



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

POKROČILÉ METODY PERFUZNÍ ANALÝZY V MRI

ADVANCED METHODS OF PERFUSION ANALYSIS IN MRI

ZKRÁCENÁ VERZE DIZERTAČNÍ PRÁCE

ABRIDGED DOCTORAL THESIS

AUTOR PRÁCE

AUTHOR

Ing. Ondřej Macíček

VEDOUCÍ PRÁCE

ADVISOR

Ing. Radovan Jiřík, Ph.D.

BRNO 2019

KLÍČOVÁ SLOVA

Magnetická rezonance, perfuzní analýza, kontrastní látka, DCE-MRI, DSC-MRI, T_1 , T_2 , T_2^* , kvantifikace, farmakokinetické modelování, dekonvoluce, optimalizace, onkologie.

KEYWORDS

Magnetic resonance imaging, perfusion analysis, contrast-agent, DCE-MRI, DSC-MRI, T_1 , T_2 , T_2^* , quantification, pharmacokinetic modeling, deconvolution, optimization, oncology.

Dizertační práce je uložena na vědeckém oddělení děkanátu FEKT VUT v Brně, Technická 3058/10, 616 00 Brno.

Obsah

Úvod	4
1 Teoretická část	6
1.1 Dynamic contrast-enhanced -MRI (DCE-MRI)	6
1.1.1 Konverze dynamických obrazů na koncentraci kontrastní látky	6
1.1.2 Výběr oblastí zájmu	9
1.1.3 Arteriální vstupní funkce	9
1.1.4 Volba modelu, dekonvoluce	9
1.2 Dynamic susceptibility contrast -MRI (DSC-MRI)	17
1.2.1 Parametrické modely H	18
1.2.2 Problém extravazace kontrastní látky a její korekce	19
1.2.3 Shrnutí	19
1.3 Kombinace technik DSC-MRI a DCE-MRI	20
1.3.1 Sekvenční měření DCE a DSC se dvěma aplikacemi stejné kontrastní látky	20
1.3.2 Sekvenční měření DCE a DSC se dvěma různými kontrastními látkami	20
1.3.3 Simultánní měření DCE a DSC s jedním bolem kontrastní látky	21
1.3.4 Využití simultánní akvizice DCE a DSC pro odhad nových parametrů tkáně	21
2 Cíle dizertační práce	23
3 Praktická část	24
3.1 Porovnání pokročilých farmakokinetických modelů pro DCE-MRI za účelem volby vhodných kandidátů pro simultánní DCE-DSC metodu	24
3.1.1 Perfuzometrie DCE-MRI temporomandibulárních kloubů TMJ	24
3.1.2 Testování modelů 2CXM a ATH <i>in vivo</i> pomocí dvou typů kontrastních látek	26
3.2 Návrh metody akvizice DCE a DSC realizovatelné na dostupných klinických MRI skenerech, ověření validity nestandardní DCE	27
3.3 Porovnávání perfuzních parametrů odhadnutých metodami DCE-MRI a DSC-MRI	29
3.3.1 Simulovaná/umělá data	29
3.3.2 Klinická data	32
3.4 Volba modelu reziduální funkce tkáně pro kombinaci DCE-MRI a DSC-MRI	36
3.4.1 Simulovaná data	37
3.4.2 Reálná <i>in vivo</i> data	40
3.5 Dekonvoluce DCE a DSC dat alternujícím optimalizačním algoritmem	45
3.6 Simultánní dekonvoluce DCE a DSC dat	47
Závěr	53
Literatura	56

Úvod

Modalita magnetické rezonance (MR) je v mnoha směrech unikátní. Kromě různých primárních parametrů je dnes možné měřit i funkční a fyzikální vlastnosti subjektu/objektu - difuzi/mobilitu molekul vody [1], angiografii, termometrii, elastografii, relaxometrii, spektroskopii, funkční MRI a perfuzní zobrazování s kontrastní látkou [2].

Perfuzní zobrazování je souborem měření mnoha obrazů stejné oblasti tkáně v čase a následné zpracování dat (časosběrné snímání). Časový vývoj koncentrace kontrastní látky je stěžejní pro následnou analýzu a nositelem informace o fyziologii/funkci vyšetřované oblasti, ze nichž lze odhadovat kvantitativní tkáňové parametry. Tyto parametry reprezentují např. objemový průtok a objem krve, objem extravaskulárního extracelulárního prostoru, informaci o propustnosti cévních stěn apod. Lze je použít pro diagnostiku nádorových onemocnění a ischemických onemocnění. Kromě prvotní diagnostiky lze sledovat i změny tkáňových parametrů v průběhu léčby [3]. Jejich odlišnosti v různých časových odstupech dávají unikátní možnost sledování efektivity farmak, většinou antiangiogenních léků (např. Anti-VEGF) na potlačení funkčnosti a progresu tumorů [4].

Kvantitativní perfuzní MRI zobrazování pomocí kontrastní látky můžeme rozdělit na dvě základní metody.

První využívá váhování relaxačním časem T_1 . Tato metodika *Dynamic contrast-enhanced MRI* (DCE-MRI) využívá zpracování časových obrazových sekvencí pomocí různě komplexních farmakokinetických modelů a také znalosti koncentrace kontrastní látky ve vyživující artérii [5]. Všechny kroky jsou náchylné na úroveň šumu v datech a na artefakty způsobené nízkým časovým rozlišením, prouděním krve a pohybem [6]. Dalším zdrojem problémů jsou algoritmy pro zpracování dat. Ty většinou využívají numerické metody nelineární matematické optimalizace, které jsou také zdrojem nejistot výsledných parametrů, protože algoritmus může konvergovat k řešení v lokálním optimu [7]. Tato náchylnost se zvyšuje s komplikovaností použitých farmakokinetických modelů, tedy počtem odhadovaných/hledaných parametrů [6]. Výhodou T_1 perfuzní analýzy je prakticky konstantní (tj. nezávislá na tkáni) [8? ?] relaxivita kontrastní látky r_1 , která zjednodušuje konverzi jasových obrazů na koncentraci kontrastní látky [9].

Druhý přístup využívá obrazových sekvencí, které jsou váhované T_2 , nebo T_2^* relaxačním časem. Metodika *Dynamic susceptibility contrast MRI* (DSC-MRI) při zpracování využívá velmi podobných kroků jako DCE-MRI [10, 11]. Primární určení DSC-MRI je na analyzování perfuze mozkové tkáně, např. vyšetření cévních mozkových příhod. U běžných modelů se předpokládá, že nedochází k úniku kontrastní látky mimo vaskulární prostor tkáně, což je ve většině případů pravda, v mozku existuje hematoencefalická bariéra, která tomuto prostupu brání. Ve většině případů jsou pro analýzu použité jednodokompartmentové modely, které ovšem v případě otevření mozkové bariéry vlivem nemoci/nádoru neumožňují plně modelovat změřená data. Tento problém většinou nastává právě v případě abnormalit, které by měly být pomocí DSC detekovány. Další komplikace pramení ze závislosti relaxivity r_2 nebo r_2^* na fyzickém rozměru cév (anatomickém uspořádání) ve tkáni [12]. Lze tedy obecně říci, že je hodnota r_2 (nebo r_2^*) závislá na typu a stavu vyšetřované tkáně (tj. obecně časově závislá).

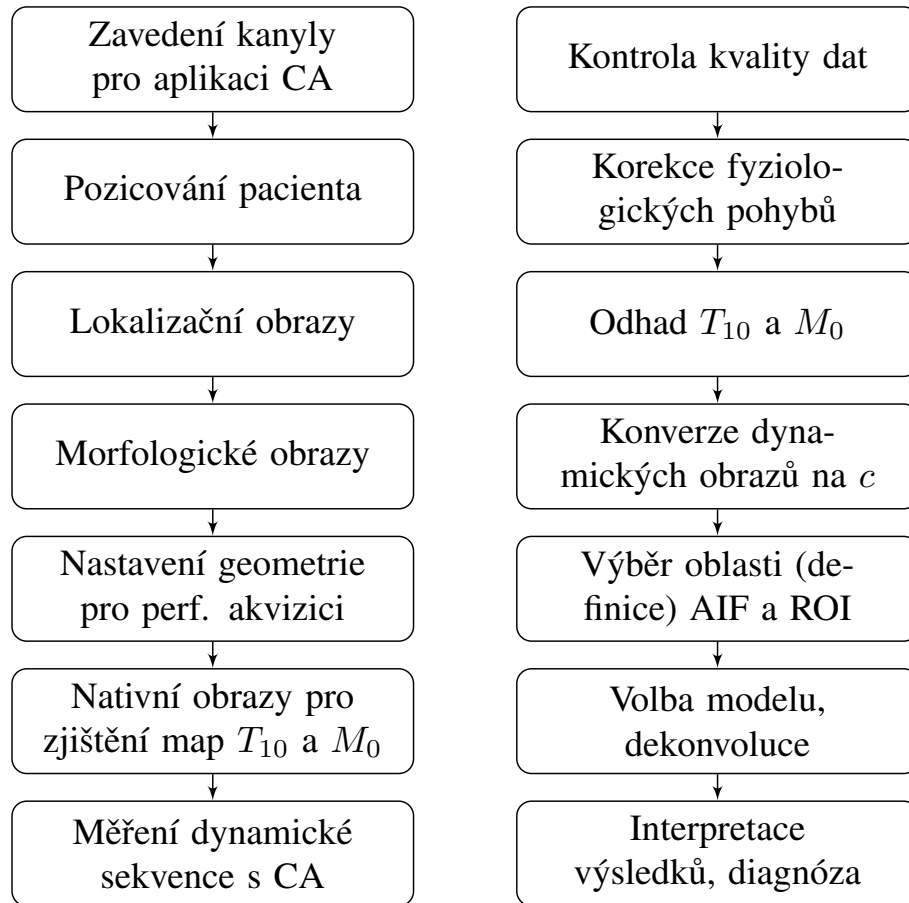
Metody DCE-MRI a DSC-MRI jsou stále v povědomí klinických a preklinických pracovišť, ale jejich rozšíření brání zmíněná nedůvěra v poskytované výsledky. Cílem této dizertační práce je využití informací obou technik současně pro získání důvěryhodnějších a přesnějších výsledků. Řešení

tohoto problému je založeno na možnosti současně měřit T_1 a T_2 (nebo T_2^*) váhované obrazy pomocí moderních zobrazovacích pulsních sekvencí a dále na návrhu algoritmů/modelů pro zpracování takto nasnímaných dat.

Práce poskytuje řešerši a výsledky ohledně společných parametrů, které poskytují DCE-MRI a DSC-MRI. Dále je proveden detailní rozbor farmakokinetických DCE-MRI modelů, které je možné použít pro zmíněnou kombinaci perfuzometrických metod. Jsou zde také uvedeny algoritmy, které umožňují provádět současný odhad DCE-MRI a DSC-MRI modelů, které dokáží oproti publikovaným přístupům za určitých předpokladů výrazně snížit chybu odhadů, a to především tím, že do optimalizace vstupuje dvakrát více dat (data průběhů signálů DCE a DSC) a model je tak více přeurčený. Oproti již publikovanému algoritmu, kde je výsledek DCE analýzy použit v DSC modelu bez možnosti zpětné opravy DCE, zde uvedený algoritmus zavádí pomocí simultánní optimalizace schopnost modelu korigovat obě dvě (DCE a DSC) křivky zároveň a tím dospět ke správnějšímu řešení.

1 Teoretická část

Perfuzní měření a analýza je metodika pro zobrazování funkčních parametrů tkáně. V tomto kontextu bude pojednáváno pouze o metodách využívajících nitrožilního podání kontrastní látky, která lokálně ovlivňuje modulaci MRI obrazu - zkracuje relaxační časy T_1 , T_2 a T_2^* . Vyšetřovací postup se skládá většinou z těchto bodů, avšak ne vždy jsou všechny zmíněné procedury nutné. Jednotlivé kroky pro akvizici a zpracování dat jsou zobrazeny vývojovými diagramy na Obr. 1.1. Parametry, které jsou získatelné z perfuzních měření pomocí MRI lze vidět v Tab. 1.1.



Obr. 1.1: Schématický postup pro získání perfuzně váhovaných dat (vlevo) a postup pro zpracování perfuzometrických DCE-MRI dat (vpravo).

1.1 Dynamic contrast-enhanced -MRI (DCE-MRI)

1.1.1 Konverze dynamických obrazů na koncentraci kontrastní látky

Před samotnou sekvencí zachycující dynamiku šíření kontrastní látky v těle (většinou pomocí sekvencí FLASH - Fast Low Angle Shot, [20]) jsou měřeny obrazové sekvence potřebné pro konverzi jasových obrazů na obrazy reprezentující absolutní koncentraci kontrastní látky c pomocí signálové rovnice

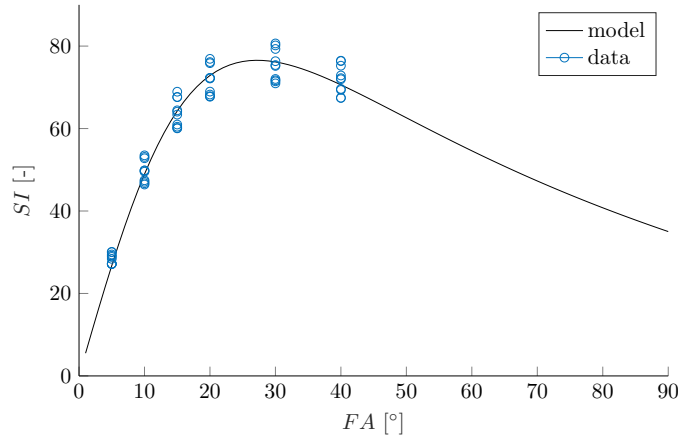
Tab. 1.1: Popis perfuzních parametrů potenciálně získatelných z perfuzních měření pomocí DCE-MRI a DSC-MRI. Poznámka: jednotky veličin vztažených na 1 mL je nutné chápat takto: např. pro F_p se jedná o 1 mL plazmy za minutu na 1 mL tkáně [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Zkratka	Jednotky	Definice
F_p	mL/min/mL	Objemový průtok krevní plasmy
F_b	mL/min/mL	Objemový průtok krve (mL krve za minutu na mL tkáně)
E	—	extrakční frakce
v_e	mL/mL	frakční objem extravaskulárního extracelulárního prostoru (EES)
T_c	min	kapilární časová konstanta (capillary transit time)
BAT	min	časové zpoždění příchodu kontrastní látky mezi oblastí AIF a ROI, z angl. Bolus Arrival Time
K^{trans}	1/min	přenosová konstanta mezi vaskulárním a EES prostorem
k_{ep}	1/min	přenosová konstanta mezi EES a prostorem
v_p	mL/mL	frakční objem krevní plasmy
v_b	mL/mL	frakční objem krve
PS	mL/min/mL	produkt Permeabilita-plocha
σ	min	směrodatná odchylka pro parametr T_c
α^{-1}	—	heterogenita distribuce T_c , exponenciální distribuce $\alpha^{-1} = 1$ (2CXM model), delta distribuce (aaTH model) pro $\alpha^{-1} = 0$
r_{2vasc}^*	1/mM · s	relaxivita vaskulárního prostoru
r_{2EES}^*	1/mM · s	relaxivita EES prostoru
r_{2T}^*	1/mM · s	relaxivita tkáně při ustáleném stavu ($c_p = c_e$)
ρ_2^*	1/mM · s	proporční koeficient koncentračního gradientu c_p a c_e
c_p	mM	koncentrace kontrastní látky ve vaskulárním (plasmatickém) prostoru
c_e	mM	koncentrace kontrastní látky v EES
c_{ROI}	mM	koncentrace kontrastní látky v oblasti zájmu $c_{ROI}(n) = c_p(n)v_p + c_e(n)v_e$ [19]

gradientního echa (v případě DCE uvažuje váhování T_2^*)

$$SI = k\rho \sin(FA) \frac{(1 - e^{-TR/T_1})}{1 - \cos(FA)e^{-TR/T_1}}. \quad (1.1)$$

Kde SI je jasová hodnota ve voxelu, člen $k\rho$ reprezentuje škálovací konstantu k (ovlivněna nastavením systému, použitou cívkou apod.) násobenou hustotou protonových jader ρ . FA je použitý sklápěcí úhel, TR repetiční čas pulsní sekvence, TE je echo čas a T_1 a T_2^* jsou relaxační časy. V rovnici (1.1)



Obr. 1.2: Změřené body aproximované modelem pro Multi-FA. Odhadnuté parametry modelu jsou $T_{10} = 630$ ms a $k\rho = 316$. Pro každý sklápěcí úhel FA je nasnímáno několik obrazů se stejným nastavením. Graf odpovídá zpracování jednoho voxelu, nebo průměrné hodnoty oblasti v obraze.

neznáme veličiny $k\rho$ a T_1 , respektive T_{10} , která reprezentuje nativní T_1 relaxační čas (pro odlišení T_1 času, který je proměnný během dynamické akvizice s kontrastní látkou). Tyto lze pomocí nativních obrazů technikou Multi-FA [21] (nebo Multi-TR) a optimalizačního algoritmu odhadnout. V zásadě je většinou použito schématu měření, při kterém je postupně měněn jen jeden parametr a ostatní zůstávají konstantní.

Převod na koncentraci kontrastní látky je poté dokončen rovnicí

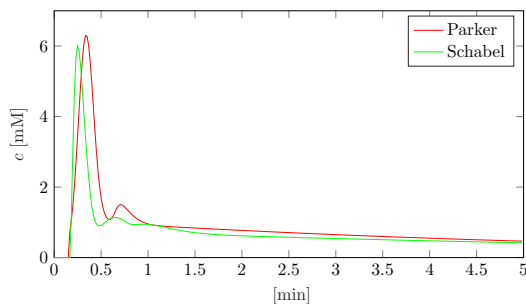
$$c(t) = \frac{1/T_1(t) - 1/T_{10}}{r_{1CA}}, \quad (1.2)$$

kde pro relaxační čas $T_1(t)$ platí $T_1(t) = 1/R_1(t)$. $R_1(t)$ je hodnota relaxační rychlosti. Přičemž pro nativní relaxační čas T_{10} platí ekvivalentně $R_{10} = 1/T_{10}$. t reprezentuje čas, ke kterému se vztahuje např. obraz T_1 , přičemž se zde předpokládá, že byl tento obraz naměřen (odhadnut) okamžitě. Proměnná r_{1CA} vyjadřuje relaxivitu kontrastní látky. Z rovnice je patrné (a je to i předpokládáno), že změna relaxační rychlosti $\Delta R_1(t)$ je lineární vzhledem ke koncentraci.

Při měření nativních obrazů pomocí Multi-FA (viz Obr. 1.2) dochází k postupnému proměření série sklápěcích úhlů (např. 5, 10, 15, 20, 30 a 40°). Výhodou této strategie je nízká časová náročnost, protože sekvence jsou měřeny s krátkým TR časem, který odpovídá dynamické sekvenci. Mezi hlavní nevýhodu můžeme označit především nehomogenitu excitačního pole B_1 (profil B_1 se mění v závislosti na FA), která poté zkresluje výslednou obrazovou intenzitu a její závislost poté neodpovídá teoretickému modelu.

Problém nehomogenní excitace B_1 je prakticky eliminován při akvizi typu Multi-TR, kde je měření prováděno s konstantním FA.

Dle rovnice (1.2) je možné převést obrazy na absolutní koncentraci, avšak pro kvantitativní odhady metodou DCE-MRI postačuje převedení na $\Delta R_1(n)$. Pokud je přesto jen nutné zjistit koncentraci, je potřeba znát r_{1CA} relaxivitu kontrastní látky. Ta je vždy specifická a závislá na velikosti magnetického pole B_0 . Proto je důležité, pokud je to možné, proměřit používanou kontrastní látku a vypočítat skutečné r_{1CA} .



Obr. 1.3: Analytické AIF modely získané na základě měření skupiny pacientů. Parkerův model [26] a Schabelův model [27].

1.1.2 Výběr oblastí zájmu

Výběr oblastí zájmu (z angl. region of interest - ROI) je rovněž velmi důležitý krok, ve kterém je potřeba si stanovit, zda má být výsledkem analýzy mapa perfuzních parametrů, nebo je zájem získat informace např. o celé oblasti nádoru.

V případě kdy je poměr signál/šum přijatelný (viz dále), je možné vypočítat perfuzní parametry na úrovni jednotlivých voxelů tj. na úrovni nativního rozlišení dynamické obrazové sekvence.

Druhou zmíněnou možností je zpracování signálu z větší oblasti, což je obvykle realizováno ručním výběrem oblasti na dynamických obrazových sekvencích, automatickou segmentací nebo zakreslením oblastí na obrazech s vysokým rozlišením a konvertováním masky na dynamickou sekvenci [22]. Tento postup je zvláště vhodný použít na tkáně, které vykazují nízký poměr signál/šum.

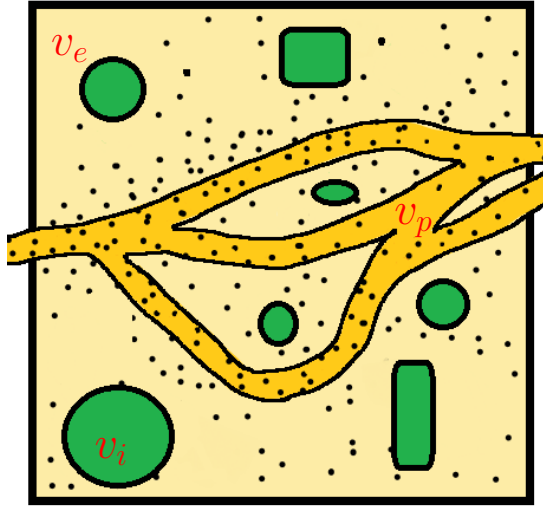
1.1.3 Arteriální vstupní funkce

Pro perfuzní analýzu v kvantitativním režimu je potřeba znát koncentraci kontrastní látky ve vyživující arterii tj. tzv. arteriální vstupní funkci (z angl. arterial input function - AIF). Podle toho jak je tento signál získán, nebo aproximován, můžeme dělit typ AIF na individuální patientskou, získanou populačním průměrem, nebo odhadnutou z naměřených dat [11]. Artefakty způsobené rychlým prouděním krve spolu s nelinearitou převodu obrazových intenzit na koncentraci při koncentrovaném bolu kontrastní látky a nízké časové rozlišení působí problémy v kvantitativních odhadech [23, 24, 25]. Úroveň a tvarová správnost AIF přímo ovlivňuje odhady perfuzních parametrů. Existují i analytické modely odvozené z reálných dat, např. Parkerův a Schabelův model AIF (viz Obr. 1.3).

1.1.4 Volba modelu, dekonvoluce

Protože perfuzní analýza je ve své podstatě nepřímá analýza systému (tkáně), je analyzována na základě signálové teorie lineárních systémů. Kde vstupním signálem je koncentrace kontrastní látky ve vyživující arterii, měříme signál ve tkáni a analyzujeme přenosovou funkci - impulsní reziduální funkci tkáně pomocí farmakokinetických modelů. Analýzu dynamických dat lze sice provádět i nekvantitativně (např. [28, 29, 30]). Tato práce je zaměřena na absolutní odhady.

Vyšetřovanou tkáň je možné si představit pomocí zjednodušeného schématického znázornění (viz. Obr. 1.4). Tkáň je tvořena cévním (intravaskulárním) prostorem s frakčním objemem v_p (v_b), extracelulárním extravaskulárním prostorem EES o frakčním objemu v_e a konečně intracelulárním prostorem



Obr. 1.4: Schématický model tkáně - jednoho voxelu. Objem EES v_e je značen světle žlutou barvou, zeleně jsou znázorněné buňky s objemem v_i , cévní řečiště (intravaskulární prostor) s plazmatickým objemem v_p tmavě žlutou a molekuly kontrastní látky černými body. Obousměrný transport molekul kontrastní látky probíhá mezi plazmatickým (intravaskulárním) a EES prostorem [2].

v_i (zároveň platí, že $v_p + v_e + v_i = 1$ [31]).

Kontrastní látka je nesena cévním prostorem, kde může díky permeabilitě cévní stěny prostupovat do EES. Po určitém čase jsou molekuly kontrastní látky z extracelulárního prostoru vyplaveny a přepraveny ven z oblasti zájmu. Kromě takto obecného chování existují i typy tkání, které vykazují nízkou permeabilitu pro typické nízkomolekulární kontrastní látky a tedy molekuly kontrastní látky nejsou distribuovány do EES (tj. nelze odhadovat objem v_e). Typickým příkladem je zdravá mozková tkáň, jejíž cévy obsahují tzv. hematoencefalickou bariéru, která brání nízkomolekulárním látkám v transportu přes cévní stěnu. Model takové tkáně se v tomto případě omezuje pouze na v_p prostor. Kromě tohoto nelze takto určit objem EES prostoru, protože molekula klinicky používaných kontrastních látek neprostupuje buňčnou membránou [10].

Kvantitativní (perfuzní) analýza je metodika, která poskytuje informace/parametry o tkáních, které se blíží fyzikálním parametrům nebo jejich kombinacím. Tj. jednotlivé odhady veličin mají své fyzikální jednotky. Seznam kvantitativních parametrů včetně jednotek je v Tab. 1.1. Odhady v absolutních jednotkách mají jednoznačný benefit v interpretaci výsledků, jejich srovnávání s ostatními studiemi a výzkumnými centry. Tento typ analýzy totiž ve své podstatě odstraňuje vliv použitého hardwaru. Kvantitativní analýza využívá teorie farmakokinetických modelů a fyzikálních vlastností použité kontrastní látky. Na základě diferenciálních rovnic, vyřešených např. pomocí Laplaceovy transformace [31] lze dospět k základní rovnici,

$$c_{ROI}(t) = [c_{AIF_p} * H](t), \quad (1.3)$$

která udává matematický vztah popisující signál z tkáňové oblasti $c_{ROI}(t)$ jako konvoluci plazmatické koncentrace kontrastní látky z arterie vyživující tkáň $c_{AIF_p}(t)$ a reziduální funkci tkáně H . Tato funkce H v sobě zahrnuje funkci IRF škálovanou faktorem, který většinou reprezentuje průtok krevní plazmy F_p (např. $H(t) = F_p \cdot IRF(t)$). Samotná IRF funkce má význam hustoty pravděpodobnosti, že po

nekonečně rychlém aplikování jednotkového bolu CA (AIF má hypotetický tvar Diracova impulsu) je molekula kontrastní látky stále přítomna v oblasti zájmu. Tedy v případě bolu c_0 Diracova tvaru bychom v oblasti zájmu s jednotkovým průtokem naměřili signál $c_{ROI}(t) = c_0 \cdot IRF$. Tvar funkce IRF je nerostoucí (nebo klesající), začínající v čase $t = 0$ na hodnotě 1.

Protože nejsme přímo schopni měřit koncentraci v krevní plazmě pro AIF, musíme koncentraci kontrastní látky měřené v krvi $c_{AIF_b}(t)$ přepočítat pomocí vztahu

$$c_{AIF_p}(t) = c_{AIF_b}(t)/(1 - Hct), \quad (1.4)$$

kde člen Hct udává hodnotu hematokritu měřenou nejčastěji ve velkých tepnách (pro malé cévy je používána hodnota hematokritu pro malé cévy) [9].

Konverze AIF signálu dle (1.4) ale nezajišťuje časový posun, který vznikne mezi AIF měřenou ve velké tepně a tkáňovou oblastí, která je arteriální oblastí vzdálená různě dlouhým a možná i komplexním cévním řečištěm. Tento posun je třeba do modelu implementovat - viz např. v [3, 32].

Naměřenou funkci $c_{ROI}(t)$ můžeme modelovat pomocí rovnice (1.3) modelem $\hat{c}_{ROI}$. Funkci $H(t)$, formulujeme analytickou funkcí $H(t, \mathbf{P})$. Vektor parametrů $\mathbf{P}$ definuje hledané perfuzní parametry. Ty parametry, které přímo vystupují v definici $H(t, \mathbf{P})$ funkce nazýváme primárními. Na druhé straně veličiny, které jsou odvozeny na základě primárních, nazýváme sekundární.

Nalezení vektoru primárních parametrů je provedeno nelineárním optimalizačním algoritmem minimalizujícím kritériální funkci kvadratické chyby mezi změřeným $c_{ROI}(t)$ a modelovým signálem $\hat{c}_{ROI}(t, \mathbf{P})$ vzhledem k parametru $\mathbf{P}$. Protože jsou dynamické MR obrazové sekvence časově nespojitě, je místo proměnné času t použito označení časově diskrétních vzorků proměnné n . V tomto případě bude výpočet kritériální funkce proveden podle rovnice

$$SSD(\mathbf{P}) = \sum_{n=0}^{n=N-1} [c_{ROI}(n) - \hat{c}_{ROI}(n, \mathbf{P})]^2, \quad (1.5)$$

kde N definuje celkový počet vzorků signálu. Po ukončení optimalizačního procesu získáme parametry $\mathbf{P}$ a tvar $H(t, \mathbf{P})$ funkce. Protože funkce byly původně svázány konvolučním vztahem, říkáme, že byla provedena dekonvoluce [9, 33].

