UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE, 1. lékařská fakulta

Metody spektroskopického zobrazování v klinické praxi a experimentu

Autoreferát dizertační práce

Praha 2006

Mgr. Filip Jírů

Metody spektroskopického zobrazování v klinické praxi a experimentu

---

Mgr. Filip Jírů

Autoreferát dizertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D.

Summary of thesis for Degree of Doctor of Philosophy in Biophysics

Jméno: Filip Jírů

Název dizertační práce: Metody spektroskopického zobrazování v klinické praxi a experimentu

Oborová rada: 11 – Lékařská biofyzika

Školitel: Ing. Milan Hájek CSc., DrSc.

Dizertační práce byla vypracována v kombinovaném studijním programu 1.lékařské fakulty Univerzity Karlovy na pracovišti Institutu klinické a experimentální medicíny (IKEM), oddělení MR-ZRIR, v Praze.

Předseda komise pro obhajobu dizertačních prací ve vědním oboru Lékařská biofyzika:

Prof. RNDr. František Vítek, DrSc.

Obsah

1. Úvod 4

2. Cíle dizertační práce..5

3. Výsledky práce 6

3.1 Vývoj programu na zpracování SI dat. 6

3.2 Porovnání koncentrací vypočtených metodami SVS a SI 8

3.3 Třídimensionální měření magnetického pole ve vzorku.............................11

3.4 Výpočet profilu VOI ve vzorku v nehomogenním radiofrekvenčním poli 12

3.5 Vyhodnocování kvality spektroskopických obrazů......................................14

3.6 Spektroskopické zobrazování u pacientů s MRI-negativní extratemporální fokální epilepsií. 17

4. Závěr..20

5. Summary...21

6. Vlastní publikační aktivita...23

6.1. Články v impaktovaných časopisech týkající se tématu dizertační práce 23

6.2. Ostatní publikace týkající se tématu dizertační práce...................................23

6.3. Ostatní články v impaktovaných časopisech..23

6.4. Aktivní účast na konferencích s abstraktem...24

6.4.1. Přednášky a postery týkající se tématu dizertační práce...........................24

6.4.2. Ostatní přednášky a postery..24

Literatura..26

1. Úvod

Snaha porozumět anatomii, fyziologii a patologii lidského těla vedla během posledních několika desetiletí k prudkému rozvoji diagnostických metod. Zobrazování magnetickou rezonancí (MRI) jako jedna z nich, se stalo nedílnou součástí neinvazivní lékařské diagnostiky a výzkumu. MR spektroskopie (MRS), která je založena na stejném fyzikálním principu jako MRI, je jedinou neinvazivní metodou umožňující studium metabolitů ve tkáních *in vivo*. Většina onemocnění se projevuje změnou koncentrací určitých metabolitů v postižené tkáni, které mohou být určeny z analýzy MR spekter. Navzdory obecně nízké senzitivitě MRS, dané především nízkými koncentracemi měřených metabolitů, získala *in vivo* MRS důležité místo v klinickém výzkumu i klinické praxi.

Pro lokalizaci MR spekter mohou být použity dvě základní metody: MR spektroskopie z jediného objemu (SVS) (1,2) při které je MR spektrum naměřeno z jediného prostorově ohraničeného pravoúhlého objemu (tzv. voxelu) a spektroskopické zobrazování (SI) (3,4) při kterém lze měřit spektra z několika voxelů na různých pozicích současně. Znalost prostorového rozložení metabolitů v tkáních je nezbytná především k lokalizaci a ohraničení lézí ve vyšetřovaných tkáních.

Ačkoliv kvalitativní analýza spekter může upozornit na existenci patologických procesů ve tkáni, kvantitativní analýza dovolující výpočet koncentrací metabolitů umožňuje určit stupeň poškození a dovoluje provést porovnání získaných výsledků s hodnotami naměřenými u zdravých dobrovolníků. Proto je přesný výpočet koncentrací metabolitů z MR spekter velice důležitý. Abychom mohli vypočítat absolutní koncentrace metabolitů pomocí spektroskopického zobrazování, je třeba uvážit několik principiálních problémů.

Tato práce se zabývá různými aspekty týkající se kvantitativní analýzy spekter naměřených metodou spektroskopického zobrazování. Práce se dotýká celé problematiky SI od zpracovaní a korekci dat až po klinickou aplikaci SI. Ačkoliv jsou výsledky této práce platné pro techniku spektroskopického zobrazování jako takovou, práce se soustřeďuje především na protonové spektroskopické zobrazovaní (^{1}H SI) lidského mozku.

2. Cíle dizertační práce

Cílem této práce bylo vyvinutí metodiky umožňující přesné vyhodnocení *in vivo* SI dat. Práce se dotýká různých aspektů kvantitativního spektroskopického zobrazování, jak je uvedeno níže.

- *Vývoj programu pro zpracování a analýzu SI spekter*

Vyhodnocování SI dat představuje komplexní problém, který vyžaduje speciální vyhodnocovací program. Ačkoliv jsou různé programy umožňující zpracování SI spekter k dispozici, nástroj umožňující komplexní zpracovaní a analýzu SI dat chybí. Proto jedním z hlavních cílů práce bylo takový program vytvořit.

- *Porovnání výsledku získaných pomocí metod SVS a SI*

Metoda SVS je považována za zlatý standard pro výpočet absolutních koncentrací metabolitů *in vivo*. Pro určení přesnosti koncentrací vypočtených metodou spektroskopického zobrazování bylo provedeno jejich porovnání s koncentracemi vypočtenými metodou SVS.

- *Navržení měřící sekvence pro 3D měření radiofrekvenčního pole (RF) ve vzorku a využití této sekvence pro korekci efektů nehomogenního RF.*

Velkým problémem pro výpočet koncentrací metabolitů je nehomogenní RF. Pro započtení jeho vlivu je nutná znalost distribuce RF v měřeném vzorku. Proto byla navržena měřící sekvence umožňující 3D měření distribuce RF.

- *Vyhodnocování kvality spektroskopických obrazů.*

Pro klinickou praxi je výhodné zobrazování metabolických obrazů, představujících rozložení daného metabolitu ve studované tkání. Pokud je ale kvalita MR spekter nízká, jsou vypočtené metabolické obrazy nepřesné. Proto jsou metody poskytující informaci o kvalitě zobrazovaných metabolických obrazů velice důležité.

