EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS

Agyaktiválásos PET-vizsgálatok protokolljának optimalizálása

Dr. Emri Miklós

Témavezető

Dr. Márián Teréz

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
PET CENTRUM
DEBRECEN, 2003

I. BEVEZETÉS 1

A. CÉLKITŰZÉS 3

1. A perfúziós vizsgálatok adatgyűjtési protokolljának optimalizálása 3
2. Az SPM-módszer kiegészítésével, optimalizálásával kapcsolatos fejlesztések 4

II. MÓDSZERTANI- ÉS IRODALMI ÁTTEKINTÉS 5

A. A PET-MÓDSZER 5

B. AGYAKTIVÁLÁSOS VIZSGÁLATOK MÓDSZERTANA 9

1. Radiofarmakonok 9
2. Kinetikai analízis 9
3. A perfúziós vizsgálati protokoll 10
4. Térbeli standardizálás, regisztráció 12
5. A perfúziós PET-képek térbeli standardizálása 17
6. A standardizált perfúziós PET-képek statisztikai analízise 18
7. Korreláció-analízis és a funkcionális kapcsolatok feltérképezése 22
8. Az SPM-programcsomag 23

III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK 24

A. VIZSGÁLATI SZEMÉLYEK 24

B. PERFÚZIÓS MÉRÉSEK 24

1. Vizsgálati protokoll 24
2. Dinamikus adatgyűjtési ablak alkalmazása a perfúziós vizsgálatok során 25
3. Rekonstrukció 26

C. T1-SÚLYOZOTT MRI-VIZSGÁLATOK 26

D. A PERFÚZIÓS-KÉPEK ELŐKÉSZÍTÉSE A STATISZTIKAI ANALÍZISHEZ 27

1. Térbeli standardizálás MRI-vizsgálat hiányában 27
2. Térbeli standardizálás MRI-vizsgálat felhasználásával 28

E. AZ SPM-ANALÍZIS 29

F. KORRELÁCIÓS ANALÍZIS ÉS A FUNKCIONÁLIS KAPCSOLATOK FELTÉRKÉPEZÉSE 30

IV. EREDMÉNYEK 31

A. ADATGYŰJTÉS ÉS REKONSTRUKCIÓ 31

1. Dinamikus adatgyűjtési ablak alkalmazása a perfúziós vizsgálatok során 31

B. A PERFÚZIÓS VIZSGÁLATOK TÉRBELI STANDARDIZÁLÁSA 33

1. Szegmentációs módszer kidolgozása a T1-súlyozott MRI- vizsgálatok standardizálásának optimalizálásához 35
2. Interaktív és automatikus regisztrációs módszerek integrálása 40
C. SZOFTVERFEJLESZTÉSEK A STATISZTIKAI ANALÍZIS TÉMAKÖRBEN 41
1. Modell-illesztés 42
2. Korrelációs analízis és a funkcionális kapcsolatok analízise 44
D. A MÓDSZERTANI FEJLESZTÉSEK ELLENŐRZÉSÉRE KIDOLGOZOTT SPM-SZIMULÁTOR 51
1. Statikus és dinamikus PET-szimulátor 52
2. Kvantitatív PET-szimulátor 54
3. Vizsgálat-szimulátor 55
E. MÉRÉSI PROTOKOLL OPTIMALIZÁLÁSA AZ SPM-SZIMULÁTOR SEGÍTSÉGÉVEL 56
V. A MÓDSZERTANI FEJLESZTÉSEK ALKALMAZÁSA 59
A. JOBB AGYFÉLTEKEI PREFRONTALIS AKTIVÁCIÓ SZIMMETRIKUS CAROTIS SINUS BARORECEPTOR-INGERLÉS HATÁSÁRA 59
B. AUDITOROS KOGNITÍV TEVÉKENYSÉG AGYKÉRGI PROJEKCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA 63
C. A PERIFÉRIÁLIS VESZTIBULÁRIS JELEK FELDOLGOZÁSA 67
VI. MEGBESZÉLÉS 74
VII. ÖSSZEFOGLALÁS 79
VIII. IRODALOMJEGYZÉK 80
A. A HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE 80
B. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK 92
1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények 92
2. Egyéb közlemények 93
IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 96
X. FÜGGELÉK 97
A. A DOLGOZATBAN HASZNÁLT SZOFTVEREK LISTÁJA 97

I. Bevezetés

Jelentős mennyiségű kísérleti adat dokumentálja, és ezért már viszonylag hosszabb ideje általánosan elfogadott, hogy egy-egy mentális funkcióban vagy egy-egy konkrét agyi tevékenységben az agyi struktúrák meghatározott együttese vesz részt. A központi idegrendszer működésének megismeréséhez mindenképpen hozzátartozik ezeknek az agykérgi régióknak a funkciótól függő lokalizálása. Ilyen ismereteket nyújthatnak a PET[1]-technikával végzett agyaktiválásos kísérletek, hiszen e tevékenységekben szerepet játszó neuronoknak az információ-feldolgozásban való aktív részvételét fokozott lokális energiafelhasználás kíséri, ami az FDG[2] cukoranalóg radiofarmakon segítségével elvileg könnyen feltérképezhető. Nehézséget jelent azonban, hogy az egyensúlyi szöveti FDG-eloszlás 30-90 perc alatt alakul ki, így ezzel a módszerrel csak olyan funkcionális állapotok tanulmányozhatók, amelyek ezen az időskálán „tisztán" stabilizálhatók. Ellenkező esetben a mért FDG-eloszlás egy időátlagot jellemez, amelyhez a vizsgálat tárgyát képező funkcionális állapot járuléka esetleg nem számottevő.

Megoldást kínálhat az [^{15}O]-butanol vagy az [^{15}O]-víz szöveti perfúziós tracer[3]-ek használata, mert az agyban a fokozott glükóz-felhasználás és a fokozott perfúzió között szoros a csatolás (a lokálisan megnövekedett energiaigényhez így biztosítható a szükséges glükóz-mennyiség). Ezekkel a nyomjelző molekulákkal már a rövidebb (másodperces-perces) időskála is elérhető, hiszen pl. a meglehetősen hidrofób karakterű [^{15}O]-butanol „szinte szabadon" diffundál a szövetekben, és az agyi egyensúlyi eloszlása már 20-30 s alatt kialakul. A központi idegrendszer funkcionális állapotainak nagy része az agyi tevékenységnek csak igen rövid ideje alatt létezik (a működés gyakran a funkcionális állapot „folyamatos változását" jelenti), így ezek az állapotok még a rövid időskálán sem „tisztán" (kizárólagosan) valósulnak meg. Ennek megfelelően az ilyen állapotokat jellemző perfúziós mintázat is csak torzított formában, *az időben folyamatosan változó funkcionális állapot(ok)hoz tartozó eloszlások időátlagaként* jelenik meg. További nehézséget jelent, hogy a tracer injektálását követő, rövid ideig tartó adatgyűjtés (ami már az izotóp 2 perces felezési idejéből is következik) miatt rossz a szöveti perfúziós viszonyokat tükröző kép jel/zaj viszonya. Ez is magyarázza, hogy a

---

1 PET: pozitronemissziós tomográfia
2 [^{18}F]-2-fluoro-2-dezoxiglukóz
3 tracer: nyomjelző-anyag, radiofarmakon

kiválasztott funkciót nem lehet a teszt- és a referencia (pl. nyugalmi) állapothoz tartozó perfúziós képek egyszerű összehasonlításával (egyszerű különbségképzéssel) meghatározott agyi struktúrához rendelni. A perfúzió-változást képelemenként kell kimutatni, és ennek módszere a teszt-, valamint a referencia állapotokban többször megismételt mérések (több injektálás és az azt követő adatgyűjtés) eredményeinek statisztikai hipotézisvizsgálattal (általában Student-t próba) történő kiértékelése. A nagyszámú[4] hipotézisvizsgálat kivitelezése egy speciális statisztikai kiértékelő programcsomag különböző verzióinak (SPM96[5], SPM99, SPM2K) használatával történik (*Friston 1994, 1995a, 1997*).

A statisztikai feldolgozáshoz, kivételes esetektől eltekintve, több vizsgálati személyen végeznek PET-méréseket, mivel az egyes állapotokban ugyanazon személyen elvégezhető mérések számát erősen limitálja a vizsgálat időigénye és a nem elhanyagolható sugárterhelés. Ez a korlát az agyaktiválásos kísérletek alkalmazási körét nem szűkíti, hiszen a kísérletek célja a legtöbb esetben egy (valamilyen szempontból) homogén populáció vizsgálata. A populáció-szintű statisztikai analízis már matematikailag is elfogadható eredményeket szolgáltat, azonban a feldolgozáshoz az anatómiai variabilitás miatt a digitális agyatlasz-technika alkalmazására van szükség (*Colllins 1995, Friston 1995b, Evans 1994,*). E módszer segítségével megoldható az individuális agyi PET-képeknek a Talairach-féle koordináta-rendszerben definiált referenciaképhez (templáthoz, standardhoz) történő illesztése, azaz a méret és forma szerinti standardizálása (*Talairach 1988*). A precíz standardizálás általában az anatómiai részleteket is mutató, T1-súlyozott MRI-képek alapján történik az ú.n. agyatlasz-programok segítségével, és az ennek során meghatározott képi transzformációnak a PET-adatfájlra való alkalmazásával a PET-képet is át lehet transzformálni a Talairach-féle sztereotaktikus koordináta-rendszerbe.

A teszt- és referencia állapotok perfúziós viszonyainak eltérése több egyidejű hatás eredménye. Egy-egy kiválasztott képelem perfúziójának megváltozásában a stimuláció specifikus hatása (*condition effect*) mellett a globális perfúzió ingadozása (*global effect*), valamint egy, a személyre jellemző perfúziós komponens (*subject effect*) is szerepet játszik (*Friston 1990,1995a*). A stimuláció specifikus hatásához rendelhető perfúzió-változást csak úgy lehet a mért primer adatokból meghatározni, ha feltételezzük, hogy a különböző komponenseknek a

---

[4] Az analízisben felhasznált PET képek $0.5*10^6$ képelemet tartalmaznak, melyeknek 15-20%-a tartozik a szürke állományhoz.

[5] SPM: statistical parametric mapping

mért perfúzióhoz való hozzájárulása meghatározott módon (egy feltételezett modell szerint) történik, és a számításokat ennek alapján végezzük el. Gyakori eset, hogy a megfelelő modell kiválasztásához a statisztikai kiértékelést több modellel is el kell végezni. A képelem-szintű statisztikai analízis céljára kidolgozott és állandóan fejlesztett SPM-programcsomag újabb verziói egyre tökéletesebbek, de a kényelmes és egyszerű modellillesztés a mai napig nem tartozik az SPM által felkínált szolgáltatások közé.

A. Célkitűzés

A PET-technikával végzett agyaktiválásos vizsgálatok hatékonyságának javítása érdekében célul tűztük ki az SPM-módszer meghatározó összetevőinek továbbfejlesztését. Ennek során különös figyelmet kívántunk fordítani a PET-kamerával történő *mérés és adatrögzítés módszertanára*, a *térbeli standardizálás precizitását befolyásoló programok és eljárások optimalizálására* és az *aktivációs mintázat előállítására szolgáló SPM továbbfejlesztésére*. A módszertani fejlesztések legfontosabb célja az *agyaktiválásos klinikai kutatási projektek feltételrendszerének kialakítása* volt. Intézetünkben három ilyen témakörben is folytak vizsgálatok a szoftveres fejlesztésekkel egyidőben, így az adatfeldolgozási feladatok kitűnő lehetőséget biztosítottak a célként kitűzött optimalizálások elvégzéséhez és a kifejlesztett algoritmusok validálásához.

1. A perfúziós vizsgálatok adatgyűjtési protokolljának optimalizálása

Az agyi perfúziós adatok PET-kamerás rögzítésével egyidejűleg mért, egyéb élettani jellemzők regisztrálásához egy olyan módszert kívántunk kidolgozni, amely lehetővé teszi a perfúziós és az azokkal szimultán meghatározott, egyéb fiziológiai paraméterek közötti korreláció vizsgálatát.

Megoldást kerestünk a perfúziós eloszlások számítása során alkalmazott adatgyűjtési „időablak” változtatására, hogy optimalizálni lehessen a tanulmányozni kívánt funkcionális állapotnak a perfúziós mintázat mért (ill. az időablak alapján számolt) átlagához való hozzájárulását.

2. Az SPM-módszer kiegészítésével, optimalizálásával kapcsolatos fejlesztések

Célul tűztük ki, hogy a térbeli standardizálás automatikus és manuális módszereinek együttes felhasználásával a *standardizálás során elkövetett hibákat minimalizáljuk*.

Feladatunknak tekintettük az SPM modellválasztási procedúrájának automatizálását, azaz egy *modellillesztési eljárás* kidolgozását.

Teljesen új fejlesztési projektet terveztünk a *funkcionális állapotok* megváltozását kísérő perfúzió-változások és egyéb fiziológiás paraméterek közötti, képelem-szintű *korrelációs kapcsolatok tanulmányozására*, valamint az agyi struktúrák funkcionális kapcsolatainak feltérképezésére.

Az agyaktiválásos kísérletek összetettségéből következik, hogy a mérőberendezés, a mérési folyamatok fizikai sajátosságai, valamint az SPM-analízist megelőző, előkészítő manipulációk különböző mértékben módosítják a képelemenként végzett statisztikai analízis eredményét. E hatások tanulmányozására egy *SPM-szimulátor* programcsomag kidolgozását tűztük ki célul. A szimulátor segítségével mérési adatokat lehet generálni (szimulálni) jól meghatározott (ismert lokalizációjú, ismert kiterjedésű és intenzitású) perfúzió-változáshoz, és ezt követően tanulmányozni lehet, hogy egy-egy meghatározott módon elvégzett SPM-analízis aktivációs mintázata mennyire hű képe a tényleges perfúzióváltozásoknak.

II. Módszertani- és irodalmi áttekintés

A képfeldolgozással kapcsolatos részletes irodalmi áttekintés előtt röviden összefoglaljuk a PET-módszer lényeges vonásait és tisztázzuk azokat az alapfogalmakat, amelyek ismerete nélkülözhetetlen az EREDMÉNYEK fejezetben leírt módszertani fejlesztések megértéséhez. A PET-technika alkalmazása során felhasznált méréstechnikai- és képrekonstrukciós módszerekről, algoritmusokról több részletes, összefoglaló közlemény és könyv jelent meg (*Bendriem 1998, Daube-Witherspoon 2002, Defrise 1990, 1997, 1998, Fahey 2001, Muehllrhner 2002, Mullani 1992, Nuyts 2002, Phelps 1985, Porenta 1994, Tarantola 2003, Townsend 1993, Trón 2001, Volkow 1988*). Éppen ezért a módszertani áttekintésben, az alapfogalmak ismertetése során az irodalmi hivatkozásoktól eltekintünk.

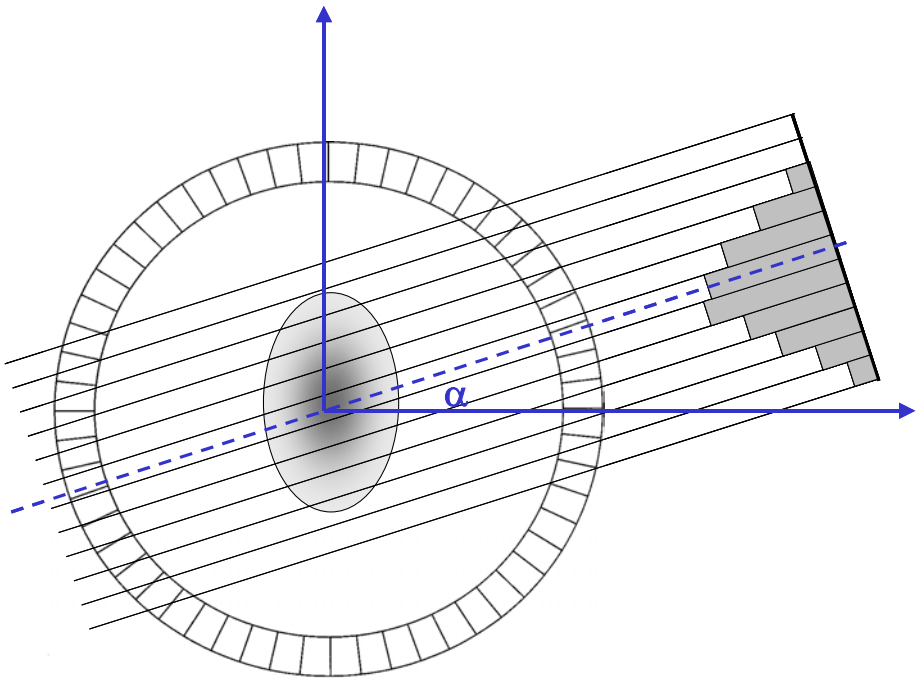
A. A PET-módszer

A PET-vizsgálatok során általában intravénás módon injektálnak az élő szervezetbe olyan molekulákat, amelyek a különböző szöveti régiókba eljutva biokémiai és fiziko-kémiai folyamatokban vesznek részt. Ezeknek a folyamatoknak a jellegzetességeiről a bejuttatott molekulák egyensúlyi eloszlása, valamint ezen egyensúlyi eloszlás kialakulásának kinetikája hordoz információt. Az eloszlások mérése érdekében a molekulákat pozitronbomló radioaktív izotóppal jelölik meg[6].

A radioaktív izotópok bomlásából származó pozitronok a szövetekben 1-2 mm befutása után lefékeződnek, és a környezet elektronjaival ún. annihilációs kölcsönhatásba lépnek. Ennek eredményeképpen a pozitron-elektron pár „eltűnik”, és két, 511keV energiájú, „annihilációs” gamma kvantum keletkezik, amelyek a kölcsönhatás helyét egy egyenes mentén, egymással ellentétes irányban hagyják el. Ha ezt a két gamma részecskét egy gyűrűszerű geometriában elhelyezkedő detektorrendszer két eleme egyidejűleg („koincidenciában”) érzékeli, akkor ez az esemény jelzi, hogy a két detektor geometriai helyzete által kijelölt egyenes mentén valahol egy annihilációs kölcsönhatás játszódott le. Az *1-es ábrán* berajzolt párhuzamos egyenesek (koincidencia-vonalak) együttese egy vetületi irányt jelöl ki. Erre az irányra merőlegesen, egy adott idő alatt rögzített koincidencia-események

[6] A jelölt molekulákra a következőkben tracer, radiofarmakon vagy nyomjelző-anyag névvel hivatkozunk.

eloszlását *projekciós vonalnak* nevezzük, amelyet a gyűrű síkja és a projekció szöge jellemez.



1. ábra: Egy detektorgyűrű sematikus ábrája

Az adatgyűjtés során egy detektorgyűrű esetében az 1-3 fokonként kijelölt projekciós irányok által meghatározott *projekciós vonalakat* egy mátrixba az ú.n. *szinogramba* rendezik. A mátrixban a sorok a projekciós irányokat, az oszlopok pedig az iránnyal párhuzamos koincidencia-vonalakat azonosítják. Egy ilyen adatgyűjtő topológia a matematikai előrevetítés (*forward projection*) technikai megvalósításának tekinthető. A mérési adatokból a radioaktivitás eloszlást előállító, ún. rekonstrukciós probléma matematikai modelljében az előrevetítés egy olyan transzformációt jelent, ami a detektor síkjában (*a képtérben*) lévő radioaktivitás-eloszlást a projekciós térbe képezi le. Ennek a leképezésnek az eredménye a szinogram. Az előrevetítés inverz transzformációja a visszavetítés (*back projection*), amely a projekciós térben értelmezett szinogramból az eredeti eloszlást (a képet) állítja elő. Az előre- és visszavetítésen alapuló rekonstrukciós probléma analitikusan megoldható, éppen ezért a visszavetítéses módszer világszerte elterjedt képrekonstrukciós eljárás volt. Hátránya, hogy tökéletes rekonstrukciós képet csak megszámlálhatóan végtelen sok projekció alapján lehet előállítani. A gyakorlatban természetesen csak véges számú projekciós szög mentén állítják elő a szinogramot, aminek egyenes következménye, hogy a rekonstruált képen jellegzetes, sugárirányú csóvák jelennek meg. Ennek a zajnak a

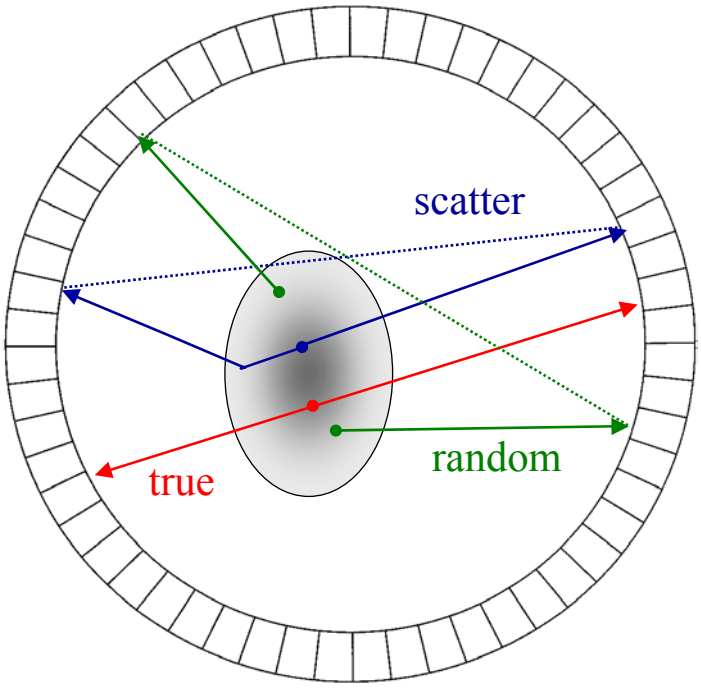
csökkentésére a visszavetítés előtt a szinogramokon különböző szűrést lehet alkalmazni. Egy ilyen eljárással kiegészített képrekonstrukciós algoritmus a szűrt visszavetítés (*filtered back-projection*). Az informatika fejlődése során lezajlott teljesítmény-növekedés lehetővé tette, hogy a képrekonstrukciót a leképező eszközök ú.n. *statisztikai modellje* alapján kidolgozott eljárások segítségével lehessen megoldani. Az így kidolgozott algoritmusokat összefoglaló néven *iteratív rekonstrukciós* módszereknek nevezzük. Az iteratív módszerekkel jobb jel/zaj viszonyú kép állítható elő, a számítások azonban csak komoly számolási és adattárolási kapacitással rendelkező számítógépeken futtathatók. Ez az igény hatványozottan jelentkezik abban az esetben, ha a 2D adatgyűjtésről áttérünk a 3D adatgyűjtésre. Erre akkor van lehetőség, ha a koincidencia-vonalakat nem csak a detektorgyűrűkön belül, hanem gyűrűk között is értelmezni lehet. Ebben az esetben az iteratív rekonstrukciós algoritmusok futtatása csak számítógép klasztereken[7] lehetséges.

A PET-képek rekonstrukciója csak megfelelő korrekciós eljárásokkal együtt végezhető el. A valódi koincidencia-események (*true-events*) mellett ugyanis számolni kell a szóródás (*scatter-events*), vagy a véletlen egybeesés (*random-events*) miatt tévesen regisztrált események torzító hatásával. Ezek az események úgy keletkeznek (*2. ábra*), hogy az összetartozó, 511 keV-es annihilációs gamma kvantumok helyett az egyidejűleg „megszólaló” két detektor nem összetartozó, hanem időben véletlenül összeeső gamma kvantumokat vagy az egyik detektor egy Compton-szórásból eredő gamma kvantumot érzékel. Az ilyen eseményeket törölni kell a tárolt események közül, mert a véletlen koincidencia-kapcsolatban megszólaló detektorok által meghatározott egyeneshez nem rendelhető annihilációs kölcsönhatás. Amennyiben a látótérben nagy a radioaktivitás-koncentráció, a holtidő korrekcióra is szükség van, mivel a detektorrendszer és az elektronika csak egy meghatározott aktivitásszintig tudja az aktivitással arányos koincidencia-eseményszámot rögzíteni.

A koincidencia események regisztrált számát korrigálni kell a szöveti elnyelésre is, hiszen az annihilációs gamma kvantumok keletkezésük helyéről indulva csak különböző szöveti vastagságon áthaladva érik el a detektorokat. Minél nagyobb ez a szöveti vastagság, annál nagyobb a szöveti abszorpció valószínűsége. Az ilyen korrekciót ún. transzmissziós mérések alapján végzik, amely során a vizsgált

[7] klaszter: olyan számítógép hálózat, amelyben egy program az összes gép számolási- és memória kapacitását igénybe veheti

rendszer körül forgó, 511 keV-es gamma-forrással mérik a különböző koincidencia-vonalak irányában a rendszeren áthaladó sugárzás intenzitás-gyengülését. A legkorszerűbb PET-kamerákban a szöveti gyengítést már a PET-mérésekkel egyidőben rögzített CT-mérések elnyelési adatai alapján számolják.



2. ábra: A valódi- (true) és véletlen (random) koincidencia-eseményeket valamint a szóródással (scatter) kapcsolatos hasonló eseményeket bemutató sematikus ábra

A *statikus PET-vizsgálatok* esetében az adatgyűjtést akkor kezdik, amikor az egyensúlyi állapot már (megközelítőleg) kialakult. Az adatgyűjtés ideje a képpel szemben támasztott minőségi elvárások (jó jel/zaj viszony) és a vizsgálatra szánt idő közötti kompromisszum alapján állapítható meg. A dinamikus PET-vizsgálatok során az adatgyűjtés a tracer-injektálás kezdetétől az egyensúlyi eloszlás kialakulásáig tart. A szöveti akkumulációban szerepet játszó folyamatok és azok összefüggései egy kinetikai modellel írhatók le. A modell alapján a szöveti radioaktivitás-koncentrációk időbeli változására képpontonként (vagy kijelölt régiónként) differenciál-egyenleteket lehet felírni. A differenciál-egyenlet rendszer megoldásával numerikusan meghatározhatók a modellt alkotó folyamatok paraméterei (sebességi állandói). Ehhez gyakran ismerni kell a radioaktivitás vérben mért koncentrációjának időbeli változását, az ún. *vérgörbét*.

B. Agyaktiválásos vizsgálatok módszertana

1. Radiofarmakonok

Az agyaktiválásos kísérleteket bolusban vagy lassú infúzióban beadott [^{15}O]-víz vagy [^{15}O]-butanol segítségével végzik. A [^{11}C]-butanol (*Raichle 1976, Herscovitch 1987*) a 11 perces felezési ideje miatt csak klinikai perfúziós-vizsgálatok és módszertani mérések esetében használható. A ^{15}O felezési ideje 2 perc, ami ugyanazon vizsgálati személy esetében is lehetővé teszi a PET-mérések többszöri ismétlését. A jelölt, hidrofób karakterű butanol „szinte szabadon" diffundál, ezért tracer-kinetikai szempontból alkalmasabb perfúziós tracer, mint a kevésbé szabadon diffundáló [^{15}O]-víz (*Eichling 1974, Herschovitch 1987, Kety 1985, Phelps 1976, Raichle 1974*), ami viszont egyszerűbben és alacsonyabb költséggel állítható elő.

2. Kinetikai analízis

A regionális agyi vérátfolyás (*rCBF: regional cerebral blood flow*) kvantitatív módon határozható meg a *Raichle* (1983) és *Herscovich* (1983) által PET-mérésekre adaptált, *Kety-féle (Kety 1985)* egy-kompartmentes tracer-kinetikai modell segítségével. Amennyiben az rCBF meghatározásakor figyelembe kell venni a vaszkuláris térfogatban jelenlévő tracer-koncentrációt, a számításokat két-kompartmentes (*Toussaint 1998*) modell alkalmazásával kell elvégezni. Ennek segítségével az rCBF mellett a vaszkuláris tracer-koncentrációt leíró V_0 kinetikai paramétert is meg lehet határozni. Az analízishez szükséges szöveti-görbék[8] a dinamikus PET-mérések eredményeként képelemenként rendelkezésre állnak, a vérgörbét pedig a mérésekkel egyidőben végzett, artériás vérvétel segítségével határozzuk meg. Ehhez speciális, a PET-kamerával szinkronizált, kalibrált vérmintavevő rendszerre van szükség (*Boellaard 2001*). A képelemenként végzett analízis eredménye az rCBF-kép, vagy az rCBF- és a V_0-képpár, attól függően, hogy melyik modell alapján végezzük a számításokat.

A kinetikai analízist kizárólag artériás vérvétel mellett lehet precízen elvégezni, ami azonban technikailag nehezen kivitelezhető, kockázatos és esetenként fájdalmas beavatkozást jelent egy 2-3 órát is igénybevevő vizsgálat esetében. Amennyiben a tracer-injektálások standard körülmények között (megfelelő

[8] a szöveti aktivitás-koncentráció időbeli változását leíró görbe

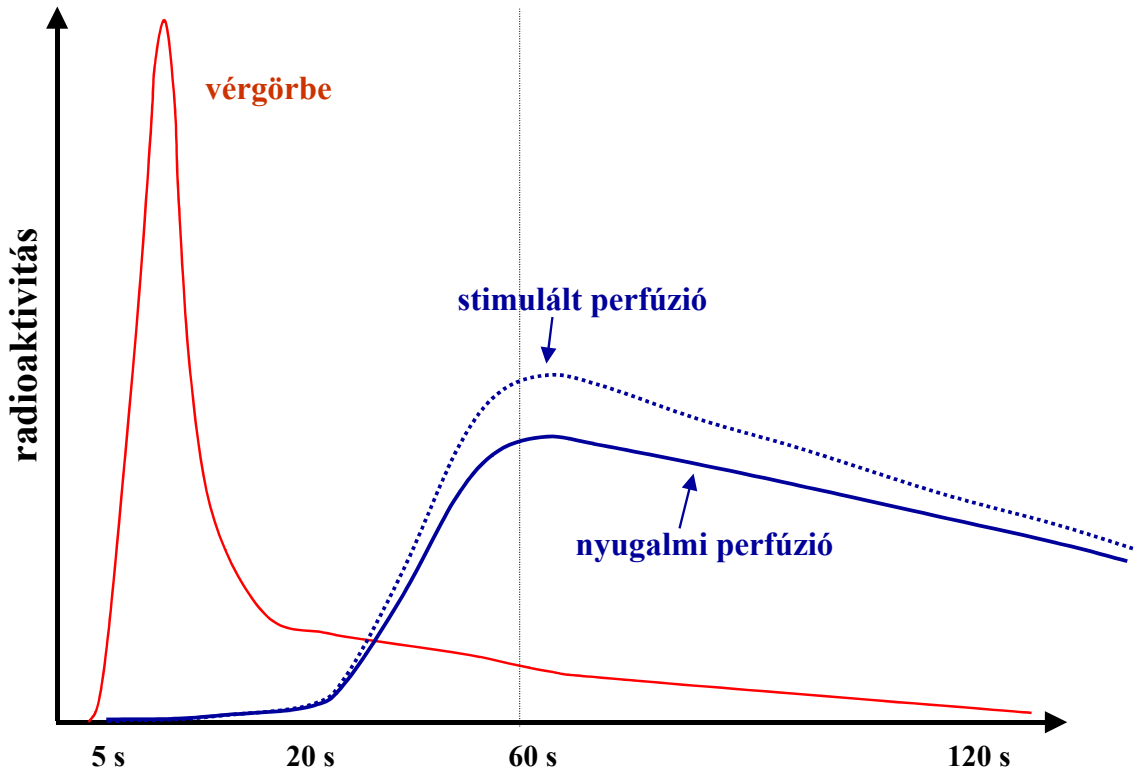
időzítéssel és azonos mennyiségben) történnek, és a vizsgálatok célja a relatív perfúzió-változás kimutatása, az rCBF-kép helyett akkumulációs perfúziós kép is használható (*Mazziotta 1985, Fox 1989*). Az akkumulációs kép előállításához ajánlott, különböző integrációs időablak értékek: 40 s (*Fox 1989*), 60 s (*Casey 1994, Svensson 1997*), 90 s (*Ko 1996, Bartenstein 1997, Wenzel 1996*) és 110 s (*Kanno 1991*). Ebben az esetben nincs szükség dinamikus vizsgálatra, hiszen kinetikai analízisre nem kerül sor, a statikus PET-mérés az injektálással egyidőben vagy egy rögzített idejű késletetés (10-20 s) után indul.

3. A perfúziós vizsgálati protokoll

Az agyaktiválásos vizsgálatok célja általában két különböző funkcionális állapot lokális perfúziós különbségeinek kimutatása. A vizsgált teszt állapot csak rövid ideig tartható fenn (akusztikus-, vizuális stimuláció, beszédértés, beszédképzés, stb.), ezért a ^{11}C-butanol nem alkalmas az ilyen típusú vizsgálatokra. A ^{15}O rövid felezési idejéből következik, hogy csak viszonylag rövid adatgyűjtési idő (40s-120s) áll rendelkezésre a perfúziós tracer eloszlásának leképezéséhez, ami azt jelenti, hogy a kvantitatív rCBF- vagy az akkumulációs perfúziós képek jel/zaj viszonya rosszabb, mint pl. egy statikus FDG-vizsgálat hasonló paramétere. Ezért mind a referencia-, mind a teszt állapotban több mérésre van szükség (*Fox 1985, Friston 1990, Evans 1992*). Egy tipikus mérési szekvencia, amennyiben a perfúziós méréseket a referencia-állapotban A-val, a teszt-állapotban pedig B-vel jelöljük: transzmissziós vizsgálat, majd ABABABAB. Az ismétlések számát a sugárterhelés és az alkalmazott stimuláció korlátozza. Amennyiben több teszt állapotban is készül mérés, akkor az ABC(DE) vizsgálat-sorozatoknak csupán egy-két ismétlését célszerű tervezni (pl. ABCDEABCDE). Populációs szintű vizsgálatsorozatoknál ú.n. *randomizált* szekvenciát használnak (*Friston 1995*), melynek a célja a vizsgálatok periodicitása miatt jelentkező hatások csökkentése. Ebben az esetben a vizsgálati személyeknél pl. az ABABAB és a BABABA szekvenciát felváltva alkalmazzák.

A perfúziós tracer beadása *bolusban* vagy *lassú infúzióban* történhet. A széleskörűen alkalmazott bolus-technika esetében általában injektor segítségével (esetleg manuális injektálással) 5-10 s alatt jut a vénába a kb. 10 ml izotóniás sóoldattal felhígított, 30-60 mCi[9] nyomjelző anyag. Az alkalmazott aktivitás mértékét a PET-kamera érzékenysége határozza meg. A ritkábban használt, lassú infúzió esetén csak injektorral lehet biztosítani a reprodukálható és egyenletes

adagolást. Ebben az esetben a beadott aktivitás szintén 30-60 mCi, a beadási idő 1-3 perc, az alkalmazott stimulációtól függően (*Ito 1999*). Lassú injektálási módszer alkalmazását is tanulmányozták azzal a céllal, hogy alacsonyabb dózisterhelésű aktivációs vizsgálati protokollt dolgozzanak ki. (*Silbersweig 1993*).



3. ábra: Vérgörbe és két szöveti-görbe bólusban történő perfúziós tracer injektálása esetében

A *3-as ábra* szemlélteti a vérgörbe és a szürkeállomány egy pontjában mért referencia- és teszt állapotbeli szöveti-görbék időbeli lefutását bolus-injektálás mellett. Az injektálás indítása és a vérgörbe felfutása között kb. 5 s telik el. A szürkeállományba a radioaktív anyag kb. 20 s késéssel érkezik. Az ez után következő, ún. beáramlási (*flow in*) szakaszban annál nagyobb mennyiségű radioaktivitás érkezik a kiválasztott pontba, minél nagyobb a lokális perfúzió. Az ábrán a szaggatott vonal egy „aktivált" (magasabb perfúziójú) állapotot, a folytonos vonal pedig egy „nyugalmi" (alacsonyabb perfúziójú) állapotot szemléltet. A beáramlási szakaszt a kiürülési szakasz (*washout*) követi: a radioaktivitás az adott helyről annál gyorsabban ürül ki, minél nagyobb a lokális perfúzió. Az ábra alapján könnyű belátni, hogy az aktivációs kísérletek esetében a stimulációt úgy célszerű

[9] A PET-irodalomaban MBq helyett a mCi mértékegység használata az elterjedt. Ezért a dolgozatban is ezt a konvenciót követjük.

időzíteni, hogy a PET-vizsgálat első percében legyen a stimuláció hatására jelentkező perfúzió-növekedés markáns és folyamatos. Speciális, ú.n. kapcsolt-protokollt (*switched protokoll*) dolgoztak ki (*Cherry 1995, Moreno-Cantú 2000*) annak érdekében, hogy a referencia- és a teszt állapotok közötti tracer-akkumuláció különbségét növeljék. Ilyen protokollok alkalmazásával a beáramlási- és kiürülési szakaszban más-más funkcionális állapotot hoznak létre.

Egy teljes perfúziós vizsgálat az ismétlések miatt 1,5-3 órát is igénybe vehet, ezért gyakran fejrögzítő rendszert is alkalmaznak (*Bergström 1981*). Fontos, hogy a kamera melletti „munkalégkör" olyan legyen, amely biztosítja a vizsgálati személy nyugalmát, és lehetővé teszi a vizsgálat közben használt stimuláció optimális kialakítását. Ez a feltételrendszer csak megfelelő technikai színvonalú PET-laborban biztosítható.

