeno). Pouze pro měřítko stanovené využitím referenční tkáně dávalo konzistentní výsledky (jak z hlediska reprodukovatelnosti prvních dvou vyšetření, tak dle efektu léčby) v odhadu perfúzních parametrů. Proto je v dalších analýzách zobrazována pouze metoda stanovení měřítka AIF využitím referenční tkáně. Následující obrázek ukazuje časový vývoj odhadů vybraných perfúzních parametrů pro oba pacienty a všechna vyšetření („ex“ a číslo vyšetření) při použití všech čtyř typů AIF (měřené, v obrázku MEASURED, populační z literatury, PARKER, patientsky specifické ze slepé dekonvoluce, MEAN EST a specifické vzhledem k vyšetřením ze slepého odhadu, EST). Statistické testování hypotéz bylo provedeno Mann-Whitneyovým U-testem na 95 % hladině významnosti. Testovaná byla nulová hypotéza, že mediány prvních dvou vyšetření se neliší. Pro téměř všechny případy odhadu AIF pomocí navržené metody slepé dekonvoluce se mediány nelišily. AIF specifická vzhledem k vyšetřením ze slepého odhadu skončila z tohoto pohledu druhá, třetí populační AIF a poslední měřená, kde žádné mediány nebyly stejné. Stejně pořadí je také z hlediska efektu léčby. Očekává se zvýšená míra výskytu nekróz a fibróz, snížení hodnoty parametru v_p , F_p a PS . Je také

očekávána normalizace cévního systému daná účinkem terapie, snižování PS , ale zvýšení F_p . V obrázku převládá pokles tohoto parametru vlivem léčby, převládá efekt fibrotizace a nekrotizace. Efekt léčby na parametr v_e není jasně dán, ale zvýšená nekrotizace musí zvyšovat jeho hodnotu. Opět e ukazuje, že nejméně spolehlivý je odhad T_c . Hodnoty z literatury pro jiné studie potvrzují naše výsledky (zde neukázáno).



Obr. 5.4 - Odhadnuté perfúzní parametry na klinických datech [34]

5.5 SHRNUTÍ VALIDACE METODY SLEPÉ DEKONVOLUCE NA KLINICKÝCH DATECH

Navržená metoda multikanálové slepé dekonvoluce je rozšířením publikovaných metod, standardně používané Toftsovy modely IRF jsou nahrazeny komplexnějším modelem IRF, DCATH, popisujícím vaskulární fázi distribuce k.l. Vzhledem ke zvýšenému počtu parametrů vlivem komplexnějšího modelu byla použita AIF s menším počtem parametrů, 10, oproti AIF ve slepé dekonvoluci používané doposud, která má 11 parametrů [15]. Závislost odhadu AIF na počtu kanálů (ROI) a SNR byla vyhodnocena na syntetických datech. Výsledky ukazují, že AIF lze odhadnout s relativní chybou nižší než 5 % za reálných podmínek při měření na klinických datech. Evaluace navržené metody na klinických datech v porovnání s ostatními konvenčními přístupy odhadu perfúzních parametrů (měřená AIF, populační AIF) ukázala vyšší reprodukovatelnost a lepší konzistenci s teoretickými očekáváními vývoje léčby. Ukazuje se důležitost specifické AIF pro konkrétní vyšetření a vypovídá to o chybách, jež se dopouští konvenční metody při použití populační AIF.

Multikanálová slepá dekonvoluce se ukázala jako metoda vhodná k přesnému a kvalitnímu odhadu AIF. Vyhýbá se problémům s artefakty měření, nepřesnostem a zjednodušením způsobených použitím populační AIF a může tak být metodou pro použití komplexnějších modelů IRF.

6 ZVÝŠENÍ INTERVALU ČASOVÉHO VZORKOVÁNÍ V ODHADU AIF SLEPOU DEKONVOLUCÍ

Nároky na časové vzorkování při akvizici dat jsou pro postihnutí vaskulární fáze průchodu k.l. (tedy při použití komplexnějších modelů IRF) vysoké. Pro korektní zachycení průběhu AIF z měřených dat při použití komplexnějších modelů IRF je nutné vzorkovat se vzorkovacím intervalem $T_s \approx 1$ s [5]. Pokud by bylo možno prodloužit interval vzorkování při zachování reprodukovatelnosti, přesnosti a spolehlivosti odhadů perfúzních parametrů, mohla by být úspora investována do vyššího prostorového rozlišení dat při akvizici nebo dosáhnout lepší SNR.

V literatuře existují analýzy možností vzorkování v čase pro použití komplexnějších modelů IRF (model AATH) pouze pro syntetická data a jedná se o neslepou dekonvoluci, kdy je AIF známa [43], [5]. Z takové analýzy plyne, že pro správné odhady pomocí AATH modelu jsou pro reálné SNR nároky na vzorkovací interval AIF a IRF 1,5 s [75], [96]. Jediná publikace zabývající se nároky na časové vzorkování ve slepé dekonvoluci je [22]. Zde jde ale o Toftsov model, kdy jsou nároky na vzorkování mnohem nižší vlivem omezení modelování vaskulární fáze průběhu koncentrace k.l.

Zde provedená analýza má za cíl stanovit možnosti prodloužení intervalu časového vzorkování při použití slepé dekonvoluce s komplexnějším modelem (DCATH). Analýzy jsou provedeny jak na syntetických, tak patientských datech. Rozšiřují publikovaný konferenční příspěvek [38].