- *Použití vytvořeného programu na vyhodnocení SI dat u pacientů s MRI-negativní extratemporální fokální epilepsií.*

3. Výsledky práce

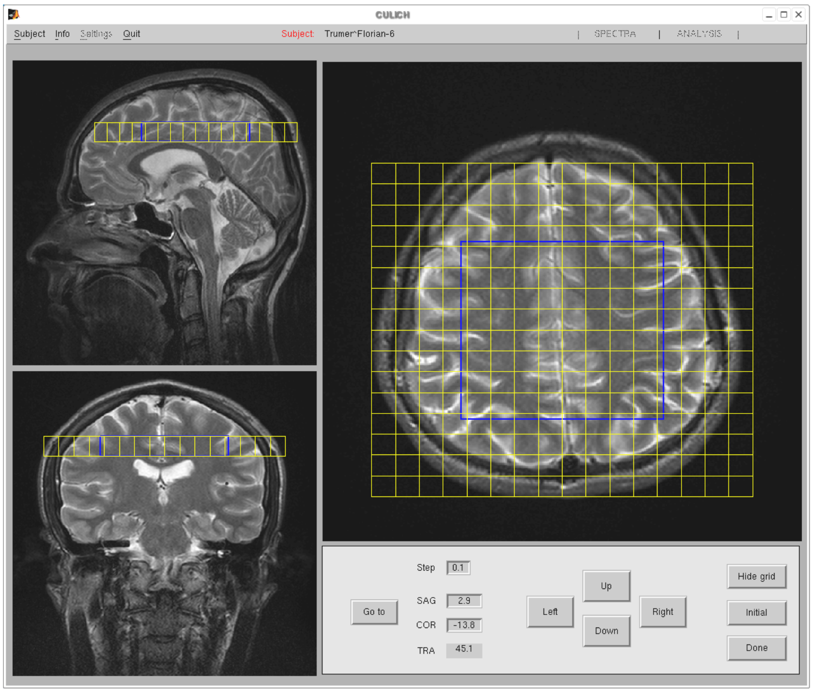
3.1 Vývoj programu na zpracování SI dat.

Přesné určení signálů jednotlivých metabolitů je základním kamenem každé analýzy *in vivo* MR spekter. Proto je nezbytné mít k dispozici program, který umožňuje spolehlivé a automatické zpracovaní spekter naměřených metodou SI. I když jsou různé programy pro zpracování SI spekter k dispozici, žádný z nich neumožňuje kompletní zpracování SI dat a jejich následnou analýzu.

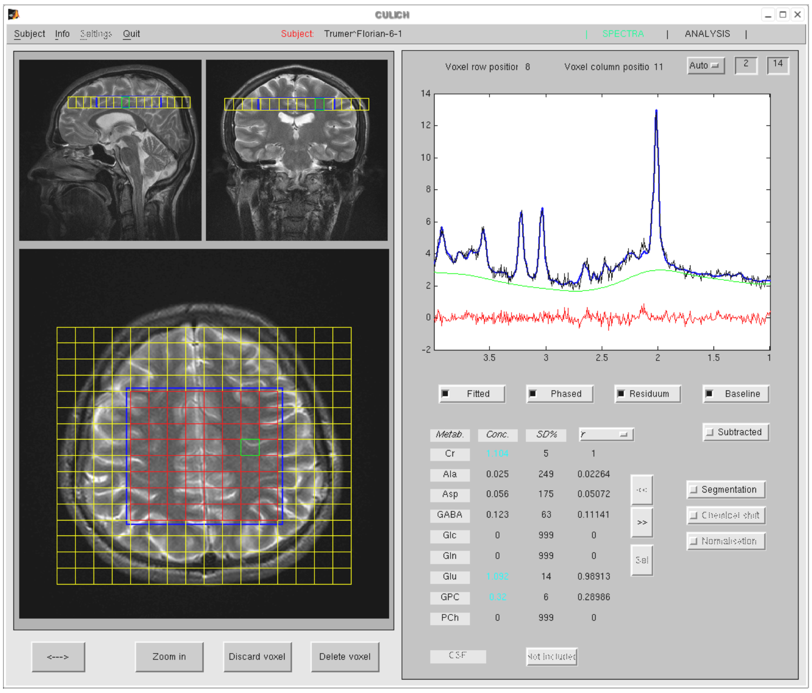
V rámci této dizertační práce byl vytvořen program CULICH (5), který umožňuje kompletní zpracování SI dat. Program CULICH byl naprogramován v jazyce MATLAB a představuje grafické uživatelské rozhraní mezi SI daty a programem LCModel, který je použit pro vlastní analýzu spekter. LCModel (6) patří mezi přední programy pro automatickou analýzu SVS spekter.

CULICH umožňuje automatické stažení naměřených dat z MR tomografu, jejich předzpracování, zobrazení výsledků, provedení nutných korekcí na fyzikální jevy, které ovlivňují naměřená spektra, a export obrázků i dat do specifikovaných formátů. Velký důraz je v programu kladen na funkcionalitu zobrazení metabolických a chybových obrazů. Program umožňuje práci několika uživatelům současně, což výrazně zvyšuje flexibilitu při zpracování dat. Plně grafická podoba programu umožňuje jednoduché ovládání. Díky automatické koregistraci metabolických a MRI obrazů je možné okamžité porovnat abnormality pozorované na obou typech obrazů.

Pro přiblížení grafického prostředí programu jsou na Obr. 1 a 2 zobrazeny dva snímky okna programu, jeden při posunu spektroskopické sítě během předzpracování dat (Obr. 1) a druhý během analýzy spekter a vypočtených koncentrací metabolitů (Obr. 2).



Obr. 1 Snímek okna programu CULICH při posunu spektroskopické sítě během předzpracování dat.



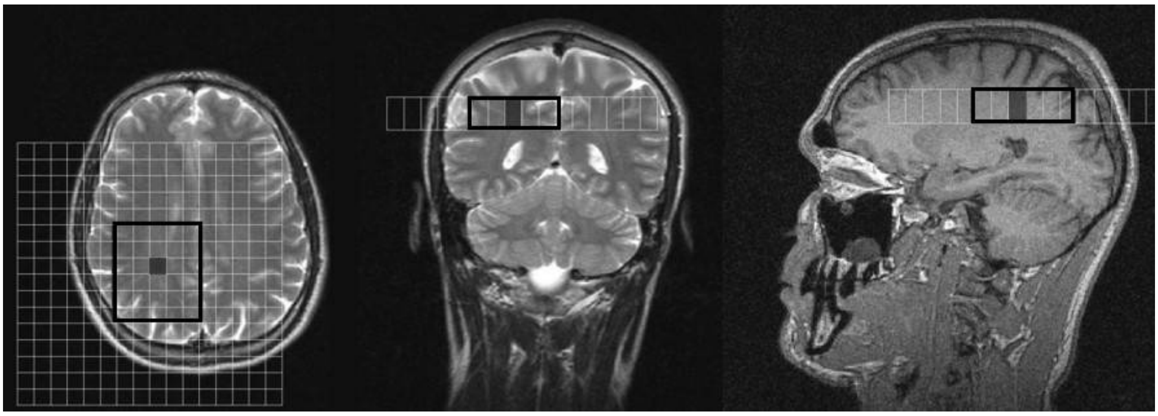
Obr. 2 Snímek okna programu CULICH při analýze vypočtených spekter a koncentrací metabolitů.

