

KVANTIFIKACE JATERNÍ STEATÓZY A SIDERÓZY NA 3T MR PŘÍSTROJI POMOCÍ METOD TWO-POINT DIXON, MULTIECHO DIXON S T2* RELAXOMETRIÍ A ¹H MR SPEKTROSKOPIE S T2 RELAXOMETRIÍ

QUANTIFICATION OF HEPATIC STEATOSIS AND SIDEROSIS ON 3T MR USING METHODS OF TWO-POINT DIXON, MULTIECHO DIXON WITH T2* RELAXOMETRY AND ¹H MR SPECTROSCOPY WITH T2 RELAXOMETRY

původní práce

Hynek Mírka^{1,2}

Jiří Ferda¹

Pavel Jindra³

Kateřina Steinerová³

Václav Hejda⁴

¹Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

²Biomedicínské centrum lékařské fakulty UK, Plzeň

³Hematoonkologické oddělení FN, Plzeň

⁴I. interní klinika LF UK a FN, Plzeň

Přijato: 15. 8. 2015.

Korespondenční adresa:

MUDr. Hynek Mírka, Ph.D.

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN

alej Svobody 80, 304 60 Plzeň

e-mail: mirka@fnplzen.cz

Podpořeno projektem Ministerstva zdravotnictví ČR Koncepční rozvoj výzkumné instituce 00669806 – FN Plzeň, grantem IGA MZ ČR 13326 a projektem CZ.1.05/2.1.00/03.0076 Evropského fondu pro regionální rozvoj.

Konflikt zájmů: žádný.

SOUHRN

Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V. Kvantifikace jaterní steatózy a siderózy na 3T MR přístroji pomocí metod two-point Dixon, multiecho Dixon s T2* relaxometrií a ¹H MR spektroskopie s T2 relaxometrií

Cíl: Práce shrnuje naše první zkušenosti se stanovením obsahu tuku a železa v játrech na 3T přístroji pomocí softwaru využívajícího současně techniku two-point Dixon, techniku multiechoDixon kombinovanou s T2* relaxometrií a single voxel ¹H spektroskopii v kombinaci s T2 relaxometrií.

Metodika: Do studie bylo zahrnuto 55 MR vyšetření jater provedených na 3T přístroji za použití softwarového balíku LiverLab (Siemens, Erlangen, Německo), který obsahuje sekvence a posprocessingové nástroje umožňující stanovit obsah tuku a železa pomocí výše uvedených technik. Jako referenční metody jsme použili ¹H single voxel spektroskopii a sérovou hladinu feritinu.

Výsledky: Technika two-point Dixon dosáhla při rozhodování o přítomnosti steatózy ve srovnání se spektroskopií senzitivity (SE) 72,4 % a specifity (SP) 80,7 %. Technika multiecho Dixon v oblasti zájmu, která se shodovala s oblastí zájmu pro spektroskopii, měla při rozhodování o přítomnosti steatózy SE 72,4 % a SP 92,3 %. Při kvantifikaci dosáhla velmi vysoké shody se spektroskopií $r = 0,93$. Při rozhodování o přítomnosti jaterní siderózy měla technika two-point Dixon SE

SUMMARY

Mírka H, Ferda J, Jindra P, Steinerová K, Hejda V. Quantification of hepatic steatosis and siderosis on 3T MR using methods of two-point Dixon, multiecho Dixon with T2* relaxometry and ¹H MR spectroscopy with T2 relaxometry

Aim: Our study deals with our first experience with quantification of liver fat and iron concentration at 3T MRI using two-point Dixon technique, multiecho Dixon technique combined with T2* relaxometry and single voxel ¹H spectroscopy in combination with T2 relaxometry.

Methods: 55 MR examinations were included into the study. The examinations were performed using a software package LiverLab (Siemens, Erlangen, Germany), which contains the sequence and postprocessing tools enabling evaluation using techniques that are mentioned above. As reference methods we used ¹H single voxel spectroscopy and serum ferritin.

Results: In decision on the presence of steatosis two-point Dixon reached sensitivity (SE) 72.4% and specificity (SP) 80.7% compared to MR spectroscopy. Multiecho Dixon with measurement in the region of interest that coincide with the area of interest for spectroscopy, had in decision on the presence of steatosis SE 72.4% and 92.3% SP. In quantification it reached a very high agreement with spectroscopy, $r = 0.93$. When deciding on the presence of hepatic siderosis

69,2 % a SP 60,0 %. T2* relaxometrie měla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 92,3 % a SP 100 %. Při kvantifikaci dosáhla vysoké shody se sérovými hladinami feritinu, $r = 0,74$. U T2 relaxometrie byla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 61,5 % a SP 80,0 %. Shoda se sérovými hladinami feritinu byla nízká, $r = 0,28$. Při srovnání T2 a T2* relaxometrie byla shoda obou metod nízká, $r = 0,38$.

Závěr: Ve studii se ukazuje, že ze srovnávaných metod pro současné stanovení koncentrace tuku a železa v játrech je z praktického hlediska nevýhodnější technika multiecho Dixon spojená s T2* relaxometrií.

Klíčová slova: magnetická rezonance, two-point Dixon, Multiecho Dixon, ¹H MR spektroskopie, T2* relaxometrie, T2 relaxometrie.

two-point Dixon compared to serum ferritin level reached SE 69,2% and SP 60,0%. T2* relaxometry had in decision on the presence of siderosis SE 92.3% and SP 100%. In quantification it reached a high agreement with serum ferritin, $r = 0.74$. At T2 relaxometry was when deciding on the presence siderosis SE 61.5% and 80.0% SP. Agreement with serum ferritin was low, $r = 0.28$. When comparing T2 and T2* relaxometry the agreement of both methods was low, $r = 0.38$.

Conclusion: Our study shows that multiecho Dixon technique combined with T2* relaxometry is from practical point of view the most suitable technique for simultaneous estimation of the liver steatosis and siderosis.

Key words: magnetic resonance, two-point Dixon, multiecho Dixon, ¹H MR spectroscopy, T2* relaxometry, T2 relaxometry.

