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

SROVNÁNÍ PREKLINICKÝCH DCE-MRI PERFUSNÍCH TECHNIK
COMPARISON OF THE PRECLINICAL DCE-MRI PERFUSION TECHNIQUES

DIPLOMOVÁ PRÁCE
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE Bc. Alžběta Minsterová
AUTHOR

VEDOUCÍ PRÁCE Ing. Ondřej Macíček
SUPERVISOR

BRNO 2016

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

Diplomová práce

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

Studentka: Bc. Alžběta Minsterová ***ID:*** 146196
Ročník: 2 ***Akademický rok:*** 2015/16

NÁZEV TÉMATU:

Srovnání preklinických DCE-MRI perfusních technik

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s NMR pracovištěm na ÚPT AVČR a se systémem Bruker BioSpin 9.4T. 2) Proveďte literární rešerši zaměřenou na perfusometrickou metodu DCE-MRI se zaměřením na metody využivající aplikace více bolů kontrastní látky. 3) Srovnejte konvenční kontinuální DCE-MRI s tzv. prokládaným akvizičním protokolem, kde je dynamická sekvence dočasně přerušena. Diskutujte vliv použití dvou bolů kontrastní látky. 4) Naměřte kompletní perfusní data na skupině laboratorních zvířat. 5) Naprogramujte dávkové zpracování této techniky pro přístroje Bruker. 6) Detailně vyhodnoťte vliv dočasného přerušení dynamické sekvence.

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. Ondřej Macíček
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

Diplomová práce se zabývá metodou DCE-MRI (Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging), tedy jednou z metod kontrastního zobrazování pomocí magnetické resonance. Je popsán princip konvenční kontinuální metody DCE-MRI, která využívá jednoho bolu kontrastní látky a následně se práce věnuje metodám využívajícím dva boly kontrastní látky se zaměřením na metodu prokládané akvizice. Bylo vytvořeno grafické prostředí pro zpracování dat z přístrojů Bruker. Na syntetických datech je zkoumán vliv vlastností této metody na kvalitu odhadu perfusních parametrů. Simulacemi bylo prokázáno, že ideálně by druhý bolus měl být co nejvzdálenější od prvního. Simulace přerušení akvizice nevedly k jednoznačnému závěru, ale byly formulovány dva body, jejichž splnění by mělo vést k co nejlepšímu odhadu perfusních parametrů.

KLÍČOVÁ SLOVA

DCE-MRI, T_1 vážené obrazy, kontrastní vyšetření, dva boly kontrastní látky, prokládaná akvizice, magnetická rezonance

ABSTRACT

This diploma thesis deals with DCE-MRI (Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging) thus one of the contrast magnetic resonance imaging methods. It describes the principle of conventional continuous DCE-MRI, which uses single bolus of contrast agent and further it focuses on the dual bolus contrast agent techniques, especially the interleaved acquisition. The graphical interface for processing Bruker systems data was made. Synthetic data were used to evaluate the influence of this method on the perfusion parameters estimation. Simulations proved that the further the second bolus is from the first one, the better results are. Simulations of acquisition interruption did not lead to the clear result. However, two statements, which are expected to lead to as good estimation of perfusion parameters as possible, were formulated

KEY WORDS

DCE-MRI, T_1 weighted images, contrast-enhanced examination, dual bolus, interleaved acquisition, magnetic resonance imaging

MINSTEROVÁ, A. *Srovnání preklinických DCE-MRI perfúzních technik*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2016. 60 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Ondřej Macíček.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Srovnání preklinických DCE-MRI perfúzních technik 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 své diplomové práce Ing. Ondřeji Macíčkovi za odbornou pomoc, cenné rady a trpělivost při zpracování mé diplomové práce.

V Brně dne ....

(podpis autora)

OBSAH

Úvod **1**

1. DCE-MRI **2**

1.1 Kontrastní látky ... 2

1.2 Akvizice ... 4

1.3 Zobrazovací sekvence pro DCE-MRI ... 6

1.3.1 Gradient Echo ... 7

1.3.2 FLASH (Spoiled Gradient Echo) ... 9

1.4 Arteriální vstupní funkce ... 10

1.5 Farmakokinetické modely ... 12

1.5.1 Na modelech nezávislé metody ... 14

1.5.2 Kompartmentové modely ... 14

1.5.3 TH model ... 17

1.5.4 AATH a DCATH modely ... 17

2. Aplikace DCE-MRI využívající dvou bolů kontrastní látky **19**

2.1 Kontinuální DCE-DCE ... 20

2.2 Sekvenční DCE-DSC ... 20

2.3 Simultánní DCE-DSC ... 20

2.4 Prokládaná DCE-DSC-DCE ... 21

2.5 Srovnání kontinuální a přerušené akvizice ... 22

3. Realizace experimentální části **23**

3.1 Animální modely ... 23

3.2 Příprava experimentu ... 23

3.3 Akviziční protokol ... 24

4. Zpracovní reálných dat **26**

4.1 AIF ... 27

4.2 Vyhodnocování doby přerušení akvizice na reálných datech 28

4.3 Programové řešení dávkového zpracování 30

5. Simulace **35**

5.1 Vliv polohy peaku druhého bolu na odhad perfusních parametrů 36

5.2 Vliv doby přerušení akvizice a SNR na odhad perfusních parametrů 41

Diskuse **46**

Závěr **48**

Literatura **49**

Seznam veličin a zkratek **54**

Metody 54

Zkratky vztahující se k akvizici 54

Zkratky vztahující se k farmakokinetickému modelování 54

Seznam příloh **56**

A. Simulace vlivu přerušení dynamické sekvence na odhad perfusních parametrů na reálných datech 57

B. Návod pro obsluhu aplikace pro dávkové zpracování 59

Vstupní data 59

Hlavní menu 59

Import 59

Conversion 59

AIF selection & scaling 60

ROI selection 60

Perfusion analysis 60

Visualisation 60

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Znázornění měření DCE-MRI, dynamická sekvence začíná již před podáním bolu kontrastní látky, po zachycení nativní scény 2

Obr. 2 Srovnání velikostí molekul různých kontrastních látek, upraveno [3] 3

Obr. 3 Blokové schéma DCE-MRI 5

Obr. 4 Různě váhované snímky: a) prekontrastní T_1 váhovaný, b) postkontrastní T1 váhovaný, c) postkontrastní T2 váhovaný 6

Obr. 5 Při vychýlení vektoru M_0 o malý FA dojde pouze k malé ztrátě podélné magnetice ($M_0 - M_z$) a návrat M_0 do původního stavu je velmi rychlý [13] 7

Obr. 6 GE akvizice, konstantní TR (150 ms), TE (4.6 ms), graf závislosti velikosti signálu na FA 8

Obr. 7 Časový diagram pulsní sekvence FLASH [19] 9

Obr. 8 Ilustrativní srovnání ideálních a reálných průběhů křivek závislosti změny relaxační rychlosti na čase 10

Obr. 9 Schéma tkáně s *I* vstupy a *O* výstupy, ve tkáni nedochází ke změně množství kontrastní látky [20] 14

Obr. 10 Schémata Toftsova modelu (vlevo) a Toftsova rozšířeného modelu (vpravo), rozdíl je v zahrnutí v_p [20] 16

Obr. 11 Schematické znázornění 2CX modelu [20] 17

Obr. 12 Reziduální funkce modelů AATH a DCATH [29] 18

Obr. 13 Schéma prokládané akvizice 21

Obr. 14 Tkáňové křivky z dvoubolové akvizice druhého MGE potkana, druhý bolus zjevně nebyl aplikován 26

Obr. 15 Křivka AIF odhadnutá metodou slepé dekonvoluce (vlevo), výsledná křivka AIF pro dvoubolovou akvizici OB potkana (vpravo) 27

Obr. 16 Průběhy tkáňových křivek ve vybraných oblastech zájmu, červená a zelená – oblast olfaktorních bulbů, modrá a oranžová – musculus temporalis, světle modrá – část neokortexu, žlutá – část diencephalu, růžová - podkoží 29

Obr. 17 Vývojový diagram programového řešení 31

Obr. 18 Okno GUI pro krok konverze, červeně označená vybraná ROI 32

Obr. 19 Okno GUI pro krok vizualizace 34

Obr. 20 Perfusní mapy jednotlivých parametrů, Fp bylo kvůli šumu filtrováno mediánovým filtrem s maskou 3x3 pixely 34

Obr. 21 Bezšumové průběhy simulovaných tkáňových křivek 36

Obr. 22 Simulace změny doby příchodu druhého bolu AIF 37

Obr. 23 Tkáňová křivka svalu, rozdíl mezi SNR ∞ a SNR 10 37

Obr. 24 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na příchodu 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 10 38

Obr. 25 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 10 39

Obr. 26 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 50 39

Obr. 27 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 50 40

Obr. 28 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na SNR, nádorová tkáň 41

Obr. 29 Simulace přerušení křivky AIF 42

Obr. 30 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 10 43

Obr. 31 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 10 43

Obr. 32 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 50 44

Obr. 33 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 50 44

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Příklady komerčně dostupných kontrastních látek 4

Tabulka 2 Perfusní parametry používané při farmakokinetickém modelování DCE-MRI 13

Tabulka 3 Přehled sekvencí změřených během experimentu pro OB potkana, časy jsou uváděny v ms 25

Tabulka 4 Přehled sekvencí změřených během experimentů pro zdravé potkany, časy jsou uváděny v ms..... 25

Tabulka 5 Hodnoty perfusních parametrů využité pro simulaci tkáňových křivek..... 35

Tabulka 6 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast svalu 57

Tabulka 7 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast mozku 57

Tabulka 8 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast olfaktorního bulbu 58

Tabulka 9 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast podkoží 58

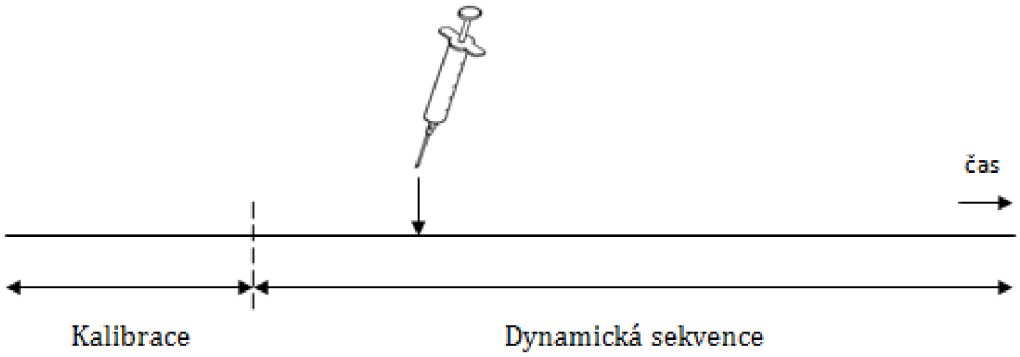
ÚVOD

Tato práce se zabývá perfusometrickou metodou DCE-MRI, což je jedna z metod kontrastního vyšetřování pomocí magnetické rezonance. Metoda se využívá zejména pro detekci nádorové tkáně.

Cílem práce je popis a srovnání metod využívajících DCE a vytvoření programu pro načítání dat. Práce je členěna do tří kapitol. První se zabývá konvenční kontinuální DCE-MRI, popisuje princip metody, používané kontrastní látky, postup akvizice, zobrazovací sekvence a problematiku týkající se získání vhodně arteriální vstupní funkce a farmakokinetických modelů. Druhá kapitola se věnuje DCE-MRI metodám, které využívají více bolů kontrastní látky. Větší prostor je věnován je tzv. prokládané DCE-DSC-DCE akvizici. Třetí kapitola popisuje realizaci praktické části diplomové práce. V rámci praktické části bylo provedeno měření na skupině pěti laboratorních potkanů na NMR pracovišti Ústavu přístrojové techniky Akademie věd ČR na přístroji Bruker BioSpec 94/30. Tato data byla využita jako testovací pro vytvoření grafické aplikace pro dávkové zpracování dat z přístroje Bruker, program a zpracování reálných dat popisuje čtvrtá kapitola. Vyhodnocování vlivu prokládané akvizice na odhad perfusních parametrů bylo provedeno v další kapitole, a to na simulovaných datech, vytvořených na základě odhadu perfusních parametrů z povedeného měření. Byl vyhodnocen jak vliv polohy druhého bolu, tak vliv doby přerušení akvizice a SNR, což mělo vést k nalezené vhodného schématu pro použití prokládané akvizice. Výsledky závislosti odhadů perfusních parametrů na zkoumaných podmínkách a jejich relativních chyb byly znázorněny pomocí krabicových grafů a diskutovány.

1. DCE-MRI

Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging je zobrazovací metoda využívající intravenózního podání kontrastní látky se současným měřením T_1 váhovaných obrazových sekvencí, schématicky je metoda znázorněna na Obr. 1. Při průchodu kontrastní látky cévní řečištěm ve tkáni dochází ke zkrácení T_1 relaxačního času, což má za následek lokální zesílení intenzity signálu v oblasti. DCE-MRI metoda je používána pro zobrazování tkání celého těla, zejména pro detekci nádorové tkáně [1]. Využívá se toho, že v oblasti nádoru dochází k tzv. angiogenezi, neboli tvorbě nových cév pro vyživování nádoru. Pro tyto nové cévy je charakteristická určitá neorganizovanost a také vyšší permeabilita v porovnání se zdravými cévami. Právě zejména díky zvýšené permeabilitě cév a také perfusi dochází k výraznějšímu vychytávání kontrastní látky a nádor je, v případě DCE-MRI, zobrazen jako hypersignální [2]. Výjimkou je nekrotická nádorová tkáň, která se může chovat dvěma způsoby. Buď se v ní krev hromadí a oblast se jeví hypersignální, anebo k perfusi nedochází vůbec a oblast se jeví hyposignální.



Obr. 1 Znázornění měření DCE-MRI, dynamická sekvence začíná již před podáním bolu kontrastní látky, po zachycení nativní scény

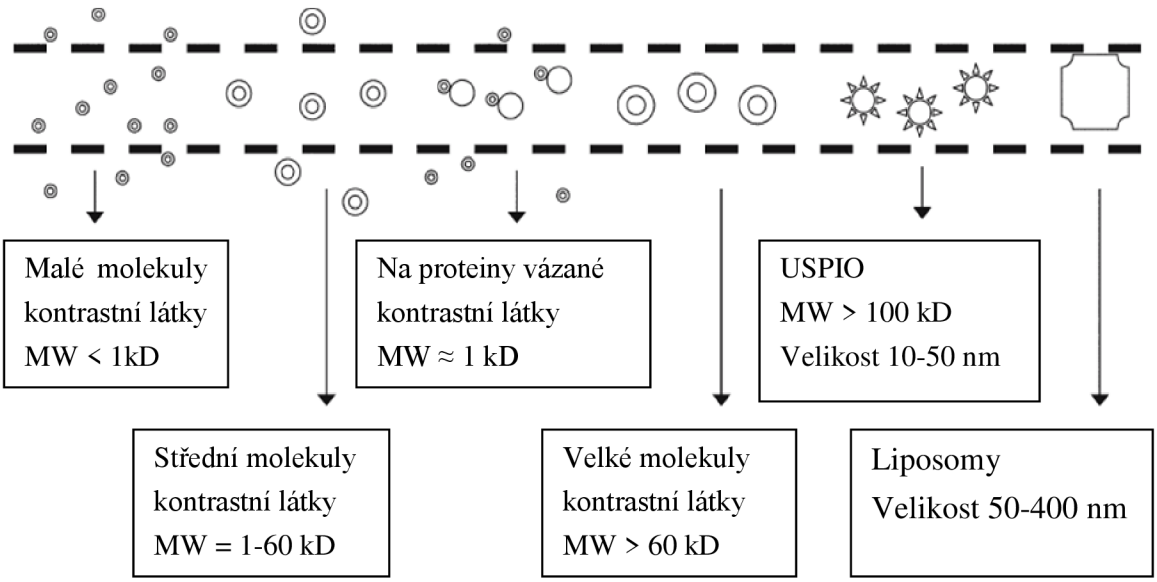
1.1 Kontrastní látky

Kontrastní látky používané při zobrazování MRI jsou materiály s magnetickými vlastnostmi. Při samotném zobrazování potom není sledována kontrastní látka jako taková, ale změna, kterou lokálně způsobí. To, zda je kontrastní látka vhodná pro zobrazování určité tkáně, závisí na její netoxičnosti, velikosti, tvaru a náboji molekul [3]. Vztah mezi relaxační rychlostí a koncentrací kontrastní látky udává vztah [4]

$$R_1(t) = R_{10} + r_1 \cdot C(t), \tag{1}$$

kde $R_1(t)$ je relaxační rychlost v čase t, R_{10} je relaxační rychlost tkáně bez přítomnosti kontrastní látky, r_1 je relaxivita a $C(t)$ je koncentrace kontrastní látky.

Výběr vhodné kontrastní látky je potom kompromisem mezi dobou, za kterou je kontrastní látka z těla vyloučena, její toxicitou a schopností ovlivňovat relaxační rychlost tkáně. Kontrastní látky pro MRI lze dělit podle různých hledisek. Například podle místa působení je můžeme rozdělit do čtyř skupin – neselektivní, částečně selektivní, cílené a aktivované. Dále je lze také dělit podle jejich chování v magnetickém poli na paramagnetické (ionty kovů – Gd^{3+}, Mn^{2+}, Fe^{3+}), superparamagnetické (tzv. SPIO – superparamagnetic iron oxide nanoparticles) a feromagnetické (Fe). Další způsob dělení je například podle molekulové hmotnosti (MW) molekul jednotlivých kontrastních látek, jak ukazuje Obr. 2.



Obr. 2 Srovnání velikostí molekul různých kontrastních látek, upraveno [3]

V klinické praxi jsou v současnosti nejvíce používány cheláty gadolinia, které patří mezi exogenní neselektivní kontrastní látky. Gadolinium patří do skupiny lanthanoidů a samo o sobě je pro živý organismus toxické, proto se používá navázané v chelátu. Nejrozšířenější konkrétní látkou je potom Gd-DTPA. Nejčastěji používanou kontrastní látkou, která nepatří mezi lanthanoidy, je mangan. Ve formě chelátu Mn-DPDP je používán zejména pro zobrazení slinivky a jater [3].

Některé komerčně dostupné a běžně používané kontrastní látky a jejich relativity ukazuje Tabulka 1. Sloupec Podmínky měření upřesňuje, za jaké teploty, v jakém

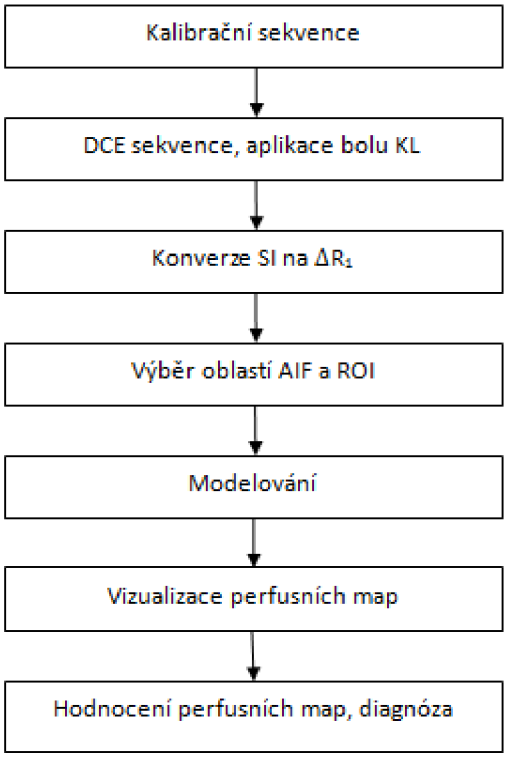
magnetickém poli a v jakém prostředí měření probíhalo. Za jiných podmínek se hodnoty relaxivity mohou lišit. Informace k jednotlivým látkám byly získány z datasheetů – pro GadoSpin D [5], pro GadoSpin P [6], pro Gadovist [7]. Feraspin XXL je kontrastní látka zaměřená na T_2 zobrazování a v datasheetu je uveden pouze poměr relaxivit r_2/r_1. Informace byly získány z článku [8]. Protože jde o experimentální a nikoli standardizované měření, podmínky měření se od ostatních výrazně liší. Stejně tak podmínky při měření vlastností látky Dotrarem v článku [9]. Informace o látce Magnevist byly získány z přehledu v článku [10].

Tabulka 1 Příklady komerčně dostupných kontrastních látek

Komerční název	**r_1 [l/mmol·s]**	**r_2 [l/mmol·s]**	**Podmínky měření**
GadoSpin D	17	22	37°, 1.5 T, voda
GadoSpin P	10	12	37°, 1.41 T, voda
FeraSpin XXL	-	61	9.4 T, agarový gel
Dotarem	3.6	4	37°, 7 T, plasma
Magnevist	4.1	4.6	37°, 1.5 T, plasma
Gadovist	5.2	6.1	37°, 1.5 T, plasma

1.2 Akvizice

Měření pomocí DCE-MRI se skládá z několika kroků, které jsou shrnuty ve schématu na Obr. 3. Zobrazovaná oblast je nasnímána nejdříve před podáním kontrastní látky, a následně je snímán průchod kontrastní látky a stav po průchodu. První průchod bolu kontrastní látky je velmi rychlý a je potřeba jej dostatečně kvalitně zachytit, proto metoda vyžaduje vysoké časové rozlišení. Stejně tak je důležité vysoké prostorové rozlišení, kvůli rozpoznání změn ve tkáni. Zároveň je nutné udržet vysoký poměr signálu k šumu (SNR) [11]. Na druhou stranu tzv. parenchymální fáze, tedy prostup kontrastní látky tkání je relativně pomalý jev, proto je vhodné, aby měření trvalo aspoň 10 minut. S rostoucí délkou měření také samozřejmě narůstá pravděpodobnost přítomnosti pohybových artefaktů [12].