3.2 Porovnání koncentrací vypočtených metodami SVS a SI

Úvod a metody

Metoda SVS je považována za zlatý standard pro výpočet absolutních koncentrací z *in vivo* MR spekter. Správnost a přesnost koncentrací naměřených pomocí SI lze proto určit jejich porovnáním s výsledky naměřenými pomocí SVS za stejných podmínek. Výpočet absolutních koncentrací s použitím techniky SI je obecně problematický úkol. Jedním ze základních problémů je existence tzv. point spread function (*PSF*, funkce bodového rozmazání). Lze ukázat (7), že v SI je vlivem *PSF* signál každého voxelu kontaminován signálem z voxelů ostatních. Tato skutečnost limituje validitu výpočtu koncentrací metabolitů založenou na úměrnosti mezi velikostí signálu a velikostí voxelu. Vliv *PSF* lze omezit filtrováním dat, ovšem pouze na úkor prostorového rozlišení výsledného spektroskopického obrazu. Ačkoliv se SI pro kvantitativní analýzu spekter používá, žádná studie se nezabývala přesným porovnáním výsledků SI s výsledky SVS. Tato studie si dávala za cíl porovnat koncentrace metabolitů naměřené oběma technikami z prostorově si odpovídajících voxelů a určit vliv použitého filtru na výsledek porovnání.

13 zdravých dobrovolníků bylo vyšetřeno metodou SVS a metodou PRESS-SI s použitím stejného echo času a repetičního času a takového počtu průměrování spekter, aby byl u obou metod zaručen stejný poměr signál/šum. Nominální velikosti SVS a SI voxelů byly stejné a rovny 10x10x20mm. Spektra byla měřena z prostorově si odpovídajících SVS a SI voxelů z oblasti bílé hmoty mozkové (Obr. 3). SVS spektra byla zpracována programem LCModel, SI spektra pomocí vyvinutého programu CULICH s integrovaným LCModelem. Přesné nastavení pozice sítě a kompenzace artefaktu chemického posunu (*CSA*) byly provedeny pro každý metabolit samostatně v programu CULICH. Pro potlačení vlivu *PSF* byly použity tři filtry s různou mírou filtrace dat. Pomocí obou metod byly vyhodnoceny koncentrace N-acetyl aspartátu (NAA), kreatinu (Cr) a cholinu (Cho) a jejich poměry.



Obr. 3 Typická poloha vybraného objemu v sekvenci PRESS-SI (černý obdélník) a poloha měřeného objemu v SVS (malý šedý obdélník).

Výsledky a diskuse:

Průměrné naměřené koncentrace metabolitů v arbitrárních jednotkách a poměry koncentrací jednotlivých metabolitů jsou uvedeny pro SVS a SI sekvence spolu s intervalem spolehlivosti ($p<0.05$) v Tabulce 1. Pro porovnání obou metod byl pro každé zpracování SI dat (tři různé filtry a bez filtru, dále korekce na *CSA* a bez korekce) proveden F-test a následně t-test mezi vypočtenými hodnotami a výsledky SVS. t-test neukázal žádné signifikantní rozdíly mezi koncentracemi metabolitů, ale ukázal signifikantní rozdíly v poměrech Cho/Cr (rekonstrukce bez filtru) a NAA/Cho (u filtru 3) v případě neprovedení korekce na *CSA* a v poměrech Cho/Cr a NAA/Cr (v obou případech při rekonstrukci bez filtru) při provedené korekci na *CSA*. Filtrování dat vedlo v průměru k menším směrodatným odchylkám vypočtených koncentrací. Dále bylo zjištěno, že filtrování dat přispívá k redukci dalších projevů *PSF* jako je závislost detekovaného signálu na velikosti excitovaného objemu.

	Cho	**Cr**	**NAA**	**Cho/ Cr**	**NAA/ Cr**	**NAA/ Cho**
SVS	3.0(0.2)	12.3(0.8)	12.5(1.2)	0.25(0.02)	1.0(0.1)	4.1(0.3)
SI	3.2(0.3)	10.6(1.3)	12.1(0.9)	0.31(0.03)	1.2(0.1)	3.8(0.2)
SI-f1	3.1(0.2)	11.6(1.1)	12.4(0.9)	0.27(0.02)	1.1(0.1)	4.1(0.2)
SI-f2	2.9(0.2)	12.2(1.2)	12.6(1.0)	0.24(0.01)	1.04(0.05)	4.3(0.2)
SI-f3	2.8(0.2)	12.5(1.1)	12.7(0.9)	0.23(0.01)	1.02(0.05)	4.5(0.2)

(a)

	Cho	**Cr**	**NAA**	**Cho /Cr**	**NAA /Cr**	**NAA/ Cho**
SVS	3.0(0.2)	12.3(0.8)	12.5(1.2)	0.25(0.02)	1.0(0.1)	4.1(0.3)
SI	3.2(0.3)	10.5(1.4)	12.6(1.0)	0.31(0.04)	1.2(0.1)	4.0(0.3)
SI-f1	3.1(0.3)	11.5(1.1)	12.5(1.1)	0.27(0.02)	1.1(0.08)	4.1(0.2)
SI-f2	2.9(0.2)	12.4(1.2)	12.8(1.0)	0.24(0.02)	1.04(0.05)	4.4(0.3)
SI-f3	2.9(0.3)	12.5(1.1)	12.6(0.9)	0.23(0.02)	1.01(0.05)	4.4(0.3)

(b)

Tabulka 1. Průměrné koncentrace metabolitů v arbitrárních jednotkách a jejich poměrů měřených pomocí SVS a SI spolu s příslušnými intervaly spolehlivosti ($p<0.05$) pro případ kdy nebyla (a) a byla (b) prováděna korekce na *CSA*. f1, f2, f3 označují použité filtry.

Z naměřených výsledků je patrné, že pokud je použito slabé (f1) nebo středně silné (f2) filtrování dat tak se výsledky naměřené metodami SVS a SI v daném experimentálním uspořádání neliší. Proto SI data zpracovaná programem CULICH mohou být, za předpokladu vhodného filtrování, použita pro kvantitativní analýzu signálu.

3.3 Třídimensionální měření magnetického pole ve vzorku

Úvod a metody

Nehomogenity radiofrekvenčního pole (RF) jsou významným zdrojem chyb při kvantifikaci MRI a MRS parametrů. Kromě nehomogenit způsobených vlastní konstrukcí cívky, vznikají další RF nehomogenity vlivem interakcí mezi tkáněmi a magnetickými poli. Tyto efekty pozorujeme především v silných stacionárních magnetických polích (3T a vyšší), kdy vlnová délka RF je srovnatelná s rozměry vzorku. Znalost rozložení RF ve vzorku umožňuje rozpoznat případné artefakty v obrazech a umožňuje je korigovat. Všechny dosud úspěšně publikované sekvence umožňují stanoveni RF rozložení ve vzorku pouze ve dvou dimenzích. Nicméně pro korekci RF nehomogenit v třírozměrných (3D) obrazech je znalost 3D rozložení RF nezbytná. V této studii byla navržena metoda umožňující rychle měření 3D map RF.

Metoda je založena na současném měření spinového a stimulovaného echa (8) s použitím EPI čtecích gradientů. Sekvence byla použita na měření rozložení RF ve fantomu a v mozku zdravého dobrovolníka. Přesnost vypočtených sklápěcích úhlů byla určena na 2 stupně.

