



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Anvita Biezā

FUNKCIONĀLĀ MAGNĒTISKĀ REZONANSE GALVAS SMADZEŅU GLIOMU IZPĒTĒ

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – diagnostiskā radioloģija

Rīga, 2013

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” un Rīgas Stradiņa universitātes Radioloģijas katedrā

Darba zinātniskā vadītāja:

Dr. habil. med., profesore **Gaida Krūmiņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte

Oficiālie recenzenti:

Dr. med., profesors **A. Millers**, Rīgas Stradiņa universitāte

Dr. habil. med., profesors **I. Aksiks**, Latvijas Universitāte

Dr. med., **O.Utehina**,
Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīca

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2013. gada 28. jūnijā plkst.14.00 Rīgas Stradiņa universitātes Teorētiskās medicīnas Promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretāre:

Dr. habil. med., profesore **Līga Aberberga-Augškalne**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	4
IEVADS.....	5
1. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES.....	9
1.1. Pacientu atlase.....	9
1.2. Morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā izmeklēšana	10
1.3. Magnētiskās rezonanses protokols.....	11
1.4. Magnētiskās rezonanses attēlu pēcāpstrāde	11
1.4.1. Frakcionālās anizotropijas mērījumi.....	12
1.4.2. Traktogrāfija.....	12
1.4.3. Magnētiskās rezonanses spektroskopija.....	13
1.5. Datu statistiskā analīze.....	14
2. REZULTĀTI.....	16
2.1. Gliāls jaunveidojums.....	16
2.1.1. Frakcionālās anizotropijas analīze	16
2.1.2. Metabolītu attiecību analīze	17
2.1.3. Traktogrāfijas atradne	22
2.2. Pēcterapeutiskas izmaiņas galvas smadzenēs	31
2.2.1. Frakcionālās anizotropijas analīze	31
2.2.2. Metabolītu attiecību analīze	32
2.2.3. Traktogrāfijas atradne	33
2.3. Metabolītu un FA salīdzinājums pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pēcterapeutiskām izmaiņām galvas smadzenēs	37
2.4. Diagnostisko testu sakritības analīze	39
2.4.1. MRS un DTI mērījumu atkārtojamība	39
2.4.2. ROI lieluma ietekme uz FA mērījumiem.....	40
3. SECINĀJUMI.....	42
4. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS.....	43
5. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	44
6. PATEICĪBAS.....	47
7. LITERATŪRAS SARAKSTS	48

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Cho	holīns
Cr	kreatīns
DTI	difūzijas tenzora izmeklējums
FA	frakcionālā anizotropija
FOV	no angļu valodas (<i>field of view</i>) – redzes lauks
LL	lipīdi un laktāti
MI	mio-inozitols
MR	magnētiskā rezonanse
MRS	magnētiskās rezonanses spektroskopija
NAA	N-acetilaspārtāts
ROI	no angļu valodas (<i>region of interest</i>) – interesējošais reģions

IEVADS

Glioma ir biežāk sastopamais primārais ļaundabīgais galvas smadzeņu audzējs (1,2). Tā sastāda apmēram 70% no pieaugušo maligniem primāriem smadzeņu audzējiem, incidence ir 6 gadījumi uz 100 000 gadā (3).

Neskatoties uz modernu ķirurģisku tehniku, fokusētas radioterapijas un jaunu ķīmijterapijas shēmu attīstību, lielākā daļa gliālu smadzeņu audzēju recidivē invazīvās augšanas dēļ (2). Pat pēc audzēja totālas rezekcijas tiek novērots slimības recidīvs netālu no audzēja primārās lokalizācijas (1). Malignām infiltratīvām smadzeņu gliomām ir tendence infiltrēt apkārtējo balto smadzeņu vielu vairāku centimetru attālumā no audzēja (4). Neskatoties uz daudziem pētījumiem, preoperatīva gliomas invāzijas robežas un rezekcijas robežas noteikšana joprojām ir viena no galvenajām problēmām onkoloģiskā neiroķirurģijā (5). Otra problēma neiroonkoloģijā un neiroradioloģijā ir gliāla audzēja recidīva un radiācijas/ķīmijterapijas seku diferencēšana (6), jo pēcterapijas periodā strukturālās MR aina bieži ir nespecifiska – gan recidīvs, gan iekaisīgās vai nekrotiskās izmaiņas sakarā ar staru/ķīmijterapiju tipiski krāj kontrastvielu.

Smadzeņu baltās vielas neinvazīva izvērtēšana, baltās vielas šķiedru vizualizācija, informācija par traktu destrukciju, īpaši zonā ap audzēju, ir būtiska, uzstādot diagnozi, plānojot terapiju un nosakot prognozi (1). Ikdienas praksē MR izmeklējums ar intravenozu kontrastvielas ievadīšanu ir galvenā papildus metode sākotnējai, neinvazīvai izmeklēšanai pacientam ar intrakraniālu veidojumu. Ar tās palīdzību iespējams noteikt audzēja apjomu, bet ne audzēja infiltrācijas plašumu baltās vielas traktos. Tradicionālo strukturālo MR sekvenču izmantošana ir ierobežota, jo tās ir nejūtīgas audzēja šūnu noteikšanā ārpus redzamās audzēja robežas (4,7), kā arī sniedz maz funkcionālas informācijas (8). Šādos gadījumos liela nozīme varētu būt

modernām attēldiagnostikas metodēm, ar kurām var novērot fizioloģiskās un metaboliskās īpatnības audzējā un apkārtējos smadzeņu audos (1).

MRS ir neinvazīva attēldiagnostikas metode, kas atspoguļo galvas smadzeņu vielmaiņu (9). Paralēli pēdējā dekādē DTI sekvenca tiek attīstīta un izmantota baltās vielas traktu izvērtēšanā, mērot ūdens difūzijas pakāpi un virzienu smadzeņu audos (10).

Šajā pētījumā tika mērītas DTI kvantitatīvā parametra (FA) vērtības un MRS metabolītu attiecības (Cho/Cr, NAA/Cr, LL/Cr, MI/Cr) noteiktās smadzeņu zonās, kā arī tika rekonstruēti smadzeņu baltās vielas trakti bojātajā puslodē un salīdzināti ar pretējās puslodes normālajiem traktiem, izmantojot DTI 3-dimensionālās traktogrāfijas metodi, krāsu kodētās FA kartes un krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartes. Līdz šim literatūrā šāda multimodāla pieeja gliālu audzēju izpētē nav plaši aprakstīta.

Lai arī dažādu pētījumu rezultāti liecina, ka DTI un MRS kvantitatīvie mērījumi var dot papildus informāciju gliālu audzēju diagnostikā un novērošanā, nepieciešams noteikt šo testu atkārtojamību, lai tos plašāk varētu izmantot klīniskā praksē. Tomēr MRS un DTI mērījumu atkārtojamība līdz šim nav plaši izpētīta (11). Vēl mazāk atkārtojamības pētījumu ir veikti tieši gliālu smadzeņu audzēju pacientiem. Mūsu pētījumā pirmo reizi tika veikta atkārtojamības indeksa analīze gan FA, gan metabolītu attiecību mērījumiem gliālu audzēju pacientiem vairākās noteiktās galvas smadzeņu zonās – audzējā, perifokālā tūskā, distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā.

Promocijas darba struktūra:

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā un noformēts uz 149 lappusēm. Darbam pievienots viens pielikums. Darbam ir klasiska uzbūve, tas ietver anotāciju latviešu un angļu valodā, ievadu, pētījuma aktualitāti, novitāti un praktisko nozīmi, darba mērķi, uzdevumus, hipotēzes, literatūras apskatu, materiālu un metodes, rezultātus, diskusiju, secinājumus, publikāciju un

ziņojumu sarakstu, literatūras sarakstu, kurā iekļauti 173 avoti. Promocijas darbā iekļautas 10 tabulas un 156 attēli.

Darba mērķis bija izvērtēt DTI un MRS iespējas galvas smadzeņu gliālu audzēju radioloģiskā diagnostikā, terapijas radīto izmaiņu un prolongētas augšanas diferencēšanā.

Darba uzdevumi:

1. Izpētīt **FA** rādītāju izmaiņas noteiktās interesējošās zonās – audzējā, tūskas zonā, pēcterapijas bojājuma zonā, distālā normālas signāla intensitātes zonā un kontralaterālā normālā smadzeņu baltā vielā.
2. Apkopot un analizēt MRS datus - dažādu **metabolītu attiecības** – identiskās interesējošās zonās pacientiem ar gliālu audzēju un pēcterapijas izmaiņām galvas smadzenēs.
3. Noteikt **MR traktogrāfijas** iespējas baltās vielas šķiedru bojājumu raksturošanā gliālu audzēju pacientiem un pielietotās terapijas rezultāta izvērtēšanā.

Darba hipotēzes:

1. Gliālam smadzeņu audzējam un tā perifokālai zonai ir raksturīgas atšķirīgas MRS neironālo marķieru vērtības un to savstarpējās attiecības, specifiskas izmaiņas smadzeņu baltās vielas traktos un kvantitatīvas atšķirības difūzijas anizotropijas parametros, kas ļauj radioloģiski noteikt audzēja izplatību tā vizuāli neizmainītā perifokālā zonā.
2. Radiācijas un/vai ķīmijterapijas izraisītu smadzeņu vielas bojājumu un audzēja recidīvu ir iespējams savstarpēji diferencēt, pamatojoties uz atšķirībām MRS neironālo marķieru un difūzijas anizotropijas parametros.

Pētījuma aktualitāte, novitāte un praktiskā nozīme:

1. Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums par MRS un DTI nozīmi gliāla smadzeņu jaunveidojuma diagnostikā un terapijas efektu izvērtēšanā.
2. Pirmo reizi lietota multimodāla pieeja gliālu audzēju izpētē, kombinējot strukturālo MR, MRS un DTI kvantitatīvo parametru analīzi, DTI 3-

dimensionālo traktogrāfiju, krāsu kodētās FA kartes un krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartes.

3. Klīniskā praksē aprobēta MR traktogrāfijas metodoloģija.
4. Pētījuma rezultātā iegūti dati par DTI spēju diferencēt dažādus baltās vielas traktu bojājumu veidus gliāla audzēja izplatīšanās rezultātā, kas ir svarīgi pirmsoperācijas plānošanā un terapijas efektivitātes noteikšanā.
5. Mūsu pētījumā pirmo reizi tika veikta atkārtojamības indeksa analīze gan FA, gan metabolītu attiecību mērījumiem gliālu audzēju pacientiem vairākās noteiktās galvas smadzeņu zonās – audzējā, perifokālā tūskā, distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā.
6. Iegūti jauni dati par MRS un DTI nozīmi gliāla audzēja vitālo šūnu zonas un infiltrācijas robežas noteikšanā.
7. Noteikti būtiskākie MR parametri staru/ķīmijterapijas efektivitātes novērtēšanā.
8. Izstrādāti ieteikumi DTI un MRS izmeklējumu veikšanai klīniskajā praksē.
9. Mūsu izstrādātais MR protokols galvas smadzeņu gliālo audzēju izmeklēšanai uzlabo radioloģiskās diagnostikas precizitāti gan pacientiem ar pirmreizēji atklātu galvas smadzeņu gliomu, gan atkārtota izmeklējuma gadījumā, izvērtējot terapijas efektivitāti un blakusefektus. Precīza diagnostika paver iespēju izvēlēties piemērotāko ārstēšanas veidu, tādējādi uzlabot dzīves kvalitāti, pagarināt bezrecidīva periodu un dzīvildzi.

Personīgais ieguldījums:

Darba autore personīgi piedalījies visās pētījuma stadijās – pētījuma plānojumā, materiāla savākšanā, MR datu pēcapstrādē, statistiskajā analīzē, iegūto rezultātu interpretācijā, literatūras izpētē, publikāciju, tēžu, konferenču ziņojumu gatavošanā un tulkošanā; ir pētījumā publicēto attēlu autore.

1. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODES

1.1. Pacientu atlase

Pētījumā iekļauti 150 MR izmeklējumi 92 pacientiem, kas veikti laikā no 2009.gada augustam līdz 2011.gada decembrim. Pētījumā iekļauti pacienti gan ar pirmreizēji diagnosticētu galvas smadzeņu gliomu, gan atkārtoti izmeklēti pēc saņemtas terapijas.

Iekļaušanas kritēriji:

1. Histoloģiski apstiprināts gliāls galvas smadzeņu jaunveidojums.
2. MR izmeklējums, kas veikts pēc noteikta protokola, iekļaujot DTI un MRS programmas.
3. Kvalitatīvi MR izmeklējuma attēli (bez kustību artefaktiem).

Izslēgšanas kritēriji:

1. Pacienti, kam nav pieejami histoloģiskās izmeklēšanas rezultāti.
2. Pacienti, kuriem histoloģiski apstiprinātas cita tipa patoloģijas.
3. MR izmeklējums, kurā nav iekļautas DTI un/vai MRS programmas.
4. Nekvalitatīvi MR izmeklējuma attēli (ar kustību artefaktiem).

