

Západočeská univerzita v Plzni

Fakulta aplikovaných věd

Katedra mechaniky

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Modelování CT perfúzního vyšetření jater pro
využití a zpracování medicinských dat.

Plzeň 2017

Bc. Jaroslava Brašnová

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů.

V Plzni dne 31. července 2017

Bc. Jaroslava Brašnová

Poděkování

Při této příležitosti bych ráda poděkovala vedoucímu diplomové práce Prof. Dr. Ing. Eduardu Rohanovi, DSc. za vedení práce a všechen věnovaný čas.

Dále bych chtěla poděkovat Ing. Vladimíru Lukešovi, Ph.D. za množství cenných rad a pomoc při implementaci v softwaru SfePy a programovacím jazyce Python.

Také bych chtěla poděkovat Ing. Janě Turjanicové a Ing. Aleně Jonášové, Ph.D. za jejich rady a věcné připomínky.

V neposlední řadě bych chtěla vyjádřit nemalé díky mé rodině za jejich toleranci, trpělivost a podporu během celé doby mého studia.

Tato diplomová práce vznikla za podpory projektů SGS-2016-059, GACR 1603823S a LO 1506 MŠMT.

Abstrakt

Diplomová práce se zabývá modelováním perfúze jater pro využití a zpracování medicínských dat. Pro popis perfúze je použit multi-kompartmentový model, který vystihuje hierarchické proudění na stromové struktuře cévního řečiště jater. Tento model je odvozen na základě rovnice kontinuity a Darcyho zákona se zahrnutím možnosti výměny tekutiny mezi kompartmenty a také s vnějším okolím. Práce se rovněž zabývá identifikací materiálových parametrů modelu. Úloha identifikace je formulována jako optimalizační úloha. Numerická implementace modelu perfúze i úlohy identifikace byla provedena pomocí metody konečných prvků v softwaru SfePy. Přičemž informace o geometrii a parametrech modelu jsou získány na základě reálných CT snímků. Byla provedena řada numerických simulací úlohy identifikace pro různé aproximace i nastavení parametrů. Výsledky simulací byly porovnány. Následně byl definován model šíření kontrastní látky jaterní tkání. Tento model reflektuje dynamické perfúzní CT vyšetření. Základním rysem je lineární vztah mezi densitou a lokální koncentrací kontrastní látky, která je vyjádřena saturací. Numerická implementace toho modelu byla provedena pomocí metody konečných prvků a metody konečných objemů v softwarech SfePy a Matlab.

klíčová slova: Perfúze jater, multi-kompartmentový model, porézní médium, Darcyho zákon, identifikace, optimalizace, CT, kontrastní látka, saturace

Abstract

The diploma thesis deals with modeling of liver perfusion for utilization and processing of medical data. For a description of perfusion is used a multi-compartment model, which describes a hierarchical flow in tree structure of the liver vasculature. This model is derived from the continuity equation and the Darcy flow, including the possibility of fluid exchange between compartments and also with external environment. The thesis also deals with identification of model's material parameters, where the identification problem is formulated as an optimization problem. The finite element method in the software SfePy was used for numerical implementation of the perfusion model and the identification problem. The used geometry and model parameters are based on real CT images. A series of simulations of the identification task were performed, each with different approximations and parameter settings. The obtained results were compared. Then a model of transport of contrast fluid through liver tissue was defined. This model reflects dynamic CT perfusion test and its basic feature is the linear relationship between density and local concentration of contrast fluid, which is characterized by saturation. Numerical implementation of this model was performed using finite element and finite volume methods in softwares SfePy and Matlab.

key words: Liver perfusion, multi-compartment model, porous media, Darcy flow, identification, optimization, CT, contrast fluid, saturation

Obsah

1 Úvod	1
2 Biologický popis	4
2.1 Perfúze	4
2.2 Anatomie a fyziologie jater	4
2.2.1 Základní charakteristika jater	4
2.2.2 Poloha, uložení a členění jater	5
2.2.3 Krevní oběhy jater	7
2.2.4 Mikrostruktura a základní jednotky jater	8
2.2.5 Funkce jater	10
3 Výpočetní tomografie	12
3.1 CT	12
3.2 Perfuzní CT	13
4 Hierarchické modelování proudění na stromových strukturách	16
5 Multi-kompartmentový model perfúze jater	18
5.1 Formulace modelu perfúze	19
5.1.1 Rovnice kontinuity	19
5.1.2 Darcyho zákon	19
5.1.3 Tok mezi kompartmenty	20
5.2 Okrajová úloha pro formulaci multi-kompartmentového modelu perfúze	20
5.3 Úloha identifikace	21
5.4 Citlivostní analýza	22
5.4.1 Adjungovaná úloha	23
5.4.2 Totální diferenciál $\delta_{\alpha}^{\text{tot}}\varphi$	23
5.4.3 Kontrola výpočtu totálního diferenciálu pomocí konečných diferencí	23
5.5 Numerické simulace úlohy identifikace	24
5.5.1 Modelová úloha č.1	28
5.5.2 Modelová úloha č.2	32
5.5.3 Zhodnocení výsledků modelových úloh č.1 a č.2	37
5.6 Parametrizace pomocí splineboxu	38

5.7	Numerické simulace úlohy identifikace - splinebox	39
5.7.1	Modelová úloha č.3	40
5.7.2	Modelová úloha č.4	45
5.7.3	Zhodnocení výsledků modelových úloh č.3 a č.4	49
5.8	Porovnání použitých parametrizací	50
6	Model transportu kontrastní látky	56
6.1	Formulace modelu transportu	56
6.2	Citlivostní analýza	58
6.2.1	První adjungovaná úloha	58
6.2.2	Druhá adjungovaná úloha	59
6.2.3	Totální diferenciál	59
6.3	Diskretizace modelu transportu kontrastní látky	60
6.3.1	Metoda konečných objemů (FVM)	60
6.3.2	Prostorová diskretizace stavové úlohy	60
6.3.3	Časová diskretizace stavové úlohy	64
6.3.4	Prostorová diskretizace adjungované úlohy	65
6.3.5	Časová diskretizace adjungované úlohy	66
6.3.6	Diskretizace druhé adjungované úlohy	66
6.3.7	Diskrétní formulace totálního diferenciálu $\partial_{\alpha}^{\text{tot}}\Phi$	69
6.4	Numerické simulace modelu šíření kontrastní látky	69
6.4.1	Modelová úloha č.5	70
7	Závěr	76

Seznam obrázků

2.1	Tvar jater, jejich poloha a uložení v těle. [4]	5
2.2	Brániční a vnitřní plocha jater. [5]	6
2.3	Členění jater dle Couinauda na osm segmentů. [6]	6
2.4	Krevní oběhy jater. [9]	7
2.5	Mikrostruktura jaterní tkáně. Jaterní lalůček a jeho detail. [7]	8
2.6	Mikroskopický snímek jaterní tkáně. [8]	9
2.7	Korozivní preparát jaterní tkáně. Skenovací elektronová mikroskopie. [Eberlová et al. 2015]	9
2.8	Stavební a funkční jednotky jater. [10]	10
3.1	CT snímek jater. [11]	12
3.2	PCT. Vlevo: křivka sycení tkáně (TAC). Vpravo: barevná perfúzní mapa. [Mírka et al.]	13
5.1	Struktura multi-kompartmentového modelu a jeho propojení s 1D modelem proudění skrze zřídla a propady. [Rohan et al. 2016a]	19
5.2	Schéma optimalizačního iteračního procesu úlohy identifikace.	25
5.3	Konečnoprvková síť úlohy s vyznačenými elementy jimž přísluší bodová zřídla.	26
5.4	Modelová úloha č.1. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.	29
5.5	Modelová úloha č.1. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .	30
5.6	Modelová úloha č.1. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.	30
5.7	Modelová úloha č.1. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .	30
5.8	Modelová úloha č.1. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .	30
5.9	Modelová úloha č.1. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti \mathbf{w}^1 .	31
5.10	Modelová úloha č.1. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti \mathbf{w}^2 .	31
5.11	Přímka γ , podél níž jsou vykreslovány hodnoty parametrů α .	31
5.12	Modelová úloha č.1. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.	32
5.13	Modelová úloha č.2. Konečnoprvková síť s vyznačenými devíti elementy na nichž byly perturbované parametry α .	32
5.14	Modelová úloha č.2. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.	33

5.15	Modelová úloha č.2. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .	34
5.16	Modelová úloha č.2. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.	35
5.17	Modelová úloha č.2. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .	35
5.18	Modelová úloha č.2. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .	35
5.19	Modelová úloha č.2. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .	36
5.20	Modelová úloha č.2. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .	36
5.21	Modelová úloha č.2. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.	36
5.22	Konečnoprvková síť úlohy s vyznačeným kontrolním polyedrem a kontrolními body splineboxu.	40
5.23	Modelová úloha č.3. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.	41
5.24	Modelová úloha č.3. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .	42
5.25	Modelová úloha č.3. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.	43
5.26	Modelová úloha č.3. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .	43
5.27	Modelová úloha č.3. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .	43
5.28	Modelová úloha č.3. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .	44
5.29	Modelová úloha č.3. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .	44
5.30	Modelová úloha č.3. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.	44
5.31	Modelová úloha č.4. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.	45
5.32	Modelová úloha č.4. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .	46
5.33	Modelová úloha č.4. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.	47
5.34	Modelová úloha č.4. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .	47
5.35	Modelová úloha č.4. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .	47
5.36	Modelová úloha č.4. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .	48
5.37	Modelová úloha č.3. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .	48
5.38	Modelová úloha č.4. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.	48
6.1	Modelová úloha č.5. Síť úlohy s vyznačenými elementy jimž přísluší bodová zřídla a propady.	70
6.2	Modelová úloha č.5. Tlaky p^1, p^2 a vektorová pole rychlostí w^1, w^2 .	71
6.3	Modelová úloha č.5. Vývoj saturace v čase na elementech s definovanými zřídly a propady.	72
6.4	Modelová úloha č.5. Poloha zdrojů a propadů.	72
6.5	Modelová úloha č.5. Saturace S^1, S^2 a celková zdánlivá koncentrace C .	73
6.6	Modelová úloha č.5. Saturace S^1, S^2 a celková zdánlivá koncentrace C .	74
6.7	Modelová úloha č.5. Hodnoty složek totálního diferenciálu $\partial_{\alpha}^{\text{tot}}\Phi$.	75

Seznam tabulek

5.1	Porovnání modelové úlohy č.1 a modelové úlohy č.2.	37
5.2	Porovnání modelové úlohy č.3 a modelové úlohy č.4.	49
5.3	Porovnání výsledků. Parametrizace po částech konstantními funkcemi a perturbace α na všech elementech.	52
5.4	Porovnání výsledků. Parametrizace po částech konstantními funkcemi a perturbace α na devíti elementech.	53
5.5	Porovnání výsledků. Parametrizace splineboxem a perturbace α na všech elementech.	54
5.6	Porovnání výsledků. Parametrizace splineboxem a perturbace α na devíti elementech.	55

1 Úvod

Motivace

Předkládaná práce se zabývá modelováním perfúze jater s cílem využití a zpracování medicínských dat. Oborově se tedy řadí do oblasti biomechaniky, jejíž sféra zájmu je poměrně široká. "Biomechanika je chápána jako samostatný vědní obor, který aplikuje poznatky a zákony obecné mechaniky v biologii, medicíně, tělovýchově a sportu, kriminalistice atd." [Křen et al. 2001]

Tato diplomová práce se zaměřuje nejen na modelování perfúze jater, ale také na modelování dynamického perfúzního CT vyšetření. I když obecně lze říci, že perfúzní CT vyšetření i tkáňová perfúze nejsou spjaty pouze s orgánem jater a jejich rámec značně překračují. Modely těchto procesů mohou být také například využity pro popis dějů srdce nebo mozku.

Téma práce je motivováno požadavkem lékařů, a to zejména chirurgů. Ti by rádi získali účinný nástroj pro snadnější a přesnější plánování chirurgických zákroků a také pro predikci a simulaci změn jaterní perfúze. Ke změně perfúze dochází při změnách struktury nebo objemu jaterní tkáně. Ty bývají důsledkem různých onemocnění, jako jsou nádorová onemocnění, jaterní cirhóza či degradace krevního řečiště jater. Ale také jsou zapříčiněny následnou léčbou. Zde se jedná především o resekci, čili odstranění části jaterní tkáně postižené nádorem. Obecně je tedy požadavek vytvářet simulace, které by na základě vstupních dat, získaných například z CT snímků a perfúzního CT vyšetření, poskytl představu o proudění krve v játrech.

Dalším možným využitím modelů jaterní perfúze je stanovení jaterních segmentů na základě skutečného cévního zásobení jater. Segmenty jsou do jisté míry autonomní podjednotky jater důležité pro plánování chirurgických resekcí. Ze znalostí segmentace jater lze pak například virtuálně určit optimální resekcí linii. Přestože játra jsou orgánem, který je schopen regenerace, při velkých resekcích či nevhodném navržení resekcí linie hrozí akutní jaterní selhání a úmrtí pacienta. Predikce dopadů zákroku, zahrnutí rizikových faktorů (např. cirhóza), odhad pooperační regenerace ale i stanovení optimální resekcí linie, to vše v současné době závisí pouze na uvážení a zkušenostech chirurga.

Značnou nevýhodou modelů perfúze jater je obtížné stanovení jejich parametrů. Některé parametry do jisté míry korelují s geometrií cévních stromů. Jiné jsou definované pouze v kontextu modelu a nelze je určit přímo, ani je nelze změřit. Proto se značná část této diplomové práce zabývá identifikací tkáňových parametrů modelu perfúze jater.

Cíl práce

Cíle předkládané diplomové práce lze shrnout do následujících bodů.

- Poskytnutí náhledu do biologického kontextu práce a seznámení s anatomickým a fyziologickým popisem jater.
- Seznámení s problematikou vyhodnocování perfúzního CT vyšetření a možnostmi jeho matematického modelování.
- Seznámení s modelováním hierarchického proudění na stromových strukturách a s jeho používanými přístupy a možnostmi.
- Implementování numerického modelu transportu kontrastní látky pomocí metody konečných objemů (FVM) nebo pomocí nespojitě Galerkinovy metody (DGM).
- Provedení citlivostní studie závislosti řešení úlohy perfúze a transportu kontrastní látky na parametrech modelu.
- Pomocí optimalizačního přístupu řešit úlohu identifikace parametrů modelu perfúze. Implementované metody testovat na reálných datech.

Struktura práce

Předkládaná diplomová práce je strukturována do celkem sedmi kapitol. Po úvodním seznámení s motivací a cíli této práce je v kapitole 2 představen biologický kontext dané problematiky včetně vysvětlení pojmu tkáňové perfúze. Tato kapitola má za cíl seznámit čtenáře se základní anatomickou a fyziologickou charakteristikou jater, jejich členěním, uspořádáním krevních oběhů a specifickou mikrostrukturou jaterní tkáně. Důvodem použití jak českého, tak latinského názvosloví současně je snaha poskytnout čtenáři možnost rychleji se zorientovat i v odborných medicínských článcích a publikacích.

Kapitola 3 je věnována výpočetní tomografii a perfúznímu CT vyšetření. Vysvětluje základní princip a způsob vyhodnocování těchto metod. Obsahuje také shrnutí a popis základních perfúzních (farmakokinetických) parametrů PCT vyšetření. V této kapitole lze také nalézt další metody používané v medicínské praxi pro vyšetřování perfúze.

Náplní 4. kapitoly je představení principů modelování hierarchického proudění na stromových strukturách. V této kapitole jsou popsány některé používané přístupy, metody řešení, nebo metody pro získávání dat o geometrii a parametrech modelů. A to především se zaměřením na případ jater, přestože lze tento typ modelování aplikovat

na různé orgány, mimo jiné také na srdce a mozek.

Kapitola 5 pojednává o multi-kompartmentovém modelu pro popis perfúze jater. Nejprve je definován kompartment, vysvětlena jeho struktura a základní parametry udávající jeho vlastnosti. Dále je pomocí několika rovnic a zákonů reflektujících vlastnosti a strukturu jaterní tkáně zformulován multi-kompartmentový model perfúze. V této kapitole je definována stavová rovnice a okrajové podmínky, které společně tvoří okrajovou úlohu pro formulaci multi-kompartmentového modelu perfúze. Pro numerické řešení v softwaru SfePy je stavová úloha převedena do slabé formulace. Následně je formulována úloha identifikace perfúzních parametrů modelu jako optimalizační úloha. Je zavedena účelová funkce a definována citlivostní analýza pomocí takzvané adjungované úlohy a výpočtu totálního diferenciálu.

V další části této kapitoly je již popsán způsob provedení numerických simulací úlohy identifikace včetně provedení citlivostní analýzy v softwaru SfePy a programovacím jazyce Python. Kdy následně jsou provedeny dvě modelové úlohy jejichž geometrie i parametry mají svůj základ v reálných datech. Získané výsledky obou modelových úloh jsou zhodnoceny a porovnány. Následně je zavedena změna paramterizace perfúzních parametrů pomocí splineboxu. Opět je popsán způsob provedení numerických simulací úlohy identifikace a jsou spočteny další dvě modelové úlohy, jejichž výsledky jsou zhodnoceny a porovnány. Na závěr této kapitoly je na základě množství dalších výpočtů provedeno porovnání různých parametrizací použitých v úloze identifikace perfúzních parametrů.

V kapitole 6 je představen model transportu kontrastní látky a definována jeho stavová úloha. Následně jsou formulovány adjungované úlohy a citlivostní analýza. Jednotlivé rovnice jsou poté převedeny do diskretizované formy. V další části této kapitoly je popsán způsob provedení numerické simulace a je vypočtena modelová úloha šíření kontrastní látky v porézním prostředí včetně provedení citlivostní analýzy.

V poslední kapitole je závěrem uvedeno shrnutí předkládané diplomové práce, dosažených výsledků a výhledů možných budoucích rozšíření.

2 Biologický popis

Tato kapitola slouží jako úvod do biologického a medicínského kontextu práce. Zabývá se tkáňovou perfúzí, anatomií a fyziologií jater.

2.1 Perfúze

Perfúze je definována jako průtok tekutiny porézním prostředím. Konkrétnější případ tkáňové perfúze lze definovat jako průtok krve či jiné tekutiny tkání nebo orgánem. Tento jev probíhá například v játrech, ledvinách a plicích. Tkáňovou perfúzi ovlivňují mnohé faktory, především vlastnosti tkáně a tekutiny. Důležitou roli hraje ale také tlak tekutiny. [3]

2.2 Anatomie a fyziologie jater

”**Anatomie** zkoumá organismy z hlediska jejich tvaru, velikosti, vývoje, stavby a uložení orgánů.” [Dylevský 1995]

”**Fyziologie** zkoumá výkony a funkce jednotlivých orgánů i organismů jako celku a řízení jejich činnosti. Jejím úkolem je poznat a pochopit podstatu těchto dějů a stanovit příčiny, které je vyvolávají.” [Dylevský 1995]

2.2.1 Základní charakteristika jater

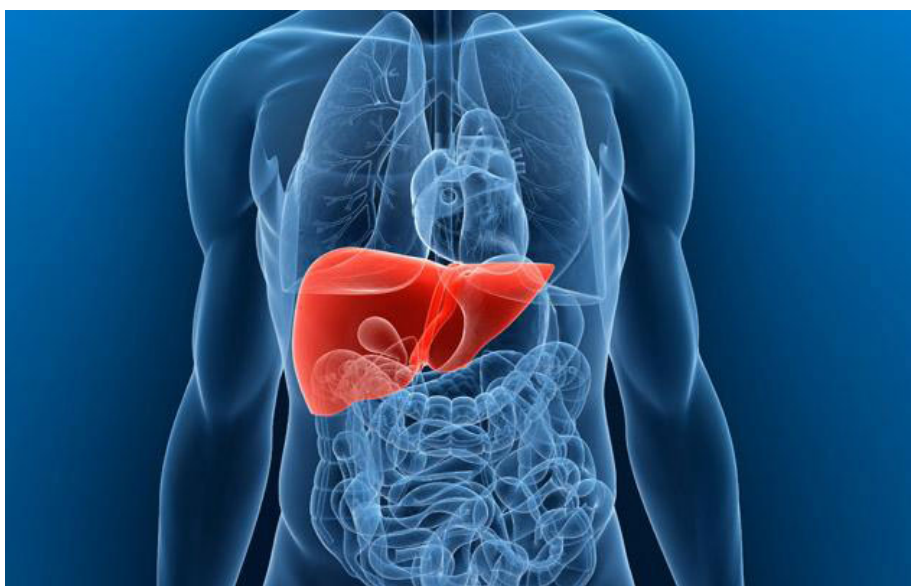
Játra, řecky *hepar*, jsou největším vnitřním orgánem lidského těla. Zároveň jsou také největší a nejtěžší žlázou lidského těla. Dle publikace [Čihák 2016] játra dosahují hmotnosti od 1000 do 2500 gramů. Nejčastěji se ovšem jejich hmotnost uvádí kolem 1500 gramů. Hmotnost jater se liší u mužů a žen. Jsou udávány hodnoty 1200 - 1400 gramů pro ženy a 1400 - 1800 gramů pro muže. Procentuálně tak játra představují přibližně 2,5% hmotnosti těla dospělého člověka. [Čihák 2016]

Zdravá játra mají tmavočervenou až hnědočervenou barvu. Jaterní tkáň je měkká, kompaktní a poddajná. Nevýhoda této tkáně je ale její křehkost. Proto jsou játra náchylná k natržení zejména při otřesech a nárazech. Poranění jater má za následky masivní krvácení, které může být život ohrožující. [Čihák 2016]

Tvar jater lze reprezentovat šikmo zprava zdola doleva nahoru seříznutým ovoidem. Při pohledu zředu tvar jater připomíná pravoúhlý trojúhelník, viz obrázek 2.1. V prostoru ho lze pak přirovnat k trojbokému jehlanu. [Čihák 2016], [Dylevský 2009], [2]

2.2.2 Poloha, uložení a členění jater

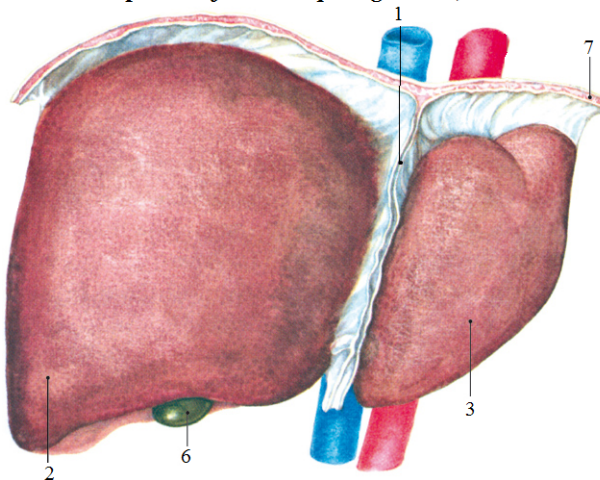
Játra se nacházejí v horní části dutiny břišní, těsně pod bránicí, převážně pod pravou brániční klenbou. Směrem vlevo přesahují pod mediální část levé brániční klenby. Poloha jater v těle je ilustrována obrázkem 2.1. Horní část jater, konkrétně plocha nazývaná *area nuda*, viz obrázek 2.2, je uchycena k bránici prostřednictvím vazivového pouzdra. Toto pouzdro nazývané Glissonovo (*capsula Glissoni*, nebo též *tunica fibrosa*) obaluje celá játra. [Čihák 2016], [Ehrmann a Hůlek 2010], [Merkunová a Orel 2008], [Dylevský 1995]



Obrázek 2.1: Tvar jater, jejich poloha a uložení v těle. [4]

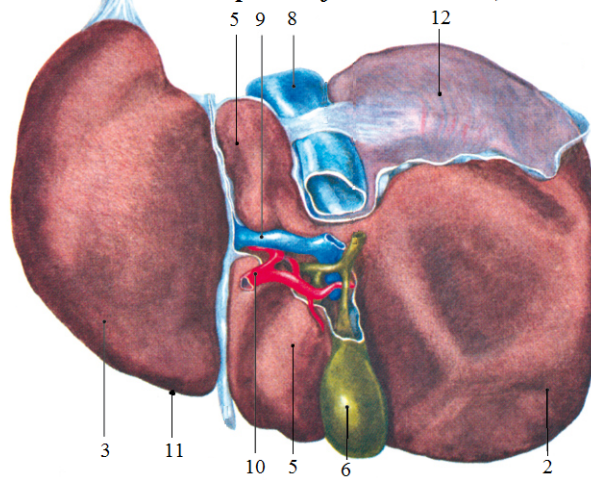
Povrch jater se dělí na dvě plochy. Brániční plochu (zevní, přední a horní) (*facies diaphragmatica*) a vnitřní plochu (vnitřní, zadní a dolní) (*facies visceralis*), viz obrázek 2.2. Na brániční ploše jsou játra rozdělena úponem srpovitého vazy (*ligamentum falciforme hepatis*), na větší pravý lalok a menší levý lalok. Vnitřní plocha naléhá na orgány dutiny břišní, které na játrech vytváří otisky (*impressia*). Vnitřní plocha je rozdělena pomocí rýh situovaných ve tvaru písmene H na celkem čtyři jaterní laloky (*lobi hepatis*). Pravý lalok (*lobus dexter*), levý lalok (*lobus sinister*), čtvercový (čtverhranný) lalok (*lobus quadratus*) a lalok dolní duté žíly (oválný) (*lobus caudatus*). Rýhy ve tvaru písmene H tvoří levá sagitální vkleslina, pravá sagitální vkleslina a příčná vkleslina. Dolní okraj jater (*margo inferior*) odděluje brániční a vnitřní plochu a zároveň kopíruje žeberní oblouk. Játra jsou žebry kryta. [Čihák 2016], [Dylevský 2009], [2]

Brániční plocha (*facies diaphragmatica*)



- 1 Úpon srpovitého vazu (*ligamentum falciforme hepatis*)
- 2 Pravý lalok jaterní (*lobus dexter*)
- 3 Levý lalok jaterní (*lobus sinister*)
- 4 Čtvercový (čtverhranný) lalok (*lobus quadratus*)
- 5 Lalok dolní duté žíly (oválný) (*lobus caudatus*)
- 6 Žlučník
- 7 Bránice

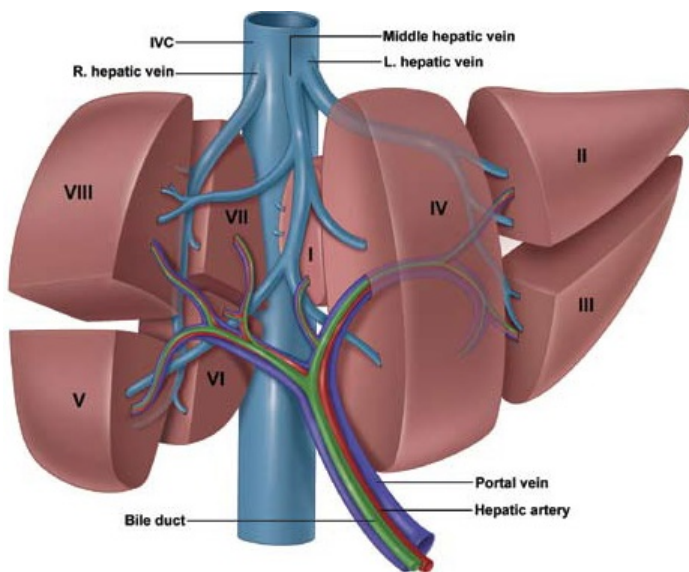
Vnitřní plocha (*facies visceralis*)



- 8 Dolní dutá žíla (*vena cava inferior*)
- 9 Vrátnicová žíla (*vena portae*)
- 10 Jaterní tepna (*arteria hepatica*)
- 11 Dolní okraj jater (*margo inferior*)
- 12 *Area nuda*

Obrázek 2.2: Brániční a vnitřní plocha jater. [5]

Játra lze členit nejen vnějším členěním na laloky, které jsou patrné na pohled, ale také vnitřním členěním na takzvané segmenty. Segmenty jsou určeny uspořádáním žil, cév a žlučovodů, proto je rozhraní jednotlivých segmentů velice variabilní. Nejčastěji se používá členění na osm segmentů dle Couinauda, které představuje přibližný stav s největší statistickou četností a je zobrazeno na obrázku 2.3. Játra se rozdělují podle tří horizontálních rovin určených hlavními větvemi jaterní žíly (*venae hepaticae*), a jedné horizontální roviny v úrovni pravé a levé větve vrátnicové žíly (*vena portae*). Členění jater na segmenty má svoje uplatnění v chirurgii. A to především pro chirurgické resekční zákroky, popis a lokalizaci ložiskových nálezů a transplantace části jater. [Čihák 2016], [Ehrmann a Hůlek 2010], [2]

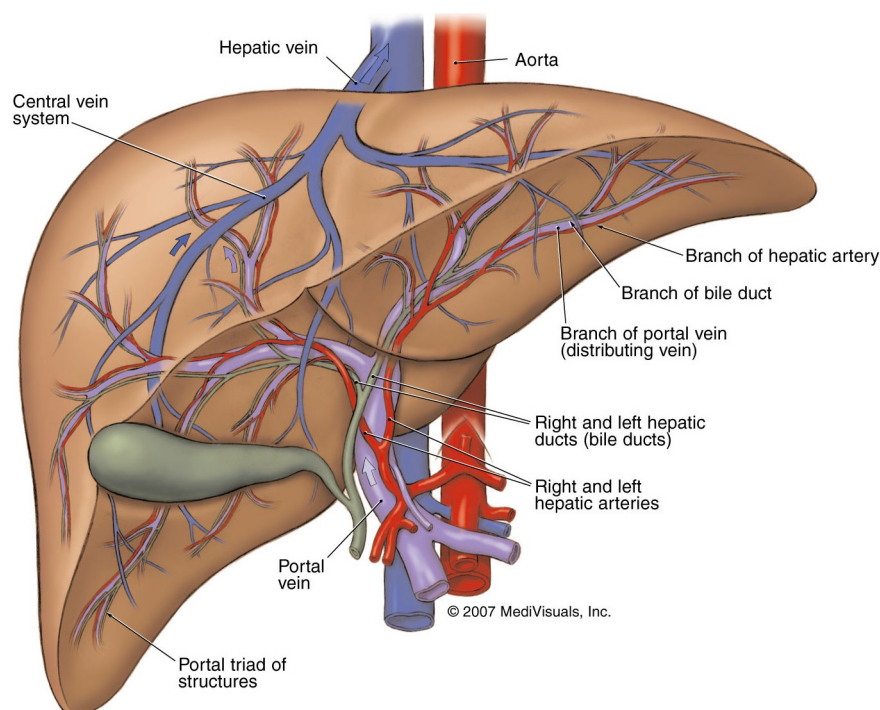


Obrázek 2.3: Členění jater dle Couinauda na osm segmentů. [6]

2.2.3 Krevní oběhy jater

V játrech se nacházejí celkem dva krevní oběhy a tři cévní stromy, což je velice ojedinělé. Jedná se o portální (funkční) krevní oběh a výživný (nutritivní) krevní oběh.

