



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Ilze Apine

ORCID 0000-0001-9425-7568

Magnētiskās rezonanses enterogrāfija Krona slimības
diagnostikā, izmantojot difūzijas uzsvērto attēlu ar ķermeņa fona
signāla nomākšanu (DWIBS) sekvenci

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (Ph.D.)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – radioloģija

Rīga, 2020

Promocijas darbs izstrādāts VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” Diagnostiskās radioloģijas dienestā.

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. habil. profesore **Gaida Krūmiņa**,

Rīgas Stradiņa universitātes Radioloģijas katedra

Zinātniskais konsultants:

Dr. med. profesors **Juris Pokrotnieks**,

Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējīgo slimību katedra

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. asociētā profesore, vadošā pētniece **Maija Radziņa**, Rīgas Stradiņa universitāte

Dr. med. asociētais profesors **Aldis Puķītis**, Latvijas universitāte

Dr. med. **Karls Gunnars Olofs Ostrēms** (*Karl Gunnar Olof Åström*), Upsalas universitāte (Zviedrija)

Promocijas darbs tiks aizstāvēts Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē attālināti, Zoom tiešsaistes platformā, 2020. gada 30. decembrī plkst. 13.00.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore. **Ilze Konrāde**

DOI:

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi	5
Ievads.....	7
Darba zinātniskā aktualitāte	7
Pētījuma hipotēze.....	13
Darba mērķis.....	13
Darba uzdevumi.....	14
Pētījuma zinātniskā novitāte	14
1. Materiāls un metodes.....	15
1.1. Pirmais pētījums. Iepriekšējas pacienta zarnu trakta sagatavošanas ar perorālu hiperosmolāru KV ietekme uz tievo un resno zarnu sieniņu <i>ADC-DWI_{SPiR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> vērtībām.....	17
1.1.1. Pacientu populācija	17
1.1.2. Pacientu izmeklēšana	18
1.1.3. MR attēlu analīze – pirmā izlase	19
1.1.4. MR attēlu analīze – otrā izlase	19
1.1.5. Statistiskā analīze	22
1.2. Otrais pētījums. <i>ADC-DWI_{SPiR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> vērtību izpēte pacientiem ar aktīvas KS MR pazīmēm, tās izmantojot uz <i>ADC</i> balstītā KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indeksa – Klērmonas indeksa – aprēķināšanai	23
1.2.1. Pacientu populācija	23
1.2.3. Statistiskā analīze	24
1.2.2. MR attēlu analīze	24
1.3. Trešais pētījums. KS aktivitātes noteikšanai izmantoto magnētiskās rezonanses mērījumu atkārtojamības izvērtējums.....	25
1.3.1. Pacientu populācija	25
1.3.2. MR attēlu analīze	26

1.3.3. Statistiskā analīze.....	27
2. Rezultāti	28
2.1. Pirmais pētījums. Iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas ar perorālu hiperosmolāru KV ietekme uz tievo un resno zarnu sienīņu <i>ADC-DWI_{SPIR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> vērtībām.....	28
2.1.1. Pirmā izlase: <i>ADC-DWI_{SPIR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> mērījumu salīdzinājums iepriekš nesagatavotu un sagatavotu tievo zarnu sienīnās	28
2.1.2. Otrā izlase: <i>ADC-DWI_{SPIR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> mērījumu salīdzinājums iepriekš nesagatavotu un sagatavotu resno zarnu sienīnās....	30
2.2. Otrais pētījums. <i>ADC-DWI_{SPIR}</i> un <i>ADC-DWIBS</i> vērtību izpēte pacientiem ar aktīvas KS MR pazīmēm, tās izmantojot uz <i>ADC</i> balstītā KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indeksa – Klērmonas indeksa – aprēķināšanai	33
2.3. Trešais pētījums. KS aktivitātes noteikšanai izmantoto magnētiskās rezonanses mērījumu atkārtojamības izvērtējums	42
3. Diskusija.....	44
3.1. <i>DWIBS</i> sekvenču izmantošana KS primārajā diagnostikā (1. pētījums).....	44
3.2. <i>DWIBS</i> sekvenču izmantošana KS aktivitātes izvērtēšanai (2. un 3. pētījums).....	49
Secinājumi.....	59
Praktiskās rekomendācijas	60
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	61
Zinātniskie raksti citējamās un recenzējamās izdevumos	61
Citas publikācijas.....	61
Tēzes un ziņojumi starptautiskās konferencēs.....	61
Tēzes un ziņojumi vietēja mēroga konferencēs Latvijā.....	63
Izmantotā literatūra	65
Pateicības.....	71

Darbā lietotie saīsinājumi

ADC (Apparent diffusion coefficient) – šķietamais difūzijas koeficients

ADC-DWIBS – šķietamais difūzijas koeficients, kas balstīts uz *DWIBS* sekvenses attēliem

ADC-DWI_{SPIR} – uz difūzijas uzsvērtajiem attēliem ar selektīvo *SPIR* tauku signāla nomākšanas tehniku balstīts šķietamais difūzijas koeficients

CI (Confidence interval) – ticamības intervāls

DWI (Diffusion-weighted imaging) – difūzijas uzsvērto attēlu sekvence

DWIBS (Diffusion-weighted imaging with background body signal suppression) – difūzijas uzsvērto attēlu ar fona ķermeņa signāla nomākšanu sekvence

DWI-MaRIA – uz difūzijas uzsvērto attēlu *ADC* vērtībām balstīts Krona slimības magnētiskās rezonanses aktivitātes indekss jeb Klērmonas indekss

DWI_{SPIR} – difūzijas uzsvērtie attēli ar selektīvo *SPIR* tauku signāla nomākšanas tehniku

ECCO (European Chron's and Colitis Organization) – Eiropas Krona slimības un kolīta organizācija

ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiologists) – Eiropas Gastrointestinālo un abdominālo radiologu biedrība

Gd – gadolīnijs

i/v – intravenozs

IZS – iekaisīgās zarnu slimības

KS – Krona slimība

KV – kontrastviela

MaRIA (Magnetic resonance index of activity) – Kroma slimības magnētiskās rezonanses aktivitātes indekss

MR – magnētiskā rezonanse

MRE – magnētiskās rezonanses enterogrāfija

RCE (Relative contrast enhancement) – relatīvā kontrastvielas uzkrāšanās

ROI (Region of interest) – izpētes rajons

SD (Standard deviation) – standartnovirze

SD-postGd – standartnovirze T1 uzsvērtajos attēlos pēc gadolīnija kontrastvielas ievades

SD-preGd – standartnovirze T1 uzsvērtajos attēlos pirms gadolīnija kontrastvielas ievades

SI – signāla intensitāte

SNR (Signal-to-noise ratio) – signāla – trokšņa attiecība

SPIR (Spectral pre-saturation with inversion recovery) – spektrāla presaturācija ar inversijas atjaunošanos

STIR (Short T1 inversion recovery) – inversijas atjaunošanās ar īsu T1 laiku

WSI (Wall signal intensity) – zarnas sienas signāla intensitāte

WSI-postGd – zarnas sienas signāla intensitāte pēc gadolīnija kontrastvielas ievades

WSI-preGd – zarnas sienas signāla intensitāte pirms gadolīnija kontrastvielas ievades

IEVADS

Darba zinātniskā aktualitāte

Krona slimība (KS) ir hroniska idiopātiska iekaisīga zarnu slimība, kas var skart jebkuru gremošanas trakta daļu. Tai ir raksturīgi neprognozējami saasināšanās un remisijas periodi (*Gajendran et al.*, 2018). Pasaulē kopumā gan bērnu, gan pieaugušo pacientu grupā pēdējo 50 gadu laikā saslimstība ar KS ir izteikti palielinājusies (*Barnes and Kappelman.*, 2018; *Molodecky et al.*, 2012). Lai gan mirstība no KS ir salīdzinoši zema, tomēr vairākas KS izpausmes, piemēram, hronisks iekaisums, fistulu, striktūru un abscesu veidošanās, pasliktina pacientu dzīves kvalitāti. KS progresijas rezultātā līdz pat 80 % gadījumu ir nepieciešama iekaisīgi izmainītā zarnas posma ķirurģiska rezekcija, savukārt vairāk nekā 10% gadījumu – stomas izveide (*Cosnes et al.*, 2011). KS progresiju var kavēt tikai aktīva ārstnieciska pieeja, kuras pamatā ir gan savlaicīga patoloģijas primārā diagnostika, gan dinamiskā novērošana. Mūsdienās joprojām nav vienota „zelta standarta” iekaisīgo zarnu slimību (IZS) diagnostikā, un KS diagnosticē, kombinējot endoskopisko, histoloģisko, radioloģisko un/vai bioķīmisko izmeklējumu datus (*Panes et al.*, 2013; *Tontini et al.*, 2015).

KS diagnostikā izvēles metode ir videokolonoskopija ar audu materiāla morfoloģisko analīzi, tomēr tās pirmreizējā diagnostika un dinamiskā novērošana var būt sarežģīta, jo minētā metode dod iespēju vizualizēt tikai ierobežotu tievo zarnu daļu un izvērtēt tikai gļotādu. Ar video kapsulas endoskopijas palīdzību gļotādu neobstruktīvas KS gadījumā var izvērtēt visā tievo zarnu garumā (*Wang et al.*, 2013), taču šī metode nedod iespēju iegūt audu paraugus morfoloģiskai analīzei. Paļaujoties tikai uz endoskopiskās vizualizācijas metodēm, iespējama pilna apjoma izmaiņu nepilnīga diagnostika, jo īpaši tādēļ, ka zarnu gļotādai piemīt izteiktas reģenerācijas spējas (*Okamoto*, 2011; *Shimizu et al.*, 2019), un iekaisīgi vai fibrotiski izmainītu zemgļotādu, kā

arī dziļāk lokalizētos audus var klāt vizuāli neizmainīta gļotāda (*Gajendran et al.*, 2018; *Magro et al.*, 2013; *Martin et al.*, 2012; *Sankey et al.*, 1993; *Surawicz et al.*, 1994), tādējādi endoskopiskās izmeklēšanas metodes ne vienmēr sniedz objektīvu priekšstatu par iekaisuma dziļumu un apjomu. Tomēr precīza KS izmaiņu izvērtēšana ir ļoti būtiska, jo pirmreizējas KS gadījumā ir svarīgi savlaicīgi iesākt atbilstošu ārstēšanu, savukārt jau diagnosticētas slimības gadījumā – objektīvi spriest par lietotās ārstēšanas efektivitāti un pareizi izvēlēties medikamentus. Šim nolūkam ir nepieciešama vizuālās diagnostikas metode, ar kuras palīdzību vienlīdz labi iespējams izvērtēt gan zarnu sienas reljefu, gan transmūrālās izmaiņas.

Augstās izšķirtspējas un izcilā mīksto audu kontrasta dēļ magnētiskā rezonanse (MR) ir optimālākā un perspektīvākā metode zarnu sienas patoloģiju izvērtēšanai, nepakļaujot pacientu potenciāli kancerogēnā jonizējošā starojuma ietekmei (*Martin et al.*, 2012; *Masselli and Gualdi*, 2012; *Smith et al.*, 2012). 2019. gadā Eiropas Krona slimības un kolīta organizācija (*ECCO – European Chron's and Colitis Organization*) un Eiropas Gastrointestinālo un abdominālo radiologu biedrība (*ESGAR – European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiologists*) izdotajās vadlīnijās pirmo reizi šķēsgriezuma attēldiagnostikas metodes, tostarp arī magnētiskās rezonanses enterogrāfija (MRE), KS aktivitātes novērtēšanā ir atzītas par alternatīvu endoskopijai (*Maaser et al.*, 2019). Atbilstoši *ECCO-ESGAR* vadlīnijām par attēldiagnostikas metodēm KS izvērtēšanai zarnu MR izmeklēšanā obligāta ir T1 dinamiskā sērija ar intravenozu (i/v) gadolīniju (Gd) saturošas kontrastvielas (KV) ievadi (*Panes et al.*, 2013), kas ir līdz šim vienīgā validētā MR KS aktivitātes indeksa *MaRIA* (*Magnetic resonance index of activity*) pamatā. Tomēr Gd saturošas KV vairākkārtēja ievade ir saistīta ar nopietnas komplikācijas iespējamību – sistēmiskās nefrogēnās fibrozes attīstību (*Schlaudecker and Bernheisel*, 2009), kā arī ar Gd depoziņu veidošanos smadzeņu bazālajos ganglijos un ķermeņa

mīkstajos audos (*Daram and Daram, 2005; Gibby and Gibby, 2004; Gulani et al., 2017; Koreishi et al, 2009; Quattrocchi and van der Molen, 2017*). Tādējādi svarīgi izstrādāt un attīstīt tādas klīniskās abdominālās radioloģijas risinājumus, kas MR izmeklējumos ļautu atteikties no Gd saturoša KV intravenoza lietojuma.

Attīstoties MR tehnoloģijām, pēdējā desmitgadē neaizstājama MRE protokola daļa ir difūzijas uzsvērto attēlu (*DWI – Diffusion weighted imaging*) sekvences (*Choi et al, 2016; Dohan et al., 2016*). *DWI* sekvencē audu kontrasts balstās uz ūdens molekulu kustības atšķirībām dažādos audos (*Chilla et al., 2015*). *DWI* attēlos īpaši izceļas normāli hipercelulāri audi. *DWI* sekvence sniedz informāciju par audiem, kuros ir difūzijas ierobežojums – iekaisīgām izmaiņām, tostarp abscesiem, kā arī benigniem un maligniem veidojumiem (*Luna, 2012*). *DWI* sekvence spēj identificēt patoloģiskas izmaiņas vēl pirms to parādīšanās konvencionālajos MR attēlos (*Baliyan et al., 2016*). Pētījumu dati liecina, ka ierobežota difūzija zarnu sienīnās korelē ar aktīvas slimības zonām histoloģiskajos preparātos (*Anupindi, Terreblanche, and Courtier, 2013*). *DWI* ir noderīga sekvence gan iekaisīgi izmainītu zarnu segmentu identifikācijai, gan arī iekaisuma aktivitātes izvērtēšanai un ārstēšanas efektivitātes noteikšanai (*Stanescu-Siegmund et al., 2017*), un *DWI* sekvences jutība iekaisīgo izmaiņu diferencēšanā pārspēj T1 dinamisko sēriju ar i/v Gd KV ievadi (*Neubauer et al., 2013; Oto et al., 2011; Sirin et al., 2015*).

Tādējādi var pieņemt, ka *DWI* sekvence KS diagnostikā ir informatīvāka par T1 pēckontrasta sēriju – tā reālāk atspoguļo faktiskos iekaisīgā procesa apmērus un tai ir potenciāls aizvietot i/v KV lietošanu ne tikai KS pirmreizējā diagnostikā, bet arī, izvērtējot iekaisuma aktivitāti jau zināmas KS gadījumā (*Buisson et al., 2013; Hordonneau et al., 2014*). *DWI* attēlos konstatēto difūzijas ierobežojumu var izvērtēt gan kvalitatīvi, gan kvantitatīvi, izmantojot t.s. šķietamo difūzijas koeficientu *ADC* (*Apparent difussion coefficient*), ko izsaka mm²/s. Ir pierādīts, ka iekaisušas zarnas sienīņu *ADC* vērtības ir par

$0,8\text{--}2,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zemākas nekā neizmainītas zarnas sienīņu *ADC* vērtības (Dohan *et al.*, 2016). Lai arī tradicionālo MRE protokolu klāstam pievienota *DWI* sekvence paaugstina metodes kopējo jutību un specifiskumu (Kim *et al.*, 2015), *DWI* sekvenču specifiskums, to lietojot atsevišķi, ir zems – 39–61% (Choi *et al.*, 2016; Qi *et al.*, 2015), un līdz šim brīdim vienota MRE algoritma pacientiem ar aizdomām par KS, iekļaujot arī *DWI* uzsvērtos attēlus, nav.

DWI attēlu iegūšana ir komplicēta un balstās uz sarežģītiem fizikāliem procesiem, kuru rezultātā rodas dažādi attēlu kropļojumi (Drake-Pérez *et al.*, 2018; Sánchez-González, 2012). Lai no tiem izvairītos, *DWI* protokolos tiek iekļauta kāda no tauku signāla nomākšanas (*fat suppression*) tehnikām (Sánchez-González, Lafuente-Martinez 2012). Tās var nomākt tauku rezonējošo signālu gan selektīvā, gan neselektīvā veidā. Selektīvās tauku signāla nomākšanas tehnikas nomāc tikai tauku rezonējošo frekvenču spektru. Tādas ir, piemēram, *CHESS* (*Chemical shift selective fat suppression* – pret ķīmisko nobīdi selektīva tauku signāla nomākšana), *SPAIR* (*Spectral adiabatic inversion recovery* – spektrāla adiabatiska inversijas atjaunošanās) un *SPIR* (*Spectral pre-saturation with inversion recovery* – spektrāla presaturācija ar inversijas atjaunošanos) sekvenču (Del Grande *et al.*, 2014; Indrati, 2017). Selektīvo tauku signāla nomākšanas tehniku trūkums ir magnētiskā lauka nevienmērīguma izraisīti artefakti (Del Grande *et al.*, 2014; Moore *et al.*, 2014).

Viens no jaunākajiem un klīniski nozīmīgākajiem *DWI* sekvenču atvasinājumiem ir difūzijas uzsvērtā attēlveidošana ar ķermeņa fona signāla nomākšanu *DWIBS* (*Diffusion-weighted imaging with background body signal suppression*). To 2004. gadā izstrādāja Tokai Universitātes Medicīnas skolas pētniecības grupa Taro Takaharas vadībā onkoloģisko pacientu izmeklēšanai un visa ķermeņa attēlu iegūšanai, lai identificētu audzēju recidīvus un metastāzes (Takahara *et al.*, 2004). Šobrīd to plaši izmanto arī iekaisīgu izmaiņu, abscesu, intravaskulāru trombu diagnostikā, kā arī perifēro nervu vizualizācijā (Kwee *et al.*, 2009). *DWIBS* sekvenču komponents ir tauku rezonējošo frekvenču

spektram neselektīva tauku nomākšanas tehnika *STIR* (*Short T1 inversion recovery* – inversijas atjaunošanās ar īsu *T1* laiku). Tās pamatā ir atšķirības starp tauku un ūdens protonu *T1* relaksācijas laikiem – skenējot tiek nomākts signāls no audiem ar īsu *T1* laiku, kāds ir taukaudiem (Horger, 2007). *DWIBS* sekvenca ir paredzēta skenēšanai, pacientam brīvi elpojot, savukārt, lai kompensētu kustības, tā nodrošina vairāku skenēšanas slāņu vienlaikus ierosināšanu un signālu nolasīšanu ilgstošā laika periodā (Takahara et al., 2004). *DWI* ar pret tauku signālu neselektīvo *STIR* tehniku nodrošina noturīgu un homogēnu tauku signāla nomākšanu lielos ķermeņa apgabalos (Moore et al., 2014; Takahara et al., 2004), tostarp lokalizācijās, kas atrodas ķermeņa perifērijā (Del Grande et al., 2014), nodrošinot augstāku kontrasta un trokšņa attiecību (Kwee et al., 2009). *STIR* tehnikas neselektivitāte var būt trūkums gadījumos, kad audi satur citas substances ar īsu *T1* laiku, piemēram, methemoglobīnu, gļotas saturošu un viskozu substrātu, olbaltumvielas un melanīnu (Del Grande et al., 2014). Uz *STIR* balstītas tauku signāla nomākšanas trūkums ir arī samazināta signāla un trokšņa attiecība *SNR* (*Signal-to-noise ratio*) ar daļēju protonu signāla zaudēšanu inversijas laikā (Kwee, Takahara, Ochiai, et al., 2008), kas attēlos izraisa graudainību. Literatūrā ir dati arī par uz *DWI* ar *STIR* tauku signāla nomākšanu balstītu *ADC* vērtību analīzi. Pierādīts, ka *DWI* sekvenca ar *STIR* ir pārāka par *DWI* ar selektīvo tauku signāla nomākšanu krūts dziedzeru malignu un benignu tilpumprocesu diagnostikā (Stadlbauer et al., 2009). Ir ziņots arī, ka *DWIBS* sekvenču *ADC* vērtības ir mazjutīgas pret kustībām (Stone et al., 2012), kas varētu būt nozīmīgs faktors peristaltējošu zarnu izmeklēšanā.