Pacienti tika iedalīti **divās pamatgrupās**, balstoties uz histoloģisko atradni un strukturālās MR ainu:

1. Pacienti ar gliālu galvas smadzeņu jaunveidojumu.
2. Pacienti remisijas periodā pēc terapijas.

Pacientu grupā ar tipisku gliālu galvas smadzeņu jaunveidojumu tika iekļauti 73 pacienti. Atkarībā, vai pacients bija saņēmis staru/ķīmijterapiju, tika izdalītas divas apakšgrupas: pirms staru terapijas/ķīmijterapijas (n=24), pēc staru terapijas/ķīmijterapijas (n=49). Laika periods starp staru/ķīmijterapijas uzsākšanu un MRS, DTI izmeklējumiem bija no 0,5 līdz 130 mēnešiem. Lielākā daļa pacientu (n=53) bija saņēmuši kortikosteroīdus līdz MR

izmeklējumam, 20 pacienti kortikosteroīdus nebija saņēmuši. Atkarībā no malignitātes pakāpes, tika izdalītas divas apakšgrupas: zemas malignitātes glioma (II anaplāzijas pakāpe) – 7 pacienti; augstas malignitātes glioma (III un IV anaplāzijas pakāpe) – 66 pacienti.

Otrā pētījuma grupā iekļauti 77 pacienti remisijas periodā ar pēcterapeutiskām izmaiņām galvas smadzenēs. Pēcterapeutiskas izmaiņas galvas smadzenēs tika noteiktas pēc sekojošiem kritērijiem: ilgstoša strukturālās MR ainas stabilitāte vai izmaiņu spontāna regresija. Mūsu pētījumā kontroles izmeklējumu laiks bija 3 - 24 mēneši (vidēji 9,41 mēneši).

1.2. Morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā izmeklēšana

Pētījumā iekļautajiem pacientiem bija diagnosticēti dažādi neiroepiteliālo audu audzēju tipi: 53 glioblastomas, 42 anaplastiskas oligoastrocitomas, 26 anaplastiskas astrocitomas, 11 astrocitomas, 7 oligoastrocitomas, 5 anaplastiskas oligodendrogliomas, 4 oligodendrogliomas, 1 pleomorfa ksantoastrocitoma, 1 astroblastoma. Audzēji tika klasificēti, pamatojoties uz atjaunoto 2007.gada Pasaules Veselības organizācijas centrālās nervu sistēmas audzēju klasifikāciju (12). Galīgā histopatoloģiskā diagnoze tika noteikta, izanalizējot formalīnā fiksētu, parafīnā ievietotu audu paraugu. Standartā tika lietota hematoksilīna un eozīna krāsošana, kā arī imūnhistoķīmija, iekļaujot MIB-1 antivielas Ki-67 antigēnam un GFAP (gliālo šķiedru skābo proteīnu).

Histoloģiski tika noteikta audzēju anaplāzijas pakāpe, pamatojoties uz 7 galvenajiem anaplāzijas rādītājiem: mitotiskā aktivitāte, mikrovaskulārā proliferācija – angioģenēze, nekrozes audzēja struktūrā, šūnu polimorfisms, kodolu pleomorfisms, šūnu blīvums, limfocitārs mufs ap asinsvadiem.

1.3. Magnētiskās rezonanses protokols

Visi MR izmeklējumi tika veikti ar 1,5 teslu MR iekārtu *General Electric Signa EXCITE MR*, izmantojot 8-kanālu galvas spoli. MR protokols ietvēra sekojošas izmeklēšanas sekvences:

1. Standarta izmeklējuma sekvences

- a. T2 *propeller* aksiālā plaknē vai T2 FRFSE koronārā plaknē.
- b. T2 FLAIR *propeller* aksiāli vai T2 FLAIR koronāri.
- c. Difūzijas uzsvērtais attēls (0/Ax DWI 1000b ASSET) aksiāli.
- d. *Obl T1 3D FSPGR IR prep* pirms un pēc intravenozas gadolīnija saturošas kontrastvielas ievadīšanas.

2. DTI (*TENSOR 25 directions 1000b*).

3. MRS tika veikta ar 2-dimensionālu multivokseļu ķīmiskās nobīdes attēldiagnostikas metodi - (*8ch*) *PROBE-2DSI PRESS 144TE*.

Kopējais MR izmeklējuma ilgums bija maksimāli 20 minūtes 17 sekundes.

1.4. Magnētiskās rezonanses attēlu pēcapstrāde

MRS un DTI primārie dati automātiski tika pārsūtīti uz darba staciju *MR GELS (General Electric)*, kur tika veikta to apstrāde ar programmu *Functool*. Ar šīs programmas palīdzību tika iegūtas MRS spektrālās līknes un metabolītu mērījumi, kā arī DTI attēli – krāsu kodētās FA kartes, krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartes un 3-dimensionālas traktogrāfijas rekonstrukcijas.

DTI un MRS kvantitatīvie mērījumi tika veikti noteiktās identiskās interesējošās zonās, kas tika atlikti manuāli. Pētījuma grupā pacientiem ar gliālu smadzeņu jaunveidojumu mērījumi tika izdarīti četrās lokalizācijās: audzējā, perifokālā patoloģiskas signāla intensitātes zonā (perifokālā tūskā),

distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā. Otrajā pētījuma grupā pacientiem remisijas periodā mērījumi tika izdarīti trīs lokalizācijās: patoloģiskas signāla intensitātes zonā ap pēcoperācijas gultni (pēcterapijas bojājuma zonā), distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā. ROI izvēle mērījumu veikšanai tika balstīta uz iepriekš publicētām rekomendācijām (4).

1.4.1. Frakcionālās anizotropijas mērījumi

Lai veiktu DTI kvantitatīvā parametra (FA) mērījumus, tika rekonstruētas DTI pelēkās skalas kartes un krāsu kodētās FA kartes. FA mērījumi veikti noteiktās identiskās interesējošās zonās, kas tika atzīmētas manuāli uz 2-dimensionālām DTI pelēkās skalas kartēm. Kopumā veikti 496 FA mērījumi. ROI atlikšana dažādās anatomiskās lokalizācijas balstījās uz smadzeņu zonām, kas atainotas strukturālajos T2, FLAIR un pēckontrasta T1 attēlos, kā arī krāsu kodētās FA kartēs. ROI lielums FA mērījumu izdarīšanai bija 30 pikseļi ($41,2\text{mm}^2$).

1.4.2. Traktogrāfija

Lai diferencētu dažādus traktu bojājumu veidus, tika izmantoti gan strukturālie MR attēli, gan krāsu kodētās FA kartes, gan krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartes, gan 3-dimensionālās traktogrāfijas attēli.

Kopumā rekonstruēti 243 bojātās smadzeņu puslodes trakti – 71 *corona radiata/capsula interna*, 62 subkortikālās U-šķiedras, 40 *fasciculus longitudinalis inferior*, 28 *fasciculus uncinatus*, 19 *corpus callosum*, 8

fasciculus fronto-occipitalis inferior, 7 smadzeņu stumbra/smadzenīšu šķiedras, 6 *fasciculus arcuatus*, 2 *cingulum*.

Lai traktogrāfiski vizualizētu baltās vielas traktus, bija nepieciešams noteikt ROI - „sākuma punktus” traktu rekonstrukcijai. Mūsu darbā šie „sākuma punkti” tika atzīmēti manuāli DTI krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs, pamatojoties uz iepriekš izstrādātiem 3-dimensionāliem traktogrāfijas atlasiem (13) un piemērojot tos darbam mūsu darba stacijā. Traktogrāfijā tika izmantots gan viens, gan multipli ROI atkarībā no trakta veida.

Baltās vielas traktu bojājums audzēja rezultātā tika klasificēts kā dislokācija, tūska, infiltrācija un destrukcija saskaņā ar iepriekš publicētiem kritērijiem (5):

- Trakta dislokācija – trakts saglabā normālo anizotropiju attiecībā pret kontralaterālās puslodes atbilstošo traktu, bet ir novietots patoloģiskā lokalizācijā vai ar patoloģisku orientāciju krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs (5).
- Trakta tūska – trakts saglabājis normālo anizotropiju un orientāciju, bet tam ir augsta signāla intensitāte T2 un FLAIR attēlos (5).
- Trakta infiltrācija – traktam ir samazināta anizotropija, bet tas joprojām ir identificējams krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs (5).
- Trakta destrukcija – traktam ir ievērojami samazināta anizotropija un tas nav identificējams krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs (5).

1.4.3. Magnētiskās rezonanses spektroskopija

MRS kvantitatīvie mērījumi (Cho/Cr, NAA/Cr, LL/Cr, MI/Cr attiecības) veikti noteiktās interesējošās zonās – identiskās lokalizācijās FA mērījumiem. Pēc automātiskās MRS datu pēcapstrādes mēs noteicām

metabolītu līmeņu augstākos pīķus noteiktos spektrālās līknes punktos - MI līmeni 3,5-3,6ppm, Cho 3,2ppm, Cr 3,0ppm, NAA 2,0ppm. Attiecībā uz LL mēs noteicām pīķu augstumu summu uz līknes starp 0,8 un 1,3ppm. Iepriekš noteiktajā izmeklētajā apvidū tika atlikti atsevišķi vokseļi katrā no interesējošām smadzeņu zonām. Tad spektrs tika izrēķināts automātiski. Katra metabolīta pīķis sākotnēji tika novērtēts vizuāli un tika aprēķinātas metabolītu attiecības. Lai aprēķinātu metabolītu attiecības, par saucēju tika izmantots Cr, kuru uzskata par vienu no stabilākiem metabolītiem, jo tas vismazāk mainās dažādu patoloģiju gadījumos. Kopumā darbā tika veikti 2057 metabolītu attiecību mērījumi.

1.5. Datu statistiskā analīze

Datu apkopošanai tika izmantota *Microsoft Office Excel 2003* programma. Datu statistiskā analīze veikta ar programmas SPSS (20.versijas) palīdzību. Datu statistiskās analīzes metodes:

1. Aprakstošās statistikas metodes izmantotas, lai noskaidrotu atbilstošā lieluma centrālās tendences rādītāju (Cho/Cr, NAA/Cr, MI/Cr, LL/Cr, FA vidējās vērtības) un izkliedes rādītāju (standartdeviāciju). Mainīgajiem lielumiem pa grupām tika aprēķināts Kolmogorova – Smirnova tests, lai noteiktu atbilstību normālajam sadalījumam.
2. Secinošās statistikas metodes:
 - Hipotēžu pārbaudes metodes. Ja salīdzināmajās grupās visi vai daļa lielumu neatbilda normālajam sadalījumam ($p < 0,05$), salīdzināšanai pa pāriem tika lietots neparametriskais Vilkoksona rangu zīmju tests (*Related-Samples Wilcoxon Signed Rank Test*). Ja salīdzināmajās

grupās visi lielumi atbilda normālajam sadalījumam ($p>0,05$), salīdzināšanai pa pāriem tika lietots t – tests (*Paired Samples T Test*).

- Mērījumu atkārtojamības (*repeatability*) aprēķināšana – ar *single-factor Analysis of Variance* (ANOVA, *MS Excel*). Ar ANOVA analīzi tika aprēķināts vidējais kvadrātiskais starp grupām (MS_A) un vidējais kvadrātiskais grupas ietvaros (MS_W). Atkārtojamības indekss (r) tika aprēķināts pēc sekojošām formulām:

$$r = S^2_A / (S^2 + S^2_A) \quad (1.\text{formula})$$

S^2 ir vidējais kvadrātiskais grupas ietvaros (MS_W).

$$S^2_A = (MS_A - MS_W) / n_0 \quad (2.\text{formula})$$

n_0 ir novērojumu skaits katrā grupā (14).

Mūsu pētījumā katram rādītājām bija 2 mērījumi, tātad $n_0=2$.

Mēs izmantojām *Martin* un *Bateson* (1986) ieteikto r indeksa terminoloģiju:

- $r < 0,2$ – niecīga atkārtojamība,
- $r 0,2-0,4$ – zema atkārtojamība,
- $r 0,4-0,7$ – vidēja atkārtojamība,
- $r 0,7-0,9$ – augsta atkārtojamība,
- $r > 0,9$ – ļoti augsta atkārtojamība. Šos rādītājus var izmantot tikai, ja rezultāti ir statistiski ticami atšķirīgi (15).

Tika uzskatīts, ka p vērtība mazāka par 0,05 norāda par statistiski ticamu atšķirību.

2. REZULTĀTI

Apstrādājot veikto 150 MR izmeklējumu attēlus, kopumā izdarīti 2553 metabolītu attiecību (Cho/Cr, NAA/Cr, LL/Cr, MI/Cr) un FA mērījumi noteiktās interesējošās zonās: 362 mērījumi veikti audzējā, 324 mērījumi perifokālā tūskas zonā, 380 mērījumi pēcterapijas bojājuma zonā, 744 mērījumi distālā normālas signāla intensitātes zonā un 743 mērījumi kontralaterālā normālā smadzeņu baltā vielā.

