



STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

ROZLIŠENÍ TYPU MOZKOVÉHO TUMORU MAGNETOREZONANČNÍMI TECHNIKAMI

AUTOR Ivana Koloušková
ŠKOLA Gymnázium Matyáše Lercha, Žižkova 55,
 Brno
KRAJ Jihomoravský
OBOR 6. Zdravotnictví

Brno 2016

ROZLIŠENÍ TYPU MOZKOVÉHO TUMORU MAGNETOREZONANČNÍMI TECHNIKAMI

DETERMINATION OF THE BRAIN TUMOR TYPE WITH MAGNETIC RESONANCE TECHNIQUES

AUTOR Ivana Koloušková
ŠKOLA Gymnázium Matyáše Lercha, Žižkova 55,
 Brno
KRAJ Jihomoravský
ŠKOLITEL doc. Ing. Jan Mikulka, Ph.D.
OBOR 6. Zdravotnictví

Prohlášení

Prohlašuji, že svou práci na téma Rozlišení typu mozkového tumoru magnetorezonančními technikami jsem vypracovala samostatně pod vedením doc. Ing. Jana Mikulky, Ph.D. a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou všechny citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce.

Dále prohlašuji, že tištěná i elektronická verze práce SOČ jsou shodné a nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V Brně dne 30. 1. 2016

Podpis:



Jihomoravský kraj



Poděkování

Děkuji své rodině za jejich pochopení, toleranci a stálou podporu. Další díky patří MUDr. Andrei Šprlákové-Pukové, Ph.D. a celé Radiologické klinice FN Brno za poskytnutí obrazových dat ke zpracování i velice přínosnou konzultaci a prohlídku pracoviště. Ráda bych poděkovala také své třídní učitelce RNDr. Evě Brunnové za pomoc především v začátku a závěru tohoto projektu.

Největší dík však patří mému školiteli doc. Ing. Janu Mikulkovi, Ph.D. za jeho trpělivost, ochotu a cenné rady. Za jeho přístup a způsob, jakým mě dokázal motivovat při psaní této práce a za to, že mi umožnil nahlédnout do světa vědeckých výzkumů.

Tato práce byla provedena za finanční podpory Jihomoravského kraje.

Anotace

Tato práce se věnuje rozlišení primárních a sekundárních nádorů mozku. Cílem je nalézt signifikantní rozdíly těchto patologických procesů obrazovými charakteristikami v manuálně segmentovaných oblastech tumorů i edémů v T1W a FLAIR snímcích magnetické rezonance. Popis segmentovaných oblastí byl proveden měřením tvarových a jasových deskriptorů daných oblastí pro gliomy i metastázy. Tato data jsou zpracována a analyzována, poté jsou provedeny statistické testy vzájemných odlišností. Výsledná statistika MR obrazů pacientů se známou diagnózou dokazuje existenci 11 parametrů, jež mají odlišné hodnoty pro skupinu primárních nádorů a skupinu mozkových metastáz. Pravděpodobnost diferenciací hodnot těchto parametrů je vysoká, pohybuje se v rozmezí 90 - 99 %. Mezi odlišné parametry patří obvod tumoru a edému, jejich plocha a vlastnosti elipsy vepsané oblasti tumoru a edému, jako např. délka hlavní nebo vedlejší poloosy či jejich vzájemný poměr. Z výsledků tohoto výzkumu vyplývá možnost zkvalitnění lékařské diagnostiky bez invazivních zákroků náročných pro pacienty i personál a rozšíření využití zobrazování magnetickou rezonancí.

Klíčová slova

diagnostika; klasifikace tumoru; magnetická rezonance; MRI; mozkové metastázy; neuroradiologie; primární mozkové nádory

Annotation

This thesis discusses the determination of primary and secondary brain tumours. The aim is to find significant differences between these two pathological tissues, using image characterization in manually segmented tumour and edema areas in T1 and FLAIR magnetic resonance images. The selected areas were described via measuring the shape and intensity descriptors of said areas for gliomas and brain metastases. The obtained data are processed and analyzed; after this stage, statistical tests of mutual distinctions are performed. The final MRI statistics of patients with known diagnoses prove the existence of 11 parameters, which exhibit different values for the primary tumour group and the brain metastasis group. The differentiation probability is high, ranging between 90 and 99%. The set of these diverse parameters comprises the perimeter of the tumour and the edema, their area, and fitted ellipse properties such as the major and minor half-axes or their ratio. The results of the research will reflect in several specific processes, including the improvement of medical diagnostics quality, elimination of the generally demanding and burdensome invasive treatment, and further expansion of MRI.

Keywords

brain metastases; classification of tumours; diagnostics; magnetic resonance; MRI; neuroradiology; primary brain tumours

Obsah

SEZNAM ZKRATEK	8
ÚVOD	10
1 MOZKOVÉ NÁDORY	12
1.1 CHARAKTERISTIKA NÁDORŮ	12
1.2 KLASIFIKACE NÁDORŮ	12
1.3 PŘÍZNAKY	13
1.4 DIAGNOSTIKA	14
1.5 LÉČBA	14
2 MAGNETICKÁ REZONANCE	16
2.1 PRINCIP	16
2.2 RELAXAČNÍ ČASY T_1 A T_2	17
2.3 OBRAZY VÁŽENÉ RELAXAČNÍMI ČASY T_1 , T_2 A PROTONOVOU HUSTOTOU	18
2.4 KONTRAST	19
2.5 MAGNETICKÁ INDUKCE	21
2.6 SELEKCE ŘEZU A VZNIK SNÍMKŮ	22
2.7 INDIKACE A KONTRAINDIKACE	22
2.8 KONSTRUKCE MR A PRŮBĚH VYŠETŘENÍ	22
2.9 DALŠÍ MODALITY MR	24
3 METODOLOGIE VÝZKUMU	26
3.1 ZÁKLADNÍ SOUBOR DAT	26
3.2 MANUÁLNÍ SEGMENTACE 3D DAT	26
3.3 ZKOUMANÉ PARAMETRY	28
4 STATISTICKÉ ZPRACOVÁNÍ DAT	30
4.1 KRABICOVÉ GRAFY	30
4.2 INTERVALOVÉ ODHADY PARAMETRŮ	37
4.3 STATISTICKÉ TESTY HYPOTÉZ	40
5 VÝSLEDKY ZPRACOVÁNÍ	46
5.1 VÝSLEDKY KRABICOVÝCH GRAFŮ	46
5.2 VÝSLEDKY INTERVALOVÝCH ODHADŮ PARAMETRŮ	52
5.3 VÝSLEDKY STATISTICKÝCH TESTŮ HYPOTÉZ	53
6 DISKUZE	55
ZÁVĚR	57
LITERATURA	58
SEZNAM OBRÁZKŮ	64
SEZNAM TABULEK	65
SEZNAM PŘÍLOH	66

Seznam zkratek

α	riziko spolehlivosti
μ	střední hodnota
μ_0	odhad střední hodnoty
A	alternativní hypotéza
AJNR	American Journal of Neuroradiology
CT	výpočetní tomografie
DICOM	souborový formát MR obrazů (<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>)
DTI	obraz vážený difuzním tenzorem
DWI	difuzně vážený obraz
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
FLAIR VISTA	FLuid Attenuated Inversion Recovery Volumetric ISotropic T2w Acquisition
fMRI	funkční magnetická rezonance
FNUSA	Fakultní nemocnice u sv. Anny Brno
FV	FLAIR VISTA snímky
H_0	nulová hypotéza
IKEM	Institut klinické a experimentální medicíny
KL	kontrastní látka
LF	lékařská fakulta
MR	magnetická rezonance
MRI	zobrazování magnetickou rezonancí
MU	Masarykova univerzita
n	počet měření
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NSF	nefrogenní systémová fibróza
PD	obraz vážený protonovou hustotou

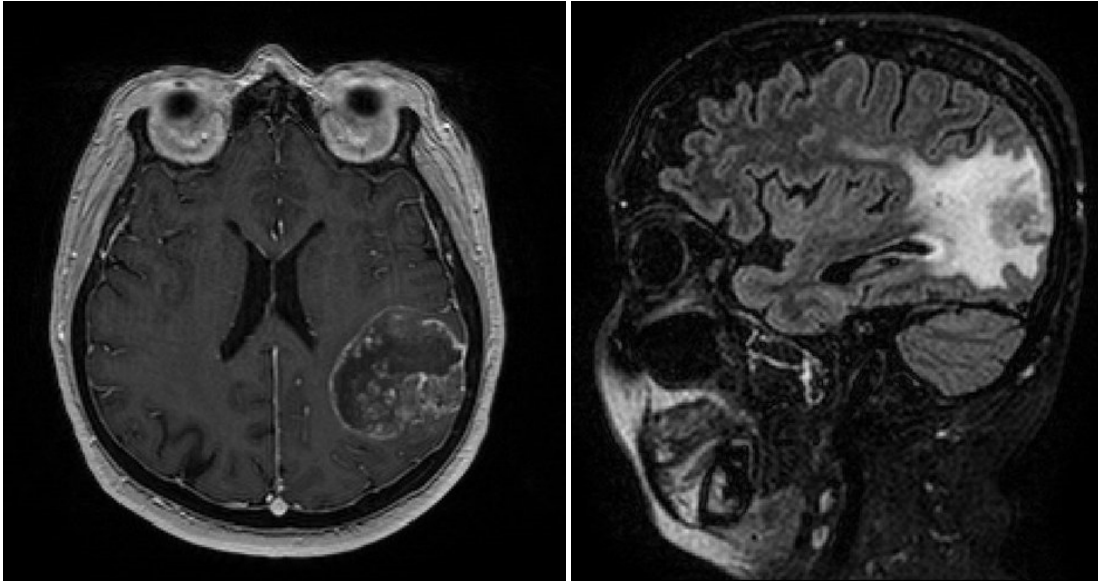
PWI	obraz vážený perfuzí
RA	radiologický asistent
s	výběrová směrodatná odchylka
t	testové kritérium
T1W	obraz vážený T_1 relaxačním časem
T2W	obraz vážený T_2 relaxačním časem
T_E	čas echa
T_R	repetiční čas
UK	Univerzita Karlova
VF	vysokofrekvenční
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
VFU	Veterinární a farmaceutická univerzita Brno
WHO	Světová zdravotnická organizace
x	výběrový průměr

Úvod

Mozek je řídicí centrum lidského organismu. Koordinuje každý náš pohyb a hraje významnou roli při určování kvality našeho života. Před vnějším poškozením je chráněn tvrdou klenbou lebeční a třemi mozkovými obaly: tvrdou plenou mozkovou, pavučnicí a omozečnicí. Postrádá však ochranu proti vnitřním expanzivním procesům. Mozkové nádory představují jeden z nejhůře léčitelných rakovinných procesů a jen v ČR jimi ročně onemocní přes 600 lidí.^[1] Nejčastěji se jedná o anaplastický astrocytom nebo vysoce maligní glioblastom, kdy se doba přežití odhaduje v řádu měsíců. I méně expanzivní a benignější tumory představují potenciální nebezpečí poškození okolní zdravé tkáně svým tlakem a musí být pravidelně sledovány. Krevními nebo likvorovými cestami se navíc mohou šířit dceřiná ložiska zhoubných nádorů (metastázy) jiných částí těla, která tvoří okolo 20 % nádorů CNS.^[2] Při podezření na patologické procesy mozku je jednou z často indikovaných zobrazovacích metod magnetická rezonance, vyznačující se vysokým kontrastem u měkkých tkání, a tedy vhodná pro jejich diagnostiku. Díky sériím kvalitních snímků všemi zobrazovacími rovinami dochází k včasnému odhalení nádorových onemocnění, což výrazně zlepšuje celkovou prognózu i dobu přežití. Důležité je i včasné zahájení léčby, protože některé tumory se nacházejí v blízkosti důležitých mozkových center (např. Brocova řečového centra) či velkých mozkových cév (jako arteria cerebri media^[3]) a při jejich infiltraci hrozí ztráta daného smyslu či odumření tkáně zásobené danou cévou. I přes moderní zobrazovací techniku zůstává někdy diagnóza nejistá a pacient je podroben několika zdlouhavými a nákladnými vyšetřeními. Vzácně objasní výslednou diagnózu až analýza vzorku z biopsie.

V praxi se co nejpřesnější diagnózy snaží dosáhnout pomocí několikanásobného snímání a zvýšení rozdílů mezi jednotlivými tkáněmi díky aplikaci kontrastních látek. Velmi užitečné jsou také modality magnetické rezonance, které vyhodnocují určité vlastnosti (prokrvení, perfuzi, tok likvoru atd.) zvolených tkání. Bohužel rozlišení některých těchto modalit (jako např. perfuze) znemožňuje přesnější určení rozdílů mezi metastázami a primárními tumory. V současné době jsou MR obrazy vyhodnocovány manuálně a to většinou pouze v jednom 2D řezu. Jsou určovány pouze základní parametry jako intenzita, homogenita a subjektivně posuzovaná velikost patologické tkáně vzhledem k velikosti mozku. Tento typ zpracování je využíván z důvodu rychlosti a jednoduchosti diagnostiky. Na druhou stranu může být důvodem k zanedbání dalších důležitých informací, které s sebou nesou např. prostorové tvarové deskriptory nebo rozložení hodnot MR relaxací či jiných parametrů v celém objemu patologické tkáně.

Snahou moderní vědy je hledat nové přístupy a možnosti řešení dané problematiky. V této práci jsou uvedeny výsledky výzkumu, který byl zaměřen na nalezení signifikantních ukazatelů primárních nádorů a metastáz, které by přispěly ke zkvalitnění lékařské diagnostiky a umožnily přesnější zacílení léčby, neboť přibližně u 10 % pacientů je metastáza mozku prvním projevem nádorového onemocnění.^[4] Podstatou výzkumu bylo měření vybraných parametrů u tkání tumoru a edému v T1W a FLAIR snímcích u konkrétních pacientů se známou diagnózou. Typické MR obrazy s viditelným patologickým procesem jsou ukázány na obr. 1.



Obr. 1: Ukázka zpracovávaných T1W obrazů (vlevo) a FLAIR (vpravo) snímcích

Výsledek směřuje k analýze a statistickému zpracování těchto dat, výpočtu a ověření pravděpodobnosti rozdílných hodnot pro dané parametry.

Výzkum uvedený v této práci navazuje na výsledky grantového projektu GA ČR č. GAP102/12/1104 s názvem „Studium metabolismu a lokalizace primárního mozkového tumoru MR zobrazovacími technikami“ řešeného ve spolupráci Fakultní nemocnice v Brně (řešitelka MUDr. Andrea Šprláková-Puková, Ph.D.), Ústavem přístrojové techniky AV ČR, v. v. i. (řešitel prof. Ing. Karel Bartušek, DrSc.) a Vysokým učení technickým v Brně (řešitelka prof. Ing. Eva Gescheidtová, CSc.).

První kapitola pojednává o typech mozkových nádorů včetně jejich diagnostiky. Ve druhé kapitole jsou vyzdviženy výhody magneticko-rezonanční tomografie včetně uvedení MR modalit, které zvyšují kvalitu lékařské diagnostiky. Třetí a čtvrtá kapitola představuje metodologii výzkumu, tedy metody, kterými byly hledány již zmíněné kvantitativní ukazatele pro rozlišení primárních tumorů od metastáz. V páté kapitole jsou uvedeny výsledky výzkumu, který byl v rámci doby pro zpracování projektu SOČ proveden. Následuje diskuze dosažených výsledků a závěr práce.

1 Mozkové nádory

Nádorová onemocnění jsou i přes vysokou míru prevence druhou nejčastější příčinou úmrtí jak v ČR, tak v EU.^[5] Každý 3. obyvatel ČR v průběhu svého života onemocní rakovinou a každý 4. na ni zemře.^[6] Nádory mozku a CNS představují méně než 2 % všech malignit s celosvětovým výskytem asi 175 000 onemocnění ročně.^[7] Hematoencephalytická bariéra (tedy lebka, popř. páteř) slouží k ochraně CNS před vnějším poškozením, při výskytu nádorů mozku a míchy se však její funkce stává problematickou, neboť tumor rostoucí v limitovaném prostoru lebky (popř. páteře) vytváří tlak na okolní zdravou tkáň, čímž dochází k jejímu poškození (mozkové herniace apod.)^[8] Mozek je také specifický absencí lymfatické tkáně, čímž postrádá přirozenou obranyschopnost proti cizorodým buňkám, kterou zastávají lymfocyty.^[9] Proto mohou být i méně zhoubné mozkové nádory nebezpečné a jejich okamžitá léčba nezbytná.

1.1 Charakteristika nádorů

Charakteristika nádorů se provádí při jejich zjištění a slouží k usnadnění následné klasifikace tumoru. Zpravidla se zodpovídají 3 základní otázky, které tumor charakterizují. Definujeme tyto parametry:

1. **Typing** - snaha o histologickou klasifikaci tumoru a odlišení nenádorových patologických procesů.
2. **Staging** - hodnocení stupně pokročilosti nádoru pomocí radiologického, neurologického a histologického vyšetření.
3. **Grading** - určení stupně vyzrállosti tumoru a stupně malignity podle četnosti mitóz, jaderné atypie, angiogeneze a nekrózy.

Podle těchto kritérií se rozlišuje: grade I. (benigní procesy bez jediného znaku malignity), grade II. (gliomy s jadernou atypií), grade III. (gliomy s atypií a mitózami) a grade IV. (gliomy s atypií, mitózami, nekrotizací a cévní proliferací).^[10]

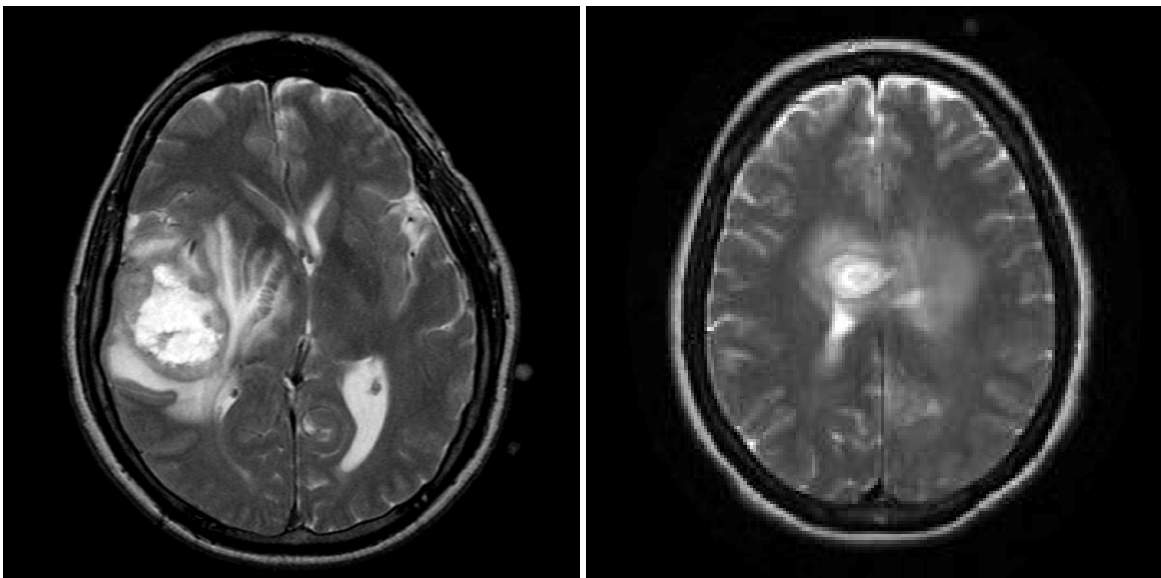
1.2 Klasifikace nádorů

Mozkové tumory lze rozdělit podle mnoha kritérií. Dříve se používala tzv. TNM klasifikace, kdy *T* představovalo velikost nádoru, *N* infiltraci lymfatický uzlin a *M* reprezentující výskyt metastáz.^[11] Od této klasifikace bylo roku 1997 upuštěno, neboť nebyl prokázán její zásadní prognostický význam. Velikost nádoru je většinou mnohem méně důležitá než jeho lokalizace a histologie, lymfatická tkáň v mozku úplně chybí a nádory CNS metastazují zřídka, mnohem častěji bývají metastázou zhoubného nádoru jiné části těla (nejčastěji karcinomů plic, prsu, zažívacího traktu nebo melanomu.)^[12]

Dnes se proto používá klasifikace založená především na původu tumorů, kterou zveřejnila WHO v roce 2007.^[13]

- **nádory vycházející z neuroepiteliální tkáně** - astrocytární nádory, oligodendroglíální nádory, oligoastrocytární nádory, ependymální nádory, embryonální nádory,
- **nádory hlavových a paraspinálních nervů** - schwannoma, neurofibroma, perineurioma, *malignit peripheral nerve sheath tumour*,
- **meningeální nádory** - nádory z meningotheálních buněk, mezenchymální nádory, primární melanocytické léze,
- **lymfom a hematopoetické nádory** - malignit lymphomas, plasmocytoma, granulocytic sarcoma,
- **nádory vycházející ze zárodečných buněk** - germinoma, embryonal carcioma, *yolk sac tumour*, choriocarcinoma, teratoma,
- **nádory selární oblasti** - craniopharyngioma, *granular cell tumour*, pituicytoma, *spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis*,
- **metastázy** - intraaxiální lokalizace (nádory z neuroepiteliální tkáně, neuroglíální nádory, PNET) extraaxiální lokalizace (meningeální nádory, neurinomy, schwannomy).

Příklad dvou nejčastějších typů mozkového nádoru ukazuje obr. 2.



Obr. 2: Multiformní glioblastom (vlevo) a anaplastický astrocytom (vpravo) na T2W snímcích MR^[14]

1.3 Příznaky

Klinické příznaky mozkových nádorů je možné rozdělit do dvou kategorií:

1. **Ložiskové** - jsou způsobeny poruchou prokrvení a lokálním tlakem tumoru a edému, konkrétní projevy (poruchy řeči, potíže se zrakem, epileptické záchvaty, parézy, změny chování...) závisí na lokalizaci nádoru a otoku.
2. **Celkové** - projeví se syndromem nitrolební hypertenze, který je způsoben expanzí tumoru a edému do uzavřeného prostoru kalvy. Velikost nitrolebního tlaku závisí na

velikosti expanze a blokáde likvorových cest, což často vede k obstrukčnímu hydrocefalu.^[2]

Mozkové nádory způsobují také subjektivní příznaky, jež se liší u konkrétních typů mozkových tumorů a především u jednotlivých pacientů, obecně je však možné sem zahrnout bolesti hlavy, nauzeu, závratě a zvracení.

1.4 Diagnostika

Příznaky mozkového nádoru a následného otoku mozku jsou v závislosti na jejich umístění velmi rozličné. V případě nádorů blízko důležitých mozkových center (jako Brocova řečového centra, zrakového centra aj.) se příznaky objeví dříve. Včasně odhalení tumoru obvykle pozitivně ovlivní výslednou prognózu a zmírňuje trvalejší následky. Člověk, který na sobě zpozoruje některé z příznaků, nejčastěji navštíví svého praktického lékaře. Ten jej odešle k neurologovi, který po vyloučení poškození periferních nervů urguje vyšetření zobrazovacími metodami. Nejdostupnější bývá v takových případech CT, které odhalí patologii mozku. Pacient je s provizorní diagnózou nádoru odeslán k podrobnějšímu vyšetření magnetickou rezonancí. MR snímky umožní přesnější charakteristiku, klasifikaci a lokalizaci tumoru, což je stěžejní pro následující léčbu i její výsledky.

1.5 Léčba

V dnešní době je velká snaha o specializovanou efektivní léčbu odpovídající každému konkrétnímu pacientovi a minimalizovat nežádoucí vedlejší účinky léčby. Proto bývá celková léčba kombinací více léčebných metod. Pro stanovení konkrétního postupu léčby je často nutná histologická verifikace nádoru operačním způsobem nebo stereotaktickou biopsií, u dětských pacientů i cytogenetické vyšetření. Současné přístupy k léčbě nádorového onemocnění lze rozdělit do následujících kategorií:^[15]

1. Chirurgická léčba

- Radikalita výkonu rozhoduje o budoucí prognóze.
- Úplná resekce je možná pouze u dobře přístupných (většinou extraaxiálních) nádorů, které nepostihují životně důležitá centra mozku (jako např. mozkový kmen).
- Po kraniotomii se chirurg za pomoci peroperačních zobrazovacích kontrol (ultrazvuk, MRI) snaží vyjmout maximum nádorové tkáně a zachovat zdravé buňky.
- Po zákroku obvykle následují kontrolní MR či CT, které zhodnotí radikálnost operace.^[16]

2. Radioterapie

- Často indikovaná především u maligních tumorů a po chirurgickém zákroku (k redukci zbytkového nádoru popř. zastavení jeho růstu).
- Dochází k ozáření postiženého místa elektromagnetickým či elektronovým zářením.
- Zpravidla se aplikuje dávka záření 60 Gy (2 Gy pětkrát týdně po dobu 6 týdnů).^[17]

3. Brachyterapie

- Lokálně aplikovaná radioterapie, kdy se zavede izotop přímo do tumoru (což umožní dodat vyšší dávku záření rakovinným buňkám, aniž by byla poškozena okolní tkáň).
- Vhodná především pro malé a dobře ohraničené tumory.^[17]

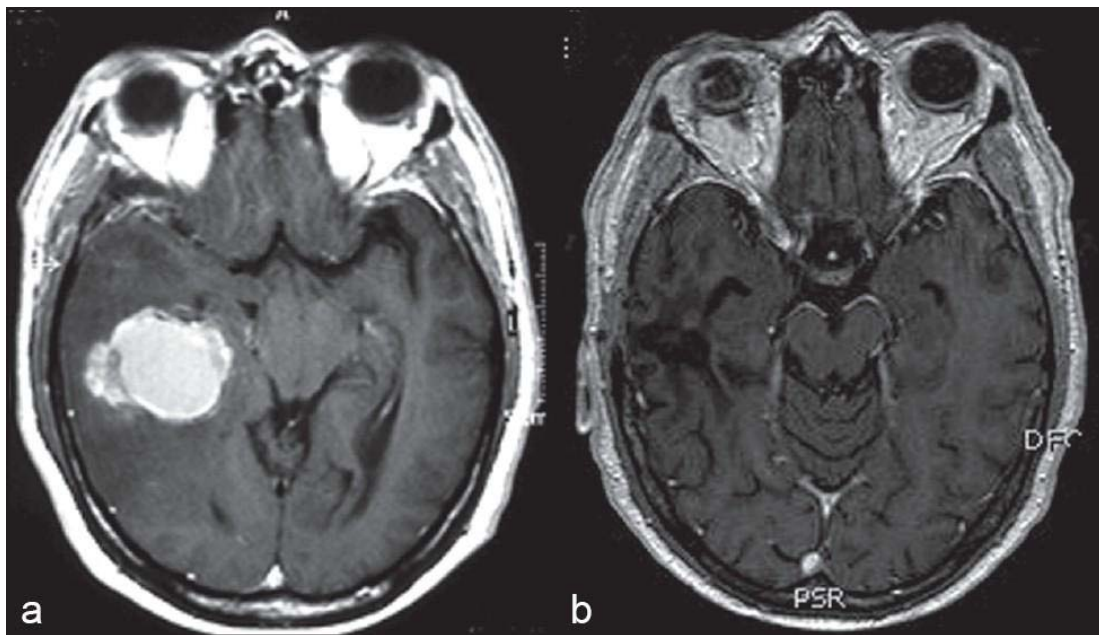
4. Leksellův gama nůž

- Neinvazivní metoda, kdy se patologické ložisko ozařuje úzkým paprskem vysoce koncentrovaného gama záření.
- Často používaná metoda při metastázách, mnohočetných nádorech či AV malformacích.^[18]

5. Chemoterapie

- Principem je podávání cytostatik (látek, které narušují buněčné dělení, hlavně u rychle se dělících buněk, mezi něž patří i ty rakovinotvorné).
- Problém činí pronikání cytostatik přes hematoencefalytickou bariéru, proto se chemoterapie u nádorů mozku používá zřídka.^{[19] [20]}

Jako příklad úspěšné léčby může sloužit obr. 3, který ukazuje snímky pacienta s metastázou adenokarcinomu plic v pravém spánkovém laloku (a). 7 let po úspěšné resekci a následné celkové radioterapii se u pacienta stále neprojevily známky recidivy (b).

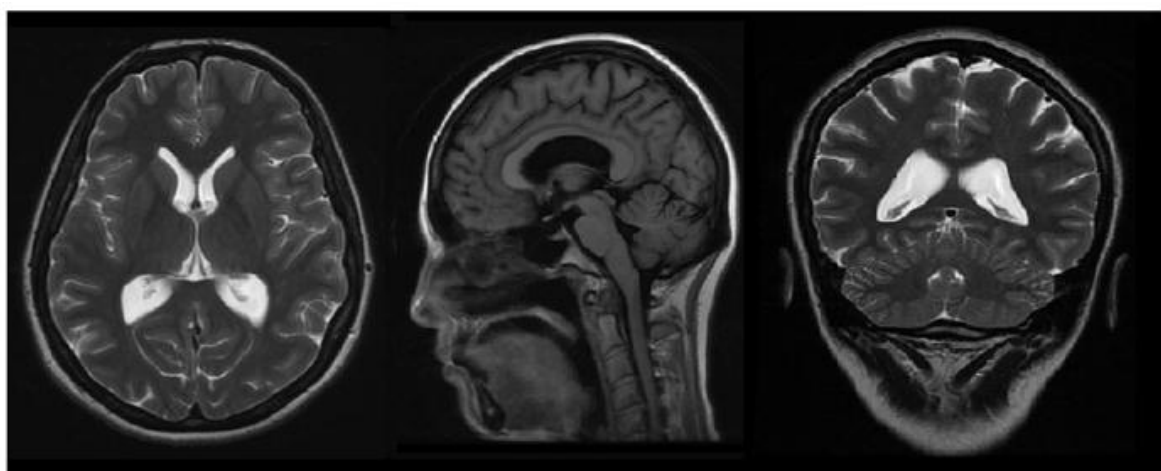


Obr. 3: T1W snímky pacienta a) před operací a b) 7 let po operaci^[21]

2 Magnetická rezonance

Magnetická rezonance je jednou z moderních zobrazovacích metod používaných hlavně ve zdravotnictví. Působením silného magnetického pole dojde k vychýlení magnetických momentů atomových jader, které je zachyceno a zobrazeno pomocí PC. MR nevyužívá ionizující záření, a proto je pro organismus méně zatěžující než rentgen či CT. Zvolenou oblast těla lze zobrazit v libovolné rovině řezu, na CT pouze v rovině axiální.

MR je díky vysokému tkáňovému kontrastu také jednou z nejcitlivějších metod pro zobrazování měkkých tkání a posuzování jejich patologií. Proto se dnes využívá nejen při zobrazování mozku a míchy, ale i cév, srdce nebo dutiny břišní. Snímky MR mozku všemi zobrazovacími rovinami ukazuje obr. 4.



Obr. 4: MR snímky rovinou axiální (vlevo), sagitální (uprostřed) a koronární (vpravo) ^[22]

2.1 Princip

Jádro atomu je tvořeno protony a neutrony, které uvnitř jádra obíhají kolem vlastní osy. Rotující nabitě protony vytvářejí zevní magnetické pole. Protony atomových jader mají tendenci se párovat, čímž se jejich magnetický moment ruší (nemají spin).

Pokud má jádro liché nukleonové číslo, nedojde ke vzájemnému rušení jejich spinů. Proto jsou pro MR použitelná jen jádra s lichým počtem protonů, nejčastěji vodík. Vodík má v jádře pouze jeden proton a také je nejhojnějším prvkem v biologické tkáni, díky čemuž může MR poskytnout až 1000× silnější signál než ostatní prvky. Teoreticky však lze využít i další prvky s lichým počtem protonů, např. ^{13}C , ^{19}F , ^{23}Na , ^{31}P . ^[23]

Klasická teorie uvažuje směr magnetických momentů ke znázornění jejich uspořádání. Pokud jsou jádra atomů vystavena externímu magnetickému poli, srovnají své magnetické momenty buď paralelně (ve stejném směru jako vnější magnetické pole) nebo antiparalelně (proti směru vnějšího magnetického pole). Při pokojové teplotě bude vždy více jader s paralelně uspořádaným magnetickým momentem než těch s antiparalelním uspořádáním. Proto konečný vektor

magnetizace pacienta (tedy součet všech magnetických momentů jednotlivých jader) bude uspořádán paralelně k externímu magnetickému poli.^[24]

Kvantová teorie využívá ke znázornění uspořádání jader jejich energetického stavu. Podle této teorie se magnetické momenty vodíkových jader v přítomnosti externího magnetického pole srovnají do dvou energetických stavů. Vodíková jádra následně dělíme do dvou kategorií:

- *Spin up* jádra - jádra s nízkou energií, která není dostatečně silná odporovat vnějšímu magnetickému poli, a proto uspořádají své magnetické momenty paralelně s tímto polem.
- *Spin down* jádra - jádra s dostatečnou energií odporovat externímu magnetickému poli, tato jádra uspořádají své magnetické momenty antiparalelně.^[24]

Oba stavy jsou téměř stejně pravděpodobné, protože rozdíl jejich energií je malý.

Výsledná magnetizace je dána vektorovým součtem jednotlivých magnetických momentů, který způsobí zvýšení magnetického pole v dané oblasti. Tento vektor výsledné magnetizace vykonává ve vnějším magnetickém poli precesní pohyb s Larmorovou frekvencí. Jádra různých prvků mají různé frekvence precese, obecně však platí, že frekvence precese přímo závisí na velikosti indukce externího magnetického pole (čím je magnetické pole silnější, tím je frekvence precese vyšší.) K dosažení rezonance je nutné excitovat atomová jádra frekvencí vysokofrekvenčního (VF) pulzu specifickou pro každý prvek (např. ¹H při externím magnetickém poli o indukcii 1 T má frekvenci 42,6 MHz).^[23] Díky tomu bude rezonovat jádro zvoleného prvku, ale ne jádra ostatních prvků.

Transverzální magnetizace je stav, který vznikne působením VF pulzu kolmého na směr hlavního magnetického pole, jež rotuje synchronně s precesním pohybem a jež způsobí odklonění výsledné magnetizace od směru externího magnetického pole o 90°. Po odeznění VF pulzu vykonává vektor výsledné magnetizace precesní pohyb kolem statického magnetického pole s Larmorovou frekvencí a je detekován jako indukované, časově proměnné napětí na přijímací cíve.^[23]

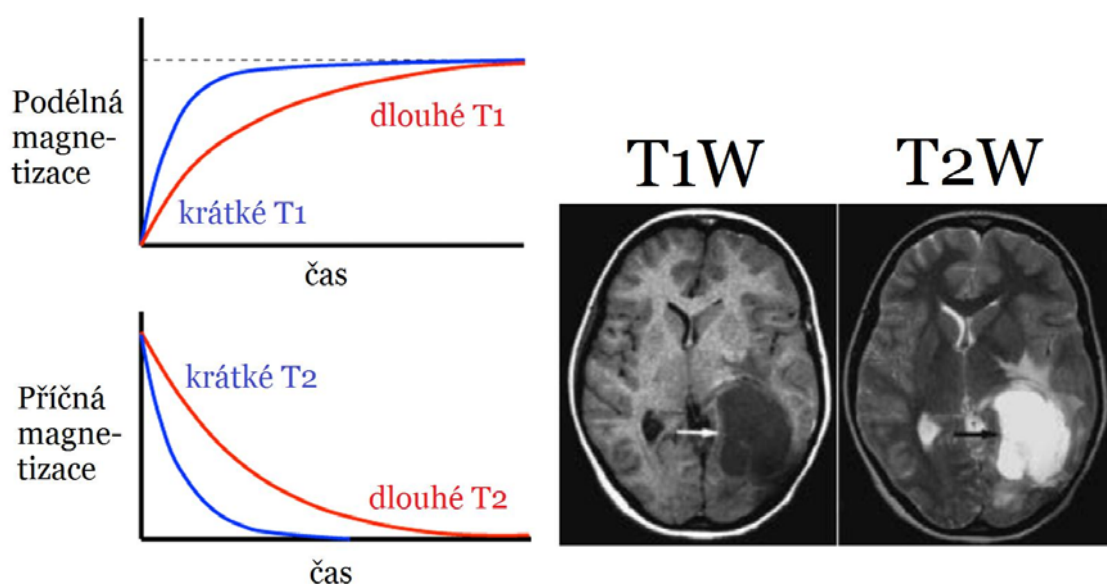
2.2 Relaxační časy T_1 a T_2

Aplikovaný VF pulz dodá energii jádrům určitých atomů a způsobí vychýlení jejich vektorů o 90°. Jádra se mohou do původního stavu vrátit předáním přebytečné energie do okolí, nazývaného *lattice* neboli mřížka. T_2 relaxace je způsobena interakcemi mg. polí sousedících jader atomů. V důsledku toho dochází k zániku transverzální magnetizace a fázové koherence.

Relaxační čas T_1 je doba, která je nutná k zotavení 63 % původní longitudiální magnetizace. Průměrná frekvence závisí na velikosti molekul. Větší molekuly, např. molekuly tuku, se pohybují pomaleji, zato rychleji vstřebávají energii, a proto mají kratší T_1 relaxační čas (150 - 250 ms). Menší molekuly, jako např. molekuly vody nebo likvoru, se pohybují rychleji, ale nejsou schopné přijímat energii rychle a ve větší míře, proto mají i delší T_1 relaxační čas (2000 - 3000 ms).^[19] Rozdílné hodnoty T_1 relaxačních časů u různých tkání umožňují diagnostiku a rozlišení patologií, a to pomocí tzv. T_1 vážených obrazů (T_1W). Tkáně s krátkou T_1 relaxací jsou zdrojem více signálu, a proto budou světlejší (hypersignální) na T_1W obrazech.^[25]

Relaxační čas T_2 je doba, za kterou transversální magnetizace ztratí 63 % své původní hodnoty (poklesne z maxima na 37 %.) Efektivita tohoto procesu závisí na vzdálenosti mezi sousedícími molekulami. Molekuly tuku jsou těsně u sebe a pohybují se pomaleji, proto mají o dost kratší relaxační čas T_2 ve srovnání s vodou, jejíž molekuly jsou malé a vzdálené od sebe. Relaxační čas T_2 je obvykle kratší než T_1 ($T_2 = 10 - 20 \% T_1$) (1) Tkáně s krátkým T_1 jsou zdrojem slabšího signálu (hyposignální) v T2W obrazech. Transverzální magnetizace je velmi citlivá na nehomogenity magnetického pole, kvůli čemuž bývá její pokles strmější, než by se očekávalo podle T_2 relaxace. Proto tento pokles popisuje kratší T_2' relaxační čas.^{[26][27]}

Grafické a obrazové znázornění T1 a T2 relaxace představuje obr. 5.



Obr. 5: Časový průběh hodnoty vektoru podélné a příčné magnetizace při měření relaxačních časů T_1 (nahore) a T_2 (dole), T1W a T2W snímky pacienta s nádorem v levém týlním laloku^[28]

2.3 Obrazy vážené relaxačními časy T_1 , T_2 a protonovou hustotou

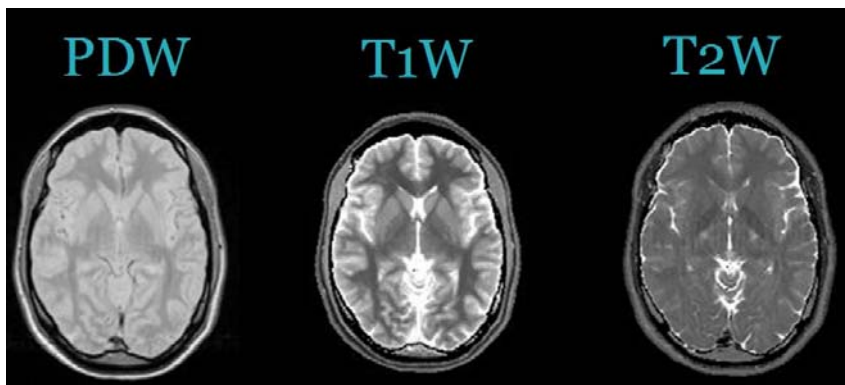
V **T_1 vážených obrazech** musí být zvýrazněna T_1 relaxace a potlačena relaxace T_2 . Tím se maximalizuje vliv longitudinální magnetizace na výsledný kontrast. K dosažení T1W obrazů je nutné zvolit natolik krátký repetiční čas (obvykle 400 - 700 ms), aby se výsledný vektor magnetizace nestihl navrátit do původní pozice.

U **T_2 vážených obrazů** musí být zviditelněn relaxační čas T_2 , čímž dojde k maximalizaci vlivu transversální magnetizace na finální kontrast. K získání T2W obrazů musíme zvolit dostatečně dlouhý čas echa (nad 70 ms), aby výsledný vektor magnetizace v tkáních tuku i vody stihl poklesnout.

Obraz vážený protonovou hustotou (PD) musí rozlišovat hustoty jednotlivých protonů a maximalizovat vliv transversální i longitudinální magnetizace na výsledný kontrast. Toho lze

dosáhnout snížením efektů T_1 i T_2 relaxace pomocí dlouhého repetičního času (nad 2000 ms) a krátkého času echa (10 - 30 ms).^[24]

Srovnání snímků vážených protonovou hustotou, T1 relaxací a T2 relaxací poskytuje obr. 6.



Obr. 6: Rozdíly zobrazení mozku axiální rovinou na PDW, T1W a T2W snímcích^[29]

2.4 Kontrast

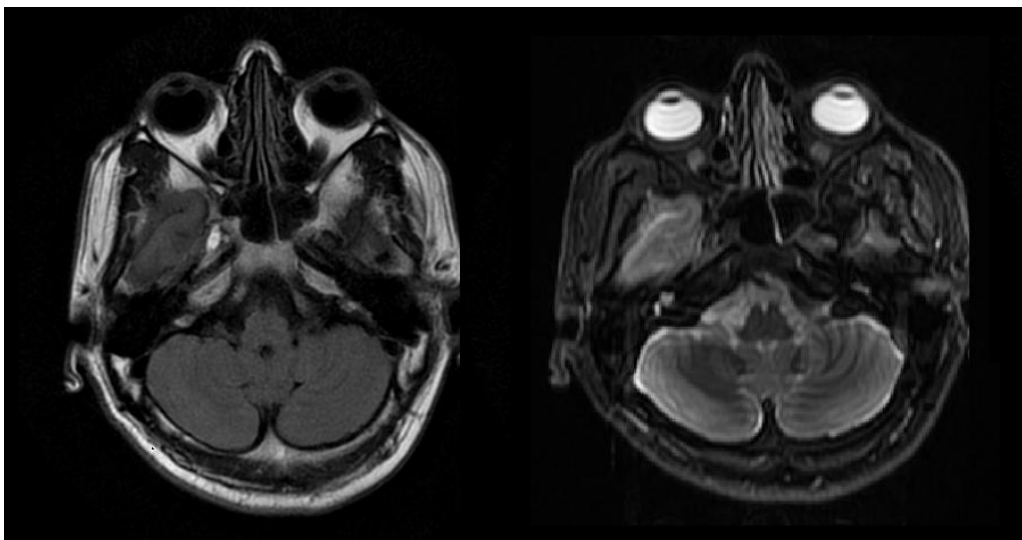
Pokud jsou na snímcích přítomny oblasti s vysokým signálem stejně tak jako hyposignální oblasti, lze snímek označit za kontrastní. Kontrast snímků je kontrolován pomocí:

- **vnějších kontrastových parametrů**, mezi které patří:
 - repetiční čas (T_R), což je čas mezi aplikací 2 VF impulzů pro 1 konkrétní snímek a
 - ovlivňuje délku relaxační doby mezi excitací dvěma VF pulzy,
 - čas echa (T_E), což je čas mezi excitací VF impulzem a pořizováním dat, ovlivňuje délku relaxace mezi excitací VF impulzem přijímáním signálu a
 - *flip angle* představuje úhel, pod kterým rotuje výsledný vektor magnetizace.
- **vnitřních mechanismů kontrastu**, mezi které patří:
 - relaxační čas T_1 ,
 - relaxační čas T_2 a
 - hustota protonů.^[24]

K lepšímu rozlišení jednotlivých tkání na snímcích lze přispět potlačením hypersignální tukové či likvorové tkáně, které můžou zakrývat některé patologické léze.

Potlačení signálu tuku se nejčastěji dosahuje pomocí spektroskopie nebo STIR techniky, která využívá principů T_1 relaxace. Relaxační čas T_1 tuku je velmi krátký a přidáním inverzního pulzu se bude magnetizace tuku a v době excitačního pulzu nacházet na úrovni transversální roviny magnetizace, a proto tuková tkáň nebude zdrojem signálu. Metoda **potlačení signálu likvoru** se nazývá FLAIR (z anglického *fluid-attenuated inversion recovery*) a je založená na principu přidání inverzního času τ , který minimalizuje intenzitu signálu likvorové tkáně. Této techniky se využívá často na T2W obrazech, kde hypersignální likvor často zastiňuje periventrikulární léze.^[23]

Obě tyto metody ukazuje obr. 7.