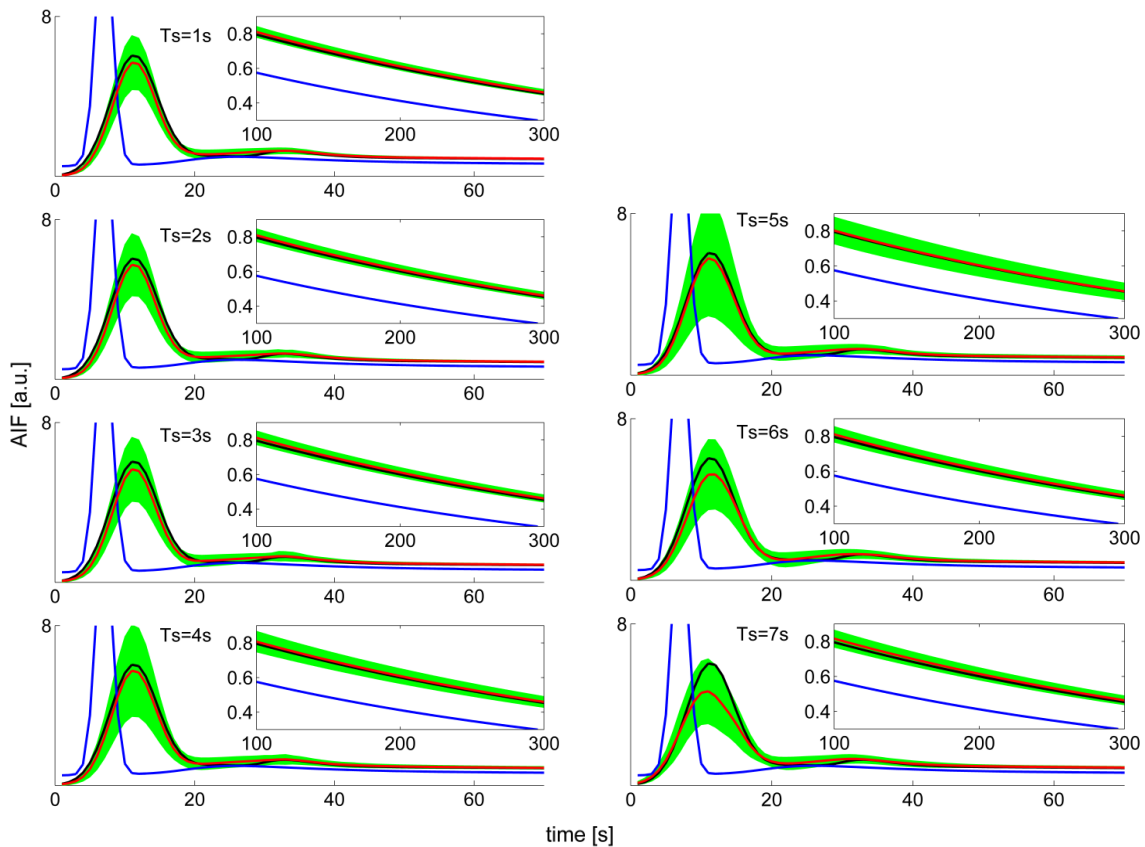
Z hlediska použité metody je aplikována stejná multikanálová slepá dekonvoluce se stejnými modely jako v kapitole 3. Jako AIF je použit model pro patientská data, rovnice (1.15). Pro evaluaci metody podvzorkování byla použita stejná patientská data jako v kapitole 5.3.

6.1 ANALÝZA ČASOVÉHO VZORKOVÁNÍ NA SYNTETICKÝCH DATECH

Syntetická data byla generována obdobně s kapitolou 5.1. Syntetické křivky koncentrace k.l. ve tkáni byly generovány jako konvoluce referenční AIF, IRF (DCATH model) a Gaussovy funkce pro modelování BAT. $T_s = 1$ s a počet vzorků signálů je oproti zmíněné kapitole nyní $N = 600$. Parametry referenční AIF, rozsahy parametrů IRF a Gaussovy funkce pro BAT byly stejné s kapitolou 5.1, stejně jako přidáný šum ke generovaným syntetickým datům, počet realizací šumu a hodnota SNR.

Všechna generovaná syntetická data byla podvzorkována pro simulaci efektu delších vzorkovacích intervalů. Vzorkovací intervaly v této studii byly: $T_s = \{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7\}$ s. Toto podvzorkování generuje „měřená data“. Zpětně byla všechna data interpolována (interpolace pomocí splajnů) na interval vhodný pro vzorkování AIF, zde na původní $T_s = 1$ s. Navržený algoritmus multikanálové slepé dekonvoluce pro odhad AIF byl aplikován na tato syntetická data. Byly použity stejné počáteční odhady pro AIF, IRF a Gaussovu funkci pro BAT a stejná omezení parametrů optimalizace jako v kapitole 5.2. Počet kanálů multikanálové slepé dekonvoluce je 5. Následující Obr. 6.1 ukazuje výsledek na syntetických datech pro jednotlivé vzorkovací intervaly. Červená křivka znázorňuje referenční AIF, modrá počáteční odhad, černá průměrnou AIF a zelené pole náleží průměrné AIF \pm směrodatné odchylce. Z Obr. 6.1 je patrné, že průměrná AIF a její směrodatná odchylka zůstávají shodné s nepodvzorkovanou variantou až do $T_s = 3$ s. Poté, mezi 3 a 4 s, se začíná zvyšovat směrodatná odchylka odhadu AIF (počáteční i pozdní fáze křivky AIF), avšak při zachování průměrné AIF s referenční až do $T_s = 5$ s. Při vyšších vzorkovacích intervalech je vidět, že průměrný odhad AIF nereflektuje referenční AIF zejména v první části křivky (rychlý nárůst a pokles koncentrace k.l.). Na pozdní fázi křivky AIF tento delší vzorkovací interval takový vliv nemá, neboť zde se signál AIF mění pomalu a pro odhad této části není potřeba vysoká časová vzorkovací frekvence. Směrodatná odchylka je v tomto případě také nižší oproti $T_s = 5$ a 4 s a naznačuje, že algoritmus zde má tendenci končit v podobném (chybném) řešení.

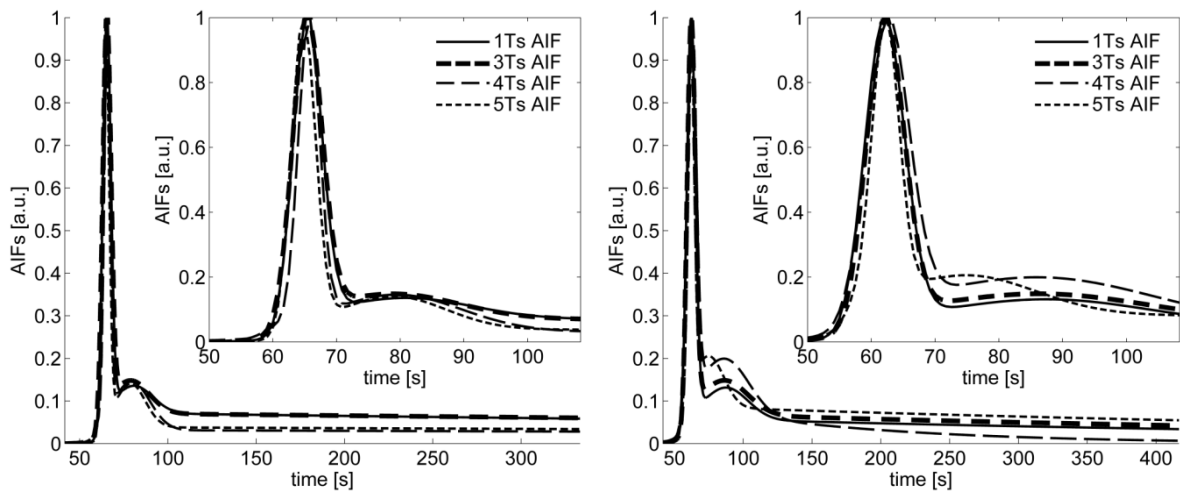
Výsledek na syntetických datech tak naznačuje, že algoritmus a navržená metoda slepého odhadu AIF při zachování přesnosti odhadu dosahuje zvýšení vzorkovacího intervalu na $T_s = 3$ s.



