

8.3 Bez IF

Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Keller O. Amyotrophic lateral sclerosis: Quantitative MR imaging. *Insights into Imaging*, 1(Suppl. 1):S150; B, 2010.

Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Keller O. T2 hyperintensity in white matter in ALS patients and beyond it - quantitative MR Imaging. *Controversies in Neurology - program and abstracts*, pages A-59, Praha, 2009.

Klempř J, Vymazal J, Jech R, Židovská J, Syka M, **Keller J**, Kucharík M, Štochl J, Roth J. Changes of iron content in brains in Huntington. *World Congress on Huntington's Disease*, Vancouver, 2009

Rulseh A, **Keller J**, Syka M, Vymazal J. Fractional anisotropy of various gray and white matter regions in adulthood. Age dependence and comparison of two DTI sequences. *Zasedání MR sekce ČRS*, Harrachov, 2010

Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Jech R. Kvantitativní MR obraz u amyotrofické laterální sklerózy. *Zasedání MR sekce ČRS*, Harrachov, 2010

Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Keller O, Jech R. VBM, TBSS and T2 Relaxometry in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Sborník abstrakt - 57. společný sjezd české a slovenské společnosti pro klinickou neurofyzilogii*, page 38, Čestlice, 2010.

Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Keller O, Jech R. Kvantitativní hodnocení MR obrazu u amyotrofické laterální sklerózy. *Mezinárodní workshop funkční magnetické rezonance*, page 7, Olomouc, 2010.

Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Keller O. T2 relaxometry and voxel based morphometry in amyotrophic lateral sclerosis. *New Frontiers in the Research of PhD Students*, pages 56-57, Hradec Králové, 2009.

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Autoreferát disertační práce



Difuzí vážené zobrazení a další kvantitativní MR metody v diagnostice některých afekcí CNS

MUDR. JIŘÍ KELLER

2011

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd
České republiky

Obor: Neurovědy

Předseda oborové rady: Prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Neurologická klinika 3. LF UK

Školitelé: Prof. MUDr. Pavel Kalvach, CSc.

Prof. MUDr. Josef Vymazal, DSc.

8 Seznam publikací doktoranda

8.1 Publikace in extenso s IF

Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh AM, Jech R. Quantitative Brain MR Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, DOI 10.1007/s10334-010-0237-4, 2011. **IF v roce 2010: 1,859.**

Malíková H, Vojtěch Z, Liščák R, Procházka T, Vymazal J, Marečková I, Kalina M, Dbalý V, **Keller J**, Vladyka V. Microsurgical and Stereotactic Radiofrequency Amygdalohippocampectomy for the Treatment of Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Different Volume Reduction, Similar Clinical Seizure Control. *Stereotact Funct Neurosurg*, 88(1):42–50, 2010. **IF: 1,451.**

Malíková H, Vojtěch Z, Liščák R, Procházka T, Vymazal J, Vladyka V, **Keller J**, Kalina M. Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of mesial temporal lobe epilepsy: correlation of MRI with clinical seizure outcome. *Epilepsy Res*, 83(2-3):235–242, Feb. 2009. **IF: 2,479.**

Kalvach P, **Keller J**. Variace mozkového průtoku v zobrazovacích metodách. *Cesk Slov Neurol N*, 70(33):236-247, 2007 **IF: 0.037.**

8.2 Abstrakta v periodických s IF

Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Keller O. Quantitative MR Imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Magn Reson Mat Phys Biol Med*, 22(Suppl. 1):131, 2009. **IF 1,859**

Hořínek D, **Keller J**, Šulc V, Mohapl M, Saur K, Vrána J, Rejchrt P, Belšan T. DTI jako možný diagnostický marker poškození periventriculární bílé hmoty u normotenzního hydrocefalu. *Cesk Slov Neurol N*, 73/106(Suppl 2):S65, 2010 **IF: 0.246.**

Klempř J, Vymazal J, Jech R, Židovská J, Syka M, **Keller J**, Kucharík M, Štochl J, Roth J. The iron content in brains in Huntington's disease *Mov Disord*, 25(S2):S273, 2010 **IF 4,014**

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy v Praze

- [75] Vymazal J, Brooks RA, Patronas N, Hájek M, Bulte JW, Di Chiro G. *Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease*. J Neurol Sci 1995; 134 Suppl:19–26.
- [76] Vymazal J, Hájek M, Patronas N, Giedd JN, Bulte JW, Baumgarner C, Tran V, Brooks RA. *The quantitative relation between T1-weighted and T2-weighted MRI of normal gray matter and iron concentration*. J Magn Reson Imaging 1995; 5(5):554–560.
- [77] Vymazal J, Klempír J, Jech R, Zidovská J, Syka M, Růzicka E, Roth J. *MR relaxometry in Huntington's disease: correlation between imaging, genetic and clinical parameters*. J Neurol Sci 2007; 263(1-2):20–25. PMID: 17585943.
- [78] Wang Q, Xu X, Zhang M. *Normal Aging in the Basal Ganglia Evaluated by Eigenvalues of Diffusion Tensor Imaging*. AJNR 2010; 31(3):516–520
- [79] Yagishita A, Nakano I, Oda M., Hirano A. *Location of the corticospinal tract in the internal capsule at MR imaging*. Radiology 1994; 2(191):455–60.
- [80] Yoshimura K, Kurashige T. *Age-related changes in the posterior limb of the internal capsule revealed by magnetic resonance imaging*. Brain Dev 2000; 22(2):118–122.
- [81] Zolal A, Sameš M, Vachata R, Bartoš R, Nováková M, Dermer M. *Použití DTI traktografie v neuronavigaci při operacích mozkových nádorů: kazuistika*. Cesk Slov Neurol N 2008; 71(104):352–357.

Obsah

1 Úvod	1
1.1 Difuzí vážené zobrazení	1
1.2 Další kvantitativní MR metody	2
1.3 Aplikace kvantitativních metod	3
2 Hypotézy a cíle práce	3
3 Materiál a metodika	5
3.1 Vyšetřované subjekty	5
3.2 Metodika	6
4 Výsledky	10
4.1 Normativní hodnoty FA a jejich hodnocení	10
4.2 Výsledky u amyotrofické laterální sklerózy	13
4.3 Výsledky traktografie pro neurochirurgické plánování	15
5 Diskuse	19
5.1 Normativní hodnoty FA a jejich hodnocení	19
5.2 Amyotrofická laterální skleróza	22
5.3 Traktografie pro neurochirurgické plánování	24
6 Závěry	25
6.1 Regresní analýza závislosti FA na věku	25
6.2 Barevná škála a její aplikace na některé choroby	26
6.3 Amyotrofická laterální skleróza	27
6.4 Traktografie pro neurochirurgické plánování	28
7 Použitá literatura	28
8 Seznam publikací doktoranda	34
8.1 Publikace in extenso s IF	34
8.2 Abstrakta v periodících s IF	34
8.3 Bez IF	35

Cílem práce bylo zhodnotit možnosti difuzí váženého zobrazení a dalších kvantitativních MR metod v klinické diagnostice. Stanovili jsme **normální hodnoty frakční anizotropie (FA)** ve vlastním souboru a regresní analýzou jsme v některých oblastech šedé i bílé hmoty mozku prokázali **závislost FA na věku**. Tento vztah byl kvadratický ve spleniu corporis callosi, levém precentrálním gyru a pyramidové dráze v oblasti mesencephala vpravo. Lineární pokles FA s věkem jsme našli v rostrum corporis callosi, v bílé hmotě čelních laloků, v předním raménku capsula interna oboustranně a v pyramidové dráze v úrovni mesencephala vlevo. Ve všech měřených oblastech bazálních ganglií jsme prokázali naopak vzestup FA. Na základě našich dat jsme navrhli nelineární **barevnou škálu** k zvýraznění patologických hodnot, na vybraných neurologických afekcích jsou demonstrovány možnosti jejího užití.

Kvantitativních metod jsme dále použili pro **hodnocení souboru dat pacientů s ALS**. Předpokládané změny v zadním raménku capsula interna se nepotvrdily, přítomnost T2 hyperintenzity v této oblasti tudíž není pro ALS patognomická. T2 relaxometrie caput nucleii caudati ukázala u našich pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou pokles relaxační rychlosti, což podporuje hypotézu, že se subkortikální šedá hmota může podílet na patogenezi ALS. Proto není vhodné užívat tuto oblast jako vnitřní reference. VBM analýza prokázala korelaci mezi sníženou intenzitou bílé hmoty v corona radiata a končetinovou komponentou ALS-FRS. Metoda DARTEL dále potvrdila nižší intenzitu bílé hmoty v této lokalizaci u pacientů s ALS ve srovnání s kontrolní skupinou, ukázala se tedy jako citlivější metoda. Metodou TBSS jsme prokázali pokles FA v oblasti corona radiata a rostrum corporis callosi.

Předoperační plánování je další oblastí, do níž kvantitativní metody teprve nesměle pronikají. Na třinácti vybraných případech prezentujeme možnosti multimodální fúze dat funkční magnetické rezonance, traktografie a strukturálních dat, kterou lze někdy kombinovat i se segmentací lézí na postkontrastních subtrahcích či z CT. Naše zkušenosti dále ukazují, že pravděpodobnostní traktografie je robustní metoda, která dovoluje předoperační trasování drah i v případě výrazně patologicky změněného terénu.

- [60] Rulseh A, Keller J, Syka M., Vymazal J. *Fractional anisotropy of various gray and white matter regions in adulthood. Age dependence and comparison of two DTI sequences.* Zasedání MR sekce ČRS 2010;
- [61] Rusina R, Ridzoň P, Kulišťák P, Keller O, Bartoš A, Buncová M, Fialová L, Koukolík F, Matěj R. *Relationship between ALS and the degree of cognitive impairment, markers of neurodegeneration and predictors for poor outcome. A prospective study.* Eur J Neurol 2010; 17(1):23-30. PMID: 19572947.
- [62] Sage CA, Peeters RR, Görner A, Robberecht W., Sunaert S. *Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis.* NeuroImage 2007; 34(2):486-499.
- [63] Salat DH, Tuch DS, Greve DN, van der Kouwe AJW, Hevelone ND, Zaleta AK, Rosen BR, Fischl B, Corkin S, Rosas HD, Dale AM. *Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging.* Neurobiol Aging 2005; 26(8):1215-1227. PMID: 15917106.
- [64] Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. *Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: A study with tractography and diffusion-tensor imaging.* Amyotroph Lateral Scler 2009;10(5-6):288-294
- [65] Smith SM. *Fast robust automated brain extraction.* Hum Brain Mapp 2002; 17(3):143-155.
- [66] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM., Behrens TEJ. *Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data.* NeuroImage 2006; 31(4):1487-1505. PMID: 16624579.
- [67] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM., Matthews PM. *Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL.* Neuroimage 2004; 23 Suppl 1:S208-S219.
- [68] Snook L, Plewes C., Beaulieu C. *Voxel based versus region of interest analysis in diffusion tensor imaging of neurodevelopment.* NeuroImage 2007; 34(1):243-252. PMID: 17070704.
- [69] Stadlbauer A, Salomonowitz E, Strunk G, Hammen T., Ganslandt O. *Age-related degradation in the central nervous system: assessment with diffusion-tensor imaging and quantitative fiber tracking.* Radiology 2008; 247(1):179-188. PMID: 18292477.
- [70] Stejskal EO, Tanner JE. *Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient.* J Chem Phys 1965; 42(1):288-292.
- [71] Sullivan EV, Pfefferbaum A. *Diffusion tensor imaging and aging.* Neurosci Biobehav R 2006; 30(6):749-761. PMID: 16887187.
- [72] Thomsen C, Henriksen O., Ring P. *In vivo measurement of water self diffusion in the human brain by magnetic resonance imaging.* Acta Radiol 1987; 28(3):353-361.
- [73] Ting Zhang Y, Yan Zhang C, Zhang J, Li W. *Age-related changes of normal adult brain structure: analysed with diffusion tensor imaging.* Chinese Medical Journal 2005; 118(13):1059-1065. PMID: 16098256.
- [74] Virta A, Barnett A, Pierpaoli C. *Visualizing and characterizing white matter fiber structure and architecture in the human pyramidal tract using diffusion tensor MRI.* Magn Reson Imaging 1999; 17(8):1121-1133. PMID: 10499674.

