



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

DÁVKOVÉ ZPRACOVÁNÍ PERFUSOMETRICKÝCH MRI DAT

BATCH PROCESSING OF PERFUSOMETRIC MRI DATA

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Petra Filipová

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

BRNO 2016



Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor **Biomedicínské inženýrství a bioinformatika**

Ústav biomedicínského inženýrství

Studentka: Bc. Petra Filipová

ID: 145360

Ročník: 2

Akademický rok: 2015/16

NÁZEV TÉMATU:

Dávkové zpracování perfusometrických MRI dat

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metodiky zobrazování perfuse pomocí MRI a prostudujte dokumentaci k webové aplikaci PerfLab vyvíjené na ÚPT a UBMI. 2) Navrhňte koncepci uživatelského rozhraní rozšiřujícího aplikaci PerfLab o dávkové zpracování perfusometrických dat zvolené studie. 3) Na základě grafických objektů dostupných v systému PerfLab toto uživatelské rozhraní vytvořte. 4) Vytvořte soubor skriptů a funkcí, které budou představovat vrstvu mezi grafickým rozhraním systému PerfLab a dodanými funkcemi umožňujícími zpracování jednoho experimentu studie. 5) Naměřte testovací perfusometrická data na dodané skupině laboratorních zvířat. 6) Na naměřeném datasetu ověřte funkčnost vytvořeného systému pro dávkové zpracování a porovnejte přesnost odhadů perfusních parametrů pro různé farmakokinetické modely.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] SOURBRON, Steven P. a David L. BUCKLEY. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. NMR in Biomedicine. 2013, 26(8): 1004-1027.

[2] EWING, James R. a Hassan BAGHER-EBADIAN. Model selection in measures of vascular parameters using dynamic contrast-enhanced MRI: experimental and clinical applications. NMR in Biomedicine. 2013, 26(8): 1028-1041.

Termín zadání: 8.2.2016

Termín odevzdání: 20.5.2016

Vedoucí práce: Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

Konzultant diplomové práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D., předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č.40/2009 Sb.

ABSTRAKT

Tato diplomová práce se zabývá metodou DCE-MRI (Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging). Je popsán základní princip magnetické rezonance a pulzní sekvence. Práce se věnuje metodě DCE, hlavně popisu postupu zpracování touto metodou. Součástí této práce je i popis vybraných farmakokinetických modelů. Dále je v práci uveden návrh pro dávkové zpracování pomocí systému PerfLab a je zde popsána i realizace tohoto návrhu. Pro účely ověření funkčnosti dávkového zpracování byla reálna data naměřena podle vytvořeného akvizičního protokolu, který je taktéž součástí práce.

KLÍČOVÁ SLOVA

DCE MRI, pulzní sekvence, perfuzní analýza, systém PerfLab, dávkové zpracování, aaTH, 2CXM

ABSTRACT

This diploma thesis deals with the DCE – MRI method (Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging). Basic principle of magnetic resonance and pulse sequence is described. The diploma thesis focuses on the DCE method, especially on the description of the processing procedure by this method. Description of selected pharmacokinetic models is the part of this diploma thesis as well. Furthermore, description and realization of batch processing by PerfLab system is presented. For verifying purposes of the batch processing functionality real data were measured using created acquisition protocol, which is also part of the diploma thesis.

KEYWORDS

DCE MRI, pulse sequence, perfusion analysis, PerfLab system, batch processing, aaTH, 2CXM

FILIPOVÁ, P. *Dávkové zpracování perfusometrických MRI dat*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií. Ústav biomedicínské techniky, 2016. 83 s., 2 s. příloh. Diplomová práce. Vedoucí práce: Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Dávkové zpracování perfusometrických MRI dat 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 autor 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/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji vedoucímu diplomové práce Ing. Radovanu Jiříkovi, Ph.D. za účinnou metodickou, pedagogickou a odbornou pomoc a další cenné rady při zpracování mé diplomové práce.

Dále děkuji pracovníkům z Oddělení nukleární magnetické rezonance Ústavu přístrojové techniky Akademie věd Brno za odborný dohled při získávání dat.

V Brně dne

.....

(podpis autora)

OBSAH

Seznam obrázků

Seznam tabulek

Úvod	13
1 Magnetická rezonance	14
1.1 Princip MR.....	14
1.2 Radiofrekvenční impulz.....	15
1.3 Relaxační časy	16
1.4 Prostorové kódování	18
1.5 Rekonstrukce obrazu, k-prostor	18
1.6 Pulzní sekvence.....	19
1.6.1 Spin Echo (SE).....	19
1.6.2 Gradient echo (GRE)	19
1.6.3 Inversion recovery (IR).....	21
2 Princip DCE-MRI	22
2.1 Akvizice	22
2.2 Kontrastní látky.....	22
2.3 Převod na koncentraci kontrastní látky.....	23
2.4 ROI.....	24
2.5 Arteriální vstupní funkce	24
2.5.1 Odběr vzorku krve	24
2.5.2 Vytvoření průměru z populace	25
2.5.3 Metoda referenční oblasti	25
2.6 Perfuzní analýza.....	26

3	Farmakokinetické modely pro DCE-MRI	28
3.1	Toftsův a Kermodeův model	28
3.2	Dvoukompartmentový výměnný model (2CXM).....	28
3.3	TH model	29
3.4	Adiabatická aproximace TH modelu (aaTH).....	30
4	Systém PerfLab	31
4.1	Šablona.....	31
4.1.1	Formát xml struktury kroku šablony	32
4.2	Postup práce uživatele v dodané verzi PerfLab	35
5	Experimentální část	39
5.1	Výpočet dávky kontrastní látky	39
5.2	Příprava hadiček	39
5.3	Nastavení infuzní pumpy	41
5.4	Umístění potkana	41
5.5	Zadání nového pacienta	41
5.6	Akvizice	41
6	Dávkové zpracování v systému PerfLab	45
6.1	Šablona dávkového zpracování	45
6.1.1	Res soubory.....	47
6.2	Postup práce na webové aplikaci PerfLab	48
7	Analýza naměřených dat	64
7.1	Zhodnocení farmakokinetických modelů	64
7.2	Vyhodnocení pomocí bodového diagramu	72
7.3	Zpracování pomocí statistických testů.....	74
7.3.1	Wilcoxonův párový test	74
8	Závěr	77

Literatura	79
Seznam symbolů, veličin a zkratk	81
Přílohy	83

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1: Časový průběh T1 relaxace [12].....	16
Obr. 2: Časový průběh T2 relaxace [12].....	17
Obr. 3: Spin Echo [15].....	19
Obr. 4: Pulzní sekvence pro GRE [15]	20
Obr. 5: Inversion recovery [15]	21
Obr. 6: Chemický vzorec Magnevistu [13]	23
Obr. 7: Křivka AIF [8].....	25
Obr. 8: Příklad perfuzní mapy parametru ve [16].....	27
Obr. 9: Dvoukompartmentový výměnný model (2CXM) [5].....	29
Obr. 10: TH model [7]	29
Obr. 11: Adiabatická aproximace tkáňového modelu (aaTH) [7]	30
Obr. 12: Formát xml struktury kroku šablony	32
Obr. 13: Spuštění analýzy	35
Obr. 14: Výběr dat	35
Obr. 15: Načtení skenů	36
Obr. 16: Výběr ROI	36
Obr. 17: Průběh křivky AIF	37
Obr. 18: Výsledek perfuzní analýzy	38
Obr. 19: Obrázek struktury res souboru.....	48
Obr. 20: Obrázek znázorňující stisk tlačítka Add bacht analysis	48
Obr. 21: Obrázek znázorňující zadání dávkové analýzy	49
Obr. 22: Obrázek znázorňující spuštění analýzy pro dávkové zpracování.....	49
Obr. 23: Obrázek znázorňující načtení zdrojových dat	50
Obr. 24: Obrázek představující načtení kalibračních skenů	51

Obr. 25: Oblast zájmu pro registraci obrazů.....	52
Obr. 26: Oblast zájmu pro konverzi.....	53
Obr. 27: Nastavení parametrů pro konverzi.....	54
Obr. 28: Oblast zájmu pro slepou dekonvoluci	55
Obr. 29: Metoda škálování AIF	56
Obr. 30: Křivka AIF.....	57
Obr. 31: Oblast zájmu pro referenční tkáň	57
Obr. 32: Zvolení farmakokinetického modelu.....	58
Obr. 33: Perfuzní parametry	59
Obr. 34: Oblast zájmu pro statistickou analýzu	60
Obr. 35: Princip ručního zadávání oblasti zájmu.....	61
Obr. 36: Box ploty pro perfuzní parametry	61
Obr. 37: Link pro stažení dat	62
Obr. 38: Příklad vybrání dat, pro statistickou analýzu	63
Obr. 39: Statistické výsledky	63
Obr. 40: Histogramy pro perfuzní parametr PS	65
Obr. 41: Histogramy pro perfuzní parametr F	65
Obr. 42: Histogramy pro perfuzní parametr k_{ep}	66
Obr. 43: Bodový diagram pro perfuzní parametr PS, korelační koeficient 0,7903	73

SEZNAM TABULEK

Tab. 1: Tabulka gyromagnetických poměrů [3]	15
Tab. 2: Relaxační časy pro různé tkáně [3]	17
Tab. 3: Tabulka perfuzních parametrů.....	26
Tab. 4: Tabulka formátu objektů šablony - 1.....	33
Tab. 5: Tabulka formát objektů šablony – 2.....	34
Tab. 6: Parametry pro T2w anatomické obrazy.....	42
Tab. 7: Parametry pro T1w anatomické obrazy.....	42
Tab. 8: Parametry pro kalibrační obrazy MGE.....	43
Tab. 9: Parametry pro dynamické měření MGE.....	43
Tab. 10: Parametry pro druhé dynamické měření MGE.....	44
Tab. 11: Tabulka tagů pro objekt SyncProgressBar	46
Tab. 12: Tabulka tagů pro objekt BatchButton.....	46
Tab. 13: Tabulka tagů pro objekt LinkFile	47
Tab. 14: Tabulka struktury res souboru	47
Tab. 15: Hodnoty pro potkana 1 po bolu 1	66
Tab. 16: Perfuzní parametry pro druhého potkana po prvním bolu.....	67
Tab. 17: Hodnoty perfuzních parametrů pro potkana 2 po druhém bolu	68
Tab. 18: Perfuzní parametry pro třetího potkana po aplikaci prvního bolu.....	69
Tab. 19: Perfuzní parametry pro třetího potkana po aplikaci druhého bolu	69
Tab. 20: Perfuzní parametry pro čtvrtého potkana po aplikaci prvního bolu	70
Tab. 21: Perfuzní parametry pro potkana číslo 4 po aplikaci druhého bolu	71
Tab. 22: Perfuzní parametry pro všechny potkany dohromady	72
Tab. 23: Korelační koeficienty pro perfuzní parametry	73
Tab. 24: P-hodnoty pro druhého potkana	75

Tab. 25: P-hodnoty pro všechny potkany dohromady	75
--	----

ÚVOD

Tato diplomová práce se věnuje metodě Dynamic Contrast-Enhanced (DCE) MRI, která slouží k perfuznímu zobrazování magnetickou rezonancí s využitím kontrastních látek. Tato metoda je často využívána v onkologii k získávání informací o nádorech a k jejich následné léčbě. Tato práce je rozdělena do 7 kapitol.

První část práce je věnována základnímu popisu magnetické rezonance, základním pulsním sekvencím a rekonstrukci obrazu. Na ní navazuje část zabývající se metodou DCE-MRI, ve které je uveden princip získávání dat a postup pro vyhodnocení perfuzních parametrů.

Další část práce je věnována systému PerfLab. Tento systém slouží ke zpracování DCE-MRI obrazů a pro vyhodnocování perfuzních map. Následující kapitola je zaměřena na popis akvizičního protokolu, podle kterého se postupovalo při získávání datasetu.

Šestá kapitola je věnována úpravě a rozšíření systému PerfLab pro dávkové zpracování dat. Kapitola zobrazuje, které části bylo nutno předělat a které části musely být navrhnuty, aby bylo zajištěné správné fungování dávkového zpracování. V rámci této práce byly vytvořeny dva vývojové diagramy. První z nich slouží pro zobrazení postupu zpracování pro původní verzi systému PerfLab, druhý popisuje postup zpracování pro dávkové zpracování v systému PerfLab.

Poslední část práce je věnována analýze naměřených dat. Tato část práce se zabývá porovnáním odhadů perfuzních parametrů pro jednotlivé farmakokinetické modely. Vyhodnocení je provedeno pomocí histogramů, dále pak pomocí mediánů a konfidenčního intervalu. Následně se vyhodnocovala vzájemná závislost mezi odhady perfuzních parametrů po podání prvního a druhého bolu kontrastní látky. Poslední vyhodnocení je provedeno pomocí statistických testů.

1 MAGNETICKÁ REZONANCE

Tato kapitola je věnována seznámení se s Magnetickou rezonancí, dále jen MR. Magnetická rezonance je neinvazivní metoda, která se využívá k podrobnému detailnímu zobrazení měkkých tkání, jako je například mozek.

1.1 Princip MR

Jádra atomů se skládají z nukleonů, tedy z protonů a neutronů. Protony mají kladný elektrický náboj, neutrony jsou elektricky neutrální. Protony jakoby rotují kolem své vlastní osy, tato vlastnost je označován jako spin. Takto jakoby pohybující se protony vytváří ve svém okolí magnetické pole, které je nazýváno magnetický moment. [1.2]

Magnetická rezonance využívá vlastností jader atomů s lichým nukleonovým číslem, respektive protonovým číslem, ten zajistí, že se jádro chová k okolí magneticky, zachovává si tedy svůj magnetický moment. Typickým zástupcem této skupiny je atom vodíku ^1H , který má v jádře jeden proton a je hojně využívaným objektem pro zobrazování MR, neboť se vyskytuje ve velké míře v živých tkáních (lidské tělo je tvořeno z více jak 60 % z vody). Dalšími atomy patřící do této skupiny jsou například: ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P . [1]

Orientace vektorů magnetického momentu nacházejících se v nemagnetickém prostředí je zcela nahodilá, což má za následek, že se tkáň navenek chová magneticky inertně, protože vektory magnetických momentů se vyruší. Je-li tkáň vystavená vnějšímu magnetickému poli, dojde k zarovnání vektorů magnetických momentů. Část protonů se ustaví v poloze, kdy je jejich vektor magnetických momentů ve stejném směru jako vektor vnějšího magnetického pole, tzv. paralelní uspořádání. Druhá část je uspořádaná nesouhlasně, tedy o 180° opačně. Toto uspořádání je nazýváno antiparalelní.

Paralelní uspořádání je méně energeticky náročnější, proto je takto uspořádaných protonů vždy o něco více než protonů uspořádaných antiparalelně. Pokud by se četnosti jednotlivých upořádaní rovnaly, došlo by k vyrušení magnetického momentu a tkáň by se jevila jako magneticky neutrální. Jelikož tomu tak není, paralelních protonů je vždy více, tkáň se navenek projevuje magneticky. Tato vlastnost je jedna ze základních principů MR.

Vnější magnetické pole dále způsobuje precesi protonů. Jedná se o rotační pohyb v transversální rovině, tedy rotující proton krouží po odvodu pomyslného kužele. Příkladem tohoto pohybu může být dětská hračka tzv. káča. Protony ale nerotují synchronně, nejsou tzv. ve fázi. To znamená, že i když se každý proton pohybuje po stejné kruhové dráze stejnou rychlostí, nachází se každý z nich v tomtéž okamžiku na jiném místě. Larmonova frekvence ω_0 , neboli frekvence precesního pohybu závisí na dvou faktorech, za prvé na intenzitě vnějšího magnetického pole a za druhé na gyromagnetickém poměru.

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0 [1] \quad (1)$$

kde γ představuje gyromagnetický poměr a pro konkrétní typ atomu je konstantní, viz tabulka (Tab. 1) a B_0 vyjadřuje intenzitu magnetického pole, vyjádřenou v jednotce magnetické indukce (Tesla). [1, 2]

Tab. 1: Tabulka gyromagnetických poměrů [3]

Atom	γ [MHz/T]
H ¹	42.58
C ¹³	10.7
O ¹⁷	5.8
F ¹⁹	40
Na ²³	11.3
P ³¹	17.2

Jak již bylo zmíněno výše, díky vyrušení antiparalelních protonů protony paralelními začne tkáň vykazovat magnetický moment. Jednotlivé tkáně se navenek projevují jinou velikostí magnetického momentu z důvodu jiné biochemické struktury, tedy jiného zastoupení protonů. Díky tomu je získána zásadní informace o složení jednotlivých tkání, která slouží jako podklad pro tvorbu MR obrazu.

1.2 Radiofrekvenční impuls

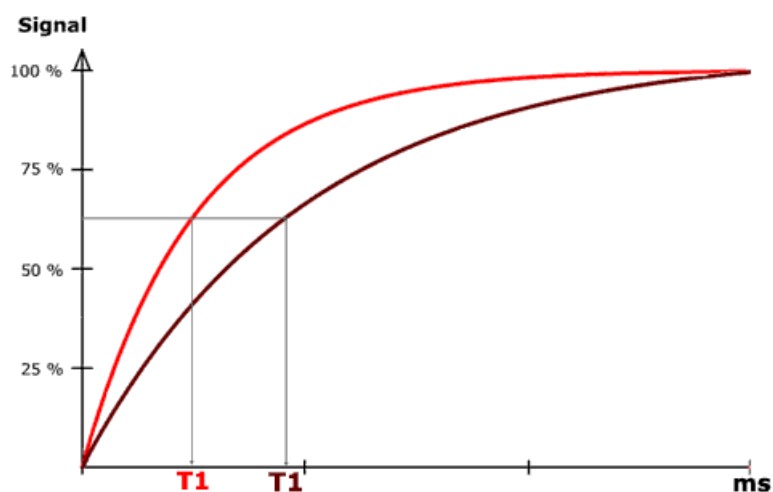
Magnetický moment protonů je však v porovnání s vnějším magnetickým polem extrémně malý, praktický nezjistitelný. Proto je nutné změnit orientaci tkáňové magnetizace v prostoru z podélné magnetizace tzv. longituální magnetizace na magnetizaci příčnou neboli transversální. Toho je docíleno dodáním energie pomocí vysokofrekvenčního elektromagnetického impulsu, jenž je označován jako radiofrekvenční (RF) impuls, neboť jeho frekvence je blízká rozsahu krátkých

rozhlasových vln.

Po vyslání RF impulsu dochází k excitaci. Proton, který přijal vyšší energii, se vychýlí o 90° nebo 180° . Aby byl proton schopný přijmout dodanou energii, musí frekvence vyslaného RF impulsu odpovídat frekvenci precesního pohybu protonu – Larmónově frekvenci. Pokud se frekvence shodují, dojde k tzv. rezonanci, ta způsobí, že protony začnou rotovat synchronně, ve fázi. Jejich magnetické vektory, začnou v daném okamžiku působit stejným směrem, což má za výsledek vznik vektoru příčné tkáňové magnetizace. Nyní je již možné přímo změřit velikost příčné magnetizace.

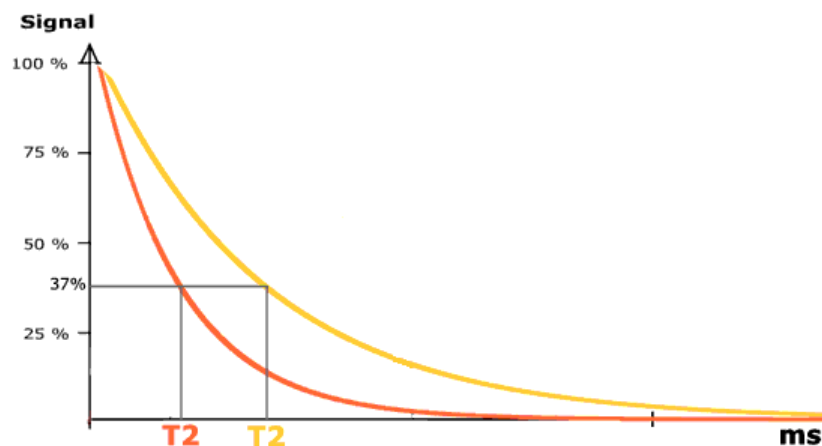
1.3 Relaxační časy

Po skončení RF impulsu se spinový systém vrací do svého původního stavu, dojde tedy k rozfázování precesního „pohybu“. Vektor podélné magnetizace nabývá postupně zpět svojí původní velikost. Časová konstanta, která udává, jak rychle se vrátí vektor podélné magnetizace zpět, je označována T1. Časový průběh této relaxace lze vidět na obrázku (Obr. 1).



Obr. 1: Časový průběh T1 relaxace [12]

Naopak konstanta T2 udává rychlost, se kterou vymizí příčná magnetizace, neboť již není síla, která by udržovala vektory magnetických momentů ve fázi a dochází k opět nesynchronnímu „pohybu“ protonů. Tento časový průběh je zobrazen na obrázku (Obr. 2).



Obr. 2: Časový průběh T2 relaxace [12]

Jelikož je obtížné určit přesně okamžik ukončení jednotlivých relaxací, je relaxační čas T1 vyjádřen jako čas, za který dosáhne podélná magnetizace 63% své původní hodnoty. T2 relaxační čas je definován jako čas, za který velikost příčné magnetizace klesne na 37 % své původní velikosti. Obecně platí, že tkáně s vysokým obsahem tuků mají kratší relaxační časy oproti strukturám, které obsahují velké množství vody. Relaxační časy pro různé typy tkáně lze vidět v tabulce (Tab. 2).

