

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ
ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA SPOLEHLIVOSTI KVANTITATIVNÍCH PARAMETRŮ DIFÚZE
STANOVENÝCH MAGNETICKOREZONANČNÍMI METODAMI PRO
ZOBRAZOVÁNÍ TENZORU DIFÚZE A KURTÓZY DIFÚZE

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

STANISLAV MOTYKA

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ**

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

ANALÝZA SPOLEHLIVOSTI KVANTITATIVNÍCH PARAMETRŮ DIFÚZE STANOVENÝCH MAGNETICKOREZONANČNÍMI METODAMI PRO ZOBRAZOVÁNÍ TENZORU DIFÚZE A KURTÓZY DIFÚZE

ANALYSIS OF THE RELIABILITY OF QUANTITATIVE PARAMETERS OF DIFFUSION MEASURED
BY MAGNETIC RESONANCE METHODS OF DIFFUSION TENSOR AND DIFFUSION KURTOSIS
IMAGING

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

STANISLAV MOTYKA

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. ZENON STARČUK, CSc.

BRNO 2015



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Bakalářská práce

bakalářský studijní obor
Biomedicínská technika a bioinformatika

Student: Stanislav Motyka

ID: 154642

Ročník: 3

Akademický rok: 2014/2015

NÁZEV TÉMATU:

Analýza spolehlivosti kvantitativních parametrů difúze stanovených magnetickorezonančními metodami pro zobrazování tenzoru difúze a kurtózy difúze

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte rešerši metod magnetickorezonančního zobrazování parametrů difúze, jejich modelů, metod identifikace jejich parametrů a přístupů ke stanovení jejich konfidenčních a kredibilních oblastí. 2) Vytvořte 1D a 3D simulační model izotropní/anizotropní a volné/omezené difúze. 3) Implementujte algoritmy pro fitování DTI a DKI dat (estimátory), ověřte je na na simulovaných datech z bodu 2 a srovnajte s estimátory užívaných programů na vhodných reálných datech. 4) Pro estimátory z bodu 3 implementujte mechanismus odhadu konfidenčních a kredibilních oblastí a včetně jejich vhodné numerické i grafické reprezentace pro výzkumné i klinické užití. 5) Techniky bodů 3 a 4 aplikujte na modelová data z bodu 2 a na experimentálně získaná data. Srovnajte s hodnotami získanými analýzou týchž dat standardními postupy. 6) Zhodnotte zjištěné skutečnosti s ohledem na praktické aplikace.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] BERNSTEIN MA, KING KF, ZHOU XJ. "Handbook of MRI Pulse Sequences", Elsevier Academic Press, 2004.
[2] LEVITT MH. "Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance", John Wiley & Sons, 2008.

Termín zadání: 9.2.2015

Termín odevzdání: 29.5.2015

Vedoucí práce: Ing. Zenon Starčuk, CSc.

Konzultanti bakalářské práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

ABSTRAKT

Táto práca sa zameriava na vysvetlenie problematiky zobrazovania parametrov difúzie pomocou MRI. V prvej časti popisuje základné princípy difúzie, princípy stanovenia koeficientu difúzie pomocou MRI a metódy DTI a DKI. V praktickej časti sa venuje popisu simulačného modelu voľnej a obmedzenej difúzie. Popisuje vplyv difúzneho času a intenzity gradientu na výsledný signál. V ďalšej časti sa zameriava stanovenie konfidenčných intervalov parametrov difúzie a ich grafickú reprezentáciu.

KLÍČOVÁ SLOVA

Difúzia, Koeficient difúzie, DTI, DKI, Simulácia difúzie, Parametre difúzie, Konfidenčné intervaly

ABSTRACT

This thesis deals with the understanding of the diffusion tensor imaging and the diffusion kurtosis imaging. In the first part, thesis describes principles of diffusion, estimation of diffusion coefficient with the usage of the MRI and methods DTI and DKI. In practical part, thesis describes simulation model of free and restricted diffusion, the influence of diffusion time and the strength of gradients on diffusion weighted signal. Thesis also describes estimations of confidence intervals of diffusion parameters and graphical representation of them.

KEYWORDS

Diffusion, Diffusion coefficient, DTI, DKI, Simulation of diffusion, Diffusion parameters, Confidence interval

MOTYKA, Stanislav *Analýza spoľehlivosti kvantitatívnych parametrov difúzie stanovených magnetickorezonančnými metodami pro zobrazování tenzoru difúze a kurtózy difúze*: bakalárska práca. Miesto: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2015. 62 s. Vedoucí práce byl Ing. Zenon Starčuk, , CSc.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Analýza spolehlivosti kvantitativních parametrů difúze stanovených magnetickorezonančními metodami pro zobrazování tenzoru difúze a kurtózy difúze“ jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské 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 bakalářské práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této bakalářské práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského 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.

Místo

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Týmto by som sa chcel úprimne poďakovať vedúcemu mojej bakalárskej práce, pánovi Ing. Zenonovi Starčukovi, Csc. za konzultácie, veľmi cenné materiály a podnety k práci.

Miesto

.....

(podpis autora)

OBSAH

Úvod	11
1 Difúzia častíc	12
2 Meranie difúzneho koeficientu pomocou magnetickej rezonancie	14
2.1 Difúzne vážený signál	14
2.2 Parametre ovplyvňujúce difúzne vážený signál	15
2.3 Stanovenie veľkosti útlmu signálu	16
2.4 Meranie difúzneho koeficientu	17
3 Lineárne regresné modely a metóda najmenších štvorcov	19
3.1 Metóda najmenších štvorcov	19
3.2 Konštrukcia intervalov spoľahlivosti	21
4 DTI - zobrazovanie tenzoru difúzie	23
4.1 Tensor difúzie	23
4.2 Stanovenie tenzoru difúzie z difúzných meraní	23
4.3 Grafická reprezentácia anizotropnej difúzie	27
4.4 Skalárna reprezentácia anizotropie	28
4.5 Vektorová reprezentácia anizotropie	28
4.6 Obmedzenia DTI	29
5 DKI - zobrazovanie kurtózy difúzie	30
5.1 Tensor kurtózy difúzie	31
6 Praktická časť	32
6.1 Simulačný model difúzie	32
6.2 Overenie vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál	34
6.3 Stanovenie tenzoru difúzie	36
6.4 Stanovenie tenzoru difúzie pomocou metódy Monte Carlo	36
6.4.1 Priestor parametrov	37
6.4.2 Prechod od tenzoru difúzie k parametrom elipsoidu	37
6.4.3 Prechod od parametrov elipsoidu k tenzoru difúzie	37
6.4.4 Prechod od tenzoru difúzie k teoretickým hodnotám namera- ných signálov	38
6.4.5 Hodnotenie úspešnosti odhadu parametrov elipsoidu	38
6.4.6 Priebeh odhadu parametrov difúzie metódou Monte Carlo	39
6.5 Stanovenie konfidenčných intervalov	40

6.6	Grafická reprezentácia konfidenčných intervalov	41
6.7	Testovanie navrhnutých algoritmov	41
6.7.1	Testovanie na simulačnom modeli	41
6.7.2	Testovanie na dátach z fantómu	42
6.8	Aplikácia navrhnutých algoritmov na experimentálne dáta	51
7	Záver	52
	Literatura	53
	Seznam symbolů, veličin a zkratk	56
	Seznam příloh	57
A	Obrazová příloha	58
A.1	Výsledky overenia vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál	58
A.2	Porovnanie stanovenia tenzoru difúzie	61
B	Obsah priloženého CD	62

SEZNAM OBRÁZKŮ

2.1	Pár bipolárnych gradientov spôsobujúcich rozfázovanie a sfázovanie.[6]	14
2.2	Efekt difúzie molekúl, pri použití difúzne kódujúceho páru gradientu, na výsledný signál.[6]	15
2.3	Schéma PGSE sekvencie s vyznačenou mierou rozfázovania.[6]	16
2.4	Parametre ovplyvňujúce difúzne vážený signál.[6]	16
2.5	Vzťah medzi rozložením molekúl po sfázovacom gradiente a ich fázovým posunom.[6]	17
2.6	Schéma teoretických pravouhlých gradientov (A) a reálnych lichobežníkových gradientov (B). [6]	18
3.1	Geometrické vyjadrenie metódy najmenších štvorcov[17]	20
4.1	Tenzor difúzie s vyznačenými súčinnými vlastnými vektormi s ich vlastnými číslami.	27
5.1	Tri izotropné difúzne rozloženia pravdepodobnosti so zhodným difúznym koeficientom a odlišným koeficientom kurtózy.[15]	30
6.1	Schéma korekcie priestorových súradníc v prípade dvojrozmerného priestoru.	33
6.2	Graf závislosti prirodzeného logaritmu signálu na b-hodnotách pri voľnej difúzii.	35
6.3	Graf závislosti prirodzeného logaritmu signálu na b-hodnotách pri obmedzenej difúzii.	36
6.4	Konfigurácia fantómu difúzie.	42
6.5	Mapa širok konfidenčných intervalov pre parameter FA	44
6.6	Binárna mapa pre parameter FA	45
6.7	Mapa širok konfidenčných intervalov pre parameter ADC	46
6.8	Binárna mapa pre parameter ADC	47
6.9	Mapa širok konfidenčných intervalov pre azimuth natočenia	48
6.10	Mapa širok konfidenčných intervalov pre altitude natočenia	49
6.11	Mapa širok konfidenčných intervalov pre altitude natočenia	50
A.1	Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na difúznom čase pri voľnej difúzii.	58
A.2	Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na intenzite gradientu pri voľnej difúzii.	59
A.3	Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na difúznom čase pri obmedzenej difúzii.	59
A.4	Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na intenzite gradientu pri obmedzenej difúzii.	60

A.5	Priemerný absolútny rozdiel prvkov fantómu. Meranie s b-hodnotou 650 s/mm^2	61
A.6	Priemerný absolútny rozdiel prvkov fantómu. Meranie s b-hodnotou 1500 s/mm^2	61

ÚVOD

Táto bakalárska práca rozoberá základy difúzie a zobrazovanie jej štatistických vlastností, ktoré sme schopní sledovať pomocou MRI. Teoretický úvod je rozdelený do piatich kapitol.

Prvá kapitola rozoberá difúziu častíc, základné princípy jej popisu a súvislosť s náhodným pohybom častíc. Druhá kapitola rozoberá problematiku merania koeficientu difúzie pomocou NMR. Sú v nej uvedené základné princípy a súvislosti, ako vzniká difúzne vážený signál. Tretia kapitola sa venuje metóde zobrazovania tenzoru difúzie. Charakterizuje ho a uvádza možnosti jeho stanovenia z difúzných meraní. Taktiež popisuje jeho grafickú reprezentáciu, ako aj možné reprezentácie difúzne vážených obrazov. V závere kapitoly sú uvedené obmedzenia tejto metódy. Štvrtá kapitola popisuje metódu najmenších štvorcov a stanovenie konfidenčných intervalov pre bodové odhady, ktoré sú jej výsledkom. Piata kapitola popisuje metódu zobrazovania kurtózy difúzie. Uvedené sú v nej odlišnosti od DTI a je v nej charakterizovaný tenzor kurtózy difúzie. Taktiež popisuje spôsob, ako sa môže tento tenzor stanoviť z difúzne vážených meraní.

Šiestu kapitolu tvorí praktická časť, v ktorej je popísaný simulačný model difúzie pre voľnú a obmedzenú difúziu, ako aj pre izotropnú a anizotropnú difúziu. Prostredníctvom modelu difúzie je rozanalyzovaný vplyv intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál v prípadoch voľnej a obmedzenej difúzie. V ďalšej časti je uvedený spôsob stanovenia tenzoru difúzie pomocou prístupu, ktorý vychádza z metódy najmenších štvorcov, ako aj spôsob, ktorý vychádza z prístupu Monte Carlo.

Na stanovenie tenzoru difúzie nadväzuje stanovenie konfidenčných intervalov a ich grafická reprezentácia. V závere práce sú uvedené výsledky testovania navrhnutých algoritmov na simulačnom modeli, na dátach z fantómu difúzie a na experimentálnych dátach z animálnych modelov.

1 DIFÚZIA ČASTÍC

Adolf Fick v roku 1855 popísal proces difúzie ako pohyb častíc z miest s vyššou koncentráciou na miesta s nižšou koncentráciou. Tento pohyb označujeme ako tok \mathbf{J} , ktorý popisuje rovnica 1.1.

$$\mathbf{J} = -D\nabla c(\mathbf{r}, t) \quad (1.1)$$

kde D predstavuje difúziu konštantu, $\nabla c(\mathbf{r}, t)$ predstavuje rozloženie koncentrácie c . V prípade jednej dimenzie sa rovnica 1.1 mení na rovnicu 1.2, v ktorej parciálna derivácia $\frac{\partial c}{\partial x}$ popisuje rozloženie koncentrácie vzhľadom k priestorovej súradnici. Tento vzťah označujeme ako Fickov prvý zákon.

$$\mathbf{J}_x = -D\frac{\partial c}{\partial x} \quad (1.2)$$

Fickov druhý zákon popisuje zmenu koncentrácie v čase, pri procese difúzie, rovnica 1.3.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D\nabla^2 c \quad (1.3)$$

vyrovnávanie koncentrácie je dôsledkom náhodného pohybu častíc.

Oba tieto zákony popisujú difúziu ako proces, pri ktorom dochádza k vyrovnávaniu gradientu koncentrácií častíc. Vyrovnávanie koncentrácie je dôsledkom náhodného pohybu častíc. Tento pohyb častice konajú, aj keď žiadny gradient koncentrácií neexistuje. Fickové princípy môžeme uplatniť aj v týchto prípadoch, keďže koncentrácia častíc je lokálne štrukturovaná.[1]

Náhodný pohyb častíc bez prítomnosti gradientu koncentrácií musíme sledovať odlišnými metódami. Ako prvý ho nepriamo sledoval botanik Robert Brown v roku 1827 ako náhodný pohyb peľových zrn vo vode.[4] Štatistické vlastnosti tohto pohybu môžeme sledovať pomocou MRI.

Albert Einstein v roku 1905 vysvetlil, že pohyb peľových zrn spôsobuje náhodný pohyb molekúl vody, ktorý je spojený s ich tepelnou energiou. Tento pohyb môžeme označiť ako vlastná difúzia častíc.[1]

Einsteinovo vysvetlenie Brownho pohybu spočívalo v myšlienke, že častice, ktoré sa pohybujú brownovým pohybom sú ovplyvňované okolitými časticami silou K , ktorá má svoj pôvod v nerovnováhe ich zrážok. Uvažoval, že tento posun častice musí byť vyrovnávaný opačným difúznym tokom, aby bolo zachované rovnomerné rozloženie koncentrácie.[1] Tento jav popisuje rovnica 1.4

$$\frac{Kn}{\xi} - D\frac{\partial n}{\partial x} = 0 \quad (1.4)$$

kde ξ je trenie, za ktoré môžeme dosadiť Stokesov vzorec pre guľovú časticu o polomere R v prostredí s viskozitou η , teda $\xi = 6\pi\eta R$. Výraz Kn Einstein prisúdil

osmotickému tlaku častíc, $Kn = k_B T \frac{\partial n}{\partial x}$, kde T je termodynamická teplota a k_B Boltzmanova konštanta. Tento tlak vzniká behom náhodného pohybu. Dosadením týchto výrazov do rovnice 1.4 dostávame rovnicu 1.5, ktorou charakterizujeme difúziu konštantu.[1]

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R} \quad (1.5)$$

Einstein rozšíril koncept, ktorý sa skrýva za Fickovými zákonmi o interpretáciu založenú na pravdepodobnosti, ktorá dokázala popísať vlastnú difúziu častíc pomocou difúzneho koeficientu D [1], ktorý vystupuje v rovnici 1.5. Taktiež určil, že rozloženie častíc podlieha gaussovskému rozloženiu so smerodatnou odchýlkou x , ktorá je vyjadrená rovnicou 1.6 [3].