Obr. 3 Blokové schéma DCE-MRI

Závislost intenzity signálu *SI* je konvertována na signál úměrný koncentraci kontrastní látky – změnu podélné relaxační rychlosti ΔR_1 v čase. Konverze je nutná kvůli odstranění vlivu citlivostního profilu cívky, hustoty protonových jader nebo vlivu pozadí. *SI* pro gradient echo sekvence je získána podle vztahu (2) [13]. Pokud platí, že $TE \ll T_2^*$, pak lze použít rovnici (3) [14]. Rovnice (4) [14] slouží pro konverzi z *SI* na R_1 a rovnice (5) [14] slouží pro převod na koncentraci kontrastní látky

$$SI = M_0 \cdot \sin\alpha \frac{e^{-TR/T_1}}{(1 - \cos\alpha\, e^{-TR/T_1})} e^{-\frac{TE}{T_2^*}}, \tag{2}$$

$$SI(TR) = M_0 \cdot \sin\alpha \frac{1 - e^{-TR \cdot R_{10}}}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR \cdot R_{10}}}, \tag{3}$$

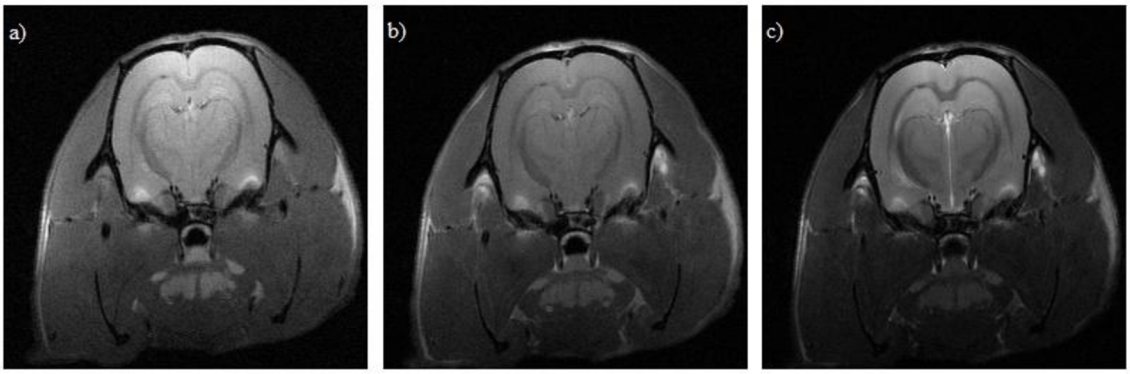
$$R_1(t) = -\frac{1}{TR} \ln \left[\frac{1 - \left(\frac{SI(t) - SI0}{M_0 \sin\alpha} + \frac{1 - e^{-TR \cdot R_{10}}}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR \cdot R_{10}}} \right)}{1 - \cos\alpha \left(\frac{SI(t) - SI0}{M_0 \sin\alpha} + \frac{1 - e^{-TR \cdot R_{10}}}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-TR \cdot R_{10}}} \right)} \right], \tag{4}$$

$$C(t) = \frac{R_1(t) - R_{10}}{\Delta R_1} \tag{5}$$

kde α značí sklápěcí úhel, TE echo time, TR repetition time, M_0 je velikost magnetizace a *SI0* je intenzita signálu před příchodem kontrastní látky. Ze závislosti ΔR_1 na čase jsou v jednotlivých voxelech v konečné fázi pomocí farmakokinetických modelů získány tzv. perfusní parametry. Klíčovou podmínkou pro zisk relevantních dat je co nejlepší znalost arteriální vstupní funkce (AIF). Problematice používaných akvizičních sekvencí, získání AIF i použití farmakokinetických modelů se věnují následující kapitoly.

1.3 Zobrazovací sekvence pro DCE-MRI

Primární parametrické pole MRI je multiparametrické. Výsledná podoba získaných obrazů závisí na nastavení akvizičních parametrů. Obraz může být modulován relaxačním časem T_1, T_2 nebo T_2* nebo třeba hustotou protonových jader. Měřený objem je excitován kombinací radiofrekvenčních (RF) a gradientních pulsů. V závislosti na typech jednotlivých pulsů a jejich načasování jsou získány různé typy obrazů [15]. Metoda DCE využívá T_1 váhovaných snímků, zatímco např. metoda dynamic susceptibility contrast (DSC), která bude popsána dále, využívá T_2 nebo T_2* váhovaných snímků. T_2* je relaxační čas T_2, u kterého není možné zanedbat vliv nehomogenit vnějšího magnetického pole. Výsledné různě váhované obrazy ve srovnání s prekontrastním snímkem jsou zobrazeny na Obr. 4. Snímky byly získány z experimentálního měření na laboratorním potkanovi v rámci této práce.



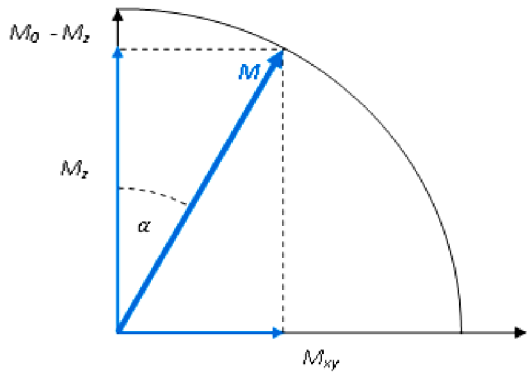
Obr. 4 Různě váhované snímky: a) prekontrastní T_1 váhovaný, b) postkontrastní T1 váhovaný, c) postkontrastní T2 váhovaný

Jednotlivé akviziční sekvence jsou popsány akvizičními parametry. Těmi základními jsou echo time (TE) a repetition time (TR). Konkrétní dále uvedené hodnoty jsou používány pro tzv. spin echo (SE) sekvence. Při T_1váhované sekvenci je používán krátký TE (<30 ms), díky čemuž se v obrazu projeví vliv T_2 nebo T_2* velmi málo. Zároveň je také používán krátký TR (<1000 ms), vůli lepšímu časovému rozlišení. T_2 váhované sekvence potom používají delší TE (>80 ms), právě proto, aby se v obrazu projevil vliv T_2 nebo T_2* a zároveň používá i dlouhý TR (>2000 ms), díky čemuž je potlačen vliv T_1, protože tkáně mají mezi excitačními pulsy dostatečné množství času, aby se jejich vektor magnetizace vrátil do původní polohy. Kombinace krátkého TE, dlouhého TR se používá pro váhování hustotou protonových jader a kombinace dlouhého TE, krátkého TR se nepoužívá kvůli nedostatečnému kontrastu [15], [16].

1.3.1 Gradient Echo

Gradient echo (GE) nebo také gradient-recalled echo (GRE) je skupina sekvencí jejich zásadní výhodou je velká rychlost. Proto jsou používány například v 3D zobrazování, případně ve 2D zobrazování například při zobrazování během jednoho nádechu. Také mohou být použity ke sledování průtoku krve v MR angiografii. Na druhou stranu ovšem dochází ke snížení SNR a sekvence jsou také mnohem více citlivé k nehomogenitám vnějšího magnetického pole a k lokálním změnám susceptibility.

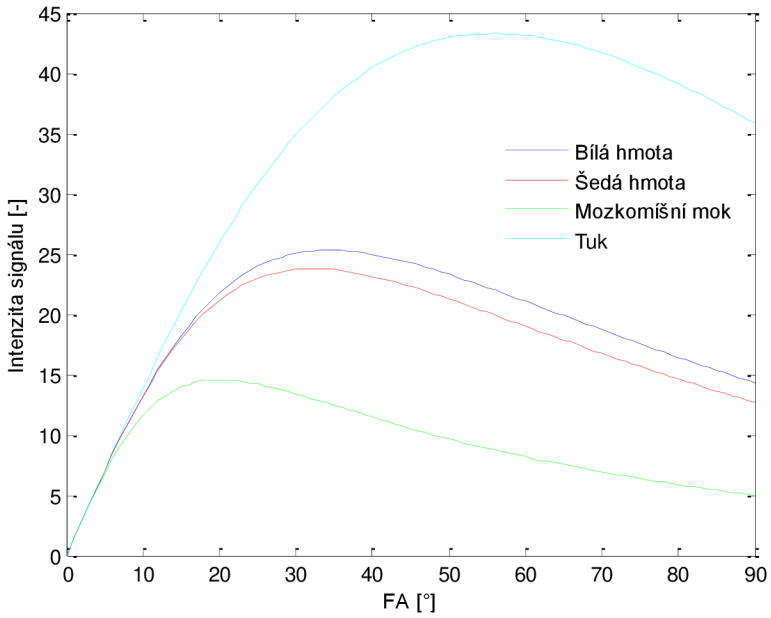
V porovnání s SE sekvencemi se liší také délka TR a TE a velikost sklápěcího úhlu (FA). Krátký TE trvá do 10 ms, dlouhý 15-25 ms, krátký TR do 50 ms. FA použitého excitačního RF pulsu se pohybuje v rozmezí 30-50°. Při použití FA menších než 90° nedojde k úplnému překlopení vektoru magnetizace do roviny *xy* a tím pádem složka vektoru magnetizace v ose *z* nebude nulová. Návrat do původního stavu je tedy velice rychlý, jak je vidět na Obr. 5.



Obr. 5 Při vychýlení vektoru M_0 o malý FA dojde pouze k malé ztrátě podélné magnetice ($M_0 - M_z$) a návrat M_0 do původního stavu je velmi rychlý [13]

Metoda využívá působení jednoho radiofrekvenčního a dvou gradientních pulsů. Excitační RF puls je aplikován zároveň s gradientním pulsem v ose *z*, který slouží pro výběr řezu. Následuje fázově kódující záporný gradientní puls (také označovaný prephasing nebo dephasing), jehož první úsek je záporný a prakticky dojde k posunu ze středu k-prostoru do levého dolního rohu. Poté je použit kladný frekvenčně kódující gradientní puls (také označovaný rephasing), v čase TE dojde ke sfázování spinů a je snímán echo signál, tedy je zaplněn aktuální řádek k-prostoru. Zaplňování k-prostoru probíhá od spodního řádku nahoru [17], [13].

Obr. 6 ukazuje graf závislosti intenzity signálu na FA pro různé tkáně. Průběhy křivek byly získány aplikací rovnice (2), hodnoty T_1 a T_2 pro jednotlivé tkáně byly převzaty z [18].



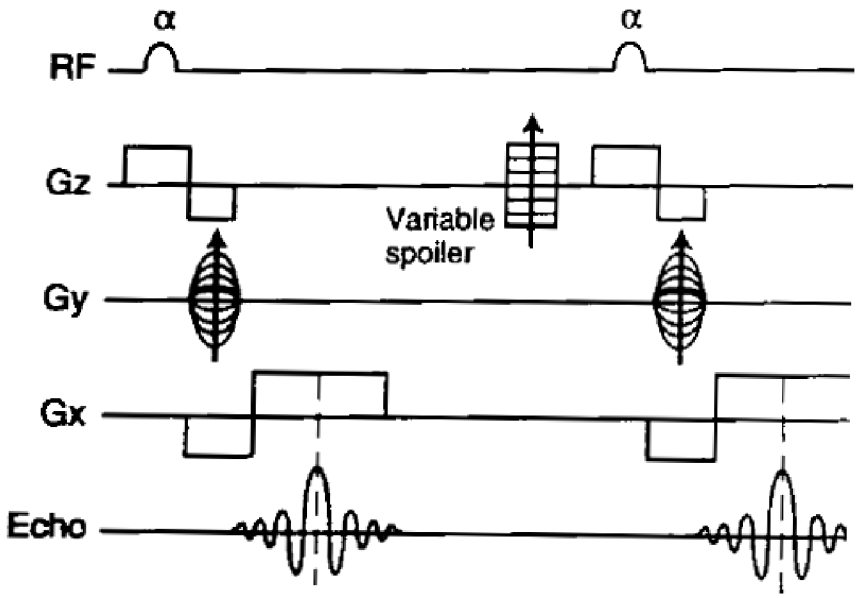
Obr. 6 GE akvizice, konstantní TR (150 ms), TE (4.6 ms), graf závislosti velikosti signálu na FA

Jak již bylo zmíněno, návrat M_z do původní polohy je velice rychlý a proto lze také použít krátké TR, aniž by došlo ke snížení SNR. S použitím většího FA, krátkého TE a delšího TR (stovky ms) jsou získány T_1 váhované obrazy, použitím dlouhého TE a krátkého TR (jednotky ms) jsou získány T_2* váhované obrazy [17], [13].

1.3.2 FLASH (Spoiled Gradient Echo)

Fast low angle shot (FLASH) akviziční sekvence je založená na GE sekvencích a platí pro ni stejné výhody i nevýhody jako pro GE, které již byly zmíněny.

FLASH využívá hodnot nízkých FA, do 15°, a krátkých časů TR. Získaný signál je u FLASH závislý pouze na podélné složce magnetizace, a proto dochází ke snaze v rovnovážném stavu eliminovat příčnou složku magnetizace. K tomu je možné použít několik přístupů – tzv. RF spoiling, gradient spoiling nebo prodlužování TR. RF spoiling využívá fázových posunů mezi po sobě jdoucími RF pulsy, gradient spoiling využívá aplikace přídavného gradientu na konci každého cyklu a prodloužením TR (více než 200 ms) nastane dostatek času pro úplné rozfázování spinů v rovině *xy*. Na Obr. 7 je zobrazen časový diagram FLASH sekvence [13], [17].

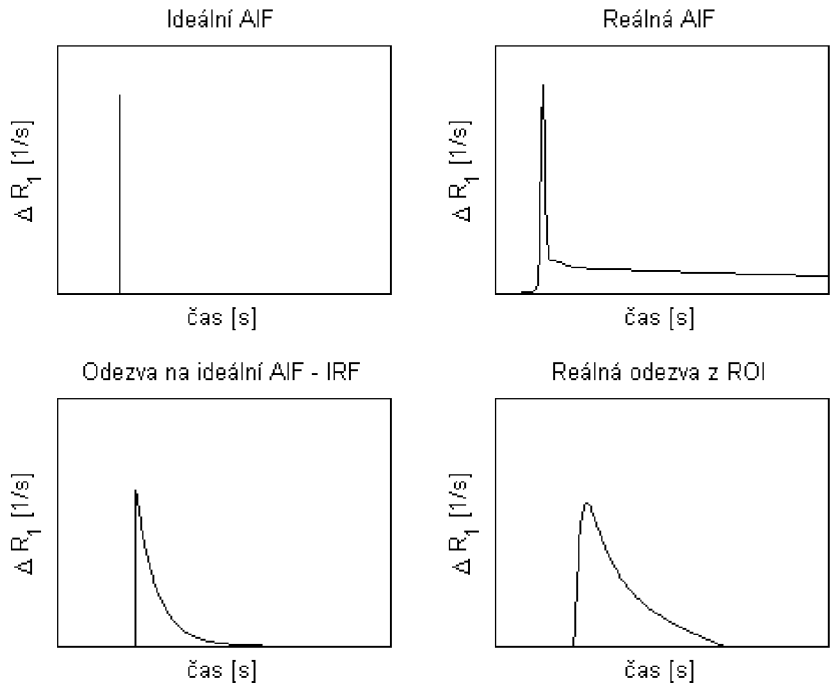


Obr. 7 Časový diagram pulsní sekvence FLASH [19]

Při dlouhém TR a velkém sklápěcím úhlu jsou získané obrazy T_1 váhované, při krátkém TE a krátkém TR jsou obrazy prakticky nezávislé na T_1 nebo T_2, s delším TE se začnou projevovat T_2* efekty [17], [19].

1.4 Arteriální vstupní funkce

AIF reprezentuje koncentraci kontrastní látky ve vyživující arterii. Problematickým krokem je její získání, jak bude popsáno dále. Ideální AIF by měla mít tvar Diracova impulsu, a reziduální funkce tkáně (*IRF*), popisující pravděpodobnost výskytu kontrastní látky ve voxelu v čase, by potom byla vlastně impulsní charakteristikou. V reálném případě je snaha o nalezení co nejužší a nejvyšší AIF. Ilustrativní srovnání ideálních a reálných průběhů závislosti změny R_1 v čase ukazuje Obr. 8. [20]



Obr. 8 Ilustrativní srovnání ideálních a reálných průběhů křivek závislosti změny relaxační rychlosti na čase

Samotné získání AIF z naměřených dat může být ovlivněno řadou chyb, kdy největším problémem jsou tzv. flow artefakty. Ty vznikají například, když arterie prochází kolmo skrz zobrazovanou rovinu. Krev, která v určitou chvíli protéká zobrazovanou rovinou je excitována, ale v následujícím okamžiku je nahrazena nově přitékající krví. V okamžiku snímání echo signálu je tak zobrazena nová krev, která excitována nebyla [21]. Dalším problémem jsou tzv. partial volume effects, což jsou artefakty, které se objevují, pokud jeden voxel obsahuje signál z více různých tkání, například z šedé a bílé hmoty mozkové. Kvůli tomu nelze korektně zobrazit struktury menší než jeden voxel [17]. Další artefakty jsou způsobeny například šumem, pohybem,

disperzí nebo zpožděním, které se projeví na tvaru AIF nebo nedostatečným zachycením průchodu kontrastní látky z důvodu nízkého časového rozlišení. S rostoucím časovým rozlišením se zase snižuje prostorové rozlišení i SNR. Pro modelování co nejvěrnějšího průběhu, by AIF měla být měřena v arteriolách, zásobujících každý samostatný voxel. To ovšem není reálné, výsledky by byly zkresleny tzv. partial volume effects. Aby byly tyto chyby eliminovány, lze použít globální AIF, tedy jednu stejnou AIF pro všechny voxely z oblasti zájmu (ROI). Nicméně je nutné počítat s tím, že než kontrastní látka dorazí z místa měření AIF do ROI dojde u ní k určitým změnám, zejména ke zpoždění a disperzi. Tyto změny je potom také potřeba zahrnout do modelu, aby byl získán korektní odhad perfusních parametrů. Zpoždění může být modelováno na základě znalosti tzv. bolus arrival time (BAT). Disperzní jevy jsou modelovány tzv. vaskulární transportní funkcí (VTF), která je konvolována s měřenou AIF, jak vyjadřuje rovnice [20]

$$C_a(t) = C_a^G(t) * VTF(t), \tag{6}$$

kde $C_a^G(t)$ je měřená globální AIF, která není ovlivněna disperzí a C_a je modelovaná AIF po zahrnutí disperze. Další možností získání AIF je použití tzv. lokálních AIF, tedy více různých AIF vztahujících se k různým oblastem v ROI [1], [22], [23].

Při modelování je také nutné brát v úvahu vliv hematokritu, který se uplatňuje ve vztahu koncentrace kontrastní látky v krvi a krevní plasmě (C_b vs. C_p), průtoku krve a krevní plasmy (F_b vs. F_p) a objemu krve a krevní plasmy (v_b vs. v_p). Vztahy jsou definovány rovnicemi [24], [1], [25]

$$C_p = \frac{C_b}{1-Hct}, \tag{7}$$

$$F_b = \frac{F_p}{1-Hct}, \tag{8}$$

$$v_b = \frac{v_p}{1-Hct}, \tag{9}$$

kde *Hct* je faktor hematokritu, v literatuře jsou udávány hodnoty např. 0,42 [24], nebo 0,45 [1], tato hodnota by měla odpovídat hematokritu v arteriální krvi ve velkých arteriích a je obvykle uvažována při konverzi AIF. Některé publikace uvádějí také

hematokrit ve tkáni, tedy v kapilárách, s hodnotou 0,25. Tato hodnota je použita při přepočtu z krevní plasmy na plnou krev [1].

Pokud není možné průběh AIF přímo získat, lze použít jiné metody. Tzv. populační AIF je získána jako průměr AIF z různých měření různých pacientů. Populační AIF je například poměrně jednoduchá Tofts-Kernode AIF, kterou lze popsat pomocí dvou klesajících exponenciál. Věrohodnější populační AIF pro humánní studie je tzv. Parkerova, získaná pomocí dvou Gaussových křivek, exponenciály a sigmoidy. Je reálnější, protože obsahuje také druhý peak značící fázi recirkulace kontrastní látky. Potom už následuje fáze vylučování.

Druhou možností je AIF analyticky modelovat. Nejjednodušší je monoexponenciální model, dále je možné použít také gamma funkci nebo tzv. hybridní funkce. Další možností je potom použití tzv. slepých dekonvolučních technik, které umožňují stanovovat AIF z průběhů křivek koncentrace kontrastní látky ve tkáni [20], [26], [27].

