

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécs

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

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

Doktori (PhD) értekezés

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

Tartalom

A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke.....	4
1. Bevezetés és irodalmi áttekintés	5
1.1. NMR-spektroszkópia.....	6
1.2. A módszer rövid története	7
1.3. Az NMR alkalmazási lehetőségei	8
1.4. Az agyban mérhető metabolitok.....	12
1.5. Az MR-spektroszkópiás mérés lokalizálása.....	14
1.6. Az MR-spektroszkópia értékelésének lehetőségei	15
1.6.1. Kvantitatív elemzés – kalibráció	17
1.7. In vivo agyi víztartalom-meghatározás.....	20
2. Célkitűzés.....	22
3. A vizsgálat alanyai és módszerei.....	23
3.1. Vizsgálatunk 1,5 Tesla térerőn	23
3.1.1. A vizsgálat alanyai	23
3.1.2. A vizsgálat módszerei – MR-mérések	23
3.1.3. A vizsgálat során nyert adatok feldolgozása.....	25
3.2. Vizsgálatunk 3 Tesla térerőn.....	27
3.2.1. A vizsgálat alanyai	27
3.2.2. A vizsgálat módszerei – MR-mérések	28
3.2.3. A T_1 relaxációs idők és a víztartalom kalibrálása	30
3.2.4. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív spektroszkópia gyakorlati alkalmazása 3 T téreijű készüléken	32
3.2.5. A proton spektrum mérése.....	32
3.2.6. A vízjel mérése.....	33
3.2.7. T_2 -mérés és koncentrációsámítás.....	34
4. Eredmények.....	36
4.1. Eredményeink 1 és 1,5 T térerőn.....	36
4.2. Eredményeink 3 T térerőn.....	38

5. Következtetések és megbeszélés.....	44
5.1. Az eredmények gyakorlati hasznosítása.....	48
6. Új tudományos eredmények.....	51
7. Az ábrák és táblázatok jegyzéke	52
7.1. Az ábrák jegyzéke	52
7.2. A táblázatok jegyzéke	53
8. Irodalomjegyzék.....	54
9. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények, absztraktok és előadások	62
9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	62
9.1.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemény idegen nyelven	62
9.1.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények magyar nyelven	62
9.2. Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok.....	62
9.2.1. Az értekezés alapjául szolgáló absztrakt idegen nyelven	62
9.2.2. Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok magyar nyelven	63
9.3. Az értekezés alapjául szolgáló további előadások.....	63
9.3.1. Az értekezés alapjául szolgáló további előadások idegen nyelven.....	63
9.3.2. Az értekezés alapjául szolgáló további előadások magyar nyelven	64
10. Az értekezés témáján kívüli fontosabb közlemények és absztraktok	65
10.1. Az értekezés témáján kívüli könyvek idegen nyelven.....	65
10.2. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek	65
10.2.1. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek idegen nyelven.....	65
10.2.1. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek magyar nyelven.....	66
10.3. Az értekezés témáján kívüli közlemények.....	66
10.3.1. Az értekezés témáján kívüli közlemények idegen nyelven	66
10.3.2. Az értekezés témáján kívüli közlemények magyar nyelven.....	68
10.4. Az értekezés témáján kívüli absztraktok.....	70
10.4.1. Az értekezés témáján kívüli absztraktok idegen nyelven	70
10.4.2. Az értekezés témáján kívüli absztraktok magyar nyelven	71
10.5. Összefoglaló tudománymetriai táblázat.....	74
Köszönetnyilvánítás	75

A dolgozatban használt rövidítések jegyzéke

CA-CP	<i>commissura anterior – commissura posterior</i>
CHESS	<i>chemical shift-selective saturation (spektrális – frekvencia szelektív – szaturáció)</i>
CP	<i>cirkulárisan polarizált</i>
CSI	<i>Chemical Shift Imaging (kémiai eltolódáson alapuló képalkotó eljárás)</i>
CT	<i>computer tomographia (komputertomográfia)</i>
FID	<i>free induction decay (szabad indukciós jel)</i>
FLASH	<i>turbofast low-angle shot</i>
FOV	<i>field of view (látómező)</i>
LIQU	<i>liquor</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging (mágneses rezonancia vizsgálat)</i>
MRS	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy (mágneses rezonancia spektroszkópia)</i>
MWC	<i>molar tissue water content (moláris szövetivíz-tartalom)</i>
NAA	<i>N-acetyl aspartate (N-acetil-aszpartát)</i>
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance (mágneses magrezonancia)</i>
ppm	<i>parts per million (1 ppm = 0,0001%)</i>
PRESS	<i>Point-REsolved SpectroScopy (pontfelbontásos spektroszkópia)</i>
STEAM	<i>STimulated Echo Acquisition Mode (stimulált echo mérési módszer)</i>
TE	<i>echo time (echoidő)</i>
TI	<i>time of inversion (inverziós idő)</i>
TM	<i>mixing time (keverési idő)</i>
TR	<i>time of repetition (repetíciós idő)</i>

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

Az atomok mágneses tulajdonságainak felfedezése és vizsgálata nagy jelentőséggel bír napjainkban is az orvosi diagnosztikai képalkotás szempontjából, valamint a biológiai anyagok szerkezetének kutatási területein. A mágneses magrezonancia (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) spektroszkópia fiatal tudományág, még száz év sem telt el annak a közleménynek a megjelenése óta, mely ezt a – ma már a legfontosabbnak számító – nagyműszeres vizsgálati módszert útjára indította. Negyedszázadon át a magrezonancia-jelenség kizárólag az elméleti fizikusok szűk körét érdekelte, s csak az ötvenes évek kezdetétől fordult felé – a tudományok közül másodikként – a kémia, és így a vegyészek figyelmé. Ma már szinte minden tudományág mindennapos vizsgálmódszerként alkalmazza az NMR-t sokféle probléma tanulmányozására, vagy hasznát veszik az általa kapott eredményeknek.

Több mint egy évtizedes klinikai mágneses rezonancia spektroszkópiában szerzett tapasztalatok után a ^1H , a ^{31}P és a ^{13}C mágneses rezonancia spektroszkópia (Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS) technikák értékes klinikai kutatási eszközzé váltak. A lokalizált ^1H MRS-t – különösképp napjainkban – az agyi anyagcseretermékek noninvazív vizsgálatának eszközeként alkalmazzák, azonban a korábban várt szerepét a klinikai rutinban még nem tölti be. A technológiában és módszertanban történt óriási előrelépéseknek, különösen az automatizálásnak köszönhetően ez a helyzet változóban van. Valójában több helyen NMR-spektroszkópiás szakember nélkül is már képesek a ^1H MRS sikeres, rutinszerű alkalmazására.

Klinikai vizsgálatokban az MRS együtt használható a mágneses rezonancia képalkotással (Magnetic Resonance Imaging, MRI). A ^1H MRS vizsgálatok fő

szerve az agy volt, a legtöbb közzétett technikát az agyi alkalmazásokra fejlesztették ki. Proton MR-spektroszkópiával több mint húsz különböző anyagcseretermék mutatható ki az emberi agyban (korlátozott mobilitásuk következtében a makromolekulák nem mutathatók ki). Az egészséges agyállomány ^1H MR-spektroszkópiás szempontból a kimutatható metabolitok meghatározott mennyiségével és arányával jellemezhető. Egyes neurológiai betegségek diagnosztizálhatók az anyagcseretermékek csökkent vagy emelkedett szintjének a normál szinttel történő összehasonlításával. Az MR-spektroszkópiás vizsgálatok során a diagnosztikai információ a különböző anyagcseretermékek koncentrációváltozásának kimutatásában rejlik.

Vizsgálatom a ^1H MRS-re korlátozódik, és főként az egyedi voxel lokalizációs technikára összpontosít, azonban az eredmények várhatóan kémiai eltolódáson alapuló képalkotó eljárásokra (Chemical Shift Imaging, CSI) is vonatkoztathatók lesznek.

1.1. NMR-spektroszkópia

Az NMR-spektroszkópia talán az egyik legsokoldalúbb technika az anyag összetételének és struktúrájának vizsgálatában az atom szintjétől a makroszkópikus szintig, kezdve a kvantumhatások vizsgálatától, a makromolekulák térszerkezetének értelmezésén át az *in vivo* humán agy vizsgálatáig. Az NMR-spektroszkópia azonban sikeresebbnek mutatkozik egy kémcsőben, bonyolult problémák molekuláris szintű megválaszolásában, mint klinikai kérdések – *in vivo* – megoldásában. A rendelkezésre álló eszközök közti nyilvánvaló különbségek mellett a fő okok a két terület céljainak alapvető eltérései. Míg a nagy felbontású NMR esetén a cél gyakran az ismeretlen vegyület azonosítása, a spinrendszereik és felépítésük vizsgálata, addig a klinikai MRS célja a metabolitkoncentráció változásának mérése. A kifinomult

multikvantum és többdimenziós NMR módszerek ennek következtében sokkal kisebb szerepet játszanak a klinikai MR-spektroszkópiában, ahol a válasz szinte sohasem egyértelmű 'igen' vagy 'nem', hanem egy érték, melynek ismerjük a hibáját és a szignifikanciáját. Az *in vivo* NMR sikeres klinikai alkalmazásához ezért a mennyiségek mérése a kulcs.

1.2. A módszer rövid története

A mágneses magrezonancia elméleti alapjának szülőatyja WOLFGANG PAULI volt, aki 1924-ben közzétett munkájában – elektronszínképek finomszerkezetéből – arra a következtetésre jutott, hogy az atommagoknak mágneses momentuma, „spin”-je van. (A spin az elemi részecskék impulzusmomentuma, mely az elemi részecske saját tengelye körüli állandó precessziós /forgó/ mozgását jelenti.) E zseniális ötletből fejlődött ki az NMR-spektroszkópia. DENISSON egy további feltevessel toldotta meg PAULI hipotézisét, miszerint a magmomentum kvantált, vagyis az atommagoknak különböző mágneses energiaállapotai vannak, s ezek között energia elnyelésével átmenetek hozhatók létre. A megfelelő energiaelnyelési maximumok alkotják az NMR-spektrumot.

PAULI és DENISSON hipotézisének gyakorlati megvalósítására 1939-ig kellett várni. A PAULI-DENISSON-feltevések bizonyítására olyan kísérletek látszottak alkalmasnak, amelyekben mágneses tér jelenlétében különböző frekvenciájú elektromágneses sugárzást bocsátunk az atommagokra, s azt észleljük, hogy a vizsgált magfajta csak egyetlen meghatározott frekvenciakomponenst képes abszorbeálni: azaz az energiafelvétel rezonanciaszerű. A mágneses momentum anyagi jellemző, ezért az eredő mágneses momentummal rendelkező atommagok adott mágneses térben csak egyetlen frekvenciakomponenst nyelnek el a mágneses térerő függvényében. ISIDOR ISAAC RABI az atommagok

mágneses rezonanciáján alapuló mérési módszert dolgozott ki, mellyel 1934-ben meghatározta a proton mágneses nyomatékát. RABI módszere számos új mérési eljárás alapjául szolgált. 1944-ben Nobel-díjjal tüntették ki, igazolva PAULI feltevését az atommagok mágneses momentumáról.

1952-ben FELIX BLOCH és EDWARD MILLS PURCELL közös Nobel-díjat kapott a technika folyadékokra valamint szilárd anyagokra való alkalmazásáért és továbbfejlesztéséért. BLOCHÉK a vízmolekula, PURCELLÉK a paraffin hidrogénjein mutatták ki a rezonanciát. Később kiderült, hogy a hidrogén atommag a legérzékenyebb magfajta: más magoknál akár több nagyságrenddel is érzékenyebb az NMR-kísérletben. 1991-ben RICHARD ERNST nyert kémiai Nobel-díjat a kémiai elemzésekben fontos NMR-spektroszkópia felbontásának növeléséért. Munkája nyomán a módszer a korábbinál százszor érzékenyebb lett, és alkalmassá vált számos – biológiai szempontból – fontos molekula szerkezetének egzakt meghatározására⁴².

1.3. Az NMR alkalmazási lehetőségei

Az NMR nagymértékben hozzájárult a különböző anyagokról, molekulákról szerzett ismeretekhez. Felvilágosítást ad a molekulák szerkezetéről, a molekulákon belüli atomtávolságokról, az elektronok elrendeződéséről. Széleskörűen alkalmazzák a gyógyszerkutatásokban, az asztrofizikában, a régészetben és más területeken is az anyagok összetételének vizsgálatához.

Az MR-képalkotás során olyan molekulákat vizsgálunk, melyek páratlan tömegszámú, egyben páratlan protonszámú atomokat tartalmaznak. A kutatásokban elterjedt vizsgálható atomok közé tartozik a hidrogén (H^1), a szén (C^{13}), a nitrogén (N^{15}), a fluor (F^{19}) és a foszfor (P^{31}). A humán vizsgálatokra alkalmazott készülékekkel ezek közül a hidrogén vizsgálható legegyszerűbben, mivel az emberi testben legnagyobb mennyiségben, kb. 63%-ban előforduló molekula a – molekulánként két hidrogénatomot (protont) tartalmazó – víz

(H_2O). Az MR-vizsgálat különösen alkalmas a nagy víztartalmú központi idegrendszer (65–88%) leképezésére. Továbbá a nagy hidrogéntartalom miatti egyszerű mérés következtében a humán MR-készülékek a hidrogénatomokra vannak hangolva.

Az *in vivo* humán vonatkozású NMR egyik irányvonala a mágneses rezonancia képalkotás, mely olyan képalkotó eljárás, ami forradalmasította az orvosi képalkotó diagnosztikát. Az MRI alkalmas élő szervezetek tetszőleges irányú metszetéről nagy felbontású felvételeket készíteni, melyek anatómiai, morfológiai és bizonyos esetekben funkcionális információkkal is szolgálnak.

A képalkotás során a kapott felvételeket számos, a mágneses rezonancia jelenséggel összefüggő fizikai jellemző, a vízmolekulák környezetével és mozgásával kapcsolatos paraméterek, valamint fiziológiás folyamatok befolyásolják. Az MR-mérések beállításait megfelelően meghatározva az egyes fizikai paraméterek szerepe a keletkező kép kontrasztviszonyaiban előtérbe helyezhető. Így különböző súlyozású felvételeket kapunk, melyek az adott vizsgálati régió vagy kóros folyamat multiparametrikus jellemzését teszik lehetővé.

A humán MR másik *in vivo* noninvazív alkalmazási területe a mágneses rezonancia spektroszkópia, mely az előbbieken említett MRI képalkotási módszereket a sejtmetabolizmus állapotának kiértékelésével egészíti ki. Ezzel a metodikával mérhetők az anyagok normálértékhez viszonyított mennyiségi eltérései, emellett kimutatható lehet kórjelző anyagok megjelenése a spektrumon. Ezáltal a módszer alkalmas számos betegség diagnosztizálására, etiológiájának kiderítésére, a tumorok szövettani malignitásának megállapítására^{28,75}, progressziójának vizsgálatára, valamint az utókövetésre anélkül, hogy mindez az érintett agyszövet biopsziás mintavételét tenné szükségessé^{12,40}.

A daganatos elváltozásokon túl hasznos információt nyújt epilepsziában az epilepsziás fókus azonosításában, stroke-ban, fejlődési rendellenességekben – a myelin és az idegsejtek dysgenesisében –, trauma okozta fejsérülések

értékelésében²⁴, melyek egyszerűbb MR-módszerekkel nem ábrázolhatók. Sclerosis multiplexben, valamint degeneratív megbetegedésekben (pl. Alzheimer-kórban) és az agy anyagcsere-váltoásaival járó betegségeken (pánikbetegség, depresszió, skizofrénia stb.) MR-spektroszkópiával kimutatható eltéréseket találtak a más képalkotó eljárással normális megjelenésű agyállományban⁵⁴.

Az MRS a szövetekben elhelyezkedő mágneses tulajdonsággal bíró atommagok mágneses rezonanciás frekvenciaspektrumának analizálásán alapul. Az idő függvényében mért jel gyorsan lecsengő nagyfrekvenciás rezgés, ún. szabad indukciós lecsengés (free induction decay, FID). Fourier-transzformáció útján ezt a rezgést frekvencia-összetevőkből spektrummá alakítják át. A Fourier-transzformáció egy matematikai algoritmus, amely a mért jeleknek az időtartományból (a fizikailag mért jelből) a frekvenciatartományba (a kijelzett spektrumba) való átfordítására szolgál³⁶.

