Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs

Doktori Iskola vezetője: PROF. DR. BÓDIS JÓZSEF egyetemi tanár, rektor

---

Kvantitatív *in vivo* ^{1}H MR-spektroszkópiás módszer fejlesztése és optimalizálása egészségesekben

PhD tézisfüzet

DR. BAJZIK GÁBOR

Témavezető:

PROF. DR. REPA IMRE egyetemi tanár, tanszékvezető

Társtémavezető:

PROF. DR. BOGNER PÉTER egyetemi tanár, dékánhelyettes

Onkológia–egészségtudomány (P-6) doktori program

Programvezető:

PROF. DR. EMBER ISTVÁN egyetemi tanár, intézetigazgató

Diagnosztikai képalkotás (P-6/2) alprogram

Alprogramvezető:

PROF. DR. BOGNER PÉTER egyetemi tanár, dékánhelyettes

Pécs, 2011

1. Bevezetés

In vivo proton MR-spektroszkópiás (^{1}H MRS) mérésekkel a kémiai eltolódás jelensége alapján meghatározható mind az egészséges, mind a patológiás agy metabolit mintázata. A humán MR-készülékekkel olyan molekulák vizsgálhatóak, amelyek kémiai kötésekkel hidrogénatomokat tartalmaznak metin- (–CH), metilén- (–CH_2), illetve metil- (–CH_3) csoport formájában. A mért spektroszkópiás jel kvantifikációjának megfelelő szintje kulcsfontosságú az MRS *in vivo* alkalmazásaiban.

Az anyagcseretermékek koncentrációjának kvantitatív mérése nagy jelentőséggel bírna, mivel lehetővé tenné a különböző kutatóhelyek adatainak összehasonlítását, és szükségtelen lenne az az előfeltétel, hogy legalább egy metabolitszintnek állandónak kell lennie ahhoz, hogy a többi molekula relatív változásai kvalitatív módszerekkel értékelhetők legyenek. A mérésekhez szükséges komplex technikai és elméleti háttér a fő oka annak, hogy az MRI által kimutatható metabolitok abszolút koncentrációjának mérése nem terjedt el. Egyértelműen előrelépést jelenthetne egy olyan mérési és kiértékelési módszer kidolgozása, amely nem igényel bonyolult korrekciós lépéseket, így lehetővé válna, hogy a méréseket a mindennapi klinikai gyakorlatban megfelelően képzett radiográfusok végezzék.

Az MR-spektroszkópia értékelésének lehetőségei

Az MR-spektroszkópiás mérés, adatfeldolgozás és kalibráció során elvégzett szükséges korrekciók (T_1, T_2, B_1 stb.) számától függően az összehasonlítás az „abszolút mennyiségi mérés” különböző szintjein valósítható meg. Kellő reprodukálhatóság esetén az ilyen szekvencia- és gépfüggő szemikvantitatív mérések eredményét ún. „intézményi egységekben” adhatjuk meg. Ha a spektroszkópiai eredményeket kell összehasonlítani más módszerekkel, vagy ha az így kapott koncentrációt kell használnunk a kinetikus, illetve termodinamikai egyenletekben, akkor a standard biokémiai mértékegységek használata szükséges.

A mennyiségi spektroszkópiás mérésnek három fő lépése van: az adatgyűjtés (mely magában foglalja a lokalizációt), az adatfeldolgozás (beleértve a modellillesztést) és a kalibráció (pl. standard koncentráció egységekre való átállítás). Utóbbihoz meg kell határozni a spektrumban szereplő metabolitokhoz tartozó jel mennyiségét, figyelembe véve az adott metabolitban a protonok számát.

Ha a mérés és a posztprocesszing során elvégezzük a szükséges korrekciós lépéseket (B_0, B_1 inhomogenitás, T_2 relaxáció, parciális volumenhatás, fázis- és alapvonal-korrekció stb.), akkor a csúcsok alatti terület kellő pontosságú és jól reprodukálható lesz, valamint arányos lesz az adott metabolit koncentrációjával. Ezt követően egy ismert koncentrációjú külső vagy belső referenciával összevetve abszolút koncentrációértékeket kaphatunk.

A mérés és a spektrumok feldolgozása során természetesen elméletben lehetséges a hibák összes forrásának korrekciója. A klinikai gyakorlatban az esetek döntő többségében ez nem indokolt, és idő sincs rá. Minél több zavaró tényezőt figyelembe tudunk venni a legnagyobb lehetséges hibaforrástól kezdve, annál pontosabb lesz a mérési eredményünk, ezáltal egyre kisebb koncentrációváltozásokat leszünk képesek megbízhatóan kimutatni.

Az MR-spektroszkópiás mérés kvantitatív értékelhetőségéhez különböző technikai megközelítések ismertek, melyek általában egy szervezeten kívüli (külső) vagy egy szervezeten belüli (belső) referencia alkalmazásával teszik lehetővé a mérni kívánt kémiai anyagok mennyiségi meghatározását. A módszer mindkét csoportjának előnyei és hátrányai egyaránt ismertek. A külső referenciamódszerek alkalmazásánál szükséges kalibráció és korrekció kellemetlenségei kikerülhetők megfelelő belső standard alkalmazásával, hiszen a mérési körülmények a referenciaanyag és a metabolitok esetében teljesen megegyeznek.

A hibák kiküszöbölésére olyan módszerre van szükség, ahol a belső referenciaként használt anyag aktuális mennyiségét meg tudjuk határozni. Az agyban nagy mennyiségben előforduló víz esetében ez lehetséges, valamint – az MR-ben mérhető – nagy jel-zaj arány lehetővé teszi a liquor részleges térfogatának mérését és elkülönítését az intracelluláris víztől a mért voxelben. Ezáltal a metabolitok kvantitatív meghatározásához referenciaként az adott voxelben intracellulárisan elhelyezkedő víz mennyiségét tudjuk használni, kivédve az extracelluláris vízkompartmentek hatását.

In vivo agyi víztartalom-meghatározás

In vivo agyi víztartalom-meghatározásra az első kísérletek komputertomográfiás módszerrel történtek. Az MR-képalkotással hozzáférhető fizikai paraméterek (pl. T_1, T_2, protondenzitás) szintén alkalmasak az agyi víztartalom meghatározására.