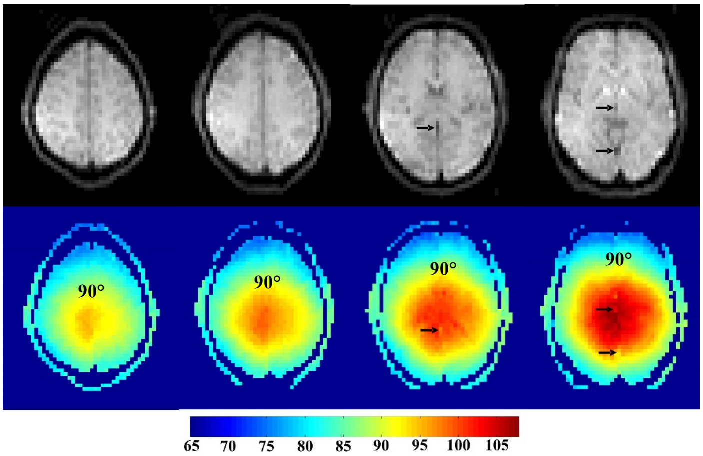
Výsledky a závěr

Tří dimensionální RF mapy naměřené navrhovanou sekvencí mají velice dobrou kvalitu a nevykazují žádné závažnější obrazové artefakty. V RF mapách naměřených jak ve fantomu tak i v lidském mozku při 3T byly pozorovány signifikantní variace sklápěcího úhlu. Příklad rozložení sklápěcího úhlu ve čtyř vybraných vrstvách 3D RF mapy je znázorněn na Obr 4. Jak je z obrázku patrné, hodnoty sklápěcích úhlů vzrůstají směrem k středu hlavy. Přitom oblast kde je sklápěcí úhel roven 90-ti stupňům tvoří útvar oválného tvaru, jehož velikost závisí na poloze vrstvy v hlavě.

V celém naměřeném objemu byly pozorovány hodnoty sklápěcího úhlu v rozmezí 76 až 115 stupňů. Takové nehomogenity mohou výrazně ovlivnit naměřené obrazy.

Navrhovaná metoda pro výpočet 3D rozložení RF může pomoci započítat vliv nehomogenit RF na naměřený obraz. Jednou z možných aplikací je korekce vlivu

nehomogenit RF v 3D spektroskopickém zobrazování, ale i anatomickém a funkčním MR zobrazování.



Obr 4. Anatomické obrazy (nahoře) a odpovídající obrazy rozložení RF (dole) ze čtyř vybraných vrstev v lidském mozku. Šipky ukazují oblasti ve kterých je vlivem přítomnosti vysokého procenta mozkomíšního moku vypočtená hodnota sklápěcího úhlu zatížena chybou.

3.4 Výpočet profilu *VOI* ve vzorku v nehomogenním radiofrekvenčním poli

Úvod

Aby se ve spektroskopickém zobrazování (SI) zabránilo kontaminaci spekter nežádoucími signály jsou SI měření často prováděna z prostorově omezené oblasti s použitím PRESS nebo STEAM technik (7). Kvůli obecně nepravoúhlému profilu vybraného objemu (dále *VOI*), pozorujeme různý signál z voxelů v různé části *VOI*. Pokud se počítají absolutní koncentrace metabolitů je třeba na tento neideální profil *VOI* provést korekci. Největší důležitost mají metody umožňující výpočet profilu *VOI* přímo ve vyšetřovaném subjektu, neboť výše zmíněné nehomogenity RF mohou významně ovlivnit skutečný profil *VOI*. Jediná publikovaná metoda umožňující takový výpočet (9) nedává správné výsledky, pokud ve vzorku existuje nehomogenní RF.

V této studii je navrženo zdokonalení původní metody umožňující přesný výpočet profilu *VOI* i v nehomogenním RF. Výpočet profilu *VOI* podle (9) spočívá v naměření a vydělení dvou obrazů – obrazu *VOI* a tzv. referenčního obrazu. Inspekcí rovnic popisující signál v referenčním obraze lze dojít ke korekčnímu faktoru, kterým je třeba v případě nehomogenního RF referenční obraz korigovat. Podoba korekčních faktorů f^{cor} pro PRESS a STEAM je následující:

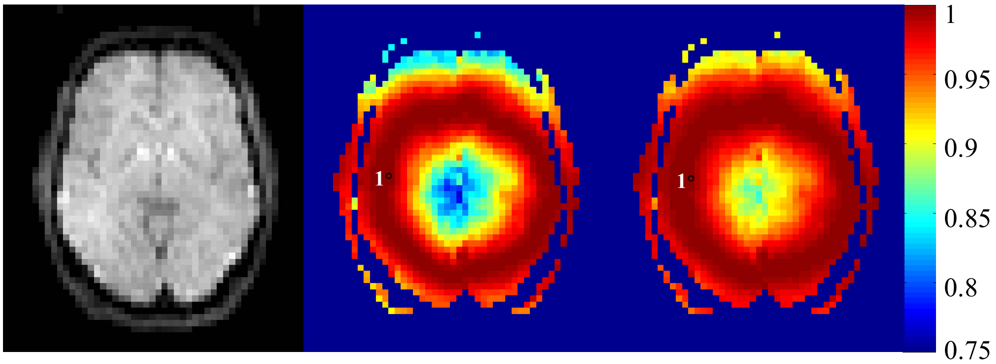
$$f^{cor}(\mathbf{r}) = \sin^3(\pi/2 \cdot B^{inh}(\mathbf{r})) \qquad \text{pro STEAM}$$

$$f^{cor}(\mathbf{r}) = \sin^5(\pi/2 \cdot B^{inh}(\mathbf{r})) \qquad \text{pro PRESS}$$

kde $B^{inh}(\mathbf{r})$ popisuje odchylky RF od jeho ideálního homogenního rozložení.

Výsledky a závěr

Pro určení důležitosti navrhované korekce byly oba korekční faktory vypočteny pro rozložení RF naměřeného v lidském mozku s použitím sekvence popsané v předešlé sekci. Prostorová závislost obou korekčních faktorů je pro vybranou vrstvu v mozku znázorněna na Obr. 5.



(a) (b) (c)

Obr. 5 MR obraz vyšetřované vrstvy (a), korekční faktor pro PRESS (b), korekční faktor pro STEAM (c)

Jak je z Obr. 5 zřejmě, korekční faktory nabývají hodnot výrazně odlišných od jedné a to především ve středu zobrazené vrstvy. V celém vyšetřovaném objemu byly pozorovány hodnoty korekčních faktoru dosahující 0.62 pro PRESS a 0.75 pro

STEAM. Z obrázku je také zřetelný obecný fakt, že navrhovaná korekce je důležitá především pro spektroskopické sekvence používající PRESS. Závěrem lze říci, že pro výpočet profilu *VOI* v subjektu v silných magnetických polích je třeba provést navrhovanou korekci. V opačném případě se změny signálu vyplývající z nehomogenního RF mohou zaměnit za patologické procesy, nebo naopak, patologické procesy mohou být přehlédnuty.