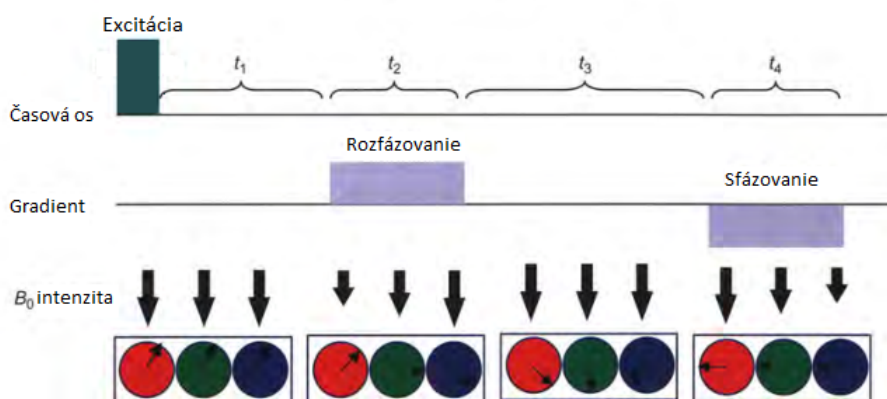
$$\langle x^2 \rangle = 2Dt \quad (1.6)$$

2 MERANIE DIFÚZNEHO KOEFICIENTU POMOCOU MAGNETICKEJ REZONANCIE

Meranie difúzneho koeficientu pomocou NMR v biologických tkanivách má svoje počiatky v 60-tych rokoch 20-tého storočia, kedy Stejskal a Tanner popísali špecifickú techniku na kódovanie difúzie, ktorá využíva pulzy magnetických gradientov.[7]

2.1 Difúzne vážený signál

Použitím páru bipolárnych pulzov magnetických gradientov sme schopní zaznamenať MR signál, ktorý je citlivý na difúziu molekúl vody. Situáciu znázorňuje obrázok 2.1. Pri aplikácii prvého gradientu dochádza k rozfázovaniu spinov atómov v molekulách, ktoré závisí na ich pozícii pozdĺž aplikovaného gradientu. Použitím druhého gradientu, ktorý má rovnakú dobu trvania a intenzitu, avšak opačnú polaritu, dôjde k sfázovaniu týchto spinov. K úplnému sfázovaniu spinov dôjde len v prípade, že molekuly vody počas doby medzi týmito dvoma gradientmi nezmenili svoju polohu, vzhľadom k smeru použitia gradientu.[6]

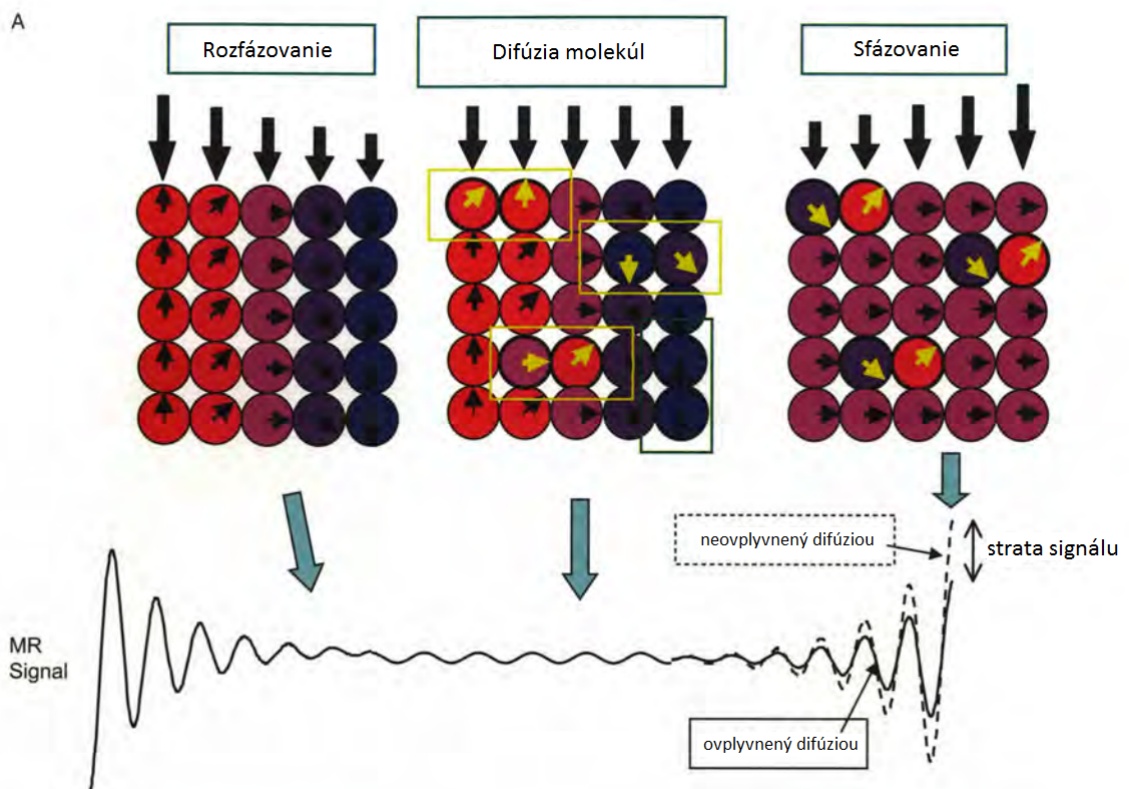


Obr. 2.1: Pár bipolárnych gradientov spôsobujúcich rozfázovanie a sfázovanie.[6]

Výsledkom zmeny polohy molekúl medzi aplikáciami jednotlivých gradientov je útlm signálu.[6] Situáciu znázorňuje obrázok 2.2, na ktorom sú zvýraznené molekuly, ktoré zmenili svoju polohu.

Pri použití gradientov, ktoré sú znázornené na obrázku 2.1, útlm signálu nie je spôsobený len difúziou molekúl, ale aj T_2^* relaxáciou, ktorá sa prejaví v dobe medzi gradientmi. K eliminácii tejto relaxácie používame PGSE¹ sekvenciu, ktorej schéma

¹z anglického *Pulsed field gradient spin-echo*



Obr. 2.2: Efekt difúzie molekúl, pri použití difúzne kódujúceho páru gradientu, na výsledný signál.[6]

je na obrázku 2.3, ktorá zavádza 180° refokusačný pulz, ktorý reverzuje fázu, čo zobrazuje spodná časť obrázka 2.3. Kvôli tejto reverzácii fázy majú oba difúzne váhujúce gradienty rovnakú polaritu.[6]

2.2 Parametre ovplyvňujúce difúzne vážený signál

Miera útlmu signálu závisí na:

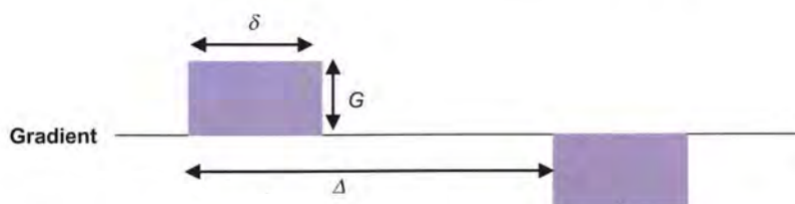
- Vlastnostiach použitých pulzov gradientov
- Dobe medzi difúzne váhujúcimi gradientmi, obrázok 2.4
- Difúznom koeficiente

Dlhší interval medzi gradientmi poskytne molekulám viac času na difúziu. Vyšší difúzny koeficient značí, že molekuly majú väčšiu tendenciu k zmene miesta pred sfázovaním druhým gradientom za konštantný čas. Sila gradientu G a doba jeho trvania



Obr. 2.3: Schéma PGSE sekvencie s vyznačenou mierou rozfázovania.[6]

δ určujú mieru počiatočného rozfázovania. Čím vyšší je súčin týchto hodnôt, tým nastane väčší útlm v prípade, že molekula zmenila svoje miesto.[6]



Obr. 2.4: Parametre ovplyvňujúce difúzne vážený signál.[6]

Pre kontrolovanie miery difúzneho váhovania môžeme meniť tri parametre. Intenzitu gradientu G , dobu trvania gradientu δ a interval medzi aplikáciami jednotlivých gradientov, obrázok 2.4. Zmenou intervalu medzi jednotlivými gradientmi je taktiež zmenený vplyv relaxačných mechanizmov na výsledný signál. Predĺžovanie doby aplikácie gradientu spôsobuje problémy s umiestnením dlhotrvajúcich gradientov medzi excitáciu a refokusačný RF pulz. Najbežnejší spôsob zmeny difúzneho váhovania predstavuje zmena intenzity gradientu. Tento prístup nám umožňuje zachovať rovnaký vplyv ostatných mechanizmov na výsledný signál.[6]

2.3 Stanovenie veľkosti útlmu signálu

Výpočet útlmu signálu, ktorý je spôsobený difúziou molekúl, ovplyvňujú tri procesy:[6]

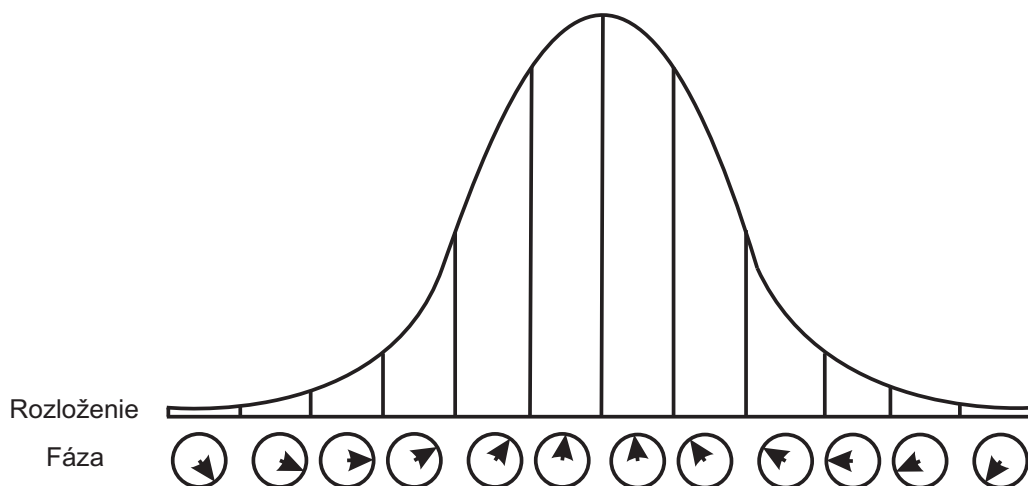
1. Priemerná vzdialenosť, ktorú urazia molekuly s difúznym koeficientom D za čas t . Vzdialenosť vyjadruje rovnica 2.1.

$$\sigma = \sqrt{2Dt} \quad (2.1)$$

2. Miera fázového posunu $\phi(x)$ jednotlivých molekúl v konkrétnych vzdialenostiach x od roviny, ktorá je kolmá k smeru aplikovaných difúzne váhujúcich gradientov a počiatočná poloha molekúl je jej súčasťou. Miera fázového posunu závisí na vlastnostiach aplikovaného páru gradientov.

$$\phi(x) = e^{i\gamma G\delta x} \quad (2.2)$$

3. Pozície, do ktorých sa presunuli molekuly medzi aplikáciami difúzne váhujúcich gradientov, čo ilustruje obrázok 2.5.



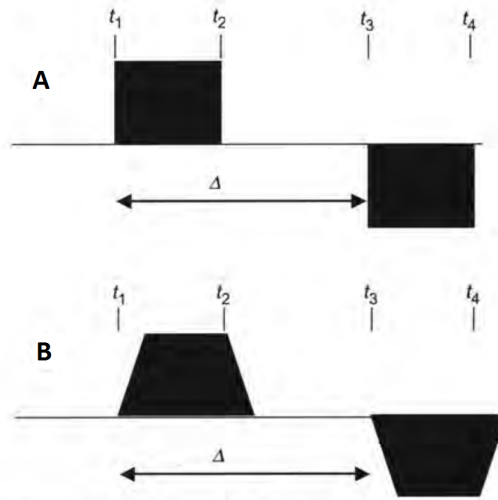
Obr. 2.5: Vzťah medzi rozložením molekúl po sfázovacom gradiente a ich fázovým posunom.[6]

Výsledný útlm signálu vyjadruje rovnica 2.3, kde $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$, γ predstavuje gyromagnetický pomer. Táto rovnica platí za predpokladu voľnej difúzie a pri použití pravouhlých prepínateľných gradientov a b-hodnôt v rozsahu 600-1200 s/mm^2 . Taktiež aproximuje reálnu situáciu s použitým lichobežníkových gradientov, obrázok 2.6. [9][6]

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad (2.3)$$

2.4 Meranie difúzneho koeficientu

Difúzne vážený signál získame použitím PGSE sekvencie[9]. Intenzita závisí nielen na difúznom koeficiente, ale aj na protónovej hustote, T_1 a T_2^* relaxačných časoch.



Obr. 2.6: Schéma teoretických pravouhlých gradientov (A) a reálnych lichobežníkových gradientov (B). [6]

Použitím dlhého repetičného času potlačíme váhovanie T_1 relaxácie a intenzitu vyjadruje rovnica 2.4, v ktorej výraz $PD e^{-TE/T_2}$ predstavuje intenzitu bez použitého difúzneho váhovania.[6]

$$S = PD e^{-TE/T_2} e^{-bD} \quad (2.4)$$

Získanie S_0 signálu, ktorý nieje ovplyvnený difúziou molekúl, môže byť veľmi obtiažne vzhľadom na to, že pri každom meraní sa v určitej miere prejaví difúzia molekúl. Na stanovenie difúzneho koeficientu využijeme dve merania s rozdielnym difúznym váhovaním, s rozdielnou b -hodnotou, čo vyjadruje rovnica 2.5.

$$\frac{S_2}{S_1} = e^{-(b_2-b_1)D} \quad (2.5)$$

Pre zlepšenie pomeru signál-šum, pri meraní difúzneho koeficientu, používame viac meraní s rozdielnymi hodnotami b . V tomto prípade využívame to, že rovnica 2.3 sa dá zapísať v tvare rovnice 2.6, ktorá vyjadruje lineárnu závislosť logaritmu intenzity signálu voči hodnotám b . Metódou najmenších štvorcov získame priamku, ktorej smernica predstavuje difúzny koeficient.[6]

$$\ln S = \ln S_0 - bD \quad (2.6)$$

3 LINEÁRNE REGRESNÉ MODELY A METÓDA NAJMENŠÍCH ŠTVORCOV

V rade technických oborov sledujeme závislosť meranej veličiny na nastavovaných parametroch. Výsledkom meraní je n nameraných hodnôt veličiny $y_i, i = 1, \dots, n$, pri n kombináciách m nastavovaných parametrov, ktoré vytvárajú maticu \mathbf{X} o veľkosti $n \times m$. Štatistickou analýzou sa snažíme objasniť túto závislosť. Typ závislosti záleží na tom, akej povahy sú veličiny y_i a \mathbf{X} . [17]

V prípade, že veličiny y a \mathbf{X} sú nenáhodné, ide o funkčnú závislosť $y_i = f(\mathbf{x}_i, \beta)$, v ktorej β je vektor o rozmeroch $m \times 1$. Na stanovenie vektoru β je potrebné previesť minimálne $n = m$ meraní s rôznymi nastaveniami parametrov \mathbf{x}_i , pri ktorých získame n hodnôt y_i . Riešením vzniknutej sústavy rovníc získame výsledný vektor β . Predpokladom tohto prístupu je dokonalé meranie, v ktorom sa neprejaví žiadne chyby merania a modelové funkcia $y_i = f(\mathbf{x}_i, \beta)$ je správna. V reálnych podmienkach nemôžeme tieto predpoklady zaručiť. [17]

V prípade, že y je náhodná veličina a \mathbf{X} je nenáhodná, nastaviteľná veličina, ide o klasický prípad regresných modelov, pri ktorých podmienená stredná hodnota náhodnej veličiny y je vyjadrená rovnicou 3.1. [17]

$$E(y/\mathbf{x}) = f(\mathbf{x}_i, \beta) \quad (3.1)$$

Spôsob odhadu parametrov β , závisí na rozdelení náhodnej veličiny y . Všeobecne sa predpokladá aditívny model merania, ktorý môžeme vyjadriť rovnicou 3.2, kde ϵ_i predstavuje náhodné veličiny, zahrňujúce ako chyby merania tak aj chyby modelu, ktoré vznikajú tým, že funkcia $f(\mathbf{x}_i, \beta)$, neodpovedá teoretickému modelu. [17]

Aditívny model merania predpokladá, že chyba merania sa môže rovnako prejaviť naprieč celým rozsahom merania. [17]

$$y_i = f(\mathbf{x}_i, \beta) + \epsilon_i \quad (3.2)$$

Za predpokladu platnosti rovnice 3.2, môžeme stanoviť odhady \mathbf{b} parametrov β metódou maximálnej vierohodnosti, alebo metódou najmenších štvorcov. [17]

3.1 Metóda najmenších štvorcov

V prípade platnosti aditívneho modelu, je možné výsledky merania zapísať v maticovej forme uvedenej v rovnici 3.3. [17]

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{nm} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \beta_2 \\ \vdots \\ \beta_n \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