A spektroszkópiás mérések során a széles spektrumú rádiófrekvenciás impulzus közvetítésével a vízmolekulában lévő hidrogénatomokon kívül az agyban megtalálható metabolitokat felépítő más protonok is gerjesztődnek. Különböző vegyületekben a hidrogén atommagokat a kémiai kötések elektronjai az eltérő molekuláris környezet miatt a külső mágneses térrel szemben változó módon árnyékolják. A mágneses teret ezért lokálisan megváltoztatják, ezáltal változik a gerjesztési frekvencia is. Az eltérő rezonanciafrekvenciák eredményeképpen a gerjesztett protonok jelei szintén különböző pozíciókban jelennek meg az MR-spektrumban. Ily módon lehetőség nyílik molekulakomponensek, valamint teljes molekulák megkülönböztetésére és azonosítására. A rezonanciafrekvenciának a kémiai környezetek különbözőségéből adódó ezen eltolódását kémiai eltolódásnak (chemical shift) nevezzük. Bár az eltérés nagyon kicsi – a mágneses térerősség milliomod (10^6) részében [ppm egységekben] mérhető –, azonban elegendően érzékeny és nagy felbontású méréssel kimutatható.

A mai MR-készülékek a spektroszkópiás elemzést egy meghatározott területen pontról pontra el tudják végezni, és az eredményt frekvenciaeloszlás görbék (spektrum) vagy CSI-mérés esetén akár színekódolt kép formájában képesek ábrázolni.

A vizsgált szövetben az anyagcseretermékek kvantifikációját kétféleképpen, abszolút és relatív módon végezhetjük el. A spektroszkópiás vizsgálatok a mérés és a kiértékelés pontossága alapján pedig minőségi (kvalitatív) vagy mennyiségi (kvantitatív) információt szolgáltatnak. Kvalitatív spektroszkópiás vizsgálattal a szövetekre jellemző és az adott méréssel detektálható szerves molekulák mutathatók ki, egymáshoz képest arányuk megadható. Számos tanulmány szerint a szöveti metabolitok relatív mennyisége, vagyis koncentrációiknak egymáshoz viszonyított arányai, illetve ezek eltérései jól korrelálnak az adott központi idegrendszeri betegségekkel. Viszonyításkor a kreatin aránylag állandó mennyiségét veszik alapul, azonban kimutatták, hogy számos kórfolyamatban a kreatin mennyisége is megváltozik, ami a számolt metabolitarányok jelentős változását eredményezi, a mérés megbízhatóságát pedig megkérdőjelezi.

Az *in vivo* MR-spektrum kiértékelése során a metabolitarányok meghatározása a gyakorlatban leginkább használt módszer, előnye a mérés valamint kiértékelés gyorsaságában áll, ami a mai orvoslásban nem elhanyagolandó tényező. Ezzel szemben a kvantitatív spektroszkópiás vizsgálat időigényesebb, az eredmények értékelése több energiát, szakmai tudást vesz igénybe. Ezzel a metodikával az anyagcseretermékek pontos mennyiségi (kvantitatív) analízise végezhető el, és a frekvenciaspektrumon felül megadja a mért metabolitok koncentrációját is^{65,77}.

1.4. Az agyban mérhető metabolitok

In vivo kvantitatív proton MR-spektroszkópiás (¹H MRS) mérésekkel 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- (-CH₂), illetve metil- (-CH₃) csoport formájában. Az **1. táblázat** összefoglalja – a spektrumban elfoglalt rezonanciahely szerinti sorrendben – az egészséges humán agyban mérhető metabolitok szerepét a szervezetben, valamint hogy milyen betegségekben fordulnak elő és milyen jellegű változás jellemző az adott betegségre.

1. táblázat. *In vivo* (¹H) MR-spektroszkópiával humán agyban mérhető metabolitok összefoglaló táblázata

Metabolit	Rezonancia-hely a spektrumban ³²	Funkció, szerep	Mennyiségi eltérés iránya	Milyen eltérésekben jellemző?
Glutamát (Glu) Glutamin (Gln)	3,75 ppm	neurotranszmitter	növekedés	hippocampalis sclerosis, epilepszia, funkciókárosodással járó májbetegségek
Mio-inozitol (Ins)	3,56–4,06 ppm	gliasejtek markere, ozmoregulátor	növekedés	astrocytoma, gliózis ⁶³ , Alzheimer-kór, hepaticus encephalopathia
Glicin (Gly)	3,56 ppm	aminosav	növekedés	astrocytoma, glioblastoma, medulloblastoma, ependymoma agytályog
Taurin (Tau)	3,30 ppm	ozmoreguláció, membránstabilizálás	növekedés	astrocytoma, medulloblastoma
Kolin (Cho) Kolintartalmú összetevők	3,20 ppm	neurotranszmitter, sejtmembrán-alkotó	növekedés	primer agyi tumorok, gyulladások, sclerosis multiplex ¹³ , fokozott membránszintézis vagy -lebomlás (pl. tumorok)

A táblázat a következő oldalon folytatódik.

Metabolit	Rezonancia-hely a spektrumban ³²	Funkció, szerep	Mennyiségi eltérés iránya	Milyen eltérésekben jellemző?
Kreatin (Cr)	3,03–3,93 ppm	celluláris energiaciklusok markere	csökkenés vagy hiány	astrocytoma, schwannoma, metasztázisok, meningeoma
Foszfokreatin (PCr)		energiahordozó, neuromodulátor, neurotranszmitter és neuroprotektív szerep ¹¹		sclerosis multiplex ¹³ ritka veleszületett kórképek (kreatinhiány-szindróma) ¹¹
		energiahordozó és neuroprotektív hatás, véd a excitotoxikus lézióktól ¹⁰	csökkenés vagy hiány	tályog hiányában kevesebb hippocampális idegi kapcsolat jön létre ¹⁰
N-acetil-aszpartát (NAA)	2,02–2,60 ppm	neuronális marker, gliasejtekben nem fordul elő, funkciójának pontos részletei nem teljesen tisztázottak ⁶⁷	csökkenés	idegsejtpusztulással járó kórképek, tumorok, hipoxia, gyulladás, sclerosis multiplex ¹³ , degeneratív kórképek ⁴⁵
			növekedés	Canavan-szindróma
Gamma-amino-butyrate (GABA)	1,90–3,00 ppm	az agy legfőbb gátló neurotranszmittere	csökkenés vagy hiány	motoros tanulás zavara ⁶⁶ , Down-szindróma ⁶² , autizmus, epilepszia, Tourette-szindróma, skizofrénia ⁵³
Alanin (Ala)	1,50 ppm	aminosav	növekedés	meningeoma, glioblastoma, medulloblastoma agytályog
Laktát (Lac)	1,30–4,10 ppm	anaerob glikolízis	növekedés	nekrotikus szövetregiók, tályog, oxigénhiány, sejtpusztulás
Lipidek	0,90–1,50 ppm	zsírsavcsere-termékek	növekedés	malignus tumorok, nekrosis

A spektrumok széles hullámú alapvonalának kialakításában döntő szerepet játszanak a makromolekulák, melyek közé tartoznak a foszfolipidek, a proteinek, a DNS-ek és az RNS-ek.

1.5. Az MR-spektroszkópiás mérés lokalizálása

Az *in vivo* agyi MR-spektroszkópiás vizsgálatok során többfajta lehetőség nyílik a vizsgálandó térfogat lokalizálására. A leggyakrabban használt módszer a single voxel technika. A tér három irányában grádiánsek és rádiófrekvenciás pulzusok segítségével létrehozott gerjesztett szeletek metszeteként kapjuk – a spektroszkópiás jel forrásaként – a vizsgált térfogatot.

Különböző lokalizációs szekvenciákat használhatunk (Point-Resolved Spectroscopy, PRESS; Stimulated Echo Acquisition Mode, STEAM). A PRESS-szekvencia előnye a magasabb jel-zaj viszony, míg a STEAM-szekvenciánál rövidebb echoidőket tudunk alkalmazni. A mérendő metabolitok viszonylagosan alacsony szöveti szintje miatt a mérendő térfogat nem lehet túlzottan kicsi, jellemzően 4 cm^3 -nél nagyobbnek kell lennie. A kisebb méretű vagy heterogén elváltozások esetében ez a felbontás információvesztéssel jár, ugyanis a legnagyobb gondossággal sem biztosítható, hogy a vizsgált térfogatot teljes egészében az adott elváltozás homogénen kitöltse. Az óhatatlanul bekerülő egyéb szövetek vagy inhomogén területek parciális volumenhatása az adott elváltozásra jellemző spektroszkópiás eltérést elfedheti.

További fáziskódoló grádienssel vagy grádiensekkel a – hagyományos MR-képalkotáshoz hasonlóan – gerjesztett térfogaton belül a spektroszkópiás jel forrása kódolható, ebben az esetben 2D vagy 3D CSI-mérésről beszélünk. A térbeli felbontás jelentősen, akár 1 cm^3 -nyi méretűre javítható. Az alkalmazott fáziskódoló lépések a mérési időt megnövelik.

1.6. Az MR-spektroszkópia értékelésének lehetőségei

Az *in vivo* MR-spektroszkópia lehetővé teszi az agy kémiai összetételének noninvazív értékelését úgy egészségesekben, mint különböző agyi megbetegedésekben szenvedők körében. MRS segítségével például az agydaganatok – a patológiai felosztásnak megfelelően – osztályozhatók lehetnek^{28,75}, és a vizsgálat prognosztikai értékű lehet a zárt fejsérülések kimenetelének előrejelzésében⁵⁵. A kvantifikáció megfelelő szintje kulcsfontosságú az MRS *in vivo* alkalmazásaiban.

Annak ellenére, hogy az irodalomban számos tanulmány áll rendelkezésünkre az MR-spektroszkópiáról, az agyi anyagcseretermékek abszolút koncentrációját ritkán prezentálják. A relatív metabolitszintek változásait gyakrabban kötik az adott betegséghez. Ezzel szemben 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.

A koncentráció kifejezés szigorúan véve ebben az összefüggésben a mért metabolitok térfogati mennyiségét adja meg, azonban a szöveti heterogenitás miatt helyesebb szöveti tartalomról beszélnünk. A két kifejezést szinonimaként használják az MR-spektroszkópiában és helyenként a biokémiai szakirodalomban is, ezért dolgozatomban hasonlóan használok; az átlagos szöveti metabolittartalmat jelölöm vele a vizsgálati térfogatban [mmol/l]. Az „abszolút mennyiségi meghatározás” fogalmat a szakirodalom szintén kissé önkényesen használja. Azt a módszert fogadják el abszolútnak, ahol az eredményeket valamelyik metabolit koncentrációjának becslése nélkül nyerték, és az eredményeket biokémiai egységben ([mmol/l] stb.) adták meg.

Mindazonáltal, ha alaposan megvizsgáljuk ezeket a technikákat, azt találjuk, hogy a legtöbb esetben valamilyen alapvető – mint például a szöveti megoszlásra vagy akár a víztartalomra vonatkozó – feltételezésre támaszkodnak, így ezeket a méréseket csak bizonyos mértékig lehet abszolútnak nevezni. Szigorúan véve kizárólag invazív eszközökkel lehetne abszolút méréseket végezni. A kóros állapot megállapításához arra van szükség, hogy kvantitatívan összehasonlíthassuk a betegekből kapott spektrumokat az egészséges kontrollokkal vagy ugyanazon alany különböző időpontokban készült vizsgálatainak eredményét vessük össze.

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. Így az MRS diagnosztikus alkalmazásai rendszerint nem igénylik a biokémiai egységekre történő átalakítást, míg a kórleletani vizsgálatok során ez szükséges lehet.

A kórleletani kérdéseket általában betegcsoportokban lehet vizsgálni, ezért a szükséges kalibrációs vizsgálatokat az egyének egy másik csoportján is elvégezhetjük. A klinikai diagnosztikus vizsgálatoknál fontos feltétel, hogy az egyén szintjén nyújtsanak információt, valamint a mérési idő elviselhető hosszúságú legyen, ezért ezeket általában úgy kell összeállítani, hogy ne tartalmazzák a standard mértékegységekhez szükséges kontrollméréseket. A klinikai diagnosztikai gyakorlatban általában elégséges, ha az MR-spektroszkópiás mérés reprodukálhatósága jó, és ismerjük az egyének közötti variáció mértékét. A kórleletani vizsgálatokhoz a pontosság elengedhetetlen.

1.6.1. Kvantitatív elemzés – kalibráció

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). Dolgozatomban szempontjából e három lépés közül a kalibráció kiemelt szerepű, ezért ezt részletesen tárgyalom.

Ha a spektroszkópiás mérésünk jól reprodukálható, és a nyers adatok feldolgozását megfelelő algoritmussal végezzük, akkor eredményeink kvantifikálásához a következő lépés a kalibráció. Ehhez előbb meg kell határozni a spektrumban szereplő metabolitokhoz tartozó jel mennyiségét, figyelembe véve az adott metabolitban a protonok számát. Szükséges a pontos meghatározáshoz a rádiófrekvenciás pulzus által okozott inhomogenitások korrekciója is. A kapott spektrum alkalmas egyszerű vizuális értékelésre, azonban az adott metabolit mennyiségére – különösen *in vivo* körülmények között – nem az adott csúcs magassága, hanem a csúcs alatti terület utal. A csúcs alatti terület kiszámítása egy dimenzió nélküli számot eredményez, melyből az egyes metabolitok arányai adhatók meg.

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^{27,32}.

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

kezdvé, annál pontosabb lesz a mérési eredményünk, ezáltal egyre kisebb koncentrációváltozásokat leszünk képesek megbízhatóan kimutatni.

A kalibráció során azt az összefüggést használjuk ki, hogy az anyagmennyiség (protonszám) arányos a spektrumban az adott anyaghoz tartozó csúcs alatti területtel (integrál), ezért ha meghatározzuk az egy proton jeléhez tartozó görbe alatti terület nagyságát, akkor az anyagmennyiség pontosan számolhatóvá válik. Az egy protonra eső görbe alatti terület bármely – a spektrumban szereplő – metabolit segítségével meghatározható, ha egy ismert anyagmennyiségű oldatához tartozó spektrális integrált megmérjük. Az ismert anyagmennyiségű oldatot referenciaoldatnak nevezzük.

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 standard alkalmazása a B_0 és B_1 inhomogenitások korrekcióját igényli^{32,33}, ami komoly technikai kihívás. Ha külső referenciaként ismert koncentrációjú oldatot használunk, akkor a tekercs terhelését, geometriai érzékenységet is figyelembe kell vennünk^{15,43,46}. További hibaként szerepelhet, ha az oldatok nem megfelelő koncentrációban vannak elkészítve, nem helyesen vannak tárolva, esetleg a környezetből különböző szennyező anyagok kerülnek a keverékekbe, vagy ha a korábban elhasznált oldat pótlása nem történik meg.

A külső referenciamódszerek alkalmazásánál szükséges kalibráció és korrekció kellemetlenségei kikerülhetők megfelelő belső standard alkalmazásával^{9,64}, hiszen a mérési körülmények a referenciaanyag és a metabolitok esetében teljesen megegyeznek. Kezdetben az állandó koncentrációjának feltételezett kreatint (10 mmol/l) alkalmazták a koncentráció meghatározásához, így tulajdonképpen a kapott koncentráció az adott metabolitmennyiség kreatinhoz viszonyított arányának felelt meg. Később bebizonyosodott, hogy az MR-spektroszkópiás módszerekkel meghatározott

kreatinszint kb. 25%-kal alacsonyabb az invazív úton mérhetőnél, továbbá a mérés pontosságát nagymértékben csökkentheti, hogy a kreatin szöveti mennyisége egyes betegségekben megváltozik²⁷. Mások, pl. WHITTALL és munkatársai⁷⁴ a szövetivíz-tartalmat állandónak tekintve (44 mol/l) a vizsgált térfogatban mérhető vízjelet használták fel a kvantifikáció során. A hibaforrás az előző esethez hasonlóan abban rejlik, hogy számos kórképben és az életkor változásával is az agyi víztartalom eltérő lehet.

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^{32,33}. Ezáltal a metabolitok kvantitatív meghatározásához referenciaként az adott voxelben intracellulárisan elhelyezkedő víz mennyiségét tudjuk használni, kivédve az extracelluláris vízkompartmentek hatását.

Helytelen lehet azonban az a feltételezés, miszerint az agy víztartalma viszonylag állandó^{9,64}, mivel például a fehérállomány víztartalma a fiziológiásnak tekinthető 40 mol/l értékről 48 mol/l értékre is emelkedhet agyödéma esetében^{21,61}. Emellett nagy különbségek lehetnek a csecsemők, a felnőttek és az idősek agyvíztartalma között^{34,47}. Ennek következtében a metabolitok koncentrációjának pontos méréséhez minden esetben elengedhetetlen a voxelben lévő agyszövet víztartalmának meghatározása.

Korábbi kutatások erős korrelációt találtak az agyszövetben lévő víz T_1 relaxációs ideje és az agyszövet víztartalma között *in vivo* 1 T térerőn, és más térerőre is meghatározták a T_1 relaxációs idő és a víztartalom összefüggését^{21,22,60}.