Obr. 7: Srovnání metody FLAIR (vlevo) a STIR (vpravo) ^[30]

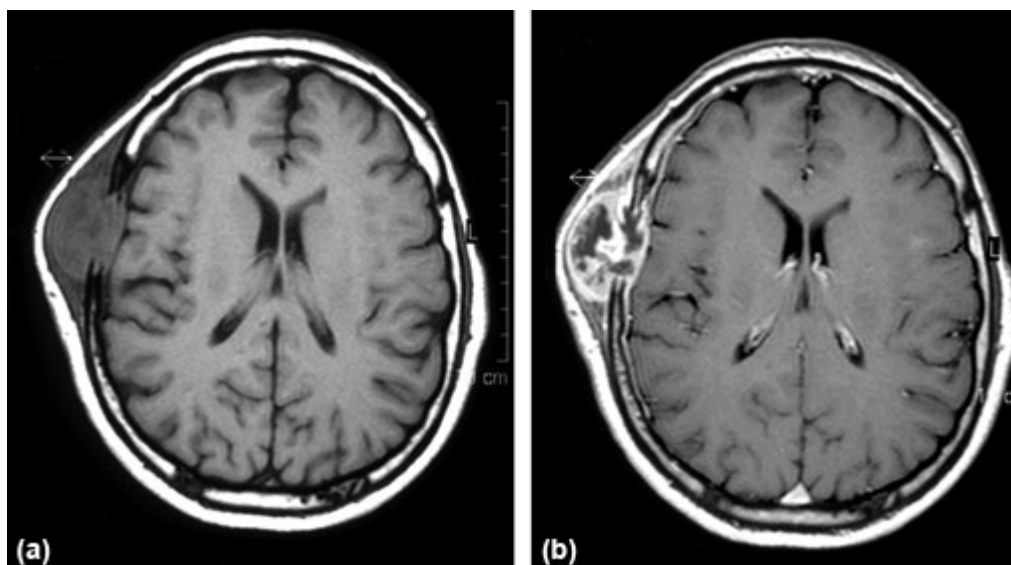
Zvýšení kontrastu mezi tkáněmi se také dosahuje aplikací **kontrastních látek (KL)**. KL by měla být pro tělo netoxická a neměla by v něm zůstat déle, než je potřeba pro snímání. Kontrastní látky mají značně odlišnou Larmorovu frekvenci, proto ovlivňují relaxační proces, především relaxační časy T_1 a T_2 . Více bývá ovlivněn relaxační čas T_1 (cca o desítky procent), relaxační čas pouze o jednotky procent. Pro vyšetření MR s používají především některé paramagnetické (ve vodě rozpustné) látky, obvykle sloučeniny Gd (to zvýší intenzitu signálu tumorózní tkáň), Mn či Fe nebo polarizované plyny jako He a Xe. Magnetická rezonance nepoužívá kontrastní látky obsahující jód. ^{[31] [32]}

Gadolinium samotné je pro lidský organismus vysoce toxické, proto se váže do chelátových komplexů, jejichž prototypem je Gd-DTPA uvedená na trh v roce 1988. V případech nutnosti vysokého kontrastu se využívají superparamagnetické KL, jejichž minimální koncentrace stačí k získání silného signálu. Kontrastní látky lze rozdělit i podle způsobu distribuce v organismu, a to na extracelulární KL (volně se šíří tělními tekutinami a krevním řečištěm, nejčastěji používané při MR vyšetřeních) a intracelulární KL (dochází k jejich vychytávání buňkami určitých tkání, např. jater nebo sleziny). Vedlejší účinky KL jsou většinou přechodné, mezi ně patří nauzea, bolesti hlavy nebo hypertenze. Závažným vedlejším účinkem může být nefrogenní systémová fibróza (NSF). Ledviny vylučují KL z těla, čímž dochází k jejich zatížení, což může NSF způsobit.

Jednou z paramagnetických KL často používaných při zobrazování mozku a míchy pomocí MR je Gadovist. Tento injekční roztok makrocyclických chelátů je určený k intravenóznímu podání a obsahuje 2 hlavní složky, gadolinium a butrol. Alergie na některou z nich je jednou z mála kontraindikací této KL. Díky Gadovistu je možné lépe rozeznat intra a extraaxiální nádory či potvrdit jejich růst. Je to látka často indikovaná i k vyšetření MR perfuzí nebo MR angiografií. Její nevýhodou je vysoká cena, pohybující se v řádech několika tisíců za balení. ^{[33] [34]}

Resovist je jednou z superparamagnetických kontrastních látek. Je založen na bázi ferooxidů, které pronikají do jaterních buněk a zkracují T_1 relaxační časy. Proto je Resovist označován jako

hepatocelulární KL. K jeho masovému rozšíření zatím nedošlo, především kvůli vysoké ceně a nejasným diagnostickým výsledkům.^[35] Praktický přínos KL ukazuje i obr. 8.



Obr. 8: MR snímky pacienta s kraniálním osteosarkomem a) před a b) po aplikaci gadoliniové KL^[36]

2.5 Magnetická indukce

Přístroje MR, které se dnes používají, mají obvykle sílu magnetického pole 1,5 T, přibývá však i tomografů s indukcí základního magnetického pole 3 T a vyššími.

Výhody a nevýhody MR tomografů s indukcí magnetického pole 3 T oproti 1,5 T:

- + lepší výstupní signál a lepší rozlišení,
- + významné urychlení celkového MR vyšetření,
- + minimalizace nejednoznačných diagnóz kvůli nízkému signálu,
- + výhoda při snímání malých objektů a spektroskopických,
- nové fyzikální problémy, např. obrazové artefakty,
- dvojnásobná zátěž pro organismus (především tepelná),
- nutnost více dbát na správnou polohu a použití izolačního materiálu (kvůli nebezpečí tvorby proudových smyček),
- nepříjemná hlučnost,
- vyšší technické nároky na pomocné komponenty (dýchací přístroje apod.),
- vyšší potenciální nebezpečí v přítomnosti kovových stěpin.

Své uplatnění však najdou i přístroje s menší magnetickou indukcí (nejčastěji 0,5 T nebo 0,35 T), a to převážně při vyšetřování klaustrofobních pacientů či u dynamických vyšetření pohybového aparátu. Další výhodou těchto přístrojů je taky výrazně nižší pořizovací cena než u celotělových 1,5 T a 3 T přístrojů.^[23]

2.6 Selekcce řezu a vznik snímků

K **výběru určité vrstvy** v 3D objektu dojde použitím selektivních VF impulzů se specifickou excitační šířkou. Tloušťka vrstvy se dá také nastavit pomocí těchto pulzů, popř. silou gradientů magnetického pole (tvořeno gradientními cívkami, které umožňují změnu magnetického pole). Např. pro vrstvu o tloušťce 12 mm nastavíme VF pulz o frekvenci 2 kHz, nebo gradientní magnetická pole o úrovni $4 \text{ mT}\cdot\text{m}^{-1}$.^[37]

Naprostá většina všech **obrazů MR vzniká** použitím Fourierovy transformace pro identifikaci umístění MR signálu různých oblastí vyšetřované části těla. Díky tomuto algoritmu dostáváme 2D a 3D snímky různých velikostí a rozlišení. Výsledný obraz MR je 2D matice složená z intenzit pixelů (základní stavební jednotky obrazu). Pixely jsou někdy označovány za voxely, tedy jednotky, které zohledňují i tloušťku řezu. MR obrazy nejčastěji obsahují 256×256 pixelů (voxelů). Každý pixel (voxel) představuje celé číslo, které odpovídá intenzitě MR signálu z odpovídající oblasti. Každý pixel je reprezentován dvěma bajty, což celkem umožňuje kódovat 65536 možných hodnot.^[23]

2.7 Indikace a kontraindikace

Indikací k vyšetření MR bývá nejčastěji podezření na úraz či patologické změny mozku a míchy. Sem patří zánětlivá onemocnění mozku (roztroušená skleróza mozkomíšní), cévní onemocnění mozku v podobě aneurysmat a krvácení, záchvatovitá onemocnění (jako např. epilepsie) nebo nádorová onemocnění CNS. MR se také využívá k diagnostice poruch kardiovaskulárního systému a vyšetření tepenného řečiště. Snímky MR pomáhají při problémech muskuloskeletárního systému, kdy MR lokalizuje otoky, krvácení, poranění šlach, vazů a svalů či zobrazí degenerativní onemocnění jako artrózu či artritidu. Nově se vyšetření MR využívá i jako doplněk k biopsii při podezření na nádorové onemocnění prsu a prostaty.^{[38] [39]}

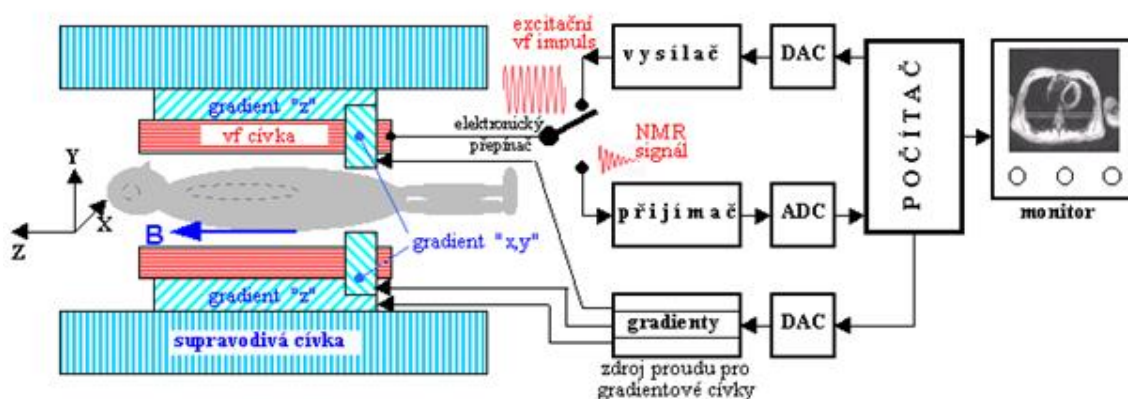
Mezi absolutní **kontraindikace** stále patří kochleární implantát či kardiostimulátor, ačkoliv nejnovější typy těchto přístrojů již mohou být MR kompatibilní a vyšetření MR je možné pod dohledem kardiologů či jiných odborníků. Vyšetření MR nelze provést ani v případě implantovaných defibrilátorů nebo neurostimulátorů. K relativním kontraindikacím, kdy riziko vyšetření MR musí posoudit odborníci, patří veškeré kovové předměty v těle (kloubní náhrady, svorky na cévách nebo některé typy stentů). Vyšetření MR se také obvykle neprovádí v prvních třech měsících těhotenství (trimestru). Problém může nastat u klaustrofobních pacientů, který je řešen vyšetřením na některém z menších a otevřených MR přístrojů, nebo aplikací anxiolytik či anestetik. Překážkou v MR vyšetření může být i nadměrná tělesná hmotnost. Objemnější pacienti se nemusejí vejít do tomografu, který mívá na výšku okolo 60 cm, či se můžou cítit natolik stísněně, že bude MR vyšetření nahrazeno vyšetřením jinou ze zobrazovacích metod.^{[40] [41]}

2.8 Konstrukce MR a průběh vyšetření

Blokové schéma tomografu založeného na principu magnetické rezonance ukazuje obr. 9. Hlavní součásti magneticko-rezonančního tomografu představují:

- **Hlavní magnet**, který generuje homogenní magnetické pole. Tyto magnety dělíme do následujících kategorií podle velikosti magnetické indukce:

- permanentní (slabé magnetické pole - max. 0,3 T, levný, nízké rozlišení),
 - rezistivní (max. 0,5 T, otevřená konstrukce, vysoká hmotnost) a
 - supravodivý (velká magnetická indukce - až 7 T, náročná technologie).
- **Gradientní systém** (gradientní cívky) generuje gradientní magnetické pole. Přepínání gradientních cívek během měření je velmi hlučné a u citlivých pacientů může způsobit i závratě vedoucí k nutnosti ukončení MR vyšetření.
 - **Radiofrekvenční systém** vytváří VF pulzy a zaznamenává signály při relaxacích. V dnešní době se používá systém oddělených vysílacích a přijímacích cívek. Cívky dělíme do následujících kategorií podle jejich konstrukce a použití:
 - cívky povrchové (na povrch těla),
 - cívky objemové (obepínají vyšetřovanou část těla) a
 - cívky celotělové (obepínají celé tělo pacienta).
 - **Stínění** je součástí MR tomografu, které slouží jako ochrana MR proti vnějším VF polím a magnetickému rušení a zároveň chrání okolí před VF vlnami a magnetickým polem produkovaným MR tomografem. Je realizováno např. tenkou kovovou fólií z mědi nebo niklu. Součástí stínícího mechanismu je i konstrukce Faradayovy klece, ve které se každý MR přístroj nachází.
 - **Počítačový systém**, který zajišťuje výpočty, zobrazení, ovládání a nastavování parametrů přístroje. [42] [43]



Obr. 9: Schéma magnetické rezonance [44]

Samotné **vyšetření** magnetickou rezonancí nevyžaduje speciální přípravu. Pacient nemusí být lačný, osoby trpící klaustrofobií mohou předem oslovit lékaře, který zváží podání lehkého sedativa před vyšetřením. V takových případech se pacientům doporučuje vzít s sebou doprovod, po aplikaci sedativ totiž nelze řídit motorová vozidla ani vykonávat jiné činnosti vyžadující soustředění. Před začátkem vyšetření musí pacient dodat žádanku na vyšetření sepsanou indikujícím lékařem, poté je poučen o požadované přípravě i postupu vyšetření a podepisuje informovaný souhlas s vyšetřením. Za nezletilé pacienty podepisují zákonní zástupci, výjimku tvoří urgentní případy v ohrožení života. Při vlastním vyšetření radiologický asistent zkontroluje jméno pacienta a žádanku, pak se ujistí o absenci důvodů pro kontraindikaci i všedních kovových doplňků (náušnice, hodinky, brýle apod.), a posléze uloží pacienta na vyšetřovací stůl. Následuje nastavení správné pozice vyšetřované části těla v tomografu a začíná snímání. Během něj může pacient slyšet nepříjemné zvuky způsobené činností elektromagnetického systému a změnami nastavení

jednotlivých VF pulzů. V průběhu snímání je také možná aplikace kontrastní látky pro lepší rozlišení jednotlivých tkání. Po skončení vyšetření pacient čeká, až radiologický asistent (RA) nebo lékař zkontroluje, že je zobrazení kvalitní a nemusí se opakovat. [45] [43]

Doba celkového MR vyšetření se pohybuje mezi 30 - 60 minutami v závislosti na vyšetřované oblasti. Jedno vyšetření MR stojí 5 000 - 8 000 Kč. V současné době je v ČR zhruba 50 tomografů založených na principu magnetické rezonance, dodávané různými výrobci jako např. Siemens, Toshiba nebo Phillips. Pořizovací cena každého z MR přístrojů je minimálně 20 000 000 Kč. [43] Tomograf MR Radiologické kliniky FN Brno o magnetické indukci 1,5 T ukazuje obr. 10.



Obr. 10: Tomograf magnetické rezonance FN Brno. [46]

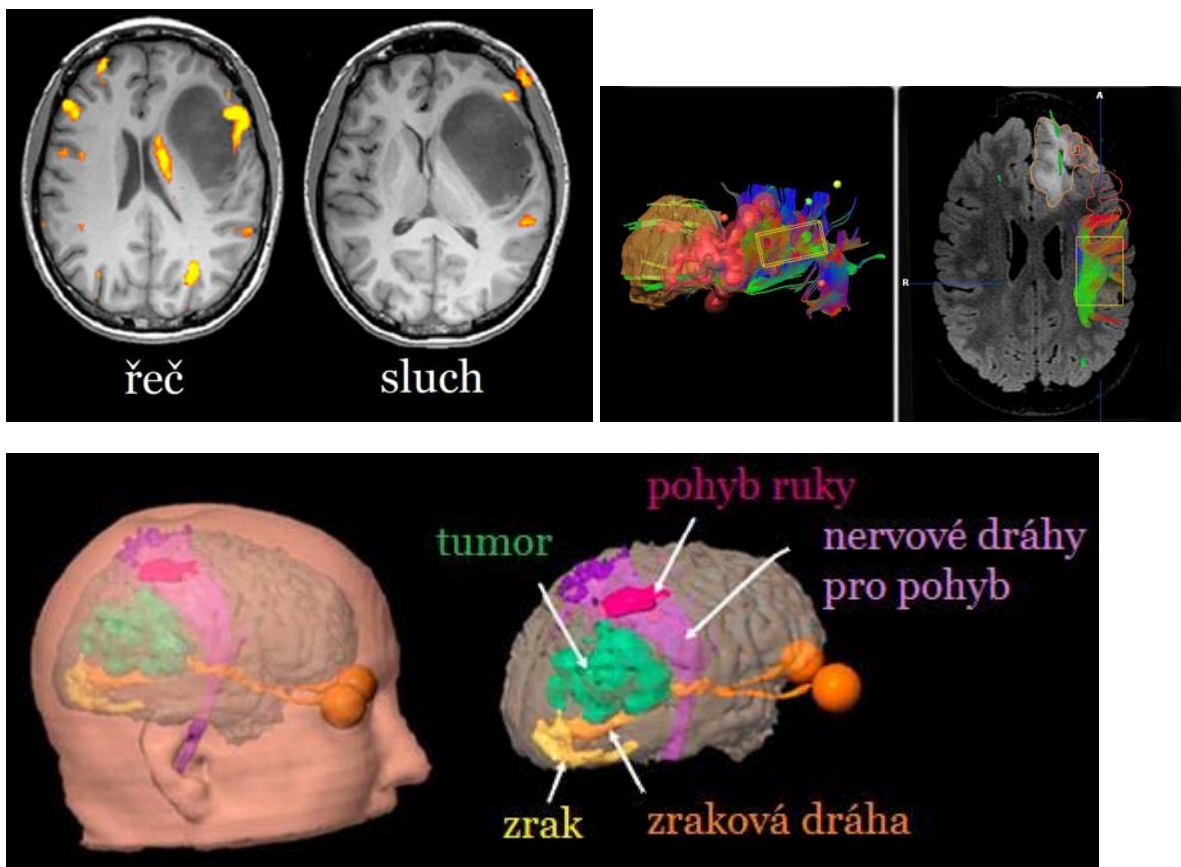
2.9 Další modality MR

Tomografický přístroj na principu magnetické rezonance dokáže vhodně zobrazit a rozlišit měkké tkáně, ale i některé jejich vlastnosti, jako např. průtok krve nebo difuzi určitých molekul. Na této skutečnosti jsou založeny další modality vyšetření vycházející z principů MR a zabývající se konkrétním parametrem zobrazovaných tkání. Díky těmto metodám je možné určit míru poškození a funkčnosti tkáně, což při standardním zobrazení nemusí být rozlišitelné. Mezi další modality MR patří:

- **MR angiografie (MRA)** zobrazuje průtok krve cévami nebo tok likvoru.
 - Využívá pohybu jader jednotlivých atomů.
 - Některé angiografie používají KL (Contrast Enhanced MRA), jiné ne (Phase Contrast MRA, Time of Flight MRA).
- **Funkční magnetická rezonance (fMRI)** slouží k funkčnímu zobrazení mozkové aktivity.
 - Pracuje na principu změny perfuze a objemu krve.
 - Zisk obrazů mozku je možný v klidu i při aktivní činnosti.
 - Uplatňuje se hlavně v neurologii.
- **Difuzní MR (DWI)** využívá změn signálů způsobených difuzí molekul vody ve tkáních.
 - Podstatou difuze je neuspořádaný tepelný pohyb molekul (všesměrový nebo omezený).

- Výsledkem je šedoškálová mapa míry difuze (DWI) nebo barevná mapa směrů difuze (DTI)
- **Perfuzní MR (PWI)** umožňuje měření kapilární perfuze tkání.
 - Aplikace KL způsobí snížení signálu T_2 relaxace v ischemické mozkové tkáni.
 - Umožňuje získání parametrických map a výpočtu regionálního mozkového krevního objemu.
 - Umožňuje rozeznání hyperakutního infarktu mozkové tkáně a tkáně „penumbra“ (kterou lze ještě zachránit).
- **MR spektroskopie** slouží detekci přítomnosti chemických látek ve tkáních. MR spektroskopii dělíme do následujících kategorií:
 - protonová (informace o koncentraci sloučenin s vodíkem), vhodná při sledování metabolismu mozkové tkáně,
 - fosforová (informace o zastoupení metabolitů obsahujících fosfor), vhodná pro popis energetického metabolismu (např. svalů či jater),
 - Při zkoumání spekter pomocí MR je nutné zajistit extrémně homogenní vnější magnetické pole a krátké VF impulzy.^{[23] [43] [47]}

Využití modalit u předoperačních vyšetření pacienta s nádorem frontálně vlevo ukazuje obr. 10.



Obr. 11: Určení řečového a sluchového centra pomocí fMRI (nahore vlevo), nervových drah díky DWI (nahore vpravo) a výsledná 3D vizualizace (dole)^[48]

3 Metodologie výzkumu

3.1 Základní soubor dat

Oddělení radiologie FN Brno v Bohunicích pro tento výzkum poskytlo MR snímky několika desítek pacientů s nádorem mozku. Tyto pacienty bylo možné rozdělit do dvou kategorií: a) pacienti s primárním tumorem a b) pacienti s metastázou. Skupina pacientů s primárním mozkovým tumorem je velmi různorodá, vyskytují se u nich méně nebezpečné astrocytomy (grade II) i vysoce maligní (grade IV) glioblastomy, u nichž doba přežití pacienta zřídka překročí 12 měsíců.

Všichni pacienti, jejichž snímky byly zkoumány, podstoupili vyšetření magnetickou rezonancí na radiologické klinice FN Brno v Bohunicích v letech 2012 - 2014. Mezi těmito pacienty bylo 5 žen a 8 mužů. Věkem se pacienti poněkud odlišovali, nejmladšímu z nich by tento rok bylo 40 let (rok nar. 1976), nejstarší by se letos dožil 76 let (rok nar. 1940). Průměrný věk pacientů pro rok 2016 by odpovídal 62 roků. V porovnání věku pacientů s primárními tumory a pacientů se sekundárními tumory byli pacienti s gliomem v průměru o 11 let starší než pacienti s diagnózou mozkové metastázy. Při snímání všech pacientů obou kategorií byl repetiční čas u T1W snímků vždy nastaven na 25 ms, čas echa okolo 4,1 ms (4,055 - 4,136 ms). Pro FLAIR snímky byl repetiční čas pokaždé 8000 ms, čas echa okolo 283 ms (281,719 - 296,946 ms).

Využity byly série snímků T1W a snímků FLAIR každého z pacientů. Jedna série byla tvořena 209 (pro T1W sérii) až 300 (pro sérii FLAIR) snímků (řezy). Vzdálenost mezi jednotlivými snímky byla u T_1 vážených obrazů 0,8 mm (tloušťka řezu 1,6 mm) a u obrazů FLAIR je vzdálenost mezi řezy 0,6 mm (tloušťka řezu 1,2 mm).

Cílem výzkumu bylo získat takové parametry (markery) tumoru a edému obou kategorií, které by dovolily s danou přesností klasifikovat primární a metastatické nádory.

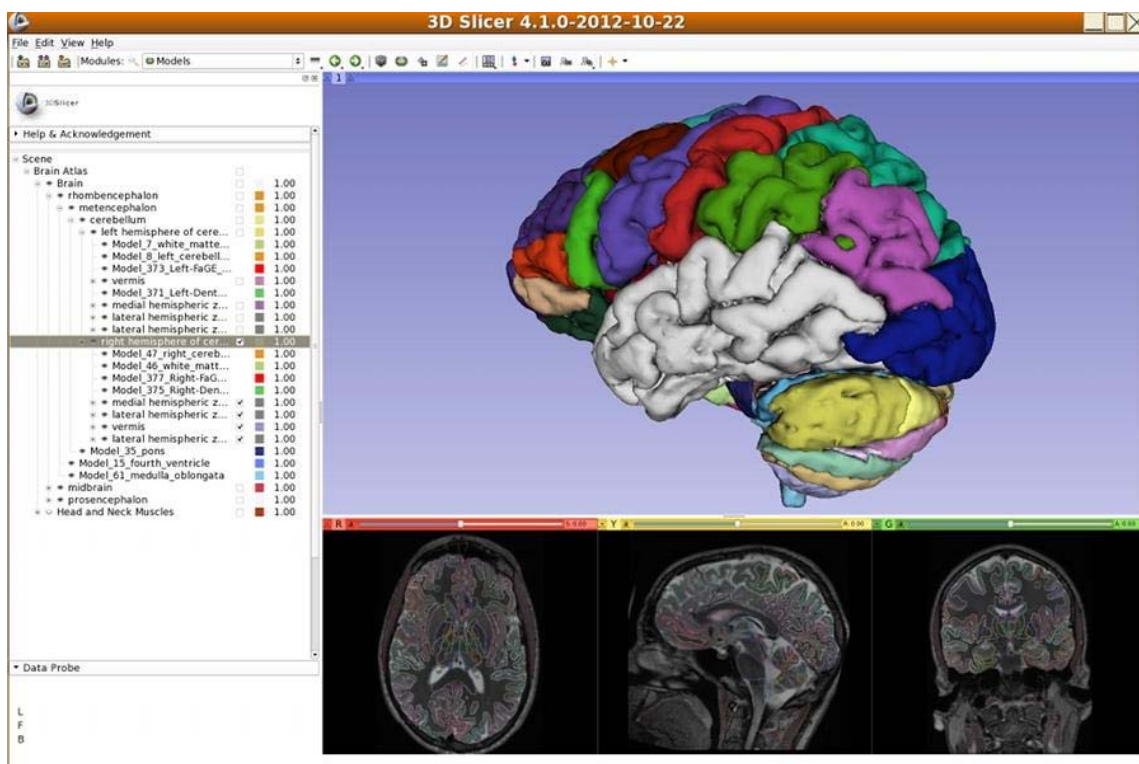
3.2 Manuální segmentace 3D dat

Tento výzkum vyžadoval vizualizaci obrazových dat a možnost ohraničení určitých oblastí k další analýze. Selekcce byly prováděny manuálně a s maximální snahou o preciznost, aby se minimalizovaly nepřesnosti, které by mohly způsobit odchylky následných výpočtů a výsledků. Pro manuální segmentaci snímků byly využity 2 programy.

3D Slicer je softwarový program určený k analýze a vizualizaci medicínských snímků. Tento nástroj připomíná profesionální software dodávaný s tomografem, který je vždy součástí radiologické pracovní stanice, a podporuje všestrannou vizualizaci i pokročilé funkce jako automatickou segmentaci. Pro klinické použití však není schválený FDA. Slicer vznikl jako výsledek několika nezávislých projektů zaměřených na vizualizaci snímků, chirurgickou navigaci a využití grafického rozhraní. První prototyp tohoto programu představil David Gering v roce 1999. 3D Slicer je volně dostupný a nevyžaduje žádné speciální doplňky, najdeme jej v 32 nebo 64bitových verzích pro Windows i ve variantě pro operační systémy Mac a Linux.^[49]

Software 3D Slicer byl ve výzkumu využit k prohlížení snímků pacientů. Ty je možné zobrazit ve všech třech rovinách (axiální, koronární a sagitální), lze si nastavit konkrétní typ snímků (pro tento výzkum byly důležité hlavně T1W a FLAIR VISTA snímky). K dispozici je i varianta vzájemného prolínání více typů snímků, která slouží k přesnějšímu určování polohy patologií (určení míry

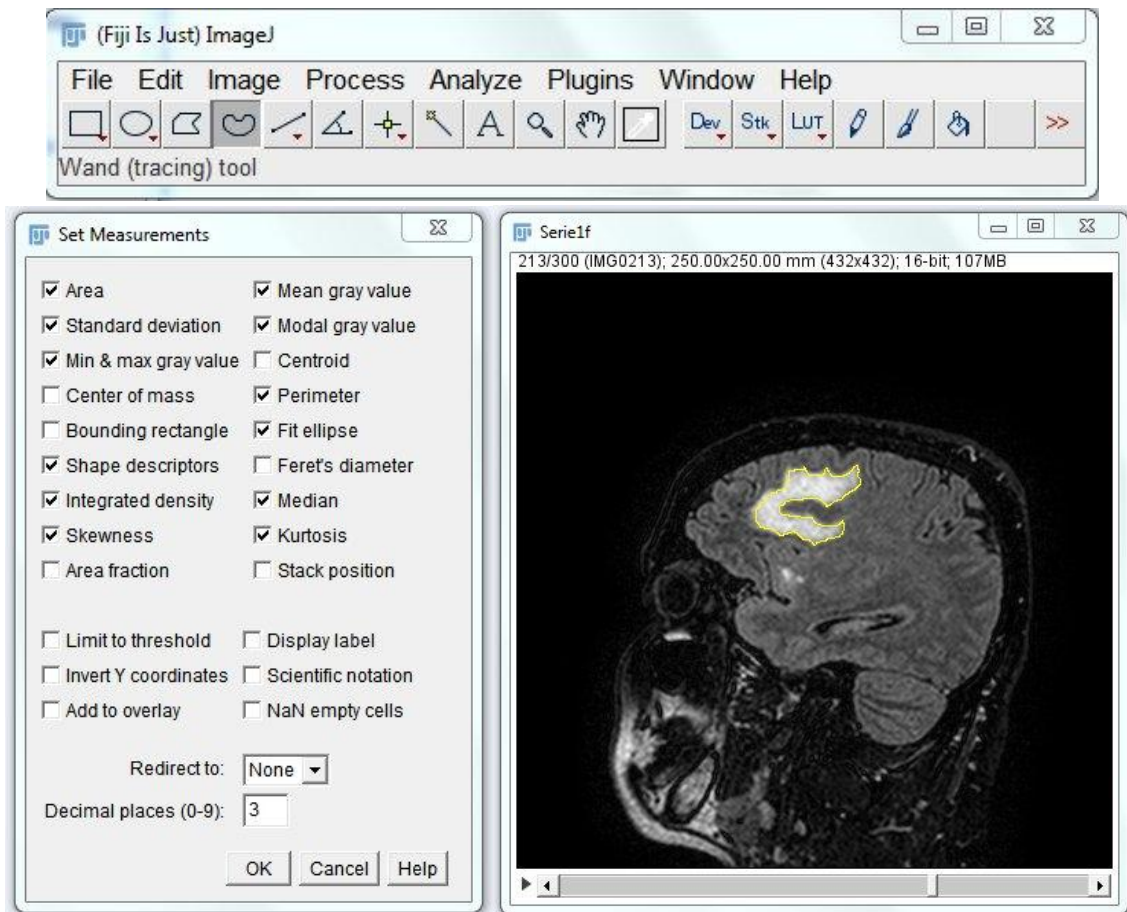
registrace obrazových dat), zde konkrétně tumoru a edému. Trojrozměrného zobrazení v každé rovině je dosaženo zařazením po sobě jdoucích snímků. Pohyb mezi jednotlivými snímky vytváří výsledný efekt 3D průřezu. Velmi užitečná je také možnost vytvoření celé série snímků v konkrétní rovině v podobě souborů ve formátu DICOM. Tuto sérii lze vyexportovat a použít pro další účely i v jiných programech. Zobrazení vyšetřovaného pacienta je ukázáno na obr. 12.



Obr. 12: Zobrazení MR snímků v programu 3D Slicer

Program **Fiji** je určený původně ke zpracovávání mikroskopických obrazových dat a je založený na platformě programu ImageJ (program navržený taktéž pro zpracovávání vědeckých vícerozměrných obrazů). Oba tyto programy jsou volně šiřitelné. Fiji je tvořen spoustou užitečných pluginů sloužících k vědecké analýze obrazů, díky čemuž není nutná instalace pomocných komponentů. Tento program byl původně určen vědcům zabývajícím se neurologií, dnes je však využíván i v buněčné biologii, genetice nebo parazitologii. ^{[50] [51]}

Do tohoto programu byly nahrány série snímků vybraných pacientů, vytvořených v programu 3D Slicer. Zobrazeny byly ty snímky, na kterých se vyskytoval nádor nebo otok (jako kontrola sloužily mnohočetné typy snímků zobrazené v programu 3D Slicer i popisy a ukázky lokalizace tumoru a edému každého pacienta vypracované lékaři z FN Brno.) Z nich bylo pro tento výzkum vybráno 10 reprezentativních řezů celkovým rozložením nádoru a otoku každého pacienta k podrobnější analýze. Pomocí nástroje ručního výběru (*hand selection*) byly označeny oblasti tumoru nebo edému na každém snímku. Poté bylo provedeno měření vybraných parametrů daných oblastí. Základní používané funkce v programu ImageJ udává obr. 13.



Obr. 13: Program ImageJ; nahoře prostředí programu; vlevo dole dialogové okno pro nastavení měřených parametrů; vpravo dole ukázka manuální selekce oblasti edému.

3.3 Zkoumané parametry

Parametry, které byly v označené oblasti tumoru nebo edému měřeny, lze rozřadit do 2 kategorií:

1. Tvarové deskriptory, mezi které patří:

- **plocha** označené oblasti v pixelech,
- **obvod** (délka vnějšího ohraničení dané oblasti),
- **délka hlavní a vedlejší poloosy vepsané elipsy a její sklon v obraze** (úhel mezi primární osou a linií paralelní se středem zvolené části),
- **hustota** daná součtem počtu pixelů v selekci,
- **kruhovitost** udává, do jaké míry se vyznačený objekt blíží ke tvaru kružnice v hodnotách od 0 (velmi protáhlý tvar, téměř úsečka) do 1 (dokonalý kruh), výpočet:

$$C = 4\pi \cdot \frac{S}{O},$$

kde S je obsah a O je obvod analyzované oblasti.

- **poměr délky hlavní a vedlejší poloosy vepsané elipsy**, daný vztahem:

$$AR = \frac{Major}{Minor},$$

kde *Major* je délka hlavní poloosy a *Minor* je délka vedlejší poloosy.

- **kulatost** vybrané oblasti, která je daná vztahem:

$$R = 4 \cdot \frac{S}{\pi \cdot Major^2},$$

- **celistvost** určuje komplexnost tvaru vybrané oblasti a je daná vztahem:

$$SO = \frac{S}{S_k},$$

kde S_k představuje konvexní plochu.

2. Jasové deskriptory, kam patří:

- **odhad střední hodnoty intenzity** daný součtem hodnot intenzity všech pixelů vybrané oblasti děleným počtem pixelů,
- **směrodatná odchylka intenzity** pixelů vybrané oblasti,
- **modální hodnota intenzity** ukazuje na nejčastěji se vyskytující hodnotu intenzity ve vybrané oblasti,
- **maximální hodnota intenzity** uvnitř označeného plochy,
- **minimální hodnota intenzity** uvnitř ohraničené oblasti,
- **součet intenzit pixelů** dané oblasti,
- **medián** hodnot pixelů v dané oblasti,
- **šikmost** hustoty pravděpodobnosti intenzit zvolené oblasti,
- **strmost** hustoty pravděpodobnosti zvolené oblasti. ^[52]

4 Statistické zpracování dat

Po získání číselných hodnot parametrů tumoru a edému pacientů obou kategorií bylo nutné tato data upravit pro aplikaci statistických metod. Protože bylo měření jednotlivých parametrů provedeno desetkrát u tumoru a desetkrát u edému každého pacienta, došlo nejprve k vytvoření mediánové hodnoty pro každý parametr tumoru nebo edému. (Hodnoty parametrů se v některých případech značně odlišovaly, proto byl zvolen medián namísto průměru, neboť průměr vycházel značně nepřesně při výskytu několika enormních hodnot v souboru hodnot parametrů.) Použitím mediánu hodnot parametrů jednotlivých řezů celkovým objemem tumoru a edému bylo zmenšeno riziko nepřesnosti, která byla způsobena využitím 2D snímků namísto 3D obrazů.

Každý pacient byl nyní reprezentován čtyřmi hodnotami pro každý zkoumaný parametr. Medián hodnot tumoru na T1W snímcích, medián hodnot tumoru na FLAIR snímcích, medián hodnot edému na T1W snímcích a medián hodnot edému na FLAIR snímcích. Tato data byla využita při následném statistickém zkoumání.

Z těchto měřených hodnot byly vypočteny ještě dvě hodnoty (jedna pro T1W snímky, druhá pro snímky FLAIR), odvozené od hodnot určitého parametru pro tumor a pro edém. Tyto hodnoty (zkráceně označované jako %e/t) udávají procentuální poměr hodnoty zkoumaného parametru edému k hodnotě téhož parametru u tumoru v daném typu snímků.

4.1 Krabicové grafy

Krabicový graf neboli *boxplot* vytvořil J. W. Turkey pro explorační analýzu dat. Tento graf zobrazuje všechny vlastnosti rozdělení zkoumaných hodnot a pomáhá odhalit extrémní hodnoty vybočující ze souboru. Velmi užitečný je *boxplot* také při porovnávání hodnot dvou skupin.

Základ krabicového grafu tvoří obdélník, přezdívaný taktéž krabice. Střed této krabice tvoří medián (druhý kvartil) hodnot, spodní okraj představuje první kvartil a horní okraj udává třetí kvartil analyzovaných hodnot. Další součástí krabicového grafu jsou tzv. fousy, tvořené svislou čarou z horního a dolního okraje krabice, a mohou reprezentovat několik hodnot. Standardní odchylku nad a pod střední hodnotou dat, nejnižší údaj spodního kvartilu a nejvyšší hodnotu horního kvartilu nebo minimální a maximální hodnotu z daného souboru dat. ^[53] ^[54] Pro tento výzkum bylo použito právě minimální a maximální hodnoty základního souboru.

Samotné vytvoření *boxplotu* závisí na použitém programu. Pokročilejší statistické programy (jako např. program STATISTICA) jej automaticky vytvářejí ze zadaných hodnot, naproti tomu v základním vybavení programu MS Excel je nutné krabicové grafy vytvářet pomocí sloupcových grafů a chybových úseček.

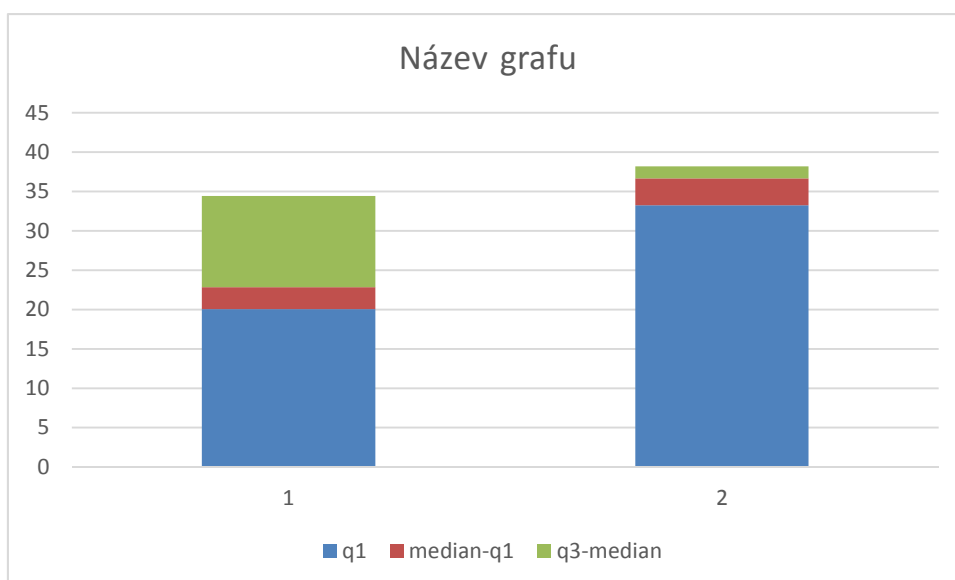
K vytvoření *boxplotu* v MS Excelu je nutné připravit si tabulku s požadovanými hodnotami (Min, Q1, Median, Q3, Max) a poté vedle těchto hodnot vytvořit hodnoty jejich rozdílů, tedy Q1 - Min, Q1, Median - Q1, Q3 - Median, Max - Q3. Příklady těchto hodnot ukazuje tab. 1.

Tab. 1: Vlevo jsou hodnoty pro krabicový graf, vpravo jejich rozdíly nutné k vytvoření *boxplotu*

	<i>glio</i>	<i>meta</i>
Min	13,466	30,062
Q1	20,064	33,258
Median	22,853	36,678
Q3	34,432	38,190
Max	52,492	41,126

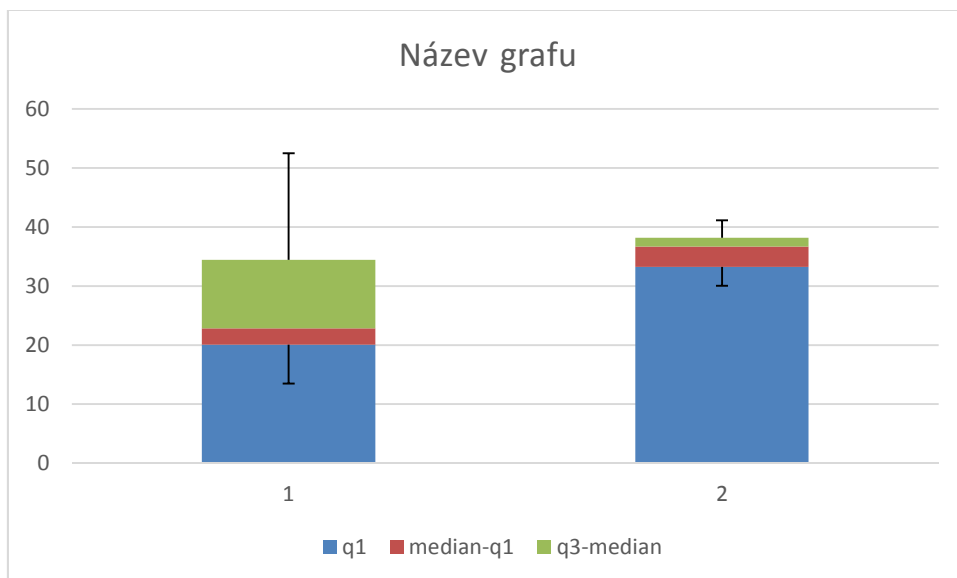
	<i>glio</i>	<i>meta</i>
Q1-Min	6,5975	3,1960
Q1	20,064	33,258
Median-Q1	2,7895	3,4193
Q3-Median	11,579	1,5128
Maximum-Q3	18,060	2,9355

Dalším postupem je označení prostředních tří řádků v pravé tabulce a vytvoření sloupcového grafu. Příklad takového grafu je ukázán na obr. 14.



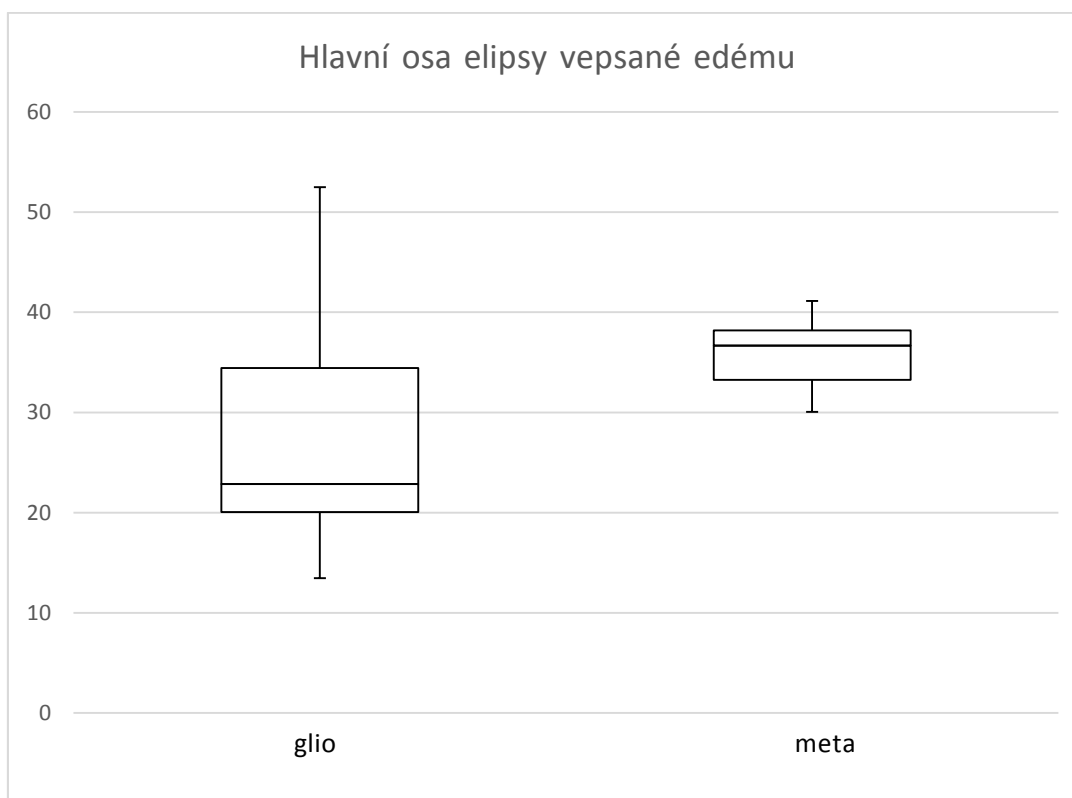
Obr. 14: Sloupcový graf představující základ krabicového grafu

Poté je potřeba označit spodní (modrou) část grafu, zvolit chybové úsečky v záporném směru a jako zápornou chybovou hodnotu vybrat hodnoty Q1-Min. Kladná chybová hodnota musí být ponechána ={1}. Horní část fousů lze získat označením horní (zelené) části, chybovou úsečku je nutné nastavit pouze na kladný směr, kladná chybová hodnota bude představovat hodnoty Max-Q3, záporná chybová hodnota zůstane beze změn (= {1}) viz obr. 15.



Obr. 15: Sloupcový graf se zvolenými chybovými úsečkami

Na závěr stačí horním dvěma částem (tedy zelené a červené části) grafu nastavit pevné ohraničení a všem třem částem odebrat výplň. Nastavením popisů grafu se dosáhne finální verze jako na obr. 16.



Obr. 16: Finální krabicový graf

Pokud byla některá z výchozích hodnot pro *boxplot* (Min, Q1, Median, Q3, Max) záporná, nebyl předchozí postup použitelný. Pro vytvoření krabicového grafu se musela ke všem výchozím hodnotám přičíst konstanta, která byla větší než nejmenší z výchozích hodnot. Poté byly vytvořeny vzájemné rozdíly těchto hodnot (podobně jako u předchozího postupu) a nakonec přidána jedna libovolná hodnota, stejná pro obě kategorie (primární a sekundární tumory) viz tab. 2 a tab. 3.

