

**Univerzita Karlova v Praze  
1. lékařská fakulta**

Studijní program: doktorský  
Studijní obor: Lékařská biofyzika



Autoreferát dizertační práce

**$^{31}\text{P}$  MR Spektroskopie transplantovaných ledvin**

**MUDr. Pavlína Vyhnánovská**

Praha 2011

## Doktorské studijní programy v biomedicíně

*Univerzita Karlova v Praze  
a Akademie věd České republiky*

Obor: Lékařská biofyzika  
Předseda oborové rady: prof. MUDr. RNDr. Beneš Jiří CSc.  
Školící pracoviště: MR oddělení, ZRIR, IKEM  
Autor: MUDr. Pavlína Vyhnánovská  
Školitel: Ing. Milan Hájek, DrSc.

Oponenti:

.....  
.....  
.....

Autoreferát byl rozeslán dne: .....

Obhajoba se koná dne: ..... v ..... hod.  
kde .....  
.....

S dizertací je možno se seznámit na děkanátě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studijního programu biofyziky na 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy v Praze.

## Obsah

Obsah.....	3
Souhrn.....	4
Souhrn v anglickém jazyce.....	5
Použité zkratky.....	6
Úvod.....	7
Cíl práce.....	7
Teoretická část.....	7
Experimentální část.....	9
Výsledky.....	11
Diskuze.....	13
Závěry.....	14
Použitá literatura.....	15
Seznam vlastních publikací.....	16

## Souhrn:

Tato práce je zaměřená na studium transplantovaných ledvin pomocí MR fosforové spektroskopie. MR fosforová spektroskopie je moderní zobrazovací metoda, která umožňuje neinvazivním způsobem zobrazit biochemické procesy a sledovat metabolismus orgánu. Cílem této práce je zjistit možnosti a využití této metody u pacientů po transplantaci s dysfunkcí ledviny.

Na 1,5 T MR tomografu bylo metodou 2D-CSI vyšetřeno celkem 68 pacientů po transplantaci ledviny. Pacienti byli podle klinického a histologického nálezu rozděleni do skupin: akutní tubulární nekróza (ATN), epizoda akutní rejekce (AR) a pozdní dysfunkce štěpu (LGD). Kontrolní skupinu tvořili pacienti s dobrou funkcí štěpu ledviny. Během vyšetření, které trvalo 20 minut, byla měřena intenzita signálů odpovídající metabolitům: fosfomonoestery (PME), anorganický fosfát (Pi), fosfodiester (PDE), gama, alfa a beta adenosintrifosfát ( $\gamma$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ATP). ATP bylo měřeno s příspěvkem  $\alpha$ - a  $\beta$ - adenosindifosfátu.

U pacientů s epizodou akutní rejekce bylo zjištěno signifikantní zvýšení poměrů metabolitů PME/ $\beta$ -ATP, PME/Pi a PDE/Pi v porovnání s kontrolní skupinou. U skupiny s ATN bylo pozorováno snížení parametrů PDE/ $\beta$ -ATP a PDE/Pi oproti kontrolní skupině. U skupiny s LGD bylo zjištěno signifikantní snížení poměru PME/Pi oproti kontrolní skupině. Skupina pacientů s AR se signifikantně odlišovala od skupiny ATN v parametru PME/Pi a PDE/Pi, od skupiny LGD v parametru PME/Pi.

Výsledky této práce ukazují, že metoda  $^{31}\text{P}$  MRS umožňuje sledovat metabolismus transplantované ledviny a na základě porovnání poměrů relativních koncentrací rozlišit základní příčiny dysfunkce ledviny v časném potransplantačním období.

Klíčová slova:

$^{31}\text{P}$  MR spektroskopie, transplantace, epizoda akutní rejekce, 2D chemical shift imaging

## **Summary:**

The aim of this work was to evaluate the possibility of using in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy ( $^{31}\text{P}$  MRS) for diagnosis of kidney graft dysfunction after transplantation. In vivo  $^{31}\text{P}$  MRS is noninvasive imaging method which make possible to assess energy metabolism.

A total of 68 patients with kidney grafts were examined on a 1.5T MR scanner.  $^{31}\text{P}$  MRS was performed using the 2D-chemical shift imaging method. The patients were divided into four groups: acute rejection; acute tubular necrosis; late graft dysfunction; and patients with good renal function after transplantation. We measured the signal intensities of phosphomonoesters (PME), inorganic phosphate (Pi), phosphodiester (PDE) and  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -adenosine triphosphate (with contribution of  $\alpha$ -,  $\beta$ -adenosine diphosphate) and their ratios.

