

VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Brno, 2017

Bc. Juraj Jakubík



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

**MODELOVÁNÍ V PERFÚZNÍM ULTRAZVUKOVÉM
ZOBRAZOVÁNÍ**

MODELLING FOR ULTRASOUND PERFUSION IMAGING

DIPLOMOVÁ PRÁCE

MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Bc. Juraj Jakubík

VEDOUCÍ PRÁCE

SUPERVISOR

Ing. Martin Mézl

BRNO 2017



Diplomová práce

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

Ústav biomedicínského inženýrství

Student: Bc. Juraj Jakubík

ID: 146191

Ročník: 2

Akademický rok: 2016/17

NÁZEV TÉMATU:

Modelování v perfúzním ultrazvukovém zobrazování

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte s principy kontrastního vyšetření pomocí ultrazvuku a perfúzního zobrazování pomocí metody bolus&burst. 2) Popište používané matematické modely arteriální vstupní funkce (AIF) a reziduální funkce tkáně (TRF). 3) Proveďte simulaci perfúzních dat pro různé modely AIF a TRF. Pomocí vhodné dekonvoluční metody proveďte zpětný odhad parametrů, diskutujte vliv aditivního šumu. 4) Proveďte načtení a předzpracování preklinických dat myši. 5) Realizované metody otestujte na těchto preklinických datech. 6) Práci doplňte uživatelským rozhraním pro výběr modelů a nastavení jednotlivých parametrů. 7) Proveďte diskuzi dosažených výsledků.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

[1] JIRIK, R. et al. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control. 2013, 60(2): 310-319.

[2] HILL, C.R.. Physical Principles of Medical Ultrasonics. 2nd ed. Chichester: John Wiley, 2005. ISBN 978-04-0093-962.

Termín zadání: 6.2.2017

Termín odevzdání: 19.5.2017

Vedoucí práce: Ing. Martin Mézl

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

Diplomová práca sa zaoberá problematikou kontrastných látok v ultrasonografii a ich použitím v perfúznej analýze. Je zameraná na metódu Bolus & Burst, ktorá kombináciou výhod dvoch doposiaľ používaných prístupov umožňuje absolútnu kvantifikáciu perfúzných parametrov v oblasti záujmu. Časový priebeh koncentrácie kontrastnej látky je modelovaný ako konvolúcia parametricky zadanej arteriálnej vstupnej funkcie a tkanivovej reziduálnej funkcie. Práca pojednáva o možnostiach matematického modelovania týchto funkcií, ako aj o metódach spätného odhadu ich parametrov. Funkčnosť metód je overená na simulovaných ako aj preklinických dátach.

KLÚČOVÉ SLOVÁ

ultrasonografia, perfúzna analýza, ultrazvukové kontrastné látky, Bolus & Burst, arteriálna vstupná funkcia, tkanivová reziduálna funkcia, objem krvi, krvný tok, slepá dekonvolúcia

ABSTRACT

This master thesis deals with the contrast agents and their application in the ultrasound perfusion analysis. It is focused on Bolus & Burst method which, as a combination of two approaches that have been used so far, allows an absolute quantification of perfusion parameters in the region of interest. Contrast agent concentration time sequence is modeled as a convolution of the parametrically defined arterial input function and the tissue residual function. Thesis discusses different mathematical models of these functions as well as the methods of the parameters estimation. The methods functionality is validated on simulated and also preclinical data.

KEYWORDS

ultrasonography, perfusion analysis, ultrasound contrast agents, Bolus & Burst, arterial input function, tissue residual function, blood volume, blood flow, blind deconvolution

JAKUBÍK, Juraj *Modelování v perfúzním ultrazvukovém zobrazování*: diplomová práca. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, Ústav biomedicínského inženýrství, 2017. 78 s. Vedúci práce bol Ing. Martin Mézl

VYHLÁSENIE

Vyhlasujem, že som svoju diplomovú prácu na tému „Modelování v perfúzním ultrazvukovém zobrazování“ vypracoval(a) samostatne pod vedením vedúceho diplomovej práce, využitím odbornej literatúry a ďalších informačných zdrojov, ktoré sú všetky citované v práci a uvedené v zozname literatúry na konci práce.

Ako autor(ka) uvedenej diplomovej práce ďalej vyhlasujem, že v súvislosti s vytvorením tejto diplomovej práce som neporušil(a) autorské práva tretích osôb, najmä som nezasiahol(-la) nedovoleným spôsobom do cudzích autorských práv osobnostných a/alebo majetkových a som si plne vedomý(-á) následkov porušenia ustanovenia § 11 a nasledujúcich autorského zákona Českej republiky č. 121/2000 Sb., o práve autorskom, o právach súvisiacich s právom autorským a o zmene niektorých zákonov (autorský zákon), v znení neskorších predpisov, vrátane možných trestnoprávných dôsledkov vyplývajúcich z ustanovenia časti druhej, hlavy VI. diel 4 Trestného zákoníka Českej republiky č. 40/2009 Sb.

Brno

.....

podpis autora(-ky)

POĎAKOVANIE

Rád by som poďakoval vedúcemu diplomovej práce pánovi Ing. Martinovi Mézlovi za jeho podnetné rady, čas a trpezlivosť pri spracúvaní tejto problematiky.

Brno

.....

podpis autora(-ky)

OBSAH

Úvod	11
1 Kontrastné látky v ultrazvukovej diagnostike	12
1.1 Zobrazenie kontrastných látok	15
1.1.1 Interakcie mikrobublín s ultrazvukovým vlnením	15
1.1.2 Módy zobrazenia kontrastných látok	16
1.2 Ultrazvuková perfúzna analýza	20
1.2.1 Bolus-tracking	21
1.2.2 Burst-replenishment	21
1.2.3 Bolus and Burst	22
2 Konvolučný model perfúznej analýzy	23
2.1 Arteriálna vstupná funkcia (AIF)	24
2.1.1 Špecifiká klinických a preklinických dát	25
2.1.2 Matematické modely preklinických AIF	27
2.1.3 Presnosť navrhnutých modelov	30
2.2 Tkanivová reziduálna funkcia (TRF)	36
2.3 Odhad parametrov modelu	36
2.4 Modelovanie na simulovaných dátach	39
2.4.1 Simulované dáta	39
2.4.2 Optimalizačný problém a jeho riešenie	41
2.4.3 Škálovanie AIF	42
2.4.4 Výsledky analýzy na simulovaných dátach	44
2.4.5 Diskusia	49
3 Implementácia konvolučného modelu na preklinické dáta	51
3.1 Akvizícia a predspracovanie preklinických dát	51
3.2 Perfúzna analýza a jej výsledky	53
3.3 Diskusia	58
4 Grafické užívateľské rozhranie	59
4.1 Dopredné modelovanie perfúzných dát	59
4.2 Spätný odhad parametrov perfúznej analýzy	61
5 Záver	63

Literatúra	65
Zoznam symbolov, veličín a skratiek	69
Zoznam príloh	70
A Plný rozsah výsledkov perfúznej analýzy	71
A.1 Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (implementácia <i>Global-Search</i>)	71
A.2 Relatívna chyba odhadov perfúzných parametrov jednotlivými modelmi	72

ZOZNAM OBRÁZKOV

1.1	Kontrastná látka s veľkosťou bublín v rozmedzí 1 – 10 μ m vizualizovaná pomocou skenovacej elektrónovej mikroskopie. [14]	12
1.2	Interakcia mikrobublín s ultrazvukovým vlnením o definovanej hodnote MI: a) MI < 0.1; b) 0.1 ≤ MI < 0.5; c) MI ≥ 0.5	17
1.3	Zlepšenie ohraničenia ľavej komory v 4-dutinovej projekcii pri kontrastnom vyšetrení v echokardiografii, prebrané z [10].	18
1.4	Schéma pulznej inverzie, upravené z [32]	19
1.5	Schéma AM pre nelineárnu odozvu tkaniva na UZ impulz, upravené z [32]	20
2.1	Vizualizácia dôležitosti znalosti priebehu AIF pre interpretáciu nameraných dát v perfúznej analýze.	24
2.2	Parkerova populačná krivka	25
2.3	Dáta namerané na nádorovej myši	26
2.4	Reálne AIF krivky myši (horizontálne osi - vzorky signálu ($f_{vz} = 5$ Hz), vertikálne osi - C_{KL} [a.u.])	30
2.5	Tvarová aproximácia reálnej AIF 1 krivky testovanými modelmi . . .	33
2.6	Tvarová aproximácia reálnej AIF 2 krivky testovanými modelmi . . .	33
2.7	Tvarová aproximácia reálnej AIF 3 krivky testovanými modelmi . . .	34
2.8	Vývojový diagram algoritmu slepej dekonvolúcie	37
2.9	Modelovaný priebeh koncentrácie KL v ROI u metódy <i>B&B</i>	38
2.10	Bloková schéma tvorby simulovaného priebehu krivky C_R	39
2.11	Simulované dáta - príklad: referenčná AIF_r (hore vľavo), TRF s parametrom $\beta = 0.2s^{-1}$ (hore vpravo), krivka C_M , SNR = 30 dB (dole vľavo), krivka C_M so SNR = 10 dB (dole vpravo)	40
2.12	Variabilita škály odhadnutých AIF voči referencii	43
2.13	algoritmus <i>interior-point</i> , <i>GS</i> , 30 dB	45
2.14	algoritmus <i>interior-point</i> , <i>GS</i> , 10 dB	45
2.15	Odhad AIF ako súčasť analýzy metódou <i>B&B</i> zo zašumených modelových koncentračných kriviek (SNR = 30 dB vľavo, SNR = 10 dB vpravo, algoritmus <i>interior-point</i>)	46
2.16	algoritmus <i>SQP</i> , <i>GS</i> , 30 dB	48
2.17	algoritmus <i>SQP</i> , <i>GS</i> , 10 dB	48
2.18	Odhad AIF ako súčasť analýzy metódou <i>B&B</i> zo zašumených modelových koncentračných kriviek (SNR = 30 dB vľavo, SNR = 10 dB vpravo, algoritmus <i>SQP</i>)	49
3.1	Testované preklinické C_R dáta	51

3.2	Miesto záujmu v ultrazvukovom 2D B-zobrazení (vľavo), výstupná krivka po konverzii (vpravo)	52
3.3	Vplyv filtrácie na presnosť preloženia nameraných dát dátami mode- lovými (vpravo) v porovnaní s nefiltrovanými dátami (vľavo)	54
3.4	C_{R1} , algoritmus <i>interior-point</i> , iteratívny prístup	55
3.5	C_{R1} , algoritmus <i>interior-point</i> rozšírený o <i>GlobalSearch</i>	55
3.6	C_{R1} , algoritmus <i>SQP</i> , iteratívny prístup	56
3.7	C_{R1} , algoritmus <i>SQP</i> rozšírený o <i>GlobalSearch</i>	56
3.8	C_{R2} , algoritmus <i>SQP</i> , iteratívny prístup	57
3.9	C_{R2} , algoritmus <i>SQP</i> rozšírený o <i>GlobalSearch</i>	57
4.1	Dialógové okno zadávania parametrov modelu <i>gama+expo</i>	59
4.2	Štruktúra premennej Cr_data (výstup GUI2.m)	60
4.3	GUI pre tvorbu simulovaných dát dopredným modelovaním (GUI2.m)	60
4.4	GUI pre spätný odhad perfúzných parametrov (GUI2_1.m)	61

ZOZNAM TABULIEK

1.1	Prehľad komerčne dostupných kontrastných látok v ultrasonografii . . .	14
2.1	Tabuľka parametrov Parkerovej populačnej krivky	26
2.2	Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (algoritmus <i>interior-point</i>)	32
2.3	Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (algoritmus <i>SQP</i>) . . .	32
2.4	Parametre použitého výpočtového systému	34
2.5	Intervaly hodnôt parametrov vystupujúcich v modeloch	41
2.6	Výsledky analýzy koncentračnej krivky na báze AIF 2	44
2.7	Výsledky analýzy koncentračnej krivky na báze AIF 2 (pre rozšírenie o relatívne chyby odhadov voči referenčným hodnotám viď prílohu A.6)	47
3.1	Časová náročnosť modelov pri daných optimalizačných algoritmoch .	58
A.1	Algoritmus <i>interior-point</i> rozšírený o <i>GlobalSearch</i>	71
A.2	Algoritmus <i>SQP</i> rozšírený o <i>GlobalSearch</i>	71
A.3	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1	72
A.4	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1	73
A.5	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 2	74
A.6	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 2	75
A.7	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 3	76
A.8	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 3	77
A.9	Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1, algo- ritmus <i>fminsearch</i>	78

ÚVOD

Prekrvenie (perfúzia) predstavuje základný predpoklad funkčnosti bunky, tkaniva, orgánu. Abnormality v prekrvení predstavujú výraznú patológiu, ktorú je nutné včas diagnostikovať a liečiť. Schopnosť skúmať a kvantitatívne posudzovať perfúziu na úrovni tkanív alebo orgánov ľudského tela preto predstavuje v lekárskej diagnostike významný krok vpred.

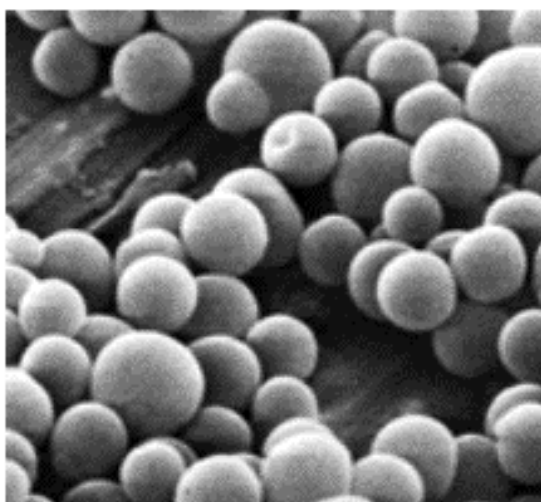
Princíp perfúzneho vyšetrenia je podobný u všetkých zobrazovacích modalít. Vhodná kontrastná látka je intravenózne podaná do organizmu, pričom je sledovaný časový vývoj koncentrácie tejto látky. Následnou analýzou priebehu obdržanej krivky možno odhadnúť perfúzne parametre v oblasti záujmu. Prvé perfúzne vyšetrenia boli doménou nukleárnej medicíny (SPECT, PET). Následný vývoj viedol na použitie v počítačovej tomografii (CT) a magnetickej rezonancii (MRI). Až objav dostatočne stabilných kontrastných látok umožnil výkon vyšetrenia pomocou najdostupnejšej zobrazovacej modality - ultrazvuku. Zásadnú výhodu ultrasonografie oproti zvyšným modalitám predstavuje okrem ceny aj zobrazenie v reálnom čase a relatívna bezpečnosť, kedy pacient neabsorbuje počas vyšetrenia dávku ionizujúceho žiarenia.

V ultrazvukovej perfúznej analýze možno uvažovať dva základné prístupy. Metóda *bolus-tracking* využíva jednoduchšiu aplikáciu kontrastnej látky injekciou. Výstupom analýzy však nie sú absolútne hodnoty perfúzných parametrov. U metódy *burst-replenishment* je absolútna kvantifikácia týchto parametrov s použitím dodatočnej informácie možná, avšak aplikácia kontrastnej látky formou infúzie je do istej miery limitujúca.

Táto diplomová práca pojednáva primárne o metóde Bolus & Burst, ktorá kombinuje oba zmienené prístupy perfúznej analýzy. Zlúčením ich predností sa snaží dosiahnuť komplexnejšiu diagnostiku s presnejšou kvantifikáciou perfúzných parametrov akými sú krvný tok, objem a stredná doba priechodu. Časová závislosť koncentrácie kontrastnej látky v oblasti záujmu je, na podklade iných zobrazovacích modalít, modelovaná ako konvolúcia arteriálnej vstupnej funkcie a tkanivovej reziduálnej funkcie. Prvotným cieľom tejto práce je návrh vhodných parametrických modelov príslušných funkcií a otestovanie ich vhodnosti z hľadiska tvarovej aproximácie reálnych dát. Na podklade týchto odhadov boli vytvorené simulované dáta ako vstup perfúznej analýzy s následnou kvantifikáciou perfúzných parametrov. Funkčnosť algoritmu je demonštrovaná taktiež na preklinických dátach nádorových myší.

1 KONTRASTNÉ LÁTKY V ULTRAZVUKOVEJ DIAGNOSTIKE

Kontrastnou látkou v ultrasonografii rozumieme kvapalný roztok obsahujúci mikrobubliny plynu o veľkosti 1 až 7 μm (pre názornosť viď obrázok 1.1)[9]. Primárnou úlohou je zvýšenie echogenity krvi, ktorá je za normálnych okolností anechogénna. Prvý pokus o použitie kontrastnej látky pri ultrazvukovom zobrazení pochádza už z roku 1968. Výskumníci Gramiak a Shah dosiahli zvýšenie kontrastu medzi aortálnou stenou a krvou po predošlej injekcii pretrepaného fyziologického roztoku do systémového obehu [17]. Aplikácia tohoto kontrastu nájde uplatnenie aj dnes pri detekcii pravo-ľavých srdечných skratov. Pre iné aplikácie bol týmto objavom započatý vývoj, ktorý trvá dodnes. Hlavným cieľom je vyprodukovať látku, ktorá má ideálne nasledujúce vlastnosti: je netoxická, molekuly sú dostatočne malé, aby sa cez pľúcne kapiláry dostali z žilného obehu do systémového, a zároveň bola dostatočne stabilná z hľadiska vlastností aj času.



Obr. 1.1: Kontrastná látka s veľkosťou bublín v rozmedzí 1 – 10 μm vizualizovaná pomocou skenovacej elektrónovej mikroskopie. [14]

Kontrastné látky možno rozdeliť podľa [8] do 3 generácií. Do nultej generácie možno zaradiť spomínaný pretrepaný fyziologický roztok. Ten obsahuje mikrobubliny vzduchu bez ďalších aditív. Problémom je však nestabilita v krvnom obehu. Pôsobením povrchového napätia medzi plynným jadrom a kvapalinou okolo neho má mikrobublina tendenciu zmenšovať svoj povrch na minimum. Výskumy ukázali, že vzduchová bublina o priemere 5 μm zanikne vo vodnom prostredí za približne 125 ms. Navyše so zmenšujúcim priemerom sa znižuje aj čas existencie tejto mikrobubliny [16, 19]. Existujú 2 prístupy ako zvýšiť stabilitu KL v obehu. Buď sa

mikrobubliny obalia stabilnejšou membránou, alebo je použitý miesto vzduchu plyn s nižším difúznym koeficientom.

Prvým komerčne dostupným preparátom sa v roku 1991 stal Echovist (Bayer Schering Pharma). Je predstaviteľom prvej generácie kontrastných látok. Tie používajú pre stabilizáciu mikrobublín vzduchu membránu z cukru - galaktózy. Po rozpustení membrány v krvnom obehú došlo k zániku mikrobublín. Bol schválený na použitie v echokardiografii k zvýrazneniu pravých srdečných oddielov a detekciu srdečných skratov. Priemer mikrobublín približne 2 μm je dostatočne malý na to, aby mohla byť látka distribuovaná do systémového obehu, avšak stabilita bola stále nedostatočná [8, 16, 11].

Kontrastné látky druhej generácie využívali ako stabilizačnú membránu surfaktant, látku, ktorá významne znižuje povrchové napätie na rozhraní plyn-kvapalina a výrazne tak predlžuje existenciu plynného jadra. Tieto látky už boli schopné prejsť cez pľúcne kapiláry do systémového obehu a podieľať sa tak na diagnostike ľavých srdečných oddielov. Predstaviteľom tejto generácie je preparát Albunex (Molecular Biosystems). Stabilizáciu mikrobublín predstavuje tenká vrstva denaturovaného proteínu albumínu z ľudského séra. Takto stabilizované mikrobubliny s priemerom približne 3,8 μm sú však veľmi citlivé na zmeny tlaku, a preto ich životnosť neprekročila 1 minútu. Napredujúci vývoj v oblasti stabilizácie potvrdil ďalší z preparátov 2. generácie - Levovist (Bayer Schering Pharma, Berlin). Látka bola dostupná v Európe a Japonsku od roku 1996. Jednalo sa o modifikáciu predošlého preparátu Echovist pridaním malého množstva kyseliny palmitovej (0,1 %) na častice galaktózy [33]. V momente rozpustenia cukornej membrány boli mikrobubliny stabilizované kyselinou palmitovou, čo výrazne predĺžilo strednú dobu životnosti kontrastnej látky na 1 až 5 minút. Tým bola docielená možnosť niekoľkonásobnej recirkulácie v krvnom obehú. [11]

Od roku 1997 sú dostupné KL modifikované v zmysle výmeny vzduchových bublín za bubliny tvorené inertným plynom vysokej molekulovej hmotnosti. Difúzia plynu cez stabilizačnú membránu je minimálna. Príkladom sú perfluorované uhlovodíky oktafluoropropán (C_3F_8) alebo hexafluorid síry (SF_6) [34]. Tieto plyny majú výrazne nižšiu rozpustnosť vo vodných roztokoch v porovnaní so vzduchom. KL sú schopné niekoľkonásobnej recirkulácie v obehú so strednou dobou života presahujúcou 5 minút. Následne je plynný obal eliminovaný dýchacou sústavou pacienta, zatiaľ čo obaly zmetabolizuje pečeň, prípadne odfiltrujú obličky [27]. Medzi komerčne dostupných zástupcov tejto generácie KL patrí Optison (GE Healthcare, UK) obsahujúci plyn C_3F_8 enkapsulovaný albumínom. Priemer bublín je v rozmedzí 2 až 4,5 μm . Preparát bol uznaný vo viacerých krajinách pre použitie v echokardiografii na zvýraznenie srdečných oddielov [8, 16, 11].

Najpoužívanejším preparátom súčasnosti je SonoVue (Bracco SpA). Jadro mik-

rohublín je tvorené plynom SF_6 a stabilizované viacerými surfaktantami (polyetylén-glykol, fosfolipidy, kyselina palmitová). Hustota mikrobublín je $2 \cdot 10^8/\text{ml}$. Stredná hodnota priemeru je $2,5 \mu\text{m}$ a stabilita roztoku v ampulke pri izbovej teplote predstavuje až 6 hodín [8] .

Tab. 1.1: Prehľad komerčne dostupných kontrastných látok v ultrasonografii

Názov	Výrobca	Rok	Plyn	Stabilizácia
Echovist	Bayer Pharma AG	1991	vzduch	galaktóza
Albunex	Molecular Biosystems	1994	vzduch	albumín
Levovist	Bayer Pharma AG	1996	vzduch	galaktóza
Optison	GE Healthcare AS	1997	C_3F_8	albumín
Definity	Lantheus Medical Imaging	2001	C_3F_8	fosfolipidy
SonoVue	Brasso SpA	2001	SF_6	fosfolipidy
Imagent	Alliance Pharmaceutical Corp.	2002	C_4F_{10}	fosfolipidy
Sonazoid	Amersham Health	2006	C_4F_{10}	fosfolipidy
BR38	Brasso SpA	-	$\text{C}_4\text{F}_{10}/\text{N}_2$	fosfolipidy

Štandardné preparáty, medzi ktoré patria aj vyššie uvedené (tab.1.1), sú primárne určené na intravaskulárne použitie. Aplikujú sa formou injekcie alebo infúzie a cirkulujú v krvnom obeh. Z dôvodu veľkosti molekúl neextravazujú, a preto je možné ich využiť pri perfúzných vyšetreniach na charakterizáciu hemodynamických parametrov konkrétnej oblasti záujmu. Častou indikáciou je posúdenie abnormálit ciev v súvislosti s výživou dôležitých orgánov - hypoperfúzia u stenóz prírodnej artérie, prípadne hyperperfúzia u onkologických ochorení. Ďalšou indikáciou je napríklad zvýraznenie hranice endokardu ľavej komory srdca u pacientov, ktorí sú echokardiograficky ťažko vyšetriteľní[22, 10]. Podľa prieskumov až 20% echokardiogramov nedosahuje dostatočnú kvalitu pre presné posúdenie systolickej dysfunkcie ľavej komory [34]. Vo výnimočných prípadoch môžu KL po intrakavitálnej aplikácii zvýrazniť hranicu dutých orgánov, napr. močového mechúra alebo súčastí tráviaceho traktu.

Trend vývoja smeruje ku špecifickým kontrastným látkam, ktoré majú na membráne mikrobublín naviazané ligandy. Na základe nich je následne látka vychytávaná v konkrétnom orgáne a ďalej zobrazovaná. Tieto látky nachádzajú uplatnenie zatiaľ len v preklinickom výskume. Veľkým potenciálom disponujú taktiež nanokontrastné látky, ktoré by mohli v obmedzenej miere prestupovať cievny endotel a našli by tak uplatnenie v diagnostike nádorov [4].

1.1 Zobrazenie kontrastných látok

Kvalita diagnostiky pomocou kontrastných látok závisí ako na vlastnostiach samotnej látky, tak na procese jej zobrazenia. Spočiatku boli na zobrazovanie využívané štandardné módy, napr. B-mód alebo dopplerovské metódy. Špecifická interakcia mikrobublín plynu s ultrazvukovými vlnami viedla na vývoj zobrazovacích módov snažiacich sa zvýrazniť signál pochádzajúci z KL na úkor signálu z okolitých tkanív [9].

1.1.1 Interakcie mikrobublín s ultrazvukovým vlnením

Krv je za normálnych okolností anechogénna a v ultrazvukovom obraze sa javí ako tmavá. Pridaním mikrobublín je umelo vytvorený rozdiel akustických impedancií na rozhraní plyn-kvapalina, čím dochádza k výraznému zvýšeniu odrazivosti dopadajúcich ultrazvukových vln. Okrem odrazivosti vykazuje mikrobublina taktiež osciláciu na frekvencii dopadajúcej vlny [32]. Vďaka stlačiteľnosti plynu v jadre mikrobublíny je teda odozva na mechanické vlnenie u kontrastnej látky oveľa komplexnejšia ako u mäkkých tkanív [8].

Lokálny akustický výkon ultrazvuku je jedným z hlavných parametrov majúcich vplyv na správanie sa mikrobublín v akustickom poli. Závisí na výkone ultrazvukového systému, vysielačnej frekvencii sondy a útlme ultrazvukového vlnenia v hĺbke tkaniva. Výstupný výkon UZ systému je definovaný pomocou veličiny mechanický index (MI), ktorá zároveň charakterizuje riziko vzniku kavitácií ¹ pri danom nastavení prístroja [8]. Mechanický index je definovaný vzťahom [32]

$$MI = \frac{p^-}{\sqrt{f_c}}, \quad (1.1)$$

kde f_c je stredná vysielačacia frekvencia sondy a p^- minimálna hodnota negatívneho tlaku. Na základe veľkosti lokálneho akustického výkonu pre potreby zobrazenia KL rozlišujeme niekoľko úrovní:

- nízky akustický výkon ($MI < 0.1$)
- stredný akustický výkon ($0.1 < MI < 0.5$)
- vysoký akustický výkon ($MI > 0.5$)

Pri nízkom aplikovanom akustickom výkone mikrobublíny nerezonujú a ultrazvukové vlnenie len odrážajú. Za použitia konvenčných zobrazovacích módov (B-mód, dopplerovské metódy) je signál z mikrobublín na rovnakej úrovni ako signál z okolitých tkanív. Zobrazovanie je vhodné, len ak je akustická odozva obdržaná od bublín dostatočná [8].