Tab. 2: Relaxační časy pro různé tkáně [3]

Tkáň	$T1/(0.5) T$ [ms]	$T1/(1.5) T$ [ms]	T2 [ms]
Tuk	210	260	80
Játra	350	500	40
Sval	550	870	45
Bílá hmota mozková	500	780	90
Šedá hmota mozková	650	900	100
CSF	1800	2400	160

Signál, jehož maximum je naměřeno těsně po skončení RF impulsu se nazývá FID signál. Bude-li po vymizení příčné magnetizace opět vyslán RF impuls, bude dosaženo stejného výsledku jako v případě vyslání prvního RF impulsu. Doba mezi vyslanými pulzy se nazývá TR neboli repetiční čas. Časový interval mezi jednotlivými pulzy může být zkrácen.

1.4 Prostorové kódování

K rekonstrukci obrazu je nutné znát rovinu, ze které snímaný signál pochází. Toho je docíleno tím, že vektory magnetických momentů jsou nuceny vykonávat precesní pohyby v různých vrstvách s různou frekvencí a emitují tak elektromagnetické vlnění o různých vlnových délkách. Proto se k vnějšímu magnetickému poli přidává ještě gradientní pole. Toto pole je tvořeno třemi na sebe kolnými gradientními cívkami. [1]

Pro vymezení tomografické roviny se k homogennímu magnetickému poli B_0 přidává ještě gradientní magnetické pole G_z . Toto pole je zapnuto při aplikaci RF impulzu. Šířka řezu závisí na nastavení pásma budícího RF impulzu a na strmosti gradientního pole G_z . Užší tloušťka řezu je získána při užším pásmu budícího pulzu a strmějším gradientu.

Druhý gradient je ve směru osy y a je zapnut těsně před tím, než je ze snímaného řezu přijímán FID signál. Tento gradient se nazývá fázově-kódující neboli tzv. odečítací gradient a má za následek další změnu ve fázi jader. Pomocí něj dojde k rozdělení do řádků.

Posledním typem gradientu, který se ke kódování používá je gradient G_x neboli frekvenčně-kódující gradient. Zapnutí gradientu je provedeno po dobu přijímání signálu. Působením toho gradientu je dosaženo rozdělení jader do sloupců.

1.5 Rekonstrukce obrazu, k-prostor

Aplikováním všech tří gradientních polí G_z , G_y a G_x je známá pozice, ze které je signál přijímán. Obraz tomovrstvy G_z je získán v podobě matice tzv. k-prostoru. Souřadnice v k-prostoru jsou dány pulzy gradientních cívek ve směrech fázového a frekvenčního kódování. K-prostor je Fourierovým spektrem snímaného obrazu.

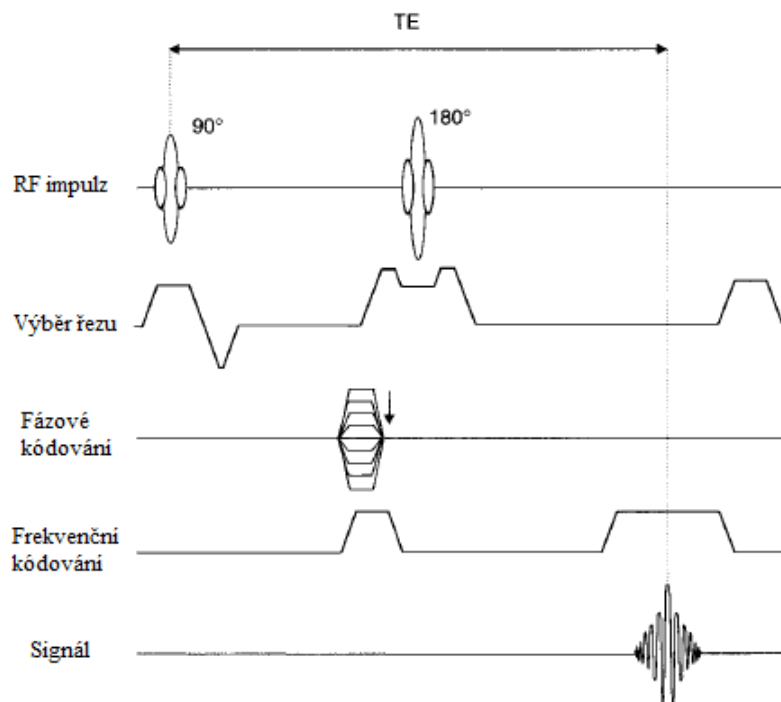
Nízké frekvence se nacházejí ve středu k-prostoru a poskytují informaci o základních tvarech ve scéně, zatímco vysoké frekvence se vyskytují v okrajové části k-prostoru a podávají informaci o detailech ve scéně. Rekonstrukci obrazu lze provést dvěma rekonstrukčními metodami a to projekčně rekonstrukční metodou a Fourierovou rekonstrukční metodou.

1.6 Pulzní sekvence

Pro sběr MRI dat je využívána aplikace různých RF impulzů, které vytvářejí jednotlivé pulzní sekvence. Základní pulzní sekvence jsou popsány níže.

1.6.1 Spin Echo (SE)

Spin Echo metoda představuje sekvenci, využívající aplikací impulzů tvořených 90° a 180° pulzy, jak lze vidět na obrázku (Obr. 3). Po skončení 90° pulzu je vektor magnetizace překlopen do transversální roviny. V důsledku T2 relaxace dochází k rozfázování vektorů magnetických momentů. Poté je aplikován 180° pulz tzv. fokusační, který má za následek opětovné sfázování vektorů magnetických momentů. Po sfázování vektorů magnetických momentů vzniká Spin Echo signál. Doba mezi snímáním Echo signálu a aplikováním dalšího 90° budícího pulzu je nazývána doba zpoždění TE. [15]

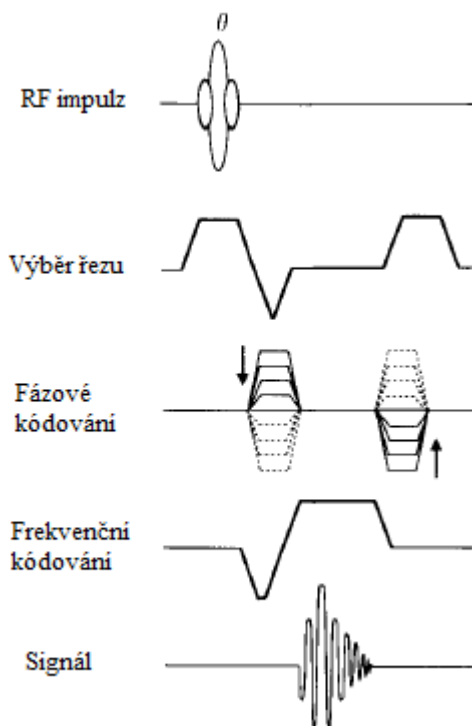


Obr. 3: Spin Echo [15]

1.6.2 Gradient echo (GRE)

Pro tyto techniky je charakteristické, že využívají k tvorbě Echo signálu gradientní magnetické pole namísto 180° fokusačního pulzu. Působení gradientního pole vede ve svém důsledku ke snížení a zvýšení Larmonovy frekvence ve směru působení gradientu.

Díky této skutečnosti dojde k rozfázování vektorů magnetických momentů. Při aplikaci gradientu v opačné polaritě v přesně daném časovém okamžiku dojde k opětovnému sfázování vektorů magnetických momentů a generaci gradientního echa GE respektive GRE (Gradient Recalled Echo). Na rozdíl od SE techniky bude obraz T2*-váhovaný. Princip této metody je zobrazen na obrázku (Obr. 4). [15]

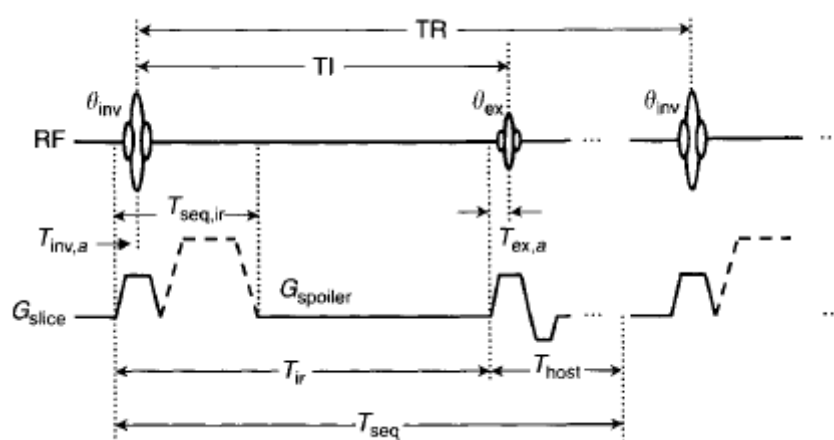


Obr. 4: Pulzní sekvence pro GRE [15]

Fast low-angle shot (FLASH) je rychlá skenovací metoda, známá také pod zkratkou SPGR. Tato metoda patří do skupiny GRE. Metoda aplikuje řadu RF impulzů se sklápěcím úhlem o velikosti menší než 90° . U této sekvence je snaha o dosažení nulové transverzální složky. K tomu lze využít fázově-kódujících gradientů použitých těsně před aplikací následujícího RF impulzu. Je možné získat různě váhované obrazy a to pomocí vhodného nastavení parametrů TR, TE a sklápěcího úhlu. T2*-váhovaný obraz je získán aplikací dlouhého TR a dlouhého TE. Kombinací krátkého TR, krátkého TE a velkého sklápěcího úhlu lze získat T1-váhovaný obraz. Tato pulzní sekvence je méně citlivá k nehomogenitám pole B1, než jak je tomu u gradientní metody. [10]

1.6.3 Inversion recovery (IR)

Inversion recovery je pulzní sekvence, kterou lze vidět na obrázku (Obr. 5) a u které je jako první aplikován 180° pulz. Pokud je jako první aplikován 90° pulz, jedná se o Saturation recovery (SR). Díky tomuto pulzu dojde k převrácení vektoru magnetizace z kladného směru osy z do záporného směru osy z. Poté dochází k postupnému návratu do rovnovážného stavu, v důsledku podélné relaxace T_1 . Po určité době, označované jako inverzní doba (TI) je aplikován 90° pulz. Ten má za následek překlopení vektoru magnetizace do transverzální roviny, kde lze jeho velikost změřit. [3]



Obr. 5: Inversion recovery [15]

2 PRINCIP DCE-MRI

Dynamické kontrastní zobrazování (DCE) pomocí magnetické rezonance může poskytnout náhled do hemodynamických procesů, které nejsou zjistitelné při statických konvenčních technikách MR. Jedná se o neinvazivní vyšetřovací metodu. Při měření jsou použity kontrastní látky, které jsou difuzibilní, což znamená, že tyto látky nejsou schopné projít buněčnou stěnou. Měření se skládá ze sledování změny intenzity signálu před podáním kontrastní látky, během a po podání kontrastní látky.

DCE se používá k charakterizaci funkční integrity pro hemoencefalickou bariéru, prostřednictvím odhadu mikrovaskulární permeability pro cheláty Gadolinium (Gd).

2.1 Akvizice

Nejběžnější způsob provádění DCE-MRI využívá rychlé T1-vážené gradientní echo sekvence, jako je například FLASH s krátkým TE ($TE < 1.5$ ms) a TR ($TR < 7$ ms) a nízkou hodnotou sklápěcího úhlu.

Získání T1-vážených obrazů před, v průběhu a po podání kontrastní látky musí být provedeno rychle, aby bylo zajištěno potřebné časové rozlišení pro pozorování účinku kontrastní látky. Časové rozlišení souvisí s prostorovým rozlišením a poměrem signálu k šumu (SNR). U onkologických aplikací je důležité, aby byla pokryta co největší část objemu nádoru, a navíc musí být doba akvizice dostatečně rychlá k charakterizaci různé kinetiky kontrastní látky v heterogenní nádorové oblasti. Zvýšení prostorového rozlišení má za následek snížení časového rozlišení a SNR. Z toho vyplývá, že nastavení prostorového rozlišení, časového rozlišení a poměru SNR závisí na cílech studie, z tohoto důvodu většina studií využívá T1 vážené SPRG sekvence s minimálním TR (pro maximální časové rozlišení) a minimální TE (pro minimalizaci T2* účinků). Bohužel T1 zobrazování často vyžaduje nízké prostorové rozlišení, které může způsobit problémy pro charakterizaci AIF. [8]

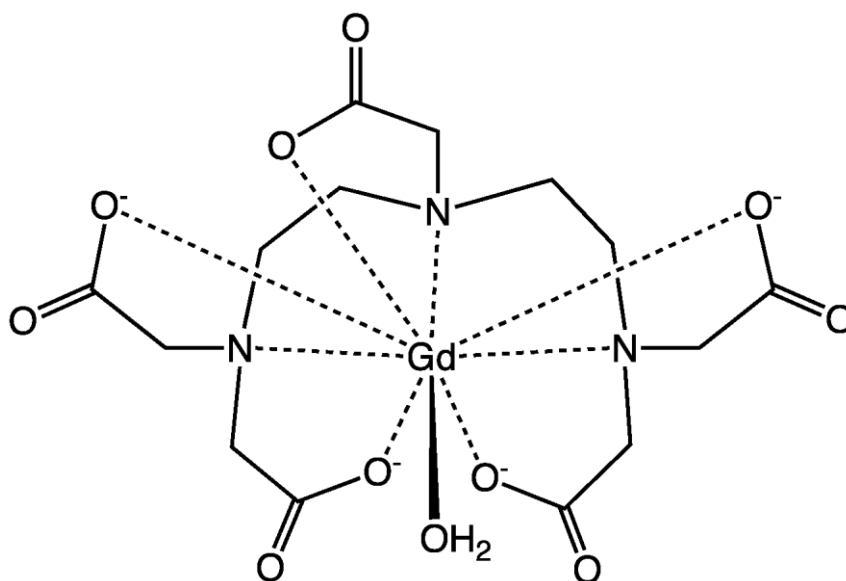
2.2 Kontrastní látky

Kontrastní látky (dále jen KL) používané v MRI nejsou vidět. Jsou to látky, které ovlivňují magnetické jádra protonů, ovlivní tedy relaxační časy T1/T2*. Jestliže kontrastní látka sníží relaxační čas T1, zvýší tím intenzitu signálu, která se v T1-

váhouvaném obrazu projeví světlou oblastí. Naproti tomu snížení T_2^* relaxačního času, povede u T_2^* váhouvaných obrazů ke ztmavení oblastí. [9]

Kontrastní látky lze dělit podle způsobu aplikace na perorální a intravenózní a podle schopnosti procházet cévní stěnou se dělí na extravaskulární a intravaskulární. Základem kontrastních látek jsou cheláty gadolinia, což jsou molekuly, které kolují v krvi a přecházejí do extravaskulárního prostoru (nepřonikají do buněk). [2]

Cheláty gadolinia nejsou pro lidské tělo toxické. Existuje několik druhů chelátů, z nichž nejpoužívanější je Magnevist (Gd-DTPA), jehož chemický vzorec lze vidět na obrázku (Obr. 6). Jedná se o malou molekulu bez navázání na protein.



Obr. 6: Chemický vzorec Magnevistu [13]

2.3 Převod na koncentraci kontrastní látky

Vztah mezi relaxačním časem T_1 a koncentrací kontrastní látky je vyjádřen pomocí Solomon-Bloembergenovy rovnice (2) [9].

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1[Gd], \quad (2)$$

kde r_1 je relaxivita kontrastní látky a $1/T_{10}$ představuje podélnou relaxační rychlost tkáně před interakcí s kontrastní látkou. Z tohoto vztahu vyplývá, že relaxační čas T_1 je závislý na koncentraci aplikované kontrastní látky.

Po podání kontrastní látky, dochází ke změně intenzity měřeného signálu. Tato změna vychází z rovnice (3) [9].

$$\frac{S_{Gd} - S_0}{r \cdot \rho \cdot TR} \approx \left(\frac{1}{T_{1Gd}} - \frac{1}{T_{10}} \right) = r_1 [Gd], \quad (3)$$

kde S_0 a S_{Gd} představují signály před a po aplikaci bolusu a T_{10} a T_{1Gd} vyjadřují časy T_1 před a po aplikaci bolusu. Pro vyšší koncentrace je vztah nelineární a je potřeba složitějšího převodu, například „Ernstův vztah“.

2.4 ROI

ROI (z anglického Region of Interest) představuje oblast zájmu, která je vybírána v oblasti tkáně, pro kterou mají být zjištěny perfuzní parametry. Tuto oblast zájmu si vybírá sám uživatel. Je tedy nutné, aby měl uživatel základní znalosti o struktuře lidského těla.

Nejčastější způsob výběru oblasti zájmu je proveden pomocí vytvoření polygonu. Uživatel si pomocí bodů ohraničí útvar, který chce označit jako ROI a tento útvar je vybrán jako oblast zájmu. Často se jako oblast zájmu volí pixely/voxely uvnitř zvolené oblasti.

2.5 Arteriální vstupní funkce

Arteriální vstupní funkce označovaná jako AIF je časový průběh kontrastní látky v arterii vyživující ROI. AIF se vyznačuje prudkým nárůstem, krátkodobou maximální koncentrací a následně delším vyplavováním. Vzhledem k tomu, že kinetika AIF je mnohem rychlejší než kinetika tkáně, je často obtížné optimalizovat časové rozlišení potřebné nejen pro správné určení AIF, ale také získat požadovaný poměr signálu k šumu (SNR) a prostorové rozlišení při měření kinetiky nádorové tkáně. [8]

Pro odhad AIF existují tři hlavní způsoby: odběr vzorku krve, metoda referenční oblasti a vytvoření průměru z populace. Všechny tyto metody mají svá omezení. Proto jsou v některých případech používány modely z literatury [8]

2.5.1 Odběr vzorku krve

Odběr vzorku krve je zlatým standardem při charakterizaci AIF. Jedná se o invazivní metodu, která je málo vhodná pro zobrazování malých zvířat, neboť měřené subjekty

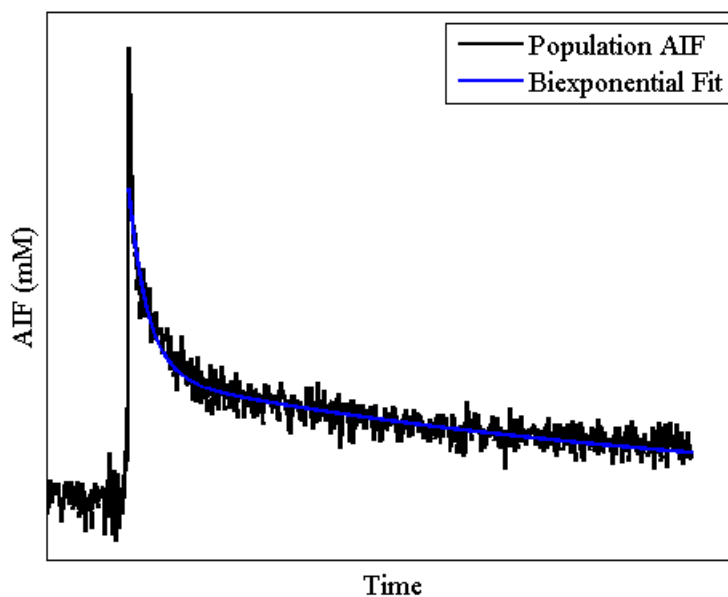
mají obecně malý objem krve a tudíž i počet vzorků, které mohou být sestaveny je omezený. Kromě toho je odběr vzorku odebrán z oblasti daleko od tkáně zájmu a nemusí jít o přesný ukazatel indikátoru AIF.

2.5.2 Vytvoření průměru z populace

V tomto případě je průměrná AIF kvantifikována pro průměrnou skupinu subjektů a poté je využívána při kvantitativní analýze u dalších (budoucích) podobných subjektů.

AIF vytvořená průměrem z populace má obecně vysoký SNR. Nevýhodou tohoto přístupu je, že je možný vznik potenciálu pro velké rozdíly mezi subjekty. Protože je AIF využívána jako rozhodující faktor pro modely používané v kvantitativní analýze, může mít variabilita subjektů za následek chyby v odhadech perfuzních parametrů.

Pro získání nejvíce konzistentních výsledků při použití průměru z populace je nutné, aby byl experimentální protokol přesně definovaný s cílem zajistit soulad mezi populační AIF a jednotlivými subjekty. [8]



Obr. 7: Křivka AIF [8]

Obrázek (Obr. 7) zobrazuje typický průběh AIF u myši. Černá čára představuje křivku AIF získanou průměrem z populace a modrá čára znázorňuje biexponenciální proložení k vymývání části křivky.

2.5.3 Metoda referenční oblasti

Jde o metodu, která využívá „referenční oblast“ (RR). Analýza pomocí přístupu RR je

využívána pro dobře charakterizované tkáně, jako je sval, pro kalibraci signálu v ROI. Použití přístupu RR eliminuje potřebu odhadu AIF, proto není nutné přímo měřit AIF.

