

## Seweryn LIPIŃSKI<sup>1</sup>, Renata KALICKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UNIwersytet WARMIŃSKO-MAZURSKI W OLSZTYNIE, WYDZIAŁ NAUK TECHNICZNYCH, KATEDRA ELEKTROTECHNIKI, ENERGETYKI, ELEKTRONIKI I AUTOMATYKI, ul. Oczapowskiego 11, 10-736 Olsztyn

<sup>2</sup>POLITECHNIKA GDAŃSKA, WYDZIAŁ ELEKTRONIKI, TELEKOMUNIKACJI I INFORMATYKI, KATEDRA INŻYNIERII BIOMEDYCZNEJ, ul. Narutowicza 11/12, 80-952 Gdańsk

# Wirtualne badanie DSC-MRI mózgu - część 1: krzywe stężenia znacznika charakterystyczne dla różnych rejonów mózgu

Mgr inż. Seweryn LIPIŃSKI

Absolwent Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej. Zatrudniony jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze Elektrotechniki, Energetyki, Elektroniki i Automatyki Wydziału Nauk Technicznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie. Zainteresowania naukowe obejmują modelowanie i optymalizację systemów i procesów oraz zastosowania metod przetwarzania sygnałów i obrazów w wielu dziedzinach, m.in. w medycynie.



e-mail: seweryn.lipinski@uwm.edu.pl

Dr hab. inż. Renata KALICKA

Absolwentka Wydziału ETI Politechniki Gdańskiej. Zatrudniona jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze Inżynierii Biomedycznej Wydziału ETI PG na stanowisku profesora. Zainteresowania naukowe koncentrują się na modelowaniu procesów biomedycznych i optymalizacji eksperymentu biomedycznego dla wspomagania diagnostyki medycznej w badaniach nad cukrzycą, w badaniach mózgu i płuc.



e-mail: renata.kalicka@biomed.eti.pg.gda.pl

### Streszczenie

W pracy pokazano metodę tworzenia typowych krzywych stężenia znacznika w badaniu DSC-MRI, charakterystycznych dla trzech obszarów mózgu: substancji białej, szarej oraz naczyń krwionośnych. Na podstawie zależności między wybranymi deskryptorami perfuzji krzywe pomiarowe z rzeczywistego badania DSC-MRI zaklasyfikowano do każdego z tych trzech zbiorów i uśredniono, uzyskując typowe przebiegi zmian stężenia znacznika dla każdego z wyróżnionych obszarów.

**Słowa kluczowe:** badania DSC-MRI mózgu, deskryptory perfuzji, charakterystyczne krzywe stężenia znacznika.

## Virtual DSC-MRI brain research – part 1: tracer concentration curves characteristic for different brain regions

### Abstract

DSC-MRI (Dynamic Susceptibility Contrast - Magnetic Resonance Imaging) research is one of the most modern methods for diagnosis of brain diseases, such as: tumours, stroke, epilepsy, migraine and dementia [1, 2]. For this purpose, the so called perfusion parameters are defined, of which the most commonly used are: *CBF* (Cerebral Blood Flow), *CBV* (Cerebral Blood Volume) and *MTT* (Mean Transit Time) [5, 6]. There are many approaches to determine these parameters [4, 5, 8, 9], but regardless of the approach, there is a problem with a quality assessment of particular methods, as well as comparison with others. The paper shows the method of creating typical curves from DSC-MRI studies, characteristic for different regions of the brain: the grey and white matter, and for blood vessels. Using perfusion descriptors, curves were classified into three sets, which after averaging them, gave the model curves for each of the three regions of the brain (Fig. 2). The method was verified by comparing the perfusion parameters calculated on the basis of the obtained characteristic curves with the values presented in the literature (Tab. 1). In Section 2 of the paper the way of using the created curves is shown, i.e. creating a virtual DSC-MRI brain study. Introduction of pathology to the created study and then its identification with use of different methods will allow comparing their effectiveness and quality of created perfusion maps.

