

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2019

Bc. Kristýna Bačovská



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

POROVNÁNÍ FARMAKOKINETICKÝCH MODELŮ PRO DCE-MRI

COMPARISON OF PHARMACOKINETIC MODELS FOR DCE-MRI

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Kristýna Bačovská

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

BRNO 2019



Diplomová práce

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

Studentka: Bc. Kristýna Bačovská

ID: 173561

Ročník: 2

Akademický rok: 2018/19

NÁZEV TÉMATU:

Porovnání farmakokinetických modelů pro DCE-MRI

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Proveďte literární rešerši metodiky perfúzního zobrazování DCE-MRI se zaměřením na farmakokinetické modely. 2) Seznamte se s programem PerfLab pro analýzu DCE-MRI dat. 3) Pro vybrané farmakokinetické modely navrhňte a realizujte program pro generování syntetických DCE-MRI dat ve formátu požadovaném programem PerfLab. 4) Rozšiřte program PerfLab alespoň o jeden vybraný farmakokinetický model. 5) Porovnejte farmakokinetické modely z hlediska přesnosti výsledků DCE-MRI analýzy za ideálních podmínek a za podmínek realistického šumu.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] JACKSON, Alan, David L. BUCKLEY a Geoffrey J. M. PARKER, 2005. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Berlin: Springer Science & Business Media. ISBN 3540264205.

[2] SOURBRON, Steven P a David L BUCKLEY, 2013. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. NMR in biomedicine. 26(8), 1004–27.

Termín zadání: 4.2.2019

Termín odevzdání: 17.5.2019

Vedoucí práce: Ing. Radovan Jiřík, 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 pojednává o perfúzní analýze pomocí DCE-MRI (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging). Metoda DCE-MRI se využívá pro hodnocení mikrocirkulace především v onkologii a v posledních letech také v kardiologii. Teoretický přehled je zaměřen na problematiku farmakokinetického modelování a odhad perfúzních parametrů pomocí vybraných modelů. Praktická část práce obsahuje popis programu PerfLab, se kterým je tato práce spjata, a dále se věnuje realizaci programu pro generování syntetických dat. Simulace dat získaných za ideálních podmínek a v přítomnosti šumu je použita pro porovnání modelů z hlediska přesnosti a spolehlivosti perfúzní DCE-MRI analýzy.

KLÍČOVÁ SLOVA

DCE-MRI, perfúzní analýza, farmakokinetické modely, arteriální vstupní funkce, impulzní reziduální funkce, syntetická data, PerfLab

ABSTRACT

This thesis deals with perfusion analysis using DCE-MRI (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging). DCE-MRI is commonly used for microcirculation evaluation mainly in oncology and in recent years also in cardiology. The theoretical overview focuses on the issue of pharmacokinetic modeling and the estimation of perfusion parameters using selected models. The experimental part describes research software PerfLab and then it is aimed at the proposed program for synthetic data generation. Simulated data obtained under ideal conditions and in the presence of noise were used to compare models for the accuracy and reliability of DCE-MRI analysis.

KEYWORDS

DCE-MRI, perfusion analysis, pharmacokinetic models, arterial input function, impulse residue function, synthetic data, PerfLab

BAČOVSKÁ, Kristýna. *Porovnání farmakokinetických modelů pro DCE-MRI*. Brno, 2019, 81 s. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce: Ing. Radovan Jířík, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že svou diplomovou práci na téma „Porovnání farmakokinetických modelů pro DCE-MRI“ jsem vypracovala samostatně pod vedením vedoucího diplomové práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Jako autorka uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušila autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhla nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědoma následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autorky

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu svojí diplomové práce panu Ing. Radovanovi Jiříkovi, Ph.D., za odborné vedení, cenné rady, vstřícnost a trpělivost při konzultacích a čas, který mi věnoval během řešení mé diplomové práce. Mé díky patří také mojí rodině a blízkým přátelům za podporu během studia.

Brno

.....

podpis autorky

OBSAH

ÚVOD	11
1 Perfúzní zobrazování pomocí DCE-MRI	12
1.1 Princip DCE-MRI	12
1.2 Akvizice dat	13
1.3 Kontrastní látky	15
1.4 Vztah mezi signálovou intenzitou a koncentrací kontrastní látky . . .	16
1.5 Perfúzní parametry	17
1.6 Stanovení perfúzních parametrů	20
1.7 Využití DCE-MRI v kardiologii	22
2 Farmakokinetické modelování	23
2.1 Arteriální vstupní funkce	23
2.1.1 AIF naměřená v artérii	24
2.1.2 AIF stanovená jako populační průměr	24
2.1.3 AIF stanovená pomocí referenční tkáně	24
2.1.4 Modely AIF	25
2.2 Impulzní reziduální funkce tkáně	28
2.2.1 Toftsův model	28
2.2.2 Rozšířený Toftsův model	29
2.2.3 Dvoukompartmentový model tkáně	30
2.2.4 TH model	31
2.2.5 Adiabatická aproximace TH modelu	32
2.2.6 Fermiho model	33
3 Praktická část	35
3.1 Program PerfLab	35
3.1.1 Práce s PerfLabem	35
3.2 Program pro generování syntetických dat	36
3.3 Perfúzní analýza syntetických dat	38
3.3.1 Metody vyhodnocení	41
3.3.2 Diskuze výsledků jednotlivých modelů	41
3.3.3 Porovnání spolehlivosti odhadu perfúzních parametrů mezi modely	48
ZÁVĚR	51
LITERATURA	53

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK	57
SEZNAM PŘÍLOH	59
A Tabulky hodnot a grafy Pearsonova korelačního koeficientu	60
A.1 Toftsův model	60
A.2 Rozšířený Toftsův model	64
A.3 Fermiho model	69
A.4 Model AATH	73
B Hodnoty relativních chyb odhadu	78
C Blokové schéma navrženého programu	80
D Obsah příloženého CD	81

SEZNAM OBRÁZKŮ

1.1	Průběh akvizice v čase	13
1.2	Schéma pulzní sekvence FLASH	15
1.3	Znázornění hlavních perfúzních parametrů	18
1.4	Parametry semikvantitativních metod	21
1.5	Ukázka snímků CMR levé srdeční komory, metoda „first pass enhancement“	22
2.1	Srovnání ideálního a reálného průběhu AIF	23
2.2	Biexponenciální AIF	25
2.3	Gamma model AIF	26
2.4	Parkerův model AIF	27
2.5	Toftsov jednokompartmentový model	29
2.6	$I(t)$ Toftsova modelu	29
2.7	Rozšířený Toftsov model	30
2.8	$I(t)$ rozšířeného Toftsova modelu	30
2.9	Dvoukompartmentový model tkáně	31
2.10	TH model	32
2.11	Adiabatická aproximace TH modelu	33
2.12	$R(t)$ adiabatické aproximace TH modelu	34
2.13	$I(t)$ Fermiho modelu	34
3.1	Grafické rozhraní generátoru syntetických DCE-MRI dat	37
3.2	Ukázka průběhů signálových intenzit s různým SNR proložených původním signálem bez šumu	40
3.3	Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů Toftsova modelu v závislosti na SNR	42
3.4	Relativní chyba odhadu parametrů Toftsova modelu závislosti na SNR	43
3.5	Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů rozšířeného Toftsova modelu v závislosti na SNR	44
3.6	Relativní chyba odhadu parametrů rozšířeného Toftsova modelu v závislosti na SNR	44
3.7	Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů Fermiho modelu v závislosti na SNR	46
3.8	Relativní chyba odhadu parametrů Fermiho modelu v závislosti na SNR	46
3.9	Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů AATH modelu v závislosti na SNR	47

3.10	Relativní chyba odhadu parametrů AATH modelu v závislosti na SNR	48
3.11	Srovnání chyby odhadů parametrů v_e , K^{trans} , F_p a k_{ep} pomocí různých modelů	49
3.12	Srovnání chyby odhadu parametrů T_c a v_p pomocí různých modelů	50
A.1	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím TM	61
A.2	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot K^{trans} pro různé SNR s použitím TM	62
A.3	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k_{ep} pro různé SNR s použitím TM	63
A.4	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím ETM	65
A.5	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot K^{trans} pro různé SNR s použitím ETM	66
A.6	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k_{ep} pro různé SNR s použitím ETM	67
A.7	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_p pro různé SNR s použitím ETM	68
A.8	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot F_p pro různé SNR s použitím Fermiho modelu	70
A.9	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot T_c pro různé SNR s použitím Fermiho modelu	71
A.10	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k pro různé SNR s použitím Fermiho modelu	72
A.11	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot F_p pro různé SNR s použitím AATH modelu	74
A.12	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot T_c pro různé SNR s použitím AATH modelu	75
A.13	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím AATH modelu	76
A.14	Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot E pro různé SNR s použitím AATH modelu	77
C.1	Blokové schéma navrženého programu	80

SEZNAM TABULEK

1.1	Kontrastní látky	16
1.2	Perfúzní parametry	20
3.1	Hodnoty parametrů použité gamma AIF	39
3.2	Hodnoty parametrů použité Parkerovy AIF	39
3.3	Rozmezí hodnot parametrů pro generování syntetických dat	39
A.1	Hodnoty ρ pro odhad v_e pomocí TM	60
A.2	Hodnoty ρ pro odhad K^{trans} pomocí TM	60
A.3	Hodnoty ρ pro odhad k_{ep} pomocí TM	60
A.4	Hodnoty ρ pro odhad v_e pomocí ETM	64
A.5	Hodnoty ρ pro odhad K^{trans} pomocí ETM	64
A.6	Hodnoty ρ pro odhad k_{ep} pomocí ETM	64
A.7	Hodnoty ρ pro odhad v_p pomocí ETM	64
A.8	Hodnoty ρ pro odhad F_p pomocí Fermiho modelu	69
A.9	Hodnoty ρ pro odhad T_c pomocí Fermiho modelu	69
A.10	Hodnoty ρ pro odhad k pomocí Fermiho modelu	69
A.11	Hodnoty ρ pro odhad F_p pomocí AATH modelu	73
A.12	Hodnoty ρ pro odhad T_c pomocí AATH modelu	73
A.13	Hodnoty ρ pro odhad v_e pomocí AATH modelu	73
A.14	Hodnoty ρ pro odhad E pomocí AATH modelu	73
B.1	Relativní chyby odhadu parametrů Toftsova modelu	78
B.2	Relativní chyby odhadu parametrů rozšířeného Toftsova modelu	78
B.3	Relativní chyby odhadu parametrů Fermiho modelu	79
B.4	Relativní chyby odhadu parametrů AATH modelu	79

ÚVOD

Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) je v současné době velmi cenným pomocníkem při diagnostice a klasifikaci nádorových a jiných onemocnění. Nástup perfúzního zobrazování s využitím kontrastních látek v polovině 80. let minulého století výrazně přispěl ke zpřesnění a zkvalitnění diagnostického procesu. Kromě klasických perfúzních zobrazovacích metod nukleární medicíny (SPECT, PET) je v současné době hojně využíváno zobrazení perfúze pomocí kontrastní ultrasonografie (CEUS) a radiologických metod (CT, MRI).

Tato práce se zabývá metodou dynamického kontrastem zesíleného zobrazování pomocí magnetické rezonance (DCE-MRI), která umožňuje zhodnocení fyziologie tkáně, resp. její perfúzi (prokrvení). DCE-MRI sestává ze série procesů, při kterých dochází k akvizici obrazů před, během a po podání kontrastní látky do organismu. Výsledky následné perfúzní analýzy jsou reprezentovány perfúzními parametry tkáně v podobě parametrických map, které podávají informace o fyziologických vlastnostech zobrazované oblasti.

Při jakémkoliv diagnostickém vyšetření se klade důraz na bezpečnost pacienta. MRI poskytuje jistou výhodu v podobě absence ionizujícího záření a společně s US v tomto ohledu nepředstavuje žádnou zátěž. Podmínka zdravotní nezávadnosti je u perfúzního zobrazování kladena i na použitou kontrastní látku, v případě DCE-MRI se nejčastěji jedná o kontrastní látky na bázi chelátů gadolinia. Kontrastním látkám je věnována jedna z kapitol teoretického úvodu práce.

Jednou z největších překážek při provádění kvantitativní perfúzní analýzy DCE-MRI dat je nutnost znalosti arteriální vstupní funkce (AIF). Přímě měření AIF je zejména z důvodu přítomnosti pohybových artefaktů nepřesné, často se tedy přistupuje k použití modelů této funkce. Odezva tkáně na bolus kontrastní látky se nazývá impulsní reziduální funkce tkáně (IRF) a popisuje se různými farmakokinetickými modely, z nichž některé jsou uvedeny v následujících kapitolách.

Stále častěji se DCE-MRI uplatňuje v oblasti kardiologie k posouzení stavu koronárních tepen a odhalení případných lézí. Metoda „first-pass enhancement“ umožňuje zhodnotit také funkční rezervu myokardu, kterou lze stanovit např. pomocí modelu Fermiho funkce, jenž je jedním z předmětů druhé části práce.

Pro zpracování a vyhodnocení klinicky či experimentálně naměřených dat perfúzního zobrazování byly vyvinuty různé softwarové nástroje. Jedním z nich je také program PerfLab, který vznikl na ÚPT AV ČR a umožňuje provádět perfúzní analýzu DCE-MRI dat. Pro potřebu vypracování praktické části práce byl vytvořen program pro generování syntetických DCE-MRI dat ve formátu přizpůsobeném na míru požadavkům PerfLabu a vytvořená data byla použita k porovnání farmakokinetických modelů z hlediska přesnosti DCE-MRI analýzy za různých podmínek.

1 Perfúzní zobrazování pomocí DCE-MRI

Perfúze je základní biologická funkce, která zajišťuje přísun kyslíku a živin do tkání. Perfúzní magnetická rezonance je citlivá k zobrazení mikrocirkulace a má schopnost detekovat dynamické změny signálu, které jsou způsobené různou úrovní prokrvení jednotlivých částí tkáně. [1] Zobrazování metodou DCE-MRI (dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging) s použitím moderních tzv. rychlých sekvencí poskytuje dobré časové i prostorevé rozlišení a pomáhá např. stanovit biologickou povahu nádoru a jeho odpověď na léčbu, využití DCE-MRI se stává hojnějším i v kardiologii (viz kapitola 1.7). [2]

Rozlišujeme dva hlavní typy perfúzního zobrazování, a to s kontrastní látkou (dále jen k. l.) a bez ní. První typ zahrnuje dynamické susceptibilní kontrastní zobrazování (DSC-MRI, dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging) a již zmíněné DCE-MRI. DSC-MRI se používá pro zobrazení a vyhodnocení perfúze mozku při diagnostice mozkové ischemie či nádoru a závisí na T_2 resp. T_2^* relaxačním čase. [3] Do druhé skupiny patří např. metoda ASL (arterial spin labeling), o níž je více pojednáno v [1]. Tato práce se dále zabývá pouze metodou DCE-MRI.

V následujících kapitolách je popsán proces akvizice dat a sekvence používané pro jejich získání. Uveden je přehled kontrastních látek používaných pro perfúzní magnetickou rezonanci a s nimi spojený vztah pro převod signálové intenzity na koncentraci kontrastní látky. Nachází se zde také popis parametrů perfúzní analýzy a způsob jejich stanovení. Obsažena je zmínka o využití DCE-MRI v kardiologii.

1.1 Princip DCE-MRI

DCE-MRI spočívá v intravenózní aplikaci bolu k. l. se současným záznamem T_1 váhované obrazové sekvence. Lokálním působením k. l. dojde ke zkrácení T_1 relaxačního času a tím k zesílení signálové intenzity (dále jen SI) v místě s přítomnou k. l. T_1 váhování přitom není ovlivněno extravazací. Kontrastní látka difunduje z krve do extracelulárního extravaskulárního prostoru (EES, extracellular extravascular space) v závislosti na průtoku krve tkání, permeabilitě kapilár a jejich povrchu. [3] O jmenovaných a dalších tzv. perfúzních parametrech pojednává kapitola 1.5.

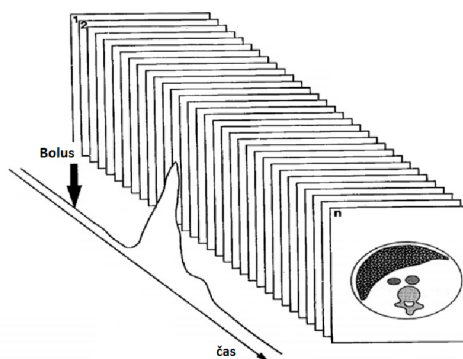
Pomocí DCE-MRI lze zobrazit jakýkoliv orgán, nejčastěji se však používá pro zobrazení srdce, jater, prostaty a ledvin. Významné uplatnění nachází především v onkologii, kde slouží k odhalení, diagnóze a následnému sledování vývoje nádorových nemocnění. Zde se uplatňuje skutečnost, že pokud nádor přesáhne svou velikostí několik mm^3 , nemůže být dále vyživován prostou difuzí a začne docházet k angiogenezi (formování nových kapilár). Tyto nově vzniklé cévy jsou často defektní, bez souvislé bazální membrány a mají zvýšenou permeabilitu. Výsledkem je větší

kontrastní zesílení, a tedy zvýšená SI. Aproximací časového průběhu SI použitím vhodného matematického modelu mohou být odhadnuty fyziologické parametry týkající se průtoku krve, propustnosti kapilární membrány a objemových frakcí tkáně pro libovolný voxel či oblast zájmu. [3]

1.2 Akvizice dat

Proces zobrazení sestává z několika kroků. Nejdříve je vyšetřovaný subjekt umístěn do MRI skeneru a je vybrána oblast zájmu (ROI, region of interest), např. lokace nádoru. Před podáním k. l. jsou sejmuta tzv. prekontrastní data, která tvoří nativní T_1 váhovaný záznam sloužící k pozdějšímu převodu SI na koncentraci k. l. (viz kapitola 1.4). Následně jsou obrazy snímány během a po skončení aplikace bolu k. l. v definovaných časových intervalech. [3]

V průběhu snímání je kladen důraz na dostatečné časové rozlišení, aby došlo k co nejlepšímu záznamu vaskulární fáze průchodu k. l. zobrazovanou tkání. Signál průchodu kontrastní látky je nutné vzorkovat alespoň po 1 sekundě. Každý sejmутý obraz odpovídá jednotlivému časovému okamžiku ve scéně, každý pixel obrazu poté představuje intenzitu signálu v daném čase a ve sledu obrazů tak tvoří časový průběh SI na konkrétním místě. Tyto průběhy mohou být po převodu na koncentraci k. l. dále analyzovány pomocí matematických modelů. [3] Schematické znázornění průběhu akvizice v čase je na Obr. 1.1.



Obr. 1.1: Průběh akvizice v čase, upraveno z [4]

Vedle časového rozlišení je nutné zároveň dosáhnout vysokého rozlišení prostorového z důvodu přesného určení místa s případnými patologickými změnami perfúze. Mezi časovým a prostorovým rozlišením je potřeba dosáhnout jisté rovnováhy (zvýšení prostorového rozlišení znamená snížení rozlišení časového a naopak). Důležitým parametrem je také poměr signálu k šumu (SNR, signal to noise ratio). Požadavky

na SNR, časové a prostorové rozlišení i trvání experimentu významně závisí na zobrazované tkáni resp. orgánu (v případě prsu či prostaty chceme zobrazit i malé léze - vysoké prostorové rozlišení cca. 0,5 mm, jindy je třeba zaznamenat rychlé změny zejména na počátku zobrazování - vysoké časové rozlišení). [1, 5]

Jak bylo dříve uvedeno, pro metodu DCE-MRI se používají T_1 váhované obrazy. Výběr vhodné pulzní sekvence pro jejich získání je omezený. Nejčastěji se využívá dvou nebo třídimenziální dynamické akviziční metody FLASH, případně turbo-FLASH. Jedná se o gradientní-echo sekvence, které mají vysokou citlivost ke všem typům cév a umožňují rychlou akvizici dat. [1]

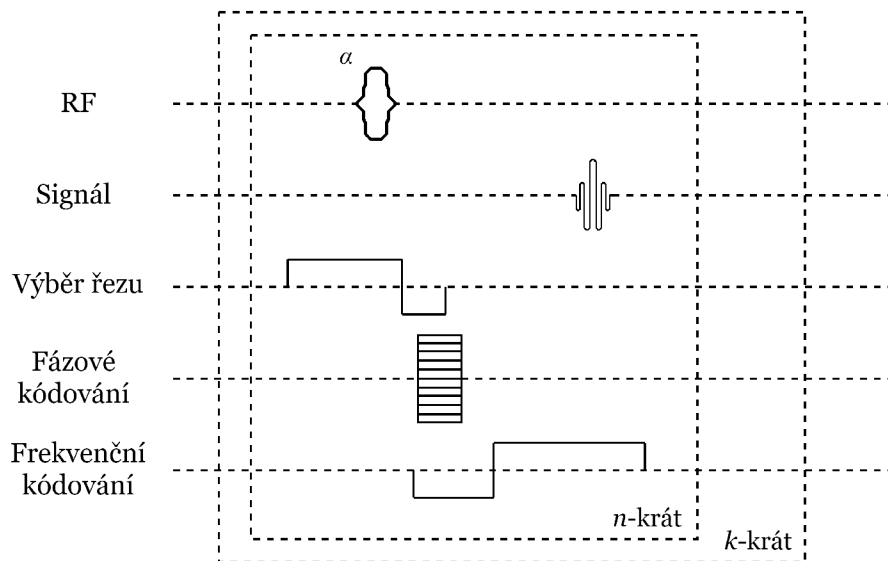
FLASH

FLASH neboli *flash low-angle shot* je metoda známá od roku 1985, která spočívá v aplikaci radiofrekvenčního (RF, radio frequency) pulzu s krátkým repetičním časem (TR, repetition time) a sklápěcího úhlu (FA, flip angle) podstatně menšího, než je tomu u konvenčních metod, např. 15° . Namísto současné úplné podélné (longitudinální) magnetizace a čekání na její zotavení je použito mnoho excitačních pulzů v krátkém sledu za sebou (10–20 ms). Aplikací tzv. spoiling gradientu (spoileru) dochází k potlačení transversální (příčné) složky vektoru magnetizace, na výsledném signálu se tedy podílí pouze podélná složka magnetizace a zlepšuje se T_1 váhování. Typ váhování udává tzv. Ernstův úhel (α_E), který maximalizuje SI a je dán vztahem: $\alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1})$. Pokud je sklápěcí úhel roven či větší než α_E , obraz je váhován převážně T_1 , při sklápěcím úhlu menším než α_E získáme obrazy váhované převážně protonovou hustotou. Různým nastavením vstupních parametrů lze dosáhnout mnoha variant kontrastního zesílení. [6, 7] Schématické znázornění techniky FLASH je na Obr. 1.2.

V praxi se můžeme setkat s různými názvy této metody, označení FLASH používá společnost Siemens, firma General Electric ji pojmenoval SPGR (*Spoiled gradient echo*) a Philips má T1-FFE (*T1 weighted Fast Field Echo*).

Turbo-FLASH

Sekvence turbo-FLASH umožňují velmi rychlou akvizici obrazů, ke které využívají TR typicky okolo 10 ms, FA menší než 10° a echo časy (TE, echo time) mezi 2–4 ms. Často jsou kombinovány s tzv. přípravnými RF pulzy typu IR (inversion recovery) nebo SR (saturation recovery) pro potlačení SI určité tkáně. Nízké TE poskytují větší množství řezů za velmi krátkou dobu, díky čemuž se tato metoda hojně využívá při vyšetření orgánů, které se přirozeně neobejdou bez pohybu (peristaltika žaludku a střev, dýchací pohyby) a také pro zobrazení dynamiky srdce. [8, 9]



Obr. 1.2: Schéma pulzní sekvence FLASH, upraveno z [6]

1.3 Kontrastní látky

Kontrastní látky, které se používají při zobrazování magnetickou rezonancí, jsou paramagnetické látky zkracující T_1 a/nebo T_2 (T_2^*) relaxační časy. Existuje několik typů k. l., ale převážně se jedná o cheláty gadolinia. [10]

Účelem vpravování k. l. do organismu je získání zvýšeného kontrastu mezi různými typy tkání. Toho není dosaženo přímo, ale zprostředkovaně, jelikož při perfúzní magnetické rezonanci s k. l. nezobrazujeme látku samotnou, nýbrž její účinky na oblast, v níž je rozptýlena. K. l. způsobují změny protonové hustoty atomů (zejména vodíkových) a jejich relaxačních časů. K. l. zkracující T_1 relaxační čas jsou nazývány pozitivní, jelikož snížení T_1 má za následek zvýšenou SI v T_1 váhovaných obrazech. Naopak k. l. zkracující T_2 relaxační čas označujeme jako negativní - snižují SI v T_2 váhovaných obrazech. [3]

K. l. lze dále rozdělit na neselektivní, částečně selektivní, cílené a aktivované. Klinicky nejběžněji používané jsou neselektivní (též extravaskulární) k. l. s nízkou molekulovou hmotností (~ 500 Da). Použití cílených a aktivovaných k. l. je zatím ve fázi výzkumu. [10]

K. l. jsou obecně aplikovány intravenózně a na základě svojí velikosti mají různou schopnost prostupovat do extracelulárního prostoru, ale nikoliv do buněk samotných. Výjimku tvoří např. mozek s hematoencefalickou bariérou (BBB, blood-brain barrier), kterou nejsou molekuly k. l. z intravaskulárního prostoru (IVS, intravascular space) propuštěny. Tímto způsobem se dá zjistit případná porušenost BBB, což může indikovat některá onemocnění. [10]

Vhodná k. l. je volena s ohledem na požadovaný druh váhování obrazu, zobrazovaný typ tkáně, potřebnou dobu akvizice (resp. čas, za který je k. l. vyloučena z organismu) a její toxicitu. Volné gadolinium je toxické, váže se na proteiny v séru a pokud se vyskytuje ve větším množství, nevratně se ukládá do kostí. Vazbou v komplexu k. l. toxicita mizí. Přestože byly zavedeny další k. l. obsahující např. mangan (taktéž toxický) či oxidy železa, dominantní postavení v perfúzním MRI mají stále k. l. na bázi gadolinia. [11]

Příklady běžně komerčně používaných k. l., jejich obchodní a chemický název a oblast využití jsou uvedeny v Tab. 1.1.

