

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**System hodnocení růstových buněk
mandibul v nukleární medicíně**

**Quantification of mandibular growth in nuclear
medicine**

Autor: **Bc. Tatiana Pavliková**

Vedoucí práce: **Ing. Tereza Kráčmerová**

Akademický rok: **2019/2020**



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Student: Bc. Tatiana Pavliková

Studijní program: Aplikace přírodních věd

Obor: Radiologická fyzika

Název práce: Systém hodnocení růstových buněk mandibul v nukleární medicíně
(česky)

Název práce: Quantification of mandibular growth in nuclear medicine
(anglicky)

Pokyny pro vypracování:

1. Kalibrace gamakamer, na kterých jsou získávány obrazová data pacientů.
2. Normalizace patientských dat dle kalibrací z gamakamer.
3. Vytvoření normálové databáze (zdravých pacientů) patientských dat a vytvoření kritérií pro zvolené metody hodnocení.
4. Hodnocení pacientů s unilaterální hyperplazií dle zvolených metodik.

Doporučená literatura:

- [1] FAHEY, Frederic H., Zachary R. ABRAMSON, Bonnie L. PADWA, Robert E. ZIMMERMAN, David ZURAKOWSKI, Mark NISSENBAUM, Leonard B. KABAN a S. Ted TREVES. Use of ^{99m}Tc-MDP SPECT for assessment of mandibular growth: development of normal values. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010, **37**(5), 1002-1010. DOI: 10.1007/s00259-009-1337-0. ISSN: 1619-7070.
- [2] SARIDIN, Carrol P., Pieter G.H.M. RAIJMAKERS, Dirk B. TUINZING a Alfred G. BECKING. Bone scintigraphy as a diagnostic method in unilateral hyperactivity of the mandibular condyles: a review and meta-analysis of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011, **40**(1), 11-17. DOI: 10.1016/j.ijom.2010.09.015. ISSN: 09015027.
- [3] RITT, Philipp, Hans VIJA, Joachim HORNEGGER a Torsten KUWERT. Absolute quantification in SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011, **38**(S1), 69-77. DOI: 10.1007/s00259-011-1770-8. ISSN: 1619-7070.

Jméno a pracoviště vedoucího diplomové práce:


Ing. Tereza Kráčmerová
2. LF UK a FN Motol
Klinika nukleární medicíny a endokrinologie
V Úvalu 84
150 06 Praha 5

Jméno a pracoviště konzultanta diplomové práce:


Datum zadání diplomové práce: 11. 3. 2020

Termín odevzdání diplomové práce: 6. 1. 2021

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.


.....
garant oboru


.....
vedoucí katedry


.....
děkan

V Praze dne 11. 3. 2020



Čestné prehlásenie:

Prehlasujem, že som túto prácu na tému Systém hodnotenia rastových buniek mandibul v nukleárnej medicíne vypracovala samostatne a uviedla som všetku použitú literatúru.

V Prahe dňa 6. januára 2021

Tatiana Pavliková

Pod'akovanie:

Na tomto mieste by som sa chcela pod'akovať všetkým, bez koho by táto práca nevznikla. Predovšetkým ďakujem svojej školiteľke, Ing. Tereze Kráčmerovej, za pomoc, ochotu, trpezlivosť pri spolupráci a čas, ktorý mi venovala počas vedenia mojej diplomovej práce. Ďalšie moje veľké pod'akovanie patrí personálu na ÚNM 1. LF UK a VFN v Prahe za pomoc pri fantómových meraniach a zbierke patientských dát. V neposlednom rade by som sa rada pod'akovala priateľovi za pomoc pri grafickej úprave a taktiež rodine za trpezlivosť a stálu podporu pri písaní tejto práce a počas celého štúdia.

Názov práce:

System hodnotenia rastových buniek mandibul v nukleárnej medicíne

Autor: Bc. Tatiana Pavliková

Odbor: Radiologická fyzika

Druh práce: Diplomová práca

Vedúci práce: Ing. Tereza Kráčmerová, Klinika nukleárnej medicíny a endokrinologie, 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole

Abstrakt: Jednostranná hyperplázia kondyly (UCH), ktorej dôsledkom je deformácia tváre, je choroba, ktorá postihuje najmä deti a vedie k asymetrii mandibuly. Diagnostika kondyl je v súčasnej dobe vykonávaná scintigrafiou skeletu pri použití jednofotónovej emisnej výpočtovej tomografie. Cieľom tejto diplomovej práce je analyzovať bežne používané metódy na diagnostikovanie kondylárneho rastu a porovnať ich s novo navrhnutou metódou, za pomoci absolútnej kvantifikácie. Keďže v Českej republike nie je zavedená jednotná metóda na kvantifikáciu kondyl, účelom je na základe zbierky normálových pacientov vytvoriť kritériá pre vyhodnotenie pacientov, s podozrením na kondylárnu hyperpláziu a podľa toho posúdiť kondylárny rast u indikovaných pacientov. Analyzovaných bolo 47 pacientov s indikáciou pre UCH a 19 normálových, resp. zdravých pacientov. Skúmaná bola metóda hodnotenia asymetrie porovnaním postihnutej a zdravej kondyly, interný štandard (klivus), externý štandard (známe množstvo aktivity v rámci zorného poľa a snímania) a absolútna kvantifikácia (pomocou kalibračného faktora a korekcie na efekt čiastočného objemu, ktoré boli zistené meraniami na fantóme). Okolo kondyl boli vysegmentované oblasti záujmu v tvare sféry s objemom 2 ml, okolo klivusu sféra s objemom 14 ml a okolo externého štandardu valec s rozmermi použitej skúmavky. Na záver bolo zistené prínosné použitie absolútnej kvantifikácie pri porovnaní rôznych výhod a nevýhod a taktiež neistôt, ktorými disponujú jednotlivé metódy s prihliadnutím na dôležitý faktor, ktorý ovplyvňuje následnú liečbu, a to stanovenie fázy rastu kondyly.

Keľúčové slová: asymetria mandibuly, jednostranná hyperplázia kondyly, kvantifikácia, normálová databáza, PVE, SPECT

Title:

Quantification of mandibular growth in nuclear medicine

Author: Bc. Tatiana Pavliková

Abstract: Unilateral condylar hyperplasia (UCH), resulting in a face deformation, is a disease which leads to an asymmetry of mandible mainly amongst children. Diagnostic of condyles is nowadays performed by a skeletal scintigraphy using single-photon emission computed tomography. The aim of the master thesis is to analyse commonly used methods for diagnosis of the condylar growth and compare these methods with the new suggested method which uses absolute quantification. Since there has been no unified method for quantification of condyles established in the Czech Republic, the other purpose is to determine criteria for the evaluation of patients who have suspected condylar hyperplasia, based on the collection of normal patients, and according to the normal values assess condylar growth in suspected UCH patients. There have been analysed forty-seven patients suspected of UCH and nineteen normal (healthy) patients. The method of assessment of asymmetry by comparing affected and normal condyle, internal standard (clivus), external standard (known amount of activity within the field of view) and absolute quantification (using a calibration factor and a partial volume effect correction, which were determined by phantom measurements) was studied. Around the condyles, there were segmented sphere-shaped volumes of interest defined by the volume of 2 ml, volume of 14 ml surrounding the clivus and a cylinder-shaped area with dimensions of the used flask surrounding the external standard. In conclusion, a beneficial use of absolute quantification has been found out by comparing various advantages, disadvantages and also uncertainties surrounding the individual methods in consideration of an important factor affecting the following treatment - defining a stage of condylar growth.

Key words: mandibular asymmetry, normal database, PVE, quantification, SPECT, unilateral condylar hyperplasia

Zoznam skratiek

CF	kalibračný faktor (C alibration F actor)
CT	výpočtová tomografia (C omputed T omography)
EANM	European Association of Nuclear Medicine
GE	G eneral E lectric
GUM	G uide to the Expression of Uncertainty in Measurement
FOV	zorné pole (F ield O f V iew)
FWHM	F ull W idth H alf M aximum
KNME	K linika n ukleárnej m edicíny a e ndokrinológie
LDCT	nízko-dávková výpočtová tomografia (L ow D ose C omputed T omography)
LEHR	L ow E nergy H igh R esolution
LOR	priamka odozvy (L ine O f R esponse)
LPU	L aw O f P ropagation of uncertainty
NM	n ukleárna m edicína
OSEM	iteratívna rekonštrukcia (O rdered S ubsets E xpectation M aximization)
PET	pozitronová emisná tomografia (P ositron E mission T omography)
PVE	efekt čiastočného objemu (P artial V olume E ffect)
PSF	bodová rozptyľová funkcia (P oint S pread F unction)
RC	koeficient obnovenia (R ecovery C oefficient)
SPECT	jednofotónová emisná výpočtová tomografia (S ingle P hoton E mission C omputed T omography)
UCH	jednostranná kondylárna hyperplázia (U nilateral C ondylar H yperplasia)
ÚNM	Ústav n ukleárnej m edicíny
VOI	objem záujmu (V olume O f I nterest)

Obsah

Úvod	11
1 Úvod do problematiky mandibuly	12
2 Vyšetrenie kondylárnej hyperplázie na scintigrafii	14
2.1 Segmentácia	14
2.2 Zakreslenie objemu záujmu	16
3 Metódy hodnotenia kondylárnej hyperplázie	19
3.1 Porovnanie pravej a ľavej kondyly	19
3.2 Interný štandard	19
3.3 Externý štandard	21
3.4 Absolútna kvantifikácia	22
4 Kalibrácia gamakamier	23
4.1 Špecifikácia gamakamier a nastavenia	24
4.2 Kalibračný faktor	25
4.2.1 Metodika	25
4.2.2 Výsledky	27
4.3 RC koeficient	28
4.3.1 Metodika	28
4.3.2 Výsledky	31
5 Vytvorenie normálovej databázy a stanovenie kritérií pre zvolené metódy hodnotenia	34
5.1 Hodnotenie asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly	36
5.2 Interný štandard - klivus	38
5.3 Externý štandard	40
5.4 Absolútna kvantifikácia	43
6 Hodnotenie pacientov s UCH podľa zvolených metodík	50
6.1 Hodnotenie asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly	51
6.2 Interný štandard - klivus	52
6.3 Externý štandard	54
6.4 Absolútna kvantifikácia	55

7 Porovnanie normálových a UCH pacientov	59
Diskusia	67
Záver	74
Literatúra	75

Úvod

Mandibulárna asymetria je choroba spodnej čel'uste, ktorá spôsobuje deformácie tváre. Takéto deformity sú dôsledkom hyperplázie kondyly na jednej, alebo aj na oboch stranách mandibuly. Keďže výskyt tejto patológie je najčastejší u detí a adolescentov, u ktorých to môže spôsobovať sociálne a psychologické problémy, je dôležité mať určenú vhodnú metódu na vyhodnotenie rastu kondýl. Liečba je primárne chirurgická a pri nesprávnom načasovaní operácie môže dôjsť k opakovanému progresívnemu rastu kondyly. Preto je dôležité zaručiť, aby bol rast postihnutej kondyly zastavený.

Medzi najspol'ahlivejšie a najrýchlejšie diagnostikovanie je hodnotenie rastovej aktivity pomocou metód nukleárnej medicíny, kde používanou a zatiaľ postačujúcou zobrazovacou modalitou je jednofotónová emisná výpočtová tomografia. Porovnaním postihnutej a protiľahlej kondyly je možné posúdiť ich symetriu, resp. asymetriu. Kostná aktivita v lézii môže byť tiež kvantifikovaná normovaním akumulácie kondyly k akumulácii v referenčnej oblasti na tele alebo k externému štandardu, kedy ide o umelo vytvorený aktívny zdroj mimo hlavy pacienta. Ďalšou alternatívou by mohlo byť využitie absolútnej kvantifikácie, ktorá by nám po normalizácii patientskych dát mala byť schopná podať informáciu o rastovej aktivite a zároveň by umožnila hodnotenie výsledkov medzi pracoviskami. Táto metóda si vyžaduje kalibráciu gamakamier, ktorými sú získavané dáta pacientov. V hľadani správnej metódy pre kvantifikáciu kondýl je v pozadí skrytých viacero aspektov, ktoré majú výrazný vplyv na výsledok hodnotenia, ktorým bude v práci venovaná značná pozornosť.

Pre správne stanovenie rastovej aktivity v závislosti na veku by mohlo byť nápomocné porovnanie indikovaných pacientov s normálovými, teda zdravými pacientmi. Preto cieľom tejto práce je vytvorenie normálovej databázy zdravých pacientov a vytvorenie kritérií, ktoré sú v ďalšej časti práce použité na hodnotenie pacientov s podozrením na abnormálny rast kondyly.

V závere práce je na základe porovnania indikovaných a normálových pacientov navrhnutá a odporučená vhodná metóda na vyhodnotenie kondylárnej hyperplázie, ktorá by mohla byť jedným z adeptov pri možnom pokuse o zjednotenie rôzne používaných metód v rámci pracovísk nukleárnej medicíny a vytvorenia rozsiahlej databázy pacientov.

Kapitola 1

Úvod do problematiky mandibuly

Kondylárna hyperplázia mandibuly je patológia dolnej čeľuste, ktorá spôsobuje asymetriu tváre, bolesť a dysfunkciu temporomandibulárneho kĺbu a môže viesť k estetickým a psychologickým problémom človeka. Kondylárna hyperplázia sa väčšinou vyskytuje na jednej kondyle, teda, inak nazvané jednostranná kondylárna hyperplázia (ďalej UCH - Unilateral Condylar Hyperplasia), avšak môže sa vyskytnúť aj na oboch stranách mandibuly. UCH je charakterizovaná výrazným prerastením kondyly v porovnaní s protíľahlou kondylou a jej etiológia je pomerne nejasná, avšak často spájaná s genetickými faktormi, úrazom, nádorom alebo hormonálnymi zmenami. Výskyt tejto choroby nie je vekovo ohraničený, napriek tomu je UCH najčastejšie diagnostikovaná deťom a mladistvým. [1, 2]

Z funkčného hľadiska sa UCH rozdeľuje do dvoch foriem, na aktívnu hyperkondýliu, kde kondyla vždy aktívne rastie a neaktívnu hyperkondýliu, kde kondylárny rast už skončil. [3] Na základe toho potom závisí ďalšia liečba. Existujú tri druhy liečby:

- počkať na „vypálenie“ kondyly a vykonať len ortognatickú operáciu na korekciu deformácií tváre,
- vykonať vysokú kondylektómiu na zastavenie rastu a následne ortognatickú operáciu po 4-6 mesiacoch,
- súbežne vykonať vysokú kondylektómiu a ortognatickú operáciu. [4]

Ku sekundárnej ortognatickej operácii sa pristupuje až po kondylektómii z dôvodu vysokého rizika nových deformácií, ak sa tento zákrok vykoná ešte počas kondylárneho rastu. [5]

Na diagnostiku UCH sa už viac ako 30 rokov používa kostná scintigrafia, pretože, ak sa ^{99m}Tc označí difosfátmi, je možné zobrazit' metabolickú aktivitu v kostiach. V osemdesiatych rokoch bola používaná planárna scintigrafia, ktorá bola postupným vývojom nahradená jednofotónovou emisnou výpočtovou tomografiou (ďalej SPECT - Single Photon Emission Computed Tomography). SPECT je v dnešnej dobe stále najviac používanou modalitou. Medzi ďalšie možnosti na diagnostiku patrí výpočtová tomografia (ďalej CT - Computed Tomography) v kombinácii so SPECT (teda SPECT/CT) a pozitronová emisná tomografia (ďalej PET - Positron Emission Tomography) v kombinácii s CT (PET/CT) s použitím deoxyfluórglukózy (¹⁸FDG), avšak ani jeden z týchto prístrojov zatiaľ nie je štandardom. V niekoľkých štúdiách bola venovaná pozornosť porovnaniu SPECT a SPECT/CT [2, 6]. Ukázalo sa, že SPECT/CT

má vysokú spoľahlivosť so 100% špecificitou. Podobne Lima et al., 2018 porovnávali modalitu PET/CT a SPECT z hľadiska radiačnej zát'áže, pretože kvalita snímky je u PET/CT nadradená a pri aplikovaní nižšej aktivity, ktorá postačuje na vyhodnotenie UCH, nezistili značný rozdiel [7]. Napriek tomu je SPECT stále uprednostňovaný z dôvodu nižšej radiačnej zát'áže u detí. [1, 2, 6, 7]

Jedna z najpoužívanejších metód hodnotenia UCH, ktorá má pomerne veľké využitie aj v dnešnej dobe, je *porovnanie zdravej a postihnutej kondyly*. Niekoľko autorov, ktorí sa týmto zaoberali, sa zhodli, že ak sa kondyly od seba líšia o viac ako 10 %, považuje sa postihnutá kondyla za aktívnu [8, 9]. V minulosti pri použití planárnej scintigrafie sa používali na hodnotenie UCH rôzne časti na tele. Toto hodnotenie s názvom *interný štandard*, začala skupina Kaban et al., 1982, ktorá porovnávala kondylu so štvrtým bedrovým stavcom [10]. Z dôvodu zdĺhavého zberu dát z dvoch rôznych oblastí na tele, sa táto metóda prestala používať. Medzi ďalší interný štandard, ktorý sa neujal, patrí oblasť v okolí krčnej chrbtice a na lebke. Tieto oblasti nepri niesli výrazné rozdiely medzi normálovými a chorými pacientmi. [11] Klivus, ako referenčná kosť interného štandardu, sa javila ako vhodná kosť na porovnanie s postihnutou kondylou vďaka tomu, že sa nachádza v rovnakej oblasti ako kondyly. Avšak, môže byť ovplyvnený rastom postihnutej kondyly, a preto sa neodporúča ho používať. [9, 12] Rovnaký problém sa môže vyskytnúť aj pri použití oboch kondýl na diagnostikovanie UCH, ale zatiaľ to nebolo dokázané. Fahey et al., 2010 začali s použitím tzv. *externého štandardu*, ktorého princíp je založený na známom množstve aktivity uloženej v zornom poli snímky [12]. Neporovnáva sa teda postihnutá kondyla s oblasťou na tele, ale s dopredu známou aktivitou v ampulke v okolí hlavy. Veľká nevýhoda je, že aktivita v ampulke nepodlieha zoslabeniu a rozptylu fotónov, tak ako kosť v tele. A pretože aktivita v ampulke sa pohybuje rádovo v stovkách kBq, pomocou merača aktivity dochádza k ďalšej neistote, a to konkrétne k nepresnému stanoveniu aktivity. Podľa Fahey et al., 2010 sa však externý štandard javí ako vhodná metóda na vyhodnotenie UCH a preto odporúčajú pokračovať v jej ďalšom skúmaní [12]. Pracoviská, kde boli vykonávané fantómové merania a tiež nzbierané dáta pacientov pre túto prácu, používajú metódy porovnania postihnutej a zdravej kondyly, ako aj externý štandard. Tieto metódy budú podrobnejšie opísané v ďalšej časti práce. [8–12]

Kapitola 2

Vyšetrenie kondylárnej hyperplázie na scintigrafii

Vyšetrenie pacientov s kondylárnou hyperpláziou má pred samostatnou kvantifikáciou obrazu niekoľko krokov. V klinickej praxi pacient prichádza na vyšetrenie, kde dochádza k stretnutiu s lekárom. Prediskutuje sa indikácia, anamnéza a overenie prípadného tehotenstva pacienta. Pacientovi sa vysvetlí priebeh vyšetrenia a na základe hmotnosti a veku sa vypočíta aplikovaná aktivita. Pacientovi sa pri vyšetrení skeletu aplikuje intravenózne fosfátové rádiofarmakum značené ^{99m}Tc , po ktorom odchádza na vyšetrenie začínajúce sa tesne po aplikácii, a to na trojfázovú scintigrafiu (na zistenie dynamiky kostí a odhalenie rastu v celom tele). Následne pacient s UCH čaká 2-3 hodiny na samotné SPECT vyšetrenie hlavy, ktoré je veľmi zriedkavo doplnené nízko-dávkovým CT (ďalej LDCT - Low Dose Computed Tomography) vyšetrením. Po akvizícii nastáva rekonštrukcia projekcií a spracovanie obrazu, ktoré je nasledované procesom segmentácie a kvantifikácie. Po tomto je vytvorený záver vyšetrenia a pacient odchádza domov. [13]

Kvantifikácia je nevyhnutná, ak je potrebné získať presnú informáciu z obrazu. Kvantifikácia obrazu môže byť vykonaná relatívne, kde nie je nutná aplikácia korekcií na obraz a používa sa na porovnanie distribúcie rádioaktivity medzi viacerými regiónmi v obraze alebo aj medzi viacerými obrazmi. Na druhej strane, absolútna kvantifikácia je omnoho zložitejšia, z dôvodu aplikovania korekčných faktorov na javy, ktoré degradujú SPECT obraz (zoslabenie fotónov, rozptyl fotónov, efekt čiastočného objemu (ďalej PVE - Partial Volume Effect), atď.). [14]

2.1 Segmentácia

Existuje niekoľko metód kvantifikácie objemu na SPECT snímkach. Segmentačné techniky, teda metódy na zadefinovanie objemu, môžeme rozdeliť do troch kategórií, a to na manuálnu segmentáciu, semi-automatickú segmentáciu a automatickú segmentáciu. *Manuálna segmentácia* je časovo veľmi náročná a vo výsledku nereprodukovateľná, pretože závisí na skúsenostiach užívateľa. *Semi-automatická segmentácia* patrí medzi automatické techniky, avšak vždy potrebuje nejakú interakciu od používateľa. Do poslednej kategórie patrí *automatická segmentácia*, ktorá je plne automatická a používateľ je v tomto prípade len v pozícii kontrolóra. [15, 16]

Segmentácia SPECT obrazov a všeobecne segmentácia v nukleárnej medicíne (ďalej NM),

je pomerne náročná, vďaka slabému priestorovému rozlíšeniu a šumu v obraze. Existuje niekoľko segmentačných techník, ale len niektoré môžu byť aplikované na obrazy v NM. Segmentácia je väčšinou založená na jednej z dvoch vlastností hodnôt intenzít (počtu impulzov u SPECT), a to diskontinuita (nespojitosť) a homogenita (podobnosť). Základom diskontinuity je rozdelenie obrazu na základe nesúvislých zmien intenzity (napr. hrán). Prístupy, týkajúce sa homogenity, sú založené na rozdelení obrazu do regiónov, ktoré sú si podobné podľa preddefinovaných kritérií. Do tejto kategórie patrí napríklad prahovanie (thresholding), metóda nárastu oblasti (region growing) a zhľukovanie (clustering). Medzi menej používané techniky v NM patrí detekcia hrán a deformovateľné modely. [17, 18]

- **Prahovanie**

- je najjednoduchšia a najviac používaná technika segmentácie. Voľba prahu môže byť buď manuálna (na základe dopredných zistení), alebo automatická (na základe obrazovej informácie). Takýmto spôsobom segmentácie je obraz rozdelený na pozadie a popredie, kde popredie tvorí novú oblasť záujmu. Prahovanie môže byť vykonané lokálne, ak sa vysegmentuje len vybraný región, alebo globálne, keď je pre celý snímok použitý jeden prah. [18, 19]

Výhodou tejto segmentácie je jednoduchosť, výpočtová nenáročnosť a rýchlosť. Medzi nevýhody patrí zanedbanie priestorovej informácie hodnôt pixelov a tiež zložitá správna voľba prahu. Problém nastáva aj pri slabom kontraste, pretože je ťažké rozlíšiť objekt, resp. léziu od pozadia. K takému nedostatku dochádza aj pri slabom priestorovom rozlíšení. [19, 20]

- **Detekcia hrán**

- funguje na snímkach, kde sa vyskytujú nesúvislé zmeny v hodnotách intenzity, teda hrany odpovedajú prudkým zmenám hodnôt v pixeloch. Hlavnou myšlienkou je nájdenie miest v obraze, kde sa intenzita výrazne mení. Na detekciu hrán sa využívajú operátory, ktoré využívajú prvú alebo druhú deriváciu (napr. Robertsov gradient, Sobelov gradient alebo Laplaceov operátor). Táto metóda funguje výborne na snímkach s vysokým kontrastom, ako je napr. CT, preto je na SPECT snímkach pomerne limitovaná a malo využívaná. [20]

- **Metóda nárastu oblasti**

- využíva dôležitý fakt, že pixely blízko seba majú podobné hodnoty impulzov. Začiatok nárastu začína definovaním „semienok“ pixelov, kde cieľom je nárast homogénneho pospájaného regiónu z každého semienka. Používateľ vyberie pixel, alebo oblasť pixelov, tzv. semienko a región rastie, až kým nedosiahne zvolené podmienky pre zastavenie rastu. [20]

Táto metóda je vhodná pre homogénne oblasti (oblasti s podobnou intenzitou), avšak na úvod je potreba manuálne zvoliť začiatkové podmienky. [20]

- **Zhľukovanie**

- funguje podobne ako metóda nárastu oblastí, kde sa na začiatok zvolí malý región, tvorený pixelmi, ktoré sa považujú za homogénne. Následne sa porovnáva so susednými oblasťami, medzi ktorými dôjde k zlúčeniu, ak je splnené zadané kritérium. [21]

- Deformovateľné modely

- sú krivky, plochy alebo telesá definované v obraze. Tieto modely sa deformujú pod vplyvom vonkajších alebo vnútorných síl. [20]

Segmentácia u SPECT, ako už bolo spomínané, je zložitá, hlavne vďaka slabému priestorovému rozlíšeniu. Pixely, nachádzajúce sa v rovnakej oblasti nemajú podobné hodnoty impulzov, v porovnaní napríklad s CT, kde kosť má CT číslo v danom rozmedzí. Teda, podmienka homogenity je ťažko splniteľná. Hrany v SPECT snímkach sú tiež pomerne nejasné a veľkú rolu pri týchto technikách hrá PVE, ktorý skresľuje skutočný objem lézií, v tomto prípade kondýl a tiež rozmazáva hrany.

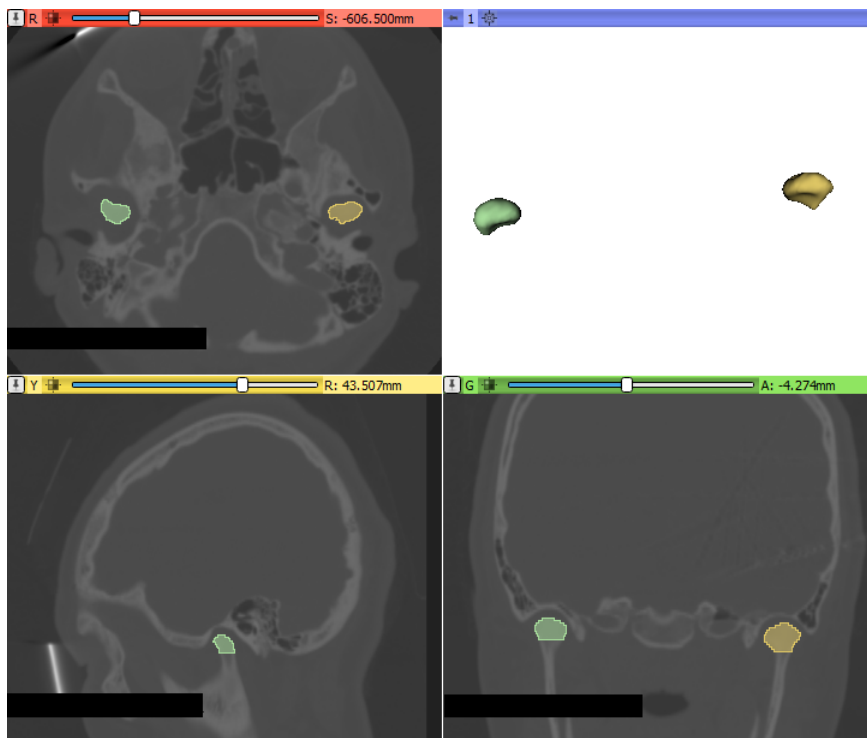
2.2 Zakreslenie objemu záujmu

Korekcia PVE pomocou koeficientov obnovenia (ďalej RC - Recovery Coefficient) by sa ideálne mala vykonávať so znalosťou správneho objemu lézie, teda s anatomickou informáciou, čo zo samotnej SPECT snímky nevieme zistiť. Dôvodom toho je práve PVE, pretože kvôli tomu je objem pri malých veľkostiach nadhodnotený a čím je objem lézie menší, tým väčší PVE na ňu vplýva.