Portální (funkční) oběh začíná vrátnicovou žilou (*vena portae*). Vrátnicová žíla je tenkostěnná céva o průměru asi 15 mm, která přivádí krev ze žaludku, střeva, slinivky břišní (*pankreatu*), sleziny a žlučníku. V krvi proudící vrátnicovou žilou jsou tak obsaženy látky vstřebané v orgánech trávicí soustavy. Do jater vstupuje vrátnicová žíla v příčné vkleslině na vnitřní ploše jater, která se nazývá jaterní branka (*porta hepatis*). Po vstupu do jater se větví do pravého a levého jaterního laloku. Tato bifurkace má přibližně tvar písmene T. Další větvení vrátnicové žíly určuje takzvané funkční segmenty jater. V průměru jich bývá kolem dvaceti a jejich povodí nejsou striktně oddělena. Tudiž mezi sebou mohou komunikovat. Větvení vrátnicové žíly následně pokračuje až na kapilární úroveň. Tyto kapiláry přicházejí v jaterních lalůčkách (*lobulech*) do těsného kontaktu s jaterními buňkami (*hepatocyty*) a dochází k metabolizaci látek obsažených v krvi na další produkty. Ty poté tělo využívá ke stavbě, obnově, či k zajištění funkcí orgánů a tkání. Z jaterních lalůček je krev odváděna pomocí centrálních žil (*vena centralis*) do jaterních žil (*venae hepaticae*). Jaterní žíly, bývají celkem tři, dvě z pravého a jedna z levého laloku, opouštějí játra a po cca 1 cm ústí do dolní duté žíly (*vena cava inferior*). [Čihák 2016], [Dylevský 2009], [Dylevský 1995], [Ehrmann a Hůlek 2010]



Obrázek 2.4: Krevní oběhy jater. [9]

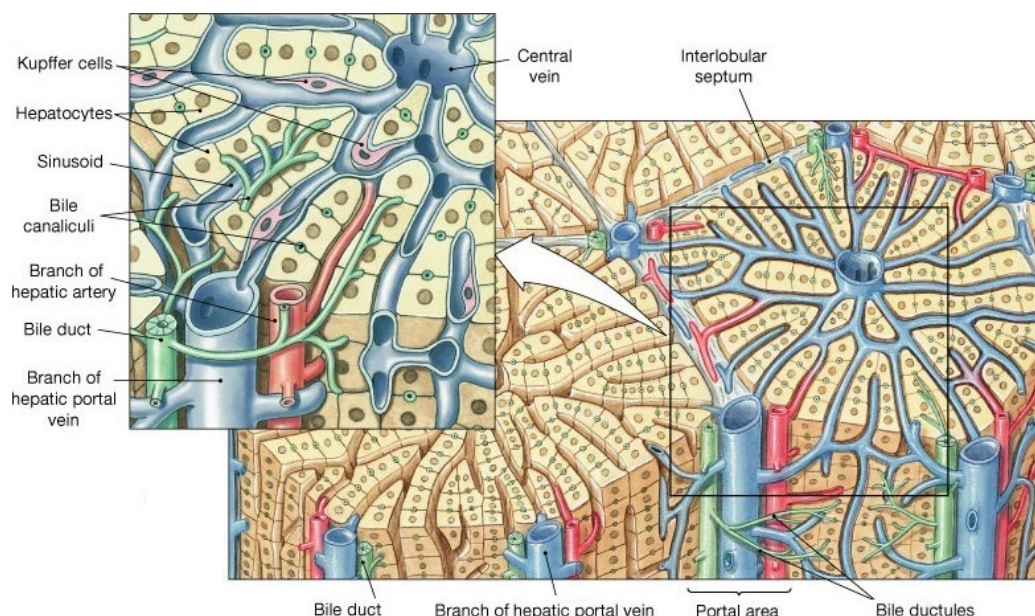
Výživný (nutritivní) krevní oběh zajišťuje jaterní tepna (*arteria hepatica*), která do jater přivádí krev bohatou na kyslík. Jaterní tepna, stejně jako vrátnicová žíla, vstupuje do jater v jaterní brance a stejně se také větví. Větvení pokračuje až na kapilární úroveň, kde kyslík zásobuje jaterní buňky a žlučové cesty. [Čihák 2016], [Dylevský 2009]

Větve jaterní tepny (*arteria hepatica*) jdou s větvemi vrátnicové žíly (*vena portae*) a k nim se přidávají ještě žlučovody. Tomuto uskupení se říká triáda (*trias*). Strukturu triády lze díky větvení přirovnat ke stromu. Větve jaterní žíly (*venae hepaticae*) ovšem probíhají jinudy. Větvení jednotlivých cév a žlučovodů je patrné z obrázku 2.4. [Čihák 2016], [Dylevský 2009], [Rezek 2012]

Játra jsou vysoce prokrveným orgánem. Protéká jimi přibližně 1,5 litru krve za minutu. Kolem 80% celkového objemu krve přitéká do jater vrátnicovou žilou (*vena portae*). Zbýlých 20% z celkového objemu přivádí do jater jaterní tepna (*arteria hepatica*). Průtok krve játry je regulovatelný na úrovni nejmenších cév. [Čihák 2016], [Dylevský 2009]

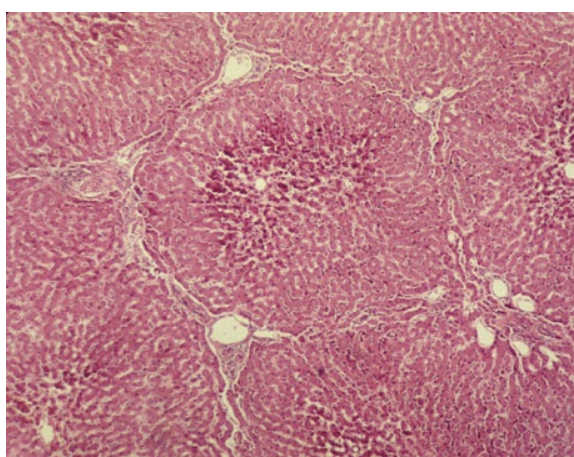
2.2.4 Mikrostruktura a základní jednotky jater

Jaterní tkáň je velice specifická. Označuje se jako parenchym a je tvořena jaterními buňkami (*hepatocyty*). Jaterní buňky tvaru polyedru mají průměr 20-30 μm . Tyto buňky uspořádané do dvou řad tvoří ploché a nepravidelné struktury nazývané jaterní trámce. Radiálně uspořádané trámce jaterních buněk spolu s cévami vytváří lalůček centrální žíly (*lobulus venae centralis*), viz obrázek 2.5. [Čihák 2016]

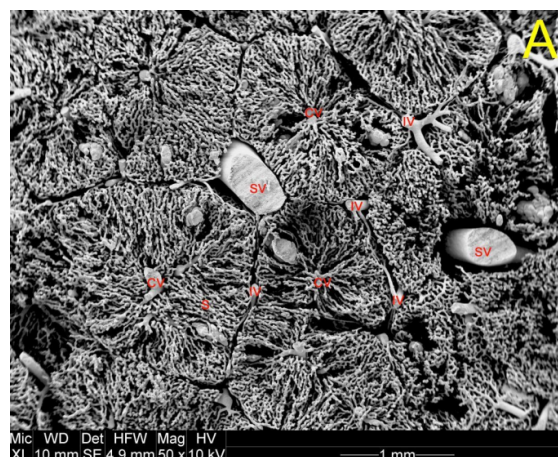


Obrázek 2.5: Mikrostruktura jaterní tkáň. Jaterní lalůček a jeho detail. [7]

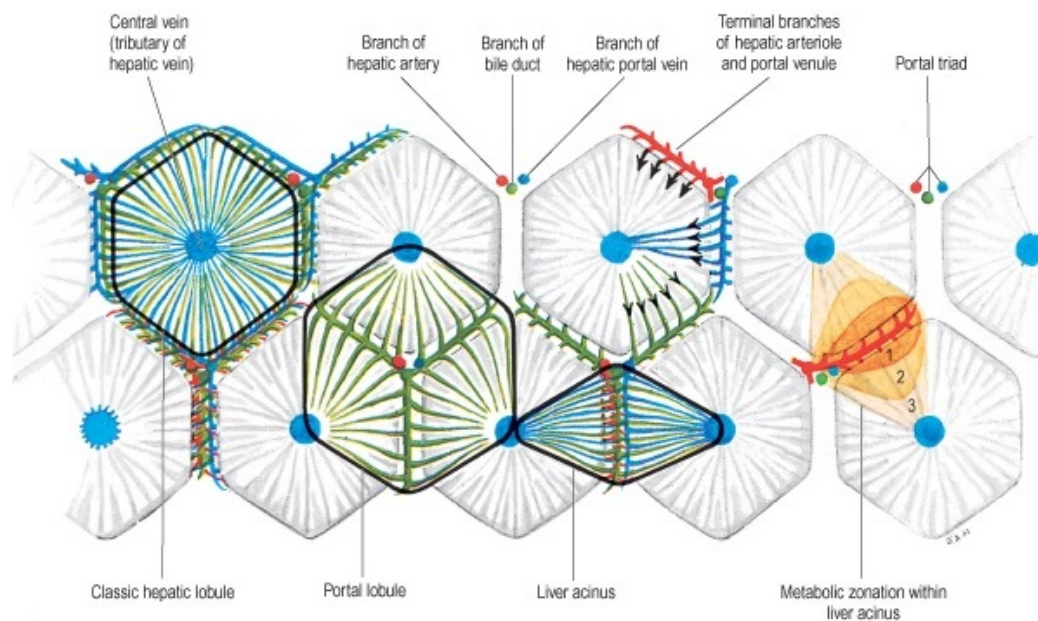
Lalůček centrální žíly, též nazývaný jaterní lalůček, je základní stavební (morfolo- gickou) jednotkou jater. Nikoliv však jednotkou funkční. Má tvar nepravidelného hranolu, jehož průměr se pohybuje kolem 1 mm a délka kolem 2 mm. Tvar lalůčku se velice často různí. Proto v publikacích i při modelování bývá idealizován na pravidelný šestihran. Takto pravidelný tvar se ale v reálu příliš často nevyskytuje. Středem lalůčku probíhá centrální žíla (*vena centralis*), kolem níž jsou hvězdčovitě uspořádány jaterní trávce. Mezi jednotlivými trávci probíhají jaterní sinusoidy. Sinusoidy jsou široké, ale tenkostěnné žilní útvary charakteru kapilár. Jaterní sinusoidy jsou velice dobře patrné na obrázku 2.7. Existují tři základní typy kapilár (souvislé, fenestrované a sinusoidy). Mezi jednotlivými jaterními buňkami se nachází žlučová kapilára (*canaliculus bilifer*). Žlučové kapiláry se sdružují v intralobulární (intratrabekulární) žlučovody a přivádějí žluč do Heringových kanálků a dále do mezilalůčkových (interlobulárních) žlučovodů (*ductus biliferi interlobulares*), které se nacházejí ve vrcholech jaterního lalůčku. Vrcholy jaterního lalůčku jsou rozeznatelné na mikroskopických řezech jako trojhranné a vazivem vyplněné struktury, které se nacházejí v místě styku tří jaterních lalůčků a označují se jako portobiliární prostory, viz obrázek 2.6. Celkem jsou ve vrcholech jaterních lalůčků (portobiliárních prostorech) situovány tři útvary. Jedná se o mezi- lalůčkovou žílu (*vena interlobularis*), mezilalůčkovou tepnu (*arteria interlobularis*) a mezilalůčkový žlučovod (*ductus biliferi interlobulares*). Tato trojice je také označována jako Glissonova trias (*trias hepatica*). Mezilalůčkovou tepnou je do lalůčku přiváděna tepenná krev a mezilalůčkovou žílou krev žilní. Smíšená tepenná a žilní krev protéká- jící sinusoidami přichází do kontaktu s jaterními buňkami a nakonec z lalůčku odtéká centrální žílou. Jeden jaterní lalůček tak má více přívodů krve. V jaterním lalůčku se nacházejí i jiné útvary, než výše zmíněné. Jedná se o Kupfferovy buňky, perisinusoidové buňky (Itoovy buňky), pit buňky a další.



Obrázek 2.6: Mikroskopický snímek jaterní tkáně. [8]



Obrázek 2.7: Korozivní preparát jaterní tkáně. Skenovací elektronová mikroskopie. [Eberlová et al. 2015]



Obrázek 2.8: Stavební a funkční jednotky jater. [10]

Za funkční jednotku jater je považován portální lalůček, též nazývaný lalůček vratnicové žíly (*lobulus venae interlobularis*). Na rozdíl od jaterního lalůčku je zásoben pouze jednou mezilalůčkovou žilou a tepnou, které se nacházejí v jeho středu.

Za základní funkční jednotku jater ovšem není považován ani portální lalůček, ale pouze jeho část. Jedná se o primární jaterní acinus. Ten má na průřezu tvar dvou trojúhelníků. Jednotlivé jednotky jaterní tkáně jsou znázorněny na obrázku 2.8.

[Čihák 2016], [Dylevský 2009], [Dylevský 1995], [Merkunová a Orel 2008]

2.2.5 Funkce jater

Játra zajišťují řadu životně důležitých funkcí. Jsou důležitým rezervoárem krve, která je do organismu vyplavována v případě krevních ztrát. Kromě toho ovlivňují také hemokoagulaci (srážení krve) tvorbou fibrinogenu a srážecích faktorů krve. Játra jsou také zdrojem tepla, které vzniká při intenzivních chemických přeměnách látek. Krev se tak v játrech ohřívá až na teplotu přes 40°C.

Játra mají významné detoxikační funkce. Odbourávají staré krvinky a hormony, například inzulin. Dále eliminují škodlivé mikroorganismy a další škodlivé látky vstřebané ve střevě a upravují další tok vstřebaných živin. Také rozkládají čpavek na močovinu, odbourávají alkohol z krve a snižují cholesterol.

Další funkcí je skladování látek. V játrech jsou skladovány cukry, vitamíny B12, D, E, K a také kovy, jako je železo, měď a kobalt.

Mezi sekreční funkce patří produkce žluči. Žluč je skladována ve žlučníku a podílí se na trávení.

Mezi metabolické funkce patří produkce bílkovin a lipoproteinů. Produkci glykogenu se játra podílí na udržování glykémie (koncentrace glukózy v krvi). [Čihák 2016], [Kittnar 2011], [Langmeier 2009], [Rezek 2012]

Specifickou funkcí jater je jejich schopnost regenerace. Velkou roli v tomto případě hrají perisinusoidové buňky (Itoovy buňky), které produkují růstový faktor. Regenerací je možno například odstranit toxické poškození. Zásadní roli ovšem regenerace hraje v případě patologických procesů, jako je například výskyt nádoru. Dojde-li ke ztrátě části jaterní tkáně, například jako následek chirurgického odstranění nádoru (resekce), je vyvoláno dělení jaterních buněk. To dokáže nahradit odstraněnou část tkáně. Práce [Gyuton a Hall 2006] uvádí, že játra dokáží nahradit až 70% svého objemu. Přestože se toto číslo může na první pohled jevit jako velmi vysoké, má i jaterní regenerace své limity. [Čihák 2016], [Gyuton a Hall 2006]

3 Výpočetní tomografie

Tomografie je zobrazovací technika, jejímž základem je zobrazování v řezech. Jedná se o strukturní zobrazování stavby bez nutnosti fyzického narušení celku. Název je odvozen z řeckých slov *tomos* = řez a *grapho* = psát. Přístroj používaný pro tomografii se nazývá tomograf a výsledný obraz se nazývá tomogram.

3.1 CT

Výpočetní tomografie (CT = *Computed Tomography*) je metoda rentgenového vyšetření využívaná hlavně ve zdravotnictví. V principu se využívá měření absorpce rentgenového záření ve vybrané vrstvě vyšetřovaného objektu za použití mnoha expozičních projekcí. Přičemž rentgenka a detektory jsou umístěné proti sobě a obíhají pacienta po kruhové trajektorii. Pacient leží na lůžku, které se kontinuálně posouvá. Výsledná trajektorie rentgenky kolem těla tak vytváří spirálu. Ze získaných dat z tomografu o absorpci rentgenového záření je nakonec pomocí počítače zrekonstruován plošný řez vyšetřovaným objektem. Tento řez je složený z pixelů (či voxelů) zobrazených ve stupních šedé. Výsledná absorpce (odstín šedi) je číselně vyjádřena v hodnotách takzvané denzity v Hounsfieldových jednotkách (HU = *Hounsfield unit*). CT snímek jater je znázorněn na obrázku 3.1.



Obrázek 3.1: CT snímek jater. [11]

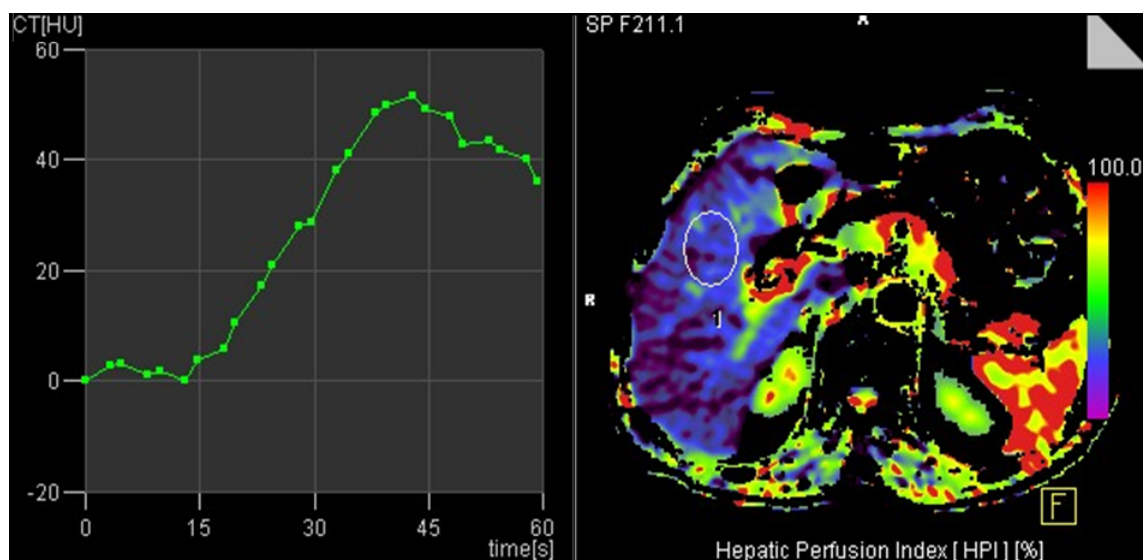
Data z vyšetření jsou standardně ukládána ve formátu DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*). Jedná se o formát obrazu pro medicínské využití, který obsahuje informace obrazové, o použitém přístroji, pacientovi, formátu obrazu a technice akvizice. Tato data jsou značně objemná a tak může být náročné jejich uchovávání.

3.2 Perfuzní CT

Pro následující část byly poznatky čerpány především z publikací [Ferda et al. 2009], [Mírka a Ferda 2015], [Liška et al. 2013], z přednášky [Mírka et al.] a slovníku [3].

Perfuzní CT (PCT = *Perfusion Computed Tomography*) je relativně nová metoda, jež se začala plně rozvíjet až po roce 2000. V principu se jedná o dynamické skenování prokrvené tkáně sériově opakované v intervalech 1-2,5 s. PCT je založeno na vyhodnocování změn denzity tkáně po rychlé nitrožilní aplikaci malého množství (bolusu) kontrastní látky. Převážně jsou používány jódové kontrastní látky, jež jsou aplikovány rychlostí 5-7 ml/s v množství 40-50 ml. Metoda PCT využívá lineární závislosti mezi koncentrací jódové kontrastní látky v tkáni a denzitou vyjádřenou pomocí Hounsfieldových jednotek. Data vyhodnocující změny denzity jsou následně použita pro konstrukci křivky syčení tkáně (TAC = *Time Attenuation Curve*). Při znalosti křivky syčení a následné aplikaci matematických modelů lze nakonec získat hodnoty jednotlivých farmakokinetických parametrů, podrobněji viz níže. Jako matematický model je používána například momentová metoda, slope metoda, dual-slope metoda, metody kompartmentové analýzy, Patlakova analýza či dekonvoluční metoda.

Výstupem perfuzního CT vyšetření jsou tedy hodnoty farmakokinetických parametrů vyjádřeny číselně, ale také pomocí barevných perfúzních map. Tyto mapy slouží pro zjednodušení lokalizaci poruch prokrvení. Platí, že vyšší hodnoty jsou znázorněny žlutou a červenou barvou a nižší hodnoty jsou znázorněny fialovou a modrou barvou. Křivka syčení tkáně a barevná perfúzní mapa jsou zobrazeny na obrázku 3.2.



Obrázek 3.2: PCT. Vlevo: křivka syčení tkáně (TAC). Vpravo: barevná perfúzní mapa. [Mírka et al.]

Základní perfuzní (farmakokinetické) parametry

Základními perfuzními parametry jsou objem krve, průtok krve, střední tranzitní čas, čas do maxima, drenážní čas, a cévní permeabilita. V případě jater se ještě navíc vyhodnocuje arteriální perfuze, portální perfuze a arteriální hepatický index.

Objem krve ($TBV = Tissue\ blood\ volume$)

Objem krve, který proteče tkání odpovídá ploše pod křivkou sycení. Tento parametr nezahrnuje krev stagnující v extracelulárním (mimobuněčném) prostoru [Mírka a Ferda 2015]. Udává se v jednotkách [ml/100 ml] nebo [ml/100 g].

Průtok krve ($TBF = Tissue\ blood\ flow$)

Jedná se o průtok krve tkání, někdy také označovaný jako perfuze ($P = Perfusion$). Je vyjádřen jako podíl objemu krve a středního tranzitního času [Mírka a Ferda 2015]. Udává se v jednotkách [ml/100 ml tkáň/min] nebo [ml/100 g tkáň/min].

Střední (průměrný) tranzitní čas ($MTT = Mean\ transit\ time$)

Tento parametr udává jednu polovinu časového intervalu mezi počátkem vzestupu a koncem poklesu křivky sycení. Střední tranzitní čas určuje rychlost cirkulace, perfuzní tlak a je odvozen jako poměr objemu krve a průtoku krve [Mírka a Ferda 2015].

Čas do maxima ($TTP = Time\ to\ peak$)

Čas do maxima je čas od počátku sycení do dosažení maximální denzity tkáňe. Stejně jako střední tranzitní čas (MTT) určuje rychlost cirkulace, ale snadněji se měří [Mírka a Ferda 2015].

Drenážní čas ($TTD = Time\ to\ drain$)

Drenážní čas je průměrný čas, za který opustí kontrastní látka vyšetřovaný voxel tkáňe [Mírka a Ferda 2015].

Cévní permeabilita ($P, K^{trans} = Permeability$)

Permeabilita je definovaná přechodem krve do extracelulárního prostoru. Tento parametr odpovídá rozdílu mezi nativní denzitou a denzitou po prvním oběhu kontrastní látky na křivce sycení. Může být vyjádřena jako permeabilita vztahovaná na plochu kapilárního lůžka ($PS = permeability\ surface-area\ product$) dle vztahu

$$PS = -TBF \cdot \ln(1 - E), \quad (3.1)$$

kde TBF je průtok a E značí extrakční frakci [Mírka a Ferda 2015]. Cévní permeabilita koreluje s mírou neoangiogeneze (cévní novotvorbou). Zvýšená permeabilita indikuje výskyt nádoru. Vyhodnocování permeability se uplatňuje pro stanovení léčby i posouzení jejího efektu. Udává se v jednotkách [ml/100 ml tkáň/min] nebo [ml/100 g tkáň/min].

Arteriální perfuze a portální perfuze

Rozdělení perfuze na dvě složky, arteriální perfuzi a portální perfuzi, je možné pouze u vyšetření jater. Toto rozdělení koresponduje s anatomicou stavbou jater. Arteriální perfuze (portální perfuze) je perfuze do (po) momentu maximálního nasycení sleziny [Mírka a Ferda 2015]. Oba parametry se udávají v jednotkách [ml/100 ml tkáně/min] nebo [ml/100 g tkáně/min].

Arteriální hepatický index (Jaterní perfuzní index)

Tento parametr je poměrem arteriální a celkové perfuze [Mírka a Ferda 2015]. Udává se v [%].

Perúzní CT vyšetření má samozřejmě své výhody i nevýhody. Nesporná výhoda je možnost využití lineárního vztahu mezi dezitou a koncentrací kontrastní látky. Díky čemuž lze jednoduše určit farmakokinetické parametry. Další výhodou je, že PCT poskytuje kromě údajů o perfúzi také kvalitní anatomicou informaci. V neposlední řadě je tato metoda výhodná díky své nízké variabilitě mezi pozorovateli i mezi opakovanými hodnoceními. Naopak značnou nevýhodou perfúzního CT vyšetření je vysoká radiační zátěž pacienta. Vzhledem k dynamickému skenování v delším časovém intervalu se může jednat až o desetinásobné hodnoty oproti standardnímu vyšetření.

PCT je vyšetření hodnotící úhrnnou denzitu tkáně obsahující mikrocévy, které nejsou pomocí klasického CT viditelné. PCT tedy nehodnotí jednotlivé viditelné cévy. V současnosti se jedná o nejrozšířenější radiologickou metodou pro zobrazení perfúze. Jedním z hlavních využití této metody je posouzení efektu léčby nádorových onemocnění. PCT totiž dokáže velmi dobře zachytit proces cévní novotvorby (neoangiogenezi). Neoangiogeneze umožňuje rozvoj metastáz a vzniká v důsledku výskytu nádoru, pro který již není dostačující přísun kyslíku z okolí tkáně. Jelikož vysoká cévní novotvorba indikuje agresivní nádor, jsou na základě míry neoangiogeneze vybíráni pacienti vhodní pro biologickou léčbu. Pro posouzení účinnosti léčby je nezbytné provést srovnávací vyšetření před zahájením léčby a další po několika cyklech chemoterapií.

Pro vyšetřování perfúze se kromě perfuzní výpočetní tomografie (PCT) používají i další metody. Jedná se například o jednofotonovou emisní výpočetní tomografii (SPECT), pozitronovou emisní tomografii (PET), magnetickou rezonanci (MRI), kontrastní ultrasonografii (CEUS) nebo planární scintigrafii. Vyšetření kontrastní ultrasonografií a magnetickou rezonancí nezatěžuje pacienty radiací, ale je technicky náročnější než PCT.

4 Hierarchické modelování proudění na stromových strukturách

Modelování hierarchického proudění na stromových strukturách se věnuje množství literatury a odborných článků. Ty se zabývají nejen různými metodami modelování, ale také konkrétními metodami řešení. Některé články se zaměřují na získávání dat charakterizujících tkáň pomocí výpočtů či experimentálních měření. V neposlední řadě se pozornost zaměřuje také na získávání informací a dat o geometrii dané tkáně.

Hierarchický přístup modelování stromových struktur lze aplikovat na různé orgány lidského těla. Nejčastěji se jedná o srdce, játra nebo mozek.

Práce [Michler et al. 2013] se zaměřuje na simulace koronární perfúze srdce. K tomuto účelu je použit multi-kompartmentový model využívající Darcyho zákona. Jednotlivé kompartmenty jsou definované na základě průměru a délky cév. Takovéto kompartmenty jsou propojeny skrze zřídla a propady. Všechny kompartmenty pak společně prostorově koexistují na jedné oblasti. Z důvodu náročnosti výpočtu byly numerické simulace provedeny na modelu zahrnující tři kompartmenty. Použití multi-kompartmentových modelů je obecně v obdobných případech velice oblíbené, což je patrné například z [Rohan et al. 2012] a celé řady dalších.

Při konkrétním zaměření na játra je cílem vyvinout komplexní model, který by mohl pomoci při plánování chirurgických zákroků (operací) jater. Další požadavek na takový model je například, aby dokázal predikovat změny jaterní perfúze způsobené onemocněními nebo chirurgickými resekcemi.

Celá problematika numerického modelování průtoku krve játry bývá kvůli své komplikovanosti rozdělována na několik dílčích problémů, popisovaných pomocí několika různých modelů. Každý z těchto modelů obvykle popisuje jinou škálu krevního řečiště.

V [Rohan et al. 2016b] jsou například použity dva modely, které jsou vzájemně propojeny skrze zřídla a propady. První model je založený na Bernoulliho rovnici a rozšířený o členy pro respektování tlakových ztrát. Tento 1D model je použit pro popis proudění v největších cévách krevního řečiště jater. Druhý model je 3D multi-kompartmentový. Tento model je použit nejen pro popis proudění v nižších hierarchiích cévních stromů, ale i pro popis perfúze v jaterním parenchymu. Pro realizaci těchto modelů je nezbytné nejprve získat potřebné informace. Jedná se o hodnoty parametrů modelů a údaje o geometriích jednotlivých úloh.

Základem je tedy zjistit reálnou geometrii jater, jaterního parenchymu a větších cévních struktur jater. Tyto informace mohou být získány pomocí CT vyšetření, eventuálně vyšetření magnetickou rezonancí (MRI). Pro získání těchto geometrických údajů byla vyvinuta řada softwarových nástrojů, jako například DICOM2FEM, LISA a VTreeGen,

viz [Lukeš et al. 2014].

Informace o reálné geometrii jater jsou získány právě pomocí volně dostupného softwaru DICOM2FEM. DICOM2FEM je nástroj provádějící poloautomatickou segmentaci CT snímků, který je přístupný na [Lukeš]. Jak již samotný název softwaru napovídá, jsou data z CT vyšetření, která jsou uložena ve formátu DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*), pomocí tohoto softwaru převedena do konečnoprvkové sítě, jež je uložena do formátu VTK (*Visualization Toolkit*).

Pro získání geometrie větších cévních struktur jater slouží softwary LISA a VTreeGen. LISA (*Liver Surgery Analyser*), viz [Jiřík], je software schopný z dat z perfúzního CT vyšetření určit geometrii cévních struktur jater. Detekce cévních struktur je velice komplikovaná a proto je pomocí LISA realizována pouze částečně. A to jen pro hlavní část cévního stromu obsahující cévy do jistého průměru. Následně jsou pomocí softwaru VTreeGen uměle vygenerovány zbylé části cévních stromů s dobře definovanou hierarchií.

Poté, co jsou získány informace o reálné geometrii úlohy, lze již provádět simulace perfúze jater. Přestože zůstává nevyřešena otázka, jak získat další potřebné parametry modelů, které charakterizují tkáň.

Na získání dat charakterizujících tkáň se zaměřuje například [Debbaut et al. 2012]. Článek je konkrétně zaměřen na mikroúroveň tkáně jater. Ta bývá často reprezentovaná idealizovaným jaterním lalůčkem. V [Debbaut et al. 2012] je ale použit reálný korozivní preparát tkáně jater, čímž je rekonstruována geometrie jaterních sinusoid. Pomocí mikro-CT snímku tohoto preparátu a výpočetních metod dynamiky tekutin jsou nakonec získány více adekvátní a kvantitativní charakterizace jaterní mikrocirkulace, v tomto případě se jedná o hodnoty tenzoru permeability a hodnoty porozity.

Dalšími velice často používanými metodami pro získání tkáňových charakteristik jsou průměrovací metody nebo metoda homogenizace. Různými průměrovacími metodami pro stanovení například tenzoru permeabilit se zabývá [Vankan et al. 1997], [Huyghe a Campen 1995] a také [Hyde et al. 2013]. Homogenizace je například použita v pracích [Rohan a Cimrman 2010], [Hyde et al. 2013], [Rezek 2012] a mnohých dalších.

5 Multi-kompartmentový model perfúze jater

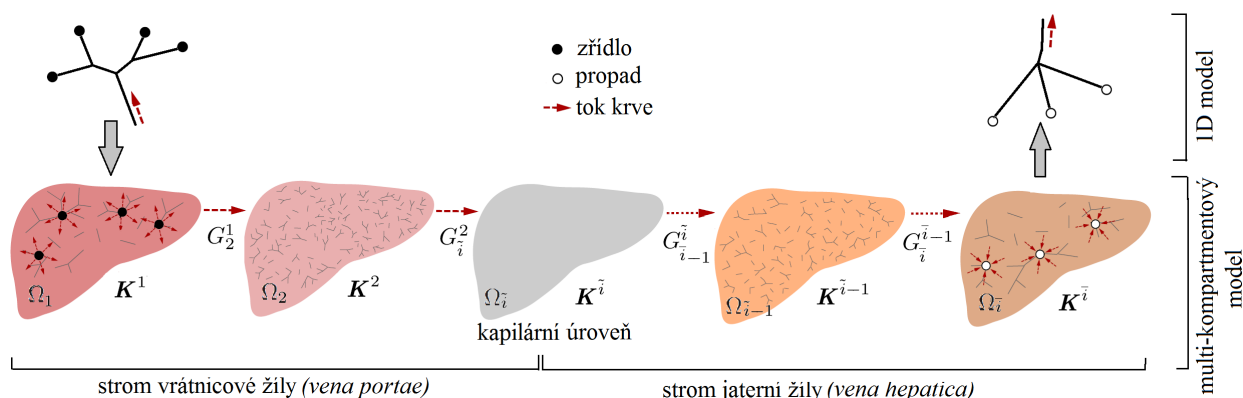
Perfúzi jater, zjednodušeně průtok krve porézním prostředím jater, lze popsat například pomocí multi-kompartmentových modelů, viz výše. Právě multi-kompartmentové modely jsou vynikajícím nástrojem pro popis proudění v komplikované a hierarchické struktuře cévního řečiště jater a to včetně mikroúrovně zahrnující struktury jaterních lalůčků (*lobulů*).

Struktura kompartmentů

Jednotlivé kompartmenty mohou být asociovány jednak s jaterními segmenty, jež jsou určeny uspořádáním cév a udávají prostorovou lokalizaci v játrech, ale také s hierarchiemi, které odrážejí složitost větvení všech tří jaterních cévních stromů, viz kapitola 2. V této diplomové práci, stejně jako v pracích [Brašnová 2014], [Houdek 2015], [Lukeš et al. 2014], [Michler et al. 2013], [Rohan a Lukeš 2017], [Rohan et al. 2016a], [Rohan et al. 2016b] a dalších se z hlediska zjednodušení dělení jater na segmenty neuvažuje. Kompartmenty jsou tedy reprezentovány pouze pomocí hierarchií cévních stromů. Přestože na kapilární úrovni dochází k vzájemnému průniku cévních stromů, jsou tyto z hlediska hierarchií posuzovány vždy odděleně. Kompartmenty jsou ustanoveny jako propojené části cévního stromu. Kdy každý kompartment zahrnuje ty části cévního stromu, které jsou tvořeny cévami pouze určitého průměru. Ve většině případů je pomocí kompartmentů popisován pouze portální (funkční) krevní oběh jater obsahující dva cévní stromy, strom portální (vrátnicové) žíly (*vena portae*) a strom jaterní žíly (*vena hepatica*). Výživný (nutritivní) krevní oběh jater obsahující strom jaterní tepny (*arteria hepatica*) nebývá uvažován, například vzhledem k minoritnímu objemu krve proudícím v tomto oběhu.

Kompartiment je tedy tvořen kontinuem zaujímající oblast $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. Vlastnosti jednotlivých kompartmentů jsou určeny především permeabilitami K a takzvanými perfúzními parametry G . Permeabilita K je schopnost porézního materiálu propouštět tekutinu, do jisté míry souvisí s geometrií cévního stromu a je udávaná v jednotkách $[m^2 \cdot (Pa \cdot s)^{-1}]$. Permeabilita v kontextu multi-kompartimentového modelu je tak jiná veličina než permeabilita získaná z perfúzního CT vyšetření, viz kapitola 3. Perfúzní parametr G určuje propustnost propojení mezi dvojicí kompartmentů, je definován pouze v kontextu modelu a je udáván v jednotkách $[(Pa \cdot s)^{-1}]$.

Obecnou strukturu multi-kompartimentového modelu, tvořeného jednotlivými kompartmenty ilustruje obrázek 5.1. Na témže obrázku je rovněž patrné propojení 1D modelu proudění a 3D multi-kompartimentového modelu jaterní perfúze realizované skrze zřídla a propady popisované v kapitole 4.



Obrázek 5.1: Struktura multi-kompartimentového modelu a jeho propojení s 1D modelem proudění skrze zřídla a propady. [Rohan et al. 2016a]

5.1 Formulace modelu perfúze

Model perfúze je odvozen pomocí několika rovnic a vztahů, které idealizují reálné a velice komplikované proudění krve v játrech a reflektují vlastnosti jaterní tkáně. Jedná se především o rovnici kontinuity, Darcyho zákon, rovnici popisující tok mezi kompartmenty modelu a vztah zahrnující propojení s 1D model reprezentované zřídly a propady.

5.1.1 Rovnice kontinuity

Ve fyzice se pomocí rovnice kontinuity vyjadřuje zákon zachování určité veličiny pomocí rozložení této veličiny v čase a prostoru. V této práci se jedná o bilanci objemu tekutiny, tedy o zákon zachování objemu krve. Obecně je uvažován případ stacionárního proudění nestlačitelné tekutiny. Rovnice kontinuity je definována ve tvaru

$$\operatorname{div} \mathbf{w} = \nabla \cdot \mathbf{w} = 0, \quad (5.1)$$

kde div je matematický operátor divergence, který udává zřídlovost vektorového pole a \mathbf{w} je vektorová funkce efektivní rychlosti tekutiny udávaná v jednotkách $[m \cdot s^{-1}]$. Vztah (5.1) tedy vyjadřuje skutečnost, že tekutina se nikde nevytváří ani se neztrácí, čili objem tekutiny zůstává zachován.

5.1.2 Darcyho zákon

Jelikož lze jaterní parenchym považovat za porézní materiál, lze také pro popis proudění v něm použít Darcyho zákon, který popisuje difúzní rychlost tekutiny. Darcyho zákon je matematický vztah zformulovaný na základě experimentálních měření, který definuje rychlost průtoku tekutiny pevným porézním prostředím. Jde o lineární závislost rychlosti

proudění tekutiny na rozdíl tlaků proudícího média a vzdálenosti sledovaných bodů. V diferenciálním tvaru je Darcyho zákon definován ve tvaru

$$\mathbf{w} = -\mathbf{K}\nabla p, \quad (5.2)$$

kde \mathbf{w} je vektorová funkce efektivní rychlosti tekutiny, p je tlak proudícího média udáván v jednotkách $[Pa]$, ∇p je gradient tlaku proudícího média a \mathbf{K} je tenzor permeability porézního prostředí udáván v jednotkách $[m^2 \cdot (Pa \cdot s)^{-1}]$.

5.1.3 Tok mezi kompartmenty

Dále je nutné do multi-kompartmentového modelu perfúze zahrnout také vztah popisující výměnu tekutiny mezi jednotlivými dvojicemi kompartmentů. Mezikompartmentový tok mezi dvojicí kompartmentů i a j označený \mathcal{J}_j^i je definován jako součin perfúzního parametru G_j^i pro dvojici kompartmentů i a j a rozdíl tlaků v i -tém a j -tém kompartmentu, viz rovnice (5.3), kde \bar{i} je celkový počet kompartmentů v modelu.

$$\mathcal{J}_j^i = G_j^i (p^i - p^j), \quad \text{kde } i, j = 1, 2, \dots, \bar{i} \quad (5.3)$$

Z definice mezikompartmentového toku vztahem (5.3) plyne, že $\mathcal{J}_j^i = -\mathcal{J}_i^j$.

Pokud kompartmenty i a j jsou propojené, platí $G_j^i = G_i^j$. V případě, že tyto kompartmenty propojené nejsou, a tedy mezi nimi nemůže probíhat výměna tekutiny, platí $G_j^i \equiv 0$.

5.2 Okrajová úloha pro formulaci multi-kompartmentového modelu perfúze

Multi-kompartmentový model perfúze jater je popsán pomocí takzvané stavové rovnice. Pro její odvození je využita rovnice kontinuity (5.1), Darcyho zákon (5.2), vztah (5.3) a také poznatky z [Brašnová 2014], [Rohan et al. 2016a] a [Rohan et al. 2014]. Stavová úloha je okrajová úloha definovaná pomocí diferenciální rovnice a okrajových podmínek.

Diferenciální rovnice pro stavovou úlohu je na základě výše uvedeného definována ve tvaru

$$\nabla \cdot \underbrace{(-\mathbf{K}^i \nabla p^i)}_{\mathbf{w}^i} + \sum_j \underbrace{G_j^i (p^i - p^j)}_{\mathcal{J}_j^i} = f^i, \quad \text{na } \Omega_i \setminus \Sigma_i, \text{ pro } i \neq j, \quad (5.4)$$

kde $i, j = 1, 2, \dots, \bar{i}$ jsou indexy kompartmentů, Ω_i je oblast zaujímaná i -tým kompartmentem, Σ_i je oblast s předepsaným tlakem, \mathbf{K}^i je tenzor permeability i -tého kompartmentu, p^i (p^j) je tlak v i -tém (j -tém) kompartmentu, f^i je externí vtok do i -tého kompartmentu z 1D modelu proudění reprezentovaný zřídly a propady a G_j^i je

perfúzní parametr mezi kompartmenty i a j .