**Keywords:** DSC-MRI brain research, perfusion descriptors, characteristic tracer concentration curves.

## 1. Wstęp

Badanie DSC-MRI (*Dynamic Susceptibility Contrast - Magnetic Resonance Imaging*) stanowi jedną z najnowocześniejszych metod diagnostyki mózgu. Pozwala ono na obrazowanie perfuzji, czyli stopnia ukrwienia i przepływu krwi przez tkanki. Ponieważ perfuzja zmienia się w przypadku zmian chorobowych, obrazowanie mózgu metodą DSC-MRI umożliwia wczesną diagnozę i wskazanie lokalizacji tych tkanek mózgowych, w których występuje ryzyko wystąpienia patologii, takich jak m.in. guzy nowotworowe,

uszkodzenia powstałe w wyniku udaru, ale też epilepsja, bóle migrenowe czy demencja [1, 2].

W badaniu DSC-MRI odpowiedź badanego obszaru mózgu obserwuje się w czasie w postaci sekwencji skanów MRI, po uprzedniej iniekcji znacznika paramagnetycznego (np. gadoliny – Gd-DTPA) do krwioobiegu. Znacznik przechodzi kolejno od miejsca iniekcji, przez układ krwionośny i tętnicę mózgową, aż do badanego obszaru (*Region of Interest - ROI*). Przepływ znacznika powoduje zmiany mierzonego sygnału MRI. Z uzyskanej w trakcie badania czasowej sekwencji skanów MRI, powstaje czasowy przebieg zmian sygnału MRI dla każdego piksela badanego przekroju mózgu. Jego kształt odpowiada zmianom stężenia znacznika w ROI. Na tej podstawie obliczane są tzw. parametry perfuzji, zawierające informację diagnostyczną [3, 4]. Najczęściej stosowanymi parametrami perfuzji są: *CBF* (*Cerebral Blood Flow* – mózgowy przepływ krwi), *CBV* (*Cerebral Blood Volume* – mózgową objętość krwi) oraz *MTT* (*Mean Transit Time* – średni czas przepływu krwi przez mózgowie). Podstawę diagnozy stanowią tzw. obrazy parametryczne, będące mapami wartości parametrów perfuzji w badanym przekroju mózgu [5, 6].

Istnieją różne podejścia do wyznaczenia parametrów perfuzji [4, 5, 7, 8, 9]. Niezależnie jednak od zastosowanej metody obliczeń istnieje problem z porównaniem i oceną jakości wyników. Jedną z metod oceny otrzymanych wyników może być ich porównanie z wynikami wzorcowymi, charakterystycznymi dla badanej tkanki. W tym celu wykorzystywane są niekiedy typowe krzywe stężenia znacznika tworzone w postaci funkcji regresji (jak np. funkcja *gamma variate*). Parametry funkcji regresji dobierane są tak, by dana funkcja regresji dostarczała typowych wartości parametrów perfuzji [8, 10, 11].

Dla tkanki mózgowej wyróżnić należy dwa podstawowe kształty przebiegów stężenia znacznika: dla białej i dla szarej substancji mózgowej. Poza sygnałami z obu tych tkanek, podczas badania mierzone są sygnały z naczyń krwionośnych [3, 5, 6]. Celem pierwszej części artykułu jest wyodrębnienie trzech charakterystycznych dla różnych rejonów mózgu krzywych DSC-MRI, utworzonych nie przy pomocy standardowego podejścia, polegającego na symulacji krzywych charakterystycznych w postaci arbitralnie obranych funkcji regresji, lecz ze zbioru danych pomiarowych z klinicznych badań DSC-MRI. Otrzymane krzywe charakterystyczne zostaną wykorzystane do utworzenia wirtualnego badania mózgu metodą DSC-MRI, co jest tematem drugiej części artykułu. Do otrzymanego modelowego badania mózgu będzie można wprowadzić znane zakłócenia (np. w postaci sygnałów typowych dla patologii takich jak guz, wylew, inne), a następnie badać efektywność ich identyfikacji dla różnych metod i algorytmów obliczeniowych. Umożliwi to badania dla różnych wymiarów i kształtów zaburzeń patologicznych oraz dla różnych wielkości zakłóceń pomiarowych.