Tato metoda je vypočtena pomocí vzorce (4) [8] viz níže.

$$\frac{dC_{RR}(t)}{dt} = K^{trans,RR} \cdot C_p(t) - \frac{K^{trans,RR}}{v_{e,RR}} \cdot C_{RR}(t), \quad (4)$$

kde $K^{trans,RR}$ a $v_{e,RR}$ jsou perfuzní parametry Toftsova modelu pro referenční oblast tkáně, získané z literatury a jsou popsány níže. C_{RR} je naměřená koncentrace kontrastní látky v referenční oblasti tkáně a C_p je plazmatická koncentrace krve. To umožňuje eliminování C_p a řešení výsledné diferenciální rovnice je dáno:

$$C_t(t) = \frac{K^{trans,t}}{K^{trans,RR}} \cdot C_{RR}(t) + \frac{K^{trans,t}}{K^{trans,RR}} \cdot \left[\frac{K^{trans,RR}}{v_{e,RR}} - \frac{K^{trans,t}}{v_{e,t}} \right] \cdot \int_0^t C_{RR}(u) \cdot e^{-(K^{trans,t}/v_{e,t})(t-u)} du \quad (5)$$

Přístup RR má výhody v relativně snadném snímání obrazu o to tím, že eliminuje potřebu odhadu AIF. Nicméně v případě, že je referenční oblast špatně charakterizována, se přesnost metody snižuje. [8]

2.6 Perfuzní analýza

Výsledkem perfuzní analýzy jsou perfuzní mapy získané z perfuzních parametrů, viz obrázek (Obr. 8). Perfuzní parametry lze získat pomocí parametrické, na modelu závislé, dekonvoluce viz rovnice (6). Seznam a popis perfuzních parametrů je uveden v tabulce (Tab. 3).

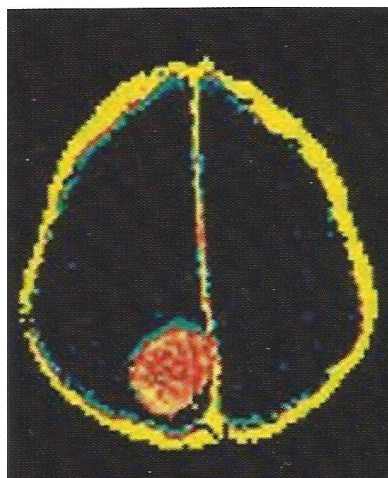
Tab. 3: Tabulka perfuzních parametrů

Zkratka	Parametr	Jednotka
Fb	Průtok krve	ml/min/ml tkáně
E	Ejekční frakce	-
ve	Objem extracelulárního extravaskulárního prostoru	ml/ml tkáně
Tc	Střední doba průchodu látky	min
vb	Objem krve	ml/ml tkáně
PS	Permeabilita cévních stěn násobená jejich plochou	ml/min/ml tkáně
kep	Rychlostní konstanta přechodu z extravaskulárního extracelulárního prostoru do kapilár	1/min
Ktrans	Rychlostní konstanta přechodu z kapilár do extravaskulárního extracelulárního prostoru	ml/min/ml tkáně

Dekonvoluce je použita, protože zpracovávána data jsou vždy degradována šumem. Pomocí následujícího vztahu (6) lze modelovat změřenou koncentraci kontrastní látky.

$$C(t) = F_b \cdot AIF(t) \otimes TRF(t), \quad (6)$$

kde F_b představuje průtok krve, AIF je arteriální vstupní funkce, neboli naměřená koncentrace v artérii, \otimes je matematický operátor pro dekonvoluci a TRF je reziduální vstupní funkce, která znázorňuje odezvu tkáně na jednotkový impulz. Celý konvoluční vztah (6) v sobě již zahrnuje farmakokinetický model. Farmakokinetickým modelům je věnována kapitola 3.



Obr. 8: Příklad perfuzní mapy parametru ve [16]

Odhad perfuzních parametrů lze provést použitím farmakokinetických modelů. A to pomocí farmakokinetických modelů fitovat, neboli prokládat získaná data. Jak již bylo zmíněno výše, farmakokinetickým modelům je věnovaná samostatná kapitola, viz kapitola 3. Parametry perfuze lze získat neslepou dekonvolucí. Slepá dekonvoluce se používá k odhadu AIF a ještě pořád se jedná o docela nestandardní metodu. Jako vedlejší produkt odhaduje i perfuzní parametry, ale ty se většinou nevyužívají. Pro slepou dekonvoluci se používají větší ROI, zatímco neslepá dekonvoluce se dělá na malých (pixelových/voxelových) ROI.

3 FARMAKOKINETICKÉ MODELY PRO DCE-MRI

3.1 Toftsův a Kermodeův model

Z různých farmakokinetických modelů, které se používají k analýze dat získaných pomocí DCE MRI metody, je nejčastěji používaným modelem model Toftsův a Kermodeův. Tento model byl původně popsán následující rovnicí (7) [4]

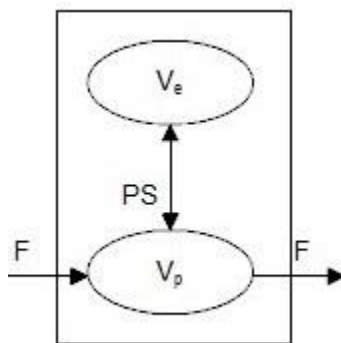
$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans}(C_p(t) - C_t(t)/v_e), \quad (7)$$

kde C_p představuje koncentraci KL v krevní plazmě, C_t vyjadřuje koncentraci KL v tkáni a K^{trans} je rychlostní konstanta přesunu KL mezi krevní plazmou a extravaskulárním extracelulárním prostorem, dále jen EES, s jednotkou ml/min/ml tkáně. Tato metrika popisuje rychlost proudění KL do EES. Její fyziologický význam může být obtížný k interpretaci, protože je závislý na průtoku krve, vaskulární permeabilitě, kapilárním povrchu a typu použité KL. Parametr v_e značí objem extracelulárního extravaskulárního prostoru.

V případě, že je velmi vysoká propustnost ($F \ll PS$), jako je například u většiny nádorů, K^{trans} primárně odráží průtok krve, neboť je to hlavním limitujícím faktorem proudění kontrastní látky. Tato situace se označuje jako Ketyho model. Pokud je propustnost velmi nízká ($F \gg PS$), jako například při zánětu, K^{trans} vyjadřuje zejména propustnost cévní stěny.

3.2 Dvoukompartimentový výměnný model (2CXM)

Dvoukompartimentový výměnný model (z angl. two compartment exchange model) předpokládá, že plazma a EES představují jednotlivé kompartmenty, jak lze vidět na obrázku (Obr. 9). Jedná se o čtyřparametrický model, neboť je popsán těmito parametry: F , v_p , v_e , PS . Popis těchto parametrů je uveden v tabulce (Tab. 3).



Obr. 9: Dvoukompartmentový výměnný model (2CXM) [5]

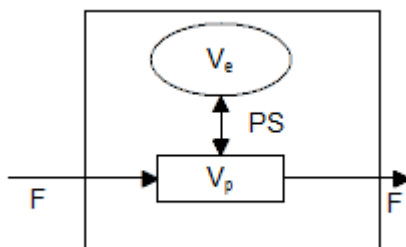
Tento systém je popsán dvěma diferenciálními rovnicemi [5] (8), (9), přičemž koncentrace v EES je $C_e(t)$.

$$v_p \frac{dC_p(t)}{dt} = F_p C_e(t) - F_p C_p(t) + PSC_e(t) - PSC_p(t), \quad (8)$$

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = PSC_p(t) - PSC_e(t). \quad (9)$$

3.3 TH model

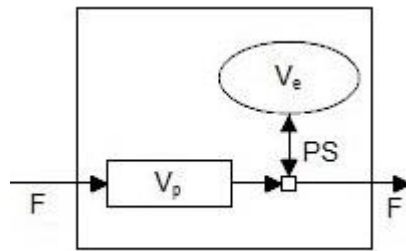
TH model (z anglického tissue homogeneity), zobrazen na obrázku (Obr. 10), předpokládá, že koncentrace KL v plazmě je funkcí času a zároveň délky kapiláry. Z toho plyne předpoklad, že plazmový prostor není kompartment, ale jedná se o fluidní systém. Na obrázku je tento fluidní systém znázorněn obdélníkem. V praxi se používá adiabatická aproximace tohoto modelu, která je uvedena v kapitole (3.4), protože TH model nemá v časové oblasti analytické řešení. [7]



Obr. 10: TH model [7]

3.4 Adiabatická aproximace TH modelu (aaTH)

Jedná se o adiabatickou aproximaci modelu TH v tom smyslu, že se uvažují pomalé změny koncentrace KL v EES vzhledem k dynamice koncentrace KL v plazmě [6]. Schéma tohoto modelu je vidět na obrázku (Obr. 11). Výměna mezi plazmou a EES probíhá pouze na konci kapiláry. Hlavní výhodou modelu aaTH je praktičnost, neboť má analytické řešení v časové oblasti [7]. Tento model je parametrizován stejnými perfuzními parametry jako model 2CXM. [5,7]



Obr. 11: Adiabatická aproximace tkáňového modelu (aaTH) [7]

4 SYSTÉM PERFLAB

Tento systém je vyvíjen na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd Brno a funguje jako webová aplikace na serveru <http://perflab.cerit-sc.cz/>. Systém slouží pro perfuzní analýzu reálných (klinicky a preklinicky naměřených) a fantomových dat.

Tato aplikace se skládá ze tří úrovní datových struktur. Jsou to studie, vyšetření a analýza. Studie obsahuje souhrn všech vyšetření na různých pacientech/zvířatech, které jsou zahrnuty do jedné studie. Vyšetření odpovídá jednomu vyšetření pacienta/zvítěte, tj. obsahuje jeden naměřený dataset, na kterém pak probíhá zpracování dat - analýza. Po vytvoření vyšetření, je v daném vyšetření vytvořen podadresář data, do kterého jsou nahrána hrubá data. Toto nahrávání dat, je zatím prováděno ručně protokolem sftp. Poslední úroveň analýza obsahuje po založení pouze podadresář, kam se v průběhu výpočtu ukládají mezivýsledky jednotlivých kroků zpracování.

4.1 Šablona

Systém PerfLab pracuje na vytvořené šabloně. Šablona je reprezentována vlastním adresářem, ve kterém jsou obsaženy všechny potřebné informace definující grafické rozhraní jednotlivých kroků zpracování a vlastní skripty, které zpracování provádějí. Seznam šablon je stejný pro všechny uživatele a je neměnný, to znamená, že po zprovoznění se již obsah šablon nemění a všichni uživatelé jej sdílí.

Šablona je složena z několika jednotlivých kroků, které jsou definovány v samostatných souborech. Název souboru musí být jedinečný v rámci dané šablony a má tu vlastnost, že umožňuje odkazovat se na jednotlivé kroky. Není zadán předpis pro vytváření názvu, ale je vhodné pojmenovávat je číselným prefixem, aby došlo ke správnému seřazení jednotlivých kroků v adresáři. Krokem je myšlena jedna webová stránka. Kroky jsou popsány ve formátu XML. Prvky každého kroku jsou objekty, které definují jednotlivé funkční části, jsou zobrazovány na stránce a zobrazují výsledky provádění či definují funkčnost.

Součástí adresáře šablony je také složka s názvem scripts. Tato složka obsahuje všechny prováděcí skripty pro šablonu. Skripty se v již existující šabloně nedají měnit, protože by nešlo zaručit, zda již některý uživatel nevykonal část šablony.

XML tedy popisuje GUI a skripty obsahující metody zpracování jsou v současné verzi systému PerfLab všechny psané v prostředí Matlab.

Pro zpracovaná data a mezivýsledky slouží pracovní prostor každého uživatele, který je vytvořen pro každou analýzu a každého uživatele zvlášť.

4.1.1 Formát xml struktury kroku šablony

Jako příklad formátu xml struktury kroku šablony, je uveden krok, který slouží k zobrazení křivky AIF, a ze kterého se uživatel dostane k perfuznímu zpracování. Tento krok šablony je zobrazen na obrázku (Obr. 12).

```
<step>
  <title>AIF</title>
  <note>Plot of estimated AIF</note>
  <objects>
    <object>
      <id>image</id>
      <type>imageBox</type>
      <title>AIF</title>
      <value>graph_aif.png</value>
      <height>520</height>
      <width>920</width>
    </object>
    <object>
      <id>button_process</id>
      <type>button</type>
      <title>Start perfusion analysis</title>
      <hidden>0</hidden>
      <script>NonBlindDec</script>
      <next_step>0450_progress</next_step>
    </object>
    <object>
      <id>button_back</id>
      <type>button</type>
      <title>Back</title>
      <hidden>0</hidden>
      <next_step>0300_ROIsForBlind</next_step>
    </object>
  </objects>
</step>
```

Obr. 12: Formát xml struktury kroku šablony

Jak již bylo zmíněno výše, prvky každého kroku šablony jsou objekty. Každý objekt musí obsahovat tag id, který obsahuje jednoznačný identifikátor v rámci jednoho kroku. Další tagy závisí na konkrétním objektu. Všechny objekty jsou popsány v tabulkách (Tab. 4, Tab. 5) uvedených níže.

Tab. 4: Tabulka formátu objektů šablony - 1

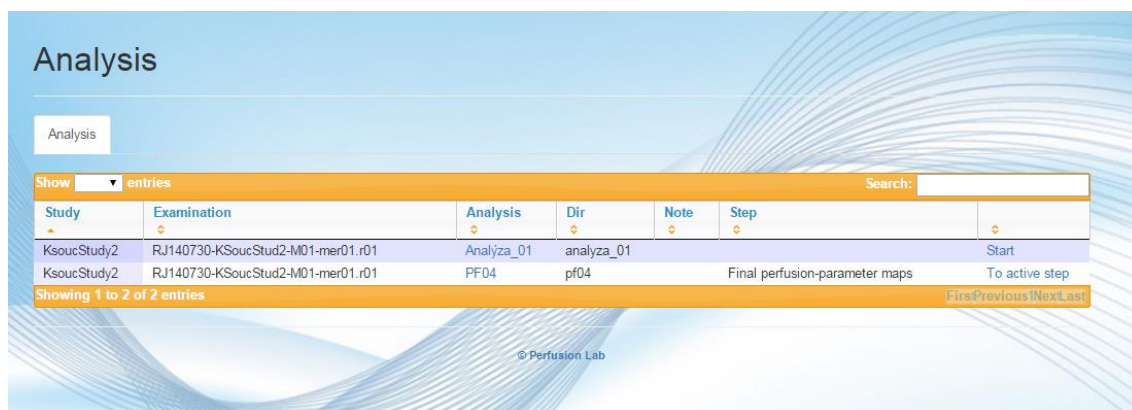
Typ objektu	Funkce objektu	Tagy objektu	Funkce tagu
InputBox	umožňuje uživateli zadat text	type (inputBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		note	zobrazuje poznámku u objektu
CheckBox	umožňuje uživateli zadat pravdivostní	type (checkBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
TextBox	umožňuje uživateli zobrazit obsah souboru	type (textBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		note	zobrazuje poznámku u objektu
		value	název zobrazovaného souboru
ProgressBox	šlouží k zobrazování průběhu zpracování libovolného scriptu	type (progressBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		value	soubor v adresáři s analýzou, kde se nachází hodnota (0-100) průběhu zpracování
		button	identifikátor tlačítka, které je provedeno po dosažení hodnoty 100
Button	jedná se o jediné spouštěče akcí v kroku; na analýze se provede požadovaný script a přesune běh do dalšího kroku	type (button)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		note	zobrazuje poznámku u objektu
		script	název požadovaného scriptu na provedení
		next_step	následný krok průběhu zpracování
EndStep	tlačítko pro ukončení analýzy	type (endStep)	definuje typ objektu
Redirect	slouží k přesměrování na jiný krok analýzy	type (redirect)	definuje typ objektu
		value	identifikátor dalšího kroku

Tab. 5: Tabulka formát objektů šablony – 2

Typ objektu	Funkce objektu	Tagy objektu	Funkce tagu
ImageBox	umožňuje uživateli zobrazit obrázek; zobrazování obrázku se v pravidelných intervalech obnovuje	type (listBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		note	zobrazuje poznámku u objektu
		value	název zobrazovaného souboru
		height	výška obrázku
		width	šířka obrázku
ListBox	umožňuje uživateli vybrat jednu nebo více položek	type (listBox)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		multiple (0/1)	definuje zda uživatel může vybrat více hodnot (1=ANO)
		hidden (0/1)	definuje zda je prvek zobrazený
		size	počet viditelných hodnot
		options	obalující element pro jednotlivé možnosti
		option	jedna konkrétní položka listboxu
		value(atribut)	hodnota, která se vrátí v dat
Sequence Viewer	umožňuje uživateli zobrazit obrázky objektu, které byly pořizené v různých časových obdobích; tyto obrázky jsou časově seřazeny	type (sequenceViewer)	definuje typ objektu
		title	zobrazuje název objektu
		folder	název adresáře v pracovním prostoru, kam se budou kopírovat obrázky pro viewer
		width	šířka zobrazovaného vieweru
		height	výška zobrazovaného vieweru
		mode	mód zobrazovače
		folder_parametric	adresář, odkud se berou dané

4.2 Postup práce uživatele v dodané verzi PerfLab

Po přihlášení do systému je uživatelem zvolena studie, následně vyšetření a poté je uživatelem vytvořená nová analýza tím způsobem, že uživatel zadá název nové analýzy a vybere si šablonu, se kterou bude pracovat. V záložce Analysis si uživatel najde svou vytvořenou analýzu a spustí jí, kliknutím na příkaz Start, viz obrázek (Obr. 13).

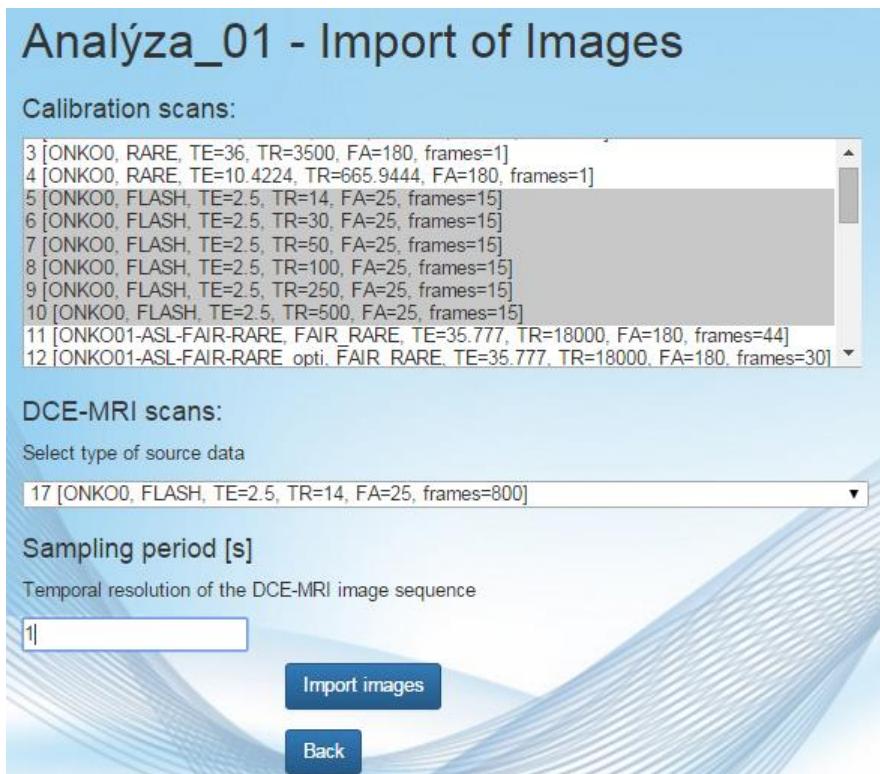


Obr. 13: Spuštění analýzy

Prvním krokem je načtení dat. Uživatel si vybírá z dat, která byla naměřena na přístrojích Siemens nebo Bruker s danými parametry, jak je uvedeno na obrázku (Obr. 14). V další části načítání musí uživatel zvolit kalibrační snímky a zvolit typ zdrojových dat, se kterými bude dále pracovat a jako poslední musí zadat vzorkovací periodu, jak lze vidět na obrázku (Obr. 15).