4. Térbeli standardizálás, regisztráció

A perfúziós vizsgálatok individuális vagy populáció-szintű kiértékelése a legösszetettebb képfeldolgozási feladatok közé tartozik. Az rCBF- vagy az akkumulációs képek képelem-szintű analíziséhez (kivonás, átlagolás, statisztikai analízis) biztosítani kell a különböző vizsgálatok képanyagainak anatómiai illeszkedését[10]. Individuális vizsgálatsorozat képi adatainak feldolgozása esetében ehhez elegendő, ha csupán az ú.n. *elmozdulás-korrekciót* végzik el, a populáció szintű analízis esetében emellett az *agyatlasz-technika* alkalmazására is szükség van.

Az elmozdulás-korrekció és az agyatlasz-technika a multimodalitású orvosi képfeldolgozás egyik legdinamikusabban fejlődő területéhez, a képregisztráció témakörhöz tartozik. Ezt a képfeldolgozási technológiát az irodalomban a *registration, co-registration, image correlation, image matching, image fusion* kulcsszavakkal jelölik. A regisztrációs feladat megoldása két lépésből áll: először meg kell határozni egy olyan *térbeli transzformációt*, melynek segítségével egy tomográfiás vizsgálat képanyaga egy referencia vizsgálat képanyagával „anatómiailag azonos térbeli helyzetbe" hozható. A második lépés a meghatározott transzformáció alkalmazása.

Típusa szerint a térbeli transzformáció lehet *merevtest-*, *affin-*, *perspektivikus-* és *szabad* (vagy *görbe vonalú)* transzformáció. A merevtest transzformáció csak egy eltolást és egy forgatást jelent, azaz méret- és formatartó. Ugyanazon

személy azonos vagy különböző modalitású képeinek regisztrációja (*intra-subject registration*) során mindig merevtest transzformációt kell meghatározni. A transzformáció *affin*, ha a párhuzamos vonalakat párhuzamos vonalakká alakítja, és *perspektivikus,* ha csak annyi teljesül, hogy a leképezés után az egyenesek egyenesek maradnak. Amennyiben ez a feltétel nem teljesül, akkor *szabad* vagy *görbe vonalú* transzformációról beszélünk. A nem merevtest transzformációkat az agyatlasz-technikában alkalmazzák, ahol az a cél, hogy a különböző vizsgálati személyek képanyagait azonos méretre és formára hozzák, hiszen csak így biztosítható az anatómiai illeszkedés. A merevtest-, affin- és perspektivikus 3D transzformációk egységes matematikai formalizmussal kezelhetők, aminek a lényege az, hogy minden 3D transzformáció felbontható négy elemi transzformációra: *eltolásra*, *forgatásra*, *skálázásra* és *torzításra.* Minden elemi transzformáció három paraméterrel jellemezhető, így az irodalomban, valamint a regisztrációs szoftverek alkalmazása során a transzformációkat gyakran a paraméterek számával jellemezik (merevtest: 6-paraméteres; merevtest és skálázás: 9-paraméteres; merevtest, skálázás és torzítás: 12-paraméteres). A *görbe vonalú* transzformációk jelölésére nincs ilyen egységes formalizmus.

Egy transzformáció globális, ha az egész képre alkalmazzuk és lokális, ha hatását csupán a kép egy részletére (képelem, vagy a képelem szűkebb környezetére) korlátozzuk. Az irodalomban a globális helyett a *lineáris*, a lokális helyett pedig a *nem-lineáris* jelző használata az elterjedtebb.

Pont-alapú regisztráció során az anatómiailag ekvivalens pontpárok (*landmark*) illesztése a feladat. Ennek a módszernek az alapgondolata az, hogy a regisztrálandó képeken olyan pontpárokat határoznak meg, melyeknek az elemei a két képen azonos anatómiai helyeket jelölnek. A pontpárok így két azonos számosságú ponthalmazt határoznak meg: az egyik halmaz a referencia-képhez, a másik pedig a transzformálandó képhez tartozik. A pontok külső- vagy belső pontok lehetnek. Külső pontoknak nevezzük a fejrögzítő rendszerhez vagy a koponyacsonthoz rögzített, és a detektorrendszer által érzékelhető marker geometriai helyét. A belső pont a tomográfiás képen, szakember által, egy szoftver segítségével kijelölhető pont. Ennél a módszernél a transzformáció a két ponthalmaz térbeli illesztésével határozható meg, ami a tömegközéppontok és a főtengelyek illesztésére vagy a pont-koordinátákból felállított lineáris egyenletrendszer algebrai megoldására vezethető vissza (*Collins 1995, Ding 1993,*

[10] két anatómiailag illeszkedő, digitális formában tárolt képanyag geometriai szempontból azonos

Evans 1989, 1991, 1996, Harmon 1994, Henri 1992, Hill 1991a, 1991b, Maguire 1991, Meyer 1995, Rubinstein 1996). A ponthalmazok illesztésével 6-12 paraméteres transzformációk is meghatározhatók, azaz a *landmark* alapú regisztráció felhasználható egy személy különböző vizsgálatainak illesztésére, és alkalmazható az agyatlasz-technikában is. A külső pontok használata technikailag bonyolult feladat (pl. CT-PET- vagy MRI-PET-regisztráció esetében), mert a markereket reprodukálható módon kell elhelyezni. A belső pontok módszerének alkalmazása viszont időigényes, még megfelelő tapasztalattal rendelkező szakember is csak véges pontossággal tudja (pl. a butanol PET-képen és egy MRI-képen) az anatómiailag azonos helyeket megjelölni. Amennyiben a pontok elhelyezésének bizonytalansága 5 mm, akkor minimum 15 pontpár kijelölésére van szükség ahhoz, hogy a két kép illeszkedésének pontatlansága kisebb legyen mint 5 mm (*Evans 1994, Neelin 1993*).

A szegmentációs előkészítést igénylő regisztrációs módszerek a regisztrálandó képekből valamilyen eljárással kiemelt képletek, struktúrák illesztésével határozzák meg a keresett transzformációt. A képletek általában felületek (koponyacsont, agyfelszín) vagy vonalak (AC-PC[11] egyenes, hemiszfériumok határa egy metszeti képen, corpus-callosum körvonala). A kijelölés történhet automatikus és interaktív eljárásokkal vagy ezek kombinációjával (*Gueziec 1992, Thirion 1994*). Számos ilyen elven működő algoritmust és programot dolgoztak ki elsősorban a merevtest transzformációt igénylő diagnosztikai regisztrációs célokra (*Chen 1987, Collington 1993, Gee 1994, 1995, Grimson 1996, Pelizzari 1989, Wang 1996*), de léteznek olyan eljárások is, amelyekben a kiemelt struktúrák illesztésénél deformációt is megengednek (*Bajcsy 1983, Bronielsen 1995, MacDonald 1994, Thirion 1996*). A deformációs modellen alapuló eljárások *templát*[12] alapú módszerek, az illesztés során csak a transzformálandó képen kell a szegmentációs feladatot megoldani (*Davatzikos 1996, Sandor 1994, Taubin 1993*). Léteznek azonban olyan deformációs algoritmusok is melyek nem igénylik ezt az előkészítést (*Gueziec 1993, MacDonald 1994*).

Képelem-analízisen alapulú regisztrációs algoritmusoknak nevezzük azokat az eljárásokat, amelyekben a transzformáció megkereséséhez közvetlenül a

---

képpontjai közel azonos anatómiai helyeket jelölnek

[11] AC-PC vonal: az anterior comissure és a posterior comissure közötti szakasz

[12] Az agyatlasz-technikában templátnak nevezzük a standard koordinátarendszerben azt a megfelelő méretű és formájú képet, amelyet egy regisztrációs feladatban referenciaképnek tekinthetünk.

voxelek[13] (összességének) adatait használják fel, tehát a regisztrációs folyamat nem igényel speciális előkészítést. Az egyszerűbb módszerek a voxel-hez rendelt értékek alapján meghatározott tömegközéppontok és főtengelyek segítségével számítják ki a keresett transzformációt (*Aplert 1990, Dong 1996, Ettinger 1994, Wang 1994*). Ezek az algoritmusok egyszerűek, gyorsak, de nem adnak precíz eredményt, mivel a voxelekhez rendelt értékek helyett csak néhány származtatott adat alapján számolnak (redukciós algoritmusok). A teljes képanyagot voxelenként felhasználó módszerek fejlesztésével napjainkban is több képfeldolgozó laboratóriumban és kutatóhelyen foglalkoznak. Az ilyen algoritmusok egy olyan *hasonlósági függvényt* definiálnak, amely maximumát vagy minimumát a regisztrálandó képek illeszkedése estén veszi fel. Ennek megfelelően az egyes módszereket az alkalmazott hasonlósági függvény alapján lehet csoportosítani:

- Hányados-kép varianciájának minimalizálása (minimization of varience of intensity ratios: *Ardekani 1994, Hill 1993, Minoshima 1992, Studholme 1995, , Venot 1983, Woods 1993*).
- Voxelértékek 1D- és 2D eloszlásából számított statisztikai paraméterek (pl. szórás) minimalizálása (histogram clustering, minimization of histogram dispersion: *Collington 1995, Hill 1994, Lehmann 1996*)
- Különbség-képek közel nulla értékű képelem-számának maximalizálása (stochastic- and deterministic sign changes: *Hua 1993, Hoh 1993, Perault 1995, Venot 1994*)
- Voxelérték-eloszlások kölcsönösségi információjának (relatív entrópia) maximalizálása (maximization of mutual information: *Collington 1995, Maes 1997, Studholme 1996, Viola 1995, Wells 1995, 1996, West 1997*).
- Fourier-transzformált képek kereszt-korrelációjának maximalizálása (Fourier domain based cross-correltion: *Chen 1993, Lehmann 1996, Wang 1996*).
- Voxel-értékek kereszt-korrelációjának maximalizálása (cross-correlation of original images: *Banerjee 1994, Collins 1994a, 1994b, 1995, Hill 1993, Junck 1990, Lehmann 1996, Moseley 1994, Maintz 1994, 1996a, 1996b, Rizzo 1991, van den Elsen, 1995*)

Az automatikus, nem-lineáris regisztrációs módszerek a lineáris térbeli transzformációval már illesztett képek *lokális különbözőségeit* korrigálják, helyi

[13] képelem

deformációs eljárások segítségével. A lokális deformáció meghatározható a képpontok közvetlen közelében detektálható élek, felületelemek, intenzitás-változások (intenzitás gradiensek) közötti különbségek alapján. A geometriai módszerek elsősorban a szegmentációval kiemelt felületeket és éleket illesztik egymáshoz (*Collins 1992, 1994, Leclerc 1991, Metaxas 1992, Nastar 1993 Terzoupulos 1990,*). A képpontonként vagy képpont-csoportonként alkalmazandó transzformáció-sokaság (deformációs mező) meghatározására ígéretes lehetőséget jelentenek a *nerual-network* alapú eljárások (*Gosthasby 1999, Kosugi 1993*). Elterjedésük, fejlődésük az orvosi képfeldolgozás számára elérhető informatikai rendszerek számítási kapacitásának függvénye. A legújabb módszerek közé tartozik a *végeselem alapú, deformációs* algoritmusok alkalmazása az MRI-képek illesztése során (*Ferrant 1999, Schnabel 2003*).

A térbeli standardizálás elsősorban abban különbözik a diagnosztikai célú képregisztrációtól, hogy ebben az esetben a referencia-képanyag mindig egy ismert, az agyatlasz-program számára megfelelően előkészített képi adatbázis. Az irodalomban erre az adathalmazra a „*template"* vagy a „*brain atlas"*[14] kulcsszavakat használják. A legelső, széleskörűen elterjedt, de még nem digitális agyatlaszhoz egy *proporcionális koordináta-rendszer* határoztak meg. (*Talairach 1983*). A Talairach-féle koordináta-rendszer kezdőpontja az anterior comissure (AC) pont. Az y tengelyt az AC-PC egyenes, az y-z síkot a hemiszfériumokat elválasztó sík jelöli ki. A z tengely az y tengelyt az AC pontban merőlegesen metsző (és az y-z síkra illeszkedő) egyenes, az x tengely pedig az AC ponton áthaladó, az y-z síkra merőleges egyenes. A skála azért proporcionális, mert az agyi struktúrákat nem a mm-ben megadott x, y, z koordinátákkal, hanem az agyat befogó téglatestbeli relatív helyzetükkel azonosítják. Ennek oka az, hogy az atlasz készítői számára még nem volt elérhető a megfelelő számítástechnikai háttér, azaz az anatómiai struktúrák azonosításához nem lehetett igénybe venni a digitális képfeldolgozás eszköztárát. A Talairach–féle atlasz egy olyan könyv formájában jelent meg, amelyben a metszetképeket egy átlagosnak tekintett egészséges, 60-éves férfi post-mortem nyert, teljes agyi metszetei alapján rajzolták meg. A jelenlegi digitális atlaszok már in vivo vizsgálatok alapján az individuális jellegzetességek kizárásával készülnek, a populáció-szintű képfeldolgozás eszköztárának felhasználásával. Egy ilyen szoftver-csomag legfontosabb eleme az a regisztrációs

[14] A későbbiekben a templát és agyatlasz kifejezéseket alternatívaként használjuk.

program, amely segítségével az atlasz kialakításába bevont tomográfiás képek egységes formára és méretre transzformálhatók.

A Talairach-féle módszer digitális változata a Human Brain Atlas (HBA), amelyet a Karolinska Institute Division of Human Brain Research szakemberei dolgoztak ki (*Roland 1994*). A HBA templátja egy konkrétan kiválasztott agy[15] post-mortem nyert metszeteinek digitalizált képsorozatából felépített, 3D képmátrixból, és a metszeteken berajzolt, agyi régiórendszerből áll. Az agyatlaszhoz tartozó interaktív szoftver[16] segítségével e régiórendszer tetszőleges elemeit lineáris és nem-lineáris transzformációs lépések sorozatával lehet az individuális MRI-, PET- vagy SPECT-képhez igazítani. A térbeli standardizálás ezután a transzformációs sorozat inverzeinek felhasználásával végezhető el.

Az első populáció-szintű digitális agyatlaszt a Montreal Neurological Institute (MNI) Brain Imaging Center-ben dolgozták ki 305 fiatal egészséges személy (239 férfi, 66 nő, átlagéletkor: 23,4±4,1 év) T1-súlyozott MRI-képei alapján (*Evans 1993,1994*). Az individuális MRI-képeket egy interaktív szoftver segítségével meghatározott, lineáris transzformáció alkalmazásával képezték le a Talairach-féle koordináta-rendszerbe. A transzformált képeket voxel-intenzitás szempontjából normalizálták, majd e normalizált képek képelemenkénti átlagolásával elkészítették a montreali agyatlasz templátját. Ehhez a digitális agyatlaszhoz olyan automatikus, regisztrációs programokat dolgoztak ki, amelyek segítségével az individuális MRI-képek templáthoz történő illesztése lineáris- és nem-lineáris transzformációval, automatikusan megoldható (*Collins 1993, 1995*). A PET-képek templáthoz illesztése ebben a csomagban az MRI-képek standardizálásával és az MRI-PET-regisztráció segítségével oldható meg.

5. A perfúziós PET-képek térbeli standardizálása

Az individuális PET-képeknek adott templáthoz történő illesztése nem minden esetben oldható meg precízen egy agyatlasz-program segítségével. Ennek oka az, hogy a PET-képek (különösen kis látóterű PET-kamerák esetén) sokkal kevesebb strukturális információt tartalmaznak, mint az anatómiai részletekben gazdag, agyatlaszbeli referenciaképek. Ezért az agyatlasz-programokat leggyakrabban a vizsgálati személy T1-súlyozott MRI-képével használják. Az ily módon meghatározott transzformációs lépések ismételt alkalmazásával a PET-képek

[15] 40 fős fiatal populációból kiválasztott, a Talairach-féle atlaszban megadott mérethez és formához legjobban 'hasonlító' agy

[16] Ennek a programnak a neve szintén HBA

térbeli standardizálása már rutinfeladat, ha az individuális MRI- és PET-képek regisztrációja már megtörtént. A PET-képek standardizálása után a perfúziós mérések zajossága, valamint a girális anatómia variabilitása miatt célszerű egy térbeli simítást alkalmazni minden vizsgálat képi anyagán.

6. A standardizált perfúziós PET-képek statisztikai analízise

Az első, perfúziós PET-vizsgálatokon alapuló agyaktiválásos kísérletek adatainak feldolgozását a megfelelő informatikai háttér hiánya miatt régió-szintű analízissel végezték[17] (*ROI: region of interest*). A perfúziós képek ROI-alapú kiértékelésével csak arra a kérdésre lehet választ adni, hogy a berajzolt régiókon belül történt-e a stimuláció hatására perfúzió változás. A régióhatárok és a perfúzió-változás valódi határai közötti eltérés ebben az esetben jelentős hibaforrást jelent, hiszen a számítások során csak a ROI-n belüli átlagos perfúziós értékeket lehet figyelembe venni. A régió-szintű feldolgozással kapcsolatos módszertani problémák ilyen jellegű kritikai áttekintése után (*Ford 1991, McColl 1994*), a figyelem a képelem-szintű statisztikai képfeldolgozás felé fordult. Amikor az agyatlasz-technika alkalmazásával lehetőség nyílt a voxel-szintű analízisre, az első próbálkozások után kiderült, hogy az egyszerű képfeldolgozási módszerek (átlagolás, különbségképzés) a rossz jel-zaj viszonyú képek esetében nem elég hatékonyak az aktivációs mintázat kimutatására. (*Evans 1992*). Ezen első tapasztalatok alapján a módszertani fejlesztések és kutatások középpontjába a képelemenként végezhető hipotézis-vizsgálatok kerültek.

A térben standardizált és szűrt perfúziós képek voxel-szintű statisztikai analízise során négyféle modellezési, ill. számítási feladatot kell megoldani:

- A lokális- és globális perfúziós értékek közötti kapcsolat meghatározása.
- Egy lineáris perfúziós modell kiválasztása.
- A statisztikus parametrikus (Student-t, F) képek[18] elkészítése.
- A szignifikáns perfúzió-változások kiemelése az aktivációs mintázatból.

Lokális- és globális perfúzió közötti kapcsolat. A globális pefúzió (gCBF) személyről-személyre és mérésről-mérésre is változik. Ennek okai az injektálás körülményeinek (beadás módja) változása és a hosszú vizsgálati idő miatt

---

[17] A statisztikai számításokhoz F-, χ^2 vagy t-próbát ill. többváltozós variancia-analízist alkalmaztak (*Poline 1993*).

[18] SPK

jelentkező hatások (relaxáció, fáradtság). A statisztikai analízis során ezeket zavaró hatásoknak tekintjük, ezért az rCBF értékeket a gCBF változása szempontjából korrigálni kell.

Az akkumulációs képek használata során két ilyen korrekciós módszer terjedt el: a *proporcionális skálázás* és az ú.n. *Friston-féle ANCOVA*[19]*-modell (Friston 1994, 1995).* A *proporcionális skálázás* az rCBF értékeket úgy változtatja meg, hogy a korrekció után az intracraniális képelemek alapján átlagolással számított gCBF érték azonos legyen minden egyes személy minden egyes vizsgálata esetén (50 ml/min/dl). Ez a módszer azon a hipotézisen alapul, miszerint az rCBF és a gCBF értékek között lineáris kapcsolat áll fenn.

A *Friston-féle ANCOVA-modell* ezzel szemben az rCBF értéket két perfúziós komponens (egy gCBF-től független és egy attól függő) összegére bontja: $rCBF = rCBF_0 + \xi \cdot (gCBF - \overline{gCBF})$. A $\overline{gCBF}$ itt egy populációs átlagot jelöl, amit az analízisben felhasznált összes perfúziós kép gCBF értékének átlagával lehet becsülni. Az ξ egy ismeretlen paraméter, amit minden képelem esetében meg kell határozni. Az ANCOVA elnevezés arra utal, hogy egy ilyen lokális- és globális perfúziós modell használata esetén a statisztikai számítások során kovariancia analízist kell alkalmazni. A proporcionális skálázás egyszerű képfeldolgozási feladat, a bonyolultabb ANCOVA-modell használata mellett azonban statisztikai megfontolások is szólnak (*Friston 1995*).

Lineáris perfúziós modell. A perfúziós PET-vizsgálatok képanyagának statisztikai analízisét egy perfúziós modell[20] megválasztása után lehet elkezdeni. A lineáris modell a mért- és a valódi perfúziós értékek közötti kapcsolatot lineáris egyenlettel írja le minden egyes képelem esetében:

(1) $$Y_i = X_i + \varepsilon_i$$

Az Y_i a mért értéket, az X_i a valódi értéket az ε_i pedig a mérés hibáját jelöli az i. képelemben. Az (1) egyenlet mátrix jelöléssel is felírható:

(2) $$\mathbf{Y} = \mathbf{X} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

Az (1) egyenlet a proporcionális skálázás, és a Friston-féle ANCOVA-modell esetében a (3) ill. (4) egyenlet szerint írható át:

---

19 Analysis of covariance

20 A 'modell' fogalom két kontextusban is szerepel az SPM-módszerben: használják a globális és lokális perfúzió konkrét kapcsolatának és a statisztikai analízis alapjául szolgáló lineáris egyenletrendszernek a megnevezésére is.

(3) $$Y_{ij} = \frac{gCBF_j}{50} \cdot \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

(4) $$Y_{ij} = \mu_i + \xi_i \cdot \left(gCBF_j - \overline{gCBF}\right) + \varepsilon_{ij}$$

Az i index a voxeleket, a j index pedig a perfúziós mérést azonosítja. Az i szerepe egyértelmű, a j azonban tovább bontható, mert az egyes méréseket funkcionális állapot (referencia, teszt) és vizsgálati személyek szerint is célszerű megkülönböztetni. A (3)-as egyenletben α az a paraméter, aminek a változását keressük. A (4)-es egyenlet esetében a globális perfúzió változással kapcsolatos additív tag (*global effect*) *zavaró tényező*[21], a perfúzió-változást a μ perfúziós komponens statisztikai vizsgálatával lehet kimutatni.

A (3) és (4) egyenletek a legegyszerűbb lineáris modellek közé tartoznak. Mind a két esetben további additív tagokat lehet bevonni. Ilyen pl. az individuális perfúziós hatások (*subject effect*) modellezése a populáció szintű vizsgálatok adatainak feldolgozása során, vagy egy elektrofiziológiai paraméterrel összefüggő, pl. EEG amplitúdó által jellemzett perfúziós komponens. A konkrét lineáris modell kialakítását *modellválasztásnak* nevezzük.

Az (1) – (4) egyenletek jobb oldalán szereplő perfúziós komponensek között az analizálandó hatások (*condition effect*), a zavaró hatású perfúziós komponensek (*subject effect, global effect*), és a nulla várható értékű normális eloszlású hibatag különböztethetők meg. A statisztikai analízis előtt a mért adatokból a zavaró hatású komponenseket eliminálni kell, amit a kialakított lineáris modell segítségével lehet elvégezni. A korrekcióhoz és a parametrikus képek előállításához alkalmazott módszer a mátrix alapú statisztikai módszerek eszköztárából többféle módon is megválasztható. (*Worsley 1995, 1997*).

A statisztikus parametrikus képek elkészítése. A megválasztott lineáris modell segítségével korrigált perfúziós képekből a képelem-szintű hipotézisvizsgálathoz a F-, χ^2- és Student-t próbák egyaránt használhatók (*Worsley 1992*). A cél minden esetben egy olyan parametrikus statisztikai kép előállítása, amelyben minden képelemhez hozzárendelnek és megjelenítenek egy paramétert. Ennek értéke jellemzi a referencia állapotban (A) és a teszt állapotban (B) az adott helyen mért perfúziós különbséget. Az utóbbi években megjelentek a nem-parametrikus statisztikai analízisen alapuló módszerek is (*Holmes 1996*), azonban elterjedésük a jelentős számítástechnikai erőforrásigényük miatt még nem nevezhető

[21] zavaró tényező: az a lineáris komponens, amelynek a mért perfúzióra gyakorolt hatása nem érdekes a keresett perfúzió-változás szempontjából

általánosnak. A kezdeti, elsősorban módszertani próbálkozások után szinte kizárólag a Student-t alapú analízist használják.

A szignifikáns perfúzió-változások kiemelése az aktivációs mintázatból. Az elkészített parametrikus képek értelmezése az egyik legfontosabb - bonyolult matematikai apparátust feltételező - összetevője az agyaktiválásos vizsgálatok feldolgozásának. A képelemenként számított 3D Student-t eloszlásból az aktivációs mintázat egy küszöbérték segítségével emelhető ki. A küszöb megválasztása az SPK-ban akár több, ún. aktivációs klaszter megjelenését is eredményezheti, hiszen a kísérletek során a szürkeállomány több területén is jelentkezhet perfúzió-változás. Egy klasztert a mérete, a maximum helyének térbeli pozíciója és Student-t értéke jellemez. A küszöbérték megválasztása nem egyszerű feladat, mert a hagyományos, $p<0,05$ szignifikancia szinthez tartozó t-érték használatával az aktivációs mintázat sok esetben neurobiológiai szempontból értelmezhetetlen méretű és helyű klaszterekből áll, azaz a mintázat statisztikai szempontból '*zajos*'[22]. Ez a zaj egy megfelelő Student-t küszöb segítségével eltüntethető, a kérdés csupán az, hogy hogyan lehet meghatározni egy olyan küszöbértéket, amely kizárólag a statisztikai zajt jelentő klasztereket eliminálja a mintázatból. Ez a probléma úgy oldható meg, ha a képelemeket nem egymástól független egységekként, hanem egy rendszer egymással perfúziós kölcsönhatásban álló részeinek tekintjük. Ilyen lehetőségnek tekintették a klasszikus *Bonferroni korrekció* használatát, de ez a tapasztalatok szerint nem hozta meg a várt eredményt (*Friston 1991*). A végleges, ma már elfogadott megoldás a megfelelő Student-t küszöb meghatározására az ú.n. korrigált szignifikancia szint használata (*Poline 1995, Worsley 1992, 1995*). A korrekció a 3D Gauss-eloszlású valószínűségi mező matematikai elméletéből vezethető le (*Adler 1981, Worley 1995*). Ezen elmélet szerint feltételezhető, hogy az aktivációs mintázatban a Student-t értékek egy 3D Gauss-eloszlást mutatnak. *A korrigált valószínűségi érték becslést ad arra, hogy ebben a 3D eloszlásban milyen valószínűséggel okozhatja a véletlen egy képelem esetében a talált perfúzió-változást.* Ez a korrekció mindig szigorúbb küszöbértéket ad, mint a hagyományos módon számított, ún. nem-korrigált valószínűség, viszont csak ezzel a megszorítással (azaz egy magasabb szigifikancia szint alkalmazásával) biztosítható a mérések zajtartalmából fakadó, nem valós aktivációt mutató területek kizárása az aktivációs mintázatból. Az elmélet szerint a korrekció a képelemekben

tapasztalt perfúziós változásokra, az egyes klaszterek előfordulására, valamint az egész mintázatra is alkalmazható. Így beszélhetünk voxel-, klaszter- és mintázat-szintű analízisről (*Friston 1995*). Az utóbbiak esetében a korrigált valószínűség az egyes klaszterek vagy az egész mintázat előfordulásának véletlenszerűségét adja meg. Minél kisebb ez az érték annál valószínűbb, hogy pl. egy klaszter megjelenése a mintázatban nem a véletlen műve, hanem azt valódi perfúzió-változás okozza. Az elmélet alapján meghatározható a *klaszter-méret várható értéke* is*,* ami az aktivációs mintázat további szűrését segíti: az ettől kisebb méretű klaszterek elhagyhatók az SPK értelmezése során.

7. Korreláció-analízis és a funkcionális kapcsolatok feltérképezése

A perfúziós vizsgálatokkal egyidőben mért elektrofiziológiai, vagy pszichofiziológiai paraméterek a modellválasztás során beépíthetők a statisztikai analízisbe. Ebben az esetben a paraméterek és a (zavaró tényezők eliminálásával) korrigált perfúziós értékek közötti korreláció képelem szinten vizsgálható (*Chua 1997, Fox 2000)*. A módszer lényege az, hogy minden képelem esetében kiszámítják az adott képelemhez tartozó korrigált perfúziós értékek sorozata és a mért paraméterek sorozata közötti korrelációs együtthatót. Ez általában a Pearson-féle (R) együttható, amely –1 és 1 közötti értéket vehet fel, annak függvényében, hogy a két adathalmaz közötti függvénykapcsolat mennyire lineáris[23]. Így egy perfúziós képsorozatból és a képenként ismert paraméter-sorozatból előállítható egy 3D R-eloszlás. Ebből a 3D eloszlásból egy R_0 küszöb segítségével kiemelhetők a magas korrelációjú területek. A Pearson-féle együttható Student-t paraméterré alakítható, így a korrelációs eloszlás statisztikai eszközökkel is vizsgálható. Ennek különösen komoly jelentősége van akkor, ha az egyes korrelációs területek értelmezéséhez a szigorú, korrigált valószínűségi küszöbértékeket kell figyelembe venni. A nem-lineáris korrelációs kapcsolat képelem-szintű elemzése a rendkívül nagy számolási igény miatt (képelemenként végzet nem-lineáris regresszió-számítás) jelenleg még nem megoldott feladat.

A korrelációs vizsgálatok speciális alkalmazási területe a *funkcionális kapcsolatok feltérképezése.* A cél ebben az esetben annak kimutatása, hogy a

---

[22] A zaj ebben a kontextusban azt jelenti, hogy az aktivációs mintázatban több olyan klaszter is megjelenik, amelyhez nem köthető valódi perfúzió-változás.

[23] $0<R1\leq 1$ jelenti a pozitív, $0>R=\geq 1$ a negatív lineáris kapcsolatot, R=0 a biztos lineáris függetlenséget.

szürkeállomány mely pontjai között van szoros funkcionális összefüggés, ami első közelítésben a korrelációs kapcsolat erősségével elemezhető. Ilyen vizsgálatot főkomponens analízissel (*Friston 1993, 1996, , Strother 1995*), regionális kapcsolatok analízisével (*Moeler 1991)* valamint képelem szinten lehet végezni(*Worley 1998*). Ez utóbbi egy 6D $R(x_1,y_1,z_1, x_2,y_2,z_2)$ eloszlás statisztikai vizsgálatára vezethető vissza. A 6D eloszlás ebben az esetben úgy értelmezhető, hogy minden pontpár esetében kiszámítható egy-egy R paraméter, amelyet a pontpárok x-, y- és z koordinátái jellemeznek.

8. Az SPM-programcsomag

Az SPM-módszer folyamatos fejlődése szükségszerűen indikálta a statisztikai képfeldolgozást támogató szoftvercsomagok kidolgozását minden olyan laborban, intézetben ahol módszertani fejlesztéssel foglalkoznak. A sok fejleztés közül azonban csak a *Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory* munkatársai által kidolgozott SPM-programcsomag érte el az a szintet, hogy azt a fejlesztő intézeten kívül is használni lehessen. Jelenleg még mindig ez az egyetlen olyan komplex szoftver, amely segítségével a funkcionális PET- és MRI-vizsgálatok térbeli standardizálása és az *általános lineáris modellre* épülő statisztikai analízise validált módon elvégezhető (*Friston 1995*). Az SPM-szoftver több verziója (*SPM95, SPM96, SPM99, SPM2k*) közül a jelenlegi dolgozat keretében bemutatott fejlesztések az SPM99 verzióra épülnek.

III. Anyagok és Módszerek

Agyaktiválásos kísérleteket csak megfelelő *méréstechnikai eszközpark*, *informatikai infrastruktúra* és *módszertan* birtokában lehet folytatni, hiszen csak így garantálható, hogy a megfogalmazott kérdésekre precíz választ adjunk. Ennek megfelelően a módszertani fejlesztéseink a PET-technika teljes vertikumát érintették az adatgyűjtéstől a statisztikai analízis kiterjesztéséig. Ennek eredményeként ma már standard vizsgálati protokollok és adatfeldolgozási módszerek segítségével végezzük a perfúziós méréseket, ill. az adatok kiértékelését.

A. Vizsgálati személyek

Az agyaktiválásos mérések vizsgálati alanyainak kiválasztása szempontjából a legkritikusabb követelmény a homogenitás és a szenzitivitás. Homogén a populáció, ha a megfogalmazott kérdések szempontjából az egyedek között nincs lényeges eltérés. A szenzitivitás pedig feltételez egy előszűrést, amivel biztosítani lehet, hogy a PET-kamera alatt végrehajtott stimulációs folyamatra az egyes személyek megfelelő mértékben reagálnak.

B. Perfúziós mérések

A mérések a GE-4096 PET-kamerával készültek. Ennek a berendezésnek a VAX/VMS alapú informatikai rendszere az adatgyűjtéshez csak a minimálisan szükséges vezérlő szoftvereket tartalmazza. A kamera melletti technikusi- és orvosi munka szinkronizálásához, valamint a speciális adatgyűjtési feladatok ellátásához egy (a PET-kamera adatgyűjtő rendszerével összehangoltan működő) v*ezérlő munkaállomás* használható.

1. Vizsgálati protokoll

Egy agyaktivációs vizsgálat egy személy esetében több PET-mérést jelent, annak függvényében, hogy hányféle funkcionális állapotban és hány ismétlés mellett kell a perfúziós eloszlásokat rögzíteni. Ugyanazon projekten belül személyenként változhat az alkalmazott stimulációk és a nyugalmi állapot alatt készített perfúziós mérések sorrendje. Pl. egy kétállapotú méréssorozatban, ahol felváltva szerepel a referencia (A) és a teszt (B) állapot, célszerű az ABABAB és a BABABA mérési sorrendet vizsgálati személyenként felváltva alkalmazni. A PET-

mérések azonban a stimuláció sorrendjétől függetlenül, mindig ugyanazon mérési protokoll alapján készülnek:

1. **ELŐKÉSZÍTÉS**. A vizsgálatban részt vevő személyt tájékoztatjuk a protokoll részleteiről, majd beültetjük az injekció beadásához szükséges branült. Speciális mérések esetén el kell végezni az elektródák (EKG, EEG) vagy stimulációs eszközök (fejhallgató) rögzítését.
2. **A KAMERA LÁTÓTERÉNEK BEÁLLÍTÁSA**. A vizsgálat célterületét a vizsgálati személy pontos pozícionálásával rögzítjük, amihez segédletet jelent egy három-lézeres rendszer. A viszonylag hosszú (1-3 óra) vizsgálatok miatt a fej rögzítésére egy *Cawo* gyártmányú párnát használunk.
3. **TRANSZMISSZIÓS MÉRÉS**. Minden perfúziós méréssorozatot egy 10-20 mCi-s ^{68}Ge -vonalforrással készített, 10-20 perces transzmissziós méréssel kezdünk (a mérési időt a vonalforrás aktivitása határozza meg).
4. **PERFÚZIÓS MÉRÉSEK**. A transzmissziós mérés után 10-12 perces időközönként következnek a perfúziós mérések. A beállítás helyességét minden injektálás előtt ellenőrizzük a detektorállvány lézervonalai segítségével, aminek esetleges elmozdulását korrigáljuk. Nagyobb mértékű elmozdulás (2-3 cm) esetén célszerű újabb transzmissziós mérést végezni. A beállítás ellenőrzésével, ill. korrekciójával egyidejűleg biztosítani kell a soron következő stimuláció feltételeit, vagy a nyugalmi körülményeket. A dinamikus mérés az injektálással egyszerre indul.

2. Dinamikus adatgyűjtési ablak alkalmazása a perfúziós vizsgálatok során

A perfúziós agyi vizsgálatok egyik kritikus pontja az adatgyűjtés kezdetének és időtartamának meghatározása. Kvantitatív vizsgálatok esetében az artériás vérvétellel meghatározott vérgörbe és a dinamikus PET-vizsgálat elegendő az rCBF-képek előállításához. Ebben az esetben a kamera indítása egybeesik a farmakon beadásával, a dinamikus vizsgálat pedig 2.5-3 percen keresztül tart (pl. 36x5 másodperces adatgyűjtések alapján készített PET-képek sorozata).

A gyakorlatban csak kivételes esetben alkalmazunk kvantitatív rCBF-méréseket az artériás vérvétel nehézségei, valamint a perfúziós vizsgálatok felhasználásának összehasonlító jellege miatt. Az általunk kidolgozott módszer tetszőleges mérési idő megválasztása mellett is lehetővé teszi az akkumulációs képek előállítását egy dinamikus sorozatból, ha az adatgyűjtést a farmakon

injektálásával egyszerre indítjuk, és a dinamikus vizsgálat 5s-os expozíciókból áll. Egy speciális szoftver segítségével (EREDMÉNYEK) a dinamikus sorozatot alkotó 5s-os expozíciókhoz előállítjuk az intracraniális képelemek átlagos aktivitásának időgörbéjét, amely segítségével megállapítható a farmakon agyba érkezésének időpontja. A további feldolgozáshoz a dinamikus vizsgálat szinogramjaiból ettől az időponttól számított 40, 60, 90 s-os összeg-szinogramokat készítünk.

3. Rekonstrukció

A primer adatok biztonságos elmentése érdekében az adatgyűjtést kettős archiválási folyamat követi (a VAX szalagos archiváló rendszere, és egy CD-lemezes tárolás). Ezzel párhuzamosan elvégezzük a képek rekonstrukcióját (az összegzett szinogramok felhasználásával előállítjuk az akkumulációs perfúziós képeket).

A GE-4096 Plus típusú PET-kamera standard rekonstrukciós programja a 10.5 cm-es látótérből 15 axiális metszeti képet állít elő. Ezekben a síkokban a felbontóképesség 6 mm. A szűrt visszavetítéses rekonstrukciós algoritmus korrigál a szöveti elnyelésre, a szóródásra, valamint a véletlen-koincidenciák és a holtidő miatti torzításokra. A rekonstrukciós paramétereket minden agyi perfúziós mérés esetében a gyártó cég által javasolt módon választjuk meg (4.2 mm Hanning filter, a szöveti elnyelés korrekciójára pedig megfelelő minőségű transzmissziós mérést használunk). A rekonstrukció és a korrekciók után a perfúziós tracer koncentrációjának 3D-eloszlását 15x128x128-as méretű képmátrixokban és 6,5x2x2 mm-es voxel-méretekkel kapjuk meg.

