

“Διαβάζοντας” ανάμεσα στις φασματικές γραμμές και αποκαλύπτοντας τα κρυμμένα μυστικά στις εικόνες του μαγνητικού τομογράφου: η σημαντική συμβολή του κλινικού φυσικού ιατρικής στην διάγνωση

**Στάθης Δ. Γκότσης, Ph.D.**

**Φυσικός Ιατρικής (*Κλινικός Φυσικός/MRI Specialist*)**

**Διευθυντής Τμήματος Φυσικής MRI  
Ινστιτούτο EUROMEDICA – ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ, Χαλάνδρι**

# Θέματα προς συζήτηση

- 1. *In Vivo* Μαγνητική Φασματοσκοπία (MRS)**
  - Διαβάζοντας ανάμεσα στις φασματικές γραμμές
- 2. Ποσοτικό MRI**
  - Ότι δεν φτάνει το μάτι
  - Ποσοτικός υπολογισμός καθοριστικών για την διάγνωση παραμέτρων
  - Κρυμμένα μυστικά των εικόνων

# *In Vivo* Μαγνητική Φασματοσκοπία (MRS)

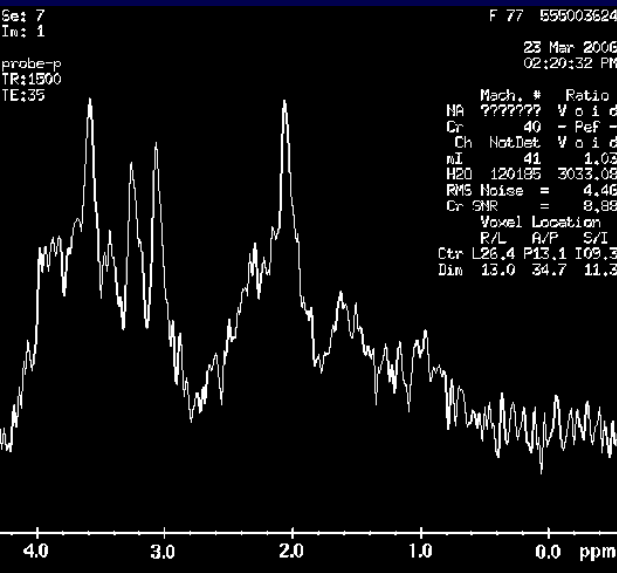
- 1. Σύνδεση των φασματοσκοπικών ευρημάτων με τον μεταβολισμό των κυττάρων**
- 2. Υπολογισμός απόλυτων συγκεντρώσεων και σύγκριση των παθολογικών φασμάτων με εκείνα από την αντίστοιχη υγιή περιοχή**
- 3. Πότε τα πηλικά μεταβολιτών έχουν νόημα**
- 4. Μικρό TE ή /και μεγάλο TE**

**Υπάρχει φασματοσκοπικό  
«αποτύπωμα» για κάθε βλάβη;**

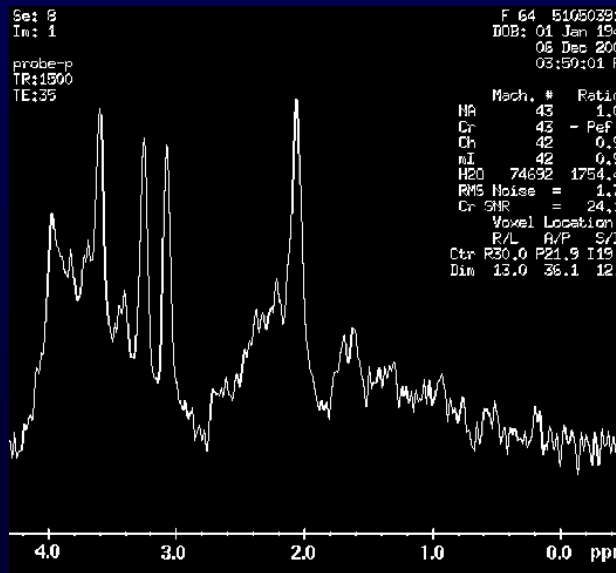
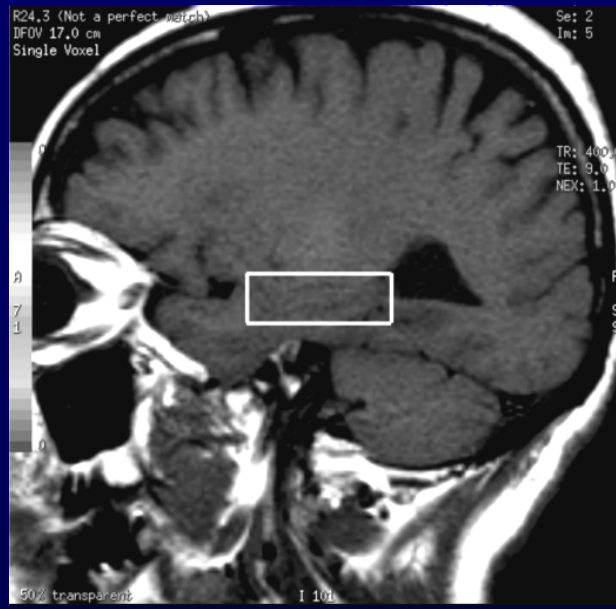
**Για ελάχιστες βλάβες ΝΑΙ  
Για τις περισσότερες βλάβες ΌΧΙ**

**Ως εκ τούτου δεν “κοιτάζουμε” απλά τις  
φασματικές γραμμές, αλλά και ανάμεσα  
στις γραμμές, άνω κάτω και πλαγίως**

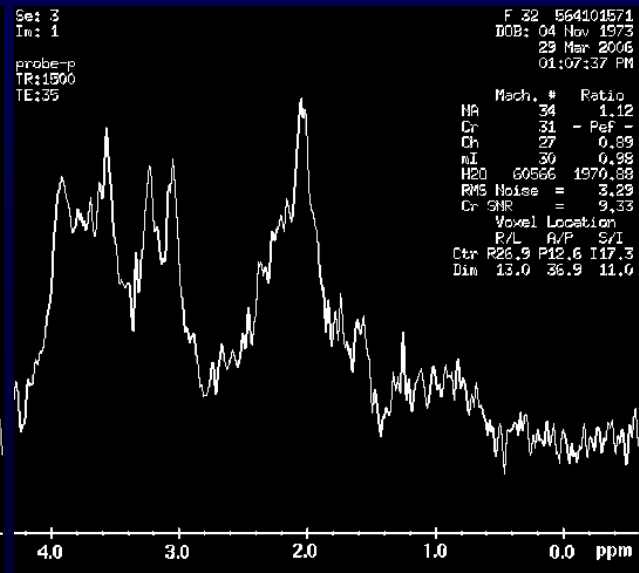
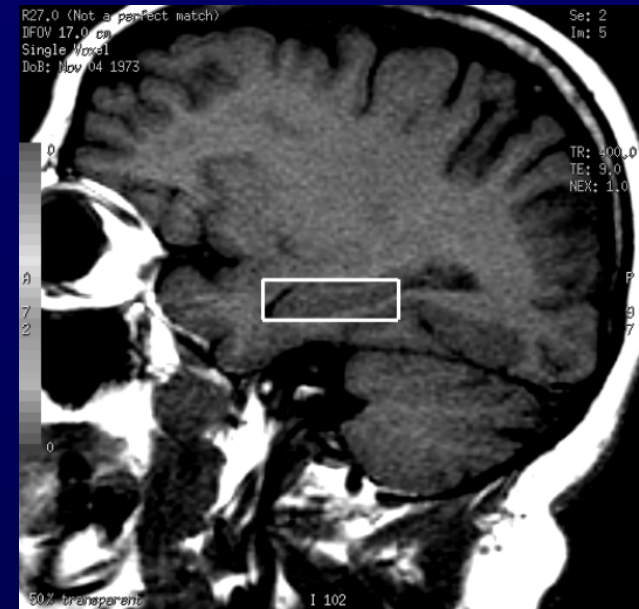
# Υπάρχει φασματοσκοπικό αποτύπωμα για κάθε βλάβη;



**Κατάθλιψη**

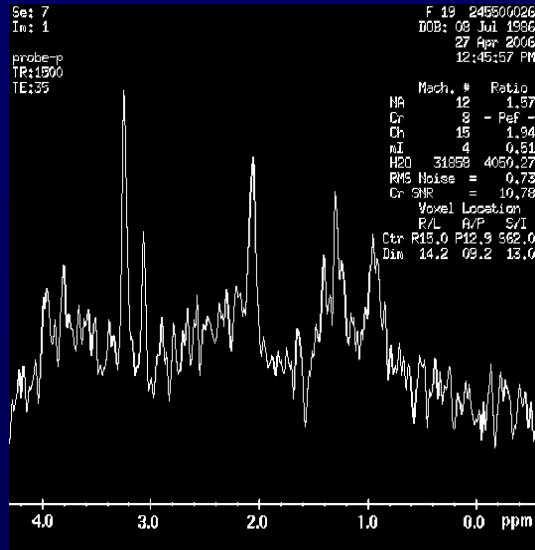


**Alzheimer's**

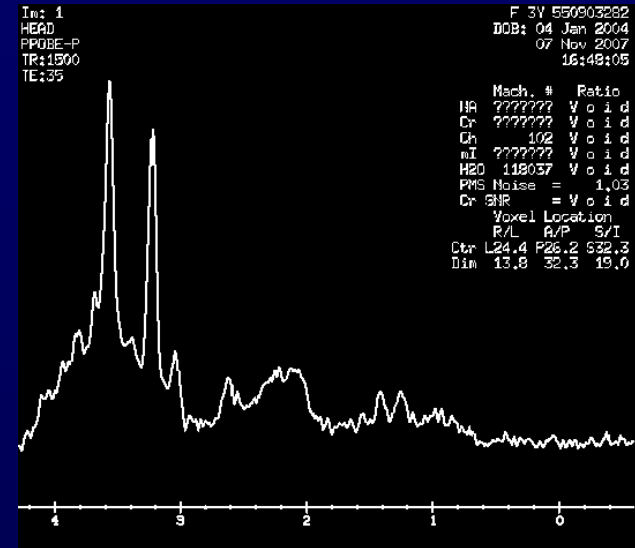


**Επιληψία**

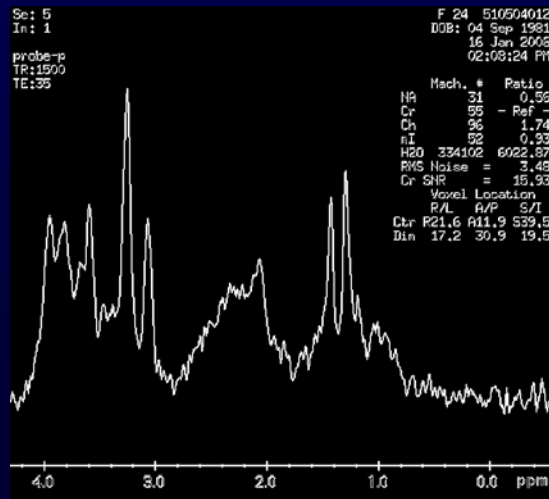
# Εδώ; Τέσσερις διαφορετικές βλάβες



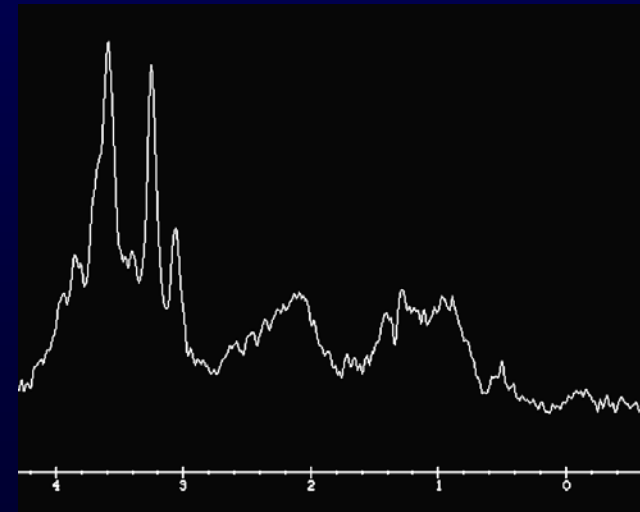
**Σ.Κ.Π.**



**Αναπλαστικό Επενδύωμα**



**Low grade Ολιγοαστροκύττωμα**



**Ισχαιμία Εγκεφάλου – Άγρυπνο κώμα**

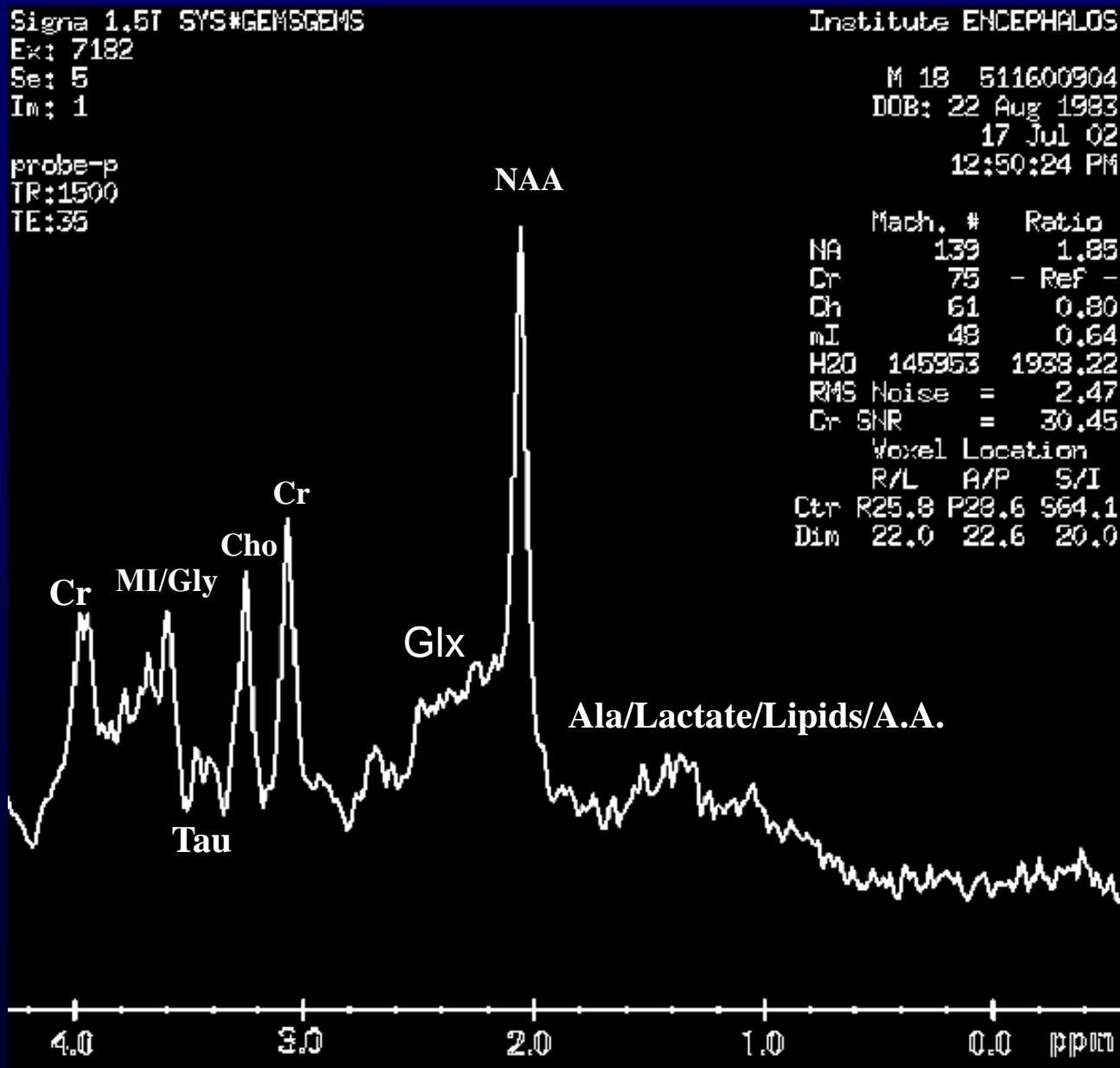
# Μεταβολισμός φυσιολογικών κυττάρων (Oxidative Phosphorylation)

Step	coenzyme yield	ATP yield	Source of ATP
Glycolysis preparatory phase		-2	Phosphorylation of glucose and fructose 6-phosphate uses two ATP from the cytoplasm.
Glycolysis pay-off phase		4	Substrate-level phosphorylation
	2 NADH	4 (6)	Oxidative phosphorylation. Only 2 ATP per NADH since the coenzyme must feed into the electron transport chain from the cytoplasm rather than the mitochondrial matrix. If the <a href="#">malate shuttle</a> is used to move NADH into the mitochondria this might count as 3 ATP per NADH.
Oxidative decarboxylation of pyruvate	2 NADH	6	Oxidative phosphorylation
Krebs cycle		2	Substrate-level phosphorylation
	6 NADH	18	Oxidative phosphorylation
	2 FADH <sub>2</sub>	4	Oxidative phosphorylation
<b>Total yield</b>		<b>36 (38) ATP</b>	From the complete oxidation of one glucose molecule to carbon dioxide and oxidation of all the reduced coenzymes.

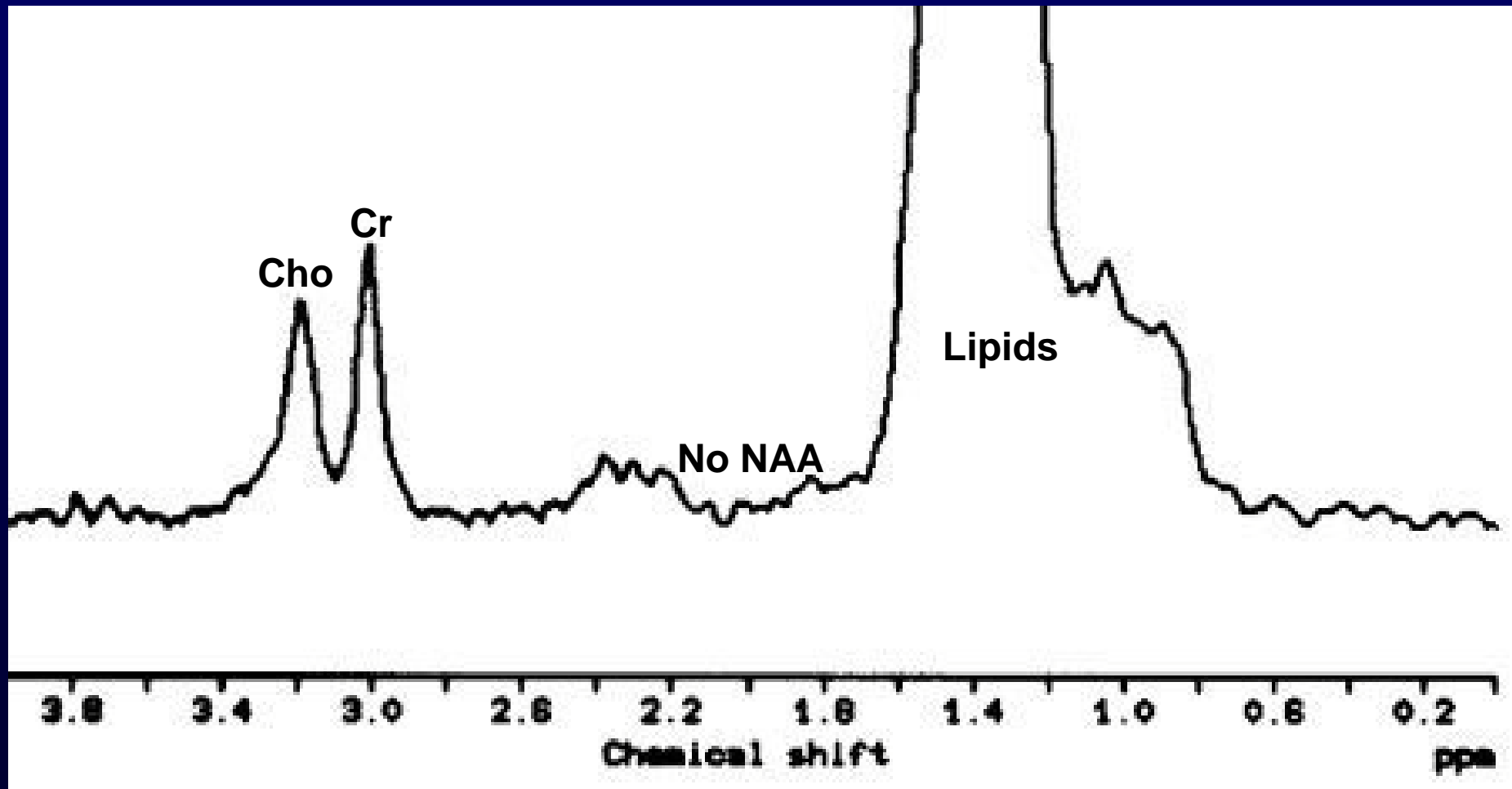
Παράγονται κατά μέσον όρο 28-30 μόρια ATP ανά κύκλο



# Φάσμα από Φυσιολογικό Εγκέφαλο



# Φάσμα από γαστροκνήμιο μυ



# Μεταβολισμός Καρκινικών Κυττάρων



**Otto Warburg**

**Otto Warburg** (Nobel Prize in 1930) discovered that cancer cells rely on **anaerobic glycolysis** for survival, even when there is plenty of oxygen present (The **Warburg effect**)

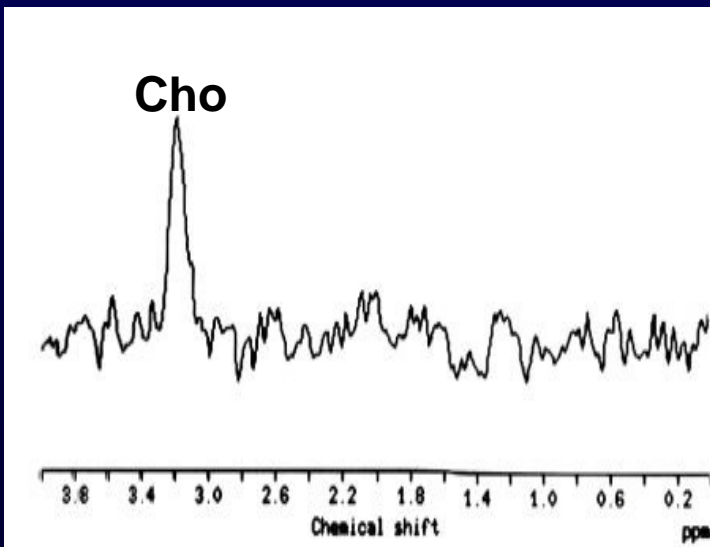
Anaerobic glycolysis, a primitive mechanism, produces 2 ATP molecules per glucose molecule. Thus, only 2 creatines/phosphocreatines are required for the recycling of cancer cell ATP recycling



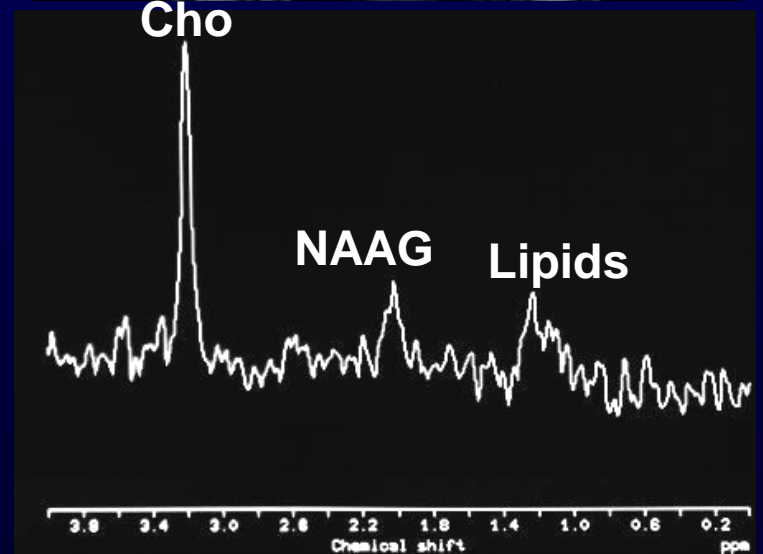
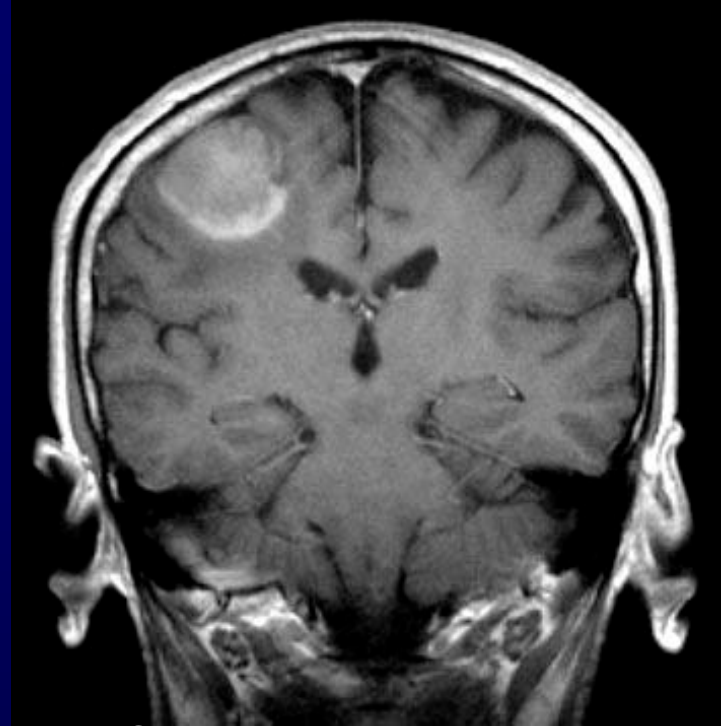
Could this be the explanation that in “pure cancer tissues” (extra-axial tumors, unlike the diffuse gliomas which coexist with neurons) creatines are not detected? After all,  $2/32 \approx 6 \%$ . So if we assume that the creatines concentration in pure cancer tissues is only 6 % of normal tissue (typically 6 mM), a concentration of about  $0.06 * 6 \approx 0.4 \text{ mM}$  is expected, which is not detectable in vivo!

Έτσι, ενθυμούμενοι ότι ΝΑΑ ανιχνεύεται μόνο σε υγιείς νευρώνες και ότι Cr/PCr βρίσκονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στα καρκινικά κύτταρα (**the Warburg effect**), πως προβλέπεται να είναι το φάσμα από έναν συμπαγή, μη διηθητικό όγκο?