Patients with acute rejection episodes showed significantly elevated PME/ $\beta$ -ATP, PME/Pi and PDE/Pi signal ratios compared to the control group. The group with acute tubular necrosis has decreased these ratios: PDE/ $\beta$ -ATP a PDE/Pi compared to the control group. Patients with late graft dysfunction revealed only significant decrease of PME/Pi ratio. The group of AR patients display higher ratios of PME/Pi and PDE/Pi compared to the group of ATN patients and display higher ratios of PME/Pi compared to the group of LGD.

We conclude that  $^{31}\text{P}$  MRS is capable to distinguish between the two main causes of graft dysfunction early after transplantation.

## **Keywords**

$^{31}\text{P}$  MR spectroscopy, kidney, transplantation, acute rejection episodes, chemical shift imaging

## Použité zkratky

2D-CSI	-	2D spektroskopické zobrazování (chemical shift imaging)
<sup>31</sup> P MRS	-	fosforová MR spektroskopie
AR	-	epizoda akutní rejeckce
ATN	-	akutní tubulární nekróza
ATP	-	adenosintrifosfát
Cr	-	kreatinin (umol/l)
K	-	kontrolní skupina
LGD	-	pozdní dysfunkce štěpu ledviny (late graft dysfunction)
MRI	-	magnetic resonance imaging - zobrazování magnetickou rezonancí
PCr	-	fosfokreatin
PDE	-	fosfodiesterly
Pi	-	anorganický fosfát
PME	-	fosfomonoestery
TE	-	echo čas (Time Echo)
Tx	-	transplantace
TR	-	repetiční čas (Repetition Time)

## Úvod

Tato práce se zabývá klinickou aplikací  $^{31}\text{P}$  MR spektroskopie u pacientů po transplantaci ledviny, s cílem zjistit její možnosti a využití v praxi.

## Cíl práce

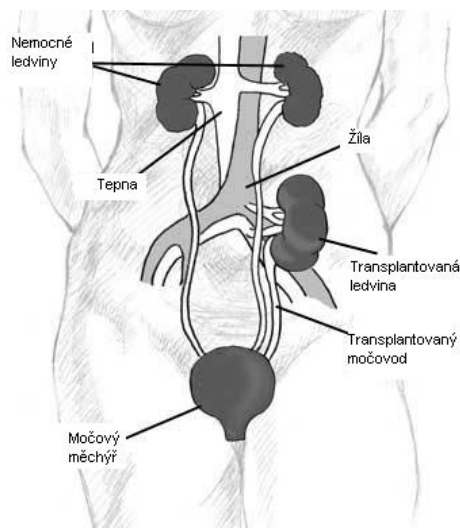
Zaměřili jsme se na studium následujících aspektů:

- 1) analýza  $^{31}\text{P}$  MR spekter transplantovaných ledvin
- 2) kvalitativní a kvantitativní zpracování získaných spekter
- 3) porovnání výsledků jednotlivých skupin pacientů
- 4) zhodnocení možností metody

## Teoretická část

Magnetická rezonance patří mezi neinvazivní metody, která umožňuje zobrazit jak anatomii - klasické MR zobrazování a funkci - funkční MR zobrazování, tak i díky MR spektroskopii umožňuje neinvazivní sledování biochemických pochodů v různých orgánech jak za normálních, tak patologických podmínek (1). MR spektroskopie je jednou z mála technik, které umožňují stanovení zastoupení metabolitů ve tkáních *in vivo* a proto bývá někdy označována jako *in vivo* MR biopsie (1). U protonové  $^1\text{H}$  MR spektroskopie můžeme získat informace o zastoupení a koncentraci některých sloučenin obsahující vodík. Tato metoda se uplatňuje především ve sledování metabolismu mozkové tkáně. U fosforové  $^{31}\text{P}$  spektroskopie získáváme informace o relativním zastoupení metabolitů obsahující fosfor, který je přítomen především v makroergních fosfátech. Fosforová spektroskopie ( $^{31}\text{P}$  MRS) je vhodná pro popis energetického metabolismu tkáně či orgánu (2). Nejčastěji je využívána k vyšetřování pacientů s metabolickým onemocněním svalů. V posledních letech byly metodou fosforové spektroskopie sledovány změny energetického metabolismu jater.