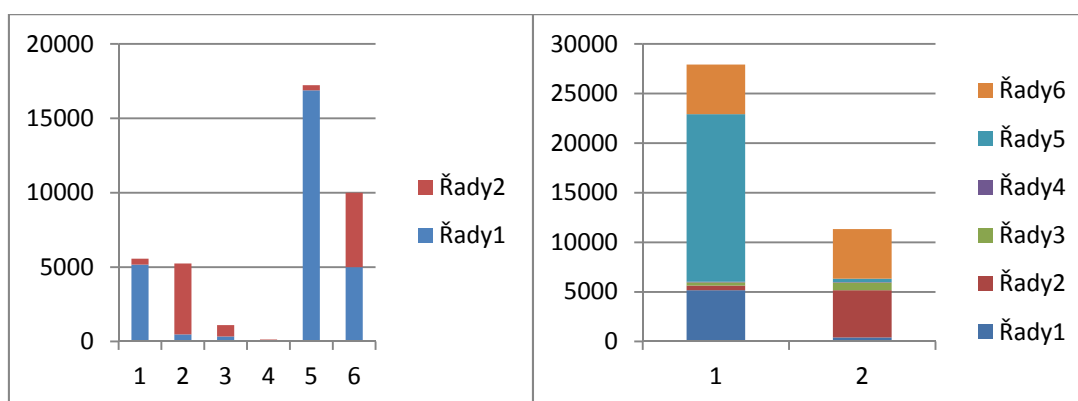
Tab. 2: Výchozí hodnoty pro *boxplot* před a po přičtení konstanty X

			X = 6000	
	<i>glio</i>	<i>meta</i>	<i>glio</i>	<i>meta</i>
Min	-834	-5596,069869	5166	403,9301
Q1	-364,259	-821,4545455	5635,741	5178,545
Median	-38,6939	-50,61418926	5961,306	5949,386
Q3	34,78261	-2,907801418	6034,783	5997,092
Max	16914,29	340,1933702	22914,29	6340,193

Tab. 3: Vzájemné rozdíly hodnot po přičtení konstanty X a přidání libovolné hodnoty.

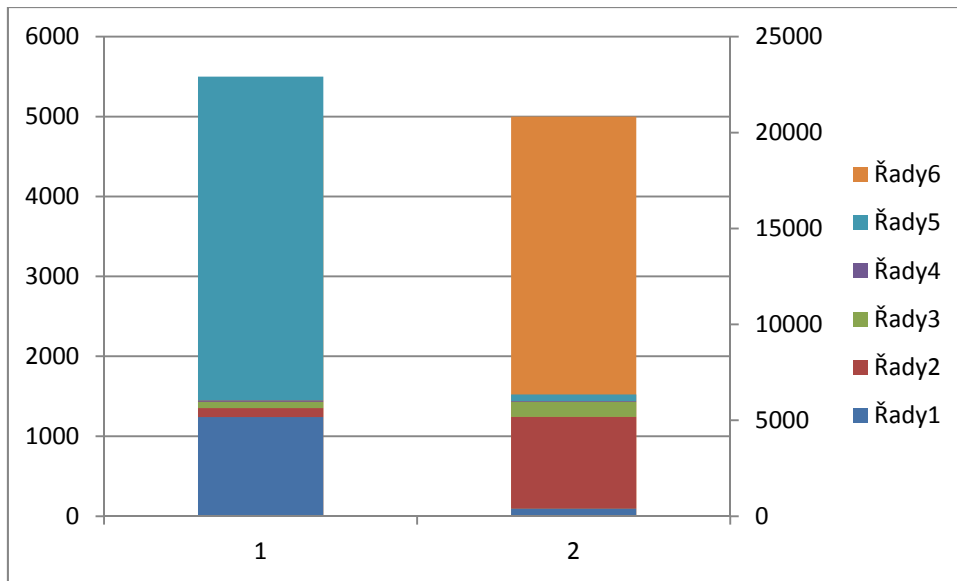
	<i>glio</i>	<i>meta</i>
Min+X	5166	403,9301
(Q1+X)-(Min+X)	469,7414	4774,615
(Median+X)-(Q1+X)	325,5647	770,8404
(Q3+X)-(Median+X)	73,47649	47,70639
(Max+X)-(Q3+X)	16879,5	343,1012
Náhodná hodnota	5000	5000

Z diferencovaných hodnot a přidané náhodné hodnoty byl vytvořen sloupcový graf, poté bylo nutné prohodit jeho osy. Graf před a po prohození os ukazuje obr. 17.



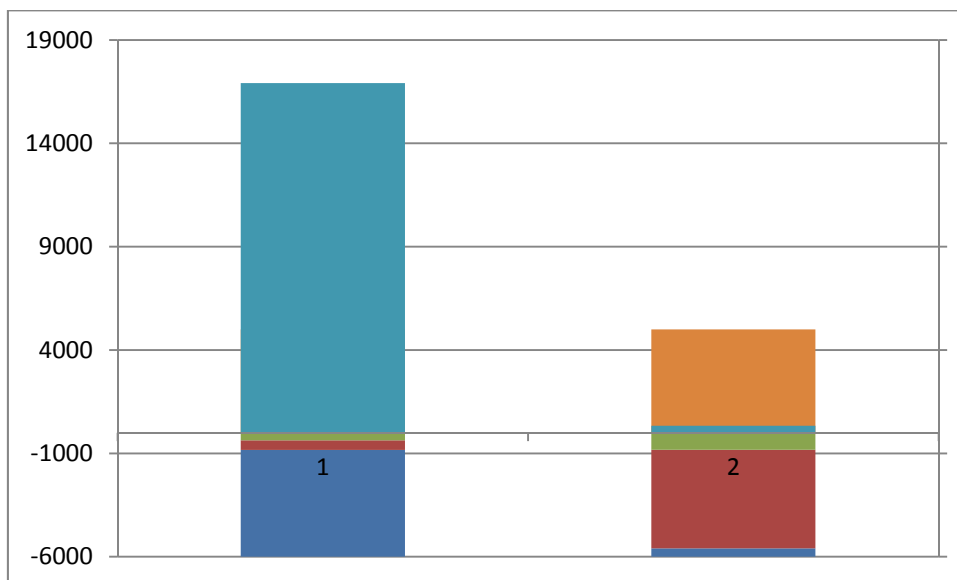
Obr. 17: Vytvoření sloupcového grafu z diferencovaných hodnot a prohození jeho os

Posléze byly všechny části grafu převedeny na vedlejší osu, kromě horního obdélníku, který musí zůstat na ose hlavní (viz obr. 18).



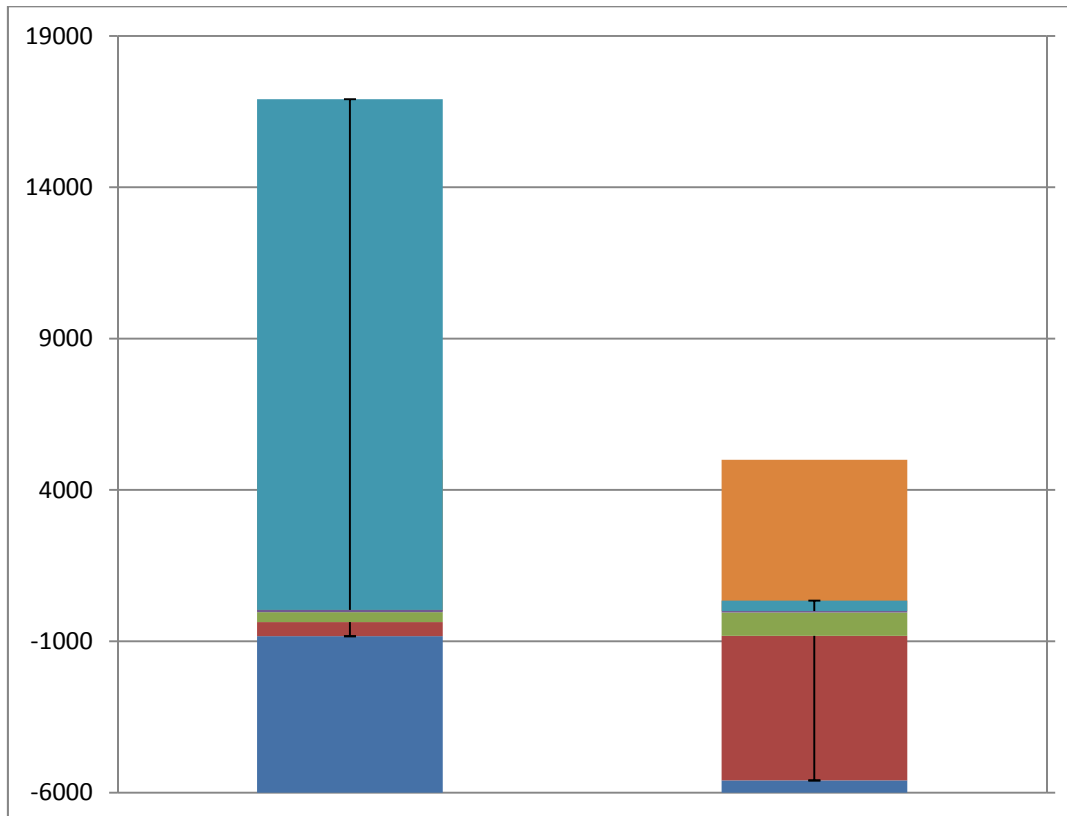
Obr. 18: Převedení všech částí sloupcového grafu (kromě té nejvrchnější) na vedlejší osu

Další krok spočíval v manuálním nastavení rozsahu obou os grafu. Od aktuálního maxima pravé osy y bylo nutné odečíst výše zvolenou konstantu X přičtenou ke všem hodnotám. Výsledek po odečtení byl nastaven jako nové maximum levé osy. Analogicky k tomu bylo vytvořeno nové minimum levé osy, tedy odečtením konstanty X od dosavadního minima pravé osy. Pak bylo možné zrušit popisky pravé osy. Změnu rozsahu os ukazuje obr. 19.



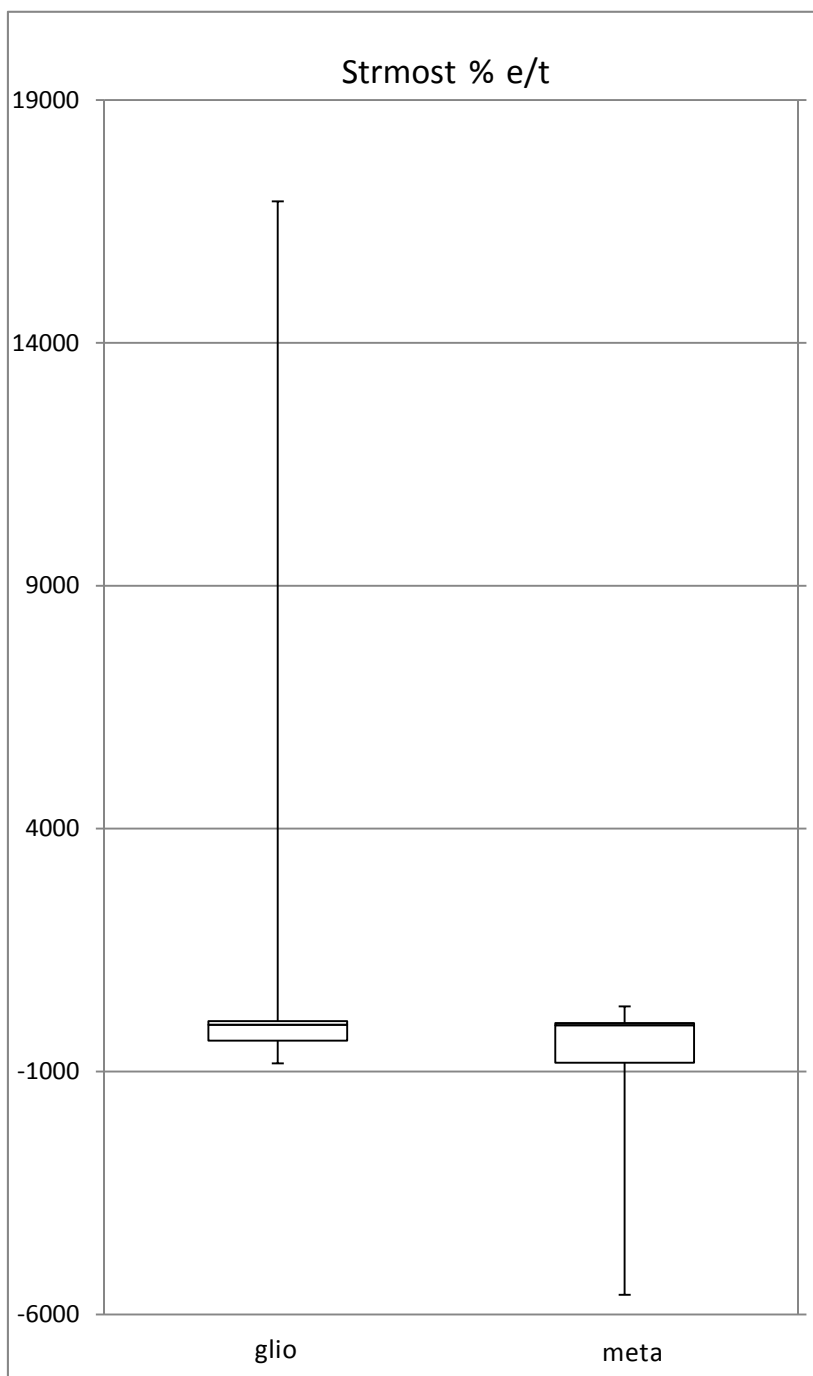
Obr. 19: Nastavení rozsahu os odečtením přidané konstanty X

Následně bylo potřeba označit obdélník zobrazující hodnotu $(Q3+X)-(Median+X)$ a nastavit chybové úsečky. Chybovou úsečku této části je potřeba nastavit pouze na kladný směr, její kladná hodnota bude představovat hodnoty $(Max+X)-(Q3+X)$, zápornou hodnotu nutno ponechat $=\{1\}$. Poté byl označen obdélník zobrazující hodnotu $(Q1+X)-(Min+X)$, jeho chybová úsečka zvolena pouze v záporném směru. Záporná hodnota této úsečky je rovna hodnotě $(Q1+X)-(Min+X)$, kladná hodnota této úsečky musí zůstat $=\{1\}$. Chybové úsečky zobrazuje obr. 20.



Obr. 20: Vytvoření chybových úseček a nastavení jejich hodnot

Nakonec stačí odebrat výplň všem částem grafu a nastavit pevné ohraničení prostředním dvěma obdélníkům (těm, z nichž vychází chybové úsečky) a přidat označení (viz obr. 21).



Obr. 21: Výsledný krabicový graf se zápornými hodnotami

4.2 Intervalové odhady parametru

Jedním z cílů statistiky je odhad vlastností a charakteristik základního souboru, jako např. střední hodnoty parametrů náhodného výběru. Tohoto lze dosáhnout díky dvěma statistickým metodám, bodovým odhadem parametru střední hodnoty nebo intervalovým odhadem parametrů střední hodnoty. Nejlepším bodovým odhadem střední hodnoty je výběrový průměr všech hodnot základního souboru, přesto je však pro určení střední hodnoty náhodného výběru přesnější metoda intervalových odhadů, neboť neudá číselný odhad střední hodnoty, ale interval, ve kterém se střední hodnota základního souboru bude se zvolenou pravděpodobností nacházet. Proto byly k určení středních hodnot souborů dat pacientů v tomto výzkumu využity intervalové odhady parametrů.

Pro určení intervalového odhadu střední hodnoty základního souboru je nejprve nutné zvolit riziko odhadu α . Toto riziko se volí v rozmezí 0 - 1, zpravidla 0,05 nebo 0,01. Zvolení rizika α získáme i spolehlivost výsledného intervalu, která je rovna hodnotě $(1 - \alpha)$. Spolehlivost $(1 - \alpha)$ znamená, že při mnoha opakovaných výběrech s konstantním rozsahem n z daného základního souboru zhruba $(1 - \alpha) \cdot 100\%$ všech intervalových odhadů obsahuje skutečnou hodnotu požadovaného parametru.

Při volbě těchto dvou veličin je důležité zvážení spolehlivosti budoucího odhadu a jeho přesnosti. Zvýšením spolehlivosti odhadu $(1 - \alpha)$ dojde k rozšíření intervalu spolehlivosti a tím i ke snížení přesnosti tohoto odhadu a naopak.

Samotné stanovení intervalového odhadu parametrů vychází z nerovnice (1):

$$x - t_{1-\frac{\alpha}{2}}(n-1) \frac{s}{\sqrt{n}} < u < x + t_{1-\frac{\alpha}{2}}(n-1) \frac{s}{\sqrt{n}},$$

kde $t_{1-\frac{\alpha}{2}}$ značí $(1 - \alpha/2) \cdot 100\%$ kvantil Studentova rozdělení se stupni volnosti $n - 1$,

hodnota $\frac{s}{\sqrt{n}}$ udává odhad směrodatné chyby a výraz $t_{1-\frac{\alpha}{2}}(n-1) \frac{s}{\sqrt{n}}$ značí přípustnou chybu výsledného odhadu. ^{[55] [56]}

Pro výpočet intervalových odhadů byla nejprve stanovena tabulka (tab. 4) potřebných hodnot základního souboru.

Tab. 4: Hodnoty základního souboru pro kulatost edému skupiny primárních nádorů

výběrový průměr	x	0,438
výběrová směrodatná odchylka	s	0,088
výběrový rozptyl	s^2	0,008
počet měření	n	15
směrodatná chyba odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	0,023
riziko spolehlivosti	α	0,05

Poté byly dosazeny do výše uvedené rovnice a podle statistických tabulek určen kvantil Studentova rozdělení 2,145 se stupni volnosti 14. ^[57] Nakonec byl získán interval (0,389; 0,487), ve kterém se s 95% pravděpodobností bude nacházet střední hodnota kulatosti edému skupiny primárních tumorů. ($0,389 < \mu < 0,487$)

Následně bylo provedeno totéž s hodnotami 2. skupiny (pacientů s metastázami) viz tab. 5.

Tab. 5: Hodnoty základního souboru pro kulatost edému skupiny sekundárních nádorů

výběrový průměr	x	0,574
výběrová směrodatná odchylka	s	0,082
výběrový rozptyl	s^2	0,007
počet měření	n	10
směrodatná chyba odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	0,026
riziko spolehlivosti	α	0,05

byla nalezena tabulková hodnota kvantilu Studentova rozdělení 2,262 se stupni volnosti 9^[57] a výpočtem získán interval (0,515; 0,633), ve kterém se s 95% přesností bude nacházet střední hodnota kulatosti edému u skupiny sekundárních nádorů.

Důležitou roli hrálo porovnání obou intervalů (0,389; 0,487) a (0,515; 0,633), při kterém byla zjištěna 95% pravděpodobnost vzájemné odlišnosti středních hodnot kulatosti edému gliomů a metastáz.

U některých parametrů tumoru a edému však nebyly zjištěny natolik odlišné hodnoty, aby se výsledné intervalové odhady jejich střední hodnoty vzájemně lišily. V takových případech bylo nutné zvýšit riziko spolehlivosti α , čímž dojde ke zmenšení výsledného intervalu a snížení pravděpodobnosti, že se skutečná střední hodnota daného parametru bude nacházet v tomto intervalu.

Např. u hodnot obvodu tumoru vyšly intervalové odhady parametrů s pravděpodobností 95 % následovně: pro skupinu primárních tumorů (81,053; 117,940), pro skupinu sekundárních tumorů (64,542; 84,920). Tyto intervaly se částečně překrývají, takže u hodnot (81,053; 84,920) není určité, zda patří skupině gliomů nebo metastáz.

Proto bylo nutné zvýšit riziko α na 0,1, což snížilo pravděpodobnost výsledného odhadu střední hodnoty na 90 %. Hodnoty potřebné pro výpočet intervalového odhadu bylo možné zachovat, stačilo pouze změnit riziko spolehlivosti α , jak ukazuje tab. 6.

Tab. 6: Hodnoty základního souboru pro obvod tumoru u 1. skupiny (pacienti s gliomy)

výběrový průměr	x	99,497
výběrová směrodatná odchylka	s	34,619
výběrový rozptyl	s^2	1198,528
počet měření	n	16
směrodatná chyba odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	8,655
riziko spolehlivosti	α	0,1

Do rovnice 1 se poté dosadil kvantil Studentova rozdělení 1,753 se st. volnosti 15. Výsledkem byl interval (84,325; 114,669), ve kterém se s 90% pravděpodobností bude nacházet střední hodnota základního souboru pro primární nádory.

Podobně byly ze základního souboru pacientů se sekundárními typy mozkových nádorů vytvořeny hodnoty potřebné pro výpočet intervalů, které zobrazuje tab. 7.

Tab. 7: Hodnoty základního souboru pro obvod tumoru 2. skupiny (pacienti s metastázami)

výběrový průměr	x	74,731
výběrová směrodatná odchylka	s	14,244
výběrový rozptyl	s^2	202,895
počet	n	10
směrodatná chyba odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	4,504
riziko spolehlivosti	α	0,1

Do rovnice 1 byl dosazen příslušný kvantil Studentova rozdělení 1,833 se stupni volnosti 9. Finální interval (66,474; 82,988) udává rozmezí, ve kterém se s 90% pravděpodobností bude nacházet střední hodnota pro obvod metastatických nádorů.

Při porovnání obou intervalů s rizikem α 0,1 jsou již hodnoty obou skupin vzájemně odlišné, a proto je možné s 90% spolehlivostí určit, zda daná střední hodnota patří souboru hodnot pro primární, nebo sekundární tumory.

U jiných parametrů byly rozdíly intervalových odhadů středních hodnot s rizikem $\alpha = 0,05$ natolik markantní, že bylo možné zvýšit spolehlivost těchto intervalů snížením rizika α na 0,01.

Např. u procentuálního poměru hodnoty délky pro primární osu elipsy vepsanou tumoru a primární osu elipsy vepsanou edému u primárních a sekundárních nádorů byly intervalové odhady parametrů vypočteny jako: gliomy (76,801; 113,953) a metastázy (137,698; 191,503). Následně bylo sníženo riziko spolehlivosti α na 0,01, ostatní hodnoty výpočtu zůstaly neměnné, což ukazuje tab. 8.

Tab. 8: Hodnoty zákl. souboru pro poměr primárních os elips vepsaných gliomu a jeho edému

výběrový průměr	x	95,377
výběrová směrodatná odchylka	s	33,541
výběrový rozptyl	s^2	1124,992
počet	n	15
směrodatná chyba odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	8,66
riziko spolehlivosti	α	0,01

Po vložení těchto rovnic do základní rovnice 1 a spolu s náležitým kvantilem Studentova rozdělení (2,977) o stupních volnosti 14 byl zjištěn interval (69,596; 121,159), který s 99% pravděpodobností obsahuje střední hodnotu tohoto parametru pro primární tumory. Totéž bylo provedeno i s hodnotami pacientů s metastatickými tumory (viz tab. 9).

Tab. 9: Hodnoty zákl. souboru pro poměr primárních os elips vepsaných metastáze a jejímu edému

výběrový průměr	x	164,600
výběrová směrodatná odchylka	s	37,610
výběrový rozptyl	s^2	1414,509
počet	n	10
směrodatná odchylka odhadů středních hodnot	$SE = s / \sqrt{n}$	11,893
riziko spolehlivosti	α	0,05

Po realizaci výpočtu dosazením těchto hodnot a kvantilu Studentova rozdělení 3,250 o stupních volnosti 9 do rovnice 1 vyjde interval (125,947; 203,253), který s 99% pravděpodobností obsahuje střední hodnotu tohoto parametru pro sekundární tumory.

Porovnáním obou intervalů pro procentuální poměr hlavní osy elipsy vepsané gliomu (69,596; 121,159) a hlavní osy elipsy vepsané metastáze (125,947; 203,253) lze konstatovat, že se střední hodnoty těchto dvou skupin liší s 99% spolehlivostí.

4.3 Statistické testy hypotéz

Statistická hypotéza je určité tvrzení o parametrech základního souboru. Cílem statistických testů hypotéz je posoudit, zda je toto tvrzení správné s přijatelnou přesností. Statistická hypotéza je tvořena dvěma tezemi. První z nich reprezentuje odhad vlastností určitého parametru sledované veličiny a je nazýván nulová hypotéza H_0 . Druhou tezi představuje alternativní hypotéza A , která popírá platnost nulové hypotézy a obvykle se jedná o logický opak H_0 . Testem statistické hypotézy ověřujeme platnost nulové hypotézy na základě hodnot náhodného výběru pro daný parametr. Pokud při statistickém testování nebude dokázán opak, předpokládá se platnost nulové hypotézy.

Matematické metody, které by přímo prokázaly platnost statistické hodnoty, neexistují. Při každém statistickém testu buď dojde k zamítnutí nulové hypotézy (s možností chyby o pravděpodobnosti zvoleného rizika α) nebo k jejímu zamítnutí (kdy není jasné, zda hypotéza neplatí, nebo je k dispozici málo informací pro její přijetí). Je-li zamítnuta nulová hypotéza, která ve skutečnosti platí, jedná se o tzv. chybu prvního druhu, jež je dána hladinou významnosti testu $(1-\alpha)$, kdy hodnota α reprezentuje riziko spolehlivosti, které je obvykle (stejně jako u intervalových odhadů parametrů) voleno o hodnotě 0,05 či 0,01. Je-li nulová hypotéza chybná, a přesto nedojde k jejímu zamítnutí, dochází k chybě druhého druhu, kterou udává síla testu $(1-\beta)$, kde β představuje pravděpodobnost chyby druhého druhu. Minimalizace obou chyb bohužel není možná, neboť zmenšením hodnoty α dojde ke zvětšení hodnoty β a naopak.

Po určení hladiny významnosti (a tím i síly testu) se provádí výpočet testovacího kritéria, na jehož základě dojde k přijetí nebo zamítnutí nulové hypotézy. Konkrétní testovací kritéria závisí na povaze dat základního souboru i testované hypotéze. Mezi nejznámější testovací kritéria patří χ^2 -test pro testování rozdílů četností souborů, F-test pro testování rozdílů 2 rozptylů a Studentův t-test určený pro testování rozdílů dvou středních hodnot.

Obor hodnot testovacího kritéria lze rozdělit na kritický obor a obor přijetí. Jestliže výsledná hodnota testového parametru patří do kritického oboru, zamítáme na hladině významnosti α nulovou hypotézu. Bude-li výsledná hodnota patřit do oboru přijetí, dojde k přijetí nulové hypotézy s pravděpodobností $(1-\alpha)100\%$. Vymezení těchto dvou oborů se provádí pomocí kritických hodnot zvoleného testovacího kritéria, které představují kvantily příslušného rozdělení (t-rozdělení, F-rozdělení, χ^2 -rozdělení, atd.)

Pro tento výzkum byl využit Studentův t-test pro testování rozdílů střední hodnoty určitého parametru u gliomů a střední hodnoty určitého parametru u metastáz. Testové kritérium reprezentované rovnicí 2:

$$t = \frac{\bar{x} - \mu_0}{s} \sqrt{n},$$

kde \bar{x} reprezentuje výběrový průměr hodnot základního souboru, μ předpokládanou střední hodnotu základního souboru, s výběrovou směrodatnou odchylku dat základního souboru a n počet hodnot základního souboru. Toto testové kritérium má při platnosti hypotézy H_0 Studentovo rozdělení $t(V)$ s $(n - 1)$ stupni volnosti. [58] [59] [60]

Cílem testů statistických hypotéz bylo potvrzení skutečnosti, že střední hodnota určitého parametru u 1. a 2. skupiny dat nepřekročí krajní hodnotu udanou intervalovým odhadem střední hodnoty.

Např. u poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané oblasti edému primárních nádorů byl zjištěn interval (2,114; 2,661), u sekundárních nádorů (1,594; 1,971), ve kterých se s 95% pravděpodobností bude vyskytovat střední hodnota odpovídajícího základního souboru. Základní hodnoty pro testy statistických hypotéz tohoto parametru ukazuje tab. 10.

Tab. 10: Hodnoty zákl. souboru pro poměr hl. a vedl. poloosy elipsy veps. oblasti edému gliomů

výběrový průměr	\bar{x}	2,387867
výběrová směrodatná odchylka	s	0,49339
výběrový rozptyl	s^2	0,243434
počet	n	15
riziko spolehlivosti	α	0,05

Pro skupinu gliomů byla formulována nulová hypotéza (H_0): $\mu=2,114$ a alternativní hypotéza (A): $\mu > 2,114$. Pro alternativní hypotézy A: $\mu > \mu_0$ obecně platí kritický obor

$$W_\alpha = \{t; t \geq t_{1-\alpha}(V)\},$$

kde t značí testové kritérium a $t_{1-\alpha}(V)$ kvantil Studentova rozdělení.

Po dosažení kvantilu 1,761^[57] a výpočtu testového kritéria z rovnice 2 je patrné, že platí kritický obor W : (2,149 \geq 1,761). V důsledku tohoto zjištění dojde k zamítnutí nulové hypotézy ve prospěch hypotézy alternativní ($\mu > 2,114$). Tato alternativní hypotéza udává, že hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané oblasti edému primárních nádorů překročí na hladině významnosti 0,05 (tedy s 95% pravděpodobností) hodnotu 2,114. Pro skupinu metastáz byly vypočteny základní hodnoty, jež udává tab. 11.

Tab. 11: Hodnoty zákl. souboru pro poměr hl. a vedl. poloosy elipsy veps. oblasti edému metastáz

výběrový průměr	x	1,7824
výběrová směrodatná odchylka	s	0,26317
výběrový rozptyl	s^2	0,069259
počet měření	n	10
riziko spolehlivosti	α	0,05

Poté byla formulována nulová hypotéza jako (H_0): $\mu = 1,971$ a alternativní hypotéza (A): $\mu < 1,971$. V případě alternativních hypotéz A: $\mu < \mu_0$ je nutné zvolit kritický obor

$$W_\alpha = \{t; t \leq -t_{1-\alpha}(V)\},$$

kde t opět značí testové kritérium a $t_{1-\alpha}(V)$ příslušný kvantil Studentova rozdělení.

Dosazena byla tabulková hodnota kvantilu 1,833, testové kritérium t vypočteno jako -2,266. Po dosazení do rovnice kritického oboru byla zjištěna platnost intervalu kritického oboru ($2,266 \leq 1,833$). Kvůli tomu byla zamítnuta H_0 a přijata A: $\mu < 1,971$. Díky čemuž lze prohlásit, že hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané oblasti edému sekundárních nádorů s 95% spolehlivostí nepřekročí číslo 1,971.

Stejně jako u intervalových odhadů středních hodnot se podařilo s 95% pravděpodobností ověřit vzájemnou odlišnost hodnot poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané oblasti edému primárních nádorů a sekundárních nádorů.

Střední hodnoty některých parametrů byly příliš podobné na to, aby bylo možné rozlišit hodnoty obou skupin s pravděpodobností 95%. Stejně jako pro intervalové odhady střední hodnoty muselo být pro tytéž parametry i u testů statistických hypotéz zvýšeno riziko α na 0,1.

Příkladem může být obvod edému, jehož střední hodnota se u pacientů s primárními nádory bude na 90% pohybovat v intervalu (88,232; 156,981). Střední hodnota obvodu edému pro sekundární nádory bude s 90% spolehlivostí součástí intervalu (159,748; 191,035).

Nejprve došlo k výpočtu základních hodnot obvodu edému pro skupinu gliomů (viz tab. 12).

Tab. 12: Hodnoty obvodu edému potřebné k dalším operacím

výběrový průměr	x	122,607
výběrová směrodatná odchylka	s	75,60098
výběrový rozptyl	s^2	5715,509
počet měření	n	15
riziko spolehlivosti	α	0,05

Následně byla stanovena nulová hypotéza (H_0): $\mu = 156,981$ a opoziční alternativní hypotéza (A): $\mu < 156,981$. Pokud alternativní hypotéza reprezentuje tvrzení, že skutečná střední hodnota je nižší než odhadovaná střední hodnota (daná nulovou hypotézou), využívá se pro výpočet kritického oboru H_0 vztah:

$$W_\alpha = \{t; t \leq -t_{1-\alpha}(V)\},$$

s t jako symbolem testového kritéria a označením $t_{1-\alpha}(V)$ pro příslušný kvantil Studentova rozdělení.

Tabelovaná hodnota Studentova kvantilu pro $\alpha = 0,1$ s $(n-1)$ stupni volnosti se udává jako 1,345. Testové kritérium bude reprezentovat číslo 1,761, získané výpočtem z rovnice 2. Tyto hodnoty lze aplikovat do vzorce pro kritický obor, kdy výsledek prokazuje platnost kritického oboru H_0 ($-1,761 \leq -1,345$). Tím se na hladině významnosti 0,1 zamítá nulová hypotéza ve prospěch hypotézy alternativní, tedy tvrzení, že střední hodnota obvodu edému gliomů nepřekročí s 90% pravděpodobností hodnotu 156,981. Totéž bylo provedeno s hodnotami obvodu edému u pacientů s mozkovou metastázou, které ukazuje tab. 13.

Tab. 13: Základní hodnoty obvodu edému metastáz pro statistické testy

výběrový průměr	x	175,3916
výběrová směrodatná odchylka	s	26,98787
výběrový rozptyl	s^2	728,3449
počet měření	n	10
riziko spolehlivosti	α	0,1

Podle těchto hodnot a rozpětí intervalového odhadu střední hodnoty byla určena nulová hypotéza (H_0): $\mu = 159,748$ a alternativní hypotéza (A): $\mu > 159,748$. Když alternativní hypotéza očekává vyšší střední hodnotu než nulová hypotéza, vyjadřuje se vzorec pro kritický obor H_0 jako:

$$W_\alpha = \{t; t \geq t_{1-\alpha}(V)\},$$

kde t značí testové kritérium a $t_{1-\alpha}(V)$ příslušný kvantil Studentova rozdělení.

Do této rovnice byl dosazen příslušný kvantil Studentova rozdělení 1,383 a z rovnice 2 vypočteno testové kritérium jako 1,649. Výsledná nerovnice kritického oboru je platná ($1,649 \geq 1,383$), což na hladině významnosti 0,1 zamítá nulovou hypotézu, což znamená, že střední hodnota obvodu edému u metastatických nádorů překročí s 90% pravděpodobností hodnotu 159,748.

Díky těmto testům statistických hypotéz pro parametry, které jsou reprezentovány méně odlišnými hodnotami pro obě skupiny, se podařilo stejně jako u intervalových odhadů parametrů nalézt rozdíly, vedoucí k lepší identifikaci primárních a sekundárních tumorů. Mezi tyto rozdíly patří i 90% odlišnost středních hodnot obvodu edému pacientů s diagnózou primárního tumoru a hodnot obvodu edému pacientů s diagnostikovanou mozkovou metastázou.

U některých parametrů metastatických a gliomových nádorů a edémů byly naopak zjištěny natolik signifikantní rozdíly, že se podařilo spočítat intervalový odhad střední hodnoty obou skupin s 99% pravděpodobností. V takových případech bylo možné i u testů statistických hypotéz snížit hodnotu rizika spolehlivosti α na 0,01 a tím navýšit pravděpodobnost správného přijetí popř. zamítnutí hypotézy na 99%.

Například u hodnot procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tkání tumoru a edému u pacientů s primárními mozkovými nádory byl vypočten interval (29,799; 98,585). U pacientů se sekundárními mozkovými nádory se střední hodnota téhož parametru s 99% pravděpodobností

nachází v intervalu (99,636; 166,673). Základní hodnoty tohoto parametru u gliomů ukazuje tab. 14.

Tab. 14: Hodnoty procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u gliomů

výběrový průměr	x	64,18535
výběrová směrodatná odchylka	s	44,73496
výběrový rozptyl	s^2	2001,216
počet	n	15
riziko spolehlivosti	α	0,01

Pro skupinu primárních nádorů byla stanovena nulová hypotéza (H_0): $\mu = 98,585$ a proti ní postavena alternativní hypotéza (A): $\mu < 98,585$. Pokud alternativní hypotéza předpokládá odhadovanou hodnotu nižší, než udává nulová hypotéza, platí vztah:

$$W_\alpha = \{t; t \leq -t_{1-\alpha}(V)\},$$

kde t klasicky značí testové kritérium a $t_{1-\alpha}(V)$ příslušný kvantil Studentova rozdělení.

Po dosažení kvantilu 2,977 a vypočtení testového kritéria z rovnice 2 jako -2,978 vyjde kritický obor nulové hypotézy ($-2,978 \leq -2,977$), tedy pravdivý. To způsobí zamítnutí nulové hypotézy na hladině významnosti 0,01 ve prospěch hypotézy alternativní. Alternativní hypotéza představuje výrok, že střední hodnota procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému primárních nádorů nepřekročí s 99% pravděpodobností hodnotu 98,585.

U hodnot stejného parametru pro skupinu sekundárních nádorů byly nejprve získány standardní hodnoty, které zobrazuje tab. 15.

Tab. 15: Hodnoty poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u metastáz

výběrový průměr	x	133,1541
výběrová směrodatná odchylka	s	32,61371
výběrový rozptyl	s^2	1063,654
počet měření	n	10
riziko spolehlivosti	α	0,01

Následně byla vyslovena nulová hypotéza (H_0): $\mu = 99,636$ a alternativní hypotéza (A): $\mu > 99,636$. Pokud alternativní hypotéza predikuje výsledek zvolené hodnoty vyšší, než očekává nulová hypotéza, kritický obor H_0 představuje vztah:

$$W_\alpha = \{t; t \geq t_{1-\alpha}(V)\},$$

kde t standardně značí testové kritérium a $t_{1-\alpha}(V)$ příslušný kvantil Studentova rozdělení.

Po výpočtu této rovnice se Studentovým kvantilem 3,250 a testovým kritériem stejné hodnoty se ukáže platnost kritického oboru nulové hypotézy ($3,250 \geq 3,250$), čímž dojde k jejímu zamítnutí. Alternativní hypotéza, přijatá namísto H_0 , reprezentuje předpoklad, že střední hodnota procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u sekundárních nádorů přesáhne s 99% pravděpodobností hodnotu 99,636.

Testem statistických hypotéz se podařilo ověřit závěr intervalových odhadů střední hodnoty, který udává, že střední hodnota procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u primárních nádorů bude s 99% pravděpodobností tvořena nižšími hodnotami než střední hodnota stejného parametru u nádorů sekundárních.

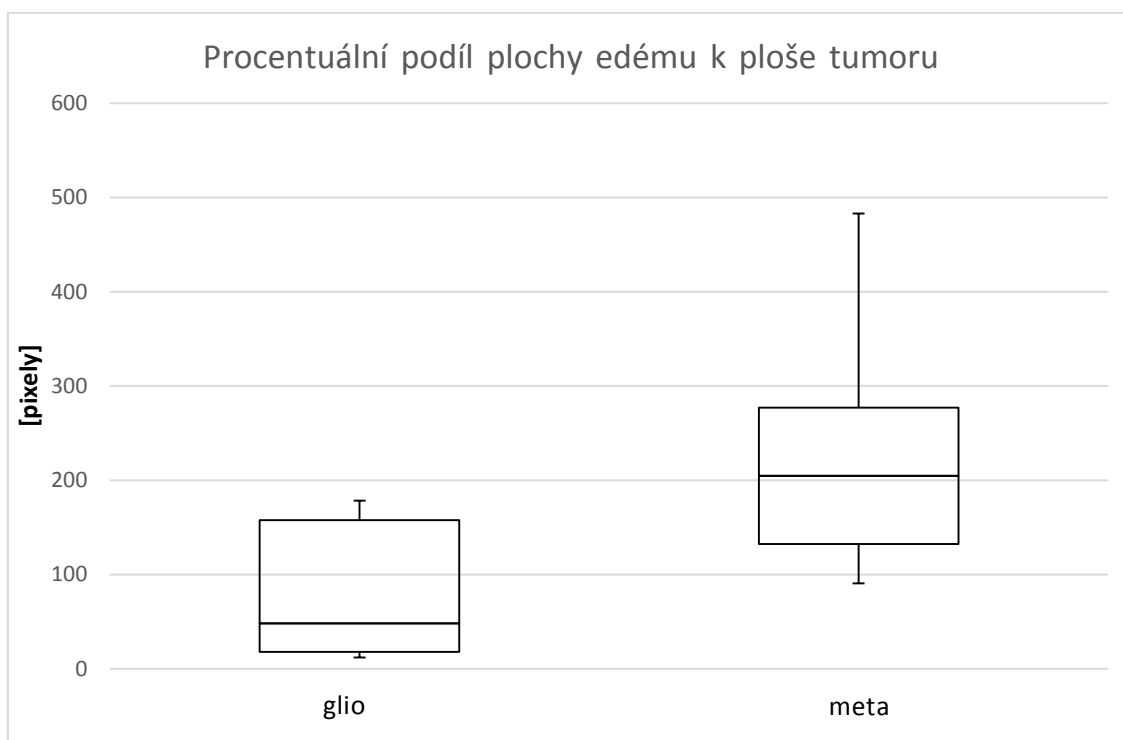
5 Výsledky zpracování

5.1 Výsledky krabicových grafů

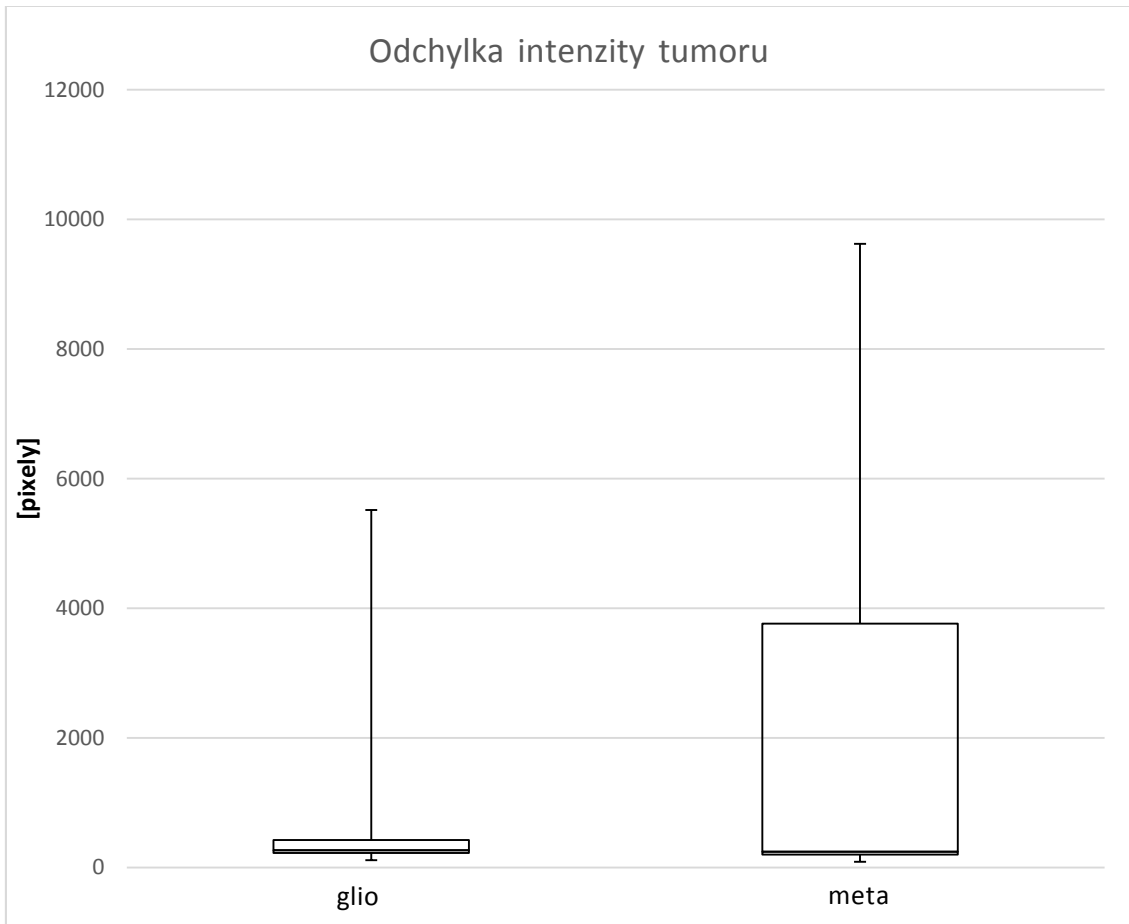
Data získaná manuální segmentací oblastí tumoru a edému byla graficky zobrazena jako dva krabicové grafy vedle sebe. To umožňovalo vizuální určení odlišnosti mezi oběma skupinami, tj. mezi skupinou pacientů s primárními nádory a skupinou pacientů se sekundárními nádory mozku. Z 19 parametrů, měřených zvláště pro oblast edému a oblast tumoru, z nichž byl posléze ještě vypočten jejich procentuální podíl, vzniklo celkových 57 skupin hodnot. Každá z těchto 57 skupin obsahovala hodnoty pacientů s primárním nádorem oddělené od hodnot pacientů s metastázou. Data těchto 57 skupin posloužila k vytvoření 57 *boxplotů* (viz Příloha X)

U 12 krabicových grafů byly viditelné rozdíly mezi oběma skupinami pacientů, a data těchto parametrů byla využita k další analýze. Zbýlých 45 *boxplotů* nezobrazovalo výraznější rozdíly mezi výzkumnými skupinami, ať už kvůli vysokým odchýlkám hodnot uvnitř každé skupiny, nebo naopak příliš podobným hodnotám obou skupin. Proto bylo u těchto parametrů od dalšího zkoumání rozdílů upuštěno.