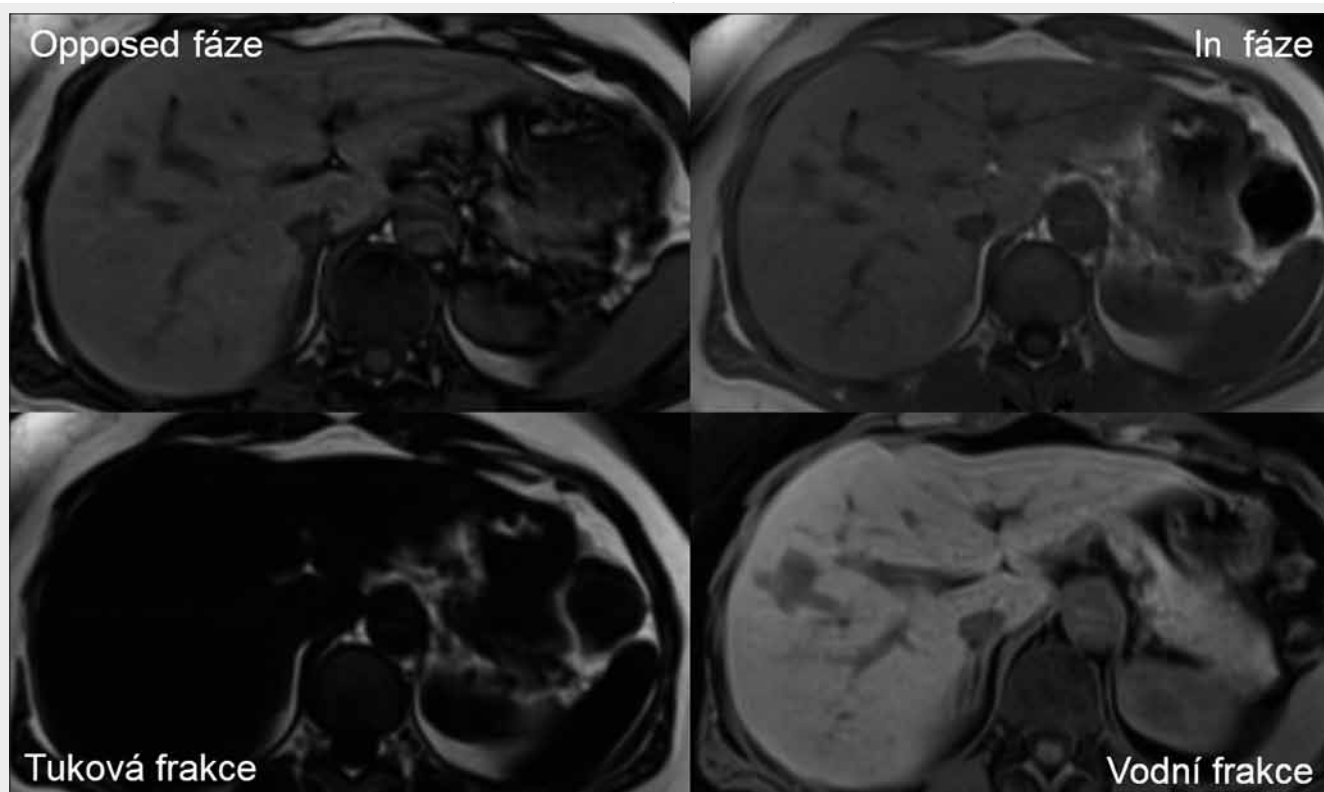
ÚVOD

Řada chronických onemocnění jater je spojena s patologickou akumulací tuku (steatózou), železa (siderózou) nebo jejich kombinací. Pokud tyto stavy nejsou včas zachycené a léčené, mohou vést k rozvoji jaterní fibrózy a cirhózy s komplikacemi, jako je portální hypertenze, selhání jater a hepatocelulární karcinom. Jaterní steatóza se nejčastěji vyskytuje u nemocných s nealkoholovým tukovým jaterním onemocněním (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) a abúzem alkoholu. Pozornost klinických lékařů je nasměrována především k NAFLD, což je v současnosti nejčastější chronické jaterní postižení v industrializovaných zemích. Jedná se o dynamicky se vyvíjející onemocnění bez klinických symptomů, které je rizikovým faktorem rozvoje metabolického syndromu (obezita, hyperlipidemie, diabetes mellitus 2. typu, hypertenze). Asi ve čtvrtině případů onemocnění bez léčby progreduje do nealkoholické steatohepatitidy (NASH), která pak přechází do jaterní fibrózy a cirhózy. Předpokládá se, že spouštěcím mechanismem této transformace může být přetížení železem, infekce, genetická dispozice nebo stres. Pokud je jaterní postižení včas odhaleno a léčeno, lze vhodnou léčbou agresivnímu průběhu onemocnění zabránit (1, 2). Jaterní sideróza je spojena s onemocněními způsobujícími zvýšenou absorpci železa ve střevech (hereditární hemochromatóza, chronická jaterní onemocnění včetně NASH), zvýšenou destrukci erytrocytů (srpkovitá anemie), hemolýzu (thalasemie) nebo s opakovanými transfuzemi. Zvýšená koncentrace železa v jaterní tkáni vede k rozvoji oxidačního stresu, který opět provokuje vznik fibrózy a cirhózy (3, 4). Magnetická rezonance je vysoce citlivá ke zvýšení obsahu tuku i železa v jaterní tkáni a pomocí níže uvedených speciálních metod jej umožňuje i kvantifikovat.

STANOVENÍ OBSAHU TUKU

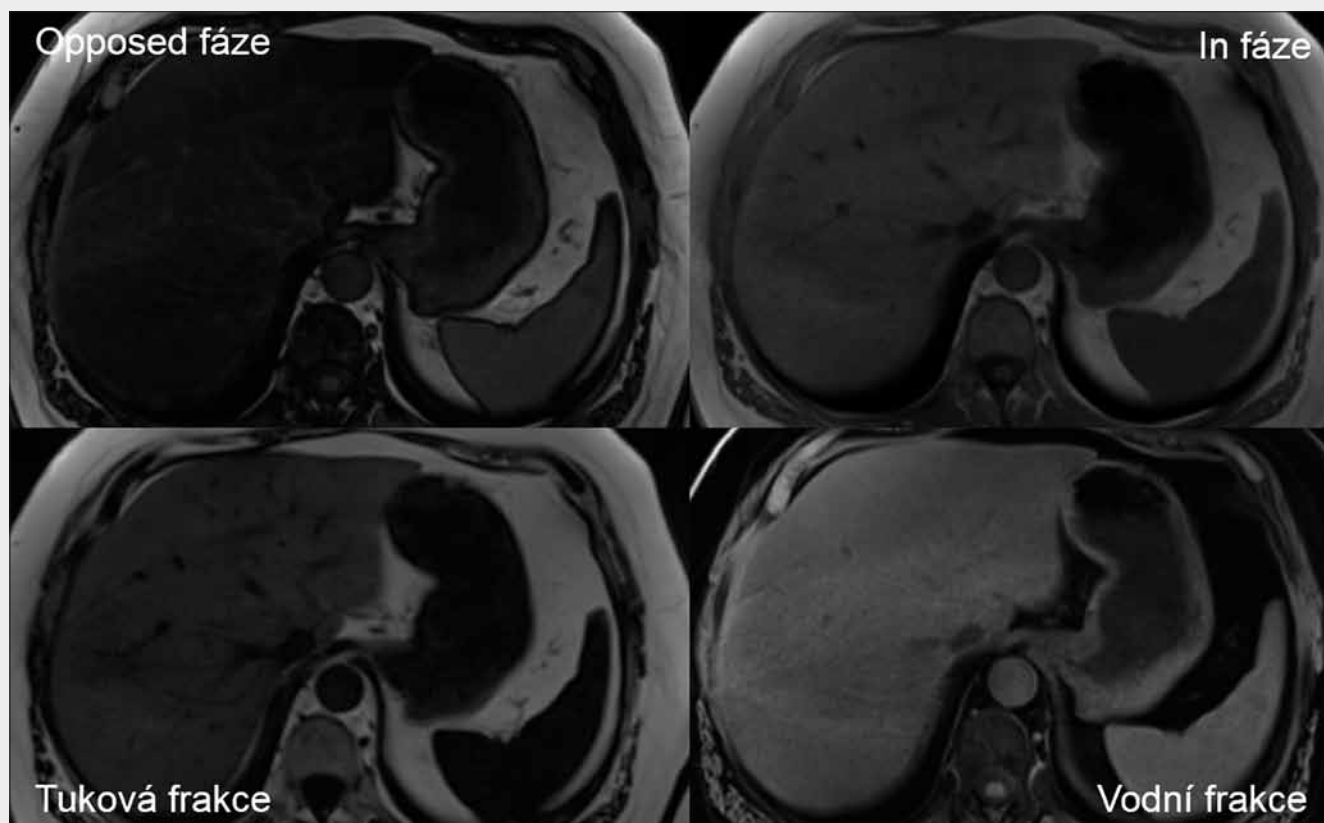
Technika two-point Dixon (dual echo zobrazení, zobrazení pomocí chemického posunu)

