

Stanovení jaterní steatózy MR spektroskopickými metodami PRESS, STEAM a HISTO

Determination of liver steatosis by MR spectroscopic methods PRESS, STEAM and HISTO

Milan Hájek¹, Monika Dezortová¹, Martin Burian¹, Tereza Dusilová¹, Jan Kovář², Pavel Trunečka³, Petr Šedivý¹

¹Oddělení klinické a experimentální MR spektroskopie
Pracoviště radiodiagnostiky a intervenční radiologie (ZRIR) IKEM, Praha

²Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

³Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Hlavní stanovisko práce

Práce porovnává spektroskopické metody stanovení jaterní steatózy sekvencemi PRESS, STEAM a HISTO na 3T MR tomografech TRIO a VIDA.

SOUHRN

Hájek M, Dezortová M, Burian M, Dusilová T, Kovář J, Trunečka P, Šedivý P. Stanovení jaterní steatózy MR spektroskopickými metodami PRESS, STEAM a HISTO

Cíl: Porovnat spektroskopické metody stanovení steatózy sekvencemi PRESS, STEAM a HISTO na 3T tomografech TRIO a VIDA.

Metodika: Byla naměřena ¹H MR spektra jater dobrovolníků na 3T tomografech Siemens TRIO a VIDA (45/25 subjektů) sekvencemi PRESS s TE = 30/33 ms, STEAM s TE = 20/33 ms a metodou HISTO s TE = 12–72 ms. Stejně sekvence byly použity pro stanovení T2 lipidů a vody. Spektra byla zpracována programem LCModel. Frakční (FF) a objemové (HFC) zlomky (%) byly korigovány individuálními a průměrnými hodnotami relaxačních časů T2. Analýza výsledků byla provedena korelační, regresní a Bland-Altmanovou metodou.

Výsledky: Relaxační časy T2 snižují hodnoty parametrů FF a HFC až o cca 47 % při použití nominálních T2. Regresní analýza a Bland-Altmanovy grafy ukazují, že parametry získané technikami PRESS, STEAM a HISTO s TE 20 a 33 ms na VIDA jsou srovnatelné. Byly změřeny hodnoty T2 lipidů mezi 45–53 ms a T2 vody mezi 24–31 ms. Byly stanoveny limitní hodnoty FF pro určení stupně steatózy u transplantovaných pacientů v těchto rozsazích: S0: < 0,8 %; S1: 0,81–6,2 %; S2: 6,21–16,5 %; S3: > 16,5 %.

Major statement

Study compares MR spectroscopic methods for the liver steatosis determination by PRESS, STEAM and HISTO sequences on 3T TRIO and VIDA MR tomographs.

SUMMARY

Hájek M, Dezortová M, Burian M, Dusilová T, Kovář J, Trunečka P, Šedivý P. Determination of liver steatosis by MR spectroscopic methods PRESS, STEAM and HISTO

Aim: To compare MR spectroscopic methods for steatosis determination by PRESS, STEAM and HISTO sequences on 3T TRIO and VIDA tomographs.

Method: ¹H MR spectra of the liver of volunteers were measured on 3T tomographs Siemens TRIO and VIDA (45/25 subjects). The sequences PRESS with TE = 30/33 ms, STEAM with TE = 20/33 ms and the HISTO method with TE = 12–72 ms were used. The same sequences were used to determine T2 of lipids and water. The spectra were processed using the LCModel method. Fractional (FF) and volume (HFC) fractions (%) were corrected for individual and mean T2 values. Correlation, regression and Bland-Altman data analyses were performed.

Results: Relaxation times T2 reduce FF and HFC values by up to approx. 47%. Regression analysis and Bland-Altman graphs show that the parameters obtained by PRESS, STEAM and HISTO techniques with short TE are comparable on VIDA. Mean T2 values of lipids between 45 and 53 ms and T2 of water between 24 and 31 ms were measured. HISTO FF cut-off values for the degree of steatosis in transplant patients were set in the following ranges:

Přijato: 1. 8. 2020

Korespondenční adresa:

Ing. Milan Hájek, DrSc.
Oddělení klinické a experimentální MR spektroskopie
ZRIR IKEM
Václavská 1958/9, 140 21 Praha 4
e-mail: miha@ikem.cz

Konflikt zájmů: žádný.

Studie byla provedena s podporou projektů Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. AZV 16-28427A, AZV 15-26906A a RVO (Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001).

Závěr: Získané hodnoty FF a HFC jsou citlivé na T2 korekce a použití průměrných hodnot T2 dává vyšší hodnoty parametrů FF a HFC. Bland-Altmanovy grafy ukazují na dobrou shodu metod STEAM, PRESS a HISTO. Limitní hodnoty pro stanovení stupně steatózy u transplantovaných pacientů z výsledků HISTO metody jsou v rozmezí literárních hodnot.

Klíčová slova: HISTO, játra, MR spektroskopie, PRESS, STEAM, steatóza.

S0: < 0.8%; S1: 0.81–6.2%; S2: 6.21–16.5%; S3: > 16.5%.

Conclusion: The obtained FF and HFC values are sensitive to T2 corrections. Bland-Altman's graphs indicate good agreement among STEAM, PRESS and HISTO methods. Limit values for the steatosis degree in transplant patients from the result of the HISTO method agree with literature values.

Key words: HISTO, liver, MR spectroscopy, PRESS, STEAM, steatosis.

ÚVOD

Stanovování stupně steatózy zobrazovacími metodami je možné řadou technik a MR zobrazování patří v současné době k nejvýhodnějším, neboť rychlé zobrazovací sekvence typu multi-echo Dixon začleněné do vyšetřovacího protokolu mohou poskytnout data umožňující stanovení obsahu tuku v celých játrech během několika desítek sekund. Zastoupení tuku v játrech je následně postprocesingovými metodami známými pod označením Proton Density Fat Fraction (PDFF) vyjádřeno poměrem intenzit signálu tuku k celkovému protonovému signálu z jater. Výpočet zastoupení tuku ze zobrazovacích multiechových sekvencí byl popsán v několika publikacích algoritmem IDEAL (1, 2) a tento princip byl dále rozpracován a spolu s dalšími algoritmy akceptován jako metoda stanovení tuku v játrech na komerčních MR tomografech (3–5). V české odborné literatuře je této problematice věnována studie Mírky (6).

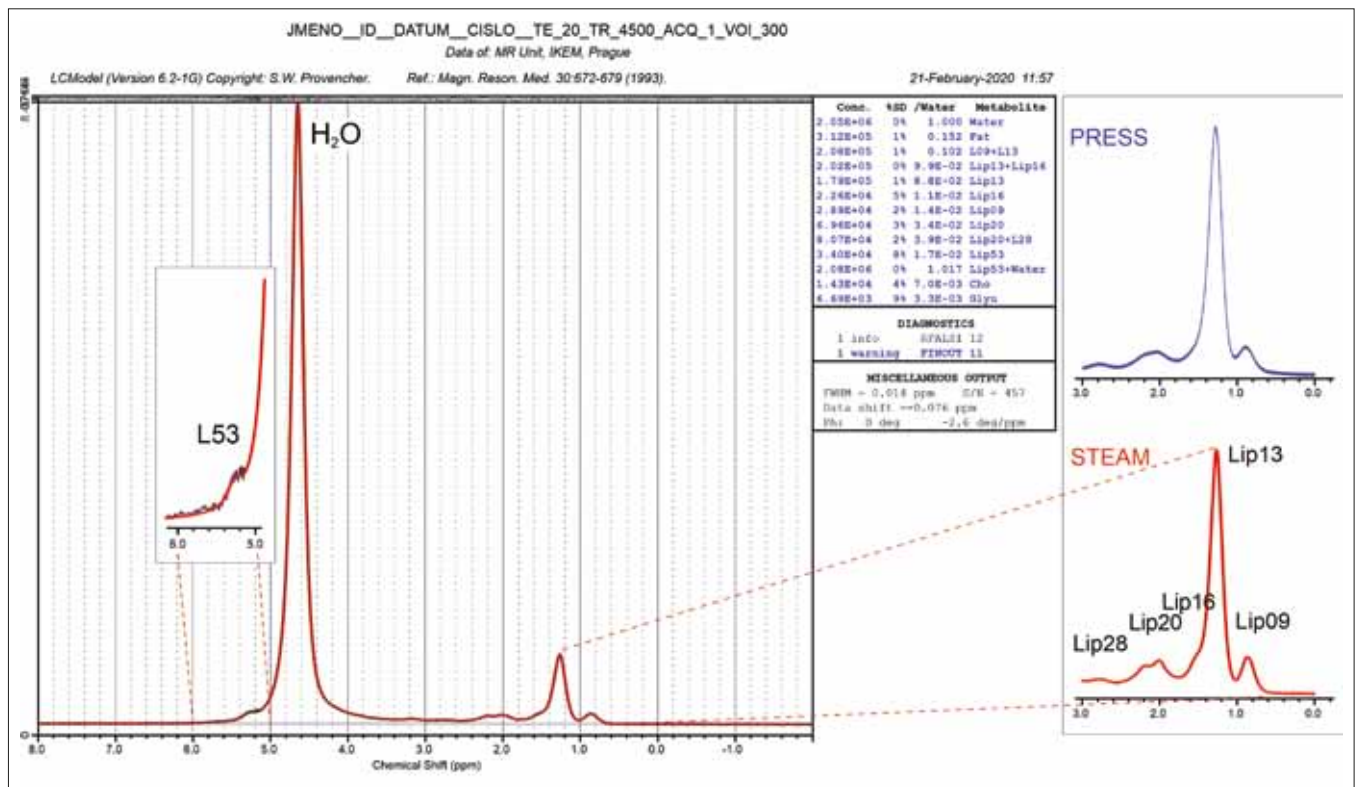
Pro správnou funkci algoritmů stanovení množství tuků z MR dat je nezbytná znalost chemických posunů a relaxačních časů protonů obsažených v jaterní tkáni, tj. vodíkových atomů vody a lipidů. Tyto informace poskytuje protonová (^1H) MR spektroskopie, která byla použita pro kvantitativní stanovování tuku v játrech již o dvě dekády dříve než multi-echo Dixon postupy. Stanovení objemu tuku v játrech z ^1H *in vivo* MR spekter navrhla v roce 1995 Longo (7) na základě porovnání *in vitro* stanovení tuku v biotických vzorcích z jater a *in vivo* měření obsahu tuku technikou PRESS (Point RESolved Spectroscopy Sequence).