¹Kavitácie sú chápané ako dutiny v kvapaline vznikajúce v dôsledku prudkých zmien tlaku.

Aplikácia stredného akustického výkonu spôsobí, že bubliny začnú rezonovať s frekvenciou dopadajúcich UZ impulzov a pozorované odrazy vykazujú nelineárny charakter. Okrem odrazu základnej (fundamentálnej) frekvencie produkujú mikrobubliny aj harmonickú odozvu na iných frekvenciách odpovedajúcich násobkom fundamentálnej hodnoty (vyššie harmonické frekvencie). Najvyššiu intenzitu z harmonických odoziev má frekvencia odpovedajúca dvojnásobku fundamentálnej frekvencie [26].

Vysoký akustický výkon vedie na deštrukciu mikrobublín v dôsledku kavitačných javov, čo predstavuje zároveň limitáciu tohoto prístupu. Stabilizačná membrána je poškodená a plyn difunduje do okolitej kvapaliny. Amplitúda odrazeného signálu je však prechodne veľmi vysoká a obsahuje množstvo nelineárnych komponent (subharmonických a harmonických)[8].

Veľkosť MI je možné nastaviť na monitore ultrazvukového prístroja. Rôzne nastavenie tohoto parametra vedie na odlišné správanie mikrobublín, ktoré sumarizuje obrázok 1.2, kde A odpovedá amplitúdovej časti spektra signálu a f frekvenčnej zložke vyslanej, resp. odrazenej ultrazvukovej vlny.

Z hľadiska dosiahnutia maxima odrazenej energie UZ vlny je kľúčovým parametrom vysielačia frekvencia sondy. Cieľom je, aby táto frekvencia odpovedala tzv. rezonančnej frekvencii mikrobubliny (Leighton, 1994). Rezonančná frekvencia mikrobubliny vzduchu bez stabilizačnej membrány závisí nepriamo úmerne na jej polomere a podľa vzťahu [32]

$$f_r = \frac{1}{2\pi a} \sqrt{\frac{3\gamma p_0}{\rho_w}}, \quad (1.2)$$

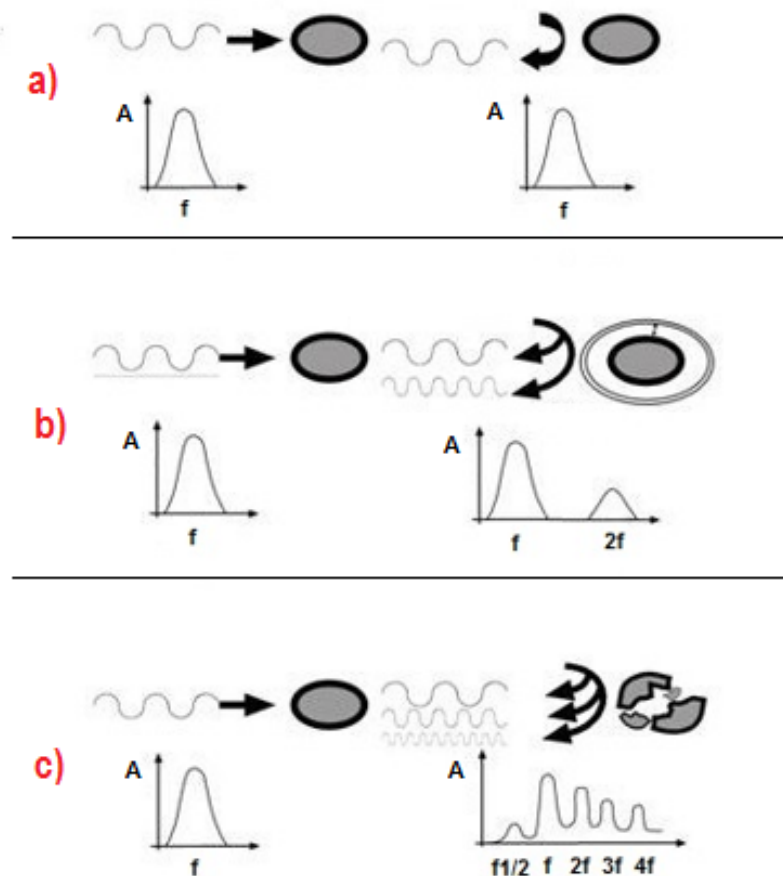
kde γ je Poissonova konštanta pre ideálny plyn, p_0 je tlak okolitej tekutiny a ρ_w jej hustota.

Rezonančná frekvencia mikrobublín s priemerom 1-9 μm a pohybuje v rozmedzí 1-9 MHz. Komerčne dostupné sondy pokrývajú tento frekvenčný rozsah, a preto je možné ich použiť ako na vybudenie rezonancie mikrobublín, tak na snímanie dát obsahujúcich ich rezonančnú odozvu [8].

1.1.2 Módy zobrazovania kontrastných látok

V spojení s ultrazvukovými kontrastnými látkami je možné použiť aj konvenčné zobrazovacie módy.

B-mód je štandardné dvojrozmerné ultrazvukové zobrazovanie, pri ktorom sú amplitúdy odrazených signálov prevádzané do stupňov šedi. Výsledný obraz je teda tvorený pixelmi s rôznym jasom [18]. Tento spôsob zobrazovania je vhodný pre zvýraznenie ohraničenia veľkých venózných štruktúr, prípadne dutých orgánov ako močový



Obr. 1.2: Interakcia mikrobublín s ultrazvukovým vlnením o definovanej hodnote MI: a) $MI < 0.1$; b) $0.1 \leq MI < 0.5$; c) $MI \geq 0.5$

mechúr, maternica, srdečné oddiely (viď obrázok 1.3), ktoré je možné vyplniť tekutinou obsahujúcou KL [26]. V prípade zobrazovania mäkkých tkanív nedochádza v dôsledku nízkej koncentrácie KL k žiadnemu zosíleniu odrazeného signálu.

Dopplerovské techniky využívajú Dopplerov jav, ktorý popisuje zmenu frekvencie vlnenia pri nenulovej vzájomnej rýchlosti vysielača a prijímača. Na základe týchto metód je možné doplniť ultrazvukový dvojrozmerný obraz o informáciu o pohybe štruktúr. Zároveň sú veľmi citlivé na prítomnosť mikrobublín, avšak prínos je výrazne redukovaný množstvom technických artefaktov. Aplikácia bolu vedie k maximálnym koncentráciám KL, ktoré preťažujú systém ultrazvuku presahom farebných signálov (tzv. blooming). Dopplerovské spektrum nie je v tejto skorej fáze merateľné. [7]

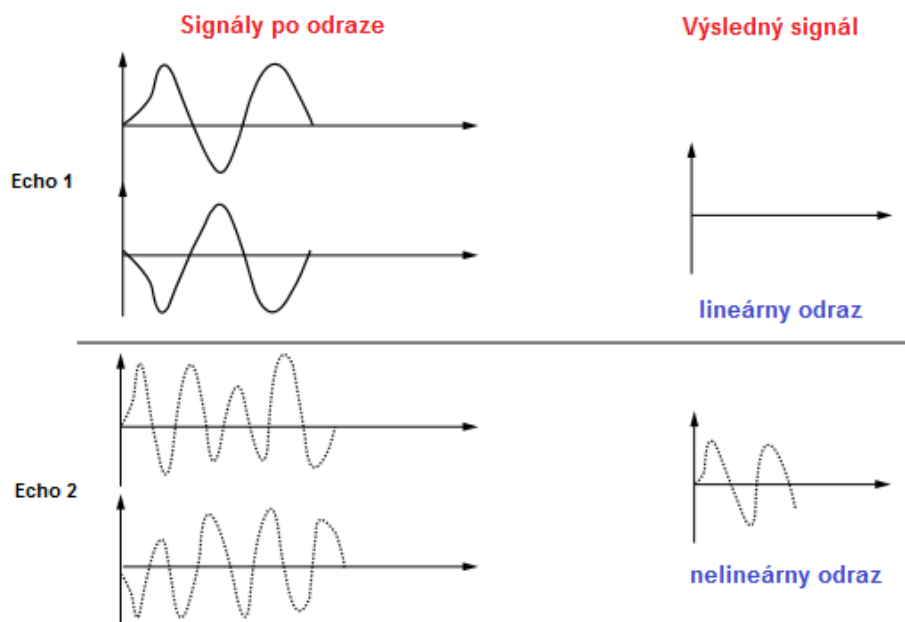


Obr. 1.3: Zlepšenie ohraničenia ľavej komory v 4-dutinovej projekcii pri kontrastnom vyšetrení v echokardiografii, prebrané z [10].

U konvenčných zobrazovacích módov nie sú plne využité nelineárne vlastnosti KL. Za týmto účelom boli vyvinuté metódy, ktoré zvyrazňujú nelineárny charakter odrazu UZ vlnenia a oddeľujú tak signál KL od signálu pochádzajúceho z okolitých štruktúr. Príkladom môže byť harmonické zobranie, pulzná inverzia, prípadne amplitúdová modulácia [28].

Harmonické zobrazovanie (HI, harmonic imaging) využíva detekciu odozvy generovanej na druhej harmonickej frekvencii, ktorá sa u mikrobublín prejaví viac ako u okolitého tkaniva. Zároveň je snaha potlačiť základnú vysielaciu frekvenciu sondy pomocou vhodnej digitálnej filtrácie. Signál pochádzajúci z mikrobublín je tak zvýšený o približne 10 - 15 dB. Nevýhoda metódy spočíva predovšetkým v strate časti informácie pri filtrácii v dôsledku prekryvu spektier signálov z prvej a druhej harmonickej komponenty. Druhá harmonická komponenta je navyše utlmovaná tkanivom vo väčšej miere v porovnaní s vysielacou frekvenciou sondy, čo limituje možnú hĺbku vyšetrenia [8, 28].

Pokročilejšiu zobrazovaciu metódu predstavuje pulzná inverzia (PI, pulse inversion). Táto metóda na rozdiel od harmonického zobrazovania nie je zatažením znížením kontrastu v obraze v dôsledku prekryvu spektier. Vykazuje lepšie priestorové rozlíšenie a zvyšuje schopnosť diferenciacie tkaniva od tekutých štruktúr. Základná vysielacia frekvencia sondy je potlačená priamo za použitia dvoch po sebe vyslaných impulzov s opačnou fázou. Princíp metódy znázorňuje obrázok 1.4. Po interakcii s mikrobublinami sú inverzné impulzy sčítané (výsledný signál). V prípade lineárnej odozvy (Echo 1) je výsledný signál nulový, čím dochádza k potlačeniu signálu z

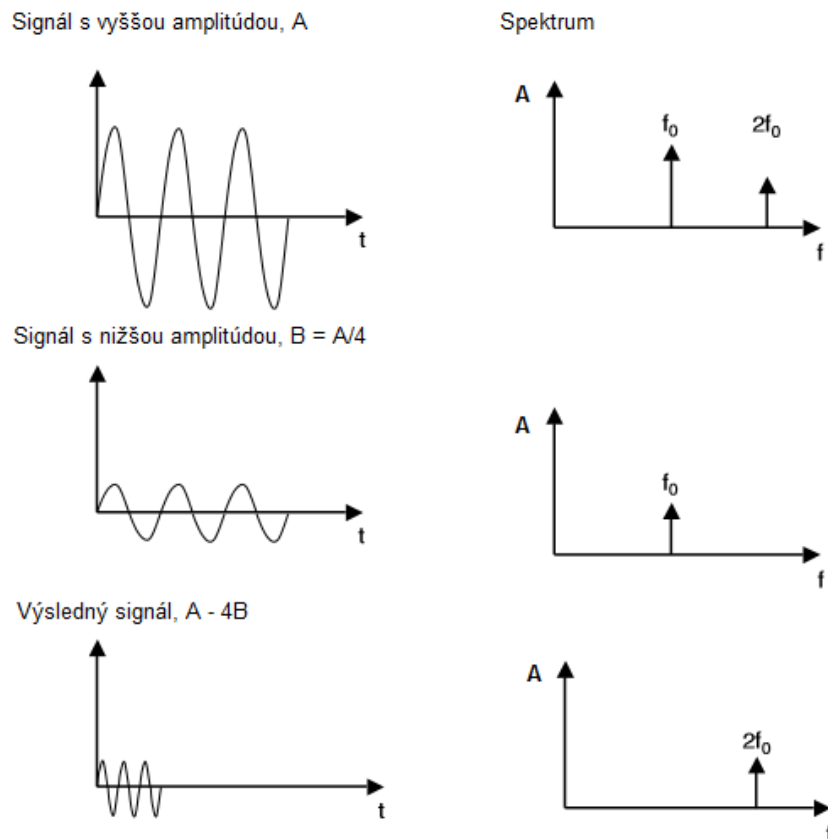


Obr. 1.4: Schéma pulznej inverzie, upravené z [32]

tkanív okolitých štruktúr. Na základne fyzikálnych vlastností KL, ktorých oscilácie v UZ poli vykazujú nelineárny charakter (Echo 2) je výsledný signál po sčítaní nenulový a možno ho použiť pre tvorbu diagnostického obrazu.

Alternatívu ku zmene fázy predstavuje zmena amplitúdy pulzov vysielaných z ultrazvukovej sondy. Metóda je označovaná ako amplitúdová modulácia (AM, amplitude modulation). Základ predstavuje vyslanie dvoch pulzov odlišnej amplitúdy. Echo vzniknuté od signálu z nižšou amplitúdou je vynásobené tak, aby bola dosiahnutá zhoda amplitúd. Následne sú signály odčítané. V prípade lineárnej odozvy je výsledný signál nulový. Ak nastane nelineárna odozva, signál je nenulový a je možné ho použiť pre tvorbu obrazu. Princíp metódy pre prípad nelineárnej odozvy vizualizuje obrázok 1.5

Metódy AM a PI je možné taktiež použiť súčasne. Tento prístup je označovaný ako PIAM (Pulse Inversion Amplitude Modulation) a dáva lepšie výsledky ako metódy použité samostatne [13].



Obr. 1.5: Schéma AM pre nelineárnu odozvu tkaniva na UZ impulz, upravené z [32]

1.2 Ultrazvuková perfúzna analýza

Perfúzia je fyziologicky definovaná ako ustálená dodávka krvi do elementu tkaniva [15]. Perfúzna analýza sa zaoberá štúdiom hemodynamiky v danej cieve, oblasti, orgáne. Jej hlavnou úlohou je kvantifikovať perfúzne parametre, ktorými sú [27]:

- krvný tok [ml/s]
- krvný objem [ml]
- stredná doba priechodu [s],

pričom krvný tok možno vzťahovať aj na objem tkaniva. Perfúziu možno prevádzať na všetkých komerčne dostupných zobrazovacích modalitách od magnetickej rezonancie (MRI), počítačovej tomografie (CT) až po modalitu využívané v nukleárnej medicíne (SPECT, PET). Kontrastné látky ako aj samotné vyšetrenia sú pomerne nákladné a u väčšiny podstupujúcich pacienti nežiadúcu radiačnú záťaž. Ultrazvuková diagnostika je naproti tomu z hľadiska pôsobiaceho fyzikálneho poľa neškodná a aj zlučuje aj ďalšie výhody ako napr. zobrazenie v reálnom čase, prípadne nižšia finančná náročnosť. S rozvojom kontrastných látok, ktoré sú schopné prestúpiť pľúcnymi kapilármi, a zároveň zotrvať v krvnom obehú aj niekoľko minút

má ultrazvuková perfúzna analýza vysoký potenciál a skrz preklinický výskum sa snaží nájsť svoje miesto aj v klinickej praxi. Jednou z prvých indikácií pre použitie ultrazvukovej perfúznej analýzy bolo posúdenie prekrvenia srdečného svalu pri echokardiografickom vyšetrení [32].

Základným princípom perfúzneho zobrazenia ultrazvukom je meranie časovej závislosti zmeny koncentrácie kontrastnej látky v mieste záujmu. Dôležitým predpokladom je, že látka neextravazuje, tzn. neprestupuje cez cievny endotel do extravaskulárneho priestoru. Keďže KL je distribuovaná krvným obehom, možno na jej podklade tento obeh charakterizovať a odhadnúť jeho hemodynamické parametre. V súčasnosti sa využívajú 2 základné prístupy kvantitatívnej analýzy, ktoré spočívajú v aplikácii KL injekciou (metódy sledovania bolu), prípadne infúziou (metódy reperfúzie). Novým prístupom kombinujúcim výhody oboch štandardných prístupov je metóda Bolus & Burst [21].

1.2.1 Bolus-tracking

Metódy sledovania bolu označované ako bolus tracking využívajú aplikáciu KL vnútrožilne formou injekcie. Prítomnosť látky v mieste záujmu je vyhodnotená pomocou nízkoenergetického zobrazovania ($MI < 1,0$). V rámci perfúznej analýzy sú vyhodnocované krivky závislosti intenzity prijatého ultrazvukového vlnenia na čase. Intenzita je vyhodnocovaná ako stredná hodnota jasů obrazu oblasti záujmu. Je nutné si uvedomiť, že intenzitná krivka síce neodpovedá krivke popisujúcej priebeh koncentrácie v danom mieste, avšak ich vzájomný vzťah možno definovať podľa [31].

Vyhodnocovanie nameraných dát je najčastejšie založené na aproximácii dát vhodným štatistickým rozložením, či už lognormálnym, gama a podobne. Tento prístup vedie k odhadu parametrov kriviek, ktoré majú vzťah k reálnym perfúznym parametrom, avšak nemožno ich fyzikálne kvantifikovať. Príkladom môžu byť semikvantitatívne parametre - maximálna hodnota intenzity uzlrazvukovej vlny, plocha pod krivkou, prípadne kvantitatívne parametre - lokálny difúzny parameter, stredná doba priechodu [24].

1.2.2 Burst-replenishment

Metódy reperfúzie využívajú aplikáciu KL formou infúzie. Po dosiahnutí ustálenej koncentrácie kontrastnej látky v krvnom obeh u pacienta (štandardne v horizonte 2-3 minút) dojde k aplikácii sekvencie vysokoenergetických pulzov (tzv. burst) s mechanickým indexom približne rovným 1 [27]. Dojde tak ku zničeniu mikrobublín KL v oblasti záujmu. V rámci perfúznej analýzy je možné následne vyhodnocovať znovunaplnenie inkriminovanej oblasti kontrastnou látkou (tzv. replenishment)

pomocou snímania s nízkym mechanickým indexom. Takto získané hodnoty perfúzných parametrov sú len úmerné tým reálnym. Konštanty úmernosti závisia ako na množstve, tak aj rýchlosti aplikácie KL, nastavení ultrazvukového prístroja, útlme ultrazvukového vlnenia v tkanive a podobne. Eliminácia vplyvu týchto faktorov je možná, pokiaľ získame informáciu o intenzite odrazeného ultrazvukového vlnenia v krvnom riečisku (ROI je umiestnené v srdečnej komore). Takáto kvantitatívna perfúzna analýza je možná, avšak doposiaľ je používaná len v kardiológii na posúdenie perfúzie myokardu [20, 21, 26, 24].

1.2.3 Bolus and Burst

Metóda Bolus & Burst kombinuje oba vyššie zmienené prístupy do jedného. Akvizícia dát prebieha podľa následovnej schémy. V prvej fáze je aplikovaná formou injekcie - bolu s následným snímaním oblasti záujmu s nízkym mechanickým indexom. Po dosiahnutí ustálenej hladiny koncentrácie je do oblasti záujmu aplikovaný burst, ktorý zničí mikrobubliny kontrastnej látky. Následne je snímané opätovné naplnenie oblasti kontrastnou látkou (replenishment) pomocou zobrazenia s nízkym mechanickým indexom [21, 24].

2 KONVOLUČNÝ MODEL PERFÚZNEJ ANALÝZY

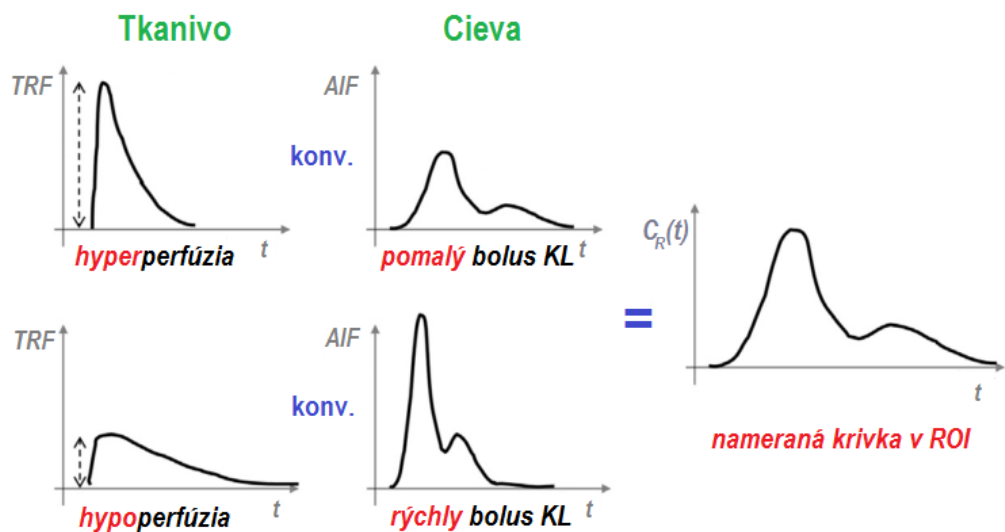
Bolus & Burst predstavuje aktuálne najkomplexnejšiu metódu ultrazvukovej perfúzne analýzy. Kombinuje výhody oboch doterajších prístupov - jednoduchšiu aplikáciu KL do krvného riečiska z metód sledovania bolu, a zároveň možnosť absolútnej kvantifikácie perfúzných parametrov z metód založených na reperfúzii. Časový priebeh koncentrácie KL($C_R(t)$) v oblasti záujmu (ROI) je popísaný konvolúciou arteriálnej vstupnej funkcie AIF (charakterizuje cievne zásobenie pred vstupom do tkaniva) a tkanivovej reziduálnej funkcie TRF (charakterizuje samotné tkanivo) ako

$$C_R(t) = F_b * AIF(t) \otimes TRF(t), \quad (2.1)$$

kde parameter F_b predstavuje tok krvi v ml/min/ml tkaniva, t je čas ako nezávislá premenná a symbol $\otimes$ označuje konvolúciu [29]. Tento farmakokinetický model je použitý pre modelovanie oboch častí nameranej krivky, tzn. ako časti bolu, tak reperfúzie. Perfúzne parametre obdržíme dekonvolúciou nameranej a upravenej krivky $C_R(t)$, viď podkapitola 2.3. Dve kľúčové funkcie konvolované vo vzťahu sú popísané v nasledujúci statiach 2.1, resp. 2.2.

Okrem členov obsiahnutých priamo vo vzorci existuje množstvo faktorov, ktoré majú vplyv na tvar nameranej krivky $C_R(t)$ v ROI. Rýchlosť aplikácie bolu KL do cievy, prípadne jej injektovaný objem majú len limitovaný efekt, pričom nie je problém zachovať ich identické hodnoty nastavenia naprieč vyšetreniami. Najväčšie skreslenia spôsobuje fakt, že KL nemožno podať do artérie priamo, resp. bezprostredne pred miesto záujmu, ktoré zobrazujeme. KL je aplikovaná do periférie žilného systému, pričom distribúcia prebieha cez pravé srdčné oddiely do pľúc a až následne cez ľavé srdce do systémového obehu do žiadanej oblasti. Stenóza, príp. iná abnormalita na tejto trase má primárne vplyv na tvar AIF a tým aj tvar výslednej krivky $C_R(t)$ a predstavuje výrazné skreslenia v perfúznej analýze. [5].

Z obr. 2.1 je zrejmé, že interpretácia nameraných dát má svoje úskalía. Vznik výslednej krivky $C_R(t)$ mohli spôsobiť dva diagnosticky diametrálne odlišné scenáre. V prvom prípade má AIF nízky rozšírený profil (stenóza v cieve, príp. pomalá aplikácia bolu KL) a TRF vysoký profil so strmým poklesom (dobře prekrvené tkanivo s nízkou retenciou KL). V druhom prípade má AIF vysoký zúžený profil (cieva bez stenóz, príp. rýchla aplikácia bolu KL) a prekrvenie tkaniva v ROI je znížené (vysoká retencia KL v tkanive - nízky profil TRF s pomalým poklesom). V oboch prípadoch nameriame identickú krivku $C_R(t)$. Je teda zjavné, že znalosť priebehu AIF je kľúčová a nemožno bez nej vyvodiť korektný diagnostický záver plynúci z perfúznej analýzy.



Obr. 2.1: Vizualizácia dôležitosti znalosti priebehu AIF pre interpretáciu nameraných dát v perfúznej analýze.

2.1 Arteriálna vstupná funkcia (AIF)

Arteriálna vstupná funkcia charakterizuje vaskulárny systém. Popisuje distribúciu KL v cievnom riečisku ako časovú závislosť koncentrácie pred jej vstupom do oblasti, ktorej hemodynamiku chceme kvantifikovať.

U iných zobrazovacích modalít, napr. DSC-MRI (z angl. Dynamic Susceptibility MRI) je možné krivku AIF konkrétneho pacienta zmerať. Prvá zmienka o takomto meraní pochádza späť viac ako 20 rokov. Meranie vykonal Bruce Rosen v Bostone. Vo svojej práci potvrdil významnú podobnosť medzi AIF nameranou invazívne v stehennej tepne s priebehom meraným pomocou MRI v oblasti strednej mozgovej tepny. [5]

Meranie AIF v krvnom obehú pomocou ultrazvuku však nie je možné z dôvodu nízkeho priestorového rozlíšenia, útlmu UZ v tkanive a závislosti množstva odrazeného vlnenia na rýchlosti toku krvi v danej oblasti. Potreba merania je v tomto prípade nahradená odhadom AIF z reperfúznej časti nameranej krivky pomocou metódy *B&B*. Priebeh AIF je aproximovaný vhodným štatistickým rozdelením, prípadne matematickou funkciou, resp. kombináciou funkcií a následne parametrizovaný. V procese slepej dekonvolúcie sú hľadané parametre ako tohto modelu, tak modelu TRF.

Významným prínosom perfúznej analýzy pomocou metódy *B&B* je teda okrem

kvantifikácie perfúzných parametrov tiež odhad lokálnej AIF ako hlavného elementu charakterizujúceho arteriálne vetvenie konkrétneho pacienta na mikrovaskulárnej úrovni bezprostredne pred ROI [24]. Krivku obdržanú meraním vo veľkej vyživovacej artérii možno označiť za globálnu.