Od roku 1966, kdy byl zahájen systematický program transplantací ledvin, je léčení selhání ledvin pomocí transplantace ledviny zcela rutinní metodou (obrázek č.1).



**Obrázek 1:** Schéma uložení transplantované ledviny v levé kyčelní jámě.

### **Příčina dysfunkcí štěpu ledviny a jejich diagnostika**

Pooperační průběh po transplantaci bývá až v 60 % komplikován zpomalením funkce ledviny, které se laboratorně projevuje stagnací sérové hladiny kreatininu a sníženou glomerulární filtrací. Mezi nejčastější komplikace přicházející v prvních 6 měsících po transplantaci patří epizoda akutní rejekce (**AR**). Akutní rejekce souvisí s imunitní reakcí organismu na přítomnost cizího tělesa. Další příčinou, která vede k dysfunkci ihned po transplantaci, je akutní tubulární nekróza (**ATN**). Tato jednotka úzce souvisí s dobou studené ischemie (období od odběru orgánu, kdy je orgán podchlazen a skladován ve speciálním roztoku). Další častou příčinou zhoršení funkce je toxicita vyvolaná imunosupresivní léčbou, která zabraňuje akutní rejkci a prodlužuje dlouhodobé přežívání štěpu. Další závažnou diagnózou s relativně vysokou incidencí je pozdní dysfunkce štěpu (**LGD**). Je velmi obtížně ovlivnitelná a je charakterizována pomalým progresivním poklesem glomerulární filtrace. Při diagnostice dysfunkcí štěpu ledviny se uplatňuje ze zobrazovacích metod ultrasonografie s dopplerovským vyšetřením. Metodou volby a zároveň zlatým standardem je histologické vyšetření štěpu ledviny. Biopsie štěpu ledviny je výkon minimálně invazivní, přesto je provázen v malém procentu komplikacemi a to zejména krvácivými. Nové možnosti v diagnostice nabízí vyšetřování pomocí MR spektroskopie.

### **MR spektroskopie a vyšetřovací techniky**

$^{31}\text{P}$  jádra v různých metabolitech rezonují díky odlišné chemické struktuře té dané látky s odlišnou frekvencí. Výsledkem spektroskopického vyšetření je pak spektrum skládající se z různě intenzivních signálů o charakteristické frekvenci.



Pro *in vivo* MR spektroskopii je vypracována řada metod k naměření fosforových spekter. Vůbec nejjednodušší sekvencí je metoda jednoho pulsu, tzv. Free Induction Decay (FID). Lokalizace je dána vyzařovacím profilem cívký a spektrum se měří z celého objemu, který je cívkce dostupný. Tato metoda se využívá při vyšetřování energetického metabolismu svalů. Další metodou, která byla prvně představena v 80. letech a byla použita v této práci, je metoda spektroskopického zobrazování nebo-li CSI (Chemical Shift Imaging). Metoda spektroskopického zobrazování umožňuje během relativně krátké doby získat spektra z několika prostorově vymezených oblastí - voxelů. Volitelnými parametry je repetiční čas (TR), sklápěcí úhel, tloušťka vrstvy, FOV (field of view) a počet akumulací.

## **Experimentální část**

Experimentální část zahrnuje několik dílčích měření provedených na fantomech a na pacientech. Výsledky těchto měření sloužily k optimalizaci měřicího postupu a k dalšímu studiu. Pomocí měření na fantomech byl například testován vliv náplně dutého systému a vliv bohatého cévního zásobení transplantovaných ledvin na výsledné spektrum. Opakovatelnost měření byla testována na skupině 6 pacientů a ze získaných údajů vyplývá chyba měření 15 %. Opakovatelnost zpracování dat byla testována na skupině 13 pacientů a hodnota vypočtené relativní chyby je 7 %.

## **Subjekty**

Vyšetřovaným souborem byli pacienti po transplantaci ledviny, kteří byli během jejich hospitalizace vyšetřeni na oddělení MR pomocí spektroskopického zobrazování. Pacienti byli vyšetřováni se souhlasem ošetřujícího lékaře a před vyšetřením podepsali písemný souhlas.

Statisticky bylo hodnoceno celkem 68 pacientů (z toho 47 mužů, 21 žen, průměrný věk  $47,1 \pm 11,9$  let). Pacienti byli rozděleni do 4 skupin: ATN – pacienti s akutní tabulární nekrózou ( $n = 6$ ), AR – pacienti s epizodou akutní rejekce ( $n = 20$ ), LGD – pacienti s pozdní dysfunkcí štěpu ( $n = 11$ ). Kontrolní skupinu K tvořili pacienti s dobrou stabilní funkcí štěpu ( $n = 31$ ). Klinická data pacientů jednotlivých skupin shrnuje tabulka 1.

