dc_1396_17

Mágneses rezonancián alapuló képalkotás alkalmazása és fejlesztése idegsebészeti kórképekben

MTA Doktori Értekezés

Dr. Schwarcz Attila



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Klinikai Központ Idegsebészeti Klinika 2017

1. Tartalomjegyzék

1. Tartalomjegyzék	2
2. Rövidítések jegyzéke	4
3. Bevezetés	8
4. Mágneses rezonanciás alapjelenség és módszerek bemutatása	12
5. Célkitűzések	46
6. Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában	49
6.1. Bevezető	49
6.2. Módszerek	50
6.3. Eredmények	53
6.4. Megbeszélés	55
7. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia	58
7.1 Bevezető	58
7.2 Módszerek	59
7.3 Eredmények	62
7.4 Megbeszélés	65
8. Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: in vivo agyödéma	
vizsgálatok	68
8.1 Bevezető	68
8.2 Módszerek	69
8.3. Eredmények	73
8.4 Megbeszélés	79
9. Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció	85
9.1 Bevezető	85
9.2 Módszerek	86
9.3 Eredmények	89
9.4 Megbeszélés	93
10. Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai	
gyakorlatban	97
10.1 Bevezető	97
10.2 Módszerek	99
10.3 Eredmények	101
	106

11. Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti	
műtétek tervezésénél	108
11.1 Bevezető	108
11.2 Módszerek	109
11.3 Eredmények	112
11.4 Megbeszélés	117
12. Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása	120
12.1 Bevezető	120
12.2 Módszerek	122
12.3 Eredmények	124
12.4 Megbeszélés	129
13. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt	132
13.1 Bevezető	132
13.2 Módszerek	133
13.3 Eredmények	136
13.4 Megbeszélés	139
14. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben	144
14.1 Bevezető	144
14.2 Módszerek	146
14.3 Eredmények	15(
14.4 Megbeszélés	156
15. Agyállományi mikrovérzések követése koponya traumában szuszceptibilitás	
súlyozott képalkotással (SWI)	161
15.1 Bevezető	161
15.2 Módszerek	162
15.3 Eredmények	166
15.4 Megbeszélés	168
16. Új eredmények összefoglalása	172
17. Doktori mű alapját képező közlemények jegyzéke	176
18. Köszönetnyilvánítás	178
19. Irodalomjegyzék	180

2. Rövidítések jegyzéke

AC	Comissura anterior
ACE	Addenbrooke-féle kognitív vizsgálat (Addenbrooke Cognitive Examination)
ADC	Látszólagos diffúziós koefficiens
ADC _{mono}	Látszólagos diffúziós koefficiens az alacsony b-érték tartományban monoexponenciális illesztéssel meghatározva
ADCgyors	Gyorsabban diffundáló víz frakció látszólagos diffúziós koefficiens értéke
ADC _{lassú}	Lassabban diffundáló víz frakció látszólagos diffúziós koefficiens értéke
B ₀	Alap mágneses tér az MRI készülékben
B ₁	Gerjesztő pulzus által létrehozott mágneses tér
b-érték	Diffúzió súlyozás erősségét mutató szám az MRI szekvenciákban
BOLD	Vér oxigén szintjétől függő (blood oxygen level dependent)
CC	Korrelációs koefficiens
CHESS	Kémiai eltolódás szelektív (chemical shift selective)
СТ	Komputer tomográfia (computed tomography)
DAI	Diffúz axon károsodás (diffuse axonal injury)
DTI	Diffúziós tenzor képalkotás
DWI	Diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion weighted imaging)
EEG	Elektroencephalogram
EPI	Gyors T2* súlyozott MR képalkotási szekvencia (echo-planar imaging)
EVD	Külső kamrai drainage (external ventricular drainage)
FA	Frakcionális anizotrópia
f _{gyors}	Gyorsabban diffundáló víz frakció százalékos aránya az összes vízmolekulához
FLAIR	Folyadék elnyomást alkalmazó MRI képalkotás (fluid attenuated inversion recovery)
FLASH	Gyors MRI szekvencia, ami alacsony kitérítésű szögekre épül (Fast low angle shot)

$f_{lass\acute{u}}$	Lassabban diffundáló víz frakció százalékos aránya az összes vízmolekulához
FLIRT	A oxfordi FMRIB intézet lineáris kép regisztrációs alkalmazása (FMRIB's Linear Image Registration Tool)
fMRI	Funkcionális mágneses rezonanciás képalkotás
FMRIB	Oxfordi kutatóközpont az agyi funkcionális képalkotás vizsgálatára (Oxford Centre for Functional MRI of the Brain)
FOV	Látómező (field of view)
FSL	MRI értékelő program csomag (FMRIB software library)
GCS	Glasgow kóma skála
GM	Szürke állomány (grey matter)
GOS-E	Glasgow kimeneteli skála kiterjesztett formája (Glasgow extended outcome scale)
IQ	Intelligencia kvóciens
M_0	Termális egyensúlyban jelenlévő, összes mágnesezettség a mintában, Z- tengely irányába esik
M_1	Mágnesezettség az XY síkban
M(0)	MR szekvencia alatt szaturáció hatására létrejövő, mágnesezettség a Z irányban (kisebb mint az M_0)
MD	Átlagos diffúzivitás (mean diffusivity)
MNI	Montreáli Neurológiai Intézet
MPRAGE	Magnetizáció előkészített, gyors akvizíciójú gradiens echo szekvencia (magnetization prepared rapid acqisition with gradient echo)
MR	Mágneses rezonancia
MRI	Mágneses rezonanciás képalkotás
MRS	Mágneses rezonanciás spektroszkópia
mTBI	Enyhe traumás agysérülés (mild traumatic brain injury)
MVC	Moláris víz koncentráció
NAA	N-acetyl-aszpartát
PC	Comissura posterior

PET	Pozitron emissziós tomográfia
PRESS	Spin echo alapú MR spektroszkópiás szekvencia (Point resolved spectroscopy)
ROI	Régió, amelyen az adatkiértékelés történik (region of interest)
SAR	Minta által elnyelt energia aránya az MRI vizsgálat alatt (Specific absortion rate)
SFO	Kéz nagyujjához történő érintése a többi kézujjnak (sequential finger-to- thumb opposition)
SPECT	Egy foton emisszióján alapuló komputer tomográfia (single-photon emission computed tomography)
SPM	Statisztikai paraméterek térképezése (statistical parametric mapping, MRI kiértékelő program csomag)
STEAM	Stimulált echo alapú MR spektroszkópiás szekvencia (Stimulated echo Acquisition mode)
STIR	Alacsony inverziós idejű MRI képalkotás (short TI inversion recovery)
SWI	Szuszceptibilitás súlyozott képalkotás
τ	Idő jelelölésére szolgál spektroszkópiában
T_1	Longitudinális relaxációs idő
T ₂	Transzverzális relaxációs idő
T ₂ *	Transzverzális relaxációs idő, melyet a lokális mágneses tér inhomgenitásai rövidítenek
TBI	Traumás agysérülés (traumatic brain injury)
TBSS	Idegpálya-alapú térbeli statisztikai kiértékelés (Tract-Based Spatial Statistics)
TE	Echo idő
TI	Inverziós idő
TMB	Traumás mikrovérzés (traumatic microbleeds)
TR	Repetíciós idő
TTC	Két-küszöbű korreláció (two-threshold correlation)
W	Víztartalom
WHO	Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

WM Fehér állomány (white matter)

3. Bevezetés

A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) megjelenése a diagnosztikában alapvető változást hozott, mind a klinikusok, mind a kutatók számára. A morphológiai képalkotás mellett, az MRI-vel olyan vizsgálatok is végezhetők, melyek korábban elképzelhetetlenek voltak: az emberi agy kognitív funkcióinak vizsgálata jó térbeli és időbeli felbontással, agyi idegpályák kimutatása vagy agyi metabolit szintek *in vivo* mérése. Azonban doktori munkám kezdetén, ezek a mágneses rezonaciára (MR) épülő módszerek nem voltak elérhetőek Magyarországon: nem csak a technika, hanem a know-how is hiányzott. Azért, hogy az új MR módszereket elsajátítsam több, hosszabb ideig tartó, külföldi tanulmányúton vettem részt Franciaországban és Németországban. A doktori műben bemutatott MRI vizsgálatok fejlesztése és alkalmazása, az eredeti megfigyelések mellett, jelentősen javította az idegsebészeti betegek diagnosztikai és terápiás lehetőségeit.

A doktori műben ismertetett tanulmányok három nagy csoportra oszthatók a tárgyalt pathológia, illetve a kifejlesztett MR módszerek szerint:

- 1. Agyödéma vizsgálata és in vivo víztartalom meghatározás.
- 2. Funkcionális MRI vizsgálat klinikai alkalmazása.
- 3. Koponyasérültek vizsgálata.

Agyödéma vizsgálata és in vivo víztartalom meghatározás

Az agyödéma vizsgálatával indult az MR módszerek fejlesztése, amivel az intézetünkben tradíciókkal rendelkező agyödéma kutatást kívántuk MRI módszerekkel kiegészíteni. A vizsgálatok kezdetén Barzó Pál és munkatársai által fejlesztett MRI módszereket alkalmaztuk [1, 2]. Célunk volt a víztartalom *in vivo* mérése agyödémában. A víztartalmat először gél fantomokban, majd állatkísérletekben határoztuk meg longitudinális relaxációs idő (T_1) értékek alapján [3, 4]. A pontos T_1 mérési módszer kidolgozása messze túlmutatott a rutin MRI diagnosztikán, a T_1 méréshez szükséges időt 30-40 percről 1-2 percre sikerült redukálni. Az eredmények egy része új ödéma ellenes vegyület (benzamil) hatásának feltérképezést tették lehetővé *in vivo* [5], másrészt az *in vivo* víztartalom meghatározás egy kvantitatív MR spektroszkópiai módszer kifejlesztéséhez szolgáltatott alapot [6].

Az agyödéma víztartalmán kívül, az ödémás agy szövetben jelenlévő vízmolekulák diffúziós tulajdonságait is vizsgáltuk. Az irodalomban az extra és intracelluláris vízterek

nagyságát diffúzió súlyozott képalkotás biexponenciális kiértékelésével próbálták mérni. Azonban eredményeinkből az igazolódott, hogy a biexponenciális jelleg a diffúzió súlyozott képalkotásban nem a szöveti kompartmentalizációt mutatja, hanem, valószínűleg a vízmolekulák fiziko-kémiai állapotát, kötöttségi fokát [7]. A megfigyeléseinket kiterjesztve, agydaganatban szenvedő betegek tumor körüli ödémáját is vizsgáltuk, és ennek megfelelően új ödéma klasszifikációt ajánlottunk [8]. Azaz, a klinikumban nem alkalmazható hisztopathológiai felosztás helyett (extra illetve intracelluláris vízszaporulat: vazogen illetve cytotoxikus ödéma), a diffúzió súlyozott képalkotásból számított, mérhető fizikai paraméterek szolgáltassanak alapot az agyödéma osztályozására.

Funkcionális MRI vizsgálat klinikai alkalmazása

A funkcionális MRI vizsgálatok fejlesztése Pécsen az epilepszia centrum megalakulásával együtt, illetve a centrumban dolgozó munkatársak kérésére történt. Ez az egyetlen olyan eljárás jelenleg, ami az emberi agy működését jó térbeli és időbeli felbontással képes nem invazívan vizsgálni. Magyarországon elsőként állítottunk be funkcionális MRI vizsgálatokat a klinikumban [9]. A módszert Magyarországon szintén elsőként alkalmaztuk idegsebészeti műtétek tervezéséhez, illetve sebészi navigációhoz [10]. Ezáltal az agydaganatokat nagyobb biztonsággal tudtuk eltávolítani, még akkor is, ha a daganat elokvens agyi központok szomszédságában helyezkedett el. Kezdetben csak alacsony térerejű MR készülék állt rendelkezésre a vizsgálatokhoz. Így nyilvánvalóvá vált, hogy ha komolyabb eredményeket is szeretnénk publikálni, akkor vagy az alacsony térerejű funkcionális vizsgálatokat kell validálni vagy az MR készüléket nagyobb térerejű, érzékenyebb készülékre kell cserélni. Mindkettő megtörtént.

Az alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatokat a göttingeni Max-Planck Intézet MR laborjával együttműködésben validáltuk [11]. Ennek köszönhetően, az irodalomban elsőként tudtuk kimutatni az epilepsziás roham terjedését az agyban funkcionális MRI vizsgálat segítségével [12].

Dóczi professzor úr támogatásával, megtörtént az alacsony térerejű MR készülék cseréje és egy modern nagy térerejű 3 Teslás MR készülék állt rendelkezésre a további kutatásokra. Evvel együtt a kutatócsoportunk is folyamatosan bővült, számos PhD és rangos publikáció született a módszertani fejlesztések klinikai alkalmazásával [5, 6, 10, 12-45]. Az eredményekre alapozva, pedig megalakult az MTA-PTE Klinikai Idegtudományi Képalkotó Kutatócsoport.

Koponyasérültek vizsgálata

A koponyasérülés a leggyakrabban előforduló idegrendszeri kórkép fiatal és középkorú felnőttek esetében. Középsúlyos és súlyos koponyasérültek esetében kimutattuk, hogy a szuszceptiblitás súlyozott MRI-vel látható agyállományi mikrovérzések a koponyasérülést követően nem statikusak, hanem időben változnak az akut szakban [43]. Az eredmények arra hívják fel a figyelmet, hogy a szuszceptibilitás súlyozott MRI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet, ha a mikrovérzések számából vagy volumenéből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára kívánunk következtetni. A betegség kimenetelére való következtetés fontos lehet kómás állapotban lévő, súlyos koponyasérültek esetében, mind a hozzátartozók, mind a klinikai gyakorlat számára.

Másik tanulmányunkban, az irodalomban az elsők között mutattuk ki, hogy enyhe koponya trauma esetében, a traumát követő több hét múlva is detektálhatóak strukturális károsodások [42]. Az eredményeket bemutató ábrák egyikét a Journal of Neurotrauma a 2013-as év, januári számának címlapjára tette (1.ábra).



1.ábra A Journal of Neurotrauma 2013-as januári számának címlapja. A címlapon az általunk kimutatott, 1 hónappal a trauma után is megfigyelhető, agyi strukturális eltérések ábrázolódnak piros színnel.

Annak kimutatása, hogy a hagyományosan "enyhének" nevezett koponyasérülésben is igazolható hosszú távú strukturális eltérés [42], paradigmaváltást hozhat e betegek megítélésében. A fenti eredmények alapján a poszt-traumás, nem ritkán elhúzódó kognitív tünetek inkább organikus, mint pszichogén eredetűek. Igazságügyi orvoslási, jogi aspektusként felmerül, hogy az enyhe koponyasérülés bizonyos esetei is 8 napon túl gyógyuló sérülésnek tekintendők.

Figyelembe véve, hogy a doktori értekezés alapjául szolgáló tanulmányok módszertana jelentősen eltérő, illetve a vizsgálatokban szereplő betegcsoportok alapvetően különböznek, így, a jobb érthetőség miatt, külön fejezetekben kerülnek bemutatásra az egyes vizsgálatok.

4.Mágneses rezonanciás alapjelenség és módszerek bemutatása

A mágneses rezonancia (MR) alapjelenségét egymástól függetlenül az Egyesült Államokban Felix Bloch a Stanford Egyetemen és Edward Mills Purcell a Harvard Egyetemen írta le 1946-ban. Mindketten Nobel-díjat kaptak a felfedezésükért. 1967-ben T.R. Ligon végezte az első MR vizsgálatot emberen. 1972-ben Paul C. Lauterbur volt az első, aki képalkotást tudott végezni MR segítségével, egy két dimenziós képet készített vízmintákról. 2003-ban Paul C. Lauterbur Peter Mansfielddel együtt Nobel-díjat kapott az MR képalkotást területén elért eredményekért.

Az MR képalkotás (MRI) napjainkra az egyik legmodernebb és legpontosabb képet adó non-invazív képalkotó eljárás lett, mellyel a teljes emberi test vizsgálható, számos betegség kimutatható általa. Ez a képalkotó módszer jelenleg a legrészletgazdagabb képet nyújtja az emberi testről.

Az MRI vizsgálat lényege öt pontban összefoglalható.

- 1. a vizsgált mintát, klinikai vizsgálatoknál az emberi testet, mágneses térbe helyezzük,
- 2. rádióhullámokkal besugározzuk,
- 3. kikapcsoljuk a rádióhullám adást,
- 4. egy antenna segítségével felfogjuk a minta, vagy az emberi test által visszasugárzott rádióhullámokat,
- 5. az így begyűjtött rádióhullámokat képpé alakítjuk.

Az MR jelenség alapjai

Az emberi testben nagy számban van jelen szén, oxigén, hidrogén, ill. nitrogén atom, ezek alkotják az emberi szervezetet. Ezek közül a hidrogén atom az egyetlen, ami természetes állapotában MR-rel gerjeszthető, továbbá a hidrogén atom fordul elő a legnagyobb számban, a szervezetünkben, elsősorban víz formájában. Alapvetően amikor MR képalkotásról beszélünk, akkor proton/hidrogén/víz képalkotásról beszélünk. A hidrogén protonok felfoghatók úgy, mint töltéssel rendelkező elemi részecskék, melyek forgó mozgást végző elemi részecskék elektromágneses teret hoznak létre. Összefoglalva a protonok felfoghatók parányi pörgő mágneseknek.

Szervezetünkben a protonok nyugalmi állapotban rendezetlenül helyezkednek el, azaz az elemi mágnesek semmilyen kitüntetett irányban nem rendeződnek. Azonban ha ezeket a kis forgó mágneseket (protonokat) statikus mágneses térbe helyezzük, akkor az alap mágneses

térhez képest kétféle módon fognak rendeződni: (i) egyrészt az alap mágneses térrel (B_0) egyező, azaz paralel, illetve (ii) az alap mágneses térrel ellenkező, azaz antiparalel irányba. Szobahőmérsékleten a paralel és antiparalel protonok számának az aránya 100.006/100.000 Teslánként (Tesla a mágneses tér mértékegysége).

Statikus mágneses térben a protonok egy meghatározott frekvencián fognak forogni, ezt a frekvenciát Larmor-frekvenciának nevezzük. A Larmor-frekvencia egyenlő a giromágneses együttható és a statikus mágneses tér nagyságának a szorzatával.

 $\omega = \gamma x B_0$

 $\omega = Larmor frekvencia$

 γ = giromágneses együttható

B₀ = statikus mágneses tér nagysága

A giromágneses együttható minden MR-el látható atommagra meghatározható, így pl. protonra 42,58 MHz/T; ¹³C-ra 10,71MHz/T; ³¹P-re 17,23MHz/T.

Ez a gyakorlatban azt jelenti, hogy egy 1,5T-s készüléken az emberi testben elhelyezkedő vízmolekulákban található protonok 63,87 MHz-s frekvenciával fognak forgó mozgást végezni: egyrészt a saját tengelyük körül, másrészt a B_0 irányának megfelelő tengely körül. Azt a speciális mozgást, amikor egy test nemcsak a saját tengelye körül, hanem még egy kitüntetett irány, jelen esetben a statikus mágneses tér körül is forgó mozgást végez precessziónak hívjuk. Tehát 1,5T-n a protonok 63,87 MHz-s frekvencián precesszálnak, míg egy 3T-s készüléken 127,74 MHz-n fognak precesszálni.

A statikus mágneses térbe helyezett protonok az alap térerőtől függően az előbb említett frekvencián forognak. Ha ezzel a rendszerrel energiát szeretnénk közölni, akkor ezen a precesszálási frekvencián kell elektromágneses sugarakkal gerjeszteni a mintát. Ezt a frekvenciát, amelyen energia közölhető a rendszerrel, rezonancia frekvenciának vagy Larmor frekvenciának hívjuk.

A protonok az alap mágneses tér hatására két populációba rendeződnek, melyek magasabb, illetve alacsonyabb energiaszinttel rendelkeznek. Az alap mágneses térhez képest paralel (alacsonyabb energia szint), illetve antiparalel (magasabb energia szint) rendeződést mutatnak. A precesszálási frekvencián leadott elektromágneses hullámmal válnak gerjeszthetővé és így energiát tudnak abszorbeálni.

A gerjesztési elektromágneses hullám hatására az alacsonyabb energiaszintről egyes protonok magasabb energiaszintre jutnak, tehát a paralel állásból antiparalel állásba kerülnek. Amennyiben a rendszert magára hagyjuk, akkor gerjesztés után a protonok visszatérnek a nyugalmi állapotba, azaz az antiparalel, magasabb energiaszintről a protonok egy része visszaáll a paralel, alacsonyabb energiaszintre. Ezt a jelenséget hívjuk relaxációnak.

A relaxáció folyamatát, mely a gerjesztés után a nyugalmi állapotba történő visszatérést jelenti, kétféle idő-állandóval tudjuk jellemezni, T_1 és T_2 időkkel. T_1 a longitudinális relaxációs idő, ami ahhoz kell, hogy a gerjesztés után a protonok 63%-.a visszatérjen a kiindulási állapotba. A T_1 időt az agy szövetben secundum-os skálán mérjük. A másik idő-állandó a T_2 , más néven transversalis relaxációs idő, mely a relaxáció során kisugárzott válasz rádióhullám lecsengésének a sebességét mutatja. A T_2 idő egyenlő azzal az idővel, amivel a válasz rádióhullám nulla időpontban mért (azaz közvetlenül a gerjesztés után) nagysága 36%-ra csökken. Megkülönböztetünk tovább még T_2 * relaxációs időt is, mely a minta/agyszövet T_2 relaxációját gyorsítja, pl. helyi mágneses gradiensek, ill. eltérő susceptibilitas (mágneses fogékonyság) miatt. A felgyorsult relaxáció miatt a válasz rádióhullám jelcsökkenése is gyorsabb, azaz gyorsabban tűnik el az MR jel. A T_2 és T_2 * időket millisecundumos skálán mérjük az agyszövetben.

A T₁ és T₂ relaxációs idők úgy is jellemezhetők, hogy a T₁ relaxációs idő a longitudinális relaxációt mutatja, azaz a statikus mágneses tér irányába történő relaxáció mérőszáma, a jelenség mögött a protonok paralel, antiparalel visszarendeződése áll. A T₂ relaxációs idő a transversalis síkban, tehát az alap mágneses térre merőleges síkban elhelyezkedő relaxációt mutatja, itt pedig elsősorban a protonok fázis-veszteséről van szó. A fázis-vesztés azt jelenti, hogy a gerjesztést követően a protonok nemcsak paralel helyzetből antiparalel helyzetbe jutnak, hanem a gerjesztő pulzus irányának megfelelően a transversalis síkban egy irányba mutatnak, fázis koherencia jön létre, fázisuk rendeződik, azaz a transzverzális síkban eredő mágnesezettség jön létre. Ez az eredő mágnesezettség az MR jel amit mérni tudunk. MR jelet csak a transzverzális síkban tudunk detektálni, longitudinális irányban a minta MR jele elveszik a nála jóval nagyobb statikus, alap mágneses térben (B₀).

Összefoglalva: a gerjesztést követően a gerjesztő elektromágneses hullám hatására energia nyelődik el a mintában/az emberi testben. A gerjesztés után a minta által visszasugárzott elektromágneses hullámot egy antennával tudjuk detektálni: ez az analóg MR jel, melyet digitalizálunk. Az antennával való detektálás az MR készülékben megegyezik páldául az autórádióban található antennával történő jel detektálással, azaz az időben változó

elektromágneses hullám az antennában áramot fog indukálni. Az indukált áram szintén időben változó nagyságú lesz. Az indukált áramot Eddy vagy Foucault áramnak hívjuk. Ez a jelenség hasonló ahhoz, amikor általános iskolában egy rúd-mágnest mozgattunk egy tekercs belsejében és a tekercsre kötött voltmérő segítségével az indukált áramot, ill. a feszültségváltozást tudtuk megfigyelni. Ugyanilyen indukált áram keletkezik a rádió antennában, illetve MR esetében, az MR vevő-tekercsben. Az MR jel nem más, mint a transzverzális síkban lévő időben változó mágnesezettség által indukált áram a vevő tekercsben. Az indukált áramot digitalizáljuk, majd képpé alakítjuk.

Az MR készülék felépítése

Az MR készülék felfogható egy rendkívül erős mágnesnek, mely létrehozza az alap B_0 mágneses teret. A mágneses tér hatására az emberi testben levő protonok a térrel egyező, vagy azzal ellentétes irányban fognak rendeződni. A statikus mágneses teret napjainkban már nem permanens mágnesek biztosítják, hanem szupravezető mágnesek. Ez azt jelenti, hogy egy folyékony héliumban levő szupravezető tekercsben áram kering. Vannak olyan szupravezető mágnesek is, amelyeknek nem egy hűtőköpenye, hanem két hűtőköpenye van, azaz a folyékony hélium mellett folyékony nitrogén is segíti a szupravezetést, azaz a közel 100%-os hatásfokú áramvezetést. Az MR készüléknek a statikus mágneses terét megszűntetni csak úgy lehet, ha a hűtőköpenyben levő folyékony héliumot, vagy két köpenyes készülék esetén a folyékony nitrogént is elpárologtatjuk. A hélium és a nitrogén elpárolgása után a mágneses tér azonnal megszűnik. Ezt a jelenséget quench-nek hívjuk. A mágneses tér megszűntetése csak vészhelyzetben ajánlott, ugyanis a folyékony hélium visszatöltése és a mágneses tér újra generálása, azaz a szupravezető mágnes újragerjesztése, igen költséges.

Az MR mágnes burkolata alatt a statikus mágneses teret fenntartó szupravezető tekercs mellett további tekercsek helyezkednek el. Ilyenek a shim tekercsek, melyek arra szolgálnak, hogy a statikus mágneses teret homogénné tegyék. Ugyanis a szupravezető tekercs által létrehozott alap mágneses tér inhomogén. A mágneses tér inhomogenitása azt jelenti, hogyha egy vízmintát helyezünk a mágnes közepére, akkor a homogén mintában (tiszta víz) a protonok nem azonos frekvencián fognak precesszálni a mágneses tér inhomogenitása miatt. Azaz nagyon eltérő Larmor-frekvencia tapasztalható. A shim tekercsek segítségével plusz elektromágneses mezőt tudunk bekapcsolni, mely a statikus mágneses teret kiegyenlíti, részben homogenizálja. Ha shimelésről beszélünk, akkor meg kell említeni, hogy van aktív, ill. passzív shim, mindkettő az alap mágneses tér

homogenitásának javítására szolgál. Passzív shim esetében általában fém lapokat helyeznek el a mágnes burkolata alá, mellyel a mágneses teret lehet úgy torzítani, hogy az minél homogénebb legyen. Aktív shim esetében legtöbbször a gradiens tekercseket használjuk fel, azaz a gradiens tekercsekre adott feszültséggel tudjuk tovább javítani az alap mágneses tér homogenitását.

A gradiens tekercsek a képalkotást is lehetővé teszik. A gradiens tekercsek úgy képzelhetők el, hogy a tér 3 irányának, "X", "Y", "Z" iránynak megfelelően tudnak a térben lineárisan változó mágneses teret létrehozni. Így a térben lineárisan tudják a statikus homogén mágneses teret modulálni, tehát a tér minden egyes pontján egy kicsit eltérő lesz az alap mágneses tér. A gradiens tekercsek mellett, szintén a mágnes burkolata alatt található a test-tekercs, mellyel homogén gerjesztést tudunk végezni. Az MR készülékben a mintához közel általában külön vevő-tekercset is alkalmaznak, ezzel történik a gerjesztett protonok által indukált áram detektálása. A vevő-tekercs megfelel a rendszer antennájának.

Az előbb említett tekercseket, a gradiens, a gerjesztő, ill. vevő-tekercseket számítógép vezérli. A gerjesztő és a gradiens tekercsekre számítógép és erősítő segítségével tudunk előre generált, elektromágneses hullámformákat juttatni. A vevő-tekercsben indukált áramot is számítógép segítségével tudjuk detektálni. A tekercsben indukálódott analóg jelet előbb digitalizáljuk, azaz számokká alakítjuk át, és ezt a számsort a számítógép segítségével tároljuk, ez képezi a nyers MR adatot.

Az MR adatokat megfelelő matematikai algoritmus, általában Fourier transzformáció segítségével dolgozzuk fel. A digitalizált, feldolgozott hullámokból áll elő MR képalkotás esetében az MR kép, spektoszkópia esetében az MR spektrum.

Az MR jel detektálása két csatornán keresztül történik, az egyik csatornát, valós, a másikat képzetes csatornának hívjuk. A kettő között a detektálásban 90 fokos fázis eltolódás van. Ennek az a jelentősége, hogy a gerjesztés után az "XY" síkban (azaz a statikus B₀ mágneses térre merőlegesen) meg tudjuk határozni a mágnesezettség aktuális irányát. Tehát a nagyság mellett a mágnesezettség iránya is meghatározható minden egyes időpillanatban a gerjesztést követően.

A könnyebb érthetőség szempontjából fontos tisztázni, hogy az egységnyi mágnesezettséget képviselő proton atommagok rendeződnek a gerjesztés hatására, és ilyenkor már egy összegzett mágnesezettség alakul ki. Tehát ekkor már nem az egyes protonok elemi mágnesezettségéről, hanem eredő, össz-mágnesezettségről beszélünk. Az XY síkban mérhető össz-mágnesezettséget M₁-el szoktunk jelölni. A termális egyensúlyban lévő Z irányba mutató, kiindulási össz-mágnesezettséget pedig M₀-al.

T_1 és T_2 és proton sűrűség súlyozás a képalkotásban

A T_1 és T_2 relaxációnak megfelelően a képalkotásban T_1 és T_2 súlyozott képekről beszélünk. A T_1 súlyozott kép azt jelenti, hogy a szövetek eltérő longitudinális relaxációs ideje kontrasztként nyilvánul meg. Minél nagyobb a T_1 különbség, annál nagyobb kontraszt lesz a képen két eltérő T_1 értékkel rendelkező struktúra között. Hasonlóan a T_2 súlyozott kép azt jelenti, hogy a szövetek transversalis relaxációs ideje eltérő, és az eltérő T_2 idők kontraszt különbségben nyílvánulnak meg. Minél nagyobb a T_2 különbség, annál nagyobb kontraszt lesz a T_2 súlyozott képen. A proton sűrűség súlyozott képeken a kontrasztot a szövetek eltérő proton tartalma adja, a nagyobb proton sűrűségű szövet világosabb, míg az alacsonyabb proton sűrűségű szövet sötétebb lesz a képeken.

Echo idő és repeticiós idő hatása a T_1 , T_2 és proton sűrűség súlyozásra

Az MR mérésnek, képalkotásnak két fontos, általunk állítható paramétere van, az egyik az echo idő (TE), ami a gerjesztés és a jel detektálás között eltelt időt mutatja. A másik, általunk állítható paraméter, a repeticiós idő (TR), ami a gerjesztések között eltelt időt mutatja.

Abban az esetben, ha az echo idő rövid és repeticiós idő is rövid, akkor T_1 súlyozásról beszélünk. A T_1 súlyozás során, a rövid repeticiós idő miatt, a kisebb T_1 idejű szövet gyorsabban tér vissza a kiindulási állapotba, és ezért nagyobb jelet fog adni. Ezzel ellentétben, a hosszú T_1 idejű szövet lassabban tér vissza a kiindulási állapotba, így kisebb jelet fog adni. Mivel az echo idő rövid, ezért T_2 szerint ebben az esetben minimális a jel vesztés, azaz gyakorlatilag nincs T_2 súlyozás.

Amennyiben az echo idő hosszú és a repeticiós idő is hosszú, úgy T₂ súlyozásról beszélünk. Ebben az esetben a hosszú repeticiós idő miatt elegendő idő telik el ahhoz, hogy a szövetek kiindulási mágnesezettsége visszatérjen az egyes gerjesztések között, így T₁ súlyozás nem jön létre. Ellenben a hosszú echo idő miatt a kicsi T₂ idejű szövet hamar elveszti a mágnesezettséget, míg a hosszabb T₂ idejű szövet mágnesezettsége megmarad, így T₂ súlyozás jön létre. Abban az esetben, hogyha a repeticiós idő hosszú (nincs T₁ súlyozás) és az echo idő rövid (nincs T₂ súlyozás), akkor proton sűrűség súlyozott képről beszélünk.

A T_1 és T_2 súlyozás a neuro-radiológiai képalkotás során úgy azonosítható leegyszerűsítve, hogy a T_1 súlyozott képeken az agy szürkeállománya szürkének látszik és az agy fehérállomány fehérnek, míg a T_2 súlyozott képeken a szürkeállomány világosabb, a fehérállomány sötétebb. A T_1 súlyozott képeken a liquor sötétnek látszik, a T_2 súlyozott képeken a liquor pedig fehér színű. A T_1 és T_2 súlyozás jól kihasználható pl. kóros szövet, daganat, vagy ödémás fehérállomány kimutatására. Az ödéma mint szabad víz képzelhető el a fehérállományi rostok között. Az ödéma hatására a T₁ illetve a T₂ idő is megnyúlik, így az ödéma a liquorhoz hasonlóan – ami szintén szabad víz – a T₁ súlyozott képeken sötét, a T₂ súlyozott képeken pedig világos lesz.

Amennyiben az echo időt változtatjuk, azaz képeket készítünk különböző echo idővel, akkor a képeket felépítő voxelek intenzitása csökkeni fog T_2 idő függvényében. A csökkenő intenzitás értékekre exponenciális függvényt illesztve megkapjuk a T_2 időt (2.ábra és 3.ábra).



2.ábra Az MR intenzitások exponenciális csökkenését mutatja az ábra az echo idő (TE) függvényében. I = a mért intenzitás, I_0 termális egyensúlyban mért intenzitás, T_2 a transzverzális relaxációs idő.



3.ábra Az echo idő növelésével (a képen 38,1ms-228,6ms) tudunk T₂ súlyozást elérni. Az első kép még proton denzitás súlyozást mutat, majd az agyszövet MR jele folyamatosan csökken, azaz az agyszövet egyre sötétebb lesz. A hosszú T₂ idejű liquor MR jele alig változik, így az magas jelet ad végig a T₂ súlyozott képeken.

Ha a repeticiós időt változtatjuk, akkor az intenzitás növekedni fog a repeticiós idő függvényében (4.ábra), és az erre illesztett exponenciális görbe megadja az adott szövet T_1 értékét. Az egyes repetíciós időknek megfelelő T_1 súlyozott képek az 5.ábrán láthatók.



4.ábra Az MR intenzitások exponenciális növekedését mutatja az ábra a repeticiós idő (TR) függvényében. I = a mért intenzitás, I_0 termális egyensúlyban mért intenzitás, T_1 a longitudinális relaxációs idő.



5.ábra T_1 súlyozás látható a képeken. Az első kép erősen T_1 súlyozott, majd az utolsó kép proton denzitás súlyozást mutat, ahogy a repeticiós idő (TR) nő. Az agyszövet illetve a liquor MR jele is folyamatosan nő, azaz az agyszövet és a liquor is egyre világosabb lesz. A T_1 súlyozott képeken a (TR = 300ms) a szürkeállomány szürke míg a fehérállomány fehér/világosabb árnyalatú.

 T_1 súlyozást nem csak a repeticiós idő változtatásával, hanem az úgynevezett inverziós idő változtatásával is elő tudunk idézni. Az inverzió azt jelenti, hogy a kiindulási mágnesezettséget, amely a B_0 mágneses térrel egy irányba mutat, egy 180 fokos pulzus segítségével invertáljuk. Így, a protonok által felépített összes mágnesezettség (M_0), nem paralel, hanem teljesen antiparalel irányba fog mutatni (- M_0).

A jel detektálása az inverziót követően az inverziós idő (TI) elteltével történik, egy 90 fokos gerjesztő pulzus segítségével olvassuk ki a longitudinális irányban lévő mágnesezettséget. A TI a 180 fokos invertáló és a 90 fokos gerjesztő pulzusok között eltelt idő. A TI idő függvényében láthatjuk a jel intenzítás változását a 6.ábrán.



6.ábra Az MR intenzitások előbb exponenciálisan csökkennek, majd az inverziós pont után exponenciális növekednek az inverziós idő (TI) függvényében. I = a mért intenzitás, I_0 termális egyensúlyban mért intenzitás, T_1 a longitudinális relaxációs idő.

Az inverziós képalkotásnak az a jelentősége, hogy még nagyobb T_1 szerinti kontrasztot tudunk nyerni az eltérő T_1 idejű szövetek között. Sőt, lesz olyan időpillanat is, amikor az inverzió után annyit várunk, hogy a longitudinális mágnesezettség a 0 ponton haladjon át, azaz egy adott szövetből nem fogunk jelet kapni (7.ábra).



7.ábra Ahogy az inverziós idő (TI) nő (a képen 200 ms - 6000ms), úgy tudunk T_1 súlyozást elérni. Az inverzió különlegessége az, hogy amikor az inverziót követően a mágnesezettség áthalad az Y tengelyen a 0 ponton, akkor a jel eltűnik. A képeken egy jel csökkenés majd jel növekedés figyelhető meg. A liquor MR jele ebben az esetben 1800ms TI-nél tűnik el, míg a fehérállomány 300-500 ms TI-nél.

Így pl. zsír, vagy víz elnyomásos képeket is készíthetünk, azaz az inverziós időt úgy választjuk meg, hogy adott időpontban vagy a zsír (STIR - (Short TI Inversion Recovery szekvenciánál), vagy a víz (FLAIR - Fluid Attenuated Inversion Recovery szekvenciánál) nem ad jelet, tehát a zsírtartalmú vagy víztartalmú szövet sötét lesz. Ezekben az esetekben zsír, vagy víz elnyomásos szekvenciáról beszélünk.

A képalkotás alapjai

Az MR készülékben a gerjesztő/adó, ill. a vevő tekercseken kívül gradiens tekercsek is találhatók. A gradiens tekercsek a tér 3 irányának megfelelően, azaz X, Y, Z irányoknak megfelelően képesek mágneses teret létrehozni, mely lineárisan változik a mágnes belsejében a térbeli pozíciótól függően. Például a Z irányú gradiens általában egybeesik a mágnes hossztengelyével, a vizsgált alany lábától a fejéig változtatja meg az alap mágneses teret. Egy 1,5 T-s készülék esetében, a 64 MHz-es Larmor frekvenciát modulálja, ennek a modulációnak a nagysága pár ezer Hz-ig terjed. Például, a beteg fejénél nagyobb lesz a mágneses tér, mint a lábánál, ezáltal a beteg fejénél a precesszálási frekvencia (pl.:64,5MHz) nagyobb lesz, mint a beteg lábánál (pl.: 63,5 MHz). Ennek megfelelően egy

térbeli kódolást hozunk létre, ugyanis a Larmor-frekvencia a térbeli elhelyezkedésnek lesz a függvénye. A Z irányú gradiens megfelelhet a szelet kiválasztó gradiensnek is, azaz egy adott frekvencia tartomány megfelel egy térbeli helytartománynak, azaz szeletvastagságnak. A másik két irányba, tehát X, és Y irányba frekvencia és fáziskódolást tudunk létrehozni. A frekvenciakódolás azt jelenti, hogy a kiolvasás alatt egy gradienst bekapcsolva tartunk folyamatosan, akkor a kiolvasás alatt a frekvencia szintén a térbeli pozíció függvénye lesz. A fáziskódolás azt jelenti, hogy a szekvencia során rövid időre kapcsolunk be, például Y irányban egy gradienst. Amíg a gradienst rövid időre bekapcsolva tartjuk, addig a tértől, ill. a gradiens erősségtől függően lesznek protonok, amelyek nagyobb sebességre tesznek szert, míg lesznek olyan protonok, melyeknek a sebessége csökken. Majd mikor a fáziskódoló gradienst kikapcsoljuk, akkor minden proton visszatér a kiindulási frekvenciára (azaz forgási sebességük egyenlő lesz), azonban a fázis különbséget a rendszer megtartja, mely a kiolvasás alatt felhasználható a térbeli kódolásra.

Standard MR képalkotás esetén a mérési idő egyenlő a repetíciós idő, a fáziskódoló lépések száma, és az átlagolások számának szorzatával.

- Mérési idő = TR*NGy*NEX
- TR: repetíciós idő,
- NGy: a fáziskódolás lépések száma (sorok száma)
- NEX: átlagolások száma (gerjesztések száma, number of excitations)

Egy repeticiós idő alatt egy darab MR jel detektálható, az MR jel a képalkotás során mindig az egész mintából/egész szeletből érkezik. Első lépésben a fáziskódoló gradiensünk nagysága nulla, tehát csak szelet kiválasztás és frekvenciakódolás történik. Következő lépésben a fáziskódoló gradiens nagysága változik, tehát az egész mintában egy fázis eltolódást hozunk létre. Majd a fáziskódoló gradiens nagyságát minden repeticiós idő alatt változatva, fáziskódolást tudunk létrehozni. Az így gyűjtött MR jeleket úgynevezett hullámtérbe, K térbe gyűjtjük. A K tér a digitalizált MR jelek kétdimenziós halmaza. A K tér egyik iránya megfelel a frekvenciakódolásnak, a másik iránya pedig a fáziskódolásnak. A K térben levő MR jelek száma pedig megegyezik a fáziskódoló lépések számával, azaz, hogyha 64 db fáziskódoló lépésszámunk van, ez a K térben 64 darab sornak fel meg, azaz 64 darab MR jelet gyűjtöttünk. A hullámtér, K tér azért is fontos, mert ennek a kétdimenziós Fourier transzformációjával áll elő az MR kép (8.ábra).



8.ábra A bal oldalon látható a K térben, szürke skálán megjelenített digitalizált MR jelek összessége. Azaz, minden képpontban, a K térben, az adatgyűjtés során indukált áramhoz tartozó mértékegység nélüli szám található. A K tér függőleges iránya a fázis kódolásnak, míg vízszintes iránya a frekvencia kódolásnak felel meg. A K térben lévő 2 dimenziós számsorozat (mátrix) Fourier transzformációja eredményezi azt a két diemnziós számsort, amit szürke skálán megjelenítve, MR képként ismerünk (jobb oldal).

Valójában a K térből hasonlóan a két csatornás jeldetektáláshoz egy valós és egy képzetes K tér adat áll rendelkezésünkre. Mind a valós mind a képzetes K tér adatot Fourier transzformálva egymást kiegészítő valós és képzetes képeket kapunk, amelyeknél egy egyszerű Pitagorasz-tételt alkalmazva előáll a magnitúdó kép, amely voxel-ek intenzitás információit tartalmazza. Ugyanígy előállítható egy fáziskép, amely azt mutatja, hogy az adott voxelben a mágnesezettség milyen fázisban volt az MR jel detektálás alatt, azaz a mágnesezettség milyen irányú volt.

Fontos még megemlíteni a mérési átlagolásokat. Mint az előbb láttuk a mérési idő hossza egy egyszerű spin-echo képalkotásnál a repeticiós idő, a fáziskódoló lépések száma és az átlagolások számának a szorzata. Az átlagolásra azért van szükség, mert az MR módszer alacsony érzékenységű, azaz a jel mellett a zaj viszonylag magas. Ha az átlagolások számát növeljük és random zajról van szó, akkor minél többször gyűjtünk jelet, annál inkább kiátlagolódik a tiszta jel. Tehát az átlagolások számának növelésével a jel nagyság ugyanakkora marad (hiszen a minta mágnesezettsége ugyanakkora), azonban a zaj szintje fokozatosan csökken (9.ábra).



9.ábra. Az átlagolások növekedésével az MR jel egyre tisztábban látható. A jel nagyság nem változik az átlagolások számának növekedésével, azonban a random zaj szintje fokozatosan csökken.

A mágneses tér nagyságával közel lineárisan nő az MR jel erőssége is, azaz minél nagyobb az alap mágneses tér, annál több proton fog paralel helyzetbe beállni az antiparalel elhelyezkedésűekhez képest, tehát a nettó mágnesezettség nőni fog. Ezt a plusz mágnesezettséget vagy a képalkotás gyorsítására, vagy a kép minőségére, azaz a felbontás javítására tudjuk fordítani. Továbbá az erősebb jel, tehát a jobb jel/zaj viszony pontosabb méréseket is lehetővé tesz.

Spin-echo szekvencia

Spin-echo képalkotással a helyi mágneses tér különbségeiből adódó fázisvesztés csökkenthető (pl.: koponya légtartalmú üregei és agy határán kialakulnak lokális mágneses tér gradiensek, melyek helyileg torzítják a mágneses teret, fázisvesztést indukálnak), azaz a T_2^* hatás megszűntethető. A spin-echo szekvenciában a gerjesztő pulzus után egy 180 fokos pulzust alkalmazunk, melynek hatására a spinek re-fókuszálódnak (10.ábra).



10.ábra Az ábrán a spin echo képalkotási szekvencia diagrammja látható. A 90°-os gerjesztő és a 180°-os refokuszáló pulzusok alatt is alkalmazunk szeletkiválasztó grádienst a z-tengely mentén (G_z). Az ábra mutatja még az akvizícionként változó fázis kódoló grádienst (G_y) és frekvencia kódoló grádiens párt is (G_x). A második frekvencia kódoló grádiens alatt történik az MR jel gyűjtése (piros hullámos vonal az RF pulzus vonalon).

A re-fókuszáció egy újabb jelnövekedést fog létrehozni. Ha még egy 180 fokos pulzust alkalmazunk, akkor egy újabb re-fókuszáció jön létre. Azonban a jel nagyság folyamatosan csökkeni fog T_2 relaxációs idő szerint. Azonban a 180 fokos re-fókuszáló pulzusok miatt a lokális tér inhomogenitások kiküszöbölhetők, azaz a jel nem T_2^* , hanem T_2 szerint csökken.

Gradiens-echo szekvencia

Gradiens-echo szekvenciában a 180 fokos re-fókuszáló pulzus nincs jelen, ellentétben a spin-echoval, a gerjesztő pulzus után azonnal kiolvasás következik (11.ábra).



11.ábra Az ábrán a grádiens echo képalkotási szekvencia diagrammja látható. A 90°-os gerjesztő pulzus után hiányzik a 180°-os refókuszáló pulzus. A szeletkiválasztó grádienst itt is a z-tengely mentén (G_z) alkalmazzuk. Az ábra mutatja még az akvizícionként változó fázis kódoló grádienst (G_y) és frekvencia kódoló grádiens párt is (G_x). A második frekvencia kódoló grádiens alatt történik az MR jel gyűjtése (piros hullámos vonal az RF pulzus vonalon).

A grádiens echo szekvencia esetében az MR jel gyorsabban csökken, a lokális mágneses inhomogenitás hatását nem tudja a szekvencia kiküszöbölni, ezért itt T_2^* szerint fog csökkenni a jel. A T_2^* jel csökkenés annak ellenére, hogy nagyobb jelvesztést eredményez a spin-echohoz képest, sok esetben hasznos lehet. Például funkcionális MR képalkotás során a működő agyszövetben az oxyhaemoglobin, és deoxyhaemoglobin arány eltérő lesz a nyugalmi agyszövethez képest. A deoxyhaemoglobin paramágneses, azaz megváltoztatja, megzavarja a helyi homogén mágneses teret. Az intenzívebben működő agyszövetben a paramágneses deoxyhaemoglobin molekula koncentrációja csökken, tehát a T_2^* idő növekedni fog. Így, egy jel növekedést tapasztalunk a nyugalmi állapothoz. A T_2^* okozta jel csökkenés szintén előnyös lehet, ha egy adott szövet vastartalmát akarjuk kimutatni. A lokálisan rendelkezésre álló vas szintén torzítja a mágneses teret, azaz a T_2^* időt csökkenti, gyorsabb lesz a jelvesztés. Ahol vas, vagy vér tartalmú szövet van, ott a T_2^* súlyozott gradiens-echo szekvenciákon a gyorsabb jelvesztés miatt a vastartalmú vagy vértartalmú szövet kisebb jelet ad és ezáltal sötétebbnek, vagy feketének látszik a képeken.

Inverzió visszatérített spin-echo

Az inverzió visszatérített spin-echo szekvenciánál a spin-echo képalkotást megelőzően invertáljuk a spin rendszert, azaz egy 180 fokos pulzust adunk a 90 fokos gerjesztő pulzus előtt. Ezáltal a spinek a Z tengely mentén nem 0 pontból térnek vissza a kiindulási állapotba, hanem egy intervált -1-es állapotból térnek vissza a kiindulási állapotba, így a T₁ különbségek még jobban kihangsúlyozhatók, tehát az inverzió hatására egy fokozott T₁ súlyozást tudunk elérni (7.ábra). Ez különösen hasznos a különböző T₁ idejű szövetek kimutatására, például zsír vagyödéma és a normál szöveti állomány elkülönítésére.

Echo-planar-imaging

Echo-planar-imaging (EPI) szekvencia lényege az, hogy egy gerjesztés után a K tér több sorát (szegmentált EPI) vagy a teljes tartományát feltöltjük. Egy 90 fokos gerjesztő pulzust követően a fáziskódoló és frekvenciakódoló gradienseket alternálva, gyors egymás után kapcsoljuk ki és be, ezáltal akár a teljes K tér feltölthető egyetlen gerjesztést követően. A szekvencia hátránya az, hogy a kép elmosódottnak, torzultnak tűnik, mivel igen érzékeny a T_2^* változásokra. T_2^* változásokat a szövetek eltérő suszceptibilitása (mágneses fogékonysága) okozhatja, például a koponyát alkotó légtartó csontos üregek, melléküregek mellett a kép elmosódottá válik. A levegő mágneses fogékonysága nulla, míg az agyszövetben lévő vízprotonok mágneses fogékonysága a gyromágneses együtthatóval egyenlő, tehát ezeken a helyeken az alap mágneses teret rontó lokális mágneses tér gradiensek alakulnak ki. Amennyiben a gerjesztést követően egy 180 fokos pulzust is alkalmazunk az EPI szekvenciában, úgy spin-echo-EPI szekvenciáról beszélünk. A 180 fokos pulzus előtt és után alkalmazott diffúziós gradiensek pedig a leggyakrabban alkalmazott diffúzió súlyozott EPI szekvenciának felel meg. Az EPI szekvencia előnye a gyorsasága: egy repeticiós idő alatt, azaz 2-4 másodperc alatt, például egy 64x64 képpontból álló kép előállítható. Az EPI szekvencia olyan gyors, hogy a szívverések hatására kialakuló agyi pulzációt is képes kimutatni, amennyiben, például a 2s-ként gyűjtött képeket összefűzve animációkét mutatjuk be. A pulzáció az agyalapon a legkifejezettebb.

MR spektroszkópia

Az MR spektroszkópia segítségével a szövetekben jelenlevő, MR vizsgálat során gerjeszthető metabolitokat tudjuk kimutatni. Az MR spektroszkópia anyagvizsgálatokra is alkalmas, ilyenkor nemcsak proton, hanem a vevő és a gerjesztő tekercsektől függően ³¹P, ¹³C, ²³Na, ¹⁵N, és ¹⁹F spektroszkópia is végezhető. Humán alkalmazása a proton, illetve a

foszfor spektroszkópiának van, ezeknek az atomoknak, illetve ezekből az atomokból felépülő metabolitoknak van olyan koncentrációja, hogy az klinikai körülmények között egy MR készüléken detektálható. Foszfor spektroszkópiával non-invazív módon lehet mérni például a szövetnek a pH-ját, adenozin-tri-foszfát tartalmát. Proton spektroszkópiával pedig a leggyakrabban kimutatható metabolitok a következők, N-acetil-aszpartát, kreatin, kolin, glükóz, inozitol/myoinozitol, laktát (12.ábra).



12.ábra Az ábrán egy agydaganat (glioma) proton spektruma látható, a jellegzetes csúcsokkal: Cr = kreatin (két csúcs is megfigyelhető: Cr és Cr2), Ins = inozitol/myoinozitol, Cho = kolin, NAA = N-acetyl-aszpartát, Lactate = laktát. A laktát jelenléte anaerob metabolizmusra utal. Az ábrán látható spetrum egy kvantitatív mérésből származik, így a görbe alatti területekből az agyi metabolitok koncentrációi kiszámíthatók (az illesztett Gauss görbék összegét piros vonal mutatja a fehér színnel ábrázolt spektrumon). Az I betűt követő szám az adott metabolit görbe alatti területe.

Az MR spektroszkópia lényege az, hogy a metabolitokban levő protonok más mágneses teret érzékelnek, mint a vízben levő protonok, azaz a metabolitokban levő protonokat a kémiai környezetük leárnyékolja. A metabolitokban lévő protonok általuk érzékelt tér így nem B_0 lesz, hanem a B_0 térnek egy módosított, módosult nagyságú mágneses tere. Mivel a metabolit protonok által érzékelt mágneses tér eltér a B_0 -tól, így rezonancia frekvenciájuk, Larmor frekvenciájuk is eltérő lesz. Ezt a frekvencia különbséget kémiai eltolódásnak hívjuk. A kémiai eltolódás egyrészt adódik a (i) lokális diamágneses tagból, mely a belső elektron héjak hatását jelöli. Továbbá befolyással van a kémiai eltolódásra a (ii) szomszédos kémiai kötésben részt vevő elektronok, a (iii) gyűrűszerkezet/gyűrűáram, illetve vannak (iv) szisztematikusan jelentkező kölcsönhatások is, ilyen például az oldószerhatás.