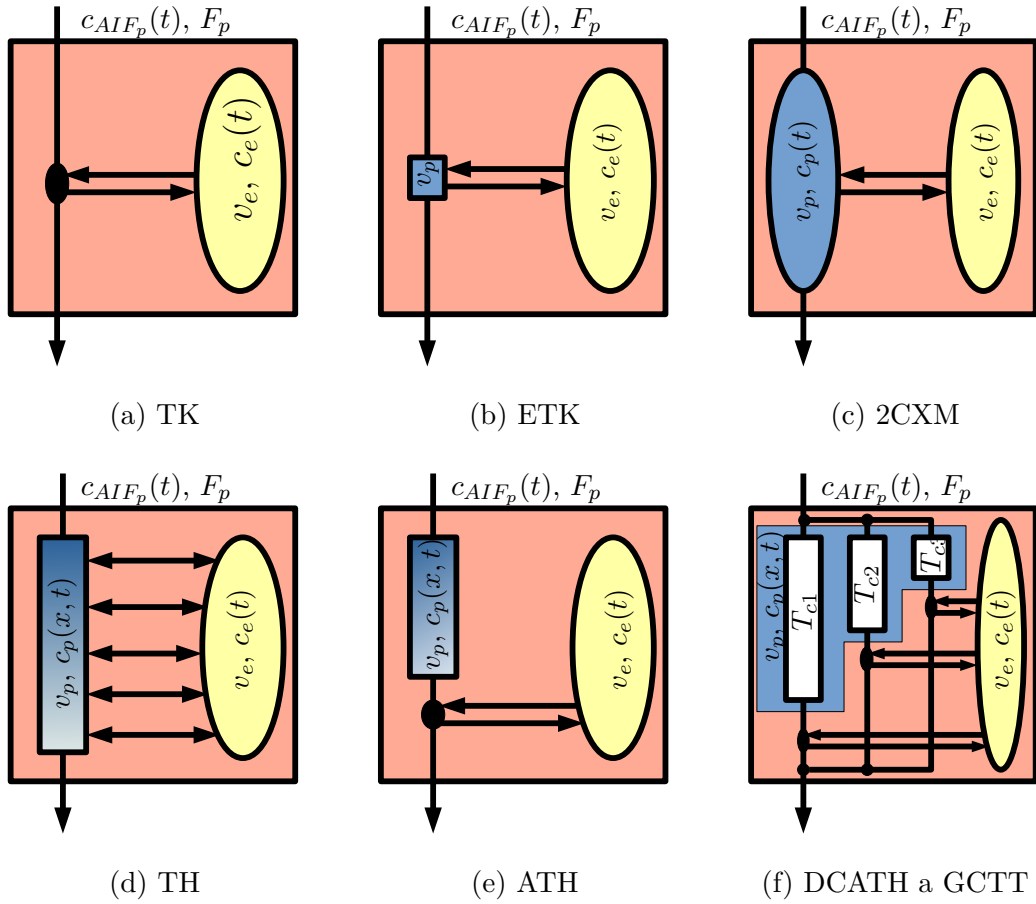
Tyto modely lze rozdělit na neparametrické a parametrické (analytické). Neparametrický model může být takový, který např. definuje H jako nerostoucí funkci, analytický model je definován např. klesající exponenciální funkcí. Vzhledem k nižší odolnosti neparametrických modelů vůči šumu [2], je v této práci pojednáváno pouze o modelech parametrických.

V perfuzním zobrazování pro DCE-MRI se nejčastěji používají modely kompartmentové a kapilární neboli „plug flow“ (případně jejich kombinace) [19].

Kompartimentové modely umožňují separovat složité děje na základě signálu z celého komplexního systému, kterým živá tkáň bezpochyby je. Umožňují určit rychlost látkové výměny mezi kompartmenty a např. i jejich frakční objemy. Kompartiment je definován jako dokonale promíchaný systém, který je prostorově uniformní a má vlastní objem [33]

Kapilární/plug-flow modely vycházejí z představy typu proudění v cévách, kde všechny částice proudí stejnou rychlostí. V případě, že si představíme jednu kapiláru, ve které prochází červené krvinky, představující zátky (plugs), musí veškerá tekutina mezi nimi téci stejnou rychlostí. Tyto modely jsou vhodné pro simulování tkáně, kde je většina kapilár rozměrově podobných a navíc i stejně směrově orientovaných [19, 34, 35].

Dělení modelů je možné provést i podle jejich komplexnosti. Z tohoto hlediska je možné dělit modely H na modely tzv. 1. a 2. generace.



Obr. 1.5: Schématické srovnání H modelů [33].

Model TK

Mezi modely první generace řadíme především tzv. Toftsův model dále v textu označovaný jako *Toftsův/Ketyho model* (TK) [15, 36], který je z historického pohledu velmi rozšířený a stále hojně používaný. Tkáň je z hlediska matematického tvořena jedno-kompartimentovým modelem uvažující pouze extravaskulární extracelulární prostor. Rovnice modelu

$$H(t, \mathbf{P}_{TK}) = K^{trans} e^{-(K^{trans}/v_e)t}, \quad (1.6)$$

je mono-exponenciální a zahrnuje vektor parametrů modelu $\mathbf{P}_{TK} = [K^{trans}, v_e]$. Z těchto dvou primárních parametrů lze vypočítat parametr $k_{ep} = K^{trans}/v_e$. TK je oproti komplikovanějším modelům velmi odolný vůči šumu v datech díky jeho pouhým dvěma volným parametrům, což je zároveň i největší nevýhoda. Problém také tkví v nejednoznačnosti parametru K^{trans} , který v sobě zahrnuje dva odlišné parametry - průtok krve a permeabilitu cév.

Model ETK

Rozšířeným Toftsovým model, ETK [5], kromě parametrů K^{trans} a v_e můžeme odhadnout objem krevní plasmy v_p . Modifikace H funkce oproti TK modelů spočívá v uvažování nenulového objemu v_p :

$$H(t, \mathbf{P}_{ETK}) = v_p \delta(0) + K^{trans} e^{-(K^{trans}/v_e)t}. \quad (1.7)$$

V tomto případě je $\mathbf{P}_{ETK} = [v_p, K^{trans}, v_e]$.

Modely druhé generace se liší od předchozí tzv. „první generace“ rozšířením H o takzvané intravaskulární parametry (odhadnutelné z vaskulární fáze signálu - tj. při stavu ihned po příchodu bolu, kdy je kontrastní látka distribuována převážně v cévním řečišti). Jedná se o parametry v_p (ev. v_b), F_p (ev. F_b) a T_c . Mezi tyto modely patří *Two compartment exchange model* (2CXM) [31], *Tissue homogeneity model* (TH) [37], *Adiabatic approximation to tissue homogeneity model* (ATH) [13, 14], *Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model* (DCATH) [16] a *Gamma Capillary Transit Time model* (GCTT) [38].

Model 2CXM

Model 2CXM (z angl. two compartment exchange model) popisuje tkáň jako dva kompartmenty - vaskulární o objemu v_p a EES o objemu v_e . Mezi kompartmenty probíhá transport kontrastní látky, látková výměna. H funkce pro vaskulární kompartment je

$$H(t, \mathbf{P}_{2CXMp}) = F_p [A_p \exp(\alpha t) + (1 - A_p) \exp(\beta t)] \quad (1.8)$$

a pro EES kompartment je definována vztahem

$$H(t, \mathbf{P}_{2CXM_e}) = F_p [A_e \exp(\alpha t) - A_e \exp(\beta t)]. \quad (1.9)$$

Celková H 2CXM modelu $H(t, \mathbf{P}_{2CXM})$ je dána

$$H(t, \mathbf{P}_{2CXM}) = F_p [A \exp(\alpha t) + (1 - A) \exp(\beta t)]. \quad (1.10)$$

Tato výsledná H funkce má biexponenciální charakter. Neznámé α a β jsou definovány následovně [31]

$$\begin{Bmatrix} \alpha \\ \beta \end{Bmatrix} = \frac{1}{2} \left[- \left(\frac{PS}{v_v} + \frac{PS}{v_e} + \frac{F_p}{v_v} \right) \pm \sqrt{\left(\frac{PS}{v_v} + \frac{PS}{v_e} + \frac{F_p}{v_v} \right)^2 - 4 \frac{PS}{v_e} \frac{F_p}{v_v}} \right], \quad (1.11)$$

přičemž škálovací konstanty jsou vypočteny pro vaskulární kompartment jako $A_p = \frac{\alpha + \frac{PS}{v_e}}{\alpha - \beta}$ a pro EES kompartment jako $A_e = \frac{\frac{PS}{v_p}}{\alpha - \beta}$ a v případě celkové H funkce určíme A jako $A = \frac{\alpha + \frac{PS}{v_p} + \frac{PS}{v_e}}{\alpha - \beta}$. Simulace umělého signálu (zde generovaného pomocí modelu GCTT v režimu 2CXM) je vidět na Obr. 1.6(a,e).

Model ATH

Farmakokinetický model ATH vychází z TH [37]. Tato úprava „adiabatickou aproximací“ řeší nevýhodu modelu TH - neexistující analytické vyjádření H funkce v časové oblasti. Předpis modelu ATH

je dán vztahem

$$H(t, \mathbf{P}_{ATH}) = \begin{cases} F_p & \text{pro } 0 \leq t < T_c \\ F_p \cdot E e^{-\frac{EF_p}{v_e}(t-T_c)} & \text{pro } t > T_c, \end{cases} \quad (1.12)$$

který se skládá z vaskulární části - modelované „plug-flow“ modelem a parenchymální části rovnice, která je modelována kompartmentovým modelem. Tento hybridní model striktně (skokově) rozděluje tyto dvě fáze, což je oproti modelu 2CXM výhodou, avšak na druhé straně tato nespojitost působí problémy v odhadech parametrů tkáně, protože algoritmy pracující na principu gradientního sestupu vyžadují pro zaručení funkčnosti hladké a spojitě kriteriální funkce. Zmíněná adiabatičnost definuje model H tak, že do času T_c nedochází k propouštění molekul kontrastní látky cévní stěnou. Extravazace probíhá až na konci průchodu kapilárami. Po uplynutí této doby se model matematicky chová jako jedno-kompartimentový a modeluje výměnu kontrastní látky s EES prostorem. Primárními parametry jsou $\mathbf{P}_{ATH} = [F_p, E, v_e, T_c]$. Z těchto primárních parametrů lze dopočítat i tyto parametry - objem krevní plasmy $v_p = F_p T_c$, rychlostní přenosovou konstantu z vaskulárního do EES prostoru $K^{trans} = EF_p$, rychlostní přenosovou konstantu z EES do vaskulárního prostoru $k_{ep} = K^{trans}/v_e$ a produkt permeability a plochy $PS = -F_p \ln(1 - E)$, udávající informaci o propustnosti cévní stěny v oblasti zájmu. V této práci je model ATH implementován jako DCATH model se zafixovaným parametrem σ (viz dále) [32]. Simulace syntetických křivek pro tento model je možné vidět na Obr. 1.6(b,f).

Model DCATH

Dalším tkáňovým modelem H je DCATH. Ten předpokládá určitou distribuci parametru T_c v oblasti ROI, na rozdíl od ATH (uvažuje jen jeden konkrétní čas T_c). DCATH zavádí statistickou distribuci T_c parametru, kterou modeluje pomocí zleva omezeného normálního rozdělení (T_c nemůže být záporné) s parametry μ a σ . Vliv parametru σ na H funkci je vidět na Obr. 1.7(a). Parametr μ udává střední hodnotu neomezeného pravděpodobnostního rozdělení a σ je jeho směrodatná odchylka. V případě, že je poměr σ/μ dostatečně malý (cca $\sigma/\mu \leq 1/3$ [16]), lze μ a σ považovat za střední hodnotu a směrodatnou odchylku neomezeného pravděpodobnostního rozdělení a tedy je možno říci, že $\mu = T_c$. Pro vaskulární a parenchymální část funkce DCATH [16] platí

$$IRF(t, \mathbf{P}_{DCATH_p}) = 1 - \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{\mu}{\sqrt{2}\sigma} \right) \right]^{-1} \left[\operatorname{erf} \left(\frac{t - \mu}{\sqrt{2}\sigma} \right) + \operatorname{erf} \left(\frac{\mu}{\sqrt{2}\sigma} \right) \right] \quad (1.13)$$

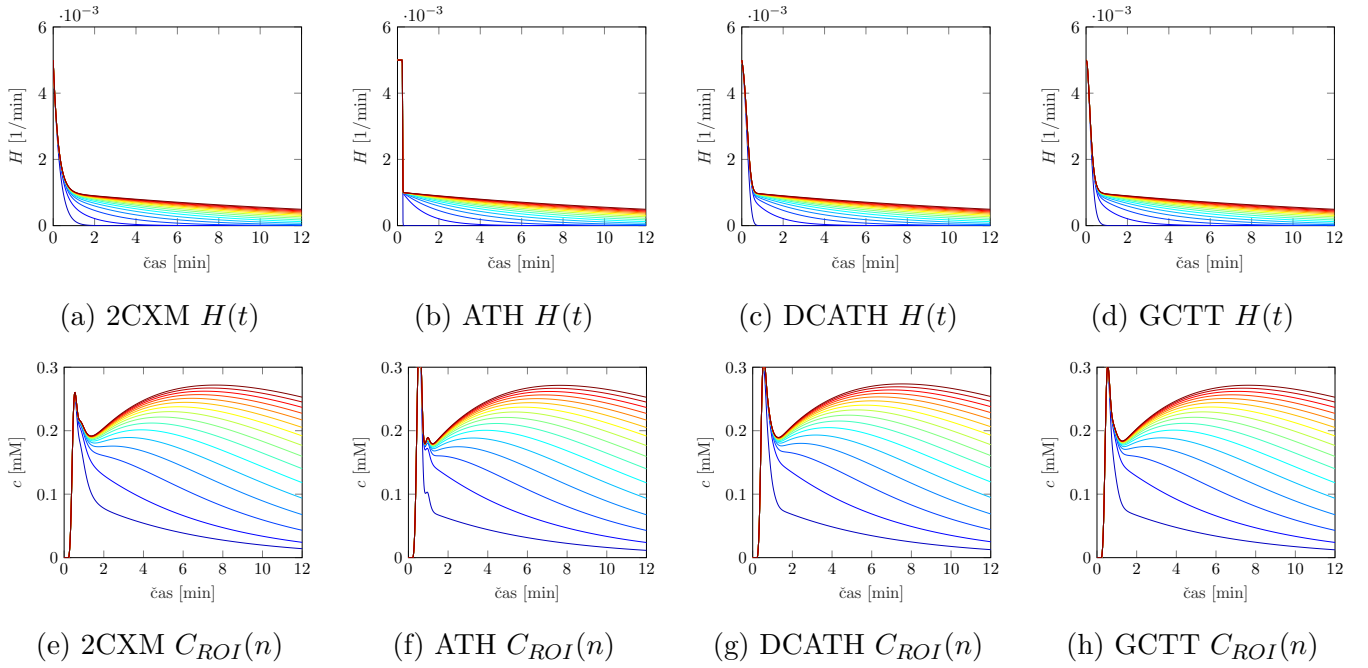
$$IRF(t, \mathbf{P}_{DCATH_e}) = E e^{\left[\frac{1}{2} \left(\frac{EF_p}{v_e} \right)^2 \sigma^2 + \left(\frac{EF_p}{v_e} \right) (T_c - t) \right]} \left[1 + \operatorname{erf} \left(\frac{\mu}{\sqrt{2}\sigma} \right) \right]^{-1} \left[\operatorname{erf} \left(\frac{t - \mu}{\sqrt{2}\sigma} - \frac{\left(\frac{EF_p}{v_e} \right) \sigma}{\sqrt{2}} \right) + \operatorname{erf} \left(\frac{\mu}{\sqrt{2}\sigma} + \frac{\left(\frac{EF_p}{v_e} \right) \sigma}{\sqrt{2}} \right) \right], \quad (1.14)$$

kde chybová funkce je definována integrálem

$$\operatorname{erf}(t) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^t e^{-\psi^2} d\psi \quad (1.15)$$

a celková H funkce je dána součtem rovnic (1.13) a (1.14), násobených faktorem F_p , tedy

$$H(t, \mathbf{P}_{DCATH}) = F_p \left[IRF(t, \mathbf{P}_{DCATH_p}) + IRF(t, \mathbf{P}_{DCATH_e}) \right]. \quad (1.16)$$



Obr. 1.6: Grafické srovnání H modelů 2. generace. Jsou zobrazeny funkce H a $C_{ROI}(n)$.

Oproti ATH je u DCATH výhodou fakt, že v H funkci je plynulý přechod mezi vaskulární a parenchymální fází, což je vidět na Obr. 1.6(c,g).

Model GCTT

Obdobný stupeň zobecnění přináší GCTT model (simulace lze vidět na Obr. ??), který pomocí pravděpodobnosti distribuce časů T_c definuje pomocí gamma rozložení. Změnou tvaru pravděpodobnostního rozložení popsaného parametrem α^{-1} lze tímto GCTT modelem simulovat i např. modely 2CXM a ATH. Ukázka vlivu parametru α^{-1} je znázorněna v simulaci na Obr. 1.7(b). Definice GCTT modelu je také rozdělena na vaskulární a parenchymální část

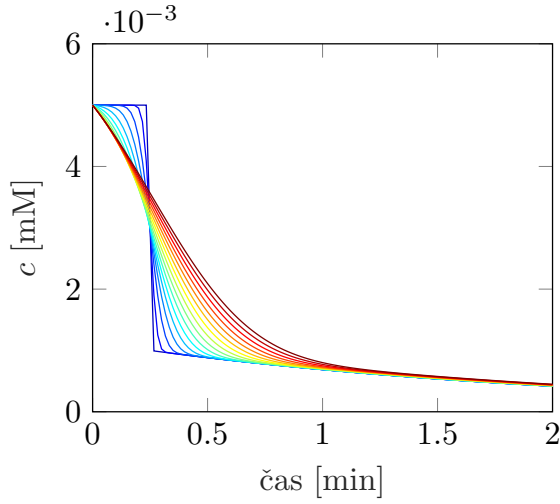
$$IRF(t, \mathbf{P}_{GCTT_p}) = \gamma \left(\frac{T_c}{\tau}, \frac{n}{\tau} \right) \quad (1.17)$$

$$IRF(t, \mathbf{P}_{GCTT_e}) = \frac{E e^{-k_{ep} t}}{(1 - k_{ep} \tau)^{T_c/\tau}} \left\{ 1 - \gamma \left[\frac{T_c}{\tau}, \left(\frac{1}{\tau} - k_{ep} \right) t \right] \right\}. \quad (1.18)$$

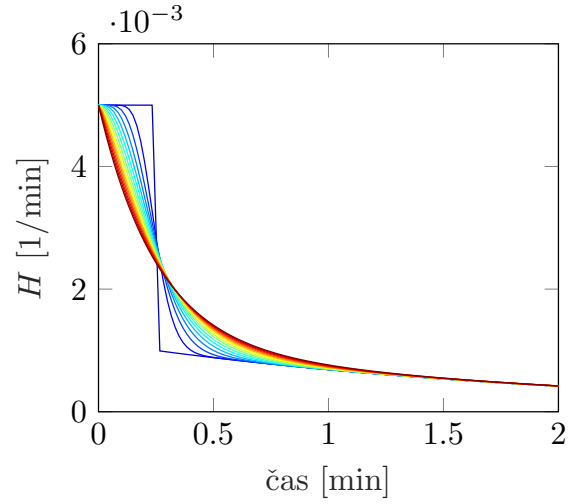
Výsledná H je opět dána součtem jednotlivých částí tj.

$$H(t, \mathbf{P}_{GCTT}) = F_p \left[IRF(t, \mathbf{P}_{GCTT_p}) + IRF(t, \mathbf{P}_{GCTT_e}) \right]. \quad (1.19)$$

Model GCTT v případě, že se α^{-1} blíží hodnotě 1 přechází v 2CXM model a naopak, pokud se α^{-1} blíží hodnotě 0 přechází v ATH model. Tuto simulaci lze vidět na Obr. 1.7(b).



(a) DCATH $H(n)$



(b) GCTT $H(n)$

Obr. 1.7: Vliv změny parametru σ v H modelu DCATH (a). Parametr σ byl krokován lineárně od 0 (modrá) do 1 (červená), celkem 16 kroků. Na grafu (b) je zobrazen vliv změny parametru σ v H modelu GCTT. Parametr α^{-1} byl krokován lineárně od 0 (modrá) do 1 (červená), celkem 16 kroků. Pro tento typy grafů byly modely generovány se zkrácenou časovou osou. Pro oba modely bylo nastaveno $v_e = 0,12 \text{ mL/mL}$.

Tab. 1.2: Přehled perfuzních parametrů odhadnutelných jednotlivými H DCE modely

par / model	TK	ETK	2CXM	ATH	DCATH	GCTT
F_p	○	○	●	●	●	●
E	○	○	●	●	●	●
v_e	●	●	●	●	●	●
T_c	○	○	●	●	●	●
BAT	●	●	●	●	●	●
K^{trans}	●	●	●	●	●	●
k_{ep}	●	●	●	●	●	●
v_p	○	●	●	●	●	●
PS	○	○	●	●	●	●
σ	○	○	○	○	●	○
α^{-1}	○	○	○	○	○	●

1.2 Dynamic susceptibility contrast -MRI (DSC-MRI)

Technika DSC-MRI byla vyvinuta přibližně ve stejnou dobu jako DCE. Přehledové články lze nalézt v literatuře [10, 39, 40]. Problematika DSC je zde popsána stručněji než DCE, protože většina kroků ve zpracování je shodná. Hlavním rozdílem oproti DCE-MRI je to, že DSC je založena na akvizici nastavené tak, aby měřené obrazy byly T_2^* (metody založené na gradientním echu), případně T_2 (spinové echo) váhované tj. s refokusačním 180° pulsem. Během dynamické akvizice je rovněž nitrožilně podána paramagnetická kontrastní látka (viz podkapitola o DCE-MRI akvizici 1.1), která lokálně ovlivňuje okolní tkáň zkracováním T_2/T_2^* časů změnou susceptibility χ . Tato změna způsobuje rychlejší ztrátu spinové koherence v důsledku změny velikosti lokálního magnetického pole v oblasti zájmu

$$B_{int} = B_0 (1 + \chi), \quad (1.20)$$

které je zesíleno přítomností paramagnetické kontrastní látky s magnetickou susceptibilitou $\chi > 0$.

Metodika je primárně vytvořena pro zobrazování mozku. Medicínské využití nachází uplatnění především v diagnostice mozkové mrtvice. Z hlediska standardních farmakokinetických modelů je předpokládáno, že kontrastní látka zůstává uvnitř vaskulárního prostoru (neextravazuje). Tato situace platí pouze v případě nepoškozené, tedy intaktní hematoencefalické bariéry (blood brain barrier, BBB), která brání i nízkomolekulárním látkám v prostupu přes cévní stěnu. Použít lze i obdélníkových H na základě plug-flow modelů nebo i neparametrických reziduálních funkcí. Hemodynamické parametry, kterými je tento model definován jsou v DSC-MRI jako v DCE označovány F_p , v_p a T_c (vysvětlení těchto parametrů i včetně pokročilých jsou uvedeny a popsány ve společné tabulce Tab. 1.1). Zmíněné parametry se někdy spíše z historických důvodů nazývají cerebrální (*Cerebral blood flow*, *cerebrální průtok krve* (CBF), *Cerebral blood volume*, *cerebrální objem krve* (CBV) a *Mean transit time*, *střední doba průchodu* (MTT)). Pokud bychom chtěli provádět srovnání nebo validaci DSC parametrů s technikou DCE, je vhodné použít v obou případech H model stejného typu.

Akvizice dynamických dat je identická s DCE-MRI, avšak není zde nutné provádět měření separátních nativních obrazů technikami Multi- FA/TR , protože vztah mezi změnou relaxační rychlosti R_2/R_2^* a signálovou intenzitou je dán vztahem založeným na signálové rovnici gradientního echa bez uvažování váhování/vlivu relaxačního času T_1 . Vztah pro konverzi DSC signálu má podobu rovnice

$$\Delta R_2^*(t) = -\frac{1}{TE} \ln \left[\frac{S(t)}{S(0)} \right], \quad (1.21)$$

Pro větší robustnost převodu je za $S(0)$ signálovou intenzitu dosazena průměrná prekontrastní/nativní hodnota signálové intenzity. Pro finální převod signálu $\Delta R_2^*(t)$ na koncentraci kontrastní látky $c(t)$ je možné použít obdobnou rovnici jako pro T_1 váhovanou perfuzní techniku

$$c(t) = \Delta R_2^*(t)/r_2^*. \quad (1.22)$$

Koeficient r_2^* je relaxivita použité kontrastní látky. Ta je zde uvedena spíše orientačně/obecně. Důvodem je závislost r_2 (r_2^*) na typu vyšetřované tkáně, především pak na morfologii cévního systému v oblasti zájmu. V literatuře [12, 40, 41] je udáván zejména vliv použité pulsní sekvence (SE/GE), koncentrace kontrastní látky a především nelineární závislost na průměru (geometrii) cév. Při běžném klinickém vyšetření je ale pro jednoduchost relaxivita považována za konstantní, případně je

použita různá hodnota relaxivity pro konverzi měřené arteriální oblasti ($c_{AIF_p} = \Delta R_2^*(t)/r_{2AIF}^*$) a pro vyšetřovanou oblast zájmu ($c_{ROI} = \Delta R_2^*(t)/r_{2ROI}^*$).

Pro dekonvoluci c_{AIF_p} a c_{ROI} je v DSC-MRI používáno stejných rovnic jako v případě DCE, tedy vztahu (1.3) a kritériální funkce (1.5). Někdy je v případě veličin CBV a CBF zohledněna hustota tkáně ρ . V konvolučním vztahu dle (1.3) samozřejmě opět vystupuje funkce H , která může, stejně jako v DCE být definována parametricky, nebo neparametricky. Výhody a nevýhody těchto technik byly rovněž zmíněny dříve v podkapitole 1.1.

1.2.1 Parametrické modely H

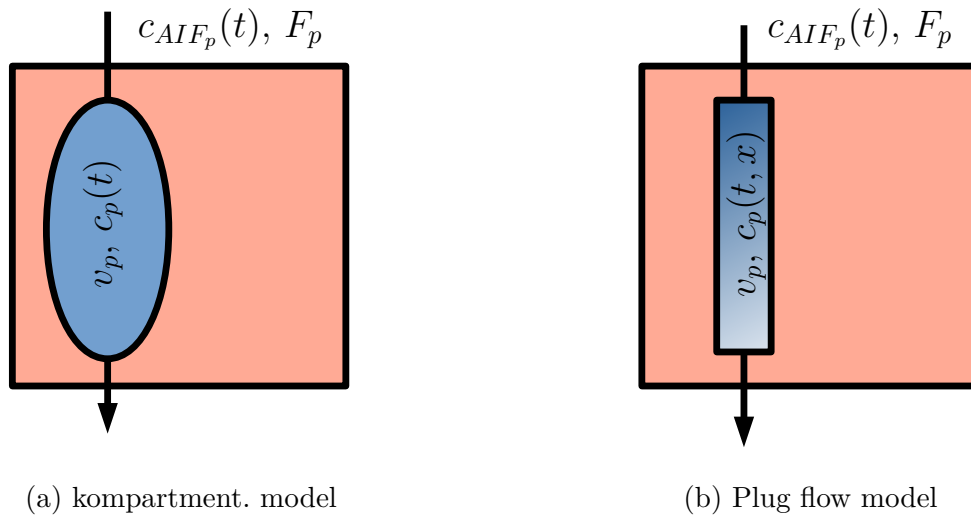
Pro DSC jsou používány především parametrizace pomocí klesající exponenciály (kompartmentové modely), nebo méně často se jedná o model nepropustné kapiláry.

Jednokompartmentový model vaskulárního prostoru

Z hlediska modelování parametrické H pro DSC-MRI je používán především jednokompartmentový model (viz Obr. 1.8(a)) [42], jehož H funkci definuje klesající exponenciála s časovou konstantou T_c .

$$H(t, T_c) = F_p e^{-t/T_c}, \quad (1.23)$$

kde měřítko udává v tomto případě průtok F_p a časová konstanta udává střední dobu průchodu vaskulárním kompartmentem



Obr. 1.8: Grafické srovnání modelů pro DSC analýzu.

Plug flow vaskulární model

Koncept nepropustné kapiláry modelované pomocí plug flow (viz Obr. 1.8(b)) je možné rovněž použít pro případ DSC [43]. Rovnice pro tkáň modelovanou pomocí plug flow lze převzít z modelu ATH. Za předpokladu, že nebude docházet k extravazaci kontrastní látky tj. $E = 0$, bude vztah pro simulaci

takové tkáně

$$H(t, \mathbf{P}_{ATH_{DSC}}) = \begin{cases} F_p & \text{pro } 0 \leq t < T_c \\ 0 & \text{pro } t > T_c. \end{cases} \quad (1.24)$$

1.2.2 Problém extravazace kontrastní látky a její korekce

Takto definovaná metodika pro odhad hemodynamických parametrů působí jednoduše a velmi intuitivně, avšak zmíněné modely jsou platné pouze v případě, kdy by kontrastní látka byla čistě intravaskulární a r_2/r_2^* by byla konstantní (nezávislá na tkáni). To ovšem v praxi nemůže být splněno, zejména v případech, kdy je narušena hematoencefalická bariéra. Tento problém existuje apriori pro všechny tkáně mimo mozek. Tento problém by bylo možné překonat použitím kontrastní látky s dostatečnou velikostí molekuly takové, aby přes cévní stěnu nepronikala. Pro humánní studie jsou tyto látky označovány jako BPCA (z angl. blood pool contrast-agents [44]). Poptávka po těchto kontrastních látkách je zřejmě malá. Za zmínku stojí látka Vasovist pro MR angiografii a železité kontrastní látky na bázi oxidů železa [45, 46]. Korekci extravazace je možné prakticky eliminovat pouze s využitím farmakokinetického modelování v kombinaci s komplexnějším měřením perfuzometrických dat [18, 47, 48] (viz dále).

1.2.3 Shrnutí

Základním problémem kvantifikace DCE perfuzometrie je fakt, že hodnota relaxivity r_2 (r_2^*) je závislá na typu tkáně, zatímco v případě DCE lze považovat relaxivitu prakticky za konstantní. V DSC její variabilita způsobuje problémy při absolutní kvantifikaci. Ze zmíněných perfuzních parametrů je patrné, že při použití jednoduchého jednokompartmentového nebo plug flow modelu je možno odhadnout jen základní parametry F_p , v_p , T_c a BAT . Navíc je nutné vždy uvažovat o nevalidnosti modelu způsobené buď fyziologicky nebo plynoucí z předpokladu, že obrazy jsou váhovány čistě T_2 (nebo T_2^*).