Tato metoda je založena na zobrazení pomocí T1 gradient echo sekvence v in-fázi (IF) a opposed-fázi (OF), které je běžnou součástí vyšetření jater. Během jedné akvizice jsou získány dva obrazy za pomoci různých echo časů (TE), které reflektují odlišnou rezonanční frekvenci protonů vody a tuku (tuk cca 1,2 parts per milion (ppm), voda 4,7 ppm, rozdíl 3,5 ppm). V IF je zvolen takový TE, ve kterém mají peak signálu vody a dominantní peak signálu tuku stejnou fázi a společně se podílejí na signálu jater. V OF jsou tyto dva peaky v opačné fázi a dochází k subtrakci signálu tukové tkáně. Hodnoty TE závisí na síle magnetického pole. V 1,5T magnetickém poli je perioda oscilace peaku vody 2,4 ms a dominantního peaku tuku 4,8 ms. Proto se pro zobrazení v IF používá TE 4,8 ms nebo jeho násobky a pro zobrazení v OF čas TE 2,4 ms nebo jeho násobky. U 3T systémů jsou hodnoty TE poloviční, tedy pro IF 2,3 ms a pro OF 1,15 ms. U různých systémů se tyto časy mohou mírně lišit, což je patrné i v protokolu našeho vyšetření (5). Kvantifikaci obsahu tuku lze z takto získaných obrazů provést pomocí Dixonovy techniky (two-point Dixon), která vychází z předpokladu, že obrazy v in-fázi (IF) jsou tvořené součtem signálu tuku (F) a vody (W): $IF = W + F$, kdežto obrazy v opposed-fázi (OF) jsou jejich rozdílem: $OF = W - F$. Mapy signálu vody a tuku jsou rekonstruovány podle následujících vzorců: $W = 1/2 [IF + OF] = 1/2 [(W + F) + (W - F)]$ a $F = 1/2 [IF - OF] = 1/2 [(W + F) - (W - F)]$ (6). Výhodou této metody je rychlost, technická nenáročnost a možnost hodnocení celého objemu jater (obr. 1, 2). Nevýhodou je niž-



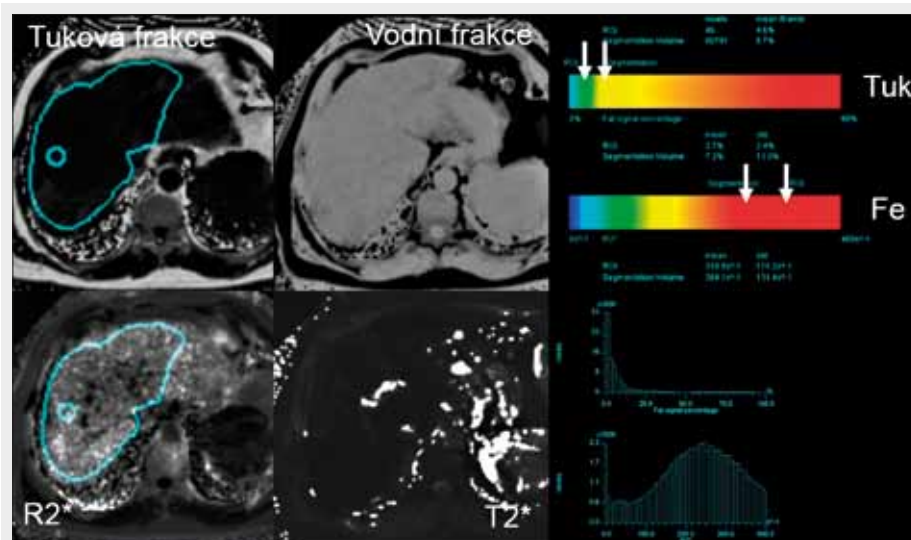
▲ Obr. 1

Obr. 1. *Two-point Dixon – normální nález*
Fig. 1. *Two-point Dixon – normal finding*



▲ Obr. 2

Obr. 2. *Two-point Dixon, steatóza – zvýšení intenzity signálu v mapě tukové frakce*
Fig. 2. *Two-point Dixon, steatosis – increased signal intensity in fat fraction map*



Obr. 3

Obr. 3. Multiecho Dixon, sideróza – vysoký signál v mapě R2*; na obrázcích vlevo je vyznačena segmentace jaterního parenchymu a menší oblasti zájmu, na obrázcích vpravo jsou výsledky měření a histogramy, poloha v barevném spektru je zvýrazněna bílými šipkami

Fig. 3. Multiecho Dixon, siderosis – increased signal intensity in R2* map; segmentation of the liver and smaller regio of interest in the figures on the left side, results of quantification a histograms on the right, position in the color spectrum is highlighted by white arrows

ší dynamický rozsah hodnocení tukové frakce (0–50 %), variabilita výsledků při použití různých systémů a skenovacích parametrů a také skutečnost, že se hodnotí pouze dominantní peak signálu tuku, protože ve skutečnosti má tuková tkáň další menší přídatné peaky rezonující na odlišných frekvencích (0,94–1,5 ppm) (7–9).

Technika multiecho Dixon

Tato metoda využívá pro stanovení obsahu tuku, na rozdíl od předchozí, nejen magnitudu signálu, ale i fázovou informaci z minimálně tří obrazů získaných s různými TE. Obvykle se využívají tři páry obrazů v IF a OF. Vzhledem k tomu, že lze takto identifikovat více peaků tuku, je separace signálu tuku a vody přesnější než u předchozí metody. Využívají se T1 gradientové sekvence s malými sklápěcími úhly. Tukovou frakci lze určit ze vztahu $FF = Sf / (Sw + Sf)$, kde FF je tuková frakce, Sf intenzita signálu tuku a Sw intenzita signálu vody (obr. 3). Vzhledem k tomu, že jsou k dispozici obrazy s více TE, je možné současně se stanovením tukové frakce určit za použití matematické metody nejmenších čtverců T2* relaxační čas tkáně, který umožňuje hodnocení obsahu železa. Tímto způsobem lze rovněž zachytit celá játra, ovšem, na rozdíl od předchozí techniky, je rozsah hodnocení v rozmezí 0–100 % tuku. Nevýhodou je větší technická náročnost a nutnost korekce T1, T2* a šumového zkreslení a vířivých proudů, které vznikají díky rychlému přepínání gradientů. Vzhledem k relativně nízké citlivosti k B0 i B1 nehomogenitám magnetického pole je metoda vhodná i pro 3T přístroje (5, 10, 11).