FATOUROS és munkatársai kidolgoztak egy teóriát, amely a T_1 relaxációs idő és az agyi víztartalom közötti összefüggést magyarázza meg. Ez az elmélet kvantitatív összefüggést

állít fel különböző térerőn mért T_1 relaxációs idők és a víztartalom között. Ezeket a formulákat gyorsan cserélődő kétállapotú modell alapján határozták meg, ami feltételezi, hogy a kicserélődés a szabadvíz-molekulák és a hidrátburkot alkotó vízmolekulák között kellően gyors. Az adott szövet T_1 relaxációs ideje a szabad víz és a hidrátburkot alkotó víz T_1 relaxációs időinek súlyozott átlaga. A hidrációs frakció és a teljesvíz-tartalom az a két tényező, amelyek befolyásolják a szabad víz és a hidrációs víz hozzájárulását a szöveti T_1 relaxációs időhöz. Feltételezhető, hogy a teljes víztartalomnak van domináns szerepe a relaxációs folyamatokban, és így a T_1 relaxációs idő alapján becsülhető a szövetivíz-tartalom bármely mágneses térerőn.

Az egészséges humán agy víztartalma és T_1 relaxációs ideje közti szoros összefüggést írja le az ***1–3. képlet***.

$1/f_w = ax + b/T_1$ *1. képlet*

$1/f_w = 0{,}935 + 0{,}283/T_1$; 1 T térerőn *2. képlet*

$1/f_w = 0{,}921 + 0{,}341/T_1$; 1,5 T térerőn *3. képlet*

Ahol f_w: víztartalom [%], mely a későbbiekben leírt víztérkép elkészítéséhez szükséges; T_1: a mért T_1 relaxációs idő [s]; 'a' és 'b': a térerőtől és a szöveti hidrációs frakciótól függő állandók, melyeket a szakirodalmat alapul véve helyettesítettünk be (1 T térerőn a = 0,935 és b = 0,283; 1,5 T térerőn a = 0,921 és b = 0,341).

2. Célkitűzés

A korábban feltárt és az ismertetett irodalmi eredményeket figyelembe véve a következőket tűztük ki célul:

1. Vizsgálatainkban az agy szövetivíz-tartalmát kívántuk belső referenciaként felhasználni az MR-spektroszkópiás mérés kvantifikálásához.

- ***1.a.*** Ehhez először szükséges volt – a korábban mások által 1 T térerőn – a víz T_1 relaxációs ideje és az agyszövet víztartalma közötti összefüggést 1,5 T térerőn is validálni.
- ***1.b.*** A validált összefüggés segítségével MR-spektroszkópiás méréssel az agy adott területében a víztartalmat kívántuk meghatározni.
- ***1.c.*** Célul tűztük ki, hogy a szöveti víztartalmat az extracelluláris frakcióval T_2 relaxációs idő meghatározásával korrigáljuk; továbbá az így kapott

víztartalmat belső referenciaként felhasználva kvantitatív spektroszkópiás metabolitmeghatározást végezzünk.

2. Az MR-spektroszkópiás mérés felbontóképessége, jel-zaj aránya és minősége tekintetében meghatározó a berendezés térereje. Az elmúlt években Magyarországon is telepítésre kerültek 3 T térerejű MR-berendezések, ezért célszerűnek látszott a korábban 1,5 T térerőn kidolgozott kvantitatív MR-spektroszkópiás módszer 3 T térerejű berendezésre történő adaptálása, mivel a rutin diagnosztikában alkalmazható ilyen módszer mindeddig nem állt rendelkezésre.

2.a. Ehhez a 3 T térerejű készüléken korábban nem alkalmazott víztartalommérés kalibrálása vált szükségessé.

3. A vizsgálat alanyai és módszerei

Vizsgálatunk 1,5 Tesla térerőn

A vizsgálat alanyai

Nyolc egészséges felnőtt férfi (27–43 éves, átlagos életkor 32 ± 6,1 év) vett részt a vizsgálatban.

A vizsgálat módszerei – MR-mérések

Az 1 T térerőn végzett vizsgálatok a Pécsi Diagnosztikai Központban (Siemens Harmony Impact; Siemens, Erlangen, Germany) készüléken; a 1,5 T térerőn végzett vizsgálatok a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoradiológiai Intézetében (Siemens Magnetom Avanto; Siemens, Erlangen, Germany) MR-berendezéssel készültek. Az 1 T térerejű berendezésen 1 csatornás cirkulárisan polarizált tekercset; a 1,5 T térerejű berendezésen 8 csatornás phased-array mátrix koponyatekercset használtunk.

Azonos mérési térfogatot (20 × 20 × 20 mm^3) és pozíciót alkalmazva meghatároztuk 1 és 1,5 T térerőn a víz T_1 és T_2 relaxációs idejét. A fehér- és szürkeállományt tartalmazó voxelek pozícionálását egy axiális szelet segítségével (turbofast low-angle shot, FLASH, szeletvastagság 20 mm) oldottuk meg. Ez az axiális szelet állandó távolságra volt a CA–CP vonaltól, és síkja megegyezett a CA–CP vonal síkjával.

A víz T_1 relaxációs idejét növekvő repetíciós idejű mérésekkel határoztuk meg, 1 T térerőn a repetíciós idők 940, 1300, 1700, 2400 és 4000 ms; 1,5 T térerőn pedig 1300, 1500,

3000 és 4000 ms voltak. Az alkalmazott STEAM-szekvencia paraméterei identikusak voltak: echoidő (echo time, TE) = 20 ms (T_1 relaxációs idő meghatározás), keverési idő (mixing time, TM) = 10 ms, preparation scans = 2 és akvizíciók száma = 1.

A víz T_2 relaxációs idejét növekvő echoidejű mérésekkel határoztuk meg: az echoidők 1 T térerőn 30, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 és 1500 ms; míg 1,5 T térerőn 20, 50, 80, 110, 140, 170, 200, 230, 270 és 300 ms voltak. Az alkalmazott STEAM-szekvencia paraméterei identikusak voltak: repetíciós idő (time of repetition, TR) = 6000 ms (T_2 relaxációs idő meghatározása), TM = 10 ms, preparation scans = 2 és akvizíciók száma = 1.

A metabolitkoncentrációk meghatározására 1,5 T térerőn használt vízelnyomásos (chemical shift-selective /CHESS/ pulzus, sávszélesség = 35 Hz) MR-spektroszkópiás mérés paraméterei TR/TE/TM = 6000 ms/20 ms/10 ms, akvizíciók száma 64, voxelméret 20 × 20 × 20 mm^3. Az ezekkel a paraméterekkel kapott spektrumon a T_1 és T_2 relaxáció hatása elhanyagolható a rövid echoidőnek valamint a hosszú repetíciós időnek köszönhetően. A teljes mérési idő egy voxel esetében 10 perc 6 másodperc.

