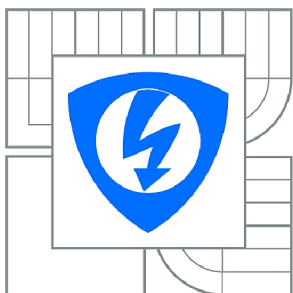




VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

AUTOMATICKÝ VÝBĚR ARTERIÁLNÍ VSTUPNÍ FUNKCE PRO METODU DCE-MRI

AUTOMATIC SELECTION OF THE ARTERIAL INPUT FUNCTION FOR DCE-MRI METHOD

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

VOJTĚCH ŠENKEŘÍK

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. ONDŘEJ MACÍČEK

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: Vojtěch Šenkeřík

ID: 145221

Ročník: 3

Akademický rok: 2014/2015

NÁZEV TÉMATU:

Automatický výběr arteriální vstupní funkce pro metodu DCE-MRI

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s principem kontrastního vyšetření DCE pomocí magnetické rezonance. 2) Provedte literární rešerši modelů AIF (arteriální vstupní funkce) a metod pro detekci arteriálních voxelů. Navrhněte metodu pro automatickou selekci AIF a otestujte spolehlivost navrženého řešení. 3) Vytvořte program v prostředí MATLAB, který bude umožňovat automatický výběr AIF minimálně dvěma metodami. Vybranou AIF uložte ve specifikovaném formátu. 4) Algoritmus implementujte do stávajícího softwaru pro perfuzní analýzu. 5) Aplikaci otestujte na dodané množině experimentálních dat a diskutujte robustnost algoritmu.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] MOURIDSEN, Kim et al. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2006, roč. 55, č. 3, s. 524-531.

[2] PARKER, Geoff J.M. et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2006, roč. 56, č. 5, s. 993-1000.

Termín zadání: 9.2.2015

Termín odevzdání: 29.5.2015

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Macíček

Konzultanti bakalářské práce:

prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.

Předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

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

ABSTRAKT

Tato práce je zaměřena na automatickou detekci arteriálních pixelů při metodě DCE-MRI. První část práce se zabývá literární rešerší dané problematiky. V druhé části jsou představeny 4 algoritmy pro detekci arteriálních pixelů.

KLÍČOVÁ SLOVA

Arteriální vstupní funkce, magnetická rezonance, DCE-MRI, Matlab, kontrastní látky, hematoencefalická bariéra

ABSTRACT

This thesis is aim to automatic detection of arterial pixels with use a method DCE-MRI. The first part of the essay occupy with literary search of theory. The second part of the essay introduce the four algorithms for detection of arterial pixels.

KEYWORDS

Arterial input function, magnetic resonance, DCE-MRI, Matlab, contrast agents, blood-brain barrier

ŠENKERŮ, Vojtěch *Automatický výběr arteriální vstupní funkce pro metodu DCE-MRI*: bakalářská práce. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav Biomedicínského inženýrství, 2015. 39 s. Vedoucí práce byl Ing. Ondřej Macíček

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci na téma „Automatický výběr arteriální vstupní funkce pro metodu DCE-MRI“ 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.

Brno

.....

(podpis autora)

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji mému vedoucímu Ing. Ondřeji Macíčkoví za podporu při psaní této bakalářské práce a za jeho cenné rady.

Brno

.....

(podpis autora)

OBSAH

Úvod	8
1 Magnetická rezonance	9
1.1 Fyzikální popis jevu magnetické rezonance	9
1.2 Měření vektorů tkáňové magnetizace	10
1.3 FID signál	12
2 Postup kontrastního vyšetření DCE-MRI	13
2.1 Postup analýzy	13
2.2 Kontrastní látky	14
2.3 Kinetika nízkomolekulárních kontrastních látek	15
3 Arteriální vstupní funkce	19
3.1 Metody detekce AIF	19
3.1.1 Rozměření signálu	19
3.2 Detekce AIF založená na analytických modelech	21
3.2.1 Parkerova funkce	21
3.2.2 Exponenciální funkce	22
3.2.3 Exponenciálně-lineární klesající funkce	22
3.2.4 Gamma variate funkce	23
3.2.5 Hybridní funkce	23
3.3 Cluster analýza	24
4 Realizace detekce AIF	25
4.1 Pacientská data a jejich příprava	25
4.2 Použité algoritmy	26
4.3 Uživatelské prostředí	28
4.4 Vizualizace výsledků	30
4.4.1 Testování algoritmu na myších datech	30
4.4.2 Testování algoritmu na pacientských datech	31
5 Závěr	34
Literatura	35
Seznam symbolů, veličin a zkratk	37
A Přílohy	38

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Orientace rotačních os protonů mimo (a) a v přítomnosti statického magnetického pole (b), znázornění rotačního a precesního pohybu protonu (c) [10]	10
1.2	a) Nárůst podélné magnetizace po excitaci v závislosti na čase (tzv. T_1 křivka), b) Úbytek příčné magnetizace vlivem T_2 relaxace v závislosti na čase (tzv. T_2 křivka)[1]	11
2.1	Hlavní panel programu DCE-Soft a panel pro odhad AIF.	13
2.2	Vizualizace patientských dat.	14
2.3	Strukturní chemické vzorce běžně využívaných kontrastních látek pro MR [11]	15
2.4	Rozdělení kontrastních látek [13].	16
2.5	Hlavní složky podílející se na distribuci kontrastní látky v tkáni [5]	17
3.1	Ilustrace typické AIF křivky [7]	20
3.2	Parkerova funkce [14].	21
3.3	Exponenciální funkce.	22
3.4	Exponenciálně-lineární klesající funkce.	23
3.5	Gamma Variate funkce.	24
4.1	Panel pro konverzi načtených dat v programu DCE-Soft.	25
4.2	Proložení koncentrační křivky matematickým modelem GVF.	26
4.3	Proložení koncentrační křivky matematickým modelem 3*EXP [15].	27
4.4	Proložení koncentrační křivky Parkerovou funkcí.	27
4.5	Blokové schéma pro algoritmus metody Optimal method.	28
4.6	Blokové schéma druhého algoritmu.	29
4.7	Uživatelské prostředí pro metodu <i>EstimationthroughAUC</i>	30
4.8	Blokové schéma druhého algoritmu.	30
4.9	Zobrazení mapy parametrů naměřené na myši.	31
4.10	Zobrazení AIF křivky naměřené na myši.	31
4.11	Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.1.	32
4.12	Zobrazení AIF křivky u anonymního pacienta č.1 (vlevo) a anonymního pacienta č.2 (vpravo).	33
4.13	Zobrazení AIF křivky u anonymního pacienta č.3.	33
A.1	Pseudobarevná mapa pacienta č.3.	38
A.2	Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.2.	39
A.3	Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.3.	39

ÚVOD

Magnetická rezonance je významná zobrazovací metoda, která se uplatňuje v praxi již od konce 70. let. Díky rozvoji výpočetní techniky se tato metoda stala rutinní zobrazovací metodou moderní medicíny. A to nejen zde, široké uplatnění nachází ve spektroskopii při pozorování vnitřních struktur zkoumané látky. Experimentální ověření jevu magnetické rezonance provedli pánové F. Bloch a E. Purcell, za což také dostali Nobelovu cenu za fyziku v roce 1952 [1] [2].

Výhodou tohoto zobrazení je její neinvazivnost. Mezi hlavní nevýhody patří vysoká pořizovací cena a cena za vyšetření. Použitím kontrastní látky můžeme zlepšit kvalitu vyhodnocování dat a nalézt struktury, které by v nativním obraze nemohly být rozpoznány [1].

Existuje několik perfuzních technik MRI, které využívají kontrastní látky: mezi hlavní patří DCE-MRI a DSC-MRI. Tato práce je zaměřena na DCE-MRI.

Pro kvantitativní analýzu měřených dat je nutná znalost arteriální vstupní funkce (zkr. AIF). Ta má typickou podobu. Na začátku je zde prudký nárůst způsobený příchodem kontrastní látky do tkáně. Dochází k vytvoření typického vrcholu. Poté křivka prudce klesne. Recirkulací dojde k vzniku malého vrcholu a pozvolně klesá.

1 MAGNETICKÁ REZONANCE

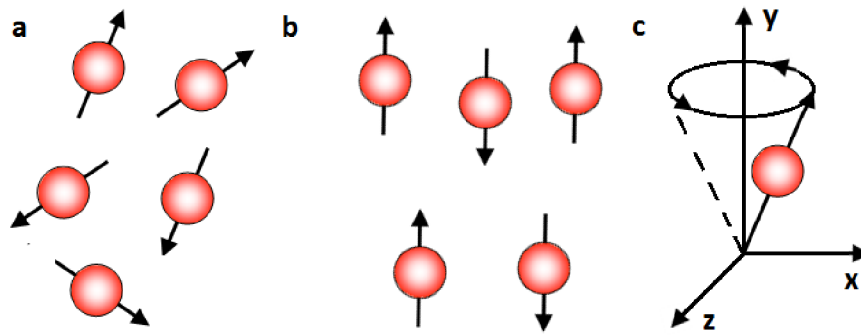
Magnetické pole vzniká v okolí každé elektricky nabitě částice, která je v pohybu. Vztáhneme-li tento fakt na jev magnetické rezonance, bude touto elektricky nabitou částicí proton, jenž má kladný náboj. Tato částice bude vykazovat magnetický moment. Protony se svým kladným nábojem neustále rotují kolem vlastní osy. Tento pohyb označujeme jako tzv. spin. Protony v jádře si tedy můžeme představit jako elementární magnety [1].

1.1 Fyzikální popis jevu magnetické rezonance

Pokud má jádro sudý počet nukleonů, magnetické momenty se vzájemně vyruší a jádro se tudíž navenek neprojevuje magneticky. Proto pro MR zobrazení využíváme jádra s lichým počtem nukleonů. Mají totiž vždy jeden nukleon nepárový. Ten zajišťuje, že si jádro zachovává svůj magnetický moment, a interaguje s okolím. Atom vodíku ${}^1\text{H}$ je se svým jediným protonem v jádře typickým zástupcem této skupiny. Navíc jeho hojný výskyt ve všech živých tkáních (lidské tělo je složeno z více jak 60 % z vody) a jeho poměrně velký magnetický moment z něj činí objekt ideálně využitelný pro zobrazování pomocí MR. Další vhodné atomy této skupiny jsou např.: ${}^{13}\text{C}$, ${}^{19}\text{F}$, ${}^{23}\text{Na}$, ${}^{31}\text{P}$ [1]. Pokud se atomy nenachází v magnetickou poli, je magnetický moment vyrušen vlivem Brownova pohybu.

Za normálních okolností je orientace rotačních os jednotlivých protonů (tj. i jejich vektorů magnetizace) ve tkáních zcela nahodilá, což způsobuje, že se vektory magnetizace jednotlivých atomových jader navzájem ruší a tkáň se navenek chová magneticky zcela inertně (obr. 1.1 a). Vystavíme-li však zkoumanou tkáň vlivu silného magnetického pole, uspořádají se všechny protony svými rotačními osami rovnoběžně se siločarami vnějšího magnetického pole. Část z nich se ustaví do polohy, kdy jejich magnetický moment je orientován souhlasně, tzv. paralelně se vektorem vnějšího magnetického pole, druhá část pak přesně o 180° opačně, tzv. antiparalelně (obr. 1.1 b) [1].