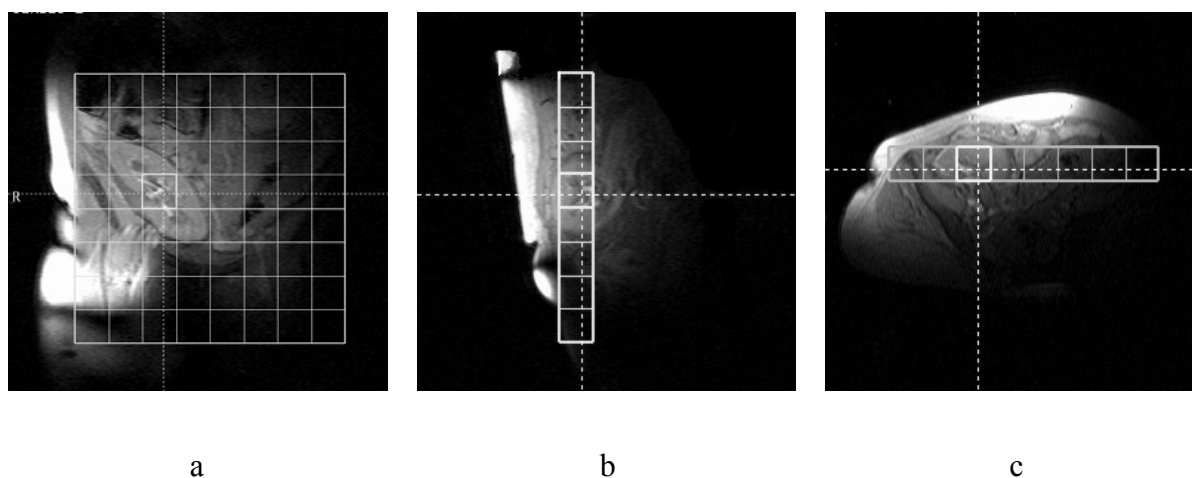
Během experimentu byla rovněž naměřena malá skupinka zdravých dobrovolníků (4 muži a 1 žena, průměrný věk  $26,5 \pm 5,8$  let). Získaná spektra sloužila pro porovnání výsledků transplantovaných ledvin a nativních ledvin.

**Tabulka 1:** Výsledky biochemických a klinických testů pacientů (průměr a směrodatná odchylka).

	<b>K</b>	<b>ATN</b>	<b>AR</b>	<b>LGD</b>
<b>Počet pacientů</b>	31	6	20	11
<b>Věk pacientů [roky]</b>	48,7 ± 11,9	56,4 ± 10,6	41,7 ± 9,7	47,5 ± 11,8
<b>Doba od transplantace [měsíce]</b>	15,0 ± 43,1	0,4 ± 0,3	0,9 ± 1,3	55,7 ± 70,8
<b>Kreatinin [μmol/l]</b>	134 ± 32	901 ± 325	249 ± 195	228 ± 62
<b>Glomerulární filtrace [ml/s/1.73 m<sup>2</sup>]</b>	1,00 ± 0,38	0,13 ± 0,13	0,69 ± 0,30	0,53 ± 0,24
<b>Cyclosporin [ng/ml]</b>	203 ± 91	182 ± 23	218 ± 100	179 ± 57

### Klinický vyšetřovací protokol

Všechny subjekty byly vyšetřeny na celotělovém MR tomografu Magnetom Vision 1,5 T firmy Siemens s použitím <sup>1</sup>H/<sup>31</sup>P povrchové cívky. Vyšetřované osoby byly měřeny v poloze na zádech. V této studii byla délka vyšetření celkem 20 min. Po uložení na vyšetřovací lůžko byla pacientovi do pravé či levé kyčelní jámy (podle umístění štěpu ledviny) umístěna povrchová cívka, která byla ve zvolené poloze fixována dvěma pásy se suchým zipem. Vlastní protokol měření obsahoval naměření T1 vážených obrazů ve všech třech rovinách: transversální, koronální, sagitální (obrázek 2). Úvodní obrázky sloužily k orientaci a k umístění vrstvy měření. Po umístění měřicí vrstvy byla cívka přepnuta na fosforovou frekvenci (25,8 MHz).