Spektroskopické techniky jsou založené na stanovení intenzit signálu vody a protonových signálů funkčních skupin lipidů v *in vivo* MR spektrech jater. Spektra se měří z objemu od několika ml do několika desítek ml single voxel sekvencemi PRESS nebo STEAM (STimulated Echo Acquisition Mode), které byly popsány v devadesátých letech 20. století (8).

Spektra (obr. 1) naměřená oběma sekvencemi jsou z kvalitativního hlediska stejná, liší se však poměrem signál/šum, který je při použití stejných parametrů (echo čas – TE, repetiční čas – TR) u STEAM sekvence poloviční než u sekvence PRESS. Dalším rozdílem je odlišný vliv vždy přítomného J-couplingu (tj. vzájemné interakce sousedních protonů ve funkčních skupinách lipidů) na intenzitu signálů, zvláště při delších echo časech. Proto se pro kvantitativní analýzu používají co nejkratší možné echo časy a ze získaného spektra se stanovuje relativní zastoupení jednotlivých typů signálů lipidů vůči signálu vody. Pro každý subjekt lze ze série spekter vypočítat relaxační časy a použít je pro korekci a kvantifikaci. Tento princip měření a zpracování několika spekter a následnou extrapolaci na hodnotu TE = 0 ms používá metoda HISTO (9).

Cílem této studie bylo:

- posouzení vlivu relaxačních časů na výpočet frakčního nebo objemového zlomku tuku v játrech z poměru intenzit signálů vody a tuku;
- porovnání spektroskopických metod stanovení obsahu tuku v játrech komerčními spektroskopickými sekvencemi PRESS, STEAM a HISTO u skupiny dobrovolníků na 3T tomografech Siemens TRIO a VIDA.



1 Grafický výstup z programu LCModel. ^1H MR spektrum naměřené sekvencí STEAM (TE = 20 ms; červená křivka) dobrovolníka s vyšší koncentrací lipidů. Pro porovnání je uvedeno také spektrum alifatické oblasti naměřené sekvencí PRESS (TE = 33 ms; modrá křivka). Vliv TE a J-couplingu je demonstrován odlišnými hodnotami poměrů (Lip20+Lip28)/Lip13: PRESS = 0,26; STEAM = 0,45 a Lip13/Lip09: PRESS = 6,61; STEAM = 6,19. (Zkratky Lip v tabulce výsledků představují signály lipidů Lip09: $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$; Lip13: $-(\text{CH}_2)_n-$; Lip16: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; Lip20: $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; Lip28: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$; L53: $-\text{CH}=\text{CH}-$). Další důležité údaje jsou pološířka signálu vody FWHM a poměr signál/šum S/N. Ostatní jsou diagnostické informace – viz literatura.

Graphical output from LCModel. ^1H MR spectrum obtained by the STEAM sequence (TE = 20 ms; red line) of a volunteer with higher fat concentration. The spectrum of aliphatic protons obtained by the PRESS sequence (TE = 33 ms; blue line) is shown for the comparison. The influence of different TE and J-coupling is demonstrated by different values of ratios (Lip20+Lip28)/Lip13: PRESS = 0.26; STEAM = 0.45, and Lip13/Lip09: PRESS = 6.61; STEAM = 6.19.

(Abbreviations Lip in the results show signals of lipids Lip09: $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$; Lip13: $-(\text{CH}_2)_n-$; Lip16: $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; Lip20: $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$; Lip28: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$; L53: $-\text{CH}=\text{CH}-$). The other parameters are halfwidth of water signal and signal to noise ratio. The remaining parameters are diagnostic information – see the literature.

METODIKA

Subjekty

Pro studii byly použity výsledky kontrolních vyšetření získané v průběhu projektů AZV MZ ČR uvedených v dedikaci publikace. Byly k dispozici výsledky 45 subjektů ve věku 25–74 let (průměr 51 ± 14 let, 19 žen a 26 mužů) bez známek jaterního onemocnění vyšetřených na tomografu Siemens TRIO v období 2018/2019. Z tomografu Siemens VIDA byly k dispozici výsledky 25 subjektů ve věku 32–72 let (průměr 49 ± 14 let; 8 žen a 17 mužů) vyšetřených v období 2019/2020.

Vyšetření byla provedena podle protokolu schváleného etickou komisí

IKEM a Thomayerovy nemocnice podle pravidel Helsinské deklarace. Všichni účastníci byli informováni o průběhu vyšetření a podepsali písemný souhlas s vyšetřením.

MR zobrazování a spektroskopie

Data pro porovnání metod STEAM a PRESS a vlivu relaxačních časů na výpočet zastoupení tuku v játrech byla naměřena na MR tomografech Siemens Magnetom TRIO TIM 3T s 8kanálovou povrchovou cívkou a doplněna měřeními na tomografu Siemens VIDA 3T s 30kanálovou povrchovou cívkou (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). Vyšetřování leželi na zádech. Pro MR zobrazování a lokalizaci spektroskopických objemů (VOI – volume of interest)

byla kromě zaměřovací sekvence (lokali-zéru) použita T2 vážená sekvence HASTE (Half Fourier Acquisition Single shot Turbo spin Echo sequence) s parametry TR/TE = 1800/96 ms s tloušťkou 10 mm (20 vrstev) v transverzální a 8 mm (22 vrstev) v koronální rovině.

MR obrazy získané ze sekvencí HASTE byly použity pro umístění VOI ($40 \times 30 \times 25$ mm) do oblasti V/VIII segmentu jater bez viditelných velkých cév (10, 11).

Spektroskopická vyšetření dobrovolníků byla prováděna standardními komerčními sekvencemi tomografů Siemens TRIO TIM a VIDA. Parametry sekvencí jsou uvedeny v tabulce 1. Vyšetření probíhala jednou akvizicí při zadržování dechu a každé měření bylo opakováno 3krát. Spektra byla měřena bez potlačení signálu vody. Sekvence

Tab. 1. Parametry použitých MRS sekvencí

Table 1. Parameters of sequences used in the study

Typ sekvence	PRESS 30 (TRIO)	STEAM 20 (TRIO)	PRESS 33 (VIDA)	STEAM 20/33 (VIDA)
TE (ms)	30	30	33	20/33
TM (ms)	N/A	10	N/A	10
TR (ms)	4500	4500	4500	4500
počet akvizic	1	1	1	1
šířka pásma (Hz)	1200	1200	1200	1200
počet bodů spektra	1024	1024	1024	1024

PRESS s echo časy 30, 50, 68, 135, 180 a 270 ms na tomografu TRIO a s echo časy 30, 50, 68, 80, 100, 135, 150, 180 a 270 ms na tomografu VIDA byly použity pro stanovení T2 relaxačních časů vody a lipidů pro každý subjekt. T1 relaxační časy nebyly měřeny (vliv T1 nebyl uvažován vzhledem k měření jednou akvizicí). Na tomografu VIDA byla také použita metoda HISTO se stejným umístěním VOI jako v případě sekvencí PRESS a STEAM. Sled echo časů v sekvenci HISTO byl 12–24–36–48–72 ms.

Zpracování MR dat

Zpracování spekter probíhala off-line s použitím softwaru LCMoDel (12) a pro

vyhodnocení byla použita upravená databáze 'liver-3'. V této studii byla použita jen spektra naměřená bez potlačení vody. Výsledky metody HISTO byly odečteny přímo na tomografu VIDA v softwaru Syngovia.

Intenzity signálů lipidů I_F v oblasti 0,9–3 ppm a signálu vody I_W při 4,7 ppm (včetně signálu lipidů při 5,3 ppm) byly použity pro stanovení podílu intenzit signálů protonů lipidů I_F^C k celkové intenzitě protonových signálů lipidů a vody $I_F^C + I_W^C$ v jaterní tkáni, tj. parametru FF [1] (Fat Fraction, tuková frakce) a následně vypočítán průměr a směrodatná odchylka ze tří měření každého subjektu. Z dalšího zpracování byly vyloučeny subjekty, u kterých

směrodatná odchylka parametru byla větší než dvojnásobek průměrné směrodatné odchylky. Celkem bylo k dispozici 420 spekter s krátkým TE na obou tomografech. Z dalšího zpracování bylo vyloučeno pět subjektů (30 spekter) naměřených na TRIO a čtyři subjekty (24 spekter) na VIDA.

$$FF = \frac{I_F^C}{I_F^C + I_W^C} \quad [1]$$

Pro saturační korekce [2] T2 lipidových signálů byly použity efektivní T2 časy vypočtené pro skupinu signálů v oblasti 0,9–3,0 ppm a pro korekci I_W byly použity hodnoty efektivního T2 vody (signál vody včetně signálu -CH- při 5,3 ppm). Pro korekce PRESS i STEAM spekter z tomografu Trio byly použity stejné individuální hodnoty (např. FF_{T2}) změřené T2 sekvencí PRESS, nebo jejich průměrná hodnota (např. FF_{avg}). Spektra z tomografu VIDA byla korigována na T2 výsledky odpovídajících sekvencí a porovnána s výsledky protokolu HISTO.