Līdzīgi kā klasiskajos *DWI* uzsvērtajos attēlos ar selektīvajām tauku signāla nomākšanas tehnikām (turpmāk tekstā – klasiskās *DWI* sekvenču), arī *DWIBS* sekvenču ļoti precīzi iespējams diferencēt KS skartos zarnu posmus, turklāt, neskatoties uz graudainību attēlos, *DWIBS* uzsvērtajos attēlos precīzāk iespējams vizualizēt neliela izmēra struktūras, piemēram, limfmezglus. Zarnu sieniņu kontūras *DWIBS* uzsvērtajos attēlos ir asākas (1. attēls). Spriežot pēc

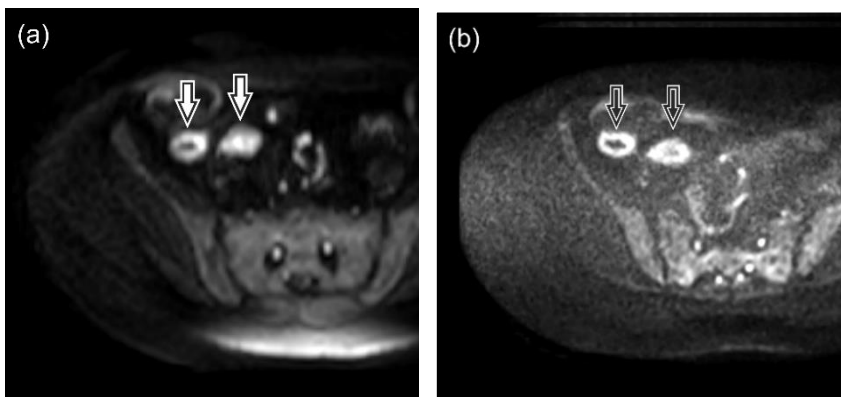
klasisko *DWI* sekvenču spējas ar augstu jutību diagnosticēt iekaisuma procesus zarnu sienīņās un ņemot vērā *DWIBS* sekvenču priekšrocības – paaugstināto kontrasta-trokšņa attiecību, šī sekvenču varētu būt perspektīva KS diagnostikā, taču līdz šim literatūrā nav datu par tās lietojumu un salīdzinājumu ar klasiskajām *DWI* sekvenču pacientiem ar KS.

Šobrīd teorētiski ir divi virzieni, kuros, uzlabojot *DWI* vizualizācijas iespējas, KS diagnostikas iespējas paplašinātos.

1. **KS primārā diagnostika.** MRE izmeklējuma veikšanai joprojām ir nepieciešama pacienta sagatavošana ar perorālu KV, kas ierobežo šīs metodes izmantojumu pacientiem, kuriem ir nepieciešama vispārējā anestēzija. Literatūrā ir dati par to, ka MR izmeklējums bez pacienta sagatavošanas zarnu sienīņu iekaisuma diagnostikā nevar aizvietot MRE izmeklējumu, tomēr līdz šim *DWI* iespējas veikt MR izmeklējumu bez pacienta sagatavošanas pilnībā nav izpētītas, jo līdz šim publicētie dati ir balstīti tikai uz vizuālu *DWI* uzsvērto attēlu izvērtējumu, neveicot kvantitatīvus mērījumus.

2. **KS aktivitātes izvērtēšana.** Atsakoties no pēckontrasta MR sērijām, kas nepieciešamas KS aktivitātes izvērtēšanai, izmantojot uz relatīvo KV uzkrāšanos (*RCE – Relative contrast enhancement*) balstīto KS aktivitātes indeksu *MaRIA* (*Dohan et al.*, 2016; *Ordás et al.*, 2019), kļūst aktuāla Klērmonas indeksa jeb *DWI-MaRIA* (uz difūzijas uzsvērto attēlu *ADC* vērtībām balstīts KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indekss) lietošana.

Līdz šim nav publikāciju par noteiktu MR *DWI* sekvenču izvēli KS diagnostikā, tomēr, ņemot vērā *DWIBS* priekšrocības, šai sekvenču varētu būt lielāks potenciāls raksturot zarnu sienīņu iekaisuma situācijās, kad *DWI* zemā specifiskuma dēļ precīza diagnostika nav bijusi iespējama, kā arī nodrošināt iespēju precīzāk atspoguļot iekaisīgā procesa aktivitāti.



1. attēls. Klasiskā *DWI* sekvenču ar selektīvo *SPIR* tauku signāla nomācšanas tehniku (a) un *DWIBS* (b) tiešie attēli ar b vērtību 800s/mm^2 56 gadus vecai pacientei ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā

Iekaisuma skarto zarnu segmentu sienā ir augsta signāla intensitāte, kas liecina par difūzijas ierobežojumu šajā lokalizācijā. Neskatoties uz samazināto *SNR*, kuras rezultātā attēli ir graudaini, salīdzinot ar klasisko *DWI* sekvenču (baltās bultiņas), iekaisīgi izmainītās zarnas sienas attēls *DWIBS* sekvenču ir skaidrāks (melnā bultiņa). Attēli no autores arhīva.

Pētījuma hipotēze

DWIBS sekvenču ir priekšrocības, un tā ir pārāka zarnu sienas iekaisuma diagnostikā, salīdzinot ar klasiskajām *DWI* sekvenču ar selektīvo tauku signāla nomācšanu.

Darba mērķis

Noskaidrot, vai *DWIBS* sekvenču ir priekšrocības KS primārajā diagnostikā bez iepriekšējas pacienta zarnu trakta sagatavošanas un KS aktivitātes izvērtēšanā.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt neizmainītu tievo un resno zarnu sienīņu *DWI* ar selektīvu tauku signāla nomākšanu un *DWIBS ADC* vērtības pirms un pēc iepriekšējas pacienta zarnu trakta sagatavošanas MRE izmeklējumam pacientiem bez norādījumiem par KS un izvērtēt, vai *DWIBS* sekvencai, salīdzinājumā ar *DWI* ar selektīvu tauku signāla nomākšanu, ir priekšrocības, izmeklējot pacientus bez iepriekšējas zarnu trakta sagatavošanas ar osmotiski aktīvu perorālu KV.

2. Novērtēt uz klasiskās *DWI* sekvences un uz *DWIBS* sekvences balstīto Klērmonas indeksu korelācijas ar *MaRIA*, klasiskās *DWI* un *DWIBS* sekvenču *ADC* vērtību korelāciju ar *MaRIA*, kā arī klasiskās *DWI* un *DWIBS* sekvences *ADC* vērtību savstarpējo korelāciju pacientiem ar *ileum* terminālajā cilpā lokalizētas aktīvas KS radioloģiskām pazīmēm. Balstoties uz šo korelāciju savstarpējām attiecībām, novērtēt *DWIBS* sekvences piemērotību KS aktivitātes izvērtēšanai Klērmonas indeksa sastāvā, salīdzinājumā ar klasisko *DWI* sekveni.

3. Izpētīt klasiskās *DWI* un *DWIBS ADC* mērījumu atkārtojamību pacientiem ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā.

Pētījuma zinātniskā novitāte

Šis ir pirmais pētniecības darbs, kurā fokusēti pētīta *DWIBS* jeb *DWI* sekvence ar neselektīvo *STIR* tauku nomākšanas tehniku KS diagnostikā un aktivitātes izvērtēšanā, kā arī pirmais pētniecības darbs, kurā tiek kvantitatīvi izvērtēta zarnu trakta sagatavošanas ietekme uz to sienīņu *ADC* vērtību *DWI* uzsvērtajos attēlos.

1. Materiāls un metodes

Izstrādājot promocijas darbu, tika veikts prospektīvs šķērsriezuma pētījums, kas sastāv no trim daļām:

1) iepriekšējās pacienta zarnu trakta sagatavošanas ar perorālu hiperosmolāru KV ietekmes uz tievo un resno zarnu sienīņu klasiskās *DWI* un *DWIBS ADC* vērtībām izpēte;

2) klasiskās *DWI* un *DWIBS ADC* vērtību izpēte pacientiem ar aktīvas KS MR pazīmēm un šo vērtību lietojuma Klērmonas indeksa aprēķināšanai izpēte;

3) uz Gd kontrastējuma intensitāti balstītā KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indeksa *MaRIA*, kā arī uz klasiskās *DWI* un *DWIBS ADC* vērtībām balstīto Klērmonas indeksu komponentu mērījumu atkārtojamības izvērtēšana.

Promocijas darbs veikts valsts terciārās aprūpes iestādes VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” MR kabinetā laika posmā no 2016. gada marta līdz 2019. gada aprīlim. Promocijas darbā apkopoti dati par: 1) zarnu sienīņas iekaisumu simulējošu viltus pozitīvu zarnu sienīņu hiperintensitāti *DWI* uzsvērtajos attēlos ar augstāko b vērtību, bet bez citiem radioloģiskiem norādījumiem par IZS, kā arī bez klīniskām vai laboratoriskām IZS pazīmēm pacientiem ar dispeptiskām sūdzībām; 2) pacientiem ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā. Pētījumā iekļautie pacienti tika skenēti ar 1,5T MR iekārtu *Philips Ingenia* (*Philips Medical Systems*, Besta, Nīderlande), izmantojot 16 kanālu ķermeņa spoli. Visi pacienti vismaz sešas stundas pirms MRE izmeklējuma bija tukšā dūšā un pirms skenēšanas tika sagatavoti ar 1,25 – 1,5 l 2,5% mannīta šķīdumu perorāli. Pacienti tika skenēti stāvoklī guļus uz vēdera, MRE protokolā iekļaujot klasisku *DWI* sekvenci ar selektīvu tauku signāla nomāšanas tehniku *SPIR* (*DWI_{SPIR}*) un *DWIBS*. Kustību artefaktu novēršanai *DWI_{SPIR}* un *DWIBS* attēlos zarnu peristaltika tika nomākta ar butilskopolamīnu (*Buscopan*, *Sanofi*), to ievadot i/v kopā ar 20 ml 0,9% fizioloģiskā šķīduma.

Pacientiem, kuriem bija nepieciešama i/v KV ievade, butilskopolamīna injekcija tika veikta arī pirms T1 dinamiskās pēckontrasta sērijas. Attēlu novērtēšana, kā arī uz DWI_{SPIR} un $DWIBS$ sekvenču attēliem balstītie ADC mērījumi (attiecīgi, $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$) tika veikti, izmantojot attēlu pēcapstrādes serveri *Philips Intellispace Portal 5.0* (*Philips Medical Systems*, Besta, Nīderlande). Zarnu sienīņu signāla intensitātes mērījumi *WSI* (*Wall Signal Intensity*) T1 uzsvērtajos attēlos pēc i/v KV ievades un attēla trokšņa mērījumi tika veikti, izmantojot darbstaciju *Clear Canvas DICOM Viewer*, v.13,2 (*Synaptive Medical*, Toronto, Kanāda, 2019). Visu attēlu analīzi un mērījumus veica viens radiologs ar pieredzi vēdera dobuma MR izmeklēšanā kopš 2000. gada.

Pacientiem ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā katrā iekaisīgi izmainītajā segmentā *MaRIA* aprēķināja pēc šādas formulas:

$$MaRIA = 1,5 \times \text{sieniņas biezums (mm)} + 0,02 \times RCE + 5 \times \text{tūska} + 10 \times \text{čūlas}$$

(vērtējot čūlu un tūskas klātbūtni vai neesamību ar attiecīgi 1 vai 0).

RCE aprēķināja pēc šādas formulas:

$$RCE = (WSI\text{-}postGd - WSI\text{-}preGd) / (WSI\text{-}preGd) \times 100 \times (SD\text{-}preGd / SD\text{-}postGd),$$

kur *SD-preGd* (standartnovirze T1 uzsvērtajos attēlos pirms gadolīnija KV ievades) un *SD-postGd* (standartnovirze T1 uzsvērtajos attēlos pēc gadolīnija KV ievades) atbilst sešām SI standartnovirzes (SD) vidējām vērtībām, ko attēlos mēra ārpus ķermeņa robežām pirms un pēc Gd KV ievades (*Rimola et al.*, 2009).

Klērmonas indeksu jeb *DWI-MaRIA* gan *DWI_{SPIR}*, gan *DWIBS* sekvencēm aprēķināja pēc šādas formulas (Buisson *et al.*, 2013; Hordonneau *et al.*, 2014):

$$DWI-MaRIA = 1,646 \times \text{sieniņas biezums} - 1,321 \times ADC + 5,613 \times \text{tūska} + 8,306 \times \text{čūlas} + 5,039.$$

Tūska bija viens no iekļaušanas kritērijiem, kas atspoguļo iekaisumu, tāpēc tā bija sastopama visos pētījuma kritērijiem atbilstošajos zarnu segmentos, un tās vērtējums vienmēr bija 1.

Pētījums tika veikts atbilstoši Helsinku deklarācijai un apstiprināts ar 2015. gada 10. septembra Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas sēdē izsniegto atzinumu par atbilstību bioētikas normām (Nr. 6/10.09.2015.). Visi pētījumā iekļautie pacienti vai to likumiskie pārstāvji (bērnu vecāki) parakstīja rakstisku informētās piekrišanas veidlapu par dalību pētījumā.

1.1. Pirmais pētījums. Iepriekšējas pacienta zarnu trakta sagatavošanas ar perorālu hiperosmolāru KV ietekme uz tievo un resno zarnu sieniņu *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* vērtībām

Pētījums aprakstīts publikācijā: Apine I., Baduna M., Pitura R., Pokrotnieks J., Krumina G. 2019. “*The Influence of Bowel Preparation on ADC Measurements: Comparison between Conventional DWI and DWIBS Sequences*”, *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 55 (7): pp. 1–13.

1.1.1. Pacientu populācija

Pirmajā prospektīvajā pētījumā, kas ilga no 2016. gada aprīļa līdz 2018. gada martam, tika iekļauti 106 pacienti pieaugušo vecuma grupā (18–76 g. v.) ar dispeptiskām sūdzībām, bet bez klīniskām, laboratoriskām un radioloģiskām IZS pazīmēm, kuriem tika veikts MRE izmeklējums. Iekļaušanas kritēriji – iekaisīgām zarnu slimībām tipisko klīnisko simptomu (asiņaina un/vai

gļotaina caureja, stipras un/vai krampjveida sāpes vēderā, simptomu no taisnās zarnas (Mazza M, Cilluffo MG, 2016; Tontini et al., 2015), kā arī IZS radioloģisko un laboratorisko pazīmju neesamība. Izslēgšanas kritēriji – vecums, jaunāks par 18 gadiem, kalprotektīna līmenis fecēs $> 200 \mu\text{g/g}$, akūta zarnu infekcija, pierādīta vai iepriekš diagnosticēta IZS, endoskopiski pierādīta enteropātija (piemēram, celiakija, kolagenozais kolīts u.c.), IZS radioloģiskās pazīmes, zarnu tilpuma process un sistēmiskas slimības, piemēram, cistiskā fibroze.

1.1.2. Pacientu izmeklēšana

Pirmā ar pētījumu saistībā MR skenēšana tika veikta pirms pacienta iepriekšējas zarnu trakta sagatavošanas ar hiperosmolāru perorālu KV, otrā skenēšana – pēc zarnu trakta sagatavošanas, ar pildītām zarnu cilpām. Uzņemto DWI_{SPIR} un $DWIBS$ sēriju attēlos zarnu sienīnās tika mērītas ADC vērtības. Pacienti tika iedalīti divās izlasēs: 1) pacienti, kuriem tika veikts $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ mērījumi tievo zarnu sienīnās pirms un pēc iepriekšējas pacienta zarnu trakta sagatavošanas; 2) pacienti, kuriem tika veikti $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību mērījumi resnās zarnas sienīnās pirms un pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas. ADC mērījumi tika veikti tikai zarnu segmentos, kuros novēroja viltus pozitīvu atradi – augstu SI DWI_{SPIR} un $DWIBS$ tiešajos attēlos pie b vērtības 800 s/mm^2 , kas simulē zarnu sienīņas iekaisumu. Lai salīdzinātu ADC vērtības pirms un pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas, turpmākajā datu analīzē tika iekļauti tikai pacienti, kuriem mērījumi tika veikti gan pirms, gan pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas ar perorālo hiperosmolāro KV. Lai salīdzinātu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības, turpmākajā analīzē tika iekļauti tikai pacienti ar ADC mērījumiem, kas veikti gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvencēs. Abās izlasēs dati

tika sagrupēti un savstarpēji salīdzināti atbilstoši iepriekšējās pacientu zarnu trakta zarnu sagatavošanas statusam (nesagatavotas un sagatavotas zarnu cilpas).

Pacientu skenēšanai tika izmantoti kompānijas “*Philips*” standarta vēdera dobuma MR protokolu krātuves *DWI_{SPiR}* un *DWIBS* sekvenču protokoli. Lai varētu veikt *ADC* vērtību mērījumus *DWIBS* attēlos, standarta *DWIBS* sekvenču protokols tika koriģēts, aizvietojot ražotāja protokola noklusējuma *b* vērtību 1000 s/mm^2 ar trim *b* vērtībām 0 s/mm^2 , 600 s/mm^2 un 800 s/mm^2 , kas ir identiskas *b* vērtībām *DWI_{SPiR}* protokolā.

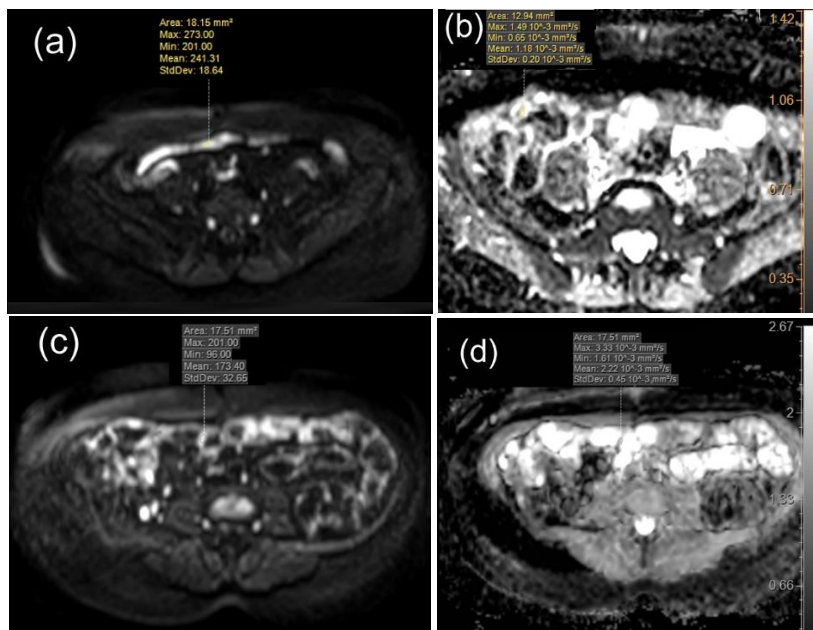
1.1.3. MR attēlu analīze – pirmā izlase

Pirmajā izlasē tika iekļauti pacienti, kuriem gan pirms, gan pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas ar hiperosmolāru perorālu KV vismaz vienā tievo zarnu posmā *DWI_{SPiR}* un *DWIBS* attēlu sērijās tiešajos attēlos pie $b = 800 \text{ s/mm}^2$ zarnu sienīgas SI bija augsta. Šādi zarnu segmenti vismaz vienā lokalizācijā tika identificēti visiem 106 pacientiem. Pirms iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas uzņemtajās katra pacienta *DWI_{SPiR}* un *DWIBS* attēlu sērijās tika identificēts viens sakļauts *jejunum* segments ar augstu sienīgas SI attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$. Pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas katra pacienta *DWI_{SPiR}* un *DWIBS* sērijās attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ tika identificēts viens izplests *jejunum* segments. *ADC* vērtības gan pirms, gan pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas segmenta ietvaros tika mērītas trīs lokalizācijās, izmantojot $10\text{--}20 \text{ mm}^2$ izpētes rajonu *ROI* (*Region of interest*) (1.1. attēls).

1.1.4. MR attēlu analīze – otrā izlase

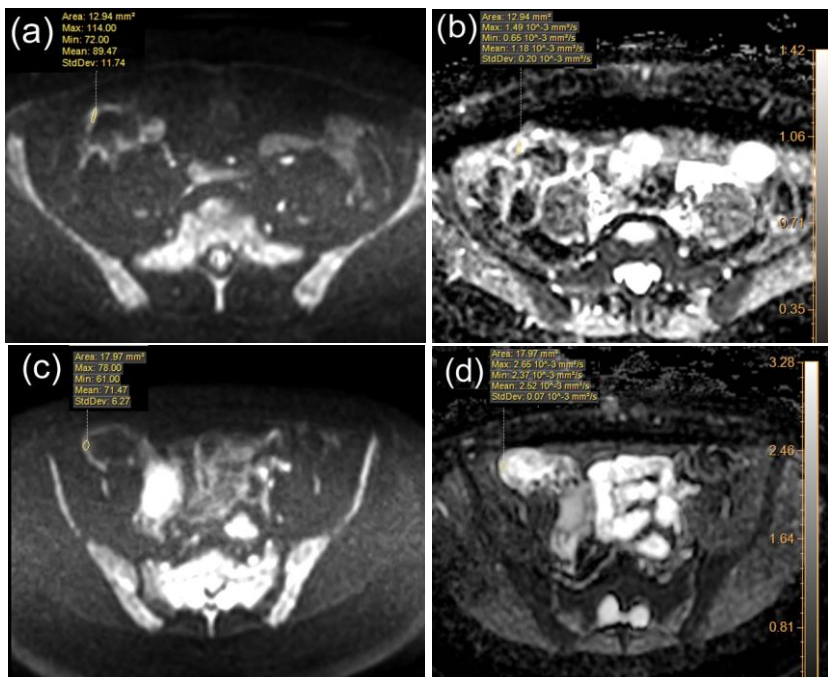
Otrajā izlasē tika iekļauti pacienti, kuriem gan pirms, gan pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas ar hiperosmolāru perorālu KV vismaz vienā resno zarnu posmā *DWI_{SPiR}* un *DWIBS* sērijās tiešajos attēlos pie $b = 800 \text{ s/mm}^2$

zarnu sienīgas SI bija augsta. Šādi zarnu segmenti vismaz vienā lokalizācijā tika identificētas 78 no 106 pacientiem. Pirms iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas uzņemtajās DWI_{SPIR} un $DWIBS$ attēlu sērijās katram pacientam tika identificēts viens *caecum* vai *colon ascendens* segments ar augstu sienīgas SI attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ un ar zarnu saturu (fēcēm) lūmenā. Pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas DWI_{SPIR} un $DWIBS$ attēlu sērijās katram pacientam tika identificēts viens ar mannīta substrātu pildīts *caecum* vai *colon ascendens* segments. Gan pirms, gan pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas ADC vērtības viena segmenta ietvaros tika mērītas trīs lokalizācijās, izmantojot $10\text{--}20 \text{ mm}^2 \text{ ROI}$ (2.2. attēls).