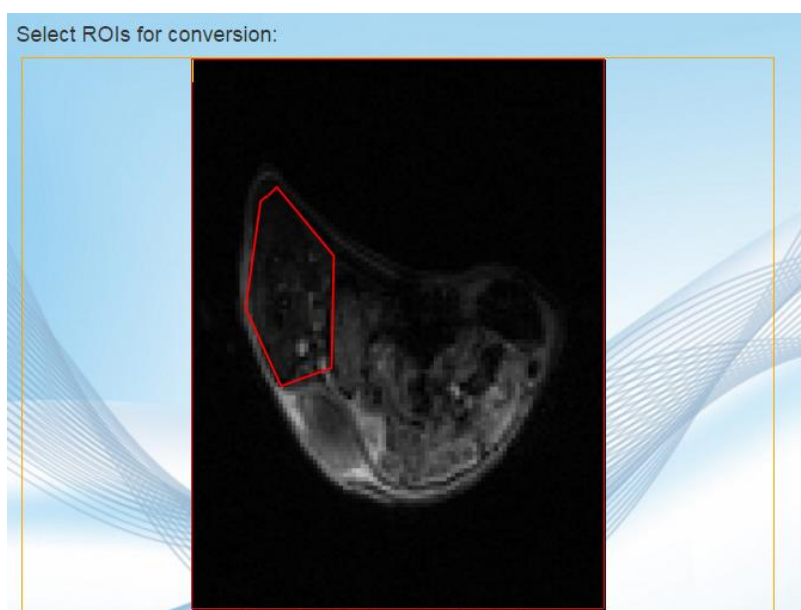


Obr. 14: Výběr dat



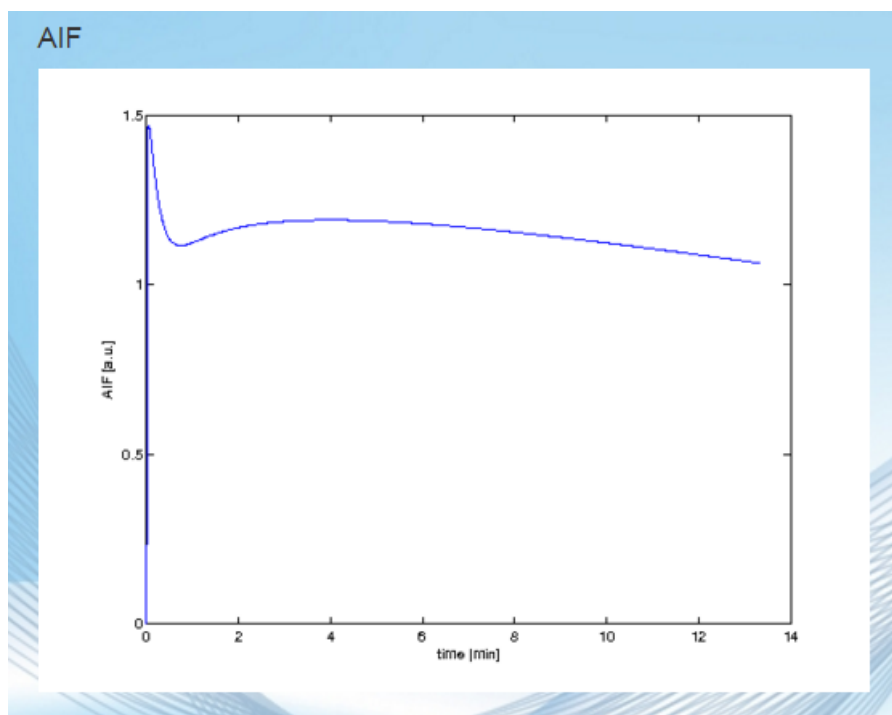
Obr. 15: Načtení skenů

Dalším krokem je konverze dat na koncentraci kontrastní látky. V tomto kroku si uživatel volí oblast zájmu (ROI), viz (Obr. 16). Dále si uživatel zvolí typ konverze a zadá počet počátečních snímků, které budou přeskočeny a počet snímků před podáním kontrastní látky.

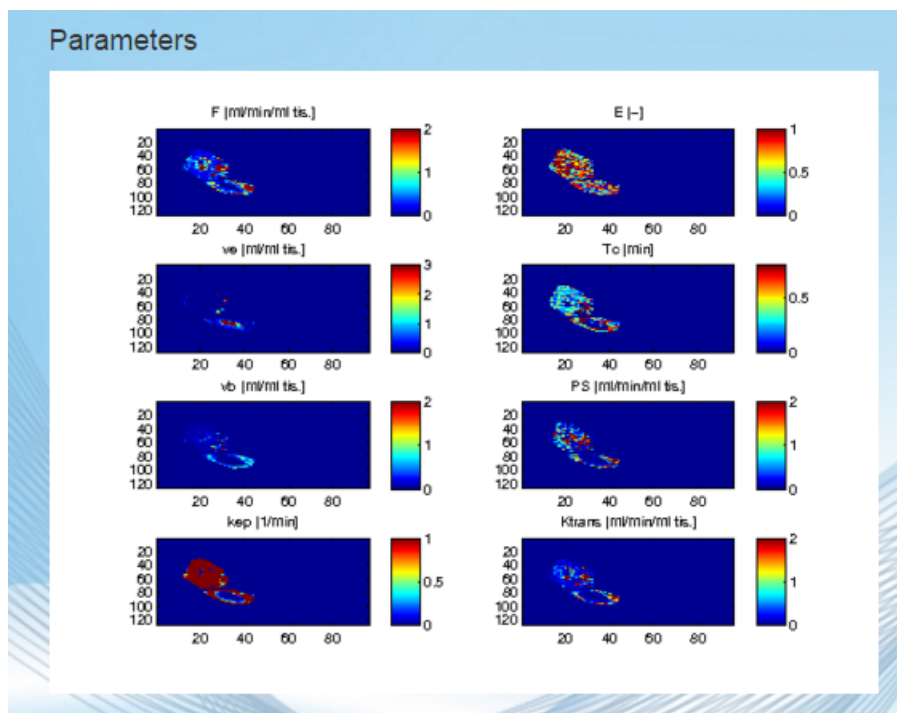


Obr. 16: Výběr ROI

Následně si uživatel zvolí pixely, ze kterých bude odhadnuta AIF (metodou slepé dekonvoluce) a zadá metodu škálování AIF. Výsledná AIF křivka je pak zobrazena na obrázku (Obr. 17). V posledním kroku zadá uživatel referenční oblast zájmu pro škálování AIF a parametry pro výpočet perfuzní analýzy. Výsledek této perfuzní analýzy je uveden na obrázku (Obr. 18).



Obr. 17: Průběh křivky AIF



Obr. 18: Výsledek perfuzní analýzy

Celý postup tohoto zpracování je uveden ve vývojovém diagramu, jenž je uveden jako příloha A této diplomové práce.

5 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Tato část je věnována protokolu měření, které bylo realizováno v druhé části řešení diplomové práce. Tento protokol vznikl ve spolupráci s vedoucím diplomové práce předěláním protokolu akvizice dat v perfuzometrické studii na myších s implantovaným nádorem. Postup měření je rozdělen do jednotlivých bodů, jak je uvedeno níže.

5.1 Výpočet dávky kontrastní látky

Koncentrace Magnevistu je 0.5 mmol/1 ml. Dávka pro lidi by byla 0.1 mmol/kg neboli (0.2ml/kg). Celková dávka Magnevistu bude trojnásobná, tj. 0,6 ml/kg:

1. Dynamická MGE sekvence: jeden bolus klinické dávky (0,2 ml/kg),
2. Dynamická MGE sekvence: dva boly klinické dávky (2 * 0,2 ml/kg).

Výpočet klinické dávky pro 200g potkana je podle vzorce (10) viz níže:

$$0.2ml / kg \cdot 0.2kg = 0.04ml(40\mu l) \quad (10)$$

Naředění Magnevistu pro 200g potkana je provedeno podle vzorce (11):

$$0.4ml / kg \cdot 0.2kg = 0.08ml(80\mu l) \quad (11)$$

Výpočet klinické dávky pro 300g potkana je podle následujícího vzorce (12):

$$0.2ml / kg \cdot 0.3kg = 0.06ml(60\mu l) \quad (12)$$

Pro 300g potkana je naředění Magnevistu provedeno následovně podle vzorce:

$$0.4ml / kg \cdot 0.3kg = 0.12ml(120\mu l) \quad (13)$$

5.2 Příprava hadiček

1. Do čisté lahvičky s fyziologickým roztokem je vpíchnuta velká jehla pro odlévání.
2. Do ependorfovy zkumavky je nabrán fyziologický roztok a zkumavka je označená písmenem F.

3. Protřepání nebo promíchání Magnevistu.
4. Do další ependorfovy zkumavky je vstříknuto alespoň 0.4 ml Magnevistu a tato zkumavka je označena písmenem M.
5. Do sterilní inzulínové stříkačky je natáhnuto 0,3 ml čistého Magnevistu (přímo z Magnevistové injekce nelze natáhnout).
6. Trojhadička, neboli tři ultratenké hadičky napojené na hrdlo ze stříkačky jsou propláchnuty fyziologickým roztokem nejlépe 4krát a ž 5krát, aby došlo k odstranění vzduchu z hadiček. Pokud se přechází mezi ranním a odpoledním měřením, lze použít k propláchnutí jednou destilovanou vodu a jednou fyziologický roztok. Poté se hadičky nejlépe 4krát až 5krát vyprázdní vzduchem.
7. Inzulínové stříkačky jsou označeny a naplněny následovně:
 - a. B – jedna celá klinická dávka + 0,7 ml fyziologického roztoku
 - b. B1 – jedna celá klinická dávka + 0.7 ml fyziologického roztoku,
 - c. B2 – jedna celá klinická dávka + 0.7 ml fyziologického roztoku.
8. Plnění hadiček je provedeno následovně:
 - a. Do první hadičky je vstříknuto 40 μ l Magnevistu z inzulínové stříkačky označené písmenem M, což odpovídá 650 mm délky ultratenké hadičky. Pro další práci je vhodné udělat na hadičce rysku a měřit raději podle délky hadičky než podle trysek na inzulínové stříkačce. Další osoba účastníci se měření sleduje, kde je konec Magnevistu. Následně je bez přístupu vzduchu napojena inzulínová stříkačka označená písmenem B1 a z hadičky je vytlačen zbytek vzduchu. Je sledováno, kde je konec roztoku a jakmile je na konci, dojde k opatrnému vyzkoušení kapičky, přičemž nesmí dojít ke ztrátě kapičky.
 - b. Do druhé hadičky je vstříknuto 40 μ l Magnevistu z inzulínové stříkačky označené písmenem M, tato dávka odpovídá 650 mm délky ultratenké hadičky a opět je udělána na hadičce ryska. Další osoba účastníci se měření sleduje, kde je konec Magnevistu. Následně je bez přístupu vzduchu napojena inzulínová stříkačka označená písmenem B2 a z hadičky je vytlačen zbytek vzduchu. Je sledováno, kde je konec roztoku a jakmile je na konci, dojde k opatrnému vyzkoušení kapičky, přičemž nesmí dojít ke ztrátě kapičky.
 - c. Do třetí hadičky je vstříknuto 40 μ l Magnevistu, což odpovídá 650 mm délky ultratenké hadičky a na hadičce je udělána ryska sloužící k dalšímu

měření. Další osoba účastníci se měření sleduje, kde je konec Magnevistu. Následně je bez přístupu vzduchu napojena inzulinová stříkačka označená písmenem B3 a z hadičky je vytlačen zbytek vzduchu. Je sledováno, kde je konec roztoku a jakmile je na konci, dojde k opatrnému vyzkoušení kapičky, přičemž nesmí dojít ke ztrátě kapičky.

5.3 Nastavení infuzní pumpy

Průměr pro inzulinové stříkačky BD je 4.73 mm. Infuzní rychlost je 1 mililitr za minutu. Cílový objem je 0.5 mililitrů u všech 3 bolusů. Při změně průměru je nutné překontrolovat ostatní hodnoty, protože dochází k jejich vymazávání.

5.4 Umístění potkana

Potkan je umístěn na postýlku na potkana. Je použita cívka potkaní hlavová jednokanálová SUC, aby bylo dosaženo referenčních dat pro ASL. Při připojení aparátu na kanylu je nutné zkusit kapičky. Střed cívky je nastaven na střed hlavy (logo Bruker je uprostřed). Hlavička musí být hodně upevněna. Po celou dobu měření je danému potkanovi kontrolována teplota a dechová křivka.

5.5 Zadání nového pacienta

Pozice je nastavena na ležící na zádech. Studie, jméno pacienta a registrace má stejný název. Musí dojít k zaregistrování obou cívek, jak Volume, tak i SUC. Umístění je OM2.

5.6 Akvizice

Tato podkapitola je věnována akvizici. Akvizice je rozdělena do několika bodů, které jsou objasněny, viz níže.

1. Lokalizér

Je nastaven scan OM2/ONKO01-TriPilot-multi. Jde o FLASH scan, aby bylo možné vidět tmavé pásy zobrazující umístění aktuálních řezů. Spouštění je pomocí GOP (při prvním potkanovi). Pokud není mozek uprostřed, dojde k posunutí stolku s potkanem a opakování GOP.

2. Ladění cívky (wobbling)

K ladění cívky dochází pouze při prvním potkanovi.

3. T2 vážené anatomické obrazy

Tato a všechny další akvizice jsou spouštěné semaforem. Je vybrán scan OM2/ONKO01 T2w RARE. Tloušťka řezu je nastavena na 1.25 mm a je nutno toto nastavení zkontrolovat, neboť dochází k samovolnému přepisu. Je nastaveno 15 axiálních řezů tak, aby prostřední řez přibližně odpovídal středu nádoru, a je ponechán původní FOV a ponechán readout encoding A-P. Další parametry nastavení jsou uvedeny v tabulce (Tab. 6).

Tab. 6: Parametry pro T2w anatomické obrazy

TR	3500 ms
TE	12 ms
RARE factor	8
Averages	3

4. ASL

Je nastaven scan OM2/ONKO01-ASL-FAIR-RARE-opti. Je nutná změna, aby se nepoužívala „partial Fourier“ akvizice, tedy aby nebylo použito žádné urychlení. Importuje se geometrie ze sekvence OM2/ONKO01 T2w RARE. Počet axiálních řezů je nastaven na hodnotu 1 a tloušťka řezu je upravena na hodnotu 2 mm. Dále je nastaven Isodist H (pozice kýženého řezu je stejná jako byla v sekvenci OM2/ONKO01 T2w RARE).

5. T1 vážené anatomické obrazy

Pro tyto obrazy je nastaven scan OM2/ONKO01 T1w RARE a je nastavena stejná geometrie jako při měření T2 vážených obrazů a zbylé parametry jsou nastaveny podle tabulky (Tab. 7).

Tab. 7: Parametry pro T1w anatomické obrazy

TR	665.944 ms
TE	10.422 ms
RARE factor	1
Averages	4

6. Kalibrační obrazy MGE

Aby bylo možné zaznamenávat i dlouhé sekvence cca 150 cyklů, je nutná úprava, aby se rekonstrukce prováděla za letu. To je provedeno kliknutím na položku Edit single parameter v Menu Tool, kde se vypíše GO_reco_each_nr a do vedlejšího políčka je napsáno Yes.

Je použit scan OM2/MGE potkani. Geometrie je použitá z T2 vážených obrazů, ale je použit pouze jeden axiální řez a jeho pozice je nastavena podle anatomických snímků (Isodist H). Pozice IsoDist je nastavena podle anatomických snímků. Tloušťka řezu je nastavena na 2 mm z důvodu lepšího poměru signálu k šumu. Pokud jde o jiné než první měření je zvolený stejný řez jako v předchozích měřeních – porovnávají se T2 vážené obrazy předchozího a aktuálního měření. Řez by měl zobrazovat mozek a temporální svaly. Dále jsou přidány saturační řezy – 2 axiální řezy přibližně 1 mm od kraje daného řezu a jeho tloušťka je 20 mm. Z důvodu změny geometrie se musí upravit parametry skenů, viz tabulka (Tab. 8).

Tab. 8: Parametry pro kalibrační obrazy MGE

počet obrazů	15
TR	20,505 ms
TE	2.41 ms / 8ech/ echo spacing 1.47ms
FA	25°

Jakmile bude nastavena geometrie a proběhne první MGE scan, dojde k pětinasobnému naklonování a TR je nastaveno na 20 ms, 30 ms, 50 ms, 100 ms, 250 ms a 500 ms.

7. Dynamické měření MGE (DCE+DSC)

Je zkopírován 1. scan z kalibračního obrazu (scan OM2/MGE potkani s nejkratším TR, tedy TR = 20 ms). Použité nastavení je zobrazeno v tabulce (Tab. 9).

Tab. 9: Parametry pro dynamické měření MGE

počet obrazů	800
TR	20 ms
FA	30°

Je spuštěno měření a po 30 sekundové pauze je lineárním dávkovačem vstříknuta kontrastní látka ze stříkačky označené písmenem B1.

8. T1 vážené post kontrastní anatomické obrazy

Tento bod je stejný jako bod 5. T1 vážené anatomické obrazy.

9. T2 vážené post kontrastní anatomické obrazy

Tento bod je stejný jako bod 3. T2 vážené anatomické obrazy. Do lineárního dávkovače je umístěná stříkačka B2.

10. Druhé dynamické měření MGE (DCE+DSC)

Toto měření by mělo být provedeno co nejpozději po prvním bolusu, alespoň po 30 minutách. Jedná se o stejné měření jako při prvním kontrastu, akorát je zde jiná dávka kontrastu, dynamika měření je zkopírovaná a parametry pro měření jsou uvedeny v tabulce (Tab. 10). Poté je spuštěno měření a po 30 sekundové pauze je pomocí lineárního dávkovače vstříknutá kontrastní látka ze stříkačky s označením B2, po vstříknutí celkového objemu je do lineárního dávkovače vložena stříkačka označena písmenem B3. Po uplynutí 5 minut od startu sekvence je lineárním dávkovačem vstříknutá kontrastní látka ze stříkačky s označením B3.

Tab. 10: Parametry pro druhé dynamické měření MGE

počet obrazů	800
TR	20,505 ms
FA	30°

11. T1 vážené post kontrastní anatomické obrazy

Tento bod je stejný jako první T1 vážená anatomická akvizice, uvedená v bodě 5.

6 DÁVKOVÉ ZPRACOVÁNÍ V SYSTÉMU PERFLAB

Dávkové zpracování vychází ze šablony, která byla vyvinuta na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd Brno a popsána výše a pro kterou je uveden vývojový diagram v příloze A.

Dávkové zpracování slouží k ušetření času při zpracování dat v rámci jedné dávky. Uživatel se může libovolně přepínat mezi jednotlivými analýzami dané dávky. Zatímco mu v jedné analýze probíhá výpočet křivky AIF, pro jinou analýzu se mu již mohou vypočítávat perfuzní parametry. Může mít tedy jednotlivé analýzy dávky v různých krocích. Pokud je však v určitém kroku zpracování potřeba pracovat se všemi analýzami společně (například při statistickém vyhodnocení) musí systém umožňovat, aby do kroku, ve kterém je společné zpracování všech analýz dávky přešel až v ten moment, kdy se do tohoto kroku dostaly všechny analýzy dávkového zpracování.

Webová aplikace byla programátorem webového rozhraní systému PerfLab rozšířená o možnost vytvoření nového vyšetření (Add Examination) a o vytvoření dávkové analýzy (Add batch analysis). Dále programátor, který je zaměstnancem externí softwarové firmy, vytvořil nové objekty pro dávkové zpracování, které jsou popsány níže.

Samotná implementace dávkového zpracování je provedena vytvořením nové šablony, jež obsahuje nové skripty, které toto dávkové zpracování umožňují, a pro tuto šablonu je uveden vývojový diagram, který je v práci uveden v příloze B.

Aby dávkové zpracování bylo funkční, byla nutná komunikace mezi programátorem dávkového zpracování a programátorem webového rozhraní systému PerfLab, dále jen externím programátorem, z důvodu odladování softwaru.

6.1 Šablona dávkového zpracování

Tato šablona vychází z původní šablony, která umožňuje zpracování dat. Aby bylo možné provádět dávkové zpracování, musely být vytvořené externím programátorem nové objekty, které rozšiřují původní šablonu. Seznam a funkce těchto objektů jsou uvedeny, viz níže.

Objekt SyncProgressBar

Jde o objekt, jehož účelem je synchronizovat jednotlivé analýzy v dané dávce. Objekt je dokončen až v tom okamžiku, kdy jsou dokončeny všechny analýzy v dávce do kroku, v němž je využit tento objekt. Funkce tagů pro objekt SyncProgressBar lze vidět v tabulce (Tab. 11).

Tab. 11: Tabulka tagů pro objekt SyncProgressBar

Tagy objektu	Funkce tagu
type (syncProgressBar)	definuje typ objektu
title	zobrazuje název objektu
value	název souboru, ze kterého se bude číst stav provádění
button	identifikátor tlačítka s akcí, které se provede po dokončení činnosti všech analýz

Objekt BatchButton

Jedná se o tlačítko, které provede zadaný script na všechny analýzy v dávce. Důležité je, aby všechny analýzy byly ve stejném stavu. Toho je docíleno tak, že se jedná o první krok v analýze anebo tomuto kroku předchází krok s využitím objektu syncProgressBar. Tagy a jejich funkce pro objekt BatchButton jsou uvedeny v tabulce (Tab. 12).

Tab. 12: Tabulka tagů pro objekt BatchButton

Tagy objektu	Funkce tagu
type (batch_button)	definuje typ objektu
title	zobrazuje název objektu
note	zobrazuje poznámku u objektu
hidden	příznak, který určuje zda je tlačítko skryté.
next_step	následující skript
script	skript, který se na všech analýzách dávky provede

Objekt LinkFile

Pomocí tohoto elementu si uživatel může stáhnout k sobě do svého počítače soubor, na který tento element odkazuje. Seznam tagů pro tento objekt je zobrazen v tabulce (Tab. 13).

Tab. 13: Tabulka tagů pro objekt LinkFile

Tagy objektu	Funkce tagu
type (linkfile)	definuje typ objektu
title	zobrazuje název objektu
note	zobrazuje poznámku pod titulkem
file	název souboru na který se vytvoří odkaz
file-title	zobrazovaný název souboru

6.1.1 Res soubory

Tento soubor umožňuje změnit hodnoty následujících kroků. Typickým příkladem je naplnění nějakého číselníku na základě výběru v minulých krocích. Res soubor je definován u tlačítka jako nepovinný parametr. Nyní lze pomocí tohoto souboru v aplikaci nastavit viditelnost objektu a změnit jeho hodnoty.

Kontrola, zda tento soubor existuje, se provádí před samotným spuštěním daného kroku. Najde-li program existující res soubor, načte jej a až poté přejde do daného kroku, ve kterém došlo díky existujícímu res souboru ke změnám. Přejechod mezi jednotlivými kroky zajišťuje externí programátor.

Tento soubor byl využíván již v původním zpracování, jelikož se ale více využívá při dávkovém zpracování, je uveden až v této kapitole. Struktura res souboru je uvedena v tabulce (Tab. 14).