- [43] Meier-Ruge W, Ulrich J, Brühlmann M, Meier E. *Age-related white matter atrophy in the human brain*. Ann NY Acad Sci 1992; 673:260–269. PMID: 1485724.
- [44] Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, Grothe C, Wüllner U, Klockgether T. *In vivo voxel-based relaxometry in amyotrophic lateral sclerosis*. J Neurol 2009; 256(1):28–34.
- [45] Mori S. *Introduction to Diffusion Tensor Imaging*. Elsevier Science, 2007.
- [46] Moseley M. *Diffusion tensor imaging and aging - a review*. NMR Biomed 2002; 15(7-8):553–560. PMID: 12489101.
- [47] Murphy J, Henry R., Lomen-Hoerth C. *Establishing subtypes of the continuum of frontal lobe impairment in amyotrophic lateral sclerosis*. Arch Neurol 2007; 64(3):330–334.
- [48] Nair G, Tanahashi Y, Low HP, Billings-Gagliardi S, Schwartz WJ., Duong TQ. *Myelination and long diffusion times alter diffusion-tensor-imaging contrast in myelin-deficient shiverer mice*. NeuroImage 2005; 28(1):165–174. PMID: 16023870.
- [49] Ngai S, Tang YM, Du L, Stuckey S. *Hyperintensity of the precentral gyral subcortical white matter and hypointensity of the precentral gyrus on fluid-attenuated inversion recovery: variation with age and implications for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. AJNR 2007; 28(2):250–254. PMID: 17296988.
- [50] Nimsky C, Ganslandt O, Hastreiter P, Wang R, Benner T, Sorensen AG., Fahlbusch R. *Preoperative and intraoperative diffusion tensor imaging-based fiber tracking in glioma surgery*. Neurosurgery 2007; 61(1 Suppl):178–185; discussion 186. PMID: 18813171.
- [51] Nimsky C, Grummich P, Sorensen AG, Fahlbusch R., Ganslandt O. *Visualization of the pyramidal tract in glioma surgery by integrating diffusion tensor imaging in functional neuronavigation*. Zentralblatt Für Neurochirurgie 2005; 66(3):133–141. PMID: 16116556.
- [52] Oba H, Araki T, Ohtomo K, Monzawa S, Uchiyama G, Koizumi K, Nogata Y, Kachi K, Shiozawa Z., Kobayashi M. *Amyotrophic lateral sclerosis: T2 shortening in motor cortex at MR imaging*. Radiology 1993; 189(3):843–846.
- [53] Owen SLF, Heath J, Kringelbach M, Green AL, Pereira EAC, Jenkinson N, Jegan T, Stein JF, Aziz TZ. *Pre-operative DTI and probabilistic tractography in four patients with deep brain stimulation for chronic pain*. J Clin Neurosci 2008; 15(7):801–805. PMID: 18495481.
- [54] Pfefferbaum A, Adalsteinsson E, Rohlfing T, Sullivan EV. *Diffusion tensor imaging of deep gray matter brain structures: effects of age and iron concentration*. Neurobiol Aging 2010; 31(3):482–493. PMID: 18513834.
- [55] Pfefferbaum A, Sullivan EV. *Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming*. Magnet Reson Med 2003; 49(5):953–961. PMID: 12704779.
- [56] Phukan J, Pender NP, Hardiman O. *Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis*. Lancet Neurol 2007; 6(11):994–1003.
- [57] R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2009. ISBN 3-900051-07-0.
- [58] Rasband W. *ImageJ*. <http://rsb.info.nih.gov/ij/>, 1997–2008.
- [59] Rippon GA, Scarmeas N, Gordon PH, Murphy PL, Albert SM, Mitsumoto H, Marder K, Rowland LP, Stern Y. *An Observational Study of Cognitive Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Arch Neurol 2006; 63(3):345–352.

The aim of this study was to assess the scope of exploitation of the diffusion weighted imaging and other quantitative MR methods in the clinical diagnostics. We calculated the **normal values of fractional anisotropy** (FA) in our group of healthy volunteers and proved **FA dependence on age** in some regions of brain using regression analysis. The relationship was quadratic in the splenium of callosal body, the left precentral gyrus and in the pyramidal tract at the level of mesencephalon on the right. Linear decrease of FA with age was found in the rostrum of callosal body, in the white matter of frontal lobes, in the anterior limb of internal capsule on both sides and in the pyramidal tract at the level of mesencephalon on the left. In all measured parts of basal ganglia FA increased. Based on our data set, we propose a non-linear **colour look-up table** (LUT) to enhance the pathologic values. The use of this LUT is presented in patients with several neurological disorders.

Quantitative methods were used also for **assessment of the group of patients suffering from ALS**. The changes we expected in the posterior limb of internal capsule were not significant, therefore we suppose that the presence of T2 hyperintensity in this region is not a reliable marker of the disease. T2 relaxometry detected the decrease of T2 relaxation rate in the head of caudate nuclei in patients compared with healthy subjects, which suggests that the subcortical grey matter may play an important role in the pathogenesis of ALS. That is why this region should not be used as an internal reference. VBM analysis proved a correlation of decreased white matter intensity in the corona radiata and the limb component of ALS-FRS. DARTEL method further confirmed a lower intensity of white matter in this region in the ALS patients compared to the control group and turned out to be more sensitive method than optimized VBM protocol. Using TBSS we detected the decrease of FA in the corona radiata and in the rostrum of callosal body.

Preoperative planning represents a territory where quantitative methods only slowly evidence their use. On thirteen cases we present the possibilities of multi-modal fusion of fMRI, tractography and structural data which can be in some cases also combined with a segmentation of lesions in contrast-enhanced subtractions or even using CT data. Based on our experience we can conclude that a probabilistic tractography is a robust method, which allows preoperative fibre tracking even in the case of major pathological changes influencing the tract.

1 Úvod

1.1 Difuzí vážené zobrazení

Difuze je fyzikální jev, spočívající v náhodném přesunu částic. Byla poprvé popsána na základě nepřímého pozorování jejího účinku na mikroskopické částice jako Brownův pohyb. Tento náhodný pohyb je možné sledovat na množině molekul a zobrazit jeho míru pomocí difuzí váženého MR zobrazení. Intenzita signálu difuzí vážených obrazů se liší v závislosti na směru aplikace gradientních pulzů. Lze tudíž pozorovat heterogenitu nejen mezi šedou a bílou hmotou mozkovou, ale i v rámci bílé hmoty, která se při konvenčním zobrazení jeví homogenní [72, 19]. Již průkopnická práce Stejskala a Tannera [70] doporučovala používat pro popis difuze spíše vícerozměrný tenzor než skalární veličinu. Difuzi modelujeme pomocí dvojrozměrného tenzoru \overleftrightarrow{D} , který popisujeme pomocí jeho hlavních vektorů a hlavních hodnot. Z hlavních hodnot tenzoru \overleftrightarrow{D} lze vypočítat řadu skalárních veličin – stopu tenzoru (diffusion trace, Tr), průměrnou difuzivitu (mean diffusivity, MD), objemový poměr (volume ratio, VR), frakční anizotropii (FA), relativní anizotropii (RA), skewness, sfericitu, linearitu a planaritu. Zobrazení těchto veličin odvozených z tenzoru difuze se souborně označuje jako diffusion tensor imaging, DTI.

Existuje několik způsobů zobrazení prostorové orientace difuzního tenzoru, jednotlivé možnosti jsou rozvedeny v plném textu práce. Všechny postupny jsou však limitovány tím, že je možné je prohlížet jen jako 2D mapy, i když s možností výběru roviny zobrazení. Pokud je třeba hodnotit například pyramidovou dráhu, je nutné prohlédnout více vrstev a na základě těchto informací si ji představit, což vyžaduje zkušenost a je časově náročné. Z toho důvodu byly vyvinuty metody automatického sledování drah, označované jako *traktografie*. Díky nim je nejen usnadněna interpretace obrazu, ale je možné získat další informace, které jsou v DTI skryty [45].

Všechny traktografické metody vycházejí z předpokladu, že difuze je nejméně omezena v dlouhé ose vlákna. Tuto osu pak označujeme jako orientaci vlákna, fiber orientation. Výsledkem traktografického výpočtu jsou „všechna vlákna“.

- [28] Ibrahim I, Horáček J, Bartoš A, Hájek M, Řípová D, Brunovský M, Tintěra J. *Combination of voxel based morphometry and diffusion tensor imaging in patients with Alzheimer's disease*. Neuroendocrinol Lett 2009; 30(1):39–45. PMID: 19300399.
- [29] Keller J, Rulseh A, Syka M, Vymazal J. *Fractional Anisotropy in Various White and Gray Matter Regions in Adulthood. Dependence on Age and Comparison of Two DTI Sequences*. Book of Abstracts - ISMRM-ESMRMB Joint Annual Meeting 2010; Poster 1560.
- [30] Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Keller O. *Quantitative MR Imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. Magn Reson Mat Phys Biol Med 2009; 22(Suppl. 1):131.
- [31] Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Keller O. *T2 hyperintensity in white matter in ALS patients and beyond it - quantitative MR Imaging*. Controversies in Neurology - program and abstracts 2009; A–59.
- [32] Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Keller O. *T2 relaxometry and voxel based morphometry in amyotrophic lateral sclerosis*. New Frontiers in the Research of PhD Students 2009; 56–57.
- [33] Keller J, Vymazal J, Jech R, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Keller O. *Amyotrophic lateral sclerosis: Quantitative MR imaging*. Insights into Imaging 2010; 1(Suppl. 1):S150; B.
- [34] Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Jech R. *Quantitative Brain MR Imaging in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Magn Reson Mat Phys Biol Med 2011; DOI 10.1007/s10334-010-0237-4.
- [35] Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Keller O, Jech R. *Kvantitativní hodnocení MR obrazu u amyotrofické laterální sklerózy*. Mezinárodní workshop funkční magnetické rezonance 2010; s. 7.
- [36] Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Keller O, Jech R. *Kvantitativní MR obraz u amyotrofické laterální sklerózy*. Zasedání MR sekce ČRS 2010;
- [37] Keller J, Vymazal J, Ridzoň P, Rusina R, Kulišťák P, Malíková H, Rulseh A, Keller O, Jech R. *VBM, TBSS and T2 Relaxometry in Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Sborník abstrakt - 57. společný sjezd české a slovenské společnosti pro klinickou neurofyziologii 2010; s. 38.
- [38] Kennedy KM, Raz N. *Pattern of normal age-related regional differences in white matter microstructure is modified by vascular risk*. Brain Res 2009; 1297:41–56. PMID: 19712671.
- [39] Kochunov P, Thompson PM, Lancaster JL, Bartzokis G, Smith S, Coyle T, Royall DR, Laird A, Fox PT. *Relationship between white matter fractional anisotropy and other indices of cerebral health in normal aging: tract-based spatial statistics study of aging*. NeuroImage 2007; 35(2):478–487. PMID: 17292629.
- [40] Li S, Chen Q, Yu B, Xue K, Luo C, Xu Y, Gong Q, He C, Zhou D, Yao D. *Structural and functional changes mapped in the brains of amyotrophic lateral sclerosis patients with/without dysphagia: A pilot study*. Amyotroph Lateral Scler 2009; 10(5-6):280–7
- [41] Madden DJ, Whiting WL, Huettel SA, White LE, MacFall JR, Provenzale JM. *Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time*. NeuroImage 2004; 21(3):1174–1181. PMID: 15006684.
- [42] Marner L, Nyengaard JR, Tang Y, Pakkenberg B. *Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age*. J Comp Neurol 2003; 462(2):144–152. PMID: 12794739.