Použití generalizované populační nebo modelované AIF může vést ke snížení přesnosti výsledků, není možná absolutní kvatifikace. Průběh AIF je totiž ovlivněn mnoha parametry, jako například velikost dávky, velikost srdečního výdeje, distribuce kontrastní látky v organismu nebo správná funkce ledvin. Na druhou stranu použití nevhodné měřené AIF také vede k zásadním chybám [3].

1.5 Farmakokinetické modely

Ke kvantitativnímu hodnocení průběhu distribuce kontrastní látky v čase a následnému vyhodnocení perfusních parametrů se využívá aproximace pomocí farmakokinetických modelů. Ty lze dělit podle mnoha různých kritérií, například podle množství parametrů, které díky nim můžeme získat. Vybrané modely budou popsány a schematicky znázorněny v následujících kapitolách. Kromě farmakokinetických modelů lze použít také na modelech nezávislé metody, zmíněné v kapitole 1.5.1. Přehled perfusních parametrů používaných ve farmakokinetickýh modelech a jejich jednotek obsahuje Tabulka 2 [1].

Tabulka 2 Perfusní parametry používané při farmakokinetickém modelování DCE-MRI

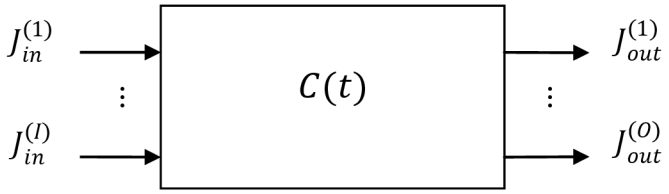
Symbol	**Jednotka**	**Popis**
v_p	ml/100ml	Objem krevní plasmy
v_b	ml/100ml	Objem krve
v_e	ml/100ml	Objem EES
F_p	ml/min/100ml	Průtok krevní plasmy
F_b	ml/min/100ml	Průtok krve
K^{trans}	1/min/100ml	Přenosová rychlostní konstanta mezi krevní plasmou a EES
k_{ep}	1/min/100ml	Reversní přenosová konstanta mezi EES a krevní plasmou
T_c	min	Střední kapilární čas
PS	1/min	Produkt permeabilita-plocha
E	-	Extrakční frakce
BAT	min	Časový posun mezi AIF a ROI

Přesnost výsledků získaných pomocí farmakokinetických modelů je ovlivněna mnoha parametry, které jsou mezi sebou vzájemně provázány. Nepřesnosti mohou být způsobeny například nedostatečným časovým nebo prostorovým rozlišením, artefakty v měřené AIF nebo i matematickými vlastnostmi samotného modelu. To hovoří ve prospěch použití jednoduchých modelů. S větší komplexností modelu a rostoucím množstvím odhadovaných parametrů totiž roste také senzitivita modelu k zmíněným problémům [10].

Základním obecně platným principem ve farmakokinetickém modelovaní je zachování množství kontrastní látky. Ten je matematicky vyjádřen rovnicí (10)[30]

$$\frac{dC(t)}{dt} = \sum_{i=1}^{I} J_{in}^{(I)}(t) - \sum_{o=1}^{O} J_{out}^{(O)}(t) \tag{10}$$

kde $J_{in}^{(I)}(t)$ je průtok látek do systému s I vstupy v čase t a $J_{out}^{(O)}(t)$ je průtok látek ze systému s O výstupy v čase t. Tato rovnice prakticky říká, že kontrastní látka nemůže ve tkáni vznikat, ani se v ní ztrácet. Rovnice je schematicky znázorněna na Obr. 9.



Obr. 9 Schéma tkáně s I vstupy a O výstupy, ve tkáni nedochází ke změně množství kontrastní látky [20]

Samotné hodnoty průběhu koncentrace kontrastní látky v závislosti na čase v ROI jsou získány aplikací tzv. perfusní rovnice [1]

$$C(t) = \left(C_a * F_p R\right)(t), \tag{11}$$

kde $C(t)$ je koncentrace kontrastní látky v ROI v čase t, $C_a(t)$ je AIF a $R(t)$ je reziduální funkce tkáně v čase t. Operátor * potom znamená konvoluci [1].

1.5.1 Na modelech nezávislé metody

Na modelech nezávislé neboli metody využívají měření veličin přímo z křivky průběhu intenzity signálu v čase. Mezi hodnocené veličiny patří například zpoždění bolu mezi podáním kontrastní látky a jejím příchodem do tkáně, maximální intenzita signálu, time to peak neboli doba mezi začátkem a maximem bolu, sklon nebo integrál křivky. Tyto metody jsou méně komplikované než použití farmakokinetických, protože není potřeba intenzitu signálu konvertovat na koncentraci kontrastní. Na druhou stranu z nich nelze získat informace o fyziologii jako například PS nebo F_p a výsledky mezi jednotlivými pacienty nejsou kvantitativně porovnatelné. Metody jsou používány například pro detekci tumorů prsu, kde je na základě map různých veličin možné detekovat heterogenní tkáň [26].

1.5.2 Kompartmentové modely

Toftsovy nebo Tofts-Kety modely patří mezi kompartmentové modely tzv. první generace. V době jejich odvození neměly MRI metody dostatečné časové rozlišení, aby bylo možné sledovat průtok intravaskulárním prostorem. Modely tento prostor

zanedbávají a uvažují se pouze extravaskulární extracelulární prostoru (EES), jsou tedy jednokompartmentové. Objem EES v_e je potom jedním ze tří parametrů, které umožňují získat. Druhým parametrem je konstanta K^{trans}, která zahrnuje F_p a E. Třetím parametrem je konstanta k_{ep}. Výpočet těchto konstant je definován rovnicemi (12) a (13), chování Toftsova modelu je potom popsáno diferenciální rovnicí (14), Model je, pro své předpoklady omezující intravaskulární prostor, používán při práci se slabě vaskularizovanými tkáněmi [1], [20].

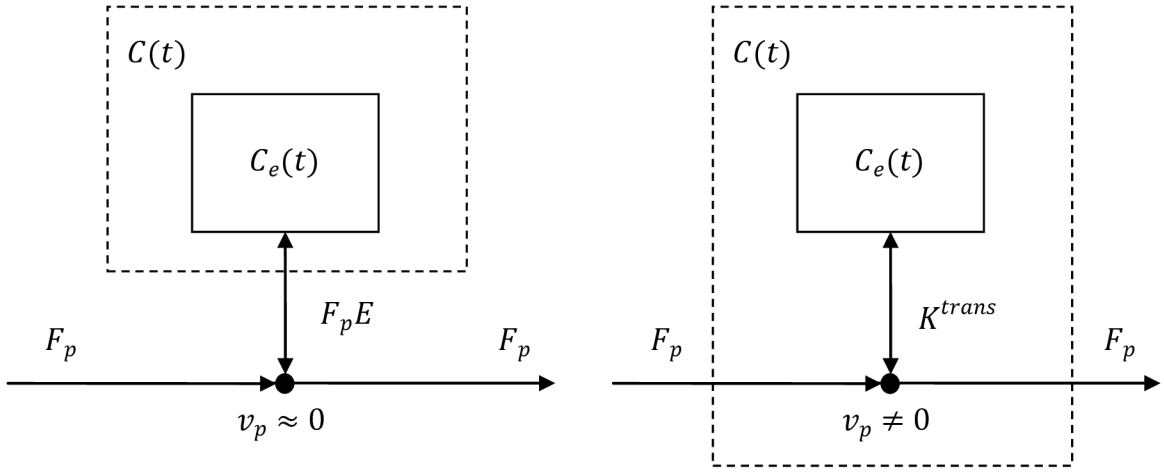
$$K^{trans} = F_p \cdot E, \tag{12}$$

$$k_{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e}, \tag{13}$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = K^{trans} \cdot C_a(t) - k_{ep} \cdot C(t). \tag{14}$$

Rozvoj hardwarových i softwarových možností vedl k vytvoření tzv. Toftsových rozšířených modelů. V nich je již intravaskulární fáze zahrnuta, a jsou používány pro modelování ve vysoce perfundovaných a slabě vaskularizovaných tkáních. Oproti původním Toftsovým modelů z nich lze získat navíc parametr objem v_p. Tento model je v současné době pro DCE-MRI měření nejčastěji používán. Dává totiž relevantní odhady perfusních parametrů i z dat s nízkým časovým rozlišením [1]. Schémata základního i rozšířeného modelu jsou zobrazena na Obr. 10.

Použitím druhé generace kompartmentových modelů lze získat větší množství perfusních parametrů než z Toftsových modelů, například PS nebo F_p. Obvykle je uvažován předpoklad, že kontrastní látka se pohybuje dostatečně rychle a je rovnoměrně rozložena v celém kompartmentu, takže lze předpokládat, že její koncentrace je proměnná v čase, ale nikoli v prostoru. To je tzv. model se soustředěnými parametry.



Obr. 10 Schémata Toftsova modelu (vlevo) a Toftsova rozšířeného modelu (vpravo), rozdíl je v zahrnutí v_p [20]

Nejjednodušší verzí je jednokompartmentový model, který se využívá zejména pro popsání chování léčiv – po podání látky se předpokládá její velmi rychlé rozptýlení v celém kompartmentu a hlavně konstantní prostup látky objemem. To v případě kontrastních látek ovšem pro většinu tkání neodpovídá realitě, proto je vhodnější použít vícekompartmentové modely. Na druhou stranu, již byl zmíněn předpoklad, že pokud je mozek chráněn neporušenou a plně funkční blood brain barrier (BBB), nedochází k extravazaci kontrastní látky z intravaskulárního prostoru. Mozek s intaktní BBB lze tedy popsat jednokompartmentovým modelem.

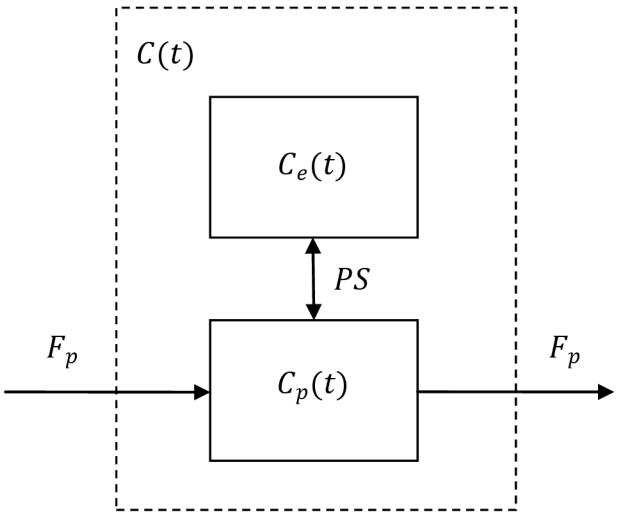
Často používaný je tzv. 2CXM - model výměny mezi dvěma kompartmenty, kterými jsou v tomto případě myšleny intravaskulární a extravaskulární extracelulární prostor. Model byl původně představen pro použití v prsní tkáně a až následně se rozšířil do dalších oblastí. Schéma modelu je znázorněno na Obr. 11. Chování kontrastní látky v jednotlivých kompartmentech je potom popsáno diferenciálními rovnicemi [1]

$$v_p \frac{dC_p}{dt}(t) = F_p C_a(t) - F_p C_p(t) + PS \cdot C_e(t) - PS \cdot C_p(t) \tag{15}$$

$$v_e \frac{dC_e}{dt}(t) = PS \cdot C_p(t) - PS \cdot C_e(t) \tag{16}$$

,

kde $C_a(t)$ je koncentrace kontrastní látky v arterii, $C_e(t)$ v EES a $C_p(t)$ v plasmě.



Obr. 11 Schematické znázornění 2CX modelu [20]

1.5.3 TH model

Tzv. tissue homogeneity (TH) model se stal základem pro rozšíření na další modely. Model je hybridem kapilárního a kompartmentového modelu. Patří mezi tvz. modely s distribuovanými parametry. To znamená, že rozložení koncentrace kontrastní látky v prostoru se nemění pouze v čase, ale také se vzdáleností podél kapiláry. V extravaskulárním prostoru je koncentrace kontrastní látky považována za homogenní. TH model je popsán soustavou diferenciálních rovnic, které mají řešení pouze v Laplaceově oblasti [32].

1.5.4 AATH a DCATH modely

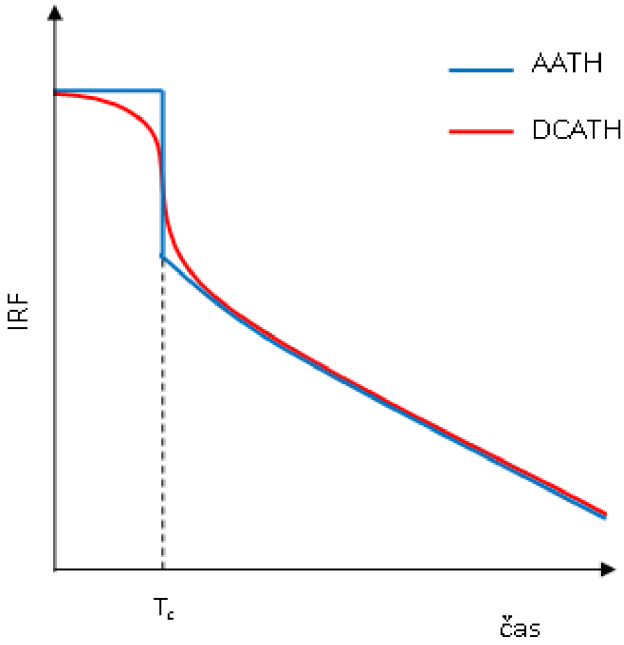
Adiabatic approximation to the tissue homogeneity (AATH) model, někdy také označovaný jako adiabatic approximation to the Johnson and Wilson (AAJW) model patří také mezi modely druhé generace. Adiabatická aproximace TH modelu umožňuje získat řešení v časové oblasti. AATH model uvažuje, že koncentrace kontrastní látky se extravaskulárním prostoru mění mnohem pomaleji než v intravaskulárním. Pro malý časový interval můžeme tedy stav v extravaskulárním prostoru považovat vůči intravaskulárnímu prostoru za ustálený a z matematického hlediska tedy konstantní. V rovnici řešení s adiabatickou aproximací potom změna C_e v čase vystupuje v diskrétní formě. To matematicky popisuje rovnice [32]

$$C_e(t) = \sum_{j=0}^{n-1} \Delta C_e(j\Delta t) \cdot u \cdot (t - j\Delta t), \tag{17}$$

kde $\Delta C_e(j\Delta t)$ je diskrétní skok C_e v čase $(j\Delta t)$ a $u(t)$ je skoková funkce. Residuální funkce tkáně AATH modelu obsahuje nespojitost v čase T_c. V průběhu vaskulární fáze, tedy do T_c má *IRF* konstantní hodnotu, od okamžiku T_c křivka modeluje parenchymální fázi, tvořenou sestupnou exponenciálou. Funkční předpis *IRF* AATH modelu je dán rovnicí [33]

$$IRF(t) = \begin{cases} F & 0 < t < T_c \\ K^{trans} e^{\left(-K^{trans}/v_e\right)(t-T_c)} & t > T_c \end{cases} \tag{18}$$

Právě tuto nespojitost odstraňuje distributed capillary adiabatic tissue homogeneity (DCATH) model [28]. Rozdíl IRF AATH a DCATH je zobrazen na Obr. 12.



Obr. 12 Reziduální funkce modelů AATH a DCATH [29]

2. APLIKACE DCE-MRI VYUŽÍVAJÍCÍ DVOU BOLŮ KONTRASTNÍ LÁTKY

MRI techniky využívající dvou bolů kontrastní látky jsou používány v mnoha různých aplikacích. Základním cílem je získání lepších informací o zobrazované oblasti. Metody mohou přispět například možností získat přesnější AIF, eliminovat nelinearity vztahu mezi koncentrací kontrastní látky a MR signálem či pomoci získat v rámci jednoho měření přesnější odhady většího množství perfusních parametrů. Následující kapitoly se budou věnovat možnostem a vlastnostem měření využívajících dvou bolů kontrastní látky popsaným v odborné literatuře.

Pokud by použité boly kontrastní látky měly stejný objem, mohl by být druhý bolus pozůstatky prvního narušen. Řešením je použití tzv. prebolu neboli předstřiku, tedy nižší dávky kontrastní látky, následovaného hlavním bolem, větší dávkou kontrastní látky. V ideálním případě prebolus hlavní bolus negativně neovlivňuje a naopak má pro měření výhodné účinky, například při dále zmíněném použití DSC akvizice [11].

Metody využívající dvou bolů kontrastní látky využívají kromě DCE také tzv. dynamic susceptibility contrast (DSC-MRI) zobrazovací metodu. DSC využívá většinou stejných kontrastních látek jako DCE a T_2 nebo T_2* vážené obrazy. Metoda umožňuje získat informaci o intravaskulárních perfusních parametrech a ve většině případů předpokládá nepropustnost mezi arteriálním řečištěm a tkání. Proto je kvůli přítomnosti BBB používána primárně pro zobrazování mozku – hodnocení perfuse, diagnostiku mrtvice nebo nádorů. Více informací o DSC lze získat například v článku [3]. V ostatních tkáních může být potlačení extravazace kontrastní látky docíleno použitím prebolu. Po jeho podání dojde ke snížení koncentračního gradientu mezi intravaskulárním prostorem a EES. Vzhledem k malému objemu krve v mozkové tkáni mohou být T_1 efekty většinou zanedbány. Protože odhadované perfusní parametry jsou intravaskulární, metoda dobře doplňuje DCE, kde parametry většinou modelují extravazaci kontrastní látky. Parametry odhadované pomocí DSC jsou cerebral blood volume (*CBV*) [ml/100ml] - objem krve, cerebral blood flow (*CBF*) [ml/(min·100ml)] - průtok krve a mean transit time (*MTT*) [s] - střední doba průchodu tkání, v DCE značená T_c. Výhodou DSC proti DCE je velká rychlost snímání, 1-2 minuty pro zobrazení mozku [34].

2.1 Kontinuální DCE-DCE

DCE akvizice a dvou bolů kontrastní látky bylo použito například v článku [11] pro perfusní zobrazení srdce. Metoda je zde použita pro zisk co nejpřesnější AIF. Použitím dvou bolů kontrastní látky je umožněno měřit AIF a průběh koncentrace kontrastní látky ve tkáni zvlášť a přizpůsobit akviziční protokol požadavkům pro měření konkrétní křivky. Takto se lze vyhnout například nutnosti kompromisu mezi vysokým časovým a prostorovým rozlišením, také řez tkání nemusí být nutně volen tak, aby zahrnoval vyživující arterii. Byla aplikována dvojitá dávka kontrastní látky, rozdělena v poměru 20 % pro prebolus a 80 % pro hlavní bolus. AIF byla zachycena v aortě po podání prebolu s vysokým časovým rozlišením, zatímco průběh ve tkáni byl zachycen v musculus longissimus lumborum. Měření prokázalo, že škálovaná AIF získaná z prebolu vykazuje dobrou shodu s AIF z hlavního bolu a v některých případech byla také shoda mezi získanými perfusními parametry.

2.2 Sekvenční DCE-DSC

Sekvenční akvizice využívající k zobrazování obou metod v pořadí DCE-DSC je například využívána pro zkoumání nádorů mozku myší v [35]. Je podán první bolus, který opět slouží jako prebolus a měřeno DCE. Dále je podán druhý bolus kontrastní látky a měřena DSC akvizice. Potlačení extravazace kontrastní látky použitím prebolu může být ještě umocněno použitím vysokomolekulární kontrastní látky, která by neunikala do extravaskulárního prostoru. Výsledkem metody byl zisk parametrických map s vysokým rozlišením. Dobré časové i prostorové rozlišení je zároveň výhodou metody, nevýhodou je pak časová náročnost [36].

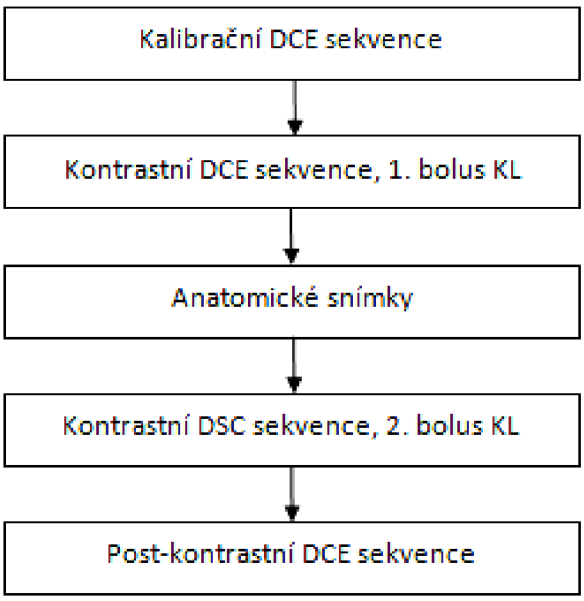
2.3 Simultánní DCE-DSC

DCE a DSC akvizice mohou být měřeny i simultánně, za použití multiecho technik. Princip je stejný jako u GE metody popsané v 1.3.1, ale dochází ke snímání signálu po více (nejméně dvou) TE. Snímání ech je možné dokud nedojde ke kompletní ztrátě příčné magnetizace a vlivu T_2*. Obálka amplitudy klesajících echo signálů je závislá na T_2*, který lze díky tomu dobře odhadovat. Existují také hybridní metody využívající jak GE, tak spin echo sekvencí.