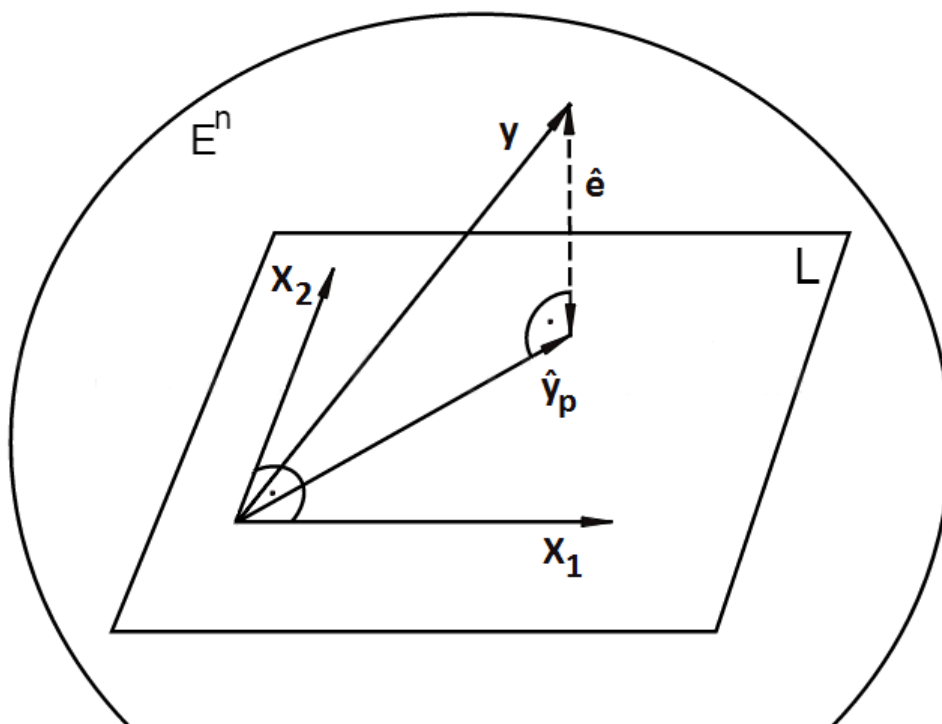
V maticovom zápise prechádza rovnica 3.3 na tvar v rovnici 3.4, v ktorej stĺpce \mathbf{x}_j matice \mathbf{X} predstavujú z geometrického hľadiska m -rozmerný súradnicový priestor, nadrovinu L . V nadrovine L ležia všetky vektory $\mathbf{X}\beta$, takže parametre β môžeme chápať ako koeficienty úmernosti jednotlivých zložiek \mathbf{x}_j súradnicového systému. U regresných lineárnych modelov leží modelová funkcia $\mathbf{X}\mathbf{b}$ a teoretický model $\mathbf{X}\beta$ v m -rozmernej nadrovine L . [17]

$$\mathbf{y} = \mathbf{X}\beta + \epsilon \quad (3.4)$$

Na základe geometrického modelu lineárnej regresie môžeme hľadať odhady parametrov \mathbf{b} tak, aby bola minimalizovaná vzdialenosť medzi vektorom \mathbf{y} a nadrovinou L . To znamená, že sa snažíme dostať minimálnu dĺžku vektoru $\hat{\mathbf{e}}$, ktorú vyjadruje rovnica 3.5, v ktorej $\hat{\mathbf{y}}_p = \mathbf{X}\mathbf{b}$ je vektor predikcie. [17] Túto situáciu znázorňuje obrázok 3.1.

$$\hat{\mathbf{e}} = \mathbf{y} - \hat{\mathbf{y}}_p \quad (3.5)$$

V euklidovskom priestore môžeme dĺžku vektoru $\hat{\mathbf{e}}$, vyjadriť rovnicou 3.6. Štvorec



Obr. 3.1: Geometrické vyjadrenie metódy najmenších štvorcov [17]

dĺžky vektora $\hat{\mathbf{e}}$, je číselne zhodný s hodnotou kritériálnej podmienky $U(\mathbf{b})$ metódy najmenších štvorcov $D^2 = U(\mathbf{b})$

$$D = \sqrt{\langle \hat{\mathbf{e}}, \hat{\mathbf{e}} \rangle} = \sqrt{\sum_{i=1}^n \hat{e}_i^2} \quad (3.6)$$

Odhady parametrov \mathbf{b} minimalizujú výraz v rovnici 3.7. Vektor $\hat{\mathbf{y}}_p$ predstavuje kolmú projekciu vektora \mathbf{y} do nadroviny L . Vektor $\hat{\mathbf{e}}$, pre ktorý je funkcia D minimálna, leží v $(n - m)$ -rozmernej nadrovine, kolmej na nadrovinu L , označujeme ho ako vektor rezíduí.[17]

$$U(\mathbf{b}) = \sum_{i=1}^n (y_i - y_{p,i})^2 \quad (3.7)$$

Vektor rezíduí $\hat{\mathbf{e}}$ je kolmý na všetky stĺpce matice \mathbf{X} , a teda je ich súčin rovný nule. Túto podmienku v maticovom tvare vyjadruje rovnica 3.8.

$$\mathbf{X}^T \hat{\mathbf{e}} = 0 \quad (3.8)$$

Dosadením výrazu, $\hat{\mathbf{e}} = \mathbf{y} - \mathbf{X}\mathbf{b}$ do rovnice 3.8 a úprave, dostaneme rovnicu 3.9, pre odhad parametrov \mathbf{b} , minimalizujúca vzdialenosť D . [17]

$$\mathbf{b} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y} \quad (3.9)$$

3.2 Konštrukcia intervalov spoľahlivosti

Intervaly spoľahlivosti pre parametre \mathbf{b}

Pri používaní odhadov parametrov \mathbf{b} , treba mať na pamäti, že ide len o bodové odhady parametrov β . Tieto odhady majú menší význam, avšak využijeme ich pre stanovenie konfidenčných oblastí, v ktorých ležia teoretické hodnoty β , so zvolenou pravdepodobnosťou $(1 - \alpha)$, kde α predstavuje hladinu významnosti.[17]

Hranice $100(1 - \alpha)\%$ -ného intervalu spoľahlivosti určuje rovnica 3.10, v ktorej $F_{1-\alpha}(m, n - m)$ je $(1 - \alpha)$ kvantil F-rozdelenia s m a $(n - m)$ stupňami voľnosti.[17]

$$(\mathbf{b} - \beta) \mathbf{X}^T \mathbf{X} (\mathbf{b} - \beta) = m \hat{\sigma}_2^2 F_{1-\alpha}(m, n - m) \quad (3.10)$$

Vzhľadom k tomu, že matica $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ v rovnici 3.10 je regulárna, rovnica 3.10 definuje hyperelipsoid, ktorého osi sú orientované do smerov vlastných vektorov \mathbf{V}_j matice $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$. Dĺžky jednotlivých poloos sú rovné $p \sqrt{\lambda_j}$, kde λ_j sú vlastné čísla matice $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ a p definuje rovnica 3.11, v ktorej odhad reziduálnej smerodatnej odchýlke $\hat{\sigma}$ definuje rovnica 3.12. [17]

$$p^2 = m \hat{\sigma}_2^2 F_{1-\alpha}(m, n - m) \quad (3.11)$$

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_{p,i})^2}{n - m}} \quad (3.12)$$

Extrémy na elipsoidoch spoľahlivosti definujú extrémne intervaly spoľahlivosti, ktoré určíme pre jednotlivé odhady parametrov b_j , pre ktoré platí rovnica 3.13, v ktorej c_{jj} je j-tý diagonálny prvok matice $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ [17]

$$b_j - p\sqrt{c_{jj}} \leq \beta_j \leq b_j + p\sqrt{c_{jj}} \quad (3.13)$$

Intervaly spoľahlivosti pre predikciu \mathbf{y}_p

Intervaly spoľahlivosti môžeme taktiež konštruovať pre vektor predikcie \mathbf{y}_p , v konkrétnych miestach \mathbf{x} . Vektor \mathbf{x} predstavuje konkrétny riadok v matici \mathbf{X} . Konfidenčný interval na hladine významnosti $100(1 - \alpha)$, stanovíme pomocou rovnice 3.14, v ktorej \hat{s}_p predstavuje rozptyl predikcie, ktorý stanovíme pomocou rovnice 3.15. [17]

$$\mathbf{x}^T \mathbf{b} - t_{1-\alpha/2}(n - m) \hat{s}_p \leq \mathbf{x}^T \boldsymbol{\beta} \leq \mathbf{x}^T \mathbf{b} + t_{1-\alpha/2}(n - m) \hat{s}_p \quad (3.14)$$

$$\hat{s}_p^2 = \hat{\sigma}^2 \mathbf{x}^T (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{x} \quad (3.15)$$

4 DTI - ZOBRAZOVANIE TENZORU DIFÚZIE

V biologických tkanivách difúziu molekúl vody ovplyvňuje prítomnosť makromolekúl, organél, bunkových stien a ostatných bunkových štruktúr. To spôsobí zníženie difúznej konštanty v takomto prostredí. Tieto prekážky nepodliehajú symetrickému rozloženiu v priestore, čo má za následok anizotropiu v difúznom pohybe molekúl vody.[10] V 80-tych rokoch 20-tého storočia boli popísané základy zobrazovania difúzie pomocou MRI a boli aplikované na meranie difúzie molekúl vody *in vivo* v ľudskom mozgu.[8]

Vzhľadom k tomu, že molekuly vody majú tendenciu difúzneho pohybu pozdĺž neurónových vlákien v bielej hmote mozgu, meraním difúzneho koeficientu získavame informáciu o neuroanatomickej štruktúre mozgu. Rozsah anizotropie difúzneho pohybu molekúl vody v ľudskom mozgu ovplyvňuje viacero faktorov. Procesom myelinizácie, ktorý predstavuje obaľovanie neurónových vlákien myelínom charakteristické pre vývoj mozgu, vzrastá anizotropia. Počet neurónových vlákien s rovnakou priestorovou orientáciou v pixeli zvyšuje anizotropiu. Naopak, ak sa v danom pixeli nachádzajú neurónové vlákna s rôznym priestorovým natočením, difúzia sa javí izotropnejšia.[6]

4.1 Tenzor difúzie

Na jednoznačnú charakteristiku anizotropnej voľnej difúzie nepostačuje jedna skalárna hodnota difúzneho koeficientu. Symetrický tenzor \mathbf{D} plne popisuje mobilitu molekúl pozdĺž priestorových osí a koreláciu medzi rozložením molekúl pozdĺž týchto osí.[7] Tenzor je symetrický voči hlavnej diagonále, teda obsahuje šesť nezávislých parametrov.

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Tenzor difúzie popisuje difúziu v rámci jedného pixelu, a teda jeho výpočet musíme opakovať pre každý jeden pixel.[6]

4.2 Stanovenie tenzoru difúzie z difúzných meraní

Jednu z najdôležitejších vlastností difúzneho merania pomocou NMR predstavuje schopnosť merať difúziu pozdĺž jednej predurčenej osi, a to pozdĺž smeru aplikovaného difúzne váhujúceho gradientu. Pri aplikácii gradientu v horizontálnom smere

je signál citlivý na pohyb molekúl len pozdĺž tohto gradientu. Difúzne váhujúci gradient môžeme aplikovať v akomkoľvek smere.[6]

Tenzor difúzie môžeme vypočítať z difúzne vážených dát, ktoré sú získané zo šesť a viac meraní. Jednotlivé merania sa odlišujú v smere aplikovaného gradientu.[12]

Pri výpočte difúzneho tenzoru môžeme použiť dva prístupy. V prvom prístupe vystupuje vektor α , ktorý obsahuje sedem parametrov.[12] Šesť parametrov tenzoru difúzie a siedmy parameter predstavuje prirodzený logaritmus S_0 signálu. Tento vektor zobrazuje rovnica 4.2.

$$\alpha = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}, \ln S_0]^T \quad (4.2)$$

Parametre jednotlivých meraní reprezentuje \mathbf{B} matica. Každý riadok pripadá jednému smeru merania. Túto maticu zobrazuje rovnica 4.3, v ktorej prvok b_{ij} predstavuje b-hodnotu v smere i,j.

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} -b_{xx1} & -b_{yy1} & -b_{zz1} & -2b_{xy1} & -2b_{xz1} & -2b_{yz1} & 1 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ -b_{xxN} & -b_{yyN} & -b_{zzN} & -2b_{xyN} & -2b_{xzN} & -2b_{yzN} & 1 \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

Namerané intenzity signálu z jednotlivých meraní sú reprezentované stĺpcovým vektorom \mathbf{x} , rovnica 4.4 a vyjadruje ich rovnica 4.5, kde η predstavuje vektor šumu.[12]

$$\mathbf{x} = \begin{pmatrix} \ln S_1 \\ \ln S_2 \\ \vdots \\ \ln S_N \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

$$\mathbf{x} = \mathbf{B}\alpha + \eta \quad (4.5)$$

V druhom prístupe vystupuje stĺpcový vektor \mathbf{d} , pozostávajúci zo šiestich parametrov difúzneho tenzoru, rovnica 4.6.[12]

$$\mathbf{d} = [D_{xx}, D_{yy}, D_{zz}, D_{xy}, D_{xz}, D_{yz}]^T \quad (4.6)$$

V tomto prístupe parametre jednotlivých meraní predstavuje \mathbf{H} matica, reprezentovaná rovnicou 4.7, v ktorej každý riadok prislúcha jednotlivému meraniu a obsahuje normalizované zložky použitého gradientu g_x , g_y a g_z .

$$\mathbf{H} = \begin{pmatrix} g_{x1}^2 & g_{y1}^2 & g_{z1}^2 & 2g_{x1}g_{y1} & 2g_{x1}g_{z1} & 2g_{y1}g_{z1} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ g_{xM}^2 & g_{yM}^2 & g_{zM}^2 & 2g_{xM}g_{yM} & 2g_{xM}g_{zM} & 2g_{yM}g_{zM} \end{pmatrix} \quad (4.7)$$

Namerané dáta reprezentujeme ako samostatne merané zdanlivé difúzne koeficienty, ktoré reprezentuje vektor \mathbf{Y} , ktorý je charakterizovaný rovnicou 4.9 a veľkosť jednotlivých elementov vyjadruje rovnica 4.8.

$$Y_i = \ln(S_0/S_i)/b_i \quad (4.8)$$

$$\mathbf{Y} = [\ln(S_0/S_1)/b_1, \ln(S_0/S_1)/b_1, \dots, \ln(S_0/S_M)/b_M]^T \quad (4.9)$$

Namerané data predstavuje rovnica 4.10. [12]

$$\mathbf{Y} = \mathbf{H}\mathbf{d} + \eta \quad (4.10)$$

Oba prístupy vedú k riešeniu difúzneho tenzoru, teda k stanoveniu všetkých jeho parametrov, avšak prístup s \mathbf{B} maticou má niekoľko výhod. Dovoľuje použitie viacerých nenulových b hodnôt. Stanovenie $\ln(S_i)$ sa prevádza fitovaním. Jednotlivé hodnoty s použitím nulovej b hodnoty sa fitujú samostatne. Môžeme použiť váhovanú lineárnu metódu najmenších štvorcov. Tento prístup dovoľuje stanoviť kovariančnú maticu, rovnica $(\mathbf{B}^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} \mathbf{B})^{-1}$, ktorá slúži na optimalizáciu parametrov difúzneho tenzoru, ak $\boldsymbol{\Sigma}^{-1}$ je jednotková matica.[12] Rovnice 4.5 a 4.10 môžeme riešiť viacerými postupmi.

Stanovenie zo šiestich difúzných meraní pomocou matice \mathbf{H}

Pri šiestich meraniach môžeme rovnicu 4.10 riešiť analyticky, pričom nameraný zdanlivý difúzny koeficient vyjadrujeme rovnicou 4.11. Šesť rovníc so šiestimi neznámymi môžeme riešiť štandardnými metódami. Riešenie vyjadruje rovnica 4.12, ktorá vychádza z rovnice 4.10, v ktorej je vektor η rovný nule keďže ho nedokážeme odlíšiť od \mathbf{d} . [12]

$$D_i = b_i (g_{xi}^2 D_{xx} + g_{yi}^2 D_{yy} + g_{zi}^2 D_{zz} + 2g_{xi}g_{yi} D_{xy} + 2g_{xi}g_{zi} D_{xz} + 2g_{yi}g_{zi} D_{yz}) \quad (4.11)$$

$$(\mathbf{H}^{-1} \mathbf{H}) \mathbf{d} = \mathbf{d} = \mathbf{H}^{-1} \mathbf{Y} \quad (4.12)$$

Stanovenie zo šiestich difúzných meraní pomocou matice \mathbf{B}

Pri tomto prístupe je známe presné riešenie rovnice 4.5, ktoré predstavuje rovnica 4.13. Vektor η nevieme odlíšiť od skutočného tenzoru, preto je jeho hodnota stanovená na nulu.[12]

$$(\mathbf{B}^{-1} \mathbf{B}) \alpha = \alpha = \mathbf{B}^{-1} \mathbf{x} \quad (4.13)$$

Fitovanie pomocou neváhovanej metódy najmenších štvorcov s maticou \mathbf{H}

Pri získaní dát z viac ako šesť meraní matica \mathbf{H} nieje štvorcovou maticou, teda nemá skutočnú inverznú maticu \mathbf{H}^{-1} . Rovnicu 4.10 môžeme riešiť pomocou pseudo-inverznej matice \mathbf{H}^ψ , rovnica 4.14. Pseudoinverznú maticu získame metódou SVD¹ a môžeme ju vyjadriť rovnicou. 4.15[12]

$$\mathbf{d} = \mathbf{H}^\psi \mathbf{Y} \quad (4.14)$$

$$\mathbf{H}^\psi = (\mathbf{H}^T \mathbf{H})^{-1} \mathbf{H}^T \quad (4.15)$$

Fitovanie pomocou neváhovanej metódy najmenších štvorcov s maticou \mathbf{B}

Pri dátach z viac ako šesť meraní, rovnako ako pri použití matice \mathbf{H} , riešenie rovnice 4.5 získame použitím pseudoinverznej matice \mathbf{B}^ψ , rovnica 4.16. Maticu \mathbf{H}^ψ získame metódou SVD.[12]

$$\alpha = \mathbf{B}^\psi \mathbf{x} \quad (4.16)$$

Fitovanie pomocou váhovanvej metódy najmenších štvorcov s maticou \mathbf{B}

Pri fitovaní pomocou lineárnej neváhovanej metódy najmenších štvorcov sa všetky namerané hodnoty považujú za rovnako presné. To platí pre pôvodné intenzity signálov, avšak nie pre ich logaritmy. Ak intenzity signálov majú rovnakú odchýlku, nepresnosť v $\ln(S_i)$ je úmerná $1/S_i$. Pri váhovanom fitovaní by sme mali prikladať väčšiu váhu logaritmom vysokých intenzít signálu a menšiu nízkym. To zabezpečíme úpravou rovnice 4.5 na rovnicu 4.17, matica $\mathbf{\Sigma}^{-1}$ zabezpečí váhovanie, rovnica 4.18, v ktorej hodnotu σ_1^2 meníme podľa priemerovania signálu z viacerých meraní s použitím gradientu v tom istom smere.[12]

$$\alpha = (\mathbf{B}^T \mathbf{\Sigma}^{-1} \mathbf{B})^{-1} (\mathbf{B}^T \mathbf{\Sigma}^{-1}) \mathbf{x} \quad (4.17)$$

$$\mathbf{\Sigma}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{S_1^2}{\sigma_1^2} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \frac{S_2^2}{\sigma_2^2} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \frac{S_N^2}{\sigma_N^2} \end{pmatrix} \quad (4.18)$$