A spektroszkópiai vizsgálat elvégzéséhez szükség van a víz jel elnyomására, ha proton spektroszkópiát végzünk. Ez alatt azt kell érteni, hogy a vízjelet egy speciális vízelnyomó pulzus sorozat segítségével szaturáljuk, azaz metabolitok detektálása alatt a víz protonok nem adnak jelet. Ha a szaturáló pulzus sávszélessége elég szűk, akkor a vízjel mellet levő metabolit spektrum láthatóvá válik a jellegzetes csúcsokkal: N-acetil-aszpartát, kreatin, kolin, inozitol/myoinozitol, glükóz és egyes esetekben gamma-amino-vajsav is kimutathatóvá válik.

MR spektroszkópiánál két fő szekvencia típusról beszélhetünk, az egyik a stimulált echo akvizíciós szekvencia (STEAM – stimulated echo acquisition mode). A szekvenciát három darab 90 fokos pulzus alkotja(13.ábra), előnye, hogy rövidebb echo idő is alkalmazható.



13.ábra. A stimulált echo lokalizált spektroszkópia (STEAM) szekvenciája látható az ábra jobb alsó részén. A szekvenciát 3db 90°-os pulzus alkotja. A 90°-os pulzusok alatt látszanak a szelet kiválasztó grádiensek. A többi grádiens a fázis kódoló grádiensnek felel meg. A szekvenciában a számok alapján követhető a spinek elhelyezkedése az ábra bal felső részén a szekvencia egyes fázisai alatt. Az eltérő színek eltérő spin populációkat jelölnek. Kezdetben az összes spin Z-irányban helyezkedik el (0), majd az első 90°-os pulzus után kerülnek az xy síkba (1). Ezután történik a fázisvesztés (2), majd újabb 90°-os pulzus hatására visszaállnak az eredeti z-irányba (3). Újabb fázis vesztés következik (4), majd a végső 90°-os pulzus miatt újra az xy síkban találjuk a spin rendszert (5). A fázis vesztés iránya azonos, mint a (2) állapotban, ezért refokuszáció jön létre (6). Így, a kiindulási mágnesezettség felét tudjuk detektálni a kialakult stimulált echo során (7).

A másik fajta szekvencia a PRESS (point resolved spectroscopy) szekvencia, amelynél a 90 fokos pulzus után 2 darab 180 fokos pulzus következik. Itt a detektálható jel nagyobb, azonban ennél a szekvenciánál az echo idő hosszabb, ezáltal egyes metabolitok jele kisebb lehet. A spektroszkópiai mérést sokszor csak egy téregységen belül végezzük el, azaz egyvoxel (single voxel) spektroszkópiáról beszélünk. A voxel felfogható a mérési térben elhelyezett kis kockának, melynek térfogata általában 1-8 cm³. A voxel kiválasztása úgy történik, hogy stimulált echo akvizíciós szekvenciánál a három 90 fokos pulzust a tér három irányának megfelelően alkalmazott gradiensekkel együtt adjuk ki, így a mérés végén az MR jel a három szeletnek a metszéspontjából fog keletkezni. Hasonlóan a PRESS szekvenciánál, a 90 és a két darab 180 fokos pulzus által okozott gerjesztés is a tér három irányának megfelelő, szelet kiválasztó gradiensek alkalmazásával egy időben történik.

Az agyban MR spektroszkópiával detektálható metabolitok közül az N-acetil-aszpartát az idegsejtekben helyezkedik el, ezért idegsejt markernek is nevezhetjük. A kolin jel forrása a glicerofoszfokolin, a foszfokolin és a foszfatidil-kolin, melyek a sejt membránokban helyezkednek el. A kreatin pedig a sejtek energia háztartásában vesz részt. A myoinozitol/inozitol egyrészt a sejtmembránok alkotóelemei, másrészt, mint a sejt térfogatát szabályozó ozmolitikum található meg, elsősorban az astrocyta sejtekben. Így, például gliális daganatokban a kolin szintje megemelkedik, az N-acetil-aszpartát szintje pedig csökken, illetve a daganat típusától függően az inozitol koncentrációja is emelkedhet. Az idegsejtek pusztulásával járó kórképekben, például Alzheimer betegségben, az N-acetil-aszpartát szintje relatíve csökken. A spektroszkópia segítségével az egyes metabolitok koncentrációja mmol/literben kifejezve mérhetővé válik.

A metabolitok kvantifikálásához szükség van kalibrációra. A metabolit koncentrációk kalibrációjához belső vagy külső referencia metabolit oldat használható. A külső referencia általában a beteg feje mellé helyezett, ismert metabolit koncentrációval rendelkező oldat. MR spektroszkópiánál a metabolit csúcsok görbe alatti területe arányos az azt a csúcsot adó metabolit protonok koncentrációjával. A belső referencia alkalmazásánál leggyakrabban a vízcsúcsot szokták használni a kalibrációhoz: vízelnyomás nélkül készítenek spektrumot és a fehér vagy a szürkeállomány átlagos víz koncentrációját veszik alapul, és ehhez arányosan számolják ki az egyes metabolitok koncentrációit. A spektroszkópiai vizsgálatot nem csak egy voxelben lehet elvégezni, hanem több voxelben is, ekkor multi voxel spektroszkópiáról beszélünk, azaz több téregységben történik a mérés. Hasonlóan a képalkotáshoz, fáziskódoló lépésekkel tudják a spektrumokat, egy szeleten belül, téregységekre visszavezetni. Így általában egy anatómiai képre rávetített, alacsony felbontású spektroszkópiai képet kapunk, amely szín kódolva tartalmazza például az N-acetil-aszpartát vagy a kolin metabolit szintek arányát (14.ábra).



14.ábra Multivoxel technikával készített MR spektroszkópiás kép, melyet egy T_2 súlyozott anatómiai képre vetítettük rá. A pirosabb szín, a bal frontalisan elhelyezkedő gliális daganat emelkedett kolin (Cho) tartalmát mutatja a kreatinhez (Cr) képest.

Proton spektroszkópiával kimutatható továbbá a laktát is, amely normál esetben nem található meg az agyi spektrumban. A laktát anaerob metabolizmusra utal. A laktát egyrészt stroke-ban fordul elő, másrészt a daganatok felgyorsult növekedése eredményezhet anaerob metabolizmust (12.ábra).

Diffúzió súlyozott képalkotás (DWI)

Diffúzió alatt a molekulák random, Brown-mozgását értjük. Ilyen mozgása van például a vízmolekuláknak egy pohár vízben. Ez a random mozgás a hőmérséklettel arányos, minél nagyobb a hőmérséklet, annál nagyobb a diffúzió sebessége. Az MR vizsgálat az egyetlen olyan technika, amellyel non-invazív módon mérhető a diffúzió *in vivo*. A diffúzió nagysága oldaltokban nagy pontossággal mérhető MRI segítségével. Oldatokban a diffúzió nem gátolt, ebbe az esetben izotróp diffúzióról beszélünk, azaz az oldat molekulái a tér minden egyes irányába azonos valószínűséggel mozdulnak el. Az emberi szervezetben azonban a diffúzió gátolt, hiszen egy pohár vízzel ellentétben a vízmolekulák nemcsak egymással

ütköznek össze, hanem a sejthatárokkal, illetve a sejtekben levő organellumokkal is. Tovább bonyolítja a képet az, hogy az emberi szervezetben levő vízmolekulák, nem szabad formában vannak jelen, hanem főleg kötött formában, makromolekulákhoz kötve. Így az emberi szervezetben mért diffúziót megkülönböztetve az oldatokban tapasztalt szabad, izotróp diffúziótól, látszólagos diffúziónak hívjuk; mérőszáma az ADC (apparent diffusion coefficient, látszólagos diffúziós koefficiens). Az ADC számos pathológiás állapotban változik, így stoke-ban, sclerosis multiplexben, agydaganatokban, koponya traumában. A diffúzió súlyozott MR jel pontos eredete nem ismert az agyszövetben. A vízmolekulák fel tudják térképezni mozgásuk során az extra és intracellularis teret is. Korábbi uralkodó elképzelés szerint az intracellularisan elhelyezkedő víz lassabban diffundál, míg az extracellularisan elhelyezkedő víz gyorsabban.

Az agy szövetben a diffúzió súlyozott MR jel lecsengése nem monoexponenciális, hanem biexponenciális, azaz egy gyorsabban és egy lassabban diffundáló víz frakció különíthető el. A gyorsabban diffundáló víz frakciót az extracellularis térnek, a lassabban diffundáló víz frakciót az intracellularis térnek tulajdonították. Azonban igazolódott, hogy a lassú és a gyors víz frakció nem felel meg az extra és az intracellularis térnek, ugyanis a sejtmembránok roncsolása után is megmarad a biexponenciális MR jel lecsengés.

A diffúzió súlyozást úgy érjük el az MR képalkotásban, hogy egy spin-echo szekvenciában, az echot generáló 180 fokos pulzus előtt és mögött, szimmetrikusan elhelyezkedő diffúziós gradienseket alkalmazunk. A diffúziós gradiens semmiben nem különbözik a képalkotó gradienstől, csak a szekvenciában levő időzítése és elhelyezkedés más. Azaz ez a gradiens is egy térben lineárisan változó mágneses teret hoz létre, mely az alap B_0 mágneses teret modulálja. A diffúzió súlyozást követően a képet leggyakrabban EPI kiolvasással tudjuk detektálni. Ez a szekvencia az, amely gyors kiolvasást tesz lehetővé, azonban a kép minősége rosszabb egy standard spin-echo kiolvasáshoz képest.

A diffúziós gradiens alkalmazása alatt a protonok a random, Brown-mozgás miatt helyzetet változtatnak. Ezért amikor a második diffúziós gradienst alkalmazzuk, azaz egy refókuszálást vinnénk végbe, akkor jelcsökkenést fogunk tapasztalni. A jelcsökkenés tehát a mozgó protonok fázisvesztése miatt jön létre. Minél nagyobb a diffúzió súlyozás, annál nagyobb lesz a jelvesztés. A diffúzió súlyozás mértékét b-értékkel tudjuk mérni, ami a klinikai gyakorlatban általában 0-1500 s/mm² terjed. A b-érték magába foglalja a giromágneses együtthatót, a diffúziós gradiens nagyságát, a diffúziós gradiens hosszát, illetve a diffúziós gradiens pár bekapcsolása között eltelt időt. A diffúziós képalkotás során különböző b-értékekkel nyerünk képeket, majd pixelenként vizsgáljuk a jelvesztést.

A jelvesztésnek a sebessége mutatja meg a diffúzió nagyságát, minél nagyobb a jelvesztés sebessége, annál nagyobb a diffúzió sebessége.

Diffúziós tenzor képalkotás (DTI)

A diffúziónak nemcsak nagysága, hanem iránya is van. Egy pohár vízben a diffúziónak nincsen kitüntetett iránya, hiszen a diffúzió teljesen random, a tér minden irányában végbe megy, nincsenek extra gátló tényezők a mozgó molekulák számára. Így, ebben az esetben izotróp diffúzióról beszélünk. Az emberi agyban azonban anizotróp diffúzió detektálható, hiszen a vízmolekulák mozgását a sejtmembránok, és egyéb organellumok gátolják. Könnyen belátható, hogy a diffúzió sebessége az agypályákkal egyező irányba nagyobb lesz, míg azokra merőlegesen, a myelin hüvelyek diffúziót gátló hatása miatt kisebb.Így, a diffúziónak nemcsak a nagyságát, hanem az irányát is lehet mérni, hiszen az agy szövetben a diffúzió iránya voxelenként változhat az anizotrópia miatt. A diffúzió súlyozott képeken a diffúzió mérés irányának megfelelően is változik a kontraszt. A diffúzió irányának a becsléséhez minimum hat irányban szükséges mérnünk a diffúziót. Ekkor kapjuk meg a diffúziós tenzort, melynek segítségével a diffúzió kitüntetett iránya határozható meg az adott téregységen, agyi voxelen belül. Ez a kitüntetett irány megegyezik a környező gátló tényezők, leggyakrabban az agypályák lefutásának irányával. Abban az esetben, hogyha az egymás melletti voxeleknél ez a kitüntetett irány nagyjából megegyezik, akkor azt feltételezzük, hogy ezek egy pályarendszerhez tartozó elemeket mutatnak. Evvel a módszerrel MR traktokgráfia végezhető, azaz az agyi pályák *in vivo* kimutathatóvá válnak (15.ábra).


15.ábra Az ábrán egy egészséges alany jobb és bal oldali főbb agyidegpályái vannak megjelenítve. A pályák kimutatásához diffúziós tenzor képalkotást használtunk.

Voxelen belül annak a mérőszáma, hogy a diffúzió mennyire irányfüggő a frakcionális anizotrópia (FA). Az FA érték 0 és 1 között változik. Ha az FA=0 akkor az izotróp diffúziót mutat. Az FA=1-es érték, teljesen anizotróp diffúziót jelez, azaz a vízmolekulák csak egy irányba képesek elmozdulni. Az agyi pályák kimutatásának nagy jelentősége van az idegsebészeti műtétek tervezésénél, hiszen az agydaganatok az agyi pályákat sokszor elnyomják, diszlokálják. A műtét során, illetve a műtét megtervezésénél az agyi pályák elmozdulását figyelembe kell venni, ha ezek károsodását el akarjuk kerülni.

Funkcionális MRI

A funkcionális MRI (fMRI) során az agyműködés, in vivo, indirekt módon, a véráramlás változásával mutatható ki. Már a XX. század elején megfigyelték éberen végzett idegsebészeti műtétek során, hogy a működő agyszövet színe eltér a nyugalmi agyszövet színétől. Például amikor a beteget beszéltették a műtét alatt, a Broca-régiónak megfelelően az agy színe megváltozott és a fokozott véráramlás miatt pirosabb színű lett. Az agyunk működő részeiben véráramlás változás következik be. A működő agyszövetben az oxigén metabolizmus emelkedik, mely csökkenti az oxyhemoglobin szintet localisan. Következményesen a véráramlás megnő, azaz egy oxigén túlkínálat jelentkezik, továbbá a vér volumen is megnő, dilatáció jön létre a kapillárisokban. Ezek a folyamatok összeségében, egy oxigén túlkínálathoz, azaz az oxyhemoglobin koncentráció növekedéséhez vezetnek. Végeredményben a deoxyhemoglobin szint relatíve csökkeni fog a működő agyszövetben. A deoxyhemoglobin paramágneses tulajdonságú, azaz a T₂* időt befolyásolja, és ez által egy T_2^* súlyozott szekvenciával kimutathatóvá válik a relatív deoxyhemoglobin koncentráció csökkenés. Ha T₂* súlyozott képeket készítünk, akkor jelkülönbség lesz a működő agyszövet és a nyugalmi agyszövet között, a deoxyhemoglobin eltérő koncentrációja miatt. Azonban a detektálható jelkülönbség csak kismértékű, csupán 1-5 %. A jel/zaj arányt úgy tudjuk növelni, hogy többször végeztetjük el ugyanazt a feladatot az alannyal, tehát többször hozzuk az agyszövetet működésbe, melyet a nyugalmi szakaszokhoz tudunk hasonlítani. A vizsgált alany vagy valamilyen feladatot végez (például mozgatja az ujjait) a funkcionális MRI alatt, vagy az érzőrendszerét stimuláljuk. Ezen kívül kognitív feladatok is vizsgálhatók: például a vizsgált alany számolást végez az MRI készülékben vagy memória képeket próbál felidézni.

Bármilyen stimulus/feladat, ami az agyműködésünkben változást eredményez alkalmas funkcionális MRI vizsgálatra. Leggyakrabban, a passzív és aktív szakaszokat alternálva egy stimulációs mintázatot hozunk létre. A képfeldolgozás, statisztika segítségével azokat a voxeleket keressük, ahol a T_2 * súlyozott jelváltozás követi az álalunk létrehozott stimulációs mintázatot. Például, ha az alany a bal kéz ujjait mozgatja, akkor jobb oldalon a precentrális tekervénynek megfelelően az agyában véráramlás változás fog bekövetkezni az ujjmozgatás hatására. A deoxyhemoglobin szint lokálisan csökkenni fog és ez T_2 * súlyozott szekvenciával kimutatható.

Funkcionális MRI-t nem csak tudományos vizsgálatokban, de a klinikumban is alkalmazzák. Az elokvens agyi területekhez közel elhelyezkedő tumorok műtéti tervezésénél fontos tisztázni, hogy a daganat hol helyezkedik el például a beszédközpontokhoz képest. A funkcionális MRI aktivációit és a diffúziós tenzor képalkotással kimutatott agyi pályákat egyszerre is rá tudjuk vetíteni az anatómiai MR képekre. A műtét során, neuronavigáció alkalmazásával, az elokvens területek és a hozzájuk tartozó agyi pályák nagyobb biztonsággal elkerülhetők (16.ábra).



16.ábra Az agydaganat eltávolítása során alkalmazott neuronavigációs készülék monitor képe látható. A felvételeken látszik, hogy a bal oldalon, temporálisan elhelyezkedő daganat mögött található a Wernicke mező. A Wernicke mező elhelyezkedését funkcionális MRI vizsgálattal állapítottuk meg. Az aktivációkat piros-sárga területek jelzik. A képeken szintén látható a Wernicke területtel kapcsolatos agy idegpályák elhelyezkedése (fehér területek az anatómiai képen), amelyet diffúziós tenzor képalkotással határoztunk meg.

A leggyakrabban alkalmazott funkcionális MRI tesztek, paradigmák a következőek: ujjmozgatás, szógenerálás, beszédértés. Az ujjmozgatás lehet aktív és passzív a sensomotoros kéreg kimutatására. A szógenerálás, a Broca, azaz a motoros beszédközpont kimutatására szolgál (17.ábra). Szógenerálás alatt az alany adott kezdőbetűvel kezdődő szavakra gondol. Például, az alany azt hallja az fMRI vizsgálat alatt, hogy "a" mint "Aladár", és ezután "a" betűvel kezdődő szavakat generál gondolatban, például asztal, alma, autó.



17.ábra A képeken egy bal oldali arterio-venosus malformációval (AVM) rendelkező beteg aktivációi (sárga-piros színek) és deaktivációi (kék színek) láthatók szógenerálás alatt. A funkcionális MRI vizsgálat során a beteg adott kezdőbetűvel kezdődő szavakra gondolt. A szógenerálásért felelős Broca régió aktivációja az AVM előtt található a frontális lebenyben bal oldalon.

A szövegértést szintén tudjuk vizsgálni funkcionális MRI segítségével, ezáltal a beszédmegértő központ, a Wernicke-area anatómiai, individuális elhelyezkedése mutatható ki. Itt egy szöveget vagy felolvassunk a betegnek vagy pedig a beteg maga olvassa fel, az MR készülékben a vizsgálat alatt. Amikor a beteg hallja a felolvasott szöveget, akkor a Wernicke area aktivációja mellett a hallókéreg is aktiválódni fog. Ez sok esetben megnehezíti a Wernicke area elkülönítését a hallókéreg aktivációjától, ugyanis mind a kettő a temporalis lebenyben, illetve a temporalis lebeny hátulsó részében helyezkedik el (18.ábra).



18.ábra. A képeken egy agydaganat kiújulás miatt vizsgálat beteg funkcionális MRI felvételei láthatók. A kiújult glioma a bal temporalis lebenyben található. A sárga-piros területek az aktivációknak felelnek meg, amikor a betegnek felolvastunk egy szöveget a funkcionális MRI során. A bal hátsó temporális aktivációknál nem egyértelmű a Wernicke mező elkülönítése a hallási aktivációktól.

Ezzel ellentétben, ha a beteg maga olvassa föl a szöveget, akkor lesz egy vizuális aktiváció az occipitalis lebenyben az olvasás miatt és egy tisztán megmaradó Wernicke aktiváció a bal oldali temporális lebenyben (19.ábra).



19.ábra. Az előző ábrán is látható, agydaganatos beteg második funkcionális MRI vizsgálatának eredménye látható a képeken. A második vizsgálat annyiban különbözött az előzőtől, hogy itt a beteg nem hallotta, hanem olvasta a megértésre szánt szöveget. Míg az előző ábrán (18.ábra) hallási aktivációkat láttunk, addig itt a látó kéreg aktiválódott (nem hang, hanem vizuális stimulus volt). A szöveg megértését jelző Wernicke aktiváció egyedül látható bal oldalon a temporális lebeny hátsó részénél.

Epilepszia műtétek tervezésénél a memória vizsgálatára egy vizuospaciális memória tesztet alkalmaznak, mely aktiválja a hippocampust mindkét oldalon. Ez a vizuospaciális memória teszt abból áll, hogy az alany az aktív szakaszok alatt elképzel egy utat, például hogyan jut haza a munkahelyéről. Minél több emlékképet próbál felidézni a virtuális hazaút során, annál jobban aktiválja a vizuospaciális emlékképek tárolásáért/előhívásáért felelős hippocampust, parahippocampalis gyrust és a másodlagos látókérget (20.ábra).



20.ábra Egy egészséges alany agyi aktivációi látszanak sárga-piros színnel jelölve az anatómiai EPI képen. Az aktivációk a hippocampusnak és a másodlagos látókéregnek felelnek meg, melyek a szövegben ismertetett vizuospaciális memória feladat során jöttek működésbe.

A funkcionális MRI hátrányai

A funkcionális MRI-nek hátrányai is vannak, többek között a vizsgálat drága, költséges és időigényes. Egy paradigma, azaz például a beszédközpont meghatározása, jelenleg a klinikumban minimum 10 percet vesz igénybe, mely magába foglalja a feladat elmagyarázását, a beteg készülékbe történő be és kifektetését továbbá magát az MR mérést. További hátrány, hogy az alkalmazott T_2^* súlyozott EPI szekvencia miatt a funkcionális MR vizsgálat hangosabb, mint az átlagos képalkotásra szolgáló MR szekvenciák. A beteg, illetve vizsgálati alany izolálva van az MRI készülékben, ezért például klausztrofóbiás betegek nem alkalmasak a vizsgálat elvégzésére. A beteg izolációja továbbá megnehezíti a beteg monitorizálását is. Pacemakerrel rendelkező betegek vagy más speciális implantátummal rendelkező betegek nem vizsgálhatók. A funkcionális MRI további hátránya, hogy az időbeli felbontása alacsony, ez azt jelenti, hogy az agyi aktivitást 1,5-3 másodpercenként tudjuk csak mintavételezni. A térbeli felbontása szintén alacsony, általában 8-27 mm³-es voxel méretről beszélünk. Az fMRI talán legnagyobb hátránya az, hogy megfelelő kooperációt követel meg a vizsgált alanytól. Azonban, SPECT/PET vizsgálattal összehasonlítva előnyösebbnek tűnik: (i) kontrasztanyag adása nem szükséges; (ii) a vizsgálat ideje a SPECT/PET vizsgálatokhoz képest rövidebb; (iii) térbeli felbontóképessége milliméteres a SPECT/PET vizsgálattal ellentétben, ahol csak centiméteres felbontóképességről beszélhetünk; (iv) SPECT/PET vizsgálathoz képest a funkcionális MR költséghatékonyabb.

Nagy térerejű MR képalkotás

Az MR képalkotás kezdetén állandó, permanens mágneseket használtak a statikus mágneses tér létrehozására. Ezt követően került bevezetésre a szupravezető mágneses technológia,

melynek hatására egyre nagyobb térerőt tudtak elérni a gyártók. A statikus, permanens mágnesek felső határa 0,5 T körül van, míg a szupravezető mágneseket tekintve 21 T-s készülék is már kivitelezhető. A klinikai képalkotásban a legelterjedtebb, manapság nagy térerejűnek mondott készülék a 3 T-s MRI készülék. Azonban dedikált koponya vizsgálatokat, szűkebb furatú, 7 T-s készüléken is végeztek már. Minél nagyobb a mágneses térerő, annál jobb lesz a jel/zaj viszony, annál nagyobb lesz az MR jel. Az MR jel nagyságaés a precesszálási frekvencia közel egyenesen arányos az alap mágneses térrel a B₀-al. A nagyobb térerő okozta nagyobb jel lehetővé teszi a gyorsabb képalkotást, illetve jobb felbontású képek akvizíciójára is alkalmazható. Továbbá spektoszkópiai felhasználásnál a spektrum felbontása javul, egyes metabolit csúcsok jobban elkülönülnek. Azonban a nagyobb térerő hátránya az, hogy a nagyobb MR jel miatt a gerjesztő pulzusok energiája nő, azaz a minta által elnyelt energia is nő. Magas térerőn különösen tekintettel kell lenni a minta által elnyelt energia nagyságára (specific absortion rate - SAR). A nagyobb MR jel és nagyobb térbeli felbontás, erősebb gradiensek alkalmazását is szükségessé teszi. Az erősebb gradiensek például egy EPI szekvenciánál a perifériás idegekben ingerületet tudnak indukálni. Nagy térerőn a gradiens nagyságra, illetve a gradiens által kibocsátott energiamennyiségre, stimulációs hatásra is fokozottan kell figyelni.

Mind a SAR-t mind a képalkotó gradiensek nagyságát az MR készülék a szekvencia elindítása előtt számolja, és amennyiben az káros az emberi szervezetre, úgy a szekvencia nem indítható.

További faktor, ami a magas térerejű képalkotáshoz szükséges az erősebb számítástechnikai kapacitás. Erősebb számítógépekre van szükség, ugyanis a jobb felbontású képek megnövelik a számítógépek leterheltségét, az információ mennyiségének emelkedése miatt.

A magas térerő kifejezetten előnyös nem csak a jobb térbeli felbontás lehetősége miatt, hanem a T_2^* súlyozás is erősebb magasabb térerőn. Ennek megfelelően nagyobb érzékenységű T_2^* súlyozott funkcionális MR képek készíthetőek. Szintén előnyös, hogy magasabb térerőn a vér, illetve a vas tartalom jobban kimutatható a fokozott T_2^* érzékenység miatt. A vas/vér kimutatására leggyakrabban szuszceptibilitás súlyozott képalkotást (SWI) alkalmazunk. Az SWI szekvencia nem más, mint egy gradiens echo szekvencia, mely önmagában is T_2^* súlyozott, azonban a pixelenként elhelyezkedő fázis információval súlyozzák a T_2^* súlyozott magnitudó képet. Az így előálló SWI kép már nemcsak a mágnesezettséget, hanem a fázis információkat is hordozza. Ott, ahol vastartalmú, vagy vértartalmú alkotó elem van a voxelen belül, a jelvesztés nagyobb lesz, egyrészt a T_2^* súlyozás, másrészt a nagyobb fázisvesztés miatt.

Magasabb térerőn az MR készüléknek az akusztikus zaja is nagyobb. Egy MR készülék akusztikus zaja főleg a gradiens tekercsek mikroelmozdulásából adódik. Minél erősebb gradienseket alkalmazunk és a gradiensek minél gyorsabban épülnek fel, illetve a repeticiós idő minél rövidebb, annál nagyobb akusztikus zaj szintet produkál az MR készülék. Ezért az akusztikus zajt csökkenteni kell olyan mérésekben, ahol nagyobb gradiens erő szükséges a képalkotáshoz és/vagy a repeticiós idő rövid. Az akusztikus zajcsökkentést füldugóval vagy fülhallgatóval tudjuk elérni a betegeknél. A fülhallgató jobb megoldás, hiszen a beteg az operátorral kommunikációban tud maradni, ami a beteg diszkomfort érzetét csökkenti. A nagy térerejű készülékek másik hátránya az, hogy a készüléknek a furata, azaz a készülék belső átmérője kisebb azért, hogy homogén mágneses teret tudjunk létrehozni. Alacsonyabb térerejű mágnesek a gyártásánál lehetőség van nagyobb furatú mágnes készítésére, amiből a beteg jobban ki tud látni, így a diszkomfort érezte kisebb. Magasabb térerővel a T₁, illetve a T₂ relaxációs idők is változnak. A T₁ idő emelkedni fog, míg a T₂ idő valamelyest csökken.

5.Célkitűzések

I.Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában

- Meghatározzuk 9,4 Teslán egér agyban a normál T₁ értékeket mind a szürke mind a fehér állományban.
- Vazogen ödémában víztartalom meghatározást végezzünk MR módszerek segítségével, nagy térerőn, 9,4 Tesla-n egerek agyában, direkt fagyasztásos sérüléses modellel *in vivo*.

II. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia

- Új, kvantitatív MRS vizsgáló módszer kidolgozása, ami T₁ értékekből számított szöveti víztartalmat veszi alapul a metabolitok kvantifikáláshoz.
- További célunk volt, hogy validáljuk 1,5 Tesla térerőn a T₁ és víztartalom értékek közötti korrelációt, ugyanis irodalmi adatok emberi agyból csak 1 Tesla térerőn álltak rendelkezésre.

III. Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: *in vivo* agyödéma vizsgálatok

Agyi víz molekulák diffúziójának vizsgálata

- Agyi víz molekulák diffúziójának vizsgálata egy kiterjesztett b-érték skálán globális ischemiában és fagyasztásos agysérülésben.
- 2. A kompartmentalizáció hatásának vizsgálata a diffúzió súlyozás alatt tapasztalt biexponenciális jel lecsengésre, illetve az ebből számított diffúziós paraméterekre.
- Extracelluláris térrel és intracelluláris organellumokkal nem rendelkező centrifugált vörösvérsejt szuszpenzión diffúziós mérések elvégzése, a kompertmentalizáció hatásának vizsgálatára.

IV. Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció

- 1. Perifocalis/peritumoralis agyödéma vizsgálata magas b-értékű diffúzió súlyozott képalkotással.
- Fagyasztásos, vasogen ödémában tapasztalt diffúziós paraméterek összehasonlítása az emberi peritumoralis agyödémában mért értékekkel.
- 3. Agyödéma jellemzése mérhető diffúziós paraméterekkel, ahelyett, hogy a klinikumban nem mérhető, hagyományos histopathológiai felosztást alkalmaznánk.

V. Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban

- Magyarországon elsőként, rutin fMRI vizsgálatokat állítsunk be a klinikumban 1 Tesla térerőn.
- Az fMRI segítségével a motoros cortex, a beszédközpontok (Broca és Wernicke mezők) és a hippocampus aktivációját mutassuk ki, különböző paradigmákban.

VI. Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél

- 1. Az fMRI és a neuronavigáció kombinációjának kidolgozása.
- A beállított fMRI és neuronavigációs módszer hatásosságának vizsgálata egy Wernicke mezőhöz közeli daganat eltávolításánál.

VII. Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása

- 1. Megvizsgáljuk az fMRI módszer alkalmazhatóságát 1 Tesla térerőn, olyan egyszerű paradigmákban, amik a klinikai gyakorlatba közvetlenül átültethetők a rutin beteg vizsgálat során.
- Az 1 Tesla térerőn nyert eredményeket magasabb térerőn, 3 Tesla-n, nyert adatokkal vessük össze, oly módon, hogy azonos vizsgálati alanyokat és paradigmákat alkalmazunk.

VIII. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

- 1. Fő célkitűzésünk volt fMRI vizsgálatot végezni epilepsziás roham alatt.
- Epilepsziás roham alatt kimutatni az első haemodinamikai változást, azaz a feltételezhető roham generátor régiót.
- 3. Megjeleníteni időben a rohamterjedéssel összefüggő haemodinamikai változásokat.

IX. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

- 1. Megvizsgáljuk DTI segítségével az akut szakban bekövetkező mikrostrukturális változásokat az agyszövetben enyhe agysérülést követően.
- 2. Subakut szakban, 1 hónappal a sérülés után, megvizsgáljuk, hogy normalizálódnak-e a kóros eltérést mutató diffúziós paraméterek.
- 3. Volumetriás és szuszceptibilitás súlyozott MR szekvenciákat alkalmazzunk, az agyi volumen változások, mikrovérzések kimutatására enyhe koponyasérülésben.

X. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

- Megvizsgáljuk a mikrovérzések változását a koponyasérülés utáni akut szakaszban, SWI követéses vizsgálatokkal.
- A mikrovérzések kimutathatóságát vizsgáltuk hagyományos T₁ vagy T₂ súlyozott képalkotással is.

6.Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában

6.1 Bevezető

Az agyödéma az agyi víztartalom kóros emelkedését jelenti az agyszövetben. Az agyödéma kezelés komoly kihívást jelent az idegsebészeti klinikai gyakorlatban, ugyanis egy idegsebészeti osztályon, az ott fekvő betegek kb. 1/3-a szenved agyödémában [46, 47]. A kezeletlen és progresszív agyödéma a beteg halálhoz vezethet az agyduzzadás okozta beékelődés miatt. Az agyödémának klasszikusan két formáját különböztetjük meg: citotoxikus és vazogen [48]. A citotoxikus ödémát, definíció alapján, a sejt duzzadás jellemzi, ami a sejt metabolizmus károsodásának a következménye. A vazogen ödéma a véragy-gát károsodásával jellemezhető, amikor a vérplazma alkotórészei az agyi parenchymába szivárognak és ezáltal növelik ozmotikusan a szöveti víztartalmat. A CT/MRI időszakot megelőzően az agyödémát csak indirekt módszerrel (pl. papilla pangás, szemfenék vizsgálat) lehetett kimutatni, és az ödéma pontos víztartalom mérésére nem volt lehetőség. Így, az ödéma csökkentésére irányuló terápiát is csak indirekt módon lehetett nyomon követni. A mágneses rezonanciás módszerek (előbb *in vitro* spektroszkópia, majd *in vivo* képalkotás) megjelenésével nem csak az ödéma okozta víztartalom emelkedés, hanem az ödéma térbeli kiterjedtsége is kimutathatóvá vált.

In vitro, szoros korrelációt mutattak ki az agyi víztartalom reciproka és a szöveti T₁ érték reciproka között több kísérletes agyödéma modellben [49, 50]. A T₁ mérést felhasználták *in vivo* agyi víztartalom meghatározására mind állatkísérletes mind klinikai körülmények között [1, 2, 51]. A T₁ mérés képalkotással egy hagyományos spin-echo szekvencia esetében több tíz percet is igénybe vehet [51], ami klinikai körülmények között nem mindig megfelelő. Gyors T₁ mérési szekvenciák alkalmazása [52, 53] gyakran korlátozott, egyrészt a klinikai MR scannerek hardware sajátosságai miatt (pédául lassabb képalkotó mágneses gradiens felépülési idő), másrészt a klinikai scannerek képalkotó szekvenciáinak forráskódjai nem publikusak, így nem módosíthatóak.

Az agyi víztartalom mérésére a kiindulási, t=0 időpontban jelenlevő, összes mágnesezettség (M_0) mérése is megoldást nyújthat, azonban a mérést pontatlanná teheti a B_0 és a B_1 inhomogenitás, továbbá a T_2 idő okozta jelvesztéssel is számolni kell. Az M_0 térkép detektálása egy agyszeletről, megfelelő korrekciók alkalmazását követően, víztartalom meghatározást tesz lehetővé [49, 54, 55]. Az M_0 mérés nem csak képalkotással, hanem lokalizált proton spektroszkópiai (MRS) módszerrel is elvégezhető az agyi víztartalom

meghatározására [56-58]. Ez a módszer gyorsabb mint a képalkotás, azonban csak az agy egy előre meghatározott téregységében tud M₀-t illetve evvel arányos agyi víztartalmat becsülni. Az irodalomban meglévő agyi víztartalom meghatározást bemutató MRI technikákat főleg citotoxikus ödéma modellekben alkalmazták [49, 55]. Célkitűzésünk volt, hogy vazogen ödémában víztartalom meghatározást végezzünk MR módszerek segítségével, egerek agyában, direkt fagyasztásos ödéma modellel *in vivo*. A kidolgozott módszerek és eredmények a későbbiekben gyógyszer kipróbálási vizsgálatokban felhasználhatók illetve a klinikai gyakorlatba átültethetők.

6.2 Módszerek

Gél fantomok készítése

Az irodalomban széles körben elfogadott [51, 54, 59] agyödémát modellező egyszerű zselatin (Reanal, Budapest) gél fantomokat készítettünk desztillált vízzel. Különböző víztartalommal készültek a fantomok (69,5%-90% -os víztartalom tartomány), a gélek készítésének pontos menetét korábban már közölték [59].

Állatkísérletek

Az állatkísérletek elvégzéséhez a megfelelő szervezetek engedélyeivel rendelkeztünk.

A kísérleteket 15db BalbC fajtájú 24-29g súlyú egéren végeztük. A kísérletek előtt és után az állatokat *ad libitum* körülmények között tartottuk. Az ödéma indukció és a képalkotás előtt is az állatoknak intraperitonealisan nátrium tiopenthal (25mg/kg; Trapanal, Byk Gulden, Németország) és diazepam (5mg/kg Seduxen, Richter, Magyaroszág) keverékét adtuk, és így hoztunk létre általános anaesthesiát. Öt állat tartozott a kontroll csoporthoz és 10 állatban indukáltunk vasogen ödémát.

A fagyasztásos agyödémát egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő. A pálca végét közvetlenül a lágyrészektől megtisztított parietalis koponyacsonthoz érintettük hozzá eltérő időtartamig, 5-20 másodpercig. A beavatkozás után az állatok felébredtek és visszatértek a ketrecükbe. Az MRI vizsgálatokat az agyödéma indukcióját követően 18-24 órával végeztük.

NMR vizsgálatok

Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert (Varian, Inc., Palo Alto, CA) használtunk, ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt. A képalkotáshoz egy 35 mm belső átmérőjű multinukleáris mikroképalkotó Litz tekercset használtunk, amihez egy a tekerccsel egybe épített képalkotó gradiens rendszer tartozott, ami 350 mT/m gradiens erősségre volt képes (Doty Scientific Inc., Columbia, SC).

Először egy T₁ súlyozott spin echo képsorozatot gyűjtöttünk a következő paraméterekkel:

TR/TE=1000/13ms, 1 mm-es szeletvastagság. Majd azt a szeletet választottuk ki, ahol a fagyasztás hatására létrejött ödémás terület a legnagyobbnak látszódott. Ezután történt a T₁ mérés egy inverzió visszatérített spin echo szekvenciával, különböző inverziós időkkel. A vizsgálati paraméterek a következők voltak: TR/TE=3000/13ms, látó mező (field of view – FOV) = 25x25mm, szeletvastagság=1mm, mátrix méret=128x128, inverziós idők=20ms, 300ms, 700ms, 1500ms, 2000ms.

Gél fantomokban azonos képalkotási paramétereket alkalmaztunk a T₁ méréshez. A gél fantomok T₁ értékeit, hagyományos spektroszkópia módszerrel is meghatároztuk, amikor az egész mintában mértük a mágnesezettség változásokat. A mérés a következő szekvenciából állt: (20s várakozási idő)-(180°-os kemény pulzus)-(τ)-(90°-os kemény pulzus)-kiolvasás. A mérés során 8db τ időt alkalmaztunk. A gél fantomok mellett egy kémcső tiszta víz M₀ és T₁ értékeit is meghatároztuk inverzió visszatérített spin echo képalkotással, azonos mérési paraméterekkel mint a gél fantomokban vagy az állatok esetében.

Víztartalom meghatározás az agyödémában

A képalkotás után az állatok altatására szánt gyógyszereket túladagoltuk, ami az állatok halálhoz vezetett. Ezt követően az állatokat dekapitáltuk, és az agyat eltávolítottuk. Majd a képalkotásnak megfelelő coronális szeletet, 1mm-es szeletvastagságban kimetszettük az agyból (általában a szabad szemmel is látható ödémás terület közepén). Az ödémás részt a kontraletarális azonos méretű szürke állomány darabbal együtt eltávolítottuk. A szövet darabok tömegét külön-külön lemértük, majd a szövet darabokat 90 °C-on szárítottuk, amíg konstans tömeget el nem értek a szárítás hatására. A víztartalmat (W) a következők szerint határoztuk meg:

W = 100 x (nedves tömeg - száraz tömeg) / nedves tömeg

Adatkiértékelés

Az adatkiértékelést VNMR 6.1B és Image Browser software-ek segítségével végeztük (Varian Inc., Palo Alto, CA) egy Sun Ultra 30 munkaállomáson (Sun Microsystems, Mountain View, CA). A régiót, ahol az adatkiértékelést végeztük (region of interest - ROI) szabad kézi körberajzolással definiáltuk (21.ábra). A fagyasztással előidézett ödémás agyterületet körberajzoltuk, majd egy ellenoldali, azonos elhelyezkedésű, agyterületet is meghatároztunk az adatkiértékeléshez.



21.ábra *In vivo*, inverzió visszatérített spin echo kép egér agyról, a fagyasztásos sérülés után 20 órával. A jobb oldalon látható hyperintenz terület felel meg a fagyasztásos sérülés okozta vazogen ödémának. A kiértékeléshez használt, szabad kézzel kijelölt régiókat is mutatja az ábra. Az ábrán a corpus callosum, az oldal kamrák és a nucleus caudatus feje könnyen felismerhető. A képet a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: az egér jobb oldala a kép bal oldalán látható.

 T_1 és M_0 adatokat a következő képlet segítségével számítottuk ki az inverzió visszatérítéses spin echo szekvencia mérési eredményeiből:

 $I = |(M(0) - M_0) * exp(-TI/T_1) + M_0|$

M(0) a longitudinális mágnesezettség t=0 időpontban, M_0 a mágnesezettség a termális egyensúlyban, I a mért mágnesezettség intenzitása, TI az inverziós idő, T_1 a longitudinális relaxációs idő.

Statisztikai kiértékelés

A mért értékeket átlag ± standard deviációként mutatjuk. Lineáris regressziót alkalmaztunk, hogy a mért MR paraméterek illetve a kiszárításos módszerrel meghatározott víztartalom értékek között korrelációt mutassunk ki. A korreláció erősségét "r" korrelációs koefficiens jelöli.

6.3 Eredmények

Gél fantomok

A gél fantomokban mért T_1 értékek mind a képalkotással, mind a hagyományos spektroszkópiás méréssel meghatározva jó egyezést mutattak. Gél fantomok víz tartalmának reciproka és a mért T_1 értékek reciproka szoros lineáris korrelációt mutatott (r=0,99). Hasonlóan szoros korrelációt (r=0,99) tapasztaltunk az M_0 és a víztartalom értékek között. A mért T_1 és M_0 értékeket az 1.táblázat mutatja.

1.táblázat. A különböző víztartalmú (W) gél fantomokban mért T₁ értékek láthatók, képalkotással (MRI) és hagyományos spektroszkópiával (MRS) meghatározva. A táblázat mutatja még a képalkotással meghatározott, termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség értékeket (M₀). Az M₀, egy mértékegység nélküli, relatív számmal van kifejezve.

 W (%)	$T_1 MRI(s)$	$T_1 MRS (s)$	M_0
90	2.177 ± 0.19	2.204 ± 0.01	0.2031
84.6	1.729 ± 0.11	1.801 ± 0.03	0.1755
79.6	1.375 ± 0.07	1.499 ± 0.02	0.1576
74.5	1.145 ± 0.06	1.226 ± 0.02	0.1481
69.5	0.988 ± 0.04	1.050 ± 0.01	0.1266

Normál T₁ értékek a szürke és fehér állományban 9,4 Tesla térerőn

A képalkotó vizsgálattal 5 kontroll egérben a következő T_1 értékeket kaptuk: corticális szürke állományban $T_1 = 1,568 \pm 0,061$ s és a corpus callosumban a $T_1 = 1,322 \pm 0,025$ s. Az adatok standard deviációjának nagysága megfelel annak, amit a gél fantomok mérésénél tapasztaltunk (1.táblázat). Ezek alapján a mérési pontosság nem csökkent *in vivo*.

Korreláció a T₁, M₀ értékek és a kiszárítással meghatározott víztartalom értékek között

A víztartalom (W) az ödémás agy szövetben 84,3% és 88,1% között változott. A fagyasztással sértett ödémás állatokban a kontralaterális szürke állomány W értéke (79,1% $\pm 0,6\%$) nem mutatott szignifikáns eltérést a kontrol állatokhoz képest (79,2% $\pm 0,5\%$). Az ödémás agyterületben a T₁ értékek emelkedtek és 2,62s - 4,06s között változtak. Szoros lineáris korreláció (r=0,98) volt megfigyelhető az 1/T₁ és az 1/W értékek között





22.ábra Szoros korreláció ábrázolódik a T_1 értékek reciproka és a kiszárításos módszerrel meghatározott, azonos régiókból nyert agyi víztartalom értékek (W) reciproka között. A T_1 értékeket másodpercben a W értékeket a százalékoknak megfelelően 0 és 1 között határoztuk meg.

Hasonlóan szoros lineáris korreláció (r=0,98) volt megfigyelhető az M_0 és a víztartalom értékek között. Ha egy kémcsőben lemért tiszta víz M_0 értékével is kiegészítjük az adatsort (23.ábra) akkor a korreláció erőssége tovább növekedett (r=0,99).



23.ábra Az termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség (M_0 , mértékegység nélkül) és a víztartalom (W) százalékban mérve szoros lineáris korrelációt mutat (folytonos vonal). Ha az adatsort a tiszta vízben mért M_0 értékkel is kiegészítjük, a korreláció még erősebbé válik (szaggatott vonal).

6.4 Megbeszélés

Az irodalomban számos közleményt találunk, amelyekben víztartalmat mértek az agy szövetben [1, 49, 51, 54, 55] M_0 vagy T_1 értékek segítségével. Azonban magas térerőn a vasogen ödémát még nem vizsgálták, sőt az ödéma vasogen formája is kevéssé tanulmányozott. Az alkalmazott inverzió visszatérített spin echo szekvenciával mind az M_0 mind a T_1 értékek meghatározhatók és nagy térerőn ezek korrelációja a szöveti víztartalommal szintén vizsgálható.

A tanulmányunk során először a mérések pontosságát igazoltuk a gél fantomokban történt két különböző T_1 mérési módszer összehasonlításával. Ezek alapján a képalkotással meghatározott T_1 értékek nagyon jó egyezést mutattak a standardnak számító, hagyományos spektroszkópiás módszerrel megállapított T_1 értékekkel, a teljes víztartalom skálán. Mind az

dc_1396_17

 M_0 mind a T_1 értékek szoros lineráis korrelációban álltak a víztartalom értékekkel a gél fantomokban. A T_1 víztartalom korrelációjának elméleti magyarázata az [59], hogy az MR jel detektálásához képest gyors kicserélődés következik be a szabad vízmolekulák és a makromolekulákhoz kötött vízmolekulák között. A kétféle vízmolekula T_1 értéke eltérő és a mérés során az átlagos T_1 -et mérjük. Ha víztartalom emelkedik, akkor a szabad víz molekulák aránya nő és ennek megfelelően a T_1 érték is emelkedni fog (szabad víz molekulák T_1 relaxációja lassabb). Tanulmányunk igazolta, hogy a T_1 és a víztartalom értékek reciproka közötti lineáris korreláció nagy térerőn is jelen van a gél fantomokban.

A víztartalom és a termális egyensúlyban jelen lévő mágnesezettség (M_0) közötti összefüggés egyszerűbben magyarázható. Az M_0 egyenesen arányos a mágnesezettséget létrehozó protonok/vízmolekulák számával (azaz a moláris koncentrációval).

Az állatkísérletek során, ismereteink szerint először, határoztuk meg a T_1 értékeket 9,4 Teslán egér agyban mind a szürke mind a fehér állományban.

A gél fantomokban, *in vitro*, tapasztalt szoros lineáris korrelációt, *in vivo*, is ki tudtuk mutatni ödémás egér agyban. A meghatározott kalibrációs görbék egyenletei alapján a T_1 és az M_0 mérésekkel a szöveti víztartalom kiszámítható az egér agyban. Az *in vivo* víztartalom meghatározás egy esetleges ödéma ellenes gyógyszer hatásosságának a kimutatását segítheti [5, 60, 61]. Ez főleg akkor igaz, ha a méréseinket egy hagyományos spin echo képalkotásnál gyorsabb módszerrel, például lokalizált spektroszkópiával tudjuk elvégezni [4, 5]. A T_1 mérés és az ebből számolt szöveti víztartalom az agyi metabolitok kvantifikációját is segítheti *in vivo* MR spektroszkópiában [6]. A kvantitatív MR spektroszkópiás vizsgálatok az idegrendszeri betegségek rutin diagnosztikájának részét képezhetik [62-64].

Az M_0 értékek szoros korrelációja a víztartalommal az agy szövetben *in vivo*, azt mutatja, hogy az általunk alkalmazott MR készülék élő szövetben is igen jó B_0 homogenitással rendelkezik, sőt a képalkotó tekercs B_1 homogenitása is elegendő a pontos méréshez. Azaz a méréseink során nem volt szükség a mágneses inhomogenitás utólagos korrekciójára [49, 54, 55] és ennek megfelelően extra mérések kivitelezésére.

A tiszta víz (100% víztartalom) M_0 értéke az agy szövetben mért M_0 és víztartalom értékek kalibrációs egyenesének a meghosszabbításába esett (23.ábra). Így egy egyszerű víztartalom mérési módszer is ajánlható: a bemutatott inverzió visszatérített spin echo szekvenciával egymás után mérve az M_0 értéket, képalkotással egér agyban, és egy tiszta vízzel töltött kémcsőben, kalibrációs egyenes állítható fel az ismert víztartalmú értékek között. Azaz, ismert a tiszta víz koncentrációja (100%) és hozzá az M_0 megmérhető, hasonlóan ismert az egér agy normál szürke állományának víztartalma (79,2%) és hozzá az M_0 megmérhető. Ezt követően ugyanebben az állatban az agy más, például ödémás területein az M_0 értékekből a víztartalom meghatározható a kalibrációs egyenes segítségével. Az M_0 mérésen alapuló kalibrációs egyenest azért érdemes időközönként ellenőrizni, mert a B_0 mágneses tér idővel csökkenhet, illetve a mágneses tér simítások ("shim") miatt az értékek eltolódhatnak.

Összefoglalva, ismereteink szerint elsőként mértük meg a T_1 értékeket normál egér agyban a fehér és a szürke állományban. Szintén igazoltuk, hogy magas térerőn, 9,4 Teslán, *in vivo* és *in vitro* a T_1 értékek reciproka és a víztartalom értékek reciproka szoros korrelációt mutat. A vizsgálataink során a termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettséget is megmértük, mely szintén szoros korrelációt mutatott a víztartalommal. A T_1 vagy M_0 értéken alapuló víztartalom meghatározás ödéma ellenes gyógyszerek hatásosságát tudja mérni *in vivo*, vagy kalibrációt szolgáltathat kvantitatív proton spektroszkópiás metabolit mérésekhez az agy szövetben.

7.Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia

7.1 Bevezető

Az agyi metabolitok egy része *in vivo* MR spektroszkópiás (MRS) vizsgálattal kimutatható és koncentrációjuk meghatározható. Az MRS alkalmazása agyi kóros állapotokban sokszor segítheti a diagnózis felállítását vagy a betegség lefolyását tudja követni, illetve a betegség kimenetelt megjósolni. Agydaganatokban az MRS eredményekből a daganat szövettani típusára, malignitására lehet következtetni [65, 66], vagy más esetben az MRS képes megjósolni a betegség kimenetelt zárt koponyasérülés esetében [67]. Az irodalomban található számos MRS vizsgálatban azonban, a metabolitok koncentrációját ritkán mérik, általában csak metabolit arány változásokról számolnak be egy betegség kapcsán. A kvantitatív MRS vizsgálat végzése azonban segítené az adatok összehasonlítását a különböző kutatások között egy adott betegségben. Sőt, a kvantitatív megközelítéssel a relatív változások értelmezéséhez szükséges legfőbb feltételezéstől is meg lehetne szabadulni: egy kiválasztott metabolit koncentrációja nem változhat a vizsgálatok során, ugyanis ehhez viszonyítjuk a többi változását.

A kvantitatív MRS az előbb vázolt előnyei ellenére azért nem terjedt el széles körben, mert a metabolitok kvantifikációjához bonyolult technikai feltételek és kiterjedt elméleti tudás szükséges.

Ha egy külső standard koncentrációjú oldatot használunk referenciának a kvantifikáláshoz, akkor korrigálnunk kell a minta és a referencia oldat közötti mágneses eltérésekre, a B_0 és B_1 inhomogenitásra [68, 69]. Ha a referencia oldat mérése nem a mintával egy időben történik, akkor még a tekercs töltöttségének változását is figyelembe kell venni a két mérés között [70-72].