MR spektroskopie

MR spektroskopie je považována za zlatý standard při neinvazivním stanovení obsahu tuku v játrech. Identifikuje chemické substance ve tkáni na základě jejich rezonanční frekvence (tj. pozice ve spektru), která je vyjádřena pomocí posunu frekvence relativně k signálu vody v Hz nebo ppm. V praxi se pro spektroskopické měření nejčastěji využívají protony. Protonová (1H) MR spektroskopie je relativně jednoduchá a má dobrý poměr signálu k šumu. Pro hodnocení tuku v játrech se vyu-

žívá single voxel měření pomocí metod PRESS (point-resolved spectroscopy) nebo STEAM (stimulated-echo acquisition mode). Nevýhodou MR spektroskopie je, že vyšetří obsah tuku pouze v malé části jaterní tkáně a nemůže reflektovat nehomogenní distribuci steatózy (obr. 4). Stejným problémem je ovšem zatíženo i bioptické vyšetření (5, 9, 12–14).

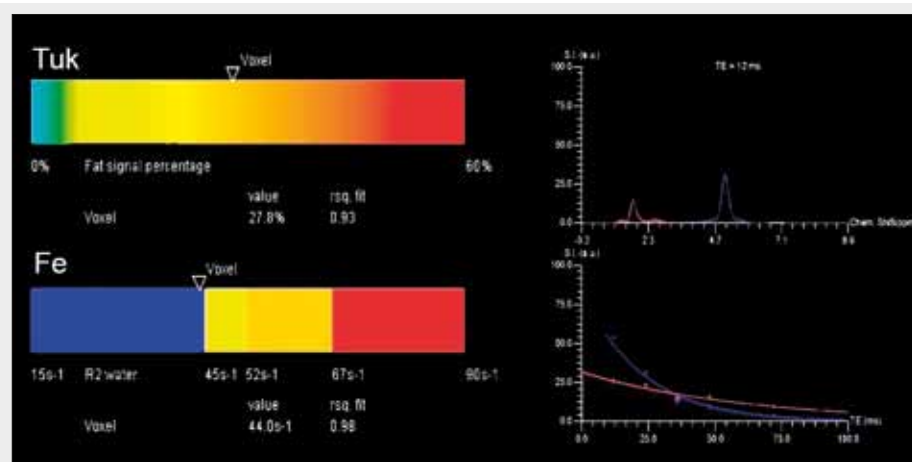
STANOVENÍ OBSAHU ŽELEZA

Hodnocení poměru intenzity signálu jater a referenční tkáně

Tento princip vychází ze skutečnosti, že železo způsobuje zkrácení T2 a T2* relaxačního času tkáně. Signální intenzita jater se srovnává s intenzitou jiných tkání, které železo neakumulují (paraspinální svaly, ledviny, slezina). Přednostně se využívají T2* obrazy, které mají vyšší senzitivitu. Za nejlépe zpracovanou je považovaná metoda publikovaná Gandonem, která využívá pět gradientových sekvencí s různým TE a sklápěcím úhlem, které generují T1, protondenzitně, lehce, středně a těžce T2*-vážené obrazy. Problémem je především variabilita výsledků v závislosti na použitých sekvencích, typech přístrojů a cívkách. Interpretace výsledků může být také zkreslená jaterní steatózou a patologickými stavy svalů. Horním limitem pro hodnocení je koncentrace železa 375 $\mu\text{mol/kg}$ (15, 16).

T2 a T2* relaxometrie

Relaxometrie je robustnější než předchozí metoda. Zhotovují se série řezů sekvencemi spinového nebo gradientového echa s narůstajícími TE, z nichž je možné určit T2 nebo T2* relaxační čas tkáně (17). Intenzita signálu jater je funkcí TE a konstanty úbytku signálu pro T2 nebo T2*. Kratší hodnoty relaxačních časů znamenají vyšší obsah železa. Místo hodnot T2 a T2* relaxačního času se často používají hodnoty R2 nebo R2*, které odpovídají tisícínásobku převrácené hodnoty příslušného relaxačního času ($R2 = 1000/T2$ a $R2^* = 1000/T2^*$), jednotkou je s^{-1} . Vzhledem k tomu, že míra úbytku sig-



Obr. 4

Obr. 4. Kvantifikace pomocí spektroskopie – steatóza; vlevo výsledky měření, vpravo nahoře spektrum (tuk červeně, voda modře), vpravo dole grafické vyjádření měření T2 relaxace

Fig. 4. Quantification of fat and Iron using spectroscopy – stosis; quantification results on the left, resonance spectrum and graphical representation of T2 relaxation measurement on the right (fat red, water blue)

nálu závisí na síle magnetického pole (u 3T je rychlejší než u 1,5T), musí být pro kvantifikaci použity kalibrační křivky vhodné pro dané magnetické pole. T2* relaxometrie může být kombinovaná s výše popsanou technikou multiecho Dixon, neboť měření může být provedeno i na T1-vážených obrazech (obr. 3) (15). Relaxometrie je kombinovatelná rovněž se spektroskopii, pokud je provedena s více hodnotami TE (multiecho MR spektroskopie) (obr. 4). Zobrazení na 3T přístrojích, má oproti 1,5T přístrojům vyšší senzitivitu, ale je více zatížené vlivem susceptibilních artefaktů, méně citlivé k nehomogenní distribuci železa a má nižší kvantifikační limit (od určité koncentrace železa dochází k efektu plateau), který je ale vyšší než u předchozí metody. Problémem u všech systémů může být současná přítomnost steatózy nebo fibrózy, kdy tuk zkracuje a vazivo prodlužuje T2 a T2* relaxační časy tkáně, a mohou tak nepříznivě ovlivnit měření (3, 18).

CÍL PRÁCE

Práce shrnuje první zkušenosti se stanovením obsahu tuku a železa v játrech na 3T přístroji pomocí softwarového balíku využívajícího současně techniku two-point Dixon, techniku multiecho Dixon kombinovanou s T2* relaxometrií a single voxel ¹H spektroskopii v kombinaci s T2 relaxometrií. Tímto způsobem bylo možné srovnat výsledky uvedených metod a zhodnotit jejich praktickou využitelnost.