Obr. 6.1 – Efekt podvzorkování na syntetických datech

6.2 ANALÝZA ČASOVÉHO VZORKOVÁNÍ NA KLINICKÝCH DATECH

Pro zjištění možností prodloužení vzorkovacího intervalu na klinických datech byla použita stejná vyšetření pacientů popsaných v kapitole 5.3. Analýza se nyní pouze ve smyslu odhadu AIF slepou dekonvolucí pro každé vyšetření a následnou neslepou dekonvolucí se slepě odhadnutou AIF pro stanovení hodnot perfúzních parametrů. Veškerá nastavení metody slepého a neslepého odhadu jsou shodná s kapitolou 5.3. Slepá dekonvoluce byla aplikována na stejné radiologem označené ROI. Signály z těchto ROI byly podvzorkovány obdobně jako v syntetických datech. Vznikly varianty křivek s $T_s = \{1,2; 2,4; 3,6; 4,8; 6\}$ s, kde první je původní T_s . Stejně jako v syntetických datech byly pak podvzorkované signály interpolovány na původní hodnotu $T_s = 1,2$ s, aby splnily nároky na korektní stanovení AIF. Slepou dekonvolucí byly provedeny odhady AIF pro všechny tyto případy pro oba pacienty a všechna vyšetření. Následující Obr. 6.2 ukazuje odhady AIF pro prvního pacienta P1 pro vyšetření první a třetí pro původní vzorkovací interval $T_s = 1,2$ s (referenční AIF), $3 \cdot T_s = 3,6$ s, $4 \cdot T_s = 4,8$ s a $5 \cdot T_s = 6$ s.

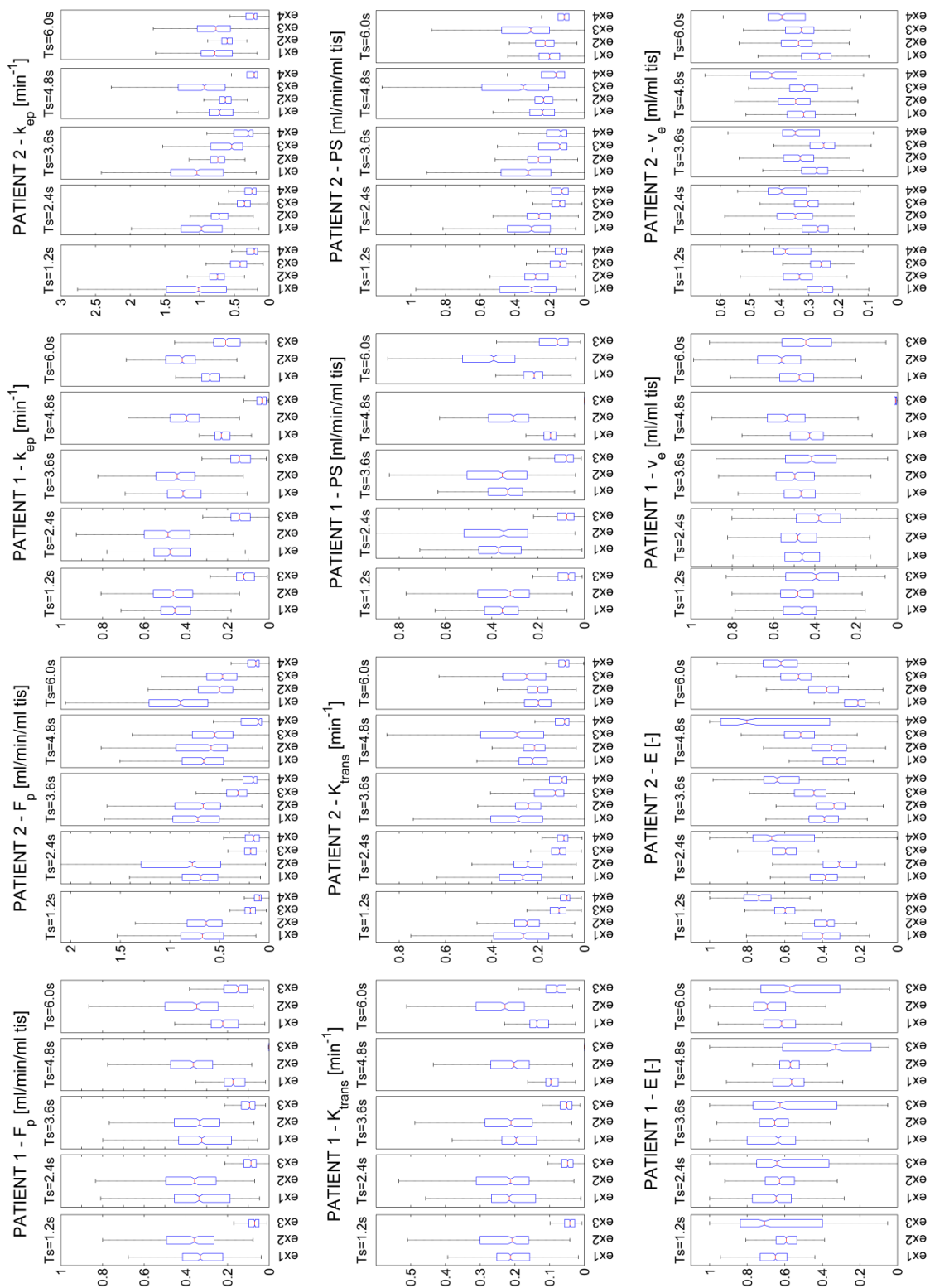


Obr. 6.2 - Odhady AIF na klinických datech pro různé vzorkovací intervaly

Dle Obr. 6.2 je vidět, že AIF opět ve shodě se syntetickými daty kopíruje průběh nepodvzorkované verze do $T_s = 3,6$ s. Delší vzorkovací interval má za následek odhad AIF, který je vzdálen od referenční, nepodvzorkované AIF.