**Obrázek 2:** T1-vážené obrázky transplantované ledviny **a)** v koronární rovině, **b)** v sagitální rovině a **c)** v transversální rovině, s vyznačenými oblastmi, ze kterých byla spektra snímána.

Vyšetřovací sekvence CSI\_31P\_ledviny, která je na MR tomografu k dispozici, je variantou základní 2D-CSI sekvence. Parametry této sekvence byly následující: počet kódovacích kroků 8, počet akumulací 32, repetiční čas TR = 323 ms, TE = 3 ms, FOV 320 mm, základní sklápěcí úhel  $\varphi_0$  90°, tloušťka vrstvy 30 nebo 40 mm, objem voxelu 4 x 4 x 3 cm (48 cm<sup>3</sup>) nebo 4 x 4 x 4 cm (64 cm<sup>3</sup>), celkový měřicí čas 11 min 1 sec. Měření bylo prováděno s automatickým shimem, který optimalizoval homogenitu magnetického pole. Oblast zájmu (volume of interest (VOI)) byla zvolena z úvodních MR obrazů a u 52 pacientů byl 48 ml a u 16 pacientů byl 64 ml. Celková doba vyšetření byla kolem 20 minut.

Pro zpracování byl vytvořen protokol, kterým byla vyhodnocena všechna spektra. Spektra byla vyhodnocována manuálně na pracovní stanici Sun s využitím softwaru Numaris 3, který je součástí vybavení tomografu Siemens Vision 1,5 T.

## Statistika

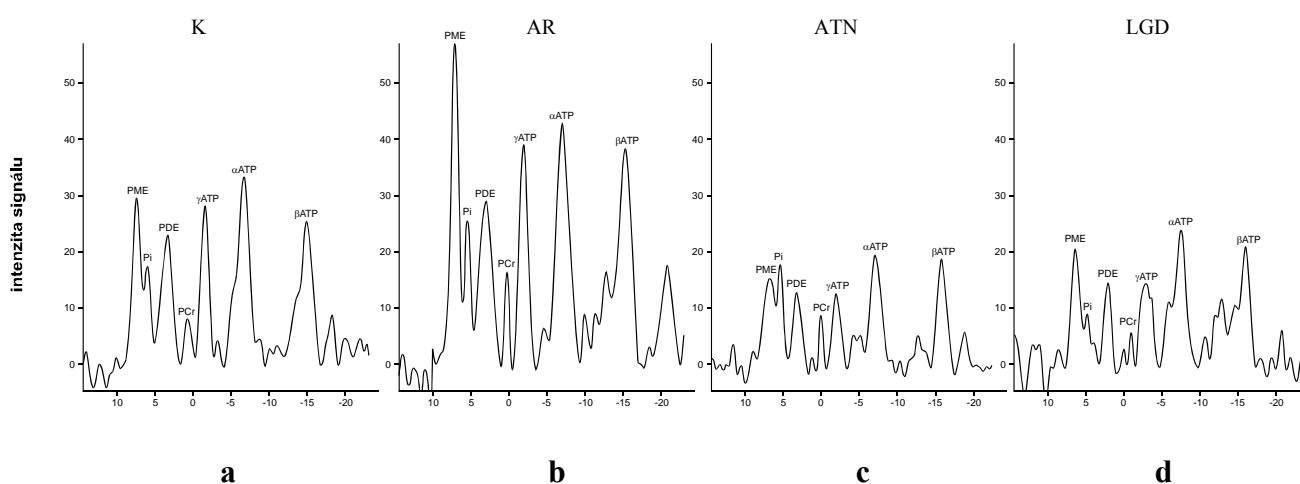
Pro statistické vyhodnocení byla použita metoda Analýzy rozptylu jednoduchého třídění (ANOVA). Porovnání jednotlivých skupin s kontrolní skupinou K bylo provedeno Dunnetovým testem a porovnání skupin pacientů navzájem Duncanovým pořadovým testem.