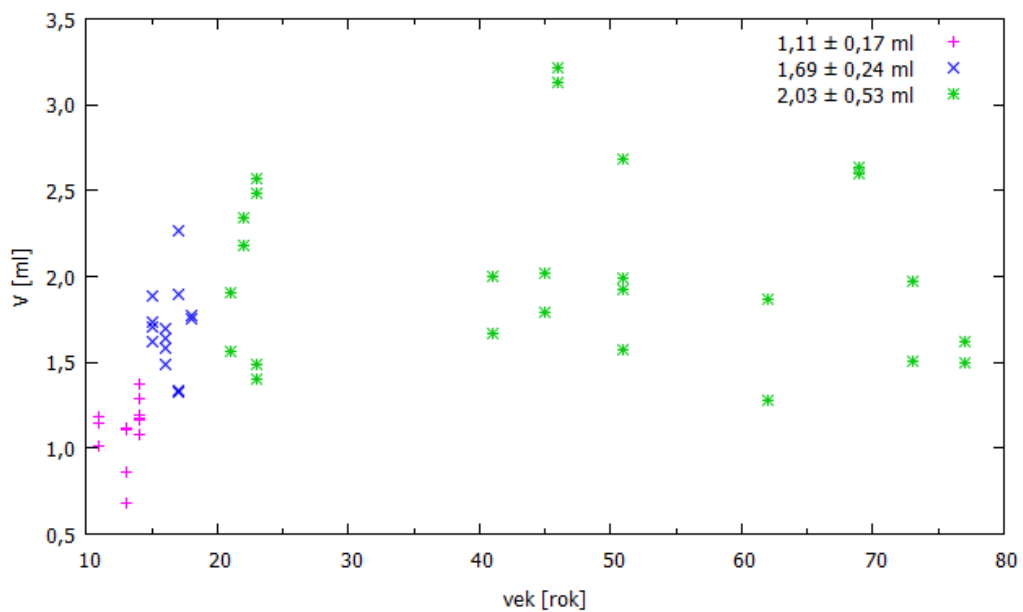
Preto bol na hodnotenie kondýl pacientov, ktorí boli kvantifikovaní v tejto práci, zvolený referenčný tvar a referenčný objem, ktorý aproximoval tvar kondyly v mandibule. Najbližšie možné priestorové geometrické teleso, podobné kondyle, je sféra, ktorá bola preto zvolená, ako referenčný tvar na kvantifikáciu. Toto bolo vizuálne vyhodnotené na základe CT a LDCT dát 27 pacientov (teda 54 kondýl) vo vekovom rozmedzí 11-77 rokov (nie pacienti použité na kvantifikáciu v tejto práci) s priemerným vekom 30 rokov, kde bola zohľadnená variabilita kondýl vo všetkých smeroch. Kondyly boli vysegmentované v programe 3D Slicer použitím prahovania, v kombinácii s metódou nárastu oblasti. Príklad vysegmentovaného pacienta je zobrazený na obr. 2.1. Následne bola zistená závislosť objemu kondýl na veku pacienta (viď obr. 2.2) a tiež priemerná hodnota objemu kondýl pre tri vekové kategórie (viď tab. 2.1).

vek	počet pacientov	V [ml]
11-14	7	1,11±0,17
15-18	7	1,69±0,24
19-77	13	2,03±0,53

Tab. 2.1: Objemy kondýl (V) zistené segmentáciou CT dát pre tri vekové kategórie.



Obr. 2.1: Vysegmentované kondyly na CT snímke v programe 3D Slicer.



Obr. 2.2: Závislosť objemu kondýl (V) na veku pacienta.

Na základe týchto zistení bol určený referenčný objem o veľkosti 2 ml, teda na kvantifikáciu SPECT snímok bola zvolená oblasť kondýl aproximovaná sférou s objemom 2 ml, klivus bol podobne aproximovaný sférou s objemom 14 ml [22]. Fláštička s aktivitou pri metóde exter-

ného štandardu bola na snímkach zakresľovaná ako valec s výškou 3,2 cm a priemerom 2,2 cm, čo bolo zistené meraním veľkosti štandardu na CT snímke. Objem menší ako 2 ml nebol použitý na detských pacientoch, pretože na kvantifikáciu bol použitý program Matlab a najbližší menší objem, ktorý bol schopný zakresliť v tvare sféry bol 0,7 ml. Segmentácia bola vykonaná semi-automaticky, kde úlohou používateľa bolo len zaznačiť oblasti kondýl, klivusu a externého štandardu. Následne boli snímky kvantifikované zakreslením príslušných útvarov okolo oblastí záujmu.

Kapitola 3

Metódy hodnotenia kondylárnej hyperplázie

Na vyhodnotenie pacientov s kondylárnou hyperpláziou je momentálne dostupných niekoľko metód. Väčšina z nich je založená na porovnaní postihnutej kondyly buď so zdravou kondylou, referenčnou oblasťou na tele, alebo so známou aktivitou v zornom poli snímania. Metódy pomocou absolútnej kvantifikácie zatiaľ nie sú zaužívané na oblasť kondýl, preto predmetom tejto práce je porovnať metódu absolútnej kvantifikácie, teda znormalizovať dáta pacientov za pomoci kalibrácie prístroja s dlhodobou zaužívanými metódami.

3.1 Porovnanie pravej a ľavej kondyly

Hodnotenie asymetrie porovnaním postihnutej a zdravej kondyly je jedna z najstarších metód na vyhodnotenie kondylárneho rastu. Skupina Pogrel et al., 1985 stanovili toho času pomocou planárnej scintigrafie kvantitatívny rozdiel medzi zdravými kondylami na maximálne 10 %, teda ak je rozdiel akumulácie v kondylách väčší, môže to indikovať problém v temporomandibulárnom kĺbe [23]. Tento názor neskôr potvrdilo niekoľko štúdií (s použitím SPECT) a stanovili rozdiel akumulácie medzi zdravými kondylami na 45-55 % a indikáciu aktívnej kondyly (zároveň aj asymetrie) nad hodnotu 55 % [9, 24, 25]. Akumulácia (uptake) v kondyle pomocou tejto metódy sa vypočíta podľa vzťahu

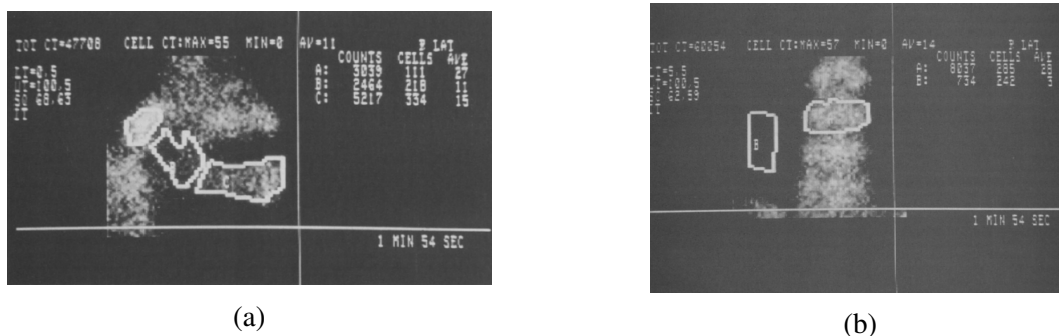
$$UP_{PK/LK} = \frac{C_{PK/LK}}{C_{PK} + C_{LK}} [9, 24], \quad (3.1)$$

kde C_{LK} je hodnota impulzov v ľavej kondyle a C_{PK} je hodnota impulzov v pravej kondyle. [9, 23–25]

3.2 Interný štandard

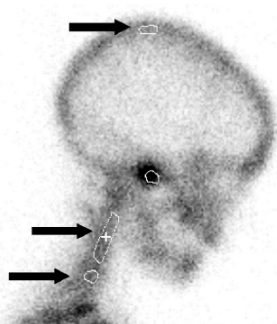
Najstaršia kvantitatívna metóda spolu s porovnaním kondýl na vyhodnotenie UCH je porovnanie postihnutej kondyly so štvrtým bedrovým stavcom (viď obr. 3.1). Touto metódou sa začala zaoberať skupina Kaban et al., 1982, kde pomocou planárnej scintigrafie ale zistili, že

akumulácia v štvrtom bedrovom stavci môže byť abnormálna, ak sa u pacienta vyskytuje bedrová choroba [10]. Ďalšou nevýhodou je potrebný dodatočný sken, okrem hlavy, čomu odpovedá dlhší vyšetrovací čas. [10, 26]



Obr. 3.1: Planárny snímok mandibuly (a) a štvrtého bedrového stavca (b) pri vyhodnotení kondylárnej hyperplázie. [26]

Z dôvodu úspory času Saridin et al., 2007 navrhli ako interný štandard oblasti na hlave, a to oblasť tretieho krčného stavca a oblasť v lebke okolo najvyššieho bodu temennej kosti (viď obr. 3.2) [11]. Tieto interné štandardy ale nepriniesli vylepšenie rozdielu medzi zdravými a UCH pacientami. [11]

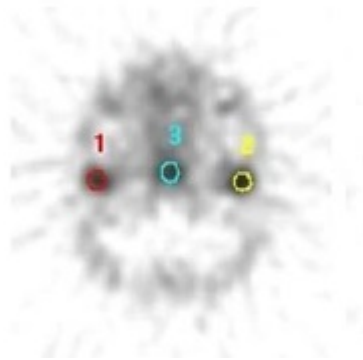


Obr. 3.2: Navrhnuté interné štandardy v oblasti krčnej chrbtice a na lebke. [11]

Ako posledný interný štandard, ktorý si v praxi našiel najväčšie uplatnenie, bol klivus (viď obr. 3.3), pretože jeho rast končí počas puberty, a to spojením sféno-okcipitálnej synchodrózy. Podľa Chan et al., 2000 je klivus jedna z najmenej aktívnych kostí na tele, čím sa radí medzi výhodnejší interný štandard ako štvrtý bedrový stavec [27]. Akumulácia, resp. uptake pomocou interného štandardu ($UP_{PK/LK,INT}$) pri použití referenčnej kosti na tele sa vypočíta podľa vzťahu

$$UP_{PK/LK,INT} = \frac{C_{PK/LK}}{C_{INT}} \quad [12], \quad (3.2)$$

kde $C_{PK/LK}$ je hodnota impulzov v objeme záujmu (ďalej VOI - Volume Of Interest) v skúmanej kondyle a C_{INT} je hodnota impulzov vo VOI vo vybranej oblasti interného štandardu. [12, 27]



Obr. 3.3: Klivus ako interný štandard. [12]

3.3 Externý štandard

Externým štandardom sa začal zaoberať kolektív Fahey et al., 2010 [12]. Táto metóda je založená na porovnaní postihnutej kondyly so známou aktivitou v skúmvavke, uloženej vedľa hlavy pacienta (v zornom poli snímania) počas vyšetrenia (vid' obr. 3.4). Množstvo aktivity v skúmvavke sa pohybuje v rozmedzí desiatok až stovák kBq, pretože kondyly slabo akumulujú. Pri vysokej aktivite by mohlo dôjsť k znehodnoteniu snímky a nemožnému vyhodnoteniu kondyl. Použitie tejto metódy preferovali, pretože je podľa nej možnosť rozpoznať nielen metabolický stav kondyly, ale aj štádium rastu kondyly. Aktivita v kondyle pri použití externého štandardu ($A_{PK/LK,EXT}$) sa vypočíta podľa vzťahu

$$A_{PK/LK,EXT} = \frac{C_{PK/LK}}{C_{EXT}} A_{EXT} \quad [12], \quad (3.3)$$

kde $C_{PK/LK}$ je hodnota impulzov v skúmvanej kondyle, C_{EXT} je celkový počet impulzov v skúmvavke so známou aktivitou a A_{EXT} je aktivita externého štandardu (v skúmvavke), skorigovaná na čas akvizície premenovým zákonom. [12]



Obr. 3.4: Externý štandard uložený vedľa hlavy pacienta počas vyšetrenia. [12]

3.4 Absolútna kvantifikácia

Absolútna kvantifikácia pomocou SPECT sa stáva v dnešnej dobe štandardným vyhodnotením rôznych patológií. Vyžaduje znalosť kalibračného faktoru (ďalej CF - Calibration Factor) a korekčných faktorov na efekty degradujúce obraz u SPECT, ktoré robia túto metódu náročnejšou. Pri použití tejto metódy sa normalizujú dáta pacientov, alebo len hodnoty počtu impulzov v skúmanej VOI, kalibračným faktorom gamakamery a vybranými korekčnými faktormi (napr. na zoslabenie, rozptyl, PVE, atď.). Hodnotenie kondylárneho rastu výpočtom aktivity v kondylách nie je dodnes štandardom, avšak, zistená aktivita by mohla byť prínosom pri hodnotení UCH pre stanovenie presného štádia rastu a postihnutia. Aktivita v pravej, resp. ľavej kondyle ($A_{PK/LK}$) pomocou tejto metódy sa vypočíta odvodením zo vzorca pre CF a RC (podrobnejšie v nasledujúcej kapitole) vzt'ahom

$$A_{PK/LK} = \frac{C_{PK/LK}}{t} \frac{1}{CF}, \quad (3.4)$$

kde $C_{PK/LK}$ je hodnota impulzov v skúmanej kondyle, CF je kalibračný faktor používaného SPECT, RC je korekčný koeficient na PVE a t je doba akvizície.

Na hodnotenie kondýl pacientov, použitých v tejto práci, boli zvolené štyri metódy:

- hodnotenie asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly - táto metóda momentálne patrí k najviac používaným v praxi NM,
- porovnanie s interným štandardom, kde bol zvolený klivus - pretože zo všetkých skúmaných interných štandardov priniesla najlepšie výsledky,
- metóda použitia externého štandardu - bol tu zistený prínos, avšak podrobnejší výskum ďalej nepokračoval,
- metóda absolútnej kvantifikácie - bola vybraná, pretože by mohla byť prínosná pri stanovení štádia rastu kondyly.

Kapitola 4

Kalibrácia gamakamier

Jednofotónová emisná výpočtová tomografia je jedna z modalít v nukleárnej medicíne, ktorá poskytuje, resp. dovoľuje vizualizáciu distribúcie rádionuklidu v ľudskom tele. Meranie distribúcie rádionuklidu patrí medzi jednu z mála dostupných kvantitatívnych *in-vivo* zobrazovacích metód. Kvantifikácia, a konkrétne absolútna kvantifikácia, hrá už pomerne dôležitú úlohu vo viacerých štúdiách, avšak na rozdiel od relatívnej kvantifikácie, je vždy náročnejšia. Na vykonanie presnej absolútnej kvantifikácie je potrebných mnoho korekcií faktorov, ktoré ovplyvňujú obraz v NM. [14, 28, 29] Podľa Zhao et al., 2018 sa kvantifikácia SPECT snímok delí na tri kroky [30]:

- Prvý krok kvantifikácie zahŕňa *SPECT rekonštrukciu*. Pretože akvizícia je ovplyvnená nežiaducimi javmi, ktoré degradujú výsledný obraz (napr. zoslabenie a rozptyl fotónov, mŕtva doba kamery a efekt čiastočného objemu), môžu byť takéto javy počas rekonštrukcie korigované. [30]
- Druhým krokom kvantifikácie je *aplikácia kalibračného faktora* na zrekonštruované obrazy, ktorý prekonvertuje hodnoty vo voxeloch na aktivitu, resp. objemovú aktivitu. Inak povedané, prekonvertuje 3D impulzovú mapu na 3D mapu aktivity. Najspoľahlivejšia metóda na získanie CF je experiment so známym množstvom aktivity, resp. objemovej aktivity. Najjednoduchší spôsob na určenie CF, je vykonanie planárnej akvizície bodového zdroja [31], avšak, táto metóda je vhodná len v prípade, ak sú dáta zrekonštruované s vysokou presnosťou a zahŕňajú perfektnú korekciu na rozptyl a zoslabenie. Tieto podmienky sú veľmi ťažko dosiahnuteľné, preto spoľahlivejší spôsob kalibračného merania je SPECT akvizícia v geometrii, ktorá viac simuluje fyzikálne procesy v pacientovi, ako napr. fantóm s homogénne rozloženou aktivitou alebo horúce lézie v homogennom pozadí. [30,31]
- Posledný krok kvantifikácie zahŕňa *segmentáciu mapy aktivity*, pretože vysegmentované objemy sú ovplyvnené PVE. PVE môže byť výrazným zdrojom chýb pri kvantifikácii najmä malých objemov, preto pre presnú kvantifikáciu musí byť použitá korekcia na PVE, a to napríklad experimentálnym určením koeficientov obnovenia (RC koeficientmi). RC, je definovaný ako pomer nameranej aktivity v SPECT obraze ku skutočnej aktivite v danej lézii a medzi najbežnejší spôsob, na získanie týchto koeficientov, je experiment s fantó-

mom, obsahujúci sféry o rôznej veľkosti, naplnené známou aktivitou, resp. objemovou aktivitou. [14, 30]

4.1 Špecifikácia gamakamier a nastavenia

Koeficienty, ktoré boli stanovené na kalibráciu gamakamery, boli namerané na dvoch pracoviskách použitím piatich gamakamier. Tento prístup bol zvolený z dôvodu porovnania viacerých metódik na vyhodnotenie kondylárnej hyperplázie a použitia viacerých patientskych dát v ďalšej časti práce. Merania boli vykonané na Klinike nukleárnej medicíny a endokrinológie 2. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej a Fakultnej nemocnice Motol (ďalej len KNME) a Ústave nukleárnej medicíny 1. lekárskej fakulty Univerzity Karlovej a Všeobecnej fakultnej nemocnice (ďalej len ÚNM) v Prahe. Na KNME boli použité dvojhľavé gamakamery SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel, SPECT/CT Siemens Symbia T a SPECT Siemens Symbia S. Na ÚNM boli použité dvojhľavé gamakamery SPECT/CT Infinia Hawkeye 4 od firmy General Electric (ďalej GE) a SPECT Infinia tiež od GE. Všetky použité gamakamery mali hrúbku detektorov 3/8" s využitím kolimátorov pre nízke energie s vysokým rozlíšením (LEHR¹). Na všetky merania boli použité akvizičné a rekonštrukčné parametre (vid' tab. 4.1 a tab. 4.2), ktoré sú bežne používané v praxi na oboch klinikách, a pomocou ktorých boli získané patientské dáta použité v tejto práci. Všetky patientské dáta a experimenty, vykonané na KNME, boli prevedené akvizíciou TOMO MANDIBULA a dáta boli zrekonštruované pomocou iteratívnej rekonštrukcie OSEM (Ordered Subsets Expectation Maximization), konkrétne OSEM 3D. Na ÚNM bola použitá akvizícia SPECT STANDARD a SPECT ECO (pomocou akvizície STANDARD boli nasnímaní pacienti, indikovaní pre kondylárnu hyperpláziu a pomocou ECO pacienti v normálovej databáze) a dáta boli zrekonštruované pomocou iteratívnej rekonštrukcie OSEM. Všetky parametre sú tiež zaznamenané v tab. 4.1 a tab. 4.2.

akvizícia	TOMO MANDIBULA	SPECT STANDARD	SPECT ECO
en. okno fotopíku	140 keV ± 7,5 %	140 keV ± 10 %	140 keV ± 10 %
akviz. mód	step and shoot	step and shoot	step and shoot
pohyb detektorov	cirkulárny ²	body contouring	body contouring
poloha detektorov	H	H	H
matica	128x128	128x128	128x128
zoom	1	1	1
rotácia	180°/ detektor	180°/ detektor	180°/ detektor
uhol posunutia	1°/ step	3°/ step	6°/ step
počet projekcií	180/ detektor	60/ detektor	30/ detektor
čas na projekciu	10 s	20 s	15 s

Tab. 4.1: Použité akvizičné parametre na oboch pracoviskách.

¹Low Energy High Resolution

²detektor 1- 31,5 cm od izocentra, detektor 2 - 25,5 cm od izocentra

rekonštrukcia	OSEM 3D (KNME)	OSEM (ÚNM)
typ	OSEM	OSEM
kor. na zoslabenie	nie	nie
kor. na rozptyl	nie	nie
iterácie	12	2
subsety	4	10
postrekonštrukčný filter	Gauss - 7 mm	BTW ³

Tab. 4.2: Použité rekonštrukčné parametre na oboch pracoviskách.

Pre zjednodušenie, v ďalšej časti práce bude používaný formalizmus pre dáta z KNME (použitá jedna akvizícia a jedna rekonštrukcia) vo forme typ prístroja + OSEM a pre dáta z ÚNM (použitá dve akvizície a jedna rekonštrukcia) vo forme prístroj + STANDARD, resp. prístroj + ECO.

Výber použitých koeficientov pre absolútnu kvantifikáciu bol zvolený na základe štúdií, venujúcich sa problematike absolútnej kvantifikácie [28, 30, 32]. Keďže, skoro všetci pacienti obsiahnutí v tejto práci pre účel kvantifikácie nepodstúpili CT vyšetrenie, teda dáta pacientov neboli zrekonštruované s korekciou na zoslabenie, tak ani pri kvantifikácii nebola použitá korekcia na zoslabenie. Korekcia na rozptyl sa v klinickej praxi vykonáva väčšinou pomocou metódy niekoľkých energetických okien (dvoch alebo troch). Avšak, na oboch pracoviskách, kde bola vykonaná scintigrafia skeletu UCH pacientov, použitých v tejto práci, sa táto korekcia nepoužíva, čo je pravdepodobne zapríčinené tým, že metódy niekoľkých energetických okien nie sú ani veľmi presné, ani robustné voči šumu [33]. Z tohto dôvodu nebola použitá ani korekcia na rozptyl. Použitie kalibračného a RC koeficientu v súčasnosti patrí medzi štandard, avšak ďalší aspekt, ktorý môže vplývať pri absolútnej kvantifikácii, je mŕtva doba prístroja. Mŕtva doba vzniká pri zobrazovaní vysokých aktivít práve vtedy, keď už systém nedokáže vždy rozlíšiť medzi prichádzajúcimi udalosťami. Nakoľko sa pri zobrazovaní pomocou ^{99m}Tc pri bežných podmienkach nevyužívajú aktivity spôsobujúce mŕtvu dobu prístroja (približne nad 1 GBq [34]) a neboli použité ani v predloženej práci, nebudú predmetom ďalšej diskusie. [28, 30, 32–34]

4.2 Kalibračný faktor

4.2.1 Metodika

Kalibračný faktor bol určený na základe experimentu pomocou Jaszczak fantómu bez insertov (s približnými rozmermi: priemer 21,6 cm, výška 18,6 cm, objem 6-7 l), ktorý bol naplnený vodou a ^{99m}Tc s homogénne rozloženou aktivitou. Na meranie bola použitá aktivita o približnej hodnote 200 MBq. Táto hodnota aktivity vo fantóme, teda v zornom poli snímky (ďalej FOV - Field Of View), vychádza z aplikovaných aktivít a na základe odhadu maximálnej možnej aktivity vo FOV pri bežne používaných aktivitách pre scintigrafiu skeletu (700 MBq pre štandardného pacienta s váhou 65-80 kg [13]). Jedna z dôležitých podmienok pri tomto meraní bola, aby sa príkon impulzov nachádzal v lineárnom rozsahu kamery kvôli mŕtvej dobe

³Butterworth filter, order - 10, cutoff - 0,48 Nyquistovej frekvencie

prístrojov. Naplnený fantóm bol uložený do stredu FOV a následne boli prevedené rovnaké akvizície akými boli získané dáta pacientov (vid' tab. 4.1). Následne boli dáta zrekonštruované rovnako ako experimentálne dáta (vid' tab. 4.2) a snímky boli vyhodnotené v programe Matlab, kde okolo fantómu bola zakreslená oblasť záujmu podľa rozmerov fantómu (vid' obr. 4.1). Kalibračný faktor bol získaný podľa vzorca

$$\overline{CF} = \frac{C}{A \cdot t} [30, 35], \quad (4.1)$$

kde C je celkový počet impulzov vo VOI, A je aplikovaná aktivita do fantómu skorigovaná premenovým zákonom na začiatok akvizície a t je doba trvania akvizície. Keďže doby trvania použitých akvizícií (vid' tab. 4.1) nie sú zanedbateľné voči polčasu rozpadu ^{99m}Tc (6 hodín), kalibračný faktor bol ešte skorigovaný na rozpad počas doby akvizície podľa vzťahu:

$$CF = \frac{\overline{CF}}{e^{-\lambda t}}, \quad (4.2)$$

kde λ predstavuje premenovú konštantu.

Aplikované aktivity do fantómu sú uvedené v tab. 4.3, kde chyba bola spočítaná len ako smerodajná odchýlka viacerých meraní aktivity a chyba doby trvania akvizície bola stanovená na 1 s.

klinika	A [MBq]
KNME	263,00 ± 0,05
ÚNM	143,57 ± 0,00

Tab. 4.3: Aplikované aktivity do fantómu na meranie tomografickej citlivosti.

Chyby nepriamych meraní boli stanovené podľa D'Arienzo et al., 2017 a na základe sprievodcu vyjadrenia neistoty v meraní (ďalej GUM - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) [36]. Všeobecne pre funkciu $y = f(q_1, q_2, \dots, q_n)$ s chybami $u(q_1), u(q_2), \dots, u(q_n)$ sa podľa GUM aplikuje zákon šírenia neistoty (ďalej LPU - Law Of Propagation of uncertainty), aby sa vyhodnotila kombinovaná neistota $u(y)$ spojená s y . Na základe toho, pre nezávislé vstupné veličiny platí:

$$u^2(y) = \left(\frac{\partial f}{\partial q_1}\right)^2 u^2(q_1) + \left(\frac{\partial f}{\partial q_2}\right)^2 u^2(q_2) + \dots + \left(\frac{\partial f}{\partial q_n}\right)^2 u^2(q_n) [36], \quad (4.3)$$

kde $\partial f / \partial q_i$ je parciálna derivácia f podľa premennej q_i . [36, 37]

Teda, chyba kalibračného koeficientu bola odvodená podľa vyššie spomínaných pravidiel a určená vzťahom

$$\left(\frac{u(\overline{CF})}{\overline{CF}}\right)^2 = \left(\frac{u(C)}{C}\right)^2 + \left(\frac{u(A)}{A}\right)^2 + \left(\frac{u(t)}{t}\right)^2, \quad (4.4)$$

kde neistota počtu impulzov bola stanovená na základe náhodných štatistických javov ako $u(C) = \sqrt{C}$ a chyba finálneho skorigovaného kalibračného koeficienta bola určená podľa vzorca

$$u^2(CF) = \left(\frac{CF}{\overline{CF}} \right)^2 u^2(\overline{CF}) + (CF \cdot \lambda)^2 u^2(t). \quad (4.5)$$



Obr. 4.1: Zakreslená oblasť záujmu okolo Jaszczak fantómu na určenie kalibračného koeficientu.

4.2.2 Výsledky

Vyhodnotené CF podľa vzťahu 4.1 a 4.2 sú zaznamenané pre všetky kombinácie použitých akvizíčných a rekonštrukčných parametrov v tab. 4.4 pre prístroje na KNME a v tab. 4.5 pre prístroje na ÚNM.

prístroj	Symbia Intevo	Symbia T	Symbia S
CF_{OSEM} [cps/MBq]	$64,308 \pm 0,018$	$64,004 \pm 0,019$	$68,380 \pm 0,019$

Tab. 4.4: Vypočítané kalibračné koeficienty pre prístroje na KNME pre rekonštrukciu OSEM a akvizíciu TOMO MANDIBULA.

prístroj	Infinia	Infinia Hawkeye 4
CF_{ECO} [cps/MBq]	$63,337 \pm 0,033$	$63,035 \pm 0,035$
$CF_{STANDARD}$ [cps/MBq]	$64,807 \pm 0,020$	$65,623 \pm 0,021$

Tab. 4.5: Vypočítané kalibračné koeficienty pre prístroje na ÚNM pre obe použité akvizície s iteratívnou rekonštrukciou OSEM.

4.3 RC koeficient

4.3.1 Metodika

Korekčné koeficienty na nepresnosti, spôsobené PVE, boli zistené za pomoci experimentu s Jaszczak fantómom a plnitelnými sférami (Hollow Sphere Sets (6)TM a Micro Hollow Sphere Sets (4)TM) (vid' obr. 4.2a a 4.2b). Objem sfér bol v rozmedzí od 0,031 ml do 16 ml a ich presné rozmery sú uvedené v tab. 4.6. Meranie bolo uskutočnené dvoma spôsobmi, kedy pri jednom pokuse bola použitá väčšia sada sfér a pri druhom menšia sada sfér. Sféry aj pozadie fantómu boli naplnené vodou a rádionuklidom ^{99m}Tc s objemovou aktivitou v pomere sféry k pozadiu približne 100:1. Aktivity boli volené tak, aby hodnoty objemovej aktivity v sférach boli minimálne 2 MBq/ml a 0,02 MBq/ml v pozadí fantómu v čase akvizície. Použité akvizície a rekonštrukcie boli tiež zvolené ako dáta pacientov (použité akvizície vid' tab. 4.1 a použité rekonštrukcie vid' tab. 4.2). Keďže RC koeficienty závisia na veľkosti sféry, resp. lézie, odporúča sa dáta vyhodnocovať podľa kontúr sfér, zakreslených podľa výpočtovej tomografie [35, 38]. Avšak, v dnešnej dobe sa na vyhodnotenie UCH modalita CT bežne nevyužíva, pretože UCH postihuje najmä deti a tiež nie všetky použité prístroje, na ktorých boli získané patientské dáta, disponujú CT. Preto bol zvolený následne uvedený postup.