1.1. attēls. **ROI** izvēle **ADC** mērījumiem **DWI_{SPR}** tiešajos attēlos ar **b = 800 s/mm²** lokalizācijās, kurās tika konstatēta viltus pozitīva zarnas sienas hiperintensitāte – augsta SI sakļautai (a) un izplestai (c) *jejunum* cilpai.

ADC vērtības parādās **ADC** kartē (b – sakļautai, d – izplestai *jejunum* cilpai). MRE izmeklējums 53 gadus vecai pacientei ar dispeptiskām sūdzībām, bez morfoloģiski pierādītas KS. Attēli no autores arhīva.



1.2. attēls. **ROI izvēle ADC mērījumiem DWI_{SPIR} tiešajos attēlos ar $b = 800$ s/mm² lokalizācijās, kurās tika konstatēta viltus pozitīva zarnas sieniņas hiperintensitāte – augsta SI *colon ascendens* sieniņā pirms pacienta sagatavošanas ar perorālu KV, ar zarnu saturu lūmenā (a) un pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas, ar KV substrātu lūmenā (b).**

ADC vērtības parādās ADC kartē (b – nesagatavotai, d – sagatavotai *colon ascendens* sieniņai). Attēli no autores arhīva.

1.1.5. Statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot programmatūru *Stata/IC* (*StataCorp LLC*, Teksasa, ASV). Vidējās ADC vērtības tika salīdzinātas ar pāroto t-testu. Atšķirībām tika aprēķināti 99% ticamības intervāli (*CI*). Atšķirību statistiskā nozīmība starp vidējām vērtībām grupās tika noteikta, izmantojot vienvirziena *ANOVA* ar Bonferoni korekciju. Par statistiskās ticamības līmeni tika izvēlēta p vērtība $< 0,05$.

1.2. Otrais pētījums. $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību izpēte pacientiem ar aktīvas KS MR pazīmēm, tās izmantojot uz ADC balstītā KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indeksa – Klērmonas indeksa – aprēķināšanai

Pētījums aprakstīts publikācijā: Apine I., Pitura R., Franckevica I., Pokrotnieks J., Krumina G. 2020. “*Comparison between Diffusion-Weighted Sequences with Selective and Non-Selective Fat Suppression in the Evaluation of Crohn's Disease Activity: Are They Equally Useful?*”, *Diagnostics*, 10, 347, pp. 1–21.

1.2.1. Pacientu populācija

Prospektīvā pētījumā no 2016. gada aprīļa līdz 2019. gada aprīlim tika iekļauti 17 pacienti – pieci pieaugušie un 12 bērni, kuriem bija vai nu simptomātiska KS, vai arī MRE izmeklējums tika veikts jau pierādītas KS dinamiskajai novērošanai. Kalprotektīna līmenis fēcēs visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pārsniedza 1000 µg/g.

Iekļaušanas kritēriji bija: endoskopiski pierādīta aktīva, nestrikturējoša, nepenetrējoša KS *ileum* terminālajā cilpā ar sabiezētu zarnas sienīņu (biezums > 3 mm), MR konstatējamu zarnas sienīņas tūsku (*Rimola et al.*, 2009), kā arī ierobežotas difūzijas pazīmēm – augstu SI tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ kombinācijā ar zemu SI abās atbilstošajās ADC kartēs gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvencēs, kā arī aktīva KV krāšana dinamiskajās T1 sērijās pēc KV ievades (*Moy, Sauk, and Gee*, 2016). Izslēgšanas kritēriji bija: KS lokalizācijā, kas nav *ileum* terminālā cilpā, zarnas sienīņas biezums mazāks par 3 mm, dinamiskais neasums jebkurā no DWI un T1 pēckontrasta attēlu sērijām, kā arī aktīvu zarnu sienīņu iekaisuma pazīmju trūkums jebkurā no DWI un T1 pēckontrasta attēlu sērijām vienā un tajā pašā zarnas segmentā.

1.2.3. Statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot programmatūru *SPSS (IBM Corporation, Armonk, Ņujorka, ASV)*. Datu statistiskajai apstrādei tika aprēķinātas mediānās *ADC-DWI_{SPIR}*, *ADC-DWIBS*, *MaRIA*, uz *DWI_{SPIR}* un *DWIBS* balstīto Klērmonas indeksu vērtības ar *SD*. Mediānu aprēķinos tika noteikts 95% *CI*. Atšķirību statistiskā nozīmība starp grupām tika noteikta, izmantojot Vilkoksona rangu zīmju testu. Kvantitatīvo parametru korelācijai tika izmantots Spīrmena korelācijas koeficients. Par statistiskās ticamības līmeni pieņēma p vērtību $< 0,05$.

1.2.2. MR attēlu analīze

Mērījumu veikšana tika standartizēta. Visas KS skartās *ileum* terminālās cilpas daļas tika sadalītas aptuveni 3 cm garos segmentos (pieaugušiem pacientiem $n = 32$, bērniem $n = 46$). Katrā segmentā tika mērīts: 1) sienīņas biezums milimetros; 2) novērtēta čūlu esamība; 3) katrā no segmentiem gan *DWI_{SPIR}* sekvencē, gan *DWIBS* attēlos tika veikti seši *ADC* mērījumi lokalizācijās, kurās vizuāli bija vērojamas ierobežotas difūzijas pazīmes; 4) šajās pašās zarnu sienīņu lokalizācijās tika veikti seši *SI* mērījumi T1 attēlu sērijās pirms un pēc Gd KV ievades (attiecīgi *WSI-preGd* un *WSI-postGd*) lokalizācijās, kurās attēlos pēc KV ievades tika konstatēta visaugstākā *SI*; 5) gan pirms, gan pēc Gd KV ievades ārpus pacienta ķermeņa tika veikti seši standartnovirzes (*SD – standard deviation*) mērījumi (attiecīgi *SD-preGd* un *SD-postGd*), kas atspoguļo attēla troksni (*Rimola et al., 2009*). *ADC*, *WSI* un *SD* mērījumi tika veikti, izmantojot 4–9 mm² *ROI*. Katrā izmainītajā zarnu segmentā tika aprēķināta *MaRIA* un Klērmonas indeksa vērtība.

Visiem pacientiem, kuri tika izmeklēti pirms 2018. gada oktobra, i/v ievadītā Gd KV bija gadodiamīds (*Omniscan* 0,05 mmol/ml, *GE Healthcare*, deva 0,2 ml/kg jeb 0,1 mmol/kg). Diviem bērniem, kurus izmeklēja pēc 2018.

gada oktobra, tika lietots gadobutrols (*Gadovist* 1 mmol/ml, *Bayer*; deva 0,1 ml/kg vai 0,1 mmol/kg).

1.3. Trešais pētījums. KS aktivitātes noteikšanai izmantoto magnētiskās rezonanses mērījumu atkārtojamības izvērtējums

Pētījums aprakstīts publikācijā: Apine I., Pirksta I., Pitura R., Pokrotnieks J., Pukite I., Krumina G. 2020. “*Repeatability of magnetic resonance measurements used for estimating the Crohn’s disease activity*”, *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences. Section B*. Vol. 74, No 2 (725), pp. 75–82.

1.3.1. Pacientu populācija

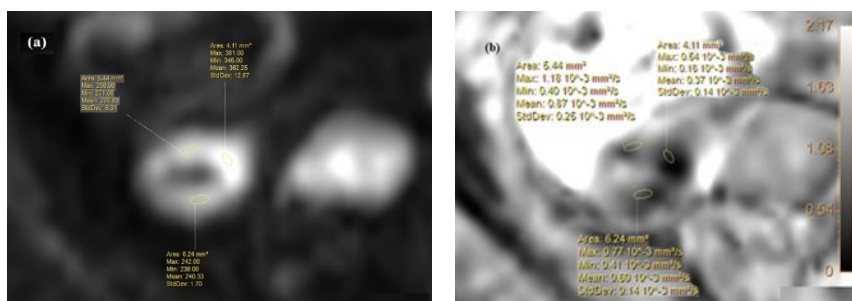
Prospektīvā pētījumā no 2016. gada aprīļa līdz 2019. gada aprīlim tika iekļauti 17 pacienti – pieci pieaugušie un 12 bērni, kuriem bija vai nu simptomātiska KS, vai arī MRE izmeklējums tika veikts jau pierādītas KS dinamiskajai novērošanai. Kalprotektīna līmenis fēcēs visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pārsniedza 1000 µg/g.

Iekļaušanas kritēriji bija: endoskopiski pierādīta aktīva, nestrikurējoša, nepenetrējoša KS *ileum* terminālajā cilpā ar sabiezētu zarnas sieniņu (biezums > 3 mm), MR konstatējamu zarnas sieniņas tūsku, kā arī ierobežotas difūzijas pazīmēm – augstu SI tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ kombinācijā ar zemu SI abās atbilstošajās ADC kartēs gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvencēs, kā arī aktīva KV krāšana dinamiskajās T1 sērijās pēc KV ievades. Izslēgšanas kritēriji bija: KS lokalizācijā, kas nav *ileum* terminālā cilpa, zarnas sieniņas biezums mazāks par 3 mm, dinamiskais neasums jebkurā no DWI un T1 pēckontrasta attēlu sērijām, kā arī aktīvu zarnu sieniņu iekaisuma pazīmju trūkums no jebkurā no DWI un T1 pēckontrasta attēlu sērijām vienā un tajā pašā zarnas segmentā.

1.3.2. MR attēlu analīze

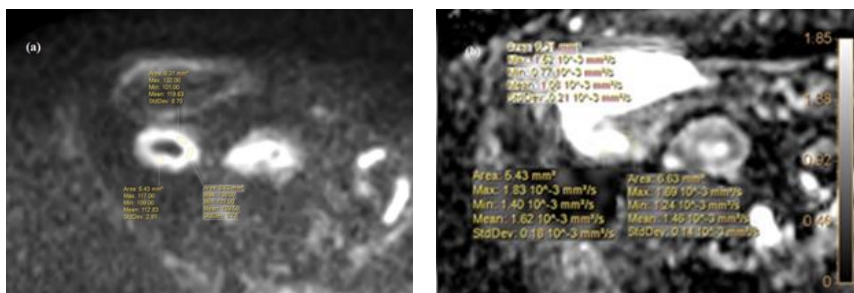
Mērījumu veikšana tika standartizēta. Visas KS skartās *ileum* terminālās cilpas daļas tika sadalītas aptuveni 3 cm garos segmentos (pieaugušiem pacientiem $n = 32$, bērniem $n = 46$). Katrā segmentā tika veikti šādi mērījumi: 1) viens biežuma mērījums milimetros visbiežākajā zarnas sieniņas vietā; 2) izvērtēta čūlu esamība vai neesamība (1 – jā, 0 – nē), 3) gan DWI_{SPIR} (1.3. attēls), gan $DWIBS$ sekvencēs (1.4. attēls) veikti trīs iekaisušo zarnu sieniņu ADC mērījumi; 4) precīzi tajās pašās vietās, kurās tika novērota augstākā SI gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvencēs, veikti trīs iekaisīgi izmainītās sieniņas WSI mērījumi pirms (WSI -preGd) un pēc (WSI -postGd) gadolīnija KV ievades; 5) trīs SD mērījumi, kas raksturo attēla troksni, tika veikti ārpus pacienta ķermeņa pirms (SD -preGd) un pēc (SD -postGd) KV ievades (Rimola *et al.*, 2009). ADC , WSI un SD mērījumi tika veikti, izmantojot 4–9 mm² ROI. Turpmāko aprēķinu veikšanai tika izmantotas trīs ADC , WSI un SD mērījumu vidējās vērtības.

Pēc diviem mēnešiem tas pats radiologs atbilstoši minētajam standartam atkārtoja identiskus mērījumus.



1.3. attēls. ROI izvēle DWI_{SPIR} attēlos ar $b=800$ s/mm² 56 g.v. sievietei ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā (a)

Atbilstošajā ADC kartē (b) izvēlētais ROI tiek attēlots automātiski. Attēli no autores arhīva.



1.4. attēls. **ROI izvēle DWIBS attēlos 56 g. v. sievietei ($b = 800 \text{ s/mm}^2$)** (a) Atbilstošajā ADC kartē (b) izvēlētais ROI tiek attēlots automātiski. Attēli no autores arhīva.

1.3.3. Statistiskā analīze

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot programmatūru *Stata/IC* (*StataCorp LLC*, Teksasa, ASV). Tika aprēķinātas DWI_{SPIR} ar un $DWIBS$ ADC vērtības, *RCE*, *MaRIA* un Klērmonas indeksu vidējās vērtības un *SD*. Tika salīdzinātas pirmā un otrā mērījuma vidējās vērtības, un, izmantojot pāroto *t* testu, novērtēta to atšķirību statistiskā ticamība. Atšķirībām tika aprēķināti 95% *CI*. Atšķirību statistiskā ticamība tika novērtēta, izmantojot vienvirzienu *ANOVA* ar Bonferoni korekciju. Par statistiskās ticamības līmeni tika izvēlēta p vērtība $< 0,05$. Čūlu esamība vai neesamība tika novērtēta ar Pearson χ^2 testu.

2. Rezultāti

2.1. Pirmais pētījums. Iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas ar perorālu hiperosmolāru KV ietekme uz tievo un resno zarnu sieniņu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtībām

2.1.1. Pirmā izlase: $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ mērījumu salīdzinājums iepriekš nesagatavotu un sagatavotu tievo zarnu sieniņās

106 pētījumā iekļautajiem pacientiem $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtības tika mērītas 91 nesagatavotā (saplakušā) un 106 sagatavotos (ar mannīta substrātu piepildītā lūmenā) *jejunum* segmentos. $ADC-DWIBS$ vērtības tika mērītas 86 saplakušos un 95 izplestos *jejunum* segmentos. $ADC-DWI_{SPIR}$ mērījumu salīdzināšanai pirms un pēc zarnu sagatavošanas tika analizēti attiecīgi 88 segmentu pāri, $ADC-DWIBS$ mērījumu salīdzināšanai pirms un pēc iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas – 83 segmentu pāri. $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību salīdzināšanai pirms iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas tika analizēti 85 segmentu pāri. $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību salīdzināšanai pēc zarnu sagatavošanas tika analizēti 95 segmentu pāri. Nesagatavotu (saplakušu) un sagatavotu (pildītu) tievo zarnu (*jejunum*) sieniņu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības sniegtas 2.1. tabulā.

Gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ attēlos tika konstatēta statistiski ticama iepriekš nesagatavotu un sagatavotu *jejunum* zarnu sieniņu ADC vērtību atšķirība. Gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ attēlos iepriekš nesagatavotas *jejunum* ADC vērtības bija zemākas nekā sagatavotas *jejunum* ADC vērtības. ADC vērtību atšķirība starp iepriekš nesagatavotu un sagatavotu zarnu DWI_{SPIR} attēlos bija 38,1 %, $DWIBS$ attēlos – 48 %. Visu ADC vērtību salīdzinājums ir redzams 2.2. tabulā.

**Nesagatavotu (saplakušu) un sagatavotu (pildītu) tievo zarnu (*jejunum*)
sieniņu ADC-DWI_{SPIR} un ADC-DWIBS vērtības**

Zarnu sagatavo- šanas stāvoklis	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Mediānā vērtība	SD
Nesagatavotas (saplakušas) <i>jejunum</i> ADC- DWI _{SPIR} vērtības $\times$ 10^{-3} mm ² /s	0,30	2,50	1,09	1,07	0,37
Sagatavotas (piepildītas) <i>jejunum</i> ADC- DWI _{SPIR} vērtības $\times$ 10^{-3} mm ² /s	0,59	2,71	1,76	1,72	0,41
Nesagatavotas (saplakušas) <i>jejunum</i> ADC- DWIBS vērtības $\times$ 10^{-3} mm ² /s	0,07	2,49	0,91	0,90	0,47
Sagatavotas (piepildītas) <i>jejunum</i> ADC- DWIBS vērtības $\times$ 10^{-3} mm ² /s	0,53	2,97	1,75	1,82	0,51

Ar perorālu hiperosmolāru KV iepriekš nesagatavotas un sagatavotas jejunum sieniņas ADC vērtību salīdzinājums DWI_{SPIR} un $DWIBS$ attēlos

<i>Jejunum sieniņas ADC vērtība</i>	<i>Iepriekš nesagatavota (saplakusi) jejunum</i>	<i>Sagatavota (pildīta) jejunum</i>	<i>p vērtība</i>	<i>Sagatavotas un iepriekš nesagatavotas jejunum sieniņas vidējo ADC vērtību atšķirība</i>
Vidējā $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtība $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,09 (SD = 0,37)	1,76 (SD = 0,41)	< 0,0001	0,67 (38,1 %)
Vidējā $ADC-DWIBS$ vērtība $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0,91 (SD = 0,47)	1,75 (SD = 0,51)	< 0,0001	0,84 (48 %)

Iepriekš nesagatavotas *jejunum* sieniņā tika konstatētas statistiski ticamas DWI_{SPIR} un $DWIBS$ ADC vērtību atšķirības ($p < 0,0001$) par 16,5 %, ADC vērtības zemāka bija $DWIBS$ sekvencei. Sagatavotas *jejunum* sieniņās nozīmīga DWI_{SPIR} un $DWIBS$ ADC vērtību atšķirība netika novērota ($p = 0,84$).

2.1.2. Otrā izlase: $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ mērījumu salīdzinājums iepriekš nesagatavotu un sagatavotu resno zarnu sieniņās

106 pētījumā iekļautajiem pacientiem $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtības tika mērītas 41 iepriekš nesagatavotā (ar zarnu saturu lūmenā) un 42 sagatavotos (ar mannīta substrātu lūmenā) *caecum* vai *colon ascendens* segmentos. $ADC-DWIBS$ vērtības tika mērītas 25 iepriekš nesagatavotos (ar zarnu saturu lūmenā) un 18 sagatavotos (ar mannīta substrātu lūmenā) *caecum* vai *colon ascendens* segmentos. $ADC-DWI_{SPIR}$ mērījumu salīdzināšanai pirms un pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas tika analizēts 41 segmentu pāris, $ADC-DWIBS$ mērījumu salīdzināšanai pirms un pēc iepriekšējās pacientu zarnu

trakta sagatavošanas – 18 segmentu pāri. $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību salīdzināšanai pirms zarnu sagatavošanas tika analizēti 25 segmentu pāri. $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību salīdzināšanai pēc zarnu sagatavošanas tika analizēti 18 segmentu pāri. Nesagatavotu (ar zarnu saturu lūmenā) un sagatavotu (ar mannīta substrātu lūmenā) resno zarnu (*caecum/colon ascendens*) sienīņu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības sniegtas 2.3. tabulā.

2.3. tabula

Nesagatavotu (ar zarnu saturu lūmenā) un sagatavotu (ar mannīta substrātu lūmenā) resno zarnu (*caecum/colon ascendens*) sienīņu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības

	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Vidējā vērtība	Mediānā vērtība	SD
Nesagatavotas (ar zarnu saturu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i> $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtības $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0,78	2,68	1,41	1,43	0,31
Sagatavotas (ar mannīta substrātu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i> $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtības $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,19	2,89	2,13	2,16	0,41
Nesagatavotas (ar zarnu saturu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i> , $ADC-DWIBS$ vērtības $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	0,18	2,49	1,01	1,04	0,41
Sagatavotas (ar mannīta substrātu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i> $ADC-DWIBS$ vērtības $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,07	3,25	2,04	1,98	0,58

Gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ attēlos tika konstatēta statistiski ticama iepriekš nesagatavotu un sagatavotu resnās zarnas sienīņu ADC vērtību atšķirība. Gan

DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ attēlos iepriekš nesagatavotas resnās zarnas ADC vērtības bija zemākas nekā sagatavotas resnās zarnas ADC vērtības. ADC vērtību atšķirība starp iepriekš nesagatavotu un sagatavotu zarnu DWI_{SPIR} attēlos bija 33,8 %, $DWIBS$ attēlos – 50,5 % (2.4. tabula).