Protony takto uspořádané ve vnějším magnetickém poli (ať již paralelně nebo antiparalelně) se však nechovají staticky, nýbrž kromě vykonávání rotačního pohybu vykazují ještě jeden druh pohybu, tzv. precesní pohyb. Ten si můžeme představit jako pohyb po plášti pomyslného kužele (obr. 1.1 c). Frekvence tohoto precesního pohybu (tzv. Larmorova frekvence) závisí pouze na dvou faktorech: za prvé na magnetických vlastnostech daného atomového jádra (konkrétně na jeho tzv. gyromagnetickém poměru), za druhé (a to lineárně) na intenzitě vnějšího magnetického pole. Matematickým vyjádřením tohoto vztahu je tzv. Larmorova rovnice:



Obr. 1.1: Orientace rotačních os protonů mimo (a) a v přítomnosti statického magnetického pole (b), znázornění rotačního a precesního pohybu protonu (c) [10]

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0, \quad (1.1)$$

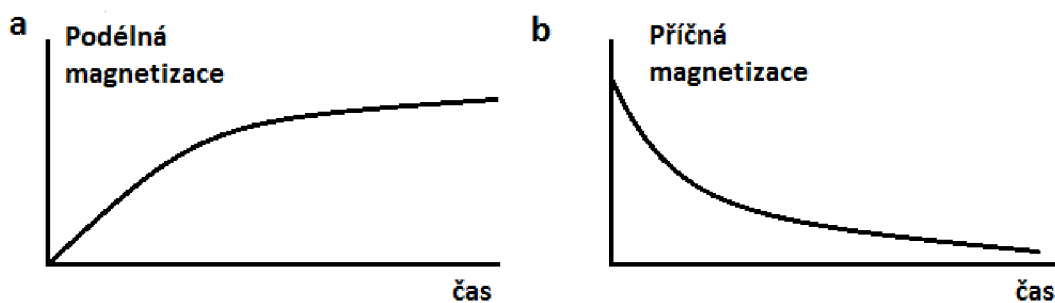
kde ω_0 je Larmorova frekvence „precesního“ pohybu protonů (v Hz, příp. v MHz), γ představuje gyromagnetický poměr a je pro konkrétní typ atomu konstantní (pro vodíkové jádro jeho hodnota činí 42,577 MHz/T) a B_0 představuje intenzitu magnetického pole vyjádřenou v jednotkách magnetické indukce (Tesla) [1].

Obecně je více protonů paralelních, jelikož mají menší energii než antiparalelní protony. Rozdíl je však velmi malý (kolem 6 protonů, pokud máme 1000000 antiparalelních protonů) a díky tomuto nepatrnému počtu protonů tkáň začne vykazovat svůj nenulový magnetický moment. Jednotlivé tkáně, tím že mají různou biochemickou strukturu (a tím i různou hustotu zastoupení protonů), se takto navenek projevují různě velkými magnetickými momenty, a dávají nám tak zásadní informaci o svém složení. Tato informace se stává podkladem pro vytvoření MR obrazu [1].

1.2 Měření vektorů tkáňové magnetizace

Pro zjištění velikosti vektorů tkáňové magnetizace, manipulujeme s orientací vektorů v prostoru (dosud byl vektor tkáňové magnetizace orientován tzv. longitudálně, tj. podélně s průběhem siločar vnějšího magnetu). Změna orientace výsledného vektoru je dána natočením z roviny Z do roviny XY. Do tkáň je vyslán elektromagnetický pulz, který je nositelem energie. Úměrně energii RF pulzu dochází k vychýlení vektoru magnetizace. Jádra můžeme vybudit jen a pouze na Larmorově frekvenci. U vodíkových jader je tato frekvence 68,87 MHz při intenzitě magnetického pole 1,5 T. Jsou-li obě frekvence totožné, jsou protony schopné absorbovat energii elektromagnetického vlnění a tento jev se nazývá rezonance (odtud pochází název celé metody –

magnetická rezonance). Elektromagnetický pulz způsobí, že všechny protony začnou vykonávat svůj precesní pohyb koherentně, ve fázi. Jejich magnetické momenty se začnou sumovat i ve směru kolmém na průběh siločar vnějšího magnetického pole, čímž dávají vzniknout tzv. příčné magnetizaci. Důležitým faktem je, že tyto dva vektory již nejsou orientovány týmž směrem, nýbrž jsou na sebe kolmé. Velikost vektoru příčné magnetizace takto můžeme již přímo měřit. Po ukončení působení impulsu se celý systém ze svého vybuzeného stavu postupně vrací do stavu původního, ustáleného (tzv. ekvilibrium). Tento děj se nazývá relaxace. Vektor podélné tkáňové magnetizace nabývá postupně zpět svoji původní velikost. Tento děj je postupný a proto můžeme průběh nárůstu velikosti vektoru podélné magnetizace v ose Z graficky znázornit v jeho exponenciálním průběhu. Časová konstanta určující, jak rychle v dané látce (tkáni) tento proces probíhá, se označuje T_1 (v literatuře můžeme najít označení spin – lattice relaxation, tj. relaxace spin – mřížka).



Obr. 1.2: a) Nárůst podélné magnetizace po excitaci v závislosti na čase (tzv. T_1 křivka), b) Úbytek příčné magnetizace vlivem T_2 relaxace v závislosti na čase (tzv. T_2 křivka)[1]

Vektor příčné magnetizace se naopak velikostně zmenšuje, jelikož jednotlivé magnetické momenty protonů ztrácí svoji vzájemnou koherenci, stále precesují na larm. frekvenci. Rychlost tohoto děje nám popisuje příčný relaxační čas T_2 a T_2^* , jehož velikost závisí (stejně jako u T_1) na chemické struktuře zkoumané látky (tkáně). Tento děj bývá označován jako relaxace spin – spin [1].

V praxi je složité přesně určit, v který okamžik je relaxace ukončena, proto hodnotu T_1 definujeme jako dobu potřebnou k tomu, aby vektor podélné magnetizace získal zpět 63% svoji původní velikosti. Naopak relaxační čas T_2 definujeme jako čas, za který velikost příčné magnetizace klesne na 37 % původní hodnoty [1].

Vysílané elektromagnetické pulzy mají různý tvar a sklápěcí úhel, který je úměrný energii. Nejčastěji je používán 90° pulz – ten otáčí vektor magnetizace o 90° , anebo 180° pulz, který všechny paralelní protony otáčí do antiparalelního postavení, čímž způsobuje i změnu orientace vektoru magnetizace o 180° [1].

1.3 FID signál

Poté co přestane působit synchronizační efekt elektromagnetického impulsu, protony se začnou do původního stavu. Úbytkem příčné magnetizace, klesá i intenzita měřitelného elektromagnetického signálu, který z tkáně vychází, a který je indukován v XY cívce. Tento typ signálu, jehož maximum naměříme těsně po skončení elektromagnetického pulzu, a který v průběhu relaxace postupně klesá k nule, se nazývá „Free Induction Decay“ – FID signál. Je to nejjednodušší vyšetřovací metoda, kterou lze při vyšetřování pomocí MR použít, a která tím, že indukuje na přijímacím zařízení – anténě – měřitelný signál, nám dává informaci o složení zkoumané tkáně. Časový interval mezi jednotlivými pulsy se označuje TR, z angl. „Repetition Time“ [1].

Dobu mezi jednotlivými impulsy (TR) však můžeme zkrátit. Bude-li čas mezi dvěma 90° impulsy natolik krátký, že tkáně nestačí získat zpět podélnou magnetizaci v plné míře, bude se signál přijímaný z různých tkání po druhém impulsu lišit podle toho, jak velký byl vektor podélné magnetizace v různých tkáních v okamžiku, kdy byl vyslán nový impuls. Čím je totiž vektor podélné magnetizace v okamžiku nového pulsu větší, tím je i vektor příčné magnetizace po novém pulsu větší a tím silnější signál z dané tkáně zaregistrujeme. Naopak u tkání s pomalou relaxací (dlouhým časem T_1) zaznamenáváme v takovém případě pouze signály odpovídající menším hodnotám navozené příčné magnetizace.

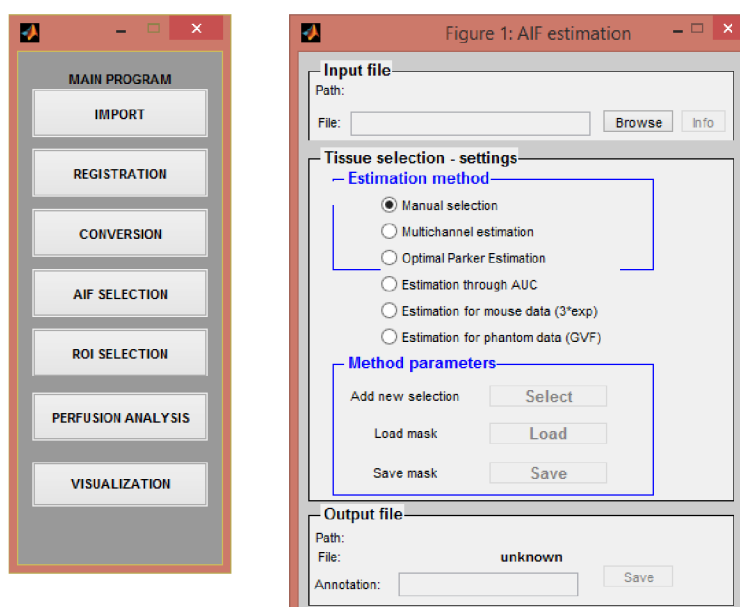
Velikost vektoru příčné magnetizace jsme schopni měřit, a jsme schopni zobrazit rozdíly v její intenzitě v různých tkáních s různými hodnotami časů T_1 . Tímto dokážeme od sebe odlišovat tkáně, které se liší svými relaxačními časy T_1 a vzniká tkáňový kontrast. Čím větší bude rozdíl hodnot časů T_1 u jednotlivých tkání, o to více stupňů šedi budou tyto tkáně ve výsledném obraze odlišeny. Takový typ zobrazení označujeme jako T_1 – vážený obraz (z angl. T_1 -weighted image) [1].

2 POSTUP KONTRASTNÍHO VYŠETŘENÍ DCE-MRI

DCE – MRI (z angl. Dynamic contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging) je perfuzní zobrazovací metoda magnetické rezonance, která slouží k zobrazení funkce tkání za použití kontrastní látky. Využití je především v klinické onkologii. Touto metodou můžeme získat data, které nám detekují patologické procesy, např. primární a metastatické tumory, záněty a ischemii. Správným posouzením dat můžeme pozorovat progresi léčby. Metoda je založena na intravenózní aplikaci paramagnetické kontrastní látky do krevního oběhu pacienta. Změnu intenzity signálu MR na čase můžeme detekovat pro každý voxel získaného obrazu. Velikost intenzity signálu MR závisí na lokální koncentraci kontrastní látky [3, 4, 5].

2.1 Postup analýzy

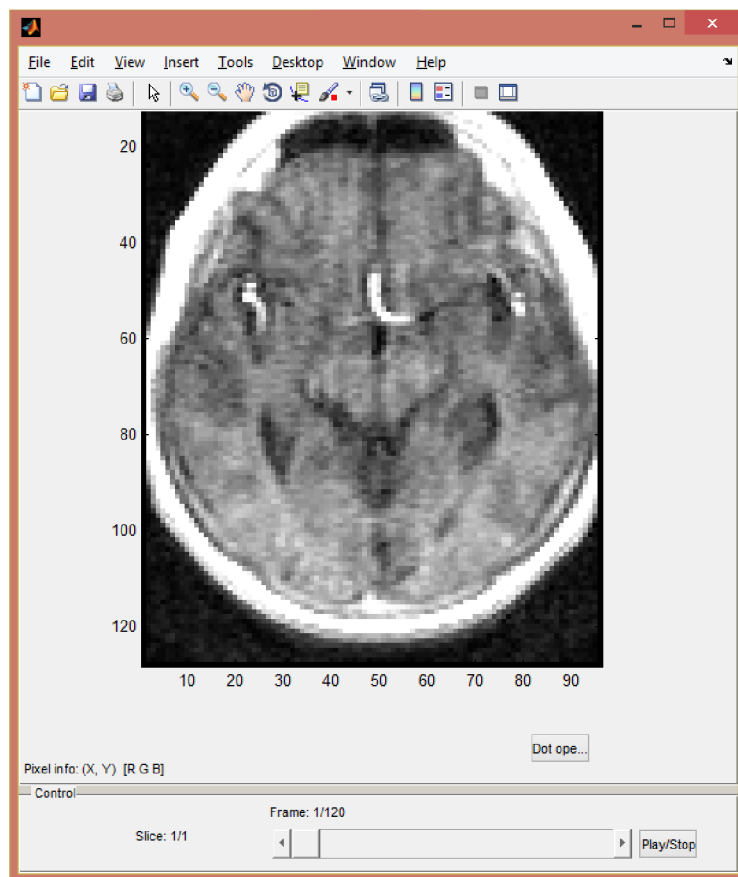
Data získané z měření MR jsou ukládána ve specifickém formátu. Tímto je zaručeno bezproblémové zpracování dat. Prvním krokem analýzy je zkonvertovat naměřené data na signál úměrný koncentraci kontrastní látky. Ke konverzi je vhodné použít program, který umožňuje navíc i vizualizaci naměřených dat (obr. 2.2), perfuzní analýzu a odhad křivky AIF.