Tab. 14: Tabulka struktury res souboru

Tagy objektu	Funkce tagu
updates	kořenový element aplikace, obsahuje jeden nebo více tagu update
update	každý jeden tag, definuje jednu změnu
step	identifikátor kroku, u kterého změna nastane
type (value/hidden)	typ změny
values	pro změnu hodnoty
hidden	pro změnu viditelnosti
object	vlastní objekt; obsah elementu je shodný jako struktura elementu v šabloně

Následující příklad, který lze vidět na obrázku (Obr. 19), demonstruje změnu hodnoty. Změna je provedena pro krok 0200_ROIsForNonblindConversion v inputBoxu s id precontrast_frames. Aktuální hodnota bude změněna podle hodnoty

definované ve změně. V tomto příkladu se změní počet vybraných snímků před podáním kontrastní látky na hodnotu 30.

```
<updates>
  <update>
    <step>0200_ROIsForNonblindConversion</step>
    <type>data</type>
    <object>
      <id>precontrast_frames</id>
      <tag_name>value</tag_name>
      <tag_value>30</tag_value>
    </object>
  </update>
</updates>
```

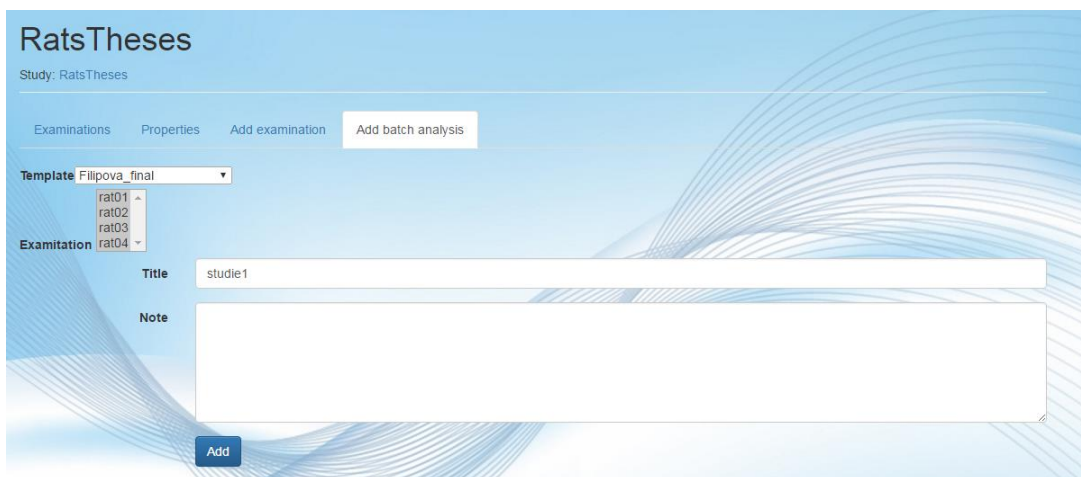
Obr. 19: Obrázek struktury res souboru

6.2 Postup práce na webové aplikaci PerfLab

V prvním kroku si uživatel zvolí studii a po přesměrování do dané studie a následným stisknutím tlačítka Add batch analysis, viz obrázek (Obr. 20) přejde do kroku, ve kterém si založí dávkovou analýzu. Zde si uživatel vybere šablonu, na které se mu provede zpracování dat, zvolí si vyšetření, se kterými bude v daném dávkovém zpracování pracovat a jako poslední zadá název dávkového zpracování. Součástí tohoto kroku je i vytvoření adresářů pro jednotlivé analýzy, která si uživatel vytvořil vybráním určitých vyšetření. Tento krok je zobrazen na obrázku (Obr. 21).

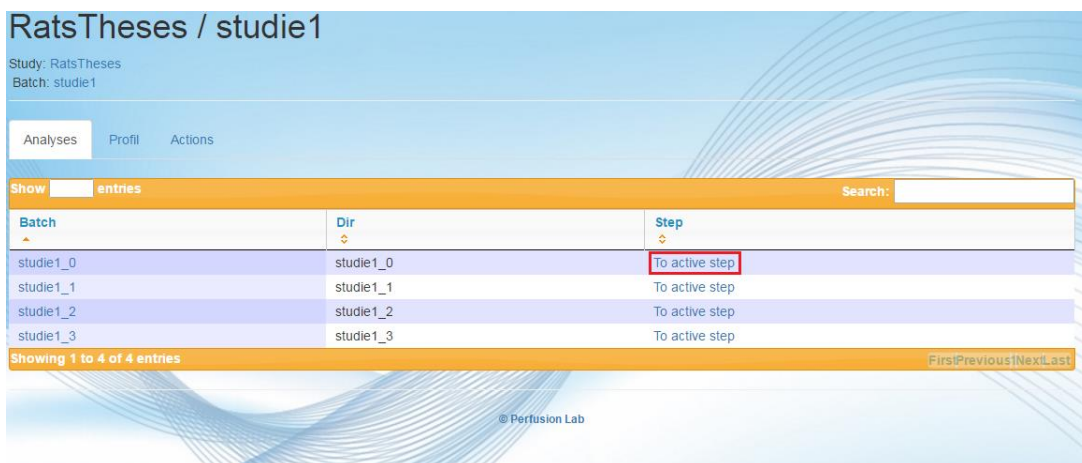


Obr. 20: Obrázek znázorňující stisk tlačítka Add batch analysis



Obr. 21: Obrázek znázorňující zadání dávkové analýzy

V tomto kroku má uživatel vytvořené dávkové zpracování, ve kterém bude v tomto případě pracovat se čtyřmi analýzami. Spuštění analýzy provede stisknutím tlačítka To active step. Nezáleží, u které analýzy toto tlačítko stiskne. Spuštění analýzy je znázorněno na obrázku (Obr. 22).



Obr. 22: Obrázek znázorňující spuštění analýzy pro dávkové zpracování

Od tohoto kroku se uživatel může libovolně přepínat mezi analýzami dávkového zpracování. Seznam analýz v dávce je zobrazen v horní části stránky příslušného kroku zpracování. V tomto kroku si uživatel jako první zvolí data, se kterými bude pracovat.

Z toho důvodu, že jde o dávkové zpracování je tento krok doplněn programátorem dávkového zpracování o volbu dalších parametrů. Oproti původnímu zpracování si zde uživatel navíc vybírá typ konverze a farmakokinetický model, podle kterého se provede výpočet perfuzních parametrů. Následně si zvolí vzorkovací frekvenci a zadá počet počátečních snímků, které budou přeskočeny a počet snímků, které byly pořízeny před

podáním kontrastní látky.

Kliknutím na tlačítko Read Data Structure je spuštěn skript vytvořený programátorem dávkového zpracování. Tento skript prochází všechny vytvořené analýzy a načítá do nich data, které si uživatel vybral pomocí zvolení určitého vyšetření, viz obrázek (Obr. 21). Dále je v tomto skriptu vytvořen res soubor, do kterého jsou uloženy parametry typ konverze, farmakokinetický model, vzorkovací frekvence, počet přeskočených snímků a počet snímků před podáním kontrastní látky a to z toho důvodu, aby bylo možné si tyto parametry popřípadě změnit v rámci jednotlivých analýz. Tento vytvořený res soubor je rozeslán do adresářů pro jednotlivé analýzy dávkového zpracování, neboť další kroky zpracování probíhají pro jednotlivé analýzy zvlášť. Navíc nezáleží, v jaké analýze dávkového zpracování uživatel zadá dané parametry a hodnoty, neboť je tento skript spuštěn vždy po stisku tlačítka Read Data Structure. Toto tlačítko je typu BatchButton, tudíž po provedení příslušného skriptu, přesměruje všechny analýzy dávkového zpracování na další krok. Tento krok zpracování je uveden na obrázku (Obr. 23).

The screenshot displays a web-based configuration interface for data import. The title is "studie1_0 - Data format for import".

- Analyses in batch:** A list of four entries: "studie1_0 (Data format for import)", "studie1_1 (Data format for import)", "studie1_2 (Data format for import)", and "studie1_3 (Data format for import)".
- Raw data source:** A dropdown menu with options: "BRUKER raw data FLASH", "BRUKER raw data MGE", "BRUKER DICOM", "SIEMENS DICOM FLASH", and "SIEMENS SR Turbo FLASH".
- Conversion type:** A dropdown menu with options: "T1-weighted multiple FA FLASH", "T1-weighted multiple TR FLASH", "T1-weighted multiple TR SR-FLASH", and "T2/T2* GE (for DSC-MRI)".
- Pharmacokinetic model:** A dropdown menu with options: "Adiabatic approximation to the tissue homogeneity" and "Two-compartment exchange model".
- Sampling period [s]:** A text input field with the value "1". Below it, the text "Temporal resolution of the DCE-MRI image sequence" is visible.
- Skipped frames:** A text input field with the value "3". Below it, the text "Number of skipped frames" is visible.
- Precontrast frames:** A text input field with the value "25". Below it, the text "Number of precontrast frames (including skipped)" and "This will read sequences info" are visible.
- Action:** A blue button labeled "Read Data Structure" is located at the bottom center.

Obr. 23: Obrázek znázorňující načtení zdrojových dat

Tento a další kroky budou pro ukázkou popsány v rámci jedné analýzy dávkového zpracování. Pro ostatní analýzy by se postupovalo stejně. Nyní si uživatel zvolí kalibrační skeny a sken, pro který se bude provádět výpočet perfuzních parametrů.

Dále bylo nutné programátorem dávkového zpracování rozšířit tento krok o parametry název subjektu a časové označení, kdy k měření došlo (např. jestli jde o snímky před nebo po podání kontrastní látky). Následně uživatel zadá vzorkovací frekvenci. Defaultně je nastavena hodnota, kterou uživatel zadal v přechodím kroku a to pomocí res souboru, vytvořeného v minulém kroku. Pokud je hodnota vzorkovací frekvence nastavena správně, není potřeba změny. Přesun na další krok je proveden stisknutím tlačítka Import images. Tento krok lze vidět na obrázku (Obr. 24).

studie1_0 - Import of Images

Analyses in batch:

- studie1_0 (Import of Images)
- studie1_1 (Reading sequences info...)
- studie1_2 (Reading sequences info...)
- studie1_3 (Reading sequences info...)

Calibration scans:

- 1 [ONK001-TriPilot-multi, FLASH, TE=3, TR=200, FA=30, frames=1]
- 2 [ONK00, RARE, TE=36, TR=3500, FA=180, frames=1]
- 3 [ONK001-ASL-FAIR-RARE_opti, FAIR_RARE, TE=35.777, TR=18000, FA=180, frames=30]
- 4 [ONK00, RARE, TE=10.4224, TR=665.9444, FA=180, frames=1]
- 5 [MG, MGE, TE=2.412, TR=20.4857, FA=30, frames=15]
- 6 [MG, MGE, TE=2.662, TR=20.9857, FA=30, frames=15]
- 7 [MG, MGE, TE=2.412, TR=20.4857, FA=30, frames=15]
- 8 [MG, MGE, TE=2.412, TR=30, FA=30, frames=15]
- 9 [MG, MGE, TE=2.412, TR=50, FA=30, frames=15]
- 10 [MG, MGE, TE=2.412, TR=100, FA=30, frames=15]

DCE-MRI scans:

Select type of source data

13 [MG, MGE, TE=2.412, TR=14.6497, FA=30, frames=800]

Subject name

rat1

Time Point

bolus1

Sampling period [s]

Temporal resolution of the DCE-MRI image sequence

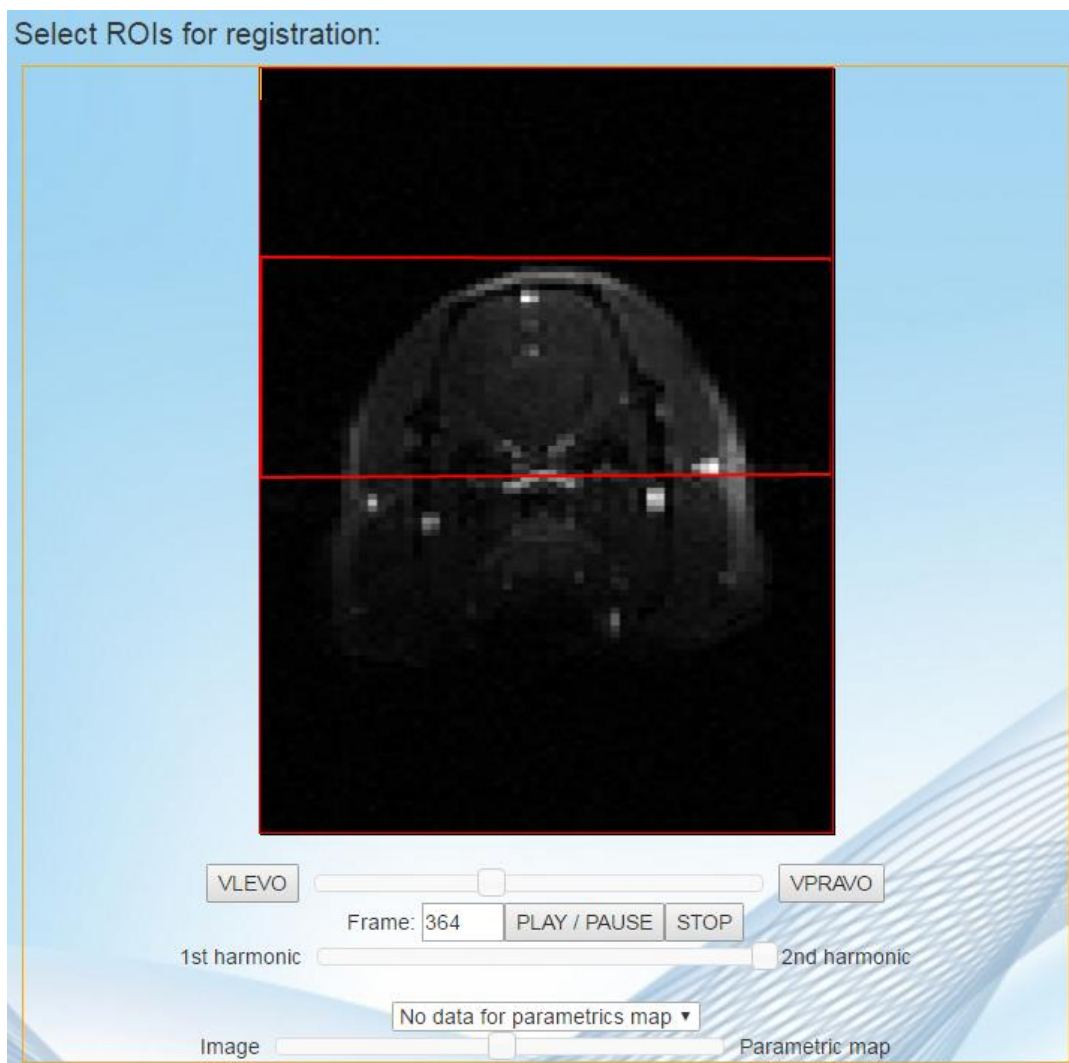
0,93758

Import images

Back

Obr. 24: Obrázek představující načtení kalibračních skenů

Nyní následuje krok registrace obrazů. V tomto bodu zpracování uživatel zadá oblast zájmu, která je zobrazena na obrázku (Obr. 25), pomocí které dojde ke slícování obrazů, neboť se při získávání dat, mohl daný subjekt pohnout. A poté zadá číslo snímku, podle kterého se provede registrace obrazů.



Obr. 25: Oblast zájmu pro registraci obrazů

V dalším kroku zpracování si uživatel zvolí oblast zájmů pro konverzi, viz obrázek (Obr. 26) a pomocí res souboru vytvořeného v prvním kroku jsou mu před vyplněny parametry typ konverze, počet snímků, které budou přeskočeny a počet snímku před podáním kontrastní látky, podle toho, jak tyto parametry vyplnil v prvním kroku dávkového zpracování. Pokud je uživatel spokojený s hodnotami, které byly nastaveny, nemusí žádný z parametrů měnit a může přejít rovnou na další krok stisknutím tlačítka Start conversion. Tento krok je zobrazen na obrázku (Obr. 27).

Select ROIs for conversion:



Obr. 26: Oblast zájmu pro konverzi

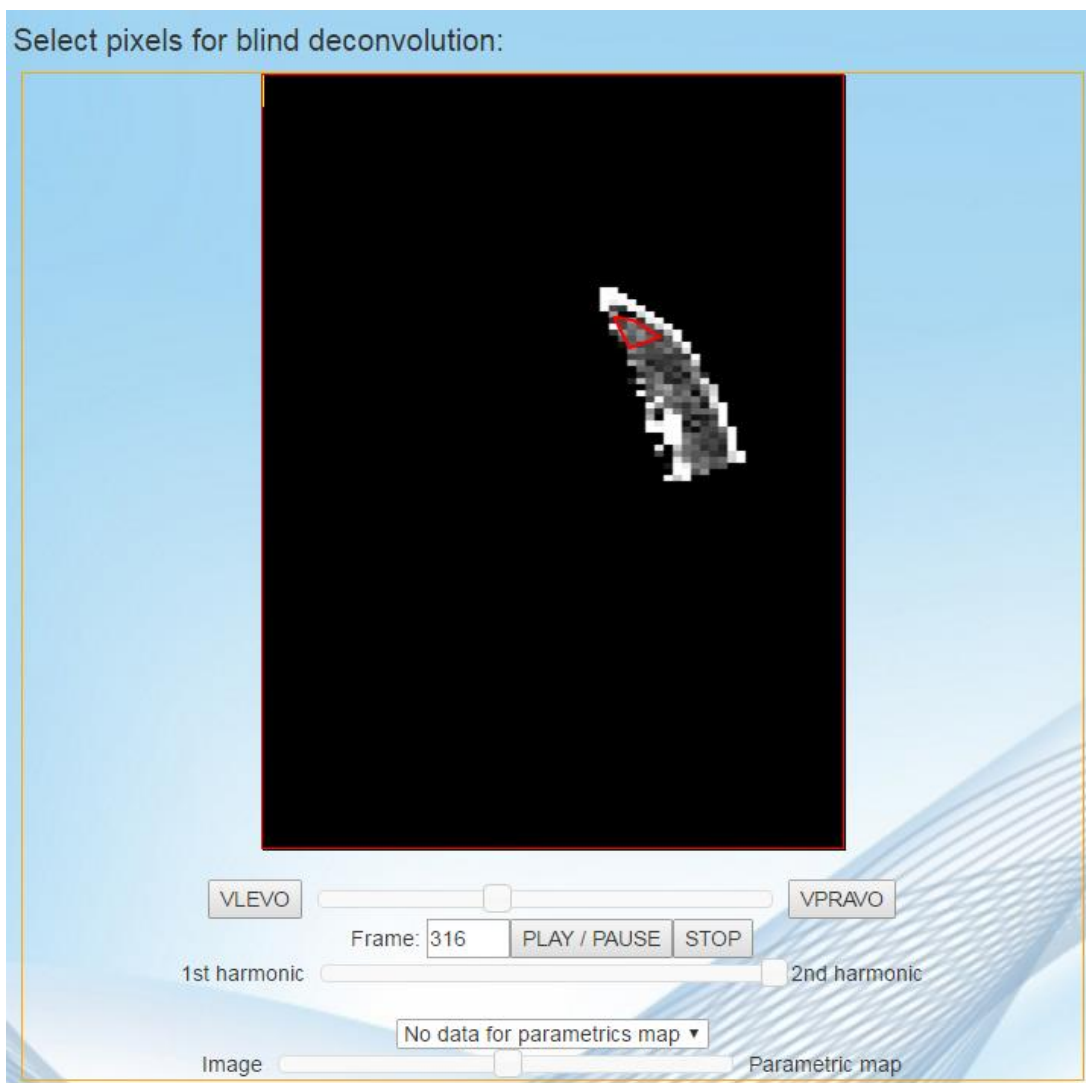
The image shows a web interface for configuring MRI conversion parameters. It features a light blue background with a white form area. The form is organized into several sections:

- Conversion type:** A dropdown menu with four options: "T1-weighted multiple FA FLASH", "T1-weighted multiple TR FLASH" (highlighted), "T1-weighted multiple TR SR-FLASH", and "T2/T2* GE (for DSC-MRI)".
- Skipped frames:** A section with the label "Number of skipped frames" and a text input field containing the value "3".
- Precontrast frames:** A section with the label "Number of precontrast frames (including skipped)" and a text input field containing the value "25".
- ROI type:** A dropdown menu with one visible option: "ROI based analysis".