## Výsledky

Výsledkem fosforové spektroskopie transplantovaných ledvin je spektrum se 7 rozlišitelnými signály při spektrálním rozpětí 40 ppm, které se liší svojí polohou (mají rozdílný chemický posun  $\delta$ ). Na základě porovnání s dostupnou literaturou a pracemi provedenými při vyšších magnetických polích, byly tyto signály přiřazeny jednotlivým metabolitům (obrázek 3 a). První signál (chemický posun ~ 6,5 ppm) odpovídá fosfomonoesterům (PME), které zahrnují prekursory lipidů, jako je fosfoethanolamin nebo fosfocholin. Druhý signál (~ 5,1 ppm) představuje anorganický fosfát (Pi). Třetí signál (~ 2,6 ppm) tvoří fosfodiester (PDE), které zahrnují glycerol-3-fosfocholin nebo glycerol-3-fosfoethanolamin. Při měření fosforových spekter se uplatňuje vliv sousedních tkání – tzv. *Partial Volume Effect* (PVE), díky kterému byl ve většině našich spekter získaných z transplantovaných ledvin pozorován signál fosfokreatinu PCr. Signál PCr s chemickým posunem 0,0 ppm odpovídá čtvrtému signálu a pochází z okolních svalů. V naší práci byl použit jako vnitřní standard pro stanovení

chemických posunů, které byly použity pro výpočet intracelulární hodnoty pH. Pátý, šestý a sedmý signál ( $\sim -7,8$  ppm,  $\sim -18,3$  ppm,  $\sim -2,7$  ppm) odpovídají třem signálům – gama, alfa a beta adenosintrifosfát ( $\gamma$ -,  $\alpha$ -,  $\beta$ - ATP), ke kterým přispívá signál adenosindifosfátu ADP.

V naprosté většině naměřených spekter z transplantovaných ledvin byly základní metabolity dobře rozlišitelné. Všechna spektra byla naměřena s dostatečným poměrem signál/šum, který je pro kvalitu spekter rozhodující. K porovnání skupin byly použity průměrné hodnoty řady relativních koncentrací metabolitů a vypočtena hodnota intracelulárního pH. Výsledná fosforová spektra jednotlivých skupin jsou zobrazena na obrázku 3.



**Obrázek 3:**  $^{31}\text{P}$  spektra transplantovaných ledvin se 7 rozlišitelnými signály **a)** dobrá funkce štěpu, 8 měsíců po transplantaci (Tx); **b)** epizoda akutní rejekce, 20 dnů po Tx; **c)** akutní tubulární nekróza, 4. den po Tx; **d)** pozdní dysfunkce štěpu, 65 měsíců po Tx.

V tabulce č. 2 jsou uvedeny hodnoty poměrů jednotlivých metabolitů vyšetřovaných skupin pacientů. V této tabulce jsou vyznačeny signifikantní rozdíly  $P < 0,05$  oproti kontrolní skupině K a rozdíly mezi skupinami navzájem. Hladina pravděpodobnosti  $0,05 < P < 0,08$  byla považovaná za trend. Vyhodnocovali jsme metabolity Pi, PME a PDE v poměru k  $\beta$ -ATP, protože tento signál obsahuje příspěvek pouze z ATP. Signály  $\alpha$ -ATP a  $\gamma$ -ATP obsahují příspěvek z ADP a dalších metabolitů. Dále byly vyhodnocovány poměry PME/Pi, PDE/Pi a PME/PDE. Z tabulky 2 vyplývá, že od skupiny kontrol se lišila skupina pacientů s epizodou akutní rejekce vzestupem ve třech parametrech: PME/ $\beta$ -ATP ( $1,11 \pm 0,54$  vs.  $0,85 \pm 0,20$ ), PDE/Pi ( $3,23 \pm 1,34$  vs.  $2,44 \pm 0,87$ ) a v parametru PME/Pi ( $2,74 \pm 1,19$  vs.  $1,78 \pm 0,57$ ). U skupiny pacientů s ATN bylo zjištěno oproti kontrolní skupině signifikantní

snížení v parametru PDE/ $\beta$ -ATP ( $0,80 \pm 0,28$  vs.  $1,21 \pm 0,38$ ) a v parametru PDE/Pi ( $1,38 \pm 0,46$  vs.  $2,44 \pm 0,87$ ). U skupiny pacientů s LGD byl v porovnání s kontrolní skupinou pozorován signifikantní pokles v parametru PME/Pi ( $1,36 \pm 0,61$  vs.  $1,78 \pm 0,57$ ).

Skupina pacientů s epizodou akutní rejekce se liší od pacientů s ATN signifikantním zvýšením v parametru PME/Pi ( $2,74 \pm 1,19$  vs.  $1,36 \pm 0,57$ ) a v parametru PDE/Pi ( $0,14 \pm 0,04$  vs.  $0,21 \pm 0,07$ ). Skupina pacientů s AR se dále odlišuje od skupiny pacientů s pozdní dysfunkcí štěpu v parametrech: PME/Pi ( $2,74 \pm 1,19$  vs.  $1,36 \pm 0,61$ ) a PDE/Pi ( $3,23 \pm 1,34$  vs.  $2,06 \pm 0,68$ ). Signifikantní změny hodnot pH mezi jednotlivými skupinami nebyly zaznamenány.