A külön tesztoldattal történő kalibrációs mérések és az egyéb korrekciók alkalmazása mind elkerülhető, amennyiben a víztartalmat, mint belső referenciát választjuk a kalibrációhoz [73, 74]. Az MRS vizsgálatokban a vízjel rendkívül jó jel/zaj viszonnyal mérhető és a liquor parciális voxel effektusa is meghatározható a mérés során [68, 69]. Azonban az agyi víztartalmat relatíve konstansnak tekinteni valószínűleg nem helytálló [73, 74], ugyanis például ödémát indukáló kórfolyamatok esetén a normál fehérállományi víztartalom (40 mol/liter) jelentősen növekedhet és 48 mol/liter víztartalom is mérhető [8, 51]. Sőt az

agyunk öregedésével a szöveti víztartalom is jelentősen változhat, így komoly különbségek mérhetők egy újszülött, egy felnőtt és egy idős ember agyának víztartalmát illetően [57, 75]. Ennek megfelelően, ha a víztartalmat akarjuk belső referenciaként használni az MRS mérésekhez, akkor a víztartalom mérése a voxelben elengedhetetlen.

A longitudinális relaxációs idő (T_1) mérésével az agyi víztartalom meghatározható. A víztartalom és T_1 értékek közötti erős korrelációt többféle mágneses térerőn is kimutatták már [3, 51, 59].

A tanulmány fő célja, hogy egy új, kvantitatív MRS vizsgáló módszer alkalmazását mutassa be, ami a T_1 értékekből számított szöveti víztartalmat veszi alapul a metabolitok kvantifikáláshoz. Ez az új módszer MRS vizsgálatok során alkalmazható lenne a klinikumban, minden egyéb hardware, illetve speciális kiértékelő program alkalmazása nélkül. További célunk volt, hogy validáljuk 1,5 Tesla térerőn a T_1 és a víztartalom értékek közötti korrelációt, ugyanis irodalmi adatok emberi agyból csak 1 Tesla térerőn álltak rendelkezésre [51].

7.2 Módszerek

MR vizsgálatok

Összesen 8 egészséges férfi (átlag életkoruk: 32±5 év) vett részt a vizsgálatban. Az MRI vizsgálatokat egyrészt egy 1 Teslán működő klinikai készüléken (Siemens, Magnetom Harmony, Erlangen, Németország) másrészt egy magasabb térerejű 1,5 Teslán működő klinikai készüléken végeztük (Siemens, Magnetom Avanto, Erlangen, Németország). Egy standard körkörösen polarizált fejtekerccsel történt a gerjesztés és a jel detektálás 1 Teslán, míg a gerjesztést a testtekerccsel végeztünk és a jel detektálás egy 8 csatornás fejtekerccsel történt 1,5 Teslán.

A szöveti vízmolekulák T_1 és T_2 relaxációs időit mindkét térerőn meghatároztuk ugyanolyan voxel méretet (20x20x20 mm³) és voxel pozíciót alkalmazva egy alanyon belül. A két különböző térerőn történt méréseknél úgy tudtunk azonos voxel pozíciót elérni, hogy a mediansaggitalis T_1 súlyozott képen a commisura anteriort (AC) és a commissura posteriort (PC) magába foglaló síkot meghatároztuk. Az AC-PC axiális síkhoz képest azonos távolságra és rotációval történt a képalkotás: 1 db 20mm vastag szeletet nyertünk (turbo-FLASH szekvencia). Ebben a szeletben történt az MRS voxelek kijelölése, gondosan ügyelve a voxelek azonos pozíciójára a szeleten belül (24.ábra).



24.ábra. A 20 mm szeletvastagságú turbo-FLASH lokalizáló kép. A szeleten belül a voxelek (méret: 20x20x20 mm³) a frontalis fehérállományban és a parietooccipitalis szürkeállományban láthatók az MRS vizsgálathoz.

A T₁ relaxációs időt egy repetíciós idő (TR) sorozattal mértük: 1 Teslán TR=940, 1300, 1700, 2400 és 4000ms; 1,5 Teslán TR=1300, 1500, 3000 és 4000ms. A T₂ relaxációs időt egy echo idő (TE) sorozattal mértük: 1 Teslán TE=30, 100, 200, 400, 600, 800, 1000, 1200 és 1500ms; 1,5 Teslán TE=20, 50, 80, 110, 140, 170, 200, 230, 270 és 300ms. A két térerőn az alkalmazott MRS szekvencia (stimulated echo acquisition mode -STEAM) egyéb paraméterei azonosak voltak: TR=6000ms (T₂ mérésnél), TE=20ms (T₁ mérésnél), TM=10ms (mixing time), előkészítő mérések száma adatgyűjtés nélkül=2, átlagolások száma=1.

A metabolitok mérését csak 1,5 Teslán végeztük, szintén STEAM szekvenciával. A vízjel elnyomáshoz, kémiai eltolódás szelektív (CHESS) pulzust alkalmaztunk 35Hz

sávszélességgel. A mérési szekvencia beállításai a következők voltak: TR/TE/TM/átlagolások száma/voxel méret = 6000ms/20ms/10ms/64/20x20x20 mm³. Az ilyen paraméterekkel nyert spektrumokon a T₁ és T₂ relaxáció miatt történő jelvesztés elenyésző, hiszen a TE és TM minimális és megfelelően hosszú TR-t alkalmaztunk [70]. Egy voxel mérési ideje összesen 10 perc 6 másodperc volt, mely magába foglalja a 6 perc 36 másodperces metabolit mérést és a 3 perc 30 másodperces T₁ és T₂ mérést.

Adatkiértékelés

A spektroszkópiás nyers adatot a Siemens Syngo-Spectroscopy programjával értékeltük ki. Az idő domainben Hanning szűrőt alkalmaztunk illetve az adatpontok sorát zéró feltöltéssel 2048 adatpontra növeltük, majd Fourier transzformációt végeztünk. Fázis és alapvonal korrekció után, a software automata illesztési algoritmusát használtuk, hogy megkapjuk a vízjel, kolin, kreatin és N-acetyl-aszpartát csúcsokat, illetve az illesztett Gauss görbék alatti területet. A T₁ és T₂ időket úgy határoztuk meg, hogy a vízjel alatti területet (intenzitás érték) illesztettük a TR vagy a TE függvényében a következő egyenleteket felhasználva:

$$I = I_0 x (1 - exp(-TR/T_1))$$

$$I = I_{0liquor} x \exp(-TE/T_{2liquor}) + I_{0szövet} x \exp(-TE/T_{2szövet})$$

A függvényekben az I az aktuálisan mért vízjel intenzitás (görbe alatti terület), az I_0 a thermális egyensúlyban mért összes jel intenzitás, ami a T_2 biexponenciális illesztés által felbontható a szöveti vízhez ($I_{0szövet}$) illetve a liquorhoz ($I_{0liquor}$) tartozó jel intenzitásra.

A biexponenciális T_2 illesztés során a lassabban relaxálódó komponenst a liquornak tulajdonítottuk és százalékos megoszlásából (f_{liquor}) a parciális voxel effektusra tudtunk korrigálni a metabolit koncentrációknál.

 $f_{liquor} = I_{0liquor} / (I_{0liquor} + I_{0szovet})$

A szöveti százalékos víztartalmat (W) az adott voxelben a T_1 időkből számítottuk mind a két térerőn a megfelelő egyenletek segítségével [51]:

1 Teslán: 1/W=0.935+0.283/T1

1,5 Teslán: 1/W=0.921+0.341/T₁

Fatouros és munkatársai [59] ezeket az egyenleteket a vízmolekulák gyors kicserélődésére alapozták a kötött és szabad állapot között. A vízmolekulák összegzett T_1 értéke ezen két állapot súlyozott átlagából származik. A mérésekből arra következtettek, hogy a T_1 értékekre hatással leginkább a teljes szöveti víztartalom van, és így a T_1 értékek bármely térerőn megfeleltethetők víztartalom értékeknek [59].

A moláris szöveti víztartalmat (MVC) a W értékekből számítottuk figyelembe véve a tiszta víz moláris "koncentrációját" (55,6mol/liter).

Végül az abszolút metabolit koncentrációkat a következő egyenlet segítségével számítottuk:

 $C = I_M * MVC * 2/(n*I_W)/(1-f_{liquor})$

Az egyenletben "C" a metabolit moláris koncentrációja, "n" a gerjeszthető protonok száma, I_M az adott metabolit intenzitása (görbe alatti terület nagysága) és I_W a vízjel intenzitása TE=0 időpontra extrapolálva, f_{liquor} pedig, a liquor frakció százalékos nagysága a voxelen belül.

Az eredményekben az értékeket átlagként mutatjuk \pm standard deviációval. Az értékek közötti statisztikai különbséget Student féle két mintás vagy egy mintás t-próbával vizsgáltuk, a különbséget akkor tartottuk szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt, mint 0,05.

7.3 Eredmények

A T₁ értékek, a moláris víztartalom (MVC) és az f_{liquor} értékek a szürke és fehérállományban 1 és 1,5 Tesla térerőn a 2.táblázatban láthatók. Ahogy várható volt a T₁ értékek magasabbak nagyobb térerőn. A kiszámított MVC értékek rendre magasabbak 1,5 Tesla térerőn az azonos voxel pozícionálás ellenére is.

	T ₁ víz (ms)		MVC (Moláris víztartalom) (mol/L)		Liquor százalékos megoszlása (%)		Metabolit koncentrációk 1,5 Teslán (mmol/L).		
	1 T	1,5 T	1 T	1,5 T	1 T	1,5 T	kolin	kreatin	N-acetyl- aszpartát
WM	599±19	757±31	39.51±0.47	40.53±0.57*	-	-	2.05±0.38**	7.83±0.66**	11.08±2.24*
GM	889±37	1098±41	44.46±0.42	45.13±0.44*	10±3	12±4	1.14±0.24	9.98±1.03	14.02±1.93

2.táblázat. A táblázat a víz T₁ értékeit, a moláris víztartalmat (MVC) és a liquor százalékos megoszlását (f_{liquor}) mutatja 1 és 1,5 Tesla térerőn. A táblázat szintén mutatja a 1,5 Teslán meghatározott metabolit koncentrációkat.

WM = fehér állomány GM = szürke állomány *p < 0.05 MVC 1,5 Teslán vs. MVC 1 Teslán

**p < 0.005 GM adatok vs. WM adatok

A fehérállományban nem tudtunk biexponenciális jel lecsengést megfigyelni a T₂ mérések során (azaz nincs liquor frakció). A szürkeállományban azonban közel azonos liquor frakciókat tudtunk mérni 1 és 1,5 Teslán, ami a mérés jó reprodukálhatóságát mutatja: $f_{liquor} = 10\pm3\%$ 1 Teslán; $f_{liquor} = 12\pm4\%$ 1,5 Teslán (p = 0,3).

A T₁ és T₂ mérések során a görbe illesztés szinte tökéletes volt, $r^2 < 0.99$ korrelációs együtthatóval.

A fehér illetve szürke állományból nyert tipikus metabolit spektrumok a 25.ábrán láthatók.



25.ábra A frontalis fehérállományból (a) és a parietooccipitalis szürkeállományból (b) nyert spektrumok (STEAM, TR=6000ms, TM=10ms, TE=20ms). Az egyes csúcsokhoz tartozó metabolit (NAA- N-acetyl-aszpartát, kreatin, kolin) koncentrációkat nyilak mutatják.

Az agyi spektrum jellemző csúcsai, N-acetyl-aszpartát, kreatin, kolin, könnyen felismerhetőek. A 26.ábra mutatja a nyers spektrum minőségét illetve az alkalmazott alapvonal korrekciót és a metabolit csúcsok illesztésének pontosságát.



26.ábra A bal oldalon Fourier transzformált, fázis korrigált spektrum látszik a fehér állományból. A jobb oldalon ugyanaz a spektrum látható az automatikus alapvonal korrekció és a metabolit csúcsok illesztése után.

A kiszámított abszolút metabolit koncentrációkat a fehér és szürke állományban a 2.táblázat mutatja. Jelen tanulmányban az N-acetyl-aszpartát koncentrációja a szürkeállományban (14.02 \pm 1.93 mmol/L) magasabb volt (p<0.05) mint a fehér állományban (11.08 \pm 2.24 mmol/L). A kreatin koncentrációja szintén a szürke állományban (9.98 \pm 1.03 mmol/L) magasabbnak mutatkozott (p<0.001), mint a fehér állományban (7.83 \pm 0.66 mmol/L). Fordított irányú különbség figyelhető meg a kolin esetében: szürke állományi koncentráció szignifikánsan (p<0.001) alacsonyabb (1.14 \pm 0.24 mmol/L), mint a fehér állományi koncentráció (2.05 \pm 0.38 mmol/L).

7.4 Megbeszélés

Az irodalomban számos kvantitatív MRS módszert közöltek. A kvantifikációhoz külső [68, 69], belső [76-79] vagy úgynevezett abszolút referenciát [70-72] használtak. Az agyi víztartalmat mint belső referenciát már sikerrel alkalmazták [73, 76-79], sőt egy teljesen automata eljárást is kifejlesztettek ami fix víztartalom koncentrációval számol a fehér és a szürke állományban [74]. Azonban a víztartalom a korunkkal, illetve az adott pathológiával jelentősen változhat az agyon belül. A Fatouros és munkatársai által kitalált formula segítségével az agyi víztartalmat T₁ értékekből lehet számítani [59]. A módszert validálták is 1 Tesla térerőn emberi agyban [51]. A T₁ értékek segítségével több agyi kórfolyamatban sikerült szöveti víztartalom meghatározást végezni, például agydaganatokban [51, 60, 61] vagy traumás agysérülésben [80]. A jelen tanulmányban a T1 értékekből számított víztartalom a fehér (~40 mol/liter) és a szürke állományban (~45 mol/liter) megfelel az irodalmi adatoknak, amiket általában tömegméréses vagy MRI módszerrel határoztak meg [51, 58, 75, 81]. Tanulmányunkban a víztartalommal kalibrált metabolit koncentrációk az agyban jó egyezést mutatnak a metaanalízissel nyert MRS irodalmi adatokkal [82]. Például a fehér állomány metabolit koncentrációi (N-acetyl-aszpartát = $11,08\pm2,24$ mmol/l; kreatin = 7,83 \pm 0,66 mmol/l; kolin = 2,05 \pm 0,38 mmol/l) igen jó egyezést mutatnak egy másik tanulmány eredményeivel (N-acetyl-aszpartát = $10,75\pm0,76$ mmol/l; kreatin = $7,58\pm0,58$ mmol/l; kolin = 2,28±0,39 mmol/l), ahol külső referenciát használtak a kalibráláshoz [83]. A szürke állományi metabolit adatok összevetése az irodalommal sokkal nehezebb. Az adatok jóval nagyobb szórást mutatnak, ami valószínűleg az agyon belüli regionális különbségekből és az eltérő parciális voxel hatásból adódhat (azaz eltérő mennyiségű fehér állomány és liquor található a "szürke állományi" voxelen belül) [59].

A T₂ mérés beállításait a Siemens Syngo software korlátozta: 1,5 Teslán csak 300ms-os TEig engedett mérést végezni, míg 1 Teslán 1500ms volt a határ. A hasonló f_{liquor} értékek 1 és 1,5 Teslán azt igazolták, hogy az alacsonyabb TE idők ellenére a liquor parciális volumen becsléséhez elegendők a TE=300ms-ig terjedő mérések. A tanulmányunkban meghatározott f_{liquor} értékek szintén jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal [84]. A fehér állományi voxelekből nem tudtunk biexponenciális jel lecsengést elvezetni a T₂ mérések során, ami a voxelekben lévő liquor hiányra vezethető vissza.

A T₂ mérés lehetővé tette, hogy a víz jelet extrapoláljuk TE=0 időpontba, azaz a kalibrációnál az összes víz molekula protont számításba tudtuk venni. T₁ relaxációs időre nem korrigáltunk, ugyanis az alkalmazott TR megfelelően hosszú volt (TR>5xT₁). A metabolit spektrumoknál azonban, hasonló T₂ szerinti extrapolációt nem tudtunk végezni, a T₂ szerinti jelvesztést az alkalmazott rövid TE mellett elhanyagolhatónak tekintettük. Ez a megközelítés általánosan elfogadott az irodalomban, megfelelően hosszú TR mellett [65, 72, 84].

Az általunk alkalmazott módszer kritikája lehet, hogy a szöveti víztartalom értékeket csak közvetetten tudtuk meghatározni, azaz a T_1 értékekből számoltuk egy empirikus egyenlet alapján. Ettől eltekintve a módszer mentes minden egyéb plusz kalibrációs méréstől, speciális hardware követelménytől és egyéb teoretikus feltételezésektől, amik más kvantitatív MRS módszerek alkalmazhatóságát megnehezítik.

Az irodalomban nincs teljes egyetértés avval kapcsolatban, hogy MR módszerekkel a szöveti víztartalom teljesen látható, mérhető-e. Először Ernst és munkatársai [56] vetették fel, hogy a szöveti víztartalom egy része MR-rel láthatatlan, ugyanis a kompakt szerkezetű myelinhez kötött víz az MR jelet gyorsan elveszti a feltételezett felgyorsult T₂ relaxáció miatt. Azonban későbbi vizsgálatok arra utalnak, hogy ez a sokkal gyorsabban relaxálódó víz frakció nem több mint az teljes víztartalom 5%-a. A metabolit kvantifikációban az ebből az 5%-ból eredő hiba, hasonló más módszerek hiba értékeihez [58]. Amikor külső referenciát és szöveti víztartalom mérésen alapuló belső referenciát is használtak a metabolit koncentrációk kalibrálásához, hasonló pontosságot tudtak elérni [82, 85].

Az adatainkból kitűnik, hogy egy minimális, de statisztikailag szignifikáns különbség tapasztalható a mért víztartalmakban 1 Teslán és 1,5 Teslán. Ha azt feltételezzük, hogy a voxel pozícionálás és a T_1 mérés pontos volt, akkor lehet, hogy Fatouros és munkatársai által meghatározott egyenletek [59] 1,5 Teslán magasabb víztartalom értékeket produkálnak, mint 1 Teslán. A T_1 mérés pontosságát esetleg befolyásolhatta a különböző térerőkön alkalmazott tekercs dizájn. Szintén meg kell említeni, hogy a fent említett egyenleteket csak

1 Tesla térerőn validálták [51]. Mindazonáltal, az esetleges magasabb víztartalom becslés 1,5 Teslán mindössze csak egy kb. 2%-os szisztematikus hibát jelent a metabolit koncentrációk meghatározásában. T₁ mérést alapul véve, több agyi kórfolyamatban számítottak víztartalmat, például agydaganatokban [51], vasogen ödémában [60, 61] és traumás agysérülésben [80]. A T₁ mérés alapján számított víztartalom pontosságát még igazolni kellene olyan esetekben, ahol a lokális agyi kórfolyamat jelentősen megváltoztatja a T₁ relaxációt. Ilyen kórállapot például egy haematoma vagy ischemia az agyszövetben. A T₁ és a víztartalom képalkotó módszerekkel is mérhető hasonló pontossággal, azonban ez sok esetben jóval hosszabb időt venne igénybe az alkalmazott MRI szekvencia függvényében. Például egy spin-echo képalkotó szekvenciánál a T₁ mérés 20 percet is jelenthet [51].

Összefoglalva, ismereteink szerint ez az első tanulmány, ami T_1 mérésen alapuló víztartalom meghatározást ajánl MR spektroszkópiás mérések kalibrálásához. A teoretikus és empirikus összefüggés a T_1 és a víztartalom között lehetőséget nyújt agyi metabolit koncentrációk meghatározására, klinikai körülmények között, 1,5 Tesla térerőn. A módszerrel nyert N-acetyl-aszpartát, kreatin és kolin koncentrációk jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal. Az ajánlott módszer nem igényel speciális hardware-t és egyéb kalibrációs eljárást ismert koncentrációjú minta oldatokkal.

8.Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: in vivo agyödéma vizsgálatok

8.1 Bevezető

A diffúzió súlyozott képalkotás (diffusion weighted imaging - DWI) és a látszólagos diffúziós koefficiens mérése (apparent diffusion coefficient - ADC) fontos szerepet játszik az agyi kórfolyamatok diagnosztikájában. Az ADC változások számos betegségben megfigyelhetők, például stroke-ban [86, 87], diffúz axonális károsodásban [88], daganatokban [89] vagy epilepsziában [90]. A DWI módszer ugyan széles körben elterjedt, de az ADC változások mögött álló szöveti vagy sejtszintű mechanizmusok nem ismertek teljesen. Sokféle teória keletkezett, amivel az ADC változásokat a kórfolyamatokban magyarázni próbálták: (i) az extracelluláris térből víz áramlik a viszkózusabb intracelluláris tér felé [87, 91, 92], (ii) a cytoplazmáris áramlás megszűnése és/vagy emelkedett intracelluláris viszkozitás kialakulása magyarázza az ADC csökkenést [93, 94], (iii) az extracelluláris tér tekervényessé válik a relatív extracelluláris víz tartalom csökkenés miatt [95-97], (iv) a víz molekulák szabad és gél állapota közötti egyensúly megváltozik a sejten belül [98].

A legutolsó elképzelést nem számítva, minden más teória a víz kompartmentekben bekövetkező változást tartja alapvetőnek az ADC változásban. Diffúzió súlyozott spektroszkópiával az extra és intracelluláris tér teljes elkülönítése vált lehetségessé sejt kultúrában biexponenciális analízist alkalmazva az adat kiértékelésre [99]. Azonban *in vivo* körülmények között, például patkány agyban végezve hasonló mérést, ez a fajta extra és intracelluláris szeparáció már nem végezhető el az diffúzió súlyozott MR jelek biexponenciális lecsengése alapján [100]. Több tanulmányból is nyilvánvalóvá vált, hogy bár a diffúzió súlyozott MR módszerekkel azonosított vízpopulációk nem felelnek meg az extra és intracelluláris térnek, a bennük lezajló változások viszont követik extra és intracelluláris tér változásait [100-102]. A szöveti víz molekulák diffúziós jellemzőinek a megértése még bonyolultabbá válik, ha a b-érték tartományt 10000 mm⁻²s érték fölé is kiterjesztjük. Így már nem csak biexponenciális jel lecsengést, és ennek megfelelően két komponenst, hanem triexponenciális jel lecsengést azaz három komponenst találunk.

A fenti irodalmi összefoglalásból egyértelmű, hogy a diffúzió súlyozott MR jel multiexponenciális tulajdonságára eddig még nem sikerült magyarázatot találni.

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a kompartmentalizáció hatását a diffúzió súlyozás alatt tapasztalt biexponenciális jel lecsengésre. A vizsgálatok során az agyi víz molekulák diffúzióját vizsgálatuk egy kiterjesztett b-érték skálán globális ischemiában és fagyasztásos agysérülésben. A kiértékeléshez biexponenciális jel analízist használtunk, így egy lassabban diffundáló és egy gyorsabban diffundáló víz populáció azonosítható, az egyes populációk nagyságát jelző százalékos megoszlással (azaz a víz molekulák hány százaléka tartozik a lassabban vagy a gyorsabban diffundáló csoporthoz). A vizsgálatokat kiegészítettük centrifugált vörösvérsejt szuszpenzió méréseivel is, ahol az extracelluláris teret a centrifugáció megszűntette.

8.2 Módszerek

Állatok

Az állatkísérletek elvégzéséhez a megfelelő szervezetek engedélyeivel rendelkeztünk.

A kísérleteket 27db hím C57BL/6 fajtájú 25-30g súlyú egéren végeztük. Az egerek random kerültek a 3 vizsgálati csoport egyikébe: kontroll, fagyasztásos agysérülés, globális ischemia. A kísérletek előtt és után az állatokat *ad libitum* körülmények között tartottuk. Az egereket arcmaszk és N₂O/O₂ 70/30%-os gázkeverékhez adott 1,2% Isoflurane segítségével altattuk a beavatkozásokhoz illetve a képalkotáshoz. Az állatok testhőmérsékletét rectalis hőmérő segítségével monitoroztuk. A rectális hőmérsékletet az állatot körülvevő meleg víz áramoltatás segítségével tartottuk normál tartományban 36,5 és 37,5 °C között.

A fagyasztásos agyödémát [3] egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő. A pálca végét közvetlenül a lágyrészektől megtisztított parietalis koponyacsonthoz érintettük hozzá 10 másodpercig. A beavatkozás után az állatok felébredtek és visszatértek a ketrecükbe. Az MRI vizsgálatokat az agyödéma indukcióját követően 18-24 órával végeztük.

A globális ischemia csoportban az állatokat Izoflurane túladagolással megöltük, majd az MRI vizsgálatokat a halál beállta után 5 perccel indítottuk. Az állatok rectalis testhőmérsékletét azonban továbbra is 36,5 és 37,5 °C között tartottuk kb. 1 órán át a képalkotó protokoll végéig. Az MRI vizsgálatok során az altatott állatok lágyrészektől megtisztított koponyáját a fejtartóhoz ragasztottuk cyanoacrilát segítségével, így gátolva meg a legkisebb mozgást is a vizsgálatok alatt. Az alkalmazott cyanoacrilát ragasztó nem okozott semmilyen kép torziót.

Szövettani vizsgálatok fény és elektronmikroszkópiához

A fagyasztásos agysérülés okozta mikrostrukturális elváltozások megjelenítésére végeztük a vizsgálatokat. Három egér az MRI vizsgálatoktól függetlenül fagyasztásos agysérülésben részesült a fent leírt módon. Egy nappal később az állatokat újra elaltattuk, majd transcardialisan perfundáltuk. Először az érrendszert 50ml fiziológiás sóoldattal mostuk át, majd 200ml fixáló oldatot használtunk. A fixáló oldat a következő összetevőkből készült: 500ml 0,2mol/l nátrium cacodylate, 100ml 20%-os paraformaldehid, 100ml 25%-os glutáraldehid, 50ml 0,1mol/l kalcium klorid és 250ml 10%-os polyvynilpyrrolidone K25. Végül az oldat pH-ját 7,5-re állítottuk be 0,1mol/l koncentrációjú hydroklórsavval. Az állatokat a transcardialis perfúziós fixálás után még 24 óráig érintetlenül hagytuk szobahőmérsékleten, majd a decapitatio és az agy eltávolítása történt a koponyából [103]. A cerebrumokat coronalisan vibratommal metszettük, 150µm-es szeletvastagsággal. Minden ötödik metszetet fénymikroszkóppal is megviszgáltuk, oly módon, hogy a kondenzációs lencse legalsó helyzetben volt. Az alacsony fázis kontrasztot mutató területek (ezek a fagyasztással sérült területek), az őket körbe vevő épnek látszó részekkel együtt eltávolításra kerültek, majd további fixáción estek át. A fixációt 1 órán keresztül végeztük 2%-os osmium tetroxid és 3%-os kálium ferrocyanide 1:1 arányú keverékében. A szövet darabok beágyazásra kerültek Durcupan ACM gyantába. Hasonló eljáráson mentek keresztül azok a szövetdarabok, amit az ellenkező ép cortexből nyertünk, ezek szolgáltak kontrolként. A félvékony szeletek 0,5 µm vastagságúak voltak és a levegőn száradtak a tárgylemezeken. Majd 90 °C-on 1 percig festettük a szeleteket egy speciális oldattal ami a következőket tartalmazta: 0,05g toluidine kék, 0,05g nátrium tetraborát és 0,1g szőlőcukor 100ml desztillált vízben oldva. A vékony szeleteket (40 nm) ólom citrátban és uranyl acetátban festettük a szokásos módon.

Vörösvérsejt preparátum készítése

Vért vettünk egészséges önkéntesektől, majd a vért heparinizáltuk (100 IU/ml). A vérmintákat Corex csőbe szívtuk át, majd szobahőmérsékleten 3000g sebességgel 10 percig centrifugáltuk. Ezt követően a plazmát/felülúszót gondosan eltávolítottuk. A vörösvérsejteket háromszor átmostuk fiziológiás sóoldattal, majd végül 30 percig 13000g sebességgel centrifugáltuk. Ezekkel a centrifugálási paraméterekkel a vörösvérsejtek úgy szedimentálódnak, hogy az extracelluláris tér elhanyagolható nagyságú lesz [97]. A felülúszót gondosan eltávolítottuk, majd a mintákat azonnal szobahőmérsékleten az NMR

készülékbe helyeztük és a méréseket megkezdtük. A bemutatott eredmény 3 minta méréseinek az átlaga.

MR vizsgálatok

Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert (Varian, Inc., Palo Alto, CA) használtunk, ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt. A vörösvérsejt vizsgálatokhoz 35 mm belső átmérőjű multinukleáris mikroképalkotó Litz tekerecset használtunk, amihez egy a tekerccsel egybe épített képalkotó gradiens rendszer tartozott, ami 350 mT/m gradiens erősségre volt képes (Doty Scientific Inc., Columbia, SC). Az állatkísérletekben a gerjesztéshez és a jel detektáláshoz egy házilag készített, 10mm belső átmérőjű, felszíni tekercset használtunk. A hozzátartozó mágneses képalkotó gradiensek maximális térereje 2000mT/m volt (Resonance Research Inc., Billerica, MA). A vizsgálatokat minden esetben hangolással, shimmeléssel és egy 3ms hosszú sinc pulzus kalibrációjával kezdtük. A diffúziós képalkotást egy diffúzió súlyozott sok-szeletes spinecho szekvenciával végeztük. A diffúziót csak egy irányban (dorso-ventralis) mértük az agyban, ugyanis a szürkeállományban a diffúziós anizotrópia minimális [104].

A DWI spin-echo szekvenciában a következő paramétereket használtuk: TR=2000ms, TE=32ms, szeletvastagság 1mm, térbeli felbontás a szeletben $78x156\mu m^2$, diffúziós gradiens erősség 0 és 400mT/m között változott, a diffúziós gradiens hossza (δ) 8ms volt, a gradiensek közötti idő (Δ) 16ms volt; összesen egy mérést végeztünk (átlagolások=1).

A vörösvérsejt méréseknél a diffúzió súlyozás erősségét úgy tudtuk csak növelni, a gyengébb erősségű gradiens miatt, hogy a gradienseket egyszerre kapcsoltuk be mind a három térbeli tengely irányában. Azért, hogy növeljük a jel/zaj viszonyt illetve, hogy minimalizáljuk a szaturációt, a szeletvastagságot 3mm-re növeltük, a TR-t pedig 10000ms-ra. A képalkotáshoz használt egyéb paraméterek azonosak voltak, mint az állatkíséreltek esetében.

A diffúziós jel lecsengést az egerek esetében 11 képen vizsgálatuk, ahol a b-érték 0 és 10000 mm⁻²s között változott. A vörösvérsejtek esetében 30 képet gyűjtöttünk az analízishez, egyre nagyobb b-értékkel (maximális b-érték 17000 mm⁻²s volt).

A longitudinális (T₁) és transzverzális (T₂) relaxációs időt is megmértük a vörösvérsejtek esetében, ugyanabban a szeletben ahol a diffúziós mérés történt. A T₁ értékeket egy inverzió előkészített Turbo-FLASH szekvencia segítségével mértük meg [53], a következő mérési paraméterekkel: TR=2,05ms, TE=1,1ms, kitérítés szöge (flip angle) = 3°, 12 db inverziós idő 66ms és 10,000ms között egyenlően elosztva. A T₂ értékeket egy standrad Carr-Purcell-

Meiboom-Gill (CPMG) multiecho képalkotó szekvenciával mértük 6 darab különböző echo idővel (TE) a következő mérési paraméterekkel: TR=10000ms, TE= 12, 24, 36, 48, 60, 72ms.

Fantom kísérletek

Ismert diffúziós konstanssal rendelkező oldatokat vizsgáltunk 21 °C-on, hogy validáljuk a mérési technikát mind az állatok mind a vörösvérsejtek esetében. Vizet, isopropanolt és ásványi olaj fantomokat használtunk. Az olaj fantom diffúziós mérése során végig monoexponenciális jel lecsengést tapasztaltunk, és még b=17000 mm⁻²s értéknél is jó jel/zaj viszonyt tapasztaltunk. A vízre illetve az izopropanolra meghatározott diffúziós konstansok jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal [105]. A víz diffúziós konstansa 2,07 ± 0.02 x 10^{-3} mm² s⁻¹ volt az RRI gradiens rendszerrel és 2,04 ± 0.04 x 10^{-3} mm² s⁻¹ volt a Doty rendszerrel. Az izopropanol diffúziós konstansa 0,46 ± 0.003 x 10^{-3} mm² s⁻¹ volt az RRI gradiens rendszerrel és 2,04 ± 0.004 x 10^{-3} mm² s⁻¹ volt az RRI

Adatkiértékelés

Az adatkiértékelést VNMR 6.1B és Image Browser software-ek segítségével végeztük (Varin Inc., Palo Alto, CA) egy Sun Ultra 30 munkaállomáson (Sun Microsystems, Mountain View, CA). A régiót ahol az adatkiértékelést végeztük (region of interest - ROI) szabad kézi körberajzolással definiáltuk. Az fagyasztással előidézett ödémás agyterületet, majd az ellenoldali, azonos elhelyezkedésű agyterületet rajzoltuk körbe. Hasonló méretű és pozíciójú ROI-kat határoztunk meg a kontroll és a globális ischemiás egerek agyában is az MRI képeken. A vörösvérsejt koncentrátumról készült képeknél a teljes keresztmetszeti képet ROI-két definiáltuk.

Az ADC értékeket és a megfelelő volumen frakciókat a következő függvény illesztésével határoztuk meg:

$$I/I_0 = f_{gyors}exp(-b*ADC_{gyors}) + f_{lassú}exp(-b*ADC_{lassú})$$

"I" a mért jelintenzitás a bekapcsolt diffúziós gradiensek mellett, I₀ pedig a jelintenzitás diffúziós gradiensek nélkül. ADC_{gyors} és ADC_{lassú} pedig, a megfelelő gyorsabban és lassabban diffundáló vízfrakciók látszólagos diffúziós koefficiens értékei, f_{gyors} és f_{lassú} a gyorsabban, illetve a lassabban diffundáló víz frakció százalékos megoszlása (azaz, az összes jel hány százalékát szolgáltatja a lassan vagy a gyorsan diffundáló vízfrakció). Azért,
hogy az ADC változásokat az egyes vízfrakcióknak megfelelően megjelenítsük ADC_{gyors} és ADC_{lassú} térképeket hoztunk létre az agyszeletekről. A b-értékek számításánál minden gradiens hatását figyelembe vettük, ide értve a"cross-term" hatást is [105]. A jel/zaj arány minden képen nagyobb volt 3-nál.

Statisztikai kiértékelés

Az értékeket átlagként mutatjuk ± standard deviációval. A kontrol és a globális ischemia csoportban mindkét oldali szürkeállományi adatokat figyelembe vettük a statisztikánál. A mért értékek közötti különbséget Student féle két mintás t-próbával vizsgáltuk, a különbséget akkor tartottuk szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt mint 0,05. A statisztikai kiértékelést és függvényillesztéseket Sigmaplot 5.0 (SPSS Inc., Richmond, CA) software csomaggal végeztük.

8.3 Eredmények

Fény és elektronmikroszkópos eredmények fagyasztásos agysérülésben

A fény mikroszkópos képeken a fagyasztás súlyosan károsította az egér agy cortexének egy részét, sőt, károsodást találtunk a subcorticalis fehérállományban is. A sérült agyterületben a fényáteresztő képesség jelentősen nőtt, ahogy azt a fázis-kontraszt mikroszkópos képeken láthatjuk (27.ábra a). A neuronok többsége felfújódottnak, duzzadtnak látszik és egy szivacsos szerkezet alakult ki nagyobb hiatusokkal, az ép cortexhez viszonyítva (27.ábra).

Az elektronmikroszkópos képeken látható, hogy fénymikroszkópiával azonosított szivacsos szerkezetben a neuronok és az astrocyták extrémen duzzadtak, felfújódtak és az ultrastrukturális alkotóelemeik dezintegrálódtak (27.ábra d,e,f képei). Különböző mértékben a plazma membránok hiányoznak, azaz egy térré vált az extra és az intracelluláris tér (27.ábra e). A hiányzó plazma membránok ellenére a szövet ultrastrukturája azonban még felismerhető, azaz nem jön létre teljes homogenizáció a szövetben.



27. ábra. Fény (a,b,c) és elektronmikroszkópos képek (d,e,f) a fagyasztással sértett (a,b,d,e) és kontroll, intakt cortexben (c,f). Az a \rightarrow b \rightarrow d \rightarrow e képeken látható négyzet alakú rész nagyítása mindig a következő képnek felel meg. A metszeteket toluidine kékkel (b,c) vagy ólom citrát / uranyl acetáttal festettük (d,e,f). Az "a" képen a fagyasztással sértett agy terület világosnak látszik, míg a normál cortex sötétebb. A képeket fázis kontraszt alkalmazásával készítettük a vibratomos metszés után. A "b" képen az apró fekete pontok vörösvérsejteknek felelnek meg, míg a nyílvégek extrémen duzzadt neuronokat mutatnak, a nyíl pedig a dura matert jelzi az agy felszínen. A "c" képen a normál szürkeállományban a neuronok és a dendritjeik világosabbnak tűnnek a háttérhez képest. Az áttűnő fehér járatok ereknek felelnek meg, nyíl jelzi itt is a dura matert a "b" képhez hasonló irányban. A "d" képen a nyíl egy dezintegrálódott neuron sejtmagjára mutat. A "d" és "e" képeken a csillagok felfújódott, dezintegrálódott neuron nyúlványokat mutatnak, melyek belső tartalma már nem felismerhető, azonban a plazma membránok még néhol láthatók. Az "e" képen a kör egy kitágult extracelluláris teret mutat. Az "e" és "f" képeken a nyilak membrán kettőzeteket mutatnak, a kettőzetek között látható a normális extracelluláris tér. A méretvonalak a következőknek felelnek meg: "a" 2mm, "b és c" 50µm, "d" 5µm, "e és f" 1µm.

Állatkísérlet

Az 28.ábrán láthatók a lassabban és a gyorsabban diffundáló víz populációnak megfelelő ADC térképek. Az ábra mutatja a ROI-k elhelyezkedését is a kontrol (a), a globális ischemiás (b) és a fagyasztással sértett (c) esetekben. Az ADC értékek és a hozzájuk tartozó volumen frakciók a 3.táblázatban láthatók.



28.ábra A bal oldali képek az ADC_{gyors} térképeket mutatják, míg a jobb oldali képek az $ADC_{lassú}$ térképeknek felelnek meg a kontrol (a), a globális ischemia (b) és a fagyasztásos sérülés (c) eseteiben. Az "a" és "b" képeken az egér agy cortexbe helyeztük a ROI-t, míg a "c" képeken a kontralaterális ép cortex mellett, a fagyasztással sértett cortex centrumát rajzoltuk körbe.

kiértékeléssel me deviáció).	ghatározott ADC és	volumen frakció érté	keket mutatja (átl	ag \pm standard
Egér csoport	ADCgyors	ADC _{lassú}	$f_{gyors}(\%)$	$f_{lassú}(\%)$
Kontrol cortex	7.72 ± 0.67	1.8 ± 0.41	79 ± 6	21 ± 6

 $1.31\pm0.15^*$

 $0.96\pm0.1*$

 1.8 ± 0.39

 $57\pm6^*$

 $67\pm4*$

 78 ± 5

 $43\pm6*$

 $33 \pm 4*$

 22 ± 5

3.táblázat. A táblázat a három egér csoportban az agy cortexben biexponenciális

ADC értékek x10⁻⁴ mm² s⁻¹

Globális ischémia

Fagyasztásos sérülés

Fagasztásos sérülés ellenoldali cortex

sérült cortex

cortex

*p<0.005 (kétmintás t-próba vs. kontrol cortex)

 $5.77\pm0.67*$

 $8.92 \pm 1.2 *$

 7.73 ± 0.59

A diffúziós jel lecsengés a b-értékek függvényében biexponenciális volt minden vizsgált egércsoport agy cortexében (29.ábra).



29.ábra Normalizált vízjelváltozások az agy cortexben az egyes egércsoportokban a bértékek függvényében (megfelelő ROI-k a 28.ábrán láthatók). Az ábra a standard deviációt is mutatja minden adatponthoz, azonban sok esetben ez olyan kicsi, hogy a szimbólum takarja. Az egyes egér csoportok a következőképpen vannak jelölve: négyzet = globális ischémia, háromszög = fagyasztásos agysérülés, kör = kontrol agy cortex. A biexponenciális illesztést non-lineáris regressziós módszerrel végeztük, az illesztés pontossága minden esetben r > 0,9999 volt.

A globális ischémia csoportban az ADC értékek hasonló arányban csökkentek, mind a gyorsabban diffundáló, mind a lassabban diffundáló vízpopulációban: ADC_{gyors} 7.72 ± 0.67 x10⁻⁴ -ról 5.77 ± 0.67 x10⁻⁴ mm² s⁻¹-re csökkent, míg $ADC_{lassú}$ 1.8 ± 0.41 x10⁻⁴-ről 1.31 ± 0.15 x10⁻⁴ mm² s⁻¹-re csökkent. A volumen frakciók egy eltolódást mutatnak az f_{gyors}-ból az f_{lassú} felé. A fagyasztással sértett agy cortexben, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak, az ADC_{gyors} emelkedett, míg $ADC_{lassú}$ jelzetten csökkent. Ebben az esetben is a volumen

frakciók eltolódást mutatnak az f_{gyors} -ból az $f_{lassú}$ felé. A fagyasztással sértett egér csoportban, a sérüléssel kontralaterális cortex nem mutatott szignifikáns eltérést egyik diffúziós paraméterben sem a kontrol egér agyakhoz képest (3.táblázat).

Vörösvérsejt preparátum víz diffúziós tulajdonságai

A vörösvérsejt preparátumokban a T_1 relaxációs idő 1.13±0.03 s, a T_2 relaxációs idő pedig 15.8 ± 1.33 ms volt. T2 relaxációs idő mérése során a jel lecsengés az echo idő függvényében monoexponenciális volt (30.ábra).



30.ábra Logaritmikus skálán ábrázolva a normalizált intenzitást, egyértelmű monoexponenciális jel lecsengés (egyenes vonal) látható a T_2 relaxáció mérése során a vörösvérsejt preparátumban (r > 0.9999).

A diffúziós mérések biexponenciális jel lecsengést mutattak (31.ábra) a következő paraméterekkel: $ADC_{gyors} = 3.59 \pm 0.22 \text{ x}10^{-4} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $ADC_{lassú} = 0.79 \pm 0.04 \text{ x}10^{-4} \text{ mm}^2 \text{ s}^{-1}$, $f_{gyors} = 63 \pm 2\%$, and $f_{lassú} = 37 \pm 2\%$.



31.ábra. Logaritmikus skálán láthatjuk a normalizált jel lecsengést a b-értékek függvényében a vörösvérsejt preparátumokban (r > 0.999). A biexponenciális jel csökkenés jól megfigyelhető a teljes b-érték tartományban (maximális b-érték 17 684 mm⁻² s).

8.4 Megbeszélés

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk azt a feltételezést, hogy a diffúzió súlyozás során tapasztalt biexponenciális jel lecsengés megfeleltethető-e az extra és intracelluláris térnek [101, 102]. Ez a feltételezés abból ered, hogy perfundált hippocampus szeleteken *in vitro* ouabain, vagy N-metil-D-aszpartát hatására volumen eltolódás figyelhető meg f_{gyors}-ból f_{lassú} irányába és a mért ADC_{gyors} és ADC_{lassú} értékek változatlanok maradnak [101, 102].

A kontrol egér csoportban, a cortexben, biexponenciális jel lecsengést tapasztaltunk a diffúzió súlyozás erősségének függvényében. Az ADC értékek (ADC_{gyors} = $8.24 \pm 0.3 \times 10^{-4}$ mm² s⁻¹, ADC_{lassú} = $1.68 \pm 0.1 \times 10^{-4}$ mm² s⁻¹) és a volumen frakciók (f_{gyors} = $80\pm 2\%$, f_{lassú} = $17\pm 2\%$)) jó egyezést mutatnak az intakt patkány agyból nyert értékekkel [100]. Azonban

meg kell jegyezni, hogy a meghatározott volumen frakciók nem felelnek meg százalékos eloszlásukat tekintve az extra és az intracelluláris térnek [100, 106].

A tapasztalt biexponenciális jel lecsengés nem eredhet abból, hogy a két különböző diffúziós tulajdonságú vízfrakcióban a T_1 és T_2 idők eltérők lennének. Ugyanis, az echo idő változtatása sem *in vivo* [100, 107] sem *in vitro* [108] nincs hatással a biexponenciális diffúziós mérésre, és a két volumen frakció T_1 értéke azonosnak tűnik, amit egy hibrid, inverzió visszatérítéses, diffúziós súlyozott szekvenciával határoztak meg [109].

Globális ischémia alatt is egy volumen eltolódás figyelhető meg a lassabban diffundáló víz populáció irányában (f_{gyors} 80%-ról 57%-ra csökkent, míg a $f_{lassú}$ 20%-ról 43%-ra emelkedett). Ha csak a változás mértékét nézzük, akkor az megfelelhet az intracelluláris térben bekövetkező víztartalom emelkedésnek, amit macska agy ischémiás állapotában tapasztaltak [106]. Azaz, ha csak a változás mértéket vesszük figyelembe és a volumen frakciók abszolút nagyságát nem, akkor ez a megfigyelés alátámaszthatja a volumen frakciók közötti víz mozgásos elméletet. Ha diffúziós mérésekkel meghatározott volumen frakciók T₁ és T₂ értéke nem is különbözik, az extra és intracelluláris terek T₁ és T₂ értéke különbözhet. Van olyan tanulmány ami evvel a feltételezéssel magyarázza, hogy eltérés van a diffúziós volumen frakciók és az extra és intracelluláris tér valódi volumenei között [101].

Fagyasztásos agysérülésben, az elektronmikroszkópos képek kimutatták, hogy a sérülés olyan fokú, hogy alig láthatók intakt, ultrastrukurális sejt alkotórészek, néhány duzzadt mitochondriumot leszámítva. A látott képek alapján az extrém fokú sejt membrán fragmentáció miatt, a normál szöveti struktúrában megfigyelhető kompartmentalizáció eltűnt. A fagyasztással előidézett strukturális változás más tanulmányokban is hasonlóan megfigyelhető [110, 111].

Ha az ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ értékek az extra és intracelluláris térnek felelnének meg, akkor a fagyasztásos sérülést szenvedett szövetben csak egy diffúziós komponenst kellene látnunk (azaz monoexponenciális jel lecsengést), hiszen a kompartmentalizációt megszűntettük a fagyasztással.

Az eredményeink ellentmondanak ennek az elképzelésnek, ugyanis az $ADC_{lassú}$ ahelyett, hogy növekedett volna, a kontrol érték felére csökkent egy paradox módon emelkedett ($f_{lassú}$) volumen frakcióval (3.táblázat).

Diffúzió a vörösvérsejt preparátumban

A vörösvérsejt koncentrátumban, ahol az extracelluláris teret megszűntette az erős centrifugáció és intracellulárisan pedig nincsenek kompartmentek, szintén biexponenciális

jel lecsengés tapasztalható a diffúziós mérésekben. Ha a vörösvérsejt koncentrátumban az oxy és deoxyhaemoglobin keverve lenne jelen, akkor a T_1 és a T_2 szerinti jel lecsengés biexponenciális lenne [112], ami eredményezhet fals biexponenciális jel lecsengést a diffúziós mérésekben. Azonban a TR érték 8-szor volt nagyobb, mint a mért T_1 (azaz nincs szaturáció) és a T_2 mérés egyértelműen monoexponenciális jel lecsengést mutatott (30.ábra). A vörösvérsejt koncentrátum esetében azért használtunk képalkotó szekvenciát, hogy hasonló jel/zaj viszonyt érjünk el mint az egerek esetében, azaz a képalkotással hozzáférhető protonoknak megfelelően végezzük a diffúziós méréseket. A képalkotó szekvencia használata a vörösvérsejtek esetében azért is volt előnyös, mert egy olyan szeletet tudtunk választani a méréshez, ami a levegővel érintkező felszíntől távolabb esett (eltérő mágneses szuszceptibilitás hatása esetleg kiküszöbölhető).

Az irodalmi adatok alapján feltételezhető lenne, hogy a vörösvérsejtek esetében a második, lassabban diffundáló komponens megfelelhet az első diffrakciós csúcsnak (lassabb diffúzió a "pore-hopping" jelenség miatt) amit q-tér megközelítéssel detektáltak vörösvérsejt szuszpenzióban [113]. Azonban a jelen tanulmányban az extracelluláris teret megszüntettük centrifugációval, így a "pore-hoping" jelenséggel nem kell számolni, mint egy szuszpenzió esetében. Továbbá az alkalmazott DWI szekvencia nem elégíti ki a q-tér megközelítés kritériumait, azaz Δ időnek jóval hosszabbnak kell lenni, mint a δ időnek a szekvencián belül.

A biexponenciális jel lecsengést a diffúziós vizsgálatokban széles körben vizsgálták különböző modell számítások, szimulációk segítségével is. Ezek a tanulmányok két jelenséget feltételeztek általában: csökkent víz permeabilitást a sejt membránon keresztül és a vízmolekulák csökkent mozgási képességét intracellulárisan [114, 115]. Azonban, a mérési adatok a szimulációk alapját képező feltételezéseket nem támasztják alá, illetve ezek a tényezők elhanyagolhatón szólnak bele a szöveti víz diffúzióba. Ugyanis patkány agyban a diffúziós idő megnyújtása a mérés során, nincs hatással a biexponenciális jel lecsengés tulajdonságaira a DWI vizsgálatokban [100].

A vörösvérsejt koncentrátumban talált eredmények magyarázhatók lennének avval a feltételezéssel, hogy a sejt membránok restrikciót okoznak a diffúzióban. Azonban ez az elképzelés nem magyarázná a biexponenciális jel lecsengést a fagyasztásos agysérülésben, ahol a sejt membrán okozta diffúziós restrikció minimális mértékben áll csak fenn.

A vörösvérsejt koncentrátumból gyűjtött adatok alapján megállapítható, hogy mind az ADC_{gyors} mind az $ADC_{lassú}$ az intracelluláris víz diffúziót jellemzi. Sőt az f_{gyors} nagyobb, mint a f_{lassú} hasonlóan az intakt egér agyhoz (3.táblázat).

Ha a biexponenciális jel lecsengés a diffúziós mérésekben valóban az intracelluláris térből ered, akkor annak jelen kell lennie más, sejt kultúrán történt vizsgálatoknál is. Egy korábbi, *in vitro*, mérés során azt tapasztalták, hogy amikor a glia sejtek és sejtkultúra szöveti médiuma is jelen volt, akkor a jel lecsengés, a várakozásokkal ellentétben, nem követett egy biexponenciális két kompartment modellt. Ezért új teóriát építettek fel az eredmények magyarázatára [116]. Másik *in vitro* tanulmányban, amit daganat sejteken végeztek, azt tapasztalták, hogy a szöveti médiumnak tulajdonított ADC érték jelentősen csökkent (3.0 x10⁻³mm² s⁻¹ -ról 2.1 x10⁻³mm² s⁻¹ -ra) akkor, amikor a daganat sejtek is jelen voltak a mintában. Az ADC csökkenést a nem megfelelő diffúziós modell alkalmazásával magyarázták [117]. Sehy és munkatársai ennek megfelelően megállapították, hogy a gyorsabban diffundáló komponenst a sejt kultúrákban nem lehet egyértelműen a szöveti médiumnak tulajdonítani [118]. Sehy és munkatársai számításokkal igazolta, hogy egy korábbi tanulmányban a gyorsabb diffúziót mutató protonok 99,6%-a valójában nem a szöveti médiumban, hanem intracellulárisan helyezkedett el [118].

A vörösvérsejt koncentrátum eredményeivel a fent említett nem várt eredmények megmagyarázhatók. Azaz intracellulárisan is 2 eltérő diffúziós sebességű proton populáció található és a gyorsabb frakció a mérésben összegződhet a szöveti médium szabadabban diffundáló protonjaival.

Az intracellulárisan lévő, két eltérő diffúziós jellemzőt mutató víz populációt egyetlen sejtből származó MR mérésekből is ki tudták mutatni. A biexponenciális jel lecsengést a diffúziós mérésekben a sejten belüli mikrokompartmentalizációval magyarázták [118, 119]. Azonban a vörösvérsejt koncentrátumban nincs mikrokompartmentalizáció, ezért a biexponenciális jel lecsengésnek a sejtplazma saját tulajdonságának kell lennie. Ennek megfelelően feltételezhető, hogy a lassabban és gyorsabban diffundáló víz populáció a vörösvérsejtekben a makromolekulákhoz kötött illetve kevésbé kötött/szabadabb víz populációnak felelhet meg. Hasonló következtetésekre jutottak már más tanulmányokban is [98, 120].