1.3 Kombinace technik DSC-MRI a DCE-MRI

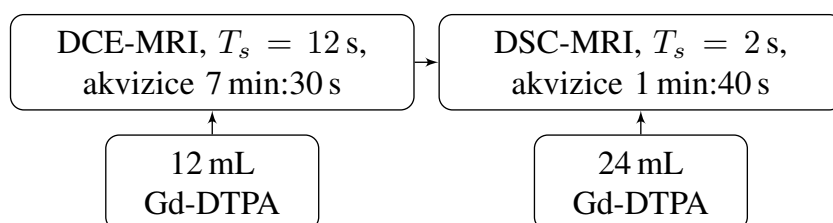
Techniky DCE a DSC začaly být používány zhruba ve stejné době, ale jejich vývoj probíhal spíše paralelně bez toho, aniž by byly velké snahy o jejich kombinaci [48], protože farmakokinetické modely odhadovaly zcela rozdílné parametry a z hlediska kvality dat nebylo možné používat komplikovanější modely s potenciálem pro provázanost těchto technik.

Kombinaci DCE a DSC lze rozdělit podle různých pohledů do několika kategorií. Z hlediska časového uspořádání měření perfuzometrických dat váhovaných T_1 a T_2 (nebo T_2^*) na sekvenční a simultánní. Z hlediska počtu podaných bolů kontrastní látky na jednobolové a vícebolové. Navíc můžeme dělit přístupy podle toho, zda jsou (v případě vícero aplikací kontrastní látky) použity kontrastní látky stejného typu, nebo jsou odlišné. Zde zmíněné varianty jsou z hlediska dekonvoluce sekvenční, i když některé techniky DSC využívají v odhadech vybrané veličiny získané z DCE.

Metody, které využívají různých kombinací pro dosažení validnějších parametrů mohou být přínosné pouze v případě, kdy získáme kvalitní signál z DCE i DSC metod.

1.3.1 Sekvenční měření DCE a DSC se dvěma aplikacemi stejné kontrastní látky

Kombinace DCE a DSC vychází z článku [49]. Jedná se o vyšetřovací protokol (viz Obr. 1.9), který využívá měření DCE-MRI a DSC-MRI časově po sobě, přičemž pro každou z technik byla podána nízkomolekulární kontrastní látka stejného typu. Toto uspořádání je výhodné především z hlediska toho, že první aplikace kontrastní látky částečně saturuje extravaskulární extracelulární prostor, čímž do jisté míry eliminuje vliv extravazace kontrastní látky při následném snímání DSC-MRI. Jednokompartmentový model pro DSC parametry je tak možné považovat za více validní v porovnání s případem, kdyby bylo DSC naměřeno bez předchozí aplikace gadoliniové kontrastní látky.



Obr. 1.9: Schéma akvizice perfuzně váhovaných dat dle [49] pro sekvenční akvizici DCE-MRI a DSC-MRI.

1.3.2 Sekvenční měření DCE a DSC se dvěma různými kontrastními látkami

Další studie sledující vývoj nádoru - gliomu na zvířecích (myších) modelech byla publikována v roce 2009 [50]. V tomto případě bylo použito dvou typů kontrastních látek - nízkomolekulární Gd-DTPA (Magnevist) pro DCE a také intravaskulární kontrastní látka typu SPIO (Superparamagnetic iron oxide) pro DSC-MRI. V tomto případě byl proveden korektní převod jasových obrazů na obrazy reprezentující koncentraci kontrastní látky. Další výhodou je možno vidět v použití SPIO (Feridex) kontrastní látky, která velikostí molekuly o průměru $150 \mu\text{m}$ brání extravazaci při prvním průchodu

bolu. Pro odhady tkáňových parametrů je v tomto případě validní použití jednodokompartmentového modelu. Nevýhodou této metodiky je její nepřenositelnost na humánní studie kvůli chybějícímu schválení obdobných kontrastních látek pro humánní účely.

1.3.3 Simultánní měření DCE a DSC s jedním bolem kontrastní látky

Většina odborných článků [48, 51, 52, 53, 54], které se zaměřují na současnou akvizici T_1 a T_2 váhovaných obrazů řeší pomocí simultánní akvizice odstranění problému současně působících vlivů T_1 a T_2 (nebo T_2^*).

V případě DCE se jedná o negativní vliv parazitního váhování T_2 (nebo T_2^*) časem, které je z důvodu použití nenulového echo času TE více či méně ovlivněno. Řešením této situace by bylo nastavení nulového echo času, kterého však nelze reálně dosáhnout (lze se mu pouze přiblížit např. UTE (ultrashort echo time) sekvencí [55]).

Korekce, která může být provedena na základě simultánního měření vychází z metod měření dynamických obrazů v několika různých echo časech. Rovnice, která udává vztah mezi signálovou intenzitou v závislosti na echo čase $SI(TE)$ pro takto nasnímanou sérii obrazů má monoexponenciální charakter s časovou konstantou T_2^* (v případě spin echo sekvencí je konstantou T_2)

$$SI(TE) = SI_{TE0} \exp^{-TE/T_2^*}, \quad (1.25)$$

kde SI_{TE0} je hypotetická signálová intenzita při echo čase $TE = 0$ ms. Aproximací měřených dat tímto modelem můžeme pro každý voxel a časový vzorek obrazové sekvence odhadnout parametry SI_{TE0} a T_2^* , kde je signál DCE bez vlivu susceptibilního váhování reprezentován právě parametrem SI_{TE0} .

DSC signál je zkreslen váhováním signálu T_1 . Princip korekce je stejný s postupem uvedeným pro DCE, avšak s tím rozdílem, že v tomto případě je použit z modelu (1.25) parametr T_2^* (jedná se o kvantitativní relaxační čas).

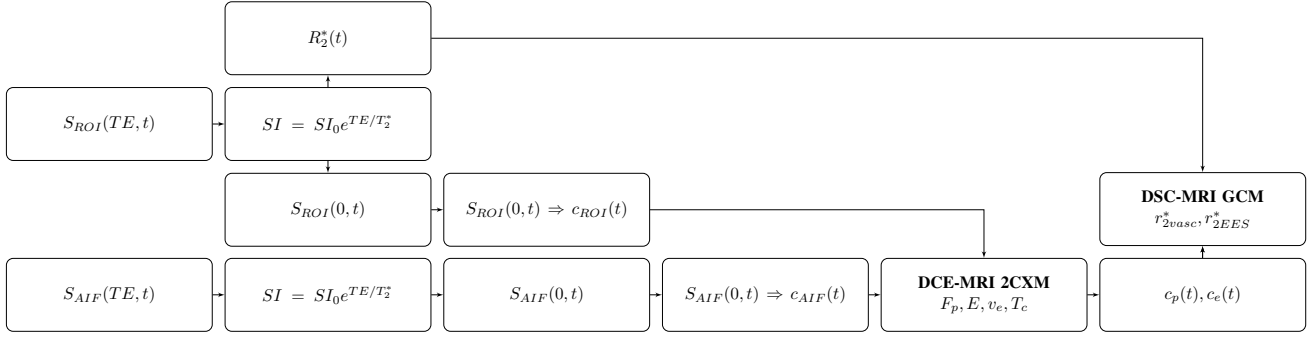
1.3.4 Využití simultánní akvizice DCE a DSC pro odhad nových parametrů tkáně

Ještě o krok dál ve smyslu kombinace metod DCE-MRI a DSC-MRI je preklinická studie na myších pro analýzu podkožně implantovaných nádorů.

Model který vychází z článku [17] využívá tzv. korekce gradientu susceptibility je uveden v [18]. Tento přístup (Gradient Correction Model, GCM) umožňuje odhadnout díky simultánnímu měření (T_1 a T_2^*) a pokročilému modelování kompletní množinu DCE-MRI tkáňových parametrů. Z DSC části signálu je tímto modelem možné odhadnout v každém voxelu dvě nově definované relaxivity. Model je popsán rovnicí

$$R_2^*(n) = R_{20}^*(n) + r_{2vasc}^* |c_p(n) - c_e(n)| + r_{2EES}^* c_e(n), \quad (1.26)$$

kde člen $|c_p(n) - c_e(n)|$ opět vyjadřuje koncentrační gradient mezi vaskulárním a EES prostorem dosazené do tohoto modelu na základě DCE analýzy. Dva nové parametry - odhadované parametry modelu - jsou relaxivity r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* . Relaxivita r_{2vasc}^* reprezentuje susceptibilní gradient podél



Obr. 1.10: Schéma vyhodnocení perfuzní analýzy při akvizici multi gradientního echa a aplikace kontrastní látky. Odhad parametrů tzv. Gradient Correction Modelu pro DSC-MRI parametry r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* [18].

cévních stěn, člen r_{2EES}^* vyjadřuje vliv aditivního susceptibilního gradientu podél buněčných stěn za předpokladu, že v intracelulárním prostoru je nulová koncentrace kontrastní látky, což je splněno i pro nízkomolekulární látky např. typu Gd-DTPA. Schéma postupu výpočtu parametrů tohoto typu GCM modelu je na Obr. 1.10. Jde tedy o standardní DCE analýzu následovanou analýzou DSC, která využívá výsledků DCE analýzy pro zpřesnění modelování DSC signálu. Výsledkem je odhad dalších dvou perfuzních parametrů r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* .

2 Cíle dizertační práce

Z rozboru teoretické části pro perfuzní zobrazování poměrně jasně plynou hlavní nedostatky současného stavu vývoje metod DCE a DSC. Jejich poměrně komplikovaná akvizice (dlouhé kontinuální snímání, podání kontrastní látky), požadavky na nehybnost pacienta, komplexnost zpracování, chybavost a netriviální interpretovatelnost vedou k tomu, že důvěra v tyto metody mezi lékaři není příliš vysoká a jsou brány spíše s rezervou. Vyhodnocení v praxi probíhá většinou jednoduchou formou - výpočtem ploch pod křivkou, srovnáváním oblasti tumoru se zdravou kontralaterální stranou mozku, mapami typu *Time to peak* (TTP), směrnici maximálního náběhu kontrastní látky do tkáně (tzv. „initial slope“) atd.

Přestože tyto metody byly objeveny zhruba ve stejné době, během svého vývoje se jejich zdokonalování jakoby odvíjelo paralelně a nezávisle na sobě. V odborné literatuře se objevilo jen několik článků kombinujících DCE a DSC. Jedná se o několik článků, kde se DCE data používají ke korekci DSC dat [51, 52, 54, 56], případně o články, kde jsou DCE a DSC data zpracována zvlášť a poskytují mapy perfuzních parametrů, které se vzájemně doplňují, např. K^{trans} s CBF apod. a jsou tedy z kvantitativního hlediska nesrovnatelné.

Cílem této dizertační práce je zcela jiný přístup ke kombinaci DCE a DSC - simultánní DCE-DSC analýza za účelem dosažení větší spolehlivosti, než kdyby byly metody DCE a DSC použity samostatně.

Kdyby se v DCE použily pokročilé farmakokinetické modely (popisující vaskulární i parenchymální fázi distribuce kontrastní látky - např. ATH, nebo 2CXM), bylo by možné pomocí DCE odhadnout perfuzní parametry, z nichž některé jsou identické s perfuzními parametry odhadovanými pomocí DSC (tzv. intravaskulární parametry: F_p , v_p , T_c). Bylo by tak teoreticky možné formulovat úlohu simultánního odhadu perfuzních parametrů z DCE a DSC dat. V této úloze by se pro každou oblast zájmu prokládaly farmakokinetickými modely dvě křivky (DCE a DSC) s tím, že některé odhadované perfuzní parametry se vyskytují ve farmakokinetických modelech obou křivek. Šlo by tedy o simultánní prokládání DCE a DSC křivek provázanými farmakokinetickými modely.

Cílem dizertační práce je tedy obecně zvýšení přesnosti DCE a DSC perfuzní analýzy pomocí jejich kombinace a simultánního zpracování. Dílčí cíle byly stanoveny takto

1. Porovnání pokročilých farmakokinetických modelů pro DCE-MRI za účelem volby vhodných kandidátů pro simultánní DCE-DSC metodu.
2. Návrh metody akvizice DCE a DSC realizovatelné na dostupných klinických MRI skenerech umožňující pozdější simultánní zpracování DCE-DSC za účelem akvizice vhodných klinických dat pro vyhodnocování navrhované metodologie.
3. Porovnání samostatně použitých metod DSC a DCE (implementace s pokročilými modely) za účelem zjištění, nakolik si intravaskulární perfuzní parametry odhadnuté oběma metodami odpovídají.
4. Návrh metody simultánní DCE-DSC perfuzní analýzy, porovnání farmakokinetických modelů.
5. Vyhodnocení metody simultánní DCE-DSC perfuzní analýzy na simulovaných a reálných MRI datech.

3 Praktická část

Tato část práce zahrnuje konkrétní kroky, které vedly ke splnění cílů dizertace uvedených v kapitole 2. Zahrnuje stěžejní části a výsledky publikované na evropských a celosvětových konferencích ESMRMB a ISMRM a v neposlední řadě články v časopise s nenulovým IF (Measurement Science Review).

3.1 Porovnání pokročilých farmakokinetických modelů pro DCE-MRI za účelem volby vhodných kandidátů pro simultánní DCE-DSC metodu

Jak bylo rozebráno v teoretické části práce, je k dispozici několik různě definovaných modelů popisujících kinetiku kontrastní látky ve tkáni. Vzhledem k tomu, že práce směřuje k využití kombinace DCE a DSC, u které je využito tkáňových parametrů a odhadnutých průběhů koncentrace kontrastní látky pomocí DCE-MRI modelů, je velmi vhodné ověřit jejich numerické vlastnosti tj. chybovost odhadů v závislosti na úrovni šumu a také proveditelnost (odhadování potřebných parametrů) současného zpracování DCE a DSC.

Protože analytický GCM model dle Sourbrona [18] využívá pro DSC analýzu informaci o koncentracích kontrastní látky v jednotlivých tkáňových prostorech (vaskulárním a EES), je v první řadě nutné brát do úvahy modely, které umožňují celkovou koncentraci $c_{ROI}(n)$ separovat na koncentrace ve vaskulárním kompartmentu $c_p(n)$ a EES kompartmentu $c_e(n)$. Symbol n reprezentuje index časově diskrétního signálu.

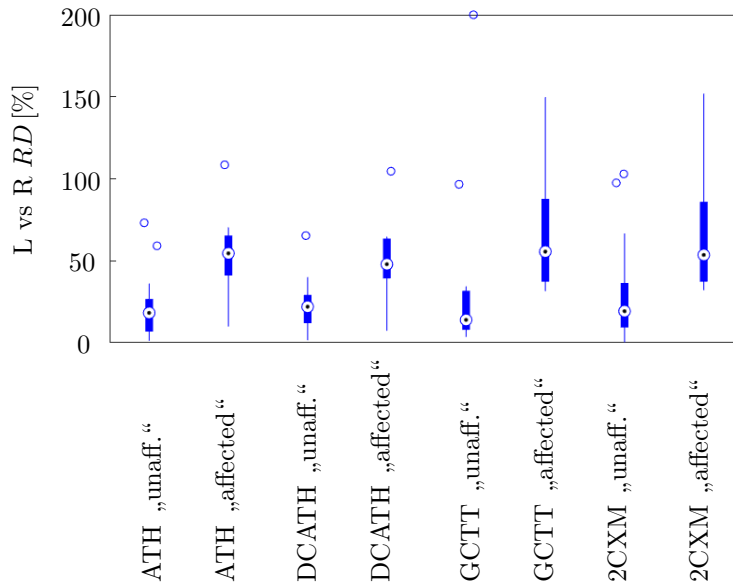
3.1.1 Perfuzometrie DCE-MRI temporomandibulárních kloubů TMJ

Následující studie neuvažuje Toftsovy modely tj. TK a ETK, protože neumožňují oddělit průběhy $c_p(n)$ a $c_e(n)$ na základě podložené celkové koncentrace $c_{ROI}(n)$. Srovnání pokročilých modelů 2CXM, ATH, DCATH a GCTT bylo provedeno při humánní DCE-MRI studii, která byla zaměřena na možnost vyhodnocení perfuzometrie temporomandibulárního kloubu (TMJ) u dětí [57]. Tato práce byla publikována na celosvětové MR konferenci ISMRM-ESMRMB 2017 [57]. Cílem studie bylo mimo jiné zjistit, zda je možné použití komplikovanějších modelů pro TMJ problematiku a využít DCE pro detekci onemocnění. Vůbec poprvé byla v problematice TMJ za pomoci DCE-MRI použita akvizice s vysokým časovým rozlišením T_s ($T_s \approx 3.9$ s). Do té doby byly publikovány na tuto problematiku pouze dva články [58, 59], které se při vyhodnocení spoléhaly na časové rozlišení dynamické sekvence T_s přibližně 30 s.

Akvizice byla provedena metodou FLASH 3D. Použitá kontrastní látka byla Dotarem (Gd-DOTA). Pro analýzu bylo využito individuálních AIF z oblasti Willisova okruhu. Tkáňová data TMJ byla zpracována jako průměrné signály.

Dekonvoluce tkáňových signálů byly provedeny pro všechny zmíněné modely, které aproximovaly signály s minimálním residuem.

Pacientská data byla rozdělena do dvou skupin - zdraví (healthy group, 7 pacienti) a skupina s nálezem (affected group, 4 pacienti). Hypotéza spočívala v tom, že za normálních okolností vykazují



Obr. 3.1: Krabicové grafy rozdílů perfuzních parametrů mezi levým a pravým kloubem TMJ pro dvě různé patientské skupiny a různé farmakokinetické modely [57]. Grafy jsou generovány na základě podložených RD parametrů F_p a PS .

levý i pravý TMJ stejnou farmakokinetiku. V případě jednostranného postižení dojde např. k vyššímu prokrvení z důvodu vzniku zánětu. Srovnávání perfuzních parametrů proběhlo na základě relativních rozdílů (RD) parametrů mezi levým a pravým TMJ kloubem.

Systematicky větší rozdíly perfuzních parametrů mezi pravým a levým kloubem vykazovala skupina „affected group“ v porovnání s kontrolní/zdravou skupinou dětí. Největších rozdílů RD bylo dosaženo u parametrů F_p a PS , proto byly tyto dvě veličiny použity dohromady (sloučením množin RD parametrů F_p a PS) jako podklad pro tvorbu jednoho krabicového grafu pro každého pacienta (viz Obr. 3.1). Mediány těchto grafů byly podrobeny neparametrickému Mann-Whitney statistickému pořadovému testu na rozdílnost mediánů a dále toho, zda je medián RD větší pro „affected“ skupinu v porovnání se zdravou skupinou. Vypočtené hodnoty statistiky byly při p -hodnotě $p < 0,05$ považovány za signifikantní viz Tab. 3.1.

Tab. 3.1: Tabulka p -hodnot pro různé DCE modely a RD pro kombinaci parametrů F_p a PS . Všechny testy byly statisticky významné na hladině významnosti 5 % [57].

Model	2CXM	ATH	DCATH	GCTT
p -hodnota	0,0111	0,0077	0,0077	0,0043

Při pohledu na grafy v Obr. 3.1 lze říci, že skupina s onemocněním vykazuje větší rozptyl odhadů RD a vyšší hodnotu mediánů RD v porovnání s kontrolní skupinou, což může být způsobeno např. lokálním zvýšením průtoku v problémové oblasti vlivem zánětu. Z hlediska robustnosti použitých modelů lze konstatovat dle Tab. 3.1, že všechny modely by bylo možné na základě výsledné p -hodnoty použít pro potvrzení rozdílů v perfuzních parametrech.

Celkově lze říci, že z hlediska vyhodnocení p -hodnot by měl být preferován GCTT model a zároveň by neměl být upřednostňován model 2CXM, protože jeho p -hodnota byla největší. To je

možné vysvětlit jeho biexponenciálním charakterem, který je sice více fyziologický (především ve srovnání s ATH), avšak z hlediska dekonvolučních odhadů je tento neostrý přechod mezi vaskulární a parenchymální fází důsledkem horší věrohodnosti [60].

Je však také třeba vzít do úvahy i další faktory ovlivňující volbu modelu. I přesto, že v porovnání s 2CXM modelem by dosáhly ostatní modely z tohoto hlediska signifikantnosti i při o řád nižší p -hodnotě, může být toto parazitně vyvoláno chybou odhadu RD hodnoty plynoucí ne z rozdílnosti perfuzních odhadů, ale například nestabilitou (chybovostí) samotného dekonvolučního procesu.

Dalším krokem ve zpracování těchto dat byla studie sledující vliv obrazové registrace na kvalitu aproximace pomocí GCTT modelu. Výsledky byly publikovány jako abstrakt na konferenci ISMRM 2019 [61].

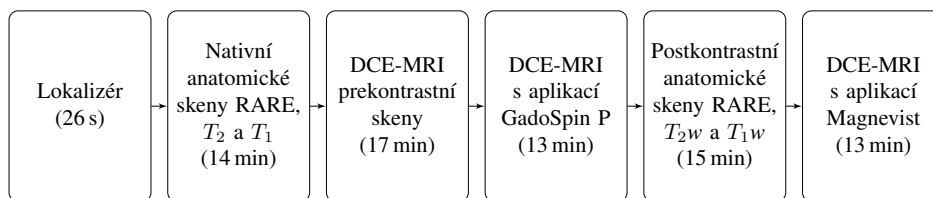
3.1.2 Testování modelů 2CXM a ATH *in vivo* pomocí dvou typů kontrastních látek

Další studie [60, 62], týkající se výběru pokročilého DCE-MRI modelu byla provedena na animálních modelech - laboratorních myších kmene BALB/c se subkutánně implantovanými buňkami CT26, které způsobují růst kolorektálního tumoru v místě aplikace. Účelem studie bylo ukázat, který ze dvou nejvíce používaných pokročilých modelů tj. 2CXM a ATH je realističtější a numericky více stabilní. Zatím totiž neexistuje žádný konsensus a v podstatě každá výzkumná skupina má svůj preferovaný matematický model. Kromě studie porovnávající modely pomocí simulovaných dat [63] existuje i práce publikovaná na základě analýzy preklinických dat za použití slepé dekonvoluce [64].

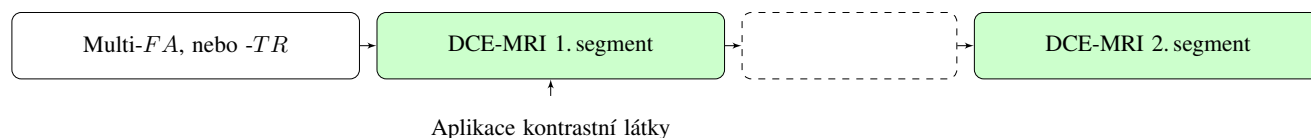
Pro další srovnávání modelů bylo zvoleno porovnání perfuzních parametrů za použití dvou kontrastních látek - nízkomolekulární (0,9 kDa) Magnevist (Bayer HealthCare, Německo) a vysokomolekulární (200 kDa) GadoSpin P (Miltényi Biotech, Německo). Hypotéza vyhodnocení studie byla založena na předpokladu, že pokud se použijí sekvenčně za sebou dvě aplikace kontrastní látky (s odstupem mezi aplikacemi 30 min.) s různou molekulární hmotností, můžeme porovnat výsledné tkáňové parametry pro tyto dva typy bolů kontrastní látky. Je možné očekávat, že parametry, které se vztahují k vaskulárnímu prostoru budou nezávislé na typu kontrastní látky - tj. parametry F_p a v_p , zatímco odhadnutá hodnota parametru PS by se měla snížit při použití látky GadoSpin P v porovnání s látkou Magnevist, protože prostupnost molekul s vyšší molekulární hmotností by měla být nižší.

Laboratorní myši byly měřeny na preklinickém systému Bruker BioSpin 9.4T (Bruker Biospin MRI, Německo). Akvizice obrazů byla provedena dle schématu Obr. 3.2. Pro dynamické sekvence byla použita pulsní sekvence FLASH 2D. Pro prekontrastní sekvenci bylo použito techniky Multi-TR. Detaily nastavení akvizice a zpracování dat jsou uvedeny v plné verzi dizertační práce.

Analýza perfuzometrických dat ze čtyř myší byla provedena pomocí korelačních diagramů. Výsledkem studie je fakt, že v případě analýzy CT26 tumorů vykazoval model ATH větší konzistenci výsledků, což znamená, že optimalizační proces je zde oproti 2CXM modelu lépe podmíněný a odpovídá více teoretickým předpokladům. Korelační koeficienty byly systematicky vyšší pro model ATH a regresní koeficient vykazoval přibližně jednotkovou směrnici lineární regrese pro F_p a v_p , zatímco v případě PS byl koeficient zhruba poloviční. Nižší hodnota regresního koeficientu poukazuje v obou



Obr. 3.2: Schéma měření experimentu na myších s použitím kontrastní látky GadoSpin P a Magnevist.



Obr. 3.3: Schéma dvousegmentového měření DCE-MRI s kontrastní látkou (i-DCE). Segment vlevo znázorňuje nativní akvizici pro určení map $k\rho$ (tj. konverzi na koncentraci). Zelené bloky představují DCE měření. Během akvizice 2.segmentu DCE není aplikována kontrastní látka. Blok označený čárkovane může být použit pro akvizici jiného typu - např. pro DSC apod.

případech na vliv velikosti molekuly kontrastní látky na hodnotu PS . Model ATH se v této studii jeví opět jako vhodnější v porovnání s 2CXM.

3.2 Návrh metody akvizice DCE a DSC realizovatelné na dostupných klinických MRI skenerech, ověření validity nestandardní DCE

Tato sekce se zabývá návrhem metody akvizice DCE a DSC, které by byla realizovatelná na klinických skenerech, které nemají dostupné z hlediska hardwaru, nebo softwarového vybavení pulsní sekvence umožňující měřit simultánně DCE-DSC. Navržené měřicí schéma umožnilo naměřit klinická data onkologických pacientů za účelem vyhodnocení shodnosti poskytovaných tkáňových parametrů pro zjištění realizovatelnosti budoucí kombinace DCE a DSC metod. Vyhodnocení takových (DCE a DSC) dat je uvedeno později. Tato část se věnuje časově přerušené akvizici DCE z pohledu zachování klinické použitelnosti, v textu také označována jako „Interleaved DCE“, ve zkratce i-DCE. Tato metodika je srovnána s klasickou (kontinuální) akvizicí DCE. Výsledky tohoto neklasického přístupu k DCE analýze byly publikovány na celoevropské MR konferenci ESMRMB 2013 [65] a konferenci Trendy v BMI [66].

Pro validní vyhodnocení DCE dat je zapotřebí, aby byla akvizice dostatečně časově dlouhá, aby poskytla informace o pomalých dějích, které se odehrávají ve vyšetřované tkáni (je doporučováno cca měření od několika minut do cca 10 minut [7]). Při měření sekvencí pro převod obrazů na koncentraci může doba vyšetření trvat 20 minut, někdy i více, což je velmi mnoho. Z toho důvodu bylo navrženo schéma měření (viz Obr. 3.3), které se skládá ze dvou kratších segmentů DCE, mezi kterými je možné měřit jiné pulsní sekvence při zachování diagnostické informace.

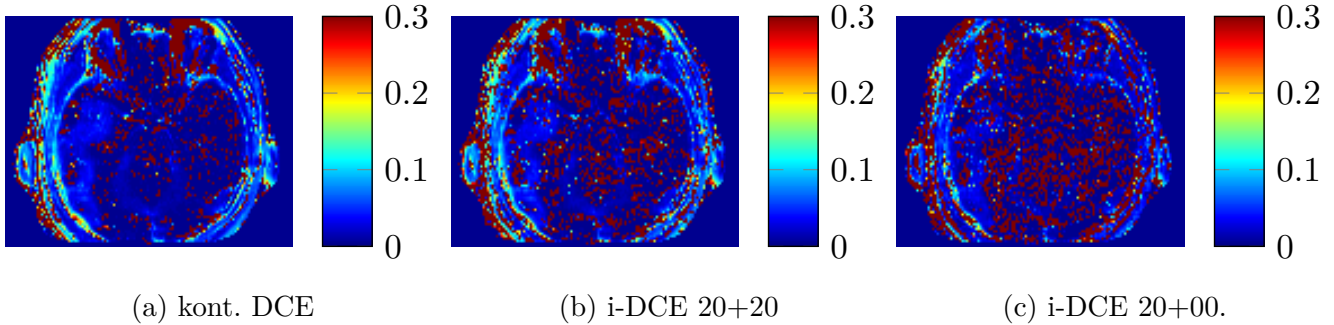
Ověření validity dvousegmentového i-DCE snímání dle schématu Obr. 3.3 bylo provedeno na

MOU Brno. Detailní nastavení FLASH 3D akvizice a podrobnosti metody zpracování jsou uvedeny v plné verzi dizertační práce.

Dekonvoluce s použitím modelu ATH byla vypočítána několikrát, přičemž pro různé varianty byl uvažován různý počet změřených časových vzorků. Jinými slovy byly změnou kritériální funkce simulovány různé varianty i-DCE snímání (rozdělení akvizice na dva časově přerušené úseky) včetně klasického přístupu (zde označeno jako kontinuální DCE zkráceně kont. DCE), kdy jsou do výpočtu zahrnuty všechny změřené vzorky. Úprava dekonvoluce zde spočívá pouze ve změně vztahu pro výpočet SSD chyby. Jednotlivé i-DCE varianty jsou označeny kódem $X + Y$, kde X udává počet vzorků, které byly uvažovány v 1. segmentu i-DCE a Y definuje počet uvažovaných vzorků od konce v postkontrastní fázi tj. v 2. segmentu., tedy

$$SSD(\mathbf{p}) = \sum_{n=0}^{X-1} [c_{ROI}(n) - \hat{c}_{ROI}(n, \mathbf{p})]^2 + \sum_{n=N-Y+1}^N [c_{ROI}(n) - \hat{c}_{ROI}(n, \mathbf{p})]^2. \quad (3.1)$$

Sledování vlivu samotné i-DCE akvizice na takových datech má výhodu v tom, že máme k dispozici plně vzorkovaná data (zde označeno jako kontinuální varianta kont. DCE - vyhodnocujeme aproximaci modelu na všech vzorcích) se kterým můžeme nové akviziční schéma porovnat - jedná se o metodu i-DCE 20+20 (model je vyhodnocen na dvaceti prvních a dvaceti posledních vzorcích) a i-DCE 20+00 (vyhodnocováno jen prvních 20 vzorků). AIF byla měřená v oblasti Willisova okruhu. Signál AIF byl před dekonvolucí aproximován Parkerovým modelem. Pro ilustraci metodiky je zobrazena parametrická mapa v_e (Obr. 3.4). Jedná se o data jednoho řezu z 3D matice, který obsahoval rozsáhlou nádorovou tkáň (recidivu mozkového nádoru - glioblastomu) viz Obr. 3.4.



