



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového kmene pacientů po cévní mozkové příhodě

Semi-automatic analysis of vascular territorial damage of the brainstem of patients after stroke

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Biomedicínský inženýr

Vedoucí práce: doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Bc. Jan Choutka

Kladno 2021

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Choutka** Jméno: **Jan** Osobní číslo: **456616**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Biomedicínský inženýr**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového kmene pacientů po cévní mozkové příhodě

Název diplomové práce anglicky:

Semi-automatic analysis of vascular territorial damage of the brainstem of patients after stroke

Pokyny pro vypracování:

Cílem práce je identifikace teritorií poruch prokrvení u klinických pacientů po cévní mozkové příhodě. V rámci retrospektivní studie takových pacientů identifikujte řečiště, procento postižení teritoria a volumetrický rozsah léze v mm³. Pro identifikaci použijte anonymizovaná MR vyšetření pacientů korelovaná s detailním 3D modelem anatomických atlasů mozkového kmene včetně cévních teritorií s cílem přesného určení cévy a její větve. Proveďte srovnání diagnóz cévního postižení stanovenou lékařem a semiautomaticky z atlasu na základě modelovaných tomografických řezů v libovolném směru nezávisle na fyzických MR řezech.

Seznam doporučené literatury:

- [1] Paxinos, G., Human Brainstem, Academic Press, 2019, ISBN 9780128141847
- [2] Tatu, L., Moulin, T., Bogousslavsky, J., Duvernoy, H., Arterial territories of human brain, Neurology, ročník 47, číslo 5, 1996, Listopad, 1125-1135 s., DOI: 10.1212/WNL.47.5.1125
- [3] NAIDICH, Thomas P., H. M. DUVERNOY, B. N. DELMAN, A. G. SORENSEN, S. S. KOLLIAS a E. Mark HAACKE, Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI, surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy, Springer, 2009, ISBN 978-3-211-73971-6
- [4] de Mendivil AO, Alcalá-Galiano A, Ochoa M, Salvador E, Millán JM, Brainstem Stroke: Anatomy, Clinical and Radiological Findings, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, ročník 34, 2013, Duben, 131-141 s.
- [5] Pedersen K, Wilson TD, De Ribaupierre S, An interactive program to conceptualize the anatomy of the internal brainstem in 3D, Stud Health Technol Inform, ročník 184, 2013, 319-323 s.
- [6] Ospalík D., Bartoš R., Němcová V., Brušáková Š., Černík D., Cihlák F., Hejčl A., Zítek H., Sameš M., Cévní morfologie, symp tomy, diagnostika a léčba ischemických příhod mozkového kmene, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, ročník 83/116, číslo 2, 2020, Říjen, 127-139 s., doi: 10.14735/amcsnn2020127

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

doc. Ing. Jiří Hozman, Ph.D.

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

as. MUDr. Rudolf Černý, CSc. (Neurologická klinika, FN Motol)

Datum zadání diplomové práce: **15.02.2021**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.
Martin
Rožánek, Ph.D.

Digitálně podepsal Doc.
Ing. Martin Rožánek,
Ph.D.
Datum: 2021.03.03
22:09:41 +01'00'...

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr.
Jozef Rosina,
Ph.D., MBA

Digitálně podepsal prof.
MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.,
MBA
Datum: 2021.03.04
11:58:10 +01'00'.....

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového kmene pacientů po cévní mozkové příhodě“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 11. 8. 2021

Bc. Jan Choutka 

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval vedoucímu práce, doc. Ing. Jiřímu Hozmanovi, Ph.D, za podporu při tvorbě práce, poskytnutí kvalitních literárních zdrojů a doprovodných materiálů, a také konzultantovi as. MUDr. Rudolfovi Černému, CSc., za pomoc a ochotu korigovat a konzultovat průběžné výstupy práce.

ABSTRAKT

Semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového kmene pacientů po cévní mozkové příhodě

Mozkový kmen je významná mozková struktura sloužící jako spojení mezi míchou a mozem. Cévní mozková příhoda (CMP) může toto spojení nenávratně poškodit. Hlavním faktorem pro zabránění poškození mozku je včasná detekce pomocí zobrazovacích metod. Tyto metody musí klást důraz na identifikaci a popis anatomických a cévních struktur mozkového kmene. Tato diplomová práce se zaměřuje na rozšíření identifikace takovýchto struktur z předchozích prací, které jsou následně implementovány do softwaru schopného identifikaci provést. V rámci retrospektivní studie byla vytvořena aplikace, která provedla hodnocení snímků MR pacientů zasažených CMP doprovázené vytvořeným 3D modelem mozkového kmene, vytvořeného z využitých anatomických a cévních atlasů. Výstupní korelace klinického standardu pro CMP a vyhodnocením pomocí aplikace, provedeným dvěma nezávislými klinickými odborníky, se prokázalo zlepšení diagnostiky při použití rozšířené identifikace jak cévních, tak anatomických struktur. Dodatečné hodnocení statistického parametru Fleissovy Kappy prokázalo soudružnost odborníků při tvorbě diagnózy skrze aplikaci. Takovýto typ vzniklé počítačové aplikace, i přes větší množství nedostatků, má potenciál zřejmě nejen v akademické, ale i v komerční sféře, pokud bude striktně naplňovat požadavky z klinické praxe a používaných standardů vyšetření.

Klíčová slova

mozkový kmen, CMP, MR, registrace obrazu, analýza, mozkové cévy, 3D model, software

ABSTRACT

Semi-automatic analysis of vascular territorial damage of the brainstem of patients after stroke

The brainstem is an important brain structure that serves as the connection between the spinal cord and the brain. Cerebrovascular accident (CVA), known as Stroke, can permanently damage this connection. The main factor for preventing brain damage is early detection using imaging methods. These methods must emphasize the identification and description of the anatomical and vascular structures of the brainstem. This thesis focuses on extending the identification of such structures from previous works, which were then implemented in software capable of performing this type of identification. As part of a retrospective study, a computer application was created that demonstrated the evaluation of MR images of CVA-affected patients accompanied by a 3D model of the brainstem created using anatomical and vascular atlases. The output correlation of the clinical standard for CMP and evaluation by application, demonstrated by two independent clinical experts, has been shown to improve diagnostics using extended identification of both vascular and anatomical structures. An additional evaluation of the statistical parameter Fleiss Kappa proved the coherence of experts in making a diagnosis through application. This type of computer application, despite several shortcomings, probably has potential not only in the academic but also in the commercial sphere if it will strictly meet the requirements of clinical practice and the used examination standards.

Keywords

brainstem, stroke, MRI, image registration, analysis, brain vessels, 3D model, software

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	9
Seznam tabulek	11
Seznam obrázků	12
1 Úvod	14
2 Přehled současného stavu	16
2.1 Dostupnost atlasů	16
2.2 Druhy zobrazení	17
2.3 Segmentace.....	18
2.4 Dostupné softwary a jejich princip.....	20
2.5 Využití 3D atlasů v praxi	22
2.6 Hlavní problémy.....	22
3 Cíle práce	23
4 Metody	24
4.1 Zpracování atlasů mozkového kmene	24
4.1.1 Atlas anatomických struktur – Paxinos	24
4.1.2 Atlas cévních teritorií – Tatu	27
4.2 Tvorba 3D modelů struktur mozkového kmene.....	30
4.3 Tvorba aplikace	32
4.3.1 Registrace obrazu a transformace šablon	33
4.3.2 Tvorba kontrolního fantomu – kalibrační kruh	37
4.3.3 Odchylka řezu atlasu od tomografické roviny.....	38
4.4 Statistické zpracování.....	41
4.4.1 Pearsonův korelační koeficient.....	43
4.4.2 IRR – Feissova Kappa	44
5 Výsledky	47
5.1 Zpracované atlasy mozkového kmene	47
5.2 Vytvořené 3D modely struktur mozkového kmene	48
5.3 Vytvořená aplikace.....	51
5.4 Statistické výsledky.....	63
5.4.1 Výsledná korelace	64

5.4.2	IRR – Fleissova Kappa.....	65
6	Diskuse.....	68
6.1	Hodnocení zpracování atlasů	68
6.2	Hodnocení tvorby 3D modelů	71
6.3	Hodnocení tvorby aplikace.....	72
6.4	Statistické zhodnocení.....	76
6.4.1	Vyhodnocení korelace a IRR.....	76
6.4.2	Hodnocení aplikace lékaři	77
6.5	Budoucí adresování problémů práce	79
7	Závěr	82
	Seznam použité literatury	83
	Příloha A: Doprovodné materiály	91
	Příloha B: Statistický protokol	96
	Příloha C: Přiložené soubory	97

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
B	T	magnetická indukce
l	m	délka, vyjádření vzdálenosti

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ASA	Anterior Spinal Artery (arteria spinalis anterior)
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent (závislá změna oxygenace krve)
CMP	cévní mozková příhoda
CNN	Convolutional Neural Network (konvoluční neuronová síť)
CPU	Central Processing Unit (centrální procesorová jednotka)
CSF	Cerebrospinal Fluid (mozkomíšní mok)
CT	Computed Tomography (výpočetní tomografie)
DGM	Deep Gray Matter (hluboká šedá kůra mozková)
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine (digitální zobrazování a komunikace v medicíně)
DTI	Diffusion Tensor Imaging (difúzní tenzorové zobrazování)
DWI	Diffusion Weighted Imaging (difúzně vážené zobrazování)
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery (tekutinou zeslabená inverse)
fMRI	functional Magnetic Resonance Imaging (funkční magnetická rezonance)
FP	False Positive (falešně pozitivní)
GPU	Graphics Processing Unit (grafická procesorová jednotka)
GUI	Graphic Unit Interface (grafické uživatelské rozhraní)
ICC	Intraclass Corelation Coefficient (koeficient korelace uvnitř třídy)
IOD	Information Object Definition (definice informace objektu)
IRR	Inter-Rater Reliability (shoda mezi hodnotiteli)
LUT	Look Up Table (vyhledávací tabulka)
LWM	Local Weighted Mean (lokální vážený průměr)
MIP	Maximum Intensity Projection (projekce maximální intenzity)
mIP	minimum Intensity Projection (projekce minimální intenzity)
MR	magnetická rezonance
MRI	Magnetic Resonance Imaging (magnetická rezonance)
MRM	Magnetic Resonance Microscopy (mikroskopie založená na magnetické rezonanci)
NaN	Not a Number (není číslo)
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale (stupnice cévní mozkové příhody)
PACS	Picture Archiving and Communication System (system pro obrazovou archivaci a komunikaci)
PICA	Posterior Inferior Cerebellar Artery (arteria cerebelli inferior posterior)
px	Pixel
RGB	Red, Green, Blue (barevný triplet – červená, zelená, modrá)

ROI	Range Of Interest (oblast zájmu)
SSh	Single-Shot (jednopulzní)
SW	software/softwary
SWI	Susceptibility weighted imaging (susceptibilitně váhované zobrazení)
T2W	T2 Weighted image (T2 vážený snímek)
TOF	Time Of Flight (čas snímání)
TSE	Turbo Spin Echo
VA	Vertebral Artery (arteria vertebralis)
vx	Voxel

Seznam tabulek

Tabulka 4.1: Spárované řezy cévních teritorií s anatomickými řezy v ose z	28
Tabulka 4.2: Slovní intepretace číselných výsledků Fleissovy kappy na intervalu (0,1).....	45
Tabulka 5.1: Výstupní hodnoty zasažených struktur a hodnoty ze standardu NIHSS	64
Tabulka 5.2: Výstupní hodnoty pro hodnocení míry shody (IRR).....	65
Tabulka 5.3: Dělení hodnot procent zasažení řezu do jednotlivých kategorií a výstupní pravděpodobnost odhadu shody pro PRAVOU část kmene.....	66
Tabulka 5.4: Dělení hodnot procent zasažení řezu do jednotlivých kategorií a výstupní pravděpodobnost odhadu shody pro LEVOU část kmene.....	66
Tabulka 5.5: Výsledné hodnoty podílů kategorií p_X - VLEVO	67
Tabulka 5.6: Výsledné hodnoty podílů kategorií p_X - VPRAVO	67

Seznam obrázků

Obrázek 1.1: Umístění mozkového kmene	14
Obrázek 1.2: Zobrazení mozkového kmene	15
Obrázek 2.1: Roviny řezů při zobrazování oblastí mozku s detailem na rovinu řezu u Paxinos	17
Obrázek 2.2: Markantní rozdíly v kvalitě transverzálního snímku mozkového kmene	18
Obrázek 2.3: Snaha o detekci struktury mozkového kmene <i>inferior olive – principal nucleus</i> pomocí jednoduché funkce „threshold“	19
Obrázek 2.4: Segmentace mozkových struktur získaná skrze různé softwary	20
Obrázek 2.5: Výsledky segmentace z 3 T MR pomocí MAVEN	21
Obrázek 4.1: Výřez schématu dvou obarvených anatomických řezů atlasu Paxinos	25
Obrázek 4.2: Proces zpracování šablon atlasu od Paxinos	26
Obrázek 4.3: Schéma řezu cévních teritorií (vypsaná a rozdělená vpravo) atlasu od Tatu	27
Obrázek 4.4: Proces zpracování šablon atlasu od Tatu	28
Obrázek 4.5: Interpolace zbylých šablon pro tvorbu 3D modelu	29
Obrázek 4.6: Cévy vedoucí do jednotlivých cévních teritorií	29
Obrázek 4.7: Diagram procesu funkcí Matlab při transformaci 2D šablony do 3D modelu	30
Obrázek 4.8: Diagram postupu tvorby 3D modelů pro aplikaci	32
Obrázek 4.9: Příklad registrace obrazu – tvorba binárních masek	33
Obrázek 4.10: Obecné znázornění transformace obrazu přes funkci T	34
Obrázek 4.11: Výčet matic definující jednotlivé operace zpracování obrazu	35
Obrázek 4.12: Příklad a princip legalizace Delaunayho triangulace	36
Obrázek 4.13: Jedna z možných realizací fyzického fantomu hlavy pro MRI a jeho výstupní snímky v základních tomografických rovinách	37
Obrázek 4.14: Viditelná deviace řezu atlasu	39
Obrázek 4.15: Souhrnný obrázek vztahů pro výpočet odchylky šablony atlasu od snímku MR	40
Obrázek 4.16: Souhrnný diagram provedeného statistického zpracování	42
Obrázek 4.17: Příklady výstupních korelací	43
Obrázek 4.18: Souhrnné blokové schéma popisující metodiku diplomové práce a proces zpracování	46
Obrázek 5.1: Nová úroveň zpracování šablon cévních teritorií atlasu Tatu	47
Obrázek 5.2: Nová úroveň zpracování šablon anatomického atlasu Paxinos	48
Obrázek 5.3: Zpracované modely atlasu Paxinos a Tatu v programu Meshmixer	49
Obrázek 5.4: Zpracované modely atlasu Paxinos a Tatu importované do programu Matlab	49
Obrázek 5.5: Detailní pohled na spodní šablonu (1b, vlevo) a spodní část modelu Paxinos (vpravo) a jejich porovnání	50
Obrázek 5.6: Detailní pohled na horní šablonu (127b, vlevo) a horní část modelu Paxinos (vpravo) a jejich porovnání	50

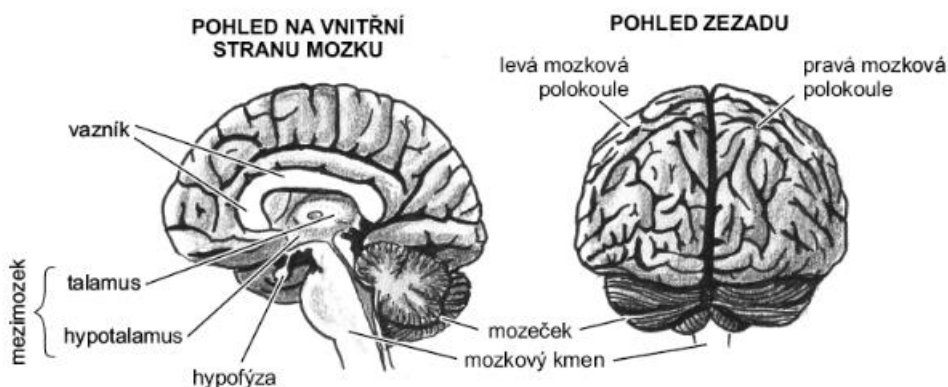
Obrázek 5.7: Detailní pohled na spodní interpolovanou šablonu (1b, vlevo) a spodní část modelu Tatu (vpravo) a jejich porovnání.....	50
Obrázek 5.8: Detailní pohled na horní interpolovanou šablonu (127b, vlevo) a horní část modelu Tatu (vpravo) a jejich porovnání.....	51
Obrázek 5.9: Přehled vývoje GUI aplikace	53
Obrázek 5.10: Původní počet šablon Paxinos (vlevo) porovnaný s novým designem (vpravo).....	54
Obrázek 5.11: Původní zpracování okna funkce <i>Proložit</i> (nahore)	55
Obrázek 5.12: Původní zpracování výpisu zasažených oblastí (vlevo) a nová verze výpisu (vpravo)	55
Obrázek 5.13: Znázorněný postup funkce kalibrace.....	56
Obrázek 5.14: Realizace fantomu – kalibračního kruhu v samotné aplikaci	56
Obrázek 5.15: Souhrnný diagram funkce kalibračního kruhu	57
Obrázek 5.16: Způsob řešení zobrazení odchylek šablony atlasu v ose z od tomografického řezu MR.....	58
Obrázek 5.17: GUI pro zobrazení 3D modelu kmene.....	59
Obrázek 5.18: Porovnání a modelů.....	59
Obrázek 5.19: Výstup provedení libovolného řezu modelu v rotaci x a rotaci x, y	60
Obrázek 5.20: Souhrnný diagram postupu práce s 2D částí aplikace	61
Obrázek 5.21: Souhrnný diagram postupu práce s 3D částí aplikace	62
Obrázek 5.22: Výsledný QQ grap ověření normality vstupního datového souboru	63
Obrázek A1: Souhrn vybraných 58 segmentů pro tvorbu anatomického 3D modelu – 1. část.....	90
Obrázek A2: Souhrn vybraných 58 segmentů pro tvorbu anatomického 3D modelu – 2. část.....	91
Obrázek A3: Porovnání zpracování šablon.....	92
Obrázek A4: Teoretické dělení spojitých segmentů atlasu	92
Obrázek A5: „Not-a-number“ ukazatel.....	93
Obrázek A6: Elevace snímku MR rutinního vyšetření pro CMP.....	93

1 Úvod

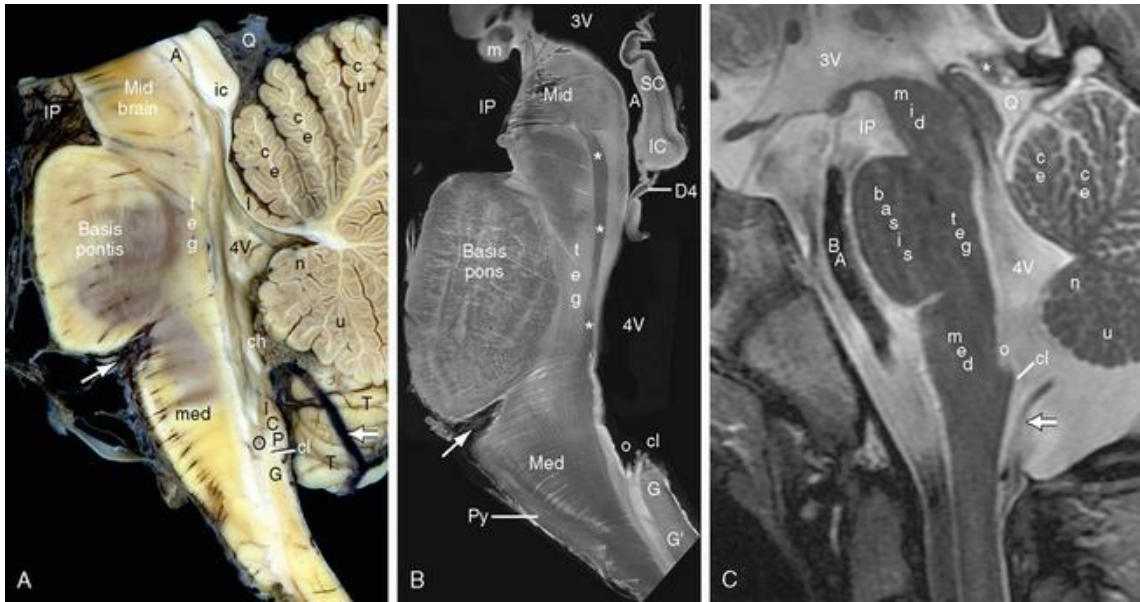
Mozkový kmen (angl. brainstem) je významná mozková struktura sloužící nejen jako spojení a zprostředkovatel komunikace mezi míchou a mozkem (Obrázek 1.1, 1.2), ale také pro kontrolu základních instinktů (např. dýchání, polykání, vyměšování) a nepodmíněných reflexů [22]. Cévní mozková příhoda může tyto funkce nenávratně poškodit.

Cévní mozková příhoda (též mozková mrtvice) je postižení mozkové tkáně způsobující úmrtí v oblasti neurologie po celém světě. Hlavním faktorem pro úspěšné zabránění těžkému poškození mozku a následnému úmrtí je včasná detekce za pomoci neurologických zobrazovacích metod, kdy se na snímky CT/MRI aplikují softwary s vhodnými algoritmy, schopné detekovat poškozená krevní řečiště a vyhodnotit stav pacienta do několika minut po pořízení snímků [1].

Zmapování právě cévní anatomie je pro obor zobrazovací techniky zásadní, jelikož přesná segmentace a extrakce mozkových cév by mohla pomoci kvantitativnímu klinickému výzkumu a demonstraci nemocí primárně ovlivňujících cévní systém [2]. Zákonitě je také cévní mapování důležité pro jakékoliv klinické intervence v hlubokých oblastech mozku [3]. Detekce a analýza mozkových krevních řečišť obecně přináší podrobnější diagnostiku pro celou řadu mozkových onemocnění, včetně traumat [4]. Pro prohloubení znalostí ohledně cévních zásobení mozku byla přínosem práce od Laurent Tatu, ve které byly stanoveny nejzákladnější mozkové oblasti – hlavní cévní teritoria a celkem dvanáct axiálních řezů, ve kterých byly struktury zkoumány [5]. Dvanáct řezů se však v dnešní době jeví jako nedostatek. Tento problém sdílí celosvětově všechny atlasy, které se zabývají popisem anatomických struktur a cévních řečišť mozku. Dosud neexistuje žádná dostupná publikace, atlas nebo software, který by zpracoval detailně (nejen) mozkové struktury řez po řezu, a tím vytvořil v dnešní době velmi žádaný produkt, tzv. 3D atlas, mozkového kmene, cévního zásobení a dalších náležitostí.



Obrázek 1.1: Umístění mozkového kmene [27] (upraveno).



Obrázek 1.2: Zobrazení mozkového kmene; A) Hrubý anatomický vzorek, B) *Ex vivo* kompozitní 9,4 T MR obraz, C) Klinický 1,5 T MR obraz, se zvýrazněnými částmi mozkového kmene a jeho několika strukturami [28].

2 Přehled současného stavu

2.1 Dostupnost atlasů

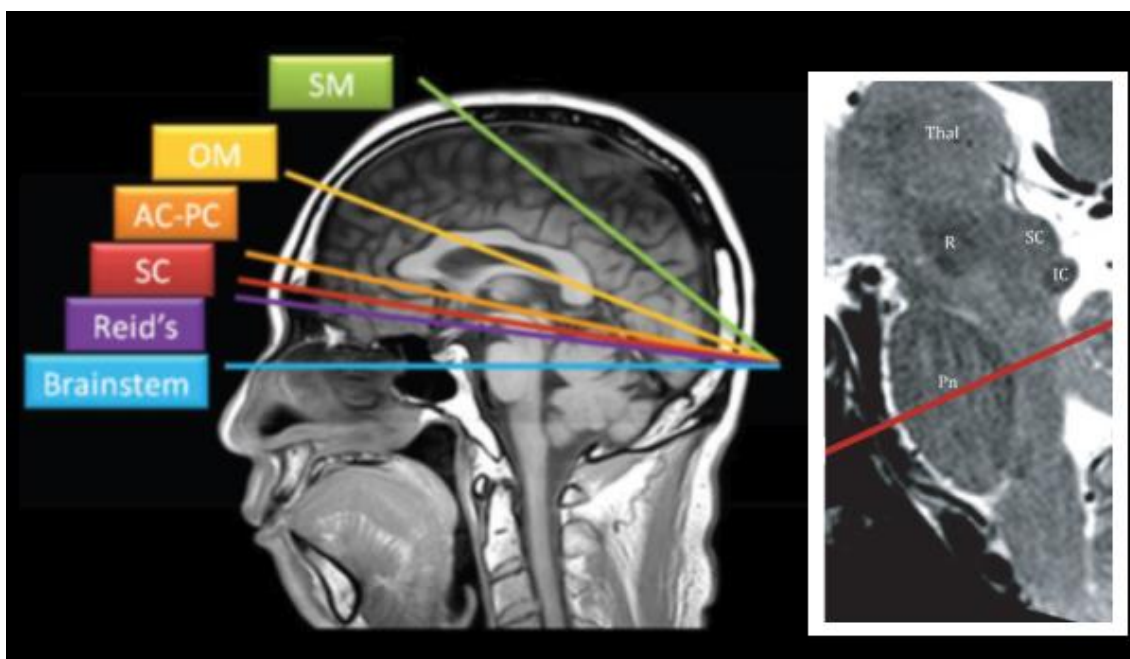
Pro orientaci v problematice je nutné mít dostupné atlasy cévních struktur a teritorií. Zdroje, ze kterých lze čerpat jsou například detailní atlas od Paxinos, obsahující 0,5mm transverzální anatomické řezy mozkového kmene [6], Naidich (a Duvernoy) obsahující 2-3mm řezy o vysokém rozlišení podrobeny mikroskopii založené na magnetické rezonanci (MRM) 9,4 T [7], dále soupis základní anatomie mozkového kmene a cévních struktur od Ángeles Fernández-Gil [8] propojující transverzální řezy s komplexním pohledem z longitudinální roviny, nebo atlas od Tatu [5] zobrazující arteriální zásobení mozečku a mozkového kmene, závěrem atlas patologie od De Mendivil [1] zaměřující se na klinické nálezy po mozkové mrtvici mapující poškození cévních teritorií.

Atlasy zaměřující se na podobnou problematiku jsou využívány zejména v oblasti vědeckých experimentů se zvířaty, a to hlavně na myších. V tomto odvětví je snaha vytvořit také detailní 3D atlas zobrazující struktury v prostorovém pohledu, typy buněk (astrocyty, oligodendrocyty, atd.) i počet neuronů. I pro tak malý mozek, jako je právě myš, je zmapován počet neuronů jen ze 4 % všech mozkových oblastí. Cíl těchto atlasů je ukázat souhrnnou buněčnou organizaci (a uskupení oblastí) v mozku, kterou nelze pomocí standardních atomických řezů vidět. Postup při zpracování snímků pro atlas je podobný jak u mozků myši, tak člověka (viz níže). Řezy o tloušťce 25 μm (u myši) se pomocí standardního prahování upraví na vyhovující intenzitu jasu a složí se do volumetrického celku (3D obrazu). Každý řez má vlastní generickou masku 40 markerů (na šíři mozku 10 mm) vykazující pozici základních mozkových struktur. Základní 3D maska markerů se upravuje pomocí nerigidního automatického algoritmu (non-rigid alignment algorithm).

V této oblasti je velkým problémem nedostatek dostupných řezů anatomických struktur a nejednotné používání anatomických řezů. Extrapolace dat pro vytvoření chybějících řezů (v prostoru mezi dostupnými) z důvodu nepravidelných struktur, tedy následující vysoké nepřesnosti při extrapolaci, není vhodná. Standardní volumetrická data z MRI mají nízké rozlišení (nad 200 μm). Proto se musí vytvářet individuální mikroskopické řezy (25 μm), které se podrobí *ex vivo* MR (nad 3 T) a z nich se pak vytvoří nový voxelový dataset pro nastávající atlasy. Z důvodu malých mozkových struktur je stále problém také vysoký podíl šumu, který již po pořízení snímku nelze efektivně filtrovat [9]. Samotný úhel řezů není nijak unifikovaný, navíc pro každou část mozku existuje jiná určená rovina, jedna např. přímo pro mozkový kmen (viz Obrázek 2.1).

Na obrázku 2.1 lze vidět např. Reidovu rovinu (fialová), která je uznána a definována Světovou federací radiologů – rovina začíná u dolního okraje očního důlku a prochází u horního okraje vnějšího zvukového kanálu, využití má při vyšetření např. v oblasti báze lební [26]. Modrá rovina značí rovinu používanou pro kmen, není

však pevně stanovena. Samotná rovina řezů atlasu od Paxinos [6] je podobná, ovšem nemá totožný úhel, a tím ani počáteční a koncové body, jako je to u Reidovy roviny. To souvisí s problémem mezi nativním umístěním *ex vivo* preparátů a normovaným umístěním pacientů v konvenční MR, kdy výsledný obraz může být různě natočen ve všech základních osách (x,y,z). Následná prohlídka řezů v programech ukazuje sktruktury pod jiným úhlem, než jsou prezentovány v atlasu, a tím se identifikace prodlužuje, jelikož je nutná přítomnost klinického odborníka.



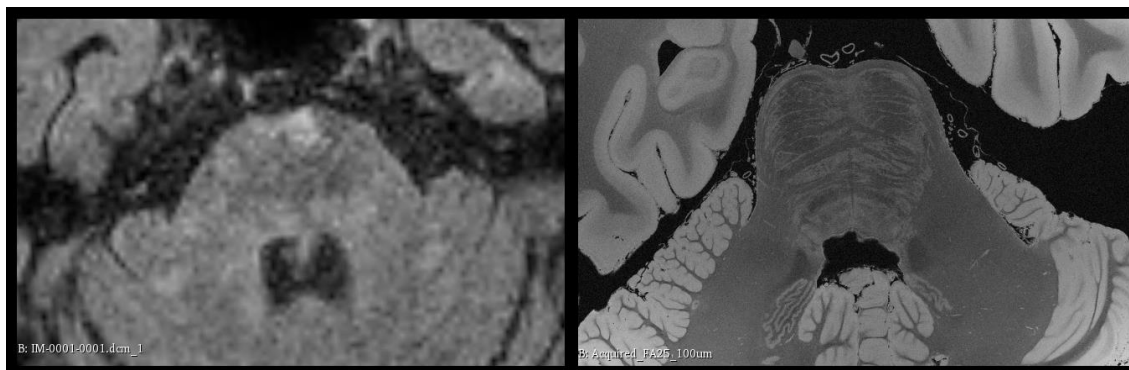
Obrázek 2.1: Roviny řezů při zobrazování oblastí mozku [26] s detailem na rovinu řezu u Paxinos [6]; Brainstem = základní tomografický řez MR mozku (upraveno).

2.2 Druhy zobrazení

Nitrolebeční cévní struktury mohou být jednoduše zobrazeny pomocí susceptibilitně váženého zobrazování (*SWI*) [10]. Tato technika dokáže zobrazit i anatomii hlubokých mozkových cév a jejich abnormality, a tím detekovat příslušné patologie [11]. Difuzí vážené zobrazování (*DWI*) dokáže rychle identifikovat ischemii. Momentálně se využívá zobrazování s vysokým prostorovým rozlišením (*high spatial resolution imaging*), potlačení CSF (*CSF signal supression*) a v hlavní řadě konvoluční neuronové sítě (*CNN*). Samotné *CNN* jsou používány z důvodu flexibility a schopnosti hledat komplexní skryté vzory, a tím vytvářet nové modely a predikce. Mají však své nevýhody (viz níže). *U-net* (*U-shaped deep convolutional network*) pomáhají u převzorkovaných a podvzorkovaných obrazů obnovit granularitu. Dosavadní metody však nejsou dostatečně robustní pro aplikaci na velmi malé mozkové arterie. Častým problémem je rozdvojení arterie, kdy jsou do sebe dvě kruhové cévy „zaklíněny“. Tyto tvary nedokážou již zmíněné *CNN* jednoduše rozpoznat, a tak vytváří ve výsledném 3D obrazu artefakty. Pro

tyto a podobné tvary musí CNN projít dlouhým učebním procesem s dostatečnou zásobou testovacích snímků [12].

K druhům zobrazení se také váže kvalita pořízených snímků MR. V květnu roku 2019 byly získány doposud nejdetailejší snímky v historii o izotropickém rozlišení 0,1 mm. Tato studie s experimentálním MR tomografem s hodnotou $B_0 = 7$ T umožnila nasnímt mozek *ex vivo*, s cívkami přiloženými těsně u mozkových struktur, a tím vytvořila obraz 1000x detailnější než dostupné konvenční klinické 7T MR [24].



Obrázek 2.2: Markantní rozdíly ve kvalitě transverzálního snímku mozkového kmene; Konvenční klinické 1,5 T MR (anonymizovaná data) a experimentální 7 T MR [24]. V klinické praxi se často pracuje se snímky o rozlišení pouze 128x128 px.

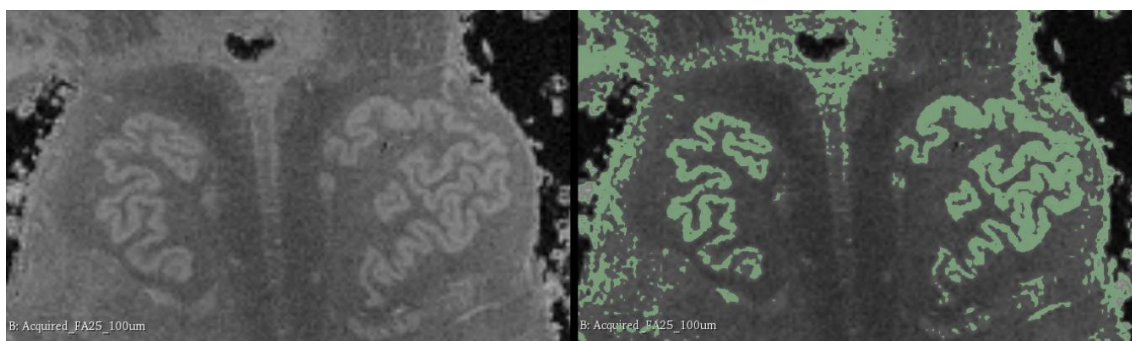
V České republice se konvenčně využívá MR o hodnotě magnetické indukce B_0 1,5 nebo 3 T. Rozlišovací schopnost se pohybuje okolo 1,5 x 1,5 x 4 mm (Obrázek 2.2). 7T MRI systém není dostupný v dostatečném množství, a to jak konvenční, tak experimentální. Teprve v roce 2017 byla v USA představená první MR o hodnotě magnetické indukce $B_0 = 7$ T pro klinické využití [25]. 9,4T MRM (mikroskopie založená na magnetické rezonanci) a MRA (angiografie) o vysokém rozlišení se provádí experimentálně pouze na myších nebo *ex vivo* orgánech a tělních strukturách [7]. Problémem je tedy i rozlišení dostupných systémů (viz 2.3 Segmentace).

2.3 Segmentace

Manuální segmentace se využívala (a stále využívá) pro sestavení obrazů cévní anatomie mozku ze snímků MR, ovšem získání výsledku je velmi časově náročné a ovlivněné samotným subjektem, který segmentaci provádí (lékař, specialista, neurolog, radiolog aj.) [4]. Čistě manuální segmentace však není možná v přiměřeně krátkém čase. Kompletní segmentace celého mozku metody TOF (time-of-flight) angiografie zabere až 8 týdnů [13] a pro objemnější a strukturně komplexnější SWI datasety je tento čas ještě delší. Proto jsou semi-automatické a automatické metody aktuálně velmi vyhledávané [14]. Ve světě existují dva hlavní rozdílné algoritmické postupy, jak snímek mozku segmentovat. Pravděpodobnostní přístup dělí mozek na segmenty dělené dle rozdílného signálu (odstínu šedi) každé mozkové struktury. „Atlasový“ přístup je postaven na předešlé znalosti anatomického atlasu, kdy SW hledá tvary a polohy struktur blízké těm

v atlasu. Stále více je snaha o to v této problematice uplatnit neuronové sítě [15]. Obecně se semi-automatické (a automatické) metody dále dělí na tzv. scale-space segmentace, statistické segmentace a deformovatelné modely. Nejvíce se využívá metoda scale-space s kombinací statistického vyhodnocení na snímcích SWI [16]. Limitace těchto metod spočívají v nechtěné detekci falešně pozitivních nálezů, podsegmentování struktur, špatném kontrastu obrazu a často větší spolehlivosti algoritmu pro jednu mozkovou oblast, než pro jiné [17]. Robustnost a problémy s kontrastem se dají v dnešní době řešit již tzv. MAS metodou (multi-atlas segmentation). Metoda používá hypergraf (graf, jenž spojuje libovolný počet vrcholů) pro modelování masek, které se nanášejí na MR snímky a následně upravují tvar a kontrast obrazu [18]. Automatická segmentace cévních stěn by vytvořila realističtější kvantitativní analýzu aterosklerotického plátu aj. struktur. V roce 2021 stále chybí dostatek literatury a softwaru pro automatickou segmentaci nitrolebečních cév. Tenká stěna, odlišnost příčného řezu od kruhu a blízké přiléhající struktury, které na snímcích magnetické rezonance vykazují stejný kontrast (parenchyma, mozkomíšni mok) patří mezi problémy v této oblasti [12].

