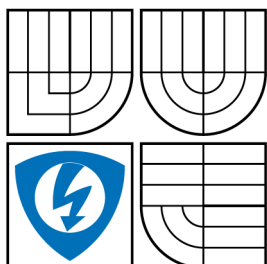


VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY
A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND
COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

MODELOVÁNÍ V PERFUZNÍM MR ZOBRAZOVÁNÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

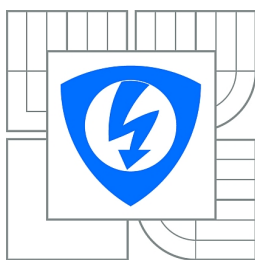
AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Bc. HANA VÁLKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

Ing. JIŘÍ KRATOCHVÍLA

BRNO 2014



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Studentka: Bc. Hana Válková

ID: 125086

Ročník: 2

Akademický rok: 2013/2014

NÁZEV TÉMATU:

Modelování v perfusním MR zobrazování

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Prostudujte teorii perfusního zobrazování pomocí magnetické rezonance DCE-MRI. 2) Zaměřte se na stanovení perfusních parametrů využitím křivek koncentrace kontrastní látky v oblasti zájmu, arteriální vstupní funkce (AIF) a residuální funkce tkáně (TRF). 3) V prostředí Matlab vytvořte modely AIF, TRF a disperze AIF. 4) Vytvořte grafické rozhraní pro práci s těmito modely umožňující výběr modelů, zadávání parametrů a zobrazení průběhů. 5) Vytvořte a začleňte do grafického rozhraní program pro generaci syntetických křivek koncentrace kontrastní látky ve tkáni použitím vytvořených modelů. 6) Ze získaných syntetických křivek pomocí dekonvoluce zpětně zjistěte průběhy TRF včetně disperze a porovnejte s vytvořenými modely. Proveďte analýzu v závislosti na úrovni šumu. 7) Dodaným programem zpracujte soubory klinických a preklinických dat a extrahujte průběhy koncentrace kontrastní látky. Na těchto reálných datech ilustруйте vytvořenou metodu odhadu perfusních parametrů.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] JACKSON, A., BUCKLEY, D., PARKER, G. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Berlin: Springer, 2005. ISBN 978-3-540-42322-5.

[2] TOFTS, P.S. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. JMRI. 1999, roč. 10, č. 3.

Termín zadání: 10.2.2014

Termín odevzdání: 23.5.2014

Vedoucí práce: Ing. Jiří Kratochvíla

Konzultanti diplomové práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

ABSTRAKT

Tato práce se zabývá perfuzní analýzou pomocí magnetické rezonance DCE-MRI. Práce v úvodu popisuje problematiku akvizice dat pro DCE-MRI, nutnost použití kontrastních látek a přibližuje základní principy perfuzní analýzy. Dynamické chování kontrastní látky během distribuce v cévním řečišti lze popsat arteriální vstupní funkcí (AIF). Podoba křivek co nejbližší oblasti zájmu je ovlivněna tzv. disperzními jevy (VTF) vlivem distribuce kontrastní látky k oblasti zájmu. V konečném důsledku je systémové chování tkáně popsáno reziduální funkcí tkáně (TRF). V praktické části diplomové práce byly realizovány modely křivek AIF, VTF a TRF. Dále byl vytvořen simulační program pro snadnou práci s modely, jenž umožňuje provádět odhady perfuzních parametrů na základě neslepé dekonvoluce. Metoda byla ověřena na syntetických datech a ilustrována na klinických datech pacienta s karcinomem ledvin.

KLÍČOVÁ SLOVA

DCE-MRI, magnetická rezonance, perfuzní zobrazování, perfuzní analýza, arteriální vstupní funkce, reziduální funkce tkáně, disperze arteriální vstupní funkce, modelování křivek

ABSTRACT

This thesis deals with the magnetic resonance perfusion data analysis especially DCE-MRI. In its introduction the thesis describes the problem of DCE-MRI data acquisition, the necessity of appropriate contrast agent and basic principles of perfusion analysis. The dynamic behavior of contrast agent vascular distribution can be described by arterial input function (AIF). The shape of the curves close to the area of interest is affected by dispersion which is called vascular transport function (VTF) due to the distribution of the contrast agent to the region of interest. Finally the tissue residual function describes system behavior of tissue. The practical part of the diploma thesis is aimed at implementation of model curves AIF, VTF and TRF. Furthermore, a simulation program was created for easy manipulation with introduced models moreover the program is used to perform an estimation of perfusion parameters based on nonblind deconvolution. The method is validated on synthetic data and illustrated on clinical data of the renal cell carcinoma patient.

KEYWORDS

DCE-MRI, magnetic resonance, perfusion imaging, arterial input function, tissue residual function, dispersion of arterial input function, curve modelling

VÁLKOVÁ, Hana. *Modelování v perfuzním MR zobrazování*: diplomová práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2014. 113 s. Vedoucí práce Ing. Jiří Kratochvíla

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Modelování v perfuzním MR zobrazování“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení § 152 trestního zákona č. 140/1961 Sb.

Brno

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Velmi děkuji panu Ing. Jiřímu Kratochvílovi, vedoucímu diplomové práce, za cenné rady, odborné vedení, trpělivost, vstřícnost při konzultacích a čas, který mi věnoval během celé doby řešení mé diplomové práce.

OBSAH

Úvod	12
1 DCE-MRI	14
1.1 Kontrastní látky využívané v metodách DCE-MRI	14
1.2 Akvizice	15
1.2.1 Váhování časem T_1 a T_2	16
1.2.2 Akviziční sekvence využívané v DCE-MRI	17
1.3 Registrace obrazů	23
1.4 Převod na koncentraci kontrastní látky	24
1.5 Principy perfuzní analýzy	24
1.5.1 Arteriální vstupní funkce – AIF	26
1.5.2 Disperze AIF	29
1.5.3 Reziduální funkce tkáně – TRF	29
1.5.4 Vlastní perfuzní analýza	31
2 Modelování křivek v perfuzním zobrazení	33
2.1 Analytické modely AIF	33
2.1.1 Populační "Parkerova" AIF	34
2.1.2 Klesající exponenciální funkce	35
2.1.3 Klesající exponenciální a lineární vzrůstající funkce	35
2.1.4 Jednoduchá gamma funkce	36
2.1.5 Součet dvou exponenciálních funkcí	37
2.1.6 Součet tří exponenciálních funkcí	37
2.1.7 Jednoduchá hybridní funkce	38
2.1.8 Součet dvou gamma funkcí	39
2.1.9 Součet tří gamma funkcí	39
2.1.10 Součet hybridní a gamma funkce	40
2.1.11 Součet dvou hybridních funkcí	41
2.2 Modelování disperze AIF	41
2.2.1 Jednoduchý exponenciální model	42
2.2.2 Gaussův transportní model	43
2.2.3 Gaussův reziduální model	44
2.3 Modelování TRF	45
2.3.1 Toftsův model	46
2.3.2 Toftsův rozšířený model	46
2.3.3 Griebelův model	47

2.3.4	2CXM model	48
2.3.5	AATH model	49
3	Realizace metody perfuzní analýzy	50
3.1	Popis reálných dat	51
3.2	Generace syntetických dat	53
3.3	Zpětný odhad parametrů – neslepá dekonvoluce	53
3.4	Ověření funkčnosti optimalizačních metod na syntetických datech	54
3.4.1	Optimalizace využitím Toftsova rozšířeného modelu	57
3.4.2	Optimalizace využitím Griebelova modelu	58
3.4.3	Optimalizace využitím modelu 2CXM	59
3.4.4	Optimalizace využitím modelu AATH	60
3.5	Analýzy syntetických dat v závislosti na SNR	63
3.6	Zhodnocení výsledků odhadů na syntetických datech	68
3.7	Demonstrace metody na reálných datech	69
4	Popis grafického rozhraní pro práci s modely	73
4.1	Popis použití při tvorbě syntetických křivek koncentrace k. l.	73
4.2	Popis použití při zadávání reálných křivek koncentrace k. l.	76
5	Závěr	78
	Literatura	80
	Seznam zkratk	85
	Seznam příloh	87
A	Shrnutí analytických modelů AIF	88
B	Zjištěné perfuzní parametry vybraných tkání	89
C	Ověření modelů, funkce fminunc, lsqnonlin	90
C.1	Toftsov rozšířený model	90
C.2	Griebelův model	91
C.3	Model 2CXM	92
C.4	Modely AATH	93
C.4.1	Model AATH verze 1	93
C.4.2	Model AATH verze 2	94
C.4.3	Model AATH na základě DCATH	95

D	Analýzy robustnosti vůči šumu	96
E	Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH, $T_c = MTT$	112
F	Obsah přiloženého CD	113

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Proces akvizice obrazů v čase, upraveno a převzato z [5]	16
1.2	Znázornění vektoru magnetizace v souřadném systému	18
1.3	Znázornění podélné relaxace	19
1.4	Znázornění příčné relaxace	19
1.5	Rekonstrukce obrazu	20
1.6	Proces registrace obrazů, upraveno a převzato z [5]	24
1.7	Převod na koncentraci k. l.	24
1.8	Závislosti koncentrace k. l. v čase pro 3 ROI	25
1.9	Dvoukompartmenový model tkáně	25
1.10	AIF	27
1.11	Populační křivka AIF	28
1.12	Toftsův model, převzato z [21]	30
1.13	2CXM model, převzato z [21]	30
1.14	TH model, převzato z [21]	31
1.15	Ukázka parametrické mapy (játra), převzato z [31]	31
1.16	Určení koncentrace k. l.	32
2.1	Parkerova populační křivka	34
2.2	Klesající exponenciální funkce	35
2.3	Klesající exponenciální funkce a lineární vzrůstající	36
2.4	Jednoduchá gamma funkce	36
2.5	Součet dvou exponenciálních funkcí	37
2.6	Trojitá exponenciální funkce	38
2.7	Hybridní funkce	38
2.8	Součet dvou gamma funkcí	39
2.9	Součet tří gamma funkcí	40
2.10	Součet hybridní a gamma funkce	40
2.11	Součet dvou hybridních funkcí	41
2.12	Exponenciální model VTF	42
2.13	Konvoluce exponenciální VTF a Parkerovy křivky	43
2.14	Gaussův transportní model VTF	43
2.15	Konvoluce Gaussova transportního modelu VTF a Parkerovy křivky	44
2.16	Gaussův reziduální model VTF	44
2.17	Konvoluce Gaussova reziduálního modelu VTF a Parkerovy křivky	45
2.18	Implementované modely TRF	45
2.19	Toftsův model	46

2.20	Toftsův rozšířený model	47
2.21	Griebelův model	47
2.22	2CXM model	48
2.23	AATH model	49
3.1	Určení koncentrace k. l. po zavedení disperze	50
3.2	Blokové schéma postupu	51
3.3	Vstupní data, oblast nádoru a arteriální vstupní funkce	52
3.4	Křivky koncentrace pro nádor získaných během tří měření ve třech řezech (1. řez červená, 2. řez modrá, 3. řez zelená barva)	53
3.5	Generace syntetických dat	53
3.6	Zpětný odhad	54
3.7	Zvolené křivky AIF pro optimalizaci	55
3.8	Demonstrace odhadu na syntetických křivkách	58
3.9	Generovaná křivka a přidání šum 10dB	64
3.10	Analýza v závislosti na SNR, TRF - Tofts rozšířený	67
3.11	Oblast pro perfuzní analýzu	70
3.12	Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH	71
3.13	Perfuzní mapy pro Toftsův rozšířený model	72
4.1	Rozhraní programu, syntetická data	74
4.2	Možnosti zadávání modelů	74
4.3	Vytvoření syntetické křivky koncentrace k. l., zatížení šumem	75
4.4	Zobrazení odhadnuté a syntetické křivky koncentrace k. l.	76
4.5	Vzhled okna při zadávání reálné křivky koncentrace k. l.	77
4.6	Rozhraní programu, reálná data	77
D.1	Analýza SNR 1	97
D.2	Analýza SNR 2	99
D.3	Analýza SNR 3	101
D.4	Analýza SNR 4	103
D.5	Analýza SNR 5	105
D.6	Analýza SNR 6	107
D.7	Analýza SNR 7	109
D.8	Analýza SNR 8	111
E.1	Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH, $T_c = MTT$	112

SEZNAM TABULEK

2.1	Hodnoty parametrů populační křivky, převzato z [24]	34
2.2	Vztahy pro parametr β u jednotlivých modelů	42
3.1	Model Tofts rozšířený, parametry optimalizace	57
3.2	Model Tofts rozšířený, ověření fmincon	58
3.3	Griebelův model, parametry optimalizace	58
3.4	Griebelův model, ověření fmincon	59
3.5	Model 2CXM parametry optimalizace	59
3.6	Model 2CXM, ověření fmincon	60
3.7	Model AATH parametry optimalizace	61
3.8	Model AATH verze 1, ověření fmincon	61
3.9	Model AATH verze 2, ověření fmincon	62
3.10	Model AATH na základě DCATH, ověření fmincon	63
3.11	Analýza v závislosti na SNR, TRF - Tofts rozšířený	66
3.12	Parametry optimalizace pro reálná data	70
A.1	Shrnutí analytických modelů	88
B.1	Rozmezí parametrů tkání	89
C.1	Model Tofts rozšířený, ověření	90
C.2	Griebelův model, ověření	91
C.3	Model 2CXM, ověření	92
C.4	Model AATH verze 1, ověření	93
C.5	Model AATH verze 2, ověření	94
C.6	Model AATH na základě DCATH, ověření	95
D.1	Analýza SNR 1	96
D.2	Analýza SNR 2	98
D.3	Analýza SNR 3	100
D.4	Analýza SNR 4	102
D.5	Analýza SNR 5	104
D.6	Analýza SNR 6	106
D.7	Analýza SNR 7	108
D.8	Analýza SNR 8	110

ÚVOD

Od doby, kdy byl veřejnosti představen první přístroj využívající jevu magnetické rezonance k zobrazení lidských tkání, bylo možné provádět specifická vyšetřování a rozšířit tak diagnostické postupy o unikátní modalitu. Významná výhoda magnetické rezonance (MR) ve srovnání se zobrazováním počítačovou tomografií (CT) spočívá v tom, že nepřináší rizika z hlediska působení ionizačního záření. MR zobrazování tudíž nepředstavuje radiační zátěž pro pacienta, což je v případě potřeby opakovat vyšetření několikrát, například kvůli vývoji nemoci, stěžejní. Nelze opomenout rovněž diagnostickou hodnotu MR zobrazování, kdy lze rozlišovat mezi rozličnými typy měkkých tkání.

Zdokonalování metod MR zobrazování vedlo ke skutečnosti, že dnes lze hodnotit nejen morfologii tkání, ale především jejich funkci, což vede k lepšímu pochopení podstaty jevů, které se v lidském těle odehrávají. Současná věda se soustředí na zkoumání příčin vzniku nemocí, protože na rozdíl od jejich manifestací nejsou stále některé mechanismy zcela objasněny.

Právě perfuzní zobrazování, současně s aplikací speciálních kontrastních látek určených pro použití při snímání pomocí MR, je jedním z nástrojů, jak porozumět zejména v onkologii příčinám a důsledkům některých chorob. V době, kdy je velká část populace ohrožena vznikem nádorových onemocnění a především vzhledem k jejich agresivitě, je velmi žádoucí vylepšovat metody vyšetřování, které by vedly k rozpoznání i malých změn jak při počátcích, tak při rozvoji nemoci.

Studium cévního zásobení nádorů ukazuje, že právě vyživování těchto lézí je klíčové pro další rozvoj onemocnění. Možnost snímání toku krve v oblasti nádoru může poskytnout zajímavou informaci o jeho chování a především o jeho postupu. Na základě změn dalších perfuzních parametrů pak lze zejména včas upravit vhodně léčbu nebo zvolit zcela novou strategii v boji s rakovinou, což při pouhém sledování morfologických změn často není možné z důvodu příliš dlouhé doby reakce nádoru ve smyslu velikosti a tvaru. Pokud se rapidně nemění velikost nádoru, nemusí to vždy znamenat, že dochází ke stagnaci. Na potvrzení tohoto faktu se nezle omezit jen na morfologické hodnocení lézí. K podpoře diagnostiky a terapie je vhodné využít dynamické studie.

DCE-MRI, z anglického Dynamic Contrast Enhanced, což lze přeložit jako dynamické, kontrastem zesílené zobrazování pomocí MR, je metoda, pomocí které lze perfuzní parametry zjišťovat a sledovat chování oblasti zájmu v čase.

Obsahem diplomové práce je seznámení se s problematikou akvizice dat s využitím jevu magnetické rezonance, jež je nezbytná pro provádění studií DCE-MRI.

Pojednáno je o kontrastních látkách, jež v technikách DCE-MRI nezbytně nacházejí uplatnění. Zvláště studium dynamiky kontrastní látky je důležité pro určení kinetických charakteristik tkáně. Pro takovéto stanovování je nutné popsat vlastnosti kontrastní látky z hlediska její distribuce v cévním řečišti prostřednictvím tzv. arteriální vstupní funkce (AIF). Vzhledem k tomu, že přímé měření AIF přináší značná úskalí, přistupuje se k využití modelového popisu těchto křivek. Oblast zájmu je ale vyživována menšími cévami a dochází ke zkreslení, neboli disperzi AIF. Tyto jevy lze rovněž popsat tzv. vaskulárními transportními modely (VTF). Při použití modelových křivek AIF je snaha přiblížit se reálným průběhům, které jsou tzv. patientsky specifické. I pro tento případ lze využít zavedení disperze. Další modely umožňují popisovat odezvu tkáně na idealizovaný bolus kontrastní látky (jednotkový impuls) v zájmové oblasti, jedná se o tzv. reziduální funkci tkáně, TRF. Pro zjištění kinetických parametrů je zásadní určování charakteristik právě modelů TRF a popřípadě VTF, pokud je do výpočtu křivek koncentrace k.l. zavedena disperze.

Cílem praktické části diplomové práce je realizovat všechny výše popsané modely s využitím známých analytických křivek. Znalost jednotlivých modelů, vhodnost jejich použití a zjištění patřičných parametrů těchto modelů vede k vytvoření map perfuzních parametrů. K těmto účelům je vhodné využít optimalizačních přístupů, na jejichž základě lze kýžené parametry odhadovat. Je ukázáno, že při zavedení disperzních jevů AIF je úspěšnost aproximace měřené (či syntetické) křivky koncentrace kontrastní látky vysoká. Pro odhadování parametrů je nezbytné navržení vhodné optimalizační metody, aby byla univerzální v rámci použitých modelů. Dalším cílem je vytvoření simulačního programu, jenž umožní generovat syntetické křivky koncentrace k. l. použitím vytvořených modelů. Vzhledem k tomu, že reálná data mají specifický charakter a často jsou průběhy zatíženy šumem, je žádoucí, aby simulační program vyhověl i těmto potřebám. Z tohoto důvodu bylo nutné provést analýzy v závislosti na poměru signál šum. Poslední bod této práce je pro vybrané modely, jejichž robustnost se osvědčila na syntetických datech, ilustrovat metodu odhadu perfusních parametrů na reálných datech pacienta s metastázemi nádoru RCC (Renal cell carcinoma – renální karcinom).

1 DCE-MRI

Pomocí dynamického kontrastem zesíleného zobrazování (DCE-MRI, Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging) je možné provádět stanovování mikrovaskulárních parametrů tkáně. Tyto parametry mohou posloužit k rozvoji studia chování nádorové tkáně z hlediska mikrocirkulace. [1]

Pro korektní stanovování parametrů je nutná znalost veškeré problematiky, která je spjata s metodami dynamického kontrastního zobrazení. V této kapitole jsou popsány kontrastní látky nezbytně nutné k docílení žádoucích signálových změn a dále postupy, na jejichž základě lze odhadovat mapy sledovaných parametrů.

1.1 Kontrastní látky využívané v metodách DCE-MRI

Použitím vhodné kontrastní látky (dále k. l.) roste výtěžnost užitečné informace u studovaných obrazů, vzhledem k tomu, že dochází ke zvýraznění signálových změn v T_1 nebo T_2 vážených obrazech.

MR je citlivá na širokou škálu fyzikálně-chemických vlastností, jako je např. změna relaxační doby T_1 a T_2 , změna perfuze tkáně a průtok tekutiny, dále změna difuze molekul vody a přenos magnetizace. Tyto tzv. složky endogenního kontrastu mohou být za určitých podmínek nedostatečné a nemusí optimálně charakterizovat patologickou tkáň. Z tohoto důvodu se nabízí použití kontrastních látek pro MR. [1]

Typy kontrastních látek

Kontrastních látek využívaných při MR existuje několik typů. Jejich použití se liší např. v závislosti na vlastnostech typu tkáně, na něž je vyšetření soustředěno a zároveň na samotném charakteru vyšetření.

V zásadě dochází při použití k. l. ke změnám relaxačních časů T_1 a T_2 a to na základě ovlivňování podélné a příčné relaxace (blíže viz 1.2.2), dále dochází ke vzniku lokálních nehomogenit magnetického pole.

Z hlediska změny relaxačních časů lze rozlišit dva typy kontrastních látek, a to lanthanoidy na bázi gadolinia, které zkracují T_1 čas za zisku světlejších oblastí v obrazech v místech s k. l. K. l., které umožňují měnit T_2 relaxační časy, jsou oxidy železa, výsledkem jsou naopak v místech s k. l. tmavé oblasti.

K. l. jsou charakteristické několika základními vlastnostmi, které definují, jakým prostředím mohou procházet, a kde naopak dojde k jejich kumulaci, jsou to: velikost,

tvar a náboj.

V klinické praxi jsou nejčastěji používanými k. l. tzv. neselektivní kontrastní látky na bázi gadolinia a to zejména ke studiu perfuze, změn prokrvení nebo porušení hematoencefalitické bariéry. Velikost molekul (přibližně 500 Da) těchto k. l. je předurčuje k využití ke zkoumání rozdílů mezi patologickou a normální tkání. K. l. jsou podávány intravenózně, a na základě své velikosti jsou schopny procházet do extracelulárního prostoru. Je vhodné zmínit, že neprostoupí do intracelulárního prostředí buněk.

Toto platí pro téměř všechny tkáně vyjma hematoencefalitické bariéry. Za normálních okolností tyto k. l. neprostupují do extravaskulárního prostoru, ale jsou bariérou zadržovány. Pokud ale dochází k rozvoji patologií, hematoencefalitická bariéra je narušena a lze pozorovat pronikání k. l. do extravaskulárního prostoru. Z tohoto důvodu se nabízí využití těchto kontrastních látek při hledání patologických stavů v částech mozku.

Jedním z významných znaků nádorové tkáně je zvýšení permeability cév, proto je výhodné pozorovat změny v jejich propustnosti. K tomuto mohou posloužit právě kontrastní látky, které pak ve zvýšené míře mohou tkání procházet.

Dalším typem k. l. jsou tzv. nedifuzibilní, které mají takovou velikost (stovky kDa), že za normálních okolností do extravaskulárního prostoru neprostupují. Tyto k. l. mají využití především v angiografii, kdy u patologické tkáně dochází ke zvýšení permeability. Nedifuzibilní MR jsou stále předmětem výzkumu, a to především s ohledem na možné nežádoucí efekty, jako je uvolňování kovů a riziko vzniku imunitních reakcí.

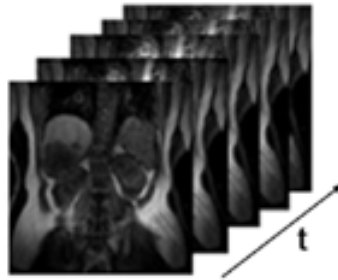
Nejčastěji se využívají k. l. na bázi gadolinia, dále existují např. i k. l. na bázi manganu, u nichž je nutné poukázat na zjištěná rizika buněčné toxicity. S ohledem na fakt, že v nevázané podobě vykazují paramagnetické ionty těžkých kovů toxické účinky, využívají se ionty těchto kovů vázané v komplexech.

Ve stádiu výzkumu jsou rovněž tzv. řízené nebo metabolicky aktivované k. l. obsahující feromagnetické jádro s navázanou protilátkou, která je směřována ke specifickému antigenu in vivo. [1, 2]

1.2 Akvizice

Metody DCE-MRI sestávají ze sledu následujících dějů. Pro provedení vlastní studie (celkového experimentu DCE-MRI) je nutné určit tzv. ROI neboli oblast zájmu. Obrazy stejné scény (příslušného řezu) jsou následně snímány před podáním, během podávání a po skončení aplikace kontrastní látky. Obrazy jsou snímány

v čase. Voxely na určité pozici v celé sadě obrazů tvoří vlastní časové průběhy intenzity signálu, které mohou být posléze analyzovány matematickými modely, viz obr. 1.1. Tyto signálové změny jsou po převodu signálové intenzity, viz kapitola 1.4, úměrné pouze koncentraci kontrastní látky. Dalším zpracováním popsaným v kapitole 1.5.4 vznikají parametrické obrazy, mapy perfuzních parametrů. Průchod kontrastní látky tkání lze charakterizovat parametry, jakými jsou průtok krve (charakterizuje perfuzi), permeabilita a další popsané v kapitole 1.5.4. Pro finální stanovování kvantitativních perfuzních parametrů tkáně je nutná znalost tzv. AIF, arteriální vstupní funkce. [3, 4]



Obr. 1.1: Proces akvizice obrazů v čase, upraveno a převzato z [5]

1.2.1 Váhování časem T_1 a T_2

V zásadě existují dva přístupy pro DCE-MRI. Jsou založeny na tom, zda je signál váhován T_1 nebo T_2 (T_2^*) časem. Při použití k. l. dochází ke zkracování těchto relaxačních časů, což se projeví signálovými změnami. V případě váhování T_1 se místa s vysokou koncentrací k. l. jeví jako oblasti s vysokými hodnotami signálu, jedná se o tzv. Dynamic contrast enhanced (DCE) metodu. Kdežto u dat s T_2 váhováním jsou oblasti s vysokou koncentrací k. l. v obraze místa bez signálu, jedná se o metodu Dynamic susceptibility contrast (DSC) – Dynamic susceptibility contrast.[1]

T_1 vážená DCE metoda

Základem metody je akvizice T_1 vážených snímků před, během a po podání extracelulární, nízkomolekulární k. l. na bázi gadolinia. Umožňuje sledovat dynamiku chování k. l. v zájmové oblasti a tím podává informaci o vlastnostech tkání na mikrovaskulární úrovni. [6]

Technika je založena na využití tzv. podélné relaxace, která je charakterizována právě T_1 relaxační časovou konstantou. Relaxační časy lze sledovat za použití speciálních pulsních sekvencí. [1]

Hlavním mechanismem změn v T_1 vážených obrazech je zkracování T_1 relaxačních časů. Signálové změny určuje skupina fyziologických i fyzikálních faktorů. Z fyziologických faktorů lze zmínit např. perfuzi tkáně, permeabilitu kapilár apod. Způsob dávkování a množství k. l., nativní T_1 relaxační časy a samozřejmě vhodná volba sekvence zastupují některé z fyzikálních faktorů. Rozdíly v akvizičních protokolech jsou spjaty s kompromisem mezi prostorovým a časovým rozlišením a mírou anatomického pokrytí zájmové oblasti. Pro určení správného přepočtu na koncentraci k. l. se měří T_1 relaxační časy. Pro přepočet na koncentraci k. l. se pak využívá závislosti signálové intenzity na konkrétní sekvenci (odhadnutím relaxačních časů) a poznatku, že vztah relaxačních rychlostí (převrácených hodnot odhadnutých relaxačních časů) je lineárně závislý na koncentraci. [7, 8]

T_2 vážená DSC metoda

Pro DSC-MRI je charakteristická ztráta signálu (tmavá místa) v T_2 a T_2^* vážených obrazech, neboť je využito tzv. příčné relaxace. Podobně jako u metody T_1 vážené DCE jsou signálové změny přepočítány na koncentraci k. l. Metody DSC-MRI jsou hojně využívány při studiích mozkových nádorů a obecně změn ve strukturách bílé a šedé hmoty mozkové. [1, 8]

Pomocí DSC-MRI je sledován tzv. první průchod bolusu paramagnetické k. l. [6] Signálové změny v T_2 vážených obrazech vychází z ovlivnění extracelulárního prostoru při průchodu k. l. Měření koncentrace k. l. je ovlivněno lokálními strukturami cévního řečiště. Při průchodu paramagnetické k. l. kapilárním řečištěm dochází ke vzniku nehomogenit magnetického pole a to vyústí k poklesu signálových změn v obklopujících tkáních. Míra signálových změn je ovlivněna např. koncentrací k. l. a velikostí mikrocév. Dávka k. l. ovlivňuje poměr signál šum v obrazech, při zvýšení dávky k. l. lze dosáhnout lepšího poměru signál šum. Pokud je ale aplikováno příliš velké množství k. l. jak u metody DSC, tak i DCE, může dojít k signálové saturaci. [7, 8]

Obrazy vážené T_2 časem jsou ovlivňovány účinky T_1 váhování, což je při požadavku na měření T_2 relaxačních časů nevýhodné. Z tohoto důvodu je nutné omezit senzitivitu akviziční sekvence na T_1 relaxační časy. [7]

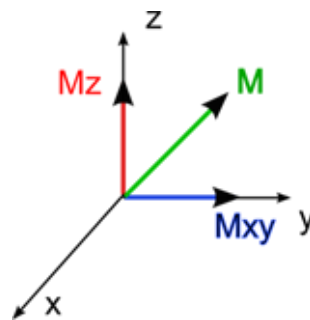
1.2.2 Akviziční sekvence využívané v DCE-MRI

Při volbě vhodné akviziční sekvence a jejích parametrů je nutné brát v potaz výhody a nevýhody samotné sekvence a to vzhledem k senzitivitě na T_1 , T_2 časy,

artefaktům, plynoucím z lokálních nehomogenit magnetického pole, přesnosti kvantifikace atd. V této kapitole jsou popsány přístupy, pomocí kterých lze kvantifikovat T_1 , T_2 relaxační časy v metodách DCE-MRI.

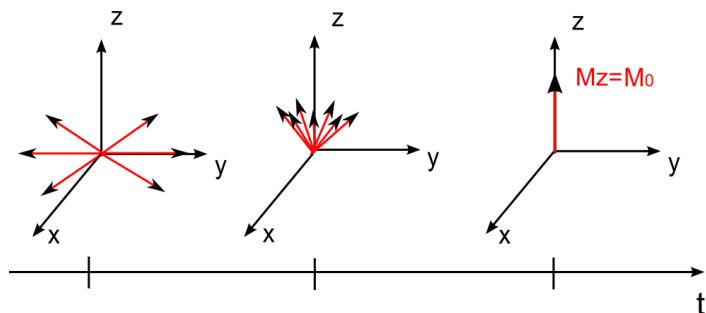
Po aplikaci definované série radiofrekvenčních (RF) pulsů je možné získávat signály váhované vybranými sledovanými parametry. V tomto případě se jedná o T_1 , T_2 popř. T_2^* relaxační časy.

Skupina jader v magnetickém poli o definované hodnotě B_0 , která jej charakterizuje, vykazuje precesní pohyb na tzv. Larmorově frekvenci γ_0 , jež je určena jak intenzitou vnějšího magnetického pole, tak tzv. gyromagnetickým poměrem, který je definován typem atomového jádra. Tento systém jader lze charakterizovat vektorem jaderné magnetizace \mathbf{M}_0 , který má v rovnovážném stavu stejný směr jako vnější magnetické pole. Při aplikaci RF impulsu dochází k vychýlení vektoru magnetizace o úhel, jež je úměrný energii dodaného RF impulsu. Na obr. 1.2 jsou ukázány složky vektoru magnetizace \mathbf{M} . Po ukončení aplikace RF impulsu dojde vlivem relaxačních mechanismů k ustanovení termodynamické rovnováhy, kdy dojde k návratu vektoru magnetizace do počáteční polohy. Pro tento stav rovnováhy jsou definovány dvě základní podmínky: složka vektoru magnetizace v transverzální rovině je nulová a velikost vektoru v podélném směru \mathbf{M}_z je rovna \mathbf{M}_0 .



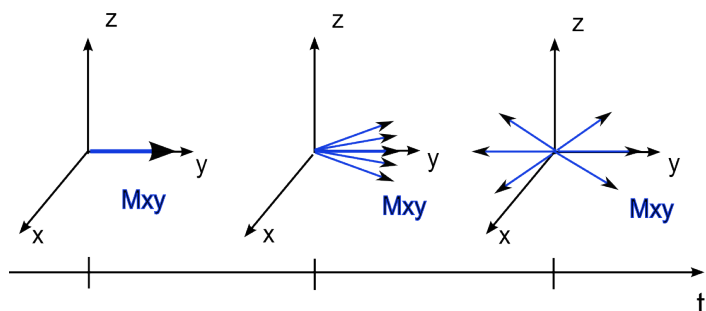
Obr. 1.2: Znázornění vektoru magnetizace v souřadném systému

Prvním typem relaxačních mechanismů je tzv. podélná, spin-mřížková relaxace, ta ovlivňuje složku vektoru magnetizace \mathbf{M}_z . Základní charakteristikou tohoto typu relaxace je dosažení rovnosti mezi \mathbf{M}_z a \mathbf{M}_0 . Relaxace se projeví nárůstem složky vektoru magnetizace \mathbf{M}_z , viz obr. 1.3 . Jaderný systém takto snižuje svou energii a energie je odváděna na mřížku (do okolí). Tento typ relaxace je způsoben interakcemi s ostatními atomy, přesněji interakcemi s magnetickým šumem způsobeným tepelným pohybem okolních atomů. Hodnota T_1 časové konstanty charakterizuje rychlost podélné relaxace a odpovídá době potřebné k dosažení 63% velikosti původního vektoru magnetizace \mathbf{M}_0 .



Obr. 1.3: Znázornění podélné relaxace

Druhým typem relaxace je tzv. příčná, spin-spinová relaxace, jež ovlivňuje složku vektoru magnetizace $\mathbf{M}_{\mathbf{XY}}$. Základní charakteristikou tohoto typu relaxace je ztráta fázové koherence spinového systému, viz obr. 1.4. Hlavním mechanismem příčné relaxace je přítomnost nehomogenit vnějšího a vnitřního magnetického pole. Po aplikaci RF impulzu dochází k úplné koherenci precese jader. Během příčné relaxace zaniká složka $\mathbf{M}_{\mathbf{XY}}$ a spin-spinovou relaxaci lze charakterizovat T_2 časem, který odpovídá době potřebné k dosažení 37% velikosti původního vektoru magnetizace $\mathbf{M}_{\mathbf{XY}}$. S ohledem na současné hodnocení vnějších a vnitřních homogenit se zavádí další relaxační doba T_2^* .



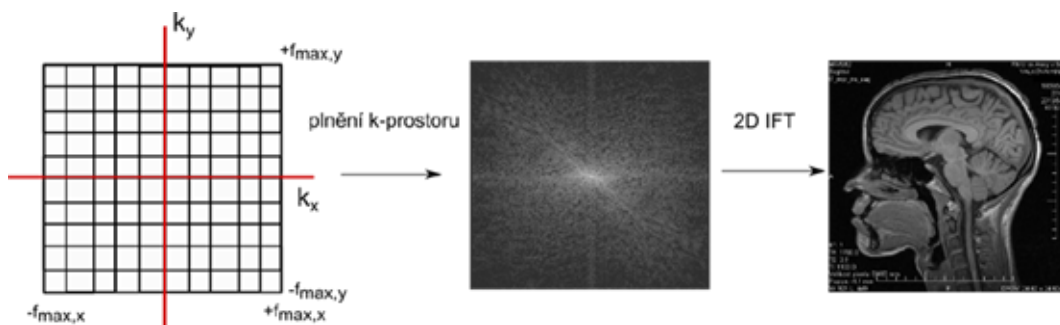
Obr. 1.4: Znázornění příčné relaxace

Faktem je, že se současně uplatňují mechanismy příčné i podélné relaxace. Modulace signálu (amplituda FID) je tudíž dána rovněž velikostmi relaxačních časů. Signál FID neboli signál volné precese je měřen pomocí cívek, ve kterých se v závislosti na úhlové frekvenci $\mathbf{M}_{\mathbf{XY}}$ indukuje proud, dokud není dosaženo ztráty fázové koherence jader. Pro FID signál je charakteristický jeho útlum, jenž je způsoben superpozicí harmonického signálu na Larmorově frekvenci a exponenciálního útlumu, který je dán relaxační funkcí T_2^* .