- [13] Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, Holt LE, Hance DB, Henderson VW, Mintz J. *In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging*. Arch Gen Psychiat 2000; 57(1):47–53. PMID: 10632232.
- [14] Bartzokis G, Tishler TA. *MRI evaluation of basal ganglia ferritin iron and neurotoxicity in Alzheimer's and Huntington's disease*. Cell Mol Biol (Noisy-Le-Grand, France) 2000; 46(4):821–833. PMID: 10875443.
- [15] Bhagat YA, Beaulieu C. *Diffusion anisotropy in subcortical white matter and cortical gray matter: changes with aging and the role of CSF-suppression*. JMRI 2004; 20(2):216–227. PMID: 15269946.
- [16] Brooks BR. *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors*. J Neurol Sci 1994; 124 Suppl:96–107.
- [17] Camp NV, Blockx I, Camón L, de Vera N, Verhoye M, Veraart J, Hecke WV, Martínez E, Soria G, Sijbers J, Planas AM, der Linden AV. *A complementary diffusion tensor imaging (DTI)-histological study in a model of Huntington's disease*. Neurobiol Aging 2010; PMID: 20724035.
- [18] Charlton RA, Barrick TR, Markus HS, Morris RG. *The relationship between episodic long-term memory and white matter integrity in normal aging*. Neuropsychologia 2010; 48(1):114–122. PMID: 19699215.
- [19] Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. *Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo*. Radiology 1990; 177(2):401–405.
- [20] Cheung G, Gawel MJ, Cooper PW, Farb RI, Ang LC, Gawal MJ. *Amyotrophic lateral sclerosis: correlation of clinical and MR imaging findings*. Radiology 1995; 1(194):263–70.
- [21] Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD, Francis A, Buchanan RW. *Voxel-based morphology versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia*. Schizop Res 2005; 74(2-3):135–147. PMID: 15721994.
- [22] Goodin DS, Rowley HA, Olney RK. *Magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol 1988; 23(4):418–420.
- [23] Hecht MJ, Fellner F, Fellner C, Hilz MJ, Heuss D, Neundörfer B. *MRI-FLAIR images of the head show corticospinal tract alterations in ALS patients more frequently than T2-, T1- and proton-density-weighted images*. J Neurol Sci 2001; 186(1-2):37–44.
- [24] Hirayama K, Tsubaki T, Toyokura Y, Okinaka S. *The representation of the pyramidal tract in the internal capsule and basis pedunculi. A study based on three cases of amyotrophic lateral sclerosis*. Neurology 1962; 12:337–342.
- [25] Hofmann E, Ochs G, Pelzl A, Warmuth-Metz M. *The corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis: an MRI study*. Neuroradiology 1998; 40(2):71–75. PMID: 9541915.
- [26] Holodny AI, Gor DM, Watts R, Gutin PH, Ulug AM. *Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports*. Radiology 2005; 234(3):649–653.
- [27] Hsu J, Hecke WV, Bai C, Lee C, Tsai Y, Chiu H, Jaw F, Hsu C, Leu J, Chen W, Leemans A. *Microstructural white matter changes in normal aging: a diffusion tensor imaging study with higher-order polynomial regression models*. NeuroImage 2010; 49(1):32–43. PMID: 19699804.

Z nich vybíráme ta, která danými oblastmi zájmu (regions of interest, ROI) procházejí či naopak neprocházejí.

Existují dvě diametrálně odlišné metody výpočtu drah. První se označuje jako *tract propagation*, propagace dráhy, a je užívaná při deterministické traktografii. Druhá, *energy minimalization*, minimalizace energie, je používána k takzvané pravděpodobnostní traktografii. Deterministická traktografie je při klinickém použití limitována sumací nepřesností v průběhu trasování a nemožností stanovit „důvěryhodnost“ dráhy pro dané místo, nicméně je výpočet poměrně rychlý a jednoduchý. Pravděpodobnostní traktografie je méně ovlivnitelná šumem a poskytuje míru pravděpodobnosti, že daný voxel patří do trasované dráhy.

1.2 Další kvantitativní MR metody

V kombinaci s traktografií v naší práci využíváme metody funkční magnetické rezonance (fMRI), která je založena na změnách množství deoxyhemoglobinu. FMRI umožňuje mapování některých korových mozkových center, která se podílejí na konkrétních funkcích. Je proto přínosem například při plánování operačního přístupu.

Kvantitativní metodou je též T2 relaxometrie, s jejíž pomocí je možné stanovit T2 relaxační čas, který ovlivňuje signál na T2 vážených obrazech. Převrácená hodnota relaxačního času, relaxační rychlost R2, je ovlivněna mimo jiné formou a množstvím železa v mozkové tkáni [76].

Další kvantitativní metodou je morfometrie, a to jak v její původní podobě s manuální segmentací oblastí zájmu na všech řezech, tak v podobě automatizované, jako je „voxel-based morfometrie“ (VBM). Výsledkem statistického zpracování je pak statistická parametrická mapa (SPM) celého mozku, která zobrazuje oblasti, v kterých míra atrofie odpovídá zvolenému modelu (například pacienti mají méně šedé hmoty než zdraví dobrovolníci).

1.3 Aplikace kvantitativních metod

Současné klinické využití difúzního vážení v neuroradiologii tkví zejména v časné diagnostice ischemických cévních mozkových příhod. Zobrazení založených na difúzním vážení je však také možné využít ke sledování konektivity mozkových center a k hodnocení stavu zejména bílé hmoty. Porovnávání kvantitativních parametrů difuze se však zatím nedostalo do klinické rutiny.

Klinickou jednotkou, na které jsme testovali možnosti kvantitativního MR zobrazení, byla amyotrofická laterální skleróza (ALS), která primárně postihuje motoneurony [5, 9, 52]. V důsledku jejich degenerace dochází i k degenerativním změnám bílé hmoty v průběhu axonů [25]. ALS se však netýká jen motorického systému, ale bývá doprovázena kognitivním deficitem [59, 56, 47] – symptomatologií frontotemporální lobární degenerace (FTLD). Také neuroradiologické výzkumy potvrzují změny i mimo motorický systém [64, 40, 44]. Většina dosavadních studií se zaměřovala spíše kvalitativně či semi-quantitativně na „typické změny u ALS“ jako je T2 hyperintenzita v zadním raménku capsula interna či T2 hypointenzní proužek v motorické kůře.

Funkční magnetická rezonance (fMRI) si vydobyla svou pozici v předoperačním plánování. V naší práci jsou představeny možnosti kombinace fMRI a pravděpodobnostní traktografie a jejich užití v neuronavigaci.

2 Hypotézy a cíle práce

Cílem naší práce bylo zhodnotit možnosti, které přinášejí moderní (původně experimentální) metody zpracování MR dat s výhledem k jejich využití v rutinní klinické praxi.

Vzhledem k rozšiřujícímu se užití DTI zobrazení a vzhledem k téměř úplné absenci takových údajů v literatuře, jsme se v první řadě pokusili **stanovit normální hodnoty frakční anizotropie (FA) a korelovat je s věkem** v řadě oblastí šedé i bílé hmoty. Pokles FA v průběhu stárnutí je znám v řadě oblastí (centrum semiovale, capsula interna, corpus callosum, pedunculus cerebellaris medius, caput nuclei caudati) [73]. Pro modelování závislosti FA na věku bude použito i kvadratické závislosti, neboť v průběhu stárnutí mohou mozkové dráhy nejprve při

6.4 Traktografie pro neurochirurgické plánování

Na třinácti vybraných případech jsme ukázali možnosti multimodální fúze dat funkční magnetické rezonance, traktografie a strukturálních dat, které bylo možné v některých případech kombinovat i se segmentací lézí na postkontrastních subtrahcích či z CT. Naše zkušenosti ukazují, že pravděpodobnostní traktografie je velice robustní metoda, která dovoluje předoperační trasování drah i v případě výrazně patologicky změněného terénu (lymfom, pooperační změny).

7 Použitá literatura

- [1] *Statistical Parametric Mapping*. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>.
- [2] *The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. The ALS CNTF treatment study (ACTS) phase I-II Study Group*. Arch Neurol 1996; 53(2):141–147.
- [3] Abe O, Aoki S, Hayashi N, Yamada H, Kunimatsu A, Mori H, Yoshikawa T, Okubo T, Ohtomo K. *Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis*. Neurobiol Aging 2002; 23(3):433–441. PMID: 11959406.
- [4] Aboitiz F, Rodríguez E, Olivares R, Zaidel E. *Age-related changes in fibre composition of the human corpus callosum: sex differences*. Neuroreport 1996; 7(11):1761–1764. PMID: 8905659.
- [5] Adams V, Victor M. *Principles of Neurology, 5th edition*. New York, McGraw-Hill, Inc., 1993.
- [6] Agosta F, Gorno-Tempini ML, Pagani E, Sala S, Caputo D, Perini M, Bartolomei I, Fruglietti ME, Filippi M. *Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: A tensor based morphometry study*. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2009; 10(3):168–174. PMID: 19058055.
- [7] Ashburner J. *A fast diffeomorphic image registration algorithm*. NeuroImage 2007; 38(1):95–113. PMID: 17761438.
- [8] Ashburner J, Friston KJ. *Why voxel-based morphometry should be used*. NeuroImage 2001; 14(6):1238–1243. PMID: 11707080.
- [9] Atlas S. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- [10] Ayache N. *MedINRIA*. <http://www-sop.inria.fr/asclepios/software/MedINRIA>, 2009.
- [11] Bartzokis G. *Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging 2004; 25(1):5–18; author reply 49–62. PMID: 14675724.
- [12] Bartzokis G, Mintz J, Sultzer D, Marx P, Herzberg JS, Phelan CK, Marder SR. *In vivo MR evaluation of age-related increases in brain iron*. AJNR 1994; 15(6):1129–1138.

6.3 Amyotrofická laterální skleróza

Kvantitativní metody MR zobrazení jsme použili i pro hodnocení souboru pacientů s ALS. Prokázali jsme, že některé kvantitativní parametry, odvozené z dat získaných magnetickou rezonancí (T2 relaxační čas, resp. relaxační rychlost, objem bílé hmoty) se u pacientů a kontrol liší a mohou korelovat s tíží onemocnění vyjádřenou pomocí ALS-FRS.

Metodou TBSS jsme prokázali u pacientů s ALS pokles FA proti kontrolám v oblasti corona radiata a rostrum corporis callosi.

T2 relaxometrie caput nuclei caudati, která dosud nebyla v literatuře u pacientů s ALS popsána, ukázala u našich pacientů ve srovnání s kontrolní skupinou pokles relaxační rychlosti. Toto naše pozorování podporuje hypotézu, že se subkortikální šedá hmota může podílet na patogenezi ALS a upozorňuje tím na nevhodnost použití této oblasti jako vnitřní reference. Domníváme se, že změny T2 relaxačního času v caput nuclei caudati pravděpodobně souvisejí se změnou množství železa, vázaného na metaloprotein. Kromě toho jsme prokázali ve skupině pacientů s ALS významný pokles T2 relaxační rychlosti i v bílé hmotě frontálních laloků. Proto by ani tato oblast neměla být používána jako vnitřní reference. Změny v relaxační rychlosti mimo motorickou kůru (caput nuclei caudati a frontální bílá hmota) podporují domněnku, že ALS je neurodegenerativní onemocnění přesahující motorický systém.