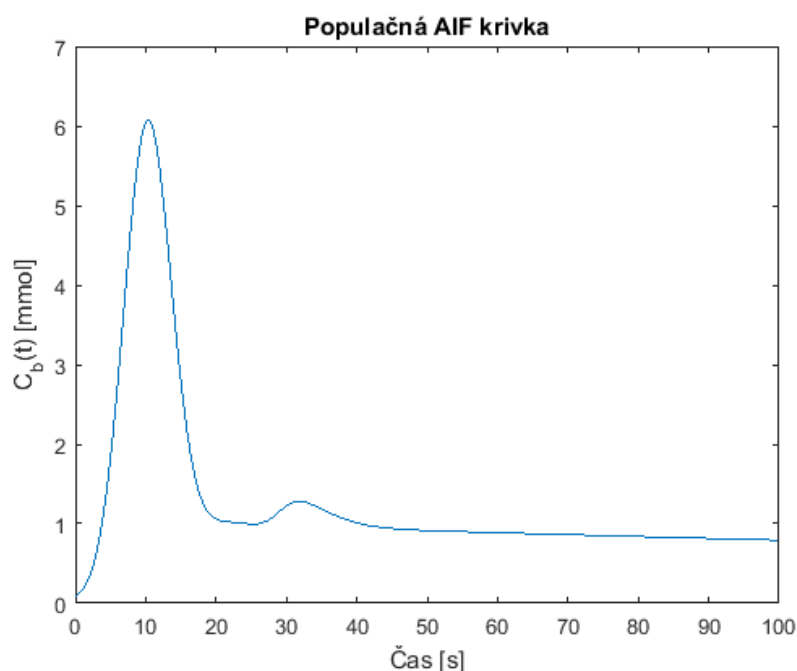
2.1.1 Špecifiká klinických a preklinických dát

Za referenčný model AIF krivky pri klinickom dynamickom kontrastnom vyšetrení pomocou magnetickej rezonancie (DCE-MRI) je považovaná Parkerova populačná krivka. Model bol odvodený na základe 113 meraní u 23 onkologických pacientov v oblasti ascendentnej aorty a definuje ho matematický predpis [25]

$$C_b(t) = \sum_{n=1}^2 \frac{A_n}{\sigma_n \sqrt{2\pi}} \exp(-(t - T_n)^2) + \frac{\alpha \exp(-\beta t)}{(1 + \exp(-s(t - \tau)))}, \quad (2.2)$$

kde A_n sú amplitúdy, σ_n rozptyly a T_n posuny Gaussovských funkcií; α je amplitúda a β strmosť exponenciálnej funkcie; s je strmosť a τ posun sigmoidálnej funkcie.

Experimentálne určené parametre modelu znázorňuje tabuľka 2.1. Ich dosadením do vzťahu 2.2 dostávame priebeh na obr. 2.2.



Obr. 2.2: Parkerova populačná krivka

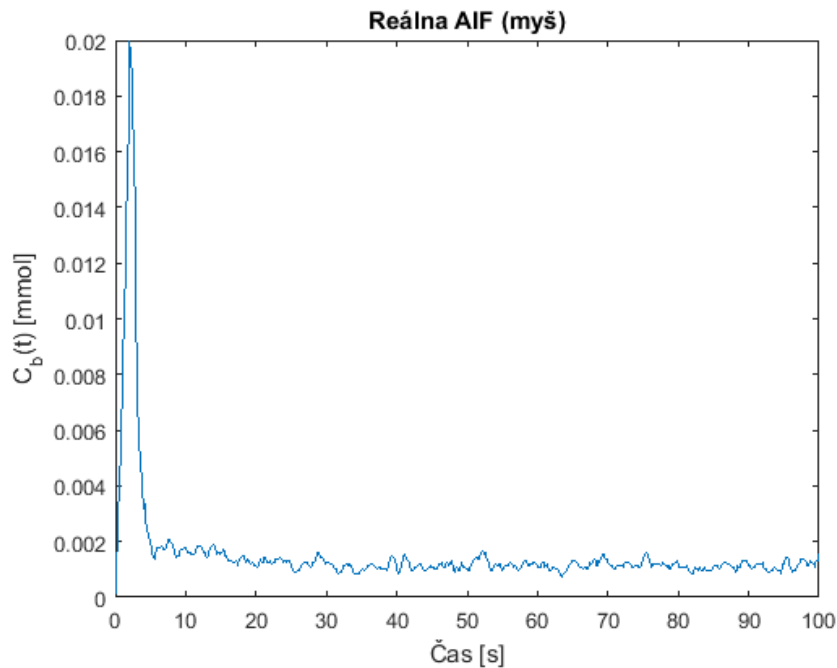
Takto namodelovaná AIF pre oblasť ascendentnej aorty u ľudí vykazuje bifazický charakter. Príchod KL do daného miesta artérie popisuje strmý nárast koncentrácie

Tab. 2.1: Tabuľka parametrov Parkerovej populačnej krivky

Parameter	A_1	A_2	T_1	T_2	σ_1	σ_2	α	β	s	τ
Hodnota	48.54	19.8	10.2276	21.9	3.378	7.92	1.05	0.00281	0.63463	0.483
Jednotka	mmol.s	mmol.s	s	s	s	s	mmol	s^{-1}	s^{-1}	s

úmerný prietoku krvi (1.pík). Následný pokles predstavuje odchod KL z príslušného miesta. Tu je nutné podotknúť, že konvergencia modelu k hodnote približne rovnej 1 neodpovedá realite. Injektovaný objem KL (4,4 ml preparátu *SonoVue* v štúdiu [21]) je vzhľadom k objemu krvi v obehu človeka (v priemere 5 l) zanedbateľný. Dochádza tak k rýchlemu zriedeniu a hodnota koncentrácie pomerne rýchlo konverguje k nulovej hodnote. Lokálne maximum (2.pík) je spôsobené recirkuláciou KL v krvnom obeh, nie však v zmysle opätovného návratu po prechode systémom srdce-plúca. Časť bolu KL je totiž prednostne distribuovaná do iných orgánov (štítna žľaza, obličky, lymfatické uzliny) a až jej prechod vytvára lokálny extrém [5].

Predmetom analýz v tejto diplomovej práci sú preklinické dáta z myší. Rozdiel medzi drobným hlodavcom a človekom je zrejmy nielen vo vzhľade a proporciách, ale aj samotnom kardiovaskulárnom systéme. Objem krvi 1,5-2 ml je prečerpávaný rýchlosťou 450-550 tepov za minútu [6]. Prejavom systému je tak veľmi rýchly nárast a pokles koncentrácie KL bezprostredne po injekcii a charakter krivky je tak monofázický, viď obr. 2.3.



Obr. 2.3: Dáta namerané na nádorovej myši

V štúdiu [23] bol myši do chvostovej žily aplikovaný objem 0,2 ml preparátu Vevo Micromarker[®]. Oproti človeku nemožno hovoriť o zanedbateľnom objeme, pretože dochádza k navýšeniu objemu cirkulujúcej tekutiny až o približne 10 %. Prítomný objem KL je teda značný a v nameranej krivke sa prejaví konštantnou hodnotou koncentrácie pomerne dlhú dobu po prechode bolu KL miestom záujmu.

2.1.2 Matematické modely preklinických AIF

V perfúznei analýze je nutné nájsť matematické modely, ktoré vhodne tvarovo aproximujú obe funkcie vystupujúce vo vzťahu 2.1. V následnej analýze sú hľadané parametre týchto modelov, ktoré po úprave vedú na získanie diagnostickej informácie. Tvar krivky AIF u preklinických dát (obr.2.3) možno, ako bolo spomenuté v štáte 2.1, aproximovať vhodným štatistickým rozdelením, jednoduchšími matematickými funkciami, prípadne súčtom ich rôznych kombinácií.

Pre potreby tejto diplomovej práce bolo navrhnutých a otestovaných celkovo 8 modelov. Väčšina (až 7 modelov) je vytvorených na báze štatistického rozdelenia. Dôvodom je vhodná tvarová podobnosť s maximom AIF spôsobeným prechodom bolu KL. Keďže klesajúca časť krivky nekonverguje k hodnote 0 ako u klinických dát, odpadá možnosť aproximácie jednoduchou exponenciálnou funkciou. Problém pozvoľnej konverencie k nenulovej hodnote koncentrácie bol namodelovaný niekoľkými spôsobmi:

- zvýšením počtu funkcií štatistického rozdelenia,
- exponenciálnou funkciou v klesajúcom aj rastúcom tvare,
- súčtom troch jednoduchých exponenciálnych funkcií,
- sigmoidálnou funkciou.

Daň za vhodnú tvarovú aproximáciu u týchto modelov spočíva v množstve parametrov, ktoré často koreluje s výpočetnou náročnosťou. Navyše zmena hodnoty jedného parametra vedie na komplexnú zmenu tvaru krivky. Identický priebeh tak môže byť namodelovaný aj niekoľkými kombináciami parametrov a ich rôznych hodnôt.

Ideálny prípad by predstavoval model, kde jednotlivé parametre presne determinujú charakter krivky, tzn. parameter slúžiaci k zmene hodnoty maxima píku krivky, posunu maxima v čase, strmosti nárastu krivky do jej maxima a parametre popisujúce jej pokles. Myšlienka bola načrtnutá v štúdiu [30] a pre túto diplomovú prácu implementovaná ako posledný z modelov - segmentovaný. V naväzujúcej časti sú uvedené modely zoradené vzostupne podľa počtu parametrov slúžiacich k ich popisu.

Gama a rastúca exponenciálna funkcia

Prvý model pozostáva zo súčtu 2 funkcií a definuje ho matematický predpis

$$AIF_{gama+(1-exp)}(t) = At^\alpha e^{-\tau t} + (1 - e^{-Dt}), \quad (2.3)$$

kde A , α , τ a D sú 4 neznáme parametre. Jedná sa o najjednoduchší model, ktorý má isté limitácie. Namiesto pomalého poklesu k nenulovej hodnote sa uvažuje dostatočne rýchly nárast k jednotkovej koncentrácii, ktorá vo zvyšnom priebehu zostáva konštantná. Toto opatrenie predchádza záporným hodnotám počiatku exponenciálnej funkcie na ose y . Pre analýzu týmto modelom boli vstupné dáta normalizované tak, aby priemerná hodnota koncentrácie druhej polovice časového priebehu krivky bola práve 1.

Gama a klesajúca exponenciálna funkcia

Drobnú modifikáciu predošlého prípadu predstavuje model popísaný rovnicou

$$AIF_{gama+exp}(t) = At^\alpha e^{-\tau t} + Be^{-Dt}, \quad (2.4)$$

kde A , α , τ , B a D je 5 neznámych parametrov odhadovaných v perfúzne analýze. Pridaný parameter B definuje počiatočný bod exponenciálneho poklesu.

Gama a sigmoidálna funkcia

Model definovaný predpisom

$$AIF_{gama+sigm}(t) = At^\alpha e^{-\tau t} + \frac{1}{1 + e^{-D(t-H)}}, \quad (2.5)$$

je ideovo identický s najjednoduchším modelom 2.1.2 a pre korektnú činnosť vyžaduje rovnako normalizované vstupné dáta. Klesajúca časť krivky je modelovaná pomocou sigmoidálnej funkcie ako dostatočne rýchly nárast z počiatku súradnicovej sústavy a konvergujúci k jednotkovej koncentrácii. Parametre A , α , τ determinujú funkciu gama, D a H popisujú strmlosť nárastu a posun sigmoidálnej funkcie na časovej ose. V analýze je odhadovaných 5 neznámych parametrov.

Lognormálna a exponenciálna funkcia

U modelu popísaného rovnicou

$$AIF_{logn+exp}(t) = \frac{C}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{(-\ln t - \mu)^2}{2\sigma^2}} + Be^{-Dt}, \quad (2.6)$$

je charakteristický pík aproximovaný lognormálnym štatistickým rozdelením, kde parametre C , μ a σ popisujú jeho amplitúdu, strednú hodnotu a smerodajnú odchýlku. B a D definujú opäť amplitúdu a strmú exponenciálnej funkcie pre vhodné dotvarovanie klesajúcej časti AIF. Odhaduje sa 5 neznámych parametrov.

Gama a lognormálna funkcia

Tento model je prvým, ktorý uvažuje modelovanie ako nárastu tak poklesu krivky AIF pomocou štatistického rozdelenia. Matematický predpis

$$AIF_{gama+logn}(t) = At^\alpha e^{-\tau t} + \frac{C}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{\frac{(-\ln t - \mu)^2}{2\sigma^2}}, \quad (2.7)$$

obsahuje 6 neznámych parametrov charakterizujúcich priebeh výslednej krivky (A , α , τ , C , σ a μ).

2 lognormálne funkcie

Výsledkom súčtu dvoch identických štatistických rozdelení je ďalší model AIF.

$$AIF_{2logn}(t) = \sum_{i=1}^2 \frac{C_i}{t\sigma_i\sqrt{2\pi}} e^{\frac{(-\ln t - \mu_i)^2}{2\sigma_i^2}} \quad (2.8)$$

Rovnica 2.8 obsahuje 6 neznámych parametrov - amplitúdu, strednú hodnotu a rozptyl každej z funkcií.

3 funkcie gama

Jediný skúmaný trojkomponentový matematický model na báze štatistického rozdelenia definovaný vzťahom

$$AIF_{3gam}(t) = \sum_{i=1}^3 t^{\alpha_i} A_i e^{-\tau_i t}, \quad (2.9)$$

kde A_i , α_i a τ_i predstavuje celkovo 9 neznámych parametrov. Jedná sa o najkomplexnejší model z hľadiska tvarovej variability, ktorého nevýhoda spočíva predovšetkým vo výpočetnej náročnosti.

Segmentovaný model

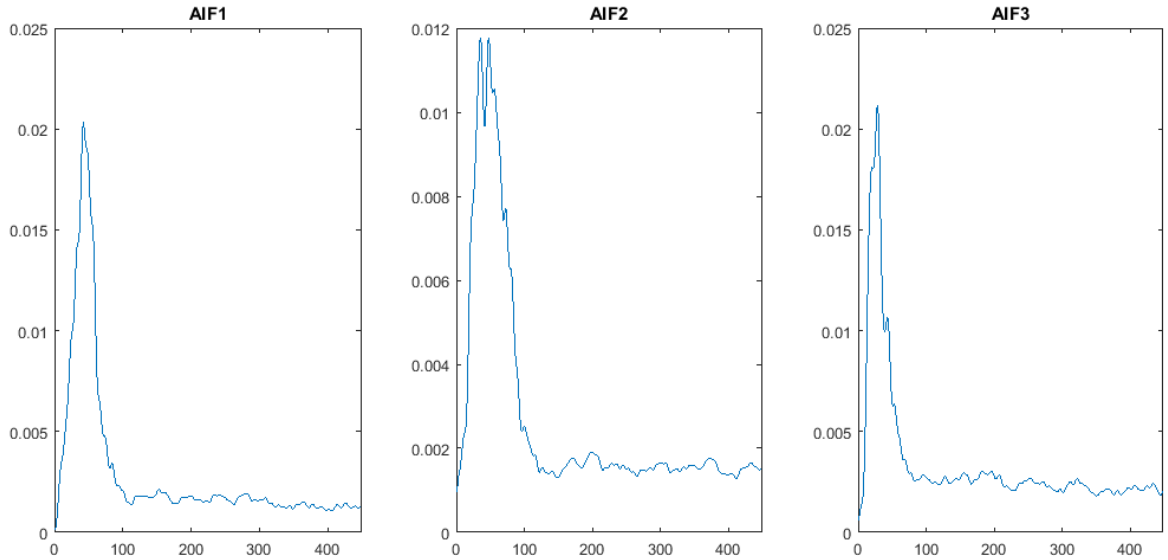
Segmentovaný model pozostáva zo súčtu lineárnej a 3 exponenciálnych funkcií. Ako už bolo spomenuté, snahou je doceliť, aby zmena konkrétneho parametra viedla na žiadanú zmenu tvaru modelovanej krivky. Matematický predpis tejto po častiach definovanej funkcie je

$$AIF_{segm}(t) = \begin{cases} A \frac{t}{t_0} & t \leq t_0 \\ \sum_{i=1}^3 B_i e^{-D_i(t-t_0)} & t > t_0. \end{cases} \quad (2.10)$$

Lineárna zložka popisuje prudký nárast koncentrácie v ROI pri prechode bolu KL. Parameter A definuje funkčnú hodnotu v maxime, t_0 je bodom časovej osi, v ktorom naväzuje lineárna časť na exponenciálnu. Náväznosť jednotlivých častí je programovo ošetrovaná prostredníctvom samostatnej funkcie `posun.m`. Pokles je opäť modelovaný kombináciou 3 klesajúcich exponenciál. Na popis modelu slúži celkovo 8 parametrov.

2.1.3 Presnosť navrhnutých modelov

Navrhnuté modely boli otestované na reálnych AIF dátach z myší (viď obr.2.4). Za účelom možnosti testovania všetkých modelov boli vstupné dáta normalizované postupom uvedeným u inkriminovaných modelov 2.1.2 a 2.1.2.



Obr. 2.4: Reálne AIF krivky myší (horizontálne osi - vzorky signálu ($f_{vz} = 5$ Hz), vertikálne osi - C_{KL} [a.u.])

Tvar kriviek AIF 1 a AIF 3 spĺňa atribúty popísané v stati 2.1.1. Dvojpík maxima u krivky AIF 2 vznikol pravdepodobne nepresnosťou v procese dátovej akvizície.

Vzhľadom na fyzikálne obmedzenia ultrazvuku (útlm a rozptyl v tkanive) je nutné u takto nízkych amplitúd meraných signálov počítať s istým skreslením.

Modely boli hodnotené na základe schopnosti tvarovej aproximácie reálnych dát. Optimalizačný problém bol definovaný ako minimalizácia strednej kvadratickej chyby medzi reálnou, $C_R[n]$, a modelovanou $C_M[n]$ krivkou koncentrácie KL v ROI:

$$\sum_{n=1}^N (C_R[n] - C_M[n])^2, \quad (2.11)$$

kde N je počet vzorkov signálu a n vzorky diskretných verzií AIF modelov. Pre odhad parametrov modelu bol použitý Optimization toolbox v programovom prostredí Matlab (funkcia `fmincon`, algoritmy *interior-point* a *SQP*). Metodika spätného odhadu parametrov je bližšie rozobraná v naväzujúcej časti práce (stať 2.4.2). Optimalizácia prebehla vždy v počte 100 iterácií kvôli zvýšeniu robustnosti použitého algoritmu. Pravdepodobnosť uviaznutia v lokálnom minime kriteriálnej funkcie pri použití jedného behu optimalizácie totiž hraničí s istotou. V tomto prípade sú v každej iterácii parametre volené náhodne zo zadaného intervalu a najlepšie riešenie je vybrané na základe minimálnej hodnoty kriteriálnej funkcie zo všetkých iterácií. Intervaly pre parametre jednotlivých modelov boli zvolené na základe heuristiky a mnohých simulácií metódou pokus-omyl.

Presnosť modelov je kriticky závislá na počiatkových vstupných parametroch a zadanom intervale ich možných hodnôt. Optimization toolbox programu Matlab obsahuje niekoľko algoritmov (*Globalsearch*, *Multistart*) vedúcich na systematickú voľbu veľkosti parametrov, ktorá konverguje k najlepšiemu riešeniu. V tejto diplomovej práci bol ako rozšírenie funkcie `fmincon` implementovaný algoritmus *GlobalSearch*. Tabuľky obsahujúce presnosti odhadov pre oba algoritmi optimalizačnej funkcie po rozšírení o *GlobalSearch* sú uvedené v prílohe A.1.

Kvalitu tvarovej aproximácie popisujú 2 parametre. Absolútna percentuálna chyba (MAPE, z angl. *mean absolute percentage error*) definovaná ako [12]:

$$MAPE = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N \frac{|C_M[n] - C_R[n]|}{C_R[n]} \cdot 100\%, \quad (2.12)$$

hodnotí tvarovú podobnosť bez ďalších informácií o charaktere modelu. Modifikovaný koeficient determinancie je popísaný vzťahom [12]

$$mod.R^2 = 1 - \left[\frac{(1 - R^2)(N - 1)}{N - k - 1} \right], \quad (2.13)$$

kde R^2 je hodnota koeficientu determinancie. Udáva podiel rozptylu závislej premennej, ktorý sa podarilo spätným odhadom vysvetliť (vyššia hodnota znamená väčšiu presnosť odhadu)[12]. Váhovanie jeho výslednej hodnoty počtom parametrov

použitého AIF modelu (k) prináša nový rozmer pre vzájomné hodnotenie modelov. Parameter bol navrhnutý striktne za účelom porovnania rôznych odhadov tej istej krivky v rámci tejto diplomovej práce. Autor si je vedomý jeho nekorektnej aplikácie z hľadiska štatistickej analýzy, kde slúži primárne na hodnotenie lineárnej regresie.

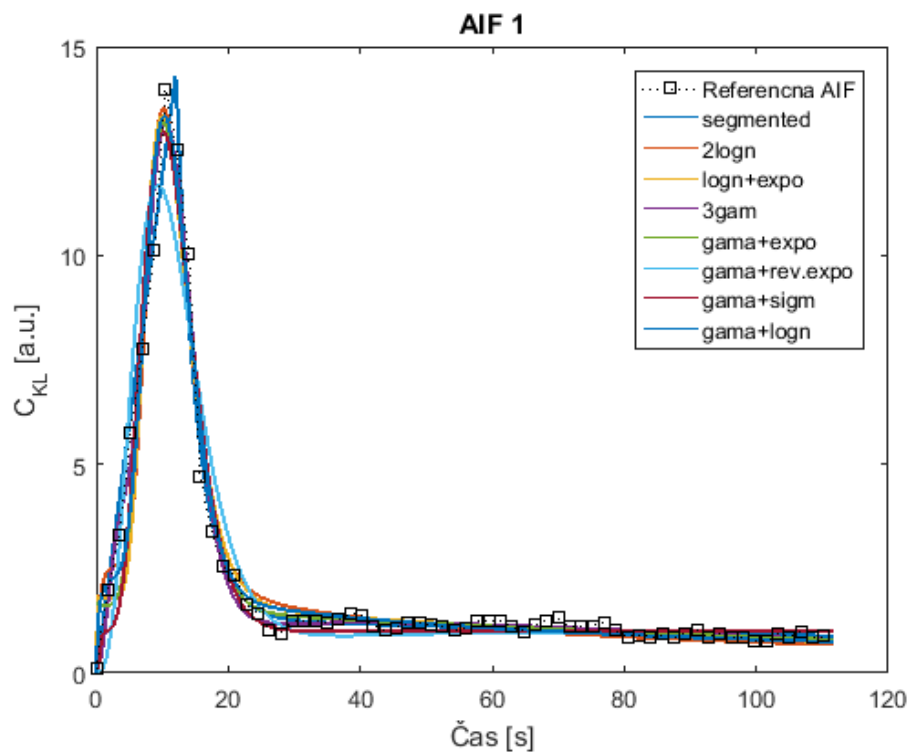
Tab. 2.2: Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (algoritmus *interior-point*)

AIF model	param.	pokus	výpočet [s]	AIF_1		AIF_2		AIF_3	
				MAPE	mod.R ²	MAPE	mod.R ²	MAPE	mod.R ²
gama+(1-exp)	4	1	31,2	0,040	0,937	0,015	0,981	0,021	0,973
gama+exp	5	1	61,0	0,021	0,974	0,014	0,984	0,019	0,973
gama+sigm	5	1	64,7	0,025	0,970	0,014	0,984	0,019	0,979
logn+exp	5	1	24,9	0,025	0,962	0,019	0,972	0,018	0,979
gama+logn	6	1	61,1	0,019	0,978	0,014	0,982	0,018	0,980
2logn	6	1	45,4	0,023	0,968	0,019	0,970	0,018	0,980
3gam	9	1	177,5	0,016	0,988	0,013	0,986	0,018	0,982
segm	8	3	65,7	0,017	0,986	0,028	0,957	0,020	0,968

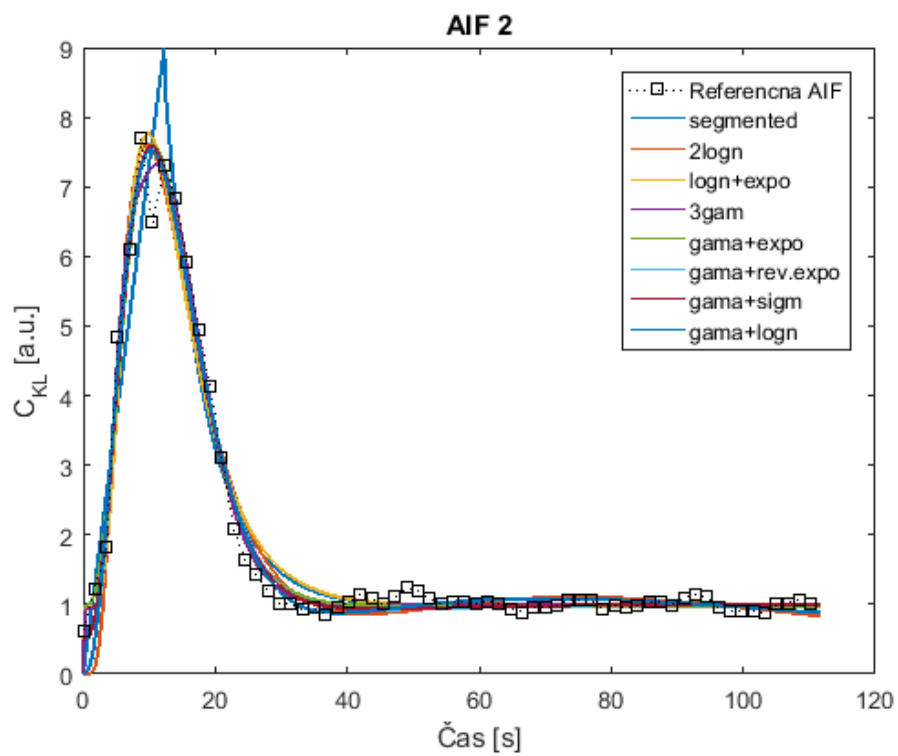
Tab. 2.3: Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (algoritmus *SQP*)

AIF model	param.	pokus.	výpočet [s]	AIF_1		AIF_2		AIF_3	
				MAPE	mod.R ²	MAPE	mod.R ²	MAPE	mod.R ²
gama+(1-exp)	4	1	11,0	0,025	0,970	0,014	0,984	0,021	0,973
gama+exp	5	1	15,2	0,022	0,974	0,014	0,984	0,019	0,973
gama+sigm	5	1	18,3	0,026	0,969	0,014	0,984	0,019	0,979
logn+exp	5	1	11,4	0,025	0,962	0,019	0,972	0,018	0,979
gama+logn	6	1	20,2	0,024	0,976	0,014	0,982	0,018	0,980
2logn	6	1	11,8	0,023	0,968	0,019	0,970	0,018	0,980
3gam	9	1	43,9	0,024	0,977	0,014	0,985	0,018	0,982
segm	8	1	16,2	0,017	0,985	0,028	0,957	0,019	0,969

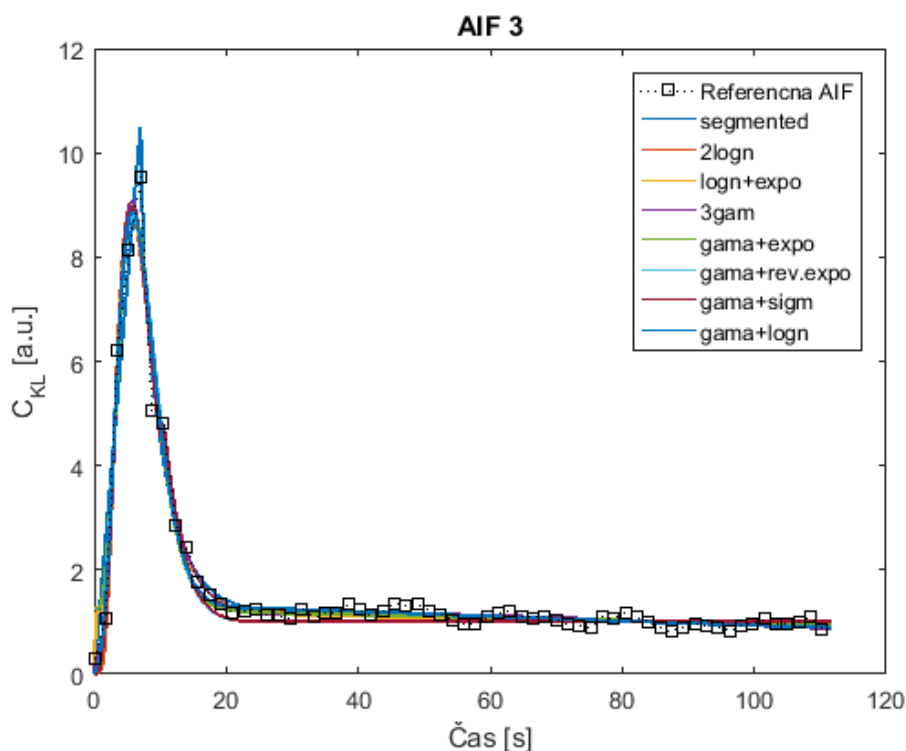
Kvalitu tvarovej aproximácie troch dostupných preklinických AIF vizualizujú obrázky 2.5, 2.6 a 2.7. Nutno podotknúť, že je nielen v tomto prípade, ale aj vo zvyšku práce je vizualizovaný len každý 7.bod referenčnej krivky, a to formou štvorca. Účelom je načrtnutie základného tvarového charakteru krivky, pre ktorý stačí aj takto zriedené zobrazenie. Dôraz je tak kladený na vizualizáciu odhadov krivky jednotlivými modelmi za súčasného potlačenia šumu. Výsledky spätného odhadu parametrov všetkých modelov pre jednotlivé výpočetné algoritmy sú obsiahnuté v tabuľkách



Obr. 2.5: Tvarová aproximácia reálnej AIF 1 krivky testovanými modelmi



Obr. 2.6: Tvarová aproximácia reálnej AIF 2 krivky testovanými modelmi



Obr. 2.7: Tvarová aproximácia reálnej AIF 3 krivky testovanými modelmi

2.2 a 2.3. Okrem spomenutých parametrov sumarizujú tabuľky počet premenných jednotlivých modelov a informujú o ich priemernej časovej náročnosti. Kvôli segmentovanému modelu bol zavedený parameter určujúci, na ktorý pokus v poradí prebehla optimalizácia správne. Keďže je model definovaný ako súčet lineárnej a exponenciálnej časti, môže nevhodnou voľbou vstupných parametrov dojsť v maxime krivky k ostrému zlomu. Optimalizačná metóda založená na výpočte gradientov (algoritmus *interior-point*) vyhodnotí tento bod ako nespojitost z hľadiska derivácie a zobrazí chybovú hlášku.