Pro určení echo nebo FID signálu v konkrétním místě je žádoucí tuto pozici kódovat a to konkrétně s využitím frekvenčního a fázového kódování. Jednotlivá přídavná gradientní pole popsaná níže ovlivňují hlavní magnetické pole B_0 a jeho homogenitu.

Frekvenční kódování je dosaženo prostřednictvím měření signálu v přítomnosti vnějšího gradientního magnetického pole G_x na základě aplikace tzv. čtecího gradientu, jehož cílem je dosažení prostorové závislosti Larmorovy frekvence jader. Echo signál sestává z jednotlivých složek na úzkém rozsahu frekvencí blízkých právě Larmorově frekvenci. Každá ze složek je určena skupinami spinů z konkrétní oblasti. Aplikace čtecího gradientu způsobí rozfázování spinů a je detekován echo signál. Přidáním dalšího gradientního pole G_y kolmého na G_x před detekcí signálu, tzv. fázového kódování, lze kódovat ve 2D prostoru. Fázové kódování vede k rozfázování spinů v ose y s využitím opakované excitace transversální magnetizace. Spiny s vyšší hodnotou G_y po přidání odpovídajícího gradientu ve směru osy y precesují na vyšší rychlosti. Po vypnutí gradientu zůstává fáze precesujících jader rozdílná.

Tomografická vrstva je určena na základě např. tzv. selektivní excitace s využitím přídatného gradientního pole G_z , jenž je orientováno ve směru hlavního magnetického pole B_0 . Vlivem superpozice polí G_z a B_0 je dosaženo poziční závislosti Larmorovy frekvence ve směru osy z . Aplikace RF pulzu o určitém úzkém pásmu definovaných frekvencí způsobí excitaci odpovídající vrstvy objemu tkáně, z čehož plyne, že šíře RF impulzu určuje tloušťku tomografie. Dále platí, že zkracování trvání RF impulzu vede k větší šířce frekvenčního pásma. Při současném použití všech gradientních polí je definována pozice, ze které lze získat měřený signál. Tomografická vrstva, určená gradientem G_z , je reprezentována fázově frekvenční maticí, tzv. k -prostorem. Sloupce k -prostoru jsou tvořeny gradientem G_x na stejné frekvenci a řádky odpovídají gradientu G_y o stejné fázi. Prostor k je diskrétní verzí analogového datového prostoru (časová doména) a tvoří omezené pole ohraničené kladně a záporně vzatými frekvencemi ve směru k_x a k_y (frekvenční doména). Prostor k je plněn v závislosti na spínání gradientů u zvolené sekvence. Rekonstrukcí k – datového prostoru s využitím inverzní 2D Fourierovy transformace je obdržen výsledný obraz. Schéma od plnění k -prostoru až po vytvoření obrazu je znázorněno na obr. 1.5. [9, 10, 11]



Obr. 1.5: Rekonstrukce obrazu

Vzhledem ke skutečnosti, kdy je při technikách DCE-MRI (DCE, DSC) žádoucí měřit buď relaxační časy T_1 nebo T_2 , je nutné pečlivě volit akviziční sekvence, aby byl skutečně sledován vliv jen jednoho parametru, což je prakticky neproveditelné a snahou zůstává alespoň omezit vliv jiných parametrů na minimum. Následující popsané sekvenční techniky jsou pouhým náhledem na danou problematiku. Vyjma známých sekvencí je v praxi používána řada modifikací jednotlivých sekvencí, jež umožňuje výhodně volit jejich parametry. Některé sekvence se liší pouze názvem, vzhledem k tomu, že jednotliví tvůrci sekvencí používají odlišnou terminologii. Každá z popsaných sekvencí umožňuje v závislosti na volbě parametrů signál váhovat T_1 nebo T_2 popř. T_2^* relaxačními časy a hustotou protonových jader. Vliv hustoty protonových jader není při popisu sekvencí uvažován, pochopitelně signálové změny jsou jím samozřejmě ovlivněny. Pro nastínění a pochopení problematiky jsou uvedeny pro ucelenou představu i základní sekvence jako IR (Inversion recovery), SR (Saturation recovery) a SE (Spin echo), které se však v praxi při technikách DCE-MRI nepoužívají.

IR – Inversion recovery

V případě IR technik jsou aplikovány sledy dvojice radiofrekvenčních pulzů ($180^\circ + 90^\circ$). Při aplikaci 180° RF impulzu je vektor podélné magnetizace překlopen do opačného směru ve směru osy x . Nyní se začíná uplatňovat podélná relaxace a vektor \mathbf{M}_z narůstá do kladných hodnot. Následně je aplikován 90° RF impulz v tzv. inverzní době definované konstantou TI (Time inversion) a vektor magnetizace je překlopen do roviny x, y . Cívka poté detekuje FID signál, který je úměrný T_1 relaxační době.

Výsledný signál je definován:

$$S \propto \left(1 - 2e^{-\frac{TI}{T_1}}\right) + e^{-\frac{TR}{T_1}}, \quad (1.1)$$

kde TR je repetiční doba a další složky vztahu byly popsány výše. [9]

SR – Saturation recovery, STE – Stimulated echo

Při SR a STE sekvencích jsou aplikovány sledy 90° RF impulzů. Metoda je charakterizována repetiční dobou TR, po jejímž uplynutí je aplikován další RF impulz. Po aplikaci RF impulzu vždy dochází k relaxaci a v cívce je detekován FID signál. Odezvy na následující impulzy jsou označovány pojmem stimulovaný signál. [9, 12]

Velikost signálu je definována vztahem:

$$S \propto \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right). \quad (1.2)$$

Vzhledem k tomu, že velikost signálu nelze měřit bezprostředně po ukončení RF pulzu, zavádí se časový interval zpoždění echa TE (Echo delay time), po jehož uplynutí lze již signál změřit. V takovém případě lze získat signál závislý na T_1 i T_2^* relaxačních časech dle následujícího vztahu:

$$S \propto \left(e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \right) \cdot \left(1 - \frac{TR}{T_1} \right), \quad (1.3)$$

jednotlivé složky vztahu byly popsány výše.

SE – Spin echo

Spin echo pulsní sekvence spočívá v aplikaci sledu dvojic radiofrekvenčních pulzů ($90^\circ + 180^\circ$). SE sekvence je charakterizována dvěma konstantami TE (Time Echo) a TR (Time Recovery), jejichž nastavením lze dosáhnout váhování ve prospěch vybraného parametru, což mohou být právě T_1 nebo T_2 časy. Při aplikaci 90° impulsu se vektor podélné magnetizace překlápí do roviny x, y . Vlivem příčné relaxace dochází v tomto momentu k rozfázování. Ovšem po aplikaci refokusačního impulsu 180° RF jsou spiny překlápěny v rovině x, y o 180° , dojde k jejich sfázování a v cílce je detekován echo signál. Čas TR definuje dobu mezi opakovanou aplikací excitačních pulzů. Čas TE definuje dobu mezi excitačním pulzem a detekovaným signálem.

Velikost signálu je dána následujícím vztahem:

$$S \propto \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2}}, \quad (1.4)$$

jednotlivé složky vztahu byly popsány výše. [9, 12]

GE, GRE – Gradient echo, Gradient recolled echo

Sekvence gradientního echa jsou ve srovnání s SE sekvencemi výrazně rychlejší. Umožňují rovněž získávat T_1 nebo T_2, T_2^* váhované obrazy. Při metodách GE není aplikován refokusační impuls, nýbrž gradientní magnetické pole. Vzhledem ke zvýraznění artefaktů spojených s magnetickou susceptibilitou, které vznikají při GE sekvencích, jsou využívány pro získávání T_2 váhovaných obrazů. Cívkou je detekováno tzv. gradientní echo. Po aplikaci 90° je vektor podélné magnetizace sklopen do roviny x, y . Po aplikaci gradientního magnetického pole jsou spiny rozfázovány, poté je aplikován opačný gradient magnetického pole, spiny jsou sfázovány a lze měřit gradientní echo. Ve skutečnosti jsou voleny sklápěcí úhly θ menší než 90° , což umožňuje dosáhnout kratších TR časů. [9, 12]

Velikost signálu je dána následujícím vztahem:

$$S \propto \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \left[\frac{\sin \theta}{1 - \cos \theta \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \right]. \quad (1.5)$$

EPI – Echo planar imaging

Sekvence EPI se řadí mezi techniky které umožňují zkrátit dobu akvizice a jejichž použitím lze eliminovat např. pohybové artefakty. Metoda EPI umožňuje získat informaci o více signálech z každé excitace a je založena na GR a SE technikách. V jednom pulsním cyklu za použití rychlého přepínání frekvenčního gradientu je dosaženo současného frekvenčního a fázového kódování. Aplikace gradientu umožňuje získat váhovaný obraz jednoho FID signálu. EPI umožňuje získávat T_1 nebo T_2 , T_2^* vážené obrazy. [13]

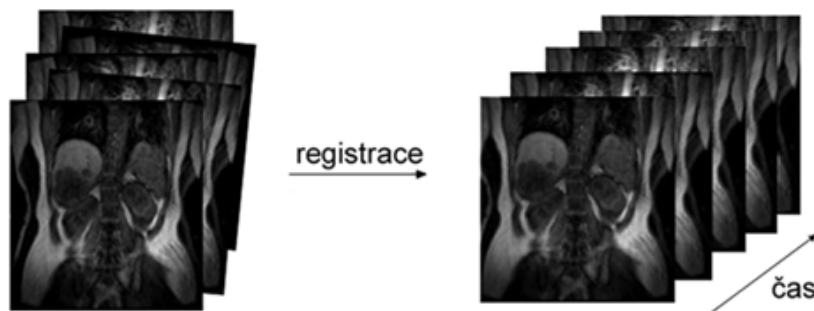
FLASH – Fast low angle shot

FLASH sekvence je založena na bázi metod GE (Gradient Echo) s nastavením nízkých hodnot sklápěcích úhlů a nízkých dob TR (Time Recovery). Signál, jenž je získán prostřednictvím FLASH sekvence, je mimo jiné funkcí sklápěcího úhlu a T_1 , T_2^* relaxačního času. Je možné využívat minimálně dvou sklápěcích úhlů, ovšem při použití více sklápěcích úhlů lze dosáhnout větší přesnosti. Vzhledem k tomu, že metoda umožňuje rychlou akvizici, je využívána např. k měření mozku a jiných tkání např. v abdominální oblasti s dosažením vysokého prostorového rozlišení, zobrazování během jednoho nádechu a nebo pro zobrazování dynamiky srdce. S využitím tzv. techniky 3D FLASH lze docílit pořízení dat z celého zobrazovaného objemu s využitím neselektivních budících impulzů a přídavného kódovacího gradientu. Další techniky založené na 2D FLASH akvizičních sekvencích umožňují sběr dat pouze z jedné vrstvy. [1, 14, 15]

1.3 Registrace obrazů

Vzhledem k tomu, že zájmovým objektem je při měření pomocí magnetické rezonance živá tkáň, může docházet k pohybovému zkreslení např. v důsledku dýchacích pohybů, což nežádoucím způsobem ovlivňuje výsledný vývoj koncentrace k. l. Pro dodržení adekvátních podmínek při další analýze je nutné tento pohybový artefakt omezit např. právě prostřednictvím registrace obrazových dat, viz obr. 1.6. [16] Protože dochází k pohybům struktur v obraze a zároveň se mění intenzita jednotlivých pixelů (vývoj koncentrace k. l. v čase) v zájmových oblastech, není možné využívat základní techniky registrace dat, aniž by docházelo k chybným výsledkům. Cílem je metody automatizovat. Proto je vhodné využívat pokročilejší metody založené na optimalizaci a nebo metody, které kombinují více přístupů. [17, 18] Použití základních technik registrace dat, které využívají geometrické transformace obrazů

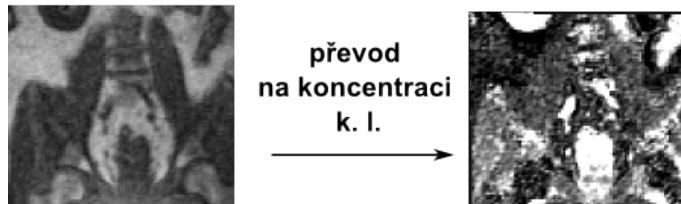
jako posun, rotaci, změnu měřítko nebo zkosení, bývá z časového hlediska a náročnosti pokročilejších metod mnohdy dostačující. [19]



Obr. 1.6: Proces registrace obrazů, upraveno a převzato z [5]

1.4 Převod na koncentraci kontrastní látky

Signálové změny v obrazech získané ať už pomocí DSC nebo DCE je nutné převést na změny koncentrace k. l. viz obr. 1.7. Využívá se faktu, že vztah mezi převrácenými hodnotami relaxačních časů (rychlost relaxace) na koncentraci kontrastní látky je lineární. Použití konkrétních vztahů pro převody na koncentraci k. l. je závislé na použité sekvenci a metodě váhování.[1]

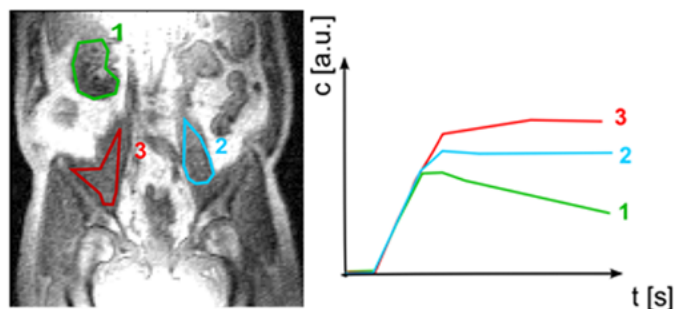


Obr. 1.7: Převod na koncentraci k. l.

1.5 Principy perfuzní analýzy

Vlastní perfuzní analýze předchází řada dějů, které znamenají podstatné ovlivnění samotné analýzy. Ať už je to nutnost použít kontrastní látky, volba vhodné sekvence pro DCE nebo využití adekvátních metod registrace. Pokud je ale dále přímým cílem získávání parametrů pro vytvoření perfuzních map, je nutné zmínit, jaké postupy k tomu vedou. Pro určení kinetických parametrů jsou stěžejní křivky závislosti koncentrace kontrastní látky v čase viz obr. 1.8.

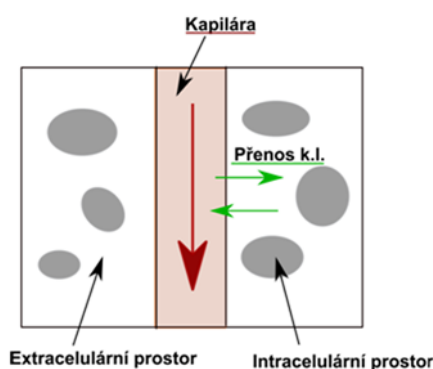
Pokud se popis těchto signálových změn omezí na určování parametrů pomocí měření plochy pod křivkou (AUC), která odpovídá množství akumulované kontrastní látky, jedná se o tzv. analýzu bez využití modelu, na jehož základě by bylo možné usuzovat informace o struktuře nebo chování tkáně. [1] Pro nejjednodušší popis lze



Obr. 1.8: Závislosti koncentrace k. l. v čase pro 3 ROI

dále využít parametry, jako jsou časy do příchodu a vymytí kontrastní látky. Dále lze popisovat rychlost nástupu a poklesu koncentrační křivky a rovněž lze zjišťovat maximální dosažené hodnoty koncentrace. Tyto parametry mohou přispět např. k rozlišení mezi patologickou a zdravou tkání. Úskalí, která přináší tento způsob analýzy, nejsou zanedbatelná, ačkoliv se jedná o snadný způsob stanovování parametrů. Vzhledem k tomu, že měření může být zatíženo chybami, které mohou plynout např. ze způsobu aplikace kontrastní látky, z volby metodiky měření nebo měřících přístrojů, je obtížné tyto parametry reprodukovat. Tyto parametry rovněž neposkytují kvantitativní informace. [1, 20]

Zcela odlišným způsobem je náhled na určování kontrastní látky z funkčního a strukturního hlediska s využitím modelu. Prostřednictvím matematického modelování lze popisovat děje na úrovni jednotlivých kompartmentů modelu. Standardní znázornění dvoukompartmentového modelu tkáně je znázorněno na obr. 1.9. Tento kompartmentový model sestává z tkáně a cévního řečiště, přesněji popisuje perfuzi mezi kapilárou a tkání, která ji obklopuje. [1, 21]



Obr. 1.9: Dvoukompartmenový model tkáně

Existuje řada funkčních parametrů, kterými lze charakterizovat výměnu k. l. ve tkáni, jsou to např.: tok v plazmě (F_p), který lze přes hematokrit přepočítat na krevní tok (F_b), permeabilita endoteliální membrány (PS) a mnohé další, jenž definují, jak snadno může výměna probíhat.

Lze rozlišovat modely dvojího typu. Prvním typem jsou modely, které mají parametry rovnoměrně rozprostřené (homogenní) ve tkáni. Druhým typem jsou modely s distribuovanými parametry, kdy se předpokládá nerovnoměrné rozdělení parametrů v prostoru tkáně. Od toho se odvíjí i jejich analýza. Kompartmentové modely lze popsat diferenciálními rovnicemi. U modelů s distribuovanými parametry je navíc, kromě času, prostorová závislost. K popisu se využívají parciální diferenciální rovnice, jejichž analýzou a dalšími matematickými úpravami lze získat vztah pro popis naměřené křivky koncentrace kontrastní látky ve tkáni, viz následující kapitoly, zejména pak 1.5.4. [22]

Další kapitoly popisují, jakým způsobem lze koncentraci k. l. stanovit. V podkapitole 1.5.1 je pojednáno o tzv. AIF – arteriální vstupní funkci, která charakterizuje distribuci kontrastní látky v cévním řečišti. Vzhledem k tomu, že není z praktického hlediska možné měřit AIF přímo v oblasti zájmu, zavádí se pojem disperze křivky AIF, který přináší potřebné zkreslení AIF vlivem vzdálenosti od místa měření k ROI. Tento mechanismus změny je popsán v kapitole 1.5.2. Zájmovou oblast přitom tvoří např. tkáň nádoru, jejíž odezvu lze charakterizovat rovněž prostřednictvím modelu, viz kapitola 1.5.3. Pokud jsou známy všechny výše popsané složky, je možné provádět vlastní perfuzní analýzu, která je blíže představena v kapitole 1.5.4.

1.5.1 Arteriální vstupní funkce – AIF

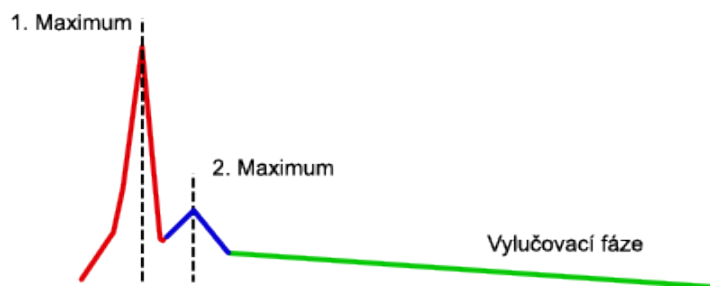
DCE-MRI umožňuje studovat vlastnosti tkání z hlediska mikrocirkulace po podání kontrastní látky. Pro pochopení chování nádorů je stěžejní právě studium angiogeneze, tedy tvorby nových cév, které nádor vyživují a umožňují jeho růst. Pro zjištění, jak je kontrastní látka distribuována v cévním řečišti, je nutné správně určit tzv. AIF – arteriální vstupní funkci, která distribuci popisuje. Ve skutečnosti je průchod kontrastní látky ovlivněn rovněž dalšími jevy, které charakter AIF mění. Jsou to např.: náhodný šum, pohybové artefakty a nízké časové rozlišení nebo tokové artefakty, signálová saturace a disperzní jevy, které vznikají při měření z artérie dále od oblasti zájmu. Vhodným nástrojem k eliminaci těchto jevů v další analýze je právě modelování této křivky. [3]

Pokud je použita tzv. globální AIF, znamená to, že byla zvolena jedna reprezentující AIF pro všechny oblasti v zájmové oblasti. Globální AIF je často určena z velké vyživující artérie nebo jako populační křivka. Pokud je ale AIF stanovena jen pro malé okolí, v tomto případě lze takový přístup nazvat určováním lokální AIF, kdy je pro větší oblast stanoveno více lokálních (regionálních) AIF, které přísluší konkrétním podoblastem.[23]

Znalost AIF, která charakterizuje koncentraci kontrastní látky v krevním řečišti, je nutná pro modelování kinetiky k. l. Popisuje, jakým způsobem k. l. prochází tkání. Je žádoucí dosáhnout zisku kvalitního záznamu AIF co nejbližší oblasti zájmu. AIF lze zjišťovat i z velkých cév např. ze sestupné části aorty (pars descendens aortae) nebo ze vnitřní kyčelní tepny (arteria iliaca interna) v závislosti na lokalizaci zájmové oblasti. Pokud není možné provádět přímé měření AIF, nabízí se využít modelování této křivky. [24]

Na typické křivce AIF, jako je např. na obr. 1.10, lze pozorovat následující charakteristické znaky:

- 1. maximum: první průchod kontrastní látky po nástřiku, charakteristická vyšší signálovou změnou
- 2. maximum: recirkulační fáze, charakteristická nižší signálovou změnou
- vylučovací fáze



Obr. 1.10: AIF

Nejistoty při stanovování AIF

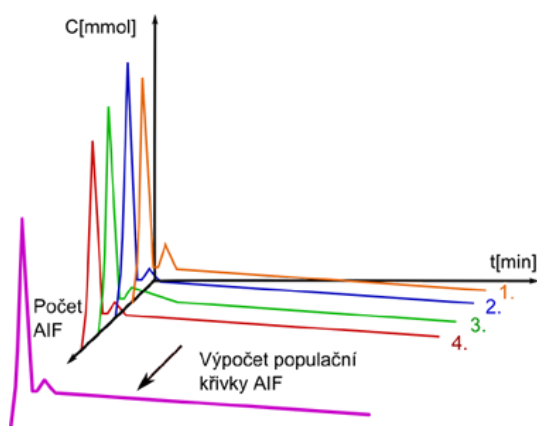
Určování AIF zastává klíčovou úlohou při modelování farmakokinetických parametrů pomocí DCE-MRI. Ovšem AIF je rovněž významným zdrojem chyb. Jestliže je AIF přímo měřena, v klinické praxi je problematické stanovit konkrétní oblast v cévním řečišti, kde má být měření prováděno. V ideálním případě by bylo vhodné znát AIF pro každý voxel v zájmové oblasti. To je zatím nemožné, proto se běžně používá jedna AIF pro celou ROI voxelů, která ROI vyživuje a nachází se v její blízkosti. V případě měřené AIF nemusí být konkrétní vyživující céva v zorném poli zřetelná, a pokud se v zorném poli nachází, vlivem přítomnosti šumu, tokových artefaktů, signálové saturace, disperzních jevů a nedostatečného časového rozlišení nemusí být v této cévě viditelný použitelný signál. Měření lze provádět v oblasti cévy, např. ve stejném řezu jako je prováděno kvantitativní měření nebo lze průměrovat signál z cév z několika zvolených řezů. Dalším problematickým jevem je např. tzv. partial volume efekt, který může nastat při velmi malém průměru cévy. Nejčastěji se v současnosti stanovuje AIF měřením ve velkých cévách. [24, 25, 26]

Přímé měření AIF lze chápat jako neparametrické stanovení, bez použití popisu pomocí určitého modelu.

AIF je ovlivněna nejen aplikací k. l. a celkovým akvizčním protokolem, ale rovněž fyziologickými a anatomickými vlastnostmi každého jedince. AIF je ovlivněna také nástřikem kontrastní látky a dávkováním, dále kvalitou srdečních a ledvinných funkcí, distribucí kontrastní látky v těle. Obtížná je rovněž reprodukovatelnost měření AIF. Je známo, že tvar AIF je rozdílný pro každého jednotlivce, což je dáno jak anatomickými, tak fyziologickými odlišnostmi v rámci populace. A pokud je stanovení prováděno pro jednoho pacienta během několika vyšetření, ani tehdy není dosaženo stejného výsledku. A jak již bylo popsáno, i volba cévy představuje značný zdroj nejistot.

Je vhodné znát individuální AIF pro každého pacienta a pro každé vyšetření. Z hlediska měření AIF byly uvedeny nevýhody, kdy není možné vhodný signál zjistit. Proto je potřeba se uchýlit k modelování či použít měřené populační průměry. [1, 25]

Populační průměr AIF (zobecněný průběh) se stanovuje na základě měření individuálních AIF pro jednotlivé pacienty, viz obr. 1.11. Výsledné populační křivky je možné rovněž popsat analyticky a představují tak další skupinu parametrických modelů. Nevýhodou populačních průměrů křivek je fakt, že tímto způsobem není možné pokrýt značnou variabilitu jak v rámci pacientů, tak v rámci vyšetření, je pominuta pacientsko-vyšetřovací variabilita. [24, 26]



Obr. 1.11: Populační křivka AIF

Další variantu představují tzv. parametrické modely. Značnou výhodou těchto modelů je možnost přizpůsobovat parametry konkrétním požadavkům např. na tvar křivky AIF. Tento přístup umožňuje získávat AIF bez nutnosti přímého měření, a to prostřednictvím volby vhodných analytických modelů. Avšak je zřejmé, že použití nevhodného modelu bude rovněž zdrojem chyb v perfuzní analýze. Výhodou modelování AIF je fakt, že různými metodami, jejichž obecný princip je uveden v kapitole

1.5.4, lze stanovit individuální AIF pro pacienta i pro konkrétní vyšetření. Konkrétní modely jsou představeny a analyzovány v kapitole 2.1. [3]

1.5.2 Disperze AIF

Jak bylo zmíněno v kapitole 1.5.1, křivky AIF se měří z velkých tepen, v závislosti na oblasti zájmu. Charakter AIF je ovšem pozměněn v důsledku přechodu k. l. z artérie do zájmové oblasti. Jiný přístup spočívá v měření AIF co nejbližší ke tkáni, tzn. měřit tzv. lokální AIF v menších cévách blíže k zájmové oblasti, což je prakticky nemožné, z výše popsaných důvodů v kapitole 1.5.1. Právě modelování AIF a disperzních jevů je jednou z možností, jak docílit zisku lokálního signálu AIF pro konkrétní oblast zájmu.

Disperzní jevy jsou popisovány tzv. vaskulární transportní funkcí (VTF). Jednou z popisovaných příčin disperze v konkrétní aplikaci, např. při měření přívodu krve do mozku (*CBF* – Cerebral blood flow), je přítomnost stenóz a okluzí cév.

Pro popis disperzních jevů a následné zpřesnění stanovení AIF je nutné tyto jevy modelovat, protože mohou ovlivnit vlastní perfuzní analýzu. Konkrétní modely VTF jsou popsány v kapitole 2.2. [27, 28]

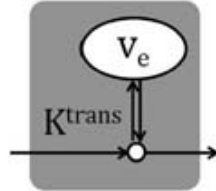
1.5.3 Reziduální funkce tkáně – TRF

Reziduální funkce tkáně (TRF – Tissue residual function) nebo jinak impulsní odezvovalá funkce (IRF – Impulse response function) tkáně popisuje chování tkáně jako systému. Jak již vypovídá z názvu, jedná se o odpověď tkáně v případě, že na vstupu je jednotkový impulz. [22] Modely jsou charakterizovány řadou parametrů, na základě kterých lze hodnotit perfuzi tkáně. Nejjednoduššími modely z hlediska počtu parametrů jsou dvouparametrické a tříparametrické modely dle Toftse a Ketyho. Tyto modely neuvažují krevní tok (F_b) jako parametr. V době, kdy byly představeny, neumožňovaly metody DCE-MRI měření průtoku vzhledem k možnostem časového rozlišení. Modely jako ATH (adiabatic tissue homogeneity), 2CXM (two compartment exchange model), DCATH (distributed-capillary adiabatic tissue homogeneity) jsou určeny více než třemi parametry. Parametry, které nelze na základě modelů přímo odhadnout, je možné matematicky dopočítat z příslušných definovaných vztahů. [21]

Některé modely byly implementovány v programovém prostředí Matlab, jak je uvedeno v kapitole 2.3.

Model Tofts-Kety

Jednokompartmentový model, viz obr. 1.12, Tofts-Kety je charakterizován dvěma parametry: K^{trans} a v_e . K^{trans} ([1/min]) je distribuční konstanta charakterizující objemový přenos mezi krevní plasmou a EES. Parametr v_e ([ml/ml]) značí objem extravaskulárního extracelulárního prostoru. Model byl původně vytvořen pro použití ve slabě vaskularizovaných tkáních sklerotických lézí. [21, 29]

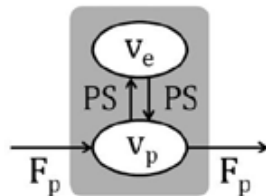


Obr. 1.12: Toftsův model, převzato z [21]

Používán je rovněž tzv. rozšířený Tofts-Kety model. Rozšíření je provedeno prostřednictvím zohlednění prostoru krevní plazmy přidáním parametru v_p ([ml/ml]), který značí objem krevní plazmy. Ačkoliv rozšířený Toftsův model neumožňuje modelovat tkáň s dostatečnou přesností, je hojně využíván právě proto, že umožňuje získávat tři parametry: K^{trans} a v_e a v_p . [21, 22, 30]

Model 2CXM

Model 2CXM, viz obr. 1.13, je dvoukompartmentový, zahrnuje model cévního řečiště i tkáň. Jedná se o čtyřparametrický model charakterizovaný následujícími parametry: F_p , v_p , PS , v_e . Oproti výše popsaným modelům zahrnuje parametry pro permeabilitu membrány PS ([ml/min/ml]) a průtok plazmy F_p ([ml/ml]). Model byl navržen pro použití u prsní tkáň. [21, 22, 30]

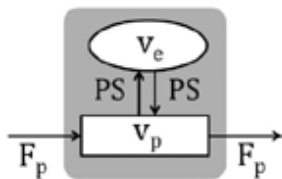


Obr. 1.13: 2CXM model, převzato z [21]

Model TH

Model TH (tissue homogeneity), viz obr. 1.14, předpokládá, že prostor plazmy, charakterizovaný parametrem v_p není kompartment, nýbrž se jedná o fluidní systém

definovaný jako model rychlostního profilu proudící kapaliny. Jinak řečeno, koncentrace k. l. je funkcí času a zároveň délky kapiláry. Tento fluidní systém je v obr. 1.14 značen obdélníkovým tvarem, kompartment je znázorněn pomocí elipsy.



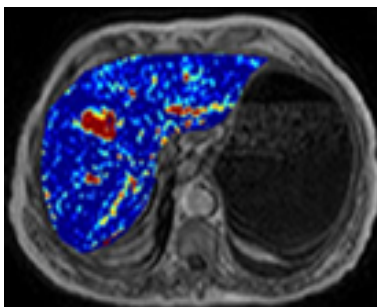
Obr. 1.14: TH model, převzato z [21]

Při modelování se využívá tzv. adiabatická aproximace TH modelu, vzhledem k tomu, že jej lze vhodně analyticky popsat v časové oblasti. Aproximace spočívá v tom, že výměna kontrastní látky probíhá ve venózním konci kapilárního řečiště. Poprvé byl tento model představen pro analýzu clearance v mozku. Parametry ATH modelu jsou následující: F_p , E , v_e , T_c , kde E ([%]) je extrakční koeficient a T_c ([min]) je doba průchodu kapilárou, zbylé parametry byly popsány výše.

Model DCATH (distributed-capillary adiabatic tissue homogeneity) je model s distribuovanými parametry. Jedná se rovněž o aproximaci TH modelu. [21, 22, 30]

1.5.4 Vlastní perfuzní analýza

Perfuzní analýza vede v konečném důsledku k vytvoření tzv. map perfuzních parametrů, viz obr. 1.15. Výsledné perfuzní parametry mohou posloužit při klinickém výzkumu jako markery protinádorových léčiv, nebo prostředky pro histologické hodnocení nádorových tkání. V rámci terapie se nabízí použití při zaměřování cílových oblastí za účelem bioptického vyšetřování tkání. [1]

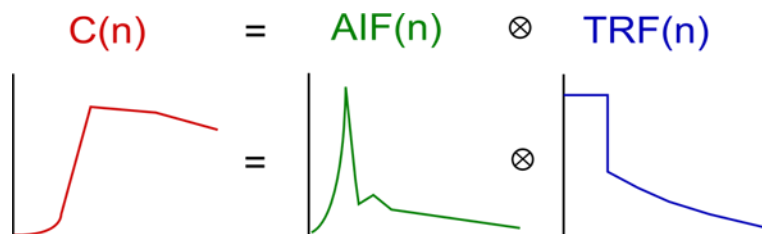


Obr. 1.15: Ukázka parametrické mapy (játra), převzato z [31]

Změřenou koncentraci k. l. jde určit na základě následujícího vztahu:

$$C_t(t) = F_b \cdot AIF(t) \otimes TRF(t), \quad (1.6)$$

kde v rovnici F_b váhuje celý vztah a značí průtok krve kapilárou (u modelů, které nemají definovanou vaskulární vázu tento parametr nevystupuje), TRF je reziduální funkce tkáně, neboli odezva tkáně na jednotkový impuls. Koncentraci naměřenou v artérii zastupuje AIF , arteriální funkci tkáně. Výsledná koncentrace v místě zájmu je v rovnici značena C_t a je získána prostřednictvím konvoluce (symbol \otimes) mezi AIF a TRF , viz obr. 1.16. [30]



Obr. 1.16: Určení koncentrace k. l.

Perfuzní parametry mohou být zjišťovány s využitím naměřených koncentračních křivek v oblasti zájmu respektive na úrovni voxelu na základě optimalizačních přístupů, které vedou k dosažení shody naměřené křivky a farmakokinetického modelu. Jednou z možností, jak provést aproximaci měřených křivek, je dekonvoluce. Existuje několik přístupů a to v závislosti na tom, která ze složek z rovnice 1.6 je známa. Jestliže se při dekonvoluci využívá znalosti AIF, a to jak ve formě naměřené AIF nebo populačních průměrů křivky AIF, jedná se o tzv. neslepou dekonvoluci. Ovšem vzhledem ke skutečnostem popsaným v kapitole 1.5.1 je stanovování arteriální vstupní funkce problematické. Proto se nabízejí slepé dekonvoluční techniky. Jednakanálová či multikanálová slepá dekonvoluce dovoluje stanovovat zároveň AIF i reziduální funkci tkáně z jedné nebo z několika oblastí zájmu. [26, 32, 33, 34]

Jak již bylo uvedeno výše, správným nastavením parametrů modelů lze pomocí konvoluce v principu dosáhnout shodné křivky koncentrace kontrastní látky ve tkáni (záleží na úrovni šumu). S využitím algoritmu dekonvoluce je možné takové kombinace parametrů nalézt. Jedním z možných řešení je minimalizace kriteriální funkce popsané jako kvadrát rozdílu měřené a odhadnuté křivky koncentrace k. l. ve tkáni získané pomocí konvoluce AIF a TRF. Vlastní minimalizaci kriteriální funkce (optimalizace) lze v programovém prostředí Matlab řešit pomocí řady funkcí např.: `lsqnonlin`, `fmincon`, `fminunc`, apod. Hodnoty perfuzních parametrů lze zobrazovat pro jednotlivé voxely prostřednictvím map perfuzních parametrů viz obr. 1.15.