## 2. Przedmiot i metodyka badań

Typowa sekwencja pomiarów DSC-MRI składa się z 50 skanów, każdy o rozdzielczości 128 na 128 pikseli. Zapisane w formacie DICOM obrazy MRI zostają przekonwertowane do postaci bitmap, zawierających sygnały pomiarowe  $S(x, y, t)$  dla całego przekroju mózgu, oddzielnie dla każdego piksela. Aby uniknąć zbędnego przetwarzania sygnału z tła lub z kości czaszki, przed rozpoczęciem przetwarzania danych, z każdego skanu wyodrębniony został obszar mózgu. Wykorzystano do tego celu opracowaną wcześniej maskę [12].

Każdy piksel należący do przekroju mózgu to potencjalny obszar zainteresowania ROI o współrzędnych  $x, y$ . Dla każdego piksela, z sygnału pomiarowego  $S(x, y, t)$ , estymuje się krzywą stężenia znacznika we krwi  $c(x, y, t)$  na podstawie zależności [3, 6, 13]:

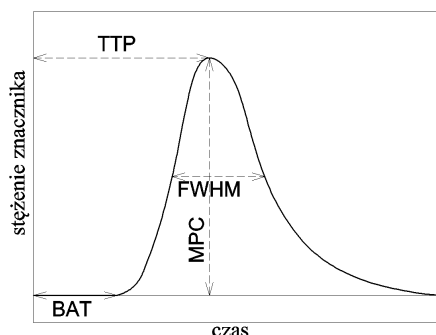
$$c(x, y, t) = -\frac{1}{\kappa \cdot TE} \ln\left(\frac{S(x, y, t)}{S_0}\right), \quad (1)$$

gdzie:  $S(x, y, t)$  - zmierzona intensywność sygnału MRI,  $S_0$  - sygnał pomiarowy przed podaniem kontrastu,  $\kappa$  - współczynnik proporcjonalności (zależny od właściwości tkanki i warunków pomiarowych, wynikających z zastosowanego urządzenia) i  $TE$  (*Time Echo Delay*) - czas rejestracji echa.

### 2.1. Podstawowe deskryptory perfuzji

Na rys. 1 pokazano typowy kształt krzywej stężenia znacznika  $c(x, y, t)$  w ROI i podstawowe deskryptory perfuzji, możliwe do wyznaczenia bezpośrednio z tej krzywej [6, 8, 13]:

- czas pojawienia się znacznika w ROI - *BAT* (*Bolus Arrival Time*),
- maksymalna amplituda stężenia znacznika w ROI - *MPC* (*Maximum Peak Concentration*),
- czas osiągnięcia maksimum amplitudy przez krzywą - *TTP* (*Time to Peak*),
- szerokość krzywej stężenia znacznika na wysokości połowy maksimum krzywej - *FWHM* (*Full Width at Half Maximum*).



Rys. 1. Krzywa stężenia znacznika wraz z wybranymi podstawowymi deskryptorami perfuzji, możliwymi do wyznaczenia bezpośrednio z krzywej

Fig. 1. The contrast agent concentration curve with chosen basic perfusion descriptors that can be determined directly from the curve

Wartości deskryptorów charakteryzujących krzywą stężenia znacznika są różne w różnych obszarach mózgu. Na podstawie przeprowadzonego studium literaturowego, do dalszych rozważań wybrane zostały: *TTP*, *MPC* i *FWHM* **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Deskryptor *BAT* nie jest wykorzystywany w dalszej analizie, jako powiązany z deskryptorem *TTP* (przy czym *TTP* daje dodatkową informację o stromości narastającego zbocza krzywej stężenia znacznika); ponadto jest on bardziej jednoznaczny obliczeniowo [13].

Analiza wartości trzech wybranych deskryptorów dla całego przekroju mózgu pozwala wyróżnić trzy podzbiory odpowiadające trzem wyróżnionym obszarom mózgu.