CT akvizícia bola vykonaná len na SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel (KNME) a na SPECT/CT Infinia Hawkeye 4 (ÚNM). Pretože na ďalších prístrojoch nebola vykonaná, dáta boli vyhodnotené dvoma spôsobmi. Najskôr pomocou programu 3D Slicer, kde boli vyhodnotené dáta aj s CT kvôli presnému zakresleniu VOI okolo sfér podľa kontúr (vid' obr. 4.3) a následne pomocou programu Matlab, ktorý zakresľoval sféry podľa ich veľkosti a na vyhodnotenie nepoužíval CT dáta. Pomocou Matlabu boli vyhodnotené všetky ostatné akvizície, ktoré boli nasnímané bez CT a korigované korekčným koeficientom (k_{CT}), ktorý korigoval rozdiel pri vyhodnotení s CT a bez CT. Teda, na základe týchto dvoch metód boli pre akvizície na SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel a SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4, pre všetky RC koeficienty určené korekčné koeficienty na CT (k_{CT}) a aplikované na všetky dáta, ktoré boli vyhodnotené len pomocou Matlabu. Vyhodnotenie v Matlabe malo niekoľko krokov. Najprv bol nájdený stred každej sféry a následne bola okolo každej sféry zakreslená sféra so skutočným polomerom danej sféry. Kontrola výsledného VOI prebehla vždy vizuálne (vid' obr. 4.4) a RC koeficient bol ďalej získaný podľa vzťahu:

$$\overline{RC} = \frac{A_{SPECT}}{A_{SKUT}} = \frac{C}{A_V} \cdot \frac{1}{CF} \quad [35], \quad (4.6)$$

kde A_{SPECT} je aktivita v sfére zistená na základe kalibračného koeficientu, C je celkový počet impulzov v sfére, t je doba akvizície, A_{SKUT} je skutočná aktivita zistená pomocou objemu sféry V a objemovej aktivity A_V v sfére skorigovanej premenovým zákonom na koniec akvizície. Chyba \overline{RC} bola odvodená podľa GUM a LPU na vzťahu

$$\left(\frac{u(\overline{RC})}{\overline{RC}} \right)^2 = \left(\frac{u(A_{SPECT})}{A_{SPECT}} \right)^2 + \left(\frac{u(A_{SKUT})}{A_{SKUT}} \right)^2, \quad (4.7)$$

kde neistota aktivity, zistenej pomocou kalibračného koeficientu, bola stanovená podľa vzorca (podľa GUM a LPU)

$$\left(\frac{u(A_{\text{SPECT}})}{A_{\text{SPECT}}}\right)^2 = \left(\frac{u(C)}{C}\right)^2 + \left(\frac{u(t)}{t}\right)^2 + \left(\frac{u(\text{CF})}{\text{CF}}\right)^2, \quad (4.8)$$

kde neistota doby trvania akvizície bola opäť stanovená na jednu sekundu a neistota počtu impulzov bola vypočítaná ako \sqrt{C} . Chyba skutočnej aktivity bola vypočítaná vzťahom

$$u(A_{\text{SKUT}}) = V \cdot u(A_V). \quad (4.9)$$

Do tejto chyby nebola započítaná neistota objemu sfér. Presné objemy sú zaznamenané v tab. 4.6 a pri meraniach boli všetky sféry naplnené bez bublín.

Ako už bolo vyššie spomenuté, pre akvizície na SPECT/CT Siemens Symbia T, SPECT Siemens Symbia S (KNME) a SPECT GE Infinia (ÚNM) nebolo vykonané CT. Tieto RC koeficienty, vyhodnotené len za pomoci programu Matlab, boli skorigované korekciou k_{CT} vzťahom

$$\text{RC} = \overline{\text{RC}} \cdot k_{\text{CT}}, \quad (4.10)$$

a chyba RC koeficientu bola určená vzťahom (podľa GUM a LPU)

$$\left(\frac{u(\text{RC})}{\text{RC}}\right)^2 = \left(\frac{u(\overline{\text{RC}})}{\overline{\text{RC}}}\right)^2 + \left(\frac{u(k_{\text{CT}})}{k_{\text{CT}}}\right)^2. \quad (4.11)$$

Korekčné koeficienty na CT (zo SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel pre jednu akvizíciu a SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4 pre dve akvizície) boli použité ako priemerná hodnota zo všetkých troch použitých akvizícií pre každý k_{CT} v závislosti na objeme. Chyba finálneho k_{CT} bola stanovená vzťahom

$$u^2(k_{\text{CT}}) = \frac{1}{3} \left(\sum_{i=1}^3 u^2(k_i) \right). \quad (4.12)$$

kde k_i sú koeficienty z jednotlivých troch akvizícií. RC koeficienty (u dvoch prístrojoch bez korekcie na CT, u troch s korekciou na CT) boli následne preložené v programe Gnuplot referenčnou funkciou

$$\text{RC}_{\text{fit}} = \frac{a}{[1 + (b/V)^c]} \quad [38]. \quad (4.13)$$

V [ml]	d [mm]	V [ml]	d [mm]
16,0	31,27	0,500	9,89
8,0	24,82	0,250	7,86
4,0	19,79	0,125	6,23
2,0	15,43	0,063	4,95
1,0	12,43	0,031	3,95

Tab. 4.6: Rozmery použitých sfér, kde V je objem a d je vnútorný priemer.

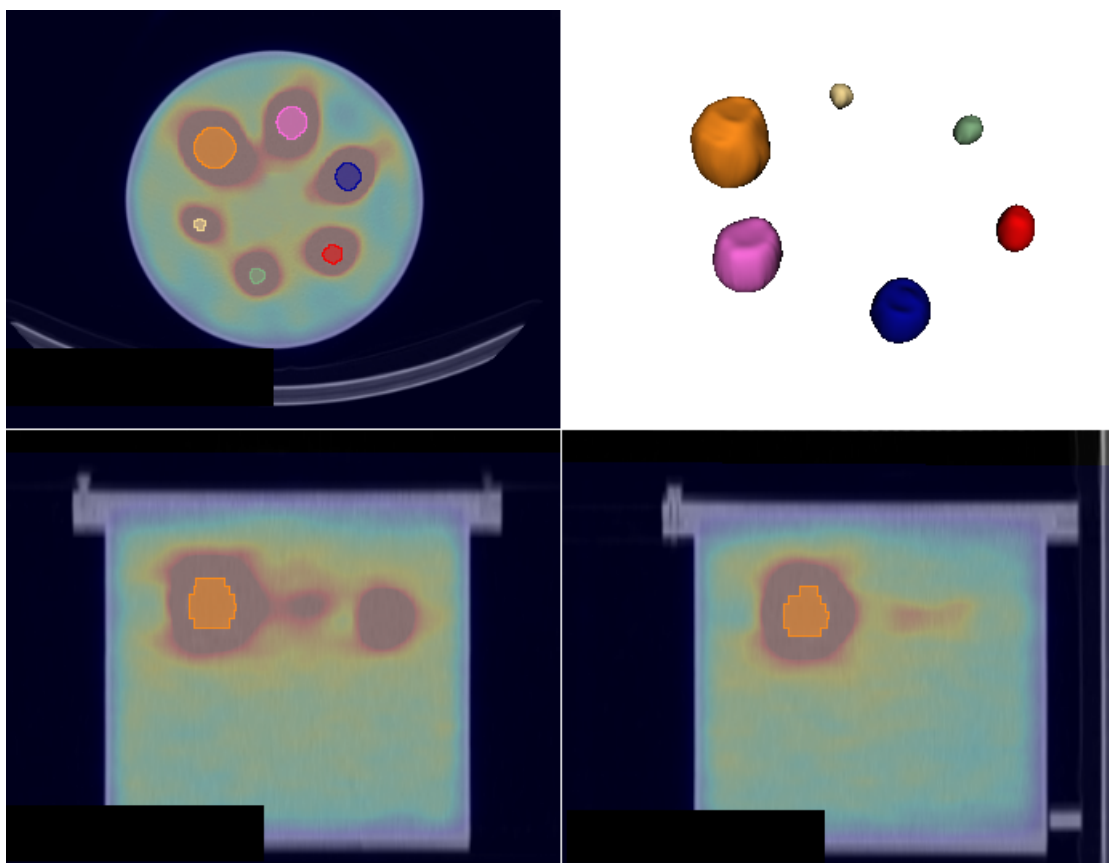


(a) Hollow Sphere Set (6)TM. [39]

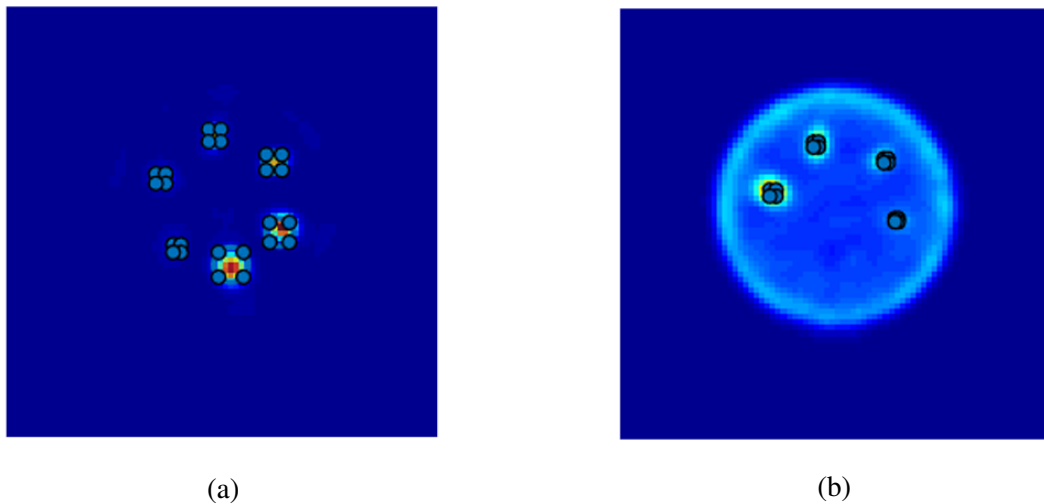


(b) Micro Hollow Sphere Set (4)TM. [40]

Obr. 4.2: Sféry využité na získanie RC koeficientov.



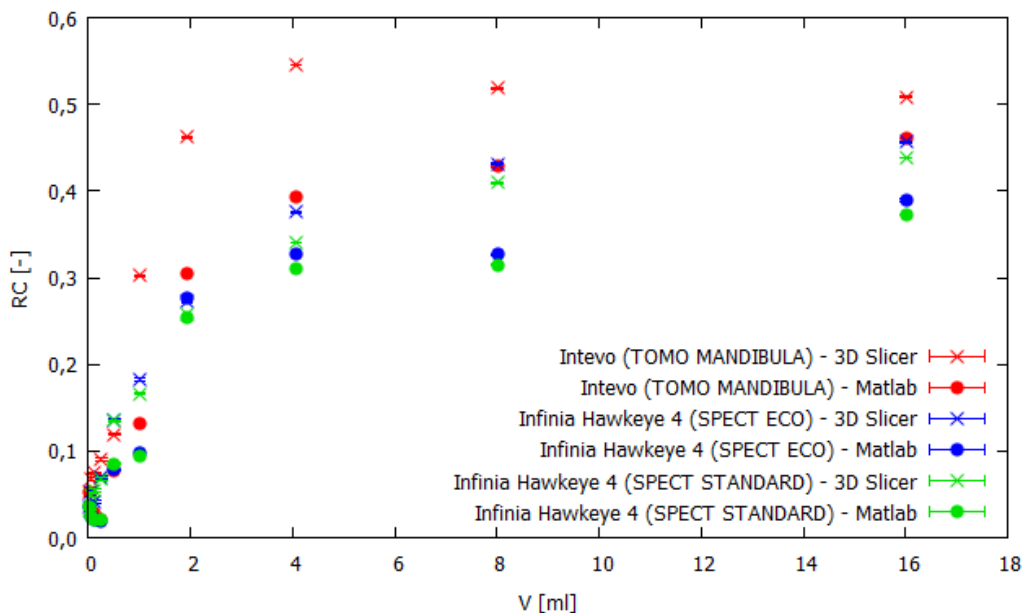
Obr. 4.3: Zakreslené VOI v programe 3D Slicer podľa CT kontúr.



Obr. 4.4: Vizuálna kontrola VOI v programe Matlab pre veľkú sadu (a) a malú sadu (b) sfér cez rez, ktorý prechádzal približne stredom každej sféry.

4.3.2 Výsledky

Dáta získané na SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel (akvizícia TOMO MANDIBULA) a na SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4 (akvizícia SPECT ECO a SPECT STANDARD) boli vyhodnotené v programoch 3D Slicer a Matlab. Porovnanie RC koeficientov pre obe metódy vyhodnotenia, a pre všetky akvizície je znázornené na obr. 4.5.



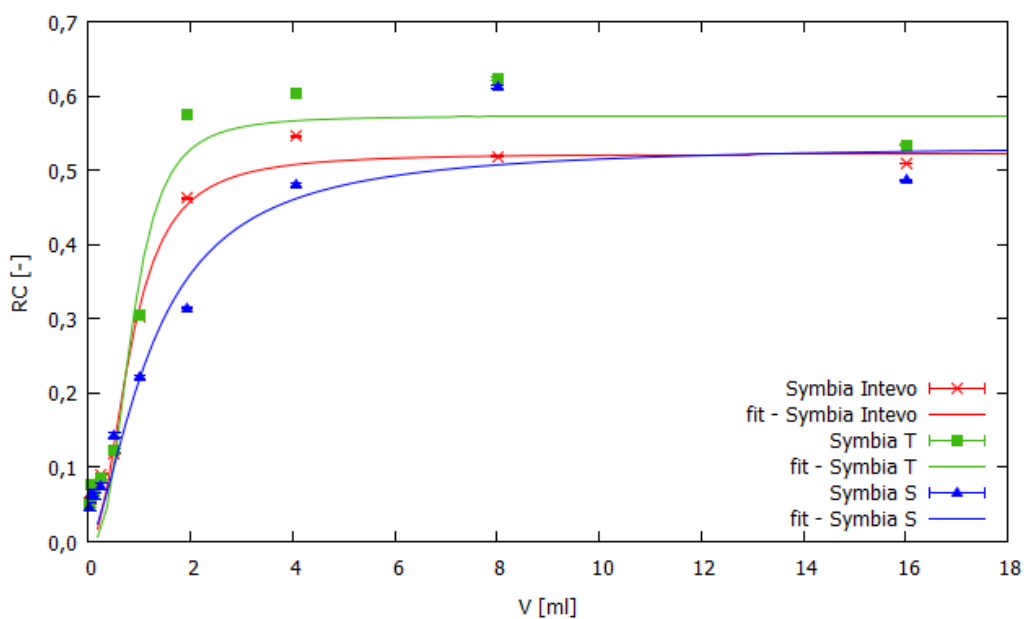
Obr. 4.5: RC koeficienty v závislosti na objeme (V) pre vybrané dáta zakreslené pomocou programu 3D Slicer (podľa kontúr sfér na CT snímke) a v programe Matlab (zistené bez použitia CT) pre akvizíciu na SPECT/CT Siemens Symbia Intevo Excel a pre dve akvizície na SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4.

Z týchto závislostí boli korekčné koeficienty na CT (k_{CT}) získané pre každú sféru, ako podiel RC získaného pomocou 3D Slicer a RC získaného z Matlabu (podľa vzťahu 4.10). Výsledné k_{CT} sú uvedené v tab. 4.7.

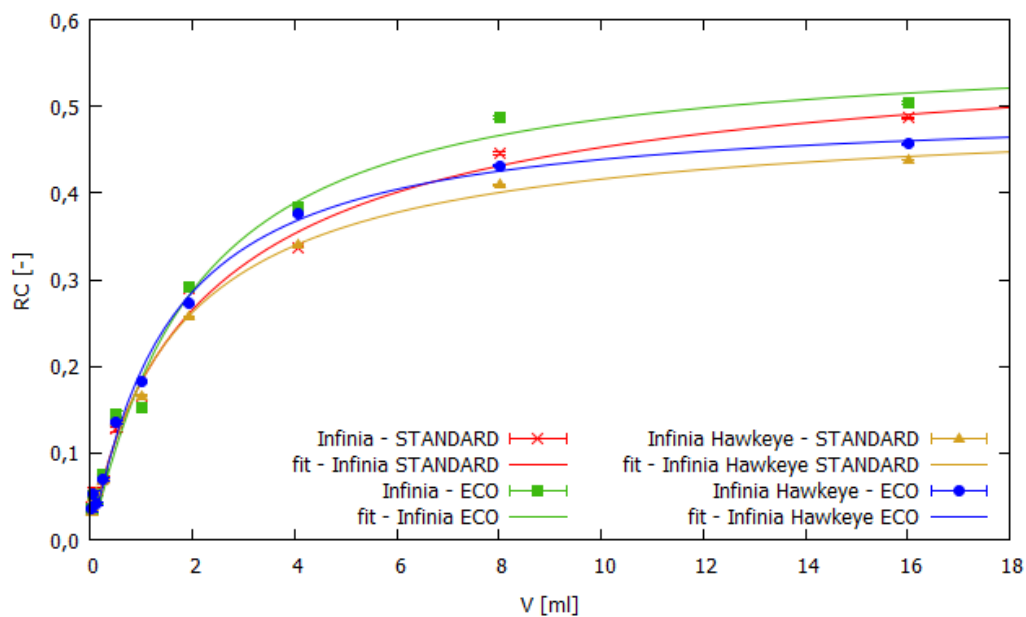
V [ml]	k_{CT} [-]	V [ml]	k_{CT} [-]
16,0	1,150±0,003	0,500	1,621±0,030
8,0	1,276±0,004	0,250	3,757±0,182
4,0	1,210±0,004	0,125	2,462±0,165
2,0	1,170±0,006	0,063	2,101±0,194
1,0	1,973±0,020	0,031	0,973±0,125

Tab. 4.7: Korekčné koeficienty na CT (k_{CT}) pre všetky použité sféry.

RC pre všetky kombinácie akvizícií a rekonštrukcií sú uvedené spolu s fitmi po korekcii na k_{CT} (podľa vzťahu 4.13) na nasledujúcich obrázkoch. Parametre fitov a, b, c spolu s chybami sú zaznamenané v tab. 4.8.



Obr. 4.6: RC koeficienty v závislosti na objeme (V) pre prístroje na KNME spolu s fitmi po korekcii na k_{CT} .



Obr. 4.7: RC koeficienty v závislosti na objeme (V) pre prístroje na ÚNM spolu s fitmi po korekcii na k_{CT} .

prístroj	a	b	c
Symbia Intevo - OSEM	0,522±0,013	0,827±0,084	2,229±0,442
Symbia T - OSEM	0,573±0,020	0,850±0,129	2,882±1,030
Symbia S - OSEM	0,535±0,039	1,261±0,283	1,576±0,582
Infinia - STANDARD	0,589±0,062	2,508±0,750	0,869±0,150
Infinia - ECO	0,569±0,040	1,962±0,349	1,077±0,171
Infinia Hawkeye 4 - STANDARD	0,499±0,020	1,786±0,211	0,938±0,086
Infinia Hawkeye 4 - ECO	0,498±0,014	1,508±0,124	1,056±0,084

Tab. 4.8: Parametre fitu a, b, c získané prekladom RC v závislosti na V podľa vzťahu 4.13 pre všetky kombinácie akvizičných a rekonštrukčných parametrov pre všetky prístroje.

Kapitola 5

Vytvorenie normálovej databázy a stanovenie kritérií pre zvolené metódy hodnotenia

Na vyhodnotenie pacientov s UCH je potrebné mať stanovené normálové hodnoty na základe výsledkov zdravých pacientov. V tomto výskume bolo použitých 19 normálových (zdravých) pacientov, kde desiat boli vyšetrení na KNME (na dvoch SPECT/CT a jednom SPECT) za použitia externého štandardu v roku 2016 a deviat boli vyšetrení na ÚNM (na SPECT/CT a SPECT) v roku 2020. Títo pacienti neboli indikovaní pre patológiu skeletu hlavy a nemali predošlú históriu abnormálneho rastu mandibuly, preto mohli tvoriť vzorku normálových pacientov. V skupine pacientov, ktorí boli nasnímaní spolu s externým štandardom bolo 5 žien a 5 mužov vo veku od 10 do 38 rokov s priemerným vekom 25 rokov. Vzorku pacientov z ÚNM tvorilo 7 žien a 2 muži vo vekovom rozmedzí 44 až 73 rokov s priemerným vekom 58 rokov. Na dodatočné SPECT zobrazenie hlavy nebola potrebná ďalšia administrácia rádiofarmaka, len čas na získanie snímky. SPECT bol vykonaný 2-3 hodiny po intravenóznom aplikovaní 280-800 MBq rádiofarmaka ^{99m}Tc -MDP, resp. ^{99m}Tc -HDP (KNME, resp. ÚNM) podľa národných rádiologických štandardov [13], resp. EANM⁴ Pediatric Dosage Card u detí [41]. Externý štandard bol položený vedľa hlavy pacienta v skúmavke s aktivitou v rozmedzí 350-500 kBq u KNME pacientov.

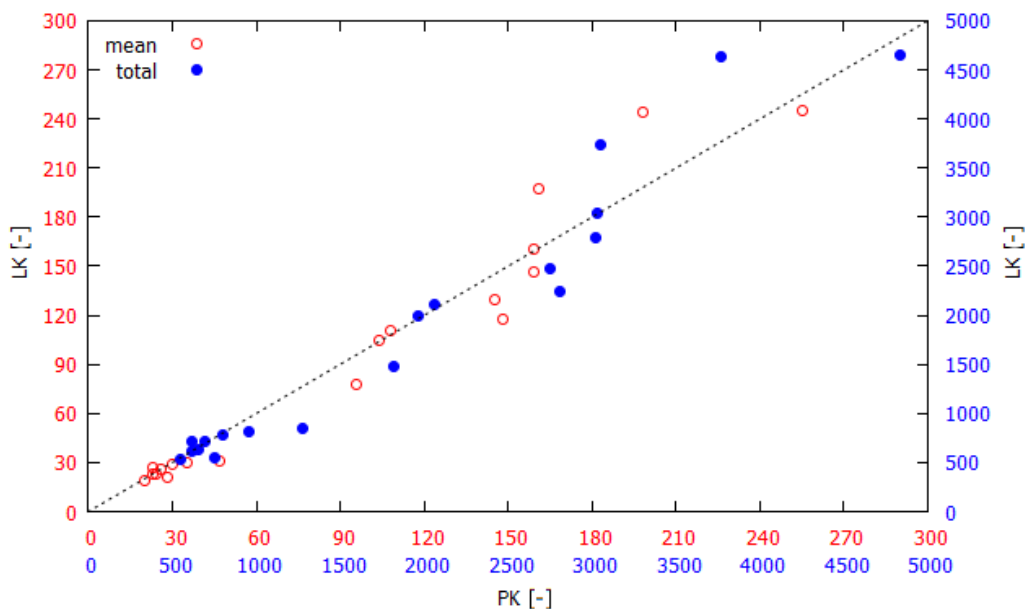
SPECT hláv bol vykonaný na prístrojoch, ktoré boli použité na fantómové merania. Pacienti z KNME boli nasnímaní rovnakým protokolom ako pacienti s UCH (kvôli kvantifikácii), a to akvizíciou TOMO MANDIBULA (viď tab. 4.1) a zrekonštruovaní iteratívnou rekonštrukciou OSEM 3D (podrobné nastavenie v tab. 4.2). Protokol normálových pacientov z ÚNM mal kratšiu dobu snímania, preto z hľadiska dodatočného vyšetrenia a dennej prevádzky bol odlišný od protokolu pre UCH pacientov. Snímky normálových pacientov z ÚNM boli získané pomocou akvizície SPECT ECO (viď tab. 4.1) a zrekonštruované it. rekonštrukciou OSEM (podrobnejšie v tab. 4.2). Pacienti boli hodnotení v závislosti na veku, pretože u dospelých sa predpokladal ukončený rast kondýl, teda bez prítomnosti aktívnych zón v temporomandibulárnych kĺboch. Použité boli štyri metódy hodnotenia kondylárnej hyperplázie uvedené v kapitole 3 a kvantifikácia bola vykonaná s pomocou programu Matlab, kde boli okolo kondýl, klivusu a externého

⁴European Association of Nuclear Medicine

štandardu zakreslené referenčné telesá. Okolo kondýl bola zakreslená sféra s objemom 2 ml, okolo klivusu sféra s objemom 14 ml a okolo ampulky s externým štandardom bol zakreslený valec s výškou 3,2 cm a priemerom 2,2 cm (viď kapitola 2). Priemerný a celkový počet impulzov z VOI bol zaznamenaný, a na základe toho bola vypočítaná akumulácia alebo aktivita kondyly podľa danej metódy. Maximálny počet impulzov nebol použitý, pretože ide len o jeden pixel, resp. voxel v oblasti záujmu, čo spôsobuje veľkú štatistickú chybu.

Porovnanie kondýl

Pri porovnaní hodnôt vo VOI použitím rôznych parametrov (priemerný, resp. celkový počet impulzov) bola zistená pomerne silná korelácia medzi pravou a ľavou kondylou. Bol vypočítaný Pearsonov korelačný koeficient $r = 0,975$ pre priemerný počet impulzov vo VOI a $r = 0,971$ pre celkový počet impulzov. Na obr. 5.1 je zobrazená závislosť ľavej kondyly na pravej pre všetky použité parametre, ktoré boli používané na výpočet.



Obr. 5.1: Závislosť počtu impulzov pravej kondyly (PK) na ľavej kondyle (LK) pri použití priemerného (mean) a celkového počtu impulzov (total). Čiara na diagonále indikuje čiaru identity.

Stanovenie kritérií

Kritériá na vyhodnotenie pacientov s kondylárnou hyperpláziou boli stanovené 95% intervalom spoľahlivosti použitím t-rozdelenia (podobne ako Fahey et al., 2010 [12]). Hranice positivity, resp. negativity pre interný, resp. externý štandard a normalizáciu boli určené podľa normálnych pacientov v závislosti na veku a prahy boli vypočítané ako horná hranica intervalu spoľahlivosti vzt'ahom

$$\text{prah} = \bar{x} + \frac{s_x}{\sqrt{N}} t_{1-\alpha, N-1} \quad [42], \quad (5.1)$$

kde \bar{x} je priemerná hodnota akumulácie, resp. aktivity výsledkov použitých normálových pacientov, s_x je smerodajná odchýlka týchto hodnôt, N je počet použitých kondýl a $t_{1-\alpha, N-1}$ je kritická hodnota z t-rozdelenia s $N-1$ stupňami voľnosti, z čoho α odpovedá hodnote 0,05 pre 95% interval spoľahlivosti [42].

5.1 Hodnotenie asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly

Pri hodnotení asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly, ako už bolo spomenuté na úvod kapitoly, boli použité normáloví (zdraví) pacienti, u ktorých sa predpokladá negatívny nález, teda symetria kondýl. Asymetria by sa mala nachádzať v rozmedzí 45-55 % (na grafoch v relatívnych hodnotách 0,45-0,55). Okolo kondýl boli zakreslené oblasti záujmu v tvare sféry (viď obr. 5.3) s objemom 2 ml a na výpočet asymetrie boli použité hodnoty z VOI (mean a total). Asymetria bola stanovená podľa vzťahu 3.1 a chyba asymetrie pri porovnaní pravej a ľavej kondyly bola určená (podľa GUM a LPU) vzťahom

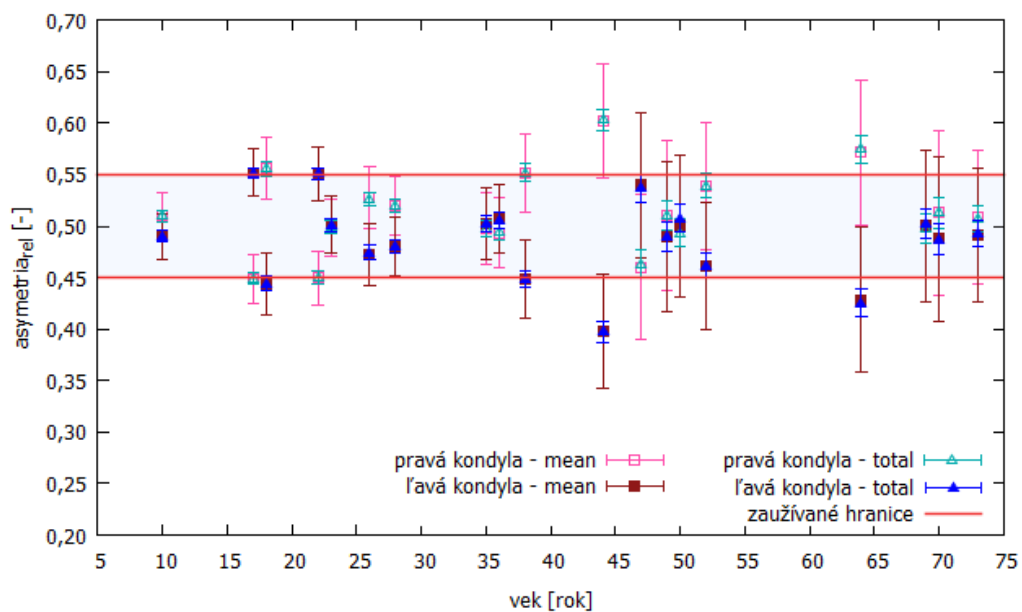
$$u^2(\text{asymetria}) = \frac{C_{LK}^2}{(C_{PK} + C_{LK})^4} u^2(C_{PK}) + \frac{C_{PK}^2}{(C_{PK} + C_{LK})^4} u^2(C_{LK}), \quad (5.2)$$

kde C_{LK} , resp. C_{PK} je počet impulzov v ľavej, resp. pravej kondyle. Chyba počtu impulzov bola vypočítaná ako štatistická chyba rádioaktívneho chovania podľa vzorca:

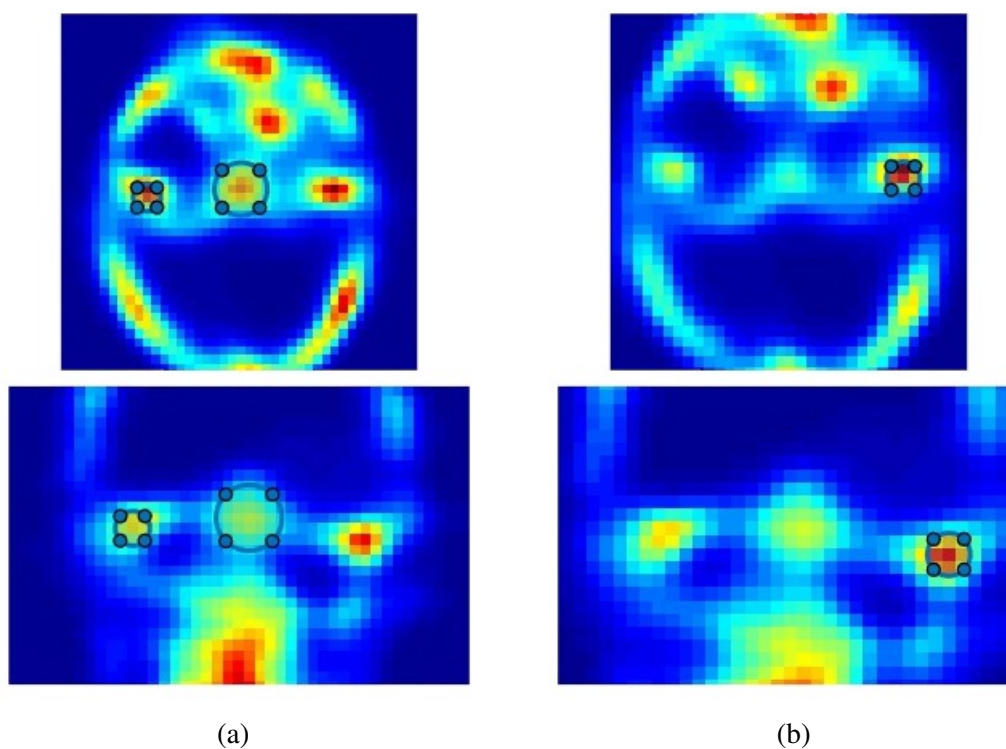
$$u(C) = \sqrt{C} \quad [43], \quad (5.3)$$

kde C je počet impulzov vo VOI pre skúmaný parameter (priemerný alebo celkový počet impulzov).