Presnosť navrhnutých modelov a použitých algoritmov je primárne hodnotená na základe tvarovej aproximácie. Ako vzťažný bod pre hodnotenie výpočetnej náročnosti slúži základná charakteristika použitého systému uvedená v tab. 2.4.

Tab. 2.4: Parametre použitého výpočetného systému

Processor:	Intel Core i3-370M 2.4 GHz
Operačná pamäť:	8 GB
Operačný systém:	Windows 10 Pro, 64-bit
Matlab:	R2016A

Z obdržaných výsledkov je zrejmé, že výpočet pomocou algoritmu *interior-point* má oproti *SQP* niekoľkonásobne vyššiu časovú náročnosť (bližšie vysvetlené v stati 2.4.2). Z hľadiska samotných modelov nemožno globálne tvrdiť, že výpočetná náročnosť je priamo úmerná počtu parametrov. Zdá sa, že výpočet modelov na báze lognormálnej funkcie je rýchlejší ako tých na báze gama. V rámci týchto podskupín však už logický vzťah úmery platí. Výpočet model *gama+(1-expo)* so 4 odhadovanými parametrami prebieha približne 30 sekúnd, zvyšné modely cca. 1 minútu. Najkomplexnejší model *3gam* s 9 parametrami vyžaduje výpočet cca 3 minúty. U druhej podskupiny je optimalizácia 5-parametrovým modelom *logn+exp* približne dvakrát rýchlejšia ako u *2logn* so 6 parametrami.

Absolútna percentuálna chyba tvarovej aproximácie sa pohybuje v intervale hodnot 0.013 až 0.040 %. Najlepší výsledok bol podľa očakávania obdržaný pri odhade modelom *3gam*, ktorý je popísaný najväčším počtom parametrov. Pri bližšom skúmaní hodnotiacich parametrov ostatných modelov vidieť, že najpresnejšie odhady boli dosiahnuté u krivky AIF 2. Jej pík spôsobený prechodom bolu KL je oproti zvyšným krivkám širší a dá sa teda predpokladať, že bude dobre aproximovateľný funkciou gama, ktorá má podobný tvar. Táto domnienka je potvrdená ako hodnotami MAPE, tak $\text{mod}.R^2$. Najpresnejšie odhady boli obdržané teda u modelov na báze tejto funkcie, t.j. *gama+logn*, *gama+sigm*, *gama+exp* a *gama+(1-exp)*. Tvar píku maxima u kriviek AIF 1 a AIF 3 má ostrý ihlovitý charakter a na jeho aproximáciu sú vhodnejšie modely na báze lognormálneho rozdelenia, čo ja jasnejšie vidieť u krivky AIF 3 v tabuľke 2.2.

Pri použití algoritmu *SQP* bola u kriviek AIF 2 a AIF 3 dosiahnutá takmer identická presnosť ako u *interior-point* za súčasného zníženia časovej náročnosti na približne 30 %. U krivky AIF 1 sa so znížením výpočetnej náročnosti prejavil aj pokles presnosti odhadu u väčšiny modelov. Model *3gam* neposkytol najpresnejší odhad, lepšie odhady z hľadiska ako presnosti, tak času boli obdržané modelmi *gama+exp* a *2logn*.

Na podklade troch reálnych preklinických AIF kriviek (obr. 2.4) a ich odhadov všetkými navrhnutými modelmi sú vytvorené simulované dáta pre modelovanie spätného odhadu perfúzných parametrov metódou Bolus & Burst v nadchádzajúcich častiach práce (viď podkapitola 2.4.1).

2.2 Tkanivová reziduálna funkcia (TRF)

Tkanivová reziduálna funkcia popisuje vlastnosti tkaniva ako systému. Definuje jeho odozvu na vstupný bolus KL. Za predpokladu, že je v počiatočnom okamžiku prítomná v ROI všetka KL ($TRF(t=0)=1$), hovoríme o impulznej charakteristike daného systému.

TRF informuje o retenčnej schopnosti tkaniva, tzn. o množstve KL zotrvávajúcej v oblasti záujmu v čase t [5]. U DCE-US zobrazenia predpokladáme, že KL neextravazuje a po celý čas zostáva v krvnom riečisku. Za takýchto okolností možno použiť aproximáciu jednokompartimentovým modelom, pričom TRF je definovaná ako klesajúca exponenciálna funkcia [21]

$$TRF(t) = \begin{cases} 0 & t \leq 0 \\ e^{-\beta t} & t > 0, \end{cases} \quad (2.14)$$

kde β je jediný odhadovaný parameter. Stredná doba priechodu (MTT) je potom definovaná ako prevrátená hodnota tohoto parametra

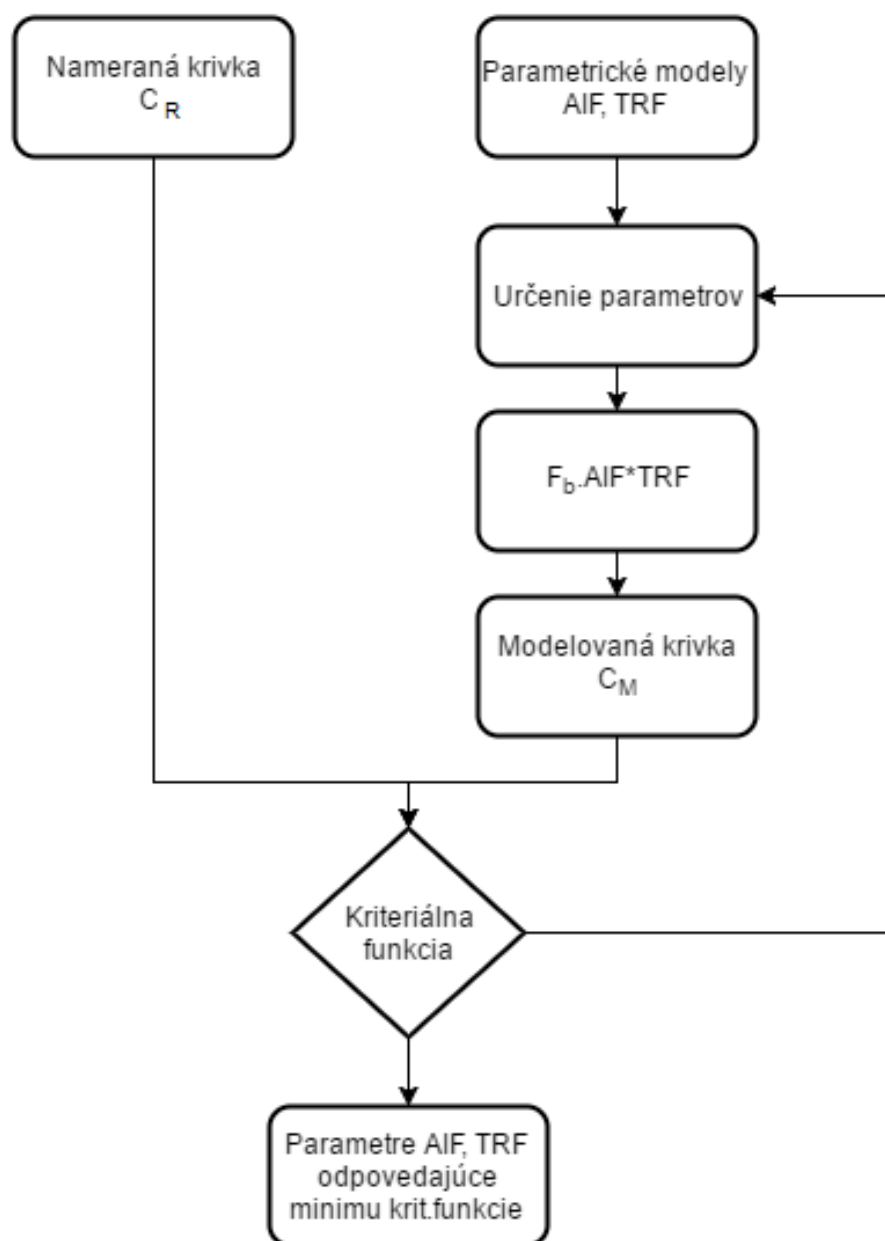
$$MTT = \frac{1}{\beta}. \quad (2.15)$$

Vzťah ostatných parametrov nutných pre kompletnosť perfúzneho analýzy (krvný objem V_b , krvný tok F_b) k odhadovanému parametru β je na základe centrálného objemového teóremu podľa [29] definovaný ako

$$\beta = \frac{F_b}{V_b}. \quad (2.16)$$

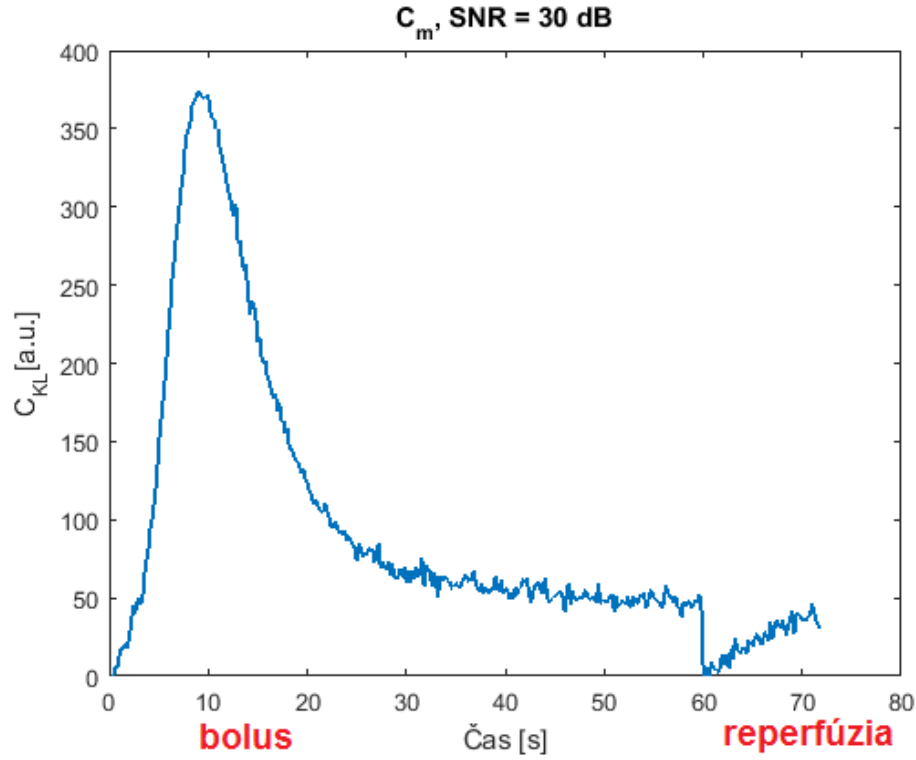
2.3 Odhad parametrov modelu

U modalít MRI, PET, CT, SPECT je priebeh krivky AIF meraný z veľkej vyživovacej artérie, ktorá zásobuje danú oblasť (AIF zadaná neparametricky). Kvantifikácie perfúzných parametrov za takýchto okolností docielime určením parametrov modelu TRF pomocou dekonvolúcie [20]. Z dôvodov zmienených v 2.1 nie je možné u DCE-US priebeh AIF u pacienta namerať. Riešenie predstavuje použitie matematického algoritmu slepej dekonvolúcie, prostredníctvom ktorej možno odhadnúť parametre oboch kriviek figurujúcich vo vzťahu 2.1. Úlohou slepej dekonvolúcie je nájsť globálne minimum kritériálnej funkcie definovanej v tomto prípade ako stredná kadratická chyba medzi meranou krivkou koncentrácie v ROI (C_R) a jej modelom (C_M). Model vznikne dosadením parametricky vyjadrených kriviek AIF a TRF do vzťahu 2.1. Jej postup znázorňuje vývojový diagram na obrázku 2.8.



Obr. 2.8: Vývojový diagram algoritmu slepej dekonvolúcie

Možný priebeh časovej závislosti koncentrácie KL v ROI pri perfúznej analýze metódou Bolus & Burst vizualizuje obrázok 2.9. Čas $t = 60$ s odpovedá okamihu aplikácie vysokoenergetických pulzov v trvaní 1 – 2 s ($MI \approx 1$) vedúcich na deštrukciu mikrobublín v ROI ($C_R(60) = 0$). Zároveň predstavuje hranicu medzi časťou krivky odpovedajúcej fáze bolu (naľavo) a fáze reperfúzie (napravo).



Obr. 2.9: Modelovaný priebeh koncentrácie KL v ROI u metódy *B&B*

Minimalizácia kriteriálnej funkcie prebieha v tomto prípade separovane pre obe časti krivky. Kriteriálna funkcia má tvar [20, 24]

$$\begin{aligned}
 & w_1 \sum_{n=0}^{b_1} [C_m(n) - F_b \sum_{m=0}^{b_1} AIF(m)TRF(n-m)]^2 + \\
 & + w_2 \sum_{n=b_2}^{N-1} [C_m(n) - F_b \sum_{m=b_2}^{N-1} AIF(m)TRF(n-m)]^2.
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Časové indexy b_1 a b_2 vymedzujú aplikáciu burstu do ROI, $C_m(n)$ odpovedá name-
ranej krivke koncentrácie v oblasti záujmu. N značí dĺžku signálu, váhy w_1 a w_2
upravujú vplyv jednotlivých častí krivky. Minimalizácia je prevádzaná s diskretizo-
vanou časovou osou - nezávislá premenná t je nahradená indexami n a m .

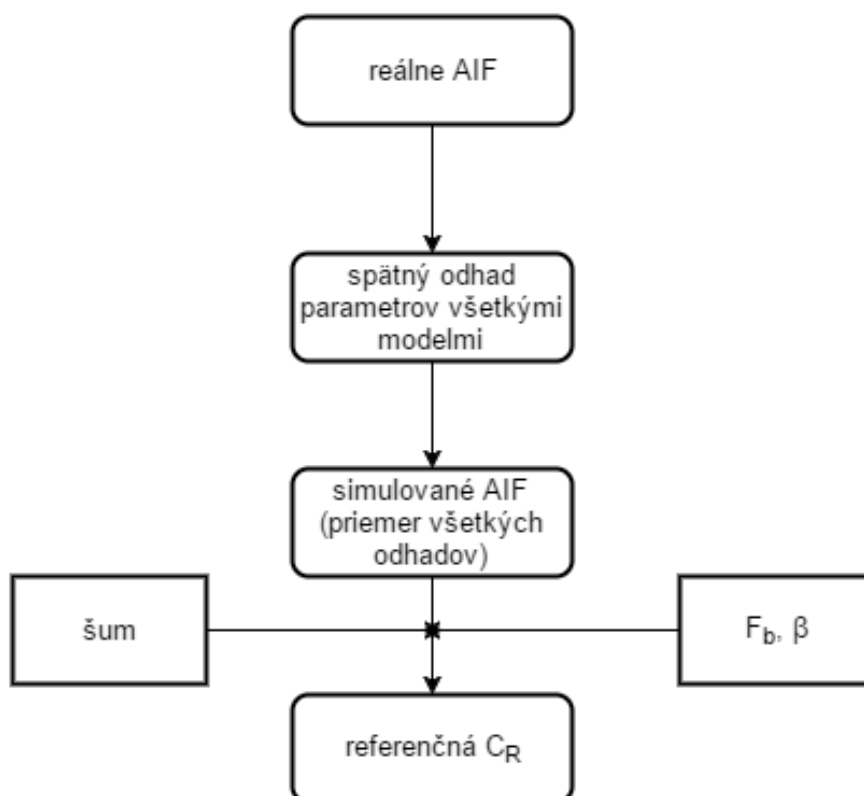
Pre riešenie slepej dekonvolúcie bol rovnako ako u samotných kriviek AIF použitý
Optimization toolbox v programovom prostredí Matlab, kde sú implementované
metódy ako pre nepodmienenú (*unconstrained*), tak aj podmienenú (*constrained*)
optimalizáciu.

2.4 Modelovanie na simulovaných dátach

Pre overenie presnosti použitých dekonvolučných metód bolo prevedené modelovanie na simulovaných dátach. V stati 2.1.3 zameranej na aproximáciu reálnych AIF kriviek boli navrhnuté modely hodnotené na základe presnosti tvarovej aproximácie prostredníctvom parametrov MAPE a $\text{mod}.R^2$. Vstupom pre túto časť práce budú simulované dáta koncentračných kriviek, pričom snahou bude na základe tvarovej aproximácie vyhodnotiť pomocou metódy Bolus & Burst perfúzne parametre F_b a β , resp. MTT. Parameter V_b je na základe vzťahu 2.16 dopočítaný, preto nebude uvažovaný pre hodnotenie spätného odhadu.

2.4.1 Simulované dáta

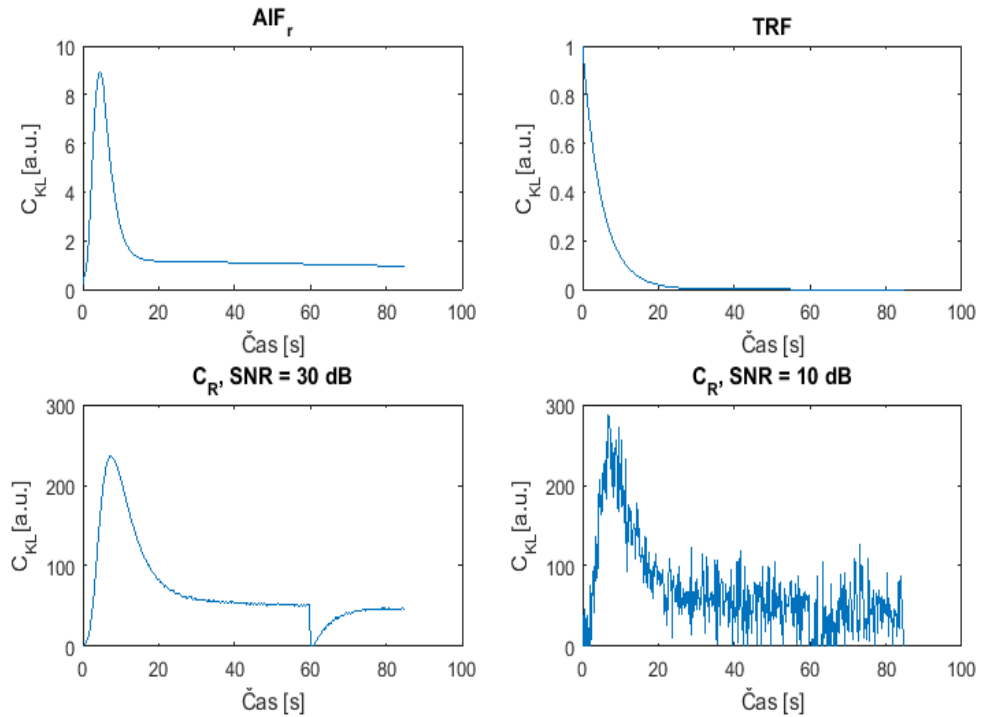
Pred implementáciou algoritmu na skutočné perfúzne krivky drobných hlodavcov bola funkčnosť tohoto prístupu overená na syntetických dátach, ktoré však vznikli na podklade dát reálnych dopredným modelovaním. Postup modelovania týchto dát sumarizuje blokový diagram 2.10.



Obr. 2.10: Bloková schéma tvorby simulovaného priebehu krivky C_R

Pre potreby tejto práce boli obdržané 3 krivky AIF z reálnych meraní. Krivka

TRF má podobu klesajúcej exponenciálnej funkcie podľa 2.2 s definovaným parametrom $\beta = 0,2$, resp. $MTT = 5$ s. Perfúzny parameter tok krvi (F_b) v ňom vystupujúci nemá vplyv na tvar výslednej krivky, zabezpečuje jej škálovanie v smere osi y (bližšie viď 2.4.3). Pre účely modelovania bola zvolená referenčná hodnota tohoto parametra $F_b = 1,9$ ml/s/ml tkaniva. Pribeh získaný konvolúciou vstupných kriviek podľa 2.1 bol zašumený aditívnym šumom s Gaussovským rozložením hodnôt a nulovou strednou hodnotou. Pomer signál-šum (SNR) bol stanovený ako pomer výkonu nezašumeného signálu k výkonu šumu. Simulovaný pribeh obsahoval celkovo tri úrovne šumu odpovedajúce SNR 10, 20 a 30 dB. Simulované dáta vidieť na obrázku 2.11.



Obr. 2.11: Simulované dáta - príklad: referenčná AIF_r (hore vľavo), TRF s parametrom $\beta = 0.2s^{-1}$ (hore vpravo), krivka C_M , SNR = 30 dB (dole vľavo), krivka C_M so SNR = 10 dB (dole vpravo)

2.4.2 Optimalizačný problém a jeho riešenie

Použité modely obsahujú 4 až 9 parametrov, ktoré môžu nadobúdať takmer neobmedzené množstvo hodnôt a ich vzájomných kombinácií. Z hľadiska rozumnej časovej náročnosti a dosiahnutej presnosti sa teda ako ideálne javia metódy podmienenej optimalizácie, kedy možné hodnoty parametrov spadajú do predom definovaného intervalu. Tieto intervaly boli zhotovené v súlade s charakterom matematických funkcií, viď tabuľka 2.5.

Tab. 2.5: Intervaly hodnôt parametrov vystupujúcich v modeloch

funkcie	premenná	interval
gama	A	<0,50>
	α	<0.001,7>
	τ	<0.001,7>
lognormálna	C	<0,150>
	σ	<0,150>
	μ	<0.001,7>
sigmoidálna	D	<0,20>
	H	<0,20>
exponenciálna	B	<0.001,7>
	D	<0.001,7>
lineárna	A	<0.1,40>
	T_0	<0,40>

Ako optimalizačný nástroj pre minimalizáciu kritériálnej funkcie 2.17 bol použitý *Optimization Toolbox* v prostredí Matlab vo verzii R2016A. Implementované a otestované boli následovné funkcie:

- `fmincon`
- `fminsearch` (experimentálne)
- `GlobalSearch`

Funkcia `fmincon` patrí medzi nástroje pre podmienenú optimalizáciu a bola použitá u drvivej väčšiny optimalizačných behov v tejto diplomovej práci. Je založená na viazanom nelineárnom programovaní, pričom hľadanie optimálneho riešenia takejto úlohy vyžaduje platnosť tzv. Karush-Kuhn-Tuckerových podmienok. Funkcia bola testovaná s použitím dvoch algoritmov - *interior-point* a *SQP*, ktoré sa líšia práve v riešení spomínaných podmienok. Algoritmus *interior-point* umožňuje tzv. *large-scale* podmienenú optimalizáciu, čo by mohlo mať za následok vyššiu časovú náročnosť oproti zvyšným algoritmom [35, 3]. Nastavenie funkcie bolo ponechané ako základné, menil sa len použitý algoritmus.

K samotnej optimalizácii bolo pristúpené z pohľadu zvýšenia jej robustnosti dvomi odlišnými spôsobmi:

1. iteratívne

Tento prístup by bolo možné v istom zmysle označiť za silový z hľadiska výpočtu. Pre každý z definovaného počtu behov optimalizácie (v tomto prípade 100) je náhodne vygenerovaná sada parametrov, pre ktorú je spočítaná hodnota kritériálnej funkcie. Výstupom optimalizácie sú parametre použitého modelu odpovedajúce jej minimu zo všetkých iterácií. Optimálne riešenie môže teda s rovnakou pravdepodobnosťou poskytnúť ako 5., tak napr. 95. iterácia v závislosti čisto na náhodne volených parametroch.