Nevýhodou MGE technik ve srovnání s konvenčním odděleným DCE a DSC měřením je snížení časového a prostorového rozlišení. K tomu dochází kvůli akvizici více GE sekvencí v kombinaci s požadavky na dostatečné SNR [36].

2.4 Prokládaná DCE-DSC-DCE

Jak již bylo zmíněno, měření DCE je relativné pomalé a běžně trvá i 10 minut. Naopak DSC trvá jen 1-2 minuty. Právě toho využívá prokládaná akvizice a v průběhu DCE měření je zařazena dynamická DSC sekvence. Akvizice, jejíž schéma ukazuje Obr. 13, se potom skládá ze tří dynamických sekvencí DCE-DSC-DCE a využívá dvou bolů kontrastní látky. První bolus, který opět slouží zároveň jako prebolus pro DSC sekvenci a omezuje extravazaci kontrastní látky, je podán před první část DCE sekvencí. Ta zachycuje vaskulární fázi a začátek parenchymální fáze. Poté následuje druhý bolus kontrastní látky a DSC sekvence a následně druhá část DCE sekvence, která zachycuje pomalejší děje, například difuzi, šíření kontrastní látky v parenchymální fázi. Průběh nespojité DCE křivky je potom nutné aproximovat [12], [36].



Obr. 13 Schéma prokládané akvizice

Aplikací vhodně upraveného stejného farmakokinetického modelu na DCE i DSC sekvenci lze potom získat a přímo porovnat jednotlivé perfusní parametry. Prokládaná akvizice také vede ke zlepšení prostorového a časového rozlišení v porovnání se simultánním měřením. Výhodou je také efektivní využití času. Problém

akvizice je jako vždy získání relevantní křivky AIF. Dále může k nepřesnostem docházet vlivem extravazace kontrastní látky při DSC, použití prebolu navzdory [36].

2.5 Srovnání kontinuální a přerušené akvizice

Z hlediska akvizice je hlavním rozdílem, mezi konvenční DCE metodou a prokládanou akvizicí, že konvenční DCE využívá jedné dynamické sekvence, kdežto prokládaná akvizice využívá více dynamických sekvencí, případně i více bolů kontrastní látky. Z principu metody prokládané akvizici pramenní její základní problém, tedy že dynamická sekvence je dočasně přerušena a tím pádem dochází ke ztrátě informace o průběhu části měření.

V článku [36] byla srovnávána prokládaná akvizice skládající se ze dvou krátkých DCE akvizic s konvenční DCE akvizicí. První část prokládané akvizice zachycovala vaskulární fázi a druhá parenchymální fázi. Bylo provedeno srovnání získaných hodnot perfusních parametrů s hodnotami udávanými v literatuře a vizuální srovnání perfusních map. Výsledky byly v obou případech srovnatelné.

Problémem konvenční DCE je nepřesnost v odhadu perfusních parametrů. Přesnost odhadu by se mohla vylepšit právě použitím prokládané akvizice – pokud by byly intravaskulární perfusní parametry odhadovány dohromady z DCE i DSC, výsledný odhad by měl být přesnější. Aby bylo možné takový odhad realizovat, je samozřejmě třeba použít farmakokinetický model a akviziční protokol vhodný pro obě metody. Výhodou prokládané akvizice je využití dlouhé doby měření DCE sekvence. Díky vložení DSC sekvence je získáno ve stejném čase větší množství informace [36].

Sledování a vyhodnocování vlivu polohy druhého bolu a přerušení dynamické sekvence na kvalitu odhadu perfusních parametrů je jeden z úkolů této práce a bude hlouběji probráno dále.

3. REALIZACE EXPERIMENTÁLNÍ ČÁSTI

Experimentální část diplomové práce byla provedena na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky (ÚPT AV ČR) na MR systému Bruker Biospec 94/30, kde 94 odkazuje na intenzitu magnetického pole 9,4 T a 30 je vnitřní průměr gantry v cm. Pokusy na zvířatech probíhaly dle projektu pokusů č. 149/2013 a v souladu se zákonem Na ochranu zvířat proti týrání č. 246/1992 Sb. Naměřená data byla zpracovávána a vyhodnocována v dalších částech práce.

3.1 Animální modely

V rámci diplomové práce bylo provedeno praktické měření na skupině pěti laboratorních potkanů. Všechna zvířata byla kmene Wistar, což je nejstarší a jeden ze dvou v současnosti nejčastěji používaných kmenů při laboratorních pokusech. Wistar potkani jsou albíni, je pro ně typická široká hlava, ocas kratší než tělo a aktivní chování [37]. Jednomu z potkanů byla provedena tzv. bilaterální olfaktorní bulbectomie (dále označován jako OB potkan). Při tomto zákroku jsou odstraněny olfaktorní bulby, což jsou části mozku, které jsou u potkanů spojené s emociálním chováním a pamětí. Výsledkem jsou změny v chování a imunitním a endokrinním systému a při přenosu nervových vzruchů. U potkana je tak prakticky navozen model deprese. Tyto modely jsou používány jak pro hodnocení účinků antidepresiv, tak pro zkoumání příčin vzniku deprese [38]. Ostatní čtyři zvířata byla zdravá.

3.2 Příprava experimentu

Příprava experimentů i experimenty samotné proběhly podle protokolů měření připravených na UPT AV ČR. Bližšímu popisu se věnuje kapitola 3.3.

Pro uspání potkana bylo použito inhalační anestetikum Isofluran. Následně bylo zvíře zváženo a byla vypočtena vhodná dávka kontrastní látky. Objem krve zvířete odpovídá 60-75 ml/kg hmotnosti. Pro potkana o hmotnosti 200 g tedy 12-15 ml krve. Maximální objem intravenózně podané kontrastní látky je 10 % obejmu krve, tedy 0,12-0,15 ml. Pro zobrazení byla použita kontrastní látka na bázi Gd-chelátu Magnevist. Klinická dávka pro potkana je 0,2 ml/kg. Výpočet dávky pro potkana o hmotnosti 200 g ukazuje rovnice

$$0{,}2\ ml/kg \cdot 0{,}2\ kg = 0{,}04\ ml. \tag{19}$$

Byly nachystány tři ultratenké hadičky, na které byly napojeny inzulínové stříkačky obsahující fyziologický roztok. Aplikované objemy byly kontrolovány nejen podle rysek na inzulínových stříkačkách, ale také podle zaplněné délky hadičky. Ze znalosti vnitřního průměru hadičky (0,28 mm) byl vypočítán průřez (0,061575 mm^2) a následně vypočtena délka hadičky odpovídající 1 µl (16,24 mm). 0,04 ml odpovídá 650 mm ultratenké hadičky.

Pro intravenózní aplikaci kontrastní látky byla použita lineární infusní pumpa. Rychlost aplikace kontrastní látky byla nastavena na 1 ml/min, aplikovaný objem na 0,5 ml. Při měření byla použita jednokanálová hlavová potkaní, tzv. SUC RF cívka, jejíž střed byl zarovnán na střed hlavy potkana.

V průběhu měření byl potkan sledován pomocí monitorovacího systému Model 1030 MR-compatible Small Animal Monitoring & Gating System [39]. Ten se skládá z modulu pro měření a přenos dat, který se v průběhu měření nachází v blízkosti zvířete a z kontrolního modulu připojeného k počítači v řídící místnosti. Během experimentu byla monitorována dechová křivka zvířete a rektálním teploměrem také měřena teplota.

3.3 Akviziční protokol

V rámci měření podle akvizičních protokolů bylo vždy změřeno více sekvencí. Každé měření obsahovalo lokalizér a ladění cívky, dále pak T_1 a T_2 váhované anatomické obrazy či ASL. Přehled sekvencí relevantních pro tuto práci ukazují Tabulka 3 a Tabulka 4.

Kalibrační sekvence byly měřeny pro pět různých TR, pokaždé bylo sejmuto 15 obrazů. Dále byla měřena dynamická DCE akvizice s jedním bolem kontrastní látky, která může být použita jako referenční při vyhodnocování výsledků. Nakonec byla změřena dynamická DCE akvizice se dvěma boly. 30 s po začátku sekvence byl aplikován první bolus kontrastní látky. Aplikace byla realizována pomocí lineární infusní pumpy. Po přibližně 5 minutách byla za stejných podmínek podána druhá dávka kontrastní látky. Bylo sejmuto celkem 800 snímků. Data byla pro potřeby práce nasnímána bez přerušení. Při měření OB potkana byla použita sekvence FLASH, popsaná v kapitole 1.3.2. Ostatní zvířata byla měřena za použití tzv. multi-gradient echo (MGE) sekvencí, které již byly zmíněny v kapitole 2.3.

Tabulka 3 Přehled sekvencí změřených během experimentu pro OB potkana, časy jsou uváděny v ms

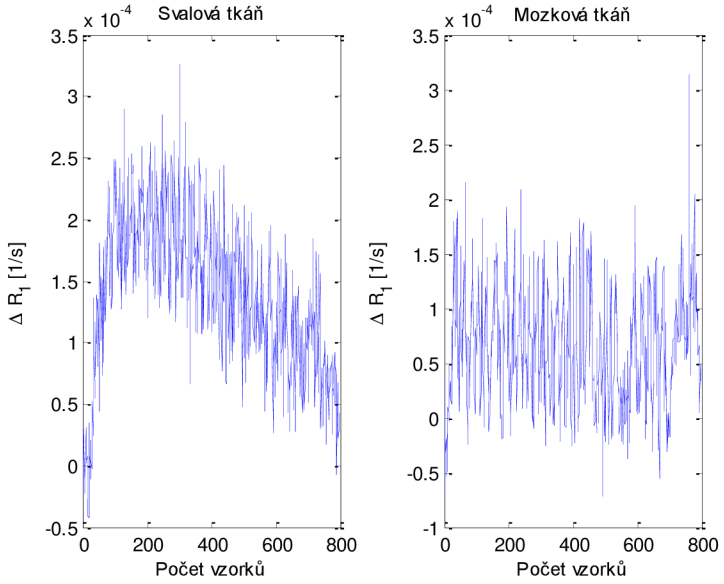
Sekvence	Akviziční parametry	Poznámka
FLASH	TE = 2.5 TR = 14, 30, 50, 100, 250, 500 FA = 15° 15 snímků	T_1 váhovaná kalibrace pro DCE
FLASH	TE = 2,5 TR = 14 FA = 25° 800 snímků	Dynamické DCE s 1 bolem
FLASH	TE = 2,5 TR = 14 FA = 25° 800 snímků	Dynamické DCE se 2 boly

Tabulka 4 Přehled sekvencí změřených během experimentů pro zdravé potkany, časy jsou uváděny v ms

Sekvence	Akviziční parametry	Poznámka
MGE	TE = 2,41/8 ech/echo spacing 1,47 TR = 20,515, 30, 50, 100, 250, 500 FA = 30° 15 snímků	Kalibrace pro DCE
MGE	TE = 2,41 TR = 20,515 FA = 30° 800 snímků	Dynamické DCE s 1 bolem
MGE	TE = 2,41 TR = 20,515 FA = 25° 800 snímků	Dynamické DCE se 2 boly

4. ZPRACOVNÍ REÁLNÝCH DAT

Během měření MGE akvizice zdravých potkanů (dále MGE potkanů) došlo bohužel k různým komplikacím. V datech z dvoubolové akvizice prvního MGE potkana nebyl detekovatelný druhý bolus a data navíc obsahovala periodické artefakty neznámého původu. Při měření druhého MGE potkana zřejmě došlo k prasknutí mikrohadičky a druhý bolus nebyl vůbec aplikován, průběhy tkáňových křivek z tohoto měření jsou na Obr. 14. Jak je vidět, data měla také velmi nízké SNR.



Obr. 14 Tkáňové křivky z dvoubolové akvizice druhého MGE potkana, druhý bolus zjevně nebyl aplikován

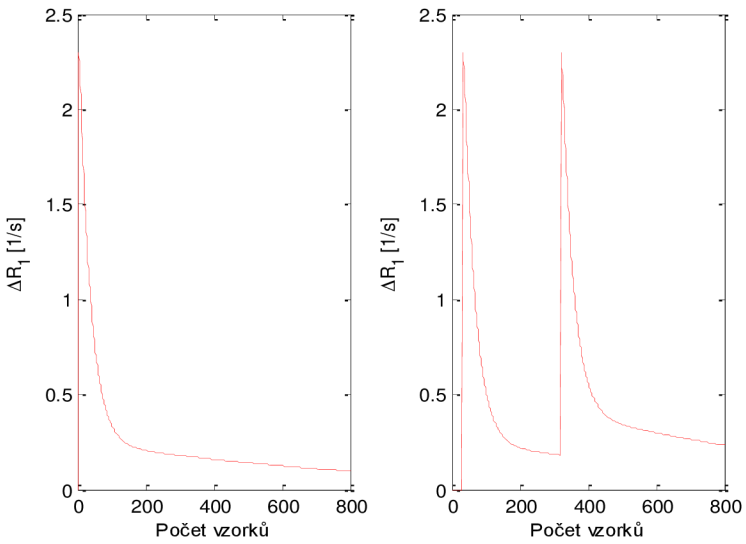
U třetího a čtvrtého MGE potkana došlo v průběhu měření k pohybu a data před zpracováváním vyžadovala registraci. Navíc byl čtvrtý MGE potkan po celou dobu měření teplotně i dechově nestabilní, což by mohlo negativně ovlivnit odhady perfusních parametrů. Prakticky tedy data z MGE potkanů nebyla pro požadovanou analýzu vhodná. Z naměřených dat bylo tedy dále zpracováváno pouze měření OB potkana. Další části analýzy pak byly provedeny formou simulací.

4.1 AIF

Základní tvar křivky AIF pro OB potkana pro potřeby této práce byl získán od Ing. Radovana Jiříka, Ph.D. Křivka byla modelována jako suma tří gamma funkcí, podle vzorce

$$AIF(t) = t^{\beta} \sum_{n=1}^{3} \alpha_n \, e^{-\tau_n t}, \tag{20}$$

kde t je čas a β, a_n a τ_n jsou parametry modelu. Takto vytvořená AIF je následně konvolována s křivkou *IRF*, modelovanou pomocí AATH modelu. Výsledkem je model křivky závislosti ΔR_1 na čase ve tkáni. Pro aproximaci tkáňové křivky farmakokinetickým modelem je použita minimalizace s využitím metody nejmenších čtverců, kde kriteriem je rozdíl mezi modelovanou tkáňovou křivkou a reálnými křivkami z různých oblastí. Výsledkem algoritmu slepé dekonvoluce je odhad perfusních parametrů pro *IRF* křivky různých tkání a parametrů pro AIF, společný pro všechny tkáně [40]. Průběh křivky AIF pro OB potkana je zobrazen na Obr. 15. Aby však daná AIF byla pro analýzu relevantní je potřeba ji naškálovat podle referenčního objemu ve svalu. Škálování vychází z předpokladu, že plocha pod křivkou závislosti ΔR_1 na čase v oblasti svalu je rovna 14 % plochy pod křivkou AIF [40]. Tento krok je prováděn v rámci kroků před perfusní analýzou.



Obr. 15 Křivka AIF odhadnutá metodou slepé dekonvoluce (vlevo), výsledná křivka AIF pro dvoubolovou akvizici OB potkana (vpravo)

Dalším neznámým parametrem byl ovšem poměr výšek obou bolů. Nesprávný odhad poměru vedl v dalších částech práce k chybným výsledkům. Proto byla volena další optimalizace, jejímž cílem byl odhad parametru bolus doses ratio (*BDR*), neboli poměr výšek bolů. Byla vybrána tkáňová křivka z oblasti mozku, co nejvíce podobná křivce AIF. Dalším vstupem optimalizace pak byla křivka AIF odhadnutá slepou dekonvolucí. Model křivky AIF relevantní pro daný případ byl potom vytvořen vygenerováním druhého bolu kontrastní látky s použitím stejných parametrů. Doba příchodu jednotlivých bolů byla nastavena manuálně podle doby příchodu bolů v tkáňových křivkách. Sumou těchto dvou bolů potom vznikl model AIF. Jak tkáňová křivka, tak AIF byly pro lepší výsledek normalizovány. Optimalizace byla provedena s použitím funkce `lsqnonlin`, aproximací modelem ve smyslu minimalizace kvadrátů odchylek mezi tkáňovou křivkou z mozku a modelem AIF, podle rovnice

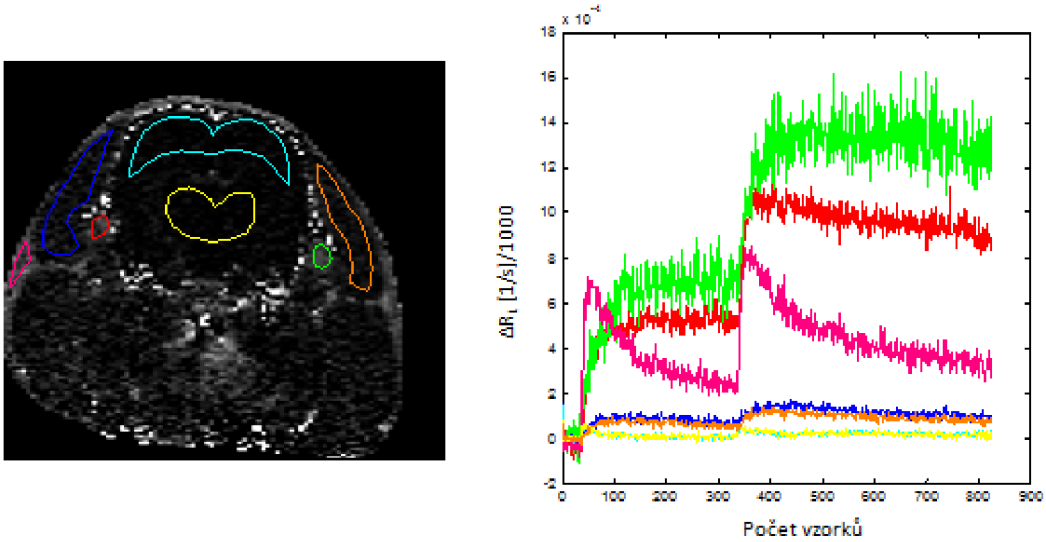
$$f \rightarrow min\left[\sum_{n\in N}(C_{mozek}(n) - C_{AIF}(n, BDR))^2\right], \tag{21}$$

kde N je počet vzorků a n aktuální vzorek, C_{mozek} je tkáňová křivka z mozku a C_{AIF} je modelovaná křivka AIF. Výsledný odhad parametrů byl použit pro vygenerování finálního tvaru AIF:

4.2 Vyhodnocování doby přerušení akvizice na reálných datech

Vyhodnocovaná data byla měřena kontinuálně a z nich odhadnuté perfusní parametry byly použity jako referenční. Přerušení dynamické sekvence v průběhu prokládané akvizice bylo simulováno tak, že ze střední části křivky závislosti ΔR_1 na čase ve tkáni byly vybírány různě velké úseky, které nevstupovaly do perfusní analýzy a tedy data z nich nebyla ani použita pro odhad perfusních parametrů. Za referenční bylo považováno kontinuální měření o velikosti 800 vzorků. Rozsah nevyhodnocovaného úseku byl volen jako 50, 100, 200, 300, 400 a 600 vzorků symetricky kolem prostředního vzorku tkáňové křivky. Již při vynechání 200 vzorků došlo prakticky k úplnému odstranění druhého bolu.

Jako oblasti zájmu pro hodnocení perfusních parametrů byly vybrány čtyři oblasti, a to sval, mozková tkáň, olfaktorní bulbus a podkoží. Průběhy závislostí ΔR_1 na čase v oblastech zájmu jsou zobrazeny na Obr. 16. Jednotlivé části mozku byly identifikovány na základě srovnání s MR atlasem potkaního mozku dostupném v [41].



Obr. 16 Průběhy tkáňových křivek ve vybraných oblastech zájmu, červená a zelená – oblast olfaktorních bulbů, modrá a oranžová – musculus temporalis, světle modrá – část neokortexu, žlutá – část diencephalu, růžová - podkoží

Při perfusní analýze byl používán AATH model. Hodnocené perfusní parametry jsou F_p, v_e, E, T_c a BAT. Podle vzorce [1]

$$PS = -F_p \cdot \ln\,(1 - E) \tag{22}$$

byl pak z odhadnutých parametrů vypočten PS. Odhady perfusních parametrů pro zvolené tkáně a rozsahy nevyhodnocovaných oblastí lze najít v příloze A.

Na základě jednoho jedince samozřejmě nelze provádět relevantní statistické vyhodnocování, nicméně v získaných datech lze sledovat určité trendy, které mohu být srovnány s předpoklady či literaturou. Hodnocení dat probíhalo na základě průměrných hodnot z vybraných ROI. Předpokladem je, že při provedení olfaktorní bulbectomie by mělo dojít k narušení BBB, což by mělo mít vliv na následující odhad perfusních parametrů. Nejvíce by se měl zákrok projevit na parametru PS, který by v případě neporušené BBB měl být roven nule. Data ukazují, že odhad parametru PS je stabilní a s přerušením akvizice se prakticky nemění, větší výkyv ukazuje až u přerušení 600 vzorků. Rozdílná je však jeho velikost v porovnání mezi oblastí olfaktorního bulbu a tkání mozku. Zatímco v mozkové tkáni je velikost PS pro nepřerušenou akvizici 0.0649 1/min, v oblasti bulbu dochází k nárůstu na 0,1978 1/min. Lze tedy konstatovat, že BBB byla v oblasti bulbu zřejmě skutečně narušena. Stejně tak je v bulbu oproti mozku výrazně zvýšeno E, jeho hodnota se však mění v závislosti na době přerušení akvizice.