Vyhodnotené asymetrie v závislosti na veku pacientov sú pre všetky použité parametre zobrazené na obr. 5.2. V grafe sú zobrazené asymetrie pre obe kondyly a červenými čiarami sú znázornené momentálne zaužívané hranice. Z grafu je vidieť, že z celkového počtu 19-tich zdravých pacientov, sú hodnoty troch (16 %) pri použití priemerného počtu impulzov a piatich (26 %) pri celkovom počte impulzov (s predpokladom symetrie) mimo určené medze. Teda, títo pacienti sú asymetrickí a najväčšie odchýlky sa vyskytujú u pacientov po 40-tom roku života, kedy sa aktívny rast kondýl nepredpokladá. Keďže skoro štvrtina kontrolných pacientov obsiahnutých v tejto práci nespadá do rozmedzia 45-55 %, nejaví sa táto metóda na stanovenie aktívneho rastu kondyly relevantná, ako to tvrdila skupina Hodder et al., 2000 [24]. Napriek tomu sa priemerný počet impulzov vo VOI javí ako najvhodnejší pri vyhodnotení asymetrie.



Obr. 5.2: Vyhodnotená asymetria v závislosti na veku normálnych pacientov pomocou všetkých použitých parametrov, spolu s vyznačenými momentálne používanými hranicami.



Obr. 5.3: Zakreslené oblasti záujmu okolo ľavej (a), resp. pravej (b) kondyly a klivusu u normálneho pacienta (z nášho pohľadu) v programe Matlab.

5.2 Interný štandard - klivus

Ďalšie vyhodnotenie normálových pacientov bolo vykonané v závislosti na veku, aby bolo možné presnejšie určiť fázu rastu kondyly. Na internú štandardizáciu bol použitý klivus. Oblasť záujmu bola zakreslená okolo oboch kondýl (2 ml sféra) a okolo klivusu, kde bola vytvorená sféra o veľkosti 14 ml (vid' obr. 5.3), pre všetkých kontrolných pacientov. Uptake bol získaný podľa vzťahu 3.2 a chyba uptake (UP_{klivus}) bola určená vzťahom

$$u^2(UP_{klivus}) = \left(\frac{UP_{klivus}}{C_{PK/LK}} \right)^2 u^2(C_{PK/LK}) + \left(\frac{UP_{klivus}}{C_{klivus}} \right)^2 u^2(C_{klivus}), \quad (5.4)$$

kde C_{klivus} je počet impulzov vo VOI klivusu pre daný parameter. Závislosť akumulácie kondýl pri použití interného štandardu na veku pre kontrolných pacientov je zobrazená na obr. 5.4 pre priemerný počet impulzov a na obr. 5.5 pre celkový počet impulzov. Z grafov je zjavná mierna závislosť uptake na veku, preto boli stanovené korelačné koeficienty pre všetky parametre (vid' tab. 5.1).

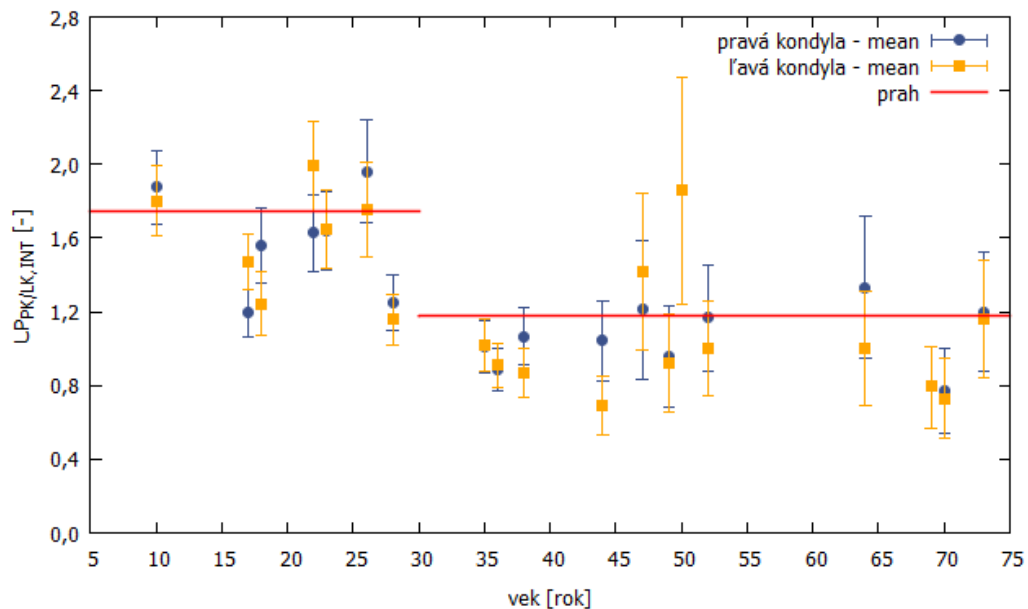
parameter VOI	$UP_{PK,klivus}$	$UP_{LK,klivus}$
mean	-0,554	-0,577
total	-0,533	-0,554

Tab. 5.1: Pearsonove korelačné koeficienty, vychádzajúce zo závislosti akumulácie pravej, resp. ľavej kondyly (PK, resp. LK) pri použití interného štandardu (klivusu) na veku pre priemerný počet impulzov (mean) a celkový počet impulzov (total).

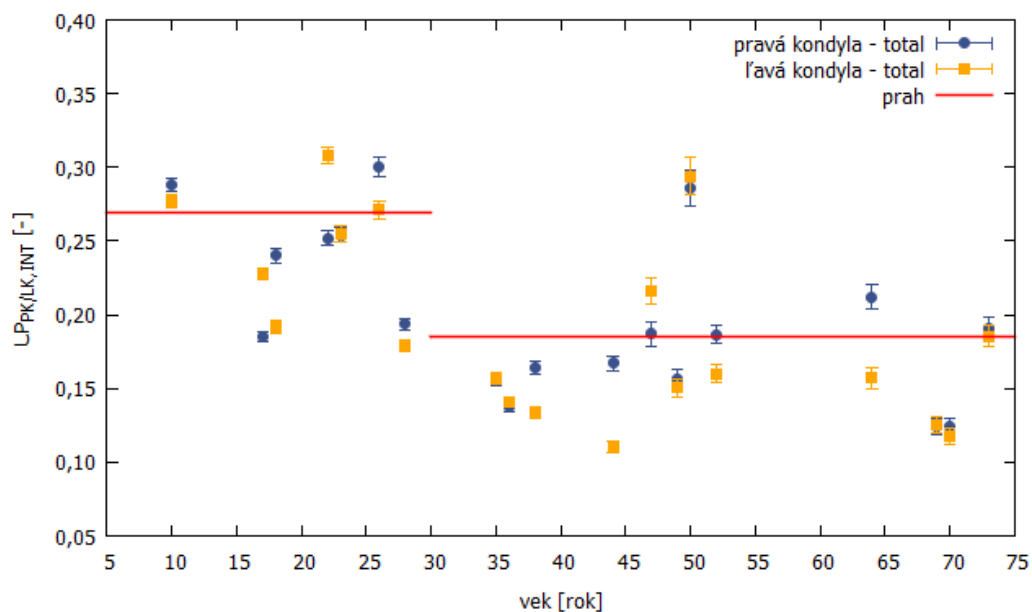
Prah pozitivity, resp. negativity na základe normálových pacientov v tejto práci bol stanovený ako horná hranica 95% intervalu spoľahlivosti. Hranica bola určená pre dve vekové kategórie, a to pre pacientov do 30 rokov (vrátane) a nad 30 rokov. Tento vekový prah bol zvolený na základe závislosti uptake kondýl pomocou interného štandardu na veku (vid' obr. 5.4 a 5.5), kde je viditeľné, že u použitých pacientov okolo veku 30 rokov nastáva mierny zlom v akumulácii. Hranica bola stanovená zo vzťahu 5.1 a hodnoty potrebné na výpočet, vrátane určených hraníc, pre obe vekové kategórie sú uvedené v tab. 5.2.

parameter t-rozdelenia	do 30 rokov		nad 30 rokov	
	mean	total	mean	total
priemerná hodnota [-]	1,58	0,25	1,07	0,17
smerodajná odchýlka [-]	0,31	0,05	0,31	0,05
N	12	12	24	24
$t_{1-\alpha, N-1}$	1,796	1,796	1,725	1,725
prah [-]	1,74	0,27	1,18	0,18

Tab. 5.2: Stanovené hranice uptaku kondýl použitím internej štandardizácie (klivus) na základe normálových pacientov podľa vzťahu 5.1 a hodnoty potrebné na ich výpočet, kde N je počet použitých kondýl (dohromady 19 pacientov) a $t_{1-\alpha, N-1}$ je kritická hodnota t-rozdelenia pre $\alpha = 0,05$.



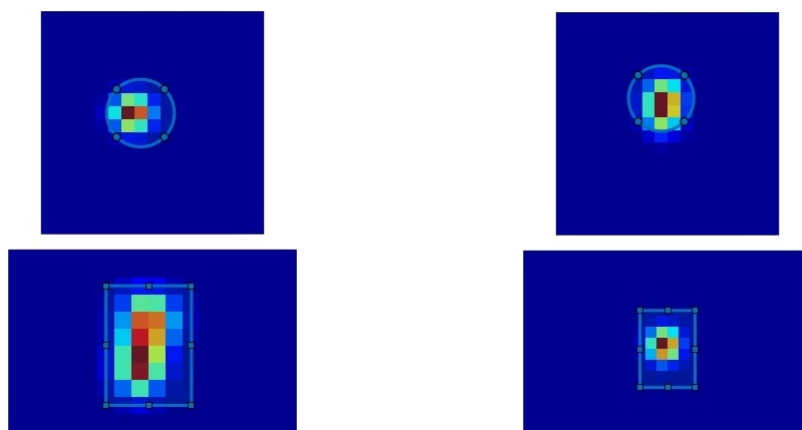
Obr. 5.4: Vyhodnotená akumulácia kondýl pomocou interného štandardu - klivus ($UP_{PK/LK,INT}$) v závislosti na veku normálových pacientov pri použití priemerného počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom.



Obr. 5.5: Vyhodnotená akumulácia kondýl pomocou interného štandardu - klivus ($UP_{PK/LK,INT}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití celkového počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom.

5.3 Externý štandard

Externá štandardizácia, ako ďalšia metóda na stanovenie štádia rastu kondyly, bola skúmaná len na normálnych pacientoch z KNME. Okrem oboch kondýl, bola oblasť záujmu kreslená aj okolo ampulky s aktivitou, ktorá bola položená vedľa hlavy pacienta (vid' obr. 5.6). Oblasť záujmu okolo VOI bol referenčný valec s výškou 3,2 cm a priemerom 2,2 cm.



Obr. 5.6: Oblasť záujmu zakreslená okolo ampulky s externým štandardom u dvoch normálnych pacientov v programe Matlab.

Aktivita v kondylách pomocou externej štandardizácie bola stanovená podľa vzťahu 3.3 a chyba aktivity bola určená (podľa GUM a LPU) vzťahom

$$u^2(A_{PK/LK,EXT}) = \left(\frac{A_{PK/LK,EXT}}{C_{PK/LK}}\right)^2 u^2(C_{PK/LK}) + \left(\frac{A_{PK/LK,EXT}}{C_{EXT}}\right)^2 u^2(C_{EXT}) + \left(\frac{A_{PK/LK,EXT}}{A_{EXT}}\right)^2 u^2(A_{EXT}), \quad (5.5)$$

kde $u^2(A_{EXT})$ bola stanovená na základe chyby merača aktivity, na ktorom boli namerané aktivity rádionuklidu v ampulke. Do chyby merača aktivity bola zahrnutá chyba vzniknutá nelinearitou merača pri meraní nízkych aktivít (podľa nameranej lineariny boli chyby v rozmedzí 56-91 % v závislosti na aktivite (309-490 kBq)).

Závislosť aktivity kondýl použitím externého štandardu v závislosti na veku pacientov je zobrazená na obr. 5.7 pre priemerný počet impulzov a na obr. 5.8 pre celkový počet impulzov. Z grafov je patrná silnejšia korelácia na veku pri porovnaní s interným štandardom, čo dosvedčujú aj Pearsonove korelačné koeficienty v tab. 5.3.

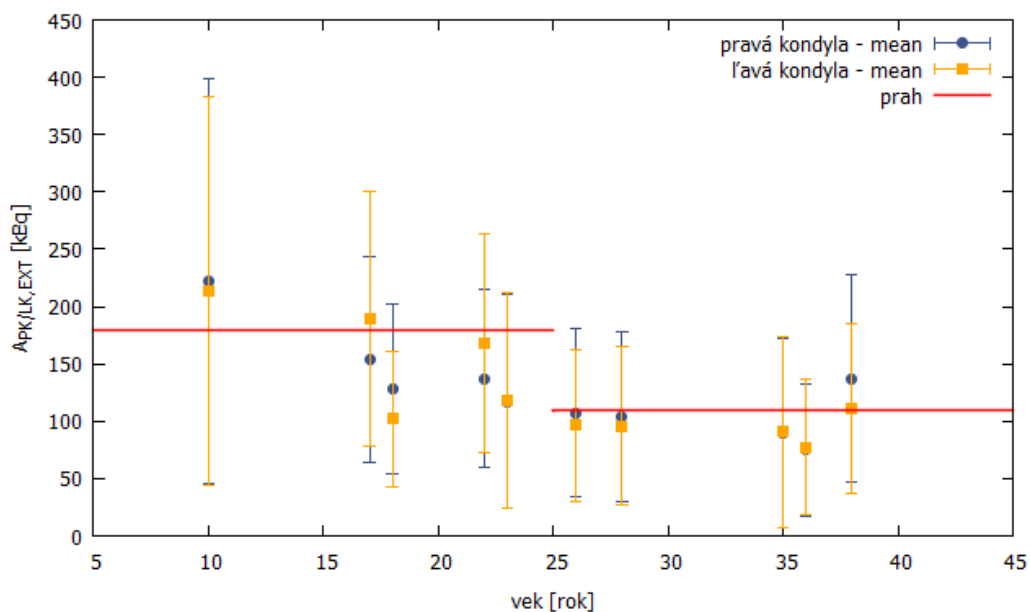
parameter VOI	$A_{PK,EXT}$	$A_{LK,EXT}$
mean	-0,760	-0,770
total	-0,764	-0,773

Tab. 5.3: Pearsonove korelačné koeficienty, vychádzajúce zo závislosti aktivity pravej, resp. ľavej kondyly (PK, resp. LK) pri použití externého štandardu na veku pre priemerný počet impulzov (mean) a celkový počet impulzov (total).

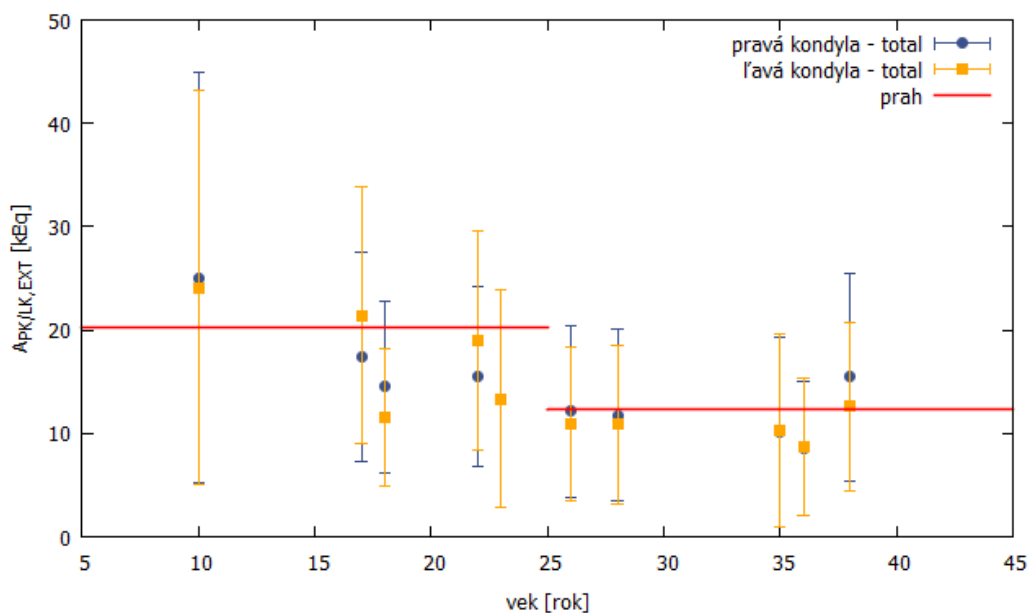
Prah pozitivity, resp. negativity bol stanovený rovnako ako pri internej štandardizácii. Stanovené prahy a všetko potrebné na jeho výpočet pre všetky parametre sú zobrazené v tab. 5.4.

parameter t-rozdelenia	do 25 rokov		nad 25 rokov	
	mean	total	mean	total
priemerná hodnota [kBq]	154,97	17,52	98,55	11,13
smerodajná odchýlka [kBq]	41,98	4,74	18,10	2,03
N	10	10	10	10
$t_{1-\alpha, N-1}$	1,833	1,833	1,833	1,833
prah [kBq]	179,30	20,27	109,04	12,30

Tab. 5.4: Stanovené hranice aktivity kondýl použitím externej štandardizácie na základe normálových pacientov podľa vzťahu 5.1 a hodnoty potrebné na ich výpočet, kde N je počet použitých kondýl (dohromady 10 pacientov) a $t_{1-\alpha, N-1}$ je kritická hodnota t-rozdelenia pre $\alpha = 0,05$.



Obr. 5.7: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou externého štandardu ($A_{PK/KL,EXT}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití priemerného počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom.



Obr. 5.8: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou externého štandardu ($A_{PK/KL,EXT}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití celkového počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom.

5.4 Absolútna kvantifikácia

Medzi momentálne nepoužívaný spôsob na hodnotenie kondylárneho rastu patrí absolútna kvantifikácia. Týmto prístupom dochádza k normalizácii dát pacientov podľa kalibrácií získaných z gamakamier a je možné hodnotiť pacientov naprieč oddelení NM. Na takéto vyhodnotenie je nevyhnutné získať kalibračný faktor pre každý prístroj s rovnakým nastavením akvizičných a rekonštrukčných parametrov, aké boli použité na vyšetrenie pacientov v klinickej praxi. Ďalej sú pri absolútnej kvantifikácii potrebné korekčné faktory na zoslabenie, rozptyl a PVE. Keďže korekcie na zoslabenie a rozptyl neboli použité na pacientov v klinickej praxi, nebolo to aplikované ani v tejto práci. Kondyla je malá lézia, na ktorú pôsobí PVE, preto boli dáta pacientov skorigované RC koeficientami v závislosti na objeme. Stanovenie a postup pri určení kalibračných faktorov a RC koeficientov sú podrobne popísané v 4. kapitole. Oblasti záujmu (sféry o veľkosti 2 ml) boli zakreslené okolo oboch kondýl, kde četnosť impulzov vo VOI (priemerný, resp. celkový) bol normovaný kalibračným faktorom a RC koeficientom podľa vzťahu 3.4. Použité kalibračné faktory sú uvedené v tab. 4.4 pre pacientov nasnímaných na prístroji na KNME a v tab. 4.5 pre pacientov nasnímaných na prístrojoch na ÚNM. Doby trvania akvizícií sú uvedené v tab. 4.1 (normáloví pacienti z ÚNM boli nasnímaní akvizíciou SPECT ECO). Vďaka voxelizácii nebol program Matlab schopný zakresliť sféru presne s objemom 2 ml, preto sú v nasledujúcej tabuľke (vid' tab. 5.5) uvedené presné objemy, pre ktoré boli stanovené RC a aj samotné RC koeficienty (podľa vzťahu 4.13 a tab. 4.8).

prístroj (oddelenie)	V_{vox} [ml]	V_{sf} [ml]	RC [-]
SPECT/CT Siemens Symbia Intevo (KNME)	0,107	2,036	0,461±0,013
SPECT/CT Siemens Symbia T (KNME)	0,107	2,036	0,530±0,020
SPECT Siemens Symbia S (KNME)	0,107	2,036	0,364±0,039
SPECT GE Infinia (ÚNM)	0,086	2,324	0,310±0,040
SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4 (ÚNM)	0,086	2,324	0,305±0,014

Tab. 5.5: Použité RC koeficienty pre objemy sfér (V_{sf}) zakreslené v programe Matlab a objem voxelu (V_{vox}) pre prístroje použité na nasnímanie dát pacientov (v závislosti na použitých akvizíciách a rekonštrukciách).

Následne boli ešte vypočítané aktivity v kondylách pre všetky parametre vo VOI normované aplikovanou aktivitou, skorigovanou premenovým zákonom na čas akvizície a vynásobené stomi, aby sa zistila percentuálna akumulácia kondýl, a aby sa zrovnali rozdiely medzi aplikovanými aktivitami. Chyba výpočtu aktivity bola vyhodnotená dvoma spôsobmi, a to klasickým spôsobom (podľa GUM a LPU) a podľa skupiny Gear et al., 2018, kde do chyby kvantifikácie zahrnuli aj chybu, spôsobenú voxelizáciou a rozlíšením prístroja [44]. Obe metódy sú podrobnejšie rozpisované v ďalšej časti kapitoly.

Závislosť akumulácie kondýl na veku pacienta je znázornená na obr. 5.9 pre priemerný počet impulzov vo VOI a na obr. 5.10 pre celkový počet impulzov. Korelácia na veku je jemne nižšia ako u oboch skôr spomínaných metód a Pearsonove korelačné koeficienty sú uvedené v tab. 5.6.

parameter VOI	A_{PK}/A_{apl}	A_{LK}/A_{apl}
mean	-0,492	-0,528
total	-0,349	-0,394

Tab. 5.6: Pearsonove korelačné koeficienty, vychádzajúce zo závislosti aktivity pravej, resp. ľavej kondyly (PK, resp. LK) pri použití absolútnej kvantifikácie na veku pre priemerný počet impulzov (mean) a celkový počet impulzov (total).

Hranica positivity, resp. negativity bola stanovená podľa vzťahu 5.1. Do výpočtu hranice nebol zarátaný pacient vo veku 10 rokov (žena) z dôvodu, že sa hodnota výrazne líšila. Táto odchýlka mohla byť spôsobená štandardným veľkým rastom v danom veku, avšak z dôvodu nedostatku patientskych dát pre túto vekovú kategóriu, 10 ročná pacientka nebola použitá. Veková hranica bola zvolená na hodnotu 30 rokov (vrátane) podľa trendu grafov. Vypočítané prahy, spolu s hodnotami potrebnými na výpočet, sú zobrazené v tab. 5.7, resp. v tab. 5.8 podľa veku.

parameter t-rozdelenia	do 30 rokov	
	mean	total
priemerná hodnota [%]	$0,78 \cdot 10^{-3}$	$14,90 \cdot 10^{-3}$
smerodajná odchýlka [%]	$0,19 \cdot 10^{-3}$	$3,59 \cdot 10^{-3}$
N	12	12
$t_{1-\alpha, N-1}$	1,796	1,796
prah [%]	$0,88 \cdot 10^{-3}$	$16,76 \cdot 10^{-3}$

Tab. 5.7: Stanovené hranice aktivity kondýl použitím absolútnej kvantifikácie (ako percentuálny pomer aktivity v kondyle normovanej aplikovanou aktivitou) na základe normálových pacientov vo veku do 30 rokov (vrátane) podľa vzťahu 5.1 a hodnoty potrebné na ich výpočet, kde N je počet použitých kondýl (dohromady 6 pacientov) a $t_{1-\alpha, N-1}$ je kritická hodnota t-rozdelenia pre $\alpha = 0,05$.

parameter t-rozdelenia	nad 30 rokov	
	mean	total
priemerná hodnota [%]	$0,52 \cdot 10^{-3}$	$13,11 \cdot 10^{-3}$
smerodajná odchýlka [%]	$0,15 \cdot 10^{-3}$	$4,63 \cdot 10^{-3}$
N	24	24
$t_{1-\alpha, N-1}$	1,725	1,725
prah [%]	$0,57 \cdot 10^{-3}$	$14,74 \cdot 10^{-3}$

Tab. 5.8: Stanovené hranice aktivity kondýl použitím absolútnej kvantifikácie (ako percentuálny pomer aktivity v kondyle normovanej aplikovanou aktivitou) na základe normálových pacientov vo veku nad 30 rokov podľa vzťahu 5.1 a hodnoty potrebné na ich výpočet, kde N je počet použitých kondýl (dohromady 12 pacientov) a $t_{1-\alpha, N-1}$ je kritická hodnota t-rozdelenia pre $\alpha = 0,05$.

Klasický spôsob stanovenia chyby

Klasickým spôsobom (podľa GUM a LPU) bola neistota stanovená podľa vzorca

$$u^2(A_{PK/LK}) = \left(\frac{A_{PK/LK}}{C_{PK/LK}} \right)^2 u^2(C_{PK/LK}) + \left(\frac{A_{PK/LK}}{t} \right)^2 u^2(t) + \left(\frac{A_{PK/LK}}{CF} \right)^2 u^2(CF) + \left(\frac{A_{PK/LK}}{RC} \right)^2 u^2(RC), \quad (5.6)$$

kde chyba počtu impulzov bola stanovená ako štatistická chyba rádioaktívneho chovania podľa vzťahu 5.3, chyba doby trvania akvizície bola stanovená na 1 s, CF a neistoty CF sú zaznamenané v tab. 4.4, resp. 4.5 (podľa použitého prístroja) a RC spolu s chybami sú uvedené v tabuľke vyššie (viď tab. 5.5), kde RC boli vypočítané zo vzťahu 4.13 pre daný objem a podľa zistených parametrov fitu pre konkrétny stroj (viď tab. 4.8) a chyby RC boli získané zo vzťahu

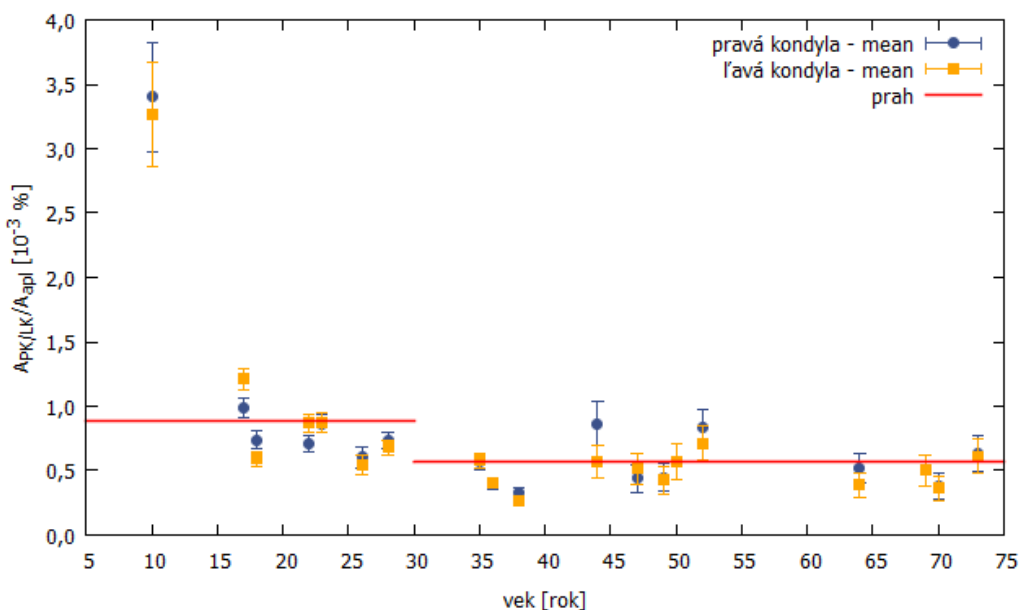
$$u^2(RC) = \mathbf{g}_b^T \mathbf{V}_b \mathbf{g}_b \quad [44], \quad (5.7)$$

kde \mathbf{g}_b je vektor obsahujúci parciálne derivácie RC podľa parametrov fitu (a, b, c) a \mathbf{V}_b je kovariačná matica obsahujúca druhé mocniny neistôt parametrov fitu.