Segmentaci je nutné podrobit i velmi drobné struktury mozkového kmene. Rozměry těchto struktur se pohybují i v jednotkách mm^2 [23], jako jsou malá jádra, jmenovitě *gracile nucleus*, *spinal nucleus*, *central cervical nucleus*, *retroambiguus nucleus* a další. Problémem není jen velikost struktur pod rozlišovací schopností (konvenční 3 T) MR, ale i počet struktur a úrovně šedi na výsledném snímku (Obrázek 2.3). Šablony (binární, nebo barevný Obrázek s okraji všech struktur jednoho řezu) Paxinos obsahují i přes 30 oblastí mozkového kmene, které jsou nezbytné pro diagnostiku a hodnocení patologických změn. I s vysokým rozlišením, jako je u [24], nejsme schopni tyto oblasti snadno detekovat.



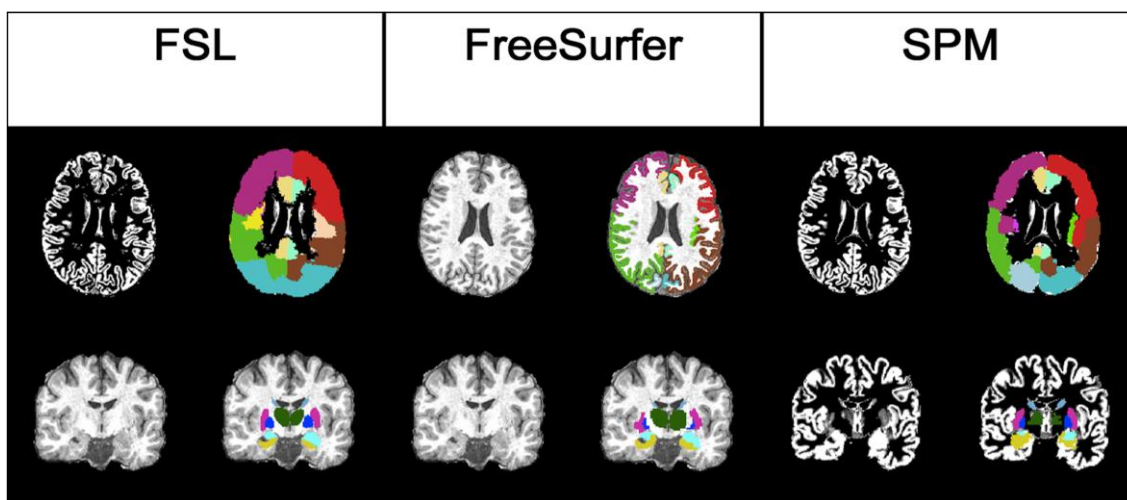
Obrázek 2.3: Snaha o detekci struktury mozkového kmene *inferior olive – principal nucleus* pomocí jednoduché funkce „threshold“ z [24]; I přes kvalitu snímku MR stále nemáme dostatek odstínů šedé pro rychlou a přesnou detekci a vzniká mnoho okolních artefaktů. Přiléhající strukturu *inferior olive – dorsal nucleus* nelze vůbec detekovat [autor].

Postupné odborné vymezení struktur a tvorba modelů jsou tedy nezbytné pro následnou úspěšnou segmentaci v reálném čase, jelikož dostupnými MRI systémy nelze nyní dosáhnout dostatečného rozlišení žádaných struktur.

2.4 Dostupné softwary a jejich princip

Základní softwary navržené pro segmentaci jsou: ITK-SNAP – Určen pro aktivní segmentaci obrysů. Navržen v roce 2006 pro překlenutí propasti mezi metodickým pokrokem a klinickou rutinou. Cílem SW je usnadnit segmentaci pro širokou škálu uživatelů, včetně těch, kteří mají minimum matematických znalostí [19]. Dále FLS Software, 3D Slicer, FreeSurfer, Brain Suite, SPM – podobné SW jako ITK-SNAP [20]. Jedná se o komplexní knihovny nástrojů pro analýzu a zpracování pro snímky fMRI, MRI a DTI. FreeSurfer a 3D Slicer pracují v režimu open-source a jsou kompletně volně dostupné. SW jsou si v základu podobné, jelikož mají za účel provádět stejné analýzy, ovšem ve výsledném zpracování snímku je rozdíl (Obrázek 2.4).

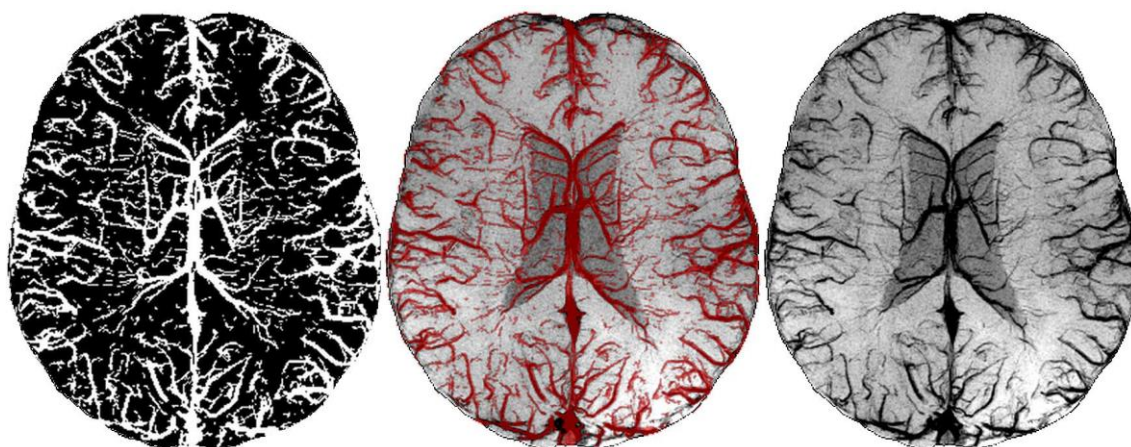
Důležitým příspěvkem do této problematiky je studie z roku 2016 porovnávající určité SW a jejich schopnost snímky zpracovat a detekovat žádané struktury a oblasti. Je jedna z mála prakticky zaměřená, zabývající se přímo porovnáním používaných SW pro detekci jednotlivých anatomických struktur. Zaměřila se na konzistenci mezi softwary FSL, FreeSurfer a SPM, a to zejména konzistenci mezi detekovanými objemy hluboké šedé kůry mozkové (angl. zkratka DGM). Konzistence objemů byla vyhodnocena pomocí korelačního koeficientu ICC (Intraclass Correlation Coefficient). Nejvyšší konzistenci napříč SW mají bazální ganglia, nejmenší amygdala. Nevyhovující MRI snímky musely být manuálně přezkoumány a vyřazeny. Stále existují snímky, které SW nedokážou správně zpracovat. Nutnost manuálních oprav a intervence ze strany uživatele, tj. experta je stále značnou komplikací v této oblasti. Vyobrazené objemy kůry mozkové jsou pro každý SW jiné, zejména pro kortikální oblast. Ve výsledku se však SW neshodují ohledně lokalizace jevů šedé kůry mozkové (atrofie, mnohočetná mozkomíšni skleróza atd.) [20].



Obrázek 2.4: Segmentace mozkových struktur získaná různými softwary [20].

V roce 2017 byla publikována průlomová studie prezentující zřejmě zatím jediný dostupný plně automatický algoritmus (MAVEN) založený na multi-parametrickém principu (parametry z morfologických, relaxometrických a strukturních dat), který je schopen segmentovat kompletní mozkový cévní systém z MR snímku (SWI obraz, Obrázek 2.5). Multi-parametrický přístup přináší možnost efektivního zamítnutí falešně pozitivních (FP) výsledků a detekci tenkých periferních cév. Data ohledně struktur jsou nesena samotným SWI snímkem, relaxometrická data jsou vytvořena ze strukturních dat jako reference proti deformacím [4].

Dle autorů se porovnání MAVEN s manuální segmentací na 1,5, 3 a 7 T MR jeví jako „dobré“, zejména přesnost a reprodukovatelnost výsledku. MAVEN předčil původní metody a semi-automatické metody jak v kvalitativní, tak v kvantitativní analýze. Algoritmus nepotřebuje žádné úpravy parametrů, které si sám vytvoří. I přesto má algoritmus MAVEN stále značné nevýhody. Fyzická kondice cév, a tedy jejich viditelnost na snímku MR je základním předpokladem pro úspěšnou detekci. Poddajnost zdravých cév vede k nejkvalitnějšímu signálu na SWI snímku. Algoritmus je limitován pro detekci pouze tubulárních struktur, aby se zamezilo detekčním chybám v mediánní rovině, což může na druhou stranu vést k detekci tubulárních struktur, které nejsou cévy. Samotné vytvoření reference (relaxometrická data) vyžaduje dvojitou FSE (double fast spin *echo*) *sekvenci* [4]. MAVEN je algoritmus, který by mohl udávat v budoucnu směr v oboru charakterizace cévní mozkové topologie. Bohužel tento algoritmus je zatím jediný svého druhu a není zaveden do běžné praxe. Software MAVEN musí být dále podroben dodatečným testům robustnosti a obecné použitelnosti v praxi.



Obrázek 2.5: Výsledky segmentace z 3 T MR pomocí MAVEN; Zleva doprava: MAVEN-MIP (projekce maximální intenzity); sjednocení SWI-mIP s MAVEN-MIP (projekce min. a max. intenzity); SWI-mIP (proj. min. intenzity). [4]

2.5 Využití 3D atlasů v praxi

Další úhel pohledu, ze kterého se můžeme na problematiku segmentace a tvorby 3D atlasů dívat, je výuka neuroanatomie. I přes komplexnost samotné neuroanatomie jako vědy, zůstává od devadesátých let nezměněna. Mozkový kmen, mícha a ostatní části jsou tradičně učeny v 2D obrazech, což komplikuje studentům učení z důvodu obtížné vizualizace a celkové konceptualizace. Studenti si tak musí struktury ve 3D sami vybavit, přitom samotná neuroanatomie je esenciální oblast studia. Asistované učení pomocí nových 3D atlasů a kombinace starých a nových přístupů k učení má pozitivní dopad na studijní výsledky. Není zcela prokázáno, že 3D atlasy přímo zvyšují množství naučené látky nebo samotný proces učení, a to z důvodu malého počtu studií na toto téma. Je však prokázáno, že interaktivní učení s 3D atlasem studenty bavilo, udrželo jejich pozornost a vytvořilo pozitivní přístup k učení. 3D atlasy jsou oblíbené z důvodu samotné interaktivity, jednoduchého ovládání, možnosti barevně kódovat různé mozkové struktury a také vnesením logické návaznosti do učení se jednotlivých řezů, což je jednodušší pro orientaci při postupném učení. Klasické 2D řezy jsou oproti 3D atlasu hodnoceny jako nudné a repetitivní, avšak s 3D atlasem je nutné se naučit pracovat, což může zpomalovat postup učení. Jednou z motivací je tudíž pravděpodobnost zvýšení spokojenosti studentů během učení, a tedy i pozitivní studijní výsledek [21].

2.6 Hlavní problémy

Mezi hlavní problémy, které je třeba obecně řešit, patří následující:

- a) nedostatečné anatomické atlasy,
- b) nedostatečný počet anatomických řezů,
- c) neunifikované roviny řezů, a to jak atlasů, tak snímků MR,
- d) neunifikované SW a algoritmy pro detekci mozkových struktur,
- e) nutnost manuálního předzpracování snímků,
- f) rozdílné výstupy algoritmů při snaze detekovat dané struktury,
- g) těžko prokazatelná přítomnost konkrétního trendu v oblasti používaných metod,
- h) prozatímni nedostatečná schopnost neuronových sítí a dalších technologií tyto problémy odstranit,
- i) existující SW jsou drahé a pouze pro soukromé účely.

Pro úspěšný posun v tomto oboru je potřeba tyto problémy postupně odstranit.

3 Cíle práce

Hlavním cílem této práce je tvorba retrospektivní studie, ve které se anonymizovaná patientská data MR zakomponují do vytvořené aplikace, statisticky zpracují a porovnají se standardním klinickým diagnostickým obrazem.

Výstupem bude softwarová aplikace pro identifikace teritorií poruch prokrvení u klinických pacientů po cévní mozkové příhodě – identifikace cévního řečiště/teritoria, procento postižení teritoria, přesného určení cévy a její větve a volumetrický rozsah léze v mm³. Data budou následně korelována s detailním 3D modelem mozkového kmene, který bude vytvořen z atlasů od Paxinos a Tatu. Korelaci modelu s reálnými volumetrickými daty bude možné provést nezávisle na fyzických MR řezech.

Práce bude statisticky porovnávat výstup aplikace s výstupem klinickým. Oba výstupy budou v rukou klinických odborníků. Proběhne hodnocení korelace mezi daty standardu a výstupem aplikace, a také hodnocení míry shody hodnotitelů – zdali provádí hodnocení dle stejných parametrů. Vyšetří se také korelace výstupu aplikace s klinickými daty použitého standardu – zdali aplikace přináší faktické zlepšení, a na jaké úrovni lze formát zvolené metodiky v budoucnu používat.

Cílem statistického zpracování přinese odpověď na technickou a klinickou hypotézu. Technická hypotéza vyšetřuje použití algoritmů a komplexní metodiky, a to, zdali interpolace provedené mezi šablonami lze/nelze uplatnit, a zdali zvolené algoritmy přináší/nepřináší technické zlepšení aplikace. Klinická hypotéza se zabývá výstupem aplikace, tedy zda aplikace potvrdí, nebo vyvrátí výstup získaný pomocí standardu a na jaké úrovni s ním koreluje. Přinese také výsledek ohledně soudružnosti hodnotících lékařů a projevení jejich zkušeností. Mezi hodnocením lékařů je určitý rozptyl. IRR ukáže, zdali lékaři hodnotí dle podobných aspektů, nebo naopak se v hodnocení neshodují.

Dalším cílem je také zjistit, zdali je možné aplikovat různé technické metody pro úpravu a zlepšení kvality aplikace, bez negativního ovlivnění klinického výstupu, například využití interpolace podobných metod.

Aplikace bude vytvořena pomocí nástroje App Designer softwaru Matlab. Aplikace bude samostatně oddělitelná od SW, nebude potřebovat jeho podporu.

Problematice atlasů mozkového kmene se věnovali ve svých pracích také kolegové Jiří Padrta [29] a Martina Polachová [30]. Jeden z cílů je navázat na jejich poznatky a rozšířit znalosti v uvedené problematice, tedy detailněji zpracovat šablony kmene.

4 Metody

Pro komplexní cíle práce jsem musel navrhnout víceúrovňovou metodiku. Metody jsem rozdělil a definoval pro:

- zpracování atlasů mozkového kmene – anatomických a cévních teritorií,
- tvorbu 3D modelů struktur mozkového kmene,
- tvorbu aplikace – registraci obrazu, transformaci šablon, tvorbu kontrolních algoritmů, tvorbu GUI,
- statistické zpracování – podrobení výstupní aplikace korelačním testům a testování hodnotitelů.

Na straně 46 je umístěn souhrnný diagram provedené retrospektivní studie a popis metodiky práce (Obrázek 4.18).

4.1 Zpracování atlasů mozkového kmene

Hlavní vstupní data pro tuto práci jsou dva atlasy mozkových struktur, jmenovitě:

- kniha *Human Brainstem: Cytoarchitecture, Chemoarchitecture, Myeloarchitecture* [6]
- publikace *Arterial territories of human brain: Brainstem and cerebellum* [5]

První obsahuje obrazový přehled anatomických struktur, druhá obrazy cévních řečišť (více níže). Jmenovanými autory jsou: kniha - G. Paxinos, publikace - L. Tatu. Dále v textu na ně tedy bude odkazováno jako na atlas Paxinos a atlas Tatu. Metodiku jsem z části převzal od Polachová [30], ovšem do výstupních šablon jsem zpracoval více struktur, u atlasu Tatu jsem provedl i následnou interpolaci chybějících řezů. Detailnější zpracování řezů a rozšíření práce od Padrta [29] a Polachová [30] v této oblasti je právě jeden z cílů mé práce.

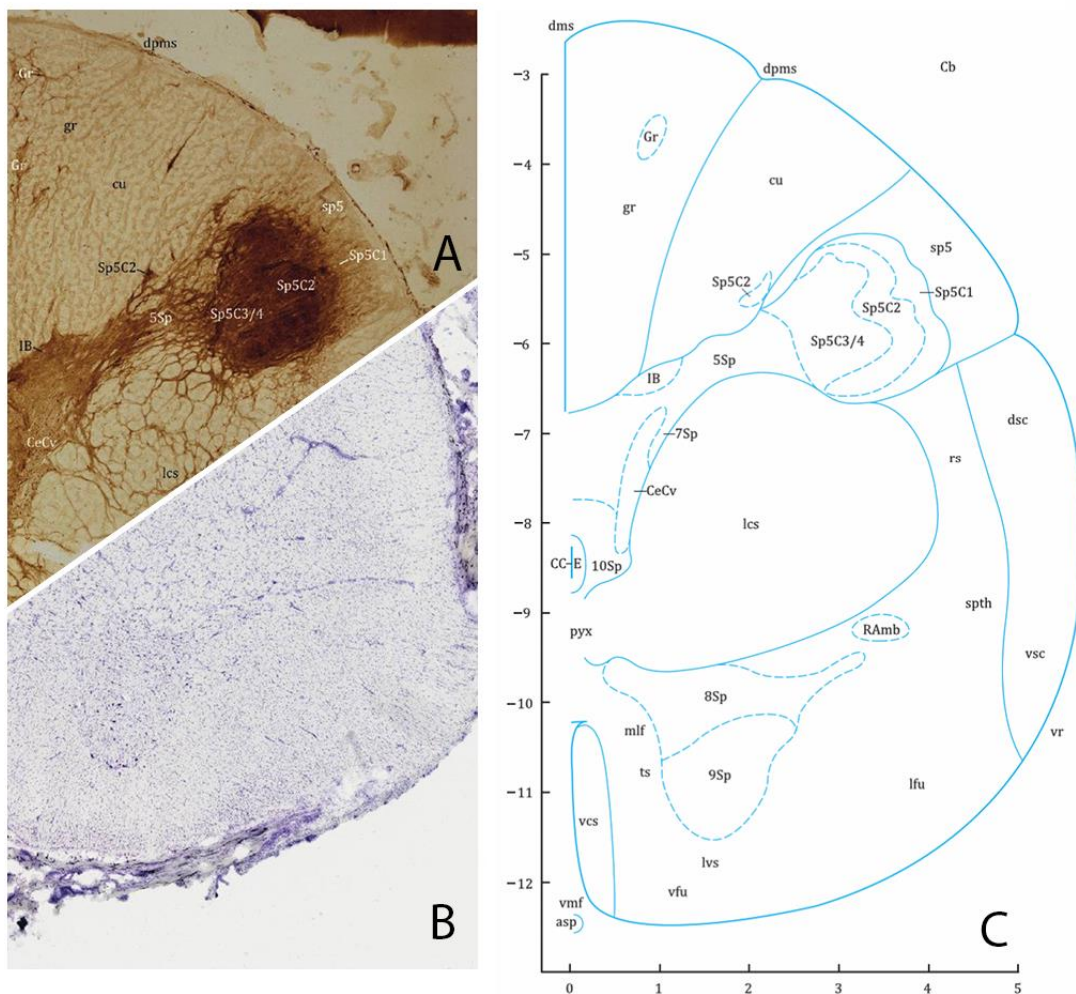
4.1.1 Atlas anatomických struktur – Paxinos

Atlas zkompletovaný autory G. Paxinos, T. Furlong a C. Watson tvoří v základu 64 anatomických 0,5mm transverzálních řezů mozkového kmene s 64 doprovodnými schématickými diagramy. Samotné anatomické řezy byly obarveny Nisslovou substancí (zvýraznění neuronových a gliových buněk) a následně acetylcholinesterázou (zvýraznění subkortikálních struktur). Kombinací těchto zvýraznění vznikly schématické diagramy levé poloviny mozkového kmene o rozestupu 1 mm, pokrývající výšku 6,4 cm, zobrazující jak neuronové, tak subkortikální struktury. Oblasti mozkového kmene jsou ohraničeny plnou modrou čarou, jádra pak přerušovanou modrou čarou (Obrázek 4.1).

Pro kontrolu pozice řezu a jeho úhlu, zejména vůči větším strukturám, jako je *pons* a *thalamus*, jsou diagramy doplněny sagitálním a transverzálním obrazem T2W, 3 T MR.

Atlas má také zvolen souřadnicový systém, podle kterého mají řezy danou pozici a velikost, zejména proto, že rozdílně velké části kmene jsou prezentovány na stejném stránkovém formátu. Pozice výšky řezu (osa z) je odvíjena ze vzdálenosti od struktury *Obex* (bod v lidském mozku, ve kterém se čtvrtá komora zužuje a stává se centrálním kanálem míchy), nacházející se ve spodní části kmene. Šířka a délka (osa x, y) je definována koordinačními úsečkami po 1 mm. Nechybí také doprovodný popis všech zvyrazněných struktur kmene.

Atlas je konstruován z mozku jedince, 59letého muže, jenž náhle zemřel na infarkt, bez jakéhokoliv záznamu neurologické nebo psychiatrické poruchy.

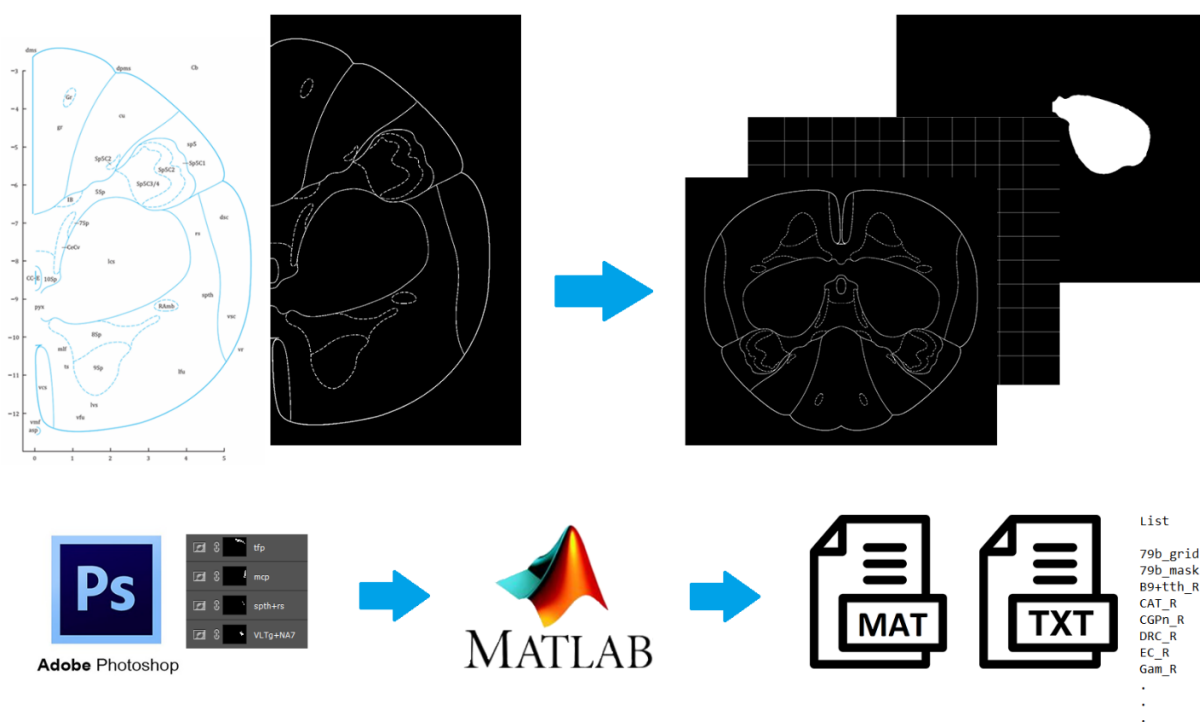


Obrázek 4.1: Výřez schématu dvou obarvených anatomických řezů atlasu Paxinos; (A – acetylcholinesteráza, B – Nisslova substance) a z nich zkompilovaný schematický diagram (C) (upraveno) [6].

Z dostupných diagramů jsem pro každý řez vytvořil binární masky segmentů (binární obrázky s jedním plným segmentem šablony, Obrázek 4.2), důležité pro funkci softwarové aplikace, a to v programu Adobe Photoshop CS6 ver. 13.0. Nejprve jsem vytvořil jednoduchou mřížku, která zachovává informaci o souřadnicích šablony (*line tool*), jelikož tato informace se při segmentaci v obrazu ztratí. Všechny diagramy jsem

ořízнул (*crop*), poté prahováním pomocí LUT přetransformoval na binární obraz (*curves* → *preset: custom* → *binary*), a následně vytyčil jednotlivé segmenty (*selection/lasso tool* → *invert*). Část segmentů byla z atlasu vynechána. Tyto segmenty byly vyřazeny konzultantem/odborníkem as. MUDr. Rudolfem Černým, CSc. z FN Motol, soupis vynechaných struktur je v tabulce A1 v příloze A. Šablonu a mřížku jsem zrcadlil pro doplnění pravé strany šablony (*duplicate* → *transform* → *flip*). Segmenty, tzn. jejich levou část, jsem v tomto programu nezrcadlil (Obrázek 4.2). Všechny tyto šablony jsem následně otočil o 180°, aby řez odpovídal orientaci prohlížení klasických snímků MR, a to strukturou *cerebellum* směrem dolů (celý atlas je koncipován obráceně) a uložil ve formátu .png.

Šablony jsem pomocí vytvořené funkce importoval do prostředí programu Matlab ver. R2020b. Vytvořil jsem jednoduchou funkci, která napřed zrcadlila levou část segmentů na pravou stranu, a poté seřadila za sebe diagram, mřížku, a nakonec jednotlivé segmenty, prvně všechny levé (L), pak pravé části (R). Následně funkce výstup uložila do jedné 3D matice formát .mat, uložila také doprovodný .txt soubor se seznamem vrstev a jejich

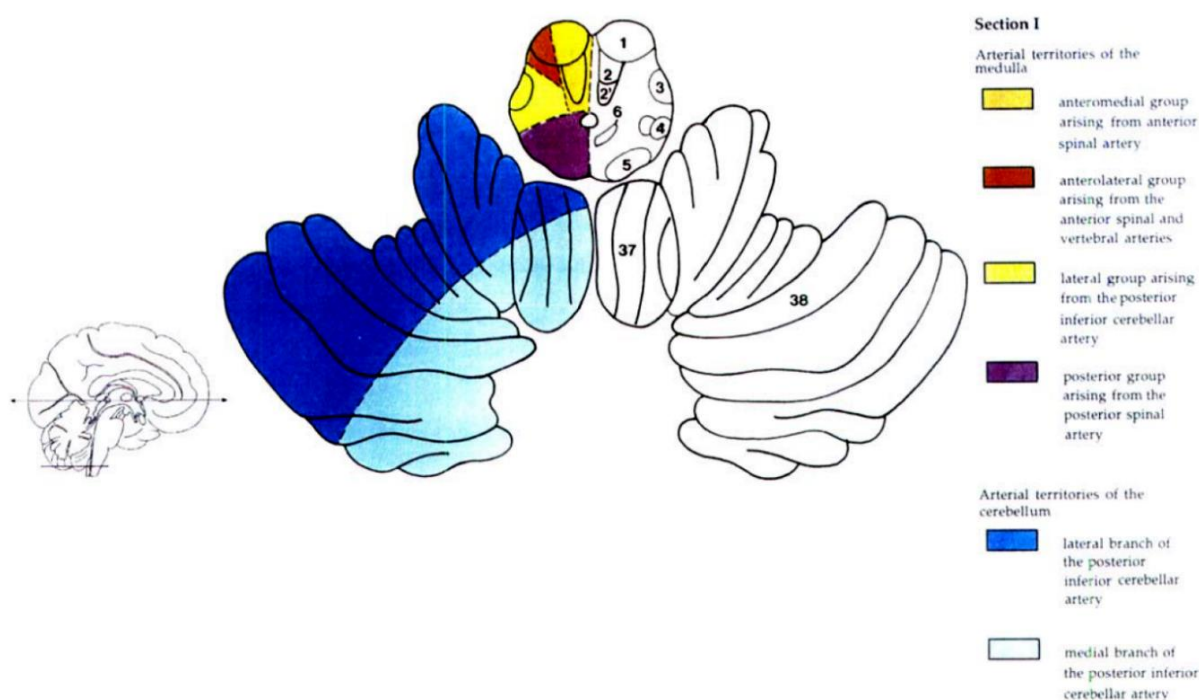


názevů dle atlasu.

Obrázek 4.2: Proces zpracování šablony atlasu od Paxinos; Tvorba binárních masek a segmentace proběhla v programu Photoshop, následné řazení masek proběhlo v programu Matlab. Výstup byl uložen ve formátu .mat a výpis vrstev matice ve formátu .txt [autor].

4.1.2 Atlas cévních teritorií – Tatu

Publikace od autora L. Tatu je koncipovaná jako atlas. Zpracovává cévní teritoria mozkového kmene a mozečku (Obrázek 4.3), a to ve vybraných 12 řezech. Samotné řezy jsou derivovány z atlasu od Duvernoy [7], komplexní atlas zaměřující se nejen na mozkový kmen. Řezy mají od sebe nepravidelnou vzdálenost bez souřadnic osy z od jakékoliv struktury, a není v něm, podobně jako je to u atlasu od Paxinos, určena osa souřadnic x a y pro definici rozměrů struktur. Jelikož se atlas zaměřuje na mozeček, strukturu násobně větší než mozkový kmen, není šablona kmene detailně nakreslena. Každý řez vlastní popis 4-6 cévních teritorií s orientačním nákresem v prostoru osy z a výpisem teritorií se zásobujícími cévami. Kmen je dle atlasu zásobován pouze 4 cévními teritorií, a to anteromediálním, anterolaterálním, laterálním a posterioerním.



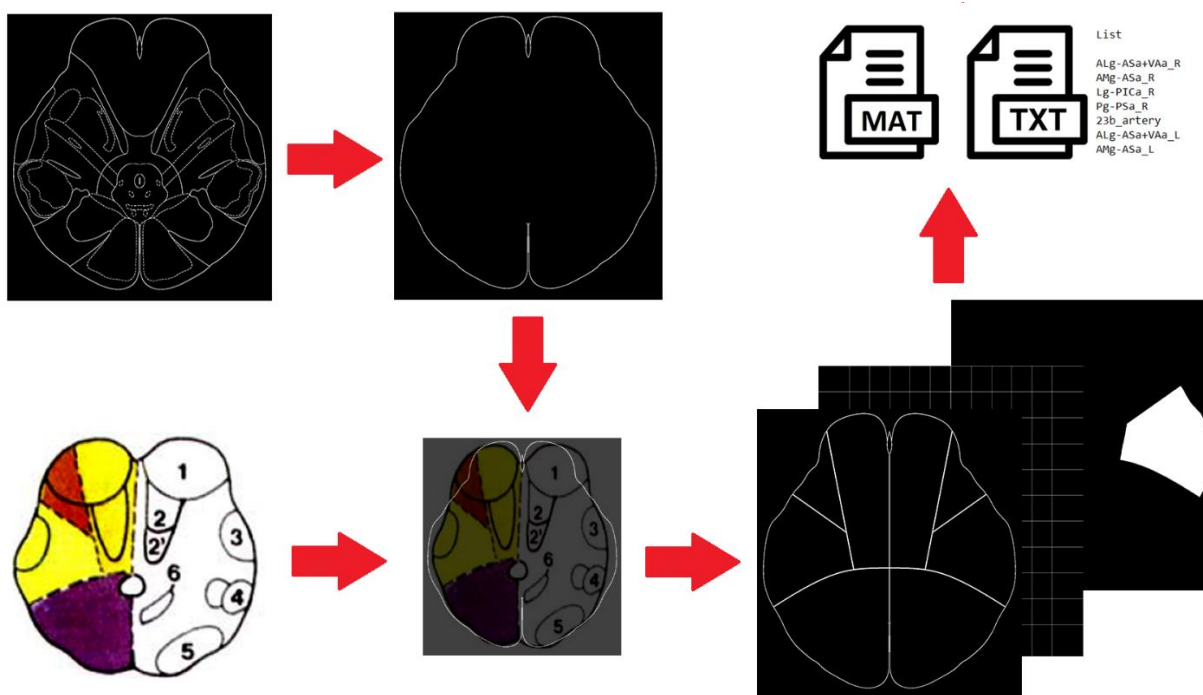
Obrázek 4.3: Schéma řezu cévních teritorií (vypsána a rozdělená vpravo) atlasu od Tatu; Na rozdíl od atlasu anatomických struktur (Paxinos) nevlastní souřadnicový systém v ose x a y . Pro orientaci v ose z , výšku řezu, slouží pouze hrubý náčrt (vlevo). [5].

Tvorbu binárních masek a segmentaci jsem provedl podobně, jako u atlasu od Paxinos za použití stejných programů (Obrázek 4.4). Všech 12 cévních řezů jsem spároval v ose z s vybranými anatomickými řezy. Porovnal jsem zejména tvar okrajů mozkového kmene. Spárované řezy jsou prezentovány v *Tabulce 4.1*. Z důvodu nízkého rozlišení nákresu kmene (viz odstavec výše) jsem zkombinoval okraje šablony Paxinos a překreslil do nich okraje cévních teritorií Tatu. Již oříznutou binární šablonu jsem zbavil vnitřních struktur (*selection/lasso tool, curves, brush tool*) a překryvem přes ní promítnul šablonu od Tatu (*layers → opacity: 50 %*). Následně jsem struktury překreslil a šablonu zafixoval (*brush tool, delete layer, flatten image*). Z šablony jsem segmentoval, zrcadlil

a uložil stejným postupem jako u anatomických šablon. Tvorba souřadnicových mřížek nebyla potřeba, použitá předloha Paxinos nezměnila během překreslení velikost, mřížky vytvořené pro anatomické segmenty jsou platné i pro segmenty cévní.

Tabulka 4.1: Spárované řezy cévních teritorií s anatomickými řezy v ose z; Počet šablon Tatu: 12. Rozsah šablon Paxinos: 1b – 127b.