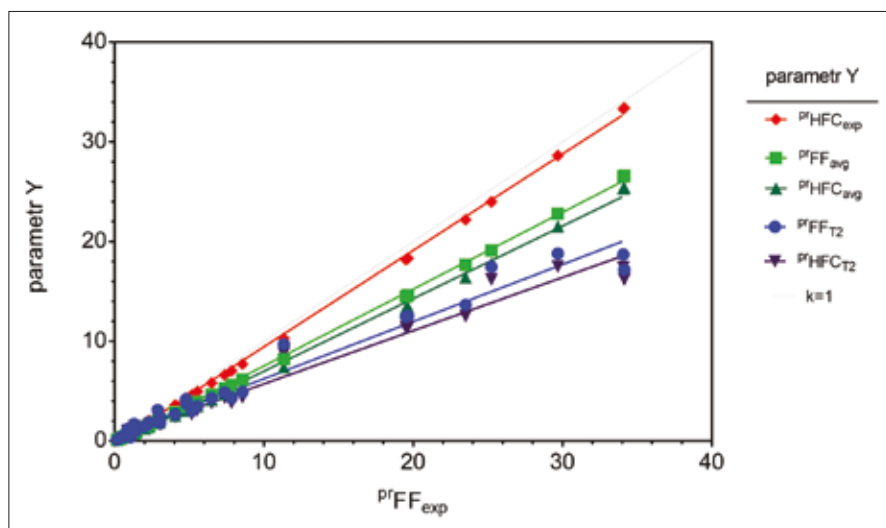
$$I_{F,W,T2}^C = I_{F,W,exp}^C / e^{-TE/T2} \quad [2]$$

Kromě frakčního zlomku lipidů byl také vypočten objemový zlomek tuku v játrech [3] podle metody navržené Longo (7).

$$HFC [\%] = \frac{FF}{1.138 - 0.339 * FF} * 100 \quad [3]$$

Frakční a objemové zlomky byly vypočteny pro obě sekvence – PRESS i STEAM před (${}^{pr}FF_{exp}$, ${}^{st}FF_{exp}$, ${}^{pr}HFC_{exp}$, ${}^{st}HFC_{exp}$) a po korekcích na T2 (${}^{pr}FF_{T2}$, ${}^{pr}FF_{avg}$, ${}^{st}FF_{T2}$, ${}^{st}FF_{avg}$, ${}^{pr}HFC_{T2}$, ${}^{pr}HFC_{avg}$, ${}^{st}HFC_{T2}$, ${}^{st}HFC_{avg}$). Veličiny získané na tomografu VIDA jsou identifikovány přidáním číslovky 20 a 33 v horním indexu (např. ${}^{33pr}FF_{exp}$ experimentální FF na tomografu VIDA naměřené sekvencí PRESS s TE = 33 ms). Veličiny získané na tomografu TRIO nemají číslovku v horním indexu. Sekvence HISTO automaticky měří a vyhodnocuje pět spekter s TE = 12–72 ms; extrapolací intenzit signálů na TE = 0 ms se pak získá poměr ${}^{histo}FF$ a hodnoty T2 lipidů a vody.

Statistické výpočty byly provedeny softwarem GraphPad PRISM s použitím sloupcových testů (Spearman, Pearson), analýzou rozptylu a lineární regrese. Porovnání metod PRESS a STEAM bylo provedeno graficky lineární regresí a Bland-Altmanovými testy.



2 **Porovnání regresních přímků** parametru ${}^{pr}FF_{exp}$ (bez korekce) získaného sekvencí PRESS na tomografu TRIO s korigovanými hodnotami ${}^{pr}FF_{T2}$, ${}^{pr}FF_{avg}$, ${}^{pr}HFC_{T2}$ a ${}^{pr}HFC_{avg}$. Průměrné hodnoty T2 pro lipidy a vodu (51,1 ms a 31,8 ms) byly naměřeny PRESS sekvencí. Parametry regresních přímků jsou: ${}^{pr}HFC_{exp} = 0,97 * X - 0,22$; ${}^{pr}FF_{avg} = 0,77 * X - 0,17$; ${}^{pr}HFC_{avg} = 0,72 * X - 0,28$; ${}^{pr}FF_{T2} = 0,54 * X + 0,53$; ${}^{pr}HFC_{T2} = 0,53 * X + 0,41$; všechna $r^2 > 0,975$.

Comparison of the regression lines of the ${}^{pr}FF_{exp}$ parameter (without correction) obtained by the PRESS sequence on the TRIO tomograph with the corrected values of ${}^{pr}FF_{T2}$, ${}^{pr}FF_{avg}$, ${}^{pr}HFC_{T2}$ and ${}^{pr}HFC_{avg}$. Mean T2 values for lipids and water (51.1 ms and 31.8 ms) were measured by the PRESS sequence. The parameters of the regression lines are: ${}^{pr}HFC_{exp} = 0.97 * X - 0.22$; ${}^{pr}FF_{avg} = 0.77 * X - 0.17$; ${}^{pr}HFC_{avg} = 0.72 * X - 0.28$; ${}^{pr}FF_{T2} = 0.54 * X + 0.53$; ${}^{pr}HFC_{T2} = 0.53 * X + 0.41$; all $r^2 > 0.975$.

VÝSLEDKY

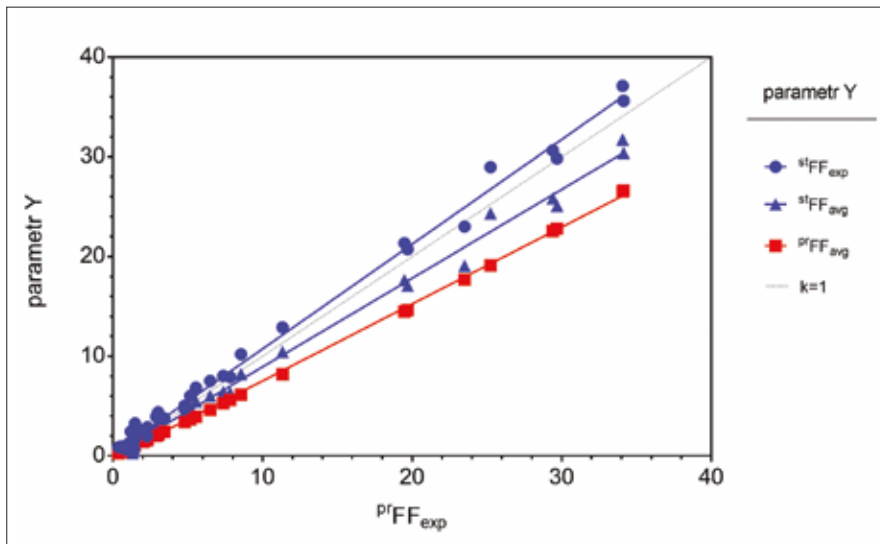
Zastoupení tuku v játrech charakterizované nekorigovaným frakčním zlomkem FF_{exp} se ve vyšetřované skupině na tomografu TRIO 3T pohybovalo od hodnoty 0,9 % až k hodnotám kolem 35 %. Pro výpočet korelační matice mezi jednotlivými parametry byl použit Spearmanův koeficient. Ten ukazuje na dobrou korelaci mezi PRESS a STEAM (TE = 30 a 20 ms) ($r > 0,857$) sekvencemi v hodnotách parametrů FF a HCF.

Vliv relaxačních časů na hodnoty jednotlivých parametrů získaných při použití sekvence PRESS je patrný z regresních závislostí uvedených na obrázku 2. Započtení korekcí na relaxace snižuje hodnoty parametrů vzhledem k nekorigovaným hodnotám a velikost parametrů se zmenšuje v pořadí ${}^{pr}HFC_{exp} > {}^{pr}FF_{avg} > {}^{pr}HFC_{avg} > {}^{pr}FF_{T_2} > {}^{pr}HFC_{T_2}$, tzn., že číselné hodnoty určující koncentraci tuku v tomto pořadí klesají.

Porovnání rozdílů FF a HFC mezi metodami PRESS a STEAM korigovanými průměrnými relaxačními časy T2 na tomografu TRIO je na obrázku 3. Nekorigované hodnoty poměrů ${}^{st}FF_{exp}$ a ${}^{pr}FF_{exp}$ naměřené sekvencí PRESS nebo STEAM se liší směrnici (asi o 5 %). Korigované hodnoty ${}^{st}FF_{avg}$ na průměrné relaxační časy (z metody PRESS) jsou vyšší než ${}^{pr}FF_{avg}$, a to znamená, že metoda STEAM nadhodnocuje objemové zastoupení tuku ve srovnání s metodou PRESS, v tomto modelu v průměru přibližně o 17 %.

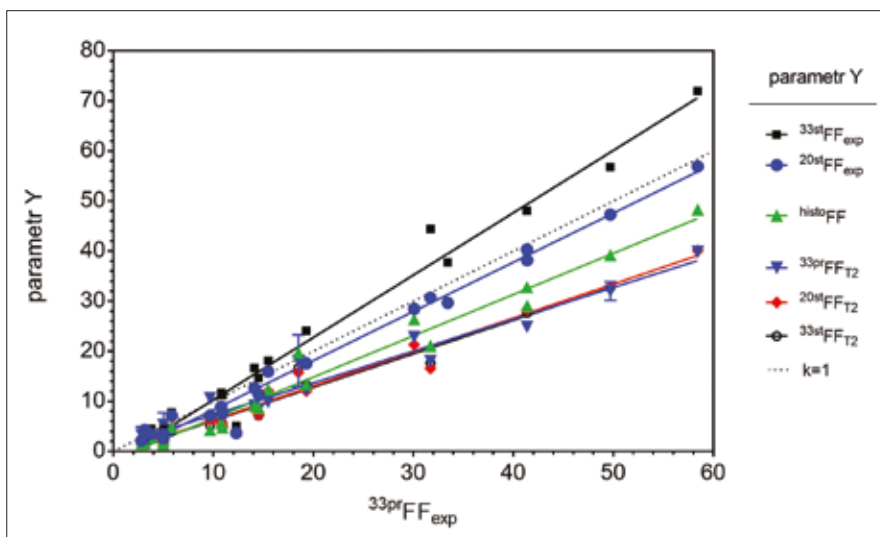
Obdobné výsledky jako na tomografu TRIO byly získány i na skupině kontrol vyšetřované na tomografu VIDA. U těchto kontrol byly naměřeny relaxační časy oběma metodami a výsledky byly doplněny hodnotami z analýzy HISTO, která je relaxometrickou verzí spektroskopické STEAM metody s nejkratším možným TE = 12 ms, a jedná se o T2 korigovaný parametr ${}^{histo}FF$.