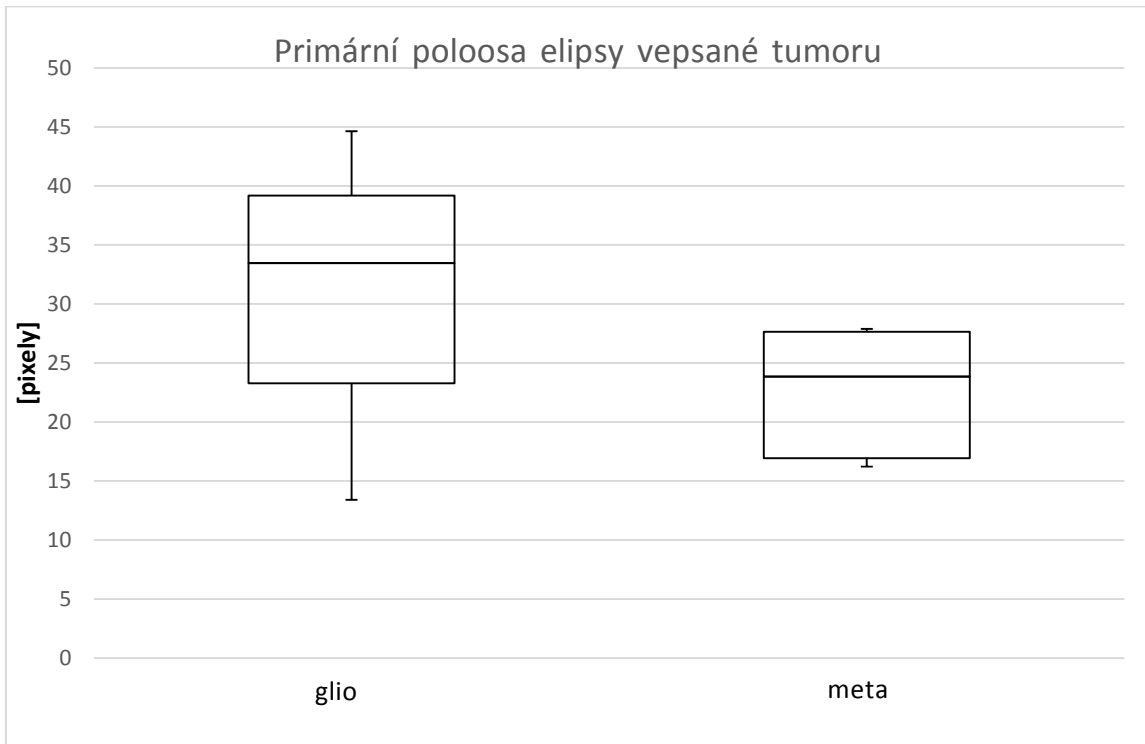
Přehled krabicových grafů vykazujících odlišnosti obou skupin tvoří obr. 22 až obr. 33.



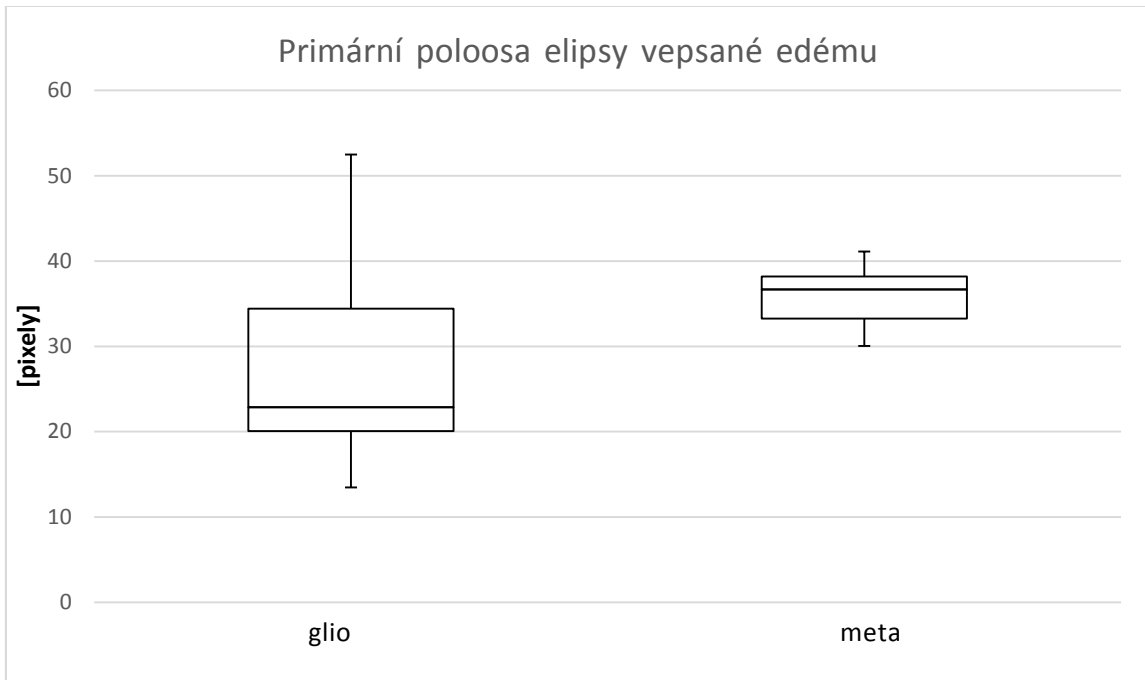
Obr. 22: Krabicový graf procentuálního podílu plochy edému k ploše tumoru



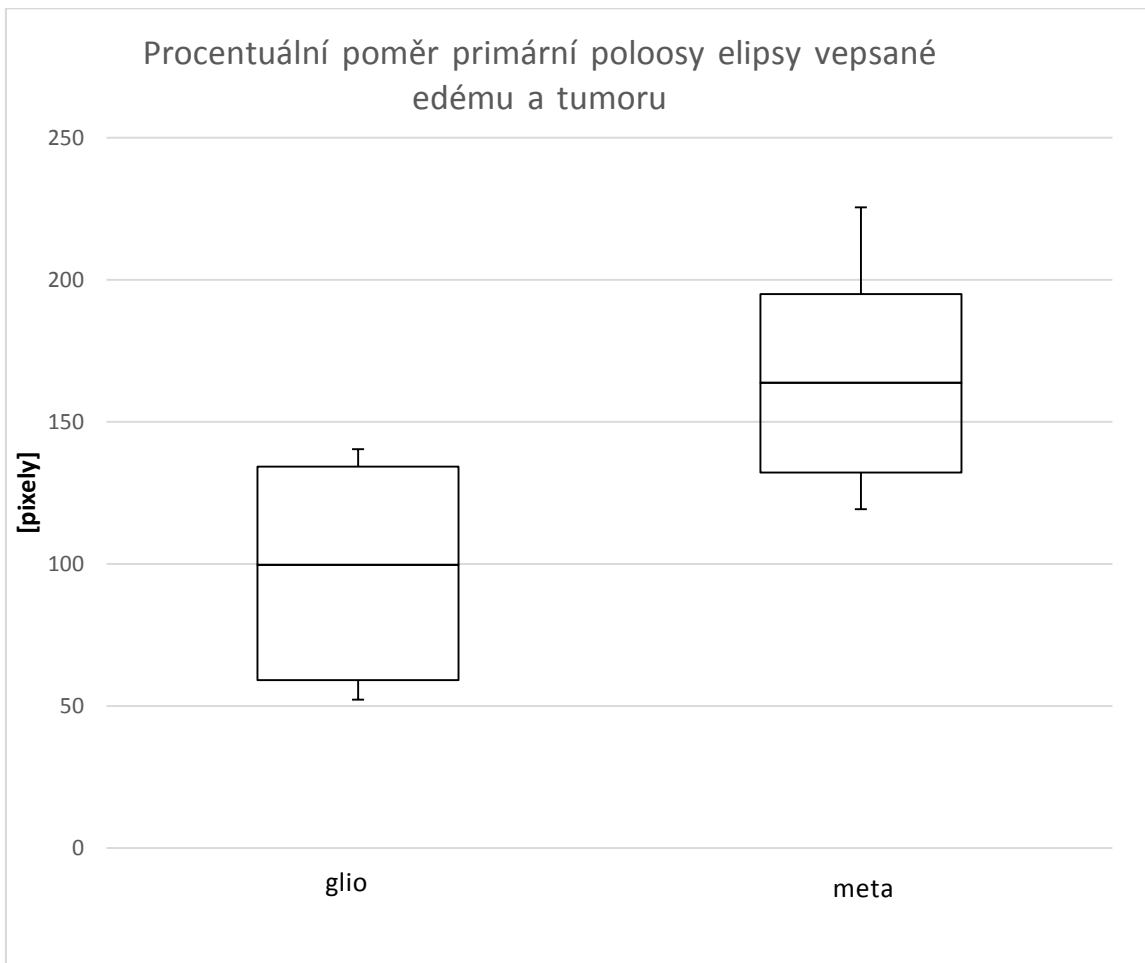
Obr. 23: Krabicový graf odchylky intenzity tumoru



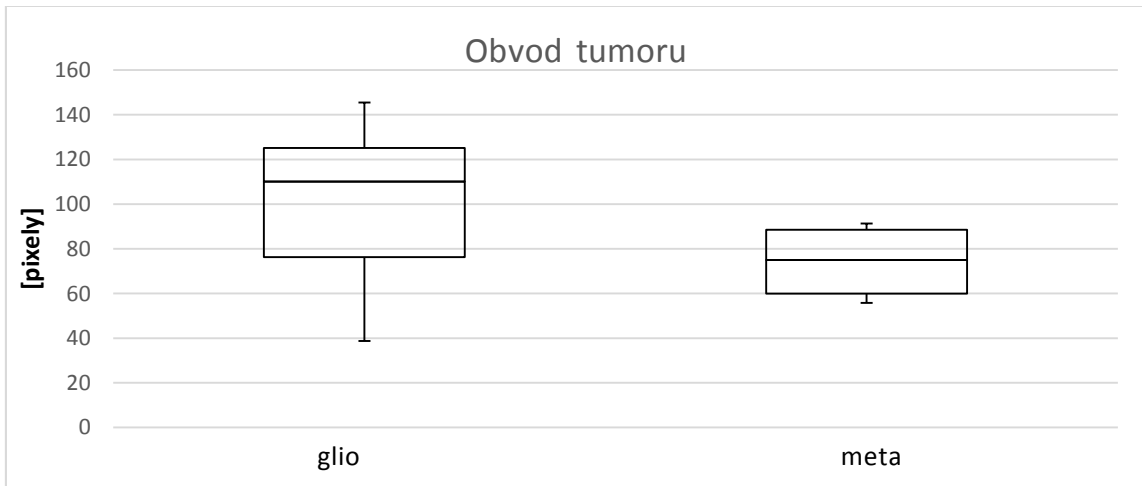
Obr. 24: Krabicový graf primární poloosy elipsy vepsané tumoru



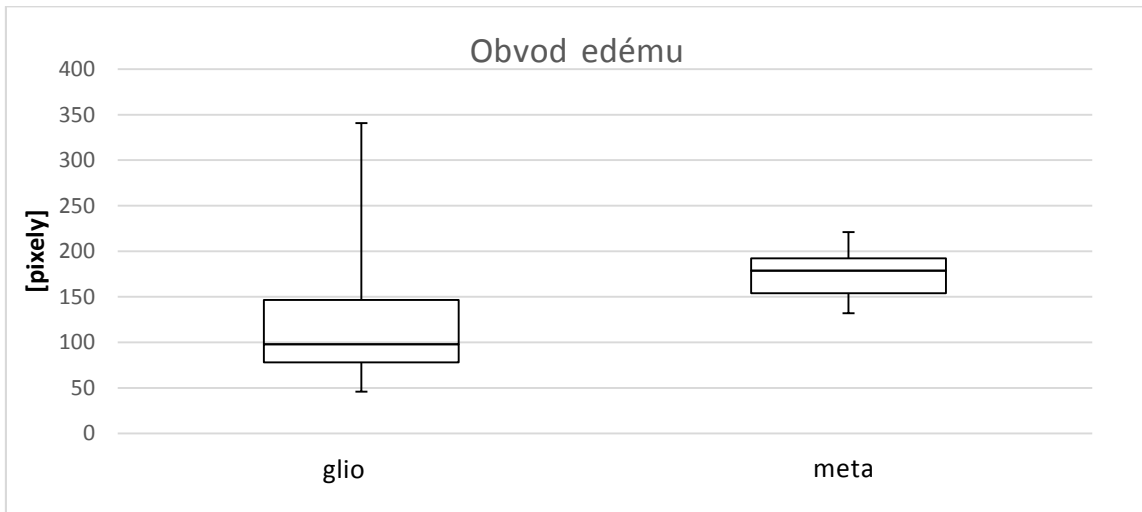
Obr. 25: Krabicový graf primární poloosy elipsy vepsané tumoru



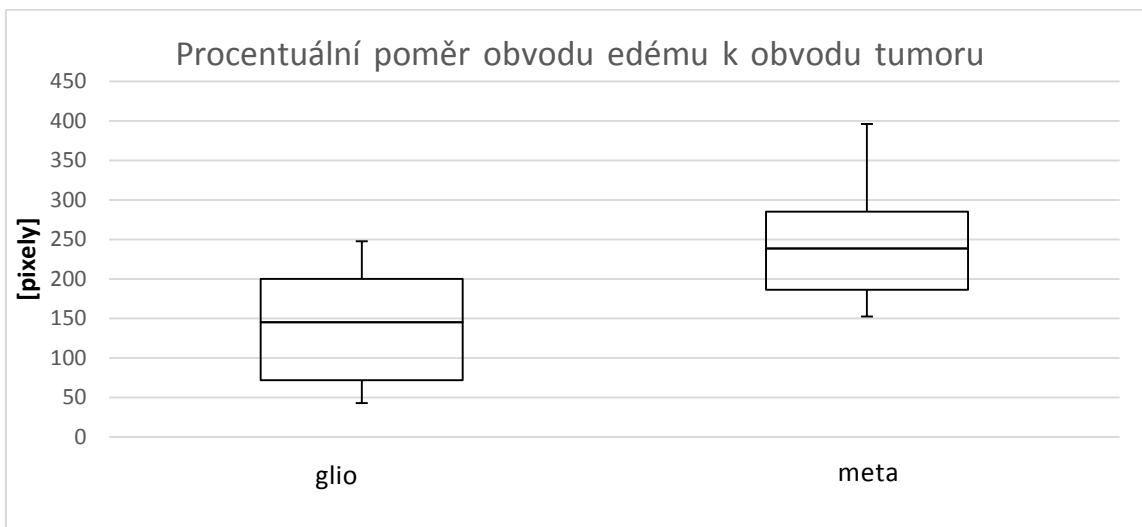
Obr. 26: Krabicový graf procentuálního poměru primární poloosy elipsy vepsané edému a tumoru



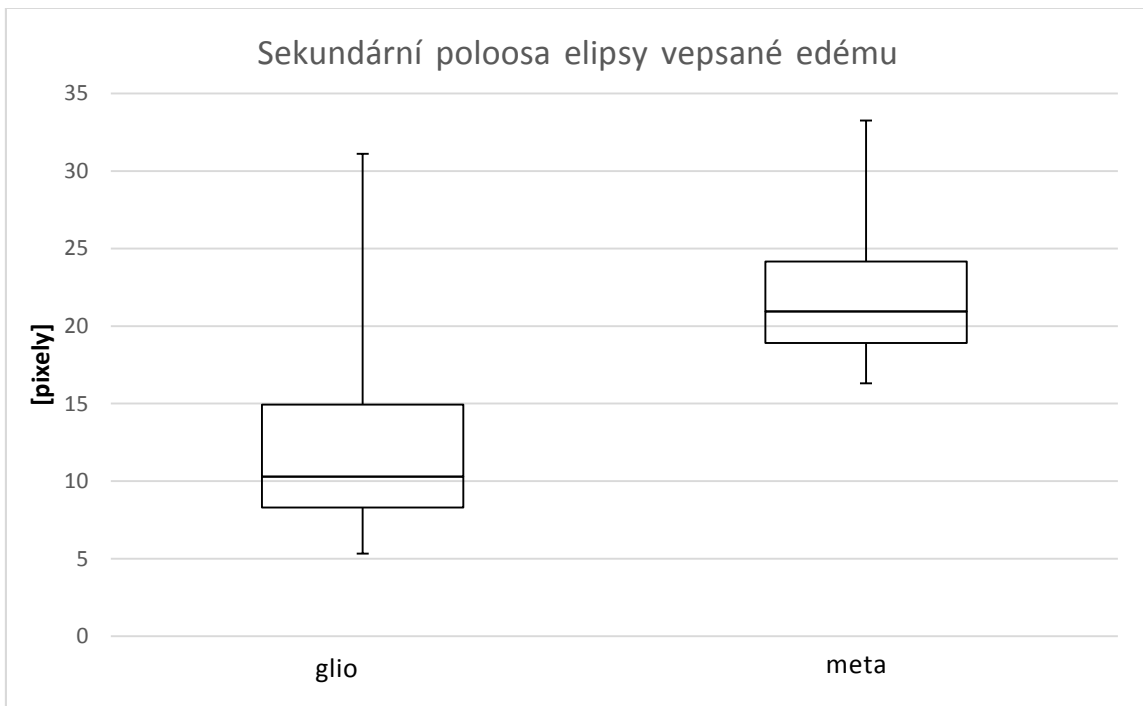
Obr. 27: Krabicový graf obvodu tumoru



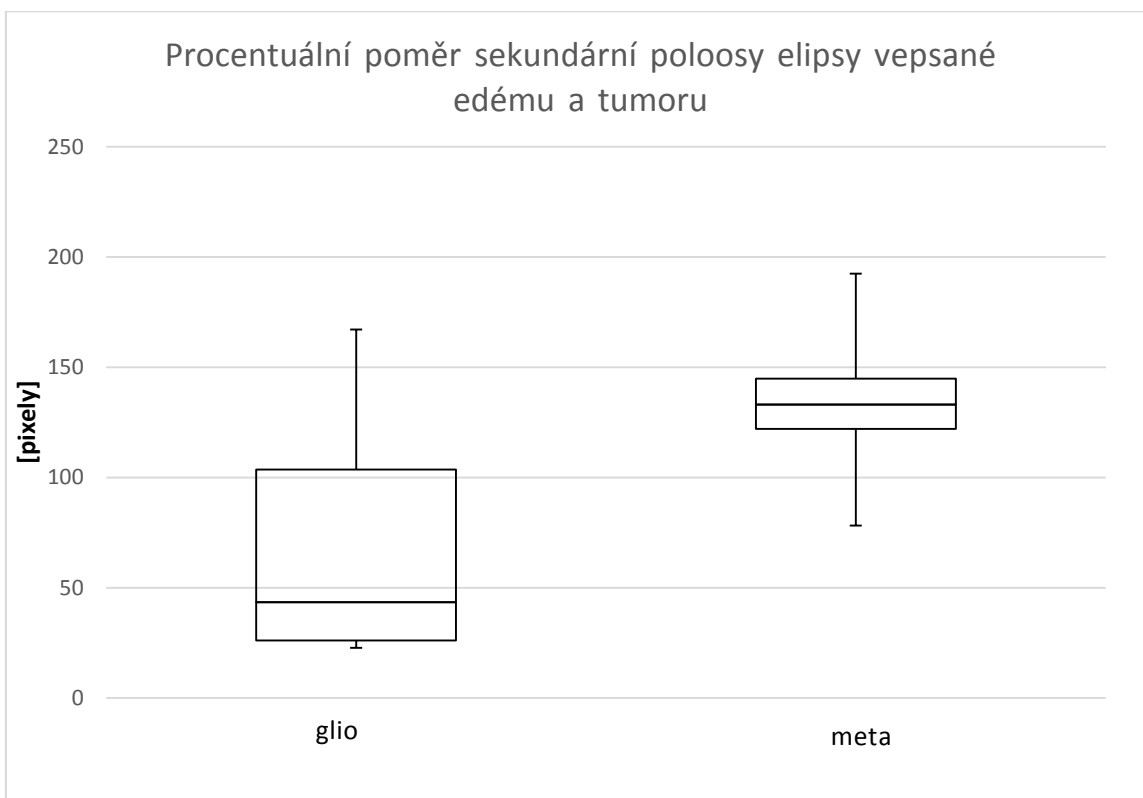
Obr. 28: Krabicový graf obvodu edému



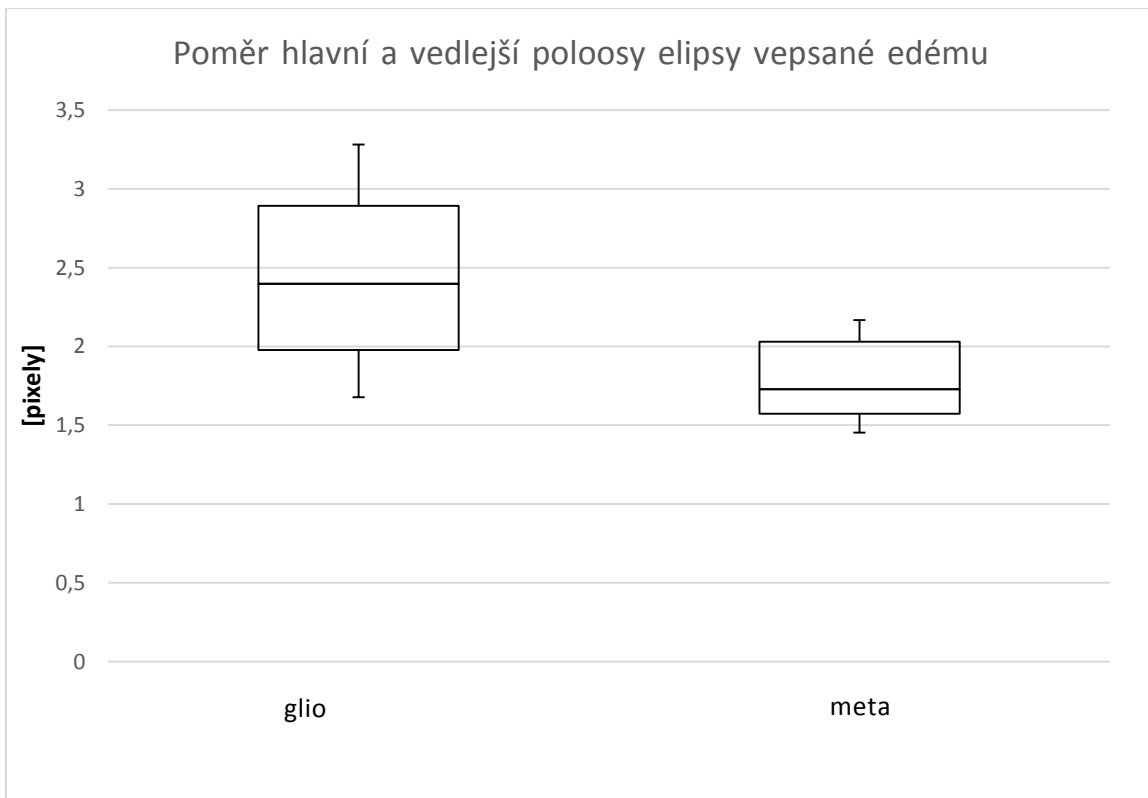
Obr. 29: Krabicový graf procentuálního poměru obvodu edému a tumoru



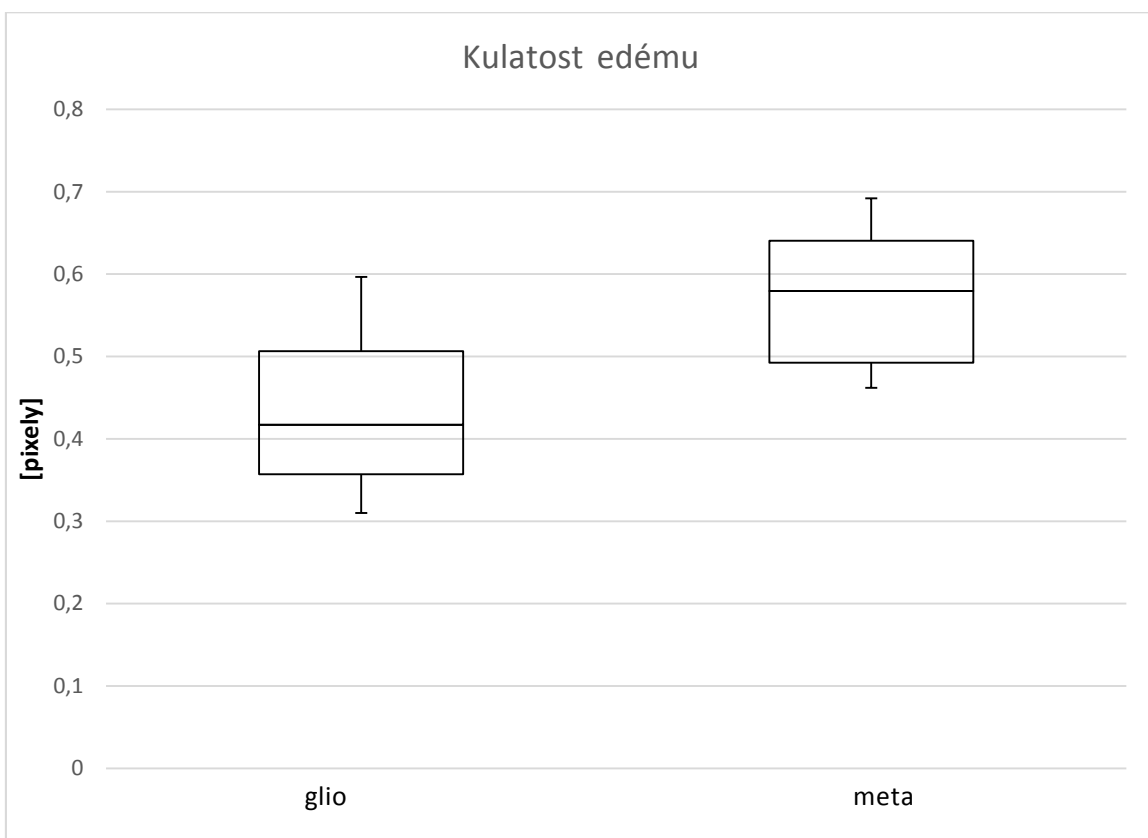
Obr. 30: Krabicový graf sekundární poloosy elipsy vepsané edému



Obr. 31: Krabicový graf poměru sekundární poloosy elipsy vepsané edému a tumoru



Obr. 32: Krabicový graf poměru hlavní a vedlejší poloosy vepsané edému



Obr. 33: Krabicový graf kulatosti edému

5.2 Výsledky intervalových odhadů parametrů

Intervalové odhady parametrů byly využity pro určení střední hodnoty souboru dat (konkrétně souboru hodnot pacientů s primárními nádory a pacientů se sekundárními nádory pro určitý parametr) s určitou pravděpodobností. Cílem bylo nalezení vzájemně odlišných intervalů střední hodnoty dat pro pacienty s gliomem a pacienty s metastázou.

Intervalový odhad hodnot byl vypočten všem 12 skupinám dat, jejichž krabicový graf signalizoval rozdílné hodnoty pro primární a sekundární tumory. U odchylky intenzity tumoru nebylo možné s významnou pravděpodobností vytvořit odlišné intervaly středních hodnot, a to především kvůli nehomogenitě hodnot základního souboru dat. Pro zbylých 11 parametrů (z nichž všechny patří do tvarových deskriptorů) byla různorodost hodnot potvrzena vzájemně odlišnými intervaly, ve kterých se budou střední hodnoty skupin gliom/metastáza nacházet se zvolenou pravděpodobností. Tato pravděpodobnost se pohybovala v rozmezí 90 - 99 %. S 90% pravděpodobností lze očekávat, že:

- střední hodnota primární poloosy elipsy vepsané tumoru se bude u pacientů s metastázou pohybovat v rozmezí **(19,992; 25,712)**, u pacientů s gliomem v rozmezí **(26,167; 35,007)**,
- střední hodnota pro obvod tumoru pacientů se sekundárními nádory bude součástí intervalu **(66,474; 82,988)**, pro pacienty s primárními nádory bude součástí intervalu **(84,325; 114,669)**,
- střední hodnota obvodu edému u gliomů bude v intervalu **(88,232; 156,981)**, u metastáz v intervalu **(159,748; 191,035)**.

S 95% pravděpodobností lze předpokládat, že:

- střední hodnota procentuálního poměru povrchu edému k povrchu tumoru u pacientů s primárními nádory mozku bude prvkem intervalu **(38,926; 112,701)**, střední hodnota stejného poměru u pacientů s mozkovou metastázou bude prvkem intervalu **(137,554; 301,730)**,
- střední hodnota hlavní poloosy vepsané edému u gliomů se bude pohybovat v rozmezí **(20,907; 33,282)**, střední hodnota hlavní poloosy vepsané edému metastáz se bude pohybovat v rozmezí **(33,491; 38,667)**,
- střední hodnota procentuálního poměru obvodu edému a tumoru u primárních nádorů bude součástí intervalu **(95,575; 174,322)**, střední hodnota stejného poměru u sekundárních nádorů bude součástí intervalu **(193,630; 296,659)**,
- střední hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané edému metastáz se bude pohybovat v intervalu **(1,594; 1,971)**, střední hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy pro gliomy se bude pohybovat v intervalu **(2,114; 2,661)**,
- střední hodnota kulatosti edému primárních nádorů bude v intervalu **(0,389; 0,487)**, střední hodnota kulatosti edému sekundárních nádorů bude v intervalu **(0,515; 0,633)**.

S 99% pravděpodobností lze tvrdit, že:

- střední hodnota procentuálního poměru hlavní poloosy elipsy vepsané edému a hlavní osy elipsy vepsané tumoru u pacientů s gliomem se bude pohybovat v intervalu **(69,596; 121,159)**, střední hodnota téhož parametru u pacientů s metastázou se bude pohybovat v intervalu **(125,947; 203,253)**,
- střední hodnota vedlejší poloosy vepsané oblasti edému u pacientů s primárními nádory bude v rozmezí **(6,956;16,742)**, střední hodnota vedlejší poloosy vepsané oblasti edému u pacientů se sekundárními nádory bude v rozmezí **(17,037; 27,201)**,
- střední hodnota procentuálního poměru vedlejší poloosy elipsy vepsané edému k vedlejší poloose elipsy vepsané tumoru bude u gliomů v intervalu **(29,799; 98,585)**, střední hodnota stejného parametru u metastáz bude v intervalu **(99,636; 166,673)**.

5.3 Výsledky statistických testů hypotéz

Statistické testy sloužily jako potvrzení intervalových odhadů středních hodnot. Cílem těchto testů bylo ověřit krajní meze intervalových odhadů, tedy ty části, které hraničily s druhou výzkumnou skupinou (tj. gliom/metastáza). Tím došlo k potvrzení vzájemné odlišnosti hodnot obou skupin.

U každého z 11 analyzovaných parametrů byla pro skupinu gliomů formulována nulová hypotéza, která předpokládá střední hodnotu rovnou krajní hodnotě intervalového odhadu střední hodnoty daného parametru. Proti ní je postavena alternativní hypotéza, jež počítá s nižší, nebo vyšší střední hodnotou. (Zda nižší, nebo vyšší závisí na odpovídajícím intervalovém odhadu.) I toto testování probíhá se zvolenou pravděpodobností, která odpovídá pravděpodobnosti intervalového odhadu střední hodnoty pro daný parametr.

S 90% pravděpodobností lze očekávat, že:

- střední hodnota primární poloosy elipsy vepsané tumoru metastáz nepřesáhne hodnotu **25,712**, kdežto střední hodnota primární poloosy elipsy vepsané tumoru gliomů přesáhne hodnotu **26,167**,
- střední hodnota pro obvod tumoru pacientů se sekundárními nádory nepřesáhne číslo **82,988**, oproti tomu střední hodnota pro obvod tumoru pacientů s primárními nádory přesáhne číslo **84,325**,
- střední hodnota obvodu edému u gliomů nepřekročí hodnotu **156,981**, zatímco střední hodnota obvodu edému u metastáz překročí hodnotu **159,748**.

S 95% pravděpodobností lze předpokládat, že:

- střední hodnota procentuálního poměru povrchu edému k povrchu tumoru u pacientů s primárními nádory mozku nepřesáhne číslo **112,701**, naproti tomu střední hodnota stejného poměru u pacientů s mozkovou metastázou přesáhne číslo **137,554**,
- střední hodnota hlavní poloosy vepsané edému u gliomů nepřesáhne hodnotu **33,282**, kdežto střední hodnota hlavní poloosy vepsané edému metastáz přesáhne hodnotu **33,491**,

- střední hodnota procentuálního poměru obvodu edému a tumoru u primárních nádorů nepřekročí hodnotu **174,322**, zatímco střední hodnota stejného poměru u sekundárních nádorů překročí hodnotu **193,630**,
- střední hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané edému metastáz nepřekročí číslo **1,971**, oproti tomu střední hodnota poměru hlavní a vedlejší poloosy pro gliomy překročí číslo **2,114**,
- střední hodnota kulatosti edému primárních nádorů nepřekročí hodnotu **0,487**, zatímco střední hodnota kulatosti edému sekundárních překročí hodnotu **0,515**.

S 99% pravděpodobností lze tvrdit, že:

- střední hodnota procentuálního poměru hlavní poloosy elipsy vepsané edému a hlavní osy elipsy vepsané tumoru u pacientů s gliomem nepřesáhne číslo **121,159**, kdežto střední hodnota téhož parametru u pacientů s metastázou přesáhne číslo 125,947,
- střední hodnota vedlejší poloosy vepsané oblasti edému u pacientů s primárními nádory nepřesáhne hodnotu **16,742**, zatímco střední hodnota vedlejší poloosy vepsané oblasti edému u pacientů se sekundárními nádory přesáhne hodnotu **17,037**,
- střední hodnota procentuálního poměru vedlejší poloosy elipsy vepsané edému k vedlejší poloose elipsy vepsané tumoru nepřekročí hodnotu **98,585**, oproti tomu střední hodnota stejného parametru u metastáz překročí hodnotu **99,636**.

Odlíšné střední hodnoty skupin primárních a sekundárních nádorů pro jednotlivé parametry udává tab. 16.

Tab. 16: Rozdílné intervaly předpokládaných středních hodnot skupin gliom/metastáza

p	Parametr	Interval hodnot pro gliom	Interval hodnot pro metastázu
90 %	Primární poloosa elipsy vepsané tumoru	(26,167; 35,007)	(19,992; 25,712)
	Obvod tumoru	(84,325; 114,669)	(66,474; 82,988)
	Obvod edému	(88,232; 156,981)	(159,748; 191,035)
95 %	Procentuální poměr povrchu edému k povrchu tumoru	(38,926; 112,701)	(137,554; 301,730)
	Vedlejší poloosa vepsané edému	(20,907; 33,282)	(33,491; 38,667)
	Procentuální poměr obvodu edému a tumoru	(95,575; 174,322)	(193,630; 296,659)
	Poměr hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané edému	(2,114; 2,661)	(1,594; 1,971)
	Kulatost edému	(0,389; 0,487)	(0,515; 0,633)
99 %	Procentuální poměr hlavní poloosy elipsy vepsané edému a hlavní osy elipsy vepsané tumoru	(69,596; 121,159)	(125,947; 203,253),
	Vedlejší poloosa vepsané oblasti edému	(6,956; 16,742)	(17,037; 27,201),
	Procentuální poměr vedlejší poloosy elipsy vepsané edému k vedlejší poloose elipsy vepsané tumoru	(29,799; 98,585)	(99,636; 166,673)

6 Diskuze

Rozlišení patologických procesů mozku je jednou z velmi obtížných úloh lékařského personálu. Standardně se posuzuje homogenita ložiska, velikost signálu daných tkání (hypo/hypersignál), zvýraznění po aplikaci KL i velikost tumoru i edému. Právě velikost edému se v neuroradiologických publikacích uvádí jako jeden z faktorů rozlišující primární a sekundární nádory mozku. V praxi však bývá velikost otoku často ovlivněná antiedematózní léčbou, která je indikována při podezření na nádorová onemocnění mozku, kvůli možnosti poškození mozkové tkáně herniací způsobenou edémem. U pacientů, kterým již byl diagnostikován jiný zhoubný nádor, se antiedematózní léčba nepodává. Tyto přípravky totiž ovlivňují výsledný MR obraz, což ztěžuje diferenciaci mozkové metastázy od méně nebezpečných útvarů, jako např. cyst. Díky tomu se většina metastáz na MR snímcích vyznačuje rozsáhlým edémem, který u primárních nádorů mozku bývá spíše ojedinělý. Proto musí být i 95% odlišnost poměru plochy tumoru k ploše edému zjištěná v tomto projektu brána spíše jako doplnění, než směrodatný argument.

Některé studie využívají k rozlišení primárních a sekundárních mozkových nádorů multiparametrickou analýzu MR obrazů. V^[61] se zabývají právě analýzou mnohočetných parametrů T_1 , T_2 a FLAIR snímků, zkoumá např. entropii, homogenitu, kruhovost nebo plošný obsah dané oblasti. Jako jeden z hlavních rozdílů mezi gliomy a mozkovými metastázami udává právě hodnotu kruhovosti, kdy primární nádory dosahují výrazně vyšších hodnot než nádory sekundární. Toto zjištění plně koresponduje s výsledky kruhovosti obou skupin uvedenými v této práci. Další studie^[62] popisuje systém pro rozpoznávání MR snímků a určování diagnózy, založený taktéž na zpracování vysokého počtu parametrů, mezi které patří i intenzita nebo šikmost rozložení pravděpodobnosti intenzit v oblasti tumoru. Tento systém umožňuje klasifikaci s vysokou přesností, pro 2D snímky 90%, pro 3D snímky až 95%. Odlišnost hodnot intenzity a šikmosti rozložení pro oblasti edému a tumoru analyzovaná v našem výzkumu se nepotvrdila, což může být způsobeno právě jednoduchou analýzou těchto parametrů bez vztahu k dalším parametrům. S tvarovými deskriptory pracuje i článek^[63], kde k segmentaci MR obrazů využívají k -means algoritmu. Přesnost klasifikace popsaným algoritmem dosahuje hodnoty 93,9 % u testovací databáze sestavené z obrazů 33 pacientů. Vzhledem k tomu, že daný algoritmus vychází z hodnoty kulatosti oblasti tumoru a přilehlého edému, i toto zjištění odpovídá výsledkům našeho měření.

Jiné vědecké týmy zkoumají odlišnost gliomů a metastáz pomocí perfuze nebo difuze určené magnetickou rezonancí. Výsledky často hlásí markantní rozdíly v hodnotách kreatinu, chlorinu i jejich vzájemného poměru^{[64][65][66]}, hodnot pro střední výšku a procentuální podíl zotavení intenzit signálu kontrastních oblastí perfuze^[67] nebo zvýšení koeficientu lineární a planární anizotropie^[68]. Naopak podle studie^[69] zůstává zvýšení obou koeficientů u gliomů pouze spekulativní. Také relativní cerebrální objem krve nabývá výrazně vyšších hodnot pro gliomy než pro metastázy, pro ověření rozdílů se stejně jako v našem výzkumu využívá Studentova t -testu^[70]
^[71].

Existují i metody, které celkovou rozdílnost parametrů zkoumají v strukturních MR obrazech (jako T1W, T2W, FLAIR) i v obrazech perfuzních. Mezi ně patří i studie,^[72] která pracuje s celkovým počtem 161 parametrů. Data těchto parametrů zpracovává pomocí speciálního typu (*leave one*

out) křížové validace a taktéž Studentova t-testu. Primární a sekundární nádory dokáže odlišit s celkovou přesností 84,7 %.

Při pohledu na výsledky našeho výzkumu je nutné vzít v úvahu i to, že skupina pacientů s primárními nádory mozku není plně homogenní. Vyskytují se tu téměř benigní astrocytomy i vysoce maligní glioblastomy, kdy i jednotlivé prognózy jsou velmi odlišné, nehledě na různou lokalizaci nádorů těchto pacientů.

Odchytky a chyby provedeného měření mohou být způsobeny i skutečností, že v rámci tohoto výzkumu byly analyzovány snímky celkem 13 pacientů, přičemž 8 z nich reprezentuje skupinu primárních nádorů, 5 pacientů zastupuje skupinu metastáz. Tento počet pacientů zahrnutých do výzkumu není zcela statisticky signifikantní vzhledem k rozmanitosti nádorových onemocnění, biologických a demografických charakteristik. Z důvodu časového omezení projektu však nebylo prakticky možné dosáhnout zpracování většího počtu pacientů.

Použité statistické metody (především intervalové odhady parametrů a testy statistických hypotéz) pro odhady parametrů výběrového souboru pacientů navíc předpokládají normální rozdělení hodnot zpracovávaných dat. Vzhledem k nízkému počtu analyzovaných snímků a (přirozeným) rozdílům hodnot jednotlivých parametrů lze v tomto případě normální rozdělení hodnot základního souboru dat pouze předpokládat.

Výsledky toho výzkumu lze tedy brát jako pilotní výsledky směřující k dalšímu rozsáhlejšímu výzkumu, neboť vysoké pravděpodobnosti rozdílů mezi primárními a sekundárními mozkovými nádory získané provedenou analýzou potvrzují existenci parametrů, s jejichž pomocí bude možné dosáhnout diferenciaci gliomů a metastáz.

Závěr

Cílem této práce bylo nalezení signifikantních rozdílů mezi primárními tumory mozku a mozkovými metastázami. Pomocí manuální selekce oblastí tumoru a edému v T1W a FLAIR snímcích pacientů s diagnostikovaným primárním, nebo sekundárním mozkovým nádorem byly získány číselné hodnoty parametrů vybraných oblastí. Následně byla provedena analýza těchto dat a jejich statistické zpracování. Byly zjištěny a potvrzeny odlišnosti středních hodnot tvarových parametrů pro skupinu gliomů a skupinu metastáz.

S 90% pravděpodobností budou střední hodnoty obou skupin rozdílné u těchto parametrů: hlavní poloosa elipsy vepsané tumoru, obvod tumoru a obvod edému. Na 95 % se střední hodnoty výzkumných skupin budou lišit i u poměru plochy edému k ploše tumoru, hlavní poloosa elipsy vepsané edému, poměru obvodu edému k obvodu tumoru, poměru hlavní a vedlejší poloosa elipsy vepsané edému a kulatosti edému. S 99% pravděpodobností budou pro skupinu primárních nádorů a skupinu metastáz odlišné hodnoty u procentuálního poměru hlavní poloosa elipsy vepsané edému k hlavní poloosa elipsy vepsané tumoru, vedlejší poloosa elipsy vepsané edému a procentuálního poměru vedlejší poloosa vepsané edému k vedlejší poloosa vepsané tumoru.

Tento výzkum tedy dokazuje existenci parametrů oblastí tumorů a edémů MR snímků, s jejichž pomocí lze rozlišit primární a sekundární mozkové nádory, což rozšiřuje možnosti MR diagnostiky patologických procesů mozku. Jeví se, že v důsledku toho bude možné přesnější rozlišení typů mozkových tumorů, které dokáže zlepšit lékařskou diagnostiku, zefektivnit léčbu pacientů a celkově zkvalitnit péči o pacienty s nádorovým onemocněním mozku.

Při realizaci SOČ se také utužilo moje odhodlání vystudovat lékařský obor a zároveň se dále věnovat výzkumu. I po dokončení tohoto projektu zůstávám v kontaktu s Radiologickou klinikou FN Brno v Bohunicích, kde mi již byly nabídnuty další snímky pacientů s diagnózou primárního nebo sekundárního nádoru ke zpracování. Velice si této možnosti spolupráce vážím a pevně věřím, že rozsáhlejší studie přinese podrobnější výsledky. Výzkum postavený na průniku poznatků více oborů se jeví jako opodstatněný a nosný. Díky této práci jsem si uvědomila, jak zásadní úlohu ve výzkumu medicínských jevů mohou mít technické obory. Spojením všeobecného lékařství a biomedicínského inženýrství lze dosáhnout zefektivnění klinických výzkumů i zvýšení kvality života pacientů.