Tab. 1.1: Přehled kontrastních látek, upraveno z [12]

Obchodní název	Chemický název	Využití
Magnevist	Gd-DTPA	nespecifická extracelulární
Omniscan	gadodiamid	nespecifická extracelulární
Optimark	gadoversetamid	nespecifická extracelulární
ProHence	gadoteridol	nespecifická extracelulární
Dotarem	Gd-DOTA	nespecifická extracelulární
Gadovist	gadobutrol	nespecifická extracelulární
MultiHence	gadobenát dimeglumin	nespecifická extracelulární
Primovist	kyselina gadoxetová	hepatospecifická
Vasovist/Ablavar	gadofesveset	intravaskulární

1.4 Vztah mezi signálovou intenzitou a koncentrací kontrastní látky

Jak bylo řečeno výše, k. l. způsobují změnu relaxačních časů vodíkových atomů resp. molekul vody. Výsledné obrazy však nevyjadřují z pohledu SI tyto relaxační časy přímo, ale jsou jimi pouze váhovány.

K převodu SI na koncentraci k. l. se využívá linearity vztahu mezi převrácenými hodnotami relaxačních časů a koncentrací kontrastní látky, která lze vyjádřit jako [13]:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1 C, \quad (1.1)$$

kde T_{10} je relaxační čas tkáně bez přítomnosti k. l., C je molární koncentrace použité k. l., T_1 je čas podélné relaxace a r_1 je relaxivita dané k. l. definovaná výrobcem.

SI získaná použitím vhodné akviziční sekvence je matematicky popsána vztahem [13, 14]:

$$SI = M_0 \sin \theta \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \theta e^{-\frac{TR}{T_1}}}, \quad (1.2)$$

kde M_0 je konstanta závislá na protonové hustotě a systémovém zisku, θ je sklápěcí úhel, TR představuje repetiční čas a TE echo čas.

Parametry FA , TR , TE a SI jsou známé, ke správnému převodu signálu na koncentraci k. l. potřebujeme znát hodnoty T_1 relaxačních časů. Z toho důvodu je nezbytné v rámci akvizice naměřit vedle samotné dynamické sekvence i prekontrastní obrazy s různými akvizičními parametry. Další neznámou v rovnici (1.2) je konstanta M_0 , která závisí na konkrétní tkáni a odhaduje se aproximací naměřených prekontrastních dat pro různé hodnoty akvizičních parametrů modelem. [13, 14]

Dosazením výrazu z (1.1) do rovnice (1.2) dostaneme kompletní vztah mezi koncentrací k. l. a signálovou intenzitou [13]:

$$\tilde{SI}(t) = M_0 \sin \theta \frac{1 - e^{-TR\left(\frac{1}{T_{10}} + r_1 C(t)\right)}}{1 - \cos \theta e^{-TR\left(\frac{1}{T_{10}} + r_1 C(t)\right)}}. \quad (1.3)$$

1.5 Perfúzní parametry

Každý patologický proces probíhající ve tkáni určitým způsobem ovlivňuje mikrocirkulaci tkáně. Z tohoto důvodu je vhodné stanovit fyziologické perfúzní parametry, které mikrocirkulaci charakterizují a tím umožňují diagnostiku či případný monitoring daného procesu (ischemie, rakoviny, zánětu atd.). Perfúzní parametry se obecně vyjadřují v jednotkách vztažených k objemu tkáně, jejich shrnutí poskytuje Tab. 1.2 a znázorněny jsou na Obr. 1.3. [4]

Průtok krve a krevní plazmy

Průtok krve (F_b) odpovídá množství krve za jednotku času, které vstupuje do tkáně a následně ji opouští. [4] Spíše než průtok krve se obvykle stanovuje parametr průtoku krevní plazmy (F_p), přepočít se provádí podle [15]:

$$F_p = F_b (1 - Hct_t), \quad (1.4)$$

kde Hct_t je hematokrit krve ve tkáni, který však nelze přesně změřit, obvykle se tedy usuzuje hodnota 0.25, nebo je možné použít hodnotu hematokritu arteriální krve (Hct_a).

Objem krve a krevní plazmy

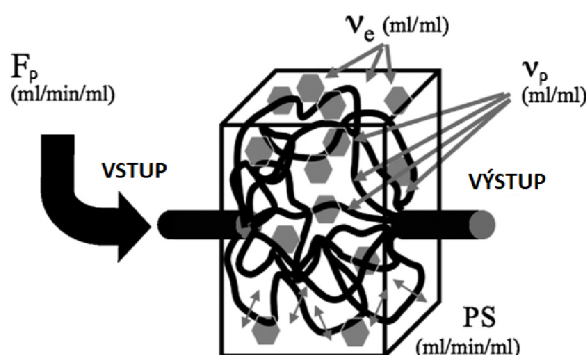
Pod pojmem objem krve (v_b) rozumíme objem kapilární krve obsažené v určitém objemu tkáně. [4] Krev obsahuje krevní elementy, do nichž k. l. neproniká a šíří se pouze v krevní plazmě. Objem krevní plazmy (v_p) můžeme vyjádřit vztahem [14]:

$$v_p = v_b (1 - Hct_t), \quad (1.5)$$

Celkový objem potom odpovídá rovnici [16]:

$$v_p + v_e + v_c = 1, \quad (1.6)$$

kde v_e je objem EES a v_c objem intracelulárního prostoru.



Obr. 1.3: Znázornění hlavních perfúzních parametrů, upraveno z [4]

Objemová přenosová konstanta

Objemová přenosová konstanta (K^{trans}) je definována jako počet částic, které jsou dopraveny do intersticia za jednotku času. Pro K^{trans} platí [15]:

$$K^{trans} = EF_p. \quad (1.7)$$

kde průtok plazmy (F_p) udávající rychlost pronikání částic do kapilárního řečiště již známe z rovnice (1.4) a E představuje extrakční frakci (viz dále).

S využitím rychlostní konstanty přechodu k. l. mezi EES a krevní plazmou (k_{ep}) můžeme psát [15]:

$$k_{ep} = \frac{K^{trans}}{v_e}. \quad (1.8)$$

Střední doby průchodu

Zvláštní skupinu perfúzních parametrů tvoří střední doby průchodu (MTT, mean transit time). MTT se váží k jednotlivým prostorům, resp. vstupům do nich. Prvním z nich je celkový extracelulární prostor tvořený intersticiem a plazmou, ke kterému se pojí střední doba průchodu (T) odpovídající vztahu [15]:

$$T = \frac{v_p + v_e}{F_p}. \quad (1.9)$$

Pro jednotlivé střední doby průchodu k. l. intersticiem (T_e) a kapilární částí (T_c) obdobně platí [15]:

$$T_e = \frac{v_e}{PS}, \quad (1.10)$$

$$T_c = \frac{v_p}{F_p}. \quad (1.11)$$

Do plazmy proniká k. l. jak přes kapiláry, tak transendoteliálně, je tedy popsána pomocí dvou středních dob průchodu. Přesný vztah pro střední dobu průchodu plazmou (T_p) závisí na konkrétním použitém modelu. [15]

Míra propustnosti povrchu cév

Počet molekul procházejících kapilární membránou z plazmy do intersticia za jednotku času se vyjadřuje mírou propustnosti povrchu cév (PS , permeability–surface area product). PS je závislá na vlastnostech kapilární stěny a typu použité k. l. Jak napovídá anglický název, PS je tvořena kombinací permeability (P) a celkového povrchu kapilár (S). Popisuje ji vztah [15]:

$$PS = F_p \frac{T - T_c}{T_e}. \quad (1.12)$$

Extrakční frakce

Extrakční frakce (E) je parametr popisující poměr částic k. l. vychytaných v intersticiu během prvního průchodu k. l. z IVS do EES. Poměr částic, které pokračují kapilárami dále bez prostupu membránou, je naopak přirozeně dán $1 - E$. Pro E modelů aproximujících IVS kompartmentem (např. 2CXM, viz dále) platí vztah (1.13), zatímco pro složitější modely aproximující IVS modelem „plug flow“ (představa paralelních trubic s konstantní rychlostí toku), např. AATH, je E dána výrazem (1.14). [15]

$$E = \frac{PS}{PS + F_p}, \quad (1.13)$$

$$E = 1 - e^{-\frac{PS}{F_p}}. \quad (1.14)$$

Tab. 1.2: Perfúzní parametry, upraveno z [15]

Označení	Význam	Jednotky
v_p	objem plazmy	ml/ml
v_b	objem krve	ml/ml
v_e	objem EES	ml/ml
v_c	objem intracelulárního prostoru	ml/ml
F_p	průtok plazmy	ml/min/ml
F_b	průtok krve	ml/min/ml
PS	míra propustnosti povrchu cév	ml/min/ml
E	extrakční frakce z IVS do EES	–
K^{trans}	objemová přenosová konstanta	1/min
T	střední doba průchodu k. l.	min
T_e	střední doba průchodu k. l. intersticiem	min
T_p	střední doba průchodu k. l. plazmou	min
T_c	střední doba průchodu k. l. kapilárami	min
k_{ep}	rychlostní konstanta přechodu k. l. mezi EES a krevní plazmou	1/min

1.6 Stanovení perfúzních parametrů

Pro stanovení perfúzních parametrů se používají různé metody. Jejich určení probíhá z křivky tzv. impulzní reziduální funkce tkáně (IRF, impulse residue function) $R(t)$, která vyjadřuje množství k. l. přítomné ve tkáni po její impulzní aplikaci. Křivka IRF může být popsána parametrickým modelem nebo neparametricky. [14] Rozlišujeme následující typy metod stanovení perfúzních parametrů:

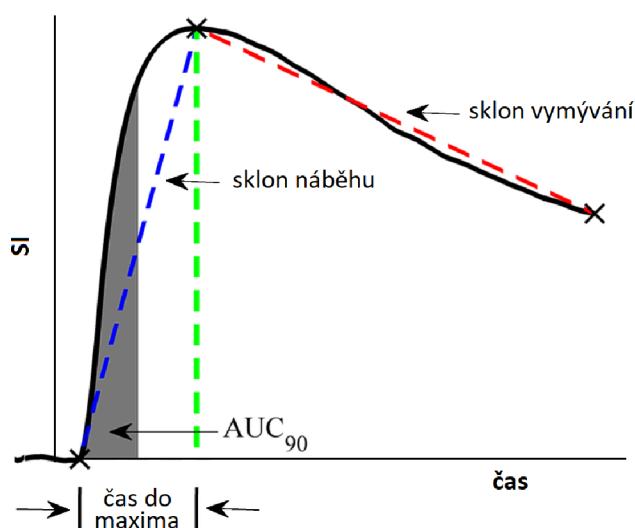
Kvalitativní metody

Analýza perfúzních obrazů může být provedena i pohledem a to buď na výsledných snímcích, nebo po odečtení obrazů získaných před aplikací k. l. Hodnotí se rychlost nástupu k. l. a průběh jejího vymývání. Tento způsob vyhodnocení je velmi rychlý a jednoduchý, vhodný pro charakterizaci určitých nádorů (např. prsu) v kombinaci s morfologickými údaji. Výhodou představuje fakt, že není nutné měřit AIF a je možné zkoumat přímo SI. Vzhledem k tomu, že tyto metody neposkytují kvantitativní perfúzní parametry vyjádřené číselnými hodnotami, nelze provést srovnání různých

pacientů či účinnost léčby u jednoho pacienta, výsledky jsou závislé na konkrétním měření, použité k. l. a parametrech akvizice. [4, 14]

Semikvantitativní metody

Semikvantitativní metody využívají stanovení plochy pod křivkou (AUC, area under curve), času dosažení maximální hodnoty signálu (TTP, time to peak) a sklon poklesu křivky (znázorněno na Obr. 1.4). Omezení semikvantitativních metod jsou dána nepřesnou korelací průběhu křivky s fyziologií tkáně, jelikož AUC zahrnuje kromě F_p a PS také EES, různá kombinace hodnot těchto parametrů tak může dát stejné hodnoty AUC. Výhodami jsou obdobně jako u kvantitativních metod absence nutnosti měření AIF a jednoduchost implementace. Nevýhodou zůstává mimo jiné obtížná reprodukovatelnost. [3, 4]



Obr. 1.4: Parametry semikvantitativních metod, AUC_{90} je plocha pod křivkou pro prvních 90 s měření, upraveno z [17]

Kvantitativní metody

V obou přechozích případech se jednalo o metody bez využití modelu. Kvantitativní analýza vyžaduje k získání parametrů popisujících fyziologii tkáně farmakokinetické modelování šíření k. l. Po aplikaci do organismu prochází k. l. řadou složitých procesů zahrnující distribuci do krevního oběhu a tkáně, interakci s cílovými receptory, metabolismus a následné vyloučení exkrecí. Za účelem charakterizace těchto procesů a získání poznatků o fyziologii či patologii tkáně byly vyvinuty modely umožňující matematickou analýzu (viz kapitola 2). [3]

1.7 Využití DCE-MRI v kardiologii

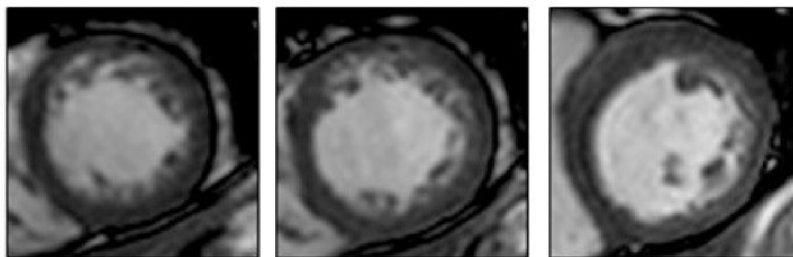
Zlatý standard v neinvazivním stanovení průtoku krve myokardem (MBF, myocardial blood flow) a funkční rezervy myokardu (MPR, myocardial perfusion reserve) představuje PET. V posledních letech se k tomuto účelu vedle CT rozšiřuje také využití magnetická rezonance srdce (CMR, cardiac magnetic resonance). [18]

Pro CMR se používají rychlé sekvence (např. dříve uvedená metoda turbo-FLASH) za současné synchronizace s EKG signálem, čímž dojde k eliminaci pohybových artefaktů. K morfologickému zobrazení se používají speciální sekvence spinového echa (SE, spin echo) s technikou prostorové presaturace párem RF pulzů, kterou se dosáhne potlačení signálu proudící krve v srdečních dutinách, jedná se o tzv. metodu „tmavé krve“. [19]

Při funkčním (dynamickém) měření se používají sekvence gradientního echa (GE, gradient echo) a na výsledných obrazech je SI proudící krve větší než signál stěn (myokardu), zde „světlá krev“. Měření perfúze myokardu se provádí s použitím k. l. a s požadavkem na časové rozlišení okolo 1–2 s z důvodu zachycení změny signálu způsobené nárůstem koncentrace k. l. při prvním průchodu cévami myokardu („first pass enhancement“, Obr. 1.5). „Late enhancement“ se zaznamenává 15–20 minut po aplikaci k. l., kdy jsou měřeny „statické“ obrazy jednotlivých vrstev. [19, 20]

Stanovení průtoku krve myokardem (F_b) pomocí DCE-MRI je běžnou praxí. Na rozdíl od onkologických studií ale podstatně méně publikací pracuje s dalšími perfúzními parametry popisujícími tkáň myokardu jako jsou objem krve (v_p), míru propustnosti povrchu cév (PS) a objem EES (v_e). [21] Perfúzní analýza myokardu se provádí proložení křivky SI vhodným farmakokinetickým modelem a následnou dekonvolucí. Lze použít různé modely, z nichž některé jsou uvedeny v kapitole 2.2, v kardiologii se často využívá zejména Fermiho model (viz kapitola 2.2.6).

Kromě určení zmíněných parametrů pomáhá perfúzní CMR stanovit viabilitu myokardu, detekovat jizevnatá ložiska po infarktu a zhodnotit mikrocirkulaci pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční.



Obr. 1.5: Ukázka tří řezů obrazem CMR, (zleva) hrot, střed a báze levé srdeční komory, metoda „first pass enhancement“, upraveno z [22]

2 Farmakokinetické modelování

Kvantitativní parametrická perfúzní analýza používá k určení perfúzních parametrů farmakokinetické modely. První část modelu tvoří arteriální vstupní funkce (AIF, arterial input function), která představuje průběh koncentrace k. l. ve vstupní artérii vyživující tkáň. Druhou částí je IRF vyjadřující odpověď tkáně na ideálně jednotkový impulz. Jednotkovým impulzem rozumíme známé množství k. l., které je okamžitě vstříkováno do arteriálního vstupu. [16]

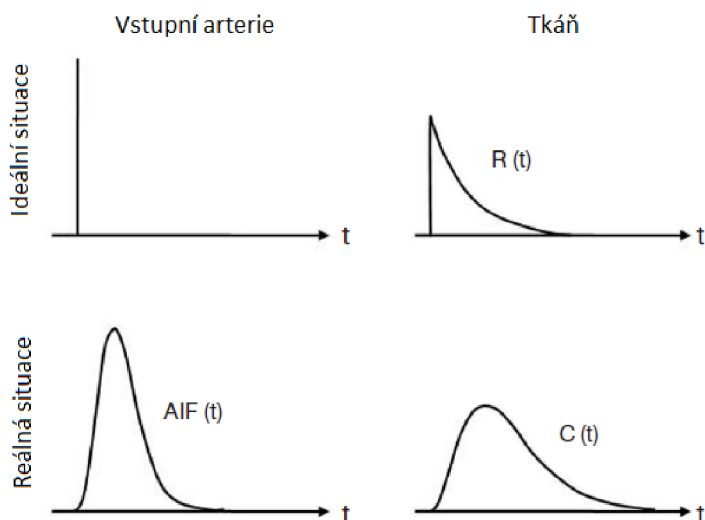
Koncentrace k. l. ve tkáni je definována jako konvoluce IRF a AIF. Pokud uvažujeme jeden arteriální vstup, platí [13, 14]:

$$C(t) = F_p \cdot c_a(t) * R(t) = I(t) * c_a(t), \quad (2.1)$$

kde F_p je průtok plazmy (ml/min/ml), c_a je AIF (mol/ml) a $I(t)$ je IRF váhovaná průtokem plazmy.

2.1 Arteriální vstupní funkce

V případě, že by AIF odpovídala charakterem Diracově funkci, koncentrace k.l. ve tkáni by se rovnala součinu IRF a F_p (Obr. 2.1). Nicméně tohoto předpokladu nemůžeme být reálně dosaženo, AIF je tedy nutné nějakým způsobem stanovit. [23] Existuje mnoho způsobů určení AIF, ty nejběžnější metody, jejich výhody a limitace popisují následující kapitoly.



Obr. 2.1: Srovnání ideálního a reálného průběhu AIF s příslušnou odpovědí tkáně, upraveno z [23]

2.1.1 AIF naměřená v artérii

Rozšířeným způsobem získání AIF je ten pomocí přímého měření signálu ve vyživující artérii. Měření probíhá buď v malé či velké artérii v závislosti na její dostupnosti a typu vyšetření. [4]

Ke stanovení přibližné AIF se při měření ve velké tepně za předpokladu homogenní distribuce krve v arteriálním kmeni využívá aorta nebo kyčelní či karotidová artérie. Je nutné zde počítat se zpožděním mezi průchodem bolu k. l. měřeným místem a jeho příchodem do arteriálního vstupu dané ROI. Zavádí se proto parametr označený jako čas příchodu bolu (BAT, bolus arrival time). Kromě časového zpoždění je potřebné zohlednit také změny v kinetice šíření k. l. ve velké a vzdálenější artérii a související disperzní jevy dané touto vzdáleností, což bývá problematické. Na druhou stranu je takto získaná AIF specifická pro konkrétního pacienta. [4, 14]

AIF se získá jako signál naměřený z voxelu artérie převedený na koncentraci k. l. v krvi. Pro převod na koncentraci v krevní plazmě $c_a(t)$ využijeme vztah [14]:

$$c_a(t) = \frac{c_a^{\text{mer}}(t)}{1 - Hct_a}, \quad (2.2)$$

kde $c_a^{\text{mer}}(t)$ je koncentrace k. l. v plné krvi naměřená ve velké artérii, význam Hct_a je stejný jako v kapitole 1.5.

Získání AIF měřením v malé artérii je zatíženo pohybovými artefakty, efektem částečného objemu a náhodným šumem. Výběr referenční artérie provádí lékař či technik, který si může pomoci poloautomatickými technikami zvýrazňujícími nej-reprezentativnější voxely AIF. [4]

2.1.2 AIF stanovená jako populační průměr

Pokud z nějakého důvodu nemůžeme AIF změřit, alternativou je použití AIF stanovené z jako průměr z mnoha měření jednotlivých vzorků populace. Tento způsob je jednoduchý, avšak nezohledňuje variabilitu mezi pacienty (morfologii, celkový distribuční objem krve, srdeční výkon aj.) a vyšetřeními (typ a dávka použité k. l., rychlost aplikace bolu atd.). Ačkoliv tato metoda neumožňuje srovnání napříč pacienty, lze s jejím využitím porovnat dvě různé tkáně jednoho pacienta. Křivka AIF se obvykle popisuje analyticky a představuje pouze aproximaci skutečného průběhu bez postihnutí fyziologie tkáně. [4, 14, 24]

2.1.3 AIF stanovená pomocí referenční tkáně

RRM (z anglického *reference region model*) metoda stanovení AIF předpokládá znalost perfúzních parametrů referenční tkáně (např. svaly). [25] Za použití těchto hod-

not se získá odhad AIF, který dále slouží ke kvantitativní analýze. Jistá omezení RRM plynou z poměrně nízkého poměru signáluSNR způsobeného malým prokrvením referenční svalové tkáně, v některých případech však poskytuje lepší výsledky, než metoda populačního průměru. [4]

2.1.4 Modely AIF

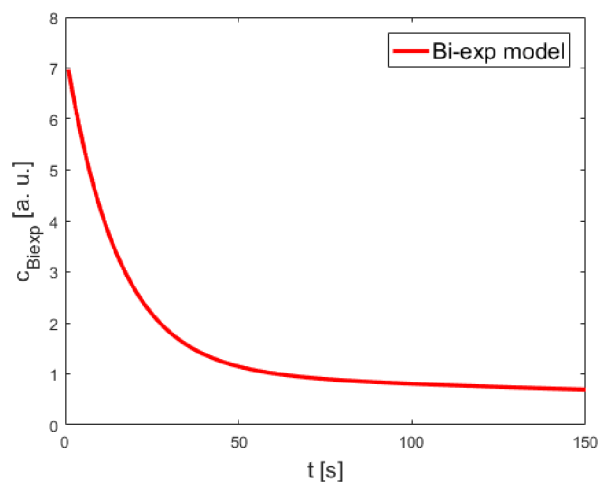
Jak bylo uvedeno výše, AIF měřená v artérii bývá často postižena náhodným šumem, rušením způsobeným pohybem pacienta a nepříliš dobrým časovým rozlišením. Jelikož AIF hraje důležitou roli v odhadu perfúzních parametrů, tyto faktory by mohly vnést významnou chybu do výpočtu, případně odhad úplně znemožnit. Z tohoto důvodu se často přistupuje k použití matematického modelu této funkce. Příklady známých modelů AIF jsou popsány níže.

Biexponenciální model AIF

Jedním z modelů AIF je biexponenciální model, který je rozšířený především v preklinických studiích na malých zvířatech, jako je potkan či myš, u nichž má AIF exponenciální charakter. Tento model je vhodný spíše pro dlouhá měření s nízkým časovým rozlišením, jelikož nemodeluje počáteční vzestup koncentrace k. l. [13, 14] Rovnice takové AIF má tvar [13]:

$$c_{Biexp}(t) = A_B e^{-\mu_B t} + A_G e^{-\mu_G t}, \quad (2.3)$$

kde A_B a A_G jsou konstanty, jejichž součet se rovná prvnímu maximu koncentrace, μ_B a μ_G jsou konstanty určující pokles exponenciál modelu. Ilustrační příklad průběhu biexponenciální AIF je na Obr. 2.2.



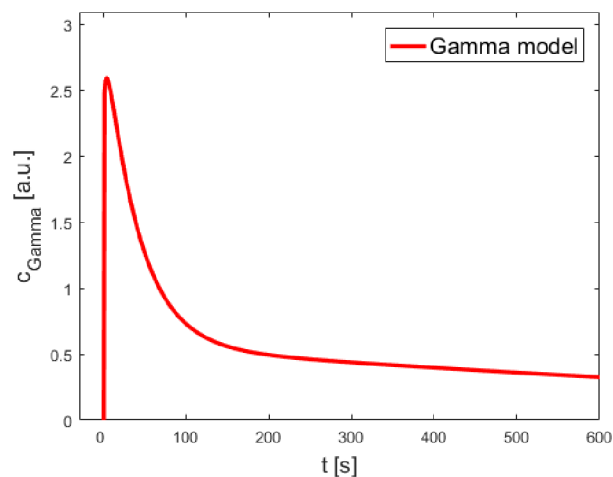
Obr. 2.2: Biexponenciální AIF

Gamma model AIF

Tento model oproti předchozímu postihuje i počáteční vzestup koncentrace k. l. a je tedy vhodný pro použití i při vysokých vzorkovacích frekvencích. Je založený na gamma rozdělení pravděpodobnosti, běžně se pro modelování AIF využívá variace dvou nebo tří funkcí gamma. [13, 14] Pro model platí předpis [26]:

$$c_{Gamma}(t) = (t - t_n)^\beta \sum_{n=1}^N \alpha_n e^{-\tau_n(t-t_n)}, \quad (2.4)$$

kde t je čas v minutách, β , α_n a τ_n jsou parametry modelu, N udává počet gamma funkcí (nejčastěji 2 nebo 3) a t_n je zpoždění mezi jednotlivými funkcemi. Zpoždění se zavádí v případě modelování AIF u lidí, kdy dochází k opakované recirkulaci bolu k. l. U malých zvířat s velmi rychlou dynamikou kardiovaskulárního systému není druhý nárůst koncentrace k. l. patrný. [26] Gamma model AIF pro tři gamma funkce a $t_n = 0$ je znázorněn na Obr. 2.3.