Porovnání rozdílů mezi experimentálními a T2 korigovanými hodnotami získanými metodami STEAM a PRESS (s TE = 20/33 ms a 30/33 ms) jsou demonstrovány na obrázcích 4 a 5. Stejně jako na tomografu TRIO (viz obr. 2 a 3), při použití vlastních T2 každého subjektu (získanými z PRESS a STEAM měření) jsou směrnice závislostí menší než v případě použití průměrných hodnot. Obrázek 4 demonstruje dobrou shodu T2 korigovaných výsledků PRESS a STEAM, kdy se hodnoty směrnic závislostí FF liší v 1–3 %.



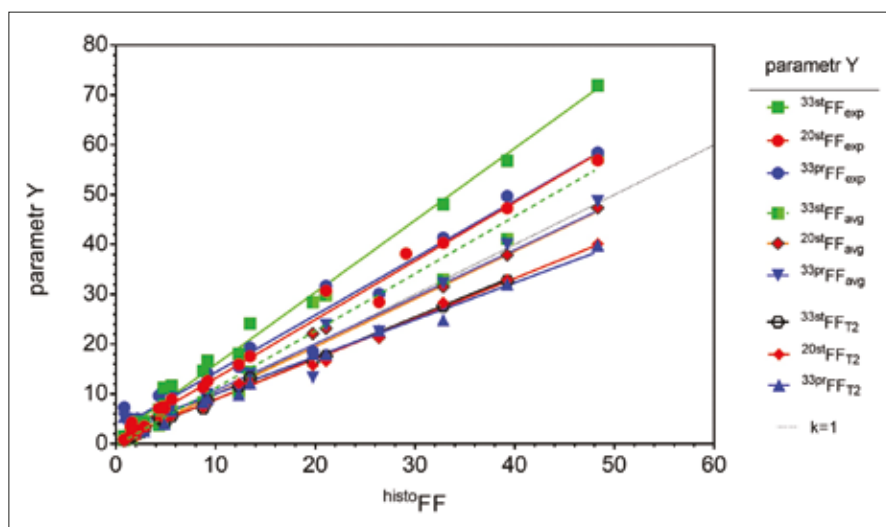
- 3 **Porovnání regresních přímek** parametru ${}^{pr}FF_{exp}$ (bez korekce) získaného sekvencí PRESS na tomografu TRIO s hodnotami ${}^{st}FF_{exp}$, ${}^{st}FF_{avg}$ a ${}^{pr}FF_{avg}$ (parametry regresních přímek jsou: ${}^{st}FF_{exp} = 1,05 * X + 0,24$; ${}^{st}FF_{avg} = 0,89 * X - 0,04$; ${}^{pr}FF_{avg} = 0,77 * X - 0,18$; všechna $r^2 > 0,990$). Průměrné hodnoty T2 pro lipidy a vodu (51,2 ms a 31,6 ms) byly získány PRESS sekvencí.

Comparison of the regression lines of the ${}^{pr}FF_{exp}$ parameter (without correction) obtained by the PRESS sequence on the TRIO tomograph with the values of ${}^{st}FF_{exp}$, ${}^{st}FF_{avg}$, and ${}^{pr}FF_{avg}$ (the parameters of the regression lines are: ${}^{st}FF_{exp} = 1.05 * X + 0.24$; ${}^{st}FF_{avg} = 0.89 * X - 0.04$; ${}^{pr}FF_{avg} = 0.77 * X - 0.18$; all $r^2 > 0.990$). Mean T2 values for lipids and water (51.2 ms and 31.6 ms) were obtained by the PRESS sequences.



- 4 **Porovnání regresních přímek** parametru ${}^{pr}FF_{exp}$ získaného sekvencí PRESS na tomografu VIDA s hodnotami ${}^{20st}FF_{exp}$, ${}^{33st}FF_{exp}$, ${}^{33st}FF_{T_2}$, ${}^{20st}FF_{T_2}$, ${}^{33pr}FF_{T_2}$ a ${}^{histo}FF$. Parametry regresních přímek jsou: ${}^{33st}FF_{exp} = 1,25 * X - 2,16$; ${}^{20st}FF_{exp} = 0,98 * X - 1,52$; ${}^{histo}FF = 0,82 * X - 1,66$; ${}^{20st}FF_{T_2} = 0,68 * X - 0,50$; ${}^{33st}FF_{T_2} = 0,67 * X - 0,57$; ${}^{33pr}FF_{T_2} = 0,64 * X + 0,94$; všechna $r^2 > 0,964$.

Comparison of the regression lines of the ${}^{pr}FF_{exp}$ parameter obtained by the PRESS sequence on the VIDA tomograph with the values of ${}^{20st}FF_{exp}$, ${}^{33st}FF_{exp}$, ${}^{33st}FF_{T_2}$, ${}^{20st}FF_{T_2}$, ${}^{33pr}FF_{T_2}$, and ${}^{histo}FF$. The parameters of the regression lines are: ${}^{33st}FF_{exp} = 1.25 * X - 2.16$; ${}^{20st}FF_{exp} = 0.98 * X - 1.52$; ${}^{histo}FF = 0.82 * X - 1.66$; ${}^{20st}FF_{T_2} = 0.68 * X - 0.50$; ${}^{33st}FF_{T_2} = 0.67 * X - 0.57$; ${}^{33pr}FF_{T_2} = 0.64 * X + 0.94$; all $r^2 > 0.964$.



5 Porovnání regresních přímků parametru $^{histo}FF$ získaného sekvencí HISTO na tomografu VIDA s hodnotami $^{33st}FF_{exp}$, $^{20st}FF_{exp}$, $^{33pr}FF_{exp}$, $^{33st}FF_{T2}$, $^{20st}FF_{T2}$, $^{33pr}FF_{T2}$, $^{33st}FF_{avg}$, $^{20st}FF_{avg}$ a $^{33pr}FF_{avg}$ (parametry regresních přímků jsou: $^{33st}FF_{exp} = 1,48 * X + 1,75$; $^{20st}FF_{exp} = 1,17 * X + 1,42$; $^{33pr}FF_{exp} = 0,74 * X + 2,57$; $^{33st}FF_{avg} = 1,15 * X - 0,33$; $^{20st}FF_{avg} = 0,96 * X + 0,36$; $^{33pr}FF_{avg} = 0,94 * X + 1,20$; $^{20st}FF_{T2} = 0,81 * X + 0,87$; $^{33st}FF_{T2} = 0,82 * X + 0,69$; $^{33pr}FF_{T2} = 7,45 * X + 2,57$; všechna $r^2 > 0,973$).

Comparison of the regression lines of the $^{histo}FF$ parameter obtained by the HISTO sequence on the VIDA tomograph with the values of $^{33st}FF_{exp}$, $^{20st}FF_{exp}$, $^{33pr}FF_{exp}$, $^{33st}FF_{T2}$, $^{20st}FF_{T2}$, $^{33pr}FF_{T2}$, $^{33st}FF_{avg}$, $^{20st}FF_{avg}$, and $^{33pr}FF_{avg}$ (the parameters of the regression lines are: $^{33st}FF_{exp} = 1,48 * X + 1,75$; $^{20st}FF_{exp} = 1,17 * X + 1,42$; $^{33pr}FF_{exp} = 0,74 * X + 2,57$; $^{33st}FF_{avg} = 1,15 * X - 0,33$; $^{20st}FF_{avg} = 0,96 * X + 0,36$; $^{33pr}FF_{avg} = 0,94 * X + 1,20$; $^{20st}FF_{T2} = 0,81 * X + 0,87$; $^{33st}FF_{T2} = 0,82 * X + 0,69$; $^{33pr}FF_{T2} = 7,45 * X + 2,57$; all $r^2 > 0,973$).

Korelace $^{histo}FF$ s hodnotami parametrů FF získanými spektroskopickými sekvencemi je na obrázku 5, kde jsou demonstrovány průběhy těchto závislostí ($r^2 > 0,977$).

Porovnání metod PRESS a STEAM Bland-Altmanovou analýzou je ukázáno v grafech 6A–6D (obr. 6). Všechny experimentální hodnoty $^{33pr}FF_{exp}$ a $^{20st}FF_{exp}$ leží v 95% intervalu spolehlivosti a v tomto směru mohou být metody STEAM a PRESS považovány za identické. Zavedení korekcí na T2 ukazuje rozšíření intervalu spolehlivosti (obr. 6). Velmi dobrou shodu ukazují grafy $^{33pr}FF_{exp}$, $^{20st}FF_{exp}$ vs. $^{histo}FF$. Bland-Altmanův graf také ukazuje hodnoty, které mohou být ovlivněny hrubými

chybami nebo upozornit na podezřelé hodnoty T2, které mohou odpovídat nehomogennímu zastoupení lipidů v játrech.

Relaxační časy T2 rozhodujícím způsobem ovlivňují výsledné hodnoty FF nebo HFC. Hodnoty relaxačních časů vody a lipidů skupiny kontrolních subjektů naměřené na tomografu TRIO sekvencí PRESS a na tomografu VIDA sekvencemi PRESS, STEAM a HISTO jsou uvedeny v tabulce 2. Relaxační časy lipidů naměřené na tomografu VIDA se podle analýzy ANOVA mezi sebou neliší. Naopak T2 hodnoty vody naměřené technikami PRESS a STEAM jsou odlišné.