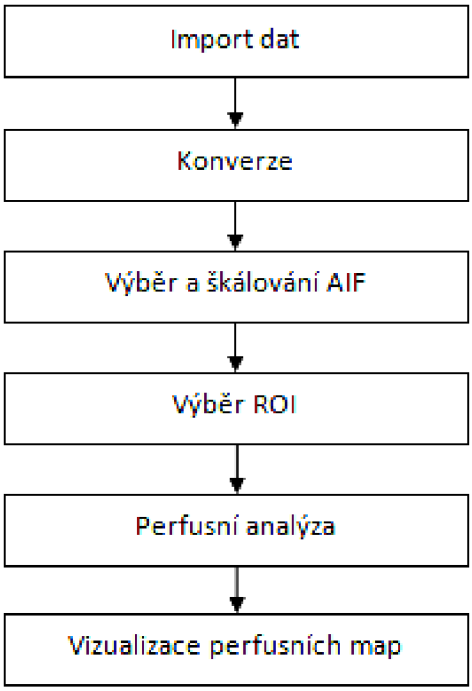
Změny v odhadech perfusních parametrů jsou v závislosti na době přerušení akvizice spíše pozvolné, k výrazným změnám, či změnám proti trendu dochází často až u přerušení akvizice na 600 vzorků. To je zřejmě způsobeno hlavně tím, že v tomto případě je již zasažena i sestupná hrana prvního bolu kontrastní látky.

Ve tkáních podkoží a mozku a částečně i ve svalu lze v odhadu F_p sledovat postupné nadhodnocení odhadů. V oblasti olfaktorního bulbu tento parametr žádný trend nevykazuje. Stejně tak je ve všech tkáních kromě olfaktorního bulbu možné s rostoucí dobou přerušení akvizice snižující se hodnotu E. Výjimkou je odhad parametru ve tkáni podkoží pro přerušení na 600 vzorků, v tomto případě hodnota opět vzrostla. Odhad parametru v_e s dobou přerušení akvizice ve tkáních svalu, olfaktorního bulbu a podkoží mírně roste, naopak v mozkové tkáni klesá, kromě případu přerušení na 600 vzorků, kde dochází k extrému. Z hodnoty 0,8056 ml/ml při kontinuálním měření se odhad změní na 1334,8843 ml/ml, tedy vzroste téměř 1700x. Vzhledem k tomu, že podobné chování nebylo v ostatních tkáních pozorováno, a ani předchozí odhady takové změně nenasvědčovaly, pravděpodobně v tomto případě došlo k selhání optimalizačního algoritmu. Hodnoty odhadů T_c a BAT nevykazují buď žádnou závislost, nebo mírný pokles a vypočtené hodnoty PS nedodržují žádný trend.

4.3 Programové řešení dávkového zpracování

Součástí diplomové práce bylo naprogramování dávkového zpracování pro přístroje Bruker. Byla naprogramována grafická aplikace vycházející ze softwaru pro perfusní analýzu v [42] vyvinutého na UBMI VUT a UPT AV ČR. Program byl vytvořen v prostředí MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A.), verze 2015a. Návod pro obsluhu programu je popsán v příloze B.

Program využívá balíček ParaVision tools pro zpracování dat z přístrojů Bruker. Tento balíček umožňuje přistupovat k obrazovým datům a informacím uloženým uvnitř ImageDataObject. Výstupní data z měření na přístroji Bruker mají vždy shodný formát. Program využívá souborů `acqp`, `visu_pars` a `2dseq`. `acqp` je struktura obsahující informace o akvizičních parametrech použité sekvence, `visu_pars` je také struktura a obsahuje informace o daném měření. `2dseq` je v případě použití sekvencí FLASH 5D matice, kde v prvních dvou dimenzích jsou uloženy x a y souřadnice obrazu, v poslední dimenzi je počet snímků. Program umožňuje zpracovávání dat, při jejichž měření byla použita sekvence FLASH. Pokud budou vstupní data z MGE měření, bude program zpracovávat pouze obraz prvního echa.



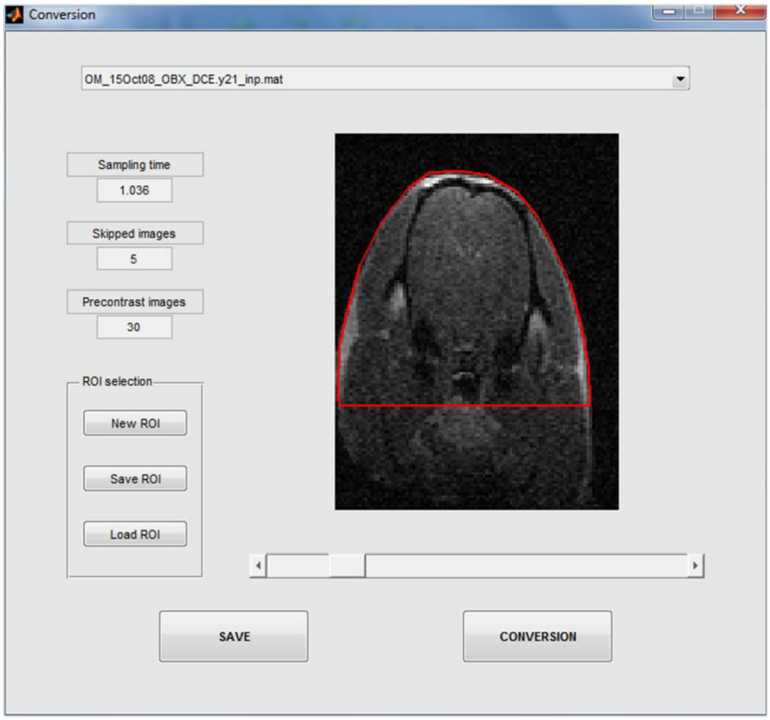
Obr. 17 Vývojový diagram programového řešení

Program je koncipován modulově a skládá se z šesti částí, přičemž každá z nich je volána svou funkcí po stisku příslušného tlačítka. Některé funkce využívají pro provedení složitějších úkonů také funkce pomocné. Výstup z funkce je zpravidla vstupem do funkce následující, pro rozlišení je na konec názvu datového souboru vždy přidána přípona odkazující k danému kroku. Pořadí jednotlivých kroků ukazuje Obr. 17.

Prvním krokem je import dat, obstarávaný funkcí `fcn_import`. Nejdříve je otevřeno okno pro výběr složky, ve které jsou uloženy složky s naměřenými daty a akvizičními informacemi. Pro výběr více měření, která budou zpracovávána zároveň, byla použita funkce `uigetfile_n_dir`, dostupná na [43]. Cesta k těmto datům se uloží do proměnné `current_directory` typu cell. Následně je získán seznam složek v `current_directory` a ověřeno, jestli obsahují proměnné `2dseq` a `visu_pars`. Pokud proměnné existují, je načtena proměnná `acqp`, ze které jsou získány základní akviziční parametry popisující danou sekvenci. Stejný postup se v cyklu opakuje pro všechny složky obsažené v každé buňce `current_directory`. Následně je otevřeno okno grafické aplikace. To obsahuje menu pro výběr měření, dále jsou zobrazeny dva seznamy, do nichž jsou vypsány informace o měřených sekvencích. První seznam slouží k výběru prekontrastních dat a umožňuje vybrat více sekvencí.

Druhý seznam umožňuje vybrat jednu dynamickou sekvenci. Ze souboru `2dseq` vybraných sekvencí jsou následně získána obrazová data. Pro data z prekontrastních sekvencí je vytvořena proměnná `data1` typu cell o rozměru 1 x počet vybraných prekontrastních sekvencí, která v jednotlivých buňkách obsahuje další buňková pole s obrazovými daty vybraných sekvencí. Data z dynamické sekvence jsou uložena do proměnné typu cell `data2` a informace o dynamické sekvenci jsou uloženy do struktury `info`.

Dalším krokem je konverze zajišťovaná funkcí `fcn_conversion`. Konverze je provedena na základě prekontrastních obrazů s proměnným časem TR, podle rovnic (3) a (4). Před konverzí je také nutné zadat vzorkovací periodu, počet snímků, které se mají přeskočit a počet prekontrastních snímků, včetně těch k přeskočení. V okně je potom manuálně vybrána ROI, která se bude konvertovat. Vzhled okna tohoto kroku je na Obr. 18.



Obr. 18 Okno GUI pro krok konverze, červeně označená vybraná ROI

Následuje krok výběru a škálování AIF. Program počítá s tím, že průběh AIF je známý. Okno funkce `fcn_aif` opět obsahuje menu pro výběr měření, dále pak okno pro výběr oblastí ROI. Zde může být vybráno několik oblastí zájmu, v tomto případě oblasti svalů potkana. Data z vybraných ROI potom slouží pro naškálování zvolené AIF. Ta je následně uložena do složky ke vstupním datům.

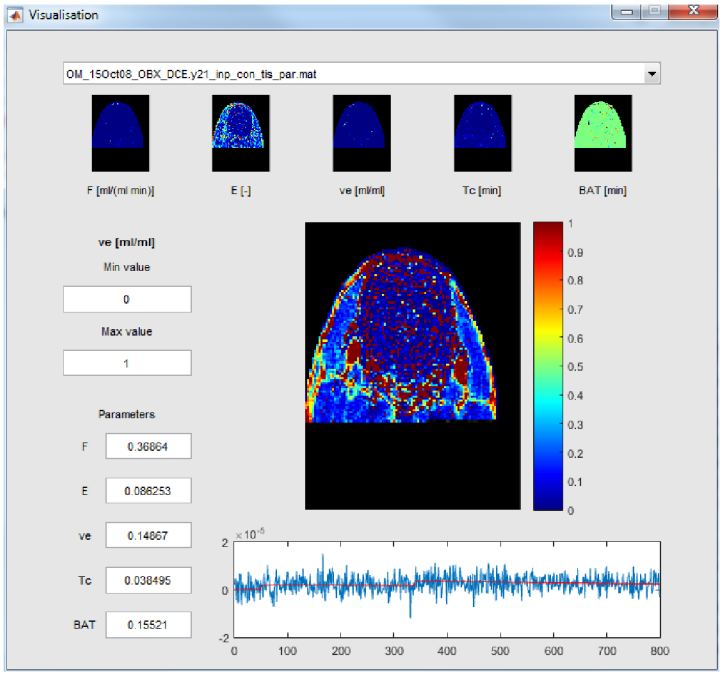
Další krok se věnuje výběru oblastí zájmu, ve kterých bude probíhat perfusní analýza. Okno funkce `fcn_roi` stejně jako v předchozích případech umožňuje výběr měření a následně výběr jedné nebo více oblastí zájmu. V tomto kroku je také na výběr z možností uložení dat jako pixel-by-pixel nebo průměrné hodnoty z ROI. Výběr z těchto možností je potom zásadní pro časovou a výpočetní náročnost perfusní analýzy. Pro výpočet perfusních map ve více menších ROI je vhodné použití průměrné hodnoty a analýza proběhne řádově v jednotkách minut. Naopak pro výpočet perfusních map celého mozku průměrná hodnota nemá smysl, je nutné využít ukládání pixel-by-pixel a perfusní analýza pro jednoho pacienta s využitím výpočetního stroje na UPT AV ČR (procesor Intel Core i7 3930K, 3,2 GHz, 32 GB RAM) trvá při jednovláknovém zpracování řádově jednotky hodin.

Zásadním krokem je potom samotná perfusní analýza. Vstupy do funkce `fcn_perfan` jsou data z funkce výběr ROI a k nim příslušející naškálovaná křivka AIF. K odhadu perfusních parametrů je potom opět využita funkce `lsqnonlin`, maximální počet iterací byl nastaven na 500. Využívá se aproximace modelem ve smyslu minimalizace kvadrátů odchylek mezi reálnou a modelovou tkáňovou křivkou. Modelová křivka je získána konvolucí modelu IRF, generovaným podle AATH modelu a křivkou AIF. Optimalizaci lze popsat rovnicí

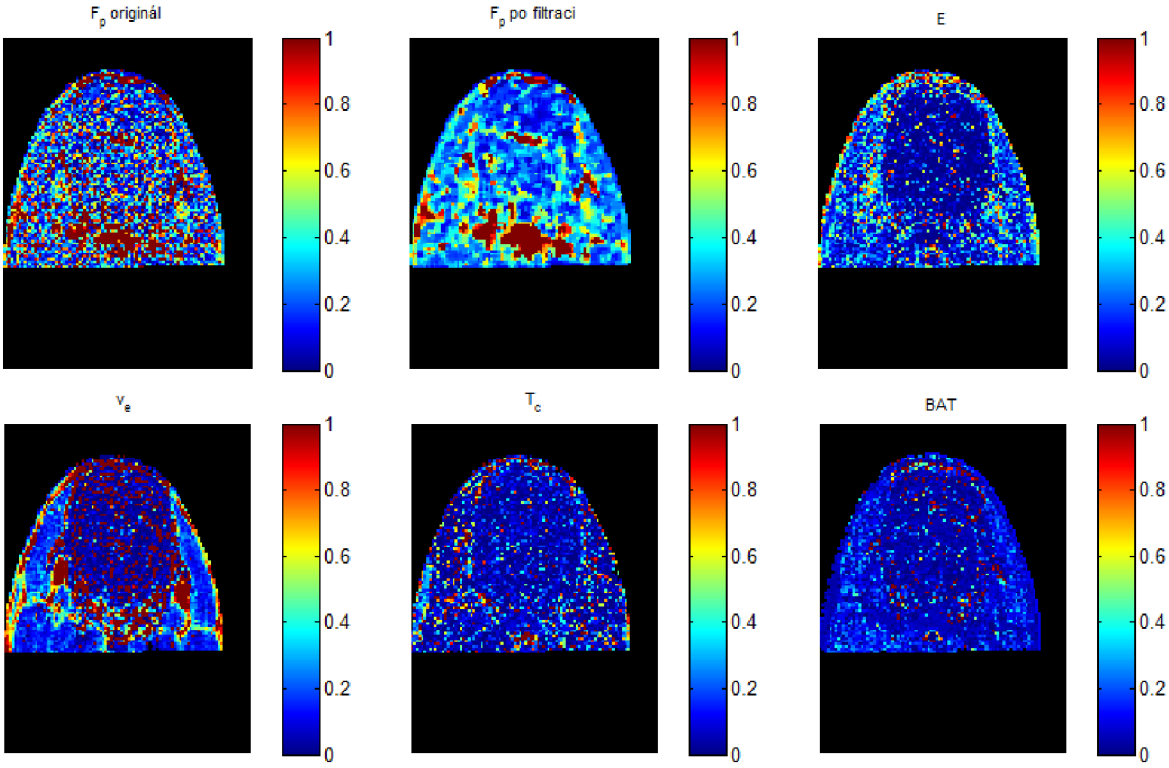
$$f \rightarrow min\left[\sum_{n\in N}(tissue_{real}(n) - tissue_{model}(n,\boldsymbol{x}))^2\right], \tag{23}$$

kde $tissue_{real}$ je reálný průběh tkáňové křivky, $tissue_{model}$ je model, n je počet vzorků a $\boldsymbol{x} = [F_p, v_e, E, T_c, BAT]$ je vektor perfusních parametrů.

Posledním krokem je vizualizace získaných dat. Je umožněno prohlížet mapy pro všechny perfusní parametry, měnit maximální a minimální hodnoty ve snímku, či získat hodnoty parametrů a průběh křivky ΔR_1 v čase z vybraného pixelu. Vzhled okna tohoto kroku je na Obr. 19. Získané perfusní mapy OB potkana pro jednotlivé parametry jsou na Obr. 20.



Obr. 19 Okno GUI pro krok vizualizace



Obr. 20 Perfusní mapy jednotlivých parametrů, Fp bylo kvůli šumu filtrováno mediánovým filtrem s maskou 3x3 pixely

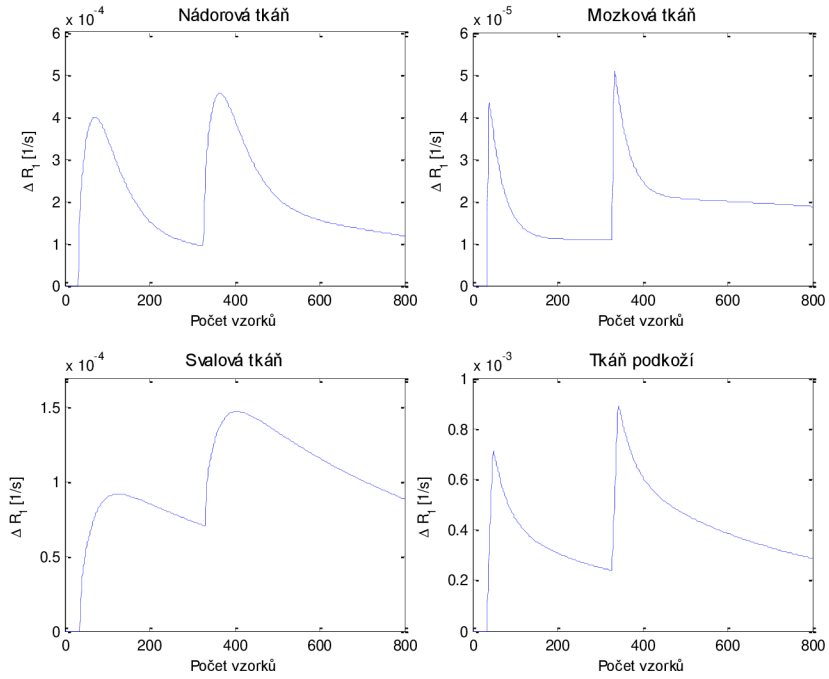
5. SIMULACE

Součástí práce bylo také zkoumání vlivu různých situací na přesnost odhadu perfusních parametrů a stabilitu metody prokládané akvizice. V první části kapitoly bude simulován a hodnocen vliv polohy peaku druhého bolu na kvalitu odhadu perfusních parametrů, druhá část potom zkoumá vliv doby přerušení akvizice. V obou případech bude také vyhodnocován vliv SNR.

Zkoumání bylo prováděno na simulovaných datech. Vstupy pro získání tkáňové křivky změny R_1 v čase byl vektor perfusních parametrů [F_p, v_e, E, T_c, BAT] a křivka AIF. Pro všechny simulace byla použita křivka AIF OB potkana. Za použití vektoru perfusních parametrů byla generována křivka *IRF*, která byla následně konvolována s křivkou AIF. Konvoluce byla provedena v časové oblasti za použití funkce MATLABu `conv`. *BAT* byl přepočítán a zaokrouhlen na celočíselný počet vzorků a křivka byla následně celovzorkově posunuta. Byly vygenerovány křivky pro čtyři typy tkání. První pro nádorovou tkáň, tedy pro případ, na který je DCE-MRI primárně zaměřeno. Data pro simulaci této křivky byla získána od vedoucího. Další tři křivky byly simulovány na základě odhadů perfusních parametrů z analýzy OB potkana, první pro svalovou tkáň, druhá pro mozkovou tkáň, třetí pro podkoží. Hodnoty perfusních parametrů pro simulaci křivek obsahuje Tabulka 5. Samotné průběhy křivek jsou potom na Obr. 21.

Tabulka 5 Hodnoty perfusních parametrů využité pro simulaci tkáňových křivek

	F_p [ml/ml·min]	E [-]	v_e [ml/ml]	T_c [min]	BAT [min]
Nádorová tkáň	0,2	0,5	0,7	5/60	0
Mozek (OB potkan)	0,1438	0,0181	0,0338	0,0778	0,0409
Sval (OB potkan)	0,1194	0,3500	0,1669	0,0816	0,0729
Podkoží (OB potkan)	0,8741	0,1632	0,4138	0,2476	0,0430



Obr. 21 Bezšumové průběhy simulovaných tkáňových křivek

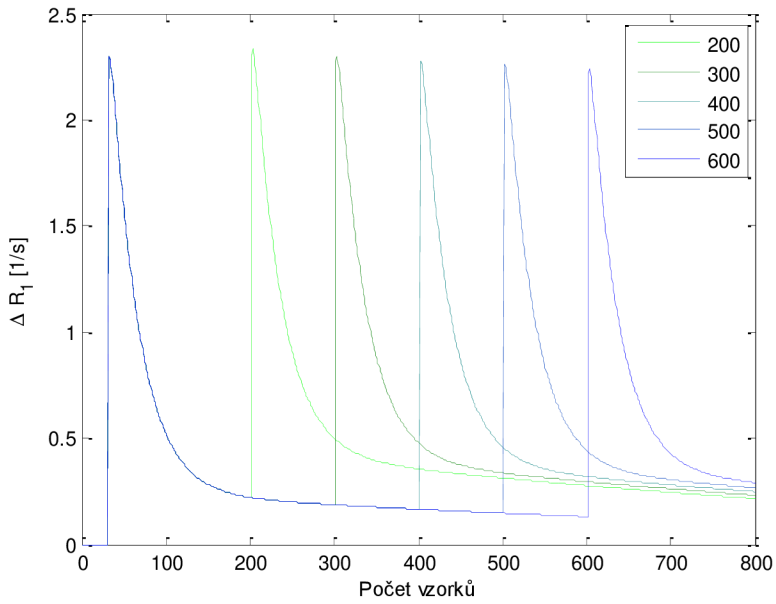
5.1 Vliv polohy peaku druhého bolu na odhad perfusních parametrů

Cílem této kapitoly bylo na simulovaných datech vyhodnotit, v jakém okamžiku je ideální čas příchodu druhého bolu, vzhledem k přesnosti odhadu perfusních parametrů. Hodnoty perfusních parametrů pro simulaci křivek zůstaly stejné a na jejich základě byla vygenerována křivka *IRF*. U křivky AIF byla měněna poloha druhého bolu. Byly simulovány případy, kdy druhý bolus přicházel ve vzorku 200, 300, 400, 500 a 600. Změna polohy druhého bolu u křivky AIF je na Obr. 22.

