

# **Kvantitatív Mágneses Rezonanciás Képzőanyag a kutatásban és az alkalmazott klinikai gyakorlatban**

**Ph.D. tézis**

**Dr. Aradi Mihály**

Témavezető:

**Dr. Schwarcz Attila Ph.D.**

Doktori iskola vezetője

**Prof. Dr. Komoly Sámuel Ph.D.**

Idegsebészet

Clinical Neuroscience Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem ÁOK, Pécs, Magyarország

**2013.**

## **I. Bevezetés**

### **I.1. Problémafelvetés**

A mágneses rezonanciás képalkotást a klinikai gyakorlatban a kvalitatív jellegű képalkotás dominálja, ami a szövetek közötti kontrasztképzésen alapul azok eltérő mágneses és fizikokémiai tulajdonságaik következtében. Az ábrázolt jelenségekről (T1-T2 relaxáció, diffúzió) a kvalitatív képalkotás csak egy keresztmetszeti képet ad, a valódi háttérüket nem mutatja. Akkor képes csak szöveti differenciálásra, ha a kontrasztkülönbség kellően nagy, valamint csak hozzávetőleges és relatív alapot szolgáltat a nyomon követésre és az összehasonlításra. A kvantitatív képalkotás ezen tovább lépve a vizsgált jelenség háttérét is feltárja kvalitatív képek sorozatának elemzése által, így téve lehetővé a pontosabb karakterizálást és az után követést. A kvantitatív megközelítés alkalmazása a klinikai gyakorlatban nem általános annak ellenére, hogy a kutatásban és a tudományos MR vizsgálatokban döntően ezt a módszert használják. Ennek a klinikai gyakorlatban való alul-reprezentáltságnak a háttérben leginkább az áll, hogy a módszer kivitelezése időt és speciális tudást igényel, habár a mai modern scannerek és software-k ezt próbálják áthidalni gyors automatizált rutinokkal ezáltal meghonosítva a metodikát a hétköznapi gyakorlatban is. Magyarországon csak néhány helyen foglalkoznak MR kutatással, és ennek a kevés helynek is csak egy része foglalkozik kvantitatív MR képalkotással. A PhD képzésem alatt a célom az volt, hogy elsajátítsam a kvantitatív MR módszerek (T1-T2 relaxáció, bi-exponenciális víz diffúzió, perfúzió, kvantitatív spektroszkópia) megfelelő kivitelezését és alkalmazását tudományos munkákon keresztül, valamint az így megszerzett tudást mind a kutatásban mind pedig a klinikai gyakorlatban alkalmazzam.

### **I.2 Basics of NMR-MRI**

Az NMR jelenség az elemi részecskék külső mágneses térben kialakuló elektromágneses kölcsönhatását írja le. Az atomokat felépítő elemi részecskék az állandó forgó mozgásuk és a belső szerkezetük következtében saját mágneses teret hoznak létre. Ez a saját mágneses tér (spin) a külső mágneses terekkel szigorú energetikai szabályok szerint lép kölcsönhatásba. Alapvetően két különböző energiájú állapot szerint rendeződhet egy elemi részecske külső mágneses térben annak megfelelően, hogy a külső mágneses tér orientációjához képest hogyan precesszál: egy alacsonyabb energiájú állapot, amikor a saját kis mágneses terének az iránya megegyezik a külső térnek az irányával és egy magasabb energiájú állapot, amikor ellentétes. A két állapot közötti energiakülönbség kihasználásán alapszik az NMR jelenség: az alacsonyabb energiájú egyező orientációjú állapotból gerjesztéssel a magasabb energiájú ellentétes orientációjú állapotba billentjük a részecskéket, majd a gerjesztés után megfigyeljük, hogy miként térnek vissza újra az alacsonyabb energiájú állapotba. A részecskék kis méretének ellenére az alapállapotba történő visszatérés során (relaxáció) a mágneses mezejük mérhető nagyságú áramot indukál a finomra hangolt antennáinkban. Ezt a kis jelet használjuk minden MR kép, spektrum, stb. rekonstrukciójához.

A humán MR scannerek a víz proton( $H^1$ ) rezonancia frekvenciájára vannak ráhangolva. Néhány egyéb molekulában levő protonnak a rezonancia frekvenciája szintén ebbe a frekvencia sávba esik, ezért egy készüléken vizsgálhatóak: ilyenek a  $-CH_2$  és  $-CH_3$  láncok és funkciók

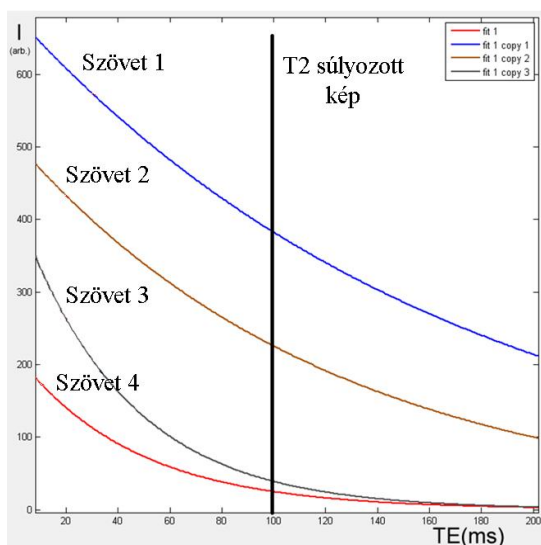
csoporthoz a zsírokban valamint egyéb molekulákban mint choline és creatine stb.. Következésképpen a humán MRI az víz proton NMR(I). A tézisem is ennek megfelelő méréseken alapszik.

### I.3 Kvalitatív képalkotás

A különböző szövetek intenzitás különbség (kontraszt) alapú képi elkülönítését nevezzük kvalitatív képalkotásnak. Az MRI-nek a fő előnye a többi képalkotással szemben az a szövetek közötti kontrasztképzésben rejlik. Gyakorlatilag végtelen számú kombinációja hozható létre a szöveti kontrasztoknak azáltal, hogy a gerjesztéshez és kiolvasáshoz használt idők variációja mellett a hozzájuk használt elektromágneses pulzusoknak is végtelen számú fajtája és variációja alkalmazható. A fő cél mindig az, hogy a képalkotáshoz használt szekvenciánkat úgy állítsuk be, hogy azok a vizsgálandó szövetek közötti elérhető legnagyobb kontrasztot hozzák létre. Az MR-ben mért jelintenzitást mindig több jelenség befolyásolja egyszerre (T1-T2 relaxáció, diffúzió, perfúzió, szuszceptibilitás, stb. ), tiszta kontraszt gyakorlatilag nem hozható létre, ezért használjuk a súlyozás jelzőt a mérési szekvenciák nevei után. A cél mindig az, hogy úgy állítsuk be a képalkotási szekvenciánkat, hogy a kívánt kontrasztot kapja a legnagyobb hangsúlyt és a többi jelenség hatását minimalizáljuk.

Az első képalkotási szekvenciák a szövetek eltérő T1-T2 relaxációs tulajdonságaira voltak kihangolva. A T1-T2 súlyozott képek olyannyira hasznosnak bizonyultak, hogy a mai napig a képalkotási protokollok alapját képezik. Nem sokkal később speciális mozgás érzékenyítő gradiensek használatával lehetővé vált a víz diffúziójának a mérése is. Manapság már számtalan standard kontraszt súlyozási technika hozzáférhető: T1, T2, T2\*, proton denzitás, FLAIR, DWI, SWI, PWI stb. A cél az, hogy mindig azt a szekvenciát válasszuk a méréseinkhez ami a leginkább alkalmas a kérdésünk megválaszolására.

A hátrányai a kvalitatív képalkotásnak leginkább a pontos számszerűsítés (kvantifikáció) lehetőségének a hiánya, a kontrasztot létrehozó jelenségről adott "csak" egy keresztmetszeti kép (1. ábra) háttér pontosabb feltárása nélkül, valamint, a kontraszt kifejezett érzékenysége a technikai beállításokra. Mindazonáltal a gyors mérési idők és az egyszerű alkalmazhatóság miatt a kvalitatív képalkotás a hétköznapi rutin képalkotó diagnosztika elsődleges mérési módszere.



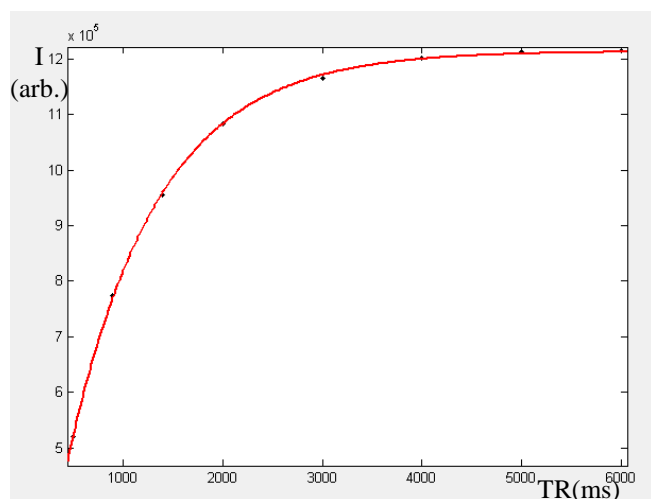
#### 1. Ábra. Kvantitatív vs. Kvalitatív képalkotás.

Az ábra kvantitatív mérésekből illesztett 4 különböző szövet T2 relaxációs idő görbéjét mutatja. A kvantitatív adatok leírják a jelváltozást az egész T2 relaxációs jelenség alatt.

TE:100ms-nál látható keresztmetszeti vonal reprezentálja azt az információt, amit a T2 súlyozott kvalitatív kép mutat a T2 relaxáció jelenségéből. A megfelelő súlyozó paraméter megválasztása (pl. echo idő) kritikus a kvalitatív képalkotásban a megfelelő szöveti kontraszt eléréséhez, mindazonáltal a relaxáció jelensége egészében egy „fekete doboz” marad.

## I.4 Kvantitatív képalkotás

Amíg a kvalitatív képalkotás csak egy keresztmetszeti kontraszt alapú információt ad, addig a kvantitatív megközelítés továbblép és a különböző jelenségek jelváltozását standardizált számszerűsített módon mutatja (1. ábra). A T1, T2 relaxációs, diffúziós-perfúziós paraméterek, vérátáramlás mennyisége, metabolit koncentrációk, magnetizációs transzfer hányados és sok más paramétert lehet az MR képalkotással kvantitatív módon meghatározni. A pontos feltérképezése a vizsgálandó jelenségeknek lehetővé tesz egy sokkal részletesebb és standardizált megközelítést az összehasonlításához, szöveti karakterizáláshoz, és nyomon követéshez. A kvantitatív képalkotáshoz egy részletesebb mérési módszer szükséges. A kivitelezése általában úgy történik, hogy egy sorozat kvalitatív kép kontrollált mérése során egy meghatározott képalkotási paraméter változtatásával vizsgáljuk a létrejövő jelintenzitás változást. A kvantitatív paramétert a jelintenzitás változás illesztésével nyerjük a képalkotási paraméter függvényében (2. ábra).