1.7. *In vivo* agyi víztartalom-meghatározás

In vivo agyi víztartalom-meghatározásra az első kísérletek komputertomográfias módszerrel történtek, amikor is az agyszövet sugárelnyelésének változásából következtettek az agyszövet víztartalmára⁵⁰. CT-módszerrel a pontos víztartalom-meghatározás azonban nehézségbe ütközik, főként a kalibráció nem kellően megbízható volta miatt²¹, továbbá az ionizáló sugárzás miatt nem alkalmazható ismételt meghatározásra sem. Az MR-képalkotással hozzáférhető fizikai paraméterek (pl. T_1 , T_2 , protondenzitás) szintén alkalmasak az agyi víztartalom meghatározására. A protonszűrűség meghatározása – ami ideális esetben arányos az MR-jelet adó protonok számával, és így arányos a víztartalommal – lehetne a gold standard módszer az agyi víztartalom meghatározására^{14,19,37,38,71}. KÖVÉR és munkatársai leírták³¹, hogy a protonszűrűség meghatározására alkalmazhatunk külső referenciamódszereket, azonban ezt számos technikai kihívás és instabil mérési körülmény nehezíti (B_0 , B_1 inhomogenitás, örvényáramok).

A T_1 - és T_2 -értékek több indukált agyödéma-kísérletben szoros korrelációt mutattak az agyi víztartalommal^{16,22,59,60,71,72}. A protonszűrűség-meghatározással szemben a T_1 - és T_2 -mérés kevésbé érzékeny a B_0 , B_1 inhomogenitásra, és nem igényel bonyolult kalibrációs eljárásokat. FATOUROS és munkatársai kidolgoztak egy teóriát, amely a T_1 relaxációs idő és az agyi víztartalom közötti összefüggést magyarázza meg^{21,22}. Ez az elmélet kvantitatív összefüggést állít fel különböző térerőn mért T_1 relaxációs idők és a víztartalom között, mivel a T_1 relaxáció térerőfüggő. A T_1 relaxációs időn alapuló víztartalom-meghatározás megvalósíthatóságát emberen is demonstrálta például a RALF DEICHMANN által vezetett munkacsoport¹⁶. A víz előnye, hogy egyszerű, mindig jelen lévő vegyületről van szó, melynek mérése nem igényel sok időt.

Az egészséges humán agy víztartalma és T_1 relaxációs ideje közti szoros összefüggést FATOUROS és munkatársai²² írták le (**1–3. képlet**):

$$1/f_w = ax + b/T_1 \quad 1. \text{ képlet}$$

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

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

Ahol

f_w : vízkoncentráció [%], 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 $b = 0,283$; ²² 1,5 T térerőn $a = 0,921$ és $b = 0,341$).

Mindenképp említést érdemel azonban, hogy a T_1 relaxációs időn alapuló agyi víztartalom-meghatározás problémás lehet olyan esetekben, amikor a T_1 relaxációs idő valamilyen egyéb okból változik, például a hemoglobin lebontási termékek miatt (intracranialis vérzés, traumás agysérülés vagy műtétet követő korai fázisban). Hasonlóan a fejlődő agyban a myelinizáció folyamata jelentős változásokat hoz létre a T_1 relaxációs időben²⁸.

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

3.1. Vizsgálatunk 1,5 Tesla térerőn

3.1.1. A vizsgálat alanyai

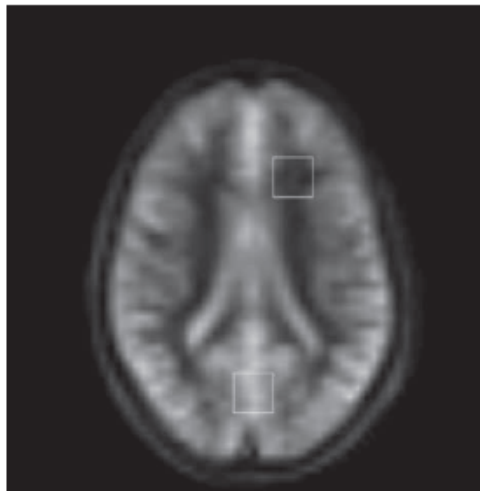
Nyolc egészséges felnőtt férfi (27–43 éves, átlagos életkor $32 \pm 6,1$ év) vett részt a vizsgálatban. A vizsgálat előtt részletes tájékoztatást adtunk a vizsgálat pontos menetéről és a lehetséges szövődményekről. A vizsgálatok minden esetben az azzal kapcsolatos beleegyező nyilatkozatok aláírása után történtek.

3.1.2. 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 ($20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$) és pozíciót alkalmazva meghatároztuk 1 és 1,5 T térerőn a víz T_1 és T_2 relaxációs idejét. Azonos alanyoknál az identikus pozícionálás eléréséhez mindkét berendezésben a commissura anterior – commissura posterior (CA–CP) vonal meghatározásához nagy felbontású T_1 -súlyozott középvonali szagittális lokalizáló felvételeket készítettünk. 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 (**1. ábra**).



1. ábra. FLASH lokalizációs MR-kép 20 mm szeletvastagsággal, a frontális fehérállományt és a parietooccipitalis szürkeállományt tartalmazó voxelek ($20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$) feltüntetésével

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 = 1.⁸

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, sáv szélesség = 35 Hz) MR-spektroszkópiás mérés paraméterei TR/TE/TM = 6000 ms/20 ms/10 ms, akvizíciók száma 64, voxelméret $20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$. Az ezekkel a paraméterekkel

kapott spektrumon a T_1 és T_2 relaxáció hatása elhanyagolható a rövid echoidőnek valamint a hosszú repetíciós időnek köszönhetően⁴³. A teljes mérési idő egy voxel esetében 10 perc 6 másodperc, ebből 6 perc 36 másodperc a metabolikoncentrációk meghatározásához szükséges idő, és 3 perc 30 másodperc a teljes T_1 és T_2 relaxációs idő meghatározására szolgáló mérésorozat ideje.

3.1.3. A vizsgálat során nyert adatok feldolgozása

A spektroszkópiás nyers adatokat Siemens Leonardo munkaállomáson gyári Siemens Syngo-Spectroscopy programcsomag segítségével dolgoztuk fel. A feldolgozás során Hanning-filtert és 2048 adatpontra zero fillinget alkalmaztunk a Fourier-transzformáció előtt. Alapvonali és fáziskorrektúra után a Fourier-transzformált spektrumon automata-illesztést alkalmaztunk; és a víz-, az NAA-, a kreatin-, valamint a kolinsúcsok integrálját számítottuk. A víz T_1 és T_2 relaxációs idejét a különböző repetíciós és echoidővel kapott vízcsúcsintegrálok függvényében exponenciális illesztés (nem lineáris legkisebb négyzetek módszere megbízhatósági régió algoritmussal) segítségével határoztuk meg a következő összefüggések (4–5. képlet) alapján.

$$I = I_0 \times \left(1 - \exp \left(-\frac{TR}{T_1} \right) \right) \quad 4. \text{ képlet}$$

Ahol

I : az aktuálisan mért jelintenzitás;

I_0 : a hőegyensúlynak megfelelő intenzitás;

TR : a két gerjesztés között eltelt repetíciós idő [ms];

T_1 : a meghatározott T_1 relaxációs idő [ms].

$$I = I_{0LIQU} \times \exp\left(\frac{-TE}{T_{2LIQU}}\right) + I_{0SZÖVET} \times \exp\left(\frac{-TE}{T_{2SZÖVET}}\right) \quad 5. \text{ képlet}$$

Ahol

I: az aktuálisan mért jelintenzitás;

I₀: a hőegyensúlynak megfelelő jelintenzitás;

TE: az impulzus alkalmazása és a jel megjelenése között eltelt echoidő [ms];

T₂: T₂ relaxációs idő [ms].

A T₂ relaxációs idő meghatározásánál a lassan relaxálódó vízfrakciót a liquorral (LIQU) azonosítottuk (f_{LIQU}). Az abszolút metabolitkoncentráció meghatározásánál a parciális volumenhatás kiküszöbölésére ezzel korrekciót végeztünk.

Az adott voxelben a szövetivíz-tartalom meghatározása a T₁ relaxációs időből 1 T és 1,5 T térerőn a FATOUROS és munkatársai^{21,22} által meghatározott összefüggések alapján történt (6–7. képlet).

$$1/f_w = 0,935 + 0,283/T_1; \text{ 1 T térerőn} \quad 6. \text{ képlet}$$

$$1/f_w = 0,921 + 0,341/T_1; \text{ 1,5 T térerőn} \quad 7. \text{ képlet}$$

Ahol

f_w : a szöveti víz aránya.

FATOUROS és MARMAROU²¹ 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 T₁ relaxációs ideje a szabad víz és a hidrátburkot alkotó víz T₁ 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 T₁ relaxációs időhöz. Feltételezhető, hogy a teljes víztartalomnak van domináns szerepe a relaxációs folyamatokban, és így a T₁

relaxációs idő alapján becsülhető a szövetivíz-tartalom bármely mágneses térerőn²¹.

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 (8. *képlet*) kapjuk.

$$C = I_m \times \text{MWC} \times 2 / (n \times I_w) / (1 - f_{\text{LIQU}}) \quad 8. \text{ képlet}$$

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 ($\text{MWC} = 55,6 \text{ mol/l} \times f_w$);
 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.

3.2. Vizsgálatunk 3 Tesla térerőn

3.2.1. A vizsgálat alanyai

Hat egészséges fiatal (22 ± 2 év) önkéntes vett részt a vizsgálatban. A vizsgálat előtt részletes tájékoztatást adtunk a vizsgálat pontos menetéről, esetleges szövődményeiről. A vizsgálattal kapcsolatos beleegyező nyilatkozatok aláírása is megtörtént.

3.2.2. 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 (commissura anterior és posterior által kijelölt sík; AC-PC-sík) azonos pozicionálással, ugyanakkora felbontással és szeletvastagsággal (field of view /FOV/ = $220 \times 220 \text{ mm}^2$; 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. Ennek alapján terveznek idegsebészeti sztereotaxiás beavatkozásokat is milliméteres pontossággal¹⁸.) 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 szeletsíokban – 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 $220 \times 220 \text{ mm}^2$; a mátrix felbontása 128×128 ; a szeletvastagság 15 mm; a bandwidth 490 Hz/pixel; az átlagolások száma 4 volt³¹.

A mért T_1 relaxációs idők illesztését a **9. képlet** alapján végeztük Matlab R2007 programmal:

$$I = I_0 \times \left(1 - 2 \times \exp \frac{-TI}{T_1} + \exp \frac{-TR}{T_1} \right) \quad 9. \text{ képlet}$$

Ahol

I: az intenzitás;

I_0 : a hőegyensúlynak megfelelő intenzitás;

TI: az inverziós idő [ms];

T_1 : a mért T_1 relaxációs idő [ms];

TR: a repetíciós idő.

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 (**2. ábra**). A FATOUROS és munkatársai²² 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 megtörtént⁶. 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 $220 \times 220 \text{ mm}^2$; a mátrixfelbontás 128×128 ; a szeletvastagság 15 mm; a bandwidth 300 Hz/pixel volt. A szeletpozicionálást az 1 T térerőn leírtaknak megfelelően végeztük. A 3 T térerőn mért T_1 relaxációs időket pedig a következő képlettel illesztettük⁶ voxelről voxelre, és T_1 térképet kaptunk (**10. képlet**):

$$I = \left| A + B \times \exp \frac{-TI}{T_1} \right| \quad 10. \text{ képlet}$$

Ahol

- I: az intenzitás;
 A és B: konstansok (I_0 -t is magukban foglalják);
 TI: az inverziós idő [ms];
 T_1 : a T_1 relaxációs idő [ms].

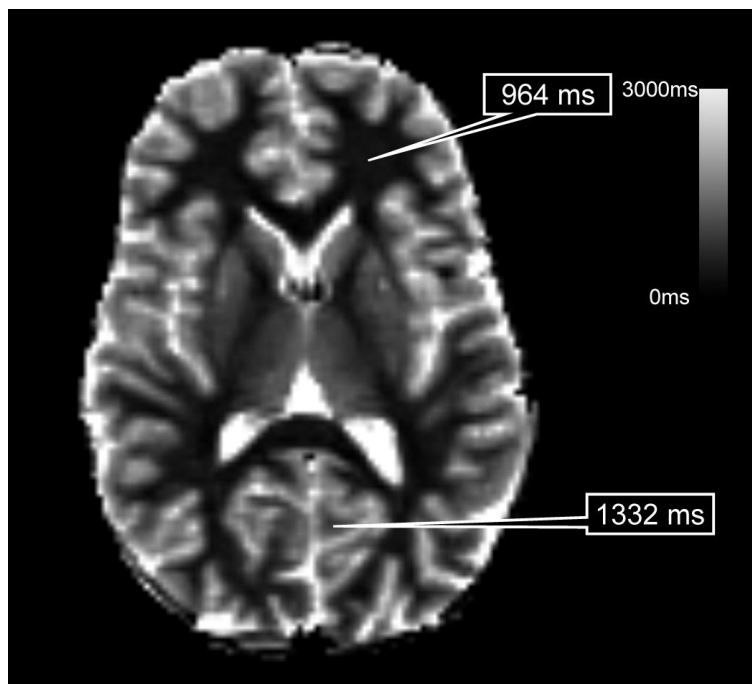
3.2.3. A T_1 relaxációs idők és a víztartalom kalibrálása

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.

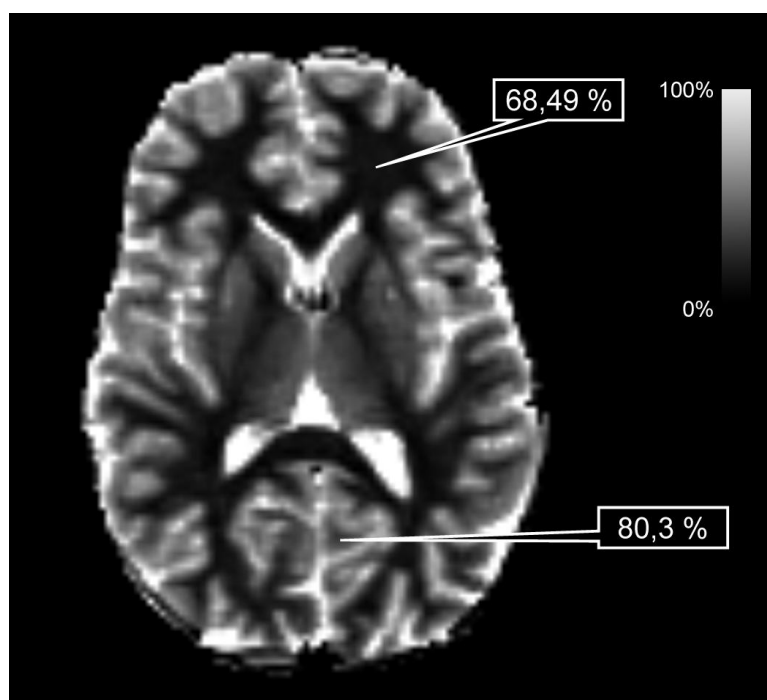
Az illesztés során a **10. képlet** paramétereinek meghatározásával a következő összefüggést (**11. képlet**) kaptuk 3 T térerőn az agy víztartalma és a víz T_1 relaxációs ideje között:

$$f_w[\%] = \frac{T_1 + 1217}{31,85} \quad 11. \text{ képlet}$$

Az összefüggés segítségével lehetőségünk volt a T_1 térképből víztérképet készíteni. A T_1 relaxációs időkből meghatározott víztartalomértékeket szürkeskálán ábrázolva víztérképet kaptunk (**3. ábra**). A víztérkép az adott képpontnak megfelelő téregység víztartalmát mutatja százalékban megadva.



2. ábra. T_1 térkép 3 T térerőn a szürke- és a fehérállományi T_1 relaxációs idők jelölésével



3. ábra. Vízterkép 3 T térerőn, melyen a fehérállományi és szürkeállományi százalékos víztartalmak vannak feltüntetve, illetve a színskálán a 0%-ot a fekete, a 100%-ot a fehér szín jelenti

Ezután 3 T térerőn T_1 -mérés segítségével az agyi víztartalom pontosan meghatározható. A gyakorlatban ezt akár a kvantitatív spektroszkópiában is lehet alkalmazni, de bármilyen más esetben is, amikor a víztartalom meghatározása fontos (például agyödéma nyomon követés).

3.2.4. Agyi víztartalom mérésen alapuló kvantitatív spektroszkópia gyakorlati alkalmazása 3 T térerőjű készüléken

A 1,5 T térerőjű készülékre leírt MR-spektroszkópiás módszerrel az agyi metabolitkoncentrációk meghatározhatóak. Ehhez az agy víztartalmát használjuk referenciaként, ami az általunk meghatározott összefüggés segítségével (**11. képlet**) számolható, és így ezentúl a módszer 3 T térerőn is alkalmazható. Ennek gyakorlati alkalmazását egy fehér- és egy szürkeállományi voxelen mutatom be.

3.2.5. A proton spektrum mérése

A voxeleket a fehérállományi mérésekhez a frontális fehérállományban, a szürkeállományi mérésekhez pedig az occipitalis szürkeállományban helyeztük el. Spektroszkópiás méréseink során PRESS-szekvenciát használtunk^{49,51}. A szekvencia egy 90° -os és két 180° -os rádiófrekvenciás impulzust tartalmaz. A metabolitok koncentrációja a vízhez képest három-négy nagyságrenddel kisebb, ezért az általuk sugárzott jelmenyiség is ezerszer kisebb. Ahhoz, hogy a metabolitcsúcsok a spektrumban elkülöníthetőek legyenek, a vízjelet el kell nyomni. Ehhez CHESS-technikát alkalmaztunk.