METODIKA

Do studie bylo zahrnuto celkem 60 nemocných (24 mužů, 36 žen, věkový průměr 54 let), kteří byli indikováni k MR vyšetření jater na 3T přístroji (Magnetom Skyra, Siemens, Erlangen, Německo) v období od března do května 2015 a neměli v játrech rozsáhlejší ložiskové změny, které by mohly modifikovat výsledky. U 25 nemocných bylo cíleně požadováno stanovení obsahu tuku nebo železa v játrech, u zbylých bylo prováděno vyšetření jater z jiného důvodu a sekvence pro stanovení obsahu tuku a železa byly přidány ke standardnímu protokolu pro vyšetření jater. Po vyřazení pěti vyšetření z důvodu špatné kvality zobrazení (dva případy: jednou pohybové artefakty a jednou fat-water swap artefakt) nebo selhání

segmentace jater (tři případy) zbylo 55 vyšetření, která jsme statisticky zpracovali. Mezi nemocnými se zvýšenou hladinou feritinu (celkem 13 pacientů) bylo 12 po opakovaných krevních převodech a jeden s jaterní cirhózou. Pro hodnocení byl využit softwarový balík LiverLab (Siemens, Erlangen, Německo), který obsahuje sekvence a postprocessingové nástroje umožňující stanovit ve třech krocích obsah tuku a železa. Balík je navržen tak, že pokud je v prvním kroku spočívajícím v provedení vyšetření technikou two-point Dixon (tzv. screening Dixon) normální nález, vyšetření se ukončuje, v opačném případě je automaticky doporučeno pokračování dalším krokem, kterým je buď vyšetření pomocí techniky multiecho Dixon spojené s T2* relaxometrií (tzv. quantification Dixon), nebo single voxel ¹H multiecho spektroskopii kombinovanou s T2 relaxometrií (tzv. Histo). V naší studii byly z důvodu ověření spolehlivosti techniky multiecho Dixon vždy aplikovány všechny tři kroky.

Two-point Dixon (screeningový Dixon)

V prvním kroku byly získány T1-vážené obrazy pomocí gradientové sekvence v IF a OF (čas do opakování (TR) 3,97 ms, TE 1,25 a 2,52 ms, sklápěcí úhel (FA) 11°, čas akvizice (TA) 11 s, matice 196 × 320, šíře vrstvy 3 mm, paralelní akvizice (PAT) CAIPIRINHA s faktorem 4), z nichž byly automaticky vypočítány mapy tukové a vodní frakce a orientačně zhodnocen obsah tuku a železa v celém objemu jater. Software automaticky segmentoval jaterní parenchymu a na základě analýzy intenzity signálu v obrazech tukové a vodní frakce rozdělil pacienty do čtyř skupin: 1. normální nález, 2. zvýšený obsah tuku, 3. zvýšený obsah železa nebo 4. kombinované postižení.

Multiecho Dixon (kvantifikační Dixon)

V dalším kroku byla aplikována technika multiecho Dixon umožňující stanovit procento tuku v jaterním parenchymu a pomocí T2* relaxometrie hodnotit i obsah železa (TR 9 ms, TE 1,09 2,45, 3,69, 4,92, 6,15 a 7,36 ms, FA 4°, TA 13 s, matice 208 × 320, šíře vrstvy 3,5 mm, PAT CAIPIRINHA s faktorem 4). Obsah tuku byl vyjádřen v procentech, T2* relaxační čas pomocí hodnoty R2*. Kvantifikace byla provedena automaticky v celém objemu jater a v menší, manuálně určené, oblasti zájmu, která byla následně použita pro spektroskopii.

Za patologické nálezy jsme považovali obsah tuku nad 5 %, což je hranice používaná při histologické kvantifikaci a $R2^*$ nad 70 s^{-1} , která je uváděná v Henningerově publikaci (3).

MR spektroskopie (Histo)

Ve třetím kroku byla provedena single voxel ^1H multiecho MR spektroskopie sekvencí STEAM s pěti TE sloužícími současně k T2 relaxometrii v oblasti zájmu, která korespondovala s oblastí zájmu zvolenou v předchozím kroku (TR 3000 ms, TE 12, 24, 34, 48 a 72 ms, TA 13 s, voxel $30 \times 30 \times 30 \text{ mm}$, rozsah, 17–9,57 ppm). Bylo stanoveno procento tuku a T2 relaxační čas vyjádřený pomocí hodnoty R2. Jako patologické byly hodnoceny nálezy s obsahem tuku, stejně jako u předchozí metody, větším než 5 % a hodnotou R2 přesahující 45 s^{-1} (dle doporučení výrobce).

Jako standard pro hodnocení obsahu tuku byly u všech pacientů použity výsledky spektroskopie. U 18 pacientů byly navíc k dispozici hodnoty sérového feritinu, které jsme použili pro korelaci s $T2^*$ a T2 relaxometrií. Za patologické byly považovány sérové hladiny feritinu nad $284 \mu\text{g/l}$.

Při statistickém hodnocení jsme stanovili senzitivitu, specifitu, negativní a pozitivní prediktivní hodnotu pro určení, zda je nebo není přítomen patologický stav a dále Pearsonův korelační koeficient (r) pro posouzení vzájemné závislosti výsledků za použití MedCalc Statistical Software version 15.8 (MedCalc Software bvba, Ostende, Belgie).

VÝSLEDKY

Hodnocení obsahu tuku

Měření jsme provedli u 55 nemocných. Technika two-point Dixon při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti steatózy dosáhla ve srovnání se spektroskopií senzitivity (SE) 72,4 %, specifity (SP) a pozitivní prediktivní hodnoty (PPV)

Tab. 1. Srovnání metod pro stanovení jaterní steatózy se spektroskopií
Table 1. Comparison of methods to decide on the presence of liver steatosis in and spectroscopy

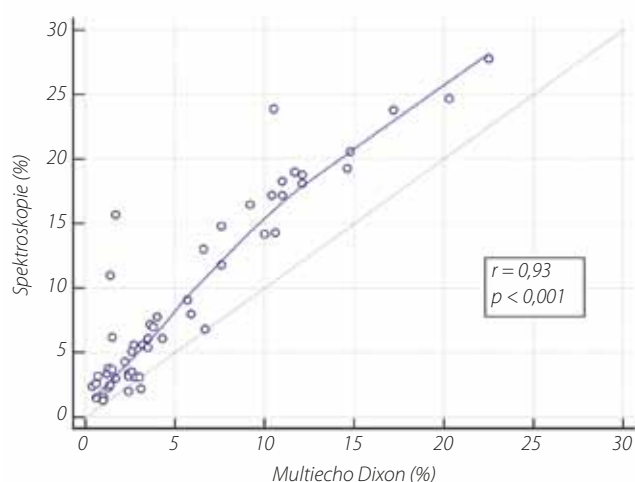
Metoda	Two-point Dixon	Multiecho Dixon ROI	Multiecho Dixon celá játra
SE	72,4 %	72,4 %	82,4 %
SP	80,7 %	92,3 %	92,1 %
PPV	80,7 %	91,3 %	92,1 %
NPV	72,4 %	75,0 %	83,3 %