Podobně jako v kapitole 5.4 byly dále spočteny perfúzní parametry pomocí neslepé dekonvoluce s odhadnutými AIF a prezentovány krabicovými grafy, Obr.6.3. Grafy ukazují výsledky perfúzních parametrů pro oba pacienty a jejich vyšetření nyní ale nikoli vzhledem k použité AIF, ale pro jednotlivá podvzorkování. První sada krabicových grafů každého perfúzního parametru je shodná s toutéž sadou v Obr. 5.4, jde o hodnoty získané při použití AIF odhadnuté toutéž slepou dekonvolucí na stejných datech bez podvzorkování. Zde slouží jako referenční pro porovnání výsledků s podvzorkováním. Označení pacientů, vyšetření a perfúzních parametrů v Obr. 6.3 je shodné s Obr. 5.4.

Z výsledků je vidět, že ve shodě se syntetickými daty a slepě odhadnutými AIF jsou i perfúzní parametry reprodukovatelné z hlediska prvních dvou vyšetření a efektu léčby následných vyšetření až do $T_s = 3,6$ vzhledem k referenčním, nepodvzorkovaným výsledkům.



Obr. 6.3 - Krabicové grafy perfúzních parametrů pro jednotvé podvzorkování signálů

6.3 HODNOCENÍ ZVÝŠENÍ VZORKOVACÍHO INTERVALU

Analýzy ukázaly, že pro navrženou metodu lze zvýšit interval vzorkování až na hranici 3-4 s. Chybějící informace v podvzorkovaných datech jsou kompenzovány apriorní informací ve slepé dekonvoluci. Toto může být využito pro vyšší prostorové rozlišení v akvizici dat, pro měření více řezů a pro vyšší SNR v datech.

7 SOFTWAREVÉ NÁSTROJE PRO PERFÚZNÍ ANALÝZU

Pro účely standardizovaného zpracování perfúzních dat a pro potřeby klinických a biologických pracovišť a výzkumníků ze spolupracujících institucí (Vysoké učení technické v Brně, Ústav přístrojové techniky Akademie věd České Republiky, Ústav teorie informace a automatizace Akademie věd České republiky, Masarykova univerzita, Masarykův onkologický ústav v Brně, Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně, University of Bergen, Haukeland University Hospital in Bergen) byl naší skupinou vytvořen balík softwarových nástrojů včetně grafického rozhraní [42] pro zpracování perfúzních dat. Jednotlivé kroky zpracování (bloky softwaru) korespondují s principem zpracování, import dat, registrace dat, konverze na koncentraci k.l., výběr/odhad AIF, výběr oblastí zájmu ROI, odhad perfúzních parametrů a konečně vizualizace odhadů map perfúzních parametrů. Software má prohlížeč dat dynamických sekvencí a je vytvořen v prostředí Matlab.

Autor dizertační práce kompletně vytvořil v softwaru moduly výběru/odhadu AIF a vizualizace včetně grafického rozhraní. Programově se podílel na vytvoření šablony jednotného grafického vzhledu.

V rámci projektu Fondu rozvoje vysokých škol, kde byl hlavním řešitelem autor dizertační práce (FRVŠ CZ.2320/2012/G3, 2012, Laboratorní úlohy pro praktické měření a počítačové úlohy pro vyhodnocování perfúzních parametrů tkáně pomocí magnetické rezonance) vznikla zjednodušená verze softwaru pro účely počítačových cvičení na Ústavu biomedicínského inženýrství Fakulty elektrotechniky a komunikačních technologií Vysokého učení technického v Brně.

Pro lékaře a klinické pracovníky byl celý softwarový balík kompilován na samostatně spustitelnou aplikaci. Aplikace fungovala jako samostatná instalace na každém konkrétním počítači, což přinášelo problémy. V současnosti se validuje online verze softwaru „Perfusion Lab“ (<http://perflab.cerit-sc.cz/>). Skripty pro metody odhadů perfúzních parametrů, AIF, převodů dat na koncentraci k.l. atd. byly z celkové části převzaty z původního softwarového balíku. Nyní se udržuje jedna verze softwaru na jednom serveru pro všechny společná. Online verze softwaru je rozšířena o statistické zpracování výsledků (krabicové grafy a statistické testy). Ideou je, že kdokoli, kdo bude mít do systému přístup, bude moci provádět zpracování svých dat. Vzniká problém právního charakteru, kde data budou fyzicky uložena a také anonymita dat. To je v současné době předmětem řešení. Je také snahou ve spolupráci s Fakultní nemocnicí u svaté Anny v Brně zvýšit efektivitu léčby cévních mozkových příhod analýzou možností napojení online verze softwaru „Perfusion Lab“ na světový registr terapie cévní mozkové příhody „Safe Implementation of Treatments in Stroke“ a jeho obrazové databáze vyvíjené právě touto nemocnicí.

Oproti dostupným komerčním softwarům poskytuje „Perfusion Lab“ bezplatné použití, odhaduje kvantitativní perfúzní parametry, má implementovány komplexnější modely IRF oproti běžně používaným Toftsovým modelům a umožňuje odhadovat AIF pomocí slepé dekonvoluce.

ZÁVĚR

Teoretická vysvětluje problematiku perfúzního zobrazování pomocí magnetické rezonance DCE-MRI. Obsahem teoretické části je popis dostupných metod odhadu perfúzních parametrů včetně popisu výhod a nevýhod jednotlivých metod a modelů. Hlavním problémem DCE-MRI je korektní stanovení AIF. Metody DCE-MRI jsou proto stále poměrně málo spolehlivé a jejich využití se omezuje na výzkumné aplikace. Jsou shrnuty dosavadní metody odhadu AIF. Hlavním zaměřením této práce je odhad AIF pomocí slepé dekonvoluce, která umožňuje určení AIF specifické pro dané vyšetření, aniž by byla zkreslena potenciálními artefakty měření. Ke slabým stránkám metody slepé dekonvoluce patří potenciální neunikátnost řešení, uvíznutí algoritmu v lokálním optimu (vlivem nespojitosti kritériální funkce, nedostatečných omezujících podmínek, šumu apod.).

Na základě rešerše literatury a směřování vývoje v této oblasti byly definovány základní cíle dizertační práce směřující ke zpřesnění odhadu AIF v DCE-MRI pomocí slepé dekonvoluce, zejména návrhem nových metod a jejich validací. Jde o metody DCE-MRI založené na farmakokinetických modelech umožňujících popis vaskulární fáze průchodu kontrastní látky tkání, takové modely jsou označovány jako komplexnější.