Obr. 3.4: v_e [mL/mL].

Uvedený experiment byl zaměřen na analýzu efektu zkrácení (přerušení) DCE-MRI akvizice. Ukázal jednoznačně výhodnost přidání druhého segmentu (zde varianta i-DCE 20+20) oproti jednosegmentové (krátké) variantě (20+00), což potvrdilo validitu samotného i-DCE schématu. Přidání jednoho segmentu měření zvýšilo přesnosti odhadů (parenchymálních) parametrů PS a v_e . Pro (vaskulární) parametry F_p a v_p nemělo přidání druhého segmentu výrazný vliv. Hlavní výhoda i-DCE tkví ve využitelnosti tohoto snímání pro dlouhé vyšetřovací protokoly, kde nezbývá mnoho času pro časově náročnou (např. desetiminutovou) akvizici.

3.3 Porovnávání perfuzních parametrů odhadnutých metodami DCE-MRI a DSC-MRI

Další krok ve snaze o využití informace z obou zmíněných komplementárních metod je porovnání perfuzních parametrů, které jsou významově a rozměrově stejné a zároveň jsou odhadnuté zvlášť pomocí DCE a DSC. Pokud se podíváme na jednokompartmentové modely v DCE (umožňující odhad K^{trans} , k_{ep} a v_e), zjistíme, že s jednokompartmentovými modely techniky DSC-MRI (umožňující odhad CBF , CBV a MTT) by bylo možné provést maximálně srovnání parametrů K^{trans} a CBF , avšak, jak již bylo zmíněno v teoretické části práce, parametr K^{trans} je sice váhovaný krevním průtokem, ale jeho nejednoznačnost toto přímé srovnání znemožňuje, protože v sobě kombinuje parametry F_p a E , které nelze Toftsovými modely oddělit od sebe.

Pokročilé modely modelující vaskulární fázi pro DCE-MRI umožňují odhady F_p , v_p a T_c . Po započítání hematokritu krve jsou k dispozici také hodnoty průtoku a objemu krve tj. F_b a v_b , které jsou identické s CBF a CBV parametry odhadovanými metodou DSC-MRI.

Tento srovnávací experiment byl proveden v rámci klinické studie realizované primárně pro segmentaci a diagnostiku primárních mozkových nádorů. Byla naměřena perfuzometrická data DCE-MRI a DSC-MRI. Nasnímání obrazů proběhlo v námi navrženém časově efektivním uspořádání. Tato metodika spočívá v naměření dvou časově přerušovaných krátkých úseků DCE-MRI ($2 \times 1 \text{ min}:20 \text{ s}$, s časovým rozlišením T_s cca 4 sekundy), přičemž při měření prvního segmentu byla podána kontrastní látka (5 mL). Mezi tyto dva DCE segmenty byla navíc vložena akvizice DSC, při které byla aplikována druhá dávka kontrastní látky (oproti DCE dvojnásobná tj. 10 mL). Tomuto schématu bylo nutné přizpůsobit dekonvoluční část zpracování dat. Pro testování validity zpracování DCE dat byla zpracována i studie na umělých datech. Následně byla zde navrženými modifikovanými metodami analyzována uvedená klinická DCE a DSC data a byly porovnány odhady perfuzních parametrů odhadnutých zvlášť pomocí DCE a DSC.

3.3.1 Simulovaná/umělá data

Validace časově efektivního snímání DCE-MRI byla provedena na základě Monte-Carlo simulace, ve které byla tato metodika srovnána se standardním (kontinuálním, tj. snímaných bez přerušení) snímáním DCE. Protože 3D DCE akvizice klinických dat vyžadovala pokrytí velkého objemu hlavy na úkor časového rozlišení (4 s), byl rovněž studován vliv nižšího časového rozlišení DCE sekvence obrazů v porovnání s daty se čtyřikrát vyšším časovým rozlišením. Studie zahrnovala čtyři varianty měření: Spojité měření DCE s časovým rozlišením $T_s = 3,94 \text{ s}$; spojitě měření DCE s časovým rozlišením $T_s = 0,99 \text{ s}$; časově efektivní DCE s časovým rozlišením $T_s = 0,99 \text{ s}$ a časově efektivní DCE s časovým rozlišením $T_s = 3,94 \text{ s}$.

Pro účely simulace bylo využito tří různých tkání s perfuzními parametry z literatury (tumor prostaty [67], prostata [67] a glioblastom [38]).

Arteriální vstupní funkce pro tuto simulační studii byla založena na Parkerově analytickém modelu (dle článku [26]), který je sumou dvou Gaussových křivek a sigmoidální funkce váhované klesající exponenciální funkcí. Vzhledem k tomu, že tento model je navržen pro techniky s jednou aplikací kontrastní látky, bylo třeba tento model modifikovat tak, aby co nejlépe popisoval situaci měření

DCE-DSC-DCE perfuze. Protože bylo DSC měřeno s dvojitou dávkou kontrastní látky oproti DCE a v obou případech aplikace kontrastní látky byl použit automatický injektor, byl model výsledné AIF pro DCE navržen následovně jako součet dvou časově vzájemně posunutých bolů

$$C_p(n, \mathbf{r}) = C_{p1}(n, \mathbf{r}) + D_R C_{p1}(n - N_s, \mathbf{r}), \quad (3.2)$$

kde parametr D_R udává, kolikrát větší dávka byla použita pro DSC v porovnání s DCE. V tomto konkrétním případě bylo $D_R = 2$. Generovaným křivkám AIF i ROI byl přidán gaussovský šum o směrodatné odchylce σ_{noise} podle vzorce pro definici poměru signál/šum

$$SNR = \frac{1}{N\sigma_{noise}} \sum_{n=1}^N C_{ROI}(n, [F_p, E, v_e, T_c]). \quad (3.3)$$

Syntetické křivky byly vygenerované pro poměry signál/šum $SNR \in [5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50 \text{ a } 60]$. Pro každou úroveň a typ tkáně bylo vygenerováno $W = 500$ realizací aditivního šumu. Generování probíhalo s použitím vysokého časového rozlišení $T_s = 0,99 \text{ s}$, křivky simulující nízké časové rozlišení byly poté podvzorkovány faktorem 4. Tkáňové signály simulující dvousegmentové DCE byly navíc modifikovány vynecháním části signálu mezi „měřenými“ DCE segmenty. Křivky AIF byly generovány unikátní vždy pro jiný typ tkáně a jinou úroveň šumu (tj. pro jeden typ tkáně, jeden konkrétní SNR a pro všech 500 realizací byla použita jedna AIF křivka) a v případě i-DCE z nich rovněž byly vynechány úseky vzorků.

Zpracování dat dvousegmentové akvizice DCE bylo realizováno stejně, jak bylo popsáno v předchozí kapitole, úpravou kritériální funkce (funkce vzhledem ke které se optimalizuje model) - započítání pouze zvolených vzorků. Pro každý SNR byla odhadnuta AIF ze syntetické zašuměné křivky AIF (případně podvzorkované a s vynecháním části signálu mezi DCE segmenty) proložením signálu modelem AIF (3.2). Dekonvoluce byla pak vypočítána s použitím modelu ATH, přičemž kritériální funkce definovaná jako suma rozdílů čtverců mezi modelem a daty byla opět vyhodnocena buď na délce celého signálu, nebo na zmíněných dvou segmentech v závislosti na metodě.

Velkou výhodou simulací je znalost správné hodnoty tzv. „ground truth“. Díky tomu lze vyhodnotit reálnou chybovost. Pro tuto studii byla zvolena metoda vyhodnocení na základě mediánu relativní chyby v závislosti na SNR a dále srovnání absolutních hodnot parametrů pomocí krabicových grafů se současným vyznačením správné/referenční hodnoty speciálně pro tkáň glioblastomu.

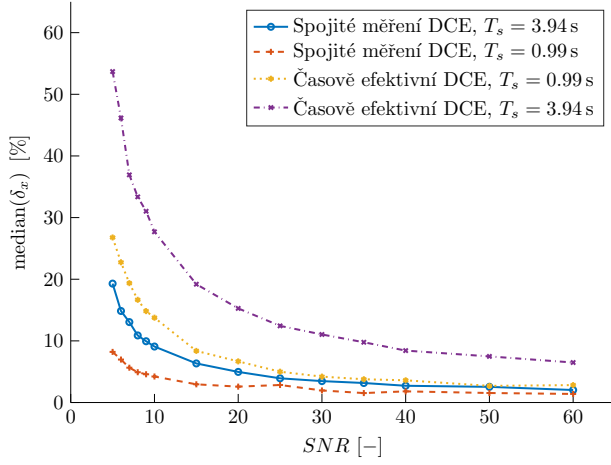
Relativní chyba δ_x byla vypočítána pro všechny odhady podle vztahu

$$\delta_x = \frac{|\hat{x}(w) - x|}{x} 100, \quad (3.4)$$

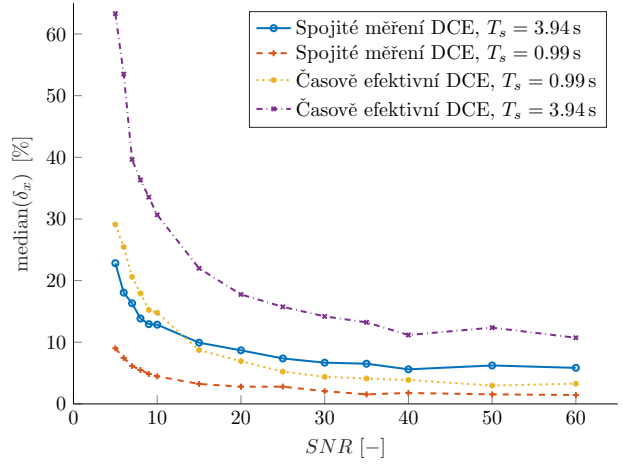
kde $\hat{x}(w)$ je odhadnutý perfuzní parametr pro určitou realizaci šumu w a x je „ground truth“ hodnota, která byla použita při generování tkáňového signálu.

V grafech na Obr. 3.5 jsou znázorněny mediány relativních chyb pro různé varianty DCE, porovnány jsou chyby v případě zahrnutí všech primárních (F_p , E , v_e , T_c a BAT) perfuzních parametrů Obr. 3.5a a intravaskulárních parametrů Obr. 3.5b. Pro detailnější náhled jsou vytvořeny i krabicové grafy zobrazující absolutní hodnoty odhadů intravaskulárních (F_p , v_p , T_c a BAT) parametrů pro tkáň glioblastomu Obr. 3.6, protože klinická studie byla zaměřena právě na mozkové nádory (viz dále).

Navržená modifikace DCE ve formě chybějícího segmentu byla porovnána se standardním DCE na umělých datech. Simulace ukázala, že chybějící úsek dat vede k mírnému zhoršení přesnosti, ale,

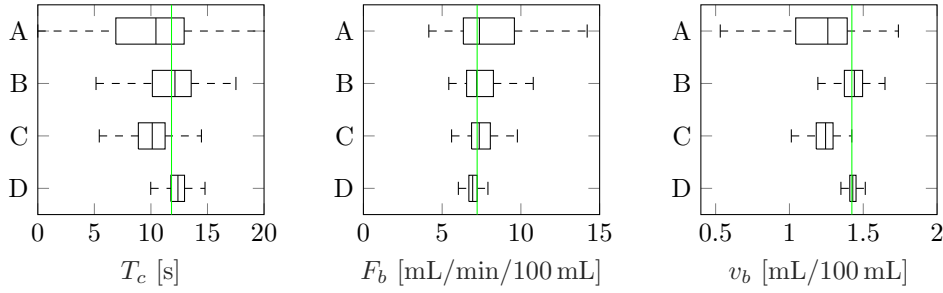


(a) Výsledky simulace pro všechny volné parametry ATH modelu



(b) Výsledky pro intravaskulární parametry [22]

Obr. 3.5: Grafy mediánů srovnávající relativní chyby odhadů parametrů v závislosti na poměru SNR a použité metodě DCE. V grafu vlevo byly při určení mediánů uvažovány všechny tři tkáně a všechny volné (primární) parametry modelu ATH tj. F_p , E , v_e , T_c a BAT . Graf vpravo byl vytvořen na základě intravaskulárních parametrů tj. F_p , v_p , T_c a BAT .



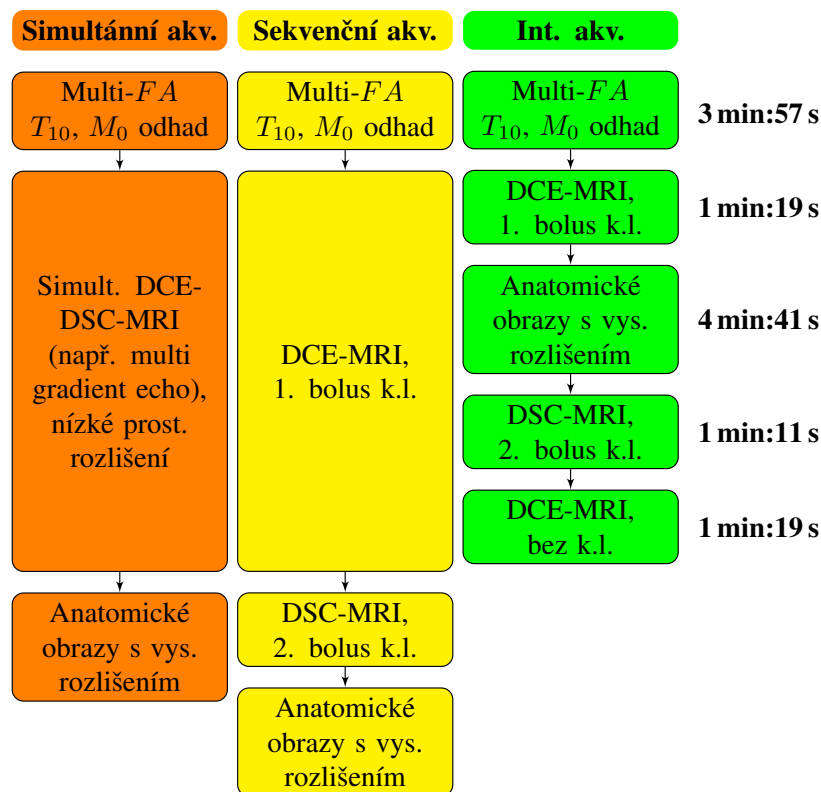
Obr. 3.6: Krabicové grafy absolutní hodnot intravaskulárních perfuzních parametrů pro tkáň glioblastomu. Grafy jsou vytvořené na základě poměru $SNR = 10$, který odpovídá poměru signál/šum v reálných datech. Zeleně je vyznačena referenční ground truth hodnota. Písmeny jsou označeny jednotlivé varianty DCE: A - časově efektivní DCE s $T_s = 3,94$ s, B - časově efektivní DCE s $T_s = 0,99$ s, C - spojité měření DCE s $T_s = 3,94$ s a D - spojité měření DCE s $T_s = 0,99$ s [22].

což je velmi důležité, nevede k žádné systematické chybě. Nízké časové rozlišení má podobný efekt na přesnost odhadu a navíc dochází v tomto případě i k systematické chybě pro parametry v_b a T_c . Systematická chyba se neprojevila v případě toku krve F_b , je tedy možno říct, že je tento parametr nejméně citlivý na změnu resp. zhoršení časového (temporálního) rozlišení T_s dynamických DCE-MRI sekvencí. Jak se dalo očekávat, snížení časového rozlišení spolu s chybějícím segmentem dat vede k dalšímu zhoršení odhadů. Oba tyto faktory limitují novou navrhovanou metodu i-DCE, která kvůli tomu vykazovala medián relativní chyby cca 30 %, což je nejvíce v porovnání s ostatními metodami zahrnutými v simulační studii, které byly pod hranicí 20 %.

3.3.2 Klinická data

Studie vytvořená v rámci projektu GA ČR P102/12/1104 (Studium metabolismu a lokalizace primárního mozkového tumoru MR zobrazovacími technikami) zabývající se touto problematikou zahrnovala měření různých typů pulsních sekvencí pro segmentaci primárních tumorů v mozku: kromě DCE-MRI a DSC-MRI akvizičních pulsních sekvencí také pulsní sekvence s vysokým prostorovým rozlišením (T_1 -, T_2 -váhované), difusně váhované obrazy (DWI) a také zobrazení metodou pro potlačení vody (Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)).

Vyšetřovací protokol byl pro pacienta velmi časově náročný, proto nebylo možné naměřit DCE sekvence dostatečně dlouhého trvání. Prostor byl pro naměření Multi-FA obrazů pro zjištění parametrických map M_0 a ρ , měření krátkého segmentu pro DCE s dávkou 5 mL kontrastní látky Gadobutrol (Gadovist, Bayer Pharma AG, Berlin, Germany), následovaly pulsní sekvence s vysokým rozlišením. Dále byla podobně jako ve článku [49] naměřena DSC-MRI akvizice s dvojitou dávkou kontrastní látky tj. 10 mL. Nakonec byl naměřen ještě jeden segment DCE-MRI, v tomto případě však bez podání dalšího bolu kontrastní dávky. Tato série 20 časových snímků slouží k zachycení pomalejší/pozdní, někdy označované jako parenchymální fáze vývoje koncentrace kontrastní látky ve tkáni. Schéma tohoto tzv. časově efektivního DCE-MRI protokolu lze vidět na Obr. 3.7 vpravo.



Obr. 3.7: Schéma měření pomocí navrženého protokolu pro snímání časově efektivního dvou segmentového DCE-MRI společně s DSC-MRI (vpravo - Int. akv.). Pro srovnání je uvedeno schéma, které by muselo být použito pro získání validních dat pro DCE-MRI. Simultánní DCE-MRI a DSC-MRI akvizice (vlevo) a sekvenční přístup dle [49] (uprostřed) [22].

Nastavení pulsní sekvence pro DCE-MRI bylo nastaveno tak, aby bylo dosaženo pokrytí celé mozkové oblasti. K tomu byla využita akvizice typu FLASH 3D s maticí $64 \times 64 \times 20$ voxelů,

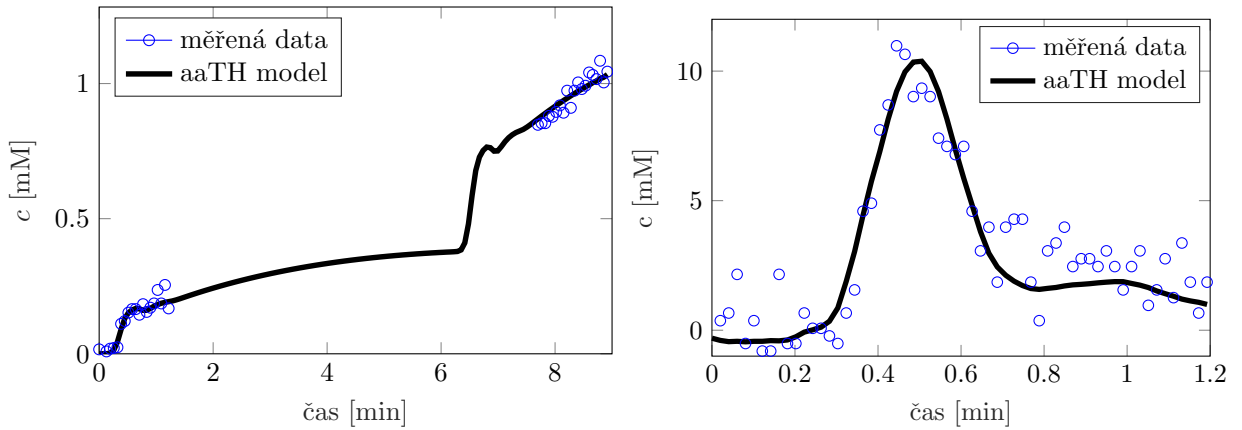
$TR = 3,83$ ms, $TE = 1,80$ ms, $FA = 30^\circ$ a časovým rozlišením $T_s = 3,94$ s. Pro prekontrastní měření byl sklápěcí úhel postupně nastaven na 10 , 20 a 30° . Pro každou DCE-MRI sekvenci včetně nativních sekvencí pro odhad T_{10} bylo naměřeno 20 časových snímků. Sekvence DSC-MRI byla měřena sekvencí PRESTO (PRinciples of Echo Shifting using a Train of Observations), která umožňuje nastavit za pomoci přídavných gradientních pulsů echo čas delší, než je repetiční čas. To je výhodné především pro posílení T_2^* váhování při zachování vysokého časového rozlišení na hodnotě $1,19$ s. TR bylo nastaveno na $15,43$ ms, čas TE_0 na $22,64$ ms a $FA = 9^\circ$. Efektivní echo čas je možné dopočítat podle vztahu

$$TE = TE_0 + n_s TR, \quad (3.5)$$

kde n_s udává o kolik TR intervalů je zpožděna akvizice aktuálního gradientního echa. V tomto případě bylo $n_s = 1$, tedy $TE = 38,07$ ms. Akviziční matice měla rozměr matice $64 \times 64 \times 30$ voxelů při akvizici 60 časových snímků.

Naměřené obrazy byly pomocí metody Multi-FA převedeny na hodnoty ΔR_1 . V arteriálních oblastech Willisova okruhu byl manuálně vybrán AIF voxel. Vzhledem k tomu, že pro DCE-MRI dekonvoluci bylo zapotřebí spojitého signálu AIF pro aproximaci tkáňových signálů, byl individuálně naměřený AIF signál proložen modifikovaným Parkerovým modelem dle rovnice (3.2). Parametr byl dle poměru dávek kontrastní látky $D_R = 2$ a posunutí druhého bolu bylo určeno pomocí časových DICOM metadat a dále na základě reálných průběhů DSC AIF pro každého konkrétního pacienta. Aproximace modelem (3.2) byla realizována pomocí nelineárního optimalizačního algoritmu.

Tento modelový signál AIF byl dále použit pro dekonvoluci DCE-MRI pomocí ATH modelu (implementováno jako DCATH model se zafixovaným rozptylem T_c , aby byla kritériální funkce dekonvoluce v parametru T_c spojitá [32]), při které byly opět vyhodnoceny pouze dva měřené DCE-MRI segmenty. Příklad měřených dat v nádoru aproximovaných ATH modelem je na Obr. 3.8(vlevo).



Obr. 3.8: Příklad měřených DCE patientských dat aproximovaných ATH modelem (vlevo) a aproximace DSC dat ATH modelem upraveným s omezením v_e a E na nulovou hodnotu (vpravo) [22].

DSC obrazová data měřená PRESTO pulsní sekvencí byla konvertována pomocí vztahu (1.21) z jasových hodnot na obrazy vyjadřující změnu transversální relaxační rychlosti ΔR_2^* . Pro nalezení AIF signálu bylo v tomto případě použito upraveného poloautomatického algoritmu pro vyhledání arteriálních voxelů [68]. Pro potlačení vlivu PVA artefaktu byly všechny patientské AIF proloženy Gamma variate funkcemi (GVF), které prokládají první průchod kontrastní látky. Následně byly

vypočítány plochy pod křivkami GVF. Největší hodnota plochy GVF z této skupiny pacientů byla poměrově porovnávána s ostatními GVF a nakonec byly signálům AIF úměrně tomuto poměru upraveny plochy pod křivkou tak, aby se rovnaly maximální ploše. Pro konverzi AIF z ΔR_2^* na koncentraci byla použita relaxivita $r_{2AIF}^* = 7,6 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$. Tkáňové signály byly před odhadem perfuzních parametrů převedeny na koncentraci koeficientem relaxivity pro tkáň $r_{2ROI}^* = 44,0 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ [69]. I když uvedené relaxivity byly zjištěné pro kontrastní látku Magnevist, je předpokládáno, že poměr těchto relaxivit je stejný i pro látku Gadobutrol.

Dekonvoluce je provedena na základě rovnice (1.3) pomocí námi navrženého modelu reziduální funkce H . Jedná se o model založený na ATH. V tomto případě došlo k modifikaci modelu založené na potlačení extravazační (parenchymální) fáze nastavením fixace parametrů v_e a E . Tyto parametry mají pevně nastavené nulové hodnoty a zároveň jsou vyřazeny z dekonvolučního algoritmu tj. nejsou hledanými proměnnými. Funkce H takového ATH modelu je potom obdélníková funkce.

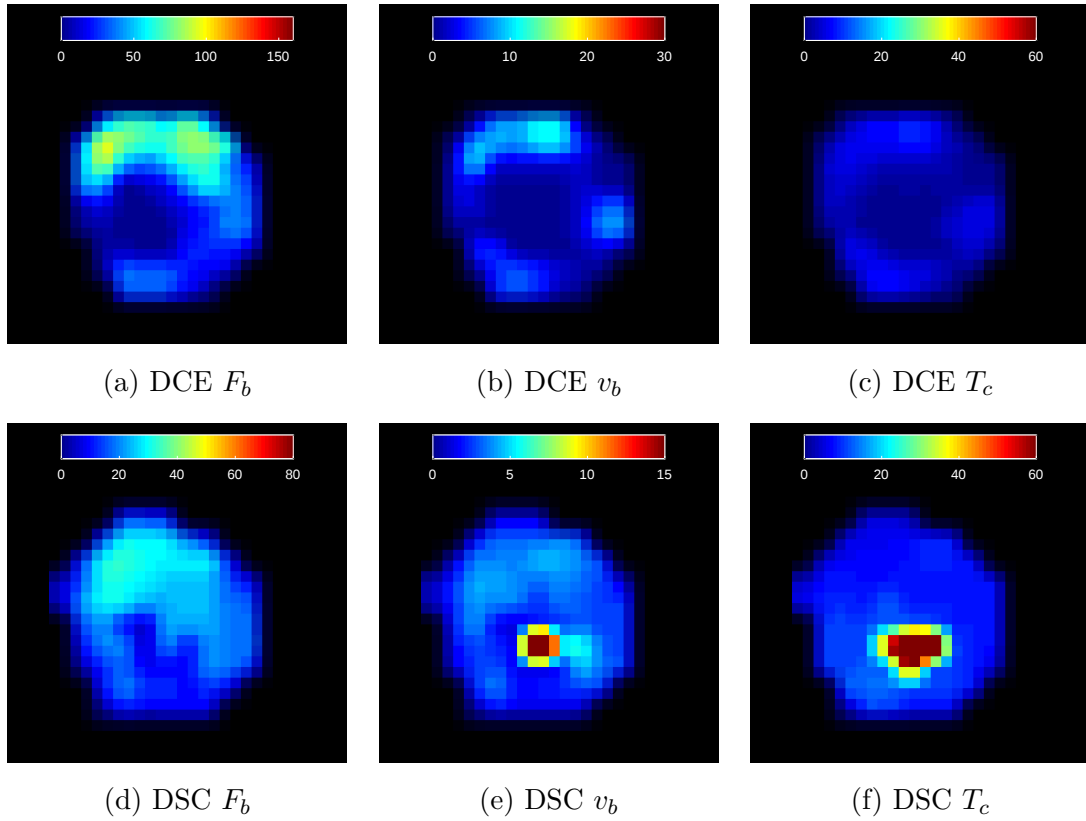
V našem případě byl model ATH formulován stejně jako v DCE analýze jako DCATH model se zafixovaným rozptylem hodnot T_c , aby byla kritériální funkce dekonvoluce spojitá. Modely reziduální funkce tkáně DCE a DSC analýzy jsou tak kompatibilní. Příklad dekonvoluce DSC-MRI je zobrazen na Obr. 3.8(vpravo).

Porovnání perfuzních map bylo provedeno vizuálně (subjektivně) a kvantitativně pomocí korelačních grafů. Srovnání absolutních map intravaskulárních perfuzních parametrů (F_b , v_b a T_c) tj. odhadnutelných oběma metodami je na Obr. 3.9. Hodnoty perfuzních parametrů oběma technikami byly extrahovány a pro každého pacienta ve studii a každý intravaskulární parametr byl vypočítán medián, 25. a 75. percentil. Na těchto podkladech byly zkonstruovány korelační diagramy Obr. 3.10. Hodnoty korelačních koeficientů byly $R_{F_b} = 0,84$, $R_{v_b} = 0,55$ a $R_{T_c} = 0,66$, směrnice aproximujících přímků jsou vyčísleny pro $k_{F_b} = 0,32$, $k_{v_b} = 0,14$ a $k_{T_c} = 0,87$.

Odhadnuté hodnoty perfuzních parametrů byly ve shodě s hodnotami, které uvádí literatura [38, 70, 71]. Absolutní shoda parametrů mezi DCE a DSC na základě směrnice regresní přímky v korelačních diagramech byla nejpatrnější v případě T_c . Parametry v_b a F_b jsou zatíženy neznámým škálovacím faktorem, což způsobuje horší absolutní shodu.

Korelační koeficienty mezi klinickými daty reflektují přesnost metody, která byla demonstrována pomocí syntetických dat pro poměr signál/šum zjištěný na základě reálných dat. Poměrně vysoká korelace byla pozorována pro parametr F_b , který nevykazuje v umělých datech systematickou chybu, nejnižší korelační koeficient (R) vykazoval objem krve v_b (v simulaci se projevil největší systematickou chybou).