Obr. 2.1: Hlavní panel programu DCE-Soft a panel pro odhad AIF.

Již při konverzi je vhodné definovat oblast zájmu, na které je možno očekávat arteriální voxely. Samotné výpočty jsou rychlejší a navíc tak mohou být vyřazeny z

výpočtu voxely z šumových oblastí. Výběr zájmové oblasti probíhá v okně, kde je možno nahlížet do jednotlivých snímků sekvence MR. Kliknutím pravé části myši na snímek dostáváme koncentrační křivku daného pixelu.



Obr. 2.2: Vizualizace patientských dat.

Znalost křivky AIF je důležitá pro perfuzní analýzu, díky níž můžeme zobrazovat průtok krve určitým sledovaným místem. Metody perfuzního zobrazení jsou založeny na analýze časových průběhů koncentrace kontrastních látek v lidském organismu. Jedná se o velmi důležitou diagnostickou metodu, díky níž jsme schopni včas diagnostikovat situaci, která by vedla k poškození důležitých orgánů jako je srdce nebo mozek kvůli nedostatečnému, nebo špatnému prokrvení [12].

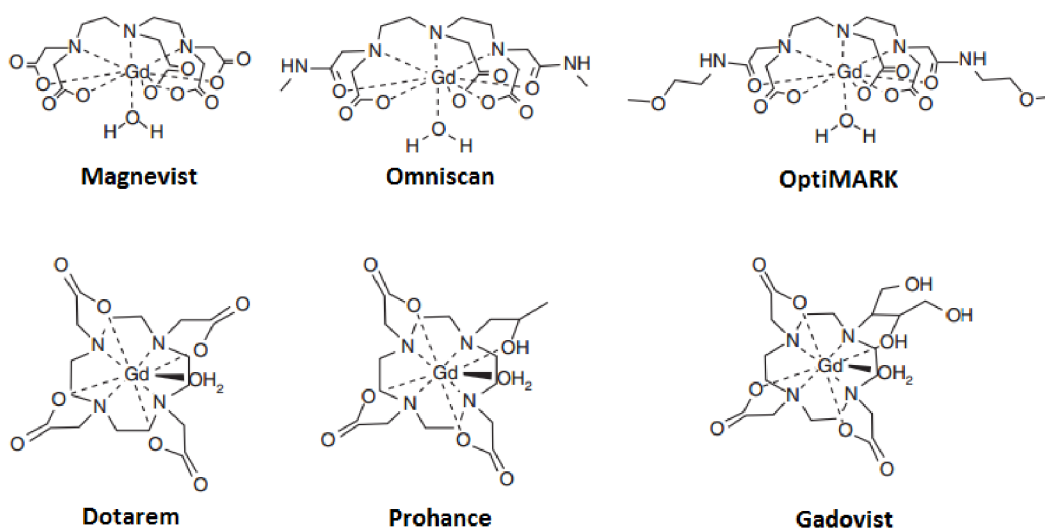
2.2 Kontrastní látky

Kontrastní látky zkracují relaxační časy T_1 , T_2 i T_2^* . Jedná se o paramagnetické substance, které tím, že zkracují čas T_1 , dávají v T_1 vážených obrazech silnější signál z těch tkání, do kterých tato látka proniká. Naopak zkrácení relaxačního času T_2 vede k zeslabení signálu, protože kontrastní látky dříve zrelaxují, takže v okamžiku

měření dochází u T_2/T_2^* vážených obrazů k rychlejší ztrátě koherence - obraz proto bude lokálně tmavší. Naopak u T_1 váženého obrazu vektor magnetizace se vrátí dříve do rovnovážného stavu - po překlopení do roviny XY je jeho velikost vyšší - místa v obrazu jsou ideálně světlejší než v nativním obraze.

Kontrastní látky dělíme do několika skupin dle molekulární hmotnosti. Skupiny s menší molekulární hmotností pronikají do extracelulárního extravaskulárního prostoru nejnáze (obr. 2.4).

Mezi nejpoužívanější kontrastní látky patří gadolinium vázané na diethylenetriaminpentaacetát (zkr. DTPA), pod komerčním názvem se tato látka jmenuje Magnevist. Dále je běžně používanou kontrastní látkou Gadovist [1].

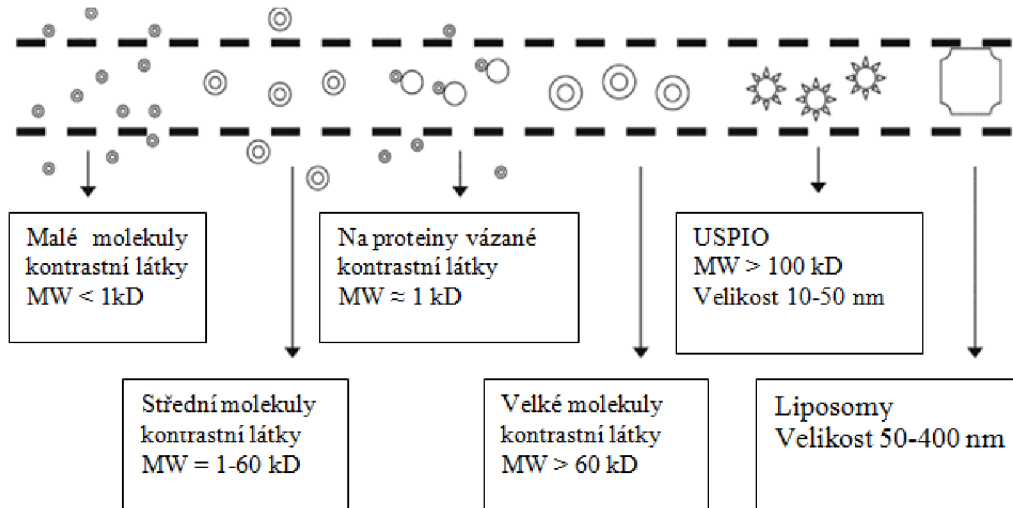


Obr. 2.3: Strukturální chemické vzorce běžně využívaných kontrastních látek pro MR [11]

Kromě gadolinia se pro účely zvýšení tkáňového kontrastu při MR používají i další kovy (např. železo, mangan, chróm) vázané ve stabilních sloučeninách (tzv. chelátech). Zmíněné kovy zůstávají pevně vázány v těchto sloučeninách až do okamžiku vyloučení z organismu, čímž se eliminuje jejich toxicita [1].

2.3 Kinetika nízkomolekulárních kontrastních látek

Nízkomolekulární kontrastní látka difunduje z krevního řečiště do extracelulárního extravaskulárního prostoru (zkr. EES) dle velikosti průtoku krve, permeability cévní stěny a velikosti ploch umožňující perfuzi. Zde je přítomna řádově minuty až hodiny



Obr. 2.4: Rozdělení kontrastních látek [13].

a posléze se vylučuje ledvinami. Průchod kontrastní látky buněčnou membránou záleží na velikosti jejich molekul do EES. Čas příchodu kontrastní látky po aplikaci injekce můžeme popsat veličinou BAT (z angl. Bolus Arrival Time) [5].

Akumulace kontrastní látky v EES závisí na velikosti jejich molekul. Za předpokladu, že kontrastní látka je dobře smísená ve vaskulárním plasmatickém prostoru, můžeme kinetiku kontrastní látky popsat následující rovnicí:

$$v_e \cdot \frac{dC_e(t)}{dt} = K^{TRANS} \cdot [C_p(t) - C_e(t)] \quad (2.1)$$

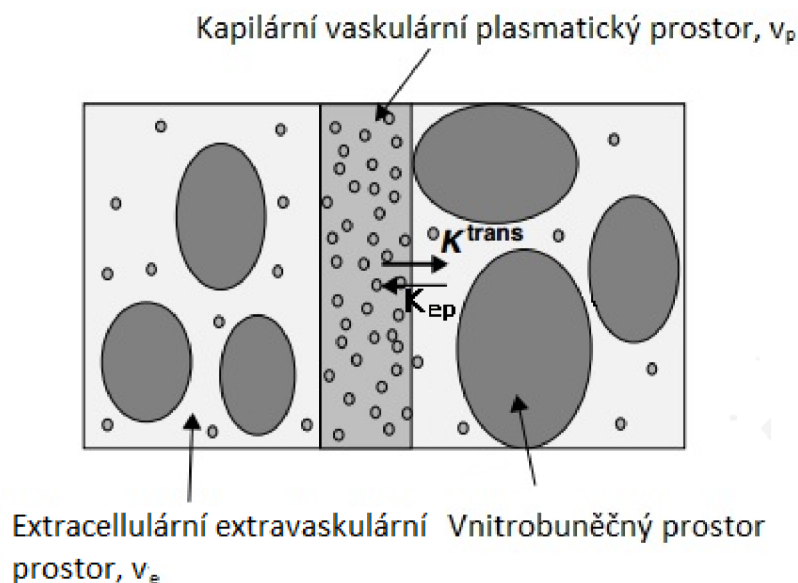
kde v_e je objem EES, $C_e(t)$ je průběh koncentrace kontrastní látky v čase v extravaskulárním extravaskulárním prostoru v_e , $C_p(t)$ je průběh koncentrace látky v čase v kapilárním vaskulárním plasmatickém prostoru v_p , a K_{TRANS} je objemová přenosová konstanta mezi v_p a v_e (obr. 2.5) [5].

K^{trans} je parametr, který není jednoznačně definován. Záleží na podmínkách, které při ději nastanou a která veličina bude dominantní - jestli průtok krve F , nebo permeabilita kapilární stěny PS . Pokud však do tkáně pronikne nedostatečné množství kontrastní látky, K^{trans} bude rovno:

$$K^{trans} = F \cdot \rho \cdot (1 - HCT), \quad (2.2)$$

kde F je průtok krve a HCT hematokrit (obvykle bude hodnota kolem 0,4). Chceme-li v rovnici brát v úvahu permeabilitu, dostáváme:

$$K^{trans} = E \cdot F \cdot \rho \cdot (1 - HCT), \quad (2.3)$$



Obr. 2.5: Hlavní složky podílející se na distribuci kontrastní látky v tkáni [5]

kde E je extrakční frakce udávající procento kontrastní látky, které extravazuje při prvním průchodu [5].

Pro míru odtoku kontrastní látky z extracellulárního extravaskulárního prostoru definujeme konstantu objemového odtoku:

$$k_{ep} = K^{trans} / v_e. \quad (2.4)$$

Veličiny k_{ep} , v_e a BAT jsou parametry zbytkové funkce Impulse residue function (zkr. $IRF(t)$), kterou definujeme jako odezvu na jednotkový impuls. Tato veličina se vyskytuje v rovnici, pro popis koncentrace oblasti zájmu v čase $C_{ROI}(t)$:

$$C_{ROI}(t) = C_{AIF} * F_p \cdot IRF(t), \quad (2.5)$$

kde C_{AIF} koncentrace kontrastní látky v plazmě vyživující tepny, F_p je průtok plazmou a $IRF(t)$ je odezva na jednotkový impuls. Symbol $*$ představuje matematickou operaci konvoluce.

Ve zdravém mozku se nachází oblasti, přes které kontrastní látka nemůže projít z krevního řečiště do mezibuněčného prostoru. To je způsobeno hematoencefalickou bariérou (z angl. Blood-Brain Barrier). Narušení BBB u mnoho nemocí způsobí, že nízkomolekulární kontrastní látka se shromažďuje v extracelulárním prostoru a na T_1 váhovaném obrazu dojde ke zvýšení intenzity signálu MR. Tento fakt je podložen klinickou studií [5].