Ha a makromolekulákhoz kötött és kevésbé kötött vízpopuláció valóban eltérő diffúziós sajátsággal rendelkezik, akkor az ADC_{gyors} diffúziót mutató vízpopuláció lehet extra és

intracelluláris elhelyezkedésű is, hiszen mindkét kompartmentben vannak makromolekulák. Ezt az elméletet támogatják Duong és munkatársainak tanulmányai [93, 121], akik kompartment specifikus marker molekulák segítségével az extra és intracelluláris tér diffúzióját mérték meg külön-külön és nem találtak különbséget a diffúzióban. Ha azt feltételezzük, hogy a marker molekulák a szabad vízben oldódnak fel mind extra mind intracellulárisan, akkor ez az eredmény már nem meglepő.

Valójában a víz diffúziót módosíthatja a sejt membrán permeabilitása, illetve a sejt membrán diffúziót gátló hatása, azonban a biexponenciális diffúziós tulajdonság az MRI mérésekben a különböző kötöttségű állapotban lévő vízmolekulákból eredhet. Így a fagyasztásos agysérülésben látott lassabban diffundáló víz populáció relatív emelkedése magyarázható avval, hogy a fagyasztás során a makromolekulák fragmentálódnak és konformációjuk is változik, ezáltal a víz megkötő képességük nőhet. Nyilván a látszólag paradox változás pontos magyarázatához további vizsgálatok szükségesek.

A kötött és szabad víz elméletet azonban nem támogatja a vörösvérsejtekben látott monoexponenciális jel lecsengés a T_2 mérésekben, ahol szintén biexponenciális jel lecsengés volna várható. Azonban itt is feltételezhető, hogy a diffúzió szempontjából kötöttebb víz molekulák a makromolekulák külső hídrációs rétegeiben találhatók. Így elég "távol" esnek ahhoz, hogy a magnetizációt egy gerjesztés során felgyorsult T_2 idővel veszítsék el, azonban még elég kötöttek ahhoz, hogy lassabban diffundáljanak, mint a szabad víz molekulák a sejten belül.

Összefoglalva, tanulmányunk bizonyítékul szolgált, hogy a biexponenciális diffúziós jel lecsengés a fagyasztással sértett agyszövetben is megfigyelhető, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak és megszűnt az extra és az intracelluláris tér elkülönülése. Érdekes módon a fagyasztás hatására a lasabban diffundáló víz frakció aránya növekedett. Így valószínűtlen, hogy a diffúziós mérésekben tapasztalt biexponenciális jel lecsengés hátterében az extra és az intracelluláris kompartmentalizáció állhat. Továbbá, hasonló biexponenciális jel lecsengést figyeltünk meg a diffúziós mérések során a vörösvérsejt koncentrátumokban, ahol az extracelluláris teret centrifugálással megszűntettük és az intracelluláris organellumok pedig hiányoznak a sejtekből. A meghatározott volumen frakciók pedig hasonlatosak voltak ahhoz, amit az intakt agy szövetben találtunk. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a biexponenciális jel lecsengés jobban megfelelhet eltérő kötöttségű állapotban lévő víz molekuláknak, mint az extra és az intracelluláris víz kompartmenteknek.

Ezért az eddig ismert szöveti diffúziót befolyásoló tényezők mellett (mozgás korlátozottság a membránok által, membrán permeabilitás etc.), a víz molekulák kötöttségi állapota is szerepet játszhat a mért diffúzióban. Azonban a direkt extrapolációja az eredményeknek egyéb kórfolyamatokra még nem egyértelmű, és további vizsgálatok szükségesek a szabad/kötött víz szerepének tisztázására a diffúzió folyamatában.

9.Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció

9.1 Bevezető

A diffúzió súlyozott képalkotásra épülő új vizsgáló módszerek a mindennapi klinikai diagnosztika részét képezik már. Segítségükkel a központi idegrendszer betegségei jobban kimutathatók, illetve pathofiziológiájuk is jobban érthető. Például, q-space képalkotással a sclerosis multiplex strukturális elváltozásai jobban jellemezhetők [122], vagy többféle víz diffúziós komponens detektálása az agyban segítheti a sugárterápia hatásosságának jóslását agydaganatokban [123].

Agyödémában az emelkedett agyi víztartalom kiszámítható az *in vivo* mért longitudinális relaxációs idő (T₁) segítségével [3, 4, 30, 51]. Azonban az agyödéma kompartmentális eloszlása, extra/intracellularis vízterek aránya, nem mérhető klinikai körülmények között. A magas b-értékű, diffúzió súlyozott képalkotás (DWI) során detektálható két víz populáció nem rendelhető hozzá az intra és az extracelluláris térhez [7, 107, 124].

Ezért, Klatzo által javasolt hisztopathológiai agyödéma felosztás [125], ami az extracellularis vagy intracellularis vízszaporulat alapján osztályoz, nem ültethető át a klinikai gyakorlatba. Sőt, sokszor kevert típusú ödéma fordul elő, ahol az előbb említett klasszifikációs különbségek elmosódnak.

Véleményünk szerint, a klinikai gyakorlatban is alkalmazható agyödéma klasszifikáció segíthetné az ödéma ellennes terápia kiválasztását. Az agyödéma típusának meghatározása *in vivo* MRI vizsgálatokra épülhetne. Terápiás szempontból valószínűleg hasznosabb az agyödémában lévő vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságaira (pl: ozmotikus tulajdonságok, vízmolekulák kötöttsége, viszkozitása etc.) épülő klasszifikáció, mint a szövettanilag kimutatott víz elhelyezkedés a sejtmembránhoz képest (extra vagy intracelluláris). Az agyi vízmolekulák néhány fiziko-kémiai tulajdonsága jellemezhető magas b-értékű, diffúzió súlyozott képalkotással [7, 120].

Jelen tanulmány célja az volt, hogy a perifocalis/peritumoralis agyödémát magas b-értékű DWI képalkotással vizsgáljuk. Így, az agyödémában található vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságai diffúziós szempontból jellemezhetőek. A magas b-értékű, DWI mérések biexponenciális kiértékeléseiből származó adatokat az agyödéma T₁ értékeivel korreláltattuk. Fagyasztásos, vasogen ödémát indukáltunk egerek agyában, majd az MRI mérések eredményeit összehasonlítottuk az emberi peritumoralis agyödémában mért eredményekkel.

9.2 Módszerek

Állatkísérlet

A kísérleteket 5db hím C57BL/6 fajtájú 25-30g súlyú egéren végeztük. Az egereket arcmaszk és N_2O/O_2 70/30%-os gázkeverékhez adott 1,2% Isoflurane segítségével altattuk el. Az állatok testhőmérsékletét rectalis hőmérő segítségével monitoroztuk. A rectális hőmérsékletet az állatot körülvevő meleg víz áramoltatás segítségével tartottuk normál tartományban 36,5 és 37,5 °C között.

A fagyasztásos agyödémát egy 6mm átmérőjű folyékony nitrogénben lehűtött réz pálca segítségével idéztük elő. A pálca végét közvetlenül a lágyrészektől megtisztított parietalis koponyacsonthoz érintettük hozzá 10 másodpercig. Az MRI vizsgálatokat az agyödéma indukcióját követően 18-24 órával végeztük.

Az MRI vizsgálatokhoz egy VARIAN^{UNITY} INOVA 400 spektrométert használtunk ami 9,4 Tesla mágneses térerőn üzemelt. A gerjesztéshez és a jel detektáláshoz egy házilag készített, 10mm belső átmérőjű, felszíni tekercset használtunk. A mágneses képalkotó gradiensek maximális térereje 2000mT/m volt. A diffúziót csak egy irányban (dorso-ventralis) mértük az agyban, ugyanis a szürkeállományban a diffúziós anizotrópia elhanyagolható [104].

A DWI spin-echo szekvenciát a következő paraméterekkel állítottuk be: TR=2000ms, TE=32ms, szeletvastagság 1mm, térbeli felbontás a szeletben $78x156\mu m^2$, diffúziós gradiens erősség 0 és 400mT/m között változott, a diffúziós gradiens hossza (δ) 8ms volt, a gradiensek közötti idő (Δ) 16ms volt; összesen egy mérést végeztünk (átlagolások=1).

A diffúziós jel lecsengés kiértékelését 13 különböző diffúzió súlyozottságú képen végeztük: b-értékek= 0, 24, 299, 880, 1564, 2205, 2956, 3818, 4789, 6255, 7483, 8820 és 10775 mm⁻². A T₁ értékeket ugyanabban a szeletben mértük, mint a diffúziót, egy inverzió előkészített Turbo-FLASH szekvencia segítségével [53], a következő mérési paraméterekkel: TR=2,05ms, TE=1,1ms, kitérítés szöge (flip angle) = 3°, 12 db inverziós idő 66ms és 10,000ms között egyenlően elosztva.

Klinikai vizsgálat

A tanulmány során 11 tüdő daganatos és 6 emlő tumoros beteg agyi áttéteinek perifocalis agyödémáját vizsgáltuk. A vizsgálatokat a helyi Etikai Bizottság jóváhagyta, a betegek megfelelő felvilágosítás után egyeztek bele a vizsgálatba. A 17 betegből 7 volt nő, a betegek életkora 52±4,2 év volt. A vizsgálatokat egy Siemens Magnetom Harmony 1 Tesla térerőn

üzemelő MRI készüléken végeztük. A gerjesztéshez és a jel detektáláshoz a standard Siemens Helmholtz fejtekercset használtuk. A lokalizáló szekvencia után a szeleteket az intercommissuralis, axiális síkkal párhuzamosan készítettük, és egy olyan szeletet választottunk a mérésre, amelyben nagy perifocalis ödéma volt jelen, egyértelmű tumor szövet nélkül. A T₁ méréshez inverzió előkészített Turbo-FLASH szekvenciát használtunk, míg a diffúziós mérést mindhárom irányban egyformán súlyozott (trace weighted) diffúziós EPI (echo-planar imaging) szekvenciával végeztük. A T₁ mérés paramétereit és részleteit korábbi tanulmányunkban közöltük [30]. A diffúzió súlyozott (trace-weighted) szekvenciát a következő beállításokkal alkalmaztuk: TR=3000ms, TE=135ms, szeletvastagság 10mm, térbeli felbontás a szeletben 1,9x1,9mm², b-értékek= 0, 500, 1000, 1500, 1800, 2100, 2400, 2700, 3000, 3300 mm⁻², az átlagolások száma 4 volt. A mért szelet térbeli paraméterei (mátrix méret, szelet vastagság, látótér – field of view) azonosak voltak mind a T₁ mérés mind a diffúzió mérés során.

Adatkiértékelés

A régiót, ahol a méréseket végeztük (region of interest - ROI) szabad kézi körberajzolással definiáltuk. Az egerek esetében a diffúzió súlyozott képalkotással alacsony jelintenzitást mutató területet (ödémás agy terület) és a hozzá tartozó contralateralis kontroll területet rajzoltuk körbe (32.ábra). Az emberek esetében az EPI képeken látható esetleges disztorziót alanyonként szubjektive vettük figyelembe, ahogy a körberajzolást a Turbo-FLASH képekhez hasonlítottuk. A ROI-kat mindig az ödémás terület szélén definiáltuk.

Az ADC értékeket és a megfelelő volumen frakciókat a következő függvény illesztésével határoztuk meg:

$$I/I_0 = f_{gyors}exp(-b*ADC_{gyors}) + f_{lassú}exp(-b*ADC_{lassú})$$

"I" a mért jelintenzitás a bekapcsolt diffúziós gradiensek mellett, I₀ pedig a jelintenzitás diffúziós gradiensek nélkül. ADC_{gyors} és ADC_{lassú} pedig, a megfelelő gyorsabban és lassabban diffundáló vízfrakciók látszólagos diffúziós koefficiens értékei, f_{gyors} és f_{lassú} a gyorsabban, illetve a lassabban diffundáló víz frakció százalékos megoszlása (azaz, az összes jel hány százalékát szolgáltatja a lassan vagy a gyorsan diffundáló vízfrakció). Azért, hogy az ADC változásokat az egyes vízfrakcióknak megfelelően megjelenítsük ADC_{gyors} és ADC_{lassú} térképeket hoztunk létre az agyszeletekről. ADCmono térképek is készültek, ahol

monoexponenciális illesztést alkalmaztunk az alacsony b-érték tartományban (b-értékeket 1500mm⁻²–ig számításba véve).

Az emberi és az egér agyszeletekről T_1 térképek is készültek, ugyanazokban a szeletekben, ahol a diffúziós mérést is végeztük. A T_1 értékek alapján az agyi víztartalmat is kiszámítottuk, mind az emberek, mind az egerek esetében. A víztartalom számításához térerő és pathológia specifikus egyenleteket alkalmaztunk [3, 51].

Az eredményekben az értékeket átlagként mutatjuk \pm standard deviációval. Az értékek közötti statisztikai különbséget Student féle két mintás t-próbával vizsgáltuk, a különbséget akkor tartottuk szignifikánsnak, ha a p érték kisebb volt mint 0,05.



32.ábra. Az ábrán ugyanaz az egér agyszelet ábrázolódik. Az MRI vizsgálatokat a fagyasztásos agyödéma indukciója után 24 órával végeztük. Látható a diffúzió súlyozott (b=1712mm⁻²) kép (a), az ADC_{gyors} (b), az ADC_{lassú} (c) és a T₁ térkép. A penumbra régió (sötétnek látszik a diffúzió súlyozott képen) könnyen elkülöníthető a direkt fagyasztást elszenvedett, károsodott agyterülettől (világosnak látszik a diffúzió súlyozott képen). A vizsgáltra szánt területeket körberajzoltuk szabad kézzel: egyrészt a penumbrát másrészt a penumbrával azonos lokalizációjú ellenoldali, kontroll terültet. A penumbra az ADC_{gyors} és a T₁ térképeken világosabb, mint az ellenoldali kontroll régió, ami magasabb ADC_{gyors} és T₁ értékeket jelent. A penumbra az ellenoldali kontroll régióhoz képest nagyjából azonos intenzitásúnak tűnik az ADC_{lassú} térképen, azaz a mért ADC_{lassú} értékek közel azonosak (lsd. 4.táblázat).

9.3 Eredmények

Állatkísérlet

A perifocalis ödéma jól elkülönült a fagyasztással kiváltott agyi léziótól a diffúzió súlyozott képeken (32.ábra). A magas b-értékű diffúzió súlyozott képek alapján a fagyasztással sértett agyban a diffúzió lassultnak látszik, míg a perifocalis régióban a diffúzió sebessége nő (32.ábra). Ugyanarról az egér agyszeletről készült diffúzió súlyozott kép, illetve a megfelelő ADC_{gyors} , $ADC_{lassú}$ és T₁ térképek a 32.ábrán láthatók. A perifocalis ödémában, mind az ADC_{mono} , mind a T₁ jelentősen emelkedik és a két érték változása szoros lineáris korrelációt mutat (33.ábra). A korrelációs koefficiens r=0,79 volt.



33.ábra Az ADC_{mono} és a T_1 értékek összefüggését mutatja az ábra. Az egérből származó adatok háromszöggel, míg az emberekből származó adatok négyzetekkel vannak jelölve. A szoros lineáris korrelációt az egyenes vonal mutatja mindkét adat típus esetében.

A b-értékek növelésével, azaz a diffúzió súlyozás erősségének növelésével, az ADC_{mono} , ADC_{gyors} és $ADC_{lassú}$ értékekre bontható. Az ADC_{gyors} szignifikánsan emelkedett a perifocalis ödémában, míg az $ADC_{lassú}$ változatlan maradt (4.táblázat). ADC_{gyors} szintén

szoros lineáris korrelációt mutatott a T₁ értékekkel (r=0,69). Az ADC_{lassú} és a gyorsan diffundáló vízfrakció (f_{gyors}) mennyisége nem változott statisztikailag szignifikáns módon a perifocalis ödémában, bár az utóbbi mérsékelten emelkedő tendenciát mutatott. A 4.táblázat szintén mutatja a T₁ értékekből számított agyi víztartalmat. A víz tartalom szignifikánsan nagyobb volt a perifocalis ödémában (79,8%), mint a normál szürkeállományban (78,1%).

4.táblázat. A táblázatban a látszólagos diffúziós koefficienseket (ADC), a gyors diffúziót mutató víz frakciót (f_{gyors}), a longitudinális relaxációs időt (T_1) és a számított agyi víztartalmat (W) mutatjuk. A mérési átlagok és a hozzájuk tartozó standard deviációk láthatók. Korrelációs koefficiens értékeket (r) szintén feltüntettük: T1 értékek korrelációja az ADC_{mono}, ADC_{gyors}, ADC_{lassú} és f_{gyors} értékekkel.

	W	T_1	ADC _{mono}	ADCgyors	ADC _{lassú}	f_{gyors}
Ember Intakt fehérállomány	68.9±0.9	550±21	7.12 ± 0.75	12.7 ± 2.18	2.42±0.67	63 ± 12
Ember Perifocalis ödéma	82.3±3.8**	1038±221**	$12.9 \pm 2.54^{**}$ (r=0,91)	$16.1 \pm 3.5^{*}$ (r=0,71)	2.3±0.85 (r=0,02)	88.8±5** (r=0,7)
Egér Intakt szürkeállomán	y78.1±0.56	1477 ± 65	5.9 ± 0.22	8.1±0.35	2.03±0.22	75 ± 4
Egér Perifocalis ödéma	$79.8 \pm 0.8^{**}$	$1689 \pm 118^{**}$	$7.74 \pm 0.5^{**}$ (r=0,79)	10.7 ± 1.6** (r=0,69)	2.02 ± 0.7 (r=0,2)	79 ± 7 (r=0,3)

*p<0.05 (kétmintás t-próba kontrol értékekhez képest)

**p<0.005 (kétmintás t-próba kontrol értékekhez képest)

W (%) - agyi víztartalom- a szárazon mért tömeg a nedvesen mért tömeg százalékában

T1 milliszekundumban kifejezve

ADC mértékegysége 10⁻⁴ mm²s⁻¹

fgyors (%) a gyors diffúziót mutató víz frakció nagysága, százalékban kifejezve az összes vízmolekulához képest

Klinikai vizsgálat

A vizsgált 17 betegből csak 11 eredményeit mutatjuk be, ugyanis 6 beteg esetében a jel/zaj viszony 3 alatt volt a nagy b-értékű diffúzió súlyozott képeken. A 34.ábra mutatja egy beteg esetében az ugyanarról a szeletről készült ADC_{mono}, ADC_{gyors}, ADC_{lassú} és T₁ térképeket.



34.ábra A képeken ADC_{mono} (a), ADC_{gyors} (b), $ADC_{lassú}$ (c) és T_1 (d) térképek láthatók ugyanarról az emberi agyszeletről. A képeken a kialakult agyödéma jelenetős térfoglaló hatása megfigyelhető az azonos oldali convexitás liquor terek eltűnéséből. A vizsgált terülteket szabadkézzel rajzoltuk körbe az ödémás agyterület széli részén, illetve a megfelelő kontralateralis fehérállományban. Az ödémás agyterület világosabbnak látszik az ellenoldali fehérállományhoz képest, az ADC_{mono} , az ADC_{gyors} és a T_1 térképeken, azaz ezen értékek emelkedettek az ödémában. Az $ADC_{lassú}$ esetében nem mutatható ki ilyen markáns külöbség az ödémás és az ép fehérállomány között.

Az ADC_{mono} és az ADC_{gyors} térképek nagyban hasonlítanak, azonban diszkrét különbségek megfigyelhetőek, főleg az ödémás agyterület széli részeinél. A peritumorális ödémában az ADC_{mono} és a T₁ értékek emelkedtek az ellenoldali normál fehérállományhoz képest. Hasonlóan emelkedett az ödémás részben az ADC_{gyors} és az f_{gyors} érték, míg az ADC_{lassú} nem mutatott szignifikáns változást (4.táblázat). A 4.táblázat szintén mutatja a T₁ értékekből számított agyi víztartalom emelkedést az ödémás agyterületben: 68,9%-ról 82,3%-ra emelkedett a víztartalom. Erős lineáris korreláció volt kimutatható a T_1 és az ADC_{mono} értékek változása között (33.ábra). A korrelációs koefficiens r=0,91 volt. A biexponenciális kiértékelésnél, mind az ADC_{gyors}, mind az f_{gyors} szoros korrelációt mutatott a T_1 értékekkel. A korrelációs koefficiens r=0,71 és r=0,7 volt. Hasonlóan ahhoz, amit az egerek esetében láttunk, az ADC_{lassú} nem változott a T_1 értékekkel. A mért értékeket, illetve a t-próbák eredményeit a megfelelő szignifikancia értékekkel a 4.táblázat mutatja.

9.4 Megbeszélés

Az MRI vizsgálat a non-invazivitás miatt lehetővé teszi, hogy az agyi kórfolyamatokat, *in vivo*, vizsgáljuk betegekben. Így, lehetőség nyílik a sokszor halálos kimenetelű, inracranialis nyomásfokozódást, beékelődést okozó agyödéma tanulmányozására is. Magas b-értékű, diffúzió súlyozott MR vizsgálatokkal az extracelluláris és az intracelluláris víz kompartmentek elkülöníthetővé váltak sejtkultúrákban [99, 114]. Ez az eredmény nagy lelkesedét indukált idegtudományi körökben és megpróbálták a módszert *in vivo* körülmények között, az agyon belül is alkalmazni. Azonban a magas b-értékek alkalmazásával, a biexponenciális lecsengésből számított vízfrakciók nem feleltethetők meg az extra és az intracellularis víztereknek *in vivo* [7, 100, 108, 119]. A biexponenciális jellecsengés inkább a vízmolekulák különböző fiziko-kémiai állapotát mutatja [7]. A legfontosabb fiziko-kémiai jellemzők, amik a biexponenciális jellecsengésben megnyilvánulhatnak: vízmolekulák kötöttségi állapota a makromolekulákhoz, molekuláris sűrűség, mikroviszkozitás.

Feltételezhetjük, hogy ezen fiziko-kémiai jellemzői a vízmolekuláknak talán fontosabbak az agyödéma kezelésének aspektusából, mint az, hogy a víz molekulák extra vagy intracellulárisan helyezkednek el. A vízmolekulák fiziko-kémiai tulajdonságainak a mérése az agyödémában talán lehetővé teszi új ödéma ellenes gyógyszerek (például: HyperHaes [126], aquaporin antagonisták [127]) hatásának jobb megértését, illetve a terápia nyomon követését. Vörösvértesteken végzett kísérletekből tudható, hogy a vízmolekulák kötöttségi foka határozza meg, hogy például mannitol hatására a víztartalom csökkenthető-e a sejteken belül [20]. Jelen tanulmányunkban két féle diffúziós sebességű vízcsoportot tudtunk kimutatni az agyödémában magas b-értékek alkalmazásával és biexponenciális jel analízissel.

Az MRI-vel kimutatott alap diffúziós megfigyeléseket fagyasztással sértett egér agyban már közölték [7, 128, 129]. Azonban a jelen vizsgálatokból vált egyértelművé, hogy a már jól jellemzett fagyasztásos sértést szenvedett agy terülten kívül, egy penumbra is megfigyelhető, ahova az agyödéma a sértés helyéről átterjedt. A fagyasztással sértett agyterületben a sejt membránok feldarabolódnak és az extra és az intracelluláris kompartmentalizáció megszűnik A penumbrában azonban a kompartmentalizáció valószínűleg megmarad és a [7]. vízmolekulák az ép szürkeállományt árasztják el. Tanulmányunkban, ebben a penumbra állományban, a T1 értékek szoros korrelációt mutattak az ADCmono értékekkel. Hasonló megfigyelést közöltek macskában, fagyasztással sértett agy területekben [130]. Az ADC_{mono} értékeket erős diffúzió súlyozással ADCgyors és ADClassú értékekre tudtuk bontani. A T1 értékekkel csak az ADCgyors mutatott továbbra is korrelációt, míg az ADClassú nem változott. Ez avval magyarázható, hogy az ödémás vízmolekula szaporulat csak a gyorsan diffundáló vízfrakciót érinti, míg a lassabban diffundáló frakció változatlan marad. A gyorsan diffundáló vízfrakció százalékos megoszlása (fgyors) emelkedő tendenciát mutat agyödémában, azonban a változás nem volt statisztikailag szignifikáns (4.táblázat).

A fagyasztásos egér kísérletből megállapítható, hogy a penumbrában létrejött agyödémában az ADC_{gyors} emelkedik, és szoros korrelációt mutat a T_1 értékek emelkedésével.

A klinikai vizsgálatokban, biexponenciális, diffúzió súlyozott jelváltozást kimutatni komoly technikai kihívást jelentett az alacsony térerőből fakadó alacsony jel/zaj viszony miatt. Azonban a mérési paraméterek optimalizálásával megbízható eredmények produkálhatók alacsony térerőn is és a biexponenciális jellecsengés kimutatható [123]. A mérési paraméterek optimalizálása ellenére, hat beteg mérési eredményeit nem tudtuk kiértékelni az alacsony jel/zaj viszony miatt. Mindazonáltal, a meghatározott ADC értékek az emberi agyban jó egyezést mutatnak a magasabb térerőn nyert értékekkel [131-133]. Az alkalmazott átlagos diffúzió súlyozás (trace weighting) elengedhetetlen volt, hogy megszabaduljunk a fehérállományi anizotrópia zavaró hatásától a diffúziós koefficiensre [104]. A parciális voxel effektus ellenére (azaz vastag szeletek, szabadkézi terület meghatározás a mérésekhez) az ADC_{mono} erősen korrelált a mért T₁ értékekkel a peritumorális ödémában, és ennek megfelelően, a T₁ értékekből számított agyi víztartalommal is. A mért T₁ értékek és a számított agyi víztartalom értékek megfelelnek az irodalmi adatoknak [51].

Érdekes megfigyelni, hogy a korrelációs együttható (r=0,92) és az ADC_{mono} és a víztartalom értékek közötti korrelációs egyenlet (y=43,93x-2318), szinte teljesen megegyezik avval, amit egy másik tanulmányban állapítottak meg, macska agyban, fagyasztással előidézett agyödéma modellben [130]. Ez az egyezés azt támasztja alá, hogy ebben a pathológiában az ADC_{mono} és a víztartalom összefüggése meglehetősen konzisztens, független attól, hogy a fehérállományi agyödéma macskában vagy emberben fordul elő. Az ADC_{mono} és a T₁ értékek közötti szoros korrelációt macskák agyában is kimutatták az agy fejlődése során [134].

Az ADC_{mono} értékeket a klinikai vizsgálatok során is sikerrel tudtuk ADC_{gyors} és ADC_{lassú} értékekre felbontani, az erős diffúzió súlyozásnak és a biexponenciális adat kiértékelésnek köszönhetően. Hasonlóan az egér eredményekhez, az ADC_{gyors} és a T₁ értékek erős korrelációt mutattak, míg az ADC_{lassú} értékeknél nem tapasztaltunk korrelációt. Egy korábbi tanulmányban kimutatták, hogy az ADC_{gyors} és ADC_{lassú} vízfrakciókhoz tartozó T₁ értékek azonosak [109]. Azt feltételezzük, hogy vazogen agyödémában a T₁ érték emelkedés csak az ADC_{gyors}-al jellemzett vízfrakciót érinti.

Ami az ödémában az egyes vízfrakciókat illeti, csak a gyors diffúziós sebességgel rendelkező vízfrakció (f_{gyors}) mutatott erős korrelációt a T_1 értékekkel. Hasonló korrelációt az egér kísérletekben nem tudtunk megfigyelni, valószínűleg a kisebb mértékű agyi víztartalom emelkedés miatt. A víztartalom számítás alapján, az ödémás egéragyban csak 1,7%-os emelkedést tudtunk kiváltani a fagyasztásos módszerrel a penumbrában. Ez jóval kevesebb, mint a közel 15%-os változás, amit a klinikai vizsgálatokban tudtunk megfigyelni a peritumorális ödémában. Az ödémás egér agyban a kisebb víztartalom emelkedés a valószínű magyarázat a gyengébb korrelációra is az ADC és a T_1 értékek között. Mindazonáltal, az alacsony víztartalom emelkedés a penumbrában még így is maximális lehetett, hiszen a fagyasztásos agyödéma modellben, a víztartalom emelkedés az ártalom után 24 órával éri el a maximumát [135]. Ezért nem vontunk be több állatot a kísérletbe: valószínűleg nem tudtunk volna magasabb víztartalom és T_1 emelkedést elérni a penumbrában.

Összefoglalva, vasogen ödémában az ADC_{gyors} és az ennek megfelelő vízfrakció százalékos megoszlása (f_{gyors}) emelkedik, míg az $ADC_{lassú}$ nem mutat változást. Celluláris, cytotoxikus ödémában (például stroke-ban) az $ADC_{lassú}$ emelkedik, míg az ADC_{gyors} változatlan marad [132].

A tanulmány megerősítette, hogy agyödémában, erős diffúzió súlyozást alkalmazva a vízmolekulák két eltérő vízpopulációra bonthatók fiziko-kémiai tulajdonságuk alapján. Az eddigi, neuropathológiai, hisztomorphológiai ödéma osztályozásnak (azaz extra vagy intracelluláris folyadék többlet) kevés gyakorlati jelentősége van, ugyanis *in vivo* az osztályozást nem lehet megtenni, főleg egy kevert típusú ödéma esetében. Ez a kevert típusú ödéma előfordulhat egyetlen voxelben is. Ezért csak az ADC_{mono} értékekre alapuló osztályozás [136] nem tűnik megbízhatónak.

10.Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban

10.1 Bevezetés

Kezdetben a mágneses rezonanciás képalkotást (MRI) pusztán az agy anatómiai és patológiás struktúráinak feltérképezésére, strukturális elváltozások keresésére, és azok változásának vizsgálatára használták. Ogawa és mtsai. felfedezésének köszönhetően azonban, egy újabb lehetőséggel bővült az MRI felhasználásának köre [137, 138]. Az MRI-vel nemcsak egy adott agyterület struktúrája vizsgálható, hanem az adott agyterület funkciója is. Ezt az eljárást "funkcionális" MRI-nek (fMRI) nevezik.

Az fMRI-t nemcsak az alapkutatásban, az agy "funkcionális" feltérképezésére használhatjuk, hanem a klinikumban is számos területen fontos szerepet játszhat a betegek állapotának felmérésében. Használhatjuk epilepsziás betegek kivizsgálása során [139, 140] vagy idegsebészeti műtétek előtt a műtét megtervezéséhez [141-143].

Vér oxigén szinttől függő (BOLD) képalkotás

Roy és Sherrington már 1896-ban felfedezte, hogy az agyi tevékenyég fokozódására növekszik az aktív terület vérellátása is [144]. Erre a megfigyelésre épül az oxigén-izotóppal végzett pozitron-emissziós tomográf (PET) vizsgálat is. Fox és mtsai. megfigyelték, hogy az aktív agyterületben jobban növekszik az artériás vérbeáramlás, mint az oxigén-felhasználás [145, 146]. Ez pedig azzal jár, hogy a deoxyhaemoglobin szintje lokálisan lecsökken. Ogawa és mtsai. ezt a megfigyelést felhasználva, vizsgálták az idegi aktivitást. Az MRI képek jelváltozása az adott agyterületen átáramló vér oxigenizáltsági fokától lesz függő (blood oxygenation level dependent: BOLD) [137, 138].

Aktív agyterületekben az oxigenizált haemoglobin szintje nő és a paramágneses tulajdonságú deoxyhaemoglobin szintje ennek megfelelően csökken. Ezért, lokálisan a mágneses szuszceptibilitás csökken, mely hosszabb T2*-relaxációs időt eredményez, vagyis a regisztrált jel erőssége nő.

Az fMRI-képalkotás 1 Teslával

Fejlettebb országokban, a jobb anyagi lehetőségeknek köszönhetően, az fMRI-vizsgálatokat jobb érzékenységű, nagyobb térerejű MR-készülékeken végezték. Másrészt az MR-gyártó cégek is a nagyobb térerejű készülékek használatára ösztönzik a felhasználókat a jobb jel/zaj viszony miatt. Azonban az irodalomban már több közlemény is bemutat megbízható fMRI-vizsgálatot alacsony térerőn (max. 1T) [147, 148]. A fejlesztéseknek köszönhetően a modern 1T-s készülékek jobb homogenitással és érzékenyebb jeldetektálással rendelkeznek. Ez lehetővé teszi a korábban nagyobb térerőt igénylő vizsgálatok (pl. az fMRI) elvégzését is.

Magyarországon a kórházakban elérhető MR-készülékek többsége is 1 T-s mágneses térerejű volt a tanulmány megírásakor, hasonlóan a Pécsi Diagnosztikai Központban ekkor rendelkezésre álló készülékhez. Közleményünkben bemutatjuk, hogy alacsony térerőn (1T) is lehet jó minőségű fMRI-vizsgálatot végezni. Ezzel szerettük volna elősegíteni azt, hogy az fMRI-vizsgálat Magyarországon is mind szélesebb körben elterjedjen.

A tanulmányban alapkísérleteket mutatunk be, valamint – egy klinikai eset által – demonstráljuk a fMRI lehetséges klinikai használatát.

10.2 Módszer

MR módszer

Kísérleteinket Syngo-alapú Siemens Magnetom Harmony típusú 1 Teslán működő klinikai MR-szkenneren végeztük. A jel detektálására és gerjesztésére standard Siemens-fejtekercset alkalmaztunk. Az fMRI-vizsgálatokhoz egy 2 dimenziós echo-planar-imaging (EPI) szekvenciával gyűjtöttünk képeket. Az EPI-szekvencia paraméterei a következők voltak: TR/TE: 2000ms/80ms, spektrális ablak sávszélessége (receiver bandwidth): 750 Hz/pixel, felbontás: 64x64, a látó tér nagysága (field of view): 200x200mm², szeletvastagság: 5mm. A mozgáskorrekciót és az adatfeldolgozást a Syngo felhasználói felületbe beépített opció felhasználásával végeztük. A nyugalmi és aktivált állapotban nyert felvételeken a szigninfikáns intenzitás-különbséget mutató pixeleket t-próba segítségével különítettük el. A t-érték minden esetben nagyobb volt, mint 3,5. Az ehhez tartozó szignifikancia szint p<0.001 volt.

fMRI paradigmák

Az alapkísérleteket egészséges, felnőtt, emberekben végeztük. A vizsgálat alatt folyamatosan EPI-felvételeket készítettünk több szeletben; ez alatt az alany periodikusan hajtotta végre – inaktív szakaszokat közbeiktatva – az adott feladatot. Mind az aktív, mind az inaktív fázisban 8-8 felvételt nyertünk, és az aktív-inaktív átmeneti fázisban nyert 2 kép nem került be a statisztikai analízisbe. Az aktív és az inaktív állapotot 6-szor ismételve a teljes vizsgálati idő – egy paradigmára – 4 perc volt (35.ábra).



35.ábra Az fMRI-vizsgálat "menetrendje". Folyamatos EPI-akvizíció alatt az alany 20 másodpercig végezte a kijelölt feladatot (aktív fázis), majd 20 másodpercig pihent (inaktív fázis). 2 másodperces repetíciós idő (TR) mellett mind aktív, mind inaktív fázisban 10-10 felvétel készült. Ezek közül 8-8 kép került be a statisztikai analízisbe, mert az aktív-inaktív átmeneti fázisban nyert 2-2 képet nem vettük figyelembe. Az aktív és az inaktív állapotot 6-szor ismételtük, vagyis a teljes vizsgálat 6 x 40másodperc, 4 perc volt.

A következő paradigmákat alkalmaztuk:

- a. Ujjak összeérintése (finger-tapping): A vizsgálat a gyrus pre- és postcentralisban jelentkező aktivitás kimutatására alkalmas, szenzomotoros inger alkalmazásával. Az alany – az aktív fázis alatt – nagyujjához érinti hozzá külön-külön a többi ujját minél gyorsabban.
- b. Belső szó-generálás: A paradigma a motoros beszédközpontban jelentkező aktivitást vizsgálja (elsősorban Broca mezőt aktiválja, ritkán a Wernicke area aktivációja is látható).
 Az alany az aktív fázisban egy általunk kijelölt betűvel kezdődő szavakra gondol anélkül, hogy kimondaná.

c. Mentális navigáció (vizuo-spaciális memória használata [149]): Az eljárás a "formatio hippocampalis"-ban fellépő aktivitást vizsgálja. Az alany – az aktív fázisban – gondolatban próbál eljutni egy általa ismert helyszínről egy másikra (például otthonról a munkahelyére). A feladat lényege, hogy minél több – általa ismert – helyszínt próbáljon felidézni a gondolatbeli út során.

10.3 Eredmények

Ép cortex aktivációjának fMRI vizsgálata

A 36.ábra mutatja a paradigmák szempontjából releváns agyszeletekről származó EPIfelvételeket. Az aktivációs fázis alatt szignifikáns (p < 0,001) jelnövekedést mutató pixeleket a képeken fehér színnel ábrázoltuk. Azt tekintjük valódi aktivációnak, ahol egymás mellett legalább 4 pixel jelnövekedést mutat az aktív szakaszban a vizsgálat során. Az ábrán elszórtan jelentkező egy-egy fehér pixel artefaktnak tekinthető.



36.ábra Az ábrán funkcionális MRI felvételek láthatók. Az aktív területek a képeken fehér színnel látszanak. Azt tekintjük valódi aktivációnak, ahol egymás mellett legalább 4 pixel jelnövekedést mutat az aktív szakaszban a vizsgálat során. Az ábrán elszórtan jelentkező, illetve agyon kívül található egy-egy fehér pixel artefaktnak tekinthető.

A "a" képeken a bal oldalon jól ábrázolódik a gyrus pre- és postcentralisnak megfelelő terület az ujjmozgatásos paradigmában. A "b" képeken jól látható a baloldalon elhelyezkedő Broca-, illetve Wernicke-mező; és további aktiváció figyelhető meg a köztük elhelyezkedő, hangképzésben résztvevő motoros kéregben is. Itt belső szógenerálási feladatot hajtott végre az alany. A "c" képeken mindkét oldalon a formatio hippocampalisban, a fornixban, illetve a parietális kéregben figyelhetünk meg aktivitást. Vizuo-spaciális emlékképeket idéztettünk fel az alannyal a módszertani fejezetben leírtak szerint.

A 36.ábra "a" képein a bal oldalon jól ábrázolódik a jobb oldali ujjmozgások során aktivitást mutató gyrus pre- és postcentralis a bal agyféltekében. A 36.ábra "b" képein jól látható a baloldalon elhelyezkedő Broca-, illetve Wernicke-mező, melyek a belső szó-generálás során

aktiválódtak. További aktiváció figyelhető meg a Broca- és Wernicke mezők között elhelyezkedő, hangképzésben résztvevő motoros kéregben, annak ellenére, hogy tényleges hangképzés nem történt. A 36.ábra "c" képein a mentális navigáció során aktivitást figyelhetünk meg mindkét oldalon a hippocampusban, a fornixban, illetve a parietális kéregben.

Esetismertetés

Egy beteg példáján keresztül szeretnénk szemléltetni az fMRI klinikai hasznát. B.M., 28 éves nőbeteg évek óta, terápia-rezisztens epilepsziában szenved, mely bal oldali senso-motoros Jackson-rohamokban nyilvánul meg. Korábbi vizsgálatok során fény derült jobb centrális régióban található epileptogén lézióra, feltehetőleg dysgenesisre (37.ábra).



37.ábra BM, 28 éves nőbeteg agyáról készült MRI-felvétel. A képen nyíl mutat a jobb centrális régióban található epileptogén lézióra, mely feltehetőleg dysgenesis.

Fontos volt annak tisztázása, hogy egy esetleges műtéti eltávolítás során az epileptogén lézió milyen szerepet játszik a normál motoros funkcióban. A betegnél a módszertani fejezetben ismertetett ujj összeérintéses paradigma szerint fMRI vizsgálatot végeztünk.

A jobb oldali ujjak mozgatása a bal oldali ép centrális régióban normál aktivitást váltott ki (36.ábra "a" képei). Míg a bal oldali ujjak mozgatása során észlelt akiváció a lézió területétől

hátrafelé helyezkedett el (38.ábra). Ezért úgy tűnik, hogy a normál motoros funkcióban a dysgenetikus terület nem játszik szerepet, a senso-motoros cortex diszlokálódott, de contralaterális reorganizáció nem történt.



38.ábra BM, 28 éves nőbeteg agyáról készült fMRI-felvétel. Jól látható, hogy az akivációt mutató terület a dysgenetikus területtől hátrafelé helyezkedik el. Ugyanezen beteg ellenoldali agyféltekéjében jelentkező normál aktivációt a 38.ábra "a" képei mutatják.

10.4 Megbeszélés

Az fMRI által az agyi aktivitásról nyújtott információ jól hasznosítható a neuropszichológiai alapkutatásban és a mindennapos klinikai gyakorlatban is. Az idegsebészeti műtétek előtti tervezésnél az elokvens agyi terültetek vizualizálása sok esetben elengedhetetlen, például a gyrus pre- és postcentralis határainak pontos kijelölése egy centrálisan elhelyezkedő, diszlokációt okozó tumor esetében. Továbbá a balkezes páciensek 30%-ában és a temporális lebeny epilepsziában szenvedő betegek 25%-ában atípusos beszédközpont-lokalizáció figyelhető meg. Ugyancsak hasznos információ nyerhető fMRI segítségével az epilepsziás betegek kivizsgálása során. Például, temporális lebeny epilepsziában szenvedő betegeknél a fókusz oldalán a formatio hippocampalisban egy kisebb aktiváció vagy az aktiváció hiánya figyelhető meg memória paradigma során [149]. Ezek a funkcionális vizsgálatok PET-tel is elvégezhetőek, azonban az fMRI nagy előnye a PET-tel szemben, hogy 1.) nem igényli radioaktív kontrasztanyag befecskendezését, 2.) a vizsgálati idő rövidebb, 3.) a képek felbontása jobb, 4.) szélesebb körben hozzáférhető és 5.) olcsóbb. Mivel Magyarországon főleg 1 Teslás készülékek voltak a tanulmány megírásának idején, célunk volt annak bemutatása, hogy alacsony térerőn is lehet funkcionális MR-vizsgálatokat végezni.

Az alacsony térerőn végzett fMRI-vizsgálat nem újkeletű; korábban már közöltek néhány fMRI-tanulmányt, melyet 1 Teslán vagy még alacsonyabb mágneses térőn végeztek [147, 148, 150]. Az MR-hardware fejlődésével (jobb B₀-homogenitás, érzékenyebb jeldetektálás, jobb shim-módszerek) az fMRI-vizsgálatok már alacsony térerőn is könnyebben elvégezhetők. A jel/zaj viszonyt maximalizálni tudjuk alacsonyabb térbeli felbontás, hosszabb repetíciós idő és alacsonyabb sávszélességű spektrális ablak alkalmazásával. Az optimalizálandó paraméterek

közül kiemelendő az echo-idő (TE), hiszen hosszabb TE mellett a jel/zaj viszony drasztikusan csökken, ugyanakkor a T2*-ból eredő kontraszt nő.

A képeink minősége – melyeket például a mentális navigáció során nyertünk – hasonlatos ahhoz, amit 1,5 Tesla térerőn nyert képeken tapasztalhatunk [149].

Jelen tanulmányunk bemutatta, hogy a Magyarországon, a tanulmány megírásakor rendelkezésre álló, alacsony térerejű készülékek is alkalmasak fMRI-vizsgálatok elvégzésére.

11.Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél

11.1 Bevezetés

Az idegsebészeti műtétek tervezésénél az egyik legfontosabb szempont, hogy a beavatkozás a lehető legkisebb mértékben károsítsa az agyi funkciókat. Az elokvens agyterületek megóvásához ismernünk kell azok pontos egyedi elhelyezkedését. Kezdetben a Wada-teszt segítségével határozták meg például, hogy a beszéd a bal vagy a jobb agyféltekéhez rendelhető hozzá [151]. További, invazív vizsgálatokat is alkalmaztak az agyi funkciók feltérképezésére: szubdurális elektróda beültetést vagy intraoperativ szenzoros kiváltott választ [152-154]. A vizsgálatok hátránya, hogy kivitelezésükhöz speciális eszközök szükségesek, nagymértékben invazívak és esetleg külön műtétet igényelnek.

fMRI-képalkotás 1 Teslával

Az utóbbi években egyre nagyobb teret nyert a funkcionális MR képalkotás (functional magnetic resonance imaging: fMRI), ami szintén alkalmas az agyi funkciók vizsgálatára. Az fMRI vizsgálat jó tér- és időbeli felbontással, non-invazívan végezhető [155]. Az irodalomban számos közlemény született annak bizonyítására, hogy az fMRI megbízhatósága megegyezik a fent említett invazív eljárásokéval [156-158]. Korábban igazoltuk, hogy a hazai kórházakban elérhető, alacsonyabb térerejű, 1 Teslás készülékek is alkalmasak fMRI-vizsgálatokra megfelelően optimalizált beállítások mellett [9, 11]. Mindez lehetővé teszi, hogy egy elváltozásról (pl. glioma vagy epilepsziás góc) megállapíthassuk, hogy részt vesz-e bizonyos –
fMRI-vel jól vizsgálható – agyi funkciókban. Ezzel elkerülhetővé válnak további preoperativ, invazív beavatkozások, melyek egyrészt a beteget és a kezelő személyzetet, másrészt az egészségügyi kiadásokat is terhelik.

Intraoperatív navigáció fMRI felvételek segítségével

A műtéti beavatkozás biztonságát nagyban növeli a neuronavigációs rendszer használata. A műtétet megelőzően készített MR- vagy CT-felvételek felhasználásával a neuronavigáció segíti az elváltozás pontos lokalizációjának meghatározását műtét közben [159]. A lényege, hogy az anatómiai struktúrák a műtét előtt regisztrálhatóak az MR-felvételhez, és így műtét közben a beavatkozás helye pontosan beazonosítható. Ha a navigációt ötvözni tudjuk az fMRI vizsgálat által nyújtott infromációkkal, akkor az elokvens agyi területek nagyobb biztonsággal elkerülhetők a műtét alatt. Azaz, egyszerre állnak rendelkezésre a funkcionális és a strukturális információk az adott agyterületet illetően. Egy agydaganatos beteg esetén keresztül illusztráljuk az fMRI és a neuronavigáció kombinációjának hasznosságát.

11.2 Módszerek és esetismertetés

B.Zs., 27 éves, jobbkezes, negatív neurológiai státuszú nőbeteg. Visszatérő fejfájások miatt MRI vizsgálat készült, ami kontrasztanyagot halmozó daganatot mutatott a bal oldali temporális lebenyben. A Wernicke-központ feltételezett közelsége miatt, műtét előtt, fMRI-vizsgálatot végeztünk, hogy tisztázzuk a Wernicke-központ és a daganat anatómiai viszonyait.

Funkcionális MRI vizsgálat

A vizsgálatot Siemens Magnetom Harmony típusú 1 Tesla térerőn működő klinikai MRszkenneren végeztük, melynek vezérlése Siemens Syngo-software segítségével történt. A jel gerjesztésére és detektálására standard Siemens-fejtekercset alkalmaztunk. A fMRI-képeket 2 dimenziós echo-planar-imaging (EPI) szekvenciával készült képek kiértékelésével nyertük. Az EPI-szekvencia paraméterei a következők voltak: TR/TE: 2500ms/80ms, spektrális ablak sávszélessége (receiver bandwidth): 750 Hz/pixel, felbontás: 64x64, a látó tér (field of view -FOV): 200x200mm², szeletvastagság: 3mm.

Az fMRI-vizsgálat után elkészítettük a későbbi műtét navigációjához szükséges kontrasztanyagos MR-felvételeket ("anatómiai felvételek") is. A 3D FLASH-szekvencia során a következő paramétereket használtuk: TR/TE: 2110ms/4.38ms, FA: 15°, spektrális ablak sávszélessége (receiver bandwidth): 130 Hz/pixel, voxelméret: 1.3mm-es, izotropikus.. A vizsgálat során 10 ml Magnevist® (gadolinium) kontrasztanyagot használtunk.

A beszédértés vizsgálatára block-designt alkalmaztunk az fMRI során. A Wernicke-központ vizsgálatánál az aktív szakaszban szöveget olvastunk fel, míg a passzív szakban a háttérzajra (az MR-készülék zajára) figyelt a beteg.

Kiértékelés

A vizsgálat során nyert képek kiértékelését SPM5 (Statistical Parametric Mapping) programmal végeztük. A képek mozgáskorrekciója a háromdimenziós k-térben történt a Siemens Syngosoftware segítségével. A nyugalmi és aktivált állapotban nyert felvételeken a szignifikáns intenzitás-különbséget mutató pixeleket a Statistical Parametric Mapping 5-ös verzió számú programba (SPM5) épített t-próba alapján különítettük el. A szignifikancia szintet p<0.0003-ra állítottuk; így az általunk szignifikánsnak tekintett, egyes pixelekhez tartozó t-érték minden esetben nagyobb volt, mint 3,5. Legalább 10 szomszédos voxel egyidejű szignifikáns aktivációját tekintettük csak aktív területnek. Annak érdekében, hogy a funkcionális eredmények minél könnyebben felhasználhatóak legyenek a műtét tervezéséhez, a kiértékelés után a program segítségével az aktív területeket rávetítettük az anatómiai felvételekre ("funkcionális" és "anatómiai" képek fúziója). Az eredmények megjelenítését a "CBMG-tools" nevű alkalmazással végeztük, mely az SPM5 egyik bővítményeként használható.

Preoperatív neuropszichológiai vizsgálat

A vizsgálat célja az volt, hogy megállapíthassuk, hogy a műtét okoz-e változást a beteg kognitív képességeiben. Az alapvető neurológiai vizsgálaton kívül, Addenbrooke Kognitív Vizsgálat (Addenbrooke Cognitive Examination: ACE) [160] teszt csomagot alkalmaztunk. A teszt százalékos eredményt ad, és 80% feletti teljesítmény tekinthető megfelelőnek.

Műtét

A beavatkozást általános érzéstelenítésben végeztük. Baloldali hátsó temporális feltárást alkalmaztunk, amelynek tervezéséhez Medtronic Treon neuronavigációs rendszert használtunk. A navigáció pontossága 1,3 mm volt. A navigáció alapjául szolgáló T₁-súlyozott anatómiai felvételekre vetítettük rá az fMRI által kimutatott aktivációkat. Ezáltal a műtét során folyamatosan nyomon követhető volt, egyrészt az elokvens területek elhelyezkedése, másrészt a daganat pontos helyzete az elokvens területekhez képest.

Kontrolvizsgálatok

A műtét után egy hónappal pszichológiai vizsgálatokat végeztük, annak megállapítására, hogy okozott-e a műtét intellektuális teljesítmény csökkenést. Továbbá megismételtük az fMRI és a kontrasztanyagos "anatómaiai" MRI-vizsgálatot is. Azért, hogy a beszédértésben az esetleges látens mértékű deficitet is kimutathassuk, specifikus ún. Token-tesztet [161] is végeztettünk a beteggel.

11.3 Eredmények

fMRI vizsgálat

A Siemens Syngo-software, és az SPM5 által végzett kiértékelés az aktivitást az agy ugyanazon területén mutatta (39.ábra). Az SPM5 képein kevesebb a műtermék, és az aktivitások színkódolva láthatók, ahol a színskála jelzi az aktiváció erősségét. A felvételeken jól látható, hogy a felolvasás hallgatása és megértése során a temporális lebeny elülső pólusa és felső része (halló kéreg), valamint a gyrus angularis aktiválódik (Wernicke-központ). A 39.ábra azt is jól mutatja, hogy a tumor felső határa és a temporális lebenyben lévő központok között egy szeletnyi (3mm) távolság van.



39.ábra: Preoperatív fMRI-vizsgálat a beszédértés vizualizására. Az ábra felső sora a Siemens Syngo-software által kiértékelt EPI-felvételeket mutatja, az aktív területeket fehér színnel ábrázolva. Az alsó sorban a betegről készült kontrasztanyagos MRI-felvételek láthatók, melyre rávetítettük az fMRI eredményeit: a vörös-sárga skálán a világosabb szín erősebb aktivációt jelent. A képen jól látható a bal temporális lebenyben a 2 cm átmérőjű, kontrasztanyagot halmozó, térfoglaló folyamat (T). A képeken, szintén jól ábrázolódik a hallásérzékelés reprezentációjának megfelelő kétoldali hallókéreg (A), valamint, a bal oldalon a beszédértésért felelős Wernicke-központ (W). Az axiális szeleteken látható, hogy a kontrasztanyagot halmozó tumor és a Wernicke-központ között egy szeletnyi (3 mm) távolság van.

A 40.ábra a beszédértés vizsgálata során kimutatott aktivációk elhelyezkedését mutatja a beteg agyának háromdimenziós, rekonstruált agy felszíni képére rávetítve. Itt jobban elkülöníthetőek és azonosíthatóak az egyes aktivitást mutató területek: a hallókéreg és a Wernicke-mező. Az ábrákon a jobb féltekében is megfigyelhető aktivitás a hallókéregben, azonban a bal oldal tűnik dominánsnak.