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 $15 \times 15 \times 15 \text{ mm}^3$ volt, az átlagolások száma 96; a pixelenkénti sáv szélesség (bandwidth) 1200 Hz.

A mért spektrumokat Siemens Leonardo Workstation-on dolgoztuk fel. Fourier-transzformáció, fázis- és alapvonal-korrektúra után a program illesztette a metabolit görbéket, megadva ezzel a koncentrációk számításához szükséges metabolitok integráljait (I_m).

A következő lépés a metabolitok anyagmennyiségének kiszámolásához az egy protonra jutó görbe alatti terület meghatározása. Ezt a vízjel és a víztartalom korrelációjából számolhatjuk ki.

3.2.6. 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 víznyomás nem volt bekapcsolva.

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

A T_1 relaxációs idők meghatározása a különböző repetíciós idővel mért vízjelek integráljának felhasználásával a fent megadott összefüggés alapján Matlab R2007 programmal történt (**4. képlet**). A T_1 relaxációs idők alapján meghatároztuk egyénenként az egyes fehér- és szürkeállományi területek víztartalmát (**11. képlet**).

Mivel az agyszövetben mérhető víztartalom nem csupán szövetivíz-tartalmat jelent, hanem a liquor víztartalmát is, ezért a valós szöveti – liquormentes –

víztartalom számolásához ezeket külön kell választani. Ehhez meg kell határoznunk az agyszövet százalékos víz- és liquortartalmát. A két kompartment víztartalmának elkülönítése a T₂ relaxációs idő mérésén alapul.

3.2.7. T₂-mérés és koncentrációsámítás

Az agyban és a liquorban lévő protonok T₂ relaxációs görbéje alapvetően eltér egymástól. Ez azt jelenti, hogy ha megmérjük a voxelben a T₂ relaxációs görbét, akkor nem egy, hanem két exponenciális görbével tudjuk pontosan illeszteni – a két kompartmentnek megfelelően – a mérési adatainkat. E két görbe segítségével a kompartmentek aránya pontosan meghatározható.

T₂-mérésünk során az echoidót növeltük 30, 60, 90, 120, 180, 240, 400, majd 800 ms-ra. A liquor gerjesztett protonjainak relaxálódásához több idő szükséges, ezért terjesztettük ki a detektálást 800 ms-ig, a repetíciós idő értéke 3000 ms volt. A többi paraméter megegyezett a T₁-mérés paramétereivel.

A két kompartment víztartalmára vonatkozó T₂ relaxációs időket ismételtén a Matlab R2007 programot használva, biexponenciális egyenlet illesztésével határoztuk meg a korábban ismertetett módon (5. képlet).

Az illesztéssel kalkulált I₀ értékekből meghatároztuk az adott voxel szöveti víz- és liquortartalmát (I₀_{ÖSSZ} = I₀_{LIQU} + I₀_{SZÖVET}), melyből százalékszámítással (12–13. képlet) megkaptuk a kompartmentek arányait.

$$\text{liquor}\% = \frac{I_{0\text{LIQU}}}{I_{0\text{ÖSSZ}}} \times 100 \quad 12. \text{ képlet}$$

$$\text{szövet}\% = \frac{I_{0\text{AGY}}}{I_{0\text{ÖSSZ}}} \times 100 \quad 13. \text{ képlet}$$

Ahol

liquor%: a voxelben mért agyszövet százalékos liquortartalma;

szövet%: a kijelölt agyszövet százalékos víztartalma;

$I_{0\text{LIQU}}$: a hőegyensúlynak megfelelő jelintenzitás a liquorban;

$I_{0\text{AGY}}$: a hőegyensúlynak megfelelő jelintenzitás az agyszövetben.

A metabolitkoncentráció számításához a hozzá tartozó csúcs integrálját behelyettesítettük a korábban ismerttetett összefüggésbe (8. *képlet*).

4. Eredmények

4.1. Eredményeink 1 és 1,5 T térerőn

A 2. táblázat mutatja a szöveti T_1 relaxációs idő, a moláris víztartalom és a f_{LIQU} -átlagos értékeket ($\pm$ SD) fehér- és szürkeállomány esetében. Ahogy várható is, 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.

2. táblázat. A T_1 relaxációs idő, a moláris víztartalom és a f_{LIQU} átlagos értékei ($\pm$ SD) a fehér- és szürkeállományban 1 T és 1,5 T térerőn

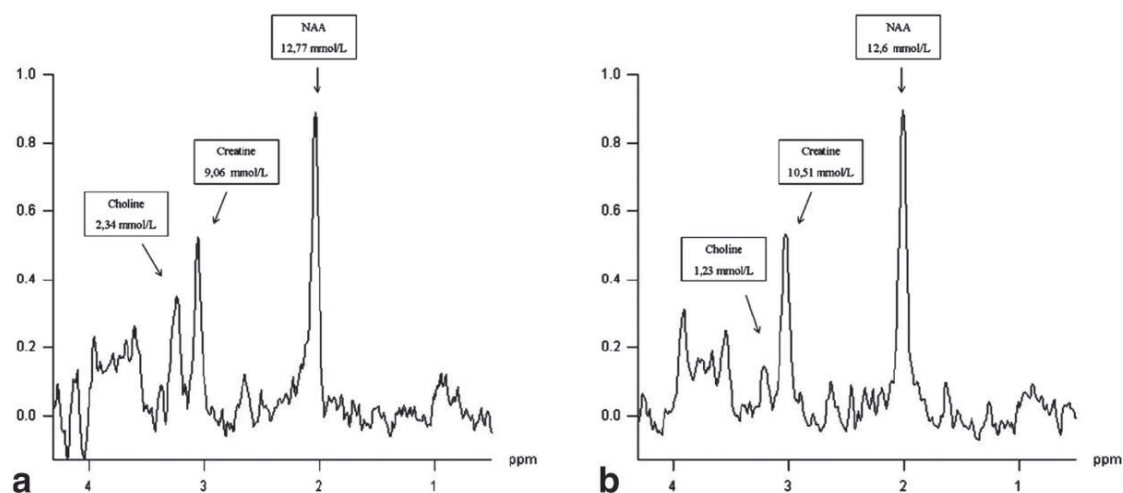
	T_1 víz [ms]		Moláris víztartalom [mol/l]		f_{LIQU} [%]	
	1 T	1,5 T	1 T	1,5 T	1 T	1,5 T
Fehérállomány	599 $\pm$ 19	757 $\pm$ 31	39,51 $\pm$ 0,47	40,53 $\pm$ 0,57*	–	–
Szürkeállomány	889 $\pm$ 37	1098 $\pm$ 41	44,46 $\pm$ 0,42	45,13 $\pm$ 0,44*	10 $\pm$ 3	12 $\pm$ 4

* $p < 0,05$ moláris víztartalom 1 T és 1,5 T térerőn a fehér- és szürkeállományban mért adatok között

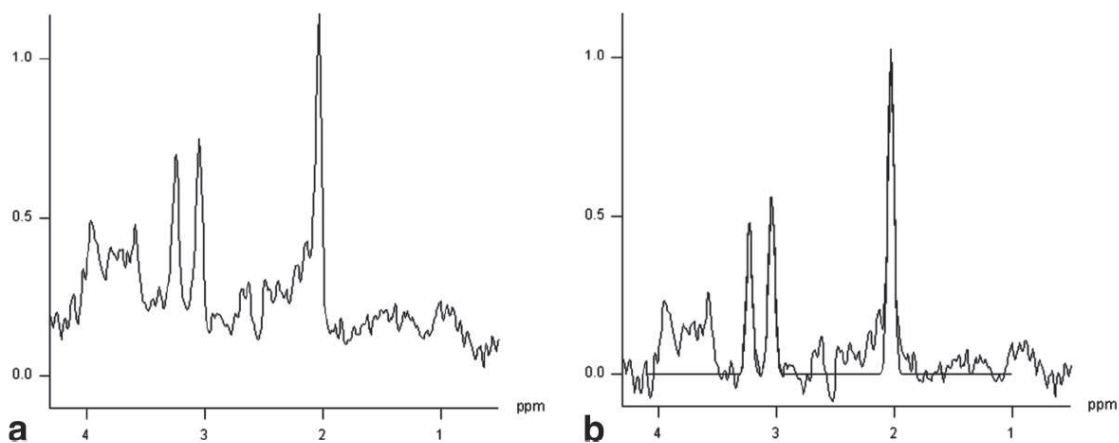
A fehérállományt tartalmazó voxelek esetében a T_1 relaxációs idő számolása során biexponenciális típusú relaxáció nem volt megfigyelhető (pl. érdemi f_{LIQU} hiánya). A szürkeállományt tartalmazó voxelekben mindkét térerőn azonos f_{LIQU} -arányt kaptunk, ami a jó reprodukálhatóságot mutatja (1 T térerőn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

A 4. ábra tipikus metabolitspektrumokat mutat a frontális fehérállományból és a parietooccipitalis szürkeállományból. Jól felismerhetők a karakterisztikus

metabolitcsúcsok (NAA, kreatin, kolin). Az 5. ábrán megfigyelhető a metabolitkoncentrációk számolásához végzett alapvonal-korrekción és csúcsillesztés minősége.



4. ábra. Reprezentatív fehér- és szürkeállományi spektrumok a mért metabolitkoncentrációk megjelölésével 1,5 T térerőn. a) Frontalis fehérállomány; b) Parietooccipitalis szürkeállomány



5. ábra. a) Fehérállományi spektrum Fourier-transzformációt és fáziskorrekciót követően; b) Automata alapvonal-korrekción és a metabolitcsúcsok illesztése 1,5 T térerőn

A számított metabolitkoncentrációkat fehér- és szürkeállományok esetében a **3. táblázat** tartalmazza.

3. táblázat. A fehér- és szürkeállományban számított metabolitkoncentrációk átlag- és SD-értékei 1,5 T térerőn

	Különböző metabolitok koncentrációja 1,5 T térerőn [mmol/l]		
	NAA	Kreatin	Kolin
Fehérállomány	$11,08 \pm 2,24^*$	$7,83 \pm 0,66^{**}$	$2,05 \pm 0,38^{**}$
Szürkeállomány	$14,02 \pm 1,93$	$9,98 \pm 1,03$	$1,14 \pm 0,24$

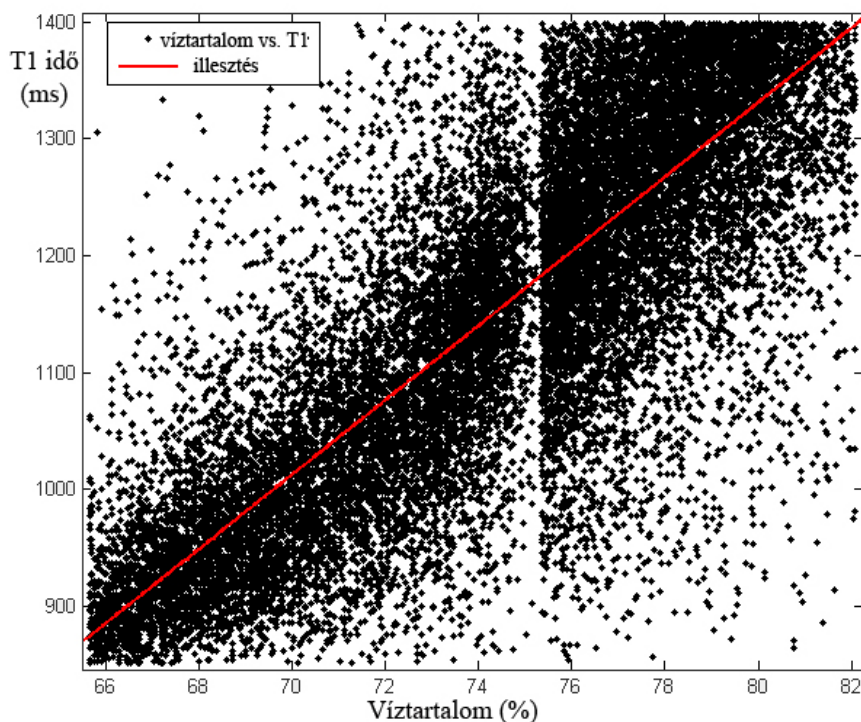
* $p < 0,05$ moláris víztartalom 1 T és 1,5 T térerőn a fehér- és szürkeállományban mért adatok között

** $p < 0,005$ a fehér- és szürkeállományban mért adatok között

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

4.2. 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 (6. ábra).



6. ábra. A víztartalom és a T_1 relaxációs idő összefüggése 3 T térerőn

A víztartalom és a T_1 relaxációs idő lineáris korrelációjának erősségét a korrelációs koefficiens (R^2) adja meg, mely jelen esetben $R^2 = 0,8828$ volt. Ez rendkívül szoros összefüggést mutat, és egyben igazolja az illesztés megbízhatóságát és pontosságát. Az illesztett egyenes paramétereire az $y = ax + b$ összefüggésnek megfelelően a következő értékeket kaptuk:

$$a = 31,85 \pm 0,6\%,$$

$$b = -1217 \pm 1,0\%.$$

(A százalékos értékek a szórás és az átlag hányadosát mutatják: variancia-koefficiens.) A paraméterek meghatározásával már kiszámíthatók 3 T térerőn az agy víztartalomértékei az alábbi formulával (11. képlet):

$$f_w[\%] = \frac{T_1 + 1217}{31,85} \quad 11. \text{ képlet}$$

A 4. táblázat 3 T térerőn a fehér- és szürkeállományi voxelek T₁ relaxációs idők alapján meghatározott víztartalmát mutatja.

4. táblázat. Az agy víztartalma és a T₁ relaxációs idő értékei 3 T térerőn

Vizsgáltak	Fehérállomány		Szürkeállomány	
	víztartalma [%]	T ₁ relaxációs idő [ms]	víztartalma [%]	T ₁ relaxációs idő [ms]
Átlag	67,64	937	83,53	1443
Szórás	0,92	29	2,79	89

A mért T₁ 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%)^{21,74}.

A szürkeállományban adataink szórása viszonylag nagy, ennek hátterében parciális volumenthatas 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 (5. táblázat) a tiszta víz koncentrációjának és a szöveti víztartalom százaléka szorzata ($MWC = 55,6 \text{ mol/l} \times f_w$).

5. táblázat. A szövetek moláris víztartalma 3 T térerőn

	Fehérállományi MWC [mol/l]	Szürkeállományi MWC [mol/l]
Átlag	37,6	46,4
Szórás	0,5	1,5

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.

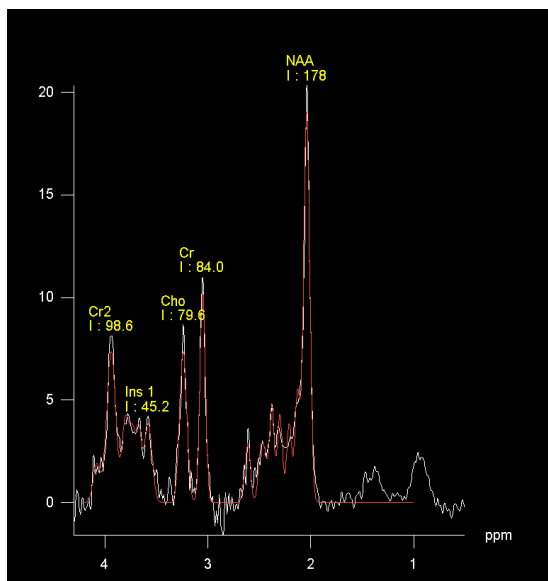
A biexponenciális T_2 relaxációs idő illesztés alapján a gyorsan relaxálódó vízfrakciót az intracelluláris vagy szöveti víztartalomnak, a lassan relaxálódó frakciót a liquornak feleltettük meg ($I_{0\text{ÖSSZ}} = I_{0\text{LIQU}} + I_{0\text{SZÖVET}}$). A százalékszámítás a kompartmentek arányait eredményezte (6. táblázat).

6. táblázat. Az agyszövet százalékos liquortartalma és intracelluláris víztartalma

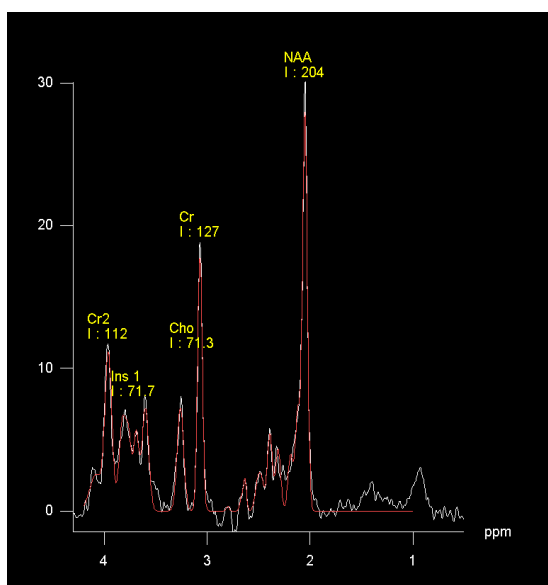
	Agyszöveti liquortartalom [%]		Intracelluláris víztartalom [%]	
	fehérállomány	szürkeállomány	fehérállomány	szürkeállomány
Átlag	2,65	6,41	97,35	93,59
Szórás	2,51	2,09	2,51	2,09

Az 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 mértékhez képest kisebbnek bizonyult.