Pro rovnici (5.4) jsou definovány následující okrajové podmínky (5.5) a (5.6)

$$\mathbf{n} \cdot \mathbf{w}^i = -\mathbf{n} \cdot \mathbf{K}^i \nabla p^i = 0 \quad \text{na } \partial\Omega_i, \quad (5.5)$$

$$p^i = \bar{p}^i \quad \text{na } \partial\Sigma_i, \quad (5.6)$$

kde $\partial\Omega_i$ je hranice oblasti, kterou zaujímá i -tý kompartment a \bar{p}^i je předepsaný tlak v i -tém kompartmentu. Okrajová podmínka (5.5) vyjadřuje, že tok na hranici kompartmentu (povrchu jater) je nulový. Okrajová podmínka (5.6) je Dirichletovou podmínkou.

Realizace numerického modelu bude provedena pomocí metody konečných prvků v softwaru SfePy (*Simple Finite Elements in Python*). Tento open source MKP software pracuje se slabou formulací problému, podrobně viz [Cimrman 2016] a [Cimrman 2014]. Z tohoto důvodu je nezbytné pro následnou implementaci převést do této slabé formulace i stavovou úlohu vyjádřenou vztahy (5.4), (5.5) a (5.6). Rovnice (5.4) je tedy postupně vynásobena funkcí testovacího tlaku q^i , zintegrována přes oblast Ω_i , integrována po částech a nakonec je s využitím Gaussova teorému získána slabá formulace v následujícím tvaru

$$\int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} \mathbf{K}^i \nabla p^i \cdot \nabla q^i + \int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} \sum_j G_j^i (p^i - p^j) q^i = \int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} f^i q^i, \quad \forall q^i \in Q^i, \quad (5.7)$$

kde Q^i je množina všech dostatečně regulárních funkcí, které jsou nulové na $\partial\Sigma_i$.

Výsledkem stavové úlohy je tedy rozložení tlaků v jednotlivých kompartmentech $\mathbf{p} = (p^1, p^2, \dots, p^{\bar{i}})$, které vyhovuje rovnici (5.7).

5.3 Úloha identifikace

Značnou nevýhodou modelů perfúze jater, a obecně i modelů popisujících chování tkání živých organismů, bývá obtížnost stanovení jejich parametrů. Některé parametry, jako například tenzory permeabilit \mathbf{K}^i , jsou do značné míry svázány s geometrií cévních stromů. Jejich hodnoty lze tedy získat například na základě procesu průměrování pro daný typ mikrostruktury. Tento proces byl navržen v práci [Vankan et al. 1997], kde byla použita teorie odvozená v práci [Huyghe a Campen 1995]. A zároveň je zohledněn článek [Hyde et al. 2013]. Ovšem jiné parametry jsou definovány pouze v kontextu modelu a nelze je určit přímo, ani je nelze změřit. V případě modelů perfúze jater lze do této kategorie zařadit mezikompartimentové perfúzní parametry G_j^i . Tato diplomová práce se zabývá jedním z možných přístupů, jak získat hodnoty právě takovýchto parametrů. A tím je metoda identifikace.

Metodu identifikace je možné použít i pro stanovení hodnot parametrů permeabilit \mathbf{K}^i . Nicméně na základě předpokladu značné časové náročnosti tohoto postupu bude

v této práci prováděna identifikace pouze perfúzních parametrů G_j^i .

Další metoda pro stanovení hodnot mezikompartmentových perfúzních parametrů G_j^i multi-kompartmentového modelu perfúze jater je použita například v práci [Houdek 2015], kde je opět čerpáno z publikací [Vankan et al. 1997], [Huyghe a Campen 1995] a článku [Hyde et al. 2013]. Tato metoda je jistým rozšířením procesu průměrování uvedeného výše, kdy je nutné znát popis proudění na stromové struktuře.

Při formulaci úlohy identifikace je čerpáno především z [Rohan a Lukeš 2017] se zohledněním [Rohan et al. 2016b]. Tato úloha identifikace je tedy formulována jako optimalizační úloha. Hledány jsou optimalizační parametry označené $\alpha = (\alpha_j^i)$, pro něž platí

$$G_j^i = \bar{G} \cdot \alpha_j^i, \quad (5.8)$$

kde \bar{G} je konstanta taková, že $\bar{G} > 0$. Pro nepropojené kompartmenty ovšem platí $G_j^i \equiv 0$ viz výše. A tudíž v takovémto případě je optimalizační parametr nulový a tedy platí $\alpha_j^i = 0$.

Dále je zavedena účelová funkce označená φ dle [Rohan a Lukeš 2017] ve tvaru

$$\varphi(\alpha, \mathbf{p}) = \sum_i \int_{\Omega_i} \sum_{j>i} \left| \underbrace{G_j^i(\alpha_j^i)(p^i - p^j)}_{\mathcal{J}_j^i} - \bar{\mathcal{J}}_j^i \right|^2, \quad (5.9)$$

kde \mathcal{J}_j^i tok mezi kompartmenty i a j definovaný rovnicí (5.3) a $\bar{\mathcal{J}}_j^i$ je optimální hledaný (v ideálním případě změřený) tok mezi kompartmenty i a j .

Optimalizační parametry α jsou hledány takovým způsobem, aby byla minimalizována účelová funkce (5.9). Čili je hledáno

$$\min \varphi(\alpha, \mathbf{p}),$$

kde $\mathbf{p} = \mathbf{p}(\alpha)$ je rozložení tlaků v jednotlivých kompartmentech, jež je řešením stavové úlohy (5.7).

5.4 Citlivostní analýza

Citlivostní analýza je chápána jako vyhodnocení citlivostních vztahů, které vyjadřují závislost změny účelové funkce φ na změnu optimalizačních parametrů α při respektování závislosti stavových proměnných.

Při formulaci citlivostních vztahů se vychází z [Rohan a Lukeš 2017] a [Rohan 2012].

Jsou definovány následující bilineární formy $a^i(p, q)$, $b^{ij}(p, q)$ a lineární funkcionál $g^i(q)$.

$$a^i(p, q) = \int_{\Omega_i} \mathbf{K}^i \nabla p \cdot \nabla q, \quad b^{ij}(p, q) = \int_{\Omega_i} G_j^i p q, \quad g^i(q) = \int_{\Omega_i} f^i q.$$

5.4.1 Adjungovaná úloha

Dále je zavedena adjungovaná proměnná označená λ . Jedná se o adjungovanou proměnnou ke stavové proměnné tlaku p . Následně je užitím Lagrangeovy funkce (Lagrangianu) definovaném v [Rohan a Lukeš 2017] odvozena adjungovaná rovnice v následujícím tvaru.

$$a^i(q, \lambda^i) + \sum_{j \neq i} b_\alpha^{ij}(q, \lambda^i - \lambda^j) = -\delta_{p^i} \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}; q), \quad \forall q \in Q \quad (5.10)$$

Za člen na pravé straně rovnice (5.10) je dosazen výraz (5.11) po provedení substituce $\delta p^i = q$.

$$-\delta_{p^i} \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}; \delta p^i) = -\sum_{j \neq i} 2 \int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} (G_j^i (p^i - p^j) - \bar{J}^{ij}) G_j^i \delta p^i \quad (5.11)$$

Zavedení adjungované proměnné λ a formulace adjungované úlohy (5.10) je efektivní postup použitelný pro výpočet totálního diferenciálu. Metoda adjungované proměnné má několik podstatných výhod. Mezi něž patří přesnost výpočtu gradientu a výpočtová nenáročnost metody, která je nezávislá na počtu optimalizačních proměnných, viz [Rohan 2012].

5.4.2 Totální diferenciál $\delta_\alpha^{\text{tot}} \varphi$

Totální diferenciál $\delta_\alpha^{\text{tot}} \varphi$ je vyčíslen pomocí následující rovnice, kde jsou za výrazy na pravé straně dosazeny rovnice (5.13) a rovnice (5.14), ve které byly provedeny substituce $p = p^i - p^j$ a $q = \lambda^i$.

$$\delta_\alpha^{\text{tot}} \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}(\boldsymbol{\alpha}); \delta \boldsymbol{\alpha}) = \delta_\alpha \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}; \delta \boldsymbol{\alpha}) + \sum_i \sum_{j \neq i} \delta_\alpha b_\alpha^{ij}(p^i - p^j, \lambda^i) \circ \delta \boldsymbol{\alpha} \quad (5.12)$$

$$\delta_\alpha \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}; \delta \boldsymbol{\alpha}) = \sum_i \int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} 2 \sum_{j > i} (G_j^i(\alpha_j^i) (p^i - p^j) - \bar{J}_j^i) (p^i - p^j) \bar{G} \delta \alpha_j^i \quad (5.13)$$

$$\delta_\alpha b_\alpha^{ij}(p, q) \circ \delta \boldsymbol{\alpha} = \int_{\Omega_i \setminus \Sigma_i} p q \bar{G} \delta \alpha_j^i \quad (5.14)$$

5.4.3 Kontrola výpočtu totálního diferenciálu pomocí konečných diferencí

Správnost výpočtu totálního diferenciálu $\delta_\alpha^{\text{tot}} \varphi$ je vhodné ověřit pomocí nějaké další metody. Pro tento účel byla zvolena metoda konečných diferencí. Výpočet totálního

diferenciálu $\delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi$ pomocí metody konečných diferencí lze vyjádřit vztahem

$$\delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi \approx \frac{\varphi(\alpha_j^i + \Delta\alpha_{j_e}^i) - \varphi(\alpha_j^i - \Delta\alpha_{j_e}^i)}{2 \cdot \Delta\alpha_{j_e}^i}, \quad (5.15)$$

kde účelová funkce φ je dána vztahem (5.9), $\Delta\alpha_{j_e}^i$ je krok difference a e je index elementu konečnoprvkové sítě.

Za krok difference je zvolena nějaká velmi malá hodnota. O toto malé číslo je vychýlena pouze hodnota optimalizačního parametru α_j^i příslušná elementu e , hodnoty α_j^i na všech ostatních elementech zůstávají nezměněné.

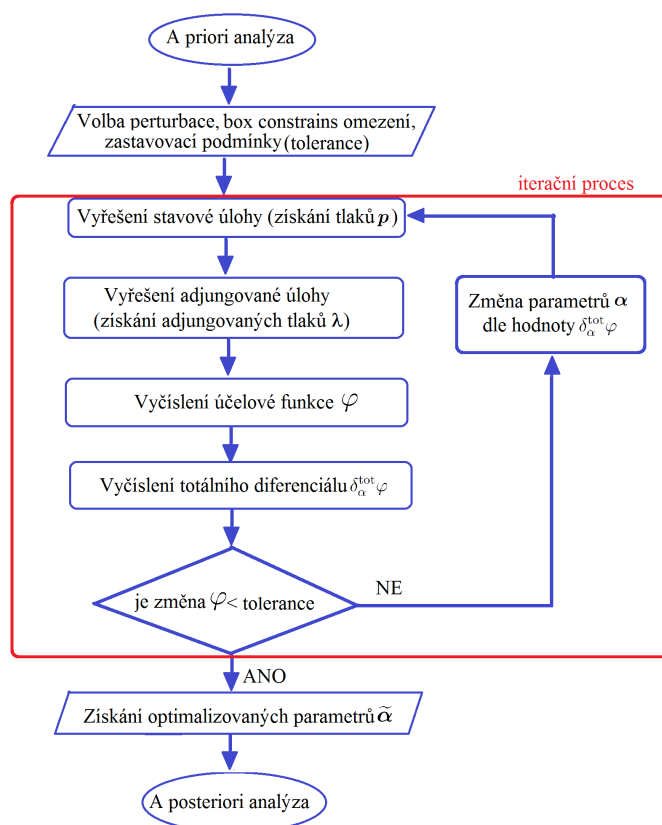
Hodnoty totálních diferenciálů vyčíslené pomocí metody konečných diferencí dle vztahu (5.15) a pomocí parciálních diferenciálů dle vztahu (5.12) by se měly shodovat na několik míst, v závislosti na volbě kroku difference $\Delta\alpha_{j_e}^i$.

Tímto postupem je ověřena správnost výpočtu totálního diferenciálu $\delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi$ a také správnost provedení celé citlivostní analýzy.

5.5 Numerické simulace úlohy identifikace

Implementace úlohy identifikace včetně citlivostní analýzy a kontroly pomocí konečných diferencí byla realizována v MKP softwaru SfePy a v programovacím jazyce Python. Samotný optimalizační proces identifikace je realizován v Pythonu, kdy pro minimalizaci účelové funkce φ byla využita funkce *minimize*, jež je implementovaná právě v Pythonu jako součást modulu *SciPy.optimize*. Jako metoda řešení v rámci funkce *minimize* byla zvolena metoda *SLSQP* (*Sequential Least Squares Programming*). Je nezbytné funkci *minimize* definovat vstupní parametry, viz [1]. Mezi něž mimo jiné v tomto případě patří počáteční (startovací) hodnoty optimalizačních parametrů označené $\boldsymbol{\alpha}^0 = (\alpha_j^i)^0$, box constraints omezení optimalizačních parametrů (omezení shora a zdola), hodnota účelové funkce $\varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p})$ vyčíslená v každé iteraci, hodnota totálního diferenciálu $\delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi$ vyčíslená v každé iteraci a zastavovací podmínka iterační metody (tolerance). V každé iteraci je tedy nutné vyřešit stavovou úlohu a adjungovanou úlohu se změněnými optimalizačními parametry $\boldsymbol{\alpha}$, vyčíslit hodnotu účelové funkce $\varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p})$ a vyčíslit hodnotu totálního diferenciálu $\delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi$. Nakonec jsou získány hodnoty optimalizovaných optimalizačních parametrů označené $\tilde{\boldsymbol{\alpha}} = (\tilde{\alpha}_j^i)$. Schéma výše popsaného optimalizačního iteračního procesu je zobrazeno na obrázku 5.2.

Pro numerické simulace identifikace mezikompartmentových perfúzních parametrů G_j^i (definované pomocí optimalizačních parametrů α_j^i) je v této kapitole použit redukovaný multi-kompartmentový model. Je uvažován pouze jeden cévní strom a to strom portální (vrátnicové) žíly. Ten je reprezentován dvěma kompartmenty ($i = 1, 2$). Jelikož kompartmenty jsou v této práci asociovány pouze s hierarchiemi (tj. nejsou asociovány s jaterními segmenty), viz výše kapitola 5, oba kompartmenty geometricky zaujímají



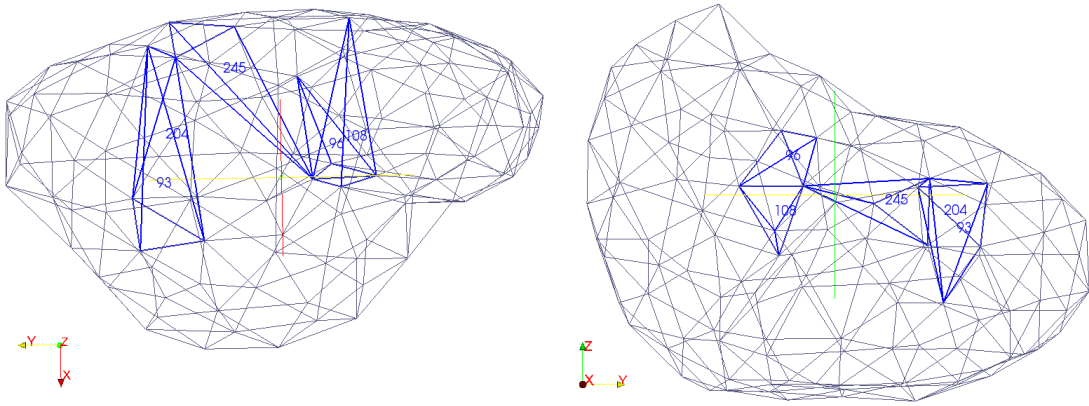
Obrázek 5.2: Schéma optimalizačního iteračního procesu úlohy identifikace.

celou oblast jater, tedy $\Omega_1 = \Omega_2 = \Omega$.

Hierarchický tok je ovšem reprezentován třemi kompartmenty ($i = 1, 2, 3$), které jsou definovány pomocí dvou tenzorů permeabilit \mathbf{K}^1 , \mathbf{K}^2 a dvou mezikompartmentových perfúzních parametrů G_2^1 a G_3^2 . Třetí kompartment ($i = 3$) je tedy degenerovaný a to mimo jiné také tím, že tlak v tomto kompartmentu je předepsaný nulový, tedy $p^3 = 0$. Průtok krve v modelu je tedy popsán pouze pomocí dvou tlakových polí, $\mathbf{p} = (p^1, p^2)$. Daný konstantní tlak je asociován s jaterními sinusoidami. Takto definovaný model umožňuje vyřešit tok pouze přes cévní strom portální (vrátnicové) žíly, tedy vyřešit pouze "polovinu problému" perfúze jater.

Jako konečnoprvková síť byla v obou následujících případech použita geometrie jater rekonstruovaná z anatomicky korektních dat, konkrétně z reálných CT snímků, viz [Lukeš et al. 2014] a [Lukeš] diskretizovaná na 322 tetraedrálních elementů (konečných prvků). Na obrázku 5.3 jsou vyobrazeny celkem 2 pohledy na tuto síť. Vlevo je pohled zepředu a vpravo je pohled na vnitřní (viscerální) plochu jater. Kladný směr osy x tedy koresponduje s kaudálním směrem, kladný směr osy y s laterálním směrem a kladný směr osy z se směrem dorzálním.

Hodnoty a prostorové umístění bodových zřídla jsou získány procesem rekonstrukce cévního stromu portální žíly, viz [Lukaš et al. 2014]. Kde cévní strom byl částečně rekonstruován použitím totožných CT snímků, jež byly použity i pro tvorbu konečno-prvkové sítě. Zbývající část cévního stromu byla vygenerována pomocí *Global Constructive Optimization* metody. Na základě výše uvedeného postupu bylo stanoveno celkem sedm bodových zřídla. Tato zřídla přísluší pěti elementům konečno-prvkové sítě, 93, 96, 108, 204 a 245. Poloha a označení těchto elementů jsou ilustrovány v obrázku 5.3 modrou barvou.



Obrázek 5.3: Konečno-prvková síť úlohy s vyznačenými elementy jimž přísluší bodová zřídla.

Toky $\bar{\mathcal{J}}_2^1$ jsou v diskretizované úloze konstantní na elementech. Z důvodu konzistentnosti je tedy potřeba aby i toky \mathcal{J}_2^1 byly konstantní na elementech. Proto musí být upraveny následující rovnice. Mezikompartmentový tok \mathcal{J}_j^i definovaný ve spojitě formulaci rovnic (5.3) je nyní definován v diskrétní formulaci jako průměr na elementu vyjádřený následující rovnicí

$$\tilde{\mathcal{J}}_e^{ij} = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} G^{ij} (p^i - p^j), \quad \text{kde } i, j = 1, 2, \dots, \bar{i}, \quad (5.16)$$

kde e je index elementu, $\tilde{\mathcal{J}}_e^{ij}$ je hodnota spočteného toku mezi kompartmenty i a j na e -tém elementu, $|\Omega_e|$ je objem e -tého elementu, G^{ij} je perfúzní parametr pro dvojici kompartmentů i a j a p^i (p^j) je tlak v i -tém (j -tém) kompartmentu.

Předpis pro účelovou funkci přejde ze vztahu (5.9) na následující vztah pro diskrétní formulaci úlohy.

$$\varphi = \sum_i \sum_{j \geq i} \sum_e |\Omega_e| \varphi_e^{ij} = \sum_i \sum_{j \geq i} \sum_e |\Omega_e| \left| \tilde{\mathcal{J}}_e^{ij} - \bar{\mathcal{J}}_e^{ij} \right|^2 \quad (5.17)$$

Vztah (5.11) pro výpočet diferenciálu vystupujícího na pravé straně adjungované rovnice

definované vztahem (5.10) přejde do tvaru (5.18).

$$-\delta_{p^i} \varphi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}; \delta p^i) = - \sum_{j \neq i} 2 \sum_e \left(\tilde{\mathcal{J}}_e^{ij} - \bar{\mathcal{J}}_e^{ij} \right) \int_{\Omega_e} G^{ij} \delta p^i \quad (5.18)$$

Optimalizační parametry $\boldsymbol{\alpha} = (\alpha_2^1)$ jsou zde aproximovány pomocí po částech konstantních funkcí na elementech. Z numerických simulací provedených v [Brašnová 2014] vyplynulo, že je velkou výhodou znát alespoň přibližně hodnoty optimalizačních parametrů. Proto jsou konstanty \bar{G} a tenzory permeabilit $\mathbf{K}^1, \mathbf{K}^2$ spočteny na základě průměrovací metody viz [Hyde et al. 2013] pro každý element konečnoprvkové sítě. Lze tedy očekávat hodnoty optimalizačních parametrů jednotkové na všech elementech, $\hat{\boldsymbol{\alpha}} = (\hat{\alpha}_2^1) \approx 1$, které jsou optimálním řešením. Omezení box constraints optimalizačních parametrů byla nastavena následovně. Horní omezení parametrů α_2^1 je definováno na všech elementech rovno 1,5. Dolní omezení je definováno na všech elementech rovno 0,5. Počáteční hodnoty optimalizačních parametrů $\boldsymbol{\alpha}^0 = (\alpha_2^1)^0$ jsou zvoleny jako perturbace optimálního řešení $\hat{\boldsymbol{\alpha}} = (\hat{\alpha}_2^1)$. Konkrétní hodnoty budou vždy uvedeny u konkrétních modelových úloh.

Pro vyhodnocení numerických simulací jsou zavedeny Euklidovy vzdálenosti dle vztahů (5.19) a (5.20) a relativní chyby dle vztahů (5.21) a (5.22), kde e je označení elementu, n je počet elementů sítě, $\boldsymbol{\alpha}^0$ jsou počáteční hodnoty, $\hat{\boldsymbol{\alpha}}$ jsou očekávané (optimální) hodnoty a $\tilde{\boldsymbol{\alpha}}$ jsou optimalizované hodnoty parametrů $\boldsymbol{\alpha}$.

$$\|\boldsymbol{\alpha}^0 - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\| = \sqrt{(\alpha_1^0 - \hat{\alpha}_1)^2 + (\alpha_2^0 - \hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\alpha_n^0 - \hat{\alpha}_n)^2} = \sqrt{\sum_{e=1}^n (\alpha_e^0 - \hat{\alpha}_e)^2} \quad (5.19)$$

$$\|\tilde{\boldsymbol{\alpha}} - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\| = \sqrt{(\tilde{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_1)^2 + (\tilde{\alpha}_2 - \hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\tilde{\alpha}_n - \hat{\alpha}_n)^2} = \sqrt{\sum_{e=1}^n (\tilde{\alpha}_e - \hat{\alpha}_e)^2} \quad (5.20)$$

$$\frac{\|\boldsymbol{\alpha}^0 - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\|}{\|\hat{\boldsymbol{\alpha}}\|} = \frac{\sqrt{(\alpha_1^0 - \hat{\alpha}_1)^2 + (\alpha_2^0 - \hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\alpha_n^0 - \hat{\alpha}_n)^2}}{\sqrt{(\hat{\alpha}_1)^2 + (\hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\hat{\alpha}_n)^2}} = \frac{\sqrt{\sum_{e=1}^n (\alpha_e^0 - \hat{\alpha}_e)^2}}{\sqrt{\sum_{e=1}^n (\hat{\alpha}_e)^2}} \quad (5.21)$$

$$\frac{\|\tilde{\boldsymbol{\alpha}} - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\|}{\|\hat{\boldsymbol{\alpha}}\|} = \frac{\sqrt{(\tilde{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_1)^2 + (\tilde{\alpha}_2 - \hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\tilde{\alpha}_n - \hat{\alpha}_n)^2}}{\sqrt{(\hat{\alpha}_1)^2 + (\hat{\alpha}_2)^2 + \dots + (\hat{\alpha}_n)^2}} = \frac{\sqrt{\sum_{e=1}^n (\tilde{\alpha}_e - \hat{\alpha}_e)^2}}{\sqrt{\sum_{e=1}^n (\hat{\alpha}_e)^2}} \quad (5.22)$$

Cílem úlohy identifikace je iteračním procesem nalézt minimum účelové funkce φ . V ideálním případě nalézt globální minimum účelové funkce φ .

Jednotlivé proměnné budou uváděny v následujících jednotkách

$$x [m], y [m], z [m], K \left[\frac{m^2}{Pa \cdot s} \right], G \left[\frac{1}{Pa \cdot s} \right], \alpha \left[\frac{1}{Pa \cdot s} \right], p [Pa], w \left[\frac{m}{s} \right].$$

5.5.1 Modelová úloha č.1

Pro modelovou úlohu č.1 byly perturbovány optimalizační parametry $\alpha = (\alpha_2^1)$ na všech 322 elementech konečnoprvkové sítě.

Perturbace jsou zvoleny jako náhodná čísla z intervalu $\langle -0,25, 0,25 \rangle$. Perturbace jsou tedy voleny z takového intervalu, že jejich hodnoty odpovídají $\pm 25\%$ z očekávané (optimální) hodnoty optimalizačních parametrů $\hat{\alpha} = (\hat{\alpha}_2^1)$.

Zastavovací podmínka (tolerance, přesnost) optimalizační metody *minimize* byla zvolena $tol = 1 \times 10^{-18}$.

Výsledky byly zobrazeny pomocí programu ParaView. Graf závislosti hodnoty účelové funkce na počtu iterací, hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly získány pomocí programu Matlab.

Na obrázku 5.4 je zobrazen graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací provedených funkcí *minimize*. K nalezení minima účelové funkce bylo v případě této modelové úlohy zapotřebí celkem 2540 iterací. Hodnota účelové funkce v průběhu identifikace klesla o 99,99998% a její hodnota byla v poslední provedené iteraci $3,4127 \times 10^{-12}$.

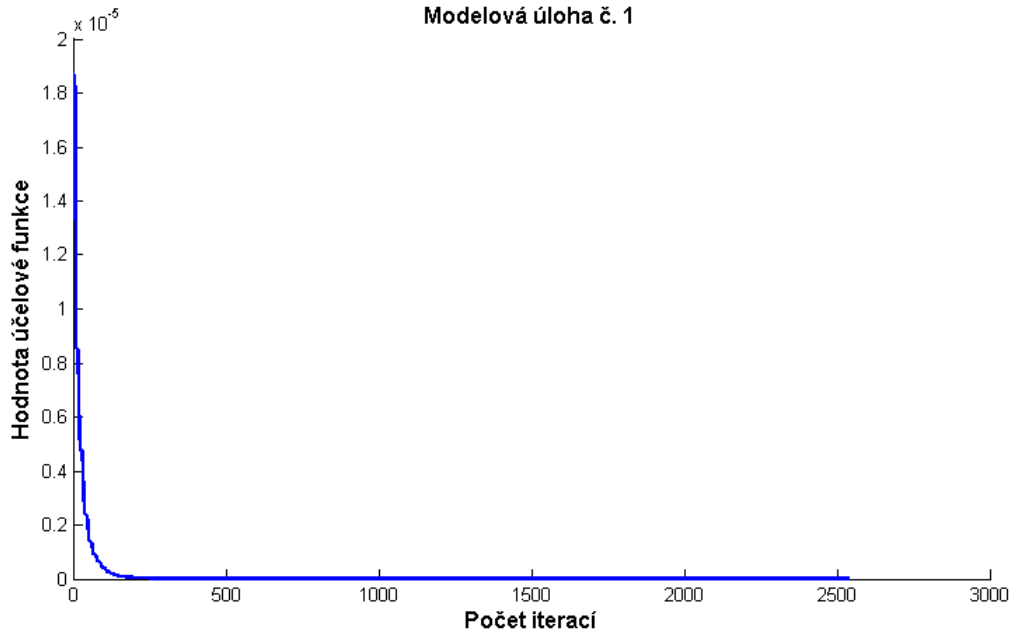
Na obrázcích 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9 a 5.10 jsou vždy tři pohledy na dané proměnné a parametry. Vlevo je pohled zpředu, uprostřed je řez pohledem zpředu a vpravo je pohled na viscerální (vnitřní) plochu jater. Pohledy korespondují s obrázkem 5.3 a tedy kladný směr osy x koresponduje s kaudálním směrem, kladný směr osy y s laterálním směrem a kladný směr osy z se směrem dorzálním.

Na obrázku 5.5 jsou znázorněny hodnoty počátečních perturbovaných optimalizačních parametrů označené $\alpha^0 = (\alpha_2^1)^0$, které byly náhodně vygenerované v intervalu $\langle 0,7525, 1,2483 \rangle$.

Na obrázku 5.6 jsou znázorněny hodnoty optimalizačních parametrů po provedení optimalizace označené $\tilde{\alpha} = (\tilde{\alpha}_2^1)$, které byly identifikovány v intervalu $\langle 0,7607, 1,2311 \rangle$.

Hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly vyčísleny dle vztahů (5.19), (5.20), (5.21) a (5.22) pomocí Matlabu následovně

$$\begin{aligned} \|\alpha^0 - \hat{\alpha}\| &= 2,5722, & \|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\| &= 0,9555, \\ \frac{\|\alpha^0 - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,1433, & \frac{\|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,0533. \end{aligned}$$

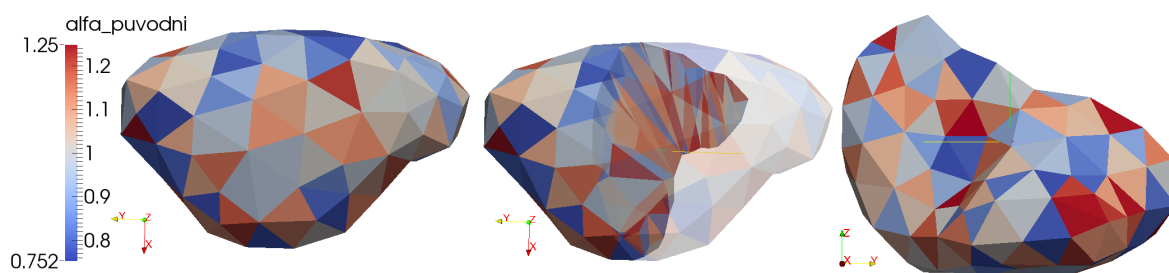


Obrázek 5.4: Modelová úloha č.1. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.

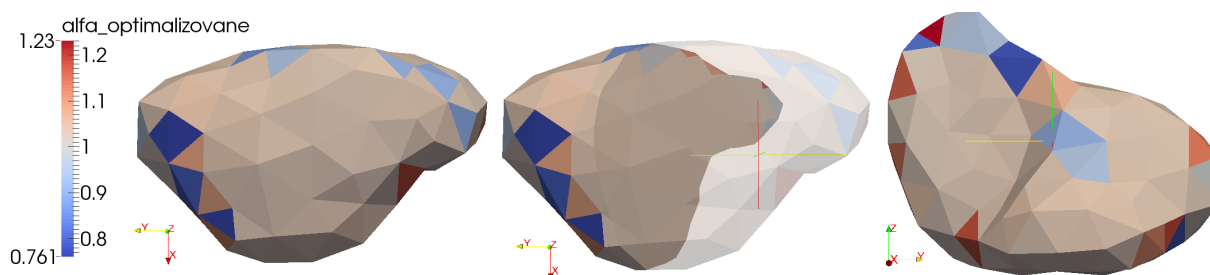
Proměnná f^{int} na obrázku 5.7 vyjadřuje hodnoty před optimalizací a udává rozdíl mezikompartmentového toku vypočteného pro parametry $\alpha = \alpha^0$ a optimálního hledaného mezikompartmentového toku. Tedy $f^{\text{int}} = (\mathcal{J}_2^1)^0 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$. Ekvivalentně proměnná f^{opt} na obrázku 5.8 vyjadřuje hodnoty po provedení optimalizace udávající rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku pro $\alpha = \tilde{\alpha}$ a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{opt}} = \tilde{\mathcal{J}}_2^1 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$.

Na obrázku 5.9 je znázorněno rozložení tlaku p^1 v kompartmentu 1 po provedení optimalizace. Na řezu uprostřed je navíc pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti \mathbf{w}^1 v kompartmentu 1. Analogicky je na obrázku 5.10 zobrazen tlak p^2 v kompartmentu 2 po optimalizaci. Uprostřed pomocí šipek je opět znázorněno vektorové pole rychlosti \mathbf{w}^2 příslušného kompartmentu 2.

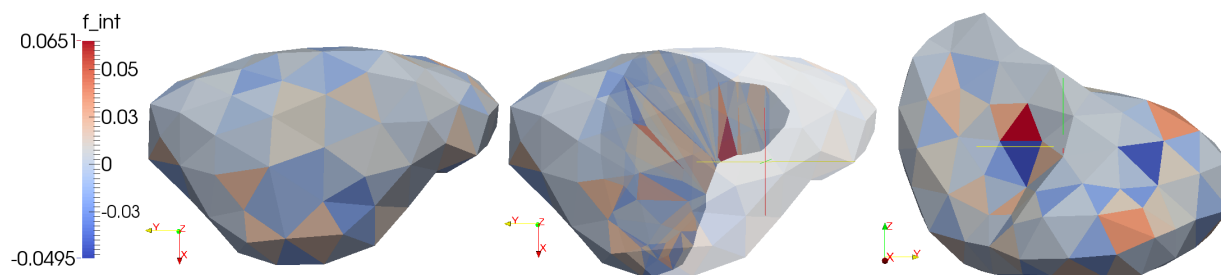
Na obrázku 5.11 je pomocí dvou různých pohledů znázorněna tatáž přímka nazvaná γ . Podél této přímky γ jsou následně v grafu 5.12 vyčísleny hodnoty parametrů $\tilde{\alpha}$ (alfa_optimalizovane) a α^0 (alfa_puvodni).



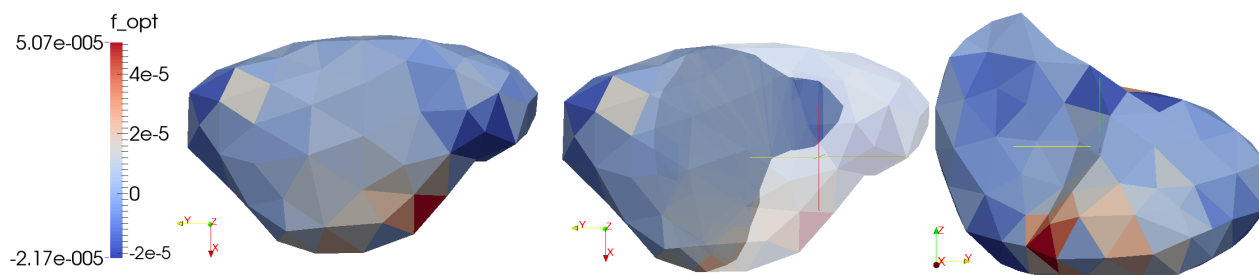
Obrázek 5.5: Modelová úloha č.1. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .



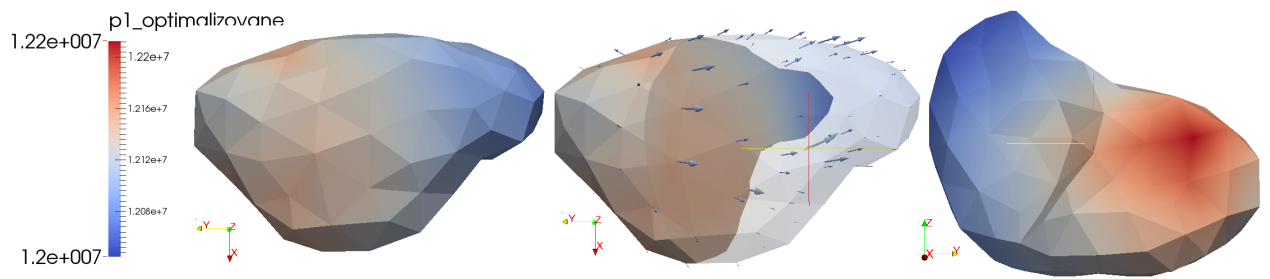
Obrázek 5.6: Modelová úloha č.1. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.