V oblasti zadního raménka capsula interna se očekávané rozdíly mezi pacienty s ALS a kontrolami nepotvrdily, přítomnost T2 hyperintenzity v této oblasti tedy není pro ALS patognomická, ale jde jen o fyziologickou variantu normy.

VBM analýza prokázala korelaci mezi sníženou intenzitou bílé hmoty v corona radiata a končetinovou komponentou ALS-FRS. Metoda DARTEL dále potvrdila nižší intenzitu bílé hmoty v corona radiata u pacientů s ALS ve srovnání s kontrolní skupinou, ukázala se tedy jako citlivější metoda. Tyto změny bílé hmoty v kontextu nepřítomnosti prokazatelných změn šedé hmoty naznačují, že markerem patologických změn u ALS mohou být spíše změny bílé hmoty než lokální kortikální atrofie.

dozrávání zvyšovat svoji FA a následně při změnách degenerativních FA opět ztratit. Kromě možných korelací s věkem jsme se v naší studii zaměřili na stanovení „normálních hodnot“. V řadě oblastí zájmu jsme určili obecnější normální hodnoty pro šedou a bílou hmotu a vytvořili nelineární barevnou stupnici k lepšímu odlišení patologických hodnot. Předpokladem bylo, že lze stanovit věkově nezávislé normativní hodnoty platné pro různý způsob náběru dat (pro větší rozsah poměrů signál-šum). Barevná škála by mohla pomoci v diagnostice onemocnění spojených s poklesem FA bez použití „kvantitativních“ metod.

Dále jsme se pokusili **využít kvantitativní zobrazení pro vyhodnocení souboru dat pacientů s ALS**, kde jsme očekávali změny v zadním raménku capsula interna. V této oblasti jsou popisovány [22, 20, 25] T2 hyperintenzní okrsky - k jejich objektivizaci jsme se rozhodli užít T2 relaxometrii. Touto metodou jsme zpracovali i oblast bazálních ganglií (putamen, pallidum, caput nuclei caudati) a vzorky šedé a bílé hmoty frontálních laloků. Očekávali jsme změny relaxačního času v extrapyramidovém systému (s ohledem na možnou povšechnou degeneraci) a event. změny šedé a bílé hmoty frontálně v souvislosti s FTLD. Pro lepší uchopení atrofických změn jsme využili VBM šedé i bílé hmoty. Očekávali jsme jednak rozdíly mezi pacienty a kontrolami, jednak korelaci mohutnosti pyramidové dráhy s klinickou škálou, odrážející míru motorického postižení. V neposlední řadě jsme chtěli prozkoumat přínos difuzního zobrazení k diagnostice ALS – hodnotili jsme FA a MD v oblasti hyperintenzity zadního raménka capsula interna v korelaci s klinickou škálou.

Dalším cílem bylo **vypracovat protokol pro předoperační traktografii**. Ke stanovení funkčních oblastí v některých případech používáme metodu fMRI. Identifikace vláken vychází z publikovaných anatomických studií. V naší práci se pokusíme ukázat i eventuelní prospěšnost propojení čistě anatomických informací s výsledky fMRI. Z hlediska metodologického se domníváme, že dosud málo používaná pravděpodobnostní traktografie je pro tyto účely výhodnější než traktografie deterministická. Vzhledem k heterogenitě a malému počtu subjektů budou tato data prezentována jako série kasuistik. Vycházíme z hypotézy, že pravděpodobnostní traktografie je ve většině případů vhodnou robustní metodou pro předoperační plánování a že její výsledky je možno jednoduše aplikovat v neurochirurgické praxi.

3 Materiál a metodika

3.1 Vyšetřované subjekty

3.1.1 Soubor zdravých dobrovolníků

V rámci kvantifikace skalárních invariant difuzního tenzoru i ostatních MR parametrů bylo v průběhu času vyšetřeno několik skupin zdravých dobrovolníků. Pro účely VBM a relaxometrické studie u ALS jsme použili kontrolní skupinu 30 zdravých dobrovolníků (16 mužů, 14 žen) průměrného věku $59,7 \pm 10,2$ (SD) let. Difuzně vážená data 12 pacientů s ALS byla srovnávána s daty dvanácti zdravých dobrovolníků (9 mužů, 3 ženy; průměrný věk $63,22 \pm 10,7$ let). Pro stanovení závislosti frakční anizotropie na věku u zdravých osob jsme vytvořili skupinu 52 zdravých subjektů (37 mužů, 15 žen, průměrný věk 44,51 let; SD 18,5; věkové rozpětí 17-80 let). Celá tato skupina byla vyšetřena sekvencí *I2A*, podskupina 44 subjektů (29 mužů, 15 žen, průměrný věk 42,79 let; SD 18,3; věkové rozpětí 17-80 let) též sekvencí *30*.

3.1.2 Soubor pacientů s ALS

Sledovaný soubor pacientů s ALS zahrnoval 33 pacientů (18 mužů, 15 žen). Průměrný věk činil $62,0 \pm 8,0$ (SD) let, choroba trvala (od počátku příznaků udaných pacientem do MR vyšetření) 3–59 měsíců. Diagnóza ALS byla učiněna atestovaným neurologem na základě klinické symptomatologie a EMG nálezu podle El-Escorial kritérií [16].

20 pacientů mělo první příznaky na končetinách (limb-onset), u 13 onemocnění počalo příznaky bulbárními (bulbar-onset). U dvanácti pacientů (9 mužů, 3 ženy; průměrný věk $62,97 \pm 11,0$ SD) s ALS byla k dispozici 12-směrová difuzí-vážená sekvence *WIP*. Jejich data byla srovnávána s věkem a pohlavím odpovídající skupinou zdravých dobrovolníků (viz výše).

Tíže onemocnění byla hodnocena pomocí ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS) [2]. Rozsah hodnot této škály je od 0 (nejhorší) po 40 (nejlepší). Vzhledem k tomu, že tato škála slučuje výsledky původu končetinového i bulbárního, roz-

phala vpravo. Lineární pokles FA s věkem jsme našli v rostrum corporis callosi, v bílé hmotě čelních laloků oboustranně (statisticky významný vlevo). FA s věkem klesá také v předním raménku capsula interna oboustranně a v pyramidové dráze v úrovni mesencephala vlevo. Oproti tomu ve všech měřených oblastech bazálních ganglií jsme prokázali vzestup frakční anizotropie.

Z našich výsledků vyplývá, že v řadě anatomických lokalizací by při hodnocení frakční anizotropie bylo vhodné přihlížet k věku vyšetřovaného subjektu. Pro tyto případy by naše výsledky mohly být vodítkem. V jiných oblastech, kde závislost na věku není statisticky významná, považujeme za vhodnější konzervativní přístup pomocí průměru a intervalu spolehlivosti. Tento přístup lze užít i v případě lokalizací, kde je přítomna korelace s věkem – v těchto případech bude norma „benevolentnější“ (větší rozsah normálních hodnot), než by byla v případě užití korelací. Předběžné výsledky jsme již prezentovali na českém [60] i mezinárodním [29] fóru.

6.2 Barevná škála a její aplikace na některé choroby

Frakční anizotropie (FA), na rozdíl od klasických MR obrazů, umožňuje přímé porovnání parametrů difuze. Pro zjednodušení srovnání jejích hodnot jsme navrhli nelineární barevnou škálu (LUT), kde jednotlivé odstíny barev odpovídají hodnotám FA. Škála je založena na normativních hodnotách, které jsme změřili v různých oblastech zájmu u vlastního souboru zdravých dobrovolníků. Pro každou hodnotu frakční anizotropie je vypočten barevný odstín, hranice barev jsou definovány na základě naměřených hodnot FA v jednotlivých druzích mozkové tkáně. To umožňuje dosáhnout při stejném poměru signálu k šumu (SNR) o něco vyššího poměru kontrastu k šumu (CNR).

Na čtyřech vybraných neurologických afekcích demonstrujeme možnost použití této škály, která je pro vyšší FA (>50) stabilní v poměrně velkém rozsahu hodnot poměrů signál/šum.

v neuronavigačních systémech. Na uvedených třinácti případech jsme se snažili ukázat různorodost nálezů a traktografických postupů a možnosti především pravděpodobnostní traktografie, která prokázala své místo v předoperačním plánování.

Použití pravděpodobnostního přístupu ve světě je zatím poměrně vzácné [53]. Častější je přístup deterministický [51, 50, 81], jehož výpočet trvá kratší dobu. Výhodou našeho pravděpodobnostního přístupu je větší nezávislost výsledku na zpracovávající osobě, protože oblast dráhy je možno dopředu nadefinovat a použít standardizovaných prahů. Mimo to je možné pravděpodobnostní metodou trasovat i v oblastech, kde deterministická traktografie zcela selhává (typicky například pacientka č. 10 s cholesteatomem).

6 Závěry

Práce je zaměřena na některé kvantitativní MR metody a možnosti jejich využití. Posuzovali jsme přínos difuzí váženého zobrazení a navrhli jsme nelineární škálu (LUT) pro zjednodušené srovnání hodnot frakční anizotropie (FA). K posouzení přínosu difuzí váženého zobrazení v klinické praxi jsme nejprve ve vlastním souboru zdravých dobrovolníků stanovili normální hodnoty FA. Získaná normativní data jsme dále využili k návrhu barevné škály pro zobrazení FA. Řadu kvantitativních metod jsme využili i při hodnocení souboru pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. Mimo to jsme standardizovali metodiku předoperační pravděpodobnostní traktografie.

6.1 Regresní analýza závislosti FA na věku

Závislost frakční anizotropie na věku jsme u našich dobrovolníků sledovali regresní analýzou v různých oblastech mozku (jak v šedé tak v bílé hmotě). Vztah FA k věku, který odpovídal optimálnímu regresnímu modelu lineární závislosti, jsme prokázali jen v některých oblastech zájmu. V jiných oblastech odpovídá vztah modelu kvadratické závislosti, v jiných jsme korelaci s věkem neprokázali. Kvadratický vztah frakční anizotropie s věkem jsme prokázali ve spleniu corporis callosi, levém precentrálním gyru a pyramidové dráze v oblasti mesence-

hodli jsme se tuto škálu rozdělit na část končetinovou a část bulbární a pokusit se korelovat tíži motorického postižení s kvantitativními MR parametry (T2 relaxační čas, VBM či skalární invarianty difuzního tenzoru).

U pacientů bylo dále provedeno neuropsychologické testování [61]. U 19 pacientů byl přítomen kognitivní deficit odpovídající obrazu frontotemporální lobární degenerace (FTLD), 12 pacientů bylo bez kognitivního deficitu, u dvou pacientů nebyla neuropsychologická data k dispozici.

3.1.3 Soubor pacientů s předoperační traktografií

V období necelých dvou let jsme z indikace neurochirurgického plánování vyšetřili 31 pacientů. Z tohoto souboru jsme vybrali 13 pacientů, jejichž nálezy jsou buď pro traktografii typické nebo z nich vyplývají širší možnosti této metodiky.

U dvou z těchto pacientů byla provedena traktografie deterministická, u jedenácti probabilistická. V jednom případě se jednalo o identifikaci drah v blízkosti tumoru, v šesti případech byla provedena traktografie pyramidové dráhy a v šesti případech traktografie drah optických. V pěti případech byla získaná data propojena s daty funkční magnetické rezonance.

3.2 Metodika

Data byla získána v nemocnici Na Homolce (NNH) na MR přístrojích Siemens Symphony 1,5 T (dále jen *Symphony*) a Siemens Avanto 1,5 T (dále jen *Avanto*).

3.2.1 Použité pulzní sekvence

Pro VBM analýzu jsme použili T1-vážených obrazů s rozlišením $0,9 \times 0,9 \times 1,65$ mm. Relaxometrická data byla získána single-slice Carr-Purcel-Meiboom-Gill (CPMG) sekvencí za použití 32 echo-časů 12,4 ms, 24,8 ms; 37,2 ms až 396,8 ms, rozlišení v zobrazovací rovině $0,89 \times 0,89$ mm, tloušťka řezu 4 mm.