¹SVD - skratka z anglického *Singular value decomposition*, singulárny rozklad

Fitovanie pomocou nelineárnej metódy najmenších štvorcov

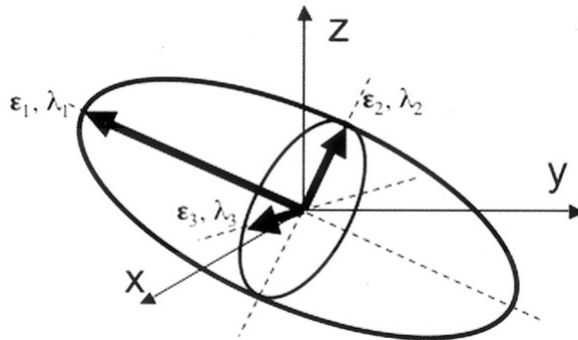
Fitovanie váhovanou metódou najmenších štvorcov nieje ideálne vzhľadom k tomu, že šum, ktorý je symetricky rozložený v rámci S_i , nie je symetricky rozložený v rámci $\ln(S_i)$. Avšak lineárny prístup posluží ako štartovací bod pre nelineárny prístup, ktorý sa rieši iteratívnymi metódami, napríklad pomocou Levenberg-Marquardtovho algoritmu.[12]

4.3 Grafická reprezentácia anizotropnej difúzie

Anizotropnú difúziu graficky reprezentuje elipsoid, ktorý je jednoznačne určený šiestimi parametrami, obrázok 4.1. Tri parametre charakterizujú dĺžky jednotlivých osí elipsoidu, ktoré sú na seba kolmé $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, nazývané vlastné čísla. Natočenie elipsoidu v priestore charakterizujú tri jednotkové vektory, $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$. Tieto parametre získame z difúzneho tenzoru procesom diagonalizácie.[6]

Diagonalizovať môžeme každú štvorcovú maticu podľa vzorca 4.19, kde \mathbf{A} je štvorcová matica. Elementy v hlavnej diagonále matice, \mathbf{B} , predstavujú vlastné čísla a jednotlivé stĺpce matice \mathbf{X} predstavujú vlastné vektory matice \mathbf{A} . [2]

$$\mathbf{A} = \mathbf{X}\mathbf{B}\mathbf{X}^{-1} \quad (4.19)$$



Obr. 4.1: Tenzor difúzie s vyznačenými súčinnmi vlastných vektorov s ich vlastnými číslami.

Umiestnenie difúzneho elipsoidu do každého pixelu výsledného obrazu je nepraktické, keďže elipsoid sa stane veľmi malým a čítanie takéhoto obrazu by bolo veľmi obtiažné preto sa reprezentácia informácií musí prispôbiť

4.4 Skalárna reprezentácia anizotropie

Reprezentácia výsledného obrazu sa musí prispôbiť rozlišovacím schopnostiam ľudského oka. Naše oči dokážu rozlíšiť 8 bitov šedej, čo predstavuje 256 stupňov, respektíve 24 bitov farebného obrazu.

Pre stanovenie miery anizotropie v jednotlivom pixeli sa využívajú vlastné čísla. Jednou z možných reprezentácií je výsledný obraz v stupňoch šedej. Anizotropiu môžeme reprezentovať ako frakčnú anizotropiu, relatívnu anizotropiu, či pomer objemu.[10] Frakčná anizotropia, FA , nadobúda hodnoty v rozmedzí 0 až 1, rovnica 4.20. Výraz $D_{AVG} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$. Pričom platí, že čím vyššia je anizotropia v danom pixeli, tým je vyššia táto hodnota. Frakčná anizotropia poskytuje lepšiu citlivosť pri nízkych hodnotách anizotropie.[10] [11]

$$FA = \sqrt{1,5} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - D_{AVG})^2 + (\lambda_2 - D_{AVG})^2 + (\lambda_3 - D_{AVG})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (4.20)$$

Relatívna anizotropia, RA , rovnica 4.21, nadobúda hodnoty v rozmedzí 0 až $\sqrt{2}$ a predstavuje lineárnu závislosť na difúznej anizotropii v rámci tkanív v ľudskom mozgu.[10] [11]

$$RA = \frac{1}{\sqrt{3D_{AVG}}} \sqrt{(\lambda_1 - D_{AVG})^2 + (\lambda_2 - D_{AVG})^2 + (\lambda_3 - D_{AVG})^2} \quad (4.21)$$

4.5 Vektorová reprezentácia anizotropie

Jednou z možných vizuálizácií orientácie anizotropnej difúzie je zobrazovanie hlavného smeru difúzie. Pri tejto metóde sa využíva jednotkový vektor \mathbf{v}_1 , ktorý reprezentuje dominantný smer difúzie. Vektor pozostáva z troch súradnic, x, y a z , ktorých súčet ich druhých mocnín je rovný 1 a nadobúdajú hodnoty v rozmedzí 0 až 1. Tieto komponenty môžu byť reprezentované v samostatných obrazoch ako stupne šedej. V oblastiach nízkej anizotropie sa hlavný vektor násobí FA , čím sa zvýši kvalita obrazu. Obrazy hlavného smeru difúzie váhované hodnotou FA sa môžu zobrazovať ako 24-bitové RGB obrazy, kde je vyhradených 8-bitov pre červený, zelený a modrý kanál. Jednotlivé komponenty jednotkového vektoru sú stotožnené s týmito troma kanálmi.[6]

Priestorové natočenie neurónov predstavuje jedinečnú informáciu, ktorá si vyžaduje odlišný prístup k jej hodnoteniu. Ak v tesnej blízkosti existujú pixely, ktoré reprezentujú podobnú orientáciu anizotropie, tak tieto pixely reprezentujú špecifický trakt bielej hmoty.

4.6 Obmedzenia DTI

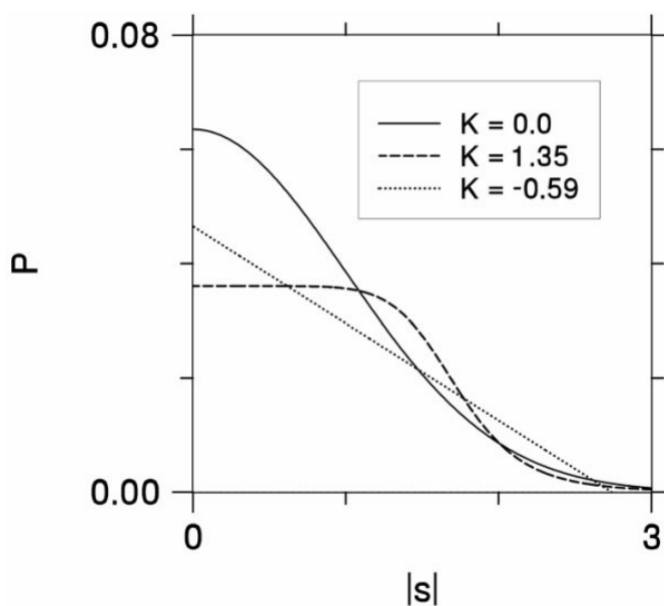
Pomocou DTI sa snažíme zobrazovať anatómiu jednotlivých štruktúr v mozgu, avšak tá je komplikovanejšia ako miera informácií, ktoré sme schopní získať pomocou tejto metódy. Na riešenie tohto problému používame modely, zjednodušenia a predpoklady.

Model tenzoru difúzie predpokladá uniformnú orientáciu neurónových vlákien v každom pixeli, čo je splnené ak sa v danom pixeli vyskytuje jeden smer vlákien. Ak sa vyskytuje v danom pixeli viacero smerov neurónových vlákien, tenzor difúzie ich reprezentuje jedným elipsoidom. Týmto strácame informáciu o ich smerovaní, a navyše viacero rozložení vlákien môže byť reprezentované rovnakým elipsoidom.

Získavanie difúzne vážených obrazov sprevádza viacero problémov. Najvýraznejším z nich je extrémna citlivosť na pohyb. Difúzne obrazy sú citlivé na pohyb molekúl vody, ktorý je počas času merania 5-10 μm . Toto rozmedzie prekoná aj pulzácia ciev. Výsledkom tejto vysokej citlivosti sú pohybové artefakty v obraze. Na ich korekciu sa používa SS-EPI sekvencia, ktorej nevýhodami sú skreslenie a nízke priestorové rozlíšenie. Ďalšou nevýhodou DTI je nutnosť získania sedem a viac difúzne vážených obrazov, potrebných na fitovanie. Týmto sa predĺži čas snímania. Kvôli pohybom pacienta počas tejto doby vznikajú problémy s koregistráciou obrazov. Ďalšie problémy spôsobujú vírivé prúdy, ktoré vznikajú pri aplikácii pulzov silných gradientov magnetického poľa. Ich aplikáciou sa taktiež predlžuje TE-čas, čo ma za následok zníženie pomeru signál-šum. [6]

5 DKI - ZOBRAZOVANIE KURTÓZY DIFÚZIE

Stanovenie difúzných parametrov pomocou metódy DTI, predpokladá, že difúzny pohyb molekúl vody podlieha gaussovskému rozloženiu, avšak v biologických tkanivách sa toto rozloženie odchyľuje od gaussovského, výsledkom čoho je útlm signálu, ktorý nie je monoexponenciálnou funkciou b hodnoty ako predpokladá metóda DTI v rovnici 2.3. Odklon od gaussovského rozloženia vyjadrujeme pomocou bezrozmerného koeficientu K , obrázok 5.1.



Obr. 5.1: Tri izotropné difúzne rozloženia pravdepodobnosti so zhodným difúznym koeficientom a odlišným koeficientom kurtózy.[15]

Metóda DKI vyjadruje útlm signálu, spôsobený difúziou molekúl, rovnicou 5.1, v ktorej D predstavuje difúzny koeficient a K predstavuje koeficient kurtózy v konkrétnom smere merania.[15]

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD + \frac{1}{6}b^2D^2K} \quad (5.1)$$

Pre stanovenie koeficientov D a K , musíme previesť merania s použitím minimálne 3 a viac b -hodnôt. Pri použití troch b -hodnôt b_1, b_2 a b_3 sa koeficient D určí podľa rovnice 5.2 a koeficient K podľa rovnice 5.3, kde koeficienty $D^{(12)}$ respektíve $D^{(13)}$ reprezentujú difúzny koeficient podľa rovnice 2.5 pre jednotlivý pár b -hodnôt.[15]

$$D = \frac{(b_3 + b_1) D^{(12)} - (b_2 + b_1) D^{(13)}}{b_3 - b_2} \quad (5.2)$$

$$K = 6 \frac{D^{(12)} - D^{(13)}}{(b_3 - b_2) D^2} \quad (5.3)$$

5.1 Tensor kurtózy difúzie

Tensor kurtózy W_{ijkl} jednoznačne určuje negaussovské správanie difúzie molekúl v trojrozmernom priestore. Reprezentuje ho matica vo veľkosti $3 \times 3 \times 3 \times 3$, ktorá obsahuje 81 parametrov. Táto matica je plne symetrická, čoho výsledkom je 15 nezávislých parametrov. Rovnica 5.4 vyjadruje vzťah medzi tenzorom kurtózy a koeficientom kurtózy v konkrétnom smere, kde $M_D = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 D_{ii}$ predstavuje priemernú difuzivitu, ktorá je smerovo nezávislá a n_i je komponent jednotkového vektora. Táto rovnica obsahuje 15 neznámych, a preto pre jej riešenie potrebujeme previesť merania s použitím gradientov v 15 a viac smerov.[13]

$$K = \frac{M_D^2}{D^2} \sum_{i=1}^3 \sum_{j=1}^3 \sum_{k=1}^3 \sum_{l=1}^3 n_i n_j n_k n_l W_{ijkl} \quad (5.4)$$

Pre stanovenie tenzoru kurtózy z jednotlivých koeficientov K rovnicu 5.4 zapíšeme v lineárnom tvare, rovnica 5.5.[13]

$$\begin{aligned} \frac{K_{app} D_{app}^2}{M_D^2} = & n_1^4 W_{1111} + n_2^4 W_{2222} + n_3^4 W_{3333} \\ & + 4n_1^3 n_2 W_{1112} + 4n_1^3 n_3 W_{1113} \\ & + 4n_1 n_2^3 W_{1222} + 4n_2^3 n_3 W_{2223} \\ & + 4n_1 n_3^3 W_{1333} + 4n_2 n_3^3 W_{2333} \\ & + 6n_1^2 n_2^2 W_{1122} + 6n_1^2 n_3^2 W_{1133} + 6n_2^2 n_3^2 W_{2233} \\ & + 12n_1^2 n_2 n_3 W_{1123} + 12n_1 n_2^2 n_3 W_{1223} + 12n_1 n_2 n_3^2 W_{1233} \end{aligned} \quad (5.5)$$

6 PRAKTICKÁ ČASŤ

Vytvorenie simulačného modelu difúzie a spracovanie dát prebiehalo v prostredí Matlab R2012b.

6.1 Simulačný model difúzie

Vytvorenie simulačného modelu nám poskytuje nástroj, ktorým môžeme overiť funkčnosť navrhnutých algoritmov, keďže simulácia prebieha podľa nami zadaných parametrov.

Simulácia náhodného pohybu

Pri simulácií difúzneho pohybu vychádzame z prístupu, v ktorom pracujeme s konečným počtom častíc. Častice sú na začiatku simulácie umiestnené v jednom bode. Ich priestorové súradnice reprezentujeme ako maticu o veľkosti $N \times M$, kde N je počet stĺpcov, ktoré predstavujú konečný počet častíc a M je počet riadkov, pre ich priestorové súradnice. Všetky častice majú v čase t_0 rovnaké priestorové súradnice.

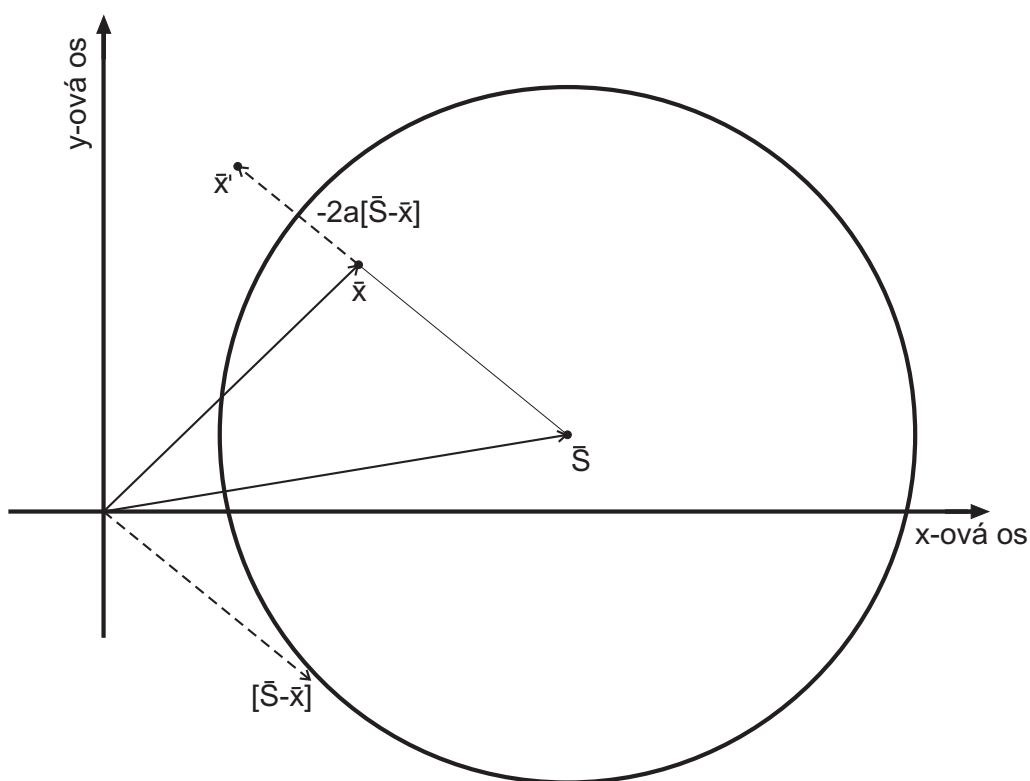
Náhodný pohyb simulujeme tak, že k priestorovým súradniciam častíc pripočítavame náhodné čísla z gaussovského rozloženia s nulovou strednou hodnotou a smerodatnou odchýlkou, ktorú určíme podľa vzorca 1.6, v ktorom D je koeficient difúzie a t predstavuje časový krok. Koeficient difúzie, a tým aj smerodatná odchýlka sa môžu líšiť pre jednotlivé smery, čím sa dosiahne model anizotropnej difúzie.

V prípade, že požadujeme model anizotropnej difúzie v smeroch, ktoré neležia na súradných osiach, vynásobíme súradnice jednotlivých častíc rotačnými maticami.