2.1. Gliāls jaunveidojums

2.1.1. Frakcionālās anizotropijas analīze

Izmantojot aprakstošās statistikas metodi, tika aprēķinātas FA rādītāja vidējās vērtības un standartdeviācijas katrā no interesējošām zonām. Tika novērots pakāpenisks FA pieaugums virzienā no audzēja uz distālo un kontralaterālo normālo smadzeņu vielu. Iegūtie FA mērījumu rezultāti (vidējais±standartdeviācija) pacientiem ar gliālu smadzeņu jaunveidojumu: audzējā 0,122(±0,049); perifokālā tūskā 0,175(±0,323); distālā normālā smadzeņu baltā vielā 0,323(±0,091); kontralaterālā normālā smadzeņu baltā vielā 0,473(±0,068).

Veicot datu salīdzinājumu pa pāriem audzējā un perifokālā tūskā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p<0,001$, Vilksona tests).

Veicot mērījumu salīdzinājumu audzējā un distālā normālas signāla intensitātes zonā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p<0,001$, Vilksona tests).

Salīdzinot mērījumus audzējā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,001$, Vilkoksona tests).

Veicot mērījumu salīdzinājumu perifokālās tūskas zonā un distālā normālas signāla intensitātes zonā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,001$, t-tests).

Veicot datu salīdzinājumu pa pāriem perifokālā tūskas zonā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,001$, Vilkoksona tests).

Salīdzinot mērījumus distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, starp FA vidējām vērtībām tika novērotas statistiski ticamas atšķirības ($p < 0,001$, Vilkoksona tests).

Lai noteiktu, vai saņemtā staru/ķīmijterapija ietekmē FA mērījumus, ar Vilkoksona testu salīdzinājām mērījumus noteiktajās smadzeņu zonās divās pacientu apakšgrupās - pirms staru/ķīmijterapijas ($n=24$) un pēc staru/ķīmijterapijas ($n=49$). Nevienā no mērījumu zonām dati statistiski ticami neatšķīrās.

Lai noteiktu, vai kortikosteroīdu lietošana ietekmē FA mērījumus, ar Vilkoksona testu salīdzinājām mērījumus noteiktajās smadzeņu zonās divās pacientu grupās – pacienti, kas saņēmuši kortikosteroīdus ($n=53$) un kas nav saņēmuši kortikosteroīdus ($n=20$) līdz MR izmeklējuma veikšanai. Nevienā no mērījumu zonām dati statistiski ticami neatšķīrās.

2.1.2. Metabolītu attiecību analīze

Izmantojot aprakstošās statistikas metodi, tika aprēķinātas Cho/Cr, NAA/Cr, MI/Cr, LL/Cr attiecību vidējās vērtības un standartdeviācijas katrā no interesējošām zonām. Tika novērots pakāpenisks Cho/Cr, MI/Cr, LL/Cr

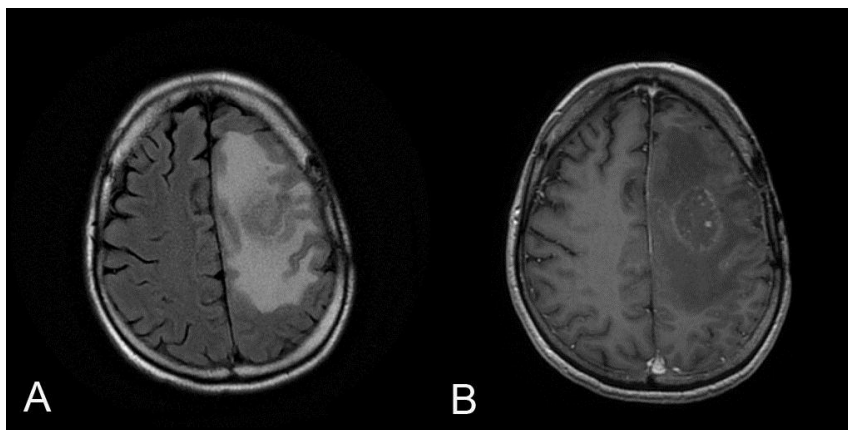
attiecību vidējo vērtību samazinājums un NAA/Cr pieaugums virzienā no audzēja uz distālo un kontralaterālo normālo smadzeņu vielu. Metabolītu attiecību mērījumu rezultāti apkopoti tabulā (2.1. tabula).

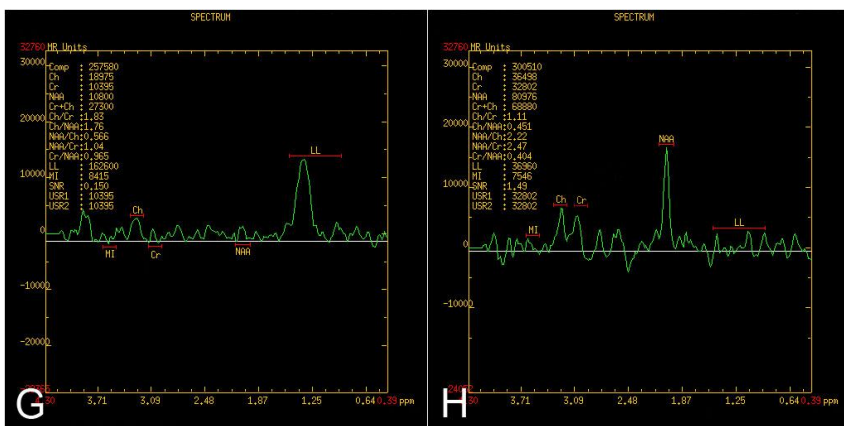
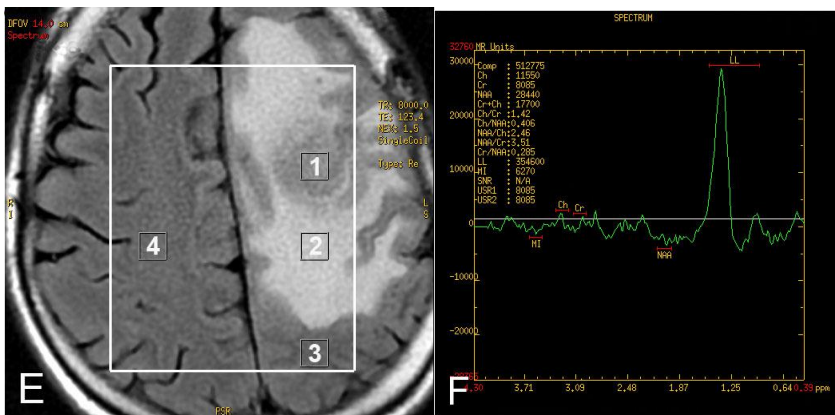
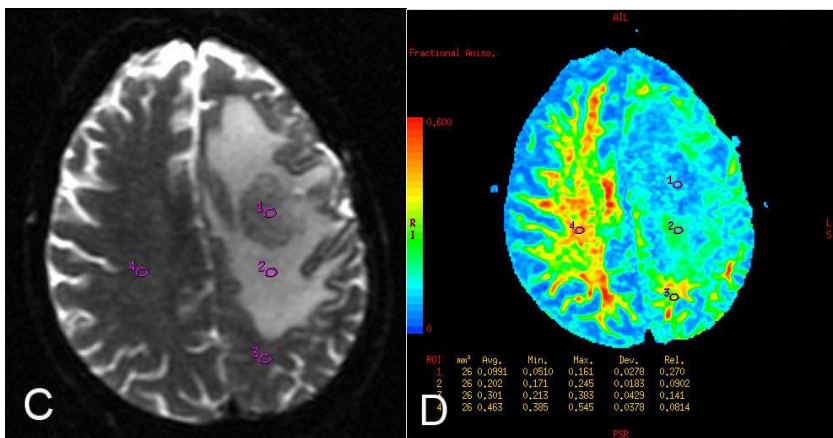
2.1. tabula

Metabolītu attiecību mērījumu rezultāti (vidējais±standartdeviācija) pacientiem ar gliālu smadzeņu jaunveidojumu

Metabolītu attiecības	Audzējs	Perifokālā tūska	Distālā normālā smadzeņu baltā viela	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela
Cho/Cr	2,305(±1,543)	1,444(±0,953)	1,143(±0,545)	0,924(±0,366)
NAA/Cr	1,031(±0,517)	1,221(±0,560)	1,493(±0,767)	2,354(±1,010)
MI/Cr	0,814(±0,509)	0,756(±0,494)	0,509(±0,302)	0,482(±0,315)
LL/Cr	3,933(±1,547)	2,791(±1,313)	1,834(±0,896)	1,247(±0,427)

Klīniskais piemērs DTI un MRS kvantitatīviem mērījumiem pacientam ar gliālu smadzeņu jaunveidojumu demonstrēts attēlā (2.1.att.).





2.1.att. MR attēli 48 gadus vecam pacientam ar recidivējošu anaplastisku oligodendrogliomu. A. Aksīāls FLAIR attēls demonstrē ieapaļu, nehomogēnu veidojumu kreisajā pieres daivā ar plašu perifokālu tūsku. B. Aksīāls T1 attēls pēc intravenozas kontrastvielas ievadišanas atklāj labi norobežotu, solidu veidojumu ar nehomogēnu kontrastvielas krāšanu un perifokālu tūsku. C. DTI pelēkās skalas karte aksīālā plaknē ar ROI lokalizācijām FA mērījumiem noteiktās zonās: audzējā [1], perifokālā tūskā [2], distālā normālas signāla intensitātes baltā vielā [3] un kontralaterālā normālas signāla intensitātes baltā vielā [4]. D. Krāsu kodētā DTI FA karte demonstrē pakāpenisku FA vērtību samazinājumu virzienā no perifērijas uz audzēju. Apvidi ar augstu anizotropiju ir sarkanā krāsā, apvidi ar zemu anizotropiju – zilā krāsā. E. MRS skenēšanas zona ir iezīmēta ar baltu kvadrātu. ROI metabolītu mērīšanai iezīmēti identiskās lokalizācijās. F. Tipiska MRS likne audzējā no ROI [1] ar palielinātu LL pīķi, samazinātu NAA pīķi. G. MRS likne perifokālā tūskā no ROI [2] demonstrē samazinātu NAA pīķi un zemāku LL pīķi, salīdzinot ar audzēju. H. MRS likne kontralaterālā normālā smadzeņu vielā [4] demonstrē augstu NAA pīķi. LL pīķis nav redzams. (Attēli no autores arhīva)

Veicot datu salīdzinājumus pa pāriem audzējā un perifokālā tūskā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr vidējām vērtībām ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp NAA/Cr vidējām vērtībām ($p = 0,009$, t -tests), starp LL/Cr vidējām vērtībām ($p < 0,001$, t -tests), bet MI/Cr rādītāji statistiski ticami neatšķīrās ($p = 0,647$, Vilksoksona tests).

Veicot mērījumu salīdzinājumus audzējā un distālā normālas signāla intensitātes zonā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp NAA/Cr ($p < 0,001$, t -tests), starp MI/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp LL/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests).

Salīdzinot mērījumus audzējā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp NAA/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp MI/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests), starp LL/Cr ($p < 0,001$, t -tests).

Veicot mērījumu salīdzinājumus perifokālās tūskas zonā un distālā normālas signāla intensitātes zonā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr ($p = 0,034$, Vilksoksona tests), starp NAA/Cr ($p = 0,010$, t -tests), starp MI/Cr ($p = 0,002$, Vilksoksona tests), starp LL/Cr ($p < 0,001$, Vilksoksona tests).

Veicot datu salīdzinājumus pa pāriem perifokālā tūskas zonā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr ($p<0,001$, Vilkoksona tests), starp NAA/Cr ($p<0,001$, Vilkoksona tests), starp MI/Cr ($p<0,001$, Vilkoksona tests), starp LL/Cr ($p<0,001$, t-tests).

Salīdzinot mērījumus distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā, statistiski ticamas atšķirības tika novērotas starp Cho/Cr ($p=0,002$, Vilkoksona tests), starp NAA/Cr ($p<0,001$, Vilkoksona tests), starp LL/Cr ($p<0,001$, Vilkoksona tests), bet MI/Cr rādītāji statistiski ticami neatšķīrās ($p=0,365$, Vilkoksona tests).

Lai noteiktu, vai saņemtā staru/ķīmijterapija ietekmē MRS metabolītu mērījumus, ar Vilkoksona testu salīdzinājām mērījumus noteiktajās smadzeņu zonās divās pacientu apakšgrupās - pirms staru/ķīmijterapijas ($n=24$) un pēc staru/ķīmijterapijas ($n=49$). Salīdzinot distālās normālas signāla intensitātes zonu, LL/Cr vidējās vērtības pirms staru/ķīmijterapijas 2,267 un pēc staru/ķīmijterapijas 1,622 statistiski ticami atšķīrās ($p=0,013$). Pārējos mērījumos mēs nenovērojam statistiski ticamas atšķirības. Tā kā LL/Cr mērījumi distālā normālas signāla intensitātes zonā bija vienīgie, kas atšķīrās pacientiem pirms un pēc staru/ķīmijterapijas, mēs salīdzinājām šo rādītāju arī starp pacientiem klīniskas un radioloģiskas remisijas periodā (1,377) un pacientiem pēc saņemtās kombinētās terapijas ar atlieku audzēja audiem (1,622). Šie rādītāji statistiski ticami neatšķīrās ($p=0,193$).