2 MODELOVÁNÍ KŘIVEK V PERFUZNÍM ZOBRAZENÍ

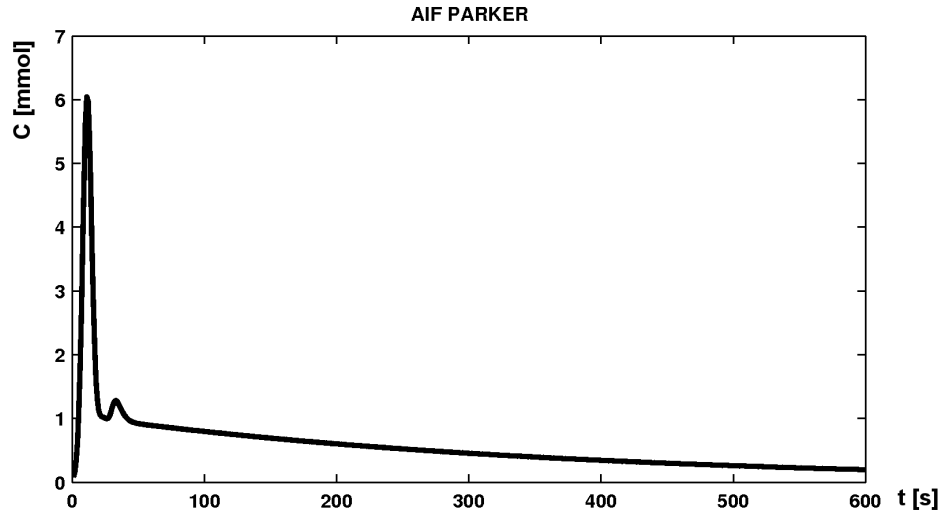
2.1 Analytické modely AIF

V této části práce bylo vytvořeno 11 analyticky popsaných modelů AIF. Důraz byl kladen na souhrnný průřez od nejjednodušších až po složité modely z hlediska počtu parametrů. Jako vztažná funkce byla v tomto případě v průběhu vlastního modelování volena tzv. Parkerova křivka popsána v kapitole 2.1.1. Je potřeba zmínit, že Parkerova křivka nemůže být vhodně postižena např. jednoduchou exponenciálou. Pro ilustraci jsou ale vytvořené modely a jejich parametry nastaveny tak, aby se co nejvíce podobaly Parkerově populační AIF. Takto nastavené parametry poslouží ke generaci syntetických křivek koncentrace kontrastní látky ve tkáni. Následující grafy tak ukazují ilustraci vybraných modelů vzhledem k Parkerově "zlatému standardu". V případě modelování a následného použití vytvořených diskrétních křivek je nutné brát na zřetel podoby jednotlivých AIF. V některých případech např. pro data z myších tkání není vhodné využívat složité funkce složené z více subfunkcí a vhodně postačí jednoduchá nebo dvojitá exponenciála. V této kapitole jsou přehledově popsány implementované analytické modely. Předpisy popsaných funkcí byly převzaty z článku [3].

Uvedené modely v kapitolách 2.1.5, 2.1.6, 2.1.7 představují kombinaci jednoduchých modelů z kapitol 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 a tvoří tak komplexnější průběhy křivek. Ve vlastní implementaci byly využity kombinace více exponenciálních křivek a tzv. modifikované gamma funkce neboli hybridní funkce. Další skupina modelů uvedená v kapitolách 2.1.8, 2.1.9, 2.1.10, 2.1.11 umožňuje kombinovat komplexnější modely. Takto je možné dosáhnout pomocí optimálního nastavení parametrů jednotlivých modelů věrnější podobnosti s Parkerovou křivkou. Avšak roste složitost použitých vztahů ve smyslu počtu použitých parametrů. Je nutné vzít v úvahu i toto hledisko a volit kompromis mezi věrností modelu a jeho složitostí. Multifázové modely umožňují při vhodné kombinaci parametrů modelovat celý průběh vztažné Parkerovy křivky. To ale neznamená, že jednoduché modely popsané výše nelze použít, naopak jsou vhodné pro jiné tkáně než je lidská. Využití naleznou u myší a potkanů. V přehledové tabulce A.1 v příloze jsou uvedeny jednotlivé implementované modely a počet parametrů, které je potřeba nastavovat. Časový interval byl volen u všech modelů 10 minut s vzorkovací periodou 1 sekunda.

2.1.1 Populační "Parkerova" AIF

Pro implementaci v prostředí Matlab byl vybrán konkrétní parametrický model populační křivky dle [24], viz obr. 2.1, který byl dále použit jako referenční vzor pro další modelování vybraných analytických křivek.



Obr. 2.1: Parkerova populační křivka

Analytická podoba modelu byla odvozena z 67 průběhů individuálních křivek AIF pořízených během tří měření. Tzv. Parkerova křivka je popsána následujícím analytickým předpisem:

$$C_b(t) = \sum_{n=1}^2 \left(\frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \cdot \exp(-(t - T_n)^2) + \frac{\alpha \cdot \exp(-\beta t)}{1 + \exp(-s(t - \tau))} \right). \quad (2.1)$$

Parkerova křivka sestává z dvou Gaussovských křivek a jedné sigmoidální funkce. A_n , T_n a σ_n jsou parametry příslušné Gaussovy křivky, α a β určují amplitudu a zpoždění exponenciálních křivek, τ a s jsou parametry sigmoidální funkce. Konkrétní parametry jsou uvedeny v tabulce 2.1 níže.

Parametry	$A_1[mmol.min]$	$A_2[mmol.min]$	$t_1[min]$	$t_2[min]$	$\sigma_1 [min]$
hodnoty	0,80900	0,33000	0,17046	0,365	0,0563
Parametry	$\sigma_2[min]$	$\alpha[mmol]$	$\beta [min^{-1}]$	$s [min^{-1}]$	$\tau [min^{-1}]$
hodnoty	0,132	1,05000	0,16850	38,07800	0,48300

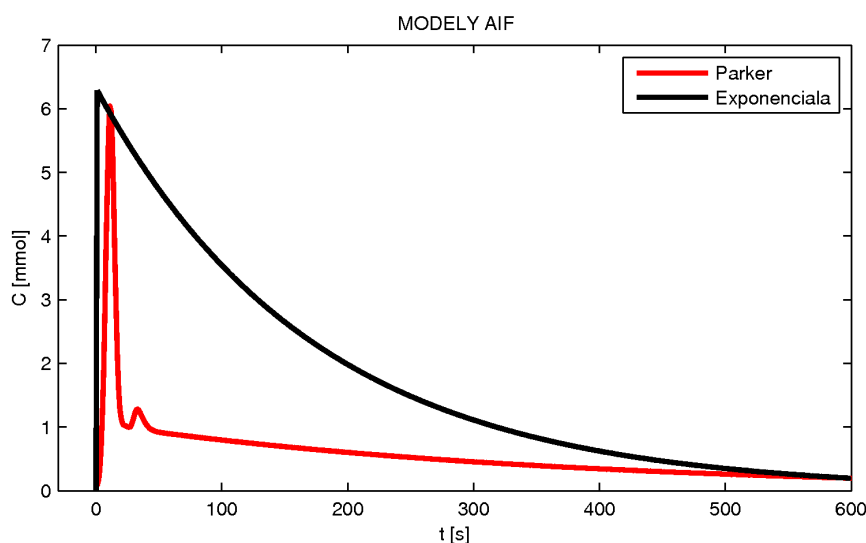
Tab. 2.1: Hodnoty parametrů populační křivky, převzato z [24]

2.1.2 Klesající exponenciální funkce

Funkce je definována následovně:

$$exp = a \cdot e^{-c \cdot (t-t_0)}, \quad (2.2)$$

kde t je časový interval, který byl volen u všech modelů 10 minut. Parametry a, c ovlivňují změnu průběhu funkce, t_0 definuje zpoždění. Pro dosažení optimálního průběhu je potřeba volit ze tří parametrů, exponenciální funkce pochopitelně nemůže postihnout plně Parkerovu funkci. Výsledná funkce je ilustrována na obr. 2.2. Tento model je vhodné použít pro data z myší, pro lidskou AIF se nehodí.



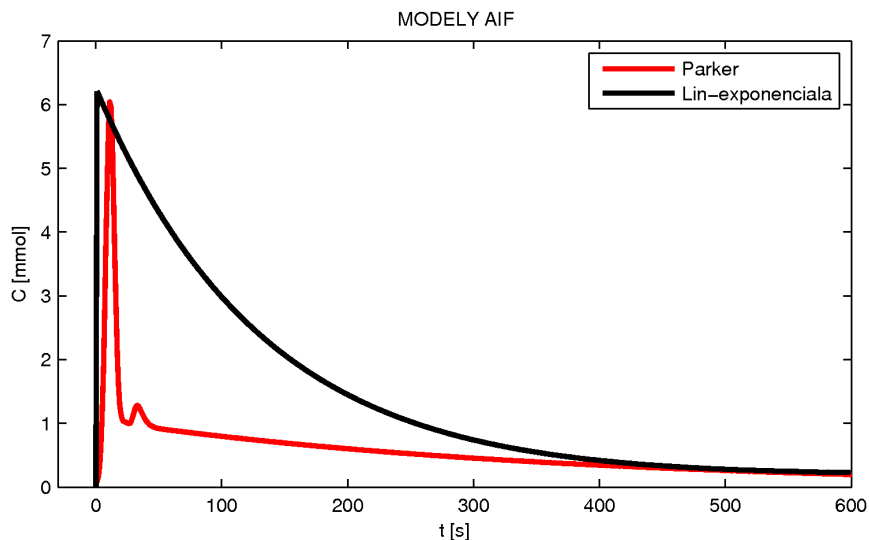
Obr. 2.2: Klesající exponenciální funkce

2.1.3 Klesající exponenciální a lineární vzrůstající funkce

Funkce je definována součtem následujících vztahů:

$$lin + exp = \begin{cases} exp = a \cdot e^{-c \cdot (t-t_1)} & t \geq t_1 \\ lin = a_1 \cdot \frac{t-t_0}{t_1-t_0} & t_0 \leq t \leq t_1 \end{cases} \quad (2.3)$$

kde parametry t_0, t_1 definují zpoždění, kde t je časový interval a parametry a, a_1 ovlivňují změnu průběhu funkce. K vytvoření křivky je zapotřebí nastavování pěti parametrů. Jak je vidět na obr. 2.2, lineárně exponenciální funkce dříve přiléhá k úseku části Parkerovy křivky, který je způsoben vylučováním k. l.



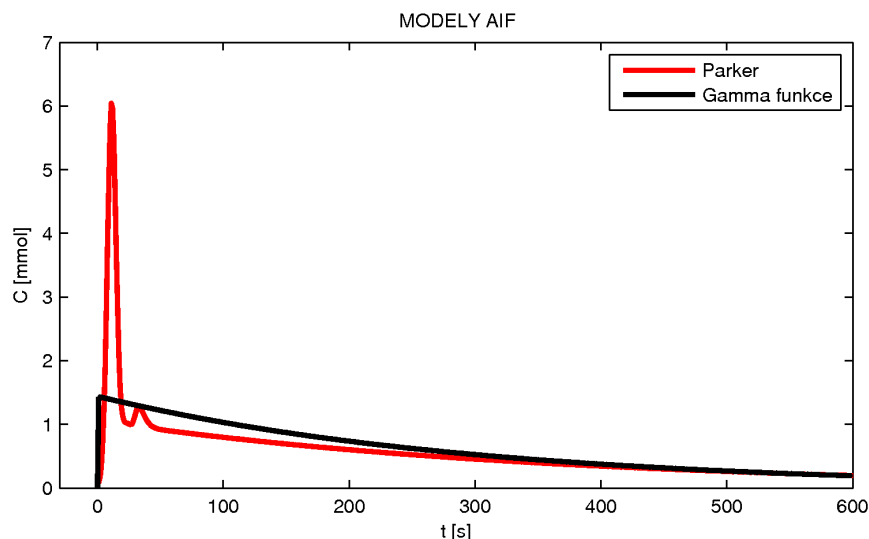
Obr. 2.3: Klesající exponenciální funkce a lineární vzrůstající

2.1.4 Jednoduchá gamma funkce

Funkce je definována následujícím předpisem:

$$gamma = a \cdot (t - t_0)^b \cdot e^{-c \cdot (t - t_0)}, \quad (2.4)$$

kde parametry a, b, c mění charakter výsledné křivky, t_0 definuje zpoždění, t je časový interval. Výsledná křivka je ovlivněna nastavením čtyř parametrů a je znázorněna na obr. 2.4. Použití tohoto předpisu neumožňuje modelovat 1. maximum na Parkerově křivce, ale lze částečně postihnout část křivky, která odpovídá vylučovací fázi k. l.



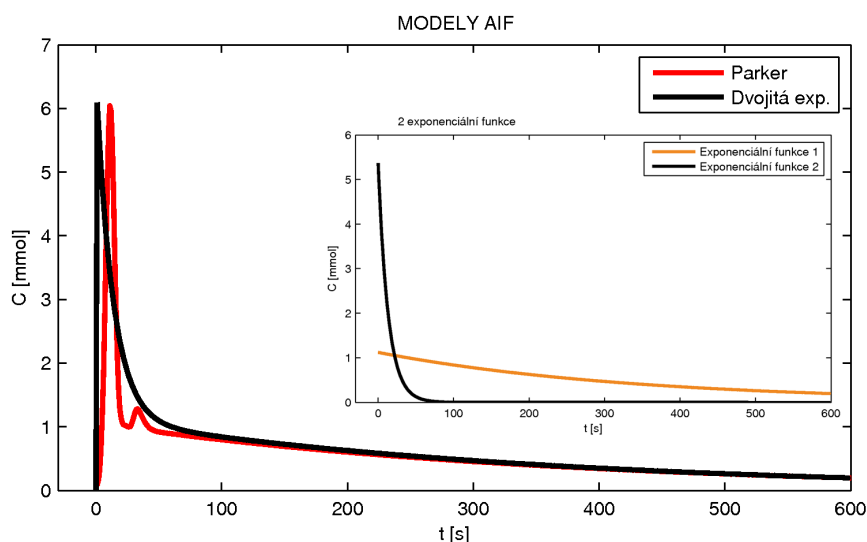
Obr. 2.4: Jednoduchá gamma funkce

2.1.5 Součet dvou exponenciálních funkcí

Funkce je definována:

$$2exp = a_1 \cdot e^{-c_1 \cdot (t-t_1)} + a_2 \cdot e^{-c_2 \cdot (t-t_2)}, \quad (2.5)$$

kde t_1, t_2 definují zpoždění jednotlivých exponenciál, a_1, a_2, c_1, c_2 mění charakter výsledné křivky a t je časový interval. Pro modelování je nutné optimálně nastavovat šest parametrů. Pro názornost je uveden obr. 2.5, který ukazuje průběhy jednotlivých exponenciál a zároveň výsledný průběh součtové křivky. Je zjevné, že volba dvou exponenciálních křivek umožňuje téměř v celém rozsahu postihnout vymývací fázi Parkerovy křivky a již je schopna zachytit úzký strmý první koncentrační bolus.



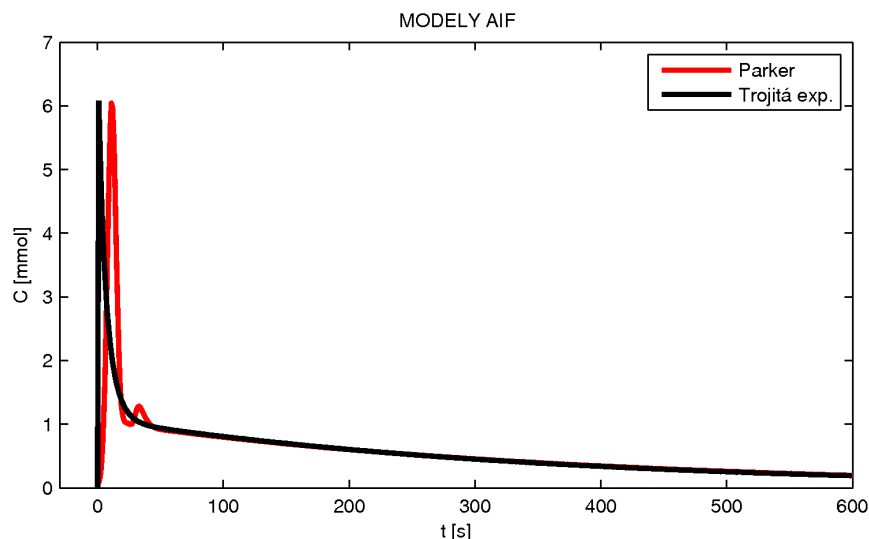
Obr. 2.5: Součet dvou exponenciálních funkcí

2.1.6 Součet tři exponenciálních funkcí

Funkce je definována následujícím předpisem:

$$3exp = a_1 \cdot e^{-c_1 \cdot (t-t_1)} + a_2 \cdot e^{-c_2 \cdot (t-t_2)} + a_3 \cdot e^{-c_3 \cdot (t-t_3)}, \quad (2.6)$$

kde t_1, t_2, t_3 definují zpoždění jednotlivých exponenciál, $a_1, a_2, a_3, c_1, c_2, c_3$ mění charakter výsledné křivky a t je časový interval. Pro modelování je nutných devět parametrů. Výsledná postihuje vymývací část. Výsledek je zobrazen na obr. 2.6.



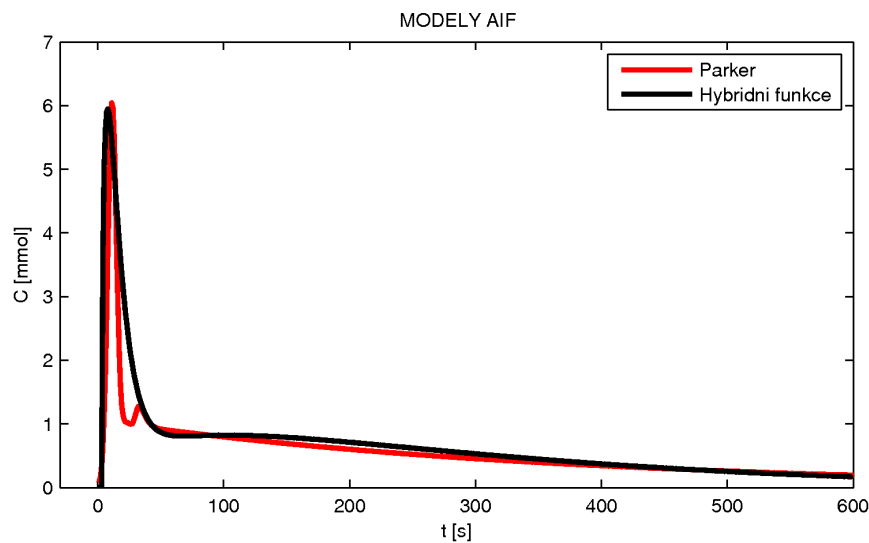
Obr. 2.6: Trojitá exponenciální funkce

2.1.7 Jednoduchá hybridní funkce

Hybridní funkce je modifikovaná gamma funkce se dvěma exponenciálními faktory. Předpis této funkce je definován:

$$hybrid = a \cdot (t - t_0)^b \cdot (e^{-c \cdot (t-t_0)} + d \cdot e^{-c_1 \cdot (t-t_0)}), \quad (2.7)$$

kde t_0 definuje zpoždění, a, b, c, c_1, d mění charakter výsledné křivky a t je časový interval. Tato funkce znázorněná na obr. 2.7 umožňuje částečně postihnout vzestupnou i sestupnou část 1. maxima i vymývací fázi Parkerovy křivky. Funkci popisuje šest parametrů.



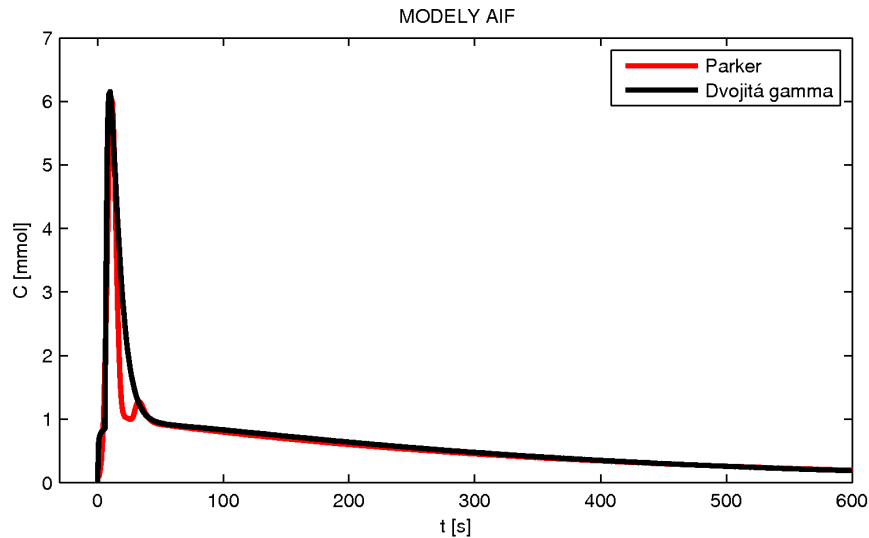
Obr. 2.7: Hybridní funkce

2.1.8 Součet dvou gamma funkcí

Funkce je definována následovně:

$$2gamma = a_1 \cdot (t - t_1)^{b_1} \cdot e^{-c_1 \cdot (t - t_1)} + a_2 \cdot (t - t_2)^{b_2} \cdot e^{-c_2 \cdot (t - t_2)}, \quad (2.8)$$

kde t_1, t_2 definují zpoždění, $a_1, a_2, b_1, b_2, c_1, c_2$ mění charakter výsledné křivky a t je časový interval. K modelování je nutných osm parametrů. Funkce umožňuje postihnout částečně 1. maximum a fázi odpovídající vylučování k. l. téměř v plném rozsahu. Výsledná funkce je zobrazena na obr. 2.8.



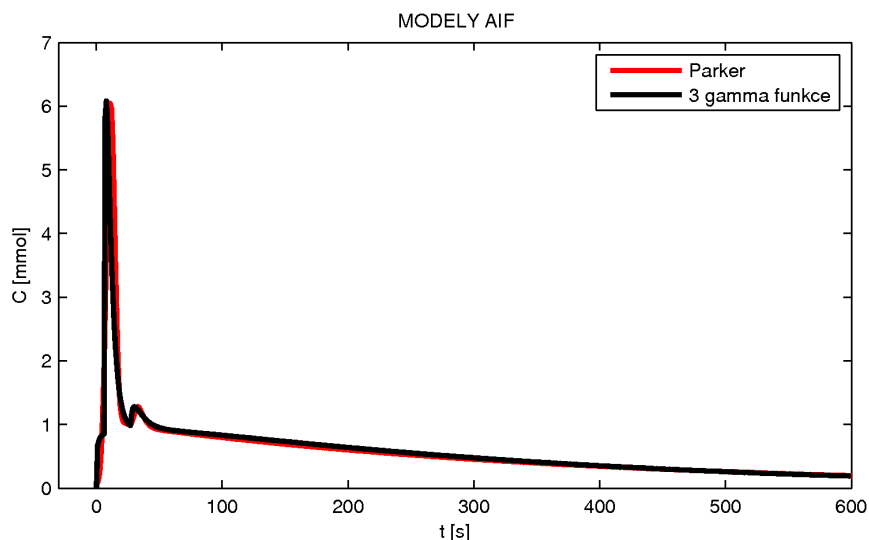
Obr. 2.8: Součet dvou gamma funkcí

2.1.9 Součet tří gamma funkcí

Funkce je definována následovně:

$$3gamma = a_1 \cdot (t - t_1)^{b_1} \cdot e^{-c_1 \cdot (t - t_1)} + a_2 \cdot (t - t_2)^{b_2} \cdot e^{-c_2 \cdot (t - t_2)} + a_3 \cdot (t - t_3)^{b_3} \cdot e^{-c_3 \cdot (t - t_3)}, \quad (2.9)$$

kde t_1, t_2, t_3 definují zpoždění, $a_1, a_2, a_3, b_1, b_2, b_3, c_1, c_2, c_3$ mění charakter výsledné křivky a t je časový interval. K modelování je nutných dvanáct parametrů. Funkce umožňuje postihnout částečně 1. maximum, 2. maximum, které odpovídá recirkulační fázi a fázi vylučovací téměř v plném rozsahu. Funkce je zobrazena na obr. 2.9.



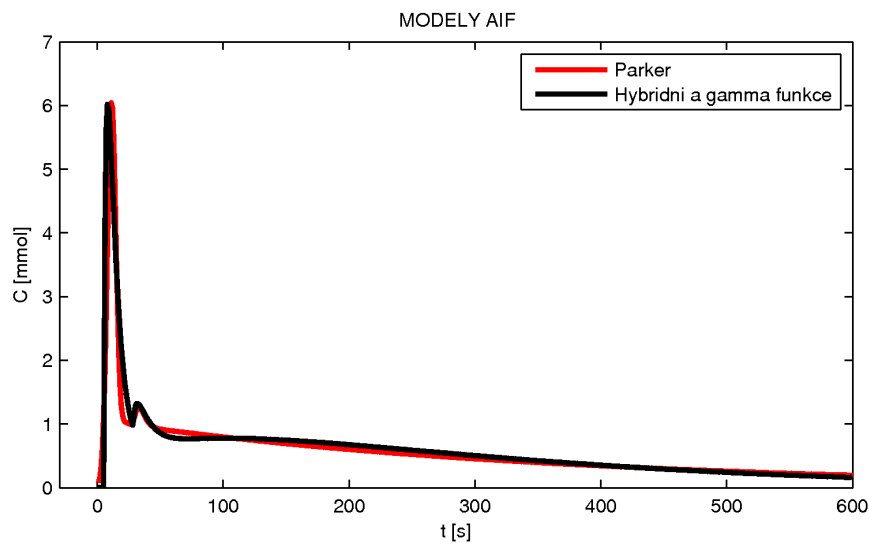
Obr. 2.9: Součet tří gamma funkcí

2.1.10 Součet hybridní a gamma funkce

Funkce je definována následovně:

$$hyb_gamma = a_1 \cdot (t-t_1)^{b_1} \cdot (e^{-c_1 \cdot (t-t_1)} + d_1 \cdot e^{-c_2 \cdot (t-t_1)}) + a_2 \cdot (t-t_2)^{b_2} \cdot e^{-c_3 \cdot (t-t_2)}, \quad (2.10)$$

kde t_1, t_2 definují zpoždění, a_1, b_1, c_1, c_2, d_1 mění charakter složky tvořené hybridní funkcí, parametry a_2, b_2, c_3 slouží k nastavení gamma funkce, t je časový interval. K modelování je nutných deset parametrů. Funkce umožňuje postihnout 1. maximum, 2. maximum a vylučovací fázi téměř v plném rozsahu, jak je znázorněno na obr. 2.10.



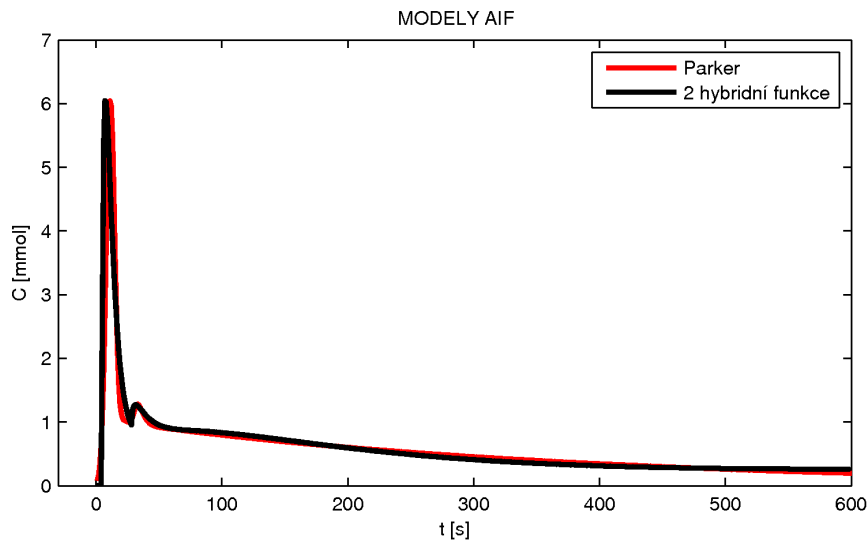
Obr. 2.10: Součet hybridní a gamma funkce

2.1.11 Součet dvou hybridních funkcí

Funkce je definována následovně:

$$2_hybrid = a_1 \cdot (t-t_1)^{b_1} \cdot (e^{-c_1 \cdot (t-t_1)} + d_1 \cdot e^{-c_2 \cdot (t-t_1)}) + a_2 \cdot (t-t_2)^{b_2} \cdot (e^{-c_3 \cdot (t-t_2)} + d_2 \cdot e^{-c_4 \cdot (t-t_2)}), \quad (2.11)$$

kde parametry t_1, t_2 definují zpoždění, a_1, b_1, c_1, c_2, d_1 mění charakter složky tvořené první hybridní funkcí, parametry a_2, b_2, c_3, c_4, d_2 slouží k nastavení gamma funkce, t je časový interval. Součet dvou hybridních funkcí umožňuje věrně postihnout všechny složky Parkerovy křivky, k modelování je potřeba dvanáct parametrů. Výsledek modelování je na obr. 2.11



Obr. 2.11: Součet dvou hybridních funkcí

2.2 Modelování disperze AIF

Disperzi lze popsat jako konvoluci AIF s VTF.

$$AIF(t) = AIF_{art}(t) \otimes VTF(t), \quad (2.12)$$

kde AIF_{art} je arteriální vstupní funkce odhadovaná v artérii a AIF popisuje skutečný vývoj koncentrace v tkáni. Jinak popsáno, AIF je arteriální vstupní funkce měřená po zdroji disperze a AIF_{art} před zdrojem disperze (např. vzdálenost do oblasti zájmu).

VTF matematicky reprezentuje funkci hustoty pravděpodobnosti doby průchodu k. l. danou oblastí [28]. A platí, že integrál pod křivkou je roven jedné. Při modelování je nutné nastavovat parametr β , který vychází z přepočtu parametru MTT neboli středního času průchodu tkání danou oblastí do oblasti zájmu. I když byl časový interval ve všech případech volen v rozsahu od 0 do 10 minut, v obrázcích níže

jsou kvůli přehlednosti zobrazovány kratší intervaly. V následující tabulce 2.2 jsou vyjádřeny vztahy pro parametr β u jednotlivých použitých modelů. [28]

Model	Parametr $\beta[s^{-1}]$
Jednoduchý exponenciální	$\frac{1}{MTT}$
Gaussův transportní	$\frac{1}{2 \cdot MTT}$
Gaussův reziduální	$\frac{\sqrt{(\pi)}}{2 \cdot MTT}$

Tab. 2.2: Vztahy pro parametr β u jednotlivých modelů

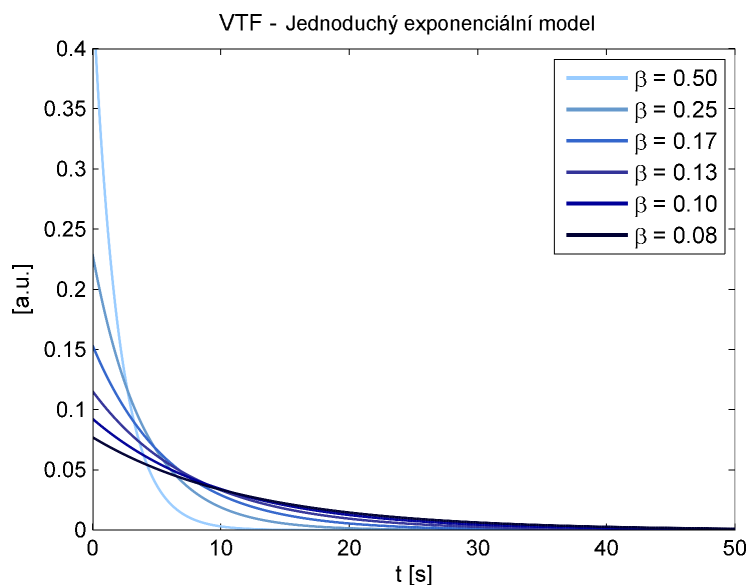
Pro modelování VTF byly vybrány následující vaskulární modely: jednoduchý exponenciální model, Gaussův transportní model, Gaussův reziduální model.

2.2.1 Jednoduchý exponenciální model

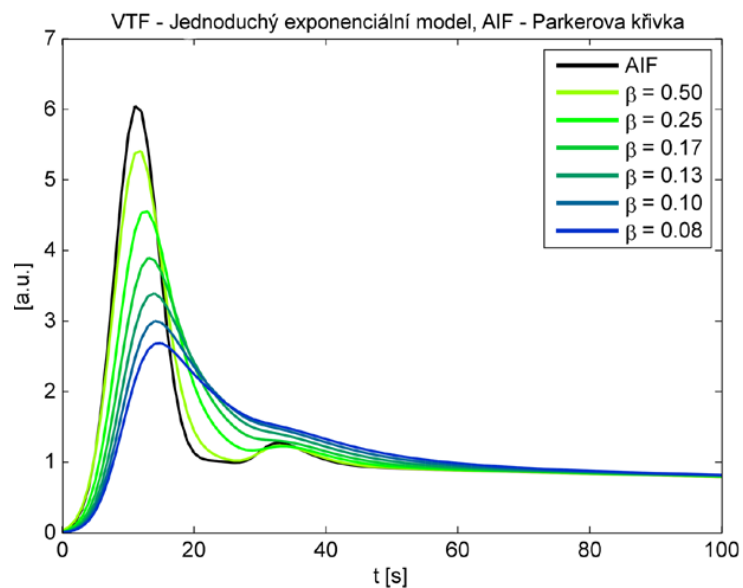
Jednoduchý exponenciální model je definován následujícím předpisem:

$$VTF(t) = \beta \cdot e^{-\beta \cdot t}, \quad (2.13)$$

jedná se o předpis pro exponenciální funkci, na obr. 2.12 jsou znázorněny průběhy pro zvolené parametry β . Na následujícím obr. 2.13 lze pozorovat efekt modelu cévního řečiště na Parkerovu křivku.



Obr. 2.12: Exponenciální model VTF



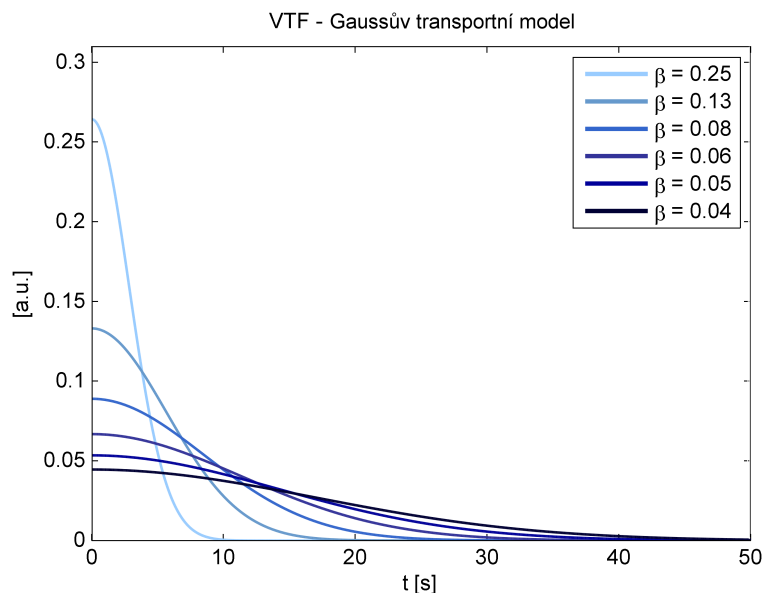
Obr. 2.13: Konvoluce exponenciální VTF a Parkerovy křivky

2.2.2 Gaussův transportní model

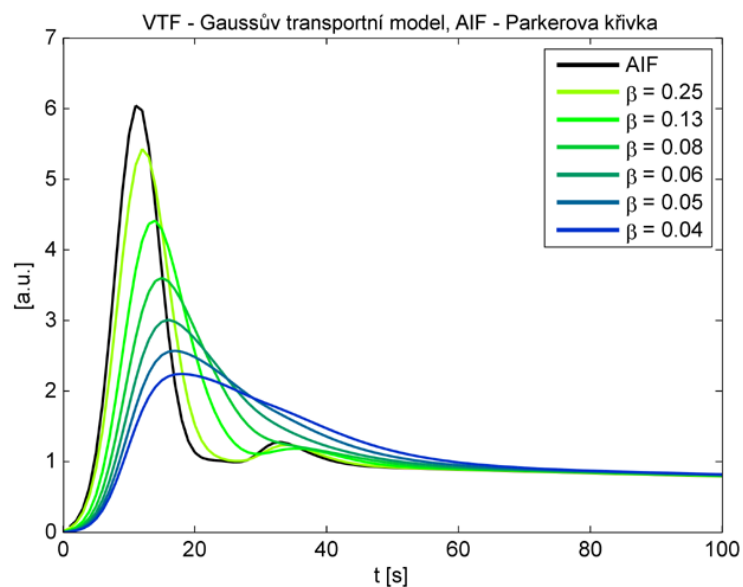
Gaussův transportní model je definován následujícím předpisem:

$$VTF(t) = \frac{2\beta}{\sqrt{\pi}} \cdot e^{-\beta^2 \cdot t^2}, \quad (2.14)$$

model je znázorněn na obr. 2.14, jeho vliv na Parkerovu křivku AIF je zjevný z následujícího obr. 2.15.