A rekonstrukciós programok automatikusan futnak és ugyanígy kerülnek át az intézeti fájlszerverre, ahol szintén automatikus módon történik a *Scanditronix*[24] fájlformátum *MINC*[25]-formátumra történő konverziója. A későbbi feldolgozásban már csak ezeket a fájlszerveren tárolt MINC-formátumú adatfájlokat használjuk.

C. T1-súlyozott MRI-vizsgálatok

A precíz adatfeldolgozás megköveteli, hogy minden vizsgálati személy esetén rendelkezésre álljon egy T1-súlyozott MRI-kép digitális formátumban. Jelenleg a

---

[24] A GE 4096 PET kamera rekonstruált képei Scanditronix formátumban készülnek, ezt a formátumot gyakorlatilag csak a GE által forgalmazott szoftverek ismerik fel.

Kaposvári Egyetem Diagnosztikai Központjától és a *HUNIKO Kft*.-től kapunk olyan MRI-adatokat, amelyek egy-egy közösen kialakított gyűjtési protokoll szerint készülnek. A kaposvári diagnosztikai központban a vizsgálatok 1.5 T Siemens MAGNETOM SP63 szkennerrel, 3D gradiens-echo gyűjtéssel (TR=13 ms, TE=5 ms, flip angle=10°, szeletvastagság = 2,5 mm), vagy 1.5 T Siemens Vision szkennerrel, 3D gradiens-echo gyűjtési szekvencia (TR = 14 ms, TE = 7 ms, flip angle = 8°, szeletvastagság = 2 mm) mellett készültek. *A HUNIKO Kft.* 3D MPRAGE sagittal irányú MRI-mérései Siemens MAGNETOM Harmony 1.0T Whole Body MR-készülékkel, 1.5 mm-es rétegvastagságban készülnek (TR=11.1 ms, TE=4.3 ms)**.**

Az MRI-vizsgálatokat CD-lemezen vagy zárt adatátviteli csatornán kapjuk meg. A megfelelő konverziós programok használata után ezeket a képanyagokat is az intézeti fájlszerveren tároljuk MINC-formában.

D. A perfúziós-képek előkészítése a statisztikai analízishez

A PET-vizsgálatok térbeli standardizálását célzó előkészítés első lépése a PET-adatfájlok *átnevezését*, *szortírozását*, *zajszűrését* és a 2x2x6.5 mm-es voxel-méretek 2x2x2 mm-es *interpolációját* foglalja magába.

A standardizálást, ami egy összetett képfeldolgozási feladat, vizsgálati személyenként kell végrehajtani. A rendelkezésre álló két szemi-automatikus program (EREDMÉNYEK) között aszerint kell választani, hogy rendelkezésre áll-e a konkrét személy MRI-adatfájlja.

1. Térbeli standardizálás MRI-vizsgálat hiányában

A négy lépésből álló szemi-automatikus folyamatba egyetlen ponton kell interaktív módon beavatkozni (EREDMÉNYEK):

1. **KÉTFÁZISÚ ELMOZDULÁS-KORREKCIÓ**. Az első fázisban automatikus PET-PET-regisztráció segítségével minden perfúziós vizsgálattal nyert perfúziós képet a legelső referencia-vizsgálat koordináta-rendszerébe transzformálunk, úgy, hogy a különböző vizsgálatokhoz tartozó képek ugyanazon koordináta-rendszerben egymást fedő helyzetbe kerülnek. A transzformált képekből

[25] MINC: Medical Image Network Change Data Format. A Montreal Neurological Institute-ban kidolgozott, a montreali agyatlasz programokban használt fájlformátum. Intézetünkben ezt a formátumot tekintjük a legjobban használható formátumnak, mert több diagnosztikai és kutatási célra használt szoftver felismeri.

előállítjuk a vizsgálati személy átlagos – éppen ezért jó statisztikájú – perfúziós mintázatát, amely a későbbiekben a térbeli standardizálás alapjául szolgál. A második fázisban ezt az átlagolt képet tekintjük a PET-PET-regisztráció során referenciaképnek, így a regisztrációs folyamat végén minden vizsgálat képi anyaga az átlagolt perfúziós mintázattal azonos térbeli pozícióba kerül.

2. **AUTOMATIKUS TÉRBELI STANDARDIZÁLÁS**. Az átlagolt perfúziós vizsgálat felhasználásával egy automatikus agyatlasz program segítségével meghatározzuk azt a *9 paraméteres, affin* transzformációt, amelynek segítségével az átlagolt perfúziós kép az MNI-templát koordináta-rendszerébe leképezhető.
3. **A TÉRBELI STANDARDIZÁLÁS INTERAKTÍV KORREKCIÓJA**. Az előző lépés eredménye, a PET-kamera limitált axiális látómezeje miatt nem ad optimális eredményt. Ezért egy ún. *korrekciós transzformációra* van szükség ahhoz, hogy az átlagos perfúziós kép pontosabban illeszkedjen a templáthoz. A *korrekciós transzformációt* egy interaktív regisztrációs programmal lehet meghatározni (EREDMÉNYEK).
4. **AZ ÖSSZES PERFÚZIÓS VIZSGÁLAT TRANSZFORMÁCIÓJA**. Ebben a lépésben minden egyes, az elmozdulás-korrekcióval már az átlagolt vizsgálattal azonos térbeli pozíciójú képre alkalmazzuk a 2.-3. lépésekben meghatározott transzformációt.

2. Térbeli standardizálás MRI-vizsgálat felhasználásával

A hat lépésből álló szemi-automatikus folyamatba egyetlen ponton kell interaktív módon beavatkozni (EREDMÉNYEK):

1. **MRI-KÉP SZEGMENTÁLÁSA**. Az automatikus szegmentációs program segítségével az MRI-képből töröljük a nem intracraniális képelemeket (EREDMÉNYEK).
2. **MRI-KÉP STANDARDIZÁLÁSA**. A standardizálás egy módosított automatikus agyatlasz program segítségével történik, amely egy 12 paraméteres, affin transzformációt és egy 3D deformációs mezőt határoz meg. Ezek együttesen biztosítják, hogy az individuális MRI-vizsgálatok képei a lehető legjobban illeszkedjenek az MNI-templáthoz. Az eljárás az eredeti-T1 súlyozott MRI-kép mellett felhasználja a szegmentált képet is.

3. **KÉTFÁZISÚ ELMOZDULÁS-KORREKCIÓ**. Ez a lépés megegyezik az MRI-vizsgálatot nélkülöző feldolgozás azonos lépésével. A vizsgálati személy átlagolt – éppen ezért jó statisztikájú – perfúziós képét a későbbiek során nem a standardizáláshoz, hanem a MRI-PET-regisztrációhoz használjuk.
4. **AUTOMATIKUS MRI-PET-REGISZTRÁCIÓ**. A regisztráció során meghatározzuk azt a 6 paraméteres, affin transzformációt, ami az átlagolt perfúziós képet az MRI-vizsgálat képi-koordináta-rendszerébe képezi le. Referenciaképként a szegmentált MRI-képet használjuk.
5. **AZ MRI-PET-REGISZTRÁCIÓ INTERAKTÍV KORREKCIÓJA**. Interaktív program segítségével előállítjuk azt a korrekciós transzformációt, ami pontosabbá teszi az átlagolt PET-kép és az MRI-kép anatómiai illeszkedését.
6. **AZ ÖSSZES PERFÚZIÓS VIZSGÁLAT TRANSZFORMÁCIÓJA**. Ebben a lépésben minden egyes, az elmozdulás-korrekcióval már azonos térbeli pozícióba hozott vizsgálatra szekvenciálisan alkalmazzuk a 4, 5. majd a 2. lépésben meghatározott transzformációkat.

E. Az SPM-analízis

Az agyaktiválásos kísérletek populáció szintű statisztikai analízisét az SPM99-programcsomaggal végezzük. Ennek a programnak a kényelmes használatához célszerű az összes térben standardizált és szűrt vizsgálatot egy alkönyvtárban összegyűjteni. A program interaktív, azaz a számítások előtt több olyan paramétert meg kell határozni, amelyek jelentősen befolyásolják az eredményeket. Ezek közül a paraméterek közül néhányat standard módon alkalmazunk (*globális normalizáció*: ANCOVA-modell alapján, *szürkeállományi küszöb*: az átlagos voxel-érték 80%-a). Az alkalmazott lineáris modell kiválasztása vagy a korrelációs paraméterek megválasztása azonban projektenként más és más lehet.

Az analízis elvégezhető az automatikus modellillesztés (EREDMÉNYEK) segítségével is. Ebben az esetben egy *Matlab* nyelven elkészített mintaprogram átírásával a számítások egész sorozata elvégezhető. A futtatás után minden egyes számításhoz elkészül egy-egy olyan alkönyvtár, amelyikben a számítás minden paramétere, rész- és végeredménye megtalálható. Egy ilyen alkönyvtár kiválasztása után az SPM-eredmények dokumentálása vagy a modellre épülő újabb számítások interaktívan elvégezhetők.

Az eredmények dokumentálása az erre a célra kidolgozott képfúziós program segítségével történik (EREDMÉNYEK). A képfúzióhoz a vizsgált populáció átlagolt, standardizált MRI-vizsgálata és egy SPK használható.

F. Korrelációs analízis és a funkcionális kapcsolatok feltérképezése

A statisztikai analízis során kiválasztott modell-specifikáció felhasználásával előállítjuk a vizsgált változásért felelős perfúziós komponenseket tartalmazó eloszlásokat (EREDMÉNYEK). Az így előállított adathalmaz lesz a további analízis inputja.

A korrelációs analízis során minden egyes kiválasztott paraméter esetén egyetlen, a Talairach-féle koordináta-rendszerben értelmezett korrelációs paraméter eloszlást állítunk elő (EREDMÉNYEK). Ezt az eloszlást Fischer-transzformációval Student-t eloszlássá lehet konvertálni, amiből a magas korrelációjú területek egy Student-t küszöb (vagy egy ezzel azonos szignifikancia szint) beállításával kiemelhetők. Egy 3D klaszter-analízis segítségével a magas korrelációjú területek paraméterei (maximum helye és Student-t értéke, klaszter méret) egy táblázatba szerkesztve megjeleníthetők.

A funkcionális kapcsolatok feltérképezése három lépésben történik (EREDMÉNYEK). Első lépésben perfúziós komponenseket tartalmazó eloszlások felhasználásával, egy korrelációs küszöb beállítása mellett elkészítjük a 6D korrelációs eloszlást. Ezután futtatható le az a klaszter-analízis, melynek segítségével a magas korrelációjú területek kiemelhetők. Egy-egy ilyen korrelációs terület-pár kiválasztásával kijelölhetünk két olyan területet, melyekre a korrelációs analízis a fenti módon lefuttatható, azaz minden egyes régió esetében feltérképezhető az összes, azzal korreláló régió. A számítások eredményeként így összegyűjthetőek azok a régiópárok, amelyek között szoros pozitív vagy negatív korrelációjú kapcsolatot lehet feltételezni.

IV. Eredmények

Az agyaktiválásos módszert felhasználó kutatási projektek beindításához számos technikai problémát kellett megoldani, és emellett különböző szintű és komplexitású szoftverfejlesztési feladatokat is el kellett végezni. Módszertani fejlesztéseink a PET-technika teljes vertikumát érintették az adatgyűjtéstől a statisztikai analízisig. Ismertetésük sorrendje a PET-vizsgálatok és az adatok feldolgozása- kiértékelése során követett lépések logikáját követi.

A. Adatgyűjtés és rekonstrukció

Az agyaktiválásos kísérletek talán legkritikusabb része az adatgyűjtés, hiszen az itt elkövetett hibák a későbbiek során nem korrigálhatók. A költségek és az etikai szempontok egyaránt megkövetelik, hogy a vizsgálati személy számára rendkívül megterhelő, 1.5-3 órás mérési folyamatot technikai okokból soha ne kelljen megismételni.

Mivel a GE-4096 kamerával szállított informatikai rendszer az adatgyűjtéshez csak a minimálisan szükséges vezérlő szoftvereket tartalmazza, a kamera melletti technikusi- és orvosi munka szinkronizálásához, valamint a speciális adatgyűjtési feladatok ellátásához egy komplex szoftverrendszert kellett kidolgozni.

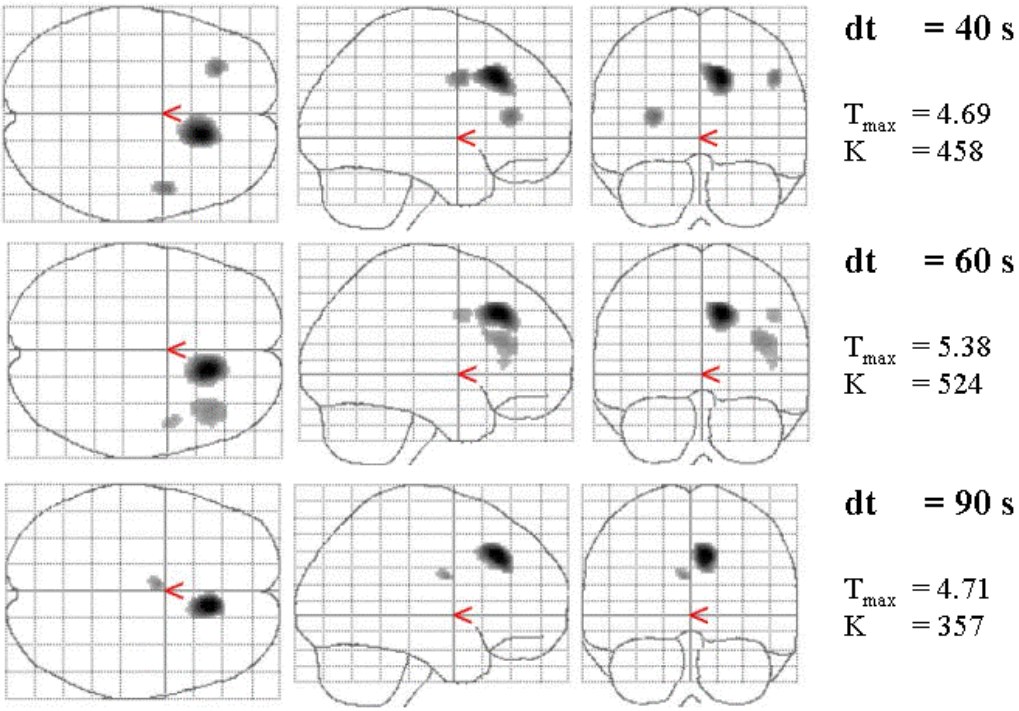
1. Dinamikus adatgyűjtési ablak alkalmazása a perfúziós vizsgálatok során

A perfúziós agyi vizsgálatok során különösen fontos az adatgyűjtés kezdetének és időtartamának helyes meghatározása. Kvantitatív vizsgálatok esetében az artériás vérvétel segítségével készített vérgörbe és egy dinamikus PET-vizsgálat elegendő az rCBF-képek előállításához. Ebben az esetben az adatgyűjtést egyszerre indítják a farmakon beadásával, a dinamikus vizsgálat pedig 2.5-3 percen keresztül tart (pl. 36x5s framek sorozata).

Az artériás vérvétel nehézségei, valamint a perfúziós vizsgálatok összehasonlító analízise (általában csak perfúzió változást keresünk) miatt kvantitatív rCBF-méréseket a gyakorlatban csak kivételes esetben alkalmaznak. Ennek alternatívája a perfúziós tracer-akkumulációs képek közötti eltérés statisztikai vizsgálata, amelyet a Fox (1989) közleménye óta világszerte alkalmaznak. Az akkumulációs képeket a legtöbb centrumban egy megfelelően időzített statikus vizsgálattal állítják elő, amelynek időrendje centrumonként

változó, általában 40s, 60s és 90s, de található olyan közlemény is (*Kanno 1991*) ami a 110s-os akkumulációs képek használatát javasolja a kedvezőbb jel/zaj viszonya miatt.

Az *általunk kidolgozott módszer* a kvantitatív és a statikus vizsgálatok előnyeit ötvözi, mert lehetővé teszi, hogy az akkumulációs képeket egy dinamikus sorozatból, tetszőleges mérési idő megválasztása mellett lehessen előállítani. A dinamikus vizsgálat képanyaga egymást követő 5 s-os mérések PET-képeit tartalmazía olyan módon, hogy az adatgyűjtést a farmakon injektálásával egyszerre indítjuk. A dinamikus sorozatból egy speciális szoftver előállítja az intracranialis képelemek átlagos időaktivitás görbéjét, amiből meghatározható az az időpont, amikor az injektált farmakon megérkezik az agyba. A dinamikus vizsgálat szinogramjait ettől az időponttól kezdve összegezzük, majd a rekonstrukciós program segítségével előállítjuk a kívánt akkumulációs képet.



4. ábra: Az ábra az auditoros kognitív tevékenység során fellépő perfúzió-növekedés SPK-it mutatja be három (40, 60 és 90 mp-es) időablak mellett. Látható, hogy optimálisnak a 60 mp-es időablak tekinthető. T_{max} a klaszteren belüli maximális Student-t értéket, K pedig a klaszter voxelben számított méretét jelöli

A módszer előnye az, hogy az összegzés minden egyes vizsgálat esetében az adott vizsgálatra jellemző időponttól indul, és az összegzési időintervallum (*mérési idő, gyűjtési idő, integrálási idő, időablak*) tetszőlegesen választható. Az összegzés

kezdeti időpontjának automatikus megkeresése elkerülhetővé teszi, hogy bármely méréstechnikai hiba okán bekövetkezett '*csúszás*' esetén (a kamera korai vagy késői indítása) a vizsgálatot ismételni kelljen, vagy utólag az analízisből ki kelljen zárni. Az időablak utólagos megválasztásával a statisztikai analízis több időablakkal is elvégezhető, azaz lehetővé válik a vizsgált stimuláció szempontjából optimális mérési idő utólagos kiválasztása (*4. ábra*).

B. A perfúziós vizsgálatok térbeli standardizálása

Az agyatlasz-programok alkalmazása során szerzett tapasztalataink szerint a PET-vizsgálatok precíz térbeli standardizálása csak T1-súlyozott MRI-vizsgálatok felhasználásával oldható meg. Erre a célra speciális gyűjtési protokoll szerint készülnek az MRI-vizsgálatok (MÓDSZER**)**. A PET-képek standardizálására kidolgozott eljárást részletesen a (MÓDSZER) fejezetben ismertettük. Az összetett képfeldolgozási feladat megoldásában több, az irodalomból ismert, kutatási célra szabadon elérhető szoftvert használunk. Az MRI-képek automatikus szegmentációja saját fejlesztésű program, hasonlóan ahhoz a keretprogramhoz, amivel az egész folyamat automatikusan futtatható. E keretprogram segítségével az automatikus és interaktív regisztrációs- és standardizációs lépéseket kombinálni is lehet. Új módszertani fejlesztésnek tekintjük *az MRI-képek automatikus szegmentációjának* megoldását.

Az individuális MRI-képet az agyi anatómia szempontjából illeszteni kell a templáthoz. Ez akkor végezhető el nagy pontossággal, ha a két képből ki lehet emelni az intrakraniális képelemeket. Az MNI-agyatlaszban a templáthoz rendelkezésre álló agymaszk[26] lehetőséget kínál arra, hogy az individuális MRI-képekből is ki lehessen emelni az agyi struktúrákat a következő négy lépésből álló protokoll szerint:

i. **AUTOMATIKUS LINEÁRIS STANDARDIZÁLÁS**. Ezzel egy individuális MRI-képhez meghatározzuk azt a 9- vagy 12 paraméteres, lineáris transzformációt**,** amelynek segítségével a kép a templáthoz illeszthető.

ii. **INTERAKTÍV KORREKCIÓ**. A cél az előző lépés pontatlanságainak a kiküszöbölése egy képfúziós és -regisztrációs program segítségével,

iii. **AZ INTRACRANIALIS KÉPELEMEK KIEMELÉSE**. Az (i) és (ii) lépések segítségével standardizált individuális MRI-képből a Talairach-rendszerben definiált

agymaszk segítségével képelemenkénti szorzással kinullázhatók (azaz eltüntethetők) az extracranialis képelemek.

iv. **NEMLINEÁRIS STANDARDIZÁLÁS**. A csak intracranialis képelemeket tartalmazó, individuális MRI-vizsgálat nemlineáris illesztése az MRI-templáthoz

Megfelelő tapasztalat és gondos végrehajtás mellett már az első két lépés is elfogadható standardizálást biztosíthat. A megmaradó pontatlanságot, elsősorban az agyfelszín közelében lévő képletek (agyburkok, agyfelszínhez közeli erek, szemizmok, csonthártya, stb.) zavaró hatása magyarázza. Ebből közvetlenül következik, hogy az így nyert standardizált képre nem illeszkedik tökéletesen a templát agymaszkja, bizonyos agyi területeket kivág, ugyanakkor nem biztosítja az extracranialis képletek teljes kirekesztését. Ezt a hibát csak úgy lehet elkerülni, ha az individuális MRI-képhez pontosan illeszkedő agymaszkot állítunk elő. Ilyen módon az intra- és extracranialis képelemek szétválasztása a standard agymaszk használata nélkül is megoldható.

Az irodalomból ismert szegmentációs eljárások (*Bezdek 1993, Clarck 1995, Haralick 1985, Pal 1993, Zijdenbos 1994*) közül az ún. multispektrális módszerek a leghatékonyabbak, amelyek a T1-, T2-súlyozott és proton-denzitás MRI-vizsgálatok együttes felhasználásával azonosítják a különböző szöveti struktúrákat. E módszerek használhatóságát nehezíti, hogy általában csak T1-súlyozott vizsgálat áll rendelkezésre. További nehézséget jelent, hogy a szegmentációs módszereket nem az intracranialis/nem-intracranialis képelemek szétválasztásához fejlesztették ki, hanem azzal a céllal, hogy segítségükkel azonosítani lehessen a szürke- és fehérállományt, valamint a cerebro-spinalis folyadékhoz, a zsírszövethez, a bőrhöz, illetve az izmokhoz és nyálkahártyához tartozó képelemeket. Ezért tűztük ki célul egy olyan, teljesen automatikus algoritmus kidolgozását, amellyel kiemelhetők a T1-súlyozott képekből az intracranialis képelemek, és így a vizsgálatok standardizálása az (i)-(iv) lépésekkel összehasonlítva, egyszerűbb módon is elvégezhető.

[26] agymaszk: olyan adathalmaz, amelyben az agyszövethez tartozó képelemekhez 1-es számértéket, az egyéb képelemekhez pedig 0 értéket rendelnek.

1. Szegmentációs módszer kidolgozása a T1-súlyozott MRI-vizsgálatok standardizálásának optimalizálásához

A szegmentációs algoritmus kidolgozásához 23 egészséges vizsgálati személy (életkor 20-45 év) T1-súlyozott MRI-vizsgálatát használtuk fel. A vizsgálati protokollokat a **(**MÓDSZER**)** fejezetben részletesen leírtuk. A kidolgozott automatikus szegmentációs algoritmus négy fő lépésből áll:

1. **ZAJSZŰRÉS**. Segítségével ki lehet szűrni a kiugróan magas és alacsony intenzitású képelemeket. Ennek során elsősorban az agyfelszín melletti erekhez rendelhető, nagy intenzitású képelemek zavaró hatását kell megszüntetni.
2. **INHOMOGENITÁS KORREKCIÓ**. Ez a korrekció ahhoz szükséges, hogy a térbeli pozíciótól függő jelintenzitás-torzulást az MRI-képalkotó eszközök tipikus hibáját kompenzálni lehessen. Ehhez a montreali szoftvercsomag megfelelő programjait (*Sled 1998*) használjuk,
3. **FEHÉRÁLLOMÁNY-MASZK ELŐÁLLÍTÁSA**. Az 1) és 2) lépések szerint korrigált MRI-képanyag felhasználásával előállítható egy intenzitás-gyakoriság eloszlás (hisztogram), amelyből megbecsülhető egy olyan küszöbérték (I_{wm}) amely elválasztja egymástól a szürke- és fehér állomány képpontjaihoz rendelhető intenzitás tartományokat (*Chang 1995*). A küszöbérték és az MRI-kép segítségével előállítható a fehérállomány-maszk (*5. ábra A-panel*), amelyben az 1 értéket lehet hozzárendelni az I_{wm}-től nagyobb és 0 értéket az ettől kisebb intenzitású képelemekhez. A fehérállomány-maszk kialakítása két lépésben történik:
   a. Minden képelemhez hozzárendeljük az intenzitástól függő 0 vagy 1-es értéket. Az így nyert adathalmazban azonban a fehérállomány mellett megjelennek a magas jelintenzitású, agyon kívüli képletek (erek, inak és idegek) is.
   b. Bináris matematikai morfológiai algoritmusok (*Harlick 1987*) segítségével kiemeljük a legnagyobb, összefüggő 3D adathalmazt, úgy, hogy az ezen kívül található 1-es értékű képelemeket kinullázzuk.
4. **A FEHÉRÁLLOMÁNY-MASZK FOKOZATOS BŐVÍTÉSE**. Ez egy olyan iteratív régió-növelési algoritmus, amely a 3.) lépésben előállított fehérállomány-maszkot több cikluson át addig növeli az agy legvalószínűbb felszínéig (*5. ábra B-és C-panelek*), amíg a legutolsó ciklusban bekövetkező növekedés mértéke (a

maszkhoz adott 1-es értékű voxelek száma) nagyobb, mint egy, az algoritmus indításakor megadott szám (általában 100). Egy iterációs lépés három részből áll:

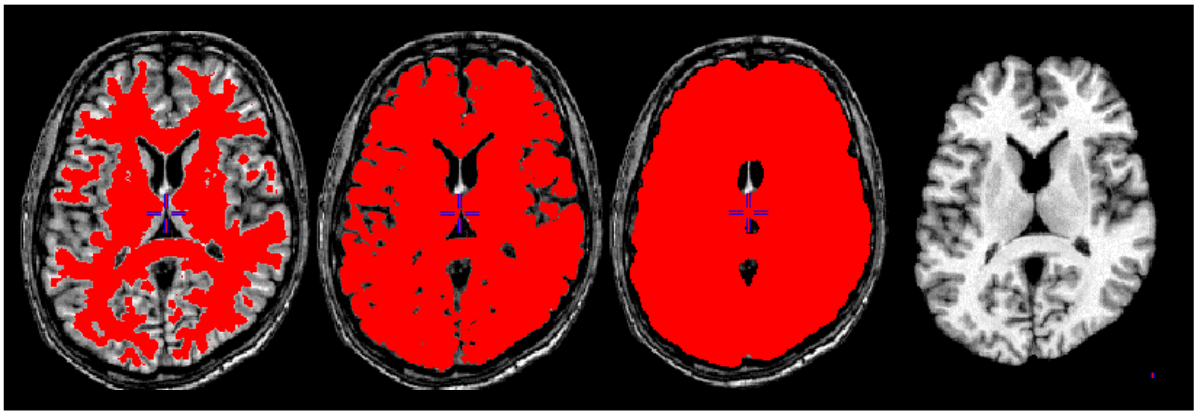
a. 3D dilációs operátor, segítségével megnöveljük a fehérállomány-maszkot.
b. A maszkhoz újonnan hozzáadott minden új (1-es értékű) képelemhez meghatározunk egy D paraméter értéket. A D számítása az eredeti MRI-kép alapján történik, és annak az útnak a hosszát jelenti, amelyen az adott pont 10 mm sugarú környezetében található minimális intenzitású képelem a legnagyobb intenzitás-változású lépésekkel elérhető.
c. Abban az esetben ha a $D < D_0$ (ahol D_0 az algoritmus egy paramétere) a képelem értékét 1-ről 0-ra változtatjuk. A D paraméter alapján történő képelem-kiválasztást *anizotrópikus lokális szűrőnek* nevezzük. Anizotrópikus, mert irány és helyfüggő, és lokális, mert értékét a vizsgált képpont közvetlen környezete határozza meg.

Könnyű belátni, hogy a fehérállomány-maszk növelésével a 4a) lépésben egyre több olyan képelem is belekerül az inkrementált régióba, ami már a szürkeállományhoz tartozik. A D_0 küszöb alkalmas megválasztása azonban kizárja, hogy az alacsony intenzitású képelemek a 4.c) lépés után a megnövelt maszkhoz továbbra is hozzátartozzanak. Amint a maszk 3D felszíne közeledik az agyfelszínhez, a 4.c) lépésben egyre több képelem esik ki, és így a képelem-szám egy cikluson belüli növekedésének mértéke 100 képelem alá csökken, ami az iteráció végét jelenti.

A szegmentációs algoritmus egyes lépéseiben fuzzy entrópia alapú hisztogram-analízist (1. és 3.), anizotrópikus lokális szűréseket (4.), valamint háromdimenziós bináris morfológiai operátorokat (3.b, 4.a, 4.d) alkalmaztunk. Az algoritmusok egy részét úgy implementáltuk az irodalomban ismertetett módszerek felhasználásával, hogy ezeket saját szoftverfejlesztéssel módosítottuk. *Az anizotrópikus filterek alkalmazása metodikai szempontból saját eredménynek számít.* A szegmentációs programcsomag a montreali programokkal input/output szempontból kompatibilis és Linux operációs-rendszer alatt futtatható.

A fejlesztés során a szegmentációs lépések ellenőrzése, a paraméterek optimalizálása, valamint a szegmentáció pontosságának vizuális ellenőrzése képfúziós program segítségével történt (*6. ábra*). A maszkok illeszkedésének jóságát kvantitatív módszerrel csak akkor lehet igazolni, ha az előállított maszkot

össze tudjuk hasonlítani egy *„valódi agymaszkkal”*. Ilyet azonban csak manuális szegmentációval lehet elkészíteni, ami rendkívül időigényes feladat. Ezért mi a validáláshoz egyszerűbb megoldást választottunk: egy saját fejlesztésű, képfúzió alapú ROI-rajzoló program segítségével minden MRI-kép három ortogonális metszetén berajzoltuk az agyfelszínt jelentő körvonalakat, és a számszerű összehasonlítást csupán ezen a három metszeten végeztük el (*7. ábra*). Minden esetben az (i)-ben leírt módon standardizált MRI-képen a Talairach-féle koordináta-rendszer x=10mm, y=10mm, z=10mm koordinátájú pontja által meghatározott, három ortogonális metszetet (axiális, sagittalis és coronalis) használtuk. Ezzel a módszerrel meghatározható a valódi maszk és az MNI-templát agymaszkja közötti, valamint a valódi maszk és az általunk előállított maszk közötti eltérés. *Ezen eltérések összehasonlításával igazolható, hogy a kidolgozott szegmentációs módszer segítségével a lineárisan standardizált MRI-képekből az intracranialis képelemek kiemelése pontosabban elvégezhető mintha az MNI-templát maszkját használnánk (1. táblázat).*



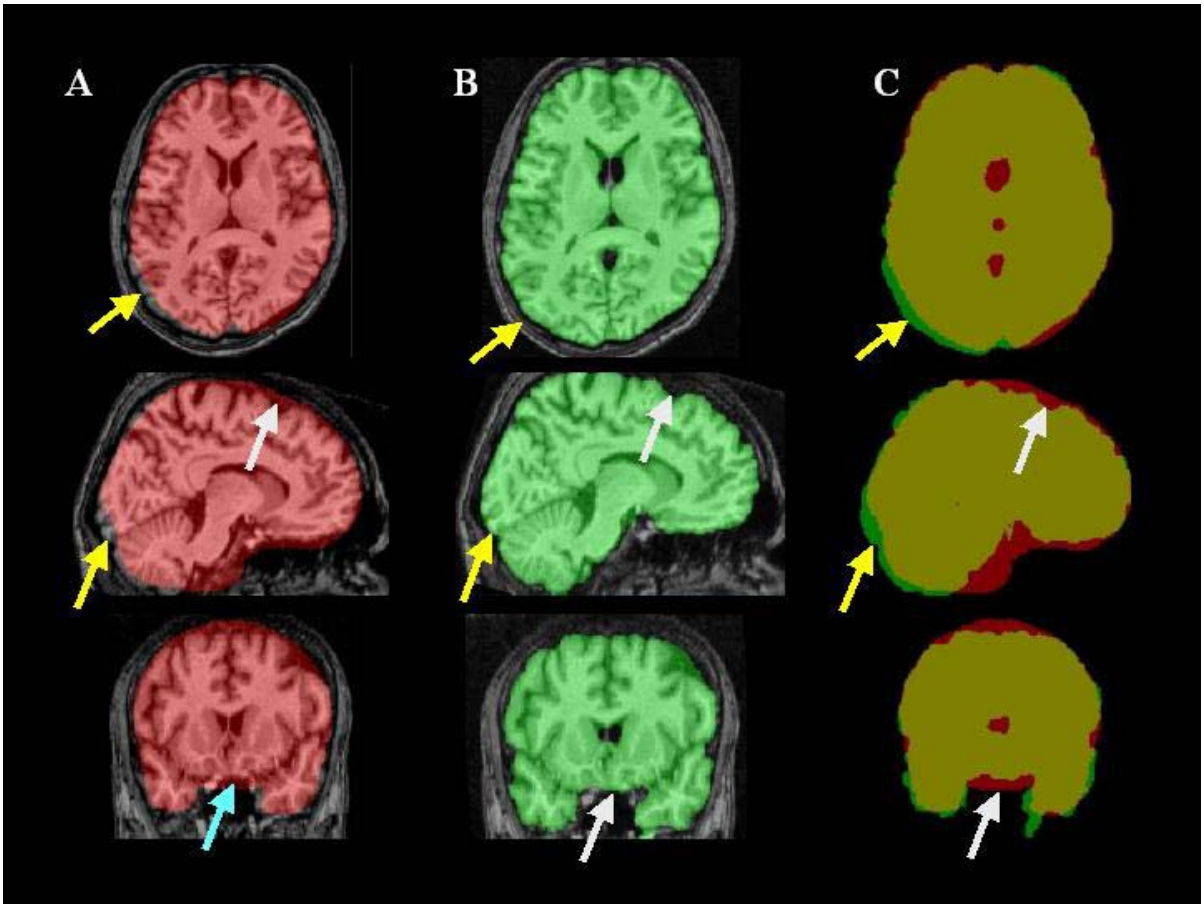
A **B** **C** **D**

5. ábra: Az ábra a szegmentációs folyamat fontosabb lépéseit mutatja be egy individuális 3D MRI-adathalmaz egyetlen axiális metszetén. Az A-panel a hisztogram alapján meghatározott fehérállományi küszöbérték segítségével kialakított szürkeállományi maszkot szemlélteti az eredeti MRI-képre szuperponálva. A B-panel a maszk növelésének egy közbenső fázisát, a C-panel pedig a végleges agy-maszkot ábrázolja. A D-panelen a maszk segítségével kiemelt intracranialis képelemek láthatók

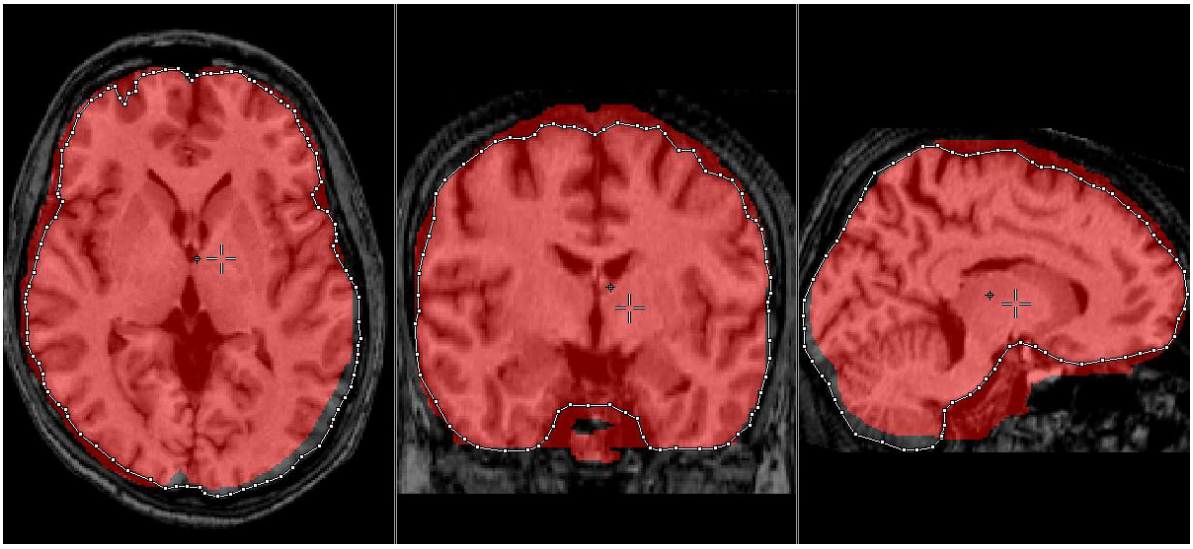
A vizsgálatokba bevont 23 egészséges önkéntes MRI-képeinek az automatikus szegmentációs protokollt felhasználó standardizálása után elkészítettük a populáció T1-súlyozott MRI-, majd az [^{15}O]-butanollal készített perfúziós átlagképeit (*8. ábra*).

