



**POLITECHNIKA
GDAŃSKA**

WYDZIAŁ ELEKTRONIKI,
TELEKOMUNIKACJI I INFORMATYKI



Imię i nazwisko autora rozprawy: Maciej Browarczyk
Dyscyplina naukowa: Biocybernetyka i inżynieria biomedyczna

ROZPRAWA DOKTORSKA

Tytuł rozprawy w języku polskim: Tomografia perfuzyjna pCT w diagnostyce cukrzycowej mikroangiopatii płucnej

Tytuł rozprawy w języku angielskim: Perfusion tomography pCT in the diagnosis of diabetic lung microangiopathy

Promotor

podpis

prof. dr hab. inż. Renata Kalicka

Gdańsk, rok 2016

Spis treści

Spis treści	2
Streszczenie	4
Abstract	5
Wykaz ważniejszych skrótów i oznaczeń	6
Spis rysunków	10
Wykaz tabel	13
Wstęp	16
1.1. Uzasadnienie podjęcia tematyki badań	16
1.2. Cel rozprawy	18
1.3. Tezy pracy	18
1.4. Uwaga dotycząca przeglądu literatury.....	18
Badanie metodą pCT	20
2.1. Podstawy tomografii komputerowej	20
2.2. Ruchy oddechowe klatki piersiowej podczas badania pCT płuc	23
2.3. Materiał kliniczny	26
Cukrzycowa mikroangiopatia płucna	28
3.1. Wykładniki histopatologiczne	28
3.2. Metody diagnostyki	29
3.2.1. Badanie pojemności dyfuzyjnej DLCO.....	30
3.2.2. Badanie spirometryczne	31
3.2.3. Badanie pCT.....	34
Badanie istotności statystycznej	36
4.1. Weryfikacja hipotez statystycznych – podstawy i metody.....	36
4.2. Wyniki i dyskusja.....	40
Klasyfikacja binarna	46
5.1. Regresja logistyczna	46
5.2. Krzywe ROC	47
5.3. Wyniki, porównanie z innymi metodami, dyskusja.....	51
Modelowanie dystrybucji znacznika w badaniu pCT	59
6.1. Metody obliczania parametrów perfuzji	59

6.1.1.	Metody z wykorzystaniem dekonwolucji.....	61
6.1.2.	Metody opierające się na bezpośrednich pomiarach.....	63
6.1.3.	Uwaga na temat rzeczywistych wartości parametrów perfuzji.....	65
6.2.	Aproksymacja pomiarów pierwszego przejścia znacznika	65
6.2.1.	Funkcje aproksymujące	66
6.2.2.	Wykorzystane metody.....	68
6.3.	Materiał kliniczny i symulacyjny.....	72
6.4.	Wyniki i dyskusja.....	74
Podsumowanie.....		82
7.1.	Podsumowanie rozprawy i wnioski.....	82
7.2.	Oryginalne osiągnięcia autora rozprawy	84
7.3.	Wykorzystane w rozprawie narzędzia i metody badawcze	85
Bibliografia		86

Streszczenie

Niniejsza rozprawa jest poświęcona zagadnieniom diagnostyki mikroangiopatii płucnej ze szczególnym uwzględnieniem perfuzyjnej tomografii komputerowej (pCT). Postawione zostały dwie tezy:

- *"możliwa jest diagnostyka cukrzycowej mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem parametrów perfuzji uzyskanych z wyników badania pCT" oraz*
- *"zaproponowana nowa funkcja aproksymująca zmiany koncentracji znacznika w czasie oferuje lepsze dopasowanie i mniejszą niepewność parametru BV niż obecnie stosowana funkcja gamma-variate".*

Mikroangiopatie tj. uszkodzenie naczyń krwionośnych o średnicy mniejszej niż 100 [nm], na przykład retinopatia, nefropatia i neuropatia, są znanymi powikłaniami cukrzycy. Mało poznany jest wpływ cukrzycy na funkcjonowanie układu oddechowego. Zespół tych objawów nosi nazwę mikroangiopatii płucnej. Obecnie stosowana metoda diagnostyki cukrzycowej mikroangiopatii płucnej polega na porównaniu wyniku pomiaru pojemności dyfuzyjnej płuc w pozycji leżącej i stojącej. Jest to metoda o ograniczonej wiarygodności. W rozprawie została przedstawiona nowa metoda diagnostyki mikroangiopatii płucnej wykorzystująca wyniki badania pCT oraz regresji logistycznej do prognozy stanu *choroba* lub *brak choroby*.

Badanie pCT polega na rejestrowaniu czasowej sekwencji skanów odpowiedzi badanej tkanki po dożylniej iniekcji środka kontrastowego. Na tej podstawie tworzony jest czasowy przebieg przejścia środka kontrastowego dla każdego piksela w badanym przekroju tkanki. Pierwsze przejście znacznika jest aproksymowane i na tej podstawie, piksel po pikselu, obliczane są parametry perfuzji, które tworzą mapy perfuzji. Najczęściej wykorzystywaną funkcją aproksymującą jest funkcja gamma-variate. Jednakże, jak pokazują badania, ta sama funkcja nie zawsze sprawdza się w przypadku różnych organów podlegających modelowaniu. W rozprawie zaproponowano dwie funkcje aproksymujące, wcześniej niewykorzystywane do modelowania pierwszego przejścia znacznika. Została przeprowadzona analiza porównawcza tradycyjnie wykorzystywanej funkcji gamma-variate oraz dwóch nowych funkcji aproksymujących pierwsze przejście znacznika w badaniu pCT płuc. Został zbadany także wpływ wyboru użytej funkcji na wartość i dokładność parametru perfuzji blood volume BV. Wnioski płynące z realizacji badań odpowiadają na założenia określone celem rozprawy. Tezy pracy zostały potwierdzone.

Abstract

The subject of this dissertation is diagnostics of pulmonary microangiopathy with particular emphasis on perfusion computer tomography (pCT). Two theses are postulated:

- *"it is possible to diagnose diabetic pulmonary microangiopathy using perfusion parameters obtained from pCT results" and*
- *"the newly proposed approximate function for modelling tracer concentration in time provides more robust fit and lower uncertainty of BV parameter than commonly used gamma-variate function".*

Retinopathy, nephropathy and neuropathy are well known complications of diabetes mellitus. Impact of diabetes mellitus on respiratory system functioning is not well understood. Syndrome of those symptoms is known as pulmonary microangiopathy. Method currently used for diagnosis of diabetic pulmonary microangiopathy is based on comparing measurements of lung diffusing capacity in lying and standing positions. Reliability of the method is limited. A new method of diagnosing pulmonary microangiopathy using results of pCT and logistic regression is proposed in the dissertation.

Perfusion computed tomography is based on registration time sequence of scans of examined tissue after intravenous injection of tracer. The first passage of tracer is approximated. Subsequently, the perfusion parameters are calculated for every pixel. Finally, perfusion maps are formed on the basis of those parameters. The most commonly used approximate function is the gamma-variate function. However, research shows that gamma-variate function is not always suitable for modelling tracer flow in different organs. Two new approximate functions, previously unused for modelling first passing of tracer, are proposed in the dissertation. Comparative analysis of commonly used gamma-variate function and the two proposed functions for modelling tracer flow in lung pCT is performed. Moreover, impact of chosen function on value and uncertainty of BV parameter is examined. Postulated theses are confirmed.

Wykaz ważniejszych skrótów i oznaczeń

a	– parametr modelu badania spirometrycznego
<i>AAPM</i>	– American Association of Physicists in Medicine
<i>Acc</i>	– trafność klasyfikacji (<i>Accuracy</i>)
Acc_{BAL}	– zbalansowana trafność klasyfikacji (<i>Balanced Accuracy</i>)
AIF	– tętnicza funkcja wejścia (<i>Arterial Input Function</i>)
A_{in}	– parametr modelu badania spirometrycznego
ANOVA	– statystyczna metoda analizy wariancji (<i>Analysis Of Variance</i>)
b	– parametr modelu badania spirometrycznego
<i>BAT</i>	– czas pojawienia się podanego znacznika w miejscu badania (<i>Bolus Arrival Time</i>)
<i>BV</i>	– objętość krwi (<i>Blood Volume</i>)
<i>BF</i>	– przepływ krwi (<i>Blood Flow</i>)
$c(t)$	– koncentracja znacznika w tkance
$c_{AIF}(t)$	– koncentracja znacznika w tętnicy zasilającej w krew badany organ (AIF)
$c_j(t_i)$	– j -ta krzywa koncentracji znacznika w chwili t_i
$c_{sim}(t_i)$	– symulowana krzywa koncentracji znacznika w chwili t_i
$c_{typ}(t_i)$	– typowa krzywa koncentracji znacznika w chwili t_i
CV	– współczynnik zmienności (<i>Coefficient of Variation</i>)
$c_{VOF}(t)$	– koncentracja znacznika w żyłę odprowadzającej krew z badanego organu (<i>Venous Output Function</i>)
D_L	– pojemność dyfuzyjna płuc
D_L^{lying}	– pojemność dyfuzyjna płuc w pozycji leżącej na plecach
$D_L^{standing}$	– pojemność dyfuzyjna płuc w pozycji stojącej
DLCO	– pojemność dyfuzyjna płuc dla tlenku węgla (<i>Lung Diffusion Capacity for Carbon Monoxide</i>)
<i>FET</i>	– czas maksymalnego wydechu (<i>Forced Expiratory Time</i>)
<i>FIT</i>	– czas maksymalnego wdechu (<i>Forced Inspiratory Time</i>)
FEV_1	– natężona, pierwszosekundowa objętość wydechowa (<i>Forced Expiratory Volume during the first second of expiratory</i>)
FN	– wynik fałszywie ujemny (<i>False Negative</i>)



FP	– wynik fałszywie dodatni (<i>False Positive</i>)
FRC	– objętość powietrza w płucach w końcowej fazie spokojnego oddechu (<i>Functional Residual Capacity</i>)
FVC	– pojemność życiowa płuc podczas gwałtownego wdechu bądź wydechu
g_1, g_2, g_3	– parametry funkcji Gaussa (<i>Forced Vital Capacity</i>)
$G(c_{\text{typ}}(t_i), \mathbf{R})$	– generator liczb losowych o rozkładzie normalnym o średniej w postaci wektora $c_{\text{typ}}(t_i)$ i odchyleniu standardowym równym resztowej wariancji \mathbf{R} pomiarów rzeczywistych
H_0	– hipoteza zerowa
H_1	– hipoteza alternatywna
$H_a, H_K,$	– progi klasyfikacji binarnej (metoda oparta na modelowaniu wyników badania spirometrycznego)
H_{DL}	– próg klasyfikacji binarnej (metoda oparta na pomiarach pojemności dyfuzyjnej płuc)
H_{p1}, H_{p2}	– progi klasyfikacji binarnej (metoda oparta na modelowaniu wyników badania pojemności dyfuzyjnej płuc)
H_L, H_S	– wartości hematokrytu odpowiednio w dużych naczyniach krwionośnych i kapilarach
$h(t)$	– odpowiedź impulsowa systemu
IC	– maksymalna wdychana objętość powietrza (<i>Inspiratory Capacity</i>)
IDF	– International Diabetes Federation
j.u.	– jednostka umowna
K	– parametr modelu badania spirometrycznego
k_H	– bezwymiarowy współczynnik korekcji różnicy wartości hematokrytu w dużych naczyniach krwionośnych i w kapilarach
$k(t)$	– przeskalowana funkcja residuum $R(t)$ pomnożona przez parametr perfuzji BF i gęstość tkanki płucnej ρ oraz podzielona przez współczynnik k_H
M^{angiop}	– liczebność grupy diabetyków z mikroangiopatią
M^{diab}	– liczebność grupy diabetyków
$M^{\text{no-angiop}}$	– liczebność grupy diabetyków bez mikroangiopatii
$M^{\text{no-diab}}$	– liczebność grupy osób bez cukrzycy
MEF_{25}	– maksymalny przepływ przy wymuszonym wydechu, gdy 25% wartości FVC pozostaje do wydechu

MEF_{50}	– maksymalny przepływ przy wymuszonym wydechu, gdy 50% wartości FVC pozostaje do wydechu
MEF_{75}	– maksymalny przepływ przy wymuszonym wydechu, gdy odpowiednio 75% wartości FVC pozostaje do wydechu
$M(t)$	– masa znacznika w tkance
MTT	– średni czas przejścia krwi (<i>Mean Transit Time</i>)
N	– liczba pomiarów
n_p	– liczba parametrów modelu
n-s	– nieistotny statystyczne (<i>non-significant</i>)
OF	– funkcja celu (<i>Objective Function</i>)
p	– wektor parametrów modelu
p	– komputerowy poziom prawdopodobieństwa, prawdopodobieństwo testowe, prawdopodobieństwo ex post
P	– macierz wariancji–kowariancji
p_1, p_2	– parametry modelu
pCT	– perfuzyjna tomografia komputerowa (<i>Perfusion Computed Tomography</i>)
PEF	– szczytowy przepływ wydechowy (<i>Peak Expiratory Flow</i>)
PIF	– szczytowy przepływ wdechowy (<i>Peak Inspiratory Flow</i>)
PS	– przepływ środka kontrastowego z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrznaczyniowej (<i>Permeability Surface</i>)
$Q(t)$	– zależność przepływu powietrza od czasu
$Q(V)$	– zależność przepływu powietrza od objętości
R	– wariancja resztowa
r_1, r_2	– parametry funkcji Rayleigha
ROC	– krzywa ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>)
ROI	– obszar zainteresowania (<i>Region Of Interest</i>)
$R(t)$	– funkcja residuum
RV	– objętość powietrza pozostającego w płucach po maksymalnym wydechu (<i>Residual Volume</i>)
S	– macierz czułości
$Sens$	– czułość (<i>Sensitivity</i>)
S_p, S_{p1}, S_{p2}	– czułości funkcji po parametrach p, p_1, p_2
SSE	– suma kwadratów odchyłek (<i>Sum of Squared Errors</i>)
t	– czas

t_i	– punkty czasowe
t_0	– czas pojawienia się znacznika (<i>BAT, Bolus Arrival Time</i>)
$Spec$	– specyficzność zwana także swoistością (<i>Specificity</i>)
Thr_{OPT}	– optymalna wartość progu klasyfikacji (<i>Optimal Threshold</i>)
TN	– wynik prawdziwie ujemny (<i>True Negative</i>)
TLC	– objętość powietrza w płucach w końcowym momencie maksymalnego wdechu (<i>Total Lung Capacity</i>)
TP	– wynik prawdziwie dodatni (<i>True Positive</i>)
TPEF	– czas osiągnięcia maksymalnego przepływu wydechowego (<i>Time to Peak Expiratory Flow</i>)
TV	– objętość oddechowa (<i>Tidal Volume</i>)
v_1, v_2, v_3	– parametry funkcji gamma-variate
VC	– pojemność życiowa płuc podczas spokojnego wdechu bądź wydechu (<i>Vital Capacity</i>)
$V(t)$	– zależność objętości powietrza od czasu
$y_{meas}(t_i)$	– odpowiedź badanego systemu, pomiary wykonane w N punktach czasowych t_i
$y_{mod}(\mathbf{p}, t_i)$	– funkcja modelu, która zależy od wektora parametrów \mathbf{p} i od czasu t
α	– prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju
β	– prawdopodobieństwo popełnienia błędu drugiego rodzaju
ΔBV	– niepewność parametru BV
ΔOF	– rozdzielczość pomiaru
Δp	– błąd estymaty parametru
$\Delta p_1, \Delta p_2$	– błędy estymat parametrów p_1, p_2
$\Delta p_1 p_2$	– estymowana kowariancja parametrów p_1, p_2
$\Delta \varphi_F, \Delta \varphi_R$	– odchylenia standardowe kątów nachylenia zbocza opadającego i narastającego
ζ	– współczynnik asymetrii zbocza narastającego i opadającego
ρ	– gęstość tkanki
σ	– odchylenie standardowe mierzonej wielkości
σ^2	– wariancja mierzonej wielkości
φ_F, φ_R	– kąty nachylenia zbocza opadającego i narastającego
ω	– parametr modelu badania spirometrycznego

Spis rysunków

- Rysunek 1. Wyniki badania: klatki piersiowej klasyczną rentgenografią – płaski obraz RTG (z lewej) i płuc tomografią komputerową – obraz warstwowy (z prawej). 20
- Rysunek 2. Przykładowa sekwencja obrazów badania pCT płuc w jednym przekroju. Na skanach 31, 46 i 61 widoczny jest przepływ krwi ze środkiem kontrastowym przez serce..... 21
- Rysunek 3. Przykładowe wykresy zmian koncentracji znacznika w czasie dla obszaru AIF (lewo) i mięszu płucnego (prawo). Wartości wyrażone są w jednostkach umownych [j.u.]. Obydwa przebiegi pochodzą z tego samego przekroju. 22
- Rysunek 4. Mapy perfuzji płuc kobiety, lat 67. Przepływ krwi BF (lewo góra), objętość krwi BV (prawo góra), średni czas przejścia MTT (lewo dół), współczynnik przesiąkalności PS (prawo dół). Okręgami zaznaczono obszar AIF. Wyniki uzyskano przy pomocy oprogramowania CT Perfusion 4..... 23
- Rysunek 5. Wymiary klatki piersiowej zmieniające się podczas oddychania – pionowy, poprzeczny oraz przednio–tylny. Rysunki na podstawie (Norman 1999)..... 25
- Rysunek 6. Krzywe zmian koncentracji znacznika w czasie: w płucach (z lewej) i mózgu (z prawej) – białymi okręgami zostały oznaczone wyniki pomiarów dla tkanek płucnej i mózgowej, czarnymi punktami dla tętnicy płucnej i mózgowej (AIF). Na krzywej zmian koncentracji znacznika dla płuc widoczne są charakterystyczne piki pojawiające się z częstością oddechu. Prawy rysunek na podstawie (Cenic et al. 1999)..... 25
- Rysunek 7. Trzy przekroje płuc górny, środkowy i dolny wraz z zaznaczonymi obszarami zainteresowania ROI od 3 do 20. Przekrój górny znajduje się 2 [cm] poniżej rozwidlenia tchawicy. Rysunek na podstawie (Kalicka et al. 2015)..... 27
- Rysunek 8. Schematyczne przedstawienie wymiany gazowej w pęcherzyku płucnym. U osób ze zdiagnozowaną cukrzycą dochodzi do upośledzenia bariery krew–powietrze. Źródło rysunku (Kalicka i Kuziemski 2012). 29
- Rysunek 9. Algorytmy klasyfikacji oparte na parametrach p_1 i p_2 : a) zbiór M_{p_2} klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - M_{p_2}$ jako brak mikroangiopatii, b) zbiór $M_{p_1} + M_{p_2}$ klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - (M_{p_1} + M_{p_2})$ jako brak mikroangiopatii. Źródło rysunku (Kalicka i Kuziemski 2012)..... 31

Rysunek 10. Zależność objętości od czasu $V(t)$ wraz z zaznaczonymi parametrami respiracji. Źródło rysunku (Słomiński 2011).....	32
Rysunek 11. Zależność przepływu od objętości $Q(V)$ wraz zaznaczonymi parametrami respiracji. Źródło rysunku (Słomiński 2011).....	33
Rysunek 12. Algorytmy klasyfikacji oparte na porównaniu parametrów a i K z progami klasyfikacyjnymi: a) zbiór M_a klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - M_a$ jako brak mikroangiopatii, b) zbiór $M_K + M_a$ klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - (M_K + M_a)$ jako brak mikroangiopatii. Źródło rysunku (Kalicka i Kuziemski 2012).....	34
Rysunek 13. Schemat blokowy algorytmu wyboru testu istotności statystycznej dla porównania dwóch grup.	38
Rysunek 14. Schemat blokowy algorytmu wyboru testu istotności statystycznej dla porównania trzech i więcej grup.	39
Rysunek 15. Wykres funkcji logitowej.....	47
Rysunek 16. Przykładowy wykres ROC z zaznaczonymi czterema charakterystycznymi punktami A, B, C i D. Punkt A – idealna klasyfikacja, punkt C – klasyfikacja losowa (dzieło przypadku), punkty B i D – odpowiednio klasyfikacja lepsza i gorsza niż losowa.....	49
Rysunek 17. Krzywe ROC (pierwsza kolumna) oraz zależność Sens i Spec od progu (druga kolumna) dla klasyfikacji osoby zdrowe vs diabetycy w trzech przykładowych, istotnych statystycznie ROI: ROI ₇ , ROI ₁₄ i ROI ₂₀ . Punkty na krzywych ROC, które zapewniają najlepsze wyniki klasyfikacji, zostały zaznaczone okręgami.	53
Rysunek 18. Krzywe ROC (pierwsza kolumna) oraz zależność Sens i Spec od progu (druga kolumna) dla klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią w trzech istotnych statystycznie ROI: ROI ₇ , ROI ₈ i ROI ₁₉ . Punkty na krzywych ROC, które zapewniają najlepsze wyniki klasyfikacji, zostały zaznaczone okręgami.	54
Rysunek 19. Prawo Fick'a z uwzględnieniem odpływu żylnego (lewo) i bez uwzględnienia odpływu żylnego (prawo).....	61
Rysunek 20. Krzywa $k(t)$ wraz z zaznaczonymi parametrami perfuzji i parametrem BAT. Źródło rysunku (Hachaj 2008).....	63
Rysunek 21. Przykładowe przebiegi funkcji Gaussa, gamma–variate i Rayleigha.....	67

- Rysunek 22. Zależność między kształtem krzywej OF i osiąganą dokładnością Δp_1 i $\Delta p_2 > \Delta p_1$ dla dwóch parametrów modelu p_1 i p_2 dla dużej Sp_1 i małej czułości Sp_2 . Założono tę samą rozdzielczość pomiaru ΔOF . Źródło rysunku (Kalicka 2013)... 69
- Rysunek 23. Przykładowe krzywe typowe $c_{typ}(t_i)$ i zasymulowane $c_{sim}(t_i)$ dla obszarów AIF, naczyń krwionośnych i mięszu..... 73

Wykaz tabel

Tabela 1. Zestawienie błędów możliwych do popełnienia podczas weryfikacji hipotezy statystycznej.	37
Tabela 2. Wyniki badania istotności statystycznej parametrów perfuzji BF, BV, MTT i PS dla osób z cukrzycą i bez cukrzycy w poszczególnych ROI. Przeprowadzono test U Manna–Whitneya. Wyniki nieistotne statystycznie zostały oznaczone jako n-s (non–significant). Wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ zostały oznaczone jako s.	41
Tabela 3. Wyniki badania istotności statystycznej parametrów perfuzji BF, BV, MTT i PS dla osób bez i z mikroangiopatią płucną w poszczególnych ROI. Przeprowadzono test U Manna–Whitneya. Wyniki nieistotne statystycznie zostały oznaczone jako n-s (non–significant). Wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ oznaczono jako s.	42
Tabela 4. Wartości parametrów perfuzji w istotnym statystycznie ROI ₇ . Wartość parametru PS znacznie wzrasta w przypadku zdiagnozowanej mikroangiopatii płucnej.....	43
Tabela 5. Średnia wartość parametru PS we wszystkich istotnych statystycznie ROI dla osoby bez cukrzycy i dla diabetyka bez mikroangiopatii.	43
Tabela 6. Średnia wartość parametru PS we wszystkich istotnych statystycznie ROI dla diabetyka bez i z mikroangiopatią płucną.....	44
Tabela 7. Tablica krzyżowa testu diagnostycznego przedstawiająca cztery możliwe wyniki klasyfikacji binarnej.....	48
Tabela 8. Tablice krzyżowe dwóch testów diagnostycznych o zbalansowanych (lewo) i niezbalansowanych (pravo) wynikach klasyfikacji (Brodersen et al. 2010).	50
Tabela 9. Wyniki klasyfikacji badanych do dwóch grup: osoby bez cukrzycy oraz diabetycy, z użyciem regresji logistycznej. Uzyskane wartości Sens, Spec i Acc są podane dla optymalnych progów Thr _{OPT} . Najwyższe wartości Sens, Spec i Acc zostały podkreślone.....	51
Tabela 10. Dla trzech istotnie statystycznych ROI 7, 8 i 19 przedstawiono wyniki klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią z użyciem regresji logistycznej. Uzyskane wartości Sens, Spec i Acc są podane dla	

optymalnych progów Thr_{OPT} . Najwyższe wartości Sens, Spec i Acc zostały podkreślone.....	52
Tabela 11. Porównanie proponowanej metody klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią opartej na parametrze perfuzji PS z innymi metodami zaprezentowanymi w literaturze (Kalicka i Kuziemski 2012, Kalicka et al. 2012, Słomiński 2011). Najwyższe wartości Sens, Spec i Acc zostały podkreślone.....	55
Tabela 12. Wyniki klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią przy użyciu metod zaprezentowanych w literaturze na ograniczonej grupie badanych z uwzględnieniem cech antropometrycznych. Najwyższe wartości Sens, Spec i Acc zostały podkreślone.	56
Tabela 13. Wartości średnie parametrów trzech porównywanych funkcji, ich odchylenia standardowe i współczynniki zmienności CV dla danych symulowanych.	74
Tabela 14. Wartości parametrów trzech porównywanych funkcji, ich odchylenia standardowe i współczynniki zmienności CV dla danych rzeczywistych pochodzących od kobiety, lat 63.....	75
Tabela 15. Średnie wartości funkcji celu OF dla trzech porównywanych funkcji w trzech obszarach uzyskane dla danych symulowanych i danych rzeczywistych. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.	76
Tabela 16. Średnie wartości kątów nachylenia zbocza narastającego φ_R i opadającego φ_F , ich odchylenia standardowe $\Delta\varphi_R$ i $\Delta\varphi_F$ oraz średnie wartości różnic i współczynników asymetrii ζ obliczone dla pięciu badanych na podstawie rzeczywistych danych.....	77
Tabela 17. Kąty nachylenia zbocza narastającego φ_R i opadającego φ_F , ich różnice i współczynniki asymetrii ζ obliczone dla pięciu badanych na podstawie rzeczywistych danych.....	78
Tabela 18. Średnia wartość parametru BV, jego niepewność ΔBV i współczynnik zmienności CV uzyskane dla danych symulowanych. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.....	79
Tabela 19. Wartość parametru BV, jego niepewność ΔBV i współczynnik zmienności CV uzyskane dla kobiety, lat 63. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.	79

Rozdział 1

Wstęp

1.1. Uzasadnienie podjęcia tematyki badań

Cukrzyca jest jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych. Jako pierwsza choroba niezakaźna została uznana przez Organizację Narodów Zjednoczonych za epidemię XXI wieku. Według IDF (*International Diabetes Federation*) w 2000 roku liczba diabetyków na świecie wynosiła 151 milionów (*IDF 2000*), obecnie jest ich 387 milionów. Prognozuje się, że w 2035 roku liczba ta sięgnie 592 milionów (*IDF 2000, IDF 2013*). Cukrzyca i jej powikłania są główną przyczyną przedwczesnych zgonów w większości krajów. W 2013 roku z tego powodu umarło 5,1 miliona ludzi, co stanowi 8,4% globalnej śmiertelności. Szacuje się, że blisko połowa przypadków cukrzycy jest niezdiagnozowana. Wczesniejsze rozpoznanie zapewnia zwiększenie szans na uniknięcie niebezpiecznych i kosztownych powikłań w przebiegu cukrzycy. Powikłania te określane są jako mikroangiopatie i makroangiopatie cukrzycowe. Choroba niedokrwienności serca, ostry zawał serca, choroby tętnic obwodowych, choroby naczyniowe mózgu zaliczane są do makroangiopatii. Zmiany czynnościowe i morfologiczne naczyń włosowatych to mikroangiopatie, do których należą m.in. retinopatia, nefropatia i neuropatia. Mało poznany jest wpływ cukrzycy na układ oddechowy. Z doniesień literaturowych wynika, że w przebiegu cukrzycy dochodzi do uszkodzenia bariery pęcherzykowo-włośniczkowej, obniżenia pojemności i przepływów płucnych. Zespół tych objawów nosi nazwę mikroangiopatii płucnej. Obecnie niewiele jest nieinwazyjnych metod, które pozwalają na wczesne wykrycie mikroangiopatii płucnej. W literaturze wymienia się trzy metody: dwukrotny pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc DLCO w pozycji leżącej i stojącej, pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc DLCO i modelowanie jego wyników oraz pomiar i modelowanie wyników badania spirometrycznego. Jednak metody te zapewniają ograniczoną skuteczność diagnozy. Doniesień literaturowych na temat wykorzystania wyników badania pCT w diagnostyce mikroangiopatii płucnej praktycznie nie ma. Jedyne cztery prace, z czego współautorem dwóch jest autor niniejszej rozprawy, poruszają ten

temat (Browarczyk et al. 2015, Kalicka et al. 2015, Kuziemski et al. 2011, Kuziemski et al. 2015). Z tego powodu pierwszym zagadnieniem poruszonym w tej rozprawie będzie użyteczność parametrów perfuzji w diagnostyce mikroangiopatii płucnej.