Pomiędzy poszczególnymi deskryptorami perfuzji zachodzą następujące zależności [8, 13, 15, 16, 17]:

- $MPC_A > MPC_{GM} > MPC_{WM}$ ,
- $TTP_{WM} > TTP_{GM} > TTP_A$ ,
- $FWHM_{WM} > FWHM_{GM} > FWHM_A$ ,

gdzie odpowiednie indeksy oznaczają: *WM* (*White Matter*) - substancja biała, *GM* (*Gray Matter*) - substancja szara i *A* (*Arteries*) - naczynia krwionośne.

W literaturze [16, 17, 18] prezentowane są metody klasyfikacji wykorzystujące m.in. powyższe zależności w celu przypisania każdego piksela przekroju mózgu także do jednego z trzech zbiorów (*WM*, *GM* i *A*). Prezentowane w pracy badania mają inny cel, a jest nim otrzymanie charakterystycznych przebiegów stężenia znacznika w trzech wyróżnionych obszarach. Krzywe o kształcie odbiegającym od charakterystycznego (typowego z rys. 1) będą identyfikowane jako anomalne z powodu nieodpowiednich parametrów perfuzji lub z powodu zbyt dużego zaszumienia i nie będą uwzględnione jako składowe krzywych charakterystycznych.

### 3. Sposób obliczenia wybranych deskryptorów perfuzji

W trójkompartmencie modelu procesu przejścia znacznika przez układ krwionośny do badanego obszaru w mózgu, zaprezentowanym w pracach własnych [9, 13], do pomiarów AIF (*Arterial Input Function*, czyli tętnicza funkcja wejścia będąca pobudzeniem dla ROI), oraz wykonanych w ROI dopasowywane są funkcje regresji, odpowiednio dwu- i trzy-ekspotencjalna:

$$f_{regrAIF}(t) = p_1 \cdot e^{-p_2 \cdot t} + p_3 \cdot e^{-p_4 \cdot t}, \quad (2)$$

$$f_{regrROI}(t) = p_5 \cdot e^{-p_6 \cdot t} + p_7 \cdot e^{-p_8 \cdot t} + p_9 \cdot e^{-p_{10} \cdot t}, \quad (3)$$

gdzie  $p_1 \div p_{10}$  są parametrami funkcji regresji.

Podstawowymi cechami parametrycznego podejścia do obliczenia najważniejszych diagnostycznie parametrów perfuzji (tj. *CBF*, *CBV*, *MTT*) są: uniknięcie numerycznej dekonwolucji (co jest konieczne dla innych funkcji regresji, np. *gamma variate*) oraz możliwość zastosowania filtracji stochastycznej dla poprawy właściwości szumowych analizowanych danych. Obie te cechy są unikalne dla podejścia parametrycznego [9, 13, 19]. Ponadto w przypadku obliczeń deskryptorów perfuzji z rys. 1 z wykorzystaniem funkcji regresji (2) i (3), deskryptory te mogą być obliczone bezpośrednio, z wykorzystaniem estymat parametrów funkcji regresji  $p_1 \div p_{10}$ .

Przedmiotem zainteresowania pracy są przebiegi w ROI (a nie tętnicza funkcja wejścia, czyli AIF). Wykorzystana zostanie zatem funkcja regresji postaci (3) i estymowane będą parametry  $p_5 \div p_{10}$ . Funkcja regresji dopasowywana jest do próbek *first-pass*, czyli odpowiadających pierwszemu przejściu znacznika przez ROI [9, 19]. Do tego celu wykorzystana została metoda LS oraz algorytm Marquardta-Levenberga (M-L).

Po wyznaczeniu estymat parametrów funkcji regresji (3) dla każdej rozpatrywanej krzywej, w następujący sposób obliczone zostały deskryptory perfuzji:

#### *TTP* i *MPC*

*TTP*, jako czas osiągnięcia maksimum przez krzywą stężenia, obliczany jest przez rozwiązanie równania:

$$\frac{df_{regROI}(t)}{dt} = 0 \quad (4)$$

$$(p_5 \cdot e^{-p_6 t} + p_7 \cdot e^{-p_8 t} + p_9 \cdot e^{-p_{10} t})' = 0 \quad (5)$$

$$-p_5 \cdot p_6 \cdot e^{-p_6 t} - p_7 \cdot p_8 \cdot e^{-p_8 t} - p_9 \cdot p_{10} \cdot e^{-p_{10} t} = 0. \quad (6)$$