**Tabulka 2:** Poměry relativních intenzit metabolitů 3 skupin pacientů a kontrol (průměrné hodnoty a směrodatné odchylky).

	<b>K</b>	<b>ATN</b>	<b>AR</b>	<b>LGD</b>
<b>PME/<math>\beta</math>-ATP</b>	$0,85 \pm 0,20$	$0,68 \pm 0,24(*)$	$1,11 \pm 0,54*(\dagger)$	$0,82 \pm 0,30$
<b>Pi/<math>\beta</math>-ATP</b>	$0,52 \pm 0,14$	$0,54 \pm 0,22$	$0,44 \pm 0,18$	$0,63 \pm 0,30$
<b>PDE/<math>\beta</math>-ATP</b>	$1,21 \pm 0,38$	$0,80 \pm 0,28^*$	$1,35 \pm 0,69(\dagger)$	$1,29 \pm 0,43\ddagger$
<b>PME/PDE</b>	$0,75 \pm 0,27$	$0,94 \pm 0,33$	$0,88 \pm 0,32$	$0,69 \pm 0,34$
<b>PME/Pi</b>	$1,78 \pm 0,57$	$1,36 \pm 0,57$	$2,74 \pm 1,19^*\dagger$	$1,36 \pm 0,61^*\S$
<b>PDE/Pi</b>	$2,44 \pm 0,87$	$1,38 \pm 0,46^*$	$3,23 \pm 1,34^*\dagger$	$2,06 \pm 0,68(*)\S$
<b>pH</b>	$7,29 \pm 0,23$	$7,27 \pm 0,34$	$7,31 \pm 0,47$	$7,22 \pm 0,21$

\* ( $p < 0,05$ ) signifikantní rozdíl v porovnání s kontrolní skupinou K, (\*) ( $p < 0,08$ ) trend

† ( $p < 0,05$ ) signifikantní rozdíl mezi skupinou ATN a AR, (†) ( $p < 0,08$ ) trend

‡ ( $p < 0,05$ ) signifikantní rozdíl mezi skupinou ATN a LGD, (‡) ( $p < 0,08$ ) trend

§ ( $p < 0,05$ ) signifikantní rozdíl mezi skupinou AR a LGD, (§) ( $p < 0,08$ ) trend

## Diskuze

Fosforová  $^{31}\text{P}$  MR spektroskopie prokázala změny v energetickém a fosfolipidovém metabolismu transplantovaných ledvin skupin pacientů s dysfunkcí štěpu. Pro klinickou aplikaci je důležité, že práce prokázala, že tato neinvazivní vyšetřovací metoda umožňuje na základě změn relativních koncentrací metabolitů rozlišit nejen dysfunkci štěpu na podkladě epizody akutní rejekce od ledvin s dobrou stabilní funkcí, ale také pacienty

s akutní rejekcí od pacientů s tubulární nekrózou štěpu. Právě tento poznatek může diagnosticky pomoci a v některých případech ušetřit pacientům bioptické vyšetření.

Z porovnání s ostatními pracemi (3-5) vyplývá, že naše hodnoty jednotlivých poměrů jsou v rozmezí uváděných publikovaných hodnot, nicméně je zároveň patrný značný rozptyl publikovaných dat. Při porovnání s publikovanými studiemi je nutné mít na paměti, že byly použity rozdílné měřicí parametry i odlišné vyšetřovací techniky. Byly publikované práce, ve kterých byly měřeny absolutní koncentrace fosforových metabolitů transplantovaných ledvin (6), ale vzhledem k technickým obtížnostem většina autorů, stejně jako v naší práci, využívá měření relativních koncentrací  $^{31}\text{P}$  metabolitů.

## Závěr

Publikované experimentální i klinické práce představují  $^{31}\text{P}$  MRS jako metodu schopnou rozpoznat podmínky, které vedou k dysfunkcím transplantovaného orgánu.