**2. ábra:** A T1 relaxometria mérése során egy sor T1 súlyozott képet vizsgálunk, melyek mérésükben csak a repetíciós idő (TR) paraméterében térnek el. Az ábrán a mért jel intenzitása látható különböző repetíciós időkkel lemérve egy adott mintában. A különböző intenzitás értékekre a repetíciós idő függvényében görbét illesztünk, melynek segítségével a T1 időt mint kvantitatív paramétert származtathatjuk.

## II. A patkány agy 3T-s MR készülékkel történő Kvantitatív Proton MRI és MRS mérése

### I.1 Bevezetés

A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) állatokon való alkalmazása a patológiai folyamatok modellezésének in vivo nyomon követését teszi lehetővé, ami által a humán patológiai folyamatok vizsgálata során mérhető összetett jelváltozások (pl. multiexponenciális diffúzió) modellezhetővé válnak és a háttérük a morfológiai vizsgálatokkal feltérképezhető. A dedikált erős gradiens rendszerű kisállat (patkány-egér) scannerek drágák. Sok klinikai alapokkal rendelkező kutató (különösen a radiológusok) ilyen speciális készülékekhez a hétköznapi életben nem fér hozzá. Vizsgálataink célja az volt, hogy bemutassuk egy 3T-s humán scanner képességeit kvantitatív kisállat mérések kivitelezésében. Vizsgálatainkat standard hétköznapi tekercsekkel és hétköznapi szekvenciákkal végeztük, a hardware-n és a szekvenciákon semmilyen extra változtatást nem hajtottunk végre.

## II. 2. Módszerek és eszközök.

### Fantom vizsgálatok

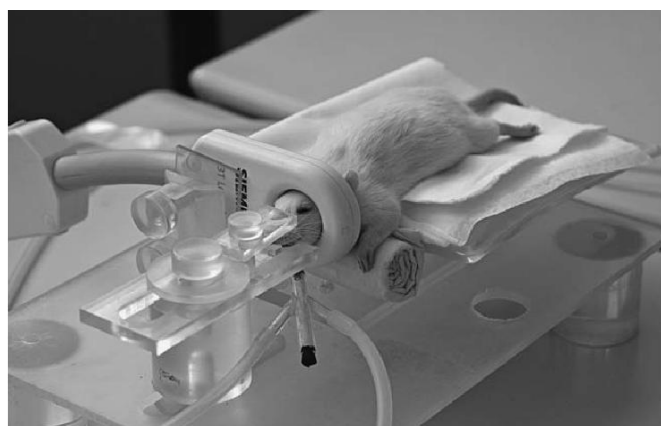
Egy sor növekvő koncentrációjú hígított gadolinium (Magnevist, Bayer®) oldatot készítettünk elő. Az oldatokat 3 különböző képalkotási protokollal vizsgáltuk a T1 mérések pontosságának és megbízhatóságának feltérképezése szempontjából: (i) saturation recovery spin echo képalkotás egy szeletben, (ii) inversion recovery spin echo képalkotás egy szeletben és (iii) inversion recovery turbo spin echo képalkotás több szeletben. Az (iii) módszert választottuk a későbbi kisállat kísérletek méréséhez (lásd alább). A kisállat és a fantom mérések során ugyan azt a tekercs elrendezést használtuk (pl. a töltöttségi tényező változatlan volt).

### Állatok

A vizsgálatok nyolc Wistar patkányon történtek (250—300 g, három nőstény, öt hím). Az anaesthesia a patkányoknál intubálás után 1.5% isoflurán valamint N<sub>2</sub>O és O<sub>2</sub> 70/30 arányú keverékével történt. Az állatok rectalis hőmérséklete 36.5 és 37.5 °C közötti sávban volt tartva a vizsgálatok során, melyet isothermalis párna segítségével értünk el (Deltaphase®, Braintree Scientific Inc., Braintree, USA). Az állatok fejét a mérések alatt az általunk épített műanyag fej és tekercestartóban rögzítettük, melyben a fej az RF huroktekercs vételi középpontjában helyezkedett el (3, ábra). Az MRI és MRS mérések után az állatok isoflurán túladagolással lettek túlaltatva. Az agyuk gyorsan párakamrában eltávolításra majd súlymérésre került, ami után 90 °C-on konstans súlyig kiszáritásra kerültek. A víztartalom százalék (W) agyanként meghatározásra került az alábbi képlet segítségével, Eq. (1):

$$W = 100 \times (\text{natív víztartalmú súly} - \text{száraz súly}) / \text{natív víztartalmú súly} \quad (1)$$

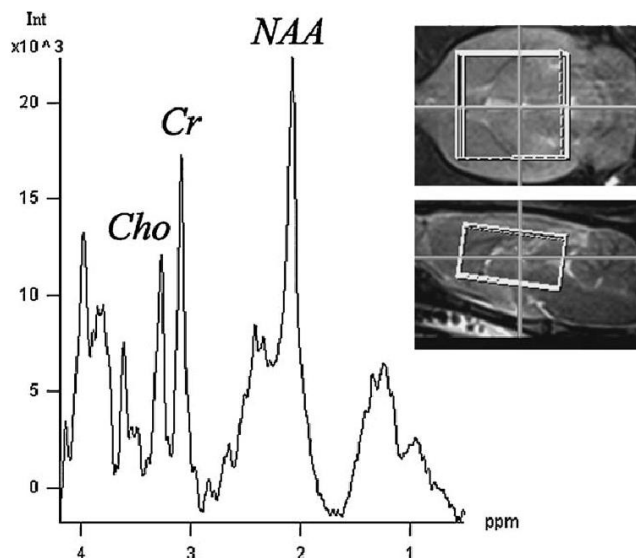
A kapott eredmények a spektroszkópiás adatok kalibrálásához is felhasználásra kerültek.



*3. Ábra: Az általunk épített patkány fejtartó és a 40mm-es (belső átmérő) huroktekercs a kisállat rögzítése során. A patkány intubálva van és anaesthesia hatása alatt áll.*

### MRI és MRS

A vizsgálatok 3.0T-s klinikai MRI készülékkal (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) készültek, 40 mT/m erősségű gradiens rendszeren. A gerjesztés a test tekerccsel, a jeldetektálás a tartozék 40mm-es belső átmérőjű hurok RF tekerccsel történt (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). A tájékozó képek elkészítése után a patkány agyon T1, T2 és diffúziós képalkotási mérések készültek. Az MRI protokollt MRS mérések követték.



4. ábra: Az ábra az  $5 \times 10 \times 10$  mm-es spektroszkópiás voxel pozícióját mutatja a patkány agyra vetítve (a) a hozzá tartozó proton spektrummal. (b). A fő metabolit csúcsok lettek feltüntetve.

(NAA: N-acetyl-aspartate; Cho: choline; Cr: össz creatine).

Az egész mérési protokoll ~36 percre tartott.

### Adat feldolgozás

A  $T1$  map-eket a különböző inverziós időkkel készült mérésekből képpontról képpontra illesztettük a standard kétparaméteres (Eq. (2)) illetve a három paraméteres képlettel mely az RF inhomogenitással is kalkulál (Eq. (3)).

$$M = |M0 * (1 - 2 * \exp(-TI/T1) + \exp(-TR/T1))| \quad (2)$$

ahol  $M$  az aktuálisan mért jelintenzitás,  $M0$  a hőegyensúlynak megfelelő jelintenzitás,  $TI$  az inverziós idő, és  $TR$  a repetíciós idő.

$$M = |A + B * \exp(-TI/T1)| \quad (3)$$

ahol  $A$  és  $B$  konstansok az  $M0$ -t és a tökéletlen RF pulzusokat egyaránt magukba foglalják (pl. a névleges flip angle-tól való eltérést).

$T2$  map-eket az Eq. (4) képlettel számoltuk ki, monoexponenciális jellecsengést feltételezve.

$$M = M0 * \exp(-TE/T2) \quad (4)$$

Az  $ADC$  map-eket szintén monoexponenciális illesztéssel kalkuláltuk, az alacsony  $b$  érték sávban mért jelintenzitásokról (pl.:  $b$  érték = 0, 500 és 1000  $s/mm^2$ ). A kész  $ADC$  map-eket a  $T1$  mapekkel kézzel is koregisztráltuk szeletenként (pl. 2D széthúzás) az EPI torzítási artefaktok csökkentésére.

A teljes mért  $b$ -érték sáv adatain a patkány agyban biexponenciális illesztést is végeztünk, és az  $ADC$  értékeket az  $ADC_{fast}$  és  $ADC_{slow}$  komponensekre bontottuk (Eq. (5)).

$$M/M0 = f_{fast} \exp(-b * ADC_{fast}) + f_{slow} \exp(-b * ADC_{slow}) \quad (5)$$

ahol  $M$  a diffúzió súlyozás során mért jelerősség,  $M0$  a diffúzió súlyozás nélkül mért jelerősség, az  $ADC_{fast}$  és  $ADC_{slow}$  az apparens diffúziós koefficiens értékei valamint az  $f_{fast}$  és  $f_{slow}$  a százalékos aránya a lassú(slow) és gyors(fast) diffúziójú víz kompartmenteknek. Szabadkézzel többszörös regions of interest (ROI) alapú kiértékeléssel analizáltuk a  $T1$ ,  $T2$  és  $ADC$  mapeket majd a kapott értékekből átlagot számoltunk (6. ábra.). A nyers spektroszkópiás adatokat Siemens Leonardo Workstation-ön dolgoztuk fel.

## Statisztikai feldolgozás

A fantom mérések kiértékelése során csak egy ROI-t rajzoltunk minden egyes oldatnak megfelelően, a standard deviáció a  $T1$  variabilitását mutatja a ROI-n belül. A kisállat mérések során két ROI-t rajzoltunk a két féltekei szürkeállománynak megfelelően. (6. ábra). Egy állaton belül a standard deviáció együttesen tükrözi a kétoldali ROI-nak megfelelő adatokat. Az adatok normalizálása végett a koefficiencia variancia (CV) is kiszámításra került, mely a SD és az átlag hányadosa.