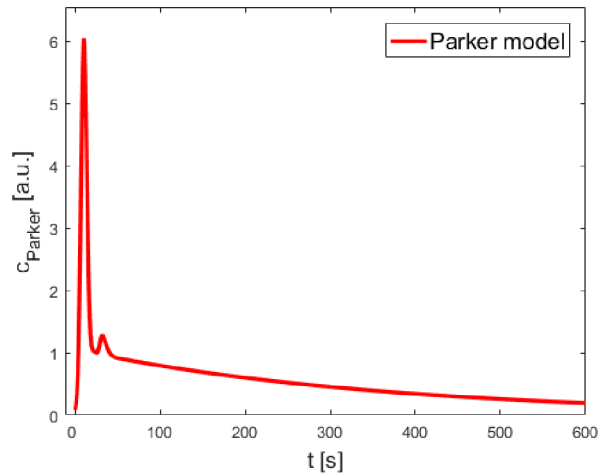
Obr. 2.3: Gamma model AIF

Parkerův model AIF

Parkerův model, pojmenovaný po svém autorovi, byl poprvé popsán v [27]. Tento model byl odvozen z 67 průběhů křivek AIF naměřených u 23 pacientů a jedná se o parametrický populační model AIF bez souvislosti s fyziologií tkáně. Je popsán deseti parametry a kombinuje dvě Gaussovy funkce pro postihnání prvního a druhého maxima a exponenciálu modulovanou sigmoidou pro zachycení zbytku průběhu (viz Obr. 2.4). Parkerův model je dán rovnicí [27]:

$$c_{Parker}(t) = \sum_{n=1}^2 \frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(t-B_n)^2}{2\sigma_n^2}} + \frac{\alpha e^{-\beta t}}{1 + e^{-s(t-\tau)}}, \quad (2.5)$$

kde A_n , B_n a σ_n jsou parametry dvou Gaussových funkcí, α a β značí parametry exponenciálních křivek, s a τ představují parametry sigmoidální funkce resp. její šířka a střed.



Obr. 2.4: Parkerův model AIF

Modelování disperze AIF

V kapitole 2.1.1 byl zmíněn jev disperze způsobený vzdáleností mezi místem měření AIF a skutečným vstupem do ROI. Signál AIF z velké arterie je časově posunutý oproti koncentraci k. l. v konkrétním voxelu tkáně a označuje se jako globální AIF. Disperze může být popsána jako konvoluce globální AIF a vaskulární přenosové funkce h_{VTF} (VTF, vascular transport function) [28]:

$$c_a^{lok}(t) = c_a^{glob}(t) * h_{VTF}(t), \quad (2.6)$$

kde $c_a^{lok}(t)$ je koncentrace k. l. na vstupu ROI a $c_a^{glob}(t)$ popisuje průběh koncentrace k. l. ve velké artérii.

VTF závisí na několika faktorech (typ tkáně, místo měření AIF, topologie cév aj.) a reprezentuje funkci hustoty pravděpodobnosti doby průchodu k. l. mezi danými místy. VTF je dána vztahem [28]:

$$h_{VTF} = \beta e^{-\beta t}, \quad (2.7)$$

kde parametr $1/\beta$ odpovídá MTT (viz kapitola 1.5) z místa měření do vstupu konkrétního voxelu. Platí, že čím větší je $1/\beta$, tím větší je disperze.

2.2 Impulzní reziduální funkce tkáně

Pro účely farmakokinetického modelování byl zaveden pojem kompartmentový model, který popisuje fyziologii systému rozděleného do jednotlivých frakcí tkáně s různým stupněm složitosti. Kompartmentem označujeme prostor se stejným rozptýlením k. l., tzn. s homogenní koncentrací k. l. v daném objemu. [29, 30]

Uvažujeme-li, že k. l. proniká do tkáně jedním vstupem, jedním výstupem ji opouští a může volně difundovat skrz kapilární stěnu s konstantní permeabilitou z plazmy do EES a zpět, celková koncentrace k. l. $C(t)$ se rovná sumě vážných koncentrací v jednotlivých prostorech [16]:

$$C(t) = v_p c_p(t) + v_e c_r(t), \quad (2.8)$$

kde v_p a v_e jsou objemy plazmy a EES, c_p a c_e jsou odpovídající vážené koncentrace k. l.

Běžně používanými modely v DCE-MRI je Toftsův a Toftsův rozšířený model. Tyto modely jsou charakterizovány parametry K^{trans} , k_{ep} a v_e , Toftsův rozšířený navíc v_p . Pro získání dalších perfuzních parametrů, jako F_p , T_e , PS či E , je nutné použít pokročilejší modely, typicky dvoukompartmentový model (2CXM), TH model, model adiabatické aproximace TH modelu (AATH) aj. [26] Uvedené modely jsou popsány v následujících kapitolách.

2.2.1 Toftsův model

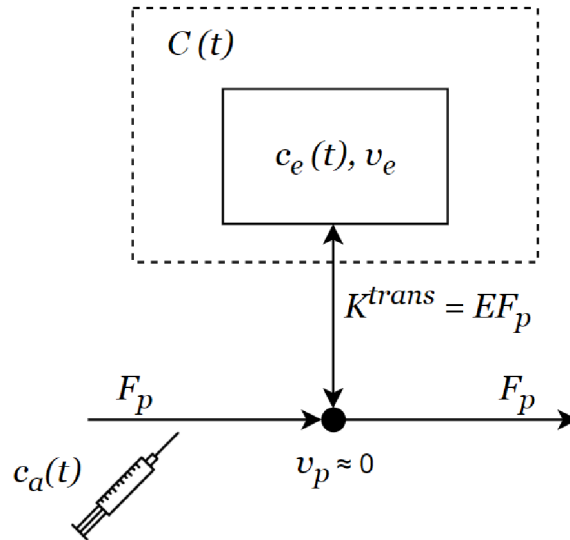
Jedním z nejjednodušších modelů je Toftsův model (TM, Tofts model), označovaný také jako jednokompartmentový či Ketyho. Byl navržen pro slabě vaskularizované tkáně a vychází z předpokladu, že příspěvek signálu z plazmy je v porovnání se signálem ze tkáně malý a může být zanedbán ($v_p \approx 0$). Diferenciální rovnice popisující změnu $C(t)$ má tvar [16]:

$$\frac{dC(t)}{dt} = K^{trans} c_a(t) - k_{ep} C(t), \quad (2.9)$$

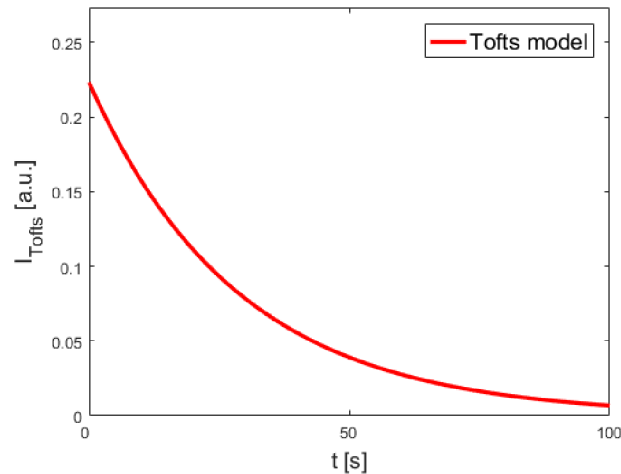
kde K^{trans} je dána rovnicí (1.7) a k_{ep} odpovídá vztahu (1.8), c_a je koncentrace k. l., resp. AIF. IRF Toftsova modelu popisuje vztah [16]:

$$I_{TM}(t) = K^{trans} e^{-k_{ep}(t)}. \quad (2.10)$$

Parametr K^{trans} Toftsova modelu zahrnuje oba parametry F_p a PS a nelze je odhadnout odděleně. [14] Tento nedostatek je odstraněn např. u dvoukompartmentového modelu (viz kapitola 2.2.3). Schématické znázornění TM je na Obr. 2.5, Obr. 2.6 pak zobrazuje průběh $I_{TM}(t)$.



Obr. 2.5: Toftsův jednodílný model



Obr. 2.6: $I(t)$ Toftsova modelu

2.2.2 Rozšířený Toftsův model

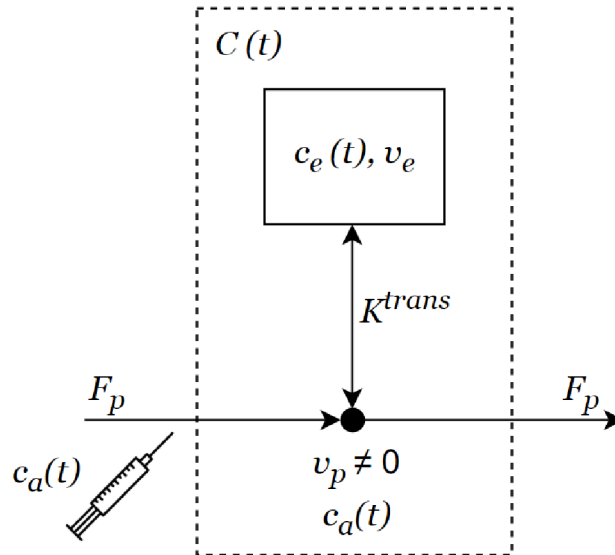
Rozšířený Toftsův model (ETM, extended Tofts model) již oproti TM bere v potaz objem plazmy, nikoliv však v podobě kompartmentu, ale koncentraci v plazmě c_p nahrazuje c_a (schematicky na Obr. 2.7). Jedná se o nejvíce rozšířený model v DCE zobrazování. Diferenciální rovnice ETM je obdobou rovnice pro TM, liší se právě podmínkou $v_p \neq 0$ [16]:

$$v_e \frac{dc_e(t)}{dt} = K^{trans} c_a(t) - K^{trans} c_e(t), \quad (2.11)$$

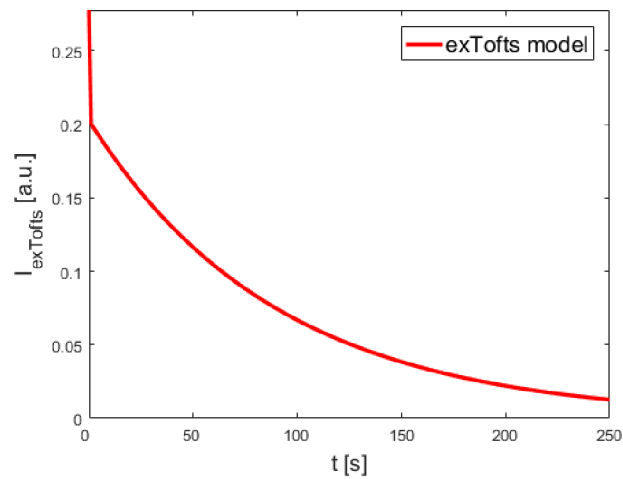
kde $c_e(t)$ je koncentrace k. l. v EES a v_e známe z rovnice (1.6).

Průběh funkce $I(t)$ (s Diracovým impulzem $\delta(t)$) rozšířeného Toftsova modelu ilustruje Obr. 2.6 a je dán vztahem [14]:

$$I_{ETM}(t) = v_p \delta(t) + K^{trans} e^{-k_{ep}(t)}. \quad (2.12)$$



Obr. 2.7: Rozšířený Toftsov model



Obr. 2.8: $I(t)$ rozšířeného Toftsova modelu

2.2.3 Dvoukompartmentový model tkáně

Dvoukompartmentový model (2CXM, two compartment exchange model) tkáně, jak napovídá jeho název, modeluje plazmu (v_p) a EES (v_e) jako dva samostatné kompartmenty a je tedy popsán dvěma diferenciálními rovnicemi [30]:

$$v_p \frac{dc_p(t)}{dt} = F_p c_a(t) - F_p c_p(t) + PS c_e(t) - PS c_p(t), \quad (2.13)$$

$$v_e \frac{dc_e(t)}{dt} = PS c_p(t) - PS c_e(t). \quad (2.14)$$

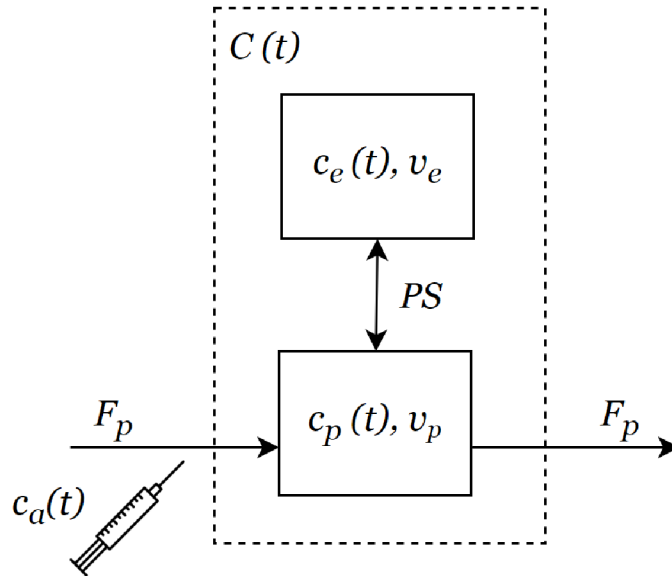
Význam proměnných rovnic (2.13) a (2.14) je znám z předchozích kapitol, znaménka před výrazy naznačují směry toků v jednotlivých frakcích. Pro IRF 2CXM platí [30]:

$$R_{2CXM}(t) = \frac{(T\sigma_+ - 1)\sigma_- e^{-t\sigma_-} + (1 - T\sigma_-)\sigma_+ e^{-t\sigma_+}}{\sigma_+ - \sigma_-}, \quad (2.15)$$

$$\text{kde } \sigma_{\pm} = \frac{(T + T_e) \pm \sqrt{(T + T_e)^2 - 4T_c T_e}}{2T_c T_e}, \quad (2.16)$$

přičemž parametry T , T_e a T_p jsou objasněny v kapitole 1.5.

Kompartmenty 2CXM, jejich vstupy, výstupy a směry toků odpovídající rovnici (2.8) jsou znázorněny na Obr. 2.9.



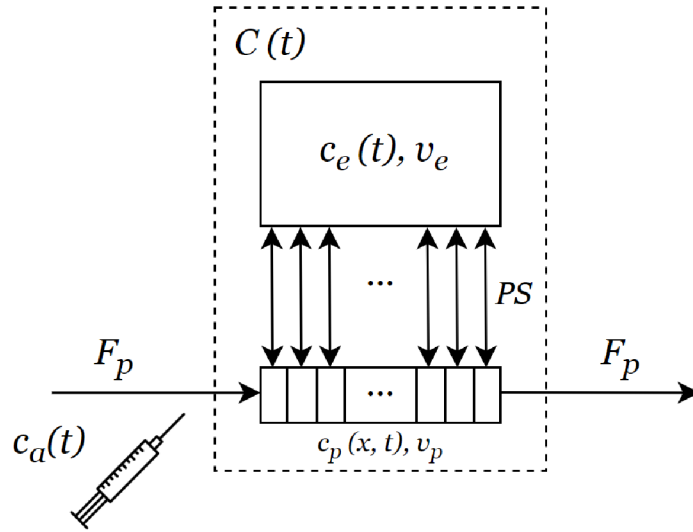
Obr. 2.9: Dvoukompartmentový model tkáně

2.2.4 TH model

Model homogenní tkáně neboli TH (tissue homogeneity) model je známý od roku 1966, avšak jeho použití bylo limitováno absencí analytického řešení v časové oblasti. Tento problém odstranila adiabatická aproximace tohoto modelu (více v kapitole 2.2.5) a TH model se přestal využívat. Relativně nedávno bylo představeno

řešení TH modelu v časové oblasti pomocí Laplaceovy transformace a aplikace konvolučního teorému, které časový průběh TH modelu určuje prostřednictvím inverzní Fourierovy transformace. Možnost použití rychlé Fourierovy transformace otevírá cestu hojnějšímu využití TH modelu v DCE-MRI. [15, 30]

Prostor plazmy zde nevystupuje v podobě jednoho kompartmentu, ale je modelován jako trubice délky L , rozdělená do podprostorů (malých kompartmentů), které jsou protékány plazmou. Uvažuje se konstantní rychlost částic k. l. a přestup k. l. mezi podprostory a EES, který zůstává kompartmentem. [30] Schéma TH modelu ukazuje Obr. 2.10.



Obr. 2.10: TH model

Vztah pro změnu koncentrace k. l. v EES je shodný jako v případě 2CXM modelu (rovnice (2.14)), změna koncentrace k. l. v plazmě ale závisí jak na čase, tak na prostorové souřadnici a je dána rovnicí [30]:

$$\frac{v_p}{L} \frac{\partial c_p}{\partial t}(x, t) = -F_p \frac{\partial c_p}{\partial x}(x, t) - \frac{PS}{L} c_p(x, t) + \frac{PS}{L} c_e(t), \quad (2.17)$$

kde $c_p(t)$ označuje průměrnou koncentraci k. l. v plazmě, $c_p(x, t)$ je lokální koncentrace k. l. v místě x a L je délka trubice.

2.2.5 Adiabatická aproximace TH modelu

Adiabatická aproximace TH modelu (AATH, adiabatic approximation to the tissue homogeneity model) je založena na situaci, kdy ke změnám k. l. v EES dochází výrazně pomaleji, než je tomu v plazmě. Tato aproximace se hodí pro tkáň s nízkou vaskularizací. Adiabatické zjednodušení spočívá v tom, že kapilární stěna je pro k. l.

nepropustná a výměna k. l. mezi EES a plazmou probíhá pouze na venózním výstupu (naznačeno na Obr. 2.11). [30] Pro změnu koncentrace k. l. v plazmě platí [15]:

$$\frac{v_p}{L} \frac{\partial c_p}{\partial t}(x, t) = -F_p \frac{\partial c_p}{\partial x}(x, t), \quad (2.18)$$

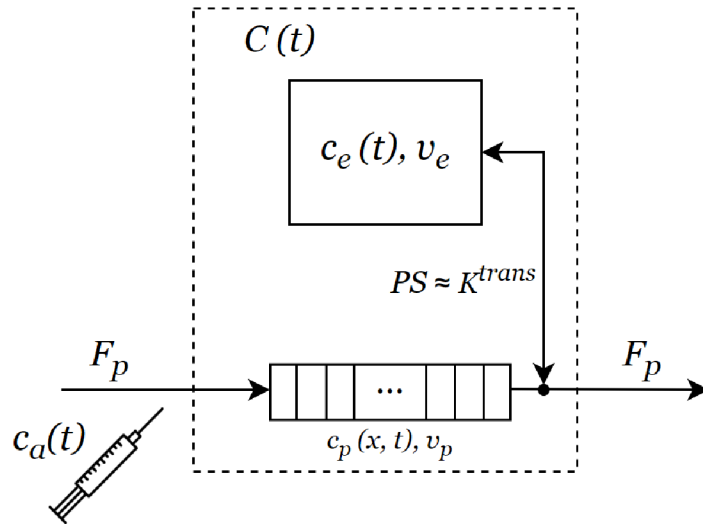
kde předpokládáme, že $c_p(0, t) = c_a(t)$. Změna koncentrace k. l. v EES může být vyjádřena vztahem [15]:

$$v_e \frac{dc_e}{dt}(t) = K^{trans} c_p(L, t) - K^{trans} c_e(t), \quad (2.19)$$

kde $c_p(L, t)$ je koncentrace k. l. na venózním konci kapiláry. Křivka modelu AATH je konstantní dokud $t < T_c$, poté skokově klesá a dále klesá exponenciálně (viz Obr. 2.12), můžeme psát že [31]:

$$R_{AATH}(t) = E e^{-\frac{K^{trans}}{v_e}(t-T_c)} = E e^{-\frac{EF_p}{v_e}(t-T_c)}, \quad (2.20)$$

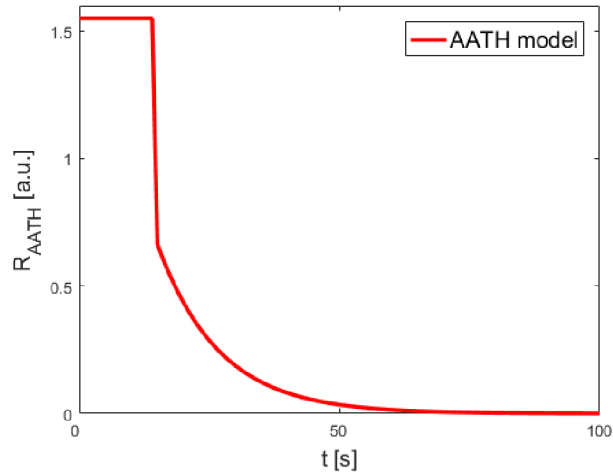
kde E je extrakční frakce z plazmy do EES z kapitoly 1.5.



Obr. 2.11: Adiabatická aproximace TH modelu

2.2.6 Fermiho model

Model Fermiho funkce byl původně určen pro aplikaci v oblasti kvantové mechaniky, později se začal využívat také pro odhad MTT z dat perfúzní CT a průtoku krve myokardem z DCE-MRI dat. [32] Fermiho model byl použit na základě podobnosti jeho průběhu s IRF intravaskulární k. l. a je vhodný k proložení „first pass enhance-ment“ MRI křivek. Pro extracelulární k. l. je platnost modelu zachována tak dlouho, dokud je koncentrace k. l. v EES podstatně nižší než v intravaskulárním prostoru

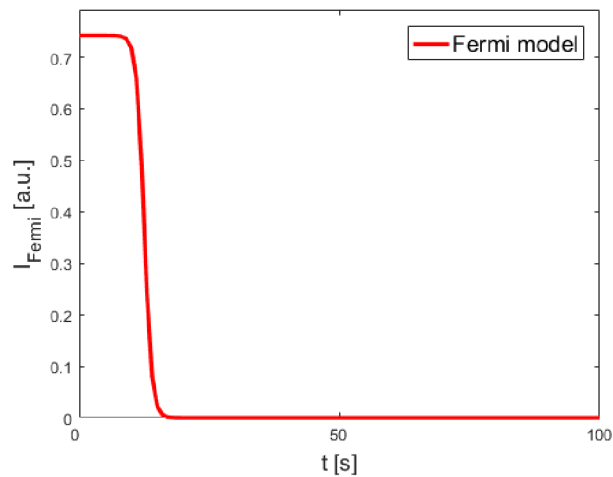


Obr. 2.12: $R(t)$ adiabatické aproximace TH modelu

($c_e \ll c_p$), čehož je dosaženo právě během prvního průchodu k. l. tkání. Fermiho funkce je popsána třemi parametry, pro které platí vztah [31]:

$$I(t) = \frac{F_p}{e^{k(t-T_c)} + 1}, \quad (2.21)$$

kde F_p je průtok krevní plazmy, T_c představuje střední dobu průchodu k. l. kapilární částí a určuje trvání tzv. „fáze plató“, která odpovídá plnicí fázi tkáně, kdy k. l. ještě neopustila ROI (viz Obr. 2.13), k udává rychlost poklesu křivky způsobeného vymytím k. l., t je čas.



Obr. 2.13: $I(t)$ Fermiho modelu

3 Praktická část

V této části práce je nejdříve uveden stručný popis programu PerfLab a dále se praktická část soustředí na realizaci programu pro generování syntetických DCE-MRI dat a jejich vyhodnocení. PerfLab byl rozšířen o další model, konkrétně Fermiho model, který byl uveden v teoretické části práce. Pomocí generátoru bylo vytvořeno celkem 64 datasetů (4 modely IRF se 2 různými AIF a 8 úrovněmi šumu), které byly podrobeny perfúzní analýze. Výsledné mapy perfúzních paramerů byly zpracovány a bylo provedeno srovnání modelů použitých pro analýzu z hlediska přesnosti výsledků stanovením korelace mezi skutečnými a odhadnutými hodnotami perfúzních parametrů a určením relativní chyby odhadu v závislosti na úrovni šumu resp. SNR. Dosažené výsledky byly diskutovány.

3.1 Program PerfLab

Součástí zadání práce je seznámení se s programem PerfLab, který byl vyvinut v Brně na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky a je zde stále zdokonalován a rozšiřován. PerfLab byl vytvořen v programovém prostředí Matlab. Jedná se o nástroj pro kvantitativní perfúzní analýzu DCE-MRI dat, který je dostupný i v online podobě na serveru <http://perflab.cerit-sc.cz/>. V této práci byla k vyhodnocení dat použita offline verze a veškeré údaje se vztahují k ní.

3.1.1 Práce s PerfLabem

Soubory k dodané verzi programu se nachází v adresáři *PerfLabOffline_v02*, který obsahuje také hlavní spouštěcí skript. Program se inicializuje spuštěním souboru *main_MRI.m* v Matlabu (verze R2016a a vyšší). Zadání vstupů je nutné v této fázi provést v příkazovém řádku, vybírá se zde název studie, analýzy a vyšetření. „Studie“ reprezentuje složku, která obsahuje složku *batches*, představující jednotlivé provedené analýzy s uloženými výsledky, a složku *examinations*, což jsou datasey určené k analýze. Po vybrání požadovaných vstupů se spustí grafické rozhraní (GUI, graphical user interface) programu a další zpracování probíhá jeho prostřednictvím.

Úvodní okno slouží k volbě typu dat ve významu platformy, na které byla data pořízena. Analýze syntetických dat vytvořených pomocí generátoru (viz kapitola 3.2) odpovídá možnost *MATLAB*. Dále se zde volí druh váhování obrazu a sekvence použitá při akvizici. Důležité je zadání vzorkovací periody v sekundách, volba farmakokinetického modelu a počtu prekontrastních obrazů je v tomto bodě redundantní a bude provedena později.

Další obrazovka umožňuje výběr a import konkrétního datasetu, po jehož nahrání se zobrazí okno s obrazovými daty, ve kterém lze sledovat vývoj obrazu v čase a nastavit průhlednost. V tomto a každém následujícím kroku je možné zobrazit průběh signálu ve zvolené oblasti v podobě křivky pomocí modulu *Tissue selection*.

Dále jsou zařazeny moduly pro filtraci a registraci obrazu sloužící ke kompenzaci pohybových artefaktů způsobených dýcháním, srdeční aktivitou či peristaltikou střev. Této možnosti korekce se v případě syntetických dat nevyužívá.

Následuje konverze SI na koncentraci k. l. podle zadaných parametrů. Program nabízí mimo jiné konverzi T_1 váhovaných obrazů sekvence FLASH s různými FA nebo TR. V tomto bodě je vhodné vybrat ROI a zobrazit průběh signálu pro odečtení počtu prekontrastních obrazů resp. délky nativního záznamu bez přítomnosti k. l.

Po konverzi je nutné stanovit vhodnou AIF. Jsou zde tři možnosti, a to načíst předdefinovanou AIF, použít naměřený signál z voxelu velké tepny nebo získat odhad AIF pomocí slepé dekonvoluce.

V posledním kroku se vybere oblast, pro kterou bude provedena perfúzní analýza tzn. budou odhadnuty perfúzní parametry. Křivky koncentrace získané předchozím postupem se aproximují modelem metodou neslepé dekonvoluce se známou AIF. K dispozici jsou tyto farmakokinetické modely: TM, rozšířený TM, 2CXM, TH, AATH a nově Fermiho model. Výsledkem analýzy jsou mapy perfúzních parametrů, které jsou uloženy ve složce *par* uvnitř příslušné složky *batches*.