Obr. 2.14: Gaussův transportní model VTF



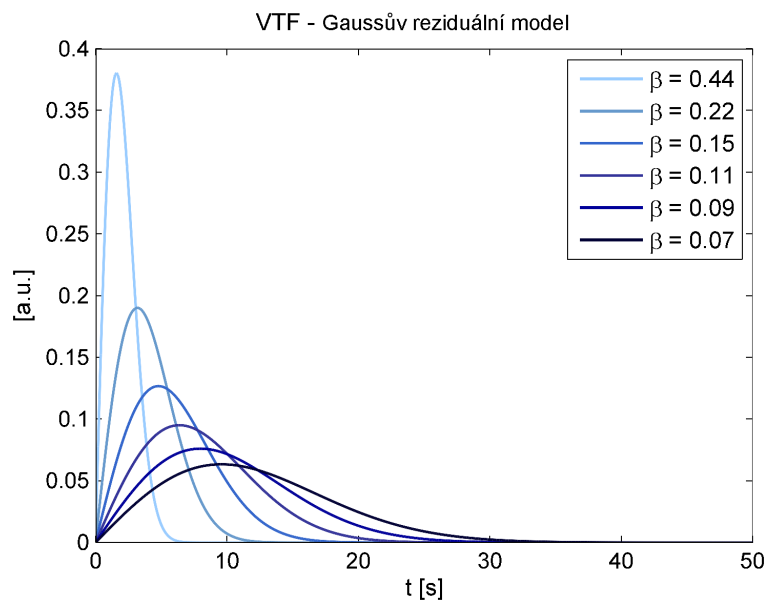
Obr. 2.15: Konvoluce Gaussova transportního modelu VTF a Parkerovy křivky

2.2.3 Gaussův reziduální model

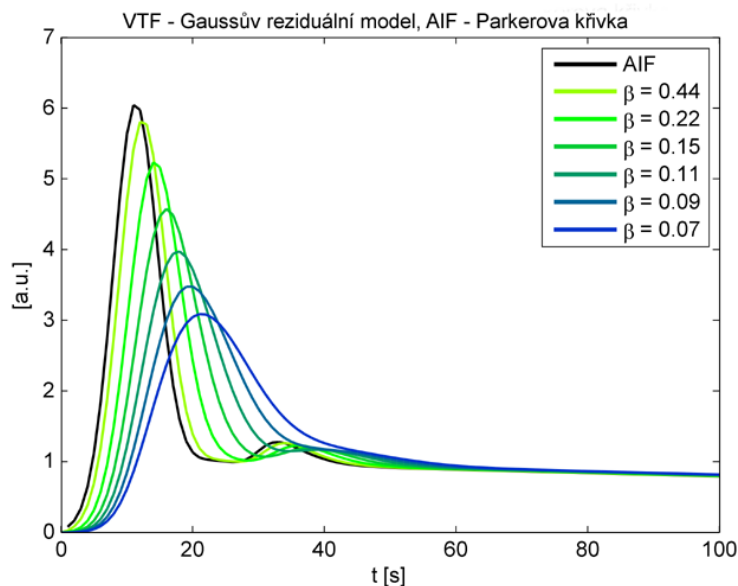
Gaussův reziduální model je definován následujícím předpisem:

$$VTF(t) = 2\beta^2 \cdot t \cdot e^{-\beta^2 \cdot t^2}, \quad (2.15)$$

model je znázorněn na obr. 2.16, jeho vliv na Parkerovu křivku AIF je zjevný z následujícího obr. 2.17.



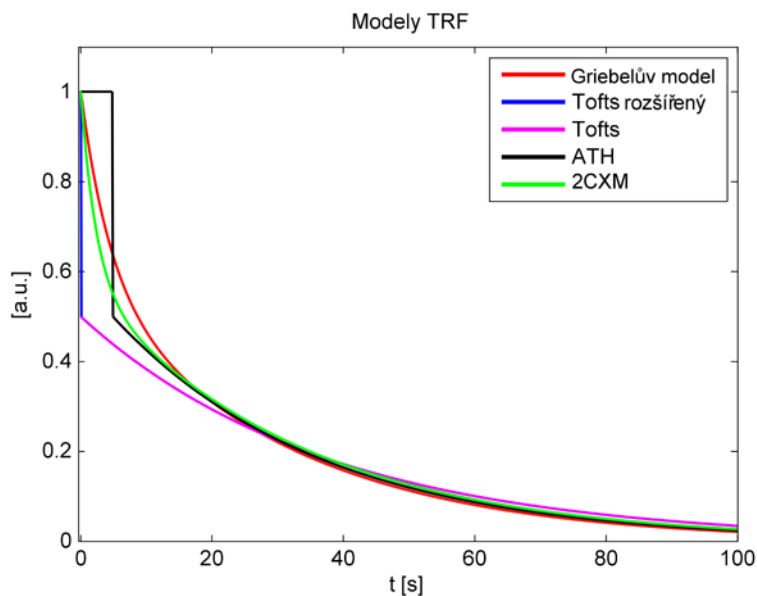
Obr. 2.16: Gaussův reziduální model VTF



Obr. 2.17: Konvoluce Gaussova reziduálního modelu VTF a Parkerovy křivky

2.3 Modelování TRF

V programovém prostředí Matlab byly implementovány následující modely: Toftsův model, rozšířený Toftsův model, 2CXM model, AATH model a Griebelův model, viz obr. 2.18. Hodnoty parametrů zde byly voleny pouze ilustrativně, nevyovídají o vlastnostech žádné konkrétní tkáně.



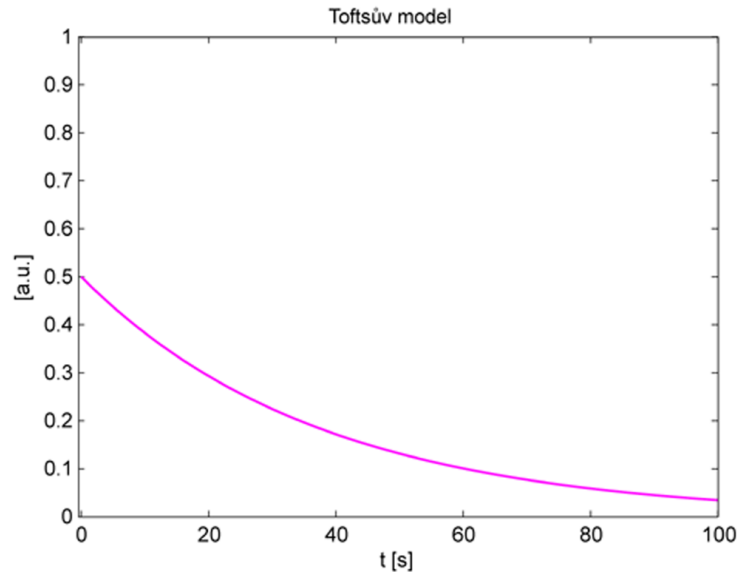
Obr. 2.18: Implementované modely TRF

2.3.1 Toftsův model

Model znázorněný na obr. 2.19 byl vytvořen na základě předpisu z článku [21]:

$$TM(t) = K^{trans} \cdot e^{-t \cdot K^{trans}/v_e}, \quad (2.16)$$

kde v_e je objem extravaskulárního extracelulárního prostoru, parametr K^{trans} distribuční konstanta a t je časový interval. Jedná se o dvouparametrický model.



Obr. 2.19: Toftsův model

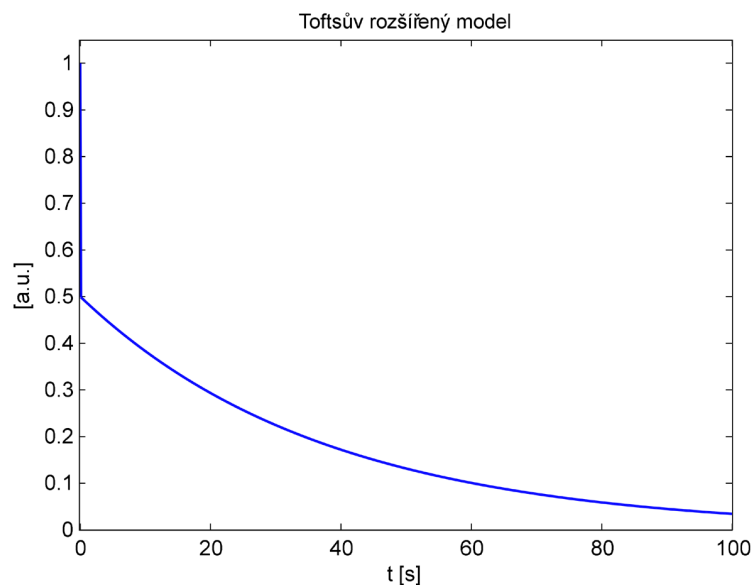
2.3.2 Toftsův rozšířený model

Model znázorněný na obr. 2.20 na byl vytvořen na základě předpisu rovněž z článku [21].

$$TEM(t) = v_p \cdot \delta(t) + K^{trans} \cdot e^{-t \cdot K^{trans}/v_e}, \quad (2.17)$$

kde v_e je objem extravaskulárního extracelulárního prostoru, v_p objem krevní plazmy, parametr K^{trans} distribuční konstanta a t je časový interval, $\delta(t)$ značí tzv. Diracův impuls, který je váhován objemem krevní plazmy v čase $t(1)$. Tento model je tříparametrický. Parametr v_p lze přepočítat na v_b (objem krve) přes hematokrit a v rámci konzistence s dalšími modely byl dále uvažován parametr v_b .

Oproti jednoduchému Toftsovu modelu jeho rozšířená verze umožňuje modelovat rovněž prostor krevní plazmy prostřednictvím parametru v_p , což se projevuje na obr. 2.20 zvýšením počáteční hodnoty křivky právě o hodnotu parametru v_p .



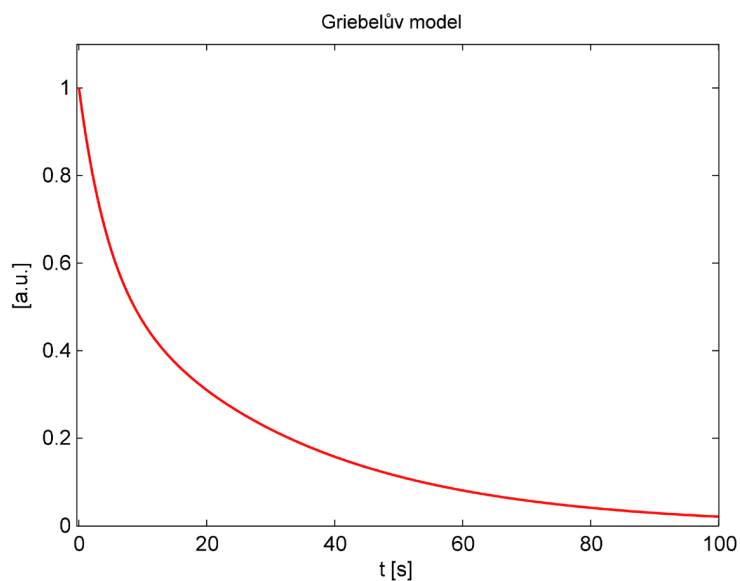
Obr. 2.20: Toftsův rozšířený model

2.3.3 Griebelův model

Griebelův model, na obr. 2.21, byl implementován podle [37]:

$$GM(t) = e^{-\frac{1}{T_c}} - \frac{(e^{-\frac{1}{T_c}} - e^{-\frac{F_p E}{v_e}}) \frac{E}{T_c}}{\frac{1}{T_c} - \frac{F_p E}{v_e}}, \quad (2.18)$$

kde F_p je a průtok plazmy, v_e je objem extravaskulárního extracelulárního prostoru, T_c je střední doba průchodu kapilárou. Parametr E je extrakční koeficient.



Obr. 2.21: Griebelův model

Model byl původně navržen pro nedifusibilní k. l., avšak zde uvedená úprava [37] umožňuje aplikaci i pro případy, kdy látka proniká do extravaskulárního extracelulárního prostoru. Model zahrnuje vaskulární fázi, modeluje ji obdobně jako 2CXM, což se projevuje i na podobném charakteru křivky s 2CXM oproti AATH modelu.

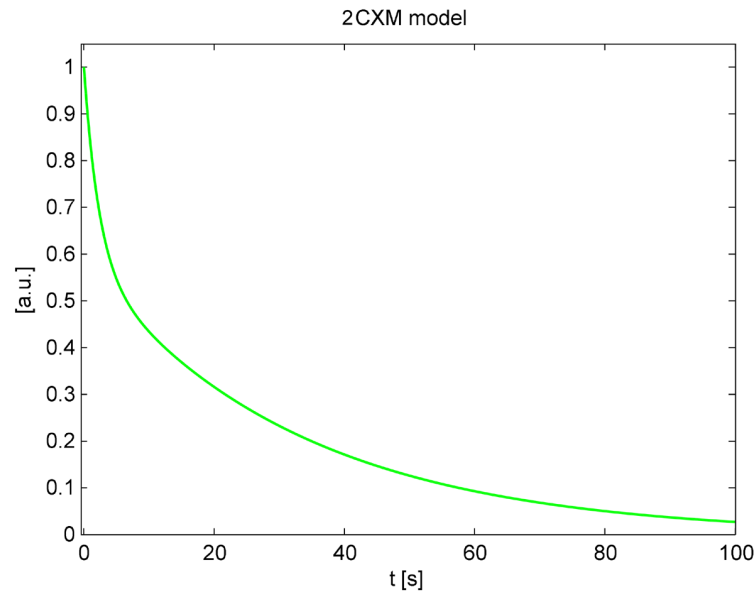
2.3.4 2CXM model

Model 2CXM znázorněný na obr. 2.22 byl vytvořen na základě předpisu z článku [35]:

$$2CXM(t) = \frac{(T\sigma_+ - 1) \cdot \sigma_- \cdot e^{-t\sigma_-} + (1 - T\sigma_-) \cdot \sigma_+ \cdot e^{-t\sigma_+}}{\sigma_+ - \sigma_-}, \quad (2.19)$$

$$\sigma_{\pm} = \frac{\left(\frac{v_p+v_e}{F_p} + \frac{v_e}{PS}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{v_p+v_e}{F_p} + \frac{v_e}{PS}\right)^2 - 4 \cdot T_c \cdot \frac{v_e}{PS}}}{4 \cdot T_c \cdot \frac{v_e}{PS}}. \quad (2.20)$$

Jedná se o čtyřparametrický model. Zahrnuje permeabilitu membrány PS a průtok plazmy F_p , v_e je objem extravaskulárního extracelulárního prostoru, v_p objem krevní plazmy a T_c je střední doba průchodu kapilárou. Symbol \pm je použit z důvodu zpřehlednění celého vztahu. Do rovnice 2.19 vstupuje parametr σ s indexy $+$ a $-$ a jemu odpovídající tvar z rovnice 2.20.



Obr. 2.22: 2CXM model

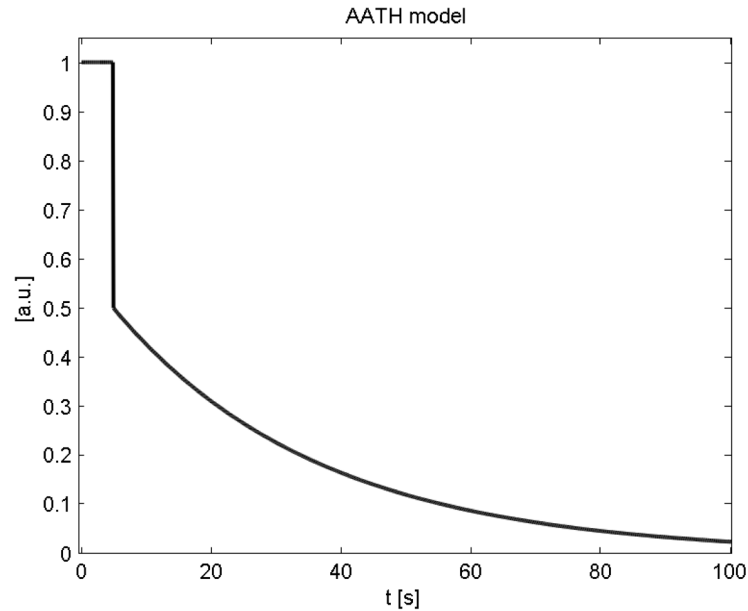
2.3.5 AATH model

Model AATH, viz obr. 2.23, byl vytvořen na základě předpisu z článku [36]:

$$AATH(t) = \begin{cases} 1 & 0 \leq t \leq T_c \\ E \cdot e^{-(K^{trans}/v_e)(t-T_c)} & t \geq T_c \end{cases} \quad (2.21)$$

AATH model je rozdělen časem T_c na dvě části. Od okamžiku T_c je křivka tvořena sestupnou exponenciálou, do okamžiku T_c mají vzorky jednotkovou velikost signálu. Parametr K^{trans} je distribuční konstanta. Model AATH je rovněž čtyř parametrický. Parametr v_e je objem etravaskulárního extracelulárního prostoru a dále parametr E je extrakční koeficient.

Z obr. 2.23 je zřejmý charakteristický průběh AATH modelu. Do časového okamžiku T_c nabývá model hodnoty 1 a od stejného časového okamžiku následuje postupný pokles modelované křivky.



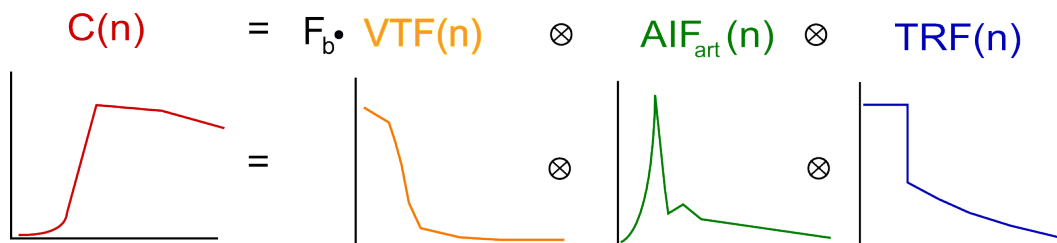
Obr. 2.23: AATH model

3 REALIZACE METODY PERFUZNÍ ANALÝZY

V předchozích kapitolách byl popsán teoretický základ pro vlastní perfuzní analýzu. Modely, jenž byly výše představeny, jsou dále využity pro realizaci generátoru křivek koncentrace k. l. a metody zpětného odhadu perfuzních parametrů. Proces perfuzní analýzy na úrovni jednotlivých zájmových oblastí tkání je založen na zpětném odhadu parametrů modelu TRF. Určení AIF v konkrétním ROI je zatíženo řadou nepřesností, viz 1.5.1. Podstatným ovlivněním měření je rovněž fakt, že AIF je měřena z velké artérie, jež je vzdálena od oblasti zájmu. Pro částečnou eliminaci dopadu této skutečnosti je možné zavést disperzní jevy, podrobněji popsané v kapitole 1.5.2, jež mohou modelovat změny, ke kterým dochází právě při přechodu bolusu k. l. do místa zájmu. Vztah pro koncentraci k. l. 1.6 lze v souladu se zavedením disperze AIF viz 2.12 modifikovat následovně:

$$C_t(n) = F_b \cdot (VTF(n) \otimes AIF_{art}(n)) \otimes TRF(n), \quad (3.1)$$

kde C_t is měřená koncentrace k. l. v čase, F_b váhuje celý vztah a značí průtok krve kapilárou (u Toftsova modelu a jeho rozšířené varianty není váhování tokem F_b uvažováno, AIF_{art} je arteriální vstupní funkce (závislost koncentrace k. l. ve vyživující artérii), VTF je vaskulární transportní funkce, jež představuje model disperze a TRF je reziduální funkce tkáně, n je diskretní časový index a \otimes značí diskretní konvoluci, viz 3.1. [30]

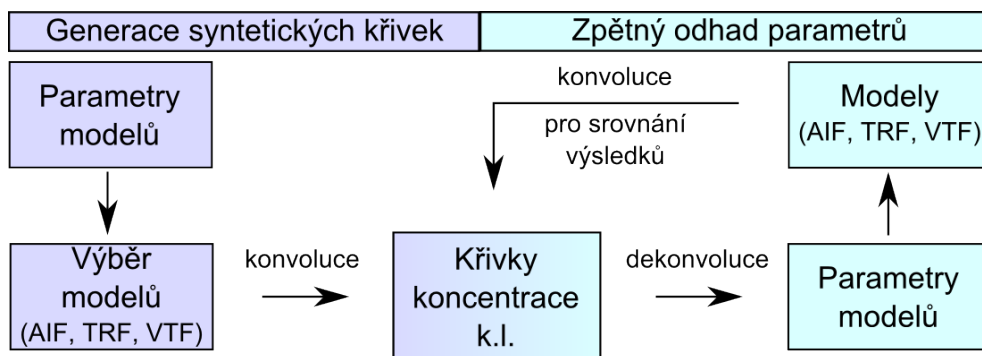


Obr. 3.1: Určení koncentrace k. l. po zavedení disperze

Jak bylo popsáno v předchozích kapitolách, na základě optimalizačních přístupů, v tomto případě dekonvolučních technik lze zpětně parametry odhadovat. Cílem diplomové práce bylo navrhnout metodu, na jejímž základě bude možné odhadovat nejen perfuzní parametry, ale rovněž parametry charakterizující disperzi AIF.

Blokové schéma na obr. 3.2 shrnuje základní postup při generaci křivek koncentrace k. l. a následný zpětný odhad parametrů.

Zvolené modely pro AIF, TRF nebo VTF jsou charakterizovány danými parametry, jenž byly zmíněny v příslušných kapitolách. Na základě vztahu 3.1 jsou získány křivky koncentrace k. l. Parametry mohou být voleny náhodně, avšak s využitím výše popsaných klinických dat bylo možné zjistit takové rozmezí parametrů



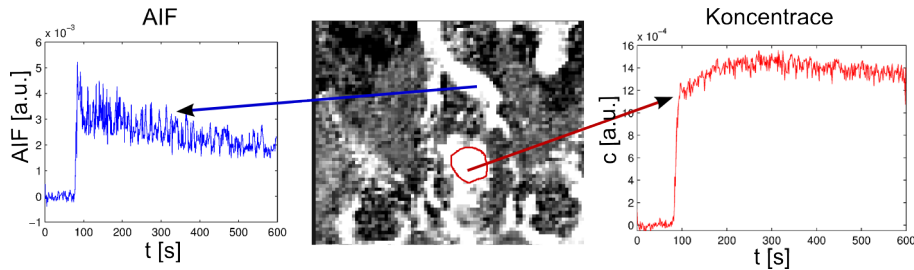
Obr. 3.2: Blokové schéma postupu

modelů TRF, které odráží vlastnosti určitých typů tkání. Pokud jsou křivky koncentrace postoupeny optimalizačním přístupům, zde dekonvoluce, lze zpětně perfuzní parametry zjišťovat. Po zjištění parametrů je možné znovu modelovat křivky koncentrace k. l. a porovnat, zda se od sebe původní křivka a verze získaná ze zpětného odhadu parametrů liší, viz blokové schéma na obr. 3.2. Charakter reálných dat využitých pro účely diplomové práce je popsán v kapitole 3.1. Dílčí kroky jsou rozebrány v následujících kapitolách 3.2, 3.3. V následujících kapitolách jsou dále popsány použité optimalizační metody a poté postup, jakým byly metody ověřovány 3.4 a jejich robustnost vůči přidanému šumu 3.5. Syntetická data zatížená šumem lépe odpovídají skutečným naměřeným křivkám koncentrace k. l. v oblasti zájmu. V kapitole 3.6 je shrnuto výsledné hodnocení metody pro aplikaci na syntetická data. Závěrem je funkčnost metody demonstrována na sadě reálných dat 3.7.

3.1 Popis reálných dat

Pro získání reálných perfuzních MRI dat byl využit softwarový balík, vytvořený ve spolupráci ÚBMI a ÚPT AV ČR, určený ke zpracování klinických a preklinických dat. Vlastní akvizice použitých dat byla provedena s využitím přístroje Siemens Avanto 1,5T MRI scanner, zvolena byla sekvence váhovaná T_1 časovou konstantou 2D saturation recovery Turbo FLASH s vzorkovací periodou 1,2 s po dobu 10 min s využitím kontrastní látky o bolusu 7,5 ml Gadovist. Dostupná data pro vyšetření dvou pacientů s metastázami renálního karcinomu v několika řezech byla využita k odhadu parametrů ve zmíněném software. Použitá data již byla konvertována na koncentraci k. l. Pro každou sadu dat v rámci několika vyšetření byla zvolena měřená AIF. Dále byly ohraničeny oblasti pro trojici tkání: nádorovou tkáň renálního karcinomu (Renal cell carcinoma, RCC), svalovou tkáň (psoas major) a kostní tkáň obratlů páteře (vertebrae). Ukázka vstupních dat s označením oblasti pro nádor, křivka koncentrace k. l. dané oblasti a příslušné AIF je na obr. 3.3. S využitím téhož

software byla následně provedena perfuzní analýza pro jednotlivé tkáně. Pro TRF byl použit model AATH, v softwarovém balíku se však jeho matematický popis lišil od AATH modelů prezentovaných v této práci. AATH v ÚBMI softwaru vychází z modelu DCATH, kde je pouze parametr sigma nastaven fixně na malou hodnotu, viz [36].



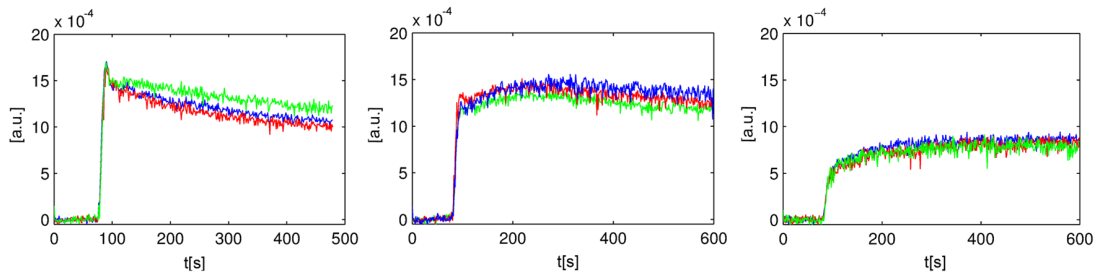
Obr. 3.3: Vstupní data, oblast nádoru a arteriální vstupní funkce

Parametry modelu TRF nebyly zjišťovány pixel po pixelu, avšak vždy jako souhrnný průměr pro označenou oblast. Zjištěné rozmezí hodnot pro parametry F (myšleno F_b), E , v_e a T_c pro jednotlivé typy tkání shrnuje tabulka B.1. Další parametry, jenž se využívají při popisu perfuze je možné na základě zmíněných parametrů dopočítat dle vztahů uvedených zde, viz [35]. Pro každý zmíněný parametr byla zjištěna průměrná, minimální a maximální hodnota včetně směrodatných odchylek.

Údaje v tabulce B.1 přináší přibližný náhled na charakteristiky jednotlivých parametrů, aby generované syntetické křivky koncentrace k. l. odpovídaly reálným průběhům. Pro využití při generaci syntetických křivek pro svalovou tkáň, nádor a kostní tkáň obratlů přichází v úvahu následující přibližné rozmezí parametrů. Krevní tok může nabývat hodnot $F = \langle 0, 10 \rangle$ [ml/(ml·min)], extrakční koeficient $E = \langle 0, 1 \rangle$ [-], objemy tekutiny extracelulárního extravaskulárního prostoru a krve $v_e = \langle 0, 1 \rangle$ [ml/ml], $v_b = \langle 0, 1 \rangle$ [ml/ml]. Hodnoty parametru T_c mají zjištěná rozmezí přibližně v intervalu $\langle 0, 1 \rangle$ [min]. Distribuční konstantu K^{trans} lze omezit intervalem $\langle 0, 10 \rangle$ [1/min].

Vzhledem k variabilitě zjištěných výsledků hodnot parametrů (zejména vlivem použití měřené AIF, možných nepřesností v označení ROI, vyšetřování více pacientů a časových odstupů ve vyšetřeních – zvláště u vývoje nádoru během léčby) byly brány pouze k ilustračnímu přehledu pro získání rozsahů hodnot parametrů pro další analýzy, zejména pro generování syntetických křivek koncentrace k. l. Změny charakteru křivek koncentrace k. l. vlivem vývoje nádoru, zjištěných během tří vyšetření ve třech řezech (jednotlivé řezy jsou značeny jinými barvami) u jednoho pacienta, jsou znázorněny na obr. 3.4. Odhad parametrů a dále provedené analýzy syntetických dat v práci jsou demonstrovány na hodnotách parametrů TRF, které charakterizují

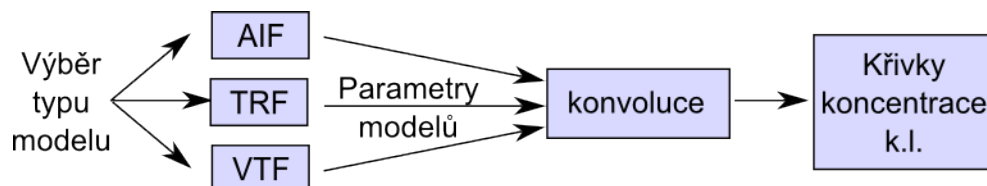
nádorovou tkáň. Tento typ tkáně byl volen záměrně, protože žádoucí je sledovat parametry právě v nádorech, ve kterých vlivem změn v cévním zásobení (novotvorba cév) dochází ke změnám perfuze.



Obr. 3.4: Křivky koncentrace pro nádor získaných během tří měření ve třech řezech (1. řez červená, 2. řez modrá, 3. řez zelená barva)

3.2 Generace syntetických dat

Pro potřeby práce byl v programovém prostředí Matlab vytvořen generátor syntetických křivek koncentrace k. l. Vstupem do generátoru je zvolený model křivky AIF, modely TRF, VTF a dále hodnoty parametrů všech těchto modelů, výstupem jsou průběhy koncentrace k. l. odpovídající konkrétní zvolené tkáni, viz obr. 3.5



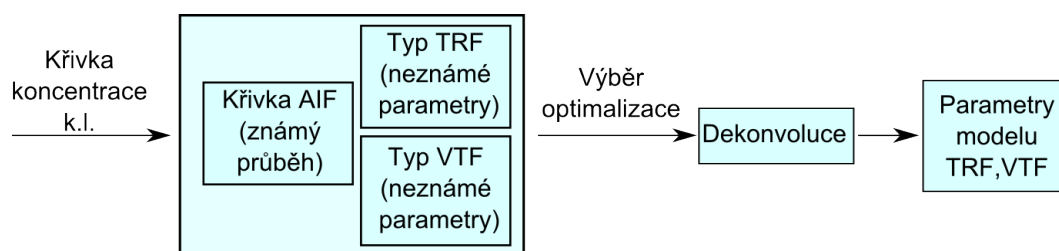
Obr. 3.5: Generace syntetických dat

Metodu odhadu parametrů modelu TRF a VTF lze demonstrovat na jakýchkoliv zvolených hodnotách. Při generování dat lze očekávat určité průběhy křivek koncentrací k. l. Pokud se výsledná křivka jeví nestandardně, může to být způsobeno nevhodnou kombinací sady parametrů postihujících model.

3.3 Zpětný odhad parametrů – neslepá dekonvoluce

V cílových oblastech, jako je např. nádor, lze měřit koncentraci k. l. O charakteristikách této tkáně nevypovídá pouze tvar křivky koncentrace k. l., ale zejména parametry modelu TRF, jenž vystihují chování tkáně jako systému. Pokud je zavedena disperze arteriální vstupní funkce, parametry jsou rozšířeny o charakteristiku

modelu VTF, tento přístup může lépe odpovídat reálnému chování tkáně. Jestliže je křivka AIF známa jde o neslepu dekonvoluci viz 1.5.4. Základní schéma metody je uvedeno na obr. 3.6. Křivka koncentrace k. l. je zde vstupem. Jak již bylo zmíněno, stěžejní je určení parametrů TRF a VTF, které jsou výstupy metody zpětného odhadu, a to využitím zvoleného optimalizačního postupu. Generovanou křivku koncentrace k. l. nebo popřípadě reálnou křivku lze následně porovnat s koncentrační křivkou získanou na základě odhadnutých parametrů. Pokud je metoda vhodně navržena, syntetické i odhadnuté křivky si odpovídají. Cílem diplomové práce je představit takovou metodu, jenž umožní spolehlivě tyto odhady provádět.



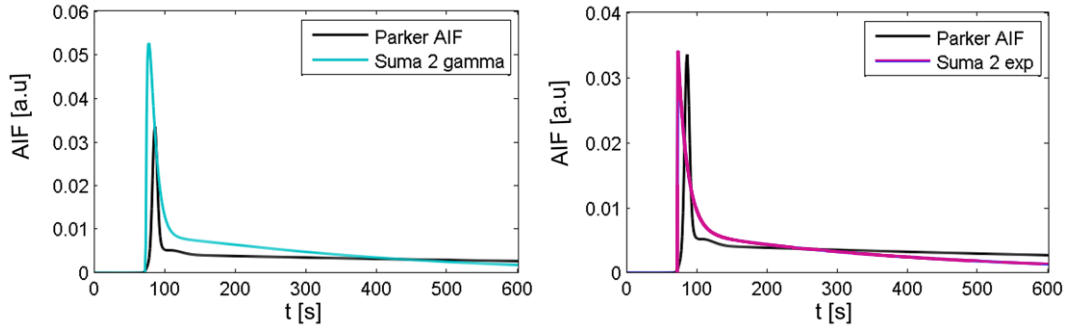
Obr. 3.6: Zpětný odhad

3.4 Ověření funkčnosti optimalizačních metod na syntetických datech

Pro účely diplomové práce byla jako hlavní optimalizační metoda využita funkce z optimalizačního toolboxu programového prostředí Matlab – `fmincon`, jenž ze své podstaty umožňuje definovat meze pro odhadované parametry. Doplnkově byly vyzkoušeny i funkce `fminunc`, `lsqnonlin`, vše z optimalizačního toolboxu programového prostředí Matlab, jejich popis je uveden níže. Pro přehlednost jsou u příslušných modelů uvedeny výsledky optimalizace pouze na základě metody `fmincon`. Při použití dalších zmíněných optimalizačních metod docházelo často k selhání a optimalizace končila v lokálních optimech, výsledky jsou uvedeny v příloze C.

Při ověřování jednotlivých modelů byly uvažovány následující skutečnosti. Jako křivky AIF byly voleny modely popsané v kapitole 2.1. Konkrétně byla použita verze populační Parkerovy AIF, viz 2.1.1, jenž byla dodána vedoucím práce. Tato AIF byla odhadnuta z dostupných klinických dat na základě metody multikanálové slepé dekonvoluce [26]. Jedná se o patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu. Jako další AIF byl volen součet dvou exponenciálních funkcí, viz 2.1.5, jenž umožňuje modelovat křivky pro myši tkáň. Pro účely ověření metod byla biexponenciální křivka normována na celou plochu pod zmíněnou patientsky specifickou AIF za účelem dosažení podobnosti s touto křivkou (výška prvního píku).

Poslední zvolenou funkcí je součet dvou gamma funkcí, viz 2.1.8. Tato funkce byla rovněž normována, tzv. naškálována na druhou polovinu Parkerovy funkce, aby tato funkce lépe odpovídala zejména vylučovací fázi Parkerovy AIF. Funkce jsou znázorněny na obr. 3.7, v popisku Parker AIF zastupuje patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu. Normování použitých křivek AIF není pro demonstrování metody generace syntetických křivek a zpětného odhadu parametrů stěžejní, avšak bylo zavedeno za účelem dosažení vizuální podobnosti křivek.