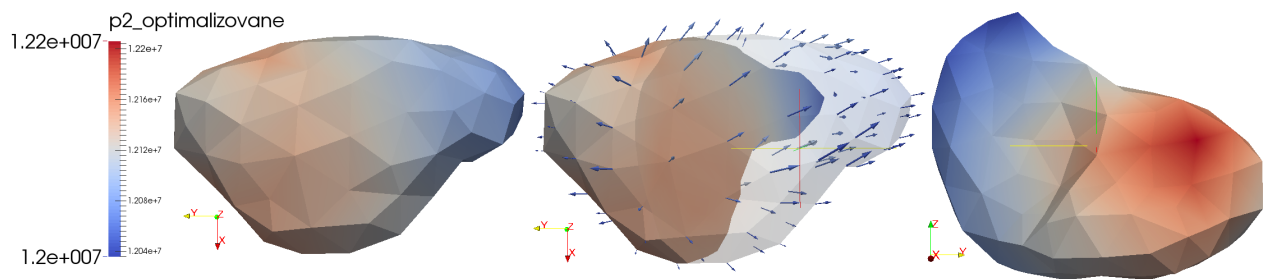
Obrázek 5.7: Modelová úloha č.1. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .



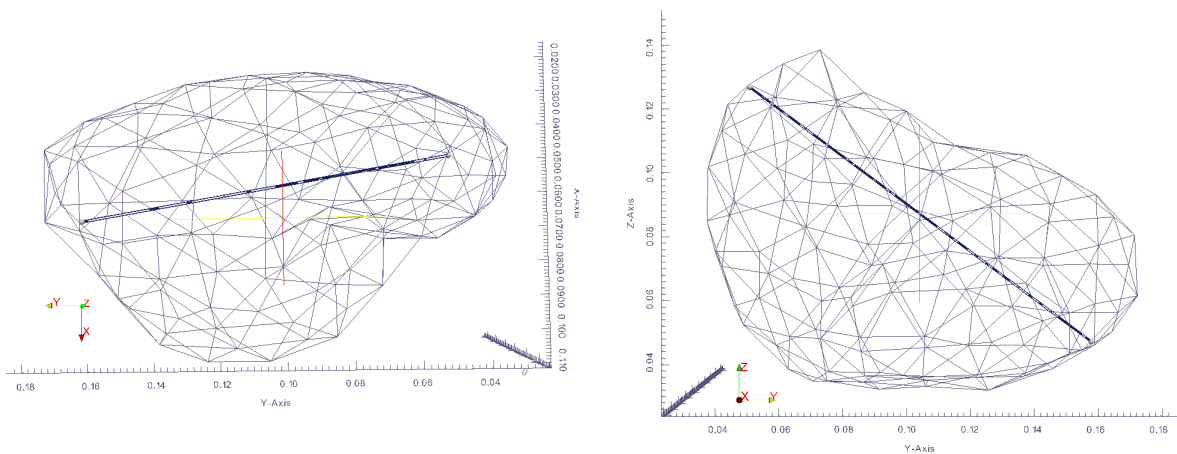
Obrázek 5.8: Modelová úloha č.1. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .



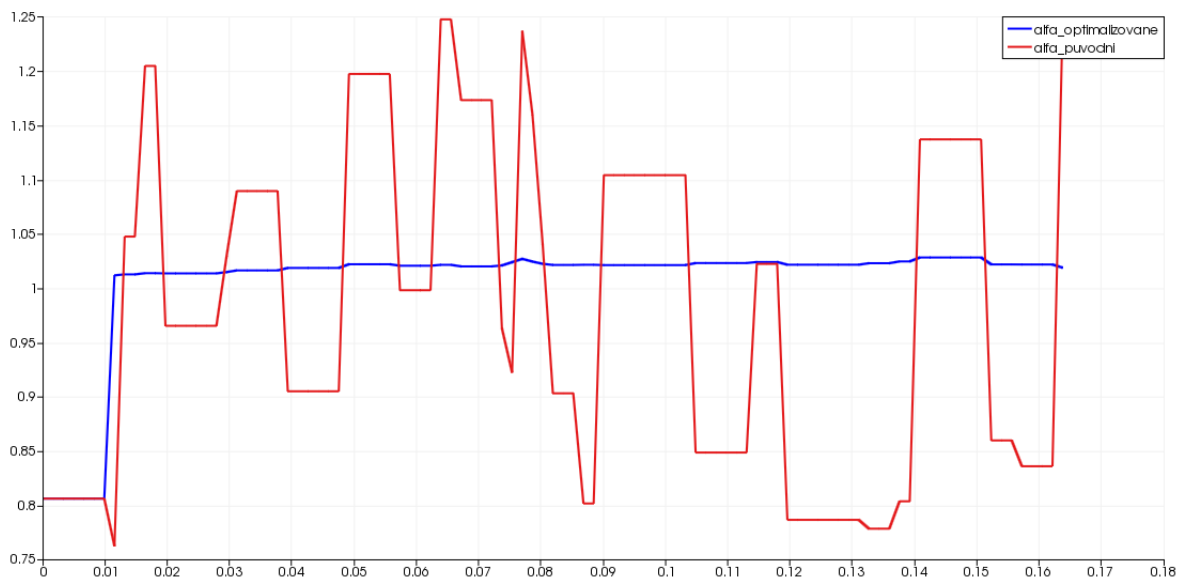
Obrázek 5.9: Modelová úloha č.1. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .



Obrázek 5.10: Modelová úloha č.1. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .



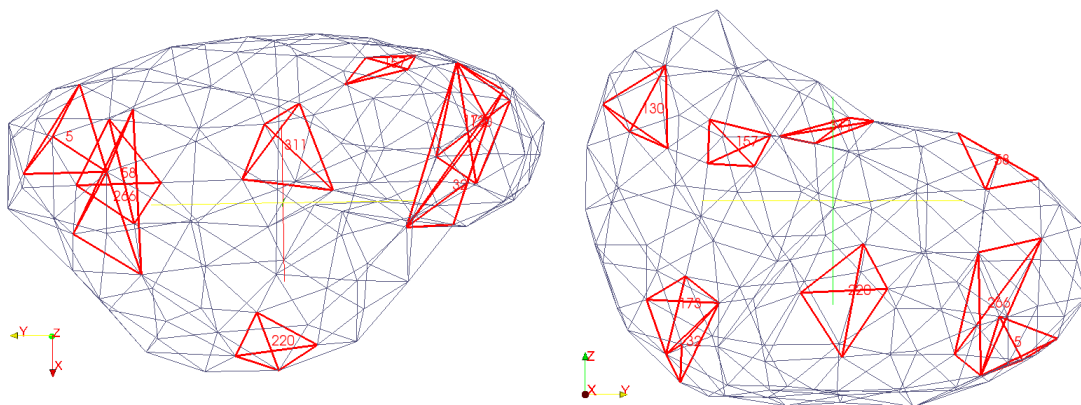
Obrázek 5.11: Přímka γ , podél níž jsou vykreslovány hodnoty parametrů α .



Obrázek 5.12: Modelová úloha č.1. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.

5.5.2 Modelová úloha č.2

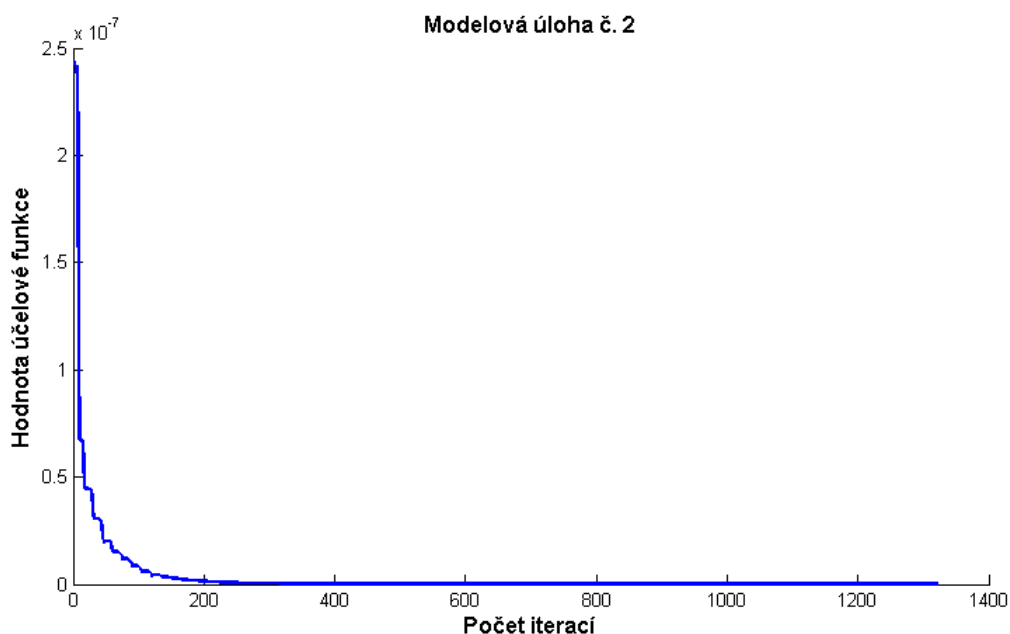
V modelové úloze č.2 byly optimalizační parametry perturbovány pouze na několika elementech. Konkrétně byla perturbace provedena na 9 elementech. Jedná se o elementy 5, 32, 58, 130, 157, 173, 220, 266 a 311. Poloha a označení těchto elementů v síti jsou ilustrovány na obrázku 5.13 červeně, kde vlevo je opět pohled zřepředu a vpravo je pohled na viscerální (vnitřní) plochu jater.



Obrázek 5.13: Modelová úloha č.2. Konečnoprvková síť s vyznačenými devíti elementy na nichž byly perturbované parametry α .

Perturbace jsou stejně jako v případě modelové úlohy č.1 náhodná čísla z intervalu $\langle -0,25, 0,25 \rangle$ tj. $\pm 25\%$ z očekávané hodnoty optimalizačních parametrů $\hat{\alpha} = (\hat{\alpha}_2^1)$. Zastavovací podmínka (tolerance) optimalizační metody *minimize* byla zvolena $tol = 1 \times 10^{-18}$, stejně jako v případě modelové úlohy č.1. Výsledky byly opět zobrazeny a zpracovány pomocí programů ParaView a Matlab.

Na obrázku 5.14 je zobrazen graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací provedených funkcí *minimize*. K nalezení minima účelové funkce bylo v případě této modelové úlohy zapotřebí 1323 iterací. Hodnota účelové funkce v průběhu identifikace klesla o 99,9994% a její hodnota byla v poslední provedené iteraci $1,4631 \times 10^{-12}$.



Obrázek 5.14: Modelová úloha č.2. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.

Na následujících obrázcích 5.15, 5.16, 5.17, 5.18, 5.19 a 5.20 jsou vždy tři pohledy na dané proměnné a parametry ekvivalentně k modelové úloze č.1. Vlevo je tedy pohled zepředu, uprostřed je řez pohledem zepředu a vpravo je pohled na viscerální (vnitřní) plochu jater.

Na obrázku 5.15 jsou hodnoty počátečních perturbovaných optimalizačních parametrů označené $\alpha^0 = (\alpha_2^1)^0$, které byly náhodně vygenerované v intervalu $\langle 0,7565, 1,1765 \rangle$.

Na obrázku 5.16 jsou hodnoty optimalizačních parametrů po provedení optimalizace označené $\tilde{\alpha} = (\tilde{\alpha}_2^1)$, které byly identifikovány v intervalu $\langle 0,9986, 1,0069 \rangle$.

Hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly vyčísleny dle (5.19), (5.20), (5.21) a (5.22) pomocí Matlabu následovně

$$\begin{aligned} \|\alpha^0 - \hat{\alpha}\| &= 0,4392, & \|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\| &= 0,0363, \\ \frac{\|\alpha^0 - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,0245, & \frac{\|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,0020. \end{aligned}$$

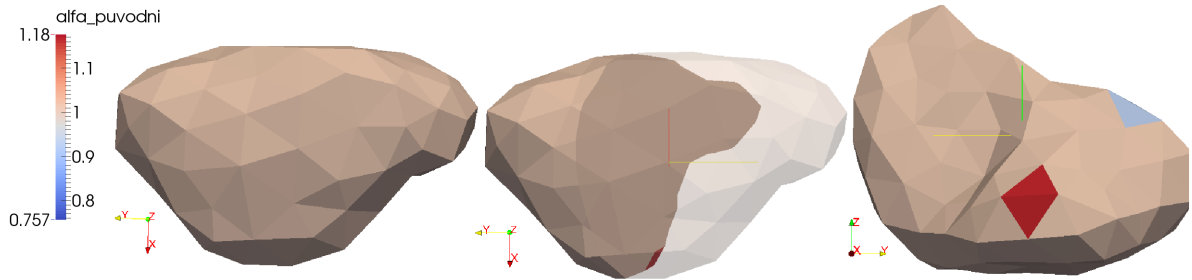
Proměnná f^{int} na obrázku 5.17 vyjadřuje hodnoty před optimalizací a udává rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{int}} = (\mathcal{J}_2^1)^0 - \tilde{\mathcal{J}}_2^1$, ekvivalentně k modelové úloze č.1.

Proměnná f^{opt} na obrázku 5.18 vyjadřuje hodnoty po provedení optimalizace udávající rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{opt}} = \tilde{\mathcal{J}}_2^1 - \tilde{\mathcal{J}}_2^1$, ekvivalentně k modelové úloze č.1.

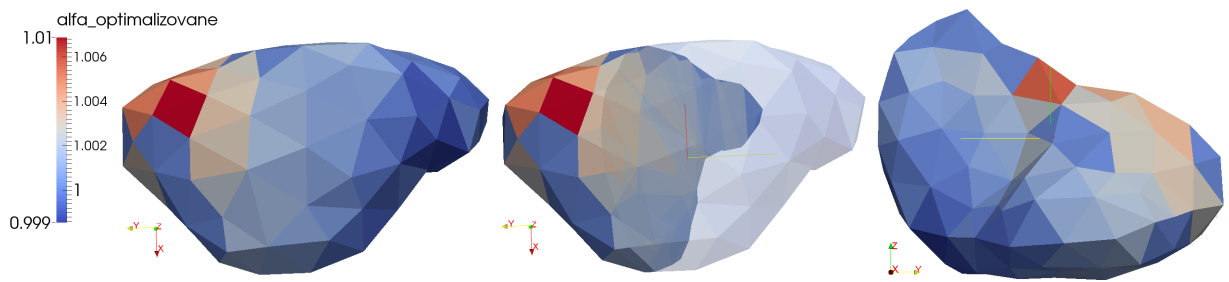
Na obrázku 5.19 je znázorněno rozložení tlaku p^1 po provedení optimalizace. Na řezu uprostřed je navíc pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti w^1 příslušející stejnému kompartmentu.

Analogicky je na obrázku 5.20 zobrazen tlak p^2 po optimalizaci a vektorové pole rychlosti w^2 .

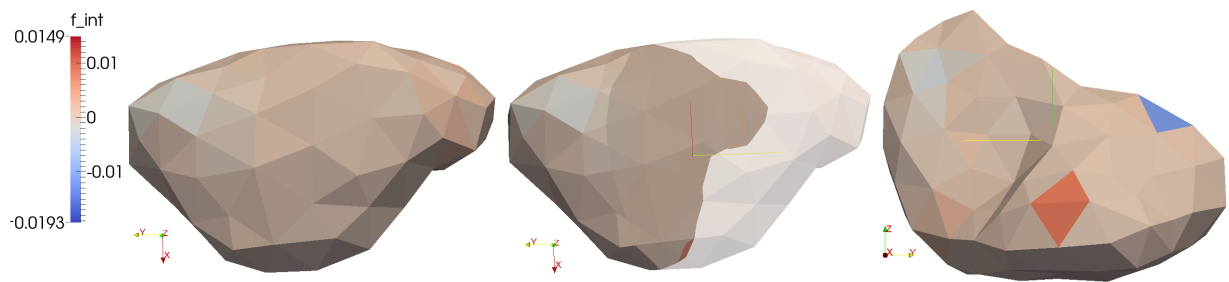
Na obrázku 5.21 je znázorněn graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ (alfa_optimalizovane) a α^0 (alfa_puvodni) vyčíslených podél přímky γ . Tato přímka je vyobrazena na obrázku 5.11 ve dvou různých pohledech a je totožná jako v případě modelové úlohy č.1.



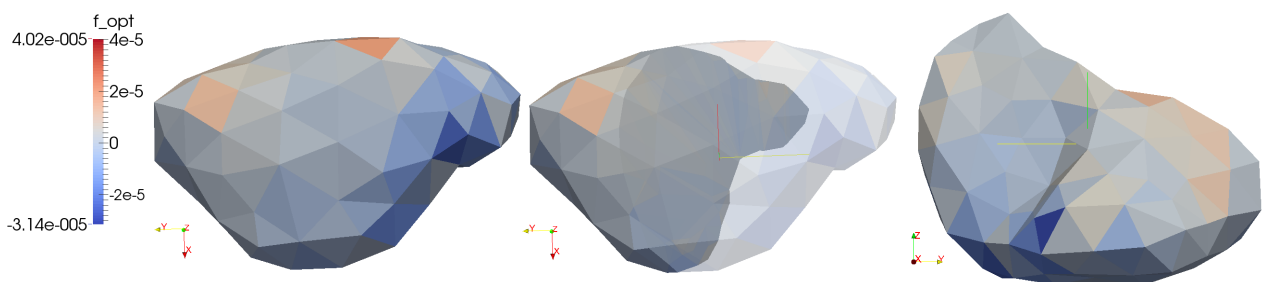
Obrázek 5.15: Modelová úloha č.2. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .



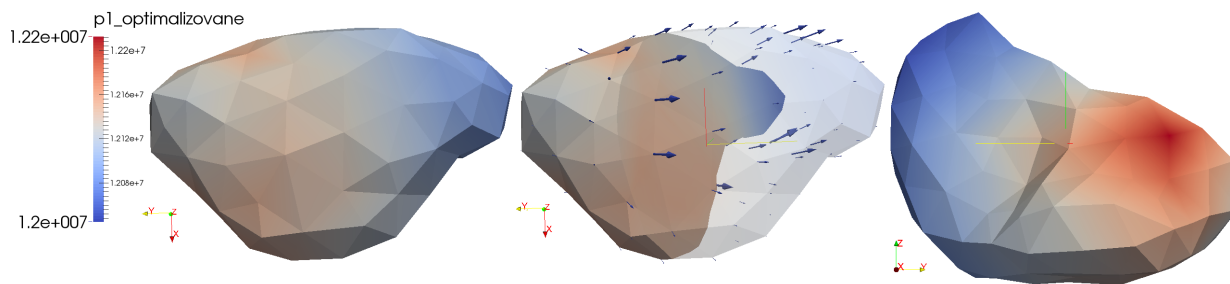
Obrázek 5.16: Modelová úloha č.2. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.



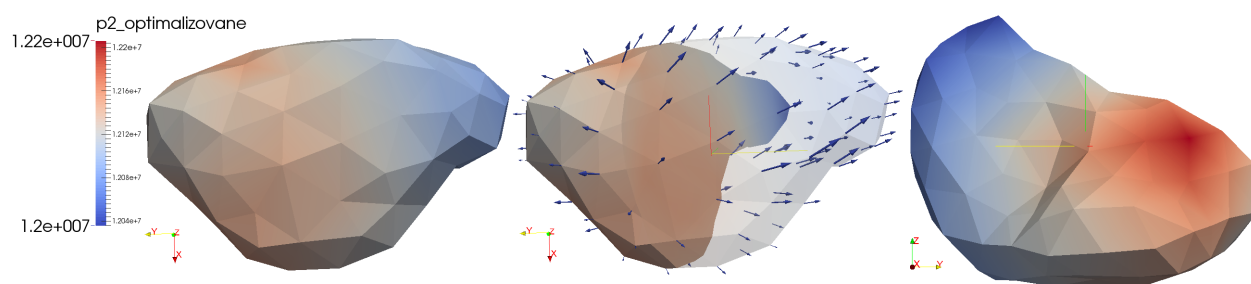
Obrázek 5.17: Modelová úloha č.2. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .



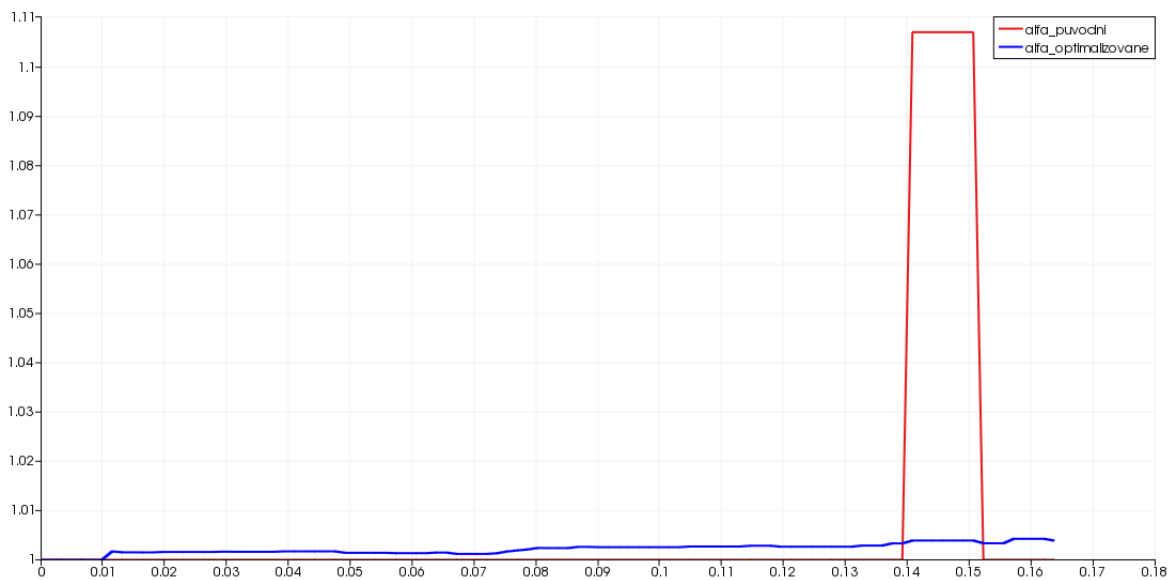
Obrázek 5.18: Modelová úloha č.2. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .



Obrázek 5.19: Modelová úloha č.2. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .



Obrázek 5.20: Modelová úloha č.2. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .



Obrázek 5.21: Modelová úloha č.2. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.

5.5.3 Zhodnocení výsledků modelových úloh č.1 a č.2

Obě modelové úlohy indetifikace č.1 a č.2 byly počítány na stejné síti s 322 elementy rekonstruované z CT snímků, se stejnými parametry \bar{G} , \mathbf{K}^1 , \mathbf{K}^2 spočtenými na základě průměrovací metody, s totožnými bodovými zřídly a pro optimalizační parametry α aproximované pomocí po částech konstantních funkcí na elementech.

Zastavovací podmínka (tolerance) použité optimalizační metody *minimize* i horní a dolní box constraints omezení optimalizačních parametrů byly pro obě modelové úlohy zvoleny totožné.

V modelové úloze č. 1 byly perturbovány hodnoty optimalizačních parametrů na všech 322 elementech sítě. V modelové úloze č. 2 byly perturbovány hodnoty optimalizačních parametrů pouze na vybraných 9 elementech sítě. Perturbace byly voleny jako náhodná čísla z intervalu, jež byl pro obě modelové úlohy stejný a který představuje $\pm 25\%$ z očekávané (optimální) hodnoty optimalizačního parametru.

Hodnota zastavovací podmínky optimalizační metody, interval perturbace optimalizačních parametrů α , interval hodnot počátečních optimalizačních parametrů α^0 , interval hodnot optimalizačních parametrů po provedení optimalizace $\tilde{\alpha}$, hodnota účelové funkce φ v poslední provedené iteraci, hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb dle vztahů (5.19), (5.20), (5.21), (5.22) a počet provedených iterací pro obě modelové úlohy jsou shrnuty v tabulce 5.1.

Tabulka 5.1: Porovnání modelové úlohy č.1 a modelové úlohy č.2.

	Modelová úloha č.1	Modelová úloha č.2
Tolerance	$\times 10^{-18}$	1×10^{-18}
Perturbace	$\pm 25\%$	$\pm 25\%$
α^0	$\langle 0,7525, 1,2483 \rangle$	$\langle 0,7565, 1,1765 \rangle$
$\tilde{\alpha}$	$\langle 0,7607, 1,2311 \rangle$	$\langle 0,9986, 1,0069 \rangle$
φ	$3,4127 \times 10^{-12}$	$1,4631 \times 10^{-12}$
$\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ $	2,5722	0,4392
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	0,9555	0,0363
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ / \ \hat{\alpha}\ $	0,1433	0,0245
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ / \ \hat{\alpha}\ $	0,0533	0,0020
Počet iterací	2540	1323

Minimum účelové funkce φ se v případě obou modelových úloh řádově pohybuje v hodnotách $\times 10^{-12}$. Hodnota minima účelové funkce v modelové úloze č.2 odpovídá přibližně 43% hodnoty minima účelové funkce v modelové úloze č.1. V případě perturbování pouze 9 parametrů α z celkových 322 byla pro nalezení minima potřeba přibližně polovina iterací než v případě perturbování všech 322 parametrů α .

Úloha identifikace je z numerického hlediska velice náročný problém což mimo jiné potvrzuje i počet iterací potřebných pro nalezení minima účelové funkce φ . Provedené numerické simulace byly výpočetně náročné, přestože byla použita relativně hrubá výpočetní síť. Při pohledu na grafy 5.12 a 5.21 a obrázky 5.6 a 5.16 jsou patrné skokové změny parametrů $\tilde{\alpha}$ což je vzhledem k formulaci úlohy nežádoucí a tyto změny indikují nutnost připojení regularizačních podmínek (hladkostních omezení). Parametrizace optimalizačních parametrů α pomocí po částech konstantních funkcí na elementech proto není příliš vhodná. Větší regularitu optimalizačních parametrů lze například zajistit použitím parametrizace pomocí splineboxu.

5.6 Parametrizace pomocí splineboxu

Numericky stabilních a efektivních metod jak se souborů bodů stanovit hladké křivky je několik. Například [Lyche a Morken 2008] se zabývá třemi metodami, konkrétně polynomiální interpolací, Bézierovými křivkami a spline křivkami. Všechny tři zmíněné metody lze obecně vyjádřit zápisem

$$\mathbf{g}(t) = \sum_{i=0}^d \mathbf{a}_i F_i(t), \quad (5.23)$$

kde d je řád polynomu, $(\mathbf{a}_i)_{i=0}^d$ jsou koeficienty a $F_i(t)_{i=0}^d$ jsou báze polynomů. V případě Bézierových a spline funkcí jsou koeficienty takzvané kontrolní (řídící) body. Metody se liší právě ve volbě polynomiálních bází. Bézierovy křivky jsou speciálním případem spline funkcí a jejich jednotlivé segmenty lze hladce spojit vhodnou volbou kontrolních bodů. Výhodou spline křivek je fakt, že jednotlivé segmenty těchto po částech polynomiálních křivek se spojí hladce automaticky. Spline křivky jsou matematickým modelem chování pružného laťkového křivítka, které v minulosti používali konstruktéři trupů lodí. Spline křivku $\mathbf{f}(t)$ lze zapsat ve tvaru

$$\mathbf{f}(t) = \sum_{i=1}^n \mathbf{c}_i B_{i,d}(t), \quad (5.24)$$

kde d je řád spline křivky, $(t_i)_{i=1}^{n+d+1}$ jsou uzly křivky (číslná hodnota parametru t v kontrolních bodech), $(\mathbf{c}_i)_{i=1}^n$ jsou kontrolní body a $B_{i,d}$ jsou rekurentním vztahem určené funkce nazývané B-spline bazové funkce řádu d . Po částech lineární křivky, které spojují jednotlivé kontrolní body, vytvářejí kontrolní polygon. Podrobněji o spline a B-spline funkcích v [Lyche a Morken 2008].

V předchozí části byla provedena parametrizace optimalizačních parametrů α pomocí po částech konstantních funkcí. Tato parametrizace se ukázala být nepřiliš vhodnou. Dále se projevila nutnost připojit regularizační podmínky. Z toho důvodu bude zavedena jiná parametrizace a to konkrétně pomocí splineboxu.

Splinebox je oblast definovaná řídicím polyedrem, ve které jsou hodnoty interpolovány pomocí spline funkcí. Jedná se o nástroj velice často využívaný pro tvarovou optimalizaci. Kdy celá geometrie oblasti, diskretizovaná například pomocí konečnoprvkové sítě, je definována pomocí polohy pouze několika bodů. Tyto body se nazývají kontrolní (řídicí) body splineboxu. Změnou polohy kontrolních bodů tak lze měnit polohu všech bodů konečnoprvkové sítě, viz [Rohan 2007].

Jak již bylo zmíněno, v této práci nebude pomocí splineboxu parametrizována geometrie úlohy, nýbrž hodnoty optimalizačních parametrů. A tedy pomocí změny polohy řídicích bodů budou změněny hodnoty optimalizačních parametrů na jednotlivých elementech. Kontrolní body se neposouvají v prostoru, mění se pouze jejich hodnota příslušná poli α .

Splinebox je definovaný kontrolním (řídicím) polyedrem kde

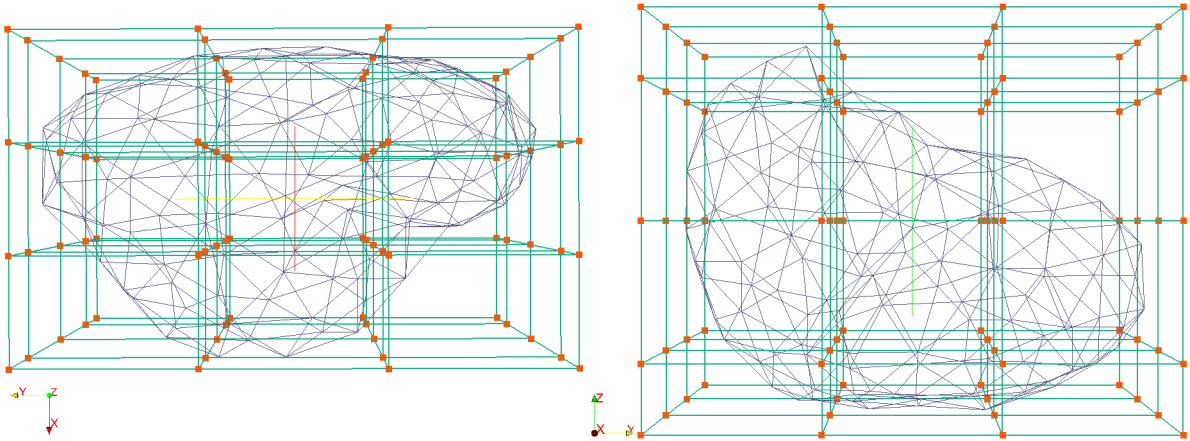
$$\alpha(\mathbf{t}) = \sum_k \mathbf{c}_k B_{k,d}(\mathbf{t}), \quad \mathbf{t} \in \Omega \quad (5.25)$$

kde \mathbf{c}_k jsou kontrolní (řídicí) body splineboxu a B_k jsou B-spline bázové funkce řádu d . Je-li zvolen kubický spline a tedy řád $d = 3$, pak jeden segment B-spline křivky je určen čtyřmi kontrolními body a dva segmenty B-spline křivky jsou určeny pěti kontrolními body.

5.7 Numerické simulace úlohy identifikace - splinebox

Pro parametrizaci optimalizačních parametrů α již nejsou použity po částech konstantní funkce na elementech, nýbrž je použit splinebox implementovaný v softwaru SfePy. Kde je použita paramterizace pomocí B-splinů. Byl zvolen kubický B-spline, tedy řád B-spline křivky je roven třem. Dále lze zvolit počet segmentů splinu. Byl zvolen jeden segment ve směru osy x , jeden segment ve směru osy y a dva segmenty ve směru osy z . Počet kontrolních bodů v každém směru se vypočte dle [Cimrman 2016] jako součet řádu B-spline křivky a počtu segmentů splinu. Čili ve směru osy x jsou čtyři kontrolní body, ve směru osy y jsou také čtyři kontrolní body a ve směru osy z je pět kontrolních bodů. Celkový počet kontrolních bodů je tedy osmdesát. Kontrolní polyedr (splinebox) tvořený po částech lineárními křivkami, které spojují kontrolní body je znázorněn na obrázku 5.22. Kde jsou na dvou různých pohledech vyznačeny jednotlivé kontrolní body oranžovou barvou, kontrolní polyedr zelenou barvou a konečnoprvková síť úlohy šedivou barvou.

Implementace úlohy identifikace včetně citlivostní analýzy a kontroly pomocí metody konečných diferencí byla i v tomto případě realizována ve SfePy a Pythonu analogickým postupem jako v kapitole 5.5. Pro výpočet účelové funkce byla tedy opět použita funkce *minimize* s metodou řešení *SLSQP*. Vstupními parametry funkce *minimize* jsou v tomto



Obrázek 5.22: Konečnoprvková síť úlohy s vyznačeným kontrolním polyedrem a kontrolními body splineboxu.

případě počáteční (startovací) hodnoty kontrolních bodů, které interpolují počáteční (startovací) hodnoty optimalizačních parametrů α^0 , box constraints omezení, hodnota účelové funkce φ , hodnota totálního diferenciálu $\delta_c^{\text{tot}}\varphi$ a zastavovací podmínka iterační metody (tolerance).

Totální diferenciál pro parametrizaci pomocí splineboxu lze zapsat pomocí následujícího vztahu

$$\delta_c^{\text{tot}}\varphi = \delta_\alpha^{\text{tot}}\varphi \cdot \delta_c\alpha. \quad (5.26)$$

Pro numerické simulace identifikace je použit totožný redukovaný multi-kompartmentový model jako v kapitole 5.5. A to včetně konečnoprvkové sítě, bodových zřídél, s toky $\tilde{\mathcal{J}}_e^{ij}$ definovanými výrazem (5.16), totožnými konstantami \bar{G} a tenzory permeabilit $\mathbf{K}^1, \mathbf{K}^2$.

Pro vyhodnocení numerických simulací mimo jiné také slouží Euklidovy vzdálenosti a relativní chyby definované předpisy (5.19), (5.20), (5.21) a (5.22).

Cílem úlohy identifikace zůstává pomocí iteračního procesu nalézt minimum účelové funkce φ definované vztahem (5.17).

5.7.1 Modelová úloha č.3

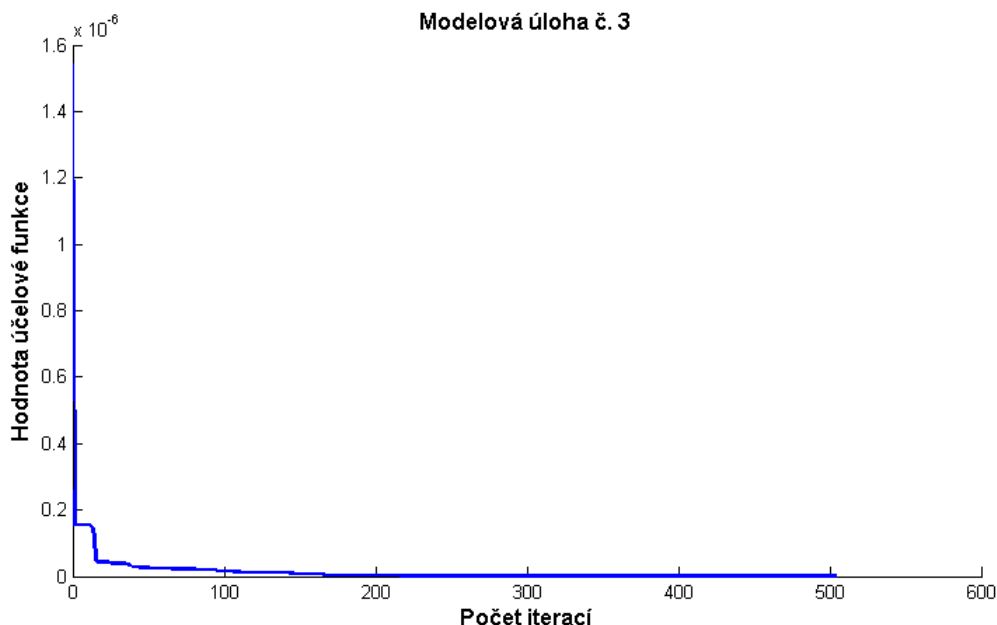
V modelové úloze č.3 byly perturbovány optimalizační parametry $\alpha = (\alpha_2^1)$ na všech 322 elementech konečnoprvkové sítě.