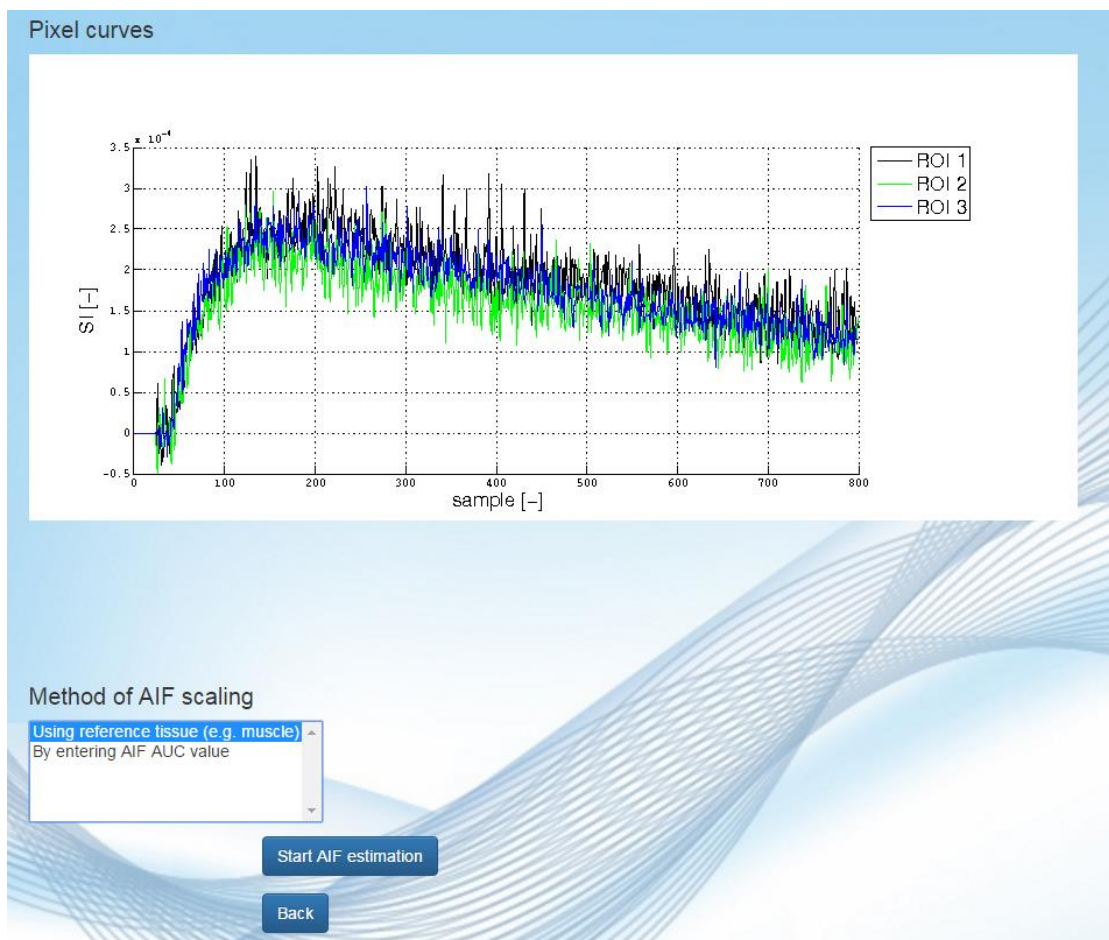
At the bottom right of the form, there are two buttons: a blue "Start conversion" button and a smaller blue "Back" button.

Obr. 27: Nastavení parametrů pro konverzi

V tomto kroku si uživatel zvolí oblast zájmu, zobrazenou na obrázku (Obr. 28), pro kterou se mu vypočítá slepá dekonvoluce. Těchto oblastí může být několik. Tato oblast slouží pro výpočet AIF křivky, a na stejné stránce uživatel zadá i metodu škálování AIF, jak je uvedeno na obrázku (Obr. 29). Na tomto obrázku lze vidět i křivky pro vybrané oblasti zájmu, ze kterých bude vypočten průběh křivky AIF.



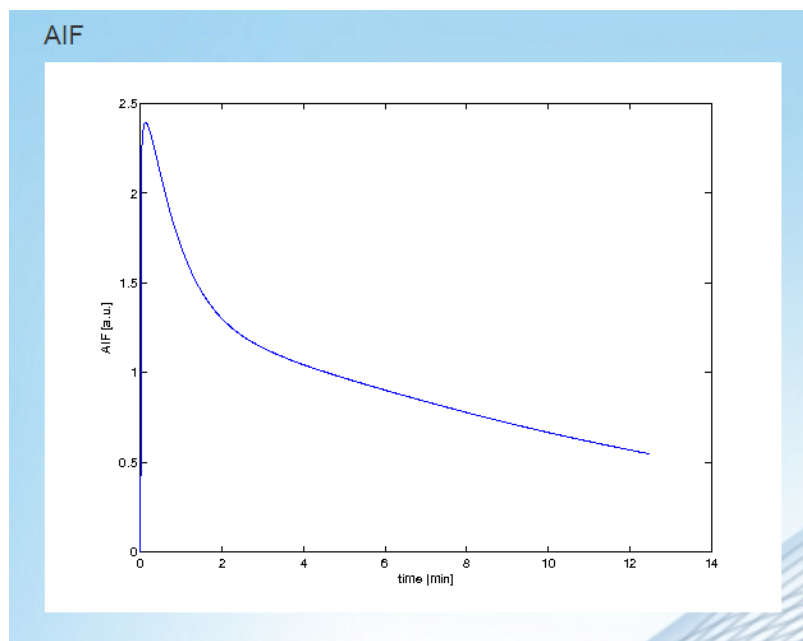
Obr. 28: Oblast zájmu pro slepou dekonvoluci



Obr. 29: Metoda škálování AIF

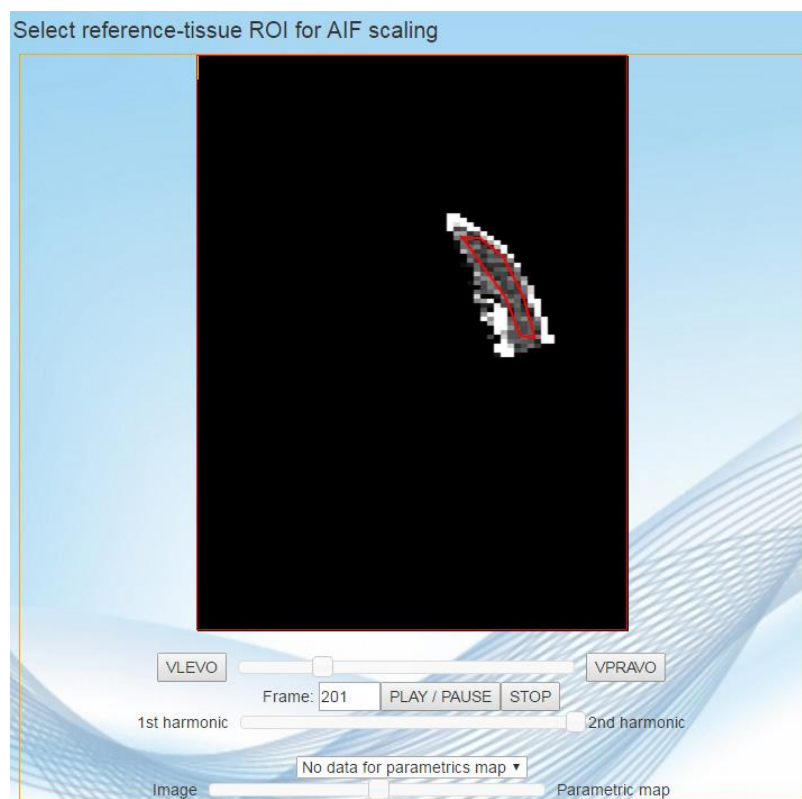
Nyní následuje krok, ve kterém se uživateli zobrazí vypočtená křivka AIF, pokud s ní není uživatel spokojen, může jednoduše pomocí tlačítka Back přejít do předchozího kroku a tam si zvolit nové oblasti zájmu pro výpočet.

Stisk tlačítka Back umožní vrátit se o krok nazpět a navíc je stisk tohoto tlačítka doplněn programátorem dávkového zpracování o skript, jenž smaže soubor, který byl naplněn v předchozím kroku a to z toho důvodu, aby tento krok mohl proběhnout znovu. Pomocí tlačítek Back, se tedy uživatel může vrátit z úplně posledního kroku na první a tam si zvolit například jiné skeny, pro které se mu budou počítat perfuzní parametry. Systém je navržen tak, aby smazal soubory pro přechod na předchozí stránky, ale nemasže vybrané oblasti zájmu. Uživatel tedy může pracovat se stále stejnou oblastí zájmu, pokud ji ovšem nesmaže a nevymění za novou on sám.



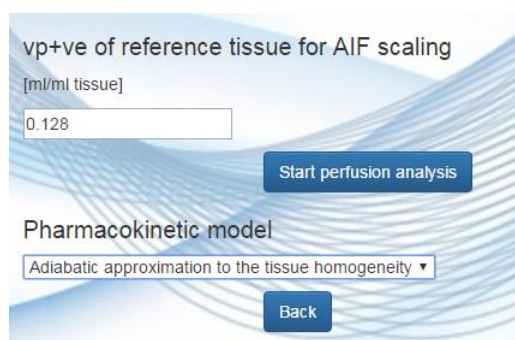
Obr. 30: Křivka AIF

Na obrázku (Obr. 30) je pro ilustraci zobrazená křivka AIF. Následně uživatel zadá referenční oblast, uvedena na obrázku (Obr. 31), pro kterou budou vypočteny perfuzní parametry.



Obr. 31: Oblast zájmu pro referenční tkáň

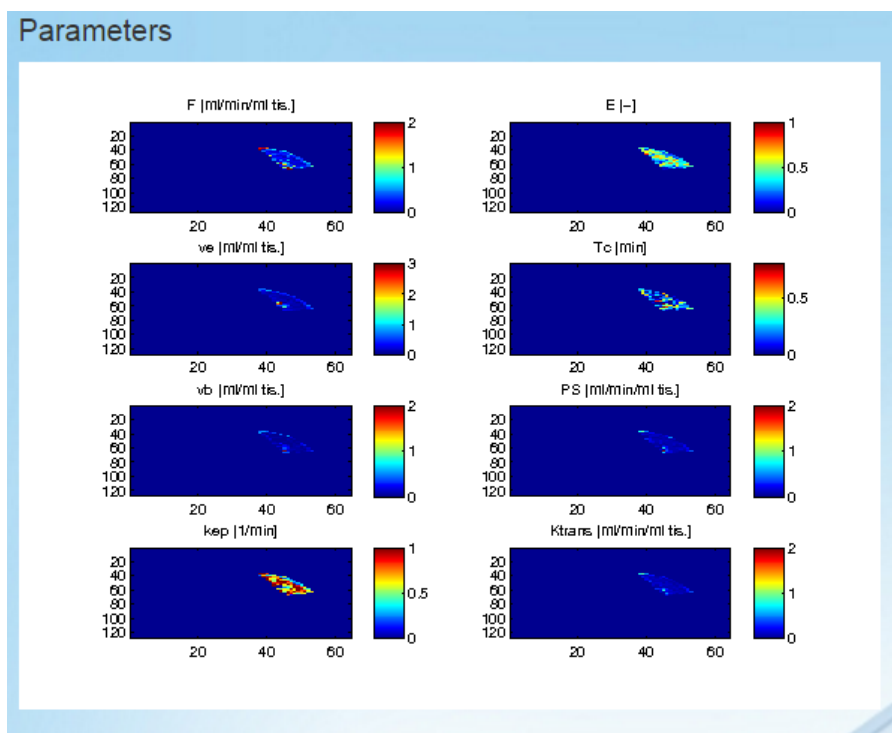
Posledním bodem tohoto kroku je zadání hodnoty v_{p+ve} referenční tkáně pro AIF škálování a zvolení farmakokinetického modelu, viz obrázek (Obr. 32), podle kterého budou vypočteny perfuzní parametry. Na výběr je ze dvou modelů a to Adiabatické aproximace TH modelu a Dvoukompartimentového modelu. Tento parametr je již přednastavený a to pomocí res souboru vytvořeného v prvním kroku programátorem dávkového zpracování a tudíž jej uživatel nemusí měnit, pokud mu nastavený model vyhovuje. Výpočet perfuzních parametrů se provede stiskem tlačítka Start perfusion analysis.



The screenshot shows a software interface with a light blue background. At the top, the text "vp+ve of reference tissue for AIF scaling" is displayed, followed by the unit "[ml/ml tissue]". Below this is a text input field containing the value "0.128". To the right of the input field is a blue button labeled "Start perfusion analysis". Below the input field, the text "Pharmacokinetic model" is shown, followed by a dropdown menu currently displaying "Adiabatic approximation to the tissue homogeneity". Below the dropdown menu is a blue button labeled "Back".

Obr. 32: Zvolení farmakokinetického modelu

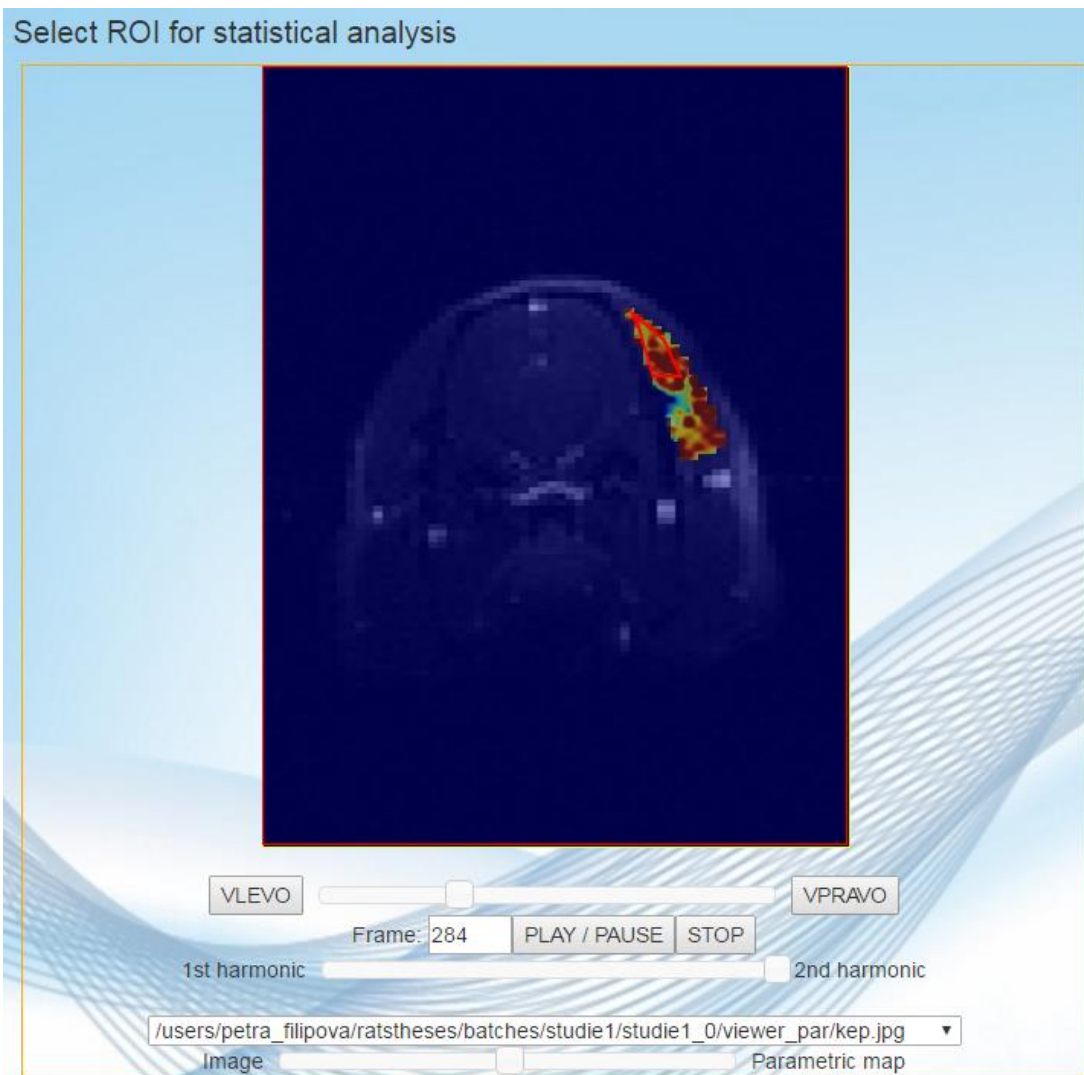
Nyní jsou získány vypočtené perfuzní parametry, které lze vidět na obrázku (Obr. 33).



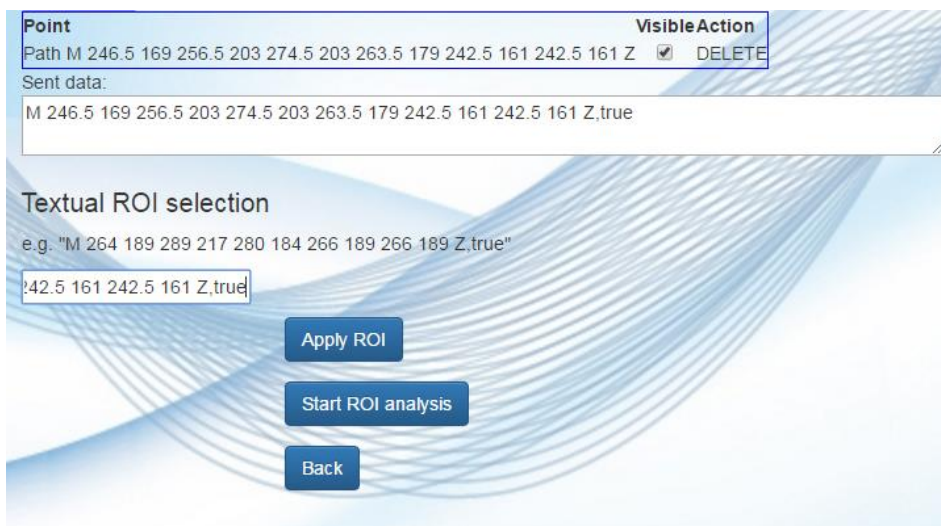
Obr. 33: Perfuzní parametry

Poté si uživatel vybere oblast, v rámci které se bude počítat statistická analýza. Uživatel si nejprve vybere mapu jednoho z vypočtených perfuzních parametrů, která se překryje přes snímky a následně si v oblasti vypočteného parametru vybere oblast pro statistickou analýzu. Tuto analýzu spustí stiskem tlačítka Start ROI analysis. Tento výběr je ilustrován na obrázku (Obr. 34).

Aby mohla proběhnout statistická analýza, která bude mít vypovídající výsledek, je nutné, aby byla počítána vždy ze stejné oblasti zájmu. To je umožněno pomocí ručního zadávání oblasti zájmu. Jinými slovy, uživatel si v rámci jedné analýzy (většinou to bude ta, se kterou se dostal do tohoto kroku) vybere oblast zájmu klasickým způsobem, ale pro další analýzy dávky, pro které se bude provádět statistická analýza, bude kopírovat oblast zájmu, kterou zvolil u první analýzy. Tuto zkopírovanou oblast zájmu vloží u dalších analýz do Editboxu s názvem Textural ROI selection a stiskne tlačítko Apply ROI. V ten moment je spuštěn script, který provede zkopírování zadané oblasti zájmu. Poté již jako u první analýzy stiskne tlačítko Start ROI analysis pro provedení statistické analýzy. Princip ručního zadání ROI je uvedeno na obrázku (Obr. 35).

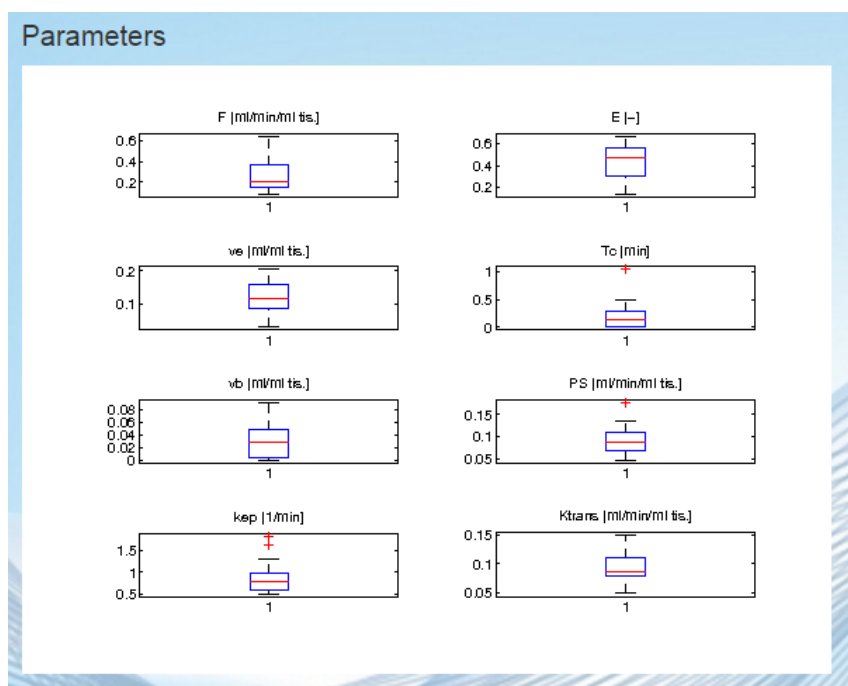


Obr. 34: Oblast zájmu pro statistickou analýzu



Obr. 35: Princip ručního zadávání oblasti zájmu

Následující krok zpracování obsahuje vypočtené box ploty pro perfuzní parametry. Tyto box ploty lze vidět na obrázku (Obr. 36).



Obr. 36: Box ploty pro perfuzní parametry

Dále se zde nachází link, jenž umožňuje stažení vypočtených dat ve formátu csv. A textový soubor s vypočtenými statistickými hodnotami, jako jsou například medián nebo průměr, pro jednotlivé parametry, viz obrázek (Obr. 37).

Pro další statistické vyhodnocení je nutné, aby se do tohoto kroku dostaly zbylé analýzy dávkového zpracování.