Nejprve byla navržena metoda slepého odhadu AIF s komplexnějšími modely IRF a alternativními modely AIF včetně nového přístupu pro mezivzorkové modelování BAT. Právě vhodná volba modelu IRF a modelu BAT snižuje riziko uvíznutí v lokálním optimu a naplňuje tak jeden z cílů práce. Byla ukázána aplikace navržené metody slepé dekonvoluce s komplexnější IRF a analytickou AIF na klinická data. Byla časopisecky publikována v jednom z nejstěžejnějších periodik v tomto oboru „Magnetic Resonance in Medicine“. Metoda vykazuje při validaci na syntetických a klinických datech v porovnání s konvenčními metodami odhadu AIF lepší reprodukovatelnost a lepší konzistenci odhadů perfúzních parametrů v souladu s vývojem léčby pacientů. Dosud jde o jediný časopisecký článek v problematice slepé dekonvoluce s použitím komplexnějších modelů na klinických datech.

Protože pro přijetí slepé dekonvoluce v klinické oblasti jsou stejně důležité preklinické analýzy, byla metoda slepé dekonvoluce navržena také pro specifika preklinické DCE-MRI. Zde byly rozšířeny konferenční příspěvky naší skupiny publikované v době řešení práce. Metoda je použita na datech myší s implantovanými nádorovými buňkami a plní tak další z cílů stanovených pro tuto dizertační práci. Jde o stejnou metodu jako v případě dat klinických, aplikovanou s nutnými úpravami (např. jiný model AIF, jiný SNR). Opět se ukázalo, že lze i zde spolehlivě odhadnout AIF pomocí slepé dekonvoluce s komplexnější IRF a dosáhnout spolehlivých odhadů perfúzních parametrů. Uvedené výsledky rozšiřující konferenční příspěvky jsou připraveny k publikování jako časopisecký článek.

Jedním z parametrů DCE-MRI akvizice je interval časového vzorkování. Použití komplexnějších modelů IRF s sebou nese nutnost postihnout vaskulární fázi průchodu k.l. analyzovanou tkání a tedy nutnost velmi krátkého vzorkovacího intervalu (přibližně 1 s). Zkrácení intervalu vzorkování, i přes stále se zlepšující

techniky akvizice a rekonstrukce obrazů, způsobuje omezení prostorového rozlišení a SNR. Odhad AIF slepou dekonvolucí s analytickými modely IRF a AIF umožňuje díky použitým apriorním informacím prodloužit časový interval vzorkování a zlepšit tak prostorové rozlišení, případně SNR při zachování přesnosti odhadu perfúzních parametrů. Tento cíl dizertační práce byl splněn konferenčním příspěvkem a rozšířen v dizertační práci. Jde o jedinou publikaci zabývající se touto problematikou v souvislosti s odhadem AIF slepou dekonvolucí a s komplexnějšími modely IRF. Metoda je ilustrována na syntetických a klinických datech a vykazuje konzistentní výsledky až do trojnásobku původně požadovaného vzorkovacího intervalu obecně přijímaného jako minimum pro postih vaskulární fáze průchodu k.l. tkání. Autor dizertační práce připravuje na základě rozšířených analýz uvedených v této práci časopiseckou publikaci, která by měla opět přispět k posunu do klinické praxe.

Posledním, nikoli méně důležitým, cílem z hlediska posunu metody ke klinické oblasti, je tvorba softwarové aplikace pro klinická a biologická pracoviště. Důraz na jednoduchou obsluhu softwaru byl jedním ze základních požadavků. V rámci naší skupiny vznikl softwarový balík, umožňující zpracovávat perfúzní data nejen pomocí MRI ale také pomocí ultrazvuku s možností rozšíření i do oblasti počítačové tomografie. Metoda slepé dekonvoluce pro odhad AIF je v tomto softwaru také implementována. Software byl publikován jako konferenční příspěvek. Byl instalován na klinická pracoviště - Masarykův onkologický ústav, či Haukeland University Hospital in Bergen v Norsku. Software je uživatelsky příjemný a přitom si zachoval možnost použití i výzkumnými technickými pracovníky (včetně jeho vývoje), kdy mnohé analýzy v této dizertační práci byly prováděny právě pomocí této aplikace. Z důvodu řešení problémů při instalaci softwaru na různé konfigurace počítačů se software začal vyvíjet jako online aplikace, což dále zlepšuje jeho dostupnost a udržování jednotlivých verzí. Autoři doufají, že toto bude ten správný krok, jak metodu slepé dekonvoluce s komplexnějšími modely rozšířit v globálnějším měřítku.

Stanovené cíle dizertační práce se, při autorově kritickém hodnocení, podařilo splnit a autor doufá, že práce přispěla k přijetí metody odhadu AIF slepou dekonvolucí v klinické a preklinické praxi.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] ZITOVÁ B., FLUSSER J.: Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, ročník 21, č. 11, 2003: s. 977-1000
- [2] BELLIN, M.-F., VAN DER MOLEN, A.J.: Extracellular gadolinium-based contrast media: An overview. *European Journal of Radiology*, ročník 66, č. 2, 2008: s. 160-167
- [3] FRAHM J., HAASE A., MATTHAEI D.: Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 3, č. 2, 1986: s. 321-327
- [4] HAASE A.: Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and Chemical-Shift Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 13, č. 1, 1990: s. 77-89
- [5] HENDERSON E, SYKES J, DROST D, et al. Simultaneous MRI measurement of blood flow, blood volume, and capillary permeability in mammary tumors using two different contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník 12, č. 6, 2000: s. 991–1003
- [6] HEILMANN M., KIESSLING F., ENDERLIN M.: Determination of Pharmacokinetic Parameters in DCE MRI: Consequence of Nonlinearity Between Contrast Agent Concentration and Signal Intensity. *Investigative Radiology*, ročník 41, č. 6, 2006: s. 536-543
- [7] LAMMERTSMA A.A., BROOKS D.J., BEANEY R.P., et al.: In vivo measurement of regional cerebral haematocrit using positron emission tomography. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, ročník. 4, č. 3, 1984: s. 317–322
- [8] KOH T.S., BISDAS S., KOH D.M., THNG CH.H.: Fundamentals of Tracer Kinetics for Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník. 34, č. 6, 2011: s. 1262–1276
- [9] SOURBRON S.P., BUCKLEY, D.L.: Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in Biomedicine*, ročník 26, č. 8, 2013: s. 1004–1027
- [10] KOH T.S., ZEMAN V., DARKO J.: The inclusion of capillary distribution in the adiabatic tissue homogeneity model of blood flow. *Physics in Medicine and Biology*, ročník 46, č. 5, 2001: s. 1519–1538
- [11] ST LAWRENCE K.S., LEE T-Y.: An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: I. Theoretical Derivation. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, ročník. 18, č. 12, 1998: s. 1365–1377
- [12] GARPEBRING A., WIRESTAM R., ÖSTLUND N., KARLSSON M.: Effects of inflow and radiofrequency spoiling on the arterial input function in dynamic contrast-enhanced MRI: A combined phantom and simulation study. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 65, č. 6, 2011: s. 1670–1679
- [13] PARKER G.J.M., ROBERTS C., MACDONALD A., et al.: Experimentally-Derived Functional Form for a Population-Averaged High-Temporal-