Výsledky naší práce lze shrnout v těchto bodech:

- Detailní analýza  $^{31}\text{P}$  MR spekter transplantovaných ledvin potvrdila, že ve fosforovém spektru získaném z transplantované ledviny můžeme sledovat 7 základních metabolitů, které popisují metabolické pochody, a to jak za normálních, tak patologických podmínek.
- Z porovnání spekter získaných z ledvin s rozdílnou funkcí bylo zjištěno, že se tato spektra kvalitativně liší. Metodou fosforové  $^{31}\text{P}$  MR spektroskopie byly prokázány změny v energetickém a fosfolipidovém metabolismu transplantovaných ledvin skupin pacientů s dysfunkcí štěpu.
- Z výsledků klinické části vyplývá, že metoda fosforové spektroskopie je schopna na základě změn relativních koncentrací metabolitů rozlišit ledviny s dysfunkcí štěpu na podkladě epizody akutní rejekce od ledvin s dobrou stabilní funkcí štěpu.
- Skupina pacientů s diagnostikovanou nebo již léčenou epizodou akutní rejekce štěpu ledviny se významně odlišovala od skupiny pacientů s ATN.
- Metoda fosforové spektroskopie umožňuje neinvazivním způsobem zpřesnit stanovení příčiny dysfunkce transplantované ledviny.

### **Použitá literatura:**

1. Beckmann N, Hof RP, Rudin M. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in transplantation: from animal models to man. *NMR in Biomedicine*. 2000;13(6):329-48
2. Kurková D, Herynek V, Gintelová J, Táborský P, Hájek M. Potential of <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy in monitoring the viability of human renal grafts stored in Euro-Collins perfusion solution. *Physiological Research*. 1995;44(5):327-32
3. Heindel W, Kugel H, Wenzel F. Localized <sup>31</sup>P MR spectroscopy of the transplanted human kidney in situ shows altered metabolism in rejection and acute tubular necrosis. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 1997;7(5):858-4
4. Klemm A, Rzanny R. <sup>31</sup>P-magnetic resonance spectroscopy (<sup>31</sup>P- MRS) of human allografts after renal transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 1998; 13(12): 3147-52
5. Grist TM, Charles HC, Sostman HD. Renal Transplant Rejection: Diagnosis with <sup>31</sup>P MR Spectroscopy. *AJR*. 1991; 156:105-112
6. Kugel H, Wittsack HJ, Wenzel F, Stippel D, Heindel W, Lackner K. Non-invasive determination of metabolite concentrations in human transplanted kidney in vivo by <sup>31</sup>P MR spectroscopy. *Acta Radiologica*. 2000;41(6):634

## Seznam publikací a spoluautorství:

### 1. publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

**Vyhnanovská P**, Dezortová M, Herynek V, Táborský P, Viklický O, Hájek M: In Vivo 31P MR Spectroscopy of Human Kidney Grafts: Using the 2D-Chemical Shift Imaging Method. Transplantation Proceedings. 2011;43:1570-1575. IF 0,994 z r. 2009.

### 2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

a) s IF

Kratochvílová S, **Vyhnanovská P**, Vlasáková Z, Hájek M, Skibová J, Pelikánová T: Metabolic characteristics of soleus muscle in relation to insulin action in the offspring of hypertensive parents. Metabolism. 2006;55(10):1388-96. IF 2,497.

Španiel F, Hájek T, Tintěra J, **Harantová P**, Dezortová M, Hájek M. Differences in fMRI and MRS in a monozygotic twin pair discordant for schizophrenia (case report). Acta Psychiatrica Scandinavica 2003;107(2):155-158. IF 2,356.

Tintěra J, **Harantová P**, Suchánek P, Adamová M, Hájek M, Poledne R: Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: Assessment using water-suppressed breath-hold MRI technique. Physiol Res. 2004;53: 229-234. IF 1,104.

Škoch A, Jiráček D, **Vyhnanovská P**, Dezortová M, Fendrych P, Rolencová E, Hájek M: Classification of Calf Muscle MR Images by Texture Analysis. MAGMA. 2004;16(6):259-267. IF 1,431.

b) bez IF

Španiel F, Herynek V, Hájek T, Tintěra J, Horáček J, **Harantová P**, Dezortová M, Hájek M. Relaxometrie u monozygotních dvojčat diskordantních a konkordantních pro schizofrenii. Psychiatrie. 2003;7(3):18-20

Španiel F, Tintěra J, Hájek T, Dezortová M, **Harantová P**, Hájek M, Horáček J, Dockery DC, Kožený J. Language lateralization in monozygotic twins discordant for schizophrenia. Evidence from functional MRI. Psychiatrie 2003;7(4):301-303