Lai noteiktu, vai kortikosteroīdu lietošana ietekmē MRS metabolītu mērījumus, ar Vilkoksona testu salīdzinājām mērījumus noteiktajās smadzeņu zonās divās pacientu apakšgrupās – pacienti, kas saņēmuši kortikosteroīdus ($n=53$) un kas nav saņēmuši kortikosteroīdus ($n=20$) līdz MR izmeklējuma veikšanai. Perifokālās tūskas zonā NAA/Cr vidējās vērtības pirmā grupā 1,282 un otrā grupā 1,018 statistiski ticami atšķīrās ($p=0,048$).

2.1.3. Traktogrāfijas atradne

Iegūto DTI 3-dimensionālo traktogrāfijas attēlu, krāsu kodēto FA karšu un krāsu kodēto šķiedru orientācijas karšu analīzes rezultātā noteikti 4 galvenie šķiedru bojājumu veidi gliāla audzēja izplatīšanās rezultātā – dislokācija, tūska, infiltrācija un destrukcija. Šie tipi izdalīti, balstoties uz šķiedru nepārtrauktību un virzienu 3-dimensionālās traktogrāfijas attēlos un vizuālo novērtējumu krāsu kodētās FA kartēs un krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs. Mūsu pētījumā 3 pacientiem tika novērota traktu tūska, 21 pacientam dislokācija, 32 pacientiem infiltrācija, 37 pacientiem destrukcija. 9 pacientiem ar DTI netika novēroti traktu bojājumi (2.2. tabula). Traktu bojājumu veids atkarībā no malignitātes pakāpes apkopots tabulā (2.3. tabula). 35 pacientiem tika atrasts arī pēcoperācijas baltās vielas traktu defekts.

Analizējot dažādu traktu bojājumu veidus un to kombinācijas gliāla audzēja augšanas rezultātā, mēs konstatējām, ka visbiežāk pacientam sastop viena veida šķiedru bojājumu. Tas tika novērots 34 pacientiem (17 gadījumos destrukcija, 9 infiltrācija, 4 dislokācija, 4 tūska), nedaudz retāk - 27 pacientiem - kombinējās divi šķiedru bojājumu veidi (12 gadījumos infiltrācija+destrukcija, 9 gadījumos infiltrācija+dislokācija, 6 gadījumos dislokācija+destrukcija), 2 pacientiem tika novērota trīs šķiedru bojājumu veidu kombinācija (dislokācija+infiltrācija+destrukcija).

**Galvas smadzeņu traktu bojājumu raksturojums audzēja izplatīšanās rezultātā
pacientiem ar dažādu histoloģisko tipu gliāliem jaunveidojumiem**

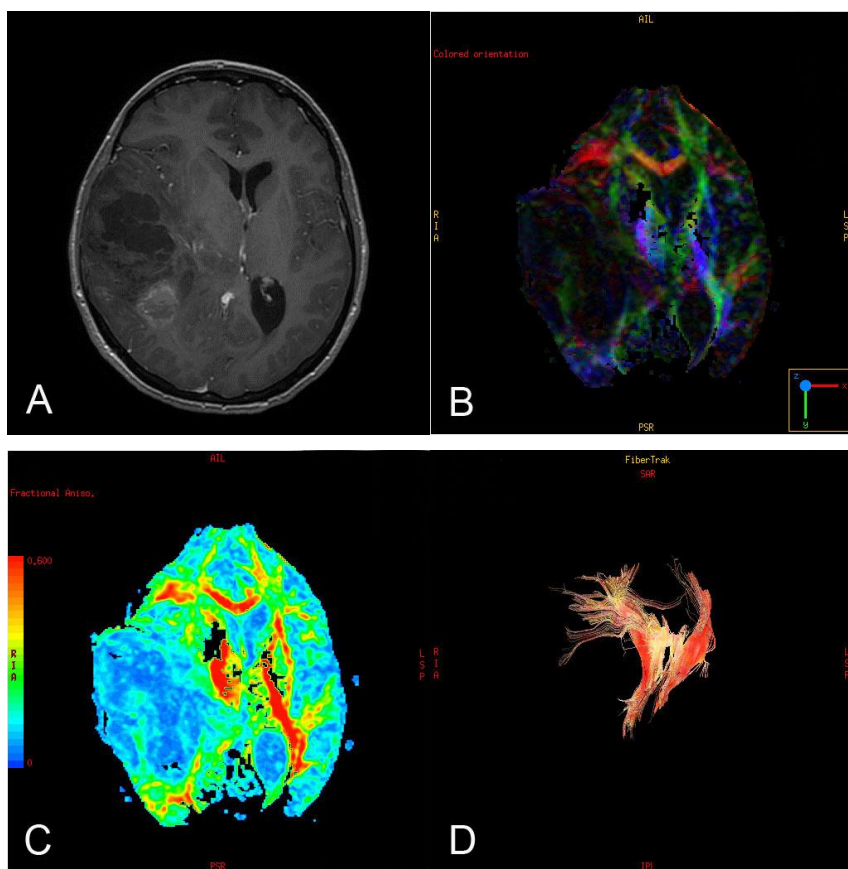
Traktu bojājuma veids	Histoloģiskā diagnoze	Izpētīto traktu skaits
Nav bojājums (n=9)	Glioblastoma	5
	Anaplastiska astrocitoma	3
	Anaplastiska oligoastrocitoma	1
Tūska (n=3)	Glioblastoma	1
	Oligoastrocitoma	1
	Anaplastiska oligoastrocitoma	1
Infiltrācija (n=32)	Glioblastoma	22
	Anaplastiska astrocitoma	6
	Anaplastiska oligoastrocitoma	2
	Astrocitoma	1
	Oligoastrocitoma	1
Dislokācija (n=21)	Glioblastoma	12
	Anaplastiska astrocitoma	4
	Anaplastiska oligoastrocitoma	3
	Astrocitoma	1
	Oligodendroglioma	1
Destrukcija (n=37)	Glioblastoma	23
	Anaplastiska astrocitoma	6
	Anaplastiska oligoastrocitoma	4
	Oligoastrocitoma	2
	Astrocitoma	1
	Anaplastiska oligodendroglioma	1

Galvas smadzeņu traktu bojājumu raksturojums augstas un zemas malignitātes pakāpes gliāliem jaunveidojumiem

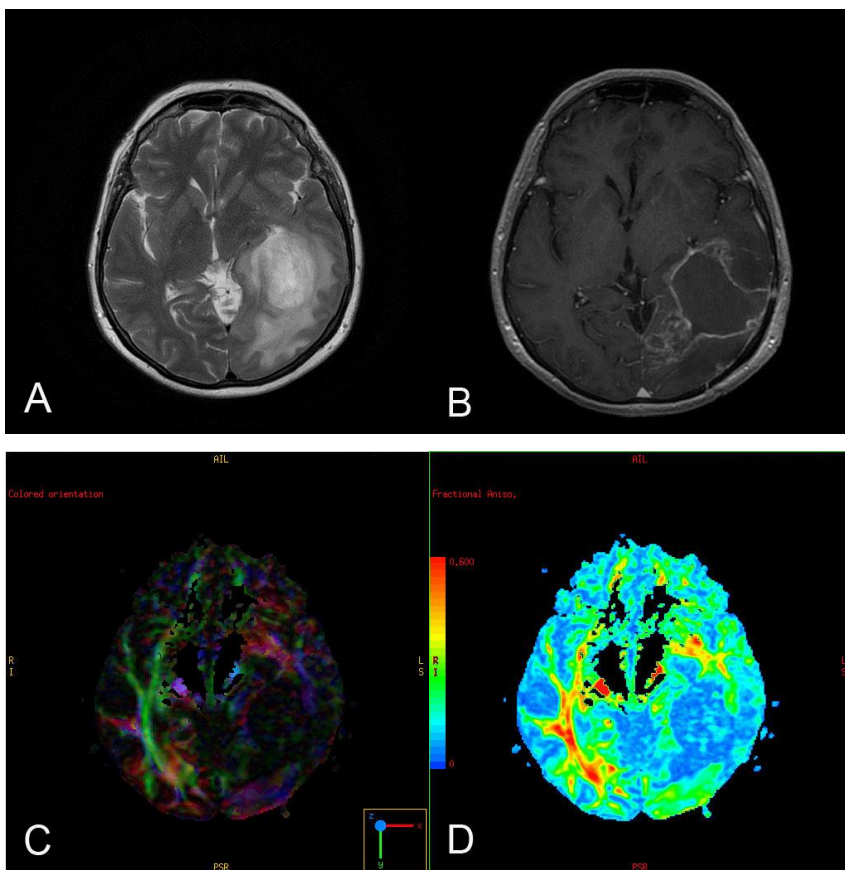
Trakta bojājuma veids	Malignitātes pakāpe	Izpētīto traktu skaits
Nav bojājums (n=9)	augsta malignitāte	9
	zema malignitāte	0
Tūska (n=3)	augsta malignitāte	2
	zema malignitāte	1
Infiltrācija (n=32)	augsta malignitāte	30
	zema malignitāte	2
Dislokācija (n=21)	augsta malignitāte	19
	zema malignitāte	2
Destrukcija (n=37)	augsta malignitāte	34
	zema malignitāte	3

Izanalizējot traktu anatomisko dalījumu, mēs konstatējām šādu traktu bojājumus audzēja augšanas un izplatīšanās rezultātā – 28 pacientiem bija skarta *capsula interna/corona radiata*, 23 *fasciculus longitudinalis inferior*, 16 *fasciculus uncinatus*, 16 *corpus callosum*, 11 subkortikālās U-veida šķiedras, 7 *fasciculus fronto-occipitalis inferior*, 7 smadzeņu stumbra un smadzenīšu šķiedras, 6 *fasciculus arcuatus*.

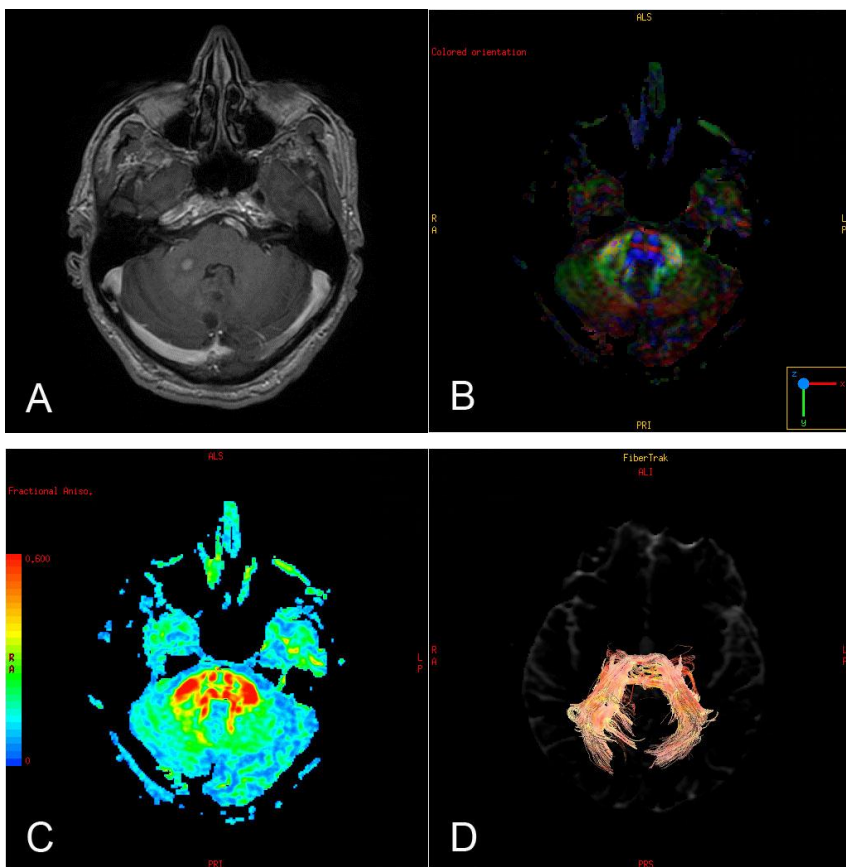
Traktu bojājumu veidi demonstrēti MR attēlos – *capsula interna* dislokācija (2.2.att.), *fasciculus fronto-occipitalis inferior* destrukcija (2.3. att.), labās vidējās smadzenīšu kājiņas šķiedru infiltrācija (2.4.att.), subkortikālo U-šķiedru tūska (2.5.att.).