Příčiny narušení BBB se liší dle patologie. Může jít o záněty, ischemické příhody, traumatické zranění mozku. Pravděpodobně nejčastější příčinou jsou však tumory. Celý tento děj je složitý a částečně souvisí se sekrecí angiogenezi podporujících molekul (např. vaskulární endoteliální růstový faktor), které jsou odpovědné za růst nových cév. Avšak samotná angiogeneze nevysvětluje narušení BBB [5].

Středem zájmu pro DCE-MRI studie je vývoj a zhodnocení nových diagnostických postupů s včasnou diagnostikou nemoci [5].

3 ARTERIÁLNÍ VSTUPNÍ FUNKCE

Důležitost arteriální vstupní funkce plyne z rovnice popisující vztah mezi průběhem koncentrace kontrastní látky v oblasti zájmu v čase C_{ROI} a koncentrační křivkou C_{AIF} 2.5.

Pro získání mikrocirkulárních parametrů tkáně při metodě DCE-MRI je nutná znalost vstupní arteriální funkce (angl. arterial input function, zkr. AIF). Je to časový průběh koncentrace kontrastní látky ve vyživující tepně sledované tkáně. Většinou není jednoduché určit kvalitně lokální AIF, a to z technických, nebo anatomických důvodů (náhodný šum, pohyb pacienta, časová náročnost). Jelikož je AIF zašuměná, prokládáme ji v praxi matematickým modelem. Tím získáme stabilnější odhady pro perfuzní analýzu. Je však potřeba pracovat s modelem opatrně a důkladně nastavovat počáteční odhady a meze optimalizačních parametrů, aby nedocházelo k špatným závěrům. Modelování AIF se také používá pro testování nových technik na reálných, nebo modelovaných datech: fantomy, nebo nové farmakokinetické modely [6][7].

3.1 Metody detekce AIF

Manuální metody výběru AIF jsou časově náročné a vlivem lidského faktoru variabilní. Automatická detekce AIF je tedy vhodná z důvodu nízké časové náročnosti. Jednotlivé automatizační metody jsou optimalizovány pro danou anatomickou oblast.

3.1.1 Rozměření signálu

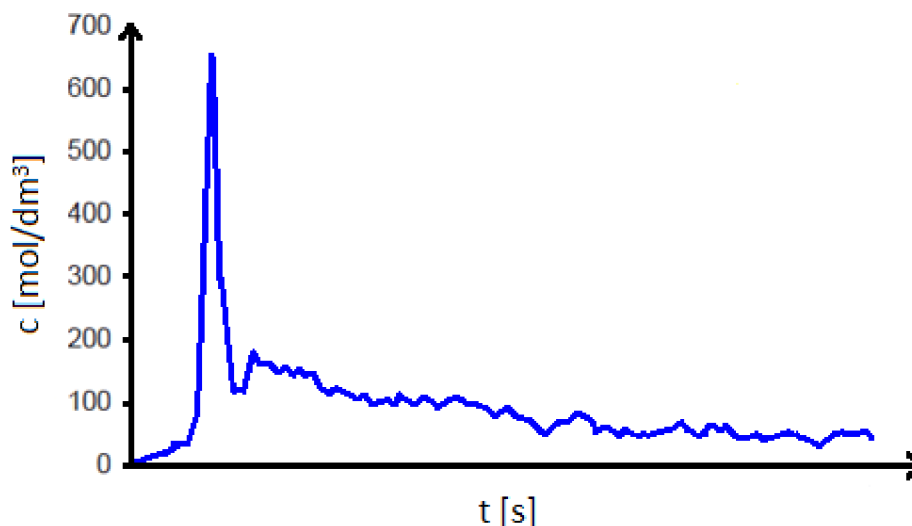
Pracujeme ze souborem DCE-MRI dat, reprezentující velikost intenzity kontrastní látky v pozorované tkáni dle parametrů (x , y , z a t). V některých případech data prochází předzpracováním. To zahrnuje filtraci a vyhlazení signálu. [7].

Pokud hodnotíme křivku vizuálně, můžeme určit arteriální křivku dle její obecné podoby - prudký nárůst koncentrace a následné klesání, jenž vytvoří typický vrchol. Takto můžeme odlišit arteriální křivku od venózní, která je širší a vykazuje pozdější příchod kontrastní látky. Tkáňové křivky jsou také širší a výška vrcholu je menší. [8]

Určení AIF je tedy spojeno s vizuálním zhodnocením koncentrační časové křivky (zkr. CTC) v oblastech vnitřní krční tepny (lat. arteria carotis interna), nebo střední mozkové tepny (lat. arteria cerebri media). Tyto postupy jsou však náchylné k mylným výsledkům a je nutné zajistit zkušenou obsluhu, vybírající oblasti zájmu ve více

řezech obrazu. Navíc je zde riziko, že průměrování většího počtu voxelů obrazu vede k detekování méně kvalitní AIF. [8]

$$C_{AIF} = f(t)$$



Obr. 3.1: Ilustrace typické AIF křivky [7]

Pacientský datový soubor 4D DCE-MRI definujeme pomocí jasů:

$$SI = f(x, y, z, t), \quad (3.1)$$

kde x a y jsou souřadnice v obraze, z je poloha řezu a t je čas.

Vyhlazení signálu z koncentrační křivky můžeme zjistit dle parametru Roughness $\Delta C(t)$:

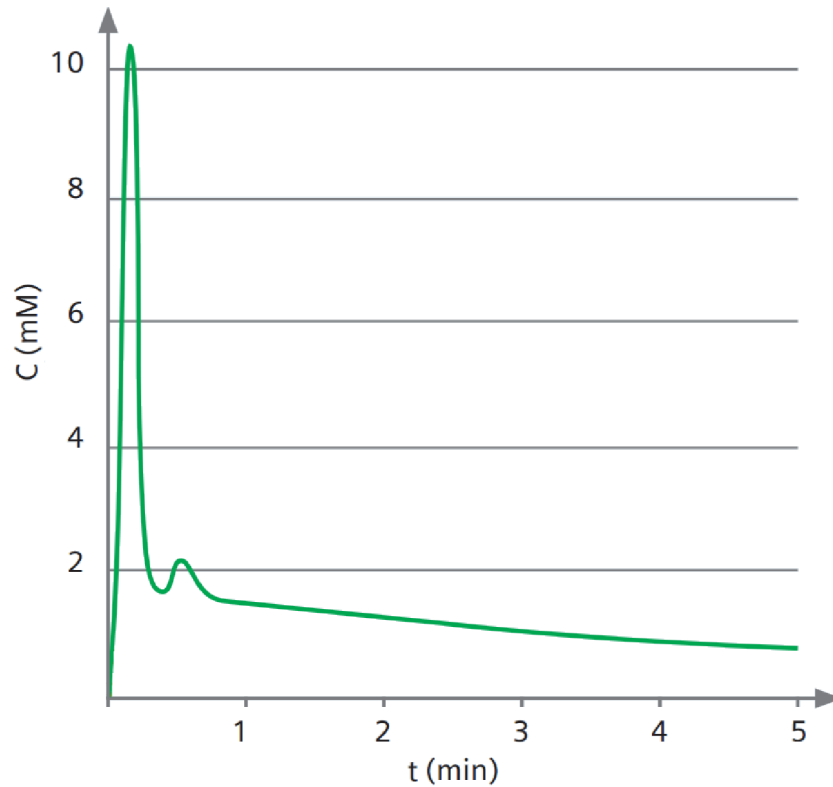
$$\Delta C(t) = \int_0^T (C''(t))^2 dt. \quad (3.2)$$

Ten je možno získat provedením druhé derivace signálu a následnému výpočtu plochy pod křivkou (viz. rovnice 3.2). Tímto krokem odstraníme zašumělé oblasti. Tkáňové voxely většinou vykazují nejnižší hodnoty ploch pod křivkou AUC . Vlivem artefaktů při procesu akvizice dat může být koncentrační křivka deformována. A proto, pokud křivka nevykazuje typický tvar AIF křivky, není ji možné považovat za AIF.

3.2 Detekce AIF založená na analytických modelech

3.2.1 Parkerova funkce

Pro zhodnocení koncentrační křivky použijeme matematický model, jímž křivku proložíme. Tímto procesem získáme odhadované parametry, které vypovídají o průběhu kontrastní látky daným voxelům.



Obr. 3.2: Parkerova funkce [14].

Matematické modely mohou být reprezentovány Parkerovou funkcí, která je nejvhodnější pro modelování patientských dat, avšak obsahuje mnoho parametrů, jenž celý proces detekce arteriálních voxelů časově a výpočetně znevýhodňuje. Navíc je tato funkce náchylná na lokální extrémy a obzvláště pro nízký poměr signál/šum (SNR). Proto se běžně využívá zjednodušených matematických funkcí, které se mohou různě modifikovat, dle požadovaného průběhu AIF křivky. Parkerovu rovnici můžeme popsat rovnicí:

$$C_{AIF}(t) = \sum_{i=0}^2 \frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \cdot \exp \cdot \frac{-(t - T_n)^2}{2\sigma_n^2} + \frac{\alpha \cdot \exp \cdot (-\beta t)}{1 + \exp \cdot (-s(t - \tau))}, \quad (3.3)$$

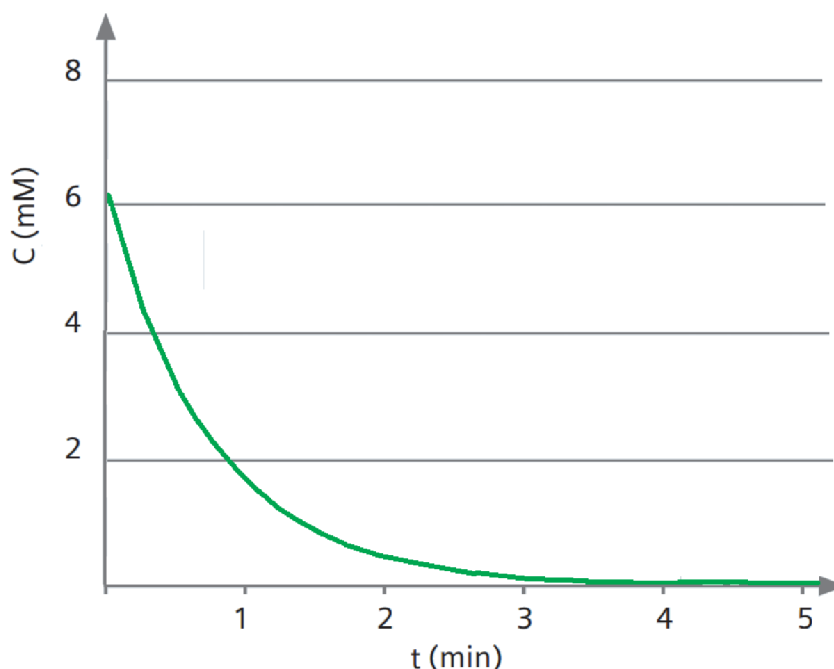
kde A_n , T_n a σ_n jsou parametry pro optimalizaci, α a β jsou amplitudové a zpožďující parametry exponenciální části rovnice a s a τ jsou parametry sigmoidální části rovnice [9]. Z rovnice vyplývá složení Parkerovy funkce ze dvou gaussových funkcí a z exponenciálně-sigmoidní funkce.

3.2.2 Exponenciální funkce

Nejjednodušší model AIF z dat myši je klesající exponenciální funkce, kterou můžeme popsat následující rovnicí:

$$s = a \cdot e^{-c \cdot (t-t_0)}, \quad (3.4)$$

kde t je čas, koeficienty a , c a t_0 jsou parametry modelu.