Obr. 3.7: Zvolené křivky AIF pro optimalizaci

Disperzní jevy byly modelovány prostřednictvím VTF. Využity byly všechny zmíněné funkce v kapitole 2.2. Pro definování chování tkáně byly využity funkce z kapitoly 2.3.

Ověření spočívá v dosažení shody parametrů syntetické křivky modelů VTF a TRF a odhadnutých parametrů. Shodu mezi generovanými a syntetickými daty lze hodnotit například na základě absolutní chyby mezi těmito parametry na základě vztahu:

$$\Delta = X - x, \quad (3.2)$$

kde X je přesná hodnota parametru generované křivky a x je hodnota parametru získaná odhadem.

U jednotlivých modelů jsou uvedeny v přehledových tabulkách počáteční parametry odhadu a dolní a horní hranice. Pro různé modely bylo případně nutno nastavovat tyto hodnoty jinak, aby byla zaručena konvergence do optima, vše je v dalších kapitolách uvedeno. Stěžejní jsou tabulky shrnující úspěšnost zpětného odhadu, které jsou uvedeny u příslušných modelů. V tabulkách je zvýrazněn nejnižší řád absolutní chyby dle 3.2 pro skupinu parametrů charakterizující daný model, tyto případy jsou značeny modře. Pokud je u některého z parametrů nižší hodnota řádu absolutní odchylky než u zbývajících, je brána v potaz vždy nejvyšší hodnota řádu ze všech parametrů. Červeně jsou zvýrazněny případy, kdy ačkoliv byl proveden odhad, optimalizační metoda uvízla v lokálním optimu a absolutní chyby dosahují vyšších

řádů (více než 10^{-2}). V příloze, viz C, nejsou uvedeny hodnoty řádů absolutních chyb.

Funkce `fmincon`

Funkce `fmincon` je založena na vázaném nelineárním programování. Výhodou této metody je fakt, že je vyžadováno definování horních a dolních mezí pro výpočet popřípadě další omezení. Pokud jsou brány v úvahu skutečné parametry tkání, případně jejich fyziologická rozmezí, tento přístup se zdá být velmi vhodný. Pokud je umožněno určovat intervaly použitelných výsledků parametrů, výsledky této optimalizace mohou mít reálný základ. Funkce `fmincon` je využita ve tvaru:

```
f = @(param)kriterialni_fce(param,aif,t,synteticka)
[param] = fmincon(f,Par_opt,[],[],[],[],lb,ub,[],nastav_opt).
```

Do funkce `fmincon` vstupuje funkční předpis `f`, který má být optimalizován. Kriteriaální funkcí je v tomto případě následující předpis:

$$krit = \sum_{i=1}^n (Real(i) - AktOdhad(i))^2, \quad (3.3)$$

kde *krit* je výsledné kritérium aktuálního chodu optimalizace, *n* je délka signálu, *i* je vzorek signálu. Měřená nebo syntetická křivka je zde značena *Real*, aktuální odhadnutá křivka pak *AktOdhad*. Do kriteriaální funkce vstupuje zvolená křivka AIF *aif*, měřená nebo syntetická *synteticka* křivka koncentrace k. l. a čas *t* a aktuální parametry *param*.

Další vstupující parametry do funkce `fmincon` jsou `Par_opt` jako vektor hodnot, které je nutné definovat jako počáteční odhad parametrů. Dále funkce pracuje s nastavenými dolními `lb` a horními `ub` hranicemi a s nastavením samotné optimalizace `nastav_opt`, jež definuje, kolik proběhne iterací, podmínky ukončení (tolerance) a pod.

Funkce `fminunc`

Funkce `fminunc` je založena na nevázaném nelineárním programování. U této metody je nutné definovat pouze hodnoty počátečního odhadu parametrů, omezení parametrů se zde neuvažuje. Kriteriaální funkce i nastavení optimalizace byly voleny shodně s funkcí `fmincon`.

Funkce `lsqnonlin`

Funkce `fminunc` je založena na metodě nejmenších čtverců. Stejně jako u metody `fmincon` je nutné definovat počáteční odhad parametrů a jejich omezení. Kriteriaální

funkce i nastavení optimalizace byly voleny shodně s funkcí `fmincon`.

3.4.1 Optimalizace využitím Toftsova rozšířeného modelu

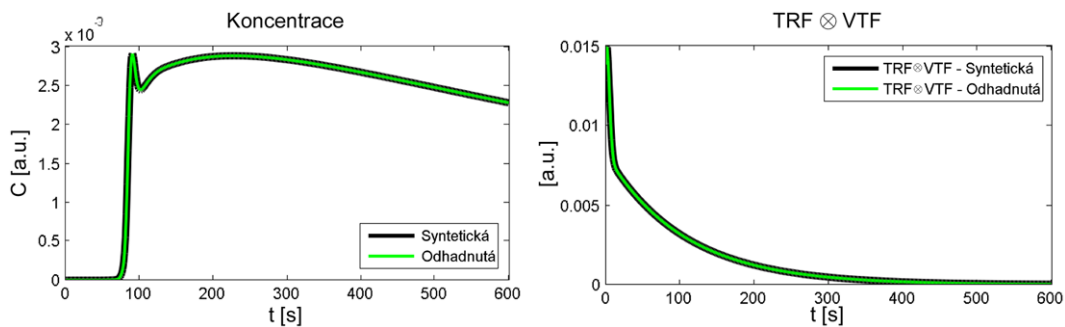
Toftsův rozšířený model popsaný v kapitole 2.3.2 je základním modelem využívaným pro modelování perfuze tkání. Jeho výhodou je jednoduchost matematického popisu. Pro objasnění je nutné uvést, že pro ověřování ani další analýzy nebyla využita základní verze Toftsova modelu viz. 2.3.1, protože neuvažuje vaskulární fázi a z hlediska praktického využití není pro perfuzní analýzu příliš vhodná. Pro optimalizaci tohoto rozšířeného modelu se osvědčily všechny zmíněné optimalizační funkce. Ukázky ověření jsou uvedeny postupně pro patientsky specifickou AIF na základě Parkerovy funkce, pro funkci součtu dvou exponenciálních funkcí a pro funkci součtu dvou gamma funkcí a pro všechny typy VTF. Hodnoty počátečních parametrů a mezní hodnoty do optimalizačních funkcí byly pro model TRF a VTF (parametr MTT) voleny dle tabulky 3.1.

Počáteční par.	$K^{trans} = \mathbf{0, 1}$	$v_e = \mathbf{0, 1}$	$v_b = \mathbf{0, 1}$	$MTT = \mathbf{0, 1}$
Dolní hranice	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Horní hranice	1	1	1	1

K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]

Tab. 3.1: Model Tofts rozšířený, parametry optimalizace

Z následující tabulky 3.2 vyplývá, že navržená optimalizační funkce s daným nastavením umožňuje spolehlivě odhadovat parametry syntetických křivek. Dle vztahu 3.2 dosahují nejnižší absolutní chyby modely AIF při použití transportní a residuální VTF funkce. Optimalizaci modelu Tofts rozšířený je možné provádět se stejnou úspěšností i dalšími zvolenými optimalizačními metodami, viz C.1. Pro podpoření zjištění, že optimalizační metody vedou k úspěšnému odhadu, je na obr. 3.8 vlevo ukázka syntetické a odpovídající odhadnuté křivky s využitím transportního modelu VTF, rozšířeného Toftsova modelu TRF a patientsky orientované ATF na základě Parkerova modelu. U dalších modelů tyto ilustrativní obrázky uvedeny nejsou, úspěšnost odhadů je vyjádřena příslušnými souhrnnými tabulkami. Vpravo je ukázka příslušného modelu TRF zatíženého disperzí, což je plně v souladu se zadáním práce, kdy bylo cílem na základě dekonvoluce zjišťovat průběhy TRF včetně disperze a porovnat je s generovanými daty. Jak již bylo uvedeno, pro úspěšnost odhadů je průkaznější porovnávat rozdíly mezi parametry odhadnutých a syntetických křivek koncentrace k. l.



Obr. 3.8: Demontrace odhadu na syntetických křivkách

AIF	VTF	$K^{trans} = 0,4$	$v_e = 0,7$	$v_b = 0,06$	$MTT = 0,1$	Řád Δ
Parker	Exp	0,400224	0,700284	0,059683	0,099407	10^{-4}
	Trans.	0,400028	0,700021	0,059972	0,099933	10^{-5}
	Res.	0,400026	0,700016	0,059976	0,099972	10^{-5}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,400306	0,700438	0,055480	0,099091	10^{-4}
	Trans.	0,400024	0,700023	0,059970	0,099924	10^{-5}
	Res.	0,400021	0,700016	0,059981	0,099962	10^{-5}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,400241	0,700328	0,059658	0,099305	10^{-4}
	Trans.	0,400023	0,700021	0,059972	0,099929	10^{-5}
	Res.	0,400020	0,700021	0,059975	0,099960	10^{-5}

K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - patientsky specifická AIF

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. 3.2: Model Tofts rozšířený, ověření fmincon

3.4.2 Optimalizace využitím Griebelova modelu

Jak bylo uvedeno v kapitole 2.3.3, Griebelův model zahrnuje i vaskulární fázi. Základem uvedeného modelu je dvojitá exponenciální funkce. Tento předpis je rovněž z matematického hlediska jednoduchý. V tabulce 3.3 je uveden soupis parametrů pro optimalizační funkce. Pro účely syntetických dat byla u modelů TRF s parametrem T_c předpokládána shodnost tohoto parametru s parametrem MTT funkce VTF. V následujících tabulkách se proto vyskytují společně.

Počáteční par.	$F = 0,1$	$E = 0,1$	$v_e = 0,1$	$T_c = MTT = 0,1$
Dolní hranice	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Horní hranice	10	1	1	1

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. 3.3: Griebelův model, parametry optimalizace

Z tabulky 3.4 je zřejmé, že optimalizace metodou `fmincon` univerzálně pokryla všechny použité funkce VTF i AIF. Nejnižší absolutní chyba je ve většině případů přítomna u modelů AIF v kombinaci s transportní a residuální funkcí VTF. V příloze C.2 jsou shrnuty výsledky získané dalšími zvolenými optimalizačními metodami.

AIF	VTF	$F = \mathbf{0,6}$	$E = \mathbf{0,67}$	$v_e = \mathbf{0,7}$	$T_c = MTT = \mathbf{0,1}$	Řád Δ
Parker	Exp.	0,600024	0,669962	0,699985	0,100013	10^{-5}
	Trans.	0,599998	0,669997	0,699997	0,100008	10^{-6}
	Res.	0,599968	0,670045	0,700001	0,099995	10^{-5}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,599964	0,670046	0,700001	0,099996	10^{-5}
	Trans.	0,599957	0,670056	0,700002	0,099997	10^{-5}
	Res.	0,599957	0,670056	0,700002	0,099997	10^{-5}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,599894	0,670148	0,700022	0,099973	10^{-4}
	Trans.	0,599978	0,670027	0,699997	0,099999	10^{-5}
	Res.	0,599967	0,670043	0,700002	0,099994	10^{-5}

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - pacientsky specifická AIF

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. 3.4: Griebelův model, ověření `fmincon`

3.4.3 Optimalizace využitím modelu 2CXM

Model 2CXM 2.3.4 vykazuje podobný průběh jako Griebelův model. Rovněž zahrnuje i vaskulární fázi. Při ověřování funkce `fmincon` nebylo dosaženo požadované shody výsledných odhadnutých parametrů pro všechny sledované případy. V tabulce 3.5 je uveden výchozí soupis parametrů pro optimalizační funkce.

Počáteční par.	$F = \mathbf{0,1}$	$E = \mathbf{0,1}$	$v_e = \mathbf{0,1}$	$T_c = MTT = \mathbf{0,1}$
Dolní hranice	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Horní hranice	10	1	1	1

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. 3.5: Model 2CXM parametry optimalizace

V tabulce 3.6 jsou jednak barevně značeny případy, kdy výsledek optimalizace skončil v lokálním optimu a taktéž největší absolutní chyby u jednotlivých modelů. Nejlepších výsledků je dosaženo pro residuální nebo transportní funkci VTF. U AIF reprezentované součtem dvou exponenciálních a gamma funkcí a exponenciální VTF je značný nesoulad mezi hodnotami modelů TRF a VTF v kontrastu s generovanými daty. I z dalších skupin je patrné, že hodnoty pro modely s exponenciální verzí

VTF vykazují horší výsledky. Tyto skutečnosti lze pozorovat i u výsledků získaných pomocí odhadů dalšími optimalizačními metodami viz C.3.

AIF	VTF	$F = \mathbf{0,6}$	$E = \mathbf{0,67}$	$v_e = \mathbf{0,7}$	$T_c = MTT = \mathbf{0,1}$	Řád Δ
Parker	Exp.	0,600802	0,668943	0,699805	0,100166	10^{-3}
	Trans.	0,600321	0,669551	0,699899	0,100105	10^{-4}
	Res.	0,599954	0,670062	0,700003	0,099995	10^{-5}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,693387	0,559233	0,673431	0,123395	10^{-3}
	Trans.	0,600401	0,669437	0,6998645	0,100145	10^{-4}
	Res.	0,599910	0,670118	0,700013	0,099986	10^{-4}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,599101	0,671185	0,700198	0,099829	10^{-4}
	Trans.	0,600016	0,669971	0,699986	0,100013	10^{-5}
	Res.	0,599729	0,670363	0,700052	0,099954	10^{-4}

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - patientsky specifická AIF

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. 3.6: Model 2CXM, ověření fmincon

3.4.4 Optimalizace využitím modelu AATH

Z kapitoly 2.3.5, která se věnuje popisu AATH modelu vyplývá, že hodnota parametru T_c rozděluje křivku TRF modelu na dvě části, vaskulární a parenchymální. Možností, jak tento fakt modelovat, se nabízí několik. Ne všechny způsoby jsou vhodné a takový matematický popis nemusí být univerzální. V rámci diplomové práce byly namodelovány dvě verze AATH modelu TRF a do práce je rovněž zahrnuto vyhodnocení modelu AATH použitého v již zmíněném UBMI softwaru. Nejjednodušší verze modelu, která odpovídá popisu v kapitole 2.3.5, je realizována následujícím způsobem: časová osa je rozdělena dle definice na dvě části, do okamžiku T_c je průběh tvořen jednotkovým vektorem, od okamžiku T_c je průběh tvořen klesající exponenciálou. Podle tohoto přístupu vyvstává největší problém právě v násilném dělení osy. Zhodnocení tohoto modelu je uvedeno níže a v C.4.1. Další verze modelu AATH, přesněji průběh do okamžiku T_c je vytvořen s využitím nekompletní gamma funkce. Toto přiblížení modelu se rovněž neukázalo dle souhrnu uvedeného níže jako vhodné, dále viz C.4.2. Poslední ověřovaný model z této skupiny je dodaný model vycházející z matematického popisu DCATH modelu, blíže viz kapitola zabývající se popisem reálných dat 3.1. Tato aproximace se jeví na základě ověřování zpětného odhadu parametrů níže jako ideální, dále viz C.4.3. V tabulce 3.7 je uvedeno výchozí nastavení parametrů optimalizace.

Počáteční par.	$F = 0,01$	$E = 0,1$	$kep = 0,01$	$v_e = 0,1$	$T_c = MTT = 0,1$
Dolní hranice	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001
Horní hranice	10	1	10	1	1

F [ml/(ml·min)]; E [-]; kep [ml/ml/min], v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. 3.7: Model AATH parametry optimalizace

Model AATH verze 1

Použití optimalizační funkce `fmincon` přináší obecně přijatelné výsledky i pro tento jednoduchý model. Avšak pro optimalizace AIF reprezentované součtem dvou gamma funkcí nebylo dosaženo optimálních výsledků, proto jsou tyto případy v tabulce 3.8 značeny barevně. Další ověřované optimalizační funkce, jak vyplývá ze souhrnu v příloze C.4.1, selhávají. Hodnocení lze omezit pouze na srovnání generované syntetické a odhadnuté křivky koncentrace k. l. I když pro Parkerovu AIF je absolutní chyba řádově 10^{-4} [v jednotkách parametrů], u AIF tvořené součtem dvou gamma funkcí je největší absolutní chyba pro parametry modelu 10^{-2} [v jednotkách parametrů]. Z těchto skutečností může plynout, že funkční zápis tohoto modelu není optimální a jeho použití pro reálná data nemusí být vyhovující.

AIF	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$	Řád Δ
Parker	Exp.	0,600311	0,669558	0,569926	0,100086	10^{-4}
	Trans.	0,600152	0,669745	0,569928	0,100055	10^{-4}
	Res.	0,600251	0,669595	0,569890	0,100074	10^{-4}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,600055	0,669885	0,569951	0,100024	10^{-4}
	Trans.	0,599844	0,669967	0,569949	0,100000	10^{-5}
	Res.	0,600099	0,669816	0,569931	0,100027	10^{-4}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,605722	0,685598	0,570746	0,083261	10^{-2}
	Trans.	0,643736	0,632994	0,570936	0,099782	10^{-2}
	Res.	0,643518	0,633221	0,570932	0,099788	10^{-2}

F [ml/(ml·min)]; E [-]; kep [ml/ml/min]; T_c [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - patientsky specifická AIF

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. 3.8: Model AATH verze 1, ověření `fmincon`

Model AATH verze 2

Použití optimalizační funkce `fmincon` je při využití tohoto modelu značně problematické. Pro některá nastavení je dosaženo přijatelné shody mezi parametry generace a těmi odhadovanými. Nevyhovující výsledky jsou v tabulce 3.9 zvýrazněny.

Tyto poznatky jsou aplikovatelné i na další ověřované optimalizační funkce, jak vyplývá ze souhrnu v příloze C.4.2. Hodnocení lze rovněž za těchto podmínek omezit pouze na srovnání generované syntetické a odhadnuté křivky koncentrace k. l. Stejně jako v předchozím případě se absolutní chyby pro některé modely pohybují i v řádech 10^{-1} [v jednotkách parametrů]. Z těchto skutečností může plynout, že funkční zápis tohoto modelu rovněž není optimální a jeho použití pro reálná data nemusí být vyhovující.

AIF	VTF	$F = \mathbf{0,6}$	$E = \mathbf{0,67}$	$kep = \mathbf{0,57}$	$T_c = MTT = \mathbf{0,1}$	Řád Δ
Parker	Exp.	0,600159	0,669667	0,569891	0,100062	10^{-4}
	Trans.	0,600037	0,669836	0,569895	0,100034	10^{-4}
	Res.	0,59995	0,669922	0,569876	0,100000	10^{-4}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,600065	0,669884	0,569969	0,100003	10^{-4}
	Trans.	0,600418	0,669303	0,569916	0,100227	10^{-4}
	Res.	0,738575	0,579965	0,585798	0,049991	10^{-1}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,568846	0,723298	0,571711	0,083516	10^{-2}
	Trans.	0,628131	0,642118	0,571375	0,099752	10^{-2}
	Res.	0,600458	0,669295	0,569939	0,100175	10^{-4}

F [ml/(ml·min)]; E [-]; kep [ml/ml/min]; T_c [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - patientsky specifická AIF

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. 3.9: Model AATH verze 2, ověření fmincon

Model AATH vycházející z matematického popisu DCATH

Pokud je pro generaci křivek koncentrace k. l. využit jako TRF tento model, zpětný odhad je spolehlivý napříč použitými modely AIF i VTF. Z následujících shrnujících tabulek je toto tvrzení potvrzeno, viz 3.10 a C.4.3. Absolutní odchylka je u sledovaných případů nejnižší u residuálních nebo transportních funkcí.

AIF	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$	Řád Δ
Parker	Exp.	0,600109	0,669834	0,699952	0,100053	10^{-4}
	Trans.	0,599997	0,669997	0,699999	0,100009	10^{-6}
	Res.	0,599997	0,670003	0,700002	0,099994	10^{-6}
Součet dvou exponenciál	Exp.	0,600141	0,669780	0,699935	0,100074	10^{-4}
	Trans.	0,600000	0,669982	0,699981	0,100023	10^{-5}
	Res.	0,600006	0,669992	0,699994	0,100001	10^{-6}
Součet dvou gamma funkcí	Exp.	0,600042	0,669930	0,699974	0,100027	10^{-5}
	Trans.	0,599995	0,669995	0,699988	0,100013	10^{-6}
	Res.	0,599987	0,670014	0,699998	0,099998	10^{-5}

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]; Δ [v jedn. parametrů]; Parker. - patientsky specifická AIF
Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

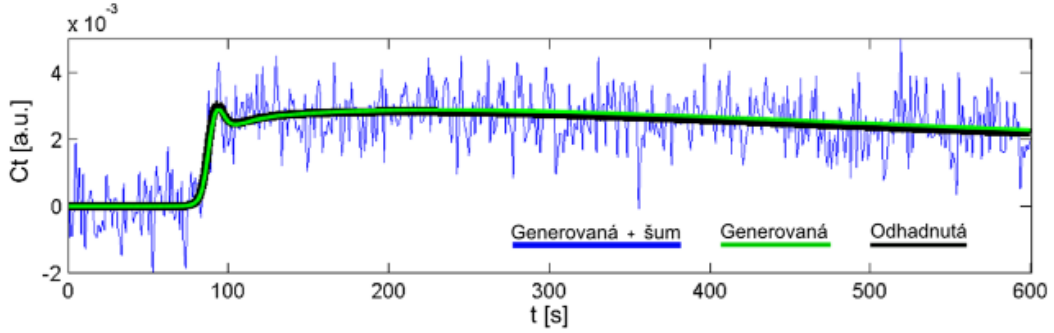
Tab. 3.10: Model AATH na základě DCATH, ověření f_{mincon}

3.5 Analýzy syntetických dat v závislosti na SNR

Ověřováním modelů a optimalizačních funkcí bylo zjištěno, že některé uvedené modely TRF v současném nastavení vhodnější z hlediska konvergence do globálního optima. Z tohoto důvodu byly pro šumové analýzy použity modely: Toftsův rozšířený model, Griebelův model a model AATH vycházející z matematického popisu DCATH. Pro případné použití na reálných datech je klíčové, aby byly vybrané modely vůči šumu robustní.

Křivky koncentrace k. l. byly zatíženy bílým Gaussovským šumem o několika vybraných hodnotách SNR (poměr signál šum) v dB. Pro každou úroveň SNR: 50, 40, 30, 20, 10 dB bylo generováno 100 realizací a znovu proveden odhad. Poměr signál šum je pro účely práce definován jako průměrná hodnota signálu bez šumu podělena směrodatnou odchylkou charakterizující přidaný šum. Počáteční parametry modelů i AIF byly voleny shodně jako pro kapitolu 3.4. Pro názornost je na obr. 3.9 uveden příklad generované křivky, na kterou byl aplikován šum o SNR 10 dB. Z obrázku je patrné, že odhadnutá křivka ze zašuměné verze přibližně odpovídá realizaci křivky koncentrace k. l. bez zatížení šumem.

Výsledky analýz v závislosti na šumu shrnují přiložené tabulky a přehledové grafy, které zjednodušenou formou shrnují výsledky napříč vybranými modely. Z důvodu značného rozsahu tabulek i souhrnných grafů jsou pro ilustraci vybrány grafy a tabulka pro patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu, Toftsův rozšířený model a všechny tři využitě funkce VTF. Další tabulky i grafy jsou vedeny v příloze D.



Obr. 3.9: Generovaná křivka a přidaný šum 10dB

V tabulce 3.11 a v grafech 3.10 jsou shrnuty výsledky analýzy pro model AIF reprezentovaný patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu a pro rozšířený Toftsův model. Na rozdíl od analýz bez šumu je vzhledem k počtu realizací nyní hodnocena směrodatná odchylka odhadnutých perfusních parametrů na základě vztahu:

$$SD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}, \quad (3.4)$$

kde SD je směrodatná odchylka, N je počet realizací, x_i je odhad parametru i -té realizace, \bar{x} je průměrná hodnota parametru, i - tá realizace.

Červeně jsou označeny případy, kdy byla směrodatná odchylka větší než 10^{-1} v jednotkách příslušných parametrů, jedná se o SNR 10dB u modelů VTF transportního a exponenciálního. V grafech viz 3.10 lze pozorovat následující skutečnosti: při snižování SNR dochází k zvyšování hodnoty směrodatné odchylky pro všechny skupiny křivek VTF. Při použití residuální funkce VTF lze pozorovat, že odchylky nabývají nejnižších hodnot. Pro tabulky i grafy, viz D, které jsou uvedeny v přílohách, jsou tyto závěry obecně rovněž platné. Avšak pokud je jako TRF volen Griebelův model nebo model AATH na základě DCATH, z grafů plyne, že při použití transportní a residuální funkce VTF nejsou příliš výrazné rozdíly.

Tabulky D.1, D.2 a grafy D.1, D.2 pro Griebelův model a model AATH vycházející z matematického popisu DCATH pro patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu ukazují rovněž na některé nejspíše ne příliš vhodně zvolené meze u některých parametrů. Větších směrodatných odchylek nabývá dvojice parametrů F, E . Pro residuální funkcí TRF nabývají jednotlivé případy nejmenších odchylek ve srovnání s ostatními modely VTF. Pokud je jako AIF volen součet dvou exponenciálních funkcí, z příslušných tabulek D.3, D.4, D.5 a grafů D.3, D.4, D.5 vyplývají srovnatelné závěry jako u tabulek pro patientsky specifickou AIF založenou na Parkerově modelu. Směrodatné odchylky s nejvyšší hodnotou přísluší parametrům F, E , kdy v některých případech nabývají řádově 10^{-1} v jednotkách příslušných

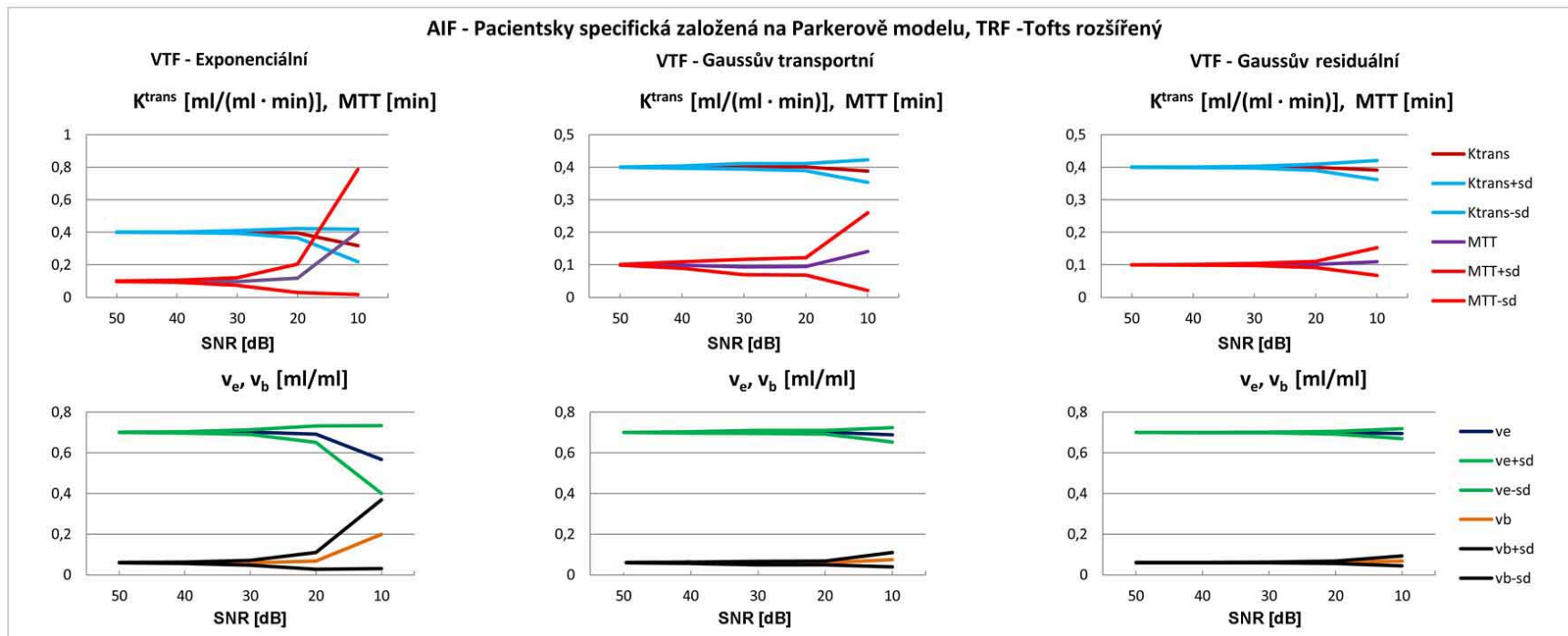
parametrů. Obecně nejlepších výsledků je dosaženo pokud pro TRF je použit Toft-sův rozšířený model, a to u všech popisovaných případů. Pro funkci VTF jsou dle přiložených výsledků nejvhodnější modely transportní a residuální. U těchto VTF lze ve srovnání s exponenciálním modelem vysledovat snižující se tendenci směrodatné odchylky. U modelu AIF reprezentovaného součtem dvou gamma funkcí jsou závěry rovněž podobné, viz D.6, D.7, D.8 a grafy D.6, D.7, D.8. Směrodatné odchylky s nejnižšími hodnotami jsou zastoupeny u VTF modelů transportního a residuálního. Nejnižší hodnota směrodatných odchylek je v řádu 10^{-4} v jednotkách příslušných parametrů.

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Pacientský specifická AIF založená na Parkerově modelu Tofts rozšířený	Exp.	K^{trans}	0,4	0,400236±0,000669	0,400344±0,002390	0,401382±0,008786	0,394864±0,028777	0,318009±0,100147
		v_e	0,7	0,700303±0,000857	0,700466±0,003147	0,701489±0,011475	0,692205±0,040549	0,566553±0,166311
		v_b	0,06	0,059373±0,000861	0,059518±0,003226	0,058415±0,011648	0,068264±0,041539	0,198897±0,168872
		MTT	0,1	0,099356±0,001703	0,099045±0,006398	0,097214±0,023653	0,117084±0,087961	0,402043±0,384283
		Řád SD		$10^{-4}, 10^{-3}(MTT)$	10^{-3}	$10^{-2}, 10^{-3}(K^{trans})$	10^{-2}	10^{-1}
	Trans.	K^{trans}	0,4	0,400044±0,000326	0,400313±0,003357	0,402710±0,008490	0,400430±0,010945	0,388177±0,035010
		v_e	0,7	0,700049±0,000267	0,700200±0,003143	0,702074±0,007234	0,701366±0,009216	0,688060±0,035101
		v_b	0,06	0,059958±0,000255	0,059744±0,003356	0,057694±0,008191	0,058858±0,009296	0,074107±0,035943
		MTT	0,1	0,099906±0,000576	0,099075±0,010101	0,093117±0,023664	0,095123±0,026652	0,140468±0,119019
		Řád SD		10^{-4}	$10^{-3}, 10^{-2}(MTT)$	$10^{-3}, 10^{-2}(MTT)$	$10^{-2}(K^{trans}, MTT)$	$10^{-2}, 10^{-1}(MTT)$
							$10^{-3}(v_e, v_p)$	
Res.	K^{trans}	0,4	0,400023±0,000327	0,399874±0,000886	0,400074±0,002805	0,399998±0,009477	0,391522±0,029546	
	v_e	0,7	0,700037±0,000235	0,699898±0,000695	0,699903±0,002201	0,698710±0,006358	0,694516±0,024677	
	v_b	0,06	0,059959±0,000223	0,060102±0,000623	0,060259±0,001955	0,060945±0,005815	0,068166±0,024518	
	MTT	0,1	0,099945±0,000322	0,100128±0,000938	0,100506±0,003139	0,101207±0,009689	0,109588±0,042703	
	Řád SD		10^{-4}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	
							10^{-2}	

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův reziduální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]

Tab. 3.11: Analýza v závislosti na SNR, TRF - Tofts rozšířený



$$K^{trans} = 0,4 \text{ [ml/(ml · min)]}; v_e = 0,7; v_b = 0,06 \text{ [ml/ml]}; MTT = 0,1 \text{ [min]}$$

Obr. 3.10: Analýza v závislosti na SNR, TRF - Tofts rozšířený

3.6 Zhodnocení výsledků odhadů na syntetických datech

Ověřování funkčnosti optimalizačních metod na syntetických datech ukázalo, že nejvýhodnější je použít funkci `fmincon`. Hlavní úskalí zbylých využitých optimalizačních funkcí spočívalo v nemožnosti zamezit konvergenci do lokálních optim. Ačkoliv pro modely, jako je např. rozšířená verze Toftsova modelu a model AATH na základě DCATH, bylo dosaženo podobných výsledků i pro funkce `fminunc` a `lsqnonlin`. Je pravděpodobné, že pokud by bylo důsledněji vyzkoušeno více startovních odhadů, bylo by dosaženo přijatelných výsledků i v těchto případech, což však vzhledem k rozsahu práce nebylo možné. Přesto jsou výsledky vypovídající.

Problematické z hlediska popsaných modelů byly dále zjednodušené verze modelu AATH. I když je model z definice tvořen dvěma částmi, vaskulární a parenchymální, zjednodušený analytický popis zjevně není dostatečný. V některých případech není výhodné ani použití funkce `fmincon`. Rovněž model 2CXM byl z hlediska použití popsaných optimalizačních metod méně vhodný. Okamžitý náhled na úspěšnost provedení zpětného odhadu parametrů poskytuje řád absolutní chyby. Je samozřejmé, že odhadnuté parametry by se měly od syntetických lišit co nejméně. Nejmenšího řádu absolutní chyby bylo dosaženo u modelu AATH na základě DCATH (10^{-6} [v jednotkách parametrů]) dále u Griebelova a u rozšířeného Toftsova modelu. Obecně nejmenších hodnot řádů absolutních chyb bylo dosaženo, pokud jako funkce VTF byly využity modely Gaussův transportní a Gaussův reziduální model.

Modely, ze kterých bylo možné spolehlivě odhadovat perfuzní parametry, byly zatíženy šumem. Pro zpětný odhad byla využita rovněž optimalizační funkce `fmincon`. Na základě šumových analýz bylo zjištěno, že nezávisle na použitém modelu TRF bylo dosaženo nejmenšího řádu hodnoty směrodatné odchylky pro VTF modely: Gaussův transportní a Gaussův reziduální. Což koresponduje i s výsledky dosaženými při ověřování jednotlivých modelů.

Zatížení křivek koncentrace k. l. gaussovským aditivním šumem umožňuje vytvářet takové realizace, které blíže odpovídají reálným měřeným datům. Z představených výsledků je patrné (nejnáznorněji z grafů), že metoda je funkční vzhledem k dostatečné podobnosti mezi syntetickými a odhadnutými parametry pro zatížení šumem do SNR 30 dB, avšak i zde lze ojediněle u některých parametrů najít velké odchylky.

Vzhledem k použití šumu o SNR až 10dB je zřejmé, že algoritmus může skončit v lokálním minimu. Tomu se lze z části vyhnout nastavováním více verzí počátečních odhadů. Pro další zlepšování metod perfuzní analýzy je nezbytné, aby bylo možné

rovněž optimalizovat nastavení nejen počátečních parametrů, ale i parametrů samotné optimalizace na základě zvolené optimalizační metody. Vzhledem k časovým možnostem úpravy nastavení optimalizace nebyly prováděny (pouze byly odzkoušeny několikere kombinace počátečních nastavení parametrů) a výsledky přináší náhled na metodu ve své základní podobě, kdy byly využity přibližné fyziologické meze sledovaných parametrů. Žádoucí je, aby metoda byla robustní vůči šumu, ale zároveň univerzální.

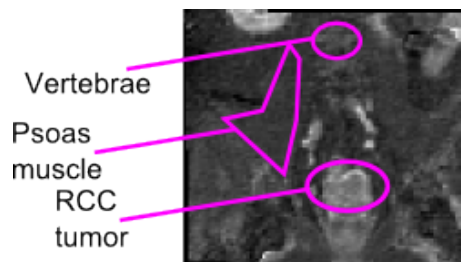
3.7 Demonstrace metody na reálných datech

V předchozí kapitole bylo zjištěno, že navržená metoda zpětného odhadu je funkční i pro syntetická data zatížená šumem přibližně o velikosti SNR 30 dB a výše. Pokud lze předpokládat (alespoň u určitých typů tkání a akvizitních technik) takováto úroveň zašumění, je možné metodu použít pro reálná data. Reálná data, popsána v kapitole 3.1, splňují tuto úroveň šumu právě pro oblast nádoru. Na ukázkou funkčnosti metody byla vybrána data z vyšetření jednoho pacienta v jednom řezu. Jako AIF byla zvolena patientsky specifická AIF založená na Parkerově modelu a pro modely TRF byl zvolen Toftsův rozšířený model a model AATH na základě DCATH popsaného výše. U reálných dat bylo nutné provést přizpůsobení modelu na zpoždění způsobené dosažením dávkované kontrastní látky do oblasti zájmu. Za tímto účelem byly křivky konvolovány s úzkou Gaussovou křivkou.