**Προφανώς χωρίς ΝΑΑ και χωρίς Cr/PCr!**

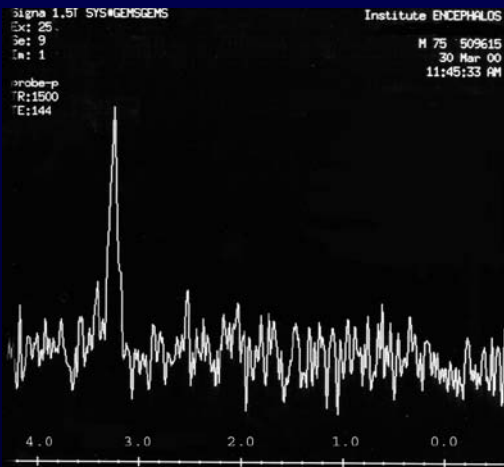
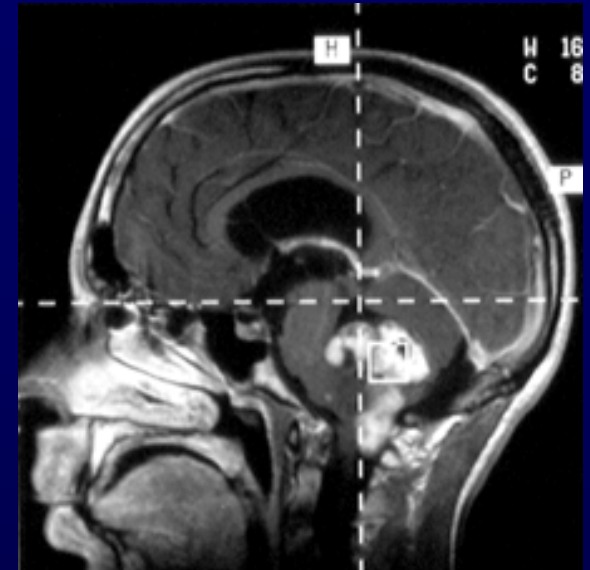
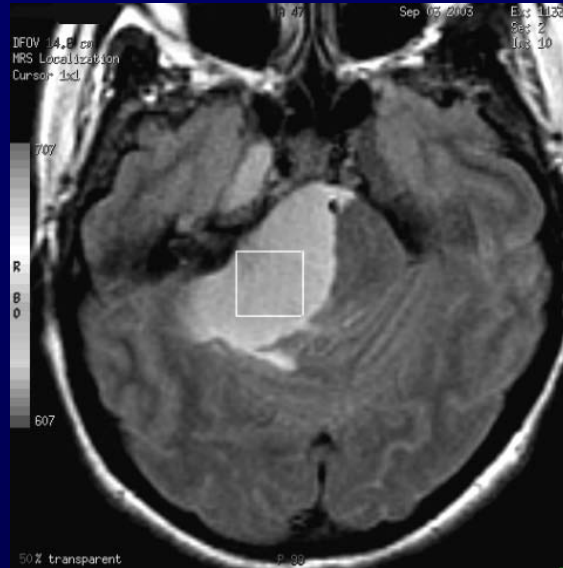
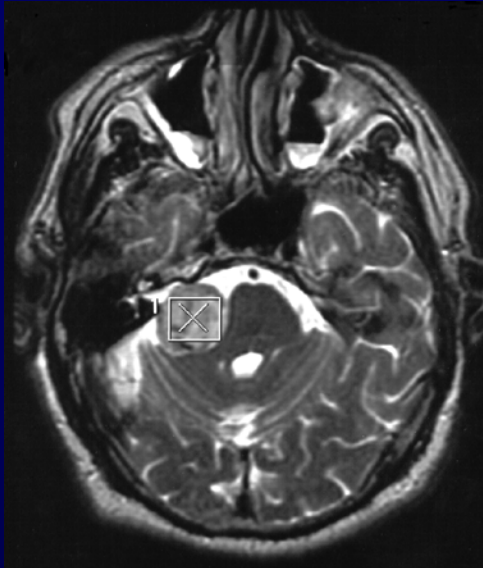


**Καλοήθης, extra-axial tumor (χόρδωμα)**

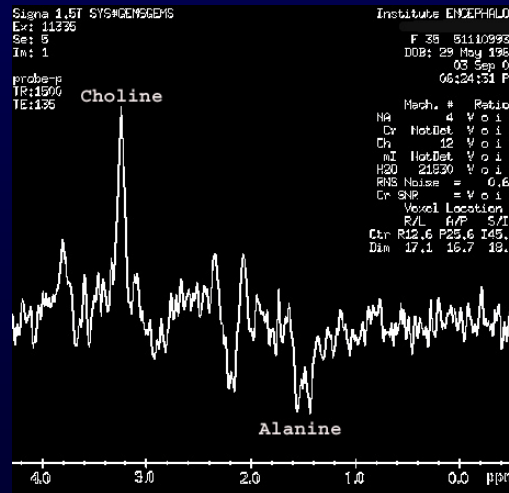


**Κακοήθης extra-axial tumor  
(B-cell lymphoma)**

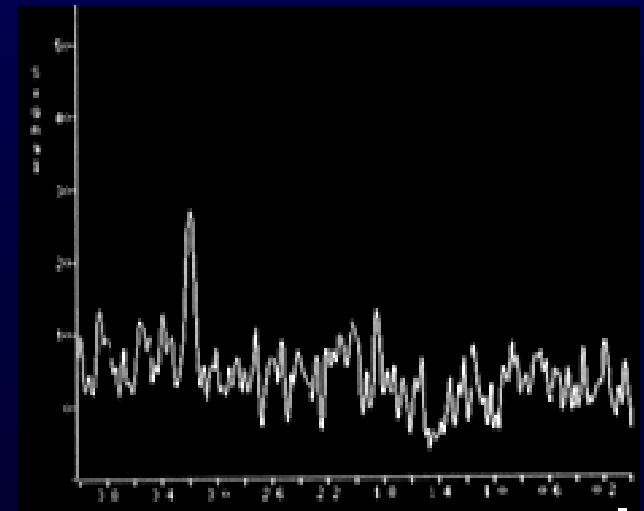
# Μη διηθητικοί καλοήθεις όγκοι



**Ακουστικό  
νευρίωμα**

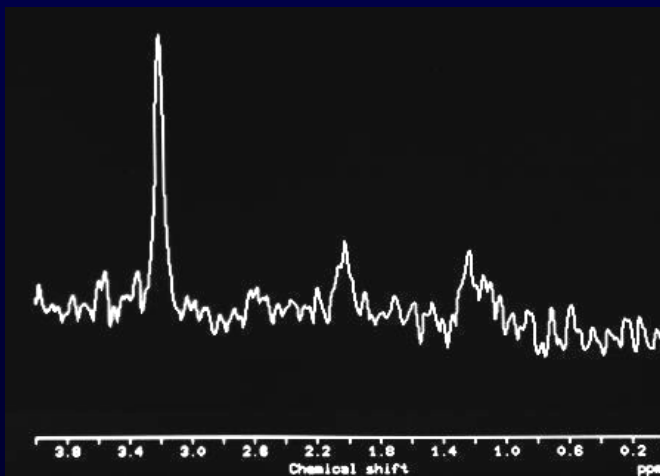
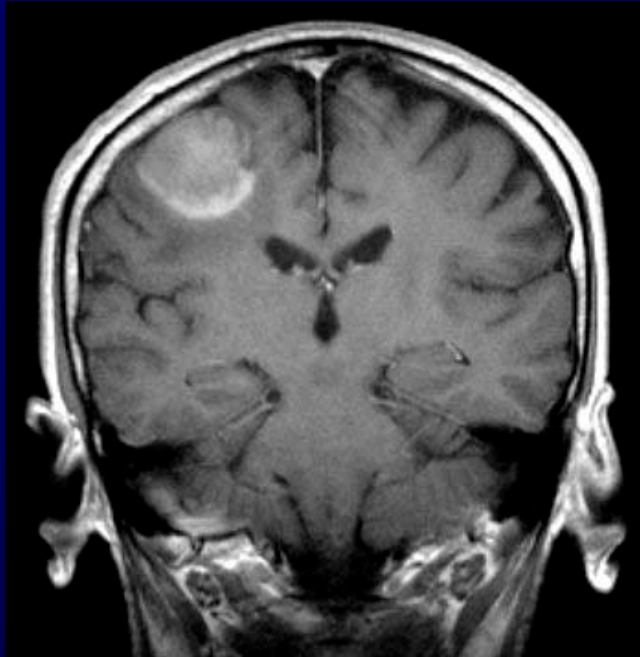


**Μηνιγγίωμα**

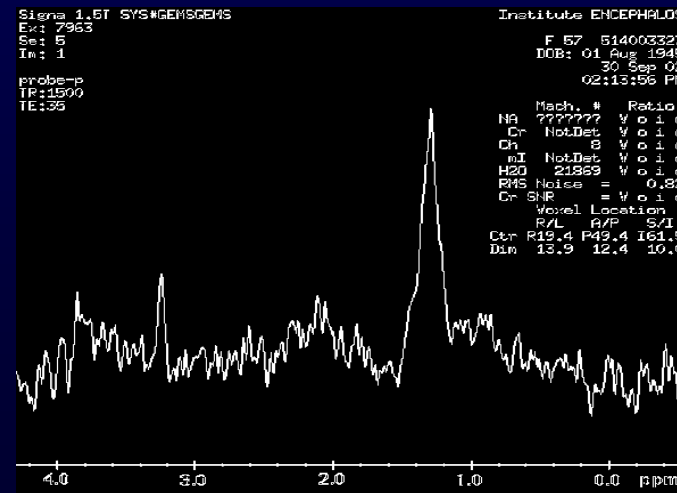


**Πιλοκυτταρικό  
αστροκύττωμα**

# Μη διηθητικοί κακοήθεις όγκοι



Λέμφωμα B



Μετάσταση

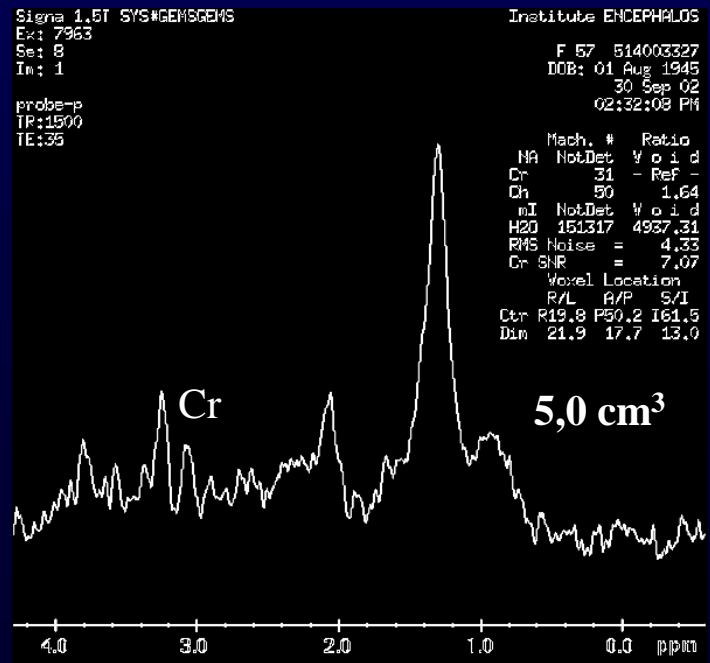
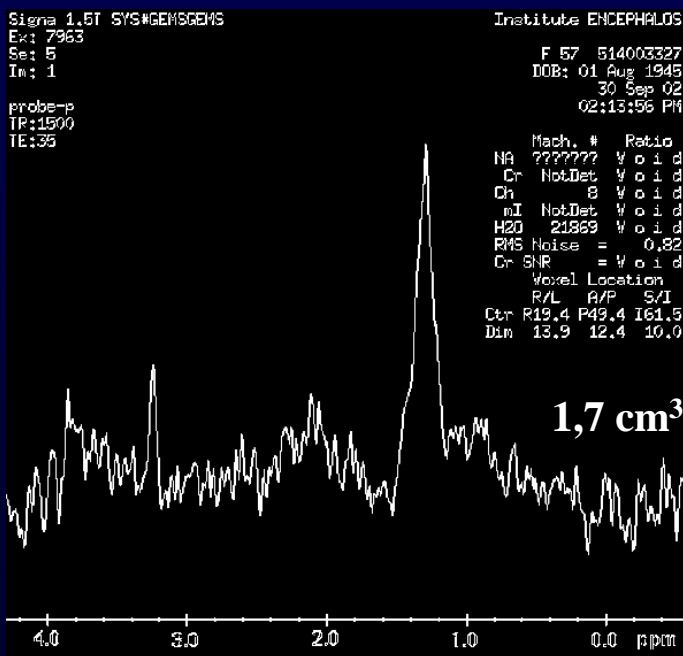
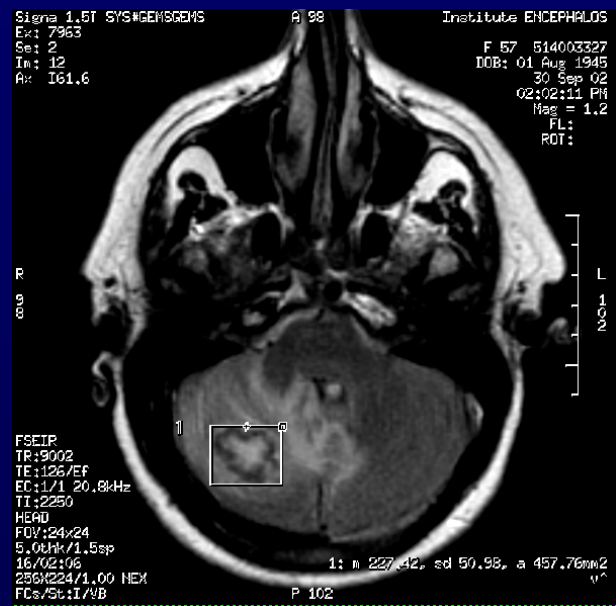
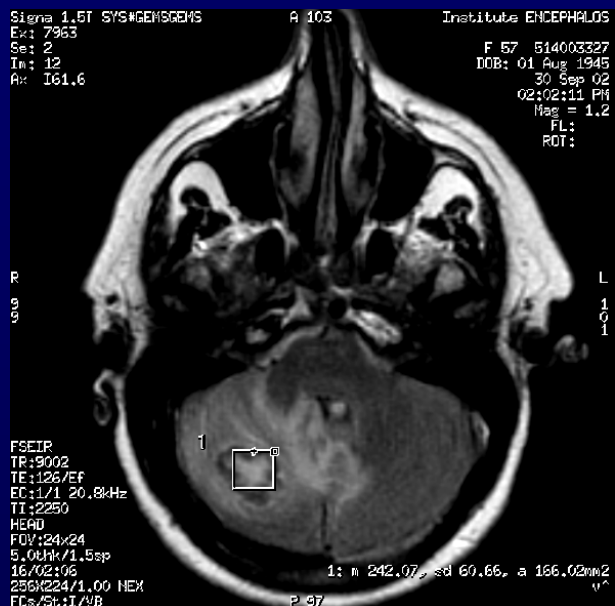
**Πράγματι!**

**Η θεωρία του Warburg για τον  
μεταβολισμό των καρκινικών  
κυττάρων**

**(αναερόβια γλυκόλυση)**

**επιβεβαιώνεται από τα  
φασματοσκοπικά ευρήματα,  
τουλάχιστον για μη διηθητικούς  
νευροεπιθηλιακούς όγκους**

# Υπό έναν όρο: το φάσμα να προέρχεται αποκλειστικά από την βλάβη



# Εύλογο ερώτημα:

**πως είναι δυνατόν να διαφοροδιαγνωστούν τόσοι καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι όταν εκ των μεταβολιτών που δείξαμε η μόνη ανιχνεύσιμη ουσία είναι η χολίνη;**

- 1. Υπολογίζοντας την απόλυτη συγκέντρωση της χολίνης:  
υψηλή συγκέντρωση → υψηλή κυτταροβρίθεια → κακοήθεια  
χαμηλή συγκέντρωση → καλοήθεια**
- 2. Η παρουσία λιπιδίων → νέκρωση → νεοπλασία grade IV**
- 3. Η απουσία λιπιδίων όμως δεν αθώνει την βλάβη για κακοήθεια**
- 4. Λαμβάνονται υπ' όψιν τα απεικονιστικά ευρήματα και το ιστορικό**

# Πως υπολογίζουμε την συγκέντρωση της χολίνης και των υπολοίπων μεταβολιτών;

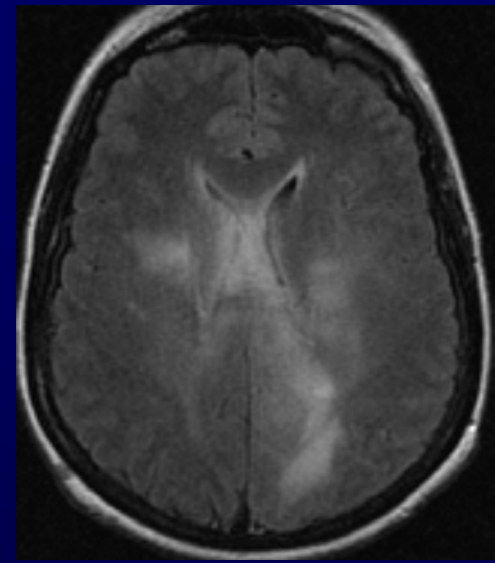
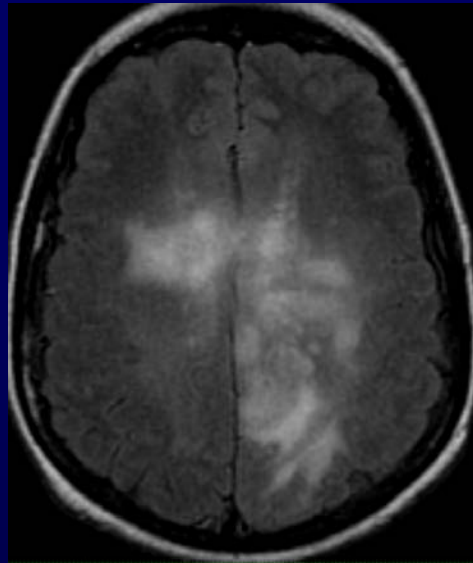
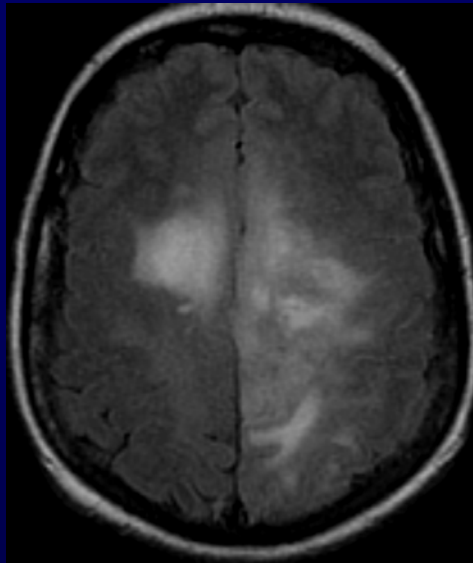
1. Συγκρίνοντας με το αντίστοιχο υγιές παρέγχυμα στο άλλο ημισφαίριο (χρειάζεται φάσμα για σύγκριση, δεν είναι απαραίτητο όμως να είναι μικρό όπως της βλάβης, τυπικά voxel 2x2x2 cm μπορεί να ληφθεί με καλό σήμα σε λιγότερο από 2 min )
2. Συγκρίνοντας με γνωστές συγκεντρώσεις σε ειδικό MRS phantom (με τις κατάλληλες διορθώσεις)
3. Συγκρίνοντας με το σήμα του νερού σε επιπρόσθετο φάσμα χωρίς καταστολή του σήματος του νερού (εδώ κι αν χρειάζονται πολλές παραδοχές!!!)

Έχω δοκιμάσει όλες τις τεχνικές και κατέληξα στις δύο πρώτες

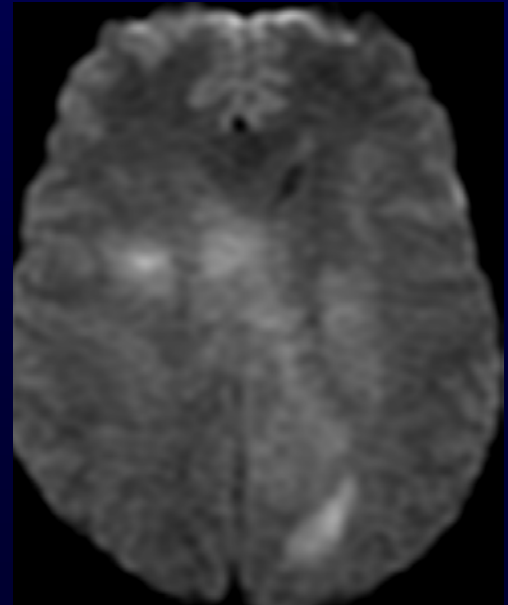
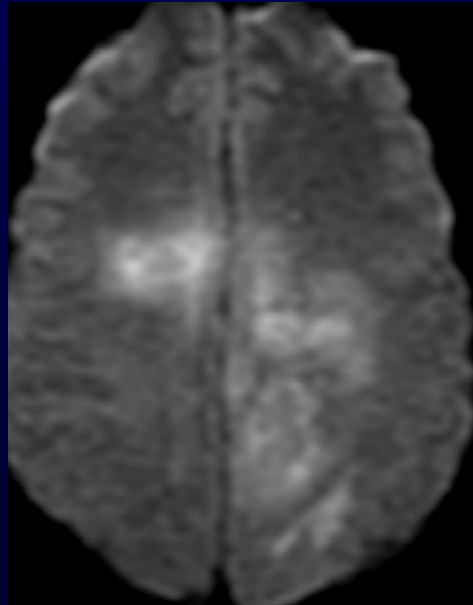
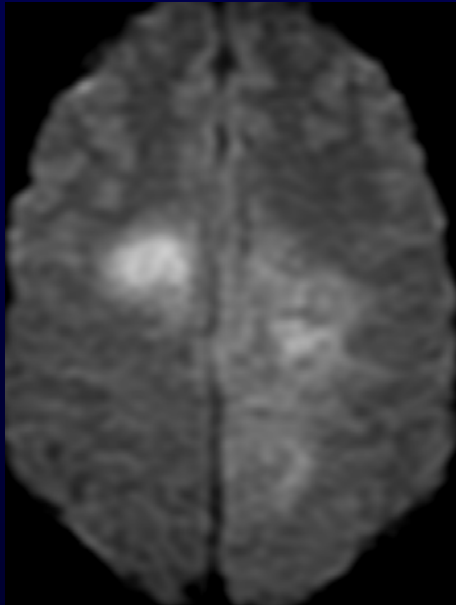
**Τι συμβαίνει όμως στις διηθητικού  
τύπου νεοπλασίες?**

# Τυπική Διάχυτη Γλοιομάτωση (Gliomatosis Cerebri)

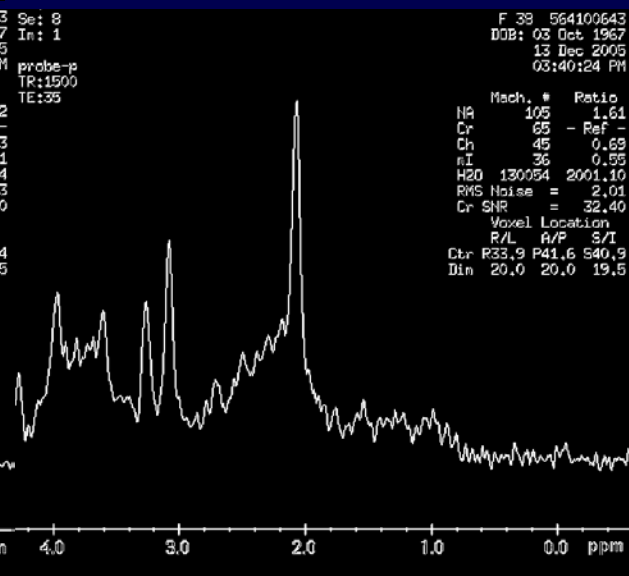
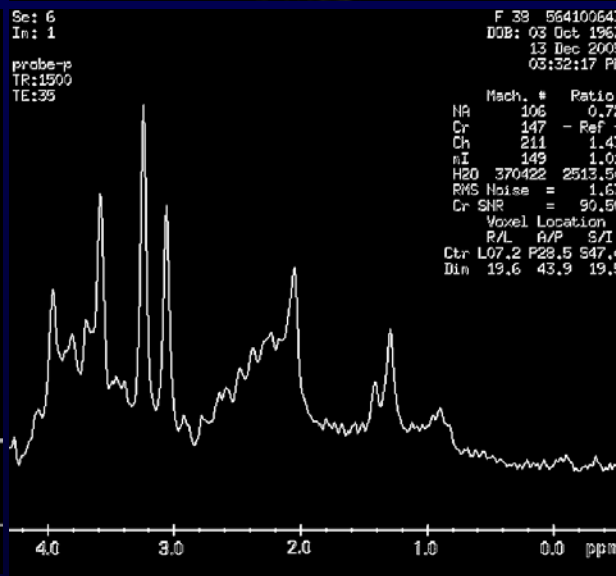
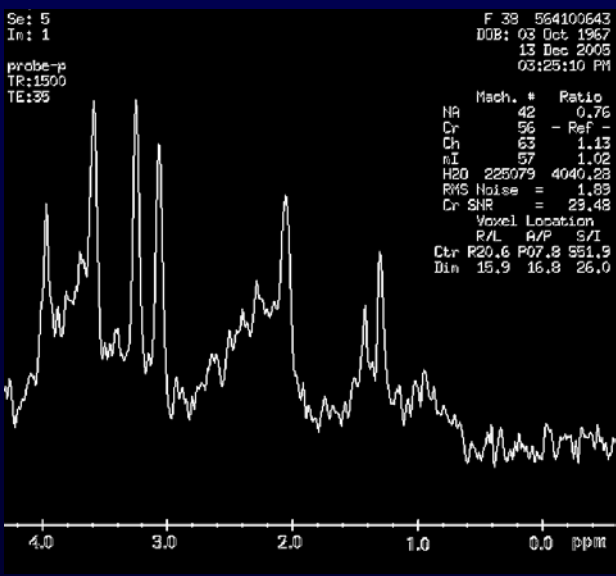
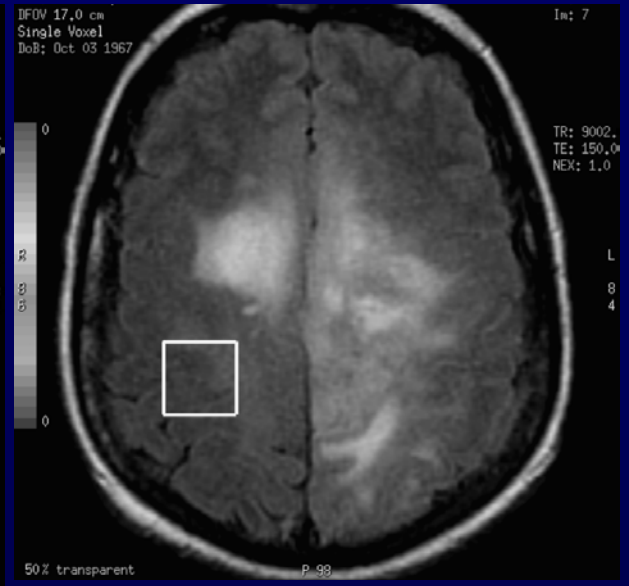
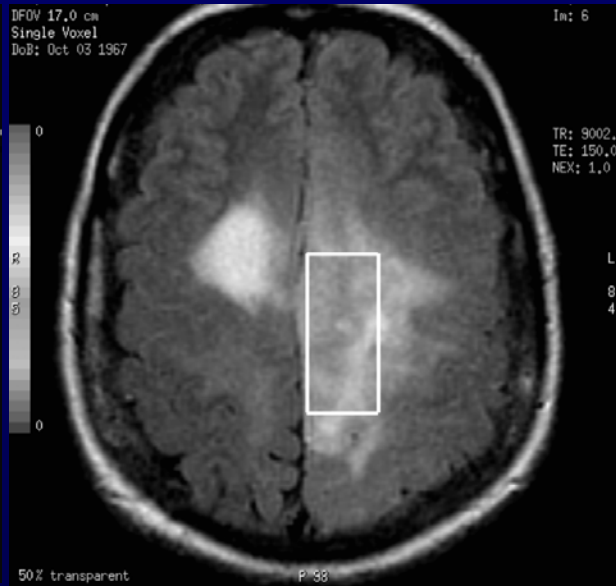
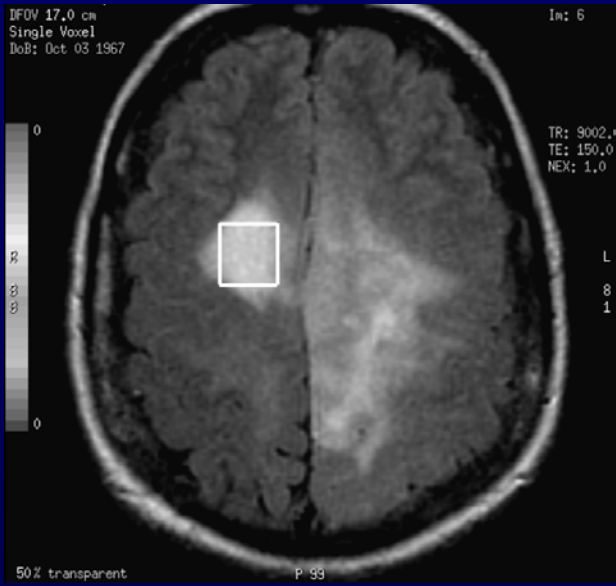
FLAIR