2. s použitím algoritmu **GlobalSearch**

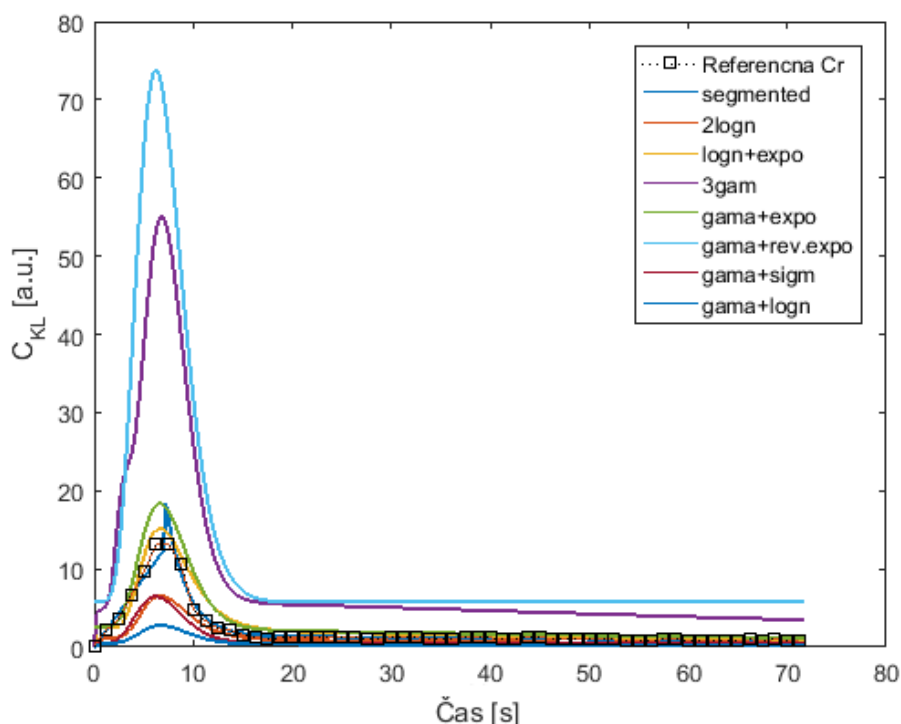
Jedná sa o rozšírenie použitej funkcie `fmincon`. Tento sofistikovanejší prístup sa snaží voliť vstupné parametre modelu tak, aby kritériálna funkcia konvergovala k najlepšiemu riešeniu. Celková optimalizácia tu prebehne len dvakrát - pre počiatočné hodnoty parametrov a pre parametre, ktoré v rámci čiastočného posúdenia veľkosti kritériálnej funkcie obdržia najvyššie skóre. [1]

Pokiaľ by sa u prvého prístupu jednalo o vhodne zvolené dostatočne úzke intervaly možných hodnôt jednotlivých parametrov, je vysoká šanca, že v 100 náhodne vytvorených sadách sa vyskytuje optimálne riešenie úlohy. Navyše je týmto prístupom zamedzené uviaznutie v lokálnom extréme, čo by viedlo na predčasné ukončenie algoritmu s nepresným riešením. Pre široké intervaly hodnôt by sa naopak hodil druhý prístup, a to rozšírenie funkcie o algoritmus *GlobalSearch*, ktorý volí nové parametre systematicky s cieľom konverencie do globálneho minima kritériálnej funkcie. V nadchádzajúcej časti práce boli otestované oba zmienené optimalizačné prístupy za použitia všetkých popísaných algoritmov.

Otestovaná bola taktiež funkcia *fminsearch*, ktorá primárne slúži na nepodmienenú optimalizáciu, avšak v iteratívnom prístupe vyčíslovania kritériálnej funkcie pre jednotlivé sady parametrov jej bol takto podmienený charakter vnútený. Využíva najjednoduchšiu variantu simplexovej metódy, tzv. Nelder-Meadov algoritmus. Nevyužíva derivácie a dá sa teda očakávať jej relatívna výpočetná nenáročnosť. [3]

2.4.3 Škálovanie AIF

Za predpokladu, že proces spätného odhadu parametrov referenčnej koncentračnej krivky prebehne optimálne, tzn. došlo k nájdeniu globálneho minima kritériálnej funkcie (príp. lokálneho minima jemu blízkeho), referenčná (C_R) a modelová krivka (C_M) sú navzájom tvarovo totožné. Za týchto okolností možno kvantifikovať parameter β , resp. MTT, ktorý je odhadovaný priamo. Ako už bolo spomenuté, značná



Obr. 2.12: Variabilita škály odhadnutých AIF voči referencii

výhoda metódy *B&B* spočíva okrem kvantitatívnej analýzy v odhade tvaru lokálnej AIF krivky v mieste záujmu. Nemožno poprieť, že odhadovaná AIF je tvarovo podobná krivke referenčnej. Problémom je, že na rozdiel od koncentračných kriviek si AIF neodpovedajú veľkosťou - škálou. Tento fakt dokumentuje obrázok 2.12. S nepresnosťou škály je priamo spojená aj nepresnosť vyhodnotenia prietoku F_b , ktorý vyžaduje úpravu. Tento parameter figuruje vo vzťahu 2.1 a zabezpečuje práve kompenzáciu škály, aby výsledný model C_M čo najpresnejšie aproximoval meranú, resp. referenčnú krivku koncentrácie.

Pokiaľ máme apriornú znalosť priebehu AIF (pri doprednom modelovaní bolo nutné použiť referenčnú AIF), je kvantifikácia parametru F_b možná použitím jednoduchého vzťahu

$$F_b = F_{bm} \sum_{n=0}^{N-1} \frac{AIF_m}{AIF_r}, \quad (2.18)$$

kde F_b je požadovaná hodnota skutočného prietoku, AIF_m je modelovaná, škálovo odlišná AIF a AIF_r predstavuje referenciu.

Pri analýze reálnych perfúzných dát, kedy priebeh lokálnej AIF nie je známy patrí škálovanie medzi najnáročnejšiu a zároveň kľúčovú procedúru celého procesu. Existuje niekoľko prístupov, ktoré sú bližšie popísané v štúdiu [21].

2.4.4 Výsledky analýzy na simulovaných dátach

Vstup do analýzy predstavovali simulované dáta na báze odhadov 3 preklinických AIF kriviek všetkými modelmi s tromi rôznymi pomermi signál-šum. Proces optimalizácie prebehol algoritmami *interior-point* a *SQP* pre oba prístupy zmienené v 2.4.2, následne pomocou *fminsearch*. Celkovo tak došlo k riešeniu viac ako 300 jednotlivých optimalizačných úloh. Za účelom rozumného rozsahu a zrozumiteľnosti je vizuálny výstup analýzy interpretovaný len dátach vytvorených na báze AIF 2¹ (ďalej len AIF 2 dáta). Výsledky analýzy dát AIF 1 a AIF 3 sú obmedzené na slovný popis s odkazom na tabuľky obsahujúce numerické výstupy v prílohe dokumentu.

V tab. 2.6 vidieť výsledky analýzy AIF 2 dát so SNR = 30 dB pomocou algoritmu *interior-point* (ďalej len *I-P*), a to iteratívne aj s pomocou *GlobalSearch* (ďalej len *GS*). Výstupy nutno porovnať s referenčnými hodnotami parametrov:

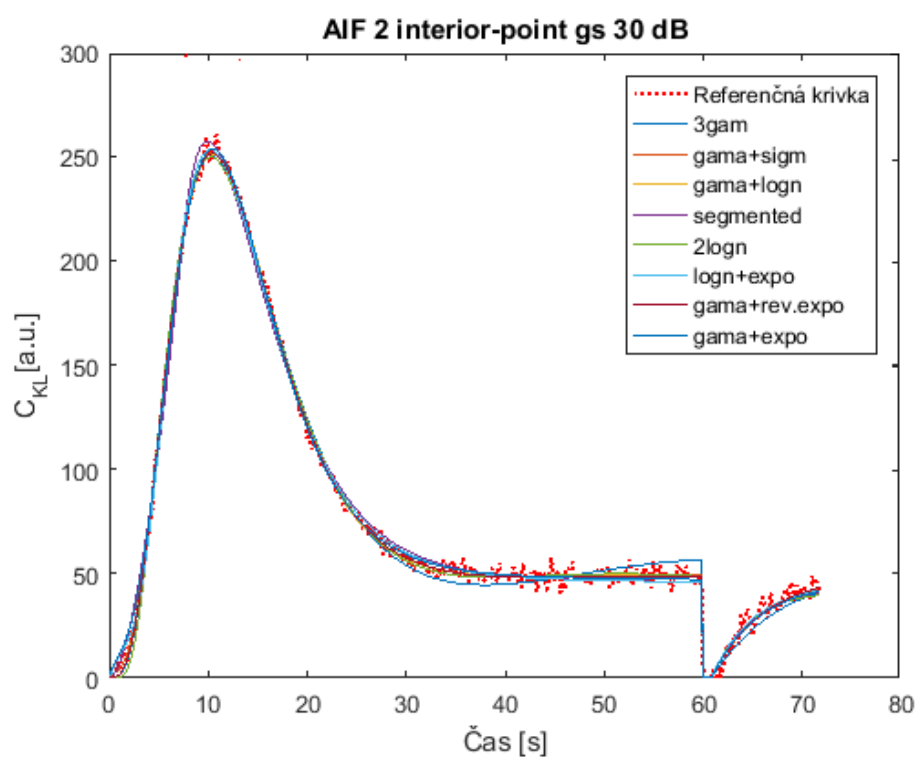
- $F_b = 1,9 \text{ ml/s}$
- $\beta = 0,2 \rightarrow MTT = 5 \text{ s}$

Tab. 2.6: Výsledky analýzy koncentračnej krivky na báze AIF 2

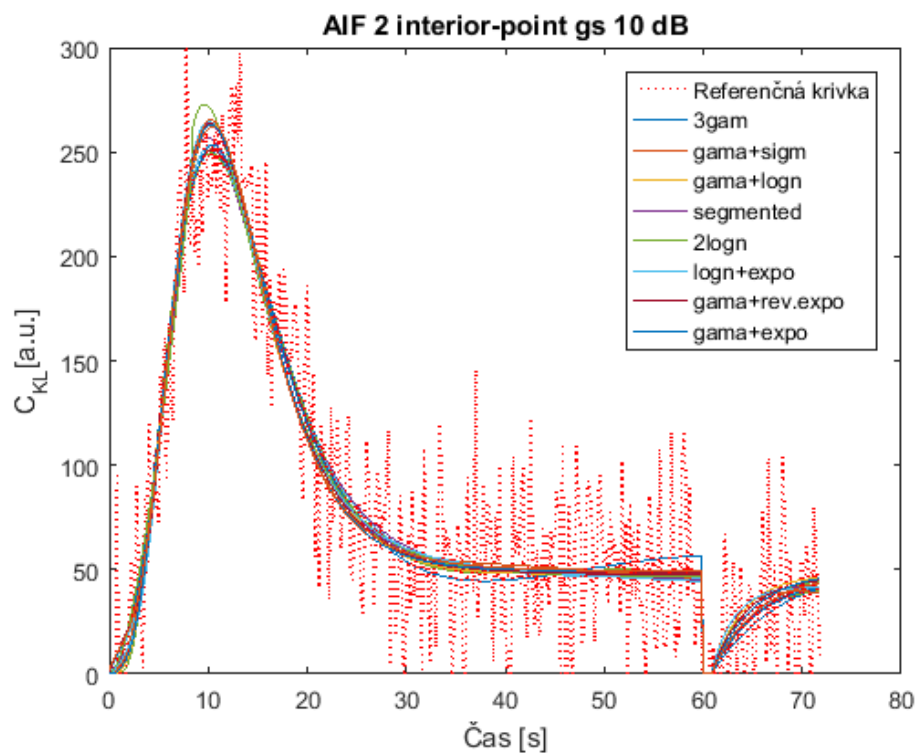
	model	t [s]	30 dB		20 dB		10 dB	
			MTT	Fb	MTT	Fb	MTT	Fb
I-P	gama+(1-expo)	118,6	4,67	2,00	5,03	1,88	5,13	1,85
	gama+expo	112,3	4,83	1,95	4,77	1,94	4,87	1,92
	gama+sigm	128,5	4,96	1,91	5,22	1,82	5,16	1,84
	logn+expo	92,8	4,11	2,21	4,18	2,16	4,09	2,21
	gama+logn	146,7	4,83	1,96	5,36	1,79	4,09	2,21
	2logn	86,0	5,04	1,90	5,33	1,81	3,51	2,48
	3gam	230,0	5,03	1,89	5,47	1,76	7,02	1,47
	segment.	95,5	4,49	2,06	4,11	2,18	4,89	1,92
I-Pgs	gama+(1-expo)	10,7	5,26	1,84	4,29	2,10	4,22	2,20
	gama+expo	25,0	4,89	1,92	4,31	2,09	4,68	2,03
	gama+sigm	10,1	5,38	1,80	4,56	2,01	3,22	2,70
	logn+expo	19,2	4,74	1,97	5,14	1,81	5,63	1,73
	gama+logn	32,1	5,08	1,88	4,25	2,12	2,46	3,34
	2logn	17,9	4,36	2,11	3,90	2,27	3,50	2,52
	3gam	86,6	4,28	2,13	3,70	2,35	2,37	3,44
	segment.	30,7	4,59	2,01	3,58	2,40	3,35	2,60

Tabuľka obsahujúca vyčíslenie absolútnych chýb odhadov perfúzných parametrov sa vyskytuje v prílohe A.5.

¹Vizualizované dáta sú v tabuľkách označené farebne (1 graf = 1 farebný segment)



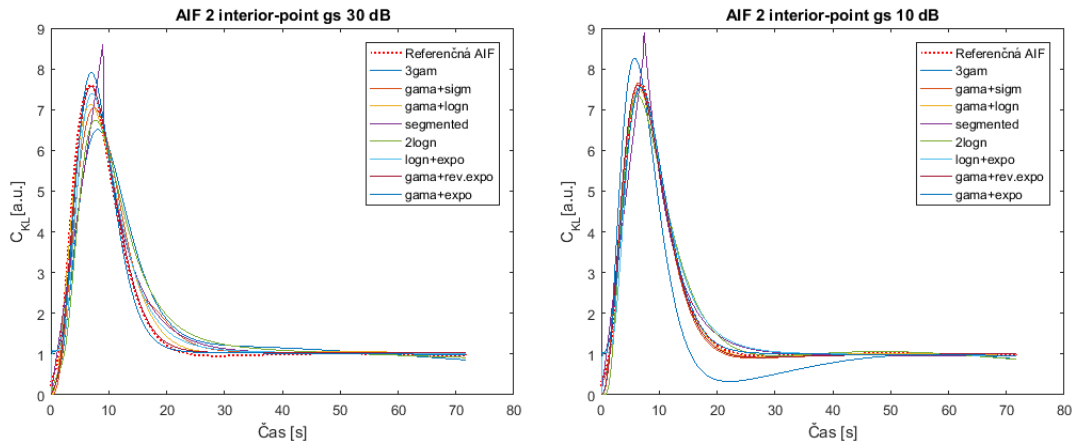
Obr. 2.13: algoritmus *interior-point*, *GS*, 30 dB



Obr. 2.14: algoritmus *interior-point*, *GS*, 10 dB

Grafickú prezentáciu výsledkov optimalizácie pri použití *GS* vidieť na obrázku 2.13, resp. 2.14. Grafy znázorňujú pomerne presnú tvarovú aproximáciu simulovaných dát dátami modelovanými. Viditeľnej nepresnosti u dát s najnižšou hladinou aditívneho šumu sa dopustil paradoxne najkomplexnejší model *3gam*, čo potvrdzujú aj hodnoty perfúzných parametrov v tab. 2.6. U najvyššej skúmanej hladiny šumu je vizuálny aj numerický charakter odhadov v rámci použitých modelov identický. Časová náročnosť výpočtu je mnohonásobne nižšia oproti *I-P*, avšak za cenu presnosti odhadu perfúzných parametrov.

GS vykazuje nižšiu presnosť ako iteratívny prístup, čo je zo svojej podstaty neštandardné. Jedna z možných interpretácií tohto stavu je nasledujúca: dáta simulované dopredným modelovaním majú štandardný až idealizovaný tvar, ktorý je pomerne jednoducho aproximovateľný dostupnými modelmi. Práve to spôsobí, že algoritmus *GS* sa príliš skoro uspokojí s možným ideálnym riešením, ktoré je však spravidla lokálnym minimom. Naproti tomu iteratívnym prístupom dojde k vyčísleniu všetkých 100 iterácií bez ohľadu na veľkosť kritériálnej funkcie čím sa zamedzí stagnácii v lokálnom extréme a na úkor časovej náročnosti obdržíme presnejší výsledok. Z hľadiska času sa optimálne javí použitie modelu *2logn*, avšak jeho presnosť s nárastom šumu pomerne dosť klesá. Modely na báze funkcie gama (*gama+expo*, *gama+(1-expo)*, *gama+sigm*) s mierne vyššou časovou náročnosťou vykazujú veľmi presné a konzistentné výsledky bez ohľadu na zašumenie vstupných dát. Zásadnou výhodou metódy *B&B* je okrem kvantifikácie parametrov aj odhad priebehu lokálnej AIF. Tento odhad algoritmom *I-P* s *GS* vidieť na obr. 2.15.



Obr. 2.15: Odhad AIF ako súčasť analýzy metódou *B&B* zo zašumených modelových koncentračných kriviek (SNR = 30 dB vľavo, SNR = 10 dB vpravo, algoritmus *interior-point*)

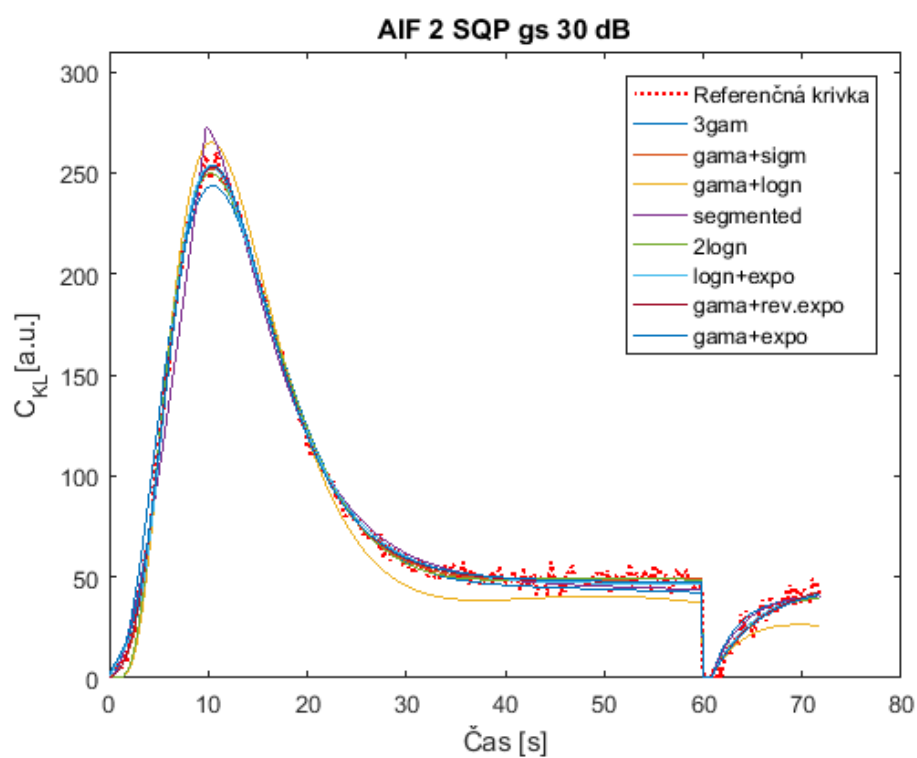
Nárast šumu spôsobil nepresnosť odhadu AIF práve modelom *3gam*, čo viedlo na chybovosť tohto modelu popísanú v predchádzajúcich odstavcoch.

Obdobne prebehla analýza algoritmom *SQP*. U väčšiny modelov opäť vidieť pokles časovej náročnosti po implementácii *GS* so súčasným zhoršením presnosti odhadu. U modelu *3gam* sa zdá, že množstvo odhadovaných parametrov spôsobuje najväčšiu variabilitu možných kombinácií ich hodnôt a optimalizácia veľmi často končí uviaznutím v lokálnom extrémnej funkcie. Podobná nepresnosť postihla aj *gama+logn* a *segmentovaný model*. Najpresnejšie aproximoval modelované dáta paradoxne najjednoduchší model s najmenším počtom parametrov *gama+(1-expo)*, čo len potvrdzuje zaujímavú myšlienku načrtnú u modelu *3gam* o nepriamej úmere medzi presnosťou a počtom parametrov pri použití *GS*. Táto tendencia (nárast presnosti v tabuľke zdola nahor u *SQPgs*) je v tabuľke 2.7 až na model *2logn* pomerne výrazná.

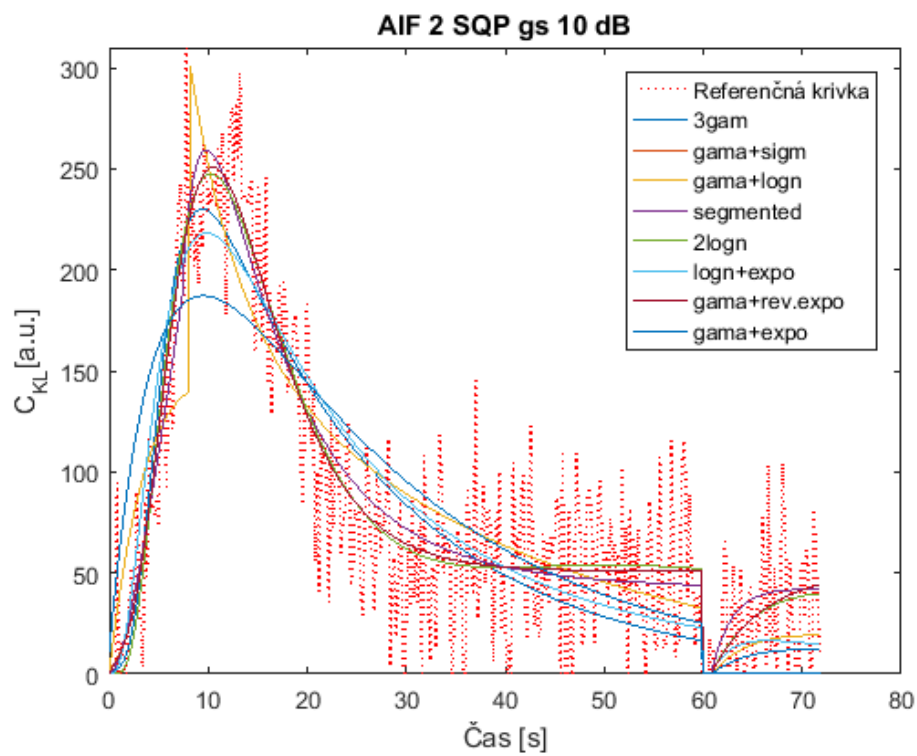
Tab. 2.7: Výsledky analýzy koncentračnej krivky na báze AIF 2 (pre rozšírenie o relatívne chyby odhadov voči referenčným hodnotám viď prílohu A.6)

	model	t [s]	30 dB		20 dB		10 dB	
			MTT	Fb	MTT	Fb	MTT	Fb
SQP	<i>gama+(1-expo)</i>	31,6	4,71	1,98	5,14	1,86	5,04	1,91
	<i>gama+expo</i>	8,9	4,85	1,94	4,80	1,95	4,84	1,96
	<i>gama+sigm</i>	38,6	4,93	1,92	5,24	1,83	5,30	1,84
	<i>logn+expo</i>	26,3	4,12	2,21	4,14	2,19	4,50	2,08
	<i>gama+logn</i>	25,7	3,66	2,41	5,33	1,81	6,88	1,53
	<i>2logn</i>	19,2	5,03	1,91	5,17	1,86	6,18	1,66
	<i>3gam</i>	13,3	4,89	1,93	4,48	2,60	5,78	1,73
	<i>segment.</i>	34,1	5,06	1,88	4,61	2,01	4,64	2,02
SQPgs	<i>gama+(1-expo)</i>	10,5	5,04	1,89	5,76	1,74	5,40	1,81
	<i>gama+expo</i>	15,1	5,07	1,87	5,12	1,87	5,06	1,49
	<i>gama+sigm</i>	11,5	5,58	1,76	5,04	1,91	5,41	1,81
	<i>logn+expo</i>	9,7	4,44	2,07	4,55	2,05	2,03	3,69
	<i>gama+logn</i>	19,8	2,72	2,43	1,40	5,29	4,68	1,81
	<i>2logn</i>	8,4	4,47	2,07	4,65	2,03	4,96	1,94
	<i>3gam</i>	28,1	3,67	2,98	16,72	0,85	3,36	0,79
	<i>segment.</i>	18,7	3,27	2,56	4,30	2,14	2,07	3,79

Numericky najhorší odhad modelom *gama+logn* pri $\text{SNR} = 30$ dB je zjavný aj z obr. 2.16 (žltá krivka). Veľmi presné a na šume takmer nezávislé odhady boli rovnako ako v prípade *I-P* obdržané modelmi *gama+(1-expo)*, *gama+expo*, *gama+sigm*. Pri $\text{SNR} = 10$ dB si najhoršie počínali *3gam* so *segmentovaným modelom* (ekvivalent s *I-P*) a *logn+expo*. Tvrdenie je potvrdené vizualizáciou na obr. 2.17 a charakterom

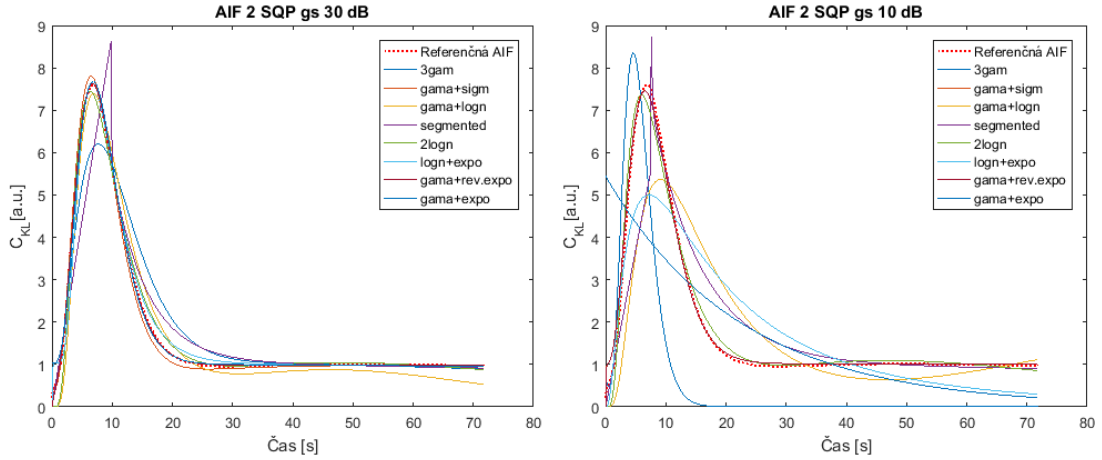


Obr. 2.16: algoritmus *SQP*, *GS*, 30 dB



Obr. 2.17: algoritmus *SQP*, *GS*, 10 dB

odhadnutých lokálnych AIF na obr. 2.18.