Proto byl stisk tlačítka Statistica upraven programátorem dávkového zpracování. Po stisku tohoto tlačítka je spuštěn synchronizační progress bar, jehož úkolem je setrvat v tomto stádiu u dané analýzy tak dlouho, dokud se do tohoto stavu nedostanou i zbylé analýzy a teprve potom pustí uživatele do další kroku statistického zpracování. Stiskem tohoto tlačítka je navíc spuštěn skript vytvořený programátorem dávkového zpracování. Tento skript prochází jednotlivé analýzy a vybírá z nich hodnoty, které uživatel zadal u parametrů název subjektu a časové označení. Tyto hodnoty jsou následně pomocí res souboru předány do dalšího kroku zpracování, ve kterém figurují jako názvy analýz u parametrů skupina 1 a skupina 2, ze kterých si uživatel bude vybírat analýzy, u kterých provede neparametrické testování.



Obr. 37: Link pro stažení dat

Před posledním krokem je zvolení testu, který provede neparametrické testování. Výběr je ze dvou možností a to Wilcoxon test, který je pro párové testování neparametrických dat a Mann Whitney test, který je pro nepárové testování neparametrických dat. Uživatel tedy musí mít alespoň základní znalost statistického

zpracování dat, aby zvolil správný typ testu, od čehož se odvíjí i správné zvolení analýz pro skupinu jedna a pro skupinu dvě, které jsou naplněny pomocí res souboru vytvořeného v předcházejícím kroku. Mezi těmito skupinami se bude statistická analýza počítat. A jako poslední si zvolí typ testování, jestli si bude počítat s mediány perfuzních parametrů anebo se bude statistická analýza provádět pixel po pixelu. Příklad výběru dat pro statistickou analýzu je zobrazen na obrázku (Obr. 38).

The screenshot shows a configuration window for a statistical test. It is divided into four sections:

- Type of test:** A dropdown menu with 'Wilcoxon test' selected and 'Mann Whitney test' as an alternative.
- Parameter:** A dropdown menu with 'Median' selected and 'Pixel by pixels' as an alternative.
- Group 1:** A list box containing four entries: 'rat4.bolus0', 'rat2.bolus1', 'rat3.bolus1', and 'rat4.bolus1'.
- Group 2:** A list box containing four entries: 'rat4.bolus0', 'rat2.bolus1', 'rat3.bolus1', and 'rat4.bolus1'.

Obr. 38: Příklad vybrání dat, pro statistickou analýzu

V posledním kroku analýzy dojde k zobrazení výsledků statistické analýzy. Tyto výsledky jsou ilustrovány na obrázku (Obr. 39).

The screenshot displays a table of statistical results under the heading 'Statistics p-value'. The table lists parameters and their corresponding p-values for both median and mean.

parameter	p-value for median	p-value for mean
Fb	0.500000	1.000000
E	0.500000	0.500000
ve	1.000000	0.500000
Tc	1.000000	0.500000
vb	1.000000	0.500000
PS	0.500000	1.000000
kep	0.500000	0.500000
Ktrans	0.500000	1.000000

Obr. 39: Statistické výsledky

7 ANALÝZA NAMĚŘENÝCH DAT

Měření dat pro tuto práci bylo provedeno na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd Brno. Měření bylo provedeno na přístroji Bruker MR. Byli měřeni 4 potkani. Z hlediska časových možností, množstvím použitého materiálu a zejména s časovými možnostmi nutné účasti veterinářky při měření nebylo více měření realizováno. Měření bylo provedeno podle akvizičního protokolu, který je v práci uveden v kapitole 5.

Vyhodnocení probíhalo ve spánkovém svalu, protože je blízko povrchové cívice a má tak dobrý SNR. Vyhodnocení neprobíhalo v mozku, protože je v něm hematoencefalická bariéra, která zabraňuje extravazaci kontrastní látky a proto u něj platí zjednodušené modely a je tam horší SNR. Kritériem hodnocení je předpoklad homogenní tkáně.

Pro potkana číslo jedna, je zde uvedeno vyhodnocení jen po podání prvního bolu, neboť vyhodnocení po aplikaci druhého bolu není možné z toho důvodu, že v naměřených datech se pro prvního potkana podání druhého bolu neprojevovalo.

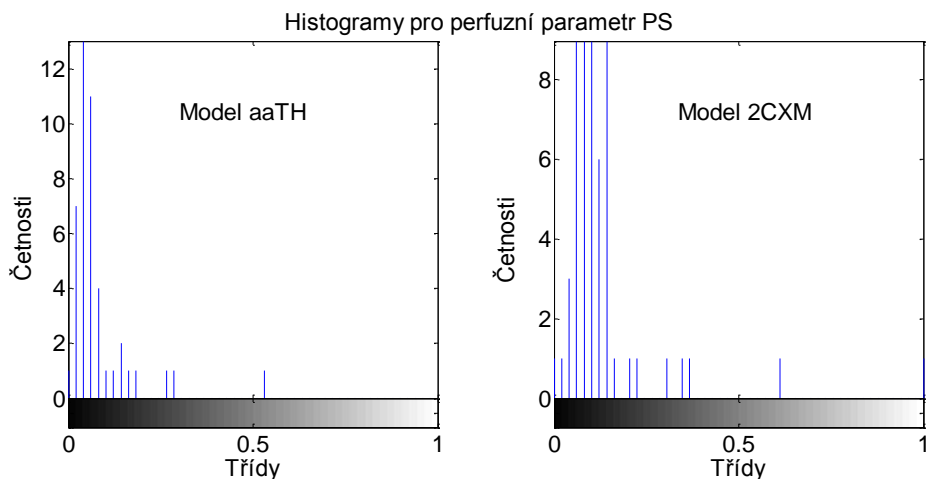
U potkanů číslo tři a čtyři jsou patrné pohybové artefakty v jejich datasetech, které mohou být způsobeny nestabilní respirací. Respirace těchto potkanů byla po celou dobu měření upravována pomocí snižování respektive zvyšování dávky Isofluranu.

7.1 Zhodnocení farmakokinetických modelů

Pro každého potkana byly pomocí dávkového zpracování vypočteny perfuzní parametry. Tyto parametry byly vypočteny vždy pro konkrétního potkana, po podání kontrastní látky a to jak pomocí aaTH modelu tak i pomocí modelu 2CXM.

Lepší model (lepší z toho pohledu, že je realističtější, a/nebo vede na spolehlivější optimalizační proces v rámci aproximace) by měl vést k menšímu rozptylu odhadnutých parametrů, tedy k užšímu konfidenčnímu intervalu.

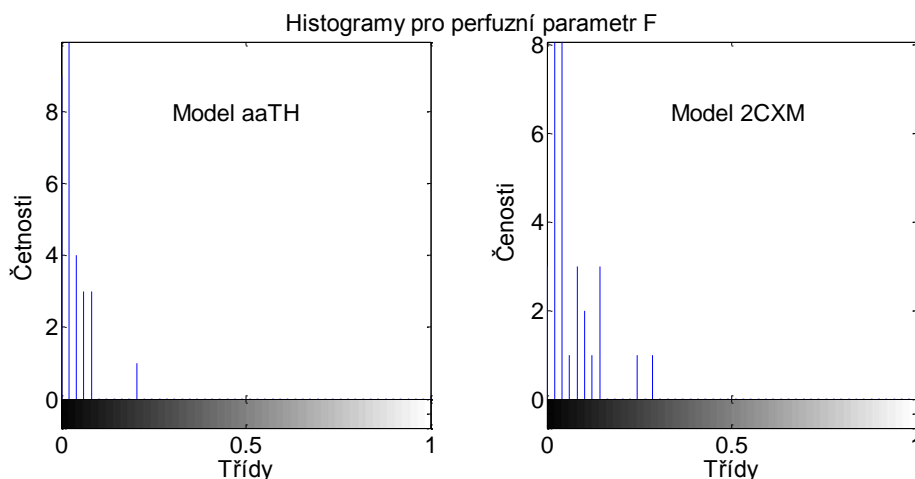
Na obrázku (Obr. 40) jsou jako příklad zobrazeny histogramy pro perfuzní parametr PS pro potkana číslo dvě po podání prvního bolu. Vlevo na obrázku je zobrazen histogram pro perfuzní parametr PS při použití farmakokinetického modelu aaTH, napravo pak při použití farmakokinetického modelu 2CXM.



Obr. 40: Histogramy pro perfuzní parametr PS

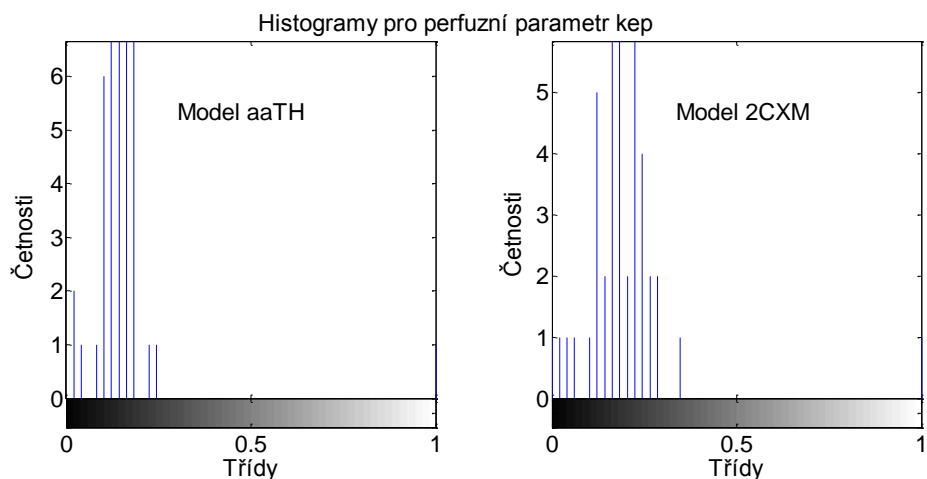
Z tohoto obrázku lze usuzovat, že pro perfuzní parametr PS u potkana číslo dvě po podání prvního bolu, je vhodnější použít farmakokinetický model aaTH, neboť rozptyl hodnot u tohoto modelu je menší než u farmakokinetického modelu 2CXM.

Obrázek (Obr. 41) zobrazuje histogramy pro perfuzní parametr F pro potkana číslo čtyři po aplikaci prvního bolu. Vpravo na obrázku je vyobrazen histogram pro farmakokinetický model 2CXM, vlevo pro aaTH model. Z těchto histogramů lze usuzovat, že pro perfuzní parametr F by bylo vhodnější použít farmakokinetický model aaTH.



Obr. 41: Histogramy pro perfuzní parametr F

Na obrázku (Obr. 42) jsou znázorněny histogramy pro perfuzní parametr kep pro třetího potkana po aplikaci druhého bolu. Pro získání perfuzního parametru kep se jeví vhodnější použít farmakokinetický model aaTH, neboť pro něj vyšel menší rozptyl dat.



Obr. 42: Histogramy pro perfuzní parametr *kep*

Jelikož nejde o symetrické pravděpodobnostní rozložení, bude proto pro další vyhodnocení použit medián a percentily na hladině 25 % a 75%.

V tabulce (Tab. 15) lze vidět mediány a percentily získané pro perfuzní parametry u prvního potkana po aplikaci prvního bolu kontrastní látky.

Tab. 15: Hodnoty pro potkana 1 po bolu 1

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáně]	E [-]
aaTH	0.1804 [0.1119, 0.2708]	0.3454 [0.2509, 0.4782]
2CXM	0.1046 [0.0729, 0.1772]	0.5746 [0.3977, 0.6257]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáně]	Tc [min]
aaTH	0.1604 [0.1264, 0.2600]	0.0105 [0.0003, 0.0794]
2CXM	0.1774 [0.1397, 0.3010]	0.0031 [0.0018, 0.0037]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáně]	PS [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.0020 [0.0000, 0.0149]	0.0532 [0.0407, 0.0720]
2CXM	0.0003 [0.0001, 0.0005]	0.0789 [0.0614, 0.0970]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.3457 [0.2823, 0.4262]	0.0577 [0.0466, 0.0788]
2CXM	0.0287 [0.2429, 0.3500]	0.0510 [0.0428, 0.0697]

Jak lze z tabulky (Tab. 15) vidět, pro perfuzní parametry *PS*, *ve* a *E* se jeví jako lepší model aaTH, naopak pro perfuzní parametry *F*, *vb*, *Tc*, *Ktrans* a *kep* je vhodnější použít model 2CXM.

V tabulce (Tab. 16) jsou vyhodnoceny parametry pro druhého potkana, po podání prvního bolu kontrastní látky a v tabulce (Tab. 17) jsou vyhodnoceny parametry po podání druhého bolu kontrastní látky pro potkana číslo dvě.

Tab. 16: Perfúzní parametry pro druhého potkana po prvním bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáně]	E [-]
aaTH	0.2467 [0.1521, 0.3718]	0.2630 [0.2006, 0.3794]
2CXM	0.1532 [0.1103, 0.2756]	0.4944 [0.3475, 0.6169]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáně]	Tc [min]
aaTH	0.1646 [0.1323, 0.2292]	0.0357 [0.0025, 0.0898]
2CXM	0.1595 [0.1272, 0.2213]	0.0042 [0.0030, 0.1511]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáně]	PS [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.0076 [0.0006, 0.0196]	0.0454 [0.0375, 0.0605]
2CXM	0.0006 [0.0004, 0.0323]	0.1013 [0.0755, 0.1321]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.3392 [0.2918, 0.4281]	0.0536 [0.0450, 0.0731]
2CXM	0.4092 [0.3500, 0.5284]	0.0684 [0.0534, 0.0907]

Jak vyplývá z tabulky (Tab. 16) je lepší pro druhého potkana po aplikování prvního bolu kontrastní látky použít aaTH farmakokinetický model pro perfúzní parametry *PS*, *vb*, *Tc*, *E*, *Ktrans* a *kep* naopak u parametrů *F* a *ve* vede na užší konfidenční interval model 2CXM.

Tab. 17: Hodnoty perfuzních parametrů pro potkana 2 po druhém bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáň]	E [-]
aaTH	0.1350 [0.0615, 0.1885]	0.1752 [0.1433, 0.3106]
2CXM	0.0650 [0.0451, 0.1035]	0.4821 [0.2967, 0.5596]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáň]	Tc [min]
aaTH	0.2083 [0.1373, 0.3212]	0.0411 [0.0070, 0.0886]
2CXM	0.2133 [0.1371, 0.3396]	0.0037 [0.0023, 0.0344]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáň]	PS [ml/min/ml tkáň]
aaTH	0.0041 [0.0010, 0.0083]	0.0188 [0.0149, 0.0241]
2CXM	0.0003 [0.0001, 0.0067]	0.0375 [0.0277, 0.0498]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáň]
aaTH	0.1148 [0.0975, 0.1402]	0.0226 [0.0181, 0.0292]
2CXM	0.1444 [0.1122, 0.1741]	0.0277 [0.0215, 0.0365]

Pro parametry *PS*, *ve*, *E*, *Ktrans* a *kep* se jeví vhodnější použít farmakokinetický model aaTH, jak lze určit z tabulky (Tab. 17), ale u parametrů *F*, *vb* a *Tc* vyšel lépe farmakokinetický model 2CXM.

V tabulce (Tab. 18) jsou zobrazeny výsledky perfuzních parametrů pro třetího potkana po aplikaci prvního bolu kontrastní látky. Tabulka (Tab. 19) představuje hodnoty perfuzních parametrů pro potkana číslo tři po aplikaci druhého bolu kontrastní látky.

Tab. 18: Perfuzní parametry pro třetího potkana po aplikaci prvního bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáňe]	E [-]
aaTH	0.0595 [0.0410, 0.1061]	0.4642 [0.2990, 0.6064]
2CXM	0.0671 [0.0595, 0.0857]	0.5724 [0.5106, 0.6002]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáňe]	Tc [min]
aaTH	0.1531 [0.1094, 0.2094]	0.0022 [0.0001, 0.0728]
2CXM	0.1681 [0.1055, 0.2137]	0.0038 [0.0036, 0.0043]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáňe]	PS [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.0002 [0.0000, 0.0029]	0.0270 [0.0219, 0.0340]
2CXM	0.0003 [0.0002, 0.0005]	0.0543 [0.0422, 0.0686]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.1678 [0.1339, 0.2491]	0.0272 [0.0240, 0.0336]
2CXM	0.2087 [0.1710, 0.3324]	0.0367 [0.0310, 0.0441]

Z tabulky (Tab. 18) vyplývá, že pro perfuzní parametry *PS*, *ve*, *Ktrans* a *kep* je lepší použít farmakokinetický model aaTH a pro parametry *F*, *vb*, *Tc* a *E* použít farmakokinetický model 2CXM.

Tab. 19: Perfuzní parametry pro třetího potkana po aplikaci druhého bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáňe]	E [-]
aaTH	0.0983 [0.0799, 0.1269]	0.2580 [0.2195, 0.3047]
2CXM	0.0646 [0.0516, 0.0788]	0.5896 [0.5558, 0.6070]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáňe]	Tc [min]
aaTH	0.1903 [0.1423, 0.2722]	0.0258 [0.0083, 0.1283]
2CXM	0.1834 [0.1559, 0.2698]	0.0038 [0.0012, 0.0042]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáňe]	PS [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.0031 [0.0011, 0.0124]	0.0220 [0.0184, 0.0265]
2CXM	0.0002 [0.0001, 0.0004]	0.0516 [0.0438, 0.0645]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.1439 [0.1171, 0.1725]	0.0258 [0.0218, 0.0316]
2CXM	0.1832 [0.1553, 0.2279]	0.0354 [0.0292, 0.0425]

Pro třetího potkana po aplikaci druhého bolu je pro perfuzní parametry PS , $Ktrans$ a kep vhodnější použít model aaTH, jak vypovídá tabulka (Tab. 19) a model 2CXM je vhodnější pro perfuzní parametry F , ve , vb , Tc a E .

Výsledky vypočtených perfuzních parametrů pro potkana číslo čtyři po aplikaci prvního bolu, jsou uvedeny v tabulce (Tab. 20). Hodnoty po aplikaci druhého bolu jsou uvedeny v tabulce (Tab. 21).

Tab. 20: Perfuzní parametry pro čtvrtého potkana po aplikaci prvního bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáň]	E [-]
aaTH	0.1050 [0.0727, 0.1379]	0.1983 [0.1257, 0.2970]
2CXM	0.0501 [0.0355, 0.1196]	0.5349 [0.2981, 0.6041]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáň]	Tc [min]
aaTH	0.2875 [0.1476, 0.9317]	0.0401 [0.0037, 0.0811]
2CXM	0.2733 [0.1482, 1.2503]	0.0040 [0.0036, 0.0845]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáň]	PS [ml/min/ml tkáň]
aaTH	0.0031 [0.0003, 0.0096]	0.0149 [0.0108, 0.0284]
2CXM	0.0003 [0.0001, 0.0092]	0.0323 [0.0256, 0.0562]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáň]
aaTH	0.0620 [0.0310, 0.1331]	0.0176 [0.0141, 0.0326]
2CXM	0.0885 [0.0432, 0.1799]	0.0231 [0.0175, 0.0388]

Z tabulky (Tab. 20) lze zjistit, že pro perfuzní parametry F , PS , ve , Tc , E , $Ktrans$ a kep je lepší použít farmakokinetický model aaTH, naproti tomu pro parametr vb je vhodnější použít farmakokinetický model 2XCM.

Tab. 21: Perfuzní parametry pro potkana číslo 4 po aplikaci druhého bolu

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáně]	E [-]
aaTH	0.1216 [0.0836, 0.1674]	0.2256 [0.1485, 0.3614]
2CXM	0.0649 [0.0493, 0.0998]	0.5688 [0.5203, 0.6418]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáně]	Tc [min]
aaTH	0.1550 [0.0775, 0.2357]	0.0393 [0.0047, 0.1715]
2CXM	0.1636 [0.0914, 0.2331]	0.0038 [0.0035, 0.0057]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáně]	PS [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.0037 [0.0006, 0.0169]	0.0199 [0.0149, 0.0291]
2CXM	0.0002 [0.0002, 0.0005]	0.0495 [0.0374, 0.0899]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáně]
aaTH	0.1404 [0.0879, 0.3088]	0.0242 [0.0184, 0.0334]
2CXM	0.1936 [0.1180, 0.3909]	0.0350 [0.0260, 0.0545]

Jak vyplývá z tabulky (Tab. 21) pro perfuzní parametry *PS*, *Ktrans* a *kep* je vhodnější použít farmakokinetický model aaTH, kdežto pro parametry *F*, *ve*, *vb*, *Tc* a *E* je lepší použít farmakokinetický model 2CXM.

V tabulce (Tab. 22) jsou uvedeny perfuzní parametry pro všechny potkany dohromady. Z této tabulky vyplývá, že pro perfuzní parametry *E*, *PS* a *Ktrans* je vhodnější použít farmakokinetický model aaTH, a pro parametry *F*, *ve*, *Tc*, *vb* a *kep* model 2CXM.