A 7. és a 8. ábrán a fehér- illetve szürkeállományból kapott tipikus spektrumokat láthatjuk a csúcsillesztés eredményével és a csúcsok integráljaival.



7. ábra. A fehérállományi metabolitok spektruma 3 T térerőn mérve



8. ábra. A szürkeállományi metabolitok spektruma 3 T térerőn mérve

A 7. táblázat a fehér- és szürkeállományból kapott metabolitspektrumok csúcsintegráljaiból a víz – mint referencia – segítségével számított, a szöveti víztartalom frakciójára korrigált szöveti NAA-, kreatin-, kolin- és mio-inozitol-koncentrációit mutatja. A 1,5 T térerőn mért adatokkal összehasonlítva minden vizsgált metabolit esetében kisebb értékeket kaptunk 3 T térerőn.

7. táblázat. A fehér- és szürkeállományban számított metabolitkoncentrációk átlag- és SD-értékei 3 T térerőn

Sorszám	Különböző metabolitok koncentrációja 3 T térerőn			
	[mmol/l]			
	NAA	Kreatin	Kolin	Mio-inozitol
Fehérállomány	$7,79 \pm 0,67$	$3,76 \pm 0,28^*$	$3,68 \pm 0,47^*$	$10,35 \pm 3,70^*$
Szürkeállomány	$8,20 \pm 0,45$	$4,76 \pm 0,18$	$2,64 \pm 0,35$	$8,32 \pm 1,42$

* $p < 0,005$ a fehér- és szürkeállományban mért adatok között

Vizsgálatunkban az NAA-koncentrációban a fehér- és a szürkeállomány esetében ($7,79 \pm 0,67$ mmol/l vs. $8,20 \pm 0,45$) nincs szignifikáns különbség. A kreatin szignifikánsan ($p < 0,05$) kisebb koncentrációban volt jelen a fehérállományban ($3,76 \pm 0,28$ mmol/l), mint a szürkeállományban ($4,76 \pm 0,18$ mmol/l). A fehér- és a szürkeállomány kolin-koncentrációja ($3,68 \pm 0,47$ mmol/l vs. $2,64 \pm 0,35$ 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 ($10,35 \pm 3,70$ mmol/l), mint a szürkeállományban ($8,32 \pm 1,42$ mmol/l).

5. Következtetések és megbeszélés

Az MR-spektroszkópiás mérés kvantitatívvá tételére számos módszer található az irodalomban, melynek két fő csoportja a külső^{32,33} és a belső^{3,25,39,69} referenciamódszerek. A vizet belső referenciaként már korábban is alkalmazták^{3,9,25,39,69}, és egy - a szürke- és a fehérállomány állandó víztartalmának feltételezésén alapuló - automatizált protokollt is kifejlesztettek⁶⁴. Az agy víztartalma azonban mind életkoronként, mind különböző kóros állapotokban jelentősen megváltozhat. A PANOS P. FATOUROS vezette munkacsoport által kidolgozott összefüggés²² lehetővé teszi a víz T_1 -értékein alapuló agyi víztartalom-meghatározást, melyet 1 T térerőn validáltak is²¹. Ezt a víztartalom-meghatározást különböző, az agy víztartalmának növekedésével járó kóros állapotokban, például agydaganatokban^{4,5,21} és traumás agysérülésben⁴¹ is alkalmazták. A 1,5 T térerőn végzett, T_1 -érték meghatározáson alapuló vizsgálataink során meghatározott víztartalom a fehérállományban $40,53 \pm 0,57$ mol/l és a szürkeállományban $45,13 \pm 0,44$ mol/l. Ehhez képest a 3 T térerőn kapott adatok szürkeállomány esetében kissé nagyobbak ($46,4 \pm 1,5$ mol/l), míg fehérállomány esetében kisebbek ($37,6 \pm 0,5$ mol/l). Mindkét térerőn kapott adatok a gravimetriás vagy egyéb MR-módszereken alapuló irodalmi adatokkal^{14,21,47} 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 MARMAROU²¹ 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 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 $\text{TE} = 0$ időpontban meghatározott vízcsúcsintegrál-érték alapján végzett kalibráció az irodalmi adatok tartományába eső metabolitkoncentrációkat eredményezett 1,5 T térerőn²². Például 1,5 T térerőn fehérállomány esetében meghatározott metabolitkoncentrációk (NAA $11,08 \pm 2,24$ mmol/l; kreatin $7,83 \pm 0,66$ mmol/l; kolin $2,05 \pm 0,38$ mmol/l) közel megegyezők a külső referenciamódszerrel végzett meghatározás értékeivel⁵⁸.

A szürkeállományban kapott metabolitkoncentrációkat 1,5 T térerőn (NAA $14,02 \pm 1,93$ mmol/l; kreatin $9,98 \pm 1,03$ mmol/l; kolin $1,14 \pm 0,24$ mmol/l), 3 T térerőn (NAA $8,20 \pm 0,45$ mmol/l; kreatin $4,76 \pm 0,18$ mmol/l; kolin $2,64 \pm 0,35$ mmol/l; mio-inozitol $8,32 \pm 1,42$ 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) állhatnak²².

3 T térerőn a fehérállományban az NAA $7,79 \pm 0,67$ mmol/l; a kreatin $3,76 \pm 0,28$ mmol/l; a kolin $3,68 \pm 0,47$ mmol/l; a mio-inozitol $10,35 \pm 3,70$ mmol/l metabolitkoncentráció-értékek közül a mio-inozitol esetében találtunk erős korrelációt ($R^2 = 0,89$) az alacsonyabb térerőn korábban kapott irodalmi adatokkal³². Az NAA-koncentráció kismértékű, nem szoros korrelációt ($R^2 = 0,34$) mutat ezen fellelt értékekkel, míg az általunk kapott kreatin- és kolin-koncentráció értékei kívül esnek az irodalomban talált átlagértékek tartományán. A voxelen belüli szöveti víztartalom aránya 3 T térerőn a korábbi 1 T és 1,5 T térerőn végzett méréseinkhez képest nagyobbak bizonyult, ami részben magyarázhatja a kisebb metabolitkoncentrációkat.

A 3 T térerőn kapott kisebb metabolitkoncentrációk hátterében emellett részben a mérési paraméterek és a T_2 relaxációs hatások kölcsönhatása is állhat. A különböző metabolitok T_2 relaxációs ideje 3 T térerőn jelentősen rövidebb, mint 1,5 T térerőn. (3 T térerőn: NAA 247 ± 19 ms; kolin 207 ± 16 ms; kreatin 152 ± 7 ms. 1,5 T térerőn: NAA 388 ± 11 ms; kolin 395 ± 55 ms; kreatin 207 ± 4 ms). Az általunk 3 T térerőn alkalmazott PRESS-szekvencia lehetséges

legrövidebb echoideje 30 ms volt. Ez alatt az idő alatt a gyorsabb T_2 relaxáció a metabolitok esetében nagyobb mértékű jelvesztést eredményezhetett, mint a 1,5 T térerőn alkalmazott STEAM-szekvencia 20 ms-os echoideje alatt lezajló lassabb T_2 relaxációs folyamat. Ez a hipotézis azonban továbbra is csak részlegesen magyarázza a lényegesen kisebb metabolitértékeket, hiszen a 30 ms-os echoidő a különböző metabolitok 3 T térerőn mért T_2 relaxációs idejéhez képest kellően rövid ahhoz, hogy igazán jelentős jelcsökkenést okozzon¹⁷.

Az első mérésorozatban a különböző echoidővel végzett vizsgálatoknál – technikai okokból – az elérhető legnagyobb echoidő 1,5 T térerőn 300 ms és 1 T térerőn 1500 ms volt. Az f_{LIQU} -értékek a szürkeállományban identikus voxelpozícióban szignifikánsan ($p = 0,3$) nem különböztek, bizonyítva – a relatíve rövid echoidő használata ellenére –, hogy a kapott eredmények reprodukálhatósága és megbízhatósága megfelelő. A kapott f_{LIQU} -értékek az irodalmi adatokkal szintén jó korrelációt mutatnak²⁶. 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 relaxációs idő-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^{20,26,46,75}.

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 lehetővé²².

Az irodalom nem egységes abban, hogy az agy víztartalmának mekkora részét képesek az MR-módszerek kimutatni. Korábban ROLAND KREIS és munkatársai azt találták³³, hogy az agy víztartalmának jelentős része nem látható az MR-mérés során, mert a myelinben lévő víz gyors T_2 relaxációja ezt megakadályozza. Későbbi vizsgálatok azonban kiderítették, hogy az agy víztartalmának kevesebb, mint öt százaléka nem detektálható MR-rel; ez a frakció olyan kicsi, hogy az ebből származó mennyiségi meghatározási hiba nem haladja meg a többi MR-módszer hibájának mértékét¹⁴. Emellett a kombinált – külső és belső – referenciát használó tanulmányok kimutatták, hogy a víztartalom belső referenciaként történő felhasználása kellő pontosságú, megegyezően a mi eredményeinkkel^{29,70}. Eredményeink alapján kismértékű, de szignifikáns különbség mutatkozik az 1 T és a 1,5 T térerőn mért víztartalomértékek között. A 3 T térerőn végzett méréseink eredményei további eltéréseket mutatnak mind a fehér-, mind a szürkeállomány esetében.

Ha elfogadjuk, hogy 1 T és 1,5 T térerőn a voxel pozicionálása azonos és a T_1 -mérés megfelelő pontosságú volt, akkor a PANOS P. FATOUROS és munkatársai által kidolgozott összefüggés²² 1 T térerőn kisebb víztartalmat eredményez, mint 1,5 T térerőn mind a fehér-, mind a szürkeállomány esetében. A méréshez használt tekercsek különbözősége (1 T térerőn cirkulárisan polarizált; 1,5 T és 3 T térerőn phased-array) olyan meghatározó tényező lehet, ami befolyásolhatta a T_1 -méréseket, ezáltal a víztartalomértékeket. Meg kell jegyezni továbbá azt is, hogy a víztartalom számítására használt összefüggés emberben csak 1 T térerőn került validálásra²¹. Az a szisztémás hiba azonban, amit ez a kisebb víztartalom okoz, kevesebb mint 2–5% eltérést eredményezhet a

metabolitkoncentrációkban. Az irodalmi adatok agyi tumorok²¹, vazogén ödéma^{4,5} és traumás agysérülés⁴¹ esetében állnak rendelkezésre, ezért a T_1 -értékekből történő víztartalom-számítás pontossága meghatározásra vár egyéb olyan szituációkban, melyekben a T_1 relaxációs idő jelentősen módosul (mint pl. vérzések vagy a fejlődő agyban történő myelinizáció).

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.

5.1. 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-változásokat⁷⁶.
- Duchenne muszkuláris disztrófia esetében csökkent kolinszintet találtak a kisagyban és a temporoparietális régióban, emellett a temporoparietális NAA mennyisége is kismértékű, de szignifikáns eltérést mutatott. Utóbbi a betegek kognitív funkcióival is korrelációt mutatott³⁵.
- A gyermekkori neurológiai folyamatok közül daganatokban, gyulladásos és fertőzőes kórképekben, fehérállományt érintő betegségekben és neonatalis károsodásokban írták le a kvantitatív MRS alkalmazhatóságát⁴⁸. Az agyi metabolitok eltérése fontos biomarker és prognosztikai értékkel bír perinatalis hypoxia esetében⁶⁸.
- A kvantitatív MRS segíthet a low-grade és high-grade gliomák metabolikus alapon történő elkülönítésében⁷³.
- 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^{1,23,56}.
- 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 eltérések².

- 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 elméletét⁷.
- 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 kerültek⁵². Az MR-spektroszkópiának a radiációs nekrosis és a recidív tumor elkülönítése mellett a sugárhatás által érintett, de normál megjelenésű agyállományban lejátszódó változások kimutatásában is szerepe lehet^{30,44,57}.

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 bizonyítottuk, 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 ábrák és táblázatok jegyzéke

7.1. Az ábrák jegyzéke

1. ábra. FLASH lokalizációs MR-kép 20 mm szeletvastagsággal, a frontális fehérállományt és a parietooccipitalis szürkeállományt tartalmazó voxelek ($20 \times 20 \times 20 \text{ mm}^3$) feltüntetésével
2. ábra. T_1 térkép 3 T térerőn a szürke- és a fehérállományi T_1 relaxációs idők jelölésével
3. ábra Vízterkép 3 T térerőn, melyen a fehérállományi és szürkeállományi százalékos víztartalmak vannak feltüntetve, illetve a színskálán a 0%-ot a fekete, a 100%-ot a fehér szín jelenti
4. ábra. Reprezentatív fehér- és szürkeállományi spektrumok a mért metabolitkoncentrációk megjelölésével 1,5 T térerőn. a) Frontális fehérállomány; b) Parietooccipitalis szürkeállomány
5. ábra. a) Fehérállományi spektrum Fourier-transzformációt és fáziskorrekciót követően;
b) Automata alapvonal-korrekció és a metabolitcsúcsok illesztése 1,5 T térerőn
6. ábra. A víztartalom és a T_1 relaxációs idő összefüggése 3 T térerőn
7. ábra. A fehérállományi metabolitok spektruma 3 T térerőn mérve
8. ábra. A szürkeállományi metabolitok spektruma 3 T térerőn mérve

7.2. A táblázatok jegyzéke

1. táblázat. *In vivo* (^1H) MR-spektroszkópiával humán agyban mérhető metabolitok összefoglaló táblázata
2. táblázat. A T_1 relaxációs idő, a moláris víztartalom és a f_{LIQU} átlagos értékei ($\pm$ SD) a fehér- és szürkeállományban 1 T és 1,5 T térerőn
3. táblázat. A fehér- és szürkeállományban számított metabolitkoncentrációk átlag- és SD-értékei 1,5 T térerőn
4. táblázat. Az agy víztartalma és T_1 relaxációs idő értékei 3 T térerőn
5. táblázat. A szövetek moláris víztartalma 3 T térerőn
6. táblázat. Az agyszövet százalékos liquortartalma és intracelluláris víztartalma
7. táblázat. A fehér- és szürkeállományban számított metabolitkoncentrációk átlag- és SD-értékei 3 T térerőn

8. Irodalomjegyzék

1. ABOUL-ENEIN, F. – KRŠŠÁK, M. – HÖFTBERGER, R. – PRAYER, D. – KRISTOFERITSCH, W.: Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression. A study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla. *PLoS One*, 2010. 5(7): e11625.
2. AGARWAL, N. – PORT, J. D. – BAZZOCCHI, M. – RENSHAW, P. F.: Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases. *Radiology*, 2010. 255(1): 23–41.
3. ALA-KORPELA, M. – USENIUS, J. P. – KEISALA, J. – VAN DEN BOOGAART, A. – VAINIO, P. – JOKISAARI, J. – SOIMAKALLIO, S. – KAUPPINEN, R.: Quantification of metabolites from single-voxel in vivo ^1H NMR data of normal human brain by means of time-domain data analysis. *MAGMA*, 1995. 3(3–4): 129–136.
4. ANDERSEN, C.: In vivo estimation of water content in cerebral white matter of brain tumour patients and normal individuals: towards a quantitative brain oedema definition. *Acta Neurochir. (Wien)*, 1997. 139(3): 249–255.
5. ANDERSEN, C. – ASTRUP, J. – GYLDENSTED, C.: Quantitative MR analysis of glucocorticoid effects on peritumoral edema associated with intracranial meningiomas and metastases. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1994. 18(4): 509–518.
6. ARADI, M. – STEIER, R. – BUKOVICS, P. – SZALAY, C. – PERLAKI, G. – ORSI, G. – PÁL, J. – JANSZKY, J. – DÓCZI, T. – SCHWARCZ, A.: Quantitative proton MRI and MRS of the rat brain with a 3T clinical MR scanner. *J. Neuroradiol.*, 2011. 38(2): 90–97.
7. AYDIN, K. – UCOK, A. – CAKIR, S.: Quantitative proton MR spectroscopy findings in the corpus callosum of patients with schizophrenia suggest callosal disconnection. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2007. 28(10): 1968–1974.
8. 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.