Rozwiązaniem równania (6) jest  $t_{MPC} = TTP$ . Zgodnie z rys. 1 deskryptor  $TTP$  wskazuje jednoznacznie maksimum  $MPC$ , a zatem:

$$MPC = f_{regROI}(t_{MPC}). \quad (7)$$

### FWHM

Wartość deskryptora  $FWHM$  jest obliczana z wykorzystaniem wcześniej otrzymanych  $MPC$  i  $TTP$ . Wartość deskryptora  $FWHM$  jest określona jako

$$FWHM = t_2 - t_1. \quad (8)$$

gdzie  $t_1$  i  $t_2$  zostają wyznaczone z zależności:

$$f_{regROI}(t_1) = \frac{f_{regROI}(t_{MPC})}{2}, \quad t < t_{MPC} \quad (9)$$

$$f_{regROI}(t_2) = \frac{f_{regROI}(t_{MPC})}{2}, \quad t > t_{MPC}. \quad (10)$$

## 4. Utworzenie modelowych krzywych

Każdej krzywej pomiarowej przypisany zostaje wektor charakteryzujących ją wybranych wcześniej deskryptorów, powiązanych z miejscem pomiaru:

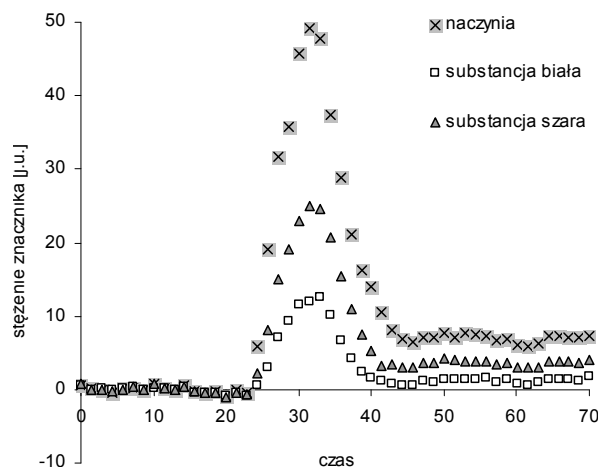
$$D_n = [MPC_n, TTP_n, FWHM_n], n = 1, 2, \dots, N,$$

gdzie  $N$  to liczba wszystkich krzywych. Wektory te należy przypisać do odpowiednich zbiorów, w tym przypadku czterech. Trzy z nich odpowiadają trzem obszarom mózgu, natomiast czwarty jest przeznaczony dla krzywych niestandardowych, nieodpowiadających żadnemu z trzech wzorców. Krzywe w czwartym zbiorze są wyjątkowo zaszumione, ewentualnie pochodzą z rejonów zmienionych chorobowo. Krzywe z tego zbioru nie będą składowymi sygnałami charakterystycznych – zostają odrzucone.

Do dokonania podziału zbioru wszystkich krzywych wykorzystano metodę klasteryzacji. Klasteryzacja jest zadaniem polegającym na podzieleniu wielowymiarowego zbioru danych (w tym przypadku  $N$  wektorów) charakteryzowanych wektorem cech (w tym przypadku wektorem deskryptorów  $D_n$ ) na podzbiory w taki sposób, by elementy każdego z podzbiorów były do siebie podobne, będąc jednocześnie jak najbardziej odmienne od elementów należących do pozostałych grup. W pracy do tego celu wykorzystano algorytm  $k$ -means, w którym zbiór danych wstępnie dzieli się na  $z$  góry założoną (w tym przypadku równą 4) liczbę klas. Następnie uzyskany podział jest iteracyjnie poprawiany w ten sposób, że niektóre elementy są przenoszone do innych klas, aż do momentu uzyskania minimalnej wariancji wewnątrz uzyskanych klas [20, 21].

Krzywe charakterystyczne tworzone są przez uśrednienie każdego z trzech uzyskanych zbiorów [22]. Na rys. 2 pokazano uśrednione krzywe z trzech pierwszych zbiorów, czyli zawierających pomiary z substancji białej i szarej mózgu, oraz z naczyń

krwionośnych. Są to krzywe stężenia znacznika charakterystyczne dla poszczególnych rejonów mózgu.