40.ábra Preoperatív fMRI-vizsgálat a Wernicke központ kimutatására 3D rekonstrukcióval. A bal oldali agyfelszínen látható balról jobbra a hallókéreg a gyrus temporalis superior-ban (A), valamint a Wernicke-mező a gyrus angularis-ban (W) a Sylvius-árok végén. A jobb oldali agyfelszínen csak a hallókéregnek megfelelően (A) látunk aktivációt.

Műtét

A 41.ábrán látható monitor képet a műtéti navigáció során, a craniotomia előtt készítettük. Mivel a Wernicke-központ a tumor felett helyezkedett el, a feltárás a tumorhoz képest alulról és hátulról történt. A képen a kék objektum az operatőr kezében lévő mutató pálcát jelzi, amelynek meghosszabbításaként látható a behatolás tervét jelölő sárga vonal. A szeleteket a készülék nem a standard síkokban (axiális és koronális) ábrázolja, hanem mindig aktuálisan változtatja a szelet orientációját a mutató pálcának és behatolási tervnek megfelelően.



41.ábra A képen a műtéti behatolás megtervezése látható a neuronavigációs programmal. A kék objektum az operatőr kezében lévő mutató pálca, melynek meghosszabbításaként létrejövő sárga vonal jelöli a tervezett behatolási irányt. A képek síkja eltér a standard síkoktól, a látott képsíkok a behatolás irányának felelnek meg. A kép mutatja, hogy a behatolást a tumortól (T) posztero-inferior irányban terveztük.

Mikrosebészeti technikával, ultrahangos szívót is alkalmazva, a daganatot radikálisan eltávolítottuk. A daganat elokvens területhez való legközelebbi távolsága hozzávetőleg 3-4 mm volt. A szövettani vizsgálat astrocytoma, WHO II. grádusú dagnatot igazolt. A műtét után nem tapasztaltunk morbiditást.

Kontrollvizsgálatok

A műtét után egy hónappal a beteg jó általános állapotban volt: fejfájása elmúlt, és munkába már visszaállt.

A 42.ábrán a kontraszanyagos, T_1 súlyzott felvételeket láthatjuk, amelyekre rávetítettük a posztoperatív fMRI-vizsgálat eredményeit. A képen látható, hogy bár a kontrolvizsgálat

szeleteinek pozícionálása nem egyezik meg teljesen a műtét előtti vizsgálatéval, az egyes szeletek megfeleltethetők egymásnak.

Megállapíthatjuk, hogy (i) az "anatómiai felvételen" a műtétet megelőzően ábrázolódó kontrasztanyag-halmozás nem látható, a daganat eltávolításra került. (ii) Az egyes területek jelintenzitása globálisan fokozódott. Az intenzitások arányát vizsgálva megállapítható, hogy (iii) a Wernicke-központnak megfelelő terület intenzitása nem csökkent a műtétet megelőző vizsgálathoz képest, (iv) a hallásérzékelésnek megfelelő területek aktivitása növekedett a beavatkozással ellentétes oldalon.



42.ábra A műtét után egy hónappal végzett fMRI-vizsgálat eredményei láthatóak. Mivel a szeletek pozícionálása nem teljesen egyező a korábbi vizsgálatokhoz képest (39.ábra), így néhány fokos eltérés lehet a két vizsgálat szeletei között. Tumorra utaló elváltozás nem látható, a sikeres műtét helye (O), hypointenz. Globálisan emelkedett aktivitást láthatunk az fMRI aktivációs térképeken. Az arányokat vizsgálva a bal féltekében a Wernicke-központnak megfelelő terület (W) aktivitása nem csökkent, ugyanakkor a hallásérzékelésnek megfelelő területek (A) aktivitása eltolódott a jobb oldalra.

Pszichológiai vizsgálat

A műtét előtti rutin vizsgálat semmilyen rendellenességet nem mutatott ki a beteg szellemi teljesítőképességében (ACE = 96/100). A műtét után egy hónappal végzett kontrollvizsgálat során a szellemi képességekben minimális (ACE = 90/100) teljesítménycsökkenést tapasztaltunk, mely még mindig a normális szint (ACE = 80/100) felett volt. Az alacsonyabb teljesítmény felvetette a beszédértés kismértékű károsodásának gyanúját. Ennek tisztázásra Token-tesztet végeztettünk a beteggel, ami kimutatott egy látens fokú beszédértés csökkenést (Token-teszt = 59/62).

11.4 Megbeszélés

Az esetismertetéssel az volt a célunk, hogy bemutassuk, hogy (i) 1 Tesla térerőség mellett is jól értékelhető fMRI-vizsgálat végezhető, (ii) mely jól ábrázolja az elokvens agyterületek elhelyezkedését, ezért (iii) az eljárás felhasználható az idegsebészeti műtétek tervezésénél és a műtétek alatti navigáció során.

Kiértékelés

Az MR-készülék Syngo-software-e rendelkezik egy belső fMRI-kiértékelő algoritmussal, melynek nagy előnye, hogy a vizsgálat után azonnal információt szolgáltat. A Syngo software eredményeit az SPM5 eredményeinek igazolására használtuk fel. A Syngo-softwarebe beépített adatkiértékelő program csupán megjelöli az aktív területeket, az SPM5 viszont, színkódolás segítségével megmutatja az aktiváció erősségét is. Ugyancsak az SPM5 előnye, hogy egy további modul – a "CBMG-tools" – alkalmazásával a funkcionális MRI eredmények, mind az

eredeti EPI-képekre, mind az "anatómiai felvételekre" rávetíthetők. Sőt, az aktivációk rávetítése a beteg agyának háromdimenziós rekonstruált képére is lehetséges, ami tovább segítheti a daganat és az elokvens terültek térbeli viszonyainak a megértését.

Funkcionális neuronavigáció

A műtétek tervezésénél és a műtét során jelentős segítség a neuronavigáció az idegsebész számára. Mivel az anatómiai felvételekre is rávetíthetők az fMRI által kimutatott aktivációk, a funkcionális információkkal fúzionált anatómiai felvételeket felhasználhatjuk a neuronavigáció során. Így, nagy pontossággal megállapítható, hogy az eltávolításra kijelölt elváltozás milyen messze esik az egyes elokvens agyterületektől. A funkcionális neuronavigáció sok esetben elkerülhetővé teszi a beteg számára megterhelő, éber állapotban végzett idegsebészeti műtétet. Funkcionális neuronavigációval a daganat eltávolításának radikalitása növelhető, ez különösen fontos például WHO II grádusú astrocytoma esetében, ami hajlamos onkológiai progresszióra [162].

Az fMRI eredményeinek értelmezése

Az fMRI-vel nemcsak egy adott agyi funkció vizsgálható, hanem az adott funkció változása is, mint ahogyan azt a kontrol vizsgálatok kiértékelésénél láthattuk. A kimutatott hallási aktivációkhoz hasonlóan, a beszédközpontok vizsgálata során számos esetben kétoldali aktivitást tapasztaltak [147]. Az egyes funkciók reprezentációja nem statikus, hanem bizonyos körülmények között változhat is az agyon belül a két oldal között. A kontrol fMRI képeken globálisan emelkedett agyi aktiváció látható a vizsgálat agyterületekben. Ennek oka lehet, egyrészt a jel/zaj viszony megváltozása, másrészt a műtét miatt megváltozhatott a perfúzió a temporális lebenyekben. A kontrol fMRI-vizsgálat megmutatta, hogy a műtét után egy hónappal a hallásérzékelésnek megfelelő területek aktivitása a beavatkozással ellentétes oldalon emelkedett. Hasonló aktivitás átépülés figyelhető meg epilepsziás betegek műtétét követően is [163, 164]. Az agyi lateralizáció egy agyi funkció tekintetében a menstruációs ciklustól függően is változhat [165]. Ez szintén eredményezhette az aktivitások arányában bekövetkezett változást a jobb és bal oldal között.

Összefoglalva, az fMRI és a neuronavigáció kombinációja segítséget nyújthat az elokvens agyi területek megőrzésében az idegsebészeti műtétek során. A klinikánkon beállított fMRI és neuronavigációs módszer kombinációjával egy Wernicke mezőhöz közeli daganatot sikerrel távolítottunk el. A pszichológiai tesztek a műtétet követően nem utaltak szignifikáns agyi funkció vesztésre.

12.Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása

12.1 Bevezető

A funkcionális magmágneses képalkotás (fMRI) egy non-invazív vizsgáló módszer, mely lehetővé teszi a corticalis és a subcorticalis agyi aktivitás vizualizálását. Általában egy speciális feladat elvégzése közben vagy egy külső inger alkalmazása során történik a vizsgálat. Ennek megfelelően az fMRI vizsgálat felbecsülhetetlen értékű számos agyi betegség diagnózisában, ahol agyi funkció károsodás vagy módosulás jön létre. Az fMRI az agyi aktivitást a lokális mágneses szuszceptibilitás változáson keresztül mutatja ki, ami az aktív agyi terület deoxyhaemoglobin szint csökkenéséből ered. Ezért a vizsgálat szenzitivitása, az általános tudományos vélekedés szerint, mágneses térerővel arányosan növekszik. Különböző mágneses térerőn végzett összehasonlító fMRI módszertani tanulmányok, kivétel nélkül, a nagyobb térerőn nyert adatokat tartották jobban értékelhetőnek [166-170]. Ezen eredmények általánosítása oda vezetett, hogy az alacsony térerőn nyert, jó szenzitivitással rendelkező fMRI eredményeket a vizsgálatot végző szerzők ellentmondásosnak és nem teljesen megbízhatónak tartották [171]. Azonban a magasabb térerőn tapasztalható fokozott érzékenység a makroszkópos mágneses szuszceptibiltásra előnytelen lehet számos klinikai vizsgálatnál. Például, epilepsziával foglalkozó vizsgálatoknál, a hippocampus aktivációja gyakran csökkenhet a T2* jelvesztés és a geomatriai képtorzulások miatt, amik a levegővel töltött koponya melléküregek szomszédságában a legkifejezettebbek [168, 172]. Hippocampus aktivációt leggyakrabban ezekben a vizsgálatokban mentális navigációs teszttel idézünk elő [173]. Szintén hasonló problémát okozhat ha az fMRI vizsgálat egy olyan beteg esetében történik akinek agyállományi vagy koponyacsont hiánya van egy korábbi idegsebészeti műtét miatt. Általában a vizsgált agyi terület a fokozott szuszceptibilitást okozó szövethiány mellett van. Így, az fMRI jel jelentősen csökkenhet. Eddig csak kevés tanulmány volt hozzáférhető az irodalomban, ami alacsony térerőn végzett fMRI eredményeket mutatott volna be [171, 174-177].

Jelen tanulmány célja, hogy megvizsgáljuk az fMRI módszer alkalmazhatóságát 1 Tesla térerőn, olyan egyszerű paradigmákban, amik a klinikai gyakorlatba közvetlenül átültethetők

dc_1396_17

rutin beteg vizsgálatra. Az eredményeket magasabb térerőn nyert (3 Tesla) eredményekkel vetettük össze, oly módon, hogy azonos vizsgálati alanyokat és paradigmákat használtunk. Két különböző adatkiértékelési algoritmust is összehasonlítottunk: statisztikai paraméterek térképezését (staistical parametric mapping - SPM) [178] és a két küszöbű korrelációt (two-threshold correlation - TTC) [179]. Az SPM magas szintű statisztikai jártasságot követel meg a felhasználótól, így a kiértékelő algoritmus paraméterezésének komplexitása az SPM egyik legnagyobb hátránya. A statisztikában nem megfelelően jártas kutató a kiértékelő algoritmus rossz parametrizálása miatt, fals eredményeket produkálhat még egy jól gyűjtött, megfelelő adattömegből is. Az SPM által használt statisztikai eljárások leírása megtalálható az irodalomban [178], ezért ennek részletes bemutatása nem szükséges.

A TTC mint alternatív fMRI kiértékelő algoritmus az adatok által vezérelt, jóval egyszerűbb módszernek tűnik, ami a klinikai rutin vizsgálatok során esetleg jobban, gyorsabban és egyszerűbben alkalmazható [179]. A TTC algoritmus fejlesztésénél részletes kísérletes megfigyeléseket és fiziológiai megfontolásokat is figyelembe vettek [180]. A TTC módszer több ezer fMRI adatsor kiértékelés során került kifejlesztésre. Az adatokat számos fMRI paradigma során gyűjtötték a göttingeni Max Planck Intézetben. A TTC eljárás korrelációs koefficiens (CC) térképekre épül, amelyeket egyenként küszöbölünk a megbecsült CC zaj eloszlás alapján. Ez utóbbi minden mérésnél az aktuális fMRI adatsorból származik. Valójában, nyugalmi fMRI során (azaz nincs situmulus az agy számára) a CC értékek Gauss eloszlást mutatnak, amit a hemodinamikai válaszkészség (éberségi szint), légzés, agyi perfúzió, agyi pulzáció és mozgás befolyásol. Az agyi aktivitás alatt a Gauss eloszlástól eltérő CC értékek mutatják a valós aktivációt egy fMRI vizsgálat során. Valójában két (vagy három) Gauss eloszlás összegét látjuk: a zaj okozta CC eloszlás és az általában magas negatív és/vagy pozitív CC értékkel rendelkező, aktivációhoz köthető eloszlás. Összehasonlítva az SPM-mel, ami csak egy küszöbértékkel rendelkezik a statisztikában, a TTC két valószínűségi küszöböt használ: az első küszöb az aktiváció legmagasabb CC értéket jelöli ki, míg az alacsonyabb küszöb az aktiváció térbeli kiterjedtségét határozza meg. Így, a TTC módszer mind a specificitást mind a szenzitivitást biztosítja az agyi aktiváció megjelölésére és kiterjedtségére.

Az alacsony térerőn nyert fMRI vizsgálatok validálása segítené azon klinikai kutatócsoportok munkáját, akiknek csak ilyen készülékekhez van hozzáférésük. Sőt, sok klinikai centrumban, a rutin diagnosztikára használt MRI készülék is csak alacsony térerejű.

12.2 Módszerek

Alanyok és fMRI paradigmák

Nyolc egészséges önkéntes férfi (jobb kezesek, átlagos életkoruk 31±4 év) vett részt a tanulmányban. A kezességet az Edinburgh teszttel vizsgálatuk [181]. A tanulmány elvégzését a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta és minden alany, a megfelelő felvilágosítás után, írásban beleegyezett a vizsgálatba. Az elokvens beszédközpontokat és a szenzomotoros kéreget aktiváltuk blokk-dizájnt alkalmazva. Az aktív és a passzív periódusok is 50s-ig tartottak. A paradigmák (i) 7 aktív és passzív ciklust tartalmaztak a belső szógenerálás esetében (az alany az aktív szakaszban adott kezdőbetűvel kezdődő szavakra gondolt [182, 183]), míg (ii) 5 aktív és passzív ciklust alkalmaztunk a kézujjak összeérintésnél (sequential finger-to-thumb opposition: SFO [184]). Hasonlóan (iii) 5 aktív és passzív ciklust alkalmaztunk a passzív kézujj mozgatásos paradigma során. Ebben az esetben egy vizsgáló mozgatja az alany ujjait egy korábbi tanulmánynak megfelelően [185]. Az SFO alatt az alany együttműködését a vizsgálattal folyamatosan ellenőriztük. Az ujj mozgások frekvenciája, hasonlóan a passzív mozgatáshoz, 1-2 Hz volt a vizsgálat alatt. A belső szógenerálás vizsgálata után minden alany beszámolt arról, hogy sikeresen tudta-e teljesíteni a feladatot.

MRI

Az alacsony térerejű MRI vizsgálatokat egy 42 MHz proton frekvencián működő (1 Tesla), klinikai alkalmazásra kifejlesztett készüléken végeztük (Siemens, Magnetom Harmony, Erlangen, Németország). Egy standard, körkörösen polarizált fejtekerccsel történt az excitáció és a jel detektálás is. Az fMRI vizsgálatokhoz a gyártó által rendelkezésre bocsátott standard echo-planar-imaging (EPI) szekvenciát alkalmaztuk a következő paraméterekkel: TR/TE:2500ms/80ms, kitérítési szög (flip angle - FA): 90°, vevő sávszélessége 752 Hz/pixel, field of view (FOV): 192cm x 192cm, matrix nagyság: 64 x 64. Így a voxelméret 3x3x3mm³ volt, 1mm-es szünet volt a szeletek között és összesen 16 szeletet gyűjtöttünk.

A magas térerejű MRI vizsgálatokat egy 123 MHz proton frekvencián működő (3 Tesla), klinikai alkalmazásra kifejlesztett készüléken végeztük (Siemens, Trio, Erlangen, Németország). Az excitációt a testtekerccsel végeztünk, míg a jel detektálás egy 8 csatornás fejtekerccsel történt. Az fMRI vizsgálatokhoz a gyártó által rendelkezésre bocsátott standard echo-planar-imaging (EPI) szekvenciát alkalmaztuk a következő paraméterekkel: TR/TE:2500ms/36ms, kitérítési szög (flip angle - FA): 80°, vevő sávszélessége 1184 Hz/pixel, field of view (FOV): 192cm x 192cm, matrix nagyság: 64 x 64. Így a voxelméret 3x3x3mm³ volt, 1mm-es szünet volt a szeletek között és összesen 20 szeletet gyűjtöttünk.

Adatkiértékelés

Mindkét térerőn a retrospektív mozgáskorrekciót az MRI készülékekhez tartozó algoritmussal végeztük el. A szignifikáns aktivációkat két különböző statisztikai módszerrel detektáltuk: egy küszöbű t-teszttel (SPM) vagy két küszöbű korrelációs analízissel (TTC). Az első esetben az egyedi illetve a csoport analízist is SPM5 szoftware-el végeztük mind a két térerőn, egy alacsony p<0,05 statisztikai küszöböt alkalmazva (family-wise error-ra korrgiált érték [186]). Legalább 10 egymással szomszédos voxel aktivációját tekintettük valódi aktivációnak. Egy 6s-os haemodinamikai késést vettünk figyelembe és ugyanezt a késési értéket alkalmaztuk a TTC esetében is. A csoportos kiértékelésnél alkalmaztunk még 5mm-es félérték szélességű térbeli Gauss szűrőt és a képeket térben a Talaraich atlaszra normalizáltuk [187].

Az egyedi adatokat az SPM mellett TTC módszerrel is kiértékeltük [179, 180]. Az első lépésben CC térképeket hoztunk létre: a haemodinamikai késés miatt 6s-al elcsúsztatott aktivációs mintázatot korreláltattuk a voxelek jelmenetével. Egy voxelt akkor tekintettünk aktívnak, ha a CC értéke meghaladta az adott mérés zaj CC eloszlásra illesztett Gauss görbe 0,0001%-os előfordulási gyakoriságát. A CC zaj eloszlás, agyi aktivitás hiányában, egy olyan CC hisztogram, ahol a CC értékek normál eloszlást mutatnak és a centrumuk 0 érték körül van. Először erre a normál eloszlást mutató CC adatsorra illesztünk Gauss görbét oly módon, hogy csak a centrális részét vesszük figyelembe az adatsornak, azaz a stimulussal összefüggő magas és alacsony CC értékek nem szólnak bele az illesztésbe. Az aktív voxelek kijelölése után (0.0001%-os valószínűség, hogy zajjal függ össze), addig növeljük az aktivációs csoport méretét, amíg a szomszédos voxelek CC értékhez tartozó előfordulási gyakoriság a 0,05%-ot meghaladja. Így az alsó és felső küszöb p<0,05 és p<0,0001-nek felel meg a Gauss eloszlásban [179, 180]. Összehasonlítva az SPM-el, ez a megközelítés inkább adatvezérelt és kevésbé szubjektív, hiszen itt nem kell a t-értéket és az aktivitás kiterjedtségét szubjektíven változtatni. A módszer erőssége, hogy képes a vizsgálatok közötti zaj variabilitást figyelembe venni, azaz minden mérésre külön történik a zaj eloszlás meghatározása. A zaj változhat vizsgálatról vizsgálatra, ahogy az alanyok mozdulatlansági képessége és egyéb fiziológiai tényezői változnak [180]. A TTC eljárás minimalizálhatja a fals pozitív aktivációk valószínűségét azáltal, hogy az aktivációs csoportban legalább egy voxelnek meg kell haladnia a 99,99%-os valószínűségi értéket, azaz p<0,0001. A másik küszöb érték (p<0,05) nem az aktiváció helyét, csak a kiterjedtségét hivatott meghatározni.

Az agyban a vizsgált régiókban (szenzomotoros kéreg, Broca régió) az aktív voxelek számát meghatároztuk, azaz összehasonlítható a kimutatott aktivációk kiterjedtsége magas és alacsony térerőn. Ezekben a vizsgált régiókban az átlagos MRI jelváltozást is megjelenítettük. A vizsgált régiókat az MRIcro software Broadmann mezői alapján azonosítottuk. Az aktiváció méretéhez hozzászámoltuk a szomszédos szeletekben elhelyezkedő aktivációt is, amennyiben azok térben közvetlen összefüggést mutattak.

Statisztikai analízis

Az adat kiértékelést és a statisztikai elemzést MatLab 6.5 software-rel végeztük. Egy mintás t-próbát alkalmaztunk, hogy szignifikáns különbséget mutassunk ki az aktiválódott voxelek számában a magas és az alacsony térerőn nyert adatok között. Jel/zaj arányt (SNR) a képen úgy határoztuk meg, hogy a teljes agyból jövő összes MRI jel átlagát elosztottuk a levegőben mért zaj jelének standard deviációjával.

12.3 Eredmények

Az alanyok közötti és alanyon belüli agyi aktivitás variabilitása ellenére, mely független volt a paradigmától és a térerőtől, a tanulmány konzisztens eredményeket szolgáltatott a térerő hatásáról és az adat kiértékelési algoritmusok alkalmazhatóságáról. Az 43.ábra felső részében láthatók a szógenerálás során nyert aktivációs térképek 1 kiválasztott alany esetében. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC módszer több aktív voxelt eredményezett a Broca mezőben mint az SPM. Magasabb térerőn 1 alany esetében nem volt lényegi különbség a voxelek számában a TTC és az SPM kiértékelés között (43.ábra első és harmadik sor). A csoportos kiértékelésben nem volt különbség már az alacsony és a magasabb térerőn nyert aktivációs térképek között.



43.ábra. Aktivációs térképek egy alany esetében (felső 4 sor) és csoport kiértékelés (alsó 2 sor) esetében a szógenerálás paradigma alkalmazásával különböző térerőkön (1 Tesla illetve 3 Tesla). SPM illetve TTC a kiértékelő módszereket jelöli. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC algoritmus több aktív voxelt eredményezett, mint az SPM.

A 44.ábra az SFO során nyert aktivációs térképeket mutatja hasonló elrendezésben mint a 43.ábrán. Hasonlóan a szógeneráláshoz, 1 Tesla térerőn, egy alany esetében, a TTC módszer kifejezettebb aktivációt mutatott a primér szenzomotoros kéregben, mint az SPM. Magasabb térerőn 1 alany esetében nem volt lényegi különbség a voxelek számában a TTC és az SPM kiértékelés között. A csoportos kiértékelésben nem volt különbség már az alacsony és a magasabb térerőn nyert aktivációs térképek között.



44.ábra. Aktivációs térképek egy alany esetében (felső 4 sor) és csoport kiértékelés (alsó 2 sor) esetében az SFO paradigma alkalmazásával különböző térerőkön (1 Tesla illetve 3 Tesla). SPM illetve TTC a kiértékelő módszereket jelöli. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC algoritmus itt is több aktív voxelt eredményezett, mint az SPM.

A passzív kézujj mozgatás eredményeit a 45.ábra mutatja. Egy alany esetében a TTC kiértékelés alacsonyabb térerőn még több aktivációt is mutatott, mint magasabb térerőn. Az SPM kiértékelés alacsonyabb térerőn következetesen jóval kevesebb aktív voxelt mutatott. Hasonlóan az előző eredményekhez, csoport kiértékelésben nem volt különbség a magas és az alacsony térerőn nyert aktivációs térképek között.



45.ábra. Aktivációs térképek egy alany esetében (felső 4 sor) és csoport kiértékelés (alsó 2 sor) esetében a passzív kézujj mozgatás paradigma alkalmazásával különböző térerőkön (1 Tesla illetve 3 Tesla). SPM illetve TTC a kiértékelő módszereket jelöli. Összehasonlítva 1 Tesla térerőn, a TTC algoritmus itt is több aktív voxelt eredményezett, mint az SPM.

Az összes kép jel/zaj aránya 3 Tesla térerőn (265±46) 4,5-szer volt magasabb mint 1 Tesla térerőn (59±7). A jel/zaj arány növekedése 3 Teslán a magasabb spin polarizációnak, illetve a jobb MRI tekercs dizájnnak köszönhető. A Broca és a szenzomotoros mezőkben az MRI jelmenet változások átlagát az összes aktív voxelt és az összes alanyt figyelembe véve a 46.ábra mutatja. A szógenerálás és az SFO paradigmában az átlagos jelváltozás nagysága azonos volt a különböző térerőkön (szógenerálás: 3%; SFO: 3,5%). Passzív kézujj mozgatásnál a jelváltozás magasabb volt 3 Tesla térerőn (6%), mint 1 Tesla térerőn (4,5%).



46.ábra. Az összes alany átlagos MRI jelmenet változása a Broca (szógenerálás) és a szenzomotors mezőben (aktív és passzív kézujj mozgatás) 1 és 3 Tesla térerőn. A szógenerálás és az aktív kézujj mozgatás hasonló nagyságú jelváltozásokat produkált mind alacsony mind magas térerőn. A passzív kézujj mozgatás valamivel nagyobb jelváltozást produkált 3 Tesla térerőn.

Az 5.táblázat mutatja az átlagos aktív voxel számot a Broca és a szenzomotoros mezőben. Az alanyok egyedi kiértékelésekor a TTC és az SPM módszer hasonló számú aktív voxelt mutat 3 Teslán minden paradigmában. Alacsony térerőn az SPM a TTC aktív voxel számának csak az 1/3át mutatja. Az egyedi kiértékelés során a TTC módszer mind 1 Tesla mind 3 Tesla térerőn hasonló aktív voxel számot mutat minden paradigma esetében. Térerőtől független aktív voxel számot az SPM csak csoport analízis esetén tudott produkálni. 5.táblázat Aktív voxel számok

	3T	1T	3T/1T
Szógenerálás			
Egyedi TTC	40 ± 43	$38 \pm 24*$	1.05
Egyedi SPM	39 ± 38	11 ± 8	3.55
Csoport SPM	567	421	1.35
Aktív kézujj			
mozgatás			
Egyedi TTC	176 ± 117	$157 \pm 42^{**}$	1.12
Egyedi SPM	150 ± 67	52 ± 25	2.88
Csoport SPM	781	764	1.02
Passzív kézujj			
mozgatás			
Egyedi TTC	131 ± 58	135 ± 51 **	
Egyedi SPM	133 ± 38	41 ± 24	3.24
Csoport SPM	598	580	1.03
* $p < 0.005$ és ** $p < 0.0005$ Egyedi SPM-el			
összehasonlítva			

12.4 Megbeszélés

Az alacsony térerejű MRI készülékek leginkább a fejlődő világban és az idegsebészeti műtőkben elterjedtek, az előbbiben standard diagnosztikus célra, az utóbbiban intraoperatív képalkotásra. Alacsony térerőn, mind diffúziós tenzor képalkotás (diffusion tensor imaging - DTI), mind fMRI végezhető. Néhány sikeres alacsony térerőn végzett intraoperatív fMRI vizsgálat eredménye az irodalomban is megtalálható [148, 150, 188]. Azonban alacsony térerőn nem csak a megfelelő képalkotó szekvencia (pl.: fluid attenuated inversion recovery-FLAIR [189]), hanem a megfelelő kiértékelő algoritmus fejlesztése is szükséges, hogy az alacsony jel/zaj viszonyból eredő hátrányok kompenzálhatók legyenek.

Az eddigi adatok alapján a magasabb térerőn végzett fMRI vizsgálatok pontosabbaknak bizonyultak az összes, különböző térerőn végzett, összehasonlító tanulmányban [166-170]. Sajnos ezen tanulmányok jelentős része speciális MRI tekercset [166] vagy speciális MRI szekvenciát [167, 170] használt a vizsgálatokban, azonban ezek a speciális feltételek nem adottak a rutin klinikai képalkotásban. A jelen tanulmány célja az volt, hogy összehasonlítsuk a fMRI vizsgálat lehetőségeit alacsony és magas térerőn. A vizsgálatokhoz csak általánosan, mindenki számára elérhető, piacon lévő EPI szekvenciát és tekercseket alkalmaztunk. Továbbá

dc_1396_17

a képek felbontása is hasonló volt ahhoz, amit általánosságban a klinikai fMRI vizsgálatok során használnak az elokvens agyi területek feltérképezésére. Az alkalmazott paradigmák is a mindennapos klinikai alkalmazhatóságot célozták.

Nem meglepő módon az MRI jelváltozás mértéke hasonló volt 1 Tesla és 3 Tesla térerőn az aktív kézujj mozgatás és a szógenerálás paradigmákban. Csak a passzív kézujj mozgatásos vizsgálatban növekedett enyhén a jelváltozás 3 Tesla térerőn az 1 Teslán mért adatokhoz képest. Az adatok azért nem meglepőek, mert köztudott, hogy egy adott voxel méretre a mikroszkopikus mágneses szuszceptibilitás különbségek a gradiens echo időtől függnek. Így alacsonyabb térerőn a gradiens echo idő növelésével kompenzálni lehet a magasabb térerőn tapasztalható fokozott érzékenységet a mikroszkopikus szuszceptibilitásra. Hasonló megfigyeléseket már közöltek korábban különböző térerőn nyert fMRI jelváltozások összehasonlításakor [169, 170]. Motoros és vizuális feladatokban, hasonló BOLD-jel nagyság változást találtak 1,5 Tesla és 3 Tesla térerőn [170]. Az fMRI jelváltozások még egy alanyon belül is nagy variabilitást mutatnak ismételt vizsgálatoknál [190], ami megfigyelhető minden aktivációs térképen (43.ábra, 44.ábra, 45.ábra), sőt az aktív kézujj mozgatásos paradigmában a 44.ábrán bemutatott alany erősebb aktivációt mutatott 1 Teslán mint 3 Teslán (TTC kiértékelés). Az alanyon belüli fMRI jel variabilitása ellenére a vizsgálatunkból egyértelmű következtetések vonhatók le az adatkiértékelési stratégiákat illetően.

Egyik új megfigyelésünk, hogy az adatfeldolgozásnak és főleg a statisztikai kiértékelésnek kulcs fontosságú szerepe van az agyi aktiváció kimutatásában. Mind a TTC, mind az SPM, hasonló mennyiségű aktív voxelt mutatott 3 Tesla térerőn paradigmától függetlenül. Azonban az SPM, azonos beállításokkal, 1 Teslán jóval kevesebb aktív voxelt tudott csak kimutatni. Evvel ellentétben a TTC módszer hasonló aktív voxel számot detektált mindkét térerőn. A két módszer közötti különbség talán avval magyarázható, hogy a TTC figyelembe veszi CC értékek zaj eloszlását minden vizsgálatnál az egyes alanyokon belül. Továbbá a két küszöb alkalmazása is eltérő az SPM-hez képest: a legszignifikánsabb korrelációt mutató voxel adja meg az aktiváció helyét, míg az aktiváció kiterjedtségét az alacsonyabb szignifikanciájú CC értékkel állítjuk be. Valószínűleg ez a stratégia előnyösebb és robosztusabb, mint az egy statisztikai küszöb alkalmazására épülő SPM, főleg alacsonyabb jel/zaj viszony esetében. Összességében a TTC algoritmus a megfelelő gradiens echo idővel valószínűleg nagymértékben kompenzálni tudja az alacsonyabb jel/zaj viszonyt az fMRI vizsgálatoknál alacsony térerőn. Hasonló

megfigyelést az irodalomban eddig valószínűleg azért nem közöltek, mert a kiértékelést SPM-el vagy ehhez hasonló, egy statisztikai küszöböt alkalmazó módszerrel végezték. Hangsúlyozni kell, hogy a TTC által mutatott többlet az aktív voxelek számában nem a fals pozitív aktivációk növekedéséből eredhet. Ugyanis a TTC az alsó küszöböt (p<0,05) csak az aktiváció kiterjedésének meghatározására használja, míg az aktiváció helyét egy jóval magasabb küszöbbel (p<0,0001) jelöli ki. Evvel szemben az SPM módszer végig csak p<0,05 alacsonyabb statisztikai küszöbre hagyatkozik. Meg kell szintén jegyezni, hogy a p<0,05 küszöb máshogy kerül megállapításra a TTC és az SPM esetében.

Az eredményeink még két következtetést engednek levonni: (i) az SPM az adatok csoport elemzése szintjén hasonlóan jó eredményeket produkált alacsony és magas térerőn; (ii) a magasabb térerőből fakadó jobb jel/zaj arány valószínüleg a térbeli felbontás növelésével használható ki legjobban. Megfordítva, az alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok nem alkalmasak azokban az esetekben, ahol jobb térbeli felbontásra van szükség és/vagy finomabb fMRI jelváltozásokat akarunk kimutatni (pl.: kognitív paradigmák).

Összefoglalva, megfelelő szekvencia beállítások és legfőképp megfelelő statisztikai kiértékelő eljárás segítségével alacsony térerőn is végezhető megbízható fMRI vizsgálat a klinikumban hozzáférhető MRI eszközökkel. A bemutatott fMRI vizsgálatok adott térbeli felbontásnál megfelelően szenzitívek voltak, még a magasabb térerőn nyert adatokhoz képest is. A megfelelő statisztikai kiértékelő módszer az alacsony térerőből fakadó alacsony jel/zaj viszonyt kompenzálni képes.

13. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

13.1 Bevezető

Az egész agy neuronális aktivitása, a mai vizsgáló módszerekkel, nem vizualizálható egyszerre térben és időben [191, 192]. Az epilepsziás roham alatt abnormálisan nagy neuronális aktiváció zajlik [193, 194], ez a nagy aktiváció valószínűleg jobban detektálható, mint a normális agyi működés. Azaz, az epilepsziás aktivitás térbeli és időbeli esetleges könnyebb detektálása segítheti a normális agyműködés térbeni és időbeni megjelenítést is a vizsgáló módszerek fejlődésével. Azonban, még az epilepsziás roham alatt tapasztalható abnormálisan nagy neuronális aktiváció mérése is gondot jelent, ha a rohamterjedést térben és időben egyszerre szeretnénk detektálni. Skalp EEG a neuronális aktivitást csak a jel forrástól több centiméterre tudja kimutatni, így a módszer csak alacsony térbeli felbontásra képes. Invazív eljárással beültetett intracranialis EEG elektróda a roham alatt csak saját közvetlen környezetéből képes elvezetni értékelhető elektromos jeleket. Mivel az egész agy nem ültethető tele elektródákkal, mintavételi hiba (sampling error) mindig előfordul az intracranialis EEG során, azaz az elektródától messzebb zajló elektromos változások nem mérhetők [195]. Roham alatti, iktális, SPECT vagy PET az epilepsziás aktivitást csak a jelölő molekula kötődése alatt tudja kimutatni [196]. Így, ezek a módszerek a roham terjedést ki tudják mutatni, azonban a roham indulását, a kóros működés generátorát nem [197]. A magnetoencephalograhia (MEG) az agy elektromágneses jeleit képes detektálni, jó időbeli felbontással, azonban a térbeli felbontás itt is alacsony [198].

A funkcionális MR képalkotás (fMRI) a mai standardok szerint jó térbeli (mm) és elfogadható időbeli (s) felbontással képes megjeleníteni az agyi aktivitást [137, 138, 199]. Már régóta tudott, hogy az agyi perfúzió növekedése egybe esik az epilepsziás roham megjelenésével [200]. Ebből kiindulva számos közlemény jelent meg az irodalomban, melyek az epilepsziás roham alatti aktivitást fMRI-vel, a vér oxigén szinttől függő (BOLD) képalkotással mutatják ki. Az fMRI módszert alkalmazták, mind klinikailag manifesztálódó, mind szubklinikus rohamokban is [201-209].

További megfigyelés, hogy a haemodinamikai jellemzők változása időben az epilepsziás aktiváció terjedésére utalhat [197, 210].

Az epilepsziás aktivitás kimutatása jó térbeli felbontással elengedhetetlen az epilepszia műtétek tervezésénél, a kóros aktivitás térbeli kimutatása még a roham generalizálódása előtt kulcs fontosságú. Az irodalomban eddig nem állt rendelkezésre olyan tanulmány, ami az epilepsziás roham terjedését, az indulástól kezdve, jó térbeli és időbeli felbontással tudta volna bemutatni az egész agyban.

Jelen tanulmányunk egy esetbemutatás, ahol a beteg gyógyszer rezisztens, fokális epilepsziában szenvedett és többször is átesett idegsebészeti műtéten eredménytelenül. Az epilepsziás aktivitást haemodinamikai változásokon keresztül, iktális fMRI segítségével mutattuk ki. A betegnek nem volt detektálható epileptogen fókusza a nagy felbontású strukturális MRI képek alapján. Célkitűzéseink a következők voltak: (i) kimutatni az első haemodinamikai változást az epilepsziás roham indulásánál (feltételezhető roham generátor), (ii) megjeleníteni időben a rohamterjedéssel összefüggő haemodinamikai változásokat. Megfigyeléseink az epilepsziás betegek műtét előtti kivizsgálását is segíthetik a roham generátor terület azonosításával.

13.2 Módszerek

Beteg

Húsz éves, egyébként egészséges, nőbeteg epilepsziás rohamai 11 éves korában kezdődtek. A rohamok szívdobogás érzéssel és arc kipirulással kezdődtek, majd eszméletvesztés következett, amit disztális, felső végtagi, kétoldali automatizmusok követtek. A beteg szinte mindenfajta epilepszia ellenes gyógyszert (phenytoin, carbamazepine, oxcarbamazepine, valproát sav, clobazam, clonazepam, phenobarbital, szulthiam, primidon, vigabatrin, felbamate, ethosuximide, gabapentin, levetriacetam, topiramate, lamotrigine) és ezek kombinációit kipróbálta a rohamok előfordulásának csökkentésére. A gyógyszeres terápiára nem reagáló epilepszia miatt, 2001-ben idegsebészeti kivizsgáláson esett át. Az idegrendszeri státusza normális volt, globális IQ 94 volt. Nagy felbontású MRI vizsgálat strukturális eltérést nem talált az agyon belül. Interiktális EEG bal frontalis interiktális epileptiform kisüléseket mutatott. Iktális SPECT bal frontalis hyperperfúziót igazolt frontobasalisan és frontomedialisan. Interiktális PET hypometabolizmust mutatott a bal oldalon frontopolarisan, frontobasalisan, frontodorsalisan, temporopolarisan és a gyrus cinguliban. Subduralis elektróda beültetéses vizsgálat is történt, ami a rohamok kezdetét frontoporalisan jelölte meg. Ezen vizsgálatok

alapján 2001-ben idegsebészeti műtét történt, a bal oldali frontalis polust eltávolították. Az epilepsziás rosszullétek gyakorisága és súlyossága nem változott a műtét után, ezért újabb subduralis elektróda beültetés történt. Ez a vizsgálat a műtéti területtől posterior irányban szintén a bal frontalis lebenyben jelölte a roham indulást. Így a beteg 2002-ben újabb műtéten esett át, ahol további 2 gyrust eltávolítottak frontobasalisan. A műtétet követően sem vált rohammentessé, azonban a rohamok szemiológiája megváltozott: jobb oldali száj clonus jelentkezett a roham alatt eszméletvesztés nélkül. Két alkalommal garatban tapasztalt furcsa érzés vezette be a rohamot. A korábbi, műtétek előtt tapasztalt, eszméletvesztéssel járó rohamok teljesen megszűntek. A megváltozott roham szemiológiát valószínűleg az okozhatta, hogy az epilepsziás aktivitás nem tudott az eltávolított agyi területek felé terjedni, így más régiókat involvált. Az fMRI vizsgálat idejében a betegnek 5-30 fokális rohama volt naponta (átlagban 10/nap), melyek átlagosan 2-4 percig tartottak. A vizsgálatkor is a beállított carbamazepine és vigabatrin terápián volt a beteg. Hasonlóan a preoperatív eredményekhez, az iktális skalp EEG bal fronto-temporalis epilepsziás aktivitást mutatott.

fMRI vizsgálat

A vizsgálat elvégzését a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta és a beteg megfelelő felvilágosítás után, írásban beleegyezett a vizsgálatba. Az MRI vizsgálatokat egy 42 MHz proton frekvencián működő (1 Tesla), klinikai alkalmazásra kifejlesztett készüléken végeztük (Siemens, Magnetom Harmony, Erlangen, Németország). Egy standard körkörösen polarizált fejtekerccsel történt az excitáció és a jel detektálás is. A beteg fejét ragasztó szalag segítségével is rögzítettük a vizsgálat alatt a hagyományos térkitöltő párnák alkalmazásra mellett. Az fMRI vizsgálatokhoz egy standard echo-planar-imaging (EPI) szekvenciát alkalmaztuk a következő paraméterekkel: TR/TE:2500ms/80ms, kitérítési szög (flip angle - FA): 90°, vevő sávszélessége 752 Hz/pixel, field of view (FOV): 210cm x 210cm, matrix nagyság: 64 x 64. Így a voxelméret 3x3x5mm³ volt, 1mm-es szünet volt a szeletek között és összesen 12 szeletet gyűjtöttünk. Ezekkel a beállításokkal a teljes agyról tudtunk adatot gyűjteni 2,5 másodperces időbeli felbontással.

Az fMRI vizsgálat alatt a beteget a neurológus orvosa végig megfigyelte. A roham indulását és végét a neurológus jelezte: a száj körüli clonus indulása, illetve megszűnése volt megfigyelhető. Összesen 250db EPI fMRI sorozatot gyűjtöttünk 10 perc 25 másodperc alatt. Ez a vizsgálat képeket tartalmazott a száj körüli clonus indulása előtti, alatti és utáni időszakból is. Több alkalommal is történt fMRI vizsgálat a betegnél, azonban csak a közölt vizsgálatnál volt megfelelően hosszú "nyugalmi", klinikai epilepsziás aktivitástól mentes időszak a roham előtt és után. Továbbá, a más alkalmakkor nyert fMRI adatok súlyos mozgási műtermékeket tartalmaztak, és ennek megfelelően a vizsgálat alatt nagyobb amplitúdójú fejmozgások voltak megfigyelhetők. Az fMRI után készítettünk "anatómia felvételeket" is az agyi régiók pontos azonosítására. A 3D FLASH-szekvencia során a következő paramétereket használtuk: TR/TE: 2110ms/4.38ms, FA: 15°, sávszélesség (receiver bandwidth): 130 Hz/pixel, voxelméret: 1.3mm-es, izotropikus.

Adatkiértékelés

Egy retrospektív k-térben történő mozgáskorrekciót alkalmaztunk még a gyűjtött MR jelek Fourier-transzformációja előtt. Az algoritmus a klinikai, Siemens fMRI rendszer része volt. Ezenfelül az SPM "Realign" algoritmusát is használtuk már a valós 3D térben [178]. Először egy belső referencia jelváltozást azonosítottunk a bal oldali motoros kéregben, ami a jobb oldali száj körüli clonus aktivációjának hátterében állhatott. A referencia jelváltozás egyetlen voxelből származott. A kiválasztott jelváltozás szimmetrikus volt, Gauss jelleget mutatott, legnagyobb változás amplitúdója 9% volt a zajhoz képest, a jelváltozás időtartama megfelelt a klinikailag tapasztalt szájkörüli mozgások időtartamának. Továbbá a kiválasztott referencia jelváltozás, relatíve lapos, aktiváció előtti és utáni, zajnak megfelelő jel fluktuációt mutatott. A későbbiekben ezt a kiválasztott referencia jelváltozást alkalmaztuk minden voxelre az adatkiértékelés során.

Az adatkiértékeléskor azt vizsgáltuk, hogy a referencia jelváltozás milyen szoros korrelációt mutat egy adott voxel jelváltozásával. Ehhez kereszt-korrelációs függvényt használtuk és minden pixelhez ennek megfelelően korrelációs koefficiens értéket tudtunk hozzárendelni. A referencia jelváltozást minden voxel jelváltozásához úgy is hasonlítottuk, hogy a referencia jelváltozást időben eltoltuk 2,5 másodpercenként (egyenlő a repetíciós idővel, azaz a vizsgálat időbeli felbontásával), mind pozitív, mind negatív irányban. Ezáltal, ki tudtuk mutatni a referencia jelváltozás alapján aktivációt mutató voxeleket, az aktiváció előfordulásának idejétől függetlenül. Továbbá, minden voxelhez egy korrelációs koefficienst tudtunk hozzárendelni. A

korrelációs koefficiensek hisztogramja nem Gaussos eloszlást mutatott, a Gauss eloszlástól eltérő értékek jelezhetik az aktivációt [179, 180].

Egy pixelt akkor tekintettünk aktívnak, ha a korrelációs koefficienshez tartozó p érték 0,0015nél kisebb volt a korrelációs koefficiensekre illesztett Gauss görbe alapján. Egy második lépésben addig adtunk szomszédos pixeleket az előbbi módon kijelölt első, aktív pixelhez, amíg a hozzáadott pixelek korrelációs koefficiens értékéhez tartozó p érték nem emelkedett 0,05 fölé, így határoztuk meg az aktiváció térbeli kiterjedtségét. A p=0,0015-höz 0,778, míg a p=0,05-höz 0,445 korrelációs koefficiens érték tartozott. Ez a kiértékelő módszer a korrelációs koefficiensek zaj eloszlásának az elemzésére épül, és több ezer fMRI adatsort értékeltek már a segítségével [179, 180].

Nem csak az aktivációt mutató voxelek azonosítása volt a cél, hanem az is, hogy az aktivációt mutató voxelekben a BOLD-jel emelkedés kezdőpontját is meghatározzuk. Ezáltal az aktivációk időbeli sorrendje meghatározható, illetve képileg megjeleníthető. A BOLD-jel emelkedésének a meghatározásához az általánosan elfogadott 3-szigma szabályt alkalmaztuk: az átlagos zajt plusz a zaj standard deviációjának a háromszorosát mikor haladja meg a jelváltozás. Az átlagos zajt az első 20 EPI képen (nyugalmi fázis - rohammentesség) határoztuk meg minden voxelt figyelembe véve. Időben az első szignifikáns BOLD jelváltozást mutató voxel/terület lehet a feltételezett, rohamot generáló epileptogen fókusz. Az aktiválódott területeket anatómiailag IBASPM alkalmazás segítségével azonosítottuk [211]. A szignifikáns BOLD-jel emelkedések időpontjait az aktiválódott agyi területeknek megfelelően színekkel kódoltuk, így az agyi aktiváció sorrendjéről színkódolt képet kaptunk minden agyszeletről a roham alatt ("aktiváció sorrend térkép").

13.3 Eredmények

Az fMRI vizsgálat alatt száj körüli clonus volt megfigyelhető a 87-ik (3perc 37,5 másodperc) EPI képsorozattól a 185-ik képsorozatig (7perc 42,5 másodperc). Az SPM "Realign" algoritmusa szerint a korrigált maximális transzlációs mozgás 0,2mm-volt, míg a korrigált maximális rotáció 0,4° volt. A detektált roham csak száj körüli clonusban nyilvánult meg, ennek megfelelően mozgóképként, időben egymás után megjelenítve az összes agyszeletet nem tapasztaltunk durva elmozdulást a képeken. Nyilvánvaló, hogy az eltérő szuszceptibilitás miatt, a korábbi craniotómiák helyein, az EPI képalkotás minőségét rontó jelmentes területeket találunk frontalisan (47.ábrát összehasonlítva a 48.ábrával).



47.ábra Nagy felbontású T_1 , súlyozott anatómiai képek a beteg agyáról. A bal frontalis lebenyben a korábbi operációk okozta állományhiány jól megfigyelhető. A képek alapján azonosítottuk az alacsonyabb felbontású EPI képeken (48ábra) látható aktivációk pontos anatómiai elhelyezkedését.



48.ábra. Az agyi aktiváció sorrendjét kódoltuk színekkel az epilepsziás roham alatt. A színskála az aktiváció relatív idejét mutatja a roham klinikai manifesztációjához képest. Kilenc régiót emeltünk ki, és az aktiváció kezdetének pontos idejét is feltüntettük. A kilenc kiválasztott régió BOLD-jelmenete a 49.ábrán látható. Csillaggal (*) jelöltük az arc reprezentációját a motoros cortexben.

A BOLD-jel változások indulási pontjait (nyugalmi fázishoz képest szignifikáns jelemelkedés) időben meghatározva, az egyes agyi régiókhoz színek rendelhetők hozzá, ahol a színskála az aktivációk időbeli sorrendjét mutatja (48.ábra). Az aktiválódott agyi régiók egyes BOLD-jel változásai a 49.ábrán figyelhetők meg.



49.ábra. BOLD-jel változások az aktiválódott agy területekben. Ezen területek elhelyezkedését a 48.ábra mutatja. A vízszintes tengely az időt mutatja (s = másodperc; m = perc) és a tengely feletti elnyújtott téglalap a roham időbeli hosszúságát. A függőleges tengelyen a relatív BOLDjel változás határozható meg: százalékos változás a nyugalmi fázis átlagához képest. A függőleges szaggatott vonal a BOLD-jel szignifikáns emelkedésének időpontját jelzi a nyugalmi fázishoz képest (azaz a haemodinamikai válasz kezdete). Az ábra alsó sora a jobb oldali, nem aktiválódott agyi régiók BOLD-jelmenetét mutatja.

A bemutatott BOLD-jel változásoknak megfelelő régiók az aktivációs sorrendet mutató színkódolt 48.ábrán is megtalálhatók. Az aktiváció indulásánál mért idő megtalálható mind a két ábrán (48.ábra; 49.ábra), így a régió és a hozzátartozó haemodinamikai válasz könnyen párosítható. A szignifikáns BOLD-jel változás időpontját vertikális szaggatott vonal jelzi, míg

vízszintes tengely felett az elnyújtott téglalap a klinikai roham hosszát mutatja (49.ábra). A relatív jelváltozás maximuma a nyugalmi fázishoz képest általában 9%-volt. A haemodinamikai válasz a roham alatti aktiváció során általában 3 perc alatt érte el a maximumát, majd ennél kevesebb idő volt szükséges a lecsengéshez. Az ábrákon megfigyelhető, hogy az insula alsó része aktiválódott legelőször és az aktiváció indulása több mint egy perccel megelőzte a roham klinikai manifesztációját, a száj körüli clonust (48.ábra, 49.ábra). Az aktivációk nagy része szintén a roham klinikai manifesztációja előtt kezdődött, a motoros cortex például 7,5 másodperces pre-iktális aktivációs fázist mutatott. Az insula felső része azonban poszt-iktális aktivációt mutat és 90 másodperccel később következik be, mint az alsó rész aktivációja (49.ábra). BOLD-jel változást figyeltünk meg a bal nucleus caudatusban, a bal thalamusban és a bal oldali agyféltekében és kisagyféltekében számos egyéb területen. Az ellenoldali, aktivációt nem mutató agyi területekből nyert BOLD-jelek nem mutatattak szignifikáns változást, csak egy minimális jel fluktuáció volt megfigyelhető (49.ábra). Az fMRI vizsgálat után nem sokkal a beteg új antiepileptikus gyógyszer kombinációban részesült (1800mg valproát sav, 225mg topiramate és 600mg ethosuximide), melynek hatására a rohamok gyakorisága jelentősen mérséklődött, havonta 1 roham jelentkezett. Így nem történt további kivizsgálás egy esetleges, újabb sebészeti beavatkozás céljából.

13.4 Megbeszélés

Az irodalomban csak néhány roham alatti fMRI tanulmány található [201-206, 208, 209] annak ellenére, hogy az fMRI nyújtotta térbeli és időbeli felbontás közelebb vihetne sok esetben a roham jellemzéséhez. A kevés számú tanulmányra az lehet a magyarázat, hogy fMRI vizsgálatot epilepsziás roham alatt csak speciális körülmények között lehet végezni: gyakori epilepsziás aktivitás, megőrzött tudati hozzáférhetőség, durva mozgások hiánya a roham alatt. Eddigi ismereteink alapján, a jelen tanulmány az első fMRI vizsgálat az irodalomban, ami a roham kiindulási pontját, illetve a roham terjedését is bemutatja az egész agyban, egy olyan beteg esetében aki nem rendelkezett egyértelmű epileptogen lézióval. A roham terjedése számos corticalis és subcorticalis struktúrát is érintett (48.ábra). Eredményeink által, a roham terjedésének pathofiziológiája talán jobban megérthető. Ezenfelül, sikerült egy agyi területet kimutatni, ami a legelső aktivációt mutatta a roham alatt, azaz valószínűleg ez a terület lehet

felelős a roham indításáért. Ennek területnek a kimutatása rendkívül fontos volt, hiszen az intracranialisan elhelyezett elektródákkal sem volt lehetséges pontosan meghatározni a roham kiindulásának a helyét és így a beteg már két sikertelen műtéti beavatkozáson ment keresztül. Nyilvánvaló, további fMRI vizsgálatok lennének szükségesek ahhoz, hogy kimutassuk a roham uniformitását, mielőtt újabb invazív beavatkozást terveznénk a betegnél.