ROI – oblastí zájmu

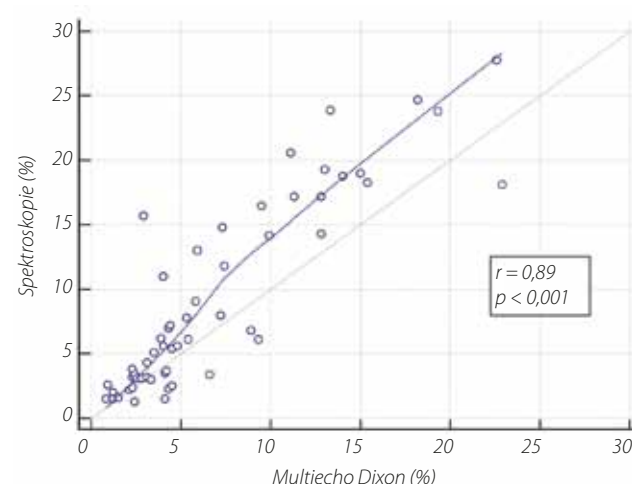
shodně 80,7 % a negativní prediktivní hodnoty (NPV) 72,4 % (tab. 1). Osm vyšetření bylo falešně negativních a pět falešně pozitivních, vždy se jednalo o nemocné s hodnotami procenta tuku blízkými hranici normy. Při měření pomocí multiecho Dixon v oblasti zájmu, která se shodovala s oblastí zájmu pro spektroskopii, byla pro rozhodování o přítomnosti steatózy SE 72,4 %, SP 92,3 %, PPV 91,3 % a NPV 75,0 % (tab. 1). Při kvantifikaci vykazovaly výsledky ve srovnání se spektroskopií velmi vysokou závislost ($r = 0,93$, $p < 0,001$) (graf 1). Bylo zaznamenáno osm falešných negativit a dvě falešné pozitivy, opět se jednalo o nálezy blízké hranici normy. Pokud byly se spektroskopií srovnávány hodnoty naměřené v celém objemu jater, byla při rozhodování o přítomnosti steatózy SE 82,4 %, SP a PPV shodně 92,1 % a NPV 83,3 % (tab. 1). Při kvantifikaci byla ve srovnání se spektroskopií vzájemná závislost hodnot vysoká ($r = 0,89$, $p < 0,001$) (graf 2). Bylo pět falešných negativit a jedna falešná pozitivita.

Hodnocení obsahu železa

Ve skupině 18 nemocných byla v pěti případech zjištěna normální sérová hladina feritinu, ve zbylých 13 případech byla jeho hladina zvýšená. Při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti jaterní siderózy za použití two-point Dixon byla SE 69,2 %, SP 60,0 %, PPV 81,8 % a NPV 57,1 % (tab. 2). Zaznamenali jsme čtyři falešné negativy, falešně pozitivní nález



Graf 1. Korelace MR spektroskopie a techniky multiecho Dixon při stanovení tukové frakce s měřením v oblasti zájmu shodně se spektroskopií
Graph 1. Correlation between MR spectroscopy and multiecho Dixon method in the measurement of the fat fraction in the same region of interest



Graf 2. Korelace MR spektroskopie a techniky multiecho Dixon při stanovení tukové frakce s měřením v celém objemu jater
Graph 2. Correlation between MR spectroscopy and multiecho Dixon method in the measurement of the fat fraction in the whole liver volume

Tab. 2. Srovnání metod při rozhodování o přítomnosti jaterní siderózy se sérovými hladinami feritinu

Table 2. Comparison of methods to decide on the presence of hepatic siderosis with serum ferritin

Metoda	Two-point Dixon	T2* relaxometrie ROI	T2* relaxometrie celá játra	T2 relaxometrie
SE	69,2 %	92,3 %	92,3 %	61,5 %
SP	60,0 %	100 %	100 %	80 %
PPV	81,8 %	100 %	100 %	88,9 %
NPV	57,1 %	83,3 %	83,3 %	44,4 %

ROI – oblast zájmu

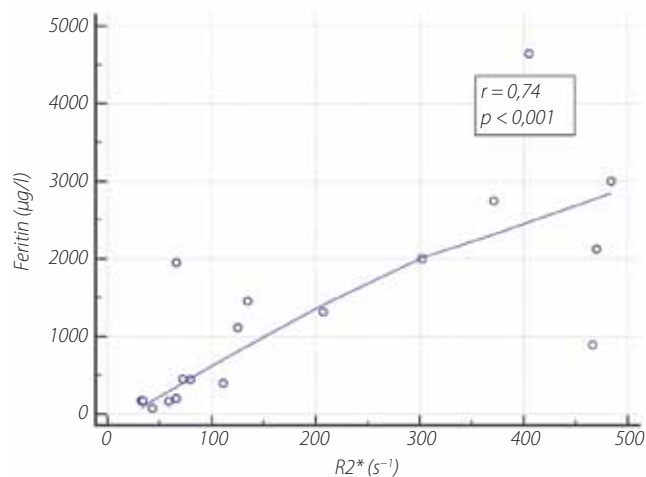
se nevyskytl. U T2* relaxometrie při hodnocení celých jater i menší oblasti zájmu shodně s oblastí zájmu pro spektroskopii bylo při rozhodování o přítomnosti či nepřítomnosti jaterní siderózy shodně dosaženo SE 92,3 %, SP a PPV shodně 100 % a NPV 83,3 % (tab. 2). Při korelaci se sérovou koncentrací feritinu vykazovaly hodnoty vysokou závislost ($r = 0,74$, $p < 0,001$) (graf 3), byla zjištěna jedna falešná negativita a žádná falešná pozitivita. Pomocí T2 relaxometrie byla při rozhodování o přítomnosti siderózy SE 61,5 %, SP 80 %, PPV 88,9 % a NPV 44,4 % (tab. 2). Při korelaci se sérovými hladinami feritinu byla závislost hodnot nízká ($r = 0,28$, $p = 0,27$) (graf 4). Falešná negativita se vyskytla v pěti případech a falešná pozitivita v jednom případě. Závislost naměřených hodnot při srovnání T2 a T2* relaxometrie byla, stejně jako při srovnání T2 relaxometrie a hladiny feritinu nízká ($r = 0,38$, $p = 0,12$) (graf 5).

DISKUSE

Při rozhodování o přítomnosti steatózy byla ve srovnání se spektroskopií nejméně přesná metoda two-point Dixon, která umožňuje pouze orientační hodnocení jaterního parenchymu bez kvantifikace. Problémy byly především s falešnými negativitami u pacientů s mírnějším stupněm postižení.

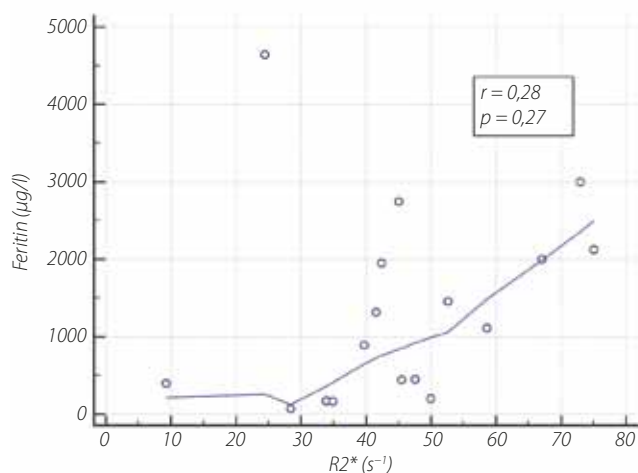
Technika multiecho Dixon při stanovení procenta tuku dobře korelovala se spektroskopií, která je považována za metodu nejpřesnější. Byla však zaznamenána tendence k mírnému podhodnocování, která může, podobně jako u screeningové Dixonovy techniky vést k falešným negativitám u pacientů s mírným stupněm postižení. Pokud by se tato tendence prokázala na větším souboru nemocných korelovaných s biopsií, bylo by zřejmě na místě upravit kalibraci nebo upravit hraniční hodnotu. Metoda byla zkoumána ve více studiích, z nichž větší část prokázala dobrou shodu s histologickým vyšetřením (11, 14, 19), významné neshody byly publikovány jen výjimečně (20).