9. BARKER, P. B. – SOHER, B. J. – BLACKBAND, S. J. – CHATHAM, J. C. – MATHEWS, V. P. – BRYAN, R. N.: Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference. *NMR Biomed.*, 1993. 6(1): 89–94.
10. BEAL, M. F.: Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids*, 2011. 40(5): 1305–1313.
11. BÉARD, E. – BRAISSANT, O.: Synthesis and transport of creatine in the CNS: importance for cerebral functions. *J. Neurochem.*, 2010. 115(2): 297–313.
12. CASTILLO, M. – KWOCK, L. – MUKHERJI, S. K.: Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 1996. 17(1): 1–15.
13. CHA, S.: Update on brain tumor imaging: from anatomy to physiology. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2006. 27(3): 475–487.
14. CHRISTIANSEN, P. – TOFT, P. B. – GIDEON, P. – DANIELSEN, E. R. – RING, P. – HENRIKSEN, O.: MR-visible water content in human brain: a proton MRS study. *Magn. Reson. Imaging*, 1994. 12(8): 1237–1244.
15. DANIELSEN, E. R. – HENRIKSEN, O.: Absolute quantitative proton NMR spectroscopy based on the amplitude of the local water suppression pulse. Quantification of brain water and metabolites. *NMR Biomed.*, 1994. 7: 311–318.
16. DEICHMANN, R. – HAHN, D. – HAASE, A.: Fast T_1 mapping on a whole-body scanner. *Magn. Reson. Med.*, 1999. 42: 206–209.
17. DI COSTANZO, A. – TROJSI, F. – TOSETTI, M. – SCHIRMER, T. – LECHNER, S. M. – POPOLIZIO, T. – SCARABINO T.: Proton MR spectroscopy of the brain at 3 T: an update. *Eur. Radiol.* 2007. 17(7): 1651–1662.
18. DIPIERRO, C. G. – FRANCEL, P. C. – JACKSON, T. R. – KAMIRYO, T. – LAWS, E. R. JR.: Optimizing accuracy in magnetic resonance imaging-guided stereotaxis: a technique with validation based on the anterior commissure-posterior commissure line. *J. Neurosurg.*, 1999. 90(1): 94–100.
19. ERNST, T. – KREIS, R. – ROSS, B. D.: Absolute quantification of water and metabolites in the human brain. I. Compartments and water. *J. Magn. Reson. Series B*, 1993. 102: 1–8.
20. ETHOFER, T. – MADER, I. – SEEGER, U. – HELMS, G. – ERB, M. – GRODD, W. – LUDOLPH, A. – KLOSE, U.: Comparison of longitudinal metabolite relaxation times in different regions of the human brain at 1.5 and 3 Tesla. *Magn. Reson. Med.*, 2003. 50(6): 1296–1301.

21. FATOUROS, P. P. – MARMAROU, A.: Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values. *J. Neurosurg.*, 1999. 90(1): 109–115.
22. FATOUROS, P. P. – MARMAROU, A. – KRAFT, K. A. – INAO, S. – SCHWARZ, F. P.: In vivo brain water determination by T_1 measurements: effect of total water content, hydration fraction, and field strength. *Magn. Reson. Med.*, 1991. 17(2): 402–413.
23. FILIPPI, M. – AGOSTA, F.: Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2010. 31(4): 770–788.
24. GARNETT, M. R. – BLAMIRE, A. M. – CORKILL, R. G. – CADOUX-HUDSON, T. A. – RAJAGOPALAN, B. – STYLES, P.: Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain*, 2000. 123(Pt. 10): 2046–2054.
25. GRUBER, S. – FREY, R. – MLYNÁRIK, V. – STADLBAUER, A. – HEIDEN, A. – KASPER, S. – KEMP, G. J. – MOSER, E.: Quantification of metabolic differences in the frontal brain of depressive patients and controls obtained by ^1H -MRS at 3 Tesla. *Invest. Radiol.*, 2003. 38(7): 403–408.
26. HELMS, G.: A precise and user-independent quantification technique for regional comparison of single volume proton MR spectroscopy of the human brain. *NMR Biomed.*, 2000. 13(7): 398–406.
27. HELMS, G.: The principles of quantification applied to in vivo proton MR spectroscopy. *Eur. J. Radiol.*, 2008. 67(2): 218–229.
28. ISHIMARU, H. – MORIKAWA, M. – IWANAGA, S. – KAMINOGO, M. – OCHI, M. – HAYASHI, K.: Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur. Radiol.*, 2001. 11(9): 1784–1791.
29. KEEVIL, S. F. – BARBIROLI, B. – BROOKS, J. C. – CADY, E. B. – CANESE, R. – CARLIER, P. – COLLINS, D. J. – GILLIGAN, P. – GOBBI, G. – HENNIG, J. – KÜGEL, H. – LEACH, M. O. – METZLER, D. – MLYNÁRIK, V. – MOSER, E. – NEWBOLD, M. C. – PAYNE, G. S. – RING, P. – ROBERTS, J. N. – ROWLAND, I. J. – THIEL, T. – TKÁC, I. – TOPP, S. – WITTSACK, H. J. – PODO, F.: Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: 2. A multicentre trial of protocols for in vivo localised proton studies of human brain. *Magn. Reson. Imaging*, 1998. 16(9): 1093–1106.

30. KELSEY, C. R. – MUKUNDAN, S. JR. – WANG, Z. – HAHN, C. A. – SOHER, B. J. – KIRKPATRICK, J. P.: Assessing neurotoxicity from the low-dose radiation component of radiosurgery using magnetic resonance spectroscopy. *Neuro. Oncol.*, 2010. 12(2): 145–152.
31. KÖVÉR, F. – SCHWARCZ, A. – PÁL, J. – BOGNER, P. – VAJNA, T. – VADON, G. – DÓCZI, T.: Fast method for longitudinal relaxation time and water content mapping of the human brain on a clinical MR scanner. *Acta Neurochir. (Wien)*, 2004. 146(12): 1341–1346.
32. KREIS, R.: Quantitative localized ^1H MR spectroscopy for clinical use. *Progr. Nucl. Magn. Res. Spect.*, 1997. 31(2–3): 155–195.
33. KREIS, R. – ERNST, T. – ROSS, B. D.: Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. 2. Metabolite Concentrations. *J. Magn. Reson. B*, 1993. 102: 9–19.
34. KREIS, R. – ERNST, T. – ROSS, B. D.: Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy. *Magn. Reson. Med.*, 1993. 30(4): 424–437.
35. KREIS, R. – WINGEIER, K. – VERMATHEN, P. – GIGER, E. – JONCOURT, F. – ZWYGART, K. – KAUFMANN, F. – BOESCH, C. – STEINLIN, M.: Brain metabolite composition in relation to cognitive function and dystrophin mutations in boys with Duchenne muscular dystrophy. *NMR Biomed.*, 2011. 24(3): 253–262.
36. LIANG, Z.-P. – LAUTERBUR P. C.: *Principles of Magnetic Resonance Imaging: A signal processing perspective*. Piscataway/N. J.: IEEE Press, 2000.
37. LIN, W. – PACZYNSKI, R. P. – VENKATESAN, R. – HE, Y. Y. – POWERS, W. J. – HSU, C. Y. – HAACKE, E. M.: Quantitative regional brain water measurement with magnetic resonance imaging in a focal ischemia model. *Magn. Reson. Med.*, 1997. 38: 303–310.
38. LIN, W. – VENKATESAN, R. – GURLEYIK, K. – HE, Y. Y. – POWERS, W. J. – HSU, C. Y.: An absolute measurement of brain water content using magnetic resonance imaging in two focal cerebral ischemic rat models. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.*, 2000. 20: 37–44.
39. LONGO, R. – BAMPO, A. – VIDIMARI, R. – MAGNALDI, S. – GIORGINI, A.: Absolute quantitation of brain ^1H nuclear magnetic resonance spectra. Comparison of different approaches. *Invest. Radiol.*, 1995. 30(4): 199–203.

40. MAHESHWARI, S. – MUKHERJI, S. K.: Proton MR spectroscopy: clinical applications. *Imaging Economics*, August 2002. URL: http://www.imagingeconomics.com/issues/articles/2002-08_04.asp (2011-02-12)
41. MARMAROU, A. – SIGNORETTI, S. – FATOUROS, P. P. – PORTELLA, G. – AYGOK, G. A. – BULLOCK, M. R.: Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries. *J. Neurosurg.*, 2006. 104(5): 720–730.
42. MARTOS J. – ZARÁND P.: MRI: forradalmi változás az orvosi képi diagnosztikában. *Magy. Kém. Folyóirat*, 2004. 109–110(3): 153–160.
43. MICHAELIS, T. – MERBOLDT, K. D. – BRUHN, H. – HANICKE, W. – FRAHM, J.: Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology*, 1993. 187: 219–227.
44. MOVSAS, B. – LI, B. S. – BABB, J. S. – FOWBLE, B. L. – NICOLAOU, N. – GONEN, O.: Quantifying radiation therapy-induced brain injury with whole-brain proton MR spectroscopy: initial observations. *Radiology*, 2001. 221(2): 327–331.
45. NASRALLAH, H. A. – SKINNER, T. E. – SCHMALBROCK, P. – ROBITAILLE, P. M.: Proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) of the hippocampal formation in schizophrenia: a pilot study. *Br. J. Psychiatry*, 1994. 165(4): 481–485.
46. NATT, O. – BEZKOROVAYNNY, V. – MICHAELIS, T. – FRAHM, J.: Use of phased array coils for a determination of absolute metabolite concentrations. *Magn. Reson. Med.*, 2005. 53(1): 3–8.
47. NEEB, H. – ZILLES, K. – SHAH, N. J.: Fully-automated detection of cerebral water content changes: study of age- and gender-related H_2O patterns with quantitative MRI. *Neuroimage*, 2006. 29(3): 910–922.
48. PANIGRAHY, A. – NELSON, M. D. JR. – BLÜML, S.: Magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology: clinical and research applications. *Pediatr. Radiol.*, 2010. 40(1): 3–30.
49. PATTANY, P. M. – MASSAND, M. G. – BOWEN, B. C. – QUENCER, R. M.: Quantitative analysis of the effects of physiologic brain motion on point-resolved spectroscopy. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2006. 27(5): 1070–1073.
50. PENN, R. D.: Cerebral oedema and neurological function in human beings. *Neurosurgery*, 1980. 6: 249–254.

51. PRICE, W. S. – HAYAMIZU, K. – ARATA, Y.: Optimization of the water-PRESS pulse sequence and its integration into pulse sequences for studying biological macromolecules. *J. Magn. Reson.*, 1997. 126(2): 256–265.
52. PRUZINCOVÁ, L. – STENO, J. – SRBECKÝ, M. – KALINA, P. – RYCHLÝ, B. – BOLJESÍKOVÁ, E. – CHORVÁTH, M. – NOVOTNÝ, M. – PROCKA, V. – MAKAIIOVÁ, I. – BELAN, V.: MR imaging of late radiation therapy- and chemotherapy-induced injury: a pictorial essay. *Eur. Radiol.*, 2009. 19(11): 2716–2727.
53. RAMAMOORTHY, K. – LIN, Y.: The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders. *Trends Mol. Med.*, 2011. 17(8): 452–462.
54. RAMIN, S. L. – TOGNOLA, W. A. – SPOTTI, A. R.: Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Med. J.*, 2003. 121(6): 254–259.
55. ROSS, B. D. – ERNST, T. – KREIS, R. – HASELER, L. J. – BAYER, S. – DANIELSEN, E. – BLUML, S. – SHONK, T. – MANDIGO, J. C. – CATON, W. – CLARK, C. – JENSEN, S. W. – LEHMAN, N. L. – ARCINUE, E. – PUDENZ, R. – SHELDEN, C. H.: ^1H MRS in acute traumatic brain injury. *J. Magn. Reson. Imaging*, 1998. 8(4): 829–840.
56. ROVIRA, A. – LEÓN, A.: MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. *Eur. J. Radiol.*, 2008. 67(3): 409–414.
57. RUTKOWSKI, T. – TARNAWSKI, R. – SOKOL, M. – MACIEJEWSKI, B.: ^1H -MR spectroscopy of normal brain tissue before and after postoperative radiotherapy because of primary brain tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2003. 56(5): 1381–1389.
58. SARCHIELLI, P. – PRESCIUTTI, O. – PELLICCIOLI, G. P. – TARDUCCI, R. – GOBBI, G. – CHIARINI, P. – ALBERTI, A. – VICINANZA, F. – GALLAI, V.: Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients. *Brain*, 1999. 122(Pt 3): 513–521.
59. SCHWARCZ, A. – BERENTE, Z. – ÓSZ, E. – DÓCZI, T.: Fast in vivo water quantification in rat brain oedema based on T_1 measurement at high magnetic field. *Acta Neurochir. (Wien)*, 2002. 144: 811–816.
60. SCHWARCZ, A. – BERENTE, Z. – ÓSZ, E. – DÓCZI, T.: In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model. *Magn. Reson. Med.*, 2001. 46(6): 1246–1249.
61. SCHWARCZ, A. – URSPRUNG, Z. – BERENTE, Z. – BOGNER, P. – KOTEK, GY. – MERIC, P. – GILLET, B. – BELOEIL, J. C. – DÓCZI, T.: In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2007. 25(1): 26–31.

62. ŚMIGIELSKA-KUZIA, J. – BOĆKOWSKI, L. – SOBANIEC, W. – KUŁAK, W. – SENDROWSKI, K.: Amino acid metabolic processes in the temporal lobes assessed by proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) in children with Down syndrome. *Pharmacol. Rep.*, 2010. 62(6): 1070–1077.
63. SOARES, D. P. – LAW, M.: Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin. Radiol.*, 2009. 64(1): 12–21.
64. SOHER, B. J. – HURD, R. E. – SAILASUTA, N. – BARKER, P. B.: Quantitation of automated single-voxel proton MRS using cerebral water as an internal reference. *Magn. Reson. Med.*, 1996. 36(3): 335–339.
65. SOHER, B. J. – VAN ZIJL, P. C. – DUYN, J. H. – BARKER, P. B.: Quantitative proton MR spectroscopic imaging of the human brain. *Magn. Reson. Med.*, 1996. 35(3): 356–363.
66. STAGG, C. J. – BACHTIAR, V. – JOHANSEN-BERG, H.: The role of GABA in human motor learning. *Curr. Biol.*, 2011. 21(6): 480–484.
67. SZEKERES GY. – PÁVICS L. – JANKA Z.: A schizophrenia dopamin-diszregulációs hipotézisének vizsgálata képalkotó eljárásokkal. *Ideggyogy. Sz.*, 2002. 55(7–8): 226–232.
68. THAYYIL, S. – CHANDRASEKARAN, M. – TAYLOR, A. – BAINBRIDGE, A. – CADY, E..B. – CHONG, W. K. – MURAD, S. – OMAR, R. Z. – ROBERTSON, N. J.: Cerebral magnetic resonance biomarkers in neonatal encephalopathy: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2010. 125(2): e382–395.
69. TOFT, P. B. – LETH, H. – LOU, H. C. – PRYDS, O. – HENRIKSEN, O.: Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy. *J. Magn. Reson. Imaging*, 1994. 4(5): 674–680.
70. TONG, Z. – YAMAKI, T. – HARADA, K. – HOUKIN, K.: In vivo quantification of the metabolites in normal brain and brain tumors by proton MR spectroscopy using water as an internal standard. *Magn. Reson. Imaging*, 2004. 22(7): 1017–1024.
71. VENKATESAN, R. – LIN, W. – GURLEYIK, K. – HE, Y. Y. – PACZYNSKI, R. P. – POWERS, W. J. – HSU, C. Y.: Absolute measurement of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model. *Magn. Reson. Med.*, 2000. 43: 146–150.
72. VYMAZAL, J. – BROOKS, R. A. – BAUMGARNER, C. – TRAN, V. – KATZ, D. – BULTE, J. W. – BAUMINGER, R. – DI CHIRO, G.: The relation between brain iron and NMR relaxation times: an in vitro study. *Magn. Reson. Med.*, 1996. 35: 56–61.

73. WEIS, J. – RING, P. – OLOFSSON, T. – ORTIZ-NIETO, F. – WIKSTRÖM, J.: Short echo time MR spectroscopy of brain tumors: grading of cerebral gliomas by correlation analysis of normalized spectral amplitudes. *J. Magn. Reson. Imaging*, 2010. 31(1): 39–45.
74. WHITTALL, K. – MACKAY, A. – GRAEB, D. – NUGENT, R. – LI, D. – PATY, D.: In vivo measurement of T₂ distributions and water contents in normal human brain. *Magn. Reson. Med.*, 1997. 37(1): 34–43.
75. WILKEN, B. – DECHENT, P. – HERMS, J. – MAXTON, C. – MARKAKIS, E. – HANEFELD, F. – FRAHM, J.: Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr. Neurol.*, 2000. 23(1): 22–31.
76. YANG, Z. X. – HUO, S. S. – CHENG, X. F. – XU, Z. F. – CAO, Z. – ZENG, J. X. – XIAO, Y. Y. – YOU, K. Z. – CHEN, W. – LIU, Y. Y. – WU, R. H.: Quantitative multivoxel proton MR spectroscopy study of brain metabolites in patients with amnesic mild cognitive impairment: a pilot study. *Neuroradiology*, 2011 Jul 8. [Epub ahead of print]
77. YUE, Q. – SHIBATA, Y. – ISOBE, T. – ANNO, I. – KAWAMURA, H. – GONG, Q. Y. – MATSUMURA, A.: Absolute choline concentration measured by quantitative proton MR spectroscopy correlates with cell density in meningioma. *Neuroradiology*, 2009. 51(1): 61–67.