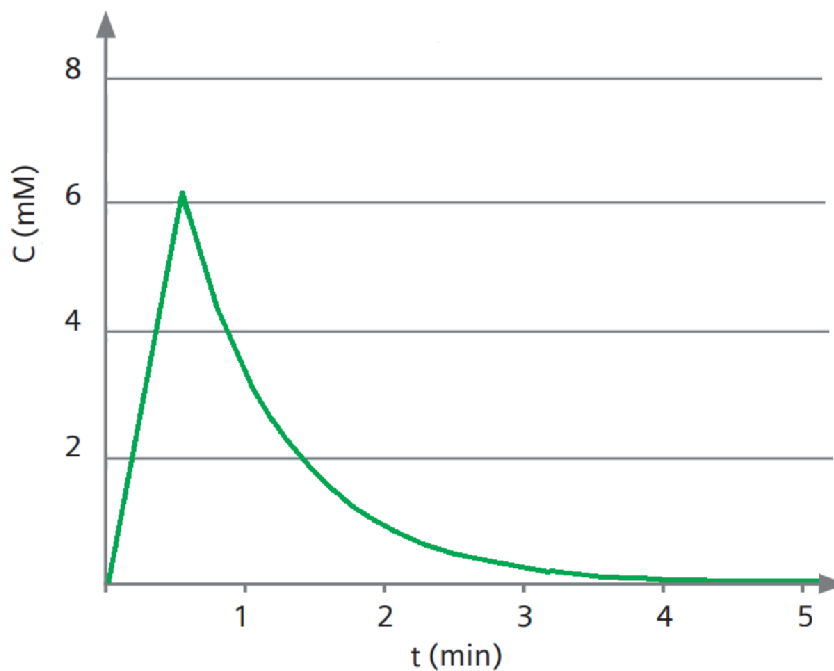
Obr. 3.3: Exponenciální funkce.

3.2.3 Exponenciálně-lineární klesající funkce

Exponenciální klesající funkci můžeme sloučit s lineárně rostoucí funkcí:

$$\begin{cases} s = a \cdot e^{-c(t-t_1)} & \text{pro } t \leq t_1 \\ s = a \cdot \frac{(t-t_0)}{(t_1-t_0)} & \text{pro } t_0 < t < t_1 \end{cases}, \quad (3.5)$$

kde t je čas, t_1 je zpoždění a koeficienty a, c, t_0 jsou parametry modelu.



Obr. 3.4: Exponenciálně-lineární klesající funkce.

3.2.4 Gamma variate funkce

Další možností jak modelovat AIF je využití gamma variate funkce (zkr. GVF) popsanou následující rovnicí:

$$s = a \cdot (t - t_0)^b \cdot e^{-c_1 \cdot (t - t_0)} \quad (3.6)$$

kde t je čas a koeficienty a , b , c_1 , c_2 a t_0 jsou parametry modelu.

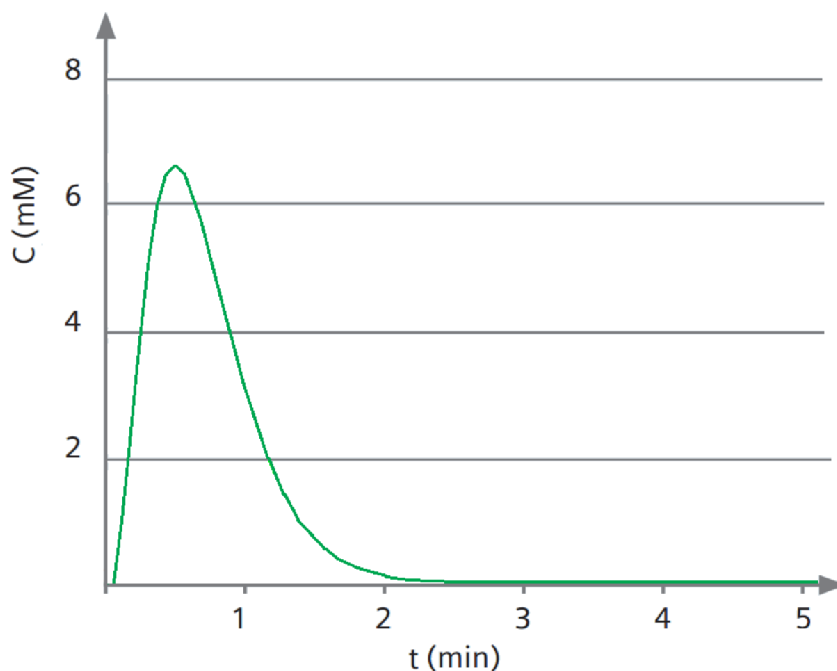
3.2.5 Hybridní funkce

Většinou se využívá modifikace několika jednoduchých funkcí, a to tím že se sčítají se zpožděním. Pokud modifikujeme gamma variate funkci, exponenciální faktor nahradíme součtem dvou exponenciálních faktorů. Tuto funkci označujeme jako hybridní. Můžeme ji popsat následujícím vztahem:

$$s = a \cdot (t - t_0)^b \cdot (e^{-c_1 \cdot (t - t_0)} + d \cdot e^{-c_2 \cdot (t - t_0)}) \quad (3.7)$$

kde t je čas a koeficienty a , b , c_1 , c_2 , d , t_0 jsou parametry modelu.

Běžně se využívá i součet gamma a hybridní funkce [6].



Obr. 3.5: Gamma Variate funkce.

3.3 Cluster analýza

Detekce AIF může být zajištěná automatickou metodou s použitím algoritmu cluster analýzy. Její výhodou je rychlost (okolo 10 sekund), reprodukovatelnost a konzistentnost. Reprodukovatelnost znamená, že pokud provedeme měření několikrát za sebou, vždycky bychom měli dostat stejné výsledky. Tato metoda přináší velké zlepšení ve vyhodnocování perfuzních obrazů a má veliký potenciál ve využití v klinické praxi pro diagnostikování mozkové mrtvice a také cerebrovaskulárních onemocnění [8].

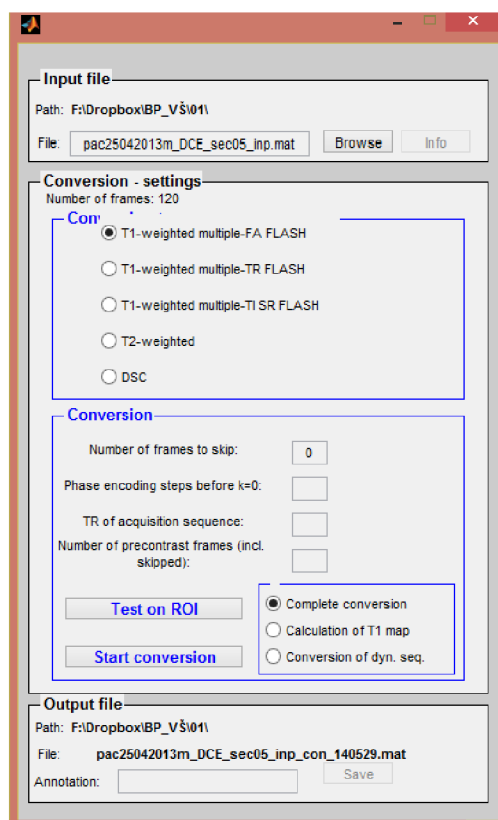
V případě mozkové mrtvice, snížená koncentrace kontrastní látky v ischemických oblastech je opožděna a tak můžeme tyto oblasti detekovat díky lokální AIF, jejichž koncentrační křivky musí být prozkoumány. Toto je první krok automatického algoritmu pro získání lokální AIF. [8]

Pro automatické odlišení koncentračních křivek arteriálních a venózních se používá shluková analýza za předpokladu, kdy Euklidovské vzdálenosti mezi těmito křivkami jsou velké. Cluster analýzu v tomto případě je vhodné provádět metodou *k – means*, kdy křivky rozdělíme do *k* skupin, kde každá skupina obsahuje křivky s podobným tvarem. Jedná se o nehierarchický algoritmus. Je to vhodná metoda pro řešení tohoto problému, navíc není časově náročná a nastavuje se při ní málo parametrů. [8]

4 REALIZACE DETEKCE AIF

4.1 Pacientská data a jejich příprava

Pro testování hlavní části algoritmu byla použita anonymní pacientská a fantomova data získána v rámci grantu GAČR GAP102/12/2308 z Masarykova onkologického ústavu v Brně. Myší data byla pořízena v Ústavu přístrojové techniky Akademie Věd ČR, pracoviště Brno. Tento formát je složen ze struktur *data1*, *data2*, kde jsou uložena naměřená data a struktury *info*, obsahující informace týkající se samotného měření.



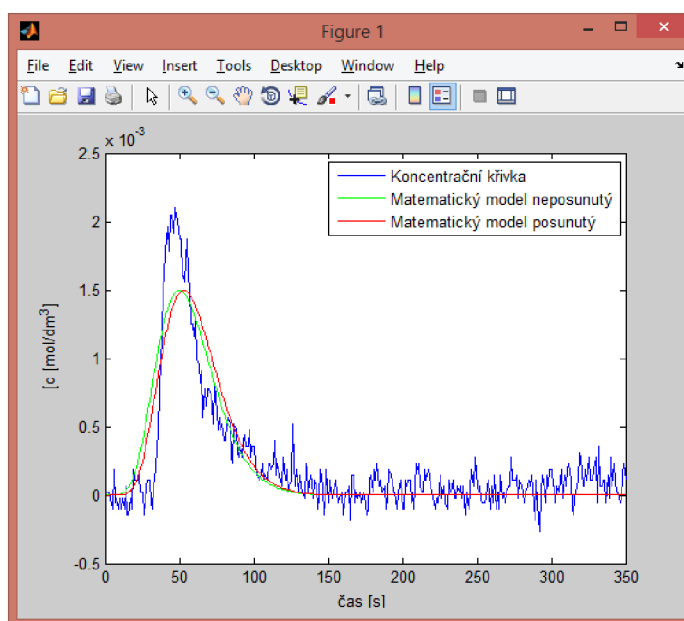
Obr. 4.1: Panel pro konverzi načtených dat v programu DCE-Soft.

Pro odhad AIF křivky je nejprve potřeba naměřené data načíst do stávajícího softwaru pro perfuzní analýzu a zkonvertovat je na signál úměrný koncentraci kontrastní látky v cévách (obr. 4.1). Konverzi je možno provést akvizičními technikami T1-weighted multiple FA FLASH, TR Flash nebo TI SR Flash. V programu lze nastavit oříznutí počátečních snímků, u kterých ještě nedošlo k ustálení vektoru magnetizace. Před samotnou konverzí je možno sekvenci vizuálně zhlédnout a sledovat tím výrazné změny během měření. Pro zrychlení výpočtu nemusíme konvertovat celý průřez snímku, ale můžeme vybrat oblast zájmu (obr. ??).

S konvertovanými daty můžeme dále pracovat v pracovním bloku AIF Selection. Zde je možno detekovat AIF několika způsoby dle původu dat a záměru uživatele. Metody Manual selection a Multichannel selection jsou původní součástí programu a metody Optimal Parker method, Detection through area under curve, AIF for mouse data a GVF for phantom data jsou mnou realizované algoritmy.

4.2 Použité algoritmy

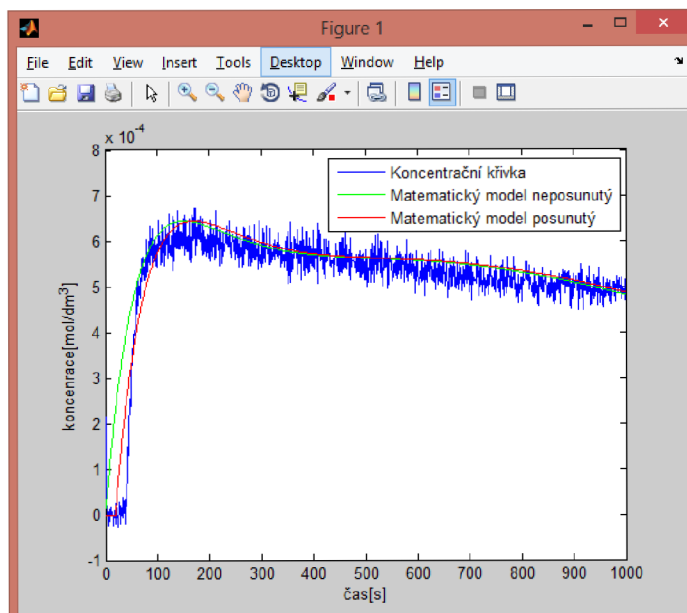
Nejdůležitější složkou programu jsou algoritmy optimalizující koncentrační křivku matematickým modelem. Tento proces je zahájen načtením souboru dat a odhadováním parametrů popisující výsledný model. Odhad parametrů funguje na základě nelineární metody nejmenších čtverců. Důležitou funkcí této realizace je funkce *lsqnonlin*. Před započítím samotného výpočtu je nutné nastavení počátečních odhadů a mezí dle charakteru signálů.



