



# VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

## FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH TECHNOLOGIÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION

## ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

## EVOLUČNÍ ALGORITMY PRO ULTRAZVUKOVOU PERFÚZNÍ ANALÝZU

EVOLUTION ALGORITHMS FOR ULTRASOUND PERFUSION ANALYSIS

### DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

### AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Jana Kolářová

### VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Mézl, Ph.D.

BRNO 2019



# Diplomová práce

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

Ústav biomedicínského inženýrství

**Studentka:** Bc. Jana Kolářová

**ID:** 174773

**Ročník:** 2

**Akademický rok:** 2018/19

**NÁZEV TÉMATU:**

## **Evoluční algoritmy pro ultrazvukovou perfúzní analýzu**

**POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:**

1) Seznamte se s principy ultrazvukové perfúzní analýzy a jednotlivými metodami pro stanovení perfúzních parametrů. 2) Proveďte rešerši evolučních optimalizačních algoritmů a vyberte vhodné algoritmy pro další práci. Pro práci je možné využití Optimization a Global Optimization Toolboxu v Matlabu. 3) Implementujte metody pro perfúzní analýzu založené na proložení křivky vhodným modelem. Proveďte základní testování a srovnání konvenčních algoritmů a vybraného evolučního algoritmu. 4) Nastudujte problematiku metody bolus & burst a navrhněte vhodné využití evolučních algoritmů pro tuto metodu. 5) Práci rozšiřte o implementaci dalších evolučních algoritmů pro globální optimalizaci. 6) Otestujte a srovnajte jednotlivé algoritmy na simulovaných a preklinických datech. Proveďte diskuzi získaných výsledků.

**DOPORUČENÁ LITERATURA:**

[1] HAUPT, Randy L a S. E HAUPT. Practical genetic algorithms. 2nd ed. Hoboken, N.J.: John Wiley, c2004. ISBN 9780471455653.

[2] IRIK, Radovan, Kim NYLUND, Odd Helge GILJA, Martin MEZL, Vratislav HARABIS, Radim KOLAR, Michal STANDARA a Torfinn TAXT. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control. 2013, 60(2), 310-319. DOI: 10.1109/TUFFC.2013.2567. ISSN 0885-3010. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6416486/>

**Termín zadání:** 4.2.2019

**Termín odevzdání:** 17.5.2019

**Vedoucí práce:** Ing. Martin Mézl, Ph.D.

**Konzultant:**

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

**UPOZORNĚNÍ:**

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

## **ABSTRAKT**

Tato diplomová práce je zaměřena na aplikaci evolučních algoritmů při prokládání dat získaných ultrazvukovým snímáním tkáně. Proložená křivka slouží k odhadům perfúzních parametrů, umožňuje odhalit případné patofyziologie ve snímané oblasti. Teoretický úvod je věnován perfúzi a jejím parametrům, kontrastním látkám pro ultrazvukovou aplikaci, snímání ultrazvukovou modalitou, optimalizaci, evolučním algoritmům obecně a dvěma zvoleným evolučním algoritmům – genetický algoritmus a včelí algoritmus. Tyto dva algoritmy byly testovány na zašuměných datech získaných z klinických snímků myši s nádorem. V závěrečné části jsou shrnuty výsledky praktické části a poskytnuty návrhy a doporučení pro další možné zpracování.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Perfúzní analýza, ultrazvuk, kontrastní látka, bolus&burst, evoluční algoritmy, genetický algoritmus, včelí algoritmus

## **ABSTRACT**

This master's thesis is focused on the application of evolutionary algorithms for interleaving data obtained by ultrasound scanning of tissue. The interleaved curve serves to estimate perfusion parameters, thus allowing to detect possible pathophysiology in the scanned area. The theoretical introduction is devoted to perfusion and its parameters, contrast agents for ultrasonic application, ultrasonic modality scanning, optimization, evolutionary algorithms in general and two selected evolutionary algorithms - genetic algorithm and bee algorithm. These algorithms were tested on noisy data obtained from clinical images of mice with tumor. The final part summarizes the results of the practical part and provides suggestions and recommendations for further possible development.

## **KEYWORDS**

Perfusion analysis, ultrasonic modality, contrast agent, bolus&burst, evolutionary algorithms, genetic algorithm, bee algorithm

KOLÁŘOVÁ, Jana. Evoluční algoritmy pro ultrazvukovou perfúzní analýzu. Brno, 2019. Dostupné také z: <https://www.vutbr.cz/studenti/zav-prace/detail/113669>. Semestrální práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Martin Mézl.

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma Evoluční algoritmy pro ultrazvukovou perfúzní analýzu jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem 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 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

V Brně dne .....

.....

(podpis autora)

## **PODĚKOVÁNÍ**

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

V Brně dne .....

.....

(podpis autora)

# OBSAH

<b>Seznam obrázků</b>	<b>vi</b>
<b>Seznam tabulek</b>	<b>vii</b>
<b>Úvod</b>	<b>1</b>
<b>1 Perfúzní analýza</b>	<b>2</b>
1.1 Perfúze.....	2
1.2 Historie a využití perfúzní analýzy .....	3
<b>2 zobrazení perfúze s využitím ultrazvukových systémů</b>	<b>4</b>
2.1 Kontrastní látky pro ultrazvukové systémy, UZKL .....	4
2.1.1 Generace KL .....	5
2.1.2 Kinetika kontrastní látky v organismu .....	6
2.2 Princip zobrazování ultrazvukovými modalitami .....	7
2.2.1 Konvenční zobrazení pomocí B mode .....	9
2.2.2 Konvenční barevný Doppler .....	10
2.2.3 Harmonické zobrazení kontrastu.....	10
2.2.4 Pulzní inverze.....	10
2.2.5 Výkonový Doppler .....	11
2.2.6 Mechanický index .....	11
2.3 Odhad perfúzních parametrů z UZ záznamů .....	11
2.3.1 Perfúzní parametry pro UZ.....	11
2.3.2 Vstupní arteriální funkce .....	12
2.3.3 Diluční metody.....	13
2.3.4 Metoda BOLUS & BURST .....	14
2.3.5 Modelování perfúzních křivek .....	15
<b>3 Optimalizace</b>	<b>17</b>
3.1 Optimalizace odhadu perfúzních parametrů z UZ záznamu.....	18
<b>4 Evoluční algoritmy</b>	<b>20</b>
4.1 Genetické algoritmy .....	20
4.2 Rojové optimalizační metody .....	24

4.2.1	Včelí algoritmus .....	25
<b>5</b>	<b>Praktická část</b>	<b>29</b>
5.1	Testování na dvourozměrné funkci .....	29
5.2	Testování na sedmírozměrné funkci, metoda B&B .....	33
5.2.1	Učení GA pomocí optimalizace parametrů včelím algoritmem .....	37
5.2.2	Optimalizace pomocí GA .....	39
5.2.3	Optimalizace pomocí BA .....	40
5.2.4	Data a grafy z prohledávání pomocí GA, BA a fmincon .....	41
5.3	Vyhodnocení praktické části.....	50
<b>6</b>	<b>Závěr</b>	<b>54</b>
	<b>Literatura</b>	<b>56</b>
	<b>Seznam zkratek</b>	<b>58</b>
	<b>Seznam příloh – dostupné na cd</b>	<b>59</b>

# SEZNAM OBRÁZKŮ

<i>Obr. 1</i>	<i>Základní kvantitativní parametry perfúze zobrazeny na jenom voxelu tkáně, převzato z [5]</i>	<i>2</i>
<i>Obr. 2</i>	<i>Časový průběh poloměru jedné mikrobubliny kontrastní látky, převzato z [7]</i>	<i>5</i>
<i>Obr. 3</i>	<i>Znázornění průběhu koncentrace KL ve snímané tkáni v čase, převzato z [5]</i>	<i>6</i>
<i>Obr. 4</i>	<i>Znázornění kinetiky KL. Převzato z [5]</i>	<i>7</i>
<i>Obr. 5</i>	<i>Znázornění průběhu koncentrace KL po aplikaci v závislosti na jejich vlastnostech. Převzato z [5]</i>	<i>7</i>
<i>Obr. 6</i>	<i>Princip šíření a akvizice ultrazvukové vlny. Převzato z [16]</i>	<i>8</i>
<i>Obr. 7</i>	<i>Schématické znázornění metody pulzní inverze. Převzato z [7]</i>	<i>10</i>
<i>Obr. 8</i>	<i>Ukázka dilučních křivek se značenými důležitými body. Převzato z: [22]</i>	<i>14</i>
<i>Obr. 9</i>	<i>Kategorie optimalizace. Upraveno podle [10]</i>	<i>17</i>
<i>Obr. 10</i>	<i>Data získaná z akvizice a následné proložení odpovídající křivkou. Převzato z [16]</i>	<i>19</i>
<i>Obr. 11</i>	<i>Ukázka topografické mapy s rozmístěnou jednou populací jedinců, převzato z [10]</i>	<i>23</i>
<i>Obr. 12</i>	<i>Schéma postupu GA, upraveno podle [10]</i>	<i>24</i>
<i>Obr. 13</i>	<i>Znázornění mapy kvality pro jednorozměrnou funkci a množiny řešení. Vlastní zpracování</i>	<i>25</i>
<i>Obr. 14</i>	<i>Ukázka tance včely značící směr nalezeného zdroje potravy. Převzato z [15]</i>	<i>25</i>
<i>Obr. 15</i>	<i>Schéma postupu BA, schéma upraveno podle [21]</i>	<i>26</i>
<i>Obr. 16</i>	<i>Znázornění funkce kvality s vyznačenými umístěnými včelami. Vlastní zpracování</i>	<i>27</i>
<i>Obr. 18</i>	<i>Znázornění přidělení čekajících včel. Vlastní zpracování</i>	<i>28</i>
<i>Obr. 17</i>	<i>Znázornění prohledávaného okolí u m nejlepších včel. Vlastní zpracování</i>	<i>28</i>
<i>Obr. 19</i>	<i>Křivka s lognormálním rozdělením pravděpodobnosti během testování optimalizace, znázorněno zašumění, odhad pomocí GA a RS i původní křivka</i>	<i>29</i>
<i>Obr. 20</i>	<i>Grafické znázornění optimálních parametrů GA nalezených pomocí náhodným generováním a BA</i>	<i>32</i>
<i>Obr. 21</i>	<i>Vykreslení AIF jednoho z průběhů GA a ukázka vlivu jednotlivých parametrů</i>	<i>33</i>
<i>Obr. 22</i>	<i>Schéma stanovení kvality</i>	<i>34</i>
<i>Obr. 23</i>	<i>Ukázka prvního průběhu se SNR50 a SNR20, rozdělení na fáze bolus a burst</i>	<i>35</i>
<i>Obr. 24</i>	<i>Ukázka konvoluce AIF s TRF ve fázi bolu a ve fázi burstu, aktuální parametry AIF jsou [5,8824; 5,5672; 0,4412; 4,7836; 1,4412; 2,7836], parametr TRF je 0,1103</i>	<i>36</i>
<i>Obr. 25</i>	<i>Grafické znázornění optimálních parametrů GA nalezených pomocí BA</i>	<i>38</i>
<i>Obr. 26</i>	<i>Schéma průběhu genetického algoritmu</i>	<i>39</i>
<i>Obr. 27</i>	<i>Ukázka principu reprodukce ve funkci reprodukce_2.m</i>	<i>40</i>
<i>Obr. 28</i>	<i>Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro GA7</i>	<i>42</i>
<i>Obr. 29</i>	<i>GA7: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění</i>	<i>43</i>
<i>Obr. 30</i>	<i>Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro BA2</i>	<i>44</i>
<i>Obr. 31</i>	<i>BA3: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění</i>	<i>45</i>
<i>Obr. 32</i>	<i>Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro fmincon</i>	<i>46</i>
<i>Obr. 33</i>	<i>fmincon3: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění</i>	<i>47</i>
<i>Obr. 34</i>	<i>Srovnání rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u SNR20 a 30 pro jednotlivé nejlepší nastavení použitých metod</i>	<i>48</i>
<i>Obr. 35</i>	<i>Srovnání rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u SNR40 a 50 pro jednotlivé nejlepší nastavení použitých metod</i>	<i>49</i>
<i>Obr. 36</i>	<i>BA a GA prokládání jedné křivky, 100 opakování</i>	<i>53</i>



# SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Výčet perfunčních parametrů a jejich vztahů, upraveno dle [17] .....	12
Tabulka 2 Ukázka nalezených optimálních parametrů během náhodné volby parametrů v GA a pomocí včelího algoritmu .....	31
Tabulka 3 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro genetické algoritmy .....	41
Tabulka 4 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro včelí algoritmy .....	44
Tabulka 5 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro toolbox fmincon .....	46
Tabulka 6 Srovnání efektivity dvou metod reprodukce u GA .....	51

# ÚVOD

Pro plné pochopení stavby a funkce jednotlivých orgánů lze v dnešní době využívat širokou škálu metod zobrazení. Informace o prokrvení orgánů, a to hlavně o změně prokrvení, která se v případě patologie projeví dříve než změna morfologická, mají uplatnění v mnoha oborech zdravotnictví, mezi hlavní patří diagnostika ischemií, onkologie a příprava na transplantaci. Právě kvůli nutnosti opakování tohoto vyšetření jsou voleny především ty zobrazovací modalitty, které na lidský organismus působí v co nejmenší míře škodlivosti. Ve výsledku tak PET a SPECT zobrazení ustupuje ve prospěch magnetické rezonance, CT a ultrazvuku, při kterých lidské tělo není tak zatíženo ionizujícím zářením.

Perfúzi lze vyhodnocovat využitím kontrastní látky (KL). Průběh se skládá ze zavedení kontrastní látky do těla (bolus), která se vlivem kardiovaskulárního systému šíří až do oblasti zájmu. Následně proběhne snímání obrazu v oblasti zájmu po určitý časový úsek. Tím se získá časová a prostorová distribuce látky. Tyto obrazy pak lze dále zpracovat a na jejich základě vytvořit perfúzní křivky, které popisují časový vývoj koncentrace v oblasti zájmu a lze z nich dedukovat perfúzní parametry. Příkladem perfúzních parametrů je průtok krve za jednotku času na jednotku objemu tkáně, objem intravaskulární tkáně atd.

Tato diplomová práce se věnuje ultrazvukové modalitě a jejího využití pro získávání informací o prokrvení orgánů. Oblast zájmu je snímána nízkoenergetickým režimem a po krátkém časovém úseku od aplikace bolu se projeví zesvětlení obrazu v oblasti krevního řečiště díky pozitivní odezvě kontrastní látky. Oblast zájmu z každého obrazu snímané oblasti zájmu daného orgánu, je vyříznuta a proběhne sečtení hodnot jasů. Mezi jasnem a koncentrací kontrastní látky je pro používané koncentrace přibližně lineární závislost. S přibývajícím koncentrací kontrastní látky dochází ke zvyšování hodnoty sumy. Získaná hodnota však může být zatížena chybou – na příklad díky artefaktu typu speckle.

Pro perfúzní analýzu je potřeba celý průběh koncentrace v oblasti zájmu – postupný náběh, hodnota maximálního zesílení i postupné vymývání. U ultrazvukových modalit se využívá metoda jednoduchého sledování bolu nebo bolus&burst. Díky zatížení získaných dat určitým množstvím šumu je vhodné data proložit křivkou a výsledné parametry určovat právě z tohoto proložení. V této diplomové práci jsou za tímto účelem použity evoluční algoritmy – genetický a včelí. Navržená metoda je testována na syntetických datech, které jsou založeny na měření reálných křivek ve zvířecím modelu prokrvení implantovaného nádoru.

# 1 PERFÚZNÍ ANALÝZA

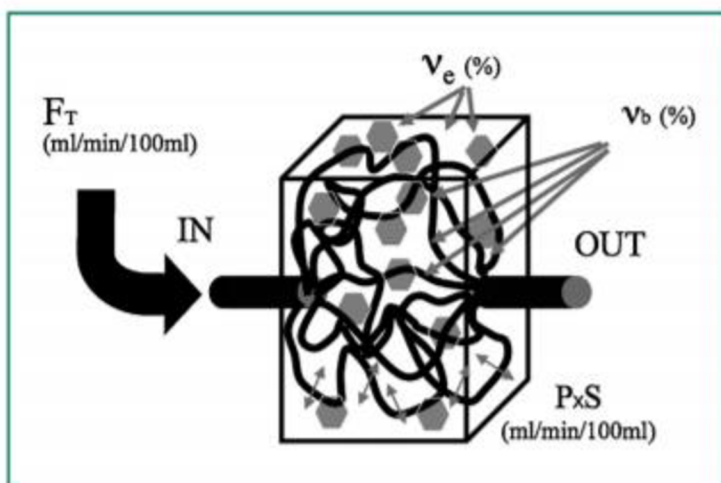
## 1.1 Perfúze

Mikrocirkulace je průtok krve v kapilárním řečišti v tkáni a výměna látek mezi krví a extravaskulární tkání. Zobrazování a následná analýza těchto dějů je užitečná ve všech fázích onemocnění – včasná detekce patologií (změny v prokrvení se projeví dříve než změny morfologické), stanovení prognózy na základě závažnosti a také sledování průběhu léčby. [5]

Mikrocirkulace probíhá v síti kapilár o nejmenším rozměru až 5-8  $\mu\text{m}$ , kterými proto červené krvinky postupují v řadě ze sebou nebo jsou v rámci průchodu dokonce deformovány (rozměr červené krvinky je zhruba 7  $\mu\text{m}$ ). Po opuštění mikrokapilár pokračuje krev do systému žilek. Mikrovaskulární cévy se skládají z jediné vrstvy endotelových buněk. Tato stěna může být obalena tenkou vrstvou kontraktilních vláken hladkého svalstva nebo pericyty (v mozkové tkáni). Svalové buňky regulují průtok krve změnou velikosti průsvitu cévy. V této oblasti dochází k výměně látek mezi krevním řečištěm a tkání. Rychlost výměny je dána fyzikálně – chemickými vlastnostmi krevních složek (velikost, tvar, polarita atd.). [5]

Každá tkáň má svou specifickou síť kapilár a mikrocirkulaci, která se mění s patologickými procesy. Proto je důležité tuto mikrocirkulaci charakterizovat. To lze ze dvou hledisek – kvalitativně a kvantitativně. Kvalitativně lze hodnotit například proudění v cévách (laminární, turbulentní) a odhad parametrů, popřípadě srovnání s jinými pacienty za stejných akvizičních podmínek. Při hodnocení perfúze je analyticky významnější především hodnocení kvantitativní (udává přesnou hodnotu parametru), které ale vyžaduje větší znalost problematiky a funkcí cév i tkáně. [5]

Výčet některých parametrů pro kvantitativní hodnocení průtoku je znázorněn na Obr. 1 a popsán níže.



Obr. 1 Základní kvantitativní parametry perfúze zobrazeny na jenom voxelu tkáně, převzato z [5]

Všechny zkratky vychází z anglických ekvivalentů.  $F_T$  neboli **Průtok krve tkání** odpovídá průtoku krve (dovnitř i ven) definovaným objemem tkáně. Jednotkou je ml/min/100ml. Tento parametr je často označován jako perfúze. [5]

BVT neboli **Objem krve ve tkáni** nebo  $v_b$  neboli **objem podílu krve** je objem kapilární krve obsažen v určitém objemu tkáně. Tento poměr je vyjádřen v mililitrech krve na 100 ml tkáně nebo v procentech. [5]

MTT neboli **Průměrná doba průtoku** je střední doba, za kterou krev projde kapilární sítí vyjádřeno v sekundách. [5]

**Propustnost na ploše**,  $PxS$ , je průtok krve skrz kapilární stěnu v určitém objemu tkáně. Tato veličina je závislá na vlastnostech kapilárních stěn a zároveň vlastnostech použité kontrastní látky. Kontrastní látky složené z malých lipofilních molekul prochází endotelovou membránou lépe než větší hydrofilní. Pro kontrastní látky pro ultrazvukové systémy o rozměrech 1–10 nm endotelovou stěnou neprochází vůbec. To samé platí pro kontrastní látky použité při diagnostice mozku MRI a CT systémy. Proto je veličina  $PxS$  rovna nule. Analytické modely jsou v případě nulového intersticiálního úniku KL jednodušší. [5]

**Extravaskulární a extracelulární podíl objemu**,  $v_e$ , je podíl extravaskulární tkáně, ve které se mohou kontrastní látky akumulovat po průchodu mikrokapilárním endotelem. Distribuční objem bývá nazýván „extravaskulární extracelulární prostor“ (EES). Jednotka  $v_e$  je objem EES v ml/ 100 ml tkáně nebo procenta. [5]

## 1.2 Historie a využití perfúzní analýzy

Počátky techniky analýzy mikrocirkulace byly původně pouze v oboru fyziologie (retinální angiografie, pletysmografie atd.) a po uvedení kontrastních látek také řez tkání využívaný v nukleární medicíně (PET a SPECT). Radiologické metody však dospěly k limitě kvalitního zobrazení mikrocirkulace a zároveň morfologických struktur. [5]

Na počátku 80tých let bylo na základě práce Meiera a Zielera zjištěno, že i výpočetní tomografie (CT) lze pro analýzu mikrocirkulace využít při aplikaci vhodné kontrastní látky. Na dlouhou dobu byla funkční analýza limitována pouze na velmi malou oblast, to však vedlo k přesnějšímu zobrazení anatomických struktur. Dalším krokem kupředu byl rozvoj zobrazování pomocí systémů MRI, jehož výhodou bylo jak multiparametrická povaha metody, také absence ionizujícího záření. Následovalo další vylepšení snímání pomocí CT systémů – multidetektorové helikální snímání, Dual Energy CT a po objevení kontrastních látek v podobě plynových bublinek došlo i k zavedení analýzy mikrocirkulace pomocí ultrazvukových systémů. [5]

V dnešní době je perfúzní analýza možná spolu se studiem morfologických struktur na modalitách CT, MRI i pomocí ultrazvuku. Tento fakt zajišťuje získání přesných morfologických informací s vysokým prostorovým rozlišením a zároveň informace o fyziologii/patologii během jediného vyšetření. Je to důležitá metoda pro ischemické a onkologické nemoci, zvláště pak slibná pro kvalitní rozlišení mezi zánětem a nádorem. [5] [12]

## 2 ZOBRAZENÍ PERFÚZE S VYUŽITÍM ULTRAZVUKOVÝCH SYSTÉMŮ

Ve srovnání s dynamickým zobrazením s využití KL u MRI, CT nebo PETu jsou hlavní výhody ultrazvukových systémů: neionizující záření, zobrazování v reálném čase a výrazně nižší cenová náročnost. [8]

### 2.1 Kontrastní látky pro ultrazvukové systémy, UZKL

Ultrazvuk se pro zobrazování ve zdravotnictví začal běžně používat během 70. let minulého století, a to především pro svou jednoduchost a finanční nenáročnost. Již v roce 1968 bylo po podání náhodou protřepaného fyziologického roztoku zjištěno, že plynné látky mají větší echogenitu, a protože vzduchové bublinky dostatečně malé (dokonce menší než vlnová délka ultrazvuku), aby prošly kapilárami jsou velice nestabilní, začalo se s vývojem tzv. kontrastních látek, KL. Aby bublinky KL vydržely, je potřeba je stabilizovat tak, aby zvládly povrchové napětí,  $\sigma$ , na rozhraní plyn – kapalina, které pokud je zakřiveno způsobuje vyšší tlak na konkávní straně. Pokles tlaku,  $\Delta P$ , na povrchu bublinky je definován Laplaceovou rovnicí:

$$\Delta P = P_b - P_a = \frac{2 \cdot \sigma}{r} \quad (2.1)$$

kde  $P_b$  je tlak uvnitř bubliny,  $P_a$  je hydrostatický tlak vně bubliny a  $r$  je poloměr bubliny. Velké zakřivení způsobuje velký tlakový pokles, který má za následek rozpuštění bubliny v okolní kapalině. [7][16]

Stabilizace může být uskutečněna buď membránou nebo naplněním bubliny plyny s nízkou rozpustností v krvi oproti vzduchu a vysokou molekulovou hmotností jako jsou například perfluorované uhlovodíky. Lze také využít obojího. Typická ultrazvuková kontrastní látka se skládá z tenké pružné nebo tuhé membrány složené z biokompatibilního materiálu jako je protein, lipid nebo polymer obalující plyn, jako je dusík nebo perfluorované uhlovodíky. Volba pláště mikrobublin a plyn má důležitý vliv na vlastnosti KL i na výsledný obraz. [16] [18]

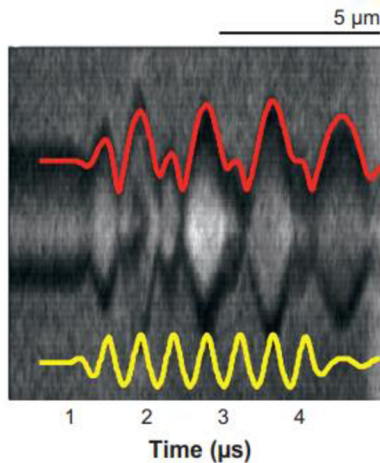
Ačkoliv se může zdát, že využití plynné látky jako kontrastní činidlo v krevním řečišti nebezpečné, klinicky bylo prokázáno, že malý objem kontrastního plynu – do 200  $\mu\text{l}$  – a jejich malé rozměry – menší než průměr kapilár, tzn. 2–6  $\mu\text{m}$  – je bezpečnostně lepší nebo srovnatelné s konvenčními konstantními látkami pro MRI, PET atd. [1]

První komerční kontrastní látka byla oficiálně schválena v roce 1991 (Echovist od německé firmy Schering AG). Od tohoto momentu vývoj ještě zesílil a dnes je na trhu mnoho druhů od různých firem. [11]

Plynná bublina může být modelována jako koule lehkého, vysoce stlačitelného plynu, který je obklopen hustou, prakticky nestlačitelnou tekutinou. Když na bublinu působí ultrazvuková vlna, stlačený plyn funguje jako pružina, která tlačí na okolní tekutinu, aby obnovila svou rovnovážnou velikost. Tento jev, kdy bublina mění svou velikost a v důsledku se pohybuje tekutina okolo ní, lze připodobnit oscilátoru, který

může absorbovat a uvolňovat energii velmi efektivně při použití jeho přirozené rezonanční frekvenci. [16]

Názorně lze tento jev vidět na *Obr. 2*, jedná se o reakci na 2,25 MHz ultrazvukový impuls s vrcholovým podtlakem 360 kPa. Žlutě je přenášený puls a červeně predikovaná křivka průběhu poloměru. Převzato z [7]



*Obr. 2* Časový průběh poloměru jedné mikrobubliny kontrastní látky, převzato z [7]

Rezonanční frekvence pro oscilační kmity o malé amplitudě těchto plynových bublin bude záviset především na jejich rozměru. Pro velikost 1  $\mu\text{m}$  byla stanovena rezonanční frekvence  $f_0 = 3 \text{ MHz}$ . Při započítání povrchového napětí a elasticity obalu bubliny, předpokládané hodnoty rezonanční frekvence se mírně zvýší, např. pro bublinu s průměrem 6  $\mu\text{m}$  je přibližná  $f_0 = 5 \text{ MHz}$ . [16]