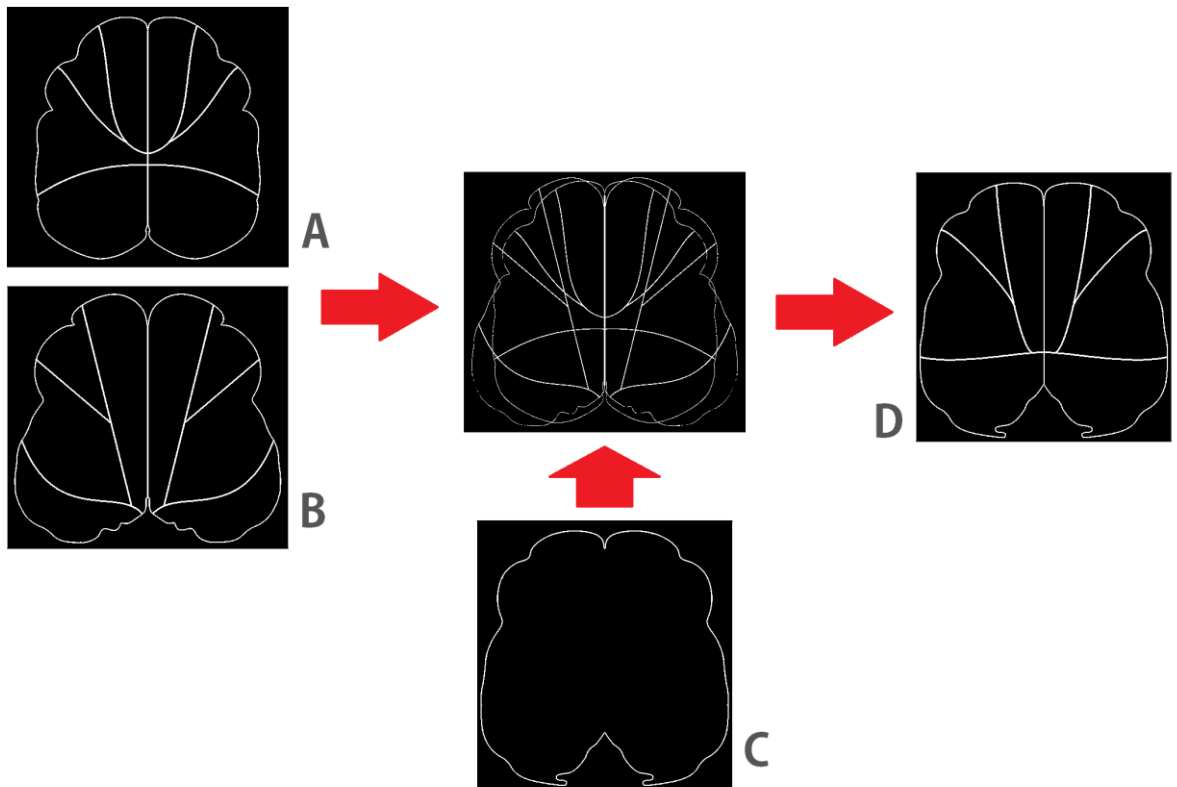
Tatu	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Paxinos	23b	37b	47b	53b	57b	61b	65b	87b	93b	99b	117b	121b



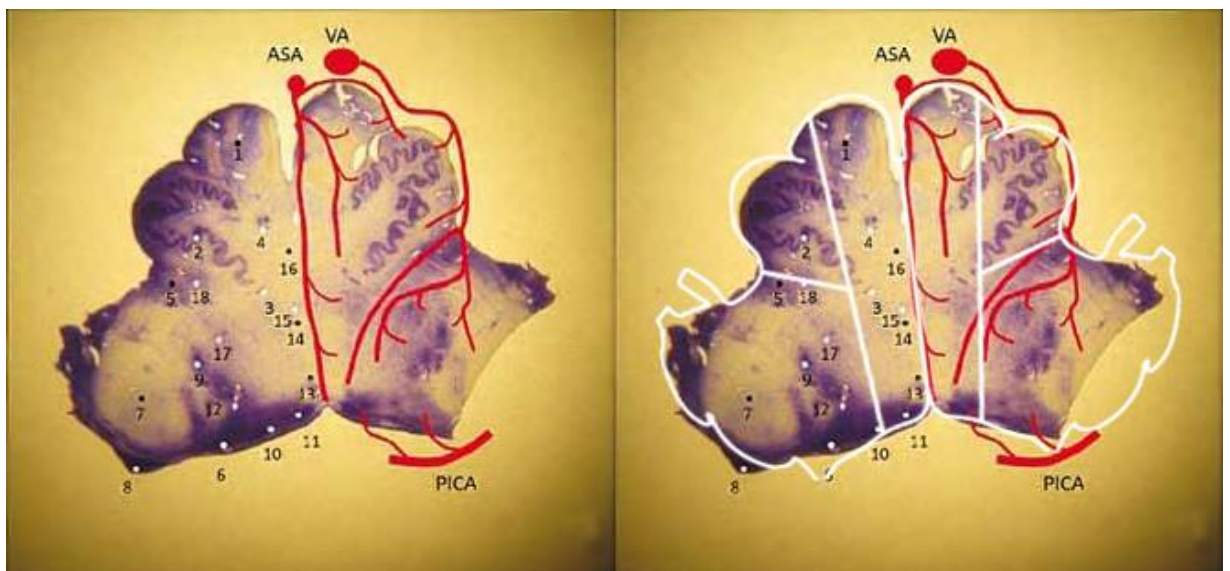
Obrázek 4.4: Proces zpracování šablon atlasu od Tatu; Metoda je podobná, jako na obrázku 4.2. Byly použity stejné programy a jejich nástroje/funkce. Šablona od Tatu se překryla okraji od Paxinos a dokreslily se hranice cévních řečišť, výstupem je segmentace formátu .mat a popis vrstev formátu .txt [autor].

Pro tvorbu 3D modelu mozkového kmene, důležitou komponentu této práce, a správnou funkci výstupní aplikace, bylo nutné řezy Tatu interpolovat pro zbylé šablony Paxinos, tak, aby vznikly dva datasey 64 šablon a jejich segmentů, mající stejný výškový rozsah (osa z). Při snaze interpolovat řezy v programu Matlab jsem narazil na komplikace (viz diskuse, str. 69) a řezy nakonec musely být interpolovány ručně, tzn. překresleny. Šablony Tatu jsem přes sebe promítnul (*layers, opacity*) a interpoloval následně hranice cévních teritorií (*brush tool*) (Obrázek 4.5). Nově vzniklé šablony jsem nasegmentoval a uložil dle stejného postupu.

Závěrem jsem provedl dodatečnou kontrolu dělení cévních teritorií skrze dostupnou literaturu [41]. I přes horší kvalitu zpracování atlasu Tatu se dělení teritorií z velké většiny shoduje (Obrázek 4.6).



Obrázek 4.5: Interpolace zbylých šablon pro tvorbu 3D modelu; Mezi dvě zkompletované šablony (A, B) se vloží okraj od Paxinos (C) a dokreslí se hranice cévních teritorií, které se následně na šabloně s okraji zafixují (D) [autor].



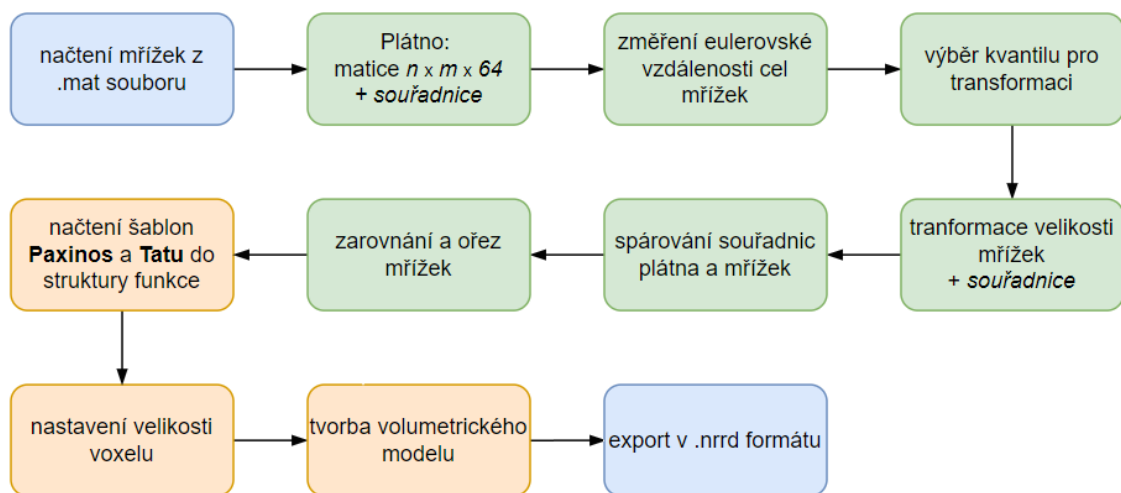
Obrázek 4.6: Cévy vedoucí do jednotlivých cévních teritorií; Kontrola správnosti segmentace šablony cévních teritorií. Vpravo lze vidět částečný přesah cévních větví VA do regionu PICA, samotný atlas Tatu není do takového podrobnosti zpracován [41] (upraveno).

4.2 Tvorba 3D modelů struktur mozkového kmene

Pro investigaci cévního postižení, nezávisle na vyšetřovaném tomografickém MR řezu, je potřeba vytvořit 3D modely vybraných struktur kmene. Struktury v modelu dají uživateli aplikace přehled, jaké struktury se v řezu nacházejí a jakým směrem nad, nebo pod samotným řezem vedou skrze kmen. To může pomoci při následné diagnostice – identifikaci postižení tkání a jejich následků, četné identifikaci ohrožených struktur, pokud by se např. cévní léze rozšířila.

Sady šablon (předpřipravené soubory .mat) jsem vložil do programu Matlab. Vytvořil jsem sadu funkcí, které z šablony vytvořily volumetrický model. K tomu jsem použil vytvořené mřížky ze zpracování šablon. Jednotlivé šablony měly na stránkách atlasu různé (relativní) velikosti, s různými souřadnicemi x a y . Mřížky jsem napřed musel upravit na stejnou (absolutní) velikost, a poté je posunout mezi sebou tak, aby souhlasily se souřadnicovým systémem. Vyjmutím z .mat souborů se mřížky vložily na předpřipravené „plátno“ - matici o 64 vrstvách tak, aby se každá jednotlivá mřížka vešla a nedošlo k nechtěnému oříznutí. Funkce změřily eulerovské vzdálenosti dvou rohů jedné cely/okénka každé mřížky a udělaly porovnání velikostí. Poté jsem určil jednu hodnotu vzdálenosti, na kterou budou ostatní mřížky transformovány neboli podle které mřížky ostatní změni svoji velikost. Hodnota musela být určena tak, aby nedošlo k velké ztrátě dat/kontur v obraze menších šablon a malých struktur. Po srovnání velikostí jsem vybral hodnotu kvantilu 0,9; 90 % šablon bylo zvětšeno, 10 % zmenšeno.

Po morfologických transformacích následoval posun na „plátnech“ podle souřadnicového systému. Souřadnice osy x byla určena samotným faktem, že šablony jsou zrcadlené obrazy z atlasu, tudíž mají stejný střed $x = 0$. Osa z je dána pozicí šablon ve vrstvách matice. Posun tedy musel být proveden v ose y . Označil jsem vždy jeden bod y na mřížkách a funkce zaznamenala jeho souřadnice. Na samotných plátnech byl vytvořen souřadnicový systém, se kterým se spárovaly souřadnice mřížek. Závěrem byly oříznuty okraje plátna pro snížení velikosti výsledné matice. Oříznutí se řídilo nejširší mřížkou v ose x , a nejnižše položenou v ose y . Stejným postupem se, s pomocí vytvořeného plátna a určených hodnot velikostí mřížek, změn velikostí a posunů, následně transformovaly šablony Paxinos a Tatu (interpolované šablony Tatu jsou odvozeny od Paxinos), jelikož každá mřížka určuje rozměry šablony a segmentů jednotlivého datasetu. Takto srovnané šablony byly převedeny do volumetrického formátu pomocí funkce *nrrdWriter.m* [52] a exportovány v souboru formátu .nrrd pro další zpracování. Diagram procesu transformace 2D šablon do 3D modelu je dostupný na obrázku 4.7.

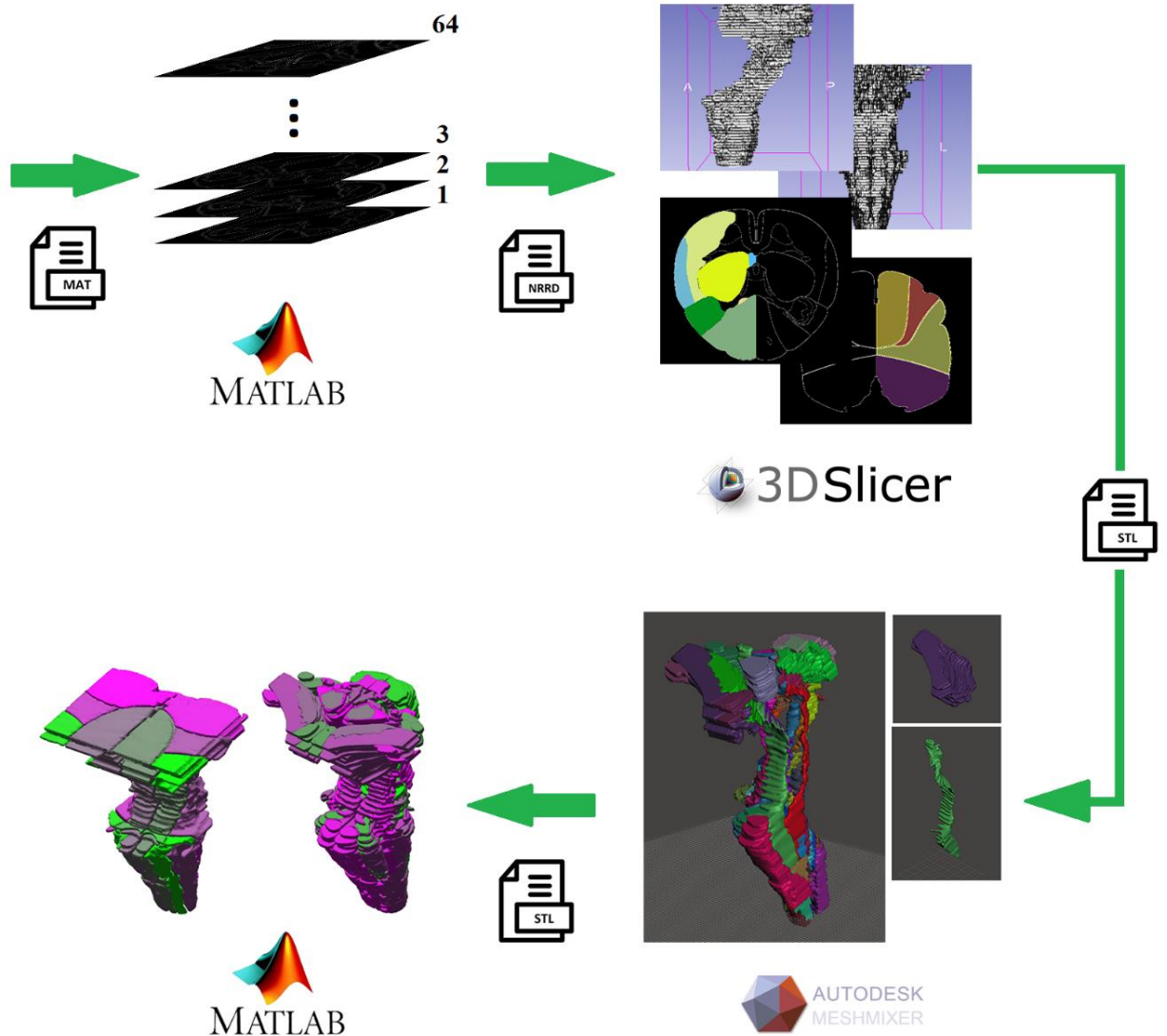


Obrázek 4.7: Diagram procesu funkcí Matlab při transformaci 2D šablony do 3D modelu; modře: import/export souborů, zeleně: předzpracování funkcí, oranžově: tvorba modelu [autor].

Soubory .nrrd jsem nahrál do programu 3D Slicer ver. 4.11, kde jsem provedl segmentaci anatomických částí a cévních řečišť pro 3D modely. Tento program zobrazuje jednotlivé tomografické řezy volumetrického souboru, ve kterých se označí vybrané části šablon a vytvoří model. Pro 3D realizaci mohly být vybrány jen některé významné struktury napříč větší částí kmene, které mají dostatečnou velikost. Malé struktury, např. některá jádérka, by nebyla v modelu dostatečně vidět a nenesla by významnou hodnotu pro dodatečnou diagnózu. Taktéž by mohly zaniknout při dalších transformacích struktur při „fitování“ na snímky MR. Struktury z atlasu Paxinos byly vybrány konzultantem/odborníkem as. MUDr. Rudolfem Černým, CSc., a to v počtu 58 segmentů. Souhrn těchto segmentů se nachází v tabulce A1 v příloze A. V programu 3D Slicer jsem napřed segmenty v každém řezu zvýraznil a barevně označil (*Modules* → *Editor* → *DrawEffect* / *PaintEffect* / *ThresholdEffect*) a z nich vytvořil 3D modely (*MakeModelEffect*). Stejný postup byl aplikován pro volumetrický soubor Tatu. Některé větší modely vykazují netypické ostré hrany, to je dáno ořezem struktur již v původních atlasech.

Segmenty jsem exportoval ve formátu .stl. a importoval do programu Autodesk® Meshmixer™ ver. 2017, který je konstruován pro práci s 3D objekty. Provedl jsem vyhlazení/redukci polygonů (*edit* → *make solid* → *mesh density*), zrcadlení segmentů (*edit* → *mirror*) a barevné rozlišení pro lepší orientaci mezi segmenty (*sculpt* → *surface* → *color*). Následně jsem provedl korekci rozměrů modelu, aby odpovídal proporcím z atlasu Paxinos a opravili se deformace provedené zaokrouhlením funkcí Matlab (převod šablon mezi *logical* na *uint8* formátem) při tvorbě volumetrického modelu. Jednotlivé levé (L) a pravé (R) segmenty jsem opět exportoval ve formátu .stl, aby mohly být připraveny pro import do program Matlab.

Všechny vybrané Paxinos a Tatu segmenty jsem importoval zpět do programu Matlab pomocí funkce *stlread.m* [53]. Tímto krokem byly připraveny všechny modely pro další postup práce.



Obrázek 4.8: Diagram postupu tvorby 3D modelů pro aplikaci. [autor].

4.3 Tvorba aplikace

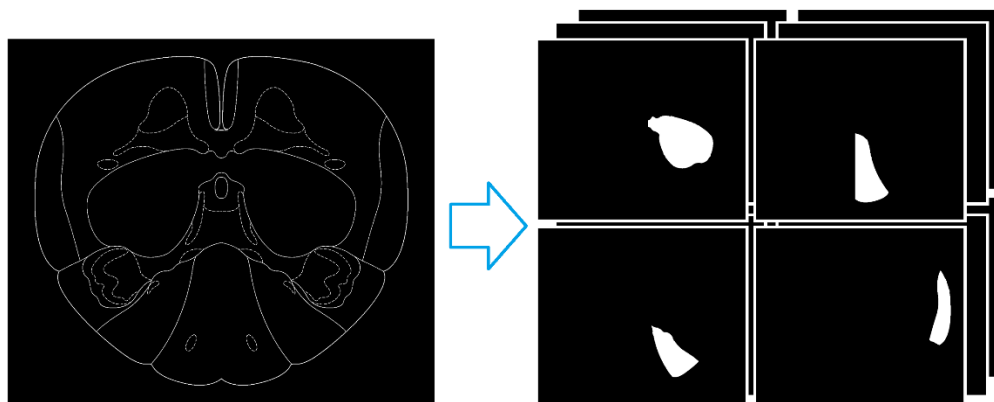
Algoritmy aplikace jsem vytvořil v prostředí programu Matlab ver. R2020b., samotného GUI aplikace v doprovodném programu App Designer. Aplikace obsahuje dvě samostatná okna, 2D část pro operace s šablonami a 3D část pro operaci s modelem. Ve 2D části se uplatňuje registrace obrazu, která zároveň používá obrazové transformace a Delaunayho triangulaci (Obrázek 4.12). Samotná aplikace byla exportována přes Matlab Compiler toolbox. Lze ji spustit přímo v programu Matlab ver. 2020 nebo v podpůrném programu Matlab Runtime 9.9. Kompletní výčet funkcí aplikace se nachází

v souhrnné dokumentaci (doprovodný dokument *DP_souhrnná_dokumentace.pdf*, viz Příloha C).

4.3.1 Registrace obrazu a transformace šablon

Aplikace pro zpracování obrazových dat využívá mimo jiné tzv. registraci obrazu (někdy také lícování) – nalezení geometrických transformací (vztahů) mezi souřadnicemi bodů v jednotlivých obrazech. Tato metoda předzpracování dat se hojně využívá i mimo biomedicínu také v geologii, biometrii a dalších oborech [32]. V této aplikaci překrývám vždy dva snímky, šablonu a snímek MR (obraz magnetické rezonance), tak, aby si obrazy co nejlépe odpovídaly, tedy aby zvolené šablony co nejpřesněji pokrývaly určenou plochu DICOM snímku. Tato operace je zásadní pro jednu z hlavních výpočetních funkcí aplikace – výpočet procentuálního zasažení oblastí kmene. První krok pro registraci obrazu je výběr referenčních a řídicích bodů na snímcích, následuje konstrukce mapovací funkce sloužící pro samotnou transformaci. Závěrem se podle této funkce obraz převzorkuje a data se interpolují mezi jednotlivými snímky [32].

Dělení transformací může být např. na bodové, lokální a globální transformace, a to podle velikosti zpracovaného okolí. Bodové jsou také transformace jasu (jasové stupnice) a geometrické transformace. Lokální zpracovávají je zaměřeno na blízké okolí určeného bodu (např. konvoluce), globální na celý obraz. Mezi globální patří zejména Fourierova transformace, která se hojně využívá při rekonstrukci obrazových dat [33]. Příkladem registrace obrazu ve vytvořené aplikaci je tvorba binárních masek (Obrázek 4.9 níže).



Obrázek 4.9: Příklad registrace obrazu – tvorba binárních masek [autor].

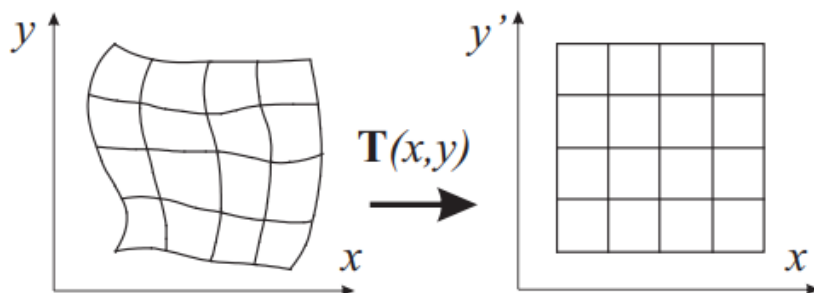
Aplikace využívá lokální geometrickou transformaci, jejíž principem je obecně výpočet souřadnic bodu výstupního obrazu ze souřadnic obrazu vstupního [33] (Obrázek 4.10). 2D geometrická transformace se popisuje jako funkce, která zobrazuje libovolný vstupní bod na bod výstupní. Tento proces je definován vztahy [30]:

$$\begin{aligned}x' &= T_x(x, y) \\y' &= T_y(x, y)\end{aligned}\tag{1.1}$$

kde x' a y' jsou souřadnice výstupního bodu, T_x a T_y jsou funkce pro dané body, a (x, y) je libovolný bod vstupní. Digitální obrazy však vlastní diskrétní mřížku, ve které jsou body definované jednotlivými pixely. Při výpočtu polohy nového bodu může dojít k umístění bodu do souřadnic mimo mřížku (na hranu dvou nebo na roh čtyř pixelů), výstup geometrické transformace se tedy musí upravit aproximací polynomu n -tého stupně. Polynom je definovaný vztahy [30]:

$$\begin{aligned}x' &= \sum_{r=0}^m \sum_{k=0}^{m-r} a_{rk} x^r y^k \\y' &= \sum_{r=0}^m \sum_{k=0}^{m-r} b_{rk} x^r y^k\end{aligned}\tag{1.2}$$

kde a_{rk} a b_{rk} jsou neznámé parametrické koeficienty, které lze získat řešením soustavy lineárních rovnic, ve kterých pro nás známými hodnotami jsou právě odpovídající si (lícované) body (x, y) a (x', y') . Pro úspěšnou transformaci je třeba dostatečný počet takto lícovaných bodů. Geometrické operace jsou hojně používané pro změnu velikosti obrazu, posuv, otočení, nebo zkosení. [33] V programu Matlab, tedy v mé aplikaci, zajišťuje např. tuto funkci příkaz *imresize*. Čím menší je výstupní změna v obraze, tím nižší stupeň polynomu je pro výpočet uplatněn. Transformace polynomu nízkého řádu $m = 2$ a $m = 3$ jsou nazývány bilineární nebo afinní [33].



Obrázek 4.10: Obecné znázornění transformace obrazu pře funkci T [33].

Transformace jsou nejčastěji dokumentovány v tzv. maticovém zápisu (Obrázek 4.11), kde soustava rovnic je zapsána pod sebe a jednotlivé strany převedeny na matice. Konce matic jsou většinou doplněny číslem 0 nebo 1 dle potřeby. Tento druh zápisu povoluje maticové sčítání a násobení, a tím ulehčuje celkový výpočet. Matice se dále kombinují do jednoho vztahu, díky kterému vzniká komplexní afinní transformace. Tato transformace je tvořena maticemi zejména pro již zmíněnou změnu velikosti obrazu,

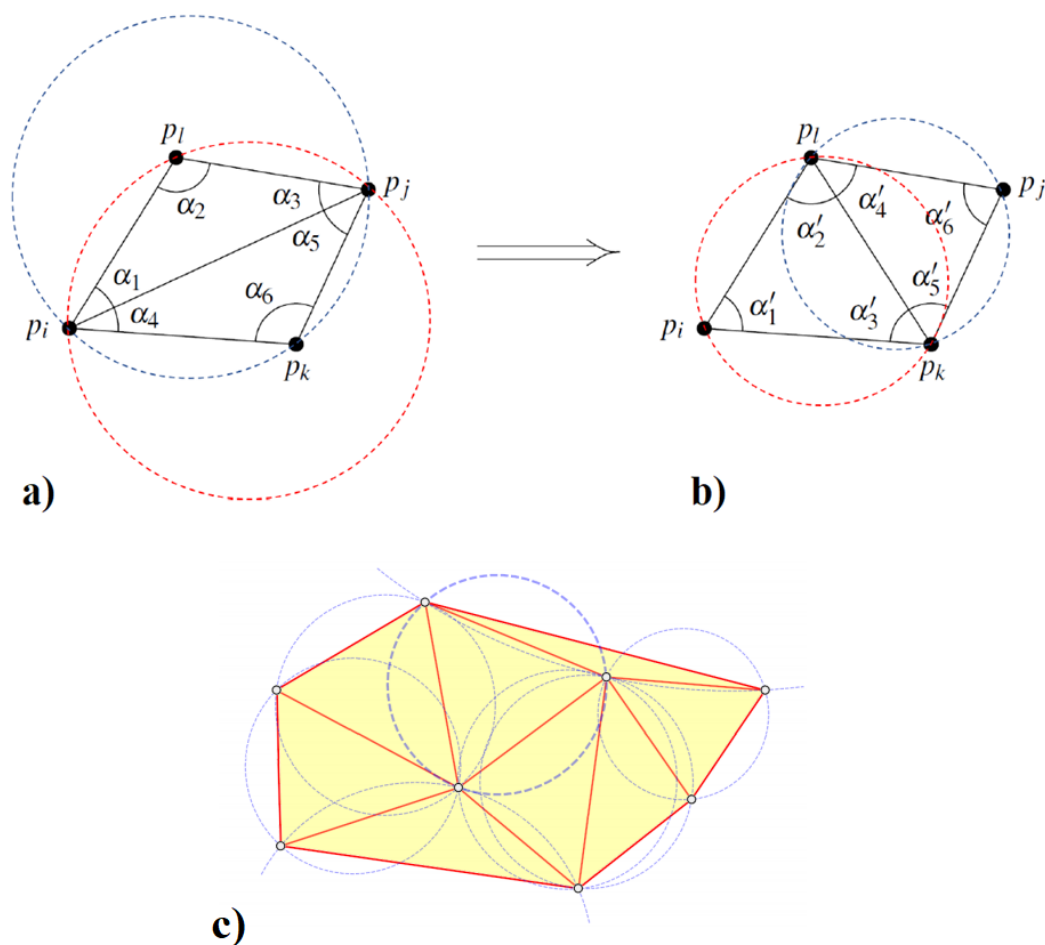
posuv (translaci), otočení (rotaci), nebo zkosení [42]. Výčet matic definujících jednotlivé operace je zobrazen na obrázku 4.11.

$$\begin{aligned}
 \text{a)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & T_x \\ 0 & 1 & T_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \\
 \text{b)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} \cos\theta & -\sin\theta & 0 \\ \sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} & \text{d)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ H_x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \\
 \text{c)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} S_x & 0 & 0 \\ 0 & S_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} & \text{e)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 1 & H_x & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix} \\
 \text{f)} \quad \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ 1 \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & T_x \\ 0 & 1 & T_y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} S_x & 0 & 0 \\ 0 & S_y & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} \cos\theta & -\sin\theta & 0 \\ \sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x \\ y \\ 1 \end{pmatrix}
 \end{aligned}$$

Obrázek 4.11: Výčet matic definujících jednotlivé operace zpracování obrazu; a) translace, parametry T_x a T_y definují směr translace v souřadnicích x a y ; b) rotace, podle počátku ve směru hodinových ručiček; c) změna měřítka, parametry S_x a S_y definují změnu, hodnoty >1 provádí zvětšení, hodnoty <1 provádí zmenšení, záporné hodnoty překlápí obraz; d) zkosení ve směru osy x o parametr H_x ; e) zkosení ve směru osy y o parametr H_y ; f) princip skládání matic do jednoho vztahu [42] (upraveno).

Další použité metody transformace obrazu v této práci jsou lineární afinní transformace a transformace podle lokálního váženého průměru (LWM) s podporou tzv. Delaunayho triangulace. V aplikaci byly použity pro lícování kontur šablony na vyšetřovaný snímek MR. Lineární afinní transformace provádí již zmíněné operace – posun, otočení, změnu velikosti a zkosení – pro zvolenou šablonu. Posun (translace) je prováděn na všech bodech obrazu jedním směrem o konstantní vzdálenost. Otočení (rotace) obrazu provádí transformace v základu od počátečního bodu proti směru hodinových ručiček, ovšem bod a směr rotace lze dále v programu upravit. Změna velikosti se definuje poměrem změny měřítka k původnímu obrazu a zkosení dle vodorovné, nebo svislé osy, podle zvoleného úhlu k dané ose. LWM transformace je lokální operace, po částech lineární (skládá se z více navazujících lineárních operací), která polohu výstupního bodu odhaduje z blízkého okolí. Je vhodná pro obrazy s nízkým kontrastem [34], a proto ji při práci s tenkými konturami šablon a snímky MR využijí s výhodou. Pro dělení obrazu na sekundární segmenty pro zpracování používá

triangulační metodu zvanou Delaunayho triangulace – rozdělení obrazu na pravidelné trojúhelníkové regiony podle předem zvolených referenčních bodů. Tyto referenční body slouží tedy jako vrcholy vzniklých trojúhelníků, ke kterým se vytváří kružnice opsané tak, aby jednotlivé vrcholy náležely kružnicím, a zároveň v kružnici neležel žádný vrchol jiného trojúhelníku. Toho je docíleno postupnou změnou délky diagonály u vrcholu konvexních čtyřúhelníků, vytvořených právě ze dvou trojúhelníků, dokud opsaná kružnice nespĺňuje úvodní podmínku – neleží v ní žádný jiný bod. Tento postupný proces změny délky diagonály se česky nazývá legalizace (angl. edge flip) [35]. Celý tento princip legalizace je znázorněn na obrázku 4.12 níže.



Obrázek 4.12: Příklad a princip legalizace Delaunayho triangulace; Pro trojici jednotlivých referenčních bodů se vytváří kružnice opsané tak, aby jednotlivé vrcholy náležely kružnicím, a zároveň v kružnici neležel žádný vrchol jiného trojúhelníku. Pro vyhodnocení délky diagonály a) tato podmínka neplatí, pro vyhodnocení b) je tato podmínka splněna. Podmínka však musí platit pro obě diagonály – trojúhelníky musí být zvoleny jiným způsobem. Úspěšné splnění podmínky je znázorněno na c) [35] [36] (upraveno).

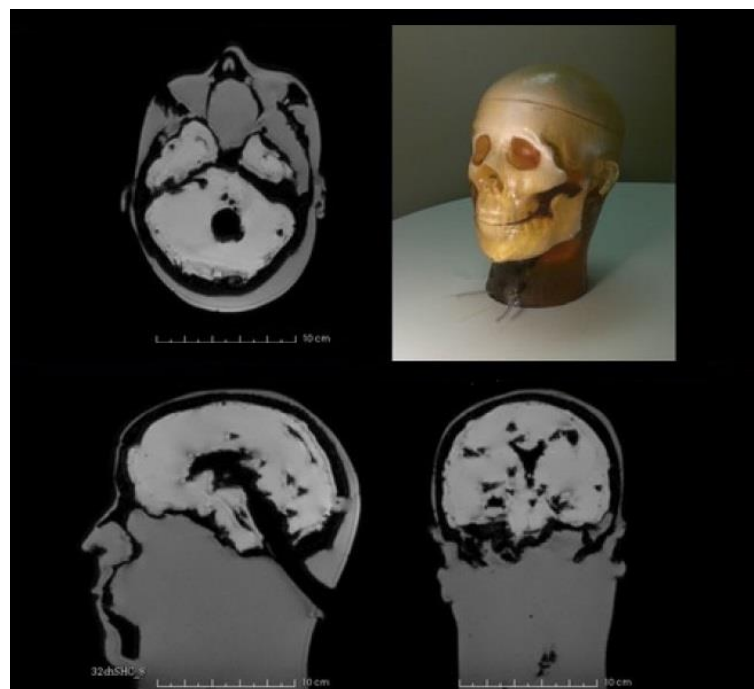
Pro kvalitní transformaci se trojúhelníky musí blížit trojúhelníkům rovnostranným. Je tedy nutné zvolení (téměř) pravidelných vzdáleností referenčních bodů. Tento typ triangulace jsem pro líčování masek na snímky MR zvolil z důvodu vhodných vlastností. Těmi jsou právě podmínka bodu v kružnici, maximalizace

nejmenšího úhlu, tedy prevence tvorby „zploštělých“ trojúhelníků, a také již zavedená implementace do programu Matlab (funkce *delaunay*).

4.3.2 Tvorba kontrolního fantomu – kalibrační kruh

Fantomy jsou fyzické modely či pomůcky pro experimentální testování aspektů zobrazovací diagnostiky (Obrázek 4.13). Skrze ně se testuje přesnost a objektivnost vyvíjených tomografických metod. Jejich hlavními parametry jsou jednoduchost, reprodukovatelnost a přesně definovaná geometrie a parametry fantomu, dodatečně schopnost tyto parametry rychle měnit [38].

Algoritmus aplikace vypočítává objem detekované léze. Výstupní číslo objemu musí být porovnatelné s referenční hodnotou, nebo kontrolním objektem o definované velikosti. Pro GUI virtuální aplikace vyvstává problém, jak fantom mimo svoji fyzickou podstatu realizovat. V tomto případě jsem navrhl a realizoval virtuální fantom – válec, tvořen jednotlivými kruhy zobrazující se na každém ze snímků MR, s předem definovanou velikostí z parametrů DICOM. Tyto parametry budou vždy přítomné v hlavičce vstupních dat (tzv. metadata), a jsou neoddelitelnou součástí DICOM standardu (pokud chybí, zákonitě se nejedná o soubor DICOM (.dcm), nebo je soubor poškozen – tudíž nepoužitelný).



Obrázek 4.13: Jedna z možných realizací fyzického fantomu hlavy (na obrázku vpravo nahoře) pro MRI a jeho výstupní snímky v základních tomografických rovinách [39].

Fantom jsem realizoval ve formě tzv. kalibračního kruhu, vedoucího přes všechny snímky MR (vždy se na nich zobrazí, fakticky tedy tvořící válec), kdy lékař obkreslí

předem definovaný kruh, spočte se obsah ohraničené plochy, a výsledky se poté porovnají. Pokud vypočtená plocha ohraničená lékařem má diametrálně jinou hodnotu, došlo ke korupci v samotné aplikaci (špatně nastavený algoritmus, poškození DICOM snímku), nebo byla vybrána špatná šablona (např. šablona horní oblasti kmene byla proložena se spodní oblastí kmene a naopak). Princip kontroly je zobrazen na souhrnném diagramu (Obrázek 5.15). Jako definovaný parametr kalibračního kruhu jsem zvolil jeho průměr. Tato hodnota byla odvozena z morfometrické studie porovnávající MR snímky 263 subjektů – mužů i žen, prezentující jasná data průměrů struktur kmene v *mm*, deklarující maximální a minimální rozměry, a to včetně směrodatných odchylek [40]. Hodnotu jsem nastavil na $d = 15$ mm, tato hodnota je blízká několika průměrům oblastí mozku, zejména:

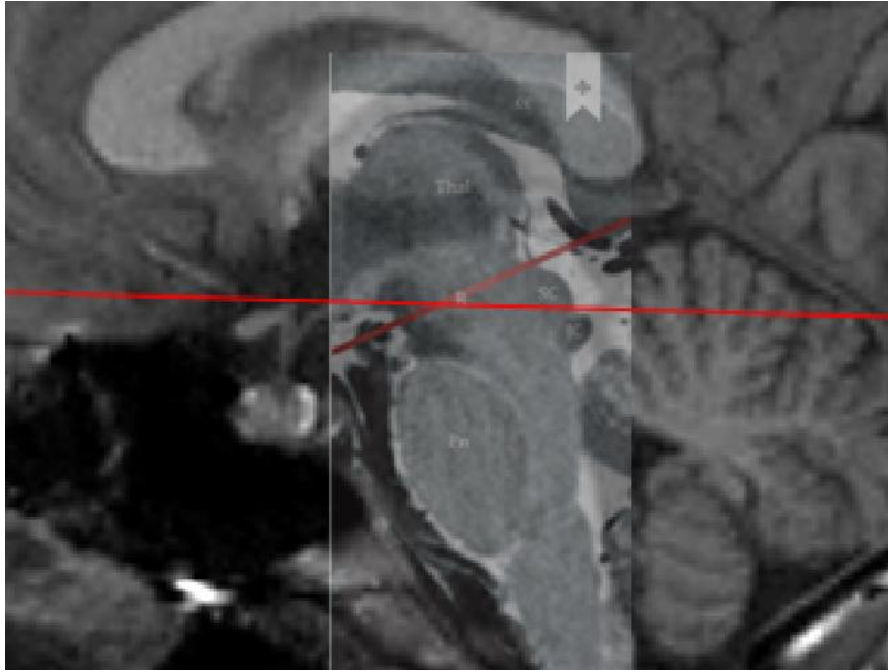
- Varolova mostu, části anterior posterior (pons anteriorposterior)
- mezimozku (mesencephalon),
- prodloužené míchy, části anterior posterior (anteroposterior medulla).

dle [40]. Tím je pokryta většina horizontálního rozsahu kmene. Realizace kalibračního kruhu a jeho princip je uveden v kapitole 5.3 (Obrázek 5.13).