Difuzí vážené obrazy byly získány s různým počtem směrů aplikace difuzních gradientů (motion probing gradient, MPG) na strojích *Symphony* (sekvence s 12 MPG a „WIP“ sekvence s 30 MPG) a *Avanto* (12A,30A a 64A MPG). Sekvence

WIP má voxel o velikosti $1,25 \times 1,25 \times 1,25$ mm, *I2* pak $1,1 \times 1,1 \times 2,2$ mm. Sekvence měřené na Avantu mají izotropní voxel o velikosti 2,2 mm. TR použitých sekvencí je v rozmezí 7700–8800 ms, TE 95 – 102 ms. *WIP* a *64A* využívají dvě hodnoty B-hodnot 400 a 1100, ostatní pouze 1100.

fMRI vyšetření bylo provedeno na 1,5 T přístroji Siemens Symphony za použití gradientní echo-planární sekvence (TR= 6 s, TE= 54 ms, FA= 90°, 28 řezů tloušťky 4 mm), získáno vždy 64 dynamických objemů. Pacienti při vyšetření vykonávali jednoduchou motorickou úlohu – buď tzv. finger tapping (rytmické střídání dotyků palce s ostatními prsty horní končetiny, v případě, že postižení tuto úlohu znemožňovalo tak pouze myšleně) a/nebo střídavou plantární a dorzální flexi nohy. V průběhu akvizice 64 objemů se vystřídaly 4 klidové a 4 aktivní fáze úlohy (blokové paradigma), v průběhu každé fáze bylo provedeno 8krát měření celého objemu mozku. V případě neurochirurgické indikace bylo provedeno fMRI vyšetření verbální fluence podle rutinního protokolu (vymýšlení slov začínajících na dané písmeno).

3.2.2 Zpracování

Relaxometrická data byla získána na základě vyhodnocení oblasti zájmu (ROI), které jsme definovali jako polygony pomocí programu ImageJ verze 1.38x [58]. Pro každý echo-čas jsme vypočítali průměrnou intenzitu signálu pro každé ROI, směrodatnou odchylku signálu, minimum a maximum. Byla provedena regrese (model monoexponenciálního poklesu) – výsledkem byla T2 relaxační rychlost R2. Výsledky regrese byly statisticky zpracovány v programu R-project verze 2.4.1 r [57].

Voxel-based morfometrie byla hodnocena pomocí SPM2 [1] optimalizovaným protokolem [8] a vytvořeny vlastní šablony pacientů, kontrolní skupiny i obou skupin dohromady. Výsledné souřadnice odpovídaly koordinátám Montrealského Neurologického Institutu (MNI). K ověření výsledků jsme použili i novější verzi – SPM8, která využívá novou metodiku DARTEL.

Difuzní obrazy byly zpracovány pomocí FSL [67] do podoby základních skalárních veličin odvozených z difuzního tenzoru. FA mapy získané výše uvedeným postupem jsme načítali vlastním skriptem v programu ImageJ [58]. Skript kromě načtení normalizoval intenzitu na rozsah 0-1 a vytvořil sagitální a koronární re-

ziologickou variantu normy. Naše výsledky jsou v souladu s výsledky, které publikoval Yoshimura [80] – našel T2 hyperintenzitu v oblasti zadního raménka capsula interna u všech dětí starších 9 let.

Studie pomocí deterministické traktografie potvrzují názor, že jsou vlákna v zadním raménku capsula interna uspořádána somatotopicky, a to tak, že vlákna pro horní končetiny leží ventrálně od vláken pro končetiny dolní [26]. Z patologických studií je známo, že ALS je provázána právě ztrátou vláken pyramidové dráhy o velkém průměru [24], a to v zadní třetině zadního raménka capsula interna [79].

Proto jsme očekávali, že změny v zadním raménku capsula interna budou uchoopitelné i pomocí T2 relaxometrie. Toto se nám však potvrdit nepodařilo, pravděpodobně proto, že naše studie difuzních kovariát je výrazně limitována malým množstvím pacientů, kteří byli schopni podstoupit difuzí vážené zobrazení.

Pomocí metody TBSS se nám podařilo prokázat **pokles frakční anizotropie** v oblasti odpovídající zóně atrofie detekované pomocí VBM u pacientů s ALS ve srovnání s kontrolní skupinou. Tyto změny jsme pozorovali v corona radiata, zatímco v oblasti zadního raménka capsula interna ani v jiných částech pyramidové dráhy se změny nepodařilo detekovat (stejně tak tyto změny nebyly patrné při klasickém přístupu pomocí oblasti zájmu (ROI). Snížení FA v rostrum corporis callosi je v souladu se změnami charakteru frontotemporální lobární degenerace, často pozorovanými u pacientů s ALS.

Budoucí výzkum by se tedy měl zaměřit zejména na změny jemných vláken. V této oblasti se mění relaxační rychlost a ne FA, což naznačuje, že tyto změny, nezávislé na demyelinizaci, mohou předcházet změnám frakční anizotropie. Naše data dále napovídají, že klíčem ke klinickému využití těchto poznatků bude kombinace několika kvantitativních metod.

5.3 Traktografie pro neurochirurgické plánování

Jednou z pokročilých aplikací difuzí váženého zobrazení je traktografická neuronavigace. Nejčastější indikací jsou vedle epileptochirurgie gliomy (většinou vyšších stupňů) a kavernomy. Provedené traktografie jsou připravovány pro užití

kortikální šedá hmota může významnou měrou podílet na patogenezi ALS. Dále je zajímavá skutečnost, že T2 relaxační rychlost u našich pacientů v této oblasti nekorelovala s trváním onemocnění, což naznačuje, že je tato změna přítomna již od počátku onemocnění a tudíž by jí bylo možné využít k časné diagnostice ALS. Změny v caput nuclei caudati jsou popisovány, podobně jako u ALS, i u jiných neurodegenerativních onemocnění, například Alzheimerovy nemoci a Huntingtonovy chorey [14]. Proto je nutné varovat před užitím caput nuclei caudati jako vnitřní reference¹, jak dosud činili někteří autoři [49, 23, 13].

Změny T2 relaxačního času v caput nuclei caudati, stejně tak jako v šedé hmotě obecně, souvisejí velmi pravděpodobně především s železem vázaným na metaloproteiny v tkáni [76, 75]. Snížení množství železa vázaného na metaloprotein („bezpečného“ železa) vede k prodloužení T2 relaxačního času a zvýšení dostupnosti „toxického“ železa v jeho nízkomolekulární podobě.

Naše studie dále prokázala statisticky významný pokles T2 relaxační rychlosti s věkem v **bílé hmotě** obou **frontálních laloků** u pacientů s ALS ve srovnání s normami. Tento pokles s ukládáním železa nesouvisí a může odrážet spíše poruchu konektivity prefrontální kůry. S ohledem na tyto změny by tedy ani frontální bílá hmota neměla být vnitřní referencí, jak se v minulosti stávalo [23, 13].

Věkovou závislost relaxační rychlosti jsme v bílé hmotě frontálně zaznamenali u pacientů i u kontrol (podobně jako Bartzokis [12] u zdravých dobrovolníků), což může svědčit pro to, že k posunu dochází v iniciální fázi onemocnění, a dále probíhají degenerativní změny srovnatelně se zdravou populací. S ohledem na to, že podobné změny byly popsány i u jiných neurodegenerativních onemocnění [12, 77], je však využití této informace ke stanovení klinické diagnózy sporné.

V oblasti **zadního raménka capsula interna** (posterior limb of internal capsule, PLIC) jsme u pacientů s ALS nenalezli statisticky významné změny (rozdíl mezi pacienty a kontrolní skupinou ani korelace s klinickou škálou ALS-FRS) ani při použití T2 relaxometrie, ani při porovnávání signálu na proton-denzitních obrazech, ani při hodnocení skalárních invariát difuzního tenzoru (FA, MD, Cl). Naše výsledky tedy kvantitativně potvrdily, že přítomnost T2 hyperintenzity v PLIC není patognomická pro ALS (jak se dříve tvrdilo [25, 79]), ale že se jedná o fy-

¹Při semikvantitativních studiích je porovnáván MR signál sledované oblasti se „zdravou“ tkání.

Tabulka 3.1: Oblasti zájmu a jejich označení. Freehand – obtažení polygonem nekonzstantní velikosti, kol – kolečka o definované ploše, sag – sagitální rovina, trans – transversální (axiální) rovina, kor – koronární rovina, CI – capsula interna, PT – pyramidová dráha, ID – unikátní numerický identifikátor oblasti, * – oblast obtahována bilaterálně, číslo ID odpovídá pravostranné oblasti, levostranná oblast má ID zvýšeno o 100.

ID	Zkratka	Název	druh	rovina
1	RostrumCC_freehand	Rostrum corporis callosi	freehand	sag
2	SpleniumCC_freehand	Splenium corporis callosi	freehand	sag
3	RostrumCC_kol	Rostrum corporis callosi	kol	sag
4	SpleniumCC_kol	Splenium corporis callosi	kol	sag
5*	CI_dors	Zadní raménko CI	kol	trans
6*	CI_less_dors	přechod mezi 5 a 7	kol	trans
7*	CI_genu	Genu CI	kol	trans
8*	CI_ant	Přední raménko CI	kol	trans
9*	Caudate	Caput nuclei caudati	kol	trans
10*	Putamen	Putamen	kol	trans
11*	Pallidum	Pallidum	kol	trans
12*	Thalamus	Thalamus	kol	trans
13*	PyrT_mesén	PT v úrovni mesencephala	kol	trans
14*	mid_Cerebellar_ped_kol	pedunculus cerebellaris medius	kol	trans
15*	Precentral_gyrus	Gyrus precentralis vlevo	kol	trans
16	RostrumCC_kol_trans	Rostrum corporis callosi	kol	trans
17	SpleniumCC_kol_trans	Splenium corporis callosi	kol	trans
18*	FWM	Frontální bílá hmota	kol	trans
19*	FGM	Frontální šedá hmota	kol	trans
20*	PyrT_free	PT	freehand	kor
21*	mid_Cerebellar_ped_free	pedunculus cerebellaris medius	freehand	trans

konstrukci dat, získaných v rovině transversální. Pro měření jsme vybrali řadu oblastí bílé i šedé hmoty, které shrnuje tabulka 3.1. Oblasti je možné rozdělit do dvou hlavních skupin - obtažené polygony (tzv. freehand) a kruhové oblasti o konstantním průměru (někdy zkráceně označované jako „kolečka“).

Pravděpodobnostní traktografii jsme vypočítali pomocí nástrojů systému FSL. Traktografii deterministickou jsme prováděli pomocí MedINRIA [10].

Výsledky fMRI byly hodnoceny pomocí programu SPM2 [1] na základě modelu odrážejícího blokové paradigma. Po 48 vteřinách klidu vždy následovalo 48 vteřin aktivace. Jako statisticky významné byly hodnoceny oblasti, kde po korekci na

family-wise error bylo $p < 0,05$; v případě, že se nepodařilo žádné takové oblasti zachytit, postačila hodnota nekorigovaného $p < 0,001$.

Koregistrace fMRI, T2*, difuzních a strukturálních obrazů byla provedena pomocí nástroje SPM 8 [1]. V případě koregistrace dat z CT se ukázala nevhodnější kombinace extrakce ne-mozkových tkání (pomocí prahování a BET [65]) a lineární koregistrace programem FLIRT z balíku FSL [67]. Pro účely exportu fúzaných dat zpět do DICOM formátu jsme vyvinuli vlastní program v C++.