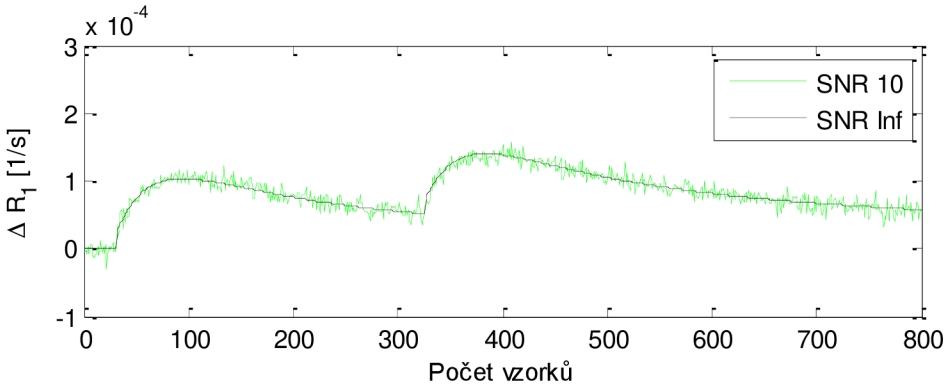
Pro každý případ posunu bylo pro každou tkáň vygenerováno 100 realizací tkáňových křivek, které byly zatíženy bílým šumem s gaussovským rozložením. Hodnoty SNR byly měněny v rozmezí 10 – 50 s krokem 10. Rozdíl mezi bezšumovou křivkou (SNR = ∞) a křivkou se SNR = 10 je na Obr. 23. Směrodatná odchylka SNR byla definována jako [36]

$$\sigma_{noise} = \frac{1}{SNR}\sum_{n=1}^{N} C_{ROI}(n), \tag{24}$$

kde σ_{noise} je směrodatná odchylka přidaného šumu, C_{ROI} je střední hodnota signálu bez šumu, n je počet vzorků.



Obr. 22 Simulace změny doby příchodu druhého bolu AIF



Obr. 23 Tkáňová křivka svalu, rozdíl mezi SNR ∞ a SNR 10

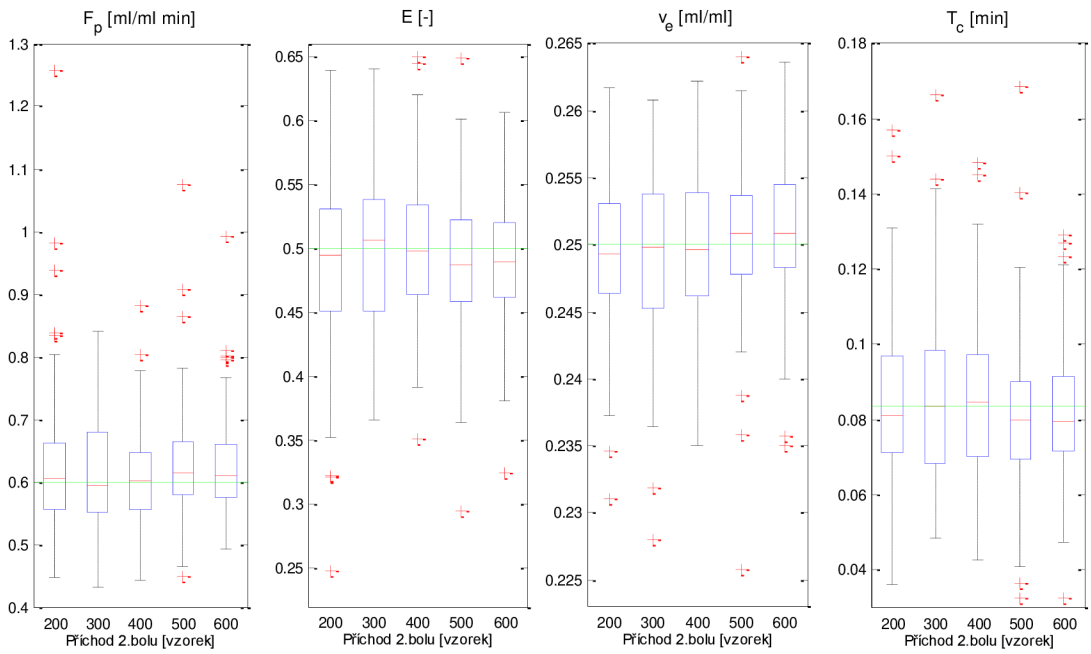
Krabicové grafy na Obr. 24 a Obr. 26 srovnávají odhady perfusních parametrů pro různou dobu příchodu druhého bolu kontrastní látky v nádorové tkáni pro hodnoty SNR 10 a 50. Zelená linka značí hodnotu použitou pro generování křivky, tzv. ground truth, červeně je vyznačen medián, spodní hrana boxu symbolizuje 25. percentil, horní 75. percentil. Rozsah boxu označuje tzv. interkvartilní rozsah (IQR), tedy rozsah, ve kterém se nachází mediánu bližší polovina výsledků. Hranice označují hodnoty, které jsou od mediánu vzdálené 1.5 násobek IQR. Hodnoty nad, respektive pod touto hranicí jsou označována jako tzv. outliery, označené červenými křížky. U krabicových grafů

bylo zachováno měřítko na osách, takže lze dobře sledovat vliv SNR na přesnost odhadů. Se zvyšujícím se SNR výrazně klesá rozptyl hodnot.

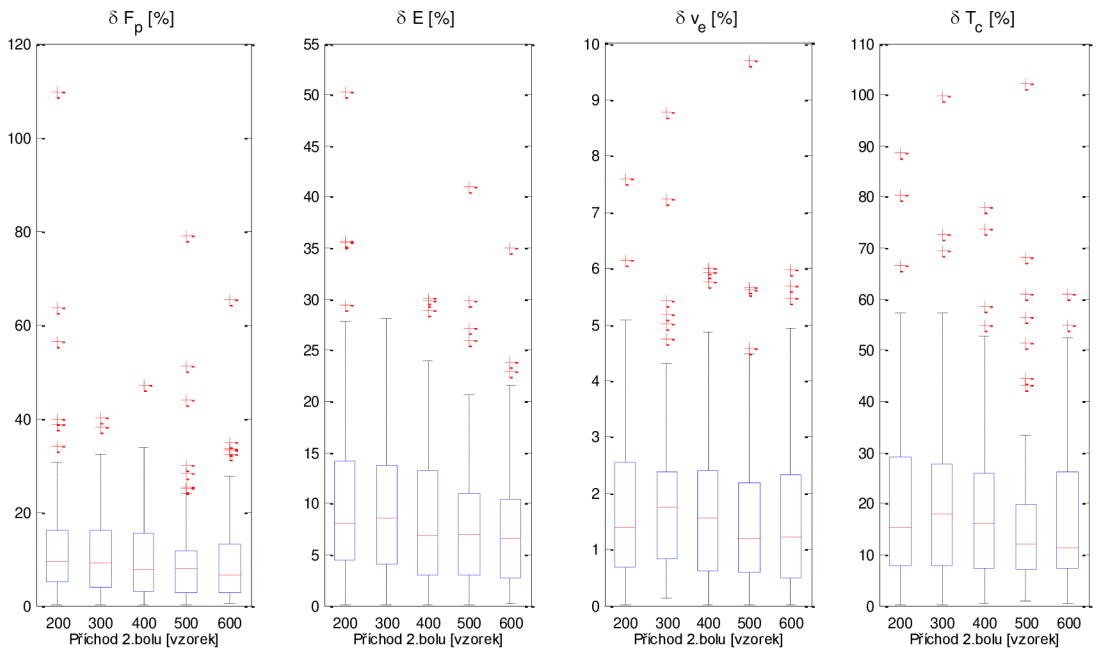
Kromě vizuálního zhodnocení neměnnosti odhadu perfusních parametrů bylo provedeno také statistické vyhodnocení. Pro každý odhad byla v závislosti na době příchodu druhého bolu a SNR vypočtena relativní chyba δ_x, podle vzorce [36]

$$\delta_x = \left[\sum_{n=1}^{N} \frac{|x_{est}(N) - x_{gt}|}{x_{gt}} \cdot 100\right], \tag{25}$$

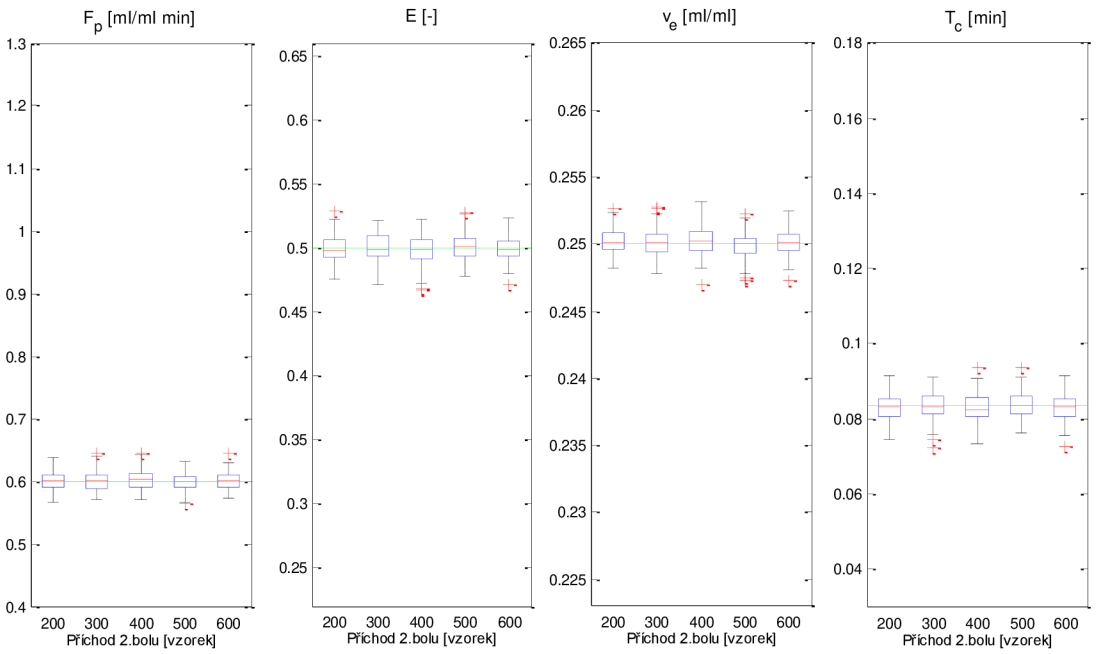
kde x_{est} je odhad perfusních parametrů, x_{gt} tzv. ground truth, N je celkový počet realizací šumu a n je index aktuální realizace šumu. Krabicové grafy relativních chyb pro nádorovou tkáň SNR 10 a 50 jsou na Obr. 25 a Obr. 27. Stejné simulace a výpočty byly samozřejmě provedeny i pro ostatní tkáně, krabicové grafy obsahuje elektronická příloha práce.



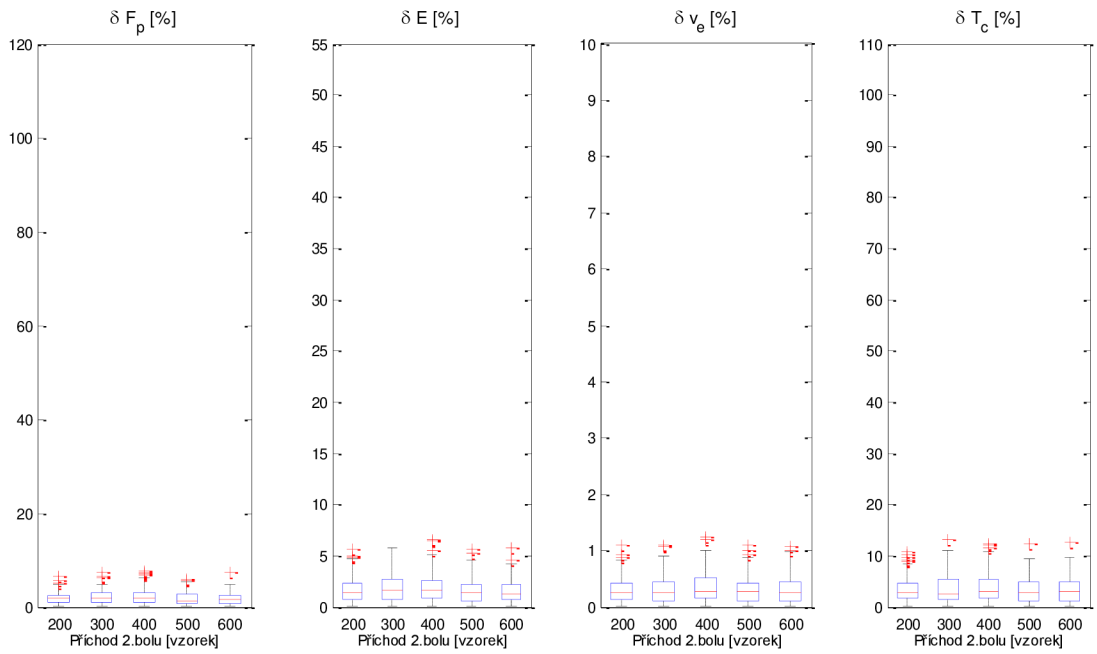
Obr. 24 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na příchodu 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 10



Obr. 25 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 10



Obr. 26 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 50



Obr. 27 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na poloze 2. bolu, nádorová tkáň, SNR 50

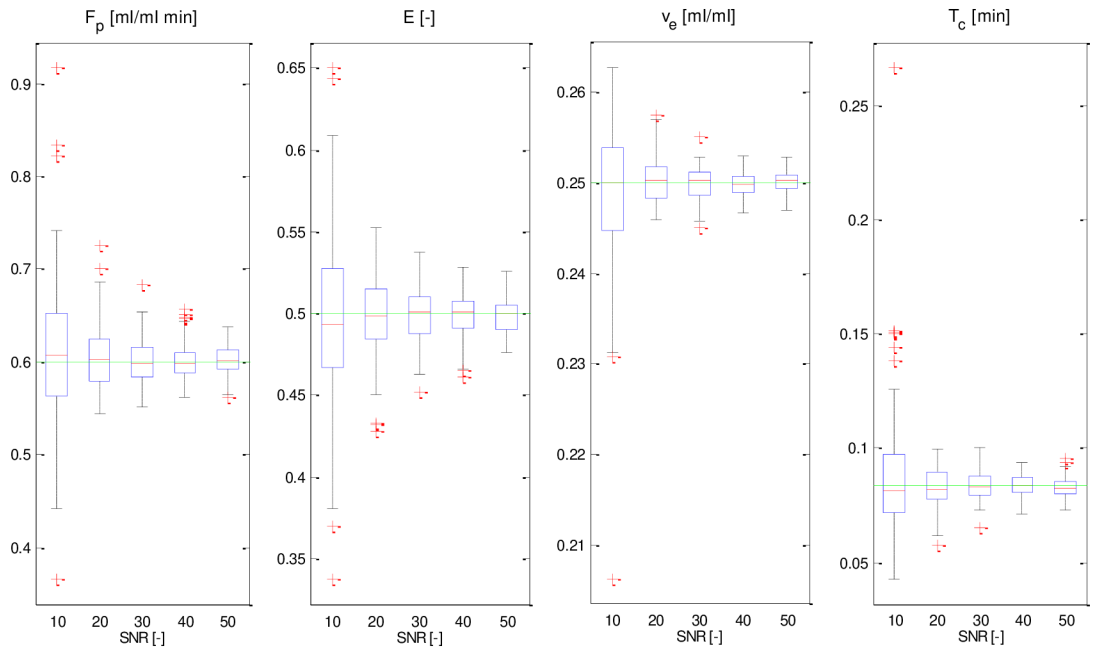
Nejnižší hodnoty relativních chyb odhadů perfusních parametrů byly vypočteny ve tkáni podkoží. To je možné zdůvodnit tím, že podkoží je při měření ze všech zkoumaných tkání nejblíže cívce a získaný signál je dostatečně silný a málo zkreslený a tedy i hodnoty perfusních parametrů použité jako ground truth dobře popisují realitu. Potom také tvar tkáňové křivky z podkoží je tvaru AIF nejpodobnější, takže je pravděpodobné, že při daném počtu iterací bude simulována křivka věrohodně popisující realitu. Naopak poměrně odlišný tvar má AIF a tkáňová křivka ve svalu. Odhady perfusních parametrů ve svalové tkáni také vykazují výrazně nejvyšší relativní chyby. Pro tuto tkáň by zřejmě bylo vhodné nastavit větší počet iterací v optimalizačním algoritmu, aby výsledná křivka byla přesnější. Lze konstatovat, že nejstabilnější je odhad parametru v_e, kde jsou pro všechny tkáně nejmenší relativní chyby ze všech odhadů, naopak nejméně stabilní jsou odhady T_c a *BAT*.

Z vývoje vypočtených relativních chyb lze sledovat ve tkáních nádoru, mozku a podkoží sledovat, že kromě parametru v_e, dochází s posunem polohy druhého bolu ke snižování relativních chyb odhadů perfusních parametrů. Jak je vidět na krabicových grafech, nejedná se o výrazné rozdíly v hodnotě mediánu odhadů. Chyby jsou tak zapříčiněny spíše zvětšujícími se rozptyly, či vlivem outlierů. V svalové tkáni nelze pozorovat prakticky žádné trendy v relativních chybách, což je zřejmě ovlivněno velkými chybami v odhadu perfusních parametrů.

Předpokladem bylo, že pro kvalitní odhad perfusních parametrů je důležitá přítomnost tzv. parenchymální fáze tkáňové křivky, ať už po prvním či po druhém bolu. Na základě simulací lze tedy zhodnotit, že vhodnější je poloha druhého bolu taková, aby po prvním bolu byla dostatečně dlouhá parenchymální fáze. Důležité je, aby vlastně akvizice co nejdéle probíhala jako standardní s využitím jednoho bolu. Prezentované výsledky jsou ze zkoumání vlivu polohy druhého bolu během kontinuálního měření. Dále bylo také zkoumáno, zda se vliv polohy druhého bolu výrazněji neprojeví při přerušení akvizice, což se neprojevilo.