Obr. 2.18: Odhad AIF ako súčasť analýzy metódou $B\&B$ zo zašumených modelových koncentračných kriviek (SNR = 30 dB vľavo, SNR = 10 dB vpravo, algoritmus SQP)

Výstupné hodnoty simulácií s vypočítanou relatívnou chybou odhadu perfúzných parametrov pre AIF 1 a AIF 3 dáta sú uvedené v prílohe dokumentu (A.2 a A.4, resp. A.7 a A.8). Numerické výsledky odhadovaných parametrov sú veľmi podobné s tendenciou zlyhávať v prípade použitia identických modelov.

Experiment načrtnutý v stati 2.4.2 v podobe vnútenia podmieneného charakteru vstupných parametrov pre optimalizáciu pomocou funkcie *fminsearch* primárne určenej na nepodmienené úlohy sa ukázalo ako nevhodné (viď tabuľku A.9 v prílohe dokumentu). Extrémnu chybovosť vykazujú odhady modelmi *3gam*, *logn+expo*, *gama+logn* u všetkých AIF dát, *segmentovaný model* len u kriviek na báze AIF 2. Časová náročnosť je dokonca vyššia ako u algoritmov podmienenej optimalizácie.

2.4.5 Diskusia

Pri globálnejšom pohľade na dosiahnuté výsledky analýz vykonaných na simulovaných dátach vidieť isté tendencie, ktoré negujú logické očakávania pred ich začiatkom. Ponúkajú sa dve otázky:

1. Prečo použitie algoritmu *GlobalSearch* pre sofistikovaný výber počiatočných parametrov optimalizácie vedie na horšie výsledky ako iteratívny prístup, ktorý nepresnosť náhodného výberu týchto parametrov kompenzuje množstvom optimalizačných behov?²
2. Prečo dochádza v nezanedbateľnom množstve prípadov k paradoxnému zlepšeniu presnosti odhadu s narastajúcim šumom vstupných dát?

²Beh optimalizácie značí vyčíslenie kriteriálnej funkcie pre jednu sadu vstupných parametrov.

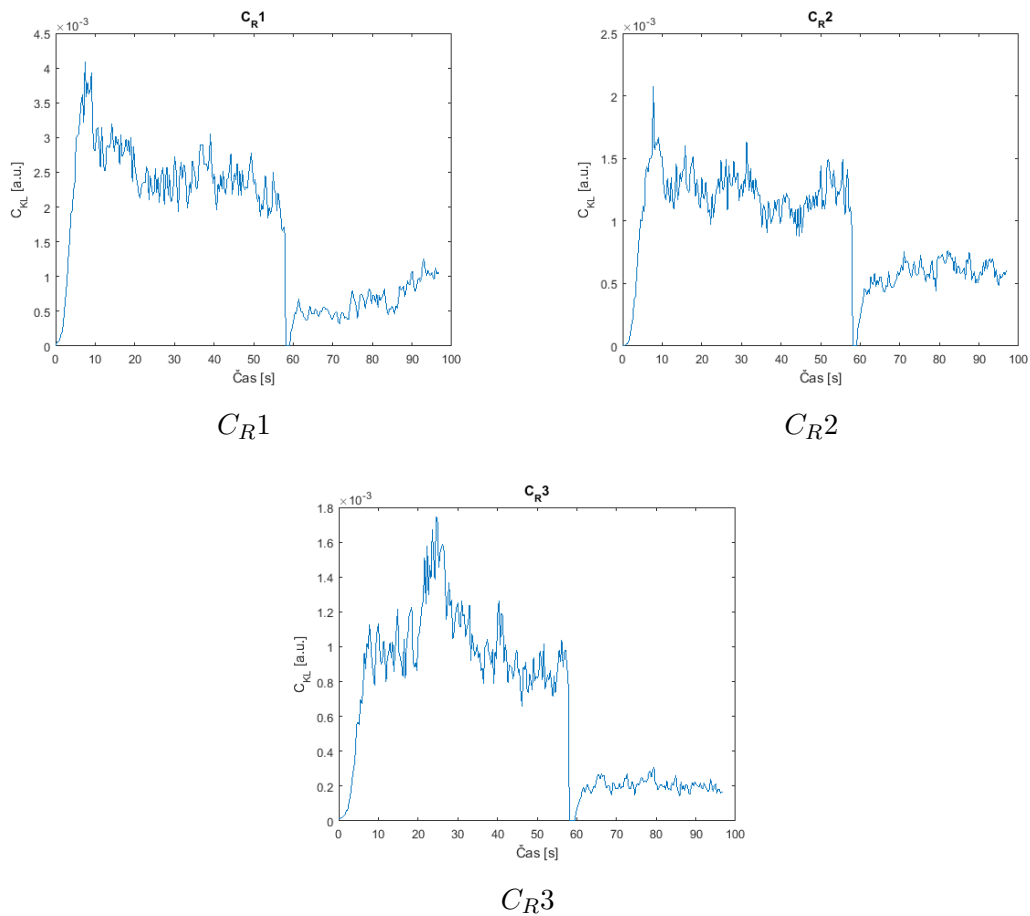
Diskusiu k bodu 1 sumarizuje nasledujúci odsek. Intervaly jednotlivých parametrov skúmaných modelov sú nastavené v zmysle matematického charakteru funkcií v nich vystupujúcich na pomerne malé rozmedzie hodnôt. Algoritmus *GS* tak ukončí optimalizáciu pri hodnote kritériálnej funkcie, s ktorou sa predčasne uspokojí. Často-krát sa jedná práve o lokálne minimum tejto funkcie. Bez apriornej znalosti rozsahu intervalov parametrov, prípadne pri širokom spektre ich možných hodnôt sa očakáva výrazné navýšenie presnosti oproti iteratívnemu prístupu. Ten je založený na náhodnom vytvorení 100 sád vstupných parametrov pre práve 100 iterácií (behov optimalizácie). Rozmedzie možných hodnôt je dostatočne intervalovo obmedzené na to, aby takýto počet iterácií s vysokou pravdepodobnosťou obsiahol aj kombináciu parametrov vedúcu pri optimalizácii na globálne minimum kritériálnej funkcie. K zamedzeniu ukončenia procesu počas možnej stagnácie v lokálnom extréme slúži práve vyčíslenie kritériálnej funkcie bez ohľadu na jej veľkosť vo všetkých iteráciách, aj keď na úkor výpočetnej náročnosti tohto prístupu. Výstup následne predstavujú parametre vedúce na minimum tejto funkcie v rámci celej optimalizácie.

Pre ozrejmienie bodu 2 diskusie slúži nasledujúca úvaha. Logicky by sa dalo očakávať, že presnosť odhadu perfúzných parametrov bude s narastajúcim šumom klesať. Tento jav sa dá potvrdiť dopredným modelovaním C_R krivky pomocou konkrétneho AIF modelu s následným spätným odhadom tým istým modelom. Za takéhoto stavu vo väčšine prípadov u algoritmov *interior-point* a *SQP* (algoritmus *fminsearch* nie je uvedený z dôvodu viď podkapitola 2.4.4) obdržíme s narastajúcim šumom menej presný odhad. V analýze sú však použité vstupné dáta na báze reálnych AIF, pričom pre dopredné modelovanie C_R kriviek je použitý priemer odhadov AIF všetkými modelmi. To znamená, že ani jeden model neaproximuje za ideálnych podmienok túto krivku úplne presne. Pre určenie parametra β je kritický exponenciálny pokles pri fáze bolu a následný nárast vo fáze reperfúzie. V mnohých prípadoch je pri nízkom šume minimálna hodnota kritériálnej funkcie síce u najpresnejšieho geometrického preloženia, avšak nie z hľadiska odhadu parametrov. Hodnota kritériálnej funkcie teda nie je v striktne lineárnom vzťahu s veľkosťou parametra β . S narastajúcim šumom vstupných dát môže nastať situácia, kedy optimalizácia nie je ukončená v globálnom minime kritériálnej funkcie z hľadiska prekryvu simulovaných dát dátami modelovanými, ale, naopak, k ukončeniu dochádza pri hodnotách parametrov, kedy veľkosť kritériálnej funkcie nie je optimálna (nebolo dosiahnuté globálne minimum z hľadiska prekryvu dát), avšak parametre vykazujú presnejšie hodnoty. Preto v tomto prípade nepresnosť prekryvu simulovaných dát dátami modelovanými spôsobená zvýšeným šumom vstupných dát vedie z hľadiska perfúzných parametrov k optimálnejšiemu riešeniu.

3 IMPLEMENTÁCIA KONVOLUČNÉHO MODELU NA PREKLINICKÉ DÁTA

3.1 Akvizícia a predspracovanie preklinických dát

Preklinické dáta pre otestovanie navrhnutých modelov spätného odhadu perfúzných parametrov pomocou metódy *B&B* boli obdržané vo forme závislostí koncentrácie KL na čase ako 2 súbory (celkovo 13 kriviek). Na základe tvaru boli vybrané 3 krivky, na ktorých podklade bude testovaná robustnosť metódy na tvarovú variabilitu vstupných dát (viď obr.3.1).

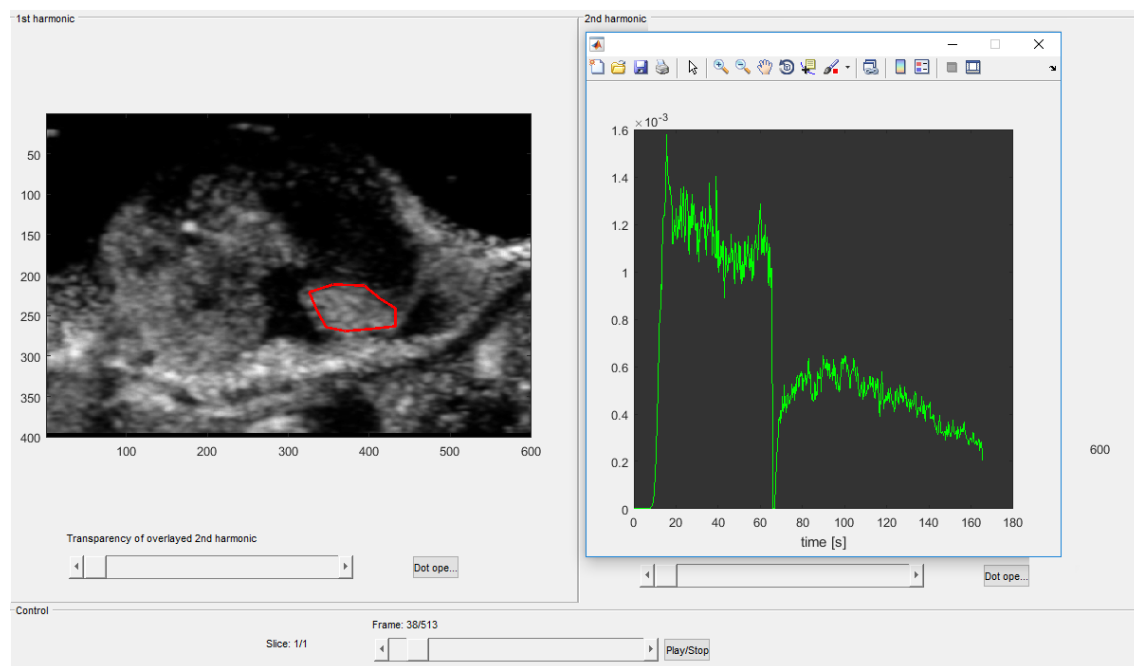


Obr. 3.1: Testované preklinické C_R dáta

Krivky C_{R1} a C_{R2} obsahujú tvarovo korektnú časť bolu so strmým nárastom koncentrácie KL bezprostredne po injektácii a následným miernym poklesom až do okamihu aplikácie burstu ($t \approx 58$ s). Vzájomná odlišnosť je však zjavná u reperfúznej časti. U C_{R1} je charakter pomaly rastúci s tendenciou dosiahnutia pôvodnej úrovne koncentrácie KL tesne pred aplikáciou vysokoenergetickým impulzov. U

C_{R2} je vidieť rýchly nárast koncentrácie s následným ustálením na úrovni nižšej ako bola pôvodná. Pokles je spôsobený zničením významného objemu kontrastnej látky sekvenciou impulzov burstu a priebeh je z tohto hľadiska korektnejší. Krivka C_{R3} obsahuje nežiadúci pík maxima v 1/3 časti bolu. Zámerom bolo otestovať vplyv priemerovacieho filtra na potenciálnu ignoráciu tejto abnormality v prevedenej analýze.

Kompletný reťazec akvizície a predspracovania dát nebol predmetom tejto diplomovej práce, avšak nutno ho zmieniť. Meranie prebehlo na dvoch BALB/c myšiach so subkutánne implantovanými nádorovými bunkami hrubého čreva CT26.WT. Na akvizíciu ultrazvukových dát bol použitý prístroj Vevo 2100 (Visualsonics, Toronto, Canada) a animálnou sondou MS250 s frekvenciou 18 MHz. Použitá nešpecifická kontrastná látka Vevo Micromarker® (0,2 ml) bola aplikovaná manuálne do chvostovej žily formou bolu nasledovaného fyziologickým roztokom (0,1 ml) a zobrazená pomocou nelineárneho kontrastného módu na báze amplitúdovej modulácie.



Obr. 3.2: Miesto záujmu v ultrazvukovom 2D B-zobrazení (vľavo), výstupná krivka po konverzii (vpravo)

Obrazové dáta vo formáte DICOM boli importované do programového prostredia Matlab. Pre dané ROI bola vytvorená časovo závislá krivka obrazovej intenzity ako priemerná hodnota jasu jednotlivých pixelov v danej oblasti (viď obr.3.2). Konverzia intenzity obrazových dát na intenzitu ultrazvuku prebehla za použitia štandardného procesu linearizácie podľa vzťahu [31]

$$QL(V) = uint8 \left[(2^8 - 1) \frac{20dB}{LC_{DR}} \log_{10} \left(\frac{V}{V_{MAX}} 10^{\frac{LC_{DR}}{20dB}} \right) \right], \quad (3.1)$$

kde QL predstavujú 8-bitové kvantizované levely, V je amplitúda echo-signálu, V_{MAX} maximálna amplitúda surových rádiových frekvencií dát defaultne nastavená na hodnotu $2^{15} - 1$, LC_{DR} dynamický rozsah logaritmickú kompresie prístroja v dB[2] a `uint8` predstavuje neznamienkové 8-bitové celé číslo.

3.2 Perfúzna analýza a jej výsledky

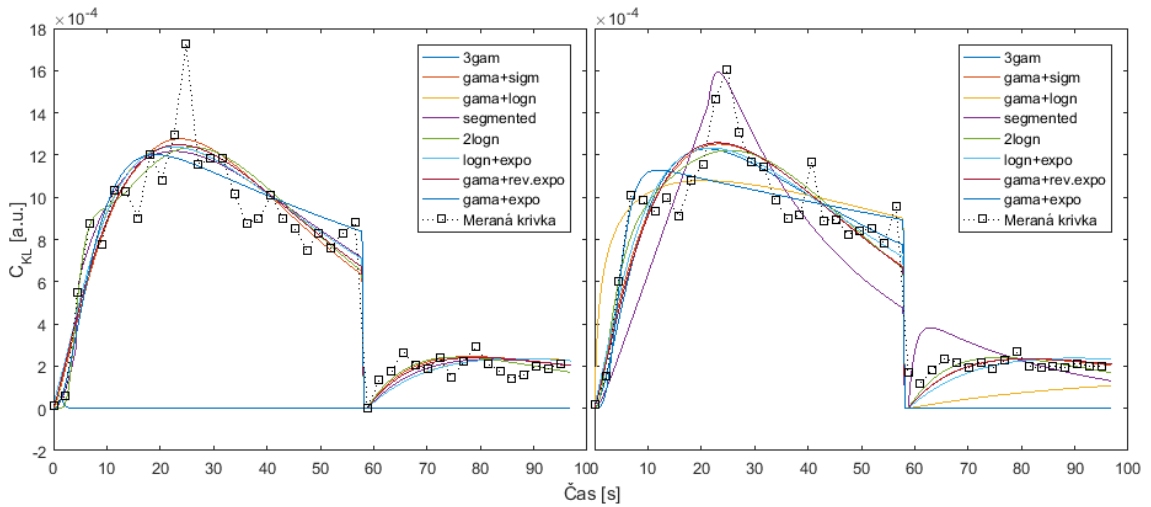
Ako bolo naznačené v stati 2.4.3, zo vstupnej koncentračnej krivky nie je bez ďalšej apriórnej znalosti možné vykonať perfúznú analýzu s kvantifikáciou všetkých potrebných parametrov. Z tohto dôvodu bola táto časť práce obmedzená na presnosť tvarovej aproximácie meranej krivky krivkou modelovou. Na základe vstupných kriviek je aj samotná analýza rozdelená do troch celkov, ktoré sledujú následovný cieľ:

1. komplexná analýza krivky C_{R1} obomi prístupmi aj algoritmami (celkovo 4 analýzy), ich vzájomné porovnanie a výber najvhodnejšieho postupu pre optimalizáciu,
2. analýza krivky C_{R2} ako potvrdenie záverov z bodu 1,
3. sledovanie vplyvu filtrácie na presnosť tvarovej aproximácie krivky C_{R3} pri optimalizácii v súlade s bodmi 1,2.

Výsledky analýz podľa bodu 1 vizualizujú obrázky 3.4 a 3.5, resp. 3.6 a 3.7. Je zrejmé, že algoritmus *GlobalSearch* (ďalej len *GS*) vedie na značne lepšie výsledky pri použití oboch algoritmov funkcie `fmincon` ako prístup iteratívny. U odhadu algoritmom *interior-point* došlo k zlepšeniu optimalizácie predovšetkým modelom *3gam* a *gam+expo* (viď obr.3.4,3.5) U iteratívneho prístupu algoritmom *SQP* (obr.3.6) zlyhal odhad niekoľkými modelmi. *2logn* ako zelená línia kopírujúca nulovú izolíniu u časti bolu, *3gam* ako modrá línia kopírujúca nulovú izolíniu u časti reperfúzie a modely *gamma+expo*; *logn+expo* poskytujúce pomerne nepresnú aproximáciu reperfúznej časti. Na obr.3.7 vidieť, že implementácia *GS* viedla na odstránenie všetkých spomenutých nepresností pri odhadoch. V rámci jeho použitia sa zdá, že algoritmus *interior-point* poskytuje v globále presnejšie odhady vstupnej krivky napriek tomu, že model *3gam* zlyhal pri odhade reperfúznej časti (modrá línia nulovej koncentrácie KL). Ostatné modely korektnejšie aproximujú rastúci charakter tejto časti krivky oproti optimalizácii pomocou *SQP*. Ako optimálne sa zdajú *gam+sigm*, *2logn* a *segmentovaný model*, ktoré za súčasného rozpoznania počiatočného píku časti bolu aproximujú pomerne presne aj charakter časti reperfúzie. Nutno podotknúť, že aj pri použití *SQP* došlo k veľmi presným odhadom, predovšetkým modelmi *3gam* a *logn+expo*.

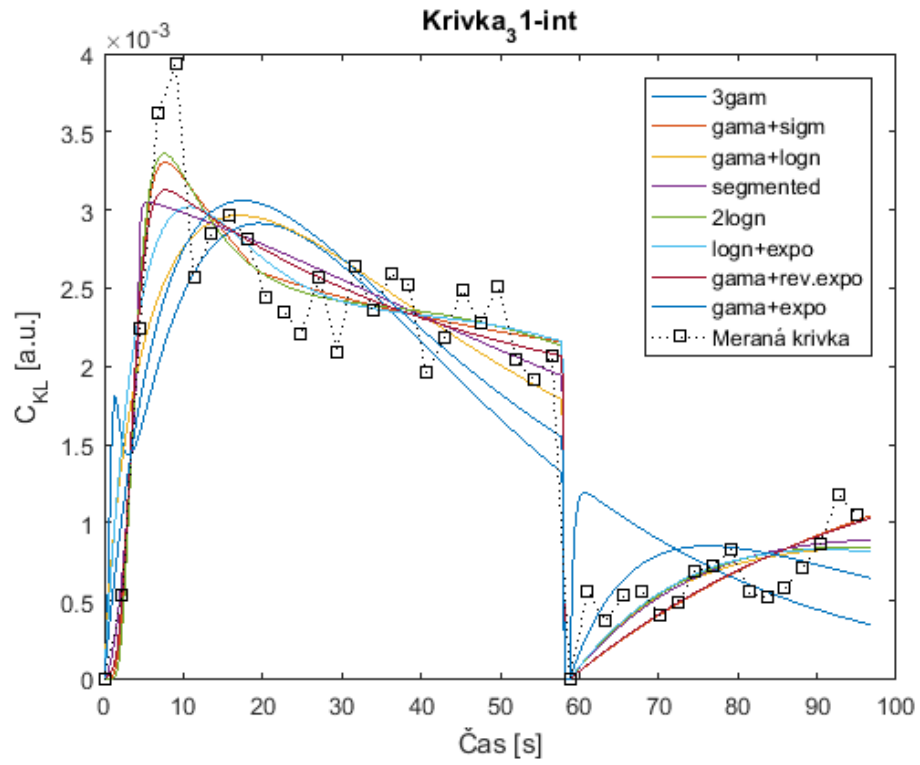
Bod 2 analýzy potvrdzuje závery predošlej časti. Na obr. 3.8 a 3.9. U algoritmu *interior-point* vidieť zlyhanie modelu *3gam*, avšak reperfúzna časť je ostatnými modelmi aproximovaná presnejšie. U algoritmu *SQP* prináša menej presný odhad model *gama+logn*, *3gam* a *gama+sigm*.

Bod 3 analýzy nepotvrdil zlepšenie optimalizácie po predspracovaní dát priemerovacím filtrom (dĺžka okna 5 vzorkov). U neupravených dát zostal nefyziologický pík časti bolu ignorovaný, modely sledujú základný tvar krivky. Vyhladenie dát spôsobilo, naopak, registráciu píku segmentovaným modelom, čo skreslilo následnú analýzu (viď obr. 3.3).

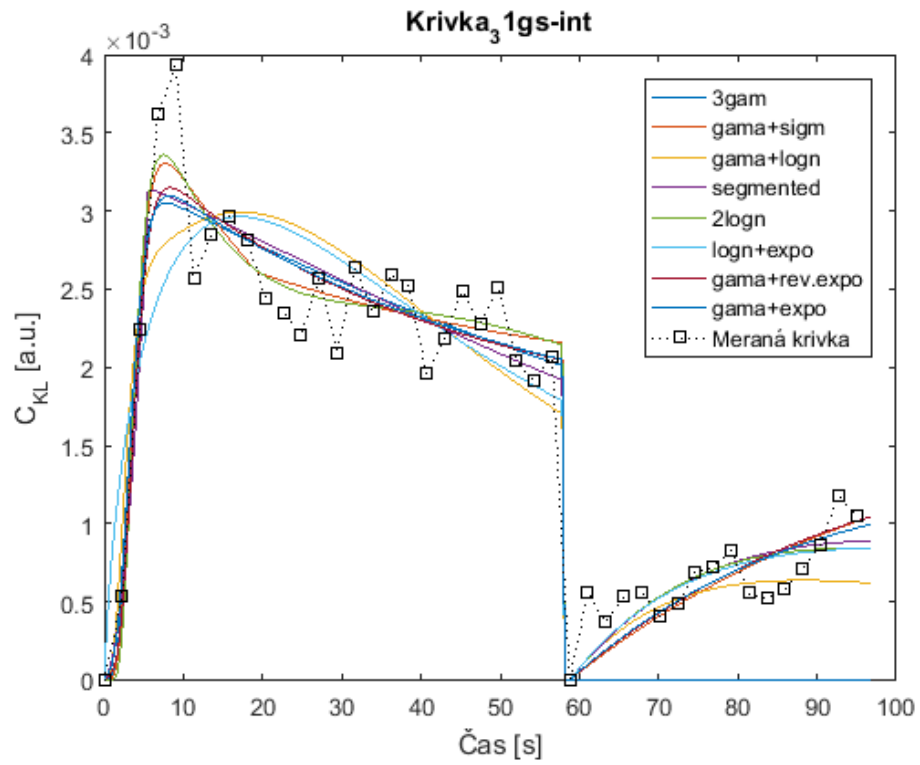


Obr. 3.3: Vplyv filtrácie na presnosť preloženia nameraných dát dátami modelovými (vpravo) v porovnaní s nefiltrovanými dátami (vľavo)

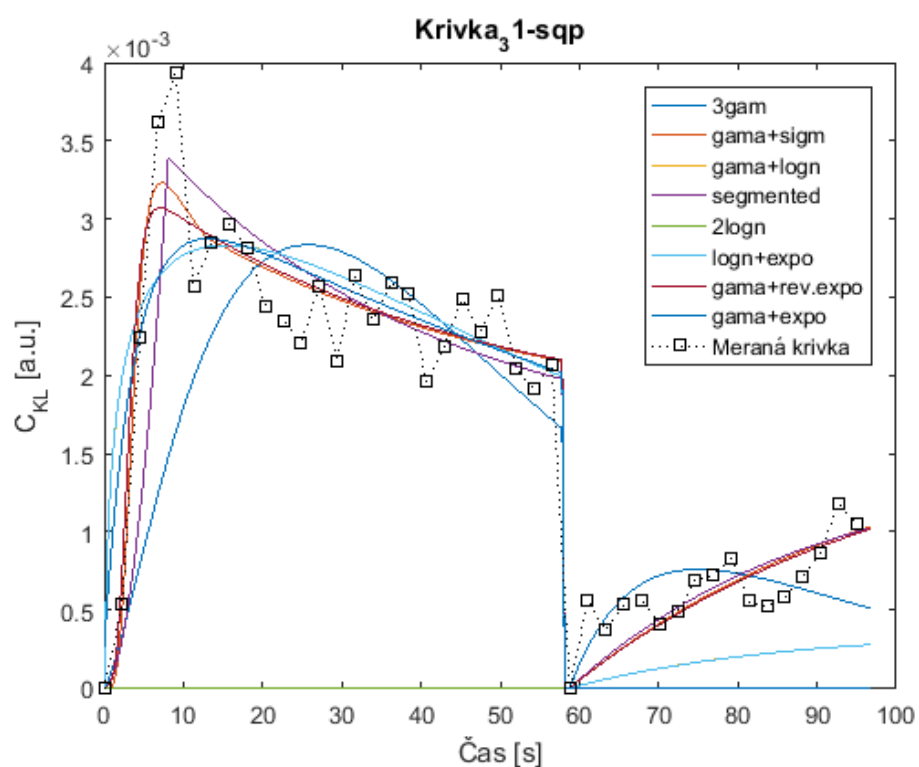
Časovú náročnosť testovaných algoritmov sumarizuje tabuľka 3.1. Ako už bolo zmienené v predošlých kapitolách, algoritmus *interior-point* je náročnejší z hľadiska výpočtu v porovnaní s ostatnými algoritmi funkcie `fmincon`. Náročnosť spôsobuje fakt, že kritériálna funkcia môže byť počas jedného behu optimalizácie volaná až 3000krát. V prípade *SQP* je tomu v závislosti na počte parametrov modelu 400-800krát [3]. Použitie *GS* by z jeho podstaty malo viesť na zníženie časovej náročnosti, pričom tento trend je u *SQP* viditeľný. U *interior-point* došlo, naopak, u tretiny prípadov k predĺženiu času výpočtu.