Při instalaci nových zařízení se hledá postup jak využít kontrolní hodnoty ze starších zařízení na nových. To platí i v našem případě pro porovnání metody stanovení stupně steatózy u transplantovaných pacientů používané od roku 2011 (10). Hodnotícím parametrem je objemový obsah tuku HFC podle rovnice [3] naměřený z dat na tomografu TRIO. Limitní body pro stanovení stupně steatózy byly stanoveny výpočtem z nelineární regrese výsledku 77 pacientů a s předpokladem, že hodnota $^{pr}HFC_{60,27} = 0$ odpovídá jaterní tkáni bez steatózy (stupeň S0). Porovnání skupin dobrovolníků na obou tomografech ukazuje obrázek 7. Pro výpočet závislosti mezi experimentálními a korigovanými hodnotami metody PRESS byly použity hodnoty průměrných relaxačních časů použité v předchozí publikaci (10), tj. 60 a 27 ms. Z výsledků na obrázku 7 vyplývá, že rozdíl ve směrnici korigovaných hodnot $^{trio,pr}HFC_{60,27}$ a $^{vida,pr}HFC_{60,27}$ vůči $^{pr}FF_{exp}$ v rozmezí koncentrací 0–40 % je 1,5 %, a to i přesto, že skupiny dobrovolníků nebyly identické. Obdobně lze porovnat hodnoty $^{trio,pr}HFC_{60,27}$ s hodnotami $^{histo}FF_{T2}$ z VIDA. Ze získaných závislostí lze udělat přepočtení naměřených hodnot $^{histo}FF_{T2}$ HISTO na tomografu VIDA na hodnoty $^{pr}HFC_{60,27}$ na TRIO (obr. 8). Tímto způsobem lze zařazovat získané hodnoty HISTO do čtyřstupeňové škály stanovení steatózy podle modelu pro transplantovaná játra.

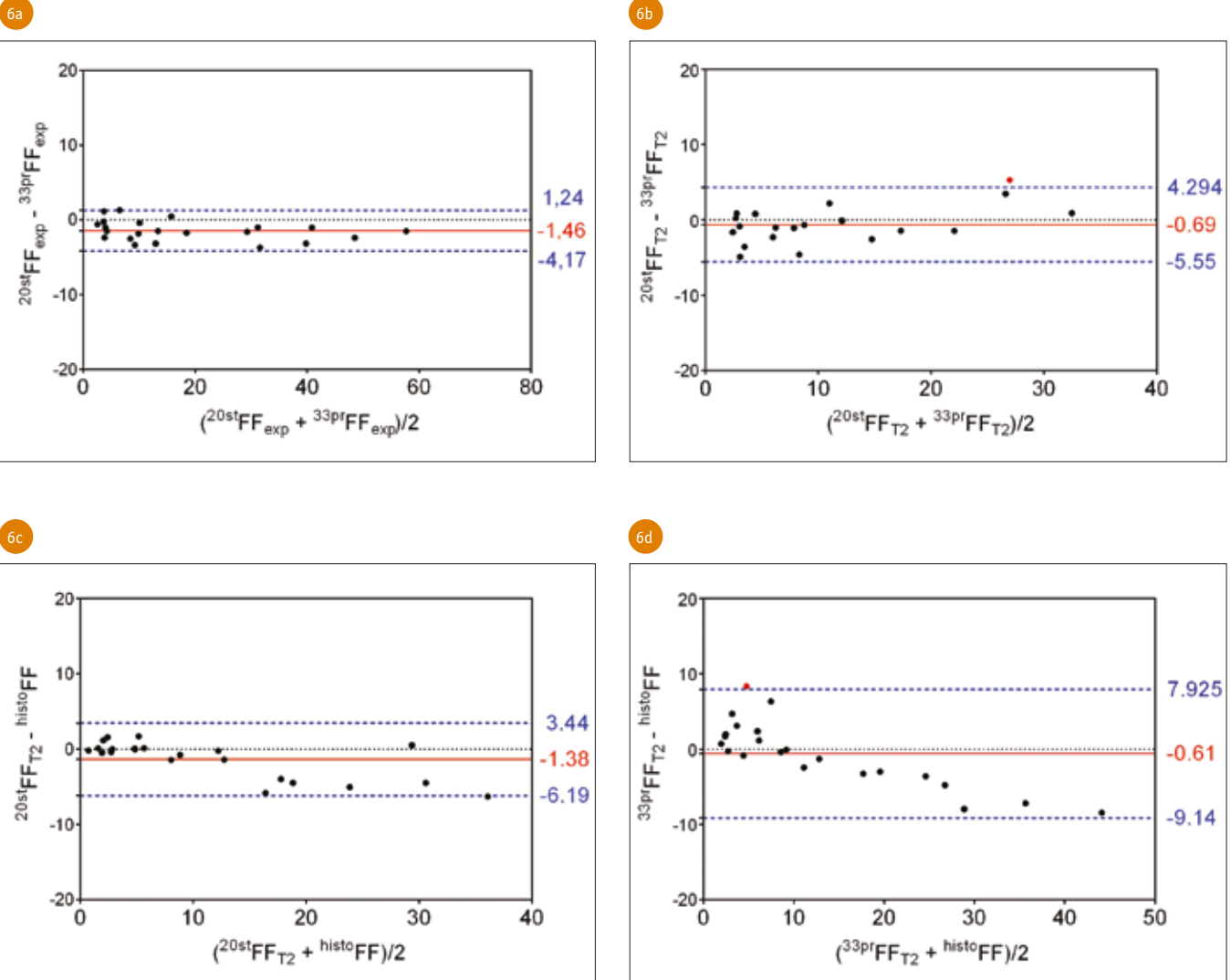
DISKUSE

Klinické hodnocení steatózy je založeno na histologické analýze vzorku a steatózu klasifikuje do čtyř skupin jaterní tkáně podle počtu ovlivněných nebo poškozených hepatocytů. Histologií se tedy nestanovuje přímo obsah tuku v játrech (na rozdíl od histochemické analýzy). Naopak MR metody stanovují

Tab. 2. Průměry a intervaly spolehlivosti relaxačních časů T2 (ms) naměřené metodami PRESS, STEAM a HISTO na tomografech TRIO a VIDA

Table 2. Means and intervals of confidence of T2 relaxation times (ms) measured using the PRESS, STEAM and HISTO methods on TRIO and VIDA tomographs

Metoda	TRIO lipidy				VIDA lipidy				
	PRESS	STEAM	HISTO	PRESS	STEAM	HISTO	PRESS	STEAM	HISTO
Počet	42	17	25	42	23	25	42	23	25
Průměr	51,2	45,3	53,0	31,6	27,7	25,1	31,6	27,7	25,1
Směrodatná odchylka	14,6	13,5	11,6	7,1	3,9	3,6	7,1	3,9	3,6
Dolní hranice intervalu spolehlivosti (95%)	46,6	38,4	48,2	29,4	26,0	23,6	29,4	26,0	23,6
Horní hranice intervalu spolehlivosti (95%)	55,8	52,3	57,8	33,8	29,4	26,6	33,8	29,4	26,6



6 Výsledek Bland-Altmanova testu „rozdíl vs. průměr“ parametrů: A – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{exp}}$ vs. $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{exp}}$; B – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{T}_2}$; C – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. histoFF ; D – $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. histoFF . Byly použity hodnoty parametrů z měření sekvencemi PRESS a STEAM skupiny kontrolních subjektů na tomografu VIDA (hodnoty parametrů, jejichž směrodatná odchylka byla větší než dvojnásobek průměrné směrodatné odchylky, byly vyloučeny z hodnocení jako hrubé chyby). Červeně označené body představují mezní hodnoty s podezřelým výsledkem.

The result of the Bland-Altman test “difference vs. average” of parameters: A – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{exp}}$ vs. $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{exp}}$; B – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{T}_2}$; C – $^{20\text{st}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. histoFF ; D – $^{33\text{pr}}\text{FF}_{\text{T}_2}$ vs. histoFF . Parameter values from measurements using the PRESS and STEAM sequences of the control group on the VIDA tomograph were used (parameter values, the standard deviation of which was twice as large as the mean of standard deviation, were excluded from the evaluation). Points marked in red represent limit values with a suspicious result.

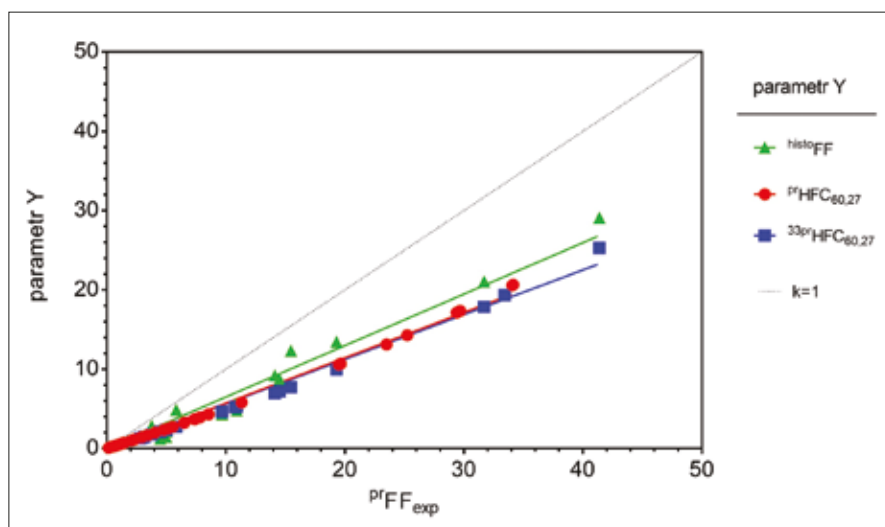
obsah tuku přímo z poměru signálu vody a lipidů a správnost kvantitativního stanovení závisí na použití vhodných korekčních koeficientů a relaxačních časů pro výpočet frakčních zlomků tuků v játrech.