DWI



# Τυπική Διάχυτη Γλοιωμάτωση (Gliomatosis Cerebri)



[Cho]=2,5 mM, [Cr]=6,4 mM

[Cho]=3,7 mM, [Cr]=7,3 mM

[Cho]=1,6 mM, [Cr]=6,0 mM

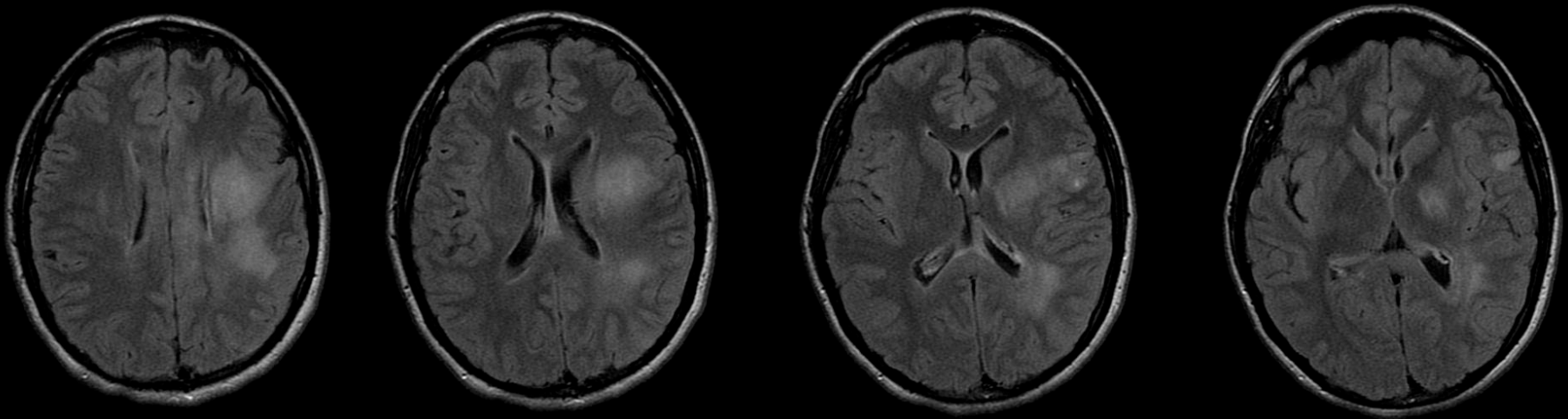
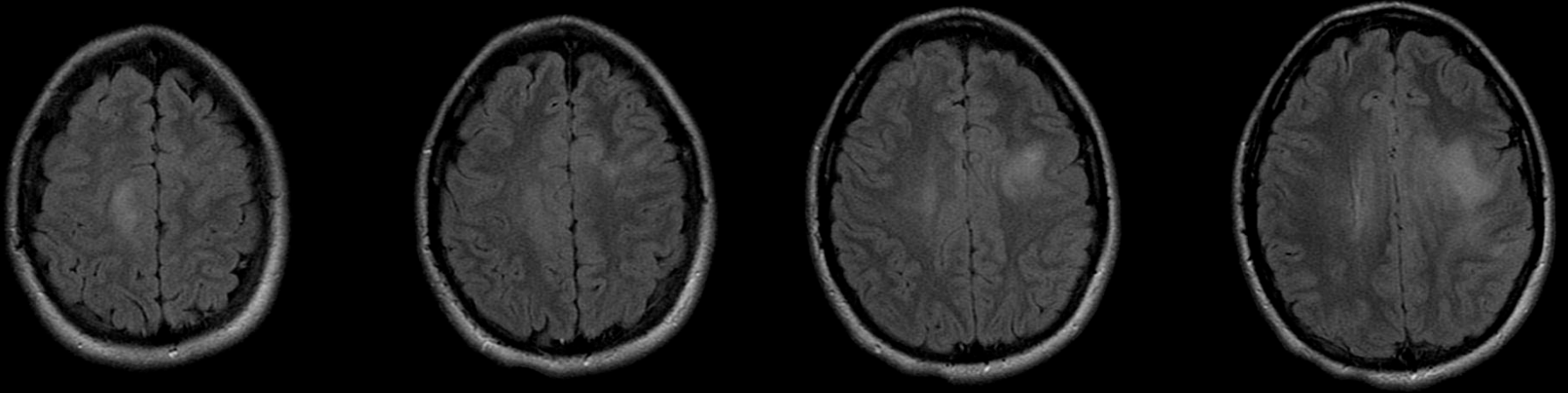
# Τι λένε οι αριθμοί;

**[Cho]<sub>βλάβη</sub>/[Cho]<sub>υγιές παρέγχυμα</sub>**  
**1,56 και 2,31 στις δύο βλάβες**

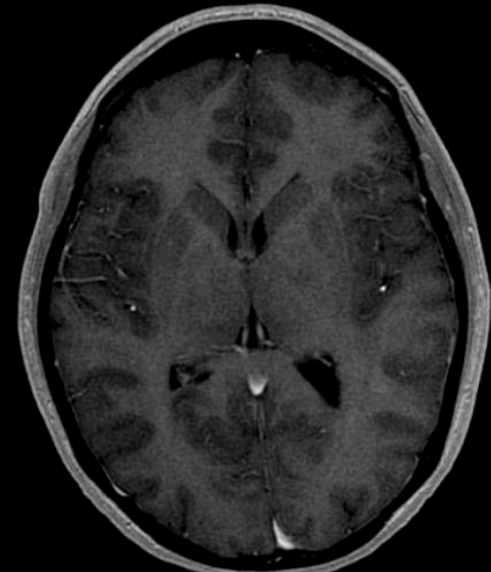
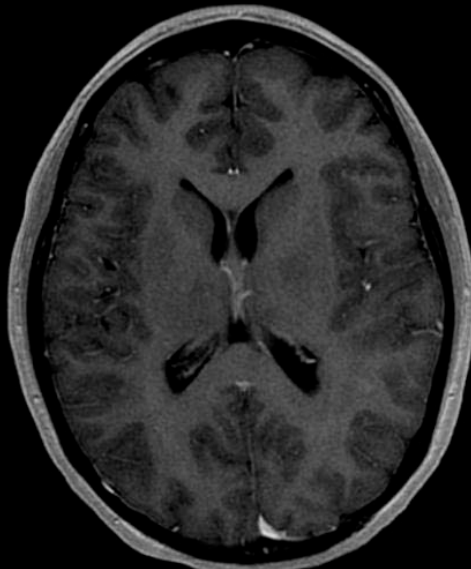
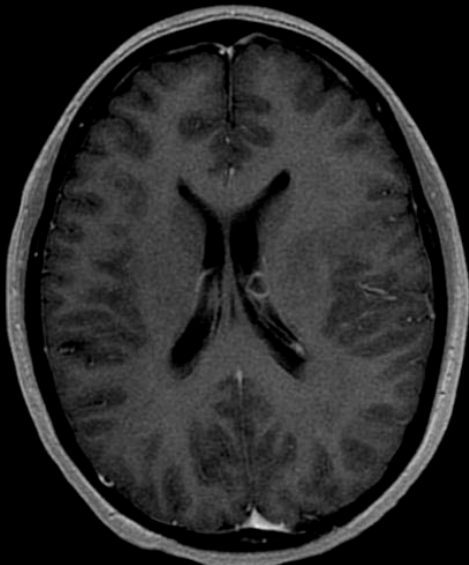
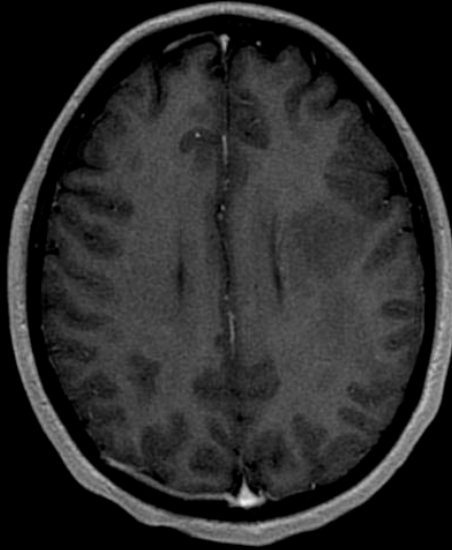
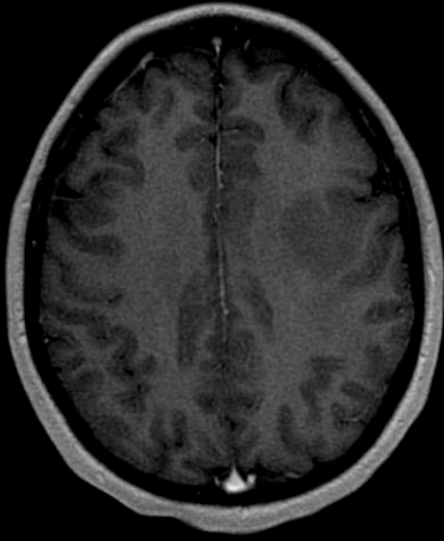
**[Cr]<sub>βλάβη</sub>/[Cr]<sub>υγιές παρέγχυμα</sub>**  
**1,07 και 1,22 στις δύο βλάβες**

**Τι σημαίνει; 13% και 17% των καρκινικών κυττάρων στις δύο περιοχές έχουν ακόμη αερόβια γλυκόλυση, μη υπακούοντας την θεωρία του Warburg!!!**

# Το MRI μερικές φορές «υποτιμά» την βαρύτητα της κατάστασης

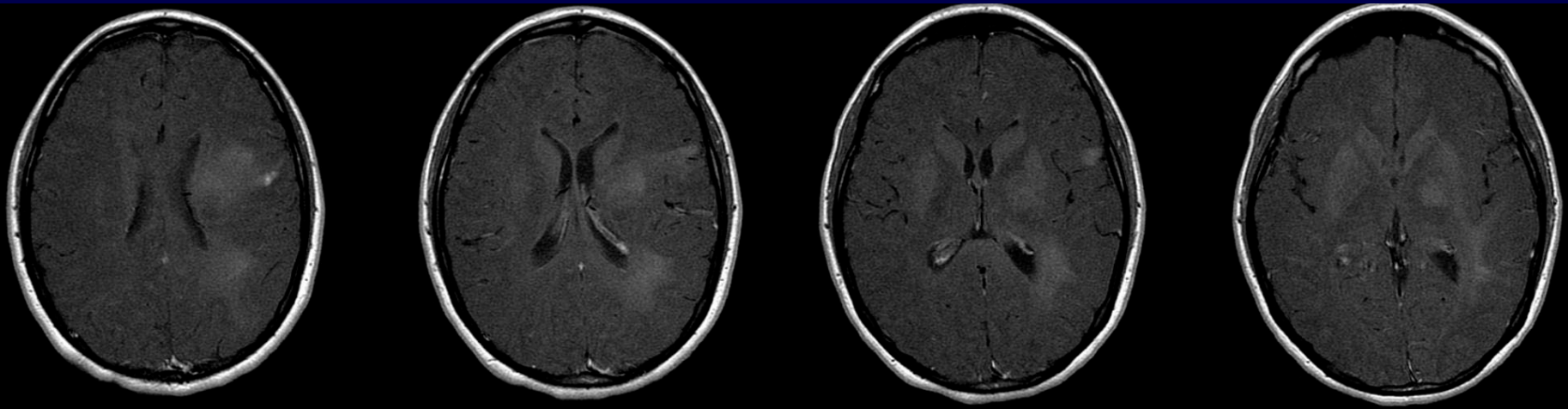
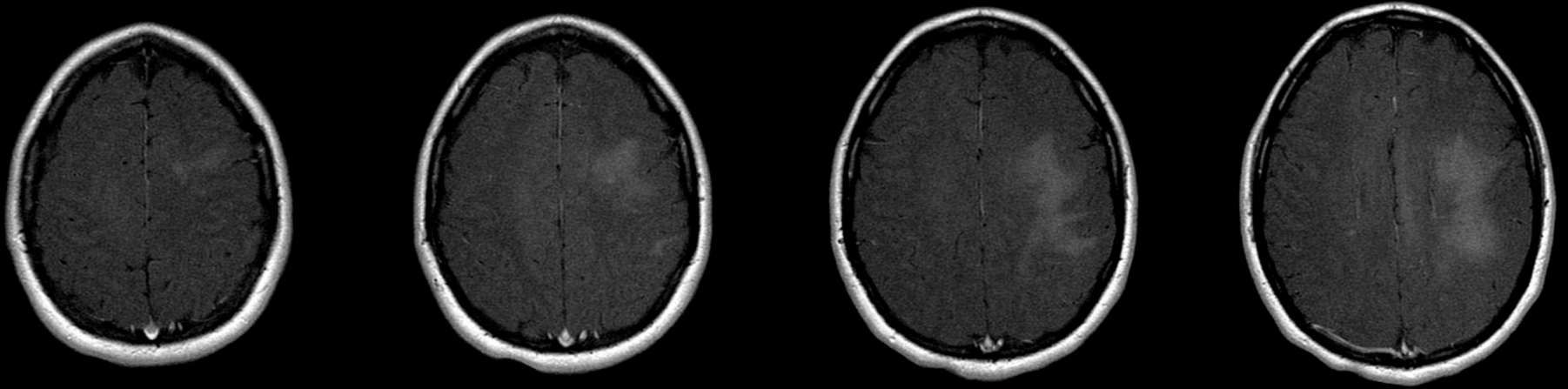


# Το MRI μερικές φορές «υποτιμά» την βαρύτητα της κατάστασης



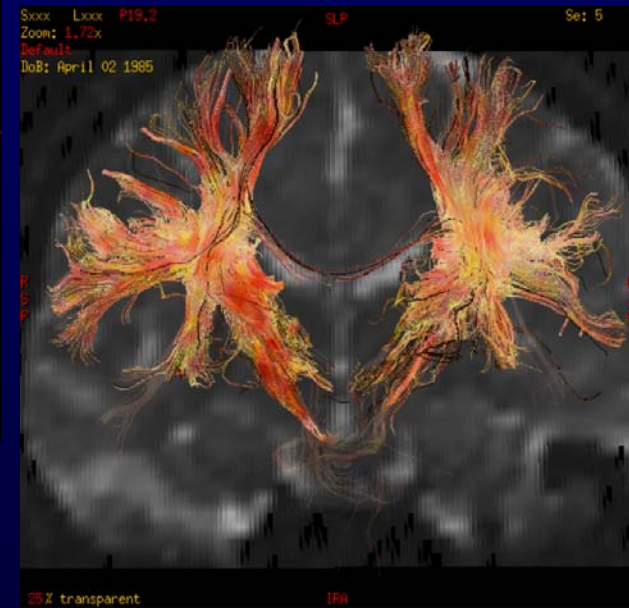
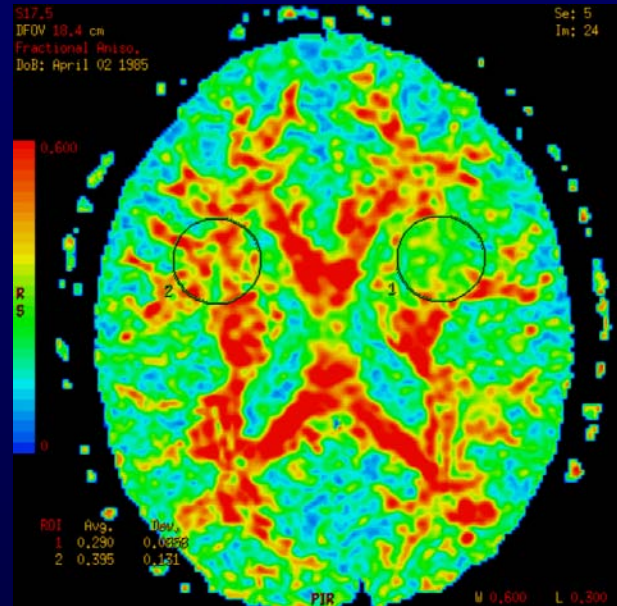
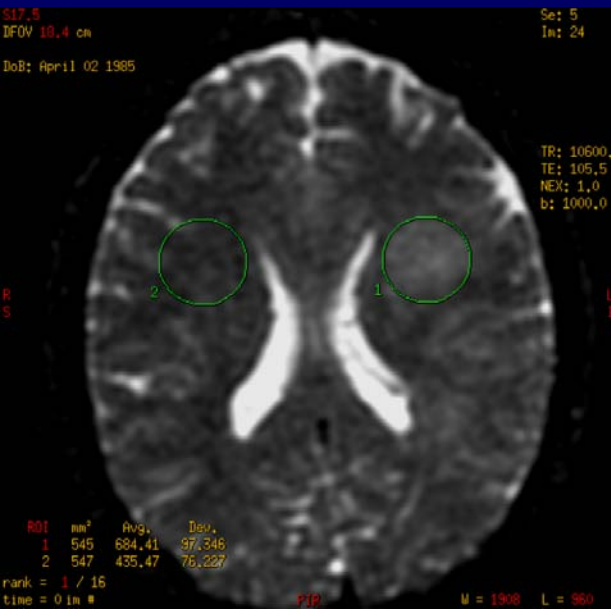
T<sub>1</sub>-weighted images post Gadolinium: absence of enhancement

Το MRI μερικές φορές «υποτιμά» την βαρύτητα της κατάστασης

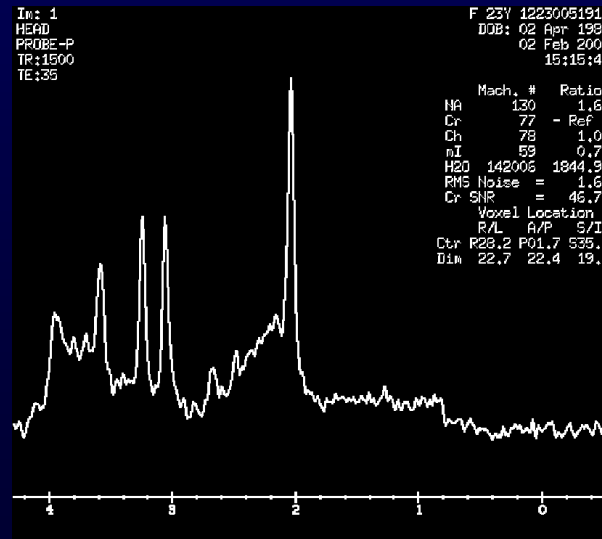
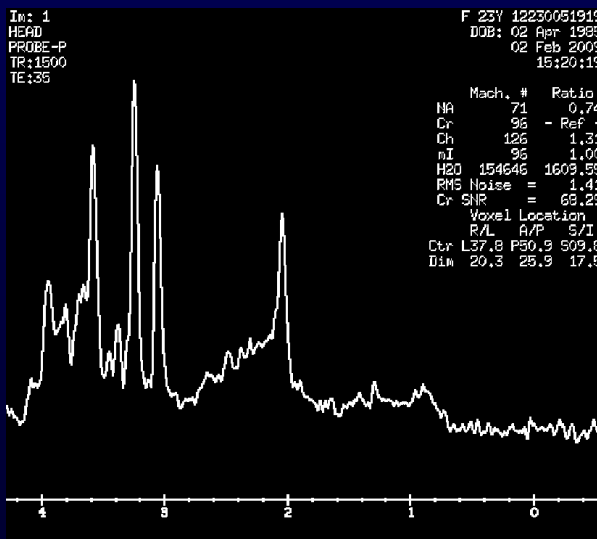
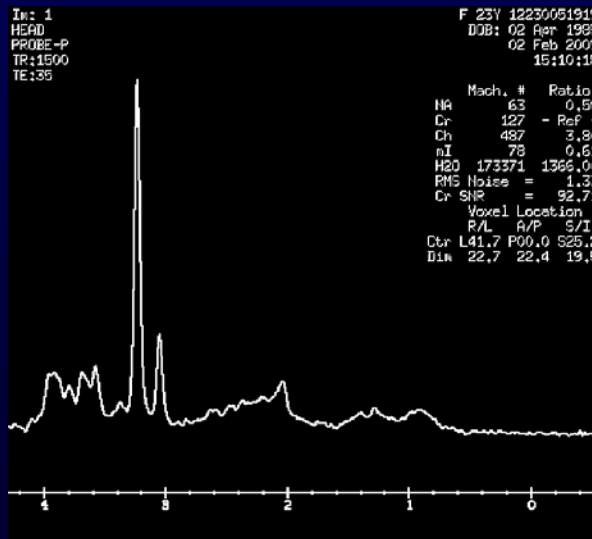
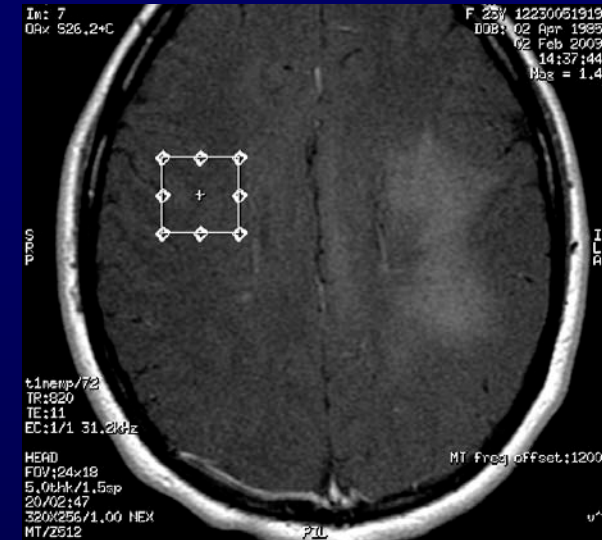
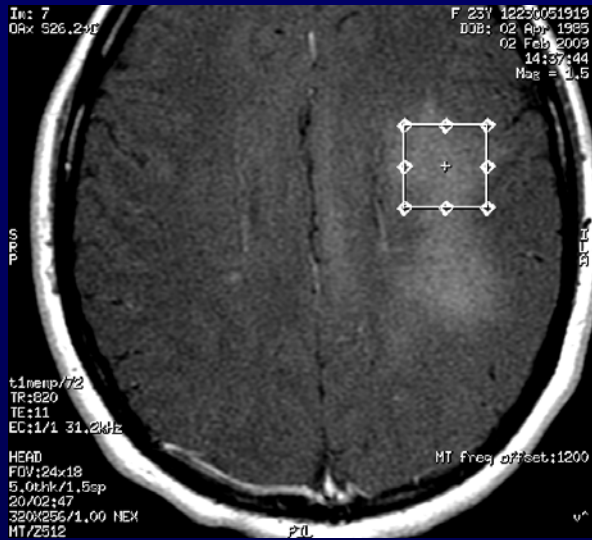


T<sub>1</sub>-weighted images post gadolinium + magnetization transfer: atypical demyelination?