4.3.3 Odchylka řezu atlasu od tomografické roviny

Anatomické řezy prováděné v mozkové oblasti se u různých zdrojů, dle anatomického zaměření, diametrálně liší (viz Obrázek 2.1). Samotný atlas Paxinos není výjimkou. Pro správnou interpretaci výsledků z aplikace, kde se propojují snímky MR s šablonami mozkového kmene, je nutné vzít v potaz výchylku, kterou mezi sebou vždy dva proložené snímky (snímek MR a šablona) mají. Tato výchylka slouží klinickým odborníkům k vytvoření spolehlivé diagnostiky a správnému prezentování výsledků. Nezavedení této výchylky by mohlo vést k identifikaci léze mimo struktury vyšetřovaného pacienta, kde se léze skutečně nachází, nesprávné diagnostice a teoreticky k nevhodné léčbě, nebo jiné lékařské intervenci.

Atlas má náklon řezu stanovenou na 25° směrem do středu snímku [6], přičemž tato hodnota se dá jednoduše ověřit v libovolném grafickém programu (Obrázek 4.14), který umí provádět základní operace s obrazy (posun, rotace, změna průhlednosti a jasů) a provádět základní diagnostiku (měření relativních vzdáleností, úhlů aj.). Empiricky byla tato hodnota potvrzena v programu Adobe Photoshop CS6 ver. 13.0.



Obrázek 4.14: Viditelná odchylka řezu atlasu; Porovnání MRI snímku kmene kadaveru ze kterého byl vytvořen atlas Paxinos a anonymních MRI dat celého mozku. Sklon řezu Paxinos je 25 °, Tato hodnota byla empiricky ověřena v grafickém programu Adobe Photoshop CS6 ver. 13.0 [6] (upraveno).

Odchylka šablony od tomografického řezu je stanovena jako poměr výšky/hloubky a vzdálenosti od středu kmene, a lze ji vypočítat skrze goniometrickou funkci *tangens*, tedy ze známé hodnoty náklonu řezu a parametrů voxelu snímku MR (Obrázek 4.15). Parametry voxelu jsou důležité pro interpretaci výsledné hodnoty v celých číslech, tedy v pixelech (px), se kterými digitální zobrazovací systém operuje. Základní vzorec lze tedy stanovit jako:

$$\frac{Y_{vx}}{l_{vx}} = \frac{N \cdot h_{vx}}{tg(\alpha)} \quad (2.1)$$

Kde Y_{vx} je vzdálenost odchylky od středu v *mm* (dolní index *vx* značí voxel), l_{vx} je druhá hodnota vektoru (0028,0030) *PixelSpacing* (parametr z hlavičky souboru DICOM) v *mm*, N je počet voxelů hloubkové chyby snímku, h_{vx} je skalární veličina (0018,0050) *SliceThickness* (parametr z hlavičky souboru DICOM) v *mm* a $tg(\alpha)$ je tangens sklonu řezů atlasu od roviny tomografických snímků.

Dle definovaných pojmů standardu DICOM [37] lze veličiny, pro lepší orientaci ve vzorci, zobecnit a přepsat do zkratk následujícím způsobem:

$$\frac{DeviationLength}{PixelSpacing} = \frac{NumVox \cdot SliceThickness}{tg(MaskAngle)} \quad (2.2)$$

Pokud s výstupem bude pracovat algoritmus aplikace, je nutné jednak počítat v jednotkách pixel (px), a jednak výslednou hodnotu zaokrouhlit na celé číslo (celý pixel/voxel). Použitý vzorec v algoritmu aplikace je tedy:

$$Y_{vx} = \text{round} \left(\frac{N \cdot h_{vx} \cdot l_{vx}}{\text{tg}(\alpha)} \right) \quad (2.3)$$

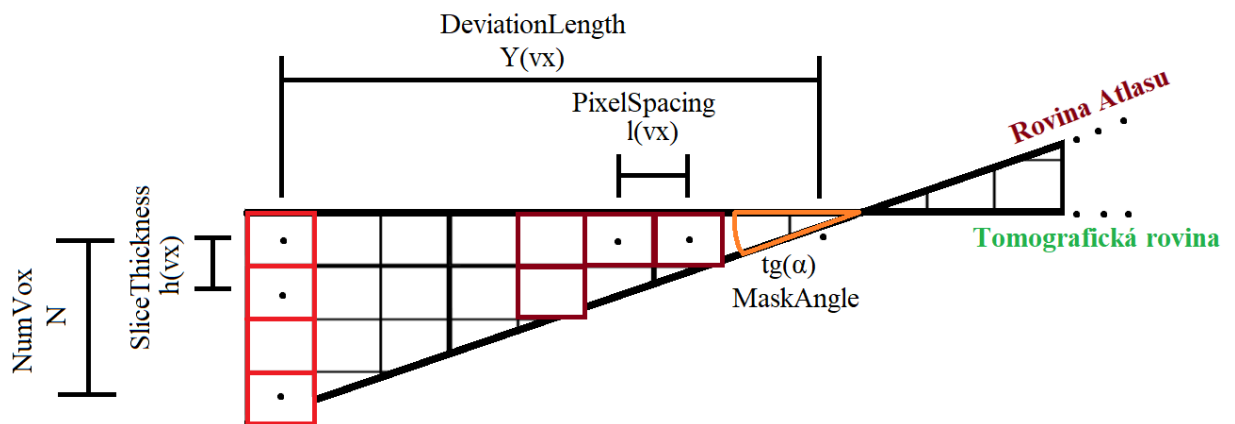
Kde round je standardní zaokrouhlení na celé číslo. Jednoduchým výpočtem pak lze určit vzdálenosti odchylky, např. odchylka v hloubce 3 mm od úrovně řezu pro parametry $\text{PixelSpacing} = 1$ a $\text{SliceThickness} = 1,5$ je:

$$Y_{vx} = \frac{3 \cdot 1,5 \cdot 1}{\text{tg} 25^\circ} = 9,65 \text{ mm} \quad (2.4)$$

Přepočítání pro digitální systém nám dá hodnotu:

$$Y_{vx} = \text{round} \left(\frac{3 \cdot 1 \cdot 1}{\text{tg} 25^\circ} \right) = 6 \text{ px} \quad (2.5)$$

Výsledkem je odchylka v hloubce 3 px od úrovně řezu ve vzdálenosti celých 6 px dle definovaných parametrů z DICOM. Souhrnný náčrt vztahů proměnných je zobrazen na obrázku 4.15 níže.



Obrázek 4.15: Souhrnný obrázek vztahů pro výpočet odchylky šablony atlasu od snímku MR; Parametry se dle standardu [37] počítají od středu voxelu [autor].

Zpětný výpočet pro 6 px ze vztahu (2.5) by přinesl úhel $26,56^\circ$. Zaokrouhlení pro digitální systém zanáší do výpočtu další chybu. Pro funkci tangens v tomto výpočtu zaokrouhlení směrem dolů vneslo chybu $1,56^\circ$. Chybovost je dána hned několika parametry, například definovanou velikostí voxelu a je velmi proměnlivá.

Podobně se dá odvodit odchylka vztažená na hloubku v mm ($N \cdot h_{vx}$), nebo na počet hloubkových voxelů N pro předem definovanou vzdálenost od středu.

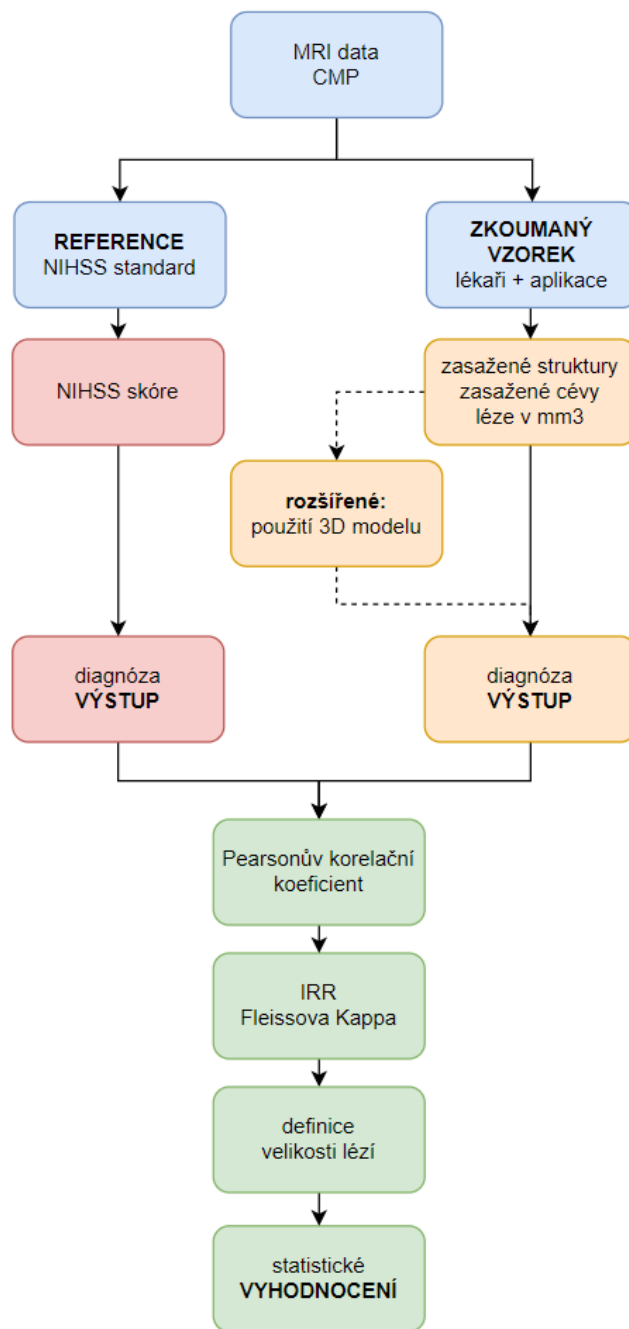
$$N \cdot h_{vx} = \frac{Y_{vx} \cdot tg(\alpha)}{l_{vx}} = \frac{15 \cdot tg(25^\circ)}{1} = 6.99 \text{ mm} \rightarrow 7 \text{ px} \cdot 1 \text{ mm} \quad (2.6)$$

Algoritmus aplikace samotné snímky MR pro lepší viditelnost zvětšuje. Tyto výpočty jsou platné pro základní obraz z DICOM (např. 256x256 px) s definovanými parametry voxelu.

4.4 Statistické zpracování

Hlavní část statistického zpracování této práce bude zaměřena na hodnocení rozdílů mezi retrospektivní evaluací patientských dat pomocí klinického standardu a vytvořené aplikace. Použitý klinický standard bude NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), moderní nástroj pro objektivní charakteristiku tkání v neurologii poškozených mrtvicí. Ze standardu se vyberou a plně anonymizují určití pacienti, jejichž vstupní data pro diagnostiku budou zpracována několika lékaři pomocí aplikace. Výstup z aplikace se následně porovná s již existujícím výstupem ze standardu. Hodnocené parametry budou korelace identifikovaných cévních teritorií, korelace identifikovaných anatomických struktur s NIHSS skórem a míra shody určení velikosti léze v procentech mezi jednotlivými lékaři (Obrázek 4.16, a také kapitola 4.4.2).

Statistický soubor tvoří 20 pacientů. Všichni mají diagnostikovanou CMP. Věk a pohlaví byla u pacientů anonymizována. U 7 pacientů byla závažnost CMP definována jako lehká, u 9 jako střední a u 4 jako těžká. Diagnostikována byla 12x ateroskleróza, 3x ischemie nezjištěné příčiny, 2x embolizace, 1x ischemie prodloužené míchy (důvod nezjištěn), 1x uzávěr vertebralis vpravo a 1x vertebralis. Specifické topické syndromy (sy.) byly 6x syndrom „pons“, 4x Déjerinův sy., 3x basopedunkulární pontinní sy., 2x Reinholdův sy., 2x Wallenbergův sy., 1x Foville sy., 1x Jacksonův sy. a 1x syndrom hemiparézy.



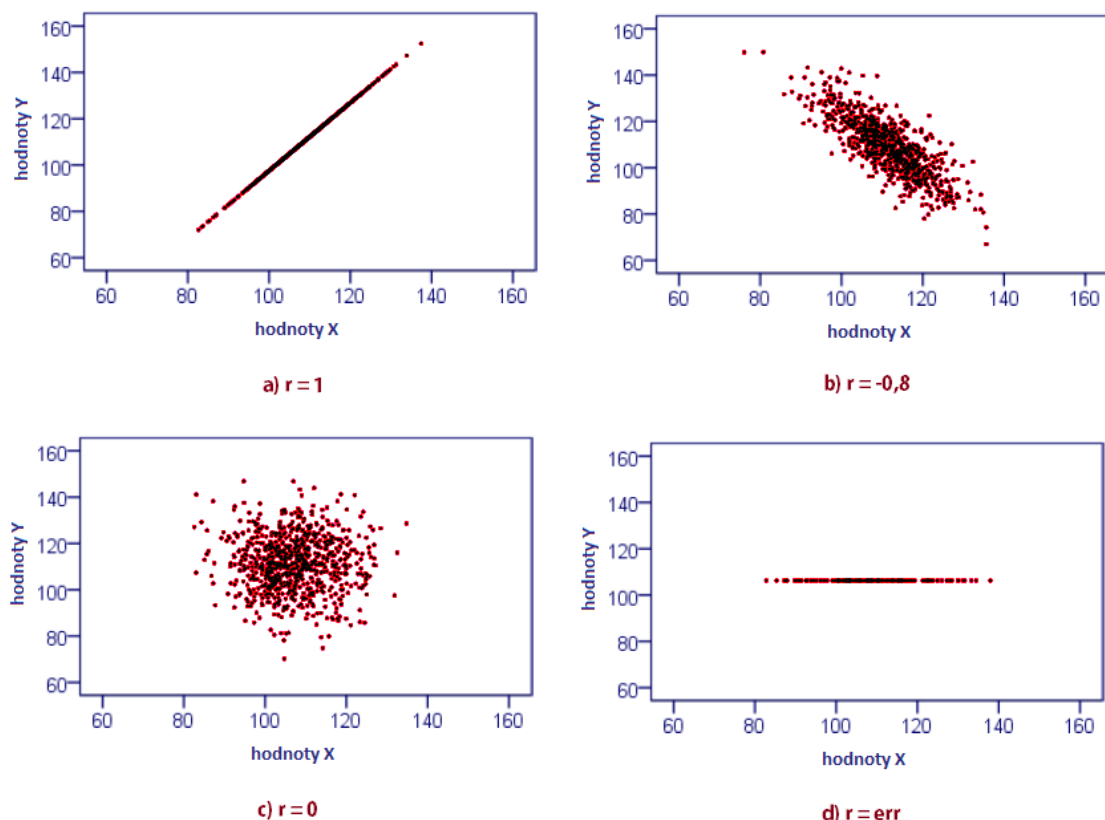
Obrázek 4.16: Souhrnný diagram provedeného statistického zpracování; modře: vstupní data a hodnotitelé, červeně: minule zpracovaná data pomocí NIHSS, oranžově: aktuální zpracování dat lékaři, zeleně: výstupní data a metody statistického zpracování. Plné čáry značí hlavní statistické procedury, přerušované značí procedury rozšířen. [autor].

4.4.1 Pearsonův korelační koeficient

Korelace budou vyhodnoceny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Předpokládáné je normální rozdělení dat. Normalita dat, z důvodu malého počtu subjektů, byla ověřena skrze grafickou metodu QQ grafu (Obrázek 5.22), ve které se na osy grafu nanáší kvantily hypotetického normálního rozdělení a kvantily zkoumaného souboru, přičemž body grafu musí pro normální rozdělení ležet na přímce [55] (str. 63). Korelační koeficient vykazuje lineární zavislost mezi dvěma nezávislými proměnnými (parametry) a určuje jak velikost této závislosti, tak její směr (Obrázek 4.17) Výpočet koeficientu mezi veličinami $X(x_1, y_1)$ a $Y(x_2, y_2)$ normálního rozdělení je dán vztahem [30]:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (3.1)$$

kde r_{xy} je korelační koeficient, \bar{x} a \bar{y} jsou aritmetické průměry hodnot veličin X a Y . Tento koeficient je bezrozměrný a nabývá hodnot od -1 do $+1$, kde -1 je absolutní (dokonalá) záporná korelace (nepřímá úměra) a $+1$ je absolutní kladná korelace (přímá úměra). Příklady korelací jsou uvedeny na obrázku 4.17 níže.



Obrázek 4.17: Příklady výstupních korelací; a) absolutní kladná korelace, b) silná záporná korelace, c) nulová korelace, d) nedefinovatelný stav – nulový rozptyl proměnné Y [30] (upraveno).

4.4.2 IRR – Feissova Kappa

Dále musí být zhodnocena také IRR (inter-rater reliability) – míra shody hodnotitelů hodnotících pomocí aplikace a klinickými metodami. Pro tento účel bude použita alternativní metoda Cohenovy kappy (porovnání dvou hodnotitelů), tzv. Fleissova kappa (porovnání více hodnotitelů). Fleissova kappa měří míru shody k poměru shody, která by nastala náhodně [31], a je vyjádřena vzorcem:

$$\kappa = \frac{p_0 - p_e}{1 - p_e} \quad (3.2)$$

kde p_0 je odhad pravděpodobnosti shody hodnotitelů a p_e je odhad pravděpodobnosti náhodné shody, přičemž p_e se vypočte jako:

$$p_e = \sum_X p_X^2 \quad (3.3)$$

$$p_X = \frac{1}{N \cdot n} \sum_{i=1}^N n_i(X) \quad (3.4)$$

kde p_x je podíl stavu pro danou kategorii X , N počet hodnocených subjektů (pacientů), n je počet hodnotitelů (lékařů) a i je číslo subjektu. Samotné p_0 pro vztah (3.2) získáme výpočtem:

$$p_0 = \frac{1}{N \cdot n(n-1)} (P \cdot n(n-1)) \quad (3.5)$$

kde P je součet jednotlivých odhadů. N a n je stejné jako pro vztah (3.4). Součet odhadů P a samotné odhady P_i jednotlivých subjektů jsou dány vzorci:

$$P = \sum_{i=1}^N P_i \quad (3.6)$$

$$P_i = \frac{1}{n(n-1)} \left(\sum_X n_i^2(X) - n_i(X) \right) \quad (3.7)$$

kde veličiny N , X , n , a i jsou stejné jako pro vztah (3.4).

Z důvodů jednoduché interpretace, Fleissova kappa, stejně jako většina korelačních parametrů, nabývá hodnot od -1 do +1. Kladné hodnoty udávají, že očekávaná míra shody je větší než shoda daná náhodou. Záporné hodnoty značí větší pravděpodobnost, že se hodnotitelé shodnou náhodně. Kladná hodnota +1 tedy značí dokonalou shodu

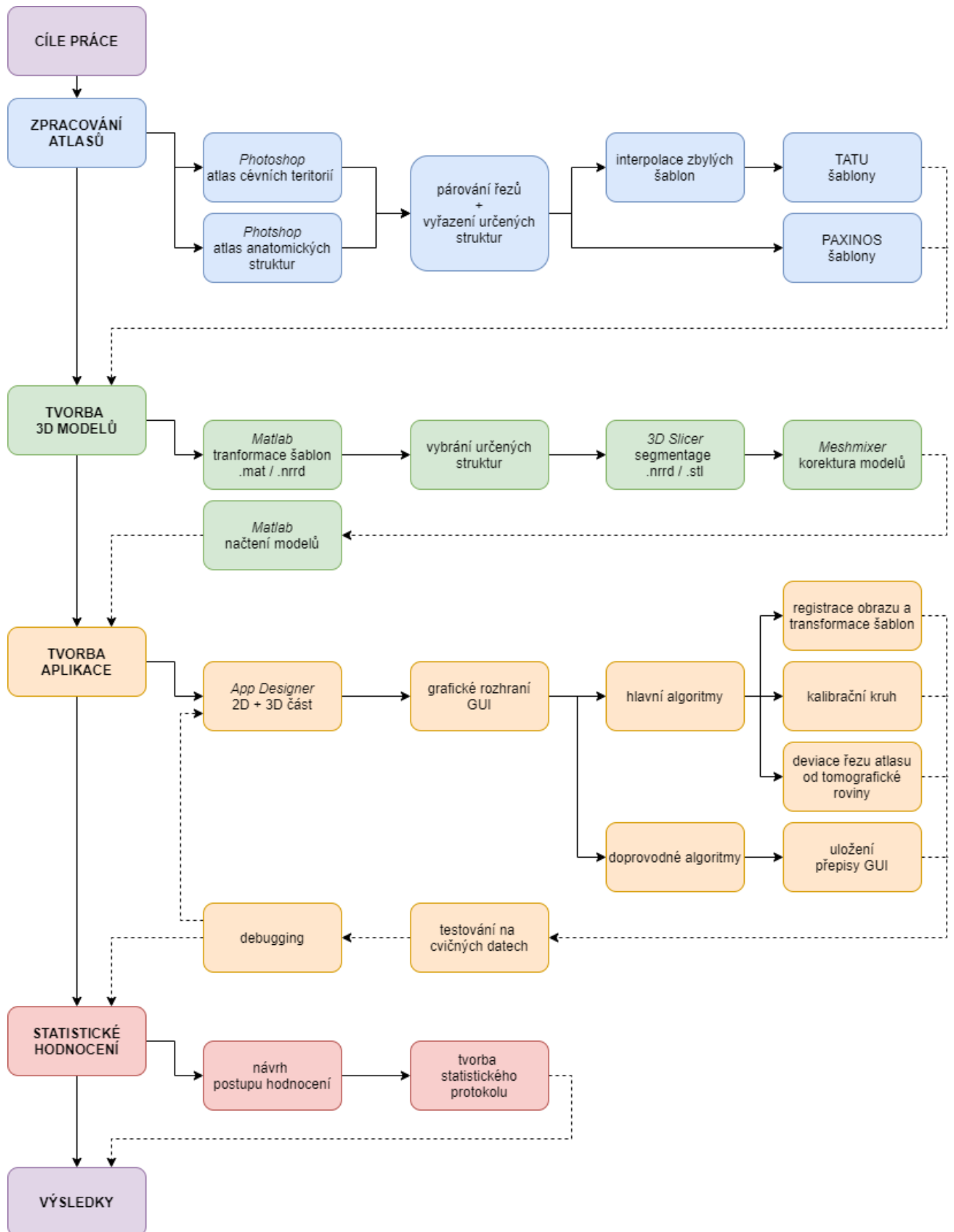
hodnotitelů, hodnota -1, že se hodnotitelé neshodli v žádném pozorování, a hodnota 0 vykazuje, že úroveň shody nemá nijak vyšší pravděpodobnost, než že se pozorovatelé shodnou náhodou [31]. Hodnocení IRR je mnoho, a proto může být použita i jiná alternativa.

Tabulka 4.2: Slovní interpretace číselných výsledků Fleissovy kappy na intervalu (0,1); Pro záporné hodnoty je hodnocení stejné, pouze s přidaným slovem „záporná“. Dokonalá záporná shoda tudíž znamená absolutní neshodu mezi pozorovateli. Hodnota 0 deklaruje, že pravděpodobnost shody a náhodné shody je stejná [30].

Hodnota κ	Úroveň shody
<0	žádná
0–0,2	minimální
0,21–0,4	slabá
0,41–0,6	střední
0,61–0,8	silná
0,81–1	skoro dokonalá

Statistické zpracování přinese odpověď na technickou a klinickou hypotézu. Technická hypotéza: vyšetřuje použití algoritmů a komplexní metodiky, a to, zdali interpolace provedené mezi šablonami lze/nelze uplatnit, a zdali zvolené algoritmy přináší/nepřináší technické zlepšení aplikace. Klinická hypotéza, využitelná pro nemocnice a klinický výzkum, se zabývá výstupem aplikace. Tedy zda aplikace potvrdí, nebo vyvrátí výstup získaný pomocí standardu a na jaké úrovni s ním koreluje. Přinese také výsledek ohledně soudružnosti hodnotících lékařů a projevení jejich zkušeností. Mezi hodnocením lékařů je určitý rozptyl. IRR ukáže, zdali lékaři hodnotí dle podobných aspektů, nebo naopak se v hodnocení neshodují.

Pro lepší přehlednost je na straně 46 (Obrázek 4.18) zobrazena pomocí blokového diagramu kompletní metodika této práce, od zpracování atlasů až po tvorbu statistického hodnocení, vše s hlavními dílčími kroky.



Obrázek 4.18: Souhrnné blokové schéma popisující metodiku diplomové práce a proces zpracování; Plné čáry: hlavní postup, přerušované čáry: implementace dílčích výstupů do následující části postupu.

Pole „debugging“ má zavedenou zpětnou vazbu do „App Designer“, v tomto bodě dochází k ladění aplikace a její následné přepracování. [autor].

5 Výsledky

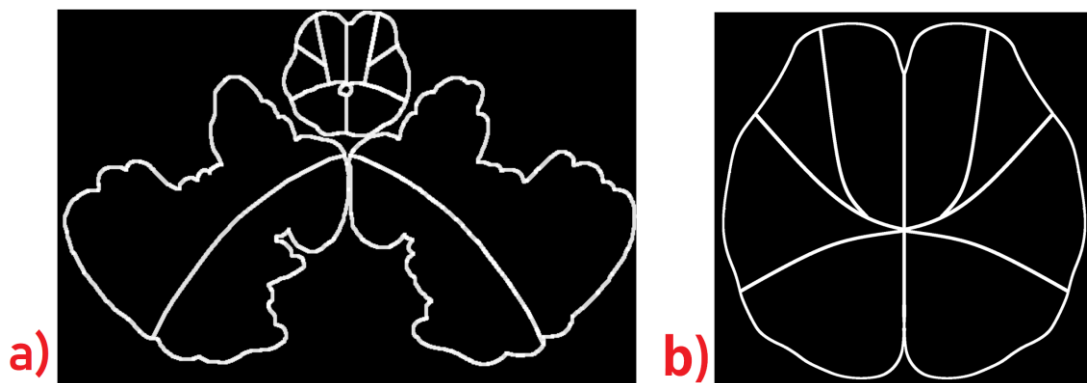
Výstupem této práce jsou zpracované sady šablon, dva 3D modely mozkového kmene a aplikace hodnotící zasažení anatomických a cévních struktur, počítající objem léze a zobrazující vytvořené 3D modely. Z předchozích studií byl převzat princip zpracování šablon a funkční jádro aplikace. Došlo k prohloubení detailu šablon, zvětšení počtu segmentů, zvětšení počtu samotných šablon u obou setů, zlepšení GUI aplikace a přidání doprovodných algoritmů usnadňující postup práce.

5.1 Zpracované atlasy mozkového kmene

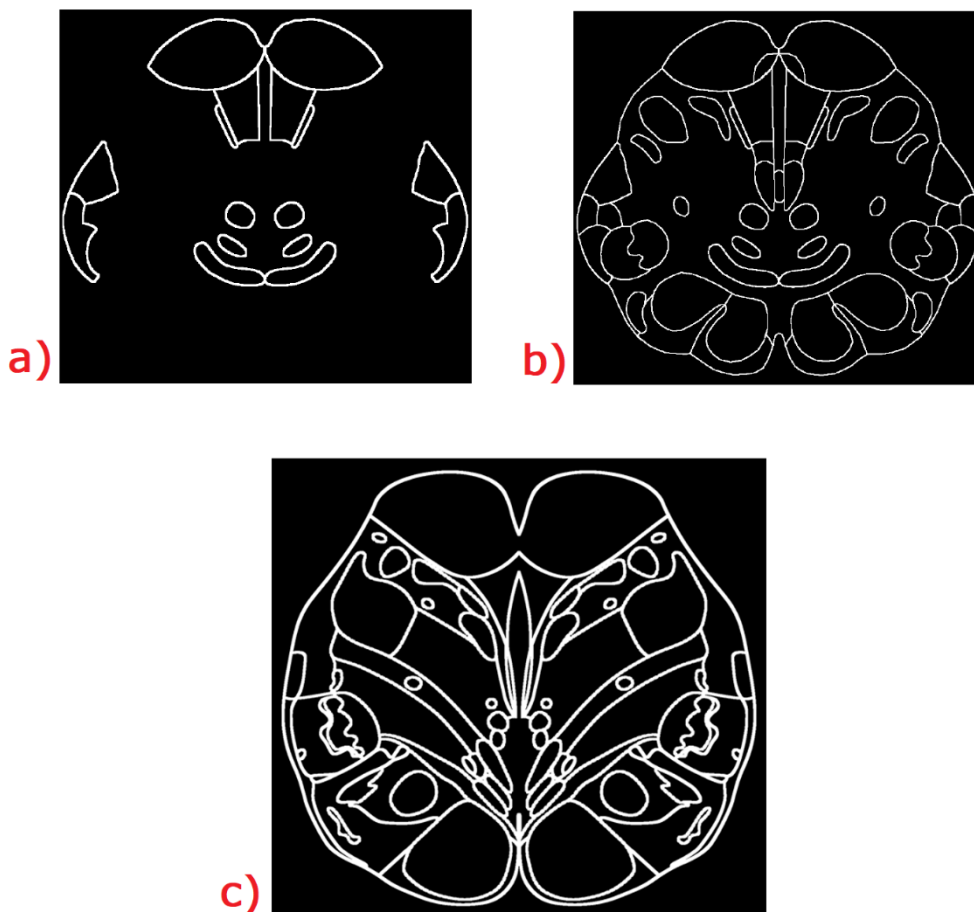
Z předchozí studie [30] jsem převzal princip zpracování šablon, ovšem šablony samotné byly kompletně nově přepracovány. Zachoval jsem zpracování atlasu Paxinos – anatomické struktury, a atlasu Tatu – cévní teritoria. Zpracování anatomických struktur atlasu Duvernoy bylo vynecháno a jeho šablony z aplikace kompletně odstraněny. Výběr atlasů a finální zpracování šablon jsem konzultoval s klinickým odborníkem – lékařem.

U šablon Paxinos jsem výrazně zvýšil počet segmentovaných struktur, u některých na více než 120 segmentů (60 pro levou i pravou polovinu). Vytvořil jsem tedy 64 velkoformátových detailních šablon Paxinos s trojrozměrnou maticí binárních masek jednotlivých segmentů (Obrázek 5.2).

Původní řezy atlasu Tatu jsem spároval a „vnořil“ do předem vybraných šablon z Paxinos a zbylé šablony interpoloval. Na rozdíl od minulé práce jsem se, dle zadání, soustředil pouze na část mozkového kmene. Zpracování oblasti mozečku nebylo provedeno (Obrázek 5.1). Tím vznikl druhý dataset se 64 šablonami cévních teritorií (a jejich binární masky segmentů). Šablony slouží v první části aplikace k lícování s obrazem MR, binární masky pak pro výpočet ohraničení léze.



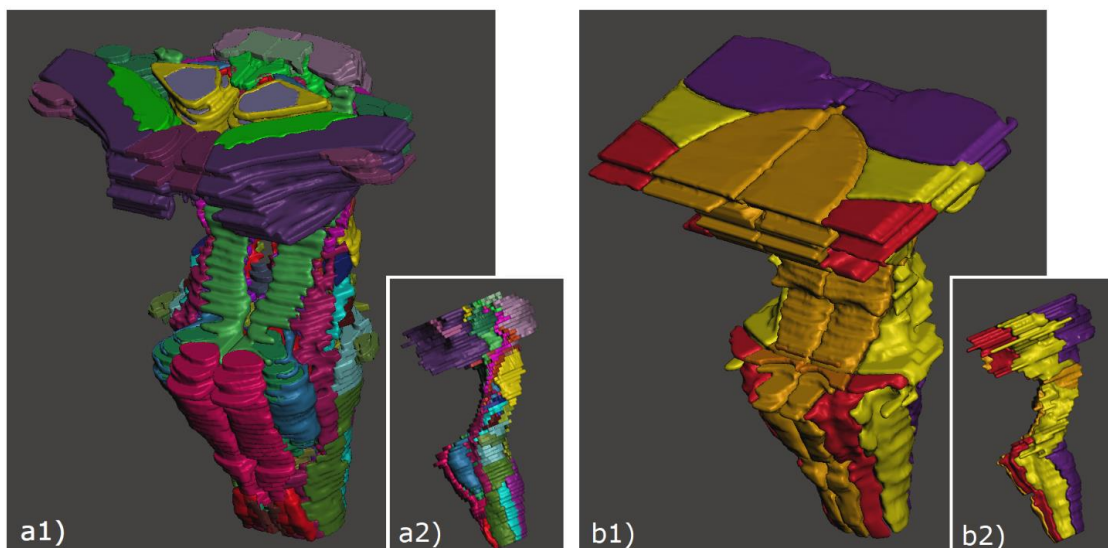
Obrázek 5.1: Nová úroveň zpracování šablon cévních teritorií atlasu Tatu; a) ukázka šablony od Polachová [30], b) aktuální zpracování šablon v této práci, převzato z [30] (upraveno).



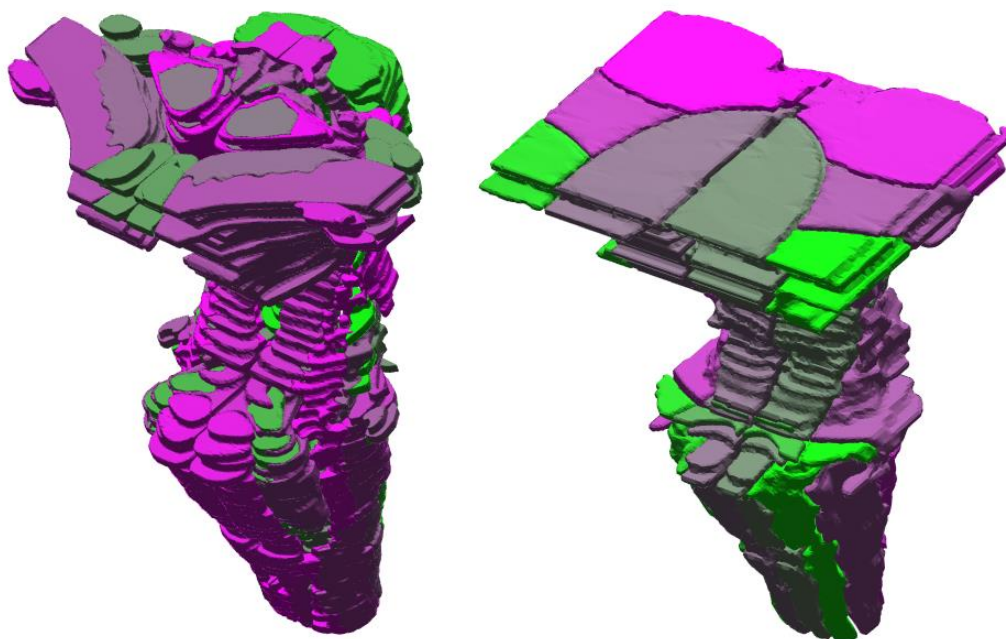
Obrázek 5.2: Nová úroveň zpracování šablon anatomického atlasu Paxinos: a) ukázka šablony od Padrta [29], b) ukázka šablony od Polachová [30], c) aktuální zpracování šablon v této práci, převzato z [30] (upraveno).