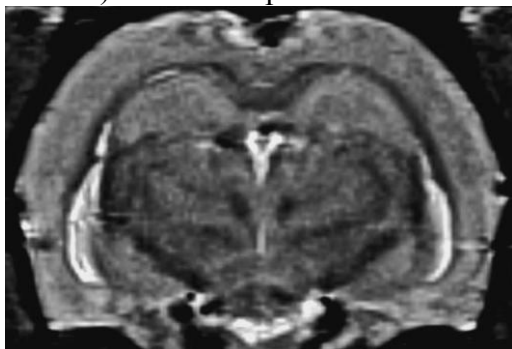
## II.3 Eredmények

### Fantom kísérletek

Mindhárom módszer: (i) saturation recovery spin echo képalkotás egy szeletben (ii) inversion recovery spin echo képalkotás egy szeletben és a (iii) többszeletes inversion recovery turbo spin echo képalkotás, hasonló  $T1$  értékeket eredményezett alacsony standard deviáció mellett (1. Táblázat). A két és a három paraméteres illesztés egyaránt pontos eredményt adott a többszeletes inversion recovery turbo spin echo képalkotással (1. táblázat). A továbbiakban a többszeletes inversion recovery turbo spin echo szekvenciát választottuk az in vivo méréseinkhez, mert pontos eredményt ad elfogadható mérési időn belül többszeletes kiolvasással.

### Nagy felbontású MRI

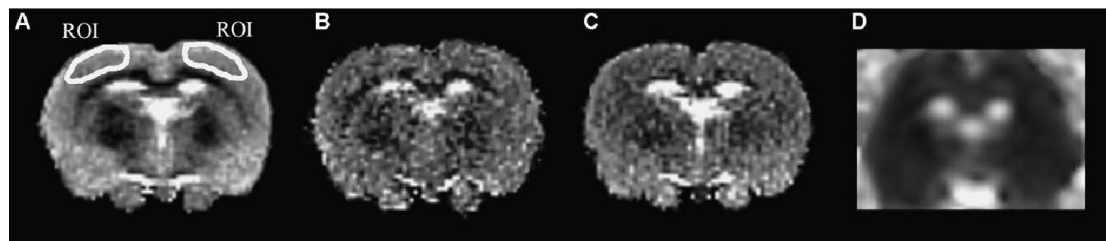
Habár a vizsgálataink célja az a kvantitatív MRI és MRS volt, beállításra került egy nagyfelbontású  $T2$  súlyozott mérés is, ami jól demonstrálja a 3 T human scannerek képességeit (5. ábra). Mikroszkópikus  $130 \times 130 \times 130 \mu\text{m}^3$ -es felbontást értünk el (SNR = 30).



5. ábra

Nagy felbontású ( $130 \times 130 \times 130 \mu\text{m}^3$ )  $T2$ -súlyozott kép a patkány agyról (turbo spin echo:  $TR/TE$  3000 ms/76 ms).

### T1 és T2 a patkány agyban



6. ábra  $T1$  map-ek a patkány agyról két (a) és három (b) paraméteres illesztéssel számolva turbo spin echo inversion recovery mérésekből. A két-paraméteres illesztéssel számolt  $T1$  map homogénebb képet mutat az alacsonyabb SD-nak megfelelően (lásd 2. Táblázat). A cortexhez használt ROI-t (a) valamint a  $T2$  (c) és ADC (d) map-ek ugyan arról a szeletről szintén ábrázolásra kerültek.

A  $T_1$  map-eket (6. ábra) két- és három-paraméteres illesztésekkel számoltuk ki. A két-paraméteres illesztés átlagban  $961 \pm 2.5\%$  ms  $T_1$ -időt eredményezett a kortexre, míg a három-paraméteres illesztés szignifikánsan ( $p < 4.3 \times 10^{-7}$ , páros  $t$ -próba) magasabb  $T_1$  értéket  $1272 \pm 6.7\%$  ms adott (2. táblázat). A CV a két-paraméteres illesztésnél alacsonyabb volt (2. táblázat). A 7. ábra demonstrálja a különbséget a két- és három-paraméteres illesztések között az in vivo patkány kortexen mért adatokból. Egyértelmű, hogy a két-paraméteres illesztés nem egy jó modell ( $r^2 = 0.96$ ), míg a három-paraméteres illesztés szinte hibátlan illeszkedést eredményez ( $r^2 = 0.99$ ) (7. ábra). Mindazonáltal a magasabb CV következtében a három-paraméteres illesztés kevésbé homogén  $T_1$  map-eket eredményezett mint a két-paraméteres. (6. ábra). A  $T_2$  map-ek (6. ábra) átlagban  $75 \pm 2\%$  ms  $T_2$  időt mutattak a patkány kortexre. A standard deviáció alacsonyabb volt mint a  $T_1$  méréseknél. (2. táblázat).

Gadolinium cc.	Spinecho Saturation Recovery egy szelet	Spinecho Inversion Recovery egy szelet	Turbospinecho Inversion Recovery több szelet	
			Fit1	Fit2
0.266	$915 \pm 2$	$899 \pm 3$	$909 \pm 11$	$933 \pm 15$
0.2	$1184 \pm 3$	$1133 \pm 13$	$1078 \pm 32$	$1068 \pm 26$
0.133	$1440 \pm 2$	$1335 \pm 18$	$1360 \pm 19$	$1405 \pm 19$
0.083	$1865 \pm 5$	$1815 \pm 28$	$1726 \pm 11$	$1764 \pm 67$
0.053	$2038 \pm 10$	$2145 \pm 45$	$1997 \pm 21$	$2129 \pm 43$

### 1. Táblázat

A gadolinium oldatokon (mmol/l) mért  $T_1$  értékek (ms). Az adatokat két- (Fit1) és három-(Fit2) paraméterrel illesztettük. Az illesztésekhez használt képleteket lásd a módszerek leírásánál.

	$T_1$	$T_2$	$ADC_{mono}$	$ADC_{fast}$	$ADC_{slow}$	$p_{fast}$	$p_{slow}$	
	Fit1	Fit2						
átlag	961	1272	75	6.02	9.36	2.04	74.3	25.7
CV(%)	2,5	6,7	2	3,8	9,7	16	6,1	17,5

**2. Táblázat** A patkány agyban mért kvantitatív MR paraméterek. Az adatokat két- (Fit1) és három-(Fit2) paraméterrel illesztettük. Az illesztésekhez használt képleteket lásd a módszerek leírásánál. Az átlagok és a koefficiencia variancia(CV) értékek kerültek ábrázolásra.

A  $T_1$  és  $T_2$  idők millisekundumban, az  $ADC_{mono}$ ,  $ADC_{fast}$ ,  $ADC_{slow}$  ( $\times 10^{-4} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$ ) egységben, a  $p_{fast}$  és  $p_{slow}$  %-ban lett feltüntetve.

### Diffúzió

Az  $ADC$  mapek-et (6. ábra) az alacsony  $b$ -értékek alapján illesztettük (0, 500 és 1000 s/mm<sup>2</sup>). A térbeli felbontása az  $ADC$  map-nek jóval alacsonyabb a  $T_1$  és  $T_2$  map-ekhez képest valamint geometriailag is torzabb. Az alacsony képminőség oka leginkább a scanner gradiens rendszer limitáltsága miatt van, nem pedig alacsony jel-zaj viszony következménye. A kvantitatív  $ADC$  adatokat a 2. Táblázat mutatja. A DWI mérések során a nagy voxelméret magas jel-zaj viszonyt (SNR) eredményezett ami lehetővé tette a nagy  $b$ -faktoros méréseket is. Az  $SNR > 15$  volt még a legmagasabb:  $b=6000$  s/mm<sup>2</sup>-es képeken is. A bi-exponenciális illesztések során az összes mért  $b$ -értékre illesztettünk, és a számított  $ADC_{fast}$ ,  $ADC_{slow}$  valamint a volumen frakciók megfelelő standard deviációt mutattak.



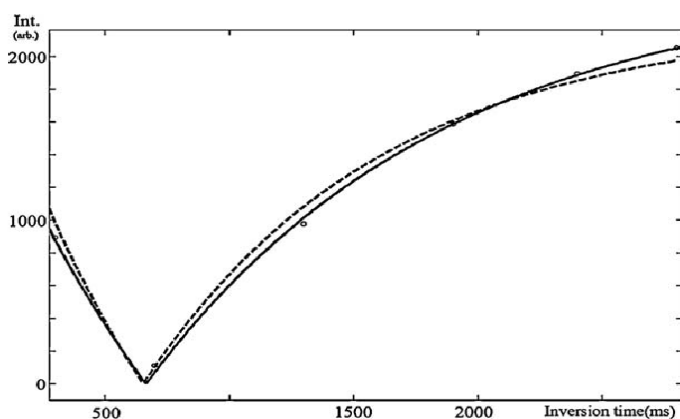
## Spektroszkópia

	Cho	Cr	NAA
átlag	1,77	6,25	8,78
CV(%)	21	25	14

**3. táblázat.** A patkány agyban proton spektroszkópiával mért metabolit koncentrációk mmol/l-ben.

Az átlagok és a koeficiencia varianciák (CV) vannak ábrázolva.

A voxel kézi shim-elése a megfelelő jelminőséghez elengedhetetlen volt. A 4. ábra egy patkány agyban mért reprezentatív proton spektrumot mutat. Az SNR az NAA csúcsra mérve ~17 ami lehetővé tenné a kisebb voxelméretet de a PRESS szekvencia gyári limitációi miatt ez nem lehetséges. Az átlagos víz koncentráció ( $W$ ) a patkány agyban  $78.0 \pm 0.5\%$ -v volt, amit a vízjel kalibrálásához felhasználtunk. A mért metabolit koncentrációk az NAA, Cr és Cho-nak megfelelően a 3. táblázatban láthatóak.



**7. ábra:** A T1 mérések kiértékelése során alkalmazott két- és három-paraméteres illesztések összehasonlítása. Az alkalmazott képletek és egyenletek a tézis módszerek részében kerülnek bemutatásra. A patkány agyban mért jel intenzitást ábrázoltuk az inverziós idő (ms) függvényében. A szaggatott és folytonos vonalak a két- és három-paraméteres illesztéseknek felelnek meg (ebben a sorrendben).