Badanie perfuzji z wykorzystaniem tomografii komputerowej (pCT) jest nieinwazyjną i czułą metodą diagnostyczną umożliwiającą obrazowanie hemodynamiki narządów i tkanek. Jest to główny wyznacznik jakości funkcjonowania tkanek. Metoda ta umożliwia ilościową ocenę perfuzji rozumianej jako stopień ukrwienia i odżywienia tkanek. Badanie polega na dożylnym podaniu środka kontrastowego i sekwencyjnym skanowaniu badanego narządu. W ten sposób otrzymuje się szereg obrazów, na podstawie których oblicza się parametry perfuzji. Najczęściej wykorzystywanymi w diagnostyce parametrami perfuzji są: przepływ krwi BF (*Blood Flow*), objętość krwi BV (*Blood Volume*), średni czas przejścia MTT (*Mean Transit Time*) oraz przepuszczalność krwi z obszaru wewnątrznaczyniowego do pozanaczyniowego PS (*Permeability Surface*). Powyższe parametry, obliczone dla każdego piksela, tworzą tzw. obrazy parametryczne (mapy perfuzji) i są wykorzystywane przez lekarzy do wspomagania diagnostyki. Głównym problemem jest brak ujednocnionej metodyki obliczania parametrów perfuzji. W literaturze można odnaleźć wiele sposobów ich obliczania, między innymi metody oparte na dekonwolucji oraz na bezpośrednich pomiarach (Fieselmann et al. 2011, Hsieh 2009). Nie ma jednomyślności co do tego, który sposób pozwala otrzymać bardziej wiarygodne wyniki. Część metod obwarowana jest założeniami, które w praktyce klinicznej często trudne są do spełnienia. Co więcej, przeważająca ilość badań w tym kierunku dotyczy parametrów perfuzji organów, których wymiary geometryczne pozostają stałe podczas badania (Chow et al. 2009, Grenier et al. 2013, Schellinger et al. 2006, Yamada et al. 2002). Natomiast bardzo niewiele doniesień w literaturze dotyczy problemów obliczania parametrów perfuzji płuc, które podczas oddychania zmieniają swoją objętość (Browarczyk i Kalicka 2012, Browarczyk i Lipiński 2014). Jedynym, ogólnie przyjętym standardem jest metoda obliczania parametru BV . Praktycznie we wszystkich doniesieniach literaturowych autorzy korzystają z definicji parametru BV , który wyraża się jako iloraz pól pod krzywymi koncentracji znacznika w badanym obszarze i obszarze odpowiadającym naczyniu zasilającemu ten obszar w krew. Aby obliczyć wartość BV konieczne jest zamodelowanie krzywych zmian koncentracji znacznika w czasie, a co za tym idzie wybranie odpowiedniej funkcji regresji. Najczęściej używaną funkcją w tym celu jest gamma–variate. Jednakże jak pokazują badania ta sama funkcja nie zawsze sprawdza się w przypadku różnych organów podlegających modelowaniu. W rozprawie funkcja gamma–variate została porównana z dwiema

zapropionowanymi funkcjami, wcześniej niewykorzystywanymi do modelowania pierwszego przejścia znacznika. Zbadany został wpływ użytej funkcji na wartość i dokładność parametru perfuzji BV .

1.2. Cel rozprawy

Celem rozprawy jest ocena przydatności wyników badania pCT w diagnostyce cukrzycowej mikroangiopatii płucnej. Ze wstępnych obserwacji wynika, że parametry perfuzji otrzymane w wyniku badania pCT zawierają informacje o istnieniu cukrzycowej mikroangiopatii płucnej.

Dodatkowym celem jest porównanie najczęściej stosowanej funkcji gamma-variate w modelowaniu przepływu środka kontrastującego z innymi funkcjami regresji zaproponowanymi w rozprawie do obliczenia parametru perfuzji BV w badaniu pCT płuc.

1.3. Tezy pracy

Możliwa jest diagnostyka cukrzycowej mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem parametrów perfuzji uzyskanych z wyników badania pCT.

Zaproponowana funkcja aproksymująca zmiany koncentracji znacznika w czasie oferuje lepsze dopasowanie i mniejszą niepewność parametru BV niż obecnie stosowana funkcja gamma-variate.

1.4. Uwaga dotycząca przeglądu literatury

W prezentowanej rozprawie postawiono dwie tezy, które poruszają temat perfuzyjnej tomografii komputerowej płuc. Pierwsza teza dotyczy problemu wsparcia diagnostyki mikroangiopatii płucnej na podstawie wyników badania pCT płuc. W odniesieniu do tej tezy autor rozprawy wykorzystuje różnorakie metody. Druga teza porusza problemy z zakresu fizyki medycznej, dokładniej autor rozprawy porównuje funkcję gamma-variate z dwiema nowymi funkcjami, bada z jaką dokładnością wyznaczone są estymaty poszczególnych parametrów, jak dobre dopasowanie oferują konkretne funkcje do danych rzeczywistych i do symulowanych oraz jaki błąd każda z funkcji przenosi na parametr perfuzji BV . Ze względu na to, że rozpatrywane tezy dotyczą odmiennych, choć

powiązanych zagadnień, aby zachować ciąg logiczny rozprawy, przegląd literatury został umieszczony w kilku rozdziałach rozprawy:

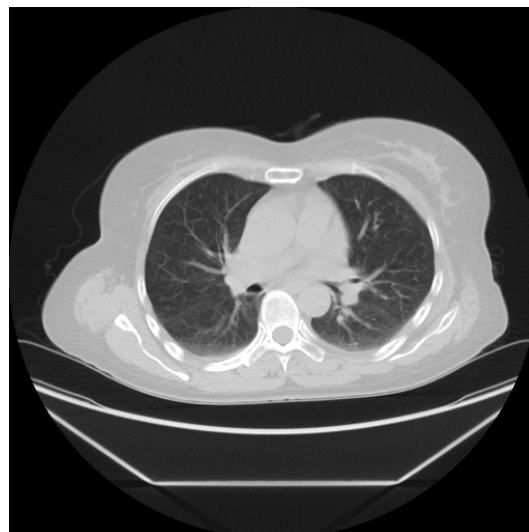
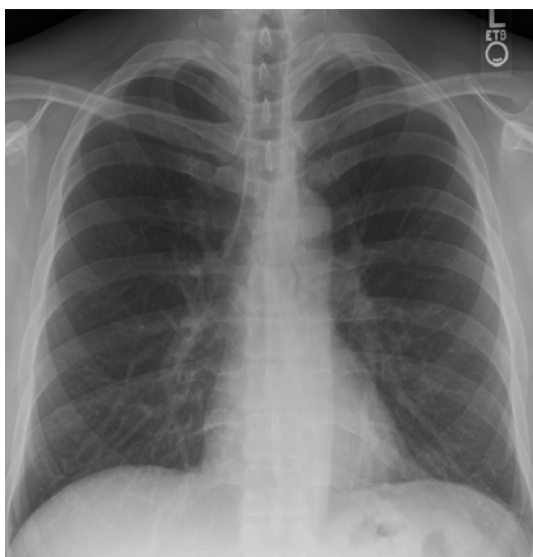
- podrozdział 2.2 "Ruchy oddechowe klatki piersiowej podczas badania pCT", w którym przedstawiono problemy powodowane przez ruchy oddechowe w badaniu pCT płuc,
- podrozdział 3.1 "Wykładniki histopatologiczne" opisuje wpływ mikroangiopatii na płuca,
- podrozdział 3.2 "Metody diagnostyki" zawiera stan wiedzy na temat obecnie znanych metod diagnostyki mikroangiopatii płucnej wraz z ich opisem,
- podrozdział 6.1 "Metody obliczania parametrów perfuzji" to przegląd metod obliczania parametrów perfuzji wraz z ich założeniami, zaletami i wadami oraz krótki wywód na temat wyznaczania rzeczywistych wartości parametrów perfuzji w odniesieniu do stałych fizjologicznych,
- podrozdział 6.2 "Aproksymacja pomiarów pierwszego przejścia znacznika" zawiera informacje na temat funkcji gamma-variate oraz innych jako funkcji aproksymujących pierwsze przejście znacznika w odniesieniu do różnych organów.

Rozdział 2

Badanie metodą pCT

2.1. Podstawy tomografii komputerowej

Słowo tomografia pochodzi od słów *tomos* (gr. τομός – ostry, tnący, cięty lub gr. τόμος – płat, plaster) i *grafe* (gr. γραφή – obraz, rysunek). Perfuzyjna tomografia komputerowa (w skrócie pCT – *Perfusion Computed Tomography*) należy do szeregu technik radiologicznych, których wspólną cechą jest wykorzystanie zjawiska osłabienia promieniowania rentgenowskiego przenikającego przez ciało człowieka. Wynikiem klasycznej rentgenografii jest płaski obraz RTG, natomiast wynikiem badania tomografem komputerowym jest obraz warstwowy (rysunek 1).

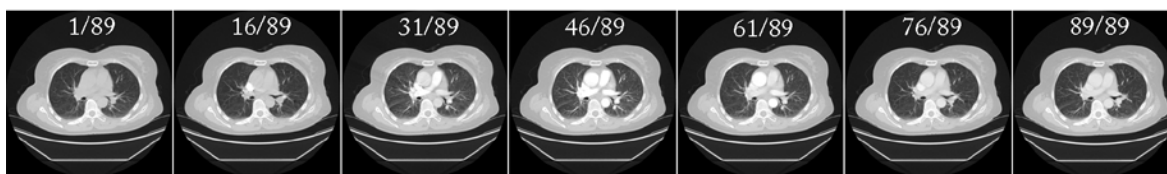


Rysunek 1. Wyniki badania: klatki piersiowej klasyczną rentgenografią – płaski obraz RTG (z lewej) i płuc tomografią komputerową – obraz warstwowy (z prawej).

Przebieg badania tomografem komputerowym jest następujący: pacjenta w pozycji leżącej na plecach wprowadza się na ruchomym stole do wnętrza tomografu (zwanego gantrą). Gantra wyposażona jest w lampę rentgenowską z wirującą anodą i w szereg

detektorów. Podczas badania lampka i detektory obracają się po okręgu wzdłuż osi pacjenta skanując jego ciało pod wieloma kątami. W taki sposób gromadzone są dane o tym ile promieniowania zostało pochłonięte przez badany organ przy napromieniowaniu z danej strony. Każdemu wokselowi w procesie rekonstrukcji przypisuje się liczbową wartość, która reprezentuje stopień w jakim badana objętość pochłania promieniowanie rentgenowskie.

Badanie pCT przebiega podobnie jak klasyczna tomografia komputerowa, z tą różnicą, że przed rozpoczęciem skanowania pacjentowi podaje się dożylnie środek kontrastowy (substancję pochłaniającą promieniowanie rentgenowskie w różnym stopniu w zależności od badanej tkanki) w postaci krótkiego bolusa. Badaną część ciała można skanować w jednym przekroju bądź w większej ilości przekrojów. Każdy przekrój skanowany jest z zadaną rozdzielczością czasową (typowo 1 [s]) w wyniku czego uzyskuje się sekwencję obrazów dla danego przekroju. Przykładową sekwencję obrazów jednego przekroju badania pCT zaprezentowano na rysunku 2.

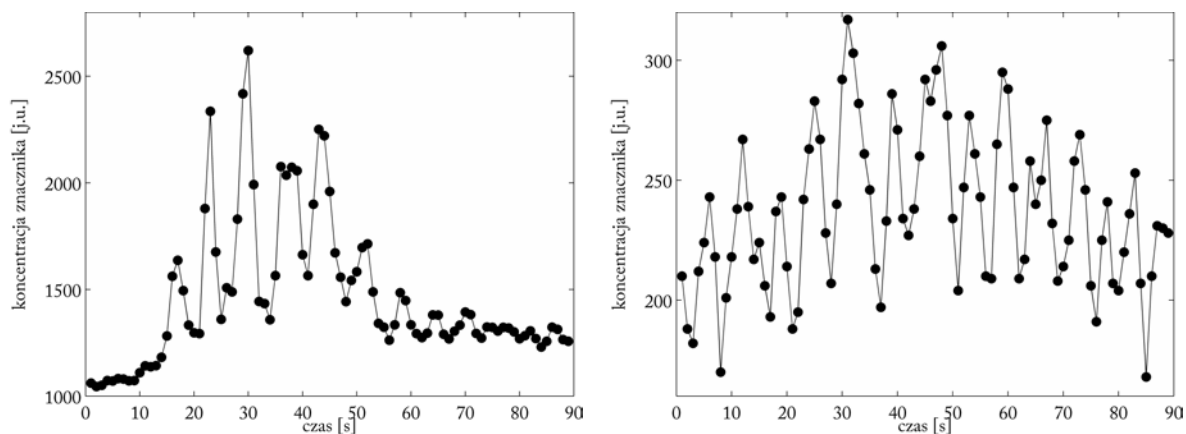


Rysunek 2. Przykładowa sekwencja obrazów badania pCT płuc w jednym przekroju. Na skanach 31, 46 i 61 widoczny jest przepływ krwi ze środkiem kontrastowym przez serce.

Na podstawie sekwencji czasowej obrazów danego przekroju możliwe jest wyznaczenie zmian koncentracji znacznika w czasie dla każdego piksela. Przykładowe zależności dla dwóch pikseli, reprezentujących odpowiednio tętniczą funkcję wejścia AIF (*Arterial Input Function*) i mięsz płucny, przedstawiono na rysunku 3. Na podstawie tych krzywych oblicza się, piksel po pikselu, parametry perfuzji i tworzy się tzw. mapy perfuzji. W diagnostyce medycznej najczęściej korzysta się z następujących parametrów (*Cuenod i Balvay 2013*):

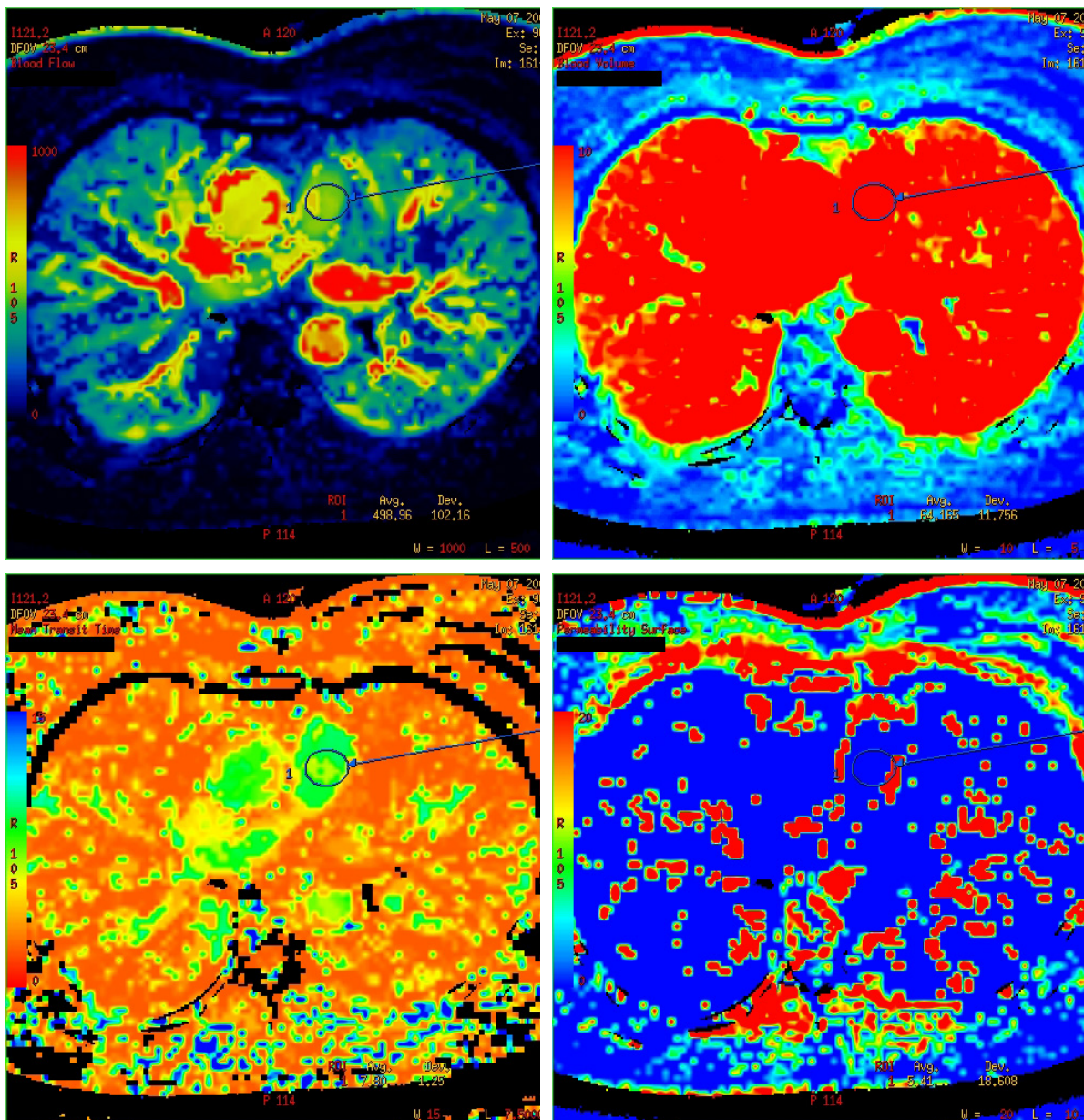
- przepływ krwi (*Blood Flow*) BF [ml/100g/min] – objętość krwi przepływająca przez 100 gramów tkanki w ciągu 1 minuty,
- objętość krwi (*Blood Volume*) BV [ml/100g] – objętość krwi zgromadzonej w łożysku naczyniowym na 100 gramów tkanki,
- średni czas przejścia (*Mean Transit Time*) MTT [s] – średni czas przepływu krwi przez dany obszar,

- współczynnik przepuszczalności naczyń (*Permeability Surface*) *PS* [ml/100g/min] – przepływ środka kontrastowego z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do przestrzeni zewnątrznaczyniowej w 100 gramach tkanki.



Rysunek 3. Przykładowe wykresy zmian koncentracji znacznika w czasie dla obszaru AIF (lewo) i miąższu płucnego (prawo). Wartości wyrażone są w jednostkach umownych [j.u.]. Obydwa przebiegi pochodzą z tego samego przekroju.

Na rysunku 4 pokazano przykładowe mapy perfuzji parametrów *BF*, *BV*, *MTT* i *PS* uzyskane przy pomocy komercyjnego oprogramowania CT Perfusion 4.



Rysunek 4. Mapy perfuzji płuc kobiety, lat 67. Przepływ krwi BF (lewo góra), objętość krwi BV (prawo góra), średni czas przejścia MTT (lewo dół), współczynnik przepuszczalności PS (prawo dół). Okręgami zaznaczono obszar AIF. Wyniki uzyskano przy pomocy oprogramowania CT Perfusion 4.

2.2. Ruchy oddechowe klatki piersiowej podczas badania pCT płuc

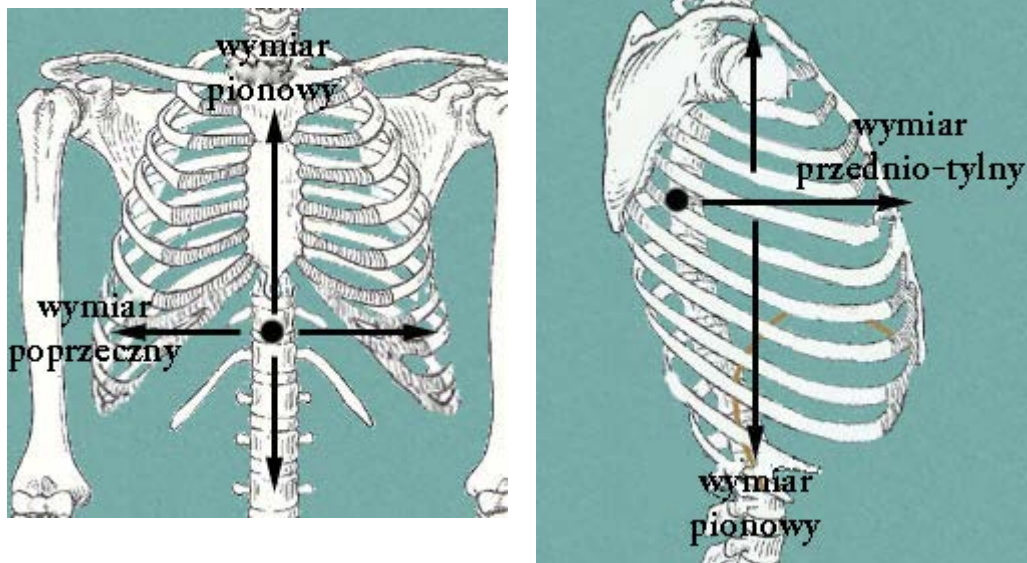
Problemem, który napotyka się podczas przeprowadzania badania pCT, a następnie przy obliczaniu parametrów perfuzji, jest przemieszczanie się badanego organu. Powoduje to przemieszczenie (w płaszczyźnie poziomej oraz pionowej w zależności od ruchu organu)

odpowiadających sobie pikseli na poszczególnych obrazach sekwencji. Przemieszczenie może wynikać z mimowolnego ruchu pacjenta lub może być związane z pracą badanego organu (bicie serca, ruchy oddechowe). W przypadku kiedy badany organ przemieszcza się tylko w płaszczyźnie skanowania stosuje się tak zwane nakładanie obrazów (*image registration*) (*Zitova i Flussner 2003*). W literaturze przedstawiane są różne metody poszukiwania optymalnej transformacji geometrycznej sekwencji obrazów w celu sprowadzenia ich do wspólnego układu współrzędnych. Coraz częściej są one stosowane w odniesieniu do badań perfuzji, na przykład serca (*Harabiš et al. 2010*) czy mózgu (*Hachaj i Ogiela 2009*). W przypadku płuc metody te są bardzo rzadko stosowane. Obszerne opracowanie problemu ruchów oddechowych w badaniach radiograficznych i przegląd stosowanych metod korekcji zostało opracowane przez *AAPM (American Association of Physicists in Medicine 2006, Keall et al. 2006)*.

Podczas wdechu dochodzi do zwiększenia objętości klatki piersiowej w trzech wymiarach (*Kucharczyk i Nowak 1976, West 2008*):

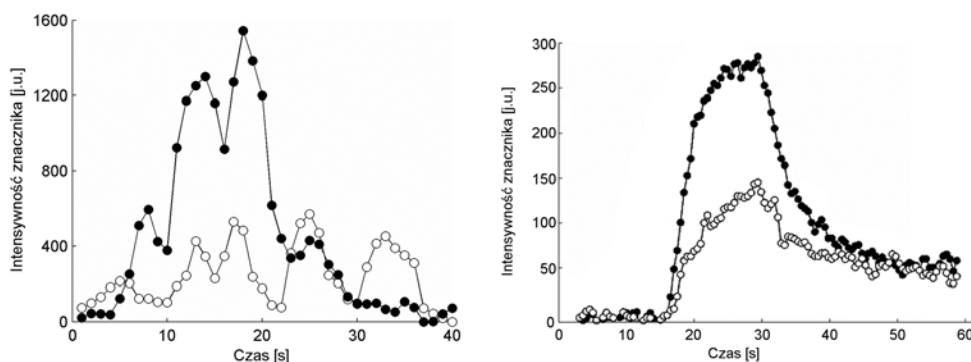
- wymiar poprzeczny (rysunek 5) zwiększa się w wyniku skurczu mięśni międzyżebrowych zewnętrznych i ruchu żeber 7–10. Skośne ułożenie żeber powoduje podniesienie ich łuku,
- wymiar przednio–tylny (rysunek 5) zwiększa się w wyniku skurczu mięśni międzyżebrowych zewnętrznych i wypychaniu mostka do przodu przez żebra 1–6,
- wymiar pionowy (rysunek 5) zwiększa się w wyniku skurczu mięśnia przepony.

Zaleca się, aby pacjent podczas badania pCT leżał nieruchomo i wstrzymał oddech na czas skanowania. W przypadku osób z chorobami płuc często jest to niemożliwe, dlatego w praktyce zaleca się spokojny, płytki oddech. Wówczas pracuje głównie przepona, ale mimo to każdy z trzech wymiarów płuc ulega zmianie. Największej zmianie, ok 1,0–1,5 [cm], podlega wymiar pionowy. Podczas spokojnego oddechu objętość płuc zazwyczaj zmienia się o 20% (*Keall et al. 2006, Weiss et al. 2003*) oraz o 60–80% podczas głębokiego wdechu (*Keall et al. 2006, Peters 1969*). Z tego powodu na kolejnych obrazach poszczególne piksele zmieniają swoje położenie w płaszczyźnie poziomej i pionowej.



Rysunek 5. Wymiary klatki piersiowej zmieniające się podczas oddychania – pionowy, poprzeczny oraz przednio-tylny. Rysunki na podstawie (Norman 1999).

W rezultacie krzywa zmian koncentracji znacznika w czasie, w danym pikselu, składa się z danych pochodzących z tego piksela i pikseli sąsiadujących. Jest to widoczne w postaci pików i dolin będących odzwierciedleniem oddechu. Na rysunku 6 przedstawiono krzywe zmian koncentracji znacznika w czasie w płucach i mózgu.

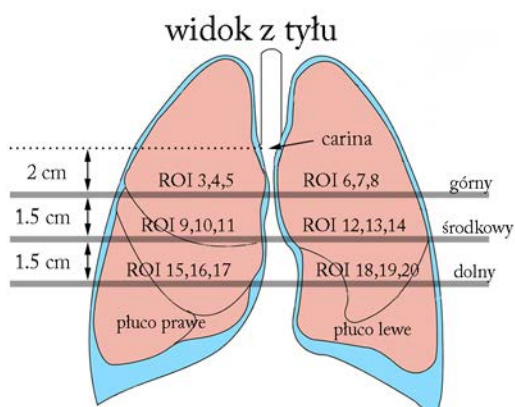


Rysunek 6. Krzywe zmian koncentracji znacznika w czasie: w płucach (z lewej) i mózgu (z prawej) – białymi okręgami zostały oznaczone wyniki pomiarów dla tkanek płucnej i mózgowej, czarnymi punktami dla tętnicy płucnej i mózgowej (AIF). Na krzywej zmian koncentracji znacznika dla płuc widoczne są charakterystyczne piki pojawiające się z częstością oddechu. Prawy rysunek na podstawie (Cenic et al. 1999).

Parametry perfuzji policzone na podstawie takich krzywych w przypadku płuc będą obarczone dodatkowymi błędami związanymi ze zmianami wymiarów geometrycznych płuc: obserwowane piki i doliny nie obrazują faktycznych zmian koncentracji znacznika, lecz są rezultatem "uciekania" piksela z okna skanera.

2.3. Materiał kliniczny

Zgromadzony materiał kliniczny to wyniki badań pCT dla 23 niepalących osób u których nie stwierdzono ostrych i przewlekłych schorzeń układu oddechowego wpływających na funkcjonowanie płuc. Grupa składała się z 9 kobiet i 14 mężczyzn w wieku od 26 do 66 lat. Badanych podzielono na dwie grupy: osoby bez cukrzycy $M^{\text{no-diab}} = 10$ oraz diabetyków $M^{\text{diab}} = 13$. Grupa diabetyków została podzielona na dwie podgrupy: podgrupę diabetyków bez stwierdzonej mikroangiopatii płucnej $M^{\text{no-angiop}} = 4$ oraz podgrupę diabetyków ze stwierdzoną mikroangiopatią płucną $M^{\text{angiop}} = 9$. Mikroangiopatia płucna została zdiagnozowana przez lekarza przy pomocy dwukrotnego pomiaru pojemności dyfuzyjnej płuc: w pozycji stojącej i leżącej na plecach. Każda z osób została poddana badaniu pCT płuc przy użyciu 64 rzędowego tomografu Light Speed VCT CT (GE Healthcare USA). Badanie przeprowadzono po dożylnym podaniu 40 [ml] niejonowego środka kontrastowego w postaci bolusa z prędkością 4 [ml/s] i opóźnieniem 12 [s]. Dla każdego z badanych otrzymano 267 obrazów, tj. trzy przekroje po 89 obrazów każdy o czasowej rozdzielczości 1 [s]. Zaznaczono 20 obszarów zainteresowania ROI (*Region Of Interest*) w następujący sposób: ROI₁ w pniu tętnicy płucnej, wykorzystywany w analizie jako tętnicza funkcja wejścia AIF, ROI₂ w aorcie, niewykorzystywany w prezentowanej analizie oraz obszary od ROI₃ do ROI₂₀ zlokalizowane w obu płucach. Trzy przekroje górny, środkowy i dolny umiejscowione były odpowiednio 2 [cm], 3,5 [cm] i 5 [cm] poniżej rozwidlenia tchawicy. Ilustruje to rysunek 7. Obszary ROI zostały wybrane manualnie dla każdego pacjenta przez doświadczonego radiologa tak, aby zawierały jednorodną tkankę płucną (miąższ płucny) z pominięciem dużych naczyń, oskrzeli i innych części płuc. Przykładowe obrazy trzech przekrojów płuc przedstawione są na rysunku 7. Procedura obliczania parametrów perfuzji wykorzystywana przez komercyjne oprogramowanie CT Perfusion 4 (GE Healthcare USA) w każdym ROI była następująca: w każdym pikselu należącym do ROI policzono wartości parametrów perfuzji, następnie wyznaczono wartość średnią parametrów perfuzji w ROI i przyjęto ją jako wartość parametru perfuzji dla całego ROI.



Rysunek 7. Trzy przekroje płuc górny, środkowy i dolny wraz z zaznaczonymi obszarami zainteresowania ROI od 3 do 20. Przekrój górny znajduje się 2 [cm] poniżej rozwidlenia tchawicy. Rysunek na podstawie (Kalicka et al. 2015).