2.4. tabula

Nesagatavotas un sagatavotas resnās zarnas sienīņas ADC vērtību salīdzinājums DWI_{SPIR} un $DWIBS$ attēlos

Zarnu sagatavošanas stāvoklis	Iepriekš nesagatavota (ar fizioloģisku zarnu saturu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i>	Sagatavota (ar mannīta substrātu lūmenā) <i>caecum/colon ascendens</i>	p vērtība	Sagatavotas un iepriekš nesagatavotas <i>caecum/colon ascendens</i> sienīņas vidējo ADC vērtību atšķirība
Vidējā ADC - DWI_{SPIR} vērtība $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,41 ($SD = 0,31$)	2,13 ($SD = 0,41$)	$< 0,0001$	0,72 (33,8 %)
Vidējā ADC - $DWIBS$ vērtība $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	1,01 ($SD = 0,40$)	2,04 ($SD = 0,58$)	$< 0,0001$	1,03 (50,5 %)

Iepriekš nesagatavotas *caecum* vai *colon ascendens* sienīņās tika konstatētas statistiski ticamas ADC - DWI_{SPIR} un ADC - $DWIBS$ vērtību atšķirības ($p < 0,0001$) par 28,4 %, zemākas bija $DWIBS$ sekvenču ADC vērtības. Iepriekš sagatavotas *caecum* vai *colon ascendens* sienīņās nozīmīga DWI_{SPIR} un $DWIBS$ ADC vērtību atšķirība netika novērota ($p = 0,58$).

2.2. Otrais pētījums. *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* vērtību izpēte pacientiem ar aktīvas KS MR pazīmēm, tās izmantojot uz *ADC* balstītā KS magnētiskās rezonanses aktivitātes indeksa – Klērmonas indeksa – aprēķināšanai

Pētījuma norises laikā MRE izmeklējums tika veikta 57 pacientiem ar aktīvu KS – 20 pieaugušajiem un 37 bērniem. Pētījumā kā pētījuma kritērijiem atbilstoši tika iekļauti 17 pacienti – pieci pieaugušie (23, 25, 36, 40 un 57 gadus veci) un 12 bērni (11 gadus veci; $n = 2$, 12 gadus veci; $n = 3$, 13 gadi; $n = 1$, 14 gadus veci; $n = 4$, 17 gadus veci; $n = 2$). Pētījuma kritērijiem neatbilda 15 pieaugušie un 25 bērni: 14 pacientiem (6 pieaugušajiem un 8 bērniem) KS lokalizējās resnajā zarnā, 3 bērniem – *jejunum*. 9 pacientiem (1 pieaugušajam un 8 bērniem) KS lokalizējās *ileum*, taču anamnēzē bija *ileum* terminālās cilpas rezekcija. 7 pacientiem (2 pieaugušajiem un 5 bērniem) MR konstatēja KS pazīmes, taču diagnoze netika pierādīta endoskopiski. 5 pieaugušiem pacientiem ar zināmu pierādītu KS anamnēzē nebija pārliedzošu KS vizuālo pazīmju. Viena pieauguša pacienta T1 attēlos pēc KV ievades tika konstatēts dinamiskais neasums. Dinamisko neasumu konstatēja arī viena bērna *DWI_{SPIR}* sērijās un T1 attēlos pēc KV ievades.

Vienam pieaugušajam pacientam slimības vēstures ilgums pirms MRE bija vairāk nekā divi gadi, trim pieaugušajiem pacientiem – no sešiem līdz 12 mēnešiem, vienam pieaugušajam pacientam KS bija asimptomātiska, ar nezināmu anamnēzes ilgumu. Vienam no bērniem KS norise bija nedaudz mazāka par diviem gadiem, bet pārējiem 11 bērniem anamnēzes ilgums bija īsāks par sešiem mēnešiem.

Pārskats par izmērītajām *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* vērtībām, kā arī aprēķinātajām *MaRIA* vērtībām, kā arī uz *DWI_{SPIR}* un *DWIBS* balstīto Klērmonas indeksu vērtībām ir parādīts 2.5. tabulā.

ADC-DWI_{SPiR}, ADC-DWIBS, MaRIA, kā arī uz ADC-DWI_{SPiR} un ADC-DWIBS balstīto Klērmonas indeksu vērtības pieaugušo un bērnu grupā

Mērījums	N	Minimālā vērtība	Maksimālā vērtība	Mediānā vērtība	SD
ADC-DWI _{SPiR} (mm ² /s), pieaugušie	32	$0,66 \times 10^{-3}$	$2,16 \times 10^{-3}$	$1,26 \times 10^{-3}$	0,29
ADC-DWI _{SPiR} (mm ² /s), bērni	46	$0,18 \times 10^{-3}$	$2,23 \times 10^{-3}$	$1,13 \times 10^{-3}$	0,31
ADC-DWIBS (mm ² /s), pieaugušie	32	$0,01 \times 10^{-3}$	$2,37 \times 10^{-3}$	$1,15 \times 10^{-3}$	0,49
ADC-DWIBS (mm ² /s), bērni	46	$0,20 \times 10^{-3}$	$2,74 \times 10^{-3}$	$1,16 \times 10^{-3}$	0,44
ADC-DWIBS (mm ² /s), bērni	46	$0,20 \times 10^{-3}$	$2,74 \times 10^{-3}$	$1,16 \times 10^{-3}$	0,44
MaRIA, pieaugušie	32	10,65	36,65	24,43	5,31
MaRIA, bērni	46	9,96	37,67	22,08	6,67
ADC-DWIBS (mm ² /s), bērni	46	$0,20 \times 10^{-3}$	$2,74 \times 10^{-3}$	$1,16 \times 10^{-3}$	0,44
MaRIA, pieaugušie	32	10,65	36,65	24,43	5,31
MaRIA, bērni	46	9,96	37,67	22,08	6,67
Uz ADC-DWI _{SPiR} balstīts Klērmonas indekss, pieaugušie	32	12,85	39,23	26,23	4,76
Uz DWI _{SPiR} balstīts Klērmonas indekss, bērni	46	13,59	40,74	23,53	5,42
Uz DWIBS balstīts Klērmonas indekss, pieaugušie	32	5,92	38,78	24,28	4,65
Uz DWIBS balstīts Klērmonas indekss, bērni	46	8,25	39,52	24,39	5,77

Gan pieaugušajiem, gan bērniem tika novērota statistiski ticama atšķirība starp ADC-DWI_{SPiR} vērtībām, kas bērniem bija par 10,32 % ($p = 0,02$) zemākas

nekā pieaugušajiem. Statistiski ticama atšķirība ($p = 0,38$) starp *ADC-DWIBS* pieaugušajiem un bērniem netika konstatēta. Pieaugušajiem tika novērota statistiski ticama atšķirība starp *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* vērtībām, kas *ADC-DWIBS* bija par 8 % ($p = 0,03$) zemāka, taču bērniem statistiski ticamas atšķirības starp *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* nebija ($p = 0,97$).

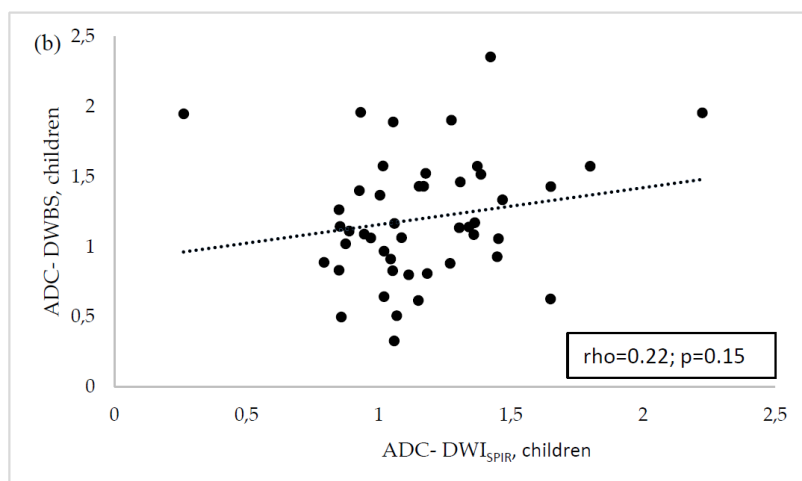
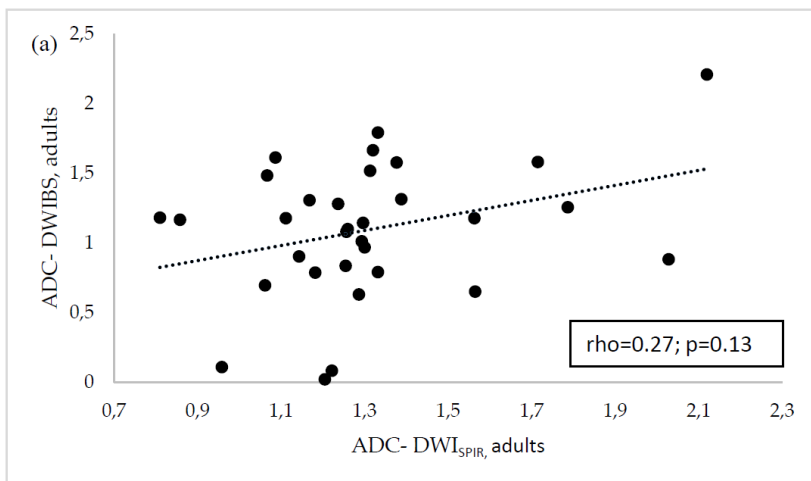
Visiem pacientiem abās pētījuma grupās *MaRIA* atbilda aktīvai KS (t. i., ≥ 7) (Rozendorn et al., 2018). Izņemot vienu pacientu ar punktu skaitu 10,65, *MaRIA* punktu skaita vērtības visiem pieaugušiem pacientiem atbilda arī smagai slimībai (t. i., ≥ 11). Bērnu grupā visiem pacientiem, izņemot trīs, ar vērtībām 9,95, 10,25 un 10,66, *MaRIA* pārsniedza 11, kas atbilst smagai KS (Rozendorn et al., 2018).

Visiem pacientiem abās pētījuma grupās uz *DWI_{SPIR}* balstītā Klērmonas indeksa vērtība atbilda ne vien aktīvai KS (t. i., $> 8,4$), bet arī smagai KS (t. i., $\geq 12,5$). Diviem pieaugušajiem uz *DWIBS* balstītā Klērmonas indeksa vērtības (5,92 un 8,20) bija zemākas par aktīvas KS robežvērtību 8,4, turpretī visu pārējo pacientu rādītāji atbilda gan aktīvai, gan smagai slimībai. Vienam bērnam uz *DWIBS* balstītā Klērmonas indeksa vērtība bija 8,24, kas bija nedaudz zemāka par aktīvas KS robežvērtību 8,4. Divi pacienti ar Klērmonas indeksa vērtībām 11, 26 un 12, 38 atbilda aktīvai KS, savukārt visi pārējie pacienti atbilda smagai KS (Rozendorn et al., 2018).

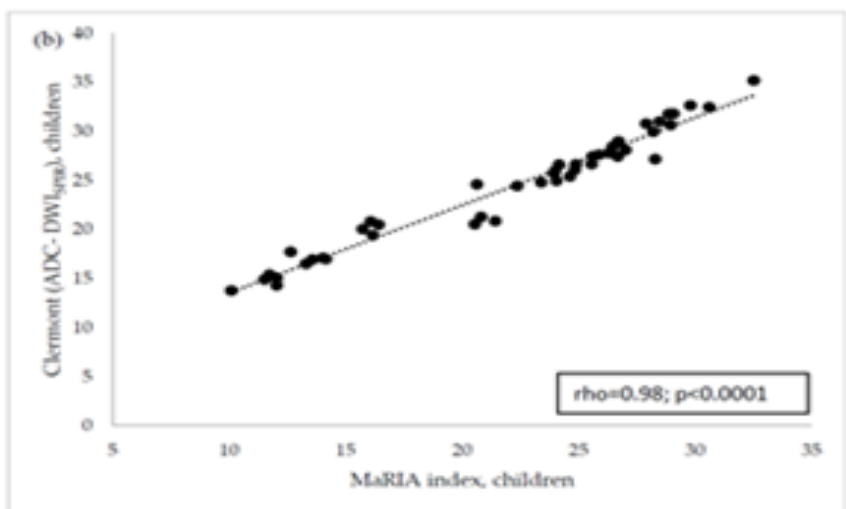
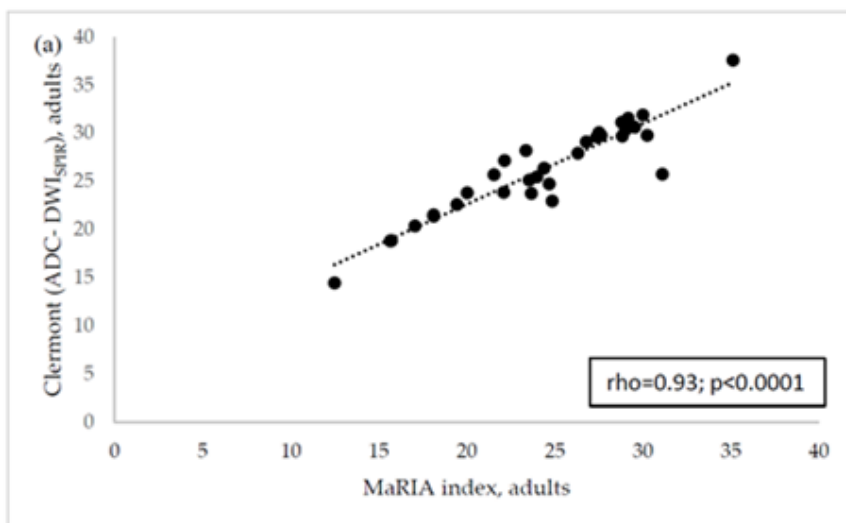
Korelācija starp *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* bija vāja un statistiski nenoīmīga gan pieaugušajiem ($\rho = 0,27$; $p = 0,13$) (2.1.a attēls), gan bērniem ($\rho = 0,22$; $p = 0,15$) (2.1.b attēls).

Gan pieaugušajiem ($\rho = 0,93$; $p < 0,0001$), gan bērniem ($\rho = 0,98$; $p < 0,0001$) tika novērota spēcīga un statistiski ticama korelācija starp *MaRIA* un uz *ADC-DWI_{SPIR}* balstīto Klērmonas indeksu ($\rho = 0,98$; $p < 0,0001$) (2.2. attēls a, b). Tika novērota arī spēcīga un statistiski ticama korelācija starp *MaRIA* un uz *ADC-DWIBS* balstīto Klērmonas indeksu rādītāju pieaugušajiem ($\rho = 0,89$; $p < 0,0001$) un bērniem ($\rho = 0,95$; $p < 0,0001$) (2.3. attēls a, b). Korelācija starp

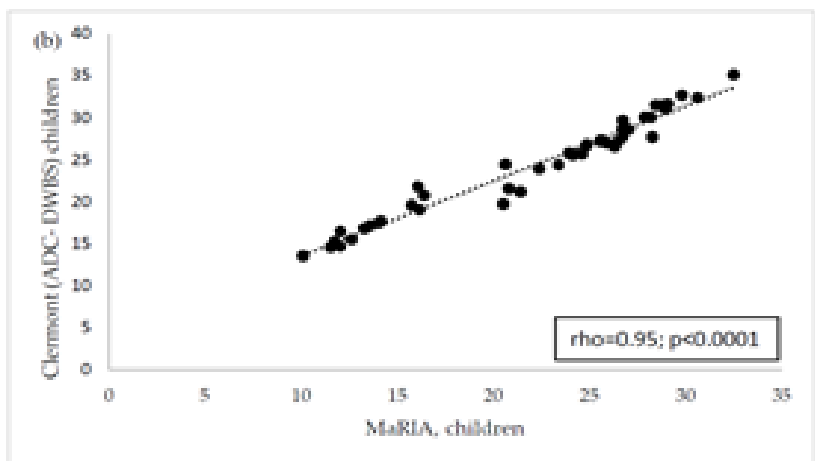
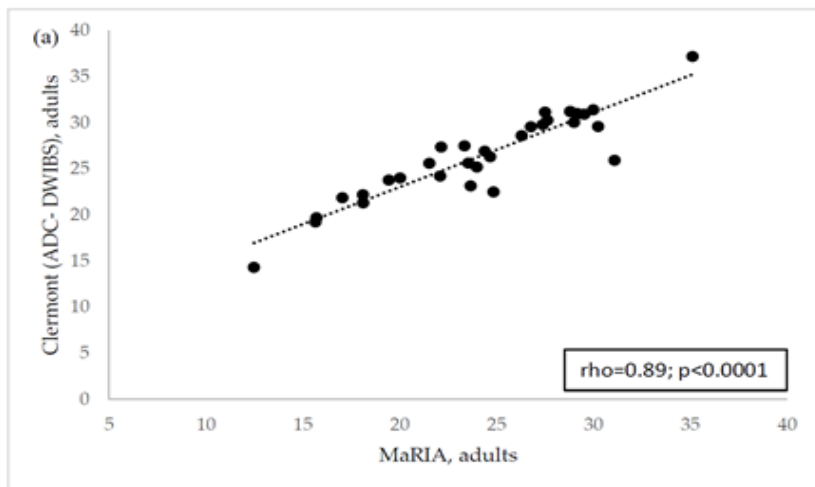
ADC-DWI_{SPIR} un *MaRIA* bija vidēji negatīva un statistiski ticama gan pieaugušajiem ($\rho = -0,50$, $p = 0,004$) (2.4.a. attēls), gan bērniem ($\rho = -0,54$, $p < 0,0001$) (3.4.b attēls). *ADC-DWIBS* un *MaRIA* korelācija pieaugušo grupā netika novērota ($\rho = -0,001$, $p = 0,99$) (2.5.a attēls), savukārt bērniem tika novērota statistiski ticama negatīva zema korelācija ($\rho = -0,374$, $p = 0,01$) (2.5.b attēls).



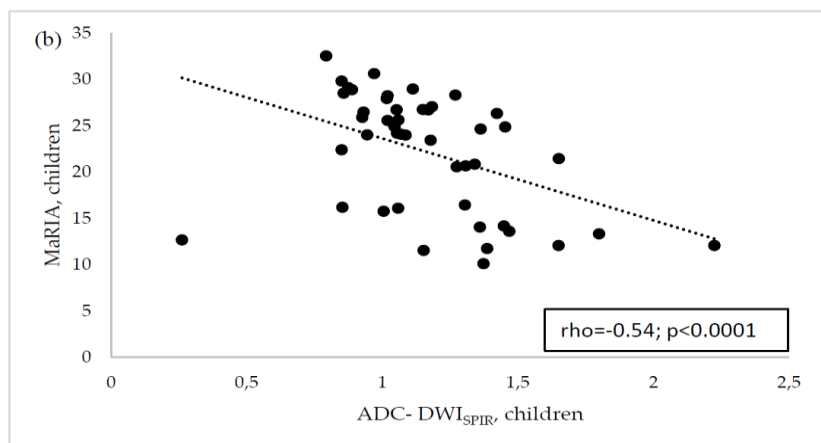
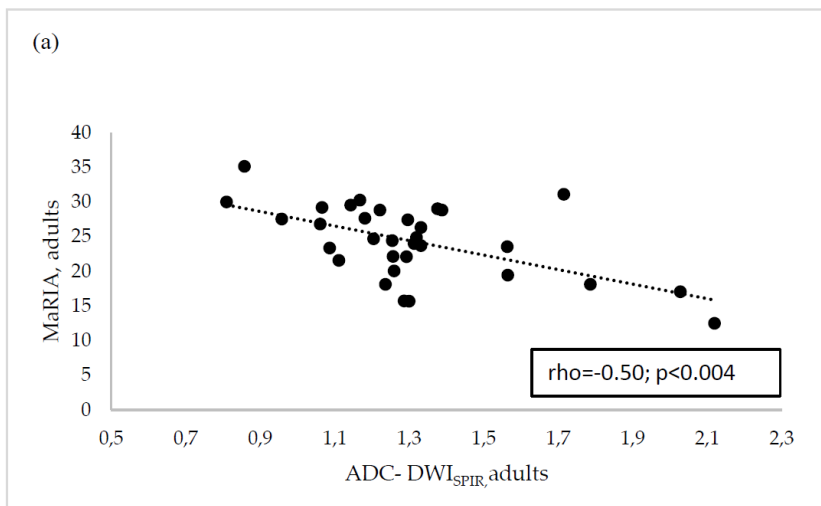
2.1. attēls. Korelācijas dati starp ADC-DWI_{SPiR} and ADC-DWIBS vērtībām pieaugušajiem (a) un bērniem (b) (vāja un statistiski nenozīmīga korelācija)



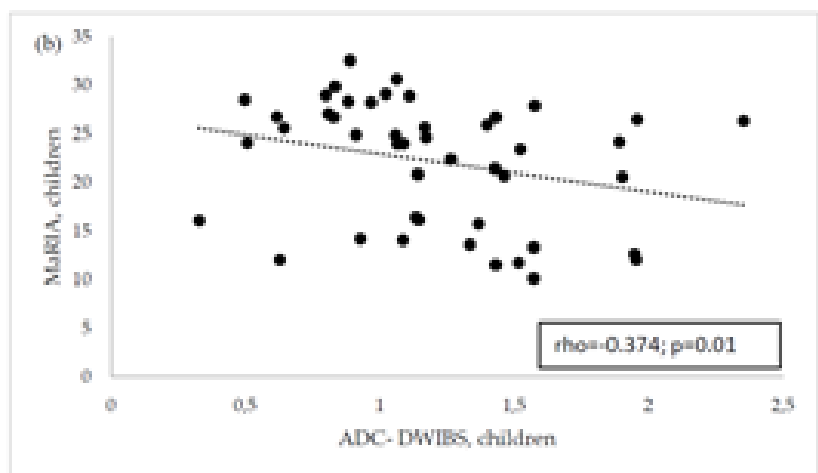
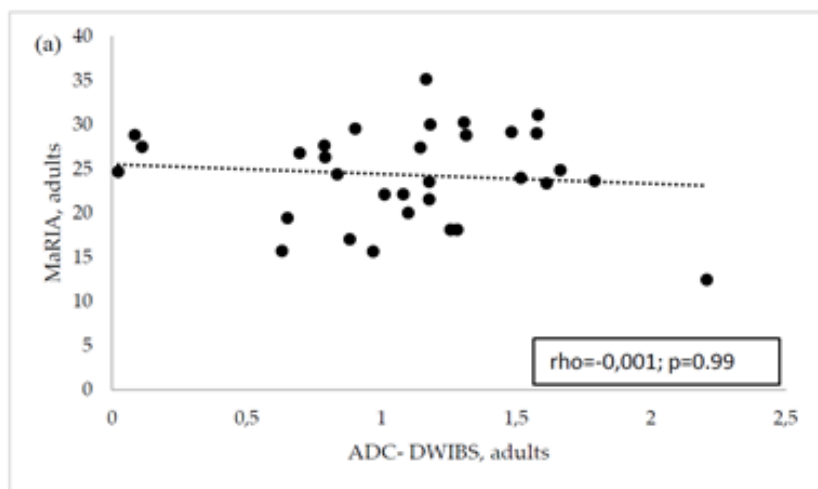
2.2. attēls. Korelācijas dati starp *MaRIA* un uz *ADC-DWI_{SPiR}* balstītām Klērmonas indeksa vērtībām pieaugušajiem (a) un bērniem (b) (spēcīga korelācija).