- Resolution Arterial Input Function for Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 56, č. 5, 2006: s. 993–1000
- [14] LEGGETT R.W., WILLIAMS L.R.: A proposed blood circulation model for Reference Man. *Health Physics*, ročník 69, č. 2, 1995: s. 187–201
- [15] FLUCKIGER J.U., SCHABEL M.C., DIBELLA E.V.: Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 62, č. 6, 2009: s. 1477–1486
- [16] BALVAY D., PONVIANNE Y., CLAUDON M., CUENOD C.A.: Arterial input function: Relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies. *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. 2008: s. 600-603
- [17] CALAMANTE F., YIM P.J., CEBRAL J.R.: Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics. *NeuroImage*, ročník 19, č. 2, 2003: s. 341–353
- [18] BARTOŠ M., JIŘÍK R., KRATOCHVÍLA J., STANDARA M., STARČUK Z. JR., TAXT T.: The precision of DCE-MRI using the tissue homogeneity model with continuous formulation of the perfusion parameters. *Magnetic Resonance Imaging*, ročník 32, č. 5, 2014: s. 505-513
- [19] DI BELLA E.V.R., CLACKDOYLE R., GULLBERG G.: Blind estimation of compartmental model parameters. *Physics in Medicine and Biology*, ročník 44, č. 3, 1999: s. 765–780
- [20] FLUCKIGER J.U., BENEFIELD B.C., HARRIS K.R., LEE D.C.: Absolute quantification of myocardial blood flow with constrained estimation of the arterial input function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník 38, č. 3, 2013: s. 603–609
- [21] FLUCKIGER J.U., SCHABEL M.C., DI BELLA E.V.R.: Constrained estimation of the arterial input function for myocardial perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 66, č. 2, 2011: s. 419–427
- [22] FLUCKIGER J.U., SCHABEL M.C., DIBELLA E.V.R.: The effect of temporal sampling on quantitative pharmacokinetic and three-time-point analysis of breast DCE-MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, ročník 30, č. 7, 2012: s. 934–943
- [23] JACOBS I., STRIJKERS G.J., KEIZER H.M., JANSSEN H.M., NICOLAY K., SCHABEL M.C.: A Novel Approach to Tracer-Kinetic Modeling for (Macromolecular) Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 75, č. 3, 2016, s. 1142-1153
- [24] KEUNEN O., JOHANSSON M., OUDIN A., SANZEY M., RAHIM S.A., FACK F., THORSEN F., TAXT T., BARTOŠ M., JIŘÍK R., et al.: Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, ročník 108, č. 9, 2011: s. 3749–3754

- [25] RIABKOV D.Y., DI BELLA E.V.R.: Estimation of kinetic parameters without input functions: analysis of three methods for multichannel blind identification. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, ročník 49, č. 11, 2002: s. 1318–1327
- [26] SCHABEL M.C., DIBELLA E.V.R., JENSEN R.L., SALZMAN K.L.: A Model-Constrained Monte Carlo Method for Blind Arterial Input Function Estimation in Dynamic Contrast-Enhanced MRI: II) In Vivo Results. *Physics in Medicine and Biology*, ročník 55, č. 16, 2010: s. 4807–4823
- [27] SCHABEL M.C., FLUCKIGER J.U., DIBELLA E.V.R.: A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. Simulations. *Physics in Medicine and Biology*, ročník 55, č. 16, 2010: s. 4783–4806
- [28] TAXT T., JIŘÍK R., RYGH C.B., et al.: Single-channel blind estimation of arterial input function and tissue impulse response in DCE-MRI. *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, ročník 59, č. 4, 2012: s. 1012–1021
- [29] TAXT T., PAVLIN T., REED R.K., CURRY F-R., ANDERSEN E., JIŘÍK R.: Using Single-Channel Blind Deconvolution to Choose the Most Realistic Pharmacokinetic Model in Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *Applied Magnetic Resonance*, ročník 46, č. 6, 2015: s. 643–659
- [30] YANG C., KARCZMAR G.S., MEDVED M., STADLER W.M.: Multiple reference tissue method for contrast agent arterial input function estimation. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 58, č. 6, 2007: s. 1266–1275
- [31] JACOBS I., STRIJKERS G., KEIZER H., JANSSEN H., KLAAS N., SCHABEL M.C.: A novel approach to tracer-kinetic modeling of (macromolecular) multi-bolus DCE-MRI data, applied in a murine tumor model. In *ISMRM Proceedings 2014, Miláno-Itálie, 2014*, abstrakt č. 0042
- [32] JACOBS I., HECTORS S., STRIJKERS G., et al.: Constrained multi-agent tracer-kinetic modeling to assess tumor vascular changes induced by DMXAA treatment. In *ISMRM Proceedings 2015, Toronto-Kanada, 2015*, abstrakt č. 3856
- [33] KRATOCHVÍLA J., JIŘÍK R., STANDARA M., BARTOŠ M., TAXT T., STARČUK Z.JR.: Blind Parametric Multi-Channel Deconvolution for Estimation of Arterial Input Function in Dynamic Contrast-Enhanced MRI. In *ESMRMB 2012 Congress, Lisabon-Portugalsko, 2012*, Book of Abstracts s. 228-229
- [34] KRATOCHVÍLA J., JIŘÍK R., BARTOŠ M., STANDARA M., STARČUK Z.JR., TAXT T.: Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model in parametric multi-channel blind AIF estimation using DCE- MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 75, č. 3, 2016: s. 1355–1365
- [35] JIŘÍK R., SOUČEK K., DRAŽANOVÁ E., GROSSOVÁ L., STANDARA M., KRATOCHVÍLA J., et al.: Blind Multichannel Deconvolution for