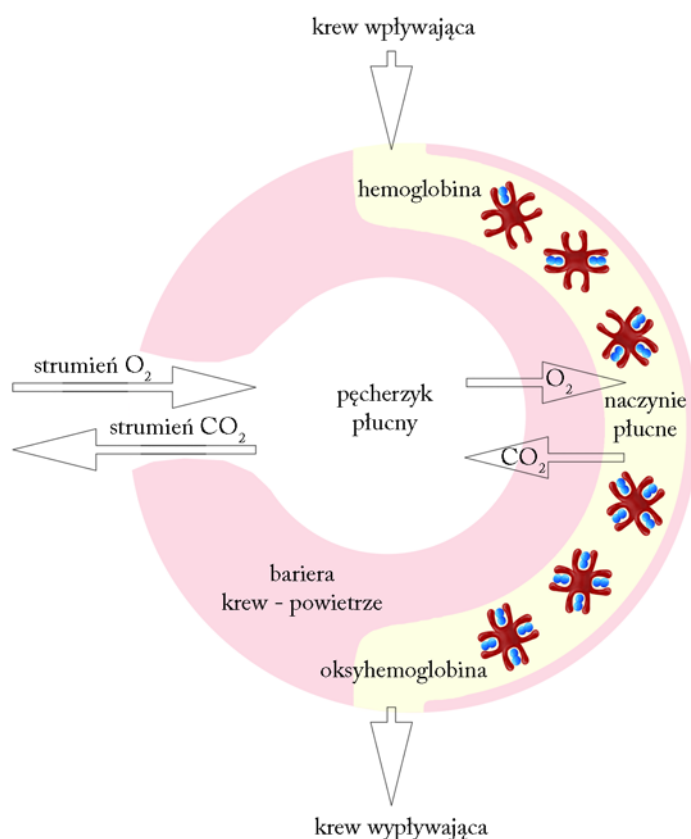
Rozdział 3

Cukrzycowa mikroangiopatia płucna

3.1. Wykładniki histopatologiczne

Człowiek posiada dwa płuca: prawe i lewe. Zbudowane są one z oskrzeli, oskrzelików, pęcherzyków płucnych, tkanki śródmiąższowej oraz opłucnej. Tchawica dzieli się na dwa oskrzela główne, prawe i lewe, doprowadzające powietrze do prawego i lewego płuca. Następnie prawe i lewe oskrzela główne dzielą się odpowiednio na trzy i dwa oskrzela płatowe. Każde z oskrzeli płatowych dzieli się dychotomicznie (na dwie części oddzielne i uzupełniające się), przy czym każde następne rozgałęzienie dzieli się także dychotomicznie. Podziałów takich jest 23 a średnica rozgałęzień z każdym podziałem jest coraz mniejsza. Na końcu, w tzw. drzewie oskrzelowym, znajdują się oskrzeliki pęcherzykowe. W ich ścianach znajdują się pęcherzyki płucne o średnicy około 200 [μm] i liczbie około 300 milionów. Powietrze znajdujące się w pęcherzykach płucnych oddzielone jest od krwinek czerwonych przez tzw. barierę krew–powietrze (zwaną także barierą pęcherzykowo–włosniczkową). Różnica ciśnień parcjalnych mieszaniny gazów (tlenu i dwutlenku węgla) w pęcherzykach płucnych i w naczyniach włosowatych wymusza na drodze dyfuzji wymianę gazową: tlenu z pęcherzyków płucnych do krwi i dwutlenku węgla z krwi do pęcherzyków płucnych. Hemoglobina łączy się z tlenem i powstaje oksyhemoglobina. Proces wymiany gazowej przedstawiono na rysunku 8.

W przypadku mikroangiopatii płucnej dochodzi do upośledzenia bariery krew–powietrze (Guazzi *et al.* 2002, Kuziemski *et al.* 2009, Matsubara i Hara 1991, Watanabe *et al.* 1997, Weynand *et al.* 1999). Upośledzenie bariery krew–powietrze prowadzi do upośledzenia utlenowania krwi.



Rysunek 8. Schematyczne przedstawienie wymiany gazowej w pęcherzyku płucnym. U osób ze zdiagnozowaną cukrzycą dochodzi do upośledzenia bariery krew–powietrze. Rysunek na podstawie (Kalicka i Kuziemski 2012).

3.2. Metody diagnostyki

Metod diagnostyki mikroangiopatii płucnej jest stosunkowo niewiele. Wynika to z faktu, że materiał pobrany podczas biopsji przezoskrzelowej nie pozwala na ocenę wpływu cukrzycy na naczynia i miąższ płucny (Dalquen 1999, Kuziemski et al. 2009). Wyniki rutynowych badań czynnościowych płuc takich jak spirometria czy pojedynczy pomiar pojemności dyfuzyjnej DLCO także są nieprzydatne (Goldman 2003, Kalicka et al. 2012, Kaminsky 2004). Przypuszcza się, że jest to spowodowane znacznymi rezerwami naczyniowymi i pojemnościowymi płuc, które kompensują uszkodzoną część miąższu w przypadku mikroangiopatii płucnej (Kuziemski et al. 2009). Dopiero bardziej złożone metody oparte na modelowaniu wyników ww. badań lub badanie DLCO w dwóch różnych pozycjach ciała, pozwalają na diagnostykę mikroangiopatii płucnej. W pierwszym doniesieniu łączącym mikroangiopatię płucną i badanie pCT (Kuziemski et al. 2011)

postawiono hipotezę, że możliwa jest diagnostyka cukrzycowych powikłań w płucach za pomocą parametrów perfuzji. Metody te zostaną opisane w kolejnych podrozdziałach.

3.2.1. Badanie pojemności dyfuzyjnej DLCO

Badanie pojemności dyfuzyjnej płuc DLCO należy do badań wykorzystywanych w diagnostyce chorób płuc. Służy do oceny sprawności wymiany gazowej w płucach, na którą wpływa grubość bariery krew–powietrze, powierzchnia wymiany gazowej, zaburzenia wentylacji oraz perfuzji a także stężenie hemoglobiny. Podczas badania pojemności dyfuzyjnej pacjent wykonuje kilka spokojnych wdechów, następnie głęboki wydech, po czym pełny wdech powietrza zmieszanego z małą ilością tlenu węgla i helu. Mieszanina jest zatrzymywana w płucach przez 10 [s]: w tym czasie zachodzi proces dyfuzji. Następnie następuje głęboki wydech a początkowa część wydychanego powietrza (0,75 [l]) nie jest brana pod uwagę, ponieważ jest to część, która zalegała w płucach i nie brała udziału w wymianie gazowej. W wydychanej próbce mierzone jest stężenie tlenu węgla i helu i określa się jaka część tlenu węgla wdychanej mieszaniny brała udział w wymianie gazowej oraz jaka część wypełniła pęcherzyki płucne. Na tej podstawie wyznaczana jest pojemność dyfuzyjna.

Obecnie mikroangiopatię płucną diagnozuje się poprzez porównanie pomiarów pojemności dyfuzyjnej w pozycji stojącej $D_L^{standing}$ i leżącej D_L^{lying} (Fuso et al. 1996, Kuziemski et al. 2008, Strojek et al. 1993). Gdy pojemność dyfuzyjna płuc w pozycji stojącej jest większa od pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej ($D_L^{standing} > D_L^{lying}$), diagnozuje się mikroangiopatię płucną.

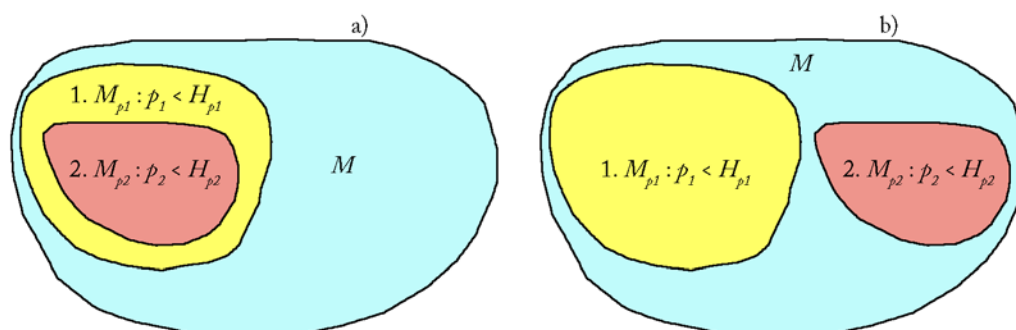
Znane są cztery algorytmy diagnostyki mikroangiopatii płucnej w oparciu o pomiar pojemności dyfuzyjnej płuc (Kalicka i Kuziemski 2012, Kalicka et al. 2012, Słomiński 2011). Pierwszy algorytm oparty jest wyłącznie na pomiarze pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej D_L^{lying} . Mikroangiopatię diagnozuje się, gdy zmierzona wartość pojemności dyfuzyjnej D_L^{lying} przekracza wartość wyznaczonego progu klasyfikacji H_{DL} . Pozostałe trzy algorytmy oparte są na istotnych statystycznie parametrach modelu dyfuzji tlenu w płucach, p_1 i p_2 :

$$\begin{aligned} \dot{m}_1(t) &= -p_1 \cdot m_1(t) + p_2 \cdot m_2(t) + u_1(t), m_1(0) \\ \dot{m}_2(t) &= p_1 \cdot m_1(t) - p_2 \cdot m_2(t) - MR, m_2(0) \end{aligned} \quad (1)$$

gdzie $m_1(t)$, $m_2(t)$ to masy tlenu O_2 w pęcherzykach i w naczyniach krwionośnych, MR to zapotrzebowanie na tlen (*Metabolic Rate*), p_1 , p_2 to estymowane parametry modelu i $u_1(t)$ to pobudzenie – fala oddechowa.

Drugi algorytm diagnozuje mikroangiopatię w przypadku przekroczenia wyznaczonych progów klasyfikacji H_{p_1} i H_{p_2} przez parametry p_1 i p_2 . Trzeci algorytm polega na kolejnym porównywaniu parametrów modelu p_1 i p_2 z progami klasyfikacji H_{p_1} i H_{p_2} . W przypadku kiedy dany parametr przekracza próg klasyfikacji diagnozuje się mikroangiopatię. W algorytmie trzecim przyjęta kolejność analizowania parametrów to p_1 , p_2 . Czwarty algorytm różni się od trzeciego kolejnością analizy parametrów, tj. p_2 , p_1 .

Na rysunku 9 przedstawiono drugi i trzeci algorytm oparte na parametrach modelu dyfuzji tlenu p_1 i p_2 .



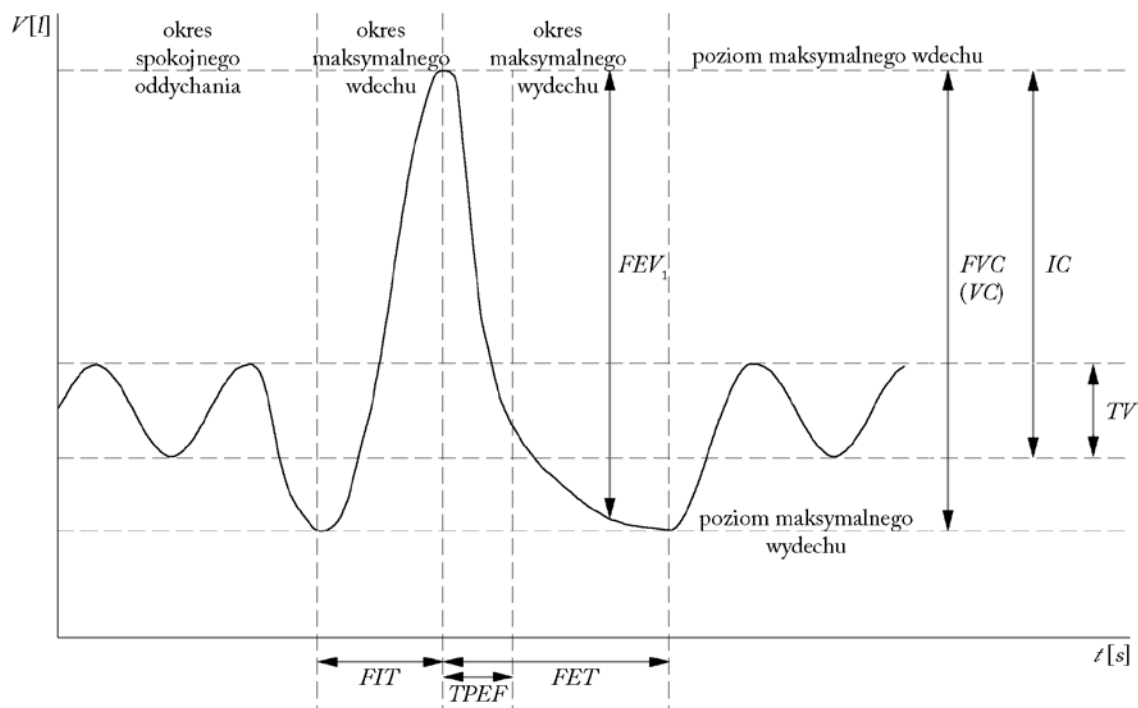
Rysunek 9. Algorytmy klasyfikacji oparte na parametrach p_1 i p_2 : a) zbiór M_{p_2} klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - M_{p_2}$ jako brak mikroangiopatii, b) zbiór $M_{p_1} + M_{p_2}$ klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - (M_{p_1} + M_{p_2})$ jako brak mikroangiopatii. Źródło rysunku (Kalicka i Kuziemski 2012).

Progi klasyfikacji H_{DL} , H_{p_1} i H_{p_2} dla D_L^{lying} , p_1 i p_2 zostały wyznaczone bez uwzględnienia i z uwzględnieniem cech antropometrycznych. Uwzględnienie cech antropometrycznych, takich jak płeć, wiek, wzrost, zostało uzasadnione silną zależnością wyniku pomiaru pojemności dyfuzyjnej od tych cech.

3.2.2. Badanie spirometryczne

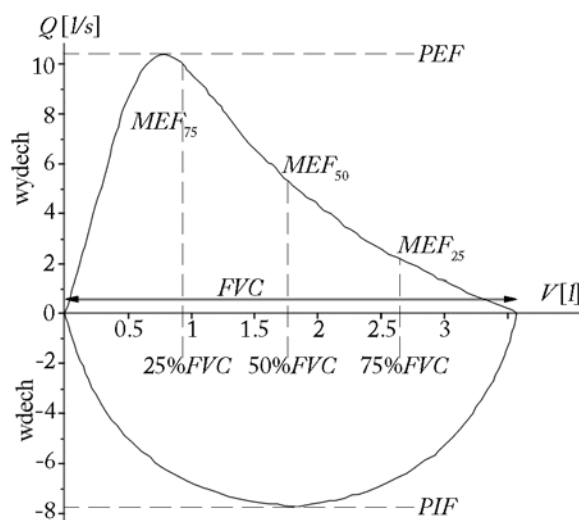
Badanie spirometryczne jest najczęściej stosowanym badaniem czynnościowym płuc. Oparte jest na pomiarze przepływu powietrza wdychanego i wydychanego. Przebieg badania jest następujący: pacjent wykonuje kilka spokojnych oddechów, po czym kolejno

maksymalny, spokojny wydech, maksymalny wdech i ponownie maksymalny wydech. Rejestruje się zależność zmian objętości powietrza w czasie $V(t)$ (rysunek 10) oraz zmiany przepływu powietrza w czasie $Q(t)$ i na tej podstawie wyznaczana jest krzywa przepływ–objętość $Q(V)$ (rysunek 11).



Rysunek 10. Zależność objętości od czasu $V(t)$ wraz z zaznaczonymi parametrami respiracji. Źródło rysunku (Słomiński 2011).

Na podstawie krzywych $V(t)$ i $Q(V)$ wyznacza się następujące parametry respiracji: FET [s] – czas maksymalnego wydechu, FIT [s] – czas maksymalnego wdechu, FEV_1 [l] – natężona, pierwszosekundowa objętość wydechowa, FVC [l] – pojemność życiowa płuc podczas gwałtownego wdechu bądź wydechu, IC [l] – maksymalna wdychana objętość powietrza, MEF_{75} , MEF_{50} , MEF_{25} [l/s] – maksymalny przepływ przy wymuszonym wydechu, gdy odpowiednio 75%, 50%, 25% wartości FVC pozostaje do wydechu, PEF [l/s] – szczytowy przepływ wydechowy, PIF [l/s] – szczytowy przepływ wdechowy, $TPEF$ [s] – czas osiągnięcia maksymalnego przepływu wydechowego, TV [l] – objętość oddechowa, VC [l] – pojemność życiowa płuc podczas spokojnego wdechu bądź wydechu (Miller et al. 2005, Quanjjer et al. 1993).



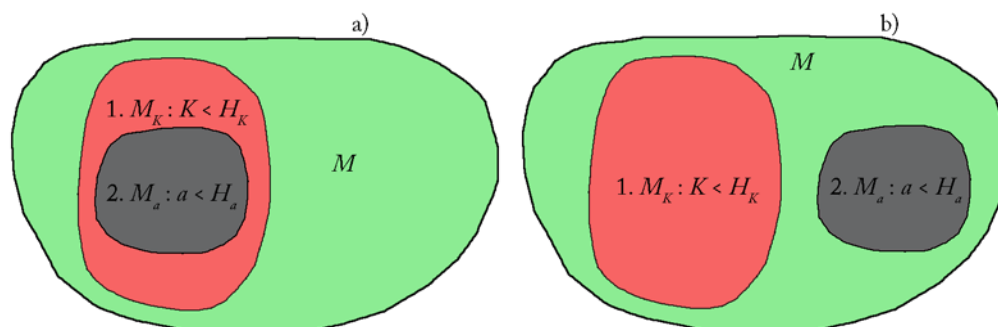
Rysunek 11. Zależność przepływu od objętości $Q(V)$ wraz zaznaczonymi parametrami respiracji.
 Źródło rysunku (Słomiński 2011).

Przepływ powietrza podczas wymuszonego wdechu $Q_{in}(V)$ i wydechu $Q_{out}(V)$ zostały zamodelowane funkcjami sinus oraz gamma–variate o parametrach a , A_{in} , b , K i ω (Kalicka i Kuziemski 2012, Kalicka et al. 2008):

$$\begin{aligned} Q_{in}(V) &= A_{in} \sin(\omega V), 0 \leq V \leq FVC \\ Q_{out}(V) &= K(V)^b e^{-V/a}, FVC \geq V \geq 0 \end{aligned} \quad (2)$$

Przeprowadzona analiza wykazała, że żaden z parametrów pojedynczego badania spirometrycznego nie pozwala na rozróżnienie pacjentów bez mikroangiopatii od pacjentów z mikroangiopatią. Natomiast parametry modelu a i K okazały się być użyteczne do diagnostyki mikroangiopatii płuc. Zaproponowano trzy algorytmy klasyfikacji oparte na parametrach a i K (Kalicka i Kuziemski 2012, Słomiński 2011). Pierwszy algorytm diagnozuje mikroangiopatię w przypadku przekroczenia wyznaczonych progów klasyfikacji H_a i H_K przez parametry a i K . Drugi algorytm polega na kolejnym porównywaniu parametrów modelu a i K z progami klasyfikacji H_a i H_K . W przypadku kiedy dany parametr przekracza próg klasyfikacji diagnozuje się mikroangiopatię. W algorytmie drugim przyjęta kolejność analizowania parametrów to a , K . Trzeci algorytm różni się od drugiego kolejnością analizy parametrów, tj. K , a . Algorytm pierwszy i trzeci oparte na parametrach a i K modelu badania spirometrycznego pokazano na rysunku 12.





Rysunek 12. Algorytmy klasyfikacji oparte na porównaniu parametrów a i K z progami klasyfikacyjnymi: a) zbiór M_a klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - M_a$ jako brak mikroangiopatii, b) zbiór $M_K + M_a$ klasyfikuje się jako mikroangiopatię, natomiast $M - (M_K + M_a)$ jako brak mikroangiopatii. Źródło rysunku (Kalicka i Kuziemski 2012).

Podobnie jak w przypadku modelowania wyników badania pojemności dyfuzyjnej płuc, wyznaczono wartości progów klasyfikacji H_K i H_a bez i z uwzględnieniem cech antropometrycznych, gdyż wynik badania spirometrycznego jest także zależny od tych cech.

3.2.3. Badanie pCT

Badanie pCT ma szerokie zastosowanie w diagnostyce takich organów jak mózg (Eastwood et al. 2002, Jain 2011, Miles i Griffiths 2003, Wintermak et al. 2008), nerki (Blomley et al. 1993, Zhao et al. 2010), wątroba (Blomley et al. 1993, Mírka et al. 2010), prostata (Łuczynańska et al. 2006), śledziona (Blomley et al. 1993, Sauter et al. 2012) i trzustka (Balthazar 2011). Także w przypadku płuc badanie pCT ma szereg zastosowań. Jest ono obecnie najlepszą metodą do monitorowania mukowiscydozy (Eichinger et al. 2010), umożliwia ocenę guzów, monitorowanie rozwoju chłoniaków i efektów chemioterapii (Alonzi i Hoskin 2006, Cao 2011) a także pozwala na rozróżnienie łagodnych guzków od złośliwych (Alonzi i Hoskin 2006).

Pierwsze doniesienie na temat roli badania pCT w diagnostyce mikroangiopatii płucnej pojawiło się w grudniu 2010 roku (Kuziemski et al. 2011). Autorzy zbadali istotność statystyczną parametrów perfuzji BF , BV , MTT oraz PS porównując osoby bez cukrzycy i z cukrzycą. Jako parametry istotnie statystyczne dla odróżnienia osób z cukrzycą i bez określono BF , BV oraz PS . Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że możliwa jest diagnostyka mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem wyników badania pCT płuc. W

pracach z sierpnia i września 2014 roku (*Browarczyk et al. 2015, Kalicka et al. 2015*) zostały przedstawione wyniki badania istotności statystycznej parametrów perfuzji, jednakże w odróżnieniu od wcześniejszej pracy (*Kuziemski et al. 2011*), dokonano tego nie tylko w grupach osób bez cukrzycy i z cukrzycą ale także dla diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną. W obu przypadkach jedynie parametr *PS* okazał się istotny statystycznie i tylko ten parametr pozwala na rozróżnienie osób z mikroangiopatią płucną od osób bez mikroangiopatii. Parametry *BF*, *BV* i *MTT* nie zawierają informacji diagnostycznej odnośnie cukrzycy i mikroangiopatii. Dla parametru *PS* została opracowana procedura klasyfikacji z wykorzystaniem regresji logistycznej. Opracowaną procedurę porównano z innymi metodami diagnostyki mikroangiopatii płucnej. W kolejnej pracy z marca 2015 roku (*Kuziemski et al. 2015*), podobnie jak w poprzedniej (*Kuziemski et al. 2011*), autorzy zbadali istotność parametrów perfuzji i wykazali istotność statystyczną parametru *PS*, jednakże znowu w odniesieniu do grup osób z cukrzycą i bez cukrzycy.

Mimo bardzo szerokiego zastosowania perfuzyjnej tomografii komputerowej w diagnozowaniu różnych organów, w literaturze została opisana jedynie jedna metoda wykrywania mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem wyników badania pCT płuc. Jako, że jest to oryginalne osiągnięcie autora niniejszej rozprawy, procedura ta zostanie szczegółowo opisana w podrozdziałach rozdziałów 4 i 5.

Rozdział 4

Badanie istotności statystycznej

4.1. Weryfikacja hipotez statystycznych – podstawy i metody

Postawiona teza, iż możliwa jest diagnostyka cukrzycowej mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem opracowanego modelu klasyfikacji dla parametrów perfuzji uzyskanych z wyników badania pCT, wymaga, aby sprawdzić istotność statystyczną tych parametrów. Innymi słowy, należy zweryfikować hipotezę, że parametry perfuzji dla diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną oraz dla osób z cukrzycą i bez cukrzycy różnią się, tj.: czy parametry perfuzji pozwalają na rozróżnienie tych osób.

Weryfikacja hipotez statystycznych jest jedną z częściej stosowanych metod w badaniach naukowych i służy sprawdzeniu słuszności pewnych przypuszczeń. Przypuszczenia te, zapisane formalnie, nazywamy hipotezą. Wyróżnia się dwie hipotezy: hipotezę zerową H_0 , czyli tę która będzie sprawdzana i hipotezę alternatywną H_1 , która jest hipotezą konkurencyjną i którą przyjmuje się w przypadku odrzucenia hipotezy zerowej H_0 . Hipotezy mogą dotyczyć wartości badanych zmiennych (np. średni wiek osób chorych na daną chorobę wynosi X lat), różnic między cechami opisującymi badaną grupę (np. lek X skuteczniej zwalcza ból niż lek Y), zależności między badanymi zmiennymi (np. istnieje związek pomiędzy ilością wypitego alkoholu a prawdopodobieństwem wystąpienia zwłóknienia wątroby) lub określenia typu rozkładu zmiennych (np. czy rozkład wieku pacjentów jest rozkładem normalnym). Proces weryfikacji hipotezy statystycznej przebiega według ustalonego schematu postępowania zwanego testem statystycznym. Testy statystyczne dzielą się na parametryczne i nieparametryczne. Test statystyczny nazywamy parametrycznym, gdy weryfikowana hipoteza jest parametryczna, tzn. dotyczy wartości parametrów statystycznych badanej populacji, np. średniej, mediany, wariancji, natomiast testy nieparametryczne weryfikują hipotezy, która dotyczą np. postaci rozkładu czy losowości próby. Proces weryfikacji hipotezy statystycznej rozpoczyna się od sformułowania hipotezy zerowej H_0 i hipotezy alternatywnej H_1 . Hipoteza zerowa i alternatywna mogłyby brzmieć następująco:

- $H_0: X_{zdrowi} = X_{chorzy}$ (np. średnia wartość parametru X w grupie zdrowych i chorych jest taka sama),
- $H_1: X_{zdrowi} \neq X_{chorzy}$ (np. średnia wartość parametru X w grupie zdrowych i chorych jest różna).

W przypadku weryfikacji hipotez statystycznych wyróżniamy dwa błędy: błąd pierwszego rodzaju i błąd drugiego rodzaju. Błąd pierwszego rodzaju zachodzi w sytuacji, gdy odrzucamy hipotezę zerową, która w rzeczywistości jest prawdziwa. Prawdopodobieństwo popełnienia błędu pierwszego rodzaju nazywane jest poziomem istotności α (ex ante). W naukach medycznych i biologicznych najczęściej przyjmowane wartości poziomu istotności to 0,05 oraz 0,01. Błąd drugiego rodzaju polega na przyjęciu hipotezy zerowej, gdy w rzeczywistości jest ona fałszywa. Prawdopodobieństwo popełnienia błędu drugiego rodzaju oznaczamy β . W tabeli 1 przedstawiono omawiane błędy.