# MR Tractography



# Η MRS δίνει την σωστή εκτίμηση εδώ: εξαιρετικά κυτταροβριθής διάχυτη γλοιομάτωση

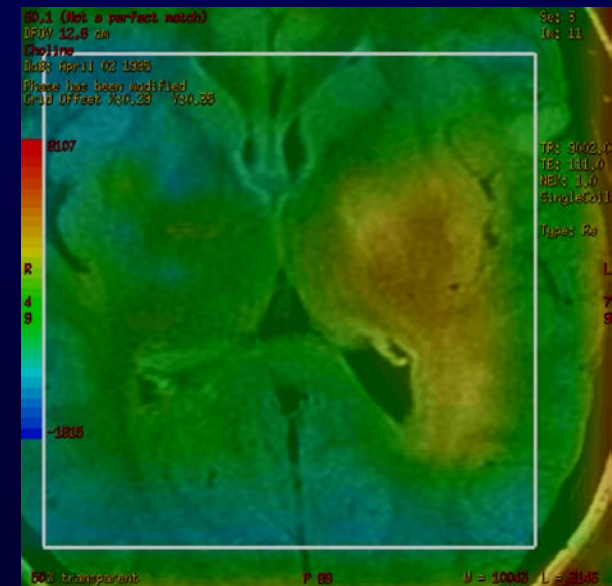
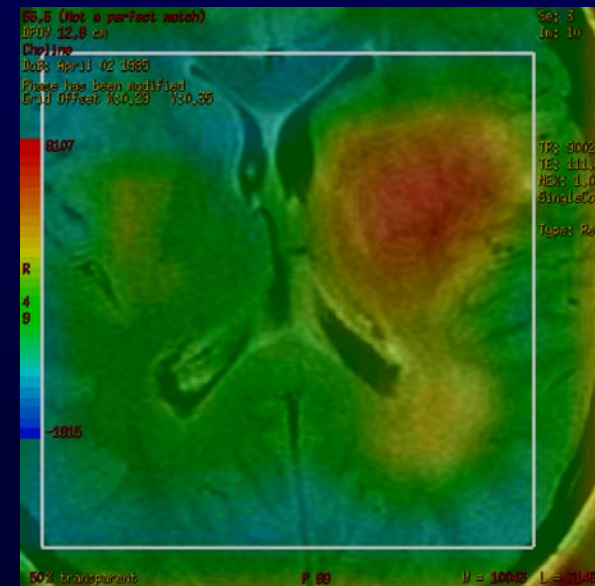
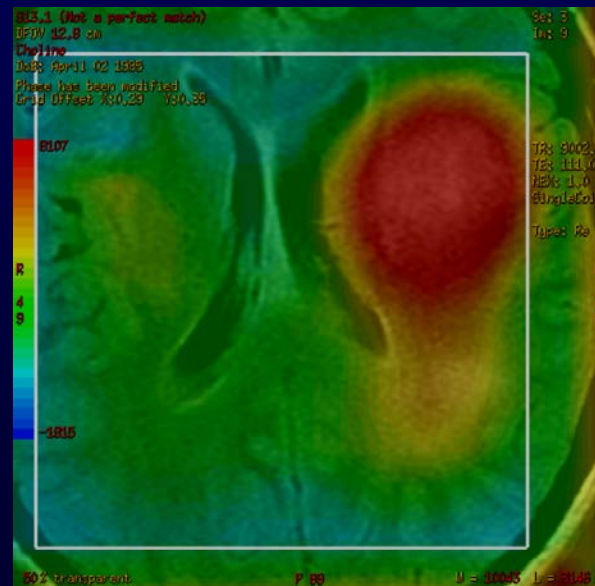
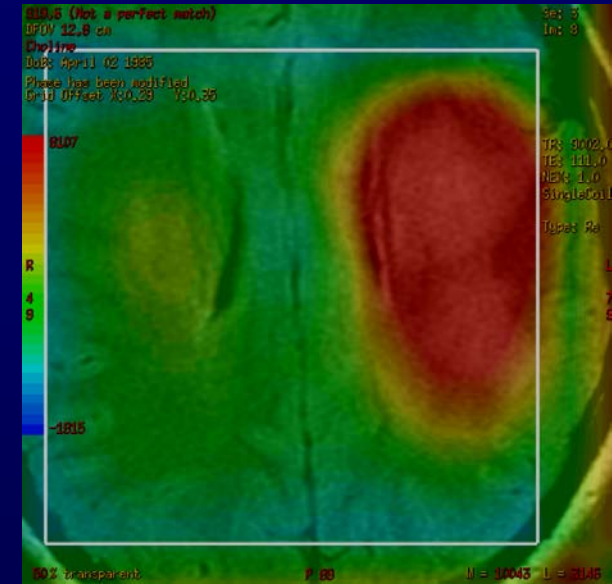
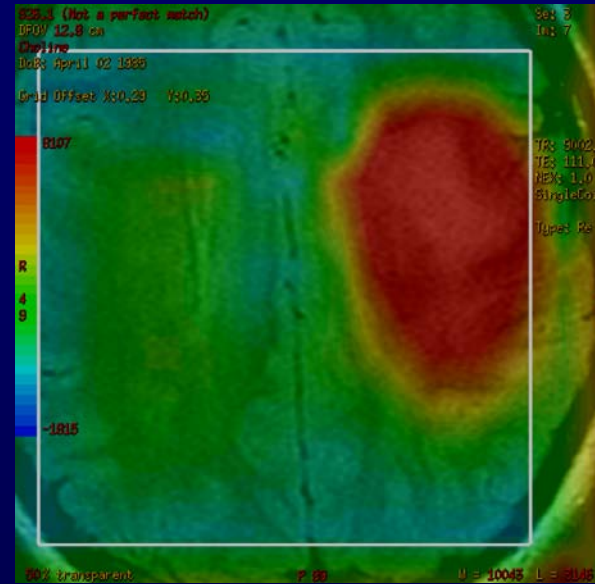
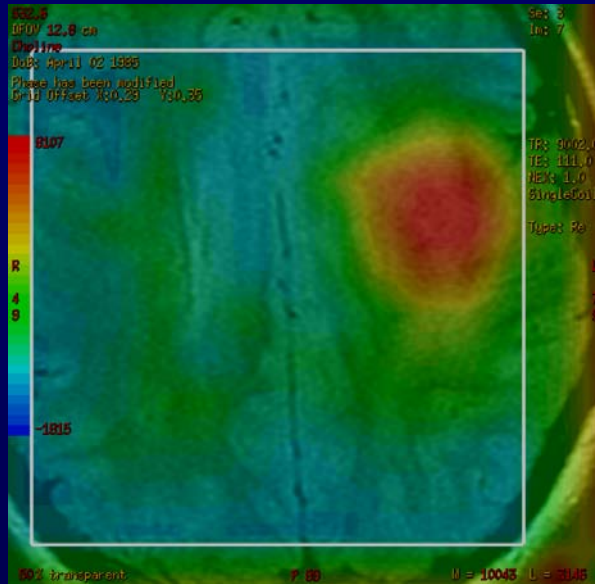


**[Choline] = 10.0 mM**  
**[Cr] = 10.2 mM**

**[Choline] = 2.8 mM**  
**[Cr] = 8.3 mM**

**[Choline] = 1.6 mM**  
**[Cr] = 6.2 mM**

# 3D CSI results: choline metabolic maps



(red = υψηλή κυτταροβίθεια)

# Τι λένε οι αριθμοί;

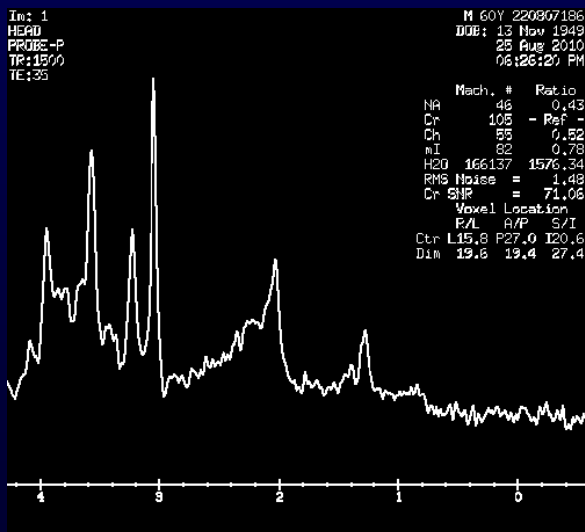
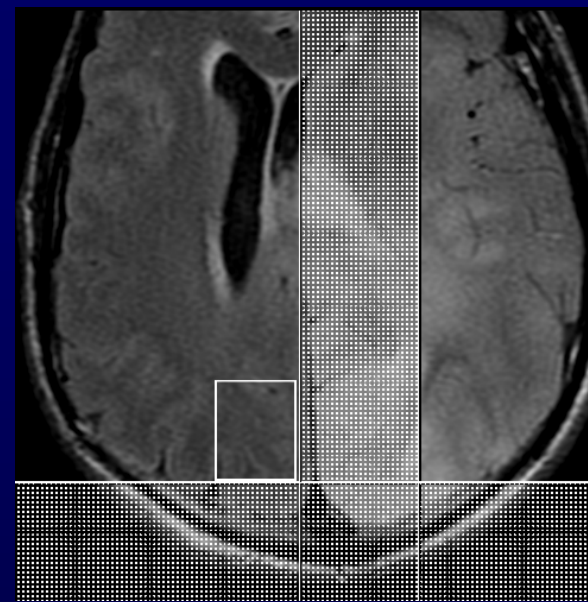
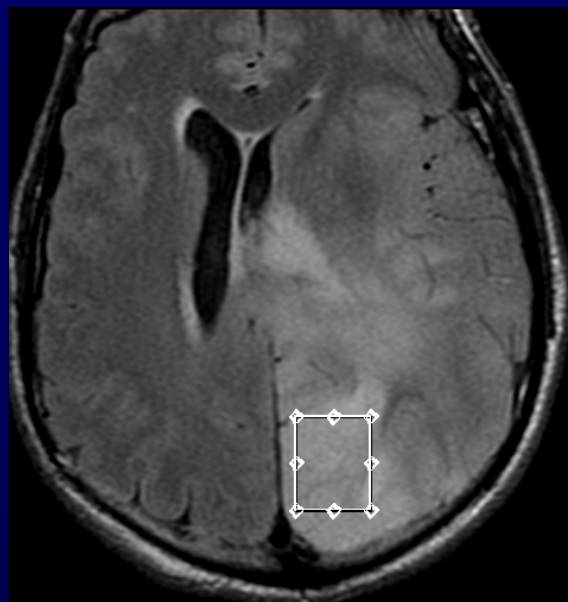
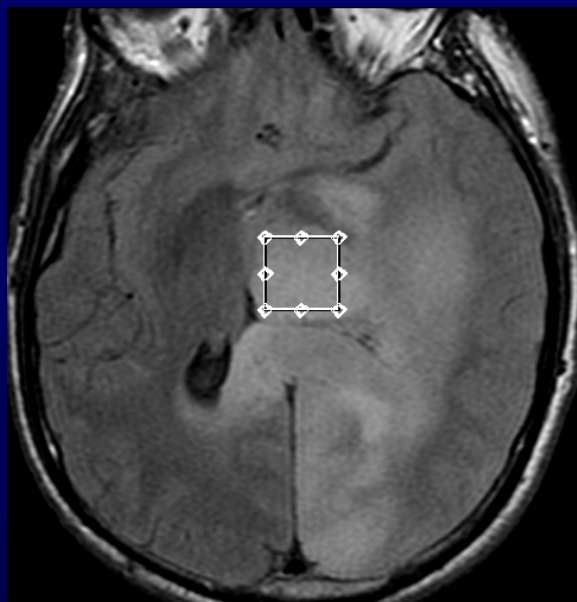
**[Cho]**<sub>βλάβη</sub>/**[Cho]**<sub>υγιές παρέγχυμα</sub>  
6,25 και 1,75 στις δύο βλάβες

**[Cr]**<sub>βλάβη</sub>/**[Cr]**<sub>υγιές παρέγχυμα</sub>  
1,64 και 1,35 στις δύο βλάβες

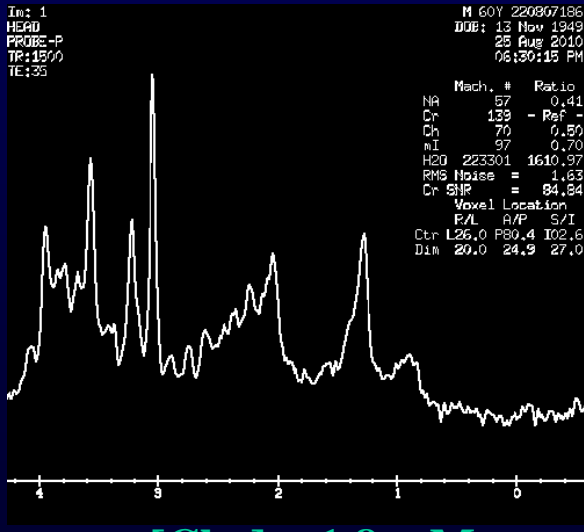
**Τι σημαίνει;**

**12% και 47% των καρκινικών κυττάρων στις δύο περιοχές, αντίστοιχα, έχουν ακόμη αερόβια γλυκόλυση, μη «υπακούοντας» την θεωρία του Warburg!!!**

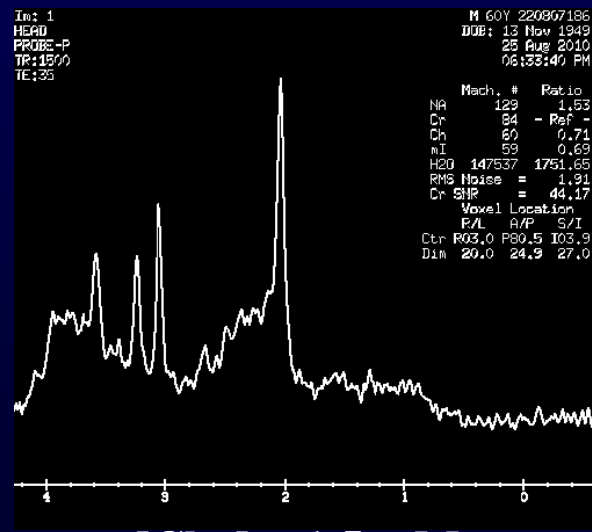
# Άτυπη Διάχυτη Γλοιωματώση



**[Cho] = 1,8 mM**  
**[Cr] = 9,5 mM**

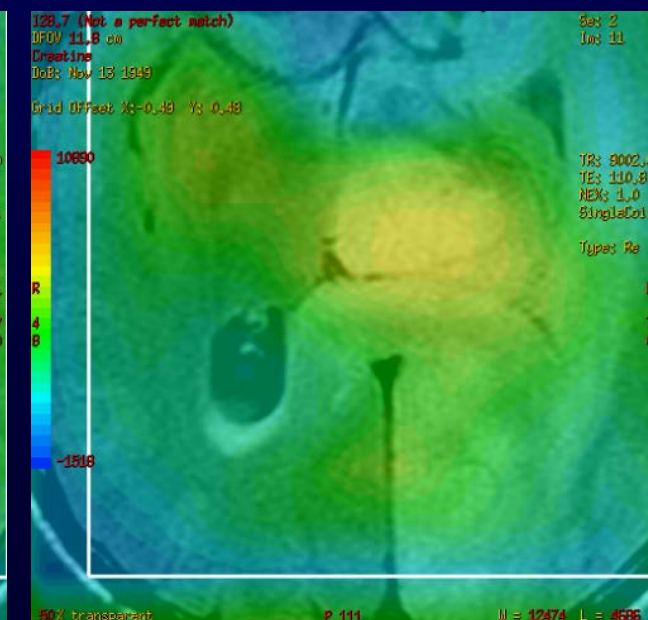
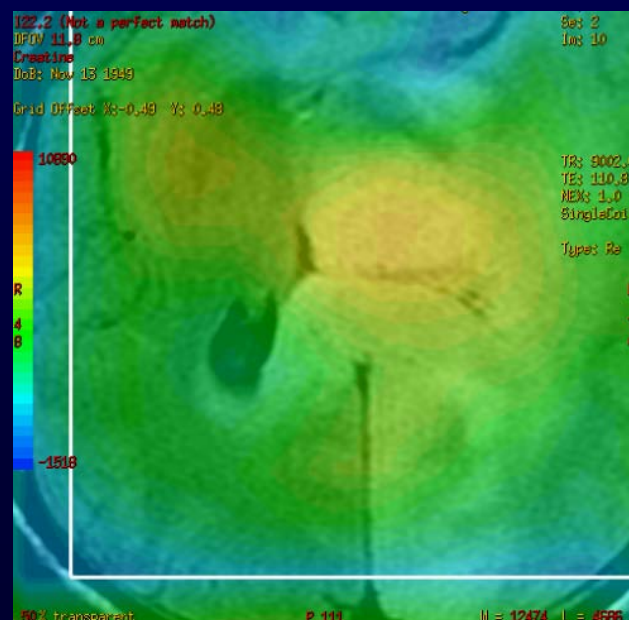
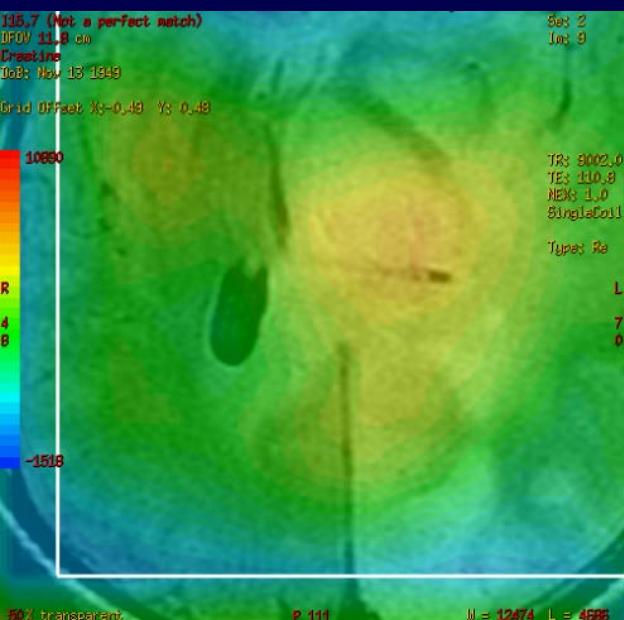
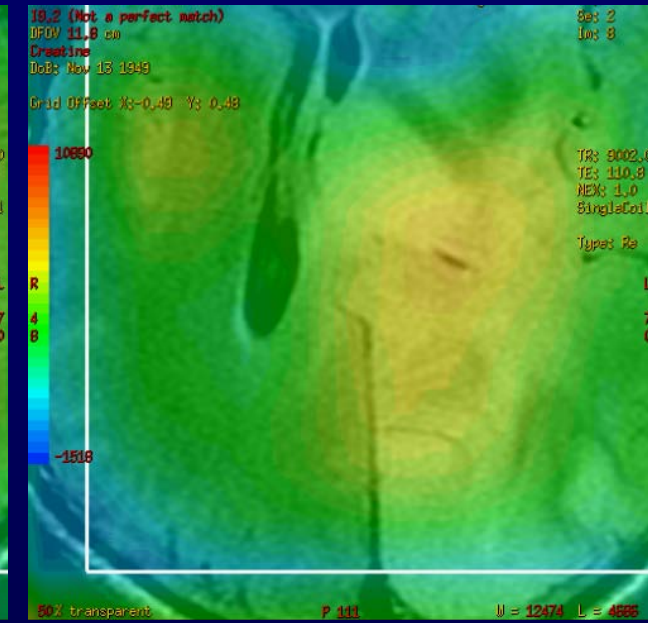
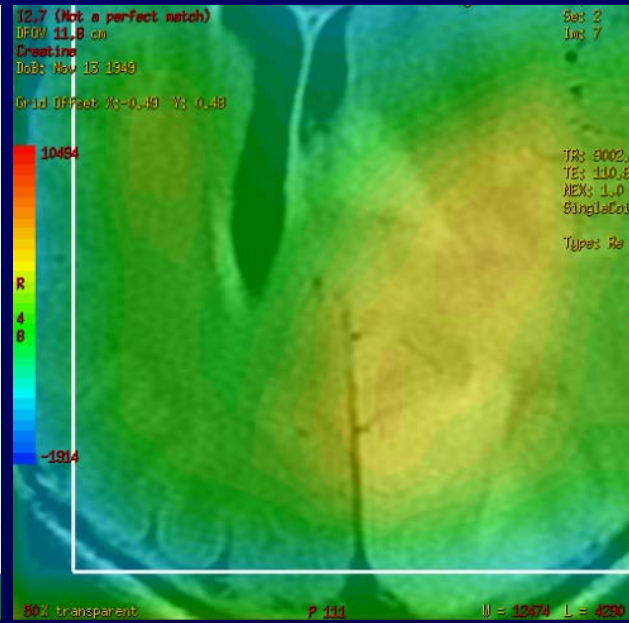
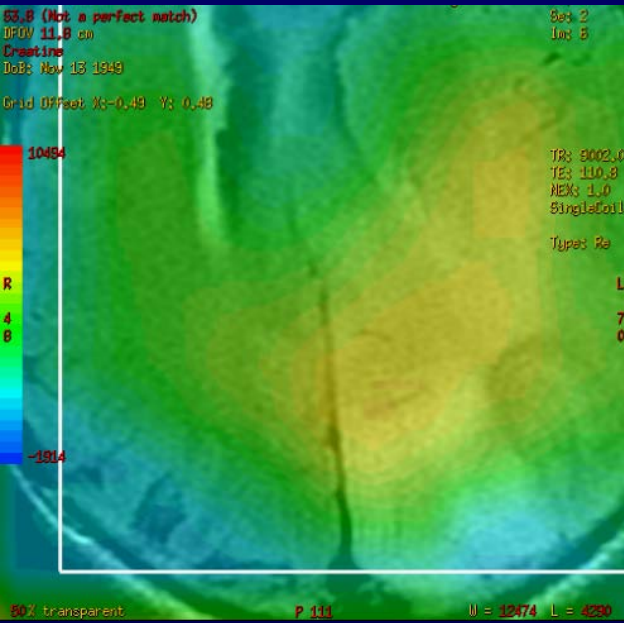


**[Cho] = 1,8 mM**  
**[Cr] = 9,9 mM**



**[Cho] = 1,5 mM**  
**[Cr] = 6,0 mM**

# Άτυπη Διάχυτη Γλοιωματώση (Cr Metabolic Mapping)



# Τι λένε οι αριθμοί;

**[Cho]**βλάβη/[Cho]υγιές παρέγχυμα

**1,2 και στις δύο βλάβες**

**[Cr]**βλάβη/[Cr]υγιές παρέγχυμα

**1,58 και 1,65 στις δύο βλάβες**

**Αύξηση των κρεατινών στις βλάβες υψηλότερη από εκείνη της Cho, φαινόμενο ανεξήγητο**

# Άτυπη Διάχυτη Γλοιωμάτωση

Αυτή η άτυπη περίπτωση (και άλλες στην βιβλιογραφία) παραμένουν ένα άλυτο μυστήριο με βάση την λογική που αναπτύξαμε μέχρις εδώ

Αποδεχόμενοι την συνήθη εξήγηση ότι η συγκέντρωση της **Cho** είναι ευθέως ανάλογη της **κυτταροβρίθειας**, τότε στην ακραία περίπτωση που όλα τα καρκινικά κύτταρα διατηρούν τον αερόβιο μεταβολισμό που είχαν πριν την μετάλλαξή τους, η αύξηση της συγκέντρωσης των Cr θα ήταν ανάλογη με εκείνη της Cho, κι όχι μεγαλύτερη, όπως εδώ...

Η μόνη «εξήγηση» που μπορώ να σκεφτώ είναι μια ερώτηση:

Μήπως η συγκέντρωση της **Cho** είναι όντως ανάλογη της **κυτταροβρίθειας** αλλά τα καρκινικά κύτταρα αυξάνουν την απόδοσή τους στην παραγωγή ATP, απαιτώντας έτσι υψηλότερη συγκέντρωση **κρεατινών**; Ας ξαναδείξουμε την σχετική διαφάνεια:

# Μεταβολισμός φυσιολογικών κυττάρων (Oxidative Phosphorylation)

Step	coenzyme yield	ATP yield	Source of ATP
Glycolysis preparatory phase		-2	Phosphorylation of glucose and fructose 6-phosphate uses two ATP from the cytoplasm.
Glycolysis pay-off phase		4	Substrate-level phosphorylation
	2 NADH	4 (6)	Oxidative phosphorylation. Only 2 ATP per NADH since the coenzyme must feed into the electron transport chain from the cytoplasm rather than the mitochondrial matrix. If the <a href="#">malate shuttle</a> is used to move NADH into the mitochondria this might count as 3 ATP per NADH.
Oxidative decarboxylation of pyruvate	2 NADH	6	Oxidative phosphorylation
Krebs cycle		2	Substrate-level phosphorylation
	6 NADH	18	Oxidative phosphorylation
	2 FADH <sub>2</sub>	↓ 4	Oxidative phosphorylation
<b>Total yield</b>		<b>36 (38) ATP</b>	From the complete oxidation of one glucose molecule to carbon dioxide and oxidation of all the reduced coenzymes.