Oscilace bublin takto malých rozměrů se blíží izotermnímu ději. Předpokládáme-li, že tlak  $p$  a objem  $V$  se pak řídí modelem polytropního plynu, platí:

$$p * V^\kappa = \text{konstanta} \quad (2.2)$$

kde  $\kappa$  je polytropní koeficient plynu a z fyzikálního hlediska pak dochází k minimálnímu přenosu tepla. [11]

Odrazivost těchto mikrobublin je úměrná čtvrté mocnině průměru bublin, ale také přímo úměrná koncentraci bublin KL. [18]

Ideální KL by neměla být toxická, měla by jít aplikovat injekcí intravenózně, být schopná projít plicní kapilárním řečištěm a dostatečně stabilní, aby dosáhla zesílení kontrastu po dobu trvání vyšetření. I když vyhovuje požadavkům na náklady a přínosy, měla by poskytovat zesílení nejen při dopplerovském, ale i zobrazení ve stupních šedi. Účinnost KL tak závisí nejen na kvalitě zpracování signálu ale také na samotných vlastnostech KL. [4]

### 2.1.1 Generace KL

Vývoj kontrastních látek lze rozdělit do tří generací. První generace nebyly schopné prostupovat plicním cévním řečištěm, a tak byly limitovány po zavedení injekcí žilním systémem a pravou srdeční komoru. [18][1]

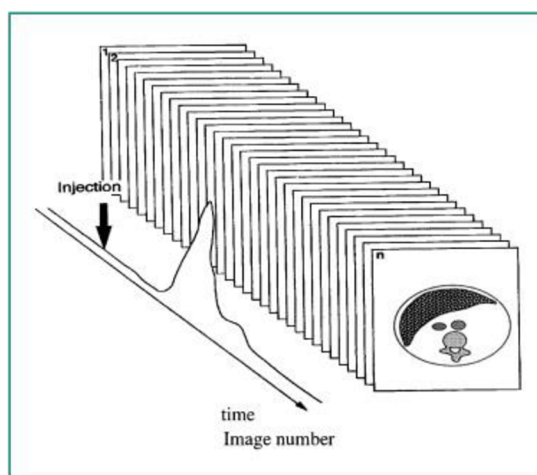
Druhá generace kontrastních látek je již stabilní a dostatečně malá, aby mohla cirkulovat krevním řečištěm, a tak zesilovat ultrazvukový signál. Její limitace byla v životnosti. Kontrastní efekt této KL končí za několik minut po zavedení do organismu. [18][1]

Kontrastní látky třetí generace lze nazvat ekologické a stabilní, jsou schopny zvýšit echogenitu parenchymu i na snímcích B – módu. Perfúzní vlastnosti lze prokázat těmito KL i na pracovním myokardu. Lze je využívat také jako nosiče antigenů do cílené oblasti v rámci potřeby, popřípadě využít afinitu k oblasti zájmu. Nová generace kontrastních látek je charakterizována dlouhodobou perzistencí ve vaskulárním lůžku, která zajišťuje konzistentní zesílení arteriálního dopplerovského signálu. [18][1]

### 2.1.2 Kinetika kontrastní látky v organismu

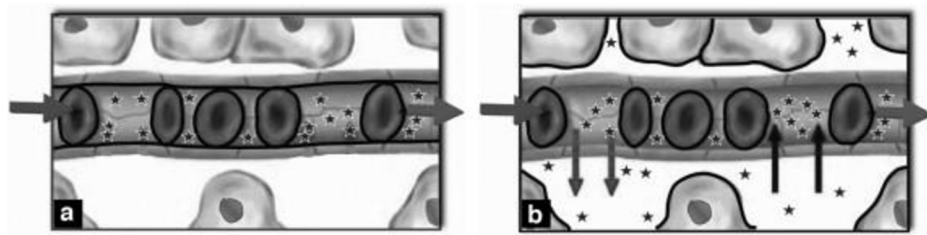
Dynamické kontrastní zobrazování (DCE-imaging) je metoda používaná pro diagnostiku mikrocirkulace tkání (kromě mozku) s využitím kontrastních látek. [5][4]

Základem je snímání stejné oblasti tkáně během celého vyšetření. KL je aplikována injekčně do krevního oběhu. Časové zesílení kontrastu v dané tkáni závisí na lokálním krevním řečišti, způsobem podání injekce (rychlost aplikace, dávka, koncentrace KL) a typu KL, obecný průběh a grafické znázornění teoretických výsledků je vidět a zároveň je vysvětleno na *Obr. 3*, *Obr. 4*, kde část a) je perfúze KL, vstup z arteriálního řečiště, cirkulace v mikrokapilárách a opuštění přes žilní řečiště a část b) je difúze KL do intersticia přes endotel mikrokapilár, převzato z [5] a *Obr. 5*, který je rozdělen na části a) tento průběh platí pro KL, které nepronikají do intersticia a zároveň jsou během prvního oběhu eliminována játry nebo plicemi (ultrazvukové KL), b) plná čára znázorňuje průběh pro KL, které nejsou během prvního oběhu zcela eliminovány. Jejich přítomnost v dalších okamžicích se může dokonce projevit jako druhý pík s menší amplitudou, c) v případě že fyzikálně – chemické vlastnosti KL umožňují průchod přes endotel, projeví se takzvaná kapacitance intersticia. KL je z intersticia eliminována po poklesu koncentrace KL v cévním řečišti, d) průběh koncentrace KL po sumaci obou dějů, převzato z [5].

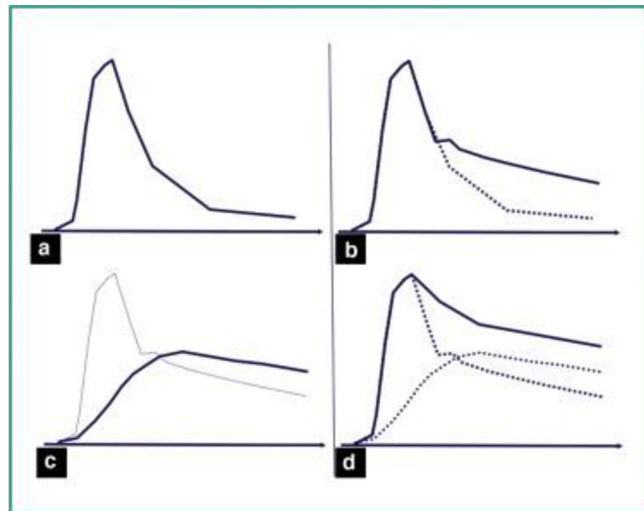


*Obr. 3* Znázornění průběhu koncentrace KL ve snímané tkáni v čase, převzato z [5]

Pro co nejlepší a zároveň co nejpřesnější diagnózu je důležité si uvědomit, že se na kinetice KL podílí více dějů podle jejího typu – perfúze v mikrocirkulační síti a akumulace v intersticiu. Tyto dva děje mají různý časový průběh, a zároveň se překrývají.



Obr. 4 Znáznornění kinetiky KL. Převzato z [5]



Obr. 5 Znáznornění průběhu koncentrace KL po aplikaci v závislosti na jejich vlastnostech. Převzato z [5]

KL pro ultrazvuková média (UZKL) jsou plynové bublinky stabilizovány obalem, který lze vytvořit z několika typů složek jako je například albumin, liposomy anebo povrchově aktivní látky, jak již bylo zmíněno výše. Nežádoucí účinky mohou vzniknout z jakékoliv složky, ale jsou velmi ojedinělé. UZKL vykazují vysokou míru bezpečnosti bez jakékoliv renální nebo jaterní toxicity. V kontrolovaných studiích je výskyt nežádoucích účinků u UZKL obecně podobný ve srovnání s kontrolní skupinou (fyziologický roztok nebo přípravek Albunex). [4]

Eliminace UZKL probíhá rozpadem bublin v plicích, vydýcháním plynné složky. Stabilizační složky jsou krví transportovány do ledvin, kde dochází k filtraci a následné eliminaci v játrech. [4]

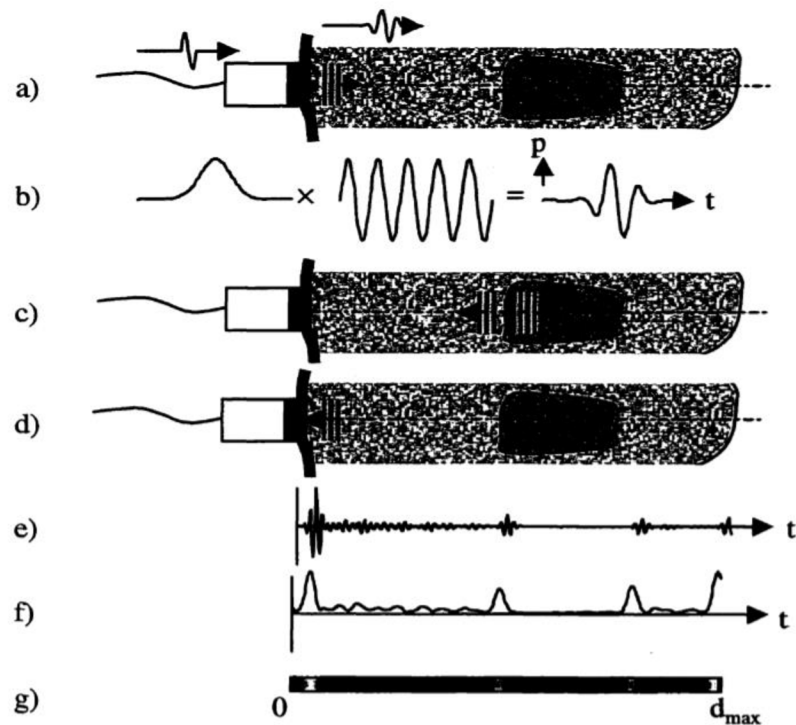
## 2.2 Princip zobrazování ultrazvukovými modalitami

Ultrazvukové snímání využívá principu pulz/echo podobně jako radar. Zobrazovací proces začíná přivedením elektrického impulzu k ultrazvukovému – nejčastěji piezoelektrickému měniči – v sondě, ten elektrický impulz přemění na ultrazvukový pulz a lékařský personál jej pak směřuje k tkáni obsahující oblast zájmu. Pulz  $q(t)$  se skládá z vysokofrekvenční složky modulované pomalu se měnící obálkou  $\varepsilon(t)$ :

$$p(t) = \varepsilon(t) \times \cos 2\pi f_0 t \quad (2.3)$$



kde  $t$  je čas od začátku přenosu a  $f_0$  je rezonanční frekvence sondy. [16]



Obr. 6 Princip šíření a akvizice ultrazvukové vlny. Převzato z [16]

Jak jde vidět na Obr. 6, výsledný signál je spjat s pojmem echogenita a akustická impedance. Obrázek je rozdělen na části, kde a) je přenos ultrazvukové vlny do tkáně, b) skladba ultrazvukové vlny, c) průchod vlny přes dvě prostředí o rozdílné akustické impedanci a echogenitě – dochází k částečnému odrazu, d) odrazy jsou snímány opět piezoelektrickým převodníkem a transformovány na elektrický signál e), f) upravený signál, kompenzace útlumu a formování obálky, g) odraz je přeměněn na obraz, jas obrazu je úměrný intenzitě odrazu, převzato z [16]. Akustická impedance je fyzikální veličina popisující akustické vlastnosti prostředí a je definována jako:

$$Z = \frac{p_{ef}}{v_{ef}} = c * \rho \quad (2.4)$$

kde  $Z$  je akustická impedance,  $p_{ef}$  akustický tlak,  $v_{ef}$  akustická rychlost,  $\rho$  hustota prostředí a  $c$  je rychlost šíření ultrazvuku prostředím. [14]

Z uvedeného vztahu lze vyčíst, že pevné látky mají vysokou hodnotu impedance, plynné naopak nízkou. Pokud ultrazvuková vlna prostupuje přes dvě prostředí o různé akustické impedanci, dochází k částečnému odrazu (echu) vlny a část prochází dál. Poměr  $R$  mezi těmito ději je dán:

$$R = \left( \frac{Z_1 - Z_2}{Z_1 + Z_2} \right)^2 \quad (2.5)$$

kde  $Z_1$  je akustická impedance prvního prostředí a  $Z_2$  je akustická impedance druhého prostředí. Při přechodu mezi kostí a měkkou tkání se  $R$  bude blížit k 1 a dojde tak k silnému odrazu, v důsledku odrazu téměř celého ultrazvukového signálu vzniká za pevnou strukturou obrazový stín. Totéž platí pro přechod mezi měkkou tkání a plynem. Proto je důležité zajistit akustické spojení sondy a pokožky pomocí ultrazvukového gelu. [14] [16]

Signál získaný z piezoelektrického měniče se skládá z ech všech odrazů na rozhraních zorného pole. Obálka echa se vždy bude lišit od obálky vysílaného pulzu v důsledky kombinovaných účinků útlumu, rozptylu, frekvenční odezvy měniče a filtrace signálu. Vzhledem k tomu, že rychlost ultrazvuku ve většině měkkých tkání je podobná, každá ozvěna se vrátí zpátky ke snímači s časovým zpožděním,  $t$ , a to v poměru k hloubce odpovídajícího rozhraní dle následujícího vztahu:

$$t = \frac{2 \cdot \text{hloubka}}{c} \quad (2.6)$$

Jak zvuk cestuje přes tkáň, je oslabován díky rozptylu a absorpci, takže ozvěny z hlubších struktur jsou slabší než ozvěny z povrchové vrstvy. Pro kompenzaci tohoto útlumu se jsou signály ozvěny zesíleny funkcí  $g(t)$ , která se zvyšuje s délkou zpoždění – tzv. TGC (time-gain compensation). Míra útlumu pro danou tkáň je dán koeficientem útlumu, který je definován jako podíl útlum na jednotku hloubky a zároveň je funkcí frekvence. U většiny tkání se nachází v rozmezí 0,3-0,7 dB/cm/MHz. [16]

Odraz ultrazvukové vlny od krve je zhruba o 30 dB slabší než její odraz od tkáně, přesto je však možné tyto slabší signály separovat, a to díky změně fáze a frekvence odrazu způsobené Dopplerovým jevem. Kontrastní látka v krvi zajišťuje větší echogenitu a tím i silnější signál, který umožní získat lepší odhad perfúzních parametrů, a tím i přesnější diagnostické informace o daném orgánu. [11]

S přidáním kontrastní látky do oběhu se ultrazvukové zobrazování stává citlivé i pro objekty rozměru kapiláry a velmi malé hodnoty průtoku krve, zároveň si zachovává schopnost detekovat morfologické informace. Při interakci ultrazvukové vlny s kontrastní látkou dojde, k již zmíněné expansi a kontrakci mikrobublin, a to má za následek generaci nelineárních signálů. [7]

### 2.2.1 Konvenční zobrazení pomocí B mode

Kontrastní látky přinesly okamžité zlepšení při zobrazování v kardiologii, kde umožnily vymezit stěnu komory s mnohem větším kontrastem a přesností. Přes tento úspěch však není klasický B mode zobrazování UZKL vhodné pro zobrazování například jater. Přestože je signál echa od kontrastní látky mnohem silnější než pouze od krevních buněk, je maskován a míchán s mnohem silnějším echem od okolní tkáně a zobrazení bez použití UZKL je tak pro diagnostiku vhodnější. Konvenční zobrazení využívá vysokou frekvenci, inverzi fáze střídavých ultrazvukových impulzů a součet výsledných ech. Symetrické signály z lineárních reflektorů jsou vzájemně vyrušeny, přičemž zůstanou pouze odrazy od nelineárních reflektorů, s výhodou, že vyrušení probíhá bez nutnosti vysílat dva impulsy. Tzn. Dojde k minimalizaci zničení bublin. Koherentní kontrastní zobrazování poskytuje nejlepší výsledky ve vaskulární fázi fosfolipidových mikrobublin (jako je Definity a SonoVue). [18]

## 2.2.2 Konvenční barevný Doppler

Hlavní výhoda pro tento typ zobrazování s nástupem UZKL bylo zjednodušení zobrazení větších arterií. Obraz z konvenčního módu je překryt barevnou mapu předávající informaci o středním posunu Dopplerovského signálu – počet pohybujících se krevních buněk. Kontrastní látky v tomto případě zlepšují prostorové rozlišení díky vyšším frekvencím. Nevýhodou je tzv. efekt „vzkvétání“, což je zobrazování krevních buněk i mimo stěny cév. Takové artefakty mohou být omezeny snížením zesílení barev a mechanickým indexem nebo zvýšením barevného dopplerovského stěnového filtru a frekvence opakování impulzů, což má ale za následek sníženou citlivost barevného Dopplerového systému. [7]

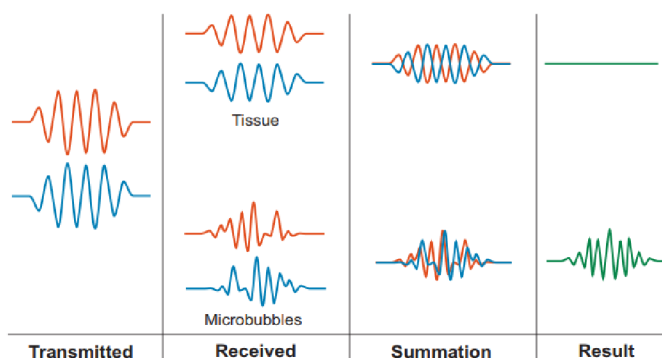
## 2.2.3 Harmonické zobrazení kontrastu

Harmonické zobrazení je široká škála metod, které mají společný princip, a to generování impulzů a určité frekvenci,  $f_0$  a detekci harmonických složek odrazu ( $2*f_0$ ,  $3*f_0$  atd.). Nevýhoda těchto metod je nutný kompromis mezi kontrastním a prostorovým rozlišením, výhoda je široká dostupnost u ultrazvukových systémů, protože používá stejné sondy jako při běžném zobrazování. Vysílací kmitočet je zpravidla mezi 1,5 a 3 MHz a přijímací kmitočet je vybrán pásmovým filtrem, jehož střední frekvence leží mezi 3 a 6 MHz. [7][11]

Harmonické zobrazení v režimu B – mode využívá již zmíněných nelineární vlastností mikrobublin KL. [7]

## 2.2.4 Pulzní inverze

Metoda pulzní inverze zahrnuje vícenásobné ultrazvukové pulzy do stejné oblasti, které jsou vysílány postupně a platí, že druhý pulze je fázově inverzní oproti tomu předchozímu. Jinak to lze také formulovat jako vysílání pozitivní vlny následované negativní se stejnou amplitudou a tvarem. První echo sekvence se ukládá, v druhém echu budou záznamy od lineárních prvků pouze invertovány. Pokud je odraz nelineární – jako od mikrobublin kontrastní látky – po sečtení zůstane aditivní signál. Názorný popis lze vidět na *Obr. 7*. Sekvenčně jsou generovány signály s fázovou inverzí, od tkáně se odrazí lineární signály, které se po sumaci odečtou. Od KL se odrazí pulzy nelineárně a po sumaci zůstává pouze signál odražený od KL. Převzato z [7]



Obr. 7 Schématické znázornění metody pulzní inverze. Převzato z [7]

## 2.2.5 Výkonový Doppler

Zobrazení oblasti zájmu pomocí režimu výkonový Doppler zahrnuje generování a příjem série ultrazvukových impulzů, kde je rozdíl mezi odrazy jednotlivých pulzů používán pro detekci průtoku krve. Kombinace této modality s aplikací kontrastní látky vede k lepší detekci malých cév. [7]

Současná technologie zobrazení krevního řečiště založená na Dopplerovu jevu je limitovaná zobrazením především větších cév, proto byly vyvinuty metody schopné zobrazit malé kapiláry a proudění v nich. [16]

## 2.2.6 Mechanický index

Mechanický index (MI) je relativním ukazatelem možného vzniku kolapsové kavitace a je definován jako poměr negativní amplitudy akustického tlaku a druhé odmocniny použitého ultrazvukového kmitočtu. Riziková situace nastává při  $MI > 1,9$  (pro oko při  $MI > 0,2$ ). UZKL reakce při interakci s ultrazvukovou vlnou byla popsána výše, závisí na typu plynu i stabilizačních látek, ale zároveň lze jako indikátor reakcí považovat zmíněný MI. [4]

Při  $MI < 0,1$ , nízká hodnota, dochází k nízkému počtu destrukcí, bubliny plynu působí jako velmi účinná KL vzhledem k jejich stlačitelnosti a hustotě ve srovnání s okolní plazmou. Zobrazování s těmito parametry je vhodné pro zobrazování v reálném čase nebo Dopplera. [4]

$0,1 < MI < 0,5$ , střední hodnota, amplituda oscilace mikrobublin se zvýší a stane se asynchronní vůči ultrazvukové vlně. Se správným nastavením frekvence a intenzity ultrazvuku dojde ke generování harmonických odezev od KL. [4]

$MI > 0,5$ , vysoká hodnota, způsobuje destrukci bublinek plynu, které způsobí silné přechodné echo složené z vysokých nelineárních komponent. Při spojení s barevným nebo výkonovým Dopplerem lze destrukční odezvou nejlépe detekovat UZKL. Barevné signály získané touto technikou přímo odrážejí distribuci mikrobublin s malou nebo žádnou závislostí na charakteristikách toku krve. [4]

Pro zobrazování tkání s použitím UZKL existují metody založené na nízkém indexu MI, které jsou vhodné pro sledování koncentrace UZKL a metody založené na vysokém indexu MI, které umožní destrukci bublin UZKL a diagnosticky pak lze zjistit čas, za který dojde opět k ustálení koncentrace UZKL při podání kontrastní látky infuzně (Bolus and Burst metoda). [4]

## 2.3 Odhad perfúzních parametrů z UZ záznamů

### 2.3.1 Perfúzní parametry pro UZ

Perfúzní parametry které lze díky UZ modalitě diagnostikovat jsou oproti parametrům z magnetické rezonance a výpočetní tomografie limitovány nepropustností kapilárních stěn pro UZKL. Odhad perfúzních parametrů se provádí nepřímou metodou z křivky sumace nebo středních hodnot jasu jednotlivých obrazů. Vztah mezi koncentrací UZKL a jasovou hodnotou je při nízkých hodnotách MI a nízké koncentraci KL lineární, tudíž lze perfúzní parametry okamžitě hodnotit z kvalitativního hlediska. Hodnocení probíhá

na základě průběhu křivky ředění kontrastní látky (IDC). Pro kvantitativní hodnocení je nutná znalost parametrů vstupní arteriální funkce a reziduální tkáňové funkce, avšak umožňuje určení funkčních parametrů a lze tak přesně vyhodnotit například efektivitu léčení. [4] [5]

V následující tabulce, Tabulka 1, je souhrn parametrů, které lze získat pomocí UZ modality, způsob jeho odhadu/výpočtu a fyziologické veličiny, ke kterým se daný parametr vztahuje.

Tabulka 1 Výčet perfúzních parametrů a jejich vztahů, upraveno dle [17]

Parametr	Popis	Fyziologický základ
Plocha pod křivkou, AUC	Časový integrál IDC	Průtok krve, dávka UZKL
Čas do nástupu IDC, AT	Časový posun IDC oproti injekci	Průtok krve
Špičkové zesílení, PE	Maximální hodnota IDC	Průtok krve, dávka UZKL
Čas do maxima, TTP	Doba po dosažení PE	Průtok krve
Průměrná doba průchodu MTT	Doba, po kterou je intenzita nad ½ špičkového zesílení	Průtok krve
Wash-in time, WIT	Čas nasycení, rozdíl mezi TTP a AT	Průtok krve
Wash-in rate, WIR	Gradient WIT	Průtok krve
Wash-out time, WOT	Čas, za který se jasová hodnota vrátí na původní hladinu	Průtok krve, objem krve v kapilárním řečišti
Wash-out rate, WOR	Gradient WOT	Průtok krve, objem krve v kapilárním řečišti

### 2.3.2 Vstupní arteriální funkce

Vstupní arteriální funkce (AIF z anglického Arterial input function) vyjadřuje kinetiku KL v aferentní tepně zásobující oblast zájmu (ROI). Jak získat AIF je stále tématem diskuzí. Individuální měření průběhů AIF u pacientů při vyšetření perfúze je velikou výhodou v poskytování přesných údajů o kinetice KL daného pacienta, ale naměřit AIF spolehlivě a stejně u každého pacienta je velmi obtížné. Komplikací může být nedostatečně viditelná nebo příliš malá aferentní tepna. Na základě těchto faktů se uvažuje o průměrné (populační) AIF použitelné pro všechny pacienty. Jiné řešení zahrnuje úvahu homogenní distribuce UZKL ze srdce do arteriální krve, takže také velké tepny mohou být použity pro naměření AIF. Pro výpočet perfúzních parametrů z křivky koncentrace UZKL v ROI pomocí zmíněné AIF je k ní nutné přičíst časový parametr BAT. Měříme-li však AIF v malé arterii, musíme z důvodu efektu částečného objemu použít korekci. Jednou z technik korekce je použití multiplikačního faktoru tak, aby plocha pod křivkou korigovaného AIF byla rovna ploše pod křivkou vystupující žíly. Vzhledem k tomu, že celkové množství UZKL vystupujícího z tepen do ROI je ekvivalentní množství vstupujícího do žilního systému, musí být plochy pod arteriální a žilní křivkou stejné. [4]

Výběr referenční arterie k naměření AIF může být proveden vyšetřujícím nebo s využitím poloautomatických technik. Není-li žádná vhodná arterie k dispozici, může se pracovat s průměrnou AIF křivkou naměřenou do té konkrétní doby u populace pacientů. Tato možnost je sice velmi jednoduchá, bohužel ale nezohledňuje individuální variabilitu

u pacientů, která může být velmi rozsáhlá (morfologie těla, celkový objem a distribuce krve, srdeční výkon, renální funkce atd.). [4]

V případě vyšetření jater je nutno vzít v úvahu přítok krve do orgánu jak jaterní arterií, tak portální žilou. Bylo prokázáno, že vážený součet obou vstupních kinetik lze použít k modelování jaterní mikrocirkulace a určení příslušné role přítoků krve z obou cév vyjádřených hepatickým perfúzním indexem HPI. Ve většině případů je bezproblémové měřit AIF na sestupné aortě, díky častým pohybům portální žily je však potřeba korekce pohybu a spolehlivé měření AIF je proto o dost složitější. [4]

### 2.3.3 Diluční metody

Pro zkoumání distribuce a transportu exogenních léčiv se jako první využívala teorie ředění indikátorů – vychází z teorie dilučních metod. Technika ředění indikátorů tak může být zobecněna jako metoda charakterizující vaskulární, hemodynamické nebo metabolické funkce některých tkání, jestliže je do oběhového systému injektováno známé množství indikátorové látky (tj. kontrastní látky) a jeho koncentrace je měřena v průběhu času. Jednotlivé kontrastní látky se liší svými fyzikálními a chemickými vlastnostmi i interakcí s tkání, můžeme je dělit na intravaskulární – zůstávají pouze v krevním řečišti – nebo extravaskulární, které vstupují do extravaskulárního prostoru. [17]

Křivka ředění indikátoru (IDC) získaná měřením koncentrace  $c(t)$  UZKL v ROI v čase  $t$ , může být interpretována také jako pravděpodobnostní rozdělení doby průchodu částic UZKL oběhovým systémem. Podle teorie ředění indikátorů, vzhledem k injektované dávce indikátoru  $M$ , mohou být krevní tok  $F$  a objem  $V$  mezi vstřikovacím a detekčním bodem vypočteny pomocí Stewart-Hamiltonovy rovnice následovně:

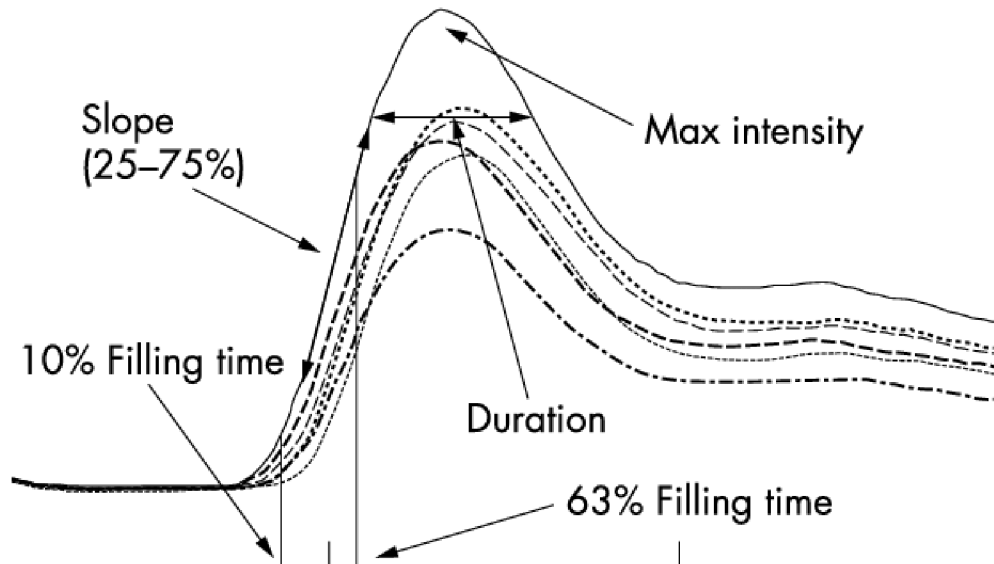
$$F = \frac{M}{\int_0^{\infty} c(t) dt} = \frac{M}{AUC} \quad (2.7)$$

$$V = \frac{\int_0^{\infty} t * c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} = F * MTT \quad (2.8)$$

kde AUC je plocha pod křivkou IDC a MTT je střední doba průchodu KL tkání. [17]

Získané odhady však budou platné pouze v relativním smyslu ze dvou hlavních důvodů. Za prvé, zásada masové konzervace, která je základním předpokladem teorie indikátorů, nemůže být v praxi respektována, protože jen část aplikované dávky mikrobublin skutečně dosáhne ROI. Za druhé se v UZ zobrazování měří zpětně rozptýlená akustická intenzita, ne koncentrace UZKL. Nicméně při koncentraci mikrobublin, která se typicky používá k injekci bolusu v klinické praxi, má zpětně rozptýlená akustická intenzita a koncentrace bublin lineární vztah, jak bylo experimentálně demonstrováno v [17]. V důsledku toho jsou rovnice (2.7), (2.8) platné v relativním smyslu za předpokladu, že jsou splněny zbývající základní předpoklady teorie ředění indikátorů. U systému s jedním vstupem a jedním výstupem jsou tyto předpoklady zastoupeny stacionaritou systému, konstantním objemem a proudem, dávkou UZKL, shodností proudění indikátoru a okolní tekutiny a absence recirkulace. [17]

Naměřené, resp. přepočtené hodnoty jasu mohou být zatíženy chybou nebo šumem. Nejčastěji se vyskytující artefakty při akvizici ultrazvukovým systémem jsou šum typu speckle, šum způsobený akustickým dozníváním, zpětné rozptýlení atd. Aby se předešlo nepřesnostem, se pro odhad perfúzních parametrů využívá matematického modelování křivek IDC. Ukázkové diluční křivky jsou zobrazeny na Obr. 8 [4][17]



Obr. 8 Ukázka dilučních křivek se zaznačenými důležitými body. Převzato z: [22]

### 2.3.4 Metoda BOLUS & BURST

Metoda bolus & burst (B&B), jak již název napovídá, je složená ze dvou částí. První je bolus tracking neboli sledování dávky. Po aplikaci UZKL do cévy se snímá její distribuce v krevním řečišti pomocí nízkoenergetického režimu zobrazování, a především se sleduje její koncentrace v ROI. Křivka intenzity obrazu (průměrná hodnota jasu v každém obraze v čase) umožňuje odhadnout několik semi-kvantitativních perfúzních parametrů tkáně (např. špičkové zesílení, plocha pod křivkou, čas do maxima) nebo kvantitativních parametrů jako například průměrná doba průchodu, MTT. Nedostatečnost je zapříčiněná hlavně nezapočítáním zpoždění a tvaru vstupní arteriální funkce (AIF). Kromě toho omezuje reprodukovatelnost metody, protože AIF je určena bolusovým podáním a je také závislá na vaskulárním větvení specifickém pro každého pacienta. [12]

Druhou částí je pak burst replenishment neboli doplnění UZKL do ROI po pulzu. V okamžiku, kdy UZKL krevním řečištěm doputuje do oblasti zájmu, vyšetřující přepne UZ hlavici do režimu vysílání a aplikuje UZ pulzu s vysokým MI, obvykle  $MI=1$  (vysokoenergetický pulz), a tím dojde ke zničení všech bublinek UZKL v ROI. Poté se ultrazvuková hlavice přepne zpátky do nízkoenergetického režimu snímání a sleduje se postupné znovunaplňení ROI kontrastní látkou. Rychlost naplnění a následně pak vymývání je ovlivněna rychlostí průtoku krve, objemem krve v ROI a také velikostí dávky UZKL. Křivka reperfúze může být modelována jako narůstající exponenciála nebo více komplexní funkce. Maximální hodnota křivky,  $A$ , je přímo úměrná podílu objemu krve v tkáni,  $V_b$ . Pomocí odhadu časové konstanty exponenciální funkce,  $\beta$ , je součin  $A\beta$  úměrný průtoku krve daným objemem tkáně. Problematické je nalezení konstant úměrnosti, protože jejich hodnoty závisí na mnoha faktorech – rychlost dávkování a objem dávka UZKL, zeslabení signálu, nastavení snímače a clearance – které se mohou

měnit jak mezi vyšetřeními, tak mezi jednotlivými obrazy. [12]

Díky kombinaci obou výše zmíněných metoda má tento nový farmakokinetický model B&B velký potenciál k poskytnutí přesných hodnot průtoku, objemu a průměrné doby průchodu krve tkání. Jednodušší dávkování UZKL jako v bolus tracking a možnost absolutního vyčíslení fyzikálních perfúzních parametrů jako v burst replenishment přebírá B&B hlavně výhody obou metod. Navíc při využití všech dat lze získat robustnější odhady MTT. [12]

Pro zaznamenávání sekvence v bolusové fázi se používají zobrazovací impulsy s nízkou hodnotou MI. V pozdější fázi vymývání bolusu, když se koncentrace UZKL snižuje poměrně pomalu, je na zobrazenou oblast aplikována ultrazvuková sekvence s vysokou intenzitou pro zničení kontrastní látky v zobrazovací rovině. Následující fáze znovu naplňování se zaznamenává opět pomocí zobrazovacích pulzů s nízkým MI po dobu přibližně 30 s. Během této fáze se předpokládá konstantní stav infúze. [12]

AIF je velmi důležitá z hlediska hodnocení perfúzní analýzy u této metody. Koncentrace UZKL v tkáni v čase  $t$ ,  $c(t)$ , lze tiž modelovat podle rovnice 2.9:

$$c(t) = F_b AIF(t) * TRF(t) \quad (2.9)$$

kde  $F_b$  je průtok krve jednotkovým objeme tkáně, TRF je tkáňová reziduální funkce a \* značí konvoluci. Funkce  $R(t)$  je monotónní klesající pozitivní funkce začínající na 1 [tj.  $R(0) = 1$ ]. Pro jednokompartmentový model ROI platí:

$$TRF(t) = e^{\left(-\frac{F_b t}{V_b}\right)} \quad (2.10)$$

kde  $V_b$  je objem krve na jednotku objemu tkáně (v mililitrech na 100 ml tkáně). Nová formulace farmakokinetického modelu je založena na předpokladu skokového charakteru funkce AIF, tj. nulové koncentrace UZKL před doplňovací částí (což znamená, že všechny mikrobubliny byly zničeny) a konstantní během doplňovací části, což znamená konstantní infuzní vstup. [12]

### 2.3.5 Modelování perfúzních křivek

Základním předpokladem je interpretace perfúzní křivky jako funkci hustoty pravděpodobnosti času průchodu kontrastní látky přes ROI. Postupem času se ukázalo, že tento přístup ve srovnání s jinými poskytuje nejpřesnější odhad, ačkoliv je velmi citlivý na různé faktory (mechanický index, dynamický rozsah snímacího zařízení, krevní tlak pacienta, příprava bolu apod.). Matematický model dilučních křivek vychází z teorie kompartmentů – nejjednodušší je dvou kompartmentový model. Parametr související se zkreslením a asymetrií křivky z tohoto modelu souvisí s hydrodynamikou. Tento parametr nám udává důležitou informaci o relativní distribuci a rozptylu kontrastní látky. [8] [19]

V krevním oběhu může být systém mezi krevním řečištěm a prokrvením orgánu, popřípadě mezi jednotlivými oddělenými částmi orgánu, považován za oddělené kompartmenty, přičemž počet kompartmentů v sérii je ve většině případů dva nebo více. Tyto modely jsou založeny na popisu tkáňové perfúze v kompartmentu. Modelované



křivky popisují vztah mezi umístěním aplikace UZKL a vybraným ROI. Na vstupu je předpokládán nekonečně krátký bolus UZKL. Základním předpokladem pro modelování kompartmentů je malá ideální mísící komora (kompartiment) s jednosměrným promývání UZKL a s konstantní rychlostí proudění. Koncentrace UZKL  $C(t)$  v jednom kompartmentu po aplikaci ideálního bolusu může být matematicky popsána následovně:

$$C_{bs}(t) = \frac{M}{V_{bs}} * e^{-\frac{t}{\tau_{bs}}} = C_0 * e^{-\frac{t}{\tau_{bs}}} \quad (2.9)$$

kde  $m$  je množství injektované UZKL,  $V_{bs}$  je objem krve v krevním řečišti (bloodstream) a  $\tau_{bs}$  je časová konstanta a  $C_0$  je koncentrace UZKL v čase 0. [9] [13]

Jednotlivé kompartmenty mohou být definovány časovými průběhy koncentrace UZKL  $C(t)$  a mezi sebou se budou lišit časovým zpožděním a distribucí. Molekuly UZKL nevstupují do kapilárního řečiště v úplně shodný čas, už nárůst koncentrace nám tak může odhalit informace o průtoku krve tkání. Zobecnění pro  $n$ -kompartmentový model je:

$$C_n(t) = \frac{M * t^{n-1} * e^{-\frac{t}{\tau}}}{\Phi \tau^n (n-1)!} \quad (2.10)$$

kde  $m$  je množství injektované UZKL,  $n$  je počet kompartmentů,  $\Phi$  je tok kapaliny přes jednotlivé kompartmenty a  $\tau$  je časová konstanta společná pro všechny kompartmenty. Rovnice (2.10) rovněž reprezentuje  $\chi^2$  rozdělení s  $2n$  stupni volnosti. [13]

Na základě tvarové podobnosti a zároveň fyziologického propojení s dilučními křivkami, jak bylo ukázáno i v [6], je možné využít k proložení křivku s lognormálním rozdělením pravděpodobnosti. Časový průběh lognormálního rozdělení je definován:

$$C_{lognorm}(t) = \frac{AUC}{\sigma * t * \sqrt{2\pi}} * e^{-\frac{(\ln(t) - \mu)^2}{2 * \sigma^2}} \quad (2.11)$$

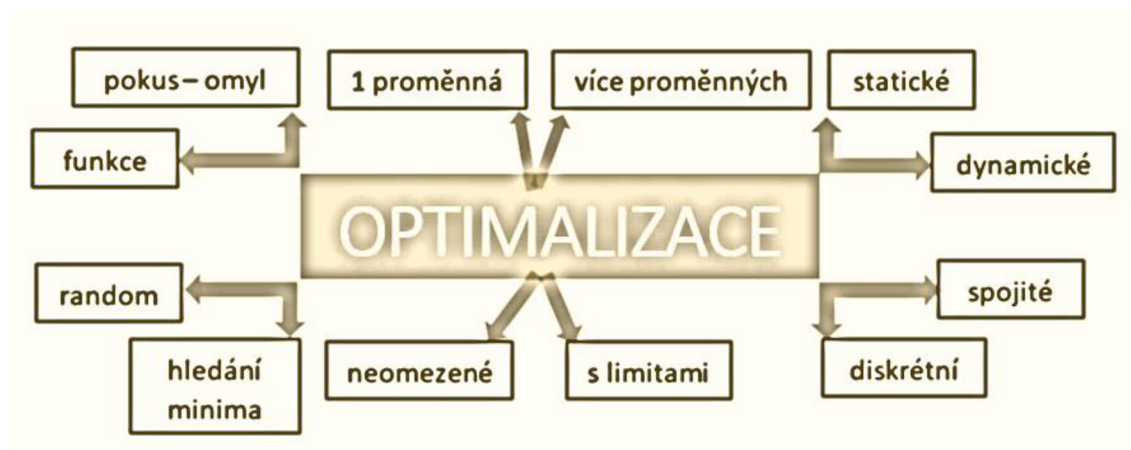
kde  $\mu$  a  $\sigma$  jsou parametry modelu.  $\mu$  je střední hodnota a  $\sigma$  je standardní odchylka normálního rozložení logaritmu nezávislé proměnné  $t$ . [9] [13]

Pro odhad perfúzních parametrů lze také vycházet z jednodokompartmentového modelu a specifické dekonvoluce křivky intenzity jasu v obraze v čase s AIF měřenou v zobrazované rovině. Díky tomu se lze vyvarovat slepé dekonvoluce. Kvůli velkému množství variabilních parametrů je však důležité stanovit velké množství omezení. [12] [6]

### 3 OPTIMALIZACE

Život je zajímavý kvůli mnoha rozhodnutím a zdánlivě náhodným událostem, ke kterým dochází. Kvantová teorie naznačuje, že existuje nekonečný počet dimenzí a každá dimenze odpovídá přijatému rozhodnutí. Život je také velmi nelineární, takže důležitou roli hraje také chaos. Malá porucha v počátečním stavu může mít za následek velmi odlišné a nečekané řešení. Tyto teorie naznačují vysoký stupeň složitosti, který se vyskytuje při studiu přírody nebo při navrhování produktů. Věda vyvinula jednoduché modely, které představují určité omezené aspekty přírody. Většina těchto jednoduchých (a obvykle lineárních) modelů byla optimalizována. V budoucnu musí vědci a inženýři řešit nevyřešitelné problémy minulosti a optimalizace je primárním nástrojem, který je zapotřebí. [10]

Optimalizaci lze obecně vyjádřit jako proces vytvoření toho nejlepšího co za daných podmínek lze. Optimalizace je také proces úpravy vstupů nebo vlastností zařízení, matematického procesu nebo experimentu, aby se zjistil minimální nebo maximální výstup nebo výsledek. Proces nebo funkce jsou známy jako ‚cost function‘ nebo ‚fitness function‘ a výstupem je hodnota této funkce. Hledáme-li například co nejnižší náklady, jedná se o minimalizaci výstupu ‚cost function‘, pokud naopak hledáme nejvyšší hodnoty často se využívá přidání minusového znaménka do ‚cost function‘ a následně je opět proces minimalizace. Je-li procesem experiment, pak jsou proměnné fyzickými vstupy do experimentu. [3] [10]



Obr. 9 Kategorie optimalizace. Upraveno podle [10]

Na Obr. 9 lze vidět rozdělení optimalizačních problémů. V zásadě se však jednotlivé kategorie prolínají a většinu úloh lze zařadit do více kategorií. Začneme vlevo nahoře a budeme pokračovat ve směru hodinových ručiček.

Metoda pokus – omyl se vyznačuje změnou parametrů bez apriori znalostí o dopadu na výsledek. Výsledkem této optimalizace je například vynález penicilinu jako antibiotik. Optimalizace pomocí předem definované funkce je zase vhodná pro matematické dospění k výsledku. [10]

Pokud řešíme optimalizaci s jednou proměnnou jedná se o jednorozměrný problém. S přibývajícím počtem proměnných se zvětšuje počet dimenzí a s narůstajícím rozměrem stoupá složitost optimalizace, která je často spojena i s vyšší časovou náročností. [10]

Dynamická optimalizace znamená, že výstup je funkce času, zatímco statická znamená, že výstup je nezávislý na čase. Statický problém je často náročný pro řešení, dynamický však do řešení přidává novou dimenzi – funkci času. [10]

Optimalizaci lze také rozdělit v závislosti na spojitosti či diskretnosti proměnných, diskretnost může být definována již číselným oborem nebo bodem nespojitosti prvního či druhého řádu. Řešení diskretních proměnných často využívá kombinatoriky, protože optimální řešení spočívá v určité kombinaci proměnných z konečného souboru všech možných proměnných. Pokud se ale snažíme najít minimální hodnotu  $f(x)$  na číselné ose, je vhodnější problém spojitý. [10]

Proměnné často obsahují omezení například podle funkce, do které dosazujeme. Neomezená optimalizace umožňuje, proměnným získat jakoukoli hodnotu. Omezená proměnná se často přeměňuje na neomezenou proměnnou prostřednictvím transformace proměnných. Podle linearit omezení hodnotíme i linearitu celé optimalizace. [10]

Některé algoritmy se snaží minimalizovat ‚cost function‘ výběrem počáteční sady hodnot a následných iterací. Tyto metody bývají rychlé, ale také velmi ochotné ke sklouznutí do lokálního minima. Jsou to tradiční optimalizační algoritmy a jsou obecně založeny na metodách výpočtu. Zisk nové sady proměnných z jiné sady je založen na dané sekvenci kroků. Na druhou stranu metody využívající náhodu používají některé pravděpodobnostní výpočty k nalezení nových sad proměnných. Bývají pomalejší, ale mají větší úspěch při hledání globálního minima. [10]

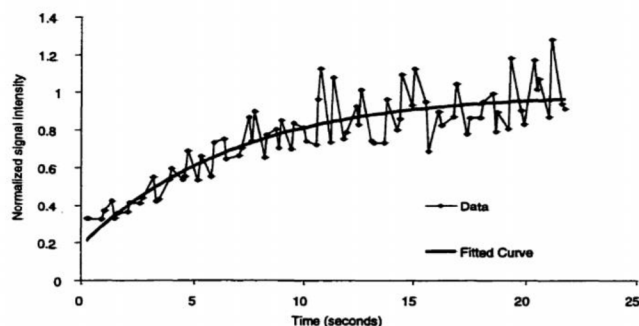
### 3.1 Optimalizace odhadu perfúzních parametrů z UZ záznamu

V článku z roku 1998, Wei et al. popisuje metodu ředění indikátorů pro měření průtoku krve myokardem za použití mikrobublin. V této technice se pro zobrazení a odstranění všech mikrobublin ležících v rovině skenování během konstantní intravenózní infúze mikrobublin použije jediná sada vysoko intenzivních Dopplerových ultrazvukových impulzů. Druhý obrazový snímek získán v krátkém intervalu poté poskytuje obraz pouze těch mikrobublin, které vstoupily do roviny skenování mezi snímky. Změnou časového zpoždění mezi po sobě následujícími snímky a vykreslením Dopplerovského signálu z ROI v závislosti na čase může být vytvořena křivka koncentrace versus čas pro znovunaplnění ROI UZKL. Experimentální testy ukazují, že tyto údaje o koncentraci mohou být definovány funkcí:

$$C(t) = \alpha(1 - e^{-\beta t}) \quad (3.1)$$

kde  $C(t)$  je koncentrace UZKL,  $\alpha$  a  $\beta$  jsou přizpůsobené parametry. Podle předběžných experimentálních výsledků platí, že počáteční sklon této křivky bude úměrný rychlosti průtoku do ROI a konečná asymptota, bude úměrná objemu krve. [16]

Tento první pokus vedl k zisku záznamu hodnot, které ale byly zatíženy například šumem nebo nelinearitou snímání, jak lze vidět na *Obr. 10*. Úkolem optimalizace je v tomto případě tedy ideální proložení získaných dat křivkou, která charakterizuje výše zmíněné veličiny. [17]



*Obr. 10* Data získaná z akvizice a následné proložení odpovídající křivkou. Převzato z [16]

Pro modelování křivek popisující průběh koncentrace kontrastní látky se využívá prokládání křivek, ze kterého se pak usuzují fyziologické parametry. Správnost tohoto proložení a fyziologicky relevantní výsledek je právě úkolem optimalizace.

Prozatím se v optimalizaci využívá metod nelineárních nejmenších čtverců, dekonvoluce, matematické analýzy – hledání správních parametrů jednotlivých modelů aj. Právě při hledání ideálních parametrů jsou současné metody typicky hledající kořen některé funkce, nebo metody vycházející z gradientu, které se pouze liší volbou směry prohledávání nebo pohybem prohledávání. Další možností jsou přírodou inspirované algoritmy, které se neustále vyvíjí a zlepšují. [10]

## 4 EVOLUČNÍ ALGORITMY

Během historie bylo vyvinuto mnoho evolučních algoritmů (EA). Postup, který je všechny spojuje, je tvorba populace, na kterou působí environmentální tlak způsobující přírodní výběr – přežití nejsilnějšího – a tím vzrůstá kvalita populace. Vytvoří se funkce kvality, kterou chceme maximalizovat, vybereme populaci a zjistíme hodnotu kvality pro jednotlivé jedince. Jedinci s vyšší hodnotou kvality mají vyšší pravděpodobnost možnosti podílet se na vzniku následující populace. Pomocí evolučních operátorů se vytvoří nová populace, stanoví se kvalita a pokud neodpovídá požadovanému výsledku znovu dojde k reprodukci a tvorbě nové populace. Jsou vhodné především pro optimalizaci funkcí s mnoha lokálními extrémy, kde nejsme schopni přesně určit analytické řešení a klasické gradientní techniky selhávají. [1]

Velké množství komponent evolučních algoritmů je stochastické – volba rodičů (jedinců) pro reprodukci je náhodná, stejně tak i pozice užití některých operátorů. [1]

O EA lze obecně říci, že se jsou založeny na populaci – mají určité množství kandidátů na řešení. Využívají rekombinaci stávajících řešení (jedinců) pro tvorbu nových a jsou stochastické. EA lze rozdělit na základní 4 podskupiny: evoluční prohledávání, evoluční strategii, genetické programování a genetické algoritmy. [1]

Evoluční prohledávání sestává z dvou populací – starých a nových řešení. Využívá standartní evoluční operátory a nové jedince doplňuje reflexí v simplexu. [1]

Evoluční strategie byla vyvinuty studenty vysoké školy (Hans-Paul Schwefel a Ingo Rechenberg). Evoluční strategie má mnoho forem, kdy ta nejjednodušší připomíná náhodné prohledávání prostoru, náhodně dojde k výběru jedince, vytvoří se zmutovaný bod – pomocí speciálního postupu a porovnáním kvality jde do dalšího postupu ten lepší bod. Znovu se vytvoří zmutovaný bod a takto se postupuje, dokud není nalezeno ideální řešení. Složitější evoluční strategie pak už využívá populaci rodičů a potomků. [1]

Genetické programování bylo také inspirováno genetickou evolucí a jeho účelem je získání nejlepšího řešení. Místo jedinců se však používají celé počítačové programy. Je velmi důležité znát úlohu a oproti ostatním EA se zde využívá opravdu rozměrná populace, kvůli často nesmyslným výstupům, ale zase vzrůstá výpočetní náročnost – kompromis je nutný. Při genetickém programování se využívá stromová reprezentace jednotlivých programů a stanovují se přísné podmínky pro co nejrychlejší konvergenci. – s větší pravděpodobností se vybírají kratší a jednodušší stromy. Hodnotí se zdatnost kombinace funkcí, proměnných a operátorů vyřešit daný problém. [1]

Genetické algoritmy byly vybrány pro řešení úlohy v praktické části, proto jsou podrobně vysvětleny v kapitole 4.1.

### 4.1 Genetické algoritmy

Algoritmy s přírodním podkladem aktuálně využívají stejné principy jako přírodní výběr vycházejí z Darwinovy teorie nebo výhody prohledávání krajiny v rojovém seskupení anebo společenstvu. Když se na okolní svět podíváme, můžeme provést několik zobecnění, které vypovídají o jeho původu a fungování. Za prvé, existuje obrovská rozmanitost organismů. Za druhé, stupeň složitosti v organizmech je velmi propracovaný.