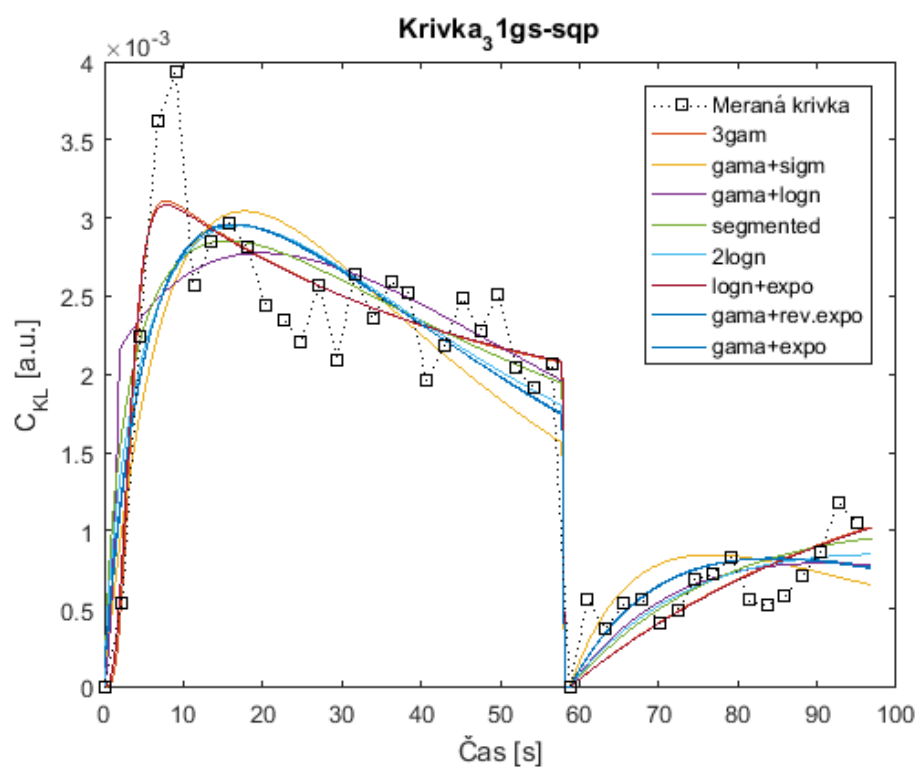
Obr. 3.4: C_R1 , algoritmus *interior-point*, iteratívny prístup



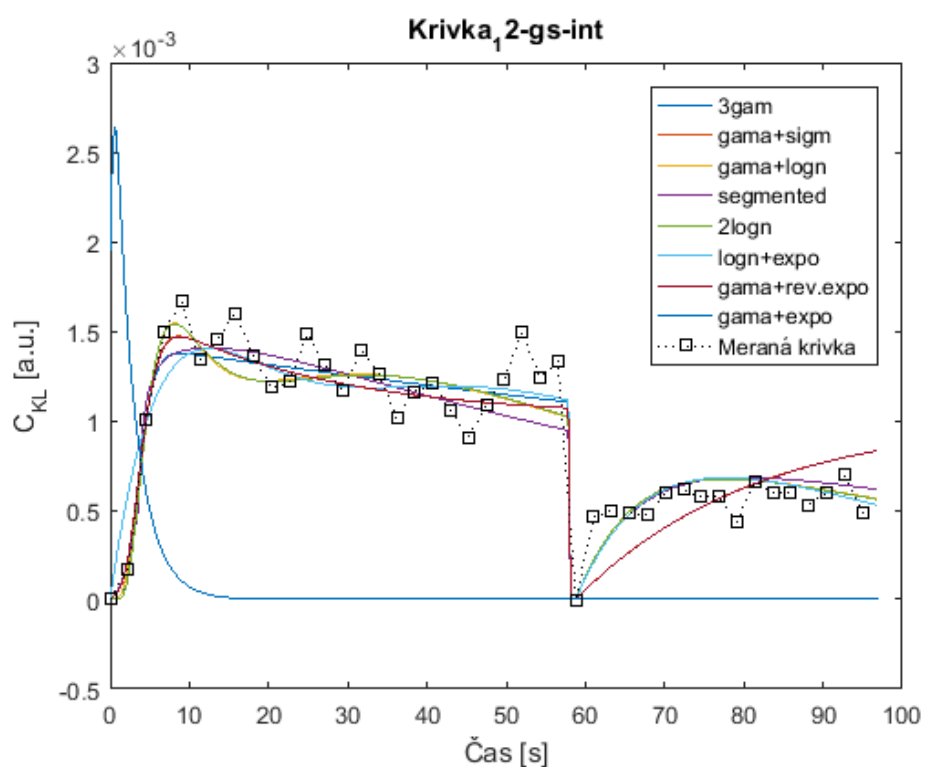
Obr. 3.5: C_R1 , algoritmus *interior-point* rozšírený o *GlobalSearch*



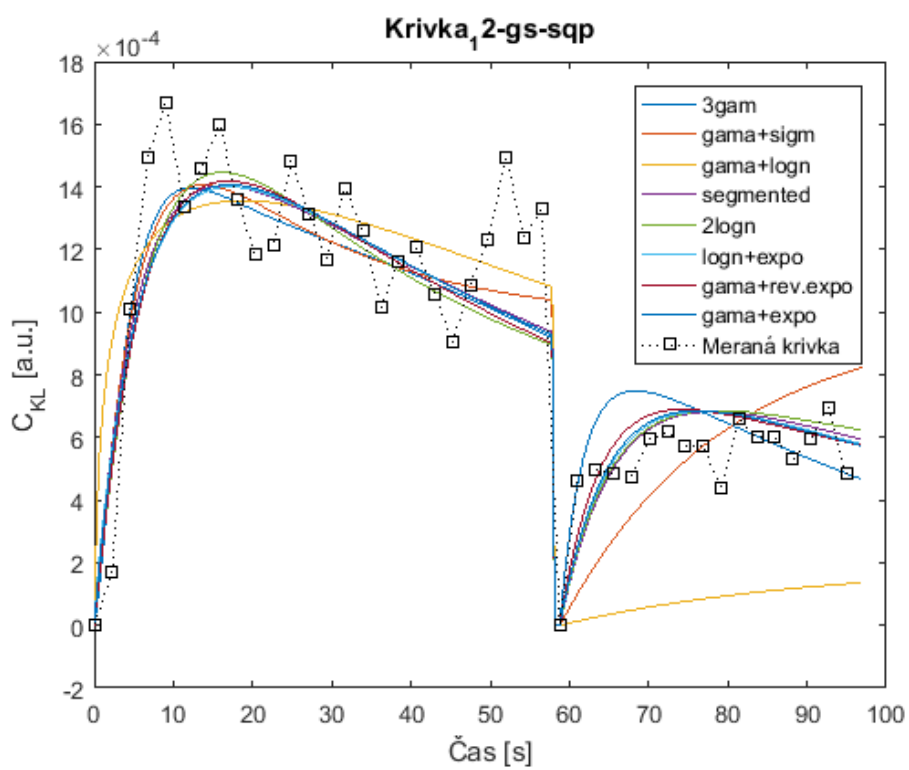
Obr. 3.6: C_{R1} , algoritmus SQP , iteratívny prístup



Obr. 3.7: C_{R1} , algoritmus SQP rozšírený o *GlobalSearch*



Obr. 3.8: C_{R2} , algoritmus SQP , iteratívny prístup



Obr. 3.9: C_{R2} , algoritmus SQP rozšírený o *GlobalSearch*

Tab. 3.1: Časová náročnosť modelov pri daných optimalizačných algoritmoch

model	interior-point		SQP	
	iter.	GS	iter.	GS
gama+(1-expo)	46,5	40,5	8,2	4,2
gama+expo	23,7	81,6	6,6	2,3
gama+sigm	93,4	27,8	17,4	11,2
logn+expo	52,8	131,3	7,2	6,4
gama+logn	47,2	21,1	6,7	3,9
2logn	86,6	29,1	3,6	2,2
3gam	51,7	31,0	7,9	4,7
segment.	29,2	56,9	25,1	13,9

3.3 Diskusia

Perfúzna analýza simulovaných dát poskytla niekoľko neočakávaných úvah a záverov (viď podkapitola 2.4.5). Nutno podotknúť, že napriek pomerne vysokému šumu preklinických vstupných dát došlo v niekoľkých prípadoch k veľmi presnej tvarovej aproximácii reálnych dát dátami modelovanými v súlade logickými predpokladmi, a to:

- algoritmus *GS* vo väčšine prípadov urýchlil proces optimalizácie, ktorý zároveň vedie na presnejšie výsledky,
- algoritmus *I-P* poskytuje presnejšie výsledky na úkor časovej náročnosti výpočtu,
- iteratívny prístup zlyháva u najkomplexnejších modelov popísaných najväčším počtom parametrov v dôsledku extrémnej variability možných hodnôt vstupných parametrov, ktorú nie je tento prístup zo svojej podstaty schopný obsiahnuť.

Jedinú zvláštnosť analýzy predstavoval pokles presnosti aproximácie z hľadiska fyziologického priebehu koncentračnej krivky u vstupných dát zbavených aditívneho šumu pomocou filtrácie. Tento jav však možno logicky interpretovať, viď bod 3 podkapitoly 3.2.

4 GRAFICKÉ UŽÍVATELSKÉ ROZHRAŇIE

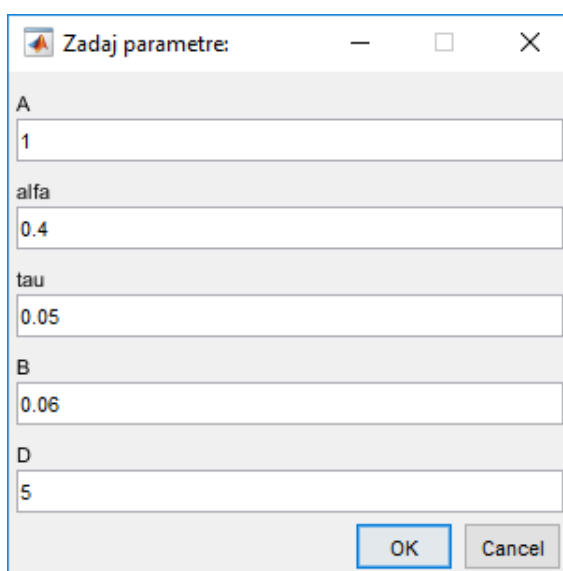
Z dôvodu nemožnosti absolútnej kvantifikácie perfúzných parametrov reálnych preklinických dát bez ďalšej apriórnej znalosti, bola táto analýza obmedzená na dáta simulované. Za účelom intuitívnej obsluhy navrhnutého programového riešenia boli vytvorené dve užívateľské rozhrania. Súbor `GUI2.m` vedie po spustení na dopredné modelovanie perfúzných dát. Ich následnú analýzu spätným odhadom parametrov algoritmom slepej dekonvolúcie je možné previesť pomocou súboru `GUI2_1.m`.

4.1 Dopredné modelovanie perfúzných dát

Výstupom tejto časti programu sú syntetické dáta perfúznej analýzy vo forme koncentračnej krivky. Proces modelovania možno zhrnúť v niekoľkých bodoch:

1. výber reálnej AIF, resp.tvorba AIF zadáním vlastných parametrov príslušného modelu
2. zadanie žiadaných parametrov výslednej krivky (β , F_b)
3. skreslenie aditívnym šumom zadaným ako SNR [dB]
4. uloženie modelovaných dát.

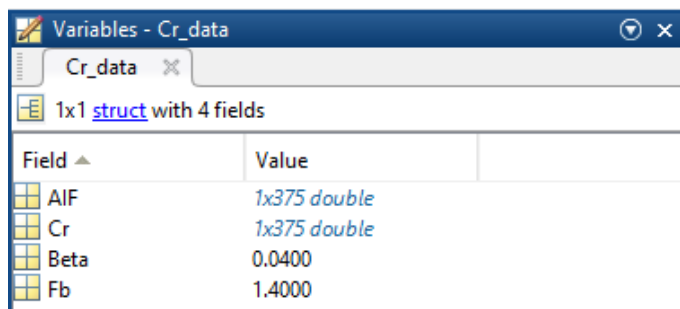
Užívateľ má na výber z troch reálnych vstupných kriviek vizualizovaných na obr. 3.1. Ak siahne po možnosti tvorby vlastnej krivky, bude prostredníctvom dialógového okna (viď obr. 4.1) vedený k zadaniu hodnôt parametrov príslušného modelu, pokiaľ možno v súlade s tabuľkou 2.5.



The image shows a MATLAB-style dialog box titled "Zadaj parametre:". It has five input fields with the following labels and values: "A" with value "1", "alfa" with value "0.4", "tau" with value "0.05", "B" with value "0.06", and "D" with value "5". At the bottom right, there are two buttons labeled "OK" and "Cancel".

Obr. 4.1: Dialógové okno zadávania parametrov modelu $\gamma + \exp$

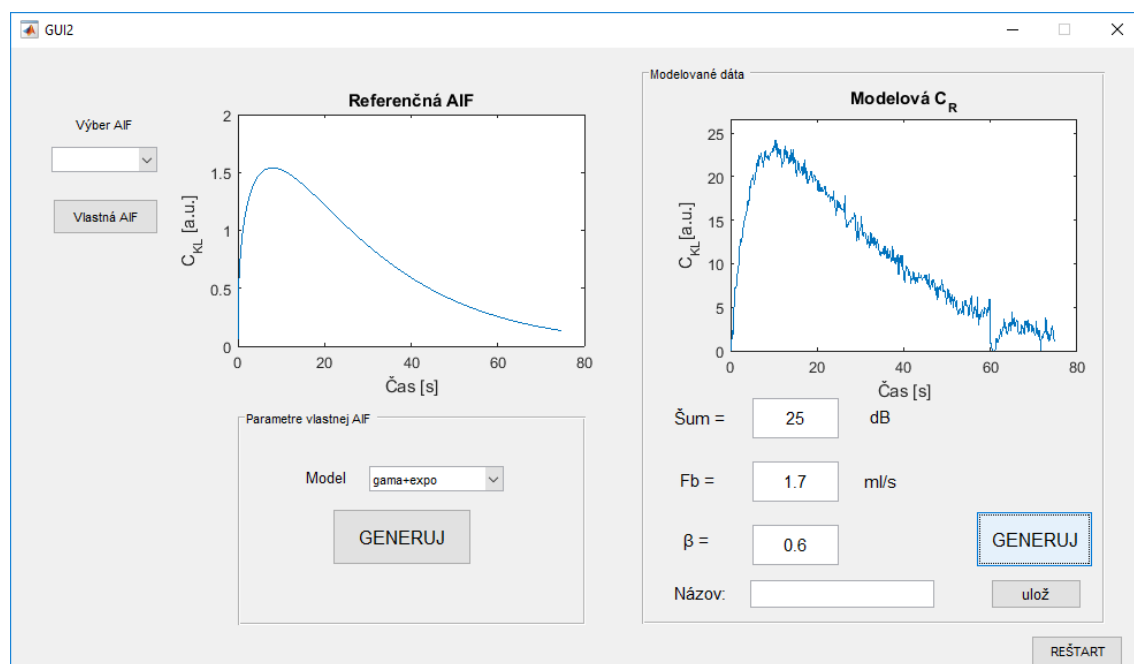
Vygenerovanie AIF krivky sprístupní panel *Modelované dáta* pre zadanie ďalších charakteristík výstupu. Parameter β popisuje funkciu TRF, prietok F_b je posledným členom vzťahu 2.1 nutným pre generovanie dát. Po prípadnom zašumení výslednej krivky je možné dáta po zadaní identifikačného názvu uložiť do priečinku **Cr_data** vo forme premennej **Cr_data**, ktorej štruktúra má podobu 4.2 a je kompatibilná s programom GUI2_1.m.



Field	Value
AIF	1x375 double
Cr	1x375 double
Beta	0.0400
Fb	1.4000

Obr. 4.2: Štruktúra premennej **Cr_data** (výstup GUI2.m)

Vizualizáciu možného výstupu znázorňuje obr. 4.3, pričom parametre použité na modelovanie sumarizuje práve obr. 4.1.



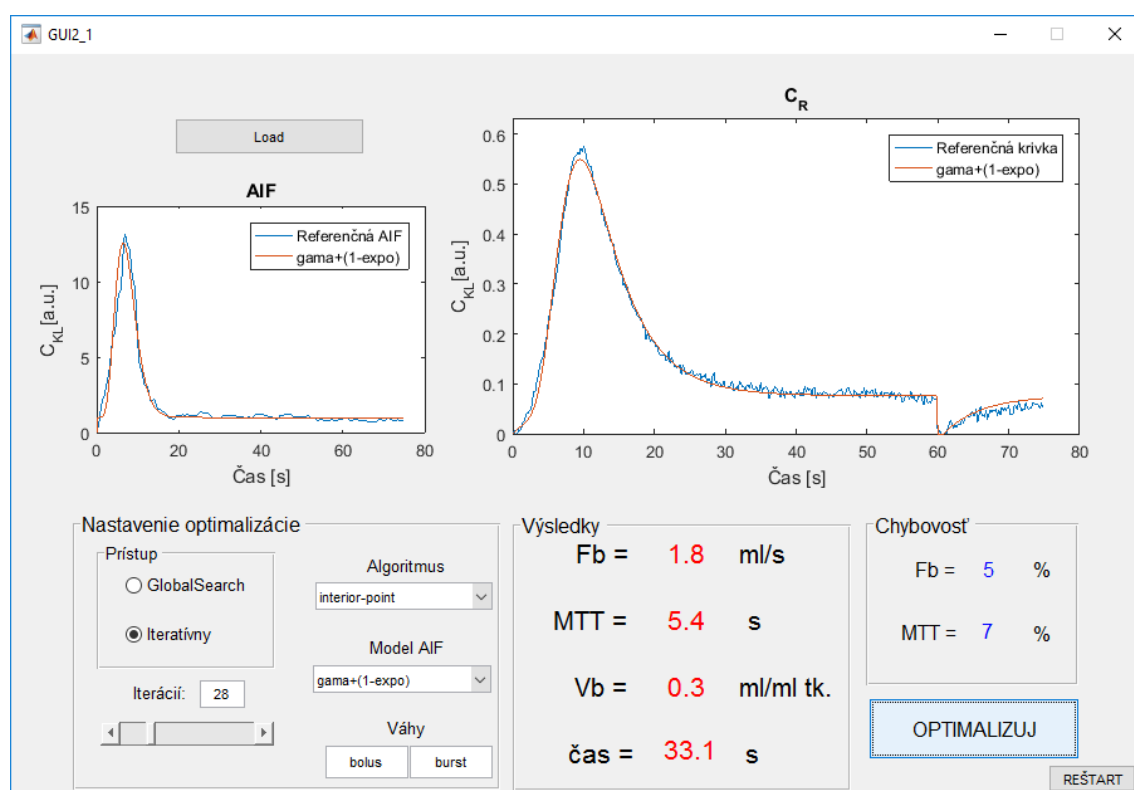
Obr. 4.3: GUI pre tvorbu simulovaných dát dopredným modelovaním (GUI2.m)

Súbor GUI2.m vyžaduje pre korektné fungovanie funkciu `modely.m`, ktorá zabezpečuje výpočet priebehu oboch výstupných kriviek (C_R , AIF). Pred spustením procesu modelovania je teda nutné sa presvedčiť, že oba súbory sa nachádzajú v spoločnom priečinku.

4.2 Spätný odhad parametrov perfúznej analýzy

Súbor GUI2_1.m slúži k spätnému odhadu perfúzných parametrov z modelovaných dát. Pre svoju činnosť vyžaduje nasledujúce funkcie, ktoré počas svojho priebehu opakovane volá:

- `krit.m` (výpočet kritériálnej funkcie)
- `modely.m` (výpočet AIF a modelu koncentračnej krivky)
- `optimal.m` (optimalizácia funkciou `fmincon` - iteratívny prístup, prístup pomocou `GS` je implementovaný v hlavnom súbore)
- `posun.m` (definovanie bodu spojenia lineárnej a exponenciálnej časti segmentovaného modelu).



Obr. 4.4: GUI pre spätný odhad perfúzných parametrov (GUI2_1.m)

Možný výsledok analýzy vidieť na obr. 4.4. Po načítaní modelovej krivky z prierečinku `Cr_data` (tlačidlo *Load*) je užívateľovi sprístupnený panel *Nastavenie optimalizácie*, kde definuje svoje požiadavky na tento proces. Pri nezadaní váh kritérií jednotlivých častí krivky je výpočet prevedený s prednastavenou hodnotou 1. Panel *Výsledky* obsahuje absolútnu kvantifikáciu perfúzných parametrov s rozšírením o výpočetný čas pomocou príslušného modelu AIF. Relatívna chyba F_b a MTT je definovaná voči referenčným hodnotám zadaným pri modelovaní priebehu C_R v predošlom programe GUI2.m, ktoré sú súčasťou dátovej štruktúry vstupujúcej do

procesu spätného odhadu (viď obr. 4.2). Pre potreby testovania bolo vytvorených 5 modelových kriviek v tvare `dataX_modelovaAIF_sum.m`, ktoré sú lokalizované v priečinku `Cr_data`:

- `data1_AIF1_40dB.m`
- `data2_AIF2_24dB.m`
- `data3_AIF3_10dB.m`
- `data4_gama+expo_35dB.m`
- `data5_segment_17dB.m`.

Tlačidlo *REŠTART* slúži u oboch grafických rozhraní na súčasné vymazanie obsahu grafických aj textových elementov a opätovné spustenie modelovania, resp. perfúznej analýzy.

5 ZÁVER

Diplomová práca sa zaoberala problematikou perfúznej analýzy v ultrasonografii za použitia špecifických kontrastných látok. Teoretická časť pojednáva o základných charakteristikách a delení týchto látok. Na podklade ich vlastností sú popísané špeciálne zobrazovacie módy vhodné pre túto diagnostiku.

Ďalšie state sú venované popisu metód kvantitatívnej perfúznej analýzy. Charakteristika sa týka dvoch základných metód: *bolus-tracking* a *burst-replenishment*. Metóda *Bolus & Burst*, ktorej je práca primárne venovaná, kombinuje výhody oboch spomenutých prístupov. Časový priebeh koncentrácie KL v oblasti záujmu je tu modelovaný ako u iných zobrazovacích modalít pomocou konvolúcie arteriálnej vstupnej funkcie a tkanivovej reziduálnej funkcie. Na základe predpokladu, že KL neextravazuje, bola krivka TRF aproximovaná pomocou jednoduchšej klesajúcej exponenciálnej funkcie. Ako referenčný model AIF u modalít MRI slúži Parkerova populačná krivka, ktorej bifazický charakter však predpokladá použitie v humánnej diagnostike. U preklinických dát je vhodnejšie použiť matematickú funkciu, resp. kombináciu funkcií vedúcich na monofázický priebeh. Pre potreby tejto diplomovej práce bolo navrhnutých a otestovaných celkovo 8 modelov AIF. Väčšina (až 7 modelov) je vytvorených na báze štatistického rozdelenia. Dôvodom je vhodná tvarová podobnosť s maximom AIF spôsobeným prechodom bolu KL. Nevýhodou predstavuje fakt, že zmena veľkosti jedného parametra u týchto modelov vedie na komplexnú zmenu tvaru výslednej krivky. Snahou posledného implementovaného modelu (*segmentovaného*) bolo parametricky definovať základné tvarové zmeny krivky, a to amplitúdu píku maxima, jeho posun po časovej ose, strmosť nárastu koncentrácie KL bezprostredne po aplikácii atď.

Na rozdiel od iných modalít je meranie priebehu AIF z fyzikálnej podstaty ultrazvuku náročné. Významný prínos metódy *Bolus&Burst* spočíva teda okrem absolútnej kvantifikácie perfúzných parametrov aj v odhade lokálnej AIF ako hlavného elementu charakterizujúceho arteriálne vetvenie konkrétneho pacienta na mikrovaskulárnej úrovni bezprostredne pred ROI. V rámci kvantitatívnej perfúznej analýzy je preto nutné nájsť ako parametre TRF, tak aj AIF. Jedná sa teda o metódu slepej dekonvolúcie, ktorá je formulovaná ako minimalizácia strednej kvadratickej chyby medzi meranou a modelovanou krivkou koncentrácie v ROI.

Testované boli predovšetkým algoritmy pre podmienenú optimalizáciu, a to *interior-point* a *SQP* implementované v Optimization toolbox programu Matlab ako funkcia **fmincon**. Optimalizácia prebiehala iteratívne s náhodnou voľbou vstupných parametrov v súlade s preddefinovanými intervalmi ich možných hodnôt, prípadne sofistikovanejšie použitím rozšírenia funkcie o algoritmus *GlobalSearch*. Za účelom zníženia časovej náročnosti procesu optimalizácie bola otestovaná aj funkcia *fminsearch*,

ktorá nevyužíva derivácie a je primárne určená na nepodmienenú optimalizáciu. Avšak, iteratívnym prístupom vnútený podmienený charakter nevedol na úsporu času, navyše chybovosť bola neprípustná.

Ako základ testovania slúžili 3 AIF krivky z reálnych meraní. Každá z nich bola v procese optimalizácie tvarovo aproximovaná všetkými navrhnutými modelmi. Priemer odhadov jednotlivých kriviek následne slúžil ako referenčná AIF pre ďalšie modelovanie. Konvolúciou s TRF so známym parametrom β za súčasného škálovania pomocou krvného toku F_b vznikli syntetické koncentračné krivky, ktoré po zašumení aditívnym šumom slúžili ako vstup pre perfúziu analýzu. Presnosť optimalizácie jednotlivými modelmi bola definovaná ako absolútna percentuálna chyba odhadu perfúzných parametrov voči referenčným hodnotám.

Perfúzna analýza metódou *Bolus & Burst* bola následne otestovaná na reálnych preklinických dátach nádorových myší. Absolútna kvantifikácia perfúzných parametrov zo zadanej krivky bez ďalšej apriórnej znalosti však nie je možná. Preto bolo hodnotenie presnosti tvarovej aproximácie reálnych dát dátami modelovanými obmedzené na vizuálne posúdenie. Reálne dáta sú pomerne značne znehodnotené aditívnym šumom, pričom SNR sa pohybuje v rozmedzí približne 10 - 20 dB. Preto bol okrajovo testovaný taktiež vplyv filtrácie vstupných dát na výsledky procesu optimalizácie.

Pre jednoduchú obsluhu programu bolo vytvorené grafické užívateľské rozhranie, a to separovane pre tvorbu syntetických perfúzných dát na základe dopredného modelovania a spätný odhad perfúzných parametrov z takto pripravených dát.