	Képelemek száma
MNI-templát – valódi maszk	3252 ± 262
Szegmentációval előállított maszk - valódi maszk	318 ± 83

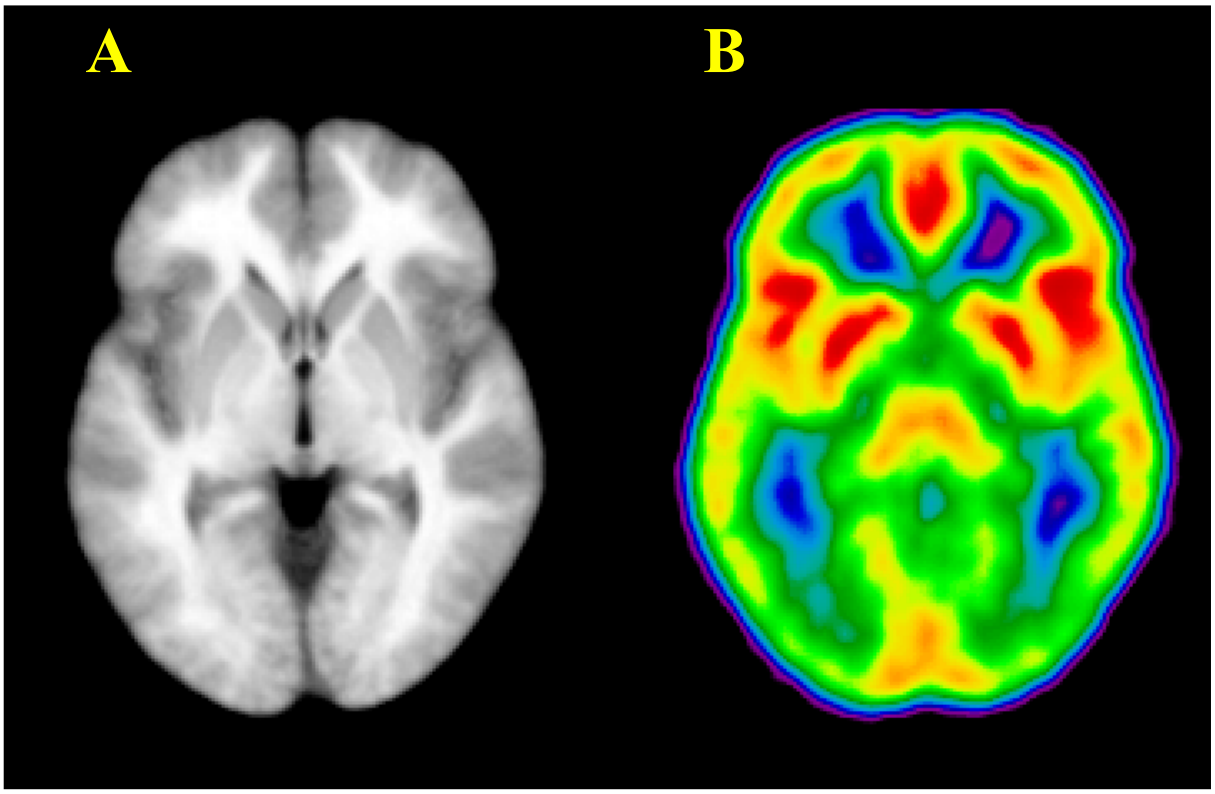
1. táblázat: Az MNI-templát alapú maszk, és a szegmentációs módszerrel előállított maszk eltérése a manuális szegmentációval előállított maszktól 23 MRI-vizsgálat képanyaga alapján



6. ábra: Az A-panel az MNI-templát agymaszkjának, a B-panel pedig a saját módszerrel előállított agymaszknak egy individuális MRI-képre történő illeszkedését szemlélteti. A C-panelen a két maszk közötti különbségek láthatók (sárga a közös metszet)



7. ábra: Az ábrán az MNI-templát agymaszkja és egy standardizált, individuális MRI-kép fúzionált megjelenítése látható. A maszk 1-es értékű képelemeit piros színnel jelöltük. Az ábra szemlélteti a numerikus számításokhoz használt, a három ortogonális metszetre kézzel berajzolt agykontúrokat is



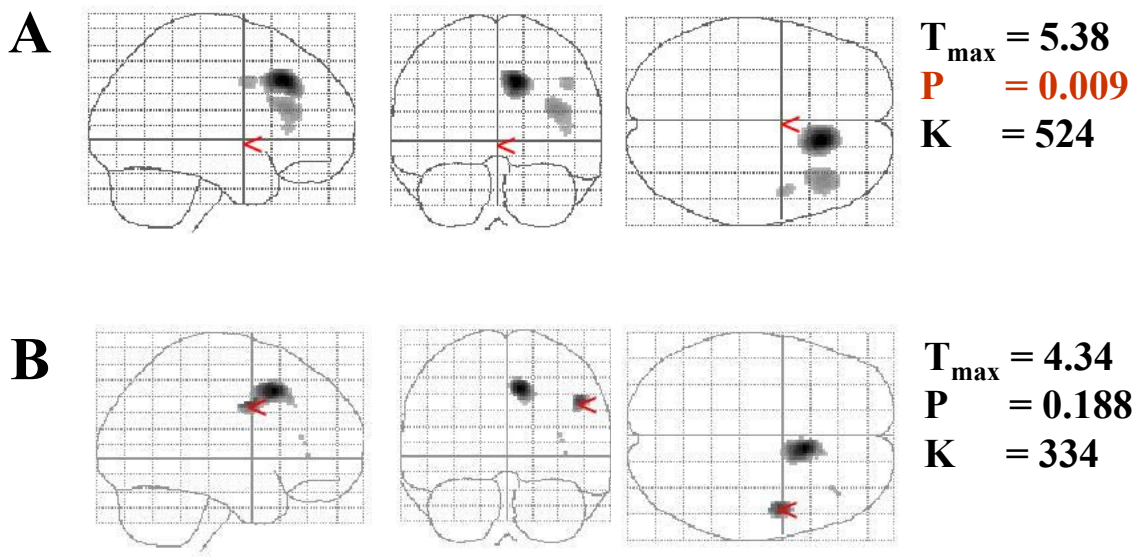
8. ábra: Az ábra a 23 fős populáció T1-súlyozott MRI- (A) és [O15]-butanol (B) vizsgálataiból készített átlagképek axiális metszeteit mutatja be a Talairach-féle koordináta-rendszer z = 0 síkjában

2. Interaktív és automatikus regisztrációs módszerek integrálása

Az automatikus szegmentációval kiegészített regisztrációs programcsomag lehetővé teszi az individuális, T1-súlyozott MRI-képek és ezen keresztül a koponya PET-vizsgálatok képi anyagának teljesen automatikus térbeli standardizálását. Ez azonban csak abban az esetben végezhető el precízen, ha minimalizálni lehet az MRI-PET-regisztráció hibáját. A szegmentációs folyamat eredményeként előállított, csak az intracranialis képelemeket tartalmazó, T1-súlyozott MRI-képek felhasználása az automatikus MRI-PET-regisztráció szempontjából optimálisnak tekinthető. Erre a célra az MNI megfelelő programjai (*minctracc, nlfit*), valamint az Autamated Image Registration (AIR) programcsomag egyaránt használható. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy ez a regisztrációs lépés nem minden esetben ad megfelelő eredményt. Ennek oka elsősorban a GE-4096 kamera limitált axiális látótere, valamint azok a nem agyi perfúziós képletek (szem, nyálkahártya, agyhártya) jelenléte, amelyek az automatizált folyamatban szükségszerűen jelenlévő optimalizálási algoritmus számára zavaróak. Ezért a PET-képek standardizálási folyamatába ezen a ponton be kell illeszteni egy interaktív lépést. Erre a célra felhasználható az MNI *register* programja, vagy a saját fejlesztésű BrainCAD programunk. Ezek segítségével az MRI-PET-regisztrációt a *belső landmark pontok módszerével* korrigálni lehet.

Fejlesztéseink fontos eredménye, hogy interaktív lépésre a PET-vizsgálatok képanyagainak standardizálása során csak az MRI-PET-regisztráció pontosítása miatt van szükség. E regisztráció ugyanis csak egy viszonylag egyszerű, 6 paraméteres (merev-test) transzformáció meghatározását jelenti, ami lényegesen kisebb hibával és időráfordítással jár, mintha a korrekciót a térbeli standardizálás valamelyik lépése esetén kellene elvégezni. Ekkor ugyanis a transzformáció meghatározása során skálázást és deformációt is alkalmazni kell, ami csak akkor végezhető el precízen, ha az anatómiailag azonos pontokat kis hibával határozzuk meg. Ez a PET-képek rossz térbeli felbontása miatt időigényes, szakértelmet igénylő feladat, és az eredmény jelentős mértékben függ a felhasználó tapasztaltságától és igényességétől.

A *9. ábrán* két SPM-analízis eredménye látható. A két feldolgozás csak a PET-képek térbeli standardizálásának módszerében különbözött egymástól: az első esetben az MRI-szegmentációs eljárás segítségével optimalizált módszerünket alkalmaztuk. A második esetben az SPM99 belső automatikus módszerét használtuk.



9. ábra: Az ábrán az auditoros kognitív tevékenység során jelentkező perfúzió-növekedés SPM-analízisének kétféle eredménye látható. Az első esetben (A-panel) a PET-képek térbeli standardizációja az MRI-képek szegmentációval módosított, precíz eljárással, a második esetben (B-panelen) pedig a hagyományos módszerrel történt. A T_{max} az aktivációs mintázat maximumának Student-t értékét, P az ehhez tartozó korrigált valószínűséget, K pedig a $p<0,001$ (nem korrigált valószínűségi) küszöb mellett számított klasztermeretet jelenti. A két mintázat közötti jelentős különbség az, hogy csak az első változat esetében esik a maximális Student-t érték a korrigált $p<0,05$ alá

C. Szoftverfejlesztések a statisztikai analízis témakörben

A parametrikus statisztikai képfeldolgozáshoz használt SPM99 egy népszerű, világszerte sok laboratóriumban használt statisztikai programcsomag. Az SPM99 interaktív program, azaz a számítások előtt a felhasználói felület menürendszerének segítségével kell meghatároznunk a statisztikai analízis bemeneti fájljait és az alkalmazott statisztikai modell paramétereit.

Fejlesztéseink egyik célja az volt, hogy az interaktív lépések helyett a statisztikai számításokat egy matlab nyelven megírt programkód segítségével lehessen elvégezni. Ennek egyik előnye, hogy a próbálkozások során, amikor csak a számítások egy-egy paraméterét változtatjuk, nem kell minden adatot újra és újra begépelni, hiszen elég csak a programkód megfelelő részletét megváltoztatni. Ezzel az SPM99 kényelmesebb használata mellett egy új módszer, a *modell-illesztés* is elérhetővé vált számunkra.

Módszert dolgoztunk ki a képelemenként végezhető korrelációs analízisre, valamint a különböző kérgi területek funkcionális kapcsolatainak feltérképezésére is.

1. Modell-illesztés

A funkcionális PET- és MRI-vizsgálatok képanyagának analíziséhez az SPM99-programcsomag a statisztikai feldolgozások egyik hatékony eszközét, az *általános lineáris regressziós modellt* használja. A módszertani áttekintésben már ismertetett, Friston-féle ANCOVA-modell használatával egy vizsgálati személy esetében az egyes voxelekhez tartozó (Y) perfúziót is leíró lineáris egyenletrendszer így írható fel:

(5) $$Y_{ij} = \mu_i + \xi_i \cdot \left(gCBF_j - \overline{gCBF}\right) + \varepsilon_{ij}$$

Az i index a voxeleket, a j index pedig a perfúziós mérést azonosítja. Az i szerepe egyértelmű, a j azonban tovább „bontható", mert az egyes méréseket a funkcionális állapot (referencia, teszt) és a vizsgálati személyek szerint is célszerű megkülönböztetni. Az (5) egyenletben ε az Y perfúziós értéket torzító hiba, ξ a globális perfúzió változással kapcsolatos additív tag (*global effect*) ismeretlen komponense, μ pedig az ettől független perfúzió-értéket reprezentálja. Ez utóbbi tagot a további zavaró- vagy megfigyelt perfúziós hatások modellezhetősége miatt célszerű tovább bontani:

(6) $$Y_{scrv} = \alpha_{cv} + \beta_{sv} + \gamma_{scrv} + \xi_{scrv} \cdot \left(gCBF_{scrv} - \overline{gCBF}\right) + \varepsilon_{scrv}$$

Az indexek ilyen jellegű használatát a különböző mérések (s:*subject*, c:*condition*, r:*replication*) és a *voxel* (v) azonosítása miatt kell bevezetni. Az egyenlet jobb oldalán szereplő perfúziós komponensek három csoportba sorolhatók: az α az analizálandó hatásokat (*condition effect*), a β a személy-specifikus perfúziós komponenseket (*subject effect),* a *ξ* pedig a globális perfúzió-változást leíró komponenst *(global effect*) jelöli. A γ egy opcionális paraméter: segítségével az analízis során figyelembe lehet venni valamely mért, vagy ismert adattal (pl. EEG amplitúdó, valamilyen drog jelenléte stb.) összefüggő perfúziós komponenst. A modell-választás a (6) egyenlet jobb oldalán szereplő együtthatók kiválasztását és a mérésektől, ill. személyektől való függőségük megválasztását jelenti. Pl, ha nincs semmilyen mért paraméter, ami a modellben felhasználható lenne, akkor a γ tag elhagyható:

(7) $$Y_{scrv} = \alpha_{cv} + \beta_{sv} + \xi_{scrv} \cdot \left(gCBF_{scrv} - \overline{gCBF}\right) + \varepsilon_{scrv}$$

Választhatunk olyan modellt is, amelyben a személy-specifikus perfúziós komponenseket nem vesszük figyelembe, azaz feltételezzük, hogy a mért

perfúziós érték csak a globális perfúzió változásának és egy feladat-specifikus komponensnek a szuperpozíciója:

(9) $$Y_{scrv} = \alpha_{cv} + \xi_{scrv} \cdot \left(gCBF_{scrv} - \overline{gCBF}\right) + \varepsilon_{scrv}$$

A perfúziós modellek variabilitását a ξ komponens megválasztásának több különböző módja is növeli. A globális perfúzió-változás lokális hatását tekinthetjük kizárólag helyfüggőnek (ξ_v), de modellezhetjük úgy is, hogy értéke függ a személytől (ξ_{sv}), a funkcionális állapottól (ξ_{scv}) vagy akár úgy, hogy értéke mérésenként változhat (ξ_{scrv}).

A kísérleti személyenként, minden funkcionális állapotban, minden mérés esetére felírt perfúziós egyenletek egy túlhatározott lineáris egyenletrendszert alkotnak. Az SPM99 használata során a felhasználónak döntenie kell arról, hogy a a statisztikus paramétereket tartalmazó képek (SPK-k) előállításához milyen perfúziós-modellt választ. A kiválasztott modell által meghatározott egyenletrendszer[27] együtthatóit az SPM99 egy ú.n. *design mátrixban* tárolja, amit az eredménylapon vizuális formában meg is jelenít (*10. ábra*). Az analízis következő lépése az együtthatók becslése, azaz az egyenletrendszer megoldása. Ezután következik a *korrigált perfúziós* értékek meghatározása:

(10) $$P_{scrv} = Y_{scrv} - \left[\beta_{sv} + \xi_{scrv} \cdot \left(gCBF_{scrv} - \overline{gCBF}\right)\right]$$

A korrekció ebben az esetben arra utal, hogy a későbbi analízis során mért adatok helyett olyan perfúziós értékekkel számolunk, amelyek már nem tartalmazzák a zavaró hatásokat (pl. a globális perfúzió-változásának lokális hatását, vagy a vizsgálati személyre jellemző perfúzió-változásokat). Az SPK-k előállítása során, a képelemenként meghatározott Student-t paraméter kiszámításánál már csak a P korrigált perfúziós értékeket használjuk.

Egy agyaktiválásos kísérletsorozat adatainak statisztikai feldolgozása során azonban célszerű több modellt is kipróbálni. Más modellt jelent, pl, ha a globális perfúzió értékét vizsgálati személyenként vagy az összes személy összes mérése alapján becsüljük meg. Szintén más modellt kell választani akkor, ha a lokális perfúzió értékét személy-specifikus vagy csoport-specifikus komponensektől tesszük függővé vagy, ha ezeket a hatásokat egyáltalán nem akarjuk figyelembe venni. Még összetettebb a feladat, ha az analízis során csoport-összehasonlítást kell megoldani. Mivel az SPM99-ben a modell-specifikáció csak interaktív módon

[27] Az egyenletrendszer 10^5 nagyságrendben tartalmaz egyenleteket, hiszen minden személy minden mérésének minden szürkeállománybeli képeleméhez tartozik egy egyenlet.

történhet, a megfelelő modell kiválasztása meglehetősen időigényes feladat. Különösen igaz ez abban az esetben, ha az analízist több modell használatával is el akarjuk végezni (*10. ábra*). Az irodalomban nincs utalás arra, hogy egy vizsgálattípus esetében melyik a legoptimálisabb modell, azaz a modellválasztás az analízist végző személy feladata.

A modellválasztás megnöveli a statisztikai analízis végrehajtása lehetséges módozatainak számát. Ehhez hozzájárulhat még néhány olyan paraméter, amely a perfúziós vizsgálatok előkészítése során különböző módon választható meg . Ilyen pl. a szinogramok integrálási időablaka (akkumulációs idő), a rekonstrukciós paraméterek, a térbeli szűrés és illesztés paraméterei. E paraméterek változtatásával egy nyers perfúziós adathalmazból több olyan térben standardizált adathalmaz is előállítható, amellyel a statisztikai analízis elvégezhető. Összefoglalva: az SPM99-program használatát jelentősen megkönnyíti egy olyan szoftvercsomag, amely programozott módon teszi lehetővé az analizálandó adathalmaz kiválasztását, a modell-paraméterek beállítását, valamint az SPM99-program futtatását. Egy projekt esetén a *modellillesztés* azt jelenti, hogy az ugyanazon perfúziós mérések felhasználásával több különböző módon futtatott SPM-analízis eredményeit összehasonlítva kiválasztjuk a legoptimálisabb időablakot, a megfelelő térbeli szűrést és ezt követően az SPM-modellt.

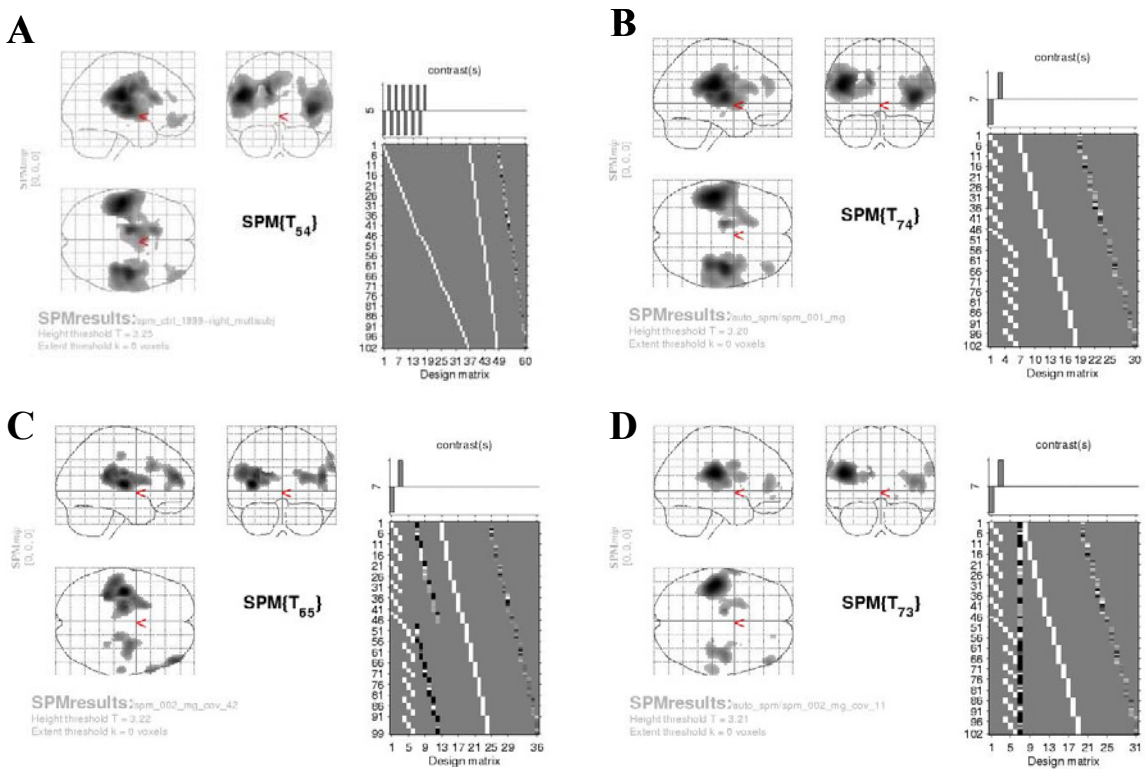
2. Korrelációs analízis és a funkcionális kapcsolatok analízise

Az általános lineáris modell használata miatt az SPM99 segítségével a statisztikai képfeldolgozás több lépésben végezhető el (modell-specifikáció, a lineáris együtthatók becslése, a statisztikai parametrikus képek előállítása, és végül a szignifikáns perfúzió-változást mutató területek kiemelése, anatómiai azonosítása). Ez a tagolás lehetővé teszi, hogy a (10) egyenlet alapján meghatározott *korrigált perfúziós* (P) értékeket olyan számításokhoz is fel használjuk, amelyekre az SPM99 programcsomag nem ad lehetőséget. Egy megfelelő algoritmus segítségével az SPM99 belső adatreprezentációja szerint tárolt P adatok olyan képekké alakíthatók (P-képek), melyeknek a képelemei már a standard Talairach-féle koordináta-rendszer alapján azonosíthatók[28].

Az egyik lehetőség a P-képek felhasználására a képelemszintű ***korrelációs analízis***. Ebben az esetben képelemenként állítjuk elő *a korrigált perfúziós komponensek* és valamely, - mérésenként meghatározott - *paraméter* közötti

[28] Ennek feltétele az, hogy az SPM-analízis standardizált képek felhasználásával induljon.

korrelációs együtthatót. Egy képpontban az együttható meghatározásához két adathalmazra van szükség: a korrigált perfúziós értékekre az adott pontban minden személy minden P-képe alapján (P_i), és egy olyan mért, vagy ismert adatra, ami az adott méréshez közvetlenül hozzárendelhető (Q_i). A kiszámított együttható lehet a Pearson-féle $R(P_i, Q_i)$ korrelációs paraméter, vagy lehet más, két adathalmaz lineáris vagy nem-lineáris összefüggését jellemző paraméter. Az i index értékeit ebben a számításban a Q vizsgálandó paraméter számossága határozza meg (pl. nem minden mérés alatt lehet egy P300-amplitúdót meghatározni). Az esetleges korrelációs összefüggést a Pearson-féle korrelációs együttható segítségével célszerű vizsgálni, mert az ehhez szükséges számítási kapacitás egy átlagos gépen elérhető, és a képelemenként meghatározott R-érték a vizsgált paraméter és a korrigált perfúzió közötti lineáris összefüggésről ad információt.



10. ábra: Az ábrán jobb oldali, hideg vizes kalorikus provokáció hatására jelentkező, négy, különböző perfúziós modell használatával számított perfúziónövekedés látható. Az A-panel egy olyan modell alapján számolt SPK-t mutat be, amelyben feltételeztük, hogy az alkalmazott stimuláció hatása személyről-személyre változik. A B-panelen ezzel szemben azt modelleztük, hogy a kalorikus provokáció személyenként ugyanolyan hatást vált ki. A C- és D-panel két olyan számítást mutat be, amelyekben a vizsgálati személyekre jellemző (a provokáció hatására jelentkező) nystagmus átlagos frekvenciáját is beépítettük modellekbe. A négy panel bemutatja az SPM99 jellegzetes eredménylapjait is: a bal oldalon a Talairach-féle standard agy kontúrjaira vetített aktivációs mintázat, a jobb oldalon pedig a perfúziós egyenletrendszer együtthatóinak (*design mátrix*) grafikus mintázata látható

A számítás egy $R^Q(x,y,z)$ 3D eloszlás (R^Q-kép) létrehozását jelenti (a Q index a vizsgált paramétert jelöli). Ebben az eloszlásban egy megfelelően megválasztott R_0 küszöb segítségével kiemelhetők a magas korrelációjú területek. Az R_0 küszöb megválasztása általában önkényes, ezért célszerű a korreláció vizsgálatnál is statisztikai módszert alkalmazni. Az R-értékek ú.n. Fischer-transzformációval Student-t értékké alakíthatók. Ha ezt képelemenként elvégezzük, akkor ismét egy olyan SPK-t kapunk, amelynek az analízise során felhasználható az a korrigált valószínűségi küszöb (Irodalmi áttekintés), amelynek segítségével kiemelhetők az $R^Q(x,y,z)$ eloszlásból a valóban lineáris korrelációjú területek.

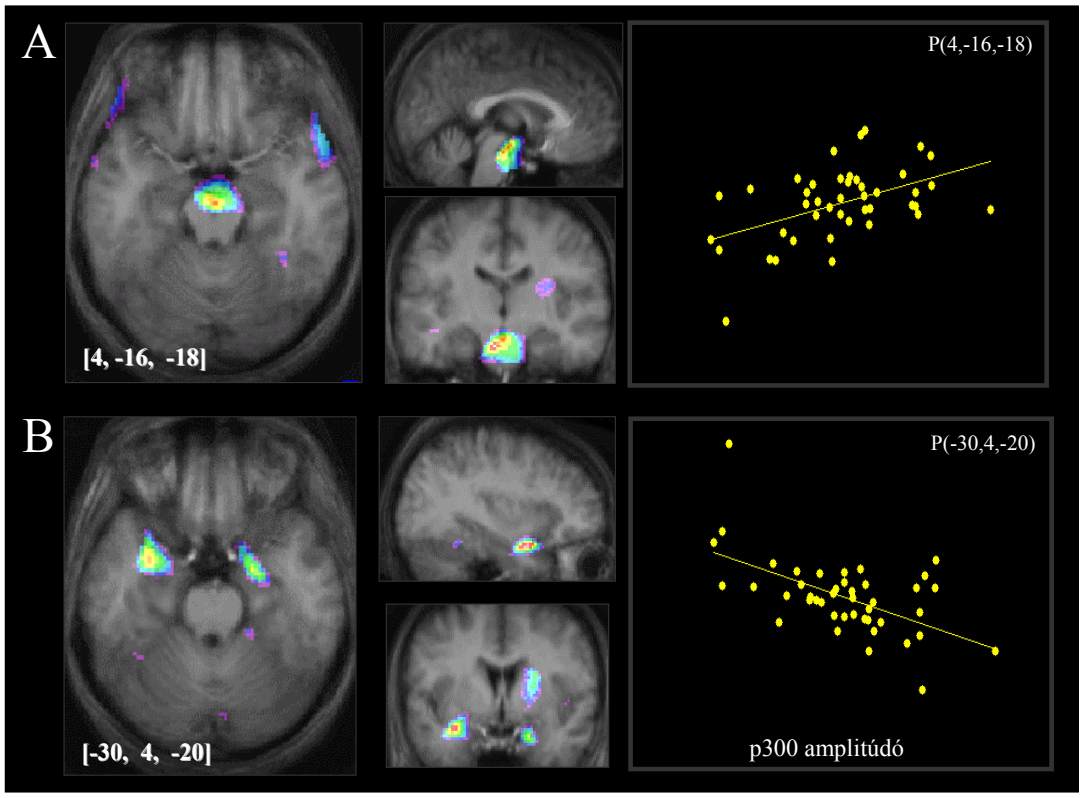
Az általunk kidolgozott, részben az SPM99-programra épülő képelem-szintű korrelációs analízis lépései (*a saját fejlesztéseket alkalmazó lépéseket dőlt betűvel jelöltük*):

- Perfúziós vizsgálatok előkészítése az SPM-analízishez,
- Perfúziós-modell kialakítása az SPM99-program segítségével,
- A perfúziós-modell együtthatóinak becslése az SPM99-program alkalmazásával,
- *P-képek előállítása,*
- *R^Q-kép előállítása egy Q-paraméter sorozat, és e sorozat elemeihez hozzárendelhető P-képsorozat felhasználásával,*
- *SPK előállítása az R^Q-képből Fisher-transzformáció segítségével,*
- Az SPK értelmezése a korrigált valószínűségi küszöb felhasználásával.

A képelemenként végzett korrelációs analízis során használt Q paraméterként megválaszthatjuk a P-képsorozat egy pontjában (x_0, y_0, z_0) kiszámított korrigált perfúziós értékeket is. Ekkor az előzőekben leírt módszer segítségével a számítások eredményeként kimutathatók mindazon agyi régiók, amelyekben a korrigált perfúziós értékek és az (x_0, y_0, z_0) referenciapont hasonló értékei között szoros a korreláció, azaz a referenciaponttal *funkcionális kapcsolatban*[29] állnak. Amennyiben a referenciapontot a szürkeállomány minden egyes pontján végigfuttatjuk, lehetőségünk nyílik egy olyan módszer kidolgozására, amelynek

[29] A funkcionális kapcsolat helyett pontosabb elnevezés a 'perfúziós kapcsolat', hiszen a számítások közvetlenül csak a perfúziós mérési adatok közötti korreláció kimutatására alkalmasak.

segítségével egy vizsgált funkcionális állapotban minden funkcionális kapcsolat feltérképezhető.



11. ábra: Az ábra az auditoros kognitív tevékenység során mért P300 amplitúdó és a korrigált perfúziós értékek közötti korrelációs képeket mutatja be. Az A-panelen a pozitív, a B-panelen pedig a negatív korrelációs maximumok helyei és az adott pontban, a számítások alapjául szolgáló (P,P300-amplitúdó) adatok és a közöttük fennálló lineáris függvénykapcsolat látható

A felvázolt elv alapján végzett analízis egyetlen kritikus pontja a magas számítás- és adattárolási kapacitásigény. Ezért egy olyan módszert dolgoztunk ki, melynek segítségével a számítások két fázisra bonthatók. Az alapgondolat az, hogy kiszámítjuk minden lehetséges képpont-pár között az R lineáris korrelációs együtthatót, de csak azokat az értékeket tároljuk, melyeknek az abszolút értéke egy előre meghatározott küszöbértéktől (R_0) nagyobb (első fázis). Az így előállított R-értékeket úgy is kezelhetjük, hogy azok két pont térbeli koordinátáitól függenek: $R(x_1, y_1, z_1, x_2, y_2, z_2)$, azaz egy agyaktiválásos méréssorozat adathalmazából előállítható egy hat dimenziós (6D) *korrelációs mező*. Ebben a korrelációs mezőben egy megfelelően kidolgozott algoritmussal azonosítani lehet az összes 6D klasztert (második fázis). A klaszteranalízis eredményeként kiemelt 6D területek jelentik azokat a régiókat, melyeknek a segítségével a funkcionális kapcsolatban álló agyi struktúrák meghatározhatók. Egy 6D klaszter olyan pontpár-sorozatnak tekinthető, amelynek minden eleme két, egymással szoros korrelációban lévő

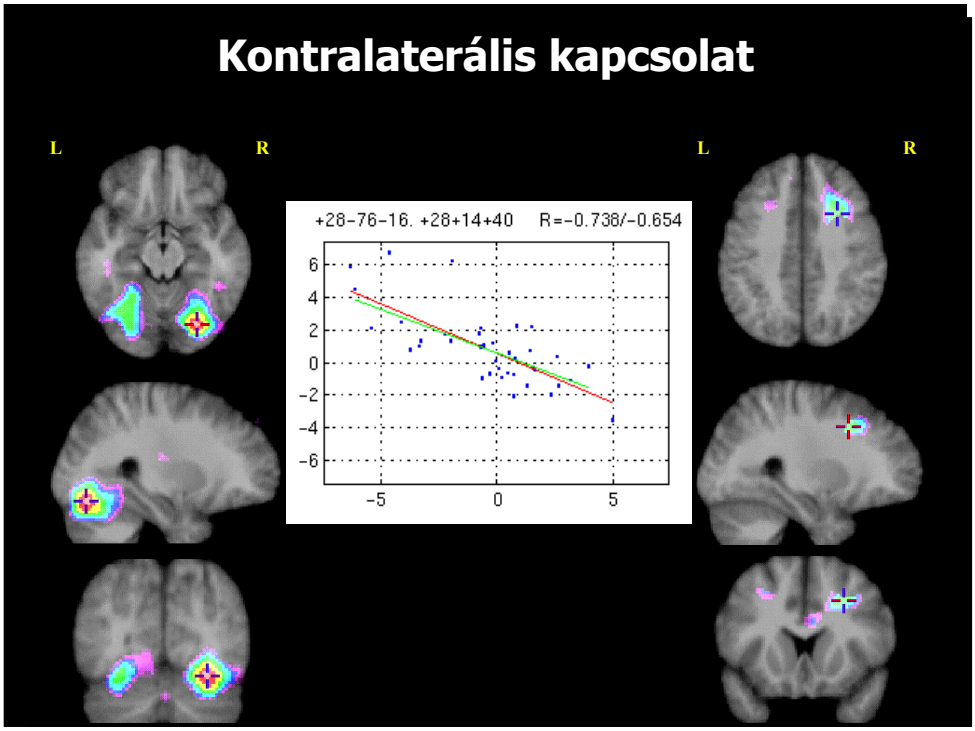
pontot jelöl. Ha ezeket a pontpárokat szétválasztjuk (azaz elkészítjük a 6D klaszter 3D vetületeit), akkor meghatározható minimum két, de általában több egymással funkcionális kapcsolatban álló régió (harmadik fázis). Másként megfogalmazva: ha az így kiemelt 3D régiók bármelyikében kijelölünk egy pontot, akkor biztosan létezik még egy olyan pont valamelyik (az előzővel nem azonos) 3D régióban, amely az előző ponttal szoros korrelációban van, hiszen a két pont között kiszámított R-érték biztosan nagyobb mint R_0.

Az eredmények könnyebb értelmezhetősége érdekében a meghatározott régiók mindegyikéhez elkészíthető egy olyan 3D R-eloszlás, amely az adott régióval korreláló területeket tartalmazza. Ezen az eloszláson lefuttatható egy további 3D klaszteranalízis, aminek eredményeként feltérképezhető az összes, a vizsgált régióval szoros korrelációban álló terület. Az R-képek, - a korrelációs analízishez hasonlóan, - átalakíthatók Student-t paramétereket tartalmazó képekké. Ezeken pedig a korrigált valószínűségi küszöb segítségével kiemelhetők azok a klaszterek, amelyek valóban funkcionális kapcsolatban állnak egy szürkeállománybeli ponttal.

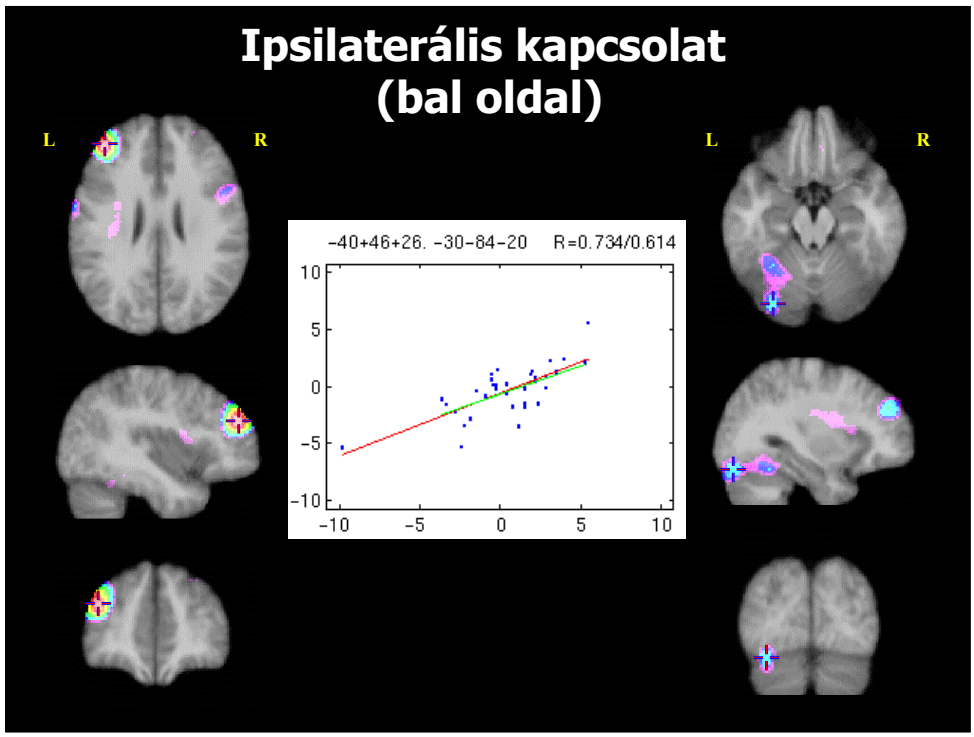
Az általunk kidolgozott, részben az SPM99-programra épülő képelem-szintű funkcionális analízis lépései (*a saját fejlesztéseket alkalmazó lépéseket dőlt betűvel jelöltük*):

- Perfúziós vizsgálatok előkészítése az SPM-analízishez,
- Perfúziós-modell kialakítása az SPM99-program segítségével,
- A perfúziós-modell együtthatóinak becslése az SPM99-program alkalmazásával,
- *P-képek előállítása,*
- *6D R-mező előállítása egy R_0 küszöbérték és a P-képsorozat felhasználásával,*
- *6D klaszteranalízis,*
- *Az egymással funkcionális kapcsolatban álló 3D régiók kiválasztása, és az R-képsorozat előállítása,*
- *SPK előállítása az R-képekből Fisher-transzformáció segítségével,*
- Az SPK értelmezése a korrigált valószínűségi küszöb felhasználásával.