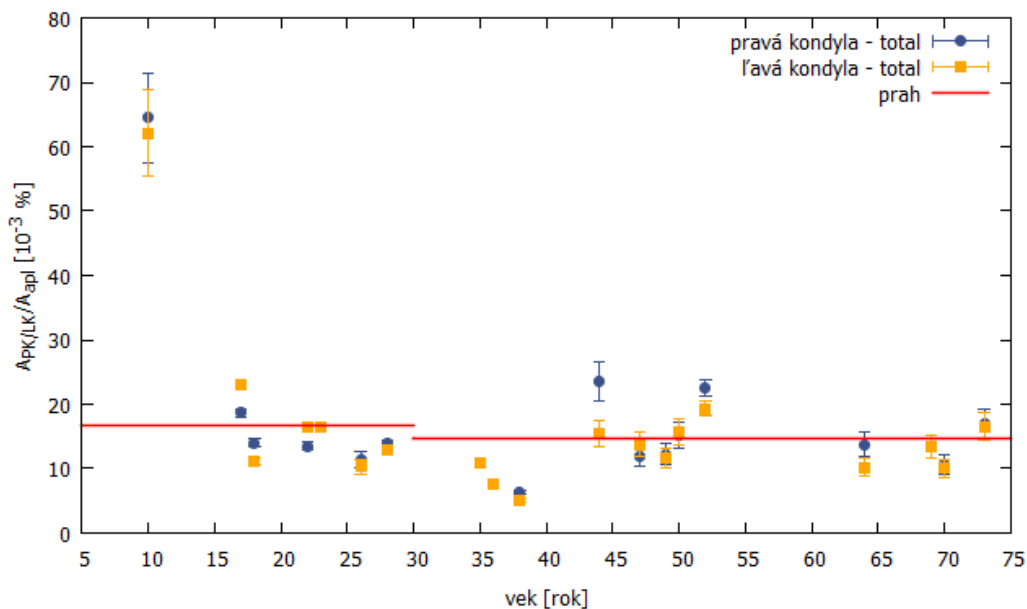
Neistota percentuálneho pomeru vypočítanej aktivity normovanej aplikovanou aktivitou bola určená vzťahom (tiež podľa GUM a LPU)

$$u \left(\frac{A_{PK/LK}}{A_{apl}} \right) = \frac{100}{A_{apl}} u(A_{PK/LK}), \quad (5.8)$$

kde A_{apl} je aplikovaná aktivita prepočítaná premenovým zákonom na čas akvizície. Výsledné vypočítané akumulácie kondýl, spolu s chybami stanovené týmto spôsobom, sú uvedené v nasledujúcich tabuľkách v závislosti na veku pacientov (viď tab. 5.9 pre priemerný počet impulzov a v tab. 5.10 pre celkový počet impulzov v objeme záujmu).



Obr. 5.9: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou absolútnej kvantifikácie normovaná aplikovanou aktivitou ($A_{PK/KL}/A_{apl}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití priemerného počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom (chyby stanovené klasickým spôsobom).



Obr. 5.10: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou absolútnej kvantifikácie normovaná aplikovanou aktivitou ($A_{PK/KL}/A_{apl}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití celkového počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom (chyby stanovené klasickým spôsobom).

Stanovenie chyby podľa Gear et al., 2018

Druhou možnosťou stanovenia chyby aktivity bola zvolená metodika podľa skupiny Gear et al., 2018, pretože do neistoty aktivity zahrnuli aj chybu spôsobenú voxelizáciou a priestorovým rozlíšením [44]. Chyba aktivity bola vypočítaná podľa vzťahu

$$\left(\frac{u(A_{PK/LK})}{A_{PK/LK}}\right)^2 = \left(\frac{u(CF)}{CF}\right)^2 + \left(\frac{u(RC)}{RC}\right)^2 + \left(\frac{u(\dot{C}_{PK,LK})}{\dot{C}_{PK,LK}}\right)^2 - \frac{\varphi}{RC^2 v} \frac{\partial RC}{\partial v} u^2(v) \quad [44], \quad (5.9)$$

kde relatívna chyba četnosti impulzov ($\dot{C}_{PK,LK}$) v objeme záujmu bola získaná vzťahom

$$\frac{u(\dot{C}_{PK,LK})}{\dot{C}_{PK,LK}} = \frac{\varphi}{2RC} \frac{u(v)}{v} \quad [44], \quad (5.10)$$

φ je konštanta vypočítaná podľa predpisu:

$$\varphi = \operatorname{erf}\left(\frac{2r}{\sigma\sqrt{2}}\right) - \frac{2\sigma}{r\sqrt{2\pi}} \left[1 - e^{-\frac{2r^2}{\sigma^2}}\right] \quad [44], \quad (5.11)$$

kde r je polomer gule (s rovnakým objemom ako oblasť záujmu), σ je gaussovská bodová rozptylová funkcia (PSF⁵) so štandardnou odchýlkou $\sigma = \frac{FWHM}{2\sqrt{2\ln 2}}$. Parciálna derivácia RC podľa v bola stanovená zo vzťahu 4.13 a neistota objemu bola zistená zo vzťahu

$$\left(\frac{u(v)}{v}\right)^2 = \left(3\frac{u_{vox}(d)}{d}\right)^2 + \left(3\frac{u_{res}(d)}{d}\right)^2 \quad [44], \quad (5.12)$$

kde $u_{vox}^2 = \frac{a^2}{6}$ je chyba spôsobená voxelizáciou (a je veľkosť strany voxelu) a $u_{res}^2 = \frac{FWHM^2}{4\ln 2}$ je chyba spôsobená priestorovým rozlíšením (kde $d=2r$). Tomografická priestorová rozlišovacia schopnosť bola nameraná pomocou NEMA fantómu s čiarovými zdrojmi a dáta boli získané akvizíciami vid' tab. 4.1 a spracované rekonštrukciami vid' tab. 4.2. Finálne FWHM⁶ bolo zvolené ako najhorší výsledok zo všetkých šiestich profilov, keďže ide o výpočet chyby. Namerané FWHM, strana voxelu (a) a vypočítané konštanty φ pre použité prístroje a kombinácie akvizícií a rekonštrukcií sú zaznamenané v nasledujúcej tabuľke (vid' tab. 5.9).

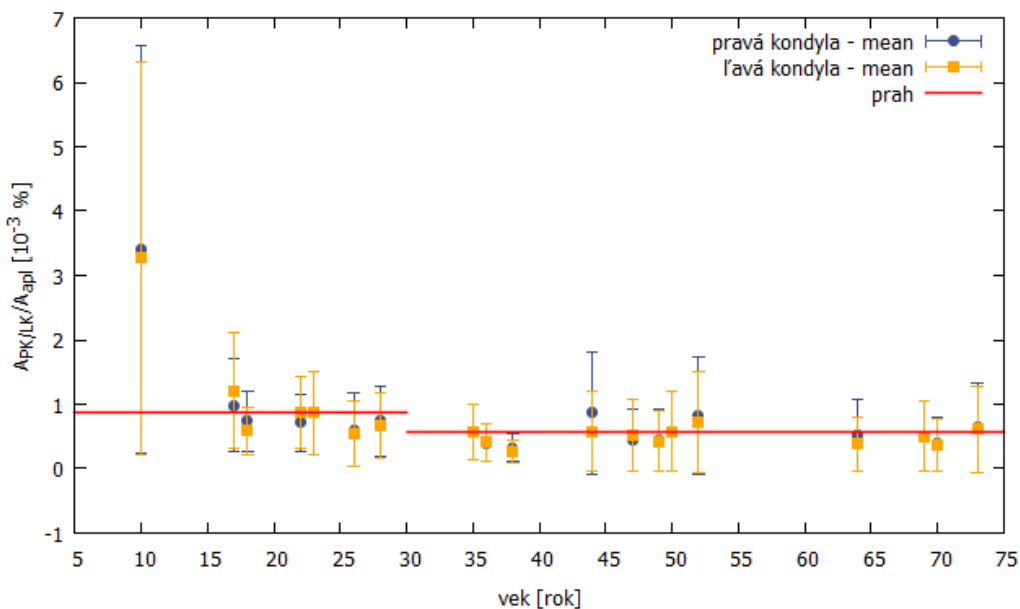
prístroj (oddelenie)	FWHM [mm]	a [mm]	φ [-]
SPECT/CT Siemens Symbia Intevo (KNME)	13,61	4,8	0,423
SPECT/CT Siemens Symbia T (KNME)	14,79	4,8	0,379
SPECT Siemens Symbia S (KNME)	14,18	4,8	0,401
SPECT GE Infinia (ÚNM)	13,48	4,2	0,422
SPECT/CT GE Infinia Hawkeye 4 (ÚNM)	13,57	4,2	0,418

Tab. 5.9: Nameraná tomografická priestorová rozlišovacia schopnosť (FWHM) použitých prístrojov, strana voxelu (a) a výsledná použitá konštanta φ pre akvizíciu TOMO MANDIBULA použitú na KNME a SPECT ECO na ÚNM.

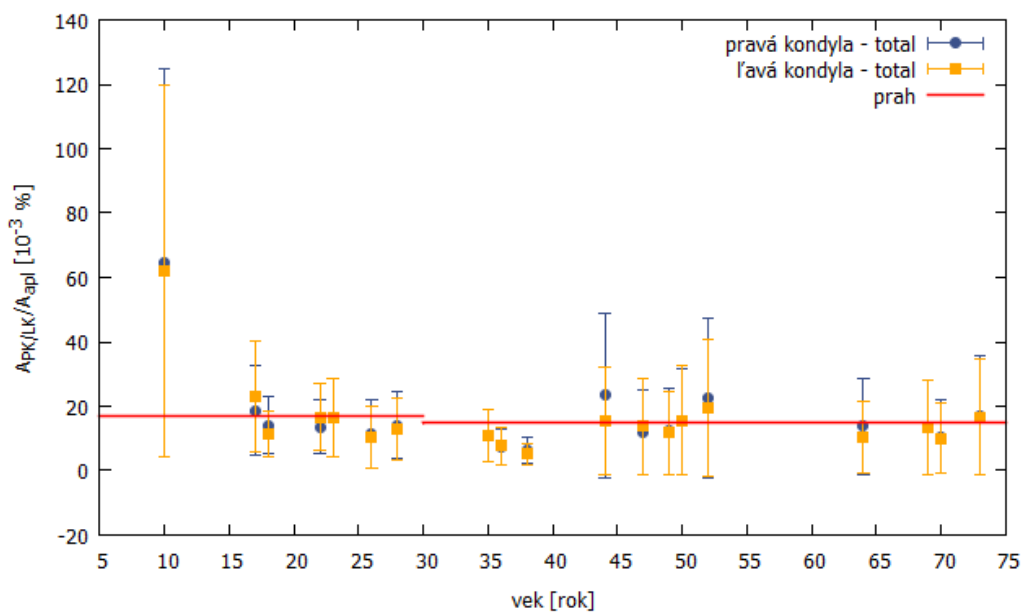
⁵Point Spread Function

⁶šírka píku v polke maxima, FWHM - Full Width Half Maximum

Chyby akumulácie kondýl boli podobne ako v predošlej metóde vyrátané podľa vzťahu 5.8. Závislosti akumulácie kondýl (pomery aktivity v kondyle normovaná aplikovanou aktivitou) s neistotami vyhodnotenými podľa Gear et al., 2018 sú zobrazené v nasledujúcich grafoch (viď obr. 5.11 pre priemerný počet impulzov a obr. 5.12 pre celkový počet impulzov) [44].



Obr. 5.11: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou absolútnej kvantifikácie normovaná aplikovanou aktivitou ($A_{PK/KL}/A_{apl}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití priemerného počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom (chyby stanovené podľa Gear et al., 2018 [44]).



Obr. 5.12: Vyhodnotená aktivita kondýl pomocou absolútnej kvantifikácie normovaná aplikovanou aktivitou ($A_{PK/KL}/A_{apl}$) v závislosti na veku normálnych pacientov pri použití celkového počtu impulzov v objeme záujmu, spolu so zisteným prahom (chyby stanovené podľa Gear et al., 2018 [44]).

Kapitola 6

Hodnotenie pacientov s UCH podľa zvolených metodík

Pacienti indikovaní pre kondylárnu hyperpláziu boli retrospektívne hodnotení v tejto práci. Všetci títo pacienti boli poslaní na scintigrafiu po vyšetrení u stomatochirurga. Zbierku indikovaných pacientov zahŕňalo spolu 47 ľudí. Ôsmi pacienti boli vyšetrení na KNME v rozmedzí rokov 2016 a 2019 s použitím externého štandardu. V tejto skupine sa nachádzali 2 ženy a 5 mužov vo veku od 15 do 34 rokov s priemerným vekom 19 rokov. Vzorku pacientov z ÚNM tvorilo 39 pacientov, ktorí podstúpili vyšetrenie v roku 2019 a 2020, z ktorých bolo 29 žien a 10 mužov vo veku od 12 do 45 rokov s priemerným vekom 23 rokov. Všetci pacienti podstúpili SPECT 2-3 hodiny po intravenóznom aplikovaní 400-850 MBq ^{99m}Tc -MDP, resp. ^{99m}Tc -HDP (KNME, resp. ÚNM) tiež na základe národných rádiologických štandardov alebo EANM Pediatric Dosage Card u detských pacientov. U pacientov z KNME bol použitý externý štandard s aktivitou 299-551 kBq.

Klinické výsledky pacientov boli stanovené lekárom v NM. Na KNME sa bežne vyhodnocujú UCH pacienti na základe trojfázovej scintigrafie na zistenie prítomnosti rastových zón v tele a kvantifikácia kondýl je vykonaná za pomoci SPECT a externého štandardu. Z deviatich použitých pacientov boli 3 symetrickí, 6 asymetrickí (jedna pacientka podstúpila vyšetrenia dvakrát, pretože bola po extrakcii zubov múdrosti, čo znemožnilo stanovenie záveru), z ktorých trom (v nezávislosti na symetrii) boli vyhodnotené aktívne rastové zóny v kondylách.

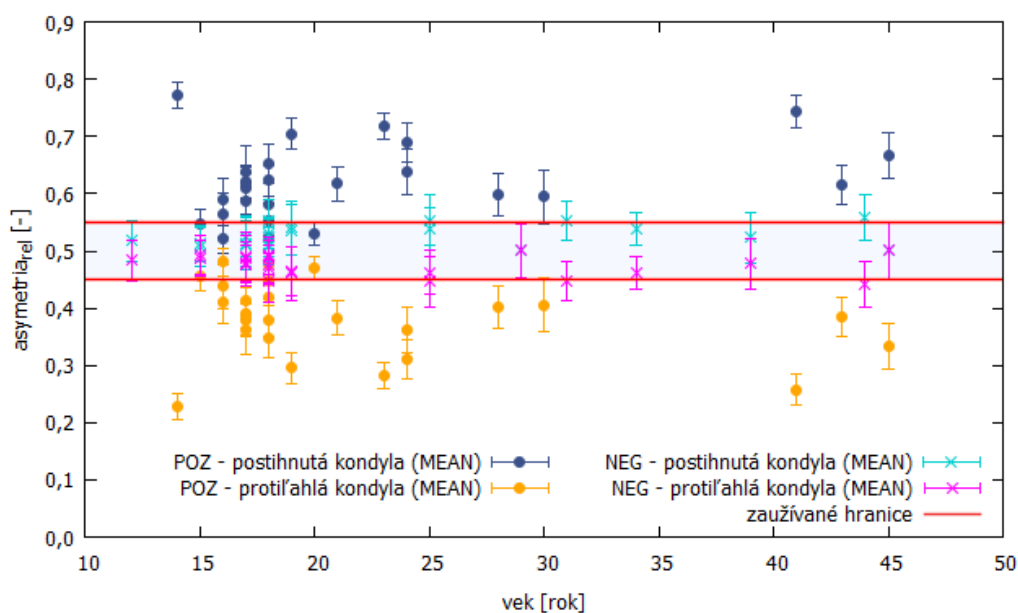
Pacienti vyšetrení na ÚNM podstúpili trojfázovú scintigrafiu a následne SPECT hlavy, ktorý bol kvantifikovaný porovnaním zdravej a postihnutej kondyly, teda hodnotením asymetrie, resp. akumulácie. Z 39 pacientov boli 19 vyhodnotení ako asymetrickí a 20 ako symetrickí.

Vyšetrenia SPECT hláv boli vykonané na prístrojoch, ktoré už boli spomínané v predchádzajúcich kapitolách. UCH pacienti z KNME boli nasnímaní rovnako ako pacienti z normálvej databázy, teda akvizíciou TOMO MANDIBILA (vid' tab. 4.1) a zrekonštruovaní iteratívnou rekonštrukciou OSEM 3D (vid' tab. 4.2). Pacienti z ÚNM boli nasnímaní akvizíciou SPECT STANDARD, čo sa oproti akvizícii SPECT ECO, použitej na zdravých jedincov, líši v počte projekcií a dobe snímania. Podrobnejšie nastavenie tejto akvizície je uvedené v tab. 4.1. Rekonštrukcia prebiehala pomocou rovnakých parametrov (viac v tab. 4.2). Pacienti boli hodnotení pomocou všetkých doteraz používaných metód (vid' kap. 3) a kvantifikácia bola vykonávaná v programe Matlab rovnakým spôsobom ako u zdravých pacientov. Pre každú oblasť záujmu

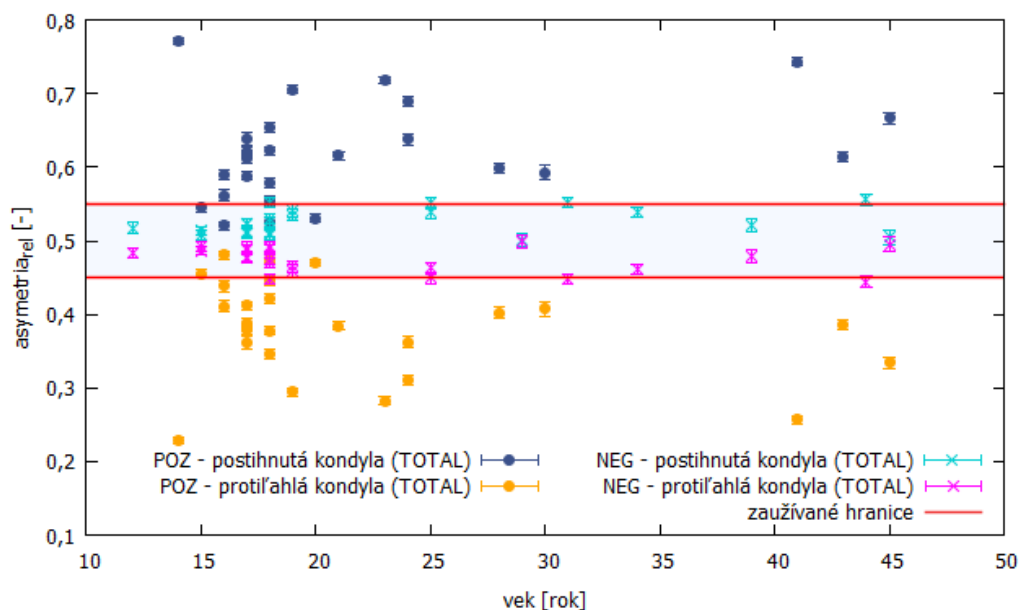
(kondyly, klivus, prípadne externý štandard) bol zaznamenávaný priemerný a celkový počet impulzov, bola počítaná akumulácia alebo aktivita v kondylách a následne boli hodnoty porovnané s normálovou databázou a výsledkami stanovenými na príslušných klinikách.

6.1 Hodnotenie asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly

Asymetria čeluste, porovnaním pravej a ľavej kondyly indikovaných pacientov, bola hodnotená rovnako ako normáloví, resp. zdraví pacienti. Teda asymetria bola vypočítaná podľa vzťahu 3.1 a chyba asymetrie podľa vzťahu 5.2. Podľa niekoľkých publikácií [9, 24, 25] pacienti s asymetriou mimo rozmedzia 45-55 % sa považujú za aktívnych a s rastúcou postihnutou kondylou. Asymetria pre postihnutú a k nej protiľahlú kondylu pacientov, použitých v tejto práci v závislosti na veku, je zobrazená v tab. 6.1 pre priemerný počet impulzov a v tab. 6.2 pre celkový počet impulzov. Pacienti sú rozdelení na pozitívnych, resp. negatívnych (ozn. POZ, resp. NEG) podľa lekárskeho správ na klinikách KNME a ÚNM.



Obr. 6.1: Vyhodnotená asymetria u indikovaných pacientov v závislosti na veku pri použití priemerného počtu impulzov (MEAN). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

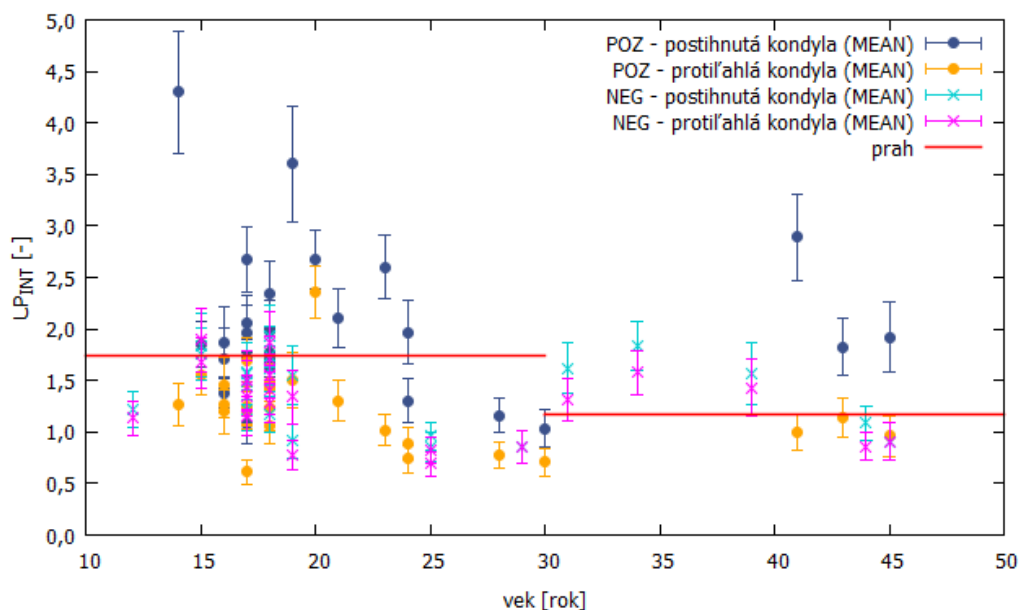


Obr. 6.2: Vyhodnotená asymetria u indikovaných pacientov v závislosti na veku pri použití celkového počtu impulzov (TOTAL). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negatívitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

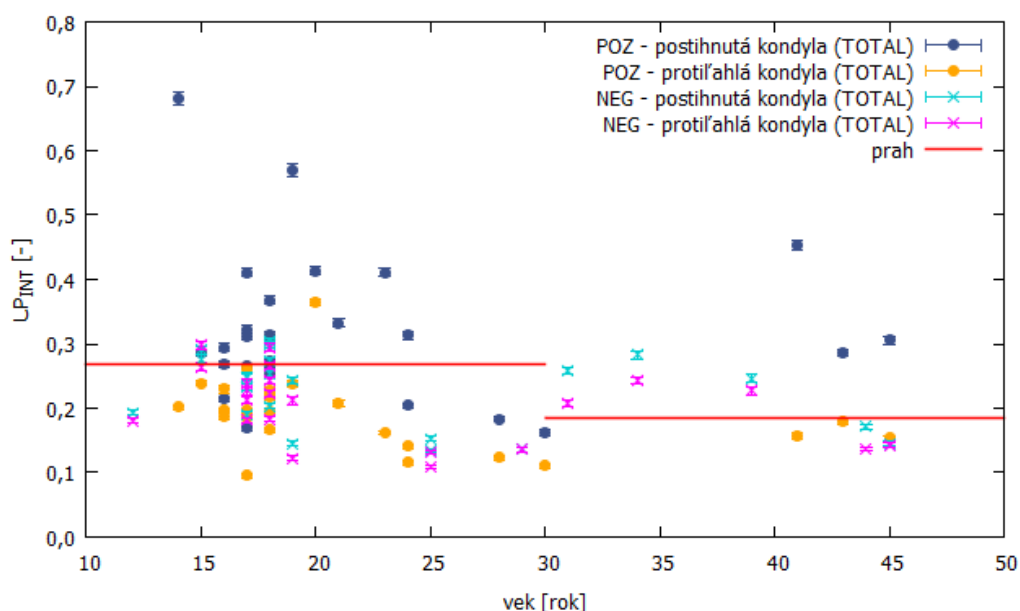
Z grafov je vidieť, že traja pacienti vo veku 15, 16 a 20 rokov s aktívnym rastom (jeden hraničný) sú podľa tejto metódy vyhodnotení ako negatívni. Teda, nachádzajú sa v oblasti normálneho nálezu (svetlo modrá oblasť medzi hranicami na obr. 6.1, resp. 6.2). Toto zistenie indikuje, že mladí pacienti, vrátane adolescentov, môžu mať kondyly ešte vo fáze rastu a tento predpoklad táto metóda nevie ošetriť. Jeden pacient s negatívnym nálezom (vo veku 44 rokov) sa nachádza mimo hranice 45-55 %, čo značí pozitivitu. Je to hraničný pacient, teda môže ísť o subjektívny názor vyšetrujúceho lekára.

6.2 Interný štandard - klivus

Interná štandardizácia, ako jedna z možností na hodnotenie rastovej aktivity, bola aplikovaná aj na indikovaných pacientov. Akumulácie kondýl boli stanovené vzt'ahom 3.2 a chyba akumulácie vzt'ahom 5.4. Výsledné hodnoty uptakov (UP_{INT}) boli zobrazené v závislosti na veku pre priemerný počet impulzov (vid' obr. 6.3) aj pre celkový počet impulzov (vid' obr. 6.4). Výsledky sú stanovené pre pozitívnych, resp. negatívnych pacientov (podľa lekárskeho správ) pre postihnutú a jej protí'ahlú kondylu. Prah bol určený na základe normálových pacientov podľa veku (vid' tab. 5.2).



Obr. 6.3: Akumulácia kondýl v závislosti na veku u indikovaných pacientov hodnotených pomocou interného štandardu - klivus (UP_{INT}) pri použití priemerného počtu impulzov (MEAN). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

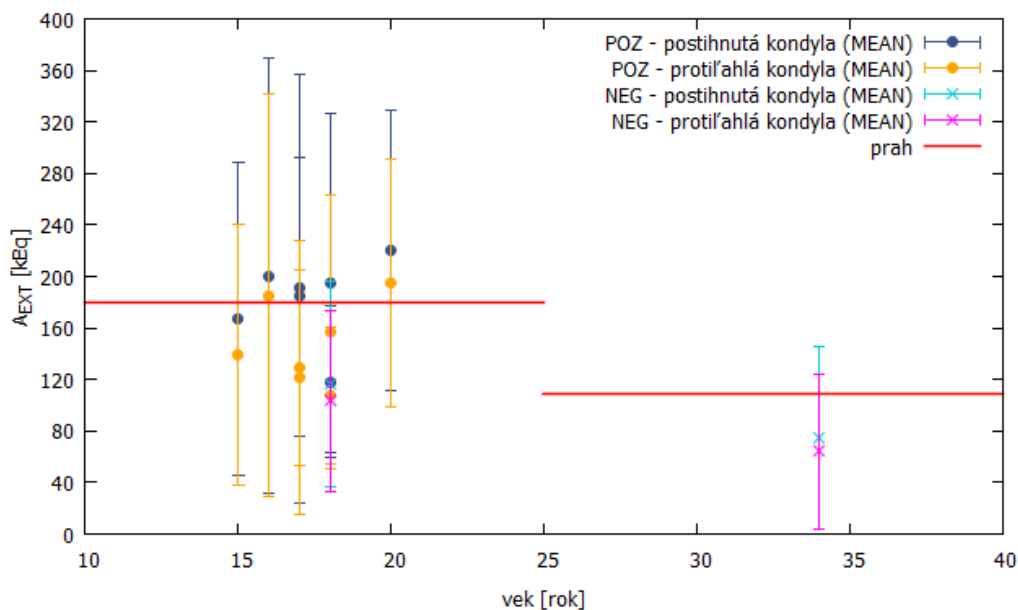


Obr. 6.4: Akumulácia kondýl v závislosti na veku u indikovaných pacientov hodnotených pomocou interného štandardu - klivus (UP_{INT}) pri použití celkového počtu impulzov (TOTAL). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

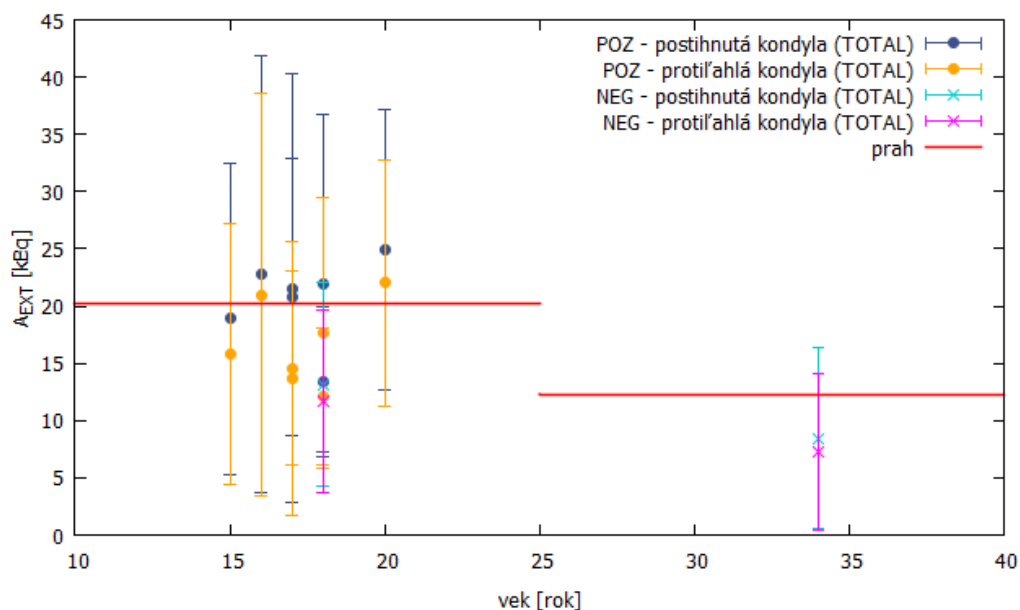
Z grafov je zjavné, že deväti pozitívni pacienti (z celkového počtu 25 pozitívnych, ale jeden vyšetrený dvakrát), a to všetci do 30 rokov, sú podľa zisteného prahu na základe normalových pacientov v tejto práci, negatívni. Konkrétne po dvoch vo veku 16, 17 a 18 rokov, po jednom vo veku 24, 28 a 30. Zo všetkých negatívnych pacientov (celkovo 22) sú podľa zisteného prahu ôsmi pozitívni (dvaja vo veku 15 rokov, traja 18, po jednom 31, 34, 39). Tieto nezrovnalosti pravdepodobne vznikli klivusom, pretože môže byť ovplyvnený rastom kondyl. Ďalším nezanedbateľným aspektom je rast klivusu u adolescentov, ktorý by mal byť ukončený v pubertálnom veku, avšak nie je jasné, kedy presne.