## II. IV. Konklúzió

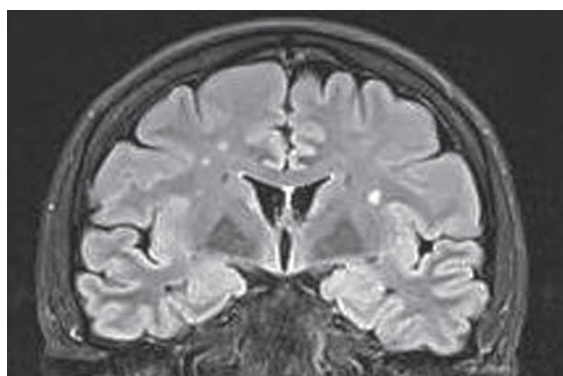
A patkány agyról kvantitatív  $T1$ ,  $T2$ ,  $ADC$  (bi-exponenciális megközelítéssel is) valamint MRS mérések készültek 3 T human scanneren. A mért  $T1$ ,  $T2$  és  $ADC$  adatok pontosnak bizonyultak és összehasonlíthatónak a dedikált nagy térerejű kisállat készülékek eredményeivel. Strukturális képalkotással akár mikroszkopikus szintű felbontás is elérhető. Eredményeink igazolják, hogy megbízható kvantitatív NMR mérések végezhetőek patkány agyban a modern nagy térerejű klinikai MR készülékekkel. A kísérletekhez nincs szükség speciális hardware vagy software alkalmazására. Mindazonáltal a humán scannerek korlátait a gradiens erősségben és a softwares lehetőségekben mindig szem előtt kell tartani. Az eredményeink remélhetőleg másokat is arra buzdítanak, hogy magas színvonalú kisállat MRI és MRS méréseket végezzenek klinikai scanneren.

## III. Migrénes betegek krónikus fehérállományi hyperintenzitásainak kvantitatív MRI vizsgálata

### III. 1 Bevezetés

A migrén elsődleges fejfájás rendellenesség amit visszatérő fejfájásos attackok jellemeznek

átmeneti autonóm idegrendszeri zavarokkal valamint az attackokat átmeneti fokális aura tünetei kísérhetik. MRI kutatási eredmények alapján a migrén önálló független rizikófaktora a szupratentoriális mély fehérállományi lézióknak, a "silent" anterior és posterior területi infarctusoknak valamint az infratentoriális hyperintenz lézióknak. A fehérállományi léziók prevalenciája az átlagos populációhoz képest magasabb és jelenlétük az életkorral nem korrelál. A léziók kialakulásának hátterében álló patogenezis nem ismert teljesen és hisztopatologiai analízise sem történt még meg ezeknek a szöveti elváltozásoknak. Habár az ismétlődő migrénes attackok különböző részeit érintik az agynak, a szöveti károsodás predilekciós helyeiben regionális eltérések vannak. A léziókat leginkább T2-súlyozott és "fluid-attenuated inversion recovery" (FLAIR) szekvenciák ábrázolják, úgymint többszörös ovoid vagy kör alakú körülírt jel hyperintenzitás a tentorium felett (mély és periventriculáris fehérállomány) és alatt (agytörzs, kisagy) (10. ábra). A nem konvencionális MRI vizsgálatok segíthetik az elkülönítést a vasculáris és nem vaszkuláris eredetű krónikus fehérállományi lézióknak. Általában ezek a mérések axon vesztéssel, gliális hipocellularitással és csökkent vérátáramlással járó szöveti károsodást mutatnak mind a krónikus ischaemiás és a demyelinizációs léziókban, de az utóbbiban de- és re-myelinizáció valamint astrogliosis egyaránt megfigyelhető. Mivel a fejlett MRI metodika lehetőséget ad a migrénhez asszociált fehérállományi hyperintenz léziók(WMH) hátterében rejlő patológiai folyamatok vizsgálatára, azt a célt tűztük ki, hogy különböző szöveti paramétereket mérünk kvantitatív MRI módszerekkel (pl.diffúziós és perfúziós képalkotás, T1 és T2 relaxációs idők) migrénes betegek supratentoriális fehérállományi hiperintenzitásaikban interictalis állapotukban. A kapott eredményeket patogenezis szempontjából (vaszkuláris hipotézis) értékeltük.



*10.ábra —3.0-Tesla-s MRI kép egy 32 éves aura nélküli migrénes betegről. Ovoid magas jelintenzitású területek láthatóak mindkét féltekei fehérállományban FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)képeken. A képen a jobb oldal reprezentálja a agy bal oldalát.*

### III.2 Eszközök és módszerek

**Alanyok.**—17 migrénes beteg (15 nő és 2 férfi, átlag életkor  $\pm$  standard deviáció [SD]  $41.1 \pm 11.2$  év, 19-65 év között) akiknél már előzetesen ismertek voltak a fehérállományi hyperintenz léziók került prospektív módon vizsgálatra a Pécsi Orvostudományi egyetem Neurológiai klinikáján, a Fejfájás Ambulancia keretein belül. A páciensek klinikai adatait a 4. táblázat mutatja. A betegek 2009-es vizsgálatait 2-5 éves nyomon követési periódus előzte meg. Két csoportra osztottuk őket az IHS klasszifikáció alapján: 10 páciens az aurával társult migrénes csoportba 7 páciens az aura nélküli migrénes csoportba került. Minden beteg 2-3 MRI vizsgálaton esett át az előzetes nyomon követési szakaszban T2, és FLAIR hyperintenzitásokat mutatva T1 hypointenzitás nélkül. A vizsgált betegek egyikének sem volt infratentoriális jelmenet eltérése, valamint a pontos értékeléshez volt legalább 1 olyan nagyméretű supratentoriális fehérállományi hyperintenz léziója aminek a kontralateralis homológ területe megtartott volt. A vizsgált fehérállományi hyperintenz léziók az előzetes nyomon követési periódusban nem mutattak méret vagy jelintenzitásbeli változást, így a végső MRI mérések

során legalább 2 évesek voltak. Mindezekből kifolyólag krónikus fehérállományi lézióként definiáltuk őket. Minden MRI mérés fejfájás és gyógyszer mentes időszakban készült. Minden pacienst részletes vizsgálatnak vettünk alá, hogy kizárjuk a fehérállományi leziókat okozó komorbiditásokat (4. Táblázat) valamint az egyéb fejfájást okozó szindrómákat. A betegeket a mérések után még 1 évig monitoroztuk, de a fizikai állapotukban és a fejfájásukban nem találtunk változást. Kontroll csoportként 17 korban és nemben egyező egészséges alany szolgált (15 nő és 2 férfi, átlag életkor  $\pm$  SD  $40.7 \pm 11.0$  év, 19-65 év között), akik fejfájás nélküli normális agy MRI-vel rendelkeztek. A vizsgálatainkat a helyi etikai tanács helybenhagyta.

Patients	Gender	Age (years)	Migraine Type	Disease Duration (years)	Attack Frequency (attack/month)	Chronic Disease†	Smoking	Locations of Voxels Containing WMHs
1	Female	19	With aura	5	3	Not known	No	L parietal
2	Female	25	Without aura	10	8	Not known	No	L occipital
3	Female	32	Without aura	14	2	Not known	No‡	R frontal
4	Female	38	Without aura	28	2.5	Not known	No	L frontal
5	Female	40	Without aura	20	3	Not known	No‡	R temporo-occipital
6	Male	41	Without aura	21	2	Not known	No	L frontal
7	Female	43	Without aura	25	10	Not known	No	L frontal
8	Female	43	With aura	24	1	Not known	No	R frontal
9	Female	44	Without aura	26	3.5	Not known	No	L frontal
10	Female	44	With aura	28	6	Not known	No	R frontal
11	Female	45	With aura	25	4	Not known	No‡	R frontal
12	Female	46	With aura	26	5	Not known	No	R frontal
13	Female	47	Without aura	25	8	Not known	No	L parietal
14	Female	50	Without aura	34	4	Not known	No	R frontal
15	Male	51	With aura	37	1	Not known	No	L frontal
16	Female	53	Without aura	35	2.5	Not known	No	L frontal
17	Female	65	With aura	45	.5	Not known	No	L frontoparietal

**4. Táblázat.— A vizsgált migrénes betegek klinikai adatai:** †A vizsgálatok kiterjedtek a korábbi fizikális vizsgálatokra, vérnyomás mérésekre, szérum, vizelet és liquor tesztekre, echokardiográfiára a hipertenzió kizárására, cukorbetegség, pajzsmirigy funkció, homocysteinemia, hypercholesterinemia, hyperuricemia, onkológiai, haematológiai, és fertőző betegségek, vasculitis, sclerosis multiplex, és szív eredetű emboliaforrás keresésére.

‡Dohányzás az anamnesisben

L = bal; R = jobb; WMH = fehér állományi hyperintenzitás

## MRI mérési protokoll és képanalízis

A vizsgálatok 3.0T-s klinikai MRI készülékkel (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) készültek, 40 mT/m erősségű gradiens rendszeren 12 csatornás phased array fejtekerccsel. A következő MRI szekvenciákat használtuk: T1- és T2-súlyozott valamint (3D) FLAIR képképzés, diffúzió súlyozott képképzés (DWI) és perfúzió súlyozott képképzés (PWI), proton mágneses rezonanciás spektroszkópia (1H-MRS), valamint T1 és T2 relaxációs idő mérések.

*A fehérállományi hyperintenz léziók felismerése.—* 3mm-nél nagyobb gócok T2-súlyozott és FLAIR képeken hyperintenz, T1-súlyozott képeken hypointenzitás nélküli megjelenéssel. Minden betegnél csak 1 lézió került a továbbiakban vizsgálatra. A vizsgált gócok legnagyobb átmérői 6 és 21 mm között voltak, és legalább 3 egymást követő szeletben ábrázolódtak (3 és 10 szelet között szórta) 3D FLAIR képeken. Minden vizsgált WMH a szupratentoriális mély fehér állományban lokalizálódott. Az MRI protokoll 45.5 percig tartott.

*Adat feldolgozás.—* A T1 - T2 relaxációs időket voxelenként standard exponenciális illesztéssel kalkuláltuk. Az ADC értékeket szabadkézi regions of interest (ROI)- módszerrel számoltuk, a

ROI-kat a fehérállományi léziókra illesztve és a b0 képekre rajzolva. A lézióknak megfelelően a kontralaterális homológ fehérállományban került a kontroll ROI-k mérése. Minden egyes A ROI-knak megfelelően b0, b500, és a b1000 intenzitások lettek monoexponenciálisan illesztve. A görbeillesztés és az adatfeldolgozás Matlab software segítségével történt a T1, T2, valamint ADC mérések esetében. A metabolitok kvantitatív feldolgozásához LCModel-t használtunk. Az N-acetyl-aspartate (NAA), glutamate/glutamine (Glx), creatine/phosphocreatine (Cr), choline (Cho), myo-inositol (mI), és lactate (Lac) metabolitok kerültek illesztésre (11. ábra). A perfúziós kiértékelést Siemens Leonardo Workstation Siemens Perfusion software -segítségével végeztük. A relatív agyi vérátáramlás (rCBF) valamint a relatív agyi térfogat (rCBV) került kiszámításra.