2.3. attēls. Korelācijas dati starp *MaRIA* un uz *ADC-DWIBS* vērtībām Klērmonas indeksa vērtībām pieaugušajiem (a) un bērniem (b) (spēcīga korelācija)



2.4. attēls. Korelācijas dati starp ADC-DWI_{SPiR} un MaRIA vērtībām pieaugušajiem (a) un bērniem (b) (vidēja negatīva korelācija).



2.5. attēls. Korelācijas dati starp *ADC-DWIBS* un *MaRIA* vērtībām pieaugušajiem (a) (nav korelācijas) un bērniem (b) (vāja negatīva korelācija)

2.3. Trešais pētījums. KS aktivitātes noteikšanai izmantoto magnētiskās rezonanses mērījumu atkārtojamības izvērtējums

Starp mērījumiem, ko ar divu mēnešu intervālu veica viens novērotājs, netika novērotas statistiski ticamas atšķirības zarnu sienīņu biezuma izvērtēšanā ($p = 0,42$), kā arī $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtību mērīšanā (attiecīgi $p = 0,65$ un $p = 0,23$). Nebija arī statistiski nozīmīgas atšķirības, atkārtoti izmērot $WSI-preGd$ ($p = 0,06$) vai $WSI-postGd$ ($p = 0,57$). Lielākā starpība starp diviem mērījumiem tika novērota $WSI-preGd$ mērījumos – 8 %, savukārt viszemākā absolūtā starpība – $ADC-DWI_{SPIR}$ – 1 % (2.6. tabula).

2.6. tabula

Zarnu sienīņu biezuma, $DWI-ADC$ un $DWIBS-ADC$, $WSI-preGd$ un $WSI-postGd$ pirmā un otrā mērījuma vidējās skaitliskās vērtības

Mērījums	Pirmais mērījums (vidējais)	Otrais mērījums (vidējais)	Atšķirība	
			Starpība (%)	p vērtība
Sieniņas biezums (mm)	6,4	6,6	0,2 (5 %)	0,42
$ADC-DWI_{SPIR}$ (mm^2/s)	1,219 (<i>SD</i> 0,320)	1,227 (<i>SD</i> 0,321)	0,008 (1 %)	0,65
$ADC, DWIBS$ (mm^2/s)	1,180 (<i>SD</i> 0,505)	1,132 (<i>SD</i> 0,478)	0,048 (4 %)	0,23
$WSI-preGd$	162,925 (<i>SD</i> 127,57)	150,305 (<i>SD</i> 99,68)	12,61 (8 %)	0,06
$WSI-postGd$	336,39 (<i>SD</i> 235,35)	316,11 (<i>SD</i> 212,90)	20,33 (6 %)	0,57

Veicot čūlu esamības vai neesamības pirmo un otro novērtējumu, Pīrsona χ^2 bija 13,70 ($p < 0,0005$), kas norāda uz sistēmisku atšķirību starp diviem novērtējumiem par čūlu esamību vai neesamību. Čūlu esamības vai neesamības novērtējuma rezultāti ir apkopoti 2.7. tabulā.

Čūlu esamības vai neesamības pirmais un otrais novērtējums

Vērtējums	Čūlas	Segmentu skaits, n	%	Pīrsona χ^2	p vērtība
Pirmais	Neesamība	43	55,13	13,70	< 0,0005
	Esamība	35	44,87		
Otrais	Neesamība	26	33,33		
	Esamība	52	66,67		

3. Diskusija

3.1. *DWIBS* sekvences izmantošana KS primārajā diagnostikā (1. pētījums)

Ir pierādīts, ka *DWI* sekvenču lietojums uzlabo KS diagnostikas precizitāti, slimības aktivitātes izvērtēšanu, palīdz dinamiskajā novērošanā, nosakot ārstēšanas efektivitāti, kā arī spēj aizstāt i/v KV ievadi (*Dohan et al.*, 2016). Tomēr, neskatoties uz augsto jutību KS diagnostikā - līdz pat 100 %-, tās trūkums ir zemais specifiskums, t.i., 39–61 %. Zemā *DWI* specifiskuma iemesls ir augstas intensitātes signāls *DWI* tiešajos attēlos ar augstu b vērtību neizmainītu zarnu sieniņās. Šo parādību parasti skaidro ar T2 “caurspīdēšanas” (“*shine-through*”) efektu, kas saistīts ar audu garo T2 relaksācijas laiku. Lai gan šādā gadījumā ADC vērtībām vajadzētu būt augstām (*Koh et al.*, 2012), savukārt iekaisīgu izmaiņu gadījumā – zemām, paaugstinātu SI *DWI* tiešajos attēlos kombinācijā ar zemu ADC novēro ne tikai iekaisušās, bet arī neizmainītās zarnu sieniņās (*Jesuratnam-Nielsen et al.*, 2015).

Saskaņā ar vairākiem ziņojumiem, dati par *DWI* sekvenču lietojumu KS izvērtēšanā dažādu autoru vidū atšķiras. Neizmainītās zarnu sieniņas ADC vērtību diapazons ir $1,18-3,69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, savukārt iekaisuma skartos zarnu segmentos – $1,24-1,988 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, kas ir ievērojami – par $0,8-2,4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ – mazāk, salīdzinot ar neizmainītām zarnu sieniņām. Vairāki autori ir norādījuši arī iekaisuma skarto un neizmainīto zarnu sieniņu ADC robežvērtības. Šīs vērtības savstarpēji atšķiras un norobežo ADC iekaisīgi izmainīto un neizmainīto zarnu sieniņu diapazonus, izņemot vienā pētījumā iegūtos datus, saskaņā ar kuriem robežvērtība ir iekaisušās zarnas ADC diapazona robežās. Atbilstoši visu šo pētnieku datiem, iekaisīgi izmainītu un neizmainītu zarnu ADC diapazoni savstarpēji nepārklājas (*Dohan et al.*, 2016). Tādēļ, pieņemot, ka neizmainītu un KS skartu zarnu sieniņu ADC vērtību diapazoni nepārklājas, arī zarnas nesagatavojot ar hiperosmolāru perorālu KV,

darba autori izvirzīja teoriju, ka, veicot zarnu MR izmeklējumus bez iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas, *DWI* sekvencēm, iespējams, varētu būt priekšrocības. Tas arī ļautu izmeklēt vispārējā anestēzijā esošus pacientus, kuriem perorāla sagatavošana ir kontrindicēta. Tādēļ ir svarīgi saprast, vai zarnu sieniņu *ADC* vērtības pirms un pēc to iepriekšējas sagatavošanas ar osmotiski aktīvu perorālu KV atšķiras, cik lielas ir šīs atšķirības un vai neizmainītas zarnas sieniņas *ADC* diapazons daļēji nepārklājas ar iekaisīgi izmainītas zarnas sieniņas *ADC* diapazonu.

Lielākā daļa literatūrā aprakstīto zarnu sieniņu *DWI* pētījumu ir veikti, pirms izmeklējuma sagatavojot pacientus ar lielu daudzumu (1000 – 2000 ml) hiperosmolāras perorālas KV. Saskaņā ar darba autoriem zināmajiem datiem, *Kiryu et al.* ir vienīgā pētnieku grupa, kas ziņo par *ADC* vērtībām KS pacientiem bez pacienta iepriekšējas sagatavošanas, turklāt izmantojot brīvās elpošanas *DWI* sekvenci ar neselektīvo *STIR* tauku signāla nomāšanas tehniku. Saskaņā ar šo pētnieku ziņojumā minētajiem datiem, *ADC* vērtībām ir līdzīga tendence būt zemākām segmentos ar aktīvu KS un augstākām – apgabalos ar neaktīvu KS, attiecīgi $1,61 \pm 0,44 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ un $2,56 \pm 0,51 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ (*Kiryu et al.*, 2009). Šī atšķirība ir pietiekami liela, lai uz *ADC* mērījumu pamata varētu diagnosticēt KS bez iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas. Ja iekaisušu un neizmainītu zarnu *ADC* vērtību atšķirības attiecas arī uz iepriekš nesagatavotu zarnu sieniņām, tas ļautu atbilstoši novērtēt *ADC* vērtības, pacientus pirms izmeklēšanas nesagatavojot. Tāpēc viens no pētījuma uzdevumiem bija savstarpēji salīdzināt iepriekš nesagatavotu un sagatavotu zarnu sieniņu *ADC* vērtības.

Veicot daudzkārtējus MRE izmeklējumus, tika konstatēti vairāki novērojumi saistībā ar zarnu sieniņu augsto SI *DWI* tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$: Pētījuma autori ievēroja, ka *DWI* attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ar perorālo hiperosmolāro KV iepriekš nesagatavotu tievo zarnu sieniņu SI bija

ievērojami augstāka, salīdzinot ar zarnu sieniņām pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas, kad lūmenā bija perorālā KV. Savukārt ar perorālo hiperosmolāro KV iepriekš nesagatavotu resno zarnu sieniņu SI DWI attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ bija ievērojami zemāka zarnu sieniņā nekā pēc to sagatavošanas, kad zarnas lūmenā bija KV substrāts, salīdzinājumā ar resno zarnu sieniņu pirms iepriekšējās sagatavošanas, kad lūmenā bija fizioloģisks zarnu saturs. Abās šajās situācijās ADC kartē bieži tika konstatēta zema SI. Šo novērojumu dēļ tika aktualizēts jautājums par zarnu sieniņu ADC atšķirībām pirms un pēc iepriekšējās pacientu zarnu trakta sagatavošanas gan saistībā ar tievajām, gan resnajām zarnām.

Saskaņā ar no pirmās izlases iegūtajiem datiem pirmajā pētījumā, salīdzinot DWI_{SPIR} un $DWIBS$ ADC vērtības iepriekš nesagatavotām (sakļautām) un sagatavotām (ar KV pildītām) tievajām zarnām, gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvenču ADC vērtības sakļautu zarnu sieniņā bija ievērojami zemākas nekā pildītu zarnu sieniņā. Zarnai saplokot, šūnu skaits vienā tilpuma vienībā palielinās, tomēr intracelulārās un ekstracelulārās telpas tilpumu attiecības nemainās un difūzijas ierobežojumam nav iemesla. Tādēļ mērījumu rezultātus skaidro ar t. s. daļējā tilpuma efektu (Scherrer, Gholipour, and Warfield, 2011). Iepriekš sagatavota (ar KV pildīta) *jejunum* sieniņa ir ļoti plāna, un tās signālam uzslāņojas perorālās KV augstās intensitātes signāls, tāpēc ADC vērtība ir augsta. Taču iepriekš nesagatavotas (saplakušas) zarnas sieniņā augstās intensitātes satura daudzums ir niecīgs, tāpēc signāla uzslāņošanās ir nenožīmīga. Līdzīgs skaidrojums attiecas arī uz otrās izlases datiem, salīdzinot iepriekš nesagatavotas (ar zemas SI fizioloģisku zarnu saturu lūmenā) un sagatavotas resnās zarnas (ar augstas SI KV substrāta klātbūtni lūmenā). Iegūtie mērījumu dati liecina, ka gan DWI_{SPIR} , gan $DWIBS$ sekvenču ADC vērtības ir atkarīgas no lūmenā esošā zarnu satura sastāva un relatīvi zemās SI fēču klātbūtnē bija gandrīz divas reizes zemākas nekā augstās SI mannīta substrāta klātbūtnē.

Savstarpēji salīdzinot iepriekš sagatavotu zarnu sieniņu $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības, statistiski ticamas atšķirības nekonstatē nedz attiecībā uz tievajām, nedz resnajām zarnām. Savukārt gan iepriekš nesagatavotu tievo zarnu, gan resno zarnu $ADC-DWIBS$ vērtības ir ievērojami zemākas, salīdzinot ar $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtībām. Tas izskaidrojams ar lielo šķidrās perorālās KV apjomu zarnu lūmenā, kuras radītais augstais signāls gan tievo, gan resno zarnu sienīnai uzslāņojas vienādā mērā un vienādi izteikti ietekmē zarnu sieniņu ADC vērtību. Savukārt iepriekš nesagatavotu zarnu cilpu lūmenā ir augstas viskozitātes satura (hīma tievajās zarnās un fēču masu resnajā zarnā) klātbūtne. Augstas viskozitātes satura T1 relaksācijas laiks, līdzīgi kā taukiem, ir īss, un $DWIBS$ sekvences *STIR* neselektīvā tauku signāla nomāšanas tehnika nomāc ne tikai tauku signālu, bet arī signālu no cita veida substrāta ar īsu T1 relaksācijas laiku (*Del Grande et al.*, 2014; *Krinsky G, Rofsky and Weinreb*, 1996). Tāpēc zemākās $ADC-DWIBS$ vērtības zarnu satura klātbūtnē, jādomā, lielākā mērā pārklāsies ar iekaisīgi izmainītas zarnas ADC vērtību diapazonu, salīdzinot ar $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtību diapazonu. Salīdzinot pirmajā pētījumā iegūtās pieaugušu pacientu neizmainītu zarnu sieniņu ADC vērtības ar otrajā pētījumā izmērītajām ADC vērtībām pieaugušajiem pacientiem ar aktīvu KS *ileum* terminālajā cilpā, patiešām ir vērojama skaidra ADC vērtību atšķirība. Pieaugušiem pacientiem DWI_{SPIR} sekvencē mediānā ADC vērtība iepriekš sagatavotai neizmainītai tievo zarnas sienīnai ir $1,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bet nesagatavotai neizmainītai tievās zarnas sienīnai – $1,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, savukārt KS skartas *ileum* terminālās cilpas mediānā ADC vērtība ir $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Savukārt, sagatavotas neizmainītas tievo zarnas sienīņas mediānā $ADC-DWIBS$ vērtība ir $1,82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, iepriekš nesagatavotas neizmainītas tievās zarnas sienīņas $ADC-DWIBS$ mediānā vērtība – $0,90 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, bet KS skartas *ileum* terminālās cilpas mediānā $ADC-DWIBS$ vērtība ir $1,15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Kā DWI_{SPIR} , tā $DWIBS$ sekvencēs KS skartas zarnas sienīņas ADC vērtības ir augstākas par iepriekš nesagatavotas

zarnu sienīgas ADC vērtībām. Tādējādi ne $ADC-DWI_{SPIR}$, ne $ADC-DWIBS$ mērījumi pacientu skenēšanai bez iepriekšējas zarnu sagatavošanas, visticamāk, nav izmantojami.

Šim pētījumam bija vairāki ierobežojumi. Pirmkārt, mērījumus veica viens radiologs, un starpvērtētāju saskaņotība netika noteikta. Saskaņā ar literatūras datiem tik nelieli laukuma mērījumi ir grūti reproducējami (*Dohan et al.*, 2016; *Watson, Calder, and Barber*, 2018), jo ir subjektīvi. Tomēr dati, kas iegūti, veicot ADC mērījumus aknu MR diagnostikā, liecina par labāku brīvās elpošanas $DWIBS$ sekvenču ADC mērījumu atkārtotamību, salīdzinot ar DWI ar neselektīvu tauku nomākšanu (*Kwee, Takahara, Koh, et al.*, 2008). Otrkārt, vienmērīgākais lūmena pildījums tika konstatēts *jejunum*, kas šī iemesla dēļ tika izvēlēts ADC zarnu mērījumiem tievo zarnu sienīgās, tomēr galvenā KS lokalizācijas vieta ir *ileum* terminālā cilpa, kas morfoloģiski atšķiras no pārējām tievo zarnu cilpām – tās sienīgā ir limfātisko audu, Peijera plātnīšu, pārpilnība (*Gullberg and Söderholm*, 2006), kas var ietekmēt arī ADC mērījumu vērtības. Resnajā zarnā mērījumi tika veikti tikai *caecum* un *colon ascendens* sienīgās, jo mannīta substrāta un zarnu satura klātbūtne tika novērota galvenokārt šajās lokalizācijās. Treškārt, zarnu segmenti ar augstu SI DWI tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ DWI_{SPIR} un $DWIBS$ attēlu sērijās nebija pilnībā identiski, tāpēc mērījumus nebija iespējams veikt precīzi vienā un tajā pašā lokalizācijā. Ceturtkārt, pētījumā netika pievērsta īpaša uzmanību T2 “caurspīdēšanas” (“*shine-through*”) efektam, un ADC vērtības DWI_{SPIR} un $DWIBS$ tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ tika mērītas neatkarīgi no SI ADC kartē. Piektkārt, pētījuma mērķis bija izolēti novērot DWI_{SPIR} un $DWIBS$ sekvenču ADC vērtību diapazonu tajās zarnu sienīgu lokalizācijās, kurās DWI_{SPIR} un $DWIBS$ tiešajos attēlos ar $b = 800 \text{ s/mm}^2$ bija vērojama augsta SI, līdzīgi kā iekaisīgi izmainītai zarnai, taču netika vērtētas citas zarnu iekaisuma ainai atbilstošas pazīmes, piemēram,

sieniņu sabiezēšanās, tūska, KV krāšanās utt., kas, protams, nebija konstatējamas pētījumā iekļautajiem pacientiem bez IZS.

3.2. DWIBS sekvenses izmantošana KS aktivitātes izvērtēšanai (2. un 3. pētījums)

KS terapijas galvenais mērķis ir panākt un saglabāt remisiju, tādēļ, lai vadītu ar KS ārstēšanu saistītos terapeitiskos lēmumus, pacientu, slimības aktivitātes novērtējumam ir izšķiroša nozīme. Lai gan KS ārstēšanas primārais mērķa kritērijs ilgus gadus bija endoskopiska remisija (*Maaser et al., 2019; Moy et al., 2016; Rimola et al., 2009*), KS ir transmurāls iekaisums, kas var saglabāties pat pacientiem, kuru gļotāda ir ilgstoši sadzijusi (*Civitelli et al., 2016; Nardone et al., 2019; Zorzi et al., 2014*). Ir pierādīts, ka, salīdzinājumā ar endoskopisko remisiju, transmurālā remisija ir saistīta ar labākiem iznākumiem ilgtermiņā, tostarp ilgstošu, no steroīdiem brīvu klīnisko remisiju, kā arī mazāku ar KS saistītu hospitalizācijas gadījumu un ķirurģisko operāciju skaitu (*Serban, 2018*). Tāpēc nesen tika mainīta KS ārstēšanas mērķa definīcija, par tādu definējot transmurālo dzīšanu (*Castiglione et al., 2019*). Transmurālo izmaiņu novērtēšanai ir nepieciešamas attēldiagnostikas metodes, kas ļauj novērtēt zarnu sieniņas izmaiņas visā KS skartā posma garumā un biezumā. Ir pierādīts, ka MRE var aizstāt endoskopiju iekaisuma aktivitātes novērtēšanā (*Rimola et al., 2009*).