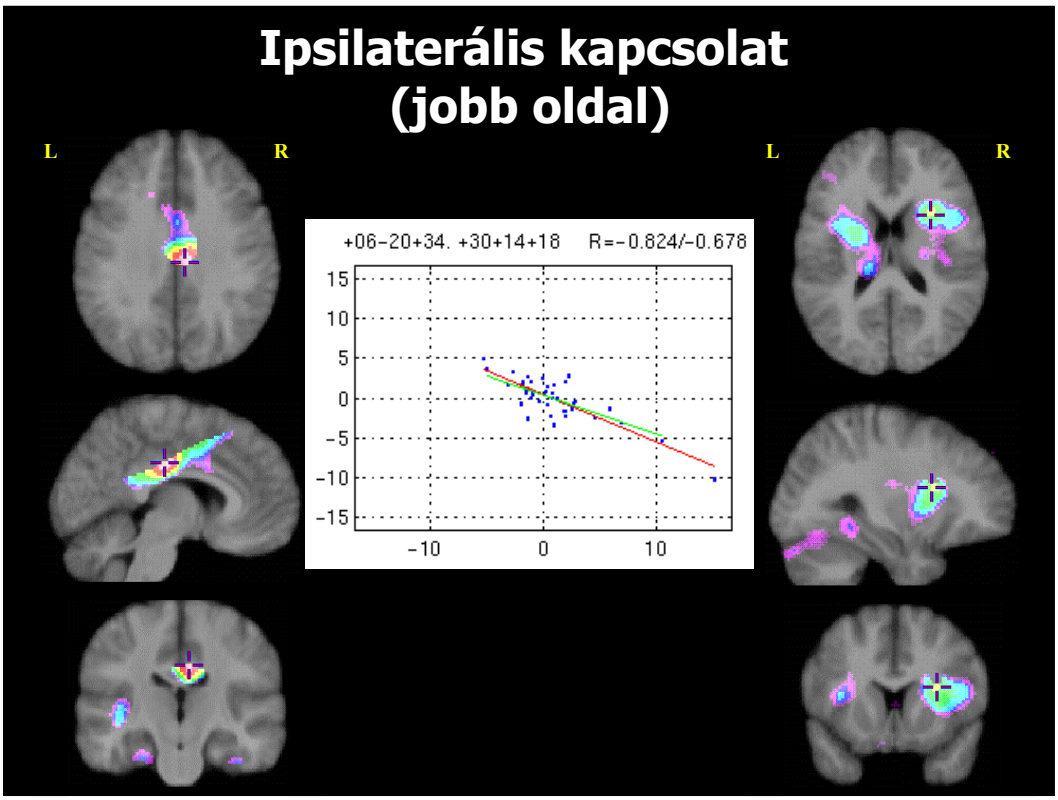
Fejlesztéseink segítségével az auditoros kognitív tevékenység során kimutatható funkcionális kapcsolatokat térképeztük fel (*12-15. ábra*). Eddigi eredményeink arra utalnak, hogy a korrelációs analízist célszerű a nem–lineáris függvénykapcsolatok vizsgálatára is kiterjeszteni. Eddigi eredményeink publikálása jelenleg folyamatban van.



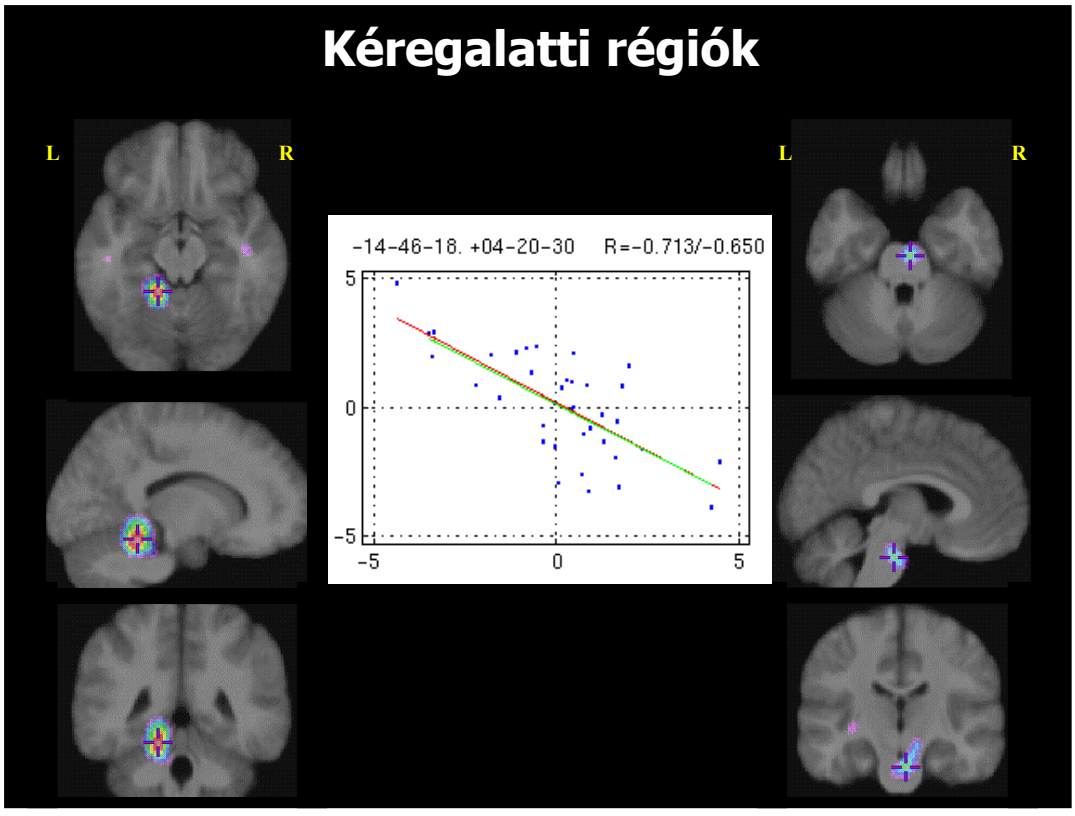
12. ábra: Az ábra egy, az auditoros kognitív tevékenység során kimutatott kontralaterális funkcionális kapcsolatot mutat be. A bal- és jobb oldalon az egymással korreláló pontokban készített, átlagolt populációs MRI-kép és korrelációs-kép ortogonális metszeteinek fúziója látható. A középső panelen a két pontban vett korrigált perfúziós értékek láthatók az átlagos perfúziós értékhez viszonyított relatív skálán (0 jelenti az átlagos rCBF értéket) megjelenítve. A grafikon felett a két pont Talairach-féle koordinátája és az R-értékek láthatók. A számítások során az R paramétert kétféle módon határoztuk meg: minden pontot beszámítva (piros egyenes) ill. a két szélsőséges értéket elhagyva (zöld egyenes)



13. ábra: Az ábra egy, az auditoros kognitív tevékenység során kimutatott bal oldali ipsilaterális funkcionális kapcsolatot mutat be



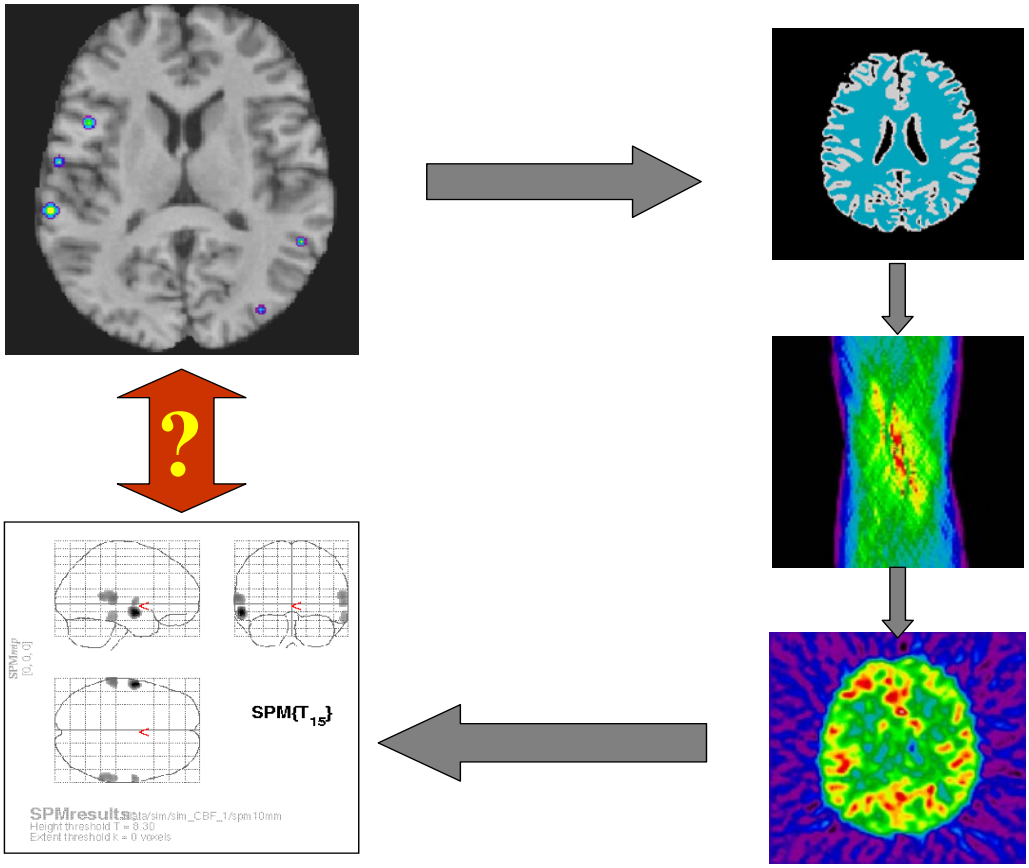
14. ábra: Az ábra egy, az auditoros kognitív tevékenység során kimutatott jobb oldali ipsilaterális kapcsolatot mutat be



15. ábra: Az ábra az auditoros kognitív tevékenység során kimutatott kéreg alatti régiók közötti funkcionális kapcsolatot mutat be

D. A módszertani fejlesztések ellenőrzésére kidolgozott SPM-szimulátor

A perfúziós-vizsgálatok készítése során használt PET-detektorrendszer fizikai paraméterei, az alkalmazott mérési protokoll, a képi rekonstrukció, és a statisztikai analízist megelőző, előkészítő folyamat képfeldolgozási hibái különböző mértékben módosítják a képelemenként végzett hipotézis-vizsgálatok eredményét. Ezzel közvetlen hatásuk van a humán mérések SPM-analízise során kapott aktivációs régiók nagyságára és a régión belüli voxelekhez rendelt Student-t értékre (amelyek közvetett módon utalnak a perfúzió-változás mértékére). Valódi human PET-vizsgálatok alapján ezek a hatások nehezen vizsgálhatók, ezért erre a célra egy komplex programcsomagot (*SPM-szimulátor*) kellett kifejleszteni. Ennek segítségével az anatómiai strukturáltságot megfelelő módon tükröző, az SPM-analízis számára előkészített input képsorozatot olyan módon lehet szimulálni, hogy a képanyag generálása közben az adatgyűjtési- és képfeldolgozási folyamat minden részlete megfelelő módon szabályozható.



16. ábra: Az ábra az SPM-szimulátor program fontosabb lépéseit mutatja be: aktivációs mintázat kijelölése, ideális perfúziós mintázat előállítása, szinogramok készítése, rekonstrukció és végül a statisztikai analízis. A kiindulási mintázat és a végeredményül kapott SPK összehasonlításával az adat- feldolgozás paramétereinek hatása vizsgálható

Egy ilyen SPM-szimulátor segítségével olyan perfúziós mintázat állítható elő, amelyben az aktivációs terület helye, mérete és a perfúzió-változás mértéke ismert. Az így előállított képanyag segítségével tanulmányozni lehet, hogy a különböző feldolgozási algoritmusok használata mellett milyen aktivációs mintázat nyerhető. A kapott aktivációs mintázat és a kiindulási paraméterek összevetésével vizsgálható, hogy a feldolgozás egyes lépései hogyan befolyásolják az analízis végeredményét. (*16. ábra*).

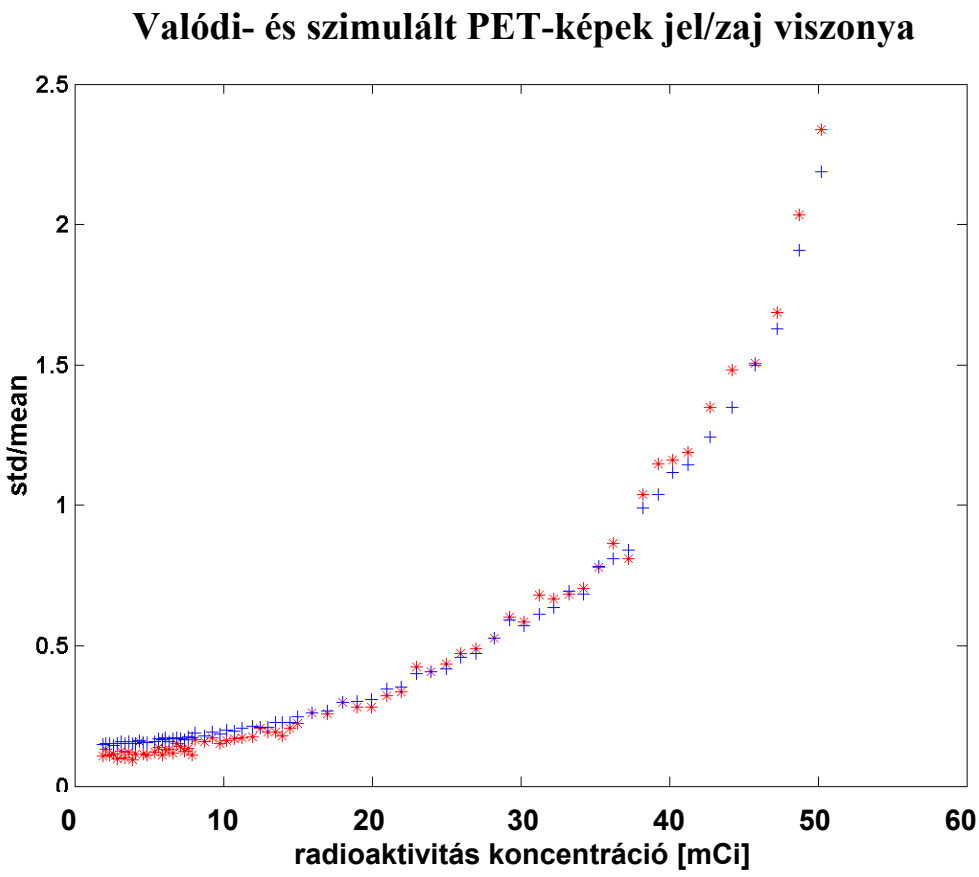
Az SPM-szimulátorban szervesen megjelenik a programcsomag három eleme (*statikus PET-, kvantitatív vagy dinamikus PET- és vizsgálat-szimulátor)*. A felhasználó számára azonban ez a tagoltság rejtve marad, mert a szimulációs feladatok futtatását egyetlen program végzi úgy, hogy minden szimuláció után automatikusan lefut egy vagy több SPM-analízis.

1. Statikus és dinamikus PET-szimulátor

A statikus PET-szimulátor segítségével ismert vagy feltételezett, időben állandó, térbeli (3D) radioaktivitás eloszláshoz lehet meghatározni azokat a mérési adatokat, amelyeket adott műszaki jellemzőkkel rendelkező PET-kamerával nyerhetnénk. Az adatokból a szoftvercsomag a metszeti képeket is előállítja. A szimulációs folyamat fontosabb lépései:

- *Emissziós- és transzmissziós szinogram generálása*, előrevetítéses módszerrel (a detektorrendszer paramétereinek figyelembe vételével.
- Poisson-eloszlású „mérési zaj ráültetése” a *szinogramokra és a szöveti gyengítést imitáló intenzitásmódosítások elvégzése.* A zaj-szuperpozíció (zaj modellezés) úgy történik, hogy a feltételezett kamerával nyerhető kép jel/zaj viszonyát lehessen reprodukálni. Ebben a lépésben modellezzük a véletlen-koincidencia események és a szórás hatását is.
- *Rekonstrukció* szűrt visszavetítéses módszerrel, és elnyelés-korrekció (MÓDSZER).

A dinamikus PET-szimulátor bemenő adathalmaza egy időben változó radioaktív koncentráció eloszlás, amelyet időben állandó radioaktivitás-eloszlások sorozatával modellezünk. A dinamikus PET-szimulátor ebből a sorozatból a statikus PET-szimulátor használatával állítja elő az időben változó értékeket mutató PET-képsorozatot.



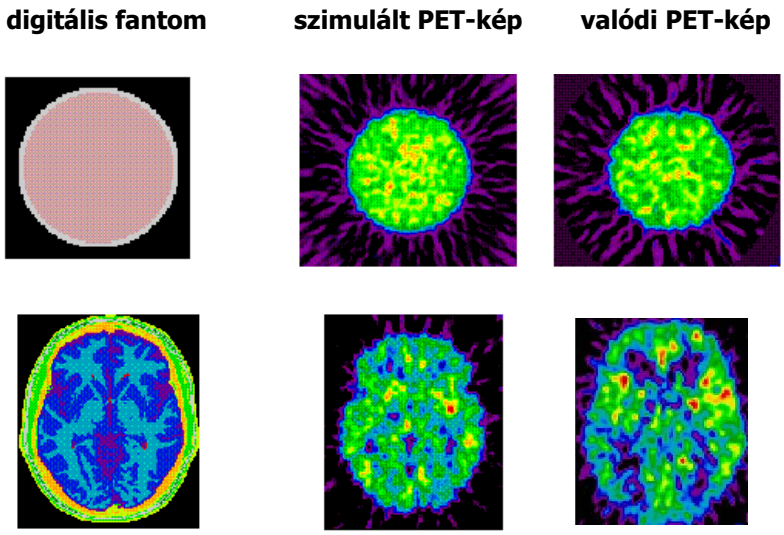
17. ábra: Szimulált (kék) és valódi (piros) PET-képek jel/zaj viszonyának összehasonlító grafikonja. A mérés és a szimuláció egy valódi- és egy digitális cilinder-fantomban lévő folyamatosan csökkenő radioaktivitás-koncentráció alapján készült. A jel/zaj viszonyt a rekonstruált képeken egy kör alakú ROI segítségével határoztuk meg.

A szimulált és a valódi PET-képek kvantitatív összehasonlításához (validálás) egy speciális módszert dolgoztunk ki. A szimulátor működésének ellenőrzése a jel/zaj viszony és a térbeli feloldás szimulált, valamint mért értékeinek összehasonlításából áll. A jel/zaj viszonyt egy metszet esetében az ismételt mérések felhasználásával meghatározott, egy régión belüli átlagos koncentráció érték és szórásának hányadosával definiáltuk. A térbeli feloldás a kamera „pont-válasz függvénye", azaz egy pontforrás PET-képén berajzolt profilgörbe félérték-szélessége. A validálás menete:

- Egy valódi homogén, cilinder alakú vízfantom dinamikus képsorozatának és egy pontfantom statikus képének segítségével meghatároztuk a GE-4096 kamerával készített PET-képek jel/zaj viszonyát és térbeli feloldását (~6 mm).
- A valós mérésekben használt fantomok fizikai méreteinek, a mérés során alkalmazott radioaktivitás-koncentrációnak, valamint a ^{18}F felezési idejének

ismeretében előállítottuk a fantomok szimulált PET-képeit. Ezek után meghatároztuk a szimulált képek jel/zaj viszonyát és térbeli feloldását.

Megállapítottuk, hogy a szimulált és valódi képek jel/zaj viszonya (*17. ábra*), valamint a szimulátor (6,2 mm) és a valód PET-kamera térbeli feloldása (átlagosan[30]: 6,4 mm) jó közelítéssel azonosnak tekinthető (*18. ábra*).



18. ábra: Szimulált és valódi PET-képek. Az első sor egy valódi és digitális cilinder-fantom PET-képeit mutatja be. A második sorban egy kilenc-szegmensű digitális agy-fantom szimulált képe és egy human vizsgálat megfelelő metszete látható. A szimuláció mind a két esetben azonos radioaktivitás koncentrációval és gyűjtési idővel készült.

2. Kvantitatív PET-szimulátor

A dinamikus PET-szimulátorhoz bemenő adathalmazként szükség van a radioaktivitás-koncentrációidőben változó eloszlásának ismeretére. Az emberi agy perfúziós vizsgálatának modellezését szolgáló, ilyen eloszlásokat szegmentált MRI-képek és tarcer-kinetikai modellek segítségével lehet előállítani. A szegmentált képanyagot azon területek kijelölésére használjuk, amelyeknek egymástól különböző a perfúziója. Egyszerű esetben elég, ha ez a kép csak a szürke- és fehérállományi képpontokat tartalmazza (és különbözteti meg), de olyan adatállományok is elérhetők, amelyekben kilenc különböző perfúziós szöveti osztály található.

A kvantitatív PET-szimulátor egyik bemenő adathalmaza egy olyan „kép”, melynek minden eleméhez azonos perfúziós jellemzők[31] (rCBF és a $V_{0,}$) tartoznak

[30] A térbeli feloldás sugárirányban változik, ezért az összehasonlításhoz a középpontban és a látótér szélén mért adatok átlagértékét használtuk.

(a képelemek azonos szövet-típushoz rendelhetők, pl. szürke- vagy fehér állományhoz, esetleg a cerebrospinális folyadékhoz). A másik paraméter egy ún. input függvény (vérgörbe), amely a radiofarmakon vérbeli koncentrációjának időbeli változását modellezi. Ezt a görbét vagy analitikusan állítjuk elő, vagy olyan adatbázisból jelölhetjük ki, amely humán vizsgálatok artériás vérmintáinak időfüggő aktivitásadatait tartalmazza. A szimuláció fontosabb lépései:

- A szegmentált kép minden képeleméhez előállítunk egy időfüggő, szöveti akkumulációs görbét (5 s-os lépésenként a 0-180 másodperces időintervallumon), ami, feltételezett kinetikai paraméterek és a választott vérgörbe felhasználásával, egy perfúziós kinetikai modell segítségével történik. Az összes (képponthoz tartozó) akkumulációs vérgörbe a radioaktivitás-koncentrációnak időben változó eloszlását határozza meg.
- A dinamikus PET-szimulátor segítségével elkészítjük a dinamikus PET-képsorozatot (36 egymást követő, 5-5 s-os expozíció).

A jobban vagy kevésbé perfundált területek kijelölésére egy grafikai programot fejlesztettünk ki. Ennek segítségével a szegmentált képen olyan régiókat is ki lehet jelölni, melyeknek meg kívánjuk változtatni a perfúziós tulajdonságait. A kvantitatív PET-szimulátor értelmezi ezt a mintázatot, és a szimulált dinamikus PET-képsorozatot ennek megfelelően állítja elő.

3. Vizsgálat-szimulátor

A kvantitatív PET-szimulátor segítségével tetszőleges (elképzelt) aktivációs mintázathoz előállíthatók a szimulált mérési adatok. A teljes perfúziós vizsgálathoz tartozó adathalmaz a referencia és teszt állapotokban végzett, tetszőleges számú szimuláció eredménye. Speciális MRI-adatbázis esetén a szimuláció nem csak egyetlen vizsgálati személy vizsgálatának, hanem populációs kísérleteknek a modellezésére is felhasználható.

Egy teljes agyaktivációs vizsgálat szimulációja a gondos tervezés és a (nagy számú) automatizált programfuttatás mellett is összetett feladat, ami a következő lépésekből áll:

- Szegmentált MRI-vizsgálat kiválasztása a PET Centrum MRI-adatbázisából,

[31] lsd. módszertani áttekintés

- a teszt állapotban fokozott perfúziójú területek (aktivációs mintázat) definiálása minden vizsgálati személy esetén, valamint a perfúzió-változás mértékének minden egyedi méréshez való megválasztása,
- a szimulációs folyamat paramétereinek beállítása (a gyűjtési időablaknak, a térbeli szűrés paramétereinek, valamint az SPM-ben alkalmazott modellnek a megválasztása),
- Az SPM-szimulátor és az automatikus SPM-analízis futtatása a szimulált perfúziós adathalmaz felhasználásával.

E. Mérési protokoll optimalizálása az SPM-szimulátor segítségével

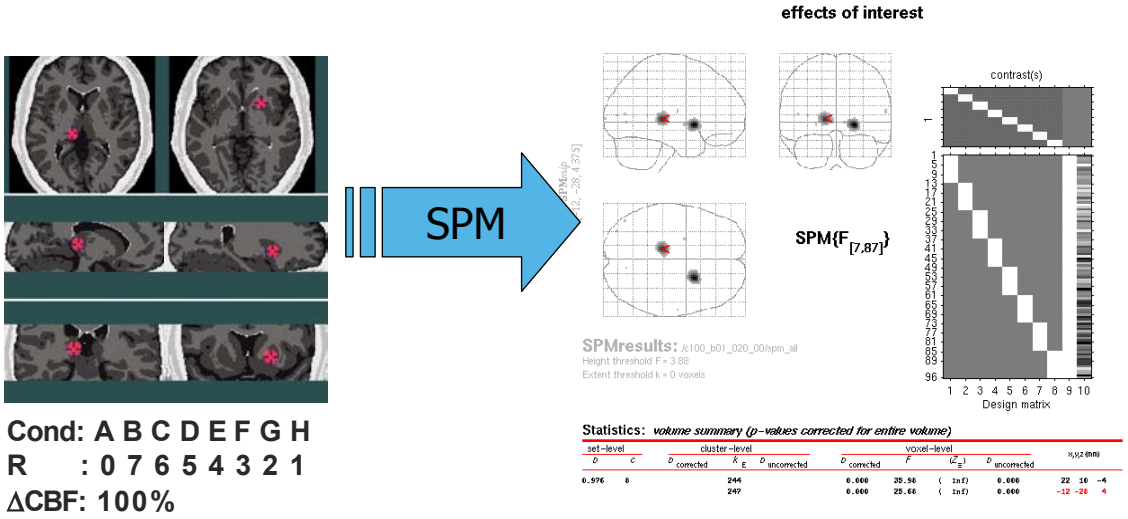
A kifejlesztett és validált *SPM-szimulátorunkkal* megvizsgáltuk, hogy a GE-4096 PET-kamerát választva

1. a *bolusban* vagy a *lassú infúzióban* beadott perfúziós tracer protokollal nyerhető markánsabb aktivációs mintázat,
2. időben állandó lokális perfúzió-növekedést feltételezve mennyi az *optimális gyűjtési időablak*, valamint
3. *milyen Student-t küszöb* biztosítja a legjobb egyezést a bemenő adatként használt és az SPM-szimulátorral nyert aktivációs klaszterek között

A kísérlethez a montreali standard szegmentált MRI-templátot használtuk, mert ki akartuk zárni az MRI-PET-regisztráció és a PET-képek standardizálásából fakadó hibákat. Két gömb alakú aktivációs területet jelöltünk ki (bal oldali *thalamus* és jobb oldali *putamen*), úgy hogy a gömb sugarát változtattuk. A kísérleti modellben egy referencia (A) és 7 teszt állapot (B-H) szerepelt:

'funkcionális' állapot	aktivációs terület mértéke (gömb sugara)	Relatív perfúzió-változás
A	0	100 %
B	7 mm	100 %
C	6 mm	100 %
D	5 mm	100 %
E	4 mm	100 %
F	3 mm	100 %
G	2 mm	100 %
H	1 mm	100 %

A szimulált perfúziós leképezések száma 12 volt minden állapotban. Az SPM-analízis során 7 SPK (B-A, C-A, ... H-A) adatait elemeztük (*19. ábra*).



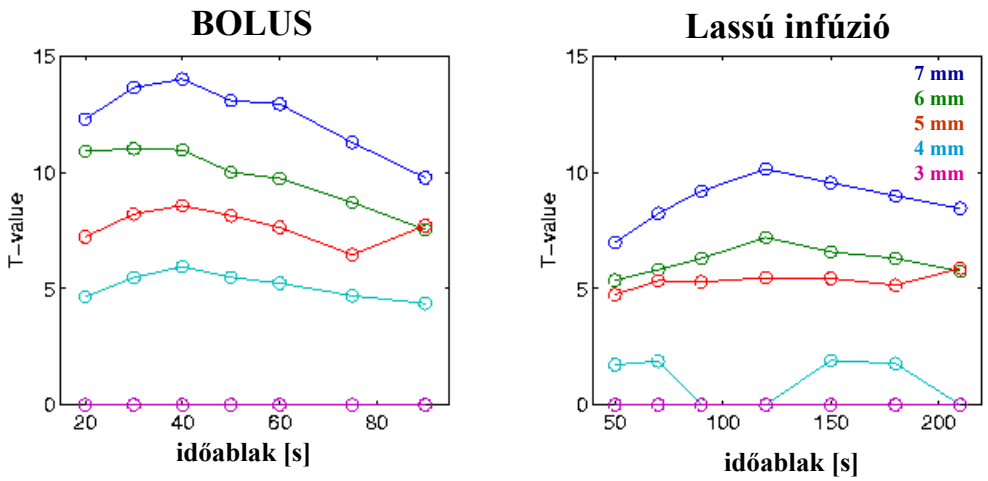
19. ábra: Az ábra az SPM-szimulátor egy alkalmazását mutatja be. A bal oldalon a szegmentált MRI-kép és a jobb putamen területére berajzolt aktivációs mintázat látható. A jobb oldali parametrikus képen minden olyan terület látszik, amelyikben perfúzió-változás várható. Megállapítható, hogy nagyobb kiterjedésű mintázat csak az általunk kijelölt helyen jelentkezik, az elszórtan feltűnő kisebb pontok statisztikailag értelmezhetetlen zajnak tekinthetők

Az SPM-szimulátor csak akkor jelzett aktivációs területeket, ha a feltételezett perfúzió növekedés (bemenő adat) 3 mm-nél nagyobb sugarú gömböket foglalt magába. Ez az eredmény összhangban áll kameránk 6 mm-s térbeli feloldóképességével. A megjelenő aktivációs klaszterek jellemzésére két paramétert használtunk: a két régióhoz tartozó, maximális Student-t értékek átlagát, és a két klaszter-méret átlagát mm^3-ben. Az eredményeket a *20. és a 21. ábra* foglalja össze.

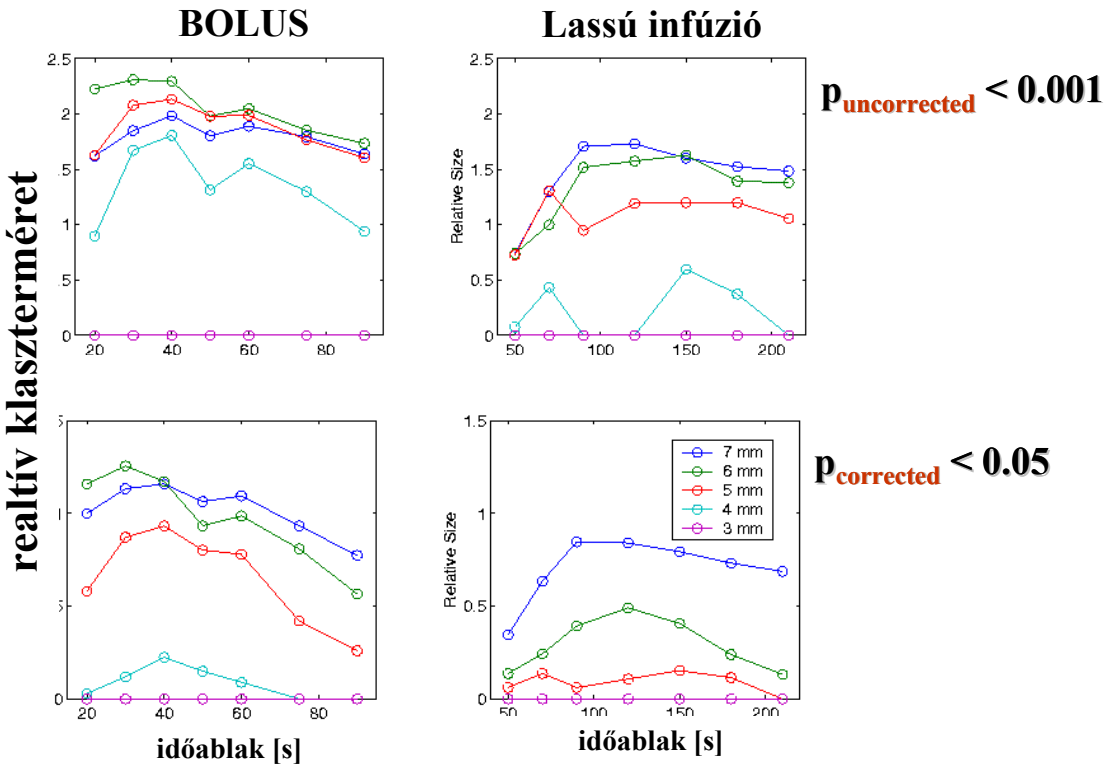
Megállapítottuk, hogy

- a bolusban beadott tracer protokollal markánsabb aktivációs mintázat nyerhető, mint a lassú infúziós protokoll alkalmazása mellett (*20. ábra*),
- a mérések alatt fokozott, de időben állandó mértékű perfúzió feltételezéssel a gyűjtési időnek 40 s körül van az optimális értéke, ha az injektálás bólusban történik (*ez egyezik az irodalmi adatokkal*) és 110 s körül, ha folyamatos infúziót alkalmazunk (*20. ábra*),
- az aktivált területek kiemelésére megválasztott Student-t küszöb abban az esetben adta vissza mérethűen a perfúzió-változást mutató struktúra térfogatát, ha az ún. korrigált valószínűségi küszöböt használtuk (*21. ábra*), az

alacsonyabb küszöb alkalmazása ettől lényegesen nagyobb területet eredményezhet.



20. ábra: Az ábra a *bolusban és a lassú infúzióban* beadott perfúziós tracer alapján végzett szimulációval nyert adatok utáni SPM-analízisének eredményeit foglalja össze. A vízszintes tengelyen a gyűjtési időablak, a függőleges tengelyen pedig a maximális Student-t érték látható. Az egyes görbék a különböző kiterjedésű perfúzió-változás alapján készült szimulációs eredményeket ábrázolják. Megállapítható, hogy a bolusban beadott tracer segítségével azonos perfúzió-változás mellett nagyobb Student-t értéket kapunk az SPK-ban



21. ábra: Az ábrán SPM-analízisek után meghatározott relatív klaszterméret látható a mérési idő és az aktivációs terület méretének függvényében. A relatív klaszterméretet az aktivációs mintázatban megjelenő klaszter méretének és az eredeti aktivációs klaszter méretének hányadosával definiáltuk. Az SPK-ban a klaszterméret az alkalmazott valószínűségi-küszöb függvénye

V. A módszertani fejlesztések alkalmazása

A fejlesztésekkel párhuzamosan három humán vizsgálatsorozat adatfeldolgozását is elvégeztük.

A. Jobb agyféltekei prefrontalis aktiváció szimmetrikus carotis sinus baroreceptor-ingerlés hatására

Számos állatkísérlet és humán vizsgálat utal arra (*Checetto 1990*), hogy a jobb agyfélteke jelentősebb szerepet játszik a zsigerekből származó információk feldolgozásában, mint a bal. Ilyen féltekei aszimmetriát feltételeznek az artériás vérnyomás-változások által a baroreceptorokból kiváltott jelek feldolgozása esetében is. A perfúziós PET-technikával végzett agyaktiválásos kísérleteinkben tanulmányozni kívántuk, hogy az artériás baroreceptorok közvetlen ingerlése mely agyterületeken vált ki neuronális aktivációt, és hogy az aktivációkban észlelhető-e féltekei aszimmetria.

Betegek és módszerek

A PET-vizsgálatokban 19 egészséges, normális vérnyomású, jobbkezes férfi közül kiválasztott azon 8 személy (életkor: 18–24 év) vett részt, akik a legjobban tolerálták a nyomáskamrával végrehajtott nyaki ingerlést, és akikben a baroreceptor-stimuláció hatására markáns, az ingerléssel szinkron szívfrekvencia-változásokat regisztráltunk.

A stimuláció a nyak elülső kétharmadát beborító, légmentesen záró nyaki kamra segítségével történt (*Eckberg 1975*), amelyben a légnyomást számítógéppel vezérelt pumparendszerrel változtattuk. A baroreceptorok adaptációjának elkerülése végett 3 perces kísérleteinkben a kamrában ritmikusan, percenként 12-szer (0,2 Hz) csökkentettük a légnyomást. Kontrollhelyzetként a nyaki ingerléssel analóg, mellkasi ingerlést alkalmaztunk. Négy személynél baroreceptor-ingerléssel, a másik négynél mellkasi ingerléssel kezdtük a vizsgálatot.

Az agyi perfúziós vizsgálatok GE 4096 PET-kamerával készültek a (MÓDSZER) pont alatt leírtak szerint. A PET-vizsgálatokat 3 különböző módon végeztük, stimuláció nélküli nyugalmi állapotban (A), valamint nyaki (B), illetve mellkasi ingerléssel (C), minden állapotban háromszor ismételve. A kísérlet során a PET-mérésekkel egyidőben végzett EKG-mérések jeleit is rögzítettük a szívciklusban jelentkező zavarok karakterizálása céljából. A T1-súlyozott MRI-vizsgálatok 1.5 T Siemens MAGNETOM SP63 szkennerrel készültek (MÓDSZER).

Az SPM-analízis során a Friston-féle ANCOVA-modellt alkalmaztuk. A statisztikus parametrikus képek értelmezésénél csak azokat a 30 voxelnél (240 mm^3) nagyobb régiókat vettük figyelembe, amelyeken belül minden képelem a $p_{nem\text{-}korrigált}<0,0001$ valószínűségi küszöbnek megfelelő perfúzió-növekedést mutatott. Az aktivációs mintázatokat az anatómiai azonosítás céljából a vizsgálati populáció átlagolt, T1-súlyozott MRI-képével fúzionáltatva jelenítettük meg.