A vizsgálat során nyert adatok feldolgozása

A spektroszkópiás nyers adatokat Siemens Leonardo munkaállomáson gyári Siemens Syngo-Spectroscopy programcsomag segítségével dolgoztuk fel. A feldolgozás során a víz-, az NAA-, a kreatin-, valamint a kolincsúcsok integrálját számítottuk. A víz T_1 és T_2 relaxációs idejét a különböző repetíciós és echoidővel kapott vízcsúcsintegrálokból exponenciális illesztés (nem lineáris legkisebb négyzetek módszere megbízhatósági régió algoritmussal) segítségével határoztuk meg.

A T_2 relaxációs idő meghatározásánál a lassan relaxálódó vízfrakciót a liquorral (LIQU) azonosítottuk (f_{LIQU}). Az abszolút metabolitkoncentráció meghatározásánál a parciális volumenhatás kiküszöbölésére ezzel korrekciót végeztünk.

A moláris szövetivíz-tartalom (MWC) a szöveti víz arányából (f_W) és a tiszta víz moláris koncentrációjából (55,6 mol/l) számolható. Végül a metabolitok szöveti koncentrációit a következő egyenletből ***(4. képlet)*** kapjuk.

$$C=I_m \times MWC \times 2/(n \times I_w)/(1-f_{LIQU}) \qquad \textit{4. képlet}$$

Ahol C: a metabolitkoncentráció [mmol/l]; I_m: a metabolit integrálja; 2: a víz molekulájában gerjesztett protonszámot jelöli; MWC: a szövet moláris víztartalma a tiszta víz koncentrációja és a víztartalomarány szorzata (MWC = 55,6 mol/l × f_w);

n: rádiófrekvenciás impulzus hatására a metabolitban a megfelelő frekvencián rezonáló protonok száma; I_w: a mért vízjel integrálja a nulla időpontra extrapolálva; f_{LIQU}: a liquorban lévő víz aránya/100.

Vizsgálatunk 3 Tesla térerőn

A vizsgálat alanyai

Hat egészséges fiatal (22 ± 2 év) önkéntes vett részt a vizsgálatban.

A vizsgálat módszerei – MR-mérések

A méréseket a Pécsi Diagnosztikai Központban 1 T Siemens Harmony (Erlangen, Németország) típusú és a 3 T Siemens Magnetom Trio A Tim System (Erlangen, Németország) MR-készülékekkel végeztük. A mérések során 1 T térerőn standard 1 csatornás cirkulárisan polarizált (CP) fejtekercset, 3 T térerőn 12 csatornás phased-array fejtekercset használtunk szintén CP üzemmódban.

3 T térerejű MR-készülékre először a T_1 relaxációs időből származó víztartalom-meghatározást kellett megvalósítanunk.

A kalibrálás első lépéseként az 1 T, illetve 3 T térerejű MR-készülékkel az agy egy meghatározott axiális szeletében (comissura anterior és posterior által kijelölt sík; AC–PC-sík) azonos pozícionálással, ugyanakkora felbontással és szeletvastagsággal (field of view /FOV/ = 220 × 220 mm^2; a mátrix felbontása 128 × 128; a szeletvastagság 15 mm) T_1 relaxációs idő meghatározást végeztünk. (Irodalmi adatok alapján az AC–PC-sík meghatározása jó reprodukálhatóságot biztosít.) Ezután 1 T térerőn a T_1-értékeket víztartalomra számoltuk át, majd ezeket hozzárendeltük 3 T térerőn a T_1-értékekhez, mivel a két mérés voxelei identikusak voltak.

1 T térerőn a T_1 relaxációs idők mérését axiális irányú szeletsíkban – melynek lokalizálására egy gyorsan elkészített T_2-felvétel volt segítségünkre –, turbo flash szekvenciával, nyolc különböző inverziós idővel (time of inversion, TI), egy szeletben végeztük az alábbi paraméterekkel: TR/TE = 10 000/1,4 ms; TI = 200, 300, 500, 800, 1300, 1800, 3500, 6000 ms. Egy felvétel elkészítése 30 másodpercet, a 8 TI-vel alkotott mérés ideje egyénenként 4 percet vett igénybe. A FOV nagysága 220 × 220 mm^2; a mátrix felbontása 128 × 128; a szeletvastagság 15 mm; a bandwidth 490 Hz/pixel; az átlagolások száma 4 volt.

Ezt a műveletsort (mérés, illesztés, majd T_1 relaxációs idő meghatározás) elvégeztük a kijelölt szelet minden téregységében. A kapott eredményeket szürkeskálán kép formájában megjelenítve T_1 térképeket kaptunk. A FATOUROS és munkatársai által leírt összefüggés ***(2. képlet)*** alapján a T_1 térképből víztérképet számoltunk.

3 T térerőn a T_1 relaxációs időket turbo spin echo szekvenciával mértük, mely szekvencia előzetes kalibrálása fantommérésekkel már megtörtént. A mérés paraméterei: TR/TE = 3000/11 ms; TI = 300, 600, 900, 1400, 2000 és 2800 ms voltak. Egy mérés ideje 45 s volt, a hat különböző TI mérési idő 4,5 perc alatt készült el. A FOV 220 × 220 mm²; a mátrixfelbontás 128 × 128; a szeletvastagság 15 mm; a bandwidth 300 Hz/pixel volt. A szeletpozícionálást az 1 T térerőn leírtaknak megfelelően végeztük. A 3 T térerőn mért T_1 relaxációs idők meghatározása a különböző inverziós idővel mért adatok felhasználásával Matlab R2007 programmal történt.

A T_1 relaxációs idők és a víztartalom kalibrálása

Következő lépésként a hat alany 1 T térerőn készült víztérképeinek voxelenkénti víztartalomértékeit korreláltattuk a 3 T térerőn mért identikus felbontású és pozíciójú T_1 térképek homológ voxeleinek T_1 értékeivel. 3 T térerőn az agy víztartalma és a víz T_1 relaxációs ideje között a következő összefüggést kaptuk ***(5. képlet)***.

$$f_w[\%] = (T_1+1217)/31{,}85 \qquad \textit{5. képlet}$$

Az összefüggés segítségével lehetőségünk volt a T_1 térképből víztérképet készíteni. A T_1 relaxációs időkből meghatározott víztartalomértékeket szürkeskálán ábrázolva víztérképet kaptunk. A víztérkép az adott képpontnak megfelelő téregység víztartalmát mutatja százalékban megadva. Az általunk felállított összefüggés alapján 3 T térerőn T_1-mérés segítségével az agyi víztartalom pontosan meghatározható.

Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív spektroszkópia gyakorlati alkalmazása 3 T térerejű készüléken

A 1,5 T térerejű készülékre leírt MR-spektroszkópiás módszerrel az agyi metabolitkoncentrációk meghatározhatóak. Ehhez az agy víztartalmát használjuk referenciaként, ami az általunk meghatározott összefüggés segítségével ***(5. képlet)*** számolható, így a módszer 3 T térerőn is alkalmazható.

A proton spektrum mérése

A voxeleket a fehérállományi mérésekhez a frontalis fehérállományban, a szürkeállományi mérésekhez pedig az occipitalis szürkeállományban helyeztük el. Spektroszkópiás méréseink során 3 T térerőn vízelnyomásos (CHESS) PRESS-szekvenciát használtunk.

A spektrumokat hosszú repetíciós idővel (6000 ms) és a lehető legrövidebb echoidővel (30 ms) mértük azért, hogy a T_1- és T_2-súlyozást a lehető legkisebbre csökkentsük a spektrumban. A mért voxel mérete $15 \times 15 \times 15$ mm^3 volt, az átlagolások száma 96; a pixelenkénti sávszélesség (bandwidth) 1200 Hz.

A mért spektrumokat Siemens Leonardo Workstation-ön dolgoztuk fel. Fourier-transzformáció, fázis- és alapvonal-korrekció után a program illesztette a metabolit görbéket, megadva ezzel a koncentrációk számításához szükséges metabolitok integráljait. A következő lépés a metabolitok anyagmennyiségének kiszámolásához az egy protonra jutó görbe alatti terület meghatározása. Ezt a vízjel és a víztartalom korrelációjából számolhatjuk ki.

A vízjel mérése

A voxelben meghatároztuk a vízjel integrálját a spektruma alapján, majd T_1-méréssel az ehhez tartozó koncentrációt.

A vízjelet ugyanazokkal a paraméterekkel mértük, mint a metabolitspektrumot, azzal a különbséggel, hogy a vízelnyomás nem volt bekapcsolva.

A hat alanyunk vízjeléhez tartozó T_1 relaxációs idők meghatározásához állandó echoidő mellett, a repetíciós idő változtatásával végeztük a T_1-méréseket: TR = 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1400, 900, 500 ms; TE = 30 ms; bandwidth 2500 Hz/pixel. A voxel mérete és helyzete megegyezett a metabolit spektruméval.

A T_1 relaxációs idők meghatározása a különböző repetíciós idővel mért vízjelek integráljának felhasználásával Matlab R2007 programmal történt. A T_1 relaxációs idők alapján meghatároztuk egyénenként az egyes fehér- és szürkeállományi területek víztartalmát.

T_2-mérés és koncentrációszámítás

Az agy szövetivíz- és liquor víztartalmának elkülönítését a T_2 relaxációs idő mérésén alapulva végeztük el. T_2-mérésünk során az echoidőt növeltük 30, 60, 90, 120, 180, 240,

400, majd 800 ms-ra, a repetíciós idő értéke 3000 ms volt. A többi paraméter megegyezett a T_1-mérés paramétereivel.

A két kompartment víztartalmára vonatkozó T_2 relaxációs időket ismételten a Matlab R2007 programot használva, biexponenciális egyenlet illesztésével határoztuk meg a korábban ismertetett módon. A metabolitkoncentráció számításához a szöveti víztartalomhoz tartozó csúcs integrálját behelyettesítettük a korábban ismertetett összefüggésbe ***(4. képlet)***.

4. Eredmények

Eredményeink 1 és 1,5 T térerőn

A térerő növekedésével a T_1 relaxációs idő értéke hosszabb lett. Az ebből számolt moláris szövetivíz-tartalom (MWC) 1,5 T térerőn kissé nagyobbnak bizonyult az azonos voxelpozícionálás ellenére.

A fehérállományt tartalmazó voxelek esetében a T_1 relaxációs idő számolása során biexponenciális típusú relaxáció nem volt megfigyelhető (pl. érdemi f_{LIQU} hiánya). A szürkeállományt tartalmazó voxelekben mindkét térerőn azonos f_{LIQU}-arányt kaptunk, ami a jó reprodukálhatóságot mutatja (1 T térerőn 10 ± 3% és 1,5 T térerőn 12 ± 4%, $p = 0,3$). A T_1 relaxációs idő és T_2 számítása folyamán a függvényillesztés közel tökéletes volt, a korrelációs koefficiens minden esetben $R^2 < 0,99$.

Vizsgálatunkban az NAA-koncentráció a szürkeállományban (14,02 ± 1,93 mmol/l) szignifikánsan nagyobb ($p < 0,05$) volt, mint a fehérállományban (11,08 ± 2,24 mmol/l). A kreatin szignifikánsan ($p < 0,005$) nagyobb koncentrációban volt jelen a szürkeállományban (9,98 ± 1,03 mmol/l), mint a fehérállományban (7,83 ± 0,66 mmol/l). A fehér- és a szürkeállomány kolinkoncentrációja (2,05 ± 0,38 mmol/l *vs.* 1,14 ± 0,24 mmol/l) szintén szignifikánsan ($p < 0,005$) különbözött a mért voxelekben.

Eredményeink 3 T térerőn

Az 1 T térerőn készült víztérképek voxelenkénti víztartalomértékeit korreláltattuk a 3 T térerőn mért identikus felbontású és pozíciójú T_1 térképek homológ voxeleinek T_1 értékeivel. A pontokra Matlab R2007 program segítségével lineáris legkisebb négyzetes eltérés módszerével egyenest illesztettünk. Az illesztett egyenes paramétereire az

y = ax + b összefüggésnek megfelelően a következő értékeket kaptuk: a = 31,85 ± 0,6% és b = –1217 ± 1,0%. A korrelációs koefficiens *(R^2)* 0,8828 volt.

A paraméterek meghatározásával már kiszámíthatók 3 T térerőn az agy víztartalomértékei az alábbi formulával ***(6. képlet)***:

$$f_w[\%] = (T_1+1217)/31{,}85 \qquad \textit{6. képlet}$$

A mért T_1 relaxációs idők az 1 T és 1,5 T térerőn mért értékekhez képest a várakozásoknak megfelelően nagyobbak. A fehérállományban kapott víztartalomértékek az irodalmi adatoknak megfelelnek (67,6% *vs.* 68%); a szürkeállományban módszerünk az irodalmi adatoknál kissé nagyobb víztartalmat eredményezett (83,5% *vs.* 80%).