MaRIA indekss ir vienīgais lielās pacientu grupās un daudzcentru pētījumos validētais indekss KS aktivitātes izvērtēšanai (*Dohan et al., 2016; Ordás et al., 2019*), kura noteikšanai nepieciešama i/v Gd KV ievade. Šim indeksam alternatīvs indekss – Klērmonas indekss jeb uz *DWI* balstīts *MaRIA* (*DWI-MaRIA*) tika izstrādāts kā alternatīva *MaRIA* bez nepieciešamības ievadīt Gd KV. Klērmonas indeksa autori ziņojumos min tā lietojamību ne vien KS aktivitātes izvērtēšanai, bet arī čūlu identificēšanai (*Buisson et al., 2015*) un remisijas prognozēšanai pēc bioloģiskās terapijas (*Buisson et al., 2018*). Ziņojumos autori

min izcilu Klērmonas indeksa korelācija ar *MaRIA* (Buisson *et al.*, 2013; Hordonneau *et al.*, 2014).

Pētījumā tika aprēķināta korelācija starp $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$. Lai gan vizuāli šķita, ka $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības ir salīdzināmas, praktiski netika novērota korelācija starp $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtībām ne pieaugušajiem ($\rho = 0,27$; $p = 0,13$), ne bērniem ($\rho = 0,22$; $p = 0,15$). Lai gan $DWIBS$ sekvence tiek skenēta brīvās elpošanas režīmā un gan atkārtoto MR ierosinājumu, gan signālu nolasījumu pieejamībai ir potenciāls uzlabot kā SNR , tā telpisko un temporālo izšķirtspēju (Kwee, Takahara, Ochiai, *et al.*, 2008), $DWIBS$ sekvence elpošanas kustību laikā nodrošina augstas izšķirtspējas attēlus, vienlaikus ierosinot vairākus slāņus, tādēļ ar vienu b vērtību iegūtā attēlu sērijā slāņu līmeņu lokalizācija var nebūt identiska un sērijas ietvaros var atšķirties (Ouyang *et al.*, 2014). Vājo korelāciju starp $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtībām var ietekmēt arī konceptuāli atšķirīgie $SPIR$ un $STIR$ tauku signāla nomākšanas mehānismi, zarnu sienīņu ADC vērtības saistībā ar zarnu iekaisuma histopatoloģiskajām atšķirībām pieaugušajiem un bērniem.

Pētījumā $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtības tika analizētas divos aspektos:

- 1) gan pieaugušo, gan bērnu ADC vērtības tika salīdzinātas vienu tauku signāla nomākšanas tehnikas ietvaros, un tika novērota statistiski ticama atšķirība starp $ADC-DWI_{SPIR}$ vērtībām, kas bērniem bija zemākas nekā pieaugušajiem. Savukārt netika konstatēta statistiski nozīmīga atšķirība starp $ADC-DWIBS$ pieaugušajiem un bērniem;

- 2) ADC vērtības, kas iegūtas ar katru no DWI sekvencēm, tika savstarpēji salīdzinātas abu pacientu grupās. Pieaugušajiem tika novērota statistiski ticama atšķirība starp $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtībām, kas $DWIBS$ sekvencei bija zemākas, savukārt bērniem statistiski ticamas atšķirības starp $ADC-DWI_{SPIR}$ un $ADC-DWIBS$ vērtībām netika novērotas.

Šo rezultātu interpretācijā ir jāņem vērā pieaugušo un bērnu KS histopatoloģiskās ainas atšķirības, DWI_{SPIR} un $DWIBS$ tehniku atšķirīgos fizikālos pamatus, kā arī KS anamnēzes ilgums.

Ir trīs būtiskākās teorijas par difūzijas ierobežojuma cēloni aktīvas KS gadījumā: 1) ekstracelulārās telpas sašaurināšanās, ko izraisa tūska, palielināts iekaisuma šūnu blīvums, limfvadu dilatācija, kā arī limfoīdo agregātu, epitelioido granulomu un mikroabscesu veidošanās zarnu sienīnās (Feakins, 2013; Geboes, 2003; Morani et al., 2015; Zhu et al., 2015); 2) pastiprināta perfūzija; 3) zarnas sienīņas fibroze (Morani et al., 2015; Zhu et al., 2015). Lai gan KS morfoloģiskā aina pieaugušajiem un bērniem parasti ir līdzīga (Magro et al., 2013), galvenā atšķirība starp bērnu un pieaugušo KS histopatoloģisko ainu ir biežāka epitelioido granulomu sastopamība bērnu KS gadījumā (Feakins, 2013; Robert Riddell, 2014; Roger M Feakins, 2014).

Raksturojot ADC - $DWIBS$ vērtības, jāņem vērā $STIR$ tehnikas tauku signāla nomākuma neselektivitāte. Atšķirībā no $SPIR$ tauku signāla nomākšanas tehnikas, kurā tiek nomākts tikai tauku rezonējošo frekvenču spektrs, $STIR$ tehnika balstās uz audu T1 relaksācijas laiku, nomācot signālu no audiem, kuriem ir īss T1 laiks. Tomēr bez taukiem īss T1 laiks piemīt arī methemoglobīnam, melanīnam, kā arī gļotainu, viskozu vai proteīniem bagātu substrātu saturošām vidēm (Del Grande et al., 2014). Lai gan agrīni gļotādas bojājumi CD var būt saistīti ar mazo kapilāru bojājumiem (Geboes, 2003), literatūrā nav atrodami dati par hemorāģiskām izmaiņām zarnu sienīnās, kuru rezultātā zarnu sienīnās varētu rasties methemoglobīna nogulsņējumi (Robert Riddell, 2014). Nav pierādījumu arī par to, ka kādam no pacientiem būtu ar hronisku caurejas līdzekļu lietošanu saistīta zarnu melanoze ar melanīna depoziņu veidošanos, kas retos gadījumos ir saistīta ar KS (Lambert J. R., Luk S. C., 1980; Li et al., 2015). Ņemot vērā tās ārkārtīgi reto sastopamību, zarnu melanozes iespējamība pētījumā iekļautajiem pacientiem ir maz ticama.

Iekaisīgi izmainītās zarnu sienīnās mēdz būt sastopami t. s. kriptu abscesi, kuru saturu var uzskatīt gan par gļotainu, gan ar proteīniem bagātu substrātu, tomēr tos novēro tikai 19 % pacientu (*Robert Riddell*, 2014).

Nozīmīgs faktors, kas ietekmē smalku un plānu struktūru, piemēram, zarnu sienīņu, SI, ir daļējā tilpuma efekts (*González Ballester, Zisserman, and Brady*, 2002). Tipiska DWI izšķirtspēja ir $2\text{ mm} \times 2\text{ mm} \times 2\text{ mm}$ (*Scherrer et al.*, 2011). Pētījumā izmantotajā DWIBS protokolā attēlu iegūšanas vokseļa izmērs ir $2,50\text{ mm (RL)} \times 2,98\text{ mm (AP)} \times 6\text{ mm}$ (slāņa biezums), tāpēc viena vokseļa ietvaros notiek signāla uzslāņošanās no pieguļošajām struktūrām. Zarnu lūmena saturs ir viskozs un ar proteīniem bagāts, tāpēc ADC-DWIBS vērtības ietekmē ne tikai mezentērija taukaudu, bet arī zarnu satura ar īsu T1 relaksācijas laiku signāla nomākums. Tādēļ, ADC mērīšanu veicot nelielā attālumā no zarnu lūmena, iegūtās ADC-DWIBS vērtības ir mākslīgi zemākas, salīdzinot ar DWI ar selektīvu tauku signāla nomākšanu ADC vērtībām.

Zemākas ADC-DWI_{SPiR} vērtības bērniem, salīdzinot ar pieaugušajiem, ir skaidrojamas ar slimības ilgumu. Lai gan visiem pieaugušiem pacientiem bija aktīva KS, tās anamnēze pirms MRE izmeklējuma veikšanas bija vismaz sešus mēnešus ilga (izņemot vienu pacientu, kura slimības ilgums nebija zināms), bet visi bērni (izņemot vienu ar gandrīz divus gadus ilgu KS anamnēzi) tika izmeklēti ne vēlāk kā sešus mēnešus pēc simptomu parādīšanās. Tādēļ tūskas komponents ar KS slimo bērnu zarnu sienīnās bija izteiktāks, un līdz ar to arī – difūzijas ierobežojums. Bērniem raksturīgo epitelioido granulomu klātbūtne, jādomā, vēl lielākā mērā ierobežo difūziju iekaisušajā zarnas sienīnā.

Savukārt ADC-DWIBS vērtību atšķirības trūkums pieaugušajiem un bērniem ir skaidrojams šādi. Pētījumā iekļautajiem bērniem bija īsāka slimības anamnēze un tādēļ izteiktāka zarnu sienīnās tūska. ROI ADC mērīšanai tika novietots lokalizācijā ar visaugstāko SI (zarnu sienīnās zemgļotādas slānī), tāpēc attālums līdz zarnu lūmenam bija pietiekami liels, lai daļējā tilpuma efekta izraisītās signāla uzslāņošanās nebūtu. Savukārt, ņemot vērā to, ka anamnēze

pieaugušo pacientu grupā bija ilgāka, šiem pacientiem bez tūskas vienlaikus bija sastopama arī fibroze. Šajās vietās zarnu sieniņa ir plānāka, un $ADC\text{-}DWIBS$ vērtības ietekmē daļējā tilpuma efekts no zarnu satura ar īso T1 laiku, kas ADC vērtības mākslīgi pazemina.

Atšķirības trūkums starp $ADC\text{-}DWI_{SPIR}$ un $ADC\text{-}DWIBS$ vērtībām bērnu grupā varētu būt izskaidrojams arī ar to, ka pētījumā iekļautajiem bērniem dominējošais ir tūskas komponents, kas, palielinot zarnu sieniņas biezumu, neļauj daļējā tilpuma efektam ietekmēt zarnu sieniņas zemgļotādas slāņa vidū izmērītās $ADC\text{-}DWIBS$ vērtības.

Tika konstatēta vidēja negatīva korelācija starp $ADC\text{-}DWI_{SPIR}$ un $MaRIA$ gan pieaugušajiem ($\rho = 0,50$, $p = 0,004$), gan bērniem ($\rho = -0,54$, $p < 0,0005$), kas bija sliktāka, nekā Klērmonas universitātes pētnieku aprēķinātā izcilā korelācija (Buisson *et al.*, 2013; Hordonneau *et al.*, 2014). Tomēr sistematiskajā pārskatā un metaanalīzē par DWI sekvenču izmantošanu pie KS Choi *et al.* norāda, ka ADC , labākajā gadījumā, uzrāda vidēju korelācijas stiprumu un ka Klērmonas indekss slimības aktivitāti raksturo labāk (Choi *et al.*, 2016). Pētījuma rezultāti atbilst šim apgalvojumam, jo, līdzīgi kā Klērmonas grupas pētījumos, arī mēs novērojām spēcīgu korelāciju starp gan uz $ADC\text{-}DWI_{SPIR}$, gan uz $ADC\text{-}DWIBS$ balstīto Klērmonas indeksu korelāciju ar $MaRIA$ gan pieaugušajiem, gan bērniem. Tomēr, salīdzināšanai lietojot korelācijas koeficientu $MaRIA$ un Klērmonas indeksu, iespējama metodoloģiska kļūda, jo korelācijas datiem ir jābūt savstarpēji neatkarīgiem un tos nedrīkst izmantot, ja mainīgie, no kuriem sastāv salīdzināmās vērtības, ir vieni un tie paši (Aggarwal and Ranganathan, 2016). Izņemot RCE , ko izmanto $MaRIA$ aprēķināšanai, un ADC , ko izmanto Klērmonas indeksa aprēķināšanai, pārējie trīs mainīgie lielumi (sieniņu biezums, tūska un čūlu esamība) ir ietverti abās formulās. Tādēļ korelācijas koeficienta izmantošana ir pretrunā tā piemērošanas nosacījumiem, kā rezultātā aprēķinātā $MaRIA$ un Klērmonas indeksa korelācija, jādomā, ir novērtēta pārmērīgi augstu. Šī sprieduma pareizību pamato pretruna

starp *ADC-DWIBS*, kā arī uz *ADC-DWIBS* balstītā Klērmonas indeksa korelāciju ar *MaRIA*, jo, neraugoties uz acīmredzamo korelācijas trūkumu starp *ADC-DWIBS* un *MaRIA* ($\rho = -0,001$, $p = 0,99$) pieaugušo grupā un zemu negatīvo korelāciju starp *ADC-DWIBS* un *MaRIA* bērnu grupā ($\rho = -0,37$, $p = 0,01$), korelācija starp uz *ADC-DWIBS* balstīto Klērmonas indeksu un *MaRIA* bija stipra gan pieaugušo ($\rho = 0,89$; $p < 0,0005$), gan bērnu grupā ($\rho = 0,95$; $p < 0,0005$).

Pētījumā kā atsauces standarts netika izmantota endoskopija, bet pacientu atlase tika veikta tikai pēc KS pazīmēm MRE attēlos. Protams, endoskopiskās ainas trūkumu salīdzināšanai var uzskatīt par pētījuma ierobežojumu, tomēr jāņem vērā arī iespējami nepilnīga MR ainas korelācija ar endoskopisko ainu. Endoskopiskā vizuālā aina, kā arī endoskopiski iegūto audu paraugu histopatoloģiskā aina atspoguļo izmaiņas zarnu gļotādā, turpretī MR aktivitātes indeksu veidojošās komponentes raksturo izmaiņas ne tikai zarnu gļotādā, bet arī visā zarnu sienīņu biezumā. Gan literatūras dati, gan Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas pieredze liecina par situācijām, kad aktīvas KS gadījumā endoskopiski tiek novērota nebojāta zarnu gļotāda, savukārt MR izmeklējums atspoguļo izteiktas transmurālas iekaisīgas izmaiņas. Tomēr literatūra sniedz plašus pierādījumus ne vien par korelāciju starp MRE atradi un endoskopisko ainu, bet arī starp MRE un iekaisuma skarto zarnu segmentu rezekcijas materiāla histopatoloģisko ainu līdz ar secinājumu, ka MRE ir informatīva un pietiekami precīza metode izmainītas zarnu sienīņas novērtēšanai pie KS. Balstoties uz šiem novērojumiem, jau vairākus gadus, nosūtot pacientus veikt MRE izmeklējumus, gastroenteroloģijas speciālisti nedublē tajā konstatēto atradi ar pacientiem neērto un invazīvo videoendoskopiju. 2019. gadā *ECCO-ESGAR* vadlīnijās pirmo reizi tika minēts apgalvojums, ka radioloģiskās šķērsgriezuma attēlveidošanas metodes var izmantot kā alternatīvu endoskopijai KS aktivitātes novērtēšanai (*Maaser et al.*, 2019). Tādēļ, lai gan KS diagnoze visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem bija endoskopiski apstiprināta, MRE izmeklēšanas rezultāti ar

endoskopijas atradi netika dublēti. Histopatoloģiskās un radioloģiskās ainas korelāciju visprecīzāk varētu atspoguļot, ja būtu pieejams reprezentatīvs daudzums ķirurģiski rezecētu zarnu segmentu. Taču, ņemot vērā to, ka ārstēšanas mērķis ir maksimāli izvairīties no ķirurģiskas rezekcijas un mūsdienās tiek lietota efektīva bioloģiskā ārstēšana, ķirurģiska rezekcija tiek veikta ļoti reti. Izmainītā zarnu segmenta rezekcija tika veikta tikai vienam no pētījumā iesaistītajiem pacientiem.

Kvalitatīvu un precīzi interpretējamu *DWI* attēlu ieguvei ir nepieciešams ideāli viendabīgs iekārtas magnētiskais lauks, ļoti spēcīgi gradienti un ātra attēlu uzņemšana, ko ar pašlaik pieejamajām MR iekārtām nav iespējams panākt. Tāpēc attēlu zemās izšķirtspējas, trokšņu un artefaktu dēļ *DWI* attēlu kvalitāte ir zemāka nekā konvencionālo T1 un T2 MR attēlu kvalitāte, un attēlu morfoloģiskā interpretācija ir ierobežota (*Chilla et al.*, 2015). Viedokļi par Klērmonas indeksā izmantoto *ADC-DWI* mērījumu atkārtojamību dažādu autoru vidū ir atšķirīgi – neraugoties uz noteiktu autoru ziņojumiem par labu un izcilu mērījumu atkārtojamību (*Hao Yu, Ya-Qi Shen, Fang-Qin Tan, Zi-Ling Zhou, Zhen Li, Dao-Yu Hu*, 2019), citu autoru dati liecina par zemu atkārtojamību (*Watson et al.*, 2018). Pētījuma autores interesēs bija novērtēt *MaRIA* un Klērmonas indeksu veidojošo mērījumu (*WSI-preGd* un *WSI-postGd*, kas veido *RCE*, aprēķinot *MaRIA* indeksu, kā arī *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWIBS* un zarnu sienīņu biezumu), kā arī čūlu esamības novērtējuma atkārtojamību.

Pētījumā gan *ADC-DWI_{SPIR}*, gan *ADC-DWIBS* mērījumu atkārtojamība, vienam novērotājam veicot mērījumus ar divu mēnešu intervālu, bija laba, jo netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne starp vidējām *ADC-DWI_{SPIR}* ($p = 0,65$) vērtībām, ne arī starp vidējām *ADC-DWIBS* vērtībām ($p = 0,23$). *ADC-DWI_{SPIR}* gadījumā atšķirības starp vidējām vērtībām bija tikai 1 %, savukārt *ADC-DWIBS* gadījumā – 4 %.

Vairāku autoru ziņojumos minēta zema *RCE* mērījumu atkārtojamība (*Sharman A., Zealley, Bassett, P., Greenhalg R., and Taylor*, 2009;

Tielbeek et al., 2013). Pētījumā netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības *WSI-preGd* ($p = 0,06$) vai *WSI postGd* ($p = 0,57$) vērtību mērījumos, ko izmanto *RCE* aprēķināšanā. Pēc pētījuma autores domām, labu vairāku vērtētāju mērījumu saskaņotību nodrošinātu stingra mērījumu metodikas standartizēšana – *ROI* lieluma definēšana un precīza *WSI-preGd* un *WSI-postGd* mērīšana vienā un tajā pašā zarnu segmentā. Tomēr jāatzīmē, ka rezultātos tiek konstatētas lielas *SD* gan *WSI-preGd* ($SD = 127,57$ pirmajā novērtējumā un $SD = 99,68$ otrajā novērtējumā), gan *WSI postGd* mērījumos ($SD = 235,35$ pirmajā novērtējumā un $SD 212,9$ otrajā novērtējumā), kas ir aptuveni 66–78 % no *WSI* vērtības. Tomēr tika novērots, ka, ja *WSI-preGd* vērtības bija desmitos, arī *WSI-post Gd* bija desmitos, savukārt, ja *WSI-preGd* vērtības bija simtos, tad arī *WSI-post Gd* bija simtos. Šis novērojums ir izskaidrojams saistībā ar pacientu individuālo audu īpatnībām, magnētiskā lauka nevienmērīgumu un gradientu linearitāti, kas nodrošina *WSI* vērtību plašu sadalījumu. Tomēr šī konstatējuma detalizēta analīze sīkāk netika pētīta.

Tielbeek ar līdzautoriem ziņo par caurmērā vidēji izteiktu zarnu sienīņu biezuma mērījumu atkārtojamību un izcilu atkārtojamību, ja biezuma mērījumus veic pieredzējis radiologs (*Tielbeek et al.*, 2013). Šajā pētījumā netika atrasta statistiski nozīmīga atšķirība starp pirmo un otro mērījumu. Tomēr jāatzīmē, ka sienu biezums viena un tajā pašā zarnu segmenta robežās atšķīrās, un aprēķinos vienmēr tika izvēlēts maksimālais biezums. Tomēr viena un tā paša maksimālā biezuma atrašanās vietas noteikšana bieži *DWI* attēlos nebija iespējama to zemās telpiskās izšķirtspējas dēļ. Tāpat arī sērijās pirms un pēc *KV* ievades zarnu sienīņas biezums vienmēr tika mērīts aksiālajos attēlos, bet *T1* attēlu sērijās gan pirms, gan pēc *KV* ievades vienmēr tika veiktas koronārajā plaknē. Tādēļ *ROI* šo sēriju attēlos ne vienmēr tika novietots zarnas sienīņas biezuma mērījuma vietā.