Az irodalomban található iktális fMRI vizsgálatokat főleg olyan betegeken végezték, akiknél az epilepszia oka ismert volt. Például, Rassmussen encephalitis [201], krónikus gliosis [202, 203], agydaganat [204, 205] vagy szürkeállományi nodularis heterotopia [209]. Ezekben a vizsgálatokban, egy kivételével [202], subcorticalis aktiváció nem volt megfigyelhető. A subcorticalis aktivációt mutató tanulmányban, azonban nem volt egyértelmű epilepsziás roham a vizsgálat alatt, ami megkérdőjelezi a subcorticalisan detektált BOLD-jel változás epilepsziával összefüggő eredetét [202]. Egy másik tanulmányban, egy szubklinikus rohamban, megpróbálták a roham terjedést kimutatni EEG kombinált fMRI segítségével [208]. Itt a BOLD-jel változás csak néhány másodpercig tartott és az átlagos jelváltozás 2,5% volt. Úgy tűnik, hogy egy valódi epilepsziás roham alatt, hasonlóan a jelen tanulmányhoz, a BOLD-jel változás több percig is tarthat és a jelváltozás 4-9% körül mozog [201, 204, 205]. Ennek alapján valószínű, hogy egy epilepsziás roham alatt a haemodinamikai válasz (BOLD-jel) sokkal nagyobb mértékű, mint amit subklinikus rohamoknál vagy standard klinikai paradigmák (motoros cortex aktiváció kézujj összeérintéssel, vizuális aktiváció villogó sakktáblával, stb.) esetében tapasztalhatunk.

Az iktális fMRI vizsgálatok kiértékelését nehezíti, hogy nem áll rendelkezésre modell haemodinamikai válasz, mint a standard paradigmák esetében alkalmazott, ismétlődő téglalap alakú, *on-off* haemodinamikai modell (boxcar function). Ezért választottunk belső referencia jelváltozást a kiértékelés során. Ez a belső referencia jelváltozás az anatómia miatt összefüggésbe hozható volt a száj körüli clonussal, illetve a clonus időtartamával. Az irodalmi adatok alapján az iktális BOLD válasz harang alakú és nem rendelkezik plateau-val [201, 204, 205], hasonlóan az általunk választott referencia jelváltozáshoz.

Az alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálat jelen esetben, még előnyös is, ugyanis térerő csökkenésével a szuszceptibilitási artefakt kiterjedtsége is csökken, pédául a korábbi műtétek környezetében (lásd bal frontalis régió). A mért BOLD jelváltozás amplitúdója (9%) megfelelt annak, amit magasabb térerőn nyerhetünk. Ez egybevág avval a korábbi megfigyeléssel, hogy

dc_1396_17

megfelelően optimalizált mérési paraméterek és kiértékelési algoritmus esetén BOLD jelváltozás hasonló, magas és alacsony térerőn [11, 175, 176].

Az iktális fMRI adatok kiértékelése nagy diverzitást mutat az irodalomban: képkivonás [201], jelváltozás százalékos megjelenítése [203, 205], kereszt-korreláció [202, 204], t-teszt vagy F-teszt, modell haemodinamikai függvény alkalmazásával [208, 209].

A színkódolt agyi szeletek bemutatása mellett, csak egy pár BOLD-jel változást mutató ábra található a közleményekben. Jelen vizsgálatunknál fontos volt bemutatni a BOLD-jel változásokat a különböző agyi régiókban, hogy az alkalmazott adatkiértékelő algoritmus megbízhatóságát demonstrálni tudjuk (49.ábra).

A kiértékelő algoritmussal a következő agyi területek aktivációját tudtuk azonosítani: (i) inzularis kéreg elülső alsó része, ami feltehetően a rohamok indulásáért felelős régió (ez mutatja időben az első aktivációt); (ii) motoros kéreg, ami felelős a szájkörüli clonusos mozgásokért; (iii) a roham terjedése során az aktivációba bekacsolódó bal féltekei agyi központot. Érdekes megfigyelés, hogy a cerebellaris aktiváció bal oldali volt, azaz a motoros kéreg aktivációval ipsilateralis. Továbbá, a várakozásokkal ellentétben [212] nem találtunk jobb oldali contralateralis cerebellaris aktivációt. Blumenfeld és munkatársai SPECT módszert alkalmazva szintén ipsilateralis cerebellaris aktivációt találtak [213] hasonlóan a jelen tanulmányhoz.

Az eredményeink alapján a megfigyelt epilepsziás aktivitás terjedése másodperces-perces skálán mérhető, ami jó összhangban van, más tanulmányokban intracranialisan, direktben mért epilepszia terjedés sebességével [214, 215]. Egy anterolateralis és basis-felszíni tendencia megfigyelhető volt a roham terjedésében, de szimmetrikus, radier irányú terjedést nem tapasztaltunk a vizsgálatban alkalmazott 2,5 másodperces időbeli felbontásnál. A jelenségre magyarázat lehet, hogy az epilepsziás aktvitás során a rohamba bekapcsolódó területek valószínüleg hálózatban helyezkednek el. Érdekes jelenség még, hogy az inzularis kérgen belül az alsó és felső rész másfél perces különbséget mutat az aktiváció indulásában, ami egy insulan belüli erős gátlásra utal, ami megakadályozza a régión belül a roham direkt, radier terjedését. Tehát, az insula felső része vagy más régiókon keresztül aktiválódhat, vagy egy extrém lassú rohamterjedés valószínűsíthető a régión belül, a lokális gátlás miatt. Evvel együtt fontos megjegyezni az időbeli felbontásból adódó limitációját a jelen vizsgálatnak: 2,5 másodpercnél gyorsabb rohamterjedést nem képes kimutatni.

Eredményeink szintén utalnak egy pre-iktális aktiváció jelenlétére az agyban, melyet néhány tanulmányban már sikerült detektálni. A pre-iktális aktiváció másodpercekkel, de akár percekkel is megelőzheti a roham manifesztációját [206, 216]. A motoros kéreg 7,5 másodperces pre-iktális aktivációt mutatott, míg például az insularis kéreg esetében ez a preiktális szakasz 80 másodperc volt. Több agyi terület a roham manifesztálódása után aktiválódott csak, ami egy poszt-iktális aktivációra utal. Ha a BOLD-jelnél tapasztalt haemodinamikai késést is számításba vesszük, akkor a valós pre-iktális idegi aktiváció még több másodperccel hosszabb is lehet, mint a kimutatott BOLD mérésen alapuló pre-iktális időszakok.

A tanulmányunk egyik legnagyobb limitációja, hogy nem állt rendelkezésre MRI kompatibilis EEG készülék és szimultán fMRI-EEG mérést így nem tudtunk végezni. Azaz nincs EEG alapú bizonyíték arra, hogy a haemodinamikai változást mutató agyi területek valóban részt vesznek a roham indításában és terjedésében a tanulmányban bemutatott módon. Azonban, a kimutatott BOLD-jel változás erőssége, alakjellemzői epilepsziás aktivációra utal. Más tanulmányok eredményi alapján [201, 204] az epilpeszia alatt mért BOLD-jel változás jóval magasabb amplitúdójú (4-8%) mint amit normál agyi működés során tapasztalhatunk motoros, vizuális vagy kognitív paradigmákban (2-4%). Tanulmányunk másik limitációja, hogy az adatkiértékeléshez nem állt rendelkezésre modell haemodinamikai válaszfüggvény, így egy belső haemodinamikai változás általánosításával tudtunk korrelációt kimutatni. Azaz a kiválasztott referencia BOLD változáshoz képest sokkal hosszabb vagy jóval rövidebb ideig tartó BOLD változások nem kerülhettek kimutatásra. Mindazonáltal feltételezhető korábbi vizsgálatok alapján [201, 204, 205], hogy az epilepsziához kötődő BOLD-jel változások több percig tartanak, hasonlóan a kiválasztott referencia BOLD-jel változáshoz. Másik bizonytalanság a tanulmányunkban az, hogy az aktivációk időbeli kezdete sok esetben nehezen definiálható. A 49.ábrán látható, hogy számos agyi területben egy fokozatos lassú jel emelkedés tapasztalható, ami hasonló a pre-iktális állapothoz [206]. Egy ilyen lassú emelkedés esetében nehéz meghatározni azt az időpontot, ahonnan szignifikánsnak tartjuk a változást.

Összefoglalva, ismereteink alapján ez az első tanulmány, ami egy epilepsziás roham alatt a teljes agyban detektálta a haemodinamikai változásokat. Megfigyeléseink hozzájárulhatnak a rohamterjedés pathofiziológiájának jobb megértéséhez. A roham indulásért felelős agyi régió kimutatása, a későbbiekben segítheti a műtétek előtti kivizsgálást, az idegsebészeti eltávolításra

váró agyterület definiálását. Sajnos, eredményinket invazív méréssel (pl. intracranialisan elvezetett EEG) vagy sebészi rezekció elvégzésével nem tudtuk validálni. A beteg további kivizsgálásba és egy esetleges, újabb sebészi beavatkozásba nem egyezett bele, ugyanis állapota jelentősen javult az új gyógyszer kombináció alkalmazásával.

14.Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

14.1 Bevezető

A traumás agysérülés (traumatic brain injury – TBI) súlyos népegészségügyi problémát jelent világszerte [217, 218]. A traumás agysérülés főleg fiatal és középkorú felnőtteket érinti. A TBI incidenciája náluk magasabb, mint más súlyos központi idegrendszeri betegségeké, ideértve az epilepsziát, stroke-ot és az agydaganatokat is. Az esetek túlnyomó többsége (80%) enyhe koponyasérülésként osztályozható ("mild" TBI - mTBI), ami egy kedvezőbb prognózisra utal. Az enyhe koponyasérülés általánosan elfogadott definíciója a következő: Glasgow kóma skála érték (GCS) nagyobb mint 13 és az eszméletvesztés időtartama kevesebb mint 30 perc [219, 220]. Az enyhének nevezett sérülés ellenére, a betegek egy harmada tapasztal hosszabban fennálló kognitív vagy pszichés deficitet, ami viselkedési zavarokban is megnyilvánulhat. Gyakori tünet a depresszió és mint, "agyrázkódás utáni tünet együttes", akár a beteg egész életében megmaradhat, ami szociális elszigetelődéshez és munkaképesség csökkenéshez (például koncentráció hiánya miatt) vezethet [221].

A hosszan fennálló tünetekért felelős mechanizmusok, agyi elváltozások, egyenlőre nagy részt ismeretlenek. A legtöbb esetben a képalkotó vizsgálatok, mint CT, rutin MRI nem mutatnak elváltozásokat, ami az agy mikroszkopikus károsodására utal [222]. A rutin MRI képalkotáson túlmutató modern szekvenciák, mint a diffúziós tenzor képalkotás (DTI), szuszceptibilitás súlyozott képalkotás (SWI) és a nagy felbontású MRI képek volumen analízise lehetővé teszi az organikus elváltozások kimutatását a betegekben enyhe koponya sérülést követően is [223-225].

A fehér állományi diffúziós paraméterek, az általános vélekedés szerint, az agyi pályák strukturáltságával függnek össze, azaz az axonok és a myelin hüvelyek kompaktságával és irányultságával [226]. A DTI analízisből kinyerhető diffúziós paraméterek, mint a frakcionális anizotrópia (FA) és az átlagos diffúzió (MD) a fehér állományi strukturális károsodások érzékeny jelzői. Ennek megfelelően a DTI segítségével kimutatható a TBI során létrejövő axonok szakadása, károsodása, amit a maradandó tünetek kialakulásáért tartanak felelősnek
[227, 228]. Sőt, a DTI elég érzékeny a víz kompartmentekben bekövetkező változások kimutatásra, így az ödéma szubtípusok elkülönítésére [229].

A DTI mint érzékeny és objektív vizsgáló módszer számos mTBI-al foglalkozó tanulmányban megjelenik, azonban az eredmények sokszor ellentmondóak. Számos tanulmány FA csökkenést és MD emelkedést talált egészséges kontrollokhoz képest a fehér állományban, a sérülés után eltérő időközökkel [227, 228, 230]. Míg más kutatócsoportok emelkedett FA és csökkent MD értékeket mértek a fehér állományban pár nappal az enyhe sérülés után [231, 232].

Néhány követéses vizsgálat a DTI paraméterek részleges normalizálódását mutatta 3-6 hónappal a sérülés után [227, 232-234]. Más követéses tanulmány maradandó változásokat detektált a diffúziós paraméterekben [235]. A DTI paraméter változások és a traktográfiás eredmények összefüggésbe hozhatók a sérülés súlyosságával és a betegség kimenetellel, például, a maradandó pszichés vagy kognitív károsodással [236-238].

A diffúziós paraméter változások mellett, nem specifikus agyállományi térfogat csökkenést mutattak ki traumás agysérülésben nagyobb beteg populációt vizsgálva [239]. Az első tanulmányokban még manuális - vizuális morfometriás technikát alkalmazva számos agyterületben atrophiát találtak TBI-t követően. Például, volumen csökkenés volt a hippocampusban, fornixban, corpus callosumban, és az atrophiának megfelelően a liquor terek arányosan növekedtek [240-242].

A morfometriás eredmények is kapcsolatba hozhatók a sérülés súlyosságával és betegség kimenetellel [243, 244]. Az újabb volumetriás technika, az automatikus voxel alapú morfometria, lehetővé tette a teljes agy, illetve az agy egyes részeinek automatikus volumen elemzését. Ezek alapján, sérülést követően a cortex állománya csökkent és regionális különbségek és specifikus degeneratív folyamatok igazolódtak [245, 246].

A morfometriás vizsgálatok főleg a trauma késői következményeire koncentráltak, ezért az akut subakut szakaszban bekövetkező agyi volumen változásokról és azok dinamikájáról kevés adat áll rendelkezésre. Ezen belül, kevés megfigyeléssel rendelkezünk az enyhe sérülések hatására bekövetkező agyi volumen vesztésről [224, 247].

Az SWI egy érzékeny képalkotó módszer a diffúz agysérülésben előforduló mikrovérzések kimutatására [248]. Az SWI-vel detektált alacsony jelintenzitást mutató területek mennyiségének és lokalizációjának prognosztikai értéke van az agysérülést szenvedett betegek

esetében [249]. Ugyanakkor az enyhe sérülések esetében az SWI diagnosztikus értéke még nem tisztázott.

Összefoglalva, az előbb említett modern MRI módszerek segíthetik az mTBI objektív vizsgálatát. Azonban a DTI eredmények nem konzisztensek és kevéssé ismert a diffúziós paraméterek időbeli változása az enyhe sérülést követően. Az SWI-t illetve a volemtriás analízist csak ritkán alkalmazták enyhe koponyasérültek esetében.

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk DTI segítségével az akut szakban bekövetkező mikrostrukturális változásokat az agyszövetben enyhe agysérülést követően. A subakut szakban is történtek mérések, hogy lássuk normalizálódnak-e a kóros eltérést mutató paraméterek. Továbbá, volumetriás és SWI méréseket is alkalmaztuk az mTBI jellemzésére.

A vizsgálatot követéses rendszerben végeztük: az első mérés a sérülést követő 3 napon belül történt, míg a második mérés 1 hónappal a baleset után. A traumás csoportnak nemben és korban megfeleltethető, kontrol csoportot is bevontunk a vizsgálatokba, akiknél szintén egy hónap különbséggel elvégeztük az MRI vizsgálatokat.

Az esetleges különbségek kimutatására fél-automata, egész agyat vizsgáló, kiértékelő módszereket választottunk azért, hogy a módszerek a klinikumba könnyen átültethetőek legyenek.

A kiértékelés során a sérült csoportot a kontroll csoporthoz viszonyítottuk, sőt a csoportokon belüli esetleges változásokat is értékeltük.

14.2 Módszerek

Tizennégy beteg (5 nő) vett részt a vizsgálatokban megfelelő tájékoztatás és írásban történt beleegyezés után. Minden beteg enyhe, komplikációktól mentes, koponya traumát szenvedett. A beválogatási kritériumok a nemzetközileg elfogadott standardok alapján kerültek megállapításra [250, 251]: minden beteg esetében a GCS érték 15 volt, posttraumás amnézia kevesebb volt, mint 30 perc és a CT vizsgálat nem mutatott intracranialisan traumás eltérést. Kizárási kritériumok a következők voltak: ismert neurológiai vagy pszichiátriai betegség, alkoholizmus, drogfüggőség, korábbi dokumentált TBI vagy MRI vizsgálatot kizáró tényező. Minden beteg jobb kezes volt az Edinburgh kezességet vizsgáló teszt alapján [181].

A vizsgálatokban kontroll csoportot is alkalmaztunk, mely szintén 14 főből állt és egészséges önkéntesek alkották. A nemek eloszlása és az életkor átlaga megfelelt a beteg csoportnak. A kizárási kritériumokat a kontrol csoportban is figyelembe vettük. Az önkéntesek szintén megfelelő tájékoztatás után írásos beleegyezést adtak a vizsgálatba. A vizsgálatok elvégzését a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottsága engedélyezte. A beteg és kontrol csoportba tartozó egyének demográfiai jellemzőit a 6.táblázat tartalmazza.

6.táblázat. Demográfiai jelemzőket mutatja a táblázat az enyhe koponya traumát szenvedett betegek és a kontrol csoport esetében. Az adatok átlag \pm standard deviációként vannak feltüntetve.

Demográfiai jellemzők a koponya sérült és a kontrol csoportban								
	Betegek (n=14) Önkéntesek (n=14) (p-							
Kor (évek)								
Férfiak	34,3 ± 19,4 (20-72)	35 ± 19,6 (20-71)	0,94					
Nők	36 ± 18,6 (21-61)	37,2 ± 18,6 (21-58)	0,92					
Összesen	34,9 ± 18,4 (20-72)	35,8 ± 18,5 (20-71)	0,90					
Nők száma	5	5	1					
Iskolázottság (évek)	$13,4 \pm 2,2$	$13,8 \pm 2,5$	0,69					
Jobb kezes	14	14	1					

MRI vizsgálatok

Az első MRI vizsgálat az enyhe koponya sérülést követő 72 órán belül történt (átlagosan ~2 nap, 12-72 órás időtartam, amire a későbbiekben 72 óraként utalunk). A második vizsgálat 1 hónappal később történt (átlag: 35 nap, 28-43 napos időtartam, amire a későbbiekben 1 hónapként utalunk). A kontroll csoportot szintén két alkalommal vizsgáltuk hasonlóan 1 hónap eltéréssel (átlag: 30 nap, 27-36 napos időtartam). Az MRI vizsgálatok alatt az alanyok háton feküdtek a mágnesben és a fejük szivacs párnával volt rögzítve a tekercsen belül, hogy a fej mozgásokat minimalizáljuk a képalkotás alatt.

Az MRI vizsgálatokat Magnetom TIM Trio 3 Tesla (Siemens, Enlargen, Germany) készülékkel végeztük. Egy 12 csatornás standard fejtekercset alkalmaztunk az MR jel vételére, míg a

gerjesztés a testtekerccsel történt. A szekvencia beállításokat, amiket az SWI-hez, illetve a nagy felbontású T_1 és T_2 súlyozott képalkotáshoz használtunk, a 7.táblázat tartalmazza.

Szekvencia	3D gradiens echo SWI ⁵	T ₁ 3D MPRAGE ⁶	T ₂ turbo spin echo	
TR^{1}/TE^{2} (ms)	27/20	1900/3,41	6000/93	
TI^{3} (ms)	n.a.	900	n.a.	
Szeletek száma	72	160	30	
Szelet orientáció	Axialis	Axialis	Sagittalis	
Szelet vastagság (mm) Kitérítési szög (fok) Mátrix méret FOV ⁴ (mm ²) Vevő sávszélessége (Hz/pixel)	1.5 15 182 x 256 173 x 230 120	0.94 9 224 x 256 210 x 240 180	4 120 280 x 320 193 x 220 220	

7.táblázat MRI szekvenciák technikai részletei

¹Repetíciós idő, ²Echo idő, ³Inverziós idő, ⁴látó tér (field of view), ⁵Szuszceptibilitás súlyozott képalkotás, ⁶Magnetizáció előkészített, gyors gradiens echo

A diffúziós tenzor képalkotáshoz egy 2D, egy-gerjesztéses, diffúzió súlyozott, spin echo alapú EPI (echo planar imaging) szekvenciát használtunk. Összesen 20 irányban mértük a diffúziót b = 700 mm⁻² diffúzió súlyozással a teljes agyban. Továbbá 1 képsorozat készült, szintén a teljes agyról, diffúzió súlyozott gradiensek alkalmazása nélkül (b = 0 mm⁻²). A teljes mérési idő a DTI szekvenciánál 12 perc volt. A mérési paraméterek a következők voltak: TR/TE = 8500/90ms, szeletek száma = 60, FOV = 208x256 mm², mátrix méret = 208x256, vevő sávszélessége = 1563 Hz/pixel, átlagolások száma = 4.

SWI, T₁ és T₂ súlyozott képek kiértékelése

Az SWI képeken neuroradiológus szakképesítéssel rendelkező, radiológus szakorvos keresett mikrovérzéseknek megfelelő, alacsony jel intenzitást mutató területeket az agyállományon belül. Hasonlóan, traumás eltéréseket keresett a T_1 és T_2 súlyozott képeken.

Diffúziós tenzor képalkotás és a pálya-alapú térbeli statisztikai kiértékelés (Tract-Based Spatial Statistics; TBSS)

A diffúziós súlyozott képeket FMRIB Diffusion Toolbox [252] programcsomag segítségével értékeltük ki. Eddy-áram és mozgáskorrekciót is végrehajtottunk a diffúziós tenzor számítás előtt. A számításokat csak az agyszövetnek megfelelő képrészeken végeztük. Az automatikus agyszövet "extrakció"-hoz a Brain Extraction Tool-t alkalmaztuk, az "extrakció" pontosságát minden esetben manuálisan ellenőriztük/korrigáltuk [253]. Végül a DTIFit modult [252] használtuk a diffúziós paraméterek számításához. Így, FA és MD térképeket kaptunk a diffúzió súlyozott képekből [254].

A voxel szintű statisztikai analízist az MD és FA térképeken az FSL [252] keretprogramban található TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) statisztikai modullal végeztük [255]. Minden FA és MD térképből egy csoport átlagnak megfelelő FA és MD térképet hoztunk létre a fehér állományból. Az átlagolást egy standard virtuális térben végeztük, megfelelő térbeli normalizáció után. A csoportok közötti azonos időpontban gyűjtött adatokat, nem-parametrikus, kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, míg az egy csoporton belüli, két időpontban nyert, adatsoroknál, nem-parametrikus, egymintás t-próbát alkalmaztunk [256]. A statisztikai elemzést voxel szinten végeztük, a statisztikailag szignifikáns eltérést mutató területeket színkódoltuk. A szignifikancia szintet p<0,05-ben határoztuk meg.

Volumetriás kiértékelés

A nagy felbontású T₁ súlyozott képeket, a volemtriás kiértékelés elvégzésére, FreeSurfer képanalízist végző programba vittük (Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging). A volumetriás kiértékelés részleteit korábban már részletesen közölték [211, 257-264]. Összefoglalva, a kiértékelés a következő lépéseket tartalmazza: az agy szövet extrakciója [263], automata transzformáció a Talaraich térbe, subcorticalis fehér állomány és a corticalis illetve mély szürkeállomány szegmentációja [211, 259], intenzítás normalizáció [265], szürke és fehér állomány határok kijelölése mozaik módszerrel, automatikus hely korrekció [264, 266], szürke/fehér állományi illetve agyszövet/liquor tér határok megállapítása a legnagyobb intenzitás különbségek alapján [257, 258, 267]. A nyers képek transzformációjának minden lépését ellenőriztük és ha a transzformáció/szegmentáció nem volt megfelelő, akkor azt manuálisan korrigáltuk. A következő agyterületek térfogatait számítottuk ki további elemzésre:

corticalis szürke állomány, fehérállomány, corpus callosum, oldal kamrák, összes liquor volumen, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, thalamus, nucleus acumbens.

A csoportok közötti azonos időpontban gyűjtött adatokat kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze, míg az egy csoporton belüli, két időpontban nyert adatsoroknál, egymintás t-próbát alkalmaztunk.

Az agyi volumenekben 1 hónap alatt bekövetkező esetleges változásokat a nagy felbontású T_1 súlyozott képeken az FSL [252] SIENA [253] moduljával jelenítettük meg. Először a két időpont közötti agyi régiók volumen változásait határoztuk meg mindkét vizsgálati csoportban. Ezt követően minden alanynál az 1 hónapos különbséggel készült képeken a szöveti elmozdulást detektáltuk és a standard MNI152 térbe transzformáltuk. A szöveti elmozdulást mutató részeket a standard agyi képekre vetítettük [268].

14.3 Eredmények

SWI, T₁ és T₂ súlyozott képek

Traumával összefüggésbe hozható elváltozások nem ábrázolódtak a T_1 és a T_2 súlyozott képeken. Az SWI képek alapján sem a kontrol sem a traumás csoportban nem volt mikrovérzésre utaló hypointenzitás.

Diffúziós változások 1 hónap alatt a traumás csoportban

A traumás beteg csoportban szignifikáns FA és MD változásokat tapasztaltunk (p<0,05) a TBSS analízis alapján, amikor az akut (72 óra) és az 1 hónapos FA és MD térképeket hasonlítottuk össze. Az FA alacsonyabb, míg az MD magasabb volt a 72 órás képeken az 1 hónapos képekhez viszonyítva (50.ábra; 8.táblázat). Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz, melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA magasabb 72 óránál, mint az 1 hónapos képeken és, hasonlóan, az MD alacsonyabb 72 óránál, mint az 1 hónapos képeken) nem találtunk változást mutató voxeleket. A kontrol csoportban sem az MD, sem az FA nem mutatott szignifikáns változást.



50.ábra. A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás csoportban. A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik (p<0,05). A frakcionális anizotrópia (FA) csökkent, az átlagos diffúzió (MD) növekedett, amikor a 72 órás képeket hasonlítottuk az 1 hónapos képekhez. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi "csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm.

A trauma után 72 órával a diffúziós értékek a kontrol csoporthoz viszonyítva

A traumás csoportban a sérülés után 72 órával az FA értékek szignifikánsan kisebbek, míg az MD értékek szignifikánsan nagyobbak a kontrol csoport első mérési eredményeihez képest (9.táblázat). A különbséget mutató voxelek elhelyezkedése a 51.ábrán látható. Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA a traumás csoportban magasabb, mint a kontrol csoportban és, hasonlóan, az MD alacsonyabb a traumás csoportban, mint a kontrol csoportban) nem találtunk változást mutató voxeleket.

8.táblázat TBSS által kimutatott különbségek a traumás csoportban a két mérési időpont között. FA = frakcionális anizotrópia (mértékegység nélkül), MD = átlagos diffúzió (x10⁻⁴mm²s⁻¹).

	Az eltérést mutató vo	p-érték		
	72 óra	1 hónap	_	
FA	0,5653	0,5883	0,041	
MD	8,12	7,7	0,032	

9.táblázat TBSS által kimutatott különbségek a traumás és a kontrol csoport között azonos időpontokban. FA = frakcionális anizotrópia (mértékegység nélkül), MD = átlagos diffúzió $(x10^{-4}mm^2s^{-1})$, p-érték az azonosított voxelek között a legmagasabb érték.

	Az eltérést mutató v mTBI	p-érték		
FA 72 óra	0,4994	0,548	0,01	
FA 1 hónap	0,5541	0,612	0,045	
MD 72 óra	7,9	0,005		
MD 1 hónap (nincsenek eltérő voxelek!)	ónap (nincsenek			



51.ábra A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás és a kontrol csoportot összehasonlítva az első mérési időpontban (traumás csoport esetében 72 órával a sérülés után). A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik (p<0,05). A frakcionális anizotrópia (FA) kisebb, az átlagos diffúzió (MD) nagyobb a traumás csoportban a kontrol csoporthoz képest. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi "csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm.

A trauma után 1 hónappal a diffúziós értékek a kontrol csoporthoz viszonyítva

A traumás csoportban a sérülés után 1 hónappal az FA értékek még mindig szignifikánsan kisebbek, mint a kontrol csoportban. Azonban, az MD értékek már nem mutatnak szignifikáns különbséget a kontrol csoport 1 hónapos mérési eredményeihez képest (9.táblázat). Az FA különbséget mutató voxelek kiterjedtsége jóval kisebb (52.ábra) és az FA különbséghez tartozó p-érték nagyobb (azaz a szignifikancia mértéke kisebb). Az ellenkező irányú összehasonlításnál (azaz melyek azok a voxelek, amelyeknél az FA a traumás csoportban magasabb, mint a

kontrol csoportban és, hasonlóan, az MD alacsonyabb a traumás csoportban, mint a kontrol csoportban) nem találtunk változást mutató voxeleket.



52.ábra A TBSS analízis eredménye látszik a képeken a traumás és a kontrol csoportot összehasonlítva a második mérési időpontban (traumás csoport esetében 1 hónappal a sérülés után, kontrol csoportnál 1 hónappal az első mérés után). A piros-sárga pixelek a statisztikailag szignifikáns változást mutató voxeleket jelölik (p<0,05). A frakcionális anizotrópia (FA) kisebb a traumás csoportban a kontrol csoporthoz képest. Az eltérést mutató voxelek kiterjedtsége jóval kisebb, ha képeket az 51.ábrával összehasonlítjuk. Az átlagos diffúzió (MD) már nem mutat különbséget a traumás és a kontrol csoport között. A képek hátterét a szürke skálás FA térképek adják. A szignifikáns változást mutató piros-sárga voxeleket megvastagítottuk a normál fehér állományi, átlagos hálózatban (fehér állományi "csontvázkép"), melyet a zöld pixelek jelölnek. A képeket a radiológiai konvencióknak megfelelően mutatjuk: a képen a bal oldal a betegben a jobb oldalnak felel meg. Az MNI152 standard térben elhelyezett képek koordinátái a következők: x = 0mm, y = 10mm, z = 22mm.

Volumetriás szegmentáció FreeSurfer programmal

Szignifikáns különbségeket (p<0,05) találtunk a corticalis szürkeállomány, az agykamrák és az extracerebrális liquor tér volumenében a traumás csoportban, amikor a sérülés utáni 72 órás és az 1 hónapos adatokat hasonlítottuk össze. A corticalis szürkeállomány 72 órával a sérülés után nagyobb volumenűnek mutatkozott, mint az 1 hónapos vizsgálaton. Az agykamrák (főleg az oldalkamra) és az extracerebrális liquor tér kisebb volt a sérülés után 72 órával, mint az 1 hónapos vizsgálaton. A többi vizsgált agyi területben, fehér állomány, hippocampus, amygdala, pallidum, nucleus caudatus, nucleus acumbens, thalamus, nem találtunk szignifikáns volumen változást. Egy hónap alatt a corticális szürkeállomány volumene átlagosan 1,02%-al csökkent, míg az agykamrák mérete átlagosan 3,4%-al növekedett. A kontrol csoportban nem tudtunk volumen változást kimutatni. A 10.táblázat mutatja az 1 hónap alatt bekövetkező agyi volumen változásokat a traumás és a kontrol csoportban.

A traumás és a kontrol csoportok agyi volumeneinek az összehasonlítását is elvégeztük, azonban nem sikerült különbséget kimutatni sem a 72 órás időpontban sem az 1 hónapos időpontban a traumás és a kontrol csoport között.

	mT	BI		Kontrol			
	72óra	1 hónap	p ^a	Első mérés	1 hónap	p ^a	
Corticalis szürke állomány	474917 ±69264	470068 ±65550	0,029	479175 ±52835	478777 ±51015	0,44	
Agykamrák	20198 ± 16545	20882 ± 16830	0,023	20860 ± 16443	20920 ± 16151	0,38	
Oldalkamra Extra-	16857 ± 14736	17558 ±15075	0,007	17160 ± 14800	17212 ± 14717	0,34	
cerebrális liquor tér	1402 ±572	1466 ±597	0,013	1436 ±315	1444 ±300	0,3	

10.táblázat Agyi volumen változások 1 hónap alatt a traumás és a kontrol csoportban. A volumen értékek µl-ben vannak feltüntetve. Az átlagok illetve a hozzájuk tartozó standard deviáció látható. ^aegymintás (páros) t-próba

Volumetriás változások megjelenítése FSL SIENA programmal

A szövet határok elmozdulásának elemzésénél, szignifikáns kifelé irányuló elmozdulás mutatkozott a III. kamra és az oldalkamra laterális falainál, a traumás csoportban, a sérülés után 1 hónappal (53.ábra). Ellenkező irányú elmozdulást a traumás csoportban nem tudtunk kimutatni. A kontrol csoportban, sem kifelé, sem befelé irányuló szövet elmozdulás nem volt észlelhető.



53.ábra Voxel alapú SIENA csoport elemzés a traumás betegekben. A kék pixelek szignifikáns (p<0,05) kifelé irányuló szöveti elmozdulást jeleznek 1 hónap alatt. A bemutatott agyszeletek koordinátái az MNI152 térben: x = -14, y = -18, z = 20.

14.4 Megbeszélés

Jelen tanulmány kimutatta, hogy enyhe koponya sérülésben is strukturális változások következnek be az agyban, melyek a sérülés után 72 órával detektálhatók és 1 hónappal a sérülés után is kimutathatók DTI-vel és volumetriás analízissel. Eredményeink alapján, a még enyhe sérülés is károsodást okoz az agyban, azonban ennek maradandósága, illetve az agy regenerációs képessége ebben az esetben még nem tisztázott.

Diffúziós tenzor képalkotás

A DTI analízis által meghatározott FA és MD értékek a traumás csoportban a sérülés után 72 órával szignifikáns különbségeket mutattak a kontrol csoporthoz képest. Enyhe koponya sérültekben csökkent FA és emelkedett MD értékeket találtunk. Egy hónappal a sérülés után, egyes fehér állományi régiókban az FA értékek a traumás csoportban még mindig szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a kontrol csoportban. Azonban az FA különbséget mutató fehér állományi régiók kiterjedtsége jelentősen csökkent. Ennek megfelelően a szignifikancia szint is csökkent, amikor az FA értékeket a kontrol csoport értékeihez hasonlítottuk. Az MD értékben 1 hónappal a sérülés már nem lehetett különbséget kimutatni a traumás és kontrol csoport között. A kontrol csoportban a diffúziós paraméterek nem változtak 1 hónap alatt. A változások összefoglalását az 54.ábra mutatja.



54.ábra A frakcionális anizotrópia (FA) és átlagos diffúzió (MD) változásait mutatja az ábra az enyhe koponya sérült (mTBI) és a kontrol csoportban, két mérési időpontban.

dc_1396_17

Ezekből az eredményekből leszűrhető, hogy még enyhe sérülés után is, DTI-vel kimutatható strukturális változások következnek be az agyban, melyek 1 hónap alatt részlegesen normalizálódni látszanak.

Azonban, a DTI paraméter változások mögött meghúzódó mechanizmusok egyenlőre csak spekulációk tárgyát képezhetik. A DTI paramétereket komplex szöveti változások befolyásolhatják: axon/myelin pathológiás folyamatok, víz molekulák kötöttségi állapotának változása egy esetleges ödémás folyamatban, illetve irreverzibilis folymatok, mint a sejt elhalás. A tanulmányok nagy része a koponya traumában látott FA csökkenést és MD emelkedést a fehér állományi szöveti integritás csökkenésével magyarázza. Axonális megszakadás, myelin hüvely dezintegráció jöhet létre a fehér állományi pályákra ható nyíró erők miatt [227, 228, 236]. Más tanulmányok az előbb említett diffúziós változások ellenkezőjét találták az enyhe koponyasérülés utáni subakut szakaszban: az FA emelkedett, míg az MD csökkent [231, 232, 269]. Az ilyen irányú diffúziós változásokra magyarázat lehet, hogy cytotoxikus ödéma következik be a membrán ion csatornák diszfunkciója miatt és az intracelluláris tér duzzadása által csökken a diffúzió [229, 270, 271]. A DTI paraméter változások az előbb említett két ellentétes hatású mechanizmus (dezintegráció és cytotoxikus ödéma) eredőjét tükrözhetik. A két eltérő hatású mechanizmus eredője pedig függhet a sérülés után eltelt időtől, a sérülés jellegétől és a nyíró erők irányától [272].

Egy másik tanulmányban, ugyanazon betegen belül, enyhe koponya sérülés után FA emelkedést és FA csökkenést is detektáltak térben egymástól elkülönült agyi régiókban [273]. Jelen tanulmányunkban hasonló, két irányú változást nem találtunk, különbség lehet a sérülés után a mérések időzítése.

Az MD értékek normalizálódása 1 hónap után az akutan kialakuló ödéma felszívódásával magyarázható, ugyanis a trauma után az ödéma fokozatosan csökken, ahogy azt más tanulmányokban kimutatták [274, 275]. Érdekes eredmény, hogy az MD normalizálódása mellett, az FA eltérések továbbra is kimutathatók 1 hónappal a sérülés után. Az FA változásokat néhányan kevésbé érzékenynek gondolják, mivel az FA nagyobb variabilitást mutat az emberek között, mint az MD [276]. Ezt a feltevést a tanulmányunk eredményei nem támogatják. Elképzelhető, hogy az FA az enyhe koponya sérülésben érzékenyebb paraméter, mint az MD. Az FA eltérések perzisztálását, úgy lehetne magyarázni, hogy lokálisan az ödéma

már felszívódhatott (MD normalizálódott), azonban a fehérállományi pályák reintegrációja még nem vált teljessé.

Volumetriás eltérések enyhe koponya sérülésben

A szürke állomány szignifikáns csökkenését és evvel párhuzamosan a liquor terek szignifikáns növekedést tapasztaltuk 1 hónappal a sérülés után; az akut szakban nyert volumetriás adatokhoz képest. Ezek a változások egyszerre jelenthetik az akut szakban fellépő ödéma megszűnését és a szöveti volumen vesztést, azaz agyi atrophiát. Azért, hogy eldönthessük, hogy a két mechanizmus közül melyik játszik inkább szerepet a tapasztalt volumen csökkenésben, a kontrol csoporthoz hasonlítottuk mindkét mérési időpontban a koponya sérült csoportban mért agyi volumeneket. Azonban nem sikerült szignifikáns különbséget kimutatni egyik mérési időpontban sem a sérült és a kontrol csoport között. A sikertelenség magyarázata a nagy egyéni variabilitás az agyi volumeneket illetően, és evvel együtt az alacsony elemszám az egyes csoportokban. Hasonló, variabilitásból eredő kiértékelési nehézségeket más volumetriás tanulmányokban is tapasztaltak [224]. Mindazonáltal, a traumás csoportban megfigyelt volumen változások felvetik további vizsgálatok szükségességét nagyobb elemszámú csoportokon.

Mind a traumában tapasztalt agy duzzadás, mind a következményes agyi atróphia, korrelál a sérülés súlyosságával és a betegség kimenetellel [224, 243, 275, 277, 278]. Ezeknek az eredményeknek megfelelően, a kimutatott volumen változásoknak az akut és a szubakut időszak között prognosztikai jelentősége lehet a betegség kimenetelét illetően. A tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy az oldal kamrákban bekövetkező volumen változásokat érdemes nyomon követni a prognózis becslés tekintetében, hiszen ezek mutatták a legnagyobb volumen eltérést az akut és a szubakut mérési adatokat összehasonlítva.

Szuszceptibilitás súlyozott képalkotás

Az SWI rendkívül érzékeny a súlyos és középsúlyos koponya sérülésekben a mikrovérzések kimutatására az agyon belül [279], azonban enyhe koponya sérülteknél csak ritkán figyelhető meg SWI-vel kimutatható lézió [280]. Így nem meglepő, hogy az általunk vizsgálat enyhe koponyasérülést szenvedett beteg csoportban nem volt SWI-vel detektálható lézió. Ennek megfelelően az SWI az enyhe koponya sérülteket tovább osztályozhatja, mikrovérzés negatív és

pozitív esetekre. Az utóbbi feltételezhetően rosszabb prognózisra utal. Az SWI pozitív esetekben a mikrovérzések a DTI eredményeket is megzavarhatják. Jelen tanulmányban azonban ilyen zavaró tényező nem volt a DTI kiértékelésnél.

A tanulmányunk egyik gyenge pontja, hogy kevés alany tartozott az egyes vizsgálati csoportokba. Így, a nagyobb variabilitást mutató volumetriás paraméterekben nem tudtunk szignifikáns különbséget kimutatni a traumás és egészséges csoportok között. Jóval nagyobb beteg és kontrol populáció szükséges a hasonló változások kimutatásához [281]. Ennek megfelelően a volumen változások iránya (korai duzzadás vagy atróphia) nem meghatározható a vizsgálatainkból.

A másik technikai gyengesége a tanulmánynak a DTI módszerből fakad, ugyanis az alkalmazott modell a pályák kereszteződését, egyesülését valószínűleg nem kezeli konzisztensen [282]. Az ilyen jellegű fehér állományi struktúra változások kimutatásának, éppen a traumás esetekben lenne jelentősége, ugyanis ezek a régiók eltérően viselkedhetnek a fellépő nyíró erők hatására.

Összefoglalva, ismereteink szerint, ez az első tanulmány, ami jelentős FA és MD eltéréseket mutatott ki követéses vizsgálatok során enyhe koponya trauma akut és subakut szakaszában. A diffúziós változásokkal együtt szignifikáns agyi volumen változások is kimutathatóak enyhe koponya sérülésben. A kimutatott FA eltérések a sérülést követően 1 hónappal, igaz kisebb mértékben, de perzisztáltak. Az eredményekből leszűrhető, hogy a még enyhének nevezett koponya sérülés is strukturális károsodást okoz az agyban (lásd perzisztáló FA változások), mely irreverziblis is lehet, amennyiben a volumetriás eltéréseket nem az ödéma csökkenése, hanem egy agyi atróphia magyarázza.

A kimutatott változások dinamikája alapján a DTI és a volumetriás vizsgálatoknál a mérés időzítésének kulcs szerepe lehet, ha az adatainkat más tanulmányok eredményeivel szeretnénk összevetni.

15.Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

15.1 Bevezető

A traumás agykárosodás (TBI) világszerte népegészségügyi problémát jelent [283]. A diffúz axonális károsodás (DAI) az egyik alapvető pathológiai komponense a traumás agykárosodásnak. A DAI súlyossága nagy mértékben meghatározza betegség kimenetelt [284]. Azonban a DAI sok esetben csak mikroszkópikus változásokat okoz, amik standard képalkotó vizsgálatokkal nem mutathatók ki.

A szuszceptibilitás súlyozott képalkotást (SWI) egyre gyakrabban alkalmazzák TBI-t szenvedett betegekben [225], ugyanis a szekvencia rendkívül érzékeny a DAI-ban is előforduló mikrovérzések (traumatic microbleed - TMB) kimutatására [285]. Az SWI szekvencia egy nagy felbontású, 3D gradiens echo típusú, T₂* súlyozott szekvencia, ami mind a fázis mind a magnitúdó képek információit felhasználja. Erős kontrasztot tud generálni az eltérő mágneses szuszceptibilitást mutató szövetek között, így például, a vérzéses elváltozásokat felnagyítja és jelmentes területként mutatja [225]. Más képalkotó modalitások, mint CT, T₂ vagy T₂* súlyozott MRI vagy FLAIR-MRI szintén képesek kimutatni az apróbb vérzéseket a DAI-ban, azonban az érzékenységük kisebb, mint az SWI-nek [286-289]. Az SWI segítségével a DAI-t elszenvedett betegek két részre oszthatók: TMB pozitív és TMB negatív. Ennek a felosztásnak klinikai jelentősége lehet a betegség kimenetelt illetően [42, 290]. Sőt, a TMB-k további jellemzése, azaz elhelyezkedésük, számuk, típusuk, volumenük összefüggésbe hozható a sérülés súlyosságával és a betegség kimenetellel [249, 288, 289, 291-295].

Más MRI módszerek, mint például a diffúzió súlyozott képalkotás (DWI) szintén megfelelően mutatják az axonális károsodást, azonban a DWI érzékenysége jóval alacsonyabb, ezért általában csoport analízis szükséges megfelelő statisztikai módszerek alkalmazásával [296]. Evvel ellentétben az SWI könnyen alkalmazható egy beteg esetében is: a TMB kiterjedtsége, száma, anatómia eloszlása könnyen meghatározható.

Az SWI könnyű alkalmazhatósága ellenére az irodalomban nincs konszenzus az SWI optimális alkalmazását illetően. A tanulmányok egyetértenek abban, hogy kapcsolat áll fenn az SWI-vel detektált TMB és a sérülés súlyosság/betegség kimenetel között, azonban a tanulmányok konkrét eredményei a heterogenitásuk miatt nehezen összevethetők. Alapvető különbségek vannak a vizsgált populáció méretében, a sérülés súlyosságában, az alkalmazott képalkotási módszerben és a TMB definíciójában is.

Ezeken felül alapvető különbség a tanulmányok között az, hogy a képalkotás és a sérülés között eltelt idő igen változó hosszúságú, ami napokat, éveket jelenthet [288, 289].

Ha a mikrovérzések nem statikusak, hanem időben változóak (például kiterjedtségben, elhelyezkedésben, lézió számban, stb.), akkor a jellemzőikből levont következtetések a klinikummal összevetve valószínűleg nem minden esetben konzisztensek. Összesen két tanulmányt ismerünk csak az irodalomból, amik a TMB változását követték a krónikus szakban, hónapokkal évekkel a sérülés után. Végső soron a TMB csökkent láthatóságát találták, valószínűleg a haemosiderin felszívódása miatt [297].

Figyelembe véve, hogy a TBI az akut időszakban számos pathofiziológiás folyamatot indít el, a TMB valószínűleg szintén változik az akut szakban.

A tanulmányunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a feltételezhető TMB változásokat a sérülés akut szakaszában SWI követéses vizsgálatokkal.

15.2 Módszerek

A vizsgálatokba 5 db koponya sérült beteget sikerült beválogatni prospektív módon a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján. Olyan betegek kerültek a tanulmányba, akik súlyos vagy középsúlyos koponya sérültek voltak (GCS<14), de a CT felvételeken, esetleges pontszerű vérzést leszámítva, nem rendelkeztek kiterjedt intracranialis haematomával. Kizárási kritériumok a következők voltak: 50 év feletti életkor, korábbi dokumentált TBI, bármilyen neurológiai vagy pszichiátriai betegség, nem kezelt hypertonia, diabetes, dohányzás, antikoaguláns kezelés, bármilyen kontraindikációja az MRI elvégzésének az akut szakban. A betegek klinikai adatai a 11.táblázatban láthatók. A súlyos koponyasérült betegek a sérülés után 24 órán belül alacsony molekula súlyú heparin adásában részesültek a trombózis prophylaxis miatt, a megfelelő neurointenzív terápiás protokoll szerint [298]. A klinikai kimenetelt egy

neuropszichológus mérte 6 hónappal a sérülés után a kiterjesztett Glasgow kimeneteli skála segítségével (Extended Glasgow Outcome Score – GOS-E) [299].

Az MRI vizsgálatokat (T_1 , T_2 és SWI) a sérülést követően 24 órán belül, illetve egy héttel később is elvégeztük. A MRI készülék egy 3 Teslás Magnetom TIM Trio (Siemens, Enlargen, Germany) volt, és egy 12 csatornás standard fejtekercset alkalmaztunk az MR jel vételére, míg a gerjesztés a testtekerccsel történt. A mérési szekvenciák technikai részleteit a 12.táblázat tartalmazza. dc_1396_17

11.táblázat . Demográfiai	, klinikai adatok.	A táblázat muta	itja továbbá a	mikrovérzések	jellemzőit.
---------------------------	--------------------	-----------------	----------------	---------------	-------------

Beteg	Kor	Nem	GCS ¹	6 hónap	Kísérő trauma	EVD ²	Craniec-	MRI id	eje	TMB ³	száma	TMB	volumen (voxel)
#	(év)			GOS-E			tomia	Első	Második	Első	Második	Első	Második (⁴)
1	33	F	6	5	pulmonáris contusio	1 nap	-	23 h	7 nap	26	21	458	684 (x1.49)
2	36	Ν	11	7	Gerinctörés	-	-	6 h	7 nap	14	11	392	1184 (x3.02)
3	20	F	3	4	sacrum törés maxillofacialis törések	1 nap	3 nap	20 h	8 nap	55	55	4355	4580 (x1.051)
4	37	F	13	8	pulmonáris contusio	-	-	18 h	8 nap	5	5	176	160 (x0.909)
5	49	F	8	8	maxillofacialis törések	1 nap	-	6 h	9 nap	0	0	0	0

¹GCS érték a felvételkor; ²Külső kamrai drainage; ³Traumás mikrovérzés; ⁴volumen változás nagysága az első és a második mérés között

Szekvencia	3D gradiens echo SWI ⁵	T ₁ 3D MPRAGE ⁶	T ₂ turbo spin echo
TR^{1}/TE^{2} (ms)	27/20	1900/3,41	6000/93
TI^{3} (ms)	n.a.	900	n.a.
Szeletek száma	72	160	30
Szelet orientáció	Axialis	Axialis	Sagittalis
Szelet vastagság (mm) Kitérítési szög (fok) Mátrix méret FOV ⁴ (mm ²) Vevő sávszélessége (Hz/pixel)	1.5 15 182 x 256 173 x 230 120	0.94 9 224 x 256 210 x 240 180	4 120 280 x 320 193 x 220 220

12.táblázat MRI szekvenciák technikai részletei.

¹Repetíciós idő, ²Echo idő, ³Inverziós idő, ⁴látó tér (field of view), ⁵Szuszceptibilitás súlyozott képalkotás, ⁶Magnetizáció előkészített, gyors gradiens echo szekvencia

A TMB léziókat mindkét mérési időpontban, két független, neuroradiológiai szakképesítéssel rendelkező, radiológus (továbbiakban vizsgálók) azonosította, akik nem ismerték a klinikai adatokat. A TMB léziók jellemzői a következők voltak: pontszerű vagy ovoid hypointezítás az SWI képeken a fehér állományban vagy a szürke-fehér állomány határán, ami nem felelt meg érátmetszetnek vagy artefaktnak. Annak érdekében, hogy a TMB léziók azonosítása még pontosabb legyen, illetve, hogy az anatómiai elhelyezkedés egyértelmű legyen, a T₁ és a T₂ súlyozott, nagy felbontású képeket az SWI képekhez regisztráltuk FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT, FSL, FMRIB's Software Library, www.fmrib.ox.ac.uk/fsl, Oxford, UK) segítségével[300]. Azok a TMB léziók kerültek csak bele a végső analízisbe, amelyeket mindkét vizsgáló azonosított. A contúziós vérzések melletti illetve a levegő tartalmú melléküregekkel szomszédos, valószínűleg fals TMB léziók nem kerültek bele az analízisbe.

Az összes TMB volument manuálisan határozta meg mindkét vizsgáló az FSL FMRIB's Software Library (Manual Tracing Tool, <u>www.fmrib.ox.ac.uk/fsl.</u> Oxford, UK) segítségével [252]. A bemutatott eredmény a teljes agyban mért, két vizsgáló által meghatározott TMB volumenek átlaga. Azért, hogy a manuális TMB volumenbecslés megbízhatóságát ellenőrizzük, minden TMB volument a vizsgálók kétszer határoztak meg. Majd a vizsgálók közötti

(interobserver variáció) és az azonos vizsgáló által meghatározott 2 eredmény közötti (intraobserver variáció) korrelációt kiszámítottuk MedCalc statisztikai software segítségével (MedCalc v.15.4, Ostend, Belgium) [301].

A két különböző mérési időpontban nyert MRI képeket, amik azonos orientációban és pozícióban készültek, szintén a fent említett FLIRT algoritmussal regisztráltuk egymáshoz, hogy a TMB léziók összehasonlíthatóak legyenek. Az első időpontban készült képeken a TMB léziók változása (zsugorodás, növekedés, összefolyás, fragmentáció vagy eltűnés) nyomon követhető volt a kép koordináták alapján a képek regisztrációja után. Azokat a változásokat vettük csak figyelembe, amire mindkét vizsgáló rámutatott. A második időpontban készült SWI képeken új TMB léziókat is kerestek a vizsgálók. A vizsgálók hasonló változásokat kerestek a T_1 és a T_2 súlyozott képeken és a CT felvételeken is.