Frakční poměr FF vs. objemový poměr HFC

Obsah tukových kapének v játrech tvoří směs různých triacylglycerolů mastných kyselin, nejčastěji C14–C18, ale i dalších, které obsahují 30 a více vodíků rozdělených do dvou hlavních skupin (13). První skupinu tvoří vodíky

dlouhých alifatických řetězců v rozmezí chemických posunů 0,5–3,0 ppm, druhou skupinu pak vodíky dvojných vazeb převážně rezonující v rozmezí 3–5,3 ppm. Ve spektrech jednotlivých sloučenin můžeme pozorovat rozštěpení některých signálů do multiplétů (triplety CH_3 nebo CH skupin, kvadruplety CH_2 skupin). Ve směsi lipidů se však tyto multipléty překrývají a ve spektrech pozorujeme jen jejich obalovou křivku (viz obr. 1). Nezbytným signálem pro stanovení koncentrace lipidů v tkáních je signál vody, který zvláště při nízkých koncentracích lipidů zcela překrývá signály v oblasti protonů

dvojných vazeb (olefinů) a glycerolu. V poměru FF [1], který představuje frakční zastoupení protonů lipidů, je tedy do signálu vody zahrnut i příspěvek těchto signálů. Eliminaci této systematické odchylky řeší výpočet objemového zastoupení tuku v játrech podle Longo (7) – parametr HFC [3]. Ze spekter směsí mastných kyselin nebo i z *in vivo* spekter jater s vysokým obsahem tuku lze vypočítat relativní poměr signálů mezi alifatickou a olefinickou částí spektra. Tato konstanta je pak společně s dalšími, jako jsou hustota jater, hustota vody a frakční zlomek vody v játrech, zahrnuta do poměru FF

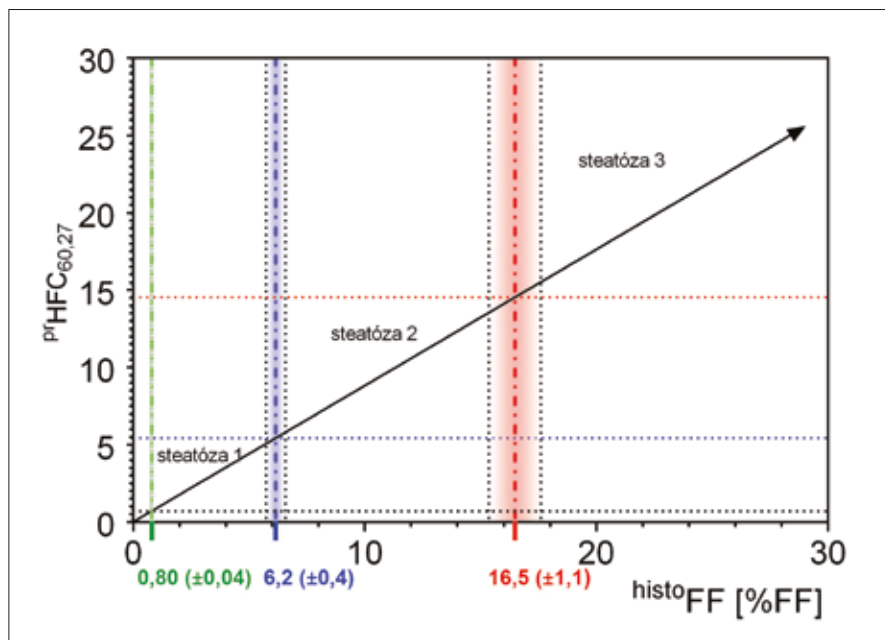


7 Porovnání závislosti parametru ${}^p\text{FF}_{\text{exp}}$ vs. parametry: ${}^{\text{trio},p}\text{HFC}_{60,27}$, ${}^{\text{vida},p}\text{HFC}_{60,27}$ a histoFF kontrolních skupin vyšetřených na obou tomografech (směrnice závislosti jsou: ${}^p\text{HFC}_{60,27} = 0,57$; ${}^{33p}\text{HFC}_{60,27} = 0,56$; $\text{histoFF} = 0,65$)

Comparison of dependences of parameter ${}^p\text{FF}_{\text{exp}}$ versus parameters: ${}^{\text{trio},p}\text{HFC}_{60,27}$, ${}^{\text{vida},p}\text{HFC}_{60,27}$ and histoFF of the control groups examined on both tomographs (slopes are: ${}^p\text{HFC}_{60,27} = 0,57$; ${}^{33p}\text{HFC}_{60,27} = 0,56$; $\text{histoFF} = 0,65$)

a výsledkem je objemové zastoupení tuku v játrech. Longo zahrnula do číselných konstant v rovnici [3] hodnotu

poměru alifatických a olefinických protonů rovnou 0,85. Jsou i jiné odhady (14, 15), např. průměrná hodnota této



8 Kalibrační přímka histoFF vs. ${}^p\text{HFC}_{60,27}$. Přepočítání na hodnoty histoFF bylo provedeno ze závislosti uvedených na obrázku 7 a vztahem pro stanovení stupně steatózy podle literatury (10) (parametry rovnice: ${}^{\text{trio},p}\text{HFC}_{60,27} = 0,88 * \text{histoFF}$; limitní hodnoty histoFF pro zařazení subjektů do skupin steatózy podle modelu pro transplantovaná játra jsou: S0: < 0,80 %; S1: 0,81–6,20 %; S2: 6,21–16,5 %; S3: > 16,5 %).

Calibration line histoFF vs. ${}^p\text{HFC}_{60,27}$. Conversion to histoFF values was performed from the dependences shown in Figure 7 and the relationship for determining the degree of steatosis according to the literature (10). (parameters of the equation: ${}^{\text{trio},p}\text{HFC}_{60,27} = 0,88 * \text{histoFF}$ for classification of subjects into steatosis groups according to the model for transplanted liver are: S0: < 0,80 %; S1: 0,81–6,20 %; S2: 6,21–16,5 %; S3: > 16,5 %).

konstanty u našich transplantovaných pacientů vychází kolem 0,9 (16). Zavedení korekčních konstant ve vztahu [3] znamená, že hodnota HFC může dosáhnout hodnoty 100 % pro FF = 85 % a hodnoty parametru HFC jsou mírně nižší než hodnoty parametru FF do 40 % FF, jak demonstruje obrázek 2 pro hodnoty z metody PRESS. Obdobně to platí i pro sekvenci STEAM.

Vliv relaxačních časů

Pro kvantitativní analýzu je důležité, aby byly při výpočtu intenzit signálů eliminovány vlivy relaxačních časů. T1 relaxační časy vody a lipidů se pohybují řádově (17, 23) do 800 ms a při vyšetření s TR = 4500 ms s jednou nebo i více akvizicemi výsledek neovlivňují. Je to tedy především vliv T2 relaxačního času, který ovlivňuje naměřenou intenzitu signálů. Zjištění hodnot relaxačních časů lipidů v tukové tkáni je obtížné vzhledem ke změnám intenzit signálů v důsledku J-couplingu. Individuální relaxační časy se nejčastěji stanovují pro nejintenzivnější signály ve spektrech, tzn. pro metylové a metylenové protony a protony vody (signály s chemickým posunem 0,9, 1,3 a 4,7 ppm) (viz obr. 1). Obvykle se podaří stanovit relaxační časy maximálně pěti signálů, ze kterých se vypočte průměr (viz např. 15). Správnější je však použití obalové křivky lipidů, která poskytuje spíše vážené průměrné hodnoty $T2_{\text{avg}}$ jako např. u metody HISTO. V našem případě jsme použili pro výpočty FF nebo HFC u každého subjektu několik T2 korekcí:

- individuální T2 pro alifatické protony ze závislosti celkového signálu lipidů na TE a individuální hodnoty T2 vody;
- jako T2 byly použity průměrné hodnoty získané z našich kohort ($T2_{\text{avg}}$);
- hodnoty z literárních dat ($T2$ vody 27 ms, $T2$ lipidů 60 ms) (10, 18).

Výsledky pro obě sekvence PRESS a STEAM jsou sumarizovány na obrázcích 2, 3, 4 a 5 pro výpočty na obou na tomografech. T2 korigované hodnoty FF a HFC jsou nižší než experimentální a snížení je významnější při použití průměrných hodnot T2, které nereflektují individuální změny relaxačních časů v důsledku např. přítomnosti paramagnetických sloučenin v játrech, které T2 zkracují. Pro T2 korekce u sekvence STEAM na tomografu TRIO byly použity

průměry relaxačních časů získané měřeními sekvencí PRESS. Teoreticky by relaxační časy neměly záviset na použité sekvenci, přesto se však při použití průměrných hodnot T2 výsledky liší (viz obr. 3). Hlavní příčinou je vliv J-couplingu, který se uplatňuje u každé použité sekvence jinak.

V tabulce 2 jsou uvedeny kromě průměrných hodnot T2 též rozmezí, ve kterých se pohybují průměrné hodnoty T2 lipidů získané STEAM a PRESS sekvencemi a doplněné o výsledky metody HISTO. Individuální T2 hodnoty lipidů a vody byly nalezeny v poměrně širokém rozmezí hodnot (lipidy 17–51 ms, voda 25–96 ms), ale významný rozptyl hodnot T2 byl nalezen opakovaně a tyto výsledky jsou v souladu s literárními nálezy (viz např. 18, 19). Hamilton (20) porovnal T2 hodnoty naměřené sekvencemi PRESS a STEAM a našel srovnatelné hodnoty pro vodu (35,2 ms a 36,8 ms), ale signifikantní rozdíl mezi lipidy (64,0 ms a 43,9 ms). Později tentýž autor použil (15, 21) hodnoty T2_{avg} vody 23 ms a lipidů 62 ms (získané jako průměr T2 signálů CH₂ při 2,75; 2,24; 1,3 ppm a CH₃ 0,9 ppm). Tyto hodnoty jsou blízké hodnotám naměřenými Guiu (18) 27 ms pro vodu a 61 ms pro CH₂ skupinu lipidů (PRESS sekvence). Gambarota (19) naměřil T2 vody a CH₂ skupiny lipidů 25,8 a 55,4 ms (PRESS sekvence). Hodnoty T2 vody a lipidů naměřené sekvencí HISTO a STEAM v práci Pineda (22) při 1,5 T ukazují velmi dobrou shodu i s našimi výsledky při 3 T.

