

EGYETEMI DOKTORI (PH.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Agyaktivációs PET-vizsgálatok protokolljának  
optimalizálása**

Dr. Emri Miklós

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

## 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<sup>1</sup>-technikával végzett agyaktiválós kísérletek, hiszen e tevékenységekben szerepet játszó neuronoknak az információfeldolgozásban való aktív részvételét fokozott lokális energiafelhasználás kíséri, ami az FDG<sup>2</sup> 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” (kizárólagosan) stabilizálhatók. Ellenkező esetben a mért FDG-eloszlás egy időátlagot jellemez, amelyhez a vizsgálat tárgyát képező funkcionális állapot járuléka esetleg nem számottevő.

Megoldást kínálhat az [<sup>15</sup>O]-butanol vagy az [<sup>15</sup>O]-víz szöveti perfúziós tracer<sup>3</sup>-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 (szekundumos-perces) időskála is elérhető, hiszen pl. a meglehetősen hidrofób karakterű [<sup>15</sup>O]-butanol „szinte szabadon” diffundál a szövetekben, és az agyi egyensúlyi eloszlása már 20-30 sec 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” 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 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

---

<sup>1</sup>PET: pozitronemissziós tomográfia

<sup>2</sup>[<sup>18</sup>F]-2-fluoro-2-dezoxiglükóz

megismételt mérések (több injektálás és az azt követő adatgyűjtés) eredményeinek statisztikai hipotézisvizsgálattal (általában Student t-próba) történő kiértékelése. A nagyszámú<sup>4</sup> hipotézisvizsgálat kivitelezése egy speciális statisztikai kiértékelő programcsomag különböző verzióinak (SPM96<sup>5</sup>, SPM99, SPM2K) használatával történik.

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 agyaktiválós 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. 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. A precíz standardizálás általában az anatómiai részleteket is mutató, T1-súlyozott MRI-képek alapján történik az ún. agyatlasz-programok segítségével, és az ennek során meghatározott képi transzformációnak a PET-adatfájlról való alkalmazásával a PET-képet is át lehet transzformálni a Talairach-féle sztereotaktikus koordinátarendszerbe.

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. A stimuláció specifikus hatásához rendelhető perfúzió-változást csak úgy lehet a mért primer adatokból meghatározni, ha feltételezzük, hogy a különböző komponenseknek a 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.

---

<sup>3</sup> tracer: nyomjelző-anyag, radiofarmakon

<sup>4</sup> Az analízisben felhasznált PET képek  $0.5 \cdot 10^6$  képelemet tartalmaznak, melyeknek 15-20%-a tartozik a szürke állományhoz.

<sup>5</sup> SPM: statistical parametric mapping

## II. CÉLKITŰZÉS

A PET-technikával végzett agyaktivációs 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 előállításához alkalmazott SPM továbbfejlesztésére.* A módszertani fejlesztések legfontosabb célja az *agyaktivációs 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.

### A. PERFÚZIÓS VIZSGÁLATOK ADATGYŰJTÉSI PROTOKOLLJÁNAK OPTIMALIZÁLÁSA

1. 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.
2. 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.

### B. AZ SPM-MÓDSZER KIEGÉSZÍTÉSÉVEL, OPTIMALIZÁLÁSÁVAL KAPCSOLATOS FEJLESZTÉSEK

1. Célul tűztük ki, hogy a térbeli standardizálás automatikus és manuális módszereinek együttes felhasználásával, valamint az illesztési algoritmusok optimalizálásával a standardizálással együtt járó hibákat minimalizáljuk.
2. Feladatunknak tekintettük az SPM modellválasztási procedúrájának automatizálását, azaz egy modellillesztési eljárás kidolgozását.
3. 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.
4. Az agyaktivációs kísérletek jellegéből 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 vérátfolyás-változásoknak.

### 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 technikus- és orvosi munka szinkronizálásához, valamint a speciális adatgyűjtési feladatok ellátásához egy (a PET-kamera adatgyűjtő rendszerével összehangoltan működő) *vezérlő munkaállomás* használható.

##### **1. Vizsgálati protokoll**

Az agyaktivációs vizsgálatok során egyetlen személy esetében is több PET-mérést kell használni, 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 mérésorozatban, 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 pozicionálásával 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  $^{68}\text{Ge}$  -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, az esetleges elmozdulást korigáljuk. 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.

#### *Optimálisan megválasztható adatgyűjtési ablak alkalmazása a perfúziós vizsgálatok során*

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. 36x5s framek sorozata).

A gyakorlatban azonban csak kivételes esetben alkalmazunk kvantitatív rCBF-méréseket az artériás vérvétel nehézségei, valamint a perfúziós vizsgálatok felhasználásának összehasonlítható jellege miatt. A nem dinamikus perfúziós agyi vizsgálatok egyik kritikus pontja az adatgyűjtés kezdetének és időtartamának meghatározása. 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 a dinamikus sorozatot alkotó 5s-os expozíciókhoz előállítjuk az intrakraniális képelemek átlagos aktivitásának időgörbét, és ennek segítségével megállapítjuk a farmakon agyba érkezésének időpontját. A további feldolgozáshoz a dinamikus vizsgálat sinogram-jaiból ettől az időponttól számított 40, 60, 90 sec-os összeg-sinogram-okat készítünk.