Tabela 1. Zestawienie błędów możliwych do popełnienia podczas weryfikacji hipotezy statystycznej.

	hipoteza zerowa H_0 przyjęta	hipoteza zerowa H_0 odrzucona
hipoteza zerowa H_0 prawdziwa	decyzja prawidłowa	błąd I rodzaju
hipoteza zerowa H_0 fałszywa	błąd II rodzaju	decyzja prawidłowa

Wartości α i β powiązane są ze sobą w taki sposób, że zmniejszenie jednej z nich powoduje zwiększenie drugiej. Zatem niemożliwe jest jednoczesne minimalizowanie prawdopodobieństwa popełnienia obu błędów. W opracowaniu wyników rozprawy zostały wykorzystane testy istotności statystycznej, które przy obranym poziomie istotności α (czyli błędzie pierwszego rodzaju, który jesteśmy skłonni zaakceptować) zapewniają możliwie najmniejszą wartość prawdopodobieństwa β . Z prawdopodobieństwem β związana jest także moc testu, tj.:

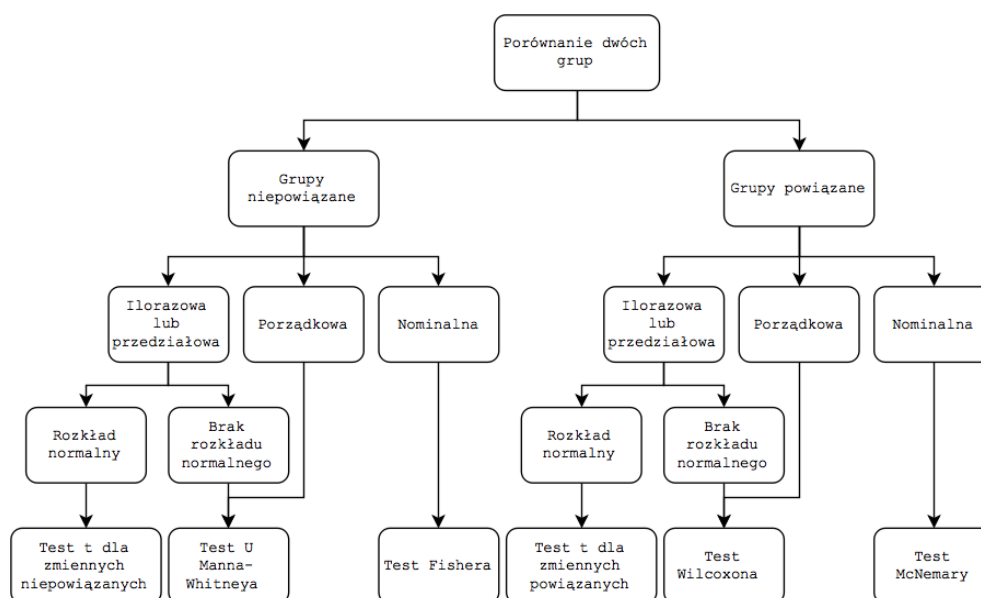
$$\text{moc testu} = 1 - \beta \quad (3)$$



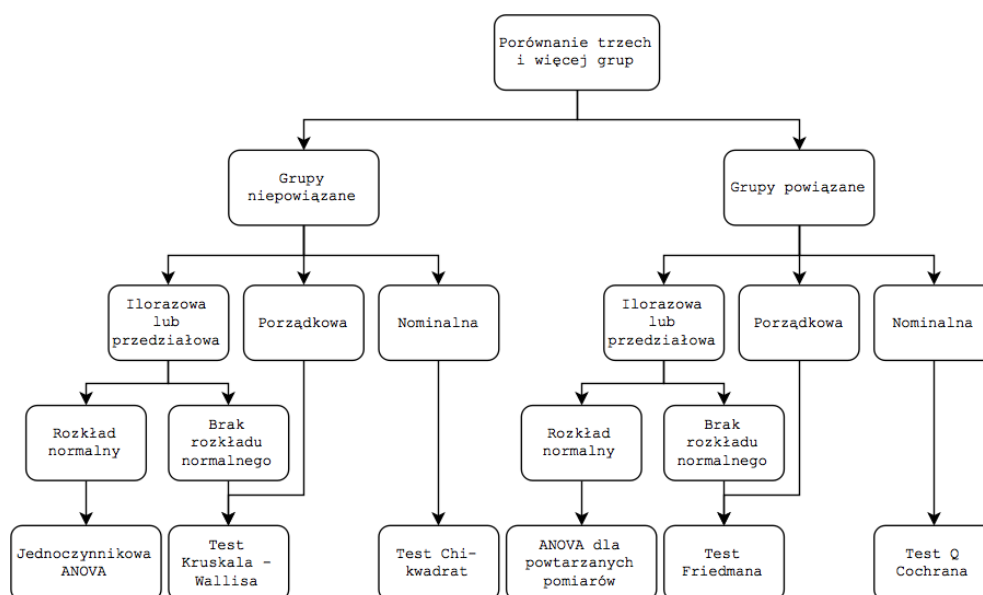
Moc testu to prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy zerowej, gdy faktycznie jest ona fałszywa.

Wybranie odpowiedniego testu statystycznego jest ważną częścią procedury weryfikacji hipotezy statystycznej, ponieważ wnioski wyciągnięte na podstawie wyników złe dobranego testu mogą okazać się fałszywe. Test statystyczny dobiera się do postawionej hipotezy zerowej a także do typu analizowanych danych. Jeśli daną hipotezę można zweryfikować kilkoma testami, należy wybrać test najmocniejszy czyli taki, dla którego prawdopodobieństwo popełnienia błędu drugiego rodzaju, przy ustalonym poziomie istotności, jest najmniejsze. Należy także sprawdzić czy wszystkie założenia testu są spełnione, np. założenie o normalności rozkładu analizowanych danych. Testy parametryczne charakteryzują się większą ilością założeń do spełnienia ale także większą mocą niż testy nieparametryczne. Przykładowe algorytmy wyboru testu istotności statystycznej dla dwóch oraz trzech i więcej grup (Jaykaran 2010) przedstawiono odpowiednio na rysunkach 13 i 14.

Z weryfikacją hipotez przy użyciu pakietów statystycznych związane jest prawdopodobieństwo p (ex post). Jest to graniczny poziom istotności wyliczany w pakiecie komputerowym, przy którym wartość statystyki testowej prowadzi do odrzucenia hipotezy zerowej. Na podstawie porównania ze sobą p -wartości z wartością poziomu istotności α dokonuje się oceny prawdziwości hipotezy zerowej: jeśli $p \leq \alpha$ należy odrzucić hipotezę zerową H_0 , natomiast gdy $p > \alpha$ nie ma podstaw do odrzucenia hipotezy zerowej H_0 .



Rysunek 13. Schemat blokowy algorytmu wyboru testu istotności statystycznej dla porównania dwóch grup.



Rysunek 14. Schemat blokowy algorytmu wyboru testu istotności statystycznej dla porównania trzech i więcej grup.

Najczęściej stosowanym w badaniach medycznych testem istotności dla dwóch grup jest test t Studenta. Jest to test parametryczny i jego zastosowanie wymaga spełnienia następujących założeń, tj. (Stanisz 2006):

- przestrzeganie zasady randomizacji – konieczne jest zagwarantowanie reprezentatywności próby, aby wnioski wyciągnięte z badania można było rozszerzyć na całą populację,
- założenie o normalności rozkładu – wymagane jest, aby badane zmienne miały rozkład normalny, normalność rozkładu sprawdza się testami Shapiro–Wilka, Kolmogorova–Smirnova i innymi (Ghasemi 2012, Thode 2002),
- założenie o jednorodności wariancji – wymagane jest, aby badane zmienne charakteryzowały się zbliżoną wariancją, testy sprawdzające jednorodność wariancji to test Bartletta i test Levene.

Do sprawdzenia czy badane parametry mają rozkład normalny został wykorzystany test Shapiro–Wilka, gdyż cechuje się dużą mocą (Ghasemi i Zahedias 2012, Thode 2002). Wszelkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone w środowisku Statsoft STATISTICA 9.1. Obrany ex ante poziom istotności, dla wszystkich przeprowadzanych testów statystycznych, to $\alpha = 0,05$.

4.2. Wyniki i dyskusja

Test Shapiro–Wilka wykazał, że rozkład żadnego z parametrów perfuzji, tj. BF , BV , MTT oraz PS , w analizowanych grupach, nie jest normalny. Założenie o normalności rozkładu nie jest spełnione, dlatego użycie testu t Studenta do sprawdzenia istotności statystycznej parametrów perfuzji nie było możliwe. W takim przypadku zaleca się skorzystanie z alternatywnego testu nieparametrycznego. Dlatego do badania istotności statystycznej parametrów perfuzji wybrano test U Manna–Whitneya, który jest najmocniejszą i najczęściej stosowaną alternatywą dla testu t Studenta dla zmiennych niepowiązanych (*Nachar 2008, Sheskin 2004*).

Parametry perfuzji zostały uszeregowane i zapisane w postaci wektora:

$$\mathbf{p} = [p_j] = [BF, BV, MTT, PS] \quad (4)$$
$$j = 1, 2, 3, 4$$

Dla każdej badanej grupy i dla każdego ROI parametry zostały zapisane w formie wektorów:

$$\mathbf{p}^{no\ diab} = \left[P_{j,ROI_i}^{no\ diab} \right]$$
$$\mathbf{p}^{diab} = \left[P_{j,ROI_i}^{diab} \right]$$
$$\mathbf{p}^{no\ angiop} = \left[P_{j,ROI_i}^{no\ angiop} \right] \quad (5)$$
$$\mathbf{p}^{angiop} = \left[P_{j,ROI_i}^{angiop} \right]$$
$$i = 3, \dots, 20, j = 1, 2, 3, 4$$

Test U Manna–Whitneya został przeprowadzony dla dwóch, różnych porównań, tj. osób zdrowych i diabetyków oraz diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną w każdym z ROI. Zostały sformułowane następujące hipotezy zerowe:

$$H_0^{i,j} : p_{j,ROI_i}^{no\ diab} = p_{j,ROI_i}^{diab}$$
$$H_0^{i,j} : p_{j,ROI_i}^{no\ angiop} = p_{j,ROI_i}^{angiop} \quad (6)$$
$$i = 3, \dots, 20, j = 1, 2, 3, 4$$

Przetestowanych zostało łącznie 144 hipotez zerowych. Wyniki przeprowadzonych badań istotności statystycznej zaprezentowano kolejno w tabelach 2 i 3.

Tabela 2. Wyniki badania istotności statystycznej parametrów perfuzji BF, BV, MTT i PS dla osób z cukrzycą i bez cukrzycy w poszczególnych ROI. Przeprowadzono test U Manna–Whitneya. Wyniki nieistotne statystycznie zostały oznaczone jako n-s (non-significant). Wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ zostały oznaczone jako s.

porównanie grup osób bez cukrzycy i diabetyków				
numer ROI	parametr perfuzji			
	BF	BV	MTT	PS
3	n-s	n-s	n-s	n-s
4	n-s	n-s	n-s	s
5	n-s	n-s	n-s	s
6	n-s	n-s	n-s	s
7	n-s	n-s	n-s	s
8	n-s	n-s	n-s	s
9	n-s	n-s	n-s	n-s
10	n-s	n-s	n-s	s
11	n-s	n-s	n-s	s
12	n-s	n-s	n-s	n-s
13	n-s	n-s	n-s	s
14	n-s	n-s	n-s	s
15	n-s	n-s	n-s	s
16	n-s	n-s	n-s	s
17	n-s	n-s	n-s	s
18	n-s	n-s	n-s	s
19	n-s	n-s	n-s	s
20	n-s	n-s	n-s	s

Tabela 3. Wyniki badania istotności statystycznej parametrów perfuzji *BF*, *BV*, *MTT* i *PS* dla osób bez i z mikroangiopatią płucną w poszczególnych ROI. Przeprowadzono test *U* Manna–Whitneya. Wyniki nieistotne statystycznie zostały oznaczone jako *n-s* (*non-significant*). Wyniki istotne statystycznie na poziomie istotności $\alpha = 0,05$ oznaczono jako *s*.

porównanie grup diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną				
numer ROI	parametr perfuzji			
	<i>BF</i>	<i>BV</i>	<i>MTT</i>	<i>PS</i>
3	n-s	n-s	n-s	n-s
4	n-s	n-s	n-s	n-s
5	n-s	n-s	n-s	n-s
6	n-s	n-s	n-s	n-s
7	n-s	n-s	n-s	s
8	n-s	n-s	n-s	s
9	n-s	n-s	n-s	n-s
10	n-s	n-s	n-s	n-s
11	n-s	n-s	n-s	n-s
12	n-s	n-s	n-s	n-s
13	n-s	n-s	n-s	n-s
14	n-s	n-s	n-s	n-s
15	n-s	n-s	n-s	n-s
16	n-s	n-s	n-s	n-s
17	n-s	n-s	n-s	n-s
18	n-s	n-s	n-s	n-s
19	n-s	n-s	n-s	s
20	n-s	n-s	n-s	n-s

Parametry *BF*, *BV* i *MTT* w żadnym z badanych ROI nie są istotne statystycznie. Dotyczy to porównania grup osób bez cukrzycy i diabetyków jak i porównania grup diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną. Jedynym parametrem istotnym statystycznie jest *PS*. W przypadku porównania osób bez cukrzycy i diabetyków jest on istotny we wszystkich rozważanych ROI z wyjątkiem ROI₃, ROI₉ i ROI₁₂. Istotne statystycznie ROI rozmieszczone są praktycznie na całym obszarze odpowiadającym jednorodnej tkance płucnej. W przypadku porównania diabetyków bez i z mikroangiopatią parametr *PS* jest

istotny tylko w ROI₇, ROI₈ i ROI₁₉. Co ciekawe, istotne statystycznie ROI rozmieszczone są tylko w lewym płucu.

W tabeli 4 przedstawiono przykładowe wartości parametrów perfuzji w istotnym statystycznie ROI₇ dla trzech osób: osoby bez cukrzycy oraz diabetyków bez mikroangiopatii i z mikroangiopatią.

Tabela 4. Wartości parametrów perfuzji w istotnym statystycznie ROI₇. Wartość parametru PS znacznie wzrasta w przypadku zdiagnozowanej mikroangiopatii płucnej.

parametr perfuzji	osoba bez	diabetyk	
	cukrzycy, mężczyzna, 33	bez mikroangiopatii, kobieta, 59	z mikroangiopatią, mężczyzna, 26
<i>BF</i> [ml/100g/min]	172	192	179
<i>BV</i> [ml/100g]	10	9	12
<i>MTT</i> [s]	4	3	4
<i>PS</i> [ml/100g/min]	8	12	73

W pojedynczym, istotnym statystycznie ROI₇ wartości parametrów *BF*, *BV* i *MTT* są porównywalne dla wszystkich osób. Jedynie wartość parametru *PS* różni się znacznie: jest o 50% większa dla diabetyka bez mikroangiopatii w porównaniu do osoby bez cukrzycy i kilkukrotnie większa w przypadku diabetyka ze zdiagnozowaną mikroangiopatią płucną. W tabelach 5 i 6 przedstawiono wartości średnie parametru *PS* w istotnych statystycznie ROI dla osoby bez cukrzycy oraz diabetyków bez i z mikroangiopatią płucną.

Tabela 5. Wartość średnia parametru PS we wszystkich istotnych statystycznie ROI dla osoby bez cukrzycy i dla diabetyka bez mikroangiopatii.

parametr perfuzji <i>PS</i> [ml/100g/min]	wartość średnia ± odchylenie standardowe	
	osoba bez cukrzycy, mężczyzna, 46	diabetyk bez mikroangiopatii kobieta, 59
$\frac{\sum_i PS_{ROI_i}}{\text{liczba ROI}}, i = 4, \dots, 20 \wedge i \neq 9, 12$	6,6 ± 2,8	10,1 ± 5,1



Tabela 6. Wartość średnia parametru *PS* we wszystkich istotnych statystycznie ROI dla diabetyka bez i z mikroangiopatią płucną.

parametr perfuzji <i>PS</i> [ml/100g/min]	wartość średnia ± odchylenie standardowe	
	diabetyk bez mikroangiopatii, mężczyzna, 52	diabetyk z mikroangiopatią, mężczyzna, 59
$\frac{\sum_i PS_{ROI_i}}{\text{liczba ROI}}, i = 7, 8, 19$	12,9 ± 3,1	79,8 ± 12,0

Ponownie zauważalny jest wzrost wartości średniej parametru *PS* u diabetyków w istotnych statystycznie ROI w porównaniu do osoby bez cukrzycy. Dla diabetyka bez mikroangiopatii wzrost ten wynosi około 50%, natomiast dla diabetyka ze zdiagnozowaną mikroangiopatią ponad 10 razy.

W pracach (Kuziemski et al. 2011, Kuziemski et al. 2015) także zbadano istotność statystyczną parametrów perfuzji *BF*, *BV*, *MTT* oraz *PS*, jednak tylko dla osób bez cukrzycy i dla diabetyków. W pierwszej pracy stwierdzono istotność statystyczną parametrów *BF*, *BV* oraz *PS*, natomiast w drugiej pracy stwierdzono istotność statystyczną jedynie parametru *PS*. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że możliwa jest diagnostyka mikroangiopatii płucnej przy pomocy wyników badania pCT płuc. Wniosek wydaje się zbyt daleko idący. Testy statystyczne zostały przeprowadzone dla wyników badań pochodzących od osób bez cukrzycy i z cukrzycą, natomiast wnioski zostały wyciągnięte w odniesieniu do osób z mikroangiopatią, choć nie porównano pacjentów z mikroangiopatią i bez mikroangiopatii. Ponadto w obu pracach (Kuziemski et al. 2011, Kuziemski et al. 2015) istotność statystyczna każdego parametru perfuzji została zbadana w pojedynczym ROI. Wartość każdego parametru perfuzji w tym pojedynczym ROI została obliczona jako uśredniona wartość tego parametru z obszarów od ROI₃ do ROI₂₀. Autorzy uzasadniają to wynikami testu ANOVA, tj. brakiem istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi ROI. Takie uśrednienie jest dyskusyjne, ponieważ perfuzja w płucach nie jest jednorodna. U człowieka w pozycji stojącej zmniejsza się w sposób liniowy począwszy od podstawy aż po szczyt płuc (Ganong 2005). Różnice w perfuzji występują także między prawym a lewym płucem (Cheng et al. 2006). Wydaje się, iż poprawnym podejściem jest analiza każdego ROI z osobna. Pozwoliłoby to stwierdzić czy powikłanie dotyka całych płuc czy tylko pewnych obszarów. Przeprowadzona w niniejszej rozprawie analiza potwierdziła hipotezę o niejednorodnym wpływie cukrzycy na tkankę płucną. Parametr *PS*

jest istotny statystycznie tylko w niektórych ROI (tabela 3) czyli powikłanie nie dotyka całych płuc w równym stopniu a tylko pewnych obszarów.

Rozdział 5

Klasyfikacja binarna

5.1. Regresja logistyczna

Regresją nazywamy ogół metod statystycznych, które umożliwiają prognozowanie na podstawie wartości pewnej zmiennej (zmienna niezależna, objaśniająca) wartość innej zmiennej (zmienna zależna, objaśniana, przewidywana). W przypadku kiedy prognozowana zmienna jest zmienną dychotomiczną (binarną), tj. przyjmującą tylko dwie wartości, zalecane jest korzystanie z regresji logistycznej. Z tego powodu regresja logistyczna jest często wykorzystywana w badaniach medycznych, gdzie zachodzi potrzeba prognozy stanu, który może przyjąć jedną z dwóch wartości: 1 – wystąpienie choroby, 0 – brak choroby, 1 – przeżycie, 0 – zgon. Prognozowanie wartości zmiennej zależnej jest możliwe dzięki modelowi regresyjnemu w postaci funkcji, która opisuje zależność między zmienną niezależną a zmienną zależną. Model regresji buduje się na podstawie posiadanych danych w skład których muszą wchodzić zmienne traktowane jako zależne i niezależne. Regresja logistyczna posiada wiele zalet (*Tu 1996*). Do najważniejszych należy zaliczyć brak założenia o normalności rozkładu oraz jednorodności wariancji zmiennych (*Press i Wilson 1978*). Regresja logistyczna oparta jest na funkcji logitowej, która jest jedną z możliwych postaci krzywej zwaną sigmoidalną (kształtem przypomina grecką literę sigma). Funkcja logitowa najlepiej aproksymuje zależności w których zmienna wyjaśniana jest dychotomiczna (*Domański 1998*). Model logistyczny zapisuje się następująco (*Stanisz 2006*):

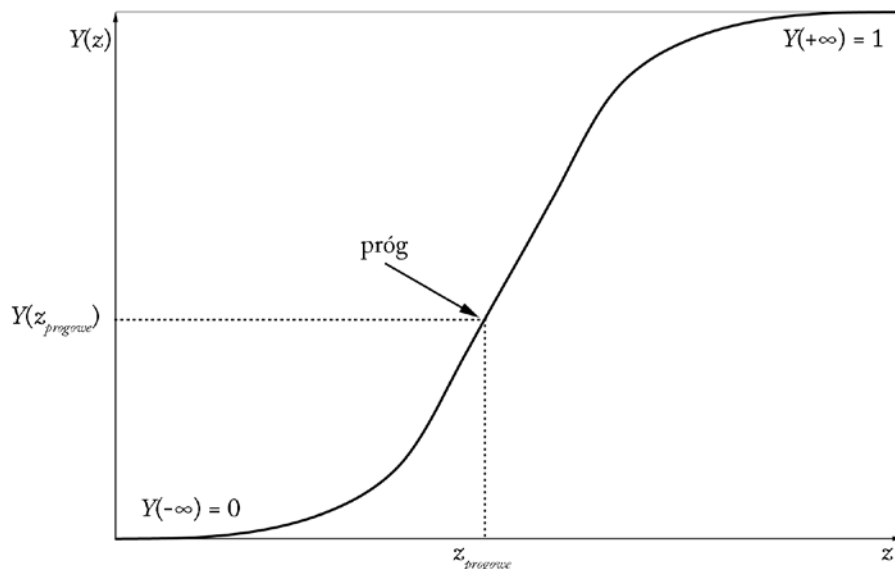
$$Y(x) = \frac{e^{a_0 + a_1 x}}{1 + e^{a_0 + a_1 x}} \quad (7)$$

gdzie a_0 i a_1 to współczynniki regresji a x to zmienna niezależna.

Przyjmując $z = a_0 + a_1 x$ model (7) przyjmuje postać:

$$Y(z) = \frac{e^z}{1 + e^z} \quad (8)$$

Funkcja logistyczna $Y(z)$ przyjmuje wartości od 0 do 1, a zatem model logistyczny opisuje w sposób naturalny wartości prawdopodobieństwa, które określają ryzyko zachorowania, wyzdrowienia, obecność choroby i tym podobne. Na rysunku 15 przedstawiono wykres funkcji logistycznej $Y(z)$, na którym zaznaczono wartość progową (próg). Załóżmy, że przedmiotem analizy są dwa stany, chory i zdrowy. Jeśli dla danego badanego, funkcja $Y(z)$ przyjmuje wartości powyżej progu, osoba taka uznawana jest za chorą. Wartości poniżej progu uznawane są za brak choroby. Wyznaczenie optymalnego progu jest kluczowe dla klasyfikacji i dokonuje się tego przy pomocy krzywych ROC.



Rysunek 15. Wykres funkcji logitowej.

5.2. Krzywe ROC

W wyniku klasyfikacji binarnej możliwe jest otrzymanie czterech różnych wyników predykcji (tabela 7):

- prawdziwie dodatni, TP (*True Positive*) – np. osoba chora, która została zaklasyfikowana jako chora,
- prawdziwie ujemny, TN (*True Negative*) – np. osoba zdrowa, która została zaklasyfikowana jako zdrowa,
- fałszywie dodatni, FP (*False Positive*) – np. osoba zdrowa, która została zaklasyfikowana jako chora,

- fałszywie ujemny, FN (*False Negative*) – np. osoba chora, która została zaklasyfikowana jako zdrowa.

Tabela 7. Tablica krzyżowa testu diagnostycznego przedstawiająca cztery możliwe wyniki klasyfikacji binarnej.

		stan rzeczywisty	
		dodatni	ujemny
wynik testu	dodatni	prawdziwie dodatni (TP)	fałszywie dodatni (FP)
	ujemny	fałszywie ujemny (FN)	prawdziwie ujemny (TN)

Podstawowymi miarami służącymi do oceny testu diagnostycznego są jego czułość i specyficzność. Czułość $Sens$ (*Sensitivity*) to zdolność testu diagnostycznego do sklasyfikowania osób w rzeczywistości chorych jako osoby chore. Natomiast specyficzność $Spec$ (*Specificity*) to zdolność testu diagnostycznego do sklasyfikowania osób w rzeczywistości zdrowych jako osoby zdrowe. Czułość $Sens$ i specyficzność $Spec$ zapisuje się następująco (*Fawcett 2006*):

$$Sens = \frac{TP}{TP + FN} \quad (9)$$

$$Spec = \frac{TN}{TN + FP} \quad (10)$$

Czułość i specyficzność przyjmują wartości z przedziału $\langle 0;1 \rangle$ lub wyrażone w procentach z przedziału $\langle 0;100 \rangle$. Definiuje się także pojęcia $tp\ rate$ i $fp\ rate$ (*Fawcett 2006*):

$$tp\ rate = Sens \quad (11)$$

$$fp\ rate = 1 - Spec \quad (12)$$

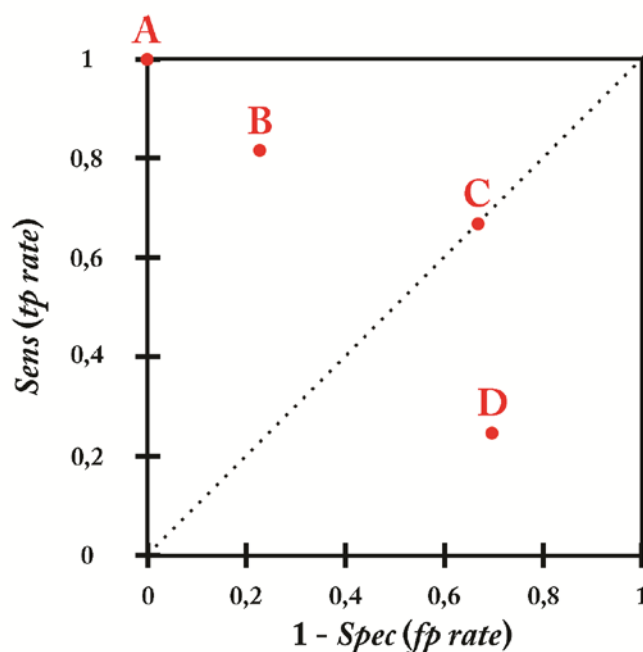
Do oceny testu stosuje się, poza czułością i specyficznością, miarę zwaną trafnością klasyfikacji Acc (*Fawcett 2006*) przyjmującą wartości z przedziału $\langle 0;1 \rangle$ bądź w procentach $\langle 0;100 \rangle$:



$$Acc = \frac{TN + TP}{TN + TP + FN + FP} \quad (13)$$

Z pojęciami czułości i specyficzności związane są krzywe ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Pozwalają kompleksowo ocenić test diagnostyczny. Pierwotnie krzywe ROC były wykorzystywane do analizy sygnałów z radarów, jednakże na przestrzeni lat zyskały na znaczeniu w innych dziedzinach nauki a obecnie są ważnym narzędziem wykorzystywanym także w medycynie (*Obuchowski 2003, Swets et al. 2000, Zweig i Campbell 1993*). Swoją popularność zawdzięczają prostocie a przy tym znacznym możliwościom: służą do oceny i wizualizacji trafności klasyfikacji, porównania dwóch i więcej testów ze sobą a także określenia optymalnego progu klasyfikacji (*Greiner et al. 2000*).

Krzywą ROC otrzymuje się wykreślając w przestrzeni dwuwymiarowej pary wartości czułości i specyficzności (a dokładniej $1 - Spec$), które przyporządkowane są do danych wartości progu klasyfikacji. Innymi słowy, przeprowadzając n razy klasyfikację, z n różnymi wartościami progu, otrzymamy n par wartości czułości i specyficzności. Przykładowy wykres ROC z zaznaczonymi czterema charakterystycznymi punktami A, B, C i D pokazano na rysunku 16.



Rysunek 16. Przykładowy wykres ROC z zaznaczonymi czterema charakterystycznymi punktami A, B, C i D. Punkt A – idealna klasyfikacja, punkt C – klasyfikacja losowa (dzielo przypadku), punkty B i D – odpowiednio klasyfikacja lepsza i gorsza niż losowa.

Punkt A to punkt o współrzędnych (0,1), który reprezentuje klasyfikację idealną ($Sens = 100\%$, $Spec = 100\%$), natomiast kolejno punkty B, C i D to coraz gorsze klasyfikacje. Przyjęto, że optymalny próg klasyfikacji to taki dla którego wyrażenie $(1 - Spec)^2 + (1 - Sens)^2$ przyjmuje minimalną wartość (Kumar i Indrayan 2011, Perkins i Schisterman 2006). Geometrycznie jest to punkt o współrzędnych $(1 - Spec, Sens)$ położony w najmniejszej odległości od punktu idealnej klasyfikacji (0,1).

Do oceny testu diagnostycznego stosuje się miarę trafności Acc . Zdefiniowana wzorem (13) miara trafności klasyfikacji jest niewiarygodna w sytuacji, gdy wyniki klasyfikacji są niezbalansowane, tzn. wartości $TP + FP$ i $FN + TN$ znacznie się od siebie różnią. W takich przypadkach stosuje się trafność zbalansowaną Acc_{BAL} (Brodersen et al. 2010):

$$Acc_{BAL} = \frac{1}{2} \left(\frac{TP}{TP + FN} + \frac{TN}{TN + FP} \right) \quad (14)$$

Przykładowe zbalansowane i niezbalansowane wyniki klasyfikacji zostały przedstawione w tabeli 8 (Brodersen et al. 2010).

Tabela 8. Tablice krzyżowe dwóch testów diagnostycznych o zbalansowanych (lewo) i niezbalansowanych (prawo) wynikach klasyfikacji (Brodersen et al. 2010).

wyniki zbalansowane		wyniki niezbalansowane	
69 (TP)	1 (FP)	40 (TP)	8 (FP)
1 (FN)	69 (TN)	5 (FN)	2 (TN)

Dla przykładowych wyników zbalansowanych z tabeli 8 wartości klasycznej trafności Acc i trafności zbalansowanej Acc_{BAL} są sobie równe i wynoszą 98,57%, natomiast dla wyników niezbalansowanych trafności wynoszą $Acc = 76,36\%$ i $Acc_{BAL} = 54,44\%$. Przykład ten pokazuje, że niezbalansowane wyniki znacznie zawyżają wartość trafności Acc . Z tego powodu dla celów rozprawy wybrano zbalansowaną trafność Acc_{BAL} jako obiektywną miarę służącą do oceny testu diagnostycznego.

5.3. Wyniki, porównanie z innymi metodami, dyskusja

W tabelach 9 oraz 10 zaprezentowano kolejno wyniki klasyfikacji binarnych: osoby bez cukrzycy vs diabetycy i osoby bez mikroangiopatii vs osoby z mikroangiopatią dla istotnie statystycznych ROI. Klasyfikacje zostały przeprowadzone przy pomocy regresji logistycznej osobno dla każdego z ROI. Optymalne progi klasyfikacji zostały wyznaczone za pomocą krzywych ROC. Dla klasyfikacji osoby bez cukrzycy vs diabetycy osiągane wyniki różniły się dla poszczególnych, istotnych statystycznie ROI. Wartości czułości *Sens* zmieniały się od 62% do 92%, specyficzności *Spec* od 70% do 100% i jakości klasyfikacji *Acc* od 73% do 92%.