Eredmények

Három olyan, a frontális lebeny kérgébe eső agyterületet azonosítottunk, amelyek baroreceptor-ingerlés hatására regionális agyi vérátáramlás-növekedést mutattak a mellkasi ingerléshez képest. Ezek a régiók a jobb oldali prefrontális kéreg oldalsó-alsó-elülső része (BA^{32} 10,44,47), valamint a szimmetrikusan elhelyezkedő premotoros-szupplementer motoros területek (BA 6, 8*; 2. táblázat, 22. ábra*).

Régió	Brodmann area	x,y,z (mm)	Méret (voxel)	Student-t érték	$P_{Korrigált}$
Jobb oldali elülső-alsó-oldalsó prefrontalis kortex	10, 44, 47	46, 44, -2	147	5,91	0,042
Jobb oldali premotoros–supplementer motoros area	6, 8	32, 24, 48	300	6,26	0,021
Bal oldali premotoros–supplementer motoros area	6, 8	-16, 28, 46	118	5,20	0,159

2. táblázat: A baroreceptor-stimulációhoz tartozó agykérgi aktivációk helyének anatómiai megnevezése, a maximális aktiváció helyének Talairach-koordinátái, az aktiváció képelemekben számított mérete és statisztikai paraméterei

A prefrontális kéreg alsó-oldalsó részén csak a jobb agyféltekében fokozódott szignifikánsan a vérátáramlás. Ez a tény arra utal, hogy a baroreceptorokból származó információk feldolgozásának legalábbis egyes szakaszai elsődlegesen a jobb agyféltekében történnek. Szignifikáns módon ($p_{korr}<0,05$) aktivált régiókat a premotoros-szupplementer motoros kéregben kizárólag a jobb oldali hemiszfériumban találtunk, hasonlóan a prefrontális kéreghez, de ez a megállapításunk ellenőrzésre szorul, mert a PET-kamera korlátozott látótere miatt

a premotoros-szupplementer motoros kortexnek csak egy részét tudtuk leképezni. Eredményeink összhangban állnak több korábbi kísérleti megfigyeléssel. Henry és mtsai (*Henry 1998*) arról számoltak be, hogy nagy intenzitású vagus-ingerléskor a bilaterálisan észlelt, szignifikáns vérátfolyás-növekedést mutató területek jobb oldalon nagyobb kiterjedésűek voltak. Ugyanezek a szerzők alacsony intenzitású ingerlés esetében a kétoldali talamikus és elülső inzuláris aktivációk mellett csak a jobb oldali inferior frontális gyrus alsó részében detektáltak szignifikáns perfúzió-növekedést. A szívösszehúzódások által kiváltott potenciál nagysága is a frontális lebenyben volt maximális (*Schandry 1996*).

Önként kínálkozó kérdés, hogy lehet-e a nyaki ingerléssel együtt járó, esetleges fájdalom a baroreceptor-ingerlés során tapasztalt véráramlás-változást kiváltó ok. Ez a kérdés azért jelentős, mert bár a személyek nem találták fájdalmasnak a baroreceptor-ingerlést, azt a mellkasi ingerlésnél mégis kellemetlenebbnek érezték. A fájdalmat/kellemetlen érzést kísérő véráramlás-változásokkal foglalkozó közlemények egybehangzó módon beszámolnak a gyrus cinguli elülső részének aktivációjáról, és gyakran az inzula és a vermis cerebelli aktiválásáról is (*Casey 1999*). Mivel az általunk talált aktivációs mintázat ilyen elemeket nem tartalmaz, elvethetőnek tartjuk a nyaki ingerléssel járó fájdalom szerepét.

Eredményeink arra utalnak, hogy a humán baroreceptorokból származó információ feldolgozásában is a jobb agyfélteke a meghatározó. Kísérleteinkben azonban kizárólag jobbkezes férfiak vettek részt, ezért további vizsgálatokkal kell tisztázni, érvényesek-e fenti megállapításaink a nőkre, illetve a balkezes férfiakra is.

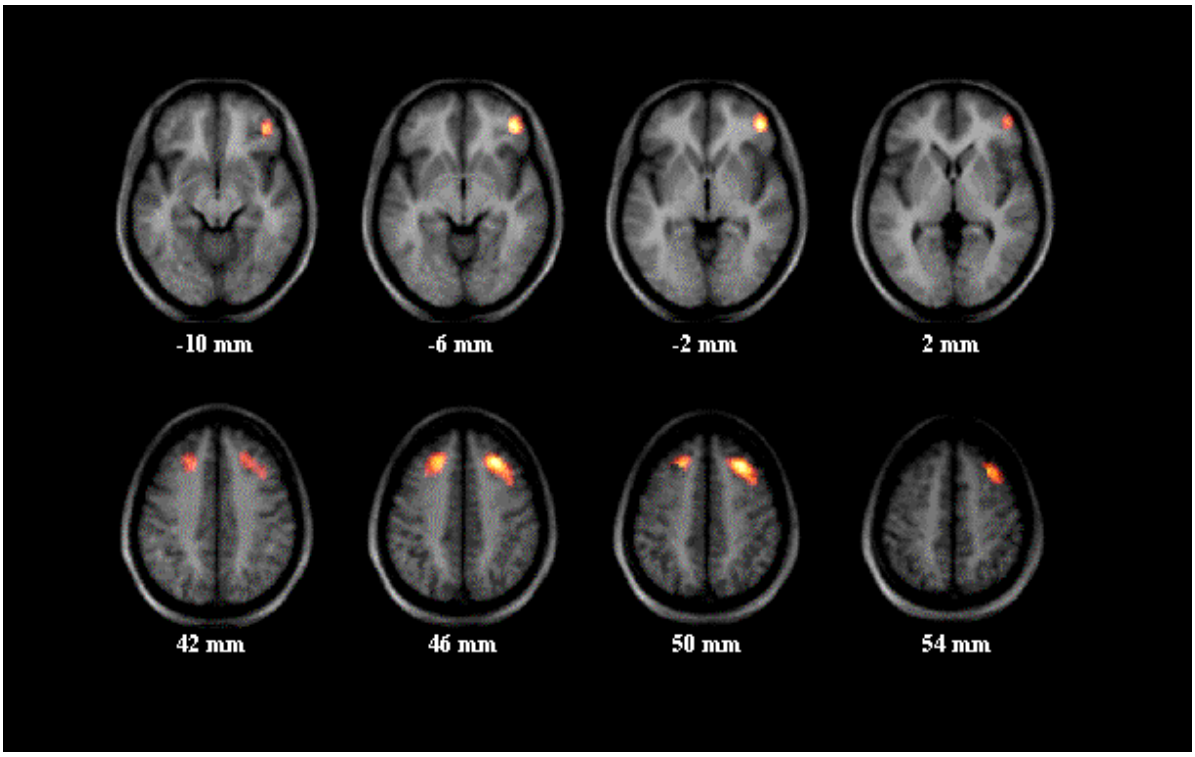
Saját fejlesztések alkalmazása

Az MRI-vizsgálatok képanyagát a PET-képek precíz térbeli standardizálásra kidolgozott módszerfejlesztéseinkhez használtuk fel.

A kísérleti adatok feldolgozása után a rögzített EEG-adatokból származtatott paramétereket felhasználtuk a képelemenként végzett korrelációs analízisben. A vizsgálat célja az volt, hogy megkeressük, mely paraméterek állnak szoros korrelációban az artériás baroreceptorok közvetlen ingerlése által kiváltott perfúziós változásokkal. Vizsgálataink negatív eredménnyel zárultak, mert csak alacsony korrelációs értékeket mutató agyi struktúrákat tudtunk kimutatni.

---

[32] Brodmann Area



22. ábra: A baroreceptor-stimulációhoz tartozó, aktivációs mintázat megjelenítése a T1-súlyozott MRI-vizsgálatok populációs átlagképén. A számok a milliméterben kifejezett Talairach-féle „z” koordinátákra utalnak

B. Auditoros kognitív tevékenység agykérgi projekciójának vizsgálata

Funkcionális MRI-vizsgálatokkal igazolták, hogy az automatikus feladat-végrehajtást a skizofrén betegekben olyan agyi aktiválódások kísérik, mint amilyeneket az egészséges személyeknél egy-egy feladat tanulási fázisában lehet észlelni (*Dara 2000, Mattay 1997*). A betegekben ilyen körülmények között vérátfolyás-növekedést mutató agyi területek az egészséges kontroll személyekben a feladat végrehajtásának tanulási fázisában aktiválódó régiókkal azonosíthatók. Ugyanakkor csökkent perfúzió jellemzi a betegekben azon agyi régiókat, amelyeknek egészséges személyekben a már automatizálódott végrehajtás során fokozott az igénybe vétele (a thalamus és a híd).

Munka-hipotézisünket arra alapoztuk, hogy az egészséges személyekben és a skizofrén betegekben a kogníció gyors folyamatai is különböző módon játszódnak le. Vizsgálatainkban olyan eljárás kidolgozását tűztük ki célul, amellyel egyszerű teszt helyzetekben ezeket a folyamatokat nyomon lehet követni. A kognitív feladatot auditoros „oddball" (kakukktojás) paradigma segítségével definiáltuk.

Betegek és módszerek

A tanulmányba 8 egészséges önkéntest (5 férfi és 3 nő, életkor 27±3 év) és 11 skizofrén férfi beteget (életkor 30±8 év) vontunk be. A stimuláció során a vizsgált személy percenként 60 különálló hangot hall, úgy, hogy a hangmagasság véletlenszerűen változik két érték között. A kísérletekben részt vevő személyeknek a ritkábban (20%-os gyakorisággal) előforduló hangmagasság („ez a figyelt inger") észlelését gombnyomással kell jelezni. A feladat végzésével párhuzamosan EEG-jeleket vezetünk el, hogy a kogníció korai fázisának gyors folyamataihoz rendelhető elektromos aktivitást regisztrálni lehessen. A „figyelt", valamint a „nem figyelt" ingerek által kiváltott EEG-válaszokat egy célkomputer külön átlagolja. Az utóbbi jelekhez az agynak a referencia (A) állapotát, az előbbiekhez pedig egy (B) teszt-állapotát rendeljün. A figyelt hangokhoz tartozó EEG átlaggörbén egy nagy pozitív csúcs (P300) jelenik meg az ingert követően mintegy 300 milliszekundummal, ugyanakkor a nem figyelt hangokhoz rendelhető görbén ez a komponens hiányzik.

A stimuláció alatti agyi aktivációkat PET-módszerrel tanulmányoztuk úgy, hogy az agyi vérátáramlásnak (rCBF) változásait [^{15}O]-butanolos technikával követtük (MÓDSZER). A PET az EEG-görbén megjelenő, milliszekundumos változásokat nem képes követni, de térbeli felbontása jobb, mint az elektrofiziológiai módszereké. A két technika együttes alkalmazásával tanulmányozni lehet, hogy milyen

idegrendszeri struktúrák működnek, amikor az ingerválogatás P300 elektrofiziológiai markere jelen van az EEG-ben. A kísérlet során a PET-mérésekkel egyidőben EEG-méréseket is rögzítettünk a kiváltott válasz numerikus karakterizálása céljából. A rögzített adatok segítségével minden perfúziós méréshez három paramétert rendeltünk: átlagos reakcióidő (RT), átlagos látencia időt (LT) és átlagos P300 amplitúdót (P300). Ezeket az adatokat felhasználtuk az automatikus SPM-modell illesztés és a képelem-szintű korrelációs analízis során.

A T1-súlyozott MRI-vizsgálatok 1.5 T Siemens MAGNETOM SP63 szkennerrel készültek (MÓDSZER).

A statisztikai parametrikus képeket mindkét populációra standard különbségi kontrasztként [B-A] állítottuk elő, majd ezt követően $p<0,001$ ($T>3,25$-nek felel meg) valószínűségi szintet és $k>40$ aktivációs klaszterméret minimumot feltételezve elvégeztük a populációs válaszok statisztikai összehasonlítását ($[B-A]_p–[B-A]_c$) is. Az aktivációs mintázatokat a precíz anatómiai lokalizálás céljából a T1-átlagolt MRI-képeken jelenítettük meg.

Eredmények

Az „oddball" paradigma alkalmazásával nyert aktivációs mintázat egyetlen régiót tartalmazott csupán mindkét populációban (*23. ábra bal oldali és középső oszlop*). Az egészséges populációhoz rendelt mintázat maximális T-értéke a gyrus cinguli anterior területére volt lokalizálható (BA 32). A skizofrén betegekhez tartozó parametrikus képen az aktivált régió maximuma kismértékben (33 mm-rel) eltolódott és a mérete is nagyobb volt (mintegy kétszeres klaszter méret), és így mediofrontális areákat is magába foglalt (BA 32 és BA 10, *3. táblázat*). A populációs válaszok összehasonlításához tartozó parametrikus képen ($[B-A]_p–[B-A]_c$) egyetlen nagyméretű klasztert lehetett azonosítani, amelyen belül a beteg populációhoz tartozó rCBF-emelkedés szignifikáns módon meghaladta az egészséges önkéntesek csoportjához tartozó értéket (*3. táblázat, 23. ábra jobb oldali oszlop*).

Eredményeink összhangban vannak olyan, korábbi aktivációs vizsgálatok eredményeivel, amelyeket egészséges önkénteseken végeztek egyszerű kognitív feladat alkalmazásával. Winterer és mtsai (2001) skalpelektródákkal regisztrálták egy auditoros választási feladatban a P300 jeleket és megállapították, hogy a feladattal kapcsolatos aktivációk skizofrén betegekben az egészségeseknél nagyobb régióra terjedtek ki (alapvetően a bal hemiszfériumban, a prefrontális kortex, a posterior cingulum és a temporális lebenynek megfelelő területek). Azt is

megfigyelték, hogy ezen területekről regisztrált P300 jelek amplitúdója alacsonyabb volt, mint az egészséges személyeken mért érték. Ez, valamint a ($[B\text{-}A]_p$–$[B\text{-}A]_c$) kontraszthoz tartozó, kiterjedt klaszter arra utal, hogy a skizofréniás betegeknél a kognitív folyamatokban a neuron hálózatoknak egy szélesebb köre vesz részt. A különböző jelek megkülönböztetésére épülő, kognitív feladatok megoldása nagyfokú koncentrációt és tartós figyelmet igényel. Feltételezzük, hogy a feladatok végrehajtásához tartozó jelfeldolgozás általunk észlelt lokalizációs diszperziójának fontos szerepe lehet e neurodegeneratív kórkép pathomechanizmusában.

Mindenképpen említést érdemel, hogy a szubcortikális régiókban mi egyik populációban sem tapasztaltunk szignifikáns perfúziós változásokat. Ez azért különös, mert az auditoros „oddball" típusú feladatokban ezek a régiók is részt vesznek és a skizofréniával együtt járó kognitív károsodás ezekre a területekre is kiterjed (*Andreasan 1998, Horovitz 2002*).

Saját fejlesztések alkalmazása

A PET-képek térbeli- standardizálását és szűrését az SPM99 program saját algoritmusainak felhasználásával és az általunk kidolgozott módszer (EREDMÉNYEK) segítségével is elkészítettük (*9. ábra*). Mind a két adathalmaz felhasználásával elvégeztük az SPM-analízist. Az összehasonlítás eredményeként megállapítható, hogy a rendelkezésünkre álló PET- és MRI-képanyag szempontjából az általunk kidolgozott módszer érzékenyebb a perfúzió-változás detektálása szempontjából.

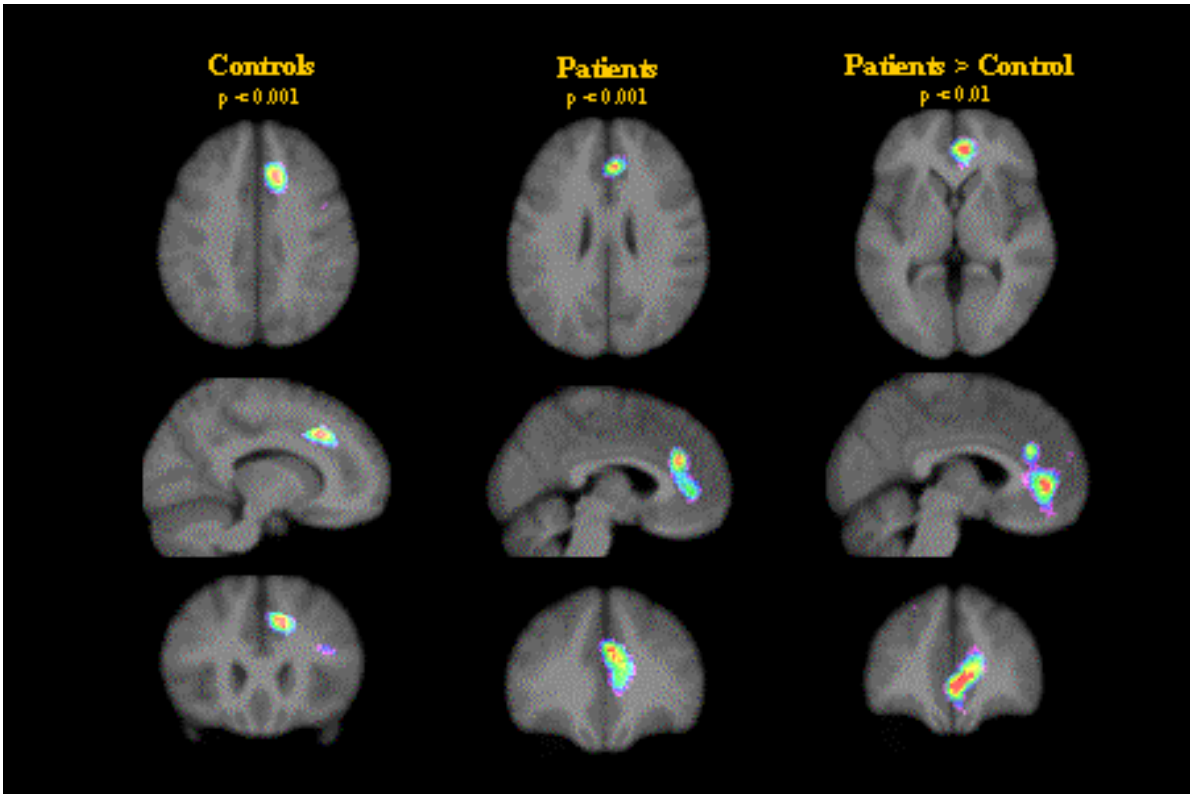
A képelem-szintű korrelációs analízis segítségével megmutattuk, hogy az alkalmazott paradigma esetében a látencia és a reakció idő a frontális lebenyben fellépő perfúziós változással mutat korrelációt, míg a P300 amplitúdó és a perfúzió értékek között a hídban és a hippocampus környékén lévő kérgi területen tudtunk szorosabb összefüggést kimutatni (*11. ábra*).

Funkcionális kapcsolatok elemzésével több olyan területet figyelhettünk meg, ahol a perfúzió változása nem volt szignifikáns, de az odd ball paradigma alatt észlelt változások egymással korrelációt mutattak, ami arra utal, hogy az adott régiók funkcionális kapcsolatban lehetnek egymással. Ilyen terület volt a prefrontalis régió, basalis ganglionok, thalamus, a hippocampalis terület és a kisagy (*12-15. ábra).* A prefrontalis kéreghez a striatum, a pallidum és a thalamus felől bizonyított az input (*Dara 2000*). Ismeretes, hogy a kéreg csak az új feladathoz kapcsolódó tanulási fázisban aktív, a feladat automatikus végzése során azonban már nem (*Jueptner 1998*), ami az úgynevezett „top-down" szerveződés manifesztációja lehet (*Naatanen 1999*). Az egészséges idegrendszer a tanulási

fázis után a feladat végrehajtását automatizálja, azaz kialakít egy olyan neuronhálót, amely időben és térben optimálisan működő „pattern”-t biztosít. Ez az optimális viselkedés egyik neurofiziológiai alapja lehet. A képalkotó PET-eljárás és az elektrofiziológiai módszer párhuzamos alkalmazásával ennek a neuronhálónak bizonyos elemeit azonosíthatjuk a funkcionális kapcsolatok kimutatásával, amelyet az összehangolt módon változó vérátfolyás jellemez.

Analízis	maximális T-érték helye (mm)			maximális T-érték	a régió mérete (voxel)	Brodman Area
	x	y	z			
Egészséges csoprt	14	26	38	5.38	524	32
Beteg csoport	6	34	26	5.29	1209	32
Beteg > Egészséges	2	44	-4	3.87	288	32

3. táblázat: A szignifikáns (p<0.001) perfúzió-növekedést mutató régiók adatai a kontroll- és a beteg populáció esetében. A 3. sor annak a területnek a paramétereit mutatja be, amelyben a beteg populáció perfúzió-változása szignifikánsan (p <0.01) nagyobb volt, mint az egészséges populáció esetében



23. ábra: Az ábra az auditoros kísérleti paradigma által kiváltott aktivációs régiókat mutatja be az egészséges (bal oldal) és a beteg (középen) populáció esetében. A jobb oldalon az a terület látszik, amelyben a perfúziónövekedés szignifikánsan nagyobb a beteg populáció esetében mint az egészségesek körében. A képfúziós megjelenítéshez az összes vizsgálati személy átlagolt T1-súlyzott MR-képét használtuk fel

C. A perifériális vesztibuláris jelek feldolgozása

A perifériáról származó vesztibuláris jelek feldolgozását végző agykérgi területek lokalizációját állatmodellekben, valamint speciális, balesetekből származó, agyi traumás betegekben tanulmányozták. Ezek a különböző módszerrel végzett vizsgálatok egymástól eltérő eredményekre vezettek. Az eltérések oka, egyebek mellett, hogy a különböző stimulusok (optokinetikus, galvánikus, kalorikus, vesztibuláris, nyaki vibrációs) a vesztibuláris rendszerre kifejtett hatás mellett egyéb receptor-struktúrákat is stimuláltak (*Bottini 2001; Brandt 1998, 1999, 2002. Faugier-Grimaud 1989; Grüsser 1995; Ödkvist. 1974; Pandya 1973; Schwarz a 1971*) A mi módszerünk egészséges és olyan betegek vizsgálatán alapult, akiknek egy műtétet követően az egyik oldali perifériális vesztibuláris bemenete teljes mértékben hiányzott. E két populáción kalorikus vesztibuláris ingerléssel (CVS: caloric vestibular stimulation) nyert aktivációk összehasonlításával elvégezhető a tisztán vesztibuláris eredetű jelfeldolgozás agykérgi lokalizációja.

Betegek és módszer

Vizsgálatainkban 6 egészséges önkéntes (3 férfi, 3 nő, életkor: 35 $\pm$ 9 év), valamint 6 beteg (4 férfi, 2 nő, életkor: 49 $\pm$ 16 év) vett részt. Minden vizsgálati személy jobbkezes volt. A betegek jobboldali agyféltekéjéből a cerebello pontine angle régiójából tumort távolítottak el, így esetükben a jobboldali vesztibuláris szenzorokról nem juthatott az agyba információ.

A CVS 30 ml 0 C°-os víznek a fülbe való befecskendezésével történt egy Braun perfúziós pumpa segítségével 60 másodperc alatt. A stimuláció alatti agyi aktivációkat PET-módszerrel tanulmányoztuk úgy, hogy az agyi vérátáramlásnak (rCBF) változásait [^{15}O]-butanolos technikával követtük (MÓDSZER). A PET-vizsgálatokat 3 különböző módon végeztük, stimuláció nélküli, nyugalmi állapotban (A), valamint baloldali (B), illetve jobboldali (C) CVS alkalmazásával, minden állapotban háromszor ismételve.

A T1-súlyozott MRI-vizsgálatok 1.5 T Siemens MAGNETOM SP63 szkennerrel készültek.(MÓDSZER)

Parametrikus képeket állítottunk elő mindkét populációról standard szubtrakciós kontrasztok (B-A és C-A) alkalmazásával. Ezt követően $[B\text{-}A]_c\text{-}[B\text{-}A]_p$ és $[C\text{-}A]_c\text{-}[C\text{-}A]_p$ kontrasztokkal állítottunk elő statisztikai paraméteres képeket, ahol a c és p indexek a kontroll- és a beteg populációra utalnak. Valószínűségi küszöbként

$p<0,05$ korrigált valószínűségi értéket választottunk (ami $Z>4,36$ feltételnek felel meg), és az aktivációs klaszterek méretére a $k>20$ feltételt írtuk elő.

A precíz anatómiai lokalizálás céljából az aktivációs mintázatokat a populációk T1-átlagolt MR-képein jelenítettük meg.

Eredmények

A kalorikus stimuláció eredményeként szédülés, vegetatív szimptómák és nistagmus volt megfigyelhető minden esetben, kivéve a beteg populáció egyedeinek jobboldali stimulációit.

A csoport-analízisek eredményeit ($[B-A]_c$, $[B-A]_p$, $[C-A]_c$, $[C-A]_p$) a *4.-7. táblázatok* tartalmazzák. A baloldalon alkalmazott CVS mindkét populáció esetén jelentős aktivációkat eredményezett. Aktivációs klasztereket figyeltünk meg a precentrális és posztcentrális grilusban, az inzulában, az SII area területén és a Ri kortexben (*4. és 5. táblázat*). Az aktivációk statisztikai mértéke mindkét parametrikus mintázatban nagyobb volt a jobboldali hemiszfériumban (kontralaterális dominancia). Limitált térbeli kiterjedésű és kicsiny mértékű aktivációkat tudtunk megfigyelni mindkét populáció cinguláris kortexében, a putamenben (egészséges önkénteseknél), valamint a talamusban (betegek csoportja). Egyetlen agyi régiót sem találtunk a statisztikai módszerrel végzett csoport-összehasonlítás során, amelyhez a baloldali CVS-re a csoportok egymástól szignifikáns módon különböző választ adtak volna ($[B-A]_c$, $[B-A]_p$ kontrasztot alkalmazva). Jobboldali stimulációval egy nagy kiterjedésű klasztert találtunk, amelyen belül a CVS a kontroll-csoportban szignifikánsan nagyobb rCBF növekedést váltott ki, mint a műtött betegcsoportban (a klaszter maximumának koordinátái: x= -40 mm, y= -28 mm, z= -24mm, a Z score maximális értéke 4,89; $p_{korrigált}<0,06$, klaszter méret: 1360mm^3. Az alacsonyabb, $p_{nemkorrigált}<0,001$ statisztikai küszöbbel (ami $Z>3,09$-nek felel meg) megismételt analízis egy olyan egyetlen, igen nagy kiterjedésű (8.880 mm^3) klasztert eredményezett, amely a kontralateriális inferior parietális lebenyt, a transzverzális és superior temporális girust és az inzula poszterior részének megfelelő temporoparietális junction területét fedte le (*24. és 25. ábra, 8. táblázat*). Egy alacsonyabb statisztikai küszöb ($p_{nemkorrigált}<0,01$) alkalmazásával megjelent egy újabb, kis kiterjedésű és kis statisztikai mértékű klaszter az inzulában (*25. ábra, 8. táblázat*).

A korábbi vizsgálatok egymásnak ellentmondó eredményeit valószínűleg az egymástól különböző kísérleti feltételek magyarázzák. Az agyaktivációs vizsgálatok során általában több stimulációs modalitás hatása jelenik meg egyidejűleg: az

optokinetikus technika a vizuális kortex mellett az okulomotor rendszert is stimulálja, a galvánikus stimuláció a kortex nociceptív és auditoros részeit is aktiválja (*Bense 2001, Bucher 1998 Bottini 1994, 2001, Wenzel 1996.)*

A nem vesztibuláris aktivációk elkülönítése érdekében Bottini és mtsai (*2001*) nyaki vibrációs (NV) technikával kombinálva alkalmazták a CVS módszert, tekintettel arra, hogy a két módszerrel nyert aktivációs mintázatok közös része nagy valószínűséggel a vesztibuláris inputhoz rendelhető. Ez a munkacsoport a CVS-NV közös aktivációs mintázatban 6 maximumot (4 kontralaterális és 2 ipszilaterális lokalizációjú) talált. Saját adatainknak ugyanezen lokalizációkban végzett statisztikai összehasonlítása szerint (*8. táblázat*) a kontroll- és operált személyek CVS-indukálta rCBF-válaszai között kis különbséget (a szignifikancia határát el nem érő) lehet észlelni 3 inzuláris maximum környékén. A saját, valamint a Bottini és mtsai által közölt eredmények közötti ellentmondás egyik lehetséges magyarázata, hogy az inzulán belüli régiók aktivációját olyan, nem vesztibuláris stimulációs komponensek eredményezik, amelyek az NV-stimuláció során is működnek. Teljesen hasonló, szignifikáns rCBF-emelkedést detektáltunk kísérleti protokollunk alkalmazásával a superior temporalis girusban ipszilaterálisan mindkét populáció esetén, de a differenciális statisztikai analízis szerint a perfúziós változások között nincs szignifikáns különbség. A valószínű magyarázat ebben az esetben is az, hogy ezeket az aktivációkat az alkalmazott stimulációk nem vesztibuláris komponensei eredményezték.

Bottini és mtsai által alkalmazott módszer sok tekintetben alkalmasabb a vesztibuláris jelfeldolgozás agykérgi projekciójának behatárolására, mint a korábbi módszerek, mert az általuk alkalmazott, két különböző paradigma mindegyike stimulálja a vesztibuláris rendszert. Nem jelennek meg az aktivációs mintázatok közös részében azoknak a nem vesztibuláris stimulációs komponenseknek a hatásai, amelyek csak az egyik paradigmában vannak jelen. Nem lehet azonban kizárni, hogy mindkét paradigma részét képező, nem vesztibuláris modalitások által aktivált régiók megjelennek az aktivációs mintázatok közös részében. A mi kísérleti megközelítésünk szerint a vesztibuláris szignalizáció projekciójának megfelelő kortikális területek két különböző csoporthoz, de teljes mértékben azonos kísérleti protokollhoz rendelhető, aktivációs mintázatok különbségeként állíthatók elő. Megítélésünk szerint a mi kísérleti protokollunk előnye, hogy (amennyiben alkalmazható) segítségével bizonyos esetekben kizárható a nem kívánt stimulációk hatása.

Az általunk alkalmazott differenciális módszerrel a vesztibuláris bemenethez egyetlen egybefüggő areát tudtunk hozzárendelni. Az egészséges önkéntesek és az operált betegek kizárólag a perifériális és akusztikus vesztibuláris bemenetet illetően (ami a sebészi beavatkozás miatt a beteg populáció egyedeiben teljes mértékben megszűnt a jobboldali CVS alkalmazása esetén) különböznek egymástól. Az adatgyűjtésnek a CVS befejezésétől való, 5 másodperces késleltetése kizárja az auditoros válaszok zavaró hatását. Ilyen módon a nervus acusticus léziója a populációs különbségek analízisét nem zavarja, amit az is alátámaszt, hogy a primér auditoros kortexben semmiféle aktivációt nem találtunk. Ennek megfelelően a két populáció agyaktivációi közötti különbség csupán egyetlen stimulációs modalitással, a vesztibuláris ingerléssel hozható összefüggésbe.

A két populáció CVS-re adott regionális válaszai között egyetlen régióban találtunk szignifikáns különbséget. Az Ri/SII areában lokalizálható régió egyértelműen a nervus vesztibuláris szenzoros bemenetének kérgi reprezentációjaként tekinthető. Eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, hogy ez a régió a primatesekben leírt PIVC area humán analógja. A két populációnak a stimulációra adott válaszai más kérgi területeken is mutattak különbséget, de ez a különbség nem érte el a szignifikancia küszöb értékét. Ilyen régiókat találtunk az inzula szürkeállományában, a baloldali frontális lebenyben, valamint a baloldali plutamenben és talamusban. E klaszterek valószínűleg a Guldin és Grüsser (1998) által leírt, vesztibuláris kortikális rendszerhez tartoznak. E rendszer elemei a talamuson keresztül kapcsolódnak egymáshoz, valamint a vesztibuláris magokhoz, és a vesztibuláris szomatoszenzoros, valamint vizuális stimulusokra reagáló neuronok részarányában különböznek egymástól. Kimutatták, hogy az Ri/SII (PIVC) régió az egyetlen, amelyben a neuronoknak több, mint az 50%-a reagál a vesztibuláris stimulusra. Az előzőekben kifejtett érvek alapján ez az area úgy tekinthető, mint a vesztibuláris kortikális rendszer „core" régiója, bár ennek végleges bizonyításához további kísérleti evidenciák szükségesek.

Saját fejlesztések alkalmazása

Az SPM-modell-illesztési programunk (EREDMÉNY) segítségével több perfúziós-modell alapján is feldolgoztuk a mérési adatokat (*10. ábra*). A végleges statisztikai analízishez azt a modellt választottuk, amelyben a CVS hatására jelentkező perfúziós változásokat a *vizsgált populációra jellemző* perfúziós komponensként

modellezzük, azaz a provokáció hatásaként jelentkező változások individuális variabilitását a populációs átlag statisztikai ingadozásának tekintettük.

Módosított térbeli standardizálás alkalmazása kontroll- és betegcsoport esetében. A projekttel egyidőben indított módszertani fejlesztések eredményeként sikerült megoldani mindkét populáció PET-képanyagának precíz térbeli standardizálását. Ebben jelentős szerepet játszott, hogy az MRI-PET-regisztráció során az automatikus algoritmusok hibáját egy interaktív program segítségével korrigálni tudtuk, valamint, hogy az MRI-képek szegmentációjával kiegészített, automatikus standardizálási módszer már a rendelkezésünkre állt (EREDMÉNYEK).