Literatura

1. ŠEDO, A., BENEŠ, V. *I pacienti s nádory mozku si zaslouží komplexní péči* [online]. 1. LF CUNI. 2015 [cit. 12. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.lf1.cuni.cz/document/51424/2015-01-15-neuroonkologie-prezentace.pdf>
2. SEIDL, Z., VANĚČKOVÁ, M. *Diagnostická radiologie: neuroradiologie*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2014. ISBN 978-80-247-4546-6
3. NETTER, F. H. *Netterův anatomický atlas člověka*. 2. vydání. Brno: CPress 2012. ISBN 978-80-264-0079-0
4. POSPÍŠKOVÁ, M., KOHOUTEK, M., ZÁBOJNÍKOVÁ, M. *Současný stav a perspektivy léčby mozkových metastáz*. Neurologie pro praxi [online]. 2011 [cit. 3. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2011/05/12.pdf>
5. EUROSTAT STATISTIC EXPLAINED. Statistika příčin úmrtí [online]. 2015 [cit. 27. 12. 2015]. Dostupné z: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Causes_of_death_statistics/cs
6. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ. *Linkos* [online]. 2015 [cit. 29. 12. 2015]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/website-vedet/ceska-republika-a-rakovina-v-cislech/>
7. GERYK, E. et al. *Vícečetné nádory nervového systému a další primární novotvary* [online]. 2011 [cit. 5. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2011/03/12.pdf>
8. ČESKÁ ONKOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ. *Linkos* [online]. 2015 [cit. 2. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.linkos.cz/nadory-mozku-a-cns-c70-72/o-nadorech-mozku-a-michy/>
9. DBALÝ, V. *S nádory mozku si moderní medicína často umí poradit* [online]. Nemocnice Na Homolce. 2005 [cit. 28. 12. 2015]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/cs-CZ/media/tiskove-materialy.html>
10. ČERNOCH, Z. *Neuroradiologie*. 1. vydání. Hradec Králové: NUCLEUS HK 2000. ISBN 80-901753-9-2
11. GYNEKOLOGICKO-PORODNICKÁ KLINIKA 1.LF UK a VFN PRAHA. *Onkogynekologické centrum* [online]. 2016 [cit. 13. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.onkogyn.cz/lekari/tnm-klasifikace>
12. ŠLAMPA, P. et al. *Radiační onkologie v praxi*. 3. aktualizované vydání. Brno: Masarykův onkologický ústav 2011. ISBN 978-80-86793-19-1

13. LUIS, D. et al. *The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system*. NCBI. 2007 [cit. 8. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>
14. ABOU, A. et al. *Glioblastoma*. Radiopaedia [online]. 2016 [cit. 30. 1. 2016]. Dostupné z: <http://radiopaedia.org/articles/glioblastoma>
15. ŠLAMPA, P. et al. *Gliomy – současná diagnostika a léčba*. 1. vydání. Brno: Maxdorf 2013. ISBN 978-80-7345-321-3
16. MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV. *Nádory mozku a míchy* [online]. 2016 [cit. 25. 1. 2016]. Dostupné z: <https://www.mou.cz/nadory-mozku-a-michy/t4152>
17. HYNKOVÁ, L., DOLEŽELOVÁ, H., ŠLAMPA, P. *Radioterapie – učební texty pro studenty 5. ročníku LF MU Brno* [online]. Klinika radiační onkologie LF MU. 2012 [cit. 11. 1. 2016]. Dostupné z: <https://m.mou.cz/radiacni-onkologie-ucebni-text-pro-studenty-5-roc-lf-mu-brno/t2068>
18. LIŠČÁK, R. et al. *Radiochirurgie gama nožem, principy a neurochirurgické aplikace*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2009. ISBN 978-80-247-2350-1
19. ADAM, Z., VORLÍČEK, J., VANÍČEK, J. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob: radiologické a klinické aspekty*. 2. aktualizované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing 2004. ISBN 80-247-0896-5
20. KRAJSKÁ NEMOCNICE TOMÁŠE BATI. *Průvodce pacienta problematikou mozkových tumorů* [online]. 2012 [cit. 15. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.kntb.cz/pruvodce-pacienta-problematikou-mozkovych-tumoru/#lecba>
21. FOTAKOPOULOS, G. Et al. *Long-term survival after resection of a lung cancer metastasis*. Journal of cancer research and therapeutics [online]. 2011 [cit. 25. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2011;volume=7;issue=2;spage=230;epage=231;aulast=Fotakopoulos>
22. NEMOCNICE JIHLAVA. *Úsek MRI -magnetická rezonance* [online]. 2011 [cit. 30. 1. 2016]. Dostupné z: <https://www.nemji.cz/usek-mri-magneticka-rezonance/d-3778/p1=3235>
23. SEIDL, Z. et al. *Radiologie pro studium i praxi*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2012. ISBN 978-80-247-4108-6
24. WESTBROOK, C. *MRI at a Glance*. 2. vydání. Cambridge:Wiley-Blackwell 2010. ISBN 978-1-4051-9255-2
25. FEITOVÁ, V. *Současné možnosti a význam vyšetření magnetickou rezonancí v diagnostice roztroušené sklerózy mozkomíšní*. Neurologie pro praxi [online]. Klinika zobrazovacích metod

- FNUSA. 2002 [cit. 17. 1. 2016]. Dostupné z:
www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/05/06.pdf
26. CARLONS CENTRE FOR IMAGING SCIENCE. *The basis of NMR* [online]. 2011 [cit. 11. 1. 2016]. Dostupné z: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/nmr/inside.htm>
27. KNIPE, H. et al. *T2 relaxation*. Radiopaedia [online]. 2016 [cit. 17. 1. 2016]. Dostupné z: <http://radiopaedia.org/articles/t2-relaxation>
28. QUESTIONS AND ANSWERS IN MRI. *Opposite effects* [online]. 2012 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: <http://mri-q.com/opposite-effects-uarrt1-uarrt2.html>
29. FMRI BRNO. *Zobrazování pomocí MR (MRI)* [online]. 2008 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: http://fmri.mchmi.com/main_index.php?strana=14
30. AVEKAR, B. *Meckel's cave lipoma MRI*. Neuroradiology cases [online]. 2011 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: http://www.neuroradiologycases.com/2011/08/blog-post_9213.html
31. HERYNEK, V. *Kontrastní látky*. IKEM [online]. 2011 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: http://www.ikem.cz/vyzkum/files/vyuka/mr/kontrast_kontrastni_latky11pdf.pdf
32. RADIOLOGICKÁ SPOLEČNOST ČESKÉ LÉKAŘSKÉ SPOLEČNOSTI JANA EVANGELISTY PURKYNĚ. *Magnetická rezonance* [online]. 2016 [cit. 7. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.crs.cz/cs/informace-pro-pacienty/magneticka-rezonance-mr.html>
33. MEDSAFE. *Gadovist data sheet* [online]. 2015 [cit. 9. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/g/Gadovistinj.pdf>
34. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV. *Otázky a odpovědi týkající se přehodnocení kontrastních látek obsahujících gadolinium* [online]. 2009 [cit. 7. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/otazky-a-odpovedi-tykajici-se-prehodnoceni-kontrastnich>
35. XIANG, Y., WANG, J. *Supraparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application*. NCBI [online]. 2011 [cit. 3. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3496483/>
36. SAGHIR, E. et al. *Gadolinium complexes*. RSC Publishing [online]. 2005 [cit. 3. 1. 2016]. Dostupné z: <http://prospect.rsc.org/metalsandlife/>
37. BENEŠ, J., JIRÁK, D., VÍTEK, F. *Základy lékařské fyziky*. 1. vydání. Praha: Karolinum 2015. ISBN 978-80-246-2645-1
38. VÁLEK, V. *Využívání radiodiagnostických metod praktickými lékaři*. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně. [online]. 2002 [cit. 5. 1. 2016]. Dostupné z: www.cls.cz/dokumenty2/os/t015.rtf

39. NEMOCNICE NA HOMOLCE. *MR – Magnetická rezonance* [online]. 2012 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/cs-CZ/oddeleni/radiodiagnosticke-oddeleni-rdg/vysetrovaci-a-intervencni-metody/magneticka-rezonance.html>
40. NEMOCNICE JIHLAVA. *Kontraindikace MR – absolutní* [online]. 2012 [cit. 9. 1. 2016]. Dostupné z: https://www.nemji.cz/VismoOnline_ActionScripts/File.ashx?id_org
41. MECHL, M. et al. *Výhody a omezení vyšetření páteře a páteřního kanálu pomocí magnetické rezonance*. *Neurologie pro praxi* [online]. 2002 [cit. 5. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2002/01/07.pdf>
42. VOMÁČKA, J., NEKULA, J., KOZÁK, J. *Zobrazovací metody pro radiologické asistenty*. 1. vydání. Univerzita Palackého v Olomouci 2012. ISBN 978-80-244-3126-0
43. SEDLÁŘ, M. *Magnetická rezonance*. LF MU [online]. 2011 [cit. 8. 1. 2016]. Dostupné z: www.med.muni.cz/biofyz/files/nutricnispecialista/MRI_2011_Sedlar.pdf
44. ASTRONUKLFYZIKA. *Aplikace ionizujícího záření, jaderné a radiační metody* [online]. 2011 [cit. 29. 1. 2016]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadMetody.htm>
45. FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO. *Magnetická rezonance – MR* [online]. 2016 [cit. 10. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.fnbrno.cz/nemocnice-bohunice/radiologicka-klinika/magneticka-rezonance-mr/t4353>
46. AGENDOVÝ PORTÁL. *Magnetická rezonance FN Brno* [online]. 2014 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: http://ap.mzcr.cz/fakultni-nemocnice-brno/magneticka-rezonance-fn-brno_53_107_442j.html
47. HORÁK, M. *CT a MR zobrazování*. Radiodiagnostická fakulta 1. LF CUNI [online]. 2008 [cit. 5. 1. 2016]. Dostupné z: cgg.mff.cuni.cz/seminar/Med2008-01/2008-01-31-horak.pdf
48. MAYFIELD CLINIC. *Brain mapping, functional MRI and DTI* [online]. 2016 [cit. 25. 1. 2016]. Dostupné z: http://www.mayfieldclinic.com/PE-fMRI_DTI.htm
49. FEDOROV, A. et al. *3D Slicer as an Image Computing platform for the quantitative imaging network*. NCBI [online]. 2012 [cit. 6. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466397/>
50. IMAGE J. *Fiji is just ImageJ*. [online]. 2015 [cit. 6. 1. 2016]. Dostupné z: <http://fiji.sc/Fiji>
51. SCHINDELIN, J. et al. *Fiji: an open-source platform for biological-image analysis*. *Nature* [online]. 2015 [cit. 6. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.nature.com/nmeth/journal/v9/n7/full/nmeth.2019.html>

52. FERREIRA, T., RASBAND, W. *ImageJ user guide* [online]. 2012 [cit. 6. 1. 2016]. Dostupné z: <http://imagej.nih.gov/ij/docs/guide/146.html>
53. EISTAT. *Krabicový graf (boxplot)* [online]. 2014 [cit. 11. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.eistat.cz/popis/boxplot/index.htm>
54. MATHWORKS. *Boxplot* [online]. 2016 [cit. 12. 1. 2016]. Dostupné z: http://www.mathworks.com/help/stats/boxplot.html?s_tid=gn_loc_drop
55. NEUBAUER, J., SEDLAČÍK, M., KŘÍŽ, O. *Základy statistiky, aplikace v technických a ekonomických oborech*. 1. vydání. Praha: Grada Publishing 2012. ISBN 978-80-247-4273-1
56. NAVIDI, W. *Statistics for Engineers and Scientists*. 3. vydání. Singapur: McGraw-Hill Companies 2011. ISBN 978-007-132756-5
57. MULTIMEDIÁLNÍ POMŮCKY VFU BRNO. *Statistické tabulky: Kvantily $t_{1-\alpha/2} (n)$ Studentova t -rozdělení* [online]. 2016 [cit. 12. 12. 2015]. Dostupné z: cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/tabulky.htm#ttest
58. HANOUSEK, J., CHARAMZA, P. *Moderní metody zpracování dat – matematická statistika pro každého*. 1. vydání. Praha: Grada Publishers 1992. ISBN 80-85623-31-5
59. PETRIE, A., SABIN, C. *Medical statistics at a glance*. 3. vydání. Londýn: Wiley-Blackwell 2009. ISBN 978-1-4051-8051-1
60. MULTIMEDIÁLNÍ POMŮCKY VFU BRNO. *Testování hypotéz ve statistice* [online]. 2016 [cit. 12. 12. 2015]. Dostupné z: <http://cit.vfu.cz/statpotr/POTR/Teorie/Predn3/hypotezy.htm>
61. MOUTHUY, N. et al. *Multiparametric magnetic resonance imaging to differentiate high-grade gliomas and brain metastase*. *Journal of Neuroradiology* [online]. 2012 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0150986111001362>
62. GEORGIADIS, P. et al. *Enhancing the discrimination accuracy between metastases, glioma and meningiomas on brain MRI by volumetric textural features and ensemble pattern recognition methods*. *Magnetic Resonance Imaging* [online]. 2008 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.mrijournal.com/article/S0730-725X%2808%2900177-X/abstract?cc=y>
63. BLANCHET, L. et al. *Discrimination between methastasis and glioblastoma multiforme based on morphometrical analysis of MR images*. *AJNR* [online]. 2011 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ajnr.org/content/32/1/67.short>
64. CHAN, C. et al. *Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3T magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion imaging*.

- Neuroradiology [online]. 2004 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00234-004-1246-7>
65. SERVER, A. et al. *Diagnostic examination performance by using microvascular leakage, cerebral blood volume, and blood flow derived from 3-T dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in the differentiation of glioblastoma multiforme and brain metastasis*. Neuroradiology [online]. 2010 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00234-010-0740-3>
66. TSOUGOS, I. et al. *Differentiation of glioblastoma multiforme from metastatic brain tumor using proton magnetic resonance spectroscopy, diffusion and perfusion metrics at 3 T*. NCBI [online]. 2012 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3494384/>
67. CHA, S. et al. *Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Derived from Dynamic Susceptibility-Weighted Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging*. AJNR [online]. 2007 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ajnr.org/content/28/6/1078.short>
68. WANG, S. et al. *Differentiation between glioblastomas and solitary brain metastases using diffusion tensor imaging*. NeuroImage [online]. 2008 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811908010343>
69. WANG, S. et al. *Differentiation between Glioblastomas, Solitary Brain Metastases, and Primary Cerebral Lymphomas Using Diffusion Tensor and Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced MR Imaging*. AJNR [online]. 2011 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ajnr.org/content/32/3/507.short>
70. YANG, G. et al. *Morphometric model for discrimination between glioblastoma multiforme and solitary metastasis using three-dimensional shape analysis*. Magnetic resonance in medicine [online]. 2015 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mrm.25845/abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage>
71. LAW, M. et al. *High-Grade Gliomas and Solitary Metastases: Differentiation by Using Perfusion and Proton Spectroscopic MR Imaging*. RSNA Radiology [online]. 2001 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2223010558>
72. ZACHARAKI, E. et al. *Classification of brain tumor type and grade using MRI texture and shape in a machine learning scheme*. NCBI [online]. 2009 [cit. 20. 1. 2016]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863141/>

Seznam obrázků

Obr. 1: Ukázka zpracovávaných T1W obrazů (vlevo) a FLAIR (vpravo) snímcích	11
Obr. 2: Multiformní glioblastom (vlevo) a anaplastický astrocytom (vpravo) na T2W snímcích MR ^[14]	13
Obr. 3: T1W snímky pacienta a) před operací a b) 7 let po operaci ^[21]	15
Obr. 4: MR snímky rovinou axiální (vlevo), sagitální (uprostřed) a koronární (vpravo) ^[22]	16
Obr. 5: Časový průběh hodnoty vektoru podélné a příčné magnetizace při měření relaxačních časů T_1 (nahore) a T_2 (dole), T1W a T2W snímky pacienta s nádorem v levém týlním laloku ^[28]	18
Obr. 6: Rozdíly zobrazení mozku axiální rovinou na PDW, T1W a T2W snímcích ^[29]	19
Obr. 7: Srovnání metody FLAIR (vlevo) a STIR (vpravo) ^[30]	20
Obr. 8: MR snímky pacienta s kraniálním osteosarkomem a) před a b) po aplikaci gadoliniové KL ^[36]	21
Obr. 9: Schéma magnetické rezonance ^[44]	23
Obr. 10: Tomograf magnetické rezonance FN Brno. ^[46]	24
Obr. 11: Určení řečového a sluchového centra pomocí fMRI (nahore vlevo), nervových drah díky DWI (nahore vpravo) a výsledná 3D vizualizace (dole) ^[48]	25
Obr. 12: Zobrazení MR snímků v programu 3D Slicer	27
Obr. 13: Program ImageJ; nahore prostředí programu; vlevo dole dialogové okno pro nastavení měřených parametrů; vpravo dole ukázka manuální selekce oblasti edému.	28
Obr. 14: Sloupcový graf představující základ krabicového grafu	31
Obr. 15: Sloupcový graf se zvolenými chybovými úsečkami	32
Obr. 16: Finální krabicový graf	32
Obr. 17: Vytvoření sloupcového grafu z diferencovaných hodnot a prohození jeho os	33
Obr. 18: Převedení všech částí sloupcového grafu (kromě té nejvrchnější) na vedlejší osu	34
Obr. 19: Nastavení rozsahu os odečtením přidané konstanty X	34
Obr. 20: Vytvoření chybových úseček a nastavení jejich hodnot.....	35
Obr. 21: Výsledný krabicový graf se zápornými hodnotami	36
Obr. 22: Krabicový graf procentuálního podílu plochy edému k ploše tumoru	46
Obr. 23: Krabicový graf odchylky intenzity tumoru	47
Obr. 24: Krabicový graf primární poloosy elipsy vepsané tumoru	47
Obr. 25: Krabicový graf primární poloosy elipsy vepsané tumoru	48
Obr. 26: Krabicový graf procentuálního poměru primární poloosy elipsy vepsané edému a tumoru .	48
Obr. 27: Krabicový graf obvodu tumoru	49
Obr. 28: Krabicový graf obvodu edému	49
Obr. 29: Krabicový graf procentuálního poměru obvodu edému a tumoru	49
Obr. 30: Krabicový graf sekundární poloosy elipsy vepsané edému	50
Obr. 31: Krabicový graf poměru sekundární poloosy elipsy vepsané edému a tumoru	50
Obr. 32: Krabicový graf poměru hlavní a vedlejší poloosy vepsané edému	51
Obr. 33: Krabicový graf kulatosti edému	51

Seznam tabulek

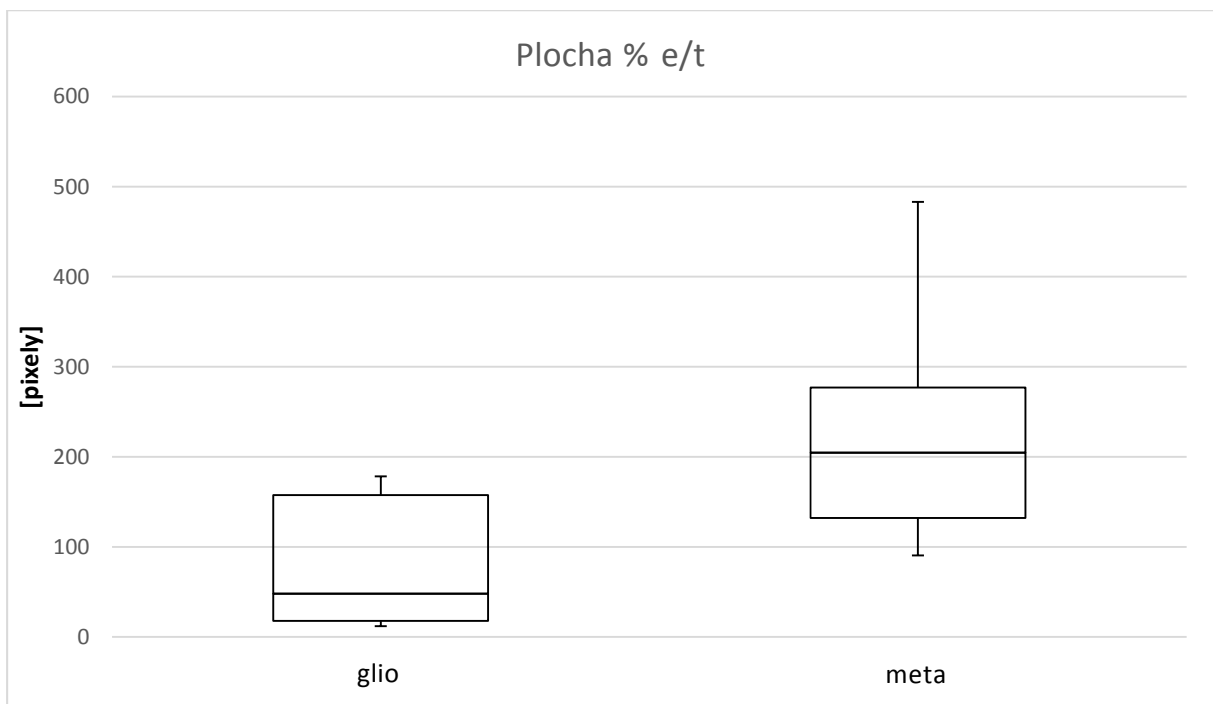
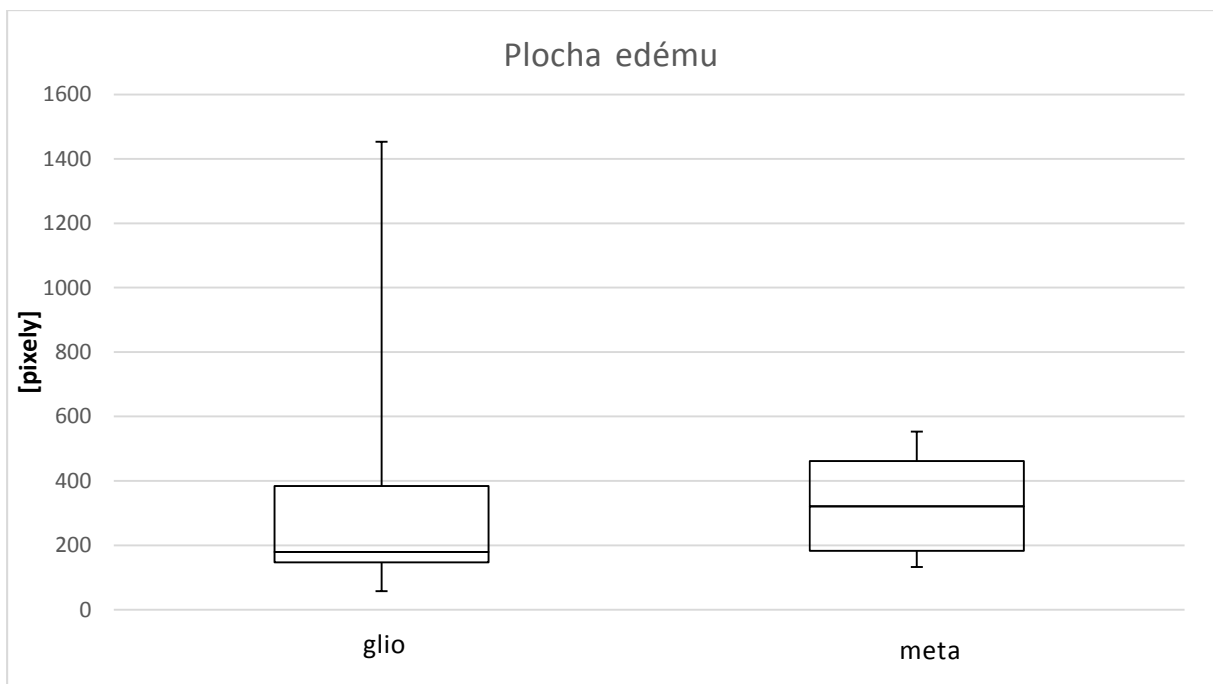
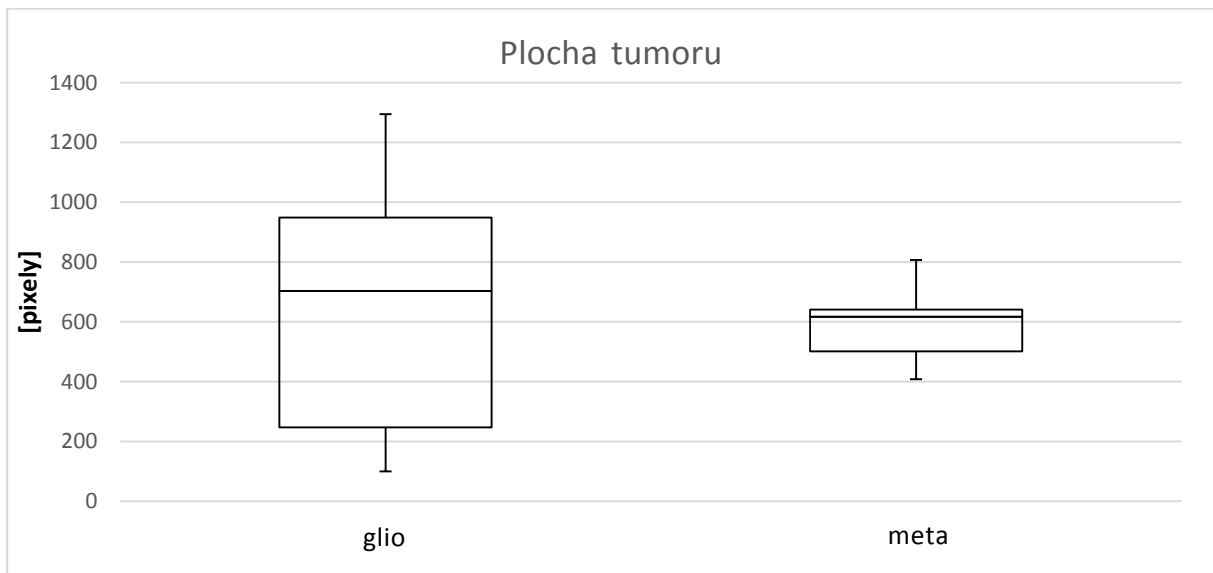
Tab. 1: Vlevo jsou hodnoty pro krabicový graf, vpravo jejich rozdíly nutné k vytvoření <i>boxplotu</i>	31
Tab. 2: Výchozí hodnoty pro <i>boxplot</i> před a po přičtení konstanty X	33
Tab. 3: Vzájemné rozdíly hodnot po přičtení konstanty X a přidání libovolné hodnoty.	33
Tab. 4: Hodnoty základního souboru pro kulatost edému skupiny primárních nádorů	37
Tab. 5: Hodnoty základního souboru pro kulatost edému skupiny sekundárních nádorů	38
Tab. 6: Hodnoty základního souboru pro obvod tumoru u 1. skupiny (pacienti s gliomy)	38
Tab. 7: Hodnoty základního souboru pro obvod tumoru 2. skupiny (pacienti s metastázami)	39
Tab. 8: Hodnoty zákl. souboru pro poměr primárních os elips vepsaných gliomu a jeho edému	39
Tab. 9: Hodnoty zákl. souboru pro poměr primárních os elips vepsaných metastáze a jejímu edému ..	40
Tab. 10: Hodnoty zákl. souboru pro poměr hl. a vedl. poloosy elipsy veps. oblasti edému gliomů	41
Tab. 11: Hodnoty zákl. souboru pro poměr hl. a vedl. poloosy elipsy veps. oblasti edému metastáz ..	42
Tab. 12: Hodnoty obvodu edému potřebné k dalším operacím	42
Tab. 13: Základní hodnoty obvodu edému metastáz pro statistické testy	43
Tab. 14: Hodnoty procentuálního poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u gliomů ..	44
Tab. 15: Hodnoty poměru vedlejších poloos vepsaných tumoru a edému u metastáz	44
Tab. 16: Rozdílné intervaly předpokládaných středních hodnot skupin gliom/metastáza	54

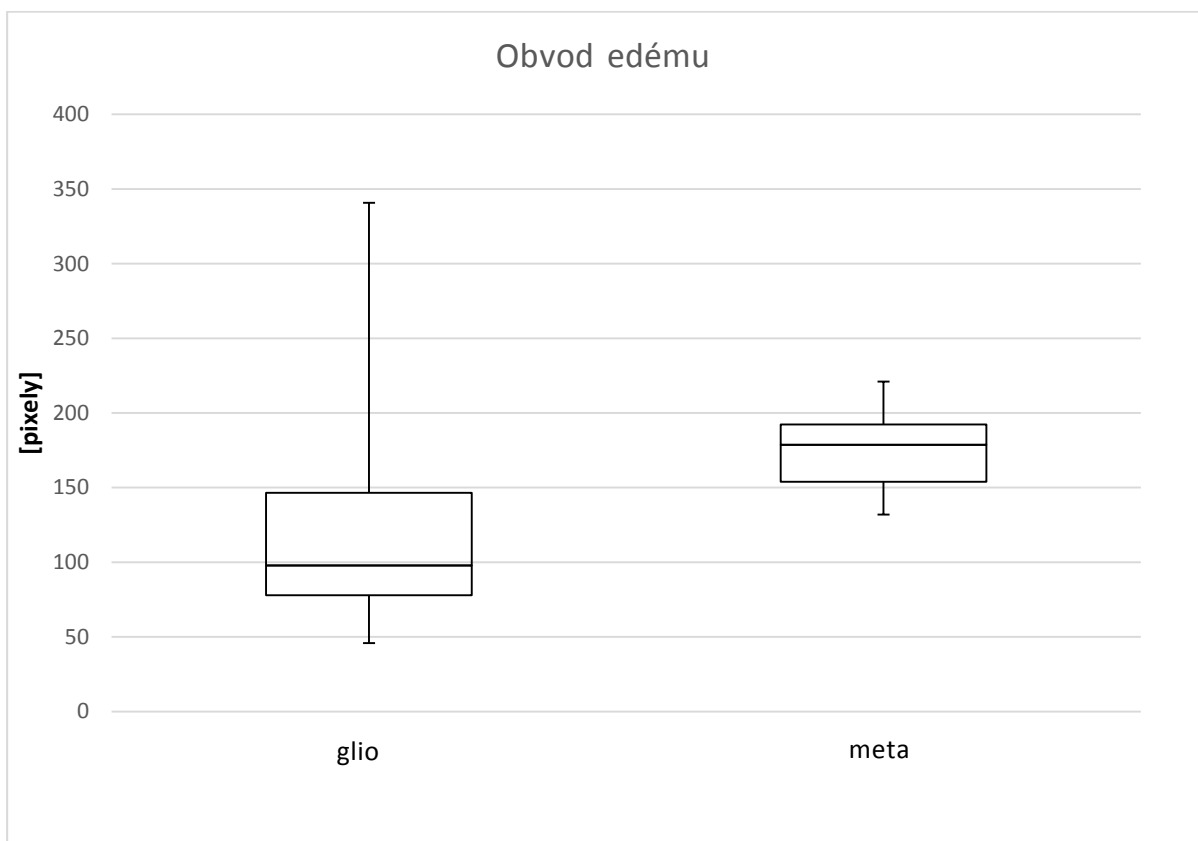
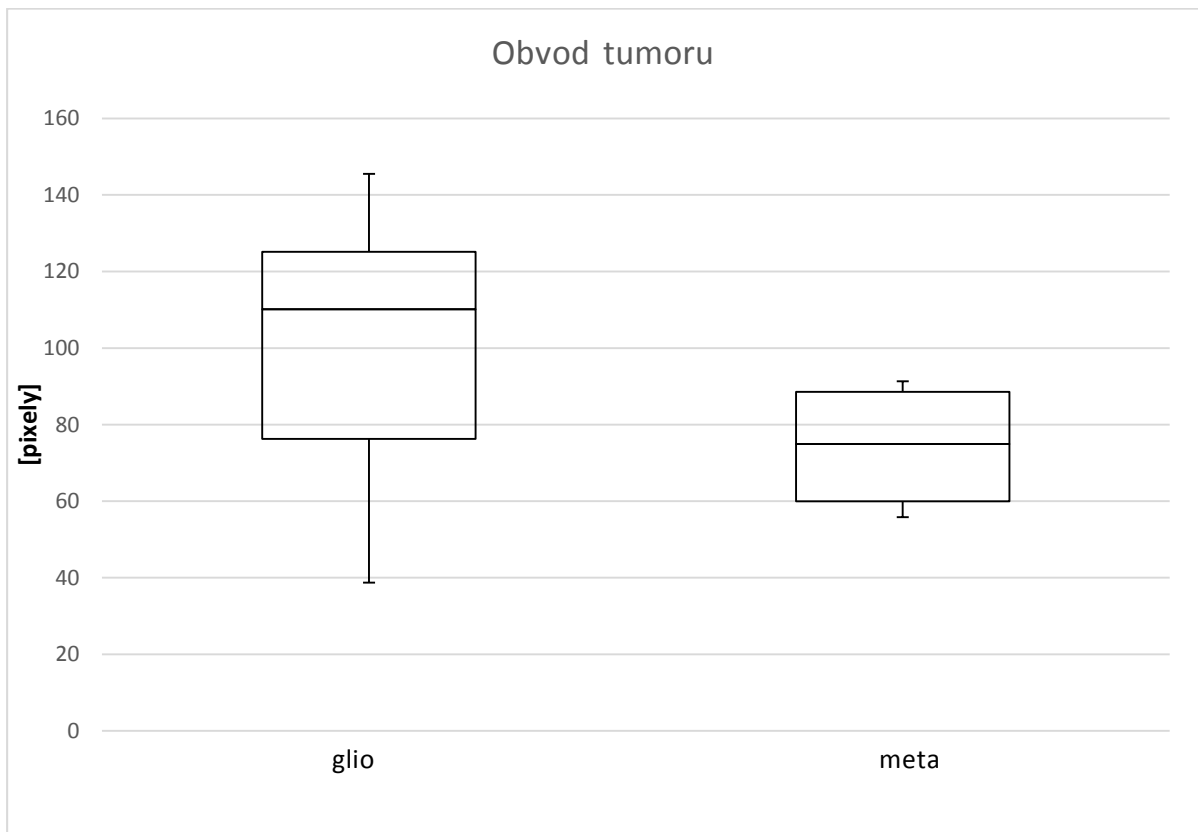
Seznam příloh

Příloha 1: Výsledky analýzy vybraných parametrů metodou krabicových grafů

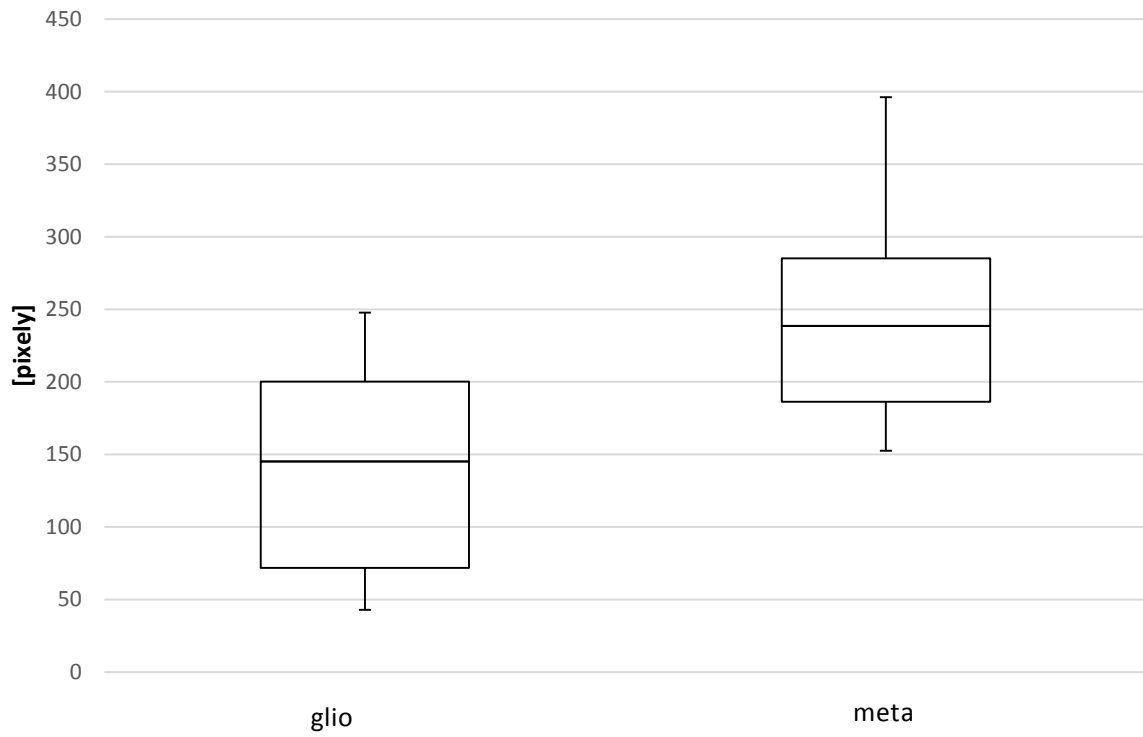
Příloha č. 1

Výsledky analýzy vybraných parametrů metodou krabicových grafů

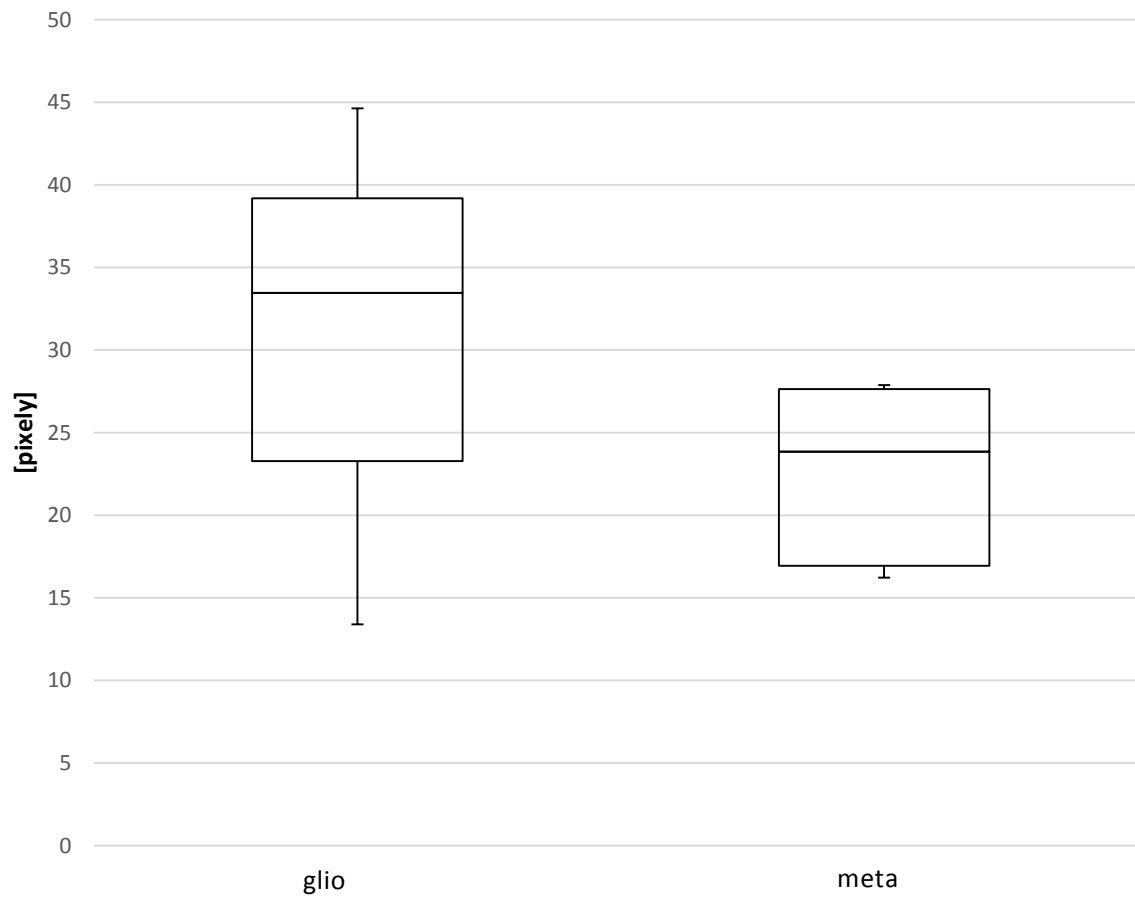




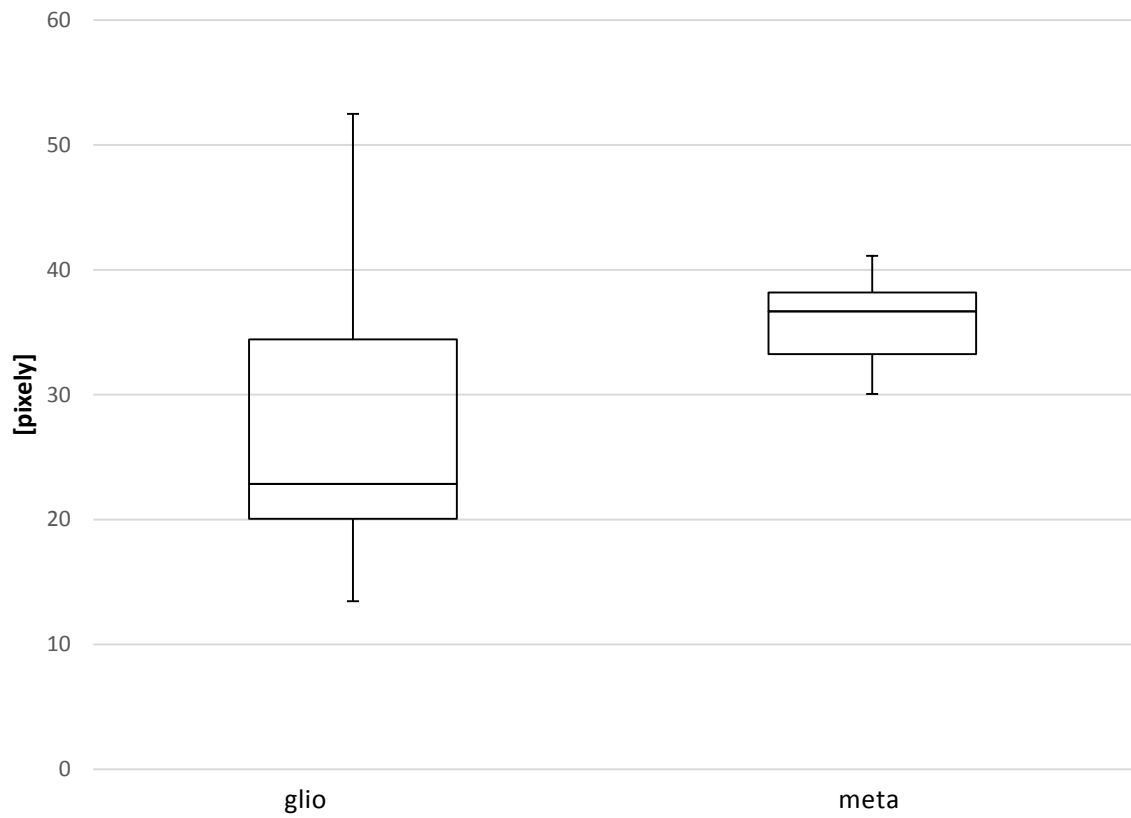
Obvod % e/t



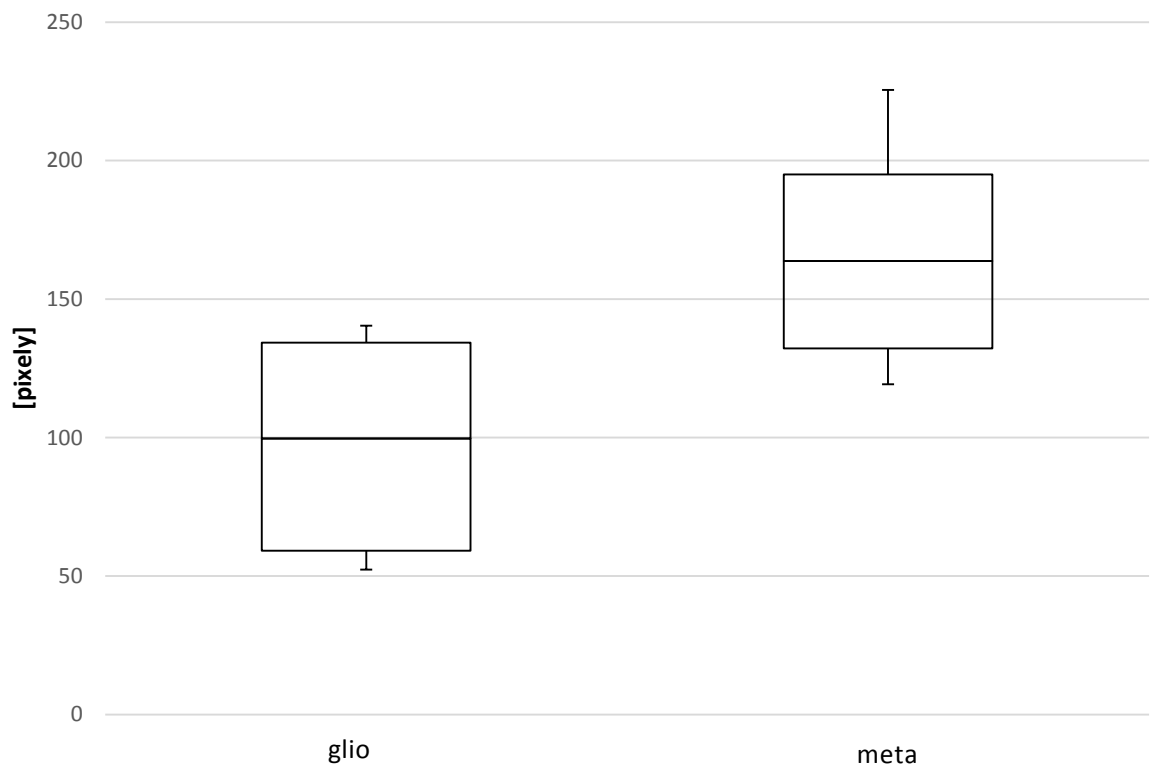
Hlavní poloosa elipsy vepsané tumoru

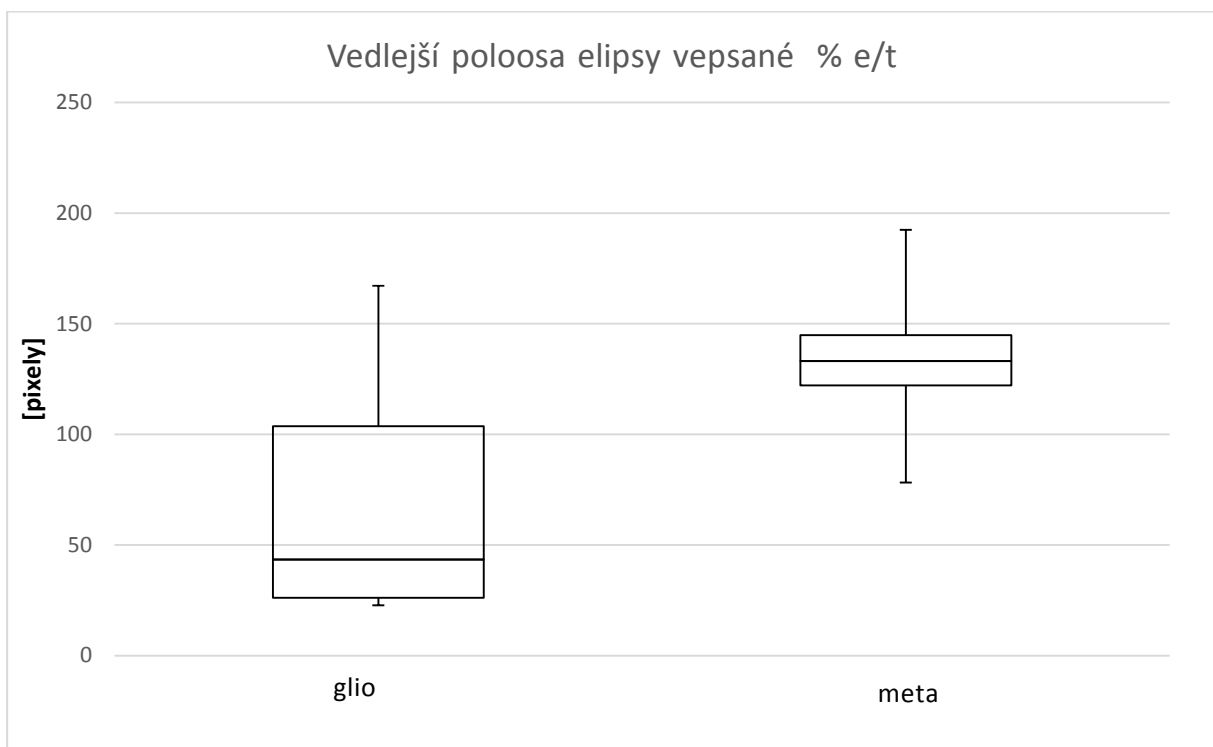
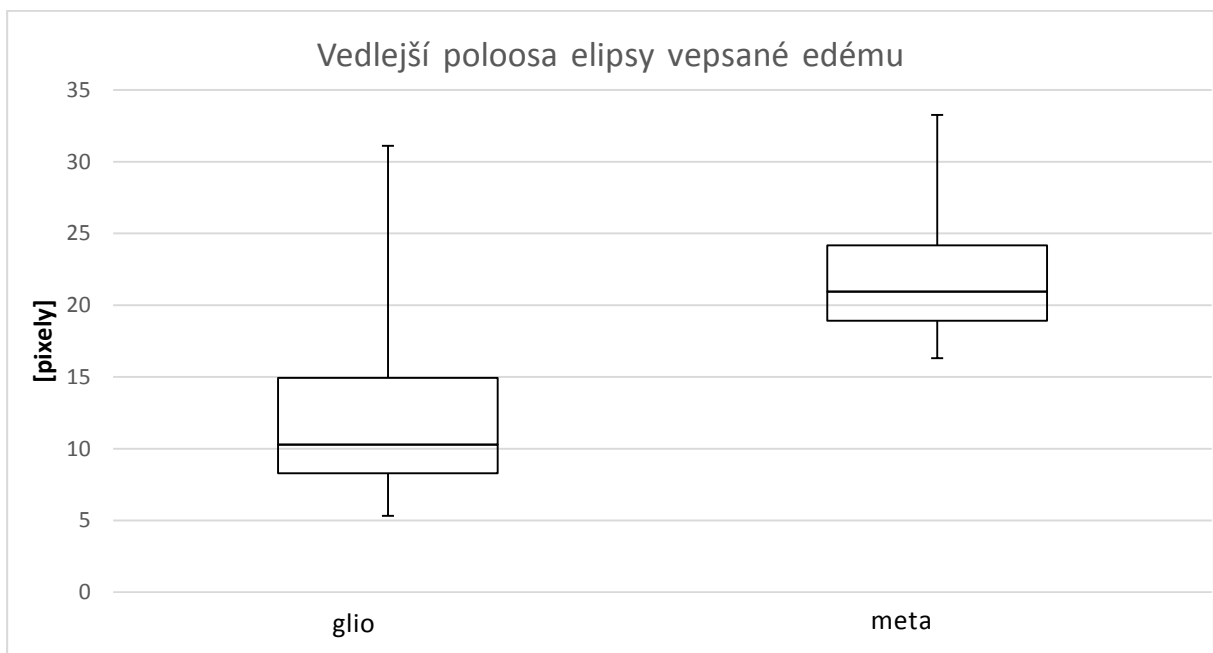
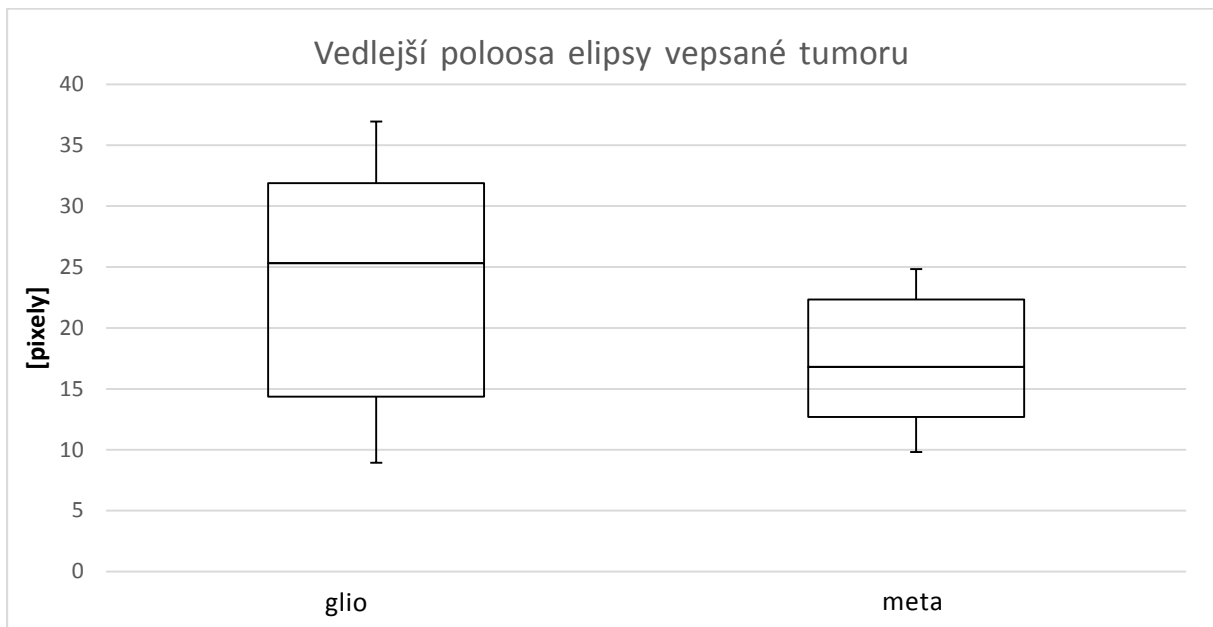