Na podkladech ze simulační studie je největším zdrojem chyb nízké časové rozlišení, které plyne především z nutnosti nasnímání velkého pokrytí oblasti zájmu resp. 3D zakódování fáze. Vyššího časového rozlišení by bylo možné docílit například víceřezovou (angl. „multi slice“) 2D akvizicí, avšak za cenu menšího pokrytí oblasti zájmu. Nižší časové rozlišení není pro tkáňové křivky až tak kritické, protože se jedná v podstatě o signál vzniklý 1D filtrací AIF signálu dolní propustí, kterou je v tomto případě funkce H . Potřeba vysokého časového rozlišení je kladena především na AIF, resp. na její měření. V případě zde prezentovaných dat byly jako AIF signály využity měřené křivky z reálných datasetů tj. s časovým rozlišením $T_s = 3,94 \text{ s}$. Tento problém by bylo možné řešit slepou dekonvolucí [3] na základě několika podložených reálných signálů s tím, že by algoritmus mohl z těchto časových vývojů koncentrace kontrastní látky vytěžit informaci o tvaru AIF, která byla dlouhou vzorkovací



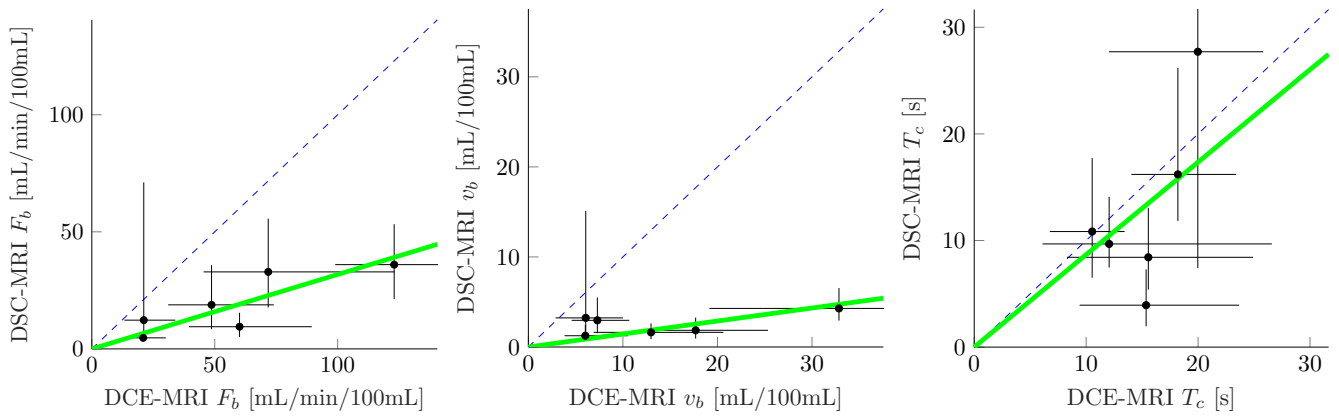
Obr. 3.9: Srovnání perfuzních parametrů přibližně stejného řezu pro intravaskulární parametry F_b [mL/min/100mL], v_b [mL/100mL] a T_c [s]. Mapy jsou vypočítané pro oblasti definované segmentační maskou. Na horním řádku jsou mapy získané z DCE-MRI, dolní řádek odpovídá parametrům získaným pomocí techniky DSC-MRI [22].

periodou T_s v měřených AIF signálech ztracena [72].

Pro tuto studii na reálných datech byla jako první volba použita měřená DCE-MRI AIF, protože má tato metodika minimálně z hlediska publikovaných výsledků větší důvěru (je více akceptovaná výzkumnými skupinami) v porovnání s analýzou založenou na slepé dekonvoluci.

Další možností jak překonat problém nízkého časového rozlišení je použití AIF získané na základě populačního průměru, který byl naměřen s vysokým časovým rozlišením. Nebo je možno použít analytický model, který je možné libovolně časově převzorkovat [26]. Na druhé straně je problémem této metody fakt, že populačně získaný průměrný signál AIF nebere tím pádem v úvahu individualitu každého pacienta - každý pacient bude mít mírně jiný tvar AIF v závislosti na tepové frekvenci, srdečním výdeji, krevním tlaku nebo vlivem rozdílné anatomie cévního řečiště atd.

Další nepřesnost (v tomto případě DSC map perfuzních map) způsobuje předpoklad použitých H modelů pro DSC-MRI, že nedochází k žádné extravazaci molekul kontrastní látky do EES prostoru během průchodu bolu tkání. Přestože první bolus aplikovaný pro DCE-MRI působí určitou míru saturace EES prostoru kontrastní látkou a omezuje tak extravazační proces (koncentrační gradient), zcela tento fenomén eliminován není. Další variabilita, která znesnadňuje kvantifikaci je obecně proměnná relaxivita r_2^* , která je závislá na vyšetřované tkáni [41, 69], avšak v této studii byly použity fixní hodnoty relaxivit. Tento problém lze řešit použitím modelu korekce gradientu susceptibility [18, 48].



Obr. 3.10: Korelační diagramy srovnávající perfuzní parametry F_b , v_b a T_c na základě segmentačních masek. Černé body vyznačují hodnoty mediánů příslušných parametrů. Černé úsečky zobrazují konfidenční intervaly resp. 25. a 75. percentil. Zelené přímky jsou výsledkem aproximace bodů (mediánů) z DCE a DSC, směrnice byly vyčísleny následovně $k_{F_b} = 0,32$, $k_{v_b} = 0,14$ a $k_{T_c} = 0,87$. Korelační koeficienty dosáhly hodnot $R_{F_b} = 0,84$, $R_{v_b} = 0,55$ a $R_{T_c} = 0,66$ [22].

Schéma měření i-DCE bylo navrženo především pro úsporu/efektivnost akvizičního času a to ve smyslu využití jednoho, nebo i vícero časových úseků pro jiné účely (obrazy s vysokým rozlišením, ASL, DSC apod.), než jen DCE, protože celková doba měření DCE samotného zkrácena není, stále je nutno počítat minimálně s cca 10 minutovým měřením. V porovnání se simultánním měřením DCE-MRI a DSC-MRI je v případě této akvizice prostor pro získání kvalitnějších obrazů ať už se to týká temporálního, prostorového rozlišení nebo navýšení poměru signál/šum. Toto je možné provést díky tomu, že není třeba tak dlouhý čas na akvizici několikanásobných ech (v případě víceechové akvizice), které prodlužují v pulsní sekvenci interval TR a v konečném důsledku snižují časové rozlišení T_s . Za další výhodu z hlediska prezentovaného schématu DCE-DSC-DCE lze považovat aplikaci dvou bolů, kde je v případě DSC potlačen efekt extravazace, avšak vícebolová technika je samozřejmě realizovatelná i se zmíněným víceechovým měřením (simultánním DCE a DSC měřením).

3.4 Volba modelu reziduální funkce tkáně pro kombinaci DCE-MRI a DSC-MRI

V předchozích kapitolách byla data DCE a DSC zpracovávána zvlášť. Výsledky předchozí kapitoly ukazují, za jakých podmínek mohou DCE a DSC metody poskytovat stejné odhady F_b , v_b a T_c . Metody zpracování DCE a DSC byly modifikovány tak, aby využívaly stejného farmakokinetického modelu a tím se přiblížily k cíli dizertační práce - simultánního zpracování DCE-DSC.

V této části dizertační práce následuje další krok směrem k simultánnímu zpracování DCE-DSC. Zpracování DCE a DSC dat je zde propojeno přes Gradient Correction Model (GCM), viz teoretická část práce na str. 21. Podle originálních článků o GCM [18, 48] byla DCE a DSC data zpracována *sekvenčně* (SEQ) podle následujícího postupu. Nejdříve je provedena standardní analýza DCE dat. Z odhadnutých perfuzních parametrů jsou následně odvozeny průběhy koncentrace kontrastní látky v intravaskulárním prostoru, $c_p(t)$, a v extravaskulárním extracelulárním prostoru, $c_e(t)$. Tyto průběhy

jsou pak dosazeny do GCM modelu, kterým se prokládají DSC data. Výsledkem tohoto kroku je pak odhad parametrů GCM modelu r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* , popisujících relaxivitu vaskulárního a EES prostoru. Pro připomenutí uvedme ještě jednu rovnici GCM

$$R_2^*(n) = R_{20}^*(n) + r_{2vasc}^* |c_p(n) - c_e(n)| + r_{2EES}^* c_e(n). \quad (3.6)$$

Celkové schéma zpracování je uvedeno na Obr. 1.10. V originálních publikacích šlo tedy o metodu odhadu dalších dvou perfuzních parametrů.

Model GCM předpokládá pokročilé modely H , které umožňují modelování průběhů $c_p(t)$ a $c_e(t)$. V originálních článcích popisujících model GCM [18, 48] byla použita H funkce modelu 2CXM. Z našich simulací (Kapitola 3.1) i analýz na reálných datech (Kapitola 3.4.2, [64]) plyne, že je tento model numericky nestabilní, případně i méně realistický než např. model ATH. Proto zde byl model GCM použit i v kombinaci s dalšími pokročilými H modely: ATH, DCATH a GCTT. V této části práce jde tedy o rozšíření originálního postupu *sekvenčního* zpracování DCE-DSC o vhodnější farmakokinetické modely a jejich porovnání.

V prvním kroku bylo potřeba pro tyto modely získat analytické vyjádření průběhů $c_p(t)$ a $c_e(t)$. V následném kroku byly tyto modely v kontextu *sekvenčního* zpracování DCE-DSC porovnány na simulovaných a dostupných reálných datech.

V této fázi řešení problému propojení DCE a DSC jsme pro evaluaci přešli od prokládané DCE-DSC-DCE akvizice k Multi-Gradient-Echo (MGE) akvizici, která umožňuje simultánní snímání DCE a DSC dat (Kap. 1.3.3). Použití MGE představuje přímočařejší postup bez nutnosti vypořádání se s chybějícím segmentem DCE akvizice. Navíc jsme se oproti výše prezentované prokládané DCE-DSC-DCE akvizici omezili jen na jeden bolus kontrastní látky a dále už nepředpokládali nulovou extravazaci v důsledku druhého bolu kontrastní látky a s tím souvisejícího nasycení extravaskulárního prostoru kontrastní látkou. Vynechání předpokladu nulové extravazace (který vnášel do DSC analýzy nepřesnost) zde bylo vyřešeno díky použitím GCM modelu. Aby bylo dosaženo dostatečného časového rozlišení, omezili jsme se na jednořezovou 2D akvizici. Pro klinické studie je ale omezení na jeden řez zpravidla nepřijatelné, protože je potřeba snímat celý objem nádoru, nebo větší část subjektu. Přešli jsme tedy k testování na 9,4T animálním skeneru (na ÚPT AV ČR). Zde byl také dostatečný prostor pro nastavení parametrů akvizice a testování na fantomech a následně *in vivo* na zvířatech, konkrétně na laboratorních potkanech. Přejít na animální MRI bylo spojeno se specifickým tvarem AIF, popsáným níže.

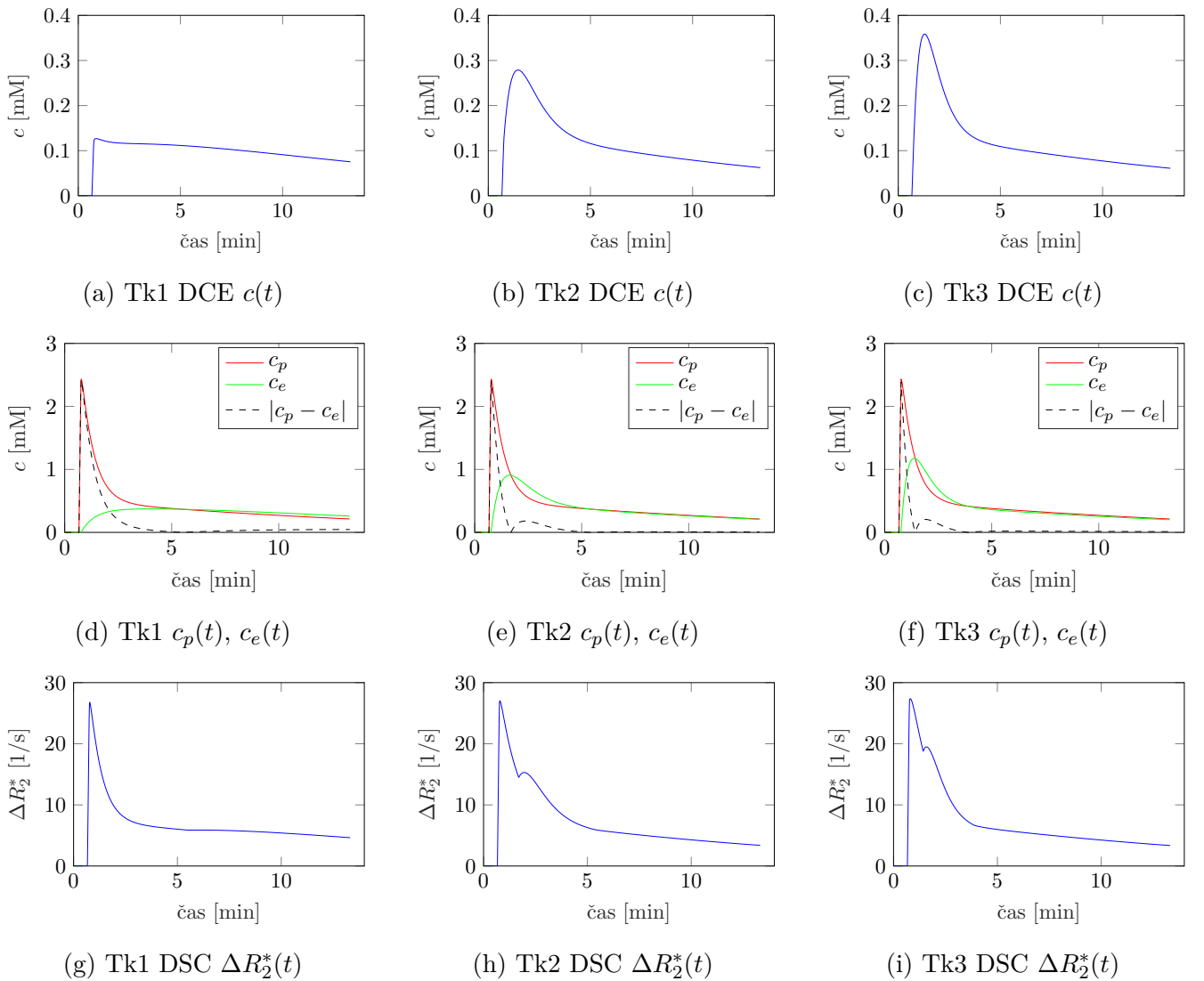
3.4.1 Simulovaná data

Simulační studie pro porovnání různých H modelů v kontextu *sekvenčního* zpracování DCE-DSC s použitím GCM byla založena na třech syntetických tkáních definovaných pomocí H parametrů. Jedná se o množinu tkání, které se liší v parametru E . K DCE parametrům F_p , E , v_e , T_c a BAT byly přidruženy ještě parametry GCM modelu, které byly nastaveny na základě originálního článku [18] na pevné hodnoty pro všechny tři tkáně (detaily v plné verzi dizertační práce).

Data byla simulována pro preklinické DCE-DSC, konkrétně pro zobrazování potkanů. Tomu odpovídá charakteristický tvar AIF. Oproti klinickému DCE a DSC je u malých zvířat mnohem rychlejší dynamika kardiovaskulárního systému. Zatímco u klinického DCE a DSC je v AIF znatelný druhý a

často i třetí průchod bolu kontrastní látky, nejsou tyto následné průchody v AIF malých hlodavců (myši a potkanů) za běžných okolností patrné, protože k nim dochází rychle po sobě a překrývají se s prvním průchodem bolu. Průběh AIF lze tedy popsat jednodušším modelem, navrženým v rámci naší skupiny [73, 74]. Z hlediska parametrizace AIF se jedná o AIF založenou na sumě tří *GVF* funkcí. Tento model byl použit pro odhad AIF v preklinickém DCE-MRI pomocí slepé dekonvoluce [74]. Autor této dizertace zde přispěl provedením evaluace metody na syntetických datech generovaných zároveň i pro studii uvedenou v této kapitole. Parametry AIF použité pro zde generovaná simulovaná data byla získána z DCE-MRI dat potkana za pomoci výše zmíněné slepé dekonvoluce.

Tkáňové křivky DCE byly vygenerovány konvolucí příslušné *H* křivky (2CXM, ATH, DCATH a GCTT) s bezšumovým AIF signálem s $T_s = 1$ s. Ukázka tkáňových křivek bez šumu je na Obr. 3.11 (a-c). DSC část dat byla modelována na základě získaných $c_p(t)$, $c_e(t)$ a dosazených relaxivit (r_{2vasc}^* a r_{2EES}^*) do signálové rovnice (3.6). Na reálných datech musíme nejdříve odečíst nativní R_{20} hodnotu. V těchto syntetických datech je pro zjednodušení $R_{20}^* = 0$.



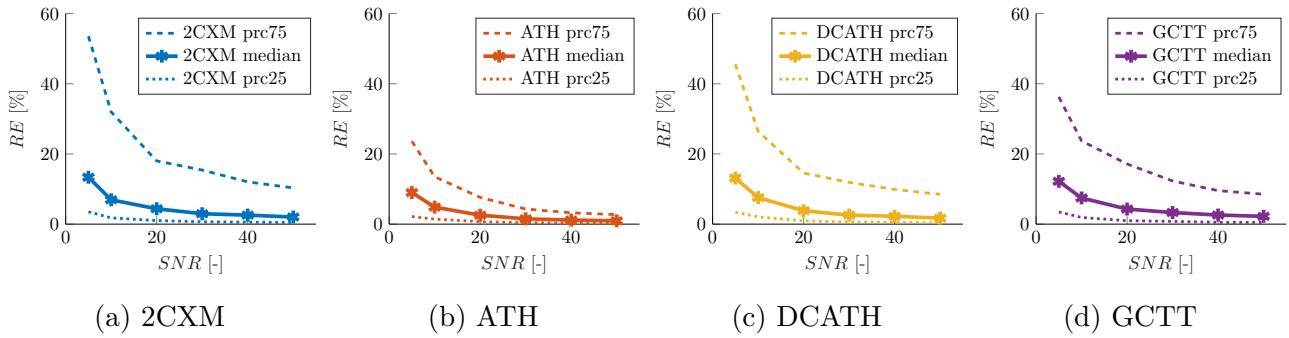
Obr. 3.11: Uměle generované tkáňové DCE a DSC křivky. DCE křivky (tj. Tk1, Tk2 a Tk3) tkání (generované ATH) jsou v grafech (a) až (c). Průběhy c_p a c_e , včetně koncentračního gradientu $|c_p - c_e|$ jsou na grafech (d) až (f). DSC křivky získané GCM modelem jsou na grafech (g-i).

Syntetická data byla následně zkreslena additivním Gaussovským šumem s nulovou střední hodnotou. Bylo použito šest úrovní $SNR = [5, 10, 20, 30, 40 \text{ a } 50]$ - definovaného dle vztahu (3.3). Pro každý SNR bylo generováno 100 realizací šumu. Úroveň SNR byla stejná pro DCE a DSC část signálů.

Dekonvoluce DCE dat byla provedena pomocí 2CXM, ATH (DCATH se zafixovaným rozptylem T_c), DCATH a GCTT tkáňových H modelů. Z odhadnutých perfuzních parametrů byly pak pro jednotlivé funkce H vygenerovány průběhy $c_p(t)$ a $c_e(t)$, které byly následně dosazeny do GCM modelu, rovnice (3.6), a tento model byl pak fitován na DSC křivku za účelem odhadu r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* , tj. postupem *sekvenčního* zpracování DCE-DSC. K dekonvoluci DCE dat a k aproximaci DSC modelem GCM byl využit nelineární optimalizační algoritmus (funkce *lsqnonlin* z prostředí MATLAB Optimization Toolbox, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, U.S.A.).

Odhadnuté perfuzní parametry byly porovnány s referenčními hodnotami a vypočítány jejich relativní chyby (3.4). Pro jednotlivé tkáně byly tyto relativní chyby vyhodnoceny na základě mediánů, 25. a 75. percentilů.

Pro větší zobecnění výsledků byly vyhodnoceny celkové relativní chyby na základě podložených všech odhadovaných parametrů v závislosti na SNR . Chybovost byla vyhodnocena typickými parametry tj. střední chybou, mediánem, 25. a 75. percentilem pro každý SNR (Obr. 3.12).



Obr. 3.12: Výsledky simulační studie – zobrazení distribuce mediánu relativní chyby odhadů perfuzních parametrů. Medián vypočten nad všemi relativními chybami tj. nad parametry F_p , E , v_e , T_c , BAT , r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* . Graf (a) zobrazuje medián chyb, ale dává porovnání vícero H modelů. Zobrazení pro každý H model zvlášť (pro větší přehlednost) včetně 25. a 75. percentilů je na grafech (b) až (e).

Z uvedené simulační studie jasně vyplývá, že nejlepších výsledků dosahuje konzistentně model ATH (Obr. 3.12). Porovnání ostatních H modelů je složitější, protože jejich pořadí v úspěšnosti odhadu (sekce 3.5) se lišilo v závislosti na jednotlivých perfuzních parametrech a jejich hodnocení by se lišilo podle toho, jakou váhu bychom přiřadili důležitosti jednotlivým perfuzním parametrům.

Tato simulační studie vyhodnocuje vhodnost modelu, která v sobě zahrnuje numerickou stabilitu (odolnost vůči uváznutí optimalizace v lokálním optimu, případně pomalé konvergenci) a dobrou podmíněnost (v případě špatné podmíněnosti by různým kombinacím perfuzních parametrů odpovídaly podobné křivky, jejichž rozdíly by v důsledku šumu mohly být nepozorovatelné) optimalizačního procesu prokládání DCE a DSC křivek modely. Studie nezahrnuje vyhodnocení vhodnosti modelu z hlediska toho, jak reálný model pro danou tkáň je.

3.4.2 Reálná *in vivo* data

Byl rovněž proveden test metodiky na *in vivo* potkaních datech. Jednalo se o zdravé outbrední potkany kmene Wistar. Zvířata byla měřena na skeneru Bruker BioSpec 94/30 USR v poli $B_0 = 9,4$ T pomocí čtyřkanálové přijímací povrchové RF cívký typu array coil 2×2 . Dynamická akvizice byla provedena pomocí pulsní sekvence MGE (multi-echo gradient echo) s parametry $TR = 14,65$ ms, $FA = 30^\circ$, $TE = [2,41, 3,88, 5,34 \text{ a } 6,81]$ ms, $Ts = 0,94$ s, $FOV = 45 \times 45$ mm, rozměry matice 128×64 voxelů, 800 dynamických obrazů. Nativní prekontrastní sekvence typu Multi-TR byly měřeny s časy $TR = [21, 30, 50, 100, 250 \text{ a } 500]$ ms.

Pro zpracování dat tohoto typu bylo v první řadě potřebné extrahovat signály DCE a DSC, přesněji signály $\Delta R_1(t)$ a $\Delta R_2^*(t)$. V tomto případě vycházíme z rovnice

$$SI = SI_{TE0} \exp^{-TE/T_2^*}, \quad (3.7)$$

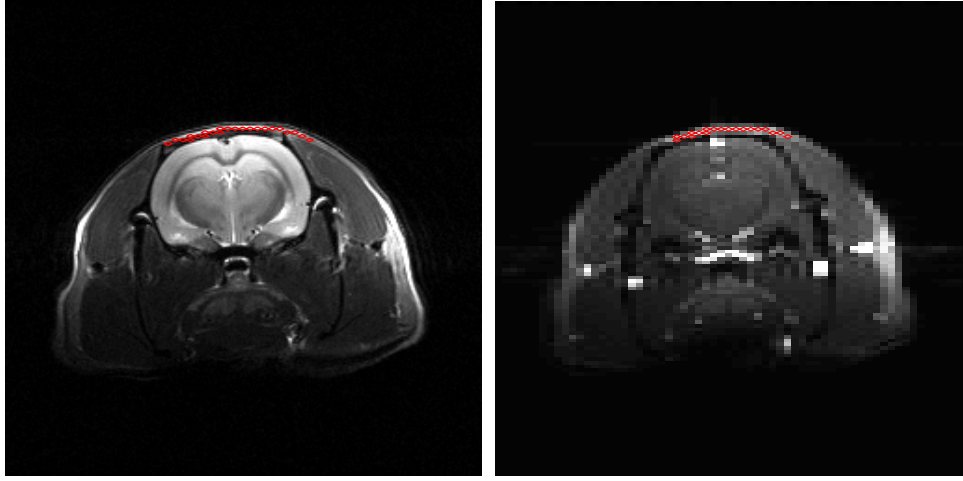
popisující intenzitu obrazu SI v každém voxelu a každém časovém okamžiku. V uvedeném akvizičním protokolu byla snímána echa pro 4 echo časy (TE), v každém voxelu a každém časovém okamžiku jsou tedy naměřeny 4 hodnoty SI pro 4 odpovídající hodnoty TE . Těmito čtyřmi body je tedy proložen model (3.7) a jsou odhadnuty parametry SI_{TE0} (jasová hodnota, která by byla naměřena v hypotetickém čase $TE = 0$ ms, tj. DCE data bez vlivu T_2^* , tedy bez vlivu DSC signálu) a T_2^* (převrácená hodnota DSC signálu: $\Delta R_2^*(t) = 1/T_2^*(t)$). Jde o známý postup snímání DCE signálu s potlačeným vlivem T_2^* a/nebo DSC signálu s potlačením vlivu T_1 (viz např. [17, 56, 75]).

DCE-MRI data byla z SI_{TE0} převedena na koncentraci kontrastní látky, $c(t)$, pomocí nativních Multi-TR dat (sekce 1.1.1). DCE a DSC data byla pak zpracována *sekvenčním* postupem s využitím GCM modelu stejně jako data simulovaná.

Ukázka dekompozice MGE dat resp. odhad DCE a DSC křivek je na Obr. 3.14. Jednalo se o vybrané voxely blízko povrchové cívký v podkožní oblasti hlavy (viz Obr. 3.13), aby bylo dosaženo co nejlepšího SNR . Tento poněkud nestandardní výběr voxelů souvisí s omezeními animálních NMR skenerů a metody MGE ohledně SNR . Animální skenery pro zobrazování malých zvířat mají obecně horší poměr SNR než skenery klinické, což vyplývá z výrazně nižších objemů voxelů v porovnání s klinickými akvizicemi. Navíc omezení MGE spočívá v tom, že se oproti klasické DCE akvizici metodou FLASH snímají i signály s vyšším TE a tudíž s horším SNR . Celkově se jednalo o 18 voxelů. Průměrný SNR v DCE byl odhadnut na $SNR_{DCE} = 10,9$, v případě DSC signálů se jedná o hodnotu $SNR_{DSC} = 1,5$. To znamená, že SNR v DCE je cca $7,3 \times$ vyšší než v DSC.

Výsledky *sekvenčního* zpracování DCE-DSC byly zpracovány pomocí krabicových grafů. Vyhodnoceny byly kromě primárních parametrů i sekundární parametry.

Vyhodnocení na reálných datech může být pouze nepřímé, protože neznáme správnou hodnotu perfuzních parametrů. Na výsledky lze nahlížet pomocí dvou kriterií. V první řadě lze hodnotit kvalitu proložení měřených DCE a DSC danými modely. Aproximace DCE-MRI dat (viz Obr. 3.15) vykazovala jen velmi malé rozdíly mezi jednotlivými modely H (modelované křivky se překrývají) a to ve všech 18 voxelech. V případě DSC křivek (Obr. 3.16) platí obdobné hodnocení, kromě voxelu č. 17, kde modely DCATH a GCTT neaproximují podložená data správně. Tyto modely jsou komplexnější než 2CXM a ATH (zahrnují jeden perfuzní parametr navíc) a lze u nich tudíž očekávat komplikovanější kriteriální funkce s větší náchylností na uvážnutí optimalizace v lokálním minimu, což zřejmě

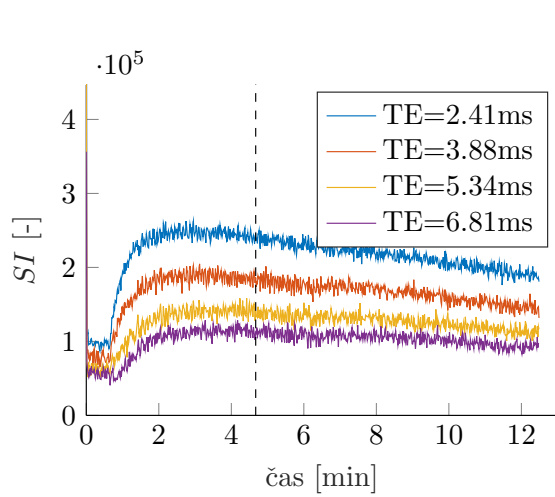


Obr. 3.13: Pozice 18 oblastí zájmu o velikosti jednoho voxelu. Obraz s vysokým rozlišením a maticí 256×256 získaný sekvencí RARE (vlevo) a průměrný perfuzní DCE snímek s rozlišením 128×64 voxelů (vpravo). Oblasti zájmu jsou vyznačeny červeně [76]. Čísla oblastí jsou dány pozicí voxelu v obraze zleva (1) doprava (18).

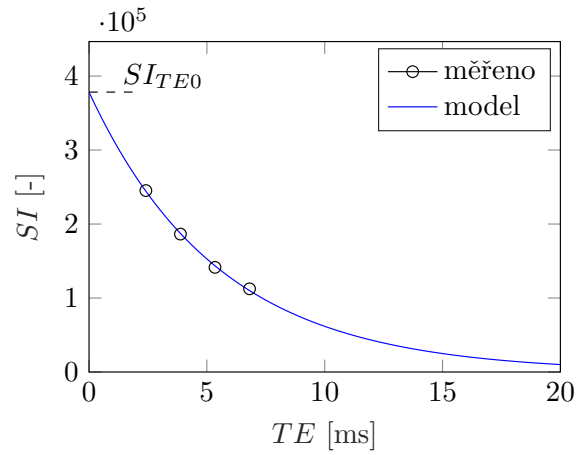
odpovídá výsledku voxelu č. 17. Skutečnost, že reálné křivky byly dobře proložené porovnávanými modely naznačuje, že jsou tyto modely realistické.