Παράγονται κατά μέσον όρο **28-30** μόρια ATP ανά κύκλο



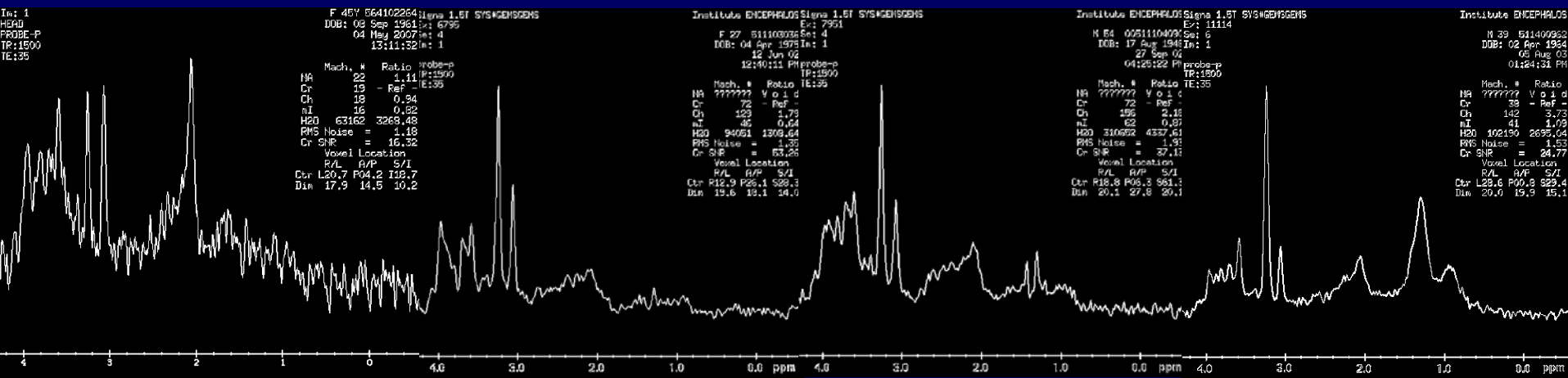
# Άτυπη Διάχυτη Γλοιωμάτωση

- Αύξηση [Cho] = 1,2
- Αύξηση της απόδοσης του μεταβολισμού των καρκινικών κυττάρων από 28-30 μόρια ATP στο μέγιστο επιτρεπτό yield των 36 μορίων ATP (αύξηση  $38/28 = 1,36$ ) πολλαπλασιαζόμενο με την αύξηση της χολίνης (1,2) θα έδινε 1,63 αύξηση στις κρεατίνες, κοντά στην αύξηση που μετρήθηκε στον ασθενή που δείξαμε
- Ακούγεται «λογικό» αλλά είναι σωστό; Μόνο η έρευνα στον μεταβολισμό καρκινικών κυττάρων άτυπης διάχυτης γλοιωμάτωσης θα μπορούσε να απαντήσει σε αυτό το ερώτημα

# Τι έχουμε στα γλοιώματα;

Παρόμοια ευρήματα, ακόμη και σε γλοιώματα υψηλού βαθμού η συγκέντρωση κρεατινών είναι τουλάχιστον όσο του υγιούς παρεγχύματος

# Γλοιώματα



Grade I

Grade II

Grade III

Grade IV

**Και στις τέσσερις περιπτώσεις η συγκέντρωση των κρεατινών είναι ίση ή υψηλότερη του φυσιολογικού (στο grade IV είναι ίδια)**

**Αυτό αποδεικνύει επίσης ότι συνυπάρχουν νευρώνες μαζί με τα καρκινικά κύτταρα κι εξηγεί την λειτουργικότητα της παθολογικής περιοχής**

# Απόλυτες συγκεντρώσεις ή μεταβολικά πηλίκια;

- Οι απόλυτες συγκεντρώσεις εμπεριέχουν «απόλυτη» αλήθεια. Για παράδειγμα στο φάσμα που ακολουθεί γιατί αυξάνεται το πηλίκιο Cho/Cr;

Signa 1.5T SYS#GEMSGEMS

Ex: 6795

Se: 4

In: 1

probe-p

TR:1500

TE:35

Institute ENCEPHALOS

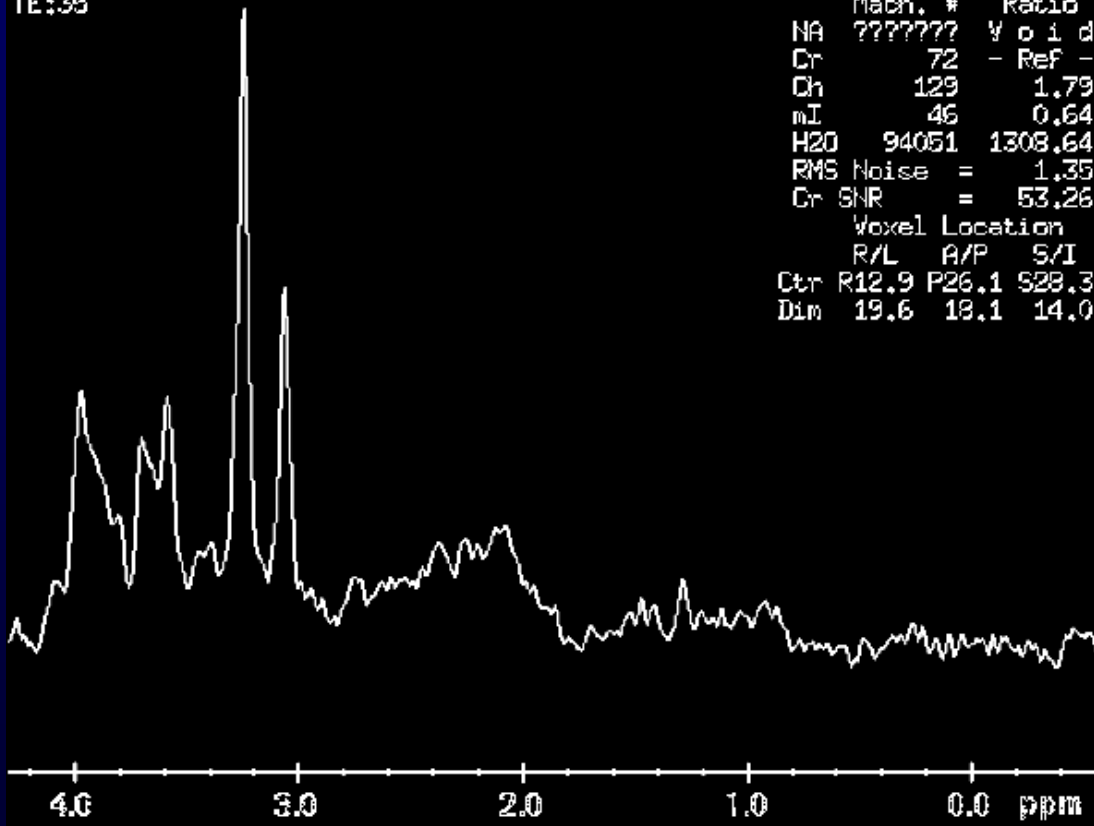
F 27 511103036

DOB: 04 Apr 1975

12 Jun 02

12:40:11 PM

	Mach. #	Ratio	
NA	???????	V o i d	
Cr	72	- Ref -	
Ch	129	1.79	
mI	46	0.64	
H2O	94051	1308.64	
RMS Noise	=	1.35	
Cr SNR	=	53.26	
Voxel Location			
	R/L	A/P	S/I
Ctr	R12.9	P26.1	S28.3
Dim	19.6	18.1	14.0



**Cho/Cr = 1,79**

**Αύξηση Cho;**

**Μείωση Cr;**

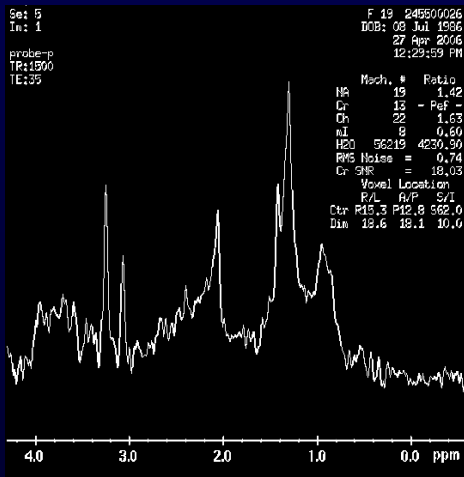
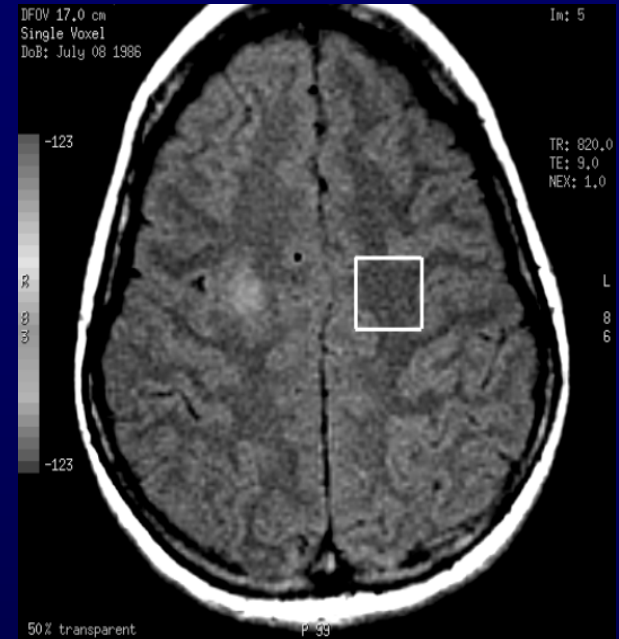
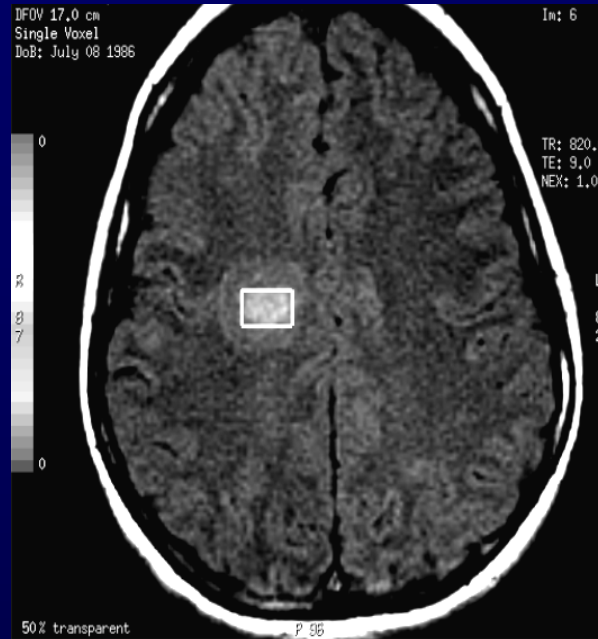
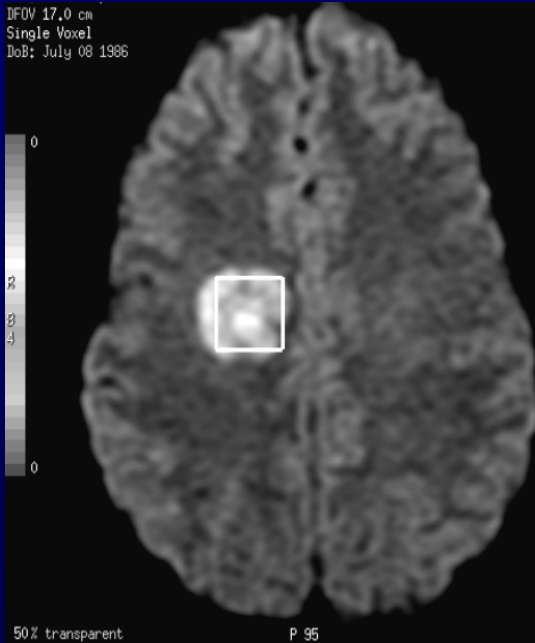
**Η αλήθεια;  
Ελαφρά αύξηση Cr και  
μεγάλη αύξηση Cho**

**Και γιατί είναι  
σημαντικό να ξέρουμε;**

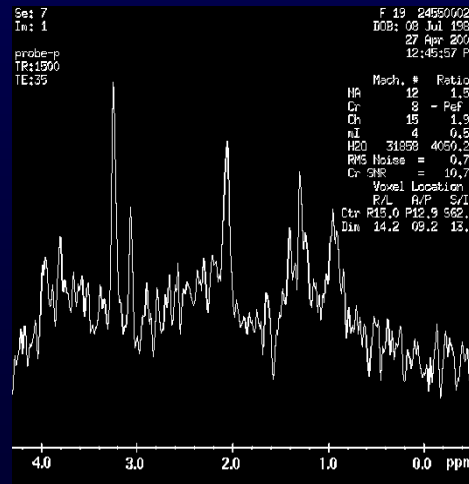
- Αύξηση **Cho** συνήθως συμβαίνει επί αυξανόμενης κυτταροβρίθειας (**όγκοι**). Παρατηρείται όμως και στην **γλοΐωση** και στην **προοδευτική λευκοεγκεφαλοπάθεια** και στην **σκλήρυνση κατά πλάκας**, και στην **εγκεφαλίτιδα**, κ.λ.π. Δηλαδή βλάβες που μοιάζουν συχνά (απεικονιστικά) με τα γλοιώματα και την διάχυτη γλοιωμάτωση.
- Επομένως η **Cho** είναι ευαίσθητος μεν αλλά λιγότερο ειδικός δείκτης

- Η αύξηση όμως των **Cr** παρατηρείται μόνο στις διηθητικού τύπου νεοπλασίες (γλοιώματα και διάχυτη γλοιωμάτωση) κι ως εκ τούτου είναι εξαιρετικά ειδικός δείκτης (διηθητικού τύπου) νεοπλασίας
- Επομένως το πηλίκο **Cho/Cr** (ή/και άλλα μεταβολικά πηλίκα) δεν είναι τόσο ειδικό και αξιόπιστο στην διάγνωση όσο οι απόλυτες συγκεντρώσεις.
- Είναι χρήσιμο σε περιπτώσεις κυστικών/νεκρωτικών βλαβών όπου η εκτίμηση του συμπαγούς τμήματος που περιλαμβάνεται στο voxel δεν μπορεί να εκτιμηθεί με την απαραίτητη ακρίβεια που απαιτείται στην ποσοτική αξιολόγηση

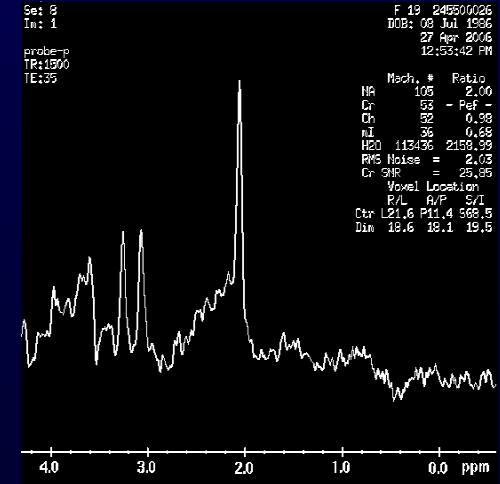
# Παράδειγμα (μείωση Cr)



**[Cho] = 1,7 mM**  
**[Cr] = 2,4 mM**



**[Cho] = 2,4 mM**  
**[Cr] = 3,6 mM**

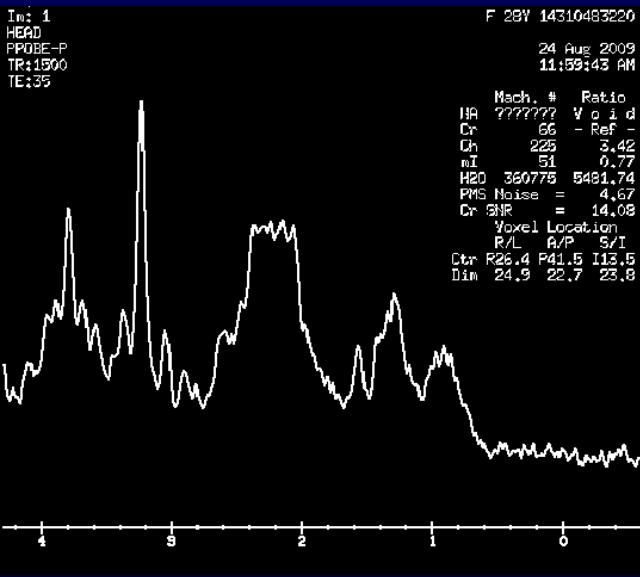
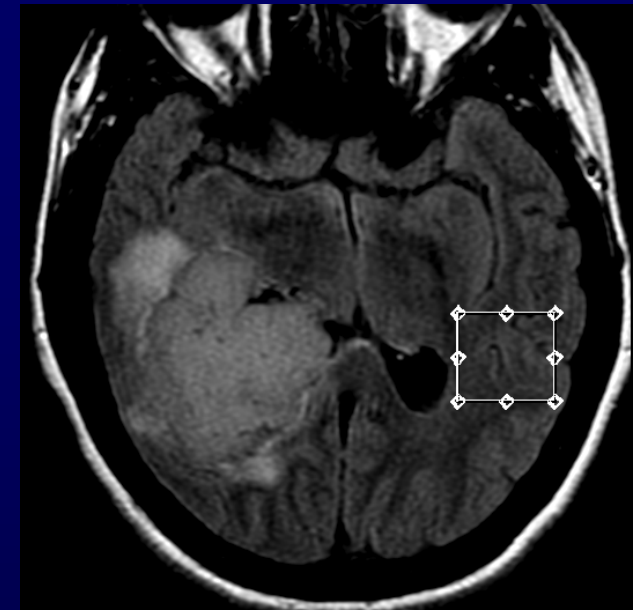
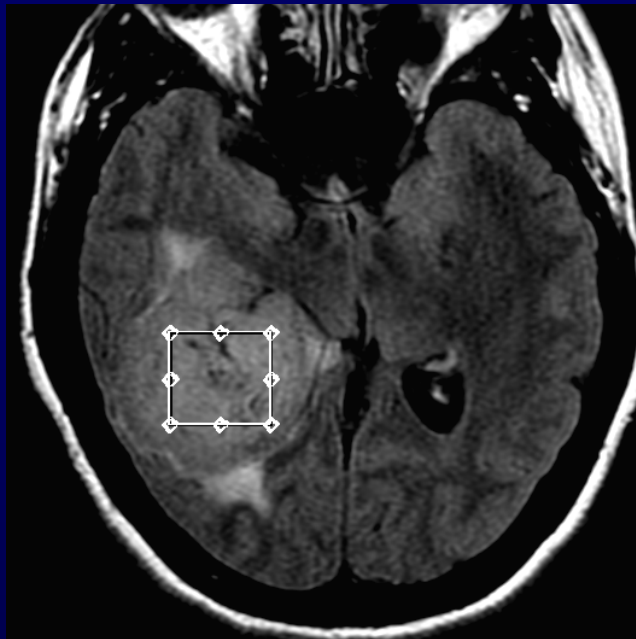


**[Cho] = 2,0 mM**  
**[Cr] = 6,2 mM**

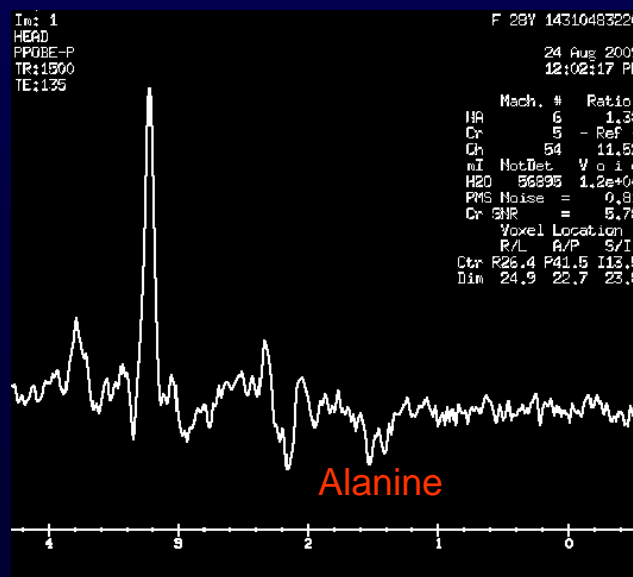
**Μικρό ΤΕ ή/και μεγάλο ΤΕ;**

**Και τα δύο!**

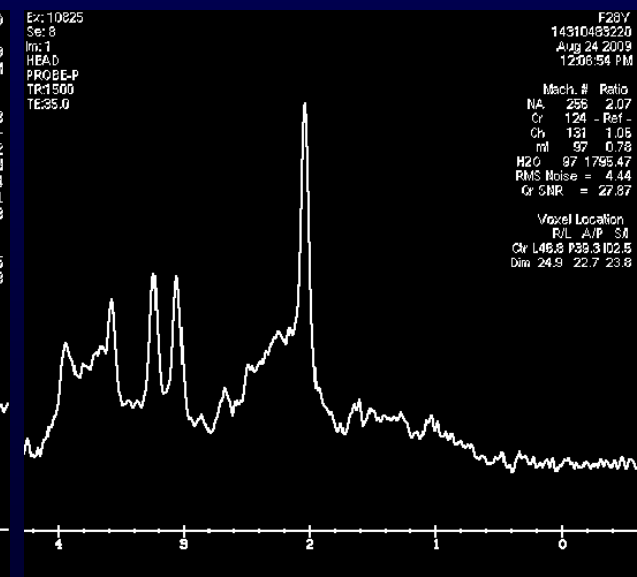
# Example: short and long TE spectra uniquely diagnose meningioma



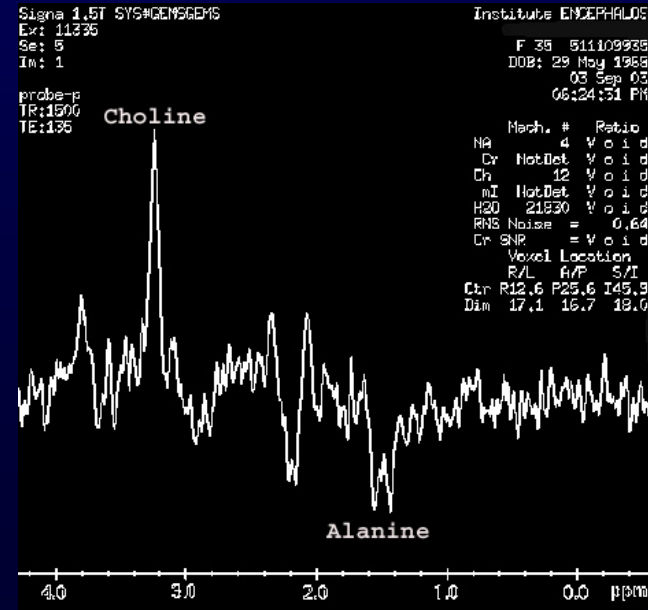
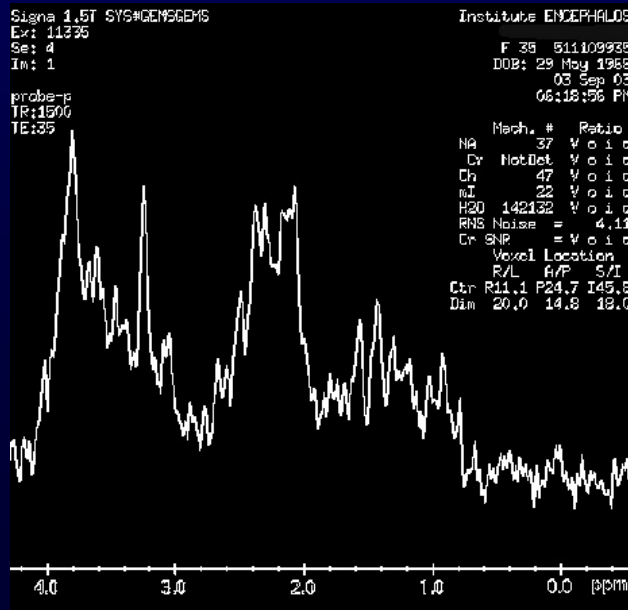
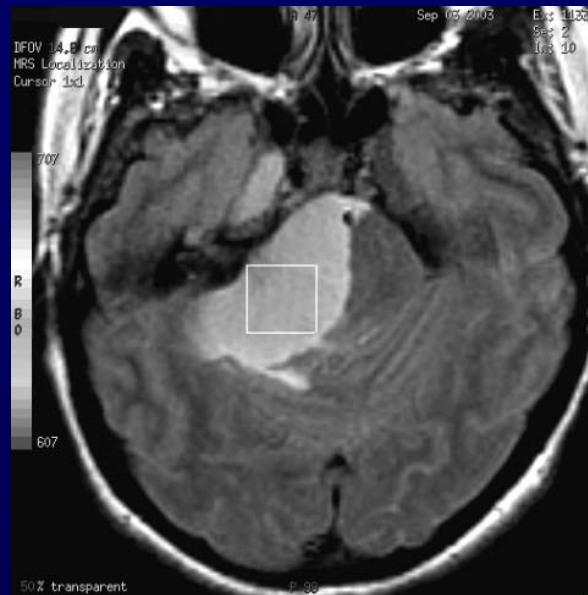
TE = 35 msec



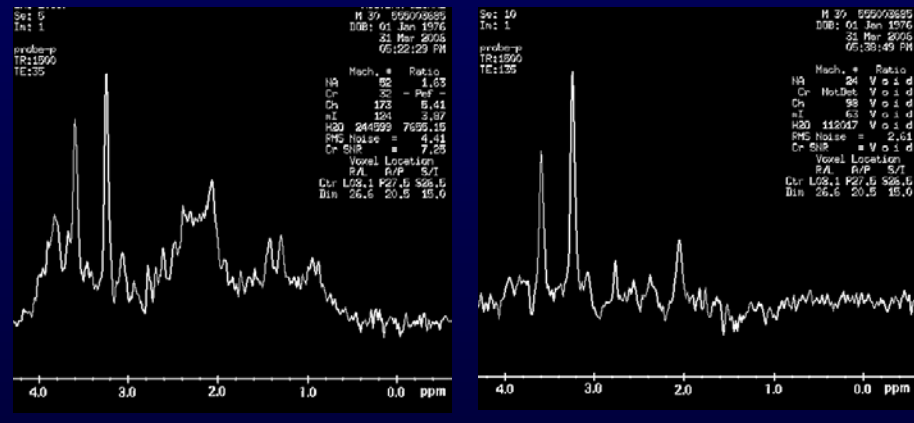
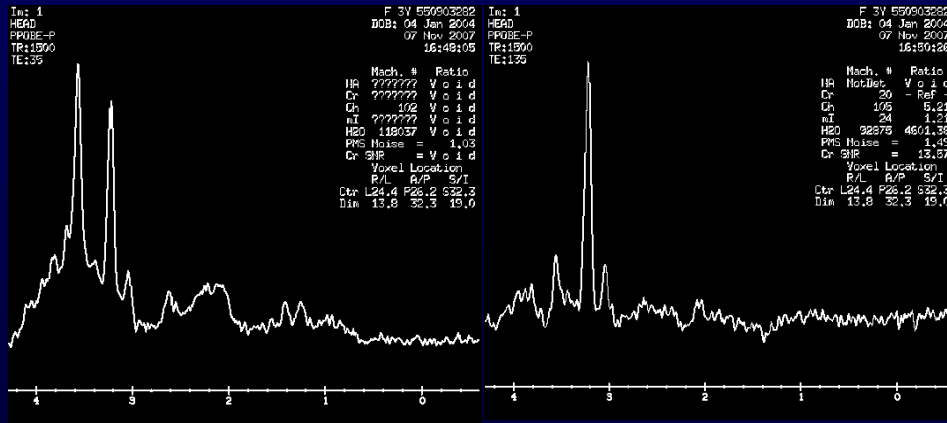
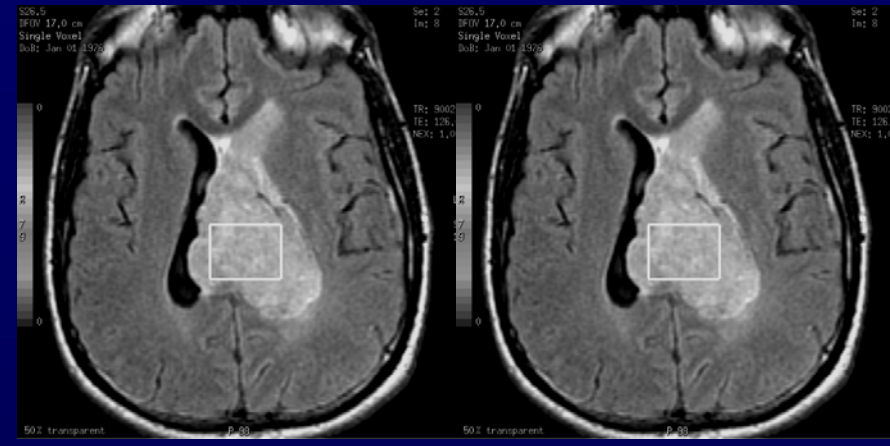
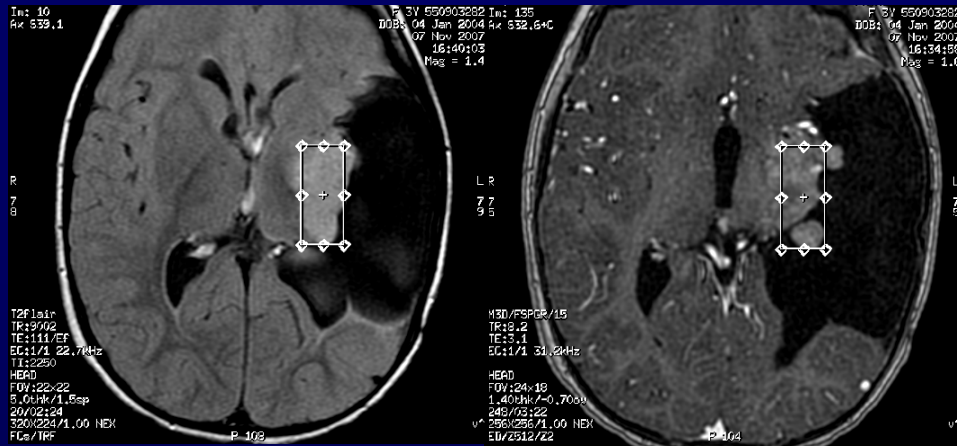
TE = 135 msec