3.2.3 Využití kvantitativních MR metod u ALS

Protokol pro pacienty s ALS zahrnoval strukturální T1, standardní T2-váženou sekvenci pokrývající celý mozek i mozeček, relaxometrickou CPMG sekvenci. U dvanácti pacientů bylo provedeno i difuzí vážené měření sekvencí *WIP*.

Po vyloučení jasné patologie vizuálním hodnocením jsme použili metodiku VBM ke srovnání pacientů a kontrol a dále k posouzení korelace mezi změnami mozkové tkáně a končetinovou komponentou FRS (lineární regresi hodnot místní šedé a bílé hmoty s touto klinickou škálou). Výsledky byly prahovány na hladině $p < 0,01$.

K ověření výsledku porovnání skupin pacientů a kontrol t-testem jsme zopakovali analýzu pomocí metody DARTEL [7] implementované v SPM8 (jako kovariáty jsme opět použili věk, pohlaví a intrakraniální objem). Vzhledem k současné koregistraci šedé i bílé hmoty jsou výsledky této metody výrazně lepší než původní „optimized protocol“, který byl dlouho považován za zlatý standard VBM.

T2 relaxační rychlost R2 byla vypočtena pro každou oblast zájmu (frontální bílou hmotu, frontální šedou hmotu, putamen, pallidum, caput nuclei caudati a zadní raménko capsula interna). Provedli jsme lineární regresní analýzu R2 proti věku, k porovnání mezi skupinami jsme užili jednostranný (single-tailed) Wilcoxonův dvouvýběrový test s a priori hypotézou, že R2 je nižší u pacientů než u kontrol. Základní práh statistické významnosti byl zvolen 0,05; po Bonferonniho korekci se práh zpřísnil na 0,007.

Difuzí vážená data byla zpracována standardním postupem ve FSL. Kruhová oblast zájmu (ROI) o ploše 21 mm² byla umístěna podle T2 obrazů do oblasti hyperintenzity v zadním raménku capsula interna. Dále pak byla zvolena oblast o stejné

v případě hodnot nižších než 50 se výsledky lišily podstatně. Toto pozorování vysvětlujeme vyšší citlivostí oblastí s nižší FA k šumu.

Stabilita škály v oblasti vyšších hodnot frakční anizotropie otevírá možnosti přímé aplikace naší škály na strojích s podobnými sekvencemi, ale i v případě dat s výrazně odlišným poměrem signálu a šumu.

5.1.3 Ukázka aplikace nové škály na některé choroby

Snížení frakční anizotropie je popisováno u řady onemocnění [17, 28], ale tyto změny jsou často malé a je obtížné je rozlišit. Například úplná demyelinizace sníží frakční anizotropii o 10% [48]. Proto jsme vyzkoušeli naši barevnou škálu na datech několika pacientů s různými neurologickými onemocněními. U všech čtyř vybraných neurologických afekcí se ukazuje, že zvolená barevná škála je citlivá na změny difuzních parametrů tkáně v oblastech s normálně vyšší (>50%) frakční anizotropií.

5.2 Amyotrofická laterální skleróza

Naše studie pomocí **Voxel-based morfometrie** (VBM) prokázala významnou korelaci mezi poklesem intenzity bílé hmoty v corona radiata poblíž gyrus precentralis (obr. 4.3) a ALS-FRS. Tyto výsledky jsou v částečné shodě s prací Sage a kol. [62], která v této oblasti našla podobnou korelaci mezi FA a nerozdělenou ALS-FRS škálou, ale současně prováděná VBM neprokázala statisticky významný rozdíl mezi skupinou pacientů a zdravých dobrovolníků.

Analýza bílé hmoty pomocí DARTELu [7] dále potvrdila nižší intenzitu bílé hmoty u pacientů s ALS ve srovnání se zdravými dobrovolníky v téže anatomické lokalizaci. Naše výsledky tedy ukazují, že spíše než hodnocení atrofie šedé hmoty jsou, podobně jako u řady dalších neurodegenerativních onemocnění, nejzřetelnější změny bílé hmoty.

Pokud je nám známo, jsme první, kdo poukázali na změny **T2 relaxačního času** v **caput nuclei caudati** u pacientů s ALS (naše práce [30, 31, 32, 33, 36, 35, 37, 34]). Atrofie v této oblasti byla popsána Agostou [6] u pacientů s rychle progredující formou ALS. Agostova i naše pozorování potvrzují hypotézu, že se sub-

vést k odlišným výsledkům. Z toho důvodu jsme navrhli nelineární barevnou škálu (look-up table, LUT), ve které jednotlivé odstíny barev odpovídají hodnotě frakční anizotropie. Tato škála je založena na normativních hodnotách FA, v různých oblastech zájmu u vlastního souboru zdravých dobrovolníků.

Hodnoty pro splenium corporis callosi (FA=0,70) a rostrum (FA=0,54) spolu s jejich lineárním poklesem v závislosti na věku publikoval Pfefferbaum a spol. [55]. Tato práce je srovnatelná s naší počtem subjektů i věkovým rozsahem. Normativní hodnoty poskytuje také práce Zhangova [73], porovnání s našimi hodnotami je v tabulce 5.1.

Struktura	část	Zhang*	Pf.†	naše
Capsula interna	přední raménko	0,539		0,578
	genu	0,559		0,714
	zadní raménko	0,631		0,678
Corpus callosum	rostrum	0,679	0,54	0,809
	tělo	0,587		–
	splenium	0,723	0,70	0,884
Střední mozečkový pedunkl		0,641		0,823
Pyramidová dráha ‡		0,626		0,686
Thalamus		0,267		0,298
caput nuclei caudati		0,162		0,208

Tabulka 5.1: Porovnání normativních FA hodnot odvozených z našich dat ve srovnání s literárními údaji. * – dle [73], Pf.† – dle [55], ‡ – autor bohužel v textu neupřesnil jak anatomicky definoval rozsah pyramidové dráhy, „naše“ - naměřená data ROI přístupem.

Pokud je nám z literatury známo, představená barevná škála je prvním pokusem o využití LUT, vytvořené na základě statistického hodnocení dat získaných ROI přístupem. Metody založené na *single voxel* i *ROI* přístupu dávají vzájemně se doplňující údaje [21, 68]. Vzhledem k tomu, že hodnoty naměřené ROI metodou jsou platné pouze pro voxely uvnitř této oblasti zájmu a nemohou tudíž být zobecněny pro celou anatomickou strukturu, užili jsme pozici co nejbližší středu dané struktury a k definici škály jsme místo průměru použili modus a intervaly spolehlivosti.

Abychom ověřili naše výsledky, zopakovali jsme daný výpočet pro data získaná 30-směrovou difuzí. V případě hodnot FA vyšších než 50% jsme získali prakticky identické výsledky (s maximálním rozdílem zhruba 1% FA). Oproti tomu

velikosti v oblasti detekované atrofie v radiaci pyramidové dráhy (viz výsledky). V těchto oblastech zájmu byla změřena frakční anizotropie a průměrná difuzivita. Stejně jako v případě relaxometrie byl k porovnání dat pacientů a kontrol použit Wilcoxonův test.

Abychom mohli zhodnotit změny frakční anizotropie v co největším rozsahu mozku, pokusili jsme se i o automatizované porovnání pomocí tract-based spatial statistics (TBSS, [66]). Pro účely naší analýzy s ohledem na poměr signálu k šumu byl použit práh FA > 0,30. Statisticky byla skupina pacientů a kontrol porovnána pomocí nepárového t-testu.

4 Výsledky

4.1 Normativní hodnoty FA a jejich hodnocení

Ve vybraných oblastech zájmu (tab 3.1) jsme určovali meze pro normální hodnoty frakční anizotropie (FA) v závislosti na věku. Použili jsme tři regresní modely: parabola (model kvadratické závislosti), přímka (model lineární závislosti) a konstanta (závislost neprokázána) a ve spolupráci se statistikem jsme pro jednotlivé oblasti zájmu stanovili optimální regresní model, viz poslední sloupec tabulky 4.1. Parametry regresních křivek FA proti věku a další detaily jsou uvedeny v dizertační práci.

Vztah FA k věku jsme prokázali jen v některých oblastech zájmu (tab. 4.1). V rostru corporis callosi vystihuje závislost FA na věku lineární pokles, ve spleniu corporis callosi (jen při freehand výběru) je to parabola. Při ostatních způsobech měření corpus callosum jsme závislost na věku nepotvrdili. Pokud jde o nucleus caudatus, putamen a pravé palidum, našli jsme v závislosti na věku lineární vzestup. V levém pallidu FA závislá na věku nebyla. V šedé hmotě frontálního laloku vlevo jsme závislost nenalezli, vpravo byl lineární pokles. V šedé hmotě gyrus precentralis jsme našli parabolickou závislost jen vlevo. Levý thalamus vykazuje mírný pokles FA, pravý je na věku nezávislý. Frontální bílá hmota vlevo vykazuje lineární pokles s věkem, vpravo se výrazněji nemění. Statisticky významný je však pokles v předním raménku capsula interna oboustranně. Dále

Tabulka 4.1: P-hodnoty významnosti regresních členů v jednotlivých modelech a navržený model pro sekvenční 12A. ID odpovídá unikátnímu identifikátoru jak jsme uvedli v tabulce 3.1 na straně 8, levostranné oblasti mají ID zvýšeno o 100. Červeně $p < 0,01$; modře $p < 0,05$.

ID	Zkratka oblasti	P_{parab}	P_c	P_{lin}	model
1	RostrumCC_freehand	0.004	0.528	0.001	Přímka
2	SpleniumCC_freehand	0.022	0.006	0.990	Parabola
3	RostrumCC_kol	0.026	0.956	0.007	Přímka
4	SpleniumCC_kol	0.327	0.180	0.518	Konstanta
16	RostrumCC_kol_trans	0.808	0.671	0.620	Konstanta
17	SpleniumCC_kol_trans	0.145	0.104	0.272	Konstanta
109	Caudate sin.	0.030	0.857	0.008	Přímka
9	Caudate dx.	0.380	0.717	0.177	Přímka
110	Putamen sin.	0.002	0.736	<0.001	Přímka
10	Putamen dx.	0.067	0.321	0.035	Přímka
111	Palidum sin.	0.810	0.667	0.627	Konstanta
11	Palidum dx.	0.108	0.165	0.112	Přímka
119	FGM sin.	0.351	0.228	0.427	Konstanta
19	FGM dx.	0.062	0.699	0.019	Přímka
115	Precentral_gyrus sin.	0.069	0.022	0.942	Parabola
15	Precentral_gyrus dx.	0.139	0.068	0.437	Konstanta
112	Thalamus sin.	0.091	0.118	0.125	Přímka
12	Thalamus dx.	0.648	0.751	0.379	Konstanta
118	FWM sin	0.119	0.401	0.059	Přímka
18	FWM dx	0.399	0.232	0.529	Konstanta
108	CI_ant sin	0.016	0.687	0.004	Přímka
8	CI_ant dx	<0.001	0.284	<0.001	Přímka
107	CI_genu sin	0.130	0.213	0.111	Přímka
7	CI_genu dx	0.572	0.730	0.315	Konstanta
106	CI_less sin	0.051	0.254	0.030	Přímka
6	CI_less dx	0.019	0.747	0.005	Přímka
105	CI_dors sin	0.215	0.133	0.372	Konstanta
5	CI_dors dx	0.460	0.260	0.599	Konstanta
120	PyrT_free sin	0.154	0.160	0.185	Přímka
20	PyrT_free dx	0.339	0.435	0.211	Konstanta
113	PyrT_mesen sin	0.016	0.739	0.004	Přímka
13	PyrT_mesen dx	<0.001	0.033	<0.001	Parabola
114	mid_Cerebellar_ped_kol sin	0.314	0.140	0.730	Konstanta
14	mid_Cerebellar_ped_kol dx	0.549	0.582	0.342	Konstanta
121	mid_Cerebellar_ped_free sin	0.163	0.284	0.114	Přímka
21	mid_Cerebellar_ped_free dx	0.992	0.938	0.917	Konstanta

tální bílé hmotě v závislosti na věku nedávno popsali nezávisle na sobě Pfefferbaum [54] a Wang [78]. Tyto oblasti pravděpodobně souvisejí s řadou frontálních okruhů, v kterých v průběhu stárnutí dochází k degradaci myelinu a mikrotubulů [4, 43] a snížení počtu myelinizovaných vláken [42]. K těmto změnám jsou náchylnější tenčí vlákna, která se nacházejí v rostrum corporis callosi a v asocičních drahách čelních laloků, spíše než axony o velkém průměru [11].