Druhým kritériem je rozptyl odhadnutých perfuzních parametrů. Předpokládáme-li, že jde v případě všech 18 voxelů o podkožní tkáň obdobných vlastností, lze očekávat, že nižší rozptyl odhadnutých perfuzních parametrů odpovídá vhodnějšímu modelu. Vhodnost modelu přitom v sobě zahrnuje numerickou stabilitu a dobrou podmíněnost, stejně jako v simulační studii. Zřejmě zde ale nelze očekávat souvislost mezi tím, jak realistický je daný H model pro podkožní oblast a vyhodnocovaným rozptylem odhadnutých perfuzních parametrů. Model 2CXM vykazoval v odhadu většiny perfuzních parametrů největší rozptyl, obzvláště u parametrů E , v_p a r_{2vasc}^* . Naopak nejmenší rozptyl vykazoval ve většině perfuzních parametrů model ATH. Boxploty modelu DCATH ukazují na přítomnost odlehlých hodnot parametrů T_c , v_p a r_{2vasc}^* (boxploty začínají na nulové hodnotě).

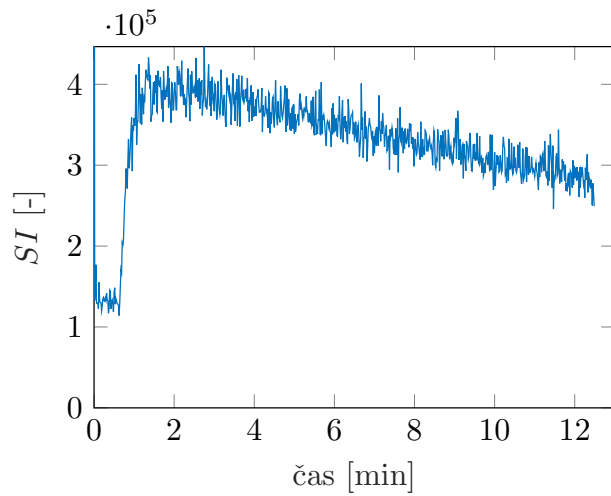
Z výše uvedeného srovnání na syntetických a reálných datech plyne, že nejvhodnějším H modelem, po stránce numerické stability a dobré podmíněnosti, je pro *sekvenční* zpracování DCE-DSC model ATH. Tato studie nebyla zamýšlena k vyhodnocení toho, jak realistické jsou modely H pro danou tkáň. Realističnost H modelů byla (společně s numerickými vlastnostmi) v této práci již studována v kapitole 3.4 pro temporomandibulární kloub (TMJ) dětských pacientů a kolorektální nádor myši. V obou případech bylo dosaženo nejkonzistentnějších výsledků pomocí modelu ATH, ve shodě se studií této kapitoly.



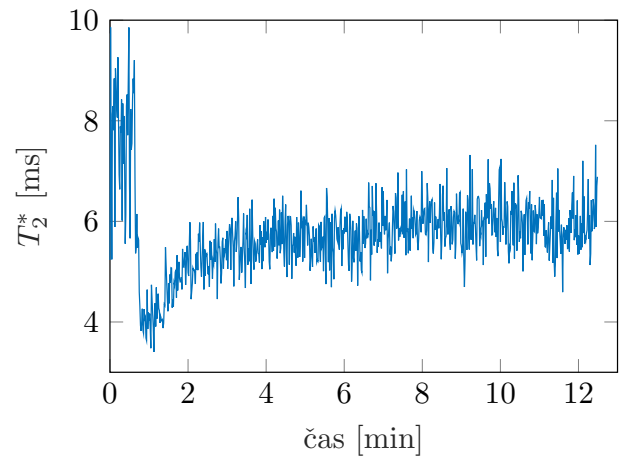
(a) MGE data. Čárkovane vyznačen časový vzorek pro graf (b).



(b) Aproximace MGE dat exp. modelem v časovém vzorku 300 (4 min:40 s). Hodnota SI_{TE0} je na ose y vyznačena čárkovanou černou čarou

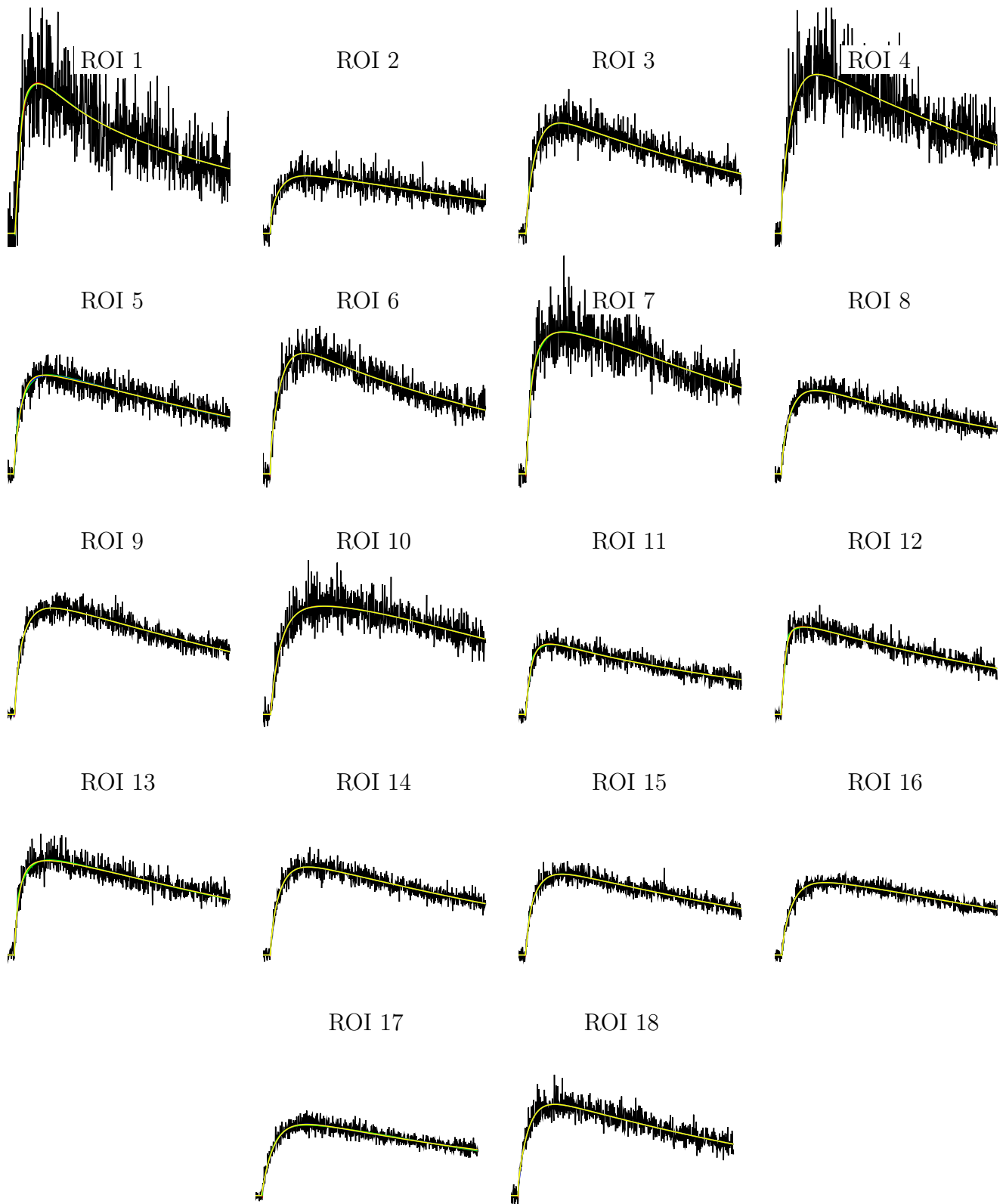


(c) Výsledná křivka $SI_{TE0}(t)$

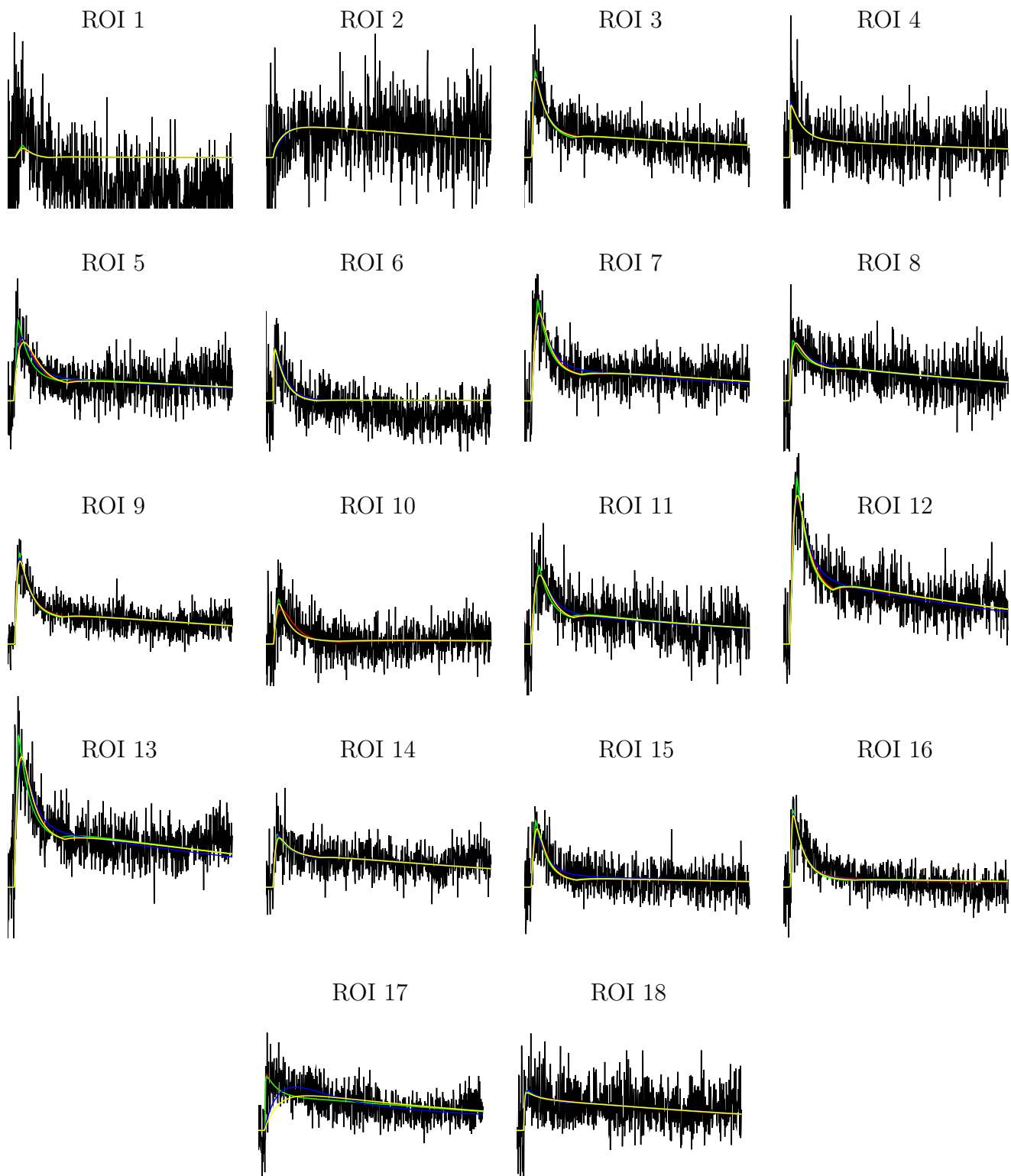


(d) Výsledná křivka $T_2^*(t)$

Obr. 3.14: Ukázka získání separátních signálů DCE a DSC pomocí monoexponenciální aproximace pro každý časový vzorek z multi echo MGE dat vybraného voxelu.



Obr. 3.15: Ukázka DCE-MRI průběhů (koncentrace kontrastní látky odvozená ze signálů SI_{TE0}) z vybraných 18 voxelů. Signály jsou číslovány zleva doprava od oblasti 1 (vlevo nahoře) až do oblasti 18 (vpravo dole). Na ose x je čas a na ose y koncentrace kontrastní látky c . Pro kompaktnost zobrazení nejsou značeny osy, nicméně všechny grafy mají nastavené identické měřítko. Černá - naměřená data, červená model 2CXM, zelená ATH, modrá DCATH a žlutá GCTT.

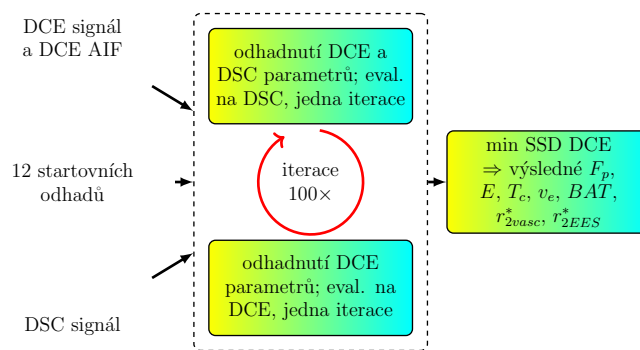


Obr. 3.16: Ukázka DSC-MRI průběhů ($\Delta R_2^*(t) = 1/T_2^*(t) - 1/T_{20}^*$) z vybraných 18 voxelů. Signály jsou číslovány zleva doprava od oblasti 1 (vlevo nahoře) až do oblasti 18 (vpravo dole). Na ose x je čas a na ose y změna relaxační rychlosti ΔR_2^* . Pro kompaktnost zobrazení nejsou značeny osy, nicméně všechny grafy mají nastavené identické měřítko. Černá - naměřená data, červená model 2CXM, zelená ATH, modrá DCATH a žlutá GCTT.

3.5 Dekonvoluce DCE a DSC dat alternujícím optimalizačním algoritmem

V předchozí kapitole bylo pojednáno o *sekvenčním* zpracování DCE-DSC, kde DCE a DSC data jsou propojena GCM modelem. Oproti původní verzi [18] jsme tuto metodu rozšířili o další modely H a ukázali, že použitím ATH modelu lze dosáhnout přesnějších výsledků. Nicméně, stále přetrvává metodologický problém *sekvenčního* zpracování DCE-DSC. V tomto postupu zpracování může nastat situace, kdy aproximace DCE dat modelem nebude dostatečně přesná a následkem toho bude i nesprávný odhad veličin r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* . Proto je zde navržena metodika *alternujícího* zpracování, která využívá alternování mezi aproximací DCE a DSC dat a vnáší tak do zpracování opravný mechanismus, který by pomohl zlepšit původně chybný odhad DCE a tím zpřesnit odhady parametrů GCM modelu (r_{2vasc}^* a r_{2EES}^*).

Navrhovaný iterativní *alternující* optimalizační algoritmus pro simultánně naměřená DCE a DSC data je iniciován na základě *sekvenčního* odhadu popsaného v předchozí kapitole (kap. 3.4). Nelineární aproximační algoritmus je implementován s použitím optimalizační funkce *lsqnonlin* (MATLAB - The MathWorks, Inc.) se čtyřmi startovními DCE odhady pro eliminaci lokálního optima a třemi pro DSC. Celkově je tak k dispozici 12 unikátních řešení (vektorů perfuzních parametrů), které jsou použity jako startovní odhad pro iterativní *alternující* algoritmus (ALT). Pro porovnání odhadů *sekvenčního* (SEQ) odhadu s výsledky ALT algoritmu bylo využito vždy vektoru odhadnutých parametrů, který vykazoval nejnižší kvadratickou chybu vyhodnocenou na DCE části dat. Samotný alternující algoritmus (viz Obr. 3.17) zahrnoval 100 iterací, kde jeden krok (alternace) aktualizoval odhady všech perfuzních parametrů tj. $[F_p, E, v_e, T_c, BAT, r_{2vasc}^*, r_{2EES}^*]$ fitováním GCM modelu na DSC signál. Druhý krok (alternace) fixovala r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* a prováděl aktualizaci odhadu $[F_p, E, v_e, T_c, BAT]$ fitováním konvolučního modelu na DCE signál. Po 100 iteracích pro každý startovní bod byl proces ukončen a za výsledek byl přijat nejlepší odhad z 12 celkových, který vykazoval nejnižší kvadratickou chybu na DCE datech.

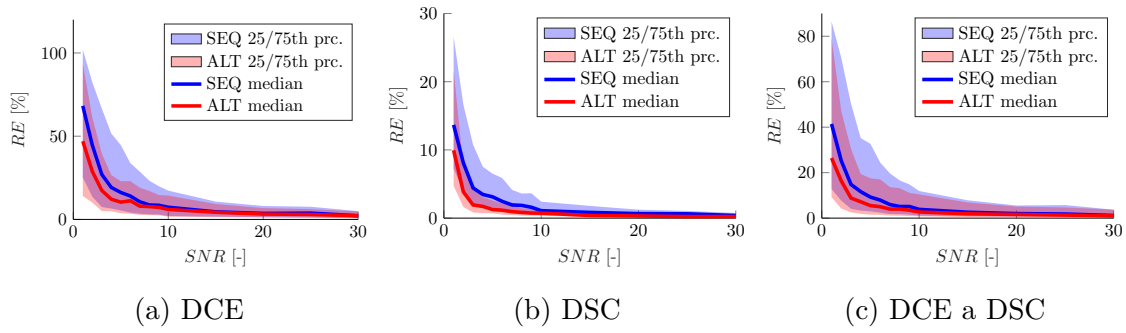


Obr. 3.17: Vývojový diagram optimalizačního alternujícího algoritmu. Vstupem jsou startovní odhady perfuzních parametrů na základě postupného odhadu. Žlutý blok označuje čistě DCE část. Žluto-modrá barva bloku představuje kombinaci DCE i DSC-MRI [77].

Testování nového (ALT) algoritmu odhadu perfuzních parametrů bylo provedeno na uměle vygenerovaných datech. Tkáňový signál vznikl 1D konvolucí parametricky zadané ATH funkce H a

analytického modelu arteriální vstupní funkce. K syntetickým bezšumovým křivkám byl následně přidán aditivní Gaussovský šum s nulovou střední hodnotou a směrodatnou odchylkou šumu, která odpovídala požadované úrovni šumu SNR dle návrhu simulace. Poměr SNR byl stejný pro DCE i DSC část signálu. Tři různé tkáně byly do simulační studie zadány formou H parametrů (viz plná verze dizertační práce). Byly použity perfuzní parametry tkáně nádoru prostaty (Tk1), kolorektálního tumoru (Tk2) a glioblastomu (Tk3). Časové vývoje koncentrace kontrastní látky a ΔR_2^* byly vygenerovány s časovým rozlišením $T_s = 1$ s a celkovým počtem 600 diskretních vzorků. Hodnoty SNR byly nastaveny následovně $SNR = [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 \text{ a } 30]$, kde ke každému typu tkáně a úrovni SNR bylo vygenerováno 50 realizací šumu. Pro účely simulace byla AIF ponechána bez šumu.

Po provedení dekonvoluce *sekvenčním* (SEQ) odhadem i *alternujícím* iterativním optimalizačním postupem (ALT) byly výsledné perfuzometrické parametry srovnány se správnými hodnotami, se kterými byly křivky původně generovány. Absolutní odhady perfuzních parametrů byly tak převedeny na relativní chyby $RE = |\hat{x} - x| / x \cdot 100\%$. Vyhodnocením bylo zjištěno, že v případě metody ALT byly tyto relativní chyby RE nižší, než v případě separátního odhadu metodou SEQ (viz Obr. 3.18).



Obr. 3.18: Chybovosti srovnávaných metod SEQ a ALT. V případě DCE (a) jsou zahrnuty všechny tkáně a parametry F_p , E , v_e , T_c a BAT . V případě DSC (b) se jedná o r_{2vasc}^* a r_{2EES}^* . Tyto primární parametry z DCE i DSC jsou započítány v celkovém přehledovém grafu (c).

Navrhovaná metodika *alternujícího* DCE-DSC algoritmu poskytuje přesnější odhady v porovnání s dosavadním *sekvenčním* přístupem, kde jsou DCE a DSC odhadovány postupně a perfuzní parametry odhadnuté z DCE data jsou pevně zafixovány bez možnosti zpětné korekce např. na základě toho, že nebylo možné s dostatečnou kvalitou proložit signál DSC. Výrazné zlepšení navrhovaného ALT algoritmu se projevilo především v případech kdy je $SNR < 10$, což jsou poměry SNR pozorovatelné v reálných datech. Trend zlepšení je viditelný v celém testovaném rozsahu poměrů signál/šum, avšak pro dostatečně vysoké SNR nepřináší ALT metoda výraznější zkvalitnění odhadů. Je to dáno zřejmě tím, že úroveň šumu je již natolik nízká, že i *sekvenční* metoda odhadu (SEQ) je dostatečně robustní sama o sobě. Co se týká tkáně Tk2 (glioblastomu), došlo *alternujícím* optimalizačním algoritmem ke zhoršení původního (SEQ) odhadu perfuzních parametrů. Důvodem je zřejmě špatná podmíněnost kritériální funkce, která odvrací iterativní proces mimo globální optimum. Tento alternující přístup má také nevýhodu ve vyšší časové náročnosti, která však může být eliminována lepší programovou implementací, resp. využitím paralelních výpočtů. Jak bude ukázáno později, tento přístup s využitím alternace kritériálních funkcí byl překonán návrhem metody, která využívá simultánního optimalizačního algoritmu bez alternování odhadů z DCE a DSC-MRI dat.

3.6 Simultánní dekonvoluce DCE a DSC dat

V předchozí sekci byla popsána a vyhodnocena metodika, jejíž princip odhadu perfuzních parametrů byl založen na alternování prokládání DCE a DSC dat. Tímto způsobem je do aproximačního algoritmu dodán opravný mechanismus, který dokáže ve většině případů chybný odhad DCE a následně DSC opravit. Avšak stále se nejedná o princip odhadu, který by využil plného potenciálu kompletního modelu využívajícího provázanosti DCE a DSC signálů na základě GCM. Plného potenciálu aproximačního algoritmu dosáhneme v případě, kdy budeme aproximovat oba signály, DCE a DSC, současně, tedy minimalizací kritériální funkce, která bude zahrnovat chybu aproximace DCE a DSC signálů. Tento přístup zachovává schopnost opravit možnou chybu aproximace DCE dat, stejně jako alternující algoritmus. V tomto případě je však hlavní výhodou sjednocená kritériální funkce, kde přidáním DSC části sice zvýšíme počet volných parametrů o dva na celkových sedm (tj. $[F_p, E, v_e, T_c, BAT, r_{2vasc}^*, r_{2EES}^*]$), avšak dvojnásobně zvýšíme množství podložených dat, ze kterých se parametry odhadují. To přispívá ve většině případů k lepší podmíněnosti kritériální funkce a tedy ke správnějším odhadům perfuzních parametrů. Oproti *alternujícímu* DCE-DSC zpracování je zde optimalizací jedné kritériální funkce lépe ošetřena konvergence optimalizačního procesu.

Postup *simultánního* (SIM) odhadu je inicializován stejně jako *alternující* postup, tedy pomocí *sekvenčního* DCE-DSC se 4 počátečními odhady parametrů pro DCE dekonvoluci $[F_p, E, v_e, T_c, BAT]$ a následně pro každý ze 4 výsledků dekonvoluce DCE signálu jsou použity 3 počáteční odhady parametrů GCM modelu $[r_{2vasc}^*, r_{2EES}^*]$ pro aproximaci DSC signálu. Inicializace tak vede k 12 počátečním odhadům perfuzních parametrů pro *simultánní* odhad. Kritériální funkce *simultánního* DCE-DSC je formulována jako suma kvadrátu odchylek modelu od měřeného signálu pro DCE i DSC signály. Zde ovšem nastává komplikace, protože DCE a DSC signály mají v kritériální funkci různou váhu, což je dáno tím, že každý z těchto dvou signálů představuje jinou fyzikální veličinu v jiných jednotkách (DCE v koncentracích c [mM] a DSC ve změně relaxační rychlosti ΔR_2^* [1/s]). Proto je DCE část kritériální funkce váhována skalární veličinou w . Výsledná kritériální funkce má tedy tvar

$$SSD = \sum_{n=1}^N \left[w (c_{ROI,n} - \hat{c}_{ROI,n})^2 + (\Delta R_{2,n}^* - \widehat{\Delta R_{2,n}^*})^2 \right], \quad (3.8)$$

kde n je časový index a N je počet vzorků DCE a DSC signálů (stejný počet vzorků u DCE a DSC vychází z předpokladu MGE akvizice). Symboly bez stříšky a se stříškou představují měřené signály a jejich modelované průběhy.

Hodnotu w určíme na základě hodnot reziduí z $M = 12$ počátečních odhadů perfuzních parametrů získaných ze *sekvenční* DCE-DSC analýzy:

$$w = \text{median}_N \left[\frac{\left| \text{median}_M (c_{ROI,m,n} - \hat{c}_{ROI,m,n}) \right|}{\left| \text{median}_M (\Delta R_{2,m,n}^* - \widehat{\Delta R_{2,m,n}^*}) \right|} \right], \quad (3.9)$$

kde m je indexem počátečního odhadu perfuzních parametrů z celkových $M = 12$ a n reprezentuje index časového vzorku z celkových N . Hodnota w je pak pro daný signál DCE a DSC po celou dobu simultánní aproximace dat neměnná/fixní.

Overění navrhované metodiky bylo provedeno na simulovaných signálech $c_{ROI,n}$ a $\Delta R_{2,n}$ generovaných pomocí GCM modelu a ATH H . Simulace byla oproti předchozím kapitolám rozšířena, aby

poskytla komplexnější obraz navrhované metody. Bylo simulováno celkem osm tkání (viz Tab. 3.2), jejichž perfuzní parametry odpovídaly hodnotám vycházejících z uvedených odborných publikací.

Tab. 3.2: Tabulka perfuzních parametrů pro tkáně, které byly použité pro vyhodnocení *simultánního* algoritmu DCE-DSC. Vysvětlivky jednotlivých tkání: Ts1 – sval [32], Ts2 – zdravá prostata [32], Ts3 – nádor prostaty I [78], Ts4 – nádor prostaty II [32], Ts5 – renální karcinom (neléčený) [79], Ts6 – renální karcinom (léčený) [79], Ts7 – glioblastom [38] a Ts8 – kolorektální nádor [67].

Parametr\tkáň	Ts1	Ts2	Ts3	Ts4	Ts5	Ts6	Ts7	Ts8
F_p [mL/min/mL]	0,036	0,078	0,126	0,216	0,820	0,140	0,052	0,256
E [-]	0,400	0,800	0,650	0,650	0,050	0,280	0,161	0,540
v_e [mL/mL]	0,080	0,210	0,794	0,350	0,090	0,100	0,076	0,570
T_c [min]	0,680	1,000	0,510	0,310	0,195	0,286	0,197	0,258
BAT [min]	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083
r_{2vasc}^* [1/(mM·s)]	20	20	20	20	20	20	20	20
r_{2EES}^* [1/(mM·s)]	12	12	12	12	12	12	12	12

AIF byla generována podle Parkerova modelu [26] pro simulaci klinických dat a podle 3GVF analytického modelu [73, 74] pro simulaci preklinických dat. Celkový počet časových vzorků DCE a DSC signálů byl nastaven na $N = 600$ s časovým rozlišením $T_s = 1$ s. V simulační studii bylo použito k ověření stability algoritmu několika úrovní šumu $SNR_{DCE} = [1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60]$.