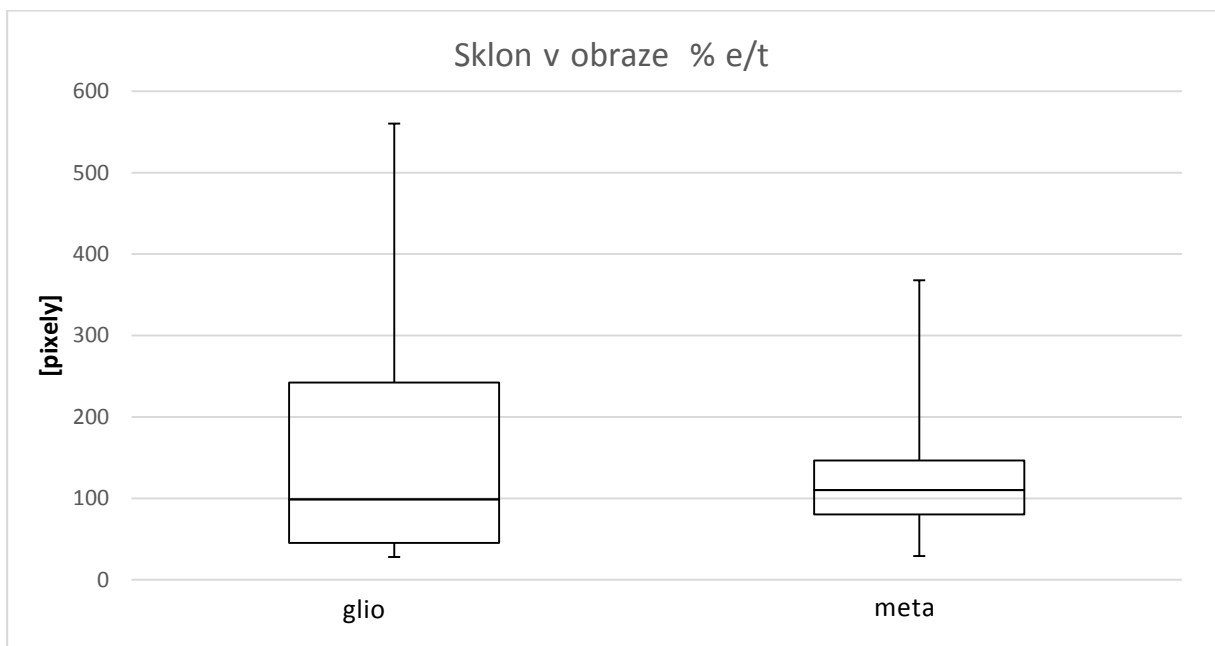
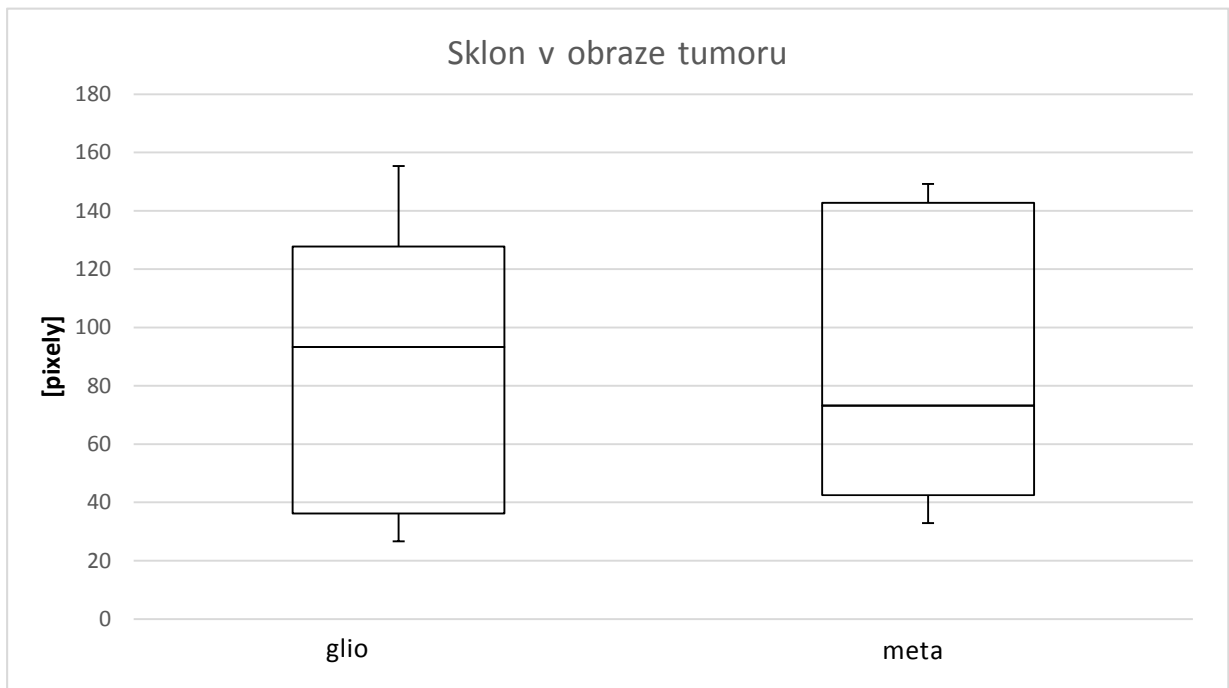
Hlavní poloosa elipsy vepsané edému

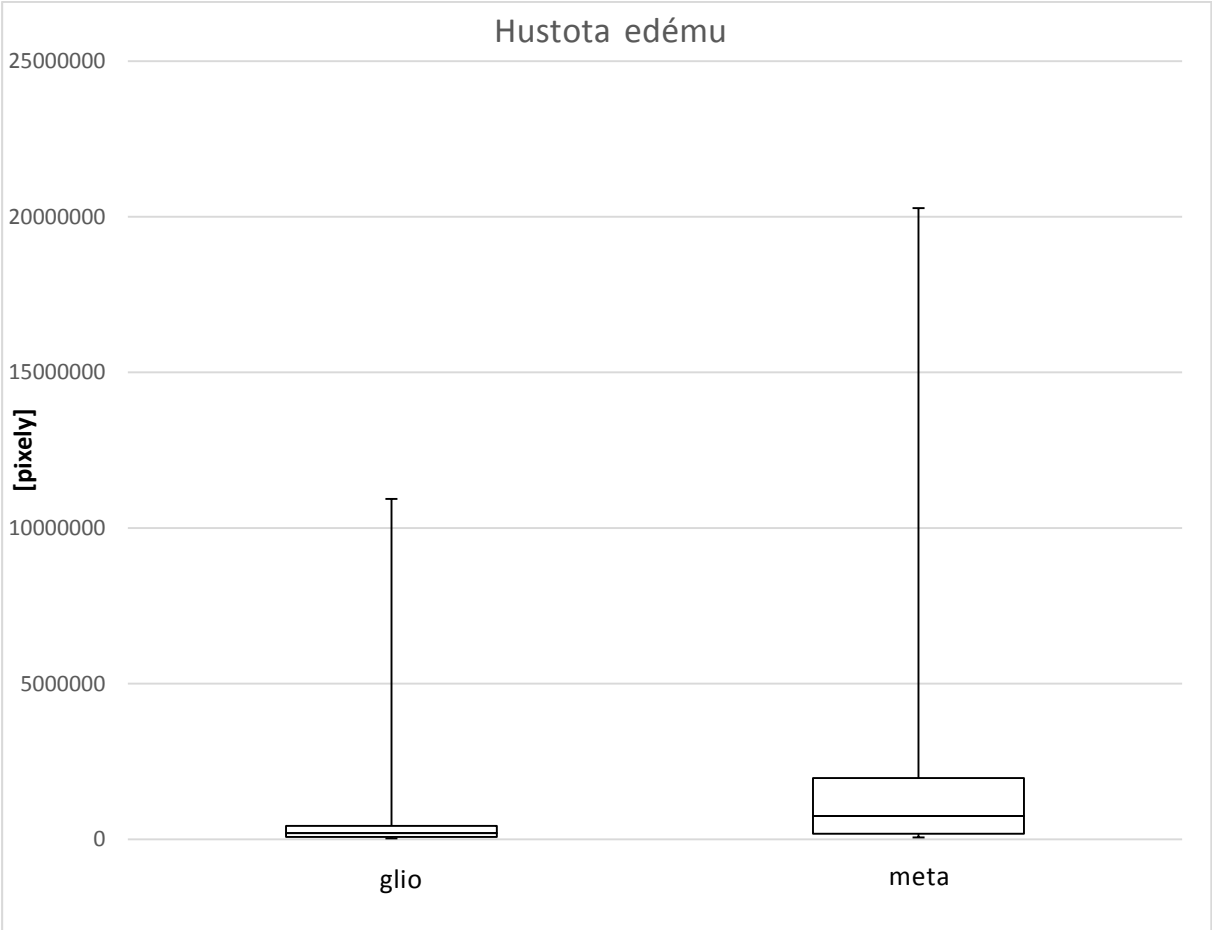
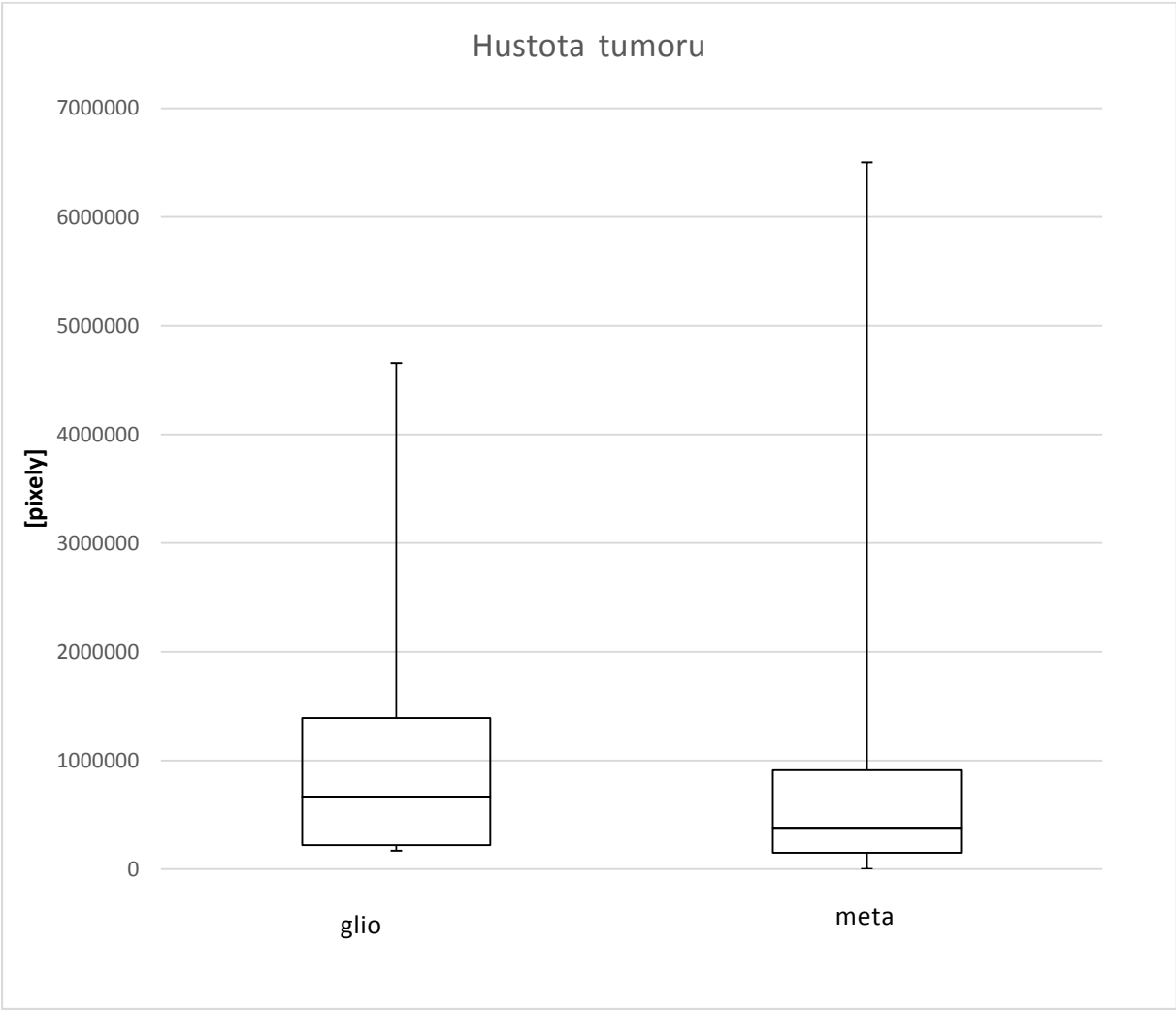


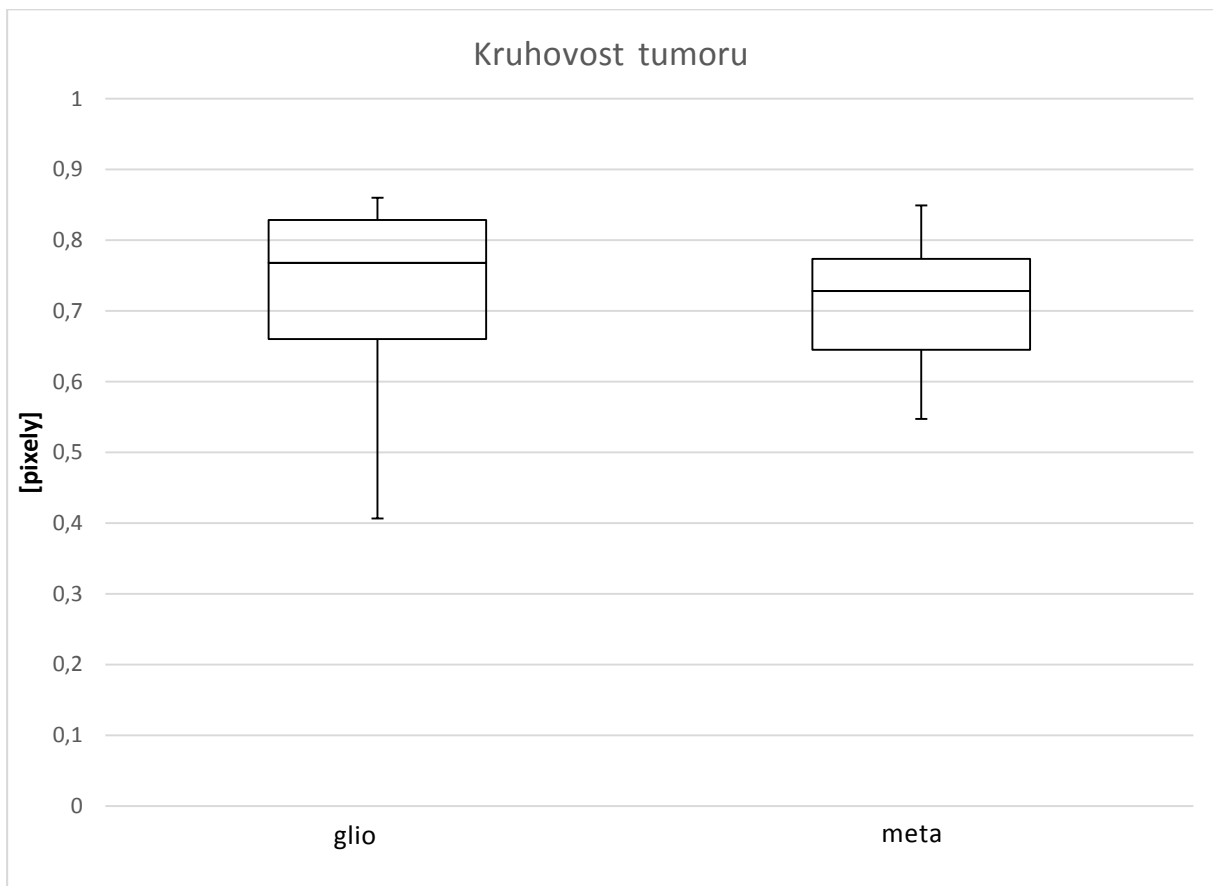
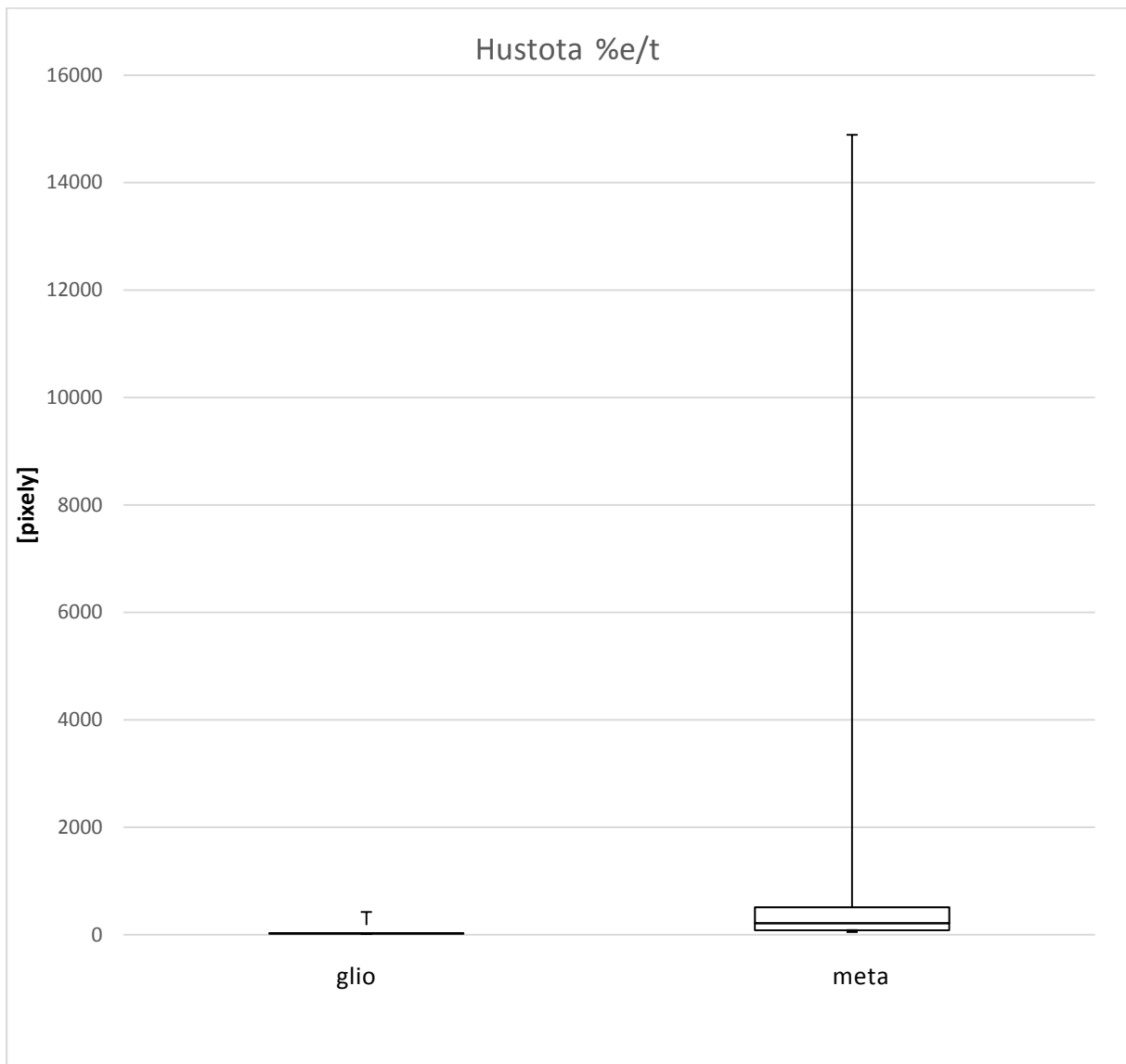
Hlavní poloosa elipsy vepsané % e/t

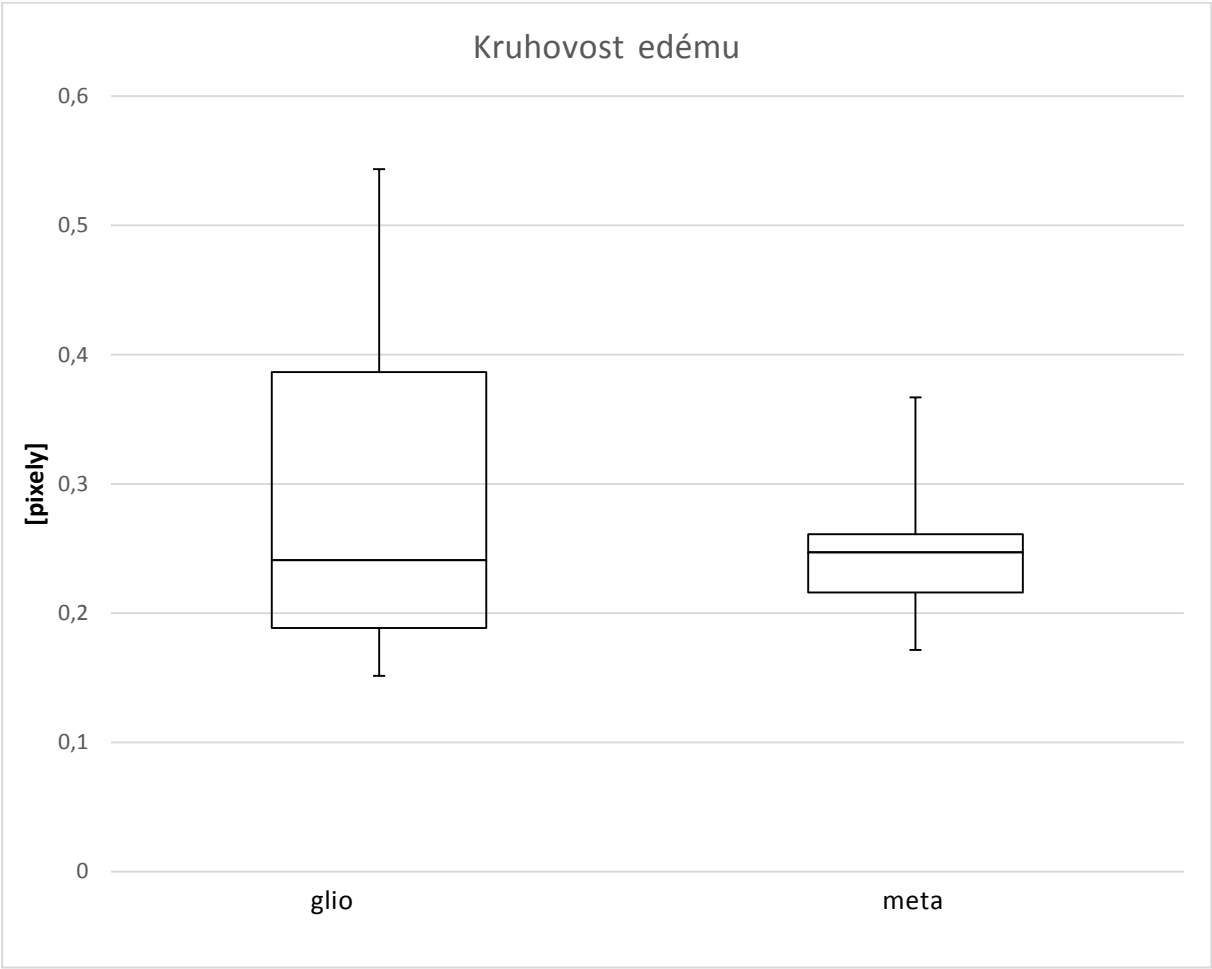




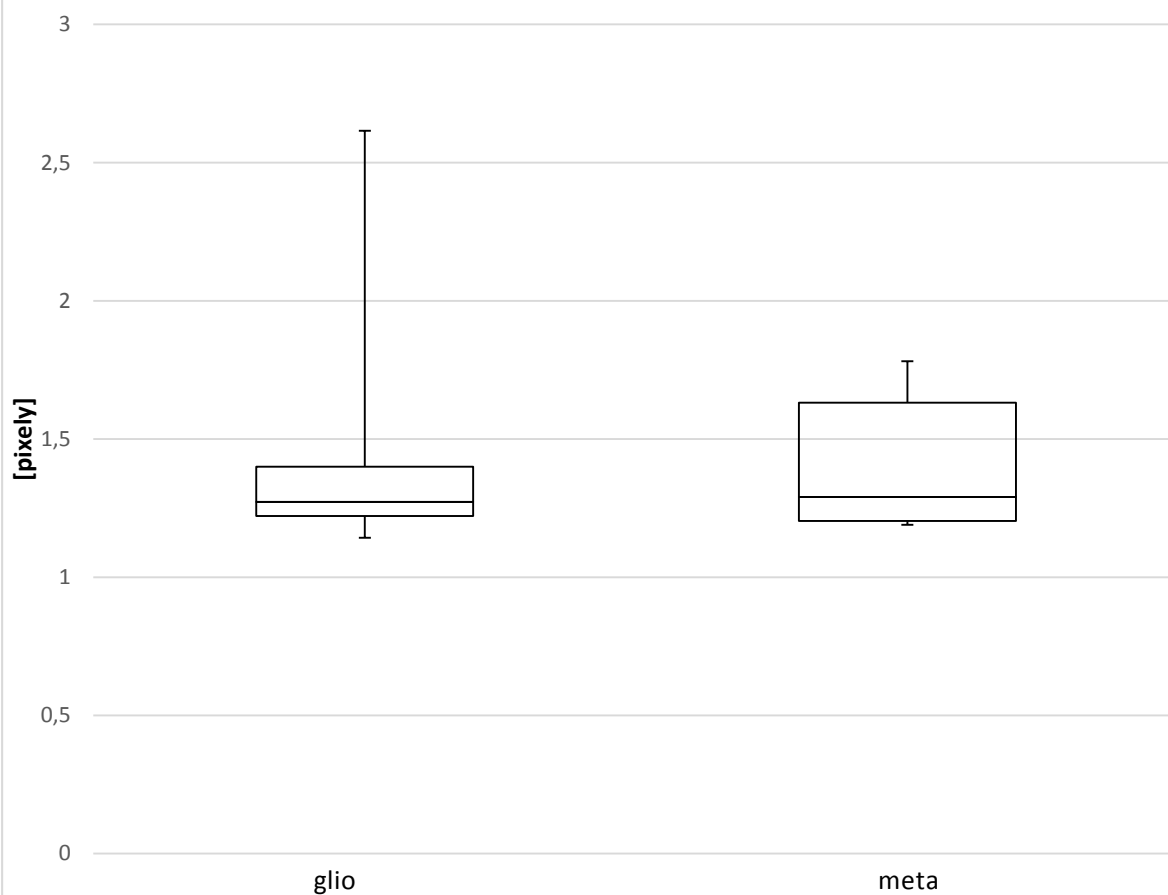




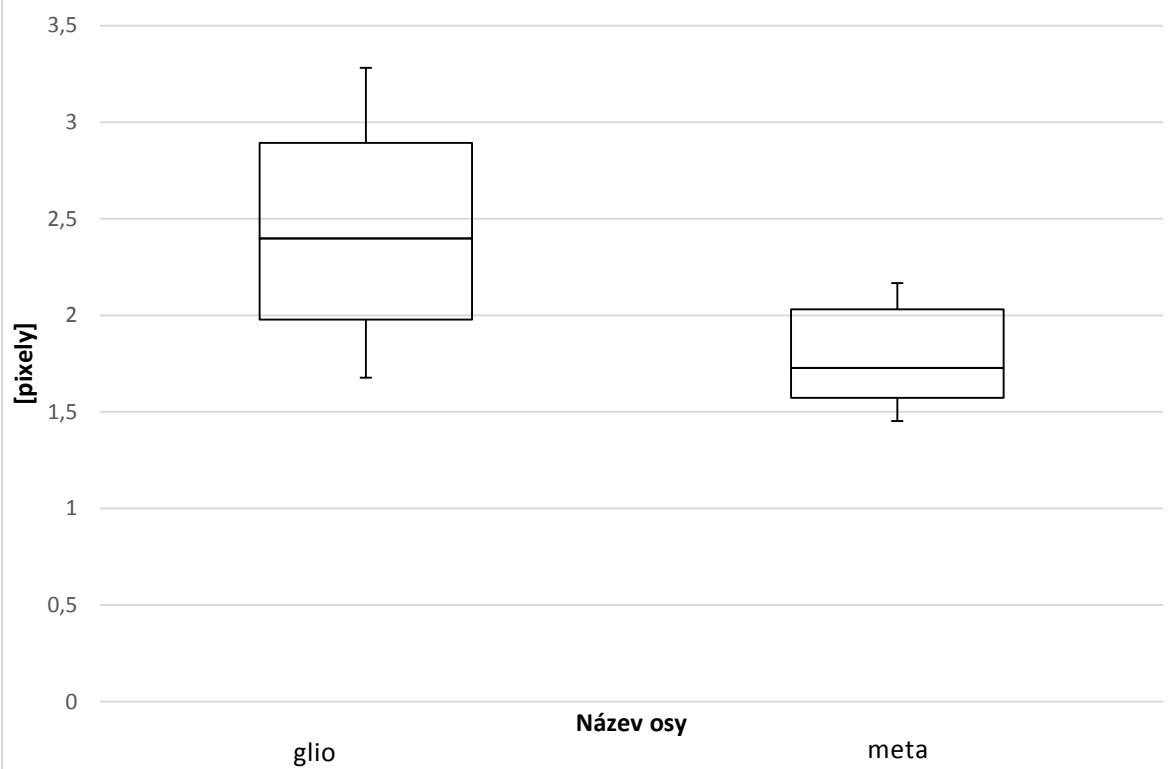




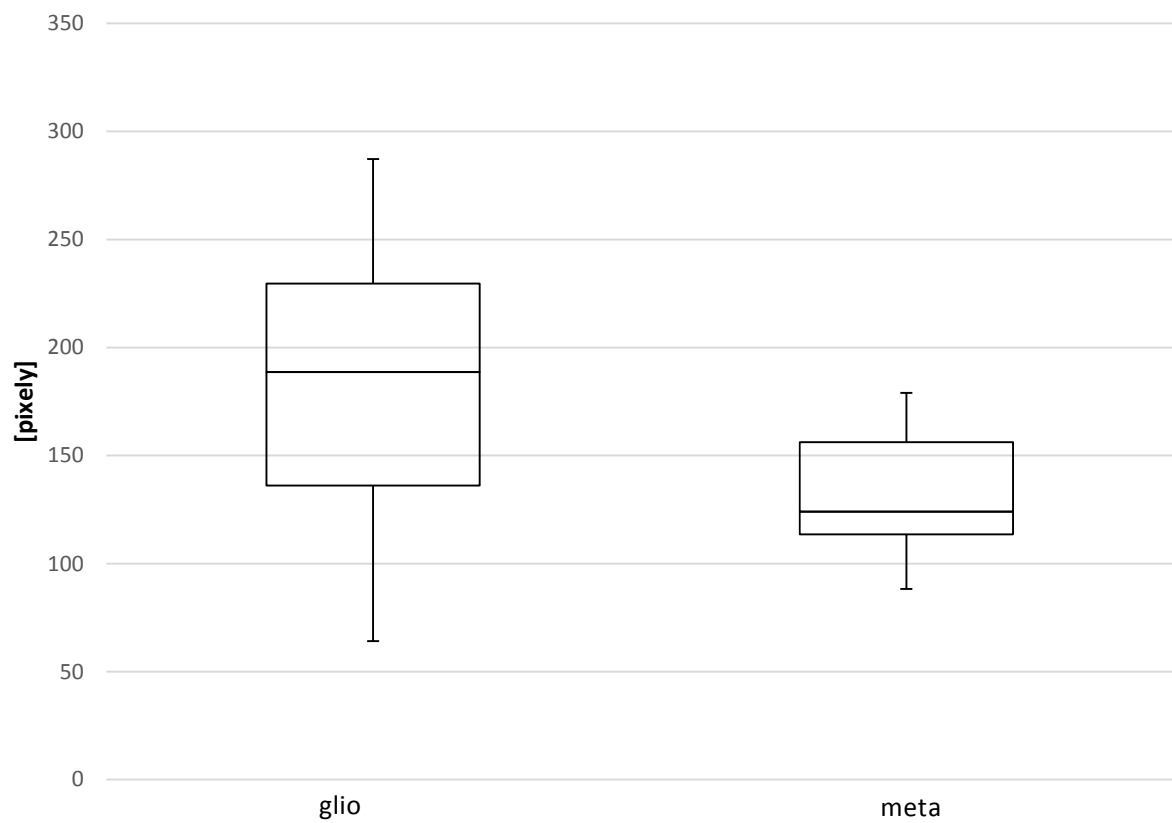
Poměr hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané tumoru



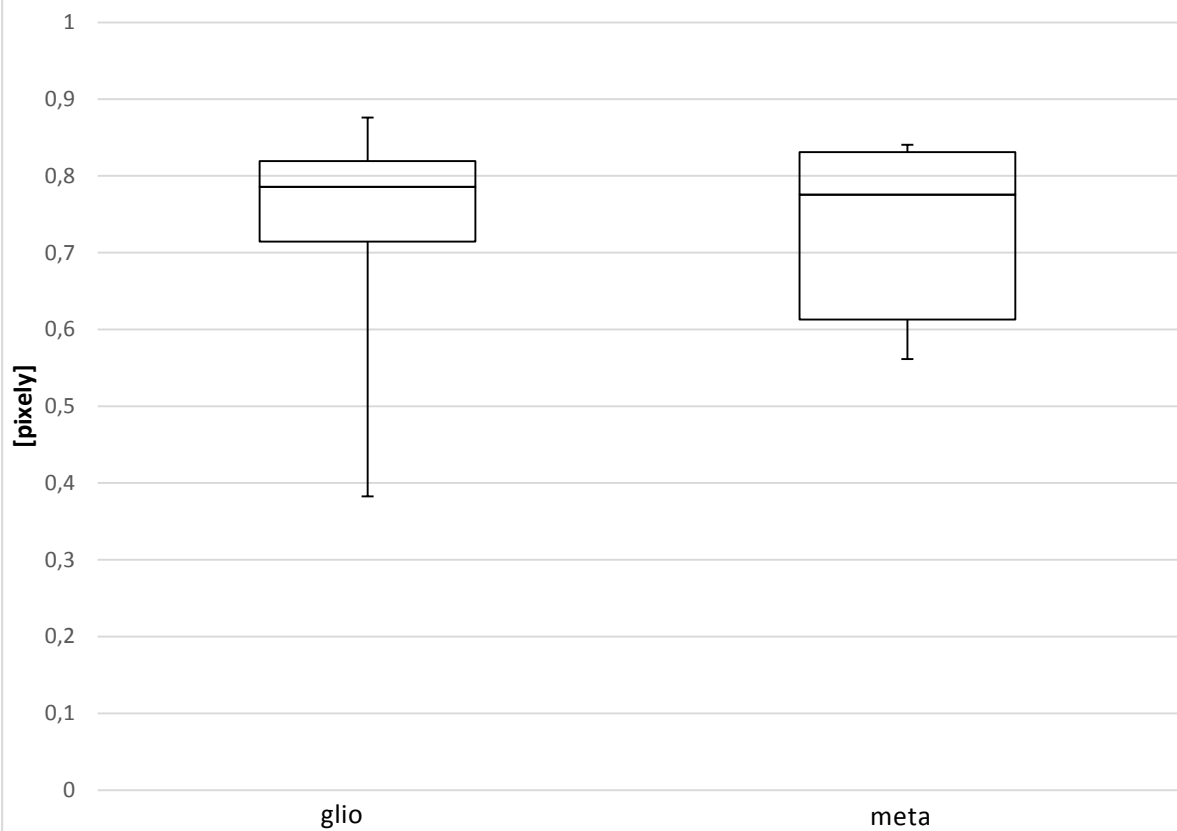
Poměr hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané edému



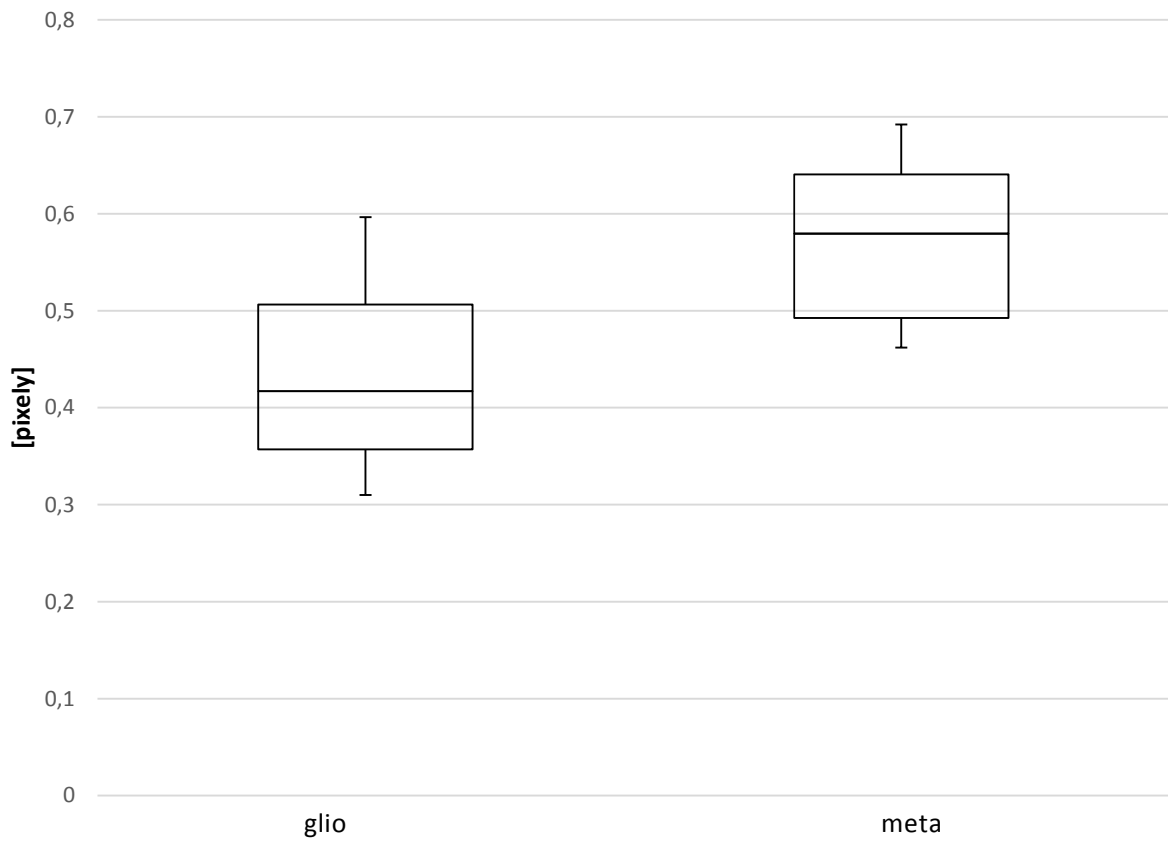
Poměr hlavní a vedlejší poloosy elipsy vepsané % e/t