Za třetí, mnoho vlastností těchto organismů má zjevnou užitečnost. Proč je to tak? Jak vznikly? Představte si, že organismy dnešního světa jsou výsledkem mnoha iterací ve velkém optimalizačním algoritmu. ‚Cost function‘ měří míru přežití, a my se ji snažíme maximalizovat. Vlastnosti organismu přírodního světa tak zapadají do topologické krajiny – ukázka je na *Obr. 11*. Úroveň adaptace, fitness, označuje výšku krajiny. Nejvyšší body odpovídají nejvhodnějším podmínkám. Prostředí, stejně jako vzájemná interakce různých druhů, poskytuje omezení. Proces evoluce je velkým algoritmem, který vybírá, které charakteristiky produkují druh organismu vhodný k přežití. Na vrcholcích krajiny žijí úspěšné živé organismy. Některé vrcholy jsou široké a mají široké spektrum charakteristik, které zahrnují mnoho organismů, zatímco ostatní vrcholy jsou velmi úzké a umožňují pouze velmi specifické vlastnosti. Tato analogie může být rozšířena tak, aby zahrnovala sedla mezi vrcholy jako mezník pro různé druhy. Pokud vezmeme velice úzký pohled a předpokládáme, že inteligence a schopnost udržet stabilní životní prostředí jsou nejdůležitějšími aspekty přežití, dokážeme si představit globální maximální vrchol, který by mohl pomoci lidstvu udržet životní standart a zdraví planety. [10]

Nejprve je třeba vytvořit teoretický základ o dědičnosti na úrovni buněk. Gen je základní jednotka dědičnosti. Geny organismu se nesou na jednom z párů chromozomů ve formě deoxyribonukleové kyseliny (DNA). DNA je ve formě dvojité šroubovice a nese symbolický systém sekvencí párů bází, které určují sekvenci enzymů a dalších proteinů v organismu. Tato sekvence se neliší a je známá jako genetický kód organismu. Každá buňka organismu obsahuje stejný počet chromozomů. Pro člověka je to 46 chromozomů, pro komára 6, atd. [10]

Geny se často vyskytují ve dvou funkčních formách, z nichž každá představuje jinou charakteristiku. Každá z těchto forem je známá jako alela. Například člověk může nosit jednu alelu pro hnědé oči a další pro modré oči. Kombinace alel na chromozomech určuje vlastnosti jednotlivce. Často jedna alela je dominantní a druhá recesivní. Ve fenotypu se projeví pak vlastnosti kódované dominantní alelou, ale recesivní může být předána dalším generacím. Studium genetiky začalo experimenty Gregora Mendela, který díky svým pečlivě plánovaným pokusům a hypotéz poprvé dokázal porozumět základním pojmům genetické vývoje. Dalším důvodem, proč byl tak úspěšný je fakt, že strávil několik let dokumentováním jednoduše oddělitelných a čistých genů ještě před vlastním experimentováním. To mu umožnilo křížit jeho rostliny a sledovat vlastnosti potomstva a příští generace. Pro svou práci využíval hrách, který je samosprašný a málokdy dojde ke křížení mezi rostlinami, pokud tomu není napomoženo. Své výsledky publikoval v roce 1865. [10]

Pečlivým sledováním rozdělení vlastností potomků formuloval svůj první zákon – princip segregace; to znamená, že musí existovat faktory, které jsou zděděny v párech, jeden od každého rodiče. Tyto faktory jsou skutečně geny a jejich různé realizace jsou alely. Když jsou obě alely páru genů stejné, jsou homozygotní. Když se liší, jsou heterozygotní. Vlastnost, která je skutečně pozorována, je fenotyp, ale skutečnou kombinací alel je genotyp. [10]

Abychom pochopili, jak se geny skládají do fenotypů, je užitečné porozumět základům rozdělení buněk. Reprodukce ve velmi jednoduchých jednobuněčných organismech probíhá buněčným dělením, známým jako mitóza. Během fáze mitózy je chromozomový materiál přesně kopírován a převeden na potomstvo. V takových jednoduchých organismech jsou dceřiné buňky shodné s rodičem. Pro vývoj těchto

organismů je jen málo příležitostí. Pokud nedojde k mutaci, druh se šíří nezměněn. Vyšší organismy vyvinuly účinnější metodu předávání vlastností jejich potomkům – sexuální reprodukci. Proces rozdělení buněk, který se pak vyskytuje, se nazývá meióza. [10]

Gameta neboli pohlavní buňka má poloviční počet chromozomů než ostatní buňky těla. Takže gametové buňky se nazývají haploidní, zatímco buňky těla jsou diploidní. Pouze diploidní tělní buňky obsahují úplný genetický kód. Při přípravě na meiózu – tvorbě pohlavních buněk – dochází k redukci počtu chromozomů na polovinu. Pohlavní buňky otce a matky se pak spojí a vytváří se buňka o plném počtu chromozomů, která podstupuje další vývoj. [10]

Další složkou přirozeného výběru je evoluce. Charles Darwin byl jedním z prvních lidí, co se této teorie zastávali. Darwinova teorie evoluce byla založena na čtyřech premisách:

- Stabilní populace
- Jedinci mají různé vlastnosti, které mohou předat do další generace
- Pouze malé procento potomků se dožije dospělosti
- Přežití potomka záleží na zděděných vlastnostech

Pokud nedochází k narušení, výskyt jednotlivých alel v populaci je stabilní – populace je stabilní. Žádná populace však nevydrží dlouho stabilní a pak dochází k evoluci. Tento dynamický proces zahrnuje vnější narušení populace a může se projevit jako:

- Mutace neboli náhodná změna v charakteristikách genu
- Objevení nových alel vlivem zavedení nových organismů
- Vyloučení alel z populace vlivem náhody
- Přírodní výběr se snaží nalézt nejvhodnější kombinaci alel pro přežití v daném prostředí, proto jsou do dalších generací častěji vybírány pouze určité alely

Takto vznikla myšlenka přirozeného výběru, představa, že se geny kříží a mění se snahou získat co nejlepší schopnosti přežít. Výběr nových parametrů může následující generaci v topologické krajině posunout blíže vrcholu nebo naopak do údolí. [10]

Genetické algoritmy (GA) jsou optimalizační technika založená na výše vysvětleném genetickém přírodním výběru. Pracuje s populací o dané velikosti, která se reprodukuje a každá nová generace získává nové vlastnosti se snahou nalézt co nejlepší řešení. Tři základní operátory GA jsou křížení, mutace a selekce lepších. Metoda byla rozvíjena už od 60tých let minulého století. Od té doby vznikla sousta variant a aplikací těchto algoritmů v moderních výpočetních technologiích. Standardní dělení je na GA binární, využívající binární číselnou řadu, mutaci, křížení, ruletový výběr, výběr souborem a jiné. Dalším typem jsou GA se spojitou číselnou řadou, které využívají reprodukci, mutaci a selekci. Další druhy GA jsou dány variací jednotlivých operátorů. [10] [21]

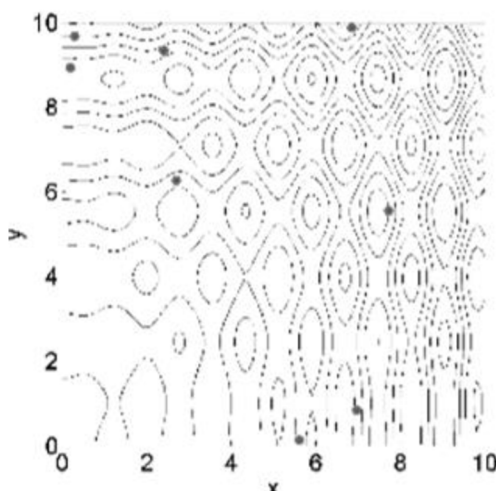
Mezi výhody GA patří:

- Optimalizuje diskrétní i spojitá data
- Nevyžaduje znalost derivací
- Současně prohledává široký prostor, ať už v jedné nebo více dimenzích
- Zvládá velký počet proměnných (dimenzí)
- Optimalizuje proměnné s extrémně komplexní vstupní funkcí (,cost function‘) – opouští lokální minima
- Poskytuje seznam optimálních proměnných, ne jediné řešení
- Může kódovat proměnné
- Funguje s číselnými, experimentálními daty nebo analytickými funkcemi

Tyto vlastnosti dělají z GA velmi úspěšnou metodu i v případech, kdy jiné metody selhávají. To však neznamená, že je to metoda vhodná pro všechny optimalizace. Například tradiční metody jsou vhodné pro rychlé řešení jednoduché konvexní analytické funkce o několika málo proměnných. V takových případech matematické postupy překonaly GA a rychle stanovily minimum, zatímco GA stále analyzovaly ,cost function‘ počáteční populace. [10] [21]

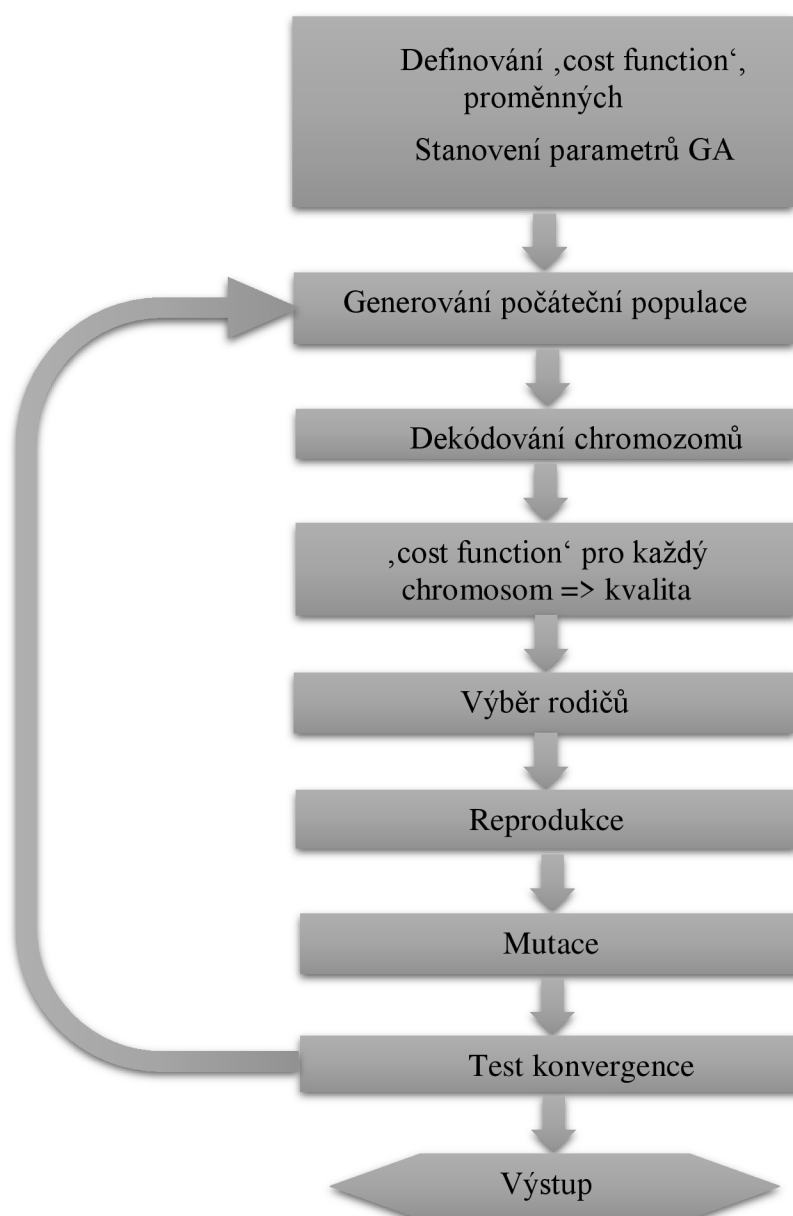
U GA je důležité nastavení výše zmíněných operátorů. Jejich nesprávné nastavení může ztížit nalezení správného řešení – konvergenci. Standartní nastavení pravděpodobnosti křížení je v intervalu  $\langle 0.6; 0.95 \rangle$  a pravděpodobnost mutace se často vykytuje v intervalu  $\langle 0.001; 0.05 \rangle$  s možnou adaptací při narůstajícím počtu iterací. Význam jednotlivých operátorů je velmi důležitý. Křížení umožňuje záměnu dvou částí chromozomu, řešení nebo reprezentace a díky tomu rychlejší konvergenci v dané dimenzi. Mutace zajišťuje opuštění lokálního minima/maxima a udržuje diverzitu populace. Elitismus zachovává nejlepší jedince do další populace a zamezuje tak jejich zmutování. [10] [21]

Schematicky lze GA znázornit pomocí schématu z *Obr. 12*.



*Obr. 11 Ukázka topografické mapy s rozmístěnou jednou populací jedinců, převzato z [10]*



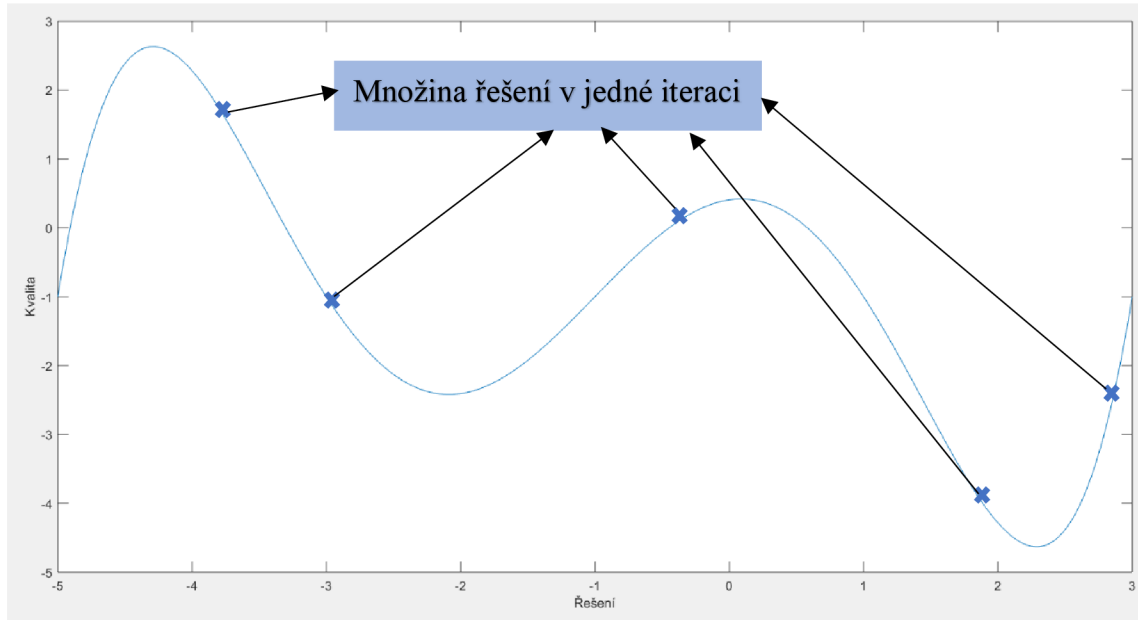


Obr. 12 Schéma postupu GA, upraveno podle [10]

## 4.2 Rojové optimalizační metody

Rojové optimalizační metody (PSO) jsou další metaheuristicky metoda inspirovaná kooperativním chováním v ptačím roji. Jedná se o iterativní výpočetní metodu, která je založená na rojové inteligenci, je pouze přibližná a nedeterministická. Jedná se o populační algoritmus, ve kterém se  $N$  částic (jedinců) populace paralelně vyvíjí, dokud není získáno globální řešení, popřípadě není splněn maximální počet iterací. Výhodou rojových algoritmů je právě využití populace řešení pro každý krok. Jedno řešení reprezentuje jeden jedinec roje.

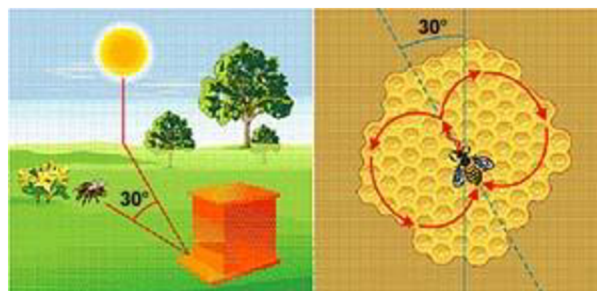
Během jednotlivých iterací je pro každé řešení vypočtena jeho „cost function“, tudíž stanovena jeho kvalita, která lze zaznačit do mapy řešení, viz *Obr. 13*. S přibývajícemi iteracemi dochází ke shlukování prvků roje do míst s nejlepší kvalitou – díky tomu lze odhalit i lokální minima/maxima. Každý jedinec je tak charakterizován vektorem pozic  $x_i = [x_{i,1}, x_{i,2}, \dots, x_{i,D}]$  a vektorem rychlostí  $v_i = [v_{i,1}, v_{i,2}, \dots, v_{i,D}]$ , kde  $D$  je počet dimenzí svojí kvalitou a zatím nejlepší pozicí. [3] [21]



*Obr. 13* Znáznornění mapy kvality pro jednorozměrnou funkci a množiny řešení. Vlastní zpracování

#### 4.2.1 Včelí algoritmus

Včelí algoritmus (BA) vychází z chování sociálních včel ve volné přírodě. Včelí kolonie typicky bydlí v úlech a dělnice jsou ochotné cestovat za potravou dlouhou vzdálenost v mnoha směrech. První cesty jsou náhodné a po návratu do úlu až včely umístí nektar do pláství, zamíří na tzv. taneční parket, kde předvedou dorozumívací tanec (tzv. Waggle dance) značící směr, vzdálenost a množství nalezeného nektaru => kvality. Tento tanec je jeden z dorozumívacích prostředků včel. Na *Obr. 14* lze vidět ukázkou včelích tanečků. Kruhový tanec značí blízkou potravu, osmičkový vzdálenou. Délka jednoho cyklu odpovídá délce letu ke květinám. [21]



*Obr. 14* Ukázkou tance včely značící směr nalezeného zdroje potravy. Převzato z [15]

Místa v krajině s velkým množstvím květin, a tedy i pylu který může být posbírán jsou poté navštívena více včelami. Jídlo je tak získáváno efektivně a rychle. Stejně místo může být navrženo vícekrát v závislosti na množství potravy nebo může být zcela opuštěno. Aby včely přežily zimu, je nutné shromáždit velké množství zásob, a to až okolo 40 kg nektaru. Efektivita sběru nektaru je z evolučního hlediska velmi důležitá. [21]

Podle chování včel tak bylo navrženo během posledních 15 let větší množství algoritmů, jeden z algoritmů je schematicky znázorněn na Obr. 15 – jedná se o algoritmus zvaný umělá včelí kolonie (ABC). Ukázka z problémů řešených právě včelím algoritmem je přidělování web-hosting serverů na internetu. [21]

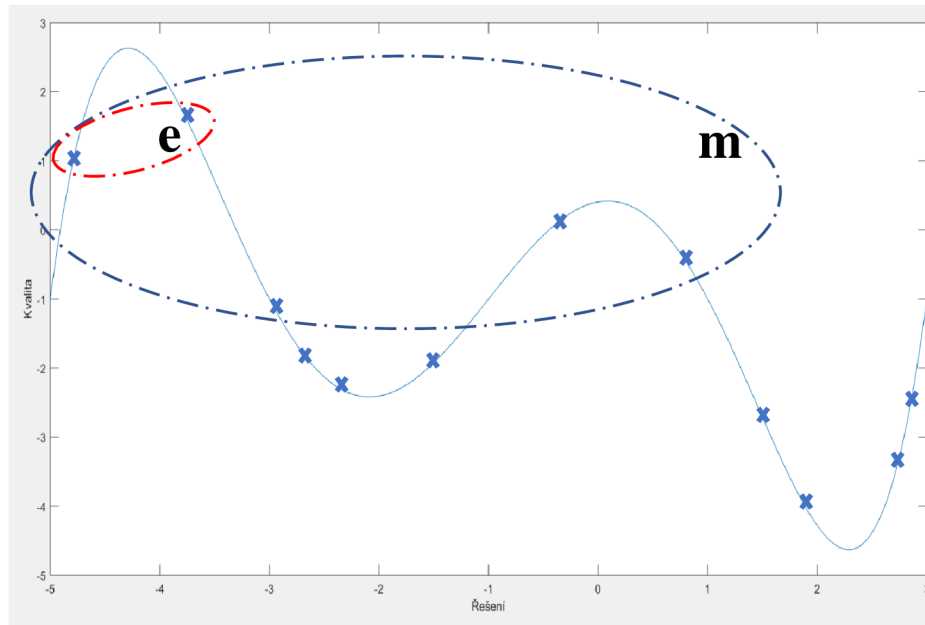


Obr. 15 Schéma postupu BA, schéma upraveno podle [21]

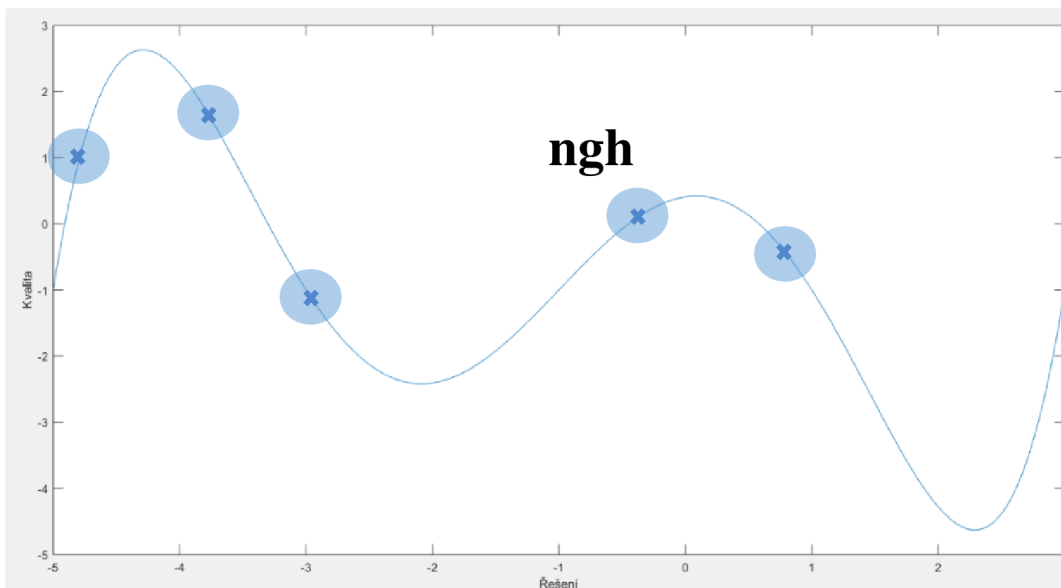
Algoritmus se tedy skládá z  $n$  pátrajících včel rozdělených do tří skupin (pozorovatelé, průzkumnice a čekající včely) – jedna populace má rozměr  $n \times l$ , kde  $l$  je počet proměnných. První iterace probíhají tak, že se náhodně vygeneruje umístění všech  $n$  včel a vypočítá jejich kvalita na základě ‚cost function‘. Z těchto  $n$  náhodně umístěných včel se vybírá  $m$  nejkvalitnějších řešení (pozorovatelé), v jejichž okolí se provede podrobnější prohledávání za pomoci  $o$  čekajících včel. V okolí  $e$  z  $m$  včel bude prohledávat  $2 \cdot o$  čekajících včel, jedná se o elitní umístění. Okolí má rozměr  $ng$

v závislosti na velikosti proměnné (nutná přibližná apriori znalost proměnných, pokud je v řádech tisíců je vhodně zvolit větší okolí prohledávání, než je-li v jednotkách). Pro snížení prohledávaných prostorů byl algoritmus doplněn o následující krok – v přírodě tato selekce neprobíhá. U každé skupiny prohledávajících včel se pak zase spočítá kvalita a vybere se včela s nejlepším výsledkem. Tak získáme  $m$  včel následující populace. Zbýlých  $n-m$  včel průzkumnic je pak umístěno náhodně. Počet iterací je parametr určující časovou náročnost algoritmu a jeho přesnost. [15]

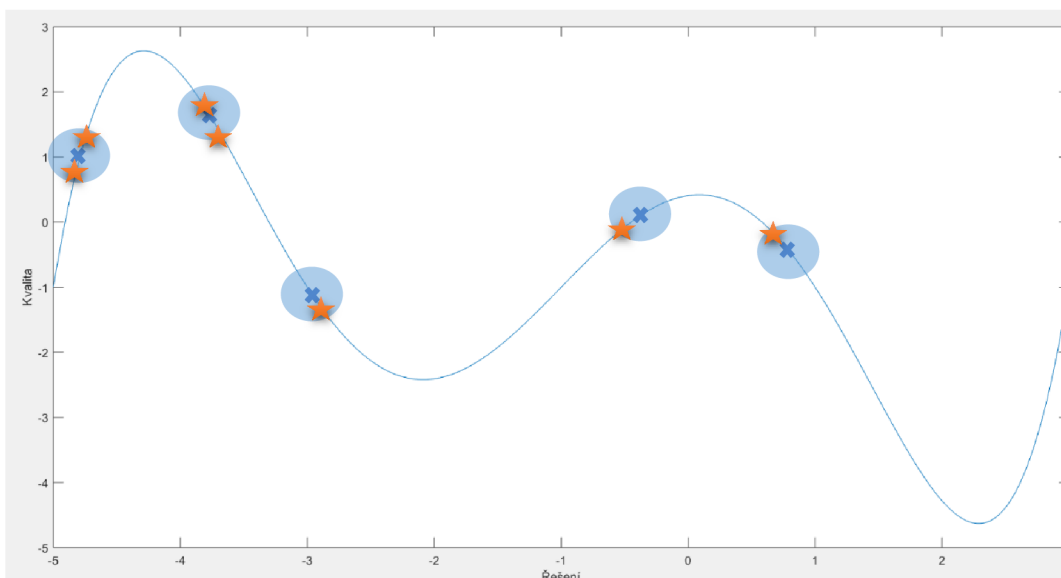
Na následujících obrázcích je přesnější grafické znázornění průběhu včelího algoritmu. Parametry jsou:  $n = 12$ ,  $m = 5$ ,  $e = 2$  a čekající včela je jedna. Na prvním obrázku, *Obr. 16*, je náhodné rozložení populace včel a zvýraznění  $m$  nejlepších modře a  $e$  nejlepších z  $m$  včel červeně (jedná se o podmnožinu  $m$  včel). Na druhém obrázku, *Obr. 17*, je vidět okolí, do kterého jsou čekající včely náhodně umístěny a vybírá se nejlepší z nich. Na třetím obrázku, *Obr. 18*, pak lze vidět náhodně umístěné čekající včely. Pro  $e$  nejvyšších je do okolí  $ngh$  umístěn dvojnásobný počet čekajících včel, okolí  $m-e$  pak prohledává pouze přesný počet čekajících včel. Protože v tomto příkladu hledáme co nejvyšší hodnotu, první, druhá a pátá pozice získá lepší řešení, třetí a čtvrtá zůstanou stejné.



*Obr. 16* Znázornění funkce kvality s vyznačenými umístěnými včelami. Vlastní zpracování



Obr. 18 Znáznornění prohledávaného okolí u  $m$  nejlepších včel. Vlastní zpracování



Obr. 17 Znáznornění přidělení čekajících včel. Vlastní zpracování

Výhodou včelích algoritmů je efektivní prohledávání prostoru globálně i lokálně a rychlé nalezení optimálního řešení, takže nenastává problém se zamrznutím na lokálním optimu. [15]

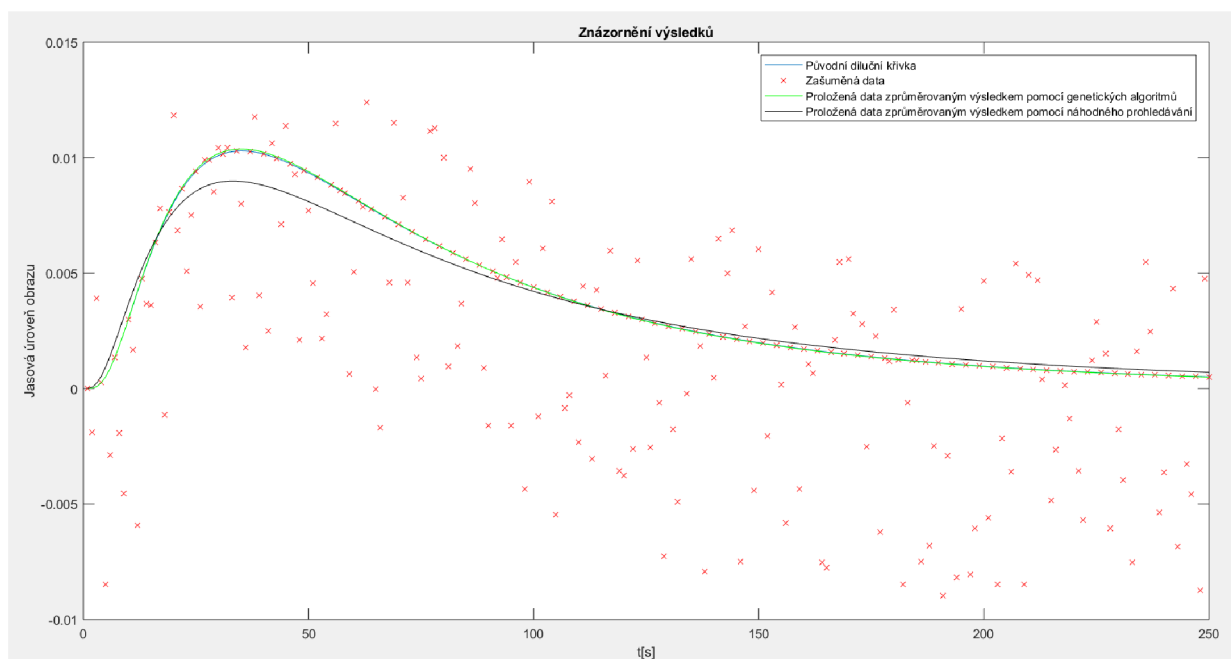
Nevýhodou naopak je množství nastavitelných parametrů, které mohou ovlivnit běh algoritmu. [15]

## 5 PRAKTICKÁ ČÁST

### 5.1 Testování na dvourozměrné funkci

První část praktického úkolu spočívala v testování vybraného evolučního algoritmu – genetického algoritmu – a srovnávacího algoritmu s náhodným prohledáváním. Testování probíhalo na syntetické křivce s lognormálním rozložením pravděpodobnosti definované dvěma proměnnými: rozptyl ( $\sigma$ ) a střední hodnota ( $\mu$ ). Výběr křivky byl na základě podobnosti s fyziologickým průběhem křivky koncentrace kontrastní látky v ROI v čase. Křivka byla během testování zatížena šumem s různým výkonem a byla porovnávána přesnost odhadu pomocí MAPE koeficientu a také časová náročnost obou metod.