6.3 Externý štandard

Štandardizácia za pomoci externého štandardu sa podľa Fahey et al., 2010 javí ako vhodná metóda na určenie fázy rastu [12]. V tejto práci boli podľa nej vyhodnotení pacienti z KNME. Aktivita v kondylách bola určená podľa vzťahu 3.3 a chyba aktivity podľa vzťahu 5.5. Aktivity (A_{EXT}) postihnutých aj protiahlých kondyl pozitívnych, resp. negatívnych pacientov, sú zobrazené v závislosti na veku pre priemerný počet impulzov v tab. 6.5 a celkový počet impulzov v tab. 6.6. Prahy boli v tomto prípade tiež stanovené na základe normalových pacientov podľa veku a sú uvedené v tab. 5.4.



Obr. 6.5: Aktivita kondyl v závislosti na veku u indikovaných pacientov hodnotených pomocou externého štandardu (A_{EXT}) pri použití priemerného počtu impulzov (MEAN). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.



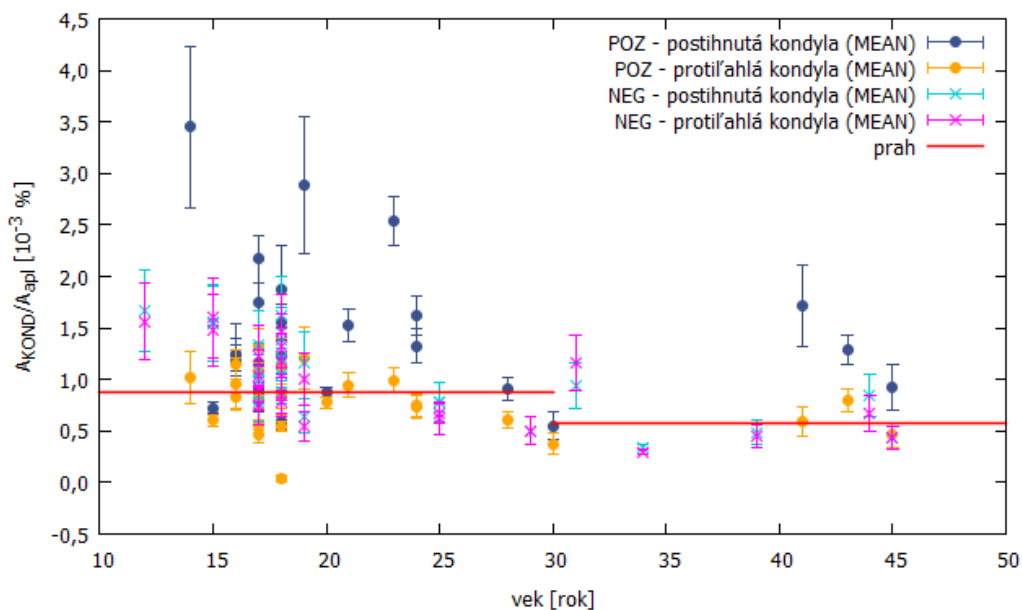
Obr. 6.6: Aktivita kondýl v závislosti na veku u indikovaných pacientov hodnotených pomocou externého štandardu (A_{EXT}) pri použití celkového počtu impulzov (TOTAL). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

Z týchto obrázkov je možné pozorovať, že len jeden pozitívny (aktívny) pacient, bol vyhodnotený ako negatívny (vo veku 15 rokov) a všetci negatívni boli správne negatívni. Avšak, u dvoch pacientov je ešte zjavný aktívny rast u oboch kondýl (vo veku 16 a 20 rokov). Z doterajších výsledkov je zrejماً nepresnosť tejto metódy. Veľké chyby sú spôsobené meračom aktivity pri meraní nízkych aktivít ampulky externého štandardu (rádovo stovák kBq) v dôsledku nelinearity. Vplyvom nedostatočného počtu dát pacientov je tento prístup ťažko hodnotiteľný, napriek tomu je jasné, akú veľkú chybu robí merač aktivity (aktivita externého štandardu nie je pripravená deň dopredu a zmeraná ešte v rádoch aktivity, ktorú merač stanoví v lineárnej oblasti bez výrazných chýb).

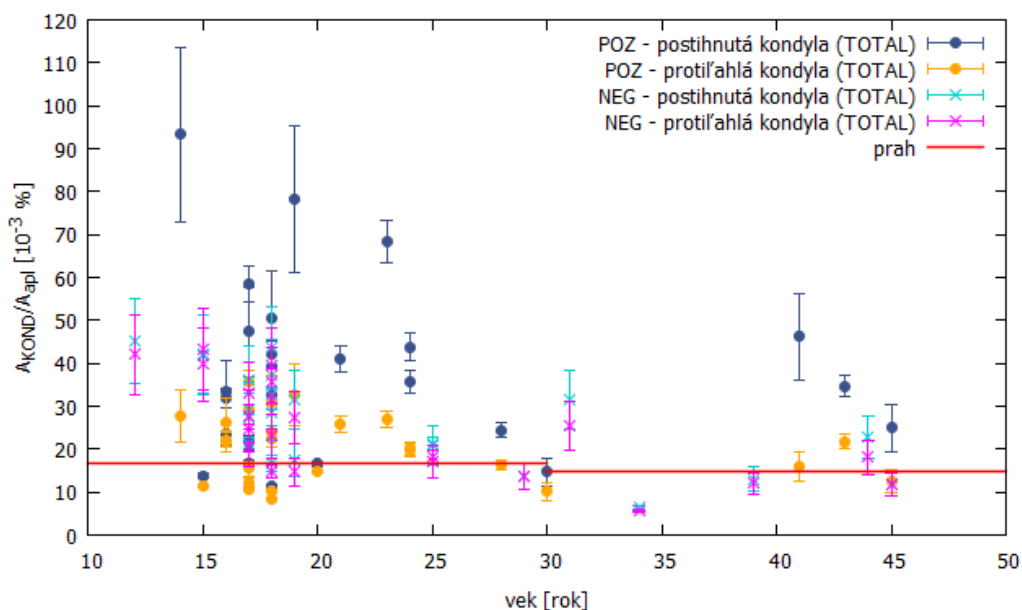
6.4 Absolútna kvantifikácia

Absolútna kvantifikácia je metóda, ktorá je už pomerne rozšírená na kvantifikáciu pomocou SPECT, avšak, zatiaľ nie na oblasti kondýl a na vyhodnotenie UCH. Použitie tejto metódy je limitované, ak sa nepoužije aj LDCT, teda SPECT/CT. Táto dôležitá podmienka nie je v tomto výskume dodržaná, keďže momentálne nie je štandardom indikovať UCH pacientov aj na LDCT, len vo výnimočných prípadoch. Preto boli stanovené referenčné podmienky na kvantifikáciu (viac v kap. 2). Percentuálne akumulácie kondýl boli vypočítané podľa vzorca 3.4 a chyba akumulácie podľa vzorca 5.8. Neistoty aktivít boli stanovené klasickým spôsobom (vzťahom 5.6), teda len na základe chýb jednotlivých parametrov a podľa skupiny Gear et al., 2018, ktorí do chyby započítavali aj nepresnosti spôsobené voxelizáciou a priestorovým rozlíšením prístroja pri zakreslení VOI (zo vzťahu 5.9) [44]. Pre porovnanie sú na nasledujúcich

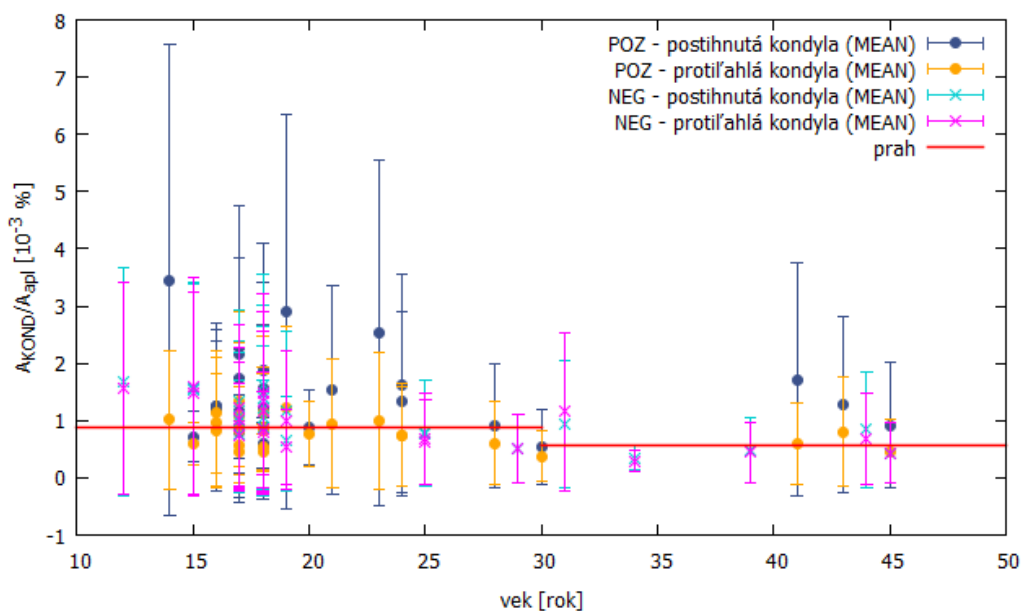
obrázkoch zobrazené závislosti percentuálnych akumulácií kondýl (postihnutých aj protiľah-
 lých) pre pozitívnych, resp. negatívnych pacientov pre oba spôsoby stanovenia neistoty aktivít.
 Výsledky v závislosti na veku s chybou stanovenou klasickým spôsobom sú zobrazené na obr.
 6.7 pre priemerný počet impulzov, na obr. 6.8 pre celkový počet impulzov a percentuálne aku-
 mulácie s chybou určenou podľa Gear et al., 2018 na obr. 6.9 pre priemerný počet impulzov
 a 6.10 pri použití celkového počtu impulzov [44].



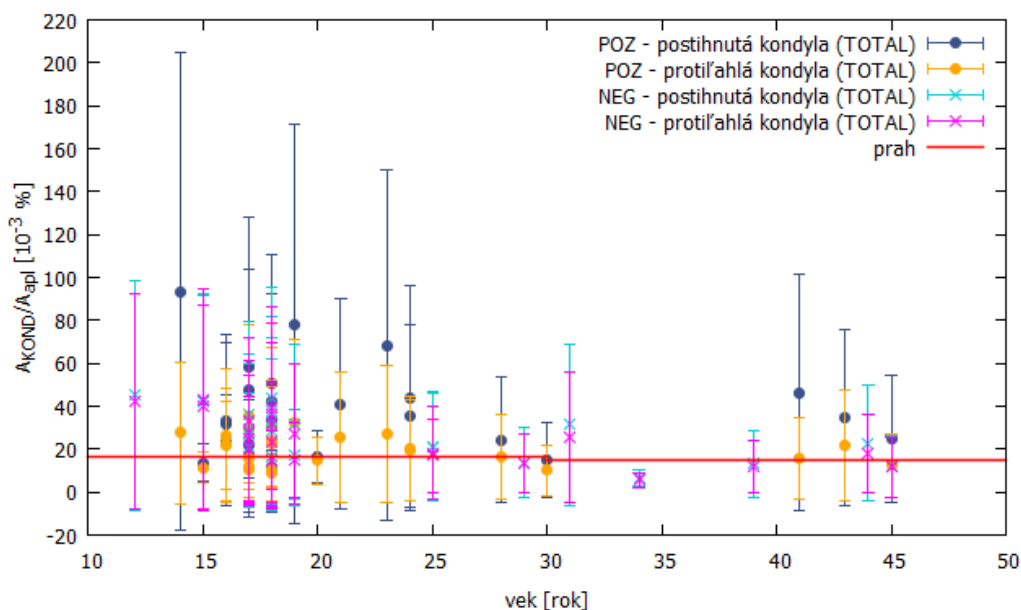
Obr. 6.7: Akumulácia kondýl (normovaná aplikovanou aktivitou) v závislosti na veku u indiko-
 vaných pacientov, hodnotených pomocou absolútnej kvantifikácie (A_{KOND}/A_{apl}) pri použití prie-
 merného počtu impulzov (MEAN) (chyby stanovené klasickým spôsobom). POZ, resp. NEG
 v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp.
 ÚNM.



Obr. 6.8: Akumulácia kondýl (normovaná aplikovanou aktivitou) v závislosti na veku u indikovaných pacientov, hodnotených pomocou absolútnej kvantifikácie ($A_{\text{KOND}}/A_{\text{apl}}$) pri použití celkového počtu impulzov (TOTAL) (chyby stanovené klasickým spôsobom). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.



Obr. 6.9: Akumulácia kondýl (normovaná aplikovanou aktivitou) v závislosti na veku u indikovaných pacientov, hodnotených pomocou absolútnej kvantifikácie ($A_{\text{KOND}}/A_{\text{apl}}$) pri použití priemerného počtu impulzov (MEAN) (chyby stanovené podľa Gear et al., 2018 [44]). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.



Obr. 6.10: Akumulácia kondýl (normovaná aplikovanou aktivitou) v závislosti na veku u indikovaných pacientov, hodnotených pomocou absolútnej kvantifikácie ($A_{\text{KOND}}/A_{\text{apl}}$) pri použití celkového počtu impulzov (TOTAL) (chyby stanovené podľa Gear et al., 2018 [44]). POZ, resp. NEG v popise indikuje pozitivitu, resp. negativitu, vyhodnotenú lekármi na klinike KNME, resp. ÚNM.

Z vyššie uvedených obrázkov je možné si všimnúť, že 6 pozitívnych vyšetrení z celkových 26 podľa lekárskeho správ sa nachádzajú pod prahom positivity, zistené na základe normálových hodnôt. Ďalej je vidieť, že 12 proti'ahľých kondýl, prislúchajúcich k postihnutým aktívnym kondylám sa nachádzajú nad prahom positivity. Až 12 z 22 pacientov, ktorým bola vyhodnotená symetria (zastavený rast kondýl podľa predpokladu metódy porovnania asymetrie postihnutej a proti'ahlej kondyly) sú podľa normálnych hodnôt vyhodnotení ako pacienti ešte s neukončeným rastom kondyly. Jedenásť z nich je vo veku do 19 rokov, u ktorých sa ešte môže predpokladať aktívny rast kondyly.

Znalosť o aktívnych rastových zónach na základe lekárskeho správ bola dostupná len u pacientov z KNME, pretože na ÚNM sa vyhodnocuje asymetria porovnaním postihnutej a proti'ahlej kondyly, kde sa pri akumulácii nad 55 % predpokladá aktívny rast kondyly. Tento predpoklad, ale na základe metódy hodnotenia asymetrie nie je možné tvrdiť z výsledkov tejto práce. Z 9 indikovaných vyšetrení z KNME boli 2 negatívne, čiže s ukončeným rastom kondýl a 7 pozitívne. Obaja negatívni pacienti sú zaradení aj na základe normálových hodnôt medzi negatívnych (jeden s ľahkou asymetriou). Zo 7 pozitívnych podľa lekárskeho správ sú traja tiež pozitívni, dvaja negatívni a jedna pacientka, ktorá podstúpila vyšetrenie dvakrát mala hraničný nález, pravdepodobne ovplyvnený extrakciou zubov.

Porovnaním nepresností, stanovených klasickým spôsobom, a podľa skupiny Gear et al., 2018 je zjavné, že pri zahrnutí voxelizácie a priestorovej rozlišovacej schopnosti prístroja vznikajú väčšie chyby [44]. Táto chyba vznikla spojením zlého priestorového rozlíšenia SPECT (13-15 mm) a malými rozmermi VOI kondýl ($d = 15,6$ mm).

Kapitola 7

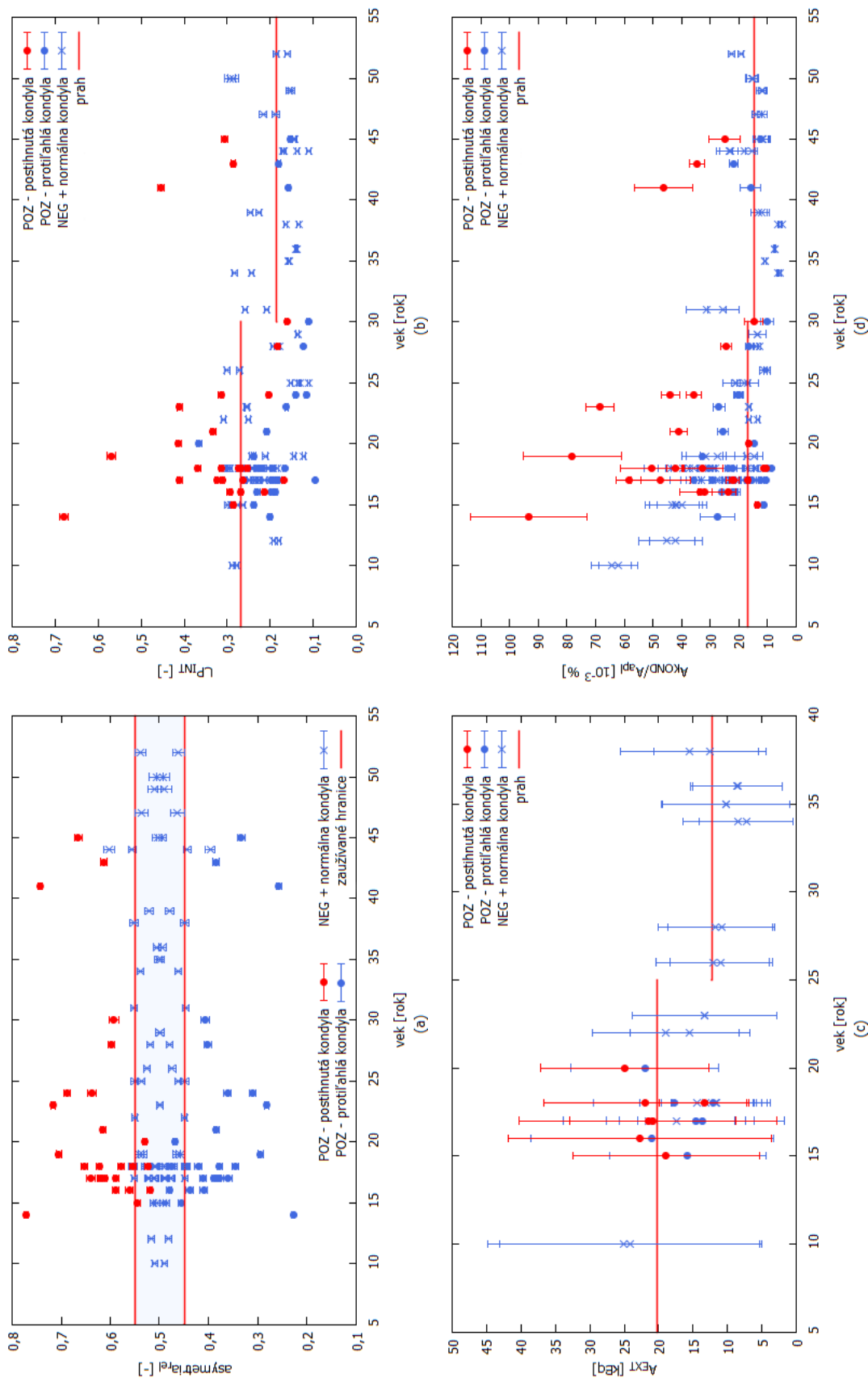
Porovnanie normálových a UCH pacientov

Pre prehľadnosť a porovnanie boli všetci vyhodnotení pacienti, teda indikovaní aj normáloví, zobrazení v jednom grafe pre každú metódu (vid' obr. 7.1). Na týchto grafoch bola venovaná väčšia pozornosť porovnaniu chorým kondylám voči zdravým, kde za zdravé kondyly boli považované kondyly normálových pacientov, kondyly indikovaných negatívnych pacientov (obe) a protiaľhlé kondyly k postihnutým kondylám. U všetkých kondýl, ktoré boli považované za zdravé, resp. negatívne, sa nepredpokladá kondylárna hyperplázia.

Na obr. 7.1 sú zobrazené závislosti akumulácií, resp. aktivít na veku pacientov (podľa danej metódy), kde červeným sú vyznačené postihnuté kondyly, modrým predpokladané zdravé kondyly, ohraničená oblasť, ktorá je pri metóde hodnotenia asymetrie dlhodobou zaužívaná a prahy pri ostatných metódach zistené na základe normálových hodnôt. Na grafické porovnanie bol použitý parameter celkový počet impulzov, pretože parameter priemerný počet impulzov vykazoval pri vyhodnení normálnych a indikovaných pacientov podobný trend ako celkový a tiež z dôvodu prehľadnosti, nakoľko pri použití priemerného počtu impulzov vznikali väčšie neistoty. Pri metóde absolútnej kvantifikácie boli použité dáta s chybami, ktoré boli vypočítané klasickým spôsobom, tiež z dôvodu menších neistôt. U metódy hodnotenia asymetrie porovnaním postihnutej kondyly so zdravou (vid' obr. 7.1a) je možné si všimnúť, že niektorí pacienti s postihnutou aktívnou kondylou sa nachádzajú medzi hranicami, ktorej ohraničená oblasť reprezentuje zdravé kondyly. Taktiež je vidieť, že kondyly, ktoré boli považované za zdravé, sa nachádzajú mimo hraníc. Tento jav môže byť spôsobený tým, že táto metóda neberie do úvahy vek pacienta, teda prirodzenú rastovú aktivitu kondýl v detskom veku.

Akumulácie pacientov, vyhodnotených metódou interného štandardu, pri použití klivusu za referenčnú kosť, sú zobrazené na obr. 7.1b. Táto metóda bola navrhnutá ako metóda na stanovenie štádia rastu kondyly, avšak z obrázku nie je pozorovateľná žiadna závislosť akumulácie na veku u predpokladaných zdravých pacientov, ktorá by mohla určiť bežnú fyziologickú aktivitu kondyly. Ďalšou metódou na stanovenie rastovej fázy je externý štandard, zobrazený na obr. 7.1c. Z grafu je u predpokladaných zdravých pacientov patrná mierná veková závislosť, blízka exponenciálnej funkcii, avšak s výraznými neistotami.

Pri aplikácii absolútnej kvantifikácie na kondylárny rast (vid' na obr. 7.1d) bola zistená výraznejšia exponenciálna závislosť u predpokladaných zdravých pacientov, čo by mohlo byť nápomocné pri určení štádia rastu a následnom stanovení typu operácie.



Obr. 7.1: Vyhodnotené akumulácie, resp. aktivity postihnúť kondýľ u pozitívnych (POZ) pacientov a predpokladaných zdravých kondýľ, medzi ktoré patria protíahlé kondýľy (k postihnúťm), kondýľy u negatívnych (NEG) a normálnych pacientov, zobrazených podľa veku pre metódu hodnotenie asymetrie (a), interný štandard - klivus (b), externý štandard (c) a absolútnu kvantifikáciu (d) pre celkový počet impulzov (TOTAL).

Štatistická analýza pacientov

Dáta boli testované štatistickými testami, či skúmané hodnoty akumulácie, resp. aktivity sú signifikantne rozdielne medzi vybranými skupinami pacientov. Použitý bol t-test s predpokladom kvantilov t-rozdelenia (z dôvodu malého počtu dát), inak nazvaný aj Welchov test, na nezávislé veličiny a Wilcoxonov test na závislé veličiny (kondyly vrámci rovnakých pacientov). Analýza prebiehala v programe Matlab.

Testovacie skupiny boli vytvorené pre každú metódu zvlášť na základe počtu dát, kde testované boli oba parametre (priemerný aj celkový počet impulzov, ďalej len mean, resp. total), ktoré boli používané v celej práci. Väčšina testovacích dvojíc bola stanovená na základe veku (rovnaké vekové hranice, akými boli určené prahy v závislosti na metóde) a testované boli konkrétne akumulácie, resp. aktivity pre skupinu pacientov s daným typom kondyly. Pre stručný prehľad je nižšie uvedené len rozdelenie kondýl podľa typu:

- Hodnotenie asymetrie
 - normálne a negatívne kondyly (bez vekovej závislosti)
- Interný štandard - klivus
 - normálne a negatívne kondyly u mladých pacientov (pod 30 rokov (vrátane))
 - normálne a protiľahlé (k postihnutým) kondyly u mladých pacientov
 - negatívne a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - postihnuté a normálne kondyly u mladých pacientov
 - postihnuté a negatívne kondyly u mladých pacientov
 - negatívne kondyly u mladých a u starých pacientov
 - normálne kondyly u mladých a starých pacientov
- Externý štandard
 - normálne a protiľahlé kondyly u mladých pacientov (pod 25 rokov (vrátane))
 - normálne a postihnuté kondyly u mladých pacientov
 - protiľahlé a postihnuté kondyly u mladých pacientov
 - normálne kondyly u mladých a starých pacientov
- Absolútna kvantifikácia
 - normálne a negatívne kondyly u mladých pacientov (pod 30 rokov (vrátane))
 - normálne a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - postihnuté a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - normálne a negatívne kondyly u starých pacientov
 - negatívne kondyly u mladých a starých pacientov
 - normálne kondyly u mladých a starých pacientov

Nulové hypotézy boli zostavené tak, že bola predpokladaná rovnosť stredných hodnôt dvoch pozorovaných skupín, alebo, že stredná hodnota jednej skupiny je menšia, väčšia alebo rovná ako stredná hodnota druhej skupiny. Alternatívna hypotéza bola vytvorená ako negácia nulovej hypotézy. Predpoklad rovnosti stredných hodnôt bol pri porovnaní akumulácie, resp. aktivity u dvojíc normálnych a negatívnych kondýl pacientov, u protí'ahľých a normálnych kondýl, negatívnych a protí'ahľých kondýl. Predpoklad, že jedna stredná hodnota je menšia, väčšia alebo rovná ako druhá, bol pri porovnaní postihnutých a normálnych kondýl, postihnutých a negatívnych kondýl, negatívnych kondýl u mladých a starých pacientov, normálnych kondýl u mladých a starých pacientov a pri porovnaní postihnutých a protí'ahľých kondýl (vrámci jednej skupiny pacientov).

Výsledky štatistickej analýzy

Hladina štatistickej významnosti bola stanovená na $p = 0,05$.