Pre vytvorenie obmedzenej difúzie vymedzíme priestor, v ktorom sa môžu častice voľne pohybovať. Po každej zmene polohy častíc sa zhodnotí, či sa nejaká častica dostala za hranicu. Hodnotenie prevádzame časticu po častici, podľa tvaru vymedzeného priestoru. V prípade, že sa jedná o hranol, resp. kocku, vieme jednoznačne určiť prekročenie hranice na základe jej súradníc v konkrétnom smere. Vymedzenie tohto typu priestoru definujeme ako súradnice na jednotlivých osiach, za ktorými sa častice nemajú vyskytovať. Upravenú priestorovú súradnicu častice stanovíme ako rozdiel medzi súradnicou hranice a rozdielom medzi súradnicou častice a súradnicou hranice. Podobne korigujeme súradnice častíc aj v prípade, ak sme do vymedzeného priestoru nasádzali prekážky v podobe hranolov.

V prípade guľovitých prekážok, ktoré sú jednoznačne určené stredom a polomerom, na hodnotenie a korekciu častíc používame euklidovskú vzdialenosť medzi konkrétnou časticou a stredom prekážky. Tú následne porovnáme s polomerom.

V prípade, že vzdialenosť medzi časticou a stredom je menšia ako polomer, upravené súradnice určíme pomocou rozdielu dvoch vektorov. Princíp je znázornený na obrázku 6.1 v prípade dvojrozmerného priestoru. Vektor reprezentujúci stred kružnice rozložíme na dve zložky. Jedná zložka predstavuje súradnice častice, ktoré sa majú upraviť a druhú zložku tvorí rozdiel týchto dvoch vektorov. Koeficient a stanovíme ako relatívnu časť z euklidovskej vzdialenosti častice od stredu, ktorú tvorí rozdiel medzi polomerom a euklidovskou vzdialenosťou. Upravené súradnice tvorí vektor z dvoch zložiek. Jednú zložku tvorí vektor pôvodných súradníc a druhú vektor rozdielu vektorov stredu a pôvodných súradníc násobený koeficientom $-a$. Bod \bar{S} predstavuje stred kružnice, \bar{x} predstavuje pôvodnú polohu častice a \bar{x}' upravenú polohu.



Obr. 6.1: Schéma korekcie priestorových súradníc v prípade dvojrozmerného priestoru.

Simulácia útlmu signálu

Pri modelovaní snímania utlmeného signálu vychádzame z predpokladov uvedených v podkapitole 2.3. Prvý proces, ktorý zahŕňa vzdialenosť, do ktorej sa častice dostali, je časťou simulácie náhodného pohybu popísaného v časti 6.1. Druhý a tretí proces modelujeme rovnicou 6.1, v ktorej γ , G a δ reprezentujú parametre difúzneho

váhovania. V rámci simulácie pracujeme s konečným počtom častíc, čo reprezentuje S_0 signál. Vzďialenosť x získame pomocou rovnice 6.2, ktorá vyjadruje vzdialenosť bodu od roviny.[16] V tejto rovnici súradnice $[x_0, y_0, z_0]$ patria konkrétnej častici a súradnice $[a, b, c]$ patria normálovému vektoru, ktorý je kolmý na rovinu, od ktorej stanovujeme vzdialenosť D . V našom prípade tento vektor reprezentuje smer aplikovaného difúzne váhujúceho gradientu. Premenná d predstavuje absolútny člen zo všeobecnej rovnice roviny. V prípade, že nami uvažovaná rovina prechádza cez stred súradnej sústavy, $d = 0$.

$$S = S_0 e^{i\gamma G \delta x} \quad (6.1)$$

$$D = \frac{ax_0 + by_0 + cz_0 + d}{\sqrt{a^2 + b^2 + c^2}} \quad (6.2)$$

Týmto prístupom môžeme simulovať útlm signálu v akomkoľvek smere aplikácie difúzne váhujúcich gradientov.

6.2 Overenie vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál

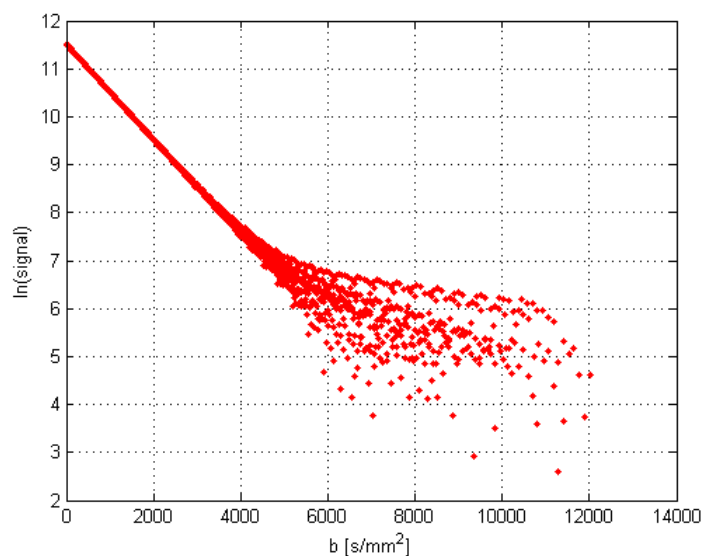
Overenie vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času je spracované v skripte *modeldiffusion3D_2.m*.

Voľná difúzia

V prípade voľnej izotropnej difúzie sa častice môžu voľne pohybovať, pretože nie sú im kladené žiadne prekážky. Môžeme sledovať lineárnu závislosť medzi prirodzeným logaritmom meraného signálu a b-hodnotami. Tento trend sledujeme nielen v rozmedzí b-hodnôt ktoré sa používajú pre DTI, 600-1200 s/mm^2 , ale až k hodnotám 4000 s/mm^2 čo môžeme sledovať na obrázku 6.2.

Vplyv intenzity gradientu a difúzneho času v prípade voľnej difúzie zobrazujú obrázky A.1 a A.2, ktoré sú uvedené v obrazovej prílohe.

Z obrázka A.1 vidíme lineárnu závislosť pri použití gradientov v rozsahu 47-1880 mT/m pre teoretický impulz, trvania 1 ms a difúzneho času do 16 ms . Pri použití dlhšieho difúzneho času je potrebné aplikovať nižšiu intenzitu gradientov, aby bola zachovaná lineárna závislosť. Obrázok A.2 vznikol pri použití rovnakých nastavení a môžeme si z neho všimnúť, že s narastajúcim difúznym časom zlyháva lineárny vzťah medzi logaritmom signálu a intenzitou gradientu.

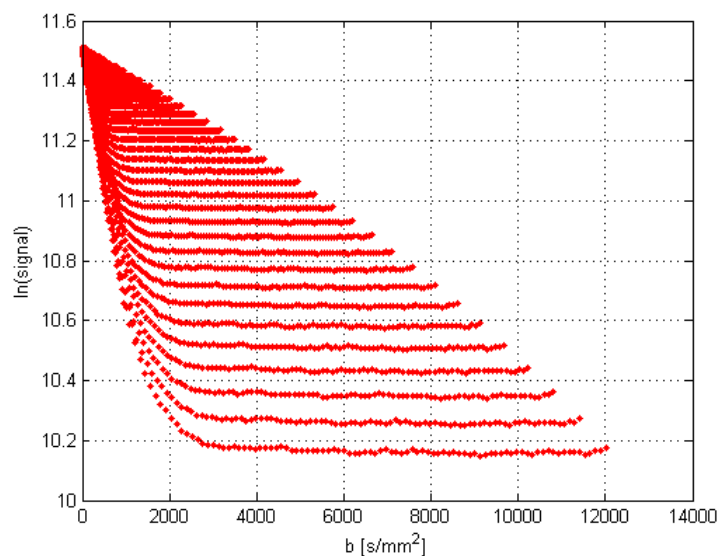


Obr. 6.2: Graf závislosti prirodzeného logaritmu signálu na b-hodnotách pri voľnej difúzií.

Obmedzená difúzia

Častice sa v tomto prípade môžu voľne pohybovať len v priestore, ktorý tvorí kocka. Ak sa dostanú za hranice vymedzeného priestora, upravia sa ich súradnice podľa postupu uvedeného v kapitole 6.1. Na obrázku 6.3 môžeme sledovať závislosť medzi prirodzeným logaritmom a b-hodnotami. Vidíme, že lineárna závislosť sa objavuje len pri b-hodnotách do 1500 s/mm^2 , čo zodpovedá používaným hodnotám pri DTI. Taktiež si môžeme všimnúť kvadratickú závislosť pri hodnotách do 3500 s/mm^2 čo odpovedá používaným hodnotám pri DKI. Vplyv intenzity gradientu a difúzneho času v prípade obmedzenej difúzie zobrazujú obrázky A.4 a A.3, ktoré sú uvedené v obrazovej prílohe A.1.

Závislosť logaritmu signálu na sile použitého gradientu znázorňuje obrázok A.3, z ktorého si môžeme všimnúť, že s nárastom difúzneho času sa znižuje rozdiel v priebehu týchto závislostí. Z obrázka A.4, ktorý vyjadruje vzťah medzi logaritmom signálu a difúznym časom, vidíme že veľkosť útlmu signálu vzrastá so silou použitého gradientu. Útlm signálu sa po určitom difúznom čase ustáli a závislosť má konštantný priebeh, čo si vysvetľujem tým, že častice sú rovnomerne rozložené v obmedzenom priestore.



Obr. 6.3: Graf závislosti prirodzeného logaritmu signálu na b-hodnotách pri obmedzenej difúzií.

6.3 Stanovenie tenzoru difúzie

Teoretické prístupy k stanoveniu tenzoru difúzie sú rozobraté v kapitole 4.2. Tieto prístupy vychádzajú z metódy najmenších štvorcov, ktorá je rozobraná v kapitole 3.

V tejto práci využívame prístup cez neváhovanú metódu najmenších štvorcov s maticou \mathbf{H} . Pomocou rovnice 4.10 stanovíme 6 nezávislých parametrov tenzora difúzie. Treba mať na pamäti, že stanovenie týchto parametrov predstavuje ich najlepší bodový odhad, ktorý má najmenší rozptyl zo všetkých nevychýlených bodových odhadov a samotná metóda najmenších štvorcov nevyklučuje existenciu vychýleného odhadu týchto parametrov, ktorý má menší rozptyl.[17] Táto skutočnosť nás motivuje k hľadaniu parametrov, ktoré stanovíme metódou, ktorá nevychádza s metódy najmenších štvorcov.

Stanove tenzora difúzie pomocou matice \mathbf{H} je spracované vo funkcií *est_DT_HN.m*

6.4 Stanovenie tenzoru difúzie pomocou metódy Monte Carlo

Základným princípom tohto prístupu je iteračný postup, v ktorom systematicky prechádzame priestor parametrov a určujeme úspešnosť odhadu, ktorú vyjadrujeme pomocou hustoty pravdepodobnosti n-rozmerného normálneho rozdelenia.

6.4.1 Priestor parametrov

Prechádzanie priestoru prvkov tenzoru difúzie by bolo nepraktické, z dôvodu, že nevieme presne určiť čo spôsobí zmena konkrétneho prvku tenzoru vo vzťahu k parametrom, ktoré sa z tenzoru odvodzujú. Avšak môžeme si pomôcť cez odvodenie vlastných vektorov a vlastných čísel z tenzoru difúzie, ktoré definujú elipsoid.

Elipsoid môžeme jednoznačne charakterizovať šiestimi parametrami. Troma priestorovými uhlami, ktoré charakterizujú natočenie elipsoidu v priestore a tromi skalárnymi parametrami, ktoré charakterizujú dĺžku jednotlivých poloos elipsoidu. Za tieto skalárne parametre sme stanovili: dĺžku najdlhšej poloosi elipsoidu, frakčnú anizotropiu a pomer medzi ostatnými dvoma poloosami.

Práca s týmito šiestimi parametrami je prehľadnejšia, keďže presne vieme čo sa mení zmenou ktoréhokoľvek z nich.

6.4.2 Prechod od tenzoru difúzie k parametrom elipsoidu

Prvý krok predstavuje stanovenie vlastných vektorov a vlastných čísel, ktoré charakterizujú elipsoid.

Skalárne parametre stanovíme priamo z vlastných čísel, kedy najväčšie vlastné číslo predstavuje najdlhšiu poloos elipsoidu. Pomer medzi ostatnými dvoma poloosami stanovíme delením najmenšieho vlastného čísla druhým najväčším. Frakčnú anizotropiu stanovíme podľa vzorca 4.20.

Priestorové uhly natočenia elipsoidu stanovíme tak aby najdlhšia poloos elipsoidu ležala na kladnej x-ovej poloose. Uhly stanovíme postupne v opačnom poradí oproti tomu ako ich budeme neskôr aplikovať vo forme rotačných matíc. Keďže elipsoid je súmerný podľa svojho stredu, určujeme priestorové uhly pre tú najdlhšiu poloos, ktorá má x-ovú súradnicu kladnú.

Stanovenie parametrov elipsoidu je spracované vo funkcií *tenz2param_3.m*.

6.4.3 Prechod od parametrov elipsoidu k tenzoru difúzie

Vychádzame zo šiestich parametrov elipsoidu a priestorového natočenia elipsoidu je v stave, kedy jeho najdlhšia poloos leží na kladnej x-ovej poloosi.

Pomocou dĺžky najdlhšej poloosi, rovnice 4.20 a pomeru medzi najkratšou a druhou najdlhšou poloosou elipsoidu sme odvodili rovnicu 6.3, pomocou ktorej získame dĺžku druhej najdlhšej poloosi. Premenná x reprezentuje pomer medzi najkratšou a druhou najdlhšou poloosou elipsoidu. Najkratšiu poloos získame vynásobením po-

meru a dĺžky druhej najdlhšej poloosi.

$$\lambda_2 = \frac{-(\lambda_1 + \lambda_1 x) + \sqrt{(\lambda_1 + \lambda_1 x)^2 + 4(x - (1 - FA^2) - (1 - FA^2)x^2)(1 - FA^2)\lambda^2}}{2(x - (1 - FA^2) - (1 - FA^2)x^2)} \quad (6.3)$$

Priestorové natočenie elipsoidu získame pomocou rotačnej matíc, ktorými násobíme priestorové súradnice jednotlivých poloos elipsoidu.

Stanovenie tenzoru difúzie z parametrov elipsoidu je spracované vo funkcií *param2tenz_5.m*.

6.4.4 Prechod od tenzoru difúzie k teoretickým hodnotám nameraných signálov

V prípade, že poznáme S_0 signál a parametre merania, môžeme stanoviť teoretické hodnoty nameraných signálov pre konkrétny tenzor difúzie. Tieto teoretické hodnoty by sme namerali v prípade, že konkrétny tenzor difúzie presne reprezentuje situáciu v meranom mieste. Teoretické hodnoty stanovíme podľa rovnice 6.4 pre každý jeden smer aplikácie difúzne váhujúceho páru gradientov.

$$S = S_0 \exp \left(-b [g_x, g_y, g_z] \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g_x \\ g_y \\ g_z \end{bmatrix} \right) \quad (6.4)$$

Tento prechod je spracovaný vo funkcií *ToDTISignal_2.m*

6.4.5 Hodnotenie úspešnosti odhadu parametrov elipsoidu

Úspešnosť odhadu parametrov stanovíme ako hustotu pravdepodobnosti n -rozmerného normálneho rozloženia. Počet rozmerov tohoto rozloženia závisí na počte aplikovaných párov gradientov.

N -rozmerné normálne rozdelenie jednoznačne charakterizuje vektor stredných hodnôt $\boldsymbol{\mu}$ a kovariančná matica \mathbf{C} . [17] Jeho združená hustota pravdepodobnosti je charakterizovaná rovnicou 6.5, v ktorej $\det \mathbf{C}$ označuje determinant matice \mathbf{C} .

$$f(\mathbf{x}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^k \det \mathbf{C}}} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu})^T \mathbf{C}^{-1} (\mathbf{x} - \boldsymbol{\mu}) \right) \quad (6.5)$$

Kovariančná matica reprezentuje mieru intezity vzťahu medzi jednotlivými zložkami ξ_i a ξ_j . Konkrétny prvok matice sa vypočíta podľa vzťahu 6.6.

$$\text{cov}(\xi_i, \xi_j) = E(\xi_i, \xi_j) - E(\xi_i) E(\xi_j) \quad (6.6)$$

V prípade, že jednotlivé zložky sú medzi sebou nekorelované, kovariančná matica obsahuje prvky len na hlavnej diagonále.[17]

Vektor stredných hodnôt predstavuje vektor nameraných hodnôt. Analyzovaný vektor obsahuje teoretické hodnoty nameraných signálov stanovené prechodom od odhadu parametrov elipsoidu. Kovariančná matica obsahuje len prvky na hlavnej diagonále, ktoré charakterizujú varianciu pre jednotlivé smery aplikácie difúzne váhujúcich gradientov.

6.4.6 Pribeh odhadu parametrov difúzie metódou Monte Carlo

Pribeh tohto prístupu je spracovaný v skripte *fit.DTL.model.2.m*. V skripte je využitý paralelný for cyklus, preto pred prvým spustením tohto skriptu je nutné vytvoriť *parpool* zavolaním funkcie *matlabpool*.