Tabela 9. Wyniki klasyfikacji badanych do dwóch grup: osoby bez cukrzycy oraz diabetycy z użyciem regresji logistycznej. Uzyskane wartości Sens, Spec i Acc są podane dla optymalnych progów Thr_{OPT} . Najwyższe wartości Sens, Spec i Acc zostały podkreślone.

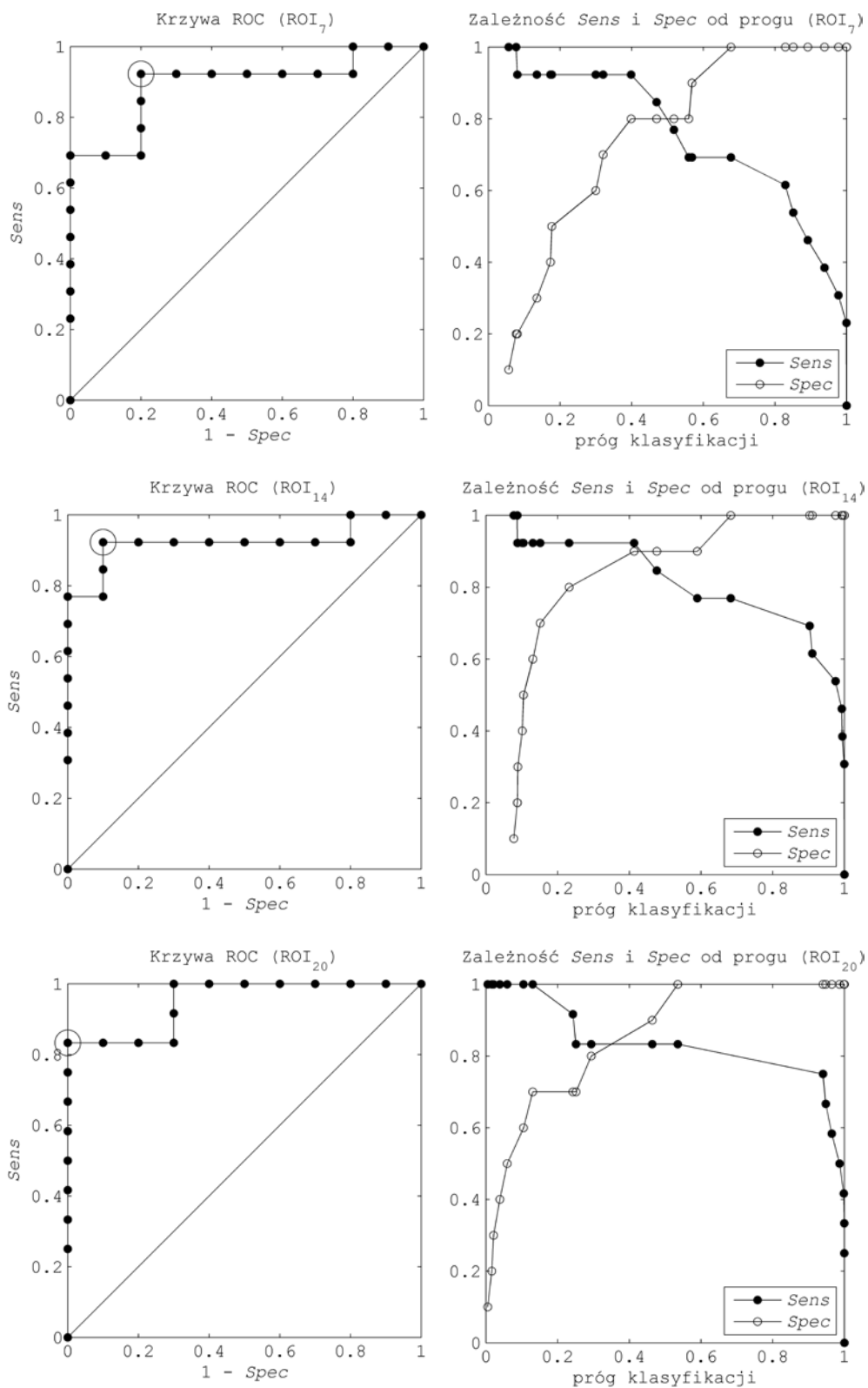
numer ROI	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]	<i>Acc</i> [%]	Thr_{OPT}
4	69	80	75	0,52
5	62	<u>100</u>	81	0,66
6	77	90	84	0,52
7	<u>92</u>	80	86	0,40
8	<u>92</u>	80	86	0,29
10	62	<u>100</u>	81	0,70
11	85	90	87	0,44
13	77	90	84	0,37
14	<u>92</u>	90	91	0,41
15	67	90	78	0,58
16	67	80	73	0,49
17	<u>92</u>	80	86	0,35
18	75	80	78	0,37
19	<u>92</u>	70	81	0,31
20	83	<u>100</u>	<u>92</u>	0,54

Tabela 10. Dla trzech istotnie statystycznych ROI 7, 8 i 19 przedstawiono wyniki klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią z użyciem regresji logistycznej. Uzyskane wartości *Sens*, *Spec* i *Acc* są podane dla optymalnych progów Thr_{OPT} . Najwyższe wartości *Sens*, *Spec* i *Acc* zostały podkreślone.

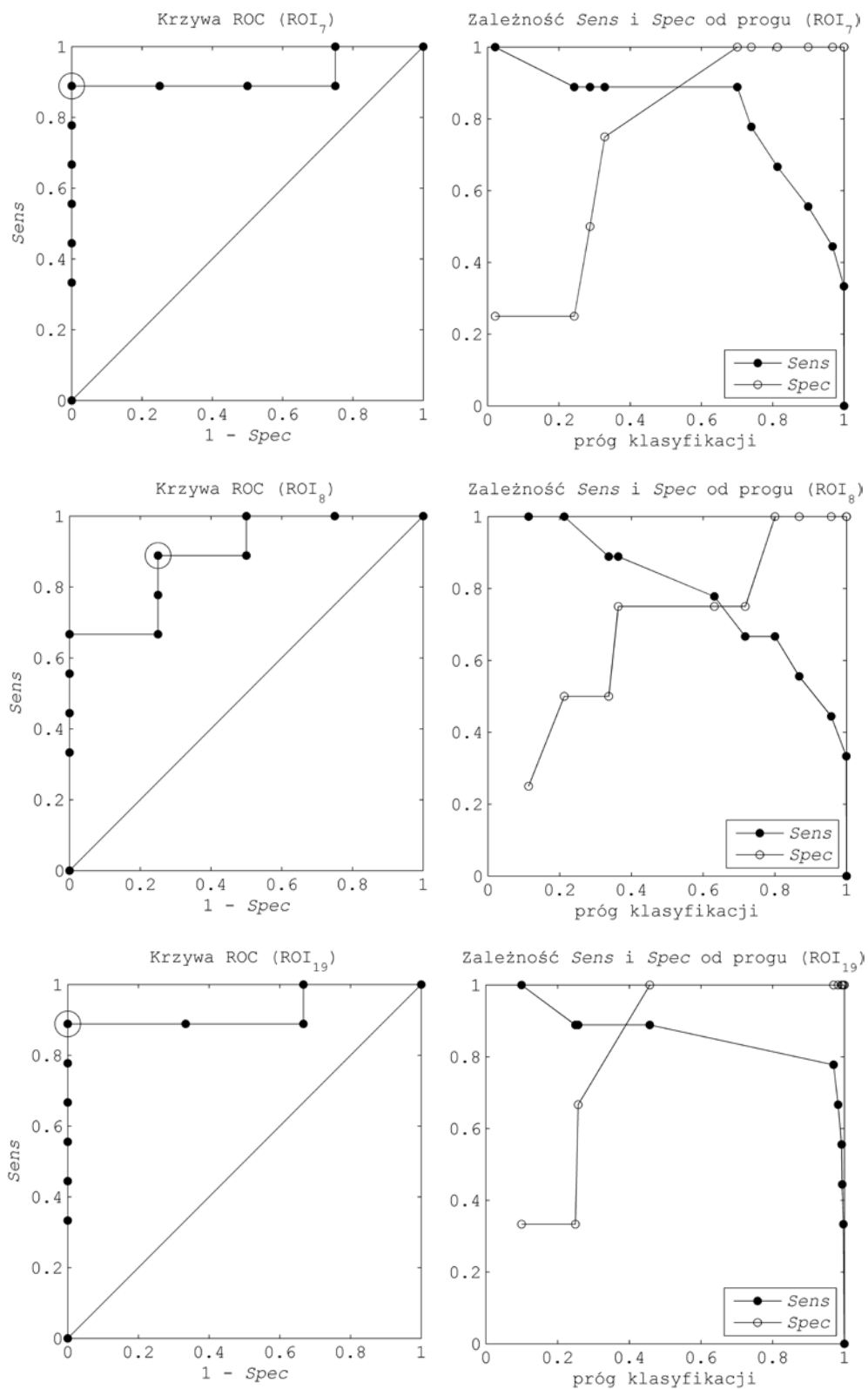
numer ROI	<i>Sens</i> [%]	<i>Spec</i> [%]	<i>Acc</i> [%]	Thr_{OPT}
7	<u>89</u>	<u>100</u>	<u>95</u>	0,70
8	<u>89</u>	75	82	0,36
19	<u>89</u>	<u>100</u>	<u>95</u>	0,45

Także w przypadku klasyfikacji osoby bez mikroangiopatii vs osoby z mikroangiopatią wyniki klasyfikacji nie są jednakowe w każdym istotnym statystycznie ROI (tabela 10). Specyficzność *Spec* osiąga wartości od 75% do 100% a co za tym idzie jakość klasyfikacji *Acc* także nie jest stała i przyjmuje wartości od 82% do 95%. Jedynie czułość *Sens* = 89% jest stała.

Na podstawie wyników badania istotności statystycznej (podrozdział 4.2) stwierdzono, że cukrzyca wpływa w sposób niejednorodny na płuca. Wniosek ten potwierdza także badanie jakości klasyfikacji (podrozdział 5.3). Wyniki obydwóch analiz wykazały kolejno, że nie w każdym ROI parametr *PS* jest istotny statystycznie oraz, że istotnie statystyczne ROI zapewniają różną jakość klasyfikacji. Przykładowe krzywe ROC i zależności *Sens* oraz *Spec* od progu klasyfikacji przedstawiono na rysunkach 17 i 18: dla klasyfikacji osoby zdrowe vs diabetycy w ROI₇, ROI₁₄ i ROI₂₀ na rysunku 17 oraz dla klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią w ROI₇, ROI₈ i ROI₁₉ na rysunku 18.



Rysunek 17. Krzywe ROC (pierwsza kolumna) oraz zależność Sens i Spec od progu (druga kolumna) dla klasyfikacji osoby zdrowe vs diabetycy w trzech przykładowych, istotnych statystycznie ROI: ROI_7 , ROI_{14} i ROI_{20} . Punkty na krzywych ROC, które zapewniają najlepsze wyniki klasyfikacji, zostały zaznaczone okręgami.



Rysunek 18. Krzywe ROC (pierwsza kolumna) oraz zależność Sens i Spec od progu (druga kolumna) dla klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią w trzech istotnych statystycznie ROI: ROI_7 , ROI_8 i ROI_{19} . Punkty na krzywych ROC, które zapewniają najlepsze wyniki klasyfikacji, zostały zaznaczone okręgami.

Najlepsze rezultaty osiągnięto w ROI₂₀ (tabela 9): *Sens* = 83%, *Spec* = 100%, *Acc* = 92% dla klasyfikacji osoby zdrowe vs diabetycy oraz w ROI₇ i ROI₁₉ (tabela 10): *Sens* = 89%, *Spec* = 100%, *Acc* = 95% dla klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią. W tabeli 11 porównano proponowaną metodę z innymi metodami diagnostyki mikroangiopatii płucnej, opisanymi w podrozdziałach 3.2.1 i 3.2.2.

Tabela 11. Porównanie proponowanej metody klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią opartej na parametrze perfuzji PS z innymi metodami zaprezentowanymi w literaturze (Kalicka i Kuziemski 2012, Kalicka et al. 2012, Słomiński 2011). Najwyższe wartości *Sens*, *Spec* i *Acc* zostały podkreślone.

metody klasyfikacji		<i>Sens</i>	<i>Spec</i>	<i>Acc</i>
brak mikroangiopatii vs mikroangiopatia		[%]	[%]	[%]
proponowana metoda oparta na parametrze perfuzji PS	ROI ₇	<u>89</u>	<u>100</u>	<u>95</u>
	ROI ₈	<u>89</u>	75	82
	ROI ₁₉	<u>89</u>	<u>100</u>	<u>95</u>
pomiar pojemności dyfuzyjnej	algorytm 1	33	61	47
	algorytm 2	50	84	67
pomiar i modelowanie pojemności dyfuzyjnej	algorytm 3	55	83	69
	algorytm 4	76	50	63
	algorytm 1	64	63	64
pomiar i modelowanie spirometrii	algorytm 2	72	56	64
	algorytm 3	82	50	66

Proponowana metoda oparta na wynikach badania pCT pozwala na osiągnięcie lepszych wyników klasyfikacji mikroangiopatii płucnej od innych metod zaprezentowanych w literaturze. Co więcej, metoda ta jest wolna od wad, którymi charakteryzują się metody oparte na modelowaniu pojemności dyfuzyjnej bądź spirometrii. Metody te przy zastosowaniu tylko jednego z algorytmów nie pozwalają na osiągnięcie równocześnie wysokich wartości *Sens* i *Spec* (tabela 11). Z tego powodu, aby zwiększyć wartość jakości klasyfikacji *Acc*, autor metod opartych na spirometrii i pomiarze pojemności dyfuzyjnej zaleca zastosowanie dwóch algorytmów: jednego zapewniającego wysoką wartość *Sens* oraz drugiego zapewniającego wysoką wartość *Spec* (Słomiński 2011).

W pracy (Słomiński 2011) została przeprowadzona także klasyfikacja brak mikroangiopatii vs mikroangiopatia na wyselekcjonowanej grupie osób z uwzględnieniem cech antropometrycznych pacjentów (kobiety, powyżej 50 roku życia i nieprzekraczające 1,75 [m]). Uzasadniono to faktem, że wyniki badania pojemności dyfuzyjnej i badania spirometrycznego zależą od tych cech a także, że badana populacja nie jest wystarczająca do wyznaczenia progów diagnostycznych z wystarczającą dokładnością. Wyniki te pokazano w tabeli 12.

Tabela 12. Wyniki klasyfikacji diabetycy bez mikroangiopatii vs diabetycy z mikroangiopatią przy użyciu metod zaprezentowanych w literaturze na ograniczonej grupie badanych z uwzględnieniem cech antropometrycznych. Najwyższe wartości *Sens*, *Spec* i *Acc* zostały podkreślone.

metody klasyfikacji		<i>Sens</i>	<i>Spec</i>	<i>Acc</i>
brak mikroangiopatii vs mikroangiopatia		[%]	[%]	[%]
z uwzględnieniem cech antropometrycznych				
pomiar i modelowanie pojemności dyfuzyjnej	algorytm 2	63	<u>87</u>	75
	algorytm 3	76	86	81
	algorytm 4	79	80	80
pomiar i modelowanie spirometrii	algorytm 1	88	81	85
	algorytm 2	88	80	84
	algorytm 3	<u>100</u>	80	<u>90</u>

Rezultaty klasyfikacji z uwzględnieniem cech antropometrycznych są lepsze w porównaniu do tych, które zostały osiągnięte bez uwzględnienia tych cech. Jednakże osiągane wartości *Spec* i *Sens* nadal są niższe od tych uzyskanych przy pomocy metody opartej na parametrze *PS*. W przypadku metod opartych na badaniu pojemności dyfuzyjnej i badaniu spirometrycznym z uwzględnieniem cech antropometrycznych nadal konieczne jest zastosowanie dwóch algorytmów w celu osiągnięcia jednocześnie wysokich wartości *Spec* i *Sens*. Ponadto wyznaczanie progów diagnostycznych z uwzględnieniem cech antropometrycznych jest czasochłonne i wymaga przebadania bardzo dużej i zróżnicowanej populacji. Do tej pory takie progi nie zostały wyznaczone dla metod opartych na pomiarze i modelowaniu pojemności dyfuzyjnej oraz spirometrii. Proponowana metoda oparta na pCT nie posiada tych wad. Przy pomocy pojedynczego algorytmu i pomiarów w jednym

ROI osiągane są wysokie wartości *Sens* i *Spec* równocześnie, co daje wysoką wartość *Acc*. Bardzo dobre rezultaty klasyfikacji osiągane są bez uwzględnienia cech antropometrycznych.

Wszystkie prezentowane wyniki klasyfikacji z wykorzystaniem metody pCT zostały osiągnięte dla modelu regresji opartym na pomiarze w pojedynczym ROI. Autor rozprawy przeprowadził także klasyfikacje brak mikroangiopatii vs mikroangiopatia przy pomocy modeli regresji opartych na pomiarach w dwóch, istotnych statystycznie ROI. Wykorzystano do tego trzy pary istotnych statystycznie ROI: ROI₇ i ROI₈, ROI₇ i ROI₁₉ oraz ROI₈ i ROI₁₉. Wyniki klasyfikacji dla każdej z par ROI to: *Sens* = 100%, *Spec* = 100% i *Acc* = 100%.

Prezentowana w rozprawie metoda pCT wymaga spełnienia określonych warunków. Konieczny jest odpowiedni wybór położenia ROI oraz badanych przekrojów. Wymaga to zaangażowania doświadczonego radiologa. W przeprowadzonych badaniach radiolog wybrał 18 eliptycznych ROI tak, aby obejmowały one jednorodną tkankę płucną i omijały duże naczynia krwionośne, oskrzela oraz inne części płuc. Badania nad wykorzystaniem perfuzyjnej tomografii komputerowej w diagnostyce mikroangiopatii płucnej są nowatorskie i do tej pory nie powstały żadne wytyczne jak przeprowadzać pomiary w odniesieniu do tego schorzenia. Z tego powodu na obecnym etapie badań nie zastosowano żadnego z automatycznych algorytmów wyboru ROI. Pewne ograniczenia wynikają z zastosowania perfuzyjnej tomografii komputerowej. W metodzie tej analizuje się pierwsze przejście znacznika i na tej podstawie oblicza się parametry perfuzji. Konieczne jest wybranie odpowiedniego obszaru odpowiadającego tętnicznej funkcji wejścia AIF. Wybór AIF ma duży wpływ na wartość parametrów perfuzji (*Calamante et al. 2002*). Nie bez znaczenia jest metoda użyta do obliczenia parametrów perfuzji (*Schellinger et al. 2006*). Źródłem błędów są także ruchy pacjenta podczas badania (*Boas i Fleischmann 2012*). Szczególną uwagę, ponieważ badanym organem są płuca, należy poświęcić ruchom płuc spowodowanym oddychaniem. Aby ograniczyć możliwość powstania błędów spowodowanych oddychaniem, pacjentowi zaleca się wstrzymanie oddechu na czas badania (*Sadia et al. 2014*). Jest to uciążliwe, a w przypadku pacjentów z chorobami obniżającymi wydolność układu oddechowego, często niemożliwe. Powstałe błędy przekładają się na pogorszenie dokładności wyznaczanych parametrów perfuzji.

Dalsze badania nad diagnostyką mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem pCT powinny skupić się na zgromadzeniu i analizie większej ilości przypadków. Pozwoli to na dokładniejsze wyznaczenie progów klasyfikacyjnych a w konsekwencji na zwiększenie

skuteczności klasyfikacji z wykorzystaniem jednego ROI. Badania istotności statystycznej wykazały, że parametr PS tylko w trzech ROI, ROI₇, ROI₈ i ROI₁₉, pozwala na odróżnienie osób z mikroangiopatią od tych bez mikroangiopatii. Wszystkie te trzy ROI umiejscowione są w lewym płucu (rysunek 7). Stwarza to przesłanki do postawienia hipotezy, że mikroangiopatia dotyka w znaczący sposób lewego płuca. W sytuacji kiedy ta hipoteza okazałaby się prawdziwa, skróci się czas badania, ale co ważniejsze, będzie możliwe opracowanie algorytmu automatycznego wyboru położenia ROI. Jednakże na obecnym etapie badań, przy wykorzystaniu posiadanych danych, niemożliwe jest zbadanie prawdziwości tej hipotezy.

Rozdział 6

Modelowanie dystrybucji znacznika w badaniu pCT

6.1. Metody obliczania parametrów perfuzji

Nie istnieje ujednoczona metodyka obliczania parametrów perfuzji. Producenci komercyjnego oprogramowania implementują różne algorytmy w wyniku czego generowane mapy parametrów perfuzji różnią się między sobą (*Kudo et al. 2010*). Istnieje potrzeba ustandaryzowania wykorzystywanych metod tak, aby wyniki otrzymywane przy pomocy różnego oprogramowania były porównywalne (*Konstas i Lev 2010*).

Metody obliczania parametrów perfuzji dzieli się na metody z wykorzystaniem rozplotu, dalej zwane "metodami dekonwolucyjnymi", oraz metody opierające się na bezpośrednich pomiarach, dalej zwane "metodami bezpośrednich pomiarów" (*Hsieh 2009*). Obydwie grupy metod polegają na analizie pierwszego przejścia znacznika (*first pass*).

Metody dekonwolucyjne opierają się na teorii kinetyki znaczników niedyfundujących (*Meier i Zierler 1954, Zierler 1962, Zierler 1965*), która zakłada, że znacznik nie przedostaje się do przestrzeni pozanaczyniowej, lecz pozostaje cały czas w naczyniu. Aby wyprowadzić równanie na koncentrację znacznika $c(t)$ w rozpatrywanej objętości tkanki konieczne jest wprowadzenie pojęć funkcji residuum $R(t)$ oraz odpowiedzi impulsowej $h(t)$. Funkcja residuum $R(t)$ opisuje ilość znacznika pozostałego w rozpatrywanej objętości tkanki w czasie t , natomiast odpowiedź impulsowa $h(t)$ to ilość znacznika, która opuściła rozpatrywaną objętość tkanki. Zależność pomiędzy $R(t)$ i $h(t)$ jest następująca (*Calamante et al. 1999*):

$$R(t) = 1 - \int_0^t h(\tau) d\tau \quad (15)$$

W dalszej analizie z wykorzystaniem metod dekonwolucyjnych używane będzie także pojęcie przeskalowanej funkcji residuum $k(t)$ (*Fieselmann et al. 2011*):

$$k(t) = \frac{\rho}{k_H} \cdot BF \cdot R(t) \quad (16)$$

Zakładając, że środek kontrastowy (znacznik) został podany w postaci bolusa w nieskończenie krótkim czasie, koncentrację znacznika w rozpatrywanej objętości tkanki $c(t)$ zapisuje się jako (Østergaard 2005):

$$c(t) = \frac{\rho}{k_H} \cdot BF \cdot c_{AIF}(t) \cdot R(t) \quad (17)$$

gdzie BF to przepływ krwi [ml/100g/min], $c_{AIF}(t)$ to koncentracja znacznika w tętnicy zasilającej w krew badany organ (AIF), ρ to gęstość tkanki [g/cm³] a k_H to bezwymiarowy współczynnik korekcji wynikający z różnicy wartości hematokrytu w dużych naczyniach krwionośnych i w kapilarach.

Powyższy wzór odnosi się do przypadku idealnego, kiedy iniekcja dokonywana jest w nieskończenie krótkim czasie i nie występuje opóźnienie oraz dyspersja na drodze pomiędzy AIF a najdalszym ROI badanego organu. W przypadku rzeczywistych pomiarów warunki te nie są spełnione, iniekcja znacznika odbywa się z typowymi prędkościami od 3 do 5 [ml/s] (Guzmán-de-Villoria et al. 2012), występuje pewne opóźnienie i dyspersja (Calamante et al. 2000, Østergaard et al. 1998). Równanie (17) w przypadku rzeczywistym przyjmuje postać (Calamante et al. 1999, Østergaard 2005):

$$c(t) = \frac{\rho}{k_H} \cdot BF \cdot (c_{AIF}(t) \otimes R(t)) \quad (18)$$

gdzie \otimes jest symbolem konwolucji.

Dokonując dekonwolucji równania (18) oblicza się przeskalowaną funkcję residuum $k(t)$ a następnie na jej podstawie możliwe jest wyznaczenie parametrów BF , BV i MTT .

Podstawą metod obliczania parametrów perfuzji opierających się na bezpośrednich pomiarach jest prawo Fick'a (Kety i Schmidt 1945) a także teoria przedstawiona przez Axel'a (Axel 1980). Prawo Fick'a w odniesieniu do badań perfuzji przyjmuje postać dwóch równań (Hsieh 2009):

$$\frac{dM(t)}{dt} = BF \cdot (c_{AIF}(t) - c_{VOF}(t)) \quad (19)$$

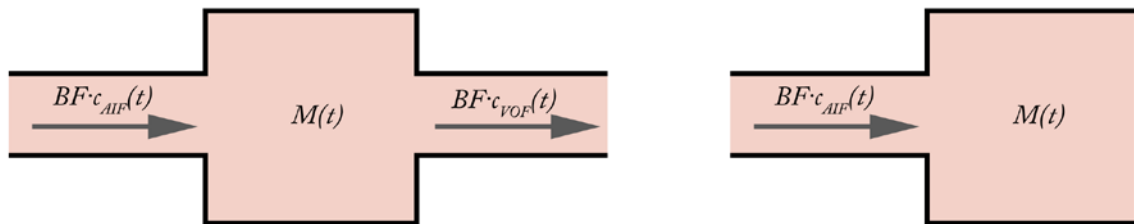
$$M(t) = BF \cdot \left(\int_0^{\infty} c_{AIF}(t) dt - \int_0^{\infty} c_{VOF}(t) dt \right) \quad (20)$$

gdzie $c_{VOF}(t)$ to koncentracja znacznika w żyłę odprowadzającej krew z badanego organu (*Venous Output Function*) a $M(t)$ to masa znacznika w tkance w czasie t .

Często spotykane jest także podejście zakładające, że krew pozostaje wewnątrz badanego organu i odpływ żylny nie jest uwzględniany (*Hsieh 2009, Peters et al. 1987*), a wtedy:

$$M(t) = BF \cdot \int_0^{\infty} c_{AIF}(t) dt \quad (21)$$

Na rysunku 19 przedstawiono schematycznie prawo Fick'a bez i z uwzględnieniem odpływu żylnego.



Rysunek 19. Prawo Fick'a z uwzględnieniem odpływu żylnego (lewo) i bez uwzględnienia odpływu żylnego (prawo).

6.1.1. Metody z wykorzystaniem dekonwolucji

Jak wcześniej wspomniano, aby obliczyć którykolwiek parametr perfuzji z równania (18) konieczne jest dokonanie operacji rozplotu i wyznaczenie przeskalowanej funkcji residuum $k(t)$. Parametr BF oblicza się następująco (*Fieselmann et al. 2011*):

$$BF = \frac{k}{\rho} \cdot k(0) \quad (22)$$

W rzeczywistych pomiarach występuje opóźnienie i dyspersja. Opóźnienie wynika z drogi jaką musi przebyć znacznik z AIF do badanego obszaru, co przekłada się na późniejsze narastanie krzywej $c(t)$ niż $c_{AIF}(t)$. Różnice między tymi punktami czasowymi nazywa się *BAT* (*Bolus Arrival Time*). Natomiast dyspersja spowodowana jest niemożliwością podania znacznika w nieskończenie krótkim czasie przez co krzywa $k(t)$ w czasie $t = \text{BAT}$ nie narasta nieskończenie szybko, jej czas narastania jest skończony. Z powodu opóźnienia i dyspersji zaleca się skorzystanie z wartości $(k(t))_{\max}$ zamiast $k(0)$ (Fieselmann et al. 2011):

$$BF = \frac{k_H}{\rho} \cdot (k(t))_{\max} \quad (23)$$

Pole pod krzywą $k(t)$ interpretuje się jako kolejny parametr perfuzji, objętość krwi *BV* (Fieselmann et al. 2011):

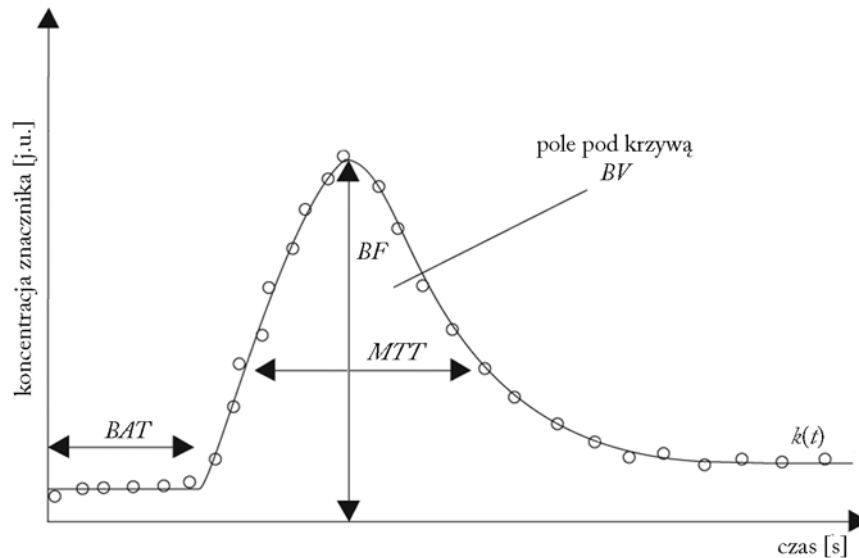
$$BV = \frac{k_H}{\rho} \cdot \int_0^{\infty} k(t) dt \quad (24)$$

Ostatnim z parametrów, który możliwy jest do obliczenia na podstawie pierwszego przejścia znacznika, jest średni czas przejścia *MTT* (Fieselmann et al. 2011, Schellinger et al. 2006):

$$MTT = \frac{1}{(k(t))_{\max}} \cdot \int_0^{\infty} k(t) dt \quad (25)$$

Na rysunku 20 zaznaczono omawiane parametry perfuzji. Główną zaletą metod dekonwolucyjnych jest brak założeń dotyczących struktury naczyń (Hsieh 2009). Szczególnie ważną, praktyczną zaletą jest możliwość podawania znacznika z mniejszymi prędkościami niż w przypadku innych metod (Eastwood et al. 2001, Hoeffner et al. 2004), gdyż prędkości powyżej 4–5 [ml/s] nie zawsze są bezpieczne dla pacjenta (Wintermark et al. 2004). Metody te posiadają jednakże bardzo poważne wady. Dokładność rozplotu silnie zależy od ilości danych pomiarowych a także od ich jakości (Carson i Cobelli 2001, Cenic et al. 1999, Cobelli i Carson 2008, Gamel et al. 1973, Khoo 1999). W praktyce często dochodzi do sytuacji kiedy standardowe metody rozplotu są bezużyteczne (Rost et al. 2006). Obecność opóźnienia także ma znaczny wpływ na dokładność wyznaczenia parametrów perfuzji z wykorzystaniem rozplotu. Opóźnienia rzędu 2 [s] i większe powodują

niedoszacowanie BF o około 35% i przeszacowanie MTT o około 60%. Jeszcze większy wpływ ma zjawisko dyspersji, której wartość 2,5 [s] powoduje niedoszacowanie BF o około 50% i przeszacowanie MTT o około 200% (Calamante et al. 2000, Calamante et al. 2002).