BENJÁMIN K. (szerk.): *Brengsán orvosi szótár*. Budapest: Medicina, 2006. Az értekezésben szereplő latin kifejezések a szótár alapján íródtak.

FÁBIÁN P. (szerk.): *Orvosi helyesírási szótár*. Budapest: Akadémiai, 1992. Az értekezésben szereplő orvosi kifejezések a szótár útmutatásai alapján íródtak.

9. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények, absztraktok és előadások

9.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

9.1.1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemény idegen nyelven

BAJZIK, G. – AUER, T. – BOGNER, P. – ARADI, M. – KOTÉK, 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**

9.1.2. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények magyar nyelven

BAJZIK G.: A sclerosis multiplex képalkotó diagnosztikájának aktuális kérdései. *Clin. Neurosci. (Idegyogy. 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 ^1H MRS 3 T térerőn. *Clin. Neurosci. (Idegyogy. Sz.)*, 2011. *In press*. **IF₂₀₁₀: 0.236**

9.2. Az értekezés alapjául szolgáló absztraktok

9.2.1. 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.

9.2.2. 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 ^1H 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.

9.3. Az értekezés alapjául szolgáló további előadások

9.3.1. 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 ^1H single-voxel magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of monoclonal gammopathies*. European Congress of Radiology. Vienna/Austria, 4–8th March 2005.

9.3.2. 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 relaxációs idő-méréseken alapuló kvantitatív MR-spektroszkópia 1,5 T térerőn.* Magyar Neuroradiológiai Társaság 15. Kongresszusa. Szeged, 2006. október 26-28.

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

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

10. Az értekezés témáján kívüli fontosabb közlemények és absztraktok

10.1. Az értekezés témáján kívüli könyvek idegen nyelven

BAJZIK, G. – BERÉNYI, E. – BÍRÓ, S. – BOGNER, P. – PETRÁSI, ZS. – REPA, I. – ROMVÁRI, R. – SUGÁR, L. – TAKÁCS, I. – TORNÝOS, G.: *Cross-sectional CT and MR anatomy atlas of the red deer*. Editor: HORN, P. Kaposvár: Pannon Agricultural University, 1998.

BAJZIK, G. – BORNER, P. – GARAMVÖLGYI, R. – HEVESI, Á. – HORN, P. – LŐRINCZ, B. – PETNEHÁZY, Ö. – PETRÁSI, ZS. – REPA, I. – ROMVÁRI, R. – SÓTONYI, P. – SZLADOVITS, ZS. – VAJDA, ZS.: *Cross-sectional CT and MR anatomy atlas of the domestic pig*. Editors: HORN, P. – SÓTONYI, P. – REPA, I. Kaposvár: Institute of Diagnostic Imaging and Radiation Oncology, University of Kaposvár, 2005.

10.2. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek

10.2.1. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek idegen nyelven

ROMVÁRI, R. – SUGÁR, L. – TORNÝOS, G. – **BAJZIK, G.** – HORN, P. – TAKÁCS, I. – PETRÁSI, ZS. – NAGY, J. – REPA, I.: Non-invasive body composition measurements in red deer by MRI. In: ZOMBORSZKY Z. (Ed.): *Advances in deer biology*. Kaposvár: Pannon University of Agriculture, Faculty of Life Science, 1999. Pp. 98–100.

REPA, I. – BERÉNYI, E. – ROMVÁRI, R. – SUGÁR, L. – **BAJZIK, G.** – TAKÁCS, I. – PETRÁSI, ZS. – TORNÝOS, G. – NAGY, J. – HORN, P.: Non-invasive cross sectional dynamic CT and MRI study of red deer. In: ZOMBORSZKY Z. (Ed.): *Advances in deer biology*. Kaposvár: Pannon University of Agriculture, Faculty of Life Science, 1999. Pp. 341–342.

PAP, I. – JÓZSA, L. – REPA, I. – **BAJZIK, G.** – LAKHANI, S. R. – DONOGHUE, H. D. – SPIGELMAN, M.: 18–19th Century tuberculosis in naturally mummified individuals (Vac/Hungary). In: PÁLFI, G. – DUTUOR, O. – DEÁK, J. – HUTÁS, I. (Eds.): *Tuberculosis: past and present = Tuberculosis: múlt és jelen = Tuberculose: passe et present*. Budapest: Golden Book, 1999. Pp. 419–428.

10.2.1. Az értekezés témáján kívüli könyvfejezetek magyar nyelven

BAJZIK G. – MENDLY J. – REPA I.: A cardiovascularis rendszer radiológiai vizsgálata. In: BERÉNYI E. – BOGNER P. – HORVÁTH GY. – REPA I. (szerk.): *Radiológia*. Budapest: Springer, 1997. 121–148. o.

BERÉNYI E. – **BAJZIK G.**: Az emlő radiológiai vizsgálata. In: BERÉNYI E. – BOGNER P. – HORVÁTH GY. – REPA I. (szerk.): *Radiológia*. Budapest: Springer, 1997. 237–242. o.

REPA I. – ROMVÁRI R. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – PETRÁSI Zs. – ZOMBORSZKYNÉ KOVÁCS M. – HORN P.: A 3D keresztmetszeti képalkotás jelentősége az állattudomány területén. In: KOVÁCS F. (szerk.) *Penészgombák – mikotoxinok a táplálékláncban*. Budapest: MTA Agrártudományok Osztálya, 2001. 183–212. o.

MÁRK Zs. – **BAJZIK G.** – REPA I. – NAGY A. – STRAUZ J.: Virtuális bronchosopia. In: STRAUZ J. (szerk.): *Bronchologia*. Budapest: Medicina, 2007. 83–88. o.

10.3. Az értekezés témáján kívüli közlemények

10.3.1. Az értekezés témáján kívüli közlemények idegen nyelven

MENDLY, J. – **BAJZIK, G.** – REPA, I.: The position of spiral CT in the complex diagnostics system for pulmonary embolism. *Acta Chir. Hung.*, 1999. 38(1): 91–93.

PETRÁSI, Zs. – ROMVÁRI, R. – **BAJZIK, G.** – FENYVES, B. – REPA, I. – HORN, P.: ECG-gated dynamic magnetic resonance imaging method for examination of the pig heart. *Acta Vet. Hung.*, 2001. 49(3): 275–284. **IF: 0.420**

ÉSIK, O. – SZAVCSÚR, P. – SZAKÁLL, SZ. JR. – **BAJZIK, G.** – REPA, I. – DABASI, G. – FÜZY, M. – SZENTIRMAY, Z. – PERNER, F. – KÁSLER, M. – LENGYEL, Zs. – TRÓN, L.: Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer*, 2001. 91(11): 2084–2095. **IF: 3.909**

MAIER, S. E. – BOGNER, P. – **BAJZIK, G.** – MAMATA, H. – MAMATA, Y. – REPA, I. – JÓLESZ, F. A. – MULKERN, R. V.: Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging. *Radiology*, 2001. 219(3): 842–849. **IF: 4.759**

- SZAKÁLL, SZ. JR. – ÉSIK, O. – **BAJZIK, G.** – REPA, I. – DABASI, G. – SINKOVICS, I. – ÁGOSTON, P. – TRÓN, L.: ¹⁸F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J. Nucl. Med.*, 2002. 43(1): 66–71. **IF: 4.587**
- ÉSIK, O. – CSERE, T. – STEFANITS, K. – SZAKÁLL, SZ. JR. – LENGYEL, ZS. – SÁFRÁNY, G. VÖNÖCZKY, K. – LENGYEL, E. – OLAJOS, J. – **BAJZIK, G.** – TRÓN, L.: Increased metabolic activity in the spinal cord of patients with long-standing Lhermitte's sign. *Strahlenther. Onkol.*, 2003. 179(10): 690–693. **IF: 2.634**
- PETRÁSI, ZS. – ROMVÁRI, R. – **BAJZIK, G.** – REPA, I. – HORN, P.: Examination of the heart capacity of meat and fat type pigs by means of ECG-gated dynamic MRI and spiral computerized tomography. *Livest. Prod. Sci.*, 2003. 83(2–3): 113–120. **IF: 1.028**
- PÓTI, ZS. – NEMESKÉRI, CS. – FEKÉSHÁZY, A. – SÁFRÁNY, G. – **BAJZIK, G.** – P. NAGY, Z. – BIDLEK, M. – SINKOVICS, I. – UDVARHELYI, N. – LISZKAY, G. – REPA, I. – GALUSKA, L. – TRÓN, L. – MAYER, Á. – ÉSIK, O.: Partial breast irradiation with interstitial ⁶⁰CO brachytherapy results in frequent grade 3 or 4 toxicity. Evidence based on a 12-year follow-up of 70 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2004. 58(4): 1022–1033. **IF: 4.297**
- JULOW, J. – VIOLA, Á. – MAJOR, T. – VALÁLIK, I. – SÁGI, S. – MANGEL, L. – KOVÁCS, R. B. – REPA, I. – **BAJZIK, G.** – TAKÁCSI-NAGY, Z. – NÉMETH, GY.: Iodine-125 brachytherapy of brain stem tumors. *Strahlenther. Onkol.*, 2004. 180(7): 449–454. **IF: 3.121**
- SZAVCSÚR, P. – GÖDÉNY, M. – **BAJZIK, G.** – LENGYEL, E. – REPA, I. – TRÓN, L. – BOÉR, A. – VINCZE, B. – PÓTI, ZS. – SZABOLCS, I. – ÉSIK, O.: Angiography-proven liver metastases explain low efficacy of lymph node dissections in medullary thyroid cancer patients. *EJSO (Eur. J. Surg. Oncol.)*, 2005. 31(2): 183–190. **IF: 3.184**
- JULOW, J. – MAJOR, T. – MANGEL, L. – **BAJZIK, G.** – VIOLA, Á.: Image fusion analysis of volumetric changes after interstitial low-dose-rate iodine-125 irradiation of supratentorial low-grade gliomas. *Radiat. Res.*, 2007. 167(4): 438–444. **IF: 2.599**
- EGYED, M. – KOLLÁR, B. – PRIEVARA, F. T. – VISKI, A. – **BAJZIK, G.** – PAJOR, L. – TORDAY, L.: Successful treatment of a primary uterine B-cell lymphoma with rituximab-CHOP immunochemotherapy. *Haematologica*, 2007. 92(2): e26–27. **IF: 5.516**
- DE STEFANO, N. – FILIPPI, M. – HAWKINS, C. – 9011 STUDY GROUP: COLLABORATORS: **BAJZIK, G.** et al: Short-term combination of glatiramer acetate with i.v. steroid treatment preceding treatment with GA alone assessed by MRI-disease

activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.*, 2008. 266(1-2): 44-50. **IF: 2.359**

MÁRK, Zs. – **BAJZIK, G.** – NAGY, A. – BOGNER, P. – REPA, I. – STRAUSZ, J.: Comparison of virtual and fiberoptic bronchoscopy in the management of airway stenosis. *Pathol. Oncol. Res.*, 2008. 14(3): 313-319. **IF: 1.260**

VÁRALLYAY, Cs. – BALÁZS, Gy. – LÉNÁRD, Zs. – BÉRCZI, V. – BELICS, Z. – **BAJZIK, G.** – WRAGG, P. – HÜTTL, K. – JÓLESZ, F. A.: MR imaging FOLLOW UP after MR-guided Focused Ultrasound Surgery for uterine leiomyomas – Early and mid term results. *IMAS (Interventional Medicine & Applied Science)*, 2009. 1(1): 46-51.

LAKOSI, F. – ANTAL, G. – VANDULEK, Cs. – KOVÁCS, Á. – GARAMVÖLGYI, R. – PETNEHÁZY, Ö. – **BAJZIK, G.** – HADJIEV, J. – REPA, I. – BOGNER, P.: Technical feasibility of transperineal MR-Guided prostate interventions in a low-field open MRI Unit: canine study. *Pathol. Oncol. Res.*, 2009. 15(3): 315-322. **IF: 1.152**

KOVÁCS, Á. – TÓTH, L. – GLAVÁK, Cs. – LAKOSI, F. – HADJIEV, J. – **BAJZIK, G.** – VANDULEK, Cs. – REPA, I.: Integrating functional MRI information into radiotherapy planning of CNS tumors-early experiences. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011. 17(2) 207-217. **IF₂₀₁₀: 1.241**

LAKOSI, F. – ANTAL, G. – VANDULEK, Cs. – KOVÁCS, Á. – TOLLER, G. – RÁKÁSZ, I. – **BAJZIK, G.** – HADJIEV, J. – BOGNER, P. – REPA, I.: Open MR-Guided High-Dose-Rate (HDR) prostate brachytherapy: feasibility and initial experiences open MR-Guided High-Dose-Rate (HDR) prostate brachytherapy. *Pathol. Oncol. Res.*, 2011. 17(2): 315-324. **IF₂₀₁₀: 1.241**

10.3.2. Az értekezés témáján kívüli közlemények magyar nyelven

REPA I. – BOGNER P. – PAPP E. – HORVÁTH L. – MENDLY J. – **BAJZIK G.** – BERÉNYI E.: Az MR-angiográfia metodikája és lehetőségei a carotis és a vertebrobasilaris rendszer vizsgálatában. *LAM (Lege Artis Medicinae)*, 1995. 5(4): 312-320.

BAJZIK G. – BERÉNYI E. – KÖVÉR Gy. – REPA I.: Agyszegmentáció – diagnosztikai és terápiás lehetőségek. [20. Neumann Kollokvium. Veszprém, 1996. november 14-16.] In: KOZMANN Gy. (szerk.): *A számítástechnika orvosi és biológiai alkalmazásai. A 20. Neumann Kollokvium kiadványa, Veszprém, 1996. november 14-16.* Budapest: NJSZT Orvosbiológiai Szakosztálya – Veszprémi Egyetem, 1996. 103-106. o.

- BERÉNYI E. – BOGNER P. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Intracranialis mozgóképes magmágneses rezonanciás vizsgálatok és alkalmazásaik. *Orv. Hetil.*, 1997. 138(49): 3097–3102.
- MENDLY J. – **BAJZIK G.** – KÉKI K. – RUMI GY. – REPA I.: Mágneses rezonancia cholangiographiával szerzett első tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1998. 139(50): 3007–3011.
- JOLESZ, A. F. – **BAJZIK G.** – SCHREYER, A. – OKUDA, S. – MOHARIR, V. – KIKINIS, R.: A virtuális endoscopia és alkalmazási lehetőségei. *Endoscopia és Minimálisan Invazív Terápia*, 1999. 2(3): 43–49.
- REPA I. – P. NAGY Z. – HORVÁTH GY. – HORVÁTH L. – **BAJZIK G.** – BOGNER P.: MR-vezérelt diagnosztikus és terápiás beavatkozások: áttekintés és saját kezdeti tapasztalatok. *Orv. Hetil.*, 2000. 141(35): 1923–1927.
- P. NAGY Z. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – BERÉNYI E. – SZÁSZ K. – KOPA J. – REPA I.: Az MR-angiographia jelentősége az intracranialis aneurysmák vizsgálatában. *LAM (Lege Artis Medicinae)*, 2000. 10(10): 764–770.
- MÁRK ZS. – **BAJZIK G.** – REPA I. – STRAUSZ J.: Virtuális bronchoszkópia: új noninvazív vizsgálati lehetőség a pulmonológiában. *Orv. Hetil.*, 2001. 142(11): 565–569.
- REPA I. – ROMVÁRI R. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – PETRÁSI ZS. – ZOMBORSZKYNÉ KOVÁCS M. – HORN P.: 3D képalkotó diagnosztikai eljárások az élelmiszer-minőség szolgálatában. *Magy. Tud.*, 2002. 47(9): 1147–1160.
- SZAKÁLL SZ. JR. – **BAJZIK G.** – REPA I. – MIKLOVICZ T. – DABASI G. – SINKOVICS I. – ÉSIK O.: Recidív medullaris pajzsmirigydaganat metastasisainak FDG-PET-vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 2002. 143(Suppl 3): 1280–1283.
- P. NAGY Z. – BOGNER P. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Háromdimenziós kontrasztanyag MR-angiográfia. *Orv. Hetil.*, 2003. 144(29): 1419–1425.
- JULOW J. – VIOLA Á. – MAJOR T. – VALÁLIK I. – SÁGI S. – MANGEL L. – KOVÁCS R. B. – REPA I. – **BAJZIK G.** – NÉMETH GY.: Agytörzsi tumorok brachytherápiás kezelése. *Clin. Neurosci. (Ideggyogy. Sz.)*, 2004. 57(1–2): 30–35.
- MÁRK ZS. – **BAJZIK G.** – NAGY A. – BOGNER P. – REPA I. – STRAUSZ J.: A virtuális bronchoszkópia alkalmazása nagylégúti szűkületek követéses vizsgálatára. *Orv. Hetil.*, 2004. 145(23): 1233–1235.
- JULOW J. – VIOLA Á. – MAJOR T. – MANGEL L. – **BAJZIK G.** – REPA I. – SÁGI S. – VALÁLIK I. – EMRI M. – TRÓN L. – NÉMETH GY.: Térfogatváltozások agydaganatok 125-jód-izotópos brachytherápiája után. *Clin. Neurosci. (Ideggyogy. Sz.)*, 2005. 58(3–4): 120–132.