Pro model AATH na základě DCATH i pro Toftsův rozšířený model byly zvýšeny horní hranice omezení parametrů tak, aby případné extrémnější hodnoty parametrů mohly být optimalizovány. Dále kvůli charakteru Gaussova residuálního modelu bylo nutné upravit dolní mez parametru MTT na vyšší hodnotu, viz tabulka 3.12 v závorkách. Pokud by bylo ponecháno dolní omezení parametru na příliš nízkou hodnotu, případný model VTF Gaussovy křivky na základě parametru zjištěného procesem optimalizace by byl natolik úzký, že by užitečný (nenulový) signál byl mezi dvěma vzorky vlivem řidšího vzorkování. Výsledkem by byl nulový vektor, což se projeví na výstupu hodnotami NaN (not a number, pravděpodobně kvůli dělení nulou v algoritmu optimalizace).

Uvedené zobrazené skupiny perfuzních map, viz 3.12 a 3.13 se liší použitou funkcí VTF (byla zavedena disperze modelu), pro srovnání je znázorněna i perfuzní mapa, která byla získána bez zavedení disperze.

Na obr. 3.11 jsou znázorněny oblasti nádoru (RCC tumor), svalu (Psoas muscle) a obratle (Vertebrae) pro provedenou perfuzní analýzu u pacienta s RCC metastatickým onemocněním.



Obr. 3.11: Oblast pro perfuzní analýzu

AATH na základě DCATH

Poč. par.	$F = 0, 1$	$E = 0, 1$	$v_e = 0, 1$	$MTT = 0, 1$	$del = 0, 1$	$T_c = 0, 1$
Dolní mez	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001 (0,001)	0,00001	0,00001
Horní mez	Inf	1	Inf	Inf	Inf	Inf

Toftsův rozšířený model

Poč. par.	$K^{trans} = 0, 1$	$v_e = 0, 1$	$v_b = 0, 1$	$MTT = 0, 1$	$del = 0, 1$
Dolní mez	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001 (0,001)	0,00001
Horní mez	Inf	1	Inf	Inf	Inf

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; MTT [min]; T_c [min]; K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_b [ml/ml]; del. - delay

Tab. 3.12: Parametry optimalizace pro reálná data

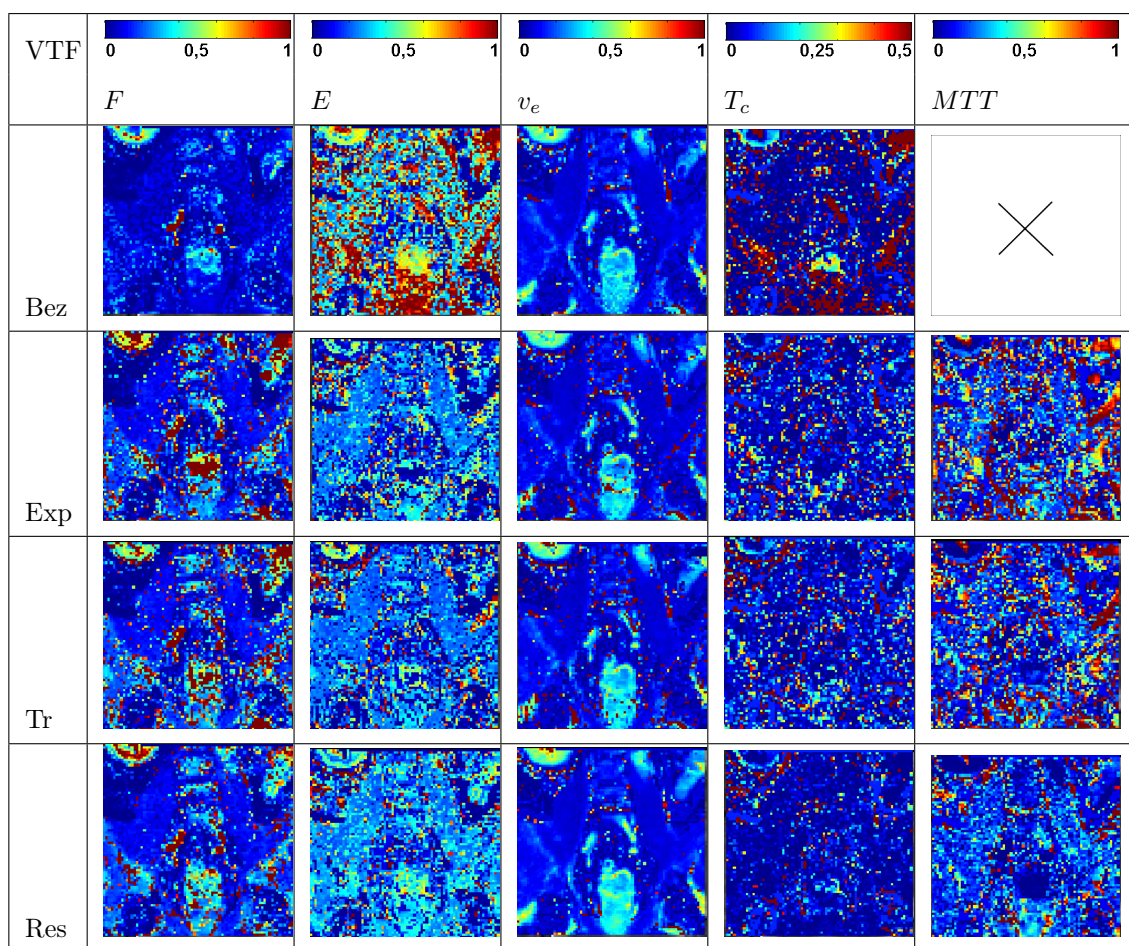
U mapy 3.12 pro model AATH na základě DCATH lze pozorovat hodnoty toku krve F v oblasti nádoru vyšší při použití disperzní funkce oproti mapám bez disperze. Hodnoty parametru T_c naopak poklesly. Dle literatury [38, 39, 40], jež shrnuje hodnoty některých parametrů pro různé typy terapie u pacientů s metastatickým onemocněním nádoru RCC, je tento trend hodnot F a T_c srovnatelnější, než v případě map bez disperze. Jde však o orientační srovnání, neboť nádory v literatuře a zde analyzované mohou mít různý stupeň vývoje a jinou heterogenitu. Lze rovněž pozorovat, že parametr E je ve sledovaných třech typech tkání více homogenní oproti mapám bez použití disperzní funkce. V případě oblasti nádoru je u parametru T_c taktéž vyšší homogenita ve všech disperzních funkcích oproti verzi bez disperze. Parametr MTT vykazuje v oblasti RCC také homogenní hodnoty pro transportní a residuální VTF. Při omezení parametru MTT shora hodnotou 0,2 minut (snížení možné úrovně disperze) vychází ostatní mapy modelu AATH prakticky shodně s obr. 3.12. Pozitivní byl značný dopad na homogenitu hodnot v jednotlivých tkáních (menší zašumění typu „pepř a sůl“).

V příloze jsou pak pro model AATH uvedeny mapy pro případ, že T_c je roven parametru MTT z VTF, viz obr. E.1, což ale neodpovídá teorii, kdy je odlišná hodnota MTT pro disperzi AIF a T_c v modelu AATH v reálných datech. Nicméně hodnoty pro tok F bez disperze jsou podhodnoceny, hodnoty T_c jsou nadhodnoceny

a zvláště u parametru F jsou velmi dobře zřetelné oblasti ohraničení nádoru, což souhlasí s teorií kapilární výživy nádoru. Všechny parametry jsou značně homogennější v RCC oblasti. Byť jde o špatný teoretický předpoklad, výsledky jsou natolik zajímavé, že mohou posloužit jako námět k dalším úvahám.

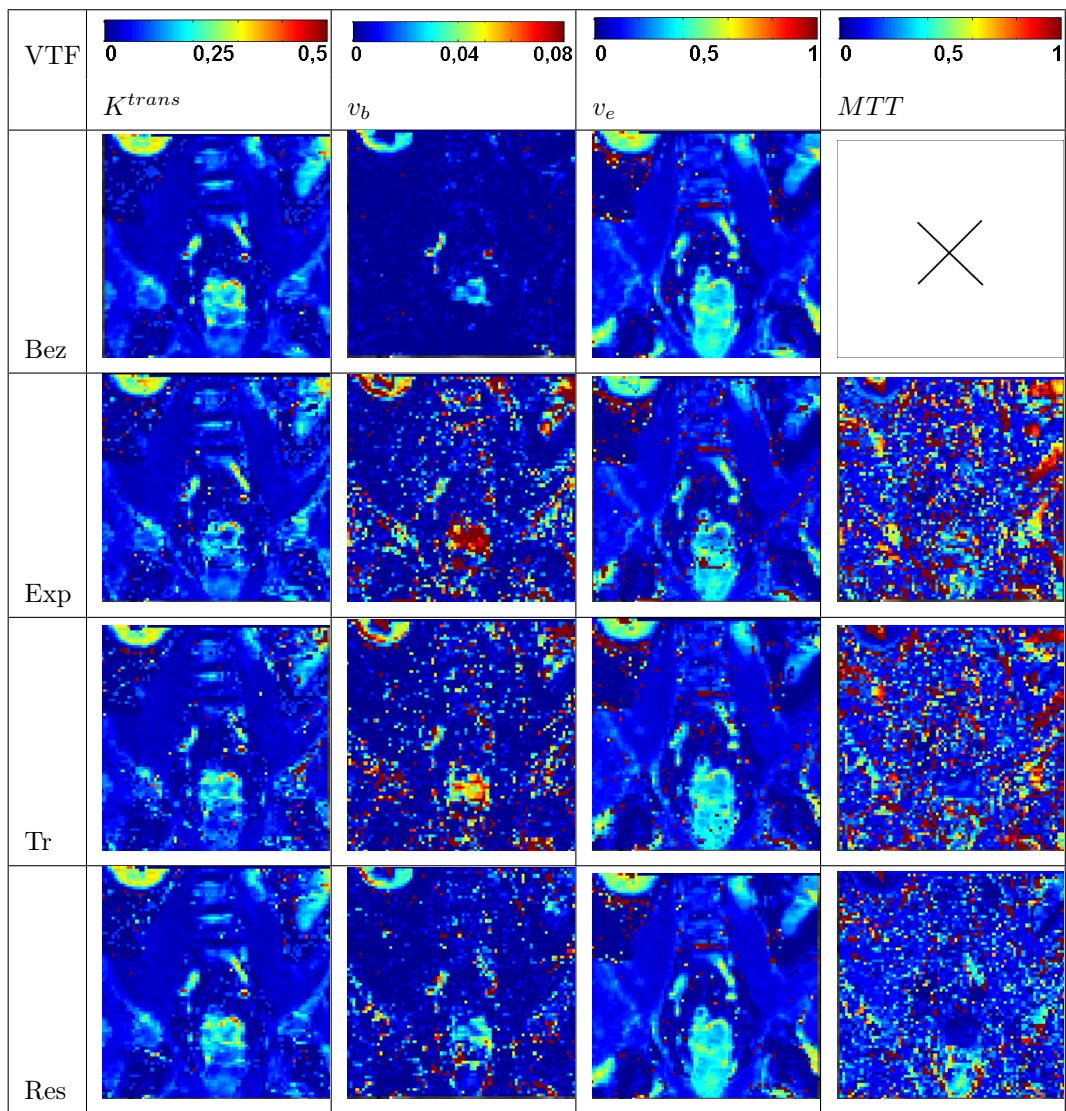
U mapy 3.13 pro Toftův rozšířený model jsou ve srovnání s mapami bez VTF rovněž patrné rozdíly. Zatímco pro parametry K^{trans} a v_e jsou výsledky velmi podobné, u parametru v_b výsledky ukazují na možné podhodnocení parametru v případě, že disperze zavedena nebyla, čemuž odpovídají i hodnoty z literatury [38, 39, 40].

Lze pozorovat, že odhadnuté mapy parametru MTT pro konkrétní model disperze jsou prakticky shodné mezi AATH a Toftovým rozšířeným modelem. Jak již bylo řečeno, mapy pro v_e jsou konzistentní nezávisle na použití či nepoužití disperze nebo modelu TRF.



F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]; MTT [min]; Exp - exponenciální, Tr - transportní, Res - residuální

Obr. 3.12: Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH



K^{trans} [ml/(ml·min)]; v_e, v_b [ml/ml]; T_c [min]; Exp - exponenciální, Tr - transportní, Res - residuální

Obr. 3.13: Perfuzní mapy pro Toftsův rozšířený model

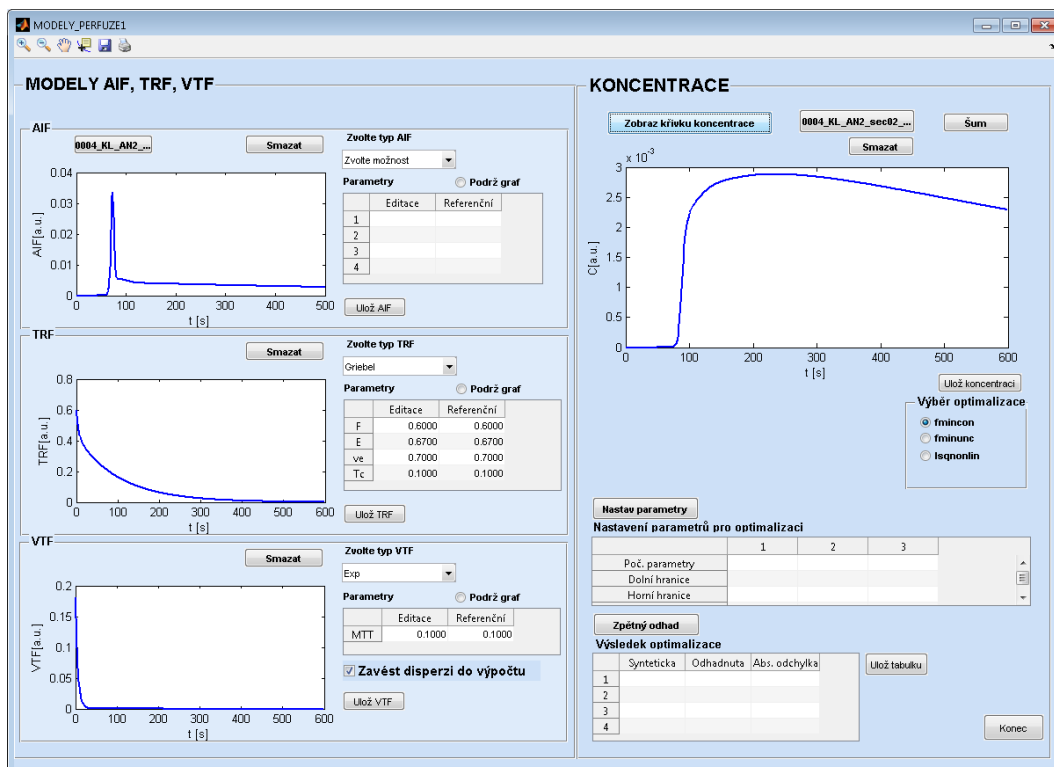
4 POPIS GRAFICKÉHO ROZHŘANÍ PRO PRÁCI S MODELÝ

V souladu se zadáním a především kvůli přehledné práci s modely bylo vytvořeno grafické uživatelské rozhraní pro práci s nimi. Prostředí bylo realizováno v programovém prostředí Matlab verze R2010a. Vytvořený simulační program umožňuje provádět generaci křivek koncentrace k. l. včetně volby a editace modelů AIF, TRF, VTF z kapitoly 2. Zpětný odhad parametrů modelu TRF a VTF je prováděn na základě metody neslepé dekonvoluce popsané v kapitole 3.3. AIF a křivky koncentrace k. l. je možné vkládat i ze souboru, což je užitečné, pokud jsou k dispozici reálné křivky koncentrace k. l. nebo např. populační křivky AIF. Zpětný odhad pro variantu reálné křivky k. l. obsahuje mírně odlišné volby. V zásadě je rozvržení programu následující. Levá část je určena k nastavování a zobrazování křivek AIF, VTF a TRF. Pravá část slouží k zobrazení buď syntetické nebo reálné popř. jakékoliv vložené křivky ze souboru a dále umožňuje provádět zpětné odhady včetně volby optimalizační metody a počátečních parametrů. Vytvořené křivky lze ukládat. Bližší popis jednotlivých bloků programu je uveden v následujících kapitolách.

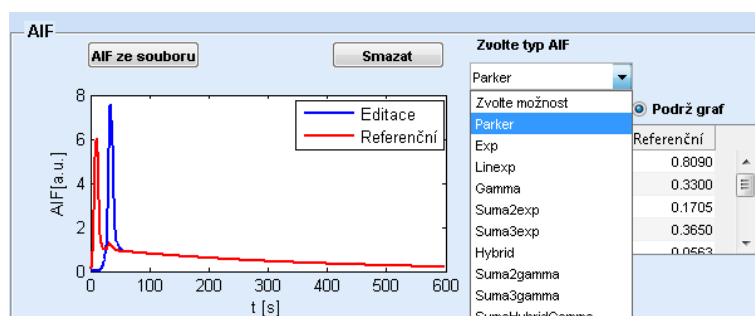
4.1 Popis použití při tvorbě syntetických křivek koncentrace k. l.

Celkový vzhled rozhraní pro práci s modely v případě generování a zpětného odhadu syntetických křivek koncentrace k. l. je uveden na obr. 4.1.

Části pro modelování funkcí pro AIF, TRF a VTF mají veskrze shodné rozvržení. Ze seznamu lze zvolit kýžený typ křivky, na jehož základě se uživateli zobrazí příslušné parametry. Při počátečním výběru je vykreslena křivka s nastaveními ze sloupce s názvem „Referenční“. Sloupec s názvem „Editace“ dovoluje měnit parametry křivek a vynutit tak vykreslení aktualizované verze. Pro představu, jaké změny bylo dosaženo, je k dispozici volba „Podrž graf“. Křivka s novými parametry bude vykreslena na křivku s parametry z položky „Referenční“. Okno pro vykreslení lze smazat pomocí tlačítka „Smazat“ a uložit pomocí tlačítka „Ulož ...“. Grafické znázornění popsanych možností u generování křivky AIF je uvedeno pro představu na obr. 4.2. U části umožňující práci s křivkou AIF je navíc volba „AIF ze souboru“, je evidentní, že při stisku tohoto tlačítka bude umožněno procházet složky a vložit soubor s AIF. Pro křivky AIF je možné vkládat data buď jako vektor, nebo jako typ datové struktury, kterou lze získat ze SW vytvořeného ve spolupráci s AV ČR.



Obr. 4.1: Rozhraní programu, syntetická data

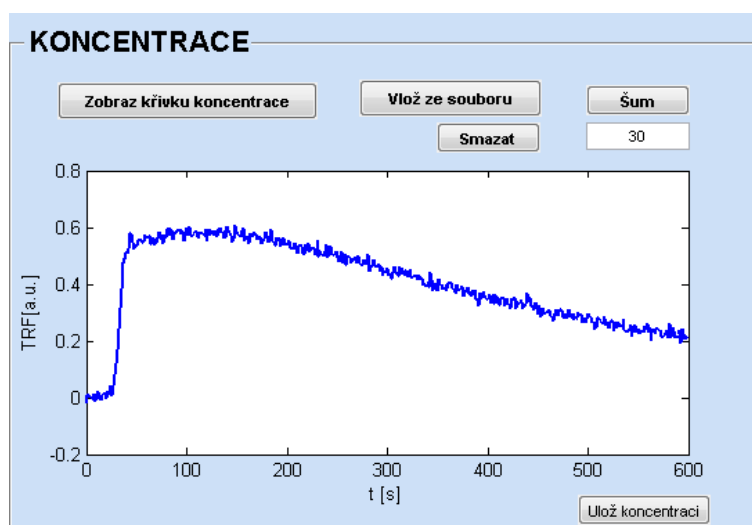


Obr. 4.2: Možnosti zadávání modelů

V části pro vytvoření křivky VTF je navíc volba s názvem „Zavést disperzi do výpočtu“. Při potvrzení této volby bude syntetická křivka koncentrace k. l. počítána dle 3.1, do výpočtu bude zavedena disperze na základě modelu VTF, jinak dle 1.16. V celém chodu programu je nutné dodržovat určitý postup. Pokud dojde ke kolizi, např. nejsou zvolena potřebná data pro výpočet křivky koncentrace k. l., uživatel je na tuto skutečnost upozorněn sdělením.

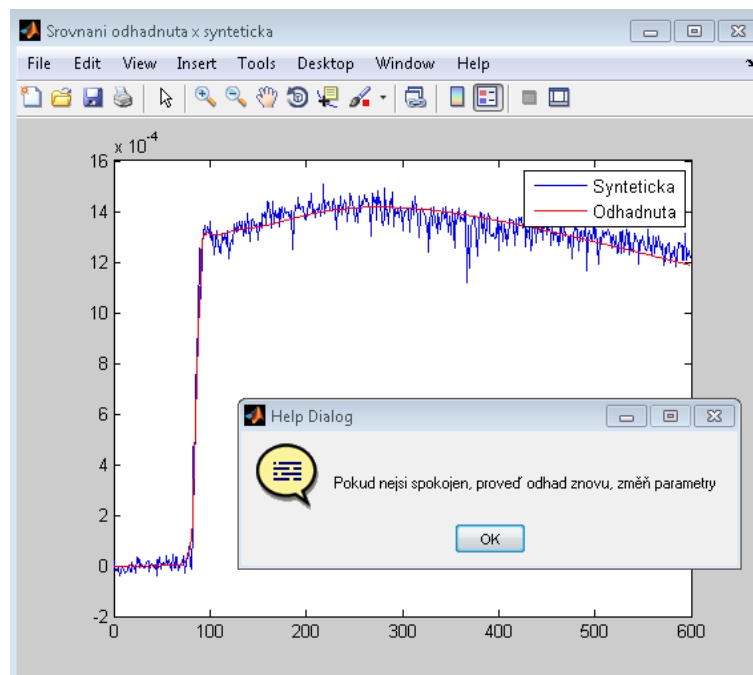
Po stisku tlačítka „Zobraz křivku koncentrace“ se v příslušném okně zobrazí křivka koncentrace k. l. na základě zvolených modelů AIF, TRF, VTF. Získanou křivku je rovněž možné uložit nebo smazat. Pro přiblížení syntetické křivky reálným datům je možné křivku zatížit Gaussovským šumem. Po stisku tlačítka „Šum“ se zobrazí okno, do kterého lze vepsat hodnotu SNR šumu v dB. Ukázka oblasti

pro zobrazení syntetické křivky včetně přidání šumu je na obr. 4.3.



Obr. 4.3: Vytvoření syntetické křivky koncentrace k. l., zatížení šumem

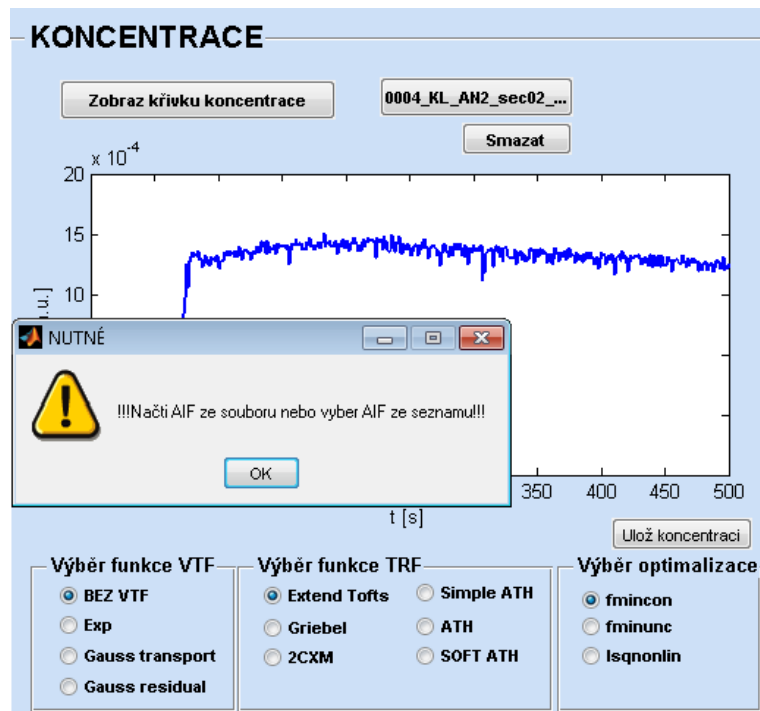
Pro provedení zpětného odhadu je nutné zvolit optimalizační metodu. Standardně je odhad proveden na základě funkce `fmincon`, avšak možné je zvolit i jinou metodu. Na základě zvolené optimalizační metody a vybraných modelů je zobrazena tabulka s nastavením pro optimalizaci. V případě, že je aktivní volba „`fmincon`“ a „`lsqnonlin`“ a po stisku tlačítka „*Nastav parametry*“ je nutné zadat počáteční odhad parametrů, horní a spodní hranici jednotlivých parametrů. Pokud je aktivní volba „`fminunc`“, je nutné nastavit pouze počáteční odhad parametrů. Po stisku tlačítka „*Zpětný odhad*“ se v tabulce „*Výsledek optimalizace*“ objeví ve druhém sloupci odhadnuté parametry. Pro srovnání jsou v prvním sloupci parametry syntetických dat. Pro okamžitý přehled o úspěšnosti optimalizace je ve třetím sloupci vypočítána hodnota pro absolutní odchylku odhadnutých parametrů od syntetických. Tabulku je možné uložit stiskem tlačítka „*Ulož tabulku*“. V některých případech, kdy není z hlediska požadavků jednotlivých optimalizačních metod dosaženo výsledku, zobrazí se uživateli zpráva „*Změň parametry*“. Výsledná odhadnutá křivka koncentrace k. l. je zobrazena ve vnějším grafu spolu se syntetickou křivkou, jak je uvedeno na obr. 4.4. Pokud není uživatel spokojen s odhadem, je možné jej provést znovu, např. se změnami parametrů optimalizace. Odhady i editování jednotlivých křivek je možné libovolně opakovat. K ukončení simulačního programu slouží tlačítko „*Konec*“.



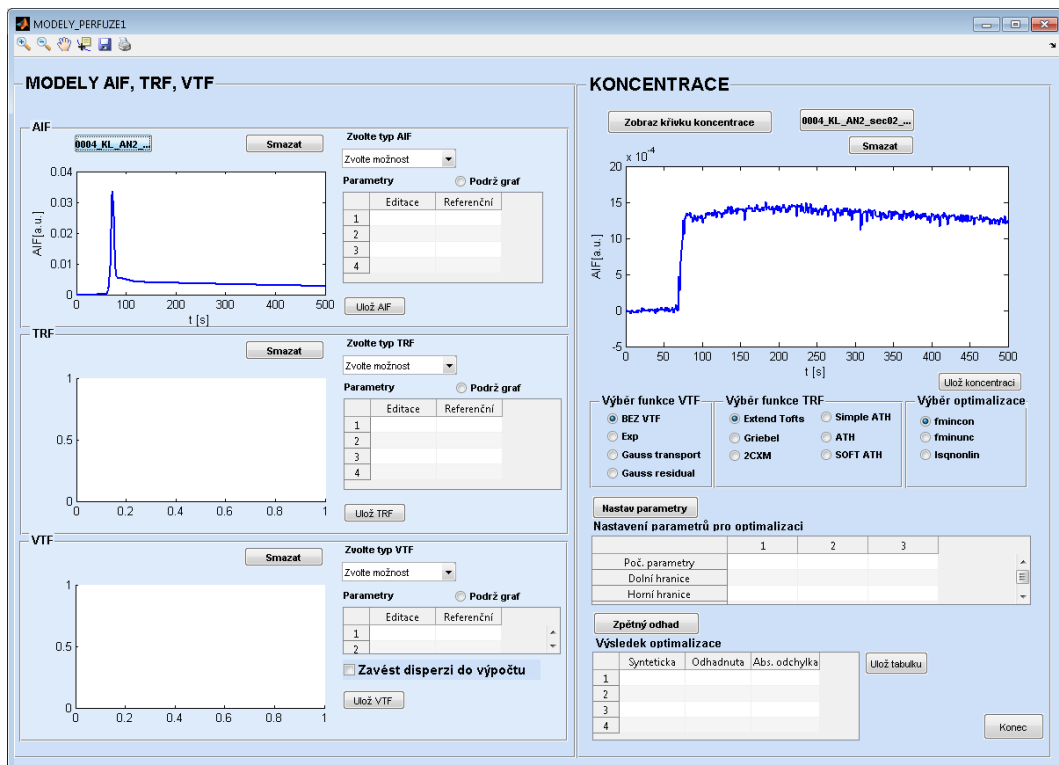
Obr. 4.4: Zobrazení odhadnuté a syntetické křivky koncentrace k. l.

4.2 Popis použití při zadávání reálných křivek koncentrace k. l.

Při zadání křivky koncentrace k. l. ze souboru je nutné v levé části programu zadat pouze AIF, ať už formou zvolení typu AIF a editace parametrů nebo vložením reálné křivky. Na tuto skutečnost je uživatel upozorněn, viz obr. 4.5. Po zobrazení reálné křivky se zobrazí bloky pro zadání typu modelu VTF „Výběr funkce VTF“ a TRF „Výběr funkce TRF“. Nutno je rovněž zvolit typ optimalizační funkce v bloku „Výběr optimalizace“. Po stisku tlačítka „Nastav parametry“ je postup stejný jako v případě syntetických dat. Po stisku tlačítka „Zpětný odhad“ se v tabulce „Výsledek optimalizace“ objeví pouze jeden sloupec s odhadnutými parametry. Tabulku jde rovněž uložit. Celkový náhled na rozvržení simulačního programu, pokud je křivka koncentrace k. l. reprezentována reálnou variantou, je na obr. 4.6.



Obr. 4.5: Vzhled okna při zadávání reálné křivky koncentrace k. 1.



Obr. 4.6: Rozhraní programu, reálná data

5 ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo prostudování problematiky perfuzního zobrazování pomocí techniky DCE-MRI. Stěžejní části teoretického podkladu práce jsou představeny v kapitole 1. Na základě sekvenčního snímání oblasti zájmu v čase před podáváním, během aplikace a po skončení aplikace k. l. jsou získány časové průběhy intenzity signálových změn. Po provedení registrace obrazů a převodu signálových změn na koncentraci k. l. lze přistoupit k vlastní perfuzní analýze a k odhadování perfuzních parametrů tkáně. Odhad perfuzních parametrů spočívá v dekonvoluci, aproximaci měřených a odhadnutých křivek koncentrace k. l. (konvoluce AIF, VTF a TRF). Algoritmus odhadu určí parametry křivek TRF a VTF, které jsou výsledkem perfuzní analýzy.

AIF, funkce popisující distribuci k. l. v cévním řečišti, je zjišťována obvykle z velkých arterií. Pokud je bráno v úvahu případné zkreslení AIF vlivem přechodu k. l. do zájmové oblasti, do popisu je vhodné zahrnout tzv. disperzní jevy (VTF – vaskulární transportní funkce), jež charakter AIF mění. Odhadnuté parametry modelu TRF jsou pak výsledné perfuzní parametry.

Praktická část diplomové práce začíná kapitolou 2. V programovém prostředí Matlab byly vytvořeny postupně modely pro AIF, VTF a TRF s využitím známých popsaných analytických modelů. Při tvorbě modelů AIF byla jako vztažná křivka volena tzv. Parkerova křivka, jež je zástupcem populačních modelů definovaných na základě měření konkrétních individuálních AIF. Existuje řada analytických průběhů, které je možné k vytvoření vhodné AIF využít. Volba konkrétního modelu je vždy kompromisem mezi složitostí modelu (počet parametrů), a vhodností modelu (požadovaný tvar), jenž vyplývá ze znalostí subjektu, pro kterého je měření prováděno (např. potkan, myš, člověk). Pro modelování disperze byla volena trojice základních modelů VTF. Výsledná AIF se zahrnutím disperze je potom dána konvolucí mezi modely AIF bez disperze a VTF. Reziduální funkce tkáně TRF byly rovněž realizovány pomocí několika známých modelů.

Vzhledem ke znalosti průběhů jednotlivých modelů bylo možné generovat syntetické křivky koncentrace k. l. Hlavním úkolem bylo zavedení disperze AIF a pomocí dekonvoluce zpětně odhadovat parametry. V souladu se zadáním diplomové práce byly provedeny analýzy v závislosti na úrovni šumu či použité optimalizační metodě. Představená metoda je založená na optimalizační funkci `fmincon`, protože při použití většiny kombinací mezi modely AIF, TRF i VTF funkce vykazovala lepší konvergenci do globálního optima. Z šumových analýz vyplynulo, že metoda je vhodná pro SNR od 30dB a lepší. Dále bylo zjištěno, že použití konkrétní funkce VTF ovlivňuje zpětně

odhady parametrů. Vyšších absolutních chyb mezi syntetickými a odhadnutými parametry bylo dosaženo, pokud jako VTF byla volena exponenciální funkce. Zbylé modely VTF, Gaussův residuální a Gaussův transportní, se na základě dostupných výsledků jeví jako vhodnější. Stejných závěrů bylo dosaženo při provádění šumových analýz.

Metoda byla dále demonstrována na reálných MRI datech z vyšetření pacienta s nádorovým onemocněním ledvin. Po zavedení disperze byly některé mapy parametrů zcela shodné ve srovnání s mapami bez disperze (K^{trans}, v_e). Některé tkáňové oblasti v perfuzních mapách se u určitých parametrů staly po zavedení disperze více homogenní (parametr E u svalové tkáně), někde naopak došlo ke zhoršení. Ukázalo se, že odhadnutá mapa pro parametr MTT pro konkrétní model disperze je prakticky shodná bez ohledu na použitý model TRF. Horní omezení parametru MTT nemělo velký vliv na výsledné hodnoty odhadů, pouze se výrazně zlepšila homogenita jednotlivých tkání. Zdá se, že některé parametry byly před zavedením disperze AIF podhodnoceny či nadhodnoceny (T_c, v_b, F), což bylo konzultováno s hodnotami v literatuře.

Předložená práce přináší náhled na možnosti modelování v oblasti perfuzního zobrazování. Celkový dopad zavedení disperze bude jistě předmětem dalšího zkoumání. Vzhledem k faktu, že je žádoucí využívat individuálních křivek AIF pro každého pacienta, pro každé vyšetření a je snaha věrněji modelovat zákonitosti cévního zásobování nádorů, zavedení disperze může být jedním z prostředků. Představená metoda je založena na neslepé dekonvoluci, je možné, že při dalším zlepšování metody bude vhodné použití tzv. slepé dekonvoluce, kdy není znám ani průběh AIF.

S využitím vytvořených modelů bylo realizováno grafické rozhraní pro práci s jednotlivými modely, jež umožňuje nastavení parametrů všech modelů, generaci syntetických křivek koncentrace k. l. a odhad parametrů ze syntetických nebo reálných křivek. Věřím, že tento simulační program poslouží k dalšímu zpřesňování analýz v oblasti modelování perfuzního zobrazování.