## 2. 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 sinogram-ok 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-koincidenenciák és a holtidő miatti torzításokra. A rekonstrukciós paramétereket minden agyi perfúziós mérés esetében a gyártó cég által javasolt módon választjuk meg (4.2 mm Hannang 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-méretekkkel kapjuk meg.

A rekonstrukciós programok automatikusan futnak és ugyanígy kerülnek át az intézeti fájlserverre, ahol szintén automatikus módon történik a *Scanditronix*<sup>6</sup> fájlformátum *MINC*<sup>7</sup>-formátumra történő konverziója. A későbbi feldolgozásban már csak ezeket a fájlserveren 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 *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 szkennelvel, 3D gradiens-echo gyűjtéssel (TR=13 ms, TE=5 ms, flip angle=10°, szeletvastagság = 2,5 mm), vagy 1.5 T Siemens Vision szkennelvel, 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).

---

<sup>6</sup> A GE 4096 PET kamera rekonstruált képei Scanditronix formátumban készülnek, ezt a formátumot gyakorlatilag csak a GE által forgalmazott szoftverek ismerik fel.

<sup>7</sup> MINC: Medical Image Network Change Data Format. A Montreal Neurological Institute-ban kidolgozott, a montreali agyatlasz programokban használt fájlformátum. Intézetünkben ezt a



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, zajsűrését* és a 2x2x6.5 mm-es voxel-méretet 2x2x2 mm-es *interpolációját* foglalja magába.

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

##### **1. Térbeli standardizálás MRI-vizsgálat hiányában**

A szemi-automatikus folyamat négy lépésből áll, és ennek során csupán egyetlen ponton kell interaktív módon beavatkozni:

1. *Kétfázisú elmozdulás-korrekció.* Az első fázisban automatikus PET-PET regisztráció segítségével minden perfúziós vizsgálattal nyert perfúziós képet a legelső referencia-vizsgálat képi-koordináta-rendszerébe transzformálunk, úgy, hogy a különböző vizsgálatokhoz tartozó képek ugyanazon koordináta-rendszerben egymást fedő helyzetbe kerülnek. A transzformált képekből 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. *Interaktív térbeli standardizálás.* Az előző lépés eredménye, a PET-kamera limitált axiális látómezeje miatt a templáthoz való illesztésre nem ad optimális eredményt. Ezért egy ún. korrekciós transzformációra van szükség ahhoz, hogy az átlagos perfúziós kép pontosabban illeszkedjen a templáthoz. A

---

formátumot tekintjük a legjobban használható formátumnak, mert több diagnosztikai és kutatási célra használt szoftver felismeri.

korrekciós transzformációt egy interaktív regisztrációs programmal lehet meghatározni.

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:

1. *MRI-kép szegmentálása.* Az automatikus szegmentációs program segítségével az MRI-képből töröljük a nem intrakraniális képelemeket.
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 ugyanazon személy MRI-vizsgálatának képi-koordináta-rendszerébe képezi le. Referenciaképként a szegmentált MRI-képet használjuk.
5. *Az MRI-PET-regisztráció 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 agyaktiválós 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 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 interaktív módon elvégezhetőek.

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

#### **F. KORRELÁCIÓS ANALÍZIS ÉS A FUNKCIONÁLIS KAPCSOLATOK FELTÉRKÉPEZÉSE**

A korrelációs analízis során minden egyes kiválasztott paraméter-pár esetén egyetlen, a Talairach-féle koordináta-rendszerben értelmezett 3D korrelációs-együttható eloszlást állítunk elő. Ezt az eloszlást Fischer-transzformációval Student-t eloszlássá lehet konvertálni, amiből a magas korrelációjú területek egy küszöb 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. 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 terület-párok kiemelhetők. Egy-egy ilyen korrelációs terület-pár egyben két olyan pontot jelöl ki, amelyekben a mért perfúziós értékek mindegyike felhasználható egy további korrelációs analízisben. A számítások eredményeként így összegyűjthetőek azok a régió-párok, amelyek között szoros pozitív vagy negatív korrelációjú kapcsolatot lehet feltételezni.

#### IV. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

Az agyaktiválós 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 és kiértékelése során követett lépések logikáját követi. A PET-módszerrel végzett populáció-szintű agyaktiválós vizsgálatok (vizsgálatsorozatok) feldolgozása és kiértékelése jelentős számítástechnikai kapacitást, és számítási időt igénylő, összetett folyamat. A feladat bonyolultsága egyebek mellett, azzal is összefügg, hogy a kiválasztott stimulációk hatására bekövetkező perfúzió-változások nagy zajtartalmú háttérre szuperpolálódnak, a sugárdózis-korlátozások miatt a vizsgálat-sorozatok pedig csak több részvevő személy esetén végezhetőek 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 értekezés célkitűzéseinek megfelelően 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 agyaktiválós 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 modellválasztási 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 perfúzió-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 sec az optimális adatgyűjtési időablak. A szimulátor segítségével igazoltuk, hogy a  $p < 0,05$  korigált 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 (prefrontális régió, basalis ganglionok, thalamus, a hippocampalis kérgi terület) funkcionális kapcsolatban lehetnek egymással.
8. Agyaktiválós 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 vestibularis szenzoros bemenetének kérgi reprezentációjaként tekinthető. Eredményeink alátámasztják azt a hipotézist, hogy ez a régió a primatesekben leírt PIVC area humán analógja.