Pētījumā bija vērojama sistemātiska atšķirība čūlu novērtējumā. Čūlu esamības novērtējuma nesakritība šajā pētījumā varētu būt saistīta ar stingras

vienprātības trūkumu attiecībā uz čūlas standarta definīciju MR attēlos. Pētnieki, kuri izstrādāja *MaRIA* indeksu, definēja čūlas kā dziļus zarnas lūmena kontūras izrobojumus (*Rimola et al.*, 2009). Tomēr MR ir iespējams vizualizēt krietni plašāku čūlu klāstu, un attēlos var identificēt pat mazas aftozas čūlas (*Ram et al.*, 2016), tomēr nav skaidras definīcijas to čūlu lielumam un izskatam, kas būtu jāiekļauj slimības aktivitātes rādītāju aprēķinā vai jāizslēdz no tā. Čūlu novērtēšanu, uzlabojot telpisko un temporālo izšķirtspēju, varētu uzlabot, MRE izmeklējumus veicot ar 3 T MR iekārtu. Literatūras dati norāda, ka čūlu identificēšana, izmantojot 3T MR iekārtu, salīdzinot ar 1,5 T iekārtām, ir precīzāka (*Fiorino et al.*, 2013).

Veikto pētījumu priekšrocības bija šādas: 1) prospektīvs pētījumu dizains; 2) precīza mērījumu salīdzināšana vienu un to pašu zarnu segmentu robežās; 3) precīzi definēts *ROI* lielums, kas nebija norādīts līdzšinējos *MaRIA* un Klērmonas indeksu pētījumos, izņemot *Caruso et al.* pētījumu (*Caruso et al.*, 2014), kurā mērījumi tika veikti, izmantojot *ROI* ar laukumu 12–20 mm². Tomēr šim pētījumam bija arī vairāki ierobežojumi: 1) relatīvi nelielais dalībnieku skaits KS pacientu grupās; 2) pētījumā iekļautie pacienti tika atlasīti atbilstoši ECCO-ESGAR vadlīnijās “*Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines*” (*Panes et al.*, 2013) aprakstītajiem vizuāli diagnostiskajiem kritērijiem, proti, zarnas sieniņas sabiezēšanās, sieniņas tūska un pastiprināta k/v krāšanās pēc i/v k/v ievades, taču ierobežoto laboratorisko rādītāju pieejamības dēļ, kas bija raksturīgi pieaugušo pacientu grupai, vizuālās atrades korelācija ar laboratoriskajiem slimības aktivitātes raksturlielumiem netika veikta; 3) saistībā ar pētījuma populāciju bija iespējama atlases kļūda, jo gan pieaugušo, gan bērnu grupas nebija viendabīgas attiecībā uz slimības ilgumu, kas gan neietekmēja mērījumu atkārtojamības vērtējumu, jo visu mērījumu (zarnu sieniņu biezuma, *WSI-preGd*, *WSI-postGd*, *ADC-DWI_{SPIR}* un *ADC-DWI_{BS}*) veikšanas, kā arī čūlu

novērtējuma metodika bija identiska gan pieaugušajiem, gan bērniem; 4) T1 attēlos pirms KV ievades, pēckontrasta sērijā, kā arī *DWI* attēlos *ROI* tika novietots maksimālās SI vietā. Pēc gadolīnija KV ievadišanas dažos gadījumos visintensīvākā KV krāšanās pārsvarā tika novērota *ileum* gļotādā, tomēr citos gadījumos kontrastējums visā zarnas sieniņā bija vienmērīgs. Savukārt *DWI* sekvenču attēlos zarnu sieniņu slāņi nebija atšķirami, jo difūzijas ierobežojums tajos bija vienlīdz intensīvs; tā rezultātā T1 pēckontrasta sērijā un *DWI* uzsvērtajos attēlos *ROI* novietojums, iespējams, bija neprecīzs; 5) *MaRIA* pētījumi ir balstīti uz vizuālā attēla salīdzinājumu ar *CDEIS* (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*) – KS endoskopisko smaguma indeksu. Atšķirībā no pieaugušajiem bērnu iekaisuma aktivitātes novērtējums metodes invazitātes dēļ nav atkarīgs no endoskopijas atrades, bet drīzāk no bērnu KS aktivitātes indeksa (*PCDAI – Paediatric Crohn's Disease Activity Index*), kura korelācija ar *MaRIA* ir no vājas līdz vidēji izteiktai (*Rozendorn et al., 2018*). Tā korelācija ar Klērmonas indeksu vēl nav novērtēta, tāpēc bērniem Klērmonas indeksa lietderība joprojām ir neskaidra.

Secinājumi

1. *DWIBS* sekvencei, salīdzinot ar klasisko *DWI* sekvenci, nav priekšrocību un tās veikspēja, kvantitatīvi izvērtējot zarnu sienīgas pacientiem bez iepriekšējas zarnu sagatavošanas ar osmotiski aktīvu perorālo kontrastvielu atpaliek no klasiskās *DWI* sekvences veikspējas. Ne klasiskajā *DWI*, ne *DWIBS* sekvencē pacientiem bez iepriekšējas zarnu trakta sagatavošanas *ADC* mērījumu izmantošana KS primārajā diagnostikā nav piemērota.
2. *DWIBS* sekvencei, salīdzinot ar klasisko *DWI* sekvenci, kvantitatīvi izvērtējot KS aktivitāti pacientiem ar jau zināmu KS *ileum* terminālajā cilpā, nav priekšrocību, un tās veikspēja atpaliek no klasiskās *DWI* sekvences veikspējas. Pacientiem bez iepriekšējas zarnu trakta sagatavošanas *ADC-DWIBS* mērījumu izmantošana KS diagnostikā nav piemērota.
3. Definējot stingru mērījumu veikšanas standartu – *ROI* laukumu un mērījumu veikšanas vietu –, ir atkārtojami gan klasiskās *DWI* ar selektīvu tauku signāla nomākšanu, gan *DWIBS ADC* vērtību mērījumi, kas nozīmē atkārtojamu un vienādas precizitātes mērījumu rezultātu nodrošināšanas iespēju abās šajās sekvencēs.

Praktiskās rekomendācijas

1. Ne klasiskajām DWI sekvencēm ar selektīvu tauku signāla nomākšanu, nedz DWIBS sekvencei nav potenciāla pirmreizējas KS kvantitatīvai diagnostikai pacientiem bez iepriekšējas pacientu zarnu trakta sagatavošanas. Tādēļ Krona slimības diagnostikā ADC vērtību mērījumi nevienai no DWI sekvencēm, neatkarīgi no tajās izmantotajām tauku signāla nomākšanas tehnikām, neļauj atteikties no perorālas zarnu trakta sagatavošanas ar hiperosmolāru perorālu kontrastvielu.
2. KS aktivitātes izvērtēšanai Klērmonas indeksa ietvaros ir piemērotas DWI sekvences ar selektīvu tauku signāla nomākšanu. DWIBS sekvence izmantojama tikai kvalitatīvai KS izmaiņu vizuālai identificēšanai zarnu sienīnās, savukārt lietošanai Klērmonas indeksa sastāvā kvantitatīvai KS aktivitātes izvērtēšanai DWIBS sekvence ir mazāk precīza un nav piemērota nedz pieaugušajiem, nedz bērniem. Konvencionālās DWI sekvences ar selektīvu tauku signālu nomākšanu joprojām ir izvēles sekvences ileum terminālajā cilpā lokalizētas KS aktivitātes izvērtēšanai.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

Zinātniskie raksti citējamos un recenzējamās izdevumos

1. **Apine, I.**, Baduna, M., Pitura, R., Pokrotnieks, J., Krumina, G. 2019. The Influence of Bowel Preparation on ADC Measurements: Comparison between Conventional DWI and DWIBS Sequences. *Medicina*, 55, 394; doi: 10.3390/medicina55070394, *PubMed*, *Scopus* (**I publikācija**).
2. **Apine, I.**, Pitura, R., Franckevica, I., Pokrotnieks, J., Krumina, G. 2020. Comparison between Diffusion-Weighted Sequences with Selective and Non-Selective Fat Suppression in the Evaluation of Crohn's Disease Activity: Are They Equally Useful? *Diagnostics*, 10, 347; doi:10.3390/diagnostics10060347, *PubMed*, *Scopus* (**II publikācija**).
3. **Apine, I.**, Pirksta, I., Pitura, R., Pokrotnieks, J., Pukite, I., Krumina, G. 2020. Repeatability of Magnetic Resonance Measurements Used for Estimating Crohn's Disease Activity. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. Section B, Vol. 74, No 2 (725), pp.75-82; doi: <https://doi.org/10.2478/prolas-2020-0012>, , *PubMed*, *Scopus* (**III publikācija**).

Citas publikācijas

1. **Apine, I.**, Pokrotnieks, J., Leja, M., Atteka, S., Krumina, G. 2016. Apparent Diffusion Coefficient Values in Collapsed and Distended Small Bowel Loops and Their Potential Importance for Excluding Inflammatory Bowel Disease: a Study in Healthy Subjects, *Acta Chirurgica Latviensis*, (16/1), pp.23-30.

Tēzes un ziņojumi starptautiskās konferencēs

1. **Apine, I.** 2015. Magnetic resonance enterography with diffusion-weighted imaging (DWI) sequence helps to reveal early inflammatory changes in patients with suspect bowel disease. *VII Latvian Gastroenterology Congress*

with *International Participation*, Rīga, Latvija, 2015. gada 5. decembris, mutisks referāts.

2. **Apine, I.**, Atteka, S., Krūmiņa, G. 2016. Measuring apparent diffusion coefficient values in collapsed and distended small bowel loops has a potential in excluding inflammatory bowel disease in patients without bowel preparation: a study in healthy subjects. Apvienotā Eiropas gastroenteroloģijas nedēļa UEG Week 2016, Vīne, Austrija, 2016. gada 15.-19. oktobris, stenda referāts.
3. **Apine, I.**, Atteka, S., Pokrotnieks, J., Leja, M., Krūmiņa, G. 2017. Bowel distention degree does influence DWI ADC values throughout the whole bowel length: results from two consecutive studies in healthy subjects. Eiropas Radiologu kongress *European Congress of Radiology (ECR 2017)*, Vīne, Austrija, 2017. gada 27. februāris – 3. marts, mutisks referāts.
4. **Apine, I.**, Atteka, S., Pokrotnieks, J., Leja, M., Krūmiņa, G. 2017. Bowel distention degree does influence DWI ADC values throughout the whole bowel length: results from two consecutive studies in healthy subjects. Eiropas Radiologu kongress *European Congress of Radiology (ECR 2017)*, Vīne, Austrija, 2017. gada 27. februāris – 3. marts, stenda referāts.
5. **Apine, I.** MRI enterography vs. capsule endoscopy. 2017. *VIII Latvijas gastroenteroloģijas kongress ar starptautisku dalību*, Rīga, Latvija, December 9, 2017, mutisks referāts.
6. **Apine, I.**, Angerer, M. P. M., Baduna, M., Krumina, G. 2018. DWI ADC values are influenced not only by bowel distention degree but also the presence of osmotically active agent: results from research in healthy subjects. Eiropas Radiologu kongress *European Congress of Radiology ECR 2018* Vīne, Austrija, 2018. gada 28. februāris – 4. marts, mutisks referāts.

7. **Apine, I.**, Baduna, M., Pitura, R., Krumina, G. 2019. ADC values of DWI and DWIBS in bowel imaging: when they are consistent and when not? Eiropas Radiologu kongress *European Congress of Radiology (ECR 2019)*, Vienna, Austria, February 27 – March 3, 2019, mutisks referāts.
8. **Apine, I.**, Pukite, I., Samma, M. 2019. Imaging of IBD beyond the reach of endoscope: case report series. Eiropas bērnu radiologu 55. ikgadējā conference un pēcdiploma apmācības kursi, 55th Annual Meeting & 41st Post-Graduate Course of the European Society of Paediatric Radiology, Helsinki, Somija, 2019. gada 16.-18. maijs, stenda referāts.
9. **Apine, I.**, Pitura, R. 2019. Which diffusion-weighted imaging – Short-TI Inversion Recovery or Spectral Presaturation with Inversion Recovery-based – is better for the assessment of quantification of Crohn's disease inflammation? Eiropas gastrointestinālo un abdominālo radiologu kongress ESGAR 2019, Roma, Itālija, 2019. gada 1.-5. jūnijs, mutisks referāts.
10. **Apine, I.** 2019. MRI beyond the reach of endoscope, *IX Latvian Gastroenterology Congress with Internation Participation*, Rīga, 2019. gada 9. decembris, mutisks referāts.
11. **Apine, I.**, Pitura, R., Pukite, I., Krumina, G. 2020. Utility of DWIBS-ADC in evaluation of inflammatory activity in adults and children with active Crohn's disease. Eiropas Radiologu kongress *European Congress of Radiology (ECR)*, tiešsaistē, 2020. gada 15.-19. jūlijs, stenda referāts

Tēzes un ziņojumi vietēja mēroga konferencēs Latvijā

1. **Apine, I.**, Pokrotnieks, J., Leja, M., Pukite, I., Supe, A., Krūmiņa, G. 2016. Magnetic resonance enterography with diffusion weighted imaging (DWI) sequence helps to reveal early inflammatory changes in patients with suspect bowel disease. Latvijas Universitātes 74. konference, sekcija "Medicīna", 2016. gada 15. februārī, mutisks referāts.

2. **Apine, I.**, Atteka, S., Pokrotnieks, J., Leja, M., Krūmiņa, G. 2017. Zarnu šķietamais difūzijas koeficients MR *DWI* uzsvērtajos attēlos ir atkarīgs no zarnu sieniņas iestiepuma pakāpes, RSU Zinātniskā konference, 2017. gada 6.-7. aprīlī, mutisks referāts.
3. **Apine, I.**, Pitura, R., Bērziņa, D. 2019. *Consistency of ADC-DWI and ADC-DWIBS in Bowel Walls Depending on Measurement area in Active Chron's disease*, RSU Research Week, 2019. gada 1.-3. aprīlī, mutisks referāts.
4. Bērziņa, D., **Apine, I.** 2019. *Is MRE ADC-DWIBS an Appropriate Diagnostic Method for a Disease?* RSU Research Week, 2019. gada 1.-3. aprīlī, stenda referāts.

Izmantotā literatūra

1. Aggarwal, R., Ranganathan, P. 2016. Common pitfalls in statistical analysis: The use of correlation techniques. *Perspect Clin Res.*;7(4):187–190.
2. Anupindi, S. A., Terreblanche, O., Courtier, J. 2013. Magnetic resonance enterography: Inflammatory bowel disease and beyond. *Magn Reson Imaging Clin N Am.*;21(4):731–750.
3. Baliyan, V., Das, C. J., Sharma, R., Gupta, A. K. 2016. “Diffusion Weighted Imaging: Technique and Applications.” *World Journal of Radiology* 8(9):785–798.
4. Barnes, E. L., Kappelman, M. D. 2018. “Increasing Incidence of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in France: Implications for Etiology, Diagnosis, Prognosis, and Treatment.” *American Journal of Gastroenterology* 113(2):273–275.
5. Buisson, A., Hordonneau, C., Goutte, M., Boyer, L., Pereira, B., and Bommelaer, G. 2015. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Is Effective to Detect Ileocolonic Ulcerations in Crohn’s Disease.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 42(4):452–460.
6. Buisson, A., Joubert, A., Montoriol, P. F., Ines, D. D., Hordonneau, C., Pereira, B., Garcier, J. M., Bommelaer, G., and Petitcolin, V. 2013. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Detecting and Assessing Ileal Inflammation in Crohn’s Disease.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 37(5):537–545.
7. Buisson, A., Hordonneau, C., Goutorbe, F., Allimant, C., Goutte, M., Reymond, M. et al. 2018. “Bowel Wall Healing Assessed Using Magnetic Resonance Imaging Predicts Sustained Clinical Remission and Decreased Risk of Surgery in Crohn’s Disease.” *Journal of Gastroenterology* 54(4):312–320.
8. Caruso, A., D’Inca R., Scarpa, M., Manfrin, P., Rudatis, M., Pozza, A., et al. 2014. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance for Assessing Ileal Crohn’s Disease Activity.” *Inflammatory Bowel Diseases* 20(9):1575–1583.
9. Castiglione, F., Imperatore, N., Testa, A., De Palma, G. D., Nardone, O. M., Pellegrini, L., et al. 2019. “One-Year Clinical Outcomes with Biologics in Crohn’s Disease: Transmural Healing Compared with Mucosal or No Healing.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 49(8):1–14.
10. Chilla, G. S., Tan, C. H., Xu, C., Poh, C. L. 2015. “Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging and Its Recent Trend-a Survey.” *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery* 5(3):407–422.
11. Choi, S. H., Kim, K. W., Lee, J. Y., Kim, K. J., Park, S. H. 2016. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Enterography for Evaluating Bowel Inflammation in Crohn’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Inflammatory Bowel Diseases* 22(3):669–679.
12. Civitelli, F., Nuti, F., Oliva, S., Messina, L., La Torre, G., Viola, F., et al. 2016. “Looking beyond Mucosal Healing: Effect of Biologic Therapy on Transmural Healing in Pediatric Crohn’s Disease.” *Inflammatory Bowel Diseases* 22(10):2418–2424.
13. Cosnes, J., Gowerrousseau, C., Seksik, P., Cortot, A. 2011. “Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases.” *Gastroenterology* 140(6):1785–1794.
14. Daram, S., Cortese, C. and Bastani, B. 2005. “Nephrogenic Fibrosing Dermopathy/Nephrogenic Systemic Fibrosis: Report of a New Case with Literature

- Review.” *American Journal of Kidney Diseases* 46(4):754–759.
15. Dohan, A., Taylor, S., Hoeffel, C., Barret, M., Allez, M., Dautry, R., et al.. 2016. “Diffusion-Weighted MRI in Crohn’s Disease: Current Status and Recommendations.” *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 44:1381–1396.
 16. Drake-Pérez, M., Boto, J., Fitsiori, A., Lovblad, K., Vargas, M. I. 2018. “Clinical Applications of Diffusion Weighted Imaging in Neuroradiology.” *Insights into Imaging* 9(4):535–547.
 17. Feakins, R. M. 2013. “Inflammatory Bowel Disease Biopsies: Updated British Society of Gastroenterology Reporting Guidelines.” *Journal of Clinical Pathology* 66(12):1005–1026.
 18. Feakins, R. M., Shepherd, N. A. 2014. “An Update on the Pathology of Chronic Inflammatory Bowel Disease.” Pp. 117–134 in *Recent advances in Histopathology* 23, edited by P. G. Massimo Pignatelli. London: JP Medical Ltd.
 19. Fiorino, G., Bonifacio, C., Padrenostro, M., Sposta, F. M., Spinelli, A., Malesci, A., et al. 2013. “Comparison between 1.5 and 3.0 Tesla Magnetic Resonance Enterography for the Assessment of Disease Activity and Complications in Ileocolonic Crohn’s Disease.” *Digestive Diseases and Sciences* 58(11):3246–3255.
 20. Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., Hashash, J. G.. 2018. “A Comprehensive Review and Update on Crohn’s Disease.” *Disease-a-Month* 64:20–57.
 21. Geboes, K. 2003. “Histopathology of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis”. Pp. 255–276 in *Inflammatory Bowel Diseases*. Vol. 18, edited by S. L. Satsangi J. Edinburgh, London, Melbourne: Churchill-Livingstone Elsevier.
 22. Gibby, W., Gibby, K. and Gibby, A. 2004. “Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) Retention in Human Bone Tissue by Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectroscopy.” *Investigative Radiology* 39(3):138–142.
 23. González Ballester, M. Á., Zisserman, A. P., Brady, M. 2002. “Estimation of the Partial Volume Effect in MRI.” *Medical Image Analysis* 6(4):389–405.
 24. Del Grande, F., Santini, F., Aro, M. R., Gold, G. E, Carrino, J. A. 2014. “Fat-Suppression Techniques for 3-T MR Imaging of the Musculoskeletal System.” 34(1):217–233.
 25. Gulani, V., Calamante, F., Shellock, F. G., Kanal, E., Reeder, S. B. 2017. “Gadolinium Deposition in the Brain: Summary of Evidence and Recommendations.” *The Lancet Neurology* 16:564–570.
 26. Gullberg, E., Söderholm, J. D.. 2006. “Peyer’s Patches and M Cells as Potential Sites of the Inflammatory Onset in Crohn’s Disease.” *Annals of the New York Academy of Sciences* 1072:218–232.
 27. Hao, Y., Ya-Qi, S., Fang-Qin, T., Zi-Ling, Z., Zhen, L., Dao-Yu, H., Morelli, J. N. 2019. “Quantitative Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Enterography in Ileal Crohn’s Disease: A Systematic Analysis of Intra and Interobserver Reproducibility.” 25(27):3619–3633.
 28. Hordonneau, C., Buisson, A., Scanzi, J., Goutorb,e F., Pereira, B., Borderon, C., Ines, D. D., Montoriol, P. F., Garcier, J. M., Boyer, L., Bommelaer, G., and Petitcolin, V. 2014. “Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Ileocolonic Crohn’s Disease: Validation of Quantitative Index of Activity.” *The American Journal of Gastroenterology* 109(1):89–98.