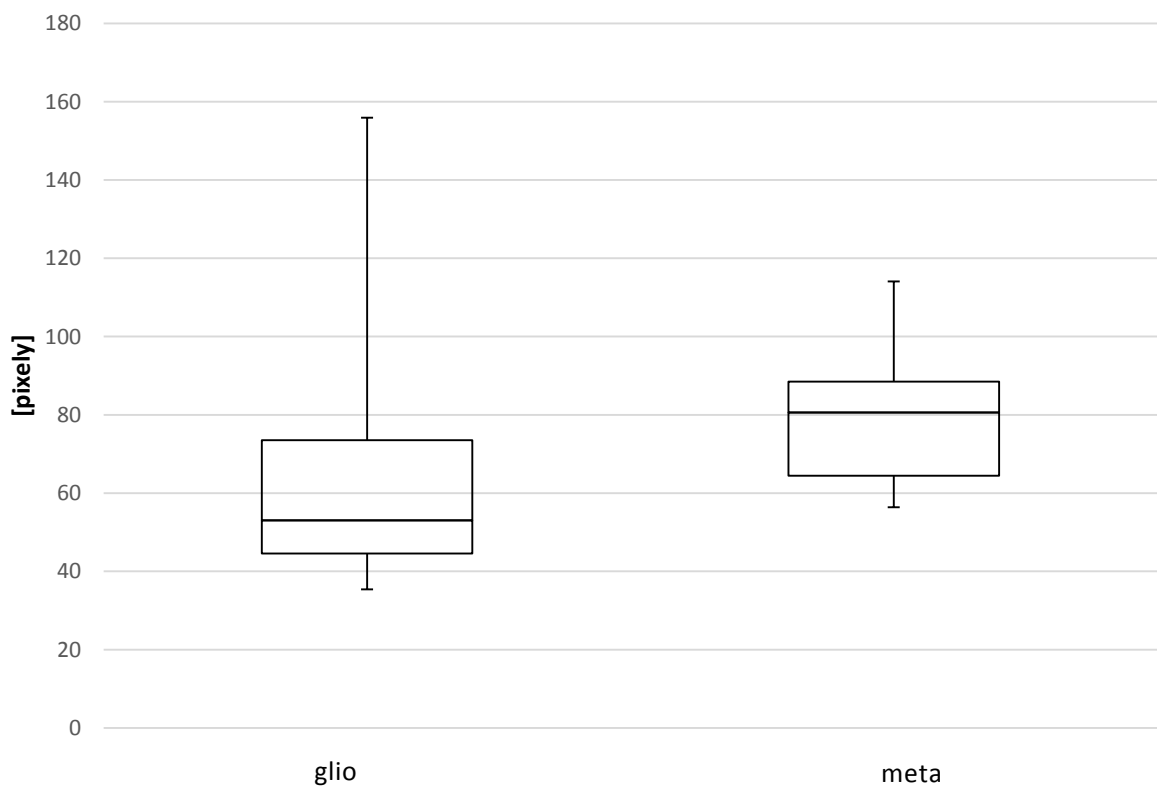
Kulatost tumoru



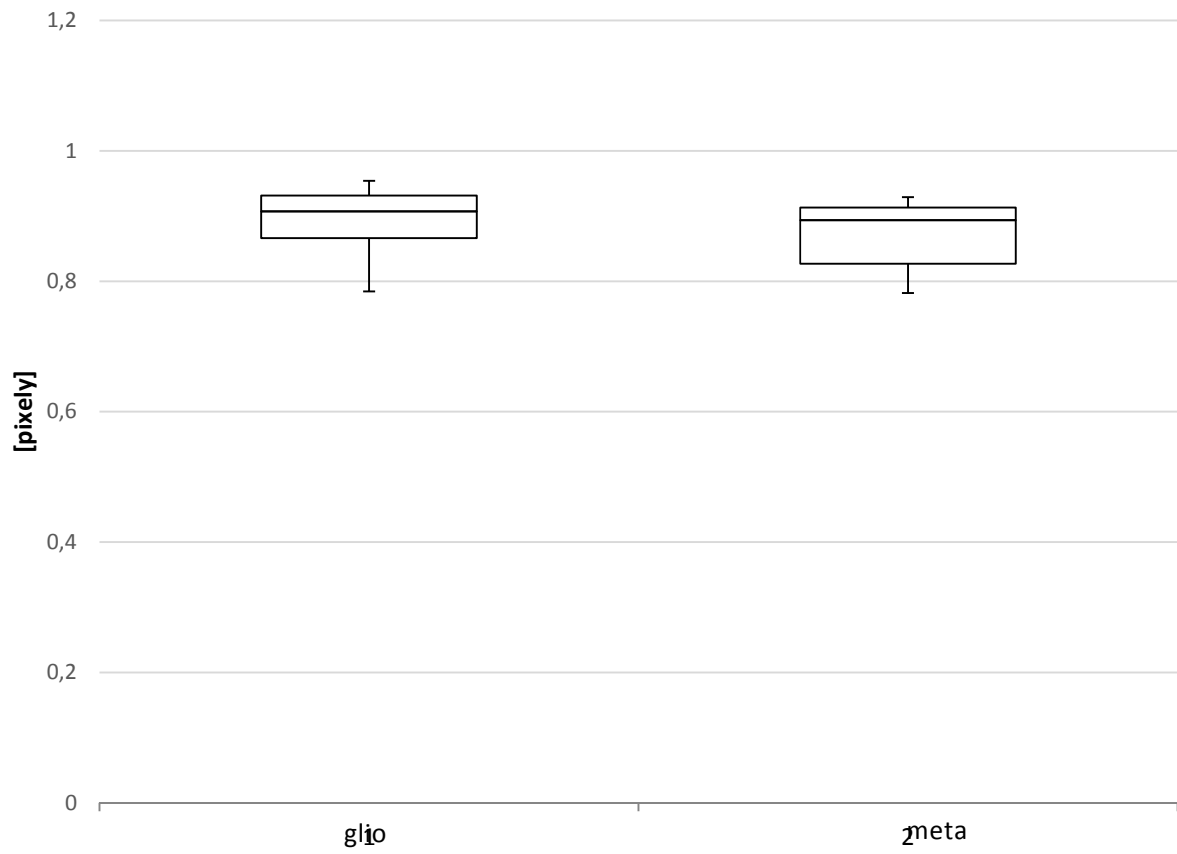
Kulatost edému



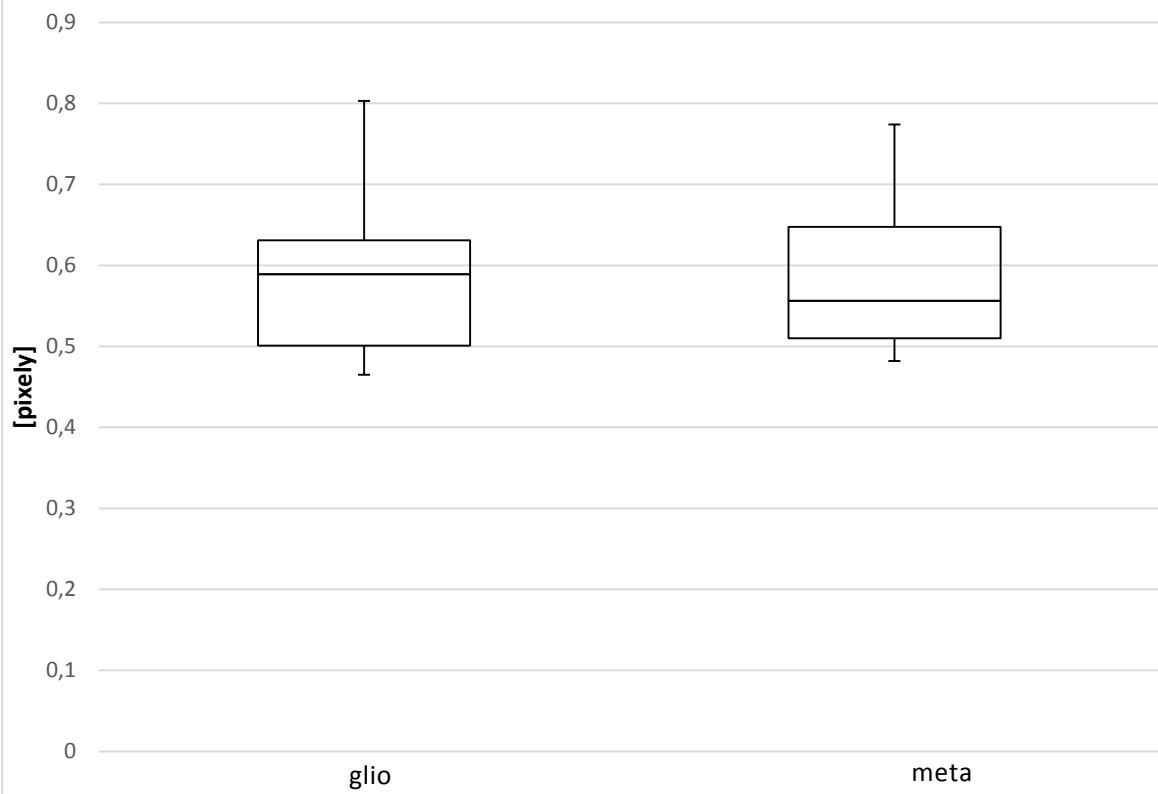
Kulatost % e/t



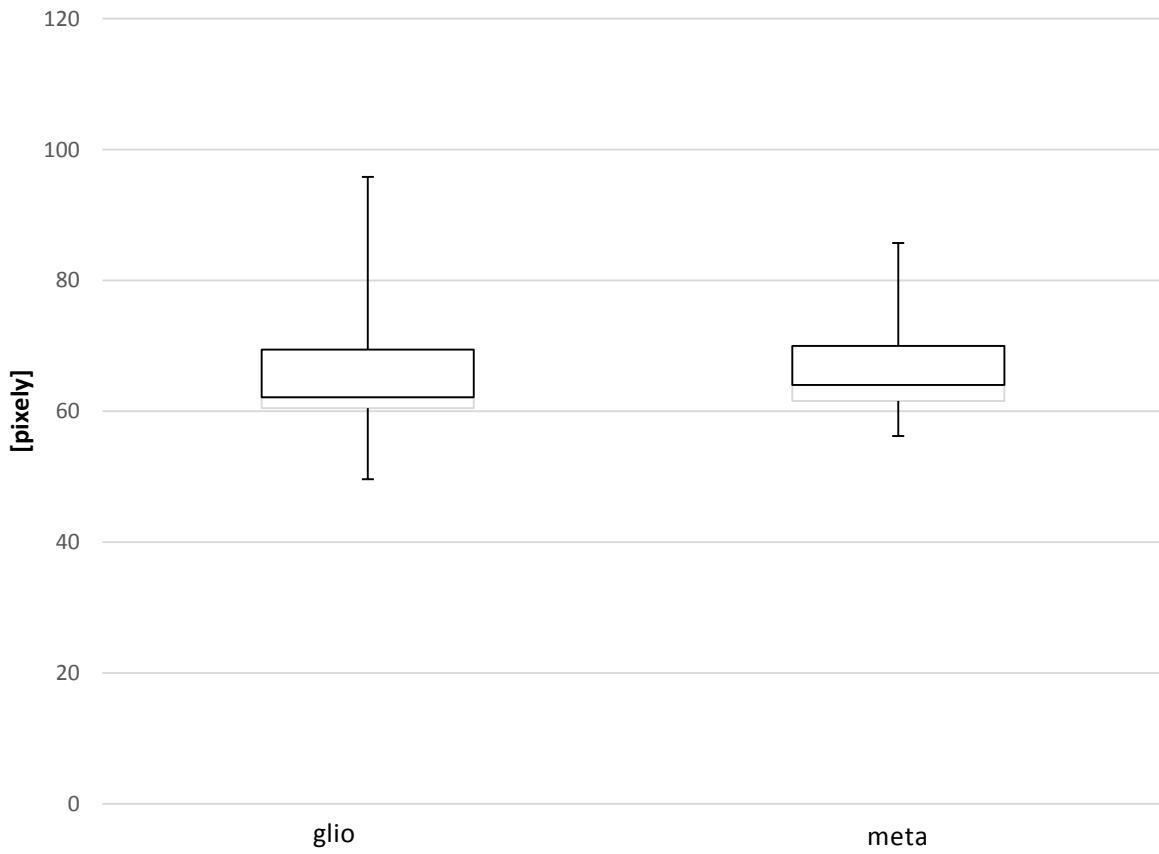
Celistvost tumoru



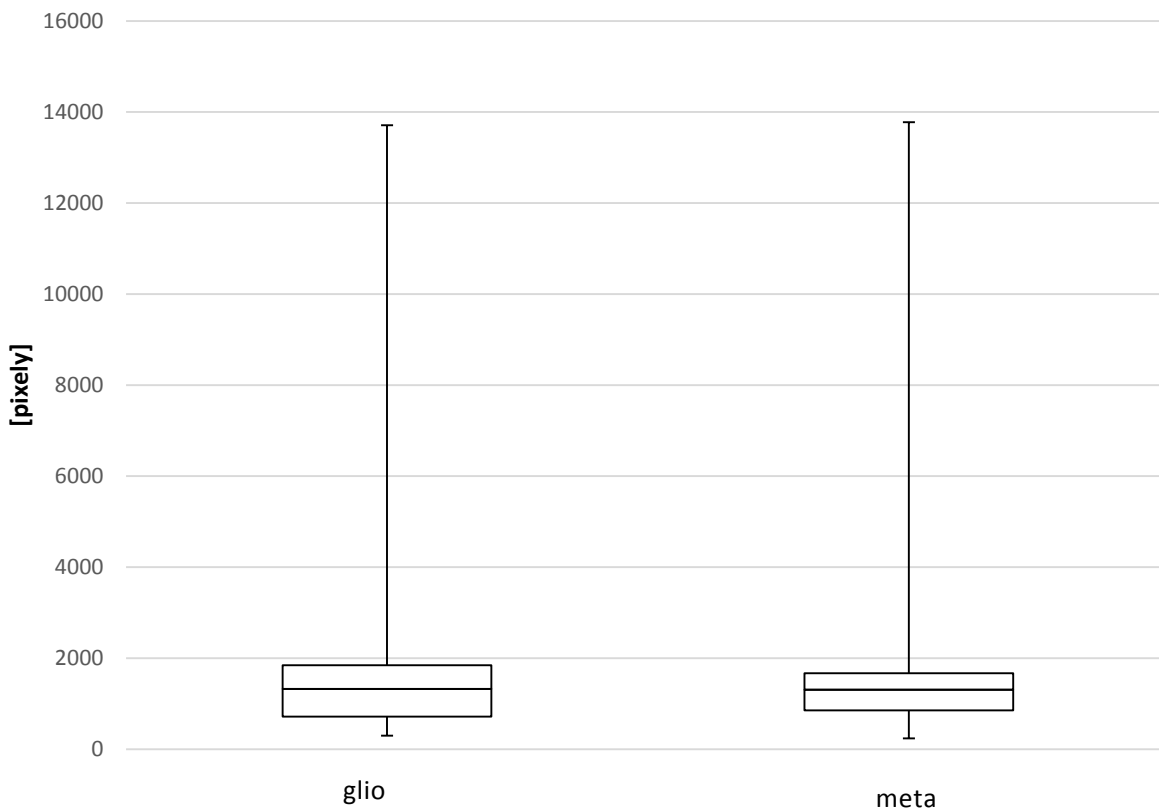
Celistvost edému



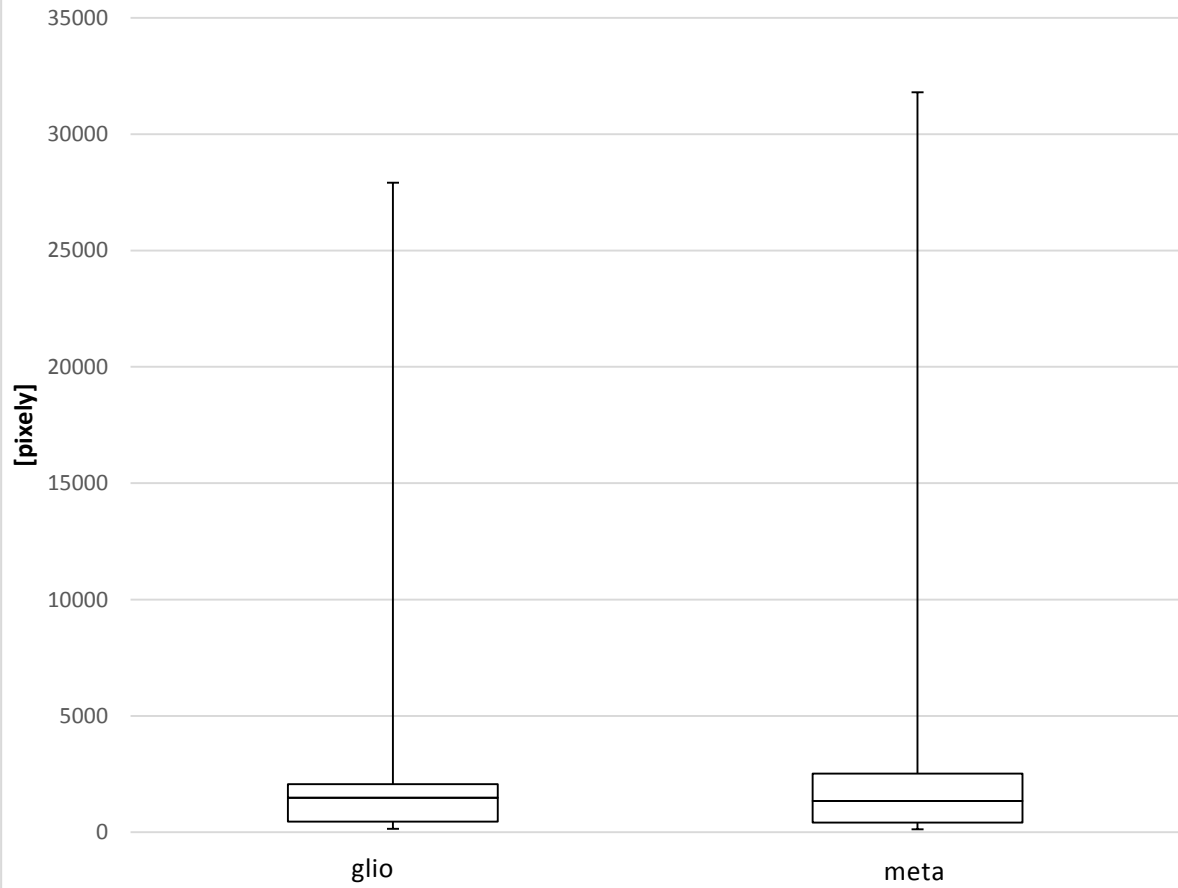
Celistvost % e/t



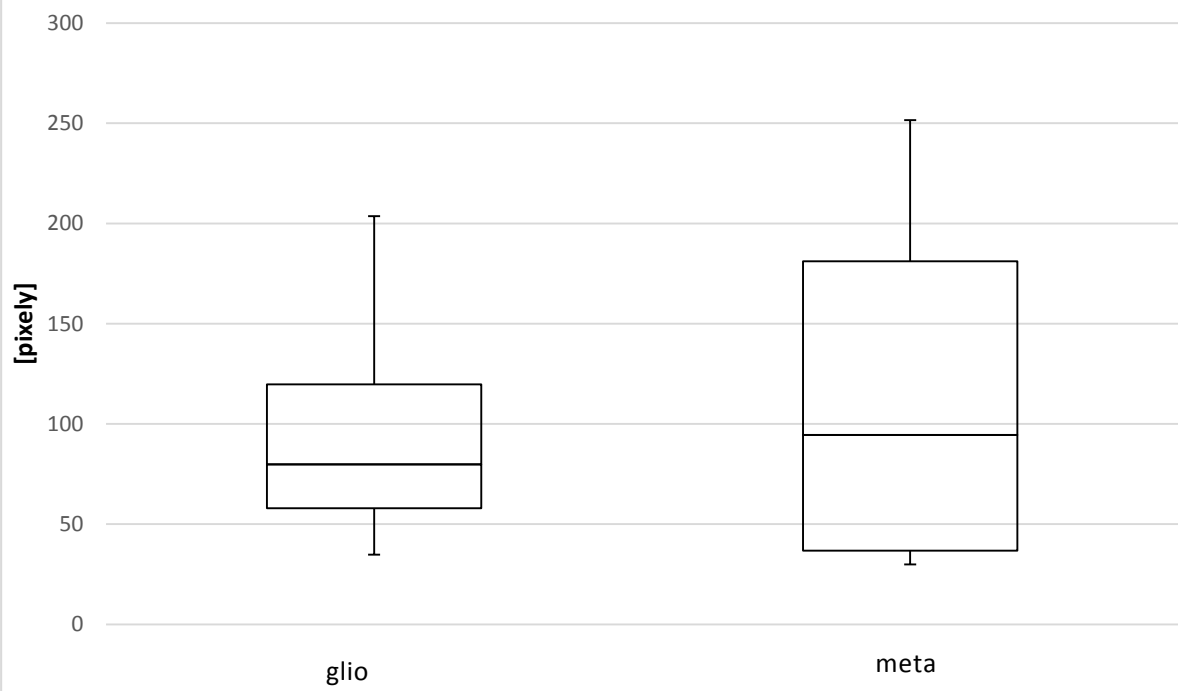
Odhad střední hodnoty intenzity tumoru



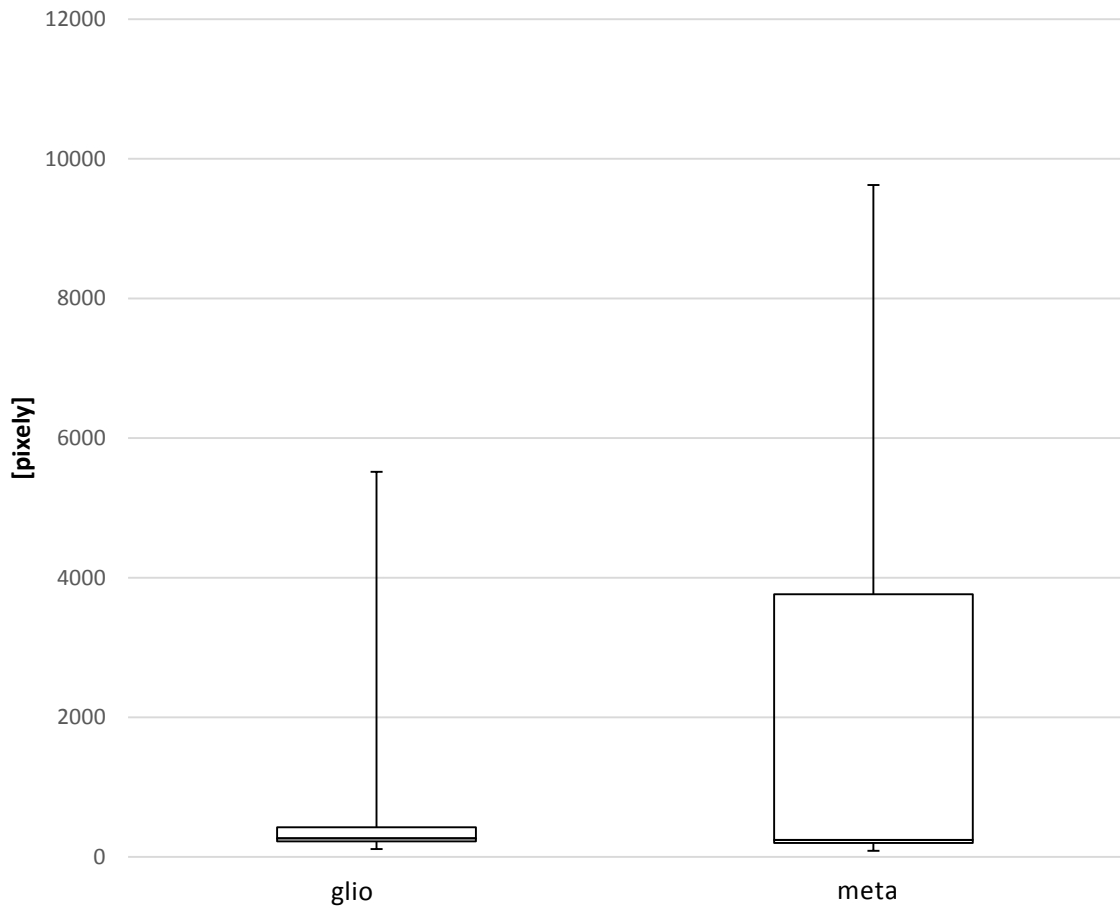
Odhad střední hodnoty intenzity edému



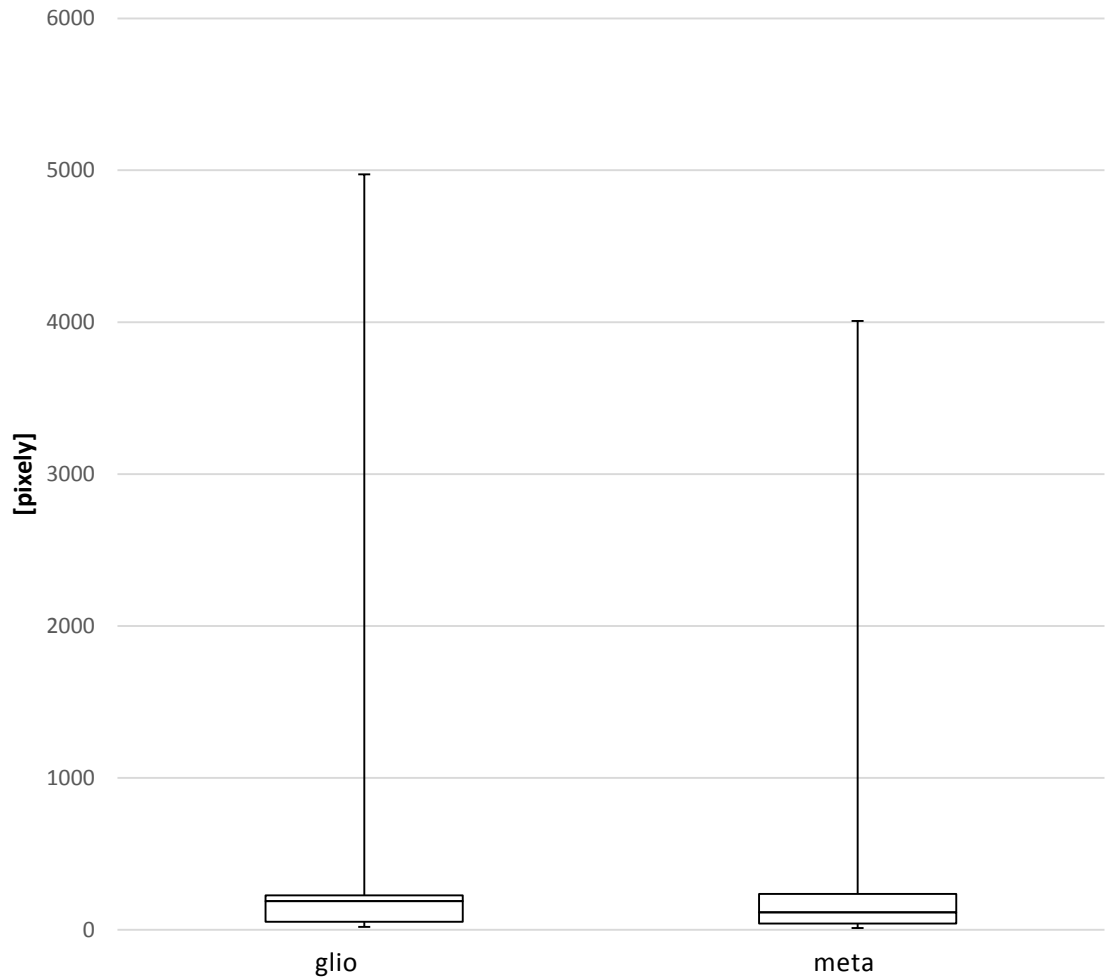
Odhad střední hodnoty intenzity %e/t



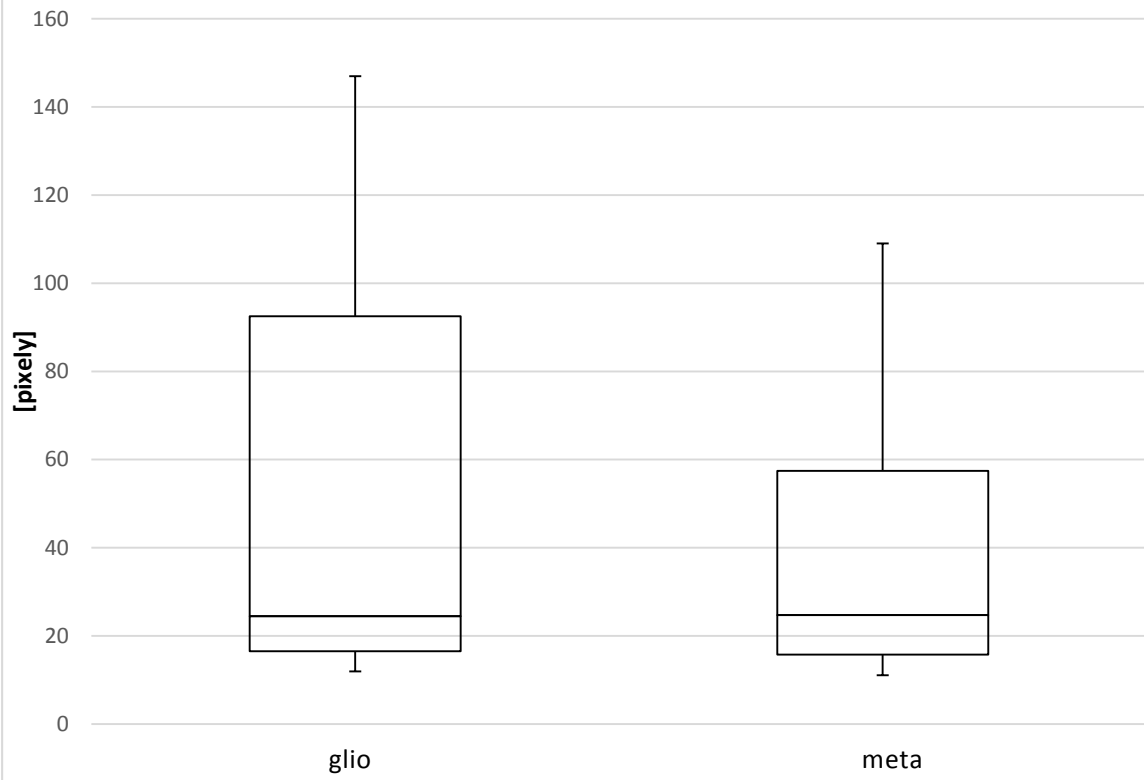
Směrodatná odchylka intenzity tumoru



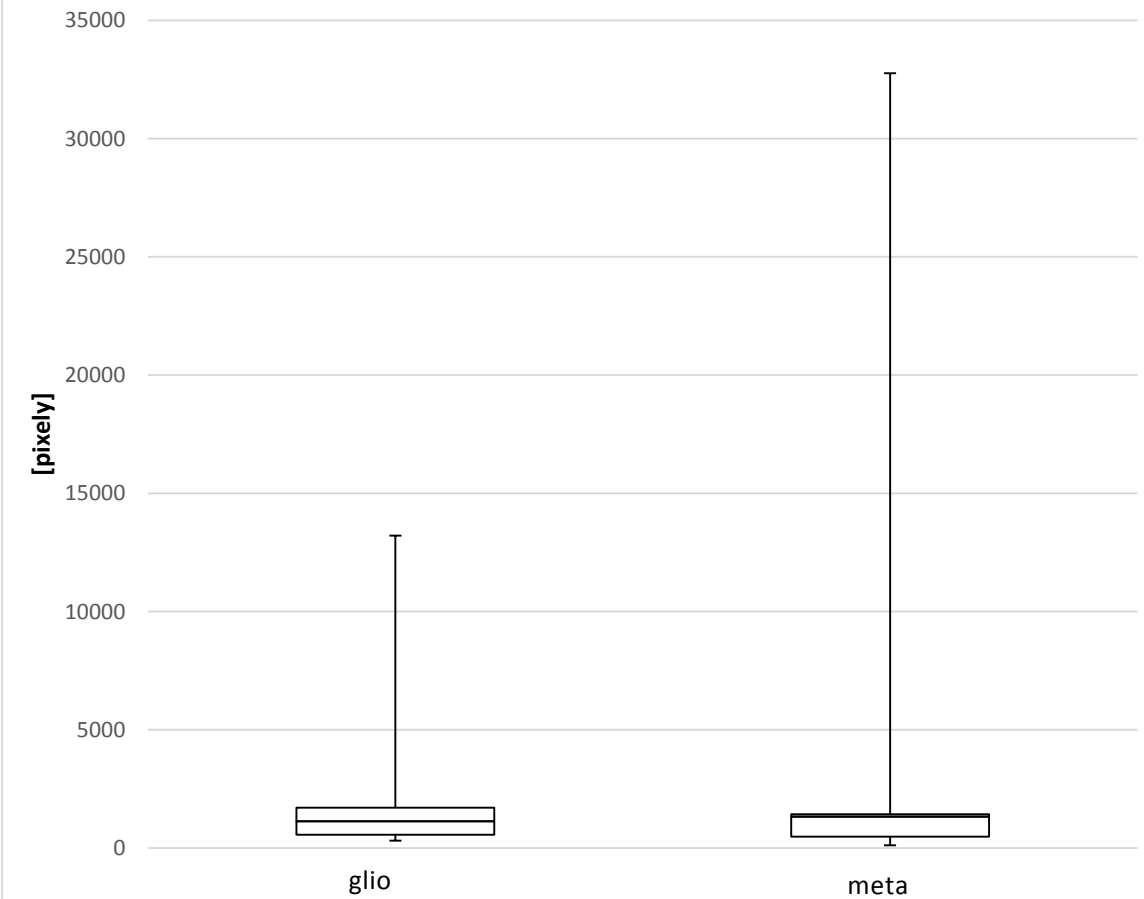
Směrodatná odchylka intenzity edému



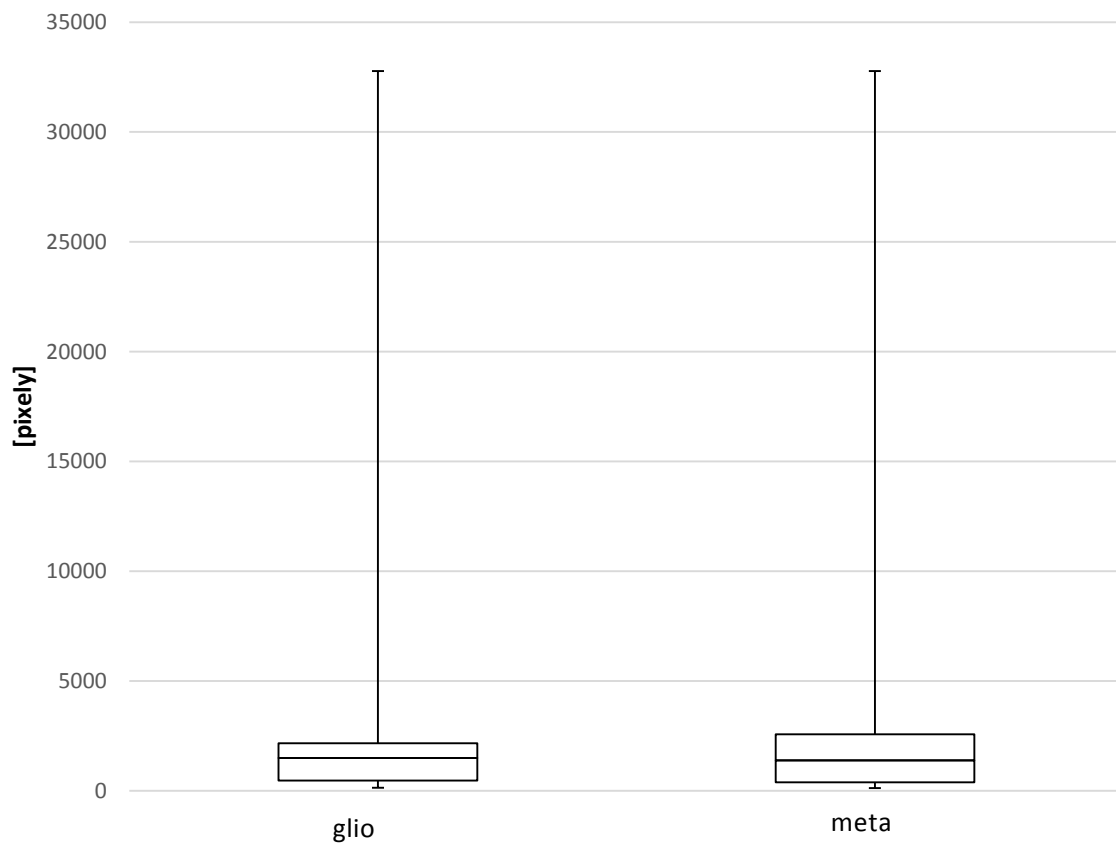
Směrodatná odchylka intenzity % e/t



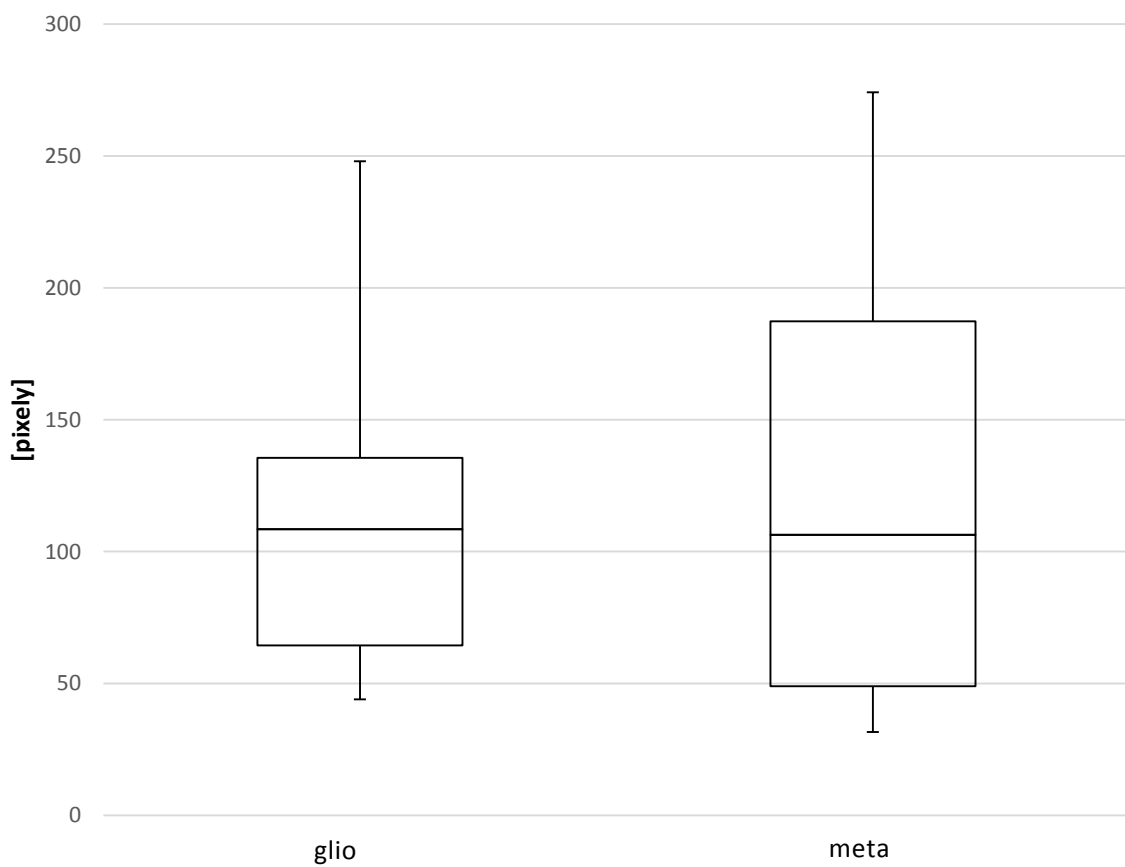
Modální hodnota intenzity tumoru

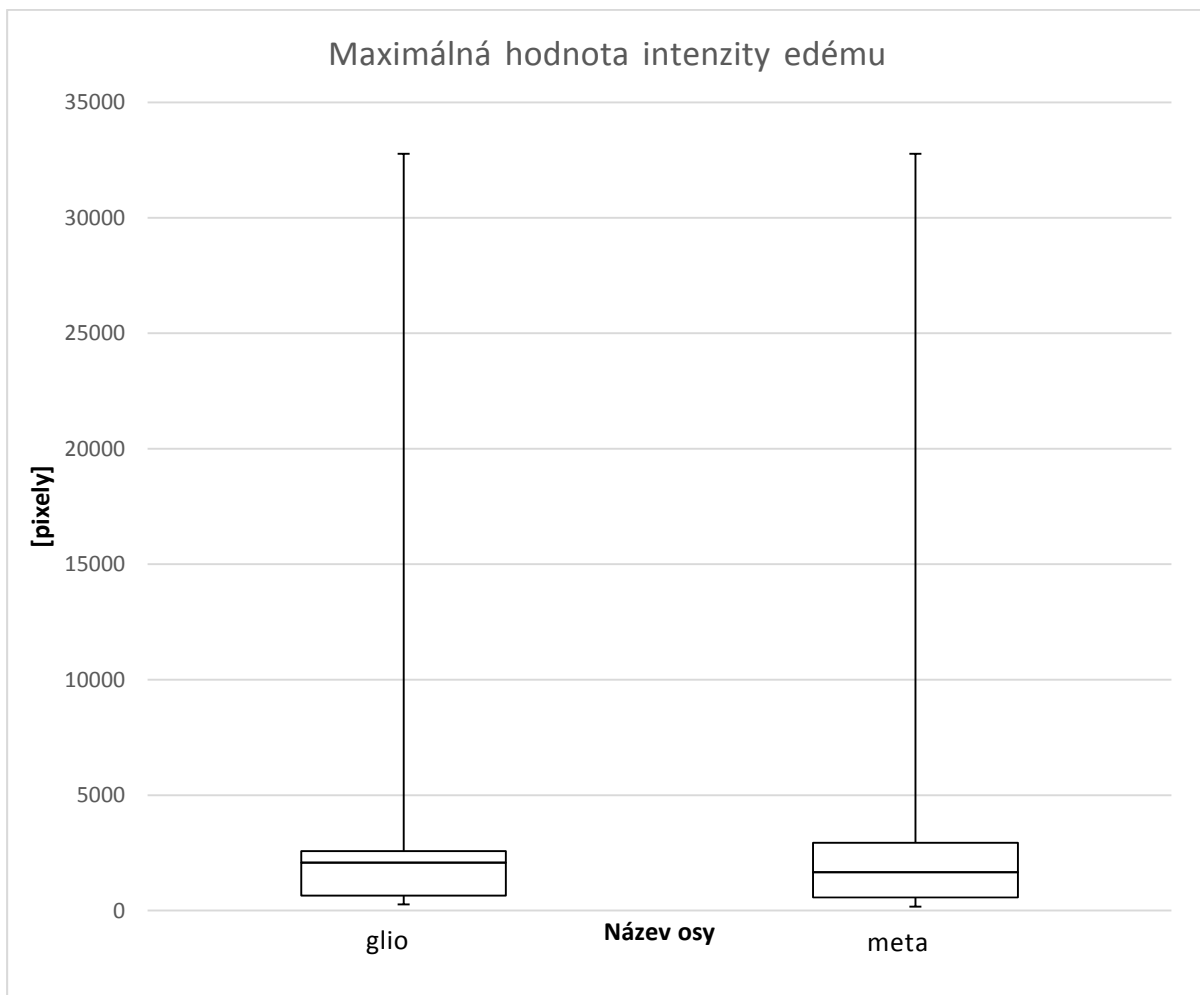
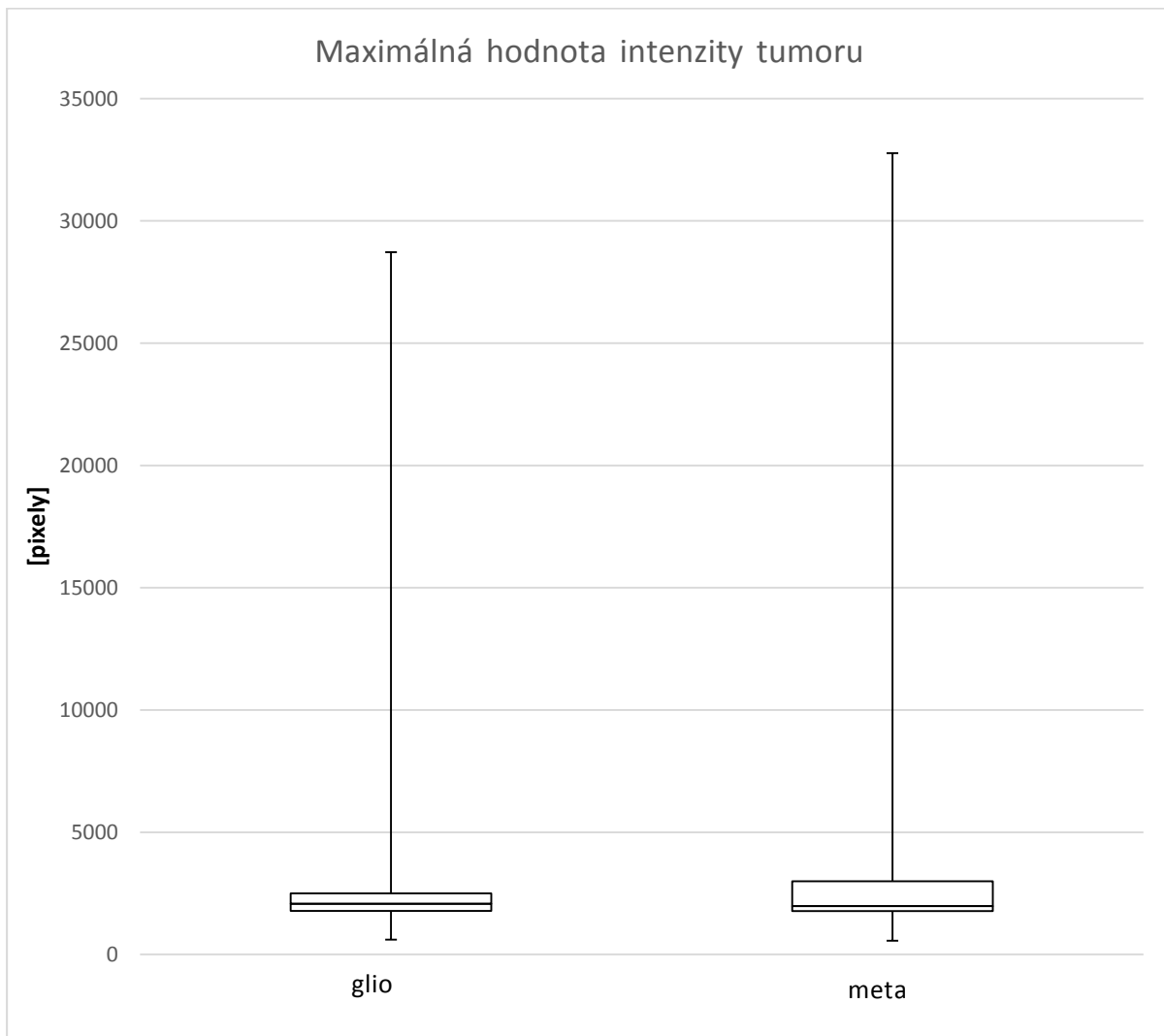