LITERATURA

- [1] JACKSON, A., BUCKLEY, D., PARKER, G. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. Berlin: Springer, 2005. ISBN 9783540264200.
- [2] SHOKROLLAHI, H. Contrast Agents for MRI. *Materials Science and Engineering: C* [online]. Elsevier, 2013, vol. 33, issue 8, s. 4485-4497 [cit. 2013-10-16]. DOI: 10.1016/j.msec.2013.07.012.
- [3] BALVAY, D., PONVIANNE, Y., CLAUDON, M., CUENOD, C. A. Arterial input function: Relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies. In: *2008 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro* [online]. IEEE, 2008, s. 600-603 [cit. 2013-10-16]. DOI: 10.1109/ISBI.2008.4541067.
- [4] YANKEELOV, T. E., GORE, J. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Current Medical Imaging Reviews*[online]. 2009, vol. 3, issue 2, s. 91-107 [cit. 2013-10-17]. DOI: 10.2174/157340507780619179.
- [5] Abdominal imaging. *Stanford University - Body Magnetic Resonance Group* [online]. [cit. 2013-11-13]. Copy right 2009. Dostupné z: <https://www.stanford.edu/group/bmr/wikiupload/4/48/AbdominalDCE.jpg>
- [6] O'CONNOR, J. P. B., TOFTS, P. S. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions *American Journal of Roentgenology*[online]. 2013, vol. 200, issue 1, s. 24-34 [cit. 2013-11-18]. DOI: 10.2214/AJR.12.9543.
- [7] PADHANI, A. R. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: Current status and future directions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2002, vol. 16, issue 4, s. 407-422 [cit. 2013-11-18]. DOI: 10.1002/jmri.10176.
- [8] O'CONNOR, J. P. B. et al. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *British Journal of Radiology* [online]. 2011, vol. 84, Issue 2, s. 112-120 [cit. 2013-11-18]. DOI: 10.1259/bjr/55166688.
- [9] DRASTICH, A. *Tomografické zobrazovací systémy*. 1. vyd. Brno: VUT, 2004. ISBN 80-214-2788-4.
- [10] ENGLICH, J. Pulzní metoda jaderné magnetické rezonance a její užití v MR tomografií. *Pokroky matematiky, fyziky a astronomie* [online]. 1995, vol. 40,

issue 4, s. 198-207 [cit. 2013-11-18]. Dostupné z: http://dml.cz/bitstream/handle/10338.dmlcz/138435/PokrokyMFA_40-1995-4_5.pdf

- [11] KUPERMAN, V. *Magnetic resonance imaging: physical principles and applications*. [online] San Diego: Academic Press, 2000. [cit. 2013-11-18]. ISBN 01-242-9150-3.
- [12] JACKSON, E. F., GINSBERG L. E. et al. A review of MRI pulse sequences and techniques in neuroimaging. *Surgical Neurology* [online]. 1997, vol. 47, issue 2, s.185–199 [cit. 2013-11-18]. DOI: 10.1002/0471467936.ch6.
- [13] DELAPAZ, R. L. Echo-planar imaging. *Radiographics*. [online] 1994, vol. 14, issue 5, s. 1045-1058 [cit. 2013-11-18]. DOI: 10.1148/radiographics.14.5.7991813
- [14] WANG, D., SHI L. et al. Concatenated and parallel optimization for the estimation of T1 map in FLASH MRI with multiple flip angles. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2010, vol. 63, issue 5, s. 1431-1436 [cit. 2013-11-19]. DOI: 10.1002/mrm.22294.
- [15] RUNGE, V. M., WOOD, M. L. et al. FLASH: clinical three-dimensional magnetic resonance imaging. *RadioGraphics* [online]. 1988, vol. 8, issue 5., s. 947–965 [cit. 2013-11-19]. DOI: 0.1148/radiographics.8.5.322713.
- [16] LAUSCH, A., EBRAHIMI, M., MARTEL , A. Image registration for abdominal dynamic contrast-enhanced magnetic resonance images. In: *2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro* [online]. IEEE, 2011, s. 561-565 [cit. 2013-10-27]. DOI: 10.1109/ISBI.2011.5872469.
- [17] O'CONNOR, J. P. B., JACKSON, A. et al. DCE-MRI biomarkers in the clinical evaluation of antiangiogenic and vascular disrupting agents. *British Journal of Cancer* [online]. 2007, vol. 96, issue 2, s. 189-195 [cit. 2013-10-27]. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603515.
- [18] MERREM, A. D., ZÖLLNER, F., G. et al. A variational approach to image registration in dynamic contrast-enhanced MRI of the human kidney. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2013, vol. 31, issue 5, s. 771-777 [cit. 2013-10-27]. DOI: 10.1016/j.mri.2012.10.011.
- [19] JAN, J. *Medical image processing, reconstruction and restoration: concepts and methods*. Boca Raton: Taylor, 2006. ISBN 08-247-5849-8.

- [20] BOL, K., HAECK, J.C. et al. Quantification of DCE-MRI: A validation of three techniques with 3D-histology. In: *2012 9th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*[online]. IEEE, 2012, s. 1044-1047 [cit. 2013-11-6]. DOI: 10.1109/ISBI.2012.6235737.
- [21] SOURBRON, S. P., BUCKLEY, D. L. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in Biomedicine* [online]. 2013, vol. 26, issue 8, s. 1004-1027 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1002/nbm.2940.
- [22] KOH, T. S., BISDAS S. et al. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*[online]. 2011, vol. 34, issue 6, s. 1262-1276 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1007/3-540-26420-5_6.
- [23] CALAMANTE, F. Arterial input function in perfusion MRI: A comprehensive review. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* [online]. 2013, vol. 74. [cit. 2013-11-13]. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2013.04.002.
- [24] PARKER, G.J.M., ROBERTS, C. 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*[online]. 2006, vol. 56, issue 5, s. 993-1000 [cit. 2013-10-19]. DOI: 10.1002/mrm.21066.
- [25] LAVINI, C., VERHOEFF, J. J. C. Reproducibility of the gadolinium concentration measurements and of the fitting parameters of the vascular input function in the superior sagittal sinus in a patient population. *Magnetic Resonance Imaging*[online]. 2010, vol. 28, issue 10, s. 1420-1430 [cit. 2013-10-30]. DOI: 10.1016/j.mri.2010.06.017.
- [26] FLUCKIGER, J. U., SCHABEL, M.C. et al.. Model-based blind estimation of kinetic parameters in dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI. *Magnetic Resonance in Medicin* [online]. 2009, vol. 62, issue 6, s.1477–1486 [cit. 2013-10-30]. DOI: 10.1002/mrm.22101.
- [27] CALAMANTE, F. Bolus dispersion issues related to the quantification of perfusion MRI data. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*[online]. 2005, vol. 22, issue 6, s. 718–22 [cit. 2013-10-27]. DOI: 10.1002/jmri.20454.
- [28] CALAMANTE, F., YIM, P. J. et al. Estimation of bolus dispersion effects in perfusion MRI using image-based computational fluid dynamics. *NeuroImage*[online]. 2003, vol. 19, issue 2, s. 341-353 [cit. 2013-10-27]. DOI: 10.1016/S1053-8119(03)00090-9.

- [29] TOFTS, P. S. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 1999, vol. 10, issue 3, s. 223-232 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1002/(sici)1522-2586(199909)1.
- [30] SCHABEL, M. C. A unified impulse response model for DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2012, vol. 68, issue 5, s.1632–1646 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1002/mrm.24162.
- [31] Example of arterial Ktrans parametric map calculated in a liver with hepatocarcinoma. *State of the Art in Liver Imaging – MR Diffusion/Perfusion* [online] [cit. 2013-11-09]. Copy right General Electric Company 1997-2009. Dostupné z: http://c2i2test.digithalamus.com/web09-05/images/Figure-4_large.jpg
- [32] RIABKOV, D. Y., E. V. R. Di BELLA. Estimation of kinetic parameters without input functions: analysis of three methods for multichannel blind identification. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 2002, vol. 49, issue 11, s.1318–1327 [cit. 2013-11-09]. DOI: 10.1109/tbme.2002.804588.
- [33] HOPGOOD, J.R., RAYNER, P. J. W. Blind single channel deconvolution using nonstationary signal processing. *IEEE Transactions on Speech and Audio Processing*[online]. 2003, vol. 11, issue 5, s.476–488 [cit. 2013-11-09]. DOI: 10.1109/tsa.2003.815522.
- [34] TAXT, T., JIŘÍK, R. et al. Single-Channel Blind Estimation of Arterial Input Function and Tissue Impulse Response in DCE-MRI. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*[online]. vol. 59, issue 4, s. 1012–1021 [cit. 2013-11-09]. DOI: 10.1109/tbme.2011.2182195.
- [35] SOURBRON, S. P., BUCKLEY D. L. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2012, vol. 57, issue 2, s. R1-R33 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1088/0031-9155/57/2/R1.
- [36] KOH, T. S., ZEMAN V. et al. The inclusion of capillary distribution in the adiabatic tissue homogeneity model of blood flow. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2001, vol. 46, issue 5, s.1519–1538 [cit. 2013-11-08]. DOI: 10.1088/0031-9155/46/5/313.

- [37] KOGLER T., RAITH J. et al. Impact of the Model Impulse Residue Function on Quantitative Separation of Perfusion and Permeability. In: *ISMRM twelfth scientific meeting*[online]. 2004, s. 1972 [cit. 2013-11-08]. ISSN 1545-4436.
- [38] NG, Ch. S., WANG X. a spol. Perfusion CT in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Interferon. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2010, vol. 194, issue 1, s. 166-171 [cit. 2014-05-10]. DOI: 10.2214/AJR.09.3105.
- [39] NOTOHAMIPRODJO, M., SOURBRON S. a spol. Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: A pilot study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2010, vol. 31, issue 2, s. 490-501 [cit. 2014-05-10]. DOI: 10.1002/jmri.22028.
- [40] FOURNIER, L. S., OUDARD S. a spol. Metastatic Renal Carcinoma: Evaluation of Antiangiogenic Therapy with Dynamic Contrast-enhanced CT 1. *Radiology* [online]. 2010, vol. 256, issue 2, s. 511-518 [cit. 2014-05-10]. DOI: 10.1148/radiol.10091362.

SEZNAM ZKRATEK

CT	Počítačová tomografie – Computer tomography
MR	Magnetická rezonance
DCE-MRI	Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging – Dynamické, kontrastem zesílené zobrazení pomocí magnetické rezonance
DCE	Dynamic contrast enhanced
DSC	Dynamic susceptibility contrast
ROI	Oblast zájmu – Region of interest
RF	Radiofrekvenční
FID	Free induction decay
2D	Dvourozměrný
3D	Trojrozměrný
IR	Inversion recovery
SR	Saturation recovery
STE	Stimulated echo
SE	Spin echo
TI	Time inversion
TR	Time recovery
TE	Time echo
GE, GRE	Gradient echo, Gradient recollated echo
EPI	Echo planar imaging
FLASH	Fast low angle shot
AIF	Arteriální vstupní funkce – Arterially input function
TRF	Residuální funkci tkáně – Tissue residual function

k. l.	Kontrastní látka
VTF	Vaskulární transportní funkce – Vascular transport function
MTT	Střední čas průchodu krve tkání – Mean transit time
AUC	Plocha pod křivkou – Area under curve
IRF	Impulsní reziduální funkce tkáně – Impulse response functions
EES	Extracelulární extravaskulární prostor – Extracellular extravascular space
TH	Tissue homogeneity
ATH	Aproximation tissue homogeneity
AATH	Adiabatic aproximation tissue homogeneity
DCATH	Distributed-capillary adiabatic tissue homogeneity
SNR	Poměr signál šum – Signal-to-noise ratio
ÚBMI	Ústav biomedicínského inženýrství
ÚPT AV ČR	Ústav přístrojové techniky AV ČR

SEZNAM PŘÍLOH

A	Shrnutí analytických modelů AIF	88
B	Zjištěné perfuzní parametry vybraných tkání	89
C	Ověření modelů, funkce f_{minunc}, $lsqnonlin$	90
C.1	Toftsův rozšířený model	90
C.2	Griebelův model	91
C.3	Model 2CXM	92
C.4	Modely AATH	93
C.4.1	Model AATH verze 1	93
C.4.2	Model AATH verze 2	94
C.4.3	Model AATH na základě DCATH	95
D	Analýzy robustnosti vůči šumu	96
E	Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH, $T_c = MTT$	112
F	Obsah přiloženého CD	113

A SHRUTÍ ANALYTICKÝCH MODELŮ AIF

Funkce	Počet parametrů
Parkerova křivka	10
exponenciála	3
exponenciála a lineární funkce	5
gamma funkce	4
2 exponenciály	6
3 exponenciály	9
hybridní funkce	6
2 gamma funkce	8
3 gamma funkce	12
hybridní a gamma funkce	10
2 hybridní funkce	12

Tab. A.1: Shrutí analytických modelů

B ZJIŠTĚNÉ PERFUZNÍ PARAMETRY VYBRANÝCH TKÁNÍ

Nádor	F [ml/(ml·min)]	E [-]	v_e [ml/ml]	T_c [min]
Průměr	1,26	0,22	0,27	0,33
SD	0,69	0,27	0,09	0,07
Maximum	2,82	0,95	0,40	0,45
Minimum	0,42	0,01	0,08	0,22
Sval	F [ml/(ml·min)]	E [-]	v_e [ml/ml]	T_c [min]
Průměr	0,13	0,34	0,14	0,50
SD	0,05	0,10	0,13	0,19
Maximum	0,24	0,63	1,05	1,22
Minimum	0,05	0,14	0,05	0,02
Kost	F [ml/(ml·min)]	E [-]	v_e [ml/ml]	T_c [min]
Průměr	0,87	0,63	0,19	0,29
SD	0,31	0,24	0,08	0,13
Maximum	1,80	0,99	0,40	0,74
Minimum	0,27	0,04	0,03	0,04

Tab. B.1: Rozmezí parametrů tkání

C OVĚŘENÍ MODELŮ, FUNKCE FMINUNC, LSQ-NONLIN

C.1 Toftsův rozšířený model

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$K^{trans} = 0,4$	$v_e = 0,7$	$v_b = 0,06$	$MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,400151	0,700198	0,059783	0,099630
	Trans.	0,400011	0,700014	0,059979	0,099946
	Res.	0,400022	0,700019	0,059975	0,099961
LSQNONLIN	Exp.	0,399999	0,699998	0,060002	0,100000
	Trans.	0,400000	0,700000	0,060000	0,100000
	Res.	0,399999	0,699999	0,060000	0,100002

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$K^{trans} = 0,4$	$v_e = 0,7$	$v_b = 0,06$	$MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,400314	0,700444	0,059537	0,099057
	Trans.	0,400022	0,700022	0,059971	0,099925
	Res.	0,400017	0,700013	0,059978	0,099968
LSQNONLIN	Exp.	0,399998	0,699996	0,060004	0,100008
	Trans.	0,400000	0,700000	0,060000	0,099999
	Res.	0,400000	0,700000	0,060000	0,099999

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$K^{trans} = 0,4$	$v_e = 0,7$	$v_b = 0,06$	$MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,400226	0,700302	0,059682	0,099377
	Trans.	0,400023	0,700021	0,059972	0,099929
	Res.	0,400021	0,700018	0,059975	0,099959
LSQNONLIN	Exp.	0,400008	0,700012	0,059988	0,099974
	Trans.	0,400000	0,700000	0,060000	0,100000
	Res.	0,400000	0,700000	0,060000	0,099999

K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.1: Model Tofts rozšířený, ověření

C.2 Griebelův model

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,600046	0,669933	0,699982	0,100017
	Trans.	0,599999	0,669996	0,69999	0,100008
	Res.	0,599967	0,670047	0,700001	0,099995
LSQNONLIN	Exp.	0,599996	0,670006	0,700001	0,099999
	Trans.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000
	Res.	0,600003	0,670000	0,699999	0,100000

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,599959	0,670054	0,700003	0,099994
	Trans.	0,599963	0,670048	0,700001	0,099995
	Res.	0,600006	0,669978	0,699983	0,100019
LSQNONLIN	Exp.	0,599994	0,670008	0,700002	0,099998
	Trans.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000
	Res.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,599898	0,670142	0,700020	0,099976
	Trans.	0,599993	0,670002	0,699991	0,100007
	Res.	0,599979	0,670028	0,700000	0,099994
LSQNONLIN	Exp.	0,599990	0,670015	0,700003	0,099997
	Trans.	0,600001	0,669998	0,700000	0,100000
	Res.	0,600002	0,670000	0,700000	0,100000

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.2: Griebelův model, ověření

C.3 Model 2CXM

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,600804	0,668941	0,699805	0,100166
	Trans.	0,600220	0,669686	0,699927	0,100074
	Res.	0,599954	0,670062	0,700003	0,099995
LSQNONLIN	Exp.	0,600239	0,669684	0,699947	0,100046
	Trans.	0,600004	0,669994	0,699999	0,100001
	Res.	0,599988	0,670017	0,700003	0,099998

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,693384	0,559235	0,673432	0,123395
	Trans.	0,488888	0,849663	0,723864	0,075965
	Res.	0,599789	0,670278	0,700038	0,099966
LSQNONLIN	Exp.	0,600339	0,669551	0,699924	0,100065
	Trans.	0,600011	0,669985	0,699997	0,100003
	Res.	0,600002	0,669997	0,700000	0,100000

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,599619	0,670510	0,700078	0,099933
	Trans.	0,600133	0,669810	0,699948	0,100054
	Res.	0,599917	0,670112	0,700007	0,099993
LSQNONLIN	Exp.	0,600127	0,669832	0,699972	0,100024
	Trans.	0,600133	0,669840	0,699948	0,100054
	Res.	0,599999	0,670001	0,700000	0,100000

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.3: Model 2CXM, ověření

C.4 Modely AATH

C.4.1 Model AATH verze 1

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,713975	0,598069	0,561002	0,033325
	Trans.	0,699582	0,602787	0,574549	0,066659
	Res.	0,702150	0,603529	0,578262	0,066657
LSQNONLIN	Exp.	0,757039	0,473737	0,565551	0,179285
	Trans.	0,600004	0,669994	0,699999	0,100001
	Res.	0,646743	0,628535	0,570323	0,100000

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,509639	0,854371	0,576436	0,049991
	Trans.	0,642708	0,646032	0,573012	0,083324
	Res.	0,641916	0,644369	0,532948	0,033324
LSQNONLIN	Exp.	0,646923	0,618208	0,570192	0,111487
	Trans.	0,642196	0,607579	0,564524	0,127887
	Res.	0,632532	0,619397	0,567105	0,116667

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,711291	0,597354	0,560413	0,049994
	Trans.	0,699305	0,587267	0,563841	0,083324
	Res.	0,698104	0,583361	0,567791	0,099990
LSQNONLIN	Exp.	0,784059	0,456263	0,552427	0,158939
	Trans.	0,628618	0,594388	0,557908	0,150000
	Res.	0,679011	0,538795	0,552541	0,150000

F [ml/(ml·min)]; E [-]; kep [ml/ml/min]; T_c [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.4: Model AATH verze 1, ověření

C.4.2 Model AATH verze 2

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,765795	0,546072	0,588749	0,066657
	Trans.	0,731603	0,569266	0,565809	0,049991
	Res.	0,707783	0,551357	0,573170	0,116665
LSQNONLIN	Exp.	0,600386	0,669463	0,569992	0,100120
	Trans.	0,600072	0,669892	0,569990	0,100018
	Res.	0,600073	0,669892	0,569990	0,100013

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,519019	0,811918	0,573235	0,066695
	Trans.	0,744484	0,574471	0,572376	0,033333
	Res.	0,738575	0,579965	0,585798	0,049991
LSQNONLIN	Exp.	0,687609	0,545273	0,565137	0,144801
	Trans.	0,625613	0,633986	0,568915	0,111385
	Res.	0,645586	0,610654	0,567447	0,110821

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$kep = 0,57$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,700684	0,525564	0,546408	0,133333
	Trans.	0,724960	0,535661	0,553009	0,099992
	Res.	0,622365	0,649310	0,572526	0,099999
LSQNONLIN	Exp.	0,684206	0,550384	0,566605	0,141914
	Trans.	0,631287	0,627442	0,568355	0,110214
	Res.	0,600056	0,669919	0,569994	0,100014

F [ml/(ml·min)]; E [-]; kep [ml/ml/min]; T_c [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.5: Model AATH verze 2, ověření

C.4.3 Model AATH na základě DCATH

Pacientsky specifická AIF na základě Parketrova modelu

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,600111	0,669829	0,699948	0,100057
	Trans.	0,599997	0,669998	0,699990	0,100008
	Res.	0,599987	0,670018	0,699998	0,099998
LSQNONLIN	Exp.	0,599985	0,670022	0,700005	0,099994
	Trans.	0,600003	0,669996	0,699999	0,100001
	Res.	0,600004	0,669995	0,699999	0,100001

AIF Součet dvou exponenciál

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,600079	0,669874	0,699953	0,100055
	Trans.	0,600001	0,669980	0,699980	0,100024
	Res.	0,599983	0,670019	0,699991	0,100000
LSQNONLIN	Exp.	0,600005	0,669993	0,699998	0,100002
	Trans.	0,600000	0,669999	0,700000	0,100000
	Res.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000

AIF Součet dvou gamma funkcí

	VTF	$F = 0,6$	$E = 0,67$	$v_e = 0,7$	$T_c = MTT = 0,1$
FMINUNC	Exp.	0,600042	0,669930	0,699974	0,100027
	Trans.	0,599996	0,669993	0,699987	0,100013
	Res.	0,599970	0,670040	0,700002	0,099994
LSQNONLIN	Exp.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000
	Trans.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000
	Res.	0,600000	0,670000	0,700000	0,100000

F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model.

Tab. C.6: Model AATH na základě DCATH, ověření

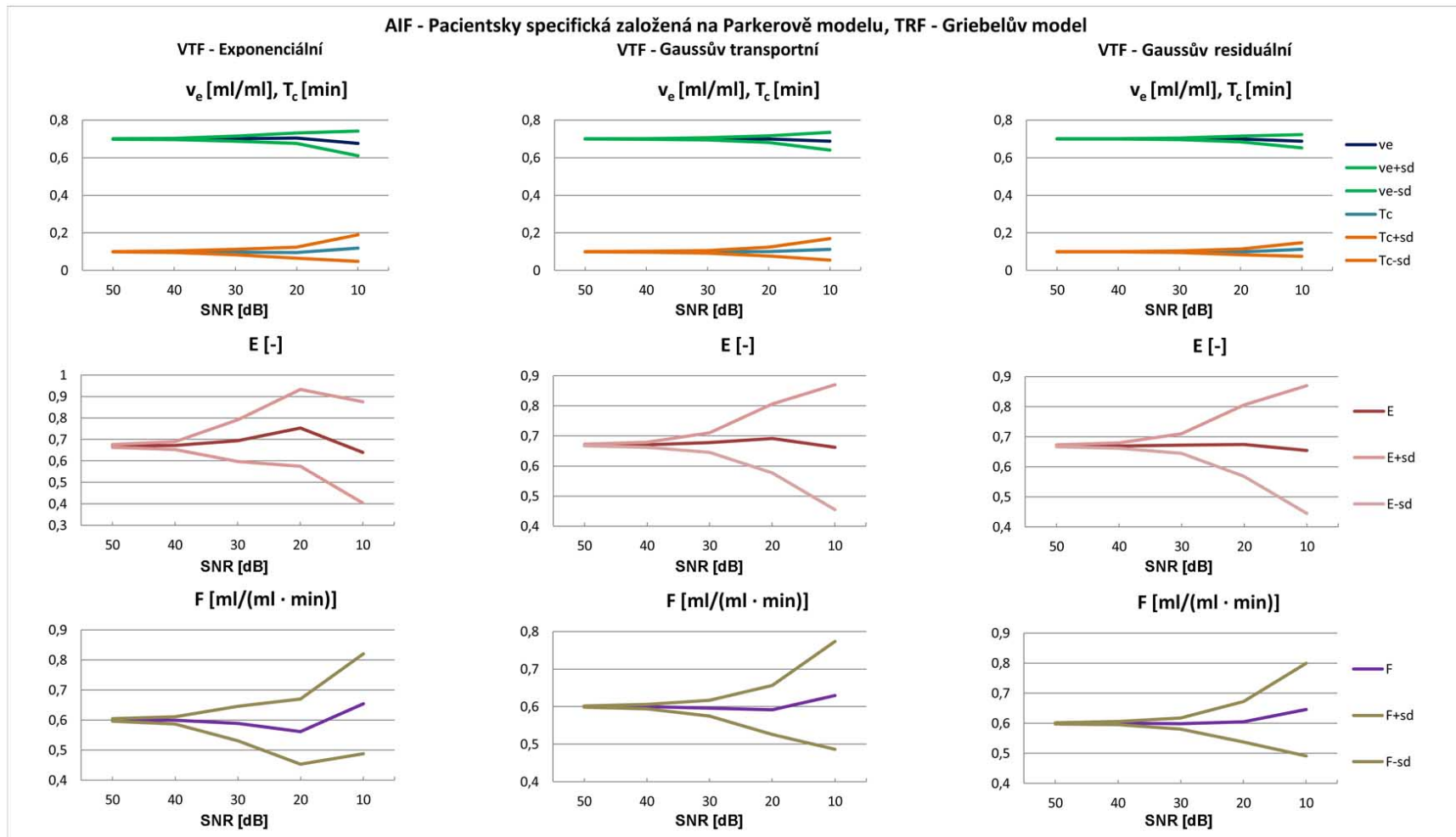
D ANALÝZY ROBUSTNOSTI VŮČI ŠUMU

AIF	TRF	VTF		50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Pacientský specifická AIF na základě Parkeetrova modelu	Exp.	F	0,6	0,600161±0,004258	0,598946±0,012513	0,588364±0,056975	0,561240±0,108260	0,654091±0,165963	
		E	0,67	0,669784±0,006166	0,671752±0,018160	0,693976±0,096669	0,753633±0,178554	0,639837±0,235094	
		v_e	0,7	0,699909±0,001202	0,700127±0,003558	0,701880±0,013669	0,704255±0,027573	0,676167±0,065380	
		T_c	0,1	0,100116±0,001266	0,100009±0,003762	0,097746±0,014617	0,094896±0,029180	0,119266±0,070558	
		Řád SD		10^{-3}	$10^{-3} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$	$10^{-1} (F, E)$
	Griebel	Trans.	F	0,6	0,599789±0,001891	0,599754±0,005869	0,595687±0,020888	0,591340±0,065060	0,629782±0,143199
			E	0,67	0,670220±0,002901	0,670703±0,008669	0,677562±0,032595	0,691275±0,114701	0,662347±0,207876
			v_e	0,7	0,700005±0,000546	0,700214±0,001644	0,709333±0,006183	0,699156±0,017524	0,687677±0,047255
			T_c	0,1	0,100054±0,000683	0,099590±0,002012	0,097943±0,007404	0,100443±0,023223	0,112465±0,056694
		Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$	
	Res.	Res.	F	0,6	0,599884±0,002031	0,600557±0,005169	0,599041±0,018026	0,604610±0,067410	0,645473±0,153690
			E	0,67	0,670148±0,002903	0,669370±0,007552	0,672153±0,026897	0,673928±0,106358	0,654141±0,209261
v_e			0,7	0,700005±0,000460	0,699968±0,001179	0,700064±0,004375	0,699732±0,015719	0,687739±0,035817	
T_c			0,1	0,100007±0,000435	0,099975±0,001241	0,099999±0,004522	0,099343±0,014821	0,111573±0,036877	
	Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$	

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. D.1: Analýza SNR 1



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml}\cdot\text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

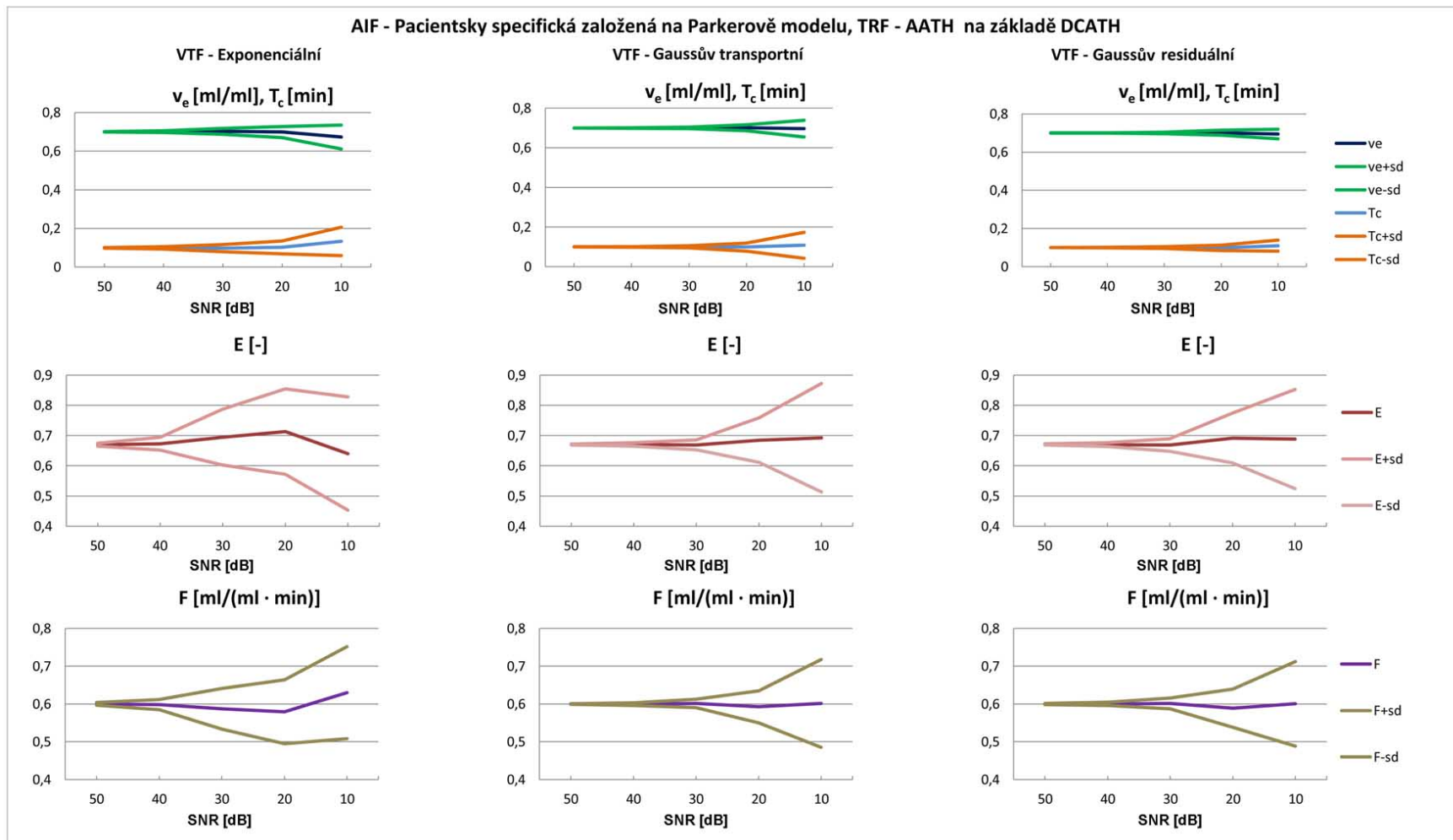
Obr. D.1: Analýza SNR 1

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Pacientský specifická AIF na základě Parkeťova modelu AATH na základě DCATH	VTF	F	0,6	0,598104±0,013774	0,587046±0,053843	0,579059±0,084357	0,629978±0,121897	
		E	0,67	0,669836±0,005073	0,673023±0,020957	0,694572±0,141379	0,640320±0,187424	
		v_e	0,7	0,699945±0,001249	0,700449±0,004838	0,701959±0,015642	0,698942±0,028879	0,673088±0,061546
		T_c	0,1	0,100044±0,001471	0,099482±0,005748	0,097670±0,018634	0,101856±0,033268	0,132666±0,074177
		Řád SD		10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-1} (E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
	Trans.	F	0,6	0,599754±0,001148	0,599293±0,003869	0,601192±0,011206	0,925060±0,042405	0,601462±0,116228
		E	0,67	0,670326±0,001696	0,670975±0,005981	0,668758±0,016222	0,684572±0,073209	0,692378±0,179374
		v_e	0,7	0,700000±0,000416	0,700243±0,001404	0,700054±0,004039	0,701150±0,014852	0,697338±0,042232
		T_c	0,1	0,100026±0,000527	0,099878±0,001848	0,099710±0,005175	0,099030±0,020026	0,108089±0,065185
		Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
	Res.	F	0,6	0,599645±0,001428	0,600083±0,004325	0,601305±0,014074	0,588428±0,050705	0,600156±0,111611
		E	0,67	0,670517±0,002047	0,669873±0,006258	0,668614±0,020912	0,691723±0,082553	0,688664±0,163996
		v_e	0,7	0,700020±0,000399	0,699987±0,001168	0,699787±0,003853	0,701530±0,013138	0,694779±0,025191
		T_c	0,1	0,099990±0,000426	0,100011±0,001247	0,100092±0,004032	0,098296±0,014344	0,110206±0,028966
		Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gausův transportní model, Res. - Gausův residuální model. SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. D.2: Analýza SNR 2



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml}\cdot\text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

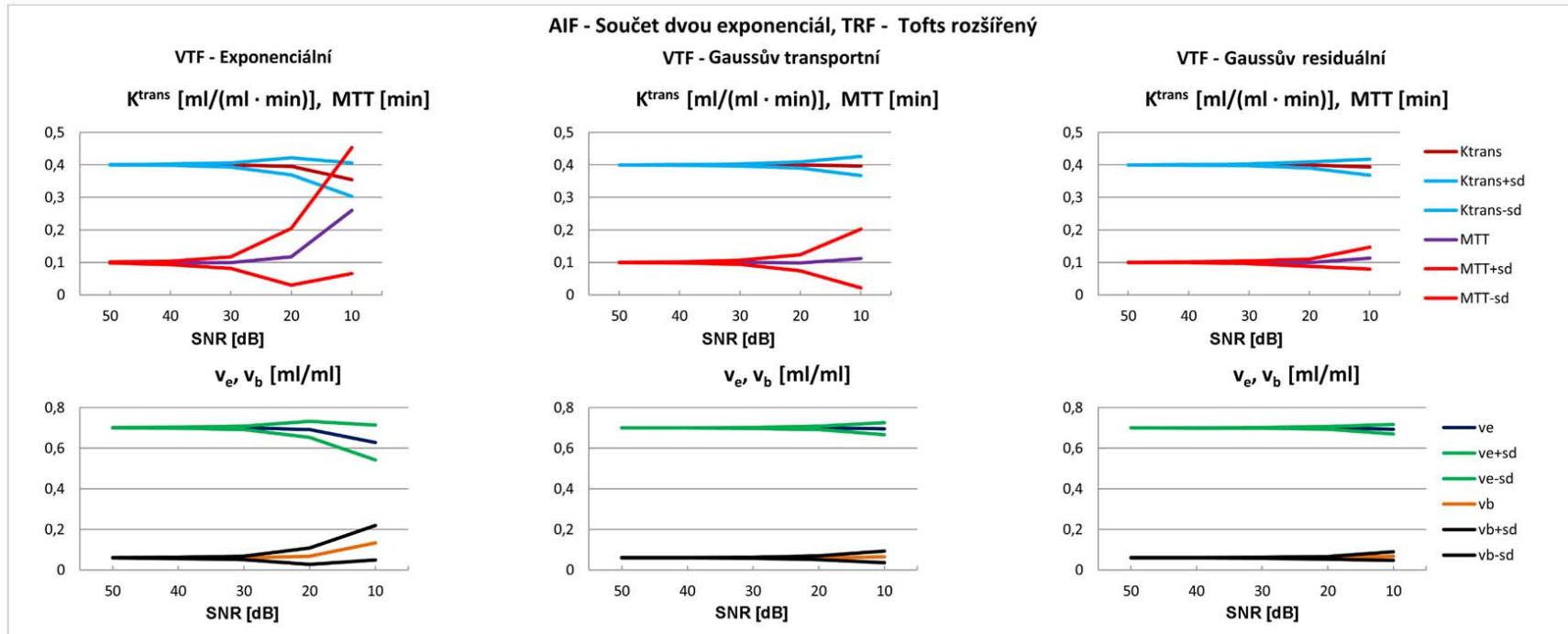
Obr. D.2: Analýza SNR 2

AIF	TRF	VTF		50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD		
Součet dvou exponenciálních funkcí	Tofts rozšířený	Exp.	K^{trans}	0,4	0,400263±0,000611	0,400612±0,001953	0,400296±0,006292	0,395352±0,026327	0,354823±0,051764	
			v_e	0,7	0,700371±0,000815	0,700809±0,002645	0,700537±0,008732	0,691998±0,039701	0,628287±0,085902	
			v_b	0,06	0,059608±0,000834	0,059152±0,002661	0,059499±0,008785	0,068083±0,040388	0,133943±0,084498	
			MTT	0,1	0,099255±0,001677	0,098400±0,005325	0,098869±0,017792	0,116929±0,087670	0,259486±0,194321	
			Řád SD	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-1} (MTT)
				10^{-3} (MTT)						
		Trans.	K^{trans}	0,4	0,400047±0,000262	0,400120±0,000856	0,399785±0,002702	0,399925±0,009227	0,396645±0,029668	
			v_e	0,7	0,700099±0,000226	0,700227±0,000756	0,699789±0,002232	0,700321±0,008301	0,695708±0,029086	
			v_b	0,06	0,059928±0,000215	0,059851±0,000706	0,060220±0,002341	0,059794±0,008761	0,064628±0,028435	
			MTT	0,1	0,099824±0,000594	0,099583±0,001989	0,100318±0,006336	0,098514±0,024909	0,111680±0,090792	
	Řád SD	10^{-4}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2}		
		10^{-3} (MTT)								
Res.		K^{trans}	0,4	0,400024±0,000251	0,400026±0,000888	0,400001±0,002572	0,400352±0,009457	0,393282±0,024586		
			0,7	0,700030±0,000215	0,699988±0,000764	0,700395±0,002269	0,700383±0,007290	0,693921±0,023607		
		v_b	0,06	0,059957±0,000212	0,060005±0,000711	0,059893±0,002260	0,059367±0,007157	0,067766±0,021169		
			0,1	0,099916±0,000391	0,099992±0,001157	0,100110±0,003948	0,098793±0,011242	0,112846±0,033670		
			Řád SD	10^{-4}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2}
				10^{-3} (MTT)						