Individuální rozdíly v T2 mohou souviset s přítomností paramagnetických sloučenin, především železa v játrech (6, 9). Vliv přítomnosti železa na relaxační čas vody byl detailně popsán na fantomech např. Sharmou (23). U pacientů se siderózou výsledky MR zobrazování a spektroskopie velmi dobře korelují, nicméně stanovení hranice zvýšeného obsahu železa z T2 vody není jednoznačné (24). Při vysokých koncentracích lipidů v játrech, tj. u subjektů s vyšším stupněm steatózy, se zhoršuje nastavení homogenity magnetického pole a zvětšuje se pološířka signálů, které nemusejí souviset s přítomností železa. Tento efekt je pravděpodobně důsledkem změny struktury jaterní tkáně, a proto v těchto případech mohou být hodnoty T2 skutečně odlišné (25) od průměru hodnot subjektů bez nebo s nízkým stupněm steatózy.

Vliv volby vyšetřovací sekvence – PRESS vs. STEAM vs. HISTO

MR spektroskopické studie zaměřené na stanovení obsahu tuku v játrech používají sekvence PRESS a STEAM. Obě sekvence jsou běžnou součástí spektroskopického vybavení dnešních tomografů a z technických důvodů jsou pro rutinní použití optimalizovány pro echo časy 30–33 ms v případě sekvencí PRESS a 20 ms pro sekvenci STEAM.

Z přehledu literatury vyplývá, že první měření steatózy byla prováděna sekvencí PRESS (5, 26). Se zavedením zobrazovacích technik pro stanovení steatózy se ukázalo nutné provést jejich kalibraci (15) pomocí spektroskopických technik. Pro kalibraci zobrazovací metody založené na algoritmu IDEAL použila skupina ze San Diega sekvenci STEAM na základě studií provedených Hamiltonem et al. (15). Ukázali, že výsledky sekvence PRESS, zvláště při delších TE jsou více ovlivněny J-couplingem než v případě sekvence STEAM. Důsledkem J-couplingu je, že sekvence PRESS může nadhodnocovat steatózu ve srovnání se sekvencí STEAM. Nicméně porovnání *in vivo* výsledků stanovení steatózy oběma metodami s krátkými TE (20–33 ms) nebylo podle našich znalostí publikováno.

Porovnání experimentálních hodnot $^{st}FF_{exp}$ a $^{pr}FF_{exp}$ s TE = 20 a 30 ms na tomografu TRIO a s TE = 20 a 33 ms na tomografu VIDA je demonstrováno na obrázcích 2, 3, 4 a 5. Kromě technických rozdílů mezi oběma tomografy (rozdílné cívkou, elektronikou...) hrají nejvýznamnější roli použité TE a J-coupling.

Na tomografu TRIO je teoretický rozdíl FF mezi sekvencemi STEAM s TE = 20 ms a PRESS s TE = 30 ms 4 % ve prospěch STEAM při použití relaxačních časů z PRESS sekvence. Na tomografu VIDA, kde byly použity STEAM s TE = 20 ms a PRESS s TE = 33 ms a jejich příslušné relaxační časy, je tento rozdíl o 9 % větší.

Kromě experimentálních náhodných chyb je hlavním zdrojem rozdílů mezi oběma metodami vliv J-couplingu, který se zdá být větší u sekvencí s TE = 30 ms nebo 33 ms, jeho příspěvek však nelze prakticky zjistit ani předvídat, neboť záleží mimo jiné na složení směsi lipidů. Projeví se při analýze spekter LCModelem, kde mohou být vypočtené intenzity signálů pro každý typ sekvence jiné.

Zavedení korekcí na T2 tak, jak je uvedeno na obrázcích 2, 3, 4 a 5, snižuje hodnoty korigovaných FF a HFC parametrů, ale je podobné při použití obou sekvencí na obou tomografech, tak jak bylo popsáno výše. Mnohem zajímavější je však důsledek T2 individuálních korekcí demonstrováný na obrázcích 5 a 6. Tyto T2 korekce smazávají výrazný rozdíl pozorovaný mezi experimentálními hodnotami FF. Použití individuálních T2 je tedy nezbytné pro dosažení co nejspřávnějších výsledků FF nebo HFC.

Pokud se týče metody HISTO, která vyhodnocuje pět spekter STEAM sekvencí s echo časy mezi 12–72 ms, její výsledky se musí porovnávat s výsledky T2 korigovaných metod výpočtu FF, neboť principem metody je získání poměru T2 neovlivněných intenzit lipidů a vody. Vzhledem k tomu, že nejmenší TE je rovno 12 ms, hodnoty relaxačních časů se mohou při tomto výpočtu více blížit správným hodnotám T2, než je tomu v případě použití sekvencí PRESS a STEAM s delšími TE. Metoda HISTO poskytuje oproti oběma studovaným metodám PRESS a STEAM vyšší hodnoty steatózy. Zajímavým nálezem je dobrá shoda mezi metodou HISTO a hodnotami FF korigovanými na průměrné T2. Ukazuje to, že použití průměrných hodnot je možné, pokud máme homogenní skupinu vyšetřovaných subjektů.

Zhodnocení vhodnosti jednotlivých metod poskytují Bland-Altmanovy grafy a ty byly použity pro porovnání jednotlivých metod na tomografu VIDA. Z Bland-Altmanových grafů (viz obr. 6) vyplývá, že největší rozdíly mezi oběma metodami můžeme předpokládat v oblasti nejvyšších a nejnižších hodnot koncentrací lipidů v jaterní tkáni. Interval spolehlivosti rozdílů jsou v případě T2 korigovaných hodnot vždy větší než interval spolehlivosti experimentálních hodnot. Tento výsledek potvrzuje předcházející úvahy o nutnosti pečlivého měření T2. Velmi dobrá shoda je mezi hodnotami FF z metody HISTO a STEAM s TE 20 ms, souvisí to pravděpodobně s blízkými TE (12 ms vs. 20 ms) použitými v obou sekvencích.

Metoda PRESS s TE = 33 ms vykazuje také dobrou shodu s metodami STEAM i HISTO, ale intervaly spolehlivosti jsou širší. V tomto případě jsou pozorovatelné vybočující nebo hraniční body. Bland-Altmanovy grafy v tomto případě upozorňují na výraznější rozdíly, které mohou být způsobeny

jednak experimentálními chybami nebo i změnou struktury jaterní tkáně, která se projeví při použití rozdílných TE.

Histologie vs. objem tuku v játrech – TRIO vs. VIDA

Naše předchozí studie (10) porovnávala obsah tuku v játrech naměřený sekvencí PRESS na tomografu TRIO s histologickým stupněm steatózy u transplantovaných pacientů a ukazuje na dobrou shodu mezi výsledky histologie a výpočtem objemu tuku $^{pr}HFC_{60,27}$. Nejmenšímu S0 (do 5% poškozených hepatocytů) a malému poškození hepatocytů S1 (od 5 do 33 % poškozených hepatocytů) odpovídají hodnoty objemového zastoupení tuku do 0,7 a do 5,43 % tuku. Stupni poškození S2 (od 33 % do 66 % poškozených hepatocytů) odpovídají hodnoty 5,44–14,6 % a S3 hodnoty > 14,61 % (více než 66 % poškozených hepatocytů). S přechodem na nový typ tomografu je nezbytné uvažovat o rozdílech v technice a vyšetřovacích postupech, které mohou mít vliv na hodnoty FF nebo HFC. Pro přepočítání limitních hodnot byla zvolena metoda porovnání dvou skupin dobrovolníků vyšetřených stejnými postupy na obou tomografech. Výsledek je demonstrován na obrázku 7 a ukazuje dobrou shodu mezi výsledky HFC_{60,27} na obou zařízeních. Obrázek 8 pak ukazuje limitní meze pro určení stupně

steatózy podle modelu transplantovaných jater na základě výsledků HISTO z tomografu VIDA. Limitní hodnoty HFC jsou podle tohoto modelu stanoveny 0,8 %, 6,2 % a 16,5 % s 6% odchylkou pro steatózu S0, S1 a S2. Tyto hodnoty jsou vyšší než hodnoty na TRIO, a to je v souladu s nálezem, že hodnoty HISTO jsou na skupině dobrovolníků vyšší než výsledky metody PRESS (viz obr. 5). Pokud se týče absolutní hodnoty HFC, tak za základní studii je považována práce Szczepaniak (26), která v rámci Dallas Heart Study (27) vyšetřila metodou PRESS skupinu 345 subjektů bez rizikových faktorů hepatické steatózy a stanovila, že HFC = 5,56 % je hranicí „normální koncentrace lipidů v játrech ve zdravé populaci“ (tedy v oblasti Dallasu USA). Tato hodnota je velmi blízko naší hodnotě naměřené na TRIO (5,40 %). Literární hodnoty (26, 28–33) se pohybují kolem této hodnoty a ukazují na limitní hodnoty pro S1 v rozmezí 5,3–6,4 % a pro S2 11,7–21,9 %. Tento velký rozptyl hodnot je důsledkem použití různých metod měření a způsobem výpočtu FF nebo HFC nebo případně PDFF, ale také rozdíly v histologických postupech či výběru skupin subjektů. Noworolski (31) uvádí, že např. změna zvětšení při histologické analýze ze 40krát na 100krát může změnit histologickou klasifikaci steatózy o jeden stupeň. Dalším problémem je

nehomogenní rozložení tuku v játrech při různých onemocněních. Všechny tyto faktory je nutné brát v úvahu při porovnávání různých klinických studií. Pro běžné vyhodnocování je výhodné využívat barevnou stupnici, která nemá ostré hranice, např. používaná ve firemních výstupech MR LiverLab (34), anebo využívat sofistikovanější postupy, jak popisuje např. Qayyum (30).