Metóda vychádza z počiatočného odhadu parametrov elipsoidu, ktoré môžeme stanoviť inou metódou alebo nastaviť podľa vlastných skúsenosti a smerodatnou odchýlkou pre každý jeden parametre elipsoidu, ktorá sa využije pri generovaní náhodných odhadov. Principálne potrebujeme prechádzať priestor parametrov a nájsť takú kombináciu, ktorej odvodené teoretické hodnoty signálov sa najviac blížia nameraným hodnotám. Kombinácie parametrov elipsoidu stanovujeme náhodným výberom pre každý jeden parameter z jeho normálneho rozloženia, ktoré je jednoznačne určené strednou hodnotou, teda jeho počiatočným odhadom a smerodatnou odchýlkou. Takto generujeme veľký počet odhadov a pre každý stanovíme jeho úspešnosť. Na generovanie parametrov používame funkciu *GenParam.m*, ktorá okrem generovania parametrov, kontroluje aby vygenerované parametre boli v reálnych medziach. Následne štatistickou analýzou upravíme pôvodný odhad parametrov elipsoidu a smerodatné odchýlky pre každý jeden parameter.

Za nový pôvodný odhad môžeme stanoviť ten odhad parametrov, ktorý mal najvyššiu úspešnosť alebo ho stanovíme ako vážený priemer zo všetkých odhadov, v ktorom jednotlivé odhady váhujeme práve ich úspešnosťou.

Pri úprave smerodatných odchýlok vychádzame z PCA metódy[18]. Pomocou PCA sledujeme zmeny ktorých parametrov, ovplyvňujú úspešnosť odhadov. PCA vychádza z kovariančnej matice. Pri stanovení jej prvkov používame váhovanie úspešnosťou odhadov. Naviac, keďže rozsahy hodnôt parametrov elipsoidu sú rozdielne, kovariančnú maticu prevádzame na korelačnú maticu, ktorá predstavuje normovanú kovariančnú maticu[17].

Z tejto matice stanovíme vlastné vektory a vlastné čísla. V PCA metóde, vlastné vektory reprezentujú smery hlavných komponent a ich vlastné čísla značia, ktorý

smer prináša viac informácií.[18]Jednotlivé súradnice jednotkového vlastného vektora, môžeme chápať aj ako relatívne príspevky od jednotlivých rozmerov, pričom každý rozmer reprezentuje jeden parameter.

Násobením vlastných vektorov a druhej odmocniny z vlastných čísel získavame koeficienty pre úpravu pôvodných smerodatných odchýlok. Pritom o jednotlivých súradniciach vlastných vektorov uvažujeme ako o relatívnych príspevkoch od jednotlivých rozmerov.

Týmto postupom zaistíme to, že ak počas generovania náhodných odhadov, zmena v rámci jedného parametru spôsobovala veľký výkyv úspešnosti, a teda odhad tohto parametru bol vzdialený od reálneho, smerodatná odchýlka pre tento parameter nebude klesať a algoritmus bude mať dostatočný rozsah pri odhadoch v ďalšom cykle.

Tento postup predstavuje jeden cyklus a opakujeme ho buď konečný počet krát alebo pokiaľ všetky smerodatné odchýlky neklesnú pod určitú nami stanovenú hodnotu.

6.5 Stanovenie konfidenčných intervalov

Teoretické predpoklady pre stanovenie konfidenčných intervalov sú rozobraná v časti 3.2. Treba mať na pamäti, že stanovenie prvkov tenzoru difúzie predstavuje bodový odhad a pri aplikácii týchto výsledkov je relevantnejšie použitie konfidenčných intervalov.[17]

Pre stanovenie týchto intervalov použijeme rovnicu 3.13, čím získame interval spoľahlivosti pre každý nezávislý prvok tenzoru difúzie na zvolenej hladine významnosti. Vzhľadom k tomu, že parametre difúzie stanovujeme z vlastných vektorov a vlastných čísel je potrebné previesť tieto intervaly na konfidenčné intervaly pre jednotlivé parametre elipsoidu.

Vychádzame zo stavu kedy pre každý nezávislý prvok tenzoru difúzie máme dve krajné hodnoty. Aplikovaným riešením je zostavenie všetkých možných kombinácií pre tenzor difúzie a následným dopočítaním z každého tenzoru parametre elipsoidu, ktorý reprezentuje. Následne určíme pre každý parameter jeho minimálnu a maximálnu hodnotu, ktorá sa objavila.

Podľa šírky konfidenčných intervalov môžeme hodnotiť úspešnosť pre odhad parametrov a uzavrieť si vlastné závery nad správnosťou týchto odhadov.

6.6 Grafická reprezentácia konfidenčných intervalov

Konfidenčný interval, určený pre konkrétny parameter na hladine významnosti α , určuje, že skutočný parameter leží v tomto intervale s pravdepodobnosťou $100(1 - \alpha)\%$ [17].

Šírku konfidenčných intervalov môžeme využiť pri grafickej reprezentácii dvojako:

1. Vytvorením obrazu pre každý jeden parameter, v ktorom hodnota každého pixelu, je rovná polovici šírky konfidenčného intervalu, z dôvodu že stanovená hodnota leží v strede. Tento typ obrazu je vhodný pre prvotné zobrazenie, pri ktorom zistíme prevládajúce pomery vo výsledkoch.
2. Vytvorením binárneho obrazu s prahovou hodnotou, ktorá pridelí pixelu jednotku, v prípade, že polovica šírky intervalu je menšia ako prahová hodnota. Tento typ obrazu je vhodný pre vytvorenie binárnej masky, ktorá ponechá tie pixely, v ktorých je parameter stanovený s dostatočnou presnosťou, na hladine významnosti α .

Polovica šírky intervalu je volená z dôvodu, že stanovený parameter sa nachádza v strede intervalu, a teda polovica šírky predstavuje hodnotu, o ktorú môže byť maximálne reálny parameter väčší respektíve menší.

6.7 Testovanie navrhnutých algoritmov

6.7.1 Testovanie na simulačnom modeli

Stanovenie tenzoru difúzie a konfidenčných intervalov v rámci simulačného modelu, je spracované v skripte: *InterSpolah.m*

Simulácia difúzneho pohybu prebieha podľa nami zvolených parametrov. Volíme parametre elipsoidu, ktorý bude charakterizovať pomery difúzie. Po priebehu simulácie difúzneho pohybu a simulácií merania pod rôznymi smermi aplikovaného páru difúzne váhujúcich gradientov, máme k dispozícii všetky potrebné dáta k stanoveniu tenzoru difúzie. Z tenzoru difúzie odvodíme parametre elipsoidu, ktoré môžeme porovnať s parametrami, ktoré sme zvolili pred simuláciou.

Parametre zadávame približne v rozsahoch, ktoré nachádzame pri reálnych meraniach. Čo sa týka priestorových uhlov, tie zadávame v rozmedzí $-\pi/2$ až $\pi/2$, vzhľadom k tomu, že elipsoid je súmerný podľa svojho stredu, a teda týmto rozmedzím pokryjeme všetky možné priestorové natočenia.

Stanovenie konfidenčných intervalov pre jednotlivé parametre prebieha súčasne so stanovením tenzoru difúzie. V skripte *InterSpolah.m* je aplikovaný algoritmus

jednak pre stanovenie konfidenčných intervalov pre parametre elipsoidu, ako aj konfidenčné intervaly pre odhad predikcie.

6.7.2 Testovanie na dátach z fantómu

Popis fantómu

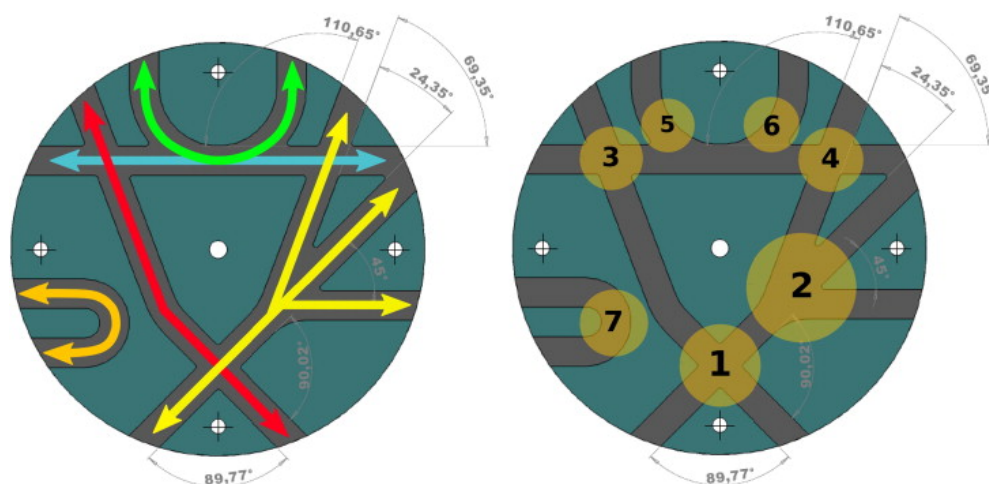
Ako vhodné reálne dáta sme použili dáta z fantómu[20], uverejnené na webových stránkach *Laboratoire de Neuro-imagerie Assistée par Ordinateur*¹.

Stanovenie tenzoru difúzie a konfidenčných intervalov v rámci dát z fantómu, je spracované v skripte: *InterSpolahFantom2.m*

Dáta sú o rozmeroch $64 \times 64 \times 3 \times 130$. Bolo použitých 64 difúzne váhujúcich párov gradientov a pod každým smerom sa prevádzali dva merania. V dvoch meraniach sa nepoužilo váhovanie difúzie. K dispozícii sú tri sady dát s b-hodnotami: 650,1500 a 2000 s/mm^2 .

Konfigurácia fantómu simuluje koronárnu rovinu naprieč ľudským mozgom.[20] Priestorové usporiadanie je znázornené na obrázku 6.4. Ľavá strana obrázku 6.4, znázorňuje priestorové usporiadanie vlákien a pravá strana upozorňuje na zaujímavé oblasti:

- Tri oblasti, v ktorých sa vlákna krížia (1,3,4)
- Tri oblasti, v ktorých sa vlákna rozdeľujú od seba (2,5,6)
- Oblasť, v ktorých sa vlákna k sebe približujú



Obr. 6.4: Konfigurácia fantómu difúzie.

Stanovenie tenzoru difúzie prostredníctvom nášho algoritmu sme porovnávali so stanovením prostredníctvom *DTI and Fiber Tracking* toolboxu, uverejneného na

¹<http://www.lnao.fr/spip.php?article112>

webových stránkach *MathWorks*.² Hodnotili sme pixel po pixely, a sledovali sme priemerný absolútny rozdiel medzi jednotlivými prvkami tenzorov, stanovených oboma algoritmi. V miestach fantómu, v ktorých sa nachádzajú vlákna sa priemerný absolútny rozdiel pohybuje rádovo 10^{-6} pri b-hodnote 650 s/mm^2 a 10^{-5} pri b-hodnote 1500 s/mm^2 . Tieto pomery sú uvedené v obrazovej prílohe A.2. Obrázok A.5, pre b-hodnotu 650 s/mm^2 a obrázok A.6 pre b-hodnotu 1500 s/mm^2 . Oba tieto obrázky reprezentujú prvý rez fantómu.

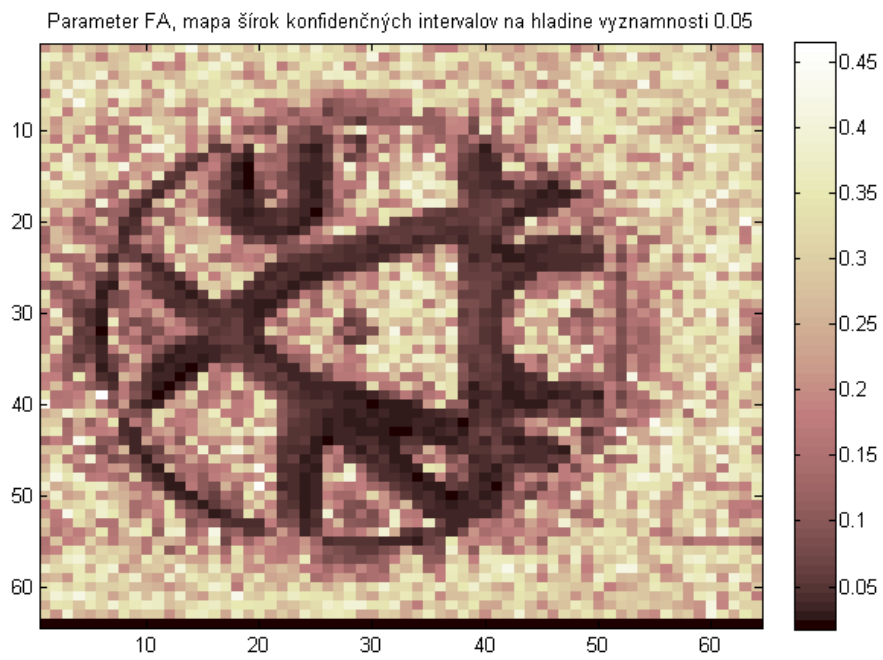
Stanovenie konfidenčných intervalov

Vychádzame zo stanovenia konfidenčných intervalov pre jednotlivé prvky tenzoru difúzie, ktoré získame prostredníctvom funkcie *extremCI_PP.m*. Z konfidenčných intervalov týchto prvkov je zložitá uzatvárať závery, preto pomocou nich zostavíme konfidenčné intervaly pre jednotlivé parametre elipsoidu, ktoré získame prostredníctvom funkcie *CI_graf.m*. Táto funkcia vychádza z prístupu, ktorý je popísaný v podkapitole 6.5.

Hodnotenie spoľahlivosti stanovenia jednotlivých parametrov na základe šírky konfidenčných intervalov pre vybrané štyri parametre difúzie v rámci prvého rezu fantómom:

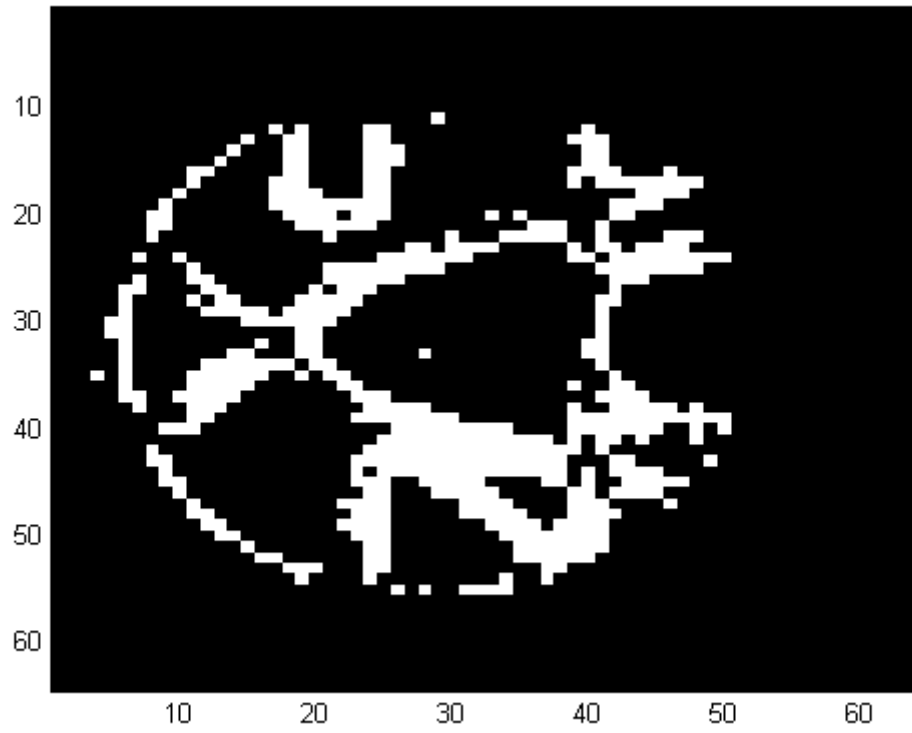
1. **Frakčná anizotropia** - Výsledná mapa je zobrazená na obrázku 6.5. Colorbar v pravej časti obrázka priraduje farebné kódovanie na základe veľkosti hodnoty v danom pixely, teda šírky konfidenčného intervalu. Z obrázu vidíme, že šírka stanovených intervalov v miestach kde sa vlákna krížia, dotýkajú alebo oddeľujú je vyššia v porovnaní s miestami, v ktorých sa vyskytuje len jeden prevládajúci smer. Z tohto výsledku je odvodená binárna mapa s prahovou hodnotou 0,05, ktorá je uvedená na obrázku 6.6. Binárna mapa potvrdzuje, že v miestach kde sa nenachádza len jedne prevládajúci smer, je polovica šírky konfidenčného intervalu väčšia ako zvolený prah 0,05.