**Statisztikai analízis.**—A statisztikai tesztek IBM SPSS Software (version 19, SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) használatával végeztük. A normalitás tesztekhez Kolmogorov–Smirnov és Shapiro–Wilk módszereket alkalmaztunk. Mivel a változók a normál eloszlást nem követték nem parametrikus Kruskal–Wallis és Mann–Whitney *U*-tesztek alkalmaztunk a szignifikancia megítéléséhez. A statisztikai szignifikancia szintjét 0.05 -nél húztuk meg.

### III.3 Eredmények

A migrén alcsoportjai között nem volt statisztikai különbség az MRI mérések eredményeiben aminek következtében a továbbiakban egy csoportként kezeltük őket.

**Diffúziós Analízis.**— Az ADC értékek szignifikánsan magasabbak voltak a WMH+ migrén voxelekben mint a NAWM voxelekben a migréneseknél ( $P < .001$ ; 5. Táblázat, 12A ábra) és az egészséges alanyok kontroll alanyok voxeleinél. ( $P < .001$ ; Table 5, Fig. 12A). A migrénés és egészséges kontroll alanyok NAWM voxelei között statisztikai eltérést nem találtunk. (5. Táblázat, 12A ábra).

**T1 és T2 Relaxációs idő Mérések.**— Habár a T1 relaxációs idő a WMH+ migrénés voxeleknél a többi csoporthoz képest hosszabb volt, ez nem volt statisztikailag szignifikáns. (5. Táblázat, 12B ábra). A T2 idő a WMH+ migrénés voxeleknél szignifikánsan magasabb volt többi csoporthoz képest. ( $P < .002$ ; 5. Táblázat, 12B. ábra). A WMH- és az egészséges kontroll csoport voxelei között a T1-T2 idők között nem volt szignifikáns eltérés (5. Táblázat, 12B ábra).

**1H-MRS Mérések.**—Az NAA és a Cr koncentrációk a WMH+ migrénés voxelekben szignifikánsan csökkentek mind a WMH migrén (NAA  $P = .031$ , Cr  $P = .001$ ; 5. Táblázat, 12C ábra) mind az egészséges kontroll voxelekkel összehasonlítva (NAA  $P = .016$ , Cr  $P = .002$ ; 5. Táblázat, 12C ábra). A többi metabolittal való összehasonlítás nem mutatott statisztikai különbséget a 3 voxel csoport között. (5. Táblázat, 12C ábra). Laktát csúcs nem volt mérhető a vizsgálatok során

**Perfúziós analízis.**—A WMH+ migrén voxel csoportban a rCBF és rCBV értékek alacsonyabbak voltak mind a WMH- migrén mind az egészséges kontroll voxel csoportokkal összevetve, habár a különbség a statisztikai szignifikancia határát nem érte el. (5. Táblázat, 12D ábra).

## 2. Táblázat - Erdemények: a mért változók és a statisztikai feldolgozás

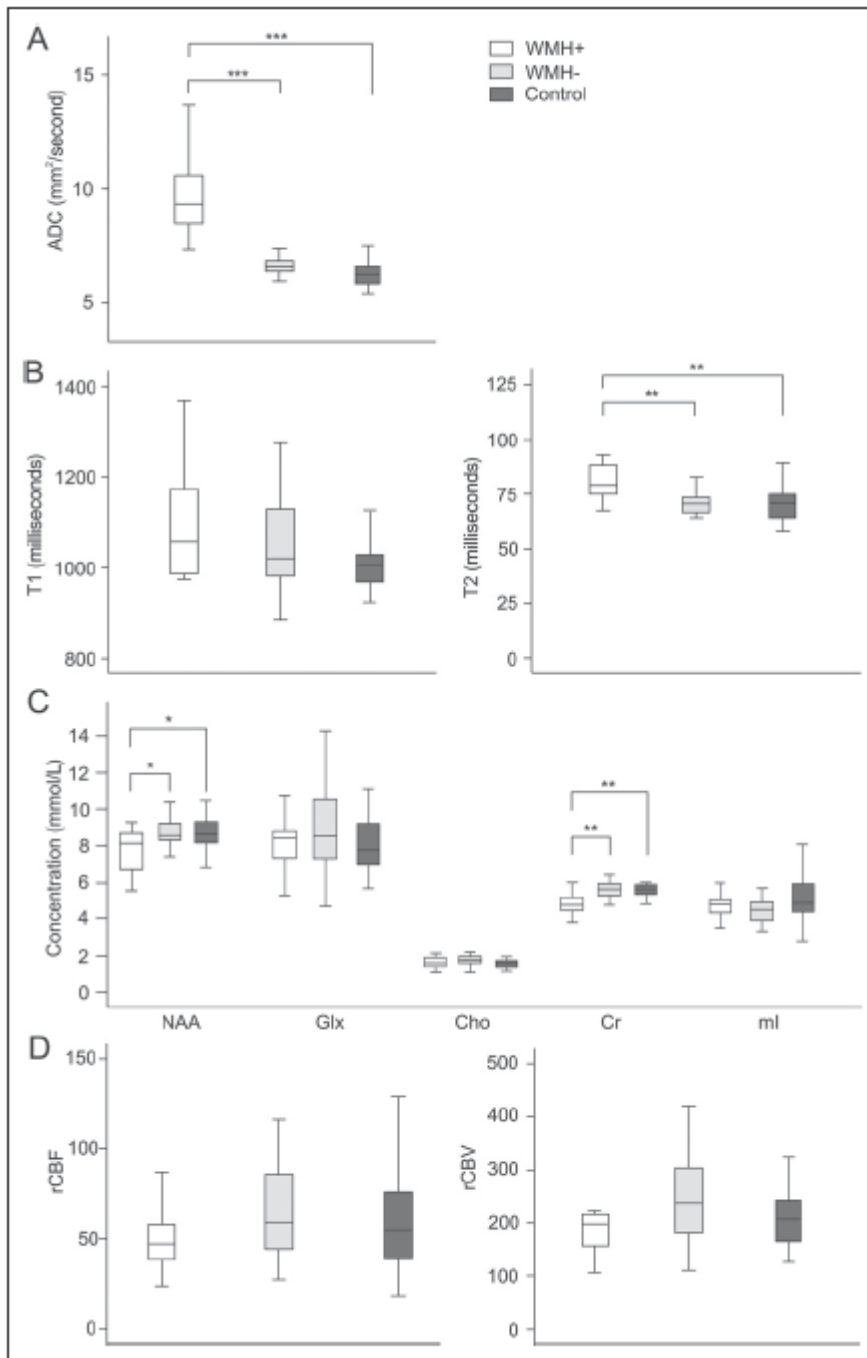
	WMH+ migraine voxel group (voxel number = 17†)			WMH- migraine voxel group (voxel number = 17†)			Healthy control voxel group (voxel number = 17†)			Statistics			
	Median	25th percentile	75th percentile	Median	25th percentile	75th percentile	Median	25th percentile	75th percentile	M-W test WMH+ vs WMH-	M-W test WMH+ vs control	M-W test WMH- vs control	K-W test
ADC (mm <sup>2</sup> /second)	9.39	8.37	10.75	6.64	6.29	6.92	6.21	5.76	6.67	$P < .001^{***}$	$P < .001^{***}$	$P = .085$	$P < .001^{***}$
T1 (milliseconds)	1057.00	983.60	1180.00	1019.00	969.60	1176.00	1006.00	964.00	1031.75	$P = .412$	$P = .069$	$P = .390$	$P = .191$
T2 (milliseconds)	79.00	74.82	89.13	70.01	65.57	74.26	70.30	62.75	75.32	$P = .002^{**}$	$P = .002^{**}$	$P = .682$	$P = .003^{**}$
NAA (mmol/L)	8.13	6.62	8.69	8.56	8.23	9.63	8.66	7.98	9.34	$P = .031^*$	$P < .016^*$	$P = .999$	$P = .031^*$
Glx (mmol/L)	8.55	7.31	9.03	8.66	7.17	10.91	7.76	6.92	9.90	$P = .610$	$P = .760$	$P = .433$	$P = .703$
Cho (mmol/L)	1.54	1.28	1.82	1.74	1.46	1.90	1.63	1.32	1.74	$P = .218$	$P = .865$	$P = .218$	$P = .342$
Cr (mmol/L)	4.77	4.39	5.27	5.63	5.26	5.96	5.61	5.24	5.83	$P = .001^{**}$	$P = .002^{**}$	$P = .683$	$P = .001^{**}$
mI (mmol/L)	4.81	4.13	5.23	4.53	3.91	4.99	4.86	4.30	6.16	$P = .563$	$P = .375$	$P = .160$	$P = .336$
rCBF	47.00	32.00	71.50	59.00	39.50	89.00	55.00	38.25	76.75	$P = .139$	$P = .589$	$P = .449$	$P = .362$
rCBV	198.00	150.00	218.00	236.00	176.00	329.00	204.00	162.00	243.50	$P = .098$	$P = .682$	$P = .176$	$P = .202$

\* $P < .05$ , \*\* $P < .01$ , \*\*\* $P < .001$ .

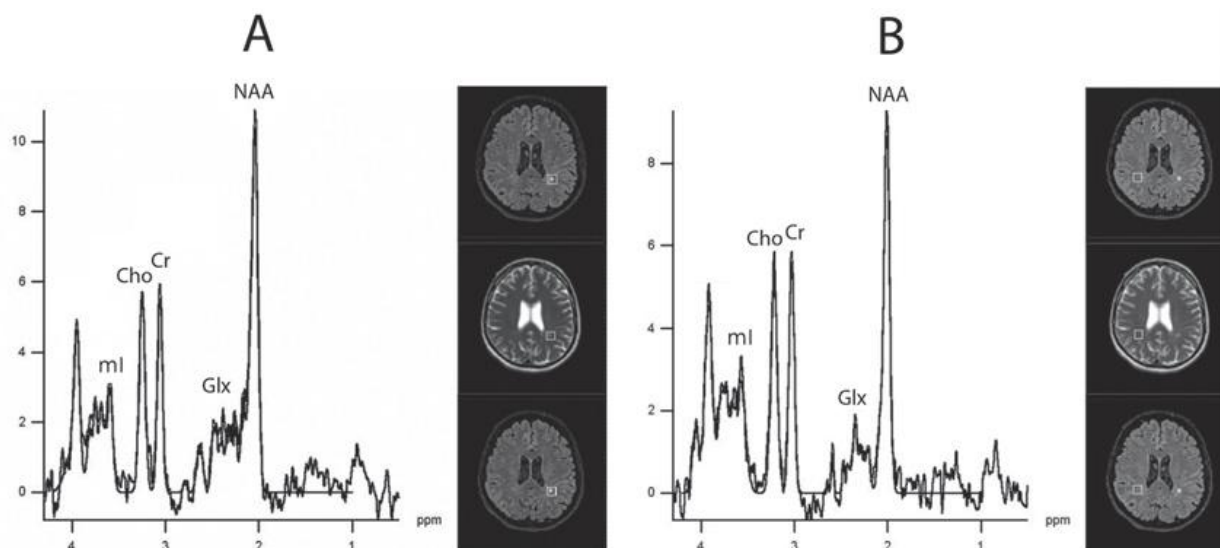
†Fifteen migraine patients' and healthy subjects' data were used for the statistical analysis of the T1 and T2 relaxation times, and the rCBF and rCBV measurements.