- Hodnotenie asymetrie
 - normálne a negatívne kondyly (bez vekovej závislosti)
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p > 0,05$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p > 0,05$)
- Interný štandard - klivus
 - normálne a negatívne kondyly u mladých pacientov
 - * total - bol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0167$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,2151$)
 - normálne a protí'ahlé (k postihnutým) kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0059$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0041$)
 - negatívne a protí'ahlé kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,1867$)
 - * mean - bol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,0326$)
 - postihnuté a normálne kondyly u mladých pacientov
 - * total - akumulácie u postihnutých kondýl sú štatisticky významne vyššie ($p = 0,0075$)
 - * mean - akumulácie u postihnutých kondýl sú štatisticky významne vyššie ($p = 0,0099$)
 - postihnuté a negatívne kondyly u mladých pacientov
 - * total - akumulácie u postihnutých kondýl sú štatisticky významne vyššie ($p = 0,0005$)
 - * mean - akumulácie u postihnutých kondýl sú štatisticky významne vyššie ($p = 0,0014$)

- negatívne kondyly u mladých a u starých pacientov
 - * total - nebolo potvrdené, že akumulácie u starších sú štatisticky významne nižšie ($p = 0,3044$)
 - * mean - nebolo potvrdené, že akumulácie u starších sú štatisticky významne nižšie ($p = 0,8769$)
- normálne kondyly u mladých a starých pacientov
 - * total - potvrdené, že akumulácie u mladých sú signifikantne vyššie ($p = 0,00005$)
 - * mean - potvrdené, že akumulácie u mladých sú signifikantne vyššie ($p = 0,000007$)
- Externý štandard
 - normálne a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,6944$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,4531$)
 - normálne a postihnuté kondyly u mladých pacientov
 - * total - potvrdené, že aktivity v postihnutých kondylách sú signifikantne vyššie ($p = 0,0098$)
 - * mean - nebolo potvrdené, že aktivity v postihnutých kondylách sú signifikantne vyššie ($p = 0,3613$)
 - protiľahlé a postihnuté kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebolo potvrdené, že aktivity v postihnutých kondylách sú vyššie ($p = 0,0641$)
 - * mean - nebolo potvrdené, že aktivity v postihnutých kondylách sú významne vyššie ($p = 0,5225$)
 - normálne kondyly u mladých a starých pacientov
 - * total - potvrdené, že aktivity u mladých sú signifikantne vyššie ($p = 0,0001$)
 - * mean - potvrdené, že aktivity u mladých sú signifikantne vyššie ($p = 0,0012$)
- Absolútna kvantifikácia
 - normálne a negatívne kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,1981$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,7781$)
 - normálne a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,8188$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,2329$)
 - postihnuté a protiľahlé kondyly u mladých pacientov
 - * total - potvrdené, že percentuálne akumulácie v postihnutých kondylách sú signifikantne vyššie ($p = 0,0043$)

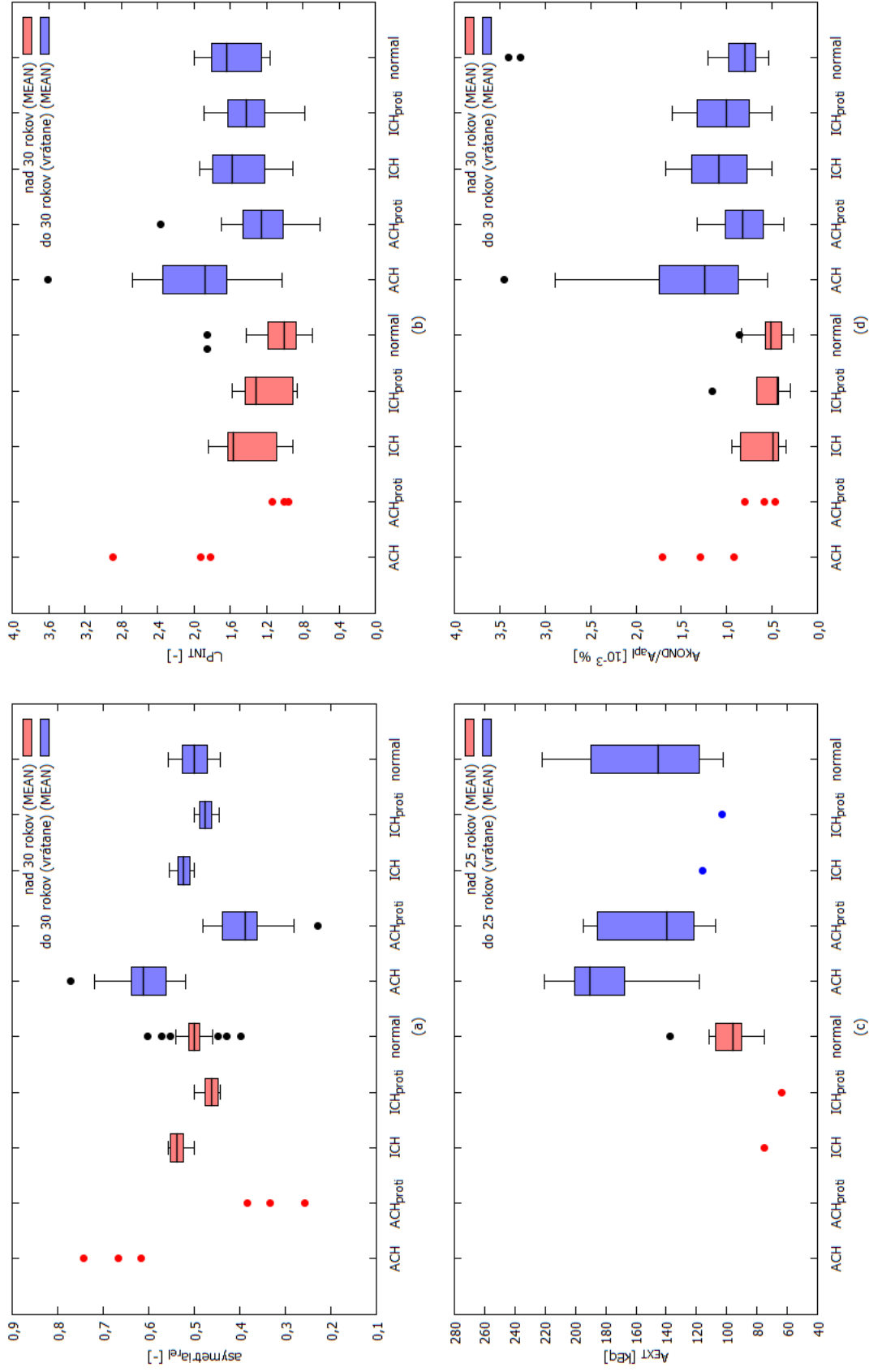
- * mean - potvrdené, že percentuálne akumulácie v postihnutých kondylách sú signifikantne vyššie ($p = 0,0006$)
- normálne a negatívne kondyly u starých pacientov
 - * total - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,3509$)
 - * mean - nebol nájdený štatisticky významný rozdiel ($p = 0,3700$)
- negatívne kondyly u mladých a starých pacientov
 - * total - potvrdené, že percentuálne akumulácie u mladých pacientov sú významne vyššie ($p = 0,0004$)
 - * mean - potvrdené, že percentuálne akumulácie u mladých pacientov sú významne vyššie ($p = 0,0002$)
- normálne kondyly u mladých a starých pacientov
 - * total - potvrdené, že percentuálne akumulácie u mladých pacientov sú vyššie ($p = 0,0479$)
 - * mean - potvrdené, že percentuálne akumulácie u mladých pacientov sú signifikantne vyššie ($p = 0,0133$)

Pri porovnaní normálnych a negatívnych, normálnych a protiľahlých, negatívnych a protiľahlých kondýl nemal podľa predpokladov vzniknúť štatisticky rozdiel, pretože sa jedná o porovnanie predpokladaných zdravých kondýl. U metódy hodnotenia asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly bol predpoklad potvrdený. Pre interný štandard to nebolo potvrdené, a bol nájdený štatistický rozdiel pri porovnaní normálnych a negatívnych kondýl pri použití celkového počtu impulzov, a negatívnych a protiľahlých kondýl pri použití priemerného počtu impulzov u mladých pacientov. U externého štandardu a absolútnej kvantifikácie nebol podľa predpokladov nájdený štatisticky rozdiel pri porovnaní predpokladaných zdravých kondýl.

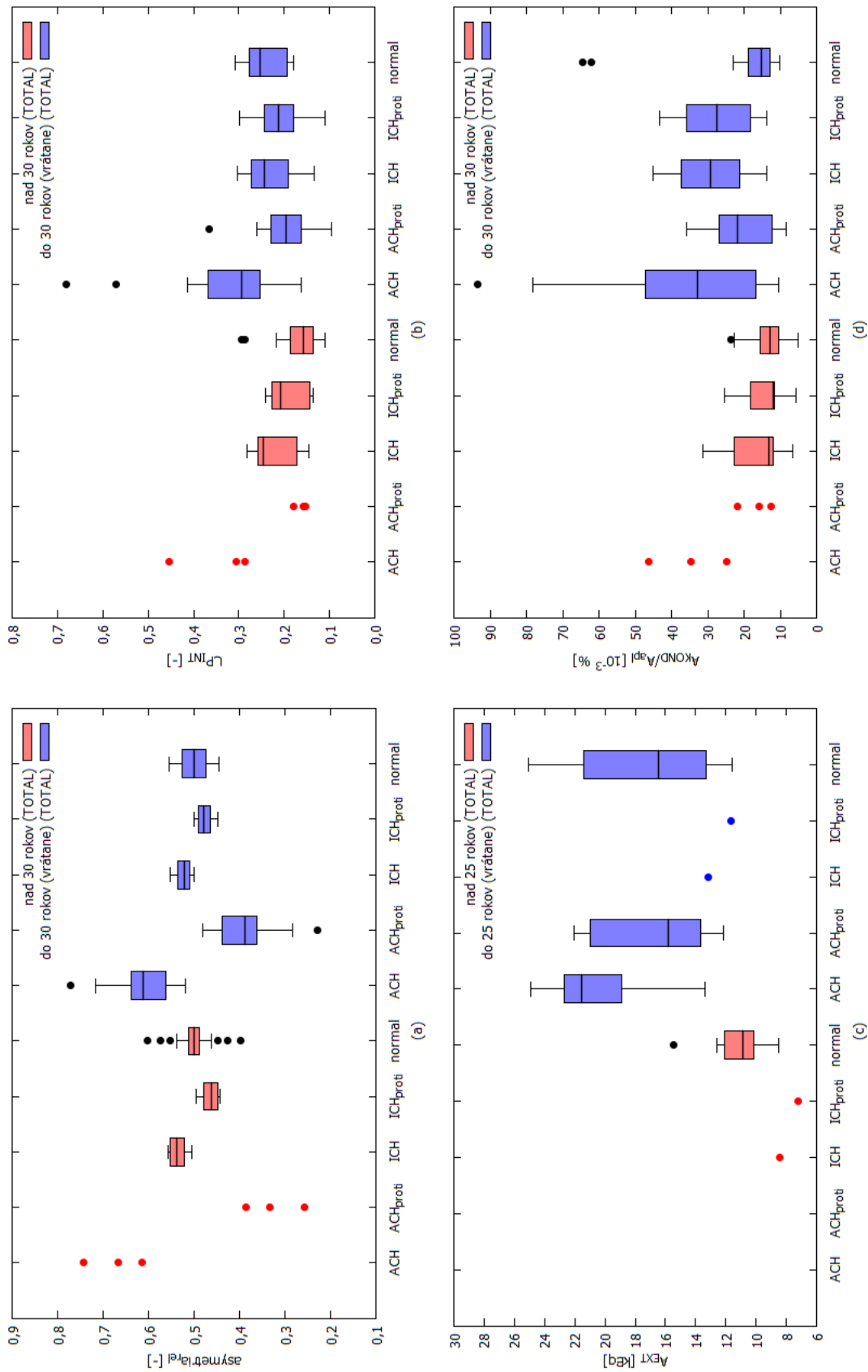
Porovnaním postihnutých kondýl s normálnymi, resp. negatívnymi alebo s protiľahlými bol očakávaný štatisticky rozdiel, a to že postihnuté kondyly budú vykazovať štatisticky vyššie akumulácie, resp. aktivity. Bolo to dokázané pre interný štandard aj absolútnu kvantifikáciu, ale u externého štandardu len pri použití celkového počtu impulzov porovnaním postihnutej kondyly s normálnou.

Pri testovaní negatívnych alebo normálnych kondýl u mladých a starých pacientov boli očakávané štatisticky vyššie akumulácie, resp. aktivity u mladých pacientov (kvôli aktívnej rastovej aktivite). Pri použití metódy interného štandardu nebol tento predpoklad potvrdený porovnaním negatívnych kondýl u mladých pacientov a negatívnych kondýl u starých pacientov. U metódy externého štandardu a absolútnej kvantifikácie to bolo potvrdené pri použití celkového, tak aj priemerného počtu impulzov.

Z týchto zistení sa javí použitie absolútnej kvantifikácie za prínosné, pretože podľa pacientov obsiahnutých v tejto práci je jednoduchšie odlišiť postihnuté kondyly od zdravých v porovnaní s externým štandardom. Z parametrov VOI sa priemerný počet impulzov ukazuje ako výhodnejší. Podrobné grafické znázornenie je zobrazené aj na krabicových diagramoch na obr. 7.2 pre priemerný počet impulzov a na obr. 7.3 pre celkový počet impulzov, kde sú zobrazené krabice akumulácií, resp. aktivít, v závislosti na veku pre aktívne, neaktívne a im protiľahlé kondyly a normálne kondyly.



Obr. 7.2: Vyhodnotené akumulácie, resp. aktivity v postihnutých kondylách u pozitívnych/aktívnych (ACH) pacientov a predpokladaných zdravých kondyl (proti)ahľá postihnutej (ACH_{proti}), obe kondily u negatívnych/neaktívnych (ICH, resp. ICH_{proti}) pacientov a obe kondily u zdravých, resp. normálnych pacientov (normal), zobrazených podľa veku pre metódu hodnotenia asymetrie (a), interný štandard - klivus (b), externý štandard (c) a absolútnu kvantifikáciu (d) pre priemerný počet impulzov (MEAN).



Obr. 7.3: Vyhodnotené akumulácie, resp. aktivity v postihnutých kondylách u pozitívnych/aktívnych (ACH) pacientov a predpokladaných zdravých kondyl (proti)ahľá postihnutej (ACH_{proti}), obe kondily u negatívnych/neaktívnych (ICH, resp. ICH_{proti}) pacientov a obe kondily u zdravých, resp. normálnych pacientov (normal), zobrazených podľa veku pre metódu hodnotenia asymetrie (a), interný štandard - klivus (b), externý štandard (c) a absolútnu kvantifikáciu (d) pre celkový počet impulzov (TOTAL).

Diskusia

Diagnostikovanie a liečebný plán pacienta s kondylárnou hyperpláziou je v dnešnej dobe zložitý proces, pretože zatiaľ nie je nájdený zlatý štandard na diagnostiku choroby ani štandardný postup liečby. Momentálny bežný liečebný postup je založený na chirurgických zákrokoch, kedy správna voľba typu operácie závisí na štádiu kondylárneho rastu. Pri nesprávnom načasovaní operácie, teda, ak kondyla je počas zákroku v pretrvávajúcom aktívnom raste, môže dôjsť k následnej obnove deformácií. Preto správna diagnostika jednostrannej kondylárnej hyperplázie patrí medzi jeden z najdôležitejších bodov u pacientov s mandibulárnou asymetriou.

Súčasným štandardom vo výbere zobrazovacej modality na diagnostiku UCH patrí SPECT s použitím fosfátových rádiofarmák. Ten nahradil ešte dávno používaný klasický röntgenový prístroj, pretože nebol schopný ukázať jemné zmeny v kondylách v krátkych časových rozostupoch. Nahradil taktiež planárnu scintigrafiu, z dôvodu viacerých nevýhod oproti SPECT, akými sú slabší kontrast, prekrytie kondyl pri bočnej snímke a snímka len v 2D oproti 3D pri použití SPECT. Laverick et al., 2009 testovali aj použitie PET, kvôli lepšiemu priestorovému rozlíšeniu, no z dôvodu zvýšenej radiačnej záťaže sa u detí neodporúča používať [45]. Na základe vyššie uvedených informácií by sa dalo tvrdiť, že SPECT je postačujúci a patrí medzi prvých kandidátov na diagnostikovanie kondyl. Nakoľko je v dnešnej dobe už pomerne zaužívaná aj hybridná zobrazovacia modalita SPECT/CT, dostupná na mnohých pracoviskách nukleárnej medicíny, mohol by byť prínos výpočtovej tomografie zužitkovaný aj pri chorobe kondyl. Napriek tomu, že disponuje vyššou radiačnou záťažou, poskytuje anatomickú informáciu a korekciu na zoslabenie, ktorá pri kvantifikácii malých lézií, akými sú kondyly, zohráva dôležitú úlohu. [2, 6, 45]

Metódy na vyhodnotenie kondyl si prešli tiež dlhým vývojom, kedy začiatky boli postavené na hodnotení asymetrie porovnaním postihnutej a protiaľahlej kondyly a normovaním dát, získaných z postihnutej kondyly hodnotami z referenčnej kosti na tele, nazvanej ako interný štandard. Porovnaním pravej a ľavej kondyly na zbierke normálnych pacientov sa zaoberalo niekoľko skupín so zistením, že ak je rozdiel medzi kondylami väčší ako 10 %, resp. akumulácia kondyly presahuje 55 %, môže byť kondyla považovaná za abnormálnu, teda aktívne rastúcu [9, 23, 24]. Interný štandard, ako štandardizačná metóda na zistenie fázy rastu bola skúmaná najmä za použitia klivusu, avšak niekoľko autorov sa zhodlo, že tento prístup nemusí byť správny, pretože klivus ako kosť v malej blízkosti kondyly, môže byť ovplyvnený samotnou postihnutou kondylou. Štúdia vedená Fahey et al., 2010 začala s externou štandardizáciou, ktorá ponúkla ďalšiu možnosť na zistenie štádia kondylárneho rastu [12]. Keďže je to jediná publikácia o tejto metóde, bola zvolená aj na hodnotenie kondyl, obsiahnutých v tejto práci. Všetky tri vyššie spomenuté metódy využívajú jednoduchý prístup, a to relatívne porovnanie hodnôt v oblasti záujmu. Posledná metóda, ktorá bola použitá na diagnostiku kondylárneho rastu využíva zložitejší prístup, a to absolútne kvantifikovanie. Táto metóda bolo zvolená z dô-

vodu, žeby mohla priniesť informáciu o akumulácii kondýl nezávislé na sebe a na základe toho, vedieť určiť či ide o aktívne rastúcu kondylu, alebo nie. [9, 12, 23, 24, 27]

Absolútna kvantifikácia u SPECT je veľmi zložitá, pretože na presné absolútne vyhodnotenie je potrebná aplikácia korekcií na niekoľko efektov, ktoré degradujú SPECT zobrazenie. Medzi takéto nedostatky SPECT patrí najmä zoslabenie a rozptyl fotónov, efekt čiastočného objemu, prípadne pohyb pacienta počas vyšetrenia. Zaznamenaná udalosť detekovaného fotónu závisí na zoslabení počas dráhy od bodu rozpadu po detektor, avšak u SPECT je bod odkiaľ fotón vyletí neznámy, na rozdiel od PET kde bod anihilácie je možné odhadnúť na LOR⁷ medzi dvoma detektormi. Čiže bez korekcií nie je možné rozlíšiť fotón emitovaný z hlbšie uloženého aktívnejšieho zdroja, ktorý podstúpi veľkému množstvu zoslabenia od fotónu, ktorý pochádza z menej aktívneho zdroja a preletí cez médium so slabším zoslabením. Najpoužívanější spôsob korekcie na zoslabenie je aplikácia mapy súčiniteľov zoslabenia počas iteratívnej rekonštrukcie. Tú je možné získať aplikovaním mapy korekcie s homogénnym súčiniteľom zoslabenia (Changova korekcia), avšak na oblasť mandibuly a kondýl sa to nehodí a v dôsledku nehomogénneho prostredia by mohli vzniknúť rôzne artefakty. Medzi ďalšiu overenú možnosť patrí korekcia pomocou CT. Korekcia pomocou CT prináša mapu súčiniteľov zoslabenia, ktorú je možné po transformácii na energiu použitého rádionuklidu počas iteratívnej rekonštrukcie aplikovať a vykompenzovať tak artefakty zoslabenia. [28, 29]

Ďalším nedostatkom SPECT je detekcia rozptýlených fotónov, pretože ak je fotón rozptýlený ešte v pacientovi a prejde kolimátorom, je vyhodnotený nesprávne a dôjde k falošnej informácii. Tento jav môže byť eliminovaný voľbou energetického okna (ak je uhol rozptylu veľký a rozptýlený fotón má malú energiu). Metódy voľby niekoľkých energetických okien, najbežnejšie dvoch alebo troch, sú najviac používané v klinickej praxi na korekciu rozptýlených fotónov. Medzi ďalšiu možnosť patrí korekcia s použitím metód Monte-Carlo, avšak aplikácia je náročná aj vďaka špecifite jednotlivých pacientov. [28, 29]

Slabé priestorové rozlíšenie SPECT systémov spôsobuje efekty čiastočného objemu. Tento jav zapríčiňuje u lézií 2-3 krát menších ako FWHM (kondyl dosahujú rozmery až do 8 mm, teda môžu byť skoro až dvakrát menšie ako FWHM) rozmazanie objektu, kedy sa malá aktívna lézia môže javiť ako veľká málo aktívna lézia [46]. Táto skutočnosť môže byť korigovaná koeficientami obnovenia, získaných experimentom s jednoduchými geometriami, ktoré boli využité aj na účely predloženej práce. Nedostatkom tohto prístupu môže byť použitie práve jednoduchých geometrií, ktoré nemusia byť podobné ako tvary lézií, na ktoré budú RC koeficienty použité. [28, 46]

Pohyb pacienta počas vyšetrenia je zdrojom výrazných chýb, najmä pri aplikácii mapy súčiniteľov, ktorá nesedí s emisným skenom. Ale pri SPECT, je možné hlavu fixovať do špeciálnych držiakov, ktorými sa eliminujú pohyby hlavy pacienta počas vyšetrenia.

Z vyššie podložených dôvodov je zrejmé, že absolútna kvantifikácia nie je úplne jednoduchá a mala by byť vykonaná na dátach, ktoré boli nasnímané aj s použitím CT. Keďže použitie pacienti, ktorí boli kvantifikovaní, nepodstúpili CT vyšetrenie, pretože indikovaným pacientom lekári nepredpisujú CT a normálovým pacientom CT tiež nebolo vykonané (radiačná záťaž), bol zvolený referenčný prístup, podrobnejšie popísaný v 2. kapitole. Ak by bolo dostupné CT, mohla byť vykonaná segmentácia kondýl na základe anatomickej informácie. Podľa toho by bol zistený presnejší objem a následne by bola aplikovaná pomerne presná korekcia na PVE.

⁷priamka odozvy, LOR - Line Of Response

Segmentácia SPECT snímky a zistenie objemu podľa toho nie je správny postup. Vyhodnotený objem, zakreslený len na základe SPECT obrazu, by bol pravdepodobne nadhodnotený práve kvôli PVE. Teda, bez znalosti akejkoľvek informácie (objemu, ako aj kontrastu lézie) je veľmi ťažké nájsť vhodnú segmentačnú metódu SPECT obrazov. Jednou z možností by mohlo byť nakalibrovanie prahov pre známy objem meraním na fantóme pre konkrétny kontrast, avšak ten nie je možné triviálne predpokladať. Z týchto príčin bola zvolená referenčná sféra s objemom 2 ml, zistená segmentovaním LDCT a diagnostických CT dát pacientov (iní ako tí, ktorí boli kvantifikovaní), kde u detských pacientov boli použité CT s tenkými 1, občas 3 mm rezmi (kvôli malým rozmerom kondýl). Tieto menšie rozmery nakoniec neboli použité, pretože program Matlab, ktorým boli vyhodnocované dáta, nebol schopný nakresliť sféru s objemom 1,1 ml (u 11-14 ročných pacientov). V ďalšom výskume tejto problematiky by bolo vhodné vyskúšať použitie jemnejšej matice s menšími rozmermi voxelov, aby sa dala zakresliť menšia oblasť záujmu, čo by, ale na druhú stranu mohlo viesť k zosilneniu šumu a strate informácie.

Korekcia na rozptyl sa nepoužíva na klinikách, kde boli nasnímaní pacienti. Pôvod tejto skutočnosti nie je známy, avšak môže to byť zapríčinené tým, že metódy energetických okien nie sú veľmi presné, ani robustné voči šumu alebo dôsledkom veľkých energetických okien fotoníku, kedy rozptýlený foton pod menším uhlom aj tak poskytuje falošnú informáciu.

Kalibrácia bola vykonaná na základe kalibračného faktora a korekcie na PVE. Pri výpočte kalibračných faktorov nebola použitá znalosť o objeme, či už objemovej aktivity alebo objemu zakreslenému okolo fantómu. Takýto postup bol zvolený, pretože bol použitý celkový počet impulzov vo VOI, normovaný celkovou aktivitou vo fantóme, kde by v prípade použitia objemu zakresleného okolo fantómu mohli vznikať chyby. Celkový počet impulzov sa so zväčšujúcim objemom nemení tak rapídne, ako by mohol rôzne zakreslený objem spôsobiť rozdiely vo výslednom kalibračnom koeficiente.

Korekčné koeficienty na PVE boli u akvizíc, ktoré boli nasnímané bez CT, korigované korekčným koeficientom k_{CT} . Táto korekcia bola použitá z dôvodu, že u troch akvizíc nasnímaných aj s CT bol zistený rozdiel, ak boli dáta vyhodnotené v programe Matlab bez CT dát a v programe 3D Slicer, kde boli objemy záujmu zakreslené presne podľa kontúr z CT. Teda, rozdiely vznikali v RC koeficientoch, vyhodnotených pomocou predpripraveného skriptu, ktorý bol určený na vyhodnotenie dát bez CT. Predpokladom bolo, že so zmenšujúcim sa objemom bude k_{CT} rásť, lebo u malých sfér stačí malá nepresnosť pri obkreslení kontúr (3D Slicer) alebo netrafeniu stredu sféry (Matlab), nato, aby boli zarátané hodnoty z vedľajších voxelov sfér. Čo takto priamo dokázané nebolo. Avšak u malých sfér, ktorých objemy boli menšie ako objem voxelu, prípadne boli objemom podobné jednému až dvom voxelom, vznikali väčšie chyby ako u veľkých sfér. Prekvapením bola najmenšia hodnota k_{CT} u najmensej sféry, ktorej objem bol viac ako dvakrát menší ako objem jedného voxelu. Toto mohlo vzniknúť práve veľmi malou veľkosťou, keď sa sféra aj s rozmazaným okolím mohla nachádzať práve v jednom voxelu. Stanovenie koeficientu (k_{CT}) z dôvodu absencie CT nie je používané a nebola o podobnom prístupe nájdená žiadna publikácia. Hoci sa týmto koeficientom mohla vnieť do výpočtu väčšia chyba, bolo by vhodné otestovať tento postup na viacerých prístrojoch v prípade, ak by sa dostala absolútna kvantifikácia kondýl, aspoň do fázy zberu ďalších patientskych dát na SPECT, ktoré nedisponujú CT. RC koeficienty v závislosti na objeme zobrazené v kapitole 4 (viď obr. 4.6 a obr. 4.7) majú presnejší trend podľa referenčnej funkcie (vzorec 4.13), tie ktoré boli nasnímané na ÚNM. Dôvod prečo RC pre dve najväčšie sféry u dvoch prístrojov na KNME

viac oscilujú nebol zistený. Použité boli rovnaké sféry na oboch klinikách, rovnaké postupy pri príprave, rovnaké vyhodnotenie a rovnaké korekcie aplikované na dáta, ktoré boli nasnímané bez CT. Pri prípadnom využití absolútnej kvantifikácie na KNME bude preto nutné namerať RC koeficienty ešte raz a porovnať s týmito výsledkami.

Vyhodnotenie postihnutých pacientov na základe normálnych hodnôt, teda zdravých pacientov, je už dlhodobo zaužívaný spôsob. Už v roku 1985 sa skupina Pogrel et al. zaoberala hľadáním normálnych hodnôt metódou porovnaním pravej a ľavej kondyly na základe 30 pacientov, bez predchádzajúcich problémov spojených s kondylami a temporomandibulárnymi kĺbmi [23]. Zistili, že 21 pacientov má rozdiel akumulácií menší ako 5 % a zvyšok pacientov nepresahuje hodnotu 10 %. Štyria pacienti v ich výskume boli adolescenti (u ktorých predpokladali aktívny rast kondýl), kde akumulácia tiež nepresiahla 10 % [23]. Ďalšia štúdia vedená Hodder et al., 2000, zaoberajúca sa touto metódou zistila, že rozdiel akumulácií kondýl v ich zbierke zdravých dobrovoľníkov (11 ľudí vo veku od 12 do 30 rokov) nepresahuje 6 % [24]. Podobné tvrdenie mala aj skupina Chan et al., 2000, ktorých akumulácie kondýl sa nelíšili o viac ako 7 % (16-tim normálnym pacientom vo veku 10 až 30 rokov) [27]. Fernandes et al., 2018 ešte navyše zistili rozdiel v akumuláciách do 5 % u 37 z celkových 44 normálnych pacientov (4-33 rokov), kde ostatní sa vošli pod 9 % [1]. Výsledky týchto publikácií by mohli viesť k snahe zmenšiť široko používaný interval 45-55 %.

Táto diplomová práca ponúka stanovené normálové hodnoty na základe 19 pacientov bez histórie o problémoch mandibuly pre štyri rôzne metódy na vyhodnotenie UCH. Pri hodnotení asymetrie porovnaním oboch kondýl bolo ukázané, že niekoľkí pacienti nespádajú do zaužívaného rozmedzia (45-55 %), konkrétne pri použití priemerného počtu impulzov v oblasti záujmu až 5 z celkových 19. Medzi týchto pacientov patria aj mladí pacienti okolo 17-teho roku života, aj pacienti po 35-tom roku života, kedy už kondyly nerastú (viď obr. 5.2). Rozdiel akumulácií u pacienta vo veku 64 rokov dosahoval skoro 20 %. Toto môže byť spôsobené degeneratívnymi zmenami, kedy by mohli byť kondyly jemne opotrebované. U mladých pacientov sa toto nedá tvrdiť, preto sa hodnotenie asymetrie porovnaním dvoch kondýl oproti sebe nejaví ako vhodná metóda. Ďalším nedostatkom tejto metódy by mohol byť predpoklad, že kondyla s akumuláciou nad 55 %, by sa mala považovať za abnormálnu, teda s pretrvávajúcim rastom. V tomto prípade by sa buď čakalo na vypálenie kondyly, alebo by sa vykonala operácia na zastavenie rastu a následná korekčná operácia na úpravu deformácií. Pekným protikladom, na ktorom by mohol tento predpoklad zlyhať, je pacient v detskom veku so zrejším predpokladom aktívneho rastu. Síce deformácia mandibuly by bola v jeho, resp. jej prípade viditeľná, no symetria by vyšla v tolerancii. Ak by sa aj napriek symetrii nepočkalo na ukončenie rastu kondyly, mohlo by po ortognatickej operácii dôjsť k jej opakovanému rastu.