	IPSILATERÁLIS				KONTRALATERÁLIS			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Precentral gyrus	-48	-12	10	4.07	46	-8	10	5.54
Precentral gyrus	-50	-14	16	4.45	50	-14	16	5.44
Precentral gyrus	-60	-4	26	4.16	-	-	-	-
Postcentral gyrus	-58	-24	22	4.31	60	-28	20	4.27
Subcallosal gyrus	-	-	-	-	38	6	-18	3.82
Insula	-36	0	4	3.79	40	0	4	5.01
Insula	-34	2	6	3.59	34	6	6	4.44
Insula	-	-	-	-	40	4	-4	5.00
Insula posterior	-36	-20	4	3.71	38	-20	4	4.78
Area SII	-44	-12	14	3.67	46	-12	14	5.50
Ri kortex	-48	-28	16	5.08	40	-30	16	5.78
Putamen	-26	4	6	3.28	30	6	-4	4.20
Cingulate gyrus	0	-4	46	3.16	0	-4	46	3.15

4. táblázat: A bal oldali CVS hatására fellépő inpsilaterális és kontralateralis perfúzió-változások a kontroll-csoport aktivációs mintázatában. A Talairach-féle koordináták a lokális maximum-helyeket jelölik, a perfúzió-változás mértékét pedig a Z-score értékek mutatják

	IPSILATERÁLIS				KONTRALATERÁLIS			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Precentral gyrus	-50	0	8	3.96	50	-10	10	5.68
Precentral gyrus	-46	-14	10	3.81	48	-16	12	5.95
Precentral gyrus	-60	-2	14	4.05	62	2	10	4.14
Temporal gyrus	-56	-34	20	3.91	60	-32	16	5.32
Insula	-38	-4	0	3.38	42	-4	-4	4.98
Insula	-42	0	4	3.18	42	0	4	4.73
Insula	-	-	-	-	38	2	8	3.91
Insula posterior	-40	-14	4	3.11	40	-12	-4	4.94
Insula posterior	-40	-10	8	3.38	40	-20	10	5.57
Area SII	-50	-18	12	3.79	50	-18	12	5.95
Ri kortex	-50	-28	16	4.14	50	-28	16	5.88
Thalamus	-4	-10	-6	3.96	-	-	-	-
Cingulate gyrus	0	20	36	3.58	0	20	36	3.58

5. táblázat: A bal oldali CVS hatására fellépő inpsilaterális és kontralateralis perfúzió-változások a betegcsoprt aktivációs mintázatában. A Talairach-féle koordináták a lokális maximum-helyeket jelölik, a perfúzió-változás mértékét pedig a Z-score értékek mutatják

	IPSILATERÁLIS				KONTRALATERÁLIS			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Precentral gyrus	46	-6	6	5.53	-48	-2	6	4.10
Precentral gyrus	46	-6	14	4.77	-52	-6	14	4.96
Precentral gyrus	60	0	20	3.27	-60	-6	26	4.29
Postcentral gyrus	60	-26	22	4.48	-54	-22	20	5.24
Insula	42	2	-4	4.44	-	-	-	-
Insula	34	8	12	3.53	-32	4	12	3.89
Insula	38	-12	16	4.72	-38	-12	16	4.34
Insula posterior	38	-18	12	5.01	-38	-18	12	5.09
Area SII	46	-14	14	5.18	-44	-14	14	5.00
Ri kortex	40	-28	18	4.58	-46	-24	22	7.27
Cingulate gyrus	0	4	46	3.13	0	4	46	3.14

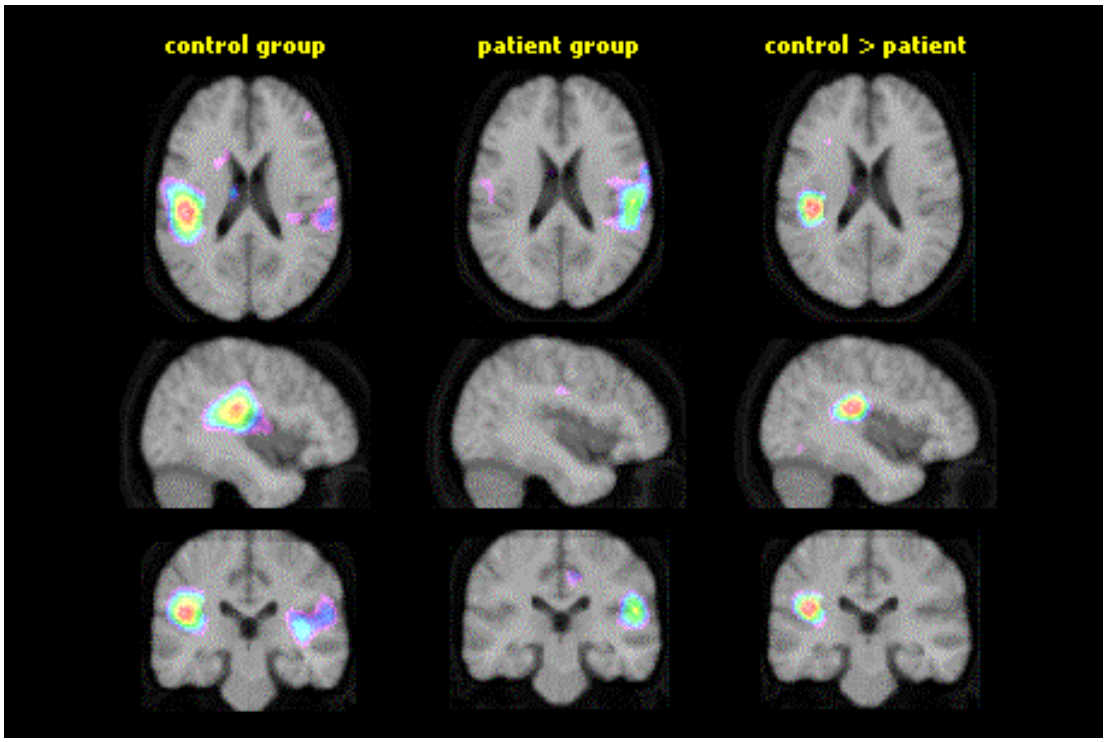
6. táblázat: A jobb oldali CVS hatására fellépő inpsilaterális és kontralateralis perfúzió-változások a kontroll-csoport aktivációs mintázatában. A Talairach-féle koordináták a lokális maximum-helyeket jelölik, a perfúzió-változás mértékét pedig a Z-score értékek mutatják

	IPSILATERÁLIS				KONTRALATERÁLIS			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Precentral gyrus	63	0	8	4.35	-56	0	8	4.13
Precentral gyrus	62	-4	20	3.66	-60	-3	20	3.61
Postcentral gyrus	56	-22	18	4.80	-52	-28	18	3.62
Postcentral gyrus	56	-14	16	5.19	-54	-14	16	3.15
Insula	44	-10	2	3.85	*-44*	*-10*	*2*	*2.91*
Insula	42	-6	-4	3.13	*-42*	*-4*	*-6*	*2.60*
Cingulate gyrus	6	12	48	3.38	-	-	-	-

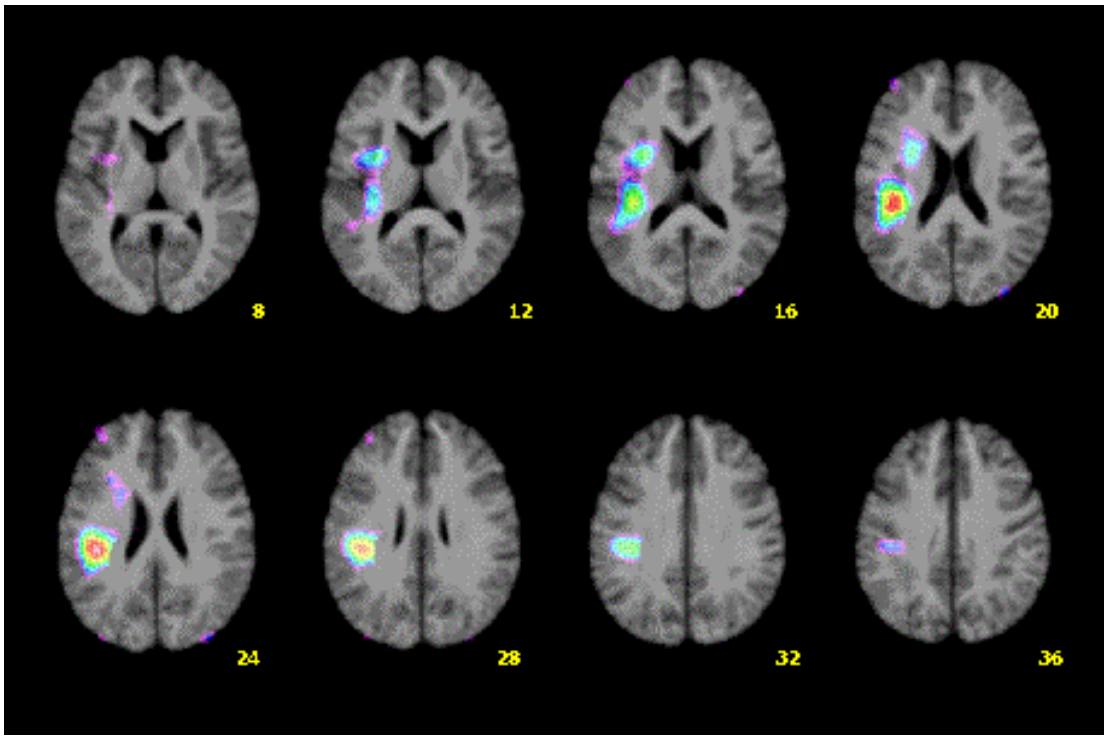
7. táblázat: A jobb oldali CVS hatására fellépő inpsilaterális és kontralateralis perfúzió-változások a betegcsoprt aktivációs mintázatában. A Talairach-féle koordináták a lokális maximum-helyeket jelölik, a perfúzió-változás mértékét pedig a Z-score értékek mutatják

Activation shared by CVS and NV, from Bottini et al.					Response differences			
	x	y	z	Z score	x	y	z	Z score
Insula	32	4	-8	5.02	-32	4	-4	0.92
Insula	34	-4	4	7.68	-32	-2	6	2.01
Insula	n/a	n/a	n/a	n/a	-28	6	16	3.02
SII	40	-16	16	5.83	-40	-20	16	4.03
Putative Ri kortex	38	-24	20	4.59	-40	-26	18	4.82
Putative Ri kortex	n/a	n/a	n/a	n/a	-40	-28	24	4.89
Superior temporal gyrus	-54	-12	12	3.94	50	-12	12	0.61
Splenium of callosum	-4	-26	16	4.47	2	-24	14	0.57

8. táblázat: A táblázat segítségével a Bottini és mtsai (2001) által kimutatott, a CVS és NV provokációval egyaránt indukált kontralaterális aktivációs régiók maximum-helyeit és Z-score értékeit lehet összevetni a beteg és kontroll populáció perfúzió-különbségeinek aktivációs mintázatában észlelt hasonló adatokkal



24. ábra: Az ábra a kontroll- és beteg populáció jobb oldali CVS által indukált aktivációs mintázatát mutatja be (bal- és középső oszlop) a két populáció átlagolt T1-súlyozott MRI-képe segítségével. A jobb oldalon szignifikáns különbség látható a két populáció perfúziós-változása között



25. ábra: Az ábrán a két populáció szignifikáns ($p < 0.01$) perfúzió-változását reprezentáló aktivációs mintázat látható az átlagolt, T1-súlyozott MRI-képre szuperponálva. A számok a Talairach-féle koordináta-rendszer axiális metszeteit mutatják mm-ben

VI. Megbeszélés

A PET-módszerrel végzett populáció-szintű agyaktiválásos vizsgálatok (vizsgálatsorozatok) feldolgozása és kiértékelése jelentős számítástechnikai kapacitást, és időt igénylő, összetett folyamat. A feladat bonyolultsága egyebek mellett, azzal is összefügg, hogy a kiválasztott stimulációk hatására bekövetkező perfúziós változások nagy zajtartalmú háttérre szuperpolálódnak, a sugárdózis-korlátozások miatt a vizsgálat-sorozatok pedig csak több részvevő személy esetén végezhetők el. E személyek neuro-anatómiája, valamint a stimulációkra adott válasza egymástól jelentős mértékben különbözhet. A felsorolt körülmények egyenként és összességükben is azt eredményezik, hogy az alapállapotban, valamint a stimulált funkcionális állapotokban detektált perfúziós paraméterek adathalmazának kiértékelése csak szofisztikált statisztikai módszerek segítségével történhet.

Az agyi perfúziós mérések kivitelezése során még standardizált mérési protokollok mellett is maradnak individuális különbözőségek. Az injektált perfúziós tracer különböző (vagy akár azonos) személyeknél az egymást követő injektálások során más-más időpontban érkezhet meg a kortikális régióba. Bizonyos kísérletekben, a stimuláció és az injektálás relatív időzítésének pontatlansága miatt, a kiváltott perfúzió-változás és az injektálás kezdete közötti idő a különböző leképezéseknél más és más lehet. Ezért a perfúziós agyi vizsgálatoknál különösen fontos az adatgyűjtés kezdetének és időtartamának helyes meghatározása, ill. az adatgyűjtés és a stimuláció megfelelő időzítése. Kvantitatív vizsgálatok esetében az artériás vérvétel segítségével készített vérgörbe és a dinamikus protokoll szerint végzett PET-vizsgálat elegendő az rCBF-képek előállításához. Ebben az esetben az adatgyűjtést egyszerre indítják a farmakon beadásával, a dinamikus vizsgálat pedig 2.5-3 percen keresztül tart (pl. 36x5 s-os frame). Az artériás vérvétel nehézségei, valamint a perfúziós vizsgálatok összehasonlító analízise (általában csak perfúzió változást keresünk) miatt kvantitatív rCBF-méréseket a gyakorlatban csak kivételes esetben alkalmaznak. Ennek alternatívája, hogy statikus perfúziós tracer-akkumulációs képeket használnak fel a statisztikai analízisben. Az akkumulációs képeket a legtöbb kutatólaboratóriumban egy megfelelően időzített statikus vizsgálattal állítják elő, amelynek időrendje centrumonként változó (az adatgyűjtés időtartama általában 40 s, 60 s vagy 90 s).

A perfúziós mérési adatok individuális vagy populáció-szintű kiértékelése az akkumulációs képek képelemenként történő analízisével oldható meg, amihez

biztosítani kell a különböző vizsgálatok képanyagainak anatómiai illeszkedését. Ez akkor végezhető el precízen, ha minden vizsgálati személy esetén rendelkezésre áll egy, digitális formátumú T1-súlyozott MRI-kép. Individuális vizsgálatsorozat képi adatainak feldolgozásánál ehhez elegendő, ha csupán az ú.n. elmozdulás-korrekciót végzik el PET-PET-, ill. MRI-PET-regisztráció segítségével. A populáció-szintű analízis esetében emellett az agyatlasz-technika alkalmazására is szükség van. A regisztrációs feladatok megoldása, ill. a térbeli standardizálás két lépésből áll: először meg kell határozni azt a térbeli transzformációt, melynek segítségével a felhasznált tomográfiás vizsgálat képanyaga egy referencia vizsgálat képanyagával „anatómiailag azonos térbeli helyzetbe" hozható. A második lépés a meghatározott transzformáció alkalmazása. A standardizálás után még megmaradó, az individuális girális-anatómiai különbözőségekből fakadó 'zajhatás' egy térbeli szűréssel csökkenthető.

A térben standardizált és szűrt perfúziós képek voxel-szintű statisztikai analíziséhez négyféle modellezési, ill. számítási feladatot kell megoldani:

- a lokális- és globális perfúziós értékek közötti lineáris kapcsolat megválasztása,
- egy lineáris perfúziós modell kiválasztása,
- a statisztikus parametrikus (Student-t, F) képek elkészítése,
- a szignifikáns perfúzió-változások kiemelése az aktivációs mintázatból.

Az SPM-módszer folyamatos fejlődése a statisztikai képfeldolgozást támogató szoftvercsomagok kidolgozását követelte meg minden olyan kutatóhelyen, ahol módszertani fejlesztéssel foglalkoznak. A sok fejlesztés közül azonban csak a Wellcome Department of Cognitive Neurology, Functional Imaging Laboratory munkatársai által kidolgozott SPM-programcsomag érhető el más intézetek kutatói számára. Jelenleg még mindig ez az egyetlen olyan komplex szoftver, amellyel a funkcionális PET- és MRI-vizsgálatok térbeli standardizálása és az általános lineáris modellre épülő statisztikai analízise validált módon elvégezhető. Az SPM-szoftver eltérő változatai (SPM95, SPM96, SPM99, SPM2k) közül a jelenlegi dolgozat keretében bemutatott fejlesztések az SPM99 verzióra épülnek.

A modellválasztás során a perfúziós vizsgálatokkal egyidőben mért elektrofiziológiai vagy pszichofiziológiai paraméterek is beépíthetők a statisztikai analízisbe. Ez megteremti a lehetőségét ahhoz, hogy a paraméterek és a zavaró perfúzió komponensek eliminálásával nyert, korrigált perfúziós értékek közötti korrelációt képelem szinten vizsgálhassuk. A képelemenként kiszámított, lineáris korrelációs együtthatós paramétereket tartalmazó, 3D eloszlás statisztikai

eszközökkel is vizsgálható, így a neurobiológiai szempontból érdekes területek kijelöléséhez a szigorú, korrigált valószínűségi küszöbértékeket is használhatjuk.

A korrelációs vizsgálatok speciális alkalmazási területe a funkcionális kapcsolatok feltérképezése. Az általunk kidolgozott módszer segítségével ki lehet mutatni, hogy egy stimuláció során a szürkeállomány mely pontjai között van szoros funkcionális összefüggés, ami első közelítésben a korrelációs kapcsolat erősségével jellemezhető. Ilyen vizsgálatot főkomponens analízissel és képelem szinten végezhetünk. Ez utóbbi egy 6D korrelációs eloszlás statisztikai vizsgálatára vezethető vissza.

Az értekezés célkitűzéseinek megfelelőn módszertani fejlesztéseket végeztünk a bonyolult kiértékelési rendszer minden egyes, meghatározó összetevőjének megfelelő témakörön belül. A munkánk során elért új tudományos eredmények az alábbi formában összegezhetők:

1. *Dinamikus perfúziós időablak* alkalmazásával módszert fejlesztettünk ki az agyaktiválásos kísérletek képanyagának rekonstrukció előtti előkészítésére. A módszer biztosítja, hogy minden egyes perfúziós vizsgálathoz külön-külön meg lehessen határozni a regisztráció, valamint a statisztikai analízis szempontjából optimális mérési időintervallumot.
2. *Szegmentációs algoritmust* dolgoztunk ki az individuális T1-súlyozott MRI-képek Talairach-féle koordináta-rendszerbe történő, nagy pontosságú, teljesen automatizált transzformációjához. Az eljárást egy 23 fős populáció MRI-képanyagának felhasználásával validáltuk, és ezzel egyidejűleg előállítottuk az első hazai, T1-súlyozott agyi MRI- és [15O]-butanol PET-vizsgálatok sztereotaxiásan standardizált, populációs átlagképeit.
3. A perfúziós *PET*-képek *automatizált térbeli standardizálásához* kifejlesztettünk egy sokoldalúan felhasználható programcsomagot. A szoftver lehetővé teszi az egyes regisztrációs lépések képfúziós módszerrel történő ellenőrzését, valamint, szükség esetén, az automatizált regisztrációs algoritmusok eredményének landmark-módszeren alapuló korrekcióját. A kisebb regisztrációs hibával torzított, standardizált adatokon végzett statisztikai analízis olyan esetekben is eredményre vezet, amikor a kis mértékű aktivációk az MRI-templát és az MRI-PET pontatlanabb regisztrációja mellett már nem mutathatók ki.

4. Speciális *szoftvermodulok* segítségével kibővítettük az SPM99 programcsomag alkalmazhatósági körét. Megoldottuk a statisztikai analízis *modellválasztás*i lépésének automatizálását, ami – különösen a neurofiziológiai paraméterek statisztikai modellben történő alkalmazása esetén – jelentős segítséget jelent az adatfeldolgozás során.
5. Módszert *dolgoztunk* ki a *képelem-szintű korrelációs analízishez*. Az új eljárással vizsgálatokat végeztünk a neurofiziológiai paraméterek és a stimulációért felelős perfúziós komponensek közötti korrelációs vizsgálatok témakörében. Módszerünket sikerrel alkalmaztuk a funkcionális kapcsolatoknak a 6D korrelációs mezőben végezhető, klaszter-analízisen alapuló feltérképezésére.
6. Az agyi *perfúziós*-változások PET-technikával történő leképezésének szimulációjára kifejlesztettünk egy *SPM-szimulátort*. Ennek a komplex szoftvercsomagnak a segítségével analizáltuk a bolus és a folyamatos injektálási protokollal nyert statisztikai képek jellegzetességeit. Megállapítottuk, hogy a bolusban történő injektálással az ugyanolyan mértékű perfúzió-változás magasabb szignifikancia szinttel jellemezhető aktivációs területként jelenik meg a statisztikai képeken. Megmutattuk, hogy ugyanennél a módszernél - időben állandó perfúzió-változást feltételezve - 40-50 s az optimális adatgyűjtési időablak. A szimulátor segítségével igazoltuk, hogy a $p<0,05$ korrigált valószínűségi küszöbfeltétellel kiemelt aktivációs területek mérete közel esik a valódi perfúzió-változás területének méretéhez.
7. Az *auditoros stimuláción alapuló, kognitív feladatok* megoldása során rögzített perfúziós eloszlások felhasználásával azonosítottuk az összes egymással funkcionális kapcsolatban álló ipsi- és konralaterális agykérgi régiót. Megállapítottuk, hogy több olyan területet figyelhető meg, ahol a perfúzió változása nem volt szignifikáns, de az *odd ball* paradigma alatt észlelt változások egymással korrelációt mutattak, ami arra utal, hogy az adott régiók (prefrontalis régió, basalis ganglionok, thalamus, a hippocampalis kérgi terület) funkcionális kapcsolatban lehetnek egymással.
8. Agyaktiválásos PET-*technikával* vizsgáltuk, hogy milyen, az *artériás baroreceptorokból származó információ* feldolgozásához kapcsolódó perfúziós különbségeket lehet kimutatni az agyféltekék között. A karotisz szinusz baroreceptor-ingerlés hatására véráramlás-növekedést mutattunk ki

mindkét oldalon a 6-os és 8-as Brodmann area területében, valamint a jobb agyfélteke prefrontális területének alsó-oldalsó-elülső részén (BA 10-es, 44-es és 47-es). Az eredmények arra utalnak, hogy a baroreceptorokból származó információ feldolgozásának egyes szakaszai elsősorban a jobb agyféltekében történnek.

9. Populáció-szintű, összehasonlító *módszerrel* vizsgáltuk a *vestibularis rendszer centrális projekcióját*. Hat, kisagy-hídszögleti tumor műtét következtében bal oldali vestibularis laesioban és anacusisban szenvedő beteg, valamint hat egészséges személy caloricus ingerlését végeztük el. A két populáció perfúziós változását reprezentáló aktivációs mintázataiban egyetlen régióban találtunk statisztikai szempontból szignifikánsnak tekinthető különbséget. Az Ri/SII areában lokalizálható régió egyértelműen a nervus vesztibuláris szenzoros bemenetének kérgi reprezentációjaként tekinthető. Eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, hogy ez a régió a primatesekben leírt PIVC area humán analógja.

VII. Összefoglalás

Jelentős mennyiségű kísérleti adat dokumentálja, és ezért már viszonylag hosszabb ideje általánosan elfogadott, hogy egy-egy mentális funkcióban vagy egy-egy konkrét agyi tevékenységben az agyi struktúrák meghatározott együttese vesz részt. A központi idegrendszer működésének megismeréséhez mindenképpen hozzátartozik ezeknek az agykérgi régióknak a funkciótól függő lokalizálása. Ilyen ismereteket nyújthatnak az individuális vagy populáció-szintű, [^{15}O]-butanollal vagy [^{15}O]-vízzel végzett, agyaktiválásos kísérletek. Az agyi aktivációkat kísérő perfúziós változásokkal összemérhető háttérzaj miatt az aktivált területek megbízható lokalizálása csak statisztikai módszerekkel lehetséges.

A PET-technikával végzett agyaktiválásos vizsgálatok hatékonyságának javítása érdekében tűztük ki célul a statisztikus parametrikus képfeldolgozás meghatározó összetevőinek optimalizálását és továbbfejlesztését. Ennek során különös figyelmet kívántunk fordítani a PET-kamerával történő *mérés- és adatrögzítés módszertanára*, a *térbeli standardizálás* precizitását befolyásoló programok és eljárások optimalizálására és az aktivációs mintázat előállításához alkalmazott *SPM99 szoftvercsomag továbbfejlesztésére*. A célként kitűzött optimalizálások elvégzéséhez és a kidolgozott algoritmusok validálásához három, a fejlesztésekkel egyidőben folyó, agyaktiválásos klinikai kutatási projektünk mérési adatait használtuk fel.

Az agyaktiválásos kísérletsorozatok feldolgozására és kiértékelésére legáltalánosabban használt SPM99 szoftvercsomagot olyan új elemekkel (*szegmentációval kiegészített térbeli standardizálás, korrelációs analízis, funkcionális kapcsolatok feltérképezése*) egészítettük ki, amelyek szignifikáns módon javították e módszer alkalmazhatóságát. Megoldottuk a statisztikai analízis *modellválasztási lépésének automatizálását*, ami – különösen a neurofiziológiai paraméterek statisztikai modellben történő felhasználása esetén – komoly segítséget jelent az adatfeldolgozásban. Az ismertetett eredményeknek az alapkutatásban és a diagnosztikai tevékenység során alkalmazott statisztikus parametrikus képfeldolgozás területén van jelentősége.

VIII. Irodalomjegyzék

A. A hivatkozott közlemények jegyzéke

Adler R.J. (1981) The Geometry of Random Fields. Wilkey, New York

Alpert, N. M, Bradshaw, J. F, Kennedy, D, and Correia, J. A.(1990). The principal axis transformation–a method for imageregistration. *Journal of nuclear medicine*, 31, 1717–1722.

Andreasen, N.C, Paradiso, S, O'Leary, D.S.: „Cognitiv dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? Schizophrenia Bull, 1998, 24, 203-218.

Ardekani, B. A, Braun, M, Hutton, B. F, Kanno, I, and Ida, H. (1995). A fully automatic multimodality image registration algorithm. *Journal of computer assisted tomography*, 19(4),615–623.

Bajcsy, R, Lieberson, R, and Reivich, M. (1983). A computerized system for the elastic matching of deformed radiographicimages to idealized atlas images. Journal of computer assisted tomography, 7(4), 618–625.

Banerjee, P. K. and Toga, A. W. (1994). Image alignment by integrated rotational and translational transformation matrix. *Physics in medicine and biology*, 39, 1969–1988.

Bartenstein, P, Weindl, A, Spiegel, S, Boecker, R, Wenzel, R, Ceballos-Baumann, A. O, Minoshima, S, Conrad, B. (1997) Central Motor Processing in Huntington's Disease: A PET Study. Brain. 120, 1553-1567.

Bendriem B, Towsend DW. The Theory and Practice of 3D PET. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1998

Bense S, Stephan T, Yoursy TA, Brandt T, Dieterich M. Multisensory cortical signal increases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol* 85: 886-899, 2001.

Bergstrom M, Boethius J, Eriksson L, Greitz T, Ribbe T, Widen L. Head fixation device for reproducible position alignment in transmission CT and positron emission tomography. J Comput Assist Tomogr. 1981 Feb;5(1):136-41.

Bezdek J. C, Hall L. O, and Clarke L. P, "Review of MR image segmentation techniques using pattern recognition," *Medical Physics*, vol. 20, no. 4, p. 1033-1048, 1993.

Boellaard R, van Lingen A, van Balen SC, Hoving BG, Lammertsma AA. Characteristics of a new fully programmable blood sampling device for monitoring blood radioactivity during PET. Eur J Nucl Med. 2001 Jan;28(1):81-9.

Bottini G, Karnath HO, Vallar G, Sterzi R, Frith CD, Frackowiak RSJ, Paulesu E. Cerebral representations for egocentric space. Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain* 124: 1182-1196, 2001.

Bottini G, Paulesu E, Sterzi R, Warburton E, Wise RJS, Vallar G, Frackowiak RSJ, Frith CD. Modulation of conscious experience by peripheral sensory stimuli. *Nature* 376: 778-781, 1995.

Bottini G, Sterzi R, Paulesu E, Vallar G, Cappa FS, Erminio F, Passingham RE, Frith CD, Frackowiak RSJ. Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp. Brain. Res* 99: 164-169, 1994.

Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M. Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121: 1749-1758, 1998.

Brandt T, Dieterich M. The vestibular cortex. Its locations, functions and disorders. *Ann. Ny Acad. Sci* 871: 293-312, 1999,

Brandt T, Glasauer S, Stephan T, Bense S, Yousyy AT, Deutschlander A, Dieterich M. Visual-Vestibular and Visuovisual Cortical Interaction. New Insight from fMRI and PET. *Ann N.Y. Acad Sci,* 956:230-241, 2002.

Brandt T. *Vertigo: its multisensory syndromes.* London : Springer, 1999.

Bronielsen, M. (1995). Modelling elasticity in solids using active cubes – application to simulated operations. In Ayache, N. (ed.), Computer vision, virtual reality, and robotics in medicine, Vol. 905 of Lecture notes in computer science, pp. 535–541, Berlin.Springer-Verlag.

Casey K.L. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, *96*, 7668–7674

Casey, K. L, Minoshima, S, Berger, K. L, Koeppe, R. A, Morrow, T. J, Frey, K. A. (1994) Positron Emission Tomographic Analysis of Cerebral Structures Activated Specifically by Repetitive Noxious Heat Stimuli. Journal of Neurophsiology. 71, 802-807.

Cechetto, D.F, Saper, C.B.: Role of the cerebral cortex in autonomic function. In: Loewy, A.D. and Spyer, K.M, eds. Central Regulation of Autonomic Functions. New York, Oxford University Press, 1990, 208–223.

Chang W, Killman G.R, Hao Y, Kent T.A, and Yen J, "A Two-stage Human Brain MRI Segmen- tation Scheme using Fuzzy Logic", *Proc. FUZZ-IEEE'95*, Yokohama, pp. 649–654, March 1995

Chen, C, Pelizzari, C. A, Chen, G. T. Y, Cooper, M. D, and Levin, D. N. (1987). Image analysis of PET data with the aid of CT and MR images. In Information processing in medical imaging, pp.601–611.

Chen, Q (1993). Image registration and its applications in medical imaging. Ph.D. Thesis, Vrije universiteit Brussel, Brussels, Belgium.

Cherry SR, Woods RP, Doshi NK, Banerjee PK, Mazziotta JC. Improved signal-to-noise in PET activation studies using switched paradigms. J Nucl Med. 1995 Feb;36(2):307-14.

Chua SE, Wright IC, Poline JB, Liddle PF, Murray RM, Frackowiak RS, Friston KJ, McGuire PK. Grey matter correlates of syndromes in schizophrenia. A semi-automated analysis of structural magnetic resonance images. Br J Psychiatry. 1997 May;170:406-10.

Clarke L. P, Velthuizen R. P, Camacho M. A, Heine J. J, Vaidyanathan M, Hall L. O, Thatcher R. W, and Silbiger M. L, "MRI segmentation: Methods and applications," *Magnetic Resonance Imaging*, vol. 13, no. 3, p. 343-368, 1995.

Collignon, A, G´eraud, T, Vandermeulen, D, Suetens, P, and Marchal, G. (1993a). New high-performance 3D registration algorithms for 3D medical images. In Loew, M. H. (ed.), *Medical imaging: image processing*, Vol. 1898, pp. 779–788, Bellingham, WA. SPIE Press.

Collignon, A, Maes, F, Delaere, D, Vandermeulen, D, Suetens, P, and Marchal, G. (1995a). Automated multimodality image registration using information theory. In Bizais, Y. and Barillot, C. (eds), *Information Processing in Medical Imaging*, pp. 263–274. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Collignon, A, Maes, F, Delaere, D, Vandermeulen, D, Suetens, P, and Marchal, G. (1995a). Automated multimodality image registration using information theory. In Bizais, Y. and Barillot, C. (eds), *Information Processing in Medical Imaging*, pp. 263–274. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht.

Collins, D. L, Evans, A. C, Holmes, C, and Peters, T. M.(1995). Automatic 3D segmentation of neuro-anatomical structures from MRI. In Bizais, Y, Barillot, C, and di Paola, R. (eds), *Information processing in medical imaging*, pp. 139–152. Kluwer.

Collins, D. L, Neelin, P, Peters, T. M, and Evans, A. C. (1994a). automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, 18(2), 192–205.

Collins, D. L, Neelin, P, Peters, T. M, Evans A. C. (1995) Automatic 3-D Intersubject registration of MR volumetric data in standarized Talairac space. J. Comput. Assist. Tomg. 18(2), 192-205.

Collins, D. L, Peters, T. M, and Evans, A. C. (1994b). An automated 3D non-linear deformation procedure for determination of gross morphometric variability in human brain. In Robb, R. A. (ed.), *Visualization in biomedical computing*, Vol. 2359, pp. 180–190, Bellingham, WA. SPIE Press.

Dara, S, Maonach, R.L, Gollub, E.S. és mtsai: Schizophrenic patients show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex, basal ganglia during working memory performance. Biol. Psychiatry, 2000, 48, 99-109.

Daube-Witherspoon ME, Karp JS, Casey ME, DiFilippo FP, Hines H, Muehllehner G, Simcic V, Stearns CW, Adam LE, Kohlmyer S, Sossi V. PET performance measurements using the NEMA NU 2-2001 standard. J Nucl Med. 2002 Oct;43(10):1398-409.

Davatzikos, C. (1996). Nonlinear registration of brain images using deformable models. In *Mathematical methods in biomedical image analysis*, pp. 94–103, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Defrise M, Kinahan PE, Townsend DW, Michel C, Sibomana M, Newport DF. Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. IEEE Trans Med Imaging. 1997 Apr;16(2):145-58.

Defrise M, Kinahan PE. Data Acqusition and Image Reconstruction for 3D PET. In The Theory and Practice of 3D PET. ed. Bendriem B and Towsend DW. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1998

Defrise M, Townsend D, Geissbuhler A. Implementation of three-dimensional image reconstruction for multi-ring positron tomographs. Phys Med Biol. 1990 Oct;35(10):1361-72.

Ding, G. X, Shalev, S, and Gluchev, G. (1993). A ρ θ technique for treatment verification in radiotherapy and its clinical applications. *Medical physics*, 20(4), 1135–1143.

Dong, L. and Boyer, A. L. (1996). A portal image alignment and patient setup verification procedure using moments and correlation techniques. *Physics in medicine and biology*, 41,697–723.

Eckberg, D.L, Cavanaugh, M.S, Mark, A.L. és mtsai: A simplified neck suction device for activation of carotid baroreceptors. J Lab Clin Med, 1975, *85*, 167–173.

Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM. Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. Circ Res. 1974 Sep;35(3):358-64.

Ettinger, G. J, Grimson, W. E. L, and Lozano-P´erez, T. (1994). Automatic 3D image registration for medical change detection applications. In *Applications of computer vision in medical image processing*, AAAI spring symposium series, pp. 182–185.

Evans AC, Marrett S, Neelin P, Collins L, Worsley K, Dai W, Milot S, Meyer E, Bub D. Anatomical mapping of functional activation in stereotactic coordinate space. Neuroimage. 1992 Aug;1(1):43-53.

Evans, A. C, Collins, D. L, Neelin, P, and Marrett, T. S. (1996a). Correlative analysis of three-dimensional brain images. In Taylor, R. H, Lavall´ee, S, Burdea, G. C, and Mosges, R. (eds), *Computer-integrated surgery*, Technology and clinical applications, chapter 6, pp. 99–114. MIT Press, Cambridge, MA.

Evans, A. C, Collins, D. L, Neelin, P, MacDonald, D, Kamber, M, Marrett, T. S. (1994) Three-Dimensional Correlative Imaging: Application in Human Brain Mapping. Functional Neuroimaging, Technical Foundations. (Thatcher R. W, et al. editors), Academic Press, San Diego. 145-161.

Evans, A. C, Marrett, S, Collins, L, and Peters, T. M. (1989). Anatomical-functional correlative analysis of the human brain using three dimensional imaging systems. In Schneider, R.H, Dwyer III, S.J, and Jost, R.G. (eds), *Medical imaging: image processing*, Vol. 1092, pp. 264–274, Bellingham, WA. SPIE press.

Evans, A. C, Marrett, S, Torrescorzo, J, Ku, S, and Collins, L. (1991). MRI-PET correlation in three dimensions using a volume of interest (VOI) atlas. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*, 11, A69–A78.

Evans, R. J, Strong, A. J, Colchester, A. C. F, Zhao, J, and Holton-Tainter, K. (1996b). Clinical accuracy of the VISLAN surgical navigation and guidance system. In Lemke, H. U,Vannier,M.W, Inamura, K, and Farman, A. G. (eds), *Computer assisted radiology*, Vol. 1124 of *Excerpta medica – international congress series*, pp. 799–804, Amsterdam. Elsevier.

Fahey FH. Positron emission tomography instrumentation. Radiol Clin North Am. 2001 Sep;39(5):919-29. Review.

Faugier-Grimaud S, Ventre J. Anatomic connections of inferior parietal cortex (area 7) with subcortical structures related to vestibulo-ocular function in monkey (Macaca fascicularis). *J Comp. Neurol* 280: 1-14, 1989.

Ferrant M, Warfield S.K, Guttman C.R.G, Jolesz F.A, and Kikinis R.. 3D Image Matching Using a Finite Element Based Elastic Deformation Model. In Taylor C. and Colchester A, editors, *MICCAI '99*, volume 1679, pages 202-209. Springer-Verlag, 1999.

Ford I, McColl JH, McCormack AG, McCrory SJ. Statistical issues in the analysis of neuroimages. J Cereb Blood Flow Metab. 1991 Mar;11(2):A89-95. Review.

Fox PT, Fox JM, Raichle ME, Burde RM. The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccades: a positron emission tomographic study. J Neurophysiol. 1985 Aug;54(2):348-69.

Fox PT, Ingham RJ, Ingham JC, Zamarripa F, Xiong JH, Lancaster JL. Brain correlates of stuttering and syllable production. A PET performance-correlation analysis. Brain. 2000 Oct;123 (Pt 10):1985-2004.

Fox, P. T, Mintun, M. A. (1989) Noninvasive functional brain mapping by change-distribution analysis of averaged PET images of $H_2{}^{15}O$ tissue activity. J. Nucl. Med. 30(2), 141-9.

Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. Cereb Cortex. 1996 Mar-Apr;6(2):156-64.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. J Cereb Blood Flow Metab. 1993 Jan;13(1):5-14.

Friston, K. J. (1994) Statistical Parametric Mapping. Functional Neuroimaging, Technical Foundations. (Thatcher R. W, et al. editors), Academic Press, San Diego. 79-92.

Friston, K. J, Ashburner, J, Poline, J. B, Frith C. D, Heather J. D, Frackowiak R. S. J. (1995) Spatial Registration and Normalization of Images. Human Brain Mapping. 2, 165-189.

Friston, K. J, Frith, C. D, Liddle, P. F, Dolan, R. J, Lammertsma, A. A, Frackowiak, R. S. (1990) The relationship between global and local changes in PET scans. J. Cereb. Blood Flow Metab. 10(4), 458-66.

Friston, K. J, Holmes, A. P, Worsley, K. J, Poline, J. P, Frith, C. D, Frackowiak R. S. J. (1995) Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. Human Brain Mapping. 2, 189-210.

Friston, K. J, Price, C. J, Buechel, C, Frackowiak, R. S. J. (1997) A taxonomy of study design. Human brain function. Frackowiak, R. S. J, Frith, C. D, Dolan, R. J, Mazziotta, J. C. Academic Press 141-159.

Ge, Y, Fitzpatrick, J. M, Kessler, R. M, Jeske-Janicka, M, and Margolin, R. A. (1995). Intersubject brain image registration using both cortical and subcortical landmarks. In Loew, M. (ed.),*Medical imaging*, Vol. 2434, pp. 81–95, Bellingham, WA. SPIE.

Ge, Y, Fitzpatrick, J. M, Votaw, J. R, Gadamsetty, S, Maciunas, R. J, Kessler, R. M, and Margolin, R. A. (1994). Retrospective registration of PET and MR brain images: an algorithm and its stereotactic validation. *Journal of computer assisted tomography*, 18(5), 800–810.

Goshtasby A. A. and Le Moigne J, eds, Special issue on Image registration. *Pattern Recognition*, vol. 32, no. 1, 1999.

Grüsser OJ, Guldin WO. Multisensory control of posture. New York: Plenum Press, 1995, p. 51-62.

Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (Macaca fascicularis). J Physiol 430:537-57, 1990.

Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (Macaca fascicularis): visual and neck receptor responses. J Physiol 430:559-83, 1990.

Gueziec, A. (1993). Large deformable splines, crest lines and matching. In *International conference on computer vision*, pp. 650–657, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Gueziec, A. and Ayache, N. (1992). Smoothing and matching of 3-D space curves. In Robb, R.A. (ed.), *Visualization in biomedical computing*, Vol. 1808 of *Proc. SPIE*, pp. 259–273. SPIE Press,

Guldin WO, Grüsser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci*, 21: 254-259. 1998.

Guldin WO, Mirring S, Grusser OJ. Connections from the neocortex to the vestibular brain stem nuclei in the common marmoset. Neuroreport 5:113-6, 1993.