3.5 Vyhodnocování kvality spektroskopických obrazů

Úvod a metody

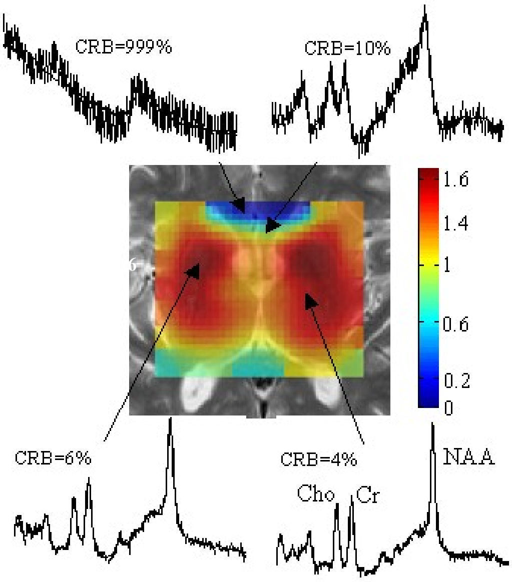
Výsledky experimentů spektroskopického zobrazování jsou často prezentovány jako metabolické obrazy znázorňující rozložení koncentrací metabolitů v měřené tkáni. Výpočet těchto obrazů je obyčejně prováděn automaticky na základě zpracování naměřených spekter. Pokud je ale kvalita spekter nedostatečná, ukazují vypočtené metabolické obrazy nesprávné rozložení koncentrací metabolitů. I když lze kvalitu každého spektra zkontrolovat vizuálně, při průměrném počtu 100 spekter na jedno vyšetření to představuje časově náročnou proceduru. Místo toho lze ke každému metabolickému obrazu zobrazit tzv. chybový obraz představující chybu určení koncentrací metabolitu v metabolickém obraze (10,11). Základní otázkou je, jaký parametr použít pro výpočet chybových obrazů. Námi vyvinutý program CULICH používá k výpočtu koncentrací program LCModel, který určuje hodnotu dané koncentrace spolu s Cramer-Rao lower bounds (*CRBs*) představující dolní hranici variance vypočtených koncentrací. Nicméně, *CRBs* dávají správný odhad chyby vypočtených koncentrací pouze pokud je použit správný model pro fitování spekter. Jelikož jsou spektra měřená *in vivo* zašuměna a rozšířena vlivem nehomogenit magnetického pole, bylo třeba otestovat jak přesně dokáží za těchto okolností *CRBs* odhadnout chybu naměřených koncentrací. Pro tento účel byly provedeny simulace Monte-Carlo, při kterých byla ideální spektra se známou koncentrací metabolitů zašuměna a pomocí apodizace byly rozšířeny spektrální čáry. Pro každou kombinaci úrovně šumu a rozšíření čar bylo provedeno 100 realizací šumu a z daného souboru spekter analyzovaných programem LCModel byly pro každý metabolit vypočteny průměrné *CRBs* (*CRB_avg*) a standardní odchylka vypočtených koncentrací od

průměru. Dále byl navržen vzorec pro výpočet chybového parametru pro podíl koncentrací, jehož správnost byla testována stejnou metodou.

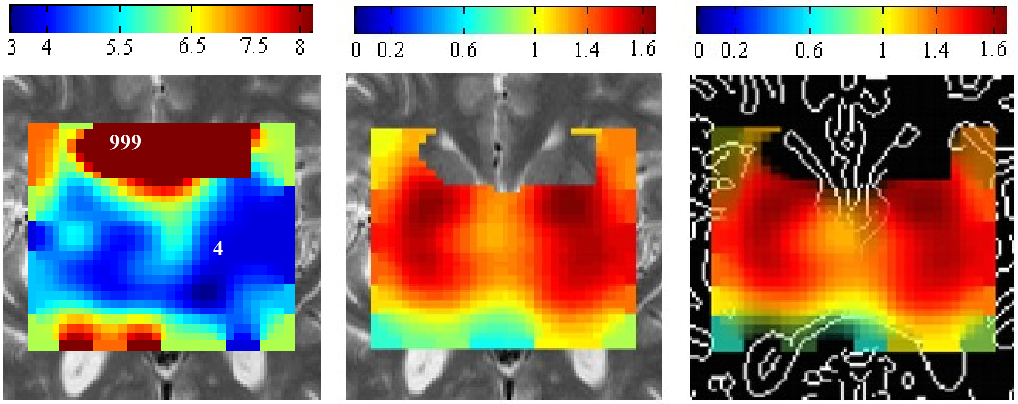
Výsledky a závěr

U všech testovaných metabolitů a jejich poměrů byla nalezena vysoká korelace mezi *CRB_avg* a *STD*, což ukazuje na správné určení chyby vypočtených parametrů pomocí *CRBs* a dále na správné navržení parametru pro výpočet chybových obrazů pro poměry metabolitů. Použití chybového obrazu je demonstrováno na metabolickém obraze kreatinu. Na Obr. 6 je zobrazen poloprůhledný metabolický obraz kreatinu překrývající anatomický MR obraz. Metabolický obraz ukazuje vysoké koncentrace kreatinu v bazálních gangliích, což je v souladu s literaturou, ovšem ukazuje také výrazně snížené koncentrace ve středu frontální části obrazu. Ze spekter zobrazených na Obr. 6 je ale zřejmé, že nízká koncentrace kreatinu je způsobena špatnou kvalitou spektra v dané oblasti. Toto zjištění je ale možno obdržet okamžitě z chybového obrazu, bez prohlížení spekter, jak je patrné na Obr. 7a, kde je zobrazen příslušný chybový obraz kreatinu. V oblasti s nízkou hodnotou kreatinu pozorujeme vysokou hodnotu chyby. Pro zobrazení pouze těch oblastí metabolického obrazu, které mají malé *CRBs,* lze zvolit určitou prahovou hodnotu a zobrazit pouze ty oblasti metabolického obrazu s příslušnými *CRBs* menšími než je daná prahová hodnota (Obr. 7b). Protože volba prahové hodnoty není jednoznačná, navrhujeme dále vyjádřit *CRBs* jako průhlednost metabolického obrazu. Oblasti metabolického obrazu s velkou chybou jsou pak více průhledné (Obr. 7c).

Lze tedy shrnout, že *CRBs* jsou silně korelované se standardními odchylkami koncentrací vypočtených metodou simulací Monte-Carlo. Tato skutečnost prokazuje, že *CRBs* jsou vhodným parametrem pro výpočet chybových obrazů. Použití metody chybových obrazů v diagnostice umožňuje vyhnout se časově náročnému prohlížení jednotlivých spekter a pomáhá zobrazit pouze ty oblasti v metabolických obrazech, kde je kvalita spekter dostatečná.



Obr. 6 Metabolický obraz kreatinu a spektra naměřená v oblastech indikovaných šipkou.



(a) (b) (c)

Obr. 7 Chybový obraz pro metabolický obraz kreatinu na Obr. 6 (a). Metabolický obraz, kde jsou zobrazeny pouze oblasti s *CRBs*<8 (b). Metabolický obraz, kde jsou *CRBs* vyjádřeny jako průhlednost metabolického obrazu (c).