Perturbace jsou opět zvoleny jako náhodná čísla z intervalu $(-0,25, 0,25)$. Perturbace jsou tedy voleny z takového intervalu, že jejich hodnoty odpovídají $\pm 25\%$ z očekávané (optimální) hodnoty optimalizačních parametrů $\hat{\alpha} = (\hat{\alpha}_2^1)$.

Zastavovací podmínka (tolerance, přesnost) optimalizační metody *minimize* byla zvolena $tol = 1 \times 10^{-18}$.

Výsledky byly zobrazeny pomocí programu ParaView. Graf závislosti hodnoty účelové funkce na počtu iterací, hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly získány pomocí programu Matlab.

Na obrázku 5.23 je zobrazen graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací provedených funkcí *minimize*. K nalezení minima účelové funkce bylo v případě této modelové úlohy zapotřebí 505 iterací. Hodnota účelové funkce v průběhu identifikace klesla o 99,9945% a její hodnota byla v poslední provedené iteraci $8,5451 \times 10^{-11}$.



Obrázek 5.23: Modelová úloha č.3. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.

Na obrázcích 5.24, 5.25, 5.26, 5.27, 5.28 a 5.29 jsou vždy tři pohledy na dané proměnné. Vlevo je pohled zepředu, uprostřed je řez pohledem zepředu a vpravo je pohled na viscerální (vnitřní) plochu jater.

Na obrázku 5.24 jsou hodnoty počátečních perturbovaných optimalizačních parametrů označené $\alpha^0 = (\alpha_2^1)^0$, které byly náhodně vygenerované v intervalu $\langle 0,7509 \ 1,2490 \rangle$.

Na obrázku 5.25 jsou hodnoty optimalizačních parametrů po provedení optimalizace označené $\tilde{\alpha} = (\tilde{\alpha}_2^1)$, které byly identifikovány v intervalu $\langle 0,9967, \ 1,0060 \rangle$.

Hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly vyčísleny dle (5.19), (5.20), (5.21) a (5.22) pomocí Matlabu následovně

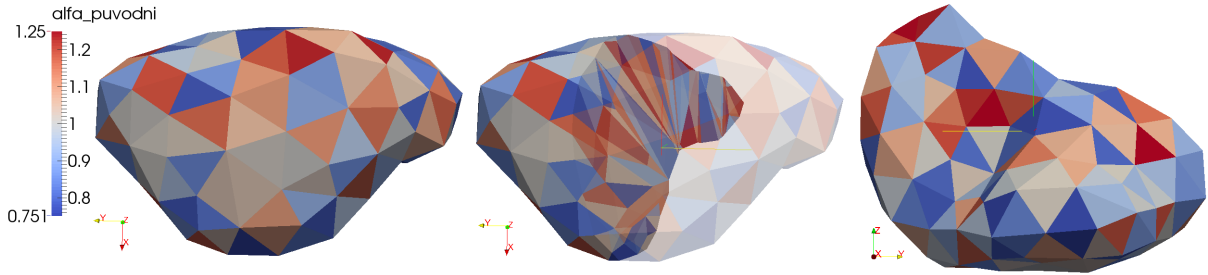
$$\begin{aligned} \|\boldsymbol{\alpha}^0 - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\| &= 2,6047, & \|\tilde{\boldsymbol{\alpha}} - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\| &= 0,0268, \\ \frac{\|\boldsymbol{\alpha}^0 - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\|}{\|\hat{\boldsymbol{\alpha}}\|} &= 0,1452, & \frac{\|\tilde{\boldsymbol{\alpha}} - \hat{\boldsymbol{\alpha}}\|}{\|\hat{\boldsymbol{\alpha}}\|} &= 0,0015. \end{aligned}$$

Proměnná f^{int} na obrázku 5.26 vyjadřuje hodnoty před optimalizací a udává rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{int}} = (\mathcal{J}_2^1)^0 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$.

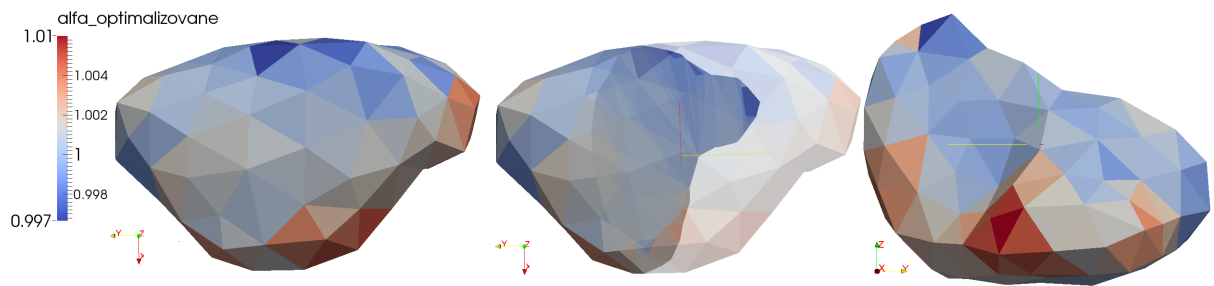
Ekvivalentně proměnná f^{opt} na obrázku 5.27 vyjadřuje hodnoty po provedení optimalizace udávající rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{opt}} = \tilde{\mathcal{J}}_2^1 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$.

Na obrázku 5.28 je znázorněno rozložení tlaku p^1 po provedení optimalizace a na řezu uprostřed je navíc pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti \boldsymbol{w}^1 . Analogicky je na obrázku 5.29 zobrazen tlak p^2 po optimalizaci a vektorové pole rychlosti \boldsymbol{w}^2 .

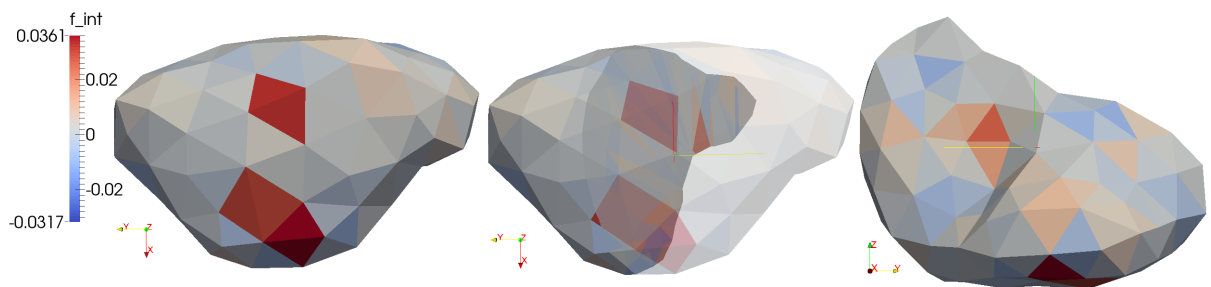
Na obrázku 5.30 je znázorněn graf hodnot parametrů $\tilde{\boldsymbol{\alpha}}$ (alfa_optimalizovane) a $\boldsymbol{\alpha}^0$ (alfa_puvodni) vyčíslených podél přímky γ . Tato přímka je opět vyobrazena na obrázku 5.11 a je totožná jako v případě modelové úlohy č.1 a č.2.



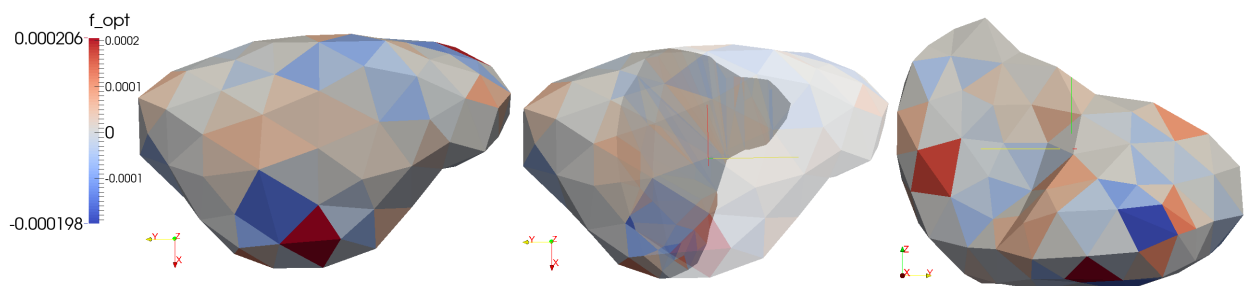
Obrázek 5.24: Modelová úloha č.3. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů $\boldsymbol{\alpha}^0$.



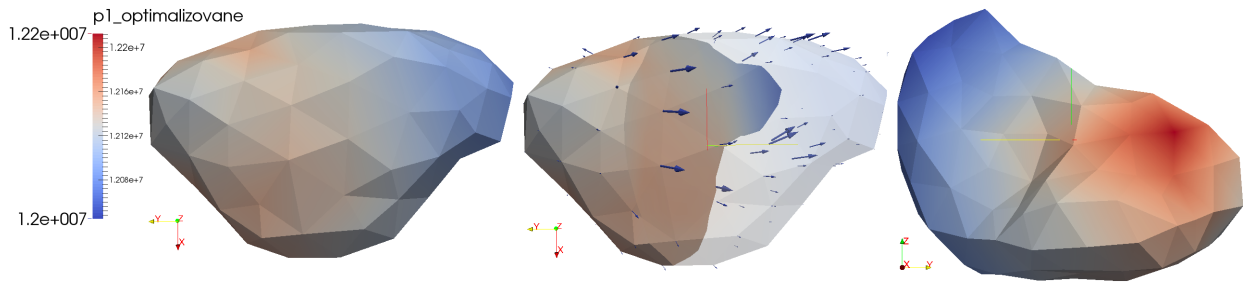
Obrázek 5.25: Modelová úloha č.3. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.



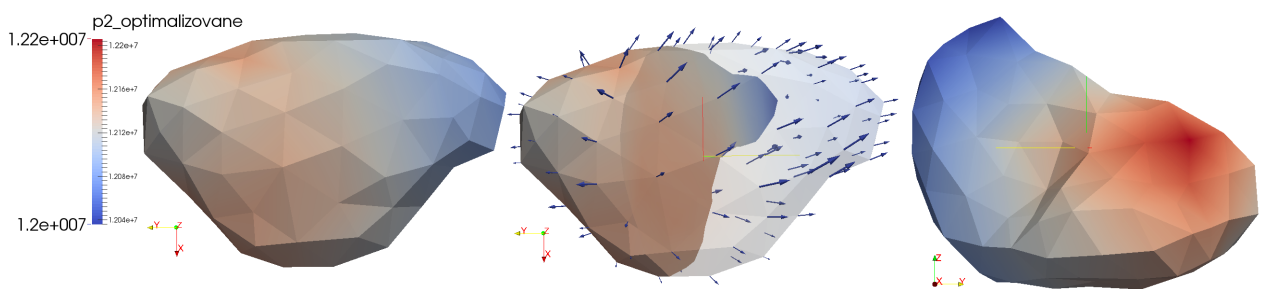
Obrázek 5.26: Modelová úloha č.3. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .



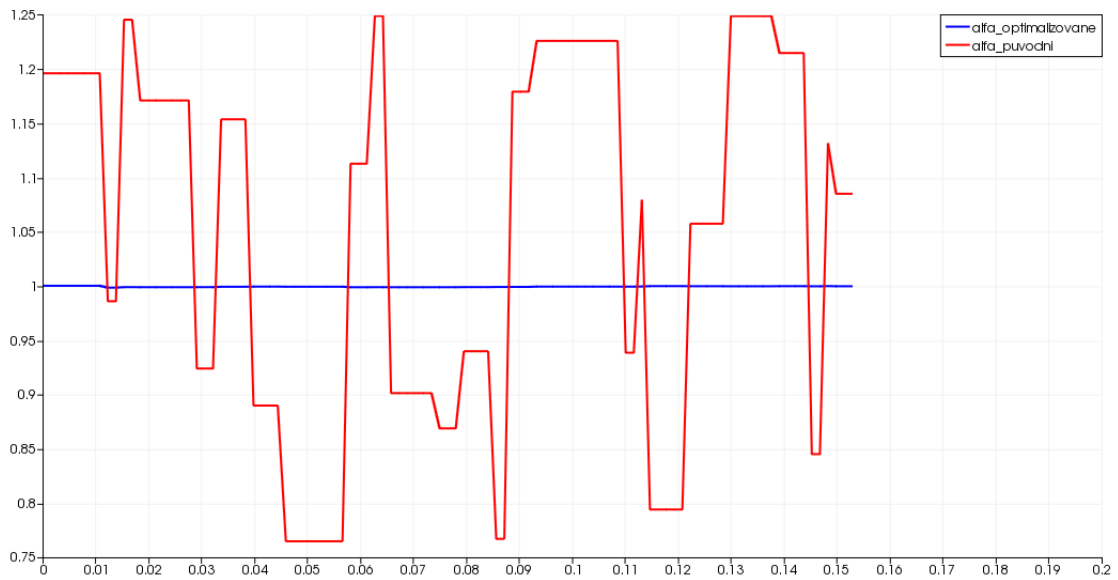
Obrázek 5.27: Modelová úloha č.3. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .



Obrázek 5.28: Modelová úloha č.3. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .



Obrázek 5.29: Modelová úloha č.3. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .



Obrázek 5.30: Modelová úloha č.3. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.

5.7.2 Modelová úloha č.4

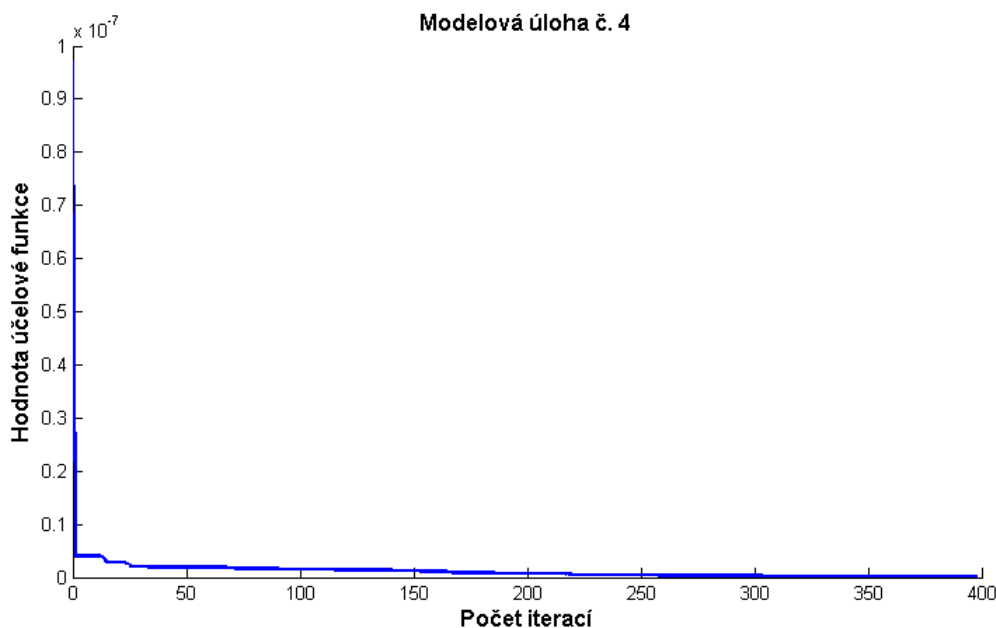
V modelové úloze č.4 byly optimalizační parametry perturbovány pouze na několika elementech. Konkrétně byla perturbace provedena na devíti elementech. Jedná se o tytéž elementy jako v případě modelové úlohy č.2, čili 5, 32, 58, 130, 157, 173, 220, 266 a 311, jejichž poloha v síti je vyznačena na obrázku 5.13 červeně.

Perturbace jsou stejně jako v případě předešlých modelových úloh náhodná čísla z intervalu $(-0,25, 0,25)$ tj. odpovídají $\pm 25\%$ z očekávané (optimální) hodnoty optimalizačních parametrů $\hat{\alpha} = (\hat{\alpha}_2^1)$.

Zastavovací podmínka (tolerance) optimalizační metody *minimize* byla opět zvolena $tol = 1 \times 10^{-18}$, stejně jako v případě předešlých modelových úloh.

Výsledky byly opět zobrazeny a spočteny pomocí programů ParaView a Matlab.

Na obrázku 5.31 je zobrazen graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací provedených funkcí *minimize*. K nalezení minima účelové funkce bylo v případě této modelové úlohy zapotřebí 399 iterací. Hodnota účelové funkce v průběhu identifikace klesla o 99,8629% a její hodnota byla v poslední provedené iteraci $1,3322 \times 10^{-10}$.



Obrázek 5.31: Modelová úloha č.4. Graf závislosti hodnoty účelové funkce φ na počtu iterací.

Na obrázcích 5.32, 5.33, 5.34, 5.35, 5.36 a 5.37 jsou vždy tři pohledy na dané proměnné. Vlevo je pohled zřepředu, uprostřed je řez pohledem zřepředu a vpravo je pohled na viscerální (vnitřní) plochu jater.

Na obrázku 5.32 jsou hodnoty počátečních perturbovaných optimalizačních parametrů označené $\alpha^0 = (\alpha_2^1)^0$, které byly náhodně vygenerované v intervalu $\langle 0,7613; 1,2450 \rangle$.

Na obrázku 5.33 jsou hodnoty optimalizačních parametrů po provedení optimalizace označené $\tilde{\alpha} = (\tilde{\alpha}_2^1)$, které byly identifikovány v intervalu $\langle 0,9953, 1,0053 \rangle$.

Hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb byly vyčísleny dle (5.19), (5.20), (5.21) a (5.22) pomocí Matlabu následovně

$$\begin{aligned} \|\alpha^0 - \hat{\alpha}\| &= 0,5014, & \|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\| &= 0,0286, \\ \frac{\|\alpha^0 - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,0279, & \frac{\|\tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\|}{\|\hat{\alpha}\|} &= 0,0016. \end{aligned}$$

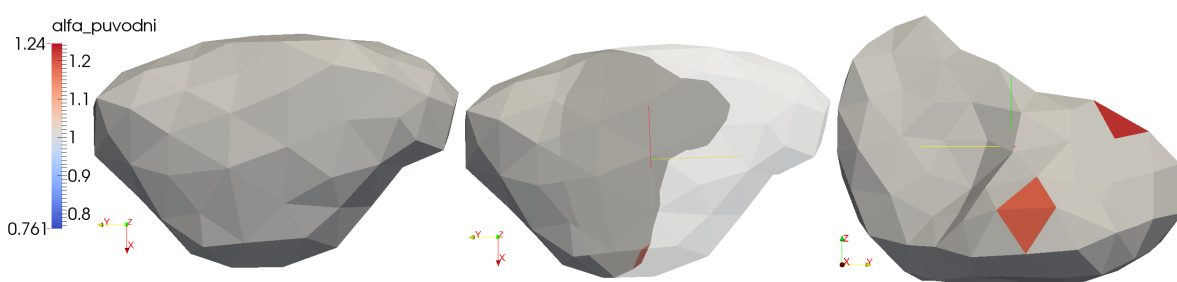
Proměnná f^{int} na obrázku 5.34 vyjadřuje hodnoty před optimalizací a udává rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{int}} = (\mathcal{J}_2^1)^0 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$.

Ekvivalentně proměnná f^{opt} na obrázku 5.35 vyjadřuje hodnoty po provedení optimalizace udávající rozdíl vypočteného mezikompartmentového toku a optimálního hledaného mezikompartmentového toku, $f^{\text{opt}} = \tilde{\mathcal{J}}_2^1 - \bar{\mathcal{J}}_2^1$.

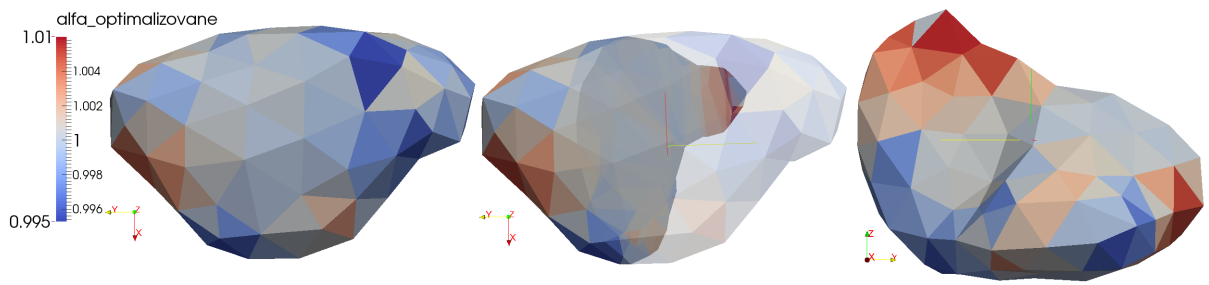
Na obrázku 5.36 je znázorněno rozložení tlaku p^1 po provedení optimalizace a na řezu uprostřed je navíc pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti w^1 .

Analogicky je na obrázku 5.37 zobrazen tlak p^2 po optimalizaci a vektorové pole rychlosti w^2 .

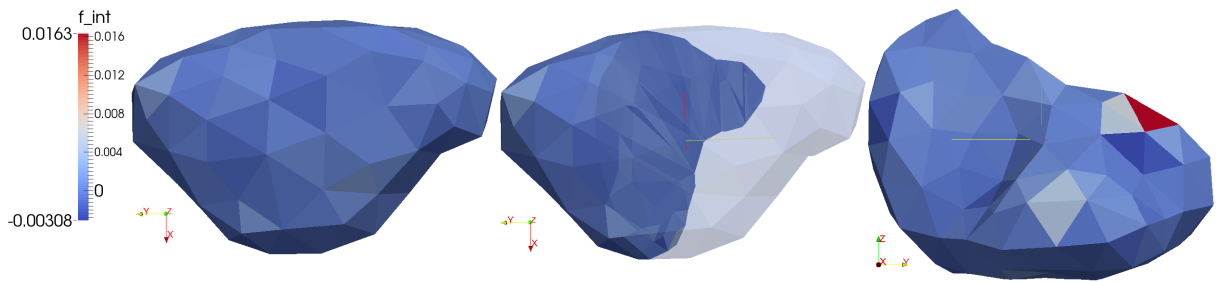
Na obrázku 5.38 je znázorněn graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ (alfa_optimalizovane) a α^0 (alfa_puvodni) vyčíslených podél přímky γ , znázorněné na obrázku 5.11. Tato přímka je tedy totožná jako u předchozích modelových úloh.



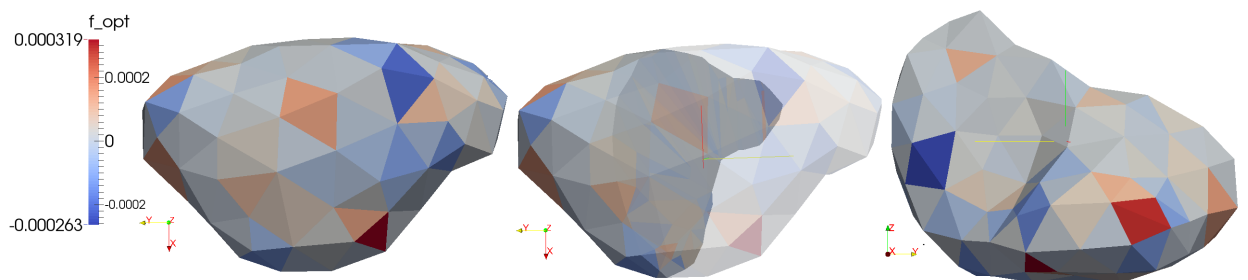
Obrázek 5.32: Modelová úloha č.4. Hodnoty počátečních perturbovaných parametrů α^0 .



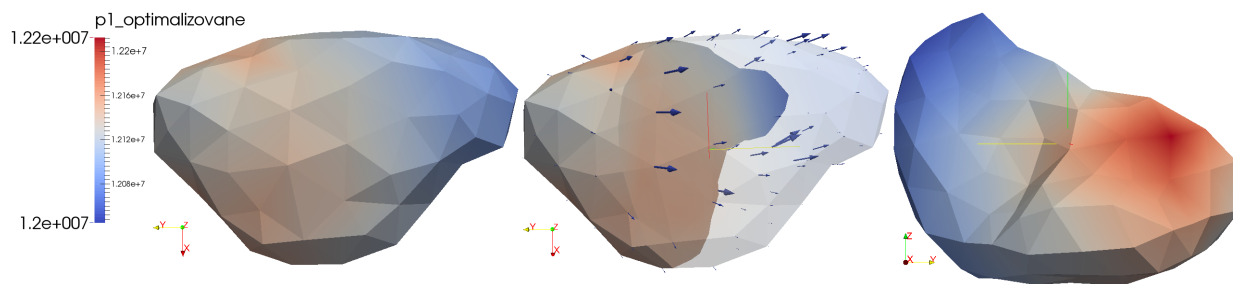
Obrázek 5.33: Modelová úloha č.4. Hodnoty optimalizovaných parametrů $\tilde{\alpha}$.



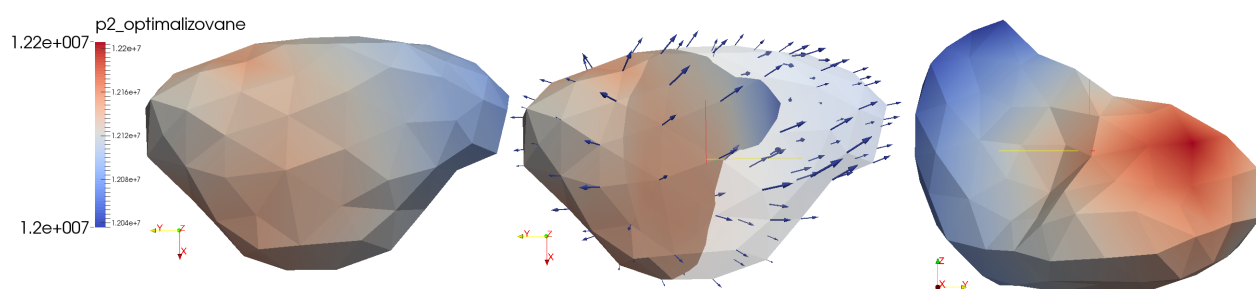
Obrázek 5.34: Modelová úloha č.4. Rozdíl mezikompartmentových toků před optimalizací f^{int} .



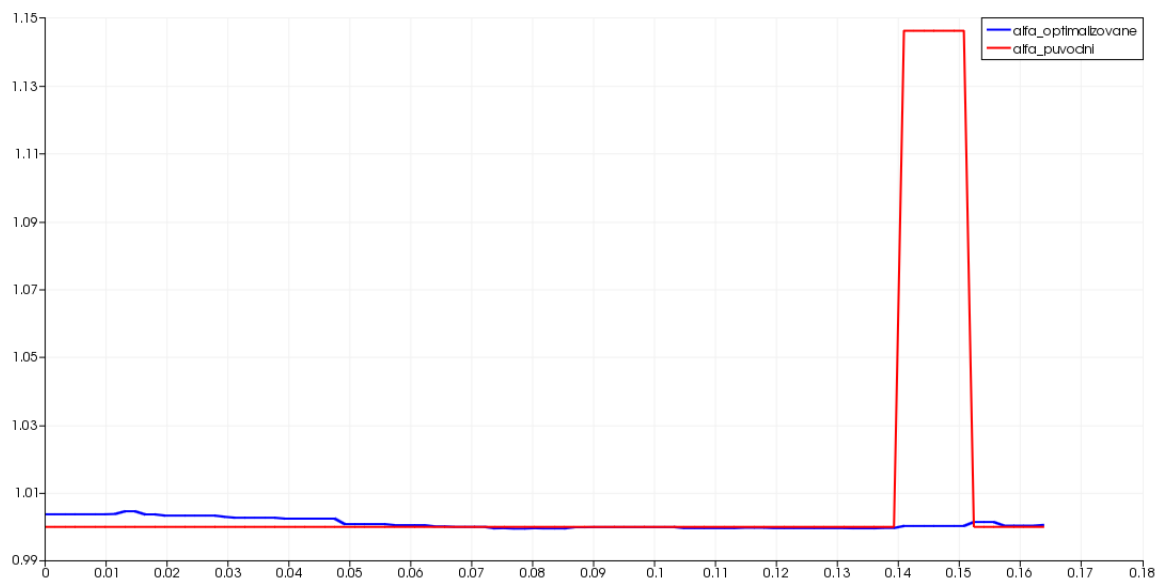
Obrázek 5.35: Modelová úloha č.4. Rozdíl mezikompartmentových toků po provedení optimalizace f^{opt} .



Obrázek 5.36: Modelová úloha č.4. Tlak p^1 a vektorové pole rychlosti w^1 .



Obrázek 5.37: Modelová úloha č.3. Tlak p^2 a vektorové pole rychlosti w^2 .



Obrázek 5.38: Modelová úloha č.4. Graf hodnot parametrů $\tilde{\alpha}$ a α^0 podél přímky.

5.7.3 Zhodnocení výsledků modelových úloh č.3 a č.4

Obě modelové úlohy identifikace č.3 a č.4 byly počítány na stejné síti s 322 elementy rekonstruované z CT snímků, se stejnými parametry \bar{G} , \mathbf{K}^1 , \mathbf{K}^2 spočtenými na základě průměrovací metody, s totožnými bodovými zřídly a pro optimalizační parametry α aproximované pomocí splineboxu definovaného v kapitole 5.7.

Zastavovací podmínka (tolerance) použité optimalizační metody *minimize* i horní a dolní box constrains omezení optimalizačních parametrů byly pro obě modelové úlohy zvoleny totožné.

V modelové úloze č. 3 byly perturbovány hodnoty optimalizačních parametrů na všech 322 elementech sítě. V modelové úloze č. 4 byly perturbovány hodnoty optimalizačních parametrů pouze na vybraných 9 elementech sítě. Perturbace byly voleny jako náhodná čísla z intervalu, jež byl pro obě modelové úlohy stejný a který představuje $\pm 25\%$ z očekávané (optimální) hodnoty optimalizačního parametru.

Hodnota zastavovací podmínky optimalizační metody, interval perturbace optimalizačních parametrů α , interval hodnot počátečních optimalizačních parametrů α^0 , interval hodnot optimalizačních parametrů po provedení optimalizace $\tilde{\alpha}$, hodnota účelové funkce φ v poslední provedené iteraci, hodnoty Euklidových vzdáleností a relativních chyb dle vztahů (5.19), (5.20), (5.21), (5.22) a počet provedených iterací pro obě modelové úlohy jsou shrnuty v tabulce 5.2.

Tabulka 5.2: Porovnání modelové úlohy č.3 a modelové úlohy č.4.

	Modelová úloha č.3	Modelová úloha č.4
Tolerance	1×10^{-18}	1×10^{-18}
Perturbace	$\pm 25\%$	$\pm 25\%$
α^0	$\langle 0,7509 \ 1,2490 \rangle$	$\langle 0,7613, \ 1,2450 \rangle$
$\tilde{\alpha}$	$\langle 0,9967, \ 1,0060 \rangle$	$\langle 0,9953, \ 1,0053 \rangle$
φ	$8,5451 \times 10^{-11}$	$1,3322 \times 10^{-10}$
$\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ $	2,6047	0,5014
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	0,0268	0,0286
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ / \ \hat{\alpha}\ $	0,1452	0,0279
$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ / \ \hat{\alpha}\ $	0,0015	0,0016
Počet iterací	505	399

Minimum účelové funkce φ je v případě modelové úlohy č. 3 hodnota o řád nižší, než v případě modelové úlohy č.4. Hodnota minima účelové funkce v modelové úloze č.3 odpovídá přibližně 64% hodnoty minima účelové funkce v modelové úloze č.4. V případě perturbování pouze 9 parametrů α z celkových 322 byly pro nalezení minima potřeba přibližně čtyři pětiny iterací než v případě perturbování všech 322 parametrů α .

Při pohledu na grafy 5.30 a 5.38 a obrázky 5.25 a 5.33 nejsou patrné velké skokové změny parametrů $\tilde{\alpha}$. Větší regularita optimalizačních parametrů je zajištěna použitím parametrizace pomocí splineboxu. Na druhé straně regularita vynucená splineboxem může až příliš omezovat variabilitu optimalizačních parametrů.

5.8 Porovnání použitých parametrizací

Pro porovnání výsledků dvou použitých parametrizací optimalizačních parametrů α bylo spočteno celkem 12 sérií numerických simulací úloh identifikace označených S1-S12.

Parametrizace byla volena následovně. V sériích označených S1, S2, S3, S4, S5 a S6 byla použita parametrizace optimalizačních parametrů α pomocí po částech konstantních funkcí na elementech. V sériích označených S7, S8, S9, S10, S11 a S12 byla použita parametrizace optimalizačních parametrů α pomocí splineboxu.

Počet perturbovaných parametrů byl volen dle následujícího klíče. Pro série označené S1, S2, S3, S7, S8 a S9 byly perturbovány optimalizační parametry na všech 322 elementech sítě. Pro série označené S4, S5, S6, S10, S11 a S12 byla perturbace optimalizačních parametrů provedena na 9 konkrétních elementech sítě označených 5, 32, 58, 130, 157, 173, 220, 266 a 311.

Zastavovací podmínka (tolerance) optimalizační metody (*minimize*) byla volena následujícím způsobem. V sériích S1, S4, S7 a S10 $tol = 1 \times 10^{-16}$, pro série S2, S5, S8 a S11 $tol = 1 \times 10^{-18}$ a pro série S3, S6, S9 a S12 $tol = 1 \times 10^{-20}$.

Každá série obsahuje celkem devět úloh, označených U1-U9. Tyto úlohy se liší intervalem, ze kterého jsou náhodně voleny perturbace optimalizačních parametrů. Perturbace jsou tedy voleny jako náhodná čísla z daného intervalu a jejich hodnoty procentuálně odpovídají očekávaným (optimálním) hodnotám optimalizačních parametrů $\hat{\alpha}$ následujícím způsobem.

Pro úlohy U1 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,25, 0,25 \rangle$, což odpovídá $\pm 25\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U2 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,125, 0,125 \rangle$, což odpovídá $\pm 12,5\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U3 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,05, 0,05 \rangle$, což odpovídá $\pm 5\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U4 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,025, 0,025 \rangle$, což odpovídá $\pm 2,5\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U5 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,0125, 0,0125 \rangle$, což odpovídá $\pm 1,25\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U6 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,005, 0,005 \rangle$, což odpovídá $\pm 0,5\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U7 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,0025, 0,0025 \rangle$, což odpovídá $\pm 0,25\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U8 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,00125, 0,00125 \rangle$, což odpovídá $\pm 0,125\% \hat{\alpha}$.

Pro úlohy U9 jsou perturbace z intervalu $\langle -0,0005, 0,0005 \rangle$, což odpovídá $\pm 0,05\% \hat{\alpha}$.

Z výše uvedeného plyne, že modelová úloha č.1 má zde označení S2-U1, modelová

úloha č.2 má označení S5-U1, modelová úloha č.3 označení S8-U1 a modelová úloha č.4 označení S11-U1.

Pomocí takto definovaných úloh lze porovnat celkem dvě různé parametrizace optimalizačních parametrů α , dva různé počty perturbovaných parametrů, tři různé zastavovací podmínky optimalizační metody a devět různých perturbací optimalizačních parametrů.

Hodnoty parametrů a výsledky pro parametrizaci α po částech konstantními funkcemi na elementech a jejich perturbaci na všech elementech sítě jsou shrnuty v tabulce 5.3. Pro parametrizaci α po částech konstantními funkcemi na elementech a jejich perturbaci na devíti elementech sítě jsou výsledky shrnuty v tabulce 5.4. Pro parametrizaci α pomocí splineboxu a jejich perturbaci na všech elementech sítě jsou data zapsána v tabulce 5.5. A nakonec pro parametrizaci α pomocí splineboxu a jejich perturbaci na devíti elementech sítě jsou data shrnuta v tabulce 5.6.

(Poznámka: Ve všech výše zmíněných tabulkách jsou hodnoty obsahující exponenty vyjádřeny pomocí prostorově úspornějšího zápisu, například $1 \times 10^{-16} \approx 1e-16$.)