Statisticky významnou závislost pozorujeme také v přední části zadního raménka capsula interna (ID 5/105). Námi popisovanou korelaci v oblasti předního raménka konstatovali již Bhagat [15].

Předchozí práce [3, 15] většinou korelaci v oblasti zadního raménka capsula interna neprokázaly s výjimkou práce Kennedyho [38]. Tyto výsledky jsou však omezeny jen šesti nerovnoběžnými osami difuzního vážení a tudíž mnohem více ovlivněny šumem. Odlišně je v práci Salata a spol. [63] anatomicky definováno zadní raménko capsula interna – není rozděleno na dvě části. Tato práce našla statisticky významný rozdíl v této oblasti u mladých a starších jedinců. Oblast v práci Wang [78] byla definována obdobně jako v naší práci a korelaci s věkem (stejně jako práce naše) neprokázala.

Pokles frakční anizotropie je dále patrný v pyramidové dráze v úrovni mesencephala vlevo ($p < 0,005$). Virta a spol. [74] měřili FA pyramidové dráhy ve kmeni a potvrdili vyšší hodnoty v úrovni mesencephala ($FA = 0,53$) u mladších oproti skupině starších ($FA = 0,51$).

Z hlediska frakční anizotropie v celém mozku se ukázal nejvýhodnější lineární model [39, 27, 18]. Metody hodnotící frakční anizotropii na základě jednotlivých drah [69] potvrdily pokles FA v asocičních drahách a v corpus callosum. Řada prací (například [71]) potvrdila antero-posteriorní gradient degenerativních změn s maximem ve frontálních lalocích, což je v souladu s patofyziologickými skutečnostmi zmíněnými výše.

5.1.2 Tvorba vlastní barevné škály

Na rozdíl od klasických MR obrazů umožňuje frakční anizotropie přímé porovnání parametrů difuze. V klinické praxi však bývá toto srovnávání hodnot nepraktické a vzhledem k citlivosti FA na šum může i malý posun oblasti zájmu

s ohledem na konektivitu motorické kůry i asociačních motorických oblastí.

Traktografie ukázala průběh existujících drah zejména v oblasti capsula interna (v těsném sousedství hypointenzní části tumoru). Na hyperintenzní složku tumoru naléhá oblast aktivace při řečové úloze (lépe vidět v 3D zobrazení).

Peroperačně byl nalezen anaplastický astrocytom s přechody do glioblastomu, peroperační MR potvrdila reziduum, které bylo resekováno. Pacient byl propuštěn po dvou týdnech bez akcentace fatické poruchy, motorika pravé ruky zůstala zcela intaktní.

5 Diskuse

5.1 Normativní hodnoty FA a jejich hodnocení

5.1.1 Regresní analýza závislosti frakční anizotropie na věku

Kvadratickou rovnicí lze popsat vývoj FA pouze ve freehand oblasti splenia corporis callosi (ID 2), levém gyrus precentralis (ID 115) a pyramidové dráze v oblasti mesencephala vpravo (ID 13). Narozdíl od splenia (ID 1,4,17) jsme v rostru corporis callosi (ID 1 a 3) ve shodě s literaturou [15, 3] prokázali lineární pokles FA v závislosti na věku. Zjištěná vyšší FA ve spleniu než v rostrum corporis callosi je též v souladu s literaturou [41, 46, 55].

Ve všech měřených oblastech zájmu umístěných v **bazálních gangliích** jsme zastihli vzestup frakční anizotropie s věkem. Statisticky významná byla zejména závislost levostranného caput nuclei caudati a levostranného putamina ($p < 0,001$), ve shodě s literaturou [15, 54].

V případě pravostranné frontální **šedé hmoty** je patrný lineární pokles s věkem, p-hodnota však v žádném případě nepřesahuje práh 0,001. Podobně jako jiní autoři [3, 54] jsme nezastihli korelaci v oblasti thalamu.

Lineární pokles frakční anizotropie s věkem je patrný ve **frontální bílé hmotě** oboustranně (jen vlevo však $p < 0,10$). V **předním raménku capsula interna** je tento trend patrný oboustranně s $p < 0,001$. Pokles frakční anizotropie ve fron-

je oboustranně významný lineární pokles v v oblasti přechodu genu a zadního raménka capsula interna. Ostatní měřené oblasti capsula interna nevykazují statisticky významnou závislost na věku. Levostranná pyramidová dráha dále vykazuje lineární pokles, a to jak při freehand měření v koronární rovině, tak v oblasti mesencephala. Oproti tomu vývoj FA pravostranné pyramidové dráhy je spíše parabolický v úrovni mesencephala a nezávislý na věku při měření freehand.

Porovnávání tabelizovaných hodnot frakční anizotropie není pro klinickou praxi příliš výhodné. Proto jsme se rozhodli vytvořit barevnou škálu, založenou na normálních hodnotách v jednotlivých anatomických lokalizacích. Škála by měla být nezávislá na věku, použili jsme proto širší hranice (globální minima či maxima mezi intervalu spolehlivosti nejhodnějších modelů).

Oblasti zájmu jsme pro další hodnocení sloučili do pěti skupin:

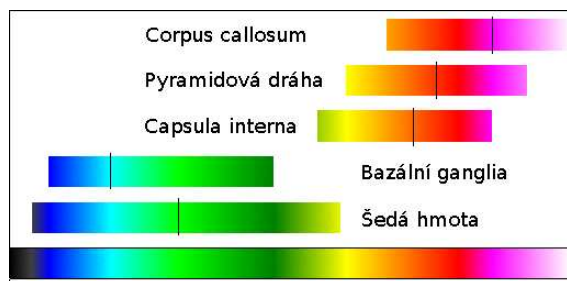
1. CC, Corpus callosum (ID 3,4,16 a 17)
2. PT, Pyramidová dráha v úrovni mesencephala a mozečkové pedunkuly (ID 13/113, 14/114, 21/121)
3. CI, Capsula interna (ID 5/105, 6/106, 7/107, 8/108*)
4. BG, Bazální ganglia (ID 9/109, 10/110, 11/111)
5. GM, Šedá hmota (ID 12/112, 15/115, 19/119)

Pro tyto skupiny oblastí jsme dále vypočítali histogram hodnot. Frakční anizotropie třídy s nejvyšší četností byla také využita pro tvorbu barevné škály. Základní inflekční body intenzity jsou uvedeny v tabulce 4.2. Na jejich základě byla vypočtena barevná škála zobrazená na obrázku 4.1.

Aplikace této naší nové barevné škály ukazuje obr 4.2 a další ilustrace v dizertační práci. Jedná se o data po lineární koregistraci s FA templátem programu FSL o rozlišení 1x1x1 mm. Šestice obrázků zobrazuje vlevo tři obrazy (koronární, sagitální a transverzální) zdravého dobrovolníka a vpravo tři obrazy pacienta. Zelený záměrný kříž definuje pozici ortogonálních řezů, tato pozice je v důsledku koregistrace proti společnému templátu stejná u pacienta i kontroly. Na sagitální řezech je frontální lalok vpravo.

Tabulka 4.2: Inflekční body barevné škály pro hodnocení frakční anizotropie. Hodnoty barev jsou v rozsahu 0 – 255.

FA	červená	zelená	modrá	bod
0.00	0	0	0	teoretické minimum FA
0.04	64	64	64	GM_{min}
0.07	0	0	255	BG_{min}
0.18	0	255	255	BG_{modus}
0.30	0	255	0	GM_{modus}
0.47	0	128	0	BG_{max}
0.60	255	255	0	PT_{min}
0.80	255	0	0	diskriminace 3 oblastí bílé hmoty
0.86	255	0	255	CC_{modus}
1.00	255	255	255	teoretické maximum FA

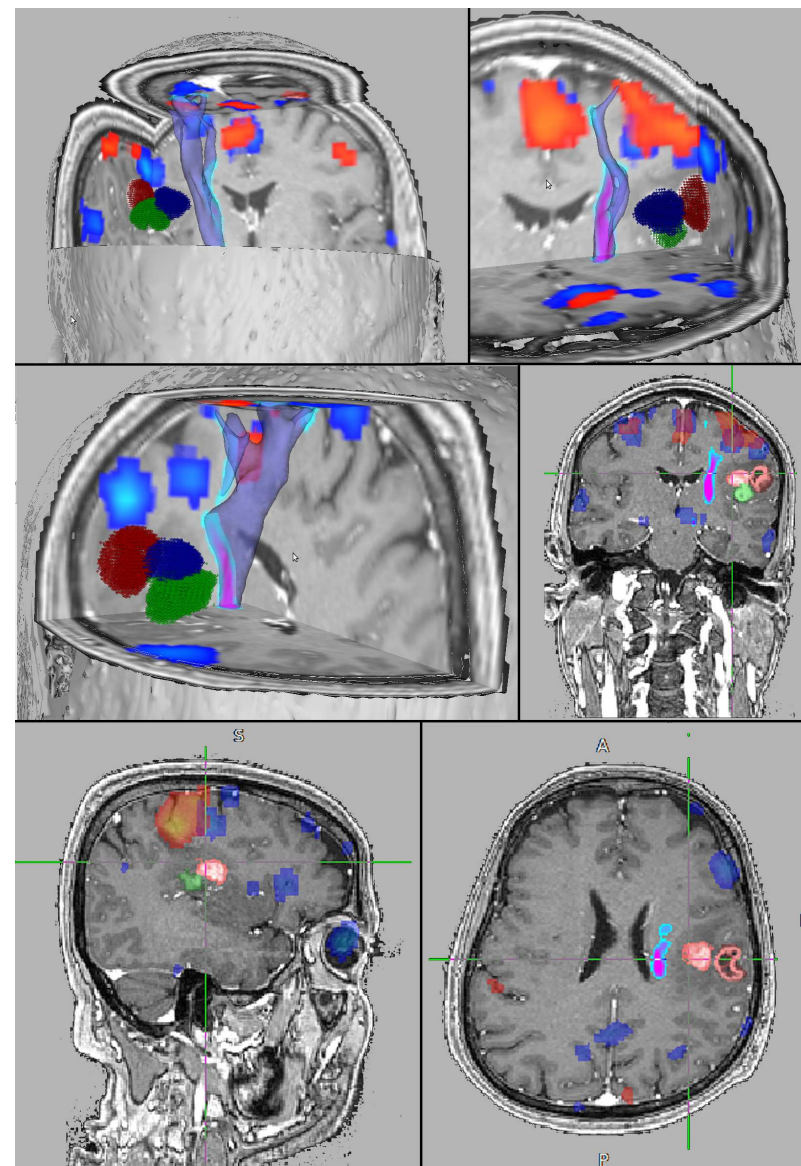


Obrázek 4.1: Rozsahy sružených oblastí a jejich možná barevná reprezentace. Černou čarou je vyznačena frakční anizotropie třídy s nejvyšší četností.