Haralick R. and Shapiro L, "Survey: Image Segmentation Techniques," *Computer Vision, Graphics and Image Processing*, vol. 29, pp. 100--132, 1985.

Haralick, R. M.; Sternberg, S. R.; Zuang, X. Image analysis using mathematical morphology. IEEE Pattern Analysis and Machine Intelligence , vol. 9 (4):532-550. [1987].

Harmon, L, Vayda, A, Erlandson, E, Taren, J, and Ross, D.(1994). 3D laser scanning for image-guided neurosurgery. In *Applications of computer vision in medical image processing*, AAAI spring symposium series, pp. 106–109.

Harris, G, Andreasen, N.C, Ciyadlo, T. és mtsai: Improving Tissue Classification in MRI: A Three-Dimensional Multispectral Discriminant Analysis Method with Automated Training Class Selection, J. Comput. Assis. Tomogr, 1999, *23*, 144-154.

Henri, C. J, Colchester, A. C. F, Zhao, J, Hawkes, D. J, Hill, D. L. G, and Evans, R. L. (1995). Registration of 3-D surface data for intra-operative guidance and visualization in frameless stereotactic neurosurgery. In Ayache, N. (ed.), *Computer vision, virtual reality, and robotics in medicine*, Vol. 905 of *Lecture notes in computer science*, pp. 47–56, Berlin. Springer-Verlag.

Henry, T.R, Bakay, R.A, Votaw, J.R, és mtsai: Brain blood flow alterations induced by therapeutic vagus nerve stimulation in partial epilepsy: I. Acute effects at high and low levels of stimulation. Epilepsia, 1998, 39, 983-90.

Herscovitch P, Markham J, Raichle ME. Brain blood flow measured with intravenous H2(15)O. I. Theory and error analysis. J Nucl Med. 1983 Sep;24(9):782-9.

Herscovitch, P, Raichle, M. E, Kilbourn, M. R, Welch, M. J. (1987) Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and permeability-surface area product of water using [^{15}O]water and [^{11}C]butanol. J. Cereb. Blood Flow Metab. 7, 527-42.

Hill, D. L. G. (1993). Combination of 3D medical images from multiple modalities. Ph.D. Thesis, University of London.

Hill, D. L. G. and Hawkes, D. J. (1994). Medical image registration using voxel similarity measures. In *Applications of computer vision in medical image processing*, AAAI spring symposium series, pp. 34–37.

Hill, D. L. G, Hawkes, D. J, and Hardingham, C. R. (1991b). The use of anatomical knowledge to register 3D blood vessel data derived from DSA with MR images. In *Medical imaging: image processing*, Vol. 1445, pp. 348–357, Bellingham, WA. SPIE press.

Hill, D. L. G, Hawkes, D. J, Crossman, J. E, Gleeson, M. J, Cox, T. C. S, Bracey, E. C. M. L, Strong, A. J, and Graves, P. (1991a). Registration of MR and CT images for skull base surgery using pointlike anatomical features. *British journal of radiology*, 64(767), 1030–1035.

Hoh, C. K, Dahlbom, M, Harris, G, Choi, Y, Hawkins, R. A, Phelps, M. E, and Maddahi, J. (1993). Automated iterative three-dimensional registration of positron emission tomography images. *Journal of nuclear medicine*, 34, 2009–2018.

Holmes AP, Blair RC, Watson JD, Ford I. Nonparametric analysis of statistic images from functional mapping experiments. J Cereb Blood Flow Metab. 1996 Jan;16(1):7-22. Review.

Horovitz, S.G, Skudlarski, P, Gore, J.C. (2002) Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magn Reson Imaging* **20**:319-325.

Hua, P. and Fram, I. (1993). Feature-based image registration for digital subtraction angiography. In Loew, M. H. (ed.), *Medical imaging: image processing*, Vol. 1898, pp. 24–31, Bellingham, WA. SPIE Press.

Ito H, Kinoshita T, Tamura Y, Yokoyama I, Iida H. Effect of intravenous dipyridamole on cerebral blood flow in humans. A PET study. Stroke. 1999 Aug;30(8):1616-20.

Jueptner, M, Weiller, C.: A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. Brain, 1998, 121 , 1437-1449.

Junck, L, Moen, J. G, Hutchins, G. D, Brown, M. B, and Kuhl, D. E. (1990). Correlation methods for the centering, rotation, and alignment of functional brain images. *Journal of nuclear medicine*, 31, 1220–1276. Kanatani, K. (1994). Analysis of 3-D rotation fitting. *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 16(5), 543–549.

Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M. Optimal scan time of oxygen-15-labeled water injection method for measurement of cerebral blood flow. J Nucl Med. 1991 Oct;32(10):1931-4.

Kety, S. S. (1985) Cerebral circulation and its measurement by inert diffusible tracers. Semin. Nucl. Med. 15, 324-328.

Kisely, M, Tóth, Á, Emri, M, Lengyel, Z, Kálvin, B, Horváth, G, Trón, L, Bogner, P, Sziklai, I. (2000) A vestibularis ingerület központi idegrendszeri feldolgozásának agyaktivációs vizsgálata pozitronemissziós tomográfiával. Orvosi Hetilap. 52, 2807-2813.

Knoop, B. O, Jordan, K, Spinks, T. (1989) Evaluation of PET count rate performance. Eur. J. Nucl. Med. 15(11), 705-11.

Ko, D, Heck, Ch, Grafton, S, Apuzzo, M. L. J, Couldwell, W. T, Chen, T, Day, D, Zelman, V, Smith, T, DeGiorgio, C. M. (1996) Vagus Nerve Stimulation Activates Central Nervous System Structures in Epileptic Patients During PET $H_2{}^{15}O$ Blood Flow Imaging. Neurosurgery. 39, 426-421.

Kosugi Y, Sase M, Kuwatani H, Kinoshita N, Momose T Nishikawa J and Watanabe T (1993) Neural network mapping for non-linear stereotactic normalization of brain MR images. J. of Comp. Assist. Tomography 17, 455-460

Lammertsma, A. A, Cunningham, V. J, Deiber, M. P, Heather, J. D, Bloomfield, P. M, Nutt, J. G, Frackowiak, R. S, Jones, T. (1990) Combination of dynamic and integral methods for generating reproducible functional CBF images. J. Cereb. Blood Flow Metab. 10(5), 675-686.

Leclerc V. and Benchimol C. (1991) Automatic elastic registration of DSA images. In Proc. of Comp. Assist. Radiol. pp. 719-723

Lehmann, T, Goerke, C, Schmitt, W, Kaupp, A, and Repges, R. (1996). A rotation-extended cepstrum technique optimized by systematic analysis of various sets of X-ray images. In Loew, M. H. and Hanson, K. M. (eds), *Medical Imaging: Image processing*, Vol. 2710, pp. 390–401, Bellingham, WA. SPIE.

Lehmann, T, Goerke, C, Schmitt, W, Kaupp, A, and Repges, R. (1996). A rotation-extended cepstrum technique optimized by systematic analysis of various sets of X-ray images. In Loew, M. H. and Hanson, K. M. (eds), *Medical Imaging: Image processing*, Vol. 2710, pp. 390–401, Bellingham, WA. SPIE.

Lehmann, T, Goerke, C, Schmitt, W, Kaupp, A, and Repges, R. (1996). A rotation-extended cepstrum technique optimized by systematic analysis of various sets of X-ray images. In Loew, M. H. and Hanson, K. M. (eds), *Medical Imaging: Image processing*, Vol. 2710, pp. 390–401, Bellingham, WA. SPIE.

MacDonald, D, Avis, D, and Evans, A. C. (1994). Multiple surface identification and matching in magnetic resonance images. In *Visualization in biomedical computing*, Vol. 2359, pp. 160–169, Bellingham, WA. SPIE press.

Maes, F, Collignon, A, Vandermeulen, D, Marchal, G, and Suetens, P. (1996). Multi-modality image registration by maximization of mutual information. In *Mathematical methods in biomedical image analysis*, pp. 14–22, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Maguire, G. Q, Noz, M, Rusinek, H, Jaeger, J, Kramer, E. L, Sanger, J.J, and Smith, G. (1991). Graphics applied to medical image registration. *IEEE Computer graphics and applications*, 11(2), 20–28.

Maintz, J. B. A. (1996). Retrospective registration of tomographic brain images. Ph.D. Thesis, Utrecht University.

Maintz, J. B. A, Beekman, F. J, de Bruin, W, van den Elsen, P. A, van Rijk, P. P, and Viergever, M. A. (1996a). Automatic registration and intensity scaling of SPECT brain images. *Journal of nuclear medicine*, 37(5, supplement), 213P. abstract.

Maintz, J. B. A, van den Elsen, P. A, and Viergever, M. A. (1994).Using geometrical features to match CT and MR brain images. In Beolchi, L. and Kuhn, M. (eds), *Medical imaging, analysis of multimodality 2D/3D images*, Vol. 19 of *Studies in Health, Technology and Informatics*, pp. 43–52. IOS Press, Amsterdam.

Mattay, V.S, Callicott, J.H, Bertolino, A. és mtsai: Abnormal functional lateralization of the sensorimotor cortex in pateints with schizophrenia. Neuroreport, 1997, 8, 2977-2984.

Mazziotta JC, Huang SC, Phelps ME, Carson RE, MacDonald NS, Mahoney K. A noninvasive positron computed tomography technique using oxygen-15—labeled water for the evaluation of neurobehavioral task batteries. J Cereb Blood Flow Metab. 1985 Mar;5(1):70-8.

McColl JH, Holmes AP, Ford I. Statistical methods in neuroimaging with particular application to emission tomography. Stat Methods Med Res. 1994;3(1):63-86. Review.

Metaxas D. and Terzopuoulos D (1992) Dynamic deformation of solid primitives with constraints. In Catmul E.E. (ed) Computer Graphics SIGGRAPH'92 Proc. July pp. 309-312

Meyer, C. R, Leichtman, G. S, Brunberg, J. A, Wahl, R. L, and Quint, L. E. (1995). Simultaneous usage of homologous points, lines, and planes for optimal, 3-D, linear registration of multimodality imaging data. *IEEE transactions on medical imaging*, 14(1), 1–11.

Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. J Nucl Med. 1992 Aug;33(8):1579-85.

Moeller JR, Strother SC. A regional covariance approach to the analysis of functional patterns in positron emission tomographic data. J Cereb Blood Flow Metab. 1991 Mar;11(2):A121-35.

Moreno-Cantu JJ, Thompson CJ, Meyer E, Fiset P, Zatorre RJ, Klein D, Reutens DC. Enhancement of the signal-to-noise ratio in H2(15)O bolus PET activation images: a combined cold-bolus, switched protocol. J Nucl Med. 2000 May;41(5):926-33.

Moseley, J. and Munro, P. (1994). A semiautomatic method for registration of portal images. *Medical physics*, 21(4), 551–558.

Muehllrhner G, Karp JS, Surti S. Design considerations for PET scanners. Q J Nucl Med. 2002 Mar;46(1):16-23.

Mullani NA, Volkow ND. Positron emission tomography instrumentation: a review and update. Am J Physiol Imaging. 1992 Jul-Dec;7(3-4):121-35. Review.

Naatanen, R, Winkler, I.: The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience. Psychol. Bull, 1999, 125, 826-859. – 8. Picton, T.W.: The P300 wave of human event-related potential. J. Clin. Neurophysiol, 1992, 9, 456-479.

Neelin, P, Crossman, J, Hawkes, D. J, Ma, Y, and Evans, A. C. (1993). Validation of an MRI/PET landmark registration method using 3D simulated PET images and point simulations. *Computerized medical imaging and graphics*, 17(4/5), 351–356.

Nestar C and Ayache N (1993) Non-rigid motion analysis in medical images: a physical based approach. In Proc. of Information Proc. in Medical Imaging. Flagstaff , Arizona, June. pp. 17-32

Nuyts J, Stroobants S, Dupont P, Vleugels S, Flamen P, Mortelmans L. Reducing loss of image quality because of the attenuation artifact in uncorrected PET whole-body images. J Nucl Med. 2002 Aug;43(8):1054-62.

Ödkvist LM, Schwarz DWF, Fredrickson JM, Hassler L. Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (Saimuri sciureus). *Exp. Brain. Res*, 21: 97-105, 1974.

Ohta, S, Meyer, E, Fujita, H, Reutens, D. C, Evans, A, Gjedde, A. (1996) Cerebral [^{15}O]water clearance in humans determined by PET: I. Theory and normal values. J. Cereb. Blood Flow Metab. 16(5), 765-80.

Pal N, R. and Pal S, K, "A Review of Image Segmentation Techniques," *Pattern Recognition*, vol. 26, no. 9, p. 1277-1294, 1993.

Pelizzari, C. A, Chen, G. T. Y, Spelbring, D. R, Weichselbaum, R. R, and Chen, C. T. (1989). Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *Computer assisted tomography*, 13(1), 20–26.

Perault, C, Wampach, H, and Liehn, J. (1995). Three dimensional SPECT myocardial rest-stress subtraction images after automated registration and normalization. In Bizais, Y, Barillot, C, and di Paola, R. (eds), *Information processing in medical imaging*, pp. 391–392. Kluwer.

Phelps ME, Hoffman EJ, Coleman RE, Welch MJ, Raichle ME, Weiss ES, Sobel BE, Ter-Pogossian MM. Tomographic images of blood pool and perfusion in brain and heart. J Nucl Med. 1976 Jul;17(7):603-12.

Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography: human brain function and biochemistry. Science 228:799-809, 1985 (Invited Review).

Poline JB, Mazoyer BM. Analysis of individual positron emission tomography activation maps by detection of high signal-to-noise-ratio pixel clusters. J Cereb Blood Flow Metab. 1993 May;13(3):425-37.

Poline JB, Worsley KJ, Evans AC, Friston KJ. Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. *Neuroimage,* 5:83-96, 199.

Poline JB, Worsley KJ, Evans AC, Friston KJ. Combining spatial extent and peak intensity to test for activations in functional imaging. Neuroimage. 1997 Feb;5(2):83-96.

Poline JB, Worsley KJ, Holmes AP, Frackowiak RS, Friston KJ. Estimating smoothness in statistical parametric maps: variability of p values. J Comput Assist Tomogr. 1995 Sep-Oct;19(5):788-96.

Porenta G. Positron emission tomography: physics, instrumentation, and image analysis. Wien Klin Wochenschr. 1994;106(15):466-77. Review.

Raichle ME, Eichling JO, Grubb RL Jr. Brain permeability of water. Arch Neurol. 1974 Apr;30(4):319-21.

Raichle ME, Eichling JO, Straatmann MG, Welch MJ, Larson KB, Ter-Pogossian MM. Blood-brain barrier permeability of 11C-labeled alcohols and 15O-labeled water. Am J Physiol. 1976 Feb;230(2):543-52.

Raichle ME, Martin WR, Herscovitch P, Mintun MA, Markham J. Brain blood flow measured with intravenous H2(15)O. II. Implementation and validation.J Nucl Med. 1983 Sep;24(9):790-8.

Rizzo, G, Gilardi, M. C, Prinster, A, Grassi, F, Scotti, G, Cerutti, S, and Fazio, F. (1995). An elastic computerized brain atlas for the analysis of clinical PET/SPET data. *European journal of nuclear medicine*, 22(11), 1313–1318.

Roland, P. E, Graufelds, C. J, Wåhlin, J, Ingelman, L, Andersson, M, Ledberg, A, Pedersen, J, Åkerman, S, Dabringhaus, A, and Zilles, K. (1994). Human brain atlas: For high-resolution functional and anatomical mapping. *Human Brain Mapping*, 1:173-184.

Rubinstein, R, Karger, H, Pietrzyk, U, Siegal, T, Gomori, J. M, and Chisin, R. (1996). Use of ^{201}thallium brain SPECT, image registration, and semi-quantitative analysis in the follow-up of brain tumors. *European journal of radiology*, 21, 188–195.

Sandor, S. and Leahy, R. (1994). Matching deformable atlas models to preprocessed magnetic resonance brain images. In *International conference on image processing*, pp. 686–690, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Schandry, R, Montoya, P.: Event-related brain potentials and the processing of cardiac activity. Biol Psychol, 1996, *42,* 75–85.

Schnabel J. A, Tanner C, Castellano-Smith A. D, Degenhard A, Leach M. O, Hose D. R, Hill D. L. G, Hawkes D. J.. Validation of non-rigid image registration using finite element methods: Application to breast MR images. IEEE Transactions on Medical Imaging, vol. 22(1), 2003.

Silbersweig DA, Stern E, Frith CD, Cahill C, Schnorr L, Grootoonk S, Spinks T, Clark J, Frackowiak R, Jones T. Detection of thirty-second cognitive activations in single subjects with positron emission tomography: a new low-dose H2(15)O regional cerebral blood flow three-dimensional imaging technique. J Cereb Blood Flow Metab. 1993 Jul;13(4):617-29.

Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. IEEE Trans Med Imaging. 1998 Feb;17(1):87-97.

Spinks, T. J, Jones, T, Gilardi, M. C, Heather, J. D. (1988) Physical performance of the latest generation of commercial postron scanner. IEEE Trans. Nucl. Sci. 35, 721-725.

Strother SC, Anderson JR, Schaper KA, Sidtis JJ, Liow JS, Woods RP, Rottenberg DA. Principal component analysis and the scaled subprofile model compared to intersubject averaging and statistical parametric mapping: I. "Functional connectivity" of the human motor system studied with [15O]water PET. J Cereb Blood Flow Metab. 1995 Sep;15(5):738-53.

Studholme, C, Hill, D. L. G, and Hawkes, D. J. (1995a). Automated 3D MR and PET brain image registration. In Lemke, Imamura, Jaffe, and Vannier (eds), *Computer assisted radiology*, pp. 248– 253.

Studholme, C, Hill, D. L. G, and Hawkes, D. J. (1996). incorporating connected region labelling into automated image

Svensson, P, Minoshima, S, Beydoun, A, Morrow, T. J, Casey, K. L. (1997) Cerebral Processing of Acute Skin and Muscle Pain in Humans. Journal of Neurophysiology. 78, 450-460.

Talairach, J, Tournoux, P. (1988) Co-Planar stereotactic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. Georg Thimeme Verlag. Stuttgart.

Tarantola G, Zito F, Gerundini P. PET instrumentation and reconstruction algorithms in whole-body applications. J Nucl Med. 2003 May;44(5):756-69. Review.

Taubin, G. (1993). An improved algorithm for algebraic curve and surface fitting. In *International conference on computer vision*, pp. 658–665, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Terzoupoulos D and Metaxes D. (1990) Dynamic 3D models with local and global deformations. Deformable superquadrics. In. Proc. 3rd ICCV Osaka, p 606-610

Thirion, J. (1994). Extremal points: definition and application to 3D image registration. In *Computer vision and pattern recognition*, pp. 587–592, Los Alamitos, CA. IEEE Computer Society press.

Thirion, J. (1996). New feature points based on geometric invariants for 3D image registration. *International journal of computer vision*, 18(2), 121–137.

Toussaint PJ, Meyer E. Simultaneous Estimation of Perfusion and Vascular Responses in o15 water Pet Activation Studies. In Quantitative Functional Brain Imaging with Positron Emission Tomography. Ed. Carson RE, Daube-Witherspoon ME, Herscovitch P. Academic Press, New York 1998.

Townsend DW, Defrise M. Omage reconstruction methods in positron emission tomography. CERN: Technical Report 1993.

Trón, L, Emri, M, Mikecz, P, Balkay, L, Galuska, L, Ésik, O, Márián, T. (2001) Pozitronemissziós tomográfia. Stratégiai kutatások a Magyar Tudományos Akadémián - Mûhelytanulmányok sorozat, Nukleáris tudomány és a 20. század kötet. Budapest, 69-74.

Van den Elsen, P. A, Maintz, J. B. A, Pol, E.J.D, and Viergever, M. A. (1995). Automatic registration of CT and MR brain images using correlation of geometrical features. *IEEE Transactions on medical images*, 14(2), 384–398.

Venot, A, Golmard, J. L, Lebruchec, J. F, Pronzato, L, Walter, E, Frij, G, and Roucayrol, J. C. (1983). Digital methods for change detection in medical images. In Deconinck, F. (ed.), *Information processing in medical imaging*, pp. 1–16, Dordrecht. Nijhoff publ.

Venot, A, Pronzato, L, and Walter, E. (1994). Comments about the coincident bit counting (CBC) criterion for image registration. *IEEE Transactions on medical imaging*, 13(3), 565–566.

Viola, P. A. (1995). *Alignment by maximization of mutual information*. *Ph.D. Thesis*, Massachusetts institute of technology, artificial intelligence laboratory. A. I. technical report No. 1548.

Volkow ND, Mullani NA, Bendriem B. Positron emission tomography instrumentation: an overview. Am J Physiol Imaging. 1988;3(3):142-53. Review. J Am Coll Cardiol. 1986 Oct;8(4):800-8.

Wang, G, Volkow, N. D, Levy, A. V, Fowler, J. S, Logan, J, Alexoff, D, Hitzemann, R. J, and Schyler, D. J. (1996a). MRPET image coregistration for quantitation of striatal dopamine D_2 receptors. *Journal of computer assisted tomography*, 20(3), 423–428.

Wang, H. and Fallone, B. G. (1994). A robust morphological algorithm for automatic radiation field extraction and correlation of portal images. *Medical physics*, 21(2), 237–244.

Wang, X, Cheng, Y, Collins, R. T, and Hanson, A. R. (1996c). Determining correspondences and rigid motion of 3-D point sets with missing data. In *Computer vision and pattern recognition*, pp. 252–257, Los Alamitos, CA. IEEE computer society press.

Wells III, W. M, Viola, P, and Kikinis, R. (1995). Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. In *Medical robotics and computer assisted surgery*, pp. 55–62. Wiley.

Wells III, W. M, Viola, P, Atsumi, H, Nakajima, S, and Kikinis, R. (1996). Multi-modal volume registration by maximization of mutual information. *Medical image analysis*, 1. In press.

Wenzel, R, Bartenstein, P, Dieterich, M, Danek, A, Weindl, A, Minoshima, S, Ziegler S, Schwaiger, M, Brandt, Th. (1996) Deactivation of Human Visual Cortex During Involuntary Ocular Oscillations: A PET Activation Study. Brain. 119, 101-110.

West et al, J. (1996). Comparison and evaluation of retrospective intermodality image registration techniques. In Loew, M. H. and Hanson, K. M. (eds), *SPIE proc MI*, Vol. 2710, pp. 332–347.

Winterer, G, Mulert, C, Mientus, S, Gallinat, J, Schlattmann, P, Dorn, H. & Herrmann, WM. (2001). P300 and LORETA: comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topogr* **13**, 299-313.

Woods *RP,* Mazziotta JC, Cherry SR. MRI-PET Registration With Automated Algorithm. *J. Comput. Assist. Tomogr*, 17: 536-546, 1993.

Woods, R. P, Mazziotta, J. C, Cherry, S. R. J. (1993) MRI-PET registration with automated algorithm. J. Comput. Assist. Tomogr. 17(4), 536-546.

Worsley KJ, Andermann M, Koulis T, MacDonald D, Evans AC. Detecting changes in nonisotropic images. Hum Brain Mapp. 1999;8(2-3):98-101.

Worsley KJ, Cao J, Paus T, Petrides M, Evans AC. Applications of random field theory to functional connectivity. Hum Brain Mapp. 1998;6(5-6):364-7.

Worsley KJ, Evans AC, Marrett S, Neelin P. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. J Cereb Blood Flow Metab. 1992 Nov;12(6):900-18.

Worsley KJ, Poline JB, Friston KJ, Evans AC. Characterizing the response of PET and fMRI data using multivariate linear models. Neuroimage. 1997 Nov;6(4):305-19.

Worsley KJ, Poline JB, Vandal AC, Friston KJ. Tests for distributed, nonfocal brain activations. Neuroimage. 1995 Sep;2(3):183-94.

Zijdenbos A. P. and Dawant B. M, "Brain segmentation and white matter lesion detection in MR images," *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, vol. 22, no. 5-6, pp. 401-65, 1994.

B. Saját közlemények

1. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Idegen nyelvű közlemények

Emri M, Kisely M, Lengyel Zs, Balkay L, Márián T, Mikó L, Berényi E, Sziklai I, Trón L, Tóth. Á. (2003) Cortical projection of peripheral vestibular signaling. J. Neurophysol, 80:2639-2646. [*IF 3,743*]

Kisely M, **Emri M,** Lengyel Zs, Kálvin B, Horváth G, Trón L, Mikó L, Sziklai I, Tóth Á. (2002) Changes in brain activation caused by caloric stimulation in the case of cochleovestibular denervation - PET study. Nucl Med Commun, 23:967-973. [*IF 1,127*]

Weisz J, **Emri M,** Fent J, Lengyel Zs, Márián T, Horváth G, Bogner P, Trón L. Ádám G. (2001) Right prefrontal activation produced by arterial baroreceptor stimulation: A PET study. Neuroreport, 12: 3233-3238. [*IF 2,265*]

Kisely M, Tóth Á, **Emri M,** Lengyel Zs, Kálvin B, Horváth G, Trón L, Bogner P, Sziklai I. (2001) Processing vestibular impulses in the central nervous system. Study using positron emission tomography. HNO, 49:347-354. [*IF 0,507*]

Könyvfejezetek

Emri M, Márián T, Kövér G, Berényi E, Ésik O. (1998) Registration: A powerful tool to combine information provided by different imaging modalities. In: Gulyás B. and H.W. Müller-Gärtner (eds.), Positron Emission Tomography: A Critical Assessment of Recent Trends. 143-151. Kluwer Academic Publishers, London

Magyar nyelvű közlemények

Emri M, Weisz J, Fent J, Horváth G, Repa I, Márián T, Ádám G, Trón L. (2002) Jobb agyféltekei prefrontalis aktiváció szimmetrikus carotis sinus baroreceptor-ingerlés hatására. Orvosi Hetilap, 21:1333-1336.

Emri M, Bogner P, Balkay L, Tóth Á, Kisely M, Weisz J, Ádám G, Glaub T, Berecz R, Repa I. (2002) [15O]-butanol PET-vizsgálatok térbeli standardizálása szegmentált, T1-súlyozott MRI-felvételek segítségével. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1249-1251.

Kisely M, Tóth Á, **Emri M**, Lengyel Z, Kálvin B, Horváth G, Bogner P, Sziklai I, Trón L. (2002) Patológiás és indukált perifériás vestibularis egyensúlyzavar központi idegrendszeri hatása. Orvosi Hetilap Suppl. 3. 21:1330-1332.

Glaub T, Berecz R, Lengyel Z, **Emri M**, Márián T, Bartók E, Trón L, Degrell I. (2002) Auditoros eseményhez kötött potenciál és PET: lehetőség a kogníció folyamatának komplex megközelítésére. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1322-1324.

Emri M, Ésik O, Repa I, Márián T, Trón L. (1997) A metszetképalkotó eljárások (PET/CT/MRI) képi fúziója hatékonyan elősegíti a terápiás döntést. Orvosi Hetilap, 138: 2919-2924.

2. Egyéb közlemények

Idegen nyelvű közlemények

Novak L, Emri M, Molnar P, Balkay L, Lenygel Zs, Tron L. (2003) Subcortical ^{18}FDG Uptake in Lesional Epilepsy in Patients with Intracranial Tumour. Nucl. Med. Commun, 000-000. [*IF 1,127*]

Julow J, Major T, **Emri M,** Valalik I, Sagi S, Mangel L, Nemeth G, Trón L, Varallyay G, Solymosi D, Havel J, Kiss T. (2000) The application of image fusion in stereotactic brachytherapy of brain tumours. Acta Neurochirurgica, 142: 1253-1258. [*IF 0,779*]

Ésik O, **Emri M**, Csornai M, Kásler M, Gődény M, Trón L. (1999) Radiation myelopathy with partial functional recovery: PET evidence of long-term increased metabolic activity of the spinal cord. J Neurol Sci, 163: 39-43.[*IF 2,080*]

Márián T, Boros I, Lengyel Z, Balkay L, Horváth G, **Emri M**, Sarkadi É, Szentmiklósi AJ, Fekete I, Trón L. (1999) Preparation and evaluation of [11C]CSC as a possible tracer mapping adenosine A2a receptors by PET. App Rad Isot, 50:887-893. [*IF 0,768*]

Szakáll Sz, Boros I, Balkay L, **Emri M**, Fekete I, Kerény L, Lehel Sz, Márián T, Molnár T, Varga J, Galuska L, Bereczki D, Csiba L, Gulyas B. (1998) Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. J Neuroimaging, 8:197-204. [*IF 0,935*]

Emri M, Balkay L, Krasznai Z, Trón L, Márián T. (1998) Wide applicability of a flow cytometric assay to measure absolute membrane potentials on the millivolt scale. Eur. Biophys. J, 28:78-83. [*IF 1,508*]

Emri M, Márián T, Trón L, Balkay L, Krasznai Z. (1998) Temperatur Adaptation Changes Ion Concentrations in Spermatozoa and Seminal Plasma of Common Carp without Affecting Sperm Motility. Aquaculture, 167:85-94. [*IF 1,367*]

Márián T, Krasznai Z, Balkay L**, Emri M,** Trón L. (1997) Role of extra-and intracellular pH in the sperm motility. Hyperosmosis modifies regulation of the Na+/H+ exchanger in the carp sperm. Cytometry, 27:374-382 [*IF 1,933*].

Balkay L, Márián T, **Emri M**, Krasznai Z, Trón L. (1997) Flow cytometric determination of intracellular free potassium concentration. Cytometry, 28:42-49. [*IF 1,933*]

Gulyás B, Trón L, Balkay L, **Emri M**, Márián T, Molnár T, Tóth Gy. (1996) Regional glucose metabolc rates in the human brain: a PET study. Acta Biologica Hungarica, 47:157-172. [*IF 0,416*]

Trón L, Balkay L, Boros I, **Emri M**, Márián T, Molnár T, Tóth Gy, Gulyás B. (1995) Positron Emission Tomoghraphy (PET) - One of the most advanced imaging techniques. Neurobiology, 3:205-206

Krasznai Z, Márián T, Balkay L, **Emri M,** Trón L. (1995) Flow cytometric determination of absolute membrane potential of cells. J. Photochem. Photobiol. B, 28:93-99. [*IF 1,573*]

Márián T, Krasznai Z, Balkay L, Balázs M, **Emri M**, Bene L, Trón L. (1993) Hypoosmotic shock induces an osmolality dependent permeabilization and structural changes in the membrane of carp sperm. J. Histochem. Cytochem, 41:291-297. [*IF 2,283*]

Balkay L, Márián T, **Emri M**, Trón L.(1992) A novel method to measure intracellular pH. Effect of neutron irradiation on pHi of transformed cells. J. Photochem. Photobiol. B, 16:367-375. [*IF 1,573*]

Trón L, Pieri C, Márián T, Balkay L, **Emri M,** Damjanovich, S. (1990) Bretylium causes a K^+-Na^+ pump activation that is independent of Na^+\H^+ exchange in depolarized rat-, mouse- and human lymphocytes. Mol. Immunol, 27:1307-1311. [*IF 2,414*]

Könyvfejezetek

Krasznai ZT, Balkay L, Márián T, **Emri M**, Németh F, Trón L. (1999) Comperative analyses of kinetic models to study glucose metabolism of the brain. In: Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research XXIII. Eds: Bergman H, Köhn H, Sinzinger H. Birkhauser Verlag, 105-111.

Szakáll Sz. Jr, Ésik O, **Emri M,** Füzy M, Tóth E, Forrai G, Trón L. (1998) FDG PET in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. In: Proceedings of the 23rd International Symposium on Radioactive Isotopes in Clinical Medicine and Research, Badgastein, 1998. január 13-16. (eds.: Bergmann H, Köhn H, Sinzinger H.) Birkhäuser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 475-478.

Magyar nyelvű közlemények

Munkácsy Cs, Clemens B, Ménes A, Mikecz P, Trón L, Sikula J, Kollár J, **Emri M**. (2002) Flumazenil hatása a regionális agyi perfusiora [15O]-butanol-PET és transcranialis Doppler-UH-vizsgálatok alapján. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1327-1330.

Galuska L, Szakáll S, **Emri M**, Oláh J, Varga J, Garai I, Kollár J, Pataki I, Trón L. (2002) PET- és SPECT-vizsgálatok autista gyermekeken. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1302-1304.

Balogh E, Lengyel Z, **Emri M**, Szikszai J, Ésik O, Kollár J, Sikula J, Trón L, Oláh É. (2002) Az agyi glükózanyagcsere vizsgálata Down-kórban pozitronemissziós tomográfiával. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1304-1307.

Halász P, Neuwirth M, Mikecz P, Szakáll S, **Emri M**, Zelei Z, Trón L. (2002) A PET helye az epilepsziás agyi működészavar meghatározásában. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1298-1301.

Novák M, **Emri M**, Balkay L, Galuska L, Ésik O, Molnár P, Csécsei G, Trón L. (2002) PET a neuro-onkológiában – indikációk, elkülönítő diagnózis és klinikai alkalmazás. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1289-1294.

Olajos J, Erfán J, Lengyel Z, **Emri M**, Füle E, Erdélyi L, Lengyel E, Ésik O, Trón L. (2002) Epipharynxdaganatok PET-vizsgálata. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1275-1278.

Novák L, **Emri M,** Balkay L, Szabó S, Rózsa L, Molnár P. (2002) FDG-PET-vizsgálatok subarachnoidalis vérzéses kórképekben. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1308-1310.

Valálik I, **Emri M**, Lengyel Z, Julow J, Trón L. Parkinson-kóros betegek mozgásaktivált (2002) [15O]-butanol-PET-vizsgálata. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1325-1326

Gulyás B, Bönöczk P, Vas Á, Csiba L, Bereczki D, Boros I, Szakáll S, Balkay L, **Emri M**, Fekete I, Galuska L, Kerényi L, Lehel S, Márián T, Molnár T, Varga J, Trón L, Szakáll S. (2001) The hemodynamic and metabolic effect of a single-dose intravenous vinpocetine treatment in post-stroke patients. Orvosi Hetilap, 142:443-449.

Ambrus E, Kurucz Á, Jánoki Gy, Vörös E, Szakáll Sz Jr, Balkay L, **Emri M,** Trón L, Csernay L, Pávics L. (1999) Agydaganatok természetének vizsgálata nukleáris medicinai módszerekkel. Orvosi Hetilap, 140:1979-1983.

Ésik O, **Emri M**, Trón L, Repa I, Németh F, Németh Gy.: Modern eljárások a sugárterápiában. (1998) Magyar Onkológia, 42:133-137.

Trón, L, Ésik, O, Kovács, Z, Sarkadi, É, Galuska, L, Balkay, L **Emri, M**, Molnár, T, Szakáll, Sz.. jr, Tóth. E., Márián, T. (1997) 11C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású dagantok PET-vizsgálatához. Orvosi Hetilap, 138:2107-2112.

Sarjadi É, Kovács Z, Andó L, Szelecsényi F, Szádai J, **Emri M,** Molnár ZS. (1997) 11C izotóppal jelzett metionin előállítása positron emissziós tomgráffal történő vizsgálatokhoz. Magyar Kémiai Folyóirat, 103:511-514.

Trón, L, Ésik, O, Borbély K, Clemens, B, Csernay, L, Csépány, T, Csiba, L, Degrell, I, Halász, P, Holló, A, Illés, Á, Kollár, J, Kőszegi, Zs, Németh Gy, Novák, L, Nyáry, I, Pávics, L, Sikula, J, Szakáll, Sz. Jr, **Emri, M**, Gulyás. B. (1996) Első tapasztalataink Pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. Orvosi Hetilap, 138:259-269.

IX. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok *Prof. Dr. Trón Lajosnak* a PET Centrumban folytatott kutatási- és fejlesztési munkám támogatásáért, a közlemények és e dolgozat összeállítása közben felmerült tartalmi, formai és stilisztikai problémák megoldásában adott segítségéért.

Köszönettel tartozom *Dr. Márián Teréznek*, témavezetőmnek, a kutatási munkámban és a dolgozat elkészítésében nyújtott támogatásáért, *Dr. Balkay Lászlónak* a PET-szimulátor kidolgozása során felmerülő szakmai kérdések megoldásáért, *Dr. Lengyel Zsoltnak* a közlemények alapjául szolgáló adatok értelmezésében nyújtott munkájáért, valamint a *PET Centrum minden munkatársának* a kísérleti munkában nyújtott mindennapos segítségéért.

Ezúton fejezem ki köszönetemet *Prof. Dr. Ádám Györgynek, Dr. Berecz Rolandnak, Dr. Glaub Teodórának, Dr. Kisely Mihálynak, Dr. Tóth Ágnesnek és Dr. Weisz Júliának* a közösen végzett kísérleti munkában, az adatfeldolgozásban és a publikálásra érdemesnek tartott adatok szakmai értelmezésében nyújtott segítségükért.

X. Függelék

A. A dolgozatban használt szoftverek listája

MATHWORKS CO.

HTTP://WWW.MATHWORKS.COM/

Matlab

MCCONNEL BRAIN IMAGING CENTER, MNI

HTTP://WWW.BIC.MNI.MCGILL.CA/

Multimodalitású képfeldolgozás alapszoftverei és C könyvtárak,

Register,

Display,

agyatlasz-programok

THE TALAIRACH DAEMON PROJECT

HTTP://RIC.UTHSCSA.EDU/PROJECTS/TALAIRACHDAEMON.HTML

BRAIN MAPPING DIVISION, UCLA

HTTP://BRAINMAPPING.LONI.UCLA.EDU/

Automated Image Registration (AIR) programcsomag

FUNCTIONAL IMAGING LABORATORY, THE WELLCOME DEPARTMENT OF NEUROSCIENCE

HTTP://WWW.FIL.ION.UCL.AC.UK/FIL.HTML

SPM programcsomagok