- BOGNER P. – **BAJZIK G.** – GARAMVÖLGYI R. – LŐRINCZ B. – REPA I.: A mágneses rezonancia képalkotás és spektroszkópia az állatorvosi és állattenyésztési kutatásokban. *Állattenyésztés és Takarmányozás*, 2005. 54(5): 494–503.
- HORVÁTH L. – BOGNER P. – NAGY GY. – **BAJZIK G.** – VANDULEK CS. – REPA I.: Az MR-urográfia technikai aspektusai két eset kapcsán. *Magy. Radiol.*, 2007. 81(5–6): 196–204.
- LAKOSI F. – ANTAL G. – VANDULEK CS. – KOTEK GY. – KOVÁCS Á. – GARAMVÖLGYI R. – PETNEHÁZY Ö. – HADJIEV, J. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – REPA I.: Az MR-képalkotással vezérelt prostata-brachytherapia metodikai tervezése. Az első magyarországi tapasztalatok állatkísérletes modellen. *Magy. Radiol.*, 2007. 81(5–6): 230–239.
- LAKOSI F. – ANTAL G. – VANDULEK CS. – KOTEK GY. – KOVÁCS Á. – **BAJZIK G.** – RÁKÁSZ I. – FARKAS J. – KISBENEDEK I. – KISS I. – HADJIEV, J. – REPA I. – BOGNER P.: MR-vezérelt prostata-brachytherapia: az első hazai tapasztalat. *Magy. Urol.*, 2007. 19(4): 197–203.
- KOLUMBÁN ZS. – VIOLA Á. – MAJOR T. – **BAJZIK G.** – JULOW J.: A szövetközi ^{125}I -brachytherapia következményeként kialakuló „hármás gyűrű” időbeli változása, dinamikája új, polinomillesztésen alapuló módszerrel. *Clin. Neurosci. (Idegggyogy. Sz.)*, 2008. 61(3–4): 106–113.

10.4. Az értekezés témáján kívüli absztraktok

10.4.1. Az értekezés témáján kívüli absztraktok idegen nyelven

- BOGNER, P. – BERÉNYI, E. – **BAJZIK, G.** – REPA, I.: The use of MRI angiography in the diagnostics of the vascular malformations of the posterior fossa. [21st Congress and 5th Advanced Course of the European Society of Neuroradiology. Budapest, 20–23rd September 1995.] *Neuroradiology*, 1995. 37(Suppl. 1): S75. **IF: 0.858**
- ROMVÁRI, R. – REPA, I. – PETRÁSI, G. – **BAJZIK, G.** – FENYVES, B. – HORN, P.: ECG-gated dynamic MR examination of pig heart. [International Animal Agriculture and Food Science Conference. Joint meeting of the ADSA, AMSA, ASAS and PSA. Indianapolis/Indiana/USA. 24–28th Jule 2001.] *J. Dairy Sci.*, 2001. 84(Suppl. 1): 184. (Nr. 762.) **IF: 1.691**
- 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.

MÁRK, ZS. – NAGY, A. – **BAJZIK, G.** – BOGNER, P. – REPA, I. – STRAUSZ, J.: The application of virtual bronchoscopy in follow-up of patients with main airway stenosis. [10th World Conference on Lung Cancer. Vancouver/Canada, 10–14th August 2003.] *Lung Cancer*, 2003. 41(Suppl. 2): S199. **IF: 1.798**

BIRÓ, B. – RUMPF, J. – **BAJZIK, G.** – GARAMVÖLGYI, R. – PETRÁSI, ZS.: Examinations of false heartwood forming in beech tree by means of computer-tomograph. [“Hungarian Agricultural Engineering” MTA AMB Kutatási és Fejlesztési Tanácskozás. G Gödöllő/Hungary, 2004.] *Hung. Agric. Eng.*, 2004. 17: 8.

VIOLA, Á. – JULOW, J. – MAJOR, T. – MANGEL, L. – **BAJZIK, G.** – NÉMETH, GY.: Comparision of the results of brachytherapy, LINAC and gamma knife radiosurgery of meningiomas. [17th Congress of the Hungarian Neurosurgical Society and the 3rd Pannonian Symposium on CNS Injury. Pécs/Hungary, 28–30th April 2005.] *Clin. Neurosci. (Ideggy. Sz.)*, 2005. 58(5–6): 214–215.

RAJNICS, P. – EGYED, M. – **BAJZIK, G.**: The role of the chemical shift magnetic resonance imaging in the investigation of the bone marrow affected by monoclonal gammopathies. [ECTS-IBMS 2005 – 2nd Joint Meeting of the European Calcified Tissue Society and the International Bone and Mineral Society. Geneva/Switzerland, 25–29th June 2005.] *Bone*, 2005. 36(Suppl. 2): 205. **IF: 3.939**

KOVÁCS, Á. – TÓTH, L. – GLAVÁK, CS. – LAKOSI, F. – HADJIEV, J. – **BAJZIK, G.** – VANDULEK, CS. – REPA, I.: Integrating functional MRI information into radiotherapy planning of CNS tumors. *Radiother. Oncol.*, 2010. 96(Suppl. 1): 730. **IF: 4.337**

10.4.2. Az értekezés témáján kívüli absztraktok magyar nyelven

MENDLY J. – BERÉNYI E. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Emlőbetegségek MR-vizsgálata. [Magyar Onkológusok Társasága 22. Nemzeti Kongresszusa. Budapest, 1997. november 10–12.] *Magy. Onkol.*, 1997. 41(4): 267–268.

P. NAGY Z. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – REPA I.: Az MR angiográfia (MRA) lehetőségei a pathológiás szervi érelváltozások diagnosztikájában. [Fiatál Angiológusok 1. Országos Fóruma. Balatonkenese, 1998. október 16–17.] *Érbetegségek*, 1998. Suppl.: 36.

SZAKÁLL SZ. JR. – **BAJZIK G.** – DABASI G. – FÜZY M. – MIKECZ P. – KÁLVIN B. – TRÓN L. – ÉSIK O.: Pozitron emissziós tomográf (PET) a medulláris

pajzsmirigyrák áttéteinek kimutatásában. [Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság 18. Kongresszusa. Miskolc-Lillafüred, 2000. június 8-10.] *Orv. Hetil.*, 2000. 141(22): 1267-1268.

SZAKÁLL SZ. JR. – **BAJZIK G.** – DABASI G. – FÜZY M. – EMRI M. – BALKAY L. – TRÓN L. – ÉSIK O.: A medullaris pajzsmirigyrák áttéteinek kimutatása pozitron emissziós tomográfiával. [20. Magyar Radiológus Kongresszus. Debrecen, 2000. augusztus 31 – szeptember 2.] *Magy. Radiol.*, 2000. 74(Suppl. 1): 20.

BAJZIK G. – REPA I. – SZAVCSÚR P. – SZAKÁLL SZ. JR. – TRÓN L. – ÉSIK O.: Dinamikus CT- és MR-vizsgálat medullaris pajzsmirigyrákos betegek májáttéteinek kimutatására. [20. Magyar Radiológus Kongresszus. Debrecen, 2000. augusztus 31 – szeptember 2.] *Magy. Radiol.*, 2000. 74(Suppl. 1): 109.

SZAVCSÚR P. – **BAJZIK G.** – REPA I. – SZAKÁLL SZ. JR. – TRÓN L. – ÉSIK O.: Májangiográfia: egyetlen érzékeny módszer a medullaris pajzsmirigyrákos betegek májáttéteinek kimutatására? [20. Magyar Radiológus Kongresszus. Debrecen, 2000. augusztus 31 – szeptember 2.] *Magy. Radiol.*, 2000. 74(Suppl. 1): 110.

P. NAGY Z. – **BAJZIK G.** – BOGNER P.: Az angiográfia jövője: intravénás kontrasztanyag adásával végzett (3D CE) MR angiográfia. [Fiatál Angiológusok 2. Országos Fóruma. Balatonkenese, 2000. október 13-14.] *Érbetegségek*, 2000. Suppl.: 37.

BAJZIK G. – REPA I. – SZAVCSÚR P. – SZAKÁLL SZ. JR. – TRÓN L. – ÉSIK O.: Dinamikus CT- és MR-vizsgálatok pajzsmirigy medullaris carcinomás betegek májáttéteinek kimutatásában. [Magyar Belgyógyász Társaság 38. Nagygyűlése. Budapest, 2000. november 16-18.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2000. 53(Suppl. 3): 59.

SZAKÁLL SZ. JR. – **BAJZIK G.** – DABASI G. – FÜZY M. – PIKECZ P. – TRÓN L. – ÉSIK O.: Pozitron emissziós tomográfia (PET) a medullaris pajzsmirigyrák áttéteinek kimutatására. [Magyar Belgyógyász Társaság 38. Nagygyűlése. Budapest, 2000. november 16-18.] *Magy. Belorv. Arch.*, 2000. 53(Suppl. 3): 144.

SZAKÁLL SZ. JR. – **BAJZIK G.** – DABASI G. – SINKOVICS I. – MIKECZ P. – KÁLVIN B. – BALKAY L. – ÉSIK O. – TRÓN L.: Medullaris pajzsmirigyrák áttéteinek kimutatása pozitronemissziós tomográfiával. [Magyar Orvostudományi Nukleáris Társaság 12. Kongresszusa. Gyula, 2001. április 18-20.] *Magy. Radiol.*, 2001. 75(Suppl.): 11.

MÁRK ZS. – **BAJZIK G.** – NAGY A. – BOGNER P. – REPA I. – STRAUZ J.: Nagylégúti szűkületek követése virtuális bronchoscopiával. [Magyar Onkológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Szeged, 2003. november 12-15.] *Magy. Onkol.*, 2003. 47(3): 284.

- RAJNICS P. – EGYED M. – **BAJZIK G.**: MR-vizsgálatok jelentősége a monoclonalis gammopathiák differenciáldiagnosztikájában és prognózisában. [Malignus Lymphoma Konferencia. Budapest, 2004. június 3–5.] *Magy. Onkol.*, 2004. 48(Suppl. 1): 23.
- HADJIEV, J. – BOGNER P. – BENKŐ A. – **BAJZIK G.** – ANTAL G. – REPA I.: MR-vezérelt applikátorbevezetés méhnyakrák irradiációjára a jobb dóziseloszlás érdekében. [Magyar Radiológusok Társasága 22. Kongresszusa. Balatonfüred, 2004. június 24–26.] *Magy. Radiol.*, 2004. 78(3): 124.
- HADJIEV, J. – LAKOSI F. – KOVÁCS Á. – ANTALLFY Zs. – **BAJZIK G.** – PRIEVARA F. – CSÓK I. – BATTYÁNYI Z. – ANTAL G. – BOGNER P. – REPA I.: Conformalis brachyterápia. MR/CT-asszisztált beavatkozások. [Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa. Kaposvár, 2005. október 13–15.] *Magy. Onkol.*, 2005. 49(3): 266.
- KOVÁCS Á. – HADJIEV, J. – LAKOSI F. – VALLYON M. – ANTAL G. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – REPA I.: Termoplasztikus maszkrogzító rendszer hatékonyságának CT-MR alapú vizsgálata tüdőtumoros betegek sugárkezelésénél. [Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa. Kaposvár, 2005. október 13–15.] *Magy. Onkol.*, 2005. 49(3): 268.
- LAKOSI F. – HADJIEV, J. – KOVÁCS Á. – ANTAL G. – **BAJZIK G.** – BOGNER P. – REPA I.: Intrafrakcionális prosztataamozgások dinamikus MR-vizsgálata endorektális ballon mellett illetve anélkül. [Magyar Sugárterápiás Társaság Kongresszusa. Kaposvár, 2005. október 13–15.] *Magy. Onkol.*, 2005. 49(3): 269.
- HORVÁTH L. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Az MR-urográfias protokollok kidolgozása intézetünkben. [20. Soproni Ultrahang Napok. Sopron, 2005. október 6–9.] *Magy. Radiol.*, 2006. 80(1–2): 48.
- VIOLA Á. – MAJOR T. – KOLUMBÁN Zs. – TRÓN L. – EMRI M. – **BAJZIK G.** – BORBÉLY K. – JULOW J.: A CT-MR-Metionin-PET képfúzióval történő céltérfogatmeghatározás fontossága recidív low-grade gliomák (Grade 2) sztereotaxiás sugársebészete során. [Magyar Sugárterápiás Társaság 8. Kongresszusa. Debrecen, 2007. október 25–27] *Magy. Onkol.*, 2007. 51(3): 282.
- RAJNICS P. – EGYED M. – KOLLÁR B. – REPA I. – **BAJZIK G.**: A diffúziós MR-vizsgálatok szerepe a Hodgkin lymphoma nyirokcsomóinak szerkezeti megítélésében. [Malignus Lymphoma Konferencia. Debrecen, 2010. május 27–29.] *Hematológia – Transzfuziológia*, 2010. 43(Suppl. 1): 49–50.
- BIRÓ G. – TOKAI R. – SZÁSZ K. – VANDULEK Cs. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Az MRA-TOF szekvencia minőségi javítása alacsony térerejű MR-en. [Magyar Radiológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Kaposvár, 2010. július 1–3.] *Magy. Radiol.*, 2010. 84(2): 73.

- GARBERA I. – BALOGH G. – **BAJZIK G.** – OLÁH T.: A 3D képalkotás szerepe thoracomyoplastica előtt és után a mellkasi status felmérésében. [Magyar Radiológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Kaposvár, 2010. július 1–3.] *Magy. Radiol.*, 2010. 84(2): 83–84.
- HORVÁTH L. – **BAJZIK G.** – REPA I.: Az MR-vizsgálat szerepe a csigolyatörések differenciáldiagnosztikájában és a rejtett törések kimutatásában. [Magyar Radiológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Kaposvár, 2010. július 1–3.] *Magy. Radiol.*, 2010. 84(2): 88.
- TÍMÁR Á. – JÁROMI M. – **BAJZIK G.** – VANDULEK CS. – REPA I.: Az elülső keresztszalag szakadásának diagnosztizálása és követése MR-vizsgálattal. [Magyar Radiológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Kaposvár, 2010. július 1–3.] *Magy. Radiol.*, 2010. 84(2): 110.
- BENKŐ T. – FARKAS L. – SEMJÉN D. – PAJOR L. – NAGY GY. – **BAJZIK G.** – LAKOSI F. – HADJIEV, J. – REPA I.: Endorectalis prosztata MR-vizsgálatok szövettani verifikációja: első tapasztalatok. [Poszter. Magyar Radiológusok Társaságának 25. Kongresszusa. Kaposvár, 2010. július 1–3.] *Magy. Radiol.*, 2010. 84(2): 117.
- BITTNER N. – HADJIEV, J. – **BAJZIK G.**: A Bevacizumab kezelés hatékonysága előrehaladott glioblastoma multiforme esetén. [Magyar Klinikai Onkológus Társaság 6. Kongresszusa. Budapest, 2010. november 11–13.] *Orvotovábbk. Szle.*, 2010. 11(Különszám): 15.

10.5. Összefoglaló tudománymetria táblázat

Tudományos közlemények áttekintő adatai (csak tudományos közlemények)			
	közlemény (független / összes idézet)	magyar nyelvű	egyetlen szerzőként
Összes tudományos közlemény	177 (227/254)	121	15
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 (2/3)	2	0
Folyóiratcikk (lektorálnak jelzett vagy IF-es teljes terjedelmű cikk)	39 (220/244)	20	1
Konferenciák (min. 4 oldal)	3 (0/0)	3	0
Absztrakt	65 (0/1)	41	1
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	254		
Független idézet tudományos közleményekre	227		
Hirsch-index: "klasszikus", a függő idézeteket beleszámolva / csak független idézetekből számolva	6/6		

Köszönetnyilvánítás

*Köszönöm mindazoknak a bizalmat és a segítséget, akik
ismerve engem, mégis hittek e dolgozat megszületésében.*

Közülük is elsősorban

DR. REPA IMRE professzor úrnak,

DR. BOGNER PÉTER professzor úrnak,

DR. BERÉNYI ERVIN docens úrnak,

DR. SCHWARCZ ATTILA egyetemi adjunktus úrnak,

DR. ARADI MIHÁLY szakorvosjelöltnek,

DR. AUER TIBORNAK,

az önkénteseknek,

*DR. LELOVICS ZSUZSANNA tudományos munkatársnak és
családomnak*

*tartozom hálás köszönettel, amiért szakmai segítségükkel
és önzetlen támogatásukkal lehetővé tették munkámat.*