Rys. 2. Krzywe stężenia znacznika, charakterystyczne dla trzech obszarów mózgu. Na przebiegu krzywych wyróżnia się: linię bazową (0-24), pierwsze przejście znacznika (24-40) i recyrkulację znacznika (40-60)

Fig. 2. Contrast agent concentration curves, characteristic for three brain regions. On curves there are identified: baseline (0-24), first-pass of contrast agent (24-40) and contrast agent recirculation (40-60)

Wizualna ocena uśrednionych krzywych z rys. 2 pozwala wstępnie stwierdzić, że wybrana metoda klasyfikacji działa prawidłowo. Różnice między nimi odpowiadają znanym z literatury [3, 5, 6, 15, 16].

Dokładniejszej weryfikacji jakości otrzymanych krzywych można dokonać przez porównanie wartości parametru  $CBV$  obliczonego dla każdej z uzyskanych krzywych charakterystycznych z wartościami znanymi z literatury. Wybór parametru  $CBV$  został podyktowany faktem, że z trzech złożonych parametrów perfuzji ( $CBF$ ,  $CBV$  i  $MTT$ ), ten jest najbardziej jednoznaczny obliczeniowo i w pewnych przypadkach możliwe jest posługiwanie się regionalnym względny opisem  $CBV$  bez znajomości tętnicznej funkcji wejścia [13, 23].  $CBV$  jest z definicji dane jako [3, 5, 6, 24]:

$$CBV = \frac{\int_0^{\infty} C_{ROI}(t) dt}{\int_0^{\infty} C_{AIF}(t) dt} \quad (11)$$

gdzie  $C_{ROI}(t)dt$  i  $C_{AIF}(t)dt$  to przebiegi zmian stężenia znacznika odpowiednio w ROI oraz w AIF (których typowy kształt i opis za pomocą deskryptorów perfuzji pokazano na rys. 1).

Jak wynika z wzoru (11), bezwzględna wartość  $CBV$  jest zależna od tętnicznej funkcji wejścia (AIF). Wartość mianownika (całki z tętnicznej funkcji wejścia) jest stała dla każdego piksela przekroju mózgu, więc dla celów weryfikacji jakości otrzymanych krzywych charakterystycznych można posłużyć się stosunkami  $CBV$  dla poszczególnych trzech regionów mózgu. Pozwoli to uniezależnić uzyskane wyniki od ewentualnego wpływu tętnicznej funkcji wejścia na ich jakość.

Obliczono zatem  $CBV_A / CBV_{GM}$  oraz  $CBV_{GM} / CBV_{WM}$  i otrzymane wyniki porównano z wartościami pozyskanymi z sześciu różnych badań klinicznych [16, 18, 24, 25, 26, 27]. Wyniki zostały umieszczone w tab. 1.

Z wyników umieszczonych w tab. 1 wynika, że proponowane podejście zapewnia bardzo dobrą zgodność parametrów perfuzji z publikowanymi w literaturze. Oznacza to, że krzywe z rys. 2 mogą być używane jako krzywe stężenia znacznika charakterystyczne dla substancji białej i szarej mózgu oraz dla naczyń krwionośnych. Warto zaznaczyć, że jedynie autorzy [16] prezen-

tują  $CBV_A / CBV_{GM}$ . Zarazem wskazują oni na brak możliwości porównania uzyskanego przez nich rezultatu z wartościami literaturowymi, gdyż takie nie są publikowane, niemniej porównanie najwyższej krzywej z rys. 2 z krzywymi uzyskiwanymi w naczyniach i prezentowanymi przykładowo w pracach [3, 5, 6, 15, 16], pokazuje bardzo dobrą zgodność tych przebiegów.