- Estimation of a Parametric AIF in DCEMRI of Mice. In ISMRM Proceedings 2014, Miláno-Itálie, 2014, abstrakt č. 2754, ISSN 1545-4428
- [36] JIŘÍK R., SOUČEK K., MÉZL M., BARTOŠ M., DRAŽANOVÁ E., DRÁFI F., GROSSOVÁ L., KRATOCHVÍLA J., et al.: Blind deconvolution in dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound. In Proceedings of 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBM'14), Chicago-USA, 2014, s. 4276–4279
- [37] JIŘÍK R., TAXT T., SOUČEK K., KRATOCHVÍLA J., MACÍČEK O., DRAŽANOVÁ E., STARČUK Z.JR.: Comparison of the ATH and 2CXM models using low- and high-molecular-weight contrast agents in DCE-MRI. In ESMRMB 2016 Congress, Vídeň-Rakousko, 2016, Book of Abstracts s. 447-448
- [38] KRATOCHVÍLA, J., JIŘÍK R., STARČUK Z.JR., BARTOŠ M., STANDARA M., TAXT T.: Using multichannel blind AIF estimation with the DCATH model to allow increased temporal sampling interval in DCE-MRI. In ESMRMB 2016 Congress, Vídeň-Rakousko, 2016, Book of Abstracts s. 288-289
- [39] LOBO M., GREEN S., SCHABEL M., GILLESPIE Y., et al.: DCE/DSC MRI studies of intracranial mouse glioma: enhanced antivasculature/anti-tumor efficacy of Cediranib via combination with the autophagy inhibitor Quinacrine. In Proceedings ISMRM 2013, Salt Lake City-USA, 2013, abstrakt č. 1717
- [40] JIŘÍK R., KRATOCHVÍLA J., BARTOŠ M., et al.: Evaluation of blind deconvolution in DCE- MRI using multiple contrast agents. In MedViz Conference 2015 - Innovation in Imaging & Visualization, Bergen-Norsko, 2015, s. 28-33
- [41] JIŘÍK R., TAXT T., MACÍČEK O., KRATOCHVÍLA J., et al.: Multichannel Blind Deconvolution in Estimation of a Parametric AIF for Small Animal Quantitative DCE-MRI. Bude podáno do Magnetic Resonance in Medicine, 2018
- [42] MÉZL M., JIŘÍK R., BARTOŠ M., HARABIŠ V., KRATOCHVÍLA J., et al.: Software Package for Dynamic Contrast- Enhanced Ultrasound Imaging. In Abstract Book - 2011 Joint National Ph.D. Conference in Medical Imaging and MedViz Conference, Bergen (Norsko): University of Bergen, 2011, s. 120-120
- [43] KERSHAW L.E., CHENG H.L.: Temporal resolution and SNR requirements for accurate DCE-MRI data analysis using the AATH model. Magnetic Resonance in Medicine, ročník 64, č. 6, 2010: s. 1772–1780

Curriculum vitae

Osobní informace

Příjmení, Jméno
Adresa
Telefon
E-mail
Stát
Datum narození
Pohlaví



Kratochvíla, Jiří

Ústav přístrojové techniky AV ČR, Královopolská 147, 612 64 Brno
+420 541 514 319
kratochvila@isibrno.cz
Česká republika
10.12.1985
mužské

Pracovní zkušenosti

- Data
- 2016 – dosud** Ph.D. student, výzkum v oblasti cévních mozkových příhod, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 65691, Brno.
- 2014 – dosud** Doktorand, výzkumná skupina: Magnetická rezonance a kryogenika, Ústav přístrojové techniky AV ČR, Královopolská 147, 612 64, Brno.
- 2014 – 2015** Junior Researcher, výzkum v oblasti cévních mozkových příhod, Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Pekařská 53, 65691, Brno.
- 2012 – 2014** Studentská všudecká síla, Výzkumná skupina: Magnetická rezonance a kryogenika, Ústav přístrojové techniky AV ČR, Královopolská 147, 612 64 Brno.

Vzdělání

- Data
- 2010 – dosud** Ph.D. studium, Ústav biomedicínského inženýrství, Vysoké učení technické v Brně, Technická 12, 616 00, Brno
- Téma: Perfuzní zobrazování pomocí magnetické rezonance
 - Zaměření na modelování a analýzu signálů v perfuzním MRI
- 2008 – 2010** Magisterský program (zisk titulu Ing.) v Biomedicínském a ekologickém inženýrství, Ústav biomedicínského inženýrství, Vysoké učení technické v Brně, Technická 12, 616 00, Brno
- Prospěl s vyznamenáním
 - Téma závěrečné práce: Dynamická fokusace v ultrazvukové tomografii
- 2008 – 2009** Doplňující pedagogické studium, Ústav jazyků, Vysoké učení technické v Brně, Technická 12, 616 00, Brno
- Oprávnění k výuce technických předmětů na středních školách
- 2005 – 2008** Bakalářský program (zisk titulu Bc.) v Elektronice a sdělovací technice, Ústav radioelektroniky, Vysoké učení technické v Brně, Technická 12, 616 00, Brno
- Téma závěrečné práce: Měření parametrů kardiovaskulárního systému
 - Práci udělena děkanská cena

Osobní dovednosti

Mateřský jazyk
Jazykové dovednosti
Počítačové dovednosti
Řidičské oprávnění

Český jazyk
Anglický jazyk (aktivně), německý jazyk (pasivně)
Programování, MS Office
sk. B

Vědecká činnost

- Projekty
- AZV ČR AZV 16-30299A, 2016-2019, Nanoliposomální systémy pro rychlou diagnostiku trombu pomocí MRI
- GAČR GA16-13830S, 2016-2018, Perfuzní zobrazování v magnetické rezonanci pomocí komprimovaného snímání – člen řešitelského týmu
- GAČR GAP102/12/2380, 2012-2014, Perfuzní analýza pomocí MRI a ultrasonografie – člen řešitelského týmu

FRVŠ CZ.2320/2012/G3, 2012, Laboratorní úlohy pro praktické měření a počítačové úlohy pro vyhodnocování perfúzních parametrů tkáně pomocí magnetické rezonance – hlavní řešitel

GAČR GA102/09/1690, 2009-2011 Zvýšení potenciálu kontrastních zobrazovacích technik magnetické rezonance a ultrasonografie v lékařské diagnostice – člen řešitelského týmu