5.2 Vytvořené 3D modely struktur mozkového kmene

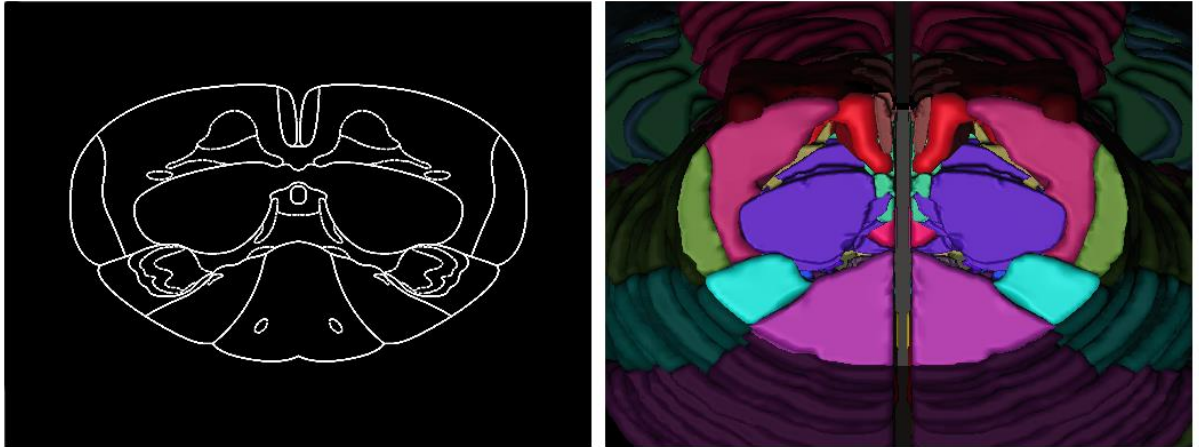
Zcela nově byly do aplikace přidány 3D modely mozkového kmene. Modely jsem vytvořil ze zpracovaných šablon Paxinos a Tatu. Model Paxinos vlastní 58 vybraných anatomických struktur (Obrázek A1 a A2 v příloze A). Struktury byly vybrány tak, aby jich v průměru 10 procházelo jedním řezem, a byly tedy rovnoměrně rozloženy pro pokrytí celé výšky modelu (Obrázek 5.5–5.8). Každý ze segmentů je pro lepší rozlišitelnost kódován vlastní barvou, a to jak v programu Meshixer (Obrázek 5.3), tak v programu Matlab (Obrázek 5.4). Model Tatu byl vytvořen ze všech 4 cévních řečišť procházejících mozkovým kmenem (viz kapitola 4.1.2). Modely slouží v druhé části aplikace pro zobrazení a vyšetření libovolného řezu.



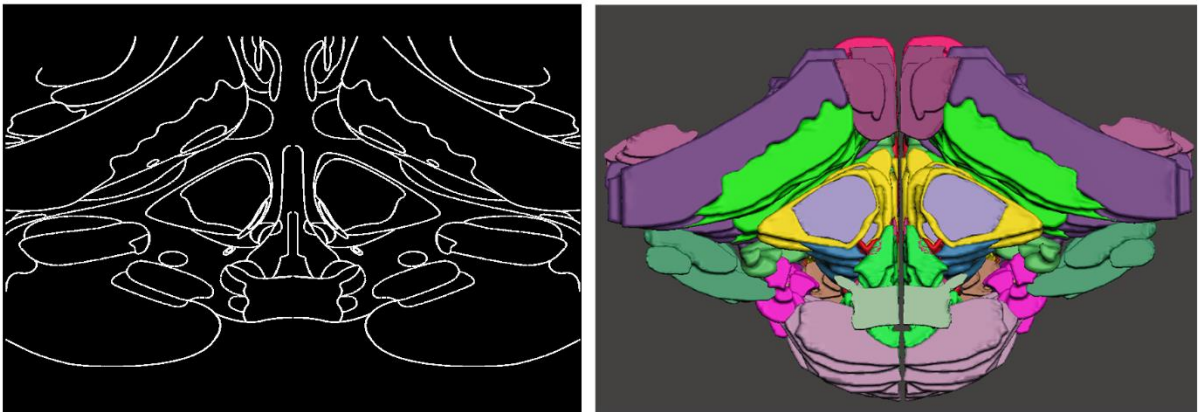
Obrázek 5.3: Zpracované modely atlasu Paxinos a Tatu v programu Meshmixer: a1) ortogonální pohled na model Paxinos, model je tvořen 58 vybranými strukturami, a2) boční schématický pohled na model Paxinos, b1) ortogonální pohled na model Tatu, model je tvořen všemi 4 dostupnými cévními řečišti, b2) boční schématický pohled na model Tatu [autor].



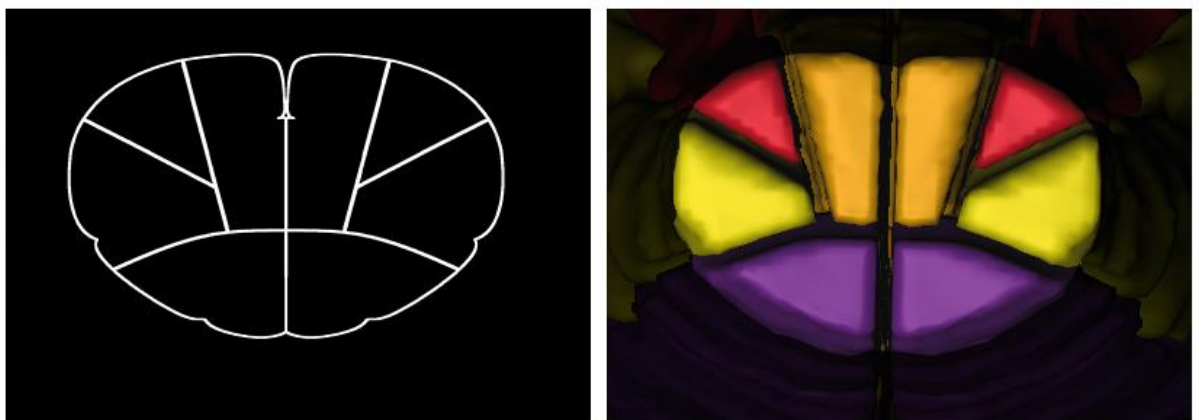
Obrázek 5.4: Zpracované modely atlasu Paxinos a Tatu importované do programu Matlab; Právě tyto importované modely slouží v aplikaci pro vyšetření libovolného řezu (vlevo: Paxinos, vpravo: Tatu) [autor].



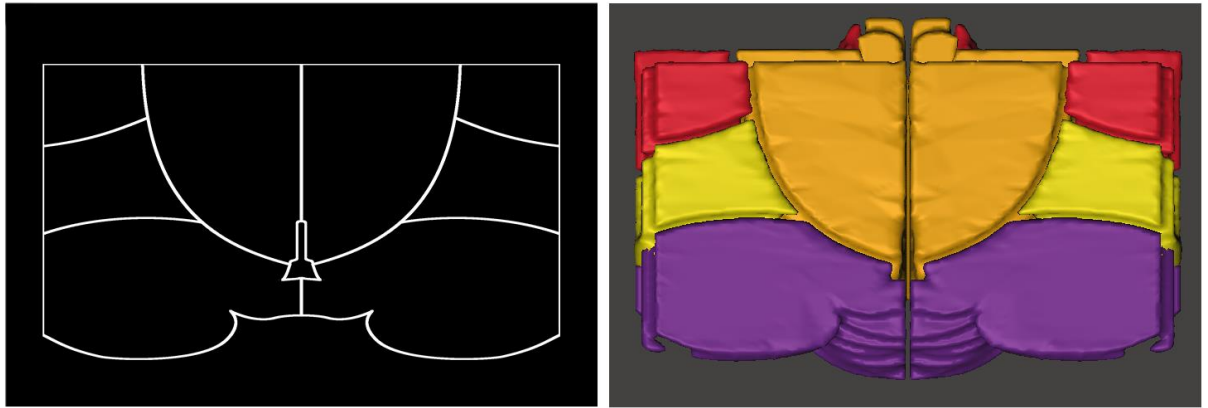
Obrázek 5.5: Detailní pohled na spodní šablonu (1b, vlevo) a spodní část modelu Paxinos (vpravo) a jejich porovnání; V průměru prochází jedním řezem (jednou šablonou) 10 segmentů [autor].



Obrázek 5.6: Detailní pohled na horní šablonu (127b, vlevo) a horní část modelu Paxinos (vpravo) a jejich porovnání; V průměru prochází jedním řezem (jednou šablonou) 10 segmentů [autor].



Obrázek 5.7: Detailní pohled na spodní interpolovanou šablonu (1b, vlevo) a spodní část modelu Tatu (vpravo) a jejich porovnání [autor].



Obrázek 5.8: Detailní pohled na horní interpolovanou šablonu (127b, vlevo) a horní část modelu Tatu (vpravo) a jejich porovnání [autor].

5.3 Vytvořená aplikace

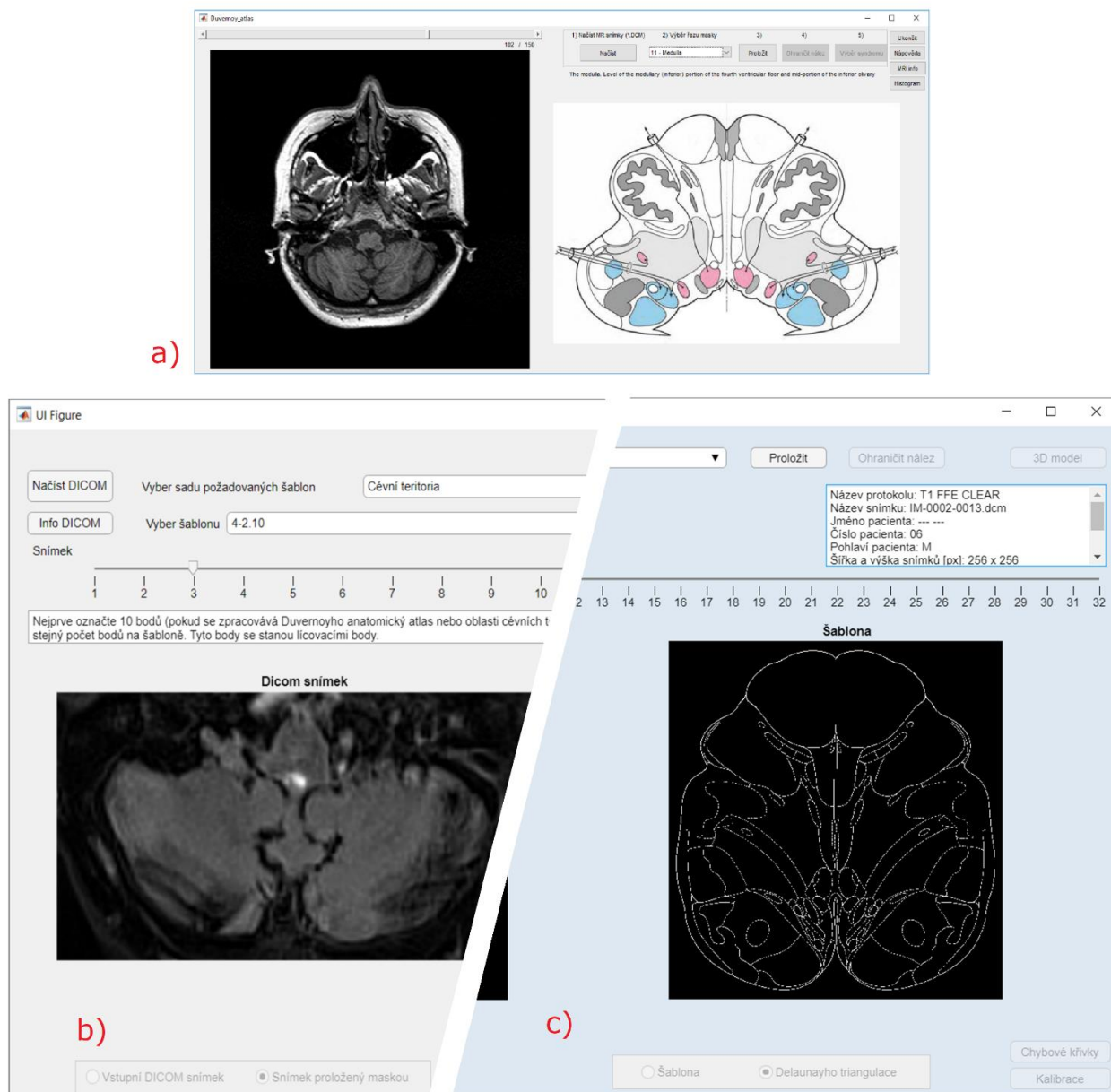
Z předchozích prací [29] [30] jsem převzal jádro aplikace a původní design (pozice grafických prvků v GUI) včetně algoritmů zodpovědných za lícování snímků, umístění triangulačních bodů a samotné triangulace.

Aplikace je rozdělena na 2 části: část pracující se 2D snímky a část pracující s 3D modelem. Po spuštění 2D části uživatel načte vyšetřované snímky DICOM, ze kterých vybere snímek, ve kterém je zobrazena struktura Obex. Tato struktura může být zkontrolována skrze šablonu samotného Obexu. Následně se struktura ukotví v „prostoru“ a přepočtou se hodnoty slideru (posuvníku) z čísla snímků MR na vzdálenost od Obex v mm – samotný Obex nabude hodnoty 0 mm. Poté se libovolně vždy vybere jeden snímek MR a spáruje se s vhodnou šablonou. Následně uživatel provede tzv. lícování – v samostatném okně vytvoří 10 párů bodů, které transformují šablonu tak, aby pokryla většinu kmene na snímku MR. Dále uživatel ohraničí jeden nebo více lézí/nálezů kurzorem a aplikace provede vyhodnocení zasažených struktur v samostatném okně. Tento výstup se dá následně uložit do formátu .xlsx. Dodatečně lze otevřít 3D část, ve které se načte model mozkového kmene odvozený ze šablon Paxinos. Tento model se dá po zobrazení os rotovat, přibližovat a následně na něm provést libovolný řez, na kterém lze provést další zjišťování vybraných struktur modelu.

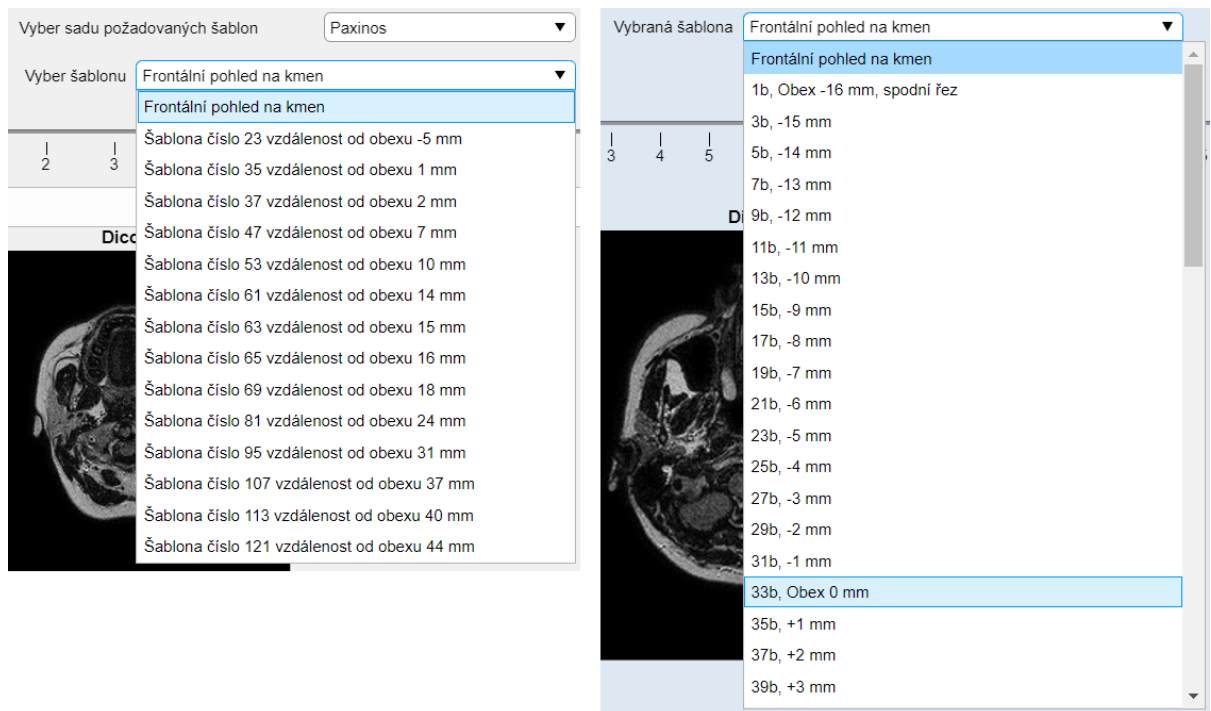
- Kompletní grafický manuál k ovládání aplikace, s detailním popisem GUI, funkcí, způsobu uložení výstupu a diagramy základních algoritmů se nachází v samostatném dokumentu: *DP_souhrnná_dokumentace.pdf*

GUI 2D části aplikace jsem rozšířil o několik funkcí a funkčních prvků (Obrázek 5.9), jako je *Ukotvit/Smazat Obex*, *3D Model*, *Kalibrace* a *Chybové křivky*. Šablony atlasu Paxinos a Tatu jsem sloučil do společné knihovny, šablony atlasu Duvernoy již nejsou součástí aplikace. Funkce *Výběr sady požadovaných šablon* jsem tedy odstranil a celá aplikace operuje jen s jednou knihovnou šablon. Funkce *Info DICOM* jsem přeměnil na textové pole umístěné přímo v úvodním okně.

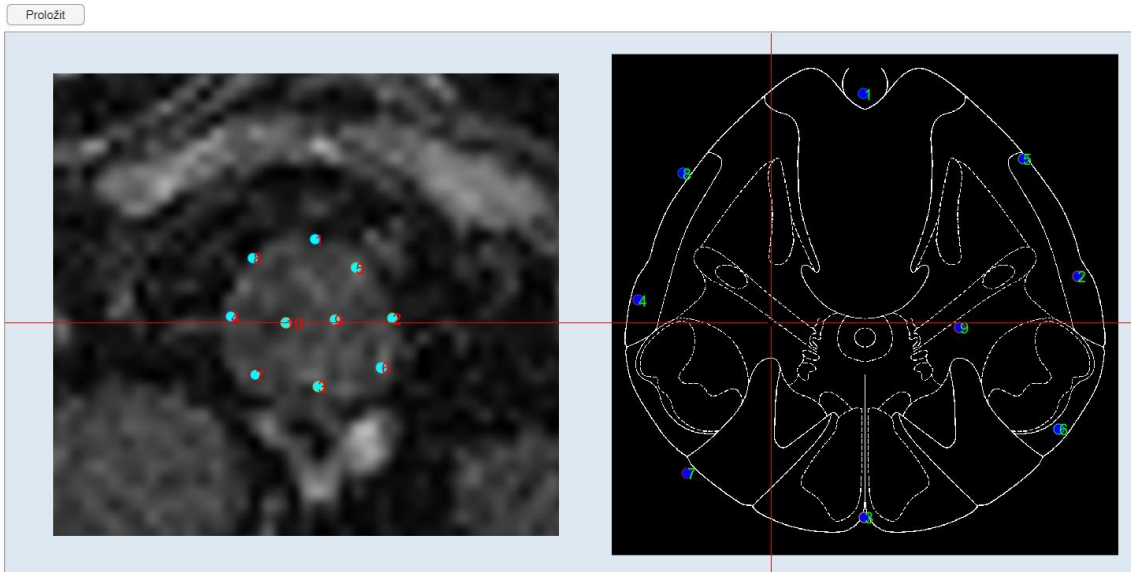
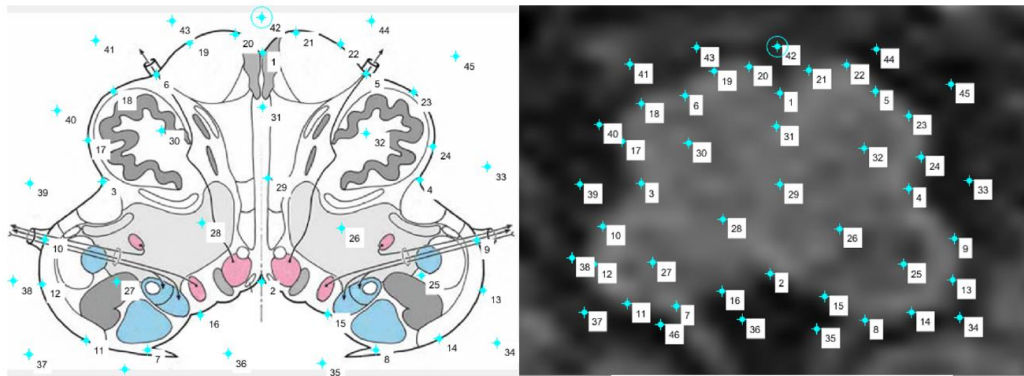
Některé další prvky prošly drobnou úpravou: zvětšení oken pro zobrazení snímku, zarovnání tlačítek, zvětšení slideru (posuvníku) pro přepínání snímků MR a změna šedé podkladové barvy do tónu modré – RGB triplet: [0,87; 0,91; 0,95]. Kódování šablon ve vyskakovacím okně jsem změnil na formát: název šablony / vzdálenost od struktury Obex v milimetrech (Obrázek 5.10). Dostupných je 64 šablon vzdálených od sebe 1 mm. Změnou prošla i samotná funkce *Proložit*. Zredukoval jsem počet lícovaných bodů a pořadí snímků bylo obráceno (Obrázek 5.11). Jak na snímcích MR, tak i na šabloně se vyznačuje 10 bodů (10 párů) sloužících následně k lícování snímků namísto původních více než 40 [29]. Výpis zasažených struktur jsem zvětšil a vyvedl z velkého počtu výstupních struktur do samostatného okna, čímž jsem designově sladil tuto část se zbytkem aplikace. Struktury jsou kódovány jako (L) – levá a (R) – pravá strana kmene. Navíc celá aplikace počítá také objem zasažené léze, a to pomocí informace o parametrech voxelů z hlavičky DICOM a plochy ohraničeného nálezu. Výpis lze uložit ve formátu .xlsx, přičemž výstupy se řadí do listů za sebe (viz souhrnná dokumentace, Příloha C). Celá aplikace je chráněna vyskakovacím okem před neúmyslným zavřením a ztrátou načtených a vyhodnocených dat.



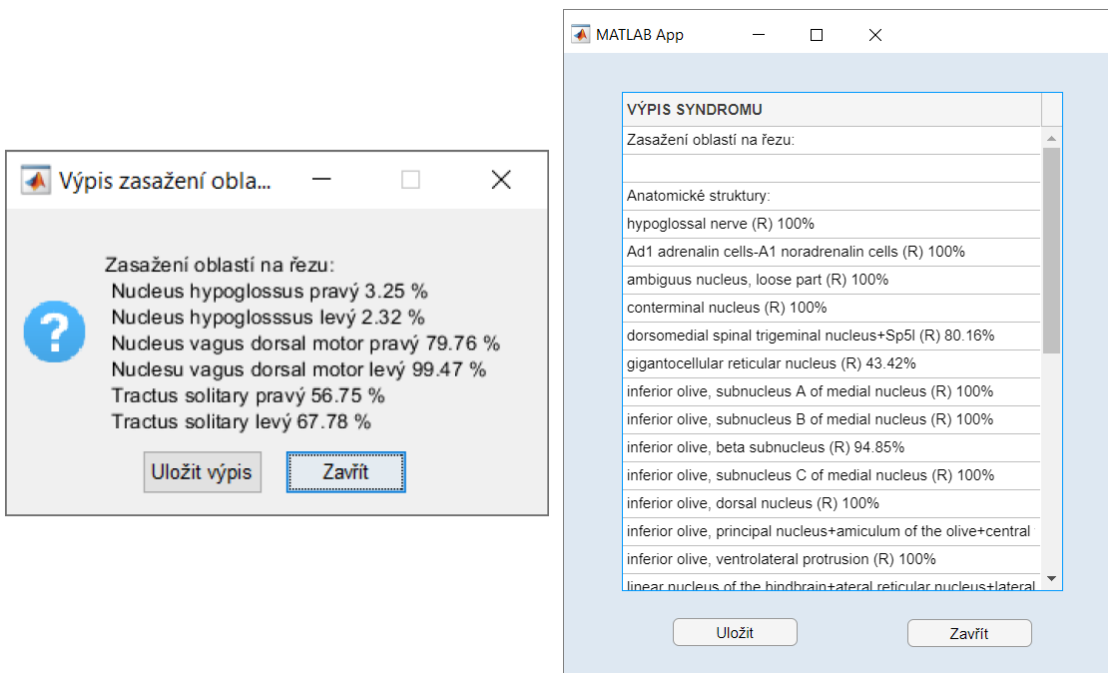
Obrázek 5.9: Přehled vývoje GUI aplikace; a) ver. 1 [29], b) ver. 2 [30], c) aktuální vzhled nejnovější (třetí) verze aplikace. GUI byl rozšířen o několik funkčních prvků, samotné okno bylo pro přehlednost zvětšeno. Změněna byla i úvodní barva pro lepší přehlednost tlačítek. Převzato z [29] [30] (upraveno).



Obrázek 5.10: Původní počet šablon Paxinos (vlevo) porovnaný s novým designem (vpravo); Počet šablon se výrazně zvětšil, změnil se i jejich styl kódování. Šablony Duvernoy byly z aplikace kompletně odstraněny. Navíc celá aplikace počítá také objem zasažené léze, a to pomocí informace o parametrech voxelů z hlavičky DICOM a plochy ohraničeného nálezu, který následně zobrazí na konci výpisu [30] (upraveno).

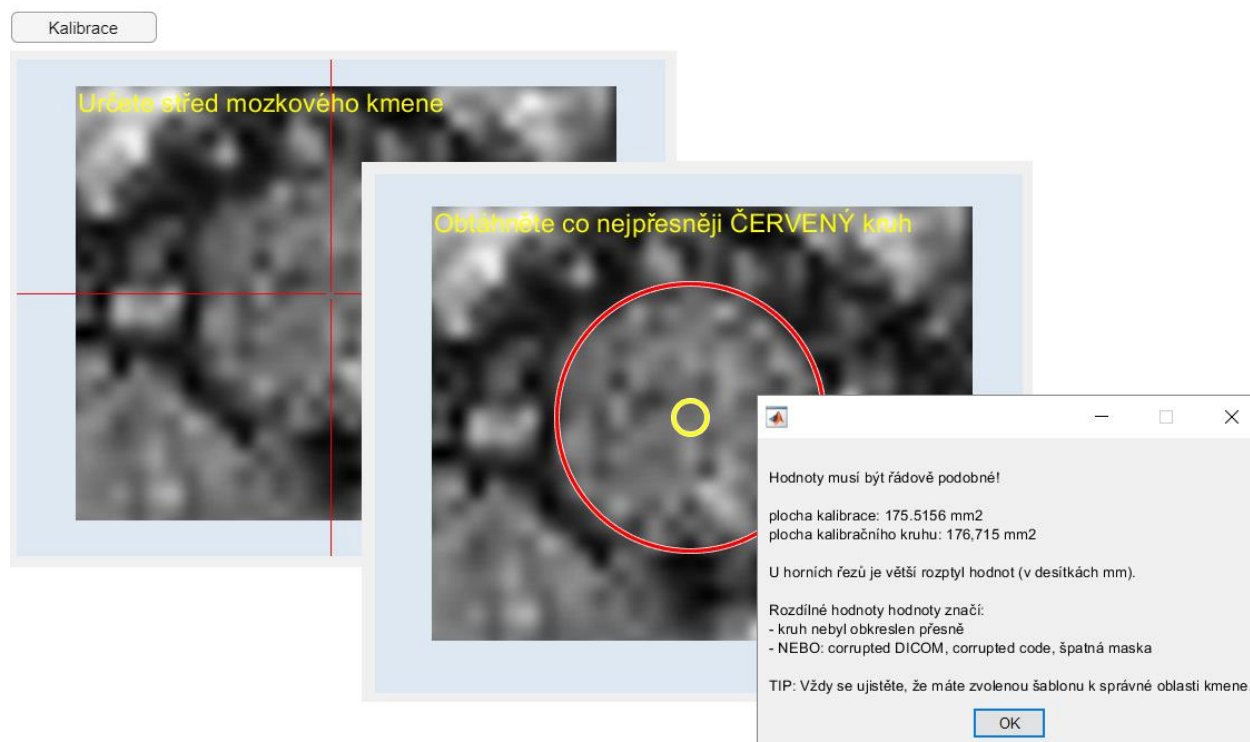


Obrázek 5.11: Původní zpracování okna funkce *Proložít* [29] (nahore); Porovnání s novým designem (dole). Pro rychlejší operaci se snímky byl počet párů licovaných bodů snížen na 10 [29] (upraveno).

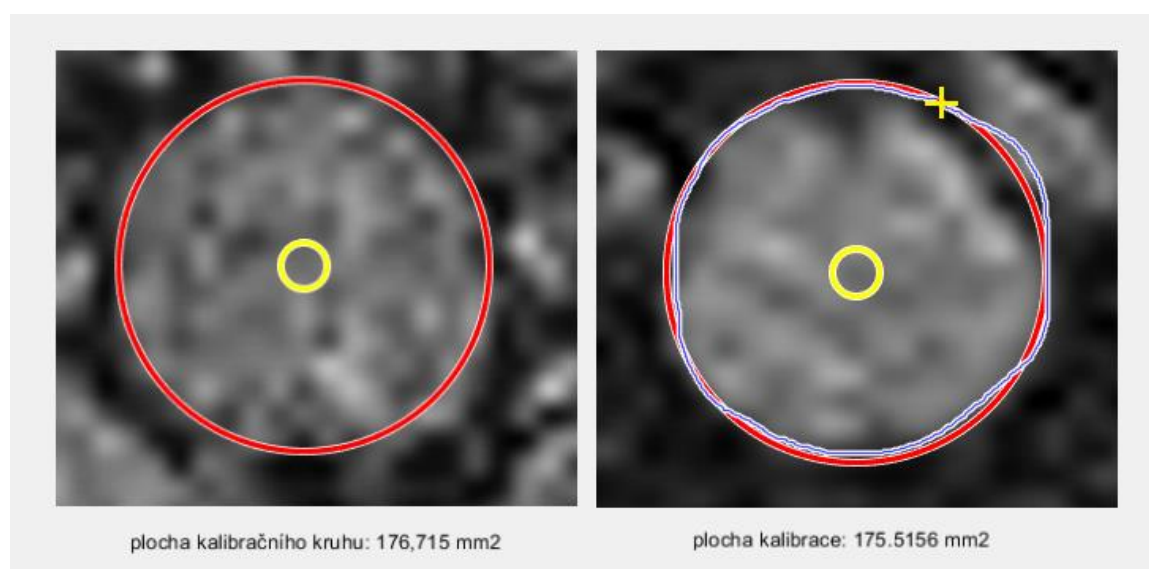


Obrázek 5.12: Původní zpracování výpisu zasažených oblastí (vlevo) a nová verze výpisu (vpravo); Nový výpis je detailnější a graficky sladěn se zbytkem aplikace [30] (upraveno).

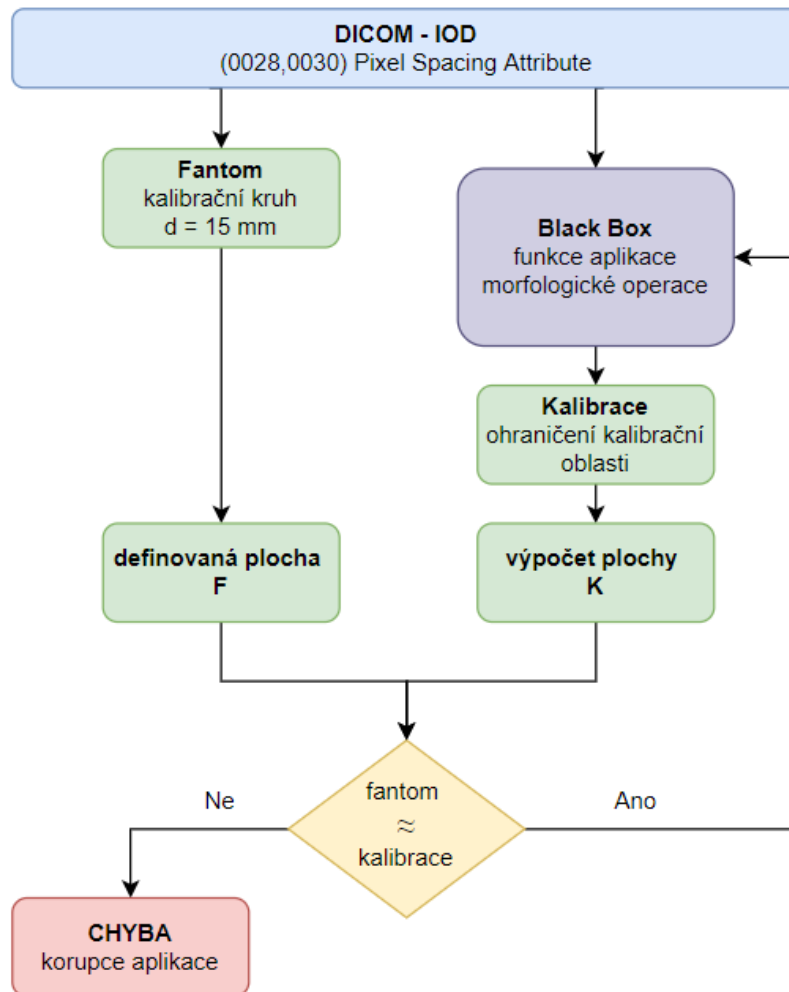
Kalibrační kruh ve funkci *Kalibrace* (Obrázek 5.14) slouží k jednoduché a rychlé kontrole správnosti výpočtu v aplikaci a zdali uživatel (lékař) zvolil správnou šablonu k proložení se snímkem MR. Eliminuje tedy hrubé chyby předcházející výpočtu zasažených oblastí a ověřuje jeho správnost.



Obrázek 5.13: Znáznorněný postup funkce kalibrace; Po určení středu mozkového kmene se zobrazí kalibrační kruh o definované velikosti. Tento kruh následně uživatel obtažne kurzorem a vypočte se výsledná hodnota kalibrace. Následně se zobrazí okno s dodatečnými pokyny [autor].



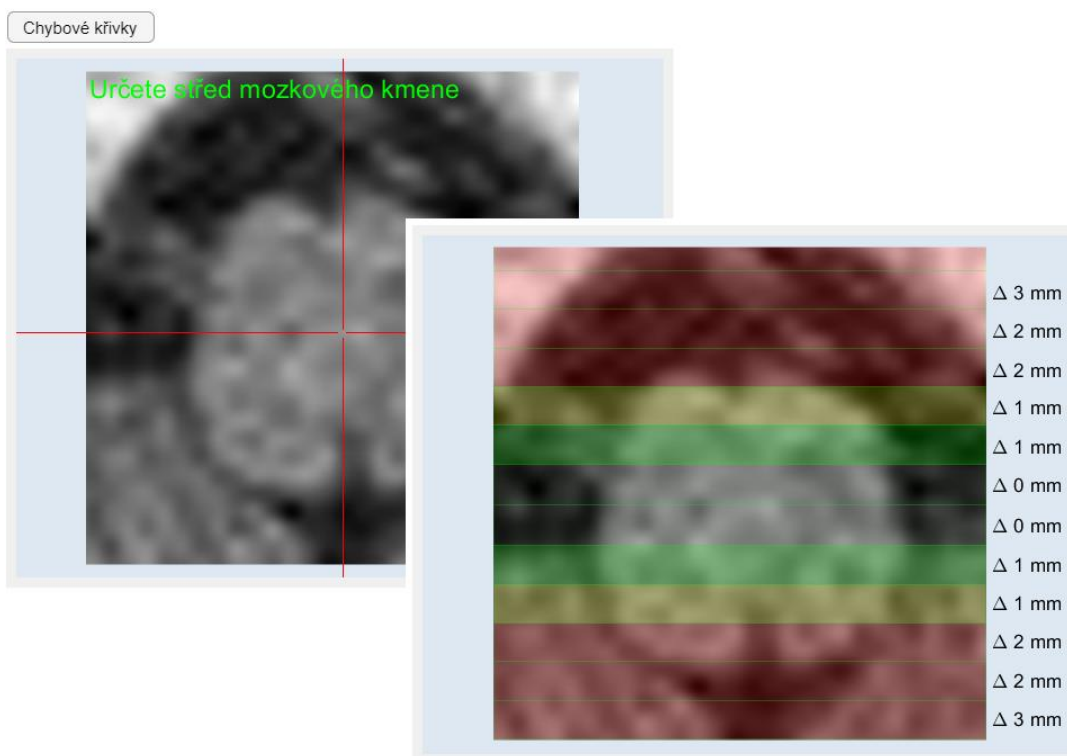
Obrázek 5.14: Realizace fantomu – kalibračního kruhu v samotné aplikaci; Hodnoty plochy definovaného kalibračního kruhu a plochy provedené kalibrace (obtažením kruhu kurzorem) se musí řádově shodovat [autor].