A szürkeállományban adataink szórása viszonylag nagy, ennek hátterében parciális volumenthatás állhat. Az alkalmazott voxelméret (15 × 15 × 15 mm) esetében elkerülhetetlenül vizsgálatonként eltérő mennyiségű fehérállományt is tartalmaz a vizsgálati térfogat. Az általunk alkalmazott voxelpozíció – a parietooccipitalis szürkeállomány régiója – az irodalomban elfogadott szürkeállományi mérési hely.

A szövetek moláris víztartalma a tiszta víz koncentrációjának és a szöveti víztartalom százalékának szorzata (MWC = 55,6 mol/l × f_w). A kapott szöveti moláris víztartalomértékek 3 T térerőn szürkeállomány esetében az 1 T és 1,5 T térerőn kapott értékeknél nagyobbak, míg fehérállomány esetében az 1 T és 1,5 T térerőn kapott eredményeknél kisebbek voltak.

A biexponenciális T_2 relaxációs idő illesztés alapján a 1 T és 1,5 T térerőn mért adatainkkal ellentétben a fehérállományban is sikeres volt a biexponenciális illesztés, igaz, nagymértékű szórással. A szürkeállomány esetében 3 T térerőn a liquor aránya 1 T és 1,5 T térerőn mértekhez képest kisebbnek bizonyult.

A 1,5 T térerőn mért adatokkal összehasonlítva minden vizsgált metabolit esetében kisebb értékeket kaptunk 3 T térerőn. Vizsgálatunkban az NAA-koncentrációban a fehér- és a szürkeállomány esetében (7,79 ± 0,67 mmol/l *vs.* 8,20 ± 0,45) nincs szignifikáns különbség. A kreatin szignifikánsan ($p < 0{,}05$) kisebb koncentrációban volt jelen a fehérállományban (3,76 ± 0,28 mmol/l), mint a szürkeállományban (4,76 ± 0,18 mmol/l). A fehér- és a szürkeállomány kolinkoncentrációja (3,68 ± 0,47 mmol/l *vs.* 2,64 ± 0,35 mmol/l) szintén szignifikánsan ($p < 0{,}05$) különbözött a mért voxelekben, azonban ez esetben a szürkeállományban volt kisebb a koncentráció. A mio-inozitol szignifikánsan ($p < 0{,}05$) nagyobb koncentrációban volt jelen a fehérállományban (10,35 ± 3,70 mmol/l), mint a szürkeállományban (8,32 ± 1,42 mmol/l)

5. Következtetések és megbeszélés

Az MR-spektroszkópiás mérés kvantitatívvá tételére számos módszer található az irodalomban, melynek két fő csoportja a külső és a belső referenciamódszerek. A vizet belső referenciaként már korábban is alkalmazták, és egy – a szürke- és a fehérállomány állandó víztartalmának feltételezésén alapuló – automatizált protokollt is kifejlesztettek. Az agy víztartalma azonban mind életkoronként, mind különböző kóros állapotokban jelentősen megváltozhat. A FATOUROS vezette munkacsoport által kidolgozott összefüggés lehetővé teszi a víz T_1-értékein alapuló agyi víztartalom-meghatározást, melyet 1 T térerőn validáltak is. Ezt a víztartalom-meghatározást különböző, az agy víztartalmának növekedésével járó kóros állapotokban, például agydaganatokban és traumás agysérülésben is alkalmazták. A 1,5 T térerőn végzett, T_1-érték meghatározáson alapuló vizsgálataink során meghatározott víztartalom a fehérállományban 40,53 ± 0,57 mol/l és a szürkeállományban 45,13 ± 0,44 mol/l. Ehhez képest a 3 T térerőn kapott adatok szürkeállomány esetében kissé nagyobbak (46,4 ± 1,5 mol/l), míg fehérállomány esetében kisebbek (37,6 ± 0,5 mol/l). Mindkét térerőn kapott adatok a gravimetriás vagy egyéb MR-módszereken alapuló irodalmi adatokkal összevetve jó egyezést mutatnak.

A különbség – az eltérő térerő hatásain kívül – adódhat a T_1 relaxációs idő meghatározási módjából. 1,5 T térerőn a FATOUROS és MARMAROU által kidolgozott összefüggést használtuk, ami az 1 T térerejű humán vizsgálatokon validált víztartalomhoz képest a fehér- és szürkeállomány esetében, ha kismértékben is, de szignifikánsan nagyobb értéket eredményezett. Emellett szerepet játszhat az is, hogy 3 T térerőn a T_1 relaxációs idő és a víztartalom összefüggését különböző inverziós idejű turbo flash szekvenciák segítségével validáltuk.

Az így kapott víztartalom és a TE = 0 időpontban meghatározott vízcsúcsintegrál-érték alapján végzett kalibráció az irodalmi adatok tartományába eső metabolitkoncentrációkat eredményezett 1,5 T térerőn. Például 1,5 T térerőn fehérállomány esetében meghatározott metabolitkoncentrációk (NAA 11,08 ± 2,24 mmol/l; kreatin 7,83 ± 0,66 mmol/l; kolin 2,05 ± 0,38 mmol/l) közel megegyezőek a külső referenciamódszerrel végzett meghatározás értékeivel.

A szürkeállományban kapott metabolitkoncentrációkat 1,5 T térerőn (NAA 14,02 ± 1,93 mmol/l; kreatin 9,98 ± 1,03 mmol/l; kolin 1,14 ± 0,24 mmol/l), 3 T térerőn (NAA 8,20 ± 0,45 mmol/l; kreatin 4,76 ± 0,18 mmol/l; kolin 2,64 ± 0,35 mmol/l; mio-inozitol 8,32 ± 1,42 mmol/l) nehezebb összevetni a fehérállományban kapottakkal, továbbá az irodalomban fellelhető adatok is nagymértékben különböznek, melynek hátterében regionális különbségek és eltérő parciális volumenhatások (fehérállomány, liquor) állhatnak.

A fehérállományi voxelekben nem sikerült a T_2 relaxációs görbe biexponenciális illesztése sem 1 T, sem 1,5 T térerőn. 3 T térerőn az illesztés eredményes volt, a fehérállományban – viszonylag nagy szórással (SD-érték 2,51) – 2,65%-os kis liquorfrakciót (f_{LIQU}) eredményezett. 3 T térerőn a mérés alapvetően nagyobb érzékenysége állhat az alacsony liquorfrakció detektálhatóságának hátterében.