LITERATÚRA

- [1] APDUHAN, B. 2014 14th International Conference on Computational Science and Its Applications (ICCSA 2014): Guimaraes, Portugal, 30 June - 3 July 2014. Piscataway, NJ: IEEE, 2014. ISBN 1479942642.
- [2] ARDITI M, Frinking PJ, Zhou X, Rognin NG. A new formalism for the quantification of tissue perfusion by the destruction-replenishment method in contrast ultrasound imaging. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2006; 53(6):1118-29., PMID 16846144.
- [3] BARTKO, Róbert. MATLAB II.: optimalizácia. Praha: Vydavatelství VŠCHT, 2008. ISBN 978-80-7080-691-3.
- [4] CAI, Wen Bin, Heng Li YANG, Jian ZHANG, Ji Kai YIN, Yi Lin YANG, Li Jun YUAN, Li ZHANG a Yun You DUAN. The Optimized Fabrication of Nanobubbles as Ultrasound Contrast Agents for Tumor Imaging. *Scientific Reports* [online]. 2015-9-3, 5. doi: 10.1038/srep13725. ISSN 2045-2322.
- [5] CALAMANTE, Fernando. Arterial input function in perfusion MRI: A comprehensive review. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* [online]. 2013, 74, 1-32. doi:10.1016/j.pnmrs.2013.04.002. ISSN 00796565.
- [6] Cardiovascular Physiology in the Genetically Engineered Mouse. Springer Verlag, 2012. ISBN 9781461356615.
- [7] CLAODON, M. a D. COSGROVE. Smernice a odporúčania pre správnu klinickú prax kontrastného ultrazvukového vyšetrenia (Contrast Enhanced Ultrasound (CEUS)) [online]. In: . 2008, s. 44. Dostupné z: http://www.ssum.sk/fileadmin/ssum/vzdelavanie/sono_vue.pdf
- [8] CORREAS, Jean-Michel, Lori BRIDAL, Amélie LESAVRE, Arnaud MÉJEAN, Michel CLAUDON a Olivier HÉLÉNON. Ultrasound contrast agents: properties, principles of action, tolerance, and artifacts. *European Radiology* [online]. 2001, 11(8), 1316-1328 . doi:10.1007/s003300100940. ISSN 0938-7994.
- [9] COSGROVE, David. Ultrasound contrast agents: An overview. *European Journal of Radiology* [online]. 2006, 60(3), 324-330. doi:10.1016/j.ejrad.2006.06.022. ISSN 0720048x.
- [10] COSGROVE, David a Chris HARVEY. Clinical uses of microbubbles in diagnosis and treatment. *Medical & Biological Engineering & Computing* [online]. 2009, 47(8), 813-826 [cit. 2017-01-04]. doi:10.1007/s11517-009-0434-3. ISSN 0140-0118.

- [11] DE JONG, Nico, Marcia EMMER, Annemieke VAN WAMEL a Michel VERSLUIS. Ultrasonic characterization of ultrasound contrast agents. *Medical & Biological Engineering & Computing* [online]. 2009, 47(8), 861-873. doi:10.1007/s11517-009-0497-1. ISSN 0140-0118.
- [12] DOUGLAS M. BATES a DONALD G. WATTS. *Nonlinear regression analysis and its applications*. New York: Wiley, 1988. ISBN 9780470316757.
- [13] ECKERSLEY, Robert J., Chien Ting CHIN a Peter N. BURNS. Optimising phase and amplitude modulation schemes for imaging microbubble contrast agents at low acoustic power. *Ultrasound in Medicine & Biology* [online]. 2005, 31(2), 213-219. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2004.10.004. ISSN 03015629.
- [14] ERRICO, Claudia, Juliette PIERRE, Sophie PEZET, Yann DESAILLY, Zsolt LENKEI, Olivier COUTURE a Mickael TANTER. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature* [online]. 2015, 527(7579), 499-502. doi:10.1038/nature16066. ISSN 0028-0836.
- [15] ESSIG, Marco, Mark S. SHIROISHI, Thanh Binh NGUYEN, et al. Perfusion MRI: The Five Most Frequently Asked Technical Questions. *American Journal of Roentgenology* [online]. 2013, 200(1), 24-34. doi:10.2214/AJR.12.9543. ISSN 0361-803x.
- [16] FAEZ, T., M. EMMER, K. KOOIMAN, M. VERSLUIS, A. F. W. VAN DER STEEN a N. DE JONG. 20 years of ultrasound contrast agent modeling. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* [online]. 2013, 60(1). doi:10.1109/TUFFC.2013.2533. ISSN 0885-3010.
- [17] GRAMIAK, R.; SHAH, P.: Echocardiography of the Aortic Root. *Investigative Radiology*, ročník 3, č. 5, 1968: s. 356–366, ISSN 0020-9996.
- [18] HRAZDIRA, Ivo a Vojtěch MORNSTEIN. *Lékařská biofyzika a přístrojová technika*. Brno: Neptun, 2001. ISBN 80-902896-1-4.
- [19] Chen, Matula, Crum, “The disappearance of ultrasound contrast bubbles: Observations of bubble dissolution and cavitation nucleation,” *Ultrasound Med. Biol.*, vol. 28, no. 6, pp. 793–803, 2002.
- [20] JIRIK, Radovan, Kim NYLUND, Torfinn TAXT, et al. Parametric ultrasound perfusion analysis combining bolus tracking and replenishment. In: 2012 IEEE International Ultrasonics Symposium [online]. IEEE, 2012, s. 1323-1326. doi:10.1109/ULTSYM.2012.0330. ISBN 978-1-4673-4562-0.

- [21] JIRIK, Radovan, Kim NYLUND, Odd Helge GILJA, Martin MEZL, Vratislav HARABIS, Radim KOLAR, Michal STANDARA a Torfinn TAXT. Ultrasound perfusion analysis combining bolus-tracking and burst-replenishment. *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control* [online]. 2013, 60(2), 310-319. doi:10.1109/TUFFC.2013.2567. ISSN 0885-3010.
- [22] LØNNEBAKKEN, Mai Tone, Øyvind BLEIE, Elin STRAND, Eva M. STAAL, Ottar K. NYGÅRD a Eva GERDTS. Myocardial Contrast Echocardiography in Assessment of Stable Coronary Artery Disease at Intermediate Dobutamine-Induced Stress Level. *Echocardiography* [online]. 2009, 26(1), 52-60. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00738.x.
- [23] MEZL, Martin, Radovan JIRIK, Lenka DVORAKOVA, Eva DRAZANOVA a Radim KOLAR. Comparison of arterial input function models for small-animal ultrasound perfusion imaging. In: 2016 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) [online]. IEEE, 2016, s. 1-4. doi:10.1109/ULTSYM.2016.7728503. ISBN 978-1-4673-9897-8.
- [24] MEZL, Martin, Radovan JIRIK, Karel SOUCEK a Radim KOLAR. Evaluation of accuracy of bolus and burst method for quantitative ultrasound perfusion analysis with various arterial input function models. In: 2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS) [online]. IEEE, 2015, s. 1-4. doi:10.1109/ULTSYM.2015.0482. ISBN 978-1-4799-8182-3.
- [25] PARKER, Geoff J.M., Caleb ROBERTS, Andrew MACDONALD, et al. Experimentally-derived functional form for a population-averaged high-temporal-resolution arterial input function for dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2006, 56(5), 993-1000. doi:10.1002/mrm.21066. ISSN 07403194.
- [26] PORTER, Thomas R. a Feng XIE. Myocardial Perfusion Imaging With Contrast Ultrasound. *JACC: Cardiovascular Imaging* [online]. 2010, 3(2), 176-187. doi:10.1016/j.jcmg.2009.09.024. ISSN 1936878x.
- [27] QUAIA, Emilio. Assessment of tissue perfusion by contrast-enhanced ultrasound. *European Radiology* [online]. 2011, 21(3), 604-615. doi:10.1007/s00330-010-1965-6. ISSN 0938-7994.
- [28] QUAIA, Emilio. *Contrast Media in Ultrasonography*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2005. ISBN 9783540407409.

- [29] Quantitative MRI of the Brain [online]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2003. ISBN 0470847212.
- [30] RIZZO, Gaia, et al. Evaluation of pet quantification sensitivity to the arterial input function modeling. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2012, 32: S148-S149, ISSN 0271-678X.
- [31] ROGNIN, Nicolas G., Peter FRINKING, Maria COSTA a Marcel ARDITI. In-vivo perfusion quantification by contrast ultrasound: Validation of the use of linearized video data vs. raw RF data. In: 2008 IEEE Ultrasonics Symposium [online]. IEEE, 2008, s. 1690-1693. doi:10.1109/ULTSYM.2008.0413. ISBN 978-1-4244-2428-3.
- [32] SHUNG, K. Kirk. Diagnostic ultrasound: imaging and blood flow measurements. Boca Raton, FL: Taylor&Francis, 2006. ISBN 0824740963.
- [33] SCHLIEF, Reinhard. Echo-enhancing agents: their physics and pharmacology. *Advances in Echo Imaging Using Contrast Enhancement* [online]. Dordrecht: Springer Netherlands, 1997, s. 85. doi:10.1007/978-94-011-5704-95. ISBN 978-94-010-6405-7.
- [34] SCHUTT, Ernest G., David H. KLEIN, Robert M. MATTREY a Jean G. RIESS. Injectable Microbubbles as Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound Imaging: The Key Role of Perfluorochemicals. *Angewandte Chemie International Edition* [online]. 42(28), 3218-3235. doi:10.1002/anie.200200550. ISSN 14337851.
- [35] VENKATARAMAN, P. Applied optimization with MATLAB programming. 2nd ed. Hoboken, N.J.: John Wiley, c2009. ISBN 04-700-8488-x.

ZOZNAM SYMBOLOV, VELIČÍN A SKRATIEK

a.u.	arbitrárna jednotka
AIF	arteriálna vstupná funkcia
B&B	Bolus & Burst
CT	počítačová tomografia
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DCE-US	Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound
DCE-MRI	Dynamic Contrast-Enhanced MRI
DSC-MRI	Dynamic Susceptibility Contrast MRI
GUI	grafické používateľské rozhranie
HI	harmonické zobrazovanie
KL	kontrastná látka
MI	mechanický index
MRI	zobrazovanie magnetickou rezonanciou
MTT	stredná doba priechodu
PET	pozitronová emisná tomografia
PI	počítačová tomografia
ROI	oblasť záujmu
SNR	pomer signál/šum
SPECT	jednofotonová emisná tomografia
TRF	tkanivová reziduálna funkcia
UZ	ultrazvuk, ultrazvukový

ZOZNAM PRÍLOH

A	Plný rozsah výsledkov perfúznej analýzy	71
A.1	Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (implementácia <i>Global-Search</i>)	71
A.2	Relatívna chyba odhadov perfúzných parametrov jednotlivými modelmi	72

A PLNÝ ROZSAH VÝSLEDKOV PERFÚZNEJ ANALÝZY

A.1 Presnosť odhadov AIF jednotlivými modelmi (implementácia *GlobalSearch*)

Tab. A.1: Algoritmus *interior-point* rozšírený o *GlobalSearch*

AIF model	param.	pokús	výpočet [s]	AIF 1		AIF 2		AIF 3	
				MAPE	<i>mod.R</i> ²	MAPE	<i>mod.R</i> ²	MAPE	<i>mod.R</i> ²
gama+(1-expo)	4	1	12,8	0,028	0,969	0,016	0,984	0,023	0,973
gama+expo	5	1	7,6	0,024	0,974	0,016	0,984	0,021	0,973
gama+sigm	5	1	7,0	0,028	0,969	0,014	0,985	0,021	0,979
logn+expo	5	1	7,0	0,028	0,962	0,021	0,972	0,021	0,979
gama+logn	6	1	18,5	0,031	0,958	0,016	0,982	0,024	0,967
2logn	6	1	10,7	0,026	0,968	0,021	0,969	0,020	0,980
3gam	9	1	48,4	0,014	0,991	0,015	0,985	0,020	0,982
segment.	8	1	15,5	0,019	0,985	0,031	0,956	0,023	0,966

Tab. A.2: Algoritmus *SQP* rozšírený o *GlobalSearch*

AIF model	param.	pokús	výpočet [s]	AIF 1		AIF 2		AIF 3	
				MAPE	<i>mod.R</i> ²	MAPE	<i>mod.R</i> ²	MAPE	<i>mod.R</i> ²
gama+(1-expo)	4	1	11,1	0,028	0,969	0,016	0,984	0,023	0,973
gama+expo	5	1	5,4	0,024	0,974	0,016	0,984	0,021	0,973
gama+sigm	5	1	5,7	0,029	0,961	0,014	0,985	0,021	0,979
logn+expo	5	1	3,2	0,028	0,962	0,021	0,972	0,021	0,979
gama+logn	6	1	7,4	0,028	0,962	0,016	0,982	0,024	0,967
2logn	6	1	4,4	0,026	0,968	0,021	0,969	0,020	0,980
3gam	9	1	29,2	0,026	0,974	0,016	0,986	0,020	0,978
segment.	8	1	6,5	0,020	0,985	0,033	0,946	0,022	0,969

A.2 Relativná chyba odhadov perfúzných parametrov jednotlivými modelmi

Tab. A.3: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
I-P	gama+(1-expo)	141,2	5,76	1,73	13	10	5,75	1,73	13	10	5,58	1,79	10	6
	gama+expo	139,6	4,84	1,92	3	1	4,85	1,93	3	2	4,36	2,09	15	9
	gama+sigm	144,4	5,76	1,73	13	10	5,75	1,73	13	10	5,57	1,79	10	6
	logn+expo	178,6	4,43	2,05	13	7	4,55	2,05	10	7	4,07	2,23	23	15
	gama+logn	124,8	4,24	2,12	18	10	4,55	2,05	10	7	4,08	2,23	23	15
	2logn	125,2	4,06	2,19	23	13	4,39	2,10	14	9	4,46	2,08	12	9
	3gam	240,8	5,06	1,87	1	1	3,54	2,43	41	22	5,30	1,83	6	4
	segment.	108,0	5,55	1,73	10	10	5,00	1,90	0	0	5,86	1,73	15	10
I-P-gs	gama+(1-expo)	21,0	5,73	1,75	13	8	5,71	1,76	12	8	6,08	1,70	18	12
	gama+expo	29,3	4,80	1,94	4	2	4,55	2,00	10	5	5,93	1,71	16	11
	gama+sigm	19,1	5,72	1,75	13	8	5,71	1,76	12	8	6,70	1,61	25	18
	logn+expo	30,8	4,22	2,12	18	10	4,13	2,16	21	12	5,61	1,79	11	6
	gama+logn	43,4	4,22	2,12	18	11	4,08	2,18	23	13	5,29	1,85	6	3
	2logn	13,5	4,19	2,13	19	11	4,08	2,18	23	13	4,74	1,99	6	4
	3gam	88,3	4,56	1,99	10	5	5,33	1,81	6	5	4,17	2,12	20	10
	segment.	39,9	5,32	1,80	6	6	5,11	1,84	2	3	5,61	1,78	11	7

Tab. A.4: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
SQP	gama+(1-expo)	34,4	5,89	1,68	15	13	5,56	1,77	10	7	5,45	1,77	8	7
	gama+expo	21,6	5,06	1,86	1	2	4,63	1,99	8	4	4,00	2,17	25	13
	gama+sigm	40,9	5,81	1,71	14	11	5,56	1,76	10	8	5,27	1,80	5	6
	logn+expo	29,9	4,85	1,95	3	2	4,44	2,05	13	7	2,21	3,42	127	45
	gama+logn	31,2	4,29	2,11	17	10	4,05	2,20	24	14	3,42	2,45	46	23
	2logn	24,1	4,11	2,17	22	12	3,93	2,25	27	15	1,50	4,66	233	59
	3gam	19,8	5,02	1,90	0	0	5,72	1,75	13	9	2,92	2,75	72	31
	segment.	36,1	5,47	1,75	9	8	4,23	2,10	18	9	3,28	2,46	52	23
SQP-gs	gama+(1-expo)	14,7	5,75	1,74	13	9	5,69	1,74	12	9	5,42	1,81	8	5
	gama+expo	20,8	4,70	1,96	6	3	4,96	1,88	1	1	4,77	1,94	5	2
	gama+sigm	12,7	2,85	1,17	75	62	5,69	1,74	12	9	5,42	1,80	8	5
	logn+expo	11,7	8,38	0,89	40	112	4,36	2,06	15	8	4,07	2,17	23	12
	gama+logn	14,8	1,38	4,33	263	56	5,37	1,71	7	11	3,97	2,25	26	16
	2logn	14,6	4,23	2,11	18	10	4,29	2,08	16	9	3,76	2,28	33	17
	3gam	36,1	1,28	4,92	290	61	0,83	7,12	499	73	0,40	12,69	1159	85
	segment.	13,4	4,24	2,07	18	8	4,80	1,90	4	0	6,21	1,64	20	16

Tab. A.5: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 2

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	Fb	chyba_MTT	chyba_Fb	MTT	Fb	chyba_MTT	chyba_Fb	MTT	Fb	chyba_MTT	chyba_Fb
I-P	gama+(1-expo)	118,6	4,67	2,00	7	5	5,03	1,88	1	1	5,13	1,85	3	3
	gama+expo	112,3	4,83	1,95	4	2	4,77	1,94	5	2	4,87	1,92	3	1
	gama+sigm	128,5	4,96	1,91	1	1	5,22	1,82	4	4	5,16	1,84	3	3
	logn+expo	92,8	4,11	2,21	22	14	4,18	2,16	20	12	4,09	2,21	22	14
	gama+logn	146,7	4,83	1,96	4	3	5,36	1,79	7	6	4,09	2,21	22	14
	2logn	86,0	5,04	1,90	1	0	5,33	1,81	6	5	3,51	2,48	42	23
	3gam	230,0	5,03	1,89	1	0	5,47	1,76	9	8	7,02	1,47	29	29
	segment.	95,5	4,49	2,06	11	8	4,11	2,18	22	13	4,89	1,92	2	1
I-P-gs	gama+(1-expo)	10,7	5,26	1,84	5	3	4,29	2,10	16	9	4,22	2,20	19	14
	gama+expo	25,0	4,89	1,92	2	1	4,31	2,09	16	9	4,68	2,03	7	6
	gama+sigm	10,1	5,38	1,80	7	5	4,56	2,01	10	5	3,22	2,70	55	30
	logn+expo	19,2	4,28	2,13	17	11	3,70	2,35	35	19	3,50	2,52	43	25
	gama+logn	32,1	5,08	1,88	2	1	4,25	2,12	18	10	2,46	3,34	103	43
	2logn	17,9	4,36	2,11	15	10	3,90	2,27	28	16	2,37	3,44	111	45
	3gam	86,6	8,19	1,37	39	39	4,47	2,03	12	6	2,31	3,49	116	46
	segment.	30,7	4,59	2,01	9	6	3,58	2,40	40	21	3,35	2,60	49	27

Tab. A.6: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 2

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
SQP	gama+(1-expo)	31,6	4,71	1,98	6	4	5,14	1,86	3	2	5,04	1,91	1	1
	gama+expo	8,9	4,85	1,94	3	2	4,80	1,95	4	3	4,84	1,96	3	3
	gama+sigm	38,6	4,93	1,92	1	1	5,24	1,83	5	4	5,30	1,84	6	3
	logn+expo	26,3	4,12	2,21	21	14	4,14	2,19	21	13	4,50	2,08	11	9
	gama+logn	25,7	5,06	1,88	1	1	5,33	1,81	6	5	6,88	1,53	27	25
	2logn	19,2	5,03	1,91	1	0	5,17	1,86	3	2	6,18	1,66	19	15
	3gam	13,3	4,89	1,93	2	2	4,48	2,60	12	27	5,78	1,73	13	10
	segment.	34,1	3,66	2,41	37	21	4,61	2,01	9	6	4,64	2,02	8	6
SQP-gs	gama+(1-expo)	10,5	5,04	1,89	1	1	5,76	1,74	13	9	5,40	1,81	7	5
	gama+expo	15,1	5,07	1,87	1	2	5,12	1,87	2	1	5,06	1,49	1	28
	gama+sigm	11,5	5,58	1,76	10	8	5,04	1,91	1	0	5,41	1,81	8	5
	logn+expo	9,7	4,44	2,07	13	8	4,55	2,05	10	7	2,03	3,69	147	48
	gama+logn	19,8	3,67	2,43	36	22	1,40	5,29	258	64	4,68	1,81	7	5
	2logn	8,4	4,47	2,07	12	8	4,65	2,03	8	6	4,96	1,94	1	2
	3gam	28,1	2,72	2,98	84	36	16,72	0,85	70	123	3,36	0,79	49	140
	segment.	18,7	3,27	2,56	53	26	4,30	2,14	16	11	2,07	3,79	141	50

Tab. A.7: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 3

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
I-P	gama+(1-expo)	95,8	5,95	1,71	16	11	5,83	1,72	14	10	6,13	1,65	18	15
	gama+expo	112,1	5,47	1,79	9	6	5,55	1,77	10	7	5,58	1,72	10	10
	gama+sigm	108,7	5,98	1,70	16	12	5,93	1,71	16	11	5,75	1,72	13	11
	logn+expo	123,3	4,91	1,92	2	1	5,00	1,90	0	0	5,17	1,82	3	5
	gama+logn	132,6	4,88	1,93	2	2	5,00	1,90	0	0	5,69	1,73	12	10
	2logn	92,7	4,64	2,01	8	5	4,97	1,92	1	1	5,31	1,81	6	5
	3gam	203,0	5,09	1,88	2	1	5,49	1,79	9	6	5,93	1,68	16	13
	segment.	100,0	4,94	1,90	1	0	4,87	1,92	3	1	4,72	1,94	6	2
I-P-gs	gama+(1-expo)	15,7	5,83	1,73	14	10	6,00	1,74	17	9	6,12	1,72	18	10
	gama+expo	43,0	5,41	1,80	7	5	5,33	1,85	6	3	5,27	1,86	5	2
	gama+sigm	16,6	5,83	1,73	14	10	6,01	1,74	17	9	7,21	1,57	31	21
	logn+expo	23,4	5,90	1,36	15	39	4,78	1,99	5	4	4,84	1,97	3	4
	gama+logn	46,0	4,71	1,97	6	3	5,07	1,92	1	1	4,84	1,97	3	4
	2logn	25,2	4,35	2,08	15	9	4,47	2,09	12	9	4,94	1,97	1	4
	3gam	120,2	4,77	1,95	5	3	5,24	1,88	5	1	5,23	1,87	4	1
	segment.	33,9	4,71	1,95	6	3	4,74	1,98	5	4	5,41	1,83	8	4

Tab. A.8: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 3

alg.	model	t [s]	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
SQP	gama+(1-expo)	32,7	5,90	1,72	15	10	5,92	1,71	16	11	5,84	1,76	14	8
	gama+expo	10,1	5,35	1,82	6	5	5,36	1,80	7	6	5,10	1,90	2	0
	gama+sigm	37,6	6,07	1,69	18	12	5,75	1,75	13	9	5,53	1,82	10	5
	logn+expo	26,0	4,79	1,96	4	3	4,85	1,93	3	2	4,40	2,09	14	9
	gama+logn	26,1	4,74	1,98	5	4	5,29	1,83	5	4	4,49	2,07	11	8
	2logn	19,3	4,62	2,02	8	6	4,81	1,96	4	3	3,73	2,35	34	19
	3gam	19,6	5,37	1,81	7	5	5,05	1,89	1	1	5,05	1,91	1	1
	segment.	32,1	4,08	2,14	23	11	4,70	1,97	6	3	3,83	2,29	30	17
SQP-gs	gama+(1-expo)	12,2	5,85	1,74	14	9	5,82	1,73	14	10	5,70	1,66	12	14
	gama+expo	20,5	5,51	1,78	9	7	5,30	1,81	6	5	4,72	1,85	6	3
	gama+sigm	12,4	5,96	1,72	16	11	5,65	1,77	12	7	5,93	1,62	16	17
	logn+expo	11,1	5,95	1,35	16	40	4,58	1,99	9	5	4,02	2,07	24	8
	gama+logn	18,5	4,79	1,95	4	3	1,96	3,26	155	42	2,03	3,05	146	38
	2logn	18,7	4,57	2,02	9	6	3,89	2,23	29	15	3,55	2,26	41	16
	3gam	27,8	5,64	1,75	11	9	5,33	1,81	6	5	2,31	2,65	116	28
	segment.	24,9	4,83	1,92	3	1	7,95	1,45	37	31	4,98	1,84	0	3

Tab. A.9: Chyba odhadu perfúzných parametrov modelu na báze AIF 1, algoritmus *fminsearch*

krivka	model	čas	30 dB				20 dB				10 dB			
			MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b	MTT	F_b	chyba MTT	chyba F_b
AIF 1	gama+1-expo)	49,6	6,85	1,53	27	24	6,76	1,53	26	24	6,04	1,63	17	17
	gama+expo	55,5	7,05	1,47	29	29	10,08	1,09	50	75	7,29	1,37	31	38
	gama+sign	60,7	7,36	1,49	32	27	5,69	1,73	12	10	5,81	1,67	14	13
	logn+expo	46,5	0,80	7,88	525	76	0,32	16,10	1487	88	2,23	3,34	124	43
	gama+logn	69,6	7,10	1,39	30	36	3,85	2,05	30	7	3,62	2,09	38	9
	2logn	60,5	4,24	2,13	18	11	4,54	2,03	10	6	4,39	2,02	14	6
	3gam	137,2	8,20	1,36	39	39	0,22	20,33	2182	91	0,23	18,06	2065	89
AIF 2	segment.	77,1	5,16	1,83	3	4	5,88	1,70	15	12	7,72	1,40	35	36
	gama+(1-expo)	46,5	5,08	1,87	2	2	5,94	1,65	16	15	4,73	1,94	6	2
	gama+expo	54,3	4,49	2,05	11	7	10,76	1,09	54	75	9,38	1,18	47	62
	gama+sign	61,8	4,12	2,19	21	13	4,75	1,97	5	3	5,40	1,78	7	6
	logn+expo	45,3	0,95	7,48	429	75	0,17	24,71	2804	92	0,77	8,93	550	79
	gama+logn	71,8	0,10	32,38	4973	94	3,82	2,21	31	14	4,01	2,12	25	10
	2logn	58,9	4,96	1,92	1	1	5,11	1,86	2	2	8,12	1,35	38	41
AIF 3	3gam	138,0	0,59	11,09	745	83	0,58	11,16	758	83	0,14	26,84	3451	93
	segment.	79,7	1,23	5,94	305	68	0,41	14,57	1127	87	0,25	19,68	1906	90
	gama+(1-expo)	46,0	5,92	1,71	16	11	5,79	1,75	14	9	5,37	1,84	7	3
	gama+expo	51,5	5,46	1,80	8	6	4,47	2,01	12	5	5,38	1,79	7	6
	gama+sign	57,5	5,83	1,73	14	10	5,73	1,76	13	8	6,09	1,70	18	12
	logn+expo	43,7	0,31	15,77	1523	88	1,07	6,11	369	69	2,10	3,45	138	45
	gama+logn	66,9	0,11	27,65	4632	93	9,33	1,34	46	41	14,31	1,14	65	66
	2logn	53,1	4,33	2,10	15	9	4,39	2,09	14	9	4,20	2,18	19	13
	3gam	132,8	0,18	21,94	2653	91	2,72	2,86	84	34	5,57	1,83	10	4
	segment.	70,2	6,39	1,64	22	16	4,00	2,25	25	16	2,63	2,96	90	36