Obrázek 5.15: Souhrnný diagram funkce kalibračního kruhu; Kalibrační kruh využívá informaci o tzv. PixelSpacing (vzdálenost/velikost pixelů) z hlavičky souboru DICOM (podsekcce IOD). Tyto informace jsou kódovány pod číselnými kombinacemi [37]. Pevně definovaná plocha kruhu se porovná s ruční kalibrací. [autor].

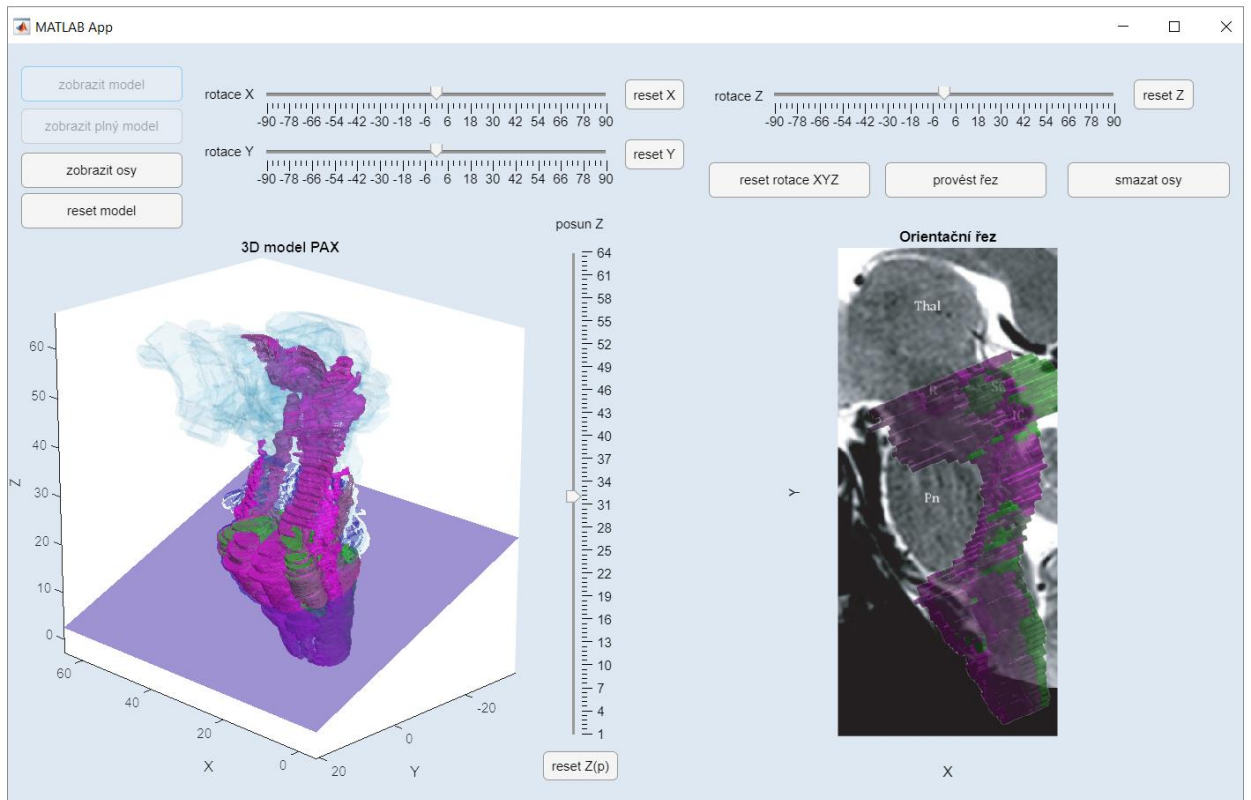
Není pevně stanoven počet kalibrací a jejich frekvence. Tato kalibrace se provádí pouze, pokud uživatel má podezření, že výstupní hodnota objemu léze ve výsledném výčtu (Obrázek 5.12) neleží v rozsahu očekávaných hodnot, nebo že zvolil špatnou šablonu.

Pro správnou interpretaci výsledků proložení snímku MR a šablony souží dodatečná funkce *Chybové křivky*, která ukazuje odchylku v mm osy z v závislosti na vzdálenosti od středu kmene (Obrázek 5.16). Hodnoty generuje algoritmus dle parametrů voxelu MR vzaté z hlavičky DICOM snímku. S využitím goniometrické funkce (vztah 2.1, str. 39) dopočítává odchylku hloubky (jednoho voxelu) v závislosti na vzdálenosti od středu mozkového kmene. Tento obrázek je platný pro parametry: PixelSpacing = [1 1], SliceThickness = 1.00. Každá barevná úroveň (obdélník) zobrazuje vzdálenost 1 px na ose y s hloubkovou chybou v mm vynesenu vedle grafu. Zelená barva značí odchylku po 1 mm, žlutá nad 1 mm a červená 2 mm a více. Pokud jsou hodnoty vektoru PixelSpacing a skalár SliceThickness roven 1, je voxel definován jako 1x1x1 mm, tedy 1 mm = 1 pixel pro všechny definované směry x, y, z .

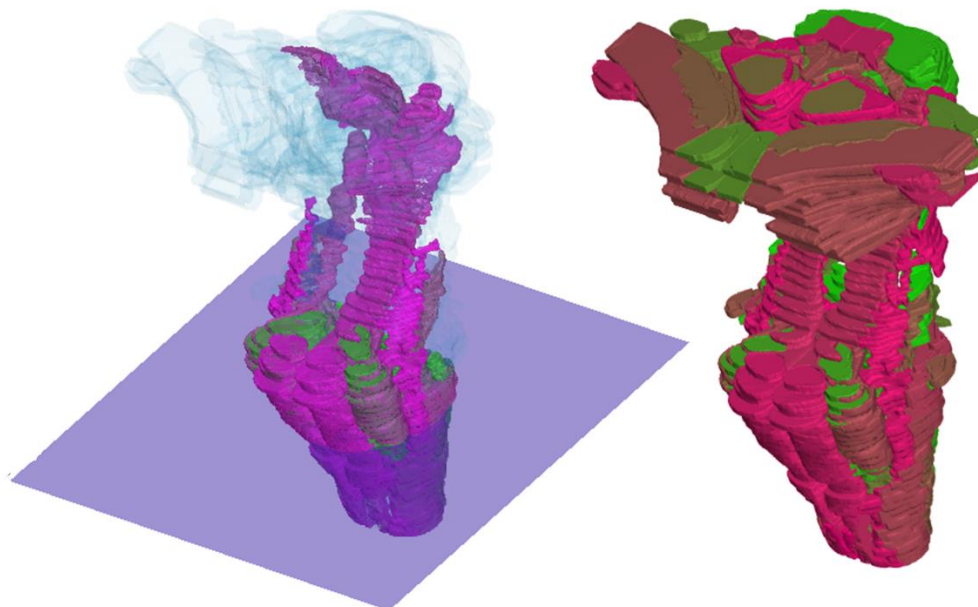


Obrázek 5.16: Způsob řešení zobrazení odchylek šablony atlasu v ose z od tomografického řezu MR [autor].

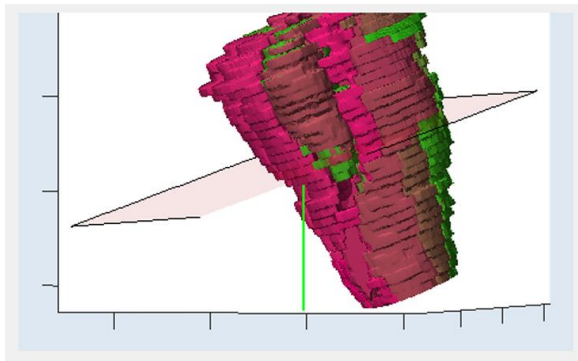
3D část aplikace je kompletně nová struktura operující s vytvořeným modelem Paxinos. GUI této části, stejně jako té předchozí, vlastní 2 okna, avšak jedno zde slouží jako pasivní ukazatel teoretické pozice modelu v mozkovém kmene Paxinos (Obrázek 5.17). V aktivním okně se po spuštění skrze tlačítko v 2D části načte model referující na aktuální vyšetřovaný řez snímku MR (Obrázek 5.17). Model ukazuje pozici řezu v modelu, struktury procházející tímto řezem (plná barva) a všechny ostatní struktury modelu (průsvitná barva). Pro zjištění všech struktur v modelu lze také načíst tzv. plný model, ve kterém jsou plně viditelné všechny dostupné struktury (Obrázek 5.18). Uživatel si po zvolení modelu zobrazí pomocné osy, určené pro lepší orientaci v prostoru, a nástroj pro tvorbu libovolného řezu – plochu v prostoru, kterou může pomocí sliderů posouvat v ose z, a tím vybírat hladinu řezu, nebo ji libovolně natáčet kombinací rotací v osách x, y a z. Jakoukoliv rotaci nebo posun lze operativně smazat a uvést do původní polohy, stejně tak lze smazat osy pro čistý pohled na samotný model. Poté uživatel provede libovolný řez modelem, aby mohl blíže pozorovat průchod struktur a jejich změnu tvaru v kmene (Obrázek 5.19). Tento řez se dá smazat, zobrazit zpětně celý model, a řez provést znovu na jiné úrovni modelu kmene. Stejně jako 2D část je tato část chráněna vyskakovacím okem před neúmyslným zavřením a ztrátou načtených a vyhodnocených dat.



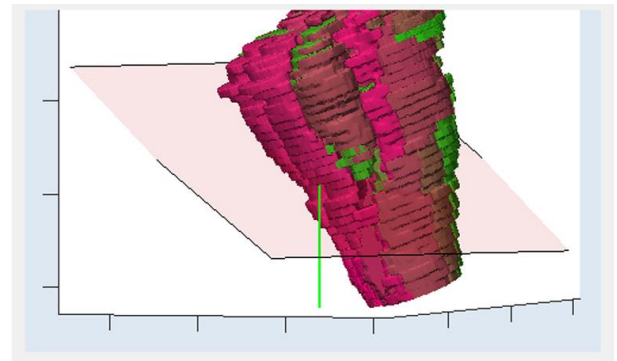
Obrázek 5.17: GUI pro zobrazení 3D modelu kmene; Tato část je kompletně nová funkce aplikace operující s vytvořeným modelem Paxinos. Aktivní okno (vlevo), načte model referující na aktuální vyšetřovaný řez snímku MR. Pasivní vpravo (vpravo) slouží jako ukazatel umístění modelu v kmenei Paxinos [autor].



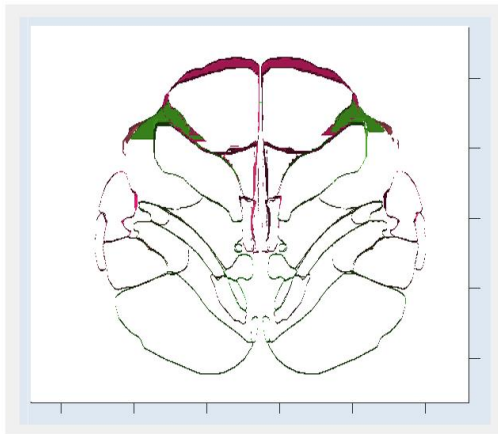
Obrázek 5.18: Porovnání a modelů; Model odvozený od vyšetřených dat (vlevo) z první části aplikace, a model, ve kterém jsou plně viditelné všechny dostupné struktury (vpravo) [autor].



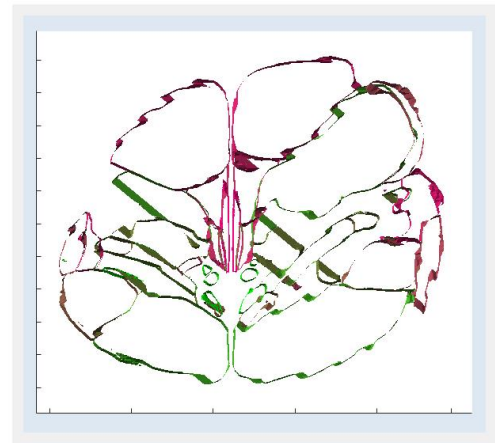
a1)



b1)



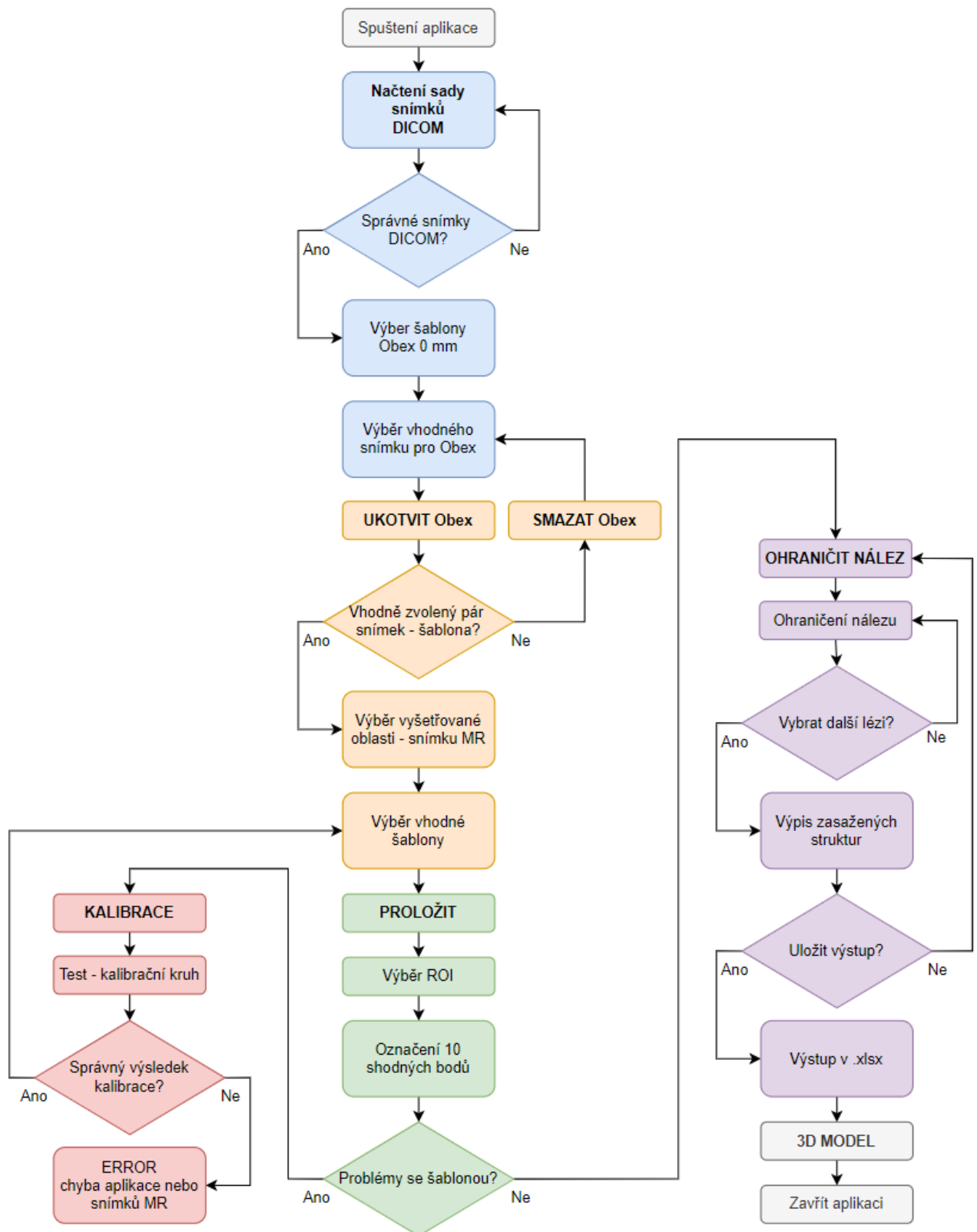
a2)



b2)

Obrázek 5.19: Výstup provedení libovolného řezu modelu v rotaci x a rotaci x, y; Uživatel provede libovolný řez modelem (a1, b1), aby mohl pozorovat průchod struktur a jejich změnu tvaru v kmeni (a2, b2). Tento řez se dá smazat, zobrazit zpětně celý model, a řez provést znovu na jiné úrovni modelu [autor].

Aplikaci lze spustit přímo v programu Matlab ver. 2020 nebo v podpůrném programu Matlab Runtime 9.9. Souhrnné diagramy práce s aplikací se nachází níže (Obrázek 5.20, 5.21). Kompletní výčet funkcí aplikace se nachází v samostatném dokumentu *DP_souhrnná_dokumentace.pdf*.



Obrázek 5.20: Souhrnný diagram postupu práce s 2D částí aplikace; Modrá: práce se snímky MR, oranžová: práce se šablonami, zelená: společné operace při prokládání šablony a snímku MR, červená: proces kalibrace (nepovinné), fialová: ohraničení nálezu a výstup zasažených struktur, šedá: ostatní [autor].

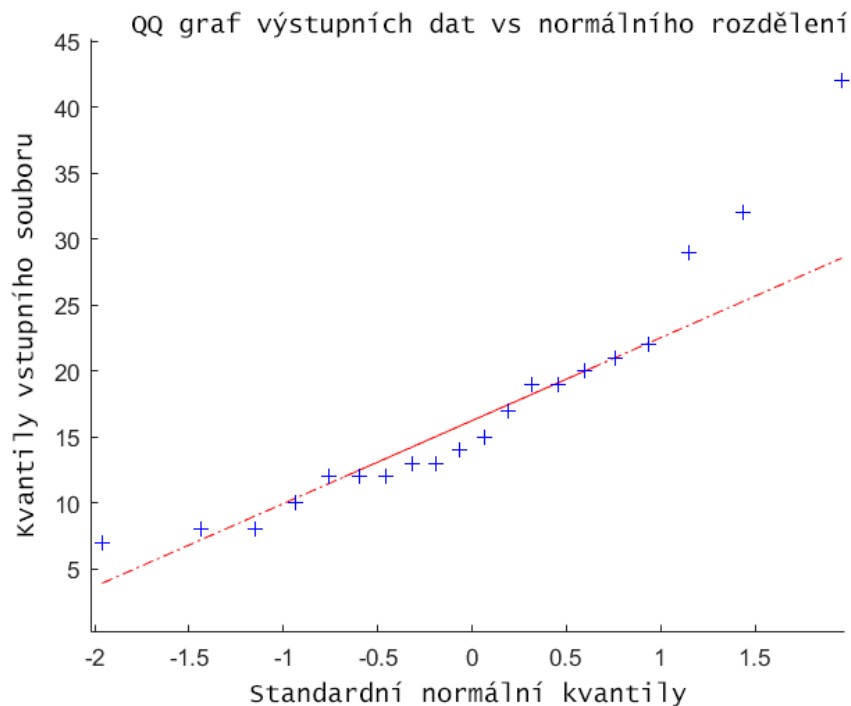
5.4 Statistické výsledky

Statistické hodnocení bylo provedeno 1 lékařem a 1 radiologickým odborníkem, a vyhodnoceno bylo celkem 20 pacientů. Vstupní patientská data (výpis z NIHSS, data MR) a výstupní hodnocení lékařů (výstupy aplikace, písemné výstupy, hodnocení pro IRR) byla anonymizována. Lékaři byli kódově označeni jako L1 a L2, pacienti P1-P20.

Použita byla MR o $B_0=1,5$ T, tloušťka řezu (SliceThickness) 5 mm, odstup řezů od sebe (SpacingBetweenSlices) 6 mm. Elevační úhel původních dat byl kontra $23,5^\circ$ vůči šablonám atlasu, operativně se úhel snímků upravil v ITK SNAP. Lékaři měli dostupné typy zobrazení ze sekvencí: T2W TSE, FLAIR, DWI SSha BOLD. Tyto parametry jsou dle lékařů uvedeny jako rutinní nastavení MR při vyšetření CMP v klinické praxi. Dále měli k dispozici aplikaci, manuál k aplikaci a jednostrannou šablonu statistického protokolu – jednoduchý dokument .docx, do kterého doplnili dodatečná data. (ukázka protokolu v Příloze B). Hlavní data aplikace ukládá sama do formátu .xlsx.

Hodnocení 3D modelu ve statistické části neproběhlo z důvodu nedostatečného výkonu použitých PC. Neprovedlo se taktéž definování lézí, jelikož tento problém literatura nijak nedefinuje (viz kapitola 6.4).

Normalita dat byla ověřena skrze QQ graf. Grafický výstup (Obrázek 5.22) vlastní v pravé horní oblasti tři odlehle hodnoty. Tyto hodnoty, patřící subjektům P9, P10 a P13 byly ze statistického souboru vyřazeny. Statisticky bylo tedy vyhodnoceno pouze 17 pacientů. Po této úpravě lze data považovat za normálně rozdělená.



Obrázek 5.22: Výsledný QQ graf ověření normality vstupního datového souboru [autor].

5.4.1 Výsledná korelace

Z výstupního klinického hodnocení byla zjištěna hodnota NIHSS, a z výstupu aplikace počty zasažených anatomických a cévních struktur. Tyto hodnoty se poté porovnály.

Tabulka 5.1: Výstupní hodnoty zasažených struktur a hodnoty ze standardu NIHSS.

Pacient (n)	Počet zasažených anat. struktur* (x_{AS})	Počet zasažených cévních teritorií* (x_{CR})	Hodnota NIHSS (y)
P1	22	4	5
P2	13	2	1
P3	15	3	11
P4	7	1	3
P5	12	3	6
P6	8	3	7
P7	12	2	5
P8	13	3	5
P11	10	2	3
P12	19	3	5
P14	8	2	4
P15	12	3	2
P16	14	2	7
P17	20	4	16
P18	19	3	9
P19	21	3	6
P20	17	4	5

*Hodnota byla určena jako aritmetický průměr výstupních hodnot L1 a L2, zaokrouhlený na celé číslo.

Dle vztahu (3.1) se poté dopočítal Pearsonův korelační koeficient, jak pro anatomické struktury, tak pro cévní řečiště. Průměrné hodnoty pro anatomické struktury (\bar{x}_{AS}), cévní řečiště (\bar{x}_{CR}) a hodnotu NIHSS (\bar{y}):

$$\bar{x}_{AS} = 14,1 ; \bar{x}_{CR} = 2,4 ; \bar{y} = 5,9$$

výsledné hodnoty korelačního koeficientu jsou:

$$r_{AS} = 0,459$$

$$r_{CR} = 0,588$$

5.4.2 IRR – Fleissova Kappa

Pro vyhodnocení míry shody hodnotitelů byla využita data v následující tabulce. Anonymizovaní lékaři hodnotili procento zasažení vyšetřovaného řezu kmene pro každého pacienta, na levé i pravé straně.

Tabulka 5.2: Výstupní hodnoty pro hodnocení míry shody (IRR).

Pacient	Zasažení řezu kmene vpravo (%)		Zasažení řezu kmene vlevo (%)	
	L1	L2	L1	L2
P1	90	75	0	0
P2	30	25	0	0
P3	0	0	30	40
P4	0	0	50	45
P5	0	0	40	30
P6	25	30	0	10
P7	30	25	0	10
P8	30	20	0	10
P11	0	0	20	30
P12	0	0	30	30
P14	20	30	20	10
P15	0	10	40	20
P16	0	0	30	30
P17	0	0	50	50
P18	0	10	25	20
P19	90	75	0	0
P20	0	0	50	50

Rozřazení do kategorií bylo provedeno rozdělením hodnot do 4 skupin dle míry zasažení dané poloviny kmene (levá, pravá), a to na skupiny:

0–25 % (malé)

26–50 % (střední)

51–75 % (významné)

76–100 % (vysoké)

Po zařazení do jednotlivých kategorií se vypočtou jednotlivé pravděpodobnosti odhadů shody hodnotitelů P_i pro každého pacienta, jak pro levou, tak pro pravou stranu kmene. Výpis rozřazení a výstupních hodnot P_i se nachází v následujících tabulkách.

Tabulka 5.3: Dělení hodnot procent zasažení řezu do jednotlivých kategorií a výstupní pravděpodobnost odhadu shody pro PRAVOU část kmene.

Pacient	Kategorie (%)				P_i
	0–25	26–50	51–75	76–100	
P1	2	0	0	0	1,00
P2	0	0	1	1	0,00
P3	2	0	0	0	1,00
P4	2	0	0	0	1,00
P5	1	1	0	0	0,00
P6	2	0	0	0	1,00
P7	2	0	0	0	1,00
P8	2	0	0	0	1,00
P11	2	0	0	0	1,00
P12	1	1	0	0	0,00
P14	1	1	0	0	0,00
P15	2	0	0	0	1,00
P16	1	1	0	0	0,00
P17	2	0	0	0	1,00
P18	0	0	0	2	1,00
P19	1	1	0	0	0,00
P20	2	0	0	0	1,00

Tabulka 5.4: Dělení hodnot procent zasažení řezu do jednotlivých kategorií a výstupní pravděpodobnost odhadu shody pro LEVOU část kmene.

Pacient	Kategorie (%)				P_i
	0–25	26–50	51–75	76–100	
P1	0	0	0	2	1,00
P2	2	0	0	0	1,00
P3	1	1	0	0	0,00
P4	0	2	0	0	1,00
P5	2	0	0	0	1,00
P6	0	2	0	0	1,00
P7	0	2	0	0	1,00
P8	0	2	0	0	1,00
P11	1	1	0	0	0,00
P12	2	0	0	0	1,00
P14	2	0	0	0	1,00
P15	0	2	0	0	1,00
P16	2	0	0	0	1,00
P17	0	2	0	0	1,00
P18	2	0	0	0	1,00
P19	2	0	0	0	1,00
P20	0	2	0	0	1,00

Kde se jednotlivé pravděpodobnosti odhady P_i vypočetly dle vztahu (3.7). Pro P1 – LEVÁ část je výsledná hodnota:

$$P_{1(L)} = 1,00$$

Součet jednotlivých odhadů je poté dle vztahu (3.6):

$$P_{(L)} = \sum_{20} P_{i(L)} = 15,00$$

Následné p_0 pro Fleissovou Kappu má dle (3.5) hodnotu:

$$p_{0(L)} = 0,82$$

Podíly stavů pro jednotlivé kategorie p_X jsou dány vztahem (3.4), a jejich hodnoty jsou dány v následující tabulce.

Tabulka 5.5: Výsledné hodnoty podílů kategorií p_X - VLEVO.

Kategorie	Hodnota
p_{0-25}	0,471
p_{26-50}	0,471
p_{51-75}	0,000
p_{76-100}	0,059

Veličina p_e je dle vztahu (3.3) vypočtena na hodnotu:

$$p_{e(L)} = 0,45$$

a samotná Fleissová Kappa pro LEVOU stranu kmene nabyla hodnotu dle (3.2):

$$\kappa_L = 0,788$$

Stejným postupem se získala hodnota κ pro PRAVOU stranu kmene:

$$P_{1(R)} = 1,00$$

$$P_{(L)} = \sum_{20} P_{i(R)} = 11,00$$

$$p_{0(R)} = 0,65$$

Tabulka 5.6: Výsledné hodnoty podílů kategorií p_X - VPRAVO.

Kategorie	Hodnota
p_{0-25}	0,735
p_{26-50}	0,147
p_{51-75}	0,029
p_{76-100}	0,088

$$p_{e(R)} = 0,47$$

$$\kappa_R = 0,177$$

6 Diskuse

Diskuse je dělena na dílčí části dle zaměření na hodnocení atlasů, 3D modelů, aplikace, statistického zpracování, a to z důvodu obsáhlosti zpracovaného tématu práce. Zvolené metody, zejména u softwarů a aplikací, byly použity pro svoji intuitivnost a rychlost, se kterou mohli být aplikovány. Příkladem je Matlab App Designer, ve kterém se GUI aplikace mohlo velmi jednoduše tvořit, upravovat a testovat.

Hlavním zjištěním práce je, že detailnějším zpracováním, a také zvýšením počtu, anatomických struktur se zlepšil klinický výstup pro diagnostiku CMP jak u anatomických struktur, tak i cévních teritorií. SW aplikace však musí být nadále zlepšován, aby metoda nabyla robustnosti a spolehlivosti.

6.1 Hodnocení zpracování atlasů

Atlas anatomických struktur Paxinos je komplexní atlas zaměřující se na detailní zmapování struktur mozkového kmene. Kvalitní provedení atlasu jak z anatomického, tak z technického hlediska (zavedení os, číslování snímků) přináší možnost používat atlas pro široké vědecké i klinické účely. Je tedy vhodným hlavním zdrojem pro další zjišťování v odvětví studia a výzkumu mozkového kmene.

I přes své kvality má atlas několik limitací. Hlavní limitace je rozsah zpracování, kde je kmen zpracován pouze do anatomické úrovně *pons anteroposterior*. Chybí část kmene vedoucí až k *thalamu*, vytvářející tak nepřirozenou ostrou hranici v horní části zpracovaného kmene. Ostatní atlasy mají vyšší (myšleno výškově) rozměr zpracování, ovšem „konkurence“ není tak vysoká z důvodu nevelkého množství dostupné literatury a atlasů samotných. Podobně je snížen rozsah zpracování u velikosti jednotlivých řezů. Atlas Duvernoy je rozsahově větší, je ovšem zpracován mnohem méně přesněji než Paxinos (obrázek A3), navíc Paxinos se exkluzivně zaměřuje na mozkový kmen. To je také důvod vyřazení šablon atlasu Duvernoy, se kterými operovaly přechozí práce. Verze řezů Paxinos obsahují dostatek struktur, a při jejich plném zpracování již není třeba je kombinovat s dalšími atlasy. Další limitací je zpracování pouze jedné poloviny kmene a nutné zrcadlení šablony pro tvorbu kompletního řezu. V lidské anatomii je známá značná nesymetrie struktur levé a pravé strany těla. Například pro modelování celé lebky, nebo velkých oblastí mozku již nelze části zrcadlit z důvodu ovlivnění výsledků měření, a je nutné je modelovat jako jeden celek [56]. Pro malé struktury kmene je však odlišnost levé a pravé zřejmě minimální.

Kvalita zpracovaných šablon odpovídá kvalitě použitého atlasu. Na místo několika vybraných struktur byly segmentovány kompletně celé řezy (Obrázek 5.2), s obsahem od 50 do 120 segmentů na jeden anatomický řez (vyjma klinicky nevýznamných, tabulka A1). Z anatomického hlediska má aplikace, používající vytvořené šablony a segmenty,

dostatečný obsah použitelný v klinické oblasti. Zpracování šablon z atlasu však zavádí při každém kroku určitou chybu. První chybou je nejasné, nebo neexistující rozdělení některých struktur v atlasu (obrázek A4). Struktury tak musely být rozděleny empiricky dle návrhu konzultanta/odborníka. Je otázkou, jaké přesnosti takovéto rozdělení nabývá, a jestli by jiní kliničtí odborníci nezvolili dělení rozdělení jiné. Avšak při takto detailní segmentaci jsou zpracovávány velmi malé anatomické struktury, které od sebe mohou být prakticky neoddělitelné. Samotný atlas Paxinos žádné takové dělení neprovedl (Obrázek 4.1, vlevo) a ani nenabízí jeho řešení. Je otázkou, zdali by tyto struktury šlo v budoucnu oddělit speciálním typem barviva. Pro takto malé struktury je ovšem pevně dané dělení zatím nepravděpodobné, a proto se musí buď rozdělit empiricky, nebo vynést jako jeden celý segment. Takový segment se však následně může rozprostírat po velké ploše řezu, nebo okupovat vícero specifických oblastí (vršek-spodek šablony, vlevo-vpravo). S tímto fenoménem se poté musí při hodnocení nálezů v aplikaci počítat. U šablon také vzniká chyba při transformaci do „formy“ pro 3D model a používání funkce *Proložit* v aplikaci. Při seřazení pod sebe od jedné matice, a tedy transformaci velikostí šablon, vznikla určitá chyba, která se pak přenáší z formátu .mat do .nrrd, a následně do .stl. Triangulace masek vytvořených z šablon opět zavádí další chybu. Ve výsledku se výpočet zasažených struktur může lišit i o několik desítek px. Při takto malých strukturách však nelze mluvit o významné chybě. Samotné snímky MR nedosahují, prozatím, tak vysoké kvality. Snímek 256x256 obsahuje přes 65 000 px, a proto i chyba pod 5 % (cca 3200 px) není tak významná. Drobnou úpravou by v budoucnu měly také projít ostrá ohraničení šablon zaviněná hranou snímků v atlase. Operativně by se tento problém vyřešil vybráním hraničních anatomických struktur, které by šablonu tvořily (viz kapitola 6.2), a tím by se vytvořila přirozená anatomická hranice.

Atlas cévních teritorií Tatu již nedosahuje takových kvalit, jako atlas Paxinos. Nevlastní přesný souřadnicový systém jak v osách x , y , tak v ose z . Zobrazená pozice 12 řezů je v atlasu pouze orientační, a proto musely být dané řezy empiricky spárované s řezy Paxinos (Tabulka 4.1). Vzniklé šablony tedy nejsou přesné a v práci tedy neproběhla identifikace jednotlivých cév, ale pouze cévních teritorií, která náleží těmto cévám. Existují již jiné zdroje, které se zabývají problematikou cévních řečišť, ovšem atlas Tatu je stále jediný zdroj, který definoval dělení cévního teritoria po celé délce mozkového kmene. Obecně však dostupná literatura není natolik přesná, aby mohlo dojít k detekci přesného místa průběhu cév v kmeni. Při snaze interpolovat 12 řezů na kompletních 64 v programu Matlab jsem narazil na komplikace a řezy nakonec musely být interpolovány ručně, tzn. překresleny. Hranice cévních teritorií jsou tvořeny různě tvarovanými křivkami (rovné úsečky, tvar U, tvar S, konvexní a konkávní úsečky) a tyto tvary nelze primitivními funkcemi interpolovat. Jednoduché funkce provádí interpolace nejkratší cestou, a tak nedbají na strukturu cévních řečišť v kmeni. Propojením blízkých bodů hran segmentů se mohou zdeformovat, nebo ztratit důležité části řečišť. Na šablony cévních teritorií navazuje IRR statistické hodnocení, kde se porovnává hodnocení

zasažení řečišť jednotlivých lékařů. Chyba při ručním překreslení se tak přenáší přímo do výsledků hodnocení. Hledání komplexní interpolace vyhovující klinickým požadavkům je nad rámec této práce, a je tedy přenecháno do dalších studií. Do budoucna by se měla pro tyto složité křivky aplikovat tzv. loft interpolace [51]. Tato interpolace by byla schopná vhodně určit hrany a části segmentů, které se mají zachovat, a zbylé části interpolovat pro všech 64 řezů. Avšak ani loft interpolace neumí sjednocovat zdvojené objekty (hranice segmentů oddělené úzkým prostorem). Pokud bychom chtěli interpolovat segmenty vzdálené od sebe, bude buď interpolován pouze jeden, nebo dojde k sloučení (tzv. merge) obou segmentů do jednoho. Alternativou by tedy bylo nasazení neuronových sítí (CNN). CNN síť by se „naučila“ tvar cévních řečišť mozkového kmene, a následně by provedla interpolace do ostatních řezů. Průběh interpolace CNN sítí je sám komplexní problém, nutný prozkoumat v dalších pracích, ovšem byl by to dostatečně kvalitní a uspokojivý výsledek pro klinickou praxi. Každý klinický obor má vlastní požadavky na úhel řezu mozku a mozkovým kmenem a nelze tyto požadavky jednoduše sjednotit.

Komplexní řešení problémů s atlasy, šablonami a segmentací by bylo vytvoření vlastního atlasu mozkového kmene akademickou institucí, obsahující všechny vyčtené náležitosti pro úspěšnou segmentaci, a následně tento atlas kvalitně segmentovat. Toto řešení je však velmi finančně a časové náročné, a je možné, že po vyhotovení atlasu by již existovaly kvalitnější alternativní metody segmentace a detekce struktur.

I přes veškeré problémy je tvorba šablon a atlasů oblast, které by se měla věnovat pozornost. Klinické snímky MR ještě nenabýly takové kvality, aby v nich šly jednotlivé struktury rozeznat. Snímky z již existující, detailní 7T, MR [24] mají viditelné a detekovatelné, i přes odstranění vysokého podílu běžného šumu, pouze některé hlavní struktury. Tento sken však trval přes 25 hodin [24], a výstupní kvalita snímků byla zajištěna zejména díky skenování *ex vivo*. Data z této studie jsou volně dostupná, tudíž by se mohla použít pro tvorbu nových šablon nebo modelů. Ovšem dataset studie má přes 50 GB, a samotný kmen je struktura, na které byl vlastní vahou celý mozek během skenování položen, tudíž je struktura kmene ohnutá a silně zdeformovaná. Kvalita MR snímku ovlivňuje mnoho faktorů a v blízké době nemůžeme očekávat drastické zlepšení. Tvorba vlastního atlasu by trvala fakticky roky. Segmentace a tvorba šablon, kombinovaných třeba i z několika atlasů, je prozatím nerychlejší a nejpreciznější možná metoda.