Because the measured variables did not follow the normal distribution, the data are represented by their median, and 25th and 75th percentile values. Only the significant differences are marked by the respective  $P$  values in the statistical section.

ADC = apparent diffusion coefficient; Cho = choline; Cr = creatine/phosphocreatine; Glx = glutamate/glutamine; mI = myo-inositol; M-W test = Mann-Whitney test; NAA = N-acetyl-aspartate; rCBF = relative cerebral blood flow; rCBV = relative cerebral blood volume; WMH = white matter hyperintensity.



**12.Ábra**—Eredményei és összehasonlítása az *apparens* diffúziós koefficiensnek (ADC) (A), T1 és T2 relaxációs időknak (B), agyi metabolit koncentrációknak (C), valamint a relatív agyi vérátáramlásnak (rCBF) és a relatív agyi vérvolumennek (rCBV) (D) a 12x12x12 mm single voxel-ben mérve a megfelelő csoportokban. A csoportok közötti statisztikailag szignifikáns különbségeket \* jelzi az ábrákon (\* $P < .05$ , \*\* $P < .01$ , \*\*\* $P < .001$ ). NAA = N-acetylaspartate; Glx = glutamate/glutamine; Cho = choline, Cr: creatine/phosphocreatine, ml: myo-inositol; WMH = fehérállományi hyperintenzitás.



**13. ábra.**—Összehasonlító kvalitatív proton mágneses rezonanciás spektrum az agy fehér állományának hyperintenz léziójából (A) valamint a kontralaterális normális megjelenésű fehérállományból (B) egy 38-éves aura nélküli migrénes betegnél point resolved spektroszkópiás szekvenciával mérve (TR/TE: 6000/30 ms). Kvalitatíve csak diszkrét metabolit eltérések sejthetőek, míg a kvantitatív megközelítés szignifikáns metabolit eltéréseket mutatott. A kép jobb oldala az agy bal oldalának felel meg. Cho = choline; Cr = creatine/phosphocreatine; Glx = glutamate/glutamine; ml = myo-inositol; NAA = N-acetyl-aspartate.

### III. 4 Konklúzió

Kvantitatív MRI mérések migrénes betegek krónikus fehérállományi hyperintenzitásaiban axonvesztéssel járó szöveti károsodást, gliális hypocellularitást valamint megnövekedett víztartalommal és extracellullaris térrel járó elváltozásokat mutattak.

A myelin lebomlására, asztrogliózisa valamint anaerob glikolízisre utaló eltérések nem ábrázolódtak. A mért elváltozások hasonlóak a krónikus ischaemiás stroke és az ischaemiás eredetű néma fehérállományi léziókban korábban leírtakhoz. A kapott eredményeink arra utalnak, hogy a vizsgált migrénes betegek fehérállományi hyperintenz gócainak kialakulása mögött leginkább microvascularis ischaemiás zavar állhat.

## IV. Kvantitatív MRI analízis huszonkét évnyi neuromyelitis optica kórlefolyás után fokális szöveti károsodást mutat az agyban.

### IV. 1. Bevezetés

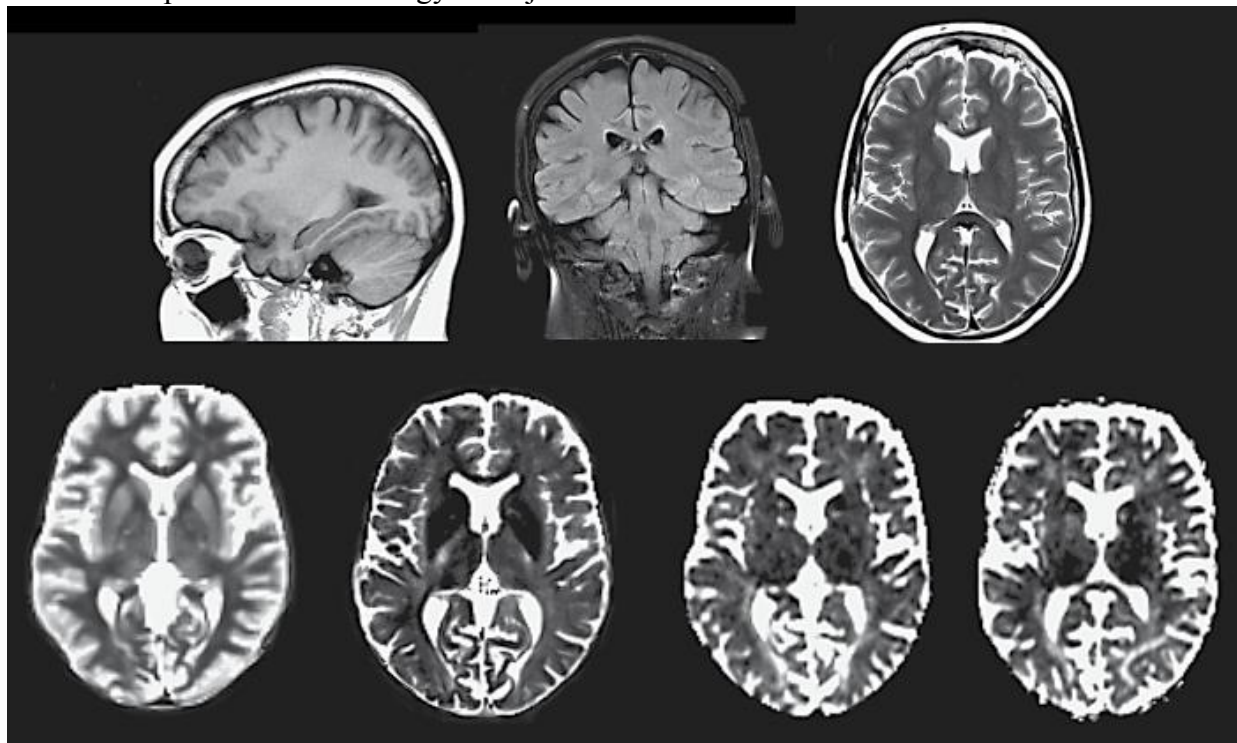
A neuromyelitis optica (NMO) egy gyulladáshoz és demyelinizációhoz vezető betegség a központi idegrendszernek amit leginkább relapszó optikus neuritisz és transzverz myelitisz jellemez. Anti-AQP4 antitestek a szérumban az esetek 60–90%-ban kimutathatók. Az NMO diagnosztikájában a leggyakrabban alkalmazott MRI szekvenciák: T1-súlyozott, T2-súlyozott és fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) az agyban számottevő eltéréseket nem

mutatnak. Longitudinális vizsgálatok mindemellett az esetek 80%-ában jelintenzitásbeli eltérést írtak le diffúzió súlyozott képalkotással (DWI) (gyorsult diffúzió). Ez krónikus szöveti károsodásra utal. Korábban néhány vizsgálat 8 évnél rövidebb lefolyású NMO-ban a ‘normális megjelenésű fehér állományt’ (NAWM) vizsgálva MR spektroszkópiával nem talált eltéréseket az egészségesekhez képest. Mi azt a célt tűztük ki, hogy multimodális kvantitatív MRI módszerekkel a víz diffúzióját, relaxációs tulajdonságait valamint a metabolitok koncentrációit megvizsgáljuk az agyban 22 évnyi NMO kórlefordulás után.

#### IV.2 .Eset bemutatás, Methodika

A helyi etikai bizottság és a beteg egyaránt beleegyezett a vizsgálatokba. A vizsgált nőbetegnél 8 éves korban alakult ki bilaterális optikus neuritisz (ON). Azathioprine kezelés ellenére évente 4-5 relapsus lépett fel. Négy évvel később súlyos myelitisz alakult ki. Az MRI hosszirányban kiterjedt transzverz myelitiszt mutatott. 10 alkalommal volt myelitisz relapszus az elkövetkező 3 évben. A szérumból anti-AQP4 antitestek sejt alapú módszerrel (Euroimmune, Lübeck, Germany) a beteg 29 éves korában kerültek kimutatásra.

20 korban egyező egészséges alany ( $30 \pm 10$  years) kvantitatív MRI adatait használtuk fel kontrollként a diffúziós és spektroszkópiás mérésekhez, melyek ugyan azokkal a szekvenciákkal és paraméterekkel lettek lemérve mint a paciens. Három rövid távú (3-, 4- és 5 éves betegség időtartam) anti-AQP4-szeropozitív NMO-ban szenvedő beteget is megvizsgáltunk, akiknek nem volt rutin képalkotással ismert agyi léziója.



**14. ábra.** 22 évnyi betegség után készült agyi MRI. A konvencionális MRI mérések nem mutattak jelmenetbeli eltéréseket amint azt a reprezentatív szagittális T1-súlyozott (a), koronális FLAIR (b) és axiális T2-súlyozott (c) szekvenciák mutatják. A T1 map (d) és a T2 map (e) megváltozott relaxivitást ábrázolt. Az ADC map magas diffúzivitású fehérállományi léziókat mutatott a többi képpel egyidőben mérve (f) valamint 6 hónappal később is. (g).