Oproti spektroskopii má multiecho Dixon zásadní výhodu v tom, že umožňuje provést měření v celém objemu jater nebo v libovolné oblasti zájmu. Měření v oblasti zájmu shodně se spektroskopií mělo paradoxně nižší senzitivitu a negativní prediktivní hodnotu při určení, zda má pacient steatózu než měření v celých játrech, což odpovídá rozdílu v počtu falešných negativit. Jednalo se opět o pacienty s nálezy blízkými námi stanovené hranici normy. Významnější je v tomto případě hodnocení korelačních koeficientů, které nezohledňuje námi stanovenou hranici normy a ukazuje vyšší shodu při měření ve stejné oblasti zájmu. Nižší shodu při srovnání



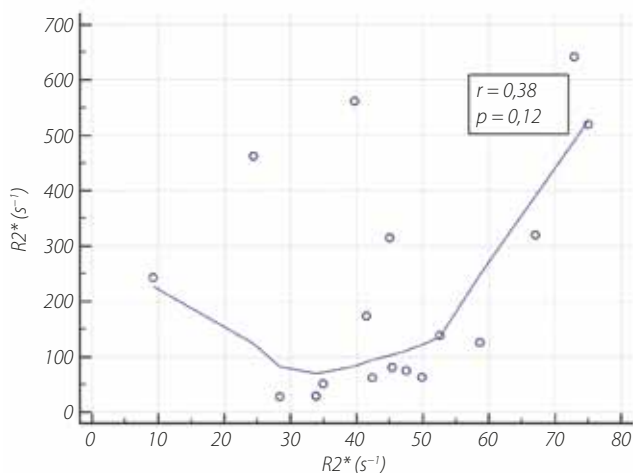
Graf 3. Korelace sérové koncentrace feritinu a R2*

Graph 3. Correlation between serum ferritin level and R2*



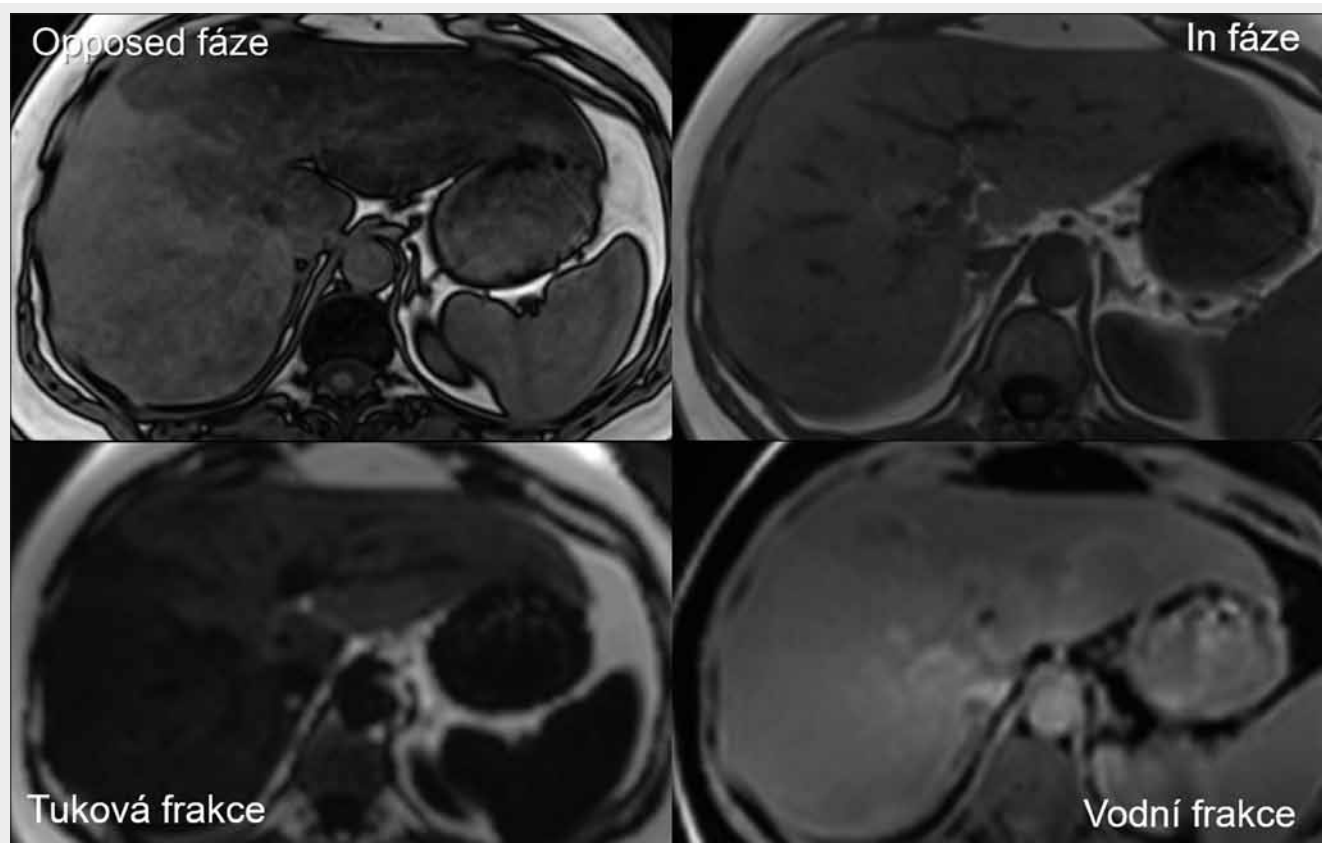
Graf 4. Korelace sérové koncentrace feritinu a R2

Graph 4. Correlation between serum ferritin level and R2



Graf 5. Korelace R2* a R2

Graph 5. Correlation between R2* and R2



▲ Obr. 5

Obr. 5. *Nehomogenní jaterní steatóza patrná v opposed fázi a mapě tukové frakce*
 Fig. 5. *Inhomogenous steatosis visible in Opposed-phase and fat fraction images*

s měřením v celém objemu jater lze vysvětlit nejspíše ne zcela homogenní distribucí změn.