Předpokládám, že zpracované šablony anatomických a cévních teritorií přinesou značný prospěch, jelikož je nelze nijak pomocí dostupných metod MR detekovat. Pokud aplikace potvrdí klinický výstup, může být její metodika v budoucnu zahrnuta do tvorby nových standardů, nebo do zlepšení standardu aktuálního.

6.2 Hodnocení tvorby 3D modelů

Vytvořené modely přinesly nový nekonvenční pohled na zpracované atlasy. Díky modelům lze plně pozorovat rozdíly jak v tvaru, tak ve velikosti částí medulla, mesencephalon a pons. Modely však nebyly nijak využity při statistickém zpracování, jelikož nebylo možné vytvořit statistický proces, jež by ohodnotil jedinečné modely bez jakékoliv reference. Pro tyto účely by musely být obstarány další modely kmene, které by se navzájem porovnávaly. To však nebylo předmětem této práce. Samotné hodnocení kvality je, při nedostatečném množství modelů, obtížně statisticky proveditelné. Parametry hodnocení by měly být v budoucnu vybrány za doprovodu klinických a statistických odborníků, jelikož kmen sám vlastní exkluzivní charakteristiky určující jeho kvality.

Model obsahuje pouze 58 částí, které jsou rozmístěny tak, aby v průměru jedním řezem procházelo cca 10 struktur. To je z důvodu vyváženosti kvality modelu po celé jeho výšce. Stejně tak jako některé šablony v oblasti pontu i modely mají viditelné hrany. Anatomické struktury zasahující mimo šablony byly ohraničeny ostrou hranou, vytvářející tak nepřirozený vzhled struktur. Navíc model končí na pozici thalamu. Budoucí modely by se měly orientovat dle atlasů mapující struktury i nad touto pozicí, aby došlo k 3D vizualizaci po celé výšce kmene. Zároveň by se také měly určit hraniční struktury, které by již, namísto ostrého ohraničení, byly plně zařazeny nebo vynechány, tvoříc tak přirozený tvar anatomické struktury a zvyšující i samotnou estetiku výstupu.

Ztvárnění modelu je silně ovlivněno počtem dostupných řezů v ose z. Na modelu jsou vidět ostré přechody mezi jednotlivými úrovněmi řezu (Obrázek 5.4), to je způsobeno programem Meshmixer a jeho funkcí *smoothing threshold*, jež určuje kvalitu vyhlazení. Výstup také ovlivňuje převod .nrrd formátu na .stl. 2D šablony mají rozlišení až 3800x3600 px, ovšem výška jednoho řezu je pouze 1 mm. Při redukci velikosti šablony na desetinásobek a použití funkce *nrrdWriter.m* [52] v programu Matlab dostaneme volumetrický soubor s poměry jednoho px: 0,15:0,14:1. Velikost výšky je k šířce a hloubce řezu v silném nepoměru, a proto při následném pokusu o vyhlazení v programu Meshmixer nelze nastavit vysoký práh vyhlazování, jelikož by došlo k silné redukci (zprůměrování) výšky řezu oproti šířce a hloubce (více v kapitole 6.3). Model by se tak silně zdeformoval. Pro lepší vyhlazení by bylo potřeba více jemnějších řezů. Problém by se dal operativně vyřešit např. multiplikací jednoho řezu, kde výsledná výška by se rozdělila do několika úrovní (suma výšek řezů by stále byla 1), tedy zmenšila by se výška voxelů např. na 0.1 mm, a tím by nedošlo k tak drastickému zprůměrování přechodů mezi šablonami a došlo by k jemnějšímu vyhlazení. Tento postup však opět nabývá na potřebné časové dotaci a výpočetním výkonu. Výstup je také závislý na technikách, jež využívá samotný program. Program Meshmixer je aktuálně spolehlivý nástroj pro rychlou i komplexní úpravu modelů. Dále by se však mohl v budoucnu využít program 3ds MAX, vhodný pro komplexní nastavení vyhlazování a opravu struktur modelu. Jiný přístup by mohl přinést tzv. Voxelier [50], který by nahradil některé procesy prováděné

v programu Matlab a 3D Slicer. Šablony by se importovaly do tohoto SW a vytvořil by se voxelizovaný model, namísto polygonálního (více v kapitole 6.3).

Vystává otázka použitelnosti modelů, zejména pro zkušené odborníky, kteří již mají dostatečné zkušenosti ohledně struktur v mozgovém kmeni. Takovýto odborník již zřejmě disponuje vlastní představou o prostorovém umístění a tvarech segmentů, kterou si za svojí praxi vytvořil. Dodatečné prostorové modely mohou přinést doprovodný pohled na problematiku, nemohou se však již stát hlavním nástrojem pro diagnostiku a klinické hodnocení. Problematika by se měla ubírat více směrem k rozšíření, úpravě a optimalizaci 2D šablon, které přímo navazují na dostupné konvenční metody diagnostiky. Využití modelů se, dle dostupné literatury [21], však nalezne pro studenty, kteří potřebují povědomí o strukturách teprve získat. Pokud by se tedy nepotvrdil přínos modelů pro klinickou praxi, je potvrzen minimálně pro edukativní účely.

6.3 Hodnocení tvorby aplikace

Hlavním výstupem diplomové práce je funkční aplikace, nástroj pro proložení snímků MR s šablonou mozkového kmene, ohraničení nálezu a následné vyhodnocení zasažených struktur a vypočtení objemu léze.

2D část aplikace jsem rozšířil o mnoho prvků a funkcí. Hlavním přínosem je funkce *UKOTVIT Obex*, systém ukládání do formátu .xlsx (řazení kódovaných listů za sebou), a kompletní nová část obsahující 3D model. Další prvky, zlepšující převážně GUI aplikace, je uspořádání tlačítek, nová barva oken, včetně hlavního, a kontrolní funkce. Kotvení struktury Obex v prostoru kmene razantně zlepšilo orientaci v řezu. Díky němu může s aplikací pracovat i méně zkušený odborník, samotné párování snímku a šablony zvládne i poučený lajk. Hlavní funkce aplikace, jak ve 2D, tak ve 3D části, mají tlačítka řazena zleva doprava. Tento design usnadňuje orientaci v hlavním okně a urychluje práci s aplikací. Nová barva oken aplikace byla zvolena tzv. „nebesky modrá“ (RGB triplet [0,87 0,91 0,95]). Barva má evokovat některé zdravotnické prvky, např. světle modrý chirurgický plášť, značící příbuznost a účel aplikace k medicínským účelům. Kontrolní funkce, jako upozornění před zavřením aplikace, zavření oken po uložení výstupu a vyskakovací nápovědy, usnadňují uživateli proces hodnocení a snižují čas nutný k zaškolení, jelikož neustále dávají na uživateli na vědomí zásady pro postup práce. 2D část aplikace je tedy dobrým pomocníkem při identifikaci nálezů mozkového kmene.

Hlavní nevýhodou 2D části je, že aplikaci, i jako celek, nelze dokonale odladit. Neustále budou vyvstávat místa pro úpravy, které by vylepšily pracovní proces, komfort uživatele, nebo atraktivnost hlavního menu. Mezi takové úpravy by se dalo zařadit:

- Volba počtu prokládaných párů bodů: uživatel by mohl v případě větší a detailnější šablony proložit více bodů pro lepší triangulaci a uspokojivější výsledky. V opačném případě, pro prokládání jednodušších šablon by mohl zvolit pouze 3 body pro proložení.

- Smazat/upravit/obnovit prokládané body: ve vyskakovacím okně funkce *Proložit* by vznikla možnost operativně mazat a opětovně umisťovat páry bodů.
- Předdefinované masky prokládaných bodů: jednoduchá funkce by řadila body do základních tvarů (čtverec, trojúhelník, kruh, hvězda) a následně by se na snímek MR a šablonu nanesla již hotová maska. Tato funkce by zrychlila rozhodování uživatele, jakou strategii pro proložení snímků použít. Samotné části kmene, myšleno části zpracované v atlasu, totiž mají podobné tvary – medulla tvar kruhovitý, mesencephalon tvar trojúhelníku a pons tvar do čtverce. Maska by se dala jednoduchým tlačítkem vytvořit/uložit i z bodů, které si uživatel sám nadefinuje.
- Schopnost aplikace vkládat a ukládat data ve více formátech: některé PACS nepoužívají standard DICOM a obecně neexistuje unifikované používání jednoho standardu [43]. Možnost načítání převedených .dcm na .png, nebo standardů NIFTI a Minc [44], stejně tak, jako ukládání výstupu do .xism, .xltx (rozšíření formátu .xlsx) a jiných, by zlepšilo všestrannost aplikace.
- Mnoho dalších úprav zlepšujících kvalitu a efektivitu práce: pozice tlačítek, zpětné vazby z funkcí, nové operace v zobrazovacích oknech (uzamknout snímek), systém paměti aj.

Sekundárními problémy v aplikaci jsou drobné vady funkcí. Příkladem je funkce vyřazení zasažené struktury pod 5 %, specificky pokud se jedná o velmi malé jádro nebo tenkou strukturu. Takovéto struktury nejsou klinicky významné a ve výčtu zasažených struktur se nezobrazí. Pokud se ovšem při transformaci segmenty zmenší na samotnou nulu (není reprezentován žádným pixelem), na výstupu se objeví „technická nula“. Tj. že segment je fakticky zasažen pod 5 %, ovšem v aplikaci segment není reprezentován žádnou hodnotou. Proto se na výstupu objeví pojem “NaN %“ (obrázek A5) namísto odebrání struktury z výstupu. Tento problém by se dal vyřešit kontrolním algoritmem, ponechávající segmentu alespoň jeden pixel, nebo následným dodatečným vyřazením segmentů nevlastnící ani jeden platný pixel.

V návaznosti na vytvořené matice šablon Paxinos a Tatu došlo po prvním odladění aplikace k jejich sloučení. Vytvořila se tak jedna matice, ze které algoritmus počítá procenta zasažení jak z anatomických struktur, tak cévních teritorií celého řezu. Sloučení matic zrychlilo výpočet nálezu. Mozkový kmen je navíc relativně malá struktura, a na některých řezech je kmen reprezentován pouze jedním cévním řečištěm, tedy jediným segmentem v obraze. Z tohoto důvodu je dodatečné zobrazení šablon Tatu zbytečné a v grafických oknech se nijak nezobrazují.

Částečné problémy mohou nastat také u použití funkce *Kalibrace*. Matlab, při použití vnitřní funkce *resize*, zaokrouhluje výstup kalibrace. Tím může být výsledné číslo obtažení kalibračního kruhu nižší u horních (větších) šablon, zejména z oblasti pontu, a může tak vzniknout odchylka až 10 mm², která nesouvisí s přesností provedené kalibrace. Podobná chyba může nastat při výpočtu objemu léze. Postupnou transformací velikosti snímku MR pro funkce aplikace se zanáší do výpočtu objemu chyba. Čím větší násobek zvětšení snímku, tím větší chyba při výpočtu a následné korekci/redukci čísla z počtu px

na reálnou velikost v mm. Tato chyba by se dala odstranit prováděním výpočtu z originálního netransformovaného snímku MR. Antagonistou tohoto řešení je nízká kvalita původního snímku MR, kde by samotný snímek v okně GUI byl malý a nepřehledný. Obdobný problém nastává u posuvníku se snímky MR. U snímků se počítá s parametrem tloušťky snímku (SliceThickness), není ovšem zavedena vzdálenost mezi jednotlivými řezy (SpacingBetweenSlices) [37]. Pokud vzdálenost mezi řezy nabývá významných hodnot, tj. více jak 10 % tloušťky snímku, může dojít k chybnému přepočtu vzdálenosti od Obex na posuvníku. Tento problém se ukázal být významný (viz kapitola 6.4.2). V budoucích verzích aplikace by se měl tento parametr implementovat.

Problém transformací obrazu vede k obecnému problému registrace obrazu, příslušnému GUI a práce s ním v programu Matlab. Nedostatky registrace obrazu jsou nepřímo zmíněné v bodovém výčtu výše. Samotné zvětšování snímků MR exponenciálně zvětšuje jejich plochu, tedy počet zobrazených pixelů, a tedy dat ke zpracování, a tím se silně navyšuje výpočetní čas i na výkonných PC. Totéž platí i pro šablony, zejména pro lepší kvalitu zobrazené šablony ve finálním překryvu. Operace s obrazem v kombinaci s jeho zobrazením zvyšuje požadavky, jak na CPU, tak GPU výkon. Přeražení výkonu z CPU do GPU v programu Matlab je možné pouze pro grafické karty NVIDIA [45]. Zvýšení výkonu je třeba v ostatních případech kompenzovat jinak, např. vektorizací – rozdělení kódu na vícero samostatných částí. V aplikaci lze výpočetní náročnost a čas snížit počtem párových bodů, tím však klesá přesnost triangulace a proložení. Zvolených 10 párů je kompromis mezi časem a potřebným výkonem. Práce s GUI byla také limitována tzv. licencovaným obsahem exkluzivně určeným pro program Matlab [46]. Při vyvedení samostatně fungující aplikace z programu jsou automaticky zakázané některé funkce a rozšíření. V tomto případě šlo prakticky o celé vyskakovací okno funkce *Proložit*. Okno se tak muselo nadefinovat a naprogramovat celé od základů. Z toho důvodu není proložení tak efektivní a chybí v něm uživatelsky vhodné funkce. Dodatečný problém byl se zpracováním obrazu v této práci ohledně nutnosti kotvit strukturu Obex manuálně. Tato specifická funkce byla vytvořena z důvodu absence jakékoliv reference na pacienta ve snímku DICOM. Informace o vzdálenosti referenčního bodu pacienta od referenčního bodu MR se nijak nevytváří [37]. Při vyšetření kmene pomocí MR se taktéž nezavádí žádné kontrastní markery, jak chemické, tak fyzikální (např. zlatá zrna). Proto se musí ve snímcích MR reference, v tomto případě právě Obex, určit až v aplikaci.

Zobrazení deviate šablony od tomografického řezu lze vypočítat skrze jednoduchou goniometrickou funkci a výsledek je reprezentován jednotkovým číslem. Na první pohled se tento výstup zdá banální, ovšem je velice důležité do budoucna vyšetřit, v zájmu přesnosti nezbytné pro klinické použití, chování grafického systému v krajní oblasti – a to blízko středu. Již existují snímky s izotropickými voxely 0,1 mm [24], které mají na jeden řez miliony pixelů [48]. Pro velkoformátové snímky jsou odchylky minimální, ovšem pro stále používané snímky o rozlišení např. 256x256 tato

chyba roste. Do budoucna by se mělo dbát na poměry parametrů PixelSpacing a SliceThickness tak, aby nevznikala příliš velká chyba. Ne na každý snímek, a ne pro každý úhel může položení šablony být efektivně použito, to záleží na rozlišení snímků MR a rozlišení šablony. Rozlišení musí být podobné, jinak může dojít k snížení kvality a deformaci šablony, nebo k markantnímu zvětšení snímku MR a zavedení chyby skrze interpolaci bodů po zvětšení.

3D část aplikace vznikla jako podpůrná, zcela nová, experimentální část. Jejím cílem bylo pouze prokázat schopnost programu Matlab provádět libovolný řez modelem a obecně operovat se soubory formátu .stl. Cílem také bylo prokázat, že takový algoritmus lze v tomto programu sestavit. Stejně jako u vynechání šablon Tatu v 2D části, i zde byl nakonec model Tatu vynechán a v aplikaci se nezobrazuje. Důvodem je nízká informativní hodnota modelu, jednak z důvodů malého počtu struktur, jednak z důvodu zanesené chyby interpolací šablon Tatu z původních 12 na 64.

Funkce libovolného řezu ve 3D části je plně funkční, ovšem řez se jeví jako velmi tenká struktura, v některých případech nejsou obrysy prakticky vidět (Obrázek 5.19: a2). To je důsledek tvorby modelů ve formátu .stl, jež je formát generující triangulovaný povrch bez jakékoliv hloubky [47]. Absence hloubky neboli tloušťky stěny, vytváří takto extrémně tenké, těžko pozorovatelné obrysy. Post-processing (dodatečné úpravy po provedení hlavní funkce) modelu v programu Meshmixer (Obrázek 4.8) nedokáže jednoduchými funkcemi vyhladit a odstranit také ostré nenavazující přechody struktur mezi jednotlivými řezy kmene (Obrázek 5.19: b1, b2). Dodatečné vyhlazení a tvorba stěny všech 58 modelů by byla časově velmi náročná. Program Matlab navíc není konstruovaný pro komplexní operace s 3D modely a pro samotnou realizaci by bylo opět potřeba velké množství výpočetního výkonu a operační paměti. Aktuální výstup je tedy opět kompromis času a potřebného výkonu pro dané cíle práce.

Problém modelů a libovolných řezů by se dal v budoucnu řešit již zmíněnou voxelizací, v dnešní době často používaná metoda, jež místo povrchu děleného na polygony rozděljuje celý objem modelu na voxely [49]. Pro tento účel již existují v programu Matlab dostupné funkce [54]. Voxelizace by přinesla jednodušší výpočetní operace, jelikož polygony modelů by se nemusely složitě matematicky dělit. Musela by být však provedena v dostatečném rozlišení, tedy musel by být k dispozici dostatečný počet voxelů pro rozeznání i menších struktur. Naproti tomu by však rostl požadavek na paměť, jelikož by se operovalo s celkovým objemem, a ne pouze se stěnami modelu. Porovnání polygonové a voxelové reprezentace modelu z pohledu paměti, výpočetní náročnosti a robustnosti řešení je však komplexní téma, které je potřeba zmapovat za doprovodu odborníků v této oblasti.

6.4 Statistické zhodnocení

V této práci byla snaha uspokojit požadavky na aplikaci z klinického, tak technického hlediska. Z časových důvodů lékaři statistické hodnocení provedli pouze 2 lékaři namísto 4. Použití 3D modelu nebylo provedeno, jelikož tato část aplikace je stále v pilotní studii, a samotný model není adekvátní pro takovéto použití (viz kapitola 6.2). Navíc neměli zúčastnění lékaři dostatečný výkon použitých PC pro zobrazení modelu v adekvátním čase. Neprovedlo se taktéž definování velikosti lézí, jelikož samotná velikost se v literatuře nijak nedefinuje. Je znám pouze obecný pojem pro klasifikaci, a to „masivní“ (používáno v klinické praxi jako: masivní léze, masivní infarkt, masivní ruptura aj.). Pro tento problém by měla být vyhrazena samostatná práce, kde se porovná robustními statistickými způsoby odhad velikosti dle lékaře a reálná velikost léze. Obecně je však známo (dle MUDr. Černého), že lékaři toto číslo nadsazují, tzn. jeví se jim léze větší, než ve skutečnosti je. To však může být úmyslné z klinických důvodů při snaze povést správnou diagnózu a zajistit maximálně kvalitní léčbu. Jednou z limitací této práce je také omezený počet pacientů. V budoucnu by se mělo provést hodnocení na více než 30 pacientech. Tato hodnota je brána ve vědecké praxi jako limitní, tím by výsledky nabyly validity.

Elevační úhel snímků byl původně kontra 23,5 °, což je opačným směrem, než jsou orientovány šablony atlasu (obrázek A6). V tomto protichůdném formátu již nelze snímky MR párovat se šablonami. Výstupní úhel MR snímků musel být pozměněn v programu ITK SNAP, který exportuje snímky MR ve formátu .nii, které se dodatečně musí konvertovat na .dcm. Úhel tedy lze operativně měnit, ovšem je na to potřeba dodatečná aplikace a čas pro zpracování. Navíc je tento sklon, dodatečná tloušťka a rozestupy snímků, vedeny jako rutinní nastavení a klinický standard. Lze tedy tento úhel předpokládat u drtivé většiny budoucích dat. Toto je komplikace potvrzující nejednotnost naklonění snímků jak v existujících atlasech, tak v existující klinické praxi. Tvorba anatomických řezů a atlasů se musí v budoucnu striktně držet existujících standardů.

6.4.1 Vyhodnocení korelace a IRR

Výsledky Pearsonova korelačního koeficientu předchozích prací byly v rozsahu 0,35-0,45 [30]. Očekávaný výsledek korelací po tuto práci byl teoreticky v horní polovině tohoto rozsahu, nebo nad tím, tedy 0,40-0,60. Zvýšení počtu anatomických a cévních struktur mělo přinést lepší výsledky, ovšem nebyl předpokládán lineární růst korelace, nýbrž logaritmický – blíženi se určité hodnotě s rostoucím počtem struktur. Očekávání hodnot nad hranici 0,60 by bylo příliš ambiciózní. Standard NIHSS není navržen tak, aby obecně mohl s počtem zasažených struktur kmene tak vysoce korelovat, jelikož výčet struktur a cévních řečišť nejsou jeho primárním zaměřením.

Konečná hodnota korelace pro anatomické struktury nakonec byla 0,459 a pro cévní řečiště 0,588. Zákonitě tedy vyplývá větší vzájemný vztah s cévními řečišti, na

kteře je standard zaměřený, i přes to, že v chorobopisné klasifikaci NIHSS jsou řečiště popsána jen velmi hrubě. Korelace je v očekávaném rozmezí 0,40-0,60, zvýšení počtu detekovaných řečišť a cév tedy zřejmě inklinuje k tomuto rozsahu. Stejně stoupla hodnota pro anatomické struktury na hodnotu 0,459. Hodnoty jsou však výstupem hodnocení pouhých 17 pacientů. Při hodnocení na větších počtech pacientů toto číslo může klesnout. Předchozí práce zvýšila počet struktur v jedné šabloně v průměru na 25 [30], v této práci to bylo ovšem u některých šablon až na 100-120. Nové segmenty jsou však také mnohem menší. Je tedy prozatím potvrzeno, že vysoký počet segmentů anatomických struktur zlepšuje klinický výstup pro diagnostiku CMP jak u anatomických struktur, tak i cévních teritorií. V poměru s anatomickými strukturami je však detailnost zpracování cévních řečišť stále nízká. Navazující práce by se tak měly uchylovat směrem k rozšíření knihovny šablon cévních řečišť jednotlivých cév, což přímo souvisí se snahou shromáždit velké množství co nejdetailnějších zdrojů ohledně této problematiky.

Hodnocení IRR proběhlo samostatně pro levou a pro pravou část kmene, jelikož určení zasažení menší oblasti, než celého řezu přináší menší chybu ve výsledném odhadu. Pro pravou stranu je výsledek 0,788. Tato hodnota může být slovně hodnocena jako vysoká, dle tabulky 4.2 „silná“. Pro levou stranu je tato hodnota 0,177 – hodnoceno jako nízká nebo slabá. Výstupní hodnoty jsou velmi rozdílné, ovšem takto markantní rozdílnost může být dána procesem zpracování a ohraničení lézí. Pokud se jádro lézí – snadno detekovatelná oblast pro zkušené i méně zkušené odborníky – nacházelo v levé části, bylo jednoduše detekované díky vysokému kontrastu ke zdravé tkáni. Pokud však přesahovala léze do pravé části svým okrajem, kde kontrast již není tak vysoký, a léze postupně splývá se zdravou tkání, mohlo dojít k rozdílům při subjektivní identifikaci procent zasažení. To by vysvětlovalo konečný vysoký rozdíl mezi Fleissovou Kappou pro levou a pravou stranu. Léze byly různé velikosti, a to od 20 % až do plných 100 % zasažení polovin řezů kmene, a jednalo se více o jednolitě léze než o roztroušené malé oblasti. Lze tedy tvrdit, že lékaři se s procentem zasažením prakticky shodovali, a všichni diagnostikovaní pacienti měli léze umístěné z velké části na pravé straně kmene.

6.4.2 Hodnocení aplikace lékaři

Výstupní protokoly také obsahovaly slovní hodnocení a poznatky lékařů. Jejich myšlenky jsou shrnuty v následujících odstavcích.

Hlavním problémem atlasu Paxinos je skutečnost, že šablony jsou ořezány ve většině případech na rozměr cca 10-12 mm na výšku a cca 20 mm na šířku (obě poloviny). Tím je pohled na okolní struktury kmene silně zúžený, a je velmi obtížná interpretace výšky řezu. Tento nedostatek by se dal kompenzovat např. vytvořením mapy anatomických struktur kolem řezu kmene, tedy skutečnými obrysy celého řezu včetně *cerebellum* aj. Šablony ořezané do této podoby jsou velmi těžko použitelné pro klinickou praxi. Ze své

podstaty – unifikované velikosti v ose z a úzkých ořezech v x a y jsou vhodné více pro histologické a anatomické práce, kde se materiál nařeže fyzicky na stejně velké řezy.

Prokládání je silně závislé na správné volbě šablony. V dolních částech kmene je situace podstatně lepší, jelikož v atlasu je zobrazena celá kulatá část kmene. Od poloviny pontu výše je ale v atlasu jen horní třetina kmene – zadní oblasti *tegmentum* a *tectum* chybí. To velmi znesnadňuje správnou výškovou lokalizaci šablony. Zakotvení struktury Obex tento nedostatek však výrazně zlepšuje. Problémem tedy je, že vizuálně není možné odhadnout, zda je šablona správná při zobrazení pouhého výřezu, jak ukazuje atlas Paxinos. Při bližším prozkoumání je podobnost daleko vyšší, než se jeví při zběžném pohledu. V budoucnu je tedy nutné výrazně zvětšit ROI šablon a sloučit je, nebo do nich dotvořit klinicky známé a vizuálně rozpoznatelné struktury. V současné době je atlas velmi přesný, ale jeho přesnost je omezena subjektivní chybou při určení pozice řezu.

Chyba pozice snímku MR narůstá se vzdáleností od Obex. V aplikaci není započten parametr *SpacingBetweenSlices*, to postupně navyšuje odchylku. Tento parametr musí být v dalších pracích zaveden, tím by mohlo být zredukováno dodatečně zkreslení. Pro standard tloušťky řezu 5 mm by mohlo dojít k výběru segmentů 1mm šablon a zprůměrování jejich tvarů na novou tloušťku šablony 5 mm. Tím by byla korespondence s klinickou praxí podstatně větší a jeho použitelnost bude řádově lepší.

Dalším zdrojem chyby jsou nepřesné okraje patologie na snímcích a chyba při manuálním obtahování. Přesnější by mohla být automatická segmentace snímku s prahováním – lékaři se, co se týče zlepšení, shodli na implementaci hybridního systému. Uživatel by označil čtvercovou ROI na snímku MR a na tomto výřezu by se automaticky vyprahovala léze. Výstupem by byla přesná hodnota objemu léze. Technicky je však prahování lézí velmi náročné a dokážou ho provádět pouze vysoce výkonné algoritmy, jako je MAVEN [4].

Drobná vylepšení by byla namísto v oblasti načtení vícero formátů souborů MR. Kromě DICOM se hojně využívá v praxi NIFTI (.nii). NIFTI však jinak kóduje data snímků v hlavičce, musel by se pro každý formát vytvořit samostatný kód pro jejich přečtení. Aplikace dále občas zamrzne při ukládání, zřejmě kvůli kombinaci neefektivního ukládacího algoritmu a málo výkonného PC. Žádaný by byl také výpis procent zasažených oblastí bez desetinných čísel (navíc k limitu $> 5\%$), ta jsou v praxi pro malé struktury nepoužitelná. Do textové části aplikace jsou vneseny i drobné terminologické chyby, a to z důvodu překlepů (angl. typo) při přepisování některých názvů struktur. To je však již pouhý detail.

Dle MUDr. Černého by bylo vhodné použít při některých vyšetřeních přechozí, méně detailně zpracovanou verzi aplikace. Odpadne tím nerozhodnost, jakou šablonu vybrat, jelikož vlastní méně úrovní řezů a šablon. Druhou možností je tvorba robustní kvalitní aplikace, která vyladí výše zmíněné problémy.

Velká část poznatků lékařů se tedy shoduje s osobními přepokládanými poznatky a nedostatky výše v diskusi. To je důkaz, že předpokládané poznatky leží v oblasti zájmu klinické praxe. Tvorba aplikace a šablon je tedy alespoň z části progresivní metodika, mající určité uplatnění.

Z klinického hlediska lze tvorbu aplikace uzavřít faktem, že pro rutinní vyšetření (1,5 T, 5 mm tloušťka, 6 mm odstup řezů) není v aktuální formě vhodná. Klinické standardy se neshodují s úrovní zpracování aplikace. Vyšší úroveň zpracování neznamená lepší klinické využití, pokud nové metody nenásledují využívané standardy. Předpokladem je, že zavedené standardy lze těžko měnit, a to z důvodu všestrannosti a robustnosti. Nelze jednoduše tvořit nové standardy na úkor SW, jehož verze se ve zdravotnickém sektoru mění prakticky každý 8-12 měsíců. Tvorba atlasů se musí v budoucnu striktně držet existujících standardů, aby měly zajištěnou klinickou využitelnost.

6.5 Budoucí adresování problémů práce

Tato práce se potýkala s mnoha problémy, které musely být řešeny operativně v krátkých časových intervalech. Problémy nebyly pouze v časové dotaci, ale i v limitaci použitých programů.

Naráží se zde na hranici toho, co je možno v programu Matlab efektivně vytvořit. Program je zejména určen na zpracování signálů, tedy dobře pracuje s obrazovými transformacemi, úpravami jasu aj., hůře je schopný načítat, zobrazovat a operovat s 3D modely a vytvořeným GUI. S přibývajícemi funkcemi výpočetní náročnost roste, efektivita a rychlost aplikace klesá. Program Matlab jako takový již zaostává za svojí konkurencí. Jednak nemůže konkurovat ostatním komerčním SW v operaci s 3D modely, jako je 3D Slider, zároveň ztrácí na novosti a tím určité kvality. Jeho vnitřní architektura již nevlastní „up-to-date“ (moderní, současné) algoritmy, které by rychlostí a strukturou mohly konkurovat novým, moderním standardům architektur programovacích jazyků. Hlavním programem, ve kterém by se v budoucnu mělo operovat se šablonami, s 3D modely a tvořit komplexní a funkční GUI je program Python. I přes obecně pomalejší práci s maticemi je ideálním nástupcem z důvodu všestrannosti a jednoduchosti. Matlab zvládne generovat jednoduchý GUI, ovšem při vytvoření již takto komplexní aplikace by bylo potřeba vytvořit GUI na míru, dle požadavků doktorů s ohledem na funkčnost, vzhled a jistou estetiku. Avšak díky existenci intuitivního ovládání Matlab App Designer jsem se mohl soustředit na klinickou část práce. Pro práci s algoritmy v jiném komplexnějším programovacím jazyku by byla potřeba mnohem větší časová dotace, přesahující časovou dotaci diplomové práce.

Budoucí studie zabývající se aplikací tohoto druhu nebudou potřebovat pouze větší časovou dotaci, ale i vícečlenný tým odborníků, kde by každý adresoval jeden problém, jež tvorba aplikace přináší. Již nemůže vše řešit jeden člověk. Samotné ladění a tvorba

aplikace je časově velmi náročná práce. Budoucí rozdělení práce by mohlo být následující:

- tvorba šablon, segmentace, kompilace atlasů,
- tvorba 3D modelů a jejich voxelizace, volba vhodného datového formátu,
- tvorba specifických algoritmů, interpolace, NN sítě, algoritmy detekce cév,
- tvorba aplikace, GUI, algoritmy, vnitřní struktury, robustnost, kompatibilita, výpočetní náročnost,
- testování, ladění, vektorizace, kontrola spojitosti, odstraňování chyb.

Ze své pozice jsem nebyl schopen všechny tyto problémy adresovat. Výstup je všestranný, vzájemně propojený a reálně použitelný, ale ztrácí v některých částech na potřebné kvalitě. Vytvořená aplikace a model má reálný přínos pro klinickou praxi, ovšem jak přesný nelze přímo, např. statisticky, určit. Můj úkol však nebyl dodat vysoce kvalitní aplikaci, ale najít metody, nástroje a funkce, které jsou vhodné pro budoucí tvorbu a jsou užitečné pro vědecké a klinické využití. V tomto případě tedy nešlo o samotnou aplikaci, ale o otestování kombinací různých metod a postupů. Díky tomu vznikla např. funkce *Ukotvit Obex*, která je velkým zlepšením dosavadního algoritmu. Navíc se ne všechny výstupy dají jednoduše statisticky vyhodnotit. Pro některé části, jako je např. 3D model, nemáme navržené statistické postupy, jak a co na modelu hodnotit z pohledu klinické praxe. Vzhled modelu, aplikace, nebo navržené algoritmy se mohou lékařům ukázat jako nevhodné, komplikované nebo zavádějící. To vše by měl prozkoumat, upravit nebo navrhnout budoucí vícečlenný tým.

Pro tvorbu opravdu komplexní a robustní aplikace je v budoucnu třeba řádně definovat a adresovat, co přesně a jakým způsobem by se mělo zlepšit, a hlavně, jakým směrem by se měl vývoj v této oblasti ubírat. Na co přesně by se tým měl zaměřit, aby dosáhnul kvalitních klinických výsledků. V aplikaci je především třeba, jak již bylo zmíněno, použít jiný programovací jazyk (Python), provést vektorizaci aplikace – rozdělení kódu na podřadné kratší funkční bloky, volané hlavní částí kódu dle potřeby – vyšetřit a následně snížit časovou a výpočetní náročnost vnitřních algoritmů a vytvořit kvalitní GUI. Následně je potřeba zavést nové metody statistického hodnocení a hodnocení modelů. Rozčlenění úkolů dle profesního zaměření by mohlo být:

- IT: tvorba komplexního GUI aplikace, implementace transformací 2D šablon, obecné matematické popisy aj.,
- BMI + IT: topologie a morfologie modelů, 3D tvorba modelů, návrh algoritmů pro detekci cévních řečišť (podobné s MAVEN), metody interpolace šablon,
- BMI: návrh metod a metodologie statistického vyhodnocení využití 3D modelů pro klinickou praxi, biostatistika, segmentace a digitalizace atlasů, řešení otázek využitelnosti funkcí aplikace,
- Lékařské obory: volba vhodných atlasů, korekce řezů, řešení klinických otázek.

Statistické hodnocení a jeho průběh ukázal také nutnost designovat aplikaci přímo pro typ standardu, který je používán danou nemocnicí. Taktéž musí být navržena pro operaci s určeným formátem souboru, který zároveň musí být kompatibilní s programovacím jazykem aplikace. V případě této práce to byl standard 1,5 T, 5 mm tloušťka snímku, 6 mm rozestupy snímku, náklon po směru hod. ruč. a výstupní formát snímků MR .nii (NIFTI).

Výstupem této práce se nacházíme na rozcestí vedoucí do několika profesních sfér. Pokud bude řešení stanovených otázek úspěšné, pak takový výstupní produkt bude mít potenciál zřejmě nejen v akademické, ale i v komerční sféře.

7 Závěr

Výstupní semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového kmene pacientů po CMP byla provedena skrze vytvořenou aplikaci s SW Matlab. Jejím jádrem byly zpracované atlasy Paxinos a Tatu. Z těchto atlasů byly vytvořeny šablony řezů a binární masky segmentů mozkového kmene, které se následně implementovaly do vytvořeného GUI a funkcí aplikace. V rámci retrospektivní studie na anonymizovaných patientských datech byla aplikace schopna detekovat cévní řečiště, procento postižení teritoria a objem léze v mm³. Dodatečně aplikace disponuje detekcí anatomických struktur a zobrazením korelovaného 3D modelu, a jeho libovolného řezu, anatomického atlasu. Úspěšnou detekcí vypsání parametrů a provedením libovolného řezu 3D modelem bylo splněno zadání diplomové práce.

Srovnání diagnózy cévních teritorií, stanovené skrze NIHSS a semiautomaticky, přineslo prospěch porovnatelný s předchozími pracemi. Korelace cévních řečišť se standardem činí 0,588, a potvrzuje tak klinickou hypotézu. Interpolaci provedenou mezi šablonami cévních teritorií tedy lze uplatnit a zvolené algoritmy přinesly technické zlepšení. Tím je potvrzena technická hypotéza. Míra shody hodnocení lékařů byla obecně vysoká. Hodnotitelé prokázali značnou shodu při tvorbě výstupu, tedy že hodnotili podle podobných aspektů.

Vytvořená aplikace má reálný přínos pro klinickou praxi. I přes to, že 3D modely nelze statisticky hodnotit dostupnými konvenčními metodami, jsou jejich přínosy potvrzeny minimálně pro edukativní účely. Aplikace tedy může být použita i v budoucnu, avšak pod podmínkou hromadného odladění řetězce chyb v průběhu tvorby a použití, a také podvolení se standardu, pro který je určena.