Rysunek 20. Krzywa $k(t)$ wraz z zaznaczonymi parametrami perfuzji i parametrem BAT . Źródło rysunku (Hachaj 2008).

6.1.2. Metody opierające się na bezpośrednich pomiarach

Alternatywą dla metod dekonwolucyjnych są metody opierające się na bezpośrednich pomiarach. Wykorzystując prawo Fick'a, z uwzględnieniem odpływu żylnego, przepływ krwi BF definiuje się następująco (Hsieh 2009):

$$BF = \frac{k_H}{\rho} \cdot \frac{(c(t))_{\max}}{\int_0^{\infty} c_{AIF}(t) dt - \int_0^{\infty} c_{VOF}(t) dt} \quad (26)$$

gdzie $(c(t))_{\max}$ to największa wartość koncentracji znacznika na krzywej $c(t)$.

Główną wadą tego podejścia jest często praktyczna niemożliwość odnalezienia obszaru odpowiadającego odpływowi żylnemu. Obliczenie przepływu krwi bez uwzględnienia odpływu żylnego jest także możliwe i metoda ta jest określana mianem "metody największego nachylenia" (Fieselmann et al. 2011, Hsieh 2009, Miles 1991):

$$BF = \frac{k_H}{\rho} \cdot \frac{\left(\frac{dc(t)}{dt}\right)_{\max}}{\left(c_{AIF}(t)\right)_{\max}} \quad (27)$$

gdzie $\left(\frac{dc(t)}{dt}\right)_{\max}$ to największe nachylenie krzywej $c(t)$ a $\left(c_{AIF}(t)\right)_{\max}$ to największa wartość koncentracji znacznika na krzywej $c_{AIF}(t)$.

Zaletą takiego sposobu obliczania parametru BF jest prostota i brak problemów z koniecznością zlokalizowania naczynia żylnego odprowadzającego krew. Sposób ten jednak ma pewne ograniczenia. Aby prawdziwe było założenie o braku odpływu żylnego, konieczne jest zwiększenie prędkości podawania środka kontrastowego (Klotz i König 1999), jednak nie zawsze jest to bezpieczne i możliwe (Wintermark et al. 2004).

Parametr BV może być obliczony także bez użycia rozplotu (Axel 1980, Guzmán-de-Villoria et al. 2012, Fieselmann et al. 2011):

$$BV = \frac{k_H}{\rho} \cdot \frac{\int_0^{\infty} c(t) dt}{\int_0^{\infty} c_{AIF}(t) dt} \quad (28)$$

Analiza symulacyjna wykazała, że parametr BV obliczony przy pomocy powyższego wzoru jest niewrażliwy na opóźnienie i dyspersję (Calamante et al. 2000). Najnowsze badania kliniczne to potwierdziły (Man et al. 2015). Na wartość BV wpływają wyłącznie błędy związane z krzywymi koncentracji znacznika w czasie: jakość danych pomiarowych, efekt recyrkulacji (drugie przejście znacznika) i jakość dopasowania funkcji do danych pomiarowych (Perthen et al. 2002). Nieznaczną wadą tego podejścia jest konieczność podawania znacznika z prędkością powyżej 3 [ml/s]. Niższe prędkości mogą prowadzić do niedoszacowania (Guzmán-de-Villoria et al. 2012). Jest to niewielka wada, ponieważ w praktyce klinicznej stosuje typowo prędkości między 3 a 5 [ml/s]. Brak poważnych wad sprawił, że to podejście do obliczania parametru BV stało się standardem (Leirva-Salinas et al. 2011) wykorzystywanym w praktycznie każdym badaniu opartym na analizie pierwszego przejścia znacznika.

W literaturze zaprezentowano wiele sposobów na obliczenie parametru MTT bez użycia rozplotu, między innymi sposób oparty na metodzie momentów (Guzmán-de-Villoria et al. 2012, Schellinger et al. 2006, Yamada et al. 2002) i inne (Kalicka i

Lipiński 2007, Rumiński 2009). Parametr MTT z wykorzystaniem metody momentów oblicza się następująco:

$$MTT = \frac{\int_0^{\infty} t \cdot c(t) dt}{\int_0^{\infty} c(t) dt} \quad (29)$$

Jednak w pracy (Weisskoff *et al.* 1993) dowiedziono, że przy pomocy metody momentów niemożliwe jest obliczenie rzeczywistej wartości parametru MTT a jedynie jego zgrubne przybliżenie.

6.1.3. Uwaga na temat rzeczywistych wartości parametrów perfuzji

Wartości parametrów BF i BV nie tylko zależą od sposobu obliczania ale także od parametrów fizjologicznych, tj. gęstości tkanki ρ i współczynnika korekcji k_H różnicy wartości hematokrytu w dużych naczyniach krwionośnych H_L i kapilarach H_S (Kudo *et al.* 2009):

$$k_H = \frac{1 - H_L}{1 - H_S} \quad (30)$$

Wartość hematokrytu jest różna w zależności od płci (Walker *et al.* 1990). Błąd w wartości hematokrytu rzędu 30% powoduje 10% niedoszacowanie lub przeszacowanie wartości parametru BV (Calamante *et al.* 2002). Zatem, aby wyznaczyć rzeczywiste wartości parametrów perfuzji konieczne jest poznanie rzeczywistych, a nie średnich, wartości parametrów ρ i k_H .

6.2. Aproksymacja pomiarów pierwszego przejścia znacznika

Jedynym parametrem co do którego sposobu liczenia nie ma wątpliwości jest parametr BV opisany wzorem (28). Z tego powodu parametr ten został wybrany przez autora rozprawy do dalszej analizy. Aby policzyć wartość BV ze wzoru (28), pomiary zmian koncentracji znacznika w czasie aproksymuje się funkcją. Ma to na celu eliminację niepożądanego efektu recyrkulacji znacznika (Calamante 2005). Powszechnie używa się

funkcji gamma–variate (Erickson 2002, Harpen i Lecklitner 1984). Wykorzystywana jest do aproksymacji pomiarów pierwszego przejścia znacznika w badaniach mózgu (Bennink et al. 2015, Verma et al. 2013), nerek (Grenier et al. 2013, Morell et al. 2008), serca (Behrenbeck et al. 2014, Kim et al. 2014), wątroby (Chow et al. 2009, Kapanen et al. 2007) i innych narządów (Yang et al. 2009). Nie w każdym wypadku gamma–variate jest najlepszym wyborem. W badaniach na zwierzętach jej jakość dopasowania jest porównywalna z innymi funkcjami (Gu et al. 2012), jednak w przypadku pomiarów pochodzących od ludzi nie zawsze się sprawdza (Balvay et al. 2008, Kassner et al. 2000). Nie bez znaczenia jest także badany organ – bardzo dobrze dopasowuje się do danych pomiarowych pochodzących z tętnicy szyjnej, natomiast gorzej w przypadku wątroby czy piersi (Lampaskis et al. 2009). Ze względu na swoje właściwości matematyczne (Madsen 1992) jej parametry są wyznaczane z małą dokładnością (Kalicka i Pietrenko–Dąbrowska 2007) i często bywa problematyczna w zastosowaniu klinicznym (Al–Saadi et al. 2000). Pozwala to przypuszczać, że nie istnieje jedna, uniwersalna funkcja aproksymująca pierwsze przejście znacznika, która będzie się sprawdzać w przypadku wszystkich organów i typów badań. Bardziej szczegółowe rozważania na temat zależności dokładności estymat parametrów funkcji aproksymującej od jej postaci matematycznej zostaną przedstawione w podrozdziale 6.2.2.

6.2.1. Funkcje aproksymujące

Jednym z celów rozprawy jest porównanie funkcji najczęściej używanej do aproksymacji krzywych zmian koncentracji znacznika w czasie z dwoma, nowymi funkcjami zaproponowanymi w rozprawie. Najczęściej wykorzystywaną funkcją, jak wcześniej wspomniano, jest funkcja gamma–variate opisana wzorem:

$$V(v_1, v_2, v_3, t_0, t) = v_1 \cdot (t - t_0)^{v_2} \cdot e^{-\frac{t-t_0}{v_3}} \quad (31)$$

gdzie v_1 , v_2 , v_3 to parametry funkcji aproksymującej a t_0 to czas pojawienia się znacznika w ROI (BAT).

Gamma–variate jest funkcją niesymetryczną względem maksymalnej, osiąganego wartości (szczytu). Oznacza to, że zbocza narastające i opadające różnią się. Nachylone są pod innymi kątami do osi odciętych. Zbocze narastające jest bardziej strome niż zbocze opadające. W praktyce sprowadza się to do założenia, że koncentracja znacznika szybciej



narasta niż opada. W opisie funkcji występuje także parametr t_0 , czas pojawienia się znacznika w ROI. Czas ten jest konsekwencją występowania opóźnienia sygnału na drodze między AIF a badanym ROI.

Drugą funkcją, potencjalnie alternatywną dla funkcji gamma-variate zaproponowaną w rozprawie, jest funkcja Rayleigha:

$$R(r_1, r_2, t_0, t) = r_1 \cdot \frac{t - t_0}{r_2^2} \cdot e^{-\frac{(t - t_0)^2}{2 \cdot r_2^2}} \quad (32)$$

gdzie r_1, r_2 to parametry funkcji aproksymującej a t_0 to czas pojawienia się znacznika.

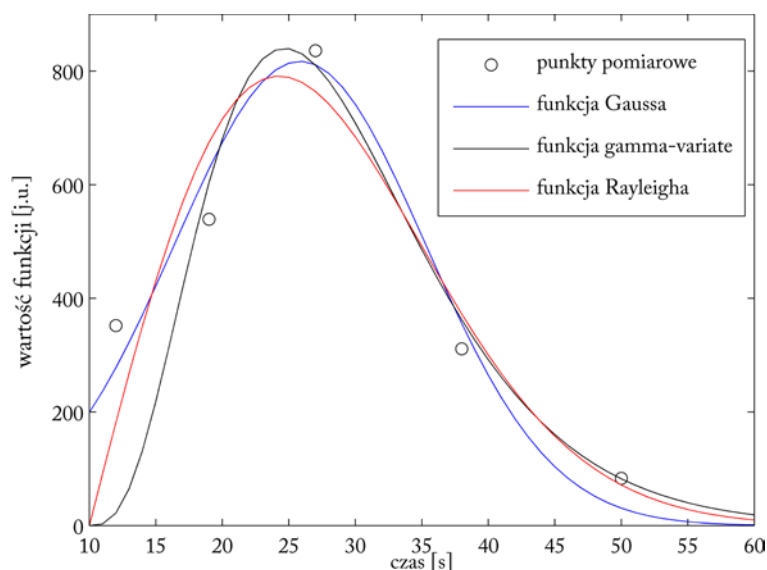
Podobnie jak funkcja gamma-variate, funkcja Rayleigha jest niesymetryczna.

Trzecią funkcją, także zaproponowaną w rozprawie, jest funkcja Gaussa:

$$G(g_1, g_2, g_3, t) = g_1 \cdot e^{-\frac{(t - g_2)^2}{g_3}} \quad (33)$$

gdzie g_1, g_2, g_3 to parametry funkcji aproksymującej.

W odróżnieniu od funkcji gamma-variate i Rayleigha, funkcja Gaussa jest symetryczna. Zbocza narastające i opadające są nachylone pod tym samym kątem do osi odciętych. Na rysunku 21 przedstawiono przykładowe przebiegi omawianych funkcji.



Rysunek 21. Przykładowe przebiegi funkcji Gaussa, gamma-variate i Rayleigha.

6.2.2. Wykorzystane metody

Aby móc obiektywnie ocenić, która funkcja aproksymująca jest lepsza i dlaczego, należy obrać pewne kryteria i metody porównawcze. W niniejszym podrozdziale zostaną opisane kryteria jakości funkcji, które zostały obrane przez autora rozprawy i wykorzystane metody badania. Teoria przedstawiona poniżej w większości została zaczerpnięta z pracy (Kalicka 2013).

Jak zostało wcześniej wspomniane, jednym z celów rozprawy jest porównanie funkcji gamma-variate z dwoma, zaproponowanymi funkcjami. Wartość "prawdziwa" parametru BV nie jest znana. Znane są tylko jej pewne przybliżenia obliczone na podstawie pomiarów aproksymowanych różnymi funkcjami. Błędy związane z pomiarami propagują na błędy estymacji parametrów funkcji aproksymujących, które z kolei propagują na błędy związane z obliczaniem parametrem BV . Sposób w jaki błędy przenoszą się zależy jest bezpośrednio od postaci funkcji. Czyli dwie pozornie podobne funkcje mogą dawać bardzo różne wyniki.

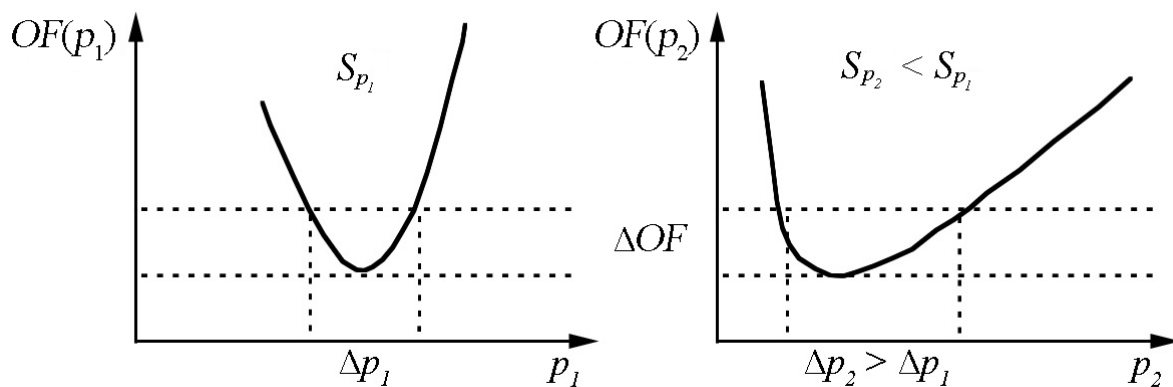
W odniesieniu do identyfikowalności parametrów modelu bardzo ważne są dwie kwestie. Czy model jest identyfikowalny, tj. czy istnieje jednoznaczne rozwiązanie w postaci zbioru estymat parametrów modelu? A także czy na podstawie pomiarów możliwe jest wyznaczenie parametrów z satysfakcjonującą dokładnością? Otrzymanie jednoznacznych estymat parametrów jest bardzo ważne. Model może być teoretycznie identyfikowalny, jednak podczas procesu estymacji wartości parametrów mogą pojawić się duże błędy, które spowodują utratę praktycznej identyfikowalności.

Proces estymacji parametrów wymaga znalezienia minimum funkcji celu OF w przestrzeni parametrów. Wymiar przestrzeni parametrów jest równy liczbie parametrów modelu $n_p \leq N$, N jest liczbą pomiarów:

$$OF = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \left(y_{\text{meas}}(t_i) - y_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i) \right)^2 = \min \quad (34)$$
$$\mathbf{p} = \left[p_1, p_2, \dots, p_{n_p} \right] = \arg \min OF$$

gdzie $y_{\text{meas}}(t_i)$ to pomiary wykonane w N punktach czasowych t_i , $y_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i)$ to funkcja modelu, która zależy od wektora parametrów \mathbf{p} .

Na rysunku 22 przedstawiono zależność kształtu funkcji celu $OF(\mathbf{p})$ w odniesieniu do parametrów modelu dla dużej i małej czułości S_p .



Rysunek 22. Zależność między kształtem krzywej OF i osiąganą dokładnością Δp_1 i $\Delta p_2 > \Delta p_1$ dla dwóch parametrów modelu p_1 i p_2 dla dużej S_{p_1} i małej czułości S_{p_2} . Założono tę samą rozdzielczość pomiaru ΔOF . Źródło rysunku (Kalicka 2013).

Im większa czułość S_p tym mniejszy błąd Δp . Dlatego też, zakładając tę samą rozdzielczość pomiaru ΔOF , osiągnięta dokładność Δp różni się w zależności od czułości funkcji celu względem każdego parametru, która natomiast zależy od postaci funkcji. Funkcję celu w postaci macierzowej zapisuje się następująco:

$$OF = (\mathbf{y}_{\text{meas}}(t_i) - \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i))^T \cdot (\mathbf{y}_{\text{meas}}(t_i) - \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i)) \quad (35)$$

gdzie $i = 1, \dots, N$ i $\mathbf{p} = [p_1, p_2, \dots, p_{n_p}]$.

Różniczkując funkcję celu względem wektora parametrów \mathbf{p} otrzymujemy (Brandt 1999, Findeisen et al. 1980):

$$\frac{\partial OF}{\partial \mathbf{p}} = -2 \cdot (\mathbf{y}_{\text{meas}}(t_i) - \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i))^T \cdot \frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}}{\partial \mathbf{p}}$$

$$\frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}}{\partial \mathbf{p}} = \mathbf{S} = \begin{bmatrix} \frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_1)}{\partial p_1} & \frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_1)}{\partial p_{n_p}} \\ \frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_N)}{\partial p_1} & \frac{\partial \mathbf{y}_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_N)}{\partial p_{n_p}} \end{bmatrix}_{N \times n_p} \quad (36)$$

\mathbf{S} jest macierzą czułości. Wprowadzając pewne uproszczenia ($y_{\text{mod}}(\mathbf{p}, t_i)$ zostanie rozwinięte w szereg Taylora z ograniczeniem tylko do czynnika liniowego, zakłócenia są nieskorelowane, wartość oczekiwana błędu jest równa zero a kowariancja błędu jest stała i

wynosi σ^2) macierz wariancji–kowariancji \mathbf{P} w otoczeniu minimum funkcji można zapisać następująco (Cobelli et al. 2000, Enderle et al. 2005, Semmlow 2005):

$$\mathbf{P} = \mathbf{P}_{n_p \times n_p} = \sigma^2 (\mathbf{S}^T \mathbf{S})^{-1} \Big|_{\mathbf{p}=\mathbf{p}_{opt}} \quad (37)$$

$$\mathbf{p}_{opt} = \arg(OF(\mathbf{p}) = \min)$$

Poszukuje się macierzy wariancji–kowariancji estymat parametrów, ponieważ zawiera ona ich błędy. Macierz ta jest symetryczna, ponieważ kowariancje są parami symetryczne. Jak wcześniej wspomniano, elementami macierzy \mathbf{S} są czułości odpowiedzi na zmiany parametrów. Wyznacznik macierzy $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$ będzie dążył do zera (czyli macierz $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$ stanie się osobliwa) w sytuacji, gdy zmiany jednego parametru nie będą miały wpływu na odpowiedź, tj. odpowiednia kolumna macierzy \mathbf{S} (zatem i wiersz macierzy \mathbf{S}^T) będzie zerowa. W tej sytuacji pewne elementy macierzy \mathbf{P} będą bardzo duże, co wiąże się z bardzo dużymi błędami estymat parametrów:

$$\mathbf{P}_{n_p \times n_p} = \sigma^2 (\mathbf{S}^T \mathbf{S})^{-1} = \sigma^2 \frac{\text{adj}(\mathbf{S}^T \mathbf{S})}{\det(\mathbf{S}^T \mathbf{S})} \Big|_{\det(\mathbf{S}^T \mathbf{S}) \rightarrow 0} \quad (38)$$

Może się zdarzyć, że macierz $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$ będzie bliska osobliwej. Odwracając macierz $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$ bliską osobliwej otrzymuje się także bardzo duże wartości elementów macierzy \mathbf{P} czyli błędy estymat parametrów będą bardzo duże. Zatem uzasadnione jest stwierdzenie, iż "dobra" funkcja aproksymująca powinna posiadać właściwości matematyczne w postaci dużej czułości \mathbf{S} i nieosobliwej macierzy $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$. We wzorze (38) występuje kowariancja błędu σ^2 , toteż na dokładność wyznaczanych estymat parametrów ma wpływ także jakość danych pomiarowych. Jeśli błędy pomiarowe będą duże to dokładność wyznaczanych estymat, mimo dużej czułości i nieosobliwości macierzy $\mathbf{S}^T \mathbf{S}$, będzie niska.

Obrano dwa kryteria oceny jakości funkcji aproksymującej. Pierwszym jest wartość funkcji celu (35). Im mniejsza wartość funkcji celu, tym wybrana funkcja aproksymująca jest lepiej dopasowana do danych pomiarowych. Drugim obranym kryterium jest wartość niepewności ΔBV parametru BV . Parametr BV został policzony zgodnie ze wzorem (28) z założeniem, że $k_H/\rho = 1$. Założenie to wynika z różnych wartości parametrów fizjologicznych k_H i ρ podawanych w literaturze (Chen i Siocchi 2011, Cohen 1966, Hopkins et al. 2007, Lilienfeld et al. 1956, Pevsner et al. 2005, Praveenkumar et al. 2011). Zgodnie z

regułą propagacji błędów im mniejszy błąd estymacji parametrów modelu Δp , tym mniejsza niepewność ΔBV . Dla funkcji zależnej od dwóch parametrów p_1 i p_2 niepewność ΔBV wyrażona jest wzorem (Ku 1966):

$$\Delta BV = \sqrt{\left(\frac{\partial BV}{\partial p_1}\right)^2 \Delta p_1^2 + \left(\frac{\partial BV}{\partial p_2}\right)^2 \Delta p_2^2 + \left(\frac{\partial BV}{\partial p_1}\right)\left(\frac{\partial BV}{\partial p_2}\right) \Delta^2 p_1 p_2} \quad (39)$$

gdzie Δp_1 , Δp_2 to błędy estymat parametrów p_1 , p_2 a $\Delta p_1 p_2$ to estymowana kowariancja tych parametrów.

Zatem najlepsza funkcja spośród porównywanych będzie generować najmniejszą wartość funkcji celu i najmniejszą niepewność ΔBV .

Aproksymowanie krzywych zmian koncentracji znacznika w czasie funkcją gamma–variate wskazuje jakoby dane pomiarowe były niesymetryczne, tzn. zbocze narastające i opadające były nachylone pod innym kątem do osi odciętych (Lampaskis et al. 2009, Thompson et al. 1964). Aby ocenić symetrię zbocza narastającego i opadającego rzeczywistych pomiarów pCT płuc, wyznaczono kąty nachylenia zbocza narastającego φ_R oraz zbocza opadającego φ_F i na ich podstawie zdefiniowano współczynnik asymetrii ζ :

$$\zeta = \frac{|\varphi_R| - |\varphi_F|}{|\varphi_R|} \cdot 100\% \quad (40)$$

W rozdziale 2.2 dotyczącym ruchów oddechowych w badaniu pCT płuc wspomniano, że na krzywych zmian koncentracji znacznika w czasie widoczne są piki i doliny. Są one następstwem spokojnego oddechu badanego podczas skanowania. Rozwiązaniem tego problemu jest analiza punktów czasowych na krzywej zmian koncentracji znacznika odpowiadającym tylko jednej fazie oddychania, w fazie maksymalnego wdechu bądź w fazie maksymalnego wydechu. Autor rozprawy zdecydował się analizować tylko piki, czyli punkty pomiarowe, odpowiadające maksymalnemu wdechowi. Piki były wykrywane przy pomocy funkcji *findpeaks* zaimplementowanej w środowisku Mathworks Matlab R2010a.

6.3. Materiał kliniczny i symulacyjny

Dane służące do porównania funkcji aproksymujących zmiany koncentracji znacznika w czasie opierają się na materiale opisanym w rozdziale 2.3. Na ich podstawie stworzono dwa zbiory danych zawierające wyniki badania pCT płuc. Pierwszy to zbiór pomiarów rzeczywistych a drugi to zbiór danych symulowanych. Obydwa zbiory danych zawierają krzywe zmian koncentracji znacznika w czasie w trzech, typowych obszarach, tj. AIF, naczyń krwionośnych i mięszu płucnego. Pierwszy zbiór danych zawiera rzeczywiste pomiary pCT płuc pochodzące od pięciu niepalących osób, dwóch kobiet i trzech mężczyzn w wieku od 33 do 67 lat, bez zdiagnozowanych ostrych lub przewlekłych chorób wpływających na funkcjonowanie układu oddechowego. Drugi zbiór danych został zasymulowany z wykorzystaniem rzeczywistych pomiarów pCT pochodzących od niepalącej kobiety, lat 67 (także bez zdiagnozowanych chorób wpływających na funkcjonowanie układu oddechowego). Zbiór danych zasymulowanych został stworzony w następujący sposób: wybrano 100 pikseli z trzech przekrojów (górnego, środkowego i dolnego, zobacz rysunek 23), wybrane piksele reprezentują $j=1, \dots, 100$ krzywych zmian koncentracji znacznika w czasie $c_j(t_i)$, każda krzywa składa się z $i=1, \dots, 89$ pomiarów. Typowa krzywa zmian koncentracji znacznika $c_{\text{typ}}(t_i)$ została zdefiniowana jako wektor średni czyli suma wektorów $c_j(t_i)$ podzielona przez ich liczbę. Typową krzywą $c_{\text{typ}}(t_i)$ wykorzystano do zasymulowania 100 krzywych $c_{\text{sim}}(t_i)$:

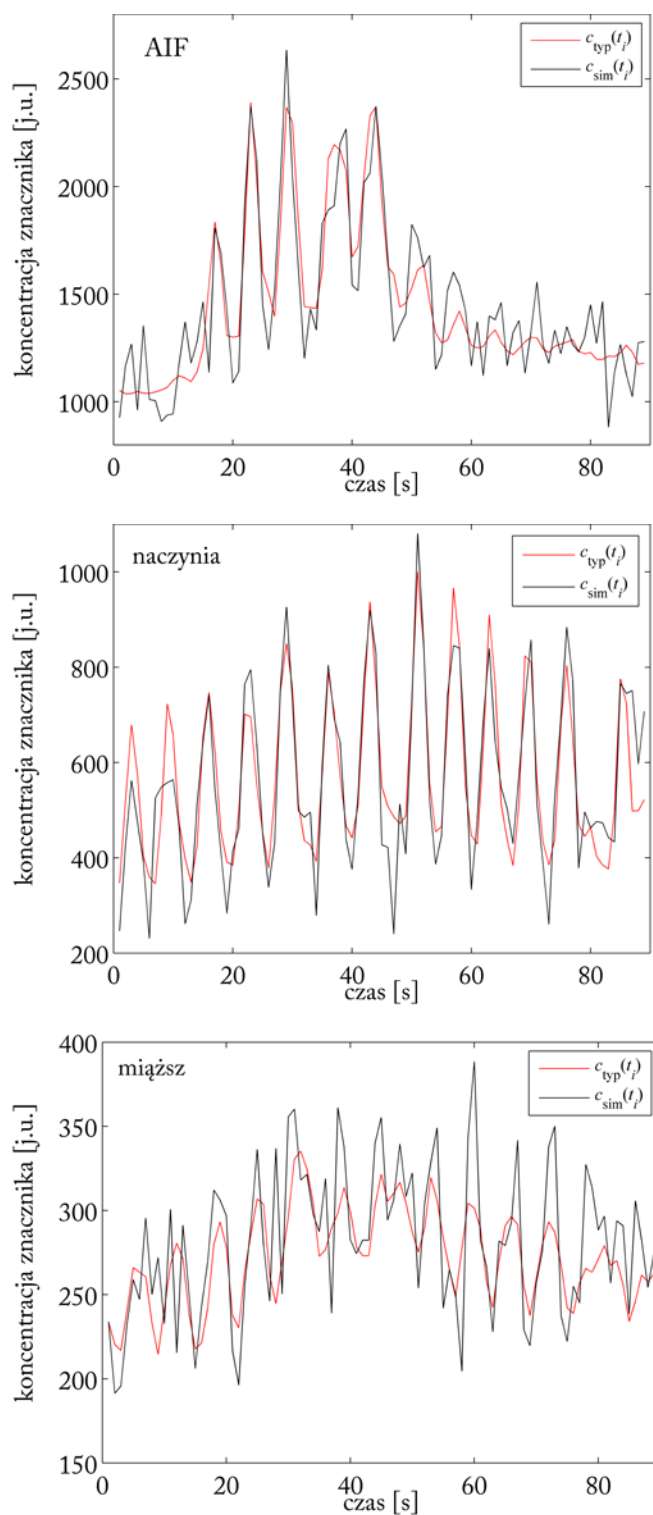
$$c_{\text{sim}}(t_i) = G(c_{\text{typ}}(t_i), \mathbf{R}) \quad (41)$$

gdzie $G(c_{\text{typ}}(t_i), \mathbf{R})$ to generator liczb losowych o rozkładzie normalnym o średniej w postaci wektora $c_{\text{typ}}(t_i)$ i odchyleniu standardowym równym resztowej wariancji \mathbf{R} pomiarów rzeczywistych:

$$\mathbf{R} = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^j (c_{\text{typ}}(t_i) - c_j(t_i))^2}{j(j-1)}}, \quad j = 100 \quad (42)$$

Na rysunku 23 przedstawiono przykładowe krzywe typowe $c_{\text{typ}}(t_i)$ i zasymulowane $c_{\text{sim}}(t_i)$.