Při hodnocení siderózy byla ve srovnání se sérovou hladinou feritinu nejpřesnější metoda multiecho Dixon, u které jsme zjistili vysokou shodu. Two-point Dixon byla ale v tomto případě dokonce přesnější než T2 relaxometrie, která vykazovala ze všech metod nejmenší shodu s laboratorním nálezem. Tato skutečnost koreluje s literárními údaji uvádějícími u T2 relaxometrie nižší senzitivitu (15).

Jak již bylo uvedeno výše, významnou výhodou techniky multiecho Dixon je možnost stanovení obsahu tuku i železa v celém orgánu. I přes to, že segmentace jater byla prováděna pouze automaticky, bez možnosti korekce uživatelem, zaznamenali jsme jen malý počet případů, kdy zahrnovala větší rozsah tkáně mimo játra, což by mohlo modifikovat měření v celém objemu. Pokud k takové chybě dojde, máme stále možnost provést měření manuálně.

Nejvýznamnější limitací studie, kromě menšího souboru nemocných (především při kvantifikaci siderózy), je skutečnost, že nálezy nebyly korelovány s histologickým vyšetřením, ale pouze s jinou, prověřenou, zobrazovací metodou nebo hladinou sérového markeru.

Histologické vyšetření lze považovat za nejpřesnější metodu při kvantifikaci tuku a železa v játrech. Distribuce změn obsahu železa i tuku v jaterním parenchymu může být nehomogenní, proto by při srovnání s biopsií muselo být MR měření

provedeno přesně v místě odběru vzorku, čehož lze v běžné praxi jen těžko dosáhnout (obr. 5). Zobrazení celého jaterního parenchymu může vést k objektivnějším výsledkům, ověření by ale vyžadovalo animální experiment s možností histologického hodnocení více oblastí jater (14, 20, 21). Na druhou stranu více studií ukazuje velmi dobrou korelaci spektroskopie s histologickou kvantifikací jaterní steatózy (9, 11, 13, 14).

Hladina feritinu se ukazuje jako jeden z vhodných markerů ukládání železa v těle. Studie zabývající se touto problematikou prokázaly, že sérové koncentrace přes 1000 až 1500 µg/l jsou spojené se zvýšeným rizikem jaterních komplikací a zároveň je, stejně jako u NAFLD důležité sledování vývoje v čase, které může být pomocí MR snadno provedeno (22, 23).

Nepotvrdila se nám zkušenost publikovaná Henningerem, která uvádí mezi metodami two-point Dixon a multiecho Dixon velmi vysokou shodu při hodnocení obsahu tuku i železa (3). Z tohoto důvodu se nám v situaci, kdy máme současně k dispozici techniku two-point Dixon jako screeningové vyšetření a Multiecho Dixon pro kvantifikaci s podobnými akvizičními časy, jeví jako výhodnější přeskočit první krok a použít rovnou druhou, přesnější, metodu. Kombinace ¹H spektroskopie a T2 relaxometrie se vzhledem k horším výsledkům T2 relaxometrie jeví jako méně vhodná pro hodnocení obou parametrů, může však být použita k samostatnému hodnocení obsahu tuku.

ZÁVĚR

V naší studii na menším souboru pacientů se ukazuje, že ze srovnávaných metod pro současné stanovení koncentrace tuku a železa v játrech je z praktického hlediska nevýhodnější techni-

ka multiecho Dixon spojená s T2* relaxometrií, která poskytuje přijatelnou přesnost výsledků v obou parametrech, umožňuje vyšetřit celý objem jater a lze ji snadno použít pro sledování vývoje onemocnění v čase. ¹H single voxel multiecho spektroskopie se zdá být vhodná pouze ke stanovení obsahu tuku.

LITERATURA

1. Ma X, Holalkere NS, Kambadakone A, et al. Imaging-based quantification of hepatic fat: methods and clinical applications. *RadioGraphics* 2009; 29: 1253–1280.
2. Harrison SA, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 861–879.
3. Henninger B, Zoller H, Rauch S, et al. Automated two-point dixon screening for the evaluation of hepatic steatosis and siderosis: comparison with R2-relaxometry and chemical shift-based sequences. *Eur Radiol* 2015; 25(5): 1356–1365.
4. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4755–4760.
5. Gangadhar K, Chintapalli KN, Cortez G, Nair SV. MRI evaluation of fatty liver in day to day practice: Quantitative and qualitative methods. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014; 45: 619–626.
6. Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984; 153(1): 189–194.
7. Bley TA, Wieben O, Francois CJ, Brittain JH, Reeder SB. Fat and Water Magnetic Resonance Imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31: 4–18.
8. Boll DT, Redmon DMGM, Zink SI, Merkle EM. Pilot Study Assessing differentiation of steatosis hepatitis, hepatic iron overload, and combined disease using two-point Dixon MRI at 3T: In Vitro and In Vivo Results of a 2D Decomposition Technique. *AJR* 2010; 194: 964–971.
9. Sijens PE. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *WJG* 2010; 16 (13): 1560–1566.
10. Glover GH. Multipoint dixon technique for water and fat proton and susceptibility Imaging. *J Magn Reson Imaging* 1991; 1(5): 521–530.
11. Zhong X, Nickel MD, Kannengiesser SAR, Dale BM, Kiefer B, Bashir MR. Liver fat quantification using a multi-step adaptive fitting approach with multi-echo GRE Imaging. *MRM* 2014; 72: 1353–1365.
12. Pineda N, Sharma P, Xu Q, Hu X, Vos M, Martin DR. Measurement of hepatic lipid: high-speed T2-corrected multiecho acquisition at 1H MR spectroscopy – a rapid and accurate technique. *Radiology* 2009; 252: 568–576.
13. Sharma P, Altbach M, Galons JP, Kalb B, Martin DR. Measurement of liver fat fraction and iron with MRI and MR spectroscopy techniques. *Diagn Interv Radiol* 2014; 20: 17–26.
14. Peng XG, Ju S, Qin Y, et al. Quantification of liver fat in mice: comparing dual-echo Dixon imaging, chemical shift imaging, and 1H-MR spectroscopy. *J Lipid Res* 2011; 52: 1847–1855.
15. Sirlin CB, Reeder SB. Magnetic resonance imaging quantification of liver iron. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010; 18(3): 359–381.
16. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet* 2004; 363: 357–362.
17. Kuhn JP, Evert M, Friedrich N, et al. Noninvasive quantification of hepatic fat content using three-echo Dixon magnetic resonance imaging with correction for T2* relaxation effects. *Invest Radiol* 2011; 46: 783–789.
18. Echeverria JMA, Castiella A, Emparaza JI. Quantification of iron concentration in the liver by MRI. *Insights Imaging* 2012; 3: 173–180.
19. Paparo F, Cenderello G, Revelli M, et al. Diagnostic value of MRI proton density fat fraction for assessing liver steatosis in chronic viral C hepatitis. *BioMed Research International Volume* 2015, Article ID 758164.
20. Levene AP, Kudo H, Armstrong MJ, et al. Quantifying hepatic steatosis – more than meets the eye. *Histopathology* 2012; 60: 971–981.
21. Positano V, Salani B, Pepe A, et al. Improved T2* assessment in liver iron overload by magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 188–197.
22. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2nd rev ed. Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation 2008.
23. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110(4): 971–977.