A T_2 relaxációsidő-mérés emellett lehetővé tette a víz-jel extrapolálását a 0 echoidőre, így a 0 echoidőnél kapott vízcsúcsintegrál valóban a teljes víztartalmat jelenítette meg (a T_2 relaxáció miatt végzett korrekció mellett a repetíciós idő kellően hosszú volt a T_1 relaxációs időhöz viszonyítva). A metabolitok meghatározásához végzett MR-szekvencia rövid echoideje alapján az egyes metabolitokhoz tartozó jelben elhanyagolhatónak tekinthettük a T_2 relaxáció hatását. Ez a megközelítés (kellően hosszú repetíciós idő a teljes T_1 relaxációhoz és a rövid echoidő a T_2 relaxációs hatások kivédésére) széles körben elfogadott az irodalomban.

Az általunk alkalmazott módszernél két korlátozó tényezőről beszélhetünk, melyek az agy víztartalmának MR-láthatóságával és a T_1 relaxációs időn alapuló víztartalom-meghatározással kapcsolatosak. Módszerünk nagy előnye, hogy e két korlátozó tényező mellett mentes előzetes feltevésektől, nem igényel bonyolult kalibrációt és speciális feltételeket, melyek a kvantitatív MRS egyéb módszereinek mindennapi alkalmazását nem teszik lehetővé.

Összegzésként – legjobb tudásunk szerint – ez a munka az első, mely olyan módszert mutat be, ahol a kvantitatív agyi MRS a T_1-mérésből számított víztartalom mint belső referencia meghatározásán alapul. Kimutattuk, hogy az agyi víztartalom és a T_1 relaxációs idő közötti elméleti összefüggés alkalmazható kvantitatív MR-spektroszkópián 1,5 T térerőn történő *in vivo* humán vizsgálatokban. Az így számított metabolitkoncentrációk az NAA, a kreatin, a kolin és a mio-inozitol esetében jó egyezést mutatnak a különböző módszerekkel meghatározott irodalomból ismert értékekkel.

Az MR-spektroszkópiás méréseknél a magasabb térerő jobb jel-zaj viszonyt és a csúcsok jobb szétválasztását eredményezi. A kapott spektrumok minősége jobb, ennek következtében a csúcsok integráljainak számítása is egzaktabb. A módszer 3 T térerőre való alkalmazása során a kapott metabolitkoncentrációk – várakozásunk ellenére – nem mutatnak jó egyezést korábbi eredményeinkkel és az irodalmi értékekkel. Az okok felderítése további vizsgálatokat igényel.

A bemutatott módszer egyszerű és könnyen alkalmazható bármely MR-berendezésen anélkül, hogy bonyolult korrekciós és kalibrációs lépésekre lenne szükség.

Az eredmények gyakorlati hasznosítása

Az általunk kidolgozott módszer lehetséges alkalmazásai a klinikai gyakorlatban és a kutatásban magukba foglalhatják az agy víztartalmának változásával kapcsolatos állapotok és kórképek diagnosztikáját és követését.

A kvantitatív MR-spektroszkópiára 1,5 T és 3 T térerőn alkalmazott módszerünk olyan állapotok és kórképek vizsgálatára alkalmazható, melyek az agyszövet T_1 relaxációs idejét nem változtatják meg. Így az agyállományt diffúzan érintő állapotok (pl. sugárkezelés és toxikus hatások, sclerosis multiplexben a normális MR-megjelenésű agyállomány, pszichiátriai kórképek) körét ölelhetik fel a lehetséges alkalmazási területek.

A más módszerekkel végzett kvantitatív MR-spektroszkópiával kapcsolatos tudományos közlemények beszámolnak több lehetséges alkalmazási területről:

- A kognitív funkció enyhe fokú csökkenését mutató betegcsoportban az agy különböző területein találtak karakterisztikus metabolitszint-változásokat.
- Duchenne muszkuláris disztrófia esetében csökkent kolinszintet találtak a kisagyban és a temporoparietalis régióban, emellett a temporoparietalis NAA mennyisége is kismértékű, de szignifikáns eltérést mutatott. Utóbbi a betegek kongnitív funkcióival is korrelációt mutatott.
- A gyermekkori neurológiai folyamatok közül daganatokban, gyulladásos és fertőzéses kórképekben, fehérállományt érintő betegségekben és neonatalis károsodásokban írták le a kvantitatív MRS alkalmazhatóságát. Az agyi metabolitok eltérése fontos biomarker és prognosztikai értékkel bír perinatalis hypoxia esetében.
- A kvantitatív MRS segíthet a low-grade és high-grade gliomák metabolikus alapon történő elkülönítésében.

- Sclerosis multiplexben a hagyományos MR-képalkotással látható agyi eltérések a betegség tüneteivel, progressziójával, valamint a kezelés eredményeivel csak részben mutatnak korrelációt. Kvantitatív MR-technikák – köztük az MRS – elősegítik a patogenezis, a progresszió hátterében álló folyamatok és a kezelés hatásainak megértését egyaránt.
- Kvantitatív MR mérési módszerekkel (MR voxel-alapú morfometria, diffúziós tenzor képalkotás, funkcionális MRI és MR-spektroszkópia) egyes pszichiátriai kórképekben egyértelmű neurobiológiai és biokémiai változásokat sikerült kimutatni. MR-spektroszkópiával skizofréniában, bipoláris betegségben, hangulatzavarokban (uni- és bipoláris), major depresszióban, szorongásos zavarokban és figyelemhiányos hiperaktivitás-zavarban az agy meghatározott területein mutathatók ki metabolikus eltérések.
- A corpus callosumban kvantitatív MR-spektroszkópiával mért csökkent NAA-koncentráció és a T_2 relaxációs folyamatokban detektálható eltérés összefügg a skizofrénia patológiájával, és alátámasztja a korábbi kapcsolódás nélküli callosum elméletét.
- A kemo- és a sugárterápia agyszövetre gyakorolt hatásának kimutatására az MR vizsgáló módszerek széles körét használták, az utóbbi időben a kvantitatív MR-technikák – köztük az MR-spektroszkópia is – alkalmazásra kerültek. Az MR-spektroszkópiának a radiációs nekrózis és a recidív tumor elkülönítése mellett a sugárhatás által érintett, de normál megjelenésű agyállományban lejátszódó változások kimutatásában is szerepe lehet.