Skupina Chan et al., 2000 bola prvá štúdia, ktorá stanovila normálové hodnoty pre interný štandard - klivus [27]. Prah, ktorý by indikoval pretrvávajúci rast kondyly stanovili na hodnotu 1,44 pri použití fixnej oblasti záujmu v 2D s použitím priemerného počtu impulzov [27]. Ďalšia štúdia vedená Fahey et al., 2010 stanovila normálne hodnoty pre 32 pacientov vo veku 8-25 rokov [12]. Maximálny počet impulzov zvolili ako parameter výberu a na základe toho určili rozmedzie hodnôt v závislosti na veku. Horná hranica rozmedzia pre pacientov nad 17 rokov bola 1,37 a pre pacientov od 13 do 16 rokov bola 1,80 [12]. V tejto práci boli určené dve vekové kategórie, kde veková hranica bola, najmä kvôli nedostatku detských normálnych pacientov, stanovená na 30 rokov. Pri použití priemerného počtu impulzov bol prah zvolený na

1,74 pre pacientov do 30 rokov (vrátane) a 1,18 pre pacientov nad 30 rokov. Z týchto výsledkov je zrejmá klesajúca akumulácia kondýl s vekom, no ani v predloženej práci ani v štúdiu Fahey et al., 2010 nebola zistená významná veková závislosť [12].

Ďalšou skúmanou metódou v štúdiu Fahey et al., 2010 bol externý štandard [12]. Ako prví stanovili normálne hodnoty pre tento prístup a zistili výraznejšiu závislosť aktivity na veku. Závislosť aktivity na veku v ich publikácii mala trend blízky exponenciálnej funkcii, kde všetky hodnoty sa pohybovali pod klesajúcou exponenciálou. V tejto práci bola táto metóda skúmaná tiež. Boli určené prahy pre pacientov nad 25 a pod 25 rokov (vrátane), no trend aktivít, v závislosti na veku, nebol až taký významný. Mohlo to byť ale spôsobené malým množstvom dát (len 10 pacientov pre túto metódu a len traja pod 20 rokov, kde sa predpokladá výraznejšia rastová aktivita).

Podobnú závislosť vykazovali akumulácie kondýl, zistené absolútnou kvantifikáciou. Bol zvolený prístup normovania aktivít v kondylách (zistené podľa kalibrácií z gamakamier) aplikovanou aktivitou (prepočítanou na dobu akvizície), aby sa vyrovnal rozdiel medzi aktivitami kondýl u rôznych pacientov a aby tieto akumulácie mohli byť porovnávané v rámci viacerých pracovísk. Pri porovnaní korelácií na veku pacientov, vykazoval tento prístup najslabšiu koreláciu. Ale, pri väčšom množstve dát normálnych pacientov v mladom veku do 20 rokov by sa dala očakávať výraznejšia veková závislosť a väčší prínos pri zisťovaní štádia rastu kondyly bez nedostatkov, ktorými trpia interný a externý štandard. Teda rast klivusu u adolescentov, ktorý ovplyvňuje akumulácie a veľká chyba externého štandardu kvôli nelinearite meračov aktivity pri meraní nízkych aktivít.

Keďže pri absolútnej kvantifikácii ide o stanovenie aktivity v objeme záujmu pomocou vlastností prístroja, bol aj okrem klasického prístupu na určenie chyby, zvolený spôsob podľa Gear et al., 2018 [44]. Táto publikácia je síce zameraná primárne na rádionuklidovú terapiu, no využíva sa tu tiež výpočet aktivity na základe kalibračného faktora a RC, a preto to mohlo byť aplikované aj na kondyly. Tento prístup zahŕňa do neistoty aktivity chybu spôsobenú slabým priestorovým rozlíšením a voxelizáciou. Už z týchto tvrdení sa môže javiť vyhodnotenie chýb, spojením slabého priestorového rozlíšenia SPECT (u použitých SPECT až do 14,8 mm) a malej oblasti záujmu (sféra s objemom 2 ml má priemer 15,6 mm), za nepresné. To sa aj potvrdilo, kedy sa chyby aktivít nachádzali v rozmedzí 60-120 %. Porovnaním týchto neistôt s publikáciou Gear et al., 2018, kde používali PET s FWHM rovným 9 mm a léziu s objemom 14 ml (čo odpovedá priemeru sféry 30 mm) s chybou aktivity 27 %, sú tieto výsledky porovnateľné [44]. Chyby akumulácií v tejto práci pri hodnotení asymetrie porovnaním pravej a ľavej kondyly dosahovali maximálne 16 % (priemerný počet impulzov), 3 % (celkový počet impulzov), pri použití interného štandardu maximálne 33 % (priemerný počet impulzov), 5 % (celkový počet impulzov) a použitím externého štandardu až do 94 % (priemerný aj celkový počet impulzov). Využitím absolútnej kvantifikácie s klasickým výpočtom neistoty, dosahovali chyby maximálne 26 % (priemerný počet impulzov), resp. 21 % (celkový počet impulzov). Porovnaním týchto čísel a zahrnutím nevýhod pri hodnotení relatívnej asymetrie, internej, ale aj externej štandardizácie, by sa ani chyba v dôsledku FWHM a voxelizácie nemusela javiť vysoká. Pravdepodobne, zvolením fixnej veľkosti oblasti záujmu s jemne väčšími rozmermi ako boli použité v tejto práci, by mohlo viesť k prínosným a presnejším výsledkom, keby by boli zahrnuté aj nedokonalosti SPECT a zakreslenia VOI.

Hodnotenie kondylárneho rastu bolo u 47 indikovaných pacientov vo vekovom rozmedzí

12-45 rokov. Pacienti boli hodnotení podľa zistených normálových hodnôt a zaužívaného rozmedzia pri porovnaní oboch kondýl navzájom. U všetkých použitých metód dochádzalo k tomu, že boli niektorí vyhodnotení nesprávne. Pri hodnotení asymetrie boli traja pacienti s aktívnym rastom vo veku pod 20 rokov vyhodnotení za zdravých. Toto bolo spôsobené, pretože šlo o pacientov z KNME, kde sa aktivita kondýl hodnotí aj na základe dynamických snímok a externého štandardu. U metódy interného štandardu bolo takýchto nezrovnalostí viac, ktoré sú podrobnejšie popísané v 6. kapitole. Tým, že tento prístup nepodáva informáciu o štádiu rastu a je ovplyvnený samotným klivusom, bol potvrdený aj záver podľa Fahey et al., 2010, preto sa to ďalej už neodporúča skúmať [12]. Použitím externého štandardu bola len jedna kondyla vyhodnotená nesprávne, čím sa javí tento prístup ako najsprávnejší. No pri vyhodnotení len ôsmich UCH pacientov touto metódou a s veľkými neistotami sa toto nemôže tvrdiť. Metóda externého štandardu sa ukazuje byť nápomocná, preto je ešte dôležitá zbierka väčšieho počtu pacientov s dopredu pripravenou aktivitou externého štandardu pre minimalizáciu chyby aktivity. Vyhodnotenie pacientov absolútnou kvantifikáciou bolo najmenej správne, a to najmä z dôvodu, že 39-tim pacientom bola vyhodnotená rastová aktivita len na základe postihnutej a protiľahlej kondyly, kedy sa pri akumulácii nad 55 % považuje kondyla za abnormálnu. Nezrovnalosti vznikali najmä u pacientov pod 20 rokov. Až u 11 negatívnych mladých pacientov z celkových 15 (vo veku pod 20 rokov) bol zistený podľa normálových hodnôt aktívny kondylárny rast, ktorý je v tomto veku bežný. Pri ďalšom skúmaní tejto metódy by bolo vhodné sledovať kondylárny vývoj pacientov po diagnostike. Či už zistiť zvolený typ operácie stomatochirurgom, alebo sledovať správanie kondýl, či sa týmto negatívnym pacientom, ktorým bol absolútnym kvantifikovaním zistený aktívny rast kondýl, objavia deformácie po ortognatickej operácii.

Podľa výsledkov štatistických testov, porovnaním externého štandardu a absolútnej kvantifikácie, sa javí použitie absolútnej kvantifikácie prínosnejšie. Porovnaním postihnutej a protiľahlej (teda predpokladanej zdravej) kondyly (aj pre priemerný aj celkový počet impulzov) a postihnutej a normálnej kondyly (len pri priemernom počte impulzov) nebol nájdený štatisticky rozdiel, ktorý sa očakával. Pri testovaní absolútnej kvantifikácie boli potvrdené predpoklady, kedy zdravé kondyly (napr. normálna a negatívna) neboli štatisticky odlišné, a postihnuté kondyly sa štatisticky líšili od protiľahlých. Taktiež bol dokázaný štatisticky rozdiel zdravých (normálnych, negatívnych) pacientov v mladom a staršom veku.

Porovnaním použitých parametrov ako priemerný a celkový počet impulzov, sa priemerný počet impulzov ukazuje ako vhodnejší, pretože akumulácie, resp. aktivity u normálových pacientov, viac korelovali na veku pri jeho použití. Rovnako aj korelácia medzi pravou a ľavou kondylou bola jemne silnejšia s použitím priemeru. Tieto rozdiely ale neboli výrazné, čo bolo pravdepodobne spôsobené objemom záujmu s fixnými rozmermi. Z tohto dôvodu sa na základe tejto práce nedá určiť spoľahlivejší parameter a bude ho potrebné ďalej skúmať aplikovaním rôznych veľkostí objemov na lézie.

Nedostatkom tejto práce je predovšetkým malý počet normálových pacientov vo veku pod 15 rokov a celkovo málo pacientov, hodnotených pomocou metódy externého štandardu. V prípadnom pokračovaní tohto výskumu je dôležité najprv nazbierať dáta zdravých detí. Hoci „normálne“ deti bežne nechodia na SPECT vyšetrenie, a tiež veľká zbierka UCH pacientov by mohla trvať niekoľko rokov, mohlo by to byť ľahšie zrealizovateľné, ak by prebiehal zber na viacerých klinikách súbežne (aj s použitím externého štandardu). Na základe toho by mohol

byť navrhnutý štandardný postup na diagnostikovanie pacientov s deformáciami v temporo-
mandibulárnych kĺboch, ktorý by predpokladal prirodzenú fyziologickú rastovú aktivitu kondýl
v detskom veku.

Záver

V dnešnej dobe nie je zjednotený postup pri diagnostike pacientov s indikáciou kondylárnej hyperplázie pomocou nukleárnej medicíny a nie je štandardizovaná ani metóda na vyhodnotenie tejto choroby. Niektoré štúdie odporúčajú hodnotiť asymetriu porovnaním postihnutej a zdravej kondyly [9, 24] a niektorí zasa použítie internej alebo externej štandardizácie, z dôvodu dodatočnej informácie o štádiu rastu kondyly [12, 27], keďže asymetria ešte neznamená zastavený rast kondyly. Medzi zaužívanú zobrazovaciu modalitu patrí SPECT, ktorá by podľa niektorých autorov mohla byť nahradená použitím SPECT/CT [2, 6]. Spojenie funkčnej a diagnostickej informácie je prínosnejšie, najmä pri presnejšom zakreslení oblasti záujmu okolo postihnutej kondyly a pri korekcii na zoslabenie u SPECT snímky.

V tejto práci bola vykonaná kalibrácia gamakamier, na ktorých boli získané obrazové dáta pacientov. Pre prístroje, ktorými boli nasnímaní pacienti obsiahnutí v tejto práci, boli stanovené kalibračné faktory medzi aktivitou a četnosťou impulzov a koeficienty obnovenia (RC) na korekciu efektu čiastočného objemu, ktorý je u malých objektov, akými sú kondyly, významný. Na základe kalibrácie boli normalizované dáta pacientov a následne testovaná nová metóda, teda absolútna kvantifikácia kondýl, ktorá by mohla byť prínosná v klinickej praxi.

Na dvoch klinikách nukleárnej medicíny bola vytvorená databáza normálových pacientov a boli vytvorené kritériá na hodnotenie UCH pacientov, pomocou internej (klivus) a externej štandardizácie a novo navrhutej metódy absolútnej kvantifikácie. Podľa týchto kritérií boli následne hodnotení pacienti s predpokladom kondylárnej hyperplázie. Pri zhodnutí všetkých aspektov, ktoré ovplyvňujú každú metódu, sa ukázalo, že absolútna kvantifikácia prináša informáciu o štádiu rastu kondyly bez nedostatkov, ktorými sú zasiahnuté metódy štandardizácie (internej aj externej), s neistotami porovnateľnými s externým štandardom a zahŕňajú aj nedostatky zobrazovacej modality SPECT (priestorové rozlíšenie a voxelizáciu). Absolútna kvantifikácia sa javí ako veľmi sľubná metóda, ktorú je potrebné potvrdiť na širšej vzorke pacientov, keďže je jednoduchšie rozpoznať negatívnych od pozitívnych pacientov pri porovnaní s externým štandardom. Informácia o fáze rastu by mohla byť veľmi zaujímavá aj pre indikujúcich stomatochirurgov, ktorí nastavujú následnú liečbu pacientov. Skúmaná bola aj metóda hodnotenia asymetrie, porovnaním postihnutej a zdravej kondyly, avšak normálová databáza, nazbieraná pre účely tejto diplomovej práce, nepotvrdila výsledky predchádzajúcich výskumov, a preto sa táto metóda nejaví ako vhodná na zhodnotenie fázy rastu kondyly.

V budúcich výskumoch je nutné zväčšiť zbierku normálových pacientov v detskom veku a ďalšie skúmanie absolútnej kvantifikácie na hodnotenie kondylárneho rastu. Rovnako sa odporúča venovať pozornosť viacerým segmentačným metódam na zakreslenie oblastí záujmu u SPECT, na zistenie správneho objemu kondyly s vedomím veľkého vplyvu efektu čiastočného objemu, ak sa ďalej v praxi nebude používať SPECT/CT.

Literatúra

- [1] FERNANDES, A.R., M.T. FARIA, A. OLIVEIRA, P. BARATA COELHO a J.G. PEREIRA. Assessment of relative uptake by mandibular condyles in a “normal” population. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2019, **57**(3), 251-254 [cit. 2020-09-09]. ISSN 02664356. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjoms.2018.12.016
- [2] AGARWAL, Krishan Kant, Anirban MUKHERJEE, ArunRaj ST, Madhavi TRIPATHI a Chandrasekhar BAL. Incremental value of single-photon emission computed tomography/computed tomography in the diagnosis of active condylar hyperplasia. *Nuclear Medicine Communications* [online]. 2017, **38**(1), 29-34 [cit. 2020-09-09]. ISSN 0143-3636. Dostupné z: doi:10.1097/MNM.0000000000000607
- [3] PRIPATNANONT, P., P. VITTAYAKITTIPONG, U. MARKMANEE, S. THONGMAK a T. YIPINTSOI. The use of SPECT to evaluate growth cessation of the mandible in unilateral condylar hyperplasia. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2005, **34**(4), 364-368 [cit. 2020-09-09]. ISSN 09015027. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijom.2004.11.002
- [4] MANISKAS, Seija, Yassmin PARSAEI, Karl C. BRUCKMAN a Derek STEINBACHER. Concurrent High Condylectomy and Orthognathic Surgery to Address Mandibular and Facial Asymmetry. *Journal of Craniofacial Surgery* [online]. 2019, **30**(8), 2601-2603 [cit. 2020-09-09]. ISSN 1049-2275. Dostupné z: doi:10.1097/SCS.00000000000005886
- [5] ABOUD, Waseem A., Maria KRICHMAR, Daniela BLINDER, Alex DOBRIYAN, Gilad YAHALOM a Ran YAHALOM. Three-Dimensional Orofacial Changes Occurring After Proportional Condylectomy in Patients With Condylar Hyperplasia Type 1B (Unilateral Hemimandibular Elongation). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2019, **77**(4), 803-817 [cit. 2020-09-09]. ISSN 02782391. Dostupné z: doi:10.1016/j.joms.2018.11.006
- [6] HAMED, Maged Abdel Galil, Mohamad Zakarya ALAZZAZY a Mohammad Abd Alkhalik BASHA. The validity of SPECT/CT in diagnosis of condylar hyperplasia. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* [online]. 2017, **48**(2), 451-459 [cit. 2020-09-09]. ISSN 0378603X. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejrn.2017.03.019
- [7] LIMA, G. M., S. DIODATO, E. COSTABILE, et al. Low dose radiation 18F-fluoride PET/CT in the assessment of Unilateral Condylar Hyperplasia of the mandible: preliminary results of a single centre experience. *European Journal of Hybrid Imaging* [on-

- line]. 2018, **2**(1) [cit. 2020-09-09]. ISSN 2510-3636. Dostupné z: doi:10.1186/s41824-018-0025-3
- [8] SARIDIN, C.P., P.G.H.M. RAIJMAKERS, S. AL SHAMMA, D.B. TUINZING a A.G. BECKING. Comparison of different analytical methods used for analyzing SPECT scans of patients with unilateral condylar hyperactivity. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2009, **38**(9), 942-946 [cit. 2020-09-09]. ISSN 09015027. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijom.2009.04.019
- [9] ALSHARIF, Abedallatif A., Emad S. TARAWNEH, Yazan I. ALKAWALEET, Ashraf E. ABUKARAKY, Hazem T. ALAHMAD, Ziad A. MALKAWI a Malik E. JUWEID. Standardization of quantitative single photon emission computed tomography in control individuals and in patients with condylar hyperplasia. *Nuclear Medicine Communications* [online]. 2014, **35**(12), 1268-1276 [cit. 2020-09-09]. ISSN 0143-3636. Dostupné z: doi:10.1097/MNM.0000000000000074
- [10] KABAN Leonard B., George J. CISNEROS, Sidney HEYMAN a Salvator TREVES. Assessment of Mandibular Growth by Skeletal Scintigraphy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 1982, **40**(1), 18-22 [cit. 2020-09-09]. ISSN 02782391. Dostupné z: doi: 10.1016/S0278-2391(82)80010-4
- [11] SARIDIN, Carrol P., Pieter RAIJMAKERS a Alfred G. BECKING. Quantitative analysis of planar bone scintigraphy in patients with unilateral condylar hyperplasia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [online]. 2007, **104**(2), 259-263 [cit. 2020-09-09]. ISSN 10792104. Dostupné z: doi:10.1016/j.tripleo.2006.08.018
- [12] FAHEY, Frederic H., Zachary R. ABRAMSON, Bonnie L. PADWA, Robert E. ZIMMERMAN, David ZURAKOWSKI, Mark NISSENBAUM, Leonard B. KABAN a S. Ted TREVES. Use of ^{99m}Tc -MDP SPECT for assessment of mandibular growth: development of normal values. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2010, **37**(5), 1002-1010 [cit. 2020-10-24]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi: 10.1007/s00259-009-1337-0
- [13] Věstník MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY. In: . Praha: SPRINT SERVIS, 2016, ročník 2016, číslo 2. Dostupné z: <https://www.mzcr.cz/wp-content/uploads/wepub/11347/36103/V%C4%9Bstn%C3%ADk%20MZ%20%C4%8CR%202-2016.pdf>
- [14] EJEH, John Enyi. *Accuracy of IODINE-131 activity quantification and dosimetry for three-dimensional patient-specific models*. South Africa, 2019. Dissertation thesis. University of the Free State, Faculty of Health Sciences, Department of Medical Physics.
- [15] MANCAS, Matei, Edward R. DOUGHERTY, Jaakko T. ASTOLA, Bernard GOSSELIN, Benoit MACQ a Karen O. EGIAZARIAN. Segmentation using a region-growing thresholding [online]. In: . 2005-3-1, s. 388- [cit. 2020-10-24]. Dostupné z: doi:10.1117/12.587995

- [16] MA, Zhen, Joao TAVARES, Renato NATAL JORGE. A Review on the Current Segmentation Algorithms for Medical Images. *IMAGAPP 2009 - Proceedings of the 1st International Conference on Computer Imaging Theory and Applications*. 2009, 135-140.
- [17] LONG, David T., Michael A. KING a John SHEEHAN. Comparative evaluation of image segmentation methods for volume quantitation in SPECT. *Medical Physics* [online]. 1992, textbf19(2), 483-489 [cit. 2020-10-24]. ISSN 00942405. Dostupné z: doi:10.1118/1.596837
- [18] ZAIDI, Habib. *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging*. 4th ed. New York, NY: Springer, 2006. ISBN 03-872-3854-9
- [19] MARY SYNTHUJA JAIN PREETHA, M., L. PADMA SURESH a M. JOHN BOSCO. Image segmentation using seeded region growing. In: *2012 International Conference on Computing, Electronics and Electrical Technologies (ICCEET)* [online]. IEEE, 2012, 2012, s. 576-583 [cit. 2020-11-02]. ISBN 978-1-4673-0212-8. Dostupné z: doi:10.1109/ICCEET.2012.6203897
- [20] DOUGHERTY, Geoff. *Digital Image Processing for Medical Applications*. 4th ed. New York: Cambridge University Press, 2009. ISBN 978-0-521-86085-7
- [21] CHOVANEC, Ján. *Multiparametrická segmentace MR obrazu*. Brno, 2014. Diplomová práce. Vysoké Učení Technické v Brne. Fakulta Elektrotechniky a Komunikačních Technologií.
- [22] NWOTCHOUANG, Blaise Simplicie Talla, Maggie S. EPPELHEIMER, Paul BISHOP, et al. Three-Dimensional CT Morphometric Image Analysis of the Clivus and Sphenoid Sinus in Chiari Malformation Type I. *Annals of Biomedical Engineering* [online]. 2019, **47**(11), 2284-2295 [cit. 2020-10-24]. ISSN 0090-6964. Dostupné z: doi:10.1007/s10439-019-02301-5
- [23] POGREL, M.A. Quantitative assessment of isotope activity in the temporomandibular joint regions as a means of assessing unilateral condylar hypertrophy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* [online]. 1985, **60**(1), 15-17 [cit. 2020-11-20]. ISSN 00304220. Dostupné z: doi:10.1016/0030-4220(85)90206-3
- [24] HODDER, S.C., J.I.S. REES, T.B. OLIVER, P.E. FACEY a A.W. SUGAR. SPECT bone scintigraphy in the diagnosis and management of mandibular condylar hyperplasia. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [online]. 2000, **38**(2), 87-93 [cit. 2020-11-20]. ISSN 02664356. Dostupné z: doi:10.1054/bjom.1999.0209
- [25] SARIDIN, Carrol P., Pieter G.H.M. RAIJMAKERS, Dirk B. TUINZING a Alfred G. BECKING. Comparison of planar bone scintigraphy and single photon emission computed tomography in patients suspected of having unilateral condylar hyperactivity. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [online]. 2008, **106**(3), 426-432 [cit. 2020-11-20]. ISSN 10792104. Dostupné z: doi:10.1016/j.tripleo.2008.01.028

- [26] POGREL M.A., Jay KOPF, Thomas B. DODSON, Robert HATTNER a Leonard B. KABAN. A comparison of single-photon emission computed tomography and planar imaging for quantitative skeletal scintigraphy of the mandibular condyle. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* [online]. 1995, **80**(2), 226-231 [cit. 2020-11-20]. ISSN 10792104. Dostupné z: doi: 10.1016/S1079-2104(05)80206-9
- [27] CHAN, W L, M G CAROLAN, V B FERNANDES a D P ABBATI. Planar versus SPET imaging in the assessment of condylar growth. *Nuclear Medicine Communications* [online]. 2000, **21**(3), 285-290 [cit. 2020-11-20]. ISSN 0143-3636. Dostupné z: doi:10.1097/00006231-200003000-00013
- [28] RITT, Philipp, Hans VIJA, Joachim HORNEGGER a Torsten KUWERT. Absolute quantification in SPECT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2011, **38**(S1), 69-77 [cit. 2020-11-20]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-011-1770-8
- [29] BAILEY, Dale L. a Kathy P. WILLOWSON. Quantitative SPECT/CT: SPECT joins PET as a quantitative imaging modality. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2014, **41**(S1), 17-25 [cit. 2020-12-06]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-013-2542-4
- [30] ZHAO, Wei, Pedro L. ESQUINAS, Xinchu HOU, Carlos F. URIBE, Marjorie GONZALEZ, Jean-Mathieu BEAUREGARD, Yuni K. DEWARAJA a Anna CELLER. Determination of gamma camera calibration factors for quantitation of therapeutic radioisotopes. *EJNMMI Physics* [online]. 2018, **5**(1) [cit. 2020-12-06]. ISSN 2197-7364. Dostupné z: doi:10.1186/s40658-018-0208-9
- [31] DEWARAJA, Y. K., E. C. FREY, G. SGOUROS, A. B. BRILL, P. ROBERSON, P. B. ZANZONICO a M. LJUNGBERG. MIRD Pamphlet No. 23: Quantitative SPECT for Patient-Specific 3-Dimensional Dosimetry in Internal Radionuclide Therapy. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2012, **53**(8), 1310-1325 [cit. 2020-12-06]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.111.100123
- [32] LJUNGBERG, Michael. Absolute Quantitation of SPECT Studies. *Seminars in Nuclear Medicine* [online]. 2018, **48**(4), 348-358 [cit. 2020-12-06]. ISSN 00012998. Dostupné z: doi:10.1053/j.semnuclmed.2018.02.009
- [33] HUTTON, Brian F, Irène BUVAT a Freek J BEEKMAN. Review and current status of SPECT scatter correction. *Physics in Medicine and Biology* [online]. 2011, **56**(14), R85-R112 [cit. 2020-12-06]. ISSN 0031-9155. Dostupné z: doi:10.1088/0031-9155/56/14/R01
- [34] LEE, Won Woo. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2019, **53**(3), 172-181 [cit. 2020-12-06]. ISSN 1869-3474. Dostupné z: doi:10.1007/s13139-019-00588-9

- [35] TRAN-GIA, Johannes a Michael LASSMANN. Characterization of Noise and Resolution for Quantitative 177 Lu SPECT/CT with xSPECT Quant. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2019, **60**(1), 50-59 [cit. 2020-12-27]. ISSN 0161-5505. Dostupné z: doi:10.2967/jnumed.118.211094
- [36] D'ARIENZO, Marco a Maurice COX. Uncertainty Analysis in the Calibration of an Emission Tomography System for Quantitative Imaging. *Computational and Mathematical Methods in Medicine* [online]. 2017, **2017**, 1-9 [cit. 2020-12-27]. ISSN 1748-670X. Dostupné z: doi:10.1155/2017/9830386
- [37] Joint Committee for Guides in Metrology. JCGM 100: Evaluation of Measurement Data - Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement [online]. 2008 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf
- [38] TAPROGGE, Jan, Francesca LEEK, Tino SCHURRAT, et al. Setting up a quantitative SPECT imaging network for a European multi-centre dosimetry study of radioiodine treatment for thyroid cancer as part of the MEDIRAD project. *EJNMMI Physics* [online]. 2020, **7**(1) [cit. 2021-01-02]. ISSN 2197-7364. Dostupné z: doi:10.1186/s40658-020-00332-9
- [39] Hollow Sphere Sets (6)TM. *CAPINTEC, INC.* [online]. Dostupné z: <https://www.capintec.com/product/hollow-sphere-sets-6/>
- [40] Micro Hollow Sphere Set (4)TM. *ELSE Solutions. ELSE Solutions, PET, Medicina Nucleare, Radioterapia, Radiologia, Radioprotezione, Radiazione* [online]. Dostupné z: <https://www.elsesolutions.com/en/prodotti/nuclear-medicine/quality-control/phantoms/set-di-micro-sfere-cave/>
- [41] European Association of Nuclear Medicine. *Dosage Card* [online]. EANM: © 2016 [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: <https://www.eanm.org/publications/dosage-card/>
- [42] *INFORMATION TECHNOLOGY LABORATORY: Exploratory Data Analysis* [online]. [cit. 2021-01-02]. Dostupné z: <https://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/eda352.htm>
- [43] Oak Ridge Associated Universities. Counting Statistics. Prezentácia prezentovaná na kurze: [Applied Health Physics]. Dostupné z: <https://www.nrc.gov/docs/ML1122/ML11229A685.pdf>
- [44] GEAR, Jonathan I., Maurice G. COX, Johan GUSTAFSSON, Katarina Sjögreen GLEISNER, Iain MURRAY, Gerhard GLATTING, Mark KONIJNENBERG a Glenn D. FLUX. EANM practical guidance on uncertainty analysis for molecular radiotherapy absorbed dose calculations. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2018, **45**(13), 2456-2474 [cit. 2021-01-02]. ISSN 1619-7070. Dostupné z: doi:10.1007/s00259-018-4136-7
- [45] LAVERICK, S., G. BOUNDS a Wai Lup WONG. [18F]-fluoride positron emission tomography for imaging condylar hyperplasia. *British Journal of Oral and Maxillofacial*

Surgery [online]. 2009, **47**(3), 196-199 [cit. 2021-01-02]. ISSN 02664356. Dostupné z: doi:10.1016/j.bjoms.2008.08.001

- [46] PRAVEEN BN, Shruthi Hegde. Morphological and Radiological Variations of Mandibular Condyles in Health and Diseases: A Systematic Review. *Dentistry* [online]. 2013, **03**(01) [cit. 2021-01-02]. ISSN 21611122. Dostupné z: doi:10.4172/2161-1122.1000154