Rysunek 23. Przykładowe krzywe typowe $c_{typ}(t_i)$ i zasymulowane $c_{sim}(t_i)$ dla obszarów AIF, naczyń krwionośnych i miąższu.

6.4. Wyniki i dyskusja

Tabela 13 przedstawia wartości średnie parametrów badanych funkcji regresji, ich odchylenia standardowe i współczynniki CV uzyskane dla danych symulowanych.

Tabela 13. Wartości średnie parametrów trzech porównywanych funkcji, ich odchylenia standardowe i współczynniki zmienności CV dla danych zasymulowanych.

funkcja	obszar	wartość parametru ± odchylenie standardowe		
		CV [%]		
parametr		v1	v2	v3
gamma-variate	AIF	24,6644 ± 43,2022	2,1966 ± 0,9515	11,1448 ± 5,0349
		175,1601 %	43,3169 %	45,1771 %
	naczynia	0,2037 ± 0,5159	5,8203 ± 2,5188	7,8404 ± 3,5828
		253,2646 %	43,2761 %	45,6966 %
	mięsz	35,2131 ± 33,4042	0,5845 ± 0,5313	40,8467 ± 69,6011
		94,8630 %	90,8982 %	170,3959 %
parametr		g1	g2	g3
Gauss	AIF	1502,3000 ± 195,2575	33,8879 ± 2,4919	22,0511 ± 4,4342
		12,9972 %	7,3534 %	20,1087 %
	naczynia	272,6710 ± 37,9800	52,4834 ± 2,8430	24,0467 ± 4,3835
		13,9289 %	5,4170 %	18,2291 %
	mięsz	83,6974 ± 13,7038	42,4626 ± 19,2584	36,1140 ± 20,7021
		16,3730 %	45,3538 %	57,3243 %
parametr		r1	r2	–
Rayleigh	AIF	58423,0000 ± 6038,7000	24,4777 ± 2,0983	–
		10,3362 %	8,5723 %	–
	naczynia	14108,0000 ± 2620,5000	39,1078 ± 6,5398	–
		18,5746 %	16,7225 %	–
	mięsz	3587,0000 ± 526,8220	23,6317 ± 2,9817	–
		14,6870 %	12,6174 %	–

Natomiast w tabeli 14 przedstawiono przykładowe wartości parametrów badanych funkcji regresji, ich odchylenia standardowe i współczynniki CV uzyskane dla danych rzeczywistych pochodzących od kobiety, lat 63.

Tabela 14. Wartości parametrów trzech porównywanych funkcji, ich odchylenia standardowe i współczynniki zmienności CV dla danych rzeczywistych pochodzących od kobiety, lat 63.

funkcja	obszar	wartość parametru ± odchylenie standardowe		
		CV [%]		
	parametr	v_1	v_2	v_3
gamma-variate	AIF	8,9906 ± 18,0288	1,7760 ± 0,8125	17,3954 ± 7,4033
		200,5294 %	45,7489 %	42,5590 %
	naczynia	6,4511·10 ⁻⁶ ± 9,7165·10 ⁻⁶	7,9922 ± 6,4181	3,7669 ± 3,1744
		150,6177 %	80,3045 %	84,2709 %
	miąższ	2,1216 ± 5,6759	1,6842 ± 1,3035	13,6774 ± 10,9376
		267,5292 %	77,3958 %	79,9684 %
	parametr	g_1	g_2	g_3
Gauss	AIF	672,6422 ± 52,0887	36,0734 ± 2,7846	33,7557 ± 5,8822
		7,7439 %	7,7193 %	17,4258 %
	naczynia	191,2138 ± 23,9707	34,5553 ± 0,9147	8,6945 ± 1,3195
		12,5361 %	2,6471 %	15,1763 %
	miąższ	78,9672 ± 13,8906	27,2713 ± 3,5042	23,2038 ± 7,7568
		17,5903 %	12,8494 %	33,4290 %
	parametr	r_1	r_2	–
Rayleigh	AIF	37087,1131 ± 2682,8760	33,1842 ± 2,2271	–
		7,2340 %	6,7113 %	–
	naczynia	5191,9716 ± 2718,9608	25,7946 ± 11,2111	–
		52,3686 %	43,4630 %	–
	miąższ	3179,9547 ± 427,0750	24,5765 ± 3,0836	–
		13,4302 %	12,5469 %	–

Badania symulacyjne, jak i te przeprowadzone na danych rzeczywistych, pokazały, że w przypadku funkcji gamma-variate estymaty parametrów wyznaczone są z małą dokładnością. Na szczególną uwagę zasługuje parametr v_1 , który obarczony jest bardzo dużym błędem. Dla danych zasymulowanych współczynnik zmienności CV tego parametru wahał się od około 94% do ponad 250%. Podobne spostrzeżenia zamieszczono w pracy (Kalicka i Pietrenko–Dąbrowska 2007), w której porównano funkcję gamma-variate i model

trójkompartментowy na danych pochodzących z mózgu uzyskanych metodą DSC–MRI. Parametr A funkcji gamma–variate, analogiczny do parametru v_1 w niniejszej rozprawie, obarczony był także bardzo dużym błędem a jego współczynniki zmienności CV w obszarze AIF i tkanki mózgowej wynosiły odpowiednio 464% i 792%. Wynika z tego, że duży błąd estymaty tego parametru nie jest związany z typem przeprowadzonego badania i jakością danych pomiarowych ani też z badanym organem, jego ruchami, zmieniającą się, bądź nie, jego objętością czy ilością punktów pomiarowych. Na podstawie teorii przedstawionej w podrozdziale 6.2.2 można wnioskować, że duży błąd wynika z postaci funkcji gamma–variate, a dokładniej z operacji odwracania macierzy $S^T S$, która jest bliska osobliwej. Parametry funkcji Gaussa i Rayleigha, w porównaniu do funkcji gamma–variate, zostały wyznaczone z dobrą dokładnością we wszystkich obszarach zarówno dla danych rzeczywistych jak i symulowanych.

Pierwszym kryterium według którego oceniane są funkcje jest jakość dopasowania do danych zasymulowanych i rzeczywistych. Została ona przedstawiona w tabeli 15 w postaci wartości funkcji celu OF .

Tabela 15. Wartości średnie funkcji celu OF dla trzech porównywanych funkcji w trzech obszarach uzyskane dla danych zasymulowanych i danych rzeczywistych. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.

	dane zasymulowane			dane rzeczywiste		
	gamma–variate	Gauss	Rayleigh	gamma–variate	Gauss	Rayleigh
AIF	9258	<u>9198</u>	9201	9411	<u>7791</u>	9129
naczynia	808	<u>680</u>	1218	853	<u>706</u>	1401
miąższ	193	<u>186</u>	230	136	<u>130</u>	139

Funkcja Gaussa najlepiej modeluje pierwsze przejście znacznika we wszystkich trzech obszarach, bez względu na to czy rozważane są dane zasymulowane czy rzeczywiste. Dwie pozostałe funkcje oferują nieznacznie gorsze dopasowanie. Odstającym przypadkiem jest funkcja Rayleigha w obszarze naczyń krwionośnych, gdzie wartość funkcji celu jest wyraźnie większa niż dla dwóch pozostałych funkcji w tym obszarze. Lepsze dopasowanie symetrycznej funkcji Gaussa do danych pomiarowych od niesymetrycznych funkcji gamma–variate i Rayleigha wskazuje, że dane te w przypadku badania pCT płuc są niemal

symetryczne, lub asymetria jest nieznaczna, względem osiąganego maksimum, tj. zbocza narastające i opadające będą nachylone pod tymi samymi kątami. Aby to sprawdzić przeprowadzono analizę symetrii rzeczywistych danych pomiarowych pochodzących od pięciu badanych. W tabeli 16 przedstawiono wyniki tej analizy w postaci średnich wartości kątów nachylenia zbocza narastającego φ_R i opadającego φ_F wraz z ich odchyleniami standardowymi $\Delta\varphi_R$ i $\Delta\varphi_F$, różnicę wartości bezwzględnych tych kątów i współczynnik asymetrii ζ .

Tabela 16. Wartości średnie kątów nachylenia zbocza narastającego φ_R i opadającego φ_F , ich odchylenia standardowe $\Delta\varphi_R$ i $\Delta\varphi_F$ oraz różnica $|\varphi_R| - |\varphi_F|$ i współczynnik asymetrii ζ obliczone dla pięciu badanych na podstawie rzeczywistych danych.

	zbocze narastające		zbocze opadające	
	$\varphi_R \pm \Delta\varphi_R$ [°]	$\varphi_F \pm \Delta\varphi_F$ [°]	$ \varphi_R - \varphi_F $ [°]	ζ [%]
AIF	$88,37 \pm 1,07$	$-88,55 \pm 0,49$	-0,18	-0,21
naczynia	$85,80 \pm 1,08$	$-83,89 \pm 4,84$	1,90	2,22
miąższ	$73,66 \pm 5,73$	$-70,21 \pm 3,96$	3,44	4,68

W tabeli 17 zaprezentowano wartości tych samych parametrów jak powyżej, lecz nie jako średnie, tylko w postaci wartości otrzymanych dla poszczególnych badanych. Wartości średnie kątów nachylenia zbocza narastającego i opadającego różnią się nieznacznie. Największa różnica występuje w przypadku miąższu płucnego i wynosi ona 3,44 [°] (tabela 16). W przypadku wyników analizy symetrii danych pomiarowych dla konkretnych badanych (tabela 17) wartości kątów nachylenia obu zboczy także różnią się nieznacznie. Wyjątkiem jest jeden przypadek (badany numer 4), w którym dla obszarów naczyń krwionośnych i miąższu płucnego uzyskano różnice kątów nachylenia obu zboczy odpowiednio 9,02 i 12,72 [°]. Obserwowane różnice w kątach nachylenia zbocza narastającego i opadającego pozwalają stwierdzić, że asymetria danych pomiarowych w badaniu pCT płuc jest niewielka. Niewielka asymetria danych wyjaśnia dlaczego symetryczna funkcja Gaussa sprawdza się najlepiej w aproksymacji pierwszego przejścia znacznika w porównaniu z dwiema, niesymetrycznymi funkcjami (tabela 17).

Tabela 17. Kąty nachylenia zbocza narastającego φ_R i opadającego φ_F , ich różnice i współczynniki asymetrii ζ obliczone dla pięciu badanych na podstawie rzeczywistych danych.

numer badanego	zbocze narastające		zbocze opadające		
	φ_R [°]	φ_F [°]	$ \varphi_R - \varphi_F $ [°]	ζ [%]	
1	AIF	88,24	-88,70	-0,46	-0,52
	naczynia	87,26	-86,04	1,22	1,40
	miąższ	77,64	-75,41	2,23	2,87
2	AIF	86,71	-87,94	-1,23	-1,42
	naczynia	85,53	-84,56	0,97	1,13
	miąższ	74,86	-69,65	5,21	6,96
3	AIF	89,59	-89,02	0,57	0,64
	naczynia	85,37	-87,16	-1,79	-2,10
	miąższ	71,83	-73,00	-1,17	-2,57
4	AIF	88,41	-88,15	0,26	0,29
	naczynia	84,42	-75,40	9,02	10,69
	miąższ	79,22	-66,50	12,72	16,06
5	AIF	88,91	-88,96	-0,05	-0,06
	naczynia	86,40	-86,30	0,10	0,12
	miąższ	64,73	-66,50	-1,77	-2,73

Zbliżone wnioski dotyczące symetrii wyciągnięto w pracy (Capkun i Eterović 1985). Autorzy badali jakość dopasowania funkcji gamma-variate do danych pomiarowych otrzymanych podczas badania angiokardiograficznego przeprowadzonego na siedmiu zdrowych osobach. Badaną funkcję dopasowano tylko do danych odpowiadających zboczu narastającemu. Zauważono, że gamma-variate dopasowana tylko do danych zbocza narastającego źle modeluje zbocze opadające. Dokładniej, funkcja przebiega znacznie wyżej nad punktami pomiarowymi odpowiadającymi zboczu opadającemu. W przypadku pięciu badanych przeszacowanie pola pod krzywą wynosiło od 30% do 35% a w pozostałych dwóch od 15% do 18%. Tak duże przeszacowanie pola pod krzywą związane jest ze zbyt małym kątem nachylenia zbocza opadającego tej krzywej. Spostrzeżenia autorów pracy (Capkun i Eterović 1985) w odniesieniu do danych pomiarowych badania

angiokardiograficznego są zbieżne ze spostrzeżeniami autora rozprawy dotyczącymi niewielkiej asymetrii danych pomiarowych w badaniu pCT płuc.

Drugim kryterium oceny funkcji aproksymujących była wartość niepewności ΔBV czyli wartość błędu jakim obarczony jest parametr BV . Wyniki tej analizy dla danych symulowanych przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Wartość średnia parametru BV , jego niepewność ΔBV i współczynnik zmienności CV uzyskane dla danych zasymulowanych. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.

	$BV \pm \Delta BV$ [ml/100g]		
	gamma-variate	Gauss	Rayleigh
AIF	$100 \pm 0,2626$	$100 \pm \underline{0,0760}$	$100 \pm 0,2447$
	0,2626	<u>0,0760</u>	0,2447
naczynia	$19,1400 \pm 61,5489$	$19,9783 \pm \underline{0,0058}$	$21,0502 \pm 0,0333$
	321,5700	<u>0,0290</u>	0,1582
miąższ	$6,1652 \pm 0,0680$	$6,2627 \pm \underline{0,0004}$	$5,6497 \pm 0,0051$
	1,1030	<u>0,0064</u>	0,0903

W tabeli 19 przedstawiono przykładowe wartości niepewności ΔBV dla rzeczywistych danych pomiarowych pochodzących od kobiety, lat 63.

Tabela 19. Wartość parametru BV , jego niepewność ΔBV i współczynnik zmienności CV uzyskane dla kobiety, lat 63. Najlepsze wyniki zostały podkreślone.

	$BV \pm \Delta BV$ [ml/100g]		
	gamma-variate	Gauss	Rayleigh
AIF	$100 \pm 0,1170$	$100 \pm \underline{0,0311}$	$100 \pm 0,2505$
	0,1170	<u>0,0311</u>	0,2505
naczynia	$10,3512 \pm 20,2722$	$8,5467 \pm \underline{0,0037}$	$11,0668 \pm 0,0158$
	195,8440	<u>0,0433</u>	0,1428
miąższ	$8,4072 \pm 0,0084$	$8,1724 \pm \underline{0,0004}$	$8,3620 \pm 0,0075$
	0,0999	<u>0,0049</u>	0,0897

W przypadku obu typów danych, zasymulowanych i rzeczywistych, parametr BV obciążony jest najmniejszym błędem ΔBV , gdy obliczany jest przy pomocy funkcji Gaussa. O rząd większy błąd ΔBV charakteryzuje funkcję Rayleigha. Funkcja gamma-variate w obszarach AIF i mięszu płucnego generuje błędy zbliżone do funkcji Rayleigha. Natomiast w przypadku naczyń krwionośnych błąd, którym funkcja gamma-variate obciąża parametr BV jest bardzo duży, współczynnik CV wynosi ponad 300%.

Wyniki przeprowadzonych badań dotyczących aproksymacji pomiarów pierwszego przejścia znacznika można podsumować następująco. Funkcja gamma-variate oferuje dobre dopasowanie we wszystkich obszarach, jednak estymaty jej parametrów są wyznaczane z niską dokładnością, co przekłada się na ogromne błędy parametru BV w obszarze naczyń krwionośnych. Mała dokładność wyznaczanych estymat parametrów funkcji gamma-variate nie jest przypadkiem odosobnionym (*Kalicka i Pietrenko-Dąbrowska 2007*). Wynika to z osobliwości macierzy czułości \mathbf{S} . Osobliwość macierzy \mathbf{S} jest bezpośrednim następstwem niepożądanych właściwości matematycznych funkcji gamma-variate (*Madsen 1992*) zależnych od postaci matematycznej tejże funkcji. Kolejną wadą funkcji gamma-variate jest jej problematyczność w zastosowaniu w sytuacji, gdy dane pomiarowe składają się z małej ilości punktów (*Zavaljevski et al. 1999*). W pracach (*Al-Saadi et al. 2000, Keijer et al. 1995*) stwierdzono, że do otrzymania wiarygodnego dopasowania funkcji gamma-variate wymagane jest minimum sześć punktów pomiarowych zbocza opadającego. Fakt ten nie jest bez znaczenia w badaniu pCT płuc, gdzie, jak wcześniej wspomniano, do dalszej analizy brano pod uwagę tylko część punktów pomiarowych odpowiadających fazie maksymalnego wdechu. Funkcja Rayleigha nie posiada tych wad. Może być stosowana jako lepszy substytut funkcji gamma-variate, który zapewnia małe błędy podczas wyznaczania parametru BV , a także dobre dopasowanie w obszarach AIF i mięszu płucnego. Co więcej, funkcja Rayleigha zapewnia podobną jakość dopasowania z użyciem dwóch parametrów, a nie trzech jak w przypadku funkcji gamma-variate. Pewnym mankamentem obydwu funkcji jest konieczność wyznaczenia czasu t_0 (tzn. *BAT*). Dokładność wyznaczenia t_0 wpływa na dokładność wyznaczanych parametrów perfuzji (*Singh et al. 2009*). W badaniach, które przeprowadził autor rozprawy czas t_0 został wyznaczony eksperymentalnie dla dwóch funkcji gamma-variate i Rayleigha oraz dla każdego obszaru.

Biorąc pod uwagę obydwie kryteria, kryterium wartości funkcji celu oraz kryterium wartości niepewności ΔBV , funkcją, która najlepiej aproksymuje pierwsze przejście znacznika w badaniu pCT płuc jest funkcja Gaussa. Funkcja ta oferuje dobre dopasowanie

do danych pomiarowych we wszystkich obszarach, estymaty jej parametrów są wyznaczone z dużą dokładnością a błąd parametru BV jest niewielki. Jej dodatkową zaletą jest brak konieczności wyznaczania czasu pierwszego pojawienia się znacznika t_0 .

Najbardziej ciekawe i zaskakujące jest spostrzeżenie płynące z analizy symetrii rzeczywistych danych pomiarowych. Wszystkie znane autorowi niniejszej rozprawy prace naukowe związane z aproksymacją pomiarów pierwszego przejścia znacznika rozpatrywały tylko niesymetryczne funkcje aproksymujące, co automatycznie zakłada niesymetryczność danych pomiarowych. Jak pokazuje analiza symetryczności danych badania pCT płuc, założenie to nie zawsze jest prawdziwe. Asymetria danych okazała się na tyle niewielka, że symetryczna funkcja Gaussa osiągnęła najmniejszą wartość funkcji celu, czyli najlepsze dopasowanie.

Mocną stroną niniejszej analizy porównawczej właściwości funkcji aproksymujących pierwsze przejście znacznika są dwa różne kryteria oceny funkcji. Inne prace porównawcze (*Gu et al. 2012*, *Kassner et al. 2000*, *Lampaskis et al. 2009*) oceniały funkcje tylko na podstawie jednego kryterium, najczęściej odnoszącego się do różnych miar jakości dopasowania opartych na sumie kwadratów odchyłek *SSE* (*Sum of Squared Errors*). Autor rozprawy wprowadził drugie kryterium związane z błędem jaki konkretna funkcja przenosi na parametr perfuzji BV .

Wnioski wynikające z przeprowadzonej analizy odnoszą się do badania pCT płuc. Z tego powodu wniosków płynących z tej analizy nie można automatycznie zastosować do innych organów lub innych badań. Kryterium oceny funkcji na podstawie błędu, jaki parametry funkcji przenoszą na parametry perfuzji, opiera się na parametrze BV . Parametr BV opisany wzorem (28) jest jedynym parametrem, którego metodologia wyznaczania jest ustandaryzowana i ogólnie przyjęta. Dla pozostałych parametrów perfuzji brak ustandaryzowanej metodologii ich wyznaczania.

Rozdział 7

Podsumowanie

7.1. Podsumowanie rozprawy i wnioski

W pierwszym rozdziale rozprawy sformułowano dwie tezy, które brzmiały następująco: *"możliwa jest diagnostyka cukrzycowej mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem parametrów perfuzji uzyskanych z wyników badania pCT"* oraz *"zapropozowana funkcja aproksymująca zmiany koncentracji znacznika w czasie oferuje lepsze dopasowanie i mniejszą niepewność parametru BV niż obecnie stosowana funkcja gamma-variate"*. W rozdziale tym przedstawiono także uzasadnienie.

Rozdział drugi zawiera podstawy teoretyczne badania płuc metodą pCT. W jednym z podrozdziałów poruszono również ważny aspekt ruchów oddechowych klatki piersiowej i ich wpływu na wyniki badań. Opisano także materiał kliniczny, który został wykorzystany do weryfikacji pierwszej tezy oraz parametry techniczne przeprowadzonego badania.

W rozdziale trzecim zaprezentowano histopatologiczne wykładniki mikroangiopatii płucnej. Opisano także obecnie stosowaną w praktyce klinicznej metodę diagnostyki opartą na dwukrotnym pomiarze pojemności dyfuzyjnej w pozycji leżącej i stojącej oraz metody eksperymentalne oparte na modelowaniu pomiarów pojemności dyfuzyjnej i badaniu spirometrycznym. Rozdział zawiera także część dotyczącą doniesień na temat roli badania pCT w diagnostyce mikroangiopatii płucnej.

Rozdział czwarty skupia się na podstawach stosowanych metod statystycznych i weryfikacji hipotez. Przedstawiono w nim również wyniki przeprowadzonego badania istotności statystycznej parametrów perfuzji w diagnostyce mikroangiopatii płucnej, omówienie tych wyników oraz porównanie z osiągnięciami innych badaczy zajmujących się tym tematem.

Rozdział piąty poświęcono podstawom teoretycznym klasyfikacji binarnej, wprowadzono regresję logistyczną, która została użyta jako metoda klasyfikacji oparta na parametrze perfuzji PS oraz krzywe ROC, które posłużyły do wyznaczenia optymalnych progów klasyfikacji. W rozdziale zaprezentowano także wyniki dokonanych klasyfikacji

oraz przeprowadzono dyskusję: porównano zaprezentowaną metodę z innymi metodami diagnostyki mikroangiopatii płucnej, wypunktowano zalety i wady każdej z metod. Podrozdziały czwarty i piąty przedstawiają pozytywną weryfikację pierwszej tezy rozprawy, tj. wykazano, że możliwa jest diagnostyka mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem wyników badania pCT płuc.

Rozdział szósty poświęcony jest aproksymacji pomiarów pierwszego przejścia znacznika. Znajduje się w nim omówienie metod obliczania parametrów perfuzji opierających się na bezpośrednich pomiarach i z wykorzystaniem dekonwolucji. Rozszerzono uzasadnienie podjęcia tematu aproksymacji pomiarów pierwszego przejścia znacznika o przykłady z literatury, które pokazują, że funkcja powszechnie stosowana gamma–variate nie zawsze jest najlepszą funkcją aproksymującą. W rozdziale przedstawiono również porównywane funkcje, wykorzystywane metody, dwa kryteria oceny funkcji, materiał kliniczny i symulacyjny wykorzystany do analizy oraz szczególnie ważną teorię, która wiąże postać matematyczną funkcji aproksymującej z dokładnością estymat jej parametrów. Na końcu rozdziału zamieszczono wyniki przeprowadzonej analizy porównawczej oraz przedyskutowano korzyści i ograniczenia wynikające z zastosowania poszczególnych funkcji aproksymujących. W tym rozdziale przedstawiono pozytywną weryfikację drugiej tezy rozprawy, tj. zaproponowano dwie nowe funkcje aproksymujące pierwsze przejście znacznika w badaniu pCT płuc i wykazano, że są one lepsze od powszechnie stosowanej funkcji gamma–variate.

Reasumując, obie tezy postawione w rozprawie zostały pozytywnie zweryfikowane: *"możliwa jest diagnostyka cukrzycowej mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem parametrów perfuzji uzyskanych z wyników badania pCT"* oraz *"zaproponowana funkcja aproksymująca zmiany koncentracji znacznika w czasie oferuje lepsze dopasowanie i mniejszą niepewność parametru BV niż obecnie stosowana funkcja gamma–variate"*. Przeprowadzone badanie istotności statystycznej wykazało, że przy pomocy parametru perfuzji PS w pewnych ROI, możliwe jest rozróżnienie diabetyków bez mikroangiopatii od diabetyków z mikroangiopatią płucną. Przeprowadzona klasyfikacja dała wyniki znacznie lepsze od innych, znanych z literatury metod. Uzyskano jakość klasyfikacji $Acc = 95\%$. Inne metody, charakteryzowały się maksymalną wartością jakością klasyfikacji na poziomie $Acc = 69\%$ i $Acc = 90\%$ kolejno bez uwzględnienia cech antropometrycznych i z ich uwzględnieniem. Zaproponowano również dwie funkcje, Gaussa i Rayleigha, do aproksymacji pomiarów zmian koncentracji znacznika w czasie. Żadna z wyżej wymienionych funkcji nie była wcześniej wykorzystywana w tym celu. Porównano je z obecnie stosowaną funkcją

gamma-variate. Przeprowadzone analizy wykazały, że symetryczna funkcja Gaussa oferuje najlepsze dopasowanie do rzeczywistych i zasymulowanych danych a błąd jakim obarcza parametr BV jest najmniejszy. Niesymetryczna funkcja Rayleigha o dwóch parametrach okazała się być lepszym zamiennikiem dla funkcji gamma-variate w badaniu pCT płuc. Estymaty jej parametrów wyznaczone są z dobrą dokładnością w przeciwieństwie do funkcji gamma-variate.

Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto następujące wnioski:

- możliwa jest diagnostyka mikroangiopatii płucnej z wykorzystaniem wyników badania pCT płuc, a dokładniej parametru perfuzji PS ,
- zaproponowane funkcje aproksymujące, Gaussa i Rayleigha, oferują dobre dopasowanie, małe błędy parametru BV : estymaty ich parametrów są wyznaczone z dobrą dokładnością,
- funkcja gamma-variate również oferuje dobre dopasowanie, jednakże błędy parametru BV są znaczne a estymaty jej parametrów wyznaczone są z dużym błędem, szczególnie parametr v_1 , którego współczynnik CV przyjmował wartości od 94% do 267%,
- w przypadku badań pCT płuc asymetria danych pomiarowych jest na tyle niewielka, iż uzasadnione jest ich aproksymowanie przy pomocy funkcji symetrycznej.

7.2. Oryginalne osiągnięcia autora rozprawy

Następujące osiągnięcia autor zalicza do swojego oryginalnego dorobku:

- przegląd literatury dotyczący tematu rozprawy: diagnostyki mikroangiopatii płucnej, a w szczególności obszerny i unikalny przegląd metod wyznaczania parametrów perfuzji,
- zbadanie istotności parametrów perfuzji w każdym ROI z osobna dla dwóch porównań, tj. osób zdrowych i diabetyków oraz diabetyków z mikroangiopatią i bez mikroangiopatii płucnej,
- zaproponowanie procedury klasyfikacyjnej mikroangiopatii płucnej opartej na regresji logistycznej i parametrze perfuzji PS : uzyskano znacznie lepszą jakość klasyfikacji w stosunku do innych, znanych z literatury metod i procedur,
- zaproponowanie dwóch, nowych funkcji aproksymujących pomiary pierwszego przejścia znacznika w badaniu pCT płuc i przeprowadzenie analizy porównawczej z uwzględnieniem dwóch kryteriów,



- przeprowadzenie analizy symetrii rzeczywistych danych pomiarowych badania pCT płuc, która wykazała, wbrew powszechnemu przekonaniu, że dane te są w niewielkim stopniu asymetryczne,
- implementacja wszystkich metod (z wyłączeniem metod statystycznych) w środowisku Matlab.