3.6 Spektroskopické zobrazování u pacientů s MRI-negativní extratemporální fokální epilepsií.

Úvod a metody

Protonová MR spektroskopie (MRS) se v epileptologii osvědčila při určení lateralizace epileptogení zóny u mesiotemporální epilepsie (12). U extratemporalní epilepsie je epileptogení zóna často větší a hůře ohraničená ve srovnání s epilepsií temporální. U pacientů s pozorovatelnými lézemi v MR obraze se abnormality zjištěné pomocí MR spektroskopie většinou překrývají s lézemi pozorovanými v MR obrazech. Pro diagnostiku jsou nejnáročnější pacienti, u kterých nejsou pozorovatelné žádné léze na MR obraze a kde MR spektroskopie je jedinou potenciální neinvazivní metodou umožňující lokalizaci epileptogenní zóny. Několik studií uvádí přítomnost abnormalit v MR spektrech u pacientů s epilepsií frontálního nebo parietálního laloku ať už s detekovatelnými změnami na MR obrazech nebo bez nich (13). Podle těchto studií se zdá že MRS může pomoci při lateralizaci extratemporální epilepsie, ale není zřejmé, zda je užitečná pro lokalizaci epilepogenní zóny. Právě hypotéza, zda může MRS přispět k lokalizaci epileptogenní zóny, byla předmětem této studie.

Do studie bylo zahrnuto celkem sedm pacientů (3 ženy a 4 muži ve veku od 8 do 23 let, průměrný věk 11.7 let) s diagnózou refrakterní extratemporální epilepsie a alespoň dvěma negativními výsledky MR zobrazování. Pacienti byli vyšetřeni podle protokolu pro vyšetření pacientů s MRI negativní fokální epilepsií. Protokol zahrnoval video-EEG monitoring, MR SI, iktální ^{99m}Tc-ECD SPECT a interiktální ^{18}FDG-PET. Vyšetření MR SI bylo provedeno na celotělovém MR tomografu 1,5T. Data byla zpracována programem CULICH. Vyhodnocení metabolických obrazů bylo provedeno ve dvou krocích. Nejdříve byly metabolické obrazy vyhodnoceny vizuálně a byla navržena pozice léze na základě minima v metabolických mapách. V druhém kroku byl vypočten koeficient asymetrie C_a, který je definován jako

$$C_a = 2\frac{{}^{x}R_{sin} - {}^{x}R_{dx}}{{}^{x}R_{sin} + {}^{x}R_{dx}}$$

Kde x je vyšetřovaný metabolit a R je poměr koncentrací metabolitů v levé (sin) a pravé (dx) hemisféře symetricky vzhledem k centrální čáře. Vypočtené koeficienty

asymetrie byly porovnány s koeficienty zdravých dobrovolníků pomocí analýzy rozptylu (ANOVA) s kontrastem a párovým t-testem. U pacientů byl poté proveden chirurgický zákrok se subdurálním kortikálním mapováním a odstraněním ložiska suspektního z epileptogenní aktivity. Výsledky SI byly porovnány s výsledky ze SPECTu, subdurálního mapování a pozice resekce. U resekovaných částí mozku byla provedena histologie a potvrdila výskyt fokální kortikální dysplazie.

Výsledky a závěr

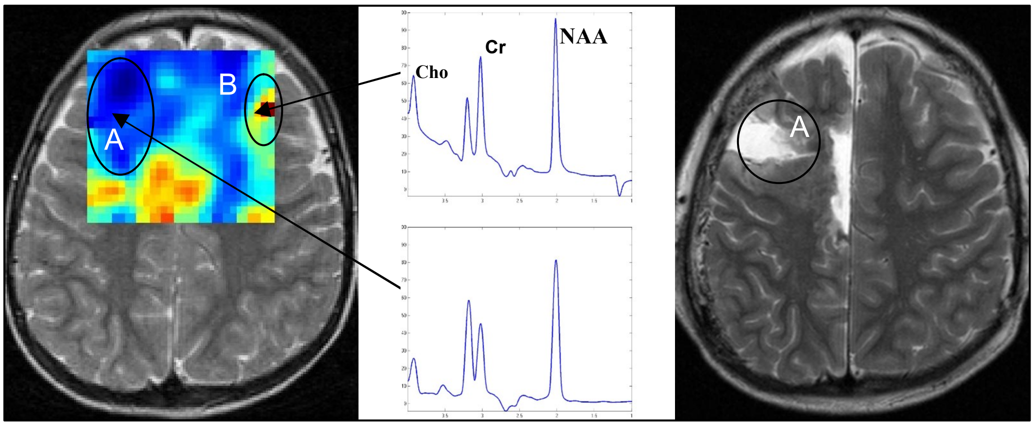
U všech pacientů byla pozorována asymetrie v metabolických obrazech nebo obrazech poměru koncentrací. Nejčastějšími pozorovanými abnormalitami byly signifikantní rozdíly v koeficientech asymetrie poměrů NAA/Cr (u pěti pacientů) a NAA/Cho (u čtyřech pacientů). U pěti pacientů byla lokalizována lokální minima poměrů NAA/Cr a NAA/Cho. U zbývajících dvou pacientů byla pozorována pouze asymetrie mezi levou a pravou hemisférou.

U pacientů s jasně lokalizovanými metabolickými abnormalitami se pozice pozorovaných abnormalit překrývala s iktální zónou určenou pomocí subdurálního mapování. U zbývajících dvou pacientů byla iktální zóna nalezena vně vrstvy vyšetřované SI. Nicméně lateralizace léze podle výsledku SI odpovídala správné hemisféře, což naznačuje, že k metabolickým změnám dochází ve větší oblasti mozkové hemisféry, než je léze samotná.

U všech pacientů s pozitivním nálezem na iktálním SPECTu se hyperperfuzní oblast překrývala s oblastmi abnormalit pozorovaných na SI.

U všech pacientů s lokalizovanými abnormalitami na SI se změny v poměrech koncentrací metabolitů překrývaly s resekovanou tkání. Tato skutečnost byla potvrzena srovnáním výsledků předoperačního SI s postoperačními MR obrazy. Korelace mezi pooperativní lezí pozorovanou na MR obrazech a abnormalitou v předoperačním SI je u jednoho pacienta zobrazena na Obr 8.

Prezentovaná studie ukázala, že metoda SI může přispět k lokalizaci epileptogenních oblastí u pacientů s MRI negativní epilepsií.



(a) (b) (c)

Obr. 8 Metabolický obraz NAA/Cho u pacienta před operací. Pozorované minimum v oblasti A bylo potvrzeno výpočtem koeficientu asymetrie z oblastí A a B, který se signifikantně lišil od kontrolních hodnot (a). ^{1}H MR spektra ze symetricky položených voxelů v oblasti A a B. Rozdíl v hodnotách poměrů NAA/Cho v obou voxelech je zřejmý (b). Hyperintensní léze na T2w obraze zhotoveném po resekci tkáně odpovídá oblasti A v metabolickém obraze (c).

4. Závěr

Předkládaná dizertační práce se zabývala různými aspekty zpracování SI dat. Jednotlivé výsledky lze shrnout do následujících bodů.

- Byl vytvořen program CULICH umožňující kompletní zpracování a analýzu dat naměřených metodou spektroskopického zobrazování. První zkušenosti ukazují, že CULICH je vhodný pro použití v klinické praxi i experimentu. Program byl implementován na pracovišti magnetické rezonance v IKEM a na dalším zahraničním pracovišti, kde se podrobuje podrobnému testování.