Snížením hodnoty zastavovací podmínky optimalizační metody *minimize* se zvýšil počet iterací potřebných pro nalezení minima účelové funkce φ . A tedy vzrostl i výpočetní čas nutný k provedení úlohy identifikace. Tento jev je více patrný pro parametrizaci po částech konstantními funkcemi. Právě z důvodu vysoké časové náročnosti nebyly provedeny výpočty úloh S3 - U1 až S3 - U8.

Hodnota minima účelové funkce φ byla téměř vždy nižší v případě parametrizace pomocí po částech konstantních funkcí na elementech, ale počet iterací potřebných pro nalezení toho minima byl nesrovnatelně vyšší než v případě parametrizace pomocí splineboxu. Při použití parametrizace pomocí splineboxu vykazovaly optimalizované parametry $\tilde{\alpha}$ větší regularitu a byly získány v mnohem kratším výpočetním čase. Pro porovnávané parametrizace již nebyly hodnoty Euklidovy normy a relativní chyby po provedení optimalizace tak diametrálně odlišné jako hodnoty minima účelové funkce.

Parametrizace optimalizačních parametrů α pomocí splineboxu je vhodnější z důvodu větší stability vzhledem k perturbacím.

Tabulka 5.3: Porovnání výsledků. Parametrizace po částech konstantními funkcemi a perturbace α na všech elementech.

Úloha	Tol	Perturb	α^0	$\tilde{\alpha}$	φ	$\ \alpha^0 - \tilde{\alpha}\ $	$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	$\frac{\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	$\frac{\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	iter
S1 - U1	1e-16	$\pm 25\%$	$\langle 0,7514, 1,2490 \rangle$	$\langle 0,7574, 1,2350 \rangle$	1,6829e-10	2,5427	1,0517	0,1417	0,0586	933
S1 - U2	1e-16	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8758, 1,1248 \rangle$	$\langle 0,8758, 1,1211 \rangle$	9,7658e-11	1,2718	0,5244	0,0709	0,0292	737
S1 - U3	1e-16	$\pm 5\%$	$\langle 0,9500, 1,0497 \rangle$	$\langle 0,9527, 1,0423 \rangle$	5,1622e-11	0,5210	0,1955	0,0290	0,0109	579
S1 - U4	1e-16	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9752, 1,0248 \rangle$	$\langle 0,9759, 1,0218 \rangle$	2,8910e-11	0,2518	0,0926	0,0140	0,0052	452
S1 - U5	1e-16	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9875, 1,0125 \rangle$	$\langle 0,9879, 1,0120 \rangle$	2,7652e-11	0,1325	0,0572	0,0074	0,0032	322
S1 - U6	1e-16	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9950, 1,0049 \rangle$	$\langle 0,9953, 1,0045 \rangle$	1,3343e-11	0,0542	0,0236	0,0030	0,0013	152
S1 - U7	1e-16	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9975, 1,0025 \rangle$	$\langle 0,9975, 1,0025 \rangle$	1,4251e-11	0,0265	0,0145	0,0015	8,0700e-4	82
S1 - U8	1e-16	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	9,1524e-12	0,0125	0,0068	6,945e-4	3,7943e-4	57
S1 - U9	1e-16	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	3,6723e-12	0,0052	0,0034	2,9010e-4	1,8938e-4	41
S2 - U1	1e-18	$\pm 25\%$	$\langle 0,7525, 1,2483 \rangle$	$\langle 0,7607, 1,2311 \rangle$	3,4127e-12	2,5722	0,9555	0,1433	0,0533	2540
S2 - U2	1e-18	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8751, 1,1244 \rangle$	$\langle 0,8863, 1,1244 \rangle$	3,6692e-12	1,3710	0,5003	0,0764	0,0279	1494
S2 - U3	1e-18	$\pm 5\%$	$\langle 0,9503, 1,0497 \rangle$	$\langle 0,9518, 1,0471 \rangle$	1,1066e-12	0,5236	0,1879	0,0292	0,0105	1140
S2 - U4	1e-18	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9753, 1,0250 \rangle$	$\langle 0,9758, 1,0245 \rangle$	2,1261e-12	0,2642	0,0987	0,0147	0,0055	988
S2 - U5	1e-18	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9875, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9889, 1,0120 \rangle$	1,3293e-12	0,1290	0,0492	0,0072	0,0027	384
S2 - U6	1e-18	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9950, 1,0050 \rangle$	$\langle 0,9951, 1,0046 \rangle$	6,4722e-13	0,0507	0,0201	0,0028	0,0011	338
S2 - U7	1e-18	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9975, 1,0025 \rangle$	$\langle 0,9976, 1,0024 \rangle$	4,2064e-13	0,0258	0,0107	0,0014	5,9400e-4	232
S2 - U8	1e-18	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	2,6954e-13	0,0129	0,0052	7,1809e-4	2,8855e-4	187
S2 - U9	1e-18	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	1,6851e-13	0,0048	0,0020	2,6729e-4	1,1083e-4	159
S3 - U1	1e-20	$\pm 25\%$								
S3 - U2	1e-20	$\pm 12,5\%$								
S3 - U3	1e-20	$\pm 5\%$								
S3 - U4	1e-20	$\pm 2,5\%$								
S3 - U5	1e-20	$\pm 1,25\%$								
S3 - U6	1e-20	$\pm 0,5\%$								
S3 - U7	1e-20	$\pm 0,25\%$								
S3 - U8	1e-20	$\pm 0,125\%$								
S3 - U9	1e-20	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	1,1817e-13	0,0050	0,0023	2,8017e-4	1,2978e-4	53613

Tabulka 5.4: Porovnání výsledků. Parametrizace po částech konstantními funkcemi a perturbace α na devíti elementech.

Úloha	Tol	Perturb	α^0	$\tilde{\alpha}$	φ	$\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ $	$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	$\frac{\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	$\frac{\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	iter
S4 - U1	1e-16	$\pm 25\%$	$\langle 0,7613, 1,2450 \rangle$	$\langle 0,9877, 1,0270 \rangle$	5,3114e-11	0,5014	0,1159	0,0279	0,0065	546
S4 - U2	1e-16	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,9102, 1,1199 \rangle$	$\langle 0,9911, 1,0058 \rangle$	3,4928e-11	0,1992	0,0358	0,0111	0,0020	391
S4 - U3	1e-16	$\pm 5\%$	$\langle 0,9634, 1,0436 \rangle$	$\langle 0,9944, 1,0041 \rangle$	1,6192e-11	0,0877	0,0197	0,0049	0,0011	232
S4 - U4	1e-16	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9799, 1,0218 \rangle$	$\langle 0,9929, 1,0021 \rangle$	1,5481e-11	0,0453	0,0124	0,0025	6,9130e-4	106
S4 - U5	1e-16	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9907, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9992, 1,0031 \rangle$	7,7567e-12	0,0197	0,0064	0,0011	3,5482e-4	76
S4 - U6	1e-16	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9961, 1,0045 \rangle$	$\langle 0,9985, 1,0027 \rangle$	8,5661e-12	0,0097	0,0044	5,4116e-4	2,4304e-4	42
S4 - U7	1e-16	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9988, 1,0020 \rangle$	$\langle 0,9989, 1,0010 \rangle$	3,2140e-12	0,0035	0,0020	1,9763e-4	1,1362e-4	18
S4 - U8	1e-16	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9989, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9989, 1,0012 \rangle$	8,4949e-12	0,0024	0,0024	1,3288e-4	1,3288e-4	0
S4 - U9	1e-16	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	1,2381e-12	9,1936e-4	9,1936e-4	5,1234e-4	5,1234e-4	0
S5 - U1	1e-18	$\pm 25\%$	$\langle 0,7565, 1,1765 \rangle$	$\langle 0,9986, 1,0069 \rangle$	1,4631e-12	0,4392	0,0363	0,0245	0,0020	1323
S5 - U2	1e-18	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,9114, 1,0686 \rangle$	$\langle 0,9962, 1,0028 \rangle$	9,0605e-13	0,1450	0,0226	0,0081	0,0013	755
S5 - U3	1e-18	$\pm 5\%$	$\langle 0,9502, 1,0468 \rangle$	$\langle 0,9956, 1,0047 \rangle$	1,0084e-12	0,0970	0,0172	0,0054	9,5589e-4	383
S5 - U4	1e-18	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9775, 1,0115 \rangle$	$\langle 0,9981, 1,0006 \rangle$	6,2520e-13	0,0432	0,0080	0,0024	4,4575e-4	287
S5 - U5	1e-18	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9883, 1,0120 \rangle$	$\langle 0,9994, 1,0013 \rangle$	4,1137e-13	0,0269	0,0048	0,0015	2,6848e-4	213
S5 - U6	1e-18	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9951, 1,0037 \rangle$	$\langle 0,9990, 1,0004 \rangle$	2,6834e-13	0,0093	0,0020	5,1682e-4	1,0918e-4	143
S5 - U7	1e-18	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9975, 1,0019 \rangle$	$\langle 0,9997, 1,0003 \rangle$	1,2818e-13	0,0047	0,0012	2,6302e-4	6,6077e-5	109
S5 - U8	1e-18	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9992, 1,0004 \rangle$	3,5386e-13	0,0023	0,0011	1,3073e-4	6,2360e-5	69
S5 - U9	1e-18	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9998, 1,0004 \rangle$	1,8800e-13	8,3560e-4	5,2338e-4	4,6566e-5	2,9167e-5	36
S6 - U1	1e-20	$\pm 25\%$	$\langle 0,7621, 1,1209 \rangle$	$\langle 0,9957, 1 \rangle$	1,0950e-13	0,3809	0,0271	0,0212	0,0015	2596
S6 - U2	1e-20	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8778, 1,0914 \rangle$	$\langle 0,9975, 1,0005 \rangle$	5,6263e-14	0,2004	0,0142	0,0112	7,9122e-4	1817
S6 - U3	1e-20	$\pm 5\%$	$\langle 0,9534, 1,0252 \rangle$	$\langle 0,9988, 1,0009 \rangle$	5,3340e-14	0,0783	0,0089	0,0044	4,9835e-4	1360
S6 - U4	1e-20	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9762, 1,0113 \rangle$	$\langle 0,9991, 1,0002 \rangle$	4,3644e-14	0,0414	0,0054	0,0023	3,0289e-4	1259
S6 - U5	1e-20	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9953, 1,0104 \rangle$	$\langle 0,9998, 1,0009 \rangle$	9,3836e-14	0,0208	0,0034	0,0012	1,9154e-4	990
S6 - U6	1e-20	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9957, 1,0027 \rangle$	$\langle 0,9996, 1,0027 \rangle$	1,9298e-13	0,0059	0,0015	3,2716e-4	8,4979e-5	117
S6 - U7	1e-20	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9982, 1,0023 \rangle$	$\langle 0,9997, 1,0005 \rangle$	2,0434e-13	0,0036	0,0010	2,0215e-4	5,8016e-5	85
S6 - U8	1e-20	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9997, 1,0001 \rangle$	7,8441e-14	0,0021	6,0746e-4	1,1668e-4	3,3852e-5	94
S6 - U9	1e-20	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9996, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9999, 1,0000 \rangle$	1,9009e-15	7,9467e-4	1,3249e-4	4,4285e-5	7,3835e-6	107

Tabulka 5.5: Porovnání výsledků. Parametrizace splíneboxem a perturbace α na všech elementech.

Úloha	Tol	Perturb	α^0	$\tilde{\alpha}$	φ	$\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ $	$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	$\frac{\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	$\frac{\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	iter
S7 - U1	1e-16	$\pm 25\%$	$\langle 0,7517, 1,2485 \rangle$	$\langle 0,9749, 1,0247 \rangle$	1,3147e-09	2,6570	0,1612	0,1481	0,0090	217
S7 - U2	1e-16	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8751, 1,1218 \rangle$	$\langle 0,9810, 1,0230 \rangle$	9,2837e-10	1,2993	0,1147	0,0724	0,0064	339
S7 - U3	1e-16	$\pm 5\%$	$\langle 0,9500, 1,0499 \rangle$	$\langle 0,9819, 1,0135 \rangle$	3,6322e-10	0,5194	0,0711	0,0289	0,0040	237
S7 - U4	1e-16	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9751, 1,0250 \rangle$	$\langle 0,9847, 1,0066 \rangle$	4,1305e-10	0,2772	0,0351	0,0154	0,0020	15
S7 - U5	1e-16	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9876, 1,0125 \rangle$	$\langle 0,9911, 1,0435 \rangle$	5,3179e-10	0,1275	0,1271	0,0071	0,0071	2
S7 - U6	1e-16	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9950, 1,0050 \rangle$	$\langle 0,9950, 1,0068 \rangle$	5,7827e-10	0,0534	0,0344	0,0030	0,0019	15
S7 - U7	1e-16	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9986, 1,0012 \rangle$	3,2649e-11	0,0132	0,0069	7,3456e-4	3,8654e-4	10
S7 - U8	1e-16	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9987, 1,0014 \rangle$	3,3431e-11	0,0130	0,0060	7,2670e-4	3,3294e-4	1
S7 - U9	1e-16	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0004 \rangle$	5,1772e-12	0,0053	0,0025	2,9656e-4	1,4057e-4	1
S8 - U1	1e-18	$\pm 25\%$	$\langle 0,7509, 1,2490 \rangle$	$\langle 0,9967, 1,0060 \rangle$	8,5451e-11	2,6047	0,0268	0,1452	0,0015	505
S8 - U2	1e-18	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8751, 1,1250 \rangle$	$\langle 0,9953, 1,0104 \rangle$	8,7921e-11	1,2976	0,0271	0,0723	0,0015	459
S8 - U3	1e-18	$\pm 5\%$	$\langle 0,9503, 1,0491 \rangle$	$\langle 0,9880, 1,0054 \rangle$	9,9008e-11	0,5238	0,0306	0,0292	0,0017	490
S8 - U4	1e-18	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9750, 1,0249 \rangle$	$\langle 0,9688, 1,0285 \rangle$	9,9648e-09	0,2586	0,1311	0,0144	0,0073	3
S8 - U5	1e-18	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9876, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9833, 1,0101 \rangle$	2,7308e-09	0,1314	0,0708	0,0073	0,0039	14
S8 - U6	1e-18	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9950, 1,0049 \rangle$	$\langle 0,9944, 1,0035 \rangle$	5,2678e-10	0,0502	0,0282	0,0028	0,0016	10
S8 - U7	1e-18	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9975, 1,0025 \rangle$	$\langle 0,9963, 1,0027 \rangle$	1,0815e-10	0,0257	0,0170	0,0014	9,4802e-4	3
S8 - U8	1e-18	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9987, 1,0015 \rangle$	3,0353e-11	0,0121	0,0063	6,7445e-4	3,4838e-4	1
S8 - U9	1e-18	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	8,2481e-12	0,0051	0,0026	2,8568e-4	1,4706e-4	10
S9 - U1	1e-20	$\pm 25\%$	$\langle 0,7518, 1,2498 \rangle$	$\langle 0,9982, 1,0029 \rangle$	1,3824e-11	2,5527	0,0100	0,1423	5,5815e-4	748
S9 - U2	1e-20	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,8773, 1,1242 \rangle$	$\langle 0,9970, 1,0019 \rangle$	1,2762e-11	1,2654	0,0094	0,0705	5,2263e-4	790
S9 - U3	1e-20	$\pm 5\%$	$\langle 0,9506, 1,0499 \rangle$	$\langle 0,9991, 1,0017 \rangle$	6,6091e-12	0,5305	0,0081	0,0296	4,5315e-4	801
S9 - U4	1e-20	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9751, 1,0248 \rangle$	$\langle 0,9981, 1,0024 \rangle$	1,5286e-11	0,2591	0,0098	0,0144	5,4791e-4	732
S9 - U5	1e-20	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9876, 1,0125 \rangle$	$\langle 0,9721, 1,0066 \rangle$	1,8227e-09	0,1300	0,0883	0,0072	0,0049	6
S9 - U6	1e-20	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9950, 1,0050 \rangle$	$\langle 0,9951, 1,0054 \rangle$	6,3691e-10	0,0538	0,0292	0,0030	0,0016	15
S9 - U7	1e-20	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9975, 1,0025 \rangle$	$\langle 0,9974, 1,0025 \rangle$	1,0524e-10	0,0261	0,0133	0,0015	7,3859e-4	28
S9 - U8	1e-20	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9988, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9986, 1,0011 \rangle$	3,2324e-11	0,0129	0,0064	7,1759e-4	3,5705e-4	17
S9 - U9	1e-20	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9995, 1,0005 \rangle$	$\langle 0,9996, 1,0004 \rangle$	5,6431e-12	0,0050	0,0026	2,7772e-4	1,4460e-4	1

Tabulka 5.6: Porovnání výsledků. Parametrizace splineboxem α na devíti elementech.

Úloha	Tol	Perturb	α^0	$\tilde{\alpha}$	φ	$\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ $	$\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ $	$\frac{\ \alpha^0 - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	$\frac{\ \tilde{\alpha} - \hat{\alpha}\ }{\ \hat{\alpha}\ }$	iter
S10 - U1	1e-16	$\pm 25\%$	$\langle 0,7613, 1,2450 \rangle$	$\langle 0,9730, 1,0332 \rangle$	1,1316e-09	0,5014	0,1948	0,0279	0,0109	156
S10 - U2	1e-16	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,9102, 1,1199 \rangle$	$\langle 0,9594, 1,0363 \rangle$	1,2730e-08	0,1992	0,1798	0,0111	0,0100	12
S10 - U3	1e-16	$\pm 5\%$	$\langle 0,9634, 1,0436 \rangle$	$\langle 0,9781, 1,0215 \rangle$	2,9421e-09	0,0877	0,0611	0,0049	0,0034	14
S10 - U4	1e-16	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9799, 1,0218 \rangle$	$\langle 0,9888, 1,0089 \rangle$	7,3426e-10	0,0453	0,0290	0,0025	0,0016	2
S10 - U5	1e-16	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9907, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9989, 1,0031 \rangle$	5,1343e-11	0,0197	0,0087	0,0011	4,8234e-4	4
S10 - U6	1e-16	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9961, 1,0045 \rangle$	$\langle 0,9990, 1,0034 \rangle$	3,8133e-11	0,0097	0,0067	5,4116e-4	3,7179e-4	9
S10 - U7	1e-16	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9988, 1,0020 \rangle$	$\langle 0,9994, 1,0004 \rangle$	2,3917e-12	0,0035	0,0017	1,9763e-4	9,5704e-5	3
S10 - U8	1e-16	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9989, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0003 \rangle$	8,4251e-13	0,0024	0,0011	1,3288e-4	6,1707e-5	3
S10 - U9	1e-16	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9998, 1,0001 \rangle$	1,8318e-13	9,1936e-4	5,4622e-4	5,1234e-5	3,0440e-5	2
S11 - U1	1e-18	$\pm 25\%$	$\langle 0,7613, 1,2450 \rangle$	$\langle 0,9953, 1,0053 \rangle$	1,3322e-10	0,5014	0,0286	0,0279	0,0016	399
S11 - U2	1e-18	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,9102, 1,1199 \rangle$	$\langle 0,9594, 1,0363 \rangle$	1,2730e-08	0,1992	0,1798	0,0111	0,0100	23
S11 - U3	1e-18	$\pm 5\%$	$\langle 0,9634, 1,0436 \rangle$	$\langle 0,9781, 1,0215 \rangle$	2,9421e-09	0,0877	0,0611	0,0049	0,0034	14
S11 - U4	1e-18	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9799, 1,0218 \rangle$	$\langle 0,9888, 1,0089 \rangle$	7,3426e-10	0,0453	0,0290	0,0025	0,0016	2
S11 - U5	1e-18	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9907, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9989, 1,0031 \rangle$	5,1343e-11	0,0197	0,0087	0,0011	4,8234e-4	4
S11 - U6	1e-18	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9961, 1,0045 \rangle$	$\langle 0,9990, 1,0034 \rangle$	3,8133e-11	0,0097	0,0067	5,4116e-4	3,7379e-4	9
S11 - U7	1e-18	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9988, 1,0020 \rangle$	$\langle 0,9994, 1,0004 \rangle$	2,3917e-12	0,0035	0,0017	1,9763e-4	9,5704e-5	3
S11 - U8	1e-18	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9989, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0003 \rangle$	8,4251e-13	0,0024	0,0011	1,3288e-4	6,1704e-5	3
S11 - U9	1e-18	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9998, 1,0001 \rangle$	1,8318e-13	9,1936e-4	5,4622e-4	5,1234e-5	3,0440e-5	2
S12 - U1	1e-20	$\pm 25\%$	$\langle 0,7613, 1,2450 \rangle$	$\langle 0,9953, 1,0053 \rangle$	1,2026e-11	0,5014	0,0120	0,0279	6,6663e-4	737
S12 - U2	1e-20	$\pm 12,5\%$	$\langle 0,9102, 1,1199 \rangle$	$\langle 0,9594, 1,0363 \rangle$	1,2730e-08	0,1992	0,1798	0,0111	0,0100	20
S12 - U3	1e-20	$\pm 5\%$	$\langle 0,9634, 1,0436 \rangle$	$\langle 0,9781, 1,0215 \rangle$	2,9421e-09	0,0877	0,0611	0,0049	0,0034	14
S12 - U4	1e-20	$\pm 2,5\%$	$\langle 0,9799, 1,0218 \rangle$	$\langle 0,9888, 1,0089 \rangle$	7,3426e-10	0,0453	0,0290	0,0025	0,0016	2
S12 - U5	1e-20	$\pm 1,25\%$	$\langle 0,9907, 1,0124 \rangle$	$\langle 0,9989, 1,0031 \rangle$	5,1343e-11	0,0197	0,0087	0,0011	4,8234e-4	4
S12 - U6	1e-20	$\pm 0,5\%$	$\langle 0,9961, 1,0045 \rangle$	$\langle 0,9990, 1,0034 \rangle$	3,8133e-11	0,0097	0,0067	5,4116e-4	3,7379e-4	9
S12 - U7	1e-20	$\pm 0,25\%$	$\langle 0,9988, 1,0020 \rangle$	$\langle 0,9994, 1,0004 \rangle$	2,3917e-12	0,0035	0,0017	1,9763e-4	9,5704e-5	3
S12 - U8	1e-20	$\pm 0,125\%$	$\langle 0,9989, 1,0012 \rangle$	$\langle 0,9995, 1,0012 \rangle$	8,4251e-13	0,0024	0,0011	1,3288e-4	6,1704e-5	3
S12 - U9	1e-20	$\pm 0,05\%$	$\langle 0,9997, 1,0004 \rangle$	$\langle 0,9998, 1,0001 \rangle$	1,8318e-13	9,1936e-4	5,4622e-4	5,1234e-5	3,0440e-5	2

6 Model transportu kontrastní látky

6.1 Formulace modelu transportu

Dynamické vyšetření pomocí perfúzního CT je jedna z hlavních metod pro stanovení průtoku krve ve vysoce prokrvených orgánech, jako jsou například játra nebo mozek. Vychází z výpočetní tomografie jež poskytuje informaci o denzitě tkáně. Mezi denzitou a koncentrací kontrastní látky rozpuštěné v krvi existuje lineární vztah. Denzita je tedy úměrná lokální koncentraci kontrastní látky jejíž relativní obsah je vyjádřen saturací. Vyšetření jater pomocí perfúzního CT lze pak matematicky popsat například pomocí modelu transportu kontrastní látky. Výhoda numerických simulací modelu šíření kontrastní látky je možnost porovnání jejich výsledků s reálnými daty.

Model transportu kontrastní látky bude definován dle [Rohan et al. 2016a].

Saturace kontrastní látky, označená jako S^i , asociována s jednotlivými kompartmenty i a představuje relativní obsah kontrastní látky v krvi.

Koncentrace kontrastní látky v i -tém kompartmentu je definována jako součin objemového podílu cév a saturace příslušného kompartmentu vyjádřený vztahem

$$c^i = \phi^i S^i, \quad (6.1)$$

kde c^i je koncentrace kontrastní látky v i -tém kompartmentu, S^i je saturace kontrastní látky v i -tém kompartmentu a ϕ^i je objemový podíl cév v i -tém kompartmentu. Objemový podíl cév je definován jako podíl objemu cév ku celkovému objemu tkáně a bývá také nazýván porozitou. Dle [Debbaut et al. 2012] se hodnoty porozity přibližně pohybují v intervalu $\langle 0,1, 0,2 \rangle$. Proměnná c^i je ekvivalentem tkáňové denzity získané z CT snímků.

Dále je zavedena celková zdánlivá koncentrace kontrastní látky označená C , která koresponduje se škálou šedé CT snímků. Tato koncentrace C je definována vztahem (6.2). Čili jako vážený součet všech saturací, kdy váhy jsou dány objemovými podíly cév jednotlivých kompartmentů (porozitami). Součet je proveden přes všechny lokálně se překrývající kompartmenty i .

$$C = \sum_i c^i = \sum_i \phi^i S^i \quad (6.2)$$

Systém transportních rovnic pro výpočet saturací ve všech kompartmentech lze odvodit z předem vypočtených perfúzních rychlostí a zákona zachování hmotnosti se zohledněním výměny tekutiny mezi jednotlivými kompartmenty.

Lokální zachování na kontrolní oblasti $\Omega_i \subset \Omega$ pro i -tý kompartment je tedy definováno

jako

$$\int_{\Omega_i} \phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} + \int_{\partial\Omega_i} \mathbf{w}^i \cdot \mathbf{n} S^i d\Gamma + \sum_j \int_{\Omega_i} \mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S}) \mathcal{J}_j^i = \int_{\Omega_i} S_{\text{in}} f_+^i + \int_{\Omega_i} S^i f_-^i, \quad (6.3)$$

kde i a j jsou indexy kompartmentů, Ω_i je oblast zaujímaná i -tým kompartmentem, t je čas, \mathbf{w}^i je perfúzní rychlost, \mathbf{n} je normálový vektor, \mathcal{J}_j^i je tok mezi kompartmenty i a j , S_{in} je externí zdroj saturace, $f_+^i > 0$ je kladná část f^i , čili přítok do systému a f_-^i je záporná část f^i , čili je odtok ze systému. Výraz $\mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S})$ značí nelineární operátor definovaný následujícím vztahem

$$\mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S}) = \begin{cases} S^i & \text{pro } \mathcal{J}_j^i > 0, \\ S^j & \text{pro } \mathcal{J}_j^i \leq 0. \end{cases} \quad (6.4)$$

Ze systému rovnic (6.3) lze odvodit následující úlohu: Je hledána saturace v jednotlivých kompartmentech $\{S^i(t, x)\}$ při známých perfúzních rychlostech $\{\mathbf{w}^i\}$, tlacích $\{p^i\}$ a počátečních podmínkách $\{S^i(t = 0, x)\} = \{S_0^i(x)\}$ definovaných na oblasti Ω_i , tak že

$$\phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} + \nabla \cdot (S^i \mathbf{w}^i) + \sum_j \mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S}) \mathcal{J}_j^i = S_{\text{in}} f_+^i + S^i f_-^i, \quad x \in \Omega_i, \quad t > 0, \quad i = 1, \dots, \bar{i}, \quad (6.5)$$

kde \bar{i} je celkový počet kompartmentů a proměnná S^i je daná na přítokové oblasti v Ω_i definované jako $\partial_{i-}\Omega_i(\mathbf{w}^i) = \{x \in \partial\Omega_i | \mathbf{w}^i \cdot \mathbf{n} < 0\}$. Nicméně vzhledem k okrajovým podmínkám (5.5) je $\partial_{i-}\Omega_i(\mathbf{w}^i) = \emptyset$.

Pro zprůhlednění a zjednodušení zápisu vztahu (6.5) lze místo nelineárního operátoru \mathcal{Z}_j^i použít zápis pomocí odpovídajících indexových množin \mathcal{I}_+^i a \mathcal{I}_-^i , přičemž

$$\mathcal{I}_+^i = \{j \neq i | \mathcal{J}_j^i > 0\}, \quad \mathcal{I}_-^i = \{j \neq i | \mathcal{J}_j^i \leq 0\}. \quad (6.6)$$

Na základě nahrazení operátoru \mathcal{Z}_j^i pomocí indexových množin definovaných dle (6.6) lze vztah (6.5) přepsat do tvaru

$$\phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} + \nabla \cdot (S^i \mathbf{w}^i) + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}_j^i + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}_j^i = S_{\text{in}} f_+^i + S^i f_-^i, \quad i = 1, \dots, \bar{i}. \quad (6.7)$$

Vztah (6.7) lze ještě dále upravit například zavedením skutečné rychlosti $\mathbf{v}^i = (\phi^i)^{-1} \mathbf{w}^i$. Čímž je definovaný následující vztah, kde $\frac{D_{\mathbf{v}^i} S^i}{Dt}$ je materiálová derivace vzhledem k \mathbf{v}^i .

$$\phi \frac{D_{\mathbf{v}^i} S^i}{Dt} + S^i \nabla \cdot \mathbf{w}^i + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}_j^i + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}_j^i = S_{\text{in}} f_+^i + S^i f_-^i,$$

6.2 Citlivostní analýza

Citlivostní analýza je zde stejně jako v kapitole 5.4 chápána jako vyhodnocení citlivostních vztahů, které vyjadřují závislost změny účelové funkce na změnu optimalizačních parametrů při respektování závislosti stavových proměnných.

Definice účelové funkce pro model šíření kontrastní látky se liší od definice účelové funkce φ pro model jaterní perfúze vyjádřené vztahem (5.9). Z tohoto důvodu je zde účelová funkce označena jako Φ . Při definování vztahu pro účelovou funkci pro model šíření kontrastní látky se vychází z předpokladu, že celková zdánlivá koncentrace C definovaná vztahem (6.2) může být změřena. Tato změřená hodnota je označena jako $\bar{c}(x, t)$. Účelová funkce Φ je tedy definována následujícím vztahem

$$\Phi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}, \mathbf{S}) = \frac{1}{2} \int_0^T \int_{\Omega} \left| \frac{\sum_i \phi^i S^i}{\bar{c}} - 1 \right|^2 dx dt, \quad (6.8)$$

kde ϕ^i je objemový podíl cév v i -tém kompartmentu (porozita), S^i je saturace v i -tém kompartmentu, \bar{c} je změřená celková koncentrace kontrastní látky korespondující se škálou šedé v CT snímcích, $\boldsymbol{\alpha}$ jsou optimalizační parametry, $\mathbf{p} = \mathbf{p}(\boldsymbol{\alpha})$ je řešením stavové úlohy modelu perfúze definované vztahem (5.7) a $\mathbf{S} = \mathbf{S}(\mathbf{p})$ je řešením stavové úlohy modelu šíření kontrastní látky definované vztahem (6.7).

Pro vyčíslení hodnoty účelové funkce Φ je tedy nutné nejprve vyřešit stavovou úlohu modelu perfúze (5.7), čímž jsou získány hodnoty tlaků \mathbf{p} . S těmito hodnotami je následně vyřešena stavová úloha modelu šíření kontrastní látky (6.7), čímž jsou získány hodnoty saturací \mathbf{S} . A tyto hodnoty mohou být následně dosazeny společně s dalšími proměnnými do vztahu (6.8) čímž je vyčíslena hodnota účelové funkce Φ .

Pro formulaci citlivostních vztahů se opět vychází především z [Rohan a Lukeš 2017] a [Rohan 2012]. Vzhledem k výše popsáným vztahům proměnných pro výpočet účelové funkce Φ budou muset být pro vyčíslení totálního diferenciálu $\partial_{\boldsymbol{\alpha}}^{\text{tot}} \Phi$ vyřešeny celkem dvě adjungované úlohy.

6.2.1 První adjungovaná úloha

První adjungovanou úlohou je myšlena adjungovaná úloha ke stavové úloze modelu kontrastní látky (6.7). Je zavedena adjungovaná proměnná Z ke stavové proměnné saturaci S . Adjungovaná rovnice je opět odvozena v [Rohan a Lukeš 2017] pomocí Lagrangeovy funkce (Lagrangiánu) a je možné ji zapsat ve tvaru

$$\phi^i \frac{\partial Z^i}{\partial t} + \mathbf{w}^i \cdot \nabla Z^i + f_-^i Z^i - \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_j^i (Z^i - Z^j) = \frac{\phi^i}{\bar{c}} \left(\sum_k \frac{\phi^k S^k}{\bar{c}} - 1 \right), \quad (6.9)$$

kde $Z^i(Z^j)$ je adjungovaná saturace v i -tém (j -tém) kompartmentu. Pro dodržení formy zápisu shodného se stavovou rovnicí (6.7) lze použít úpravu druhého členu adjungované rovnice (6.9) pomocí vztahu $\mathbf{w}^i \cdot \nabla Z^i = \nabla \cdot (\mathbf{w}^i Z^i) - Z^i \nabla \cdot \mathbf{w}^i$. Kde rychlost \mathbf{w}^i závisí na tenzoru permeability i -tého kompartmentu \mathbf{K}^i a gradientu tlaku v i -tém kompartmentu ∇p^i , viz Darcyho zákon (5.2). Divergence rychlosti $\nabla \cdot \mathbf{w}^i$ je definována pomocí vztahu (5.4).

Počáteční podmínka adjungované rovnice (6.9) je vyjádřena pomocí

$$Z^i(x, t = T) = 0,$$

kde zavedením času τ takového, že $\tau = T - t$ a tedy platí $d\tau = -dt$, plyne

$$\frac{dZ(t)}{dt} = \frac{d\tilde{Z}(\tau)}{d\tau} = -\frac{d\tilde{Z}}{d\tau}. \quad (6.10)$$

Počáteční podmínku lze tedy definovat pomocí následujícího vztahu

$$\tilde{Z}(\tau = 0) = 0. \quad (6.11)$$

6.2.2 Druhá adjungovaná úloha

Pro druhou adjungovanou úlohu je zavedena adjungovaná proměnná λ ke stavové proměnné tlaku p . Adjungovaná rovnice je opět odvozena v [Rohan a Lukeš 2017] pomocí Lagrangeovy funkce (Lagrangiánu) a lze ji zapsat pomocí rovnice

$$a_\alpha^i(q, \lambda^i) + \sum_{j \neq i} b_\alpha^{ij}(q, \lambda^i - \lambda^j) = - \int_0^T \left(\int_\Omega (S^i \mathbf{K}^i \nabla q) \cdot \nabla Z^i + \sum_{j \neq i} b_\alpha^{ij}(q(\mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S})), Z^i - Z^j) \right) dt \quad (6.12)$$

kde λ je adjungovaný tlak, a , b jsou bilineární formy viz kapitola 5.4 a nelineární operátor \mathcal{Z}_j^i může být nahrazen použitím indexových množin definovaných dle (6.6).

6.2.3 Totální diferenciál

Totální diferenciál lze pak vyčíslit pomocí následující rovnice. Kdy správnost výpočtu může být opět ověřena pomocí metody konečných diferencí.

$$\begin{aligned} \partial_\alpha^{\text{tot}} \Phi(\boldsymbol{\alpha}, \mathbf{p}, \mathbf{S}) &= \sum_i \left(\partial_\alpha a_\alpha^i(p^i, \lambda^i) + \sum_{j \neq i} \partial_\alpha b_\alpha^{ij}(p^i - p^j, \lambda^i) \right) + \\ &+ \sum_i \int_0^T \left(\sum_{j \neq i} \partial_\alpha b_\alpha^{ij}(p^i - p^j, \mathcal{Z}_j^i(\mathbf{S}) Z^i) - \int_\Omega (S^i \partial_\alpha \mathbf{K}^i \nabla p^i) \cdot \nabla Z^i \right) dt \end{aligned} \quad (6.13)$$

6.3 Diskretizace modelu transportu kontrastní látky

6.3.1 Metoda konečných objemů (FVM)

Prostorová diskretizace systému transportních rovnic pro výpočet saturace (6.7) bude provedena pomocí metody konečných objemů. Přičemž je čerpáno především z [Bakker 2008], [Maršík 1990] a [Vimr 2008].