Publikace

- **Kratochvíla J**, Jiřík R, Starcuk Z jr., Bartoš M, Standara M, Taxt T. Using multichannel blind AIF estimation with the DCATH model to allow increased temporal sampling interval in DCE-MRI. *Magn Reson Mater Phy* (2016) 29(Suppl 1): 247. doi:10.1007/s10334-016-0570-3
- Jiřík R, Taxt T, Soucek K, **Kratochvíla J**, et al. Comparison of the ATH and 2CXM models using low- and high-molecular-weight contrast agents in DCE-MRI. *Magn Reson Mater Phy* (2016) 29(Suppl 1): 401. doi:10.1007/s10334-016-0571-2
- **Kratochvíla J**, Jiřík R.; Bartoš M, Standara M, Starčuk Z jr., Taxt T. Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model in parametric multi-channel blind AIF estimation using DCE- MRI. *Magnetic Resonance In Medicine*, 2016, vol. 75, issue 3, p. 1355-1365. DOI: 10.1002/mrm.25619.
- Jiřík R, **Kratochvíla J**, Bartoš M, Souček K, Dražanová E, et al. Evaluation of blind deconvolution in DCE- MRI using multiple contrast agents. In *MedViz Conference 2015 - Innovation in Imaging & Visualization*. Bergen: 2015. p. 28-33. ISBN: 978-82-998920-5-6.
- Jiřík R, Souček K, Mézl M, Bartoš M, Dražanová E, Dráfi F, Grossová L, **Kratochvíla J**, et al. Blind Deconvolution in Dynamic Contrast- Enhanced MRI and Ultrasound. In *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014. p. 4276-4279. ISBN: 978-1-4244-7929- 0.
- Jiřík R, Souček K, Dražanová E, Grossová L, Standara M, **Kratochvíla J**, et al. Blind Multichannel Deconvolution for Estimation of a Parametric AIF in DCE- MRI of Mice. *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2014*. Milano: 2014. p. 2754-2754.
- Bartoš M, Jiřík R, **Kratochvíla J**, Standara M, Taxt T, Starčuk Z jr. The Precision of DCE- MRI Using the Tissue Homogeneity Model with Continuous Formulation of the Perfusion Parameters. *Magnetic Resonance Imaging*, 2014, vol. 32, issue 5, p. 505-513. ISSN: 0730-725X.
- Válková H, **Kratochvíla J**. Modelling In Perfusion MR Imaging. In *Proceedings of the 20th Conference Student EEICT 2014*. 2014. p. 57-59. ISBN: 978-80-214-4923- 7.
- Filipová P, **Kratochvíla, J**. Measurement And Analysis Of Cardiovascular Parameters. In *Proceedings of the 20th Conference Student EEICT 2014*. 2014. p. 126-128. ISBN: 978-80-214-4922- 0.
- **Kratochvíla J**, Jiřík R, Standara M, Bartoš M, Taxt T, Starčuk Z jr. Blind Parametric Multi-Channel Deconvolution for Estimation of Arterial Input Function in Dynamic Contrast-Enhanced MRI. In: *ESMRB 2012 Congress, Book of Abstracts*, 2012. p. 228-229.
- Mézl M, Jiřík R, Bartoš M, Harabiš V, **Kratochvíla J**, et al. Software Package for Dynamic Contrast- Enhanced Ultrasound Imaging. In *Abstract Book - 2011 Joint National Ph.D. Conference in Medical Imaging and MedViz Conference*, 2011. p. 120-120.
- Jiřík R, Peterlík I, Fousek J, **Kratochvíla J**, et al. Synthetic Aperture Focusing in 3D Ultrasound Transmission Tomography. In *Proceedings of Biosignal 2010: Analysis of Biomedical Signals and Images*, 2010. p. 373-377.

Vybrané softwary

- Kratochvíla J, Mézl M, Jiřík R, Bartoš M. Perfusní analýza DCE- MRI; Perfusní analýza v DCE- MRI. Ústav Biomedicínského Inženýrství, Vysoké učení technické v Brně, Kolejní 2906/4, E340, 612 00 Brno, Česká republika. URL: <http://www.ubmi.feec.vutbr.cz/projects>
- Kratochvíla J, Jiřík R, Mézl M, Bartoš M. ImportCit; Import DICOM a AVI sekvencí. Ústav Biomedicínského Inženýrství, Vysoké učení technické v Brně, Kolejní 2906/4, E340, 612 00 Brno, Česká republika. URL: http://projects.ubmi.feec.vutbr.cz/software/import_cit.zip
- Kratochvíla J, Jiřík R, Mézl M. VizualizaceCit; Vizualizace perfúzních map. Ústav Biomedicínského Inženýrství, Vysoké učení technické v Brně, Kolejní 2906/4, E340, 612 00 Brno, Česká republika. URL: http://projects.ubmi.feec.vutbr.cz/software/visual_cit.zip

Vedoucí oceněné diplomové práce

2014, studentka Ing. Válková Hana, téma: Modelování v perfusním MR zobrazování, 2. místo na 20. ročníku konference Student EEICT

ABSTRAKT

Práce ve své teoretické části popisuje perfúzní analýzu pomocí dynamického zobrazování s kontrastní látkou magnetickou rezonancí od akvizice dat až po stanovení odhadů perfúzních parametrů. Metoda je používána převážně v onkologii, kardiologii a neurologii. Práce se zaměřuje na kvantitativní stanovení odhadů perfúzních parametrů, konkrétně přispívá k řešení základního nedostatku této metody – korektnímu odhadu průběhu koncentrace kontrastní látky arteriálního vstupu analyzované oblasti (arteriální vstupní funkce). Z rešerše publikovaných prací a zaměření naší skupiny pak vychází formulace cílů dizertační práce. Zvoleným řešením je metoda slepé dekonvoluce. V praktické části je navržena nová metoda odhadu arteriální vstupní funkce slepou dekonvolucí. Metoda je navržena pro preklinické a klinické aplikace. Validace byla provedena na syntetických, preklinických a klinických datech. Dále byly analyzovány možnosti zvýšení časového intervalu vzorkování dat, které užití slepé dekonvoluce pro odhad AIF poskytuje. To může být využito pro zlepšení prostorového rozlišení, případně SNR. Pro snadnější rozšíření navržených metod do klinické a preklinické praxe byl vytvořen software na zpracování perfúzních dat.

ABSTRACT

The theoretical part of this work describes perfusion analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging from data acquisition to estimation of perfusion parameters. The main application fields are oncology, cardiology and neurology. The thesis is focused on quantitative perfusion analysis, specifically it contributes to solving of the the main challenge of this method – correct estimation of the contrast-agent concentration sequence in the arterial input of the region of interest (arterial input function). The goals of the thesis are stated based on literature review and on the expertise of our group. Blind deconvolution is selected as the method of choice. In the practical part of this thesis, a new method for arterial input function identification based on blind deconvolution is proposed. The method is designed for both preclinical and clinical applications. It was validated on synthetic, preclinical and clinical data. Furthermore, possibilities of the longer temporal sampling provided by blind deconvolution were analyzed. This can be used for improved spatial resolution and possibly for higher SNR. For easier deployment of the proposed methods into clinical and preclinical use, a software tool for perfusion data processing was designed.