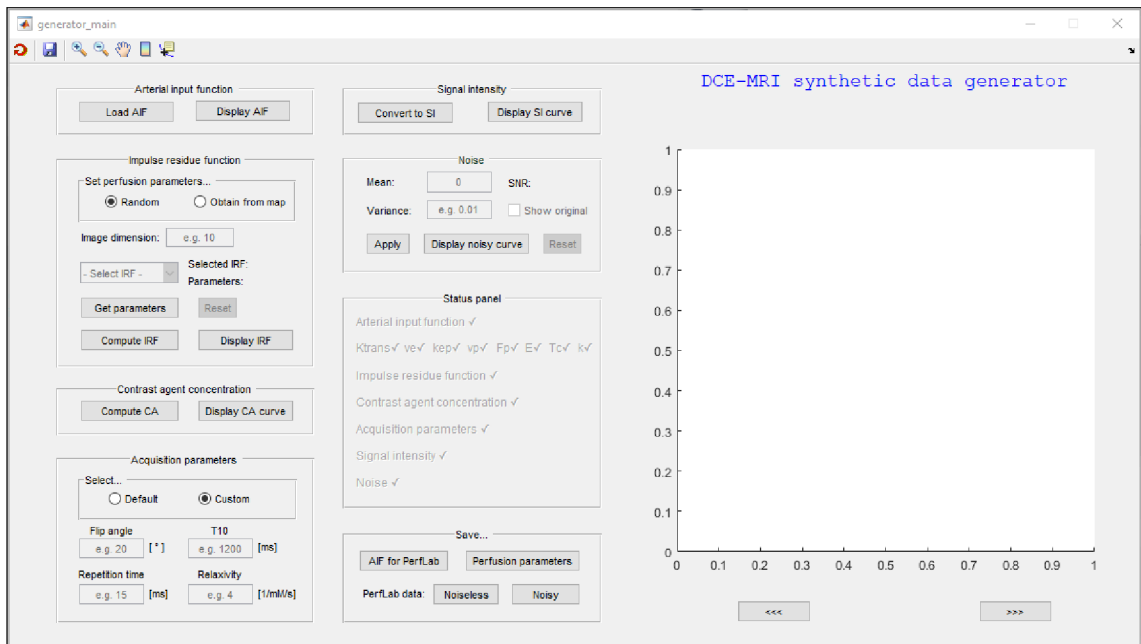
3.2 Program pro generování syntetických dat

Pro účely vypracování praktické části práce, jejímž cílem bylo porovnání farmakokinetických modelů z hlediska přesnosti výsledků DCE-MRI analýzy za ideálních podmínek a za podmínek realistického šumu, byl v programovém prostředí Matlab verze R2016a vytvořen program pro generování syntetických DCE-MRI dat. Spouští se skriptem *generator_main.m* a jeho ovládání probíhá pomocí GUI (Obr. 3.1).

Okno GUI programu pro generování dat se skládá z několika bloků. Při generování dat se postupuje intuitivně „shora dolů“ a „zleva doprava“. Pro kontrolu již zadaných vstupů slouží stavový panel uprostřed. V horní části obrazovky jsou umístěna tlačítka umožňující vymazat všechny dosud nadefinované proměnné a začít znovu, uložit aktuálně zobrazenou křivku jako **.fig* a tlačítka nástrojů grafu. Blokové schéma navrženého programu je na Obr. C.1.

Načtení AIF

Prvním krokem je načtení AIF, se kterou mají být data vytvořena. Ta musí být ve formátu, který akceptuje generátor dat i PerfLab, tzn. soubor ve formátu **.mat*



Obr. 3.1: Grafické rozhraní generátoru syntetických DCE-MRI dat

obsahující buňkové pole *aif* s vektorem hodnot křivky AIF a strukturu *info* s údajem o vzorkovací periodě signálu. Pokud je vybrána validní AIF, „rozsvítí“ se tato položka na stavovém panelu a je možné ji zobrazit. Tímto je nadefinována časová osa pro IRF.

Volba IRF a perfúzních parametrů

V dalším bloku dochází k volbě modelu IRF a způsobu zadání perfúzních parametrů. Jednou z možností je zvolit vygenerování náhodných hodnot perfúzních parametrů v rozsahu, který vychází z (pato)fyzilogických hodnot uvedených v dostupné literatuře. V tomto případě je nutné zvolit rozměr generovaného obrazu a tím zároveň rozměr matice parametrů. Alternativně program umožňuje vybrat parametry z již existujících map perfúzních parametrů manuálním výběrem oblasti, rozměr obrazu se pak přizpůsobí velikosti označené ROI. Pro vytvoření IRF jsou dostupné modely: TM, rozšířený TM, AATH a Fermiho model. Po úspěšném zadání všech vstupů lze sestrojít křivky IRF a vykreslit jejich průběh. Pomocí šipek umístěných pod grafem je možné přepínat mezi zobrazovanými IRF pro jednotlivé voxely.

Výpočet koncentrace

Konvoluce AIF a IRF je předmětem třetího bloku, který stejně jako předchozí umožňuje zobrazení výsledné křivky. Po provedení výpočtu koncentrace již nelze měnit vybranou IRF a perfúzní parametry. Celkový průběh koncentrace k. l. v daném voxelu je dán rovnicí (2.1).

Definování akvizičních parametrů

Pro převod koncentrace na SI je nezbytné nejdříve zadat akviziční parametry, se kterými mají být syntetická data „naměřena“ a které budou použity při následné zpětné konverzi v PerfLabu. Generátor počítá s konverzí T_1 váhovaných obrazů pro metodu FLASH s různými TR. Uživatel může zvolit buď výchozí navrhované hodnoty akvizičních parametrů, nebo zadat vlastní v omezeném rozsahu.

Převod na signálovou intenzitu

Výpočet SI je založen na rovnicích (1.1) a (1.2) uvedených v kapitole 1.4. V tomto bodě jsou data připravena a mohou být uložena, přidání šumu je volitelné. Ani zde nechybí tlačítko pro zobrazení získaných SI.

Zavedení šumu

Následující blok poskytuje možnost „zašumění“ signálu bílým (Gaussovským) šumem s nulovou střední hodnotou a definovaným rozptylem. Po přičtení šumu k SI se zobrazí hodnota SNR (definice viz níže). Zašuměný signál je možné vykreslit samostatně, nebo s proložením původní křivkou bez šumu.

Uložení dat

V tomto bodě jsou vygenerovaná data připravená k uložení ve formátu požadovaném programem PerfLab. Při ukládání jsou nasimulována prekontrastní data, která jsou tvořena obrazy SI pro koncentraci k. l. $C(t) = 0$ a s repetičními časy $TR = [15, 30, 50, 100, 250, 500]$ ms. Výstupem je soubor s příponou **.mat* obsahující buňkové pole *data1* s prekontrastními daty, buňkové pole *data2* s vytvořenými obrazovými daty, dále proměnnou *f* vyjadřující délku signálu a strukturu *info* s údaji o akvizici. Kromě samotného datasetu určeného k analýze je žádoucí uložit hodnoty perfúzních parametrů pro následné zhodnocení odhadu a také AIF pro PerfLab. Ukládání zašuměných dat a dat bez šumu se provádí samostatně.

3.3 Perfúzní analýza syntetických dat

Použití kvantitativní analýzy perfúzních parametrů myokardu jako neinvazivního prostředku diagnostiky ischemie je v posledních letech na vzestupu a vzniká mnoho klinických studií za účelem zlepšení reprodukovatelnosti měření.

Za účelem kvantifikace perfúze myokardu se používají různé farmakokinetické modely, ty složitější poskytují více informací o fyziologii tkáně, na druhou stranu

však příliš mnoho parametrů v komplexních modelech představuje problém v podobě spolehlivosti jejich odhadu.

K vytvoření simulovaných DCE-MRI dat byly použity čtyři modely, TM, ETM, Fermiho a AATH model, se dvěma různými AIF. První AIF byl gamma model se třemi gamma funkcemi známý z kapitoly 2.1.4, používaný pro studie na malých zvířatech (myši, potkani), pro který byly použity hodnoty k. l. Magnevist uvedené v Tab. 3.1. Druhou AIF byl zvolen Parkerův model (kapitola 2.1.4) s hodnotami z Tab. 3.2. Jedná se o model AIF pro klinické DCE-MRI a oproti předchozí AIF je zde vidět i druhý průchod k. l. kardiovaskulárním systémem, jehož dynamika je u lidí výrazně pomalejší než u myši a potkanů.

Tab. 3.1: Hodnoty parametrů použité gamma AIF (Magnevist) [26]

Parametr	β	α_1	α_2	α_3	τ_1	τ_2	τ_3
Jednotka	[–]	[mM.min ^{-β}]	[mM.min ^{-β}]	[mM.min ^{-β}]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]
Hodnota	0.0847	2.2540	0.8053	0.5381	1.4330	2.6349	0.0700

Tab. 3.2: Hodnoty parametrů použité Parkerovy AIF [27]

Parametr	A_1	A_2	T_1	T_2	σ_1
Jednotka	[mmol.min]	[mmol.min]	[min]	[min]	[min]
Hodnota	0.8090	0.3300	0.1705	0.3650	0.0563
Parametr	σ_2	α	β	s	τ
Jednotka	[min]	[mmol]	[min ⁻¹]	[min ⁻¹]	[min]
Hodnota	0.1320	1.0500	0.1685	38.0780	0.4830

Každý dataset byl tvořen obrazovými daty s rozměrem 10x10 voxelů s délkou „záznamu“ 10 minut a vzorkovací periodou 1 s. Vzniklo tedy 100 kombinací náhodně vygenerovaných perfúzních parametrů popisujících daný model. Rozmezí hodnot perfúzních parametrů syntetických dat odpovídá perfúzním hodnotám myokardu od těch klidových až po hodnoty při zátěži a bylo založeno na [18], zbylé parametry byly odvozené podle vztahů uvedených v kapitole 1.5 a doplněné z [33], popř. zvolené intuitivně. Přehled rozsahů výchozích parametrů je uveden v Tab. 3.3.

Tab. 3.3: Rozmezí hodnot parametrů použitá pro generování syntetických dat

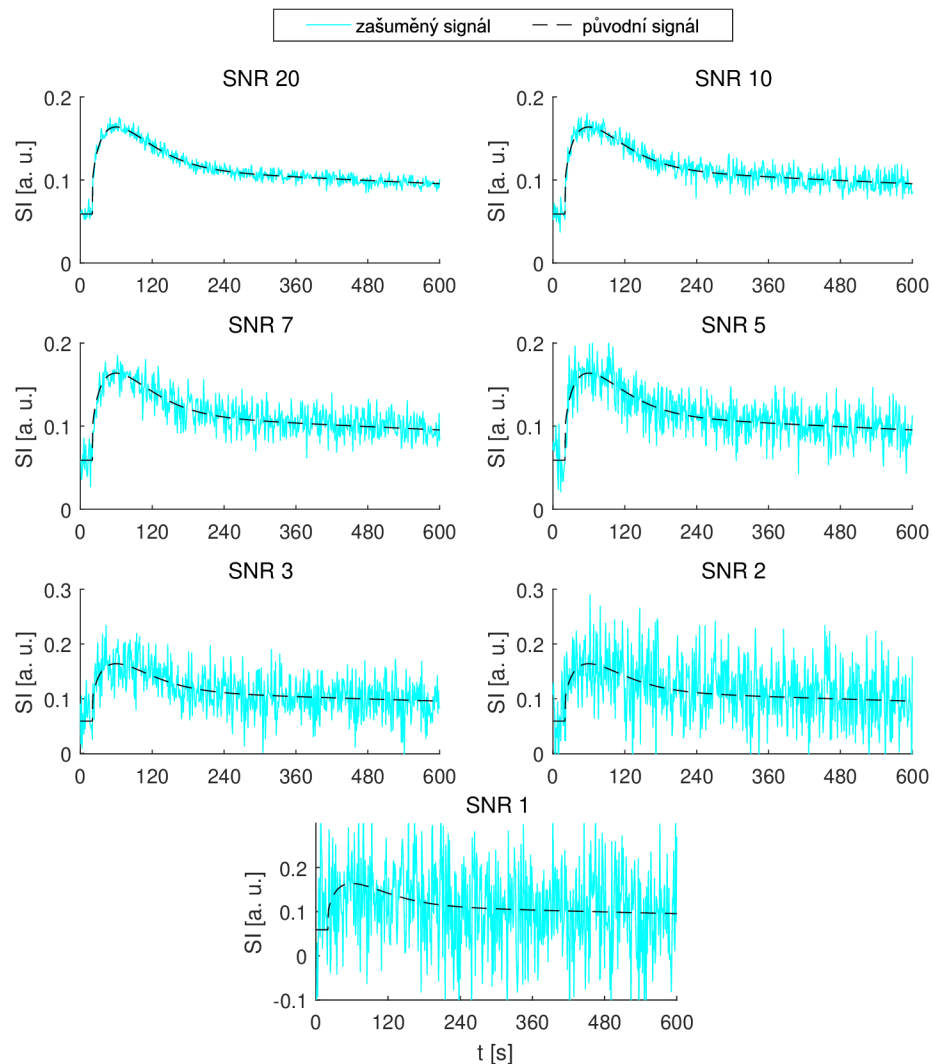
Parametr	F_b	PS	v_p	v_e	K^{trans}	k
Jednotka	[ml/min/ml]	[ml/min/ml]	[ml/ml]	[ml/ml]	[1/min]	[–]
Rozmezí	0.5 – 5.0	0.25 – 8.0	0.01 – 0.1	0.1 – 0.6	0.1 – 0.5	0.01 – 0.03

Pro simulaci převodu koncentrace k. l. na SI byly použity hodnoty akvizičních parametrů $FA = 20$ [°], $TR = 15$ [ms], $T_{10} = 1200$ [ms] a $r = 4$ [1/mM/min]. K jednotlivým signálovým intenzitám byl přidán náhodný šum s různým rozptylem a nulovou střední hodnotou, čímž došlo k napodobení signálu získaného reálným měřením (příklad na Obr. 3.2). Hodnoty SNR 1, 2, 3, 5, 7, 10 a 20 byly stanoveny podle definice použité v PerfLabu vyjádřené vztahem:

$$SNR = \frac{\bar{x}}{\sigma_n}, \quad (3.1)$$

kde \bar{x} je průměrná hodnota signálu a σ_n je směrodatná odchylka šumu.

Následně byla provedena perfúzní analýza vygenerovaných datasetů v PerfLabu a získané perfúzní mapy použity pro vyhodnocení a porovnání modelů (viz dále).



Obr. 3.2: Ukázka průběhů signálových intenzit s různou úrovní šumu (tyrkysová) proložených původním signálem bez šumu (černá čárkovaná)

3.3.1 Metody vyhodnocení

Pro posouzení vztahu mezi skutečnými a odhadnutými hodnotami perfúzních parametrů byl stanoven Pearsonův korelační koeficient, který vyjadřuje míru závislosti daných proměnných. Výpočet byl proveden v Matlabu pomocí funkce `corrcoef`, kde je Pearsonův korelační koeficient (ρ) definován jako:

$$\rho(A, B) = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N \left(\frac{A_i - \mu_A}{\sigma_A} \right) \left(\frac{B_i - \mu_B}{\sigma_B} \right), \quad (3.2)$$

kde μ_A a μ_B jsou střední hodnoty proměnných A a B , σ_A a σ_B jsou jejich směrodatné odchylky a N je počet prvků.

Ke stanovení přesnosti odhadu byla dále určena relativní chyba odhadu (E_R), která je definována jako podíl absolutní chyby a odhadované hodnoty, zde vyjádřen v procentech. Pro jednotlivé parametry byla vypočtena průměrná relativní chyba z celého obrazu podle vztahu:

$$E_R = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{|x_e - x_a|}{x_a} \cdot 100 \%, \quad (3.3)$$

kde x_a je skutečná hodnota, x_e je odhadnutá hodnota a N je počet hodnot.

3.3.2 Diskuze výsledků jednotlivých modelů

Hlavním cílem této práce bylo ukázat chování a stabilitu vybraných modelů za ideálních podmínek bez přítomnosti šumu pomocí simulace DCE-MRI dat a dále posoudit vliv SNR na chybovost odhadů perfúzních parametrů. Tato kapitola překládá shrnutí výsledků dosažených s použitím výše uvedených metod. Nejdříve jsou uvedena vyhodnocení zvláště pro jednotlivé modely a následně jsou modely vzájemně porovnány.

Toftsův model

Jak bylo uvedeno dříve, Toftsův model odhaduje objem EES (v_e), objemovou přenosovou konstantu (K_{trans}) a odvozenou rychlostní konstantu přechodu k. l. mezi EES a krevní plazmou (k_{ep}). Rozsahy hodnot parametrů K_{trans} a v_e pro simulaci jsou uvedeny v Tab. 3.3, parametr k_{ep} byl stanoven podle rovnice (1.8).

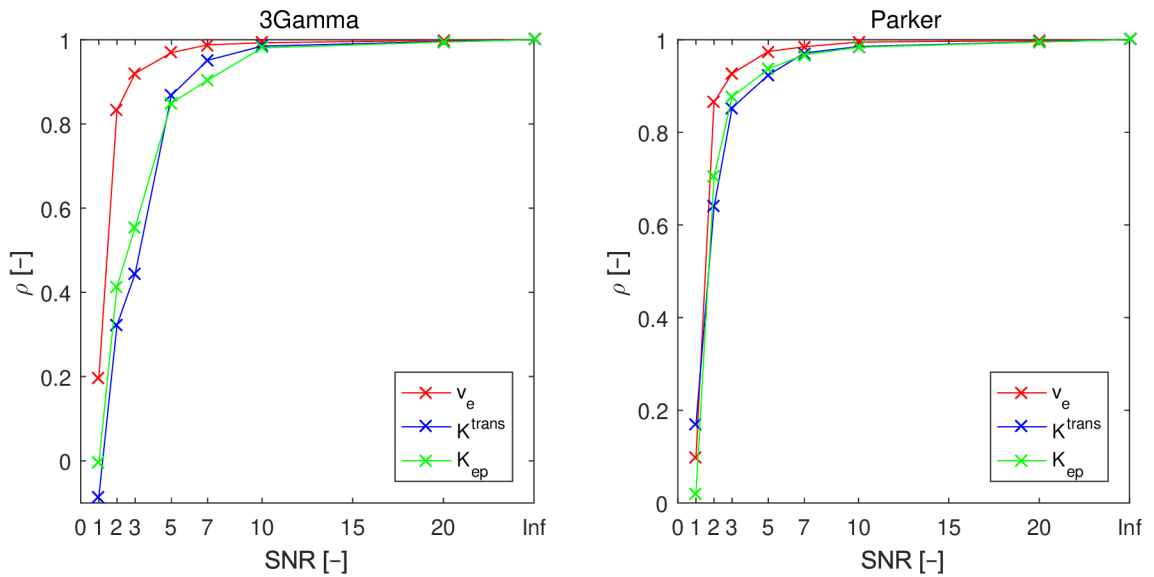
Toftsův model je tím nejjednodušším a z hlediska přesnosti odhadu parametrů ze signálu bez přítomnosti šumu jej lze podle dosažených výsledků považovat za nejspolehlivější. Odhady se v tomto případě prakticky shodují se simulovanými parametry. Uspokojivé hodnoty relativní chyby odhadu i Pearsonova korelačního koeficientu vykazuje TM přibližně do SNR 3, při nižších hodnotách pak průměr E_R

přesahuje i 50 % a srovnávané hodnoty jsou nekorelované. Velmi nízké hodnoty ρ pro silně zašuměné signály jsou zapříčiněny tím, že korelační koeficient je silně ovlivněn odlehlými hodnotami, které jsou při malém SNR přítomné ve zvýšené míře. Tento fenomén platí v případě všech parametrů a modelů uvedených dále.

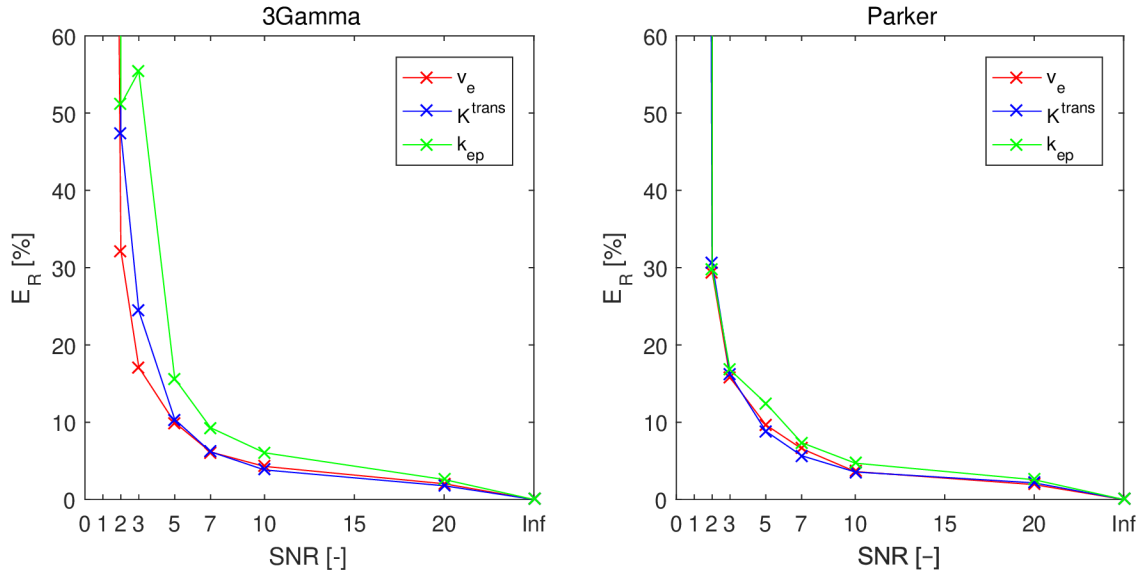
Co se týče použité AIF, Parkerův model zde oproti gamma modelu vychází zejména při vyšších úrovních šumu poměrně lépe. Pro SNR 1 je však bez ohledu na použitou AIF chyba odhadu všech parametrů obrovská, což můžeme vidět i na Obr. A.1 až A.3 (extrémní odchylky nejsou v grafech zobrazeny, aby byla zachována rozlišitelnost hodnot).

Nejvíce chybný byl odhad k_{ep} , což odpovídá teoretickým předpokladům. Tento parametr je definován jako podíl K_{trans} a v_e , čím více se tedy odhad těchto parametrů bude vzdalovat od skutečné hodnoty, bude růst i chyba k_{ep} .

Korelační koeficienty zadaných a odhadnutých hodnot pro TM při různé úrovni šumu jsou graficky znázorněny na Obr. 3.3. Pro signál bez šumu se zde uvažuje SNR nekonečný (*Inf*). Relativní chyby odhadů v_e , K_{trans} a k_{ep} jsou na Obr. 3.4, osa y je zde stejně jako v dalších případech za účelem zachování přehlednosti omezena. Podrobné hodnoty ρ a E_R jsou uvedeny v tabulkách v přílohách A.1 a B, kde jsou také grafy korelací pro jednotlivé parametry.



Obr. 3.3: Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů v_e (červeně), K_{trans} (modře) a k_{ep} (zeleně) v závislosti na SNR pro Toftsův model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF



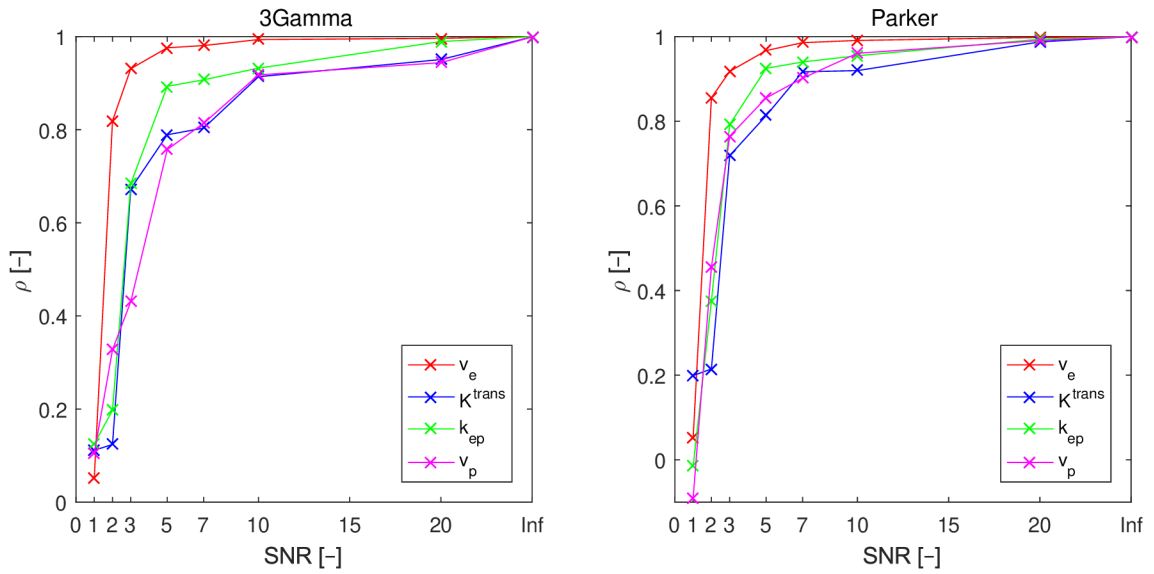
Obr. 3.4: Relativní chyba odhadu parametrů v_e (červeně), K_{trans} (modře) a k_{ep} (zeleň) v závislosti na SNR pro Toftsův model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF

Rozšířený Toftsův model

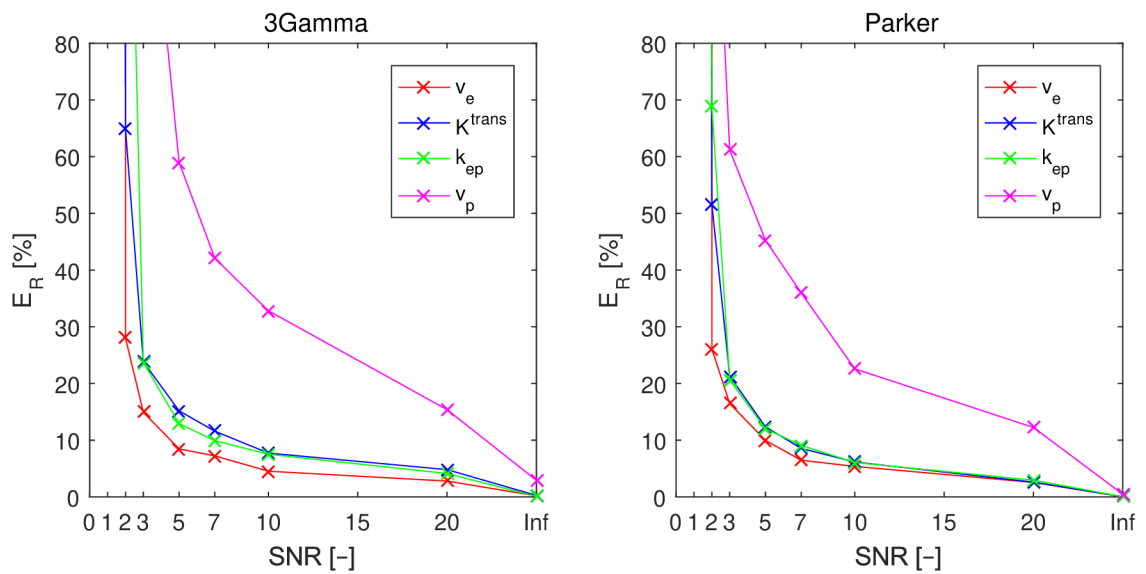
Tento model oproti TM navíc poskytuje odhad objemu plazmy (v_p). K vytvoření dat byly použity stejné matice parametrů jako v předchozím případě, pro v_p bylo snanoveno rozmezí hodnot z Tab. 3.3.