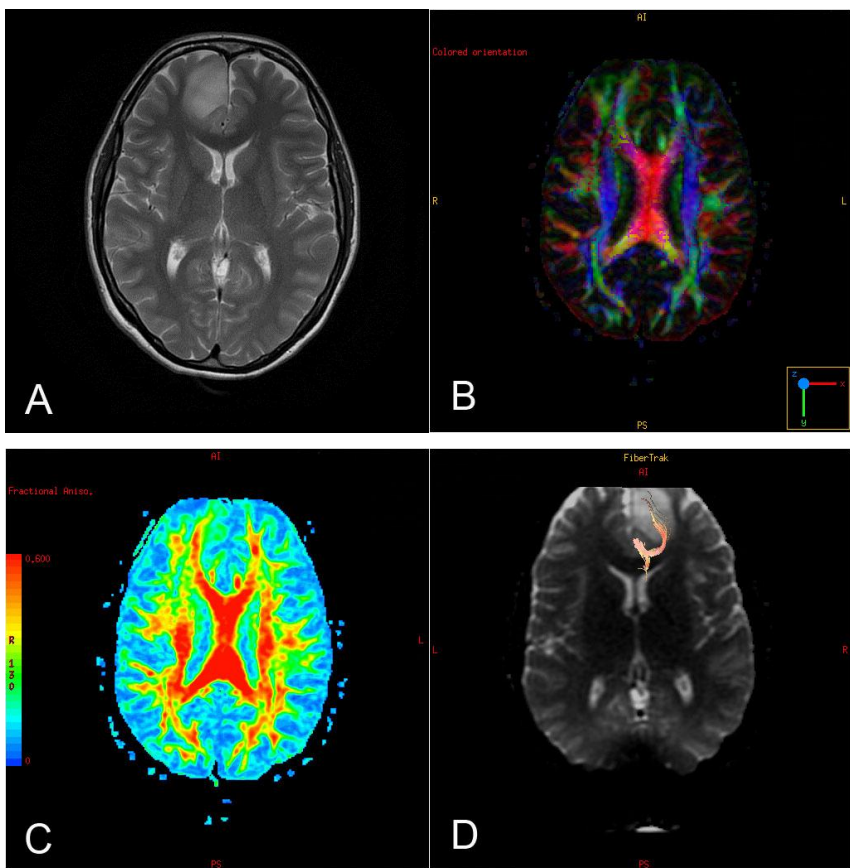
2.2.att. *Capsula interna* dislokācija 34 gadus vecai pacientei ar pirmreizēji diagnosticētu anaplastisku oligoastrocitomu. A. T1 attēls aksiālā plaknē pēc intravenozas kontrastvielas ievadišanas ataino infiltratīvu, nehomogēnu veidojumu ar centrālām nekrozēm labajā deniņu daivā un labās puses *thalamus*, *capsula interna* mugurējā daļā ar labā sānu vēderiņa kompresiju un viduslīnijas dislokāciju. Tajā vērojama minimāla perifēra kontrastēšanās. B. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas karte ataino *crus posterius capsulae internae* šķiedru dislokāciju mediāli, tās ir saglabājušas normālo zili-sarkano krāsu. C. DTI krāsu kodētā FA kartē *crus posterius capsulae internae* trakti saglabā normālo anizotropiju attiecībā pret kontralaterālās puslodes atbilstošo traktu. D. DTI 3-dimensionālā traktogrāfijas attēlā koronārā plaknē redzama *capsula interna* patoloģiska lokalizācija – tā ir apliekusies ap audzēja masu. (Attēli no autores arhīva)



2.3. att. *Fasciculus fronto-occipitalis inferior* destrukcija 63 gadus vecai pacientei ar pirmreizēji diagnosticētu glioblastomu kreisajā deniņu-pakauša daivā. A. T2 attēls aksiālā plaknē ataino nehomogēnu, hiperintensu veidojumu kreisajā deniņu-pakauša daivā ar centrālu nekrozi un perifokālu paaugstinātu signāla intensitāti, kas norāda par audzēja infiltrāciju un tūsku. Komprimēts kreisais sānu vēderiņš, izlīdzinātas kreisās deniņu-pakauša daivu rievas. B. Pēc intravenozas kontrastvielas ievadīšanas T1 attēlā aksiālā plaknē vērojama nehomogēna, perifēra kontrastēšanās, kas apņēma centrālas nekrozes. C. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē kreisajā smadzeņu puslodē *fasciculus fronto-occipitalis inferior* nav skaidri identificējams, kas liecina par destrukciju. D. DTI krāsu kodētā FA kartē audzēja zonā ir izteikti samazināta anizotropija. Destruētais trakts DTI 3-dimensionālā traktogrāfijas attēlā nav vizualizējams. (Attēli no autores arhīva)



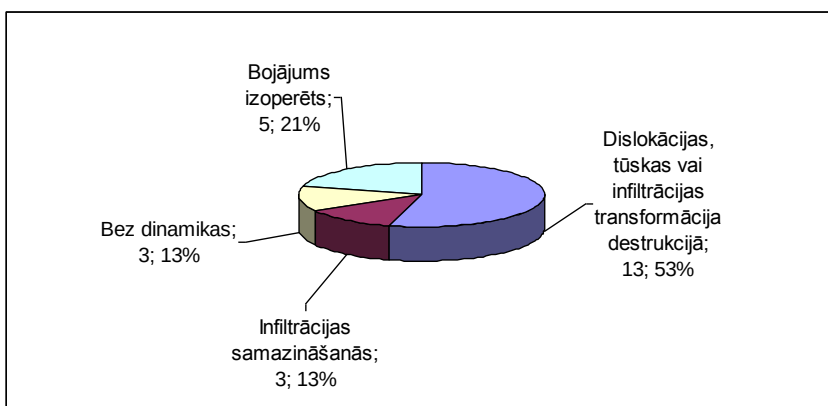
2.4.att. Labās vidējās smadzeņu kāja šķiedru infiltrācija 62 gadus vecam pacientam sakarā ar reziduāliem glioblastomas audiem 2 nedēļas pēc tumora evakuācijas no mugurējās smadzeņu bedres. A. T1 attēls aksiālā plaknē ataino ieapaļu veidojumu labā vidējā smadzeņu kājā, kurā vērojama kontrastēšanās. B. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē labajā smadzeņu kājā lielākā daļa šķiedras ir izsekojamas, tajās vērojams neliels defekts patoloģiskā mezgla līmenī. C. DTI krāsu kodētā FA kartē patoloģiskā mezglā ir samazināta anizotropija. D. DTI 3-dimensionālā traktogrāfijas attēlā aksiālā plaknē redzami neizmainīti kortiko-ponto-cerebellārie trakti. (Attēli no autores arhīva)



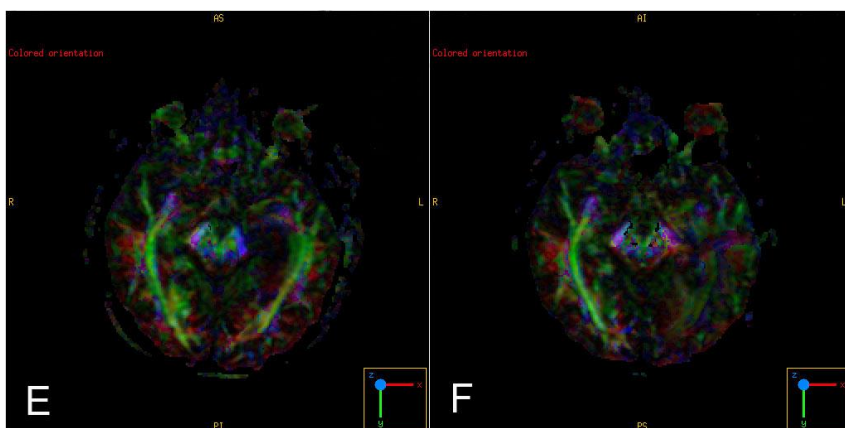
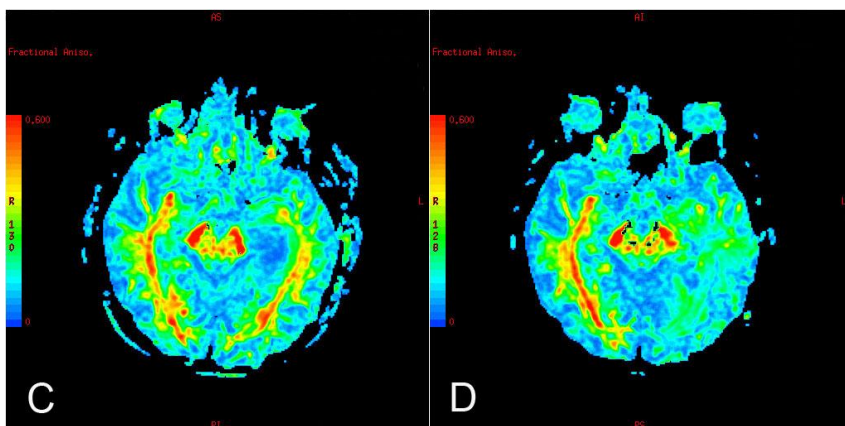
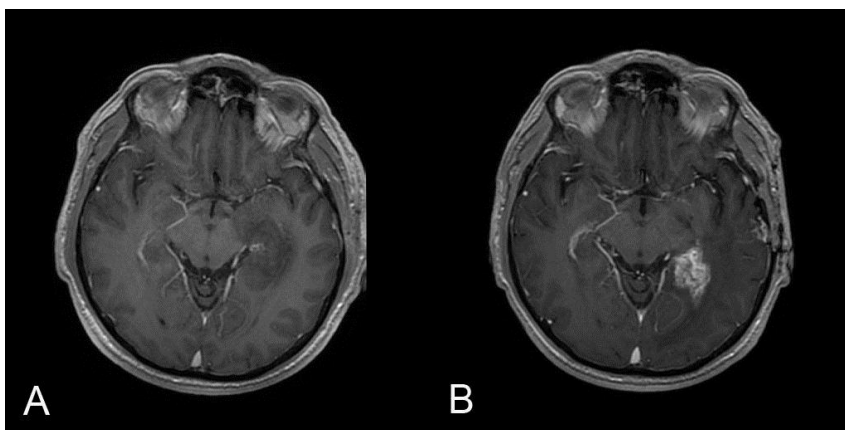
2.5.att. Subkortikālo U-šķiedru tūska 25 gadus vecai pacientei ar pirmreizēji diagnosticētu anaplastisku oligoastrocitomu. A. T2 attēls aksiālā plaknē ataino hiperintensu veidojumu labajā pieres daivā B. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē audzēja zonā izmaiņas nav vērojamas. C. DTI krāsu kodētā FA kartē audzēja zonā anizotropija nav izmainīta, kas liecina par trakta tūska. D. DTI 3-dimensionālā traktogrāfijas attēlā (skats no apakšas) U- šķiedras audzēja zonā ir saglabātas. (Attēli no autores arhīva)

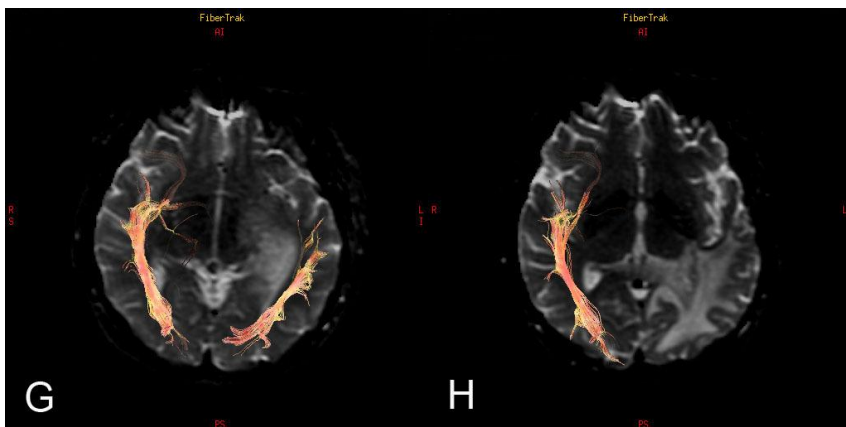
Gliālu smadzeņu audzēju pētījuma grupā 24 pacienti ar augstas malignitātes gliomām tika novēroti dinamikā, veicot atkārtotus MR DTI izmeklējumus, lai izvērtētu terapijas efektivitāti. Lielākai daļai pacientu (n=21) traktu radioloģiskā aina bija mainījusies. Visbiežāk (n=13) tika novērota procesa progresija, kad traktu dislokācija, tūska vai infiltrācija transformējās

par destrukciju, vai arī pievienojās jauni traktu bojājumi. Retāk MR traktogrāfijas atradne dinamikā nebija mainījiesies (n=3) vai arī tika novērota procesa regresija, piemēram, traktu infiltrācijas samazināšanās vai pilnīga izzušana saņemtais terapijas rezultātā (n=3). Vairākiem pacientiem (n=5) novērošanas perioda laikā tika veikta operācija un bojāto šķiedru apvidus izoperēts. Traktogrāfijas atradne kontroles MR attēlos apkopota grafikā (2.6.att.). Apkopojot traktogrāfijas izmeklējumus dinamikā, raksturīgākā atradne gliālu audzēju pacientiem bija procesa maligna transformācija (2.7.att.).