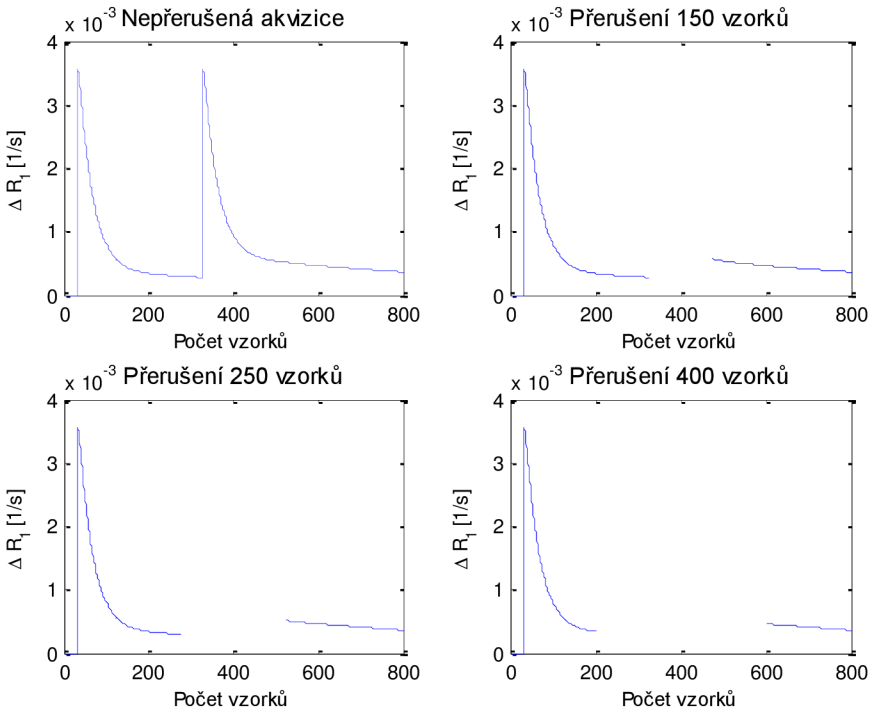
5.2 Vliv doby přerušení akvizice a SNR na odhad perfusních parametrů

Pro simulaci prokládané akvizice byla zvolena křivka s polohou druhého bolu přibližně uprostřed akvizice, ve vzorku 325. Vliv SNR na odhad perfusních parametrů pro tento případ a nádorovou tkáň je znázorněn krabicovými grafy na Obr. 28. Je vidět, že rozptyl odhadů s rostoucím SNR výrazně klesá



Obr. 28 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na SNR, nádorová tkáň

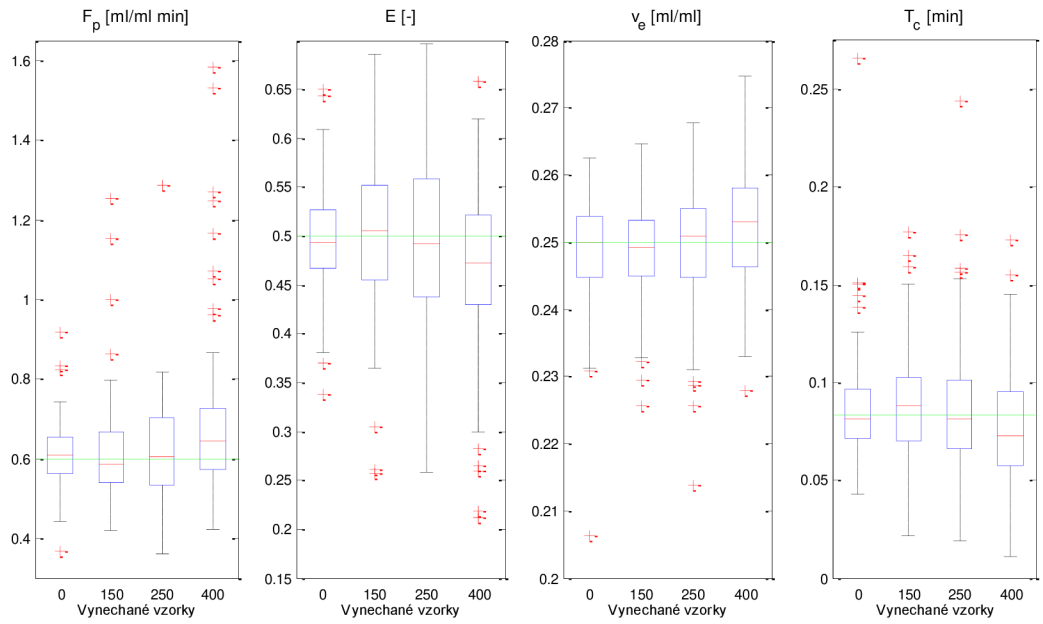
Postupným vynecháváním části vzorků symetricky kolem středu byla potom ilustrována prokládaná DCE-DSC-DCE akvizice, při které lze hodnotit kvalitu odhadu perfusních parametrů získaných pouze z prvního bolu a parenchymální fáze po druhém bolu s DCE zobrazovací sekvencí. Byly testovány tři varianty přerušení akvizice, a to tak, že byly definovány oblasti symetricky okolo prostředního vzorku, které nevstupovaly do perfusní analýzy. V prvním případě bylo z analýzy vynecháno 150 vzorků, (tedy vzorky 325 – 475), ve druhém případě 250 vzorků (vzorky 275 – 525) a v posledním případě 400 vzorků (vzorky 200 – 600). Za referenci byla považována



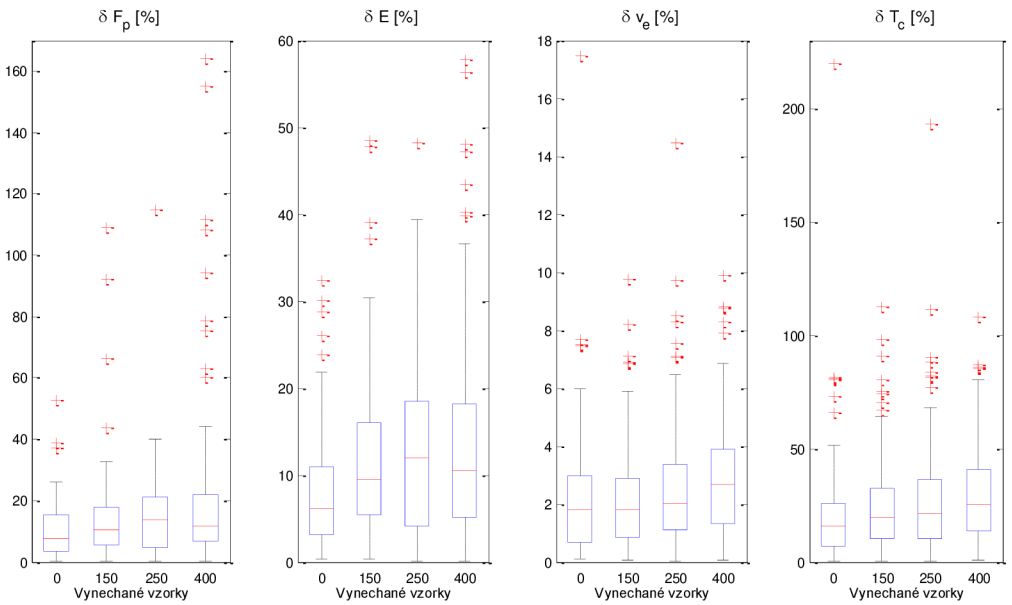
Obr. 29 Simulace přerušení křivky AIF

nepřerušená křivka. Jak je vidět na Obr. 29, v případě vynechání 150 vzorků došlo k odstranění prakticky celého druhého bolu AIF. Při vynechání 250 a 400 vzorků byla hodnota ΔR_1 signálu před a za vynechanými vzorky téměř stejná.

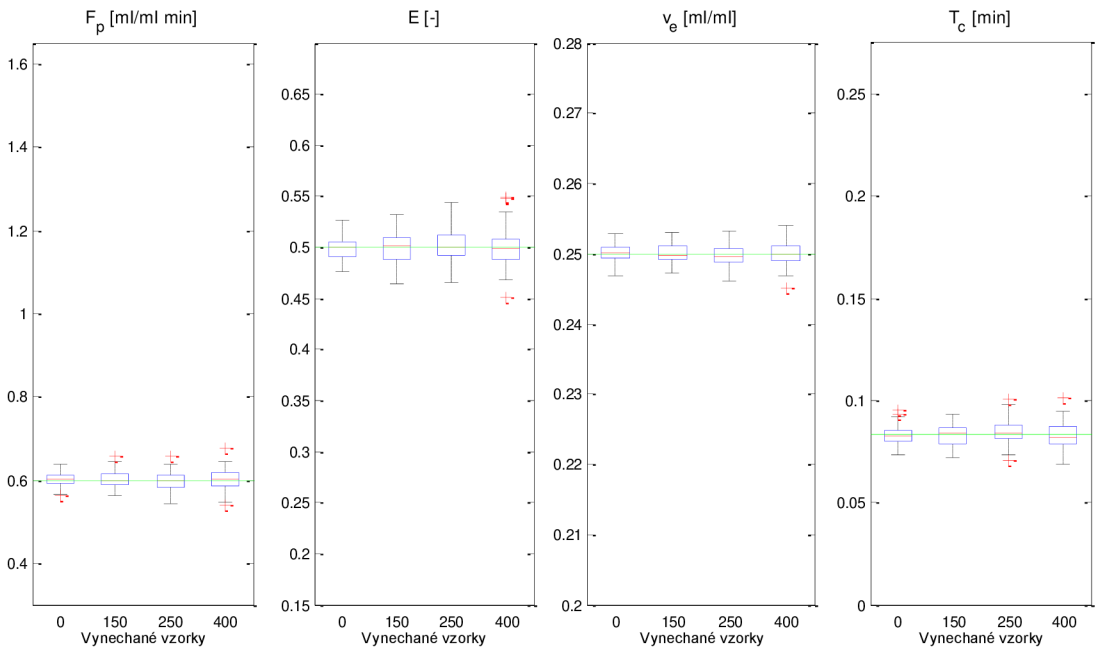
Krabicové grafy na Obr. 30 a Obr. 32 ukazují vliv počtu nevyhodnocovaných vzorků na kvalitu odhadu perfusních parametrů pro nádorovou tkáň pro SNR 10 a 50. Stejně jako v předchozí kapitole byla vypočtena relativní chyba každé simulace. Krabicové grafy relativních chyb odhadů perfusních parametrů jsou na Obr. 31 a Obr. 33. Pro vizualizace vlivu SNR bylo zachováno měřítko na osách. Stejné simulace a výpočty byly provedeny také pro ostatní tkáně. Krabicové grafy odhadů perfusních parametrů i jejich relativních chyb obsahuje elektronická příloha práce.



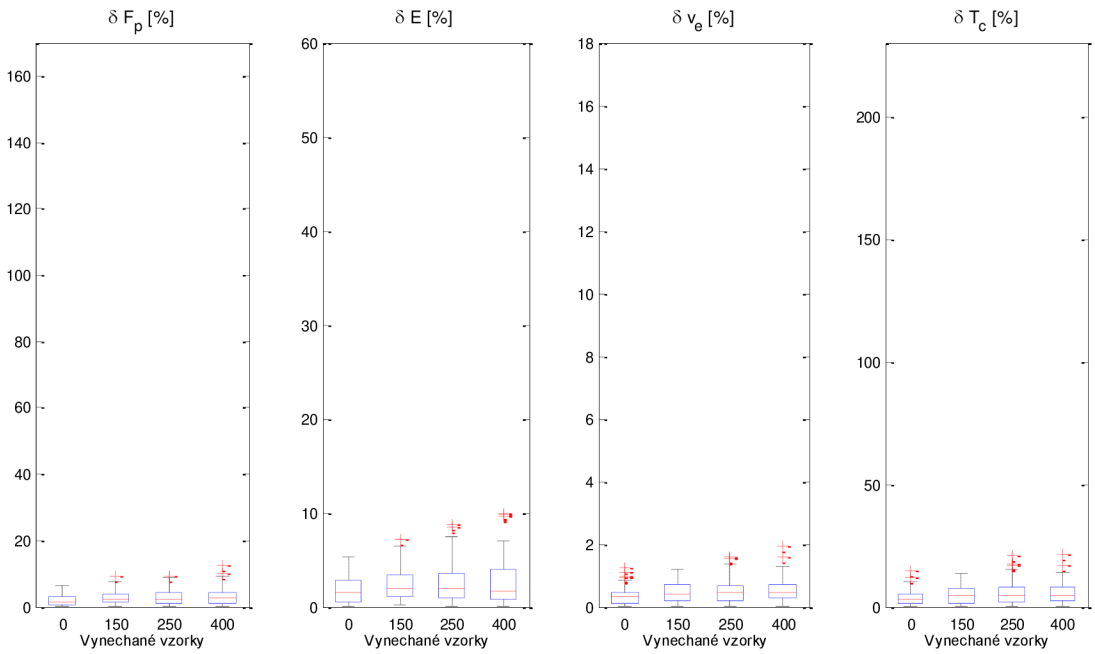
Obr. 30 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 10



Obr. 31 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 10



Obr. 32 Srovnání odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 50



Obr. 33 Relativní chyby odhadů perfusních parametrů v závislosti na počtu vynechaných vzorků, nádorová tkáň, SNR 50

Předpokladem bylo, že relativní chyba odhadů perfusních parametrů se bude se zvyšujícím se rozsahem vynechaných vzorků zvětšovat. Tento fakt se potvrdil v nádorové a mozkové tkáni. Ve tkáni podkoží a svalu nicméně v některých případech dochází k tomu, že při přerušení na 150 vzorků se objevuje vyšší hodnota relativní chyby než při přerušení 250 vzorků. Někdy je tato chyba dokonce vyšší než při přerušení 400 vzorků. Vizuálním hodnocením krabicových grafů lze opět dojít k závěru, že vliv přerušení se projevuje zejména změnou rozptylu odhadů, poloha mediánu příliš ovlivněna není. Výjimkou jsou parametry F_p a E svalové tkáně, kde v případě vynechání 150 vzorků dochází k velkému posunu mediánu a s tím spojené velké relativní chybě. Obecně je však opět nutné říci, že svalová tkáň vykazuje velké chyby prakticky ve všech případech. I při SNR 50 se chyby odhadů (kromě v_e) pohybují v desítkách procent. Naopak pro tkáň podkoží jsou chyby i při SNR 10 poměrně malé.

Lepší výsledky pro přerušení 250 jsou nejspíše důsledkem dvou faktů. Zaprvé je přerušení dostatečně dlouhé, aby se v odhadu parametrů neuplatňovala žádná část druhého bolu kontrastní látky, jak již bylo zmíněno, hodnota ΔR_1 signálu před a za vynechanými vzorky je téměř stejná. Zadruhé, část křivky po přerušení je zřejmě dostatečně dlouhá, aby dobře simulovala parenchymální část prvního bolu. Vynechání 150 vzorků může vést k tomu, že ve tkáních, kde nedochází k velmi rychlé eliminaci kontrastní látky, bude do odhadu zahrnuta i jeho sestupná část. To se nejspíš týká zejména tkáně svalu. Při vynechání 400 vzorků chyba roste nejspíše kvůli nedostatečně dlouhé parenchmální fázi.

Simulace opět potvrdily výsledky z předchozí kapitoly, a to že odhad parametru v_e je nejstabilnější s malými relativními chybami, zatímco nejméně stabilní jsou odhady parametrů T_c a BAT (a jak již bylo řečeno parametrů F_p a E ve svalové tkáni). S rostoucím SNR se opět rozdíly stírají a klesá rozptyl odhadů. Zda a kdy bude docházet k nadhodnocení či podhodnocení odhadů perfusních parametrů nelze říci, neboť dle krabicových grafů se zdá, že vývoj je pro každou tkáň a každé SNR jiný.

DISKUSE

Zadání této diplomové práce obsahovalo tři body praktické části, a to naměření kompletních perfusních dat na skupině laboratorních zvířat, vytvoření aplikace pro dávkové zpracování dat z přístroje Bruker a vyhodnocení vlivu dočasného přerušení dynamické sekvence.

Původním plánem bylo naměřit data na skupině aspoň sedmi zvířat, případně méně zvířat, ale srovnání před a po nějakém zákroku. Nakonec byla zejména v důsledku časových omezení naměřena data na skupině pěti potkanů. Vlivem technických problémů a pohybové a teplotní i dechové nestability některých zvířat však nebylo možné data pro vyhodnocení použít. Data, při jejichž měření došlo při podání kontrastní látky k prasknutí kanyly, byla pro analýzu zcela nepoužitelná. Předzpracování dat vedoucí k odstranění pohybových artefaktů u ostatních zvířat by bylo možné, zřejmě však příliš náročné. I poté by analýza byla zatížena nejistotou, jaký vliv rychlých změn teploty a dechu zvířete na odhad perfusních parametrů. I kdyby tyto okolnosti byly brány v potaz, otázkou je, zda by statistické vyhodnocení provedené na základě dat ze čtyř zvířat mohlo vést k relevantním výsledkům. Nakonec tedy byla pro vyhodnocení použita simulovaná data. Tkáňové křivky (kromě nádorové tkáně) byly modelovány na základě odhadů perfusních parametrů získaných z reálných dat z OB potkana. Ověření výsledků na dostatečně kvalitním vzorku reálných dat by ovšem samozřejmě bylo vhodné.

Aplikace pro dávkové zpracování byla naprogramována na základě a s využitím software pro perfusní analýzu v [42]. Hlavním rozdílem je možnost zpracovávat data z více měření současně a také jiné grafické řešení. Aplikace působí pro nezkušeného uživatele méně komplikovaně. Praktické je zejména to, že všechny kroky v dané části se odehrávají v jednom okně, což velmi zpřehlední například krok vizualizace. Vzhledem k nedostatku dat byla aplikace testována na datech z OB potkana. Zhodnocení lze provést například na základě v_e mapy, kde by vlivem škálování hodnota parametru ve svalu měla být přibližně 14 % maxima, což bylo prokázáno.

Nakonec měl být vyhodnocen vliv přerušení akvizice z důvodu nalezení vhodného schématu pro prokládanou akvizici. Kromě přerušení akvizice byl simulován také vliv polohy druhého bolu na odhad perfusních parametrů. Nejmenší relativní chyby vykazovaly případy, kdy druhý bolu přicházel co nejpozději po prvním bolu. To je způsobeno hlavně tím, že parenchymální fáze po prvním bolu probíhá dostatečně dlouho bez přerušení. Z tohoto pohledu by mohlo být výhodnější místo prokládané DCE-DSC-DCE akvizice použít DCE-DSC akvizici. Zde by ovšem muselo být vzato

v úvahu například jaká je minimální délka trvání DSC akvizice, která by do odhadu perfusních parametrů přinesla nějaký benefit, případně jestli se měření vyplatí z hlediska časové náročnosti. Dalším bodem ke zvážení je, zda by se data chovala stejně, kdyby byl místo dvou prakticky stejně velkých bolů použit opravdu prebolus a hlavní bolus například v poměru 20 % ku 80 %, jak popisuje literatura.

Vyhodnocení dočasného přerušení bylo kromě simulovaných dat provedeno také na reálných datech z OB potkana. Výsledky jsou ovšem těžko srovnatelné, v reálných datech lze sledovat určité trendy, nicméně nelze vypočíst relativní chybu nebo data znázornit krabicovým grafem. Obecně lze pro reálná data konstatovat, že čím větší část tkáňové křivky byla z analýzy vynechána, tím větší byla změna odhadu perfusního parametru, ať už ve smyslu podhodnocení nebo nadhodnocení. Tento závěr se potvrdil i v případě některých simulací, kde největším chybám docházelo v případě přerušení sekvence příliš dlouhou dobu, takže parenchymální část křivky nebyla dostatečně dlouhá. V jiných případech ovšem docházelo k největším chybám, pokud byla sekvence přerušena na příliš krátkou dobu a do výpočtu tak byla zahrnuta sestupná část druhého bolu. Ideální situace by zřejmě byla, aby hodnoty ΔR_1 před a po přerušení byly přibližně stejné, respektive aby křivky měly podobný sklon, takže při spojení by na sebe mohly navázat. Zároveň by však přerušení nemělo být příliš dlouhé. Největší relativní chyby vykazovala svalová tkáň, nejspíše z důvodu nedostatečného počtu iterací v optimalizačním algoritmu při generování syntetických křivek. Data by se zřejmě chovala jinak, pokud by poloha druhého bolu byla jiná. Poloha, kdy bolus přichází prakticky ve středu křivky, byla zvolena, protože měla simulovat prokládanou akvizici a bylo zájmem pokusit se v prvním přerušení odstranit celý druhý bolus, ale co nejméně ovlivnit první. Poloha hned za prvním bolem či na konci akvizice tedy nebyla vhodná.

ZÁVĚR

Ve své diplomové práci jsem se zabývala zobrazovacími metodami využívajícími DCE-MRI, jakožto jednu z variant kontrastního MRI zobrazování.

Cílem diplomové práce bylo vytvoření literární rešerše týkající se zadané problematiky. Práce obsahuje celkem pět kapitol. V prvních dvou popisuji teoretickou část a ve třetí kapitole praktickou část práce. V teoretické části se věnuji jak konvenční kontinuální DCE-MRI metodě, tak metodám využívajícím více bolů kontrastní látky a více dynamických sekvencí. V souvislosti s konvenční metodou popisuji také používané kontrastní látky, DCE akvizici a používané akviziční sekvence. Dále se věnuji problematice získání a použití arteriální vstupní funkce a možnosti farmakokinetického modelování, se zaměřením na vybrané typy modelů. Následně popisuji různé metody využívající více bolů kontrastní látky a více dynamických sekvencí. Největší prostor věnuji tzv. prokládané akvizici, kdy je dynamická sekvence dočasně přerušena. Ve třetí popisuji experimentální měření, které proběhlo na ÚPT AV ČR. Měření bohužel provázely technické problémy a nakonec bylo možné pro účely práce použít pouze data z jednoho zvířete. Na těch jsem sledovala vliv přerušení akvizice na odhad perfusních parametrů. Z jedné sady dat, ale nelze získat žádné relevantní výsledky. Dál byla data použita jako testovací pro vytvoření grafické aplikace v prostředí MATLAB. Tato aplikace umožňuje dávkové zpracování dat z přístroje Bruker. V další kapitole jsem se zabývala zkoumáním vlivu dvoubolové akvizice na odhad perfusních parametrů, konkrétně vlivu polohy druhého bolu a doby přerušení akvizice. Vzhledem k absenci vhodných dat jsem se rozhodla provést testování na simulovaných datech. Simulovala jsem průběhy závislosti ΔR_1 na čase ve čtyřech různých tkáních s různými hodnotami SNR. Výstupy jsem hodnotila na základě krabicových grafů a relativních chyb odhadů perfusních parametrů, v textu práce byly uváděny krabicové grafy týkající se nádorové tkáně. Přílohy práce obsahují výsledky simulací prováděných na reálných datech a uživatelskou příručku. Krabicové grafy odhadů perfusních parametrů a jejich relativních chyb jsem kvůli zachování přehlednosti vložila do elektronické přílohy práce. Všechny body zadání diplomové práce považuji za splněné.