# Κι άλλο μηνιγγίωμα



# Εδώ?



**Ependymoma: high concentration of MI**

**Central Neurocytoma: high concentration of glycine. Without the long TE spectrum we would know that the peak at 3.56 ppm is glycine**

# Μαγνητική Τομογραφία

- **Ευαισθησία**
- **Ειδικότητα**

# Ευαισθησία

**Ζητούμενο: optimum Contrast-to-Noise-Ratio (CNR) σε εικόνες  $T_1$  και  $T_2$**

Για ποιο TR και TE θα έχουμε την καλύτερη δυνατή αντίθεση για να αυξήσουμε την ευαισθησία της μεθόδου;

Η εξίσωση για το MRI σήμα για παλμικές ακολουθίες saturation-recovery είναι:

$$S(TE) = \rho \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_1}) \cdot e^{-TE \cdot R_2}$$

Και για την λευκή ουσία και βλάβη αντίστοιχα:

$$S(TE)_{\Lambda.O.} = \rho_{\Lambda.O.} \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_{1\Lambda.O.}}) \cdot e^{-TE \cdot R_{2\Lambda.O.}}$$

$$S(TE)_{\beta\lambda\acute{\alpha}\beta\eta} = \rho_{\beta\lambda\acute{\alpha}\beta\eta} \cdot (1 - e^{-TR \cdot R_{1\beta\lambda\acute{\alpha}\beta\eta}}) \cdot e^{-TE \cdot R_{2\beta\lambda\acute{\alpha}\beta\eta}}$$

όπου  **$R_1=1/T_1$**  και  **$R_2=1/T_2$**

Για  $TR/T_1 > 4$  (π.χ.  $TR > 4000$  msec)  $(1 - e^{-TR \cdot R_1}) \rightarrow 0$

**Επομένως για εικόνες T<sub>2</sub> οι εξισώσεις είναι**

$$S(TE)_{\Lambda.O.} = \rho_{\Lambda.O.} \cdot e^{-TE \cdot R_{2\Lambda.O.}}$$

**και**

$$S(TE)_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} = \rho_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot e^{-TE \cdot R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}}$$

**Η διαφορά σήματος (contrast) μεταξύ Λ.Ο. και βλάβης είναι**

$$\Delta S(TE)_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} = \rho_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot e^{-TE \cdot R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}} - \rho_{\Lambda.O.} \cdot e^{-TE \cdot R_{2\Lambda.O.}}$$

Και σε πιο κλασσική μορφή

$$\Delta S(t)_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} = \rho_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot e^{-t \cdot R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}} - \rho_{\Lambda.O.} \cdot e^{-t \cdot R_{2\Lambda.O.}}$$

Για να βρούμε το μέγιστο της συνάρτησης παίρνουμε την πρώτη παράγωγο ως προς t και την εξισώνουμε με το 0:

$$\frac{dy}{dt} [\Delta S(t)_{\beta\lambda\alpha\beta\eta}] = (-R_2 \cdot \rho)_{\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot e^{-t \cdot R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}} - (-R_2 \cdot \rho)_{\Lambda.O.} \cdot e^{-t \cdot R_{2\Lambda.O.}} = 0$$

Και λύνοντας για t (=TE) έχουμε:

$$TE = \frac{\ln \left( \frac{R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot \rho_{\beta\lambda\alpha\beta\eta}}{R_{2\Lambda.O.} \cdot \rho_{\Lambda.O.}} \right)}{|R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta} - R_{2\Lambda.O.}|} = \frac{\ln \left( \frac{T_{2L.O.} \cdot \rho_{\beta\lambda\alpha\beta\eta}}{R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot \rho_{\Lambda.O.}} \right)}{|T_{2\Lambda.O.} - R_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}|} \cdot T_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta} \cdot T_{2\Lambda.O.}$$

# Παράδειγμα για $T_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}=105$ msec και $T_{2\Lambda.O.}=75$ msec

$$\rho\beta := 0.83 \quad \rho\pi := 0.71$$

$$T_{2\beta} := 105 \quad R_{2\beta} := \frac{1}{T_{2\beta}}$$

$$T_{2\pi} := 75 \quad R_{2\pi} := \frac{1}{T_{2\pi}}$$

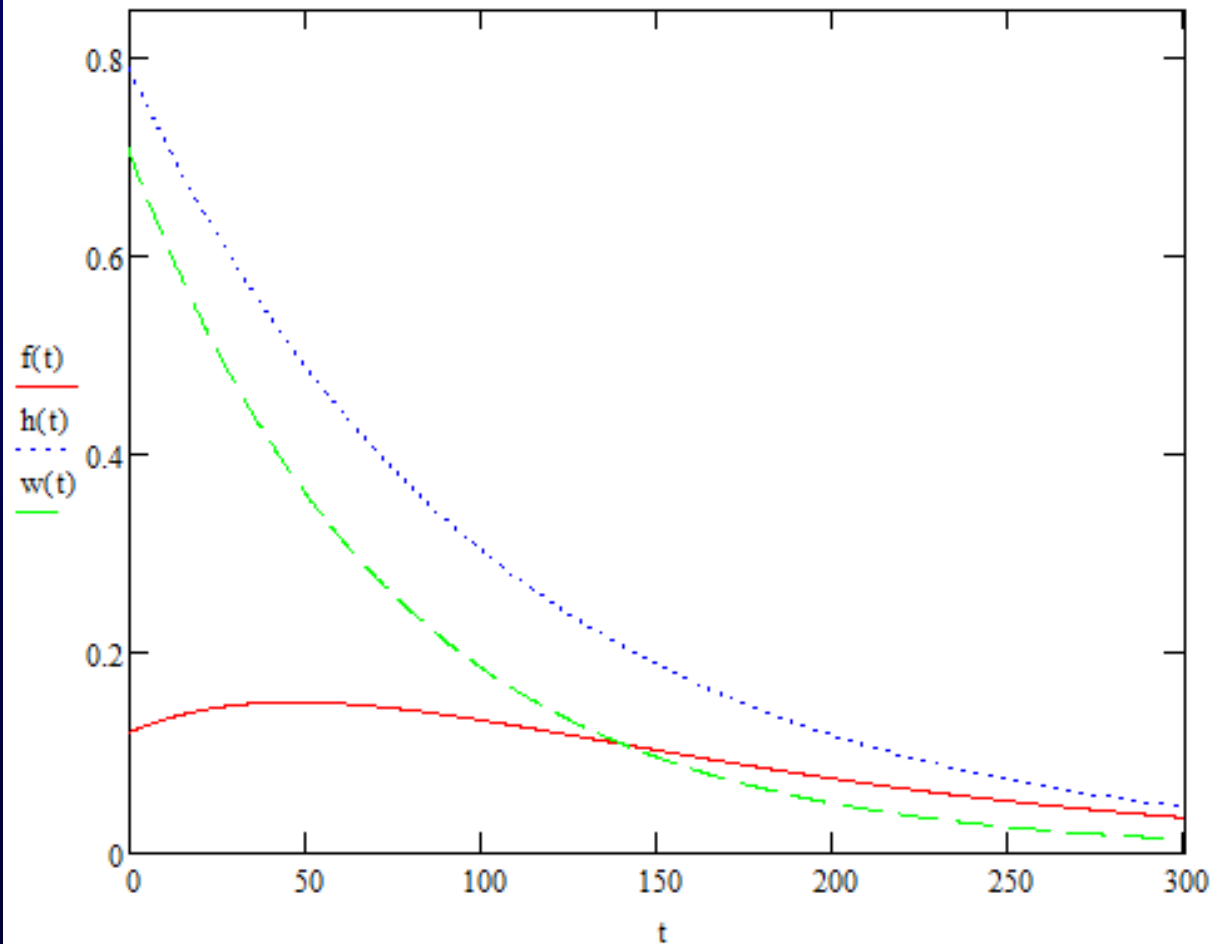
$$h(t) := \rho\beta \cdot e^{-R_{2\beta} \cdot t} \cdot \left(1 - e^{\frac{-4000}{1300}}\right)$$

$$w(t) := \rho\pi \cdot e^{-R_{2\pi} \cdot t} \cdot \left(1 - e^{\frac{-4000}{660}}\right)$$

$$f(t) := \rho\beta \cdot e^{-R_{2\beta} \cdot t} - \rho\pi \cdot e^{-R_{2\pi} \cdot t}$$

$$T_{E\max} := \frac{\ln\left(\frac{\rho\beta \cdot R_{2\beta}}{\rho\pi \cdot R_{2\pi}}\right)}{R_{2\beta} - R_{2\pi}}$$

$$T_{E\max} = 47.332$$



# Παράδειγμα για $T_{2\beta\lambda\alpha\beta\eta}=150$ msec και $T_{2\Lambda.O.}=75$ msec

$$\rho\beta := 0.85 \quad \rho\pi := 0.71$$

$$T_{2\beta} := 150 \quad R_{2\beta} := \frac{1}{T_{2\beta}}$$

$$T_{2\pi} := 75 \quad R_{2\pi} := \frac{1}{T_{2\pi}}$$

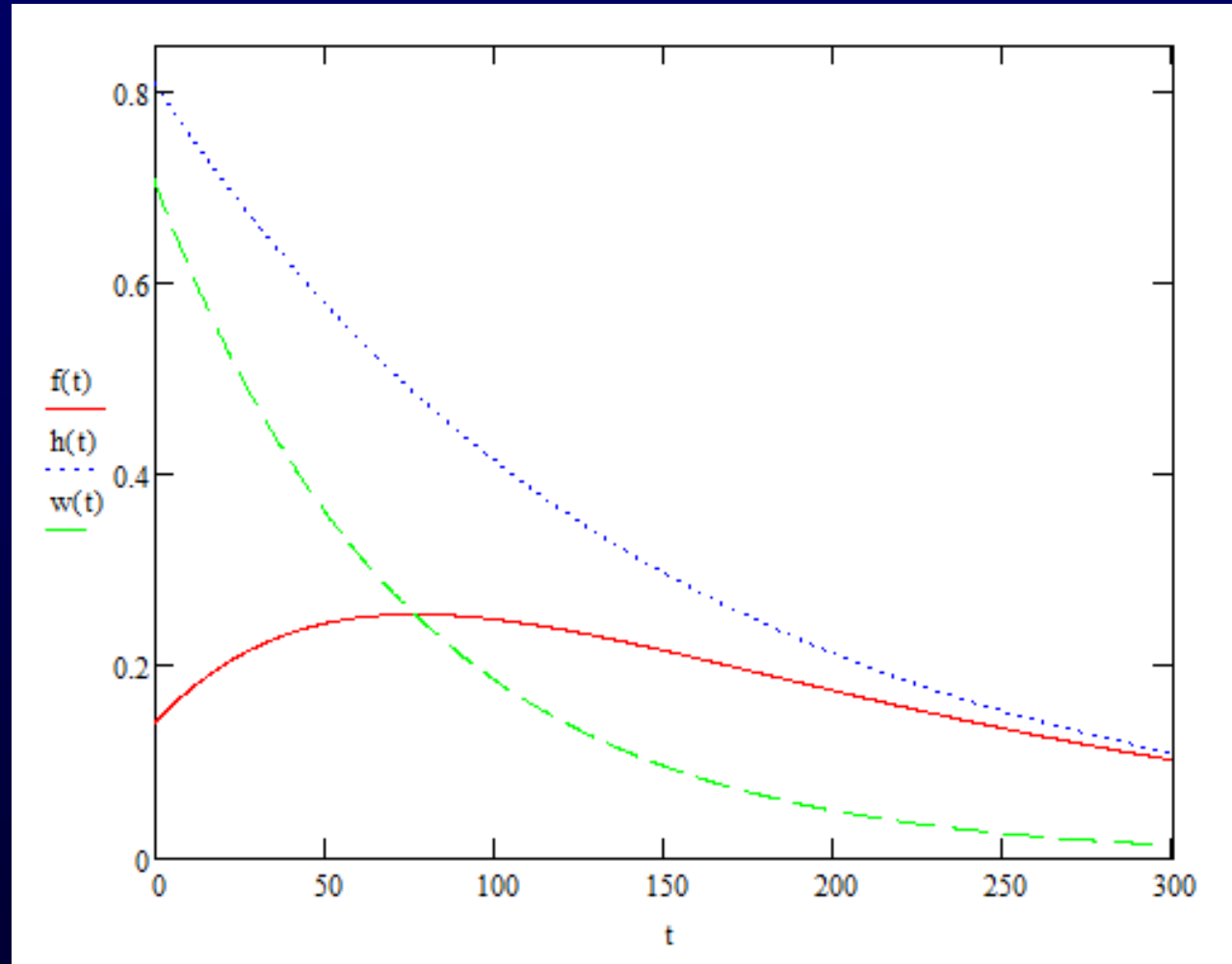
$$h(t) := \rho\beta \cdot e^{-R_{2\beta} \cdot t} \cdot \left( 1 - e^{\frac{-4000}{1300}} \right)$$

$$w(t) := \rho\pi \cdot e^{-R_{2\pi} \cdot t} \cdot \left( 1 - e^{\frac{-4000}{660}} \right)$$

$$f(t) := \rho\beta \cdot e^{-R_{2\beta} \cdot t} - \rho\pi \cdot e^{-R_{2\pi} \cdot t}$$

$$TE_{\max} := \frac{\ln\left(\frac{\rho\beta \cdot R_{2\beta}}{\rho\pi \cdot R_{2\pi}}\right)}{R_{2\beta} - R_{2\pi}}$$

$$TE_{\max} = 76.976$$



Πως βελτιστοποιούμε την αντίθεση σε εικόνες  $T_1$ ;

- Με τον ίδιο τρόπο. Παίρνοντας την πρώτη παράγωγο της γνωστής εξίσωσης για το σήμα ως προς TR, θέτοντάς την ίση με 0 και λύνοντας ως προς TR
- Το αποτέλεσμα είναι ακριβώς το ίδιο!!! Όπου TE βάζουμε TR και όπου  $T_2$  βάζουμε  $T_1$

$$TR = \frac{\ln\left(\frac{R_{1\beta} \cdot \rho_{\beta}}{R_{\Lambda.O.} \cdot \rho_{\Lambda.O.}}\right)}{|R_{\beta} - R_{\pi}|} = \frac{\ln\left(\frac{T_{1\pi} \cdot \rho_{\beta}}{T_{1\beta} \cdot \rho_{\pi}}\right)}{|T_{1\pi} - T_{1\beta}|} \cdot T_{1\beta} \cdot T_{1\pi}$$

Όπου  $\beta$ =βλάβη και  $\pi$ =παρέγχυμα για αντίθεση

# Παράδειγμα για $T_{1\Phi.O.}=1150$ msec και $T_{1\Lambda.O.}=780$ msec

$$\rho\beta := 0.83 \quad \rho\pi := 0.71$$

$$T1\beta := 1150 \quad R1\beta := \frac{1}{T1\beta}$$

$$T1\pi := 780 \quad R1\pi := \frac{1}{T1\pi}$$

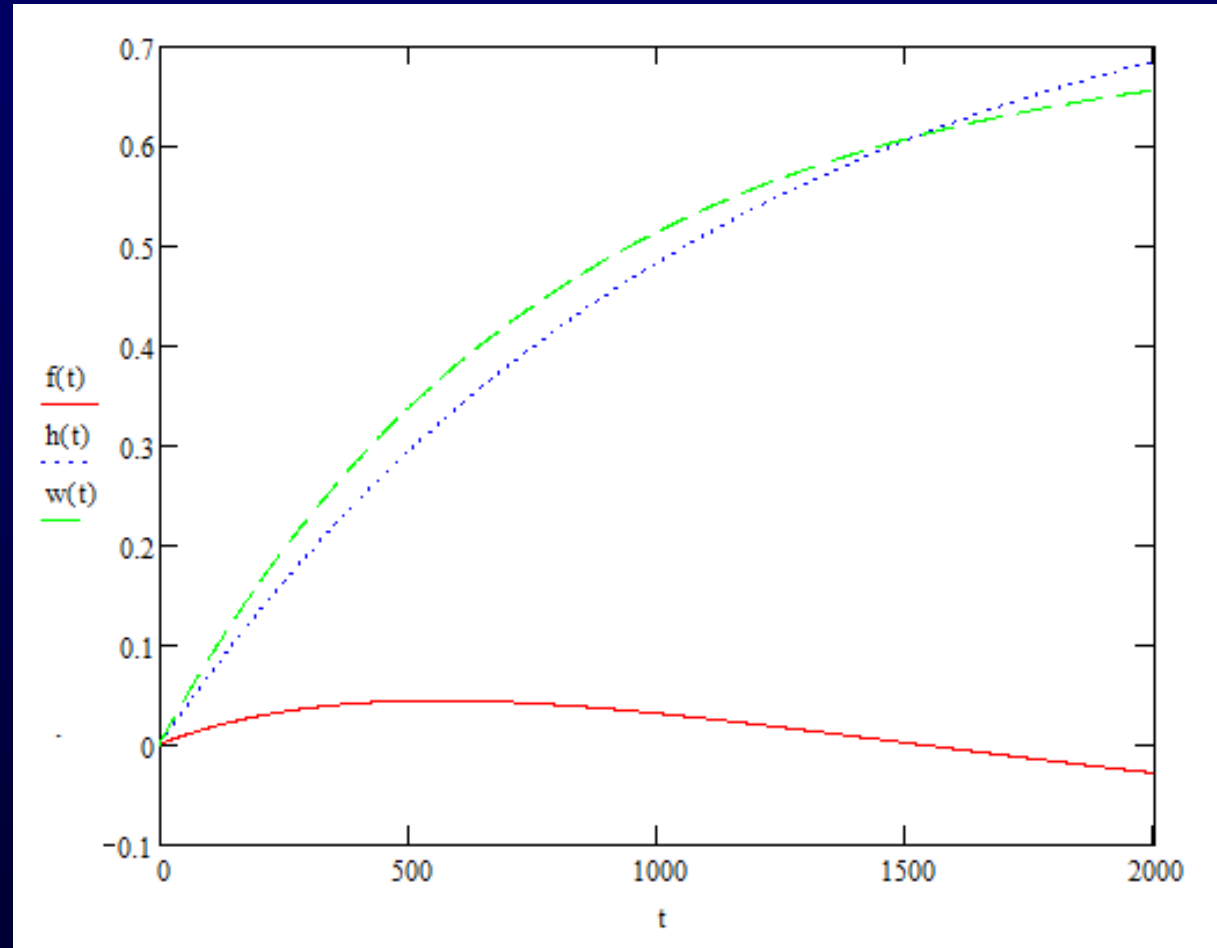
$$h(t) := \rho\beta \cdot (1 - e^{-R1\beta \cdot t})$$

$$w(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R1\pi \cdot t})$$

$$f(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R1\pi \cdot t}) - \rho\beta \cdot (1 - e^{-R1\beta \cdot t})$$

$$TR_{\max} := \frac{\ln\left(\frac{\rho\beta \cdot R1\beta}{\rho\pi \cdot R1\pi}\right)}{R1\beta - R1\pi}$$

$$TR_{\max} = 562.595$$



Για  $TR=1550$  msec η αντίθεση μεταξύ λευκής-φαιάς ουσίας είναι 0

# Παράδειγμα για $T_{1\beta\lambda\alpha\beta\eta}=1500$ msec και $T_{2\Lambda.O.}=780$ msec

$$\rho\beta := 0.83 \quad \rho\pi := 0.71$$

$$T1\beta := 1500 \quad R1\beta := \frac{1}{T1\beta}$$

$$T1\pi := 780 \quad R1\pi := \frac{1}{T1\pi}$$

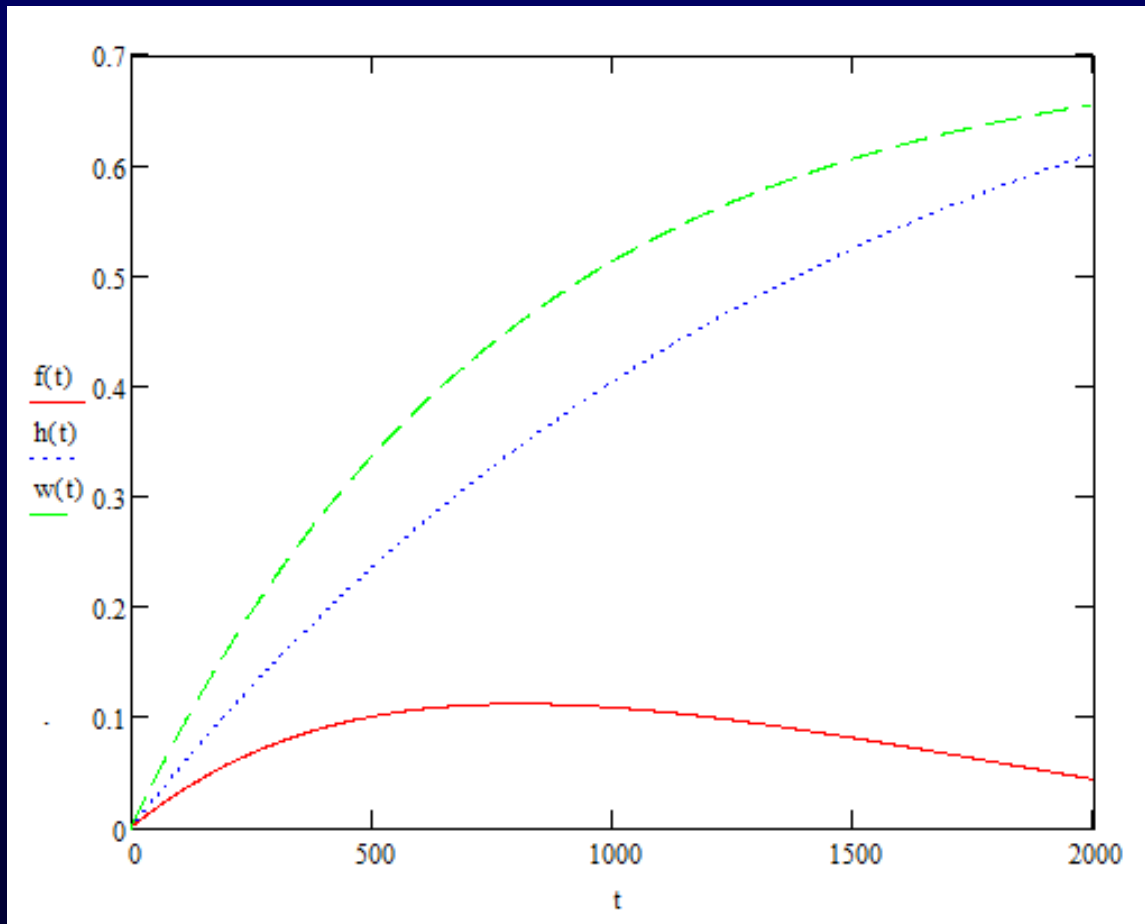
$$h(t) := \rho\beta \cdot (1 - e^{-R1\beta \cdot t})$$

$$w(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R1\pi \cdot t})$$

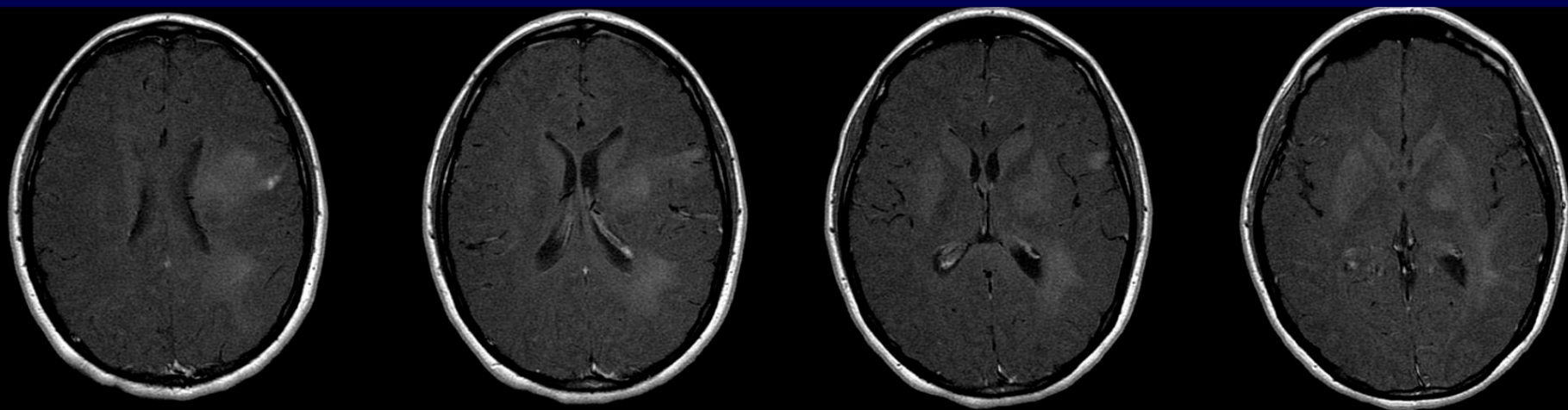
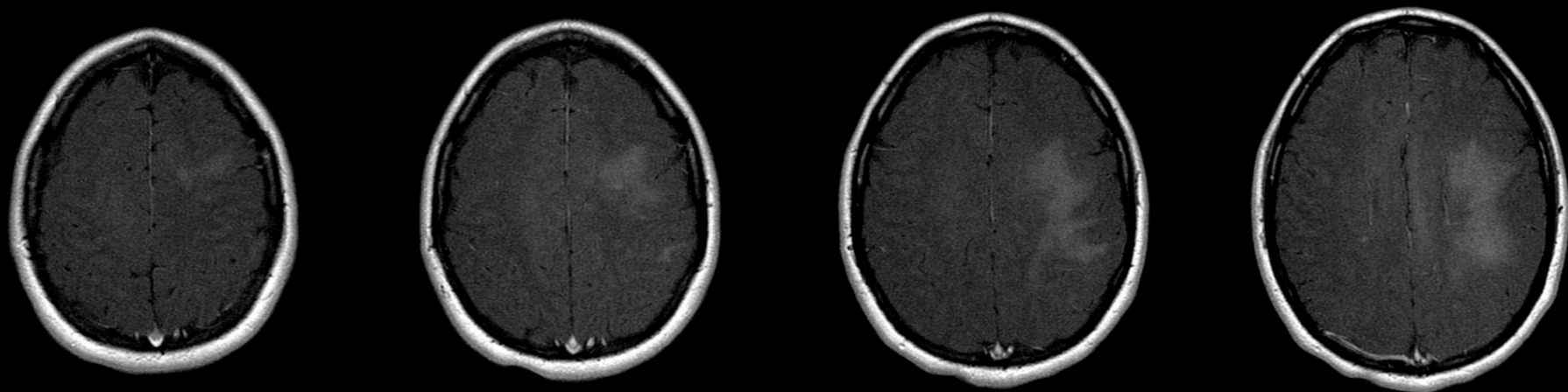
$$f(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R1\pi \cdot t}) - \rho\beta \cdot (1 - e^{-R1\beta \cdot t})$$