- Bylo provedeno porovnání koncentrací metabolitů naměřených metodami SI a SVS z prostorově si odpovídajících voxelů. V daném experimentálním uspořádání nebyl nalezen rozdíl v koncentracích vypočítaných oběmi metodami. Stejný výsledek platí i pro poměry koncentrací, pokud je provedeno vhodné filtrování dat.

- Byla navržena sekvence pro měření rozložení radiomagnetického pole (RF) ve vzorku ve třech dimenzích. Naměření třírozměrné RF mapy v lidském mozku vyžaduje přibližně 1.5 minuty. Znalost rozložení RF v mozku byla použita pro výpočet navržené korekce na neideální profil *VOI* u PRESS-SI a STEAM-SI sekvencí v nehomogenním magnetickém poli.

- Byly testovány Cramer-Rao bounds (*CRBs*) vypočtené programem LCModel jako možný parametr pro výpočet chybových obrazů. Dále byl navržen a testován parametr pro výpočet chybových obrazů poměru metabolitů. Z dosažených výsledků vyplývá, že oba testované parametry jsou vhodné pro výpočet chybových obrazů. Použití metody chybových obrazů v diagnostice umožňuje vyhnout se časově náročnému prohlížení jednotlivých spekter a pomáhá zobrazit pouze ty oblasti v metabolických obrazech, kde je kvalita spekter dostatečná.

- Program CULICH byl použit na vyhodnocení SI dat u pacientů s MRI-negativní extratemporální fokální epilepsií. Výsledky ukazují, že metoda SI může přispět k lokalizaci epileptogenních oblastí u pacientů s MRI negativní epilepsií.

Závěrem můžeme shrnout, že vyvinutá metodika pomůže k přesnějšímu vyhodnocení SI dat, což přispěje k zvýšení spolehlivosti klinických vyšetření metodami spektroskopického zobrazování.

5. Summary

Spectroscopic imaging (SI) is the method which enables non-invasive studying of the metabolite composition of tissues *in vivo* from multiple regions simultaneously. The objective of this thesis was to develop a methodology for the reliable evaluation of *in vivo* SI data. The thesis addresses several aspects of the evaluation of SI data as described below.

- The processing of SI data represents a complex issue requiring dedicated evaluation programs. Although various spectra processing programs are provided by the vendors of MR scanners, software enabling complete SI data processing and analysis is not available. The CULICH program has been developed within the framework of this thesis to enable the comprehensive processing of SI data. The program offers advanced functionality for evaluation of SI data. The initial experience with the program shows that CULICH is suitable for evaluation of SI data measured in both clinical practice and the experiments.
- The accuracy of calculated concentrations is of high importance for each quantification method. SVS techniques can be taken as the gold standard for quantification of MR spectra. Therefore, to asses the accuracy of the metabolite concentrations measured by SI, the comparison of results obtained by SI and SVS was performed. The direct comparison of results obtained by SI and SVS techniques showed that in the experimental setup used there were no significant differences in concentrations calculated using both methods. Although principal issues, such as the existence of point spread function, make quantitative SI less reliable, the results suggests that quantification of spectra using the SI technique is possible.
- Inhomogeneous radio frequency magnetic field (RF), is an essential source of error for the quantification of MRI and MR spectroscopy parameters. In order to

correct for effects of RF inhomogeneities in 3D datasets knowledge of the 3D RF distribution in the sample is necessary. The sequence for 3D mapping of RF was proposed in the thesis and its use for the determination of the *VOI* profile in inhomogeneous RF was demonstrated. It was shown that inhomogeneous RF may play a significant role in determination of the excitation profiles. 3D RF mapping sequence may also find use in determining corrections for RF inhomogeneity related signal variations in structural and functional MR imaging.

- For clinical practice, the interpretation of metabolite images rather than individual SI spectra is desirable. Therefore, the reliability of metabolite images is of high importance. To simplify the quality analysis of spectra measured by SI, an error image, reflecting the accuracy of the computed concentrations, can be displayed. The objective of this part of the thesis was testing the relevance of Cramer-Rao bounds (*CRBs*) estimated by LCModel as a potential parameter for the calculation of error images for estimated concentrations and the proposal of a new parameter for the calculation of error images for concentration ratios.

It was shown that *CRBs* are strongly correlated with the standard deviations of the calculated concentrations and therefore reflect the relative uncertainty of the calculated concentrations among voxels in the spectroscopic grid, which makes *CRBs* a suitable parameter for the calculation of error images in SI. This approach avoids extensive examination of each spectrum of large SI data sets and helps to reject low quality spectra

- The last part of the thesis focuses on the use of the developed processing program in clinical application. The developed methodology was used for the evaluation of SI data measured in patients with MRI-negative extratemporal focal epilepsy. The result suggests that the SI technique may provide important additional data in the presurgical evaluation of patients without apparent MRI lesions. The most important message of the study is the good correlation among ^{1}H MRS, ictal SPECT and subdural mapping, which was subsequently confirmed by histopathological analysis of the resected tissue.

It can be concluded that the developed methodology will contribute to the more accurate evaluation of SI data, which improves the reliability of clinical examinations using SI techniques.

6. Vlastní publikační aktivita

6.1. Články v impaktovaných časopisech týkající se tématu dizertační práce

Jiru F, Skoch A, Klose U, Grodd W, Hajek M. Error images for spectroscopic imaging by LCModel using Cramer-Rao bounds. *MAGMA*. 2006 Feb;19(1):1-14.

Jiru F, Klose U. Fast 3D radio frequency field mapping using echo planar imaging. **Submitted** to *Magn. Reson. Med*

Jiru F, Dezortova M, Burian M, Hajek M. The role of relaxation time corrections for the evaluation of long and short echo time 1H MR spectra of the hippocampus by NUMARIS and LCModel techniques. *MAGMA*. 2003 Nov;16(3):135-43.

6.2. Ostatní publikace týkající se tématu dizertační práce

Klose U., **Jiru F**.: Principles of MR Spectroscopy and Chemical Shift Imaging. In: Advanced Image Processing in Magnetic Resonance Imaging. Edited by Luigi Landini. CRC Press, 2005. Chapter 11, **kapitola do knihy** , pp.369-409. ISBN: 0-8247-25425

Krsek P, Hajek M, Dezortova M, **Jiru F**, Skoch A, Marusic P, Zamecnik J, Kyncl M, Tichy M, Komarek V. ^{1}H MR spectroscopic imaging in patients with MRI-negative extratemporal epilepsy: Correlation with ictal onset zone and histopathology. **Připraveno k publikaci.**

6.3. Ostatní články v impaktovaných časopisech

Hajek M, Adamovicova M, Herynek V, Skoch A, **Jiru F**, Krepelova A, Dezortova M. MR relaxometry and 1H MR spectroscopy for the determination of iron and metabolite concentrations in PKAN patients. *Eur Radiol*. 2005 May;15(5):1060-8.

Skoch A, **Jiru F**, Dezortova M, Krusinova E, Kratochvilova S, Pelikanova T, Grodd W, Hajek M. Intramyocellular lipid quantification from (1)H long echo time spectra at 1.5 and 3 T by means of the LCModel technique. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Mar 27; [Epub ahead of print].