LITERATURA

[1] SOURBRON, Steven P. a David L. BUCKLEY. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in biomedicine* [online]. 2013, roč. 26, č. 8, s. 1004–1027. Dostupné z: doi:10.1002/nbm.2940

[2] NOVOTNÝ, Jan a Michal ZIKÁN. Nádorová angiogeneze. *Klinická farmakologie* [online]. 2010. Dostupné z: http://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2010/03/04.pdf

[3] JACKSON, Alan, David L. BUCKLEY a Geoffrey PARKER. *Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Imaging in Oncology*. Berlin: Springer, 2005. ISBN 3-540-42322-2.

[4] JIŘÍK, Radovan. Imaging and Quantitative Modelling of Tissue Perfusion by DCE/DSC/ASL. In: *Transact Workshop 4*. 2015.

[5] MILTENYI BIOTEC. *GadoSpin D* [online]. 2010 [vid. 12. prosinec 2015]. Dostupné z: http://www.miltenyibiotec.com/en/products-and-services/viscover-imaging/mri/gadospin.aspx

[6] MILTENYI BIOTEC. *GadoSpin P* [online]. 2010 [vid. 12. prosinec 2015]. Dostupné z: http://www.miltenyibiotec.com/en/products-and-services/viscover-imaging/mri/gadospin.aspx

[7] BAYER. *Gadovist 1.0* [online]. 2015 [vid. 12. prosinec 2015]. Dostupné z: http://omr.bayer.ca/omr/online/gadovist-pm-en.pdf

[8] MALÁ, Aneta, Aristides BAKANDRITSOS, Ondřej MACÍČEK, E. ROUSALIS, Eva DRAŽANOVÁ, Radovan JIŘÍK, Lenka DVOŘÁKOVÁ, Lucie GROSSOVÁ a Zenon STARČUK. Evaluation of a Novel Maghemite Hybrid Nanocarrier for MR Imaging. In: *MEASUREMENT 2015, Proceedings of the 10th International Conference* [online]. 2015. Dostupné z: http://www.measurement.sk/M2015/proceedings/121_Mala-1.pdf

[9] JACOBS, Igor, Gustav STRIJKERS, Henk KEIZER, Henk JANSSEN, Klaas NICOLAY a Matthias SCHABEL. A Novel Approach to Tracer-Kinetic Modeling for (Macromolecular) Dynamic Contrast-Enhanced MRI [online]. 2015, č. October 2014. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.25704

[10] KANAL, Emanuel, Kenneth MARAVILLA a Howard A. ROWLEY. Gadolinium Contrast Agents for CNS Imaging: Current Concepts and Clinical Evidence. *American Journal of Neuroradiology* [online]. 2014, č. 35, s. 2216–25. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A3917

[11] KERSHAW, Lucy E. a Hai-Ling MARGARET CHENG. A general dual-bolus approach for quantitative DCE-MRI. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2011, roč. 29, s. 160–166. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2010.08.009

[12] MACÍČEK, Ondřej, Radovan JIŘÍK, Michal STANDARA, Michal BARTOŠ a Karel BARTUŠEK. Zpracování dat v MRI perfuzní analýze. In: *Nové směry v biomedicínském inženýrství*. 2014, s. 47–54.

[13] BERNSTEIN, Matt A., Kevin F. KING a Xiaohong Joe ZHOU. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. B.m.: Elsevier Academic Press, 2004. ISBN 978-0-12-092861-3.

[14] LI, Ka-loh, Xiao Ping ZHU, John WATERTON a Alan JACKSON. Improved 3D Quantitative Mapping of Blood Volume and Endothelial Permeability in Brain Tumors. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2000, roč. 357, s. 347–357. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10931600

[15] DRASTICH, Aleš. *Tomografické zobrazovací systémy*. Brno: VUT Brno, 2004. ISBN 80-214-2788- 4.

[16] HESSELINK, John R. UC San Diego Shool of Medicine, Department of Radiology. *Basic Principles of MR Imaging* [online]. [vid. 30. prosinec 2015]. Dostupné z: http://spinwarp.ucsd.edu/neuroweb/Text/br-100.htm

[17] MCROBBIE, Donald W., Elizabeth A. MOORE, Martin J. Graves AND a Martin R. PRINCE. *MRI From Picture to Proton*. 2nd vyd. New York: Cambridge University Press, 2010. ISBN 9780521865272.

[18] BUSHBERG, Jerrold T., J. Anthony SEIBERT, Edwin M. LEIDHOLDT a John M. BOONE. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 3. vyd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN 978-0-7817-8057-5.

[19] HASHEMI, Ray H., William G. BRADLEY a Christopher J. LISANTI. *MRI the Basics*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010. ISBN 978-1-60831-115-6.

[20] BARTOŠ, Michal. *Advanced Sidnal Processing Methods In Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging*. Brno, 2014. VUT v Brně.

[21] YOSHIOKA, Hiroshi, Philipp M. SCHLECHTWEG a Katsumi KOSE. Chapter 3 Magnetic Resonance Imaging. In: *Imaging of Arthritis and Metabolic Bone Disease*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, s. 34–48. ISBN 978-0-323-04177-5.

[22] CALAMANTE, Fernando. Arterial input function in perfusion MRI : A comprehensive review. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* [online]. 2013, roč. 74, s. 1–32. ISSN 0079-6565. Dostupné z: doi:10.1016/j.pnmrs.2013.04.002

[23] ROBERTS, Caleb, David L. BUCKLEY a Geoffrey J. M. PARKER. Comparison of errors associated with single- and multi-bolus injection protocols in low-temporal-resolution dynamic contrast-enhanced tracer kinetic analysis. *Magnetic resonance in medicine* [online]. 2006, roč. 56, s. 611–619. ISSN 0740-3194. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.20971

[24] TOFTS, Paul S. T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis. *MAGNETOM Flash* [online]. 2010, č. 3, s. 30–39. Dostupné z: http://www.paul-tofts-phd.org.uk/DCE-MRI_siemens.pdf

[25] 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* [online]. 2013, roč. 26, s. 1028–1041. Dostupné z: doi:10.1002/nbm.2996

[26] KHALIFA, Fahmi, Ahmed SOLIMAN, Ayman EL-BAZ, Mohamed Abou EL-GHAR, Tarek EL-DIASTY, Georgy GIMELFARB, Rosemary OUSEPH, Amy C. DWYER a Fahmi KHALIFA. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Medical Physics* [online]. 2015, roč. 41, č. 12. Dostupné z: doi:10.1118/1.4898202

[27] GORDON, Yaron, Sasan PARTOVI, Matthias MÜLLER-ESCHNER, Erick AMARTEIFIO, Tobias BÄUERLE, André WEBER, Hans-ulrich KAUCZOR a Fabian RENGIER. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging : fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* [online]. 2014, roč. 4, č. 2, s. 147–164. Dostupné z: doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.01

[28] KRATOCHVÍLA, Jiří, Radovan JIŘÍK, Michal BARTOŠ, Michal STANDARA, Zenon STARČUK JR a Torfinn TAXT. Distributed Capillary Adiabatic Tissue

Homogeneity Model in Parametric Multi-channel Blind AIF Estimation Using DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2015. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.25619

[29] BARTOŠ, Michal, Radovan JIŘÍK, Jiří KRATOCHVÍLA, Michal STANDARA, Zenon STARČUK a Torfinn TAXT. The precision of DCE-MRI using the tissue homogeneity model with continuous formulation of the perfusion parameters. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2014, roč. 32, s. 505–513. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2014.02.003

[30] SOURBRON, Steven P. a David L. BUCKLEY. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2012, roč. 57, č. 2, s. 1–33. ISSN 1361-6560. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/57/2/R1

[31] ESSIG, Marco, Mark S. SHIROISHI, Thanh Binh NGUYEN, Marc SAAKE, James M. PROVENZALE, David ENTERLINE, Nicoletta ANZALONE, Arnd DÖRFLER, Àlex ROVIRA, Max WINTERMARK a Meng LAW. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2013, roč. 200, č. 1, s. 24–34. Dostupné z: doi:10.2214/AJR.12.9543

[32] LAWRENCE, Keith S. St. a Ting-yim LEE. An Adiabatic Approximation to the Tissue Homogeneity Model for Water Exchange in the Brain: *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* [online]. 1998, roč. 18, č. 12, s. 1365–1377. Dostupné z: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9850149

[33] KLOTZ, Ernst, Gerhard GLATTING a Thomas HENZLER. Technical prerequisites and imaging protocols for CT perfusion imaging in oncology. *European Journal of Radiology* [online]. 2015, roč. 84, č. 12. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrad.2015.06.010

[34] WILLATS, Lisa a Fernando CALAMANTE. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR in biomedicine* [online]. 2013, roč. 26, č. 8, s. 913–31. ISSN 1099-1492. Dostupné z: doi:10.1002/nbm.2833

[35] PIKE, Martin, C. N. STOOPS, C. P. LANGFORD, N. S. AKELLA, L. B. NABORS a G. Y. GILLESPIE. High-resolution longitudinal assessment of flow and permeability in mouse glioma vasculature: Sequential small molecule and SPIO dynamic contrast agent MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2009, roč. 61, č. 3, s. 615–25. ISSN 1522-2594. Dostupné z: doi:10.1002/mrm.21931

[36] MACÍČEK, Ondřej, Radovan JIŘÍK, Michal BARTOŠ, Torfinn TAXT, Andrea ŠPRLÁKOVÁ, Michal KEŘKOVSKÝ, Michal STANDARA, Karel BARTUŠEK a Zenon STARČUK. Interleaved Time-Effective DCE-MRI. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. B.m.: Springer Berlin Heidelberg, 2013, s. 204–205. ISBN 1352- 8661.

[37] JOHNSON, Mary. Laboratory Mice and Rats. *Materials and Methods* [online]. 2012, roč. 2, č. 113. Dostupné z: doi:http://dx.doi.org/10.13070/mm.en.2.113

[38] SONG, Cai a Brian E. LEONARD. The olfactory bulbectomised rat as a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Review* [online]. 2005, roč. 29, č. 4-5, s. 627–47. Dostupné z: doi:10.1016/j.neubiorev.2005.03.010

[39] SA INSTRUMENTS. MR-compatible Small Animal Monitoring and Gating System [online]. 2010. Dostupné z: http://www.i4sa.com/documents/Model 1030.pdf

[40] JIŘÍK, Radovan, Karel SOUČEK, Martin MÉZL, Michal BARTOŠ, Eva DRAŽANOVÁ, František DRÁFI, Lucie GROSSOVÁ, Jiří KRATOCHVÍLA, Ondřej MACÍČEK, Kim NYLUND, Aleš HAMPL, Lucie GROSSOVÁ, Gilja ODD HELGE, Torfinn TAXT a Zenon STARČUK JR. Blind Deconvolution in Dynamic Contrast-Enhanced MRI and Ultra sound. *36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2014, s. 4276–4279.

[41] BAKKER, Rembrandt, Paul TIESINGA a Rolf KÖTTER. *The Scalable Brain Atlas: instant web-based access to public brain atlases and related content* [online]. 2015 [vid. 30. prosinec 2015]. Dostupné z: http://scalablebrainatlas.incf.org/rat/CBWJ13_age_P80

[42] JIŘÍK, Radovan, Martin MÉZL, Jiří KRATOCHVÍLA, Michal BARTOŠ, Vratislav HARABIŠ, Radim KOLÁŘ a Vladimír SLÁVIK. CitPerf. *Perfusion Analysis* [online]. 2010

[43] MathWorks File Exchange. *uigetfile_n_dir: select multiple files and directories* [online]. 2011 [vid. 3. březen 2016]. Dostupné z: http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/32555-uigetfilendir-select-multiple-files-and-directories/all_files

SEZNAM VELIČIN A ZKRATEK

Metody

DCE	Dynamic Contrast Enhanced	kontrastní MR vyšetření založené na T_1 kontrastu
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast	kontrastní MR vyšetření založené na T_2/T_2* kontrastu
MRI	Magnetic Resonance Imaging	zobrazování magnetickou rezonancí

Zkratky vztahující se k akvizici

FA	Flip Angle	sklápěcí úhel
FLASH	Fast Low Angle Shot	
GE	Gradient Echo	gradientní echo
TE	Echo Time	echo čas
TR	Repetition Time	repetiční čas
SE	Spin Echo	spinové echo

Zkratky vztahující se k farmakokinetickému modelování

Modely

2CXM	2 Compartmental Exchange Model
AATH	Adiabatic Aproximation Tissue Homogeneity
DCATH	Distributed Capillary Adiabatic Tissue Homogeneity
TH	Tissue Homogeneity

Perfusní parametry

AIF	Arterial Input Function	arteriální vstupní funkce
BAT	Bolus Arrival Time	doba příchodu bolu
BDR	Bolus Doses Ratio	poměr výšek bolů KL
CBF	Cerebral Blood Flow	průtok krve mozkem
CBV	Cerebral Blood Volume	objem krve v mozku

E	Extraction Fraction	extrakční frakce
F_b	Blood Flow	průtok krve
F_p	Blood Plasma Flow	průtok krevní plasmy
MTT	Mean Transit Time	časová dilatace křivky
ROI	Region of Interest	oblast zájmu
PS	Permeability surface-area product	Produkt permeabilita-plocha
IRF	Tissue Residual Function	residuální funkce tkáně
T_c	Mean Capillary Transt Time	střední doba průchodu kapilárou
v_b	Blood Volume	objem krve
v_e	Volume of the EES	objem extravaskulárního extracelulárního prostoru
v_p	Blood Plasma Volume	objem krevní plasmy
Ostatní		
BBB	Blood Brain Barrier	hematoencefalická bariéra
EES	Extravascular Extracelular Space	extravaskulární extracelulární prostor
IQR	Interquartil Range	interkvartilní rozsah
VTF	Vascular Transport Function	vaskulární transportní funkce

SEZNAM PŘÍLOH

A. Simulace vlivu přerušení dynamické sekvence na odhad perfusních parametrů na reálných datech……...…...57

B. Návod na obsluhu aplikace pro dávkové zpracování……...…….59

A. Simulace vlivu přerušení dynamické sekvence na odhad perfusních parametrů na reálných datech

Tabulka 6 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast svalu

Počet nevyhodnocovaných vzorků	F_p **[ml/ml·min]**	E **[-]**	v_e **[ml/ml]**	T_c **[min]**	***BAT*** **[min]**	***PS*** **[1/min]**
0	1,1148	0,8372	3,3427	0,5874	0,0332	2,0236
50	0,9871	0,6960	2,6316	1,4542	0,0162	1,1754
100	1,2437	0,7429	3,3227	0,5667	0,0434	1,6893
200	1,2925	0,7377	3,3990	0,5048	0,0382	1,7297
300	1,2785	0,7630	3,4249	0,4988	0,0373	1,8406
400	1,2721	0,7719	3,4668	0,4967	0,0370	1,8801
600	1,2839	0,6573	3,4703	0,5556	0,0375	1,3749

Tabulka 7 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast mozku

Počet nevyhodnocovaných vzorků	F_p **[ml/ml·min]**	E **[-]**	v_e **[ml/ml]**	T_c **[min]**	***BAT*** **[min]**	***PS*** **[1/min]**
0	3,6584	0,0176	0,8056	0,0768	0,0407	0,0649
50	3,6812	0,0168	0,8540	0,0755	0,0408	0,0623
100	3,6950	0,0174	0,8316	0,0738	0,0409	0,0648
200	6,9199	0,0092	0,7862	0,0374	0,0413	0,0639
300	6,6944	0,0104	0,7198	0,0386	0,0408	0,0699
400	6,6919	0,0101	0,6795	0,0387	0,0409	0,0679
600	7,4874	0,0042	1334,8843	0,0349	0,0423	0,0315

Tabulka 8 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast olfaktorního bulbu

Počet nevyhodnocovaných vzorků	F_p **[ml/ml·min]**	E **[-]**	v_e **[ml/ml]**	T_c **[min]**	***BAT*** **[min]**	***PS*** **[1/min]**
0	0,2765	0,5109	0,9679	0,3292	0,0612	0,1978
50	0,2947	0,4681	0,9851	0,2873	0,0645	0,1860
100	0,3066	0,4538	0,9963	0,2316	0,0664	0,1854
200	0,2659	0,5283	0,9975	0,2455	0,0551	0,1998
300	0,2722	0,5079	1,0020	0,2433	0,0565	0,1930
400	0,2735	0,5032	1,0049	0,2446	0,0567	0,1913
600	0,2656	0,5305	1,0126	0,2520	0,0550	0,2008

Tabulka 9 Hodnoty perfusních parametrů při modelování vlivu přerušení akvizice pro oblast podkoží

Počet nevyhodnocovaných vzorků	F_p **[ml/ml·min]**	E **[-]**	v_e **[ml/ml]**	T_c **[min]**	***BAT*** **[min]**	***PS*** **[1/min]**
0	19,5679	0,1690	9,8560	0,2855	0,0385	3,6225
50	19,6255	0,1674	9,8600	0,2840	0,0386	3,5954
100	19,7896	0,1676	9,8983	0,2798	0,0391	3,6302
200	23,9304	0,1409	10,0539	0,2345	0,0366	3,6343
300	24,0308	0,1422	10,1866	0,2326	0,0369	3,6859
400	24,1639	0,1445	10,3732	0,2293	0,0372	3,7712
600	27,1648	0,1643	11,5192	0,1853	0,0408	4,8756

B. Návod pro obsluhu aplikace pro dávkové zpracování

Vstupní data

Vstupní data jsou data naměřená na přístroji Bruker. Musí obsahovat struktury `data2`, `visu_pars` a `acqp`.

Hlavní menu

Aplikace se spouští zavoláním funkce `fcn_davkove_zpracovani`. Tato funkce otevírá hlavní okno programu, které nabízí šest tlačítek, která uživatele intuitivně provedou všemi kroky nezbytnými pro perfuzní analýzu.

Import

Prvním krokem je načtení dat, která budou zpracovávána. Program umožňuje výběr více měření, která mohou být zpracovávána zároveň. Následně je otevřeno okno pro výběr sekvencí, které budou zpracovávány. V menu je vybíráno měření, v prvním seznamu nekontrastní sekvence a ve druhém seznamu dynamická sekvence. Tlačítko **SAVE** slouží k uložení vybraných dat pro aktuální měření. Potom může být v menu vybráno jiné měření a procedura se opakuje. Pokud jsou vybrány sekvence pro všechna měření, tlačítko **IMPORT ALL** slouží k importu všech vybraných dat. Pro každé měření je vytvořen soubor `nazev_mereni_inp`, obsahující proměnné `data1` (snímky z prekontrastních měření), `data2` (snímky z kontrastní sekvence) a `info` (akviziční parametry).

Conversion

Vstupem jsou data s příponou `inp`, opět je možné vybrat více souborů. V menu lze opět vybrat měření, dále je nutné zadat počet prekontrastních snímků, počet snímků k přeskočení (včetně prekontrastních) a vzorkovací periodu. Po stisknutí tlačítka **New ROI** lze manuálně vybrat oblast, která bude konvertována. Zpravidla se jedná o celou oblast hlavy. Masku lze uložit (**Save ROI**) nebo načíst masku dříve vytvořenou (**Load ROI**). Tlačítko **SAVE** ukládá vybranou oblast k aktuálnímu měření, pokud jsou uloženy oblasti pro všechna měření, je stisknuto tlačítko **CONVERSION**. Data jsou uložena jako `nazev_mereni_inp_con`.

AIF selection & scaling

Vstupem jsou konvertovaná data. AIF k aktuálnímu měření je vybrána po stisknutí tlačítka **LOAD AIF**. Křivka však musí být naškálováno podle svalové tkáně. Tlačítko **Add ROI** umožňuje vytvoření nové ROI v oblasti svalu, je možné poslední ROI smazat (**Clear ROI**), celou masku uložit (**Save mask**) či načíst již dříve vytvořenou masku (**Load mask**). Tlačítko **SAVE ROI** ukládá načtenou AIF a vybraná ROI aktuálního měření. Pokud byla procedura zopakována pro všechna měření, lze použít tlačítko **SCALE AIF** a křivky budou naškálovány podle vybraných svalových tkání. AIF je potom uložena do složky k původním datům jako `AIF_scaled_nazev_mereni`.

ROI selection

Vstupem jsou konvertovaná data. Obdobně jako v předchozím kroku jsou vybírány oblasti ROI, ve kterých bude provedena perfusní analýza. Lze vybrat, zda bude následně analýza probíhat pixel-by-pixel nebo pro průměrné hodnoty z vybraného ROI (**ROI average**). **Save ROI** ukládá vybrané oblasti z daného měření, **SAVE ALL** je stisknuto, pokud jsou vybrány ROI ve všech zpracovávaných měřeních. Data jsou uložena jako `nazev_mereni_inp_con_tis`.

Perfusion analysis

Vstupem jsou data z předchozího kroku, ke každému měření může potom být načtena rozdílná AIF (**LOAD AIF**). Ta je k měření přiřazena po stisknutí tlačítka **SAVE**. Pokud byla nahrána a uložena AIF ke všem měřením, může být stisknuto tlačítko **START PERFUSION ANALYSIS**. Data jsou uložena jako `nazev_mereni_inp_con_tis_par`.

Visualisation

Vstupem jsou data po perfusní analýze. Pro danou sekvenci jsou zobrazeny malé mapy perfusních parametrů F_p, E, v_e, T_c a BAT. Kliknutím na mapu bude otevřena do velkého okna. Lze měnit minimální i maximální hodnotu v mapě. Po kliknutí do mapy je zobrazen průběh závislosti ΔR_1 na čase a také hodnoty perfusních parametrů v tomto pixelu.