A vizsgálatok 3.0 T-s klinikai MRI készülékkel (Siemens Magnetom TIM Trio) készültek. A következő szekvenciákkal történtek mérések: pre és post kontrasztos 3D T1-súlyozott, FLAIR, DWI, T1 mérés inversion recovery TSE szekvenciával, T2 mérés Carr-Purcell-Meiboom-Gill



szekvenciával, kvantitatív proton spektroszkópia, T1, T2 és diffúziós paraméter illesztések történtek. A diffúziót bi-exponciális metodikával is kiértékeljük, melyhez a vizsgálandó régiókat a mono-exponenciális ADC map-eken jelöltük ki: 10-10 fehérállományi területet normál és emelkedett diffúzivitással az egész agy területében. A kontroll csoportban homológ régiók kerültek kiértékelésre. T1 és T2 analízishez nem volt kontroll csoport mérve, a páciens saját normál és eltérő relaxivitású területei kerültek összehasonlításra. A kvantitatív proton spektroszkópiás adatokat LC model-el dolgoztuk fel. Négy fehérállományi voxel került lemérésre ( $12 \times 12 \times 12 \text{ mm}^3$ ): 3 voxel magas diffúzivitású területekre és 1 voxel normál diffúzivitású területben helyeztünk el. A diffúziós MRI méréseket kétszer fél éves különbséggel végeztük el.

A kvantitatív paraméterek statisztikai kiértékeléséhez Mann-Whitney tesztet használtunk. A 3 lézióban mért spektroszkópiás adatokat szintén összehasonlítottuk egy egészséges kontroll csoporttal hogy az alacsony statisztikai megbízhatóság ellenére az esetlegesen fennálló tendenciákat megfigyelhessük.

### IV.3 Eredmények

#### 6. Táblázat 22 évnyi NMO betegség időtartam után a szürke és fehér állományban mért kvantitatív MRI paraméterek

Quantitative diffusion, T1 and T2 parameters				
	NAWM control <sup>a</sup>	NAWM patient <sup>b</sup>	Lesion patient <sup>b</sup>	p values <sup>c</sup>
ADC	6.3±0.6	6.3±0.4	8.5±0.5	<0.0001
ADCfast	12.3±1.7	11.2±0.7	14.1±0.1.1	<0.0001
ADCslow	1.0±0.5	1.1±0.4	1.4±0.5	n.s.
pfast	67.2±4.5	68.9±02.6	76.7±1.3	<0.0001
pslow	32.8±4.5	31.6±2.6	23.3±1.3	<0.0001
T1, ms		688.1±27	767.8±35	<0.0001
T2, ms		86.4±5	100.1±9	<0.0007

Quantitative spectroscopic measurements					
	WM lesion patient <sup>d</sup>	Contralateral NAWM, patient <sup>d</sup>	WM lesion average	Healthy control WM	p values <sup>e</sup>
NAA	7.8	10.1	7.7±0.7	9.0±1.1	<0.05
Cr	5.8	5.1	5.4±0.3	5.7±0.6	n.s.
Cho	1.6	1.4	1.6±0.1	1.6±0.2	n.s.
Ins	6.8	5.6	6.9±0.8	4.5±1.0	<0.001
Glx	11.1	6.3	8.0±2.5	8.5±2.0	n.s.

Minden adatot átlag ± SD formátumban ábrázoltunk. Minden metabolit koncentráció mmol/l-ben lett megadva. ADCfast és ADCslow a gyors és lassú frakciók ADC értékei ( $\text{mm}^2/\text{s} \times 10^{-4}$ ), pfast és pslow a %-os arányai a gyors és lassú diffúziójú víz frakcióknak. NAA: N-acethyl aspartate; Ins: myo-inositol; Glx: glutamine, glutamate; Cho = choline; Cr = creatin; n.s. =nemszignifikáns; WM = fehér állomány.

a 20 korban összeillő egészséges kontroll alanynál mérve

b A kvantitatív mérések során használt ROI-kat az ADC és relaxációs eltéréseknek megfelelően rajzoltuk körbe a kvantitatív paraméter map-eken, 10 normál és 10 megváltozott paraméterű fehérállományi területnek megfelelően az egész agyat lefedve (a kontroll csoportban ugyan ezen régiókat használtuk)

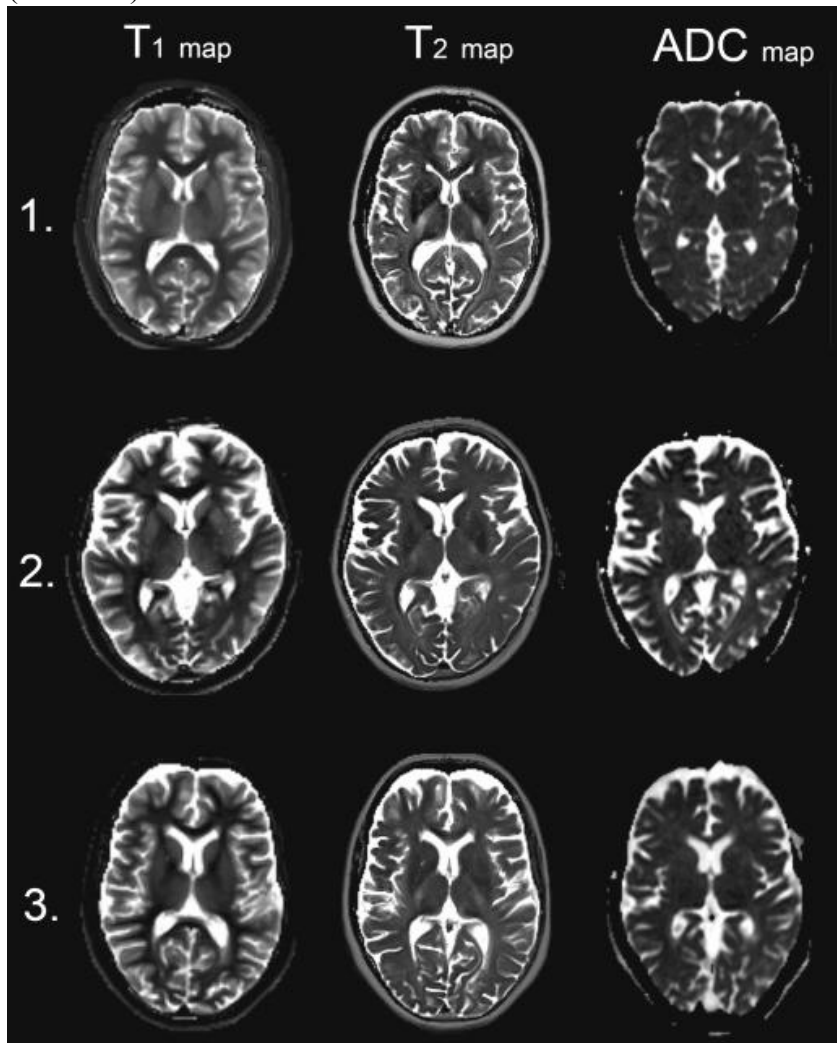
c Lézió vs. NAWM a beteg esetében.

d A fehérállományi léziók és a megfelelő kontralateralis NAWM területek a kvantitatív mapek-alapján kerültek kijelölésre.

e 3 lézió kvantitatív spektroszkópiával mért átlaga került összehasonlításra 20 egészséges kontroll alany adataival

A rutin T1, T2, FLAIR és poszt-kontrasztos 3-D T1 szekvenciákon nem ábrázolódott jelmenetbeli eltérés. Az ADC, T1 és T2 map-ek fehérállományi léziókat ábrázoltak emelkedett ADC értékekkel és megváltozott relaxációs tulajdonságokkal. (14. Ábra). Az ADC map alapján kijelölt 10 hyperintenz terület összehasonlítva 10 normál megjelenésű (NAWM) területtel, mind a mono- mind a bi-exponenciális diffúziós kiértékelés során szignifikáns eltérést mutatott: emelkedett mono-exponenciális ADC értékek, emelkedett gyors diffúziójú víz frakció arány és emelkedett ADC érték a gyors diffúziójú víz frakciónak megfelelően. (6. táblázat). A T1 és T2 paraméterek szintén szignifikánsan magasabbak voltak ezeknek a foltos területeknek megfelelően. Amikor a beteg 10 NAWM régiójában mért értékeket a 20 egészséges kontroll alany adataival hasonlítottuk össze csak a gyors frakció ADC értéke volt jelzetten alacsonyabb ( $p = 0.02$ ) (6. Táblázat) egyebekben eltérés nem volt kimutatható. A 3 rövid ideje NMO-ban szenvedő beteg esetében hasonló foltos eltérések nem voltak kimutathatóak (15. ábra).

Az összehasonlító spektroszkópiás mérések során csökkent N-acetyl aspartate (NAA) és emelkedett myoinositol (Ins) valamint glutamine és glutamate (Glx) szintek ábrázolódtak a kvantitatív paraméter eltéréseket mutató területeken az ép területekkel összehasonlítva (6. Táblázat). Ugyanezen adatokat az egészséges kontroll csoporttal összehasonlítva a léziókban az NAA szignifikánsan alacsonyabb míg az Ins emelkedett koncentrációjú volt (6. táblázat). A rövid ideje NMO-ban szenvedő betegek NAWM -je nem mutatott szignifikáns eltérést az egészséges kontrollokhoz képest. A 6 hónappal később megismételt MRI analízis ugyan azt a lézió mintázatot mutatta a hosszú ideje fennálló NMO-ban szenvedő betegnél mint korábban (14. Ábra).