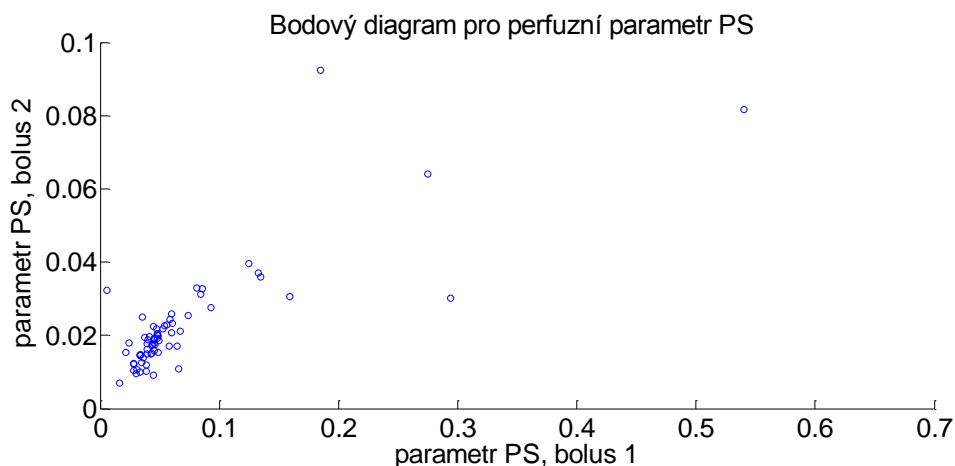
Tab. 22: Perfuzní parametry pro všechny potkany dohromady

Typ modelu	F [ml/min/ml tkáňe]	E [-]
aaTH	0.1269 [0.0795, 0.2111]	0.2718 [0.1932, 0.3975]
2CXM	0.0792 [0.0557, 0.1481]	0.5569 [0.3848, 0.6080]
Typ modelu	ve [ml/ml tkáňe]	Tc [min]
aaTH	0.1786 [0.1263, 0.2941]	0.0254 [0.0022, 0.0934]
2CXM	0.1790 [0.1301, 0.2811]	0.0038 [0.0025, 0.0076]
Typ modelu	vb [ml/ml tkáňe]	PS [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.0031 [0.0003, 0.0137]	0.0293 [0.0184, 0.0485]
2CXM	0.0003 [0.0002, 0.0014]	0.5569 [0.3848, 0.6080]
Typ modelu	kep [1/min]	Ktrans [ml/min/ml tkáňe]
aaTH	0.1794 [0.1098, 0.3372]	0.0329 [0.0222, 0.0553]
2CXM	0.2212 [0.1358, 0.3497]	0.0396 [0.0280, 0.0617]

7.2 Vyhodnocení pomocí bodového diagramu

Bodový diagram je grafickým znázorněním korelačního vztahu. Tento diagram vzniká vynesemím dat obou náhodných veličin do souřadnicového systému XY. To umožní získat základní představu o společném rozdělení obou proměnných a jejich vzájemné závislosti. Každý bod v diagramu odpovídá jednomu páru měření, tzv. korelační dvojici (x_i, y_i) . [16]

Podle charakteru rozložení bodů v bodovém diagramu lze odhadovat, jaká je mezi proměnnými závislost. Lze odhadnout, zda jsou proměnné na sobě silně závislé, či vykazují slabší závislost anebo jestli jsou sledované veličiny na sobě nezávislé. Tvoří-li sledované veličiny tzv. „korelační pás“, neboli body jsou v bodovém diagramu seskupeny podél nějakého směru, svědčí to o přítomnosti určitého vztahu mezi sledovanými proměnnými. Korelační závislost může být nepřímá – jedná se o negativní korelaci, kdy body mají tendenci lineárně klesat, anebo může být přímá, jedná se tedy o tzv. pozitivní korelaci a body mají tendenci lineárně narůstat. Jsou-li body po bodovém diagramu rozloženy po celé ploše, značí to, že mezi sledovanými proměnnými je velmi slabá závislost, popřípadě vůbec neexistuje. Pro ukázkou je v práci uveden bodový graf pro perfuzní parametr PS pro potkana číslo 2, viz obrázek (Obr. 43). Každý bod zde reprezentuje hodnotu PS jednoho pixelu spánkového svalu odhadnutou z měření po aplikaci prvního a druhého bolu kontrastní látky. [16]



Obr. 43: Bodový diagram pro perfuzní parametr PS, korelační koeficient 0,7903

Z obrázku (Obr. 43) vyplývá, že mezi sledovanými parametry je silná závislost a že se jedná o přímou korelaci.

Hodnoty korelačních koeficientů pro všechny perfuzní parametry jsou uvedeny v tabulce (Tab. 23). Tato tabulka zobrazuje korelační koeficienty pro všechny potkany, měřené v rámci této práce. U každého potkana jsou vyhodnoceny perfuzní parametry vypočítané jak pomocí farmakokinetického modelu aaTH, tak i farmakokinetického modelu 2CXM. Korelační koeficient může nabývat hodnot od -1 do 1. Hodnoty korelačních koeficientů, které se vyskytují kolem hodnoty -,1 značí, že se sice jedná o silnou závislost, ale tato závislost je nepřímá. Pokud je hodnota korelačního koeficientu kolem 0, znamená to, že není skoro žádná závislost a je-li hodnota korelačního koeficientu kolem hodnoty 1, představuje to silnou závislost, která je přímá. V ideálním případě by měl být stejný odhad parametrů po podání prvního i druhého bolu, korelační koeficient by měl tedy nabývat hodnoty rovné jedné, protože jde o kritérium reprodukovatelnosti.

Tab. 23: Korelační koeficienty pro perfuzní parametry

		F	PS	ve	vb	Tc	E	Ktrans	kep
potkan 2	aaTH	0.4652	0.7903	1.0000	0.7626	0.0601	0.1688	0.8895	0.6895
	2CXM	0.2782	0.6450	-0.0898	-0.0731	-0.0799	-0.1285	0.7987	0.6594
potkan 3	aaTH	0.2931	0.4316	-0.0843	-0.0675	0.0136	-0.0739	0.8251	-0.1080
	2CXM	0.1464	0.1551	-0.0700	-0.9531	-0.1233	0.3776	0.2597	-0.0966
potkan 4	aaTH	0.0426	0.8200	-0.1396	0.1348	0.0792	0.3891	0.6569	-0.0545
	2CXM	0.0175	0.1829	-0.0945	0.0055	-0.3524	0.0457	0.4984	-0.0223

Z tabulky (Tab. 23) lze usuzovat, že pomocí farmakokinetického modelu aaTH se až na pár výjimek získá přímá závislost mezi sledovanými proměnnými. Pro parametr

ve byla u potkana číslo dvě vypočtena silná přímá závislost a pro některé parametry, jako je *PS*, *Ktrans* a *kep* se vypočtena hodnota blíží silné přímé závislosti. Pro farmakokinetický model 2CXM je u dvou třetin hodnot vypočtena přímá závislost u zbylých je závislost nepřímá. I zde se pro některé parametry, jako je *Ktrans*, *kep* a *PS* získané pro druhého potkana blíží hodnota korelačního koeficientu silné přímé závislosti.

Toto vyhodnocení vede na několik závěrů. Model aaTH vede jasně na větší reprodukovatelnost odhadů perfuzních parametrů. Nejlepší reprodukovatelnosti (nejvyšších hodnot korelačního koeficientu) bylo dosaženo u obou farmakokinetických modelů pro potkana 2. To odpovídá dobré kvalitě tohoto datasetu oproti nižší kvalitě dat potkanů 3 a 4, kde byly patrné pohybové artefakty vlivem nestabilní respirace. Navíc lze z korelačních koeficientů vyvodit, že nejspolehlivěji odhadnutými perfuzními parametry (s nejvyššími hodnotami korelačních koeficientů) jsou *Ktrans*, *PS*, částečně *F*.

7.3 Zpracování pomocí statistických testů

Ke statistickému testování je využit neparametrický test. Neparametrický test je použit z toho důvodu, že pravděpodobnostní rozdělení odhadů perfuzních parametrů neodpovídá normálnímu rozdělení. V práci je použit Wilcoxonův párový test.

7.3.1 Wilcoxonův párový test

Tento test vyhodnocuje rozdíl mezi mediány v párových datech. Rozdíly mezi odpovídajícími si vzorky se nejprve zbaví znamének, jsou tedy převedeny do absolutních hodnot, aby bylo dosaženo pouze kladných hodnot. Pro tyto hodnoty se následně určí jejich pořadí v celkovém souboru dat. Těmto hodnotám pořadí se přiřadí znaménko, jaké měly u hodnoty rozdílu. Pokud byl rozdíl záporný, je i hodnota pořadí záporná. Nyní se provede stanovení hypotéz a hladiny významnosti, kdy nulová hypotéza H_0 říká, že mediány porovnávaných skupin jsou shodné a alternativní hypotéza H_1 říká, že nulovou hypotézu zamítáme. Hladina významnosti udává pravděpodobnost toho, že nulová hypotéza bude nesprávně zamítnuta. V dalším kroku se vypočítá suma pro kladné hodnoty pořadí a absolutní hodnota součtu pro záporné hodnoty pořadí. Z těchto dvou sum je vybrána ta, která nabývá menší hodnoty a je porovnána s kritickou hodnotou udávanou pro Wilcoxonův test, a pokud je menší než kritická hodnota testu, pak je nulová hypotéza zamítnuta. Hladina významnosti v testování byla stanovena na 0,05 (platí s pravděpodobností 95%) a je pro technické

účely běžně používána a pro účely této práce zcela dostačující. [17]

Vyhodnocení tohoto testu bylo v práci provedeno v prostředí Matlab, pomocí funkce pro Wilcoxonův párový test. Výsledkem tohoto testu je tzv. p-hodnota. Podle ní se určí, zda nulová hypotéza bude zamítnuta či nikoli. Pokud je p-hodnota menší než 0,05 pak je nulová hypotéza zamítnuta, naopak pokud je p-hodnota větší jak 0,05 nulovou hypotézu nelze zamítnout, a je tedy předpoklad, že platí.

Vstupem funkce byly vždy hodnoty mediánu pro daného potkana po aplikaci prvního bolu a po aplikaci druhého bolu pro daný parametr, a to zvláště pro farmakokinetický model aaTH a farmakokinetický model 2CXM.

V tabulce (Tab. 24) jsou uvedeny p-hodnoty, které vyšly jak pro druhého potkana, tak i pro třetího a čtvrtého potkana. Jak již bylo zmíněno výše, pro prvního potkana nejsou hodnoty po aplikaci druhého bolu, proto jej nebylo možné vyhodnotit Wilcoxonovým párovým testem.

Tab. 24: P-hodnoty pro druhého potkana

Typ modelu	F	E	ve	Tc	vb	PS	kep	Ktrans
aaTH	1	1	1	1	1	1	1	1
2CXM	1	1	1	1	1	1	1	1

Jak lze vidět v tabulce (Tab. 24,) pro všechny parametry a oba farmakokinetické modely vyšly p-hodnoty rovny jedné. Jsou tedy větší, než porovnávaná hodnota 0,05 což značí, že nulovou hypotézu nelze zamítnout a je tedy předpoklad, že platí. V tomto případě to znamená, že mediány porovnávaných skupin jsou pravděpodobně shodné.

Tabulka (Tab. 25) obsahuje vypočtené p-hodnoty v rámci párového testování pro všechny potkany dohromady, porovnávaly se tedy mediány pro všechny potkany po podání prvního bolu proti mediánům pro všechny potkany po podání druhého bolu.

Tab. 25: P-hodnoty pro všechny potkany dohromady

Typ modelu	F	E	ve	Tc	vb	PS	kep	Ktrans
aaTH	1	0.5	0.5	0.5	1	0.75	0.75	0.75
2CXM	0.75	0.5	1	0.5	0.25	0.75	0.75	0.75

Z tabulky (Tab. 25) lze vyčíst, že i pro toto párové testování vyšly p-hodnoty větší než 0,05. Z tohoto důvodu nelze nulovou hypotézu zamítnout, a lze předpokládat, že

platí, z čehož vyplývá, že mediány porovnávaných skupin jsou pravděpodobně shodné.

8 ZÁVĚR

Tato diplomová práce se zabývala metodou DCE MRI využívanou k perfuznímu zobrazování magnetickou rezonancí s využitím kontrastní látky.

První část práce se zabývala problematikou nativní magnetické rezonance, na kterou navazovala část věnovaná zobrazování magnetickou rezonancí pomocí kontrastních látek. Dále byl v práci uveden princip získávání dat a postup pro vyhodnocení perfuzních parametrů.

Následující část práce se věnovala systému PerfLab. Tento systém slouží ke zpracování DCE-MRI obrazů pro odhad a vyhodnocení perfuzních map. Celý postup tohoto zpracování je uveden ve vývojovém diagramu, který je uveden jako příloha A této práce. Dále byl popsán postup měření pomocí akvizičního protokolu, který byl v této práci navrhnout a zrealizován. Celkem byli měření čtyři potkani a u měření byl vždy přítomen veterinář.

Další kapitola je věnována úpravě a rozšíření systému PerfLab pro dávkové zpracování dat. V práci je uvedeno, které části zpracování bylo nutno upravit a které části musely být navrženy, aby dávkové zpracování fungovalo správně. Pro dávkové zpracování byl vytvořen vývojový diagram, který znázorňuje postup tohoto zpracování a v této práci je uveden v příloze B. Ověření dávkového zpracování bylo provedeno na datasetu, který byl v rámci této práce naměřen.

Poslední část práce je věnována vyhodnocení naměřených dat. Součástí práce bylo porovnání odhadů perfuzních parametrů pro farmakokinetické modely. V této práci se porovnávaly perfuzní parametry získané pomocí farmakokinetického modelu aaTH a farmakokinetického modelu 2CXM. Vyhodnocení proběhlo formou histogramů, kdy se porovnávalo, pro který z farmakokinetických modelů bude získán menší rozptyl dat. Výsledky tohoto vyhodnocení jsou uvedeny v kapitole 7.1 vždy pod příslušnými histogramy. Z toho důvodu, že nešlo o symetrické pravděpodobnostní rozložení, byly pro další vyhodnocení použity mediány a percentily na hladině 25% a 75%. U tohoto vyhodnocení se zjišťovalo, pro který farmakokinetický model vyšel u daného perfuzního parametru užší konfidenční interval. Výsledky jsou uvedeny vždy pod příslušnou tabulkou, zobrazující hodnoty mediánů a konfidenčního intervalu. Dalším typem vyhodnocení bylo vyhodnocení pomocí bodového diagramu a korelačních koeficientů. Zde se vyhodnocovala vzájemná závislost mezi proměnnými, které představovaly hodnoty perfuzního parametru po podání prvního bolu vůči hodnotám

perfuzního parametru po podání druhého bolu. U tohoto vyhodnocení lze říci, že model aaTH vede jasně na větší reprodukovatelnost odhadu perfuzních parametrů. Dále z tohoto vyhodnocení vyplývá, že nejlepší reprodukovatelnosti bylo dosaženo u obou farmakokinetických modelů pro potkana 2. Navíc lze z korelačních koeficientů vyvodit, že nejspolehlivěji odhadnutými perfuzními parametry jsou K_{trans} a PS. Poslední vyhodnocení bylo provedeno pomocí statistických testů. Z důvodu, že pravděpodobnostní rozdělení odhadů perfuzních parametrů neodpovídalo normálnímu rozdělení, byl použit neparametrický test, konkrétně Wilcoxonův párový test. Pro všechny parametry nemohla být zamítnuta nulová hypotéza a lze tedy předpokládat, že platí, z čehož vyplývá, že mediány porovnávaných skupin jsou shodné.

LITERATURA

- [1] VÁLEK, Vlastimil a Jan ŽIŽKA. *Moderní diagnostické metody*. Vyd. 1. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 1996, 43 s. ISBN 80-701-3225-6.
- [2] VOMÁČKA, Jaroslav, Josef NEKULA a Jiří KOZÁK. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. 1. vyd. V Olomouci: Univerzita Palackého, 2012, 153 s. ISBN 978-80-244-3126-0
- [3] DRASTICH, Aleš. *Zobrazovací systémy v lékařství*. Brno: VUT Brno, 1990. ISBN 55-578/1-90.
- [4] SCOTT H. FARO, Scott H.Feroze B, associate editor MENG LAW a John L.Diffusion Tensor Imaging section editor JOHN L. ULMER. *Functional neuroradiology principles and clinical applications*. New York: Springer, 2011. ISBN 978-144-1903-457.
- [5] SOURBRON, S P a D L BUCKLEY. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology*. 2012, 57(2): R1-R33. DOI: 10.1088/0031-9155/57/2/R1. ISSN 0031-9155. Dostupné také z: <http://stacks.iop.org/0031-9155/57/i=2/a=R1?key=crossref.d84ba3ad7b47936a6050433f387d6ebc>
- [6] KOH, Tong San, Sotirios BISDAS, Dow Mu KOH a Choon Hua THNG. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2011, 34(6): 1262-1276. DOI: 10.1002/jmri.22795. ISSN 10531807. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.22795>
- [7] SOURBRON, Steven P. a David L. BUCKLEY. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in Biomedicine*. 2013, 26(8): 1004-1027. DOI: 10.1002/nbm.2940. ISSN 09523480. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.2940>
- [8] BARNES, Stephanie L., Jennifer G. WHISENANT, Mary E. LOVELESS a Thomas E. YANKEELOV. Practical Dynamic Contrast Enhanced MRI in Small Animal Models of Cancer: Data Acquisition, Data Analysis, and Interpretation. *Pharmaceutics*. 2012, 4(4): 442-478. DOI: 10.3390/pharmaceutics4030442. ISSN 1999-4923. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/1999-4923/4/3/442/>
- [9] MALÁ, Aneta. Dynamické MR zobrazování na základě kontrastu T1. Brno, 2011. Diplomová práce. Přírodovědecká fakulta Masarykova univerzita. Vedoucí práce Ing. Zenon Starčuk, CSc.
- [10] GROSSOVÁ, L. Akvizice MRI obrazových sekvencí pro preklinické perfusní zobrazování. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 90 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Radovan Jiřík,

Ph.D..

- [11] ČERNÝ, Š. Modelování parametrické arteriální vstupní funkce v perfúzním zobrazování. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2013. 66 s. Vedoucí bakalářské práce Ing. Jiří Kratochvíla
- [12] HOA, Denis. Spin echo, TR, TE. *MRI Signal Contrast* [online]. 2016 [cit. 2016-01-01]. Dostupné z: <https://www.imaio.com/en/e-Courses/e-MRI/MRI-signal-contrast/Spin-echo-TR-TE>
- [13] Gadopentetic acid. *Wikipedia, the free encyclopedia* [online]. [cit. 2016-05-15]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Gadopentetic_acid#/media/File:Gd\(DTPA\)\(aq\)2-.png](https://en.wikipedia.org/wiki/Gadopentetic_acid#/media/File:Gd(DTPA)(aq)2-.png)
- [14] A. JACKSON, A.D, WITH CONTRIBUTIONS BY R.C. BRASCH .. [ET AL.] a FOREWORD BY A.L. BAERT. *Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in oncology*. Berlin: Springer, 2003. ISBN 35-404-2322-2.
- [15] BERNSTEIN, Matt A., Kevin F. KING and Xiaohong Joe ZHOU. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Vydalo: Elsevier Academic Press, 2004. ISBN 0120928612.
- [16] Hodnocení závislosti kvantitativních znaků. *Statistika a výpočetní technika* [online]. [cit. 2016-05-10]. Dostupné z: <http://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn5/zavislos.htm>
- [17] BAŠTINEC, Jaromír, Břetislav FAJMON a Jan KOLÁČEK. *Pravděpodobnost, statistika a operační výzkum*.

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

<i>DCE-MRI</i>	Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging- Dynamické, kontrastem zesílené zobrazení pomocí magnetické rezonance
<i>MR</i>	Magnetická rezonance
ω_0	Larmonova frekvence
γ	Gyromagnetický poměr
B_0	Intenzita magnetického pole
<i>RF</i>	Radiofrekvenční impuls
<i>T1</i>	Čas podélné relaxace
<i>T2</i>	Čas příčné magnetizace
%	Procento
<i>FID</i>	Free Induction Decay
<i>DCE</i>	Dynamické kontrastní zobrazování
<i>FLASH</i>	Fast Low-Angle Shot
<i>TE</i>	Echo čas
<i>TR</i>	Repetiční čas
G_z	Gradientní pole v ose z
G_y	Gradientní pole v ose y
G_x	Gradientní pole v ose x
<i>IR</i>	Inversion recovery
<i>TI</i>	Inverzní čas
<i>SR</i>	Saturation recovery
<i>SE</i>	Spin echo
<i>TD</i>	Doba zpoždění

<i>GRE</i>	Gradient echo
<i>Gd</i>	Gadolinium
<i>AIF</i>	Arteriální vstupní funkce
<i>T2*</i>	Vážený čas relaxace
<i>SNR</i>	Poměr signálu k šumu
<i>ROI</i>	Region of Interest / Oblast zájmu
<i>RR</i>	Referenční oblast
<i>TRF</i>	Reziduální vstupní funkce
<i>KL</i>	Kontrastní látka
<i>EES</i>	Extravaskulární extracelulární prostor
F_p	Průtok krve
<i>PS</i>	Permeabilita cévních stěn
<i>2CXM</i>	Dvoukompartmentový model
<i>TH</i>	TH model
<i>aaTH</i>	Adiabatická aproximace TH modelu
<i>mmol</i>	Milimol
<i>kg</i>	Kilogram
<i>ml</i>	Mililitr
μl	Mikrolitr
<i>g</i>	Gram

PŘÍLOHY

A Vývojový diagram pro zpracování dat	84
B Vývojový diagram pro dávkové zpracování dat	85

CD se skripty

Skripty uvedené v této příloze nejsou kompletní. Jsou uvedeny jen XML soubory grafického rozhraní a skripty volané přímo z webové aplikace. Příloha neobsahuje vlastní výpočetní funkce volané z těchto skriptů. Tyto funkce mi byly dodány a ve své práci jsem do nich nezasahovala. Obsahují jádro výpočtů a jsou „Know-how“ Ústavu přístrojové techniky Akademie věd Brno.