Obdobně jako u předchozího modelu byl odhad ze signálu nezatíženého šumem v podstatě bezchybný. Hranice pro spolehlivý odhad se u parametrů k_{ep} a K^{trans} pohybuje okolo SNR 3, chyba odhadu parametru v_e dokonce i při SNR 2 nepřesahuje 30 %, na druhou stranu hodnoty odhadu pro parametr v_p jsou již od SNR 10 pro gamma model AIF a SNR 7 pro Parkeovu AIF výrazně nepřesné, což je dobře patrné i z Obr. A.7. Obecně lze říci, že skutečné a odhadnuté hodnoty parametrů pro SNR 2 (kromě v_e) a 1 jsou jen velmi mírně korelované nebo nekorelované. Jak už bylo naznačeno, také pro ETM vychází odhady s Parkerovou AIF o něco lépe, rozdíl je patrný především u parametrů K^{trans} a v_p .

Závislosti korelačních koeficientů zadaných a odhadnutých hodnot parametrů ETM na SNR jsou uvedené na Obr. 3.5 a relativní chyby odhadu při různých úrovních šumu vystihuje Obr. 3.6. Korelační grafy jednotlivých parametrů a konkrétní hodnoty ρ a E_R jsou v přílohách A.2 a B.



Obr. 3.5: Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů v_e (červeně), K_{trans} (modře), k_{ep} (zeleně) a v_p (purpurově) v závislosti na SNR pro rozšířený Toftsův model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF



Obr. 3.6: Relativní chyba odhadu parametrů v_e (červeně), K_{trans} (modře), k_{ep} (zeleně) a v_p (purpurově) v závislosti na SNR pro rozšířený Toftsův model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF

Fermiho model

Fermiho funkci definují tři parametry, a to průtok plazmy (F_p), střední doba průchodu k. l. kapilárami (T_c) a konstanta poklesu křivky (k). Hodnoty průtoku plazmy byly odvozeny z průtoku krve F_b podle (1.4) a T_c byla vypočtena ze vztahu (1.11) dosazením hodnot z Tab. 3.3. Rozsah parametru k byl stanoven tak, aby průběh modelu odpovídal obvyklému tvaru.

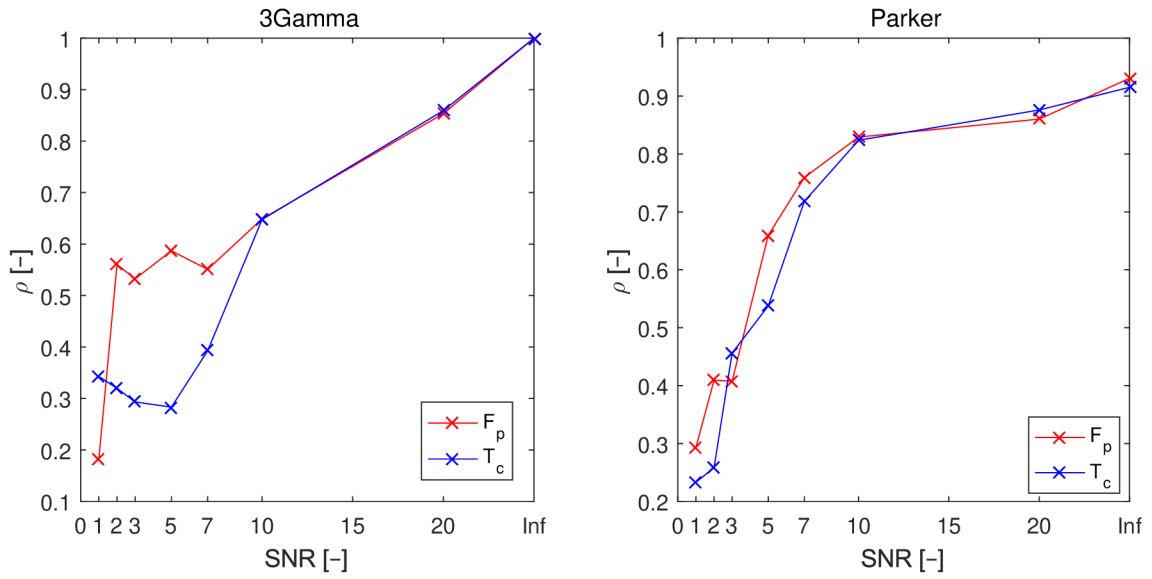
Fermiho model byl nově zakomponován do programu PerfLab a z dosažených výsledků vyplývá, že je velmi citlivý na přítomnost šumu. K velkým odchylkám odhadů od skutečných hodnot docházelo již při SNR 10. Je nutné říci, že hodnoty E_R pro parametr T_c jsou do jisté míry ovlivněny horní hranicí hodnoty parametru nastavenou v PerfLabu 1 [min] za účelem zlepšení odhadu v procesu dekonvoluce. Tím se dosáhlo omezení maximálního rozdílu mezi skutečnou s odhadovanou hodnotou a chyba pro nízké hodnoty SNR tedy nebyla tak velká, jako u předchozích modelů.

Problematický byl především odhad parametru k , který se podařilo správně určit pouze bez přítomnosti šumu nebo v případě jeho nízké úrovně (SNR 20). Z Tab. A.10 je patrné, že hodnoty korelačního koeficientu pro tento parametr jsou ve většině případů velmi nízké či blízké nule, a to z důvodu výskytu významně odlehlých hodnot, jak bylo zmíněno dříve. Parametr k přímo nepopisuje žádnou fyziologickou proměnnou a v prostudovaných publikacích se jeho hodnoty ani odhad neuvádí.

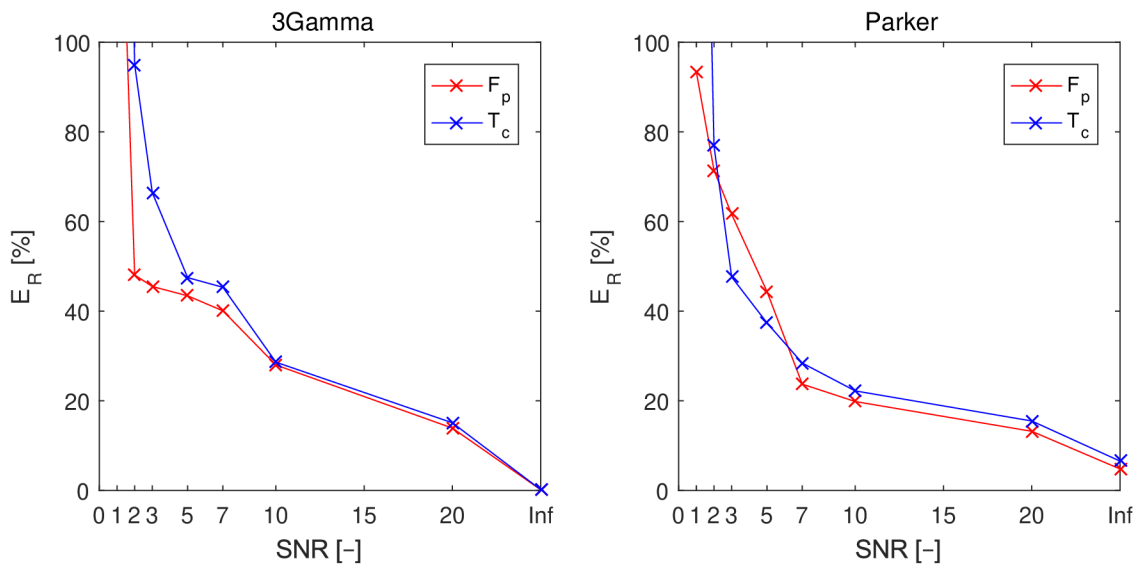
Na Obr. 3.7 a 3.8 jsou vykresleny korelační koeficienty a relativní chyby odhadu pro různé SNR prvních dvou parametrů Fermiho modelu, třetí parametr k nebyl z výše uvedených důvodů k zobrazení vhodný. Přílohy A.3 a B poskytují detailnější přehled příslušných hodnot a grafů.

Závislost ρ na SNR pro gamma model AIF zcela neopovídá očekávanému tvaru. Hladšího průběhu této křivky by bylo možné dosáhnout zprůměrováním většího počtu (např. 1000) realizací SI, resp. kombinací parametrů (zde 100). Tento předpoklad platí pro všechny uvedené modely, analýza obrazů takových rozměrů však znamená velkou výpočetní náročnost.

Při použití Parkerova modelu AIF bylo několik hodnot odhadů i za ideálních podmínek zcela mimo reálného hodnoty a tím došlo ke zkreslení hodnot E_R a ρ (Obr. A.8 až A.10). Tyto odchylky mohly být způsobeny nevhodnou kombinací náhodně vygenerovaných perfúzních parametrů znesnadňujících odhad resp. proložení průběhu signálu modelem.



Obr. 3.7: Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů F_p (červeně) a T_c (modře) v závislosti na SNR pro Fermiho model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF

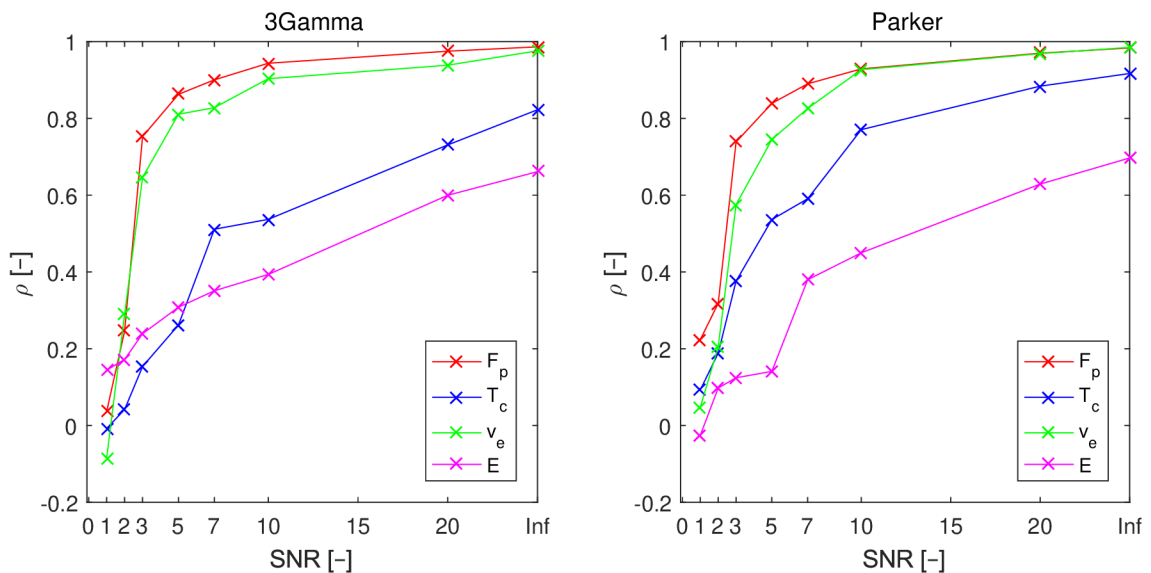


Obr. 3.8: Relativní chyba odhadu parametrů F_p (červeně) a T_c (modře) v závislosti na SNR pro Fermiho model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF

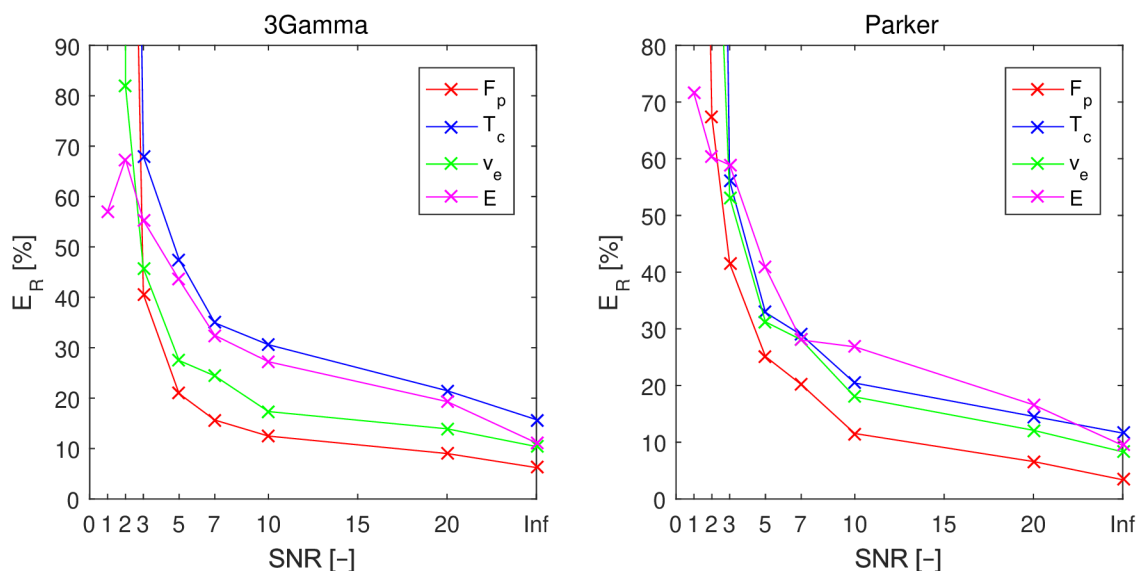
AATH model

Čtyřmi parametry popisujícími AATH model jsou F_p , T_c , v_e a extrakční frakce (E), která je v případě AATH modelu určena ze vztahu (1.14), pro zbylé parametry platí to stejné jako u Fermiho modelu. AATH model je jedním z komplexnějších modelů, který lépe modeluje průchod k. l. tkání ve smyslu vaskulární fáze. Na druhou stranu větší množství parametrů znamená jejich obtížnější odhad. Nevýhodou modelu je také skoková změna v jeho průběhu (viz Obr. 2.11), která může způsobovat problémy v optimalizaci. Zde je důležité mít signál dostatečně hustě navzorkovaný, jinak při minimalizaci účelové funkce hrozí uvíznutí v lokálním minimu. Očekávání horších výsledků korelačních koeficientů (Obr. 3.9) a především relativních chyb odhadu (Obr. 3.10) oproti jednodušším modelům se potvrdilo.

V porovnání modelů AIF vychází oba přibližně srovnatelně, nicméně pro odhad T_c lépe ten Parkerův. Nejmenší chyby odhadu bylo dosaženo pro F_p a v_e , přičemž mez přijatelných odchylek byla okolo SNR 7. Obtížnost proložení křivky s ostrou hranou se projevila i při nulové úrovni šumu, hodnoty E_R začínají na 3 %. Parametr E byl omezen horní hranicí 1 [-], jelikož ze své podstaty nemůže reálně vyšší hodnoty dosáhnout. Touto skutečností byly ovlivněny hodnoty relativní chyby a korelačního koeficientu odpovídající tomuto parametru, stejně jako v případě Fermiho modelu. Kompletní údaje o ρ a E_R jednotlivých parametrů jsou uvedeny v přílohách A.4 a B.



Obr. 3.9: Korelační koeficient skutečných a odhadnutých hodnot parametrů F_p (červeně), T_c (modře), v_e (zeleně) a E (purpurově) v závislosti na SNR pro AATH model s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF



Obr. 3.10: Relativní chyba odhadu parametrů F_p (červeně), T_c (modře), v_e (zeleně) a E (purpurově) v závislosti na SNR pro AATH s gamma (vlevo) a Parkerovým (vpravo) modelem AIF

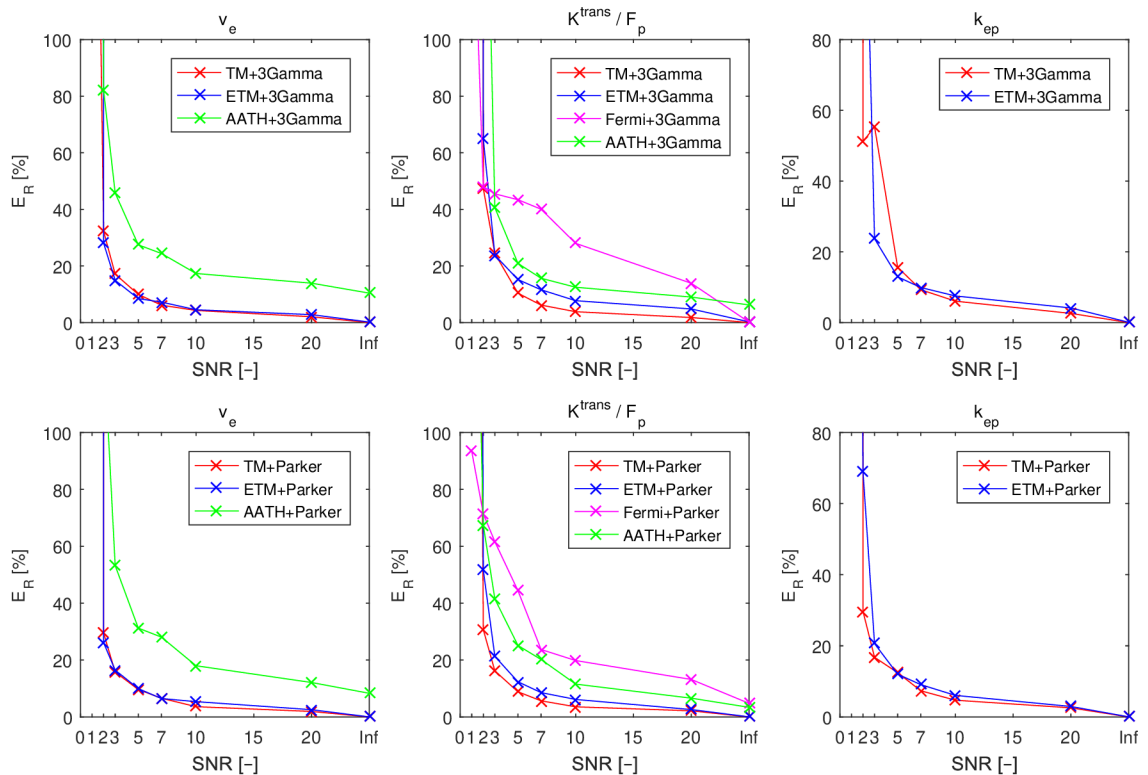
3.3.3 Porovnání spolehlivosti odhadu perfúzních parametrů mezi modely

Každý farmakokinetický model je v něčem specifický a méně či více se hodí pro použití v perfúzní analýze určitého typu tkáně. Nelze obecně říci, který model je nejlepší, ze získaných poznatků je možné pouze usuzovat vhodnou oblast jejich aplikace a spolehlivost odhadu požadovaných parametrů. Pro porovnání přesnosti odhadu perfúzních parametrů danými modely IRF a AIF byly závislosti relativních chyb odhadu na SNR vyneseny do společných grafů.

Parametr v_e figuruje v TM, ETM a AATH modelu. První dva jmenované jsou v odhadu zejména při nižších úrovních šumu velmi úspěšné, zatímco chyba AATH modelu začíná (bez šumu) zhruba na 10 % a s přibývajícím mírou zašumění dále významně roste. Rozdíl v chybovosti mezi Parkerovou a gamma AIF v tomto případě nebyl příliš velký.

K_{trans} je kombinací parametrů F_p a E , vliv kterého z nich převažuje závisí na podmínkách, za kterých k. l. proniká z cév do EES. Za předpokladu, že přechod je limitován pouze průtokem, K_{trans} se rovná F_p . Na základě toho byly v prostředním sloupci na Obr. 3.11 porovnány všechny modely, resp. parametr K_{trans} Toftsova a rozšířeného Toftsova modelu a F_p Fermiho a AATH modelu. Nejhuře v tomto srovnání obstál Fermiho model, jehož odhad byl sice za ideálních podmínek také přesný, dopad klesajícího SNR se na něm ale projevil nejvýrazněji.

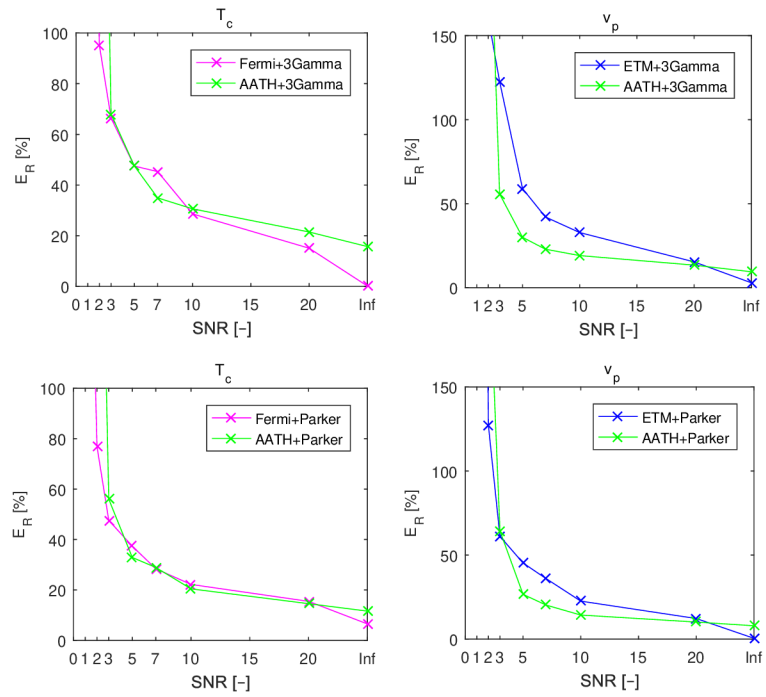
Problematika odhadu parametru k_{ep} byla diskutována výše, pro úplnost je na Obr. 3.11 uvedeno srovnání chyby TM a ETM.



Obr. 3.11: Srovnání chyby odhadů parametrů v_e , K^{trans} , F_p a k_{ep} pomocí TM (červeně), ETM (modře), Fermiho (purpurově) a AATH (zeleně) modelu

Společným parametrem Fermiho (purpurově na Obr. 3.12 vlevo) a AATH modelu (zeleně) je kromě F_p také T_c . Za ideálních podmínek vykazuje lepší výsledky (menší relativní chybu) Fermiho model. Pomineme-li několik málo chybných hodnot (viz Obr. A.9) u prvního modelu, z průběhů závislostí E_R na SNR je patrné, že menší chyby odhadu je dosaženo při použití Parkerova modelu AIF, přesto pro SNR nižší než 7 přesahuje 30 %.

Za účelem srovnání ETM (modře na Obr. 3.12 vpravo) a AATH modelu (zeleně) byl z odhadnutých hodnot F_p a T_c podle vztahu (1.11) vypočten parametr v_p a byla stanovena jeho relativní chyba oproti simulovaným hodnotám. S výjimkou případu bez šumu byl model AATH v odhadu tohoto parametru úspěšnější, pod hranicí SNR 5 už oba modely selhávaly.



Obr. 3.12: Srovnání chyby odhadu parametrů T_c a v_p pomocí Fermiho modelu (purpurově), AATH modelu (zeleně) a ETM (modře)

ZÁVĚR

Jedním z dílčích cílů diplomové práce bylo sepsání literární rešerše metodiky perfúzního zobrazování DCE-MRI. Toto téma je shrnuto v první kapitole práce a kromě principu metody DCE-MRI popisuje také používané kontrastní látky, vztah signálové intenzity a koncentrace kontrastní látky, perfúzní parametry a způsoby jejich stanovení. Druhá kapitola se věnuje problematice farmakokinetického modelování a jeho použití v kvantitativní perfúzní analýze. Byly uvedeny způsoby získání arteriální vstupní funkce, její modely a modely impulzní reziduální funkce tkáně.

V praktické části práce došlo k seznámení s programem PerfLab souvisejícím k analýze DCE-MRI dat. Program je zde stručně popsán a je nastíněn postup práce s ním. V souladu se zadáním práce byl PerfLab rozšířen o další farmakokinetický model, konkrétně Fermiho, a nabízí tak všechny modely popsané v kapitole 2.2.

Dále se práce zabývala navrženým programem pro generování syntetických DCE-MRI dat. Ten byl realizován v prostředí Matlab, disponuje grafickým uživatelským rozhraním a umožňuje vytvoření simulace DCE-MRI dat a jejich uložení ve formátu požadovaném programem PerfLab. K vygenerování dat je možné použít libovolnou arteriální vstupní funkci v definovaném formátu a čtyři modely impulzní reziduální funkce tkáně, Toftsův model, rozšířený Toftsův model, Fermiho model a adiabatickou aproximaci TH modelu. Zhotovená data lze zašumět realistickým šumem.

Pomocí generátoru byly nasimulovány datasey vhodné pro analýzu v PerfLabu. S využitím dvou modelů arteriálních vstupních funkcí, Parkerova a gamma modelu, a výše uvedených modelů impulzní reziduální funkce tkáně vznikla obrazová data napodobující situaci s ideálními podmínkami a s přítomností realistického šumu. Na základě dosažených výsledků perfúzní DCE-MRI analýzy byly z hlediska přesnosti odhadu jednotlivých parametrů použité modely zhodnoceny a následně mezi sebou porovnány. Zkoumán byl vliv úrovně zašumění na kvalitu odhadu perfúzních parametrů. Ukazatele chybovosti byly Pearsonův korelační koeficient a relativní chyba odhadu. Ve všech případech se potvrdil předpoklad nižší spolehlivosti odhadu při zvyšující se úrovni přítomného šumu, ne však ve stejné míře. Jednodušší modely (Toftsův a rozšířený Toftsův model) poskytovaly převážně dobré výsledky až do SNR 3, komplexnější AATH model nebyl stoprocentní ani u signálu bez šumu, většinu parametrů odhadoval s přijatelnou chybou po hodnotu SNR 7. Simulace ukázala zajímavý fakt, a to že v odhadu parametru v_p vyšel AATH model konzistentně lépe než ETM, pro který je tento parametr tím nejméně spolehlivým. Odhad pomocí Fermiho modelu byl přesný za ideálních podmínek, ale s vyšší mírou zašumění chyba výrazně rostla, s použitím Parkerovy AIF se hranice relativně správného odhadu pohybovala také okolo SNR 7.