2.6.att. Terapijas efektivitātes izvērtēšana DTI traktogrāfijas attēlos 24 pacientiem ar augstas malignitātes galvas smadzeņu gliomām.





2.7.att. Augstas malignitātes mezgla attīstība – audzēja zonas traktu infiltrācijas un dislokācijas maligna transformācija destrukcijā 6 mēnešu laikā 57 gadus vecam pacientam ar recidivējošu glioblastomu. A. T1 attēls aksiālā plaknē pēc intravenozas kontrastvielas ievadīšanas demonstrē niecīgu kontrastēšanos reziduālā tumorā. B. Sešu mēnešu laikā attīstījies kontrastvielu krājošs augstas malignitātes mezgls. C. DTI krāsu kodētā FA kartē redzama samazināta anizotropija (dzeltenā krāsā) *fasciculus longitudinalis inferior sinistra*, kas norāda par tā infiltrāciju. D. Dinamikā šajā traktā izteikti samazinājusies difūzijas anizotropija (zaļgani zilā krāsā), kas norāda par tā destrukciju. E. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē *fasciculus longitudinalis inferior sinistra* ir saglabājis savu normālo zaļo krāsu, bet tas ir dislocēts laterāli ap reziduālo tumora mezglu. F. Pēc sešiem mēnešiem destruētās *fasciculus longitudinalis inferior sinistra* šķiedras vairs nav identificējamās krāsu kodētās šķiedru orientācijas kartēs. G. DTI 3-dimensionālais traktogrāfijas attēls demonstrē *fasciculus longitudinalis inferior sinistra* dislokāciju. H. Destruētais *fasciculus longitudinalis inferior sinistra* nav rekonstruējams ar DTI traktogrāfijas metodi. (Attēli no autores arhīva)

2.2. Pēcterapeitiskas izmaiņas galvas smadzenēs

2.2.1. Frakcionālās anizotropijas analīze

Izmantojot aprakstošās statistikas metodi, tika aprēķinātas FA rādītāja vidējās vērtības un standartdeviācijas katrā no interesējošām zonām. Tika novērots pakāpenisks FA vidējo vērtību pieaugums virzienā no patoloģiskās signāla intensitātes zonas ap pēcoperācijas gultni uz distālo un kontralaterālo

normālo smadzeņu vielu. Iegūtie FA mērījumu rezultāti (vidējais±standartdeviācija) pacientiem ar pēcterapeutiskām izmaiņām galvas smadzenēs: patoloģiskās signāla intensitātes zonā ap pēcoperācijas gultni 0,185(±0,065); distālā normālā smadzeņu baltā vielā 0,431(±0,058); kontralaterālā normālā smadzeņu baltā vielā 0,446(±0,049).

Izmantojot neparametrisko Vilkoksona testu, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības FA mērījumos starp pēcterapijas bojājuma zonu un distālo balto vielu ($p<0,001$), starp distālo un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$). Izmantojot t-testu, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības FA mērījumos starp pēcterapijas bojājuma zonu un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$).

2.2.2. Metabolītu attiecību analīze

Izmantojot aprakstošās statistikas metodi, tika aprēķinātas Cho/Cr, NAA/Cr, MI/Cr, LL/Cr attiecību vidējās vērtības un standartdeviācijas katrā no interesējošām zonām. Metabolītu attiecību mērījumu rezultāti apkopoti tabulā (2.4. tabula).

2.4. tabula

Metabolītu attiecību mērījumu rezultāti (vidējais±standartdeviācija) pacientiem ar pēcterapeutiskām izmaiņām galvas smadzenēs

Metabolītu attiecības	Patoloģiskās signāla intensitātes zona ap pēcoperācijas gultni	Distālā normālā smadzeņu baltā viela	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela
Cho/Cr	1,355(±0,606)	1,193(±0,418)	1,061(±0,432)
NAA/Cr	1,153(±0,507)	1,890(±0,705)	2,272(±0,725)
MI/Cr	0,607(±0,362)	0,452(±0,230)	0,383(±0,235)
LL/Cr	2,304(±1,213)	1,377(±0,556)	1,217(±0,353)

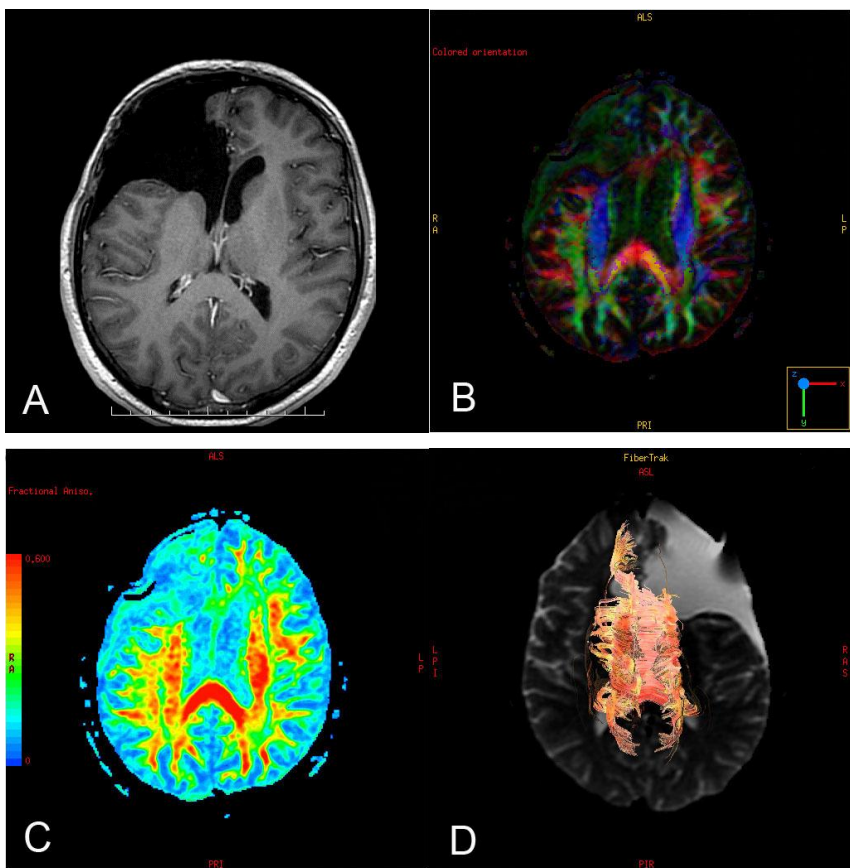
Tika novērots pakāpenisks Cho/Cr, MI/Cr, LL/Cr attiecību vidējo vērtību samazinājums un NAA/Cr vidējo vērtību pieaugums virzienā no

patoloģiskās signāla intensitātes zonas ap pēcoperācijas gultni uz distālo un kontralaterālo normālo smadzeņu vielu.

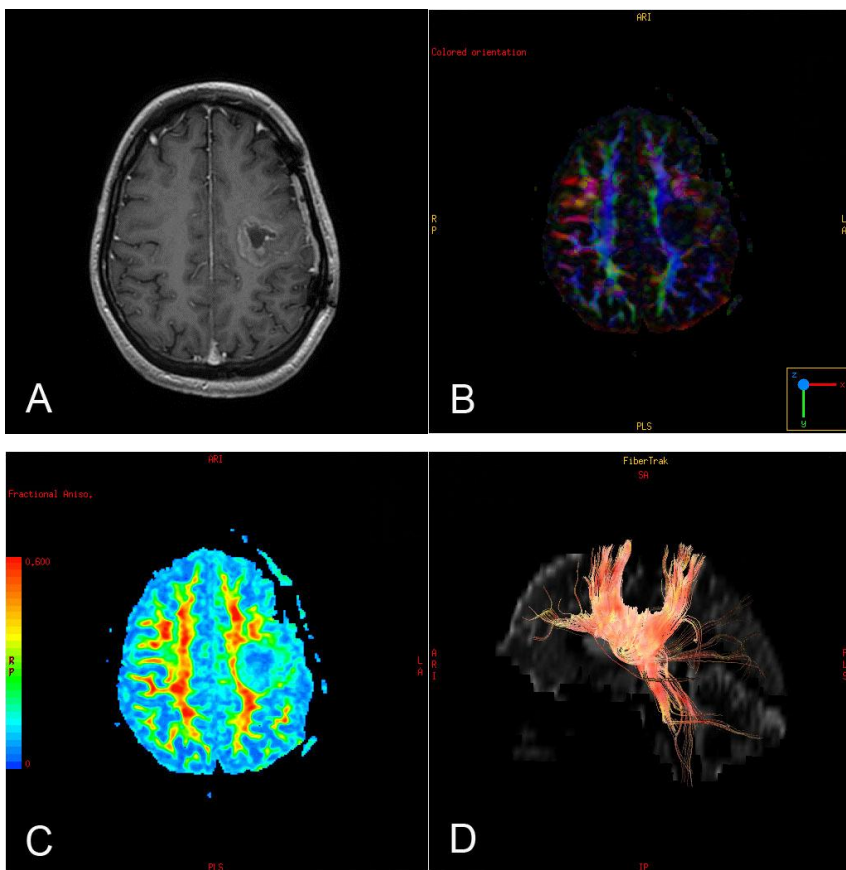
Izmantojot neparametrisko Vilkoksona rangu zīmju testu, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības **Cho/Cr** mērījumos starp pēcterapijas bojājuma zonu un distālo balto vielu ($p=0,023$), starp distālo un kontralaterālo balto vielu ($p=0,044$). Statistiski ticamas atšķirības **NAA/Cr** mērījumos tika novērotas starp pēcterapijas bojājuma zonu un distālo balto vielu ($p<0,001$), starp pēcterapijas bojājuma zonu un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$), starp distālo un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$); **MI/Cr** mērījumos tika novērotas starp pēcterapijas bojājuma zonu un distālo balto vielu ($p<0,001$), starp pēcterapijas bojājuma zonu un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$), starp distālo un kontralaterālo balto vielu ($p=0,035$); **LL/Cr** mērījumos tika novērotas starp pēcterapijas bojājuma zonu un distālo balto vielu ($p<0,001$), starp pēcterapijas bojājuma zonu un kontralaterālo balto vielu ($p<0,001$). Statistiski ticamas atšķirības netika novērotas LL/Cr mērījumos starp distālo un kontralaterālo balto vielu ($p=0,054$). Izmantojot t-testu, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības **Cho/Cr** mērījumos starp pēcterapijas bojājuma zonu un kontralaterālo balto vielu ($p=0,001$).

2.2.3. Traktogrāfijas atradne

Iegūto DTI 3-dimensionālo traktogrāfijas attēlu, DTI krāsu kodēto FA karšu un šķiedru orientācijas karšu analīzes rezultātā noteikti 2 galvenie pēcterapeitiskie šķiedru bojājumu veidi pacientiem klīniskās un radioloģiskās remisijas periodā pēc gliāla smadzeņu audzēja ārstēšanas – smadzeņu baltās vielas šķiedru pēcoperācijas defekts (2.8.att.) un pērcradiācijas/pēcķīmijterapijas demielinizācijas destrukcija (2.9.att.).