## V. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Az értekezésben ismertetett eredményeknek az alap kutatásban és a diagnosztikai tevékenység során alkalmazott statisztikus parametrikus képfeldolgozás területén van jelentősége. Az agyaktiválós kísérletsorozatok feldolgozására és kiértékelésére legáltalánosabban használt SPM99 szoftvercsomagot olyan új elemekkel egészítettük ki, amelyek szignifikáns módon javították e módszer alkalmazhatóságát. Az agyaktiválós PET-vizsgálatok képanyagának térbeli standardizálása így gyorsabban, precízebben és ellenőrizhető módon végezhető el, mint az SPM99 program segítségével. Megoldottuk a statisztikai analízis modellválasztási lépésének automatizálását, ami – különösen a neurofiziológiai paraméterek statisztikai modellben történő alkalmazása esetén – jelentős segítséget jelent az adatfeldolgozás során.

Az ismertetett módszertani kutatási eredmények sikeres végrehajtásához egy komplex, több könyvtárat is magában foglaló szoftverfejlesztői környezetet kellett kialakítani. Ennek a szoftvercsomagnak megfelelő minőségű komponensei publikussá tehetőek, így lehetőségünk nyílik arra, hogy bekapcsolódjunk abba a szoftver-versenybe, ahol a cél a minél korszerűbb, szabadon elérhető, tudományos célra használható programok kidolgozása.

## VI. KÖZLEMÉNYEK

### A. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

#### *Idegen nyelvű közlemények*

1. **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. Neurophysiol*, 80:2639-2646. [IF 3,743]
2. 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]
3. 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]
4. 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*

5. **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*

6. Emri M, Weisz J, Fent J, Horváth G, Repa I, Márián T, Ádám G, Trón L. (2002) Jobb agyféltekei prefrontális aktiváció szimmetrikus carotis sinus baroreceptor-ingerlés hatására. *Orvosi Hetilap*, 21:1333-1336.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.



## B. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

### *Idegen nyelvű közlemények*

1. Novak L, **Emri M**, Molnar P, Balkay L, Lenygel Zs, Tron L. (2003) Subcortical 18FDG Uptake in Lesional Epilepsy in Patients with Intracranial Tumour. Nucl. Med. Commun, 000-000. [IF 1,127]
2. 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]
3. 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]
4. 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]
5. 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]
6. **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]
7. **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]
8. 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<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger in the carp sperm. Cytometry, 27:374-382. [IF 1,933].
9. 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]
10. 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]
11. Trón L, Balkay L, Boros I, **Emri M**, Márián T, Molnár T, Tóth Gy, Gulyás B. (1995) Positron Emission Tomography (PET) - One of the most advanced imaging techniques. Neurobiology, 3:205-206
12. 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]
13. 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]

14. 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]
15. Trón L, Pieri C, Márián T, Balkay L, **Emri M**, Damjanovich, S. (1990) Bretylum 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*

16. Krasznai ZT, Balkay L, Márián T, **Emri M**, Németh F, Trón L. (1999) Comparative 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.
17. 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*

18. Munkácsy Cs, Clemens B, Ménes A, Mikecz P, Trón L, Sikula J, Kollár J, **Emri M**. (2002) Flumazenil hatása a regionális agyi perfúzióra [ $^{15}O$ ]-butanol-PET és transcranialis Doppler-UH-vizsgálatok alapján. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1327-1330.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Valálik I, **Emri M**, Lengyel Z, Julow J, Trón L. Parkinson-kóros betegek mozgásaktivált (2002) [ $^{15}O$ ]-butanol-PET-vizsgálata. Orvosi Hetilap Suppl. 3, 21:1325-1326
26. 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.

27. 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.
28. Ésik O, **Emri M**, Trón L, Repa I, Németh F, Németh Gy.: Modern eljárások a sugárterápiában. (1998) Magyar Onkológia, 42:133-137.
29. Trón, L, Ésik, O, Kovács, Z, Sarkadi, É, Galuska, L, Balkay, L **Emri, M**, Molnár, T, Szakáll, Sz.. jr, Tóth. E., Márián, T. (1997) <sup>11</sup>C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású dagantok PET-vizsgálatához. Orvosi Hetilap, 138:2107-2112.
30. Sarjadi É, Kovács Z, Andó L, Szelecsényi F, Szádai J, **Emri M**, Molnár ZS. (1997) <sup>11</sup>C izotóppal jelzett metionin előállítása pozitron emissziós tomográffal történő vizsgálatokhoz. Magyar Kémiai Folyóirat, 103:511-514.
31. Trón, L, Ésik, O, Borbély K, Clemens, B, Csernay, L, Csépany, 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.