$$TR_{\max} := \frac{\ln\left(\frac{\rho\beta \cdot R1\beta}{\rho\pi \cdot R1\pi}\right)}{R1\beta - R1\pi}$$

$$TR_{\max} = 808.869$$



# Παράδειγμα: Μεταφορά μαγνήτισης



TR = 810 msec

# Παράδειγμα για $T_{1\beta\lambda\beta\eta} = 800 \text{ msec}$ και $T_{1\eta\pi\alpha\rho} = 420 \text{ msec}$

$$\rho\beta := 0.85 \quad \rho\pi := 0.75$$

$$T_{1\beta} := 800 \quad R_{1\beta} := \frac{1}{T_{1\beta}}$$

$$T_{1\pi} := 420 \quad R_{1\pi} := \frac{1}{T_{1\pi}}$$

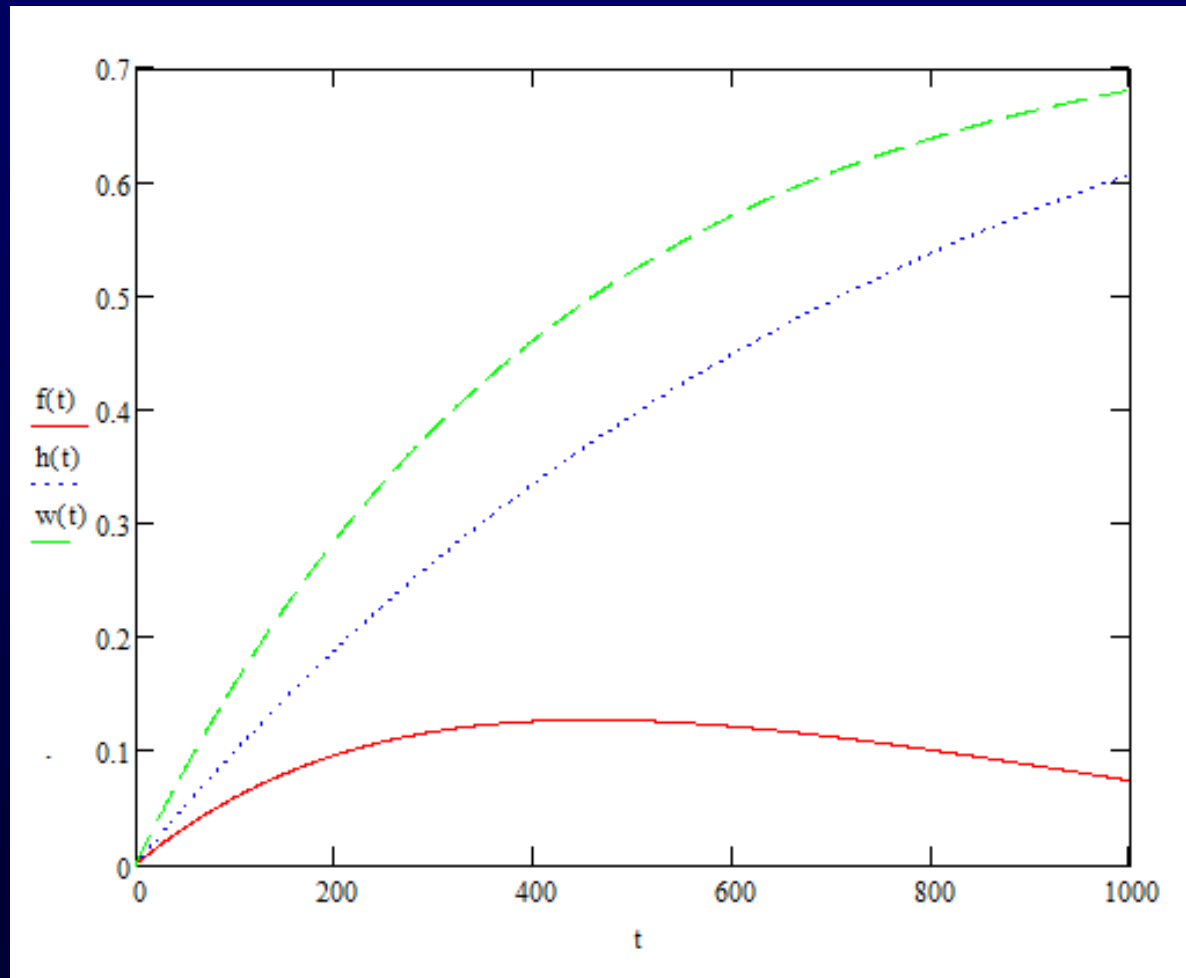
$$h(t) := \rho\beta \cdot (1 - e^{-R_{1\beta} \cdot t})$$

$$w(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R_{1\pi} \cdot t})$$

$$f(t) := \rho\pi \cdot (1 - e^{-R_{1\pi} \cdot t}) - \rho\beta \cdot (1 - e^{-R_{1\beta} \cdot t})$$

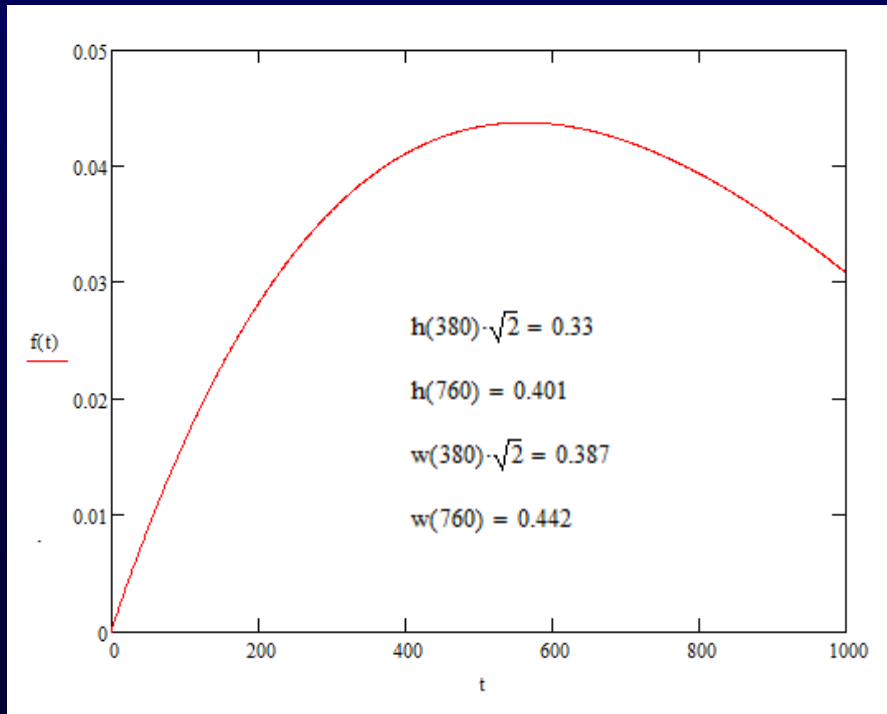
$$TR_{\max} := \frac{\ln\left(\frac{\rho\beta \cdot R_{1\beta}}{\rho\pi \cdot R_{1\pi}}\right)}{R_{1\beta} - R_{1\pi}}$$

$$TR_{\max} = 459.077$$



# Προσοχή!!!

Οι εξισώσεις είναι βελτιστοποίηση ως προς την αντίθεση στις εικόνες  $T_1$  κι όχι ως προς CNR (Contrast to Noise Ratio). Αυτό όμως είναι ένα πιο σύνθετο θέμα, κατάλληλο για διδακτορική διατριβή και μια ολόκληρη ομιλία από μόνο του...



$$\Delta S(380)=0,04$$

$$\Delta S(760)=0,04$$

1 NEX με TR 760 msec  $\rightarrow$  195 sec

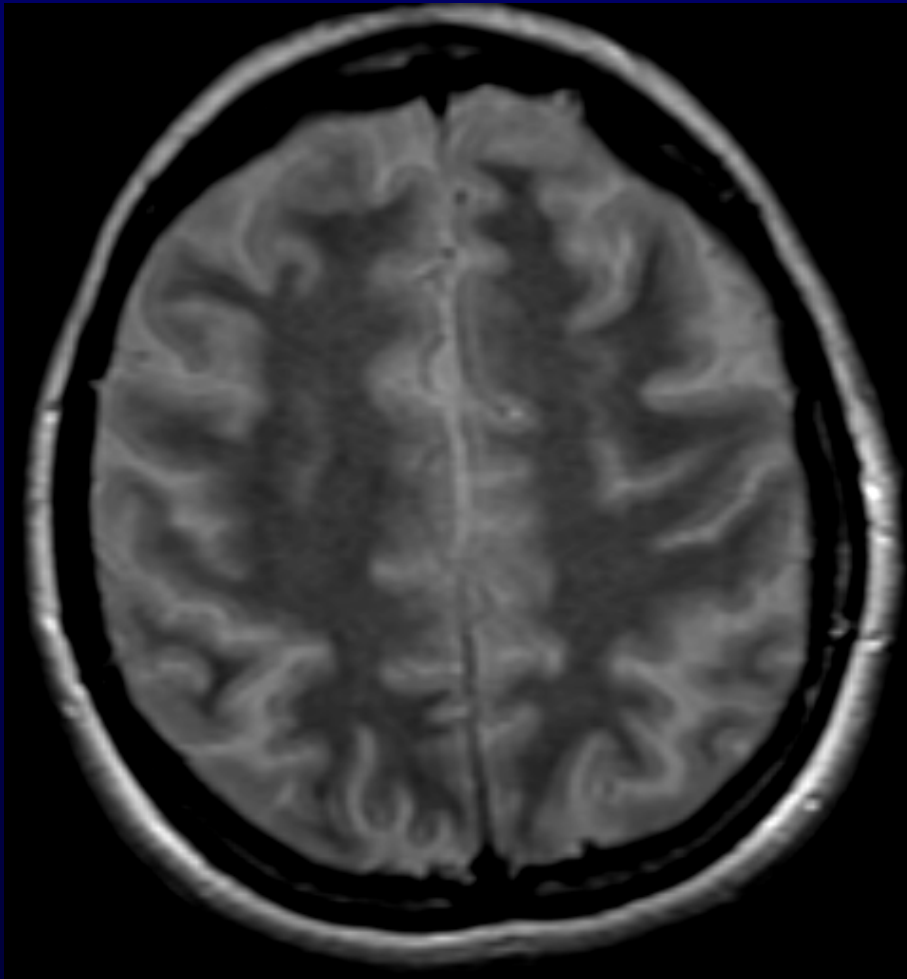
2 NEX με TR 380 msec  $\rightarrow$  195 sec

Η αντίθεση είναι ίδια; Το SNR?

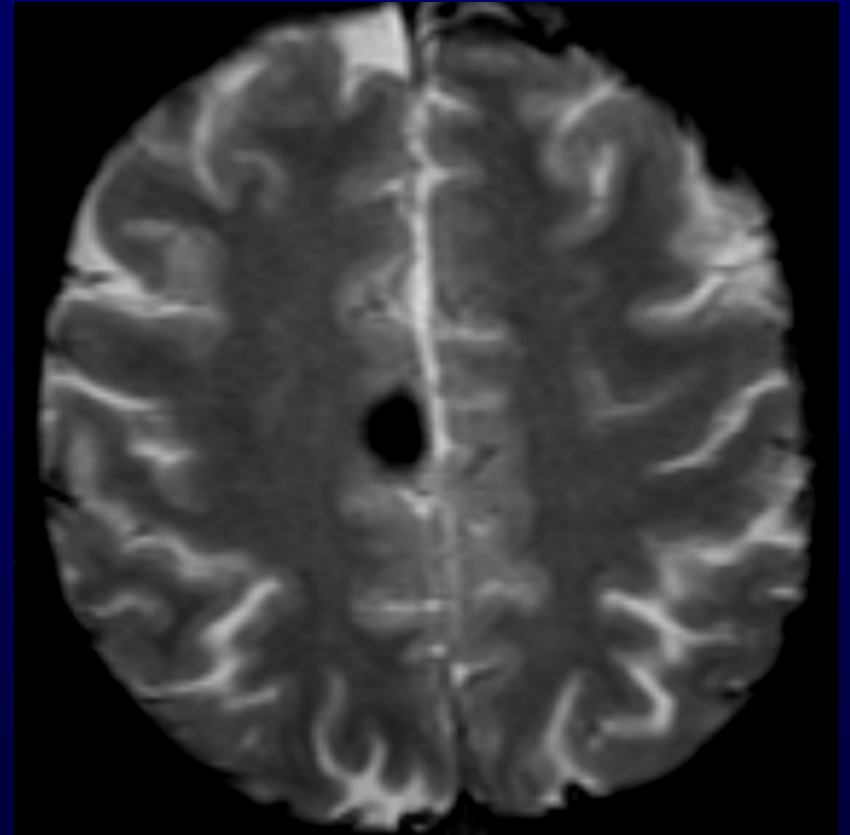
Το SNR είναι υψηλότερο για  
TR=760/1 NEX κι επομένως  
CNR (760) > CNR(380)

# Ποσοτικό MRI: Σταθερές $R_2$ και $R_2^*$

- Οι σταθερές  $R_2$  και  $R_2^*$  μπορούν να υπολογιστούν με τις κατάλληλες παλμικές ακολουθίες και εξ αυτών με την σωστή βαθμονόμηση από δεδομένα βιοψιών μπορεί να υπολογιστεί το LIC
- Σε τι διαφέρουν οι δύο σταθερές; Η σταθερά  $R_2$  δεν «βλέπει» στατικές συνεισφορές στο σήμα από την μαγνητική ανομοιογένεια και την μαγνητική επιδεκτικότητα. Δεν με πιστεύετε;



Mild  $T_2$ -weighted image of brain cavernoma



$T_2^*$ -weighted image of the same cavernoma

Η σχέση μεταξύ  $R_2$  και  $R_2^*$  δίνεται από την εξίσωση:

$$R_2 = \frac{1}{T_2} \quad R_2^* = \frac{1}{T_2^*}$$

$$R_2^* = R_2 + R_2^{mag.inh} + R_2^{mag.sus}$$

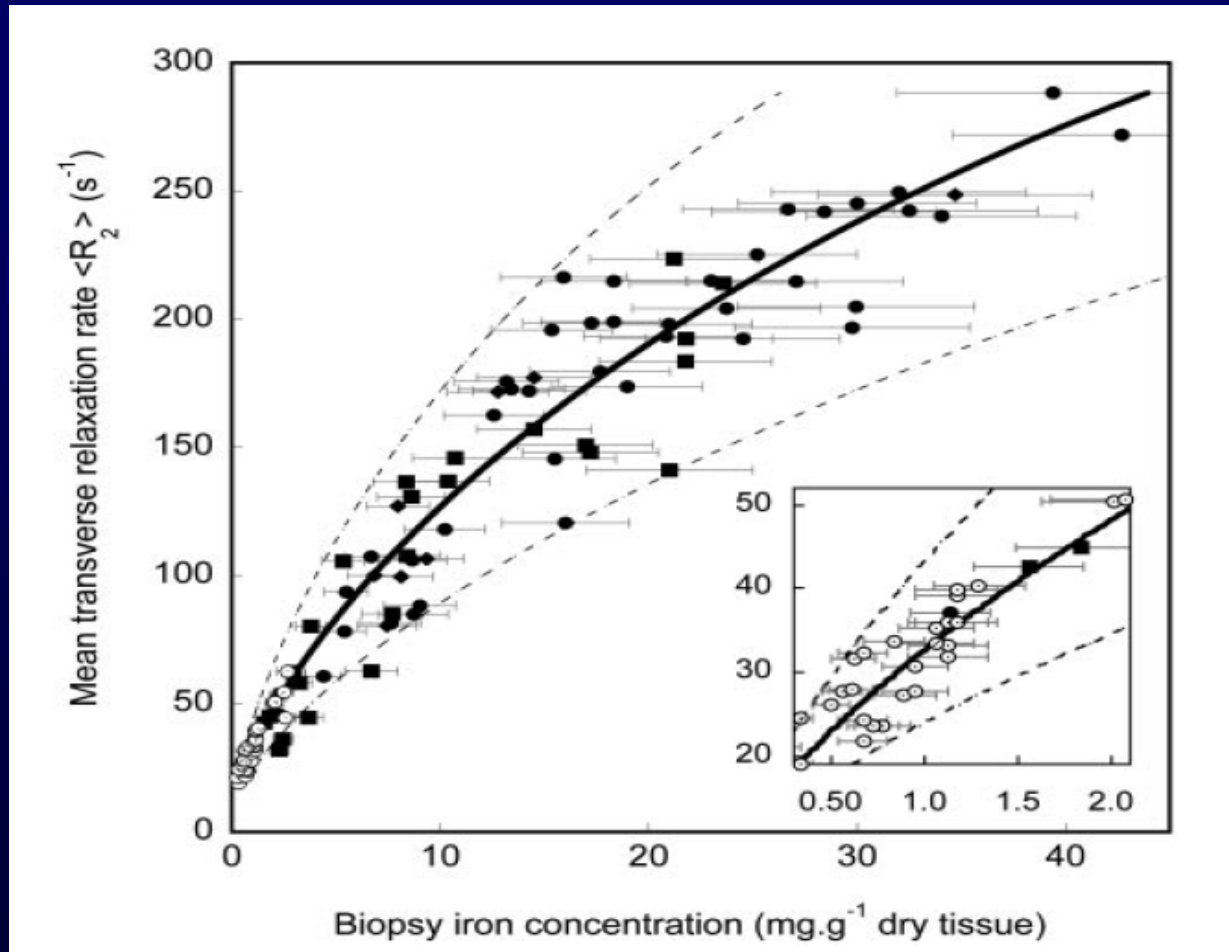
mag.sus = μαγνητική επιδεκτικότητα

magn.inh = μαγνητική ανομοιογένεια

Η συνεισφορά της μαγνητικής ανομοιογένειας σε καλοσυντηρημένους μαγνητικούς τομογράφους είναι αρκετά μικρότερη από εκείνη της μαγνητικής επιδεκτικότητας σε ασθενείς με αιμοσιδήρωση ήπατος

# Calibration of Liver $R_2$ vs. Liver Concentration

(Tim St Pierre et al., Blood, 2005)



$$[\text{Fe}]_{R2\text{-SP}} = \left( 29.75 - \sqrt{900.7 - 2.283R_2} \right)^{1.424}$$

(6)

# Correlation of $R_2^*$ with Total Hepatic Iron concentration (John Wood et al., 2005)

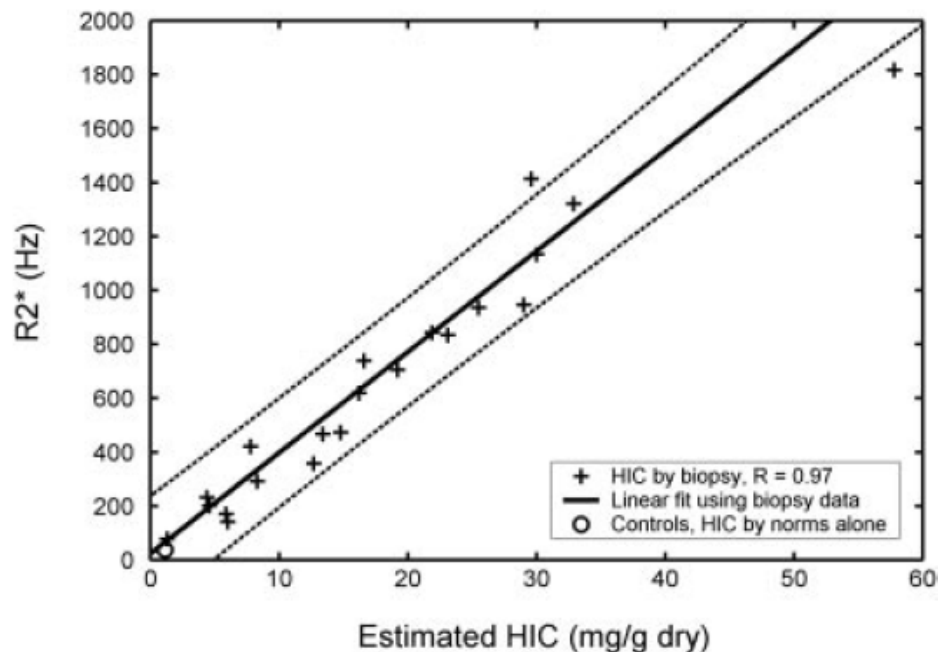
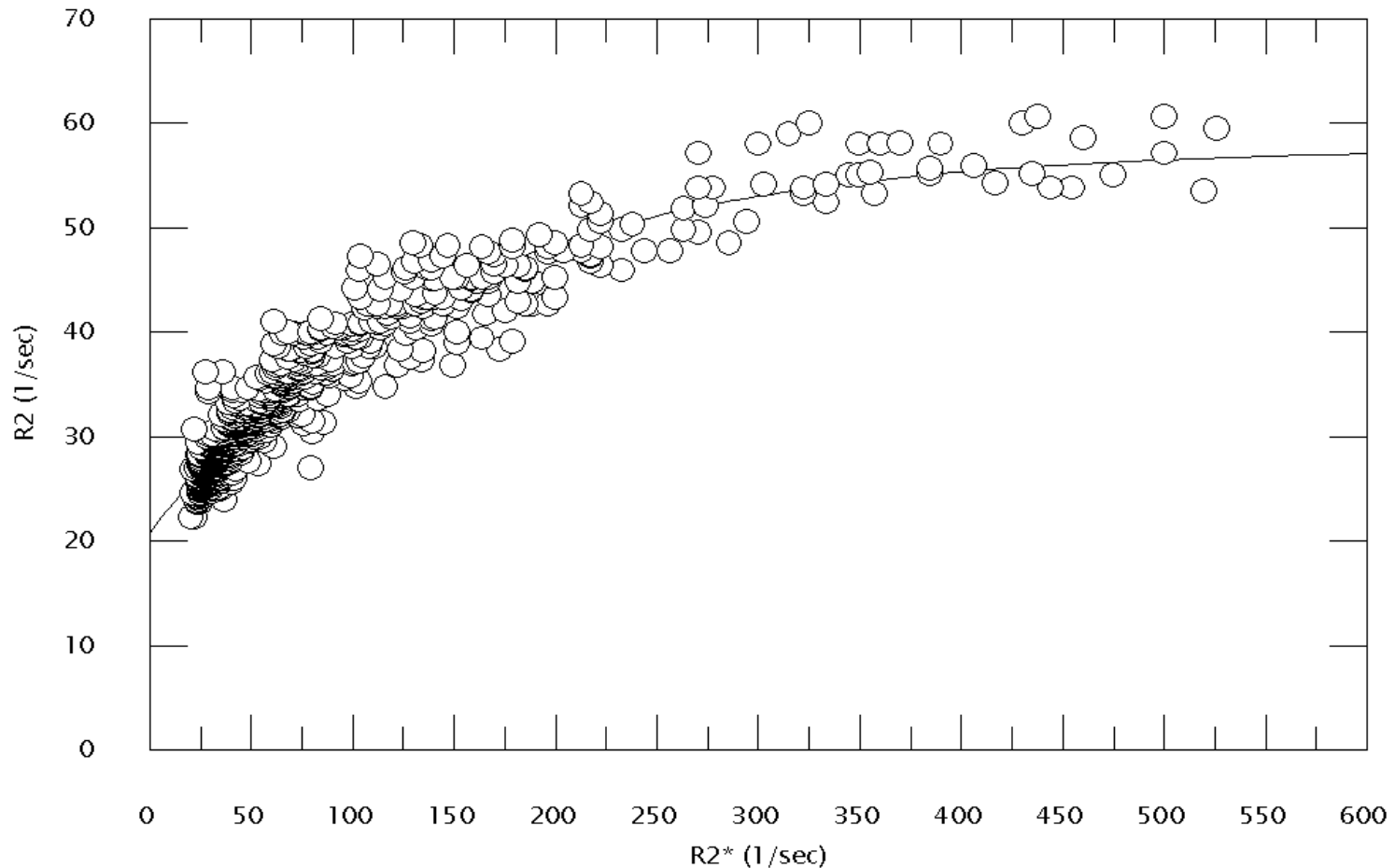


Figure 1. Plot of transverse relaxivity  $R_2^*$  ( $1/T_2^*$ ) versus biopsied hepatic iron concentration (HIC) in 21 patients (23 biopsies).  $R_2^*$  has units of hertz and HIC has units of milligram per gram dry weight of liver.  $R$  value was 0.97, and dashed lines indicate 95% prediction intervals for the regression. Average  $R_2^*$  value for 13 healthy controls is shown for comparison  $\circ$ , plotted using an HIC value estimated from normative data (no biopsy). Repeat MRI and biopsy examinations as well as control data were excluded from statistical calculations.