Obr. 4.2: Proložení koncentrační křivky matematickým modelem GVF.

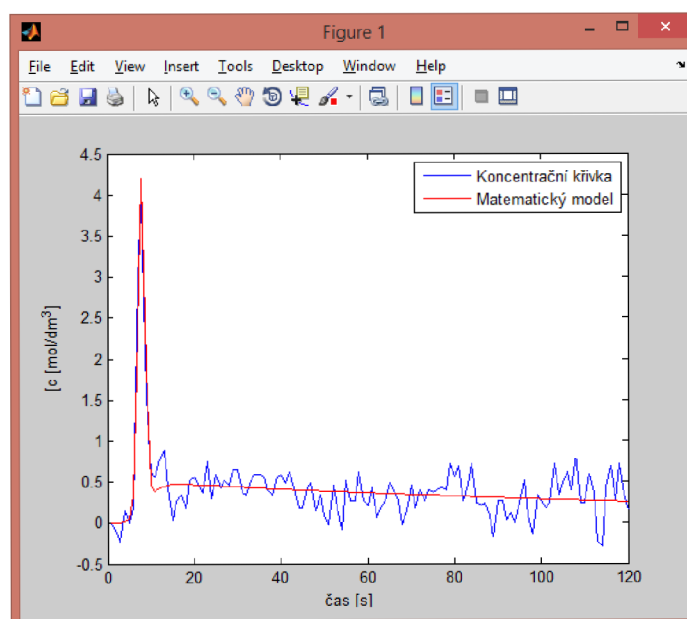
Modely je možno získat na základě tří matematických funkcí popsanych v teoretické části práce: Gamma varriate funkce, součet tří exponenciálních funkcí a Parkerova funkce (obr. 4.4). První funkce je vhodná pro fantomová data, druhá pro data získaná z myši a třetí pro pacientské data.

Jelikož implementované matematické modely vykazovaly časový posun, bylo nutné algoritmy navrhnout tak, aby automaticky dokázali modely posunovat v časové oblasti. U Parkerovy funkce byl posun odhadován a v rovnici přímo odečítán, u zbývajících dvou funkcí bylo nutné provést konvoluci modelu s úzkou Gaussovou



Obr. 4.3: Proložení koncentrační křivky matematickým modelem $3 \cdot \text{EXP}$ [15].

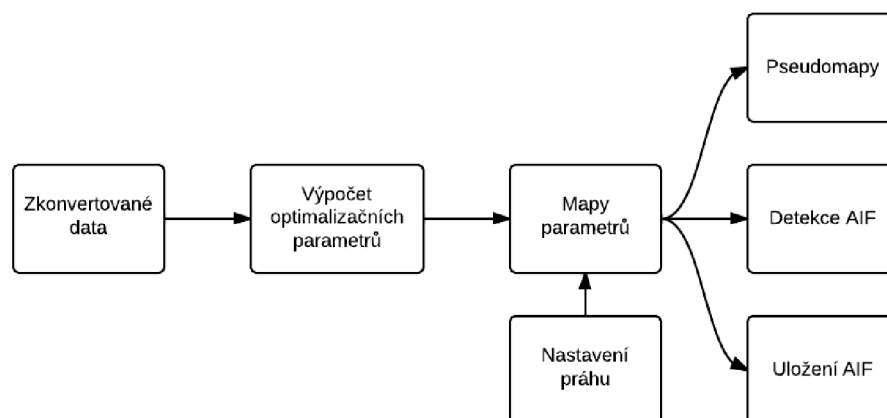
křivkou. Výsledný model byl navíc normalizován z důvodu zachování stejné amplitudy.



Obr. 4.4: Proložení koncentrační křivky Parkerovou funkcí.

4.3 Uživatelské prostředí

Po výpočtu parametrů v uživatelském programu DCE-soft se dle metody odhadu AIF otevře uživatelské rozhraní které obsahuje mapy detekovaných oblastí. Blokové schéma pro algoritmy založené na matematických funkcích popsaných v předešlé podkapitole je na obr. 4.5. Jelikož určité hodnoty parametrů mohou odpovídat oblastem reprezentující arterie, uživatel může nastavit omezení tlačítkem *slider* a tím redukovat mimo-arteriální oblasti. Hodnota meze se nastavuje tlačítkem *slider* pod konkrétní mapou daného parametru.



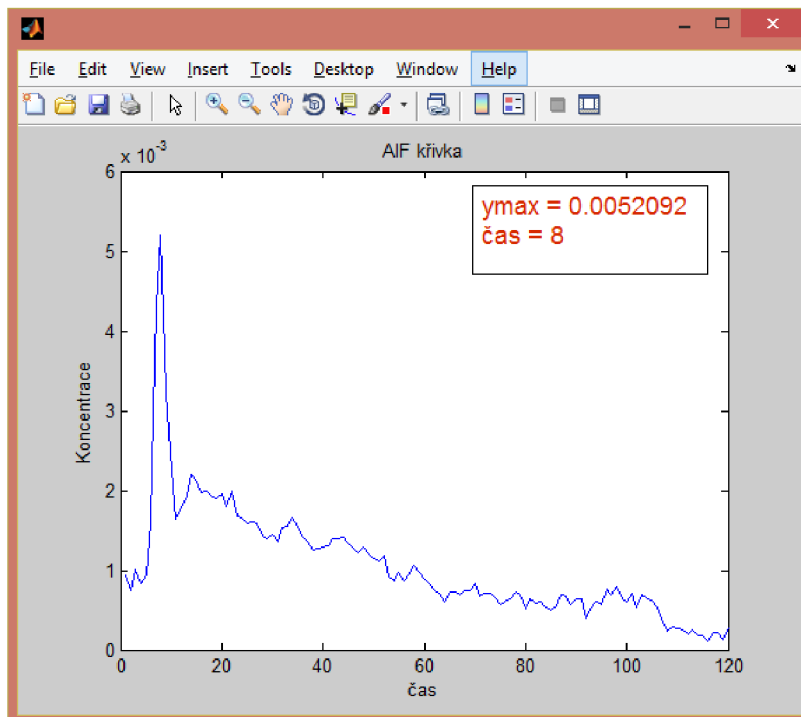
Obr. 4.5: Blokové schéma pro algoritmus metody Optimal method.

Pro výběr určité předpokládané oblasti se zde nachází tlačítko ROI. Lze volit, z jaké mapy chceme provést výběr oblasti zájmu. Tím můžeme opět eliminovat detekci šumových oblastí a zpřesnit tím výsledný odhad AIF křivky. Pokud některý z parametrů nesplňuje očekávání uživatele, lze mapu vyřadit odkliknutím tlačítka checkbox. Výsledné detekované oblasti splňující kritéria parametrů jsou zobrazeny v poslední mapě vpravo dole. Detekované oblasti ve všech mapách jsou reprezentovány bílou barvou.

Pro snadnější orientaci a představě, jakou škálu hodnot jednotlivé parametry reprezentují, je zde možnost zobrazit pseudobarevné mapy. Opět je zde možnost nastavit horní mez, aby byli vyřazeny ze zobrazení extrémní hodnoty.

Po nastavení mezí a případnému výběru zájmové oblasti je zde možnost uložit AIF křivku do specifického formátu, získanou zprůměrováním koncentračních křivek z detekovaných oblastí. Soubor je uložen do stejného adresáře, z kterého byla načtena zkonvertovaná data.

Je zde možnost průběžně během nastavování mezí parametrů AIF křivku kontrolovat (obr. 4.6). V grafu je uvedena amplituda a časové umístění AIF křivky.



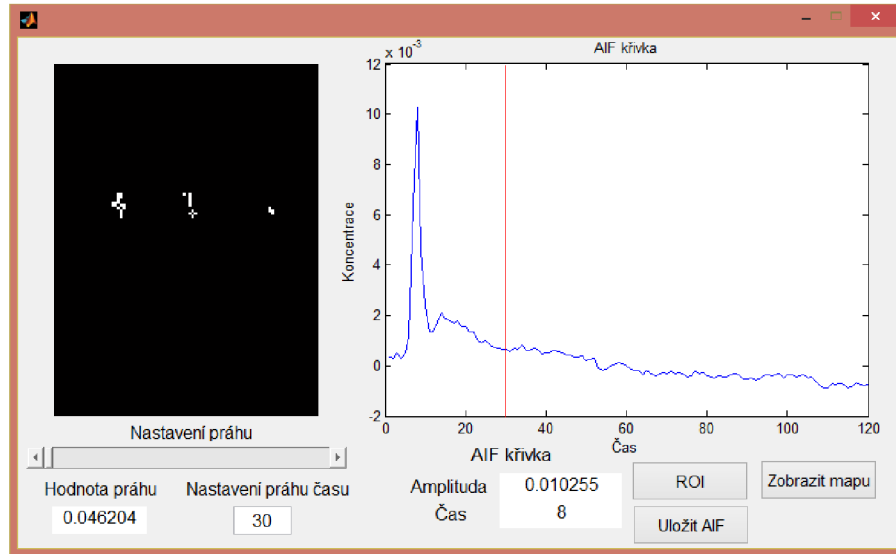
Obr. 4.6: Blokové schéma druhého algoritmu.

Metoda *OptimalParkerMethod* je založena na výpočtu optimalizačních parametrů. Mezi parametry Parkerova modelu patří parametry pro optimalizaci $A1$, $t1$ a σ , amplitudové a zpožďující parametry exponenciální části rovnice α a parametr sigmoidální části rovnice τ . Z koncentrační křivky je možno odvodit další parametry: hrubost křivky (tzv. roughness), plocha pod koncentrační křivkou AUC.

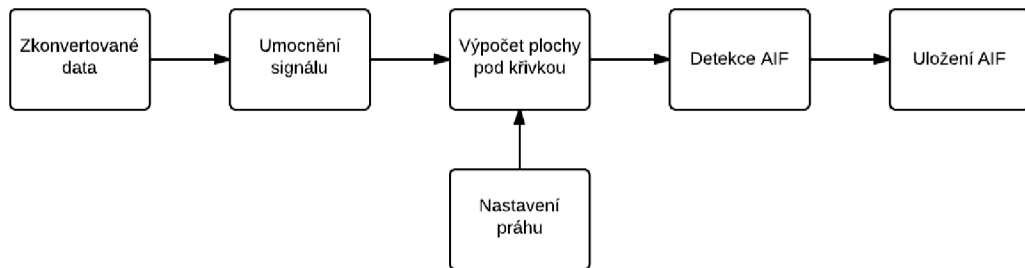
Metoda *Estimationformousedata(3*exp)* je založena na optimalizaci modelem daným součtem tří exponenciálních křivek. Do výsledné mapy parametrů můžeme získat: amplitudy exponenciálních křivek A_1 , A_2 , A_3 , časové konstanty t_1 , t_2 , t_3 a časový posun p .

Metoda *Estimationforphantomdata(GVF)* je založena na optimalizaci modelem GVF. Výslednými odhadnutými parametry jsou: amplituda y_{max} , čas t_{max} , α , časový posun p , plocha pod křivkou AUC, σ a hrubost koncentrační křivky *roughness*.

Poslední metoda *EstimationthroughAUC* je založena na kritériích dvou parametrů - plochy pod křivkou AUC a časové poloze amplitudy křivky. Navíc je zde signál koncentrační křivky před výpočtem umocněn. Tím se mohou zvýraznit arteriální voxely. Lze opět zobrazit oblast zájmu ROI. AIF křivka je zde zobrazována automaticky (obr. 4.7). Blokové schéma této metody je uvedeno na obr. 4.8.



Obr. 4.7: Uživatelské prostředí pro metodu *Estimation through AUC*.



Obr. 4.8: Blokové schéma druhého algoritmu.