Úkolem bylo nalézt ideální hodnoty parametrů tak, aby rozdíl mezi simulovanou křivkou a zpětným proložením křivkou s nalezenými parametry byl co nejmenší. Vybrané parametry pro níže zobrazenou simulovanou křivkou jsou:  $\sigma = 0,8$ ;  $\mu = 4,2$ ; viz *Obr. 19*. Během testování se také používaly parametry:  $\sigma = 0,27$ ;  $\mu = 4,6052$ . Změna hledaných parametrů umožnila posoudit vliv pseudonáhodné generace čísel do počáteční populace.



*Obr. 19* Křivka s lognormálním rozdělením pravděpodobnosti během testování optimalizace, znázorněno zašumění, odhad pomocí GA a RS i původní křivka

Navržený algoritmus se spouští ve skriptu *semestrální\_projekt\_Kolarova.m*. Součástí této praktické části jsou funkce, které jsou se základním skriptem propojeny:

- *geneticky\_algoritmus.m*
- *nahodne\_prohledavani.m*
- *reprodukce.m*
- *mutace.m*

V základním skriptu dojde k vytvoření testovací křivky simulující průběh koncentrace v krevním řečišti, dále dojde ke zkruslení aditivním šumem, výpočet SNR a následuje odhad ideálního zpětného proložení. Kriteriaální funkcí je simulace křivky s lognormálním rozložením pravděpodobnosti pomocí odhadnutých parametrů  $\mu$  a  $\sigma$  a následné vypočítání rozdílu od zašuměných bodů.

```
odhad_krivky = @(mu, sig) lognpdf(x,mu,sig); % definice křivky s
lognormálním rozdělením pravděpodobnosti
fcn_h = @(mu, sig) sum((odhad_krivky(mu,sig) - y_sum).^2); % cost
function - minimalizace SSD
```

Pro srovnání byly aplikovány dvě metody – GA s možností výběru elitního řešení, které na rozdíl od zbytku populace nepodléhalo reprodukci ani mutaci. Dále pak metoda náhodného prohledávání (RS), která nevyužívá žádné evoluce a pouze slepě prohledává vymezený prostor a ukládá si parametry s nejlepší hodnotou kvality. Důležitým faktem je zmíněné vymezení prohledávaného prostoru. Čím užší interval, tím rychlejší a přesnější řešení. Pro hledání rozptylu ( $\sigma$ ) byl během testování zvolen interval  $\langle 0;2 \rangle$  pro střední hodnotu ( $\mu$ ) pak  $\langle -1;5 \rangle$ . Velikost prohledávaného pole byla volena s ohledem na řád proměnné a také se přihlíželo k teoreticky fyziologicky reálným průběhům křivky.

Genetický algoritmus se spojitým prostorem prohledávání je pro správnou funkci nutné pečlivě nastavit. Měnitelné parametry jsou: počet jedinců populace, pravděpodobnost mutace, maximální počet iterací, elitářství, koeficient alfa a diference pro stagnaci. Pro RS je jediný variabilní parametr počet iterací. S rostoucí hodnotou roste časová náročnost ale také i přesnost výsledku.

Ukázka jednoho z nastavení genetického algoritmu:

```
jedincu = 30; % pocet jedincu v populaci
elite = 1; % volba elitarstvi
pst_m = 0.05; % pravdepodobnost mutace
max_iter = 2E4; % maximalni pocet iteraci
alfa = 10;
```

Pro testování bylo ze začátku nastavení výše uvedených parametrů genetických algoritmů voleno metaheuristicky. Dalším krokem diplomové práce pak bylo empirické testování parametrů za účelem získat optimální nastavení algoritmů pro jejich svižnou a přesnou funkci.

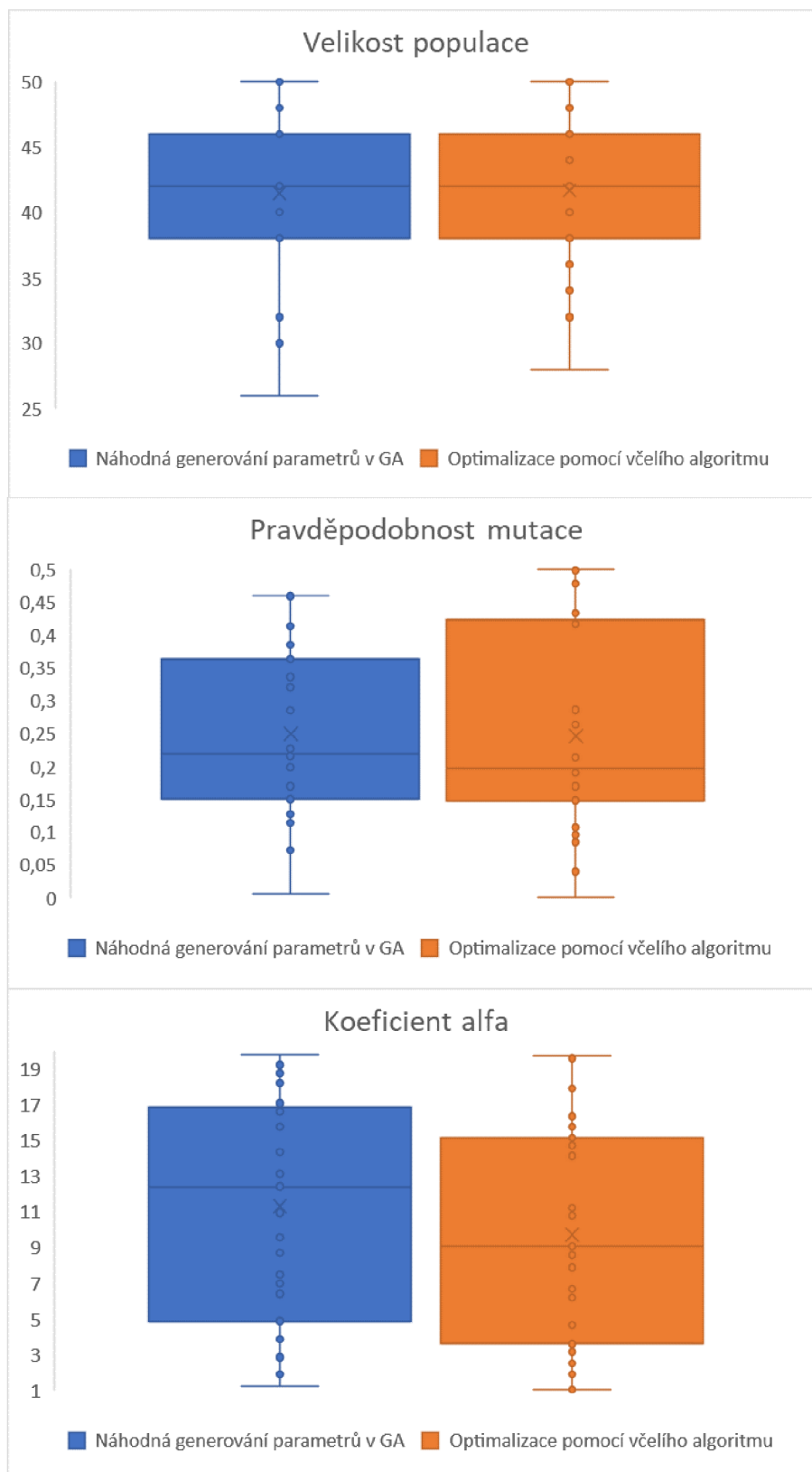
Proto byl aplikován včelího algoritmus, který ve vymezeném prostoru adekvátnímu k rozměru proměnných testoval vliv parametrů na výsledek a našel optimální řešení pro daný krok. Stejně jako náhodná volba parametrů přímo v průběhu genetických algoritmů. V tabulce Tabulka 2 lze vidět porovnání výsledků nalezených optimálních parametrů nastavení GA oběma metodami. Na *Obr. 20* jsou znázorněny krabicové grafy s distribucí parametrů v prostoru.

```
%rozsah optimalizačních parametrů
jed_min = 1; jed_max = 50; % pocet jedincu v populaci
pst_m_min = 0.001; pst_m_max = 0.5; % pravdepodobnost mutace
alfa_min = 1; alfa_max = 20; % koeficient alfa
```

Tabulka 2 Ukázka nalezených optimálních parametrů během náhodné volby parametrů v GA a pomocí včelího algoritmu

	Náhodné prohledávání v GA			Včelí algoritmus		
	Velikost populace	Pst mutace	Alfa	Velikost populace	Pst mutace	Alfa
	48	0,208	8,71	46	0,114	9,09
	26	0,128	16,04	44	0,287	7,88
	42	0,219	7,62	32	0,158	14,12
	40	0,365	10,94	42	0,001	10,77
	46	0,371	18,97	50	0,040	8,60
	46	0,209	1,89	36	0,148	6,69
	30	0,202	16,09	48	0,433	9,26
	40	0,232	2,85	38	0,156	11,20
	30	0,459	16,60	38	0,487	9,33
	50	0,336	3,00	42	0,191	1,03
	42	0,137	6,99	32	0,153	6,18
	42	0,330	1,24	46	0,043	3,15
	50	0,330	3,87	42	0,197	2,52
	40	0,114	16,82	50	0,108	17,90
	50	0,215	18,18	34	0,478	3,53
	38	0,385	4,87	32	0,484	15,74
	50	0,135	6,41	42	0,221	3,59
	40	0,227	17,06	32	0,286	19,70
	48	0,413	18,73	46	0,417	16,05
	40	0,073	1,90	48	0,423	4,67
	30	0,006	15,75	50	0,085	16,33
	42	0,367	19,44	46	0,170	14,95
	38	0,150	4,18	44	0,434	1,90
	40	0,285	12,40	40	0,498	8,83
	46	0,363	16,66	38	0,199	15,13
	46	0,177	19,76	44	0,214	18,07
	38	0,170	14,33	50	0,499	14,72
	40	0,320	13,09	44	0,096	19,58
	32	0,199	7,48	46	0,264	1,88
	46	0,460	19,20	28	0,150	8,04
	50	0,151	9,54	42	0,191	1,03
<b>Minimum</b>	26,00	0,01	1,24	28,00	0,00	1,03
<b>Průměr</b>	41,48	0,25	11,31	41,68	0,25	9,72
<b>Medián</b>	42,00	0,22	12,40	42,00	0,20	9,09
<b>Maximum</b>	50,00	0,46	19,76	50,00	0,50	19,70
<b>Směrodatná odchylka</b>	6,65	0,12	6,34	6,24	0,15	5,94

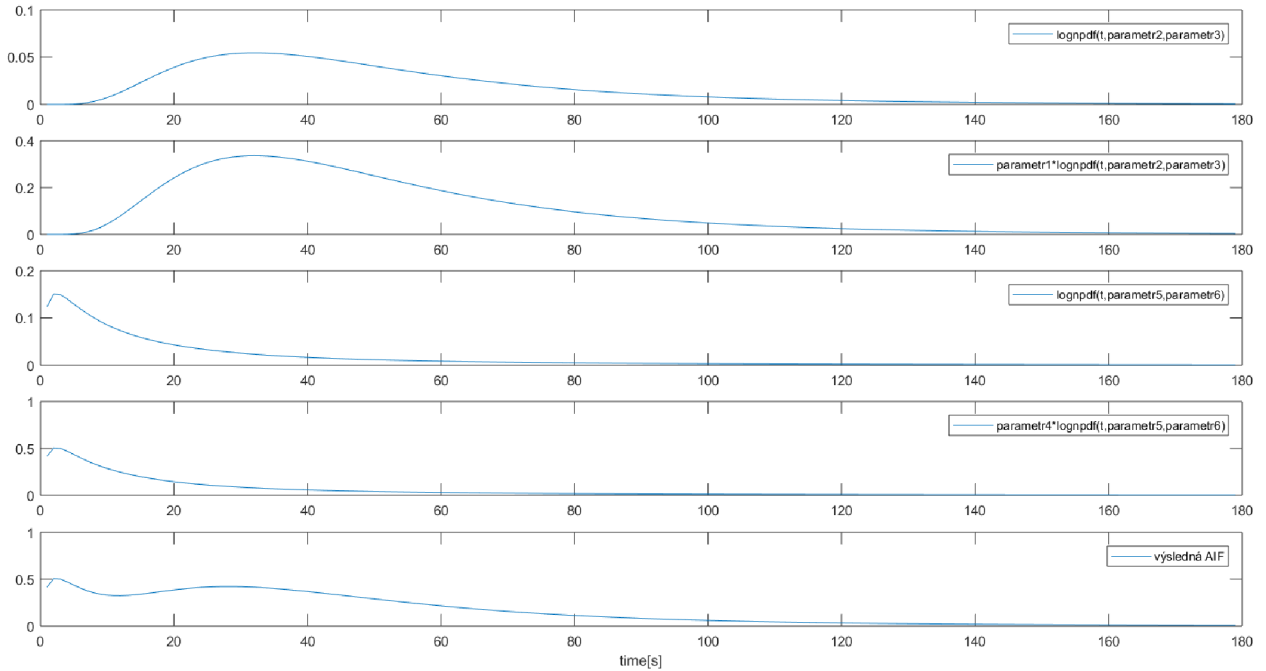




Obr. 20 Grafické znázornění optimálních parametrů GA nalezených pomocí náhodným generováním a BA

## 5.2 Testování na sedmírozměrné funkci, metoda B&B

Metoda B&B spojuje dohromady dva přístupy zobrazování, respektive vyhodnocování kvality perfúze. Při jejím zpracování jsou důležité informace o krevním řečišti pacienta definované křivkou AIF a zároveň chování tkání, které je vyjádřeno tkáňovou reziduální funkcí, TRF. Křivka AIF byla v této diplomové práci reprezentována funkcí dvou lognormál se 6 nastavitelnými parametry, viz rovnice 5.1 a Obr. 21. TRF je definována jedním parametrem, její výpočet je znázorněn rovnicemi 5.2 a 5.3.



Obr. 21 Vykreslení AIF jednoho z průběhů GA a ukázka vlivu jednotlivých parametrů

$$AIF = par_1 * \ln(t, par_2, par_3) + par_4 * \ln(t, par_5, par_6) \quad (5.1)$$

$$TRF0 = e^{(-parametr*t)} \quad (5.2)$$

$$TRF = \frac{TRF0}{\Sigma TRF0} \quad (5.3)$$

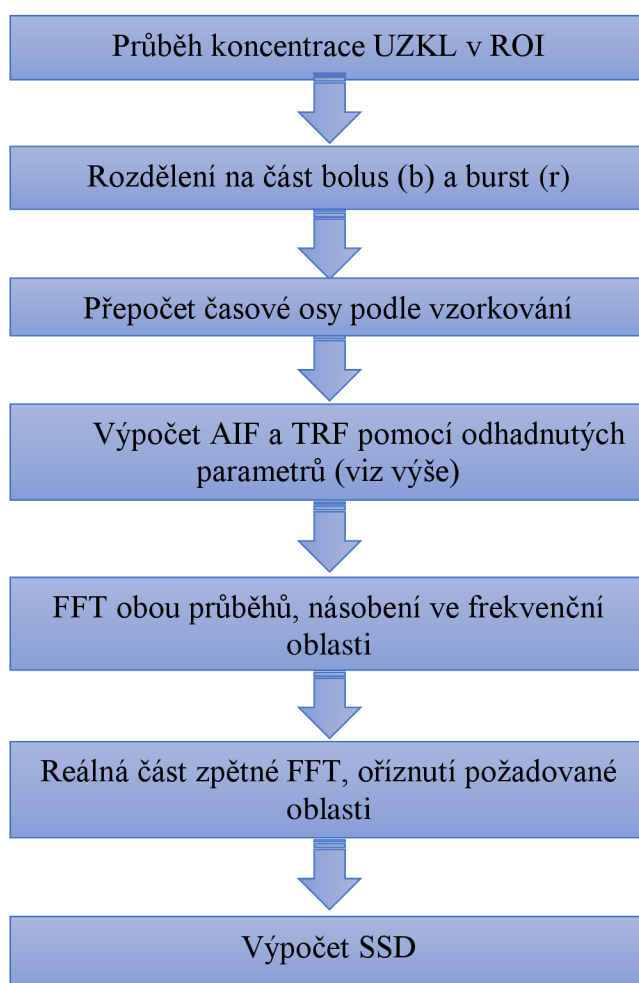
kde  $t$  je normalizovaná diskretní časová osa.

Z rovnice 5.1 lze vidět že hledané parametry jsou střední hodnoty a rozptyly funkcí lognormál a koeficienty určující míru vlivu dané lognormály. Při záměně první a druhé trojice získáme díky principu superpozice stejný výsledek.

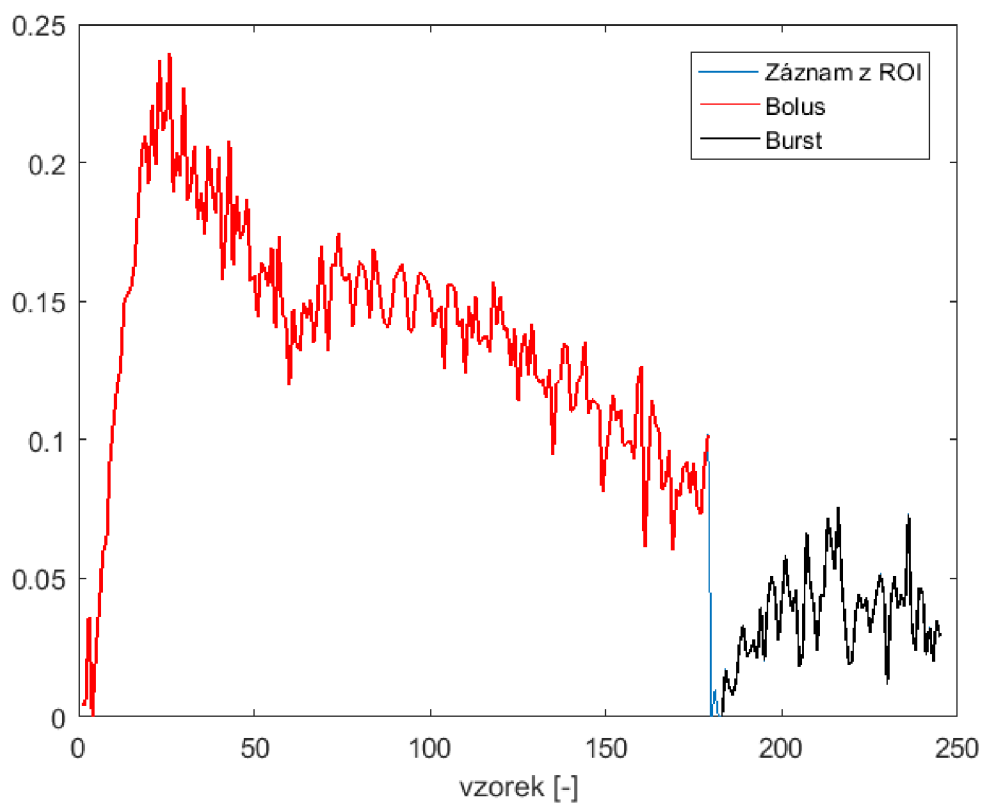
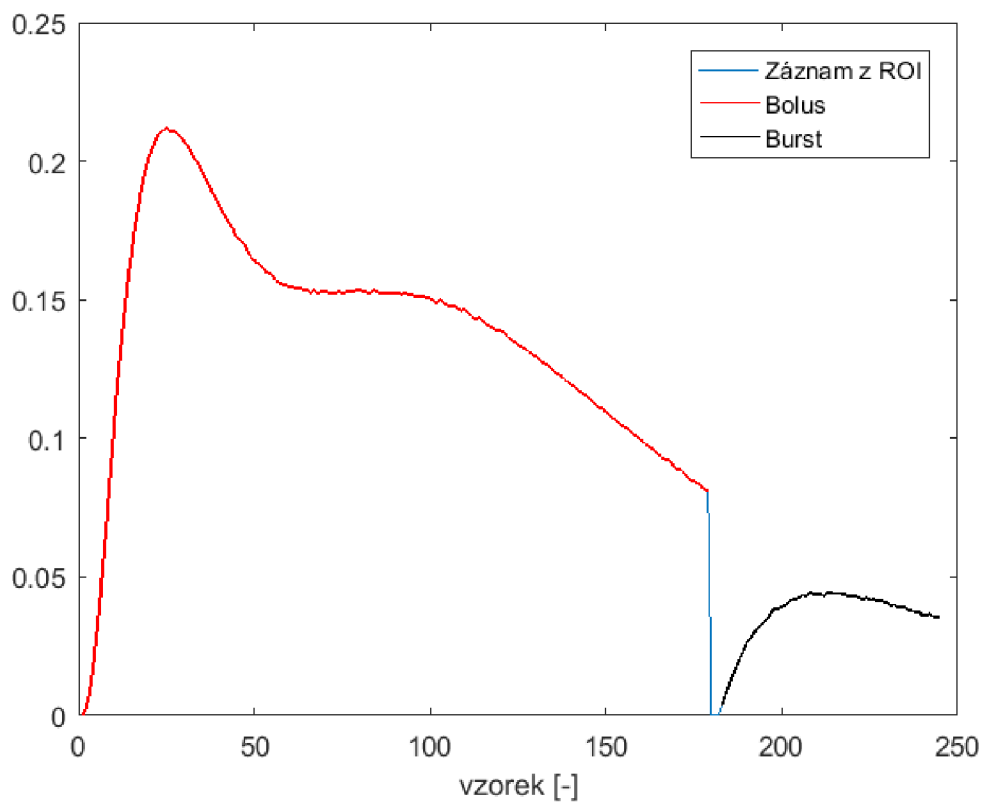
GA a BA byly využity pro nalezení optimální kombinace zmíněných 7 parametrů tak, aby výsledná křivka, vytvořená z těchto parametrů, co nejvíce odpovídala reálnému průběhu. Díky syntetickému charakteru dat lze simulovanou křivku porovnat s původní hodnotou a získat tak objektivní postoj k použitelnosti GA, resp. BA pro tyto úlohy.

Algoritmy doplnily jako nadstavba program vytvořený Ing. Martinem Mézlem Ph.D. Ten byl vytvořen pro Matlabovský toolbox *fmincon*. Původní program je spuštěn v *perfan\_skrit.m*, ve kterém dochází k načtení souborů s daty, volí se použité proložení (2gam, 3gam, 2logn, aj.), typ dekonvoluce, počet iterací, spuštění funkce *us\_perfan\_v07.m* a uložení získaných výsledků ve formě souboru s proměnnými. Data jsou syntetická a každá úroveň SNR obsahuje 100 křivek vytvořených ze stejné AIF s předem definovaným a shodným SNR, ale s různým průběhem pro pokrytí variability.

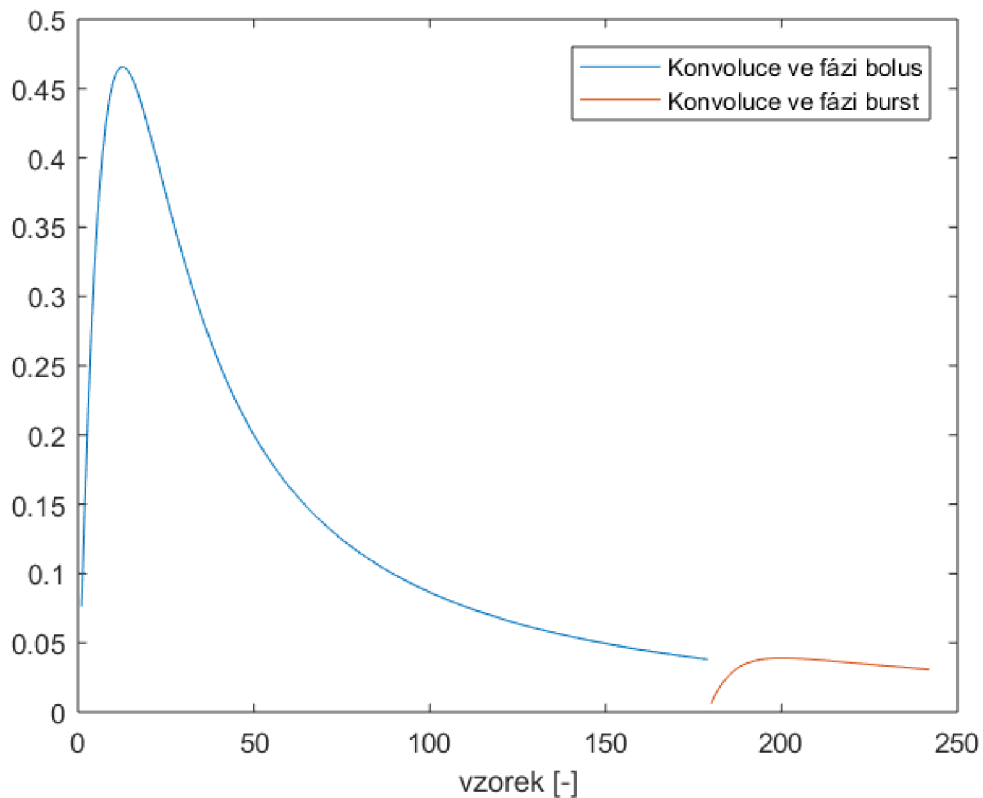
Kvalita jednotlivých řešení je stanovena pro každého jedince populace jako kvadratická odchylka (SSD) proložení křivkou od původních dat. Pro diplomovou práci bylo zvoleno proložení 2logn. Schéma stanovení kvality je znázorněno na *Obr. 22*, *Obr. 23*, *Obr. 24* a rovnicích 5.4, 5.5 a 5.6.