15.3 Eredmények

TMB léziót az 5 betegből 4-nél sikerült találnunk (11.táblázatban az első 4 beteg). Az 1 hét különbséggel készült képeken, egyértelmű TMB lézió növekedést, összefolyást 3 betegben sikerült azonosítani (11.táblázatban az első 3 beteg). Ezek a TMB lézió változások a splenium corporis callosi-ban, a corona radiataban vagy a subcorticalis fehér állományban voltak megfigyelhetők (55.ábra). Új TMB léziók kialakulást vagy korábbi léziók eltűnését nem tudtuk detektálni a sérülés után 1 héttel készült képeken, azaz az 1 napos SWI képeken látható volt már az összes lézió és ezek egyike sem tűnt el 1 hét alatt. A TMB pozitív 4 beteg esetében voltak olyan léziók is, amik 1 hét alatt nem mutattak változást (56.ábra).

A TMB léziók száma 3-as 4-es beteg esetében változatlan volt, míg az 1-es 2-es beteg esetében a lézió szám csökkent az összefolyások miatt (11.táblázat). A TMB léziók volumene az 1-es 2es beteg esetében jelentősen növekedett: 1,5-szeres, illetve 3-szoros változás volt megfigyelhető. A 3-as 4-es beteg esetében a TMB léziók volumene nem növekedett (11.táblázat).

A T_1 és a T_2 súlyozott képeken a TMB léziókkal összefüggésben diszkrét jel intenzítás változások voltak megfigyelhetőek a sérülés után 1 héttel, azonban a T_1 és a T_2 súlyozott képek nem tudták az SWI képeken látható változásokat megjeleníteni. Hasonlóan, a CT képeken sem volt látható változás, ha a TMB lézió egyáltalán látható volt a CT képen.

A vizsgálók közötti, és egy vizsgálón belül a megismételt mérések közötti korreláció meghaladta a 0.98-at.



55.ábra. Traumás mikrovérzés (TMB) lézió változások első héten. az A léziók összefolyása és növekedése jól megfigyelhető a 11.táblázatban szereplő első három beteg esetében. Minden beteg esetében a téglalap alakú terület nagyítása is látható a képek jobb alsó sarkában a változások jobb szemléltetésére. A téglalap alakú területek egy betegen belül azonos anatómiai területeket jelölnek a regisztrált képeken. A nem regisztrált képeken (pl.: CT felvételek) viszont csak a kijelölt régióval legjobban kongruáló területek kerültek kijelölésre. Az első beteg esetében a splenium corporis callosi bal felében figyelhető meg a TMB léziók összefolyása, növekedése. A második beteg hasonló változásokat mutat, szintén a splenium corporis callosi-ban. A harmadik beteg esetében a TMB léziók növekedése látszik a bal oldalon, hátul a corona radiataban. A bal oldalon frontalisan látható hypointenzítások a 3.-ik beteg esetében, amik csak az 1 hetes SWI képeken látszanak, a kamra drain helyének felelnek meg és nem kerültek bele a kiértékelésbe.



56.ábra A képeken a változást nem mutató traumás mikrovérzések (TMB) ábrázolódnak. Minden beteg esetében a téglalap alakú terület nagyítása is látható a képek jobb alsó sarkában, így jobban megfigyelhető, hogy változás nem következett be a TMB léziókban. A téglalap alakú területek egy betegen belül azonos anatómiai területeket jelölnek a regisztrált képeken. A nem regisztrált képeken (pl.: CT felvételek) viszont csak a kijelölt régióval legjobban kongruáló területek kerültek kijelölésre.

15.4 Megbeszélés

A tanulmányunk bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy a TMB léziók az SWI képeken változást mutatnak a koponyasérülés akut szakaszában. Új TMB léziók nem alakultak ki és meglévő TMB léziók nem tűntek el az első mérést követően. A meglévő TMB léziók egy része viszont növekedésen, összefolyáson ment keresztül az első héten a sérülés után. Ezek a változások a TMB léziók számában és volumenében is megnyilvánultak (11.táblázat). A CT és a T_1 , T_2 súlyozott képek hasonló változásokat nem tudtak kimutatni. A jelen tanulmány eredményeiből

a TMB változások előfordulásának gyakorisága nem megállapítható az alacsony esetszám miatt. Azonban a változások lehetőségével az SWI tanulmányokban mindenképpen számolni.

A legfontosabb következtetés, ami a tanulmány eredményeiből leszűrhető, hogy a koponya sérülések vizsgálatánál az SWI képalkotás időzítésének kulcs szerepe van. Főleg, ha a betegség kimenetelét vagy a sérülés súlyosságát a TMB léziók számával, volumenével akarjuk jellemezni. A 4 TMB pozitív betegből, 2 beteg lézió száma csökkent 1 hét alatt. Az összefolyások és lézió növekedések miatt a TMB léziók volumene növekedett, akár háromszoros értékre is 1 hét alatt. Azaz, sem a lézió szám, sem a lézió volumen nem tekinthető konstansnak a sérülés akut szakaszában. Így, vagy követni kell a TMB léziók változásait, vagy az SWI optimális idejét kell meghatározni a sérülés után, amikor a léziók már nem mutatnak számottevő változást. Nemrég megjelent tanulmányok jelentős összefüggést tudtak kimutatni a léziók száma és a klinikai paraméterek között, azonban a tanulmányok eredményei még konzisztensebbek lennének, ha azonos idővel a sérülés után készült volna az SWI [292, 295, 302]. Mindazonáltal, figyelembe kell venni azt is, hogy ha az SWI túl késői időpontban készül a sérüléshez képest, akkor a léziók egy része a haemosiderin felszívódása miatt kevéssé kimutatható [297, 303].

A TMB léziók változására magyarázat lehet, hogy a DAI-hoz kapcsolt mikrovérzések nem komplettek az akut szakaszban a sérülés után, és a DAI-val együtt egy komplex degradációs folyamat részének tekinthető, ami időben elhúzódóan következik be [304].

Lokálisan az antitrombotikus és trombotikus folyamatok időben változhatnak az enzimatikus degradáció alatt. Mindazonáltal, nem minden gócban volt megfigyelhető lézió változás. Így, elképzelhető az is, hogy a degradációs folyamat mellett, a predilekciós helyeken az agyödéma okozta duzzadás, mikroelmozdulás újabb érsérülést és mikrovérzést tud generálni.

Egy hosszú távú követéssel rendelkező tanulmányban, a stroke-on átesett betegek mikrovérzéseinek progresszióját a vérnyomás ingadozásához, variabilitásához kapcsolták [305]. Hasonló mechanizmus a traumás agysérülést követően is elképzelhető a TMB léziók progressziójának hátteréül. Másik magyarázat lehet a léziók progressziójára a perfúzió lokális változása az agy egyes régión belül [306]. A jövőben, az SWI kombinált, perfúziós MRI vizsgálatok talán alátámaszthatják ezeket az elképzeléseket.

Tanulmányunkban egyik beteg sem részesült anticoaguláns kezelésben a sérülés előtt. Az 1-es, 3-as és 5-ös súlyos koponyasérült beteg, a neurointenzív terápiás protokollnak megfelelően

[298], trombózist megelőzendő, alacsony molekula súlyú heparin terápiát kapott. Elképzelhető, hogy ez is közre játszhatott a TMB léziók progressziójában. Azonban, az 5-ös betegnél egyáltalán nem alakult ki TMB lézió, míg a 2-es betegnél annak ellenére volt progresszió, hogy nem kapott alacsony molekula súlyú heparin terápiát. Azaz, direkt kapcsolat az antitrombotikus terápia és a TMB léziók változása között nem minden beteg esetében kimutatható. A CT helyett, azonban az SWI ajánlható a mikrovérzések progressziójának kimutatására az alacsony molekula súlyú heparin terápia kapcsán. A TMB léziók változása más képalkotó módszerekkel alig kimutatható [286, 287] és a szövettani követés a betegek esetében nem kivitelezhető, így az SWI marad a legmegbízhatóbb módszer a TMB léziók követésére.

A haemoglobin lebomlási termékek jól ismert, eltérő kontrasztot szolgáltatnak a T1 és a T2 súlyozott képeken [307]. Az SWI vagy a T₂* súlyozott képeken a TMB léziók sötét jelmentes területként azonosíthatók és jóval nagyobbnak tűnhetnek, mint valójában, a fokozott szuszceptibilitás miatt [308]. Ezért, elméletileg a haemoglobin lebomlás megváltoztathatja a lokális szuszceptibilitást, ami pseudováltozást jelenthet a TMB léziók nagyságában. Azaz a lézió nagysága nem változik, csak a szuszceptibilitása. Az SWI tanulmányok nagy száma mellett, az intracerebralis vérzések jelváltozásával a T1, T2 és SWI képeken csak kevés tanulmány foglalkozik [309, 310]. Patkány agyban létrehozott intracerebralis vérzést követve az tapasztalható, hogy a vérzés átmérője idővel csökken és a vérzés közepén hyperintenzitás váltja föl a kezdeti hypointenzitást 24 órán belül [309, 310]. A hyperintenzitás hetek alatt csökken a vérzés magjában, de 1-2 héttel a pathológiai kialakulása után még mindig látható. A hyperintenzitásért valószínűleg az extracelluláris methaemoglobin lehet a felelős [310]. Ezen eredmények alapján a haemoglobin lebomlási termékek valóban befolyásolhatják a szuszceptibilitást. Így elméletileg a szuszceptibilitás növekedhet a hyperintenzítás csökkenésével párhozamosan, ami mikrovérzések látszólagos növekedésében nyilvánulhat meg. Azonban ez a hatás jelen tanulmányban látott TMB léziók változást valószínűleg nem magyarázza, ugyanis: (i) a hyperintenzítás, ha egyáltalán jelen volt, akkor inkább a léziók szélénél volt megfigyelhető, (ii) a hyperintenzítás 1 héttel a sérülés után jelent csak meg, (iii) a methaemoglobin emberekben kb. 7 nappal a vérzés után jelenik csak meg, (iv) egy betegen belül nem minden lézió változott, azaz a haemoglobin lebomlás nem érintheti csak az egyes léziókat.

Sajnos az alacsony esetszám miatt, ami a rendkívül szigorú beválogatási kritériumok alkalmazásának köszönhető, a TMB léziók progressziójának klinikai jelentőség nem mérhető fel. Ugyan gyűjtöttünk betegség kimeneteli vagy betegség súlyossági adatokat (GOS-E, GCS), ezek korrelációja a képalkotás eredményeivel az alacsony esetszám miatt nem kivitelezhető. Így, csak egy kvalitatív kiértékelés alapján, állapítható meg az, hogy nincs direkt kapcsolat a TMB léziók jelenléte és a sérülés súllyoságát mérő GCS érték között. TMB léziók előfordultak GCS=3 és GCS=11 esetben is. Azonban a TMB léziók progressziója, az előrehaladott lebomlási folyamatok, perfúziós változások miatt rosszabb prognózist jelenthet.

A tanulmányban alkalmazott rendkívül szigorú beválogatási kritériumokkal a nem traumás eredetű mikrovérzések zavaró hatásait kívántuk kiküszöbölni. Nem traumás mikrovérzések előfordulhatnak az öregedés során [311], vasculáris betegségekben (diabetes, dohányzás, nem kezelt hypertonia) és számos központi idegrendszeri kórképben [225, 308]. További nehézség volt, a középsúlyos koponyasérültek esetében a nyugtalanság és a csökkent kooperációs szint, ami az MRI képalkotást nem tette lehetővé több beteg esetében. Továbbá, a sérülést követő 24 órán belüli MRI vizsgálathoz sokszor nem volt szabad MRI vizsgálati kapacitás vagy a hétvége folyamán a beteget nem észlelte a vizsgálatot folytató kutató. Ezek a faktorok együttesen magyarázzák az alacsony esetszámot.

Összefoglalva, tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy a sérülést követően a TMB léziók nem statikusak, hanem növekedhetnek napokkal a baleset után is. Ez a növekedés, mind a lézió számra, mind a lézió volumenre szignifikáns hatással lehet. Ezért, az SWI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet a sérülés után, amennyiben a lézió számból vagy volumenből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára akarunk következtetni.

16.Új eredmények összefoglalása

I.Agyi víztartalommérés in vivo vasogen agyödémában

- Ismereteink szerint elsőként mértük meg a T₁ értékeket normál egér agyban a fehér és szürke állományban, képalkotás segítségével 9,4 Teslán.
- Igazoltuk, hogy magas térerőn, *in vivo* és *in vitro* a T₁ értékek reciproka és a víztartalom értékek reciproka szoros korrelációt mutat.
- 3. A vizsgálataink során a termális egyensúlyban tapasztalható mágnesezettség (M₀) is szoros korrelációt mutatott a víztartalommal.
- 4. A T₁ vagy M₀ értéken alapuló víztartalom meghatározás ödéma ellenes gyógyszerek hatásosságát tudja követni *in vivo*, vagy kalibrációul szolgálhat kvantitatív proton spektroszkópiás metabolit mérésekhez az agyszövetben.

II. Agyi víztartalommérésen alapuló kvantitatív MR spektroszkópia

- Ismereteink szerint ez az első tanulmány, ami T₁ mérésen alapuló víztartalom értékeket használ MR spektroszkópiás mérések kalibrálásához.
- A kimutatott összefüggés a T₁ és a víztartalom értékek között lehetőséget nyújt agyi metabolit koncentrációk meghatározásához klinikai körülmények között 1,5 Tesla térerőn.
- Az új módszerrel nyert N-acetyl-aszpartát, kreatin és kolin koncentrációk jó egyezést mutatnak az irodalmi adatokkal.
- 4. Az ajánlott módszer nem igényel speciális hardware-t és egyéb kalibrációs procedúrát minta oldatokkal.

III. Agyi vízterek jelentősége a diffúziós MR mérésekben: in vivo agyödéma vizsgálatok

1. A biexponenciális diffúziós jel lecsengés a fagyasztással sértett agyszövetben is megfigyelhető, ahol a sejt membránok dezintegrálódtak és megszűnt az extra és intracelluláris tér elkülönülése.

- 2. Biexponenciális jel lecsengést figyeltünk meg a diffúziós mérések során a vörösvérsejt koncentrátumokban is, ahol az extracelluláris teret centrifugálással megszűntettük és az intracelluláris organellumok, pedig hiányoznak a sejtekből.
- 3. Megállapíthatjuk, hogy a diffúziós mérésekben tapasztalt biexponenciális jel lecsengést az extra és az intracelluláris kompartmentalizáció nem magyarázza.
- 4. Az eredmények azt sugallják, hogy a biexponenciális jel lecsengés jobban megfelelhet eltérő kötöttségű állapotban lévő víz molekuláknak, mint az extra és az intracelluláris víz kompartmentnek.

IV. Diffúziós MR mérésen alapuló agyödéma klasszifikáció

- Perifocalis/peritumoralis, vasogen ödémában egy lassabban és egy gyorsabban diffundáló víz frakció különíthető el. A normál állapothoz képest, a vazogen ödémában, a gyorsabban diffundáló víz frakció relatív aránya növekszik, illetve a frakció diffúziós konstansa is nő.
- 2. A fagyasztásos vazogen ödémában mért diffúziós paraméter változások hasonlatosak a peritumorális ödémában talált eltérésekhez.
- Egy diffúziós paramétereken alapuló ödéma osztályozás ajánlható a klinikumban, ugyanis ez a klasszikus szövettani osztályozással (extra vagy intracelluláris ödéma) szemben *in vivo* alkalmazható.

V. Funkcionális MRI vizsgálatok 1 Tesla térerőn: alap paradigmák a klinikai gyakorlatban

- 1. Magyarországon elsőként, rutin fMRI vizsgálati protokollt állítottunk be 1 Tesla térerőn.
- Az alkalmazott paradigmákkal (ujjak összeérintése, szógenerálás, mentális térbeli navigáció) sikeresen tudtuk a motoros cortex, a beszédközpontok és a hippocampus aktivációját kimutatni.
- 3. Az fMRI vizsgálatot epilepsziában szenvedő, corticális dysgenesissel rendelkező beteg esetében is sikerrel alkalmaztuk.

VI. Alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok alkalmazása idegsebészeti műtétek tervezésénél

- 1. Az fMRI és a neuronavigáció kombinációja segítséget nyújthat az elokvens agyi területek megőrzésében a idegsebészeti műtétek során.
- 2. A klinikánkon beállított fMRI és neuronavigációs módszer kombinációjával egy Wernicke mezőhöz közeli daganatot sikerrel távolítottunk el.
- A pszichológiai tesztek a műtétet követően nem utaltak szignifikáns agyi funkció vesztésre.

VII. Alacsony térerejű funkcionális MRI vizsgálatok validálása

- Megfelelő szekvencia beállítások és legfőképp megfelelő statisztikai kiértékelő eljárás segítségével alacsony térerőn (1 Tesla) is végezhető megbízható fMRI vizsgálat a klinikumban hozzáférhető MRI eszközökkel.
- A klinikumban rutinszerűen alkalmazott paradigmák hasonló nagyságú fMRI jelváltozásokat produkáltak, mind 1 Tesla, mind 3 Tesla térerőn, adott térbeli felbontás esetén.
- 3. A magasabb térerőből fakadó jobb jel/zaj arány a térbeli felbontás növelésével használható ki talán leginkább. Megfordítva, az alacsony térerőn végzett fMRI vizsgálatok nem alkalmasak azokban az esetekben, ahol jobb térbeli felbontásra van szükség és/vagy finomabb fMRI jelváltozásokat akarunk kimutatni.

VIII. Funkcionális MRI vizsgálat epilepsziás roham alatt

- 1. Ismereteink alapján ez az első tanulmány, ami egy epilepsziás roham alatt a teljes agyban detektálta a haemodinamikai változásokat.
- A roham terjedése alatt a haemodinamikai változások időben egymás utáni agyi aktivációkat mutattak.
- Sikerült azonosítani az első haemodinamikai változást mutató régiót, azaz a feltételezhető roham generátor areat.
- 4. Megfigyeléseink hozzájárulhatnak a rohamterjedés pathofiziológiájának jobb megértéséhez: pre-iktális, iktális és posz-iktális haemodinamikai változásokat is találtunk.

5. A roham indulásért felelős agyi régió kimutatása, a későbbiekben segítheti a műtétek előtti kivizsgálást, az idegsebészeti eltávolításra váró agyterület azonosításával.

IX. Strukturális agyi károsodás kimutatása MRI-vel enyhe koponyasérülésben

- 1. Ismereteink szerint, ez az első tanulmány, ami jelentős frakcionális anizotrópia és diffúziós konstans eltéréseket mutatott ki, követéses vizsgálatok során, enyhe koponya trauma, akut és subakut szakaszában.
- 2. A subakut szakban történt mérések alapján (1 hónappal az enyhe sérülés után) a frakcionális anizotrópia értékek még nem normalizálódnak teljesen.
- 3. Szignifikáns agyi volumen változások is kimutathatóak enyhe koponya sérülésben: a corticális szürke állomány volumene csökkent, az oldal kamrák mérete növekedett, egy hónappal az enyhe sérülés után.
- 4. Az eredményekből leszűrhető, hogy a még enyhének nevezett koponya sérülés is strukturális károsodást okozhat az agyban.
- 5. Mikrovérzések nem voltak detektálhatóak a vizsgált enyhe koponyasérülést szenvedett betegcsoportban.

X. Koponya trauma következtében létrejövő agyállományi mikrovérzések követése szuszceptibilitás súlyozott képalkotással (SWI)

- Tanulmányunk eredményei azt mutatják, hogy koponya sérülést követően a mikrovérzéses léziók nem statikusak, hanem növekedhetnek napokkal a baleset után is.
- 2. Ez a növekedés mind a léziók számában, mind a léziók volumenében szignifikáns lehet.
- Az SWI vizsgálat időzítése kulcskérdés lehet a sérülés után, amennyiben a lézió számból vagy volumenből a betegség kimenetelre vagy a sérülés súlyosságára akarunk következtetni.

17.Doktori mű alapját képező közlemények jegyzéke

- 1. **Schwarcz A**, Berente Z, Osz E, Dóczi T. In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model. Magn Reson Med. 2001 Dec;46(6):1246-9. Rangsor: D1; Hivatkozás: 16
- Schwarcz A, Berente Z, Osz 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 Aug;144(8):811-5; discussion 815-6. Rangsor: Q1; Hivatkozás: 14
- Schwarcz A, Bogner P, Meric P, Correze JL, Berente Z, Pál J, Gallyas F, Doczi T, Gillet B, Beloeil JC. The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization. Magn Reson Med. 2004 Feb;51(2):278-85. Rangsor: D1; Hivatkozás: 61
- Bajzik G, Auer T, Bogner P, Aradi M, Kotek G, Repa I, Dóczi T, Schwarcz A. Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T1 of water. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 28:(1) pp. 34-38. (2008) Rangsor: D1; Hivatkozás: 5
- Schwarcz A, Ursprung Z, Berente Z, Bogner P, Kotek G, Meric P, Gillet B, Beloeil JC, Dóczi T. In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging. J Magn Reson Imaging. 2007 Jan;25(1):26-31 Rangsor: D1; Hivatkozás: 27
- Schwarcz A, Auer T, Komoly S, Dóczi T, Janszky J. [Functional MRI at 1 Tesla. Basic paradigms and clinical application]. Ideggyogy Sz. 2007 Jul 30;60(7-8):337-41. Hungarian. Rangsor: Q4; Hivatkozás: 4
- Schwarcz A, Auer T, Janszky J, Doczi T, Merboldt K -D, Frahm J TTC post-processing is beneficial for functional MRI at low magnetic field: A comparative study at 1 T and 3 T. EUROPEAN RADIOLOGY 18:(11) pp. 2594-2600. (2008) Rangsor: D1; Hivatkozás:2
- Auer T, Schwarcz A, Janszky J, Horváth Z, Kosztolányi P, Dóczi T. [Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area]. Ideggyogy Sz. 2007 Jan 20;60(1-2):35-40. Hungarian. Rangsor: Q4; Hivatkozás: 3

- Auer T, Veto K, Dóczi T, Komoly S, Juhos V, Janszky J, Schwarcz A. Identifying seizure-onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report. Epileptic Disord. 2008 Jun;10(2):93-100. Rangsor: Q3; Hivatkozás: 14
- 10. 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. Rangsor: Q1; Hivatkozás: 48
- 11. Toth A, Kovacs N, Tamas V, Kornyei B, Nagy M, Horvath A, Rostas T, Bogner P, Janszky J, Doczi T, Buki A, Schwarcz A. Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2016 Mar 23;617:207-12. Rangsor: Q2; Hivatkozás: 1

18.Köszönetnyilvánítás

Először szeretném megköszönni **Dóczi Tamás professzor úr**nak azt a támogatást, mellyel egész eddigi életutamat segítette. A támogatása nem csak a tudományos eredmények elérésében volt segítségemre, hanem az idegsebészeti pályafutásomat is alapvetően meghatározta. Ő volt a mentorom az idegsebészeti szakképzésben és a PhD képzésem alatt is. A tudományos munka mellett, az idegsebészetben és a gyakorló orvoslásban, amit ma tudok, azt túlnyomó részt Neki köszönhetem.

Szintén, hálás köszönettel gondolok, pályafutásomat hasonlóan meghatározó **Büki András professzor úr**ra. Büki professzor úr baráti és szakmai segítsége, támogatása nélkül nem sikerült volna elkészítenem az MTA doktori pályázatomat. A koponya traumában elért eredmények alapjául az Ő korábbi munkái szolgáltak.

A harmadik legfontosabb ember az eddigi karrierem során, **Janszky József professzor úr**, aki nélkül szintén nem jöhetett volna létre az MTA doktori pályázatom. Ő volt az, akinek hatására a funkcionális MRI vizsgálatok elindultak Pécsett 2006-ban. A módszertani fejlesztések után, pedig több mint 30 tudományos közleményben voltunk szerzőtársak.

A pályafutásomban a három leginkább meghatározó személy után, időrendet követve szeretnék köszönetet mondani, tanáraimnak, kollégáimnak, szerzőtársaknak, munkatársaknak, akiktől rengeteget tanultam mind emberileg mind tudományosan.

Köszönettel tartozom **Nagy Péter** középiskolai osztályfőnökömnek és **Kovács Géza** középiskolai matematikai tanáromnak akik, bár nehezen is, de embert faragtak belőlem.

Az orvosi egyetem alatt **Csernus Valér professzor úr** TDK hallgatója voltam az Anatómia Intézetben. Első tudományos megfigyeléseimet az Ő segítségével tettem. Hálás köszönettel gondolok az Anatómiai Intézet valamennyi munkatársára, akik segítettek az egyetemi oktatás módszertanának elsajátításában is. Külön köszönettel tartozom: **Reglődi Dóra professzor asszonynak, Lengvári István tanár úr**nak és **Lázár Gyula professzor úr**nak. A PhD munkám során az MR módszertani alapjainak elsajátítását számos hazai és külföldi munkatársnak és professzornak köszönhetem: **Berente Zoltán tanár úr**, **Ősz Erzsébet**, **Bogner Péter professzor úr**, **Jens Frahm professzor úr** (Max Planck Intézet, Göttingen), **Jean-Claude Beloeil professzor úr** (Nemzeti Kutató Központ, CNRS, Gif-sur-Yvette). A PhD dolgozatom elkészítéséhez **Gallyas Ferenc professzor úr** támogatása is nagyban hozzájárult.

A tanítás során nem csak tanítunk, hanem mi magunk is tanulunk. Így, PhD hallgatóimnak külön köszönettel tartozom. Az Ő munkájuk a poszt doktori időszakban elért eredményeimhez járult hozzá alapvetően. Időrendben: Auer Tibor, Aradi Mihály, Roy Steier, Perlaki Gábor, Jakó Kristóf és Tóth Arnold. Bár nem volt PhD hallgatóm, de a PhD hallgatóimhoz hasonlóan, sok munkával segítette a tudományos kutatásaimat Orsi Gergely.

Köszönöm az összes szerzőtársnak, idegsebész kollégának és a PTE Idegsebészeti Klinika összes dolgozójának, hogy ha nem is mindenki tudatosan, de összességében hozzájárult az MTA doktori pályázat megszületéséhez.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm családom folyamatos szeretetét és támogatását, ami nélkül a doktori mű nem születhetett volna meg. Külön köszönöm **Édesanyámnak**, hogy eljutottam idáig!

19. Irodalomjegyzék

- 1. Barzo, P., A. Marmarou, P. Fatouros, K. Hayasaki, and F. Corwin, *Biphasic* pathophysiological response of vasogenic and cellular edema in traumatic brain swelling. Acta Neurochir Suppl, 1997. **70**: p. 119-22.
- 2. Barzo, P., A. Marmarou, P. Fatouros, K. Hayasaki, and F. Corwin, *Contribution of vasogenic and cellular edema to traumatic brain swelling measured by diffusion-weighted imaging*. J Neurosurg, 1997. **87**(6): p. 900-7.
- 3. Schwarcz, A., Z. Berente, E. Osz, and T. Doczi, *In vivo water quantification in mouse brain at 9.4 Tesla in a vasogenic edema model*. Magn Reson Med, 2001. **46**(6): p. 1246-9.
- 4. Schwarcz, A., Z. Berente, E. Osz, and T. Doczi, *Fast in vivo water quantification in rat brain oedema based on T(1) measurement at high magnetic field.* Acta Neurochir (Wien), 2002. **144**(8): p. 811-5; discussion 815-6.
- 5. Steier, R., M. Aradi, J. Pal, P. Bukovics, G. Perlaki, G. Orsi, J. Janszky, A. Schwarcz, E. Sulyok, and T. Doczi, *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. **153**(10): p. 2091-7; discussion 2097.
- 6. Bajzik, G., T. Auer, P. Bogner, M. Aradi, G. Kotek, I. Repa, T. Doczi, and A. Schwarcz, *Quantitative brain proton MR spectroscopy based on measurement of the relaxation time T1 of water.* J Magn Reson Imaging, 2008. **28**(1): p. 34-8.
- Schwarcz, A., P. Bogner, P. Meric, J.L. Correze, Z. Berente, J. Pal, F. Gallyas, T. Doczi, B. Gillet, and J.C. Beloeil, *The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization.* Magn Reson Med, 2004. 51(2): p. 278-85.
- 8. Schwarcz, A., Z. Ursprung, Z. Berente, P. Bogner, G. Kotek, P. Meric, B. Gillet, J.C. Beloeil, and T. Doczi, *In vivo brain edema classification: New insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging.* J Magn Reson Imaging, 2007. **25**(1): p. 26-31.
- 9. Schwarcz, A., T. Auer, S. Komoly, T. Doczi, and J. Janszky, [Functional MRI at 1 Tesla. Basic paradigms and clinical application]. Ideggyogy Sz, 2007. **60**(7-8): p. 337-41.
- Auer, T., A. Schwarcz, J. Janszky, Z. Horvath, P. Kosztolanyi, and T. Doczi, [Application of functional MR-images acquired at low field in planning of neurosurgical operation close to an eloquent brain area]. Ideggyogy Sz, 2007. 60(1-2): p. 35-40.
- 11. Schwarcz, A., T. Auer, J. Janszky, T. Doczi, K.D. Merboldt, and J. Frahm, *TTC post-processing is beneficial for functional MRI at low magnetic field: a comparative study at 1 T and 3 T*. Eur Radiol, 2008. **18**(11): p. 2594-600.
- 12. Auer, T., K. Veto, T. Doczi, S. Komoly, V. Juhos, J. Janszky, and A. Schwarcz, *Identifying seizure-onset zone and visualizing seizure spread by fMRI: a case report*. Epileptic Disord, 2008. **10**(2): p. 93-100.
- Altbacker, A., E. Plozer, G. Darnai, G. Perlaki, R. Horvath, G. Orsi, S.A. Nagy, P. Bogner, A. Schwarcz, N. Kovacs, S. Komoly, Z. Clemens, and J. Janszky, *Problematic internet use is associated with structural alterations in the brain reward system in females*. Brain Imaging Behav, 2016. 10(4): p. 953-959.
- Altbacker, A., E. Plozer, G. Darnai, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, T. Lucza, A. Schwarcz, T. Koszegi, N. Kovacs, S. Komoly, J. Janszky, and Z. Clemens, *Alexithymia is associated with low level of vitamin D in young healthy adults*. Nutr Neurosci, 2014. 17(6): p. 284-8.
- 15. Aradi, M., E. Koszegi, G. Orsi, G. Perlaki, A. Trauninger, A. Toth, A. Schwarcz, and Z. Illes, *Quantitative MRI analysis of the brain after twenty-two years of neuromyelitis optica indicates focal tissue damage*. Eur Neurol, 2013. **69**(4): p. 221-5.
- 16. Aradi, M., R. Steier, P. Bukovics, C. Szalay, G. Perlaki, G. Orsi, J. Pal, J. Janszky, T. Doczi, and A. Schwarcz, *Quantitative proton MRI and MRS of the rat brain with a 3T clinical MR scanner*. J Neuroradiol, 2011. **38**(2): p. 90-7.
- 17. Aschermann, Z., F. Nagy, G. Perlaki, J. Janszky, A. Schwarcz, N. Kovacs, P. Bogner, S. Komoly, and G. Orsi, '*Wind-up' in Parkinson's disease: A functional magnetic resonance imaging study.* Eur J Pain, 2015. **19**(9): p. 1288-97.
- 18. Auer, T., P. Barsi, B. Bone, A. Angyalosi, M. Aradi, C. Szalay, R.A. Horvath, N. Kovacs, G. Kotek, A. Fogarasi, S. Komoly, I. Janszky, A. Schwarcz, and J. Janszky, *History of simple febrile seizures is associated with hippocampal abnormalities in adults*. Epilepsia, 2008. **49**(9): p. 1562-9.
- 19. Auer, T., J. Janszky, A. Schwarcz, T. Doczi, A. Trauninger, B. Alkonyi, S. Komoly, and Z. Pfund, *Attack-related brainstem activation in a patient with SUNCT syndrome: an ictal fMRI study.* Headache, 2009. **49**(6): p. 909-12.
- Auer, T., S. Pinter, N. Kovacs, Z. Kalmar, F. Nagy, R.A. Horvath, B. Koszo, G. Kotek, G. Perlaki, M. Koves, B. Kalman, S. Komoly, A. Schwarcz, F.G. Woermann, and J. Janszky, *Does obstetric brachial plexus injury influence speech dominance?* Ann Neurol, 2009. 65(1): p. 57-66.
- 21. Auer, T., A. Schwarcz, M. Aradi, Z. Kalmar, C. Pendleton, I. Janszky, R.A. Horvath, C. Szalay, T. Doczi, S. Komoly, and J. Janszky, *Right-left discrimination is related to the right hemisphere*. Laterality, 2008. **13**(5): p. 427-38.
- 22. Bogner, P., A. Miseta, Z. Berente, A. Schwarcz, G. Kotek, and I. Repa, *Osmotic and diffusive properties of intracellular water in camel erythrocytes: effect of hemoglobin crowdedness.* Cell Biol Int, 2005. **29**(9): p. 731-6.
- 23. Buki, A., N. Kovacs, E. Czeiter, K. Schmid, R.P. Berger, F. Kobeissy, D. Italiano, R.L. Hayes, F.C. Tortella, E. Mezosi, A. Schwarcz, A. Toth, O. Nemes, and S. Mondello, *Minor and repetitive head injury*. Adv Tech Stand Neurosurg, 2015. **42**: p. 147-92.
- 24. Darnai, G., E. Plozer, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Schwarcz, N. Kovacs, A. Altbacker, J. Janszky, and Z. Clemens, *Milk and dairy consumption correlates with cerebral cortical as well as cerebral white matter volume in healthy young adults.* Int J Food Sci Nutr, 2015. **66**(7): p. 826-9.
- 25. Darnai, G., E. Plozer, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Schwarcz, N. Kovacs, A. Altbacker, J. Janszky, and Z. Clemens, *2D:4D finger ratio positively correlates with total cerebral cortex in males*. Neurosci Lett, 2016. **615**: p. 33-6.
- 26. Horvath, R.A., A. Schwarcz, M. Aradi, T. Auer, N. Feher, N. Kovacs, T. Tenyi, C. Szalay, G. Perlaki, G. Orsi, S. Komoly, T. Doczi, F.G. Woermann, C. Gyimesi, and J. Janszky, *Lateralisation of non-metric rhythm.* Laterality, 2011. **16**(5): p. 620-35.
- Kalmar, Z., N. Kovacs, I. Balas, G. Perlaki, E. Plozer, G. Orsi, A. Altbacker, A. Schwarcz, L. Hejjel, S. Komoly, and J. Janszky, *Effects of spinal cord stimulation on heart rate variability in patients with chronic pain*. Ideggyogy Sz, 2013. 66(3-4): p. 102-6.

- Kalmar, Z., N. Kovacs, G. Perlaki, F. Nagy, Z. Aschermann, Z. Kerekes, B. Kaszas, I. Balas, G. Orsi, S. Komoly, A. Schwarcz, and J. Janszky, *Reorganization of motor system in Parkinson's disease*. Eur Neurol, 2011. 66(4): p. 220-6.
- 29. Kovacs, N., T. Auer, I. Balas, K. Karadi, K. Zambo, A. Schwarcz, P. Klivenyi, H. Jokeit, K. Horvath, F. Nagy, and J. Janszky, *Neuroimaging and cognitive changes during deja vu.* Epilepsy Behav, 2009. **14**(1): p. 190-6.
- 30. Kover, F., A. Schwarcz, J. Pal, P. Bogner, T. Vajna, G. Vadon, and T. Doczi, *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): p. 1341-6; discussion 1346.
- Nagy, S.A., M. Aradi, G. Orsi, G. Perlaki, D.O. Kamson, A. Mike, H. Komaromy, A. Schwarcz, A. Kovacs, J. Janszky, Z. Pfund, Z. Illes, and P. Bogner, *Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis*. Magn Reson Imaging, 2013. 31(2): p. 286-95.
- Orsi, G., M. Aradi, S.A. Nagy, G. Perlaki, A. Trauninger, P. Bogner, J. Janszky, Z. Illes, T. Doczi, Z. Pfund, and A. Schwarcz, *Differentiating white matter lesions in multiple* sclerosis and migraine using monoexponential and biexponential diffusion measurements. J Magn Reson Imaging, 2015. 41(3): p. 676-83.
- 33. Orsi, G., G. Perlaki, N. Kovacs, M. Aradi, Z. Papp, K. Karadi, C. Szalay, Z. Karadi, L. Lenard, T. Tenyi, E. Plozer, R. Gabriel, F. Nagy, T. Doczi, S. Komoly, H. Jokeit, A. Schwarcz, and J. Janszky, *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. 5(2): p. 149-57.
- 34. Perlaki, G., R. Horvath, G. Orsi, M. Aradi, T. Auer, E. Varga, G. Kantor, A. Altbacker, F. John, T. Doczi, S. Komoly, N. Kovacs, A. Schwarcz, and J. Janszky, *White-matter microstructure and language lateralization in left-handers: a whole-brain MRI analysis.* Brain Cogn, 2013. **82**(3): p. 319-28.
- 35. Perlaki, G., G. Orsi, N. Kovacs, A. Schwarcz, Z. Pap, Z. Kalmar, E. Plozer, A. Csatho, R. Gabriel, S. Komoly, I. Janszky, and J. Janszky, *Coffee consumption may influence hippocampal volume in young women*. Brain Imaging Behav, 2011. **5**(4): p. 274-84.
- 36. Perlaki, G., G. Orsi, E. Plozer, A. Altbacker, G. Darnai, S.A. Nagy, R. Horvath, A. Toth, T. Doczi, N. Kovacs, P. Bogner, A. Schwarcz, and J. Janszky, *Are there any gender differences in the hippocampus volume after head-size correction? A volumetric and voxel-based morphometric study.* Neurosci Lett, 2014. **570**: p. 119-23.
- Perlaki, G., G. Orsi, A. Schwarcz, P. Bodi, E. Plozer, K. Biczo, M. Aradi, T. Doczi, S. Komoly, L. Hejjel, N. Kovacs, and J. Janszky, *Pain-related autonomic response is modulated by the medial prefrontal cortex: An ECG-fMRI study in men.* J Neurol Sci, 2015. 349(1-2): p. 202-8.
- 38. Plozer, E., A. Altbacker, G. Darnai, G. Perlaki, G. Orsi, S.A. Nagy, A. Schwarcz, T. Koszegi, G.L. Woth, T. Lucza, N. Kovacs, S. Komoly, Z. Clemens, and J. Janszky, *Intracranial volume inversely correlates with serum 25(OH)D level in healthy young women*. Nutr Neurosci, 2015. 18(1): p. 37-40.
- Steier, R., M. Aradi, J. Pal, G. Perlaki, G. Orsi, P. Bogner, F. Galyas, P. Bukovics, J. Janszky, T. Doczi, and A. Schwarcz, *A biexponential DWI study in rat brain intracellular oedema*. Eur J Radiol, 2012. 81(8): p. 1758-65.
- 40. Szalay, C., M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, A. Vereczkei, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, P. Ors

Horvath, L. Lenard, and Z. Karadi, *Gustatory perception alterations in obesity: an fMRI study*. Brain Res, 2012. **1473**: p. 131-40.

- 41. Toth, A., E. Katai, E. Kalman, P. Bogner, A. Schwarcz, T. Doczi, A. Sik, and J. Pal, *In vivo detection of hyperacute neuronal compaction and recovery by MRI following electric trauma in rats.* J Magn Reson Imaging, 2016. **44**(4): p. 814-22.
- 42. Toth, A., N. Kovacs, G. Perlaki, G. Orsi, M. Aradi, H. Komaromy, E. Ezer, P. Bukovics, O. Farkas, J. Janszky, T. Doczi, A. Buki, and A. Schwarcz, *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. **30**(1): p. 2-10.
- 43. Toth, A., N. Kovacs, V. Tamas, B. Kornyei, M. Nagy, A. Horvath, T. Rostas, P. Bogner, J. Janszky, T. Doczi, A. Buki, and A. Schwarcz, *Microbleeds may expand acutely after traumatic brain injury*. Neurosci Lett, 2016. **617**: p. 207-12.
- 44. Toth, A., E. Lovadi, S. Komoly, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, P. Bogner, A. Sebok, N. Kovacs, E. Pal, and J. Janszky, *Cortical involvement during myotonia in myotonic dystrophy: an fMRI study.* Acta Neurol Scand, 2015. **132**(1): p. 65-72.
- 45. Vereczkei, A., C. Szalay, M. Aradi, A. Schwarcz, G. Orsi, G. Perlaki, Z. Karadi, L. Nemeth, S. Hanna, G. Takacs, I. Szabo, L. Bajnok, E. Mohos, L. Lenard, T. Doczi, J. Janszky, S. Komoly, and O.P. Horvath, *[Functional MRI investigation of brain activity triggered by taste stimulation]*. Magy Seb, 2011. **64**(6): p. 289-93.
- 46. Klatzo, I., *Evolution of brain edema concepts*. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1994. **60**: p. 3-6.
- 47. Katzman, R., R. Clasen, I. Klatzo, J.S. Meyer, H.M. Pappius, and A.G. Waltz, *Report of Joint Committee for Stroke Resources. IV. Brain edema in stroke.* Stroke, 1977. **8**(4): p. 512-40.
- 48. Klatzo, I., *Presidental address. Neuropathological aspects of brain edema.* J Neuropathol Exp Neurol, 1967. **26**(1): p. 1-14.
- 49. Venkatesan, R., W. Lin, K. Gurleyik, Y.Y. He, R.P. Paczynski, W.J. Powers, and C.Y. Hsu, *Absolute measurements of water content using magnetic resonance imaging: preliminary findings in an in vivo focal ischemic rat model*. Magn Reson Med, 2000.
 43(1): p. 146-50.
- 50. Naruse, S., Y. Horikawa, C. Tanaka, K. Hirakawa, H. Nishikawa, and K. Yoshizaki, *Proton nuclear magnetic resonance studies on brain edema*. J Neurosurg, 1982. **56**(6): p. 747-52.
- 51. Fatouros, P.P. and A. Marmarou, *Use of magnetic resonance imaging for in vivo measurements of water content in human brain: method and normal values.* J Neurosurg, 1999. **90**(1): p. 109-15.
- 52. Deichmann, R., D. Hahn, and A. Haase, *Fast T1 mapping on a whole-body scanner*. Magn Reson Med, 1999. **42**(1): p. 206-9.
- 53. Deichmann, R. and A. Haase, *Quantification of T1 Values by Snapshot-Flash Nmr Imaging*. Journal of Magnetic Resonance, 1992. **96**(3): p. 608-612.
- 54. Lin, W., R.P. Paczynski, R. Venkatesan, Y.Y. He, W.J. Powers, C.Y. Hsu, and E.M. Haacke, *Quantitative regional brain water measurement with magnetic resonance imaging in a focal ischemia model*. Magn Reson Med, 1997. **38**(2): p. 303-10.
- 55. Lin, W., R. Venkatesan, K. Gurleyik, Y.Y. He, W.J. Powers, and C.Y. Hsu, *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**(1): p. 37-44.

- 56. Ernst T, K.R., Ross BD, *Absolute quantification of water and metabolites in the human brain. I. Compartments and water.* J Magn Reson Series B, 1993. **102**: p. 1-8.
- 57. Kreis, R., T. Ernst, and B.D. Ross, *Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy*. Magn Reson Med, 1993. **30**(4): p. 424-37.
- Christiansen, P., P.B. Toft, P. Gideon, E.R. Danielsen, P. Ring, and O. Henriksen, *MR-visible water content in human brain: a proton MRS study*. Magn Reson Imaging, 1994. 12(8): p. 1237-44.
- 59. Fatouros, P.P., A. Marmarou, K.A. Kraft, S. Inao, and F.P. Schwarz, *In vivo brain water determination by T1 measurements: effect of total water content, hydration fraction, and field strength.* Magn Reson Med, 1991. **17**(2): p. 402-13.
- 60. Andersen, C., J. Astrup, and C. Gyldensted, *Quantitative MR analysis of glucocorticoid effects on peritumoral edema associated with intracranial meningiomas and metastases.* J Comput Assist Tomogr, 1994. **18**(4): p. 509-18.
- 61. 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): p. 249-55; discussion 255-6.
- 62. Bray, M.D. and M.E. Mullins, *Metabolic white matter diseases and the utility of MR spectroscopy*. Radiol Clin North Am, 2014. **52**(2): p. 403-11.
- 63. McKay, J. and I. Tkac, *Quantitative in vivo neurochemical profiling in humans: where are we now?* Int J Epidemiol, 2016. **45**(5): p. 1339-1350.
- 64. Ciurleo, R., G. Di Lorenzo, P. Bramanti, and S. Marino, *Magnetic resonance spectroscopy: an in vivo molecular imaging biomarker for Parkinson's disease?* Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 519816.
- 65. Wilken, B., P. Dechent, K. Brockmann, J. Finsterbusch, M. Baumann, W. Ebell, G.C. Korenke, P.J. Pouwels, F.A. Hanefeld, and J. Frahm, *Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of children with adrenoleukodystrophy before and after hematopoietic stem cell transplantation*. Neuropediatrics, 2003. **34**(5): p. 237-46.
- 66. Ishimaru, H., M. Morikawa, S. Iwanaga, M. Kaminogo, M. Ochi, and K. Hayashi, *Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using singlevoxel proton MR spectroscopy*. Eur Radiol, 2001. **11**(9): p. 1784-91.
- Ross, B.D., T. Ernst, R. Kreis, L.J. Haseler, S. Bayer, E. Danielsen, S. Bluml, T. Shonk, J.C. Mandigo, W. Caton, C. Clark, S.W. Jensen, N.L. Lehman, E. Arcinue, R. Pudenz, and C.H. Shelden, *1H MRS in acute traumatic brain injury*. J Magn Reson Imaging, 1998. 8(4): p. 829-40.
- 68. Kreis, R., T. Ernst, and B.D. Ross, *Absolute quantification of water and metabolites in the human brain. II. Metabolite concentrations.* J Magn Reson B, 1993. **102**: p. 9-19.
- 69. Kreis, R., *Quantitative localized H1 MR spectroscopy for clinical use*. Prog NMR Spectrosc 1997. **31**: p. 155–195.
- 70. Michaelis, T., K.D. Merboldt, H. Bruhn, W. Hanicke, and J. Frahm, *Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra*. Radiology, 1993. **187**(1): p. 219-27.
- 71. Danielsen, E.R. and O. Henriksen, *Absolute Quantitative Proton Nmr-Spectroscopy Based on the Amplitude of the Local Water Suppression Pulse - Quantification of Brain Water and Metabolites.* Nmr in Biomedicine, 1994. **7**(7): p. 311-318.

- Natt, O., V. Bezkorovaynyy, T. Michaelis, and J. Frahm, Use of phased array coils for a determination of absolute metabolite concentrations. Magn Reson Med, 2005. 53(1): p. 3-8.
- 73. Barker, P.B., B.J. Soher, S.J. Blackband, J.C. Chatham, V.P. Mathews, and R.N. Bryan, *Quantitation of proton NMR spectra of the human brain using tissue water as an internal concentration reference*. NMR Biomed, 1993. **6**(1): p. 89-94.
- 74. Soher, B.J., R.E. Hurd, N. Sailasuta, and P.B. Barker, *Quantitation of automated singlevoxel proton MRS using cerebral water as an internal reference*. Magn Reson Med, 1996. **36**(3): p. 335-9.
- 75. Neeb, H., K. Zilles, and N.J. Shah, *Fully-automated detection of cerebral water content changes: study of age- and gender-related H2O patterns with quantitative MRI.* Neuroimage, 2006. **29**(3): p. 910-22.
- 76. Gruber, S., R. Frey, V. Mlynarik, A. Stadlbauer, A. Heiden, S. Kasper, G.J. Kemp, and E. Moser, *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): p. 403-8.
- Longo, R., A. Bampo, R. Vidimari, S. Magnaldi, and A. Giorgini, *Absolute quantitation of brain 1H nuclear magnetic resonance spectra. Comparison of different approaches.* Invest Radiol, 1995. **30**(4): p. 199-203.
- 78. Toft, P.B., H. Leth, H.C. Lou, O. Pryds, and O. Henriksen, *Metabolite concentrations in the developing brain estimated with proton MR spectroscopy*. J Magn Reson Imaging, 1994. **4**(5): p. 674-80.
- Ala-Korpela, M., J.P. Usenius, J. Keisala, A. van den Boogaart, P. Vainio, J. Jokisaari, S. Soimakallio, and R. Kauppinen, *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): p. 129-36.
- 80. Marmarou, A., S. Signoretti, P.P. Fatouros, G. Portella, G.A. Aygok, and M.R. Bullock, *Predominance of cellular edema in traumatic brain swelling in patients with severe head injuries.* J Neurosurg, 2006. **104**(5): p. 720-30.
- 81. Diem, K. and C. Lentner, *Documenta Geigy: Scientific tables*. Basel: Ciba-Geigy Ltd, 1970. **519p**.
- 82. Keevil, S.F., B. Barbiroli, J.C. Brooks, E.B. Cady, R. Canese, P. Carlier, D.J. Collins, P. Gilligan, G. Gobbi, J. Hennig, H. Kugel, M.O. Leach, D. Metzler, V. Mlynarik, E. Moser, M.C. Newbold, G.S. Payne, P. Ring, J.N. Roberts, I.J. Rowland, T. Thiel, I. Tkac, S. Topp, H.J. Wittsack, F. Podo, and et al., *Absolute metabolite quantification by in vivo NMR spectroscopy: II. A multicentre trial of protocols for in vivo localised proton studies of human brain.* Magn Reson Imaging, 1998. 16(9): p. 1093-106.
- 83. Sarchielli, P., O. Presciutti, G.P. Pelliccioli, R. Tarducci, G. Gobbi, P. Chiarini, A. Alberti, F. Vicinanza, and V. Gallai, *Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients*. Brain, 1999. **122** (**Pt 3**): p. 513-21.
- 84. 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): p. 398-406.
- 85. Tong, Z., T. Yamaki, K. Harada, and K. Houkin, *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): p. 1017-24.

- 86. Baird, A.E. and S. Warach, *Magnetic resonance imaging of acute stroke*. J Cereb Blood Flow Metab, 1998. **18**(6): p. 583-609.
- 87. Moseley, M.E., J. Kucharczyk, J. Mintorovitch, Y. Cohen, J. Kurhanewicz, N. Derugin, H. Asgari, and D. Norman, *Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats.* AJNR Am J Neuroradiol, 1990. **11**(3): p. 423-9.
- 88. Takayama, H., M. Kobayashi, M. Sugishita, and B. Mihara, *Diffusion-weighted imaging demonstrates transient cytotoxic edema involving the corpus callosum in a patient with diffuse brain injury*. Clin Neurol Neurosurg, 2000. **102**(3): p. 135-9.
- Sugahara, T., Y. Korogi, M. Kochi, I. Ikushima, Y. Shigematu, T. Hirai, T. Okuda, L. Liang, Y. Ge, Y. Komohara, Y. Ushio, and M. Takahashi, *Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas.* J Magn Reson Imaging, 1999. 9(1): p. 53-60.
- 90. Helpern, J.A. and N. Huang, *Diffusion-weighted imaging in epilepsy*. Magn Reson Imaging, 1995. **13**(8): p. 1227-31.
- 91. Norris, D.G., T. Niendorf, and D. Leibfritz, *Health and infarcted brain tissues studied at short diffusion times: the origins of apparent restriction and the reduction in apparent diffusion coefficient*. NMR Biomed, 1994. **7**(7): p. 304-10.
- 92. Benveniste, H., L.W. Hedlund, and G.A. Johnson, *Mechanism of detection of acute cerebral ischemia in rats by diffusion-weighted magnetic resonance microscopy*. Stroke, 1992. **23**(5): p. 746-54.
- 93. Duong, T.Q., J.J. Ackerman, H.S. Ying, and J.J. Neil, *Evaluation of extra- and intracellular apparent diffusion in normal and globally ischemic rat brain via 19F NMR*. Magn Reson Med, 1998. **40**(1): p. 1-13.
- Neil, J.J., T.Q. Duong, and J.J. Ackerman, *Evaluation of intracellular diffusion in normal and globally-ischemic rat brain via 133Cs NMR*. Magn Reson Med, 1996. 35(3): p. 329-35.
- 95. Sykova, E., J. Svoboda, J. Polak, and A. Chvatal, *Extracellular volume fraction and diffusion characteristics during progressive ischemia and terminal anoxia in the spinal cord of the rat.* J Cereb Blood Flow Metab, 1994. **14**(2): p. 301-11.
- 96. van der Toorn, A., E. Sykova, R.M. Dijkhuizen, I. Vorisek, L. Vargova, E. Skobisova, M. van Lookeren Campagne, T. Reese, and K. Nicolay, *Dynamic changes in water ADC, energy metabolism, extracellular space volume, and tortuosity in neonatal rat brain during global ischemia.* Magn Reson Med, 1996. **36**(1): p. 52-60.
- 97. Latour, L.L., K. Svoboda, P.P. Mitra, and C.H. Sotak, *Time-dependent diffusion of water in a biological model system*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994. **91**(4): p. 1229-33.
- 98. Branco, G., *An alternative explanation of the origin of the signal in diffusion-weighted MRI*. Neuroradiology, 2000. **42**(2): p. 96-8.
- 99. Van Zijl, P.C., C.T. Moonen, P. Faustino, J. Pekar, O. Kaplan, and J.S. Cohen, *Complete separation of intracellular and extracellular information in NMR spectra of perfused cells by diffusion-weighted spectroscopy.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. 88(8): p. 3228-32.
- 100. Niendorf, T., R.M. Dijkhuizen, D.G. Norris, M. van Lookeren Campagne, and K. Nicolay, *Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: implications for diffusion-weighted imaging*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 847-57.