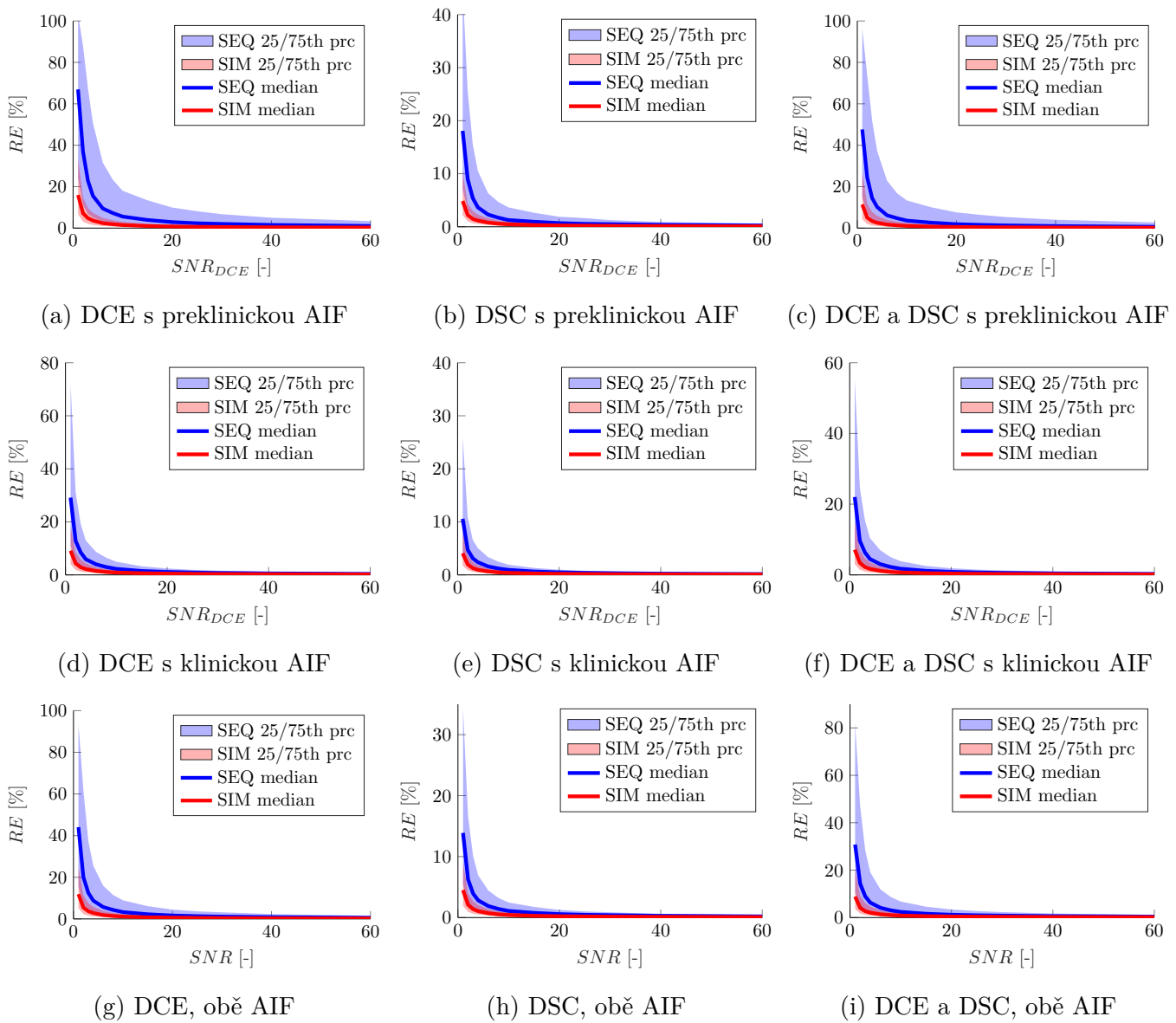
Protože jsou v reálných *in vivo* signálech pozorovány po separaci signálů na DCE a DSC část různé úrovně šumu - DSC signál je většinou šumem zatížen více než DCE - byla do této simulace přidána další variabilita formou různé úrovně zašumění signálů, vyjádřeno vztahem

$$SNR_{DSC} = SNR_{DCE}/\nu_f, \quad (3.10)$$

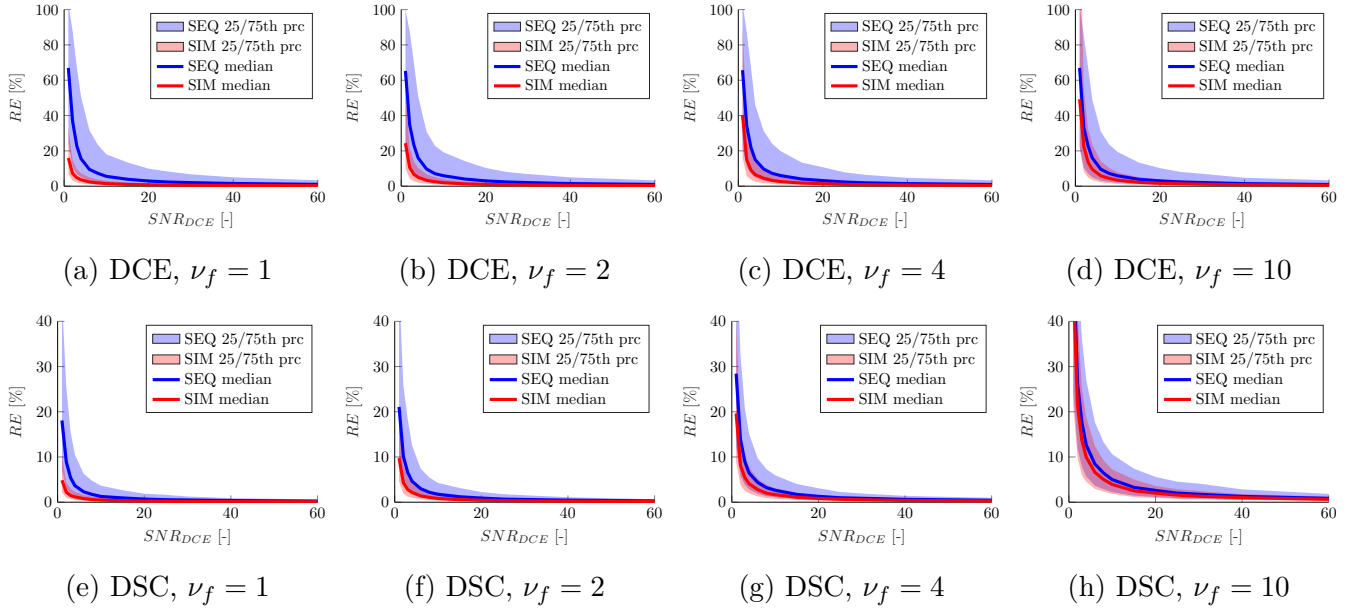
kde ν_f je SNR faktor, který udává kolikrát je menší SNR v DSC oproti DCE části signálu z tkáňové oblasti. Pro tuto studii nabýval ν_f hodnot 1, 2, 4 a 10. tj. $SNR_{DSC} = [SNR_{DCE}/1, SNR_{DCE}/2, SNR_{DCE}/4$ a $SNR_{DCE}/10]$. Počet realizací šumu byl 200.

Algoritmus *simultánního* DCE-DSC zpracování byl vykonán pro každý inicializační počáteční odhad perfuzních parametrů, tedy celkem 12 krát (viz výše). Při experimentech se ukázalo, že často dochází k uvážnutí v nesprávném lokálním optimu. Poměrně zásadní vliv zde měla počáteční hodnota parametru T_c . Problém nesprávného lokálního optima byl vyřešen výrazným nadsazením počátečního odhadu T_c - přičtením 2 minut. Tato úprava znamená, že počáteční H funkce byla „široká“ a postupnými iteracemi se zužovala na optimální tvar. Když se v dřívější verzi vycházelo z „úzkého“ počátečního odhadu H , mohlo v dalších krocích optimalizace docházet k dalšímu zužování H funkce, až se model přizpůsobil „špičkám“ signálu odpovídajícím šumu. Uvedená modifikace počátečních odhadů T_c tak vedla k větší robustnosti algoritmu vzhledem k šumu.

Vyhodnocení na simulovaných datech je provedeno obdobně jako v předchozí kapitole. Vzhledem k jednoznačně lepším výsledkům *simultánního* DCE-DSC vzhledem k *alternujícím* DCE-DSC (výsledky neuvedeny), jsou zde porovnány jen metody *sekvenčního* (SEQ) a *simultánního* (SIM) DCE-DSC. Vyhodnocení je uvedeno zvlášť pro preklinickou a klinickou AIF.



Obr. 3.19: Porovnání relativní chyby odhadu při sloučení chyb všech DCE parametrů (vlevo), obou DSC parametrů (uprostřed) a všech DCE a DSC parametrů (vpravo). Obrázek ukazuje distribuci relativní chyby odhadu v závislosti na úrovni šumu a dále tvaru AIF. Horní řádek (a-c) je vygenerován na základě preklinické AIF. Prostřední řádek je založen na simulaci s klinickou AIF. Spodní řádek slučuje i tyto dva typy AIF dohromady. Úroveň SNR byla stejná pro DCE i DSC část dat.



Obr. 3.20: Vizualizace distribuce relativní chyby v závislosti na použité metodě (SEQ, SIM) a použitým ν_f faktoru. Jedná se o výsledky založené na preklinické 3GVF AIF.

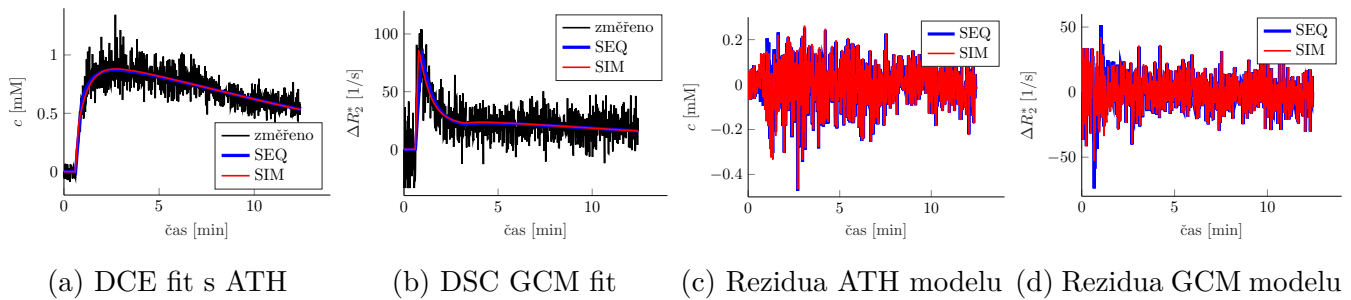
Obecně lze říci, že SIM algoritmus vykazuje menší chybovost v porovnání se SEQ odhadem. Tento trend je pozorován u všech perfuzních parametrů a v celém zkoumaném rozsahu poměrů SNR , avšak nejpatrnější je v rozsazích $SNR = 5$ až 20 , což je nejběžnější rozsah, který vykazují reálná data. Zajímavé je, že lepších výsledků dosahuje simulace s Parkerovou AIF v porovnání s myší verzí AIF signálu. Tím, že všechny ostatní parametry simulace byly totožné, lze říci, že tvar AIF hraje významnou roli ve výsledné chybě dekonvolučního algoritmu. U Parkerovy křivky je totiž navíc modelován druhý průchod (recirkulace) bolu kontrastní látky, který v myších/potkaních datech většinou pozorován nebyl. U malých hlodavců je dynamika kardiovaskulárního systému mnohem rychlejší než u lidí a druhý průchod bolu kontrastní látky tak většinou bývá mimo možnosti časového rozlišení DCE a DSC. Podrobnější analýzu druhého průchodu bolu v myším/potkaním DCE-MRI jsme uvedli v publikaci [74]. Druhý průchod dodává do signálů dodatečnou tvarovou informaci, která usnadňuje aproximaci signálu a ve svém důsledku vede k přesnějším odhadům.

Jak bylo zmíněno, úroveň šumu v DSC datech byla vyšší než v DCE, z tohoto důvodu došlo navíc k simulaci různých SNR faktorů (konkrétně případy, kdy je SNR v DSC oproti DCE $1\times$, $2\times$, $4\times$ a $10\times$ nižší). Výsledky působí konzistentně a v souladu s předpokládaným trendem vývoje distribuce chyb. U DCE, kde faktor ν_f nehraje roli Obr. 3.20(a–d) je patrný vliv pouze různých realizací šumu a grafy metody SEQ pro DCE lze tedy prohlásit za identické. Metoda SIM zde vykazuje nižší chybovost v porovnání se SEQ. Zároveň je pozorovatelný vliv poměru SNR mezi DCE a DSC, kde s vyšším faktorem dochází ke zvýšení úrovně šumu v DSC a tím pádem i ke zhoršení výsledných odhadů a to jak v DSC samotném, ale i v DCE. Avšak i pro případ, kdy je $\nu_f = 10$ dochází k výraznému zpřesnění odhadů DCE, tak i k mírnému zlepšení DSC, než kdyby tyto odhady byly provedeny sekvenční metodou (tj. SEQ).

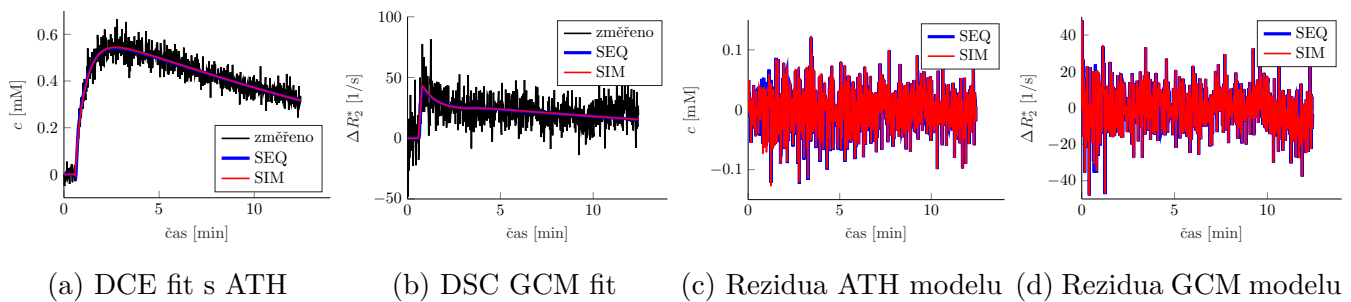
Pro ilustraci metodiky *sekvenčního* DCE-DSC na reálných *in vivo* datech byla metoda aplikována na preklinické signály. V této části šlo pouze o ilustraci, protože v případě reálných dat nejsou k

dispozici skutečné hodnoty perfuzních parametrů.

Byla použita experimentální potkaní data, prezentovaná v předchozí kapitole práce (podkožní tkáň potkana), křivka č. 7 (Obr. 3.21) a 14 (Obr. 3.22). Aproximace DCE a DSC signálů metodou *sekvenčního* a *simultánního* DCE-DSC ukazuje, že křivky jsou modelem dobře proloženy a naznačují vhodnost použitého modelu a postupu odhadu jeho parametrů. Analýza *SNR* ukázala, že tato data ($\nu_f = 7,3$) lze z hlediska úrovně šumu a poměrů *SNR* přiřadit mezi grafy (c-d) a (g-h) na Obr. 3.20, kde je stále rozptýl relativní chyby parametrů redukován metodou SIM oproti SEQ o cca 50 %. Prezentované průběhy signálu ve voxelu č. 7 (Obr. 3.21) reprezentují stav, kdy za mírného zvýšení hodnoty *SSD* v DCE (cca 1 %) dojde ke snížení *SSD* v DSC datech (na 89 % původní hodnoty). Zejména došlo ke zlepšení aproximace DSC křivek v okamžiku maximální koncentrace (cca v 1. minutě signálu), což je vidět v grafu reziduí Obr. 3.21(d). Signály voxelu č. 14 reprezentují situaci, kdy je aproximace dat (SEQ vs SIM) prakticky totožná (tj. *SSD* v DCE a DSC), avšak přesto došlo ke změně hodnot perfuzních parametrů. Tento fakt znamená, že použitý farmakokinetický model *H* může vygenerovat dvě téměř identické tkáňové křivky DCE, které se však svými parametry liší (Tab. 3.3). Je ale možné, že právě použití simultánního algoritmu DCE-DSC tyto vícenásobná řešení omezuje, protože zahrnutí DSC signálu do kritériální funkce simultánní DCE-DSC analýzy zde působí jako dodatečná informace omezující množinu možných řešení, tj. zlepšuje podmíněnost analýzy oproti samostatné DCE analýze.



Obr. 3.21: Grafické zobrazení výsledku dekonvoluce na potkaních datech - voxelu č. 7 (viz v sekci 3.5). Obrázky (a-b) ukazují aproximaci modelů na měřená data, (c-d) zobrazují aproximační rezidua.



Obr. 3.22: Grafické zobrazení výsledku dekonvoluce na potkaních datech - voxelu č. 14 (viz v sekci 3.5). Obrázky (a-b) ukazují aproximaci modelů na měřená data, (c-d) zobrazují aproximační rezidua.

Tab. 3.3: Tabulka perfuzních parametrů z in vivo potkaních dat pro dvě zvolené oblasti a metody SEQ a SIM

ROI	voxel č. 7	voxel č. 7	voxel č. 14	voxel č. 14
par./metoda	SEQ	SIM	SEQ	SIM
F_p [mL/min/mL]	0,092	0,104	0,072	0,046
E [-]	0,567	0,547	0,508	0,799
v_e [mL/mL]	0,175	0,186	0,114	0,113
T_c [min]	0,326	0,175	0,114	0,201
BAT [min]	0,080	0,071	0,089	0,065
r_{2vasc}^* [1/(mM·s)]	16,803	15,792	7,358	8,078
r_{2EES}^* [1/(mM·s)]	21,289	22,063	23,221	22,992

Závěr

V teoretické části dizertační práce byly popsány principy perfuzní analýzy v MRI. Teoretický rozbor a současný stav problematiky popisuje zvláště metodu DCE-MRI, založenou na sledování změn relaxačního času T_1 a zvláště metodu DSC-MRI, která vychází ze zpracování časosběrné série T_2 , nebo T_2^* váhovaných obrazů. Metody v DCE-MRI a DSC-MRI jsou unikátní tím, že poskytují kvantitativní popis funkce prokrvení tkáně na mikrovaskulární úrovni a tím umožňují časnou diagnostiku a monitorování léčby s využitím především u nádorových onemocnění a částečně u onemocnění ischemických. Z uvedeného rozboru DCE-MRI a DSC-MRI jsou patrné jejich nedostatky. Metody DCE-MRI jsou vhodné především pro popis permeability cévní stěny, zatímco odhad intravaskulárních parametrů (průtok a objem krve) je zde možný jen za použití pokročilých farmakokinetických modelů vyžadujících vysoké časové rozlišení a SNR akvizice, které je na hranici technických možností dnešních MRI systémů. Na druhou stranu metody DSC-MRI jsou vhodné pro odhad právě těchto intravaskulárních parametrů, poskytují však jen jejich relativní odhady a jsou založeny na předpokladu nulové extravazace kontrastní látky. Metody DCE-MRI a DSC-MRI jsou tedy stále považovány spíše za experimentální techniky s nejednotným postupem komplikovaného mnohaúrovňového zpracování, poskytujícího často poměrně nespolehlivé výsledky.

Tato práce je zaměřena na návrh nových metod umožňujících zvýšení spolehlivosti DCE-MRI a DSC-MRI. Z uvedeného rozboru je patrné, že DCE-MRI a DSC-MRI jsou do určité míry komplementární metody. V této práci navrhuje metodiku propojující DCE-MRI a DSC-MRI dohromady. Jednotlivé kapitoly praktické části dizertační práce směřují k simultánnímu zpracování DCE-MRI a DSC-MRI dat pomocí prokládání provázanými farmakokinetickými modely. Ověřujeme zde předpoklad, že toto simultánní zpracování vede k přesnějším výsledkům než samostatně aplikovaná DCE-MRI či DSC-MRI analýza. Jednotlivé dílčí kroky vedoucí k cíli dizertace zahrnují návrh vhodného typu akvizice, vhodných farmakokinetických modelů a vhodného postupu simultánního zpracování.

V první části praktického řešení (Kap. 3.1) byla provedena implementace a porovnání pokročilých farmakokinetických modelů pro DCE-MRI za účelem výběru vhodného modelu pro kombinaci technik DCE-MRI a DSC-MRI. Porovnání modelů bylo provedeno na klinických datech (pacienti s jednostranným postižením temporomandibulárního TMJ kloubu) a na preklinických datech (imuno-deficientní myši s implantovanými nádorovými buňkami). Nejkonzistentnější výsledky byly dosaženy pro farmakokinetický model typu ATH.

Z hlediska akvizice DCE-MRI a DSC-MRI byla nejprve navržena metoda prokládané DCE-DSC-DCE akvizice (Kap. 3.2), která umožňuje časově efektivní snímání obou typů datasetů na dostupných klinických MRI skenerech. Touto metodou byla nasnímaná klinická data použita v další části pro porovnání DCE a DSC zpracování aplikovaných samostatně. Charakter prokládané DCE-DSC-DCE analýzy vyžadoval přizpůsobení zpracování DCE dat (Kap. 3.2). Pro následný vývoj metod simultánního DCE-DSC zpracování (Kap. 3.6) jsme se již zaměřili na data snímána metodou multi-echo-gradient-echo (MGE). Touto metodou jsme nasníмали preklinická data na zdravých potkanech. Vzhledem k nízkému SNR (převážně v DSC signálech) vlastnímu pro zobrazování malých zvířat, bylo použití těchto dat jen omezené.

V další části dizertační práce byly porovnány výsledky DCE a DSC analýzy provedené zvláště (na

klinických datech pacientů s gliomy metodou prokládané DCE-DSC-DCE akvizice). Byly navrženy kompatibilní farmakokinetické modely pro DCE i DSC založené na modelu ATH. Přesnost uvedené akvizice a analýzy byla vyhodnocena na simulovaných datech. Odhady střední doby průchodu (T_c) z DCE a DSC analýzy byly v absolutních hodnotách srovnatelné, zatímco odhady průtoku a objemu krve (F_b , v_b) byly jen korelovány. Shody F_b a v_b mezi DCE a DSC nebylo dosaženo vzhledem k prostorově a časově proměnné relaxivitě (r_2^*) dané typem (charakterem) tkáně a extravazací kontrastní látky. Bylo tedy zřejmé, že do simultánního zpracování DCE a DSC dat je třeba zahrnout i odhad r_2^* . Tato práce byla publikována jako prvoautorský článek s nenulovým IF [22].

Zahrnutí parametru r_2^* , resp. jeho dvou komponent (r_{2vasc}^* , r_{2EES}^*), do farmakokinetických modelů DCE a DSC bylo v průběhu řešení dizertační práce publikováno v článku S. Sourbrona, v rámci jeho GCM modelu. Tento model zároveň propojuje farmakokinetické modely DCE a DSC. Postup S. Sourbrona je zde označován jako sekvenční analýza DCE-DSC dat, protože zde jsou DCE data zpracována samostatně a na základě výsledku této analýzy jsou následně zpracována data DSC za účelem odhadu map r_2^* parametrů. Vzhledem k tomu, že přístup S. Sourbrona byl založen na 2CXM farmakokinetickém modelu, který v našich srovnávacích studiích (Kap. 3.1 a 3.4) dával výrazně horší výsledky než ostatní farmakokinetické modely, rozšířili jsme tento přístup o další farmakokinetické modely jiného typu – ATH, GCM a DCATH (Kap. 3.4.1). Simulační studie a ilustrace na preklinických MGE datech ukázaly, že jako nejspolehlivější pro sekvenční DCE-DSC analýzu se jeví model ATH. Další část dizertace byla proto omezena jen na tento model.

Sekvenční DCE-DSC analýza perfuzometrických dat využívá pouze jednosměrný postup odhadu – nejdříve DCE-MRI a následně analýzu DSC-MRI (se zafixovanými perfuzními parametry odhadnutými čistě na základě DCE-MRI). To znamená, že chyby odhadů perfuzních parametrů z DCE-MRI zhoršují spolehlivost relaxivit r_2^* odhadovaných z DSC. V tomto bodě byla zavedena zpětná vazba v podobě tzv. alternujícího algoritmu (ALT), která střídá analýzu DCE-MRI a DSC-MRI dat. Tímto způsobem se výsledky DCE a DSC analýzy vzájemně korigují a dochází tak ke zpřesnění výsledků, jak bylo ukázáno na simulační studii (Kap. 3.5). Jde zde o první přiblížení k simultánnímu DCE-DSC zpracování.

V poslední části dizertace (Kap. 3.6) byla navržena a implementována metoda skutečně simultánního DCE-DSC zpracování, kde bylo prokládání DCE a DSC dat propojenými farmakokinetickými modely formulováno jako optimalizace jedné kritériální funkce. Simulační studie ukázala, že tento přístup je z uvedených metod jednoznačně nejspolehlivější. Simulace na umělých datech dále ukazuje, za jakých SNR podmínek je simultánní DCE-DSC analýza aplikovatelná. Jedná se prakticky o celý rozsah SNR , který vykazují běžná reálná data. Rozptyl relativních chyb byl snížen cca o 50 %. Medián chyby je rovněž výrazně nižší v případě simultánní (SIM) metody v porovnání se sekvenční (SEQ) metodou. Pokud se SNR DCE blíží k hodnotě 20, je sekvenční zpracování dostatečně robustní samo o sobě. Zároveň je potřebné, aby nebyl poměr SNR v DSC více než $10\times$ nižší, jinak nedojde k výraznějšímu zlepšení odhadů r_2^* parametrů. Na základě těchto výsledků lze tedy říci, že simultánním DCE-DSC zpracováním je možno dosáhnout jednoznačně přesnějších odhadů perfuzních parametrů, což ve svém důsledku může vést k větší spolehlivosti DCE/DSC perfuzometrie a tím k přesnější diagnóze a pomoci při léčbě.

Studie simultánního DCE-DSC byly založeny převážně na syntetických datech. Námi získaná MGE data na zdravých potkanech byla použita pro ilustraci. Vzhledem k výrazně nižšímu SNR pre-

klinických MRI dat v porovnání s obdobnými daty klinickými (vyplývajícím z porovnání objemu voxelu u MRI malých zvířat a MRI lidí), bude následovat studie simultánního DCE-DSC na klinických datech. V poslední fázi řešení dizertace se podařilo na spolupracujícím pracovišti Haukeland University Hospital v Norsku nastavit 2D akviziční MGE protokol vhodný pro tuto studii a iniciovat akvizici požadovaných dat na pacientech s nádorem mozku. V současnosti je v běhu administrativní proces umožňující přístup k těmto datům. Obtížnost získání takových klinických dat spočívá v obvyklém požadavku radiologů na zobrazování perfuze 3D objemu (celého nádoru), zatímco dostupnými MGE metodami klinických skenerů lze s dostatečným časovým rozlišením nasnímat zatím jen 2D datasety (jeden řez nádorem). Navržená metoda simultánní DCE-DSC analýzy byla autorem doposud prezentována jako konferenční příspěvky ([76, 77]). Uvedená simulační studie bude doplněna o analýzu na reálných klinických datech zmíněných výše a publikována jako časopisecký článek.

Aby byla simultánní DCE-DSC analýza aplikovatelná v klinickém výzkumu a následně v klinické praxi, je třeba vyvinout metodu MGE akvizice, která by umožňovala snímat nejen jeden řez tkáně (např. nádoru), ale celý objem, tedy přejít od 2D akvizice k 3D akvizici. To je při použití běžných MGE metod možné jen na úkor podstatně sníženého časového rozlišení, což by znemožnilo použití pokročilých farmakokinetických modelů. Zde se jeví jako dobrá cesta využití metod kompresního snímání (compressed sensing - CS) pomocí radiálního snímání k -prostoru se zlatým úhlem (golden angle - GA) [80, 81], která byla zatím navržena a testována na DCE měření. Autor dizertace implementoval tuto DCE akviziční metodu pro animální MRI skener [82] a v současné době je rozpracováno její rozšíření na MGE akvizici. Podobně je na spolupracujícím pracovišti CEITEC MAFIL rozpracována implementace těchto metod pro klinický MRI skener.

Zpracování reálných klinických datasetů může také přinést požadavky na modifikace farmakokinetických modelů, zejména jejich propojující GCM část. Model GCM byl doposud testován a validován jen v originálních článcích S. Sourbrona [18, 48]. Je možné, že pro jiné typy tkání bude potřeba tento model přeformulovat nebo zobecnit.

Vytyčené cíle dizertační práce autor považuje za splněné. Bylo by velmi povzbuzující, kdyby tato práce přispěla v budoucnu i k širšímu přijetí perfuzometrických MRI metod.

Literatura

- [1] MINATI, L. a WĘGLARZ, W. P. Physical foundations, models, and methods of diffusion magnetic resonance imaging of the brain: A review. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. Sep 2007, 30A, č. 5. S. 278–307. DOI: 10.1002/cmr.a.20094. ISSN 15466086.
- [2] KHALIFA, F., SOLIMAN, A., EL BAZ, A. et al. Models and methods for analyzing DCE-MRI: A review. *Medical Physics*. Dec 2014, roč. 41, č. 12. S. 124301. DOI: 10.1118/1.4898202. ISSN 0094-2405.
- [3] KRATOCHVÍLA, J., JIŘÍK, R., BARTOŠ, M. et al. Distributed capillary adiabatic tissue homogeneity model in parametric multi-channel blind AIF estimation using DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. Mar 2016, roč. 75, č. 3. S. 1355–1365. DOI: 10.1002/mrm.25619. ISSN 07403194.
- [4] KEUNEN, O., JOHANSSON, M., OUDIN, A. et al. Anti-VEGF treatment reduces blood supply and increases tumor cell invasion in glioblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Mar 2011, roč. 108, č. 9. S. 3749–3754. DOI: 10.1073/pnas.1014480108. ISSN 0027-8424.
- [5] TOFTS, P. S. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1997, roč. 7, č. 1. S. 91–101.
- [6] KERSHAW, L. E. a CHENG, H.-L. M. Temporal resolution and SNR requirements for accurate DCE-MRI data analysis using the AATH model. *Magnetic Resonance in Medicine*. Dec 2010, roč. 64, č. 6. S. 1772–1780. DOI: 10.1002/mrm.22573. ISSN 07403194.
- [7] BERGAMINO, M., BONZANO, L., LEVRERO, F. et al. A review of technical aspects of T1-weighted dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in human brain tumors. *Physica Medica*. Sep 2014, roč. 30, č. 6. S. 635–643. DOI: 10.1016/j.ejmp.2014.04.005. ISSN 11201797.
- [8] YANG, C., KARCZMAR, G. S., MEDVED, M. et al. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*. Apr 2009, roč. 61, č. 4. S. 851–859. DOI: 10.1002/mrm.21912. ISSN 07403194.
- [9] JACKSON, A., BUCKLEY, D. L. a PARKER, G. J. M. (ed.). *Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2005. Medical Radiology. ISBN 978-3-540-42322-5.
- [10] WILLATS, L. a CALAMANTE, F. The 39 steps: evading error and deciphering the secrets for accurate dynamic susceptibility contrast MRI. *NMR in biomedicine*. Aug 2013, roč. 26, č. 8. S. 913–31. DOI: 10.1002/nbm.2833. ISSN 1099-1492.
- [11] CALAMANTE, F. Arterial input function in perfusion MRI: A comprehensive review. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. Oct 2013, roč. 74. S. 1–32. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2013.04.002. ISSN 00796565.
- [12] ØSTERGAARD, L. Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Dec 2005, roč. 22, č. 6. S. 710–717. DOI: 10.1002/jmri.20460. ISSN 1053-1807.
- [13] ST LAWRENCE, K. S. a LEE, T. Y. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Dec 1998, roč. 18, č. 12. S. 1365–77. DOI: 10.1097/00004647-199812000-00011. ISSN 0271-678X.
- [14] ST LAWRENCE, K. S. a LEE, T. Y. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: II. Experimental validation. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Dec 1998, roč. 18, č. 12. S. 1378–1385. DOI: 10.1097/00004647-199812000-00012. ISSN 0271-678X.
- [15] TOFTS, P. S., BRIX, G., BUCKLEY, D. L. et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Sep 1999, roč. 10, č. 3. S. 223–232. DOI: 10.1002/(SICI)1522-2586(199909)10:3<223::AID-JMRI2>3.0.CO;2-S. ISSN 1053-1807.