Seznam použité literatury

- [1] DE MENDIVIL, Ana Ortiz, Andrea ALCALÁ-GALIANO, Marta OCHOA, Elena SALVADOR a José M. MILLÁN. Brainstem Stroke: Anatomy, Clinical and Radiological Findings. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* [online]. 2013, **34**(2), 131-141 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1053/j.sult.2013.01.004. ISSN 08872171. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088721711300005X>
- [2] SAPOSNIK, Gustavo, Fernando BARINAGARREMENTERIA, Robert D. BROWN, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. *Stroke* [online]. 2011, **42**(4), 1158-1192 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1161/STR.0b013e31820a8364. ISSN 0039-2499. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0b013e31820a8364>
- [3] BÉRIAULT, Silvain, Abbas F. SADIKOT, Fahd ALSUBAIE, Simon DROUIN, D. Louis COLLINS a G. Bruce PIKE. Neuronavigation using susceptibility-weighted venography: application to deep brain stimulation and comparison with gadolinium contrast. *Journal of Neurosurgery* [online]. 2014, **121**(1), 131-141 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.3171/2014.3.JNS131860. ISSN 0022-3085. Dostupné z: <https://thejns.org/view/journals/j-neurosurg/121/1/article-p131.xml>
- [4] MONTI, Serena, Sirio COCOZZA, Pasquale BORRELLI, Sina STRAUB, Mark E. LADD, Marco SALVATORE, Enrico TEDESCHI a Giuseppe PALMA. MAVEN: An Algorithm for Multi-Parametric Automated Segmentation of Brain Veins From Gradient Echo Acquisitions. *IEEE Transactions on Medical Imaging* [online]. 2017, **36**(5), 1054-1065 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1109/TMI.2016.2645286. ISSN 0278-0062. Dostupné z: <http://ieeexplore.ieee.org/document/7859415/>
- [5] TATU, L., T. MOULIN, J. BOGOUSLAVSKY a H. DUVERNOY. Arterial territories of human brain: Brainstem and cerebellum. *Neurology* [online]. 1996, **47**(5), 1125-1135 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1212/WNL.47.5.1125. ISSN 0028-3878. Dostupné z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.47.5.1125>
- [6] PAXINOS, George, Teri FURLONG a Charles WATSON. *Human Brainstem: Cytoarchitecture, Chemoarchitecture, Myeloarchitecture*. London: Academic Press, 2019. ISBN 9780128141847.

- [7] NAIDICH, Thomas P., H. M. DUVERNOY, B. N. DELMAN, A. G. SORENSEN, S. S. KOLLIAS a E. Mark HAACKE, Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI, surface anatomy, internal structure, vascularization and 3D sectional anatomy, Springer, 2009, ISBN 978-3-211-73971-6
- [8] Ángeles Fernández-Gil M, Palacios-Bote R, Leo-Barahona M, Mora-Encinas JP, Anatomy of the Brainstem: A Gaze Into the Stem of Life, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, ročník 31, 2010, 196-219 s.
- [9] ERÖ, Csaba, Marc-Oliver GEWALTIG, Daniel KELLER a Henry MARKRAM. A Cell Atlas for the Mouse Brain. *Frontiers in Neuroinformatics* [online]. 2018, **12** [cit. 2020-08-02]. DOI: 10.3389/fninf.2018.00084. ISSN 1662-5196. Dostupné z: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fninf.2018.00084/full>
- [10] HAACKE, E. Mark, Yingbiao XU, Yu-Chung N. CHENG a Jörgen R. REICHENBACH. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic Resonance in Medicine* [online]. 2004, **52**(3), 612-618 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1002/mrm.20198. ISSN 0740-3194. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrm.20198>
- [11] OUTINHO, Jonathan M., Jorn J. GERRITSMA, Susanna M. ZUURBIER a Jan STAM. Isolated Cortical Vein Thrombosis. *Stroke* [online]. 2014, **45**(6), 1836-1838 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004414. ISSN 0039-2499. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.113.004414>
- [12] SHI, Feng, Qi YANG, Xiuhai GUO, et al. Intracranial Vessel Wall Segmentation Using Convolutional Neural Networks. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* [online]. 2019, **66**(10), 2840-2847 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1109/TBME.2019.2896972. ISSN 0018-9294. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8632719/>
- [13] NOWINSKI, Wieslaw L., Ihar VOLKAU, Yevgen MARCHENKO, A. THIRUNAVUUKARASUU, Ting Ting NG a Val M. RUNGE. A 3D Model of Human Cerebrovasculature Derived from 3T Magnetic Resonance Angiography. *Neuroinformatics* [online]. 2009, **7**(1), 23-36 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1007/s12021-008-9028-8. ISSN 1539-2791. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12021-008-9028-8>
- [14] LESAGE, David, Elsa D. ANGELINI, Isabelle BLOCH a Gareth FUNKA-LEA. A review of 3D vessel lumen segmentation techniques: Models, features and extraction schemes. *Medical Image Analysis* [online]. 2009, **13**(6), 819-845 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1016/j.media.2009.07.011. ISSN 13618415. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S136184150900067X>

- [15] ISMAIL, Marwa, Ahmed SOLIMAN, Mohammed GHAZAL, et al. A fast stochastic framework for automatic MR brain images segmentation. *PLOS ONE* [online]. 2017, **12**(11) [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1371/journal.pone.0187391. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0187391>
- [16] KOOPMANS, Peter J., Rashindra MANNIESING, Wiro J. NIESSEN, Max A. VIERGEVER a Markus BARTH. MR venography of the human brain using susceptibility weighted imaging at very high field strength. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* [online]. 2008, **21**(1-2), 149-158 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1007/s10334-007-0101-3. ISSN 0968-5243. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10334-007-0101-3>
- [17] BÉRIAULT, Silvain, Marika ARCHAMBAULT-WALLENBURG, Abbas F. SADIKOT, D. LOUIS COLLINS a G. BRUCE PIKE. Automatic Markov Random Field Segmentation of Susceptibility-Weighted MR Venography. ERDT, Marius, Marius George LINGURARU, Cristina OYARZUN LAURA, Raj SHEKHAR, Stefan WESARG, Miguel Angel GONZÁLEZ BALLESTER a Klaus DRECHSLER, ed. *Clinical Image-Based Procedures. Translational Research in Medical Imaging* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2014, 2014-3-29, s. 39-47 [cit. 2020-09-09]. Lecture Notes in Computer Science. DOI: 10.1007/978-3-319-05666-1_6. ISBN 978-3-319-05665-4. Dostupné z: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-05666-1_6
- [18] DONG, Pei, Yanrong GUO, Yue GAO, Peipeng LIANG, Yonghong SHI a Guorong WU. Multi-Atlas Segmentation of Anatomical Brain Structures Using Hierarchical Hypergraph Learning. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems* [online]. , 1-12 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1109/TNNLS.2019.2935184. ISSN 2162-237X. Dostupné z: <https://ieeexplore.ieee.org/document/8825837/>
- [19] USHKEVICH, Paul A., Joseph PIVEN, Heather Cody HAZLETT, Rachel Gimpel SMITH, Sean HO, James C. GEE a Guido GERIG. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage* [online]. 2006, **31**(3), 1116-1128 [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.01.015. ISSN 10538119. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811906000632>
- [20] POPESCU, Veronica, Menno M. SCHOONHEIM, Adriaan VERSTEEG, et al. Grey Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Clinical Interpretation Depends on Choice of Analysis Method. *PLOS ONE* [online]. 2016, **11**(1) [cit. 2020-09-09]. DOI: 10.1371/journal.pone.0143942. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0143942>

- [21] PEDERSEN, Kelly, Timothy D. WILSON a Sandrine DE RIBAUPIERRE. *An Interactive Program to Conceptualize the Anatomy of the Internal Brainstem in 3D* [online]. 184: Medicine Meets Virtual Reality 20. Studies in Health Technology and Informatics. IOS Press, 2013, 319 - 323 [cit. 2020-09-10]. DOI: 10.3233/978-1-61499-209-7-319. ISBN 978-1-61499-209-7.
- [22] MYSLIVEČEK, Jaromír a Jarmila MYSLIVEČKOVÁ-HASSMANNOVÁ. *Nervová soustava: funkce, struktura a poruchy činnosti*. 1. Praha: Avicenum, 1989.
- [23] VAN REETH, Eric, Ivan W. K. THAM, Cher Heng TAN a Chueh Loo POH. Super-resolution in magnetic resonance imaging: A review. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*. 2012, 40A(6), 306–325. DOI: 10.1002/cmr.a.21249. ISSN 15466086. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/cmr.a.21249>
- [24] Edlow, B.L., Mareyam, A., Horn, A. *et al.* 7 Tesla MRI of the *ex vivo* human brain at 100 micron resolution. *Sci Data* 6, 244 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0254-8>
- [25] FDA NEWS RELEASE: FDA clears first 7T magnetic resonance imaging device. *FDA: U.S. Food and Drug Administration* [online]. New Hampshire Ave Silver Spring: FDA, 2020, October 12, 2017 [cit. 2021-03-22]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-7t-magnetic-resonance-imaging-device>
- [26] OTAKE, Shoichiro, Toshiaki TAOKA, Masayuki MAEDA a William T. C. YUH. A guide to identification and selection of axial planes in magnetic resonance imaging of the brain. *The Neuroradiology Journal*. 2018, 31(4), 336–344. DOI: 10.1177/1971400918769911. ISSN 1971-4009. Dostupné také z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1971400918769911>
- [27] OREL, Miroslav a Roman PROCHÁZKA. *Vyšetření a výzkum mozku: pro psychology, pedagogy a další nelékařské obory*. Praha: Grada, 2017, 168 s. Psyché. ISBN 978-80-247-5539-7.
- [28] Brain Stem, CHAPTER 15: Brain Stem. *Radiology Key: Fastest Radiology Insight Engine* [online]. WorldPress, Jan 24, 2016, Jan 22, 2016 [cit. 2021-03-22]. Dostupné z: <https://radiologykey.com/brain-stem/>

- [29] PADRTA, Jiří. *Identifikace postižených jader a drah anatomických struktur kmene a mozečku pacienta v rámci pilotní studie: diplomová práce = Identification of affected units and runways of brainstem structure and cerebellum of patient within pilot study*. Kladno 2017. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Hozman.
- [30] POLACHOVÁ, Martina, *Identifikace anatomických struktur a cévních teritorií mozku kmene a mozečku pacientů s poruchami rovnováhy – retrospektivní studie*. Kladno, 2020. Diplomová práce. České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství. Vedoucí práce Jiří Hozman.
- [31] Fleiss' kappa using SPSS Statistics: Statistical tutorials and software guides. *Laerd Statistics* [online]. Derby, Derbyshire, England: Lund Research, 2018, 2019 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/fleiss-kappa-in-spss-statistics.php>
- [32] ČERNÝ, František. Registrace obrazu a prostorová transformace. In: *Ústav počítačové a řídicí techniky VŠCHT Praha* [online]. Praha [cit. 2020-05-17]. Dostupné z: <http://uprt.vscht.cz/mudrova/zob2/prezentace/IR.pdf>
- [33] HLAVÁČ, Václav a Miloš SEDLÁČEK. *Zpracování signálu a obrazu*. Praha: Vydavatelství CVUT, 2000. ISBN 80-010-2114-9.
- [34] GOSHTASBY, Arthur Ardeshir. *2-D and 3-D Image Registration: for medical, remote sensing, and industrial applications*. New York: Wiley-Interscience, 2005. ISBN 978-0-471-64954-0.
- [35] ŠMOLÍK, Michal. *Metody triangulace v paralelním prostředí*. Plzeň, 2013. Diplomová práce. Západočeská Univerzita v Plzni, Fakulta aplikovaných věd. Vedoucí práce Václav Skála.
- [36] BAYER, Tomáš. Rovinné triangulace a jejich využití. In: *Přírodovědecká fakulta, Univerzita Karlova* [online]. Praha. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/~bayertom/images/courses/Adk/adk5.pdf>
- [37] *Dicom Standard Browser* [online]. Austin, USA: Innolitics, 2016 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://dicom.innolitics.com/ciods>
- [38] ULLMANN, Vojtěch. FANTOMY a fantomová měření v nukleární medicíně. *Jaderná fyzika a fyzika ionizujícího záření* [online]. [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://astronuklfyzika.cz/Fantomy.htm>

- [39] Adult Head Phantom (Dynamic) for MRI, CT and Ultrasonography. *OpenMedis* [online]. Kraków: Devilart, 2020 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://www.open-medis.com/pokaz-produkt,1870,adult-head-phantom-dynamic-for-mri-ct-and-ultrasonography>
- [40] Polat SÖ, Öksüzler FY, Öksüzler M, Yücel AH. The morphometric measurement of the brain stem in Turkish healthy subjects according to age and sex. *Folia Morphol (Warsz)*. 2020;79(1):36-45. doi: 10.5603/FM.a2019.0085. Epub 2019 Jul 19. PMID: 31322721.
- [41] OSPALÍK, Dušan, Robert BARTOŠ, Veronika NĚMCOVÁ, et al. Vascular morphology, symptoms, diagnostics and treatment of brainstem ischemic stroke. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* [online]. 2020, **83/116**(2), 127-139 [cit. 2021-7-16]. ISSN 12107859. Dostupné z: doi:10.14735/amcsnn2020127
- [42] SHAPIRO, Linda G. a George C. STOCKMAN. Computer vision. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, 2001. ISBN 9780130307965.
- [43] ELSTER, A.D. Data Archiving: Where did my fMRI (or DTI or MRS or perfusion) raw data go? *Question and Answers in MRI* [online]. Washington University School of Medicine St. Louis, MO: ELSTER, 2021, 2021 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <http://mriquestions.com/wheres-my-data.html>
- [44] LAROBINA, Michele a Loredana MURINO. Medical Image File Formats. *Journal of Digital Imaging* [online]. 2014, **27**(2), 200-206 [cit. 2021-7-16]. ISSN 0897-1889. Dostupné z: doi:10.1007/s10278-013-9657-9
- [45] MathWorks Help Center: Measure and Improve GPU Performance. *MathWorks* [online]. United States: The MathWorks, 1994 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://www.mathworks.com/help/parallel-computing/measure-and-improve-gpu-performance.html>
- [46] MathWorks MATLAB Compiler and Simulink Compiler: Support for MATLAB, Simulink, and Toolboxes. *MathWorks* [online]. United States: The MathWorks, 1994 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: https://www.mathworks.com/products/compiler/compiler_support.html

- [47] CHAKRAVORTY, Dibya. Standard Tessellation Language: STL File Format (3D Printing) – Simply Explained. *All3DP* [online]. Germany: All3DP, 2014, Feb 14, 2019 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://all3dp.com/what-is-stl-file-format-extension-3d-printing/#pointtwo>
- [48] ELSTER, A.D. Spatial Encoding: How does the scanner know the locations of all the MR signals? *Question and Answers in MRI* [online]. Washington University School of Medicine St. Louis, MO: ELSTER, 2021, 2021 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <http://mriquestions.com/how-to-locate-signals.html>
- [49] BRÍDA, Ján. *Voxelizace 3D modelů a jejich zpracování s využitím GPU* [online]. Brno, 2017 [cit. 2021-7-10]. Dostupné z: <http://hdl.handle.net/11012/69480>. Diplomová práce. Vysoké učení technické v Brně. Fakulta informačních technologií. Ústav počítačové grafiky a multimédií. Vedoucí práce Michal Španěl.
- [50] ADLUGHMIN. Voxelizer Software Update: Allows for Modeling With 3D Pixels & Aims to Make Medical Models Affordable. *3DPrint* [online]. 3DPrint, 2021, October 1, 2014 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://3dprint.com/17330/zmorph-voxelizer-update/>
- [51] How to Loft in Fusion 360. *PDO Academy* [online]. United States: Kennedy Enterprises, 2020 [cit. 2021-7-16]. Dostupné z: <https://productdesignonline.com/fusion-360-tutorials/how-to-loft-in-fusion-360/>
- [52] Mdcacio (2021). `nrrdWriter(filename, matrix, pixelspacing, origin, encoding)` (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/48621-nrrdwriter-filename-matrix-pixelspacing-origin-encoding>), MATLAB Central File Exchange. Retrieved August 2, 2021.
- [53] Eric Johnson (2021). STL File Reader (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/22409-stl-file-reader>), MATLAB Central File Exchange. Retrieved August 2, 2021.
- [54] Carlos Martinez-Ortiz (2021). 3D voxelizer (<https://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/21044-3d-voxelizer>), MATLAB Central File Exchange. Retrieved August 2, 2021.
- [55] Testing for Normality using SPSS Statistics: Statistical tutorials and software guides. *Laerd Statistics* [online]. Derby, Derbyshire, England: Lund Research, 2018, 2019 [cit. 2021-8-10]. Dostupné z: <https://statistics.laerd.com/spss-tutorials/testing-for-normality-using-spss-statistics.php>

[56] Ratajczak, M.; Ptak, M.; Kwiatkowski, A.; Kubicki, K.; Fernandes, F.A.O.; Wilhelm, J.; Dymek, M.; Sawicki, M.; Zólkiewski, S. Symmetry of the Human Head—Are Symmetrical Models More Applicable in Numerical Analysis? *Symmetry* 2021, 13, 1252. <https://doi.org/10.3390/sym13071252>

Příloha A: Doprovodné materiály

Tabulka A1: Soupis vynechaných struktur v šablonách atlasu Paxinos.

zkratka	název v atlasu	zkratka	název v atlasu
10Tr	vagal trigone	ipf	intepeduncular fossa
4V	4th ventricle	LR4v	lateral recess of the 4th ventricle
Aq	aqueduct	LV	lateral ventricle
asp	anterior spinal artery	mdosa	medial dosral spinal artery
basv	basal vein	PaS	parasubiculum
BL	basolateral amygdaloid nucleus	pica	posterior inferior cerebellar artery
CA1	field CA1 of the hippocampus	PoDG	polymorph layer of the dentate gyrus
CA3	field CA3 of the hippocampus	pof	post-olivary artery
cb	cerebellum	pola	paraolivary artery
CC	central canal	polv	paraolivary vein
Cx	cerebral cortex	pos	preolivary sulcus
DG	dentate gyrus	S	subiculum
dpms	dorsal paramedial sulcus	vlmv	ventrolateral medullary vein
E	ependymal and supendymal layer	vls	ventrolateral sulcus
chp	choroid plexus	vmf	ventral median fissure
icv	inferior cerbellar vein	vr	ventral root

spodní řez							
1	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross 1	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp52
2	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
3	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
4	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
5	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
6	lcs	vcs	dsc, vsc	gr+cu	pyx_cross	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
7	lcs	pyx	dsc, vsc	gr+cu		rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
8	lcs	pyx, py	dsc, vsc	gr+cu		rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
9		py,pyx	dsc, vsc	gr+cu		rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
10	ia	py,pyx	dsc, vsc	gr+cu		rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
11	ia	py,pyx	dsc, vsc	gr+cu	11n	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
12	ia	py,pyx	dsc, vsc	gr+cu	11n	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
13	ia	py	dsc, vsc	gr+cu	RVRG	rs, spth,lfu	all-Sp5, sp5
14	ia	py	dsc, vsc	gr+cu	RVRG	rs, spth	all-Sp5, sp5
15	ia	py	dsc, vsc	gr+cu	RVRG	rs, spth	all-Sp5, sp5
16	ia	py	dsc, vsc	gr+cu	RVRG	rs, spth	all-Sp5, sp5
17	ia	py	dsc	gr+cu	RVRG	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
18	ia	py	dsc, icp	gr+cu	RVRG	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
19	ia	py	dsc, icp	gr+cu	RVRG	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
20	ia	py	dsc, icp	cu	RVRG	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
21		py	dsc, icp	cu		rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
22	Mve-7	py	dsc, icp	cu		rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
23	Mve-	py	icp	cu		rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
24	Mve-	py	icp	cu		rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
25	Mve-	py	icp	cu	Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
26	Mve-	py	icp	cu	Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
27	Mve-	py	icp	cu	Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
28	Mve-	py	icp		Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
29	Mve-	py	icp		Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
30	Mve-	py	icp	IS	Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
31	Mve-	py	icp	IS	Pr	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
32	Mve-		icp	8vn, l8		rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
33	Mve-		icp	8vn, l8	tz,Tz	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
34	SuVe		icp	8vn, l8	tz,Tz	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
35	SuVe	scp	icp		tz,Tz	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
36	SuVe	scp	icp	CAT	tth,SuL	rs, spth , vsc	all-Sp5, sp5
37		scp	LC	CAT	tth,SuL	rs, spth , vsc	
38		scp	LC	CAT	SuL	rs, spth , vsc	
39	VLL	scp	LC	CAT	SuL	rs, spth , vsc	
40	VLL	scp	LC	CAT	SuL	rs, spth , vsc	EC,Me1
41	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me0
42	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me1
43	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me2
44	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me3
45	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me4
46	VLL	scp	LC		SuL	spth	EC,Me5
47		scp	LC		SuL	spth	EC
48		scp	LC	4n,x4n	SuL	spth	EC
49		scp	LC	3x 4n	SuL, tth	spth	cp
50	DCIC,ECIC	scp	all-PAG3	2x 4n	SuL, tth	spth	cp
51	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	4n	SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
52	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	4n	SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
53	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	4n	SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
54	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	4n	SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
55	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	4n	SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
56	DCIC,ECIC	scp	all-PAG		SuL, tth	spth	csp,cp,sbu
57	DCIC,ECIC	scp	all-PAG		RMC	spth	csp,cp,frpn,ptpr
58	DCIC,ECIC	scp	all-PAG		RMC	spth	csp,cp,frpn,ptpr
59	DCIC,ECIC	scp	all-PAG		RPC,RMC	spth	csp,cp,frpn,ptpr
60	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	MB	RPC,RMC	spth	csp,cp,frpn,ptpr
61	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	MB	RPC,RMC	spth	csp,cp,frpn,ptpr
62	DCIC,ECIC	scp	all-PAG	Rm,MB	RPC,RMC		csp,cp,frpn,ptpr
63		scp	all-PAG	RM,MM,ML	RPC,RMC	pc	csp,cp,frpn,ptpr
64		scp	all-PAG	RM,MM,ML	RPC	pc	csp,cp,frpn,ptpr

vrchní řez

1 křížení pyx zleva doprava

2 all- = značení souhrnu struktur stejného názvu s jinou koncovkou

3 all-PAG, p1PAG, DLPAG

4 SNR, SNCD, STh

5 all-7, 7DM, 7VL, 7L

7 Mve, vesp, SuVe, Y, LVe, SpVe, MveMC

8 SolPac, SolC

9 MSO, MVPO, LSO

Obrázek A1: Souhrn vybraných 58 segmentů pro tvorbu anatomického 3D modelu – 1. část; Pro každý řez definovaný číslem vlevo je znázorněno, které segmenty tímto řezem procházejí. Kódová označení převzata z [8]. Plné názvy zkratk naleznete taktéž v [8] [autor].

spodní řez									
1	mlf, ts, lvs, vfu		IB					14	12GH
2	mlf, ts, lvs, vfu		IB					15	12GH
3	mlf, ts, lvs, vfu		IB					16	12GH
4	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV					
5	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt			15	ROB
6	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt			16	ROB
7	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt			17	ROB
8	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt			18	ROB
9	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt			19	ROB
10	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt	xml			
11	mlf, ts, lvs, vfu		MdD	MdV	IRt	xml		13	12N
12	mlf, ts, lvs, vfu	10c	MdD	MdV	IRt	xml		14	12N
13	mlf, ts	10c	MdD	MdV	IRt	xml		15	12M
14	mlf, ts	10c	MdD	ml	IRt	xml		16	12M
15	mlf, ts	10c	MdD	ml	IRt	xml		17	12N
16	mlf, ts	10c	AP	ml	IRt	xml		18	12N
17	mlf, ts	10c	AP	ml	IRt	ctg		19	12N
18	mlf, ts	10c	AP	ml	IRt	ctg		20	12N
19	mlf, ts	10c	AP	ml	IRt	ctg		21	12N
20	mlf, ts	10c		ml	IRt	ctg		22	12N
21	mlf, ts	10c		ml	IRt	ctg		23	12N
22	mlf, ts	10c		ml	IRt	ctg		24	12N
23	mlf, ts	10c		ml	IRt	ctg		25	12N
24	mlf, ts	10c		ml		ctg		26	12N
25	mlf, ts	10c		ml		ctg			
26	mlf, ts	10c		ml		ctg		15	all-IO
27	mlf, ts	10c	dc	ml		ctg		16	all-IO
28	mlf, ts	10c	dc	ml		ctg		17	all-IO
29	mlf, ts		VCP	ml		ctg		18	all-IO
30	mlf, ts		VCP	ml		ctg		19	all-IO
31	mlf, ts	7-all5	6N	ml		ctg		20	all-IO
32	mlf, ts	7-all	6N	ml	MSO9	ctg		21	all-IO
33	mlf, ts	7-all	6N	ml	MSO	ctg		22	all-IO
34	mlf, ts	7N, P7	6N	ml	MSO	ctg		23	all-IO
35	mlf, ts		5N	ml	MSO	ctg		24	all-IO
36	mlf, ts	II	5Te	ml	MSO	ctg		25	all-IO
37	mlf, ts	II	all-56	ml		ctg		26	all-IO
38	mlf, ts	II	all-5	ml		ctg		27	all-IO
39	mlf, ts	II		ml		ctg		28	all-IO
40	mlf, ts	II		ml		ctg		29	all-IO
41	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg		30	all-IO
42	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg		31	all-IO
43	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg			
44	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg		12	Sol-8
45	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg		13	Sol-
46	mlf, ts	II	LDTg	ml		ctg		14	Sol-
47	mlf, ts	II, ILL, DLL	LDTg	ml		ctg		15	Sol-
48	mlf, ts	II, ILL, DLL	LDTg	ml	PTg	ctg		16	Sol-
49	mlf, ts	II, ILL, DLL	LDTg	ml	PTg	ctg		17	Sol-
50	mlf, ts	II	LDTg	ml	PTg	ctg		18	Sol-
51	mlf, ts	II	LDTg	ml	PTg	ctg	SN-4	19	Sol-
52	mlf, ts	II		ml	PTg	ctg	SN-	20	Sol-
53	mlf, ts	II		ml	PTg	ctg	SN-	21	Sol-
54	mlf, ts	II		ml		ctg	SN-	22	Sol-
55	mlf, ts	II		ml		ctg	SN-	23	Sol-
56	mlf, ts		Su3,3N	ml	MG	ctg	SN-	24	Sol-
57	mlf, ts		Su3C,PC2	ml	MGD, MGv	ctg	SN-	25	Sol-
58	mlf, ts		Su3C,PC3	ml	MGD, MGv	ctg	SN-	26	Sol-
59	mlf, ts	opt	Dk, Su3C	ml	MGD, MZMG	ctg	SN-	27	Sol-
60	mlf, ts	opt	Dk, Su3C	ml	MGD, MZMG	ctg	SN-	28	Sol-
61	mlf, ts	opt	Dk, Su3C	ml	MGD, MZMG	ctg	SN-	29	Sol-
62	mlf, ts	opt	Dk	ml	MG	ctg	SN-	30	Sol-
63	mlf, ts	opt	Dk	ml		ctg	SN-	31	Sol-
64	mlf, ts	opt	Dk	ml		ctg	SN-	32	Sol-
								33	Sol-
vrchní řez									

1 křížení pyx zleva doprava

2 all- = značení souhrnu struktur stejného názvu s jinou koncovkou

3 all-PAG, p1PAG, DLPAG

4 SNR, SNCD, STh

5 all-7, 7DM, 7VL, 7L

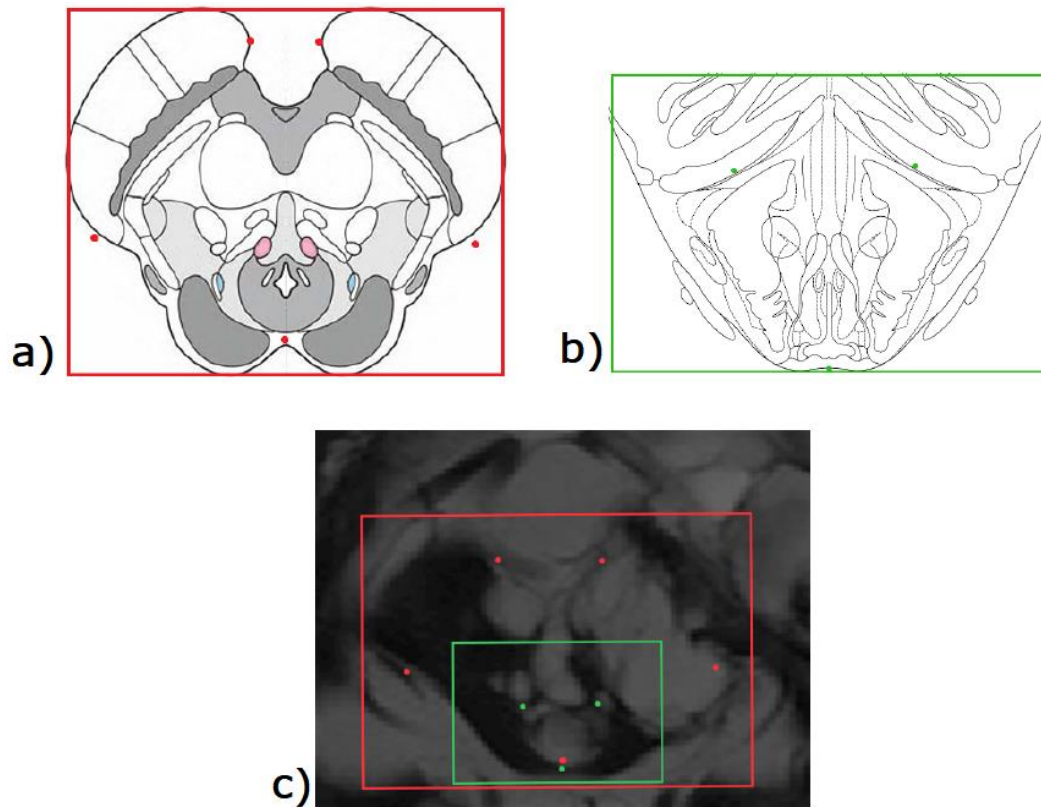
6 all-5, 5Te, 5Ma, IF5

7 Mve, vesp, SuVe, Y, LVe, SpVe, MveMC

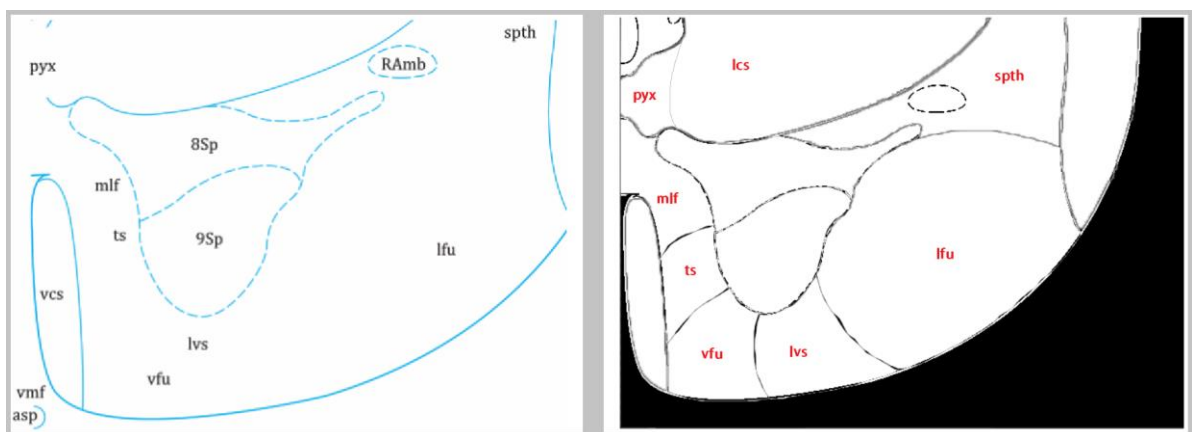
8 SolPac, SolC

9 MSO, MVPO, LSO

Obrázek A2: Souhrn vybraných 58 segmentů pro tvorbu anatomického 3D modelu – 2. část [autor].



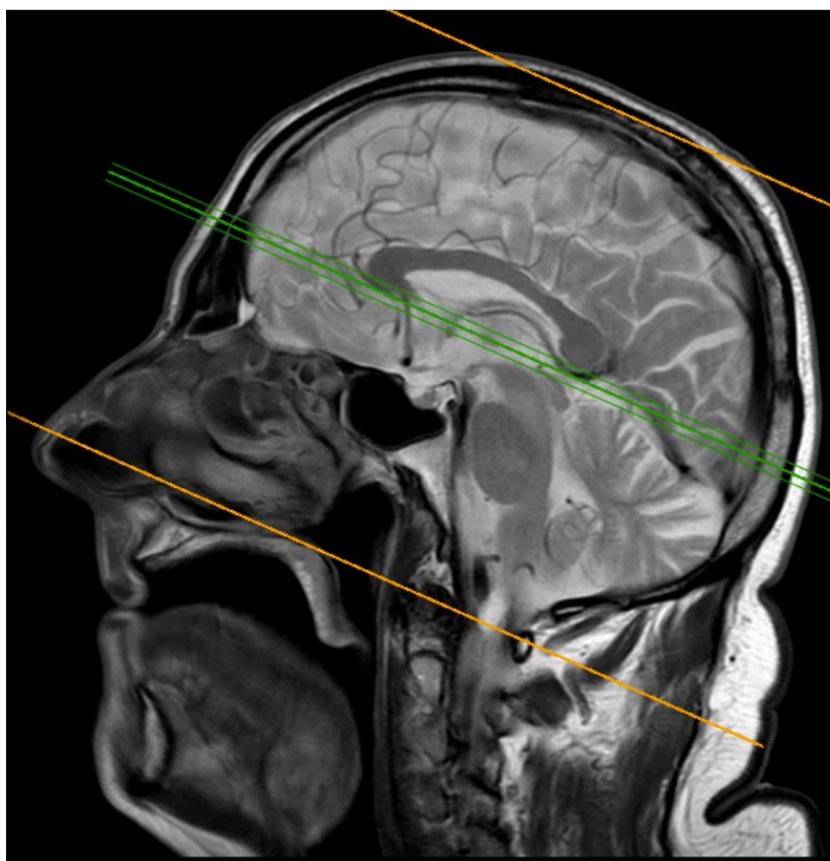
Obrázek A3: Porovnání zpracování šablon; a) Duvernoy a b) Paxinos. c) oblast Paxinos je na snímku MR menší než oblast Duvernoy, je ovšem zpracovaná mnohem přesněji. Převzato z [30].



Obrázek A4: Teoretické dělení spojitých segmentů atlasu [autor].

VÝPIS SYNDROMU
Zasažení oblastí na řezu:
Anatomické struktury:
parabigeminal nucleus (L) NaN%
substantia nigra, lateral part (L) NaN%
brachium of the inferior colliculus (L) NaN%

Obrázek A5: „Not-a-number“ ukazatel; Technická nula, způsobená odstraněním všech reprezentativních pixelů při transformaci šablony. Struktura je zasažena pod 5 %, ovšem v aplikaci není segment již reprezentován žádnou hodnotou. Tato výstupní chyba se týká zejména velmi malých anatomických struktur, jako jsou jádra. [autor].



Obrázek A6: Elevace snímku MR rutinního vyšetření pro CMP; Úhel je natočen kontra k úhlu zpracování atlasu Paxinos [autor].

Příloha B: Statistický protokol

Úvodní popis

Určeno pro:	Diplomová práce (ČVUT FBMI)
Název práce:	Semiautomatická analýza poškození cévních teritorií mozkového pacientů při cévní mozkové příhodě
Autor:	Bc. Jan Choutka
Zaměření odborníka:	

Statistické hodnocení – L2*

P1
O jaký syndrom (onemocnění/poškození/prvotní diagnózu) se jedná?
Vyhodnoťte zasažení hodnocených řezů v % SAMOSTATNĚ pro levou (L) a pravou (R) stranu
Na kolika řezech celkově byla léze detekována
- viz soubor excel -
Počet zasažených anatomických struktury
- viz soubor excel -
Počet zasažených cévních teritorií
- viz soubor excel -
Velikost léze v mm³
- viz soubor excel -
Poznámky:

*napište Váš anonymizovaný kód, tuto tabulku zkopírujte a vyplňte pro každého pacienta zvlášť

Posouzení aplikace

Slovní hodnocení 2D aplikace

Příloha C: Přiložené soubory

- DP.pdf (text diplomové práce)
- DP_souhrnná_dokumentace.pdf (dokumentace, manuál k aplikaci)
- zadání.pdf (zadání práce)
- abstract.pdf (abstrakt anglicky)
- abstrakt.pdf (abstrakt česky)
- keywords.txt (klíčová slova anglicky)
- klíčová_slova.txt (klíčová slova česky)
- aplikace (adresář s vytvořenou aplikací)
 - Brainstem_app.exe (instalátor aplikace)
 - readme.txt (soubor čti mě)
 - 3D_Segmenty_Paxinos (knihovna modelů pro aplikaci)
- test_data.zip (anonymizovaná patientská data pro účely testování)
- Statistické_výsledky.xlsx (adresář se statistickými výsledky)