ZÁVĚR

V naší studii jsme shrnuli základní poznatky o používání komerčních spektroskopických sekvencí pro stanovení stupně steatózy. Tyto spektroskopické metody jsou běžnou součástí vybavení moderních tomografů a doplňují zobrazovací metody stanovení steatózy založené na Dixon multiechových sekvencích. Výsledky ukazují, že sekvence PRESS a STEAM dávají podobné výsledky a velmi dobře korelují s metodou HISTO, která je vhodným a relativně rychlým prostředkem kvantitativního stanovení tuku v játrech. Rozhodujícím parametrem pro správné stanovení steatózy je naměření individuálních relaxačních časů jednotlivými sekvencemi PRESS a STEAM. Použití průměrných hodnot T2 je vhodné pro dobře definované sourodé skupiny vyšetřovaných subjektů. ●

Seznam zkratk

- ^{20, 33} – horní index 20 nebo 33 znamená experimenty na VIDA s TE = 20 ms a 33 ms, označení bez těchto superskriptů platí pro TRIO TE = 20 ms pro STEAM a TE = 30 ms pro PRESS sekvence
- HASTE – Half Fourier Acquisition Single shot Turbo spin Echo sequence, zobrazovací sekvence
- ^{histo}FF – frakční zlomek získaný metodou HISTO
- $I_{F,W}^c$ – celková intenzita signálu lipidů, event. vody
- I_F – intenzita signálu lipidů
- I_W – intenzita signálu vody
- MR – magnetická rezonance
- MRS – spektroskopie magnetickou rezonancí
- PDFF – Proton Density Fat Fraction
- ^{pr, st} – horní index pr nebo st znamená sekvenci STEAM nebo PRESS
- PRESS – Point RESolved Spectroscopy Sequence, spektroskopická sekvence
- $^{pr}FF_{avg}$, $^{st}FF_{avg}$ – frakční zlomek lipidů po korekci na průměrné T2 metodou PRESS/metodou STEAM
- $^{pr}FF_{exp}$, $^{st}FF_{exp}$ – frakční zlomek lipidů z poměrů intenzit signálů získaných metodou PRESS/metodou STEAM
- $^{pr}FF_{T2}$, $^{st}FF_{T2}$ – frakční zlomek lipidů po korekci na T2 metodou PRESS/metodou STEAM
- $^{pr}HFC_{60,27}$, $^{st}HFC_{60,27}$ – objemový zlomek lipidů po korekci průměrnou literární hodnotou 60 ms a 27 ms
- $^{pr}HFC_{avg}$, $^{st}HFC_{avg}$ – objemový zlomek lipidů po korekci na průměrnou hodnotu T2
- $^{pr}HFC_{exp}$, $^{st}HFC_{exp}$ – objemový zlomek lipidů z poměrů intenzit signálů získaných metodou PRESS/metodou STEAM
- $^{pr}HFC_{T2}$, $^{st}HFC_{T2}$ – objemový zlomek lipidů po korekci na T2
- STEAM – STimulated Echo Acquisition Mode, spektroskopická sekvence
- TE – echo čas
- TM – směšovací čas
- TR – repetiční čas
- VOI – Volume Of Interest, objem zájmu

LITERATURA

1. **Yu H, Shimakawa A, McKenzie CA, et al.** Multiecho water-fat separation and simultaneous R2* estimation with multifrequency fat spectrum modeling. *Magn Reson Med* 2008; 60(5): 1122–1134.
2. **Liu CY, McKenzie CA, Yu H, Brittain JH, Reeder SB.** Fat quantification with IDEAL gradient echo imaging: correction of bias from T(1) and noise. *Magn Reson Med* 2007; 58(2): 354–364.
3. **Hu HH, Li Y, Nagy TR, Goran MI, Nayak KS.** Quantification of Absolute Fat Mass by Magnetic Resonance Imaging: a Validation Study against Chemical Analysis. *Int J Body Compos Res* 2011; 9(3): 111–122.
4. **Hernando D, Sharma SD, Aliyari Ghasabeh M, et al.** Multisite, multivendor validation of the accuracy and reproducibility of proton-density fat-fraction quantification at 1.5T and 3T using a fat-water phantom. *Magn Reson Med* 2017; 77(4): 1516–1524.
5. **Korinek R, Gajdosik M, Trattinig S, Starcuk Z Jr., Krssak M.** Low-level fat fraction quantification at 3T: comparative study of different tools for water-fat reconstruction and MR spectroscopy. *Magn Reson Mater Phy* 2020. doi: 10.1007/s10334-020-00825-9 10.1007/s10334-020-00825-9
6. **Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V.** Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiecho Dixon s T2* relaxometrií a 1H MR spektroskopie s T2 relaxometrií. *Ces Radiol* 2015; 69(4): 238–246.
7. **Longo R, Pollesello P, Ricci C, et al.** Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5(3): 281–285.
8. **Moonen CT, von Kienlin M, van Zijl PC, et al.** Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 1989; 2(5–6): 201–208.
9. **Wang ZJ, Haselgrove JC, Martin MB, et al.** Evaluation of iron overload by single voxel MRS measurement of liver T2. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15(4): 395–400.
10. **Hájek M, Dezortová M, Wagnerová D, et al.** MR spectroscopy as a tool for in vivo determination of steatosis in liver transplant recipients. *Magn Reson Mater Phy* 2011; 24(5): 297–304.
11. **Hájek M, Drobny M, Šedivý P, Dezortová M.** 1H MR spektroskopie – II. stanovení tuků a citrátu. *Ces Radiol* 2017; 71(4): 305–311.
12. **Provencher SW.** Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed* 2001; 14(4): 260–264.
13. **Pollesello P, Masutti F, Croce LS, et al.** 1H NMR spectroscopic studies of lipid extracts from human fatty liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192(3): 1217–1222.
14. **Thomsen C, Becker U, Winkler K, et al.** Quantification of liver fat using magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1994; 12(3): 487–495.
15. **Hamilton G, Yokoo T, Bydder M, et al.** In vivo characterization of the liver fat 1H MR spectrum. *NMR Biomed* 2011; 24(7): 784–790.
16. **Burian M.** nepublikované výsledky.
17. **de Bazelaire CMJ, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC.** MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0T: preliminary results. *Radiology* 2004; 230(3): 652–659.
18. **Guñu B, Loffroy R, Petit JM, et al.** Mapping of liver fat with triple-echo gradient echo imaging: validation against 3.0-T proton MR spectroscopy. *Eur Radiol* 2009; 19(7): 1786–1793.
19. **Gambarota G, Tanner M, van der Graaf M, Mulkern RV, Newbould RD.** 1H-MRS of hepatic fat using short TR at 3T: SNR optimization and fast T2 relaxometry. *Magn Reson Mater Phy* 2011; 24(6): 339–345.
20. **Hamilton G, Middleton MS, Bydder M, et al.** Effect of PRESS and STEAM sequences on magnetic resonance spectroscopic liver fat quantification. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(1): 145–152.
21. **Hamilton G, Schlein AN, Wolfson T, et al.** The relationship between liver triglyceride composition and proton density fat fraction as assessed by 1H MRS. *NMR Biomed* 2020; 33(6): e4286.
22. **Pineda N, Sharma P, Xu Q, et al.** Measurement of hepatic lipid: high-speed T2-corrected multiecho acquisition at 1H MR spectroscopy – a rapid and accurate technique. *Radiology* 2009; 252(2): 568–576.
23. **Sharma P, Martin DR, Pineda N, et al.** Quantitative analysis of T2-correction in single-voxel magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid fraction. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(3): 629–635.
24. **Zhan C, Olsen S, Zhang HC, et al.** Detection of hepatic steatosis and iron content at 3 Tesla: comparison of two-point Dixon, quantitative multi-echo Dixon, and MR spectroscopy. *Abdom Radiol (NY)* 2019; 44(9): 3040–3048.
25. **Veeraiah P, Roumans KHM, Brouwers MCGJ, et al.** Water and lipid T2 are associated with hepatic lipid content. *Book of abstracts ESMRMB 2019: S343–344.* *Magn Reson Mater Phy* 2019; 32(Suppl 1): S235–S371.
26. **Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al.** Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(2): E462–468.
27. **Victor RG, Haley RW, Willet DL, et al.** The Dallas heart study: A population-based probability sample for the multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2004; 93(12): 1473–1480.
28. **Menesson N, Dumortier J, Hervieu V, et al.** Liver steatosis quantification using magnetic resonance imaging: a prospective comparative study with liver biopsy. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33(5): 672–677.
29. **Tang A, Tan J, Sun M, et al.** Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology* 2013; 267(2): 422–431.
30. **Qayyum A, Nystrom M, Noworolski SM, et al.** MRI steatosis grading: development and initial validation of a color mapping system. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198(3): 582–588.
31. **Noworolski SM, Lam MM, Merriman RB, Ferrell L, Qayyum A.** Liver steatosis: concordance of MR imaging and MR spectroscopic data with histologic grade. *Radiology* 2012; 264(1): 88.
32. **Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, et al.** Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-Assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies From Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2017; 153(3): 753–761.
33. **Kim JW, Lee YS, Park YS, et al.** Multiparametric MR Index for the Diagnosis of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2020; 10(1): 2671.
34. **Sellers R.** MR Liver lab. *MAGNETOM Flash* 2016; 66(3): 39–43.