6.4. Aktivní účast na konferencích s abstraktem

6.4.1. Přednášky a postery týkající se tématu dizertační práce

Jiru F, Klose U. Fast 3D radio frequency field mapping using echo planar imaging. High-field MR imaging and spectroscopy – 3 tesla and beyond, Berlin, February 20/21, 2006

Jiru F, Grodd W, Klose U. Correction for CSI excitation profile in inhomogeneous RF fields. No. 381, 22nd Ann Sci Meeting ESMRMB, Basle, Switzerland, Sept 15-18, 2005; MAGMA 18, Suppl.7, S224

Jiru F, Grod W, Klose U. Improved normalization of concentrations measured by volume pre-selected spectroscopic imaging. IOMP's 14th International Conference of Medical Physics, Nuremberg, Germany, September 14-17, 2005

Jiru F, Skoch A, Klose U, Grodd W, Hajek M. Spectroscopic imaging of Glutamine and Glutamate using LCModel and error images. 21st Ann Meeting ESMRMB, Copenhagen, Sept 9-12, 2004. No. 219. In: MAGMA 16, Electronic suppl. 1

Jíru F, Skoch A, Hajek M. LCModel for quantitative single voxel spectroscopy and spectroscopic imaging: A comparison. 20th Annual Sci Meeting ESMRMB 2003, Rotterdam, Book of abstracts, Magma 16 Suppl. 1, 2003, S211, no.401

Jírů F., Burian M., Škoch A., Hájek M.: LCModel for Spectroscopic Imaging. 19th Annual Sci Meeting ESMRMB 2002, Cannes, Magma 15 (Suppl 1) p176-7:368.

Jiru F., Hajek M., Bjelke B.: Chemical shift imaging. As a routine tool for detection of metabolites and functional changes in the brain? Congress of Neurogenetics, Karolinska Institutet, Stockholm, September 27-30, 2002

6.4.2. Ostatní přednášky a postery

Skoch A, **Jiru F**, Dezortova M., Grodd W., Hajek M. Intramyocellular Lipid Quantification at 1.5 and 3 Tesla by the LCModel - a comparison. No. 377, 22nd Ann Sci Meeting ESMRMB, Basle, Switzerland, Sept 15-18, 2005; MAGMA 18, Suppl.7, S221

Dostal C, **Jiru F**, Peterova V, Dezortova M, Olejárova M, Hajek M. Do exist characteristic magnetic resonance changes in brain of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? EULAR,2004, Lisabon, June 18-21, 2003

Skoch A, **Jiru F**, Dezortova M, Grodd W, Hajek M. Intramyocellular Lipid Quantification at 1.5 and 3 Tesla by the LCModel - a comparison. No. 377, 22nd Ann Sci Meeting ESMRMB, Basle, Switzerland, Sept 15-18, 2005; MAGMA 18,

Jiru F. Main Parts within a Sequence Source File + Mini FLASH the easiest sequence. *Introduction to IDEA Sequence Programming*. Tuebingen, Apr 17, 2005

Jiru F. Postprocessing Techniques. ESMRMB Lectures on MR 2005 **-** *Proton MR Spectroscopy*, Prague, Oct 13-15, 2005

Jiru F. Postprocessing Techniques. ESMRMB Lectures on Magnetic Resonance: *Proton MR Spectroscopy*. Tuebingen, Germany, Sept 16-18, 2004

Swirszcz K, Tintera J, **Jiru F**, Syka J. Modulation of auditory cortex activity during speech: a comparison of block and event-related design. 21st Ann Meeting ESMRMB, Copenhagen, Sept 9-12, 2004, No.230. In: MAGMA 16, Electronic suppl. 1

Skoch A, Dezortova M, **Jiru F**, Grodd W., Hajek M. LCModel application for intramyocelullar lipid quantification from long echo time spectra in volunteers and diabetics. Mezinárodní seminář Tubingen-Wien-Praha, New Methods in MRI and MRS, Řež u Prahy, 15.10.2004

Jiru F, Skoch A, Hájek M. Vizualizace a interpretace výsledků spektroskopického zobrazování. 7. Vědecké zasedání MR sekce ČRS, Harrachov, 17.-19.3.2003

Jírů F., Burian M. Hájek M.: Použití programu LCModel pro zpracování CSI dat. 6. setkání MR v ČR, Harrachov 18.-20.3.2002.

Skoch A, **Jiru F**, Hajek M. Segmentace v MR spektroskopii. 7. Vědecké zasedání MR sekce ČRS, Harrachov, 17.-19.3.2003

7. Literatura

1 Bottomley PA. Spatial localization in NMR spectroscopy in vivo. Ann N Y Acad Sci. 1987;508:333-48.

2 Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML, Merboldt KD, Hanicke W, Sauter R. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. Magn Reson Med. 1989 Jan;9(1):79-93.
Magn Reson Med. 1989 Jan;9(1):79-93.

3 Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K. NMR chemical shift imaging in three dimensions. Proc Natl Acad Sci U S A. 1982 Jun; 79(11):3523-6.

4 Maudsley AA, hilal SK, Perman WP, Simon E. Spatially resolved high resolution spectroscopy by four dimensional NMR. J Magn Reson 1983;51:147-152.

5 Jiru F, Burian M, Skoch A, Hajek M. LCModel for Spectroscopic Imaging. 19th Annual Sci Meeting ESMRMB 2002, Cannes, Magma 15 (Suppl 1) p176-7:368.

6 Provencher SW. Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra. Magn Reson Med. 1993 Dec;30(6):672-9.

7 Klose U., Jiru F.: Principles of MR Spectroscopy and Chemical Shift Imaging. In: Advanced Image Processing in Magnetic Resonance Imaging. Edited by Luigi Landini. CRC Press, 2005.

8 Akoka S, Franconi F, Seguin F, Le Pape A. Radiofrequency map of an NMR coil by imaging. Magn Reson Imaging 1993;11(3):437-41.

9 McLean MA, Woermann FG, Barker GJ, Duncan JS. Quantitative analysis of short echo time (1)H-MRSI of cerebral gray and white matter. Magn Reson Med. 2000 Sep;44(3):401-11.

10 Jiru F, Skoch A, Klose U, Grodd W, Hajek M. Spectroscopic imaging of Glutamine and Glutamate using LCModel and error images. 21st Ann Meeting ESMRMB, Copenhagen, Sept 9-12, 2004. No. 219. In: MAGMA 16, Electronic suppl. 1.

11 Young K, Khetselius D, Soher BJ, Maudsley AA. Confidence images for MR spectroscopic imaging. Magn Reson Med. 2000 Oct;44(4):537-45.

12 Hajek M, Dezortova M, Komarek V. 1H MR spectroscopy in patients with mesial temporal epilepsy. MAGMA 1998;7:95-114.

13 Lundbom N, Gaily E, Vuori K, Paetau R, Liukkonen E, Rajapakse JC, Valanne L, Hakkinen AM, Granstrom ML. Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy.Epilepsia. 2001 Dec;42(12):1507-14.