Vytvořený program může dále sloužit ke generování DCE-MRI dat např. s vyu-

žitím jiných typů AIF k jejich otestování a jako nástroj pro odladění softwaru PerfLab při jeho rozšiřování o další farmakokinetické modely a modely akvizice. Cílem této práce nebylo zjistit, jak realistické modely jsou, k tomu by bylo třeba vytvořit simulaci dat s jedním obecným modelem a provést analýzu PerfLabem pomocí jednotlivých modelů. Problémem je však nalezení realistických parametrů onoho obecnějšího modelu. To může být předmětem dalšího pokračování této práce.

LITERATURA

- [1] JAHNG GH., LI KL., OSTERGAARD L., CALAMANTE F. Perfusion Magnetic Resonance Imaging: A Comprehensive Update on Principles and Techniques. *Korean Journal of Radiology*, ročník 15, č. 5, 2014: s. 554-577, ISSN 2005-8330, doi.org/10.3348/kjr.2014.15.5.554.
- [2] TOFTS P. S. T1-weighted DCE Imaging Concepts: Modelling, Acquisition and Analysis. *MAGNETOM Flash*, č. 3, 2010.
- [3] YANKEELOV T. E., GORE J. C. Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology: Theory, Data Acquisition, Analysis, and Examples. *Current Medical Imaging Reviews*, ročník 15, č. 5, 2009: s. 91-107, ISSN 1573-4056, doi:10.2174/157340507780619179.
- [4] CUENOD C. A., BALVAY D. Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*, ročník 94, č. 12, 2013: s. 1184-1202, ISSN 2211-5706, doi.org/10.1016/j.diii.2013.10.010.
- [5] VERMA S., TURKBAY B., MURADYAN N., aj. Overview of Dynamic Contrast-Enhanced MRI in Prostate Cancer Diagnosis and Management. *American Journal of Roentgenology*, ročník 198, č. 6, 2012: s. 1277-1288, ISSN 1546-3141, doi:10.2214/AJR.12.8510.
- [6] FRAHM J., HAASE A., MATTHAEI D. Rapid NMR imaging of dynamic processes using the FLASH technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 3, č. 2, 1986: s. 321-327, ISSN 1522-2594, doi.org/10.1002/mrm.1910030217.
- [7] WANG D., SHI L., WANG YX. J., aj. Concatenated and parallel optimization for the estimation of T1 map in FLASH MRI with multiple flip angles. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 63, č. 5, 2010: s. 1522-2594, ISSN 1522-2594, doi:10.1002/mrm.22294.
- [8] SIVANANTHAN U. M., RIDGWAY J. P., BANN K., aj. Fast magnetic resonance angiography using turboFLASH sequences in advanced aortoiliac disease. *The British journal of radiology*, ročník 66, č. 792, 1993: s. 1103-1110, ISSN 0007-1285, doi:10.1259/0007-1285-66-792-1103.
- [9] NAZARPOOR M. The effect of inversion times on the minimum signal intensity of the contrast agent concentration using inversion recovery t1-weighted fast imaging sequence. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, ročník 18, č. 1, 2014: s. 852-861, ISSN 2251-6840, doi:10.1007/s12194-010-0087-9.

- [10] JACKSON A., BUCKLEY D. L., PARKER G. J. M. *Dynamic Contrast Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Berlin: Springer, 2005, ISBN 3-540-42322-2.
- [11] CARAVAN P., ELLISON J. J., MCMURRY T. J., LAUFFER R. B. Gadolinium(III) Chelates as MRI Contrast Agents: Structure, Dynamics, and Applications. *Chemical Reviews*, ročník 99, č. 9, 1999: s. 2293–2352, ISSN 1520-6890, doi:10.1021/cr980440x.
- [12] ŽIŽKA, J., TINTĚRA J., MECHL M. *Protokoly MR zobrazování: pokročilé techniky*. Praha: Galén, 2015, ISBN 9788074921797.
- [13] BARTOŠ, M. *Pokročilé metody zpracování signálů v zobrazování perfúze magnetickou rezonancí*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2014. 73 s. Vedoucí dizertační práce Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.
- [14] KRATOCHVÍLA, J. *Modelování a analýza signálů v zobrazování perfúze magnetickou rezonancí*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2018. 151 s. Vedoucí dizertační práce Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.
- [15] SOURBRON S. P., BUCKLEY D. L. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in biomedicine*, ročník 26, č. 8, 2013: s. 1004-1027, ISSN 1099-1492, doi:10.1002/nbm.2940.
- [16] KOH T. S., BISDAS S., KOH D. M., THNG C. H. Fundamentals of Tracer Kinetics for Dynamic Contrast-Enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, ročník 34, č. 6, 2011: s. 1262-1276, ISSN 1522-2586, doi:10.1002/jmri.22795.
- [17] BARNES S. L., WHISENANT J. G., LOVELESS M. E., YANKEELOV T. E. Practical Dynamic Contrast Enhanced MRI in Small Animal Models of Cancer: Data Acquisition, Data Analysis, and Interpretation. *Pharmaceutics*, ročník 4, č. 3, 2012: s. 442-478, ISSN 1999-4923, doi:10.3390/pharmaceutics4030442.
- [18] JEROSCH-HEROLD M., WILKE N., STILLMAN A. E., WILSON R. F. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Medical physics*, ročník 25, č. 1, 1998: s. 73–84, ISSN 2473-4209, doi:10.1118/1.598163.
- [19] KOHOUTEK J., TINTĚRA J. Současné možnosti a perspektivy magnetické rezonance v kardiologii. *Intervenční a akutní kardiologie*, ročník 2, č. 1, 2003: s. 30-36, ISSN 1803-5302.

- [20] JEROSCH-HEROLD M., SEETHAMRAJU R. T., SWINGEN C. M., aj. Analysis of myocardial perfusion MRI. *Journal of magnetic resonance imaging*, ročník 19, č. 6, 2004: s. 758-770, ISSN 1522-2586, doi:10.1002/jmri.20065.
- [21] BROADBENT D. A., BIGLANDS J. D., LARGHAT A., aj. Myocardial Blood Flow at Rest and Stress Measured with Dynamic Contrast-Enhanced MRI: Comparison of a Distributed Parameter Model with a Fermi Function Model. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 70, č. 6, 2013: s. 1591-1597, ISSN 1522-2594, doi:10.1002/mrm.24611.
- [22] HENDEL R. C., FRIEDRICH M. G., aj. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC: Cardiovascular Imaging*, ročník 9, č. 11, 2016: s. 1338-1348, ISSN 1876-7591, doi:10.1016/j.jcmg.2016.09.010.
- [23] GORDON Y., PARTOVI S., MÜLLER-ESCHNER M., aj. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: fundamentals and application to the evaluation of the peripheral perfusion. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, ročník 4, č. 2, 2014: s. 147-164, ISSN 2223-3660, doi:10.3978/j.issn.2223-3652.2014.03.01.
- [24] LAVINI, C., VERHOEFF, J. J. C. Reproducibility of the gadolinium concentration measurements and of the fitting parameters of the vascular input function in the superior sagittal sinus in a patient population. *Magnetic Resonance Imaging*, ročník 28, č. 10, 2010: s. 1420-1430, ISSN 1873-5894, doi:10.1016/j.mri.2010.06.017.
- [25] YANG C., KARZMAR G. S., MEDVED M., STADLER W. M. Estimating the Arterial Input Function Using Two Reference Tissues in Dynamic Contrast-Enhanced MRI Studies: Fundamental Concepts and Simulations. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 52, č. 5, 2004: s. 1110-1117, ISSN 1522-2594, doi.org/10.1002/mrm.20243.
- [26] JIŘÍK R., TORFINN T., MACÍČEK O., aj. Blind Deconvolution Estimation of an Arterial Input Function for Small Animal DCE-MRI: I. Simulation Study & II. In Vivo Study. Brno, 2018, podáno do *Magnetic Resonance in Medicine*.
- [27] PARKER G. J. M., ROBERTS C., MACDONALD A., aj. Experimentally-derived functional form for a population-average high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 56, č. 5, 2006: s. 993-1000, ISSN 1522-2594, doi.org/10.1002/mrm.21066.

- [28] CALAMANTE F., GADIAN D. G., CONNELLY A. Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: Simulations using singular value decomposition. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 44, č. 3, 2000: s. 466-473, ISSN 1522-2594, doi.org/10.1002/1522-2594(200009)44:3<466::AID-MRM18>3.0.CO;2-M.
- [29] SOMMER J. C., SCHMID V. J. Spatial two-tissue compartment model for dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Applied Statistics*, ročník 63, č. 5, 2014: s. 695–713, ISSN 1467-9876, doi:10.1111/rssc.12057.
- [30] SOURBRON S. P., BUCKLEY D. L. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine & Biology*, ročník 57, č. 2, 2012: s. R1-33, ISSN 1361-6560, doi:10.1088/0031-9155/57/2/R1.
- [31] PELGRIM G. J., HANDAYANI A., DIJKSTRA H., aj. Quantitative Myocardial Perfusion with Dynamic Contrast-Enhanced Imaging in MRI and CT: Theoretical Models and Current Implementation. *BioMed Research International*, 2016: s. 12, ISSN 2314-6141, doi:10.1155/2016/1734190.
- [32] PACK N. A., DIBELLA E. V. Comparison of Myocardial Perfusion Estimates From Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging With Four Quantitative Analysis Methods. *Magnetic Resonance in Medicine*, ročník 64, č. 1, 2010: s. 125-137, ISSN 1522-2594, doi:10.1002/mrm.22282.
- [33] AHMED Z., LEVESQUE I R. An extended reference region model for DCE-MRI that accounts for plasma volume. *NMR in biomedicine*, ročník 31, č. 7, 2018: e3924, ISSN 1099-1492, doi:10.1002/nbm.3924.

SEZNAM SYMBOLŮ, VELIČIN A ZKRATEK

MRI	zobrazování magnetickou rezonancí, z ang. magnetic resonance imaging
SPECT	jednofotonová emisní tomografie, z ang. single photon emission computed tomography
PET	pozitronová emisní tomografie, z ang. positron emission tomography
CEUS	kontrastní ultrasonografie, z ang. contrast-enhanced ultrasonography
CT	počítačová tomografie, z ang. computed tomography
DCE-MRI	dynamické kontrastem zesílené zobrazování pomocí magnetické rezonanc, z ang. dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging
AIF	arteriální vstupní funkce, z ang. arterial input function
IRF	impulzní reziduální funkce, z ang. impulse residue function
AV ČR	Akademie věd České republiky
DSC-MRI	dynamické susceptibilní kontrastní zobrazování magnetickou rezonancí, z ang. dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging
ASL	arterial spin labeling
k. 1.	kontrastní látky
SI	signálová intenzita, z ang. signal intensity
EES	extracelulární extravaskulární prostor, z ang. extracellular extravascular space
ROI	oblast zájmu, z ang. region of interest
SNR	poměr signálu k šumu, z ang. signal to noise ratio
FLASH	flash low-angle shot
RF	radiofrekvenční, z ang. radio frequency
TR	repetiční čas, z ang. repetition time
FA	sklápěcí úhel, z ang. flip angle
SPGR	spoiled gradient-echo
T1-FFE	T1 weighted fast field echo
TE	echo čas, z ang. echo time
IR	inversion recovery
SR	saturation recovery

BBB	hematoencefalická bariéra, z ang. blood-brain barrier
IVS	intravaskulárního prostoru, z ang. intravascular space
MBF	průtok krve myokardem, z ang. myocardial blood flow
MPR	funkční rezerva myokardu, z ang. myocardial perfusion reserve
EKG	elektrokardiogram
SE	spinové echo, z ang. spin echo
GE	gradientní echo, z ang. gradient echo
PS	míra propustnosti povrchu cév, z ang. permeability–surface area product
MTT	střední doba průchodu, z ang. mean transit time
AUC	plocha pod křivkou, z ang. area under curve
TTP	čas dosažení maxima, z ang. time to peak
BAT	čas příchodu bolu, z ang. bolus arrival time
CMR	magnetická rezonance srdce, z ang. cardiac magnetic resonance
RRM	model referenční tkáně, z ang. reference region model
a. u.	libovolná jednotka, z ang. arbitrary unit
VTF	vaskulární přenosová funkce, z ang. vascular transport function
TM	Toftsův model, z ang. Tofts model
ETM	rozšířený Toftsův model, z ang. extended Tofts model
2CXM	dvoukompartimentový model, z ang. two compartment exchange model
TH	model homogenní tkáně, z ang. tissue homogeneity model
AATH	adiabatická aproximace TH modelu, z ang. adiabatic approximation to the tissue homogeneity model
GUI	grafické uživatelské rozhraní, z ang. graphical user interface

SEZNAM PŘÍLOH

A	Tabulky hodnot a grafy Pearsonova korelačního koeficientu	60
A.1	Toftsův model	60
A.2	Rozšířený Toftsův model	64
A.3	Fermiho model	69
A.4	Model AATH	73
B	Hodnoty relativních chyb odhadu	78
C	Blokové schéma navrženého programu	80
D	Obsah příloženého CD	81

A Tabulky hodnot a grafy Pearsonova korelačního koeficientu

A.1 Toftsův model

Tab. A.1: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad v_e pomocí TM

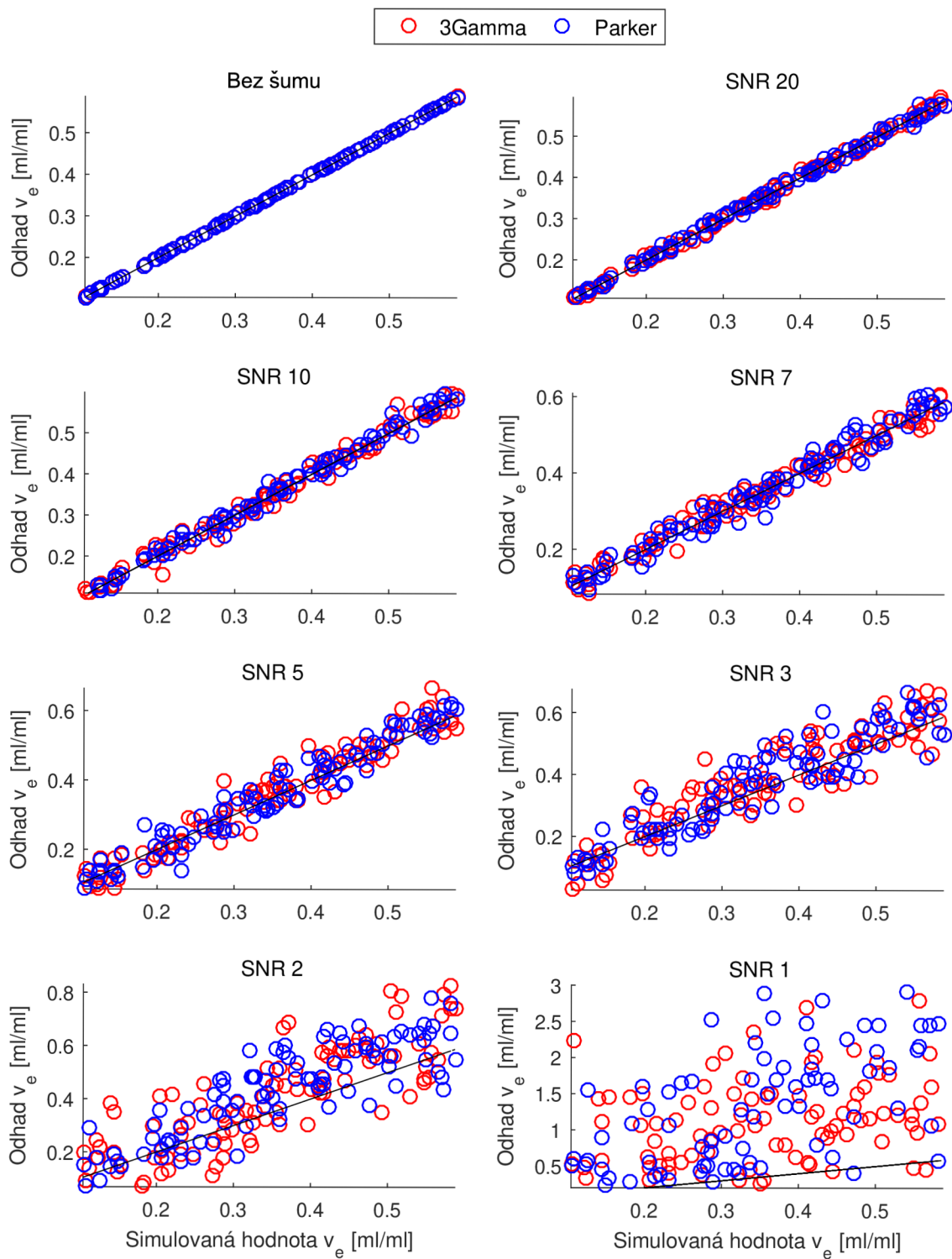
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.9985	0.9927	0.9877	0.9692	0.9199	0.8330	0.1977
ρ_{Parker}	1.0000	0.9981	0.9949	0.9848	0.9744	0.9270	0.8651	0.0983

Tab. A.2: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad K^{trans} pomocí TM

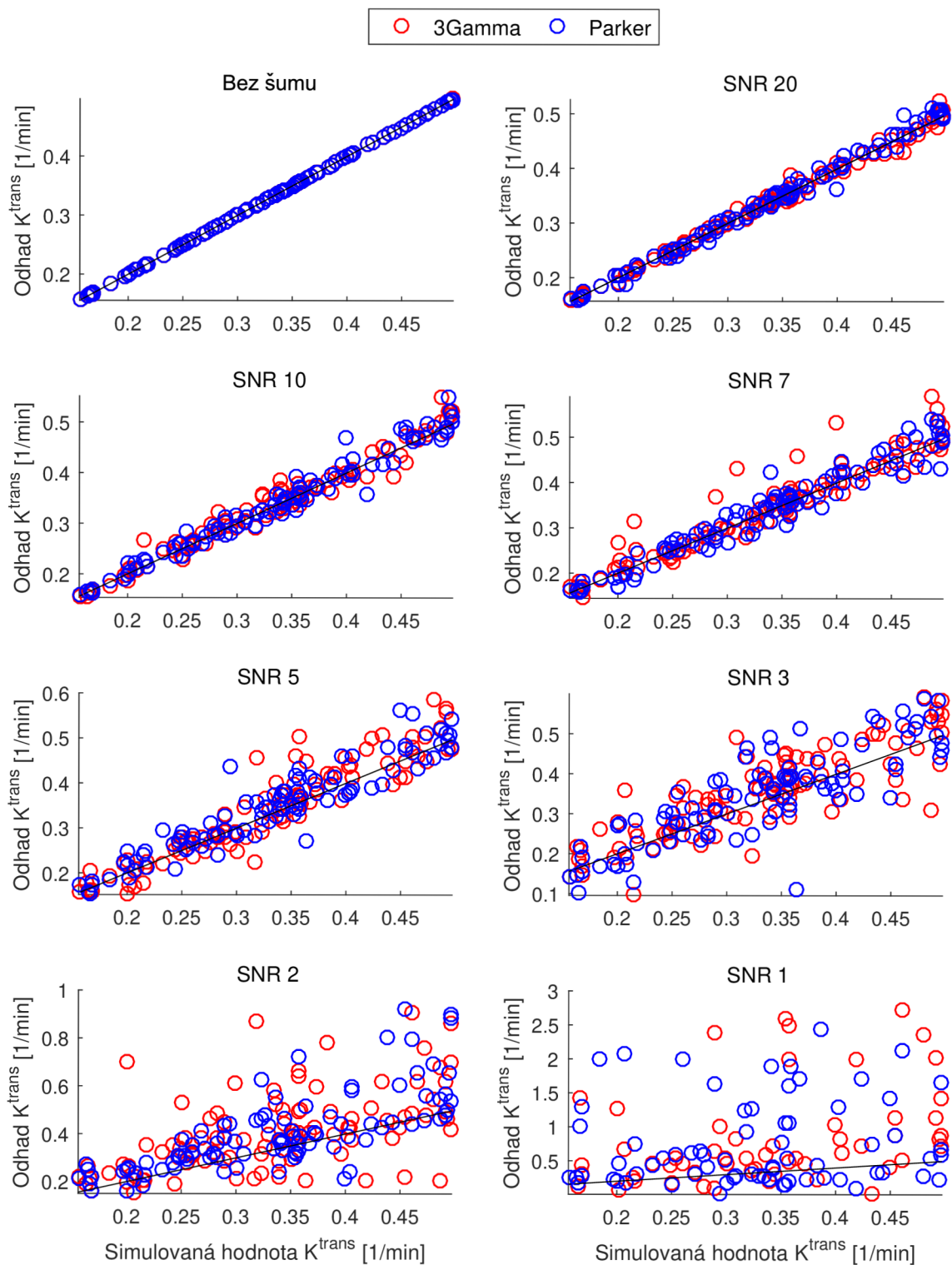
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.9958	0.9847	0.9512	0.8679	0.4442	0.3222	-0.0844
ρ_{Parker}	1.0000	0.9956	0.9852	0.9713	0.9234	0.8530	0.6393	0.1685

Tab. A.3: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad k_{ep} pomocí TM

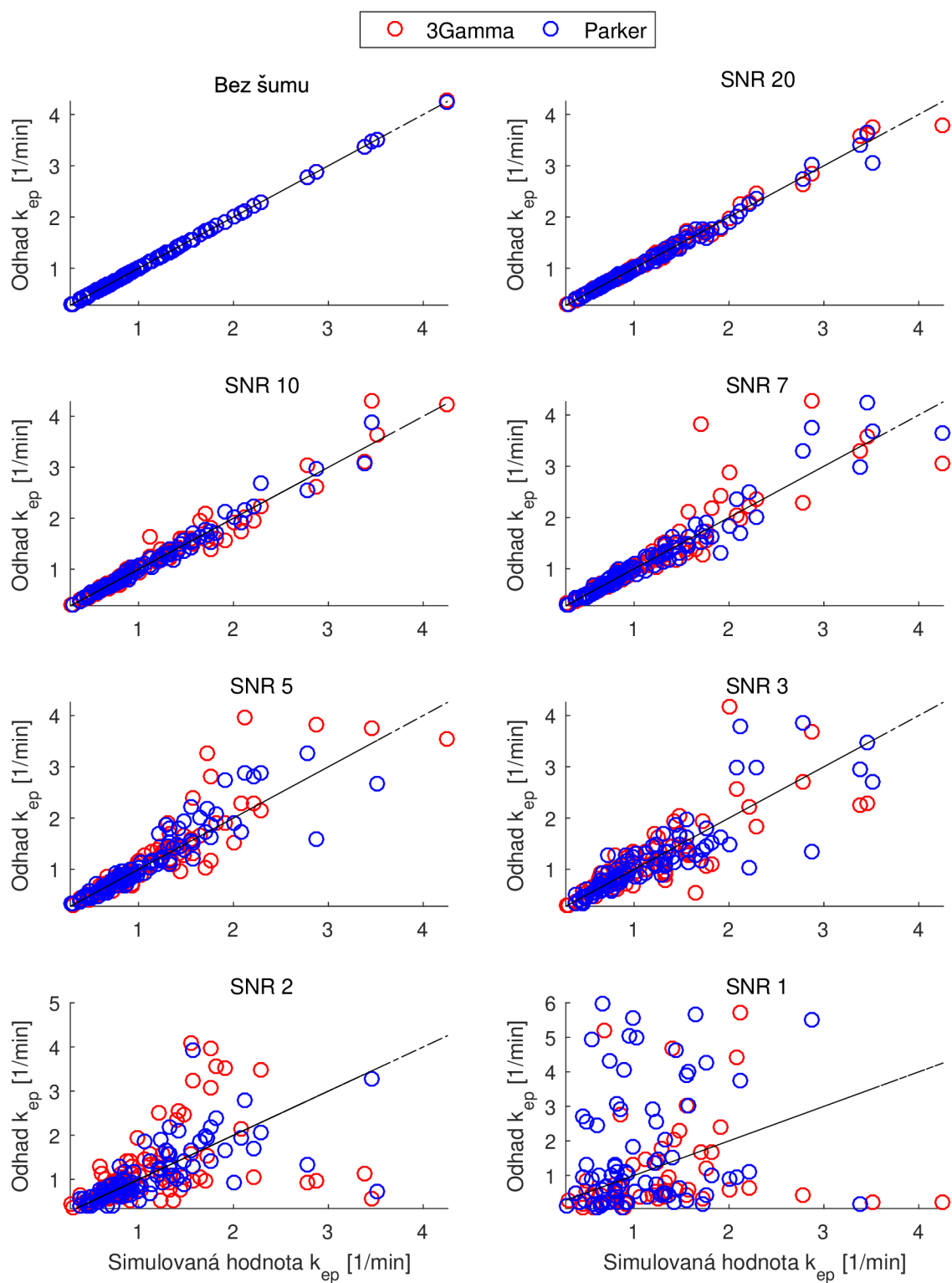
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.9945	0.9806	0.9040	0.8497	0.5547	0.4139	-0.0045
ρ_{Parker}	1.0000	0.9950	0.9838	0.9672	0.9369	0.8770	0.7047	0.0211



Obr. A.1: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím TM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.2: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot K^{trans} pro různé SNR s použitím TM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.3: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k_{ep} pro různé SNR s použitím TM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)

A.2 Rozšířený Toftsův model

Tab. A.4: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad v_e pomocí ETM

SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.9963	0.9936	0.9808	0.9760	0.9310	0.8190	0.0515
ρ_{Parker}	1.0000	0.9980	0.9910	0.9857	0.9670	0.9177	0.8554	0.0526

Tab. A.5: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad K^{trans} pomocí ETM