- [16] KOH, T. S., ZEMAN, V., DARKO, J. et al. The inclusion of capillary distribution in the adiabatic tissue homogeneity model of blood flow. *Physics in medicine and biology*. May 2001, roč. 46, č. 5. S. 1519–1538. DOI: 10.1088/0031-9155/46/5/313. ISSN 0031-9155.
- [17] SOURBRON, S., HEILMANN, M., BIFFAR, A. et al. Bolus-tracking MRI with a simultaneous T1 - and T2* - measurement. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2009, roč. 62, č. 3. S. 672–681. DOI: 10.1002/mrm.22042. ISSN 07403194.
- [18] SOURBRON, S., HEILMANN, M., WALCZAK, C. et al. T2*-relaxivity contrast imaging: first results. *Magnetic Resonance in Medicine*. May 2013, roč. 69, č. 5. S. 1430–7. DOI: 10.1002/mrm.24383. ISSN 1522-2594.
- [19] SOURBRON, S. P. a BUCKLEY, D. L. Tracer kinetic modelling in MRI: estimating perfusion and capillary permeability. *Physics in Medicine and Biology*. Jan 2012, roč. 57, č. 2. S. R1–R33. DOI: 10.1088/0031-9155/57/2/R1. ISSN 0031-9155.
- [20] HAASE, A., FRAHM, J., MATTHAEI, D. et al. FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. Apr 1986, roč. 67, č. 2. S. 258–266. DOI: 10.1016/0022-2364(86)90433-6. ISSN 00222364.
- [21] LI, K.-L., ZHU, X. P., WATERTON, J. et al. Improved 3D Quantitative Mapping of Blood Volume and Endothelial Permeability in Brain Tumors. *J Magn Reson imaging*. 2000, roč. 12, č. 2. S. 347–357.
- [22] MACÍČEK, O., JIŘÍK, R., MIKULKA, J. et al. Time-Efficient Perfusion Imaging Using DCE- and DSC-MRI. *Measurement Science Review*. Oct 2018, roč. 18, č. 6. S. 262–271. DOI: 10.1515/msr-2018-0036. ISSN 1335-8871.
- [23] HENDERSON, E., RUTT, B. K. a LEE, T.-Y. Temporal sampling requirements for the tracer kinetics modeling of breast disease. *Magnetic Resonance Imaging*. Nov 1998, roč. 16, č. 9. S. 1057–1073. DOI: doi: 10.1016/s0730-725x(98)00130-1. ISSN 0730725X.
- [24] GARPEBRING, A., WIRESTAM, R., ÖSTLUND, N. et al. Effects of inflow and radiofrequency spoiling on the arterial input function in dynamic contrast-enhanced MRI: A combined phantom and simulation study. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2011, roč. 65, č. 6. S. 1670–1679. DOI: 10.1002/mrm.22760. ISSN 07403194.
- [25] LEDSAM, J. R., HODGSON, R., MOOTS, R. J. et al. Modeling DCE-MRI at low temporal resolution: A case study on rheumatoid arthritis. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. Jul 2013. DOI: 10.1002/jmri.24061. ISSN 1522-2586.
- [26] PARKER, G. J. M., ROBERTS, C., MACDONALD, A. 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*. Nov 2006, roč. 56, č. 5. S. 993–1000. DOI: doi: 10.1002/mrm.21066. ISSN 0740-3194.
- [27] SCHABEL, M. C., FLUCKIGER, J. U. a DIBELLA, E. V. A model-constrained Monte Carlo method for blind arterial input function estimation in dynamic contrast-enhanced MRI: I. simulations. *Physics in Medicine and Biology*. 2010, roč. 55, č. 16. S. 4783–4806. DOI: 10.1088/0031-9155/55/16/011. ISSN 00215228.
- [28] ISEBAERT, S., DE KEYZER, F., HAUSERMANS, K. et al. Evaluation of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MRI parameters for prostate cancer in correlation to whole-mount histopathology. *European Journal of Radiology*. 2012, roč. 81, č. 3. S. e217–e222. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.107. ISSN 0720048X.
- [29] KIM, S. H., CHOI, M. S., KIM, M. J. et al. Role of semi-quantitative dynamic contrast-enhanced MR imaging in characterization and grading of prostate cancer. *European Journal of Radiology*. 2017, roč. 94, June. S. 154–159. DOI: 10.1016/j.ejrad.2017.06.021. ISSN 18727727.
- [30] PETRILLO, A., FUSCO, R., PETRILLO, M. et al. Standardized Index of Shape (SIS): a quantitative DCE-MRI parameter to discriminate responders by non-responders after neoadjuvant therapy in LARC. *European Radiology*. Jul 2015, roč. 25, č. 7. S. 1935–1945. DOI: 10.1007/s00330-014-3581-3. ISSN 0938-7994.

- [31] KOH, T. S., BISDAS, S., KOH, D. M. et al. Fundamentals of tracer kinetics for dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Dec 2011, roč. 34, č. 6. S. 1262–1276. DOI: 10.1002/jmri.22795. ISSN 10531807.
- [32] BARTOŠ, M., JIŘÍK, R., KRATOCHVÍLA, J. et al. The precision of DCE-MRI using the tissue homogeneity model with continuous formulation of the perfusion parameters. *Magnetic Resonance Imaging*. Jun 2014, roč. 32, č. 5. S. 505–513. DOI: 10.1016/j.mri.2014.02.003. ISSN 0730725X.
- [33] SOURBRON, S. P. a BUCKLEY, D. L. Classic models for dynamic contrast-enhanced MRI. *NMR in biomedicine*. Aug 2013, roč. 26, č. 8. S. 1004–27. DOI: 10.1002/nbm.2940. ISSN 1099-1492.
- [34] GORESKEY, C. A., BACH, G. G. a NADEAU, B. E. On the uptake of materials by the intact liver. The transport and net removal of galactose. *The Journal of clinical investigation*. May 1973, roč. 52, č. 5. S. 991–1009. DOI: doi: 10.1172/jci107300. ISSN 0021-9738.
- [35] SAWADA, Y., PATLAK, C. S. a BLASBERG, R. G. Kinetic analysis of cerebrovascular transport based on indicator diffusion technique. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. Mar 1989, roč. 256, č. 3. S. H794–H812. DOI: 10.1152/ajpheart.1989.256.3.H794. ISSN 0363-6135.
- [36] KETY, S. The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacological Reviews*. 1951, roč. 3, č. 1. S. 1–41.
- [37] JOHNSON, J. A. a WILSON, T. A. A model for capillary exchange. *The American journal of physiology*. Jun 1966, roč. 210, č. 6. S. 1299–1303. ISSN 0002-9513.
- [38] SCHABEL, M. C. A unified impulse response model for DCE-MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. Nov 2012, roč. 68, č. 5. S. 1632–1646. DOI: 10.1002/mrm.24162. ISSN 07403194.
- [39] CALAMANTE, F., PELL, G. S., LYTHGOE, M. F. et al. The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging. *Physics in medicine and biology*. 2000, roč. 45, č. 8. S. R97–R138. DOI: 10.1088/0031-9155/45/8/201.
- [40] BARBIER, E. L., LAMALLE, L. a DÉCORPS, M. Methodology of brain perfusion imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. Apr 2001, roč. 13, č. 4. S. 496–520. ISSN 1053-1807.
- [41] BOXERMAN, J. L., HAMBERG, L. M., ROSEN, B. R. et al. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magnetic Resonance in Medicine*. Oct 1995, roč. 34, č. 4. S. 555–66. ISSN 0740-3194.
- [42] LARSON, K. B., PERMAN, W. H., PERLMUTTER, J. S. et al. Tracer-kinetic analysis for measuring regional cerebral blood flow by dynamic nuclear magnetic resonance imaging. *Journal of theoretical biology*. Sep 1994, roč. 170, č. 1. S. 1–14. DOI: 10.1006/jtbi.1994.1164. ISSN 0022-5193.
- [43] GRÜNER, R., BJØRNARÅ, B. T., MOEN, G. et al. Magnetic resonance brain perfusion imaging with voxel-specific arterial input functions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2006, roč. 23, č. 3. S. 273–284. DOI: 10.1002/jmri.20505. ISSN 1053-1807.
- [44] KISELEV, V. G. On the theoretical basis of perfusion measurements by dynamic susceptibility contrast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2001, roč. 46, č. 6.
- [45] XIAO, Y.-D., PAUDEL, R., LIU, J. et al. MRI contrast agents: Classification and application (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. Nov 2016, roč. 38, č. 5. S. 1319–1326. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2744. ISSN 1107-3756.
- [46] JEONG, Y., HWANG, H. S. a NA, K. Theranostics and contrast agents for magnetic resonance imaging. *Biomaterials Research*. Dec 2018, roč. 22, č. 1. S. 20. DOI: 10.1186/s40824-018-0130-1. ISSN 2055-7124.
- [47] HEILMANN, M., SOURBRON, S., WALCZAK, C. et al. Combination of DCE and DSC MRI : Added value in the study of tumor vascularization. In *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* Toronto: [b.n.], 2008. S. 446.
- [48] SOURBRON, S., HEILMANN, M., BIFFAR, A. et al. Bolus-tracking MRI with a simultaneous T1- and T2*-measurement. *Magnetic Resonance in Medicine*. Sep 2009, roč. 62, č. 3. S. 672–681. DOI: 10.1002/mrm.22042. ISSN 1522-2594.

- [49] ALONZI, R., PADHANI, A. R. a ALLEN, C. Dynamic contrast enhanced MRI in prostate cancer. *European journal of radiology*. Sep 2007, roč. 63, č. 3. S. 335–50. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.06.028. ISSN 0720-048X.
- [50] PIKE, M. M., STOOPS, C. N., LANGFORD, C. P. et al. High-resolution longitudinal assessment of flow and permeability in mouse glioma vasculature: Sequential small molecule and SPIO dynamic contrast agent MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. Mar 2009, roč. 61, č. 3. S. 615–25. DOI: 10.1002/mrm.21931. ISSN 1522-2594.
- [51] KIM, E.-J., KIM, D.-H., LEE, S. H. et al. Simultaneous acquisition of perfusion and permeability from corrected relaxation rates with dynamic susceptibility contrast dual gradient echo. *Magnetic Resonance Imaging*. Apr 2004, roč. 22, č. 3. S. 307–14. DOI: 10.1016/j.mri.2004.01.012. ISSN 0730-725X.
- [52] EMBLEM, K. E., BJORNERUD, A., MOURIDSEN, K. et al. T1- and T2*-dominant extravasation correction in DSC-MRI: part II-predicting patient outcome after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. Oct 2011, roč. 31, č. 10. S. 2054–64. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.39. ISSN 1559-7016.
- [53] SCHMIEDESKAMP, H., ANDRE, J. B., STRAKA, M. et al. Simultaneous perfusion and permeability measurements using combined spin- and gradient-echo MRI. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2013, roč. 33, č. 5. S. 732–43. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.10. ISSN 1559-7016.
- [54] SEMMINEH, N. B., XU, J., SKINNER, J. T. et al. Assessing tumor cytoarchitecture using multiecho DSC-MRI derived measures of the transverse relaxivity at tracer equilibrium (TRATE). *Magnetic resonance in medicine*. Sep 2015, roč. 74, č. 3. S. 772–84. DOI: 10.1002/mrm.25435. ISSN 1522-2594.
- [55] HOLMES, J. E. a BYDDER, G. M. MR imaging with ultrashort TE (UTE) pulse sequences: Basic principles. *Radiography*. Aug 2005, roč. 11, č. 3. S. 163–174. DOI: 10.1016/j.radi.2004.07.007. ISSN 10788174.
- [56] QUARLES, C. C., GORE, J. C., XU, L. et al. Comparison of dual-echo DSC-MRI- and DCE-MRI-derived contrast agent kinetic parameters. *Magnetic Resonance Imaging*. Sep 2012, roč. 30, č. 7. S. 944–53. DOI: 10.1016/j.mri.2012.03.008. ISSN 1873-5894.
- [57] MACÍČEK, O., ANDERSEN, E., OSKAR, A. et al. Evaluation of dynamic DCE-MRI of the temporomandibular joint. In *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 2018. - France, Paris*. Paris, France: [b.n.], 2018. S. 3277.
- [58] KALLE, T. von, WINKLER, P. a STUBER, T. Contrast-enhanced MRI of normal temporomandibular joints in children—is there enhancement or not? *Rheumatology*. Feb 2013, roč. 52, č. 2. S. 363–367. DOI: 10.1093/rheumatology/kes268. ISSN 1462-0324.
- [59] TASALI, N., CUBUK, R., ARICAK, M. et al. Temporomandibular joint (TMJ) pain revisited with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI). *European Journal of Radiology*. 2012, roč. 81, č. 3. S. 603–608. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.01.044. ISSN 0720048X.
- [60] JIŘÍK, R., TAXT, T., SOUČEK, K. et al. Comparison of the ATH and 2CXM models using low- and high-molecular-weight contrast agents in DCE-MRI. In *ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting*. Vienna, Austria: [b.n.], 2016. S. 499. ISSN 0968-5243.
- [61] STARCK, L. S., ANDERSEN, E., MACÍČEK, O. et al. Effects of Image Registration in Dynamic Contrast-Enhanced MRI of the TMJ [odesláno]. In *ISMRM 27th Scientific Meeting & Exhibition*. Montreal, QC, Canada: [b.n.], 2019. S. 9–10.
- [62] JIŘÍK, R., TAXT, T., MACÍČEK, O. et al. Blind deconvolution estimation of an arterial input function for small animal DCE-MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. Oct 2019, roč. 62. S. 46–56. DOI: 10.1016/j.mri.2019.05.024. ISSN 0730725X.
- [63] BUCKLEY, D. Uncertainty in the analysis of tracer kinetics using dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI. *Magn. Reson. Med.* 2002, roč. 47, č. 3. S. 601–606. DOI: doi: 10.1002/mrm.10080.

- [64] TAXT, T., PAVLIN, T., REED, R. K. et al. Using Single-Channel Blind Deconvolution to Choose the Most Realistic Pharmacokinetic Model in Dynamic Contrast-Enhanced MR Imaging. *Applied Magnetic Resonance*. Jun 2015, roč. 46, č. 6. S. 643–659. DOI: 10.1007/s00723-015-0679-y. ISSN 0937-9347.
- [65] MACÍČEK, O., JIŘÍK, R., BARTOŠ, M. et al. Interleaved Time-Effective DCE-MRI. In *ESMRMB 2013, 30th Annual Scientific Meeting*. Toulouse, France: Springer Berlin Heidelberg, 2013. S. 204–205.
- [66] MACÍČEK, O., JIŘÍK, R., BARTOŠ, M. et al. Interleaved DCE and DSC-MRI. In *Trends in Biomedical Engineering*. Podbanské, Slovak Republic: The Technical University of Košice, 2013. S. 177–180. ISBN 978-80-8086-208-4.
- [67] KERSHAW, L. E. a BUCKLEY, D. L. Precision in measurements of perfusion and microvascular permeability with T1-weighted dynamic contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. Nov 2006, roč. 56, č. 5. S. 986–992. DOI: 10.1002/mrm.21040. ISSN 07403194.
- [68] MOURIDSEN, K., CHRISTENSEN, S., GYLDENSTED, L. et al. Automatic selection of arterial input function using cluster analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*. Mar 2006, roč. 55, č. 3. S. 524–531. DOI: 10.1002/mrm.20759. ISSN 0740-3194.
- [69] KJØLBY, B. F., ØSTERGAARD, L. a KISELEV, V. G. Theoretical Model of Intravascular Paramagnetic Tracers Effect on Tissue Relaxation. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2006, roč. 56, č. 1. S. 187–197. DOI: 10.1002/mrm.20920. ISSN 0740-3194.
- [70] HARRER, J. U., PARKER, G. J. M., HAROON, H. a. et al. Comparative study of methods for determining vascular permeability and blood volume in human gliomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2004, roč. 20. S. 748–757. DOI: 10.1002/jmri.20182. ISSN 10531807.
- [71] BAGHER EBADIAN, H., JAIN, R., NEJAD DAVARANI, S. P. et al. Model selection for DCE-T1 studies in glioblastoma. *Magnetic Resonance in Medicine*. Jul 2012, roč. 68, č. 1. S. 241–251. DOI: 10.1002/mrm.23211. ISSN 07403194.
- [72] KRATOCHVÍLA, J., JIŘÍK, R., JR., Z. S. et al. Using multichannel blind AIF estimation with the DCATH model to allow increased temporal sampling interval in DCE-MRI. *ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting*. 2016, roč. 29, č. 1. S. S228–9. DOI: 10.1007/s10334-016-0570-3. ISSN 1352-8661.
- [73] JIŘÍK, R., SOUČEK, K., MÉZL, M. et al. Blind deconvolution in dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014*. 2014. S. 4276–4279. DOI: 10.1109/EMBC.2014.6944569. ISSN 1557-170X.
- [74] JIŘÍK, R., TAXT, T., MACÍČEK, O. et al. Blind deconvolution estimation of an arterial input function for small animal DCE-MRI. *Magnetic Resonance Imaging*. May 2019. DOI: 10.1016/j.mri.2019.05.024. ISSN 0730725X.
- [75] HEILMANN, M., WALCZAK, C., VAUTIER, J. et al. Simultaneous dynamic T1 and T2* measurement for AIF assessment combined with DCE MRI in a mouse tumor model. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. Oct 2007, roč. 20, č. 4. S. 193–203. DOI: 10.1007/s10334-007-0082-2. ISSN 1352-8661.
- [76] MACÍČEK, O., JIŘÍK, R. a STARČUK JR., Z. Comparison of Pharmacokinetic Models for Joint DCE/DSC-MRI. In *ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting*. Vienna, Austria: Springer, sep 2016. S. S286–7. ISSN 0968-5243.
- [77] MACÍČEK, O., JIŘÍK, R. a STARČUK JR., Z. Joint DCE- and DSC-MRI processing using the Gradient correction model. In *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM)*. Honolulu, HI, USA: [b.n.], 2017. S. 136.
- [78] KOH, T. S., ZEMAN, V., DARKO, J. et al. The inclusion of capillary distribution in the adiabatic tissue homogeneity model of blood flow. *Physics in Medicine and Biology*. May 2001, roč. 46, č. 5. S. 1519–1538. DOI: 10.1088/0031-9155/46/5/313. ISSN 0031-9155.
- [79] NOTOHAMIPRODJO, M., SOURBRON, S., STAHLER, M. et al. Measuring perfusion and permeability in renal cell carcinoma with dynamic contrast-enhanced MRI: A pilot study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. Feb 2010, roč. 31, č. 2. S. 490–501. DOI: 10.1002/jmri.22028. ISSN 10531807.

- [80] CHANDARANA, H., BLOCK, T. K., ROSENKRANTZ, A. B. et al. Free-Breathing Radial 3D Fat-Suppressed T1-Weighted Gradient Echo Sequence. *Investigative Radiology*. Oct 2011, roč. 46, č. 10. S. 648–653. DOI: 10.1097/RLI.0b013e31821eea45. ISSN 0020-9996.
- [81] FENG, L., GRIMM, R., BLOCK, K. T. et al. Golden-angle radial sparse parallel MRI: Combination of compressed sensing, parallel imaging, and golden-angle radial sampling for fast and flexible dynamic volumetric MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*. Sep 2014, roč. 72, č. 3. S. 707–717. DOI: 10.1002/mrm.24980. ISSN 07403194.
- [82] JIŘÍK, R., MANGOVÁ, M., RAJMIC, P. et al. Advanced Pharmacokinetic Modeling in Small-Animal Compressed-Sensing DCE-MRI. In *Submitted to ESMRMB 2019 - 36th Annual Scientific Meeting, October 3-5, 2019, Rotterdam, Netherlands*. Rotterdam, Netherlands: [b.n.], 2019.

OSOBNÍ ÚDAJE Macíček Ondřej

Královopolská 147, 612 64 Brno - Královo pole (Česko)

+420 737 105 576 +420 541 514 392

macicek@isibmo.cz

Pohlaví Muž | Datum narození 30. bře. 87 | Státní příslušnost/í Česká republika

PRACOVNÍ POZICE Doktorand

PRACOVNÍ ZKUŠENOSTI

15–do současnosti

Doktorand

Ústav přístrojové techniky AV ČR, v. v. i., Brno (Česko)

15. zář. 17–14. pro. 17

Ph.D. student - zahraniční stáž

University of Bergen, Bergen (Norsko)

- Zpracování DCE-MRI perfuzní analýzy TMJ kloubů *in-vivo*
- Návrh a akvizice multi-echo perfuzního zobrazování na klinických systémech

VZDĚLÁNÍ, ODBORNÁ PŘÍPRAVA A KURZY

1. zář. 11–do současnosti

doktorské studium

Úroveň EQF 8

Vysoké učení technické v Brně, FEKT, Brno (Česko)

26. čer. 09–11. čer. 11

magisterské navazující studium

Úroveň EQF 7

Vysoké učení technické v Brně, FEKT, Brno (Česko)

6. čer. 06–16. čer. 09

bakalářské studium

Úroveň EQF 6

Vysoké učení technické v Brně, FEKT, Brno (Česko)

OSOBNÍ DOVEDNOSTI

Mateřský/é jazyk/y

čeština

Další jazyk/y

angličtina

POROZUMĚNÍ		MLUVENÍ		PÍSEMNÝ PROJEV
Poslech	Čtení	Ústní interakce	Samostatný ústní projev	
B2	C1	B1	B1	B2

Úrovně: A1 a A2: základní uživatel - B1 a B2: samostatný uživatel - C1 a C2: zkušený uživatel
Společný evropský referenční rámec pro jazyky

Dovednosti vztahující se k určitému povolání nebo pracovnímu místu

- MRI zobrazování
- farmakokinetické modelování
- perfuzní zobrazování a analýza
- programování

- vedoucí a recenzent diplomových a bakalářských prací

Digitální dovednosti

SEBEHODNOCENÍ				
Zpracování informací	Komunikace	Vytváření obsahu	Bezpečnost	Řešení problému
Zkušený uživatel	Zkušený uživatel	Zkušený uživatel	Zkušený uživatel	Zkušený uživatel

Digitální dovednosti - Stupnice pro sebehodnocení

- Bruker ParaVision 5.1/6.0.1
- MATLAB (MathWorks)
- LaTeX typografický systém
- LabVIEW (National Instruments)
- Microsoft Office
- Libre Office

Řidičský průkaz

A2, B

DOPLŇUJÍCÍ INFORMACE

Publikace

- Jiřík R, Taxt T, Macíček O, et al.: Blind deconvolution estimation of an arterial input function for small animal DCE-MRI. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2019, **62**, 46–56. ISSN 0730725X. Dostupné z: doi:10.1016/j.mri.2019.05.024.
- Jiřík R, Mangová M, Rajmic P, Macíček O, Souček K a Starčuk jr. Z: In: *ESMRMB 2019 - 36th Annual Scientific Meeting* [accepted], October 3-5, 2019, Rotterdam, Netherlands. 2019.
- Macíček O, Andersen E, Oskar A, et al.: Evaluation of dynamic DCE-MRI of the temporomandibular joint. In: *ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 2018. - France, Paris*. 2018, s. 3277.
- Macíček O., Jiřík R., Mikulka J, et al.: Time-Efficient Perfusion Imaging Using DCE- and DSC-MRI. *Measurement Science Review* [online]. 2018, **18**(6), 262–271. ISSN 1335-8871. Dostupné z: doi:10.1515/msr-2018-0036.
- Klanicová N, Malá A, Macíček O, Zeman J, Starčuk jr. Z: MRI Study of Liesegang Patterns: Mass Transport and Banded Inorganic Phase Formation in Gel. *Applied Magnetic Resonance* [online]. 2017, **48**(6), 545–557. ISSN 09379347. Dostupné z: doi:10.1007/s00723-017-0882-0.
- Macíček O, Jiřík R, Starčuk jr. Z: Joint DCE- and DSC-MRI processing using the Gradient correction model. In: *Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 2017*. 2017, s. 136.
- Jiřík R, Taxt T, Souček K, et al.: Comparison of the ATH and 2CXM models using low- and high-molecular-weight contrast agents in DCE-MRI. In: *ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting*. [online]. 2016, s. 499. ISSN 0968-5243. Dostupné z: doi:10.1007/s10334-016-0572-1.
- Macíček O, Jiřík R, Starčuk jr. Z: Comparison of Pharmacokinetic Models for Joint DCE/DSC-MRI. In: *ESMRMB 2016, 33rd Annual Scientific Meeting* [online]. Vienna, Austria: Springer, 2016, s. S286-7. ISSN 0968-5243. Dostupné z: doi:10.1007/s10334-016-0570-3.
- Poláková K, Marková Z, Malá A, et al.: Gd-doped iron oxide nanoparticles for MRI diagnostics. In: *BioNanoMed 2015, 6th International Congress in Nanotechnology in Medicine & Biology*. Graz, Austria: Medical University of Graz, Stiftingtalstraße 24, 8010 Graz, 2015.
- Malá A, Bakandritsos A, Macíček O, et al.: Evaluation of a Novel Maghemite Hybrid Nanocarrier for MR Imaging (Pilot Study). In: *MEASUREMENT 2015, Proceedings of the 10th International Conference*. Smolenice, Slovakia: Institute of Measurement Science Slovak Academy of Sciences, Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava Slovakia, 2015, s. 121–124.
- Jiřík R, Souček K, Mézl M, Bartoš M, Dražanová E, Drafi F, Grossová L, Kratochvíla J, Macíček O, et al.: Blind deconvolution in dynamic contrast-enhanced MRI and ultrasound. *2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC 2014* [online]. 2014, 4276–4279. ISSN 1557-170X. Dostupné z: doi:10.1109/EMBC.2014.6944569.

- Macíček O, Jiřík R, Standara M, Bartoš M, Bartušek K: Data processing in MRI perfusion analysis. In: Jiří ROZMAN, ed. *Nové směry v biomedicínském inženýrství*. Brno, Czech Republic: Vysoké učení technické v Brně, Ústav biomedicínského inženýrství, 616 00 Brno, Technická 12, 2014, s. 47–54.
- Macíček O, Jiřík R, Bartoš M, et al.: Interleaved Time-Effective DCE-MRI. In: *ESMRMB 2013, 30th Annual Scientific Meeting*. Toulouse, France: Springer Berlin Heidelberg, 2013, s. 204–205.
- Macíček O, Jiřík R, Bartoš M, et al.: Interleaved DCE and DSC-MRI. In: *Trends in Biomedical Engineering*. Podbanské, Slovak Republic: The Technical University of Košice, 2013, s. 177–180. ISBN 978-80-8086-208-4.

Kurzy

ESMRMB kurz: návrh NMR pulzů
 ESMRMB kurz: zpracování komprimovaného snímání v MRI
 Bruker Biospin: návrh MRI pulzních sekvencí v ParaVision PV6.0.1

Spolupráce na projektech

- GAČR P102-12-2380
 - Perfusní analýza pomocí MRI a ultrasonografie
 - 1. 1. 2012 — 31. 12. 2014
- GAČR P102/12/1104
 - Studium metabolismu a lokalizace primárního mozkového tumoru MR zobrazovacími technikami
 - 1.1.2012 — 31.12.2014
- GAČR GA15-12607S
 - Návrh a optimalizace pulzních sekvencí s ultrakrátkým echo-časem pro spolehlivou detekci obsahu myelinu v lidském mozku
 - 1.1.2015 — 31.12.2017
- GAČR GA16-13830S
 - Perfuzní zobrazování v magnetické rezonanci pomocí komprimovaného snímání
 - 1.1.2016 — 31.12.2018

ABSTRAKT

Tato doktorská práce se zabývá problematikou kvantitativní analýzy pomocí MRI a použití exogenní kontrastní látky. Jedná se o dvě metody, Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) a Dynamic susceptibility contrast MRI (DSC-MRI), které jsou většinou zpracovávány samostatně.

Jedná se o unikátní metody, které poskytují cenné informace, avšak nejsou odbornou veřejností dostatečně přijímány kvůli nespolehlivosti odhadů parametrů a nejsou tak běžně používány ve vyšetřovacích protokolech.

Tato dizertační práce si klade za cíl zlepšit spolehlivost metody DCE a odhady parametrů DSC. Práce se zejména zaměřuje na řešení problému kvantifikace při extravazaci kontrastní látky v DSC analýze a dále na nestabilitu DCE odhadů v případě použití pokročilých DCE farmakokinetických modelů s větším počtem parametrů.

S použitím nových přístupů zpracování z literatury pro zpracování simultánně měřených DCE a DSC dat je možno odhadnout nové parametry vyšetřované tkáně - relaxivitu vaskulárního a intersticiálního prostoru. Pro tuto metodiku byl původně použit 2CXM model. V této práci je tato metodika testována s dalšími typy modelů, přičemž je kladen důraz na jejich spolehlivost v rámci spojení DCE a DSC. Bylo zjištěno, že model ATH je pro tento účel vhodnější než 2CXM. Metoda byla rozšířena o alternující dekonvoluci a dále na plně simultánní DCE-DSC odhad. Algoritmus byl testován na umělých a reálných datech. Výsledky analýz ukazují, že navržený dekonvoluční postup zlepšuje přesnost odhadu jak DCE, tak i DSC parametrů v porovnání se sekvenčním odhadem a zvyšuje tak významně potenciál a spolehlivost DCE a DSC metod.

ABSTRACT

This dissertation deals with quantitative perfusion analysis of MRI contrast-enhanced image time sequences. It focuses on two so far separately used methods – Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) and Dynamic susceptibility contrast MRI (DSC-MRI).

The common problem of such perfusion analyses is the unreliability of perfusion parameters estimation. This penalizes usage of these unique techniques on a regular basis.

The presented methods are intended to improve these drawbacks, especially the problems with quantification in DSC in case of contrast agent extravasation and instability of the deconvolution process in DCE using advanced pharmacokinetic models. There are a few approaches in literature combining DCE and DSC to estimate new parameters of the examined tissue, namely the relaxivity of the vascular and of the interstitial space. Originally, in this scheme, the 2CXM DCE model was used. Here various models for DCE analysis are tested keeping in mind the DCE-DSC combination. The ATH model was found to perform better in this setting compared to 2CXM. Finally, the ATH model was used in alternating DCE-DSC optimization algorithm and then in a truly fully simultaneous DCE-DSC. The processing was tested using simulated and in-vivo data. According to the results, the proposed simultaneous algorithm performs better in comparison with sequential DCE-DSC, unleashing full potential of perfusion analysis using MRI.