4.4 Vizualizace výsledků

4.4.1 Testování algoritmu na myších datech

Pokud do softwaru nahrajeme myší data a budeme je optimalizovat metodou Estimation for mouse data ($3 \cdot \text{exp}$), na obr. 4.9 je zobrazena mapa parametrů. Pro získání vhodné AIF křivky byly nastaveny tyto meze:

$$A_1 = 4,378e^{-006},$$

$$A_2 = 6,7657e^{-005},$$

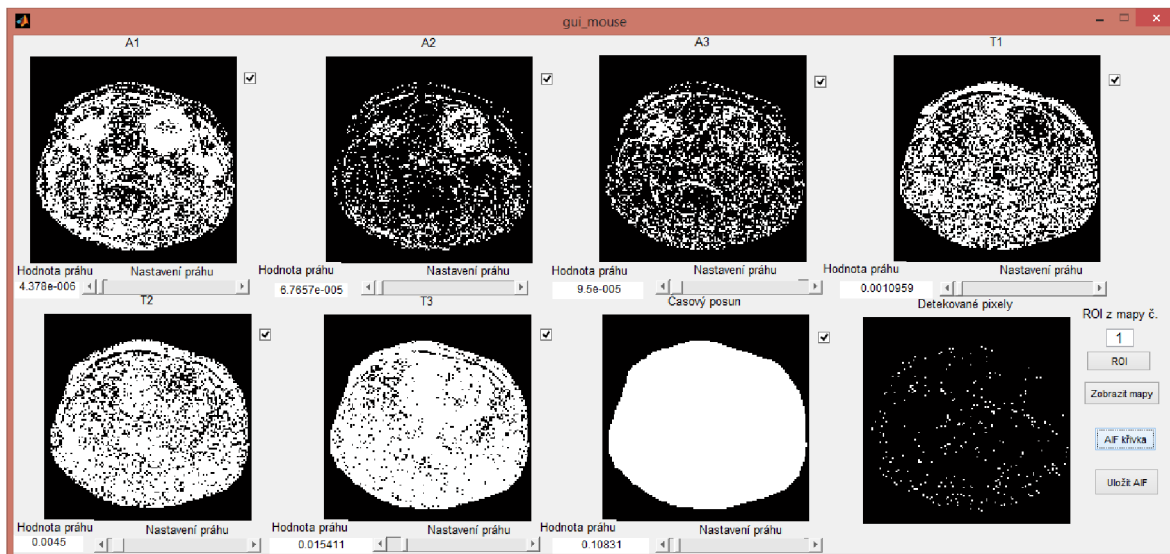
$$A_3 = 9,5e^{-005},$$

$$T_1 = 0,001,$$

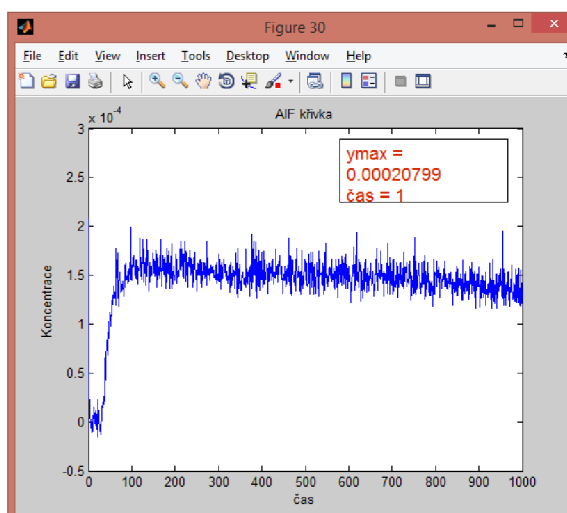
$$T_2 = 0,0045,$$

$$T_3 = 0,015 \text{ a}$$

$p = 0,1$. Výsledná AIF křivka je zobrazena na obr. 4.2.



Obr. 4.9: Zobrazení mapy parametrů naměřené na myši.



Obr. 4.10: Zobrazení AIF křivky naměřené na myši.

4.4.2 Testování algoritmu na patientských datech

Testování byly 3 anonymní pacienti. Optimalizace koncentračních křivek byla provedena Parkerovou funkcí.

Počáteční odhady parametrů optimalizace byly u všech pacientů stejné:

$$A_1 = 0,48,$$

$$\sigma = 0,04,$$

$$T_1 = 0,42,$$

$$\alpha = 3,$$

$$roughness = 0,25,$$

$\tau = 0,32$ a

$AUC = 0,2$.

U pacienta č.1 byly nastaveny tyto mezní hodnoty parametrů:

$A_1 = 0,028$,

$\sigma = 0,05$,

$T_1 = 0,54$,

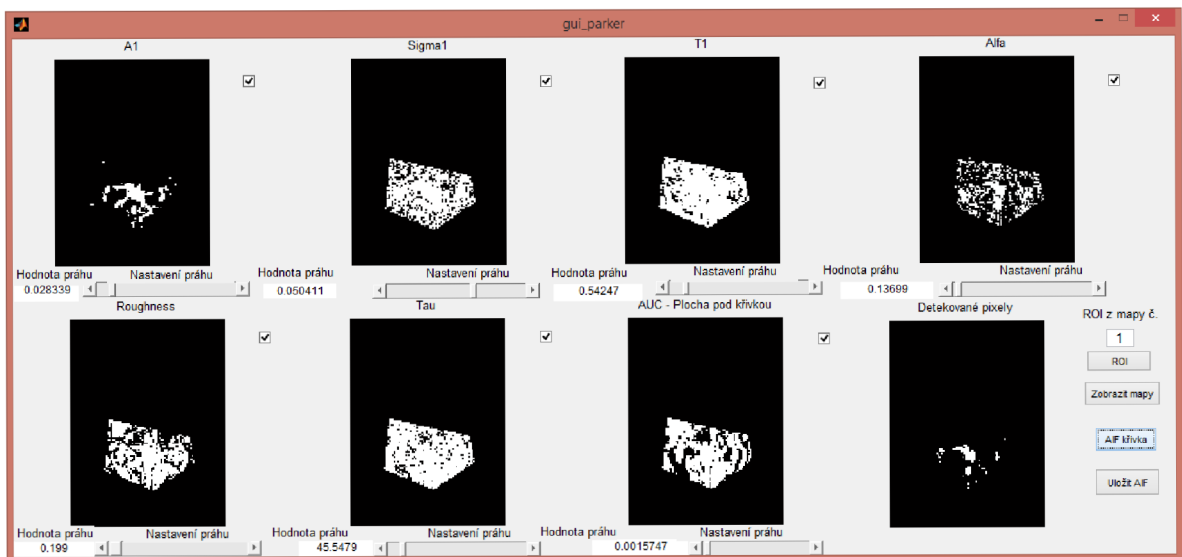
$\alpha = 0,13$,

$roughness = 0,19$,

$\tau = 45,5$ a

$AUC = 0,001$.

Výsledná mapa parametrů a AIF křivka jsou vyobrazeny na obr. 4.11 a 4.12.



Obr. 4.11: Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.1.

U pacienta č.2 byly nastaveny tyto mezní hodnoty parametrů:

$A_1 = 0,014$,

$\sigma = 0,05$,

$T_1 = 0,48$,

$\alpha = 0,47$,

$roughness = 0,1$,

$\tau = 16,78$ a

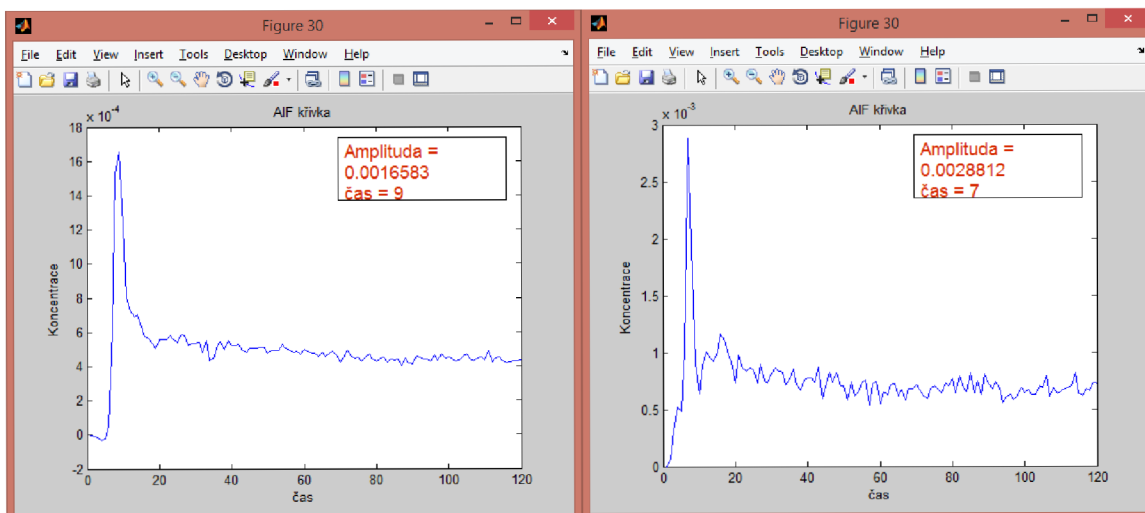
$AUC = 0,03$.

Výsledná mapa parametrů pacienta č.2 je vyobrazeny v příloze na obr. A.2.

U pacienta č.3 byly nastaveny tyto mezní hodnoty parametrů:

$A_1 = 0,014$,

$\sigma = 0,05$,



Obr. 4.12: Zobrazení AIF křivky u anonymního pacienta č.1 (vlevo) a anonymního pacienta č.2 (vpravo).

$$T_1 = 0,48,$$

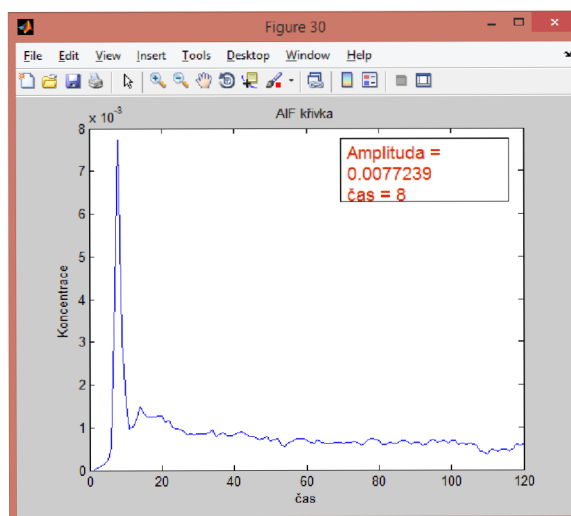
$$\alpha = 0,47,$$

$$roughness = 0,1,$$

$$tau = 16,78 \text{ a}$$

$$AUC = 0,03.$$

Výsledná mapa parametrů pacienta č.3 je vyobrazeny v příloze na obr. A.3 a AIF křivka na obr. 4.13.



Obr. 4.13: Zobrazení AIF křivky u anonymního pacienta č.3.

Ukázka pseudobarevné mapy parametrů se nachází v příloze č.1.

5 ZÁVĚR

Cílem mé práce bylo prostudovat problematiku získání vstupní arteriální funkce pro perfuzní analýzu a vytvoření algoritmu pro její stanovení. Data pro její stanovení byla získána kontrastním vyšetřením metody DCE pomocí magnetické rezonance.

V rámci práce byly vytvořeny 4 algoritmy pro odhad AIF křivky, jenž má důležitý význam pro perfuzní analýzu a vypovídá o různých vlastnostech v arteriálních anatomických oblastech, které měříme. Mezi nejdůležitější patří průtok krve. Algoritmus pracující na základě Parkerovy funkce je vhodný pro pacientská data. Algoritmus využívající součet tří exponenciálních rovnic je vhodný pro myší data. U těchto algoritmů je velký důraz kladen na stanovení počátečních odhadů parametrů matematického modelu a na stanovení jejich mezí, jelikož povaha dat může být různá.

Algoritmy jsem implementoval do uživatelského prostředí *Matlab*, kde je možné díky práhování vypočtených parametrů získat AIF křivku. Křivku je možno uložit a dále s ní pracovat. Pro zjednodušenou práci v prostředí je možné jednotlivé parametry zobrazit v pseudobarevném režimu.