*Obr. 22 Schéma stanovení kvality*



Obr. 23 Ukázka prvního průběhu se SNR50 a SNR20, rozdělení na fáze bolus a burst



Obr. 24 Ukázka konvoluce AIF s TRF ve fázi bolu a ve fázi burstu, aktuální parametry AIF jsou [5,8824; 5,5672; 0,4412; 4,7836; 1,4412; 2,7836], parametr TRF je 0,1103

$$SSD_b = \sum(konvol_b - tis_b)^2 \quad (5.4)$$

$$SSD_r = \sum(konvol_r - tis_r)^2 \quad (5.5)$$

$$SSD = SSD_b + SSD_r \quad (5.6)$$

Pro diplomovou práci byly vytvořeny funkce:

- *us\_perfan\_v08.m*
- *genetic\_algorithm.m*
- *bee\_algorithm.m*
- *reprodukce\_3.m*
- *mutace\_s.m*
- *GA\_testovaci.m*
- *BA\_pro\_GA.m*

Důležitým parametrem pro efektivní průběh algoritmů je i stanovení limit pro generování počáteční populace. Tyto limity mají velký vliv na rychlost i přesnost výsledků. Na základě dohodnutí s vedoucím byly limity stanoveny empiricky – v průběhu algoritmů se zkoumal vliv na výsledky a zároveň dostatečný rozsah pro prohledávání.

Neméně důležitou roli hraje i předpoklad Gaussovského rozdělení aditivního šumu. Pro případ, že by se jednalo o šum multiplikativní či s jiným rozdělením, neměla by tato úloha žádný smysl a výsledky by mohly být velmi zkreslené.

### 5.2.1 Učení GA pomocí optimalizace parametrů včelím algoritmem

Kvůli citlivosti GA na optimální nastavení byla jako první vytvořena učící smyčka, kdy včelí algoritmus prohledával intervaly jednotlivých optimalizačních parametrů GA a v závislosti na jejich vlivu na výslednou kvalitu proložení pak vyhodnocoval ty nejlepší. Časová náročnost tohoto kroku byla významná, proto bylo uskutečněno pouze 10 iterací v každé úrovni šumu. Získaná data jsou přiložena jako příloha 2 k této diplomové práci. Na *Obr. 25* lze na krabicových grafech vidět distribuce jednotlivých nalezených parametrů v prostoru. Testované parametry byly velikost populace, pravděpodobnost mutace, koeficient alfa a maximální počet iterací.

Do standartního běhu programu byla vložena funkce *BA\_pro\_GA.m*, která zajišťuje generování populace optimalizačních parametrů GA v limitách:

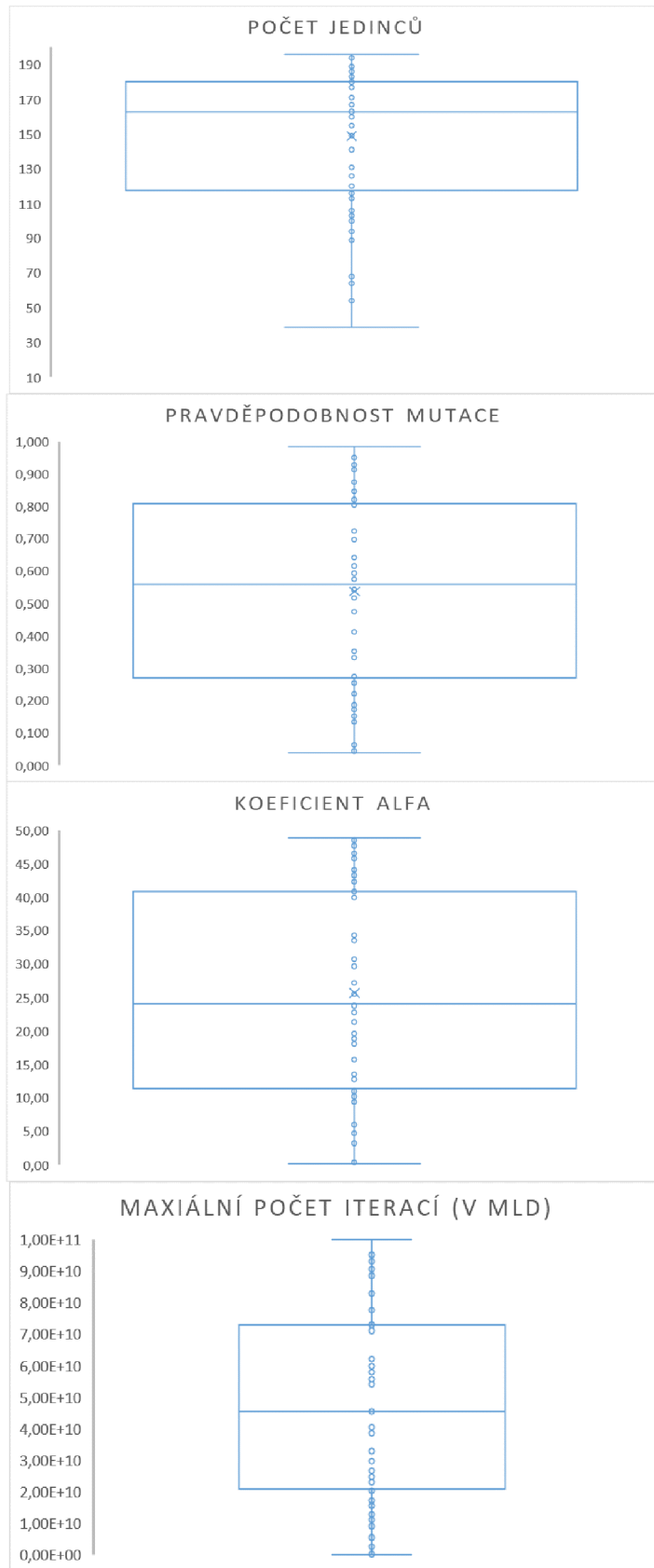
```
limmin = [10,0,10,0]; % minimální hodnoty jednotlivých parametrů  
limmax = [200,1,1E11,50]; % maximální hodnoty jednotlivých parametrů
```

Pořadí optimalizačních parametrů pro limity je velikost populace, pravděpodobnost mutace, maximální počet iterací a koeficient alfa. Nastavení včelího algoritmu bylo voleno metaheuristicky s přihlédnutím k doporučeným hodnotám, a to následovně:

```
n = 35; % počet průzkumnic  
m = 5; % počet nejkvalitnějších průzkumnic  
e = 2; % počet elitních jedinců  
vyck = 10; % počet vyčkávajících včel  
ngh = [10,0.01,100,5]; % velikost okolí  
ite_max = 15;
```

Každý jedinec z populace včelího algoritmu byl použit ve funkci *GA\_testovací.m* jako nastavení genetického algoritmu, který následně prohledával prostor pro parametry AIF a TRF – nejlepší výsledná kvalita z funkce *GA\_testovací* pak byla použita i jako kvalita daného jedince BA. Po dokončení všech 15 iterací proběhlo znovu ověření kvality u poslední generace řešení a vybrán nejlepší jedinec. Opětovný výpočet kvality limituje vliv náhody během prvního průběhu.

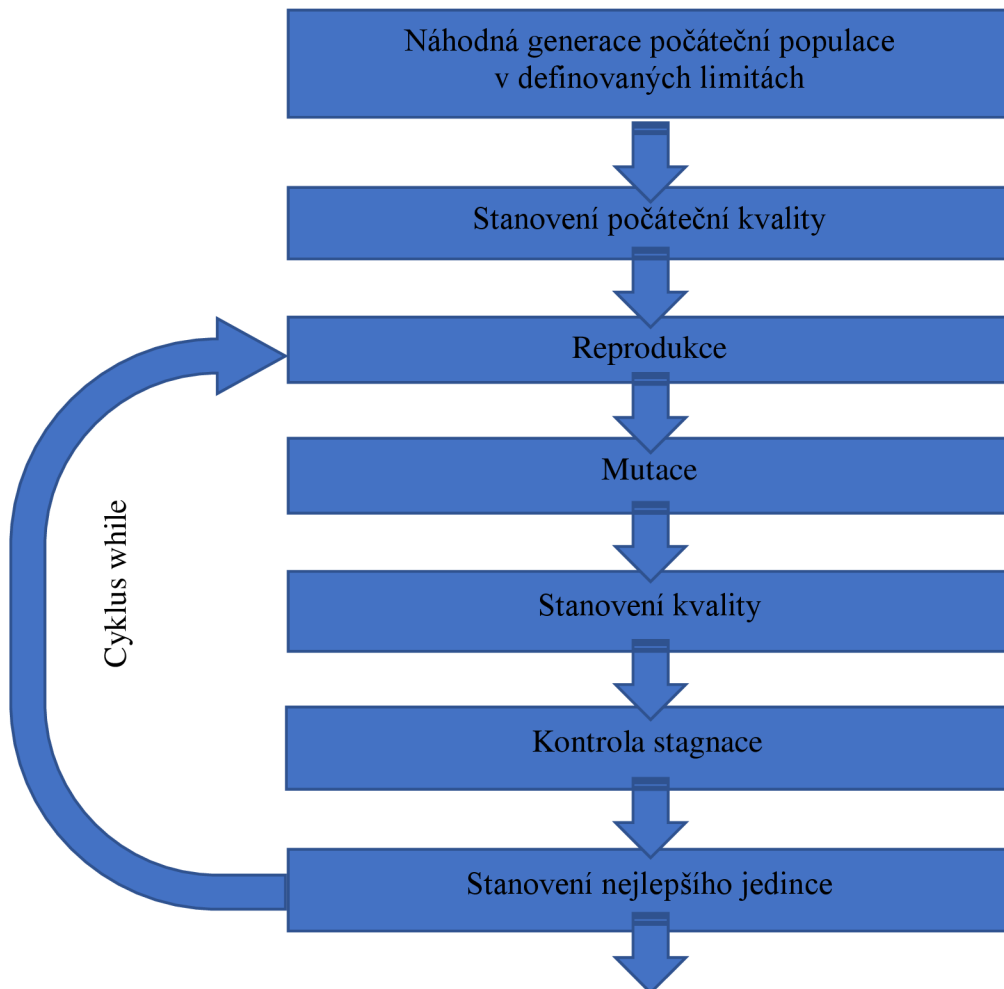
Z distribuce jednotlivých optimalizačních parametrů na *Obr. 25* je zřetelný vliv náhodného generování dat při testování – tudíž optimální parametry se pro každý běh lišily z podstaty definice slova optimální.



Obr. 25 Grafické znázornění optimálních parametrů GA nalezených pomocí BA

## 5.2.2 Optimalizace pomocí GA

Genetický algoritmus byl vypracován jako 3 na sebe navazující funkce, které byly doplněny do *us\_perfan\_v08.m*. Na Obr. 26 je vidět schéma kroků GA.

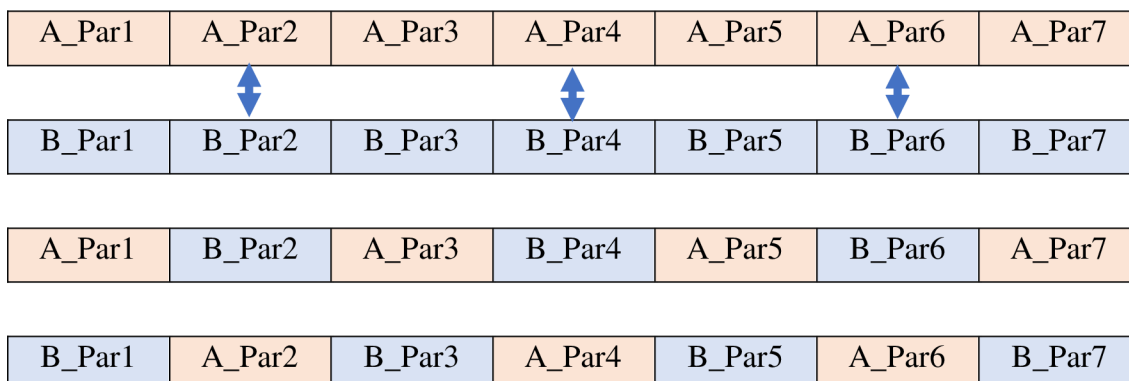


Obr. 26 Schéma průběhu genetického algoritmu

Vytvoření počáteční populace je krok využívající rovnoměrné generování náhodných čísel v rozsahu 0-1 (*rand*), hodnoty jsou dále normalizovány podle předem definovaných limit pro jednotlivé proměnné. Následuje stanovení kvality počáteční populace – dosazení každého jedince do funkce – uložení SSD do proměnné – čím nižší hodnota SSD, tím lepší kvalita. Následuje cyklus *while*. Podmínky pro ukončení cyklu jsou dvě: 1) dosažení maximálního počtu iterací, 2) 30krát stejná hodnota kvality nejlepšího jedince – stagnace výsledku. Cyklus se skládá z volání funkce reprodukce – reprodukce\_2.m a reprodukce\_3.m. Vytvoření nových funkcí bylo podmíněno změnou náročnosti úlohy. Volání funkce *mutace.m*, zařazení elitního jedince, kontrola stagnace, vyhodnocení nejlepšího jedince a návrat na začátek cyklu/ukončení cyklu.

Ukázka principu reprodukce z funkce *reprodukce\_2.m* je na Obr. 27. Jedná se o náhodný výběr dvou jedinců a prohození parametrů na všech sudých pozicích, jak je znázorněno na následujícím obrázku. Po výměně dojde ke stanovení kvality obou jedinců a porovnání mezi sebou a náhodně generovaným jedincem. Do další populace postupuje ten s nejnižší hodnotou kvality.





Obr. 27 Ukázka principu reprodukce ve funkci reprodukce\_2.m

Kvůli časové náročnosti výpočtu kvality jedince byla vytvořena alternativní varianta reprodukce. Byl stanoven rozsah koeficientu variace [0,8–1,2]. Dojde ke generování náhodného čísla z tohoto rozsahu,  $r$ , a dvou jedinců z populace,  $Y$  a  $Z$ . Do souboje pak vstupují tři jedinci:  $r*Y$ ,  $Y$  a  $Z$  – kvalita je tudíž nutná spočítat pouze u jednoho jedince – klesá časová náročnost. Do další populace vstupuje jedinec s nejlepší kvalitou.

Mutace je realizována procházením všech jedinců a také všech parametrů. U každého parametru je vygenerováno náhodné číslo, ověří se, zda je vyšší než pravděpodobnost mutace (jeden z optimalizačních parametrů GA). Je-li vygenerované číslo nižší, cyklus pokračuje na další parametr, je-li vyšší dojde k úpravě parametru na pozici  $[i, j]$  dle následující rovnice 5.7.

$$par[i, j] = par[i, j] + \alpha * \left(1 - \frac{ite}{ite_{max}}\right) * (rand(1) - 0,5) \quad (5.7)$$

Optimalizační parametr maximální počet iterací

### 5.2.3 Optimalizace pomocí BA

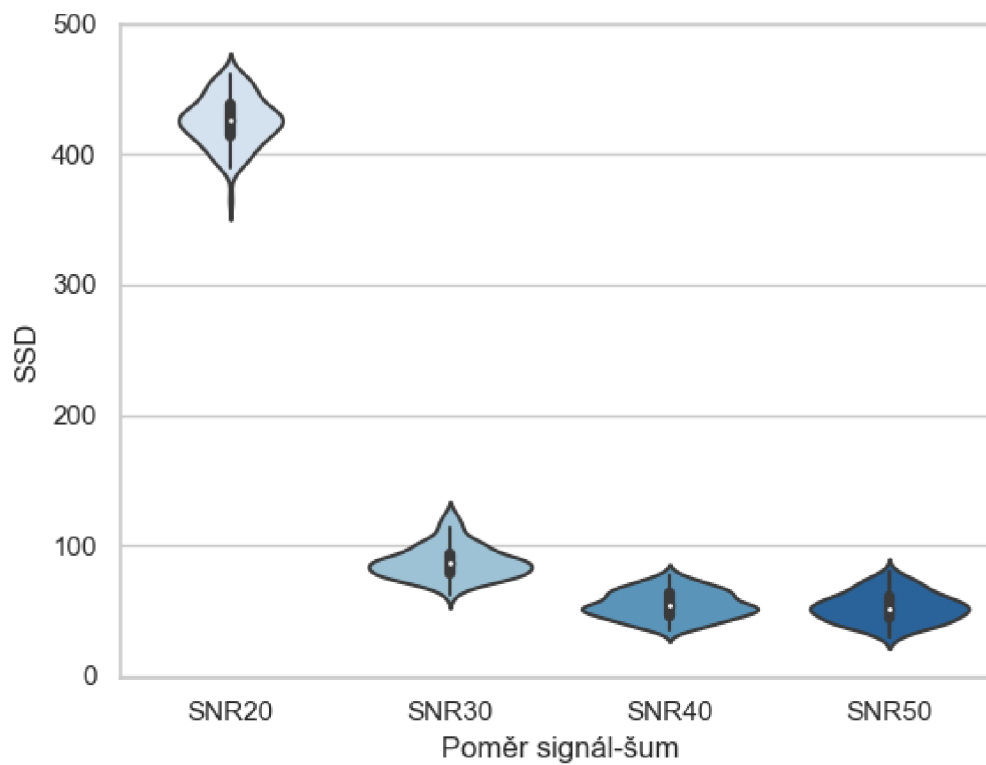
Včelí algoritmus je realizován jako funkce s názvem *bee\_algorithm.m*, která je automaticky volána z *us\_perfan\_v08.m*. Její průběh je rozdělen do definiční roviny – určení počtu jednotlivých skupin, limit prohledávaného prostoru a velikosti okolí. A do roviny prohledávající. Generování první populace pomocí náhodných čísel normalizovaných do limit a cyklus while, který probíhá, dokud není splněno kritérium maximálního počtu iterací.

Během cyklu dojde ke stanovení kvality pro jednotlivé jedince, jejich vzestupné uspořádání a prohledávání okolí jedinců s největší kvalitou, jak je znázorněno na Obr. 15. Do nové iterace vstupuje populace s  $m$  nejlepšími jedinci z předchozí iterace a  $n-m+1$  novými náhodně vygenerovanými jedinci. Tudíž je zajištěno opuštění lokálního optima a dochází k prohledávání celého pole.

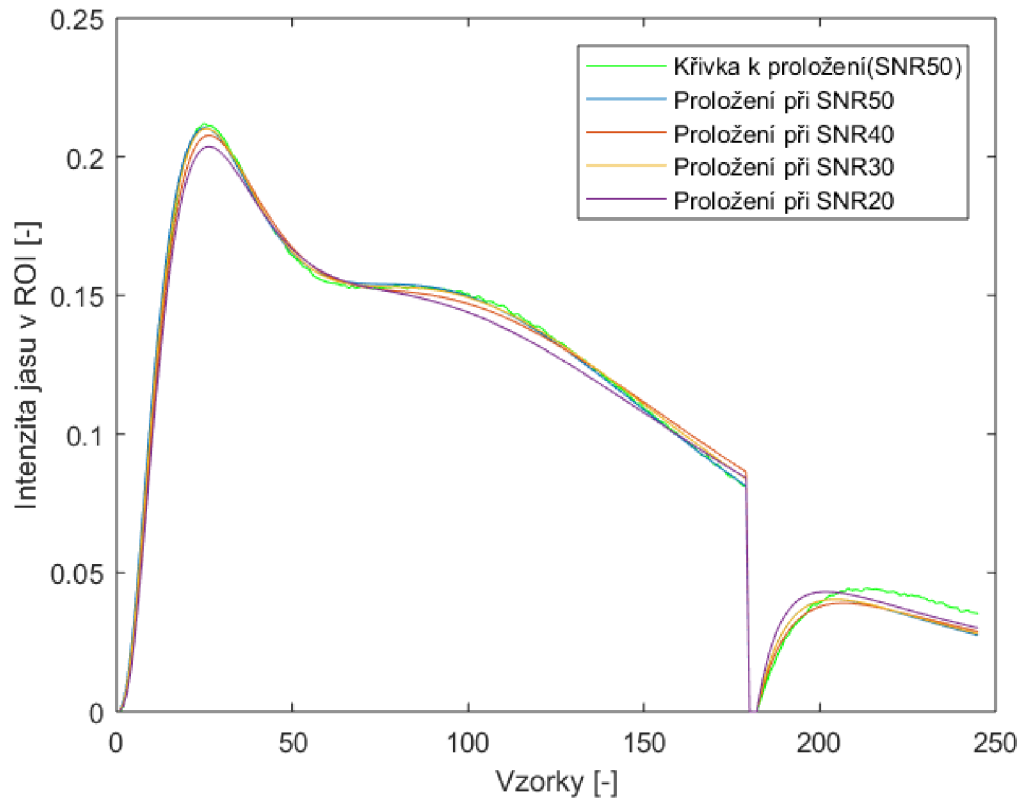
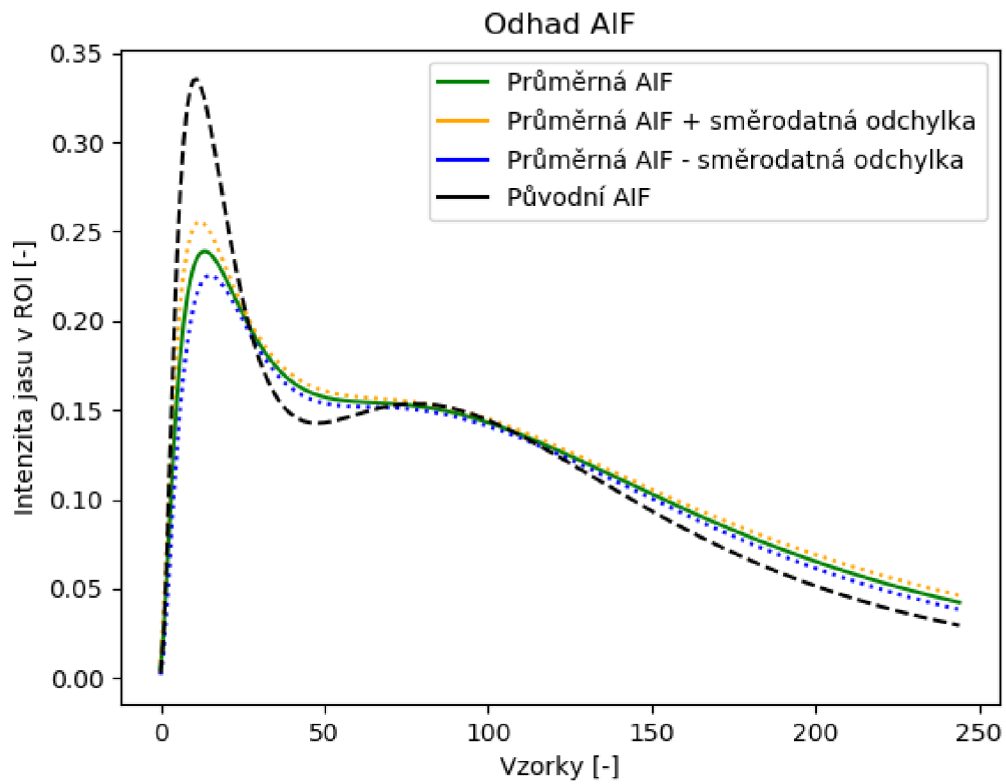
## 5.2.4 Data a grafy z prohledávání pomocí GA, BA a fmincon

Tabulka 3 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro genetické algoritmy

GA	1	2	3	4	5	6	7	8
Počet jedinců	100	100	167	163	164	171	54	148
Pst mutace	0,7182	0,0182	0,144	0,574	0,925	0,413	0,352	0,531565
Alfa	40	40	11,52	23,12	12,78	123,54	15,69	26,30233
Iterace	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10
Podobnost	1E-12	1E-12	1E-12	1E-12	1E-12	1E-12	1E-12	1E-10
Počet opakování	100	100	100	100	100	100	100	100
Počet test. křivek	10	10	10	10	100	100	100	100
Časová náročnost	12748 s	12685 s	10648 s	11242 s	11856 s	78871 s	27545 s	172632 s
Průměrná kvalita	2148,672	2149,339	1318,384	1297,975	1124,31	999,855	155,312	1177,095
Medián kvality	1310,679	1307,422	493,709	532,439	294,74	192,24	73,045	443,03
Průměr MAPE AIF	0,13	0,135	0,048	0,04	0,024	0,024	0,025	0,03
Medián MAPE AIF	0,03	0,03	0,031	0,025	0,021	0,024	0,024	0,021
Poznámka	Větší limity	Větší limity	/	/	/	/	Chybí SNR10	/
GA	9	10	11	12	13	14	15	16
Počet jedinců	64	164	163	163	54	54	54	54
Pst mutace	0,173	0,173	0,542	0,542	0,352	0,352	0,352	0,352
Alfa	39,93	39,93	24,25	24,25	15,69	15,69	15,69	15,69
Iterace	9E+10	9E+10	900	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10	9E+10
Podobnost	1E-10	1E-10	1E-10	1E-10	1E-10	1E-10	1E-10	1E-10
Počet opakování	50	50	100	100	10	100	10	20
Počet test. křivek	10	10	100	100	10	10	100	20
Časová náročnost	2523 s	237960 s	108968 s	87403 s	308 s	3072 s	3120 s	1188 s
Průměrná kvalita	1202,968	1409,17	1125,999	1349,997	1496,826	1236,354	10	1309,354
Medián kvality	416,875	613,565	288,201	417,323	743,999	431,343	100	599,296
Průměr MAPE AIF	0,022	0,056	0,024	0,026	0,048	0,049	3121 s	0,045
Medián MAPE AIF	0,021	0,047	0,02	0,021	0,037	0,026	1484,45	0,03
Poznámka	/	Větší limity	/	Chybí SNR50	Stagnace 20	Stagnace 20	Stagnace 20	Stagnace 20



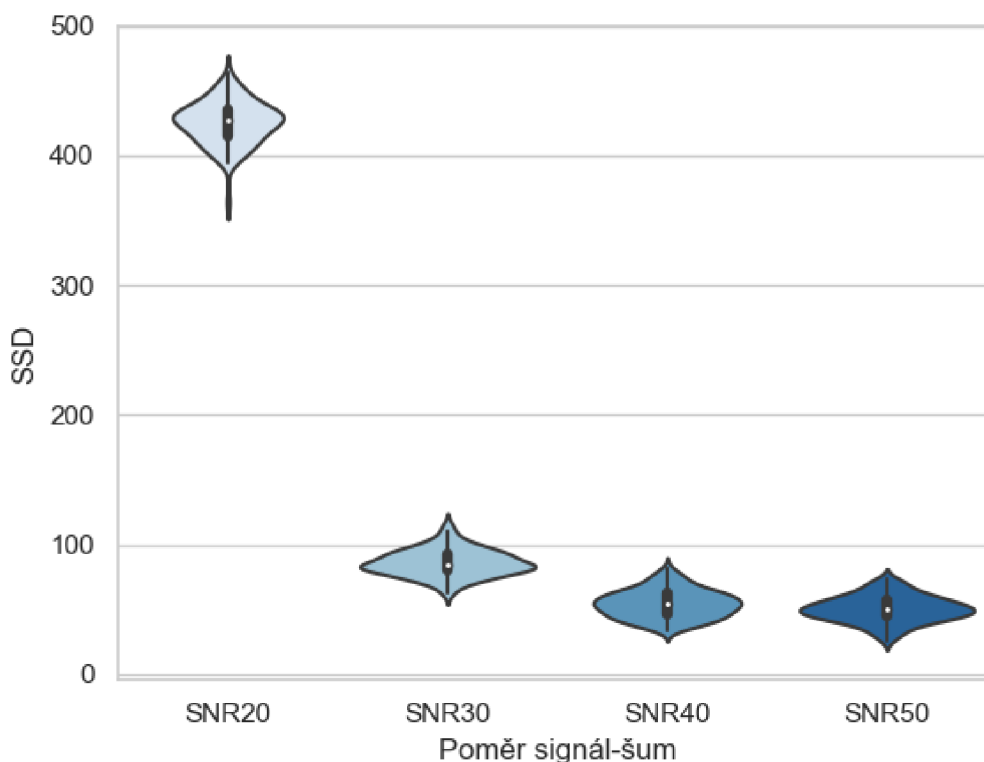
*Obr. 28 Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro GA7*