6. Új tudományos eredmények

1. Az 1 T térerőn validált T_1 relaxációs időn alapuló agyi víztartalom-meghatározást a korábban meghatározott összefüggés alapján 1,5 T térerőn alkalmaztuk, és spektroszkópiás módszerrel megvalósítottuk. Az agy szürke- és fehérállománya esetén az irodalomban leírtakkal egyező víztartalmat kaptunk. A szöveti víztartalmat biexponenciális T_2 relaxációs idő meghatározással az extracelluláris frakcióval korrigáltuk.
2. Sikeresen bebizonyítottuk, hogy 1,5 T térerőn MR-spektroszkópiás módszerrel mért víz T_1 relaxációs idő segítségével megbízhatóan meghatározható a voxel víztartalma, amit referenciaként használunk. A korábbi irodalmi adatoknak megfelelő metabolitkoncentrációkat kaptunk ép agyszövetben.
3. Az 1 T térerőn korábban validált, T_1 relaxációs időn alapuló agyi víztartalom-meghatározást MRI képalkotó módszerrel kalibráltuk 3 T térerőn az agyi víztartalom méréséhez. A T_1 relaxációs idő és a víztartalom összefüggését leíró egyenlet együtthatóit 3 T térerőre meghatároztuk.
4. Az adaptált módszert alkalmazva 3 T térerőn a víztartalmat belső referenciaként felhasználva az agy szürke- és fehérállományában szintén kvantitatív MR-spektroszkópiás mérést végeztünk.
5. A megközelítésünk nagy előnye, hogy bonyolult korrekciós lépések nélkül alkalmazható bármilyen 1,5 T és 3 T térerejű MR-készülékkel készített spektroszkópiás mérésnél.

7. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények, absztraktok és előadások

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Az értekezés alapjául szolgáló közlemény idegen nyelven

BAJZIK, G. – AUER, T. – BOGNER, P. – ARADI, M. – KOTEK, GY. – REPA, I. – DÓCZI, T. – SCHWARCZ, A.: Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T_1 of water. *J. Magn. Reson. Imaging,* 2008. 28(1): 34–38. ***IF: 2.658***

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények magyar nyelven

BAJZIK G.: A sclerosis multiplex képalkotó diagnosztikájának aktuális kérdései. *Clin. Neurosci. (Ideggyogy. Sz.),* 2009. 62(3–4): 90–96.

FILE GY. – **BAJZIK G.** – DÓCZI T. – ORSI G. – PERLAKI G. – SCHWARCZ A. – LELOVICS ZS. – ARADI M.: T_1 relaxációs időn alapuló agyi víztartalom-meghatározás és kvantitatív ^{1}H MRS 3 T térerőn. *Clin. Neurosci. (Ideggyogy. Sz.),* 2011. ***In press. IF$_{2010}$: 0.236***

Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok

Az értekezés alapjául szolgáló absztrakt idegen nyelven

BAJZIK, G. – JULOW, J.: The application of in vivo proton spectroscopy in the follow-up of cerebral tumours treated with brachytherapy. *Magy. Radiol.,* 2002. 76(4): 162.

Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok magyar nyelven

BERÉNYI E. – EGYED M. – **BAJZIK G.** – BOGNER P.: Terápiás hatás követése akut limfoid leukémiás betegeken a csontvelő in vivo lokalizált proton NMR-spektroszkópiával. [Magyar Onkológusok Társasága 22. Nemzeti Kongresszusa. Budapest, 1997. november 10–12.] *Magy. Onkol.,* 1997. 41(4): 268.

BAJZIK G. – BOGNER P. – ÉSIK O. – JOLESZ, F. – REPA I.: A képfeldolgozás és MR-vezérelt beavatkozások szerepe a tumorok kezelésében. [Magyar Onkológusok Társaságának 24. Kongresszusa. Budapest, 2001. november 22–24.] *Magy. Onkol.,* 2001. 45(3): 249. (Nr. 2.)

BAJZIK G.: In vivo MR-spektroszkópiás vizsgálatok pszichiátriai betegségekben. [8. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus. Tihany, 2005. október 6–8.] *Neuropsychopharmacol. Hung.,* 2005. 7(Suppl. 1): 14.

BAJZIK G. – JULOW J. – REPA I.: In vivo proton MR-spektroszkópiás vizsgálat agydaganatok brachyterápiás kezelését követően. [Magyar Neuroradiológiai Társaság 16. Kongresszusa. Debrecen, 2007. október 25–27.] *Magy. Radiol.,* 2007. 81(7–8): 291.

BAJZIK G. – FILE GY. – DÓCZI T. – ORSI G. – PERLAKI G. – LELOVICS ZS. – ARADI M. – SCHWARCZ A.: Kvantitatív ^{1}H mágneses rezonancia spektroszkópia 3 Tesla térerőn. [51. Somogyi Egészségügyi Napok – Pannon Egészségügyi Napok. Siófok, 2011. szeptember 2–3.] In: HUNYADY B. – LELOVICS ZS. (szerk.): *51. Somogyi Egészségügyi Napok – Pannon Egészségügyi Napok előadásainak és posztereinek összefoglalói.* Kaposvár: Kaposi Mór Oktató Kórház, 2011. 5. o.

Az értekezés alapjául szolgáló további előadások

Az értekezés alapjául szolgáló további előadások idegen nyelven

BAJZIK, G. – JULOW, J. – REPA, I.: *Spectroscopic imaging of radiation-induced effects in the brain after brachytherapy.* European Congress of Radiology. Vienna/Austria, 5–9th March 2004.

BAJZIK, G. – EGYED, M. – KARÁDI, É. – KOLLÁR, B. – RUMI, GY. – RAJNICS, P.: *The role of in-phase and out-of-phase magnetic resonance imaging and in vivo ^{1}H single-voxel magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of monoclonal gammopaties.* European Congress of Radiology. Vienna/Austria, 4–8th March 2005.

Az értekezés alapjául szolgáló további előadások magyar nyelven

BERÉNYI E. - **BAJZIK G.** – HORVÁTH GY. – KOPA J. – REPA I.: *Agydaganatok lokalizált proton MR-spektroszkópiája.* Magyar Orvosok 4. Világtalálkozója. Kaposvár, 1996. augusztus 16–18.

BAJZIK G.: *In vivo MR-spektroszkópiás vizsgálatok a daganatok diagnosztikájában.* 45. Somogyi Orvosnapok. Kaposvár, 2003. október 10–11.

BAJZIK G.: *In vivo MR-spektroszkópia.* 1. Képalkotó Diagnosztikai Konferencia. Budapest, 2006. május 31.