**15.Ábra. 3 beteg kvantitatív MRI képei akik rövid ideje szenvednek NMO-ban**

*Kvantitatív T1, T2 és ADC mapek nem mutattak foltos fehérállományi területeket emelkedett diffúzióval és T1–T2 relaxációs idővel a rövid ideje beteg NMO csoportban. A betegség fennállása: 3 év (1), 4 év (2) és 5 év (3).*

## **IV. 5. Konklúzió-Diszkusszió**

A hosszú ideje fennálló (22 év) NMO betegség ellenére, a rutin T1 és T2 képalkotással az agy normális megjelenést mutatott a vizsgált betegnél. Ezzel szemben az ADC értékek a fehérállományon belül számos területen szignifikánsan magasabb értékeket mutattak, ami fokális szöveti károsodásra utalhat még azokon a területeken is ahol az AQP4 expresszió nem kiemelkedően magas. A diffúziós méréseknél a vizsgált b-érték sáv kiterjesztése egy mélyebb betekintést engedett a diffúziós változások megítélésében: egy gyors és egy lassú diffúziójú vízpopuláció vált mérhetővé. A magas ADC értékű NAWM területek esetében az ADC értékeket a gyors diffúziójú víz kompartment predominanciája határozza meg, hasonlóan az extracelluláris oedemák esetében korábban megfigyeltekhez, valamint a T1 és T2 relaxációs idők is emelkedtek, ami összhangban van a gyors diffúziójú víz kompartment növekedésével. A változás 10-15% körül van, ami alacsony kontrasztot ad a T1- és T2-súlyozott képeken, ezért ezek a területek is normális megjelenésűnek tűnhetnek. A korábbi nem kvantitatív proton spektroszkópia normális metabolit arányokat mutatott. Mi kvantitatív metabolit koncentráció méréseket végeztünk rövid TE és hosszú TR időekkel, hogy a T1 és T2 súlyozást a spektrumban minimalizáljuk a korábbi vizsgálatokkal ellentétben. A vizsgálataink során a tényleges metabolit relaxációs időket nem mértük meg a rendelkezésünkre álló limitált mérési idő következtében, de a vízmolekulák eltérő T1 és T2 relaxációs idői egyértelműen utalnak azok megváltozott voltára, így a rövid TR(1500-2000ms) és a hosszú TE(135ms) amit az előző vizsgálatokban használtak nem optimálisak és elfedhetik a tényleges eltéréseket. A méréseink során a megváltozott kvantitatív paraméterekkel rendelkező területekben csökkent NAA és emelkedett Ins volt mérhető, az ép területekkel (és a kontroll csoporttal) szemben. A metabolit szint változások, a megváltozott diffúziós és T1-T2 relaxációs paraméterek együtt axonvesztéssel járó szöveti degenerációra utalnak 22 év betegség lefolyás után NMO esetében, amik legalább 6 hónapig bizonyosan perzisztálnak. Hasonló eltéréseket a 3 rövid ideje fennálló NMO-s betegnél nem lehetett kimutatni. Mindazonáltal a foltos elváltozások eloszlása és mérete sokkal kiterjedtebb volt mint más véletlenszerűen felismert agyi lézió esetében más betegekénél. Ráadásul a konvencionális képalkotással ezek a fehérállományi léziók nem is voltak kimutathatóak.

Ilyen jellegű fehérállományi patológia több pusztán a myelitisz következtében kialakuló másodlagos elváltozásnál, és sokkal inkább primer patológiás folyamatra utal a fehér és szürkeállományban, ahogy ezt már más vizsgálatok is felvetették,

Összefoglalva az általunk elvégzett multimodális MRI mérések eredményeit hosszú ideje fennálló NMO esetében: (1) normális megjelenés a konvencionális MRI képeken; annak ellenére, (2) hogy alapos kvantitatív MRI analízis egyértelműen extenzív foltos területeket ábrázolt a normálisnak tűnő fehérállományban, megváltozott diffúziós és relaxációs paramétereket mutatva a rövid fennállási idejű NMO-val szemben, (3) ezekben a megváltozott paraméterekkel rendelkező területeken definitív metabolit koncentráció változások mérhetőek, melyek axon vesztésre és szöveti degenerációra utalnak, (5) a mért elváltozások 6 hónapig bizonyíthatóan fennáltak.

## **V. A szerző nemzetközi publikációi**

**The thesis is based on the following publications:**

1: **Aradi M**, Koszegi E, Orsi G, Perlaki G, Trauninger A, Toth A, Schwarcz A, Illes Z. Quantitative MRI Analysis of the Brain after Twenty-Two Years of Neuromyelitis Optica Indicates Focal Tissue Damage. Eur Neurol. 2013 Jan 10;69(4):221-225.

2: **Aradi M**, Schwarcz A, Perlaki G, Orsi G, Kovács N, Trauninger A, Kamson DO, Erdélyi-Bótor S, Nagy F, Nagy SA, Dóczi T, Komoly S, Pfund Z. uantitative MRI Studies of Chronic Brain White Matter

Hyperintensities in Migraine Patients.  
Headache. 2012 Dec 26. doi: 10.1111/head.12013.

3: **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. 2010 Mar 22.

#### **Egyéb publikációk:**

1: Steier R, **Aradi M**, Pál J, Perlaki G, Orsi G, Bogner P, Galyas F, Bukovics P, Janszky J, Dóczi T, Schwarcz A.: A biexponential DWI study in rat brain intracellular oedema.  
Eur J Radiol. 2012 Aug;81(8):1758-65.

2: Steier R, **Aradi M**, Pál J, Bukovics P, Perlaki G, Orsi G, Janszky J, Schwarcz A, Sulyok E, Dóczi T. The influence of benzamil hydrochloride on the evolution of hyponatremic brain edema as assessed by in vivo MRI study in rats. Acta Neurochir (Wien). 2011 Oct;153(10):2091-7;

3: Nagy SA, **Aradi M**, Orsi G, Perlaki G, Kamson DO, Mike A, Komaromy H, Schwarcz A, Kovacs A, Janszky J, Pfund Z, Illes Z, Bogner P., Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis. Magn Reson Imaging. 2013 Feb;31(2):286-95.

4: Cselik Z, **Aradi M**, von Jako RA, Lelovics Z, Juhász I, Egyházi Z, Bogner P, Repa I, Schwarcz A. Impact of infrared laser light-induced ablation at different wavelengths on bovine intervertebral disc ex vivo: evaluation with magnetic resonance imaging and histology.  
Lasers Surg Med. 2012 Jul;44(5):406-12.

5: Szalay C, **Aradi M**, Schwarcz A, Orsi G, Perlaki G, Németh L, Hanna S, Takács G, Szabó I, Bajnok L, Vereczkei A, Dóczi T, Janszky J, Komoly S, Örs Horváth P, Lénárd L, Karádi Z.  
Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study.  
Brain Res. 2012 Sep 14;1473:131-40.

6: Toth A, Kovacs N, Perlaki G, Orsi G, **Aradi M**, Komaromy H, Ezer E, Bukovics P, Farkas O, Janszky J, Doczi T, Buki A, Schwarcz A. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? J Neurotrauma. 2013 Jan 1;30(1):2-10.

7: File G, Bajzik G, Dóczi T, Orsi G, Perlaki G, Lelovics Z, **Aradi M**, Schwarcz A. Brain tissue water content determination based on T1 relaxation time of water and quantitative cerebral 1H MRS at 3T using water as an internal reference. Ideggyogy Sz. 2012 Sep 30;65(9-10):325-32.

8: Kamson DO, Illés Z, **Aradi M**, Orsi G, Perlaki G, Leél-Össy E, Erdélyi-Botor S, Pótó L, Trauninger A, Pfund Z. Volumetric comparisons of supratentorial white matter hyperintensities on FLAIR MRI in patients with migraine and multiple sclerosis. J Clin Neurosci. 2012 May;19(5):696-701.

9: Vereczkei A, Szalay C, **Aradi M**, Schwarcz A, Orsi G, Perlaki G, Karádi Z, Németh L, Hanna S, Takács G, Szabó I, Bajnok L, Mohos E, Lénárd L, Dóczi T, Janszky J, Komoly S, Horváth OP. Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation. Magy Seb. 2011 Dec;64(6):289-93.

10: Móricz P, Kiss P, Somogyvári K, **Aradi M**, Gerlinger I Objective assessment of olfactory rehabilitation after laryngectomy.. Clin Otolaryngol. 2011 Oct;36(5):518-9.

11: Orsi G, Perlaki G, Kovacs N, **Aradi M**, Papp Z, Karadi K, Szalay C, Karadi Z, Lenard L, Tenyi T, Plozer E, Gabriel R, Nagy F, Doczi T, Komoly S, Jokeit H, Schwarcz A, Janszky J. Body weight and the reward system: the volume of the right amygdala may be associated with body mass index in young

overweight men. *Brain Imaging Behav.* 2011 Jun;5(2):149-57.

12: Horváth RA, Schwarcz A, **Aradi M**, Auer T, Fehér N, Kovács N, Tényi T, Szalay C, Perlaki G, Orsi G, Komoly S, Dóczi T, Woermann FG, Gyimesi C, Janszky J. Lateralisation of non-metric rhythm. *Laterality.* 2011 Sep;16(5):620-35

13: Trauninger A, Leél-Ossy E, Kamson DO, Pótó L, **Aradi M**, Kövér F, Imre M, Komáromy H, Erdélyi-Botor S, Patzkó A, Pfund Z Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *Pain.* 2011 Feb;12(1):97-103

14: Auer T, Schwarcz A, **Aradi M**, Kalmár Z, Pendleton C, Janszky I, Horváth RA, Szalay C, Dóczi T, Komoly S, Janszky J. Right-left discrimination is related to the right hemisphere. *Laterality.* 2008 Sep;13(5):427-38

15: Bajzik G, Auer T, Bogner P, **Aradi M**, Kotek G, Repa I, Doczi T, Schwarcz A Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T1 of water.. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Jul;28(1):34-8

16: Auer T, Barsi P, Bone B, Angyalosi A, **Aradi M**, Szalay C, Horvath RA, Kovacs N, Kotek G, Fogarasi A, Komoly S, Janszky I, Schwarcz A, Janszky J. History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults. *Epilepsia.* 2008 Sep;49(9):1562-9

17: Auer T, Schwarcz A, Ezer E, Czeiter E, **Aradi M**, Hudvágner S, Janszky J, Büki A, Dóczi T. Diffusion tensor and functional MR imaging of severe traumatic craniocerebral injury at low magnetic field. *Ideggyogy Sz.* 2007 Nov 30;60(11-12):480-8

### **Köszönetnyilvánítás:**

A tézisemben bemutatott munka nem jöhetett volna létre a pécsi neuroklinikai kutató csoport önzetlen támogatása nélkül.

Először a kiemelt témavezetőmnek Schwarcz Attilának, valamint a társ-témavezetőimnek Janszky Józsefnek és Dóczi Tamásnak köszönöm a lehetőséget és a kitartó támogatásukat amivel a tudományos munkámat erős alapokra helyezték. Ők már egészen a kezdetektől végigkísértek és alapvetően meghatározóak voltak a tudományos érdeklődési köröm kialakulásában. Ehelyütt szeretném megköszönni a Pécsi Diagnosztikai Központ támogatását is, különösképpen Németh Bélának aki az anyagi és eszközbeli feltételeit teremtette meg a munkámnak, továbbá Kövér Ferencnek, Pfund Zoltánnak, Bogner Péternek, Komoly Sámuelnek és Illés Zsoltnak, akik hathatós segítségük mellett a gyakorlati klinikai kutatás irányába vezettek. Külön köszönetet érdemel Orsi Gergely, Perlaki Gábor, Szalay Csaba és Roy Steier akikkel nemcsak csoportként de barátokként is együtt dolgoztunk.

A továbbiakban köszönöm még Auer Tibornak és Berente Zoltánnak akik a kezdeteknél az alapokat megtanították. Végül és nem utolsó sorban köszönöm a PDK, a Pécsi Idegsebészeti Klinika és neurobiológiai laboratórium, valamint a Pécsi Tudományegyetem dolgozóinak minden közreműködését.