Tab. 1. Porównanie wyników uzyskanych na podstawie krzywych charakterystycznych dla różnych obszarów mózgu z opublikowanymi wartościami otrzymanymi z zaszumionych danych pomiarowych  
Tab. 1. Comparison of the results obtained on the basis of curves characteristic for different brain regions with published value parameter obtained from noisy measurement data

	$CBV_A / CBV_{GM}$	$CBV_{GM} / CBV_{WM}$
Na podstawie charakterystycznych krzywych prezentowanych w pracy	1,97	2,19
Artzi et al [16]	1,90±0,30	2,20±0,20
Bjornerud and Emblem [18]	(nie badano)	od 1,79±0,19 do 1,96±0,22 (zależnie od metody)
Ibaraki et al [24]	(nie badano)	od 2,00±0,40 do 2,40±0,10 (zależnie od ROI)
Schreiber et al [25]	(nie badano)	2,10±0,20
Wenz et al [26]	(nie badano)	2,10±0,50
Fuss et al [27]	(nie badano)	2,10±0,70

Otrzymana przez nas wartość  $CBV_{GM} / CBV_{WM}$  jest zgodna z pięcioma z sześciu pokazanych wyników badań klinicznych. Rezultat [18] odbiega od innych co może wynikać z innego sposobu obliczeń  $CBV$ , lub też z faktu, że w wielu badaniach wybór ROI wykonywany jest manualnie. To może prowadzić do przeszacowania lub niedoszacowania wartości  $CBV$  z powodu niedokładnego oznaczenia rejonów substancji szarej i białej, lub też przez błędne uwzględnienie pomiarów z naczyń znajdujących w tych rejonach.

## 5. Podsumowanie i wnioski

Krzywe stężenia znacznika pokazane na rys. 2 mogą posłużyć do oceny i porównania metod obliczania złożonych parametrów perfuzji. Ich podstawową zaletą jest fakt, że zostały one pozyskane na podstawie rzeczywistego badania DSC-MRI mózgu, a nie przy pomocy standardowego podejścia, polegającego na symulacji krzywych regresji.

W drugiej części artykułu zostanie pokazana jedna z możliwości wykorzystania uzyskanych krzywych charakterystycznych, czyli stworzenie wirtualnego badania mózgu metodą DSC-MRI.