²<http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/21130-dti-and-fiber-tracking>



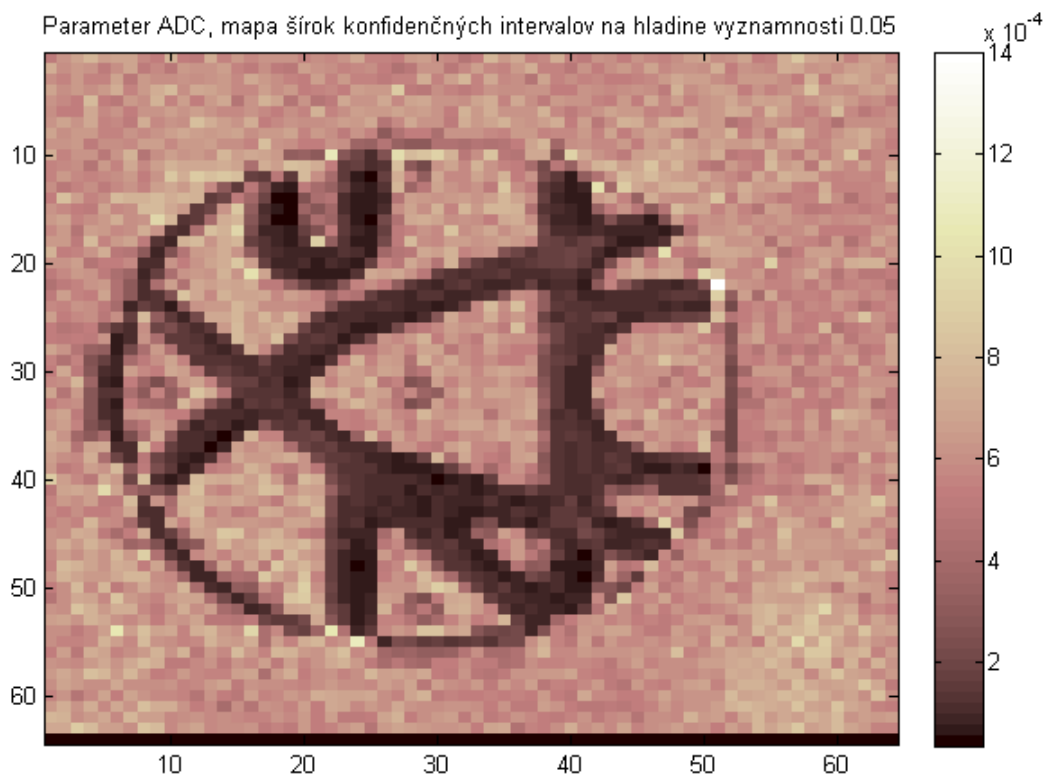
Obr. 6.5: Mapa širok konfidenčných intervalov pre parameter FA

FA binarna mapa na hladine vyznamnosti 0.05 S prahom ± 0.05



Obr. 6.6: Binárna mapa pre parameter FA

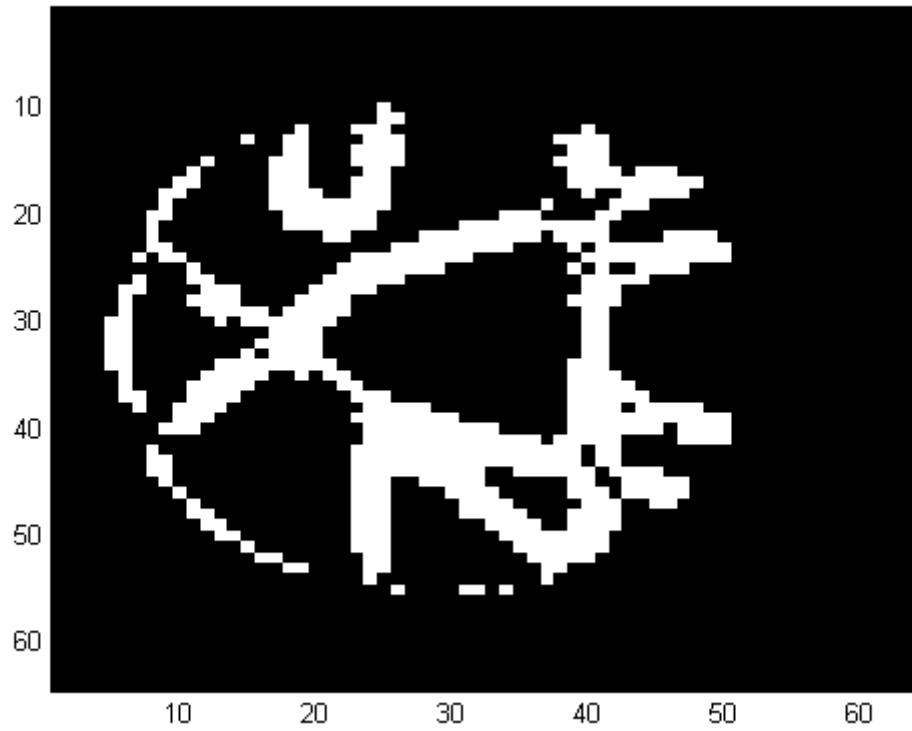
2. **ADC³ v smere najdlhšej poloosi elipsoidu** - Výsledná mapa je zobrazená na obrázku 6.7. Z tohto obrazu je veľmi obtiažne uzatvárať závery, avšak z binárnej mapy uvedenej na obrázku 6.8, vidíme, že vo väčšine miestach je šírka polovice konfidenčného intervalu nižšia ako prahová hodnota, v tomto prípade stanovené na úrovni $0,00015 \text{ s/mm}^2$.



Obr. 6.7: Mapa šírok konfidenčných intervalov pre parameter ADC

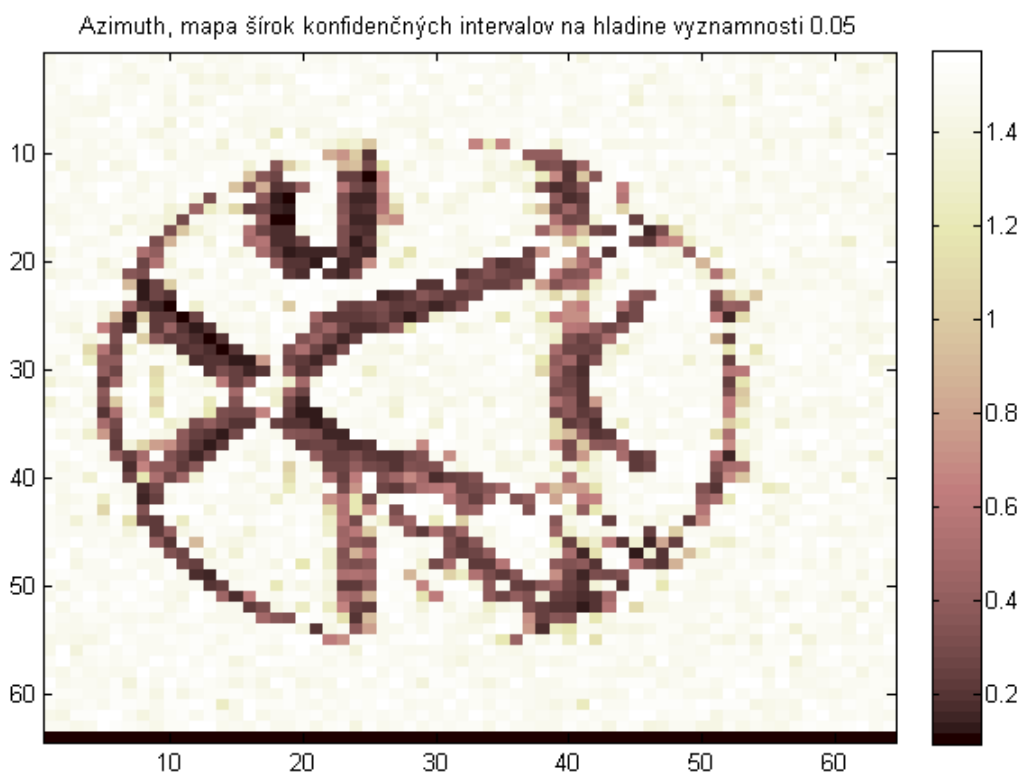
³Skratka z anglického - *Apparent diffusion coefficient* - zdanlivý koeficient difúzie

ADC binarna mapa na hladine vyznamnosti 0.05 S prahom 0.00015 s/mm²



Obr. 6.8: Binárna mapa pre parameter ADC

3. **Priestorový uhol charakterizujúci natočenie elipsoidu v rovine rezu - azimuth** - Výsledná mapa je zobrazená na obrázku 6.9. Konfidenčné intervaly sú uvedené v jednotkách radiánoch. Z tohto obrazu si už môžeme všimnúť, že polovice širok konfidenčných intervalov v miestach, kde sa vyskytuje viacero smerov vlákien, nadobúdajú vysokých hodnôt, až k úrovni 1,4 rad v mieste, kde sa križujú vlákna pod 90° uhlom. Týmto sa potvrdzuje obmedzenie metódy DTI, ktorá sa snaží smerovanie dvoch vlákien reprezentovať jedným tenzorom a dochádza k strate informácií.[6]



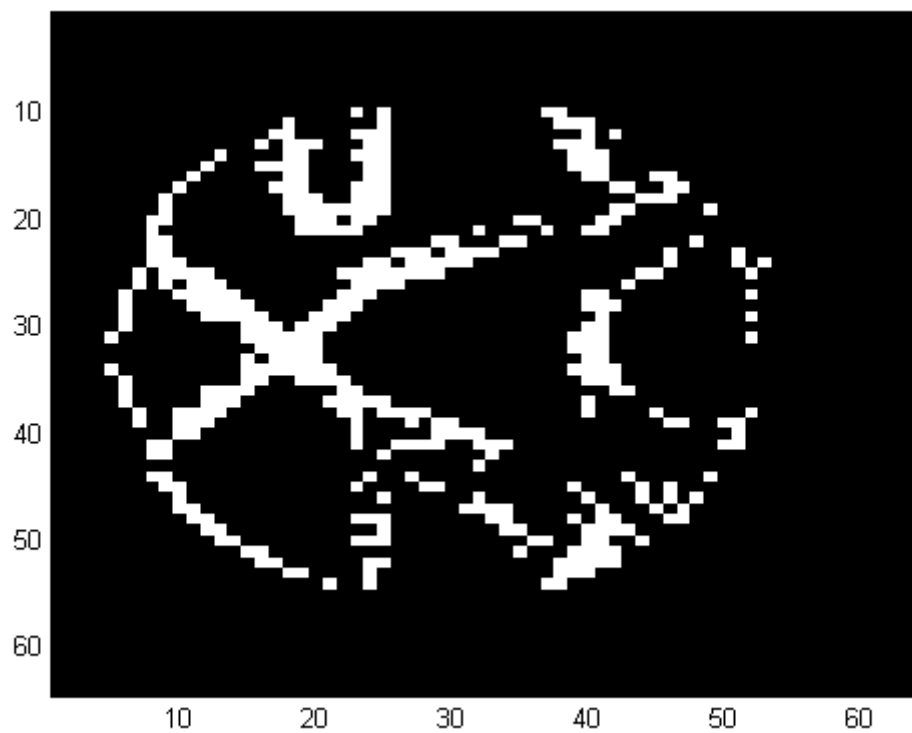
Obr. 6.9: Mapa širok konfidenčných intervalov pre azimuth natočenia

4. **Priestorový uhol charakterizujúci natočenie elipsoidu medzi rovinami rezov - altitude** - Výsledná mapa je zobrazená na obrázku 6.10. Z tohto obrazu je obtiažne odvodiť závery, preto je výhodne generovať binárnu mapu a overiť si, či šírka intervalov prekračuje nami stanovenú hranicu. Príkladom je obrázok 6.10, na ktorom je binárna mapa s prahom 0,35 rad pre polovicu šírky konfidenčného intervalu, čo znamená, že binárna mapa pripúšťa odchýlku od stanoveného uhla 20° na obe strany.



Obr. 6.10: Mapa širok konfidenčných intervalov pre altitude natočenia

Altitude binarna mapa na hladine vyznamnosti 0.05 S prahom 0.35



Obr. 6.11: Mapa širok konfidenčných intervalov pre altitude natočenia

6.8 Aplikácia navrhnutých algoritmov na experimentálne dáta

Experimentálne dáta boli merané na systéme Bruker Biospin 94/30 na ÚPT AVČR, na animálnych modeloch parkinsonovej choroby a na kontrolných modeloch. Protokol merania obsahoval merania so šiestimi b-hodnotami (0,500,1000,1500,2000,2500 s/mm²). Meranie prebiehalo v rámci 30 nekolineárnych smeroch difúzne váhujúcich gradientov. Obrazové dáta sú uvedené vo formáte nifti. Pre prácu s týmto formátom využívame toolbox *Tools for NifTi and ANALYZE image*, dostupný na webových stránkach MathWorks⁴.

Aplikácia navrhnutých algoritmov je spracovaná v skripte *InterSpolahMice.m*. Pomocou tohto skriptu sa dáta načítajú a prevedie sa výpočet širok konfidenčných intervalov pre parametre difúzie:

- Frakčná anizotropia
- ADC v smere hlavnej poloosi elipsoidu
- Priestorový uhol natočenia - azimuth
- Priestorový uhol natočenia - altitude
- Radiálna difusivita

Radiálna difusivita je parameter difúzie, ktorý stanovíme ako priemer z druhého a tretieho vlastného čísla. Neuropatologie bielej hmoty v mozgu často spôsobujú pokles anizotropie, čo môže byť spôsobené nárastom radiálnej difusivity. [21]

Pre každý jeden parameter sú stanovené dáta uložené vo formáte *nifti*. Pre vytvorenie binárneho obrazu sa využije skript *GenBin.m*, ktorý v prvej časti nahraje a zobrazí obraz so šírkami konfidenčných intervalov a v druhej časti podľa zadaného prahu, vytvorí a zobrazí binárny obraz. Na zobrazenie sa použije funkcia *view_nii.m*.

Algoritmy pre stanovenie konfidenčných intervalov sme aplikovali na dáta z oboch skupín. Výsledky sú uložené na priloženom DVD nosiči. Výsledky animálnych modelov parkinsonovej choroby majú indexy 67,71,73. Kontrolné subjekty majú indexy 68 a 70.

⁴http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/8797-tools-for-nifti-and-analyze-image?s_tid=srchtitle

7 ZÁVER

V bakalárskej práci je rozobratá problematika merania vlastnosti difúzie pomocou MRI. Popísaný je spôsob, ako môžeme získať difúzne vážený signál. Pozornosť je venovaná metódam DTI a DKI a stanoveniu ich tenzorov z difúzne vážených meraní. Je popísaný princíp metódy najmenších štvorcov a jej využitie k stanoveniu tenzoru difúzie. Pozornosť je venovaná skutočnosti, že výsledok tejto metódy predstavuje bodové odhady a pri aplikáciach týchto výsledkov je relevantnejšie použitie konfidenčných intervalov, ktoré na stanovenej hladine významnosti predstavujú interval, v ktorom leží skutočná hodnota parametra.

V rámci praktickej časti je vytvorený model difúzie, ktorým sme schopní simulovať voľnú a obmedzenú difúziu a z pohľadu izotropie, izotropnú aj anizotropnú difúziu. Pomocou tohto modelu sme overili vplyv difúzneho času a intenzity gradientov na výsledný signál. Spracovaný je odhad stanovenia tenzoru difúzie prostredníctvom metódy najmenších štvorcov, a tiež stanovenie konfidenčných intervalov pre parametre difúzie, ktoré sú odvodené z difúzneho tenzoru. Odhad tenzoru difúzie je tiež spracovaný prostredníctvom metódy Monte Carlo, ktorá prechádza priestor parametrov a hľadá najlepší odhad. Táto metóda je výpočtovo veľmi náročná, pretože je potrebné prechádzať minimálne šesť-rozmerný parametrický priestor.

Oveľa praktickejšia je grafická reprezentácia konfidenčných intervalov, prostredníctvom ktorej, môžeme rozhodnúť do akej miery veriť stanoveným parametrom difúzie prostredníctvom metódy DTI. K dispozícii je buď mapa širokých konfidenčných intervalov pre konkrétny parameter difúzie, alebo binárna mapa, ktorá označuje miesta, v ktorých je šírka konfidenčného intervalu dostatočne úzka.

Pri testovaní navrhnutých algoritmov na simulačnom modeli sme overili správnosť stanovenia metódy DTI, hlavne v prípade voľnej difúzie. Testovania na dátach z fantómu difúzie potvrdili obmedzenosť metódy DTI, ktorá v prípade, že sa v jednom voxly nachádzajú vlákna viacerých smerov, reprezentuje tento stav tenzorom, ktorý sa s ňou reprezentovať oba smery, a tým dochádza k strate informácií.

Stanovením konfidenčných intervalov, sme schopný detekovať miesta, v ktorých použitie metódy DTI nieje vhodné a použitie výsledkov parametrov difúzie odvodených z tenzoru difúzie nie je relevantné.

LITERATURA

- [1] CALLAGHAN, Paul T. *Translational dynamics and magnetic resonance: principles of pulsed gradient spin echo NMR*. New York: Oxford University Press, 2011, xvii, 547 p. ISBN 978-019-9556-984.
- [2] LEVITT, Malcolm H. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley, c2008, xxv, 714 p., [7] p. of plates. ISBN 04-705-1117-6.
- [3] EINSTEIN, Albert, R. FURTH a A. D. COWPER. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. 1. publ. New York: Dover publications, 1956. ISBN 10.2307/2298685.
- [4] CASSIDY, David C. *Einstein and our world*. 2nd ed. Amherst, N.Y.: Humanity Books, 2004, 162 p. ISBN 15-910-2256-8.
- [5] HORNAK, Joseph. *The Basics of MRI* [online]. 2014 [cit. 2014-12-13]. Dostupné z: <http://www.cis.rit.edu/people/faculty/hornak/>
- [6] MORI, Susumu. *Introduction to diffusion tensor imaging*. Amsterdam: Elsevier, 2007, xiii, 176 s. ISBN 978-0-444-52828-5.
- [7] LE BIHAN, Denis a Heidi JOHANSEN-BERG. Diffusion MRI at 25: Exploring brain tissue structure and function. *NeuroImage*. 2012, vol. 61, issue 2, s. 324-341. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.006. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911012857>
- [8] LE BIHAN, Denis, Cyril POUPON, Alexis AMADON a Franck LETHIMONNIER. Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006, vol. 24, issue 3, s. 478-488. DOI: 10.1002/jmri.20683. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmri.20683>
- [9] KUCHEL, Philip W., Guilhem PAGÈS, Kaz NAGASHIMA, Sendhil VELAN, Vimalan VIJAYARAGAVAN, Vijayasarathi NAGARAJAN a Kai Hsiang CHUANG. Stejskal-tanner equation derived in full. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2012, 40A, issue 5, s. 205-214. DOI: 10.1002/cmr.a.21241. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmr.a.21241>
- [10] BERNSTEIN, Matt A, Kevin Franklin KING a Ziaohong Joe ZHOU. *Handbook of MRI pulse sequences*. Boston: Academic Press, c2004, xxii, 1017 p. ISBN 01-209-2861-2.