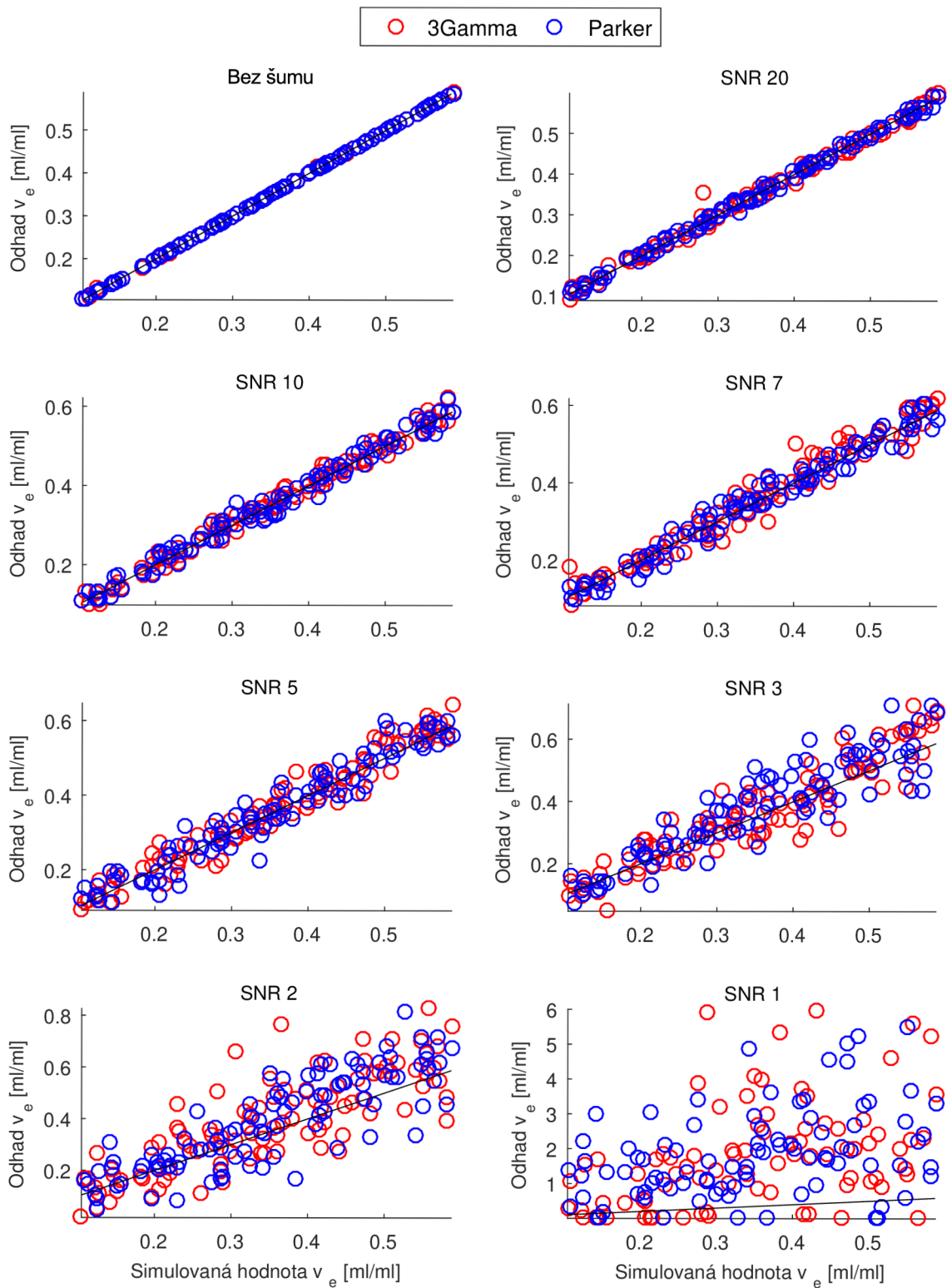
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.9994	0.9507	0.9138	0.8035	0.7891	0.6728	0.1239	0.1114
ρ_{Parker}	1.0000	0.9875	0.9196	0.9168	0.8133	0.7187	0.2146	0.1991

Tab. A.6: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad k_{ep} pomocí ETM

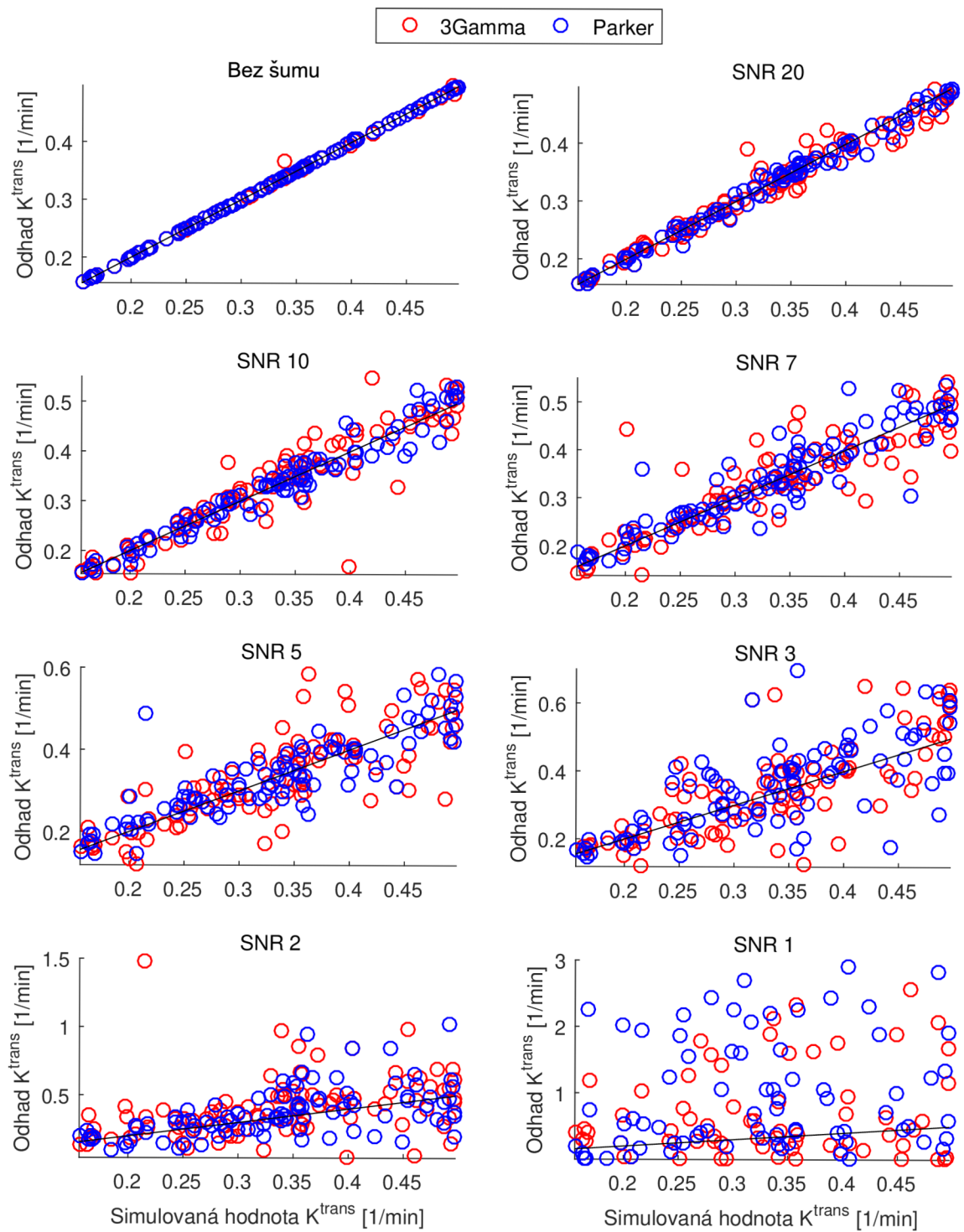
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.9894	0.9322	0.9073	0.8932	0.6839	0.1975	0.1249
ρ_{Parker}	1.0000	0.9939	0.9548	0.9401	0.9250	0.7921	0.3756	-0.0155

Tab. A.7: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad v_p pomocí ETM

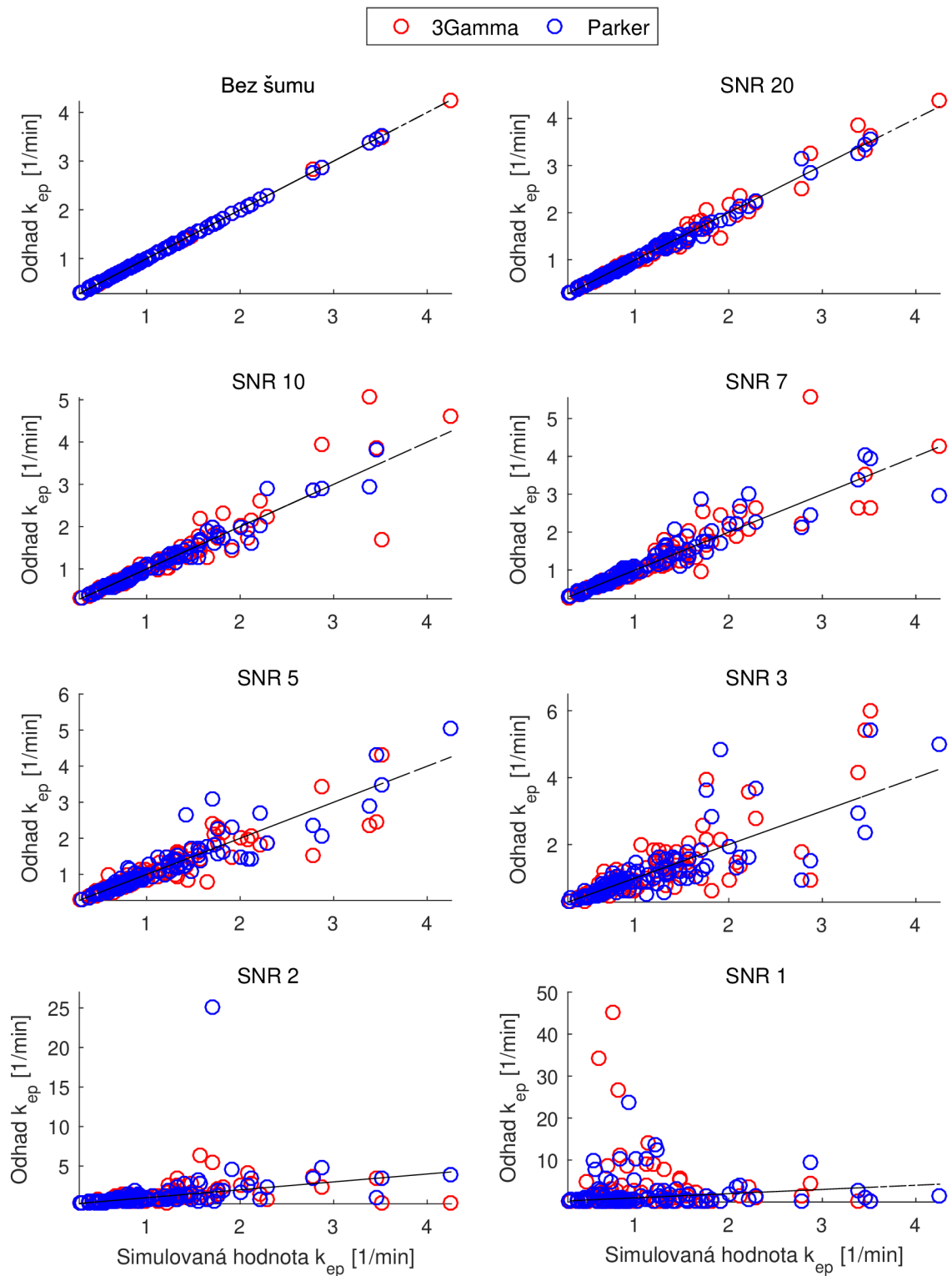
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.9994	0.9441	0.9177	0.8139	0.7574	0.4306	0.3273	0.1048
ρ_{Parker}	1.0000	0.9907	0.9606	0.9018	0.8551	0.7647	0.4556	-0.0890



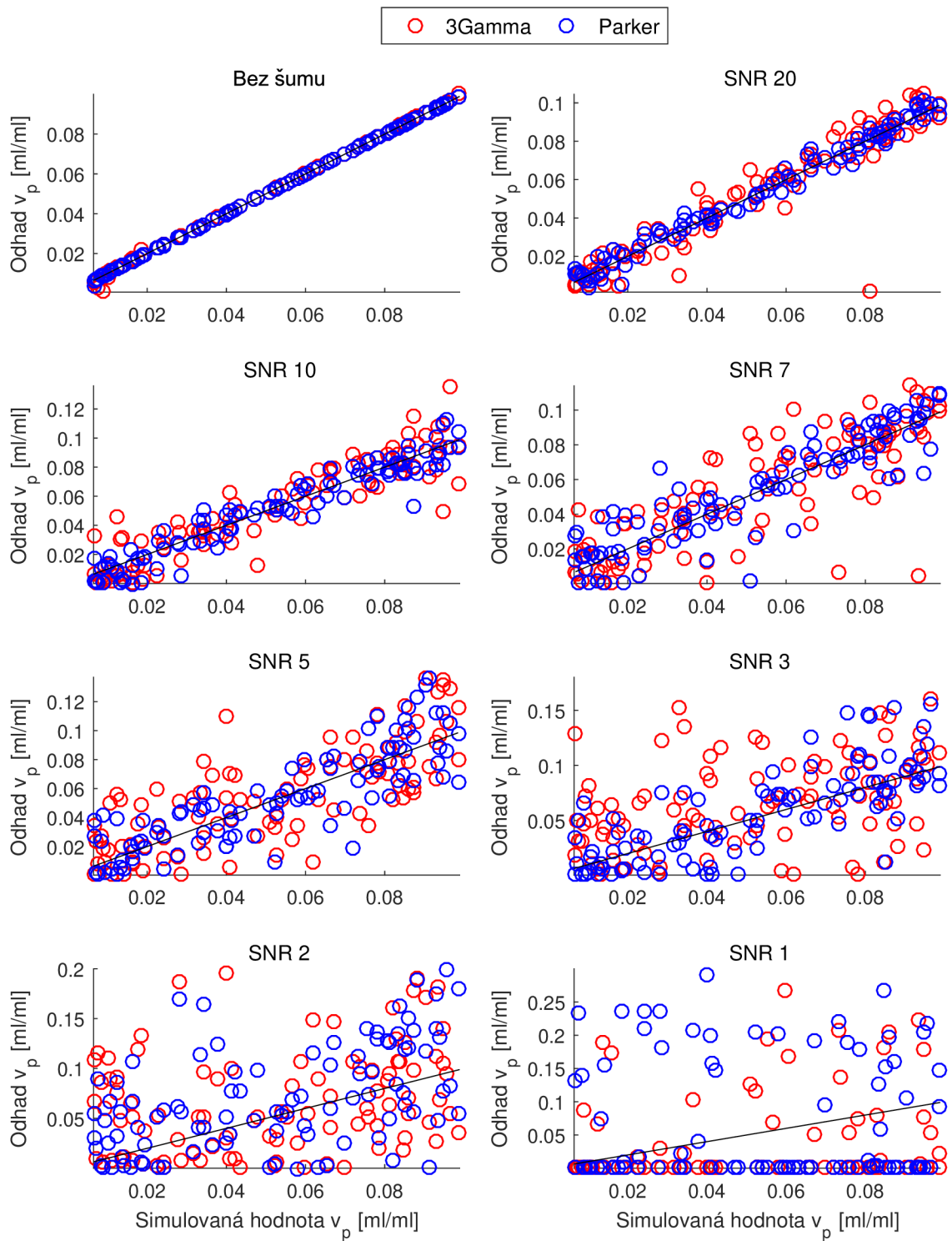
Obr. A.4: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím ETM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.5: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot K^{trans} pro různé SNR s použitím ETM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.6: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k_{ep} pro různé SNR s použitím ETM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.7: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_p pro různé SNR s použitím ETM a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)

A.3 Fermiho model

Tab. A.8: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad F_p pomocí Fermiho modelu

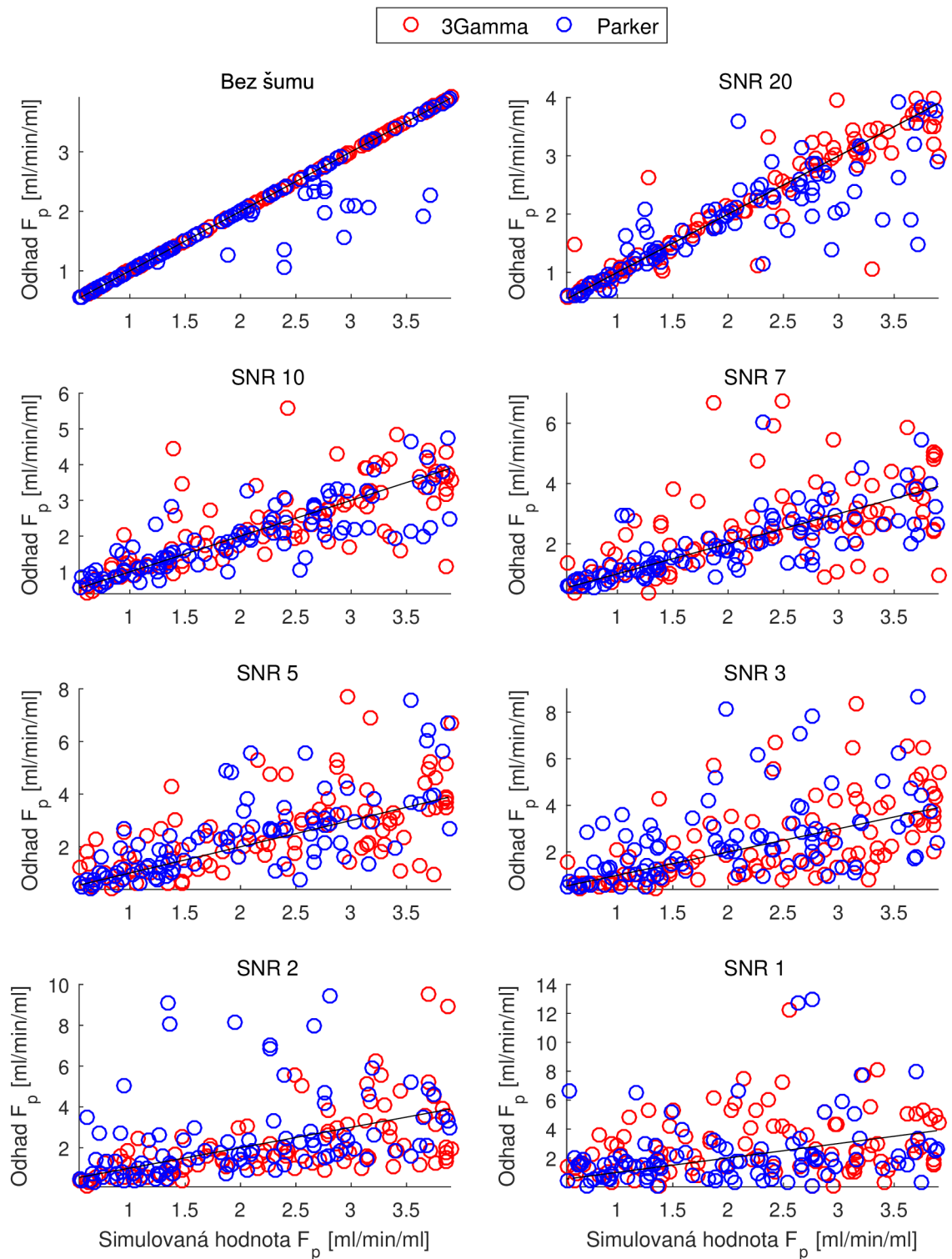
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.8534	0.6489	0.5508	0.5869	0.5325	0.5602	0.1833
ρ_{Parker}	0.9306	0.8603	0.8292	0.7595	0.6594	0.4074	0.4096	0.2936

Tab. A.9: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad T_c pomocí Fermiho modelu

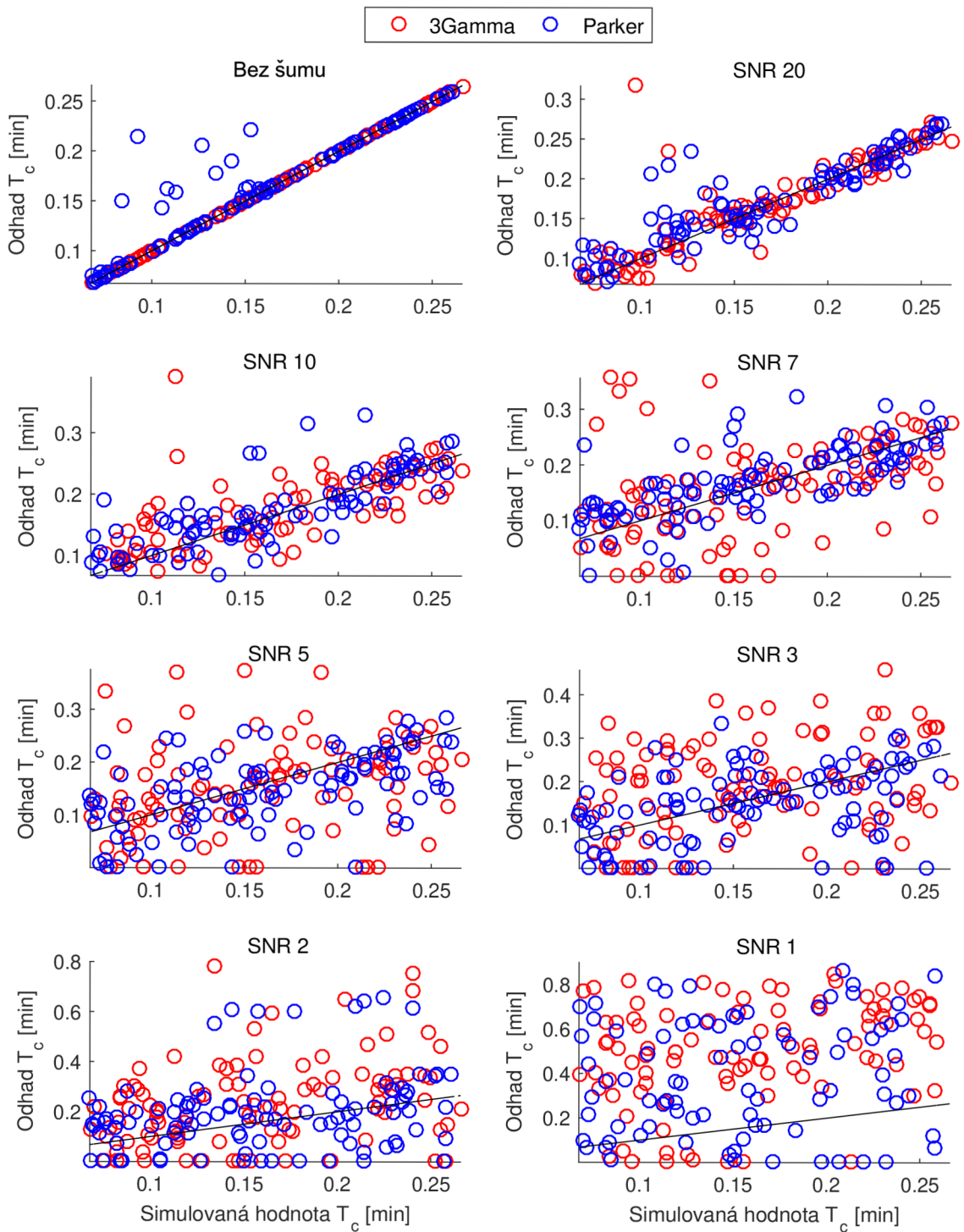
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.8593	0.6477	0.3927	0.2832	0.2933	0.3198	0.3427
ρ_{Parker}	0.9152	0.8760	0.8237	0.7183	0.5375	0.4562	0.2582	0.2332

Tab. A.10: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad k pomocí Fermiho modelu

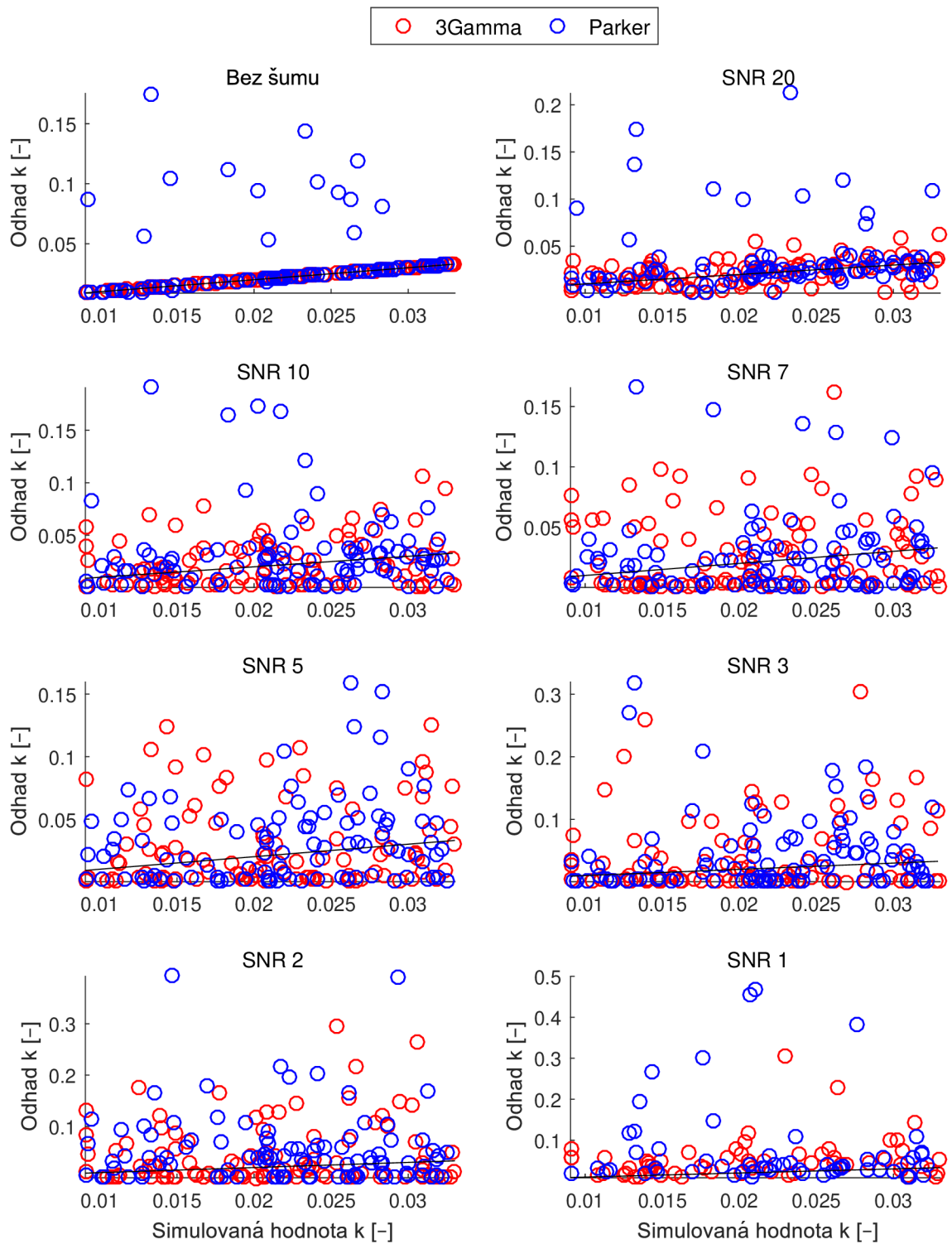
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	1.0000	0.4234	0.1805	0.0734	-0.0235	0.1345	0.1873	0.1435
ρ_{Parker}	0.5525	0.5859	0.3649	0.1986	0.2199	0.0971	-0.1384	0.0745