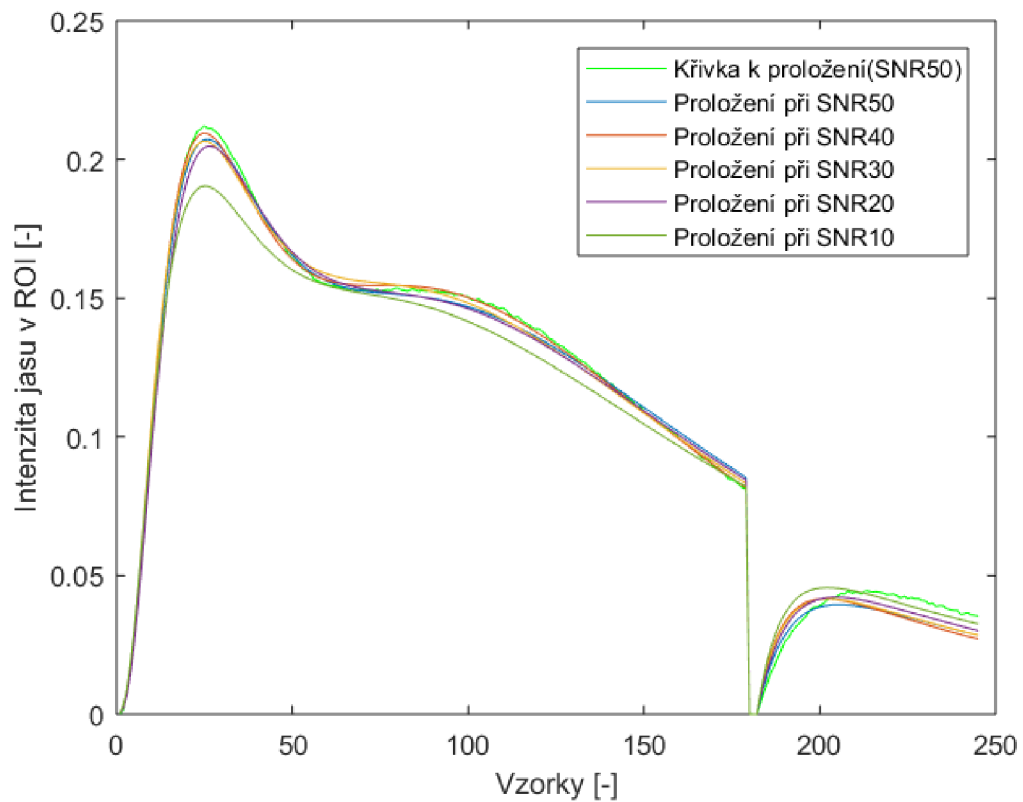
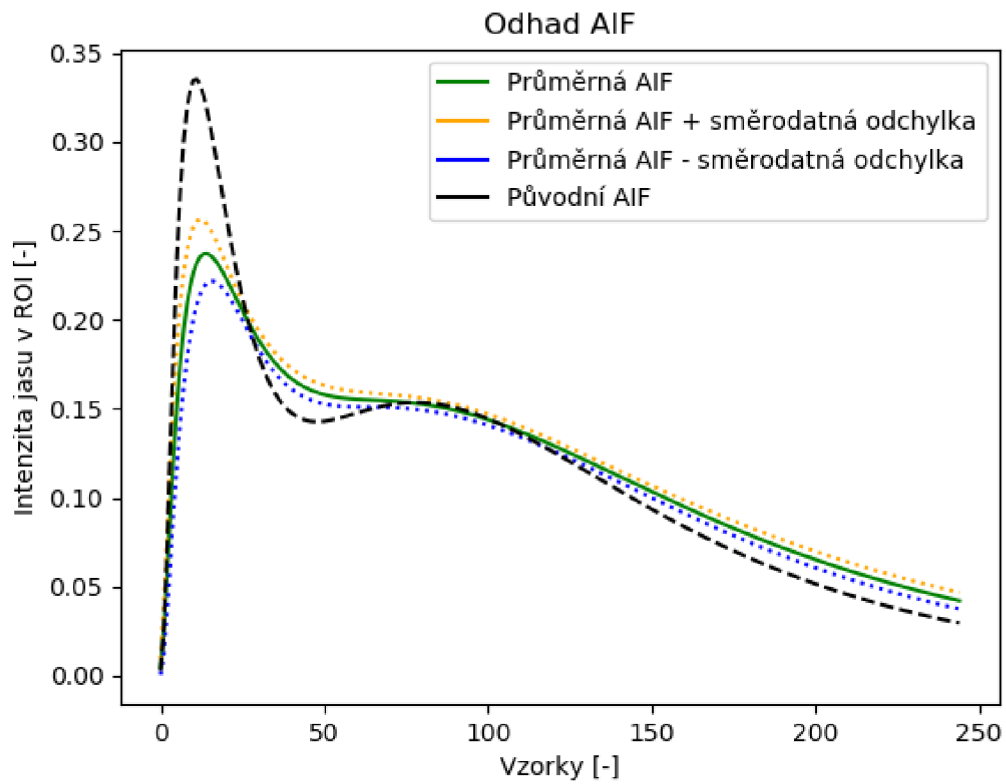
Obr. 29 GA7: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění

Tabulka 4 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro včelí algoritmy

BA	1	2	3	4	5	6
<b>počet průzkumnic</b>	70	40	30	20	50	50
<b>počet nejkvalitnějších</b>	5	10	5	10	20	20
<b>počet elitních</b>	2	2	2	2	5	5
<b>počet vyčkávajících</b>	10	10	10	5	10	10
<b>velikost okolí</b>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
<b>max. počet iterací</b>	20	40	50	100	25	25
<b>Počet opakování</b>	100	100	100	100	100	100
<b>Počet test. křivek</b>	10	10	10	10	100	100
<b>Časová náročnost</b>	3690 s	8269 s	5309 s	42511 s	57628 s	39585 s
<b>Průměrná kvalita</b>	995,57	969,71	963,678	968,012	144,239	1171,707
<b>Medián kvality</b>	112,725	84,287	82,763	86,245	92,588	337,203
<b>Průměr MAPE AIF</b>	0,024	0,025	0,024	0,025	0,025	0,044
<b>Medián MAPE AIF</b>	0,024	0,025	0,025	0,024	0,025	0,041
<b>poznámka</b>					SNR50 a 40	větší limity



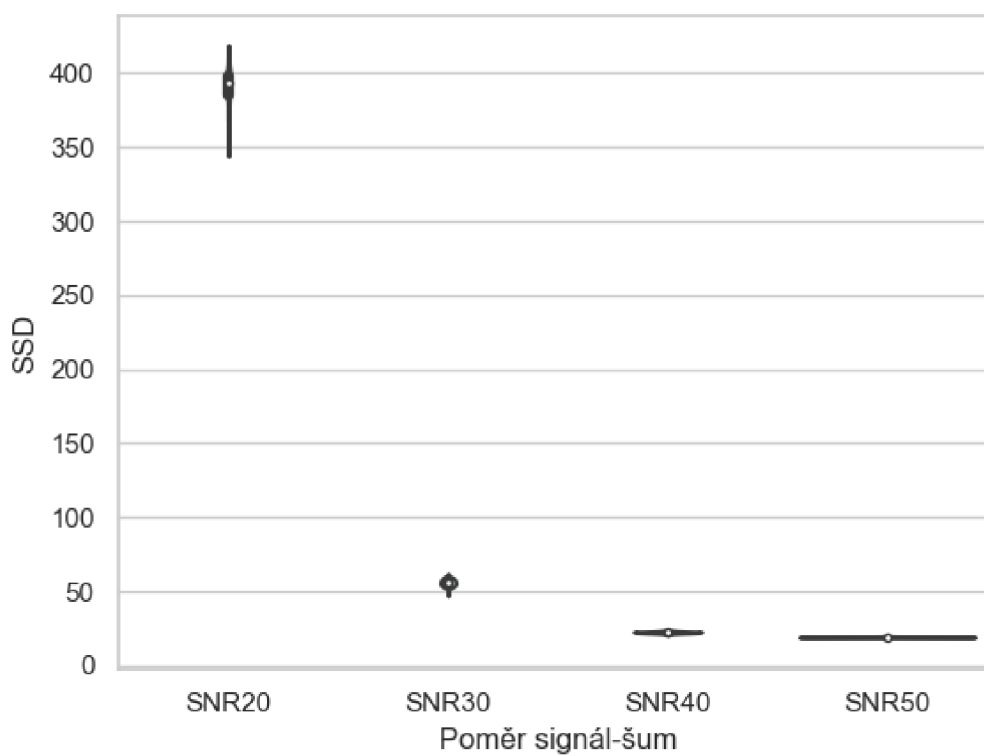
Obr. 30 Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro BA2



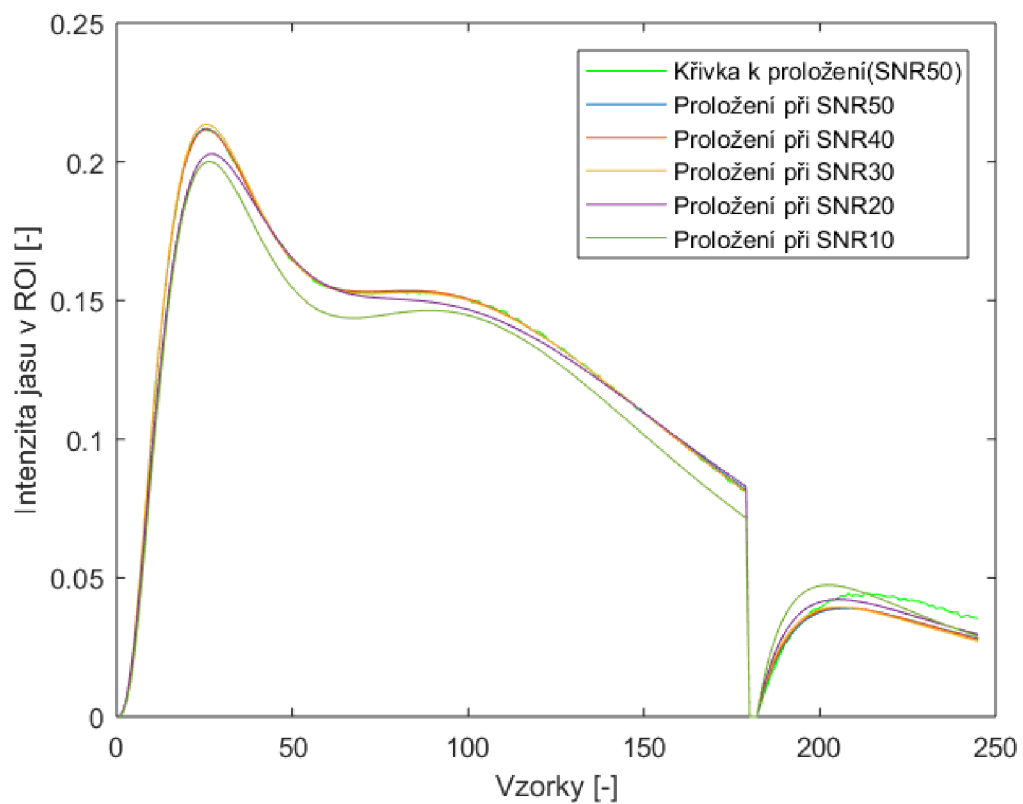
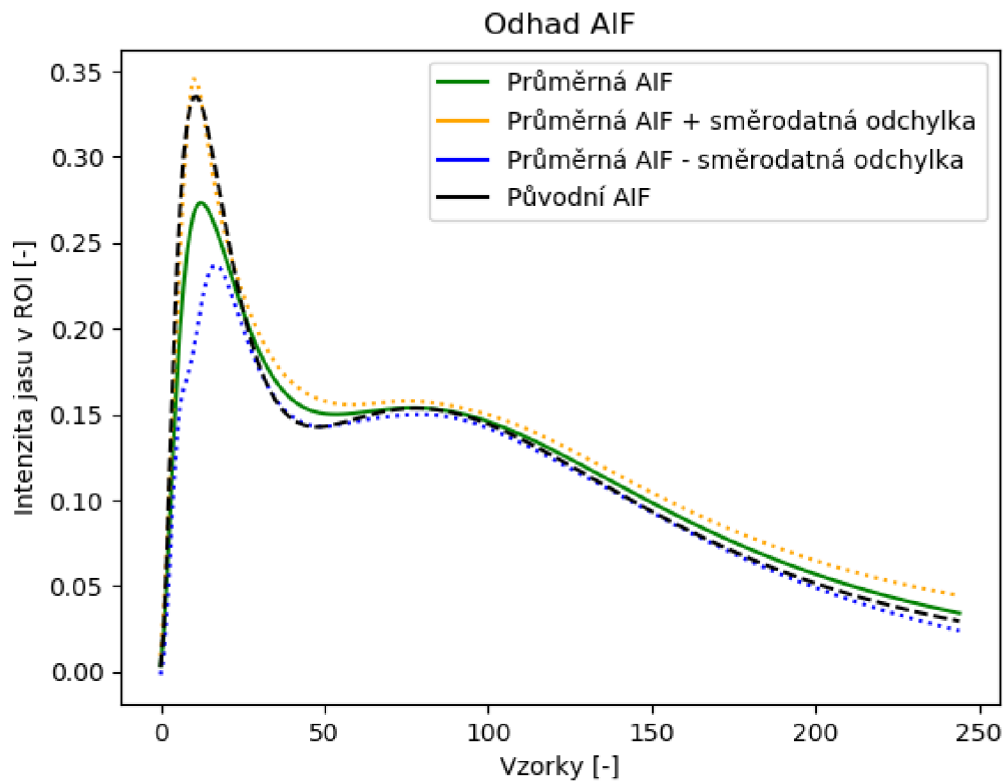
Obr. 31 BA3: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění

Tabulka 5 Přehled nastavených parametrů a výsledných hodnot pro toolbox fmincon

fmincon	1	2	3
<b>Počet opakování / test. křivek</b>	100	100	100
<b>Časová náročnost</b>	5511 s	5511 s	5511 s
<b>Průměrná kvalita</b>	929,496	929,496	929,496
<b>Medián kvality</b>	55,635	55,635	55,635
<b>Průměr MAPE AIF</b>	0,017	0,017	0,017
<b>Medián MAPE AIF</b>	0,016	0,016	0,016

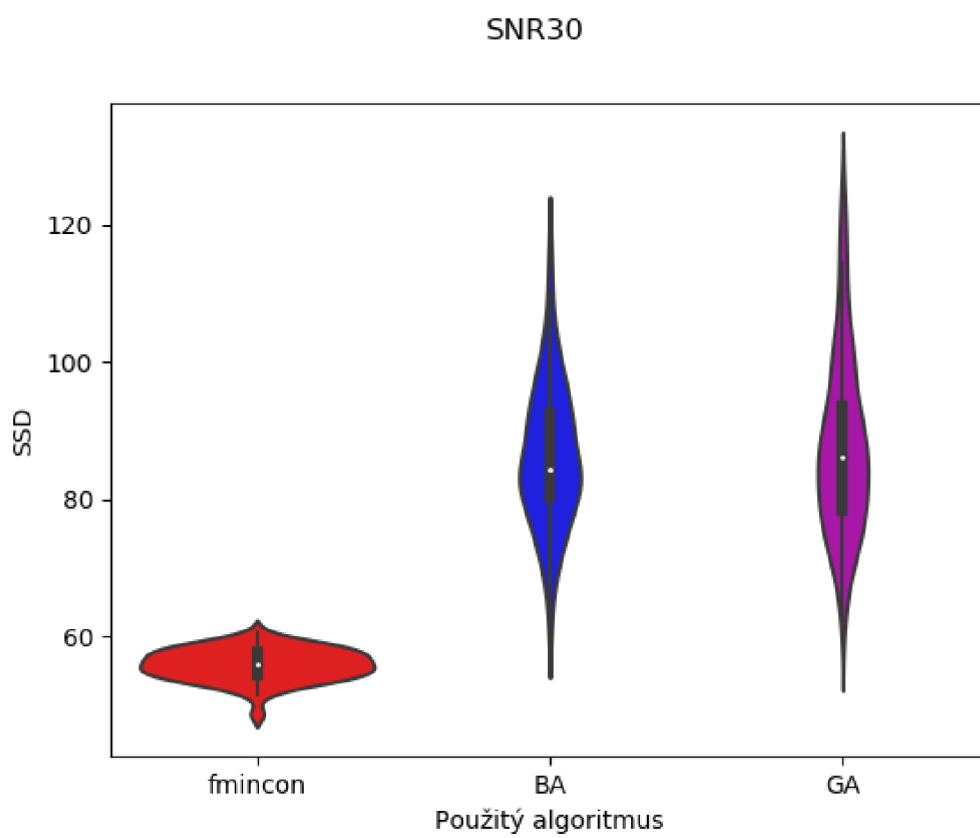
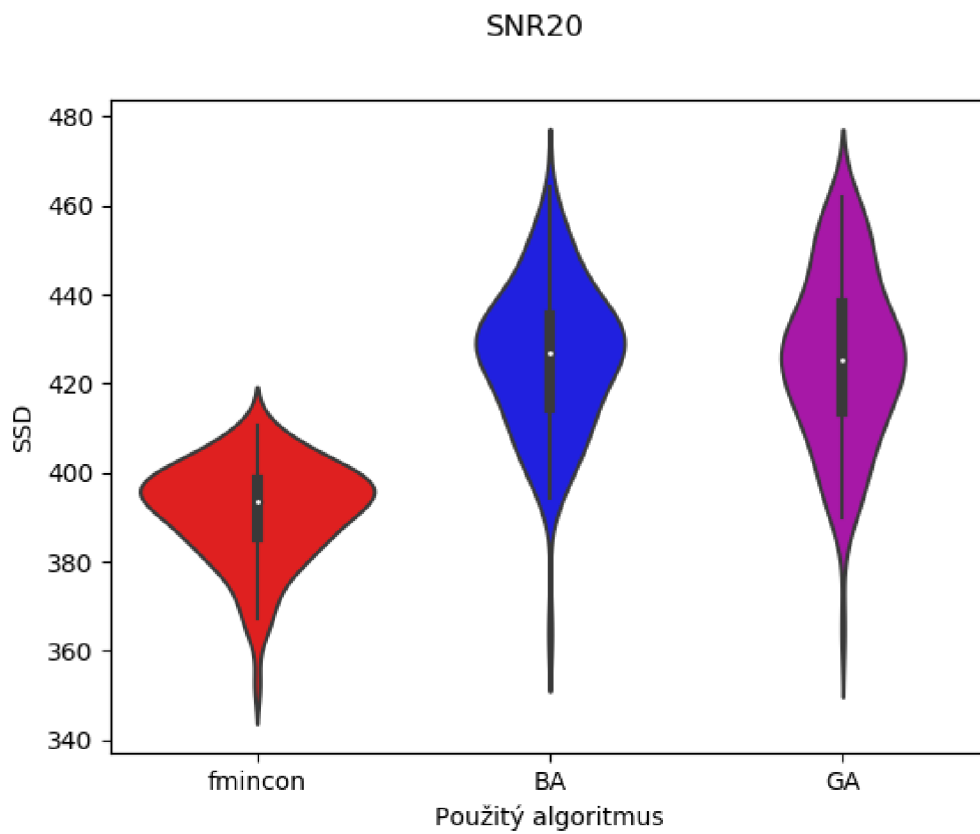


Obr. 32 Rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u každého SNR pro fmincon

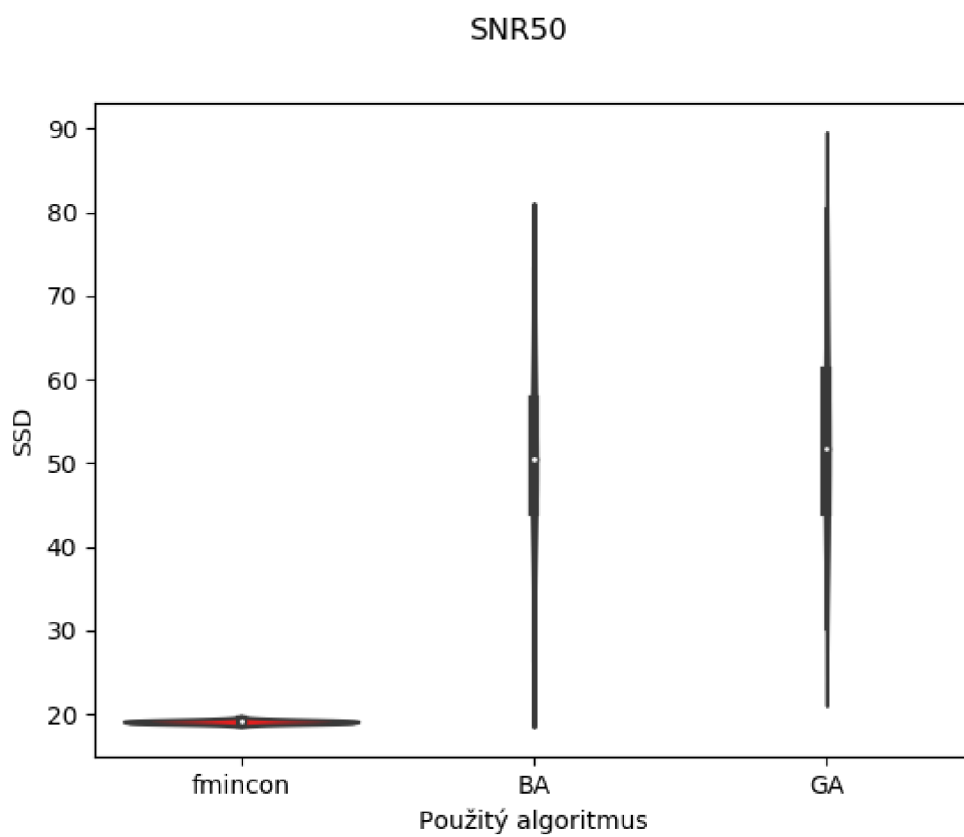
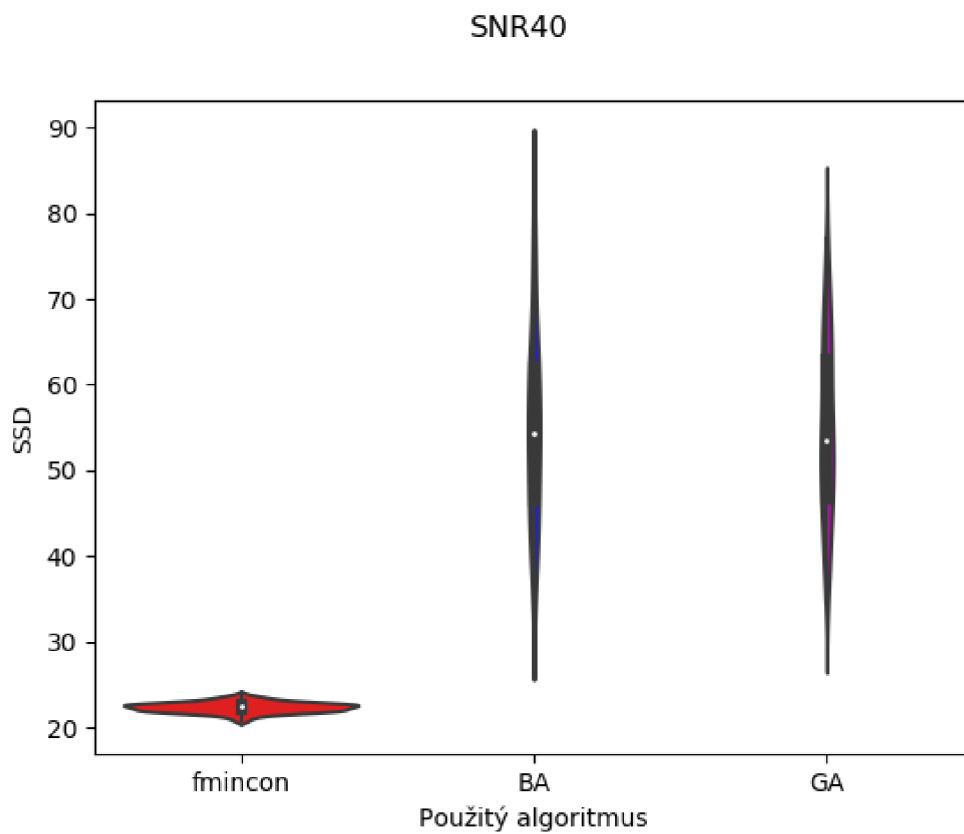


Obr. 33 *fmincon3*: Zobrazení průběhů AIF, zobrazení nejlepšího proložení křivkou z každé úrovně zašumění





Obr. 34 Srovnání rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u SNR20 a 30 pro jednotlivé nejlepší nastavení použitých metod



*Obr. 35 Srovnání rozložení hodnot kvality ze 100 proložených křivek u SNR40 a 50 pro jednotlivé nejlepší nastavení použitých metod*

## 5.3 Vyhodnocení praktické části

Vyhodnocení probíhá na základě variability dat a stability výsledku – reprodukovatelnosti. V tabulkách jsou zaznamenány následující hodnoty: nastavení algoritmů, počet testovaných křivek a počet opakování procesu prokládání na jednotlivých zašuměných dat, časová náročnost, průměrná hodnota kvality, medián kvality, průměrná hodnota MAPE AIF a medián MAPE AIF.

Genetický algoritmus byl velmi efektivní v úkolu první části diplomové práce – nalezení optimálních parametrů jednoduché křivky s lognormálním rozložením. Tato dvourozměrná úloha byla pomocí GA vyřešena s vysokou spolehlivostí, opakovatelností a v krátkém časovém intervalu. Původní metaheuristické nastavování genetických algoritmů bylo nahrazeno učením GA pomocí včelího algoritmu. Prohledávání definovaného prostoru parametrů GA tak, aby se získal nejlepší výsledek. A to bylo díky včelímu algoritmu optimalizováno.

Nová metoda posledního desetiletí – Bolus&Burst byla dalším úkolem pro genetický a včelí algoritmus. Jedná se o kombinaci sledování bolu – po aplikaci kontrastní látky intravenózně a poté replenishmentu. Nízkoenergetické snímání ROI je v okamžiku jeho nasycení KL změněno na aplikaci vysokoenergetických pulzů, které zapříčiní rozpad všech bublinek kontrastní látky – poklesu hodnoty intenzity jasu. Následuje opět nízkoenergetické snímání doplnění kontrastní látky do ROI a jejího postupného vymývání. Prokládání takto získaných dat pro model AIF bylo provedeno dvěma křivkami s lognormálním rozložením pravděpodobnosti, kdy každá byla násobena koeficientem, a pro TRF klesající exponenciální funkcí definovanou jedním parametrem. Následně proběhla konvoluce těchto křivek zvlášť v čase bolu a v čase replenishmentu (násobení ve frekvenční oblasti). Zadání tedy bylo nalezení optimální kombinace 7 parametrů pro tyto křivky tak, aby kvadratická odchylka od simulovaných zašuměných dat byla co nejmenší. Následovalo porovnání výsledných hodnot celkového proložení, průměrná procentuální chyba od původní AIF a efektivita algoritmů.