- [11] KINGSLEY, Peter B. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2006, 28A, issue 2, s. 123-154. DOI: 10.1002/cmr.a.20049. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmr.a.20049>
- [12] KINGSLEY, Peter B. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part III. Tensor calculation, noise, simulations, and optimization. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2006, 28A, issue 2, s. 155-179. DOI: 10.1002/cmr.a.20050. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmr.a.20050>
- [13] LU, Hanzhang, Jens H. JENSEN, Anita RAMANI a Joseph A. HELPERN. Three-dimensional characterization of non-gaussian water diffusion in humans using diffusion kurtosis imaging. *NMR in Biomedicine*. 2006, vol. 19, issue 2, s. 236-247. DOI: 10.1002/nbm.1020. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.1020>
- [14] FIEREMANS, Els, Jens H. JENSEN a Joseph A. HELPERN. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *NeuroImage*. 2011, vol. 58, issue 1, s. 177-188. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.006. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811911006148>
- [15] JENSEN, Jens H. a Joseph A. HELPERN. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis. *NMR in Biomedicine*. 2010, vol. 23, issue 7, s. 698-710. DOI: 10.1002/nbm.1518. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/nbm.1518>
- [16] WEISSTEIN, Eric W. Point-Plane Distance. *MathWorld* [online]. 2015 [cit. 2015-05-21]. Dostupné z: <http://mathworld.wolfram.com/Point-PlaneDistance.html>
- [17] MELOUN, Milan a Jiří MILITKÝ. *Statistické zpracování experimentálních dat*. 2. vyd. Praha: Ars magna, 1998, 839 s. ISBN 80-721-9003-2.
- [18] SMITH, Lindsay I. A tutorial on principal components analysis. In: [online]. Cornell University, USA, 2002 [cit. 2015-05-22]. Dostupné z: http://www.cs.otago.ac.nz/cosc453/student_tutorials/principal_components.pdf
- [19] POUPON, Cyril, Bernard RIEUL, Irina KEZELE, Muriel PERRIN, Fabrice POUPON a Jean-François MANGIN. New diffusion phantoms dedicated to the study and validation of high-angular-resolution diffusion imaging (HARDI)

- models. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008, vol. 60, issue 6, s. 1276-1283. DOI: 10.1002/mrm.21789. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.21789>
- [20] FILLARD, Pierre, Maxime DESCOTEAUX, Alvina GOH, Sylvain GOUTTARD, Ben JEURISSEN, James MALCOLM, Alonso RAMIREZ-MANZANARES, Marco REISERT, Ken SAKAIE, Fatima TENSAOUTI, Ting YO, Jean-François MANGIN a Cyril POUPON. Quantitative evaluation of 10 tractography algorithms on a realistic diffusion MR phantom. *NeuroImage*. 2011, vol. 56, issue 1, s. 220-234. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.032. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105381191100067X>
- [21] ALEXANDER, Andrew L., Jee Eun LEE, Mariana LAZAR a Aaron S. FIELD. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007, vol. 4, issue 3, s. 316-329. DOI: 10.1016/j.nurt.2007.05.011. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1016/j.nurt.2007.05.011>

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

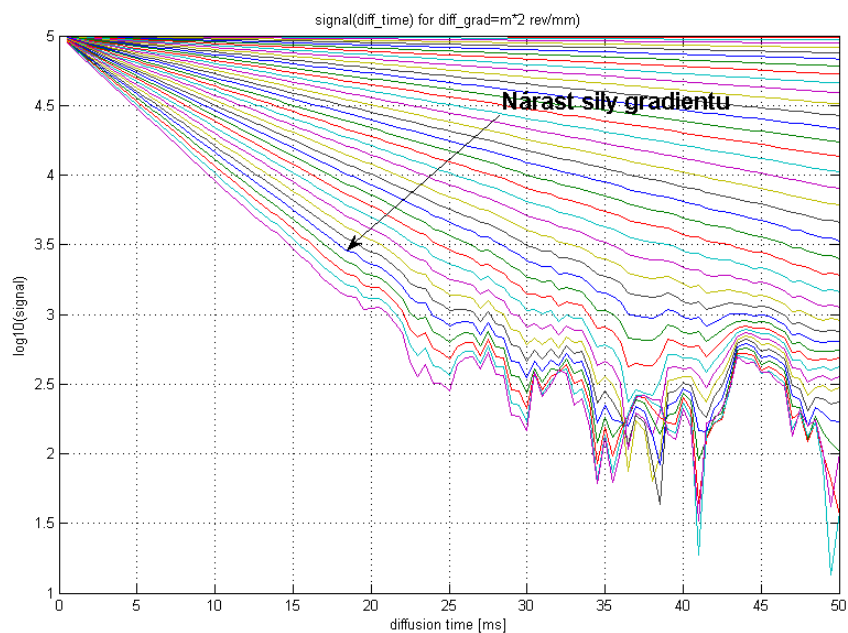
MRI	Magnetická rezonancia
NMR	Nukleární magnetická rezonancia
DTI	Zobrazovanie tenzoru difúzie
J	Tok
D	Koeficient difúzie
c	Koncentrácia
T	Termodynamická teplota
R	Plynová konštanta
t	Čas
G	Intenzita gradientu
D	Tenzor difúzie
FA	Frakčná anizotropia
RA	Relatívna anizotropia
K	Koeficient kurtózy
W_{ijkl}	Tenzor kurtózy difúzie

SEZNAM PŘÍLOH

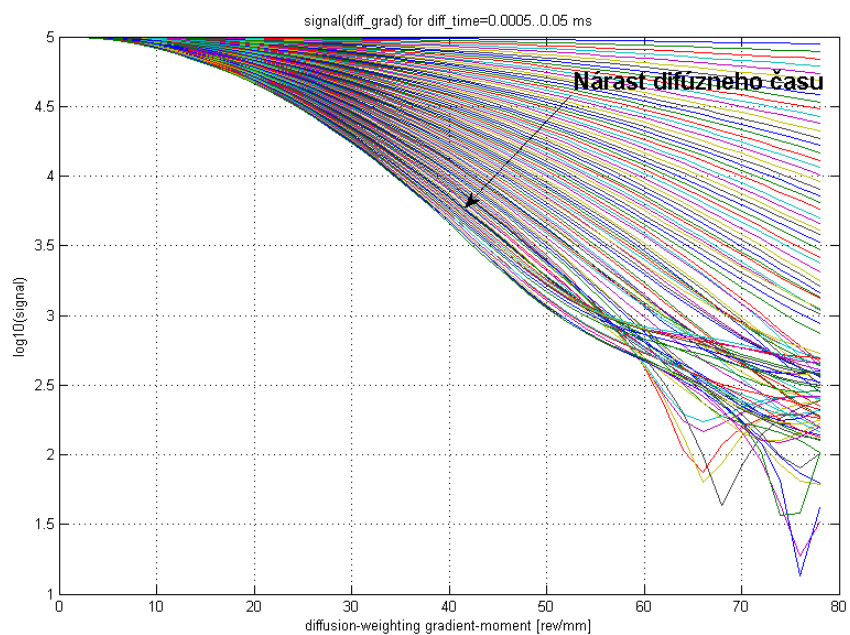
A	Obrazová příloha	58
A.1	Výsledky overenia vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál	58
A.2	Porovnanie stanovenia tenzoru difúzie	61
B	Obsah priloženého CD	62

A OBRAZOVÁ PRÍLOHA

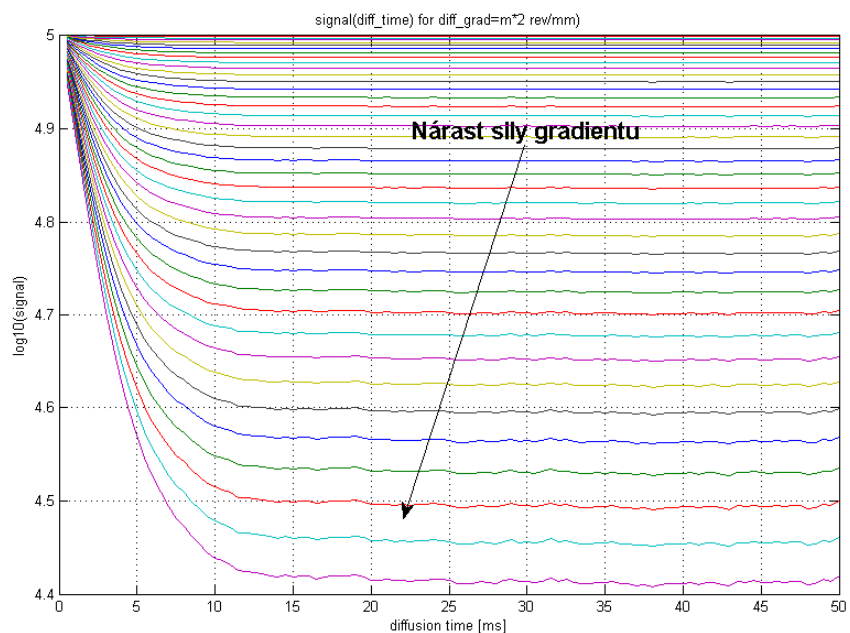
A.1 Výsledky overenia vplyvu intenzity gradientu a difúzneho času na výsledný signál



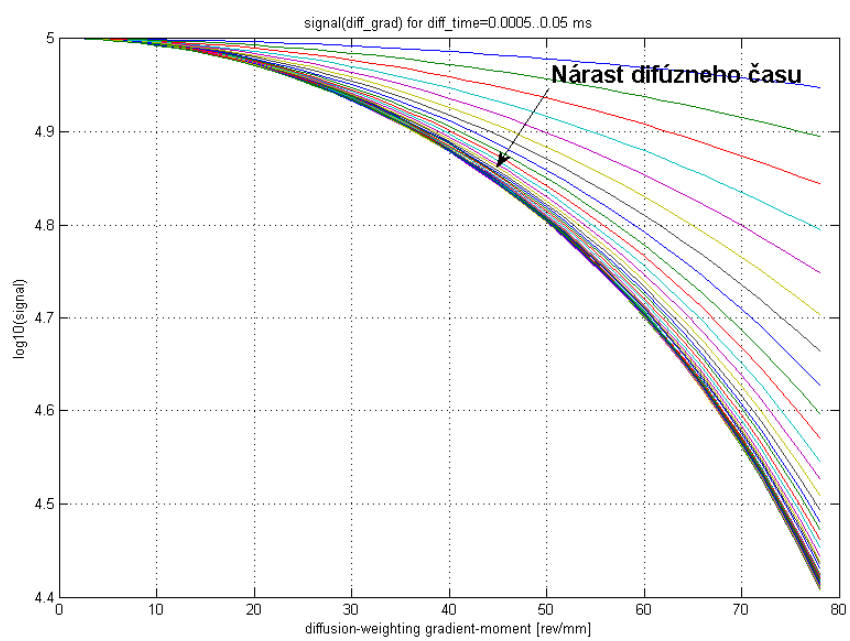
Obr. A.1: Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na difúznom čase pri voľnej difúzií.



Obr. A.2: Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na intenzite gradientu pri voľnej difúzií.

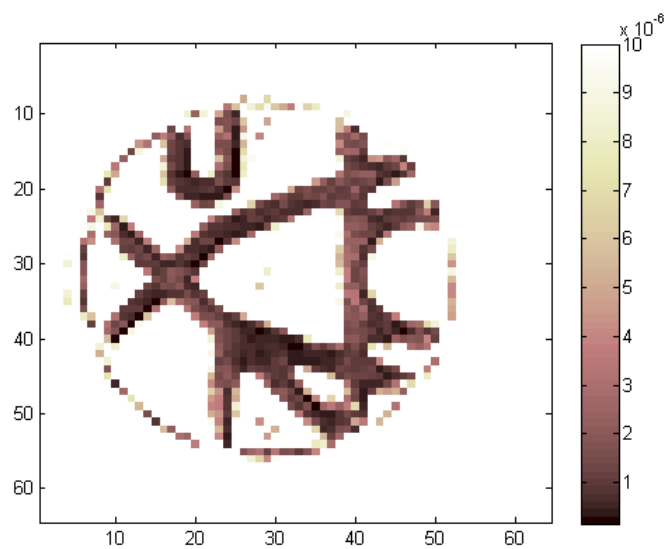


Obr. A.3: Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na difúznom čase pri obmedzenej difúzií.

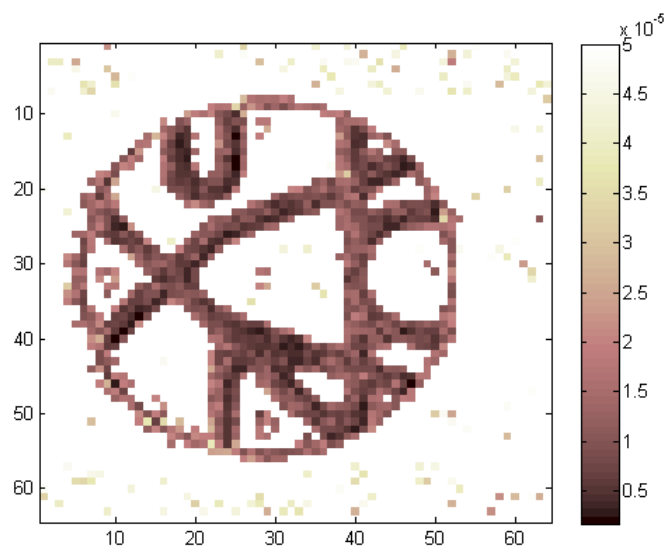


Obr. A.4: Graf závislosti dekadického logaritmu signálu na intenzite gradientu pri obmedzenej difúzií.

A.2 Porovnanie stanovenia tenzoru difúzie



Obr. A.5: Priemerný absolútny rozdiel prvkov fantómu. Meranie s b-hodnotou 650 s/mm^2



Obr. A.6: Priemerný absolútny rozdiel prvkov fantómu. Meranie s b-hodnotou 1500 s/mm^2

B OBSAH PRILOŽENÉHO CD

Súčasťou priloženého DVD sú **skripty**:

- *modeldiffusion3D_2.m* - simulácia difúzneho pohybu a overenie vplyvu difúzneho času a intenzity gradientu na výsledný signál
- *InterSpolah.m* - stanovenie konfidenčných intervalov pre navrhnutý simulačný model difúzie. Je nutné zadať dostatočne veľký počet častíc, aby sa simulácia skutočne riadila podľa zadaných parametroch.
- *InterSpolahFantom2.m* - stanovenie konfidenčných intervalov pre dáta z fantómu.
- *InterSpolahMice.m* - stanovenie konfidenčných intervalov pre experimentálne dáta. Skript generuje výsledky vo formáte .nii. Pre vytvorenie binárnych obrazov je nutné zadať výsledky do funkcie *GenBinM.m*.
- *fit_DTI_model_2.m* - stanovenie tenzoru difúzie pomocou prístupu Monte Carlo
- *GenBin.m* - skript, ktorý vytvorí binárny obraz z obrazu širok konfidenčných intervalov pre jednotlivé parametre na základe zvoleného prahu

Funkcie:

- *est_DT_HN.m* - funkcia na stanovenie tenzoru difúzie
- *est_DT_HNP.m* - verzia funkcie *est_DT_HN.m*, ktorá stanoví okrem tenzoru difúzie aj, konfidenčné intervaly pre predikciu.
- *tenz2param_3.m* - funkcia zabezpečujúca prechod od tenzoru difúzie k parametrov elipsoidu.
- *param2tenz_5.m* - funkcia zabezpečujúca prechod od parametrov elipsoidu k tenzoru difúzie.
- *ToDTISignal_2.m* - funkcia stanoví namerané teoretické hodnoty z tenzoru difúzie
- *extremCI_P.m* - funkcia stanoví konfidenčné intervaly pre prvky tenzoru
- *CI_graf.m* - funkcia, ktorá stanoví konfidenčné intervaly pre parametre elipsoidu z konfidenčných intervalov pre prvky tenzoru
- *GenParam.m* - funkcia, ktorá generuje a kontroluje náhodné parametre elipsoidu

Ďalšou súčasťou priloženého DVD sú použité toolboxy:

- *DTI and Fiber Tracking*
- *Tools for NifTi and ANALYZE image*

Priečínok *Experimentálne dáta* obsahuje reálne dáta, na ktorých sa prevádzal odhad konfidenčných intervalov a podpriečínok *Vysledky*, obsahuje výsledky pre jednotlivé parametre. Subjekty s indexmi 67,71 a 73 predstavujú animálne modely parkinsonovej choroby a subjekty s indexmi 68 a 70 sú kontorlné subjekty. Priečínok *Semestrálny projekt*, obsahuje časť práce riešenú v rámci Semestrálneho projektu.