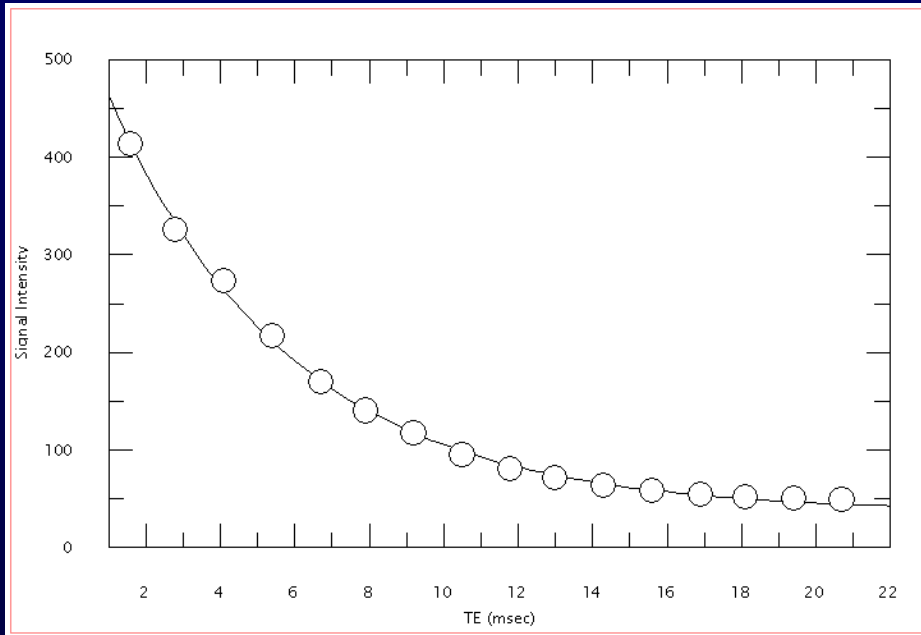
$$[\text{Fe}]_{R_2^*} = .0254 \times R_2^* + 0.202 \quad (2)$$

$$[\text{Fe}]_{R_2\text{-L}} = 0.148 \times R_2 - 6.51 \quad (3)$$

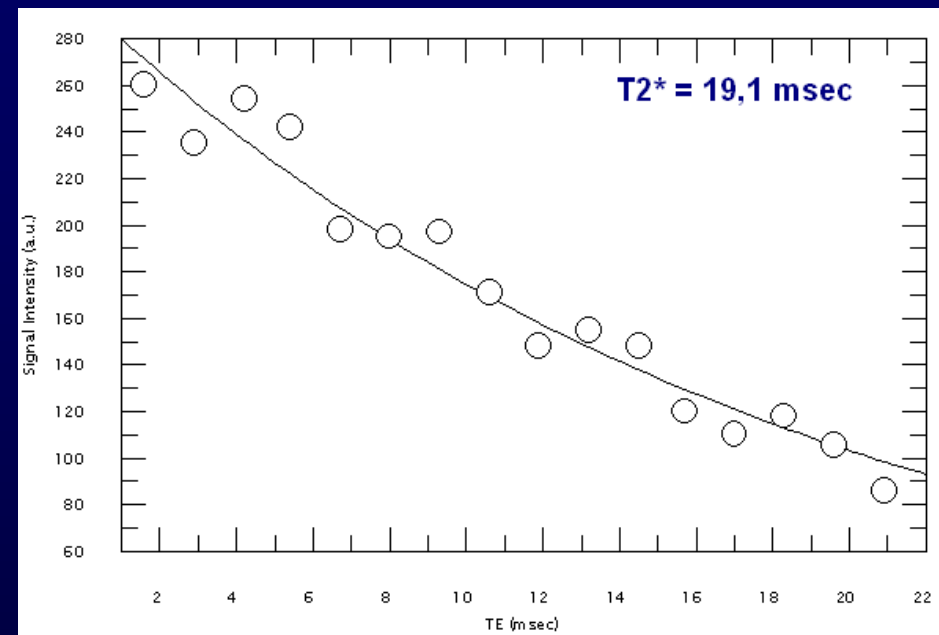
# $R_2$ and $R_2^*$ in Myocardium (fitted by $R_2 = A \cdot (1 - e^{-k \cdot R_2^*}) + B$ )



# Λιπώδης διήθηση

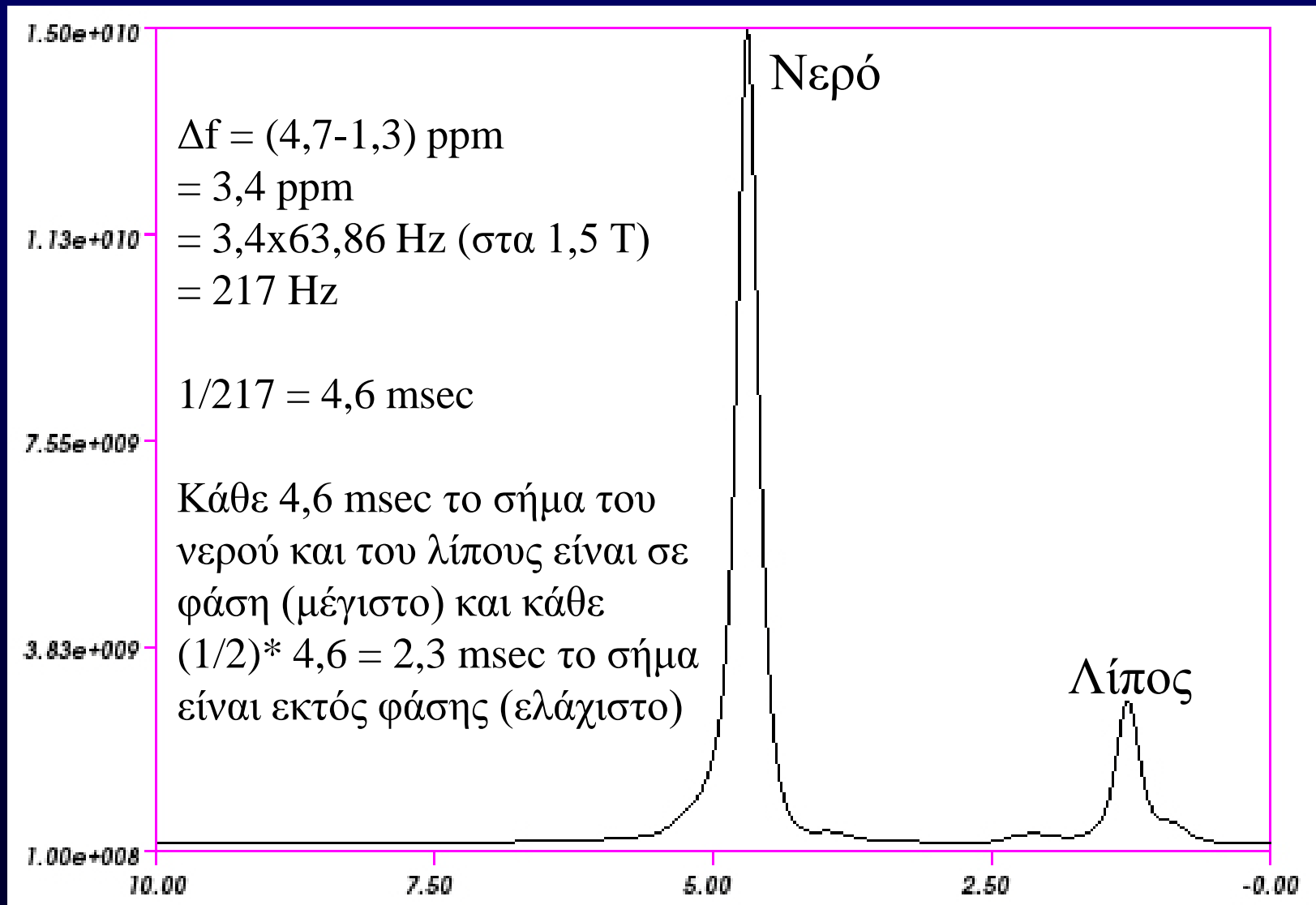


Χωρίς λιπώδη διήθηση

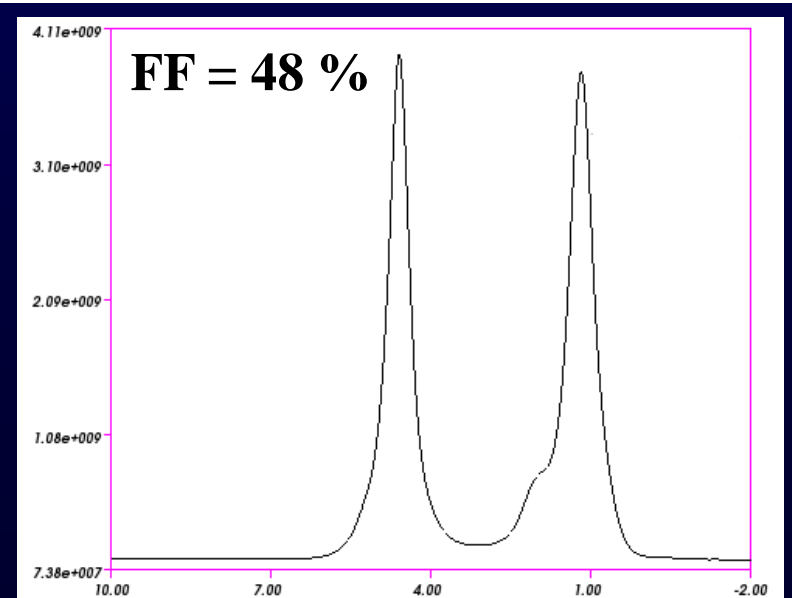
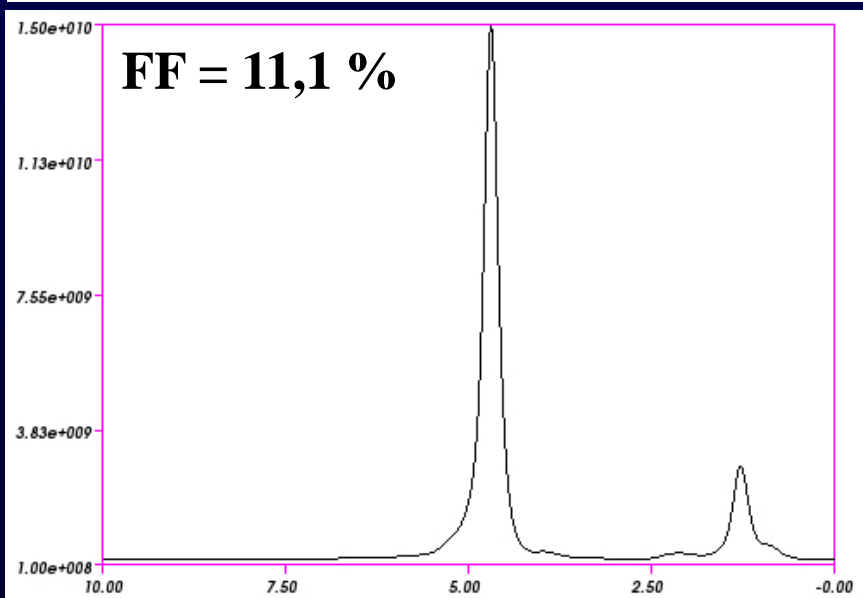
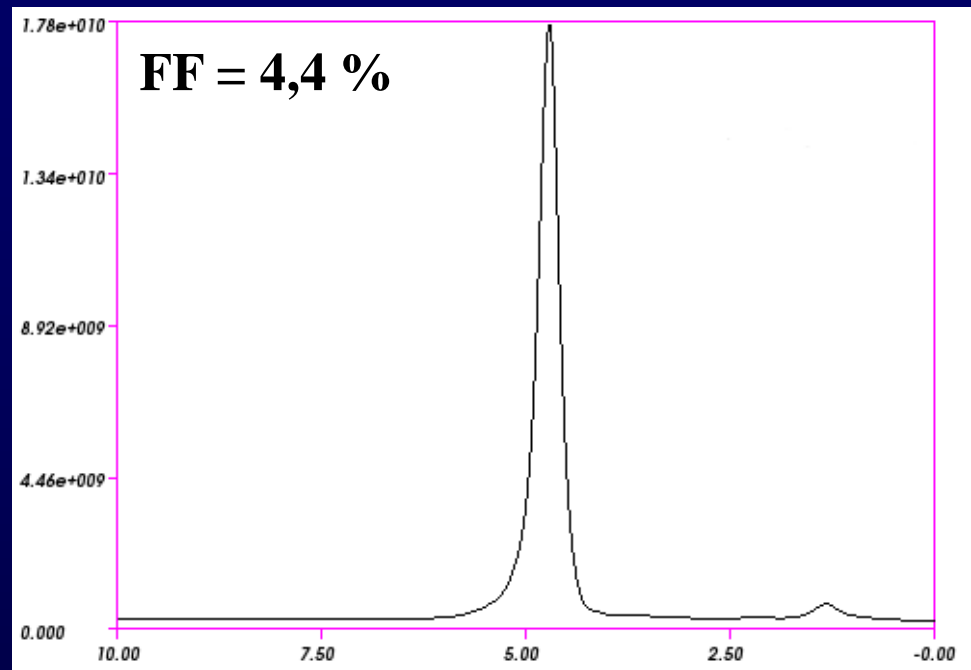
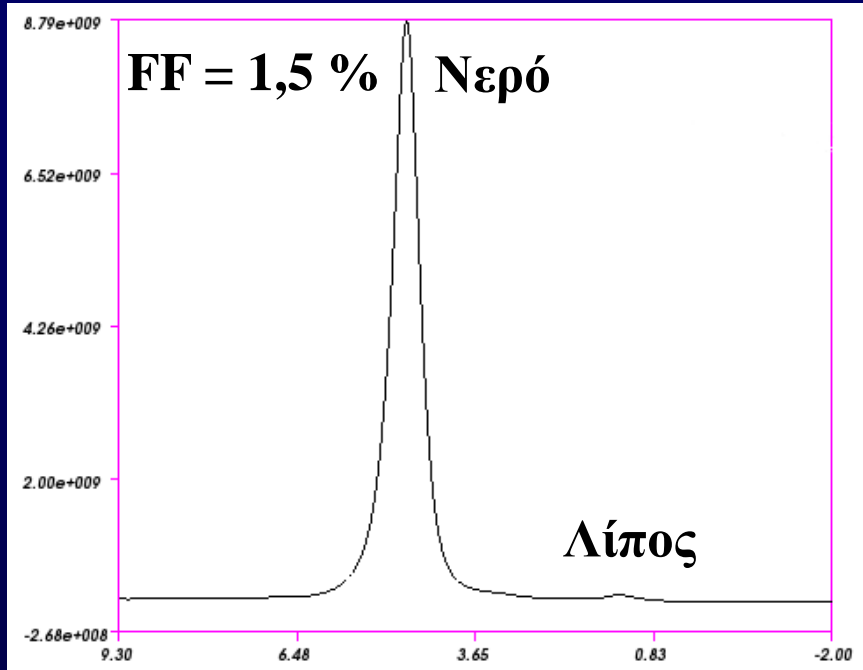


Εδώ;

# Φάσμα Πρωτονίων από ήπαρ ασθενούς με λιπώδη διήθηση



# Μαγνητική Φασματοσκοπία Πρωτονίων



# Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα διαφορετικά πρωτόνια (νερό και λίπος)

$$S(t) = S_w \cdot e^{-\frac{t}{T_{2w}^*}} + S_f \cdot e^{-\frac{t}{T_{2f}^*}} \cdot \cos(\omega t + \phi)$$

But 
$$\Delta\omega = 2\pi\Delta\nu = \frac{2\pi}{\Delta T}$$

- $\Delta T$  είναι η περίοδος που αντιστοιχεί στην αντίστροφη τιμή της διαφοράς συχνότητας συντονισμού μεταξύ νερού (w) και λίπους (f)
- \* Συνθήκες που πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν:  
Σε χρόνο  $t = \Delta T$  το σήμα του νερού και του λίπους είναι σε φάση (μέγιστο)  
Σε χρόνο  $t = \Delta T/2$  το σήμα νερού και λίπους είναι εκτός φάσης (ελάχιστο)

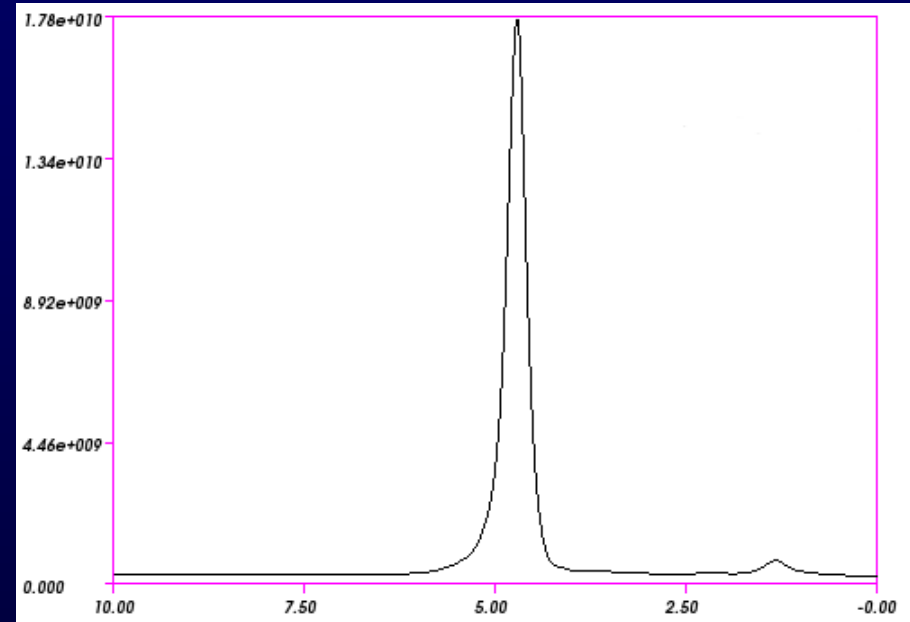
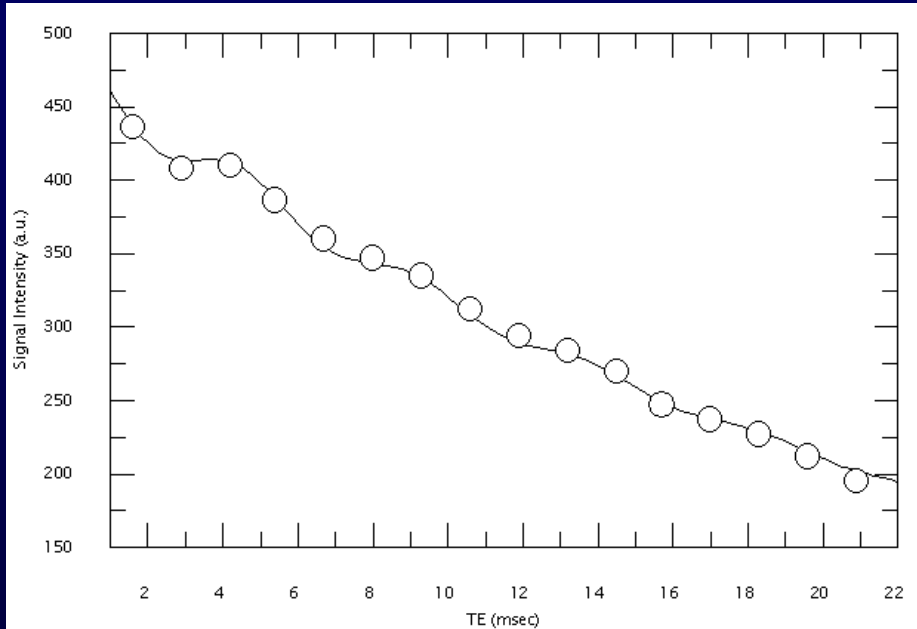
# Αποτελέσματα του LSF στα δεδομένα ασθενούς με λιπώδη διήθηση και την εξίσωση της προηγούμενης διαφάνειας

Variable	Value	Std. Err.
Water signal	$S_w = 301,5989$	3,1797
R2*water	0,0542	0,0011
Fat Signal	$S_f = 29,3032$	4,9646
R2*fat	0,0642	0,0183
Water-fat freq. diff.	4,6916	0,0352

$$\text{Fat Fraction} = S_f / (S_f + S_w) = 8,9 \%$$

**Παραδείγματα ασθενών με λιπώδη διήθηση  
και ή χωρίς αιμοσιδήρωση**

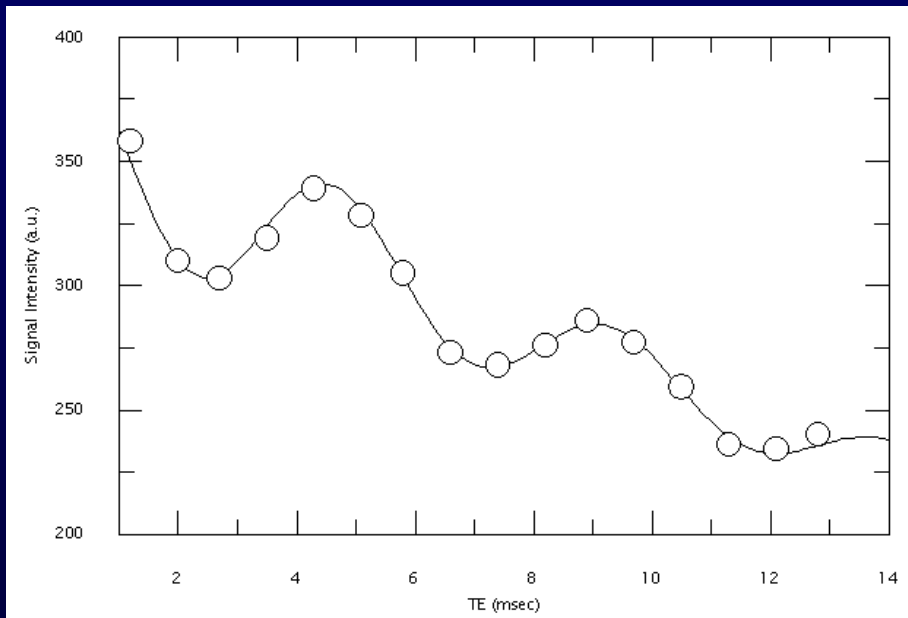
# Σύγκριση των τεχνικών gradient-echo multi-echo με Proton MR Spectroscopy



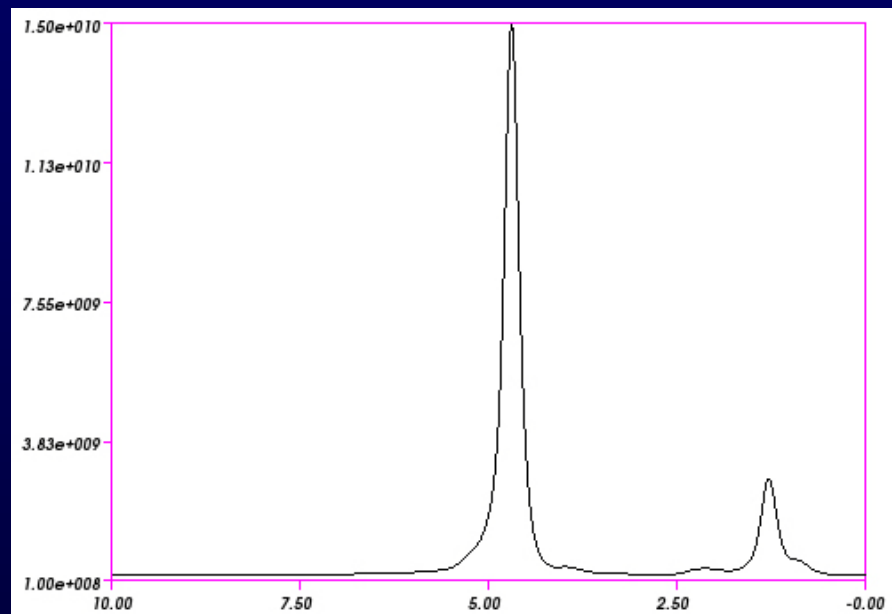
Μέθοδος Gradient-echo multi-echo.  
 $T_2^* = 9,5$  msec (ήπια αιμοσιδήρωση  
LIC = 2,9 mg/g ξηρού ιστού),  
**Fat fraction = 4,3%**

Φάσμα πρωτονίων. Ελαφρά  
αύξηση του εύρους των  
φασματικών γραμμών λόγω  
ήπιας αιμοσιδήρωσης.  
**Fat fraction = 4,4 %**

# Σύγκριση των τεχνικών gradient-echo multi-echo με Proton MR Spectroscopy

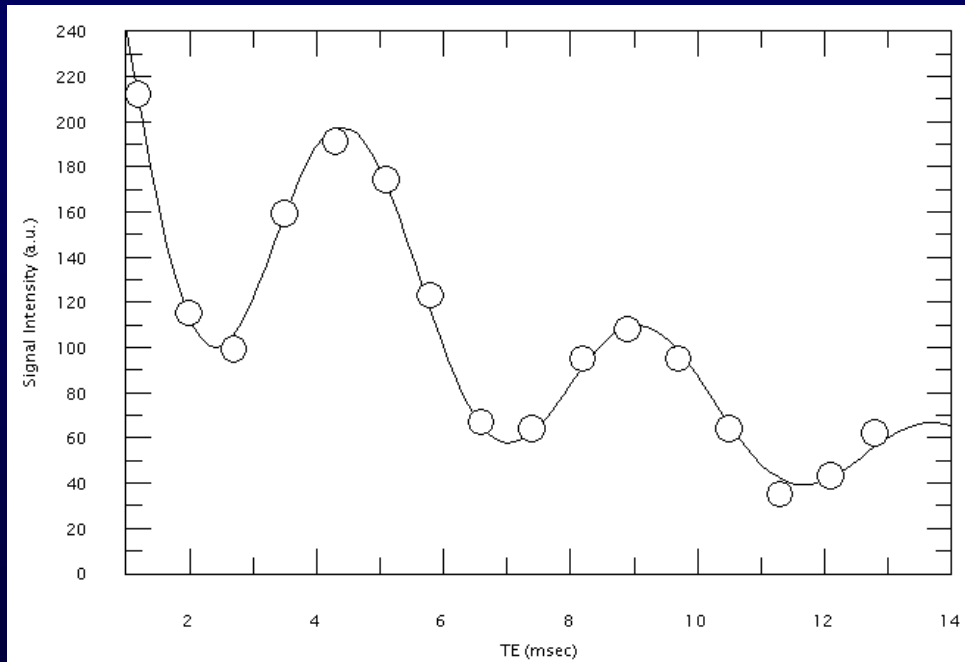


Μέθοδος Gradient-echo multi-echo.  
 $T_2^* > 20$  msec (χωρίς υπερφόρτωση σιδήρου), **fat fraction = 11,3%**