V dynamice tekutin je metoda konečných objemů (FVM = Finite Volume Method) často využívaná jako diskretizační metoda. Vychází přímo ze zákonů bilance v integrálním tvaru. Obliba této metody plyne zejména z její značné flexibility. V problematice proudění tekutin ji lze použít pro řešení systémů rovnic evolučního typu pomocí explicitních i implicitních metod, na strukturovaných i nestrukturovaných sítích, pro oblasti ve 2D i 3D, které mohou disponovat i komplikovanou hranicí. Navíc oproti metodě konečných diferencí lze metodu konečných objemů použít i pro řešení problémů s nespojitým řešením. Pomocí této metody se základní rovnice popisující spojitě prostředí (např. rovnice kontinuity, pohybové rovnice, transportní rovnice atd.) diskretizují do soustavy algebraických rovnic.

Princip metody konečných objemů je následující.

Výpočtová oblast je rozdělena na konečný počet vzájemně disjunktních (nepřekrývajících se) malých podoblastí, takzvaných kontrolních objemů. Jednotlivé kontrolní objemy vychází z aproximace integrálních identit a jelikož vytvářejí výpočtovou síť, lze je také nazývat buňkami sítě. V případě "cell-centred" metody konečných objemů se ve středech kontrolních objemů nacházejí takzvané síťové body.

Následně je systém diferenciálních rovnic zintegrován přes každý kontrolní objem sítě a je aplikována Gaussova věta (též Gaussova-Ostrogradského věta).

Provede se aproximace přes kontrolní objem pomocí integrálních průměrů (středních hodnot), čímž se získá přibližné řešení v síťových bodech.

Hranice každého kontrolního objemu je tvořena sjednocením jednotlivých stěn tohoto kontrolního objemu. A tedy tok přes hranici kontrolního objemu je integrálním součtem toků přes jednotlivé stěny kontrolního objemu. Hodnoty na stěnách kontrolních objemů jsou získávány interpolací.

Tímto je provedena prostorová diskretizace.

Následně je provedena časová diskretizace získané soustavy diferenciálních rovnic. Pro tento účel bývají často používána vícestupňová explicitní schémata.

Výsledkem je sada lineárních algebraických rovnic. Jedna rovnice pro každý kontrolní objem sítě a časový krok.

6.3.2 Prostorová diskretizace stavové úlohy

Systém transportních rovnic (6.7) pro stavovou úlohu pro výpočet saturace se pro prostorovou diskretizaci pomocí FVM přepíše do tvaru (6.14), kdy se formálně upraví

umístění některých indexů. Bude provedena diskretizace pomocí takzvané "cell-centred" metody konečných objemů.

$$\phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} + \nabla \cdot (S^i \mathbf{w}^i) + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}^{ij} + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}^{ij} = S_{\text{in}} f_+^i + S^i f_-^i, \quad i = 1, \dots, \bar{i} \quad (6.14)$$

Výpočtová oblast Ω je rozdělena na konečný počet kontrolních objemů (buněk sítě) označených Ω_e . Systém transportních rovnic (6.14) se následně zintegruje přes každý kontrolní objem (buňku sítě) Ω_e .

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_e} \phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} dV + \int_{\Omega_e} \nabla \cdot (S^i \mathbf{w}^i) dV + \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}^{ij} dV + \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}^{ij} dV = \\ = \int_{\Omega_e} S_{\text{in}} f_+^i dV + \int_{\Omega_e} S^i f_-^i dV \end{aligned} \quad (6.15)$$

Dále se na druhý člen soustavy rovnic (6.15) aplikuje Gaussova věta. Gaussova věta převádí objemové integrály na integrály plošné a je zapsaná obecně vztahem (6.16).

$$\int_V \text{div } \mathbf{w} dV = \int_V \nabla \cdot \mathbf{w} dV = \int_S \mathbf{w} \cdot \mathbf{n} dS, \quad (6.16)$$

kde div je matematický operátor divergence, V je objem, S je zde plocha, \mathbf{w} je vektorové pole a \mathbf{n} je vnější normálový vektor. Soustava transportních rovnic (6.15) tedy přejde do tvaru

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_e} \phi^i \frac{\partial S^i}{\partial t} dV + \int_{\partial \Omega_e} (S^i \mathbf{w}^i) \mathbf{n} dS + \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}^{ij} dV + \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}^{ij} dV = \\ = \int_{\Omega_e} S_{\text{in}} f_+^i dV + \int_{\Omega_e} S^i f_-^i dV. \end{aligned} \quad (6.17)$$

Dále je provedena aproximace pomocí integrálních průměrů (středních hodnot) přes kontrolní objem Ω_e .

$$\phi_e^i S_e^i = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} \phi^i S^i dV \implies \phi_e^i S_e^i |\Omega_e| = \int_{\Omega_e} \phi^i S^i dV, \quad (6.18)$$

$$\sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}^{ij} dV \implies \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} |\Omega_e| = \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S^j \mathcal{J}^{ij} dV, \quad (6.19)$$

$$\sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^i \mathcal{J}_e^{ij} = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}^{ij} dV \implies \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^i \mathcal{J}_e^{ij} |\Omega_e| = \int_{\Omega_e} \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S^i \mathcal{J}^{ij} dV, \quad (6.20)$$

$$S_{\text{in},e}f_{+,e}^i = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} S_{\text{in}}f_+^i dV \implies S_{\text{in},e}f_{+,e}^i|\Omega_e| = \int_{\Omega_e} S_{\text{in}}f_+^i dV, \quad (6.21)$$

$$S_e^i f_{-,e}^i = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} S^i f_-^i dV \implies S_e^i f_{-,e}^i|\Omega_e| = \int_{\Omega_e} S^i f_-^i dV, \quad (6.22)$$

kde $|\Omega_e|$ je objem kontrolního objemu Ω_e . Výrazy $\phi_e^i S_e^i$, $\sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij}$, $\sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij}$, $S_{\text{in},e}f_{+,e}^i$ a $S_e^i f_{-,e}^i$ jsou přibližná řešení v síťovém bodě kontrolního objemu Ω_e . Vzhledem ke skutečnosti, že síťové body se nacházejí ve středech kontrolních objemů, lze hovořit o "cell-centred" metodě konečných objemů. Tok \mathcal{J}_e^{ij} mezi kompartmenty i a j na e -tém kontrolním objemu je definován jako průměrná hodnota na tomto kontrolním objemu vyjádřená následujícím předpisem

$$\mathcal{J}_e^{ij} = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega_e} G^{ij} (p^i(x) - p^j(x)). \quad (6.23)$$

Plošný integrál v soustavě (6.17) představuje tok hranicí $\partial\Omega_e$ kontrolního objemu Ω_e . Hranice kontrolního objemu $\partial\Omega_e$ je tvořena sjednocením jednotlivých stěn tohoto kontrolního objemu Γ_e^r , kde r je index stěny. Plošný integrál přes hranici $\partial\Omega_e$ v (6.17) lze tedy nahradit součtem integrálů přes jednotlivé stěny Γ_e^r , viz (6.24). Pro síť tvořenou tetraedry platí $\partial\Omega_e = \bigcup_{r=1}^4 \Gamma_e^r$.

$$\int_{\partial\Omega_e} (S^i \mathbf{w}^i) \mathbf{n} dS = \sum_r \int_{\Gamma_e^r} (S^i \mathbf{w}^{i,r}) \mathbf{n}^r dS \quad (6.24)$$

Opět je provedena aproximace pomocí integrálních průměrů (středních hodnot) přes stěny kontrolního objemu Γ_e^r . Tato aproximace je vyjádřena vztahem (6.25).

$$\sum_r (S_e^i \mathbf{w}_e^{i,r}) \mathbf{n}_e^r = \frac{1}{|\Gamma_e^r|} \sum_r \int_{\Gamma_e^r} (S^i \mathbf{w}^{i,r}) \mathbf{n}^r dS \implies \sum_r (S_e^i \mathbf{w}_e^{i,r}) \mathbf{n}_e^r |\Gamma_e^r| = \sum_r \int_{\Gamma_e^r} (S^i \mathbf{w}^{i,r}) \mathbf{n}^r dS, \quad (6.25)$$

kde \mathbf{n}_e^r jsou složky jednotkového vektoru vnější normály k r -té stěně Γ_e^r e -tého kontrolního objemu Ω_e a $|\Gamma_e^r|$ je obsah stěny Γ_e^r kontrolního objemu.

Nyní lze provést dosažení jednotlivých aproximací pomocí integrálních průměrů (středních hodnot) vyjádřených vztahy (6.18), (6.19), (6.20), (6.21), (6.22) a (6.25) do soustavy transportních rovnic (6.17) pro výpočet saturací v jednotlivých kompartmentech.

$$\frac{d}{dt} \phi_e^i S_e^i |\Omega_e| + \sum_r (S_e^i \mathbf{w}_e^{i,r}) \mathbf{n}_e^r |\Gamma_e^r| + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} |\Omega_e| + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} |\Omega_e| = S_{\text{in},e} f_{+,e}^i |\Omega_e| + S_e^i f_{-,e}^i |\Omega_e| \quad (6.26)$$

Následuje ještě úprava soustavy (6.26) pomocí algebraických operací do tvaru (6.27).

$$\frac{d}{dt} S_e^i |\Omega_e| = \frac{1}{\phi_e^i} \cdot |\Omega_e| \left[- \sum_r (S_e^i \mathbf{w}_e^{i,r}) \mathbf{n}_e^r \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} - \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} + S_{\text{in},e} f_{+,e}^i + S_e^i f_{-,e}^i \right] \quad (6.27)$$

Toky přes jednotlivé stěny Γ_e^r hranice kontrolního objemu $\partial\Omega_e$ jsou interpolovány pomocí upwind schématu prvního řádu přesnosti (*First-order upwind*). Toto schéma pracuje s předpokladem, že hodnota na stěně je stejná jako hodnota v síťovém bodě ležícím proti proudu. Mezi jeho nesporné výhody patří stabilita, snadná implementace a nízká výpočetní náročnost.

Platí

$$\mathbf{w}_e^{i,r} \mathbf{n}_e^r = \mathbf{w}_{n,e}^{i,r}, \quad (6.28)$$

kde $\mathbf{w}_{n,e}^{i,r}$ je normálová rychlost na r -té stěně Γ_e^r e -tého kontrolního objemu Ω_e příslušející i -tému kompartmentu.

Dále je indexem \hat{e} označen kontrolní objem sousedící s kontrolním objemem označeným indexem e . Sousední kontrolní objemy mají tedy společnou stěnu Γ_e^r .

$$\exists \hat{e} : \Gamma_e^r = \bar{\Omega}_e \cap \bar{\Omega}_{\hat{e}}$$

Pro jednotkové vektory vnější normály ke společné stěně Γ_e^r dvou sousedních kontrolních objemů s indexy e a \hat{e} a platí

$$\mathbf{n}_e = -\mathbf{n}_{\hat{e}}.$$

Saturaci na stěně Γ_e^r kontrolního objemu $S^i|_{\Gamma_e^r}$ lze vyjádřit pomocí nelineárního operátoru $\mathcal{U}_e^r(S)$, pro který platí

$$S^i|_{\Gamma_e^r} = \mathcal{U}_e^r(S) = \begin{cases} S_e^i & \text{pro } \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} > 0, \\ S_{\hat{e}}^i & \text{pro } \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} < 0. \end{cases} \quad (6.29)$$

Pro zprůhlednění a zjednodušení zápisu lze nahradit nelineární operátor $\mathcal{U}_e^r(S)$ pomocí odpovídajících indexových množin \mathcal{K}_+^e a \mathcal{K}_-^e , přičemž

$$\mathcal{K}_+^e = \{\mathbf{w}_{n,e}^{i,r} > 0\}, \quad \mathcal{K}_-^e = \{\mathbf{w}_{n,e}^{i,r} < 0\}. \quad (6.30)$$

Příslušný člen vztahu (6.27) vyjadřující tok stěnou Γ_e^r lze na základě (6.28), (6.29) a (6.30) přepsat pomocí indexových množin konektivity \mathcal{K}_+^e , \mathcal{K}_-^e do tvaru

$$\sum_r (S_e^i \mathbf{w}_e^{i,r}) \mathbf{n}_e^r = \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} S_e^i \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} + \sum_{r \in \mathcal{K}_-^e} S_{\hat{e}}^i \mathbf{w}_{n,e}^{i,r}. \quad (6.31)$$

Výraz (6.31) je dosazen do systému rovnic (6.27), čímž celá soustava přejde do následujícího tvaru

$$\frac{d}{dt} S_e^i |\Omega_e| = \frac{1}{\phi_e^i} \cdot |\Omega_e| \left[- \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} S_e^i \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \sum_{r \in \mathcal{K}_-^e} S_{\hat{e}}^i \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} S_e^j \mathcal{J}_e^{ij} - \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} S_e^i \mathcal{J}_e^{ij} + S_{\text{in},e} f_{+,e}^i + S_e^i f_{-,e}^i \right]. \quad (6.32)$$

Výše uvedeným postupem pro prostorovou diskretizaci stavové úlohy modelu šíření kontrastní látky byl systém transportních rovnic (6.14) převeden na soustavu obyčejných diferenciálních rovnic (6.32)

6.3.3 Časová diskretizace stavové úlohy

Pro numerické řešení soustavy obyčejných diferenciálních rovnic doplněné o počáteční podmínku se běžně používají vícestupňová explicitní schémata.

Počáteční podmínka stavové rovnice pro výpočet saturací je vyjádřena jako

$$S^i(x, t = 0) = 0. \quad (6.33)$$

Časová diskretizace soustavy transportních rovnic (6.32) je provedena pomocí explicitního dvou-stupňového Rungeova-Kuttova schématu druhého řádu přesnosti v čase. Obecný předpis tohoto schématu je uveden v [Vimr 2008].

Je provedeno dělení časového intervalu pomocí časového kroku Δt . Kdy Δt je časový krok mezi časovými hladinami t_N a t_{N+1} , pro který platí $\Delta t = t_{N+1} - t_N$. Dále je použito označení aproximací saturací a externího zdroje saturace na kontrolním objemu Ω_e v čase t_N a t_{N+1} ve tvaru $S_e^i(t_N) = (S_e^i)^N$, $S_e^i(t_{N+1}) = (S_e^i)^{N+1}$ a $S_{\text{in},e}(t_N) = (S_{\text{in},e})^N$.

První krok Rungeova-Kuttova schématu je zapsán následovně.

$$\begin{aligned} \hat{S}_e^i = (S_e^i)^N - \frac{\Delta t}{\phi_e^i} & \left[+ \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} (S_e^i)^N \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} + \sum_{r \in \mathcal{K}_-^e} (S_e^i)^N \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} + \right. \\ & \left. + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} (S_e^j)^N \mathcal{J}_e^{ij} + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} (S_e^j)^N \mathcal{J}_e^{ij} - (S_{\text{in},e})^N f_{+,e}^i - (S_e^i)^N f_{-,e}^i \right] \end{aligned} \quad (6.34)$$

Druhý krok Rungeova-Kuttova schématu je pak zapsán v následujícím tvaru, kde \hat{S}_e^i je výsledek 1. kroku schématu a $\hat{S}_{\text{in},e}$ externí zdroj saturace vypočtený ve stejné časové hladině jako \hat{S}_e^i .

$$\begin{aligned} (S_e^i)^{N+1} = (S_e^i)^N - \frac{\Delta t}{2 \cdot \phi_e^i} & \left[+ \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \left((S_e^i)^N + \hat{S}_e^i \right) \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} + \sum_{r \in \mathcal{K}_-^e} \left((S_e^i)^N + \hat{S}_e^i \right) \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} + \right. \\ & + \sum_{j \in \mathcal{I}_-^i} \left((S_e^j)^N + \hat{S}_e^i \right) \mathcal{J}_e^{ij} + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \left((S_e^j)^N + \hat{S}_e^i \right) \mathcal{J}_e^{ij} - \\ & \left. - \left((S_{\text{in},e})^N + \hat{S}_{\text{in},e} \right) f_{+,e}^i - \left((S_e^i)^N + \hat{S}_e^i \right) f_{-,e}^i \right] \end{aligned} \quad (6.35)$$

Použitím Rungeova-Kuttova schématu se zvýší podmínka stability. Což v praxi znamená, že lze pracovat s větším časovým krokem, čímž lze dosáhnout větší efektivity

algoritmu.

Velikost časového kroku Δt je určena z nutné podmínky stability. Tato podmínka zahrnuje CFL (*Courant-Friedrichs-Lewy*) číslo, proto bývá také nazývaná CFL podmínka stability. Tato podmínka je vyjádřena následujícím vztahem

$$\Delta t = \min_{i,e} \left(\frac{\text{CFL} \cdot |\Omega_e|^{\frac{1}{3}}}{\|\mathbf{w}_e^i\|} \right). \quad (6.36)$$

6.3.4 Prostorová diskretizace adjungované úlohy

Diskretizovaná forma první adjungované úlohy pro výpočet adjungované saturace Z je odvozena pomocí diskrétní formulace Lagrangeovy funkce (Lagrangiánu), uvedené v [Rohan a Lukeš 2017]. Kdy je nakonec získána soustava diferenciálních rovnic (6.37).

$$\begin{aligned} -\phi_e^i \frac{d}{dt} Z_e^i |\Omega_e| + \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} (Z_e^i - Z_{\hat{e}}^i) |\Gamma_e^r| - f_{-,e}^i Z_e^i |\Omega_e| + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_e^{ij} (Z_e^i - Z_e^j) |\Omega_e| = \\ = -\frac{\phi_e^i}{\bar{c}_e} |\Omega_e| \left(\sum_k \frac{\phi_e^k S_e^k}{\bar{c}_e} - 1 \right), \end{aligned} \quad (6.37)$$

kde $r \in \mathcal{K}_+^e$ pokud $\mathbf{w}_{n,e}^{i,r} > 0$ dle (6.30) a $j \in \mathcal{I}_+^i$ pokud $\mathcal{J}_e^{ij} > 0$ dle (6.6).

Následně se provedou algebraické úpravy, čímž se soustava (6.37) převede do tvaru (6.38).

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} Z_e^i |\Omega_e| = \frac{1}{\phi_e^i} |\Omega_e| \left[\sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} (Z_e^i - Z_{\hat{e}}^i) \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \right. \\ \left. - f_{-,e}^i Z_e^i + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_e^{ij} (Z_e^i - Z_e^j) + \frac{\phi_e^i}{\bar{c}_e} \left(\sum_k \frac{\phi_e^k S_e^k}{\bar{c}_e} - 1 \right) \right] \end{aligned} \quad (6.38)$$

Vzhledem ke skutečnosti, že adjungovaná úloha bude řešena pro čas $\tau = T - t$ pro který platí (6.10) převede se vztah (6.38) na tvar (6.39), kde \tilde{Z} je přeznačeno na Z .

$$\begin{aligned} \frac{d}{d\tau} Z_e^i |\Omega_e| = \frac{1}{\phi_e^i} |\Omega_e| \left[- \sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} (Z_e^i - Z_{\hat{e}}^i) \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} + \right. \\ \left. + f_{-,e}^i Z_e^i - \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_e^{ij} (Z_e^i - Z_e^j) - \frac{\phi_e^i}{\bar{c}_e} \left(\sum_k \frac{\phi_e^k S_e^k}{\bar{c}_e} - 1 \right) \right] \end{aligned} \quad (6.39)$$

6.3.5 Časová diskretizace adjungované úlohy

Pro časovou diskretizaci první adjungované úlohy se použije analogie ke kapitole 6.3.3. Pro numerické řešení soustavy obyčejných diferenciálních rovnic (6.39) doplněné o počáteční podmínku (6.11) se tedy opět použije explicitní dvou-stupňové schéma Rungeho-Kutty. Jedná se tedy o diskretizaci v čase $\tau = T - t$.

Je provedeno dělení časového intervalu pomocí časového kroku $\Delta\tau$. Kdy $\Delta\tau$ je časový krok mezi časovými hladinami τ_N a τ_{N+1} , pro který platí $\Delta\tau = \tau_{N+1} - \tau_N$. Dále je použito označení aproximací adjungovaných saturací a saturací na kontrolním objemu Ω_e v čase τ_N a τ_{N+1} ve tvaru $Z_e^i(\tau_N) = (Z_e^i)^N$, $Z_e^i(\tau_{N+1}) = (Z_e^i)^{N+1}$ a $S_e^i(\tau_N) = (S_e^i)^N$.

První krok Rungeova-Kuttova schématu má tvar

$$\begin{aligned} \hat{Z}_e^i = (Z_e^i)^N - \frac{\Delta\tau}{\phi_e^i} & \left[\sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \left((Z_e^i)^N - (Z_{\hat{e}}^i)^N \right) \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \right. \\ & \left. - f_{-,e}^i (Z_e^i)^N + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_e^{ij} \left((Z_e^i)^N - (Z_e^j)^N \right) + \frac{\phi_e^i}{(\bar{c}_e)^N} \left(\sum_k \frac{\phi_e^k (S_e^k)^N}{(\bar{c}_e)^N} - 1 \right) \right]. \end{aligned} \quad (6.40)$$

Druhý krok Rungeova-Kuttova schématu má tvar

$$\begin{aligned} (Z_e^i)^{N+1} = (Z_e^i)^N - \frac{\Delta\tau}{2 \cdot \phi_e^i} & \left[\sum_{r \in \mathcal{K}_+^e} \mathbf{w}_{n,e}^{i,r} \left(\left((Z_e^i)^N + \hat{Z}_e^i \right) - \left((Z_{\hat{e}}^i)^N + \hat{Z}_{\hat{e}}^i \right) \right) \frac{|\Gamma_e^r|}{|\Omega_e|} - \right. \\ & \left. - f_{-,e}^i \left((Z_e^i)^N + \hat{Z}_e^i \right) + \sum_{j \in \mathcal{I}_+^i} \mathcal{J}_e^{ij} \left(\left((Z_e^i)^N + \hat{Z}_e^i \right) - \left((Z_e^j)^N + \hat{Z}_e^j \right) \right) + \right. \\ & \left. + \frac{\phi_e^i}{((\bar{c}_e)^N + \hat{c}_e)} \left(\sum_k \frac{\phi_e^k \left((S_e^k)^N + \hat{S}_e^k \right)}{((\bar{c}_e)^N + \hat{c}_e)} - 1 \right) \right], \end{aligned} \quad (6.41)$$

kde \hat{Z}_e^i je výsledek 1. kroku schématu a proměnné \hat{S}_e^k , \hat{c}_e jsou vypočtené ve stejné časové hladině jako \hat{Z}_e^i .

6.3.6 Diskretizace druhé adjungované úlohy

Diskretizace druhé adjungované úlohy je provedena pomocí aproximace metodou konečných prvků (FEM). Bilineární formy uvedené v kapitole 5.4 lze vyjádřit pomocí matic ve formě následujících vztahů

$$a^i(p, \lambda) \stackrel{\text{FEM}}{\approx} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{A}^i \mathbf{p}, \quad (6.42)$$

$$b^{ij}(p, \lambda) \stackrel{\text{FEM}}{\approx} \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{B}^{ij} \mathbf{p}. \quad (6.43)$$

Pro diskretizaci druhé adjungované úlohy budou v této kapitole používány ještě další matice.

\mathbf{E} je kolokační matice zobrazující z dimenze uzlů do dimenze elementů,
 \mathbf{D} je matice diskretizovaného operátoru ∇ ,
 $\boldsymbol{\lambda}^i$ je matice uzlových hodnot λ^i ,
 \mathbf{p}^i je matice uzlových hodnot p^i

Tok \mathcal{J}_e^{ij} mezi kompartmenty i a j na e -tém elementu je stále definován jako průměrná hodnota na tomto elementu vyjádřená předpisem (6.23). Předpokládá se, že pro tentýž tok také platí

$$\mathcal{J}_e^{ij} = G_e^{ij} \tilde{\mathcal{J}}^{ij}(p).$$

Tok označený $\tilde{\mathcal{J}}^{ij}(p)$ lze vyjádřit pomocí kolokační matice \mathbf{E} a matic uzlových hodnot tlaků \mathbf{p}^i a \mathbf{p}^j v následujícím tvaru

$$\tilde{\mathcal{J}}^{ij}(p) = \mathbf{E}^i \mathbf{p}^i - \mathbf{E}^j \mathbf{p}^j \implies \tilde{\mathcal{J}}_e^{ij} = \mathbf{E}_e (\mathbf{p}_e^i - \mathbf{p}_e^j),$$

kde výraz \mathbf{E}_e je určen vztahem

$$\mathbf{E}_e = \frac{1}{|\Omega_e|} \int_{\Omega} Z \cdot p.$$

V diskretizované formě lze rychlost \mathbf{w}_e na elementu e zapsat taktéž pomocí matic. Konkrétně pomocí matice diskretizovaného operátoru ∇ , matice uzlových hodnot tlaků a tenzoru permeability následujícím způsobem

$$\mathbf{w}_e = -\mathbf{K}_e \mathbf{D}_e \mathbf{p}_e.$$

Rychlost na stěně Γ_e^r lze definovat následujícím způsobem

$$\mathbf{w} \Big|_{\Gamma_e^r} = \mathbf{w}_e^r = \mathbf{w} \Big|_{\Omega_e} \cdot \mathbf{n}^{[e]},$$

kde $\mathbf{n}^{[e]}$ je jednotkový vektor vnější normály.

Dále jsou pomocí uzlových hodnot definovány testovací tlaky \mathbf{q}_k^i a \mathbf{q}_k^j tak, že testovací tlak \mathbf{q}_k^i má nenulovou pouze složku příslušející k -tému uzlu. A platí

$$\mathbf{q}_k^i = (0, 0, \dots, \underbrace{1}_k, 0, \dots, 0)^T, \quad \mathbf{q}_k^j \equiv 0 \quad \text{pro } j \neq i.$$

Testovací tlak \mathbf{q}_k^i je následně využit pro definici testovací rychlosti. Testovací rychlost definovaná na stěně Γ_e^r a přiřazená testovacímu tlaku \mathbf{q}_k^i je označena jako $\tilde{\mathbf{w}}_e^r \Big|_k$ a určena následujícím vztahem

$$\tilde{\mathbf{w}}_e^r \Big|_k = \frac{1}{2} \mathbf{m}_{(e,r)}^T \mathbf{D}^i \mathbf{q}_k^i,$$

kde výrazem $\mathbf{m}_{(e,r)}^T$ je označen testovací normálový vektor. Tento vektor je daný předpisem

$$\mathbf{m}_{(e,r)}^T = (0, 0, 0 | \dots | 0, 0, 0 | \underbrace{n_1, n_2, n_3}_e | 0, 0, 0 | \dots | 0, 0, 0 | \underbrace{n_1, n_2, n_3}_{\hat{e}} | 0, 0, 0 | \dots | 0, 0, 0),$$

kde elementy e a \hat{e} jsou sousedními elementy, pro které platí $\bar{\Omega}_e \cap \bar{\Omega}_{\hat{e}} = \Gamma_e^r$.

Druhou adjungovanou úlohu pro výpočet adjungovaného tlaku λ^i lze v diskretizované formě zapsat pomocí definic (6.42) a (6.43) následujícím způsobem.

$$\mathbf{A}^i \boldsymbol{\lambda}^i + \sum_{j \neq i} \mathbf{B}^{ij} (\boldsymbol{\lambda}^i - \boldsymbol{\lambda}^j) = - \int_0^T \mathbf{b}^i(\mathbf{S}, \mathbf{p}, \mathbf{Z}) dt \quad (6.44)$$

Pro výpočet druhé adjungované úlohy je tedy nezbytné sestavit vektor \mathbf{b}^i v každém čase t .

Vyčíslení hodnoty k -té složky vektoru \mathbf{b}^i označené b_k^i , kde i je index kompartmentu a k je index uzlu je provedeno na základě vztahu

$$b_k^i = \sum_e Z_e^i \sum_{r \in \mathcal{K}^e} |\Gamma_e^r| \tilde{\mathbf{w}}_e^r \Big|_k \mathcal{U}_e^r(S) + \sum_e |\Omega_e| Z_e^i \sum_i \sum_{j \neq i} G_e^{ij} \tilde{\mathcal{J}}_e^{ij} Z_e^{ij}(\mathbf{S}), \quad (6.45)$$

kde nelineární operátor $\mathcal{U}_e^r(S)$ je definován vztahem (6.29), nelineární operátor $Z_e^{ij}(\mathbf{S})$ je určen na základě vztahu (6.4) pro e -tý element a $\tilde{\mathcal{J}}_e^{ij}$ představuje testovací tok vypočtený pomocí testovacích tlaků $\mathbf{q}_k^i, \mathbf{q}_k^j$.

Vztah (6.45) lze ještě upravit do následujícího tvaru.

$$b_k^i = \sum_e Z_e^i \sum_{r \in \mathcal{K}^e} |\Gamma_e^r| \tilde{\mathbf{w}}_e^r \Big|_k \mathcal{U}_e^r(S) + \sum_{j \neq i} \sum_e |\Omega_e| G_e^{ij} (Z_e^i - Z_e^j) \mathbf{E}_e \mathbf{q}_k^i Z_e^{ij}(\mathbf{S}) \quad (6.46)$$

Vztah (6.44) lze pro model obsahující pouze dva kompartmenty $i = 1, 2$ rozepsat do formy

$$\begin{aligned} \mathbf{A}^1 \boldsymbol{\lambda}^1 + \mathbf{B}^{12} (\boldsymbol{\lambda}^1 - \boldsymbol{\lambda}^2) &= - \int_0^T \mathbf{b}^1(\mathbf{S}, \mathbf{p}, \mathbf{Z}) dt, \\ \mathbf{A}^1 \boldsymbol{\lambda}^1 + \mathbf{B}^{12} (\boldsymbol{\lambda}^2 - \boldsymbol{\lambda}^1) &= - \int_0^T \mathbf{b}^2(\mathbf{S}, \mathbf{p}, \mathbf{Z}) dt. \end{aligned}$$

Soustavu rovnic (6.44) pro výpočet druhé adjungované úlohy je možné napsat matricově v následujícím tvaru.

$$\begin{bmatrix} \mathbf{A}^1 + \mathbf{B}^{12} & -\mathbf{B}^{12} \\ -\mathbf{B}^{12} & \mathbf{A}^1 + \mathbf{B}^{12} \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \boldsymbol{\lambda}^1 \\ \boldsymbol{\lambda}^2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} - \int_0^T \mathbf{b}^1(\mathbf{S}, \mathbf{p}, \mathbf{Z}) dt \\ - \int_0^T \mathbf{b}^2(\mathbf{S}, \mathbf{p}, \mathbf{Z}) dt \end{bmatrix} \quad (6.47)$$

6.3.7 Diskrétní formulace totálního diferenciálu $\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi$

Totální diferenciál $\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi$ je v diskretizované formulaci vyčíslen pomocí následujícího vztahu

$$\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi = \sum_i \sum_{j \neq i} \partial_\alpha b_\alpha^{ij}(p^i - p^j, \lambda^i) + \sum_i \int_0^T \sum_{j \neq i} \sum_e |\Omega_e| \frac{\partial G_{ij}}{\partial \alpha} (p_e^i - p_e^j) \mathbf{Z}_e^{ij}(\mathbf{S}) Z_e^i. \quad (6.48)$$

6.4 Numerické simulace modelu šíření kontrastní látky

Implementace modelu šíření kontrastní látky byla realizována v MKP softwaru SfePy, programovacím jazyce Python a v softwaru Matlab.

Pro numerické simulace byl použit jednoduchý dvou-kompartmentový model. Stále platí předpoklad, že kompartmenty jsou asociovány pouze s hierarchiemi cévních stromů a tedy $\Omega_1 = \Omega_2 = \Omega$. První kompartment reprezentuje cévní strom portální (vrátnicové) žíly a druhý pak cévní strom jaterní žíly. Model šíření kontrastní látky je tedy popsán pomocí dvou tenzorů permeabilit \mathbf{K}^1 , \mathbf{K}^2 , mezikompartmentového perfúzního parametru G_2^1 , dvou tlakových polí $\mathbf{p} = (p^1, p^2)$, dvou objemových podílů cév (porozit) ϕ^1 , ϕ^2 a dvou polí saturací $\mathbf{S} = (S^1, S^2)$. Aby byla zaručena jednoznačnost řešení úlohy, je v uzlu 0 předepsán tlak $\bar{p}^2(0) = 0$. Daný uzel je v obrázku 6.1 označen červeně.

Pro účely testování modelu šíření kontrastní látky byla použita síť tvaru krychle čítající 48 tetraedrálních elementů. Tyto elementy se prostorově shodují s kontrolními objemy, které figurují v metodě konečných objemů. Na obrázku 6.1 jsou dva pohledy na tuto síť. Oblast úlohy je tedy vymezena následovně

$$\Omega = x \in [0, 0,1] \wedge y \in [0, 0,1] \wedge z \in [0, 0,1] .$$

Na základě poznatků z kapitol 2 a 5 jsou bodová zřídla definována v kompartmentu, jež přísluší cévnímu stromu portální žíly a bodové propady jsou definované v kompartmentu, který reprezentuje cévní strom jaterní žíly. Byla zvolena tři bodová zřídla příslušející elementům 1, 9, 15 a dva bodové propady příslušející elementům 40, 45. Tyto elementy jsou v obrázku 6.1 zvýrazněny modře. Hodnoty zřidel a propadů musí navíc splňovat podmínku řešitelnosti ve tvaru $\int_\Omega (f_+^i + f_-^i) = 0$.

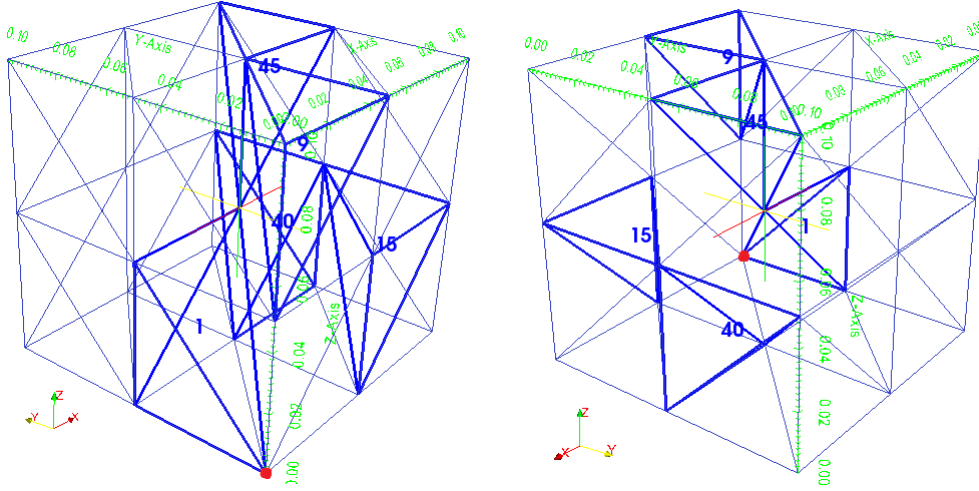
Tenzor permeability \mathbf{K}^1 je zvolen s konstantními hodnotami 2×10^{-9} na diagonále. Tenzor permeability \mathbf{K}^2 je zvolen s konstantními hodnotami 5×10^{-9} na diagonále. Perfúzní parametr G^{12} byl zvolen konstantní s hodnotami 4×10^{-5} na elementech.

$$\mathbf{K}_e^1 = \begin{bmatrix} 2 \times 10^{-9} & 0 & 0 \\ 0 & 2 \times 10^{-9} & 0 \\ 0 & 0 & 2 \times 10^{-9} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{K}_e^2 = \begin{bmatrix} 5 \times 10^{-9} & 0 & 0 \\ 0 & 5 \times 10^{-9} & 0 \\ 0 & 0 & 5 \times 10^{-9} \end{bmatrix},$$

$$G_e^{12} = 4 \times 10^{-5}.$$

Hodnoty porozit ϕ^1, ϕ^2 byly zvoleny konstantní s hodnotou 0,1 na každém kontrolním objemu.

$$\phi_e^1 = 0,1, \quad \phi_e^2 = 0,1.$$



Obrázek 6.1: Modelová úloha č.5. Síť úlohy s vyznačenými elementy jimž přísluší bodová zřídla a propady.