- Buckley, D.L., J.D. Bui, M.I. Phillips, T. Zelles, B.A. Inglis, H.D. Plant, and S.J. Blackband, *The effect of ouabain on water diffusion in the rat hippocampal slice measured by high resolution NMR imaging*. Magn Reson Med, 1999. **41**(1): p. 137-42.
- 102. Bui, J.D., D.L. Buckley, M.I. Phillips, and S.J. Blackband, *Nuclear magnetic resonance imaging measurements of water diffusion in the perfused hippocampal slice during N-methyl-D-aspartate-induced excitotoxicity.* Neuroscience, 1999. **93**(2): p. 487-90.
- 103. Cammermeyer, J., *The importance of avoiding "dark" neurons in experimental neuropathology*. Acta Neuropathol 1961. **1**: p. 245–270.
- 104. Le Bihan, D., J.F. Mangin, C. Poupon, C.A. Clark, S. Pappata, N. Molko, and H. Chabriat, *Diffusion tensor imaging: concepts and applications*. J Magn Reson Imaging, 2001. 13(4): p. 534-46.
- 105. de Graaf, R., *In vivo NMR spectroscopy: principles and techniques*. New York: Wiley;, 1998: p. 118.
- 106. Schuier, F.J. and K.A. Hossmann, *Experimental brain infarcts in cats. II. Ischemic brain edema.* Stroke, 1980. **11**(6): p. 593-601.
- 107. Clark, C.A. and D. Le Bihan, *Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain.* Magn Reson Med, 2000. **44**(6): p. 852-9.
- 108. Assaf, Y. and Y. Cohen, *Non-mono-exponential attenuation of water and N-acetyl aspartate signals due to diffusion in brain tissue.* J Magn Reson, 1998. **131**(1): p. 69-85.
- 109. Mulkern, R.V., H.P. Zengingonul, R.L. Robertson, P. Bogner, K.H. Zou, H. Gudbjartsson, C.R. Guttmann, D. Holtzman, W. Kyriakos, F.A. Jolesz, and S.E. Maier, *Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain: relationship to spin-lattice relaxation*. Magn Reson Med, 2000. 44(2): p. 292-300.
- Klatzo, I., A. Piraux, and E.J. Laskowski, *The relationship between edema, blood-brainbarrier and tissue elements in a local brain injury*. J Neuropathol Exp Neurol, 1958. 17(4): p. 548-64.
- 111. Chan, P.H., S. Longar, and R.A. Fishman, *Phospholipid degradation and edema development in cold-injured rat brain*. Brain Res, 1983. **277**(2): p. 329-37.
- 112. Bryant, R.G., K. Marill, C. Blackmore, and C. Francis, *Magnetic relaxation in blood and blood clots*. Magn Reson Med, 1990. **13**(1): p. 133-44.
- 113. Kuchel, P.W., A. Coy, and P. Stilbs, *NMR "diffusion-diffraction" of water revealing alignment of erythrocytes in a magnetic field and their dimensions and membrane transport characteristics.* Magn Reson Med, 1997. **37**(5): p. 637-43.
- 114. Thelwall, P.E., S.C. Grant, G.J. Stanisz, and S.J. Blackband, *Human erythrocyte ghosts: exploring the origins of multiexponential water diffusion in a model biological tissue with magnetic resonance.* Magn Reson Med, 2002. **48**(4): p. 649-57.
- 115. Chin, C.L., F.W. Wehrli, S.N. Hwang, M. Takahashi, and D.B. Hackney, *Biexponential diffusion attenuation in the rat spinal cord: computer simulations based on anatomic images of axonal architecture.* Magn Reson Med, 2002. **47**(3): p. 455-60.
- 116. Pfeuffer, J., U. Flogel, W. Dreher, and D. Leibfritz, *Restricted diffusion and exchange of intracellular water: theoretical modelling and diffusion time dependence of 1H NMR measurements on perfused glial cells.* NMR Biomed, 1998. **11**(1): p. 19-31.
- 117. Pilatus, U., H. Shim, D. Artemov, D. Davis, P.C. van Zijl, and J.D. Glickson, Intracellular volume and apparent diffusion constants of perfused cancer cell cultures, as measured by NMR. Magn Reson Med, 1997. **37**(6): p. 825-32.

- 118. Sehy, J.V., J.J. Ackerman, and J.J. Neil, Apparent diffusion of water, ions, and small molecules in the Xenopus oocyte is consistent with Brownian displacement. Magn Reson Med, 2002. 48(1): p. 42-51.
- 119. Grant, S.C., D.L. Buckley, S. Gibbs, A.G. Webb, and S.J. Blackband, *MR microscopy of multicomponent diffusion in single neurons*. Magn Reson Med, 2001. **46**(6): p. 1107-12.
- 120. Inglis, B.A., E.L. Bossart, D.L. Buckley, E.D. Wirth, 3rd, and T.H. Mareci, Visualization of neural tissue water compartments using biexponential diffusion tensor MRI. Magn Reson Med, 2001. 45(4): p. 580-7.
- 121. Duong, T.Q., J.V. Sehy, D.A. Yablonskiy, B.J. Snider, J.J. Ackerman, and J.J. Neil, *Extracellular apparent diffusion in rat brain.* Magn Reson Med, 2001. **45**(5): p. 801-10.
- 122. Assaf, Y., D. Ben-Bashat, J. Chapman, S. Peled, I.E. Biton, M. Kafri, Y. Segev, T. Hendler, A.D. Korczyn, M. Graif, and Y. Cohen, *High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI: application to multiple sclerosis.* Magn Reson Med, 2002. 47(1): p. 115-26.
- 123. Mardor, Y., Y. Roth, A. Ochershvilli, R. Spiegelmann, T. Tichler, D. Daniels, S.E. Maier, O. Nissim, Z. Ram, J. Baram, A. Orenstein, and R. Pfeffer, *Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI*. Neoplasia, 2004. 6(2): p. 136-42.
- 124. Mulkern, R.V., S. Vajapeyam, S.J. Haker, and S.E. Maier, *Magnetization transfer* studies of the fast and slow tissue water diffusion components in the human brain. NMR Biomed, 2005. **18**(3): p. 186-94.
- 125. Klatzo, I., *Pathophysiological aspects of brain edema*. Acta Neuropathol, 1987. **72**(3): p. 236-9.
- 126. Thomale, U.W., M. Griebenow, S.N. Kroppenstedt, A.W. Unterberg, and J.F. Stover, Small volume resuscitation with HyperHaes improves pericontusional perfusion and reduces lesion volume following controlled cortical impact injury in rats. J Neurotrauma, 2004. **21**(12): p. 1737-46.
- 127. Papadopoulos, M.C., S. Saadoun, D.K. Binder, G.T. Manley, S. Krishna, and A.S. Verkman, *Molecular mechanisms of brain tumor edema*. Neuroscience, 2004. **129**(4): p. 1011-20.
- 128. Murakami, K., T. Kondo, G. Yang, S.F. Chen, Y. Morita-Fujimura, and P.H. Chan, *Cold injury in mice: a model to study mechanisms of brain edema and neuronal apoptosis.* Prog Neurobiol, 1999. **57**(3): p. 289-99.
- 129. Papadopoulos, M.C., D.K. Binder, and A.S. Verkman, *Enhanced macromolecular diffusion in brain extracellular space in mouse models of vasogenic edema measured by cortical surface photobleaching.* FASEB J, 2005. **19**(3): p. 425-7.
- 130. Kuroiwa, T., T. Nagaoka, M. Ueki, I. Yamada, N. Miyasaka, H. Akimoto, S. Ichinose, R. Okeda, and K. Hirakawa, *Correlations between the apparent diffusion coefficient,* water content, and ultrastructure after induction of vasogenic brain edema in cats. J Neurosurg, 1999. **90**(3): p. 499-503.
- 131. Annet, L., T. Duprez, C. Grandin, G. Dooms, A. Collard, and G. Cosnard, *Apparent diffusion coefficient measurements within intracranial epidermoid cysts in six patients.* Neuroradiology, 2002. **44**(4): p. 326-8.
- 132. Brugieres, P., P. Thomas, A. Maraval, H. Hosseini, C. Combes, A. Chafiq, L. Ruel, S. Breil, M. Peschanski, and A. Gaston, *Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain.* AJNR Am J Neuroradiol, 2004. **25**(5): p. 692-8.

- 133. Maier, S.E., P. Bogner, G. Bajzik, H. Mamata, Y. Mamata, I. Repa, F.A. Jolesz, and R.V. Mulkern, *Normal brain and brain tumor: multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging*. Radiology, 2001. 219(3): p. 842-9.
- Baratti, C., A.S. Barnett, and C. Pierpaoli, *Comparative MR imaging study of brain maturation in kittens with T1, T2, and the trace of the diffusion tensor*. Radiology, 1999. 210(1): p. 133-42.
- 135. Harbaugh, R.D., H.E. James, L.F. Marshall, H.M. Shapiro, and R. Laurin, *Acute therapeutic modalities for experimental vasogenic edema*. Neurosurgery, 1979. **5**(6): p. 656-65.
- 136. Kawamata, T., Y. Katayama, N. Aoyama, and T. Mori, *Heterogeneous mechanisms of early edema formation in cerebral contusion: diffusion MRI and ADC mapping study.* Acta Neurochir Suppl, 2000. **76**: p. 9-12.
- Ogawa, S., T.M. Lee, A.R. Kay, and D.W. Tank, *Brain magnetic resonance imaging* with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. 87(24): p. 9868-72.
- 138. Ogawa, S., D.W. Tank, R. Menon, J.M. Ellermann, S.G. Kim, H. Merkle, and K. Ugurbil, *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. 89(13): p. 5951-5.
- 139. Janszky, J., A. Ebner, B. Kruse, M. Mertens, H. Jokeit, R.J. Seitz, O.W. Witte, I. Tuxhorn, and F.G. Woermann, *Functional organization of the brain with malformations of cortical development*. Ann Neurol, 2003. **53**(6): p. 759-67.
- 140. Janszky, J., H. Jokeit, K. Kontopoulou, M. Mertens, A. Ebner, B. Pohlmann-Eden, and F.G. Woermann, *Functional MRI predicts memory performance after right mesiotemporal epilepsy surgery*. Epilepsia, 2005. 46(2): p. 244-50.
- 141. Farooq, H., H. Genis, J. Alarcon, B. Vuong, J. Jivraj, V.X. Yang, J. Cohen-Adad, M.G. Fehlings, and D.W. Cadotte, *High-resolution imaging of the central nervous system: how novel imaging methods combined with navigation strategies will advance patient care.* Prog Brain Res, 2015. **218**: p. 55-78.
- 142. Risholm, P., A.J. Golby, and W. Wells, 3rd, Multimodal image registration for preoperative planning and image-guided neurosurgical procedures. Neurosurg Clin N Am, 2011. 22(2): p. 197-206, viii.
- 143. Nimsky, C., O. Ganslandt, B. von Keller, and R. Fahlbusch, *Intraoperative high-field MRI: anatomical and functional imaging.* Acta Neurochir Suppl, 2006. **98**: p. 87-95.
- 144. Roy CS, S.C., *On the regulation the bllod supply of the brain*. J Physiol (London), 1896.11: p. 85-108.
- 145. Fox, P.T., M.A. Mintun, M.E. Raichle, and P. Herscovitch, *A noninvasive approach to quantitative functional brain mapping with H2 (15)O and positron emission tomography.* J Cereb Blood Flow Metab, 1984. **4**(3): p. 329-33.
- 146. Fox, P.T. and M.E. Raichle, *Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1986. **83**(4): p. 1140-4.
- 147. Deblaere, K., P.A. Boon, P. Vandemaele, A. Tieleman, K. Vonck, G. Vingerhoets, W. Backes, L. Defreyne, and E. Achten, *MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing.* Neuroradiology, 2004. **46**(6): p. 413-20.

- 148. Schulder, M., H. Azmi, and B. Biswal, *Functional magnetic resonance imaging in a low-field intraoperative scanner*. Stereotact Funct Neurosurg, 2003. **80**(1-4): p. 125-31.
- 149. Jokeit, H., M. Okujava, and F.G. Woermann, *Memory fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy*. Neurology, 2001. **57**(10): p. 1786-93.
- 150. Azmi, H., B. Biswal, S. Salas, and M. Schulder, *Functional imaging in a low-field, mobile intraoperative magnetic resonance scanner: expanded paradigms.* Neurosurgery, 2007. 60(1): p. 143-8; discussion 148-9.
- 151. Wada J, R.T., *Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance*. J Neurosurg, 1960. **17**: p. 266-282.
- 152. Berger, M.S., J. Kincaid, G.A. Ojemann, and E. Lettich, *Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors.* Neurosurgery, 1989. **25**(5): p. 786-92.
- 153. Gallen, C.C., D.F. Sobel, T. Waltz, M. Aung, B. Copeland, B.J. Schwartz, E.C. Hirschkoff, and F.E. Bloom, *Noninvasive presurgical neuromagnetic mapping of somatosensory cortex*. Neurosurgery, 1993. **33**(2): p. 260-8; discussion 268.
- 154. Gregorie, E.M. and S. Goldring, *Localization of function in the excision of lesions from the sensorimotor region.* J Neurosurg, 1984. **61**(6): p. 1047-54.
- 155. Moonen CT, B.P., Functional MRI. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2000.
- 156. Rutten, G.J., P.C. van Rijen, C.W. van Veelen, and N.F. Ramsey, *Language area localization with three-dimensional functional magnetic resonance imaging matches intrasulcal electrostimulation in Broca's area*. Ann Neurol, 1999. **46**(3): p. 405-8.
- 157. Pirotte, B., C. Neugroschl, T. Metens, D. Wikler, V. Denolin, P. Voordecker, A. Joffroy, N. Massager, J. Brotchi, M. Levivier, and D. Baleriaux, *Comparison of functional MR imaging guidance to electrical cortical mapping for targeting selective motor cortex areas in neuropathic pain: a study based on intraoperative stereotactic navigation*. AJNR Am J Neuroradiol, 2005. **26**(9): p. 2256-66.
- 158. FitzGerald, D.B., G.R. Cosgrove, S. Ronner, H. Jiang, B.R. Buchbinder, J.W. Belliveau, B.R. Rosen, and R.R. Benson, *Location of language in the cortex: a comparison between functional MR imaging and electrocortical stimulation*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. 18(8): p. 1529-39.
- 159. Bognar, L., A. Bago, and I. Nyary, *[Neuronavigation in pediatric neurosurgery]*. Orv Hetil, 2000. **141**(7): p. 343-6.
- 160. Stachó L, D.R., Ivády R, Kothencz G, Janka Z, *Addenbrooke's Kognitív Vizsgálat: a magyar változat kifejlesztése.* Psychiatria Hungarica, 2003. **18**: p. 226-240.
- 161. MD, L., Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1997.
- P, M., *Az idegrendszer patológiája*. Patológia szerk: Arató és tsai., 2004. Budapest: Medicina Könyvkiadó: p. 1277.
- 163. Boatman, D., J. Freeman, E. Vining, M. Pulsifer, D. Miglioretti, R. Minahan, B. Carson, J. Brandt, and G. McKhann, *Language recovery after left hemispherectomy in children with late-onset seizures*. Ann Neurol, 1999. 46(4): p. 579-86.
- 164. Hertz-Pannier, L., C. Chiron, I. Jambaque, V. Renaux-Kieffer, P.F. Van de Moortele, O. Delalande, M. Fohlen, F. Brunelle, and D. Le Bihan, *Late plasticity for language in a child's non-dominant hemisphere: a pre- and post-surgery fMRI study*. Brain, 2002. 125(Pt 2): p. 361-72.
- 165. Fernandez, G., S. Weis, B. Stoffel-Wagner, I. Tendolkar, M. Reuber, S. Beyenburg, P. Klaver, J. Fell, A. de Greiff, J. Ruhlmann, J. Reul, and C.E. Elger, *Menstrual cycle*-

dependent neural plasticity in the adult human brain is hormone, task, and region specific. J Neurosci, 2003. **23**(9): p. 3790-5.

- 166. Turner, R., P. Jezzard, H. Wen, K.K. Kwong, D. Le Bihan, T. Zeffiro, and R.S. Balaban, *Functional mapping of the human visual cortex at 4 and 1.5 tesla using deoxygenation contrast EPI*. Magn Reson Med, 1993. **29**(2): p. 277-9.
- 167. Krasnow, B., L. Tamm, M.D. Greicius, T.T. Yang, G.H. Glover, A.L. Reiss, and V. Menon, *Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing.* Neuroimage, 2003. **18**(4): p. 813-26.
- 168. Gati, J.S., R.S. Menon, K. Ugurbil, and B.K. Rutt, *Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissue*. Magn Reson Med, 1997. 38(2): p. 296-302.
- 169. Fera, F., M.N. Yongbi, P. van Gelderen, J.A. Frank, V.S. Mattay, and J.H. Duyn, *EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth.* J Magn Reson Imaging, 2004. **19**(1): p. 19-26.
- 170. Kruger, G., A. Kastrup, and G.H. Glover, *Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: comparison of oxygenation-sensitive magnetic resonance imaging*. Magn Reson Med, 2001. **45**(4): p. 595-604.
- 171. Jones, A.P., D.G. Hughes, D.S. Brettle, L. Robinson, J.R. Sykes, Q. Aziz, S. Hamdy, D.G. Thompson, S.W. Derbyshire, A.C. Chen, and A.K. Jones, *Experiences with functional magnetic resonance imaging at 1 tesla*. Br J Radiol, 1998. **71**(842): p. 160-6.
- 172. Merboldt, K.D., P. Fransson, H. Bruhn, and J. Frahm, *Functional MRI of the human amygdala?* Neuroimage, 2001. **14**(2): p. 253-7.
- 173. Janszky, J., I. Ollech, H. Jokeit, K. Kontopoulou, M. Mertens, B. Pohlmann-Eden, A. Ebner, and F.G. Woermann, *Epileptic activity influences the lateralization of mesiotemporal fMRI activity*. Neurology, 2004. 63(10): p. 1813-7.
- 174. Van Borsel, J., E. Achten, P. Santens, P. Lahorte, and T. Voet, *fMRI of developmental stuttering: a pilot study.* Brain Lang, 2003. **85**(3): p. 369-76.
- 175. Lundervold, A., L. Ersland, K.I. Gjesdal, A.I. Smievoll, T. Tillung, H. Sundberg, and K. Hugdahl, *Functional magnetic resonance imaging of primary visual processing using a* 1.0 Tesla scanner. Int J Neurosci, 1995. **81**(3-4): p. 151-68.
- 176. Santosh, C.G., J.E. Rimmington, and J.J. Best, *Functional magnetic resonance imaging at 1 T: motor cortex, supplementary motor area and visual cortex activation.* Br J Radiol, 1995. **68**(808): p. 369-74.
- 177. Hoogenraad, F.G., J.R. Reichenbach, E.M. Haacke, S. Lai, K. Kuppusamy, and M. Sprenger, *In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution functional MRI at 0.95 tesla by measuring changes in susceptibility and velocity*. Magn Reson Med, 1998. **39**(1): p. 97-107.
- 178. Friston KJ, H.A., Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ, Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. Hum Brain Map, 1995. 2(4): p. 11.
- Baudewig, J., P. Dechent, K.D. Merboldt, and J. Frahm, *Thresholding in correlation analyses of magnetic resonance functional neuroimaging*. Magn Reson Imaging, 2003. 21(10): p. 1121-30.
- Kleinschmidt A, R.M., Merboldt KD, Frahm J, On the use of temporal correlation coefficients for magnetic resonance mapping of functional brain activation: Individualized thresholds and spatial response delineation. Intern J Imag Sys Technol, 1995. 6(2-3): p. 6.

- 181. Oldfield, R.C., *The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory*. Neuropsychologia, 1971. **9**(1): p. 97-113.
- 182. Woermann, F.G., H. Jokeit, R. Luerding, H. Freitag, R. Schulz, S. Guertler, M. Okujava, P. Wolf, I. Tuxhorn, and A. Ebner, *Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy*. Neurology, 2003. **61**(5): p. 699-701.
- 183. Maldjian, J.A., P.J. Laurienti, L. Driskill, and J.H. Burdette, *Multiple reproducibility indices for evaluation of cognitive functional MR imaging paradigms*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(6): p. 1030-7.
- 184. Baraldi, P., C.A. Porro, M. Serafini, G. Pagnoni, C. Murari, R. Corazza, and P. Nichelli, *Bilateral representation of sequential finger movements in human cortical areas.* Neurosci Lett, 1999. **269**(2): p. 95-8.
- 185. Holloway, V., D.G. Gadian, F. Vargha-Khadem, D.A. Porter, S.G. Boyd, and A. Connelly, *The reorganization of sensorimotor function in children after hemispherectomy*. A functional MRI and somatosensory evoked potential study. Brain, 2000. **123 Pt 12**: p. 2432-44.
- 186. Nichols, T. and S. Hayasaka, *Controlling the familywise error rate in functional neuroimaging: a comparative review.* Stat Methods Med Res, 2003. **12**(5): p. 419-46.
- 187. Talaraich J, T.P., *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain_3-diemnsional proportional system an approach to cerebral imaging.* Thhieme, New York, 1998.
- 188. Gering, D.T. and D.M. Weber, *Intraoperative, real-time, functional MRI.* J Magn Reson Imaging, 1998. **8**(1): p. 254-7.
- Hajnal, J.V., A.G. Collins, S.J. White, J.M. Pennock, A. Oatridge, C.J. Baudouin, I.R. Young, and G.M. Bydder, *Imaging of human brain activity at 0.15 T using fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences*. Magn Reson Med, 1993. 30(5): p. 650-3.
- Havel, P., B. Braun, S. Rau, J.C. Tonn, G. Fesl, H. Bruckmann, and J. Ilmberger, *Reproducibility of activation in four motor paradigms. An fMRI study.* J Neurol, 2006. 253(4): p. 471-6.
- 191. Lehmann, D., *EEG assessment of brain activity: spatial aspects, segmentation and imaging.* Int J Psychophysiol, 1984. **1**(3): p. 267-76.
- 192. He, B. and J. Lian, *High-resolution spatio-temporal functional neuroimaging of brain activity*. Crit Rev Biomed Eng, 2002. **30**(4-6): p. 283-306.
- 193. Engel J, D.M., Schwartzkroin PA, *Basic Mechanisms in human epilepsy*. Epilepsy a comprehensive textbook, 2nd edition, 2007. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincot-Williams and Wilkins: p. 495-505.
- 194. Uhlhaas, P.J. and W. Singer, *Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology.* Neuron, 2006. **52**(1): p. 155-68.
- 195. Siegel, A.M., D.W. Roberts, V.M. Thadani, J. McInerney, B.C. Jobst, and P.D. Williamson, *The role of intracranial electrode reevaluation in epilepsy patients after failed initial invasive monitoring*. Epilepsia, 2000. **41**(5): p. 571-80.
- 196. Koepp, M.J., M.P. Richardson, D.J. Brooks, and J.S. Duncan, *Focal cortical release of endogenous opioids during reading-induced seizures*. Lancet, 1998. **352**(9132): p. 952-5.
- 197. Janszky, J., A. Hollo, P. Barsi, G. Rasonyi, L. Eross, A. Kaloczkai, and P. Halasz, *Misleading lateralization by ictal SPECT in temporal lobe epilepsy-- a case report*. Epileptic Disord, 2002. **4**(2): p. 159-62.

- 198. Knowlton, R.C. and J. Shih, *Magnetoencephalography in epilepsy*. Epilepsia, 2004. **45** Suppl 4: p. 61-71.
- 199. Bandettini, P.A., E.C. Wong, R.S. Hinks, R.S. Tikofsky, and J.S. Hyde, *Time course EPI of human brain function during task activation*. Magn Reson Med, 1992. **25**(2): p. 390-7.
- 200. Penfield W, S.K., Cipriani A., *A cerebral blood flow during the induced epileptiform seizures in animals and man.* J Neurophysiol, 1939. **2**: p. 257-267.
- 201. Jackson, G.D., A. Connelly, J.H. Cross, I. Gordon, and D.G. Gadian, *Functional magnetic resonance imaging of focal seizures*. Neurology, 1994. **44**(5): p. 850-6.
- 202. Detre, J.A., D.C. Alsop, G.K. Aguirre, and M.R. Sperling, *Coupling of cortical and thalamic ictal activity in human partial epilepsy: demonstration by functional magnetic resonance imaging*. Epilepsia, 1996. **37**(7): p. 657-61.
- 203. Detre, J.A., J.I. Sirven, D.C. Alsop, M.J. O'Connor, and J.A. French, *Localization of subclinical ictal activity by functional magnetic resonance imaging: correlation with invasive monitoring*. Ann Neurol, 1995. **38**(4): p. 618-24.
- 204. Kubota, F., S. Kikuchi, M. Ito, N. Shibata, T. Akata, A. Takahashi, T. Sasaki, N. Oya, and J. Aoki, *Ictal brain hemodynamics in the epileptic focus caused by a brain tumor using functional magnetic resonance imaging (fMRI)*. Seizure, 2000. **9**(8): p. 585-9.
- 205. Krings, T., R. Topper, M.H. Reinges, H. Foltys, U. Spetzger, K.H. Chiappa, J.M. Gilsbach, and A. Thron, *Hemodynamic changes in simple partial epilepsy: a functional MRI study*. Neurology, 2000. 54(2): p. 524-7.
- 206. Federico, P., D.F. Abbott, R.S. Briellmann, A.S. Harvey, and G.D. Jackson, *Functional MRI of the pre-ictal state*. Brain, 2005. **128**(Pt 8): p. 1811-7.
- 207. Salek-Haddadi, A., B. Diehl, K. Hamandi, M. Merschhemke, A. Liston, K. Friston, J.S. Duncan, D.R. Fish, and L. Lemieux, *Hemodynamic correlates of epileptiform discharges: an EEG-fMRI study of 63 patients with focal epilepsy.* Brain Res, 2006. 1088(1): p. 148-66.
- 208. Salek-Haddadi, A., M. Merschhemke, L. Lemieux, and D.R. Fish, *Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI*. Neuroimage, 2002. **16**(1): p. 32-40.
- Kobayashi, E., C.S. Hawco, C. Grova, F. Dubeau, and J. Gotman, *Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures*. Neurology, 2006. 66(7): p. 1049-55.
- 210. Hollo, A., A. Kaminska, P. Vera, C. Cieuta, D. Ville, C. Bulteau, O. Dulac, and C. Chiron, *Ictal perfusion changes during occipital lobe seizures in infancy: report of two serial ictal observations*. Epilepsia, 2001. **42**(2): p. 275-9.
- 211. Fischl, B., A. van der Kouwe, C. Destrieux, E. Halgren, F. Segonne, D.H. Salat, E. Busa, L.J. Seidman, J. Goldstein, D. Kennedy, V. Caviness, N. Makris, B. Rosen, and A.M. Dale, *Automatically parcellating the human cerebral cortex*. Cereb Cortex, 2004. 14(1): p. 11-22.
- 212. Van Paesschen, W., Ictal SPECT. Epilepsia, 2004. 45 Suppl 4: p. 35-40.
- 213. Blumenfeld, H., K.A. McNally, S.D. Vanderhill, A.L. Paige, R. Chung, K. Davis, A.D. Norden, R. Stokking, C. Studholme, E.J. Novotny, Jr., I.G. Zubal, and S.S. Spencer, *Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy*. Cereb Cortex, 2004. 14(8): p. 892-902.
- 214. Lieb, J.P., R.M. Dasheiff, and J. Engel, Jr., *Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures*. Epilepsia, 1991. **32**(6): p. 822-37.

- 215. Kim, O.J., J.Y. Ahn, and B.I. Lee, *Analysis of electrical discharges made with the foramen ovale electrode recording technique in mesial temporal lobe epilepsy patients.* J Clin Neurophysiol, 2004. **21**(6): p. 391-8.
- 216. Baumgartner, C. and S. Aull-Watschinger, *The pre-ictal state in focal epilepsy*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2065-6.
- 217. Andersson, E.H., R. Bjorklund, I. Emanuelson, and D. Stalhammar, *Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in western Sweden*. Acta Neurol Scand, 2003. **107**(4): p. 256-9.
- Thurman, D.J., C. Alverson, K.A. Dunn, J. Guerrero, and J.E. Sniezek, *Traumatic brain injury in the United States: A public health perspective*. J Head Trauma Rehabil, 1999. 14(6): p. 602-15.
- 219. Holm, L., J.D. Cassidy, L.J. Carroll, J. Borg, and W.H.O.C.C. Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury of the, *Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury*. J Rehabil Med, 2005. **37**(3): p. 137-41.
- 220. Ruff, R.M., G.L. Iverson, J.T. Barth, S.S. Bush, D.K. Broshek, N.A.N. Policy, and C. Planning, *Recommendations for diagnosing a mild traumatic brain injury: a National Academy of Neuropsychology education paper*. Arch Clin Neuropsychol, 2009. 24(1): p. 3-10.
- 221. Levin, H.S., S. Mattis, R.M. Ruff, H.M. Eisenberg, L.F. Marshall, K. Tabaddor, W.M. High, Jr., and R.F. Frankowski, *Neurobehavioral outcome following minor head injury: a three-center study*. J Neurosurg, 1987. **66**(2): p. 234-43.
- 222. Hughes, D.G., A. Jackson, D.L. Mason, E. Berry, S. Hollis, and D.W. Yates, *Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: correlation with neuropsychological tests and delayed recovery.* Neuroradiology, 2004. **46**(7): p. 550-8.
- 223. Alexander, A.L., J.E. Lee, M. Lazar, and A.S. Field, *Diffusion tensor imaging of the brain*. Neurotherapeutics, 2007. **4**(3): p. 316-29.
- 224. MacKenzie, J.D., F. Siddiqi, J.S. Babb, L.J. Bagley, L.J. Mannon, G.P. Sinson, and R.I. Grossman, *Brain atrophy in mild or moderate traumatic brain injury: a longitudinal quantitative analysis.* AJNR Am J Neuroradiol, 2002. **23**(9): p. 1509-15.
- Mittal, S., Z. Wu, J. Neelavalli, and E.M. Haacke, *Susceptibility-weighted imaging:* technical aspects and clinical applications, part 2. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. 30(2): p. 232-52.
- 226. Beaulieu, C., *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 435-55.
- 227. Arfanakis, K., V.M. Haughton, J.D. Carew, B.P. Rogers, R.J. Dempsey, and M.E. Meyerand, *Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury*. AJNR Am J Neuroradiol, 2002. 23(5): p. 794-802.
- 228. Inglese, M., S. Makani, G. Johnson, B.A. Cohen, J.A. Silver, O. Gonen, and R.I. Grossman, *Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study.* J Neurosurg, 2005. **103**(2): p. 298-303.
- 229. Peled, S., *New perspectives on the sources of white matter DTI signal*. IEEE Trans Med Imaging, 2007. **26**(11): p. 1448-55.
- 230. Nakayama, N., A. Okumura, J. Shinoda, Y.T. Yasokawa, K. Miwa, S.I. Yoshimura, and T. Iwama, *Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(7): p. 850-5.

- 231. Bazarian, J.J., J. Zhong, B. Blyth, T. Zhu, V. Kavcic, and D. Peterson, *Diffusion tensor imaging detects clinically important axonal damage after mild traumatic brain injury: a pilot study*. J Neurotrauma, 2007. **24**(9): p. 1447-59.
- 232. Mayer, A.R., J. Ling, M.V. Mannell, C. Gasparovic, J.P. Phillips, D. Doezema, R. Reichard, and R.A. Yeo, *A prospective diffusion tensor imaging study in mild traumatic brain injury*. Neurology, 2010. **74**(8): p. 643-50.
- 233. Rutgers, D.R., P. Fillard, G. Paradot, M. Tadie, P. Lasjaunias, and D. Ducreux, Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(9): p. 1730-5.
- 234. Sidaros, A., A.W. Engberg, K. Sidaros, M.G. Liptrot, M. Herning, P. Petersen, O.B. Paulson, T.L. Jernigan, and E. Rostrup, *Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study.* Brain, 2008. **131**(Pt 2): p. 559-72.
- 235. Bendlin, B.B., M.L. Ries, M. Lazar, A.L. Alexander, R.J. Dempsey, H.A. Rowley, J.E. Sherman, and S.C. Johnson, *Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging*. Neuroimage, 2008. 42(2): p. 503-14.
- Miles, L., R.I. Grossman, G. Johnson, J.S. Babb, L. Diller, and M. Inglese, *Short-term DTI predictors of cognitive dysfunction in mild traumatic brain injury*. Brain Inj, 2008. 22(2): p. 115-22.
- 237. Niogi, S.N., P. Mukherjee, J. Ghajar, C. Johnson, R.A. Kolster, R. Sarkar, H. Lee, M. Meeker, R.D. Zimmerman, G.T. Manley, and B.D. McCandliss, *Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury*. AJNR Am J Neuroradiol, 2008. **29**(5): p. 967-73.
- 238. Wang, J.Y., K. Bakhadirov, H. Abdi, M.D. Devous, Sr., C.D. Marquez de la Plata, C. Moore, C.J. Madden, and R. Diaz-Arrastia, *Longitudinal changes of structural connectivity in traumatic axonal injury*. Neurology, 2011. **77**(9): p. 818-26.
- Gale, S.D., S.C. Johnson, E.D. Bigler, and D.D. Blatter, *Nonspecific white matter degeneration following traumatic brain injury*. J Int Neuropsychol Soc, 1995. 1(1): p. 17-28.
- 240. Anderson, C.V. and E.D. Bigler, *The role of caudate nucleus and corpus callosum atrophy in trauma-induced anterior horn dilation*. Brain Inj, 1994. **8**(6): p. 565-9.
- 241. Bigler, E.D., D.D. Blatter, C.V. Anderson, S.C. Johnson, S.D. Gale, R.O. Hopkins, and B. Burnett, *Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. 18(1): p. 11-23.
- 242. Gale, S.D., R.B. Burr, E.D. Bigler, and D. Blatter, *Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury*. Brain Res Bull, 1993. **32**(4): p. 345-9.
- 243. Blatter, D.D., E.D. Bigler, S.D. Gale, S.C. Johnson, C.V. Anderson, B.M. Burnett, D. Ryser, S.E. Macnamara, and B.J. Bailey, *MR-based brain and cerebrospinal fluid measurement after traumatic brain injury: correlation with neuropsychological outcome*. AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(1): p. 1-10.
- Wilde, E.A., J.V. Hunter, M.R. Newsome, R.S. Scheibel, E.D. Bigler, J.L. Johnson, M.A. Fearing, H.B. Cleavinger, X. Li, P.R. Swank, C. Pedroza, G.S. Roberson, J. Bachevalier, and H.S. Levin, *Frontal and temporal morphometric findings on MRI in children after moderate to severe traumatic brain injury*. J Neurotrauma, 2005. 22(3): p. 333-44.

- 245. Gale, S.D., L. Baxter, N. Roundy, and S.C. Johnson, *Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(7): p. 984-8.
- 246. Warner, M.A., T.S. Youn, T. Davis, A. Chandra, C. Marquez de la Plata, C. Moore, C. Harper, C.J. Madden, J. Spence, R. McColl, M. Devous, R.D. King, and R. Diaz-Arrastia, *Regionally selective atrophy after traumatic axonal injury*. Arch Neurol, 2010. 67(11): p. 1336-44.
- 247. Cohen, B.A., M. Inglese, H. Rusinek, J.S. Babb, R.I. Grossman, and O. Gonen, *Proton MR spectroscopy and MRI-volumetry in mild traumatic brain injury*. AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(5): p. 907-13.
- 248. Liang, L., Y. Korogi, T. Sugahara, Y. Shigematsu, T. Okuda, I. Ikushima, and M. Takahashi, *Detection of intracranial hemorrhage with susceptibility-weighted MR sequences*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(8): p. 1527-34.
- 249. Colbert, C.A., B.A. Holshouser, G.S. Aaen, C. Sheridan, U. Oyoyo, D. Kido, and S. Ashwal, Value of cerebral microhemorrhages detected with susceptibility-weighted MR Imaging for prediction of long-term outcome in children with nonaccidental trauma. Radiology, 2010. 256(3): p. 898-905.
- 250. Williams, D.H., H.S. Levin, and H.M. Eisenberg, *Mild head injury classification*. Neurosurgery, 1990. **27**(3): p. 422-8.
- 251. Levin, H.S., V.M. O'Donnell, and R.G. Grossman, *The Galveston Orientation and Amnesia Test. A practical scale to assess cognition after head injury.* J Nerv Ment Dis, 1979. **167**(11): p. 675-84.
- 252. Smith, S.M., M. Jenkinson, M.W. Woolrich, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, H. Johansen-Berg, P.R. Bannister, M. De Luca, I. Drobnjak, D.E. Flitney, R.K. Niazy, J. Saunders, J. Vickers, Y. Zhang, N. De Stefano, J.M. Brady, and P.M. Matthews, *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL*. Neuroimage, 2004. 23 Suppl 1: p. S208-19.
- 253. Smith, S.M., Y. Zhang, M. Jenkinson, J. Chen, P.M. Matthews, A. Federico, and N. De Stefano, *Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis.* Neuroimage, 2002. **17**(1): p. 479-89.
- 254. Basser, P.J., J. Mattiello, and D. LeBihan, *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo.* J Magn Reson B, 1994. **103**(3): p. 247-54.
- 255. Smith, S.M., M. Jenkinson, H. Johansen-Berg, D. Rueckert, T.E. Nichols, C.E. Mackay, K.E. Watkins, O. Ciccarelli, M.Z. Cader, P.M. Matthews, and T.E. Behrens, *Tractbased spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data*. Neuroimage, 2006. **31**(4): p. 1487-505.
- 256. Bullmore, E.T., J. Suckling, S. Overmeyer, S. Rabe-Hesketh, E. Taylor, and M.J. Brammer, *Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain.* IEEE Trans Med Imaging, 1999. **18**(1): p. 32-42.
- 257. Dale, A.M., B. Fischl, and M.I. Sereno, *Cortical surface-based analysis. I.* Segmentation and surface reconstruction. Neuroimage, 1999. **9**(2): p. 179-94.
- 258. Fischl, B. and A.M. Dale, *Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2000. **97**(20): p. 11050-5.
- 259. Fischl, B., D.H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. van der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness, A. Montillo, N. Makris, B. Rosen, and

A.M. Dale, *Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain.* Neuron, 2002. **33**(3): p. 341-55.

- 260. Fischl, B., D.H. Salat, A.J. van der Kouwe, N. Makris, F. Segonne, B.T. Quinn, and A.M. Dale, *Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images*. Neuroimage, 2004. 23 Suppl 1: p. S69-84.
- 261. Fischl, B., M.I. Sereno, and A.M. Dale, *Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system.* Neuroimage, 1999. **9**(2): p. 195-207.
- 262. Han, X., J. Jovicich, D. Salat, A. van der Kouwe, B. Quinn, S. Czanner, E. Busa, J. Pacheco, M. Albert, R. Killiany, P. Maguire, D. Rosas, N. Makris, A. Dale, B. Dickerson, and B. Fischl, *Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: the effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer*. Neuroimage, 2006. **32**(1): p. 180-94.
- 263. Segonne, F., A.M. Dale, E. Busa, M. Glessner, D. Salat, H.K. Hahn, and B. Fischl, *A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI*. Neuroimage, 2004. **22**(3): p. 1060-75.
- Segonne, F., J. Pacheco, and B. Fischl, *Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops*. IEEE Trans Med Imaging, 2007. 26(4): p. 518-29.
- Sled, J.G., A.P. Zijdenbos, and A.C. Evans, A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging, 1998. 17(1): p. 87-97.
- 266. Fischl, B., A. Liu, and A.M. Dale, Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. IEEE Trans Med Imaging, 2001. 20(1): p. 70-80.
- 267. Dale, A.M. and M.I. Sereno, *Improved Localizadon of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach*. J Cogn Neurosci, 1993. **5**(2): p. 162-76.
- 268. Bartsch, A.J., G. Homola, A. Biller, S.M. Smith, H.G. Weijers, G.A. Wiesbeck, M. Jenkinson, N. De Stefano, L. Solymosi, and M. Bendszus, *Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism.* Brain, 2007. **130**(Pt 1): p. 36-47.
- 269. Chu, Z., E.A. Wilde, J.V. Hunter, S.R. McCauley, E.D. Bigler, M. Troyanskaya, R. Yallampalli, J.M. Chia, and H.S. Levin, *Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury in adolescents*. AJNR Am J Neuroradiol, 2010. 31(2): p. 340-6.
- 270. Rosenblum, W.I., *Cytotoxic edema: monitoring its magnitude and contribution to brain swelling*. J Neuropathol Exp Neurol, 2007. **66**(9): p. 771-8.
- Wilde, E.A., S.R. McCauley, J.V. Hunter, E.D. Bigler, Z. Chu, Z.J. Wang, G.R. Hanten, M. Troyanskaya, R. Yallampalli, X. Li, J. Chia, and H.S. Levin, *Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents*. Neurology, 2008. 70(12): p. 948-55.
- 272. Obenaus, A., M. Robbins, G. Blanco, N.R. Galloway, E. Snissarenko, E. Gillard, S. Lee, and M. Curras-Collazo, *Multi-modal magnetic resonance imaging alterations in two rat models of mild neurotrauma*. J Neurotrauma, 2007. **24**(7): p. 1147-60.
- 273. Lipton, M.L., N. Kim, Y.K. Park, M.B. Hulkower, T.M. Gardin, K. Shifteh, M. Kim, M.E. Zimmerman, R.B. Lipton, and C.A. Branch, *Robust detection of traumatic axonal injury in individual mild traumatic brain injury patients: intersubject variation, change*

over time and bidirectional changes in anisotropy. Brain Imaging Behav, 2012. **6**(2): p. 329-42.

- 274. Marmarou, A., A review of progress in understanding the pathophysiology and treatment of brain edema. Neurosurg Focus, 2007. **22**(5): p. E1.
- 275. Unterberg, A.W., J. Stover, B. Kress, and K.L. Kiening, *Edema and brain trauma*. Neuroscience, 2004. **129**(4): p. 1021-9.
- 276. Heiervang, E., T.E. Behrens, C.E. Mackay, M.D. Robson, and H. Johansen-Berg, Between session reproducibility and between subject variability of diffusion MR and tractography measures. Neuroimage, 2006. **33**(3): p. 867-77.
- 277. Henry-Feugeas, M.C., P. Azouvi, A. Fontaine, P. Denys, B. Bussel, F. Maaz, Y. Samson, and E. Schouman-Claeys, *MRI analysis of brain atrophy after severe closed-head injury: relation to clinical status.* Brain Inj, 2000. 14(7): p. 597-604.
- 278. McCauley, S.R., E.A. Wilde, T.L. Merkley, K.P. Schnelle, E.D. Bigler, J.V. Hunter, Z. Chu, A.C. Vasquez, and H.S. Levin, *Patterns of cortical thinning in relation to event-based prospective memory performance three months after moderate to severe traumatic brain injury in children.* Dev Neuropsychol, 2010. **35**(3): p. 318-32.
- 279. Akiyama, Y., K. Miyata, K. Harada, Y. Minamida, T. Nonaka, I. Koyanagi, Y. Asai, and K. Houkin, *Susceptibility-weighted magnetic resonance imaging for the detection of cerebral microhemorrhage in patients with traumatic brain injury*. Neurol Med Chir (Tokyo), 2009. **49**(3): p. 97-9; discussion 99.
- 280. Hasiloglu, Z.I., S. Albayram, H. Selcuk, E. Ceyhan, S. Delil, B. Arkan, and L. Baskoy, *Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers*. AJNR Am J Neuroradiol, 2011. **32**(1): p. 99-102.
- 281. Steen, R.G., R.M. Hamer, and J.A. Lieberman, *Measuring brain volume by MR imaging: impact of measurement precision and natural variation on sample size requirements.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(6): p. 1119-25.
- 282. Vos, S.B., D.K. Jones, B. Jeurissen, M.A. Viergever, and A. Leemans, *The influence of complex white matter architecture on the mean diffusivity in diffusion tensor MRI of the human brain*. Neuroimage, 2012. **59**(3): p. 2208-16.
- 283. Bruns, J., Jr. and W.A. Hauser, *The epidemiology of traumatic brain injury: a review*. Epilepsia, 2003. **44 Suppl 10**: p. 2-10.
- 284. Johnson, V.E., W. Stewart, and D.H. Smith, *Axonal pathology in traumatic brain injury*. Exp Neurol, 2013. **246**: p. 35-43.
- 285. Sharp, D.J. and T.E. Ham, *Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury*. Curr Opin Neurol, 2011. **24**(6): p. 558-63.
- 286. Beauchamp, M.H., M. Ditchfield, F.E. Babl, M. Kean, C. Catroppa, K.O. Yeates, and V. Anderson, *Detecting traumatic brain lesions in children: CT versus MRI versus susceptibility weighted imaging (SWI).* J Neurotrauma, 2011. **28**(6): p. 915-27.
- 287. Cheng, A.L., S. Batool, C.R. McCreary, M.L. Lauzon, R. Frayne, M. Goyal, and E.E. Smith, *Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds*. Stroke, 2013. **44**(10): p. 2782-6.
- 288. Geurts, B.H., T.M. Andriessen, B.M. Goraj, and P.E. Vos, *The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection*. Brain Inj, 2012. **26**(12): p. 1439-50.
- 289. Spitz, G., J.J. Maller, A. Ng, R. O'Sullivan, N.J. Ferris, and J.L. Ponsford, *Detecting lesions after traumatic brain injury using susceptibility weighted imaging: a*

comparison with fluid-attenuated inversion recovery and correlation with clinical outcome. J Neurotrauma, 2013. **30**(24): p. 2038-50.

- 290. Di Ieva, A., T. Lam, P. Alcaide-Leon, A. Bharatha, W. Montanera, and M.D. Cusimano, Magnetic resonance susceptibility weighted imaging in neurosurgery: current applications and future perspectives. J Neurosurg, 2015. **123**(6): p. 1463-75.
- 291. Babikian, T., M.C. Freier, K.A. Tong, J.P. Nickerson, C.J. Wall, B.A. Holshouser, T. Burley, M.L. Riggs, and S. Ashwal, *Susceptibility weighted imaging: neuropsychologic outcome and pediatric head injury*. Pediatr Neurol, 2005. **33**(3): p. 184-94.
- Beauchamp, M.H., R. Beare, M. Ditchfield, L. Coleman, F.E. Babl, M. Kean, L. Crossley, C. Catroppa, K.O. Yeates, and V. Anderson, *Susceptibility weighted imaging and its relationship to outcome after pediatric traumatic brain injury*. Cortex, 2013. 49(2): p. 591-8.
- 293. Iwamura, A., T. Taoka, A. Fukusumi, M. Sakamoto, T. Miyasaka, T. Ochi, T. Akashi, K. Okuchi, and K. Kichikawa, *Diffuse vascular injury: convergent-type hemorrhage in the supratentorial white matter on susceptibility-weighted image in cases of severe traumatic brain damage.* Neuroradiology, 2012. **54**(4): p. 335-43.
- 294. Liu, J., Z. Kou, and Y. Tian, *Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques.* Neural Regen Res, 2014. **9**(12): p. 1222-30.
- 295. Yuh, E.L., P. Mukherjee, H.F. Lingsma, J.K. Yue, A.R. Ferguson, W.A. Gordon, A.B. Valadka, D.M. Schnyer, D.O. Okonkwo, A.I. Maas, G.T. Manley, and T.-T. Investigators, *Magnetic resonance imaging improves 3-month outcome prediction in mild traumatic brain injury*. Ann Neurol, 2013. **73**(2): p. 224-35.
- 296. Hulkower, M.B., D.B. Poliak, S.B. Rosenbaum, M.E. Zimmerman, and M.L. Lipton, *A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later.* AJNR Am J Neuroradiol, 2013. **34**(11): p. 2064-74.
- 297. Messori, A., G. Polonara, C. Mabiglia, and U. Salvolini, *Is haemosiderin visible indefinitely on gradient-echo MRI following traumatic intracerebral haemorrhage?* Neuroradiology, 2003. **45**(12): p. 881-6.
- 298. Schaible, E.V. and S.C. Thal, *Anticoagulation in patients with traumatic brain injury*. Curr Opin Anaesthesiol, 2013. **26**(5): p. 529-34.
- 299. Wilson, J.T., L.E. Pettigrew, and G.M. Teasdale, *Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use.* J Neurotrauma, 1998. **15**(8): p. 573-85.
- 300. Jenkinson, M., P. Bannister, M. Brady, and S. Smith, *Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 825-41.
- Schoonjans, F., A. Zalata, C.E. Depuydt, and F.H. Comhaire, *MedCalc: a new computer program for medical statistics*. Comput Methods Programs Biomed, 1995. 48(3): p. 257-62.
- 302. Ryan, N.P., C. Catroppa, J.M. Cooper, R. Beare, M. Ditchfield, L. Coleman, T. Silk, L. Crossley, M.H. Beauchamp, and V.A. Anderson, *The emergence of age-dependent social cognitive deficits after generalized insult to the developing brain: a longitudinal prospective analysis using susceptibility-weighted imaging*. Hum Brain Mapp, 2015. 36(5): p. 1677-91.
- 303. Moen, K.G., T. Skandsen, M. Folvik, V. Brezova, K.A. Kvistad, J. Rydland, G.T. Manley, and A. Vik, *A longitudinal MRI study of traumatic axonal injury in patients*

with moderate and severe traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(12): p. 1193-200.

- 304. Buki, A. and J.T. Povlishock, *All roads lead to disconnection?--Traumatic axonal injury revisited.* Acta Neurochir (Wien), 2006. **148**(2): p. 181-93; discussion 193-4.
- 305. Liu, W., R. Liu, W. Sun, Q. Peng, W. Zhang, E. Xu, Y. Cheng, M. Ding, Y. Li, Z. Hong, J. Wu, J. Zeng, C. Yao, Y. Huang, and C.S. Group, *Different impacts of blood pressure variability on the progression of cerebral microbleeds and white matter lesions.* Stroke, 2012. **43**(11): p. 2916-22.
- 306. Gregg, N.M., A.E. Kim, M.E. Gurol, O.L. Lopez, H.J. Aizenstein, J.C. Price, C.A. Mathis, J.A. James, B.E. Snitz, A.D. Cohen, M.I. Kamboh, D. Minhas, L.A. Weissfeld, E.L. Tamburo, and W.E. Klunk, *Incidental Cerebral Microbleeds and Cerebral Blood Flow in Elderly Individuals*. JAMA Neurol, 2015. **72**(9): p. 1021-8.
- 307. Parizel, P.M., S. Makkat, E. Van Miert, J.W. Van Goethem, L. van den Hauwe, and A.M. De Schepper, *Intracranial hemorrhage: principles of CT and MRI interpretation*. Eur Radiol, 2001. **11**(9): p. 1770-83.
- 308. Greenberg, S.M., M.W. Vernooij, C. Cordonnier, A. Viswanathan, R. Al-Shahi Salman, S. Warach, L.J. Launer, M.A. Van Buchem, M.M. Breteler, and G. Microbleed Study, *Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation*. Lancet Neurol, 2009. 8(2): p. 165-74.
- 309. Belayev, L., A. Obenaus, W. Zhao, I. Saul, R. Busto, C. Wu, A. Vigdorchik, B. Lin, and M.D. Ginsberg, *Experimental intracerebral hematoma in the rat: characterization by sequential magnetic resonance imaging, behavior, and histopathology. Effect of albumin therapy.* Brain Res, 2007. **1157**: p. 146-55.
- Knight, R.A., Y. Han, T.N. Nagaraja, P. Whitton, J. Ding, M. Chopp, and D.M. Seyfried, *Temporal MRI assessment of intracerebral hemorrhage in rats*. Stroke, 2008. 39(9): p. 2596-602.
- 311. Poels, M.M., M.W. Vernooij, M.A. Ikram, A. Hofman, G.P. Krestin, A. van der Lugt, and M.M. Breteler, *Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study.* Stroke, 2010. **41**(10 Suppl): p. S103-6.