2.8.att. Pēcoperācijas defekts *corpus callosum* 39 gadus vecam pacientam pēc anaplastiskas astrocitomas operācijas pirms 4 gadiem ar sekojošu staru un ķīmijterapiju. A. T1 attēlā aksālā plaknē pēc intravenozas kontrastvielas ievadīšanas labajā pieres daivā redzams *porencefalon* dobums ar likvora intensitātes saturu, kas savienojas ar labā sānu vēdera pieres ragu. *Genu corporis callosi* labā pusē pēcoperācijas defekts, kreisā pusē gliotiskas izmaiņas bez masas efekta. Patoloģiskas kontrastvielas krāšanās nav vērojama. B. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē *genu corporis callosi* labā pusē nav vizualizējams atbilstoši pēcoperācijas defektam, kreisā pusē vizualizējams daļēji. C. DTI krāsu kodētā FA kartē *genu corporis callosi* labā pusē ir izteikti samazināta anizotropija (zilā krāsā atbilstoši likvoram), labā pusē gliozes zonā anizotropija ir mēreni samazināta (zaļā krāsā). D. DTI 3-dimensionālā traktogrāfijas attēlā aksālā plaknē (skats no apakšas) *genu corporis callosi* labā pusē pēcoperācijas defekta zonā šķiedras nav vērojamas, pārējās šķiedras ir saglabātas. (Attēli no autores arhīva)



2.9.att. Akūts radiācijas bojājums 44 gadus vecai pacientei 2 mēnešus pēc anaplastiskas astrocitomas operācijas un sekojošas staru terapijas. A. T1 attēls aksiālā plaknē pēc intravenozas kontrastvielas ievadīšanas demonstrē pēcoperācijas dobumu kreisā pieres-paura daivā, ap kuru vērojama nevienmērīga kontrastvielas krāšanās. Novērojot šo zonu pēc 7 mēnešiem, patoloģiskā kontrastēšanās izzuda, kas liecina par pēterapijas izmaiņām. B. DTI krāsu kodētā šķiedru orientācijas kartē *corona radiata* šķiedras kreisā pusē nav vizualizējamas atbilstoši pēcoperācijas defektam un perifokālai patoloģiskās signāla intensitātes zonai. C. DTI krāsu kodētā FA kartē pēcoperācijas zonā ir izteikti samazināta anizotropija (zilā krāsā atbilstoši likvoram), salīdzinot ar labās puses neizmainītām *corona radiata* šķiedrām (sarkanā krāsā). Ap pēcoperācijas dobumu vērojama zona ar nedaudz augstāku anizotropijas pakāpi (zilgani-zaļā krāsā), kur strukturālajos MR attēlos redzami bojātie smadzeņu audi. D. DTI 3-dimensionāls traktogrāfijas attēls sagitālā plaknē demonstrē defektu *corona radiata* šķiedrās. (Attēli no autores arhīva)

Mūsu pētījumā 71 pacientam tika novērots traktu pēcoperācijas defekts, 40 pacientiem – pēcradiācijas/pēcķīmijterapijas demielinizācijas destrukcija (33 pacientiem tikai pēcoperācijas defekts, 2 pacientiem tikai demielinizācijas destrukcija, 38 pacientiem abi šķiedru bojājuma veidi). Demielinizācijas vai gliozes zona ap pēcoperācijas dobumu T2 un FLAIR attēlos tika novērota visos gadījumos dažādā apjomā. DTI attēlos 40 pacientiem (55%) tika atrasta mielīna šķiedru destrukcija, bet pārējiem 33 pacientiem (45% gadījumu) šķiedras nebija skartas, neskatoties uz izmaiņām konvencionālos strukturālajos MR attēlos.

Izanalizējot traktu anatomisko dalījumu, mēs konstatējām šādu traktu bojājumus pēc saņemtās terapijas – 46 pacientiem bija skartas subkortikālās U-veida šķiedras, 38 *capsula interna/corona radiata*, 9 *fasciculus longitudinalis inferior*, 3 *fasciculus uncinatus*, 3 *corpus callosum*, 1 *fasciculus fronto-occipitalis inferior*, 1 smadzeņu stumbra un smadzenīšu šķiedras.

Pēcoperācijas šķiedru defekts pārsvarā diagnosticēts asociatīvām šķiedrām un projekciju šķiedrām. Komisurālās šķiedrās tikai divos gadījumos bija vērojams pēcoperācijas defekts.

Šajā pētījuma grupā 16 pacienti remisijas periodā tika novēroti dinamikā, veicot atkārtotus MR izmeklējumus. 14 gadījumos traktogrāfijas atradne nebija mainījusies (kontroles izmeklējumi veikti 3-19 mēnešu laikā). Tikai 2 gadījumos dinamikā bija progresējusi baltās vielas destrukcija (5 un 7 mēnešu laikā).

2.3. Metabolītu un FA salīdzinājums pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pēcterapietiskām izmaiņām galvas smadzenēs

Izmantojot neparametrisko Vilksona testu vai t-testu (atkarībā no datu sadalījuma), tika salīdzinātas metabolītu attiecību un FA vidējās vērtības audzējā un pēcterapietisko izmaiņu zonā, distālā normālās signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pacientiem remisijas periodā, kontralaterālā normālās signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pacientiem remisijas periodā.

Cho/Cr, MI/Cr, LL/Cr vērtības gliālā smadzeņu audzējā bija statistiski ticami lielākas un FA vērtības zemākas salīdzinājumā ar pēcterapijas bojājuma zonu. NAA/Cr attiecības audzējā un pēcterapietisko izmaiņu zonā statistiski ticami neatšķīrās (2.5. tabula).

2.5. tabula

Metabolītu attiecību un FA mērījumu salīdzinājums audzējā un pēcterapietisko izmaiņu zonā

Metabolītu attiecības un FA mērījumi	Audzējs	Patoloģiskās signāla intensitātes zona ap pēcoperācijas gultni	p vērtības (tests)
Cho/Cr	2,305(±1,543)	1,355(±0,606)	p<0,001 (Vilksona tests)
NAA/Cr	1,031(±0,517)	1,153(±0,507)	p=0,192 (t-tests)
MI/Cr	0,814(±0,509)	0,607(±0,362)	p=0,010 (Vilksona tests)
LL/Cr	3,933(±1,547)	2,304(±1,213)	p<0,001 (Vilksona tests)
FA	0,122(±0,049)	0,185(±0,065)	p<0,001 (Vilksona tests)

Salīdzinot mērījumus distālās normālās signāla intensitātes zonās, pacientiem ar gliālu jaunveidojumu tika novērotas statistiski ticami zemākas

NAA/Cr attiecību vidējās vērtības un FA vidējās vērtības un augstākas LL/Cr attiecību vidējās vērtības kā pacientiem remisijas periodā (2.6. tabula).

2.6. tabula

Metabolītu attiecību un FA mērījumu salīdzinājums distālā normālas signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pacientiem remisijas periodā

Metabolītu attiecības un FA mērījumi	Distālā normālā smadzeņu baltā viela pacientiem ar gliomu	Distālā normālā smadzeņu baltā viela remisijas periodā	p vērtības (tests)
Cho/Cr	1,143($\pm$ 0,545)	1,193($\pm$ 0,418)	p=0,466 (Vilkoksona tests)
NAA/Cr	1,493($\pm$ 0,767)	1,890($\pm$ 0,705)	p=0,002 (Vilkoksona tests)
MI/Cr	0,509($\pm$ 0,302)	0,452($\pm$ 0,230)	p=0,130 (Vilkoksona tests)
LL/Cr	1,834($\pm$ 0,896)	1,377($\pm$ 0,556)	p=0,001 (Vilkoksona tests)
FA	0,323($\pm$ 0,091)	0,431($\pm$ 0,058)	p<0,001 (Vilkoksona tests)

Salīdzinot mērījumus kontralaterālās normālas signāla intensitātes zonās, pacientiem ar gliālu jaunveidojumu tika novērotas statistiski ticami zemākas Cho/Cr attiecību vidējās vērtības un augstākas MI/Cr attiecību vidējās vērtības un FA vidējās vērtības kā pacientiem remisijas periodā (2.7. tabula).

2.7. tabula

Metabolītu attiecību un FA mērījumu salīdzinājums kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu un pacientiem remisijas periodā

Metabolītu attiecības un FA mērījumi	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela pacientiem ar gliomu	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela remisijas periodā	p vērtības (tests)
Cho/Cr	0,924($\pm$ 0,366)	1,061($\pm$ 0,432)	p=0,045 (Vilkoksona tests)
NAA/Cr	2,354($\pm$ 1,010)	2,272($\pm$ 0,725)	p=0,985 (Vilkoksona tests)

2.7. tabulas nobeigums

Metabolītu attiecības un FA mērījumi	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela pacientiem ar gliomu	Kontralaterālā normālā smadzeņu baltā viela remisijas periodā	p vērtības (tests)
MI/Cr	0,482($\pm$ 0,315)	0,383($\pm$ 0,235)	p=0,027 (Vilkoksona tests)
LL/Cr	1,247($\pm$ 0,427)	1,217($\pm$ 0,353)	p=0,644 (t-tests)
FA	0,473($\pm$ 0,068)	0,446($\pm$ 0,049)	p=0,017 (Vilkoksona tests)

2.4. Diagnostisko testu sakritības analīze

2.4.1. MRS un DTI mērījumu atkārtojamība

Lai veiktu diagnostiskā testa atkārtojamības analīzi DTI un MRS kvantitatīvajiem mērījumiem, 20 gliālu audzēju pacientiem tika atkārtoti izmērītas Cho/Cr, NAA/Cr, LL/Cr, MI/Cr un FA vērtības audzējā, perifokālā tūskas zonā, distālā un kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā. Kopumā izdarīti 398 atkārtotie mērījumi.

Veicot atkārtojamības analīzi 20 pacientiem, statistiski ticamas atšķirības starp atkārtotajiem mērījumiem netika novērotas audzējā Cho/Cr mērījumos (p=0,180, Vilkoksona tests), NAA/Cr mērījumos (p=0,081, t-tests), MI/Cr mērījumos (p=0,789, t-tests), FA mērījumos (p=0,671, t-tests); perifokālās tūskas zonā Cho/Cr mērījumos (p=0,273, Vilkoksona tests), MI/Cr mērījumos (p=0,285, Vilkoksona tests), LL/Cr mērījumos (p=0,347, t-tests), FA mērījumos (p=0,755, t-tests); distālā normālas signāla intensitātes zonā NAA/Cr mērījumos (p=0,500, Vilkoksona tests), MI/Cr mērījumos (p=0,686, Vilkoksona tests), LL/Cr mērījumos (p=0,528, t-tests), FA mērījumos (p=0,563, t-tests); kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā Cho/Cr mērījumos (p=0,577, t-tests), LL/Cr mērījumos (p=0,093, Vilkoksona tests).

Sešos gadījumos atkārtotie mērījumi statistiski ticami atšķīrās, tādēļ tika veikta atkārtotības indeksa (r) analīze. Iegūtie dati apkopoti tabulā (2.8. tabula).

2.8. tabula

MRS un FA mērījumu atkārtotības analīze 20 pacientiem ar gliālu galvas smadzeņu jaunveidojumu. Vidējie kvadrātiskie, F, F kritiskās vērtības tika iegūti no single-factor Analysis of Variance (ANOVA, MS Excel)

Mērījums	LL/Cr audzējā	NAA/Cr perifokālā tūskā	Cho/Cr distāli	NAA/Cr kontra- laterāli	MI/Cr kontra- laterāli	FA kontra- laterāli
Vidējais kvadrātiskais starp grupām	4,836	0,448	0,193	1,468	0,211	0,019
Vidējais kvadrātiskais grupas ietvaros	0,851	0,077	0,031	0,365	0,037	0,007
F attiecība*	5,679	5,839	6,253	4,023	5,727	2,779
F kritiskā vērtība	2,137	2,137	2,137	2,137	2,182	2,137
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,002	<0,001	0,01
Atkārtotības indekss r	0,701	0,707	0,724	0,602	0,702	0,462
Atkārtotamība	Augsta	Augsta	Augsta	Vidēja	Augsta	Vidēja

* F attiecība - vidējais kvadrātiskais starp grupām/vidējais kvadrātiskais grupas ietvaros

2.4.2. ROI lieluma ietekme uz FA mērījumiem

Lai noteiktu, vai ROI lielums ietekmē FA mērījumu rezultātus, 115 pacientiem tika veikti atkārtoti mērījumi ar 12 pikseļu un 30 pikseļu lieliem ROI 7 dažādās mērījumu lokalizācijās.

FA vidējās vērtības **audzējā**, mērot ar 12 pikseļu ROI, bija 0,147(±0,068), ar 30 pikseļu ROI bija 0,134(±0,049) (mērījumu skaits katrā grupā - 50). Starp mērījumiem abās grupās netika iegūta statistiski ticama atšķirība (p=0,322, Vilkoksona tests).

FA vidējās vērtības **perifokālā tūskas zonā**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,177(\pm 0,063)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,179(\pm 0,049)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 45). Starp mērījumiem abās grupās netika iegūta statistiski ticama atšķirība ($p=0,803$, t-tests).

FA vidējās vērtības **patoloģiskā signāla intensitātes zonā ap pēcoperācijas ložu**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,177(\pm 0,098)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,182(\pm 0,066)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 65). Starp mērījumiem netika iegūta statistiski ticama atšķirība ($p=0,133$, Vilkoksona tests).

FA vidējās vērtības **distālā normālas signāla intensitātes zonā ap pēcoperācijas ložu**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,464(\pm 0,113)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,432(\pm 0,051)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 65). Mērījumi abās grupās statistiski ticami atšķīrās ($p=0,018$, Vilkoksona tests).

FA vidējās vērtības **distālā normālas signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,442(\pm 0,096)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,333(\pm 0,099)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 50). Mērījumi abās grupās statistiski ticami atšķīrās ($p<0,001$, t-tests).

FA vidējās vērtības **kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā pacientiem remisijas periodā**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,532(\pm 0,077)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,442(\pm 0,047)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 65). Mērījumi abās grupās statistiski ticami atšķīrās ($p<0,001$, t-tests).

FA vidējās vērtības **kontralaterālā normālas signāla intensitātes zonā pacientiem ar gliālu jaunveidojumu**, mērot ar 12 pikseļu ROI bija $0,524(\pm 0,0643)$, ar 30 pikseļu ROI bija $0,473(\pm 0,074)$ (mērījumu skaits katrā grupā - 50). Mērījumi abās grupās statistiski ticami atšķīrās ($p<0,001$, t-tests).