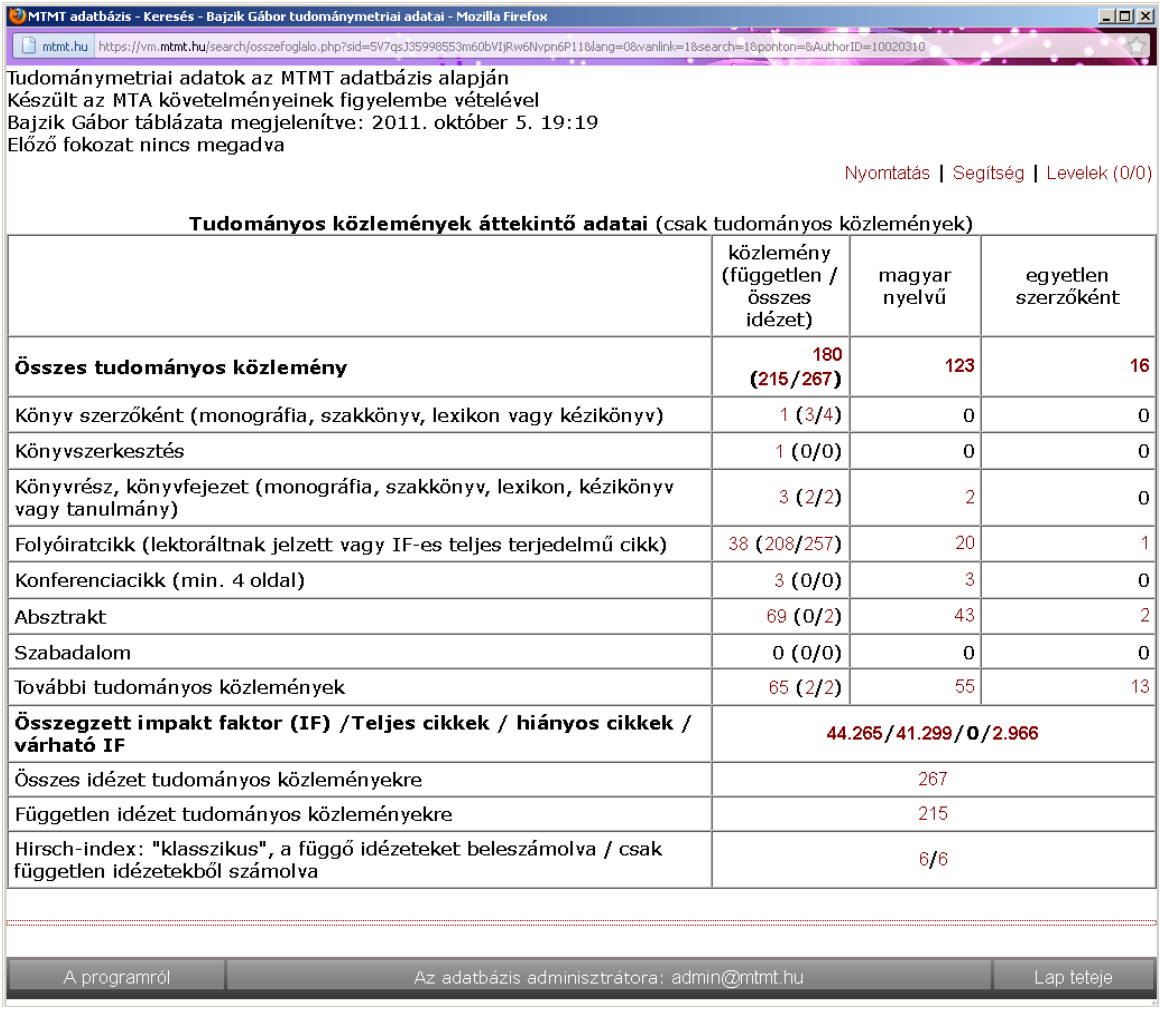
BAJZIK G.: *Az MR-spektroszkópia szerepe a demenciák diagnosztikájában.* 10. Jubileumi Alzheimer-kór Konferencia. Szeged, 2006. szeptember 20–22.

BAJZIK G. – AUER T. – BOGNER P. – KOTEK GY. – REPA I. – SCHWARCZ A.: *T_1 relaxációsidő-mérésen alapuló kvantitatív MR-spektroszkópia 1,5 T térerőn.* Magyar Neuroradiológiai Társaság 15. Kongresszusa. Szeged, 2006. október 26–28.

BAJZIK G.: *A demyelinisatiós kórképek képalkotó diagnosztikája és differenciáldiagnosztikája.* Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. Kongresszusa. Pécs, 2008. november 6–8.

BAJZIK G.: *Az in vivo ^{1}H MR-spektroszkópia kurrens alkalmazása a neuro-onkológiában.* 18. Magyar Neuroradiológiai Kongresszus. Siófok, 2009. november 5–7.

Összefoglaló tudománymetriai táblázat



MTMT adatbázis - Keresés - Bajzik Gábor tudománymetriai adatai - Mozilla Firefox

mtmt.hu https://vm.mtmt.hu/search/osszefoglalo.php?sid=5V7qsJ35998553m60bVIJRw6Nvpn6P11&lang=0&vanlink=1&search=1&ponton=&AuthorID=10020310

Tudománymetriai adatok az MTMT adatbázis alapján
Készült az MTA követelményeinek figyelembe vételével
Bajzik Gábor táblázata megjelenítve: 2011. október 5. 19:19
Előző fokozat nincs megadva

Nyomtatás | Segítség | Levelek (0/0)

Tudományos közlemények áttekintő adatai (csak tudományos közlemények)

	közlemény (független / összes idézet)	magyar nyelvű	egyetlen szerzőként
Összes tudományos közlemény	**180 (215/267)**	**123**	**16**
Könyv szerzőként (monográfia, szakkönyv, lexikon vagy kézikönyv)	1 (3/4)	0	0
Könyvszerkesztés	1 (0/0)	0	0
Könyvrész, könyvfejezet (monográfia, szakkönyv, lexikon, kézikönyv vagy tanulmány)	3 (2/2)	2	0
Folyóiratcikk (lektoráltnak jelzett vagy IF-es teljes terjedelmű cikk)	38 (208/257)	20	1
Konferenciacikk (min. 4 oldal)	3 (0/0)	3	0
Absztrakt	69 (0/2)	43	2
Szabadalom	0 (0/0)	0	0
További tudományos közlemények	65 (2/2)	55	13
Összegzett impakt faktor (IF) /Teljes cikkek / hiányos cikkek / várható IF	**44.265/41.299/0/2.966**		
Összes idézet tudományos közleményekre	267		
Független idézet tudományos közleményekre	215		
Hirsch-index: "klasszikus", a függő idézeteket beleszámolva / csak független idézetekből számolva	6/6		

A programról | Az adatbázis adminisztrátora: admin@mtmt.hu | Lap teteje