Oproti prvnímu úkolu byla úloha nalezení optimálních parametrů pro AIF a TRF křivky časově i výpočetně náročná. Nejprve byl použit interval pro prohledávání stejný jako u `fmincon` – [0,0001-100] pro všech 7 parametrů. Tento interval se ale projevil jako příliš rozsáhlý pro získání adekvátních výsledků, a byl tak přizpůsoben hodnotám jednotlivých parametrů pro AIF a TRF na intervaly: [5-9; 2-6; 0-2; 3-5; 1-3; 1-3; 0-0,5]. Prohledávání probíhalo na zašuměných datech získaných z klinických podkladů ze snímků myši. Nastavení genetických algoritmů bylo vybíráno z dat získaných z učení GA pomocí včelího algoritmu. Učení probíhalo na předem definovaném intervalu a bylo časově velmi náročné. Optimální parametry vybrané do testování efektivity GA v prokládání zašuměných dat křivkou byly průměr a medián všech nalezených parametrů a poté náhodně zvolené kombinace. Nejlepší z parametrů byl dále vybrán pro testování na nižší sadě dat – pouze 10 simulovaných průběhů a 10 opakování na každém, 10 simulovaných průběhů a 100 opakování, 100 simulovaných průběhů a 10 opakování a poté prokládání jedné náhodné křivky se 100 opakováními. Také byla snížena náročnost na přesnost výsledku – u stagnace se snížil potřebný počet opakujících se shodných nejlepších výsledků z 30 na 20 a podobnost těchto shodných výsledků z 12 na 10 desetinných míst. Tato snížená náročnost měla za výsledek předpokládané snížení časové náročnosti, ale také přesnosti výsledků.

Nastavení GA s mediánovými hodnotami všech optimálních parametrů bylo také testováno na rozšířeném intervalu [1-20; 1-20; 0-10; 0-10; 0-10; 0-10; 0-5] pro ověření efektivity tohoto algoritmu při práci s rozsáhlejším intervalem.

Časová náročnost GA je oproti zbylým dvou metodám velká, ačkoliv málokdy přesáhne jeden odhad 60 iterací. Problematické a časově náročné je přepočítávání kvality pro nové jedince. Proto byl původní koncept reprodukce zaměněn za časově méně náročný koncept podobný principu vážené rulety. Ačkoliv však byl jeden běh funkce reprodukce rychlejší, snížila se variabilita dat a díky tomu bylo časově náročnější nalezení optima, které bylo ve srovnání také horší, a tudíž v celkovém dopadu je rychlejší a efektivnější využití původního konceptu reprodukce, viz Tabulka 6.

Tabulka 6 Srovnání efektivity dvou metod reprodukce u GA

GA	Reprodukce2	Reprodukce3
<b>Počet jedinců</b>	54	54
<b>Pst mutace</b>	0,352	0,352
<b>Alfa</b>	15,69	15,69
<b>Iterace</b>	9E+10	9E+10
<b>Podobnost</b>	1E-10	1E-10
<b>Počet opakování</b>	20	20
<b>Počet testovaných křivek</b>	20	20
<b>Časová náročnost</b>	917 s	1188 s
<b>Průměrná kvalita</b>	1254,503	1309,354
<b>Medián kvality</b>	535,316	599,296
<b>Průměr MAPE AIF</b>	0,023	0,045
<b>Medián MAPE AIF</b>	0,019	0,03

U GA jako zásadní problém bylo i již zmíněné stanovení optimálního rozsahu prohledávání – jak z hlediska přesnosti výsledku, tak časové náročnosti. Intervaly pro testování byly zvoleny metaheuristicky a kvůli tomu nebyla aplikována žádná korekce do navazujících funkcí při úpravě hodnot mimo stanovený interval. Časová náročnost 50000 odhadů byla v jednotkách až desítkách hodin a variabilita výsledných dat je poměrně rozsáhlá. Tabulkové hodnoty jsou ponechány v sekundách kvůli srovnání s jinými metodami. Důvodem je především náhodné generování počáteční populace a nastavení optimalizačních parametrů. Míra přesnosti je nejlepší u prokládání dat se SNR50 a 40, kdežto u SNR10 je viditelná nedostatečnost odhadu u většiny případů. Přesto se však může u dané křivky zatížené šumem jednat o optimální proložení. Na *Obr. 28* je znázorněna distribuce výsledných hodnot kvality (SSD) v prostoru pro jednotlivé úrovně šumu u nejlepšího nastavení GA (GA7). Z toho je evidentní nenormální distribuce dat s největším zastoupením v průměrných hodnotách. Z každého cyklu prokládání se však volí jen ten nejlepší jedinec jako reprezentativní proložení.

U BA se také projevil vliv stanovení prohledávaného intervalu. Při definici stejných rozmezí jako u GA však bylo prohledávání o poznání úspěšnější, přesnější a rychlejší. Stejně jako u GA byla největší přesnost dosažena při prokládání dat se SNR50 a 40. Nejlepší nalezené křivky se velmi blížily originálu, a tak by bylo možné usuzovat na orientační perfúzní parametry s jistou mírou spolehlivosti, a to především u nastavení

BA2, jak jde vidět na výsledných grafech. Z optimalizačního nastavení bylo důležité zvolit správný poměr celkového počtu jedinců, nejkvalitnějších jedinců, elitních a vyčkávajících jedinců. Volba byla metaheuristická s ohledem na doporučení z odborné literatury. Omezení předčasného ukončení algoritmu, resp. příliš dlouhé prohledávání bylo realizováno ukončením algoritmu po 10 výsledcích shodujících se na 10 desetinných místech – kontrolou stagnace výsledku.

Ukázala se větší stabilita výsledků a časová náročnost se odvíjela především od výchozího nastavení populace a počtu iterací – vliv náhodného generování počáteční populace. Při aplikování porovnání stagnace výsledků bylo minimalizováno předčasné ukončení a výsledky byly velmi kvalitní. Na *Obr. 30* je znázorněna distribuce výsledných hodnot kvality (SSD) v prostoru pro jednotlivé úrovně šumu u nejlepšího nastavení BA (BA2). Z toho je evidentní téměř normální distribuce dat, ale s velkou směrodatnou odchylkou optimálních výsledků. Nejlepší distribuce dat je u SNR40 a SNR50. Z každého cyklu prokládání se volí nejlepší jedinec jako reprezentativní proložení zašuměných dat určené k následnému odhadu perfúzních parametrů.

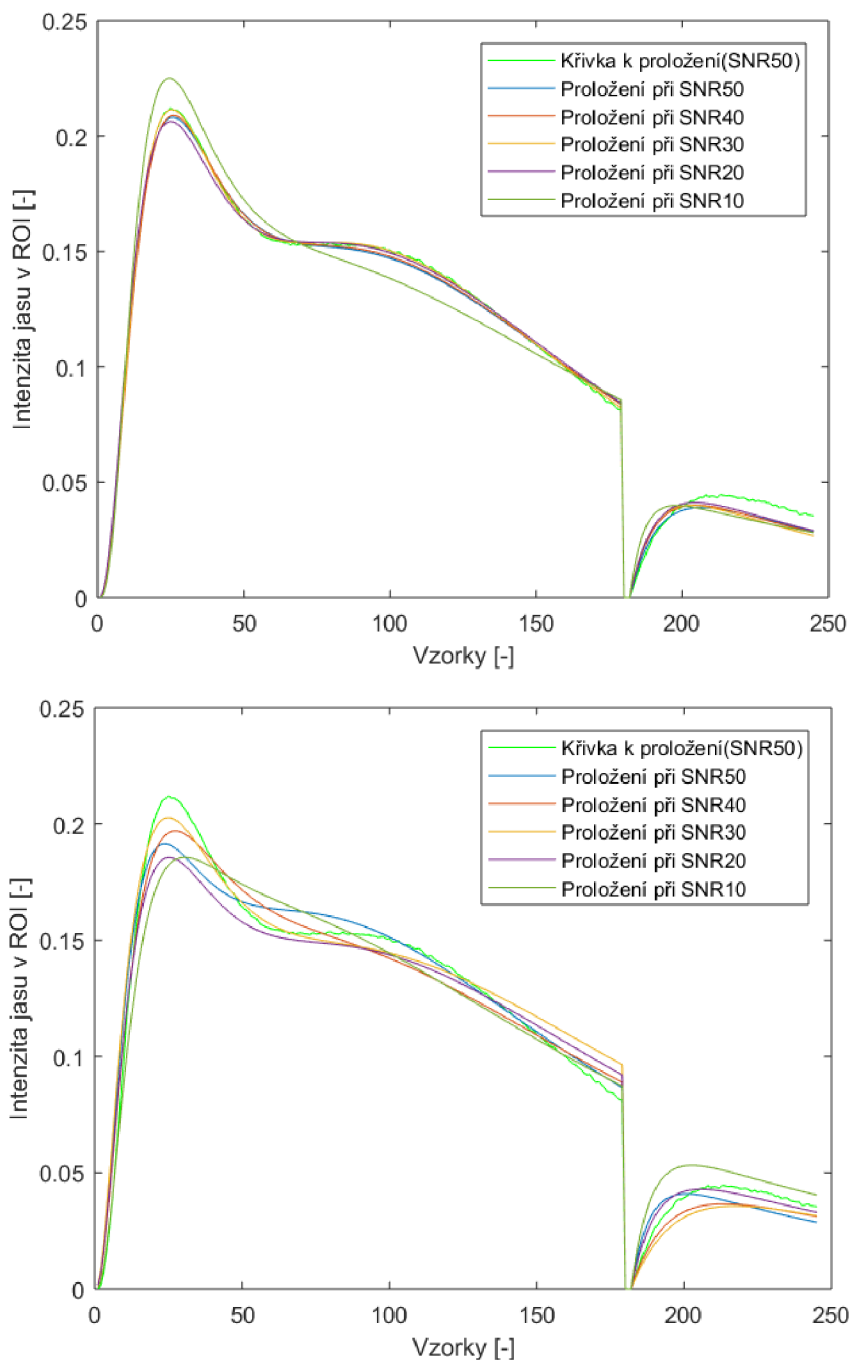
Matlabovský toolbox `fmincon` se projevil zcela stabilně a svižně, během tří opakování prokázal zcela identické výsledky v tabulce a mírnou variabilitu v průbězích AIF, TRF i výsledné konvoluce. Distribuci výsledků kvality v prostoru získaných pomocí `fmincon` lze vidět na *Obr. 32*, ze kterého je patrná vysoká opakovatelnost výpočtů a velmi úzký interval variability, nízká směrodatná odchylka.

Přiložené grafy na *Obr. 34* a *Obr. 35*, shrnují výsledné distribuce výsledků kvality (SSD) pro jednotlivé algoritmy – `fmincon`, včelí algoritmus, BA2 a genetický algoritmus, GA7. U evolučních algoritmů (BA a GA) je vidět markantně větší rozsah variability výsledných hodnot – důvodem je náhodné generování počáteční populace. Je viditelná i změna distribuce dat pro různé úrovně SNR. U `fmincon` se projevilo zlepšení odhadu a směrodatná odchylka se se zvyšujícím SNR snižovala, u SNR50 je rovna pouze 1,5 (oproti 30 u BA). U Evolučních algoritmů došlo ke snížení směrodatné odchylky pouze oproti SNR20.

`Fmincon` je ve srovnání s evolučními algoritmy velmi stabilní a výsledky jsou kvalitnější. Pouze u SNR50 byly nejlepší výsledky BA a `fmincon` srovnatelné. Kvůli citlivosti GA na optimalizační nastavení a také replikovatelnost při užití náhodných dat není tento algoritmus doporučován pro využití k prokládání křivek získaných za účelem perfúzní analýzy. BA má sice vysokou směrodatnou odchylku dat v prostoru pro jednotlivé SNR, za to je schopný vcelku rychle a poměrně přesně odhadnout nejlepší průběh. Tento fakt byl ověřen testováním na pouze jedné křivce. Viz *Obr. 36*

Jako efektivní se projevil především včelí algoritmus se zastavením běhu po 10 iterační stagnaci s přesností na 10 desetinných míst. Jeden průběh byl v tomto případě proložen s minimální kvadratickou odchylkou již po 10 opakování cyklu a po 80 opakování došlo ještě ke zlepšení výsledku. Proto bylo zvoleno 100 opakování. Nastavení algoritmu je 100 jedinců populace, 15 nejlepších výsledků k prohledávání okolí a 10 jedinců pro prohledávání, 2 elitní a velikost okolí 0,1. Jeden běh trvá přibližně 350 s, což je přijatelné pro zpětné zpracování dat. Pro zpracování v reálném čase je tato metoda nevhodná a stále je důležité brát v potaz nepřesné proložení v oblasti replenishmentu. U GA je opět patrná variabilita výsledků, časová náročnost je 150 s, nastavení bylo podle GA7. Evidentní variabilita dat omezuje použitelnost GA pro tuto úlohu.

Jako efektivní se projevily především včelí algoritmus se zastavením běhu po 10 iterační stagnaci s přesností na 10 desetinných míst. Jeden průběh byl v tomto případě proložen s minimální kvadratickou odchylkou již po 10 opakování cyklu a po 80 opakování došlo ještě ke zlepšení výsledku. Proto bylo zvoleno 100 opakování. Nastavení algoritmu je 100 jedinců populace, 15 nejlepších výsledků k prohledávání okolí a 10 k prohledávání, 2 elitní a velikost okolí 0,1. Jeden běh trvá přibližně 350 s, což je přijatelné pro zpětné zpracování dat. Pro zpracování v reálném čase je tato metoda nevhodná a stále je důležité brát v potaz nepřesné proložení v oblasti replenishmentu. U GA je opět patrná vysoká variabilita výsledků, časová náročnost je 150 s, nastavení GA7.



Obr. 36 BA a GA prokládání jedné křivky, 100 opakování

## 6 ZÁVĚR

Použití ultrazvukové modality pro zobrazení tkáně za účelem zkoumání perfúze je běžnou praxí. Tato metoda využívá aplikaci kontrastní látky a data ke zkoumání perfúze a jejich parametrů jsou pak průměrné hodnoty intenzity jasu v ROI. Po aplikaci trackovacího algoritmu a vyrovnání pohybových artefaktů stále zůstává křivka zatížená určitým poměrem šumu. Předpoklad této diplomové práce byl výskyt pouze aditivního šumu s Gaussovským rozdělením pravděpodobnosti. Na tomto základě byly vytvořeny funkce na proložení získaných dat křivkou tak, aby se z ní daly usuzovat kvalitativní, popř. kvantitativní perfúzní parametry.

Funkce vytvořené pro testování byly na základě evolučních algoritmů, a to přesněji genetický a včelí algoritmus. Srovnání bylo s již aplikovanou metodou využívající `fmincon`, který vyhledává minimum nelineární funkce omezené dolní a horní hranicí možných výsledků s počátečním odhadem řešení.

Genetický algoritmus byl nejprve aplikován na jednoduchou úlohu o 2 neznámých, ve které se osvědčil jako užitečná metoda. Původní metaheuristické nastavování genetických algoritmů bylo nahrazeno doplněním včelího algoritmu pro prohledávání prostoru parametrů GA tak, aby se získal optimální výsledek. Pro tuto úlohu se oba algoritmy ukázaly jako velmi užitečné.

Dalším krokem této diplomové práce bylo nalezení optimální kombinace 7 parametrů pro křivky AIF a TRF u metody `bolus&burst` tak, aby kvadratická odchylka od simulovaných zašuměných dat byla co nejmenší. Syntetická data byla dostupná v 5 úrovních šumu a každá úroveň se skládala z celkem 100 křivek. Každá křivka byla testována 100krát a vybírala se pouze nejlepší kombinace parametrů. Celkem tedy v jednom spuštěném cyklu došlo k 50000 odhadům optimálních parametrů křivek AIF a TRF dané tkáně. Díky nahodilosti generování počáteční populace je distribuce těchto parametrů v prostoru poměrně velká, a to především u GA.

Optimální parametry genetického algoritmu byly opět testovány včelím algoritmem a získané hodnoty byly aplikovány do testování GA jako jejich průměr, medián a jednotlivé kombinace. Distribuce v prostoru všech parametrů vykazuje poměrnou provázanost parametrů a je tedy nutné designování procesu algoritmu speciálně pro každou úlohu. Vysoké hodnoty maximálního počtu iterací jsou ovlivněny aplikací tohoto parametru jako koeficientu při mutaci během odhadování parametrů křivky k proložení a k tak vysokému počtu iterací by mohlo dojít pouze v příliš rozsáhlých intervalech prohledávání.

Obě testované metody mají však problém nalézt optimální proložení ve fázi `replenishment`, tento problém se projevuje i u funkce `fmincon`. V tomto ohledu byl nejbližší původnímu průběhu ve fázi `replenishment` GA, a to právě díky vysoké variabilitě dat. Bohužel ale toto proložení bylo výsledkem náhody, ne stabilním a spolehlivým průběhem algoritmu.

Celkové využití testovaných algoritmů pro získání optimálního proložení získaných dat z ultrazvuku určených k perfúzní analýze by v praxi mohlo poskytnout výsledky odpovídající reálné fyziologické křivce pacienta za již zmíněného předpokladu aditivního

šumu s Gaussovským rozložením a předem definovaného intervalu prohledávání, a tudíž po vypočítání perfúzních parametrů mohlo vést i ke správným diagnostickým závěrům. U GA by bylo však nutné definovat optimální počáteční nastavení – design procesu je však časově náročný a u každého pacienta může být odlišný. Tento fakt zařadil genetický algoritmus do kategorie nevhodný.

Včelí algoritmus se naopak projevil jako spolehlivý a v srovnání s GA i svižný. Výsledky získané pomocí BA jsou dostatečné pro orientační hodnoty perfúzních parametrů. Pro výpočet kvantitativních hodnot by bylo nutné počítat s jistou mírou nepřesnosti.

Nejlepší nastavení GA:

- Velikost populace: 54
- Pravděpodobnost mutace: 0,352
- Koeficient alfa: 15,69
- Maximální počet iterací: 9E+10
- Podobnost výsledků: 1E-12
- Počet shodných výsledků: 20
- Reprodukce: Reprodukce2

Nejlepší nastavení BA:

- Počet průzkumnic: 100
- Počet nejkvalitnějších průzkumnic: 15
- Počet elitních průzkumnic: 2
- Počet vyčkávajících včel: 10
- Podobnost výsledků: 1E-10
- Počet shodných výsledků: 10
- Velikost okolí: 0,1

Pro přesné proložení zašuměných dat je z testovaných algoritmů doporučován včelí algoritmus s výše uvedeným nastavením. Na základě výsledků by bylo vhodné otestovat více typů evolučních algoritmů pracujících na bázi rojů – komunikace mezi jedinci, dostatečné globální prohledávání a podrobnější lokální prohledávání v místě s lepší kvalitou. Předpokládaný úspěch by mohl mít mravenčí nebo vlčí algoritmus.



# LITERATURA

- [1] BÄCK, T. Evolutionary algorithms in theory and practice: evolution strategies, evolutionary programming, genetic algorithms. New York: Oxford University Press, 1996. ISBN 0-19-509971-0.
- [2] BLOMLEY, M. J. K., COOKE, J. C., UNGER, E. C., MONAGHAN, M. J., & COSGROVE, D. O. Microbubble contrast agents: a new era in ultrasound. *BMJ: British Medical Journal* c2001, 322(7296), 1222–1225.
- [3] BOUDJEHEM, D., & BOUDJEHEM, B. (2017). Improved heterogeneous particle swarm optimization. *Journal of Information and Optimization Sciences*, 38(3-4), 481–499. doi:10.1080/02522667.2016.1224467
- [4] CORREAS, J., L. BRIDAL, A. LESAVRE, A. MÉJEAN, M. CLAUDON a O. HÉLÉNON. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *European Radiology*. 2001, 11(8), 1316-1328. DOI: 10.1007/s003300100940. ISSN 0938-7994. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s003300100940>
- [5] CUENOD, C.A., D.Balvay. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI ([https://ac.els-cdn.com/S2211568413003306/1-s2.0-S2211568413003306-main.pdf?\\_tid=955e0ae7-8271-4575-ab78-99748b4eaaae&acdnat=1540542289\\_bd209b4e2c1464be29cafe425120d3a9](https://ac.els-cdn.com/S2211568413003306/1-s2.0-S2211568413003306-main.pdf?_tid=955e0ae7-8271-4575-ab78-99748b4eaaae&acdnat=1540542289_bd209b4e2c1464be29cafe425120d3a9))
- [6] DOURY, M., DIZEUX, A., DE CESARE, A., LUCIDARME, O., PELLOT-BARAKAT, C., BRIDAL, S. L., & FROUIN, F. (2017). Quantification of tumor perfusion using dynamic contrast-enhanced ultrasound: impact of mathematical modeling. *Physics in Medicine and Biology*, 62(3), 1113–1125. doi:10.1088/1361-6560/aa54a3
- [7] FERRARA, K., R. POLLARD a M. BORDEN. Ultrasound Microbubble Contrast Agents: Fundamentals and Application to Gene and Drug Delivery. *Annual Review of Biomedical Engineering*. 2007, 9(1), 415-447. DOI: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095852. ISSN 1523-9829. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095852>
- [8] GAUTHIER, M., TABAROUT, F., LEGUERNEY, I., POLROT, M., PITRE, S., PERONNEAU, P. AND LASSAU, N.: Assessment of quantitative perfusion parameters by dynamic contrast-enhanced sonography using a deconvolution method: An in vitro and in vivo study, *J. Ultrasound Med.*, vol. 31, no. 4, pp. 595–608, 2012. DOI: 10.1088/1361-6560/aa54a3
- [9] HARABIS, V., R. KOLAR, M. MEZL a R. JIRIK. Comparison and evaluation of indicator dilution models for bolus of ultrasound contrast agents. *Physiological Measurement*. 2013, 34(2), 151-162. DOI: 10.1088/0967-3334/34/2/151. ISSN 0967-3334.
- [10] HAUPT, R. L. a HAUPT, S. E. Practical genetic algorithms. 2nd ed. Hoboken, N.J.: John Wiley, c2004. ISBN 9780471455653.
- [11] HOFF, L. Acoustic Characterization of Contrast Agents for Medical Ultrasound Imaging, c2001. ISBN 978-90-481-5879-9.
- [12] JIRIK, R., NYLUND, K., GILJA, O. H., MEZL, M., HARABIS, V., KOLAR, R., STANDARA, M. a TAXT., T. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*. 2013, 60(2), 310-319. DOI: 10.1109/TUFFC.2013.2567. ISSN 0885-3010. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6416486/>

- [13] MISCHI, M., PRETE, Z. D., KORSTEN, H. H. M. Indicator Dilution Techniques in Cardiovascular Quantification. In Biomechanical systems technology: Cardiovascular systems (kapitola 4), Hackensack, N.J.: World Scientific, první vydání, 2007, ISBN 9789812709844, s. 89–155. 111
- [14] NAVRÁTIL, L. Biofyzika v medicíně. 1. vydání. Praha: Manus, 2003. ISBN 80-86571-03-3
- [15] SALEM Z., ADES N., HILALI E. RULES-5 Algorithm Enhancement by Using Bees Algorithm, Res. J. of Aleppo Univ. Engineering Science Series No.66. 2009
- [16] SIMPSON, D. H. Detecting and imaging microbubble contrast agents with ultrasound, c2000, ISBN 0-612-53785-4
- [17] TURCO, S., WIJKSTRA, H. MISCHI, M. Mathematical Models of Contrast Transport Kinetics for Cancer Diagnostic Imaging: A Review. IEEE Reviews in Biomedical Engineering [online]. 2016, 9, 121-147. DOI: 10.1109/RBME.2016.2583541. ISSN 1937-3333. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7497462/>
- [18] UltraSound Technology IP – Welcome To Ultrasound Technology. Copyright © 2006 Dostupné z: <https://www.mr-tip.com/us-tip/serv1.php?type=welcme>
- [19] VON RETH, E. A. a BOGAARD, J. M. Comparison of a two-c
- [20] Compartment model and distributed models for indicator dilution studies. Medical and Biological Engineering and Computing. 1983, 21(4), 453-459. DOI: 10.1007/BF02442633. ISSN 0140-0118. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02442633>
- [21] YANG, Xin-She. Nature-inspired optimization algorithms. Boston: Elsevier, 2014. ISBN 978-0-12-416743-8.
- [22] [https://www.researchgate.net/figure/CG-area-dilution-analysis-haemodynamic-parameters-in-area-dilution-analysis-of\\_fig3\\_10739477](https://www.researchgate.net/figure/CG-area-dilution-analysis-haemodynamic-parameters-in-area-dilution-analysis-of_fig3_10739477)

## SEZNAM ZKRATEK

ABC	umělá včelí kolonie (Artificial Bee Colony)
AIF	vstupní srteriální funkce (Arterial Input Function)
AT	čas do nástupu (Arriving Time)
AUC	plocha pod křivkou (Area Under The Curve)
BA	včelí algoritmus (Bee Algorithm)
BAT	čas do příchodu bolu (Bolus Arriving Time)
BVT	objem krve ve tkáni (Blood Volume In Tissue)
B & B	metoda Bolus & Burst
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
DCE	dynamické kontrastní zobrazování (Dynamic Contrast Enhancement)
EA	Evoluční Algoritmy
EES	extravaskulární extracelulární prostor (Extravascular Extracelular Space)
HPI	hepatický perfúzní index (Hepatic Perfusion Index)
IDC	křivka ředění indikátoru (Indicator Dilution Curve)
KL	Kontrastní Látka
MI	mechanický index (Mechanical Index)
MRI	magnetická rezonance (Magnetic Resonantion)
MTT	průměrná doba průtoku (Mean Time Transit)
PE	špičkové zesílení (Peak Enhancement)
PET	pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)
PSO	rojové optimalizační metody (Particle Swarm Optimization)
PxS	propustnost na ploše (Permeability Per Space)
ROI	oblast zájmu (Region Of Interest)
SPECT	jednofotonová emisní tomografie (Single Photon Emission Tomography)
SSD	střední kvadratická odchylka (Standart Square Deviation)
TTP	čas do maxima (Time To Peak)
UZ	UltraZvuk
UZKL	Kontrastní Látka pro UltraZvuková média
WIT	čas do nasycení (Wash-In Time)
WIR	gradient nasycování (Wash-In Rate)
WOT	čas do vymytí (Wash-Out Time)
WOR	gradient vymývání (Wash-Out Rate)

## SEZNAM PŘÍLOH – DOSTUPNÉ NA CD

- Příloha 1: Grafické znázornění výsledků 24 stran
- Příloha 2: Seznam optimálních parametrů GA 2 strany
- Příloha 3: Návod k práci se souborem DATAkDP.xlsx 1 strana
- Příloha 4: Návod k práci s programy 2 strany
- DATAkDP.xlsx 1 soubor
- Komprimovaný soubor Programová část.zip 4 složky
- Komprimovaný soubor Výsledky.zip 27 složek