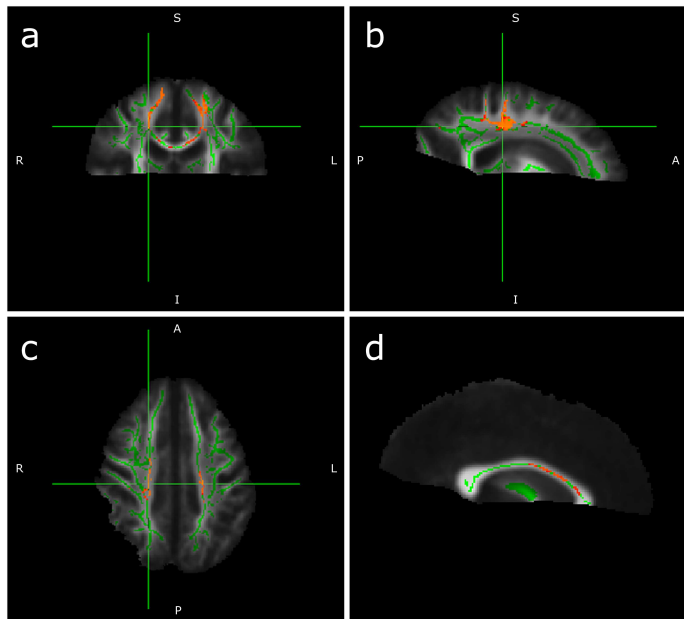
4.2 Výsledky u amyotrofické laterální sklerózy

Voxel-based morfometrická (VBM) analýza dat souboru 31 pacientů s ALS odhalila statisticky významnou korelaci mezi sníženou intenzitou bílé hmoty v corona radiata oboustranně a končetinovou komponentou ALS-FRS (viz obr. 4.3). Jiné statisticky významné výsledky nebyly VBM analýzou ani na hladině $p < 0,001$ bez korekce zastíženy.

K zhodnocení atrofických změn šedé a bílé hmoty u pacientů s ALS jsme použili nepárový t-test s korekcí na věk, pohlaví a objem mozku. Pomocí optimalizovaného protokolu VBM pomocí SPM2 se nepodařilo zastihnout žádné statisticky významné rozdíly mezi pacienty s ALS a kontrolní skupinou. Abychom ověřili tento negativní výsledek, zopakovali jsme analýzu pomocí modernější metody



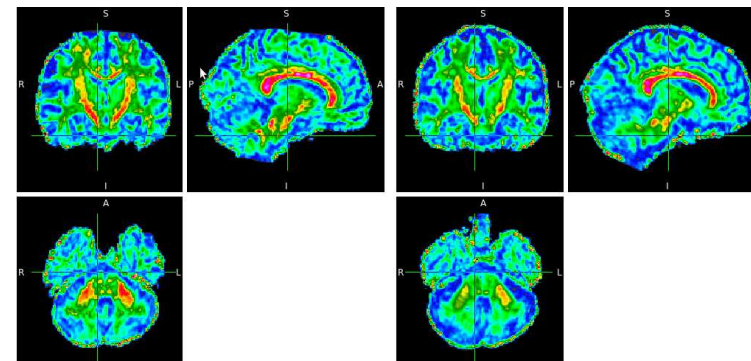
Obrázek 4.6: Pacient č. 7: traktografie pyramidové dráhy (modrofialové), fMRI PHK (červeno-žlutá, $p < 0,001$ FWE corrected), fMRI verbální fluence (odstíny modré, $p < 0,001$ bez korekce). Mimo těchto dat exportovaných do navigace pro přehlednost zvýrazněny tři enhancující části tumoru. Ve 3D pohledu (první 3 obrázky) jsou tři části označeny červenohnědě, tmavě modře a tmavě zeleně, na prostých řezech zeleně a růžově. Bližší komentáře v textu.



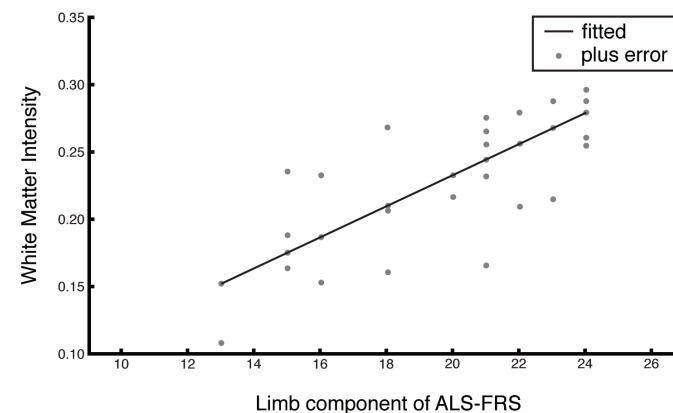
Obrázek 4.5: Tract-based spatial statistics (TBSS) – porovnání hodnot FA mezi pacienty s ALS a věkem a pohlavím odpovídající kontrolní skupinou (t-test $ALS < kontrola$, $p < 0,05$ corrected, kostra prahována na $FA > 0,3$). Použita běžná „radiologická konvence“. Rostrum corporis callosi vpravo. a – koronární řez zobrazující pokles FA v oblasti corona radiata, b – tatáž pozice zeleného kurzoru v rovině sagitální, c – stejná pozice kurzoru, transverzální rovina, d – pokles FA v oblasti rostrum corporis callosi v rovině sagitální.

chvatem v životě. Na základě CT i MR vyšetření byl diagnostikován susp. glioblastom FTP vlevo. V rámci předoperační přípravy byla doplněna MR traktografie a fMRI vyšetření verbální fluence a motorické úlohy pro pravou ruku, 3D T1 vážené obrazy byly zhotoveny nativně, postkontrastně a byla provedena i jejich subtrakce.

Vlevo temporálně se postkontrastně zobrazila tři laločnatá ložiska, odpovídající high-grade gliomu (na obrázku 4.6 pomocí subtrakce zobrazena ve 3D jako barevné kulovité útvary). Při vyšetřování motoriky pravé ruky došlo i k aktivaci mimo čistě motorické oblasti. Verbální fluence byl pacient schopen pouze kategoriálně, vzhledem k relativně menší aktivaci zvolen práh nekorigovaný, $p < 0,01$. Následně jsme provedli traktografii kortikospinálních a kortikobulbárních traktů



Obrázek 4.2: Srovnání zdravého dobrovolníka (vlevo) s pacientem s multisystémovou atrofií cerebellárního typu. Nejvýraznějším rozdílem je absence „červené“ části mozečkového pedunkulu, který dosahuje nejvýše „oranžových“ hodnot (nejlépe patrné na transverzálním řezu).



Obrázek 4.3: Korelace intenzity bílé hmoty v korelaci s končetinovou komponentou ALS-FRS. Intenzita bílé hmoty představuje procentuální podíl bílé hmoty na objemu voxelu.

DARTEL implementované v SPM8. Při tomto postupu jsme detekovali u pacientů s ALS sníženou intenzitu bílé hmoty v oblasti corona radiata oboustranně proti kontrolní skupině (obr. 4.4).

Relaxometrie ukázala statisticky významný rozdíl v relaxační rychlosti R2 v caput nuclei caudati (vlevo $p < 0,005$, vpravo $p < 0,05$) u pacientů s ALS ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Závislost R2 na trvání onemocnění nebyla potvrzena. Ve srovnání s kontrolní skupinou měli také pacienti s ALS nižší relaxivitu v hluboké bílé hmotě čelních laloků (oboustranně $p < 0,005$). Po Bonferroniho korekci (korigovaná alfa hodnota 0,007) přetrvávala statistická významnost rozdílů v oboustranné frontální bílé hmotě a v levém caput nuclei caudati. T2 relaxační rychlost ve frontální bílé hmotě korelovala s věkem u pacientů i kontrol.

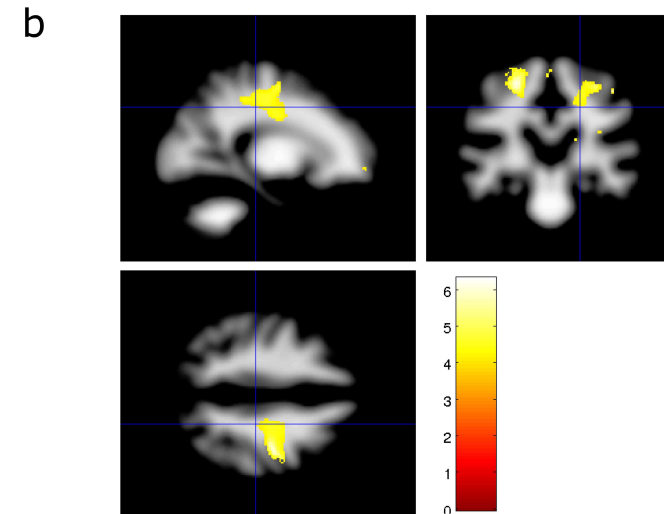
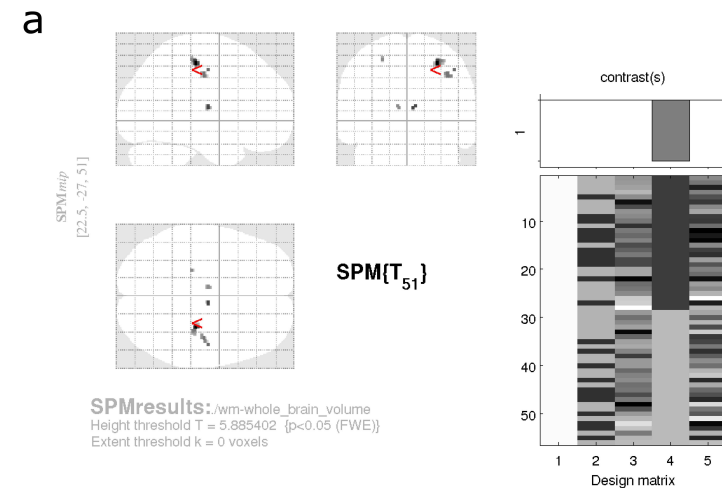
V oblasti zadního raménka capsula interna (PLIC) se nepotvrdily statisticky signifikantní rozdíly v relaxační rychlosti, signálu na proton-vážených obrazech, FA ani MD, ačkoliv tato hyperintenzita byla na T2 obrazech alespoň jednostranně jasně viditelná u všech subjektů (pacientů i kontrol).

Pomocí analýzy založené na oblastech zájmu se nepodařilo prokázat žádnou korelaci mezi klinickou škálou či věkem a FA ani rozdíl mezi skupinou pacientů a kontrol. Abychom mohli zhodnotit FA ve větším rozsahu, provedli jsme TBSS analýzu horního objemu získaného WIP sekvencí. Byl nalezen statisticky významný ($p < 0,05$ corrected) pokles FA u pacientů s ALS proti kontrolám v oblasti corona radiata a rostrum corporis callosi (obr. 4.5).

4.3 Výsledky traktografie pro neurochirurgické plánování

Třináct kasuistik přináší výsledky našich traktografických vyšetření u pacientů, kteří byli indikováni k neurochirurgickému zákroku. V několika případech byla též provedena fúze s daty funkční magnetické rezonance, v jednom případě také multimodální spojení s CT daty. Výsledky byly většinou poskytnuty v DICOM formátu pro použití v navigačním systému přímo při operaci.

Pro ilustraci uvádíme kazuistiku 62-letého pacienta s prvním epileptickým zá-



Obrázek 4.4: Výsledky voxel-based morfometrie pomocí metody DARTEL (fast diffeomorphic image registration algorithm). Mapy představují rozdíl mezi intenzitou bílé hmoty u pacientů s ALS a kontrolní skupinou. a) $p < 0,05$ family-wise error corrected, kurzor (červené šipky) je umístěn do oblasti korelace s končetinovou komponentou ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS) (černě). b) $p < 0,0001$ uncorrected (žlutě). Obrazy opět v „neurologické konvenci“.