Časový bolus kontrastní látky je zvolen $T_b = 2$ s. Na základě hodnoty T_b je definován externí zdroj saturace označený $S_{in}(t)$ pomocí následujícího vztahu, kde \bar{S} je konstanta zvolená jako $\bar{S} = 0,4$.

$$S_{in}(t) = \begin{cases} \bar{S}(1 - \cos 2\pi \frac{t}{T_b}) & \text{pro } 0 \leq t \leq T_b, \\ 0 & \text{pro } t > T_b. \end{cases} \quad (6.49)$$

Jednotlivé proměnné budou uváděny v následujících jednotkách

$$x [m], y [m], z [m], K \left[\frac{m^2}{Pa \cdot s} \right], G \left[\frac{1}{Pa \cdot s} \right], p [Pa], w \left[\frac{m}{s} \right], \\ S [-], \phi [-], t [s], C [-], S_{in} [-].$$

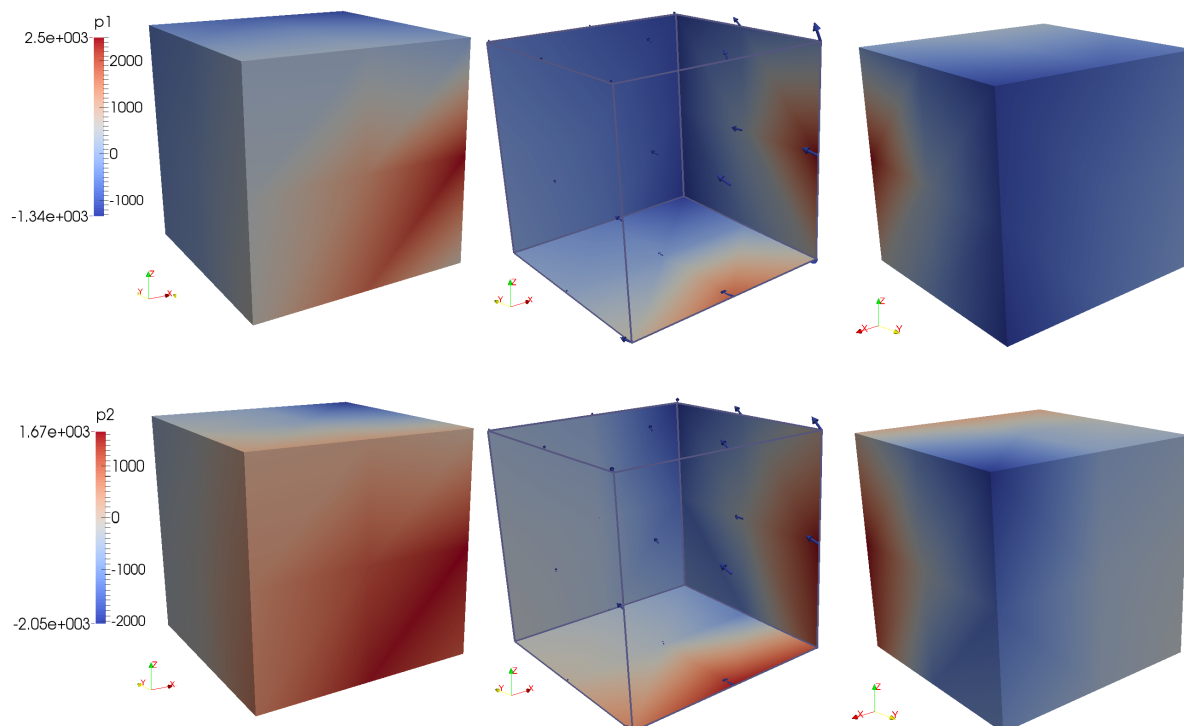
6.4.1 Modelová úloha č.5

V modelové úloze č.5 pro simulaci šíření kontrastní látky byly hodnoty parametrů a síť úlohy zvolena dle výše uvedeného popisu.

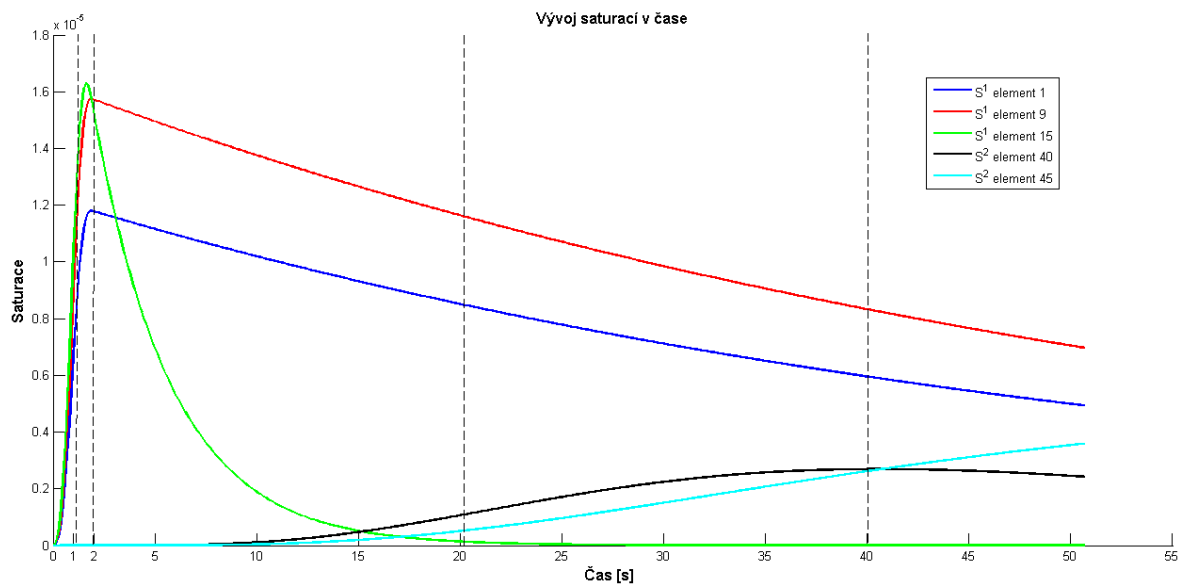
Nejprve byla vyřešena stavová úloha modelu perfúze definovaná vztahem (5.7) pomocí metody konečných prvků v softwaru SfePy. Čímž bylo získáno rozložení tlaků v jednotlivých kompartmentech p^1 , p^2 , které je zobrazeno na obrázku 6.2. Nahoře je znázorněno rozložení tlaku p^1 . V řezu nahoře uprostřed je pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti w^1 . Dole je znázorněno rozložení tlaku p^2 . V řezu dole uprostřed je pomocí šipek znázorněno vektorové pole rychlosti w^2 .

Následně byla vyřešena stavová úloha modelu šíření kontrastní látky definovaná vztahem (6.7). Numerické řešení bylo provedeno pomocí metody konečných objemů a dvou-stupňového Rungeova-Kuttova schématu v softwaru Matlab. Čímž byly získány hodnoty saturací v jednotlivých kompartmentech S^1 , S^2 v závislosti na čase t . Na obrázku 6.3 je graf závislosti hodnot saturace na čase t pro pět elementů, na kterých je definováno zřídlo nebo propad. Čili se jedná o hodnoty S^1 na elementech 1, 9 a 15 a hodnoty S^2 na elementech 40 a 45 .

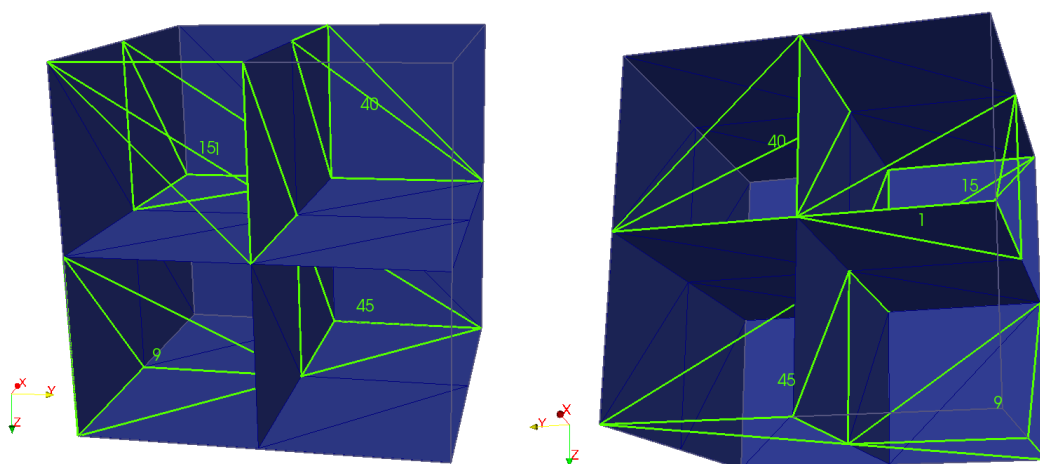
V obrázku 6.4 jsou ve dvou řezech sítě zobrazeny zeleně elementy obsahující zřídla a propady. Na totožných řezech jsou pak v obrázcích 6.5 a 6.6 zobrazeny hodnoty saturací v jednotlivých kompartmentech S^1 , S^2 a hodnoty celkové zdánlivé koncentrace C v časech $t = 1,1$ s, $t = 2$ s, $t = 20,2$ s a $t = 40,1$ s. Tyto časové hladiny jsou vyznačeny i v grafu 6.3 pomocí černých přerušovaných čar.



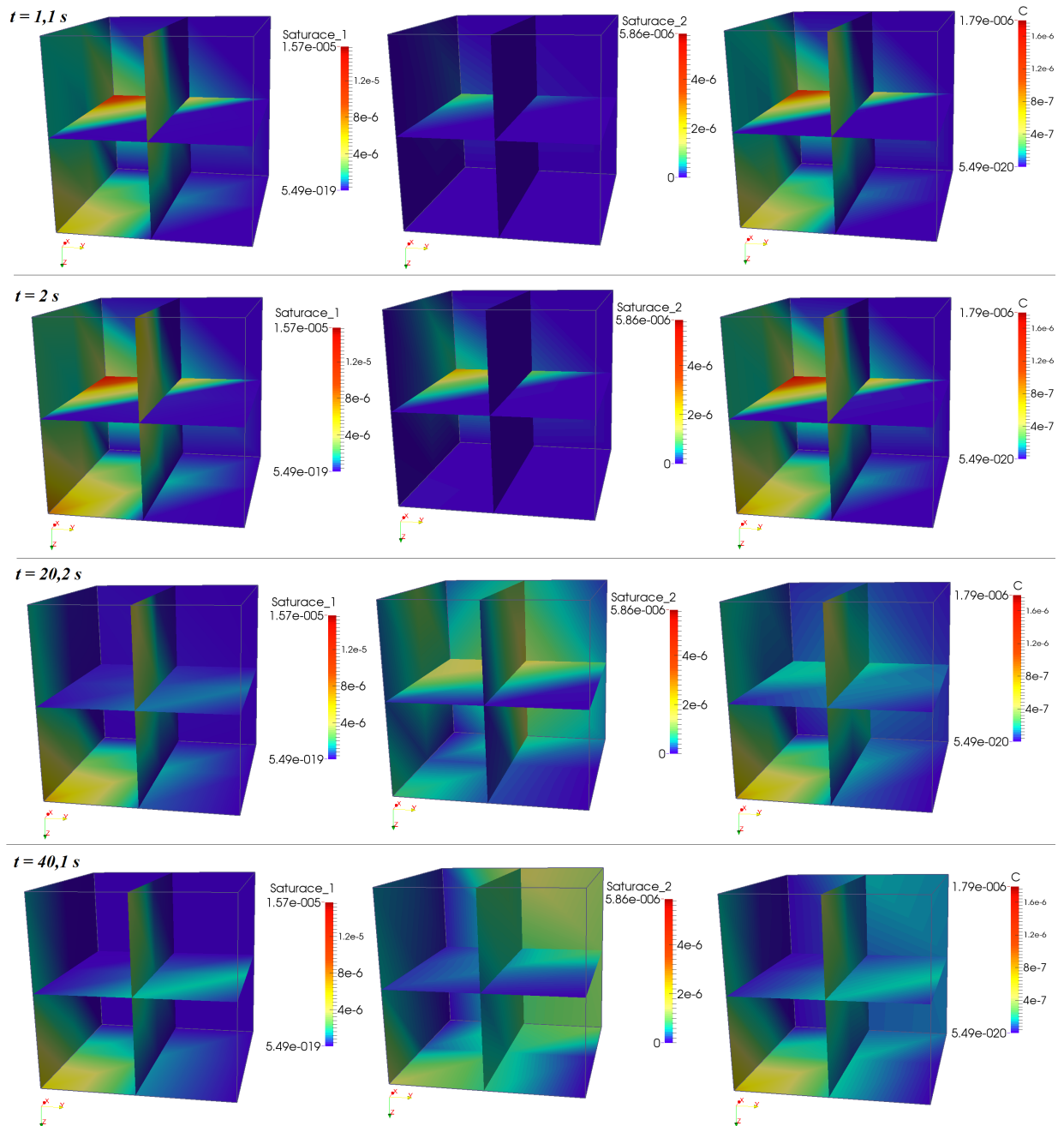
Obrázek 6.2: Modelová úloha č.5. Tlaky p^1 , p^2 a vektorová pole rychlostí w^1 , w^2 .



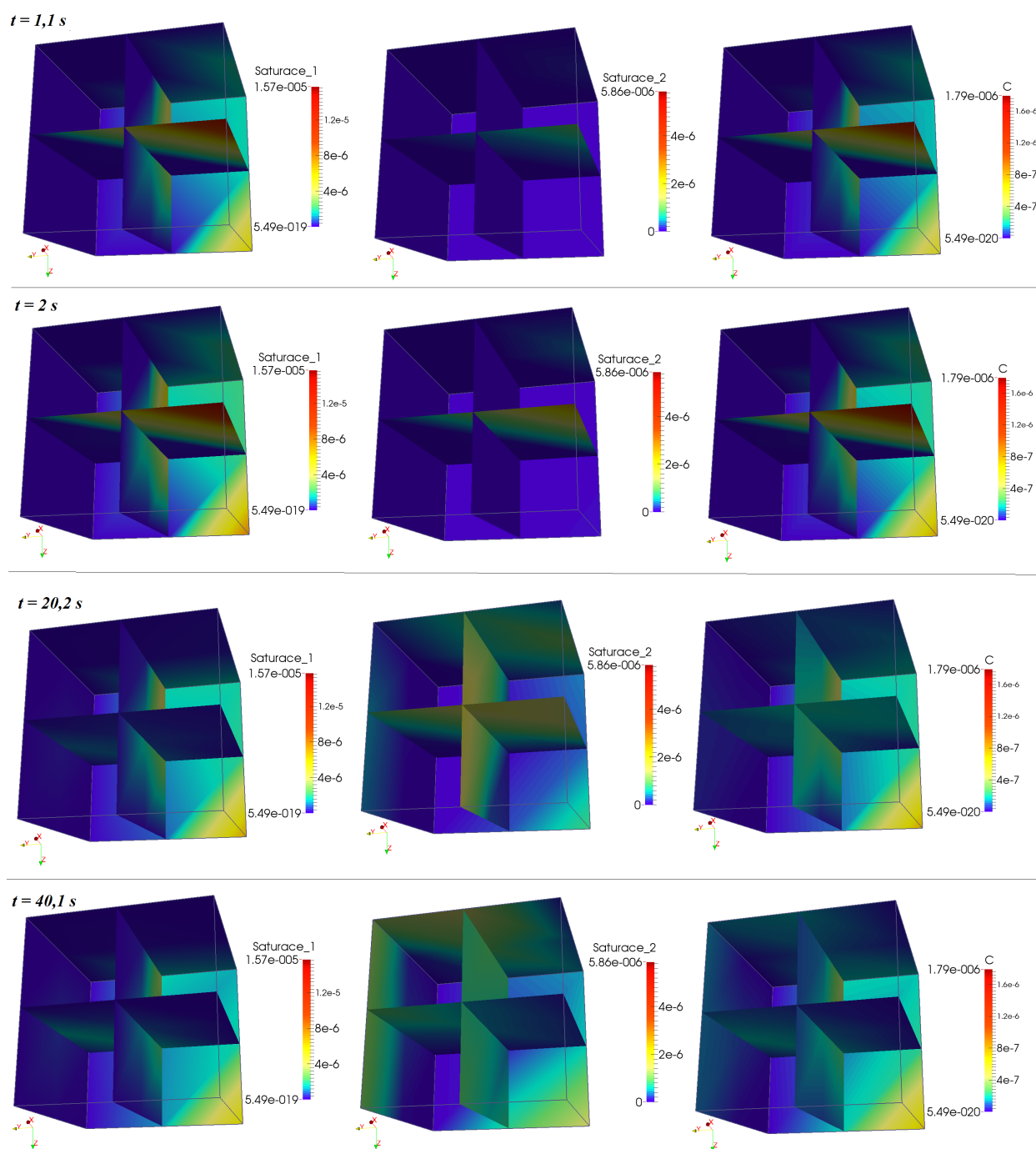
Obrázek 6.3: Modelová úloha č.5. Vývoj saturace v čase na elementech s definovanými zřídly a propady.



Obrázek 6.4: Modelová úloha č.5. Poloha zdrojů a propadů.



Obrázek 6.5: Modelová úloha č.5. Saturace S^1 , S^2 a celková zdánlivá koncentrace C .



Obrázek 6.6: Modelová úloha č.5. Saturace S^1 , S^2 a celková zdánlivá koncentrace C .

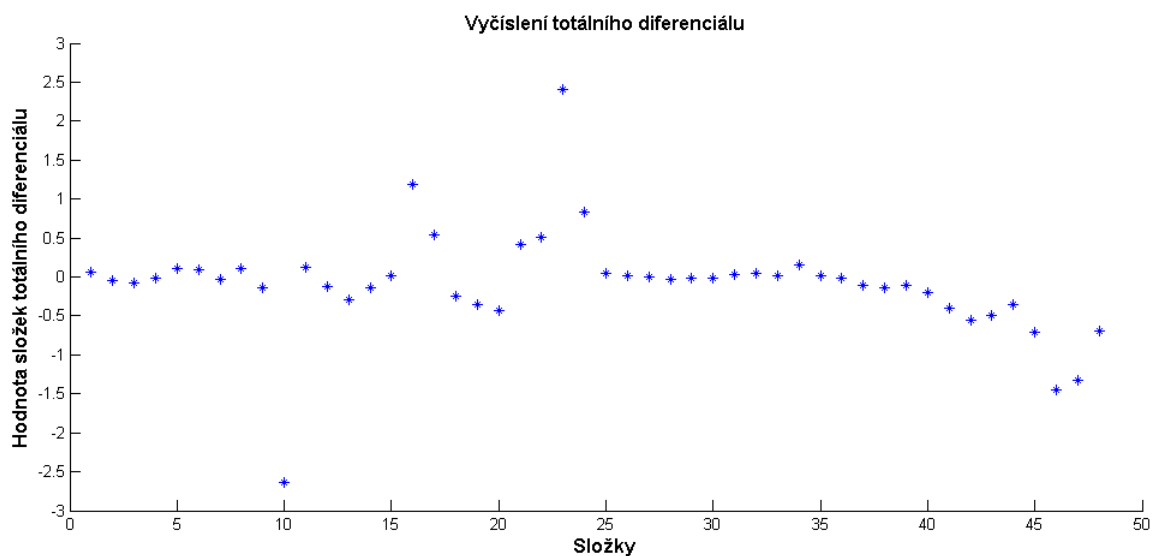
Posledním úkolem v rámci této modelové úlohy je provedení citlivostní analýzy. Pro účely této čistě testovací úlohy byl zaveden následující zjednodušující předpoklad. Celková zdánlivá koncentrace reprezentující změřené hodnoty, která je označena \bar{c} , budiž konstantní v čase, tedy $\bar{c}(x)$. Konkrétní hodnoty \bar{c} byly zvoleny jako průměrná hodnota C v čase.

Postupně byly v programu Matlab provedeny následující výpočty. Byla vyčíslena hodnota účelové funkce Φ . Následně byla vyřešena první adjungovaná úloha, čímž se získaly hodnoty adjungovaných saturací Z^1, Z^2 . Dále byla vyřešena druhá adjungovaná úloha a získány hodnoty adjungovaných tlaků λ^1, λ^2 . Nakonec byly vyčísleny složky totálního diferenciálu $\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi$. Integrály byly vyčísleny v Matlabu pomocí lichoběžníkového pravidla.

Výsledná hodnota účelová funkce je $\Phi = 0,0207$.

Výsledné hodnoty složek totálního diferenciálu $\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi$ jsou znázorněny v grafu 6.7.

Z časových důvodů již nebylo provedeno ověření výpočtu totálního diferenciálu pomocí metody konečných diferencí.



Obrázek 6.7: Modelová úloha č.5. Hodnoty složek totálního diferenciálu $\partial_\alpha^{\text{tot}}\Phi$.

7 Závěr

Hlavním cílem práce bylo modelování perfúze jater pro další využití a zpracování medicínských dat, především z CT a perfúzního CT vyšetření.

Za tímto účelem byl představen princip perfúzního CT vyšetření, jež využívá lineární závislosti mezi koncentrací kontrastní látky a denzitou tkáně. Pro vyhodnocování vyšetření slouží základní farmakokinetické parametry. Ty jsou získány na základě dynamických změn denzit vyjádřených pomocí křivek sycení, na které jsou aplikovány matematické modely.

V rámci seznámení s problematikou modelování hierarchického proudění na stromových strukturách jater byl nejprve uveden biologický kontext dané problematiky. Tento kontext zahrnoval vysvětlení pojmu tkáňové perfúze společně s popisem členění jater, uspořádání krevních oběhů, specifické mikrostruktury jater a schopnosti regenerace. Následně byly uvedeny konkrétní používané přístupy a možnosti hierarchického modelování včetně použití multi-kompartmentových modelů. Také byly nastíněny principy některých metod pro získávání dat o geometrii a materiálových parametrech modelů.

Pro modelování perfúze byl použit multi-kompartmetový model odvozený pomocí rovnice kontinuity a Darcyho zákona se zahrnutím možnosti výměny tekutiny mezi kompartmenty i s vnějším okolím. Jednotlivé kompartmenty tohoto modelu byly asociovány s hierarchiemi jaterních cévních stromů a jejich vlastnosti byly definovány pomocí permeabilit a perfúzních parametrů. Vzhledem k obtížnosti stanovení některých parametrů tohoto modelu byla definována úloha identifikace, která byla formulována jako optimalizační úloha. Numerické řešení modelu perfúze i úlohy identifikace včetně provedení citlivostní analýzy bylo realizováno v softwaru SfePy. Pro numerické simulace byl použit redukovaný multi-kompartmentový model, který reprezentoval cévní strom portální žíly a data získaná na základě reálných dat z CT vyšetření. Bylo provedeno množství numerických simulací úlohy identifikace pro které byly použity různé aproximace i nastavení optimalizačních parametrů. Konkrétně byla použita aproximace pomocí po částech konstantních funkcí na elementech nebo pomocí splineboxu. Získané výsledky byly porovnány. Z důvodu větší stability vzhledem k perturbacím optimalizačních parametrů byla jako vhodnější vyhodnocena paramterizace pomocí splineboxu. V těchto případech byly také úlohy identifikace méně náročné na výpočetní čas a optimalizované parametry vykazovaly větší regularitu.

Dále byl představen model transportu kontrastní látky jaterní tkání, pro jehož formulaci byla využita lineární závislost mezi denzitou a koncentrací kontrastní látky. Dále byla také definována citlivostní analýza. Model šíření kontrastní látky byl následně implementován pomocí metody konečných prvků a metody konečných objemů v softwarcích SfePy a Matlab. Rovněž byla implementována i citlivostní analýza. Nakonec

byla provedena na zjednodušené úloze numerická simulace modelu šíření kontrastní látky včetně provedení citlivostní analýzy.

Představené modely mohou být v budoucnu dále rozšířeny. V případě modelu perfúze se lze do budoucna zaměřit na použití jemnější sítě, či rozšíření modelu na více kompartmentů. Taktéž by bylo možné do modelu zahrnout simulaci výskytu nádoru. V případě modelu transportu kontrastní látky lze do budoucna použít reálná data získaná z CT snímků a perfúzního CT vyšetření. Další práci na daném tématu lze zajisté směřovat k rozšíření modelu transportu kontrastní látky o úlohu identifikace materiálových parametrů, která by byla vyhodnocovaná na základě reálných medicínských dat.

Literatura

- [Bakker 2008] BAKKER, André. *Applied Computational Fluid Dynamics, Lectures*; 2008. [online] [Cit. 29. 7. 2017] Dostupné z: <http://www.bakker.org/dartmouth06/engs150/>
- [Brašnová 2014] BRAŠNOVÁ, Jaroslava. *Modelování tkáňové perfúze pomocí vícekompartmentových modelů a identifikace jejich parametrů*. 2014. Bakalářská práce. Západočeská univerzita.
- [Cimrman 2016] CIMRMAN, Robert. *Sfepy - Simple finite elements in Python*, 2016. Dostupné z: <http://sfepy.org/doc-devel/index.html>
- [Cimrman 2014] CIMRMAN, Robert. SfePy - write your own FE application. *arXiv preprint arXiv:1404.6391*, 2014.
- [Cimrman a Rohan 2007] CIMRMAN, Robert a Eduard ROHAN. On modelling the parallel diffusion flow in deforming porous media. *Mathematics and Computers in Simulation*. 2007. 76.1: 34-43.
- [Čihák 2016] ČIHÁK, Radomír. *Anatomie*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Ilustroval Ivan HELEKAL, ilustroval Jan KACVINSKÝ, ilustroval Stanislav MACHÁČEK. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-4788-0.
- [Debbaut et al. 2012] DEBBAUT, Charlotte, Jan VIERENDEELS, Christophe CASTELEYN, Pieter CORNILLIE, Denis VAN LOO, Paul SIMOENS, Luc VAN HOOREBEKE, Diethard MONBALIU a Patrick SEGERS. Perfusion characteristics of the human hepatic microcirculation based on three-dimensional reconstructions and computational fluid dynamic analysis. *Journal of biomechanical engineering*. 2012. 134.1: 011003.
- [Dylevský 2009] DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4.
- [Dylevský 1995] DYLEVSKÝ, Ivan. *Základy anatomie a fyziologie člověka*. Olomouc: Epava, 1995. ISBN 80-901667-0-9.
- [Eberlová et al. 2015] EBERLOVÁ, Lada, Václav LIŠKA, Hynek MÍRKA, Tomáš GREGOR, Zbyněk TONAR, Richard PÁLEK, Martin SKÁLA, Jan

- BRŮHA, Ondřej VYČÍTAL, Kristýna KALUSOVÁ, Stanislav HAVIAR, Milena KRÁLÍČKOVÁ a Alois LAMETSCHWANDTNER. *Porcine Liver Vascular Bed in Biodur E20 Corrosion Casts*. 2015
- [Ehrmann a Hůlek 2010] EHRMANN, Jiří a Petr HŮLEK. *Hepatologie*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3118-6.
- [Ferda et al. 2009] FERDA, Jiří, Hynek MÍRKA a Jan BAXA. *Multidetektorová výpočetní tomografie: technika vyšetření*. Praha: Galén, c2009. ISBN 978-80-7262-608-3.
- [Gyuton a Hall 2006] GUYTON, Arthur C. a John E. HALL. *Textbook of medical physiology*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, c2006. ISBN 0-7216-0240-1.
- [Houdek 2015] HOUDEK, Roman. *Metodika stanovení parametrů hierarchického modelu jaterní perfúze s využitím obrazové analýzy medicinských dat*. 2015. Bakalářská práce. Západočeská univerzita.
- [Huyghe a Campen 1995] HUYGHE, Jacques M. a Dick H. VAN CAMPEN. Finite deformation theory of hierarchically arranged porous solids—I. Balance of mass and momentum. *International Journal of Engineering Science*. 1995, 33.13: 1861-1871.
- [Hyde et al. 2013] HYDE, Eoin R., CH. MICHLER, J. LEE, A.N. COOKSON, R. CHABINIOK, D.A. NORDSLETTEN a N.P. SMITH. Parameterisation of multi-scale continuum perfusion models from discrete vascular networks. *Medical & biological engineering & computing*. 2013. 51.5: 557-570.
- [Jiřík] JIŘÍK, Miroslav. LISA - *Liver Surgery Analyser*. [online] [cit. 16.7.2017]. Dostupné z: <https://github.com/mjirik/lisa>.
- [Kittnar 2011] KITTNAR, Otomar. *Lékařská fyziologie*. Praha: Grada, 2011. ISBN 978-80-247-3068-4.
- [Křen et al. 2001] KŘEN, Jiří, Josef ROSENBERG a Přemysl JANÍČEK. *Biomechanika*. 2. vyd. Plzeň: Západočeská univerzita, 2001. ISBN 80-7082-792-0.
- [Langmeier 2009] LANGMEIER, Miloš. *Základy lékařské fyziologie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2526-0.
- [Liška et al. 2013] LIŠKA, Václav a kolektiv. *Experimentální chirurgie - nové technologie v medicíně. I. díl, Experimentální chirurgie*. Plzeň: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, 2013. 188 s. ISBN 978-80-260-4795-7.
- [Lukeš] LUKEŠ, Vladimír. *DICOM2FEM - application for semi-automatic generation of finite element meshes*. [online] [cit. 16.7.2017]. Dostupné z: <http://sfepy.org/dicom2fem>

- [Lukeš et al. 2014] LUKEŠ, Vladimír, Miroslav JIŘÍK, Alena JONÁŠOVÁ, Eduard ROHAN, Ondřej BUBLÍK a Robert CIMRMAN. Numerical simulation of liver perfusion: from CT scans to FE model. *arXiv preprint arXiv:1412.6412*, 2014.
- [Lyche a Morken 2008] LYCHE, Tom a Knut MORKEN. *Spline Methods Draft*. Department of Informatics Centre of Mathematics for Applications University of Oslo, 2008.
- [Maršík 1990] MARŠÍK, F. *Numerické metody mechaniky kontinua*. ÚT AV ČR, 1990.
- [Merkunová a Orel 2008] MERKUNOVÁ, Alena a Miroslav OREL. *Anatomie a fyziologie člověka pro humanitní obory*. Praha: Grada, 2008. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-1521-6.
- [Michler et al. 2013] MICHLER, CH., A. N. COOKSON, R. CHABINIOK, E. HYDE, J. LEE, M. SINCLAIR, T. SOCHI, A. GOYAL, G. VIGUERAS-GONZALES, D. NORDSLETTEN, N.P.SMITH. A computationally efficient framework for the simulation of cardiac perfusion using a multi-compartment Darcy porous-media flow model. *International journal for numerical methods in biomedical engineering*. 2013. 29.2: 217-232.
- [Mírka a Ferda 2015] MÍRKA, Hynek a Jiří FERDA. *Multidetektorová výpočetní tomografie: perfuzní vyšetření*. Praha: Galén, 2015. ISBN 978-80-7492-185-8.
- [Mírka et al.] MÍRKA, Hynek et al. *Volumové perfuzní CT jater*. [online] [cit. 31.7.2017]. Dostupné z: <http://slideplayer.cz/slide/3198259/>
- [Rezek 2012] REZEK, Martin. *Mikrostrukturálně orientovaný model perfuze v játrech*. Plzeň, 2012. Diplomová práce. Západočeská univerzita.
- [Ricken at al. 2010] RICKEN, Tim, Uta DAHMEN a Olaf DIRSCH. A biphasic model for sinusoidal liver perfusion remodeling after outflow obstruction. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2010. 9.4: 435-450.
- [Rohan a Lukeš 2017] ROHAN, Eduard a Vladimír LUKEŠ. *Identification problem for the multikompartiment model of perfusion*.
- [Rohan et al. 2016a] ROHAN, Eduard, Vladimír LUKEŠ a Alena JONÁŠOVÁ. Modeling of the contrast-enhanced perfusion test in liver based on the multi-compartment flow in porous media. 2016. *eprint arXiv:1605.09162*
- [Rohan et al. 2016b] ROHAN, Eduard, Vladimír LUKEŠ a Jaroslava BRAŠNOVÁ. CT based identification problem for the multikompartiment model of blood perfusion. *In Computational Vision and Medical Image Processing V*. London: Taylor & Francis, 2015. s. 289-294. ISBN: 978-1-138-02926-2

- [Rohan et al. 2014] ROHAN, Eduard, Alena JONÁŠOVÁ, Vladimír LUKEŠ a Ondřej BUBLÍK. Complex hierarchical modelling of the dynamic perfusion test: application to liver. *In 11th World Congress on Computational Mechanics (WCCM XI)*. 2014. s. 3448-3459. ISBN: 978-84-942844-7-2
- [Rohan et al. 2012] ROHAN, Eduard, Vladimír LUKEŠ, Alena JONÁŠOVÁ a Ondřej BUBLÍK. Towards microstructure based tissue perfusion reconstruction from CT using multiscale modeling. *Proc. of the 10th World Congress on Computational Mechanics, Sao Paulo, Brasil*. 2012.
- [Rohan a Cimrman 2010] ROHAN, Eduard a Robert CIMRMAN. Two-scale modeling of tissue perfusion problem using homogenization of dual porous media. *International journal for multiscale computational engineering*, 2010, 8.1.
- [Rohan 2012] ROHAN, Eduard. *Citlivostní analýza pro optimalizaci v mechanice kontinua*. 2012.
- [Rohan 2007] ROHAN, Eduard. *SPBOX, User's guide*, NTC, Západočeská univerzita, Plzeň 2007
- [Rosenberg a Křen 1995] ROSENBERG, Josef a Jiří KŘEN. *Mechanika kontinua*. Plzeň: Západočeská univerzita, 1995. ISBN 8070822090.
- [Seidl 2012] SEIDL, Zdeněk. *Radiologie pro studium i praxi*. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-4108-6.
- [Vankan et al. 1997] VANKAN, W. J., J. M. HUYGHE, J. D. JANSEEN, A. HUSON, W. J. G. HACKING a W. SCHREINER. Finite element analysis of blood flow through biological tissue. *International Journal of Engineering Science*. 1997. 35.4: 375-385.
- [Vimmr 2008] VIMMR, Jan. *Modelování proudění tekutin s aplikacemi v biomechanice a ve vnitřní aerodynamice*. 2008. Habilitační práce. V Plzni: Západočeská univerzita, Fakulta aplikovaných věd.
- [1] Dokumentace ke SciPy. [online] [cit. 8.3.2017] Dostupné z: <https://docs.scipy.org/doc/scipy/reference/index.html>
- [2] Játra. [online] [cit. 9.3.2017] Dostupné z: <https://cs.wikipedia.org/wiki/J%C3%A1tra>
- [3] Velký lékařský slovník online. [online] [cit.5.6.2017] Dostupné z: <http://lekarske.slovníky.cz>
- [4] Excretory System Organs and Their Functions. [online] [cit. 28.3.2017] Dostupné z: <http://www.newhealthadvisor.com/Excretory-System-Organs.html>

- [5] Základy anatomie. [online] [cit. 29.3.2017] Dostupné z: https://is.muni.cz/do/fsps/e-learning/zaklady_anatomie/zakl_anatomie_II/pages/zlasy_k_soustave.html
- [6] Liver Cancer (Hepatocellular Carcinoma) Diagnosis and Treatment. [online] [cit. 29.3.2017] Dostupné z: <http://www.cpmc.org/advanced/liver/patients/topics/liver-cancer-profile.html>
- [7] Histological structure of the Liver. [online] [cit. 29.3.2017] Dostupné z: <http://chronopause.com/chronopause.com/index.php/2012/02/14/the-effects-of-cryopreservation-on-the-cat-part-2/index.html>
- [8] Liver and intrahepatic bile ducts-nontumor - Normal histology. [online] [cit. 29.3.2017] Dostupné z: <http://www.meddean.luc.edu/lumen/MedEd/orfpath/images/fig02x.jpg>
- [9] Internal anatomy of liver. [online] [cit. 29.3.2017] Dostupné z: http://www.arizonatransplant.com/images/liver_large_1.jpg
- [10] Glasgow Uni Medicine ILOs. [online] [cit. 30.3.2017] Dostupné z: <https://sites.google.com/site/glasgowunimedcine/home/gastroenterology/liver-gallbladder-biliary-tract>
- [11] Nuclear Medicine Conference. [online] [cit. 31.7.2017] Dostupné z: <http://nucmed.w3.kanazawa-u.ac.jp/NMC/PrepCase0805.html>