7.3. Wykorzystane w rozprawie narzędzia i metody badawcze

Postawione tezy zweryfikowano przy pomocy następujących metod badawczych:

- testu normalności rozkładu Shapiro–Wilka,
- testu jednorodności wariancji Levene’a,
- testu zgodności dla dwóch prób niezależnych U Manna–Whitney’a,
- regresji logistycznej,
- krzywych ROC,
- modelowania matematycznego.

Wykorzystano następujące narzędzia:

- Statsoft STATISTICA 9.1 – testy statystyczne (test Shapiro–Wilka, test Levene’a oraz test U Manna–Whitney’a) oraz analiza regresji logistycznej,
- Mathworks Matlab R2010a – modelowanie matematyczne oraz analiza krzywych ROC,
- Wolfram Research Mathematica 10.4 – obliczenia symboliczne związane z modelowaniem matematycznym.

Bibliografia

1. Alonzi R., Hoskin P.: *Functional imaging in clinical oncology: magnetic resonance imaging– and computerised tomography–based techniques*. Journal of Clinical Oncology 2006, 18(7): 555–570.
2. Al–Saadi N., Nagel E., Gross M., Bornstedt A., Schnackenburg B., Klein C., Klimek W., Oswald H., Fleck E.: *Noninvasive detection of myocardial ischemia from perfusion reserve based on cardiovascular magnetic resonance*. Circulation 2000, 101(12): 1379–1383.
3. American Association of Physicists in Medicine: *The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology (Report of AAPM Task Group 76)*. 2006, https://www.aapm.org/pubs/reports/RPT_91.pdf
4. Axel L.: *Cerebral blood flow determination by rapid–sequence computed tomography: theoretical analysis*. Radiology 1980, 137(3): 679–686.
5. Balthazar E.J.: *Contrast enhancement of the pancreas: patterns of enhancement, pitfalls and clinical implications*. Pancreatology 2011, 11(6): 585–587.
6. Balvay D., Ponvianne Y., Claudon M., Cuenod C.A.: *Arterial input function: relevance of eleven analytical models in DCE–MRI studies*. 5th IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro 2008, 600–603.
7. Behrenbeck T.R., McCollough C.H., Miller W.L., Williamson E.E., Leng S., Kline T.L., Ritman E.L.: *Early changes in myocardial microcirculation in asymptomatic hypercholesterolemic subjects: as detected by perfusion CT*. Annals of Biomedical Engineering 2014, 42(3): 515–525.
8. Bennink E., Oosterbroek J., Horsch A.D., Dankbaar J.W., Velthuis B.K., Viergever M.A., de Jong H.W.: *Influence of thin slice reconstruction on ct brain perfusion analysis*. PLoS One 2015, 10(9).
9. Blomley M.J., Coulden R., Bufkin C., Lipton M.J., Dawson P.: *Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion*. Investigative Radiology 1993, 28(5): 72–77.
10. Boas F.E., Fleischmann D.: *CT artifacts: causes and reduction techniques*. Imaging in Medicine 2012, 4(2): 229–240.
11. Brandt S.: *Data analysis*. PWN 1999.

12. Brodersen K.H., Ong C.S., Stephan K.E., Buhmann J.M.: *The balanced accuracy and its posterior distribution*. 20th International Conference on Pattern Recognition 2010, 3121–3124.
13. Browarczyk M., Kalicka R.: *Aproksymacja zmian stężenia znacznika w badaniach pCT płuc*. ICT Young 2012: II konferencja Studentów i Doktorantów Elektroniki, Telekomunikacji, Informatyki, Automatyki i Robotyki, 91–96.
14. Browarczyk M., Kalicka R., Lipiński S.: *Lung perfusion parameters in the diagnosis of diabetic pulmonary microangiopathy*. 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering 2015, 444–447.
15. Browarczyk M., Lipiński S.: *Rating mathematical models for first-pass of tracer in pCT lung studies*. ICT Young 2014: IV konferencja Studentów i Doktorantów Elektroniki, Telekomunikacji, Informatyki, Automatyki i Robotyki.
16. Calamante F.: *Quantification of Dynamic Susceptibility Contrast T_2^* MRI in Oncology*. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Springer 2005, 53–67.
17. Calamante F., Gadian D.G., Conolly A.: *Delay and dispersion effects in dynamic susceptibility contrast MRI: simulations using singular value decomposition*. Magnetic Resonance in Medicine 2000, 44(4): 466–473.
18. Calamante F., Gadian D.G., Conolly A.: *Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitations, and potential implications for clinical use*. Stroke 2002, 33(4): 1146–1151.
19. Calamante F., Thomas D.L., Pell G.S., Wiersma J., Turner R.: *Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism 1999, 19(7): 701–735.
20. Cao Y.: *The promise of dynamic contrast-enhanced imaging in radiation therapy*. Seminars in Radiation Oncology 2011, 21(2): 147–156.
21. Capkun V., Eterović D.: *A critical approach to gamma variate fit of radionuclide-angiography pulmonary histograms*. European Journal of Nuclear Medicine 1985, 11(4): 120–122.
22. Carson E., Cobelli C.: *Modelling Methodology for Physiology and Medicine*. Elsevier 2001.
23. Cenic A., Nabavi D.G., Craen R.A., Gelb A.W., Lee T.Y.: *Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study*. American Journal of Neuroradiology 1999, 20(1): 63–73.

24. Chen M., Siochi R.A.: *Feasibility of using respiratory correlated mega voltage cone beam computed tomography to measure tumor motion*. Journal of Applied Clinical Medical Physics 2011, 12(2): 3473.
25. Cheng C.P., Taur A.S., Lee G.S., Goris M.L., Feinstein J.A.: *Relative lung perfusion distribution in normal lung scans: observations and clinical implications*. Congenital Heart Disease 2006, 1(5): 210–216.
26. Chow A.M., Cheung J.S., Wu E.X.: *Gas-filled microbubbles—a novel susceptibility contrast agent for brain and liver MRI*. 31st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2009, 4049–4052.
27. Cobelli C., Carson E.: *Introduction to Modeling in Physiology and Medicine*. Elsevier 2008.
28. Cobelli C., Foster D., Toffolo G.: *Tracer kinetics in biomedical research. From data to model*. Kluwer Academic 2000.
29. Cohen M.: *The organization of clinical dosimetry: I. the four stages of clinical dosimetry*. Acta Radiologica: Therapy, Physics, Biology 1966, 4(3): 233–256.
30. Cuenod C.A., Balvay D.: *Perfusion and vascular permeability: Basic concepts and measurement in DCE-CT and DCE-MRI*. Diagnostic and Interventional Imaging 2013, 94(12): 1187–1204.
31. Dalquen P.: *The lung in diabetes mellitus*. Respiration 1999, 66(1): 12–13.
32. Domański H.: *Wielonomialny model logitowy. Przykład zastosowania i interpretacja*. Ask: Research & Methods 1998, 7(1): 67–82.
33. Eastwood J.D., Lev M.H., Azhari T., Lee T.Y., Barboriak D.P., Delong D.M., Fitzek C., Herzau M., Wintermark M., Meuli R., Brazier D., Provenzale J.M.: *CT perfusion scanning with deconvolution analysis: pilot study in patients with acute middle cerebral artery stroke*. Radiology 2002, 222(1): 227–236.
34. Eastwood J.D., Provenzale J.M., Hurwitz L.M., Lee T.Y.: *Practical injection-rate CT perfusion imaging: deconvolution-derived hemodynamics in a case of stroke*. Neuroradiology 2001, 43(3): 223–226.
35. Eichinger M., Heussel C.P., Kauczor H.U., Tiddens H., Puderbach M.: *Computed tomography and magnetic resonance imaging in cystic fibrosis lung disease*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2010, 32(6): 1370–1378.
36. Enderle J.D., Blanchard S.M., Bronzino J.D.: *Introduction to biomedical engineering*. Elsevier Academic Press 2005.

37. Erickson B.: *Correction of common artifacts in MR perfusion images*. Neurographics 2002, 2(1).
38. Fawcett T.: *An introduction to ROC analysis*. Pattern Recognition Letters 2006, 27(8): 861–874.
39. Fieselmann A., Kowarschik M., Ganguly A., Hornegger J., Fähring R.: *Deconvolution-based CT and MR brain perfusion measurement: theoretical model revisited and practical implementation details*. International Journal of Biomedical Imaging 2011.
40. Findeisen W., Szymanowski J., Wierzbicki A.: *Teoria i metody obliczeniowe optymalizacji*. PWN 1980.
41. Fuso L., Cotroneo P., Basso S., De Rosa M., Manto A., Ghirlanda G., Pistelli R.: *Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus*. Chest 1996, 110(4): 1009–1013.
42. Gamel J., Rousseau W.F., Katholi C.R., Mesel E.: *Pitfalls in digital computation of the impulse response of vascular beds from indicator-dilution curves*. Circulation Research 1973, 32(4): 515–523.
43. Ganong W.F.: *Fizjologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2005.
44. Ghasemi A., Zahedias S.: *Normality tests for statistical analysis: a guide for non-statisticians*. International Journal of Endocrinology and Metabolism 2012, 10(2): 486–489.
45. Goldman M.D.: *Lung dysfunction in diabetes*. Diabetes Care 2003, 26(6): 1915–1918.
46. Greiner M., Pfeiffer D., Smith R.D.: *Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests*. Preventive Veterinary Medicine 2000, 45(1–2): 23–41.
47. Grenier N., Cornelis F., Le Bras Y., Rigou G., Boutault J.R., Bouzgarrou M.: *Perfusion imaging in renal diseases*. Diagnostic and Interventional Imaging 2013, 94(12): 1313–1322.
48. Gu X., Zong Y., Zhong H., Wan M.: *Parametric perfusion imaging using contrast enhanced ultrasound with bolus administration of contrast agents*. IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics 2012, 663–666.
49. Guazzi M., Iacopo O., Guazzi M.D.: *Insulin improves alveolar-capillary membrane gas conductance in type 2 diabetes*. Diabetes Care 2002, 25(10): 1802–1806.
50. Guzmán-de-Villoria J.A., Fernández-García P., Mateos-Pérez J.M., Descó M.: *Studying cerebral perfusion using magnetic susceptibility techniques: technique and applications*. Radiologia 2012, 54(3): 208–220.

51. Hachaj T.: *Komputerowe generowanie dynamicznych map perfuzji mózgu, ich analiza i znaczenie w neuroradiologii*. Elektrotechnika i Elektronika 2008, 27(1): 26–36.
52. Hachaj T., Ogiela M.: *Validation of image registration algorithms for a brain perfusion CAD system*. Recent developments in artificial intelligence methods. Silesian University of Technology 2009, 121–128.
53. Harabiš V., Kolář R., Jiřík R., Mézl M.: *Perfusion curves modelling for evaluating of ultrasound image registration*. 20–th International Eurasip Conference Biosignal 2010, 333–340.
54. Harpen M.D., Lecklitner M.L.: *Derivation of gamma variate indicator dilution function from simple convective dispersion model of blood flow*. Medical Physics 1984, 11(5): 690–692.
55. Hoeffner E.G., Case I., Jain R., Gujar S.K., Shah G.V., Deveikis J.P., Carlos R.C., Thompson B.G., Harrigan M.R., Mukherji S.K.: *Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications*. Radiology 2004, 231(3): 253–260.
56. Hopkins S.R., Henderson A.C., Levin D.L., Yamada K., Arai T., Buxton R.B., Prisk G.K.: *Vertical gradient in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the slinky effect*. Journal of Applied Physiology 2007, 103(1): 240–248.
57. Hsieh J.: *Computed Tomography Principles, Design, Artifacts, and Recent Advances, 2nd Edition*. Wiley 2009.
58. International Diabetes Federation: *IDF Diabetes Atlas, 6th edn.* 2013, http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf
59. International Diabetes Federation: *IDF Diabetes Atlas, 1st edn.* 2000, <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF-Diabetes-Atlas-2000.pdf>
60. Jain R.: *Perfusion CT imaging of brain tumors: an overview*. American Journal of Neuroradiology 2011, 32(9): 1570–1577.
61. Jaykaran: *How to select appropriate statistical test?* Journal of Pharmaceutical Negative Results 2010, 1(2): 61–63.
62. Jankowiak B., Krystoń–Serafin M., Krajewska–Kułak E., Popławska E.: *Powikłania cukrzycy jako choroby przewlekłej*. Nowiny Lekarskie 2007, 76(6): 482–484.
63. Kalicka R.: *Modelowanie matematyczne systemów fizjologicznych i farmakokinetycznych dla wspomagania diagnostyki i terapii*. Akademicka Oficyna Wydawnicza EXIT 2013.
64. Kalicka R., Browarczyk M., Lipiński S.: *Usefulness of chest perfusion computed tomography in the diagnosis of diabetic pulmonary microangiopathy*. Biocybernetics and Biomedical Engineering 2015, 35(1), 68–73.

65. Kalicka R., Kuziemski K.: *Novel Methods for Diagnosis of Pulmonary Microangiopathy*. Diabetes Mellitus, Lung Diseases – Selected State of the Art Reviews. InTech 2012, 603–624.
66. Kalicka R., Lipiński S.: *Wyznaczanie parametru MTT w badaniach DSC–MRI mózgu na podstawie pomiarów w ROI*. XV Krajowa Konferencja Naukowa Biocybernetyka i Inżynieria Biomedyczna 2007.
67. Kalicka R., Pietrenko–Dąbrowska A.: *Parametric modeling of DSC–MRI data with stochastic filtration and optimal input design versus non–parametric modeling*. Annals of Biomedical Engineering 2007, 35(3): 453–464.
68. Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K.: *Spirometry measurement model – the diagnostic purpose support*. Biocybernetics and Biomedical Engineering 2008, 28(3): 3–15.
69. Kalicka R., Słomiński W., Kuziemski K.: *Modelling of diffusing capacity measurement results in lung microangiopathy patients: a novel pulmonary diagnostic support*. Methods of Information in Medicine 2012, 51(1): 21–28.
70. Kaminsky D.A.: *Spirometry and diabetes: Implications of reduced lung function*. Diabetes Care 2004, 27(3): 837–838.
71. Kapanen M., Halavaara J., Häkkinen A.M.: *Comparison of liver perfusion parameters studied with conventional extravascular and experimental intravascular CT contrast agents*. Academic Radiology 2007, 14(8): 951–958.
72. Kassner A., Annesley D.J., Zhu X.P., Li K.L., Kamaly–Asl I.D., Watson Y., Jackson A.: *Abnormalities of the contrast re–circulation phase in cerebral tumors demonstrated using dynamic susceptibility contrast–enhanced imaging: a possible marker of vascular tortuosity*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2000, 11(2): 103–113.
73. Keall P.J., Mageras G.S., Balter J.M., Emery R.S., Forster K.M., Jiang S.B., Kapatoes J.M., Low D.A., Murphy M.J., Murray B.R., Ramsey C.R., Van Herk M.B., Vedam S.S., Wong J.W., Yorke E.: *The management of respiratory motion in radiation oncology report of AAPM Task Group 76*. Medical Physics 2006, 33(10): 3874–3900.
74. Keijer J.T., van Rossum A.C., van Eenige M.J., Karreman A.J., Hofman M.B., Valk J., Visser C.A.: *Semiquantitation of regional myocardial blood flow in normal human subjects by first–pass magnetic resonance imaging*. American Heart Journal 1995, 130(4): 893–901.
75. Kety S.S., Schmidt C.F.: *The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations*. American Journal of Physiology 1945, 143: 53–66.

76. Khoo M.C.K.: *Physiological Control Systems: Analysis, Simulation, and Estimation*. Wiley–IEEE Press 1999.
77. Kim Y.K., Park E.A., Park S.J., Cheon G.J., Lee W., Chung J.W., Park J.H.: *Non–ischemic perfusion defects due to delayed arrival of contrast material on stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging after coronary artery bypass graft surgery*. Korean Journal of Radiology 2014, 15(2): 188–194.
78. Klotz E., König M.: *Perfusion measurements of the brain: using dynamic CT for the quantitative assessment of cerebral ischemia in acute stroke*. European Journal of Radiology 1999, 30(3): 170–184.
79. Konstas A.A., Lev M.H.: *CT perfusion imaging of acute stroke: the need for arrival time, delay insensitive, and standardized postprocessing algorithms?* Radiology 2010, 254(1): 22–25.
80. Ku N.H.: *Notes on the use of propagation of error formulas*. Journal of Research National Bureau of Standards – C. Engineering and Instrumentation 1966, 70C(4): 263–273.
81. Kucharczyk K., Nowak M.: *Anatomia i fizjologia człowieka*. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1976.
82. Kudo K., Sasaki M., Ogasawara K., Terae S., Ehara S., Shirato H.: *Difference in tracer delay–induced effect among deconvolution algorithms in CT perfusion analysis: quantitative evaluation with digital phantoms*. Radiology 2009, 251(1): 241–249.
83. Kudo K., Sasaki M., Yamada K., Momoshima S., Utsunomiya H., Shirato H., Ogasawara K.: *Differences in CT perfusion maps generated by different commercial software: quantitative analysis by using identical source data of acute stroke patients*. Radiology 2010, 254(1): 200–209.
84. Kumar R., Indrayan A.: *Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers*. Indian Pediatrics 2011, 48(4): 277–287.
85. Kuziemski K., Górski L., Jassem E., Madej–Dmochowska A.: *Mikroangiopatia płucna w przebiegu cukrzycy*. Pneumonologia i Alergologia Polska 2009, 77(4): 394–399.
86. Kuziemski K., Górski L., Słomiński W., Kalicka R., Specjalski K., Adamczyk–Bąk K., Madej–Dmochowska A., Jassem E., Słomiński J.M.: *Znaczenie DLCO w wykrywaniu mikroangiopatii płucnej. Doniesienie wstępne*. Pneumonologia i Alergologia Polska 2008, 76(supl. 1): 43.
87. Kuziemski K., Pieńkowska J., Słomiński W., Jassem E., Studniarek M.: *Pulmonary capillary permeability and pulmonary microangiopathy in diabetes mellitus*. Diabetes Research and Clinical Practice 2015, 108(3): 56–59.

88. Kuziemski K., Pieńkowska J., Słomiński W., Specjalski K., Dziadziuszko K., Jassem E., Studniarek M., Kalicka R., Słomiński J.M.: *Role of quantitative chest perfusion computed tomography in detecting diabetic pulmonary microangiopathy*. Diabetes Research and Clinical Practice 2011, 91(1): 80–86.
89. Lampaskis M., Strouthos C., Averkiou M.A.: *Application of tracer dilution models for the quantification of perfusion with contrast enhanced ultrasound imaging*. 14th European Symposium on Ultrasound Contrast Imaging 2009.
90. Leiva–Salinas C., Provenzale J.M., Wintermark M.: *Responses to the 10 most frequently asked questions about perfusion CT*. American Journal of Roentgenology 2011, 196(1): 53–60.
91. Lilienfeld L.S., Kovach R.D., Marks P.A., Hershenson L.M., Rodnan G.P., Ebaugh F.G., Freis E.D.: *The hematocrit of the lesser circulation in man*. Journal of Clinical Investigation 1956, 35(12): 1385–92.
92. Łuczynska E., Anioł J., Szczudło J., Stelmach A., Jaszczyński J., Hartel M., Konopka M.: *Perfusion of prostate cancer: correlation between p–CT and whole–mount pathology – case report*. Polish Journal of Radiology 2006, 71(4): 70–73.
93. Madsen M.T.: *A simplified formulation of the gamma variate function*. Physics in Medicine and Biology 1992, 37(7): 1597–1600.
94. Man F., Patrie J.T., Xin W., Zhu G., Hou Q., Michel P., Eskandari A., Jovin T., Xian J., Wang Z., Wintermark M.: *Delay–sensitive and delay–insensitive deconvolution perfusion–CT: similar ischemic core and penumbra volumes if appropriate threshold selected for each*. Neuroradiology 2015, 57(6): 573–581.
95. Matsubara T., Hara F.: *The pulmonary function and histopathological studies of the lung in diabetes mellitus*. Nihon Ika Daigaku Zasshi 1991, 58(5): 528–536.
96. Meier P., Zierler K.L.: *On the theory of the indicator–dilution method for measurement of blood flow and volume*. Journal of Applied Physiology 1954, 6(12): 731–744.
97. Miles K.A., Griffiths M.R.: *Perfusion CT: a worthwhile enhancement?* The British Journal of Radiology 2003, 76(904) 220–231.
98. Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V.: *Standardisation of spirometry*. European Respiratory Journal 2005, 26: 319–338.
99. Mírka H., Ferda J., Baxa J., Třeška V., Liška V., Schmidt B., Flohr T.: *Perfusion CT of the liver*. Czech Radiology 2010, 64(4): 281–289.
100. Morell A., Ahlstrom H., Schoenberg S.O., Abildgaard A., Bock M., Bjørnerud A.: *Quantitative renal cortical perfusion in human subjects with magnetic resonance imaging*

- using iron–oxide nanoparticles: influence of T1 shortening. *Acta Radiologica* 2008, 49(8): 955–962.
101. Nachar N.: *The Mann–Whitney U: A test for assessing whether two independent samples come from the same distribution*. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2008, 4(1): 13–20.
 102. Norman W.: *The anatomy lesson*. <http://www.wesnorman.com/thoraxrespiration.htm>, 1999, dostęp: kwiecień 2016.
 103. Obuchowski N.A.: *Receiver operating characteristic curves and their use in radiology*. *Radiology* 2003, 229(1): 3–8.
 104. Østergaard L.: *Principles of cerebral perfusion imaging by bolus tracking*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2005, 22(6): 710–717.
 105. Østergaard L., Johannsen P., Høst–Poulsen P., Vestergaard–Poulsen P., Asboe H., Gee A.D., Hansen S.B., Cold G.E., Gjedde A., Gyldensted C.: *Cerebral blood flow measurements by magnetic resonance imaging bolus tracking: comparison with [¹⁵O]H₂O positron emission tomography in humans*. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 1998, 18(9): 935–940.
 106. Perkins N.J., Schisterman E.F.: *The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve*. *American Journal of Epidemiology* 2006, 163(7): 670–675.
 107. Perthen J.E., Calamante F., Gadian D.G., Connelly A.: *Is quantification of bolus tracking MRI reliable without deconvolution?* *Magnetic Resonance in Medicine* 2002, 47(1): 61–67.
 108. Peters R.M.: *The Mechanical Basis of Respiration*. Little, Brown and Company 1969.
 109. Peters A.M., Gunasekera R.D., Henderson B.L., Brown J., Lavender J.P., De Souza M., Ash J.M., Gilday D.L.: *Noninvasive measurement of blood flow and extraction fraction*. *Nuclear Medicine Communications* 1987, 8(10): 823–837.
 110. Pevsner A., Nehmeh S.A., Humm J.L., Mageras G.S., Erdi Y.E.: *Effect of motion on tracer activity determination in CT attenuation corrected PET images: a lung phantom study*. *Medical Physics* 2005, 32(7): 2358–2362.
 111. Praveenkumar R.D., Santhosh K.P., Augustine A.: *Estimation of inhomogeneity correction factors for a Co–60 beam using Monte Carlo simulation*. *Journal of Cancer Research and Therapy* 2011, 7(3): 308–313.
 112. Press S.J., Wilson S.: *Choosing between logistic regression and discriminant analysis*. *Journal of the American Statistical Association* 1978, 73(364): 699–705.

113. Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes J.E., Pedersen O.F., Peslin R., Yernault J.C.: *Lung volumes and forced ventilatory flows*. European Respiratory Journal 1993, 6: 5–40.
114. Rost E., Geske R., Baake M.: *Signal analysis of impulse response functions in MR and CT measurements of cerebral blood flow*. Journal of Theoretical Biology 2006, 240(3): 451–458.
115. Rumiński J.: *A comparison of mtt calculation techniques in mri brain perfusion imaging*. 4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering 2009, 509–512.
116. Sadia S., Ali N.F., Shahana A.: *Recent developments in techniques for respiratory motion correction in PET–CT imaging*. Bangladesh Journal of Nuclear Medicine 2014, 17(1): 84–90.
117. Sauter A.W., Feldmann S., Spira D., Schulze M., Klotz E., Vogel W., Claussen C.D., Horger M.S.: *Assessment of splenic perfusion in patients with malignant hematologic diseases and spleen involvement, liver cirrhosis and controls using volume perfusion CT (VPCT). A pilot study*. Academic Radiology 2012, 19(5): 579–587.
118. Schellinger P.D., Latour L.L., Wu C.S., Chalela J.A., Warach S.: *The association between neurological deficit in acute ischemic stroke and mean transit time: comparison of four different perfusion MRI algorithms*. Neuroradiology 2006, 48(2): 69–77.
119. Semmlow J.L.: *Circuits, systems and signals for bioengineers. A MATLAB–based introduction*. Elsevier Academic Press 2005.
120. Sheskin D.J.: *Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures: Third edition*. Chapman & Hall/CRC 2004.
121. Singh A., Rathore R.K., Haris M., Verma S.K., Husain N., Gupta R.K.: *Improved bolus arrival time and arterial input function estimation for tracer kinetic analysis in DCE–MRI*. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2009, 29(1): 166–176.
122. Słomiński W.: *Wspomaganie oceny czynności układu oddechowego u chorych na cukrzycę w oparciu o badania eksperymentalne oraz modelowanie procesów dyfuzji i wymiany gazowej z wykorzystaniem integracji danych wielomodalnych*. Rozprawa doktorska 2011.
123. Stanisław A.: *Przystępny kurs statystyki z zastosowaniem STATISTICA PL na przykładach z medycyny. Tom1. Statystyki podstawowe*. StatSoft Polska 2006.
124. Strojek K., Ziara D., Sroczynski J.: *Objawy płucne późnych powikłań cukrzycowych*. Pneumonologia i Alergologia Polska 1993, 61(3–4): 166–170.
125. Swets J.A., Dawes R.M., Monahan J.: *Better decisions through science*. Scientific American 2000, 283(4): 82–87.

126. Thode H.J.: *Testing for normality*. Marcel Dekker 2002.
127. Thompson H.K., Starmer C.F., Whalen R.E., McIntosh H.D.: *Indicator transit time considered as a gamma variate*. *Circulation Research* 1964, 14: 502–515.
128. Tu J.V.: *Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes*. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996, 49(11): 1225–1231.
129. Verma N., Cowperthwaite M.C., Burnett M.G., Markey M.K.: *Differentiating tumor recurrence from treatment necrosis: a review of neuro–oncologic imaging strategies*. *Neuro–oncology* 2013, 15(5): 515–534.
130. Walker H.K., Hall W.D., Hall W.D.: *Clinical methods: The history, physical, and laboratory examinations*. Butterworth Publishers 1990.
131. Watanabe K., Senju S., Toyoshima H., Yoshida M.: *Thickness of the basement membrane of bronchial epithelial cells in lung diseases as determined by transbronchial biopsy*. *Respiratory Medicine* 1997, 91(7): 406–410.
132. Weiss E., Vorwerk H., Richter S., Hess C.F.: *Interfractional and intrafractional accuracy during radiotherapy of gynecologic carcinomas: a comprehensive evaluation using the ExacTrac system*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2003, 56(1): 69–79.
133. West J.B.: *Respiratory Physiology: The Essentials, 8th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
134. Weynand B., Jonckheere A., Frans A., Rahier J.: *Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina*. *Respiration* 1999, 66(1): 14–19.
135. Wintermark M., Sincic R., Sridhar D., Chien J.D.: *Cerebral perfusion CT: technique and clinical applications*. *Journal of Neuroradiology* 2008, 35(5): 253–260.
136. Wintermark M., Smith W.S., Ko N.U., Quist M., Schnyder P., Dillon W.P.: *Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients*. *American Journal of Neuroradiology* 2004, 25(5): 720–729.
137. Yamada K., Wu O., Gonzalez R.G., Bakker D., Østergaard L., Copen W.A., Weisskoff R.M., Rosen B.R., Yagi K., Nishimura T., Sorensen A.G.: *Magnetic resonance perfusion–weighted imaging of acute cerebral infarction: effect of the calculation methods and underlying vasculopathy*. *Stroke* 2002, 33(1): 87–94.
138. Yang C., Karczmar G.S., Medved M., Oto A., Zamora M., Stadler W.M.: *Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic*

- contrast enhanced–MRI analysis*. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009, 61(4): 851–859.
139. Zavalijeovski A., Holland S., Dhawan A.P., Dunn S., Ball W.S.: *Multilevel Computed Hemodynamic Parameter Maps from Dynamic Perfusion MRI*. *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 1999, 48(3): 711–720.
140. Zhao H., Gong J., Wang Y., Zhang Z., Qin P.: *Renal hemodynamic changes with aging: a preliminary study using CT perfusion in the healthy elderly*. *Clinical Imaging* 2010, 34(4): 247–250.
141. Zierler K.L.: *Theoretical basis of indicator–dilation methods for measuring flow and volume*. *Circulation Research* 1962, 10(3): 393–407.
142. Zierler K.L.: *Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes*. *Circulation Research* 1965, 16: 309–321.
143. Zitova B., Flussner J.: *Image registration methods: a survey*. *Image and Vision Computing* 2003, 21(11): 977–1000.
144. Zweig M.H., Campbell G.: *Receiver operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine*. *Clinical Chemistry* 1993, 39(4): 561–577.