LITERATURA

- [1] Válek, V., Žižka, J. *Moderní diagnostické metody. Díl 3, Magnetická rezonance.* Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, Brno, 1996. ISBN 80-7013-225-6.
- [2] Drastich, A. *Tomografické zobrazovací systémy.* Skripta FEKT VUT v Brně, MJ Servis, 2004. ISBN 80-214-2788-4.
- [3] Yankeelov, T.E., Gore, J.C. *Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples.* Current Medical Imaging Reviews, Sharjah, 2009, č.3(2), s.91–107. ISSN 1573-4056.
- [4] Padhani, A.R. *Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Clinical Oncology: Current Status and Future Directions.* Journal of Magnetic Resonance Imaging, New Jersey, 2002, č.16(4), s.407–422 . ISSN 1053-1807.
- [5] Tofts, P. *Quantitative MRI of the Brain: Measuring Changes Caused by Disease.* Wiley, New Jersey, 2004. ISBN: 978-0-470-01429-5.
- [6] Balvay, D., Ponvianne, Y., Claudon, M., Cuenod, C.A. *Arterial input function: Relevance of eleven analytical models in DCE-MRI studies.* 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro, Paris: IEEE, 2008, s.600-603. ISBN: 978-1-4244-2003-2.
- [7] Zhu, Y., Chang, M., Gupta, S.N. *Automated Determination of Arterial Input Function for DCE-MRI of the Prostate.* Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers, Bellingham, 2001. ISSN 1605-7422.
- [8] Mouridsen, K., Christensen, S., Gyldensted, L., Ostergaard, L. *Automatic Selection of Arterial Input Function Using Cluster Analysis.* Magnetic Resonance in Medicine, New Jersey, 2006, č.55, s.524-531. ISSN: 1522-2594.
- [9] Parker, G.J.M., Roberts, C., Macdonald, et. al. *Experimentally-Derived Functional Form for a Population-Averaged High-Temporal-Resolution Arterial Input Function for Dynamic Contrast-Enhanced MRI.* Magnetic Resonance in Medicine, New Jersey, 2006, č. 56,, s.993-1000. ISSN: 1522-2594.
- [10] Sarkar, A. *Understanding the Basic Principles of Nuclear Magnetic Resonance Imaging.* Calcutta, 2013 - [cit. 31. prosince 2013]. Dostupné na www: <http://physiology-physics.blogspot.cz/2010/06/understanding-basic-principles-of.html/>.

- [11] Neri, E., Cosottiny, M., Caramella, D. *MR angiography of the Body*. Springer, Dordrecht, 2010. ISBN: 978-3-540-79716-6.
- [12] Borovičková, M. *Fantomový přípravek pro perfusní zobrazování*. Bakalářská práce, FEKT VUT Brno, 2012. 59 s.
- [13] Jackson, A., Buckley, D.L., Parker, G.J.M. *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Springer, 2005, ISBN: 3-540-42322.
- [14] Tofts, S., P. *T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis*. Magneton Flash, 2010, č.3, s.30-39 - [cit. 29. května 2014]. Dostupné na www: http://www.paul-tofts-phd.org.uk/DCE-MRI_siemens.pdf.
- [15] Jiřík R., Souček K., Dražanová E., Grossová L., Standara M., Kratochvíla J., Macíček O., Malá A., Torfinn T., Starčuk Z. *Blind Multichannel Deconvolution For Estimation Of A Parametric AIF In DCE-MRI Of Mice*. Institute of Scientific Instruments, Academy of Sciences of the Czech Republic, Brno, 2014.

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

MR Magnetic Resonance - magnetická rezonance

MRI Magnetic Resonance Imaging - zobrazování magnetických rezonancí

FID Free Induction Decay - volná doznívající indukce

TR Time to Repeat - opakovací čas excitace

DCE-MRI dynamické zobrazení magnetické rezonance za použití kontrastní látky
(z angl. Dynamic Contrast Enhanced MRI)

DTPA diethylentriaminpentaacetát

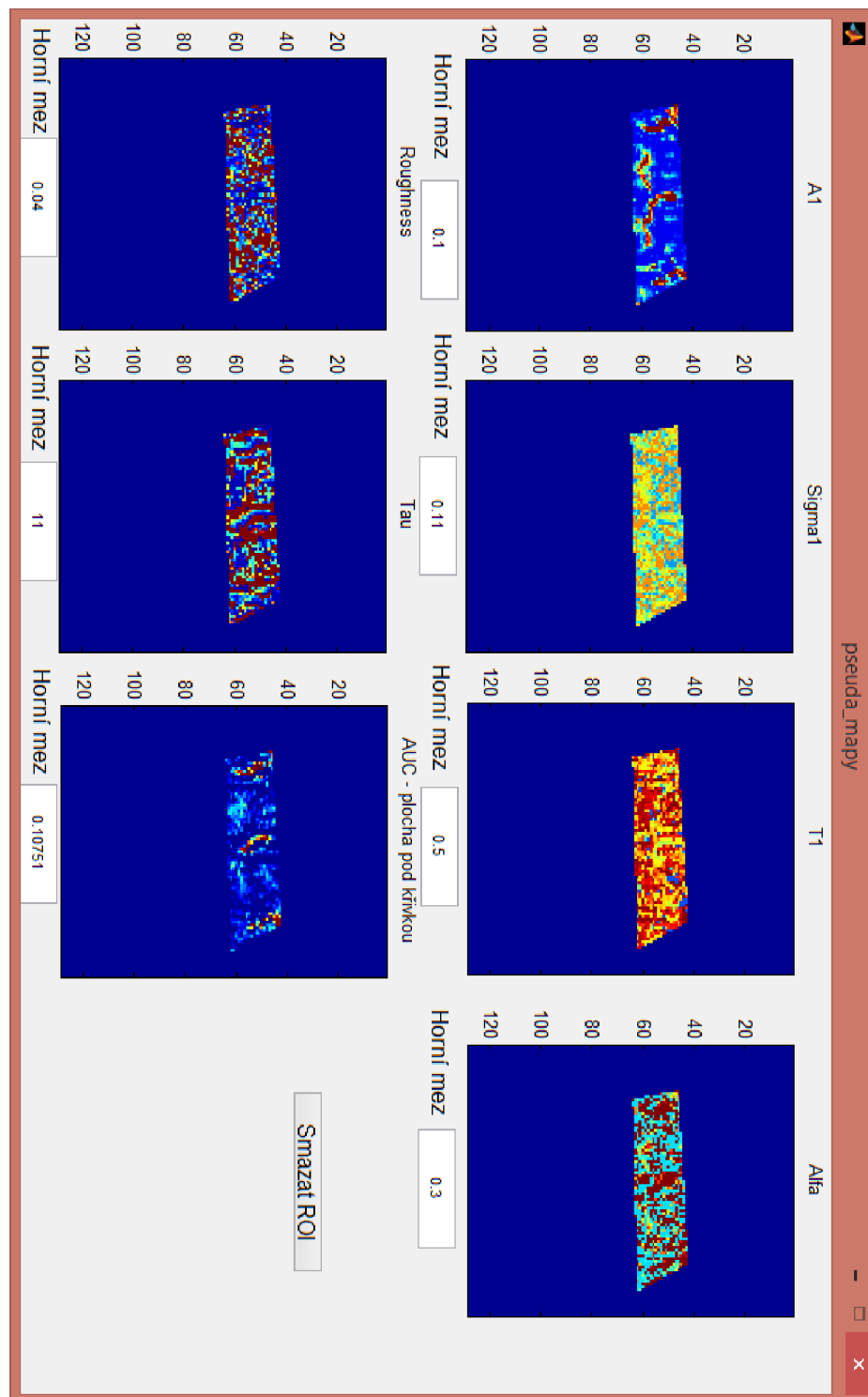
BBB hematoencefalická bariéra – Blood-Brain Barrier

EES Extravascular-Extracellular space - extracelulární extravaskulární prostor

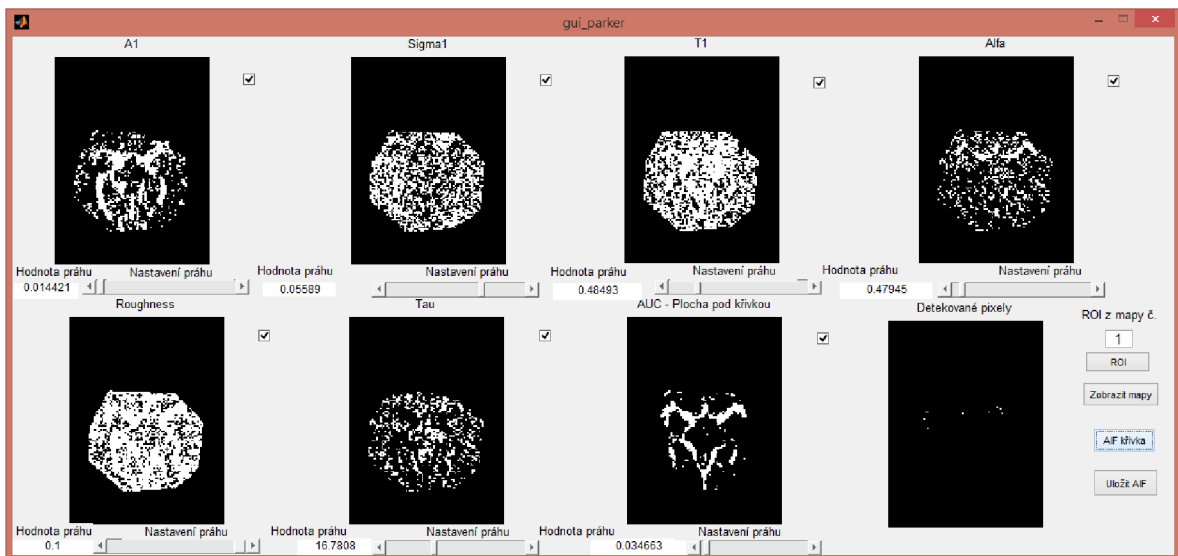
K_{TRANS} přenosová objemová konstanta

AIF Arterial Input Function - arteriální vstupní funkce

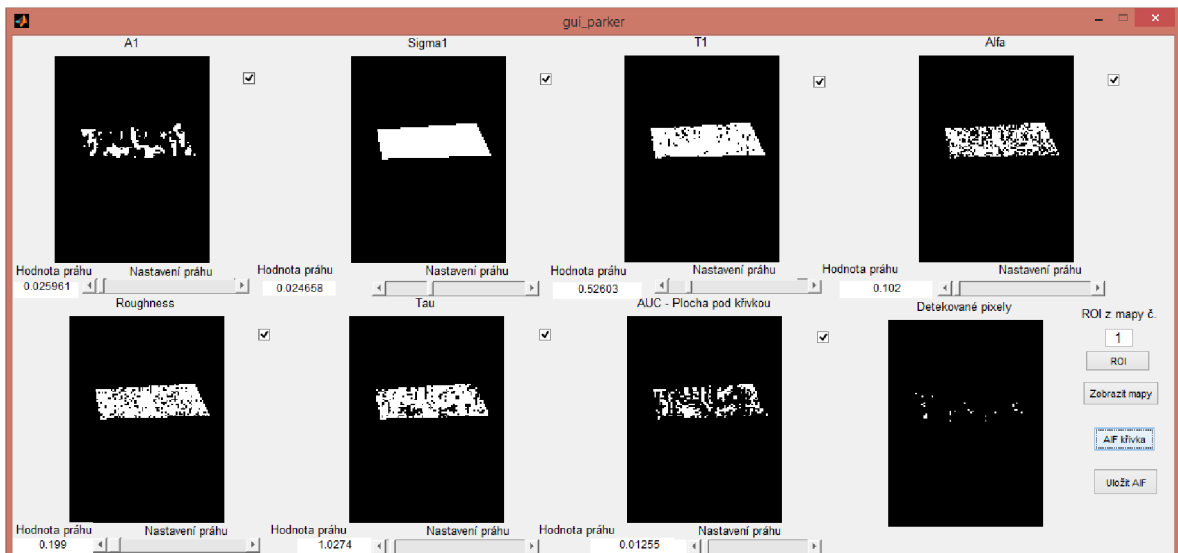
A PŘÍLOHY



Obr. A.1: Pseudobarevná mapa pacienta č.3.



Obr. A.2: Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.2.



Obr. A.3: Zobrazení mapy parametrů u anonymního pacienta č.3.