29. Horger, W. 2007. "Fat Suppression in the Abdomen (Siemens)." *MAGNETOM Flash* 3:114–119.
30. Indrati, R. 2017. "Comparing SPIR and SPAIR Fat Suppression Techniques in Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Wrist Joint." *Journal of Medical Science And Clinical Research* 05(06):23180–23185.
31. Sánchez-González, J. Lafuente-Martínez, J. 2012. "Diffusion-Weighted Imaging: Acquisition and Biophysical Basis." Pp. 1–15 in *Diffusion MRI Outside the Brain: A Case-Based Review and Clinical Applications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
32. Jesuratnam-Nielsen, K., Løgager, V. B., Rezanavaz-Gheshlagh, B., Munkholm, P., Thomsen, H. S. 2015. "Plain Magnetic Resonance Imaging as an Alternative in Evaluating Inflammation and Bowel Damage in Inflammatory Bowel Disease – a Prospective Comparison with Conventional Magnetic Resonance Follow-Through." *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 50:519–527.
33. Kim, K. J., Lee, Y., Park, S. H., Kang, B. K., Seo, N., Yang, S. K., et al. 2015. "Diffusion-Weighted MR Enterography for Evaluating Crohn's Disease: How Does It Add Diagnostically to Conventional MR Enterography?" *Inflammatory Bowel Diseases* 21(1):101–109.
34. Kiryu, S., Dodanuki, K., Takao, H., Watanabe, M., Inoue, Y., Takazoe, M., et al. 2009. "Free-Breathing Diffusion-Weighted Imaging for the Assessment of Inflammatory Activity in Crohn's Disease." *J Magn Reson Imaging* 29(4):880–886.
35. Koh, D. M., Blackledge, M., Padhani, A. R., Takahara, T., Kwee, T. C., Leach, M. O., et al. 2012. "Whole-Body Diffusion-Weighted Mri: Tips, Tricks, and Pitfalls." *American Journal of Roentgenology* 199:252–262.
36. Koreishi, A., Nazarian, R., Saenz, A., Klepeis, V., McDonald, A., Farris, A., Colvin, R., Duncan, L., Mandal, R., Kay, J. 2009. "Nephrogenic Systemic Fibrosis - A Pathologic Study of Autopsy Cases." *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 133(12):1943–1948.
37. Krinsky, G., Rofsky, M., Weinreb, C. 1996. "Nonspecificity of Short Inversion Time Inversion Recovery (STIR) as a Technique of Fat Suppression: Pitfalls in Image Interpretation." *AJR* 166:523–526.
38. Kwee, T. C., Takahara, T., Ochiai, R., Nievelstein, R. A. J., Luijten, P. R.. 2008. "Comparison and Reproducibility of ADC Measurements in Breathhold, Respiratory Triggered, and Free-Breathing Diffusion-Weighted MR Imaging of the Liver." *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 28(5):1141–1148.
39. Kwee, T. C., Takahara, T., Ochiai, R., Katahira, K., Van Cauteren, M., Imai, Y., et al. 2009. "Whole-Body Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging." *European Journal of Radiology* 70(3):409–417.
40. Kwee, T. C., Takahara, T., Ochiai, R., Nievelstein, R. A. J., and Luijten, P. R.. 2008. "Diffusion-Weighted Whole-Body Imaging with Background Body Signal Suppression (DWIBS): Features and Potential Applications in Oncology." *European Radiology* 18(9):1937–1952.
41. Lambert, J. R., Luk, S. C., Pritzker, K. P. H. 1980. "Brown Bowel Syndrome in Crohn' Disease." *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 104(4):201–205.
42. Li, X. A., Zhou, Y., Zhou, S. X., Liu, H. R., Xu, J. M., Gao, .L, et al. 2015. "Histopathology of Melanosis Coli and Determination of Its Associated Genes by Comparative Analysis of Expression Microarrays." *Molecular Medicine Reports* 12(4):5807–5815.

43. Maaser, C., Sturm, A., Vavricka, S. R., Kucharzik, T., Fiorino, G., Annese, V., et al. 2019. "ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial Diagnosis, Monitoring of Known IBD, Detection of Complications." *Journal of Crohn's and Colitis* 144-164K.
44. Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G. J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho Nunes, P., Cathomas, G., Fries, W., Jouret-Mourin, A., and Mescoli, C. 2013. "European Consensus on the Histopathology of Inflammatory Bowel Disease." *Journal of Crohn's and Colitis* 7(10):827–851.
45. Martin, D. R., Kalb, B., Sauer, C. G., Alazraki, A., Goldschmid, S. 2012. "Magnetic Resonance Enterography in Crohn's Disease: Techniques, Interpretation, and Utilization for Clinical Management." *Diagnostic and Interventional Radiology* 18(4):374–386.
46. Masselli, G., Gualdi, G. 2012. "MR Imaging of the Small Bowel." *RadioGraphics* 264(2):333–348.
47. Mazza, M., Cilluffo, M. G., and Capello, M. 2016. "Crohn's Disease." Pp. 7–8 in *Crohn's Disease*. Switzerland: Springer.
48. Molodecky, N. A., Soon, I. S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., et al. 2012. "Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases with Time, Based on Systematic Review." *Gastroenterology* 142:46–54.
49. Moore, W. A., Khatri, G., Madhuranthakam, A. J., Sims, R. D., Pedrosa, I. 2014. "Added Value of Diffusion-Weighted Acquisitions in MRI of the Abdomen and Pelvis." *American Journal of Roentgenology* 202(5):995–1006.
50. Morani, A. C., Smith, E. A., Ganeshan, D., Dillman, J. R. 2015. "Diffusion-Weighted MRI in Pediatric Inflammatory Bowel Disease." *American Journal of Roentgenology* 204(6):1269–1277.
51. Moy, M. P., Sauk, J., Gee, M. S. 2016. "The Role of MR Enterography in Assessing Crohn's Disease Activity and Treatment Response." *Gastroenterology Research and Practice*:1–13.
52. Nardone, O. M., Iacucci, M., Cannatelli, R., Zardo, D., Ghosh, S. 2019. "Can Advanced Endoscopic Techniques for Assessment of Mucosal Inflammation and Healing Approximate Histology in Inflammatory Bowel Disease?" *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (12):1–17.
53. Neubauer, H., Pabst, T., Dick, A., MacHann, W., Evangelista, L., Wirth, C., et al. 2013. "Small-Bowel MRI in Children and Young Adults with Crohn Disease: Retrospective Head-to-Head Comparison of Contrast-Enhanced and Diffusion-Weighted MRI." *Pediatric Radiology* 43:103–114.
54. Okamoto, R. 2011. "Epithelial Regeneration in Inflammatory Bowel Diseases." *Inflammation and Regeneration* 31(3):275–281.
55. Ordás, I., Rimola, J., Alfaro, I., Rodríguez, S., Castro-Poceiro, J., Ramírez-Morros, A., et al. 2019. "Development and Validation of a Simplified Magnetic Resonance Index of Activity for Crohn's Disease." *Gastroenterology* 157(2):432–439.
56. Oto, A., Kayhan, A., Williams, J. T. B., Fan, X., Yun, L., Arkani, S., et al. 2011. "Active Crohn's Disease in the Small Bowel: Evaluation by Diffusion Weighted Imaging and Quantitative Dynamic Contrast Enhanced MR Imaging." *Journal of Magnetic Resonance Imaging*:33:615–624
57. Ouyang, Z., Ouyang, Y., Zhu, M., Lu, Y., Zhang, Z., Shi, J., et al. 2014. "Diffusion-Weighted Imaging with Fat Suppression Using Short-Tau Inversion Recovery:

- Clinical Utility for Diagnosis of Breast Lesions.” *Clinical Radiology* 69(8):e337–344.
58. Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., Stoker, J., Taylor, S. A., Baumgart, DC., et al. 2013. “Imaging Techniques for Assessment of Inflammatory Bowel Disease: Joint ECCO and ESGAR Evidence-Based Consensus Guidelines.” *Journal of Crohn’s and Colitis* 7:556–585.
 59. Qi, F., Jun, S., Qi, Q. Y., Chen, P. J., Chuan, G. X., Jiong, Z., et al. 2015. “Utility of the Diffusion-Weighted Imaging for Activity Evaluation in Crohn’s Disease Patients Underwent Magnetic Resonance Enterography.” *BMC Gastroenterology* 15:12.
 60. Quattrocchi, C. C., van der Molen, A. J. 2017. “Gadolinium Retention in the Body and Brain: Is It Time for an International Joint Research Effort?” *Radiology* 282(1):12–16.
 61. Ram, R., Sarver, D., Pandey, T., Guidry, C. L., Jambhekar, K. R. 2016. “Magnetic Resonance Enterography: A Stepwise Interpretation Approach and Role of Imaging in Management of Adult Crohn’s Disease.” *Indian Journal of Radiology and Imaging* 26(2):173–184.
 62. Rimola, J., Rodriguez, S., García-Bosch, O., Ordás, I., Ayala, E., Aceituno, M., et al. 2009. “Magnetic Resonance for Assessment of Disease Activity and Severity in Ileocolonic Crohn’s Disease.” *Gut* 58(8):1113–1120.
 63. Riddell, R. D. J. 2014. Inflammatory Bowel Diseases in *Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications*. Vol. II. 2nd ed. edited by Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia: Wolters Kluwer. Pp. 983-1208
 64. Rozendorn, N., Amitai, M. M., Eliakim, R. A., Kopylov, U., Klang, E. 2018. “A Review of Magnetic Resonance Enterography-Based Indices for Quantification of Crohn’s Disease Inflammation.” *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 11:1–21.
 65. Sánchez-González, J., Lafuente-Martínez, J. 2012. “Diffusion-Weighted Imaging: Acquisition and Biophysical Basis.” Pp. 1–15 in *Diffusion MRI Outside the Brain: A Case-Based Review and Clinical Applications*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
 66. Sankey, E. A., Dhillon, A. P., Anthony, A., Wakefield, A. J., Sim, R., More, L., et al. 1993. “Early Mucosal Changes in Crohn’s Disease.” *Gut* 34(3):375–381.
 67. Scherrer, B., Gholipour, A., Warfield, S. K. 2011. “Super-Resolution in Diffusion-Weighted Imaging Benoit.” *Med Image Comput Comput Assist Interv.* 14(Pt2):124–132.
 68. Schlaudecker, J. D., Bernheisel, C. R.. 2009. “Gadolinium-Associated Nephrogenic Systemic Fibrosis.” *American Family Physician* 80(7):711–714.
 69. Serban, E. D. 2018. “Treat-to-Target in Crohn’s Disease: Will Transmural Healing Become a Therapeutic Endpoint?” *World Journal of Clinical Cases* 6(12):501–513.
 70. Sharman, A., Zealley, I. A., Bassett, P., Greenhalg, R., Taylor, S. A. “MRI of Small Bowel Crohn’s Disease : Determining the Reproducibility of Bowel Wall Gadolinium Enhancement Measurements.” *European Radiology* (2009) 19: 1960–1967.
 71. Shimizu, H., Suzuki, K., Watanabe, M., Okamoto, R. 2019. “Stem Cell-Based Therapy for Inflammatory Bowel Disease.” *Intestinal Research* 17(3):311–316.
 72. Sirin, S., Kathemann, S., Schweiger, B., Hahnemann, M. L., Forsting, M., Lauenstein, T. C., et al. 2015. “Magnetic Resonance Colonography Including Diffusion-Weighted Imaging in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease: Do We Really Need Intravenous Contrast?” *Investigative Radiology* 50(1):32–39.
 73. Smith, E. A., Dillman, J. R., Adler, J., Dematos-Maillard, V. L., Strouse, P. J. 2012. “MR Enterography of Extraluminal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease

- in Children and Adolescents: Moving beyond the Bowel Wall.” *American Journal of Roentgenology* 198(1):38–45.
74. Stadlbauer, A., Salomonowitz, E., Bernt, R., Haller, J., Gruber, S., Bogner, W., et al. 2009. “Diffusion-Weighted MR Imaging with Background Body Signal Suppression (DWIBS) for the Diagnosis of Malignant and Benign Breast Lesions.” *European Radiology* 19(10):2349–2356.
 75. Stnescu-Siegmund, N., Nimsch, Y., Wunderlich, A. P., Wagner, M., Meier, R., Juchems, M. S., et al. 2017. “Quantification of Inflammatory Activity in Patients with Crohn’s Disease Using Diffusion Weighted Imaging (DWI) in MR Enteroclysis and MR Enterography.” *Acta Radiologica* 58(3):264–271.
 76. Stone, A. J., Browne, J. E., Lennon, B., Meaney, J. F., Fagan, A. J. 2012. “Effect of Motion on the ADC Quantification Accuracy of Whole-Body DWIBS.” *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 25(4):263–266.
 77. Surawicz, C. M., Haggitt, R. C., Husseman, M., and McFarland, L. V. 1994. “Mucosal Biopsy Diagnosis of Colitis: Acute Self-Limited Colitis and Idiopathic Inflammatory Bowel Disease.” *Gastroenterology* 107(3):755–763.
 78. Takahara, T., Imai, Y., Yamashita, T., Yasuda, S., Nasu, S., Van Cauteren, M. 2004. “Diffusion Weighted Whole Body Imaging with Background Body Signal Suppression (DWIBS): Technical Improvement Using Free Breathing, STIR and High Resolution 3D Display.” *Radiation Medicine* 22(4):275–282.
 79. Tielbeek, J. A. W., Makanyanga, J. C., Bipat, S., Pendse, D. A., Nio, C. Y., Vos, F. M., 2013. “Grading Crohn Disease Activity with MRI: Interobserver Variability of MRI Features, MRI Scoring of Severity, and Correlation with Crohn Disease Endoscopic Index of Severity.” *American Journal of Roentgenology* 201(6):1220–1228.
 80. Tontini, G. E., Vecchi, M., Pastorelli, L., Neurath, M. F., Neumann, H. 2015. “Differential Diagnosis in Inflammatory Bowel Disease Colitis: State of the Art and Future Perspectives.” *World Journal of Gastroenterology* 21:21–46.
 81. Wang, A., Banerjee, S., Barth, B. A., Bhat, Y. M., Chauhan, S., Gottlieb, K. T., et al. 2013. “Technology Status Evaluation Report: Wireless Capsule Endoscopy.” *Gastrointestinal Endoscopy* 78(6):805–815.
 82. Watson, T., Calder, A., Barber, J. L. 2018. “Quantitative Bowel Apparent Diffusion Coefficient Measurements in Children with Inflammatory Bowel Disease Are Not Reproducible.” *Clinical Radiology* 2018 (73): 574–579.
 83. Zhu, J., Zhang, F., Liu, F., He, W., Tian, J., Han, H., et al. 2015. “Identifying the Inflammatory and Fibrotic Bowel Stricture: MRI Diffusion-Weighted Imaging in Crohn’s Disease.” *Radiology of Infectious Diseases* 2(2015):128–133.
 84. Zorzi, F., Stasi, E., Bevivino, G., Scarozza, P., Biancone, L., Zuzzi, S., et al. 2014. “A Sonographic Lesion Index for Crohn’s Disease Helps Monitor Changes in Transmural Bowel Damage During Therapy.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (12):2071–2077.

Pateicības

Dziļā cieņā vēlos pateikties savai promocijas darba vadītājai profesorei Gaidai Krūmiņai par atbalstu un pacietību promocijas darba tapšanas procesā. Par vērtīgiem padomiem un uzmundrinājumu paldies darba zinātniskajam konsultantam profesoram Jurim Pokrotniekam.

Paldies manai *Alma mater* – Rīgas Stradiņa universitātei par vērtīgajām doktorantūras studijām un finansiālo atbalstu promocijas darba pētījuma publicēšanā. Paldies Bērnu klīniskajai universitātes slimnīcai un jo īpaši – virsārstei Renātei Snipei par administratīvo atbalstu visā mana promocijas darba tapšanas laikā.

Esmu ļoti pateicīga docentei Irēnai Rogovskai par palīdzību pētījuma statistisko metožu izvēlē un datu apstrādē. Tikai viņas atsaucība un praktiskais atbalsts īstajā brīdī ļāva nenolaist rokas un paveikt šo darbu līdz galam. Īpaši sirsnīgs paldies profesorei Ilzei Konrādei par uzmundrinājumu un atbalstu vislielāko šaubu brīžos.

Izsaku pateicību bērnu gastroenteroloģei Ievai Puķītei par iedvesmu, sadarbību un pamudinājumu uzsākt un attīstīt MR enterogrāfijas izmeklējumus Bērnu slimnīcā. Īpašs paldies manam BKUS Diagnostiskās radioloģijas dienesta kolektīvam par pacietību un sapratni. Īpašs paldies radiogrāferiem Jeļenai Kasatkinai, Rimmai Siliņevičiai, Reinim Kārklevalkam un Robertam Purmalim, kas tehniski un augstā kvalitātē veica visus promocijas darba analīzē iekļautos MR enterogrāfijas izmeklējumus.

Esmu neizmērojami pateicīga saviem studentiem Santai Pūrei, Montai Badunai, Reinim Pituram un Ievai Pirstai par praktisku palīdzību datu vākšanā, apkopošanā, publikāciju gatavošanā un par to, ka viņi manā pētnieka ceļā bija paši lielākie skolotāji.

Jebkuriem lieliem sasniegumiem ir sākums un pirmie skolotāji. Paužot patiesu nožēlu par fizikas nozīmes neizpratni vidusskolas solā, no sirds pateicos

Mazsalacas vidusskolas fizikas skolotājam Guntaram Bērziņam par zināšanām, kuras izrādījās visbūtiskākās manas specialitātes izvēlē. Neizmērojams paldies nu jau mūžībā aizgājušajam docentam Ērikam Reinholdam par atbalstu un pamudinājumu studēt ārzemēs, Dr. Arnoldam Atim Veinbergam, tolaik P. Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Diagnostiskās radioloģijas institūta vadītājam, par uzticības kredītu, dodot brīvību un ļaujot būt patstāvīgai mana profesionālā ceļa sākumā. Par labvēlību un abdominālās radioloģijas skolu paldies docentam Pēterim Priedītim un Dr. Andrim Laganovskim. Pateicos arī Upsalas Universitātes slimnīcas radiologam Karlam Olofam Gunnaram Ostrēmam (*Karl Olof Gunnar Åström*) par man veltīto laiku, sniegtajām zināšanām magnētiskās rezonanses pamatos, laipni atvēlēto vietu savā kabinetā un sirsnīgajiem jokiem.

No sirds pateicos *DWIBS* sekvences *tētim*, Tokai Universitātes profesoram Taro Takaharam (*Taro Takahara*) par vērtīgiem padomiem un praktisku palīdzību šī promocijas darba tapšanas laikā. Paldies MaRIA indeksa autoram, Barselonas universitātes docentam Džordi Rimolam (*Jordi Rimola*), par iedvesmu un par idejām, kad pētniecības process šķita vedam strupceļā. Paldies arī Hamburgas Ependorfas universitātes klīniskās slimnīcas Bērnu radioloģijas nodaļas vadītājam Johenam Hermanam (*Jochen Herrmann*) par *vācu precizitātes* koncepciju pētniecības procesā. Izsaku pateicību medicīnas fiziķiem Bērtam Principālam (*Bert Principaal*) un Rodžēriolopesam Pintolopesam (*Rogeriolopes Pintolopes*) par vērtīgo fizikas skaidrojumu darba procesā.

Paldies Latviešu Ārstu un zobārstu asociācijai par man piešķirto finansējumu promocijas pētījuma daļas paveikšanai Hamburgas Ependorfas universitātes slimnīcā.

Neizmērojams paldies maniem kolēģiem un draugiem, jo īpaši Zanei Dāvidsonei, Artai Bārzdiņai un Madarai Kreilei, par morālu atbalstu šī darba tapšanas un publikāciju rakstīšanas laikā. Īpašs paldies Anitai Straujumai, Sigitai Kazūnei un Lāsmai Līdakai par draudzīgo pieredzes apmaiņu cīņā ar

neatņemamo promocijas darba rakstīšanas sastāvdaļu – prokrastināciju. No sirds pateicos Laurai Denlerei (*Dennler*) par zināšanām, kā uzkāpt kalnā, kad divi soļi ved uz priekšu, bet trīs – atpakaļ. Paldies maniem draugiem māksliniekiem un mūziķiem, jo īpaši vijolniekiem prof. Gunāram Larsenam, Skaidrītei Rakovskai un Velgai Polinscai par ietekmi manā personīgajā un profesionālajā attīstībā, ar savu darbu parādot man citādu skatījumu uz manu dzīvi un darbu.

Paldies Rūtai Lapsai, Gunai Zvirbulei un Katrīnai Marijai Nīlsenai (*Katrina Marija Nielsen*) par teksta korekcijām, kā arī Rihardam Rūmniekam un Maijai Lavrinovičai par palīdzību attēlu apstrādē.

Un, visbeidzot, mīlestības pilnu pateicību gribu teikt saviem vecākiem – ārstiem Pārsulai un Mārim Radziņiem – par omulīgo pajumti, gardajām, īpaši man gatavotajām biežpiena klimpām un slēpošanu piesnigušajos naksnīgajos Mazsalacas mežos, mani lutinot rakstīšanas visgrūtākajā posmā. Vissirsnīgākais paldies manam vīram Jānim, meitām Almai un Marijai par pacietību, mīlestību un piedošanu visā darba tapšanas laikā.

Ilze Apine