## 6. Literatura

- Forsting M., Weber J.: MR perfusion imaging: a tool for more than a stroke. *Eur Radiol Suppl* 2004, 14(suppl 5), M2-M7.
- Petrella J.R., Provenzale J.M.: MR Perfusion Imaging of the Brain: Techniques and Applications. *Am J Roentgenol* 2000, 175, 207-219.
- Calamante F., Thomas D.L., Pell G.S., Wiersma J., Turner R.: Measuring Cerebral Blood Flow Using Magnetic Resonance Imaging Techniques. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19, 701-735.
- Jackson D.: Analysis of dynamic contrast enhanced MRI. *Br J Radiol* 2004, 77, S154-S166.
- van Osch T.: Evaluation of cerebral hemodynamics by quantitative perfusion MRI, PrintPartners Ipskamp, Enschede 2002.
- Sorensen A.G., Reimer P.: Cerebral MR Perfusion Imaging. Principles and Current Applications, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000.
- Kane I., Carpenter T., Chappell F., Rivers C., Armitage P., Sandercock P., Wardlaw J.: Comparison of 10 Different Magnetic Resonance Perfusion Imaging Processing Methods in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 2007, 38, 3158-3164.
- Perthen J.E., Calamante F., Gadian D.G., Connelly A.: Is Quantification of Bolus Tracking MRI Reliable Without Deconvolution?. *Magn Reson Med* 2002, 47, 61-67.
- Kalicka R., Pietrenko-Dąbrowska A.: Parametric Modeling of DSC-MRI Data with Stochastic Filtration and Optimal Input Design Versus Non-Parametric Modeling. *Ann Biomed Eng* 2007, 35(3), 453-464.
- Knutsson L., Stahlberg F., Wirestam R.: Aspects on the accuracy of cerebral perfusion parameters obtained by dynamic susceptibility contrast MRI: a simulation study. *Magn Reson Imaging* 2004, 22, 789-798.
- Perkio J., Aronen H.J., Kangasmaki A., Liu Y., Karonen J., Savolainen S., Ostergaard L.: Evaluation of Four Postprocessing Methods for Determination of Cerebral Blood Volume and Mean Transit Time by Dynamic Susceptibility Contrast Imaging. *Magn Reson Med* 2002, 47, 973-981.
- Kalicka R., Lipiński, S.: A Fast Method of Separation of the Noisy Background from the Head-Cross Section in the Sequence of MRI Scans. *Biocybern Biomed Eng* 2010, 30(2), 15-27.
- Rumiński J., Kalicka R., Bobek-Billewicz B.: Obrazowanie parametryczne w badaniach mózgu metodami MRI/PET. Wydawnictwo Gdańskie, Gdańsk 2006.
- Mouridsen K., Christensen S., Gyldensted L., Ostergaard L.: Automatic Selection of Arterial Input Function Using Cluster Analysis. *Magn Reson Med* 2006, 55, 524-531.
- Koshimoto Y., Yamada H., Kimura H., Maeda M., Tsuchida C., Kawamura Y., Ishii Y.: Quantitative Analysis of Cerebral Microvascular Hemodynamics with T2-Weighted Dynamic MR Imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999, 9, 462-467.
- Artzi M., Aizenstein O., Hendler T., Bashat D.B.: Unsupervised multiparametric classification of dynamic susceptibility contrast imaging: Study of a healthy brain. *Neuroimage* 2011, 56, 858-864.
- Kao Y.H., Guo W.Y., Wu Y.T., Liu K.C., Chai W.Y., Lin C.Y., Hwang Y.S., Liou A.J.K., Wu H.M., Cheng H.C., Yeh T.C., Hsieh J.C.: Hemodynamic Segmentation of MR Brain Perfusion Images Using Independent Component Analysis, Thresholding, and Bayesian Estimation. *Magn Reson Med* 2003, 49, 885-894.
- Bjornerud A., Emblem K.E.: A fully automated method for quantitative cerebral hemodynamic analysis using DSC-MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010, 30, 1066-1078.
- Kalicka R., Lipiński, S.: Ocena przydatności filtracji Kalmana do poprawy właściwości szumowych danych uzyskiwanych w badaniach DSC-MRI mózgu. *Pomiary Automatyka Kontrola* 2008, 54(3), 118-121.
- Theodoridis S., Pikrakis A., Kotroumbas K., Cavouras D.: An Introduction to Pattern recognition: A MATLAB Approach. Elsevier Academic Press 2010.
- Jain A.K., Duin R.P.W., Mao J.: Statistical Pattern Recognition: A review. *IEEE Trans Pattern Anal* 2000, 22(1), 4-37.
- Semmlow J.L.: Circuits, Systems, and Signals for Bioengineers: A MATLAB-based Introduction. Elsevier Academic Press 2005.
- Calamante F., Gadian D.G., Connelly A.: Quantification of Perfusion Using Bolus Tracking Magnetic Resonance Imaging in Stroke: Assumptions, Limitations, and Potential Implications for Clinical Use. *Stroke* 2002, 33, 1146-1151.
- Ibaraki M., Ito H., Shimosegawa E., Toyoshima H., Ishigame K., Takahashi K., Kanno I., Miura S.: Cerebral vascular mean transit time in healthy humans: a comparative study with PET and dynamic susceptibility contrast-enhanced MRI. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27, 404-413.
- Schreiber W.G., Guckel F., Stritzke P., Schmedek P., Schwartz A., Brix G.: Cerebral Blood Flow and Cerebrovascular Reserve Capacity: Estimation by Dynamic Magnetic Resonance Imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998, 18, 1143-1156.
- Wenz F., Rempp K., Brix G., Knopp M.V., Gückel F., Hess T., van Kaick G.: Age dependency of the regional cerebral blood volume (rCBV) measured with dynamic susceptibility contrast MR imaging (DSC). *Magn Reson Imaging* 1996, 14(2), 157-62.
- Fuss M., Wenz F., Scholdei R., Essig M., Debus J., Knopp M.V., Wannenmacher M.: Radiation-induced regional cerebral blood volume (rCBV) changes in normal brain and low-grade astrocytomas: quantification and time and dose-dependent occurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 48(1), 53-8.