Obr. A.8: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot F_p pro různé SNR s použitím Fermiho modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.9: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot T_c pro různé SNR s použitím Fermiho modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.10: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot k pro různé SNR s použitím Fermiho modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)

A.4 Model AATH

Tab. A.11: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad F_p pomocí AATH modelu

SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.9866	0.9752	0.9438	0.9006	0.8629	0.7529	0.2461	0.0365
ρ_{Parker}	0.9836	0.9700	0.9291	0.8902	0.8393	0.7387	0.3181	0.2237

Tab. A.12: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad T_c pomocí AATH modelu

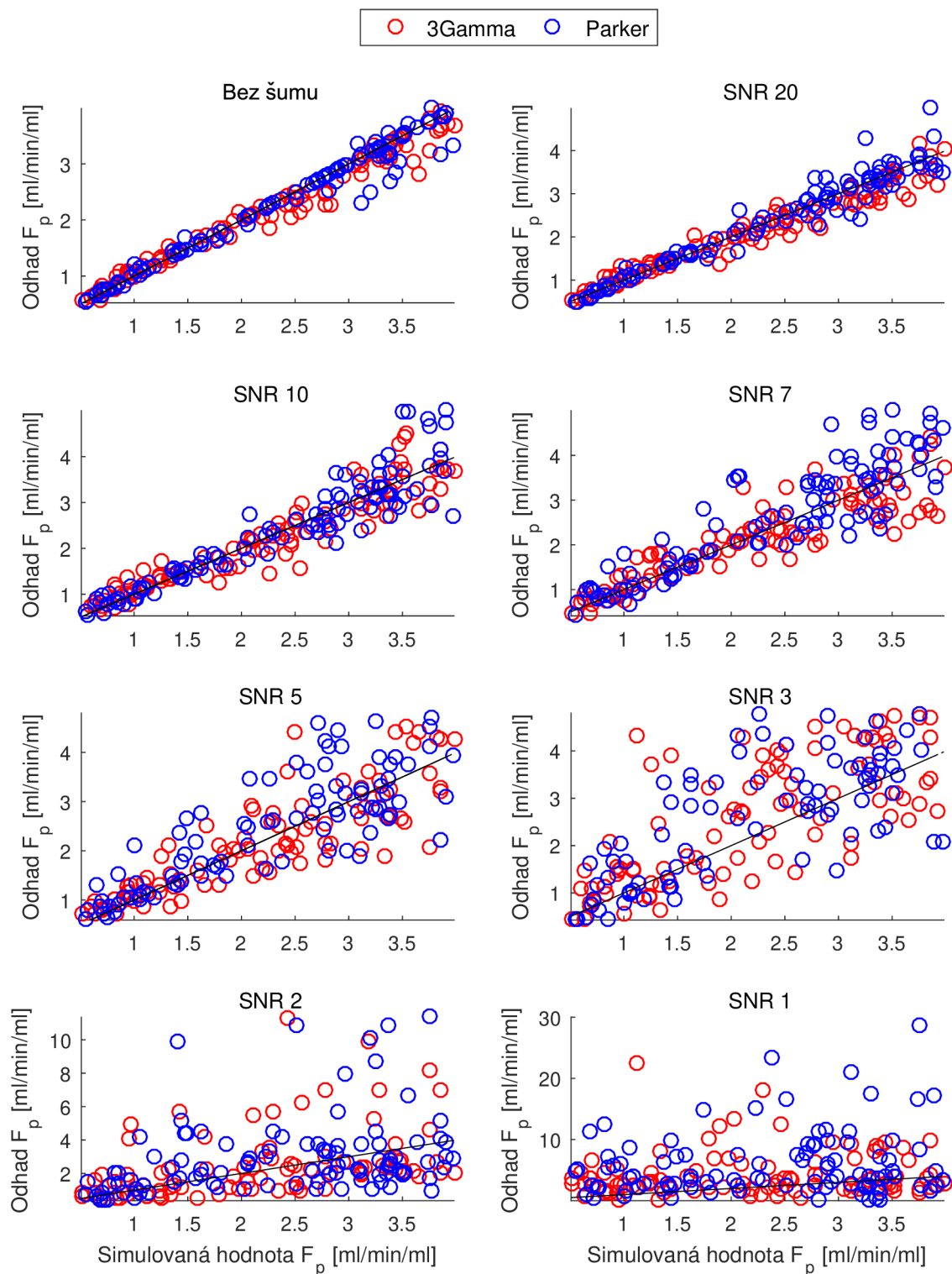
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.8227	0.7310	0.5370	0.5114	0.2620	0.1536	0.0416	-0.0078
ρ_{Parker}	0.9171	0.8841	0.7709	0.5906	0.5366	0.3763	0.1883	0.0927

Tab. A.13: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad v_e pomocí AATH modelu

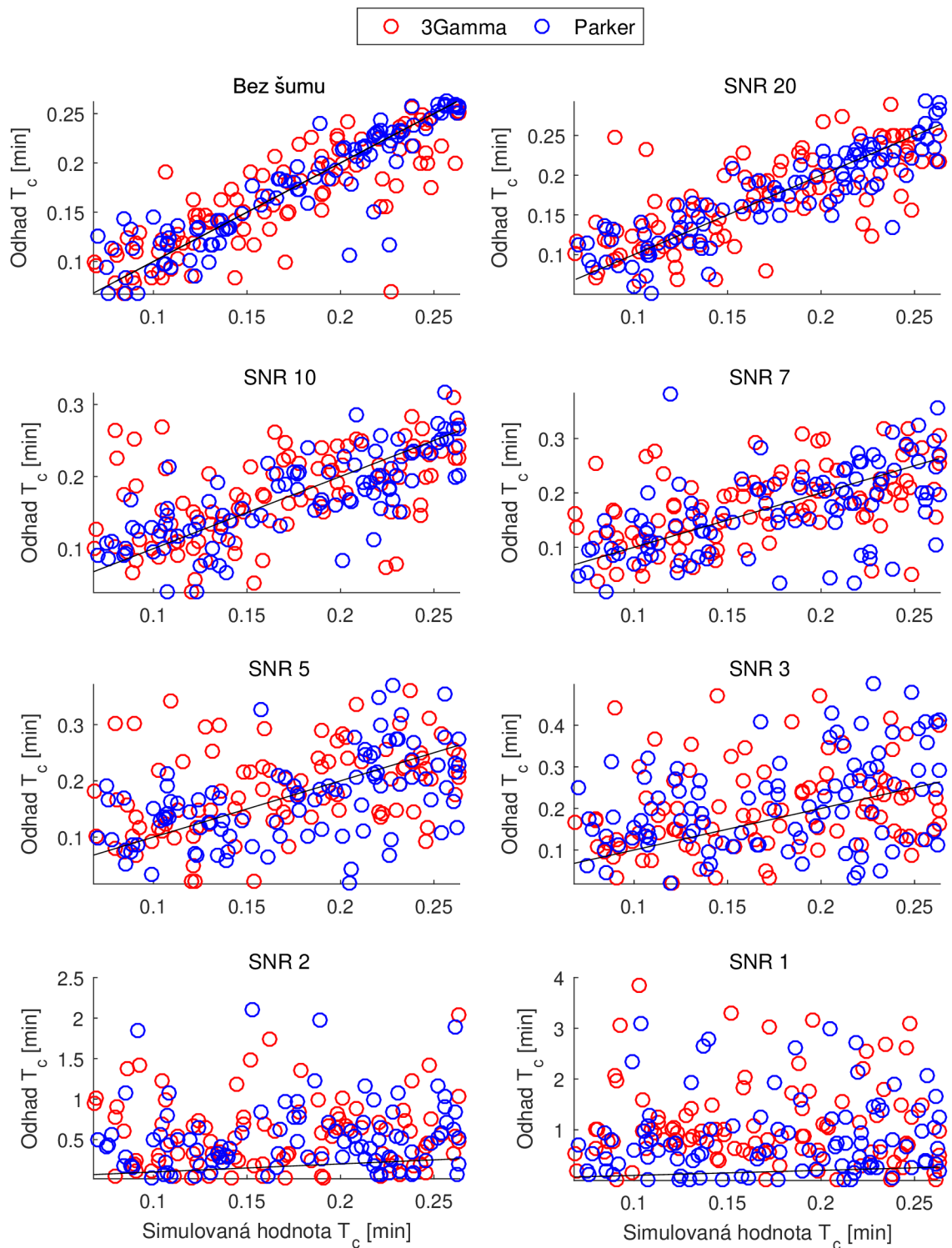
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.9762	0.9387	0.9035	0.8281	0.8110	0.6465	0.2900	-0.0849
ρ_{Parker}	0.9853	0.9688	0.9271	0.8259	0.7451	0.5754	0.2044	0.0476

Tab. A.14: Hodnoty Pearsonova korelačního koeficientu pro odhad E pomocí AATH modelu

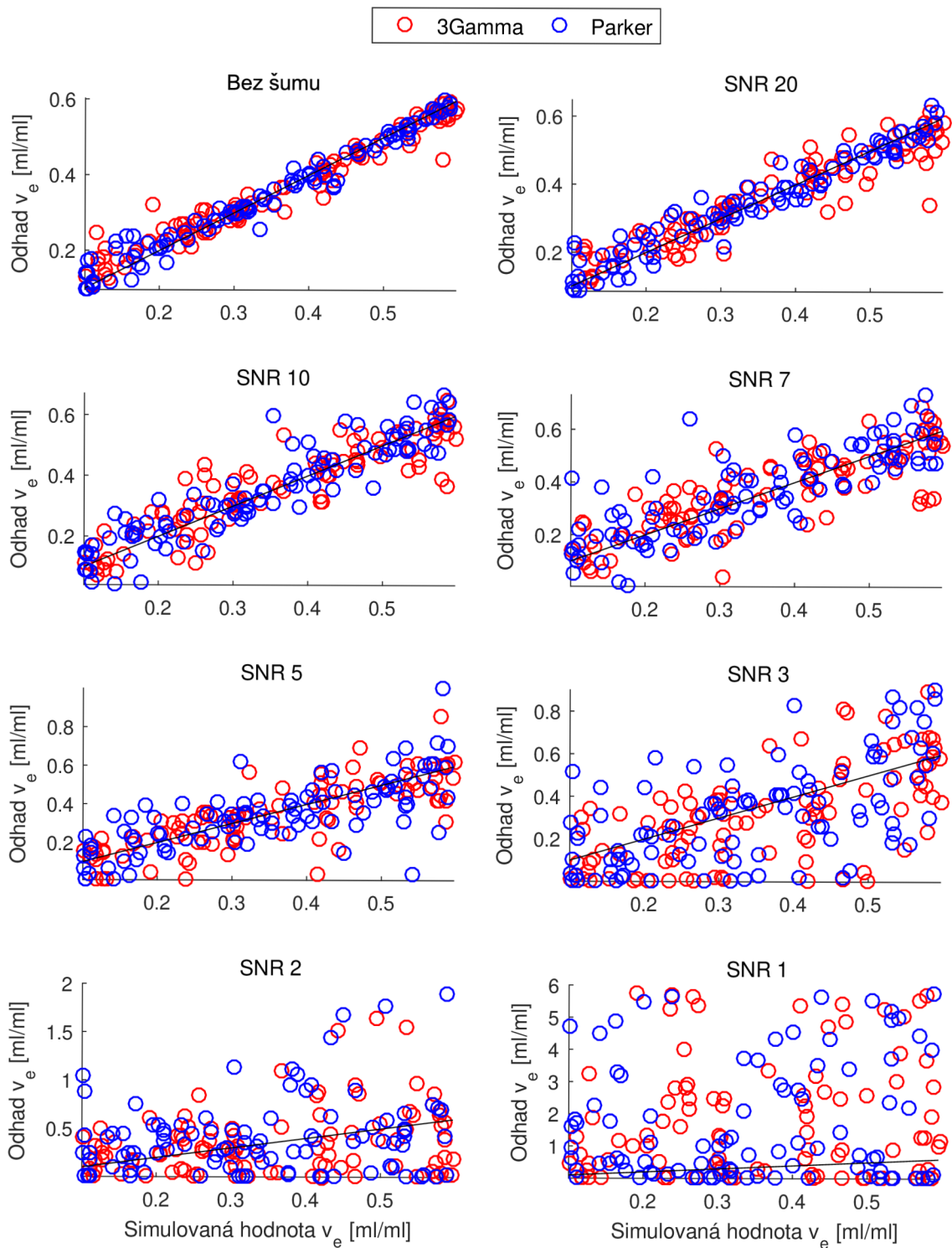
SNR [-]	∞	20	10	7	5	3	2	1
ρ_{3Gamma}	0.6614	0.5998	0.3935	0.3510	0.3081	0.2391	0.1722	0.1441
ρ_{Parker}	0.6970	0.6289	0.4499	0.3798	0.1409	0.1243	0.0976	-0.0257



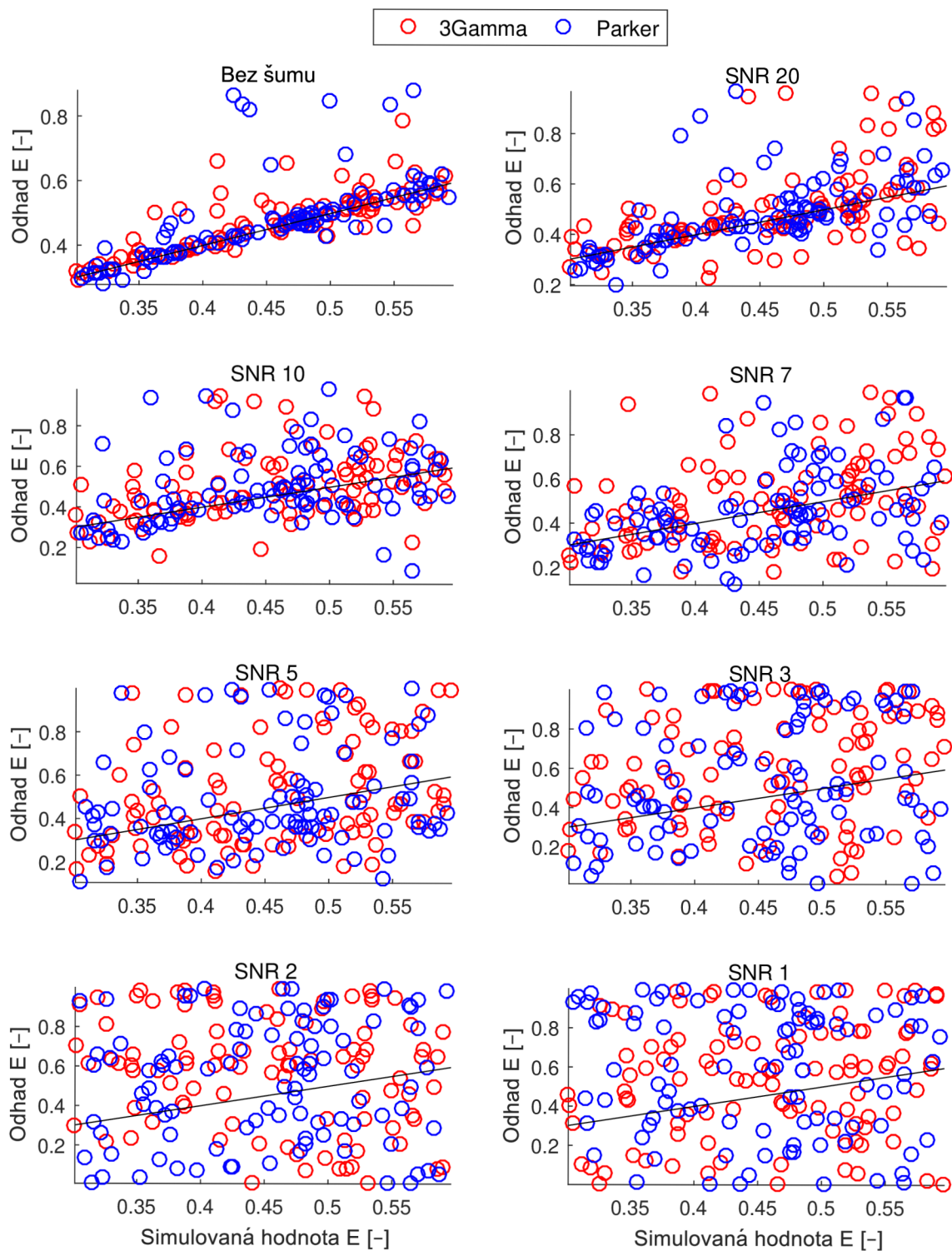
Obr. A.11: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot F_p pro různé SNR s použitím AATH modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.12: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot T_c pro různé SNR s použitím AATH modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.13: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot v_e pro různé SNR s použitím AATH modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)



Obr. A.14: Grafická reprezentace závislosti skutečných a odhadnutých hodnot E pro různé SNR s použitím AATH modelu a dvou různých AIF, gamma (červeně) a Parkerova modelu (modře)

B Hodnoty relativních chyb odhadu

Tab. B.1: Relativní chyby odhadu E_R [%] parametrů Toftsova modelu pro různé SNR a dvě AIF

Parametr	v_e		K^{trans}		k_{ep}	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
E_R (Bez šumu)	$8.20 \cdot 10^{-4}$	$3.09 \cdot 10^{-4}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$	$8.94 \cdot 10^{-4}$	$1.4 \cdot 10^{-3}$	$1.2 \cdot 10^{-3}$
E_R (SNR 20)	2.04	1.92	1.77	2.15	2.59	2.56
E_R (SNR 10)	4.28	3.61	3.83	3.56	6.05	4.70
E_R (SNR 7)	6.15	6.58	6.17	5.67	9.28	7.36
E_R (SNR 5)	9.95	9.66	10.37	8.84	15.64	12.45
E_R (SNR 3)	17.10	15.78	24.40	16.17	55.39	16.78
E_R (SNR 2)	32.20	29.42	47.40	30.65	51.11	29.69
E_R (SNR 1)	317.18	$2.40 \cdot 10^5$	$9.96 \cdot 10^3$	622.82	$6.16 \cdot 10^6$	$1.26 \cdot 10^{11}$

Tab. B.2: Relativní chyby odhadu E_R [%] parametrů rozšířeného Toftsova modelu pro různé SNR a dvě AIF

Parametr	v_e		K^{trans}	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
E_R (Bez šumu)	0.17	0.01	0.25	0.03
E_R (SNR 20)	2.79	2.55	4.80	2.60
E_R (SNR 10)	4.52	5.37	7.72	6.15
E_R (SNR 7)	7.22	6.45	11.58	8.55
E_R (SNR 5)	8.46	9.97	15.18	12.36
E_R (SNR 3)	14.92	16.45	23.81	21.28
E_R (SNR 2)	28.03	26.08	64.90	51.57
E_R (SNR 1)	$9.29 \cdot 10^5$	$2.92 \cdot 10^5$	$3.20 \cdot 10^3$	$1.27 \cdot 10^3$
Parametr	k_{ep}		v_p	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
E_R (Bez šumu)	0.08	0.02	2.92	0.46
E_R (SNR 20)	4.12	2.94	15.37	12.24
E_R (SNR 10)	7.52	6.06	32.82	22.58
E_R (SNR 7)	9.91	9.08	42.10	36.00
E_R (SNR 5)	12.92	12.02	59.00	45.27
E_R (SNR 3)	23.75	20.63	122.64	61.15
E_R (SNR 2)	157.00	69.00	160.82	127.08
E_R (SNR 1)	$8.17 \cdot 10^7$	802.56	795.59	856.36

Tab. B.3: Relativní chyby odhadu E_R [%] parametrů Fermiho modelu pro různé SNR a dvě AIF

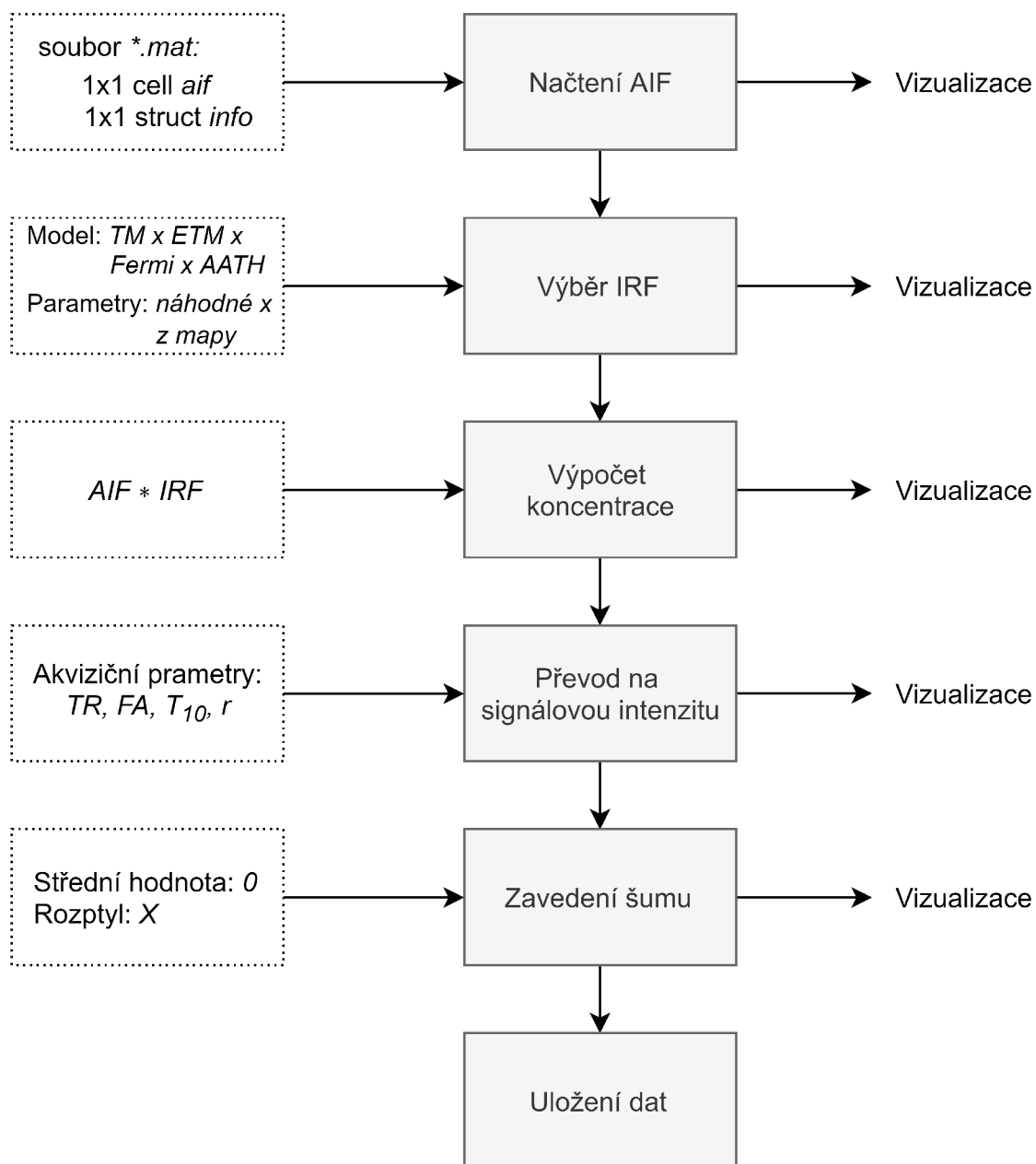
Parametr	F_p		T_c		k	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
AIF						
E_R (Bez šumu)	0.15	4.78	0.17	6.53	0.20	77.39
E_R (SNR 20)	13.89	13.18	15.07	15.48	48.35	108.91
E_R (SNR 10)	27.98	19.82	28.61	22.20	91.44	122.09
E_R (SNR 7)	40.06	23.70	45.31	28.40	130.23	104.15
E_R (SNR 5)	43.41	44.37	47.47	37.37	167.75	131.50
E_R (SNR 3)	45.49	61.60	66.43	47.62	215.28	187.43
E_R (SNR 2)	48.07	71.42	95.04	76.85	303.74	271.29
E_R (SNR 1)	167.03	93.35	280.13	258.99	$2.58 \cdot 10^6$	$2.81 \cdot 10^6$

Tab. B.4: Relativní chyby odhadu E_R [%] parametrů AATH modelu pro různé SNR a dvě AIF

Parametr	F_p		T_c	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
AIF				
E_R (Bez šumu)	6.22	3.38	15.73	11.61
E_R (SNR 20)	9.01	6.59	21.47	14.56
E_R (SNR 10)	12.47	11.53	30.60	20.44
E_R (SNR 7)	15.62	20.20	34.93	28.94
E_R (SNR 5)	20.89	25.13	47.54	32.89
E_R (SNR 3)	40.60	41.48	68.00	56.03
E_R (SNR 2)	221.92	67.40	313.25	274.04
E_R (SNR 1)	205.11	239.80	684.33	499.78

Parametr	v_e		E	
	3Gamma	Parker	3Gamma	Parker
AIF				
E_R (Bez šumu)	10.40	8.31	11.12	9.44
E_R (SNR 20)	13.92	12.10	19.32	16.61
E_R (SNR 10)	17.34	18.00	27.28	26.83
E_R (SNR 7)	24.42	28.07	32.45	28.04
E_R (SNR 5)	27.46	31.23	43.51	40.78
E_R (SNR 3)	45.76	53.22	55.28	58.90
E_R (SNR 2)	81.98	131.83	67.40	60.32
E_R (SNR 1)	$5.95 \cdot 10^3$	$1.03 \cdot 10^3$	57.10	71.49

C Blokové schéma navrženého programu



Obr. C.1: Blokové schéma navrženého programu pro generování syntetických DCE-MRI dat s naznačenými vstupy jednotlivých bloků

D Obsah přiloženého CD

Přiložené CD obsahuje:

- Složku *generator* se zdrojovými kódy programu pro generování syntetických DCE-MRI dat
- Složku *data* s analyzovanými datasety, mapami perfúzních parametrů a použitými AIF
- Složku *PerfLab* s upravenými skripty programu PerfLab (kompletní zdrojový kód PerfLabu je „know-how“ ÚPT AV ČR a není obsahem přílohy)
- Soubor *Bačovská_DP.pdf* s textem diplomové práce