Modální hodnota intenzity edému

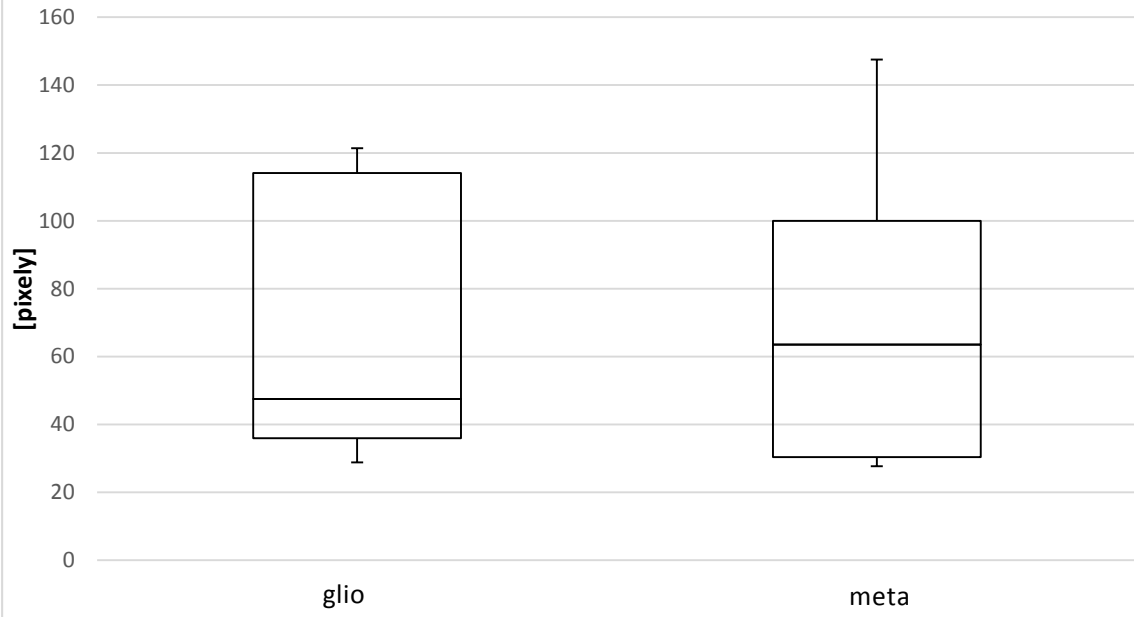


Modální hodnota intenzity % e/t

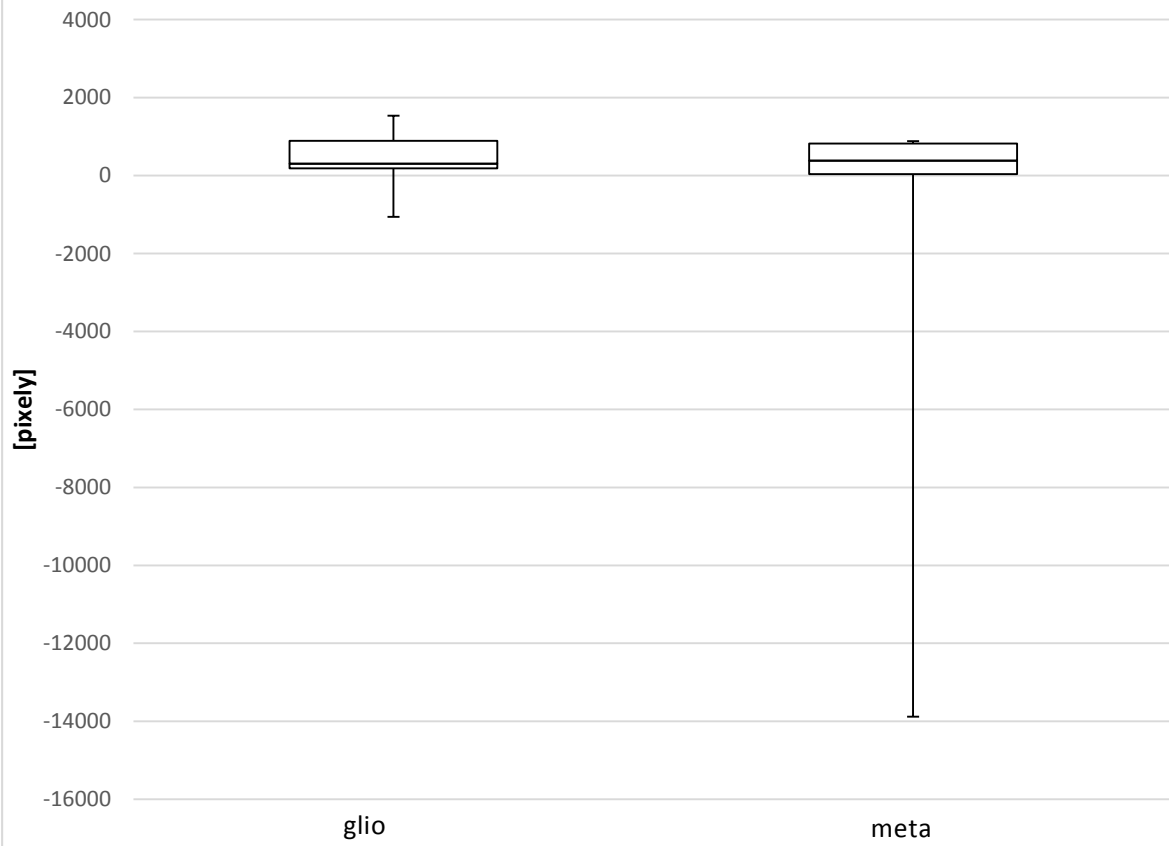




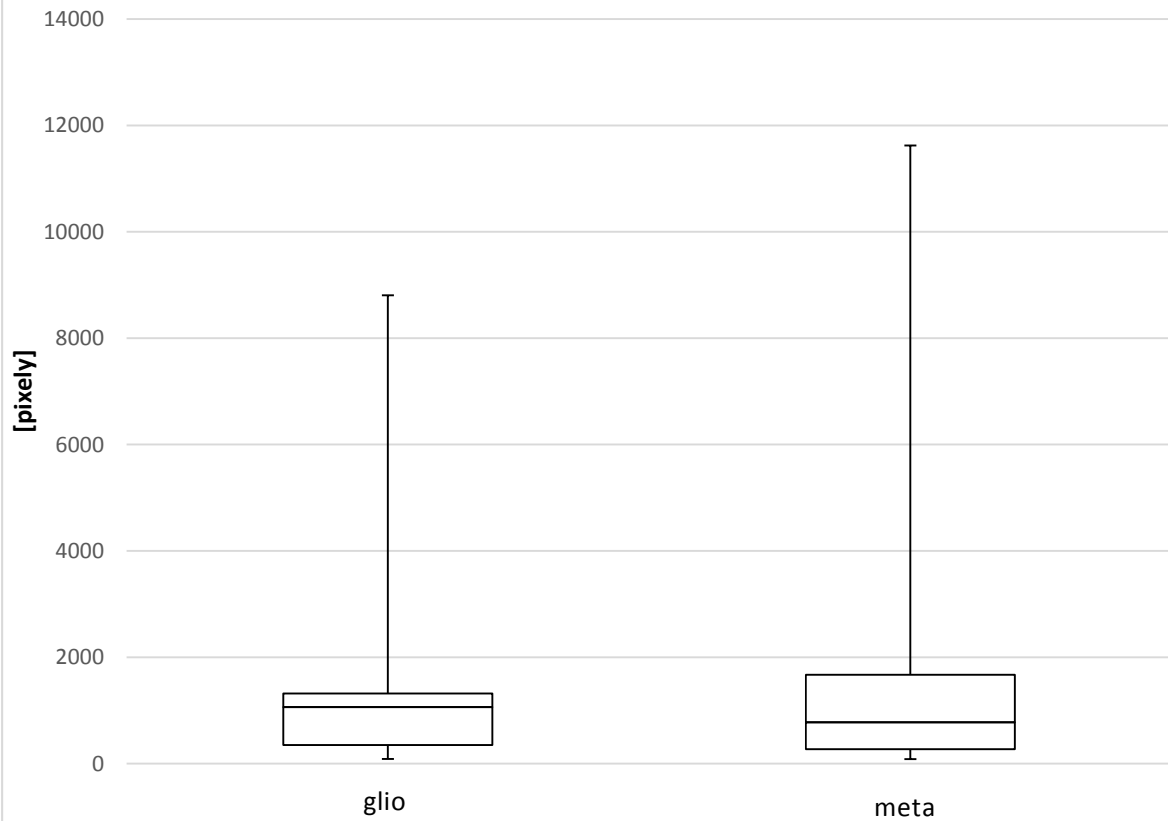
Maximální hodnota intenzity % e/t



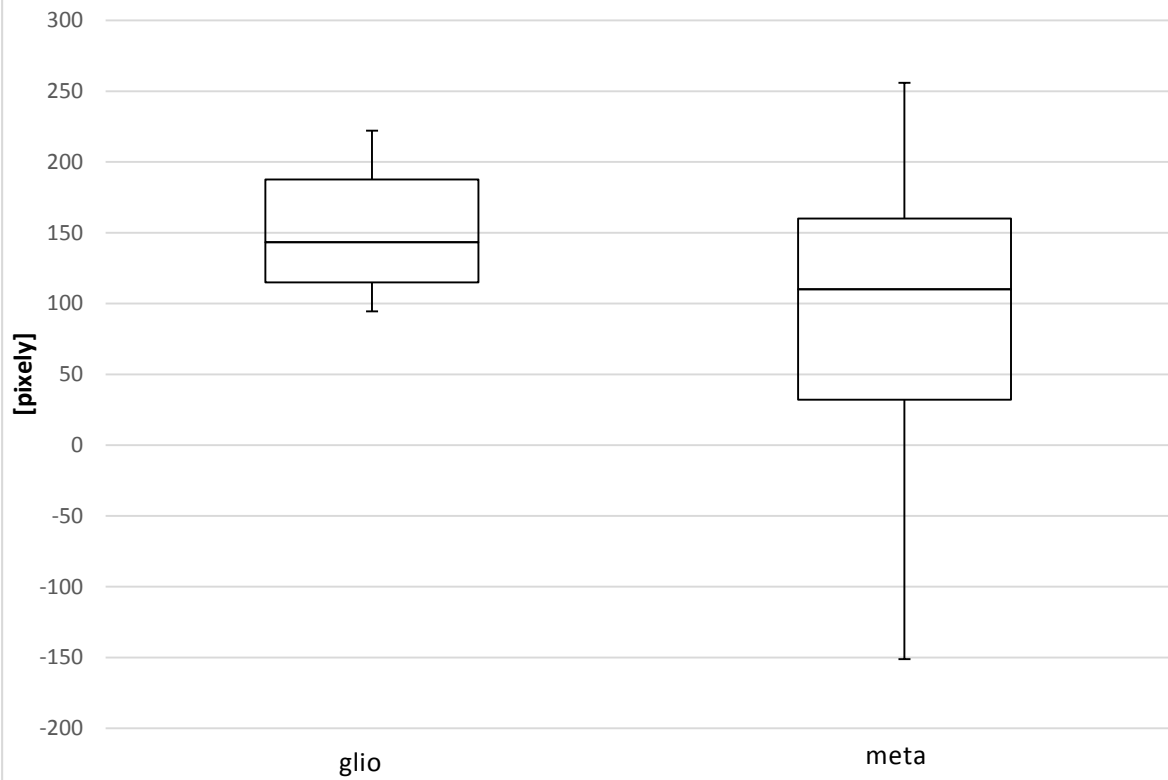
Minimální hodnota intenzity tumoru



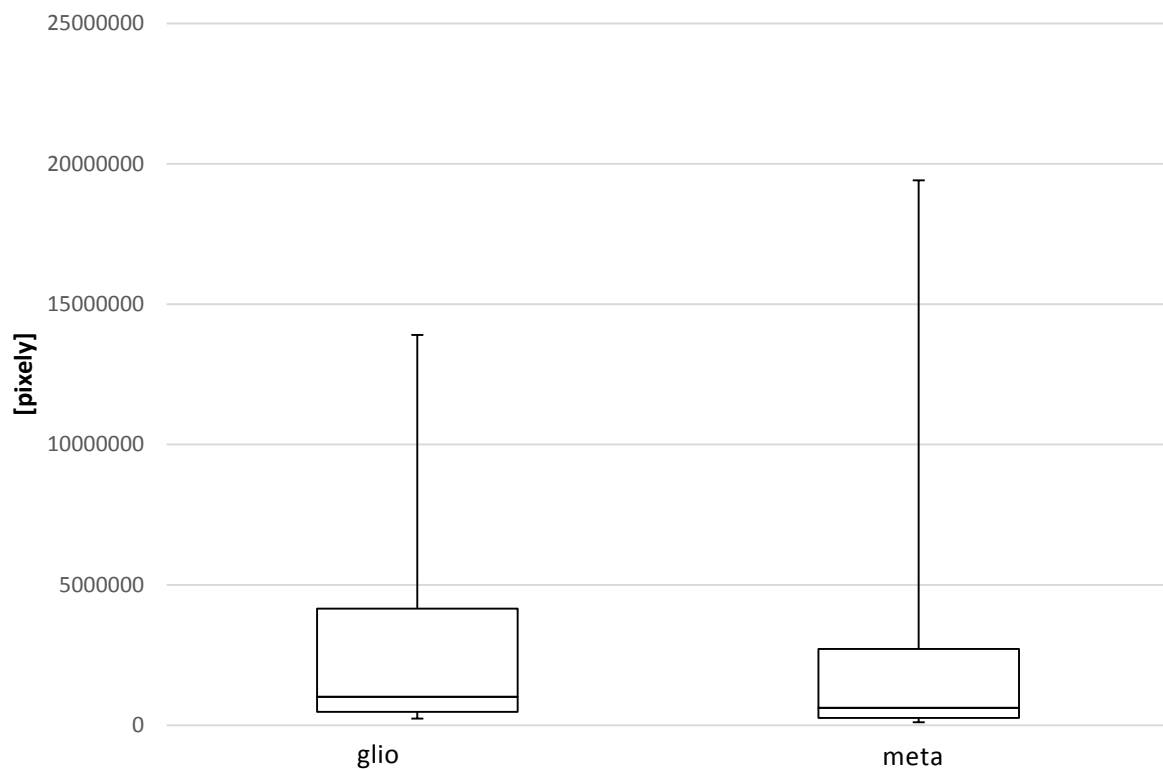
Minimální hodnota intenzity edému



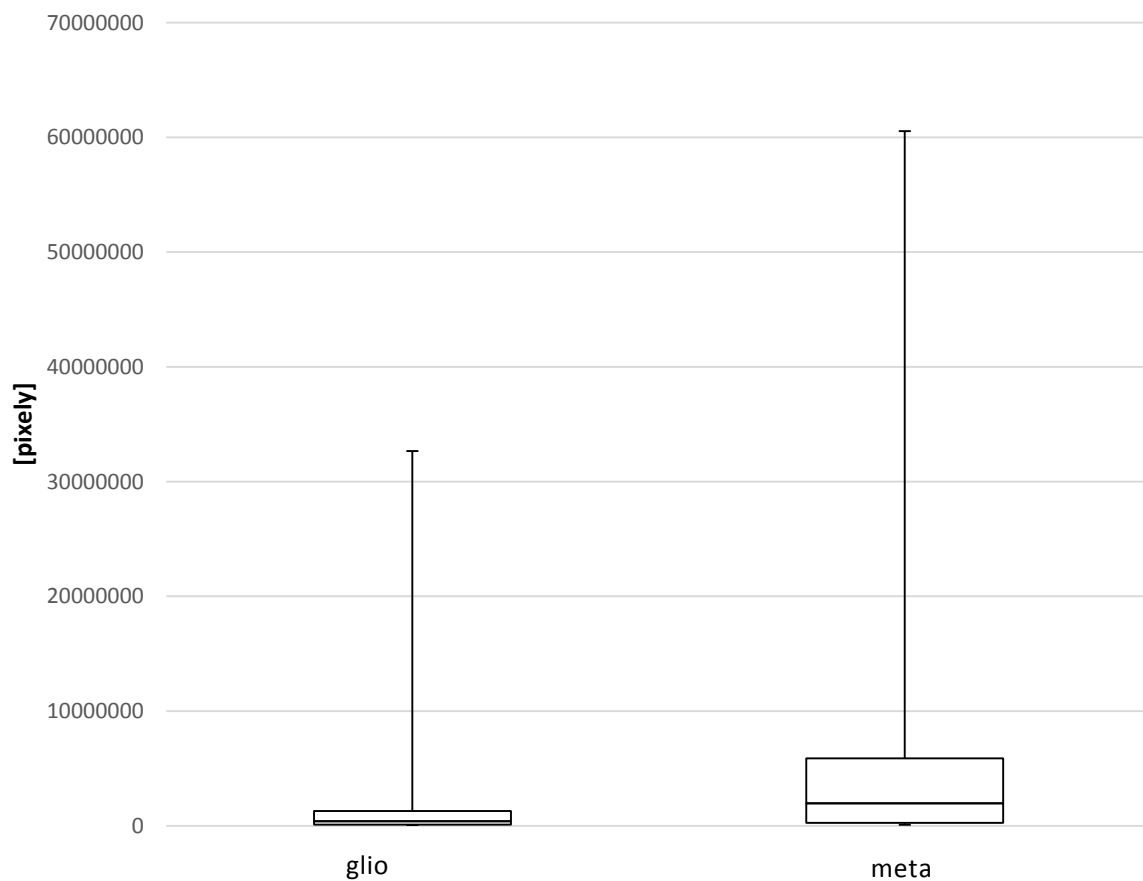
Minimální hodnota intenzity % e/t

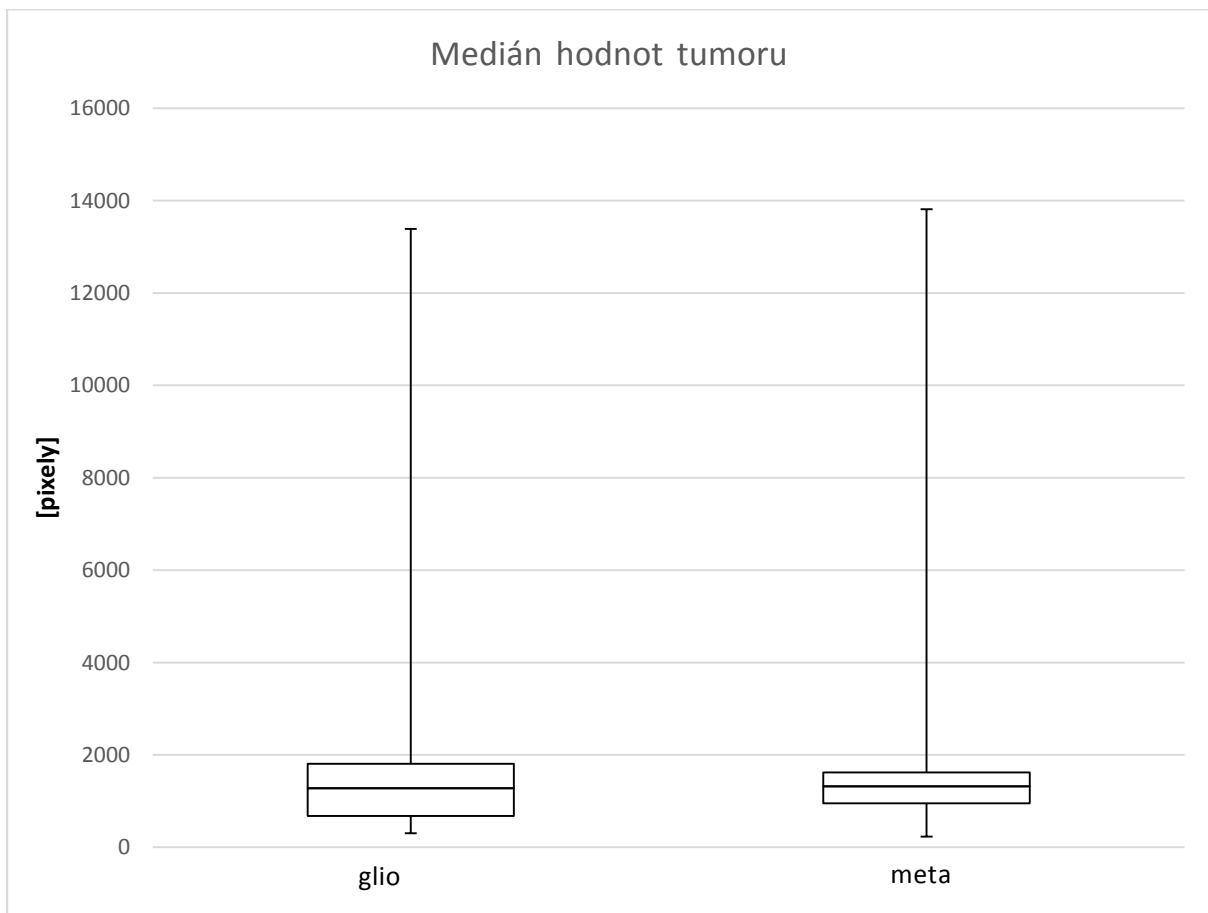
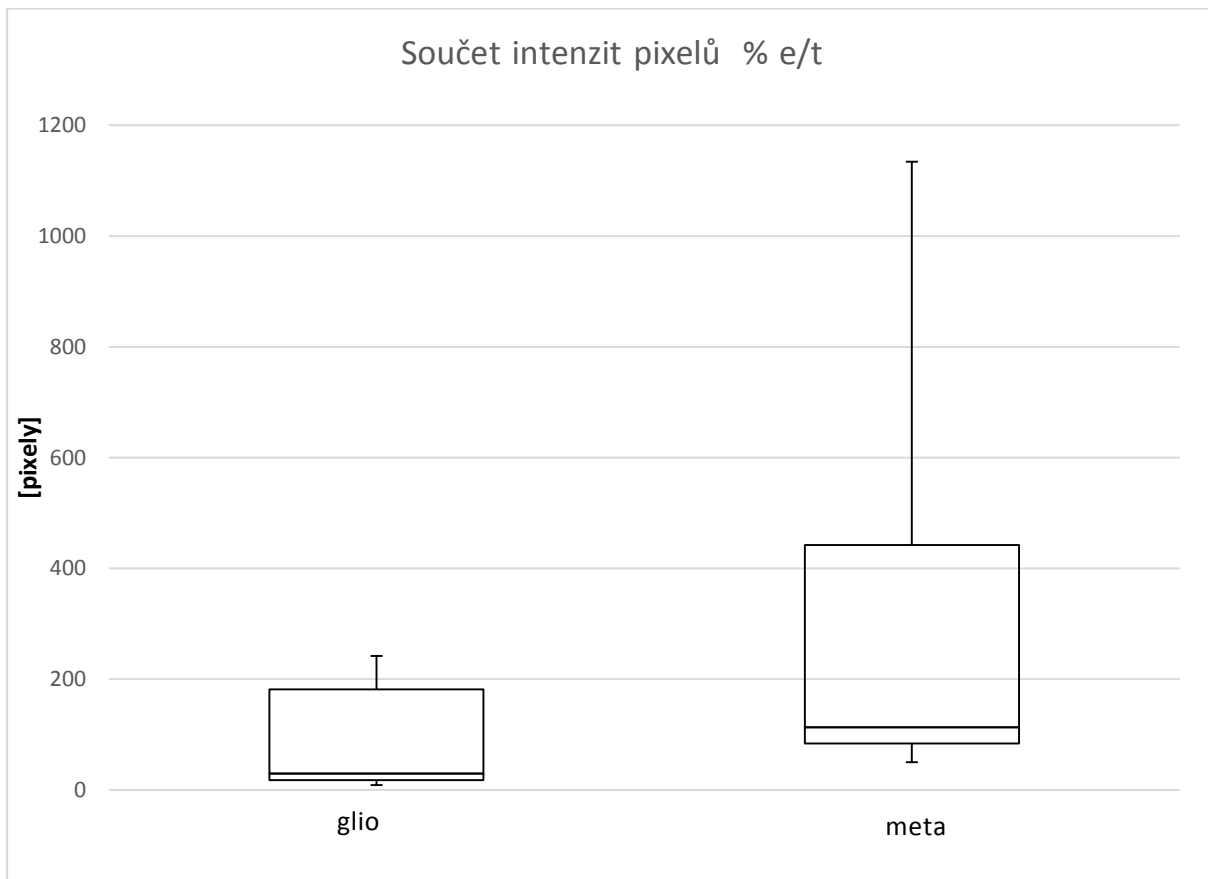


Součet intenzit pixelů tumoru

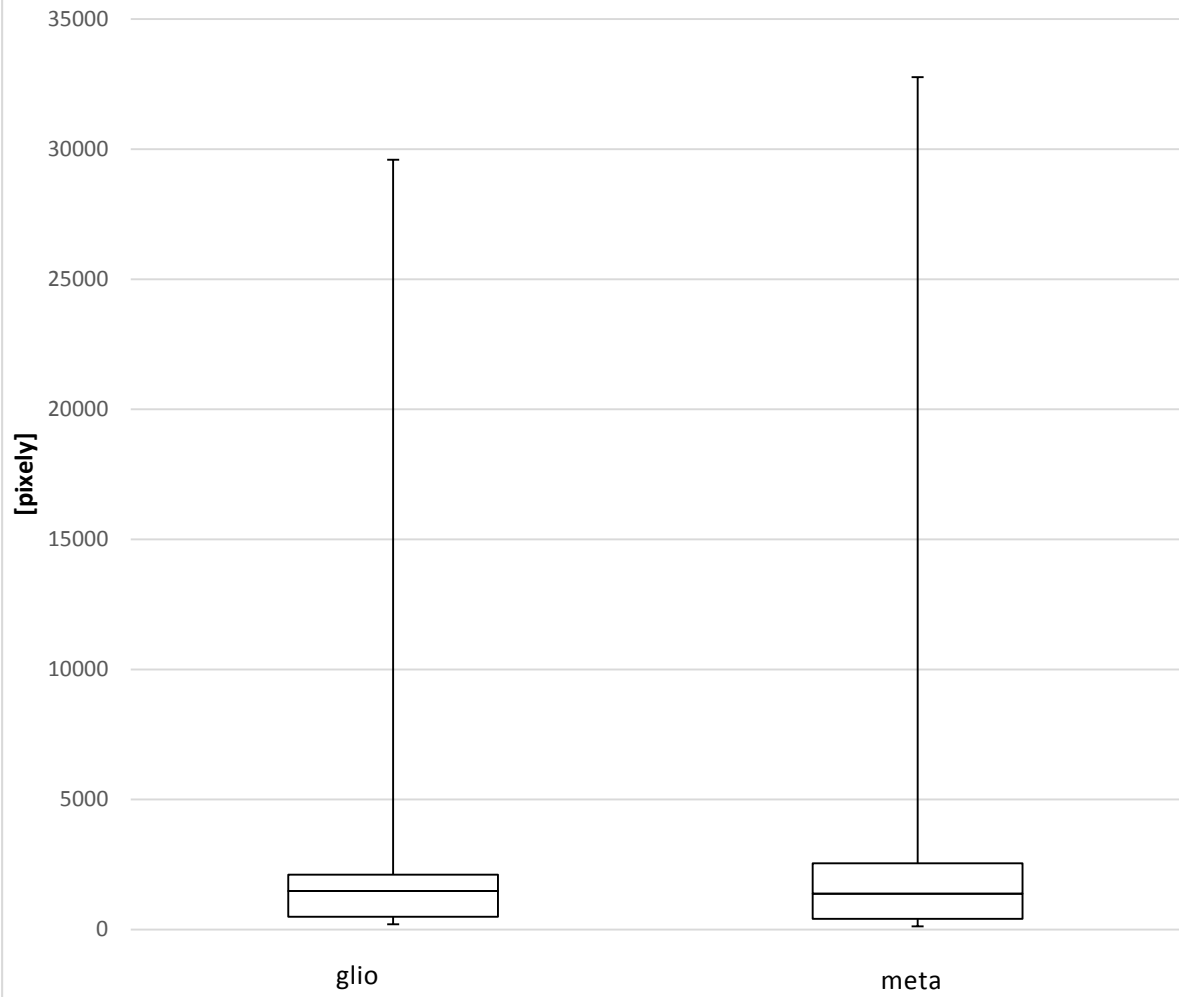


Součet intenzit pixelů edému

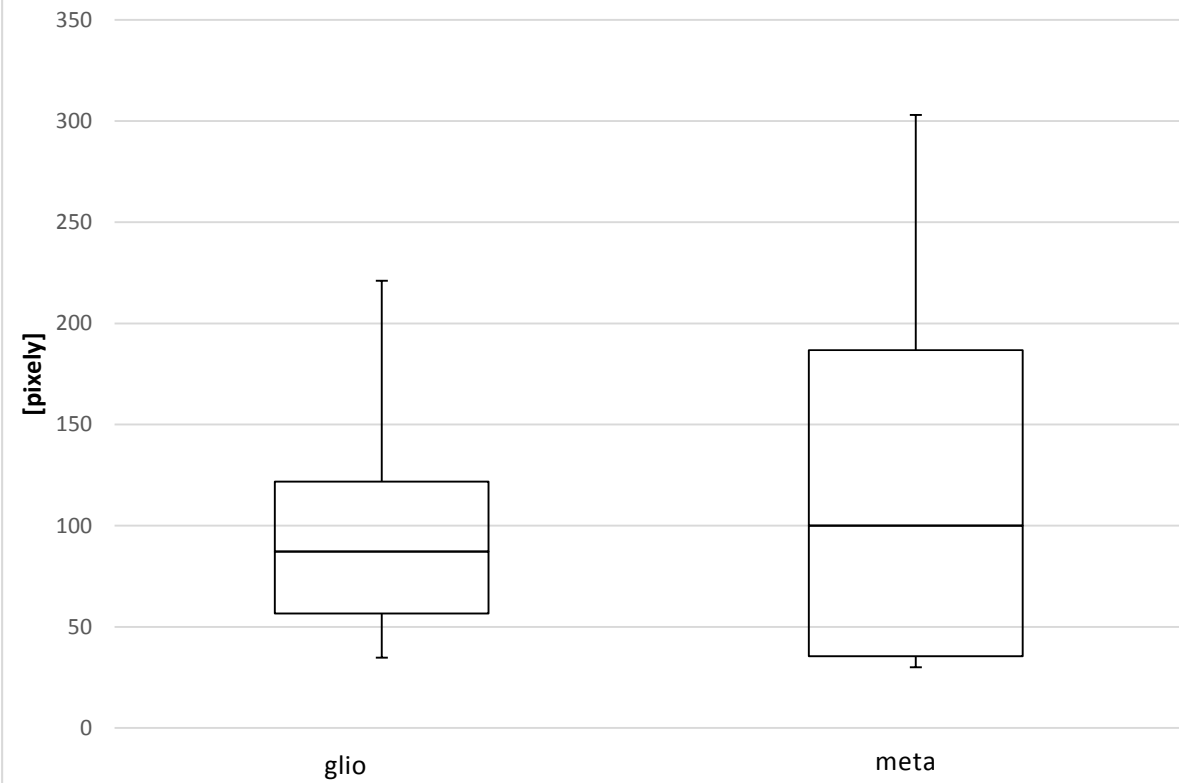




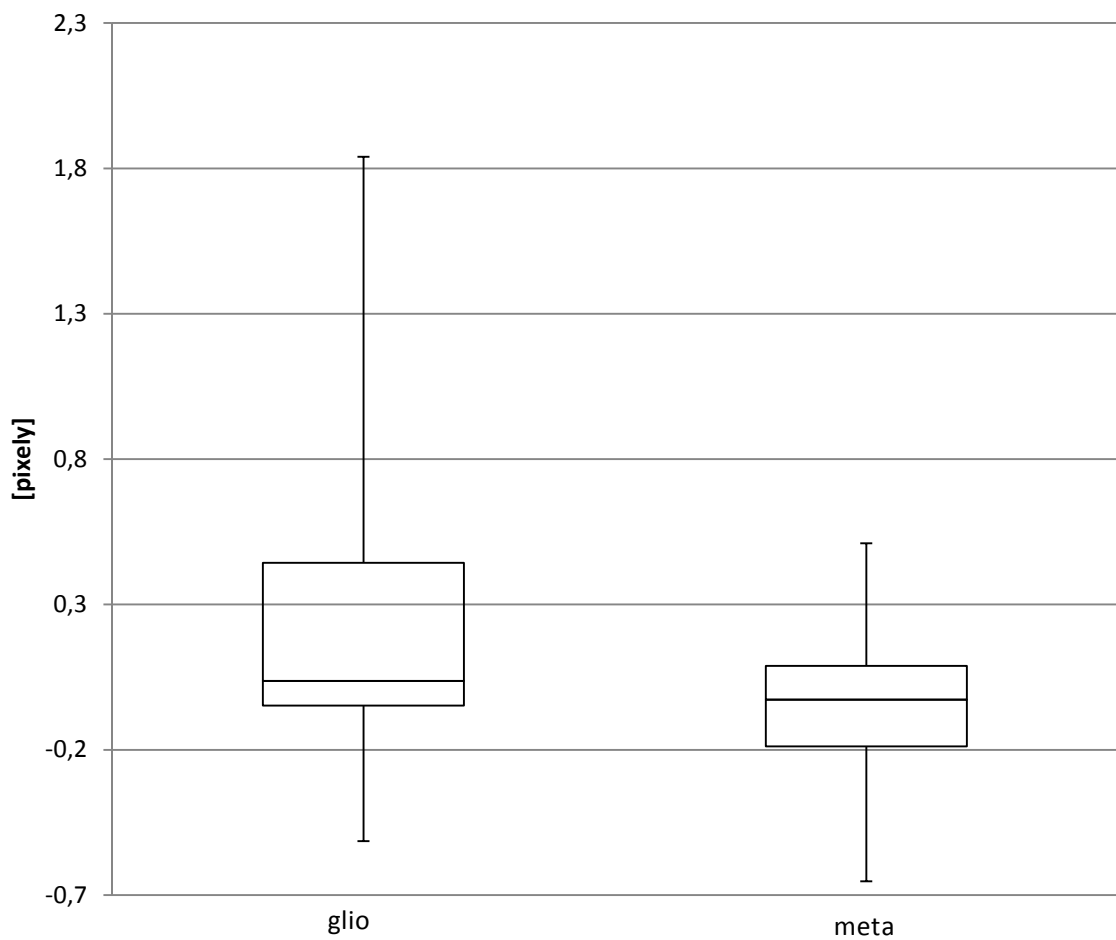
Medián hodnot edému



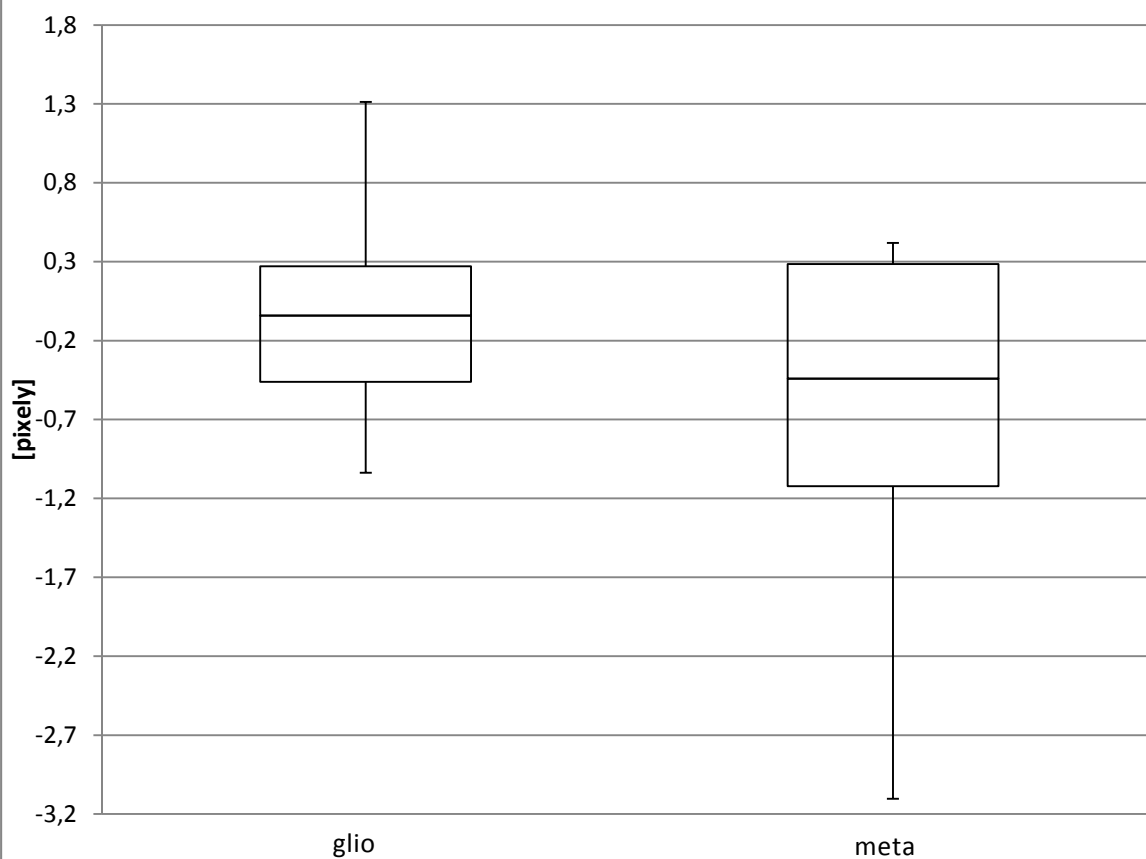
Medián hodnot % e/t



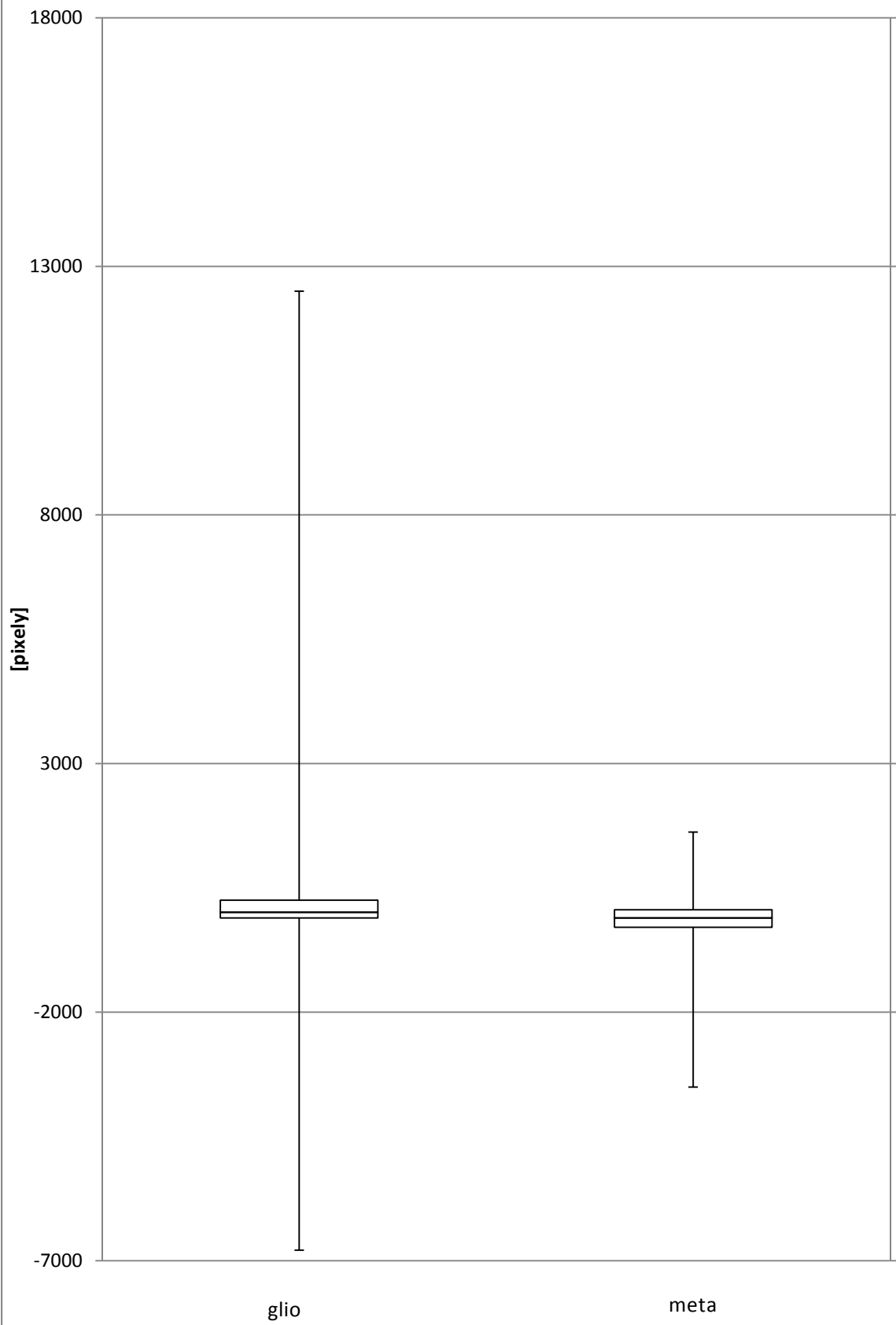
Šikmost tumoru



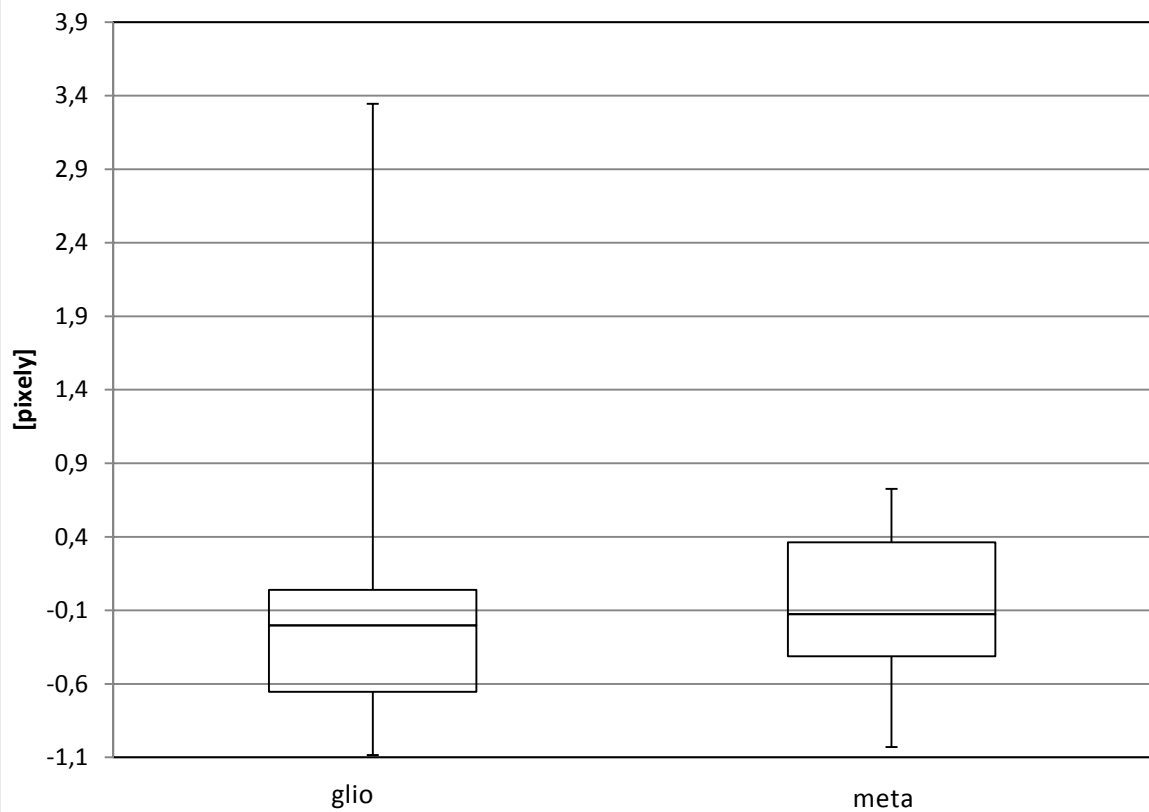
Šikmost edému



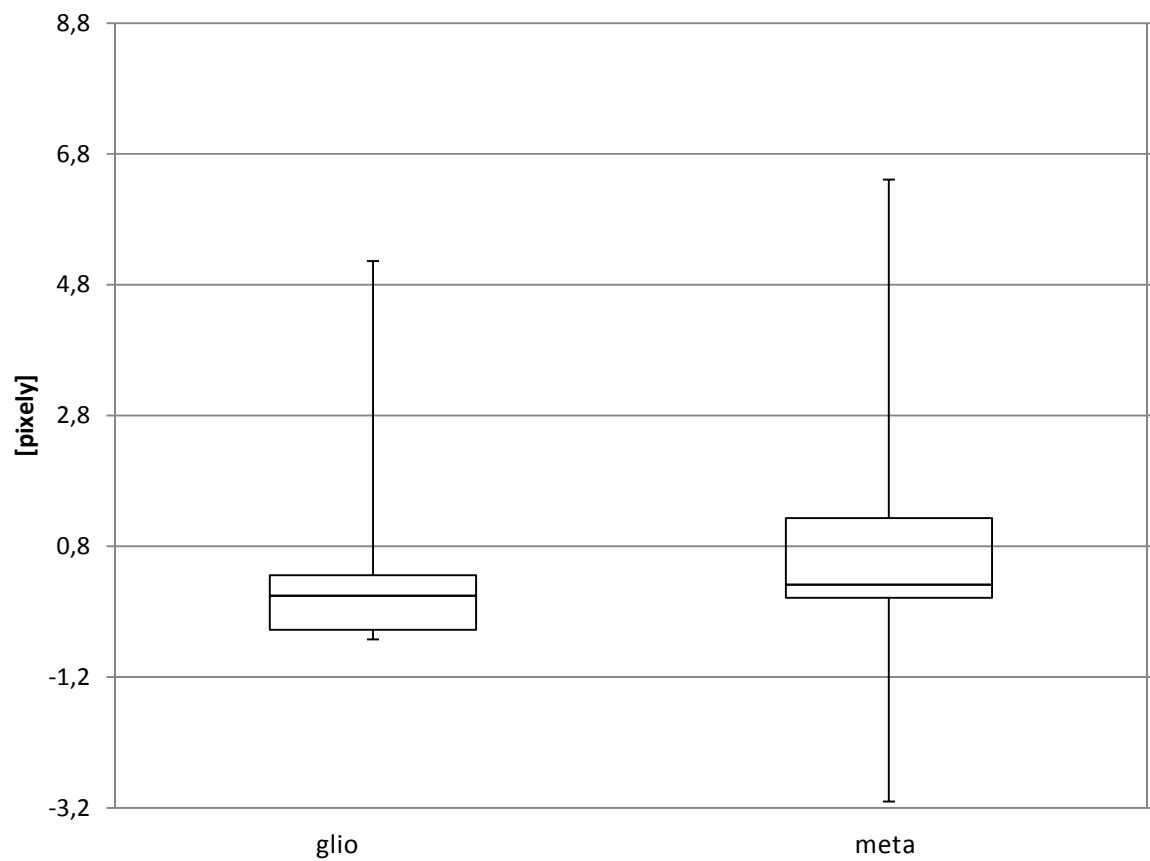
Šikmost % e/t



Strmost tumoru



Strmost edému



Strmost % e/t