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model. SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]

Tab. D.3: Analýza SNR 3



$$K^{trans} = 0,4 \text{ [ml/(ml · min)]}; v_e = 0,7; v_b = 0,06 \text{ [ml/ml]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

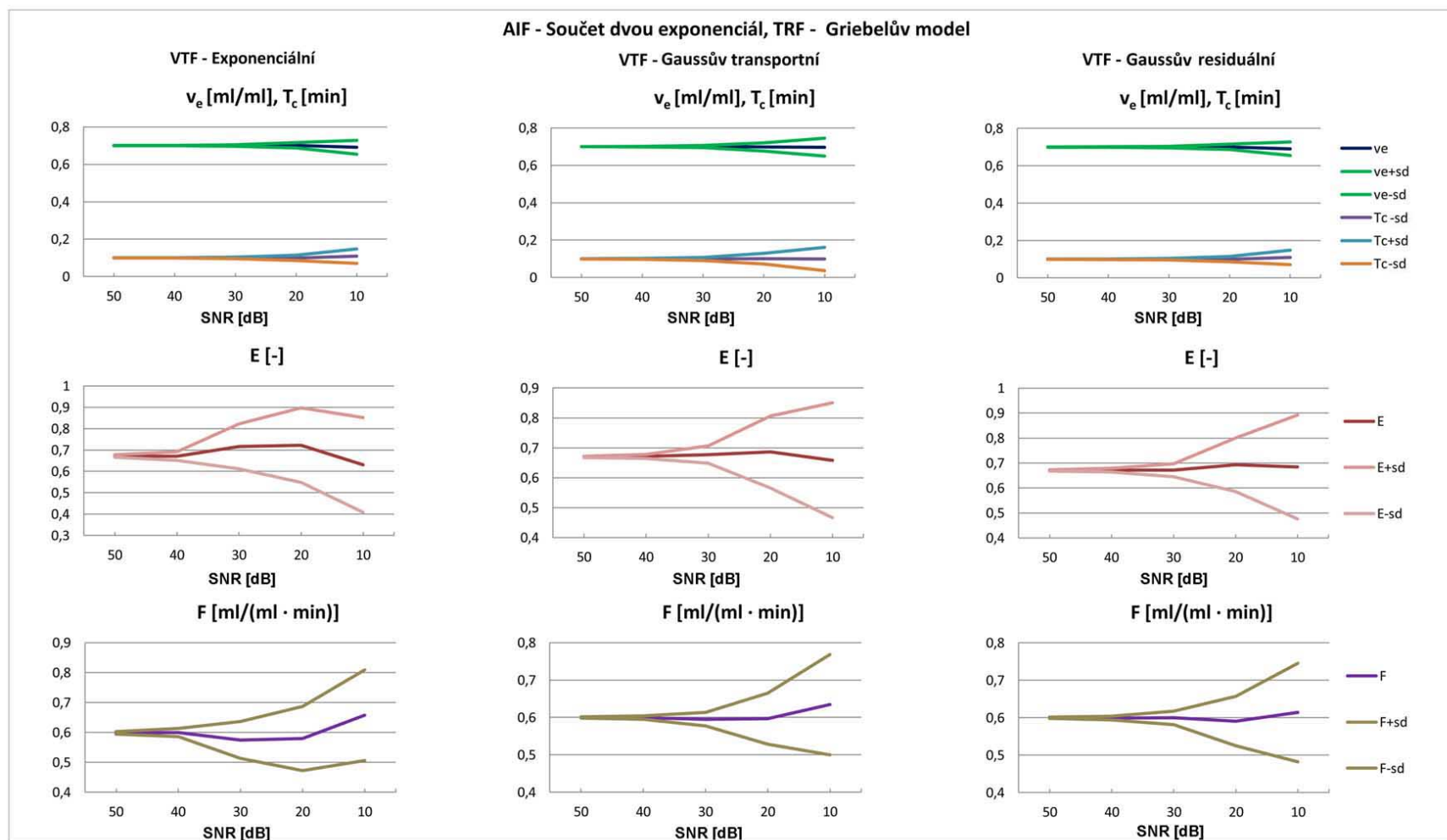
Obr. D.3: Analýza SNR 3

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD
Součet dvou exponenciálních funkcí	Griebel	F	0,598616±0,004052	0,599596±0,013687	0,574369±0,061681	0,579494±0,107562	0,657303±0,151024
		E	0,672015±0,005827	0,670871±0,019750	0,716554±0,105144	0,722809±0,174162	0,630222±0,221412
		v_e	0,700351±0,001134	0,700032±0,003729	0,704618±0,015174	0,700241±0,029018	0,674805±0,056222
		T_c	0,099644±0,001202	0,100026±0,003866	0,094902±0,016643	0,099602±0,030571	0,121782±0,061381
		Řád SD	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$
				$10^{-2} (F, E)$	$10^{-1} (E)$	$10^{-1} (F, E)$	$10^{-1} (F, E)$
	Trans.	F	0,600210±0,001642	0,599383±0,004424	0,595277±0,018252	0,596567±0,068295	0,634094±0,134570
		E	0,669695±0,002501	0,671260±0,006949	0,677362±0,029092	0,686321±0,120404	0,658479±0,192474
		v_e	0,699938±0,000554	0,700293±0,001608	0,701274±0,006055	0,698743±0,021740	0,696644±0,047976
		T_c	0,100059±0,000702	0,099643±0,002198	0,098953±0,007845	0,100572±0,027844	0,099071±0,062521
		Řád SD	$10^{-4} (T_c, v_e)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$
				$10^{-3} (F, E)$	$10^{-2} (F, E)$	$10^{-1} (E)$	$10^{-1} (F, E)$
Res.	F	0,599849±0,001890	0,599075±0,005313	0,599713±0,018146	0,590843±0,065831	0,613723±0,131729	
	E	0,670221±0,002745	0,671563±0,007705	0,670945±0,025883	0,692793±0,107518	0,683800±0,207873	
	v_e	0,700028±0,000447	0,700320±0,001301	0,699823±0,004303	0,701065±0,014241	0,691053±0,036315	
	T_c	0,099959±0,000466	0,099683±0,001424	0,100287±0,004442	0,099563±0,014357	0,109910±0,038600	
	Řád SD	$10^{-4} (T_c, v_e)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$	
			$10^{-3} (F, E)$	$10^{-2} (F, E)$	$10^{-1} (E)$	$10^{-1} (F, E)$	

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův reziduální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. D.4: Analýza SNR 4



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml} \cdot \text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

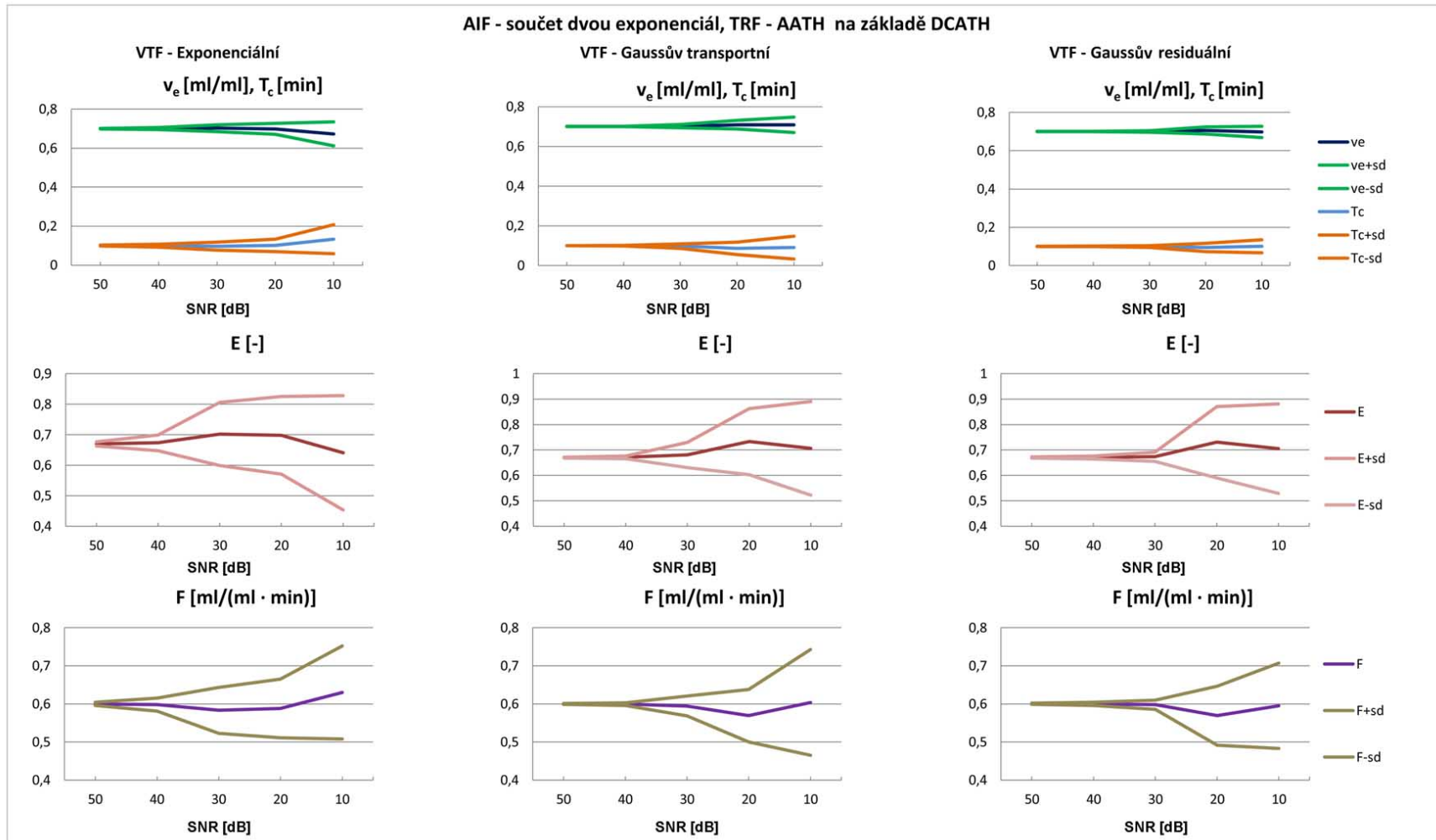
Obr. D.4: Analýza SNR 4

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD
Soutčet dvou exponenciálních funkcí							
AATH na základě DCATH							
Exp.	F	0,6	0,599944±0,004534	0,597983±0,016851	0,583016±0,060205	0,588081±0,077108	0,629978±0,121897
	E	0,67	0,670075±0,006751	0,673316±0,025673	0,702148±0,103135	0,698011±0,127484	0,640321±0,187424
	v_e	0,7	0,699956±0,001692	0,700328±0,005876	0,702250±0,017437	0,698667±0,027991	0,673088±0,061546
	T_c	0,1	0,100047±0,002006	0,099569±0,006999	0,097139±0,020917	0,101241±0,032381	0,132666±0,074177
	Řád SD		10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$
Trans.	F	0,6	0,600126±0,001089	0,599421±0,003344	0,594293±0,026125	0,569026±0,068690	0,603849±0,138576
	E	0,67	0,669804±0,001670	0,670846±0,005023	0,680059±0,049599	0,732868±0,129759	0,705989±0,183998
	v_e	0,7	0,699956±0,000448	0,700112±0,001359	0,701419±0,007960	0,709148±0,021908	0,708476±0,038273
	T_c	0,1	0,100043±0,000666	0,099929±0,002028	0,098304±0,011146	0,086610±0,031652	0,090440±0,057089
	Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	10^{-2}
Res.	F	0,6	0,600167±0,001464	0,600011±0,004261	0,597936±0,012160	0,569002±0,077688	0,594923±0,111699
	E	0,67	0,669786±0,002133	0,669942±0,006124	0,673346±0,018330	0,730234±0,140117	0,704741±0,175720
	v_e	0,7	0,699967±0,000409	0,699957±0,001205	0,700226±0,003845	0,705757±0,018509	0,698115±0,028984
	T_c	0,1	0,100012±0,000449	0,100061±0,001432	0,099734±0,004600	0,094676±0,022027	0,101119±0,034062
	Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$	10^{-2}	10^{-2}
			$10^{-3} (F, E)$	$10^{-2} (F, E)$	$10^{-2} (F, E)$	$10^{-1} (E)$	$10^{-1} (F, E)$

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův reziduální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. D.5: Analýza SNR 5



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml}\cdot\text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

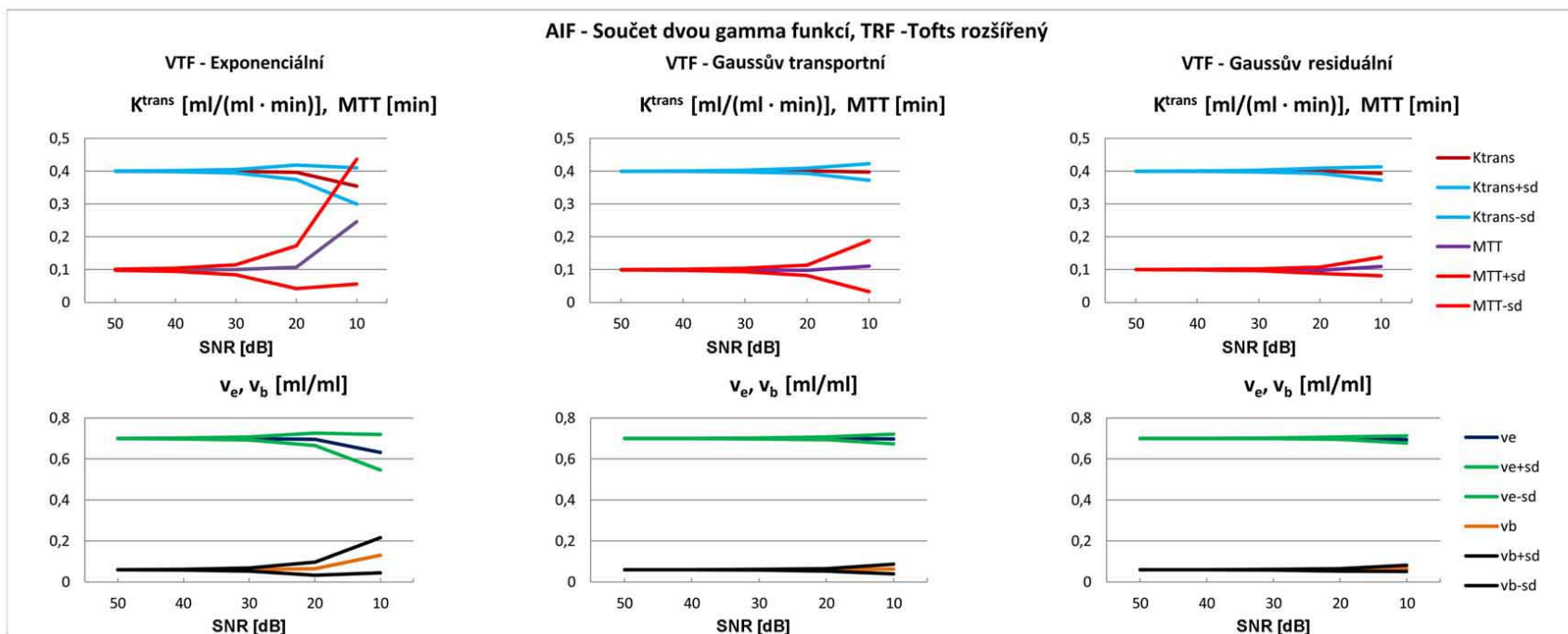
Obr. D.5: Analýza SNR 5

AIF	TRF	VTF		50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Součet dvou gamma funkcí	Tofts rozšířený	Exp.	K^{trans}	0,4	0,400209±0,000554	0,400215±0,001735	0,400141±0,005450	0,396840±0,022215	0,355075±0,054999
			v_e	0,7	0,700268±0,000766	0,700233±0,002401	0,700013±0,007534	0,695905±0,030984	0,632495±0,087050
			v_b	0,06	0,059706±0,000770	0,059711±0,002421	0,059858±0,007608	0,064412±0,031617	0,129948±0,086156
			MTT	0,1	0,099414±0,001546	0,099442±0,004884	0,099743±0,015349	0,107677±0,065223	0,246466±0,190454
			Řád SD	10^{-4}	10^{-3} (MTT)	10^{-3}	10^{-2}	10^{-2}	10^{-1} (MTT)
		Trans.	K^{trans}	0,4	0,400022±0,000236	0,400145±0,000794	0,400370±0,002542	0,400964±0,007976	0,397674±0,025655
			v_e	0,7	0,700030±0,000221	0,700144±0,000674	0,700367±0,002241	0,701008±0,006955	0,698215±0,023561
			v_b	0,06	0,059967±0,000188	0,059844±0,000621	0,059600±0,002041	0,058954±0,006333	0,063088±0,023763
			MTT	0,1	0,099999±0,000494	0,099703±0,001577	0,099159±0,005159	0,097703±0,015581	0,110389±0,077549
			Řád SD	10^{-4}	10^{-3} (MTT)	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2} (MTT)	
Res.	K^{trans}	0,4	0,400057±0,000237	0,400074±0,000684	0,400358±0,002421	0,401034±0,007764	0,393092±0,020118		
	v_e	0,7	0,700082±0,000198	0,700080±0,000591	0,700666±0,001989	0,702063±0,006384	0,694472±0,017510		
	v_b	0,06	0,059932±0,000172	0,059927±0,000514	0,059593±0,001731	0,058817±0,005600	0,066273±0,014918		
	MTT	0,1	0,099897±0,000287	0,099973±0,000934	0,099353±0,002850	0,097982±0,009219	0,109036±0,028428		
	Řád SD	10^{-4}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}	10^{-2}		

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův reziduální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; K^{trans} [ml/(ml · min)]; v_e, v_b [ml/ml]; MTT [min]

Tab. D.6: Analýza SNR 6



$$K^{trans} = 0,4 \text{ [ml/(ml · min)]}; v_e = 0,7; v_b = 0,06 \text{ [ml/ml]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

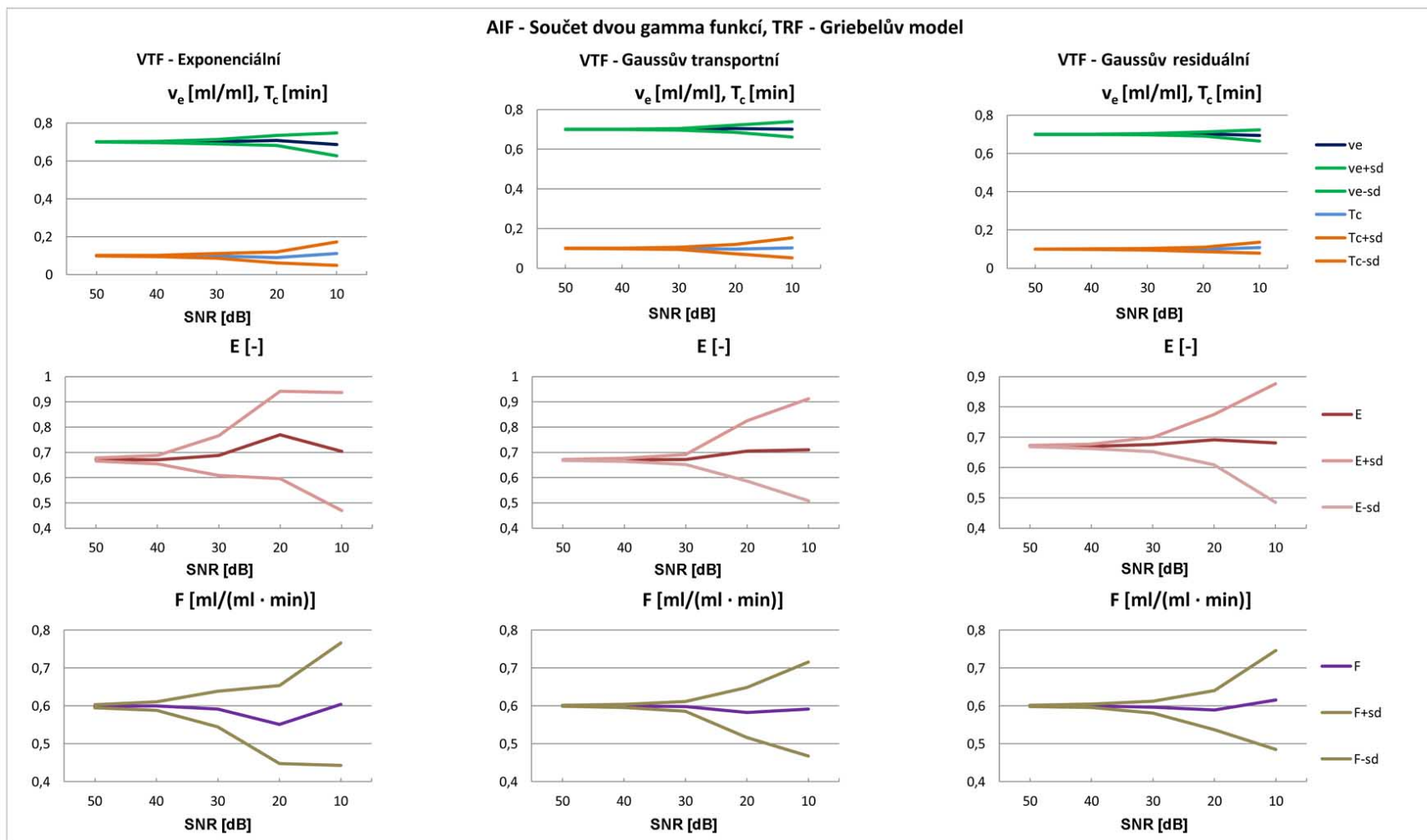
Obr. D.6: Analýza SNR 6

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Součet dvou gamma funkcí	Griebel	F	0,6	0,598912±0,003912	0,599498±0,011345	0,591404±0,047010	0,550740±0,102947	0,604408±0,161848
		E	0,67	0,671581±0,005660	0,670901±0,016652	0,687197±0,078809	0,769088±0,172609	0,703333±0,233754
		v_e	0,7	0,700276±0,001111	0,700096±0,003254	0,701170±0,011671	0,707731±0,026107	0,687196±0,059877
		T_c	0,1	0,099702±0,001189	0,099882±0,003475	0,098502±0,012360	0,090733±0,028459	0,110808±0,061795
		Řád SD		10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	10^{-2} $10^{-1} (F, E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
		F	0,6	0,600059±0,001326	0,599946±0,004165	0,598601±0,012578	0,582322±0,065927	0,591798±0,124171
		E	0,67	0,669943±0,002013	0,670221±0,006297	0,672027±0,019875	0,705649±0,119614	0,710096±0,201634
		v_e	0,7	0,700000±0,000440	0,700053±0,001366	0,700022±0,004515	0,703335±0,017900	0,700228±0,038959
		T_c	0,1	0,099980±0,000548	0,099903±0,001734	0,100232±0,005925	0,097035±0,023722	0,102198±0,050345
		Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2} $10^{-1} (E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
		F	0,6	0,599715±0,001460	0,600144±0,004669	0,596245±0,015772	0,588849±0,051804	0,615408±0,130350
		E	0,67	0,670400±0,002118	0,669794±0,006759	0,675918±0,023413	0,691779±0,082884	0,680649±0,195267
		v_e	0,7	0,700071±0,000344	0,699972±0,001221	0,700706±0,003701	0,701846±0,011407	0,694253±0,029926
		T_c	0,1	0,099967±0,000344	0,100023±0,001243	0,099210±0,003828	0,097953±0,011573	0,107834±0,028383
Řád SD		$10^{-4} (T_c, v_e)$ $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$		

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gausův transportní model, Res. - Gausův residuální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

Tab. D.7: Analýza SNR 7



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml}\cdot\text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

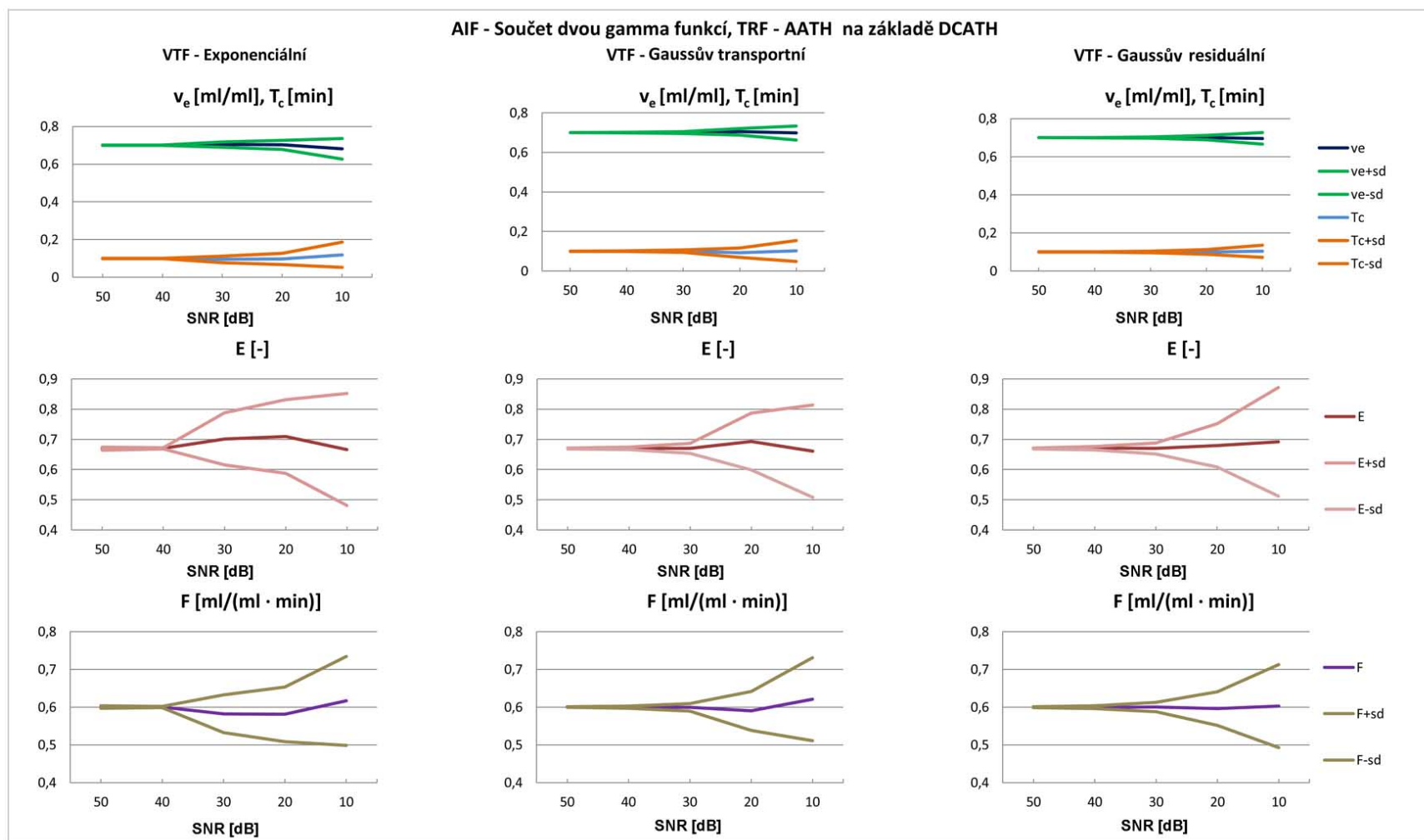
Obr. D.7: Analýza SNR 7

AIF	TRF	VTF	50 dB průměr±SD	40 dB průměr±SD	30 dB průměr±SD	20 dB průměr±SD	10 dB průměr±SD	
Součet dvou gamma funkcí AATH na základě DCATH	Exp.	F	0,6	0,599969±0,010952	0,582135±0,050168	0,580754±0,072413	0,616406±0,117684	
		E	0,67	0,669464±0,004944	0,670355±0,016428	0,701425±0,086205	0,666417±0,185541	
		v_e	0,7	0,699853±0,001188	0,699946±0,004078	0,703858±0,014342	0,681171±0,055108	
		T_c	0,1	0,100193±0,001378	0,099979±0,004838	0,095292±0,017279	0,097678±0,029207	
		Řád SD		10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (E)$	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
	Trans.	F	0,6	0,600034±0,001053	0,599849±0,002797	0,599290±0,010265	0,589857±0,051519	0,620569±0,109804
		E	0,67	0,669971±0,001579	0,670504±0,004274	0,670502±0,016506	0,692945±0,093637	0,661319±0,152885
		v_e	0,7	0,699991±0,000386	0,700147±0,001110	0,699975±0,004267	0,704693±0,016513	0,698017±0,035872
		T_c	0,1	0,100001±0,000526	0,099807±0,001637	0,100624±0,005961	0,092738±0,023372	0,101459±0,052615
		Řád SD		10^{-4} $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$
	Res.	F	0,6	0,600016±0,001147	0,599425±0,003732	0,600125±0,012512	0,595906±0,044776	0,602460±0,109747
		E	0,67	0,669950±0,001673	0,670853±0,005591	0,670026±0,018143	0,679709±0,071777	0,692107±0,179483
		v_e	0,7	0,699967±0,000328	0,700117±0,001016	0,700036±0,003454	0,700222±0,011360	0,696232±0,030737
		T_c	0,1	0,100040±0,000363	0,099840±0,001137	0,100150±0,003654	0,099841±0,012557	0,103613±0,031951
Řád SD			10^{-4} $10^{-3} (F, E)$	10^{-3}	$10^{-3} (T_c, v_e)$ $10^{-2} (F, E)$	10^{-2}	$10^{-2} (T_c, v_e)$ $10^{-1} (F, E)$	

Exp. - Exponenciální model, Trans. - Gaussův transportní model, Res. - Gaussův residuální model, SD - směrodatná odchylka.

Řád SD - řád směrodatné odchylky pro daný SNR [v jednotkách parametrů]; F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]

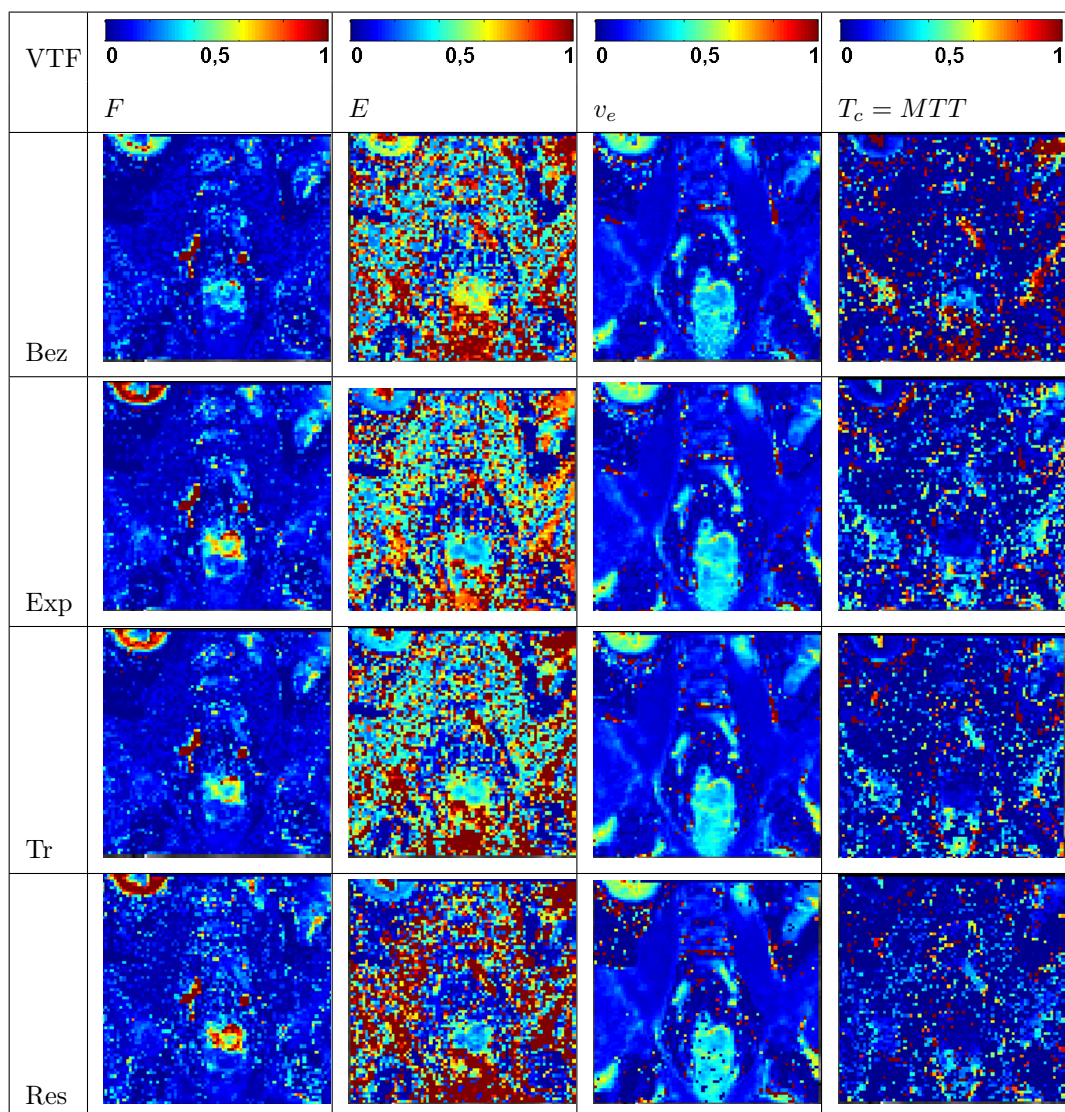
Tab. D.8: Analýza SNR 8



$$F=0,6 \text{ [ml/(ml}\cdot\text{min)]}; v_e = 0,7 \text{ [ml/ml]}; E=0,67 \text{ [-]}; MTT = T_c = 0,1 \text{ [min]}$$

Obr. D.8: Analýza SNR 8

E PERFUZNÍ MAPY PRO AATH NA ZÁKLADĚ DCATH, $T_C = MTT$



F [ml/(ml·min)]; E [-]; v_e [ml/ml]; T_c [min]; Exp - exponenciální, Tr - transportní, Res - residuální

Obr. E.1: Perfuzní mapy pro AATH na základě DCATH, $T_c = MTT$

F OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

Přiložené CD obsahuje následující položky:

- `SIMULACNI_PROGRAM`: obsahuje adresář s programem pro práci s modely AIF, TRF a VTF
- `návod`: soubor pro popis práce se simulačním programem a popis součástí adresáře `SIMULACNI_PROGRAM`
- text diplomové práce