3. SECINĀJUMI

1. MRS un DTI kvantitatīvie mērījumi uzrāda specifiskas patoloģiskas izmaiņas galvas smadzeņu gliomu peritumorālajā zonā, neskatoties uz to normālo signāla intensitāti strukturālajos MR attēlos.
2. MRS un DTI kombinācija korelācijā ar strukturālo MR izmeklējuma sekvenču vizuāliem datiem uzlabo un precizē gliāla audzēja vitālo šūnu zonas un infiltrācijas robežas noteikšanu.
3. Būtiskākie parametri gliāla audzēja infiltrācijas noteikšanā pa baltās vielas šķiedru gaitu ir LL/Cr vērtību pieaugums un FA samazinājums. Papildus diagnostiska vērtība ir NAA/Cr attiecības samazinājumam un Cho/Cr attiecības pieaugumam.
4. LL/Cr rādītājs distālā normālas signāla intensitātes zonā ir izmantojams kā staru/ķīmijterapijas efektivitātes kritērijs, jo tas samazinās pēc saņemtās specifiskās terapijas un gliomas augšanas remisijas periodā.
5. Izmantojot kombinētu strukturālās MR, DTI traktogrāfijas attēlu, krāsu kodēto šķiedru orientācijas un FA karšu metodi, ir iespējams atšķirt dažādus baltās vielas traktu bojājumu veidus, spriest par gliomas iespējamu malignu transformāciju un novērtēt izmantotās terapijas efektu.

4. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Mērījumu rezultātiem jābūt precīziem, atkārtojamiem, lai tos varētu izmantot salīdzināšanai dinamikā. Mēs uzskatām, ka vairāki priekšnoteikumi ir jāievēro, lai MRS un DTI izmeklējumus varētu izmantot klīniskā praksē, nosakot gliāla audzēja izplatību, izvērtējot ārstēšanas rezultātus un slimības progresēšanu. Pirmkārt, veicot MRS izmeklējumu, jāizvēlas noteikts izmeklējuma attēla slānis, kur atlikt FOV – tajā jābūt ietvertam audzējam, perifokālai tūskas zonai, kā arī distālai un kontralaterālai normālas signāla intensitātes smadzeņu vielai. Otrkārt, MRS izmeklējumam izvēlētai plaknei jāsakrīt ar DTI izvēlēto plakni, kur veic FA mērījumus. Treškārt, šīs plaknes pēc iespējas jāņem vērā un jāizvēlas identiskas, arī salīdzinot vairākus MR izmeklējumus dinamikā pēc ārstēšanas. Ceturtkārt, izvēlētajiem ROI gan MRS, gan DTI mērījumiem jābūt atliktiem identiskās zonās. Piektkārt, īpaša precizitāte un piesardzība jāievēro, veicot mērījumus kontralaterālā normālā smadzeņu puslodē – ieteicams ROI izvēlei ņemt vērā DTI krāsu kodētās FA kartes, kur vizualizējami baltās vielas apvidi ar dažādu šķiedru gaitu. Veicot salīdzinošus mērījumus, tos veikt zonās, kur normālā baltās vielas zona ir ar līdzīgu FA vērtību, lai iegūtos mērījumu datus kļūdaini neinterpretētu kā patoloģiskas izmaiņas šķiedru gaitā. Sestkārt, veicot DTI traktogrāfijas rekonstrukcijas, jāievēro precīza metodoloģija traktu rekonstrukcijai, jālieto multimodāla pieeja – kombinējot strukturālos MR attēlus ar DTI krāsu kodētām FA kartēm, šķiedru orientācijas kartēm un 3-dimensionālās traktogrāfijas attēliem. Septītkārt, atkārtotus mērījumus jāveic vienam pieredzējušam neiroradiologam, lai kļūdas nerastos subjektīvās interpretācijas dēļ.

5. PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Publikācijas (zinātniskie raksti) par pētījuma tēmu:

1. Anvita Bieza, Gaida Krumina, Daina Apskalne, Oskars Rasnacs. *Magnetic resonance spectroscopy for evaluation of brain glioma extent. Acta Chirurgica Latviensis* 2011;11:50-55.
2. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *Magnetic resonance tractography in follow-up of glial tumors. Collection of Scientific papers 2010. Research articles in medicine & pharmacy* 2011;106-114.
3. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *Magnetic resonance study on fractional anisotropy and neuronal metabolites ratios in peritumoral area of cerebral gliomas. Medicina (Kaunas)* 2012;48(10):497-506.
4. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *The value of magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in characterization of gliomas growth patterns and treatment efficiency. J. Biomedical Science and Engineering* 2013;6:518-526.
5. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *The value of magnetic resonance in differentiation between brain glioma and treatment induced injury. Acta Chirurgica Latviensis* 2012;12:24-28.

Konferenču tēzes par pētījuma tēmu:

1. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *Usefulness of MR spectroscopy in differentiation between recurrent/residual brain glioma and post-therapeutic changes. ESMRMB 2012 Congress. October 4–6, Lisbon/PT. Book of Abstracts. EPOS™ Poster / Paper Poster / Clinical Review Poster / Software Exhibits DOI: 10.1007/s10334-012-0324-9. EPOS™ Poster Nr.528. Pg.398-399.*
2. Anvita Bieza, Gaida Krūmiņa. *Funkcionālās magnētiskās rezonanses iespējas gliāla smadzeņu audzēja recidīva un terapijas seku diferencēšanā.*

Rīgas Stradiņa universitātes 2012.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 256.lp.

3. Anvita Bieza, Gaida Krumina. *Relationship between white matter tract changes and neurological status during treatment and surveillance of glial brain tumors. ESMRMB 2011 Congress. October 6-8, Leipzig/DE. Book of Abstracts. EPOSTM Posters / Paper Posters / Clinical Review Posters / Software Exhibits. DOI: 10.1007/s10334-001-0268-5. EPOSTM Poster Nr.407. Pg.289.*
4. Anvita Biezā, Gaida Krūmiņa. Galvas smadzeņu traktogrāfiskās izmaiņas pēc gliālu audzēju ārstēšanas. Rīgas Stradiņa universitātes 2011.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 280.lp.
5. A. Bieza, G. Krumina. *Structural changes of association, projection and commissural fibers after radiation therapy in patients with glial tumors. Electronic Presentation Online System (EPOSTM) of the European Society of radiology. www.myyESR.org/epos, DOI: 10.1594/ecr2011/C-0644*
6. Anvita Biezā, Gaida Krūmiņa. Magnētiskās rezonanses traktogrāfijas iespējas galvas smadzeņu gliomu diagnostikā. Rīgas Stradiņa universitātes 2010.gada Zinātniskā konference. Tēzes, 247.lp.

Ziņojumi par pētījuma tēmu:

1. 13.12.2012. mutisks ziņojums - Anvita Biezā „MRS un MR DTI nozīme gliomu augšanas veida un ārstēšanas rezultātu raksturojumā. Promocijas darba galvenās tēzes un rezultāti” Latvijas Neiroradiologu asociācijas sēdē.
2. 04.10.2012. elektroniskais posteris - Anvita Bieza, Gaida Krumina „Usefulness of MR spectroscopy in differentiation between recurrent/residual brain glioma and post-therapeutic changes”, European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology Congress 2012, Lisbon/Portugal.

3. 30.03.2012. stenda referāts - Anvita Biezā, Gaida Krūmiņa „Funkcionālās magnētiskās rezonanses iespējas gliāla smadzeņu audzēja recidīva un terapijas seku diferencēšanā” Rīgas Stradiņa universitātes 2012.gada Zinātniskā konferencē.
4. 06.10.2011. elektroniskais posteris - Anvita Bieza, Gaida Krumina „*Relationship between white matter tract changes and neurological status during treatment and surveillance of glial brain tumors*”, *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology Congress 2011, Leipzig, Germany*.
5. 15.04.2011. stenda referāts - Anvita Biezā, Gaida Krūmiņa „Galvas smadzeņu traktogrāfiskās izmaiņas pēc gliālu audzēju ārstēšanas” Rīgas Stradiņa universitātes 10. Zinātniskā konferencē.
6. 03.03.2011. elektroniskais posteris - A. Bieza, G. Krumina „*Structural changes of association, projection and commissural fibers after radiation therapy in patients with glial tumors*”, *23rd European Congress of Radiology, Vienna, Austria*.
7. 19.03.2010. mutisks ziņojums – Anvita Biezā „Magnētiskās rezonanses traktogrāfijas iespējas galvas smadzeņu gliomu diagnostikā” Rīgas Stradiņa universitātes 9. Zinātniskā konferencē.

6. PATEICĪBAS

Izsaku pateicību darba vadītājai profesorei Gaidai Krūmiņai par diskusijām un ieteikumiem darba tapšanas laikā, par palīdzību pētījuma materiāla savākšanā.

Paldies profesoram Uldim Teibem, Oskaram Rasnačam un Irēnai Rogovskai par palīdzību datu statistiskajā apstrādē.

Pateicos Jurim Novožilovam, Aigaram Ķieciņam, Līgai Mauriškai, Dacei Saulei, Ievai Berķei, Irīnai Dovgopoliķai, Jūlijai Pavainei par palīdzību pētījuma materiāla savākšanā.

Izsaku pateicību docentei Dainai Apškalnei par morfoloģiskiem izmeklējumiem un konsultācijām.

Paldies Laurai Ziemanei par palīdzību darba noformēšanā.

Pateicos Jānim Upmalim, Andrim Norko, Anitai Šternai, Sandrai Meškovskai, Ritai Gudelei, Irēnai Badovskai par atsaucību doktorantūras studiju laikā.

Promocijas darbs izstrādāts ar ESF līdzfinansētā projekta „Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” (vienošanās Nr. Nr.2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009) atbalstu.

7. LITERATŪRAS SARAĶSTS

1. Nelson SJ. Assessment of therapeutic response and treatment planning for brain tumors using metabolic and physiological MRI. *NMR Biomed* 2011;24(6):734-49.
2. Wright AJ, Fellows G, Byrnes TJ, Opstad KS, McIntyre DJO, Griffiths JR, Bell BA, Clark CA, Barrick TR, Howe FA. Pattern recognition of MRSI data shows regions of glioma growth that agree with DTI markers of brain tumor infiltration. *Magn Reson Med* 2009;62:1646–51.
3. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Xuan KH, Delattre JY. Primary brain tumours in adults. *The Lancet* 2012;379(9830):1984-96.
4. Wang W, Stewarda CE, Desmonda PM. Diffusion tensor imaging in glioblastoma multiforme and brain metastases: the role of p, q, L, and fractional anisotropy. *Am J Neuroradiol* 2009;30:203-8.
5. Yen PS, Teo BT, Chiu CH, Chen SC, Chiu TL, Su CF. White matter tract involvement in brain tumors: a diffusion tensor imaging analysis. *Surg Neurol* 2009;72:464–9.
6. Smith EA, Carlos RC, Junck LR, Tsien CI, Elias A, Sundgren PC. Developing a clinical decision model: MR spectroscopy to differentiate between recurrent tumor and radiation change in patients with new contrast-enhancing lesions. *Am J Roentgenol* 2009;192(2):45-52.
7. Goebell E, Fiehler J, Ding XQ, Paustenbach S, Nietz S, Heese O, Kucinski T, Hagel C, Westphal M, Zeumer H. Disarrangement of fiber tracts and decline of neuronal density correlate in glioma patients – a combined diffusion tensor imaging and ¹H-MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1426-31.
8. Yamasaki F, Sugiyama K, Ohtaki M, Takeshima Y, Abe N, Akiyama Y, Takaba J, Amatya VJ, Saito T, Kajiwarara Y, Hanaya R, Kurisu K. Glioblastoma treated with postoperative radio-chemotherapy: prognostic

- value of apparent diffusion coefficient at MR imaging. *Eur J Radiol* 2010;73(3):532-7.
9. Yamasaki F, Kurisu K, Kajiwaru Y, Watanabe Y, Takayasu T, Akiyama Y, Saito T, Hanaya R, Suqiyama K. Magnetic resonance spectroscopic detection of lactate is predictive of a poor prognosis in patients with diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro Oncol* 2011;13(7):791-801.
 10. Golby AJ, Kindlmann G, Norton I, Yarmarkovich A, Pieper S, Kikinis R. Interactive diffusion tensor tractography visualization for neurosurgical planning. *Neurosurgery* 2011;68(2):496-505.
 11. Marcus CD, Marcus VL, Cucu C, Bouché O, Lucas L, Hoeffel C. Imaging techniques to evaluate the response to treatment in oncology: current standards and perspectives. *Crit Rev Oncol Hemat* 2009;72:217–38.
 12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97–109.
 13. Catani M, Schotten MT. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 2008;44:1105-32.
 14. Repeatability. *Behavioral Ecology* Fall 2001 [cited 2012 Sept 14]. Available from: URL: www.csun.edu/~dgray/BE528/Repeatability.doc
 15. Measey GJ, Silva JB, Di-Bernardo M. Testing for repeatability in measurements of length and mass in *Chthonerpeton indistinctum* (Amphibia: Gymnophiona), including a novel method of calculating total length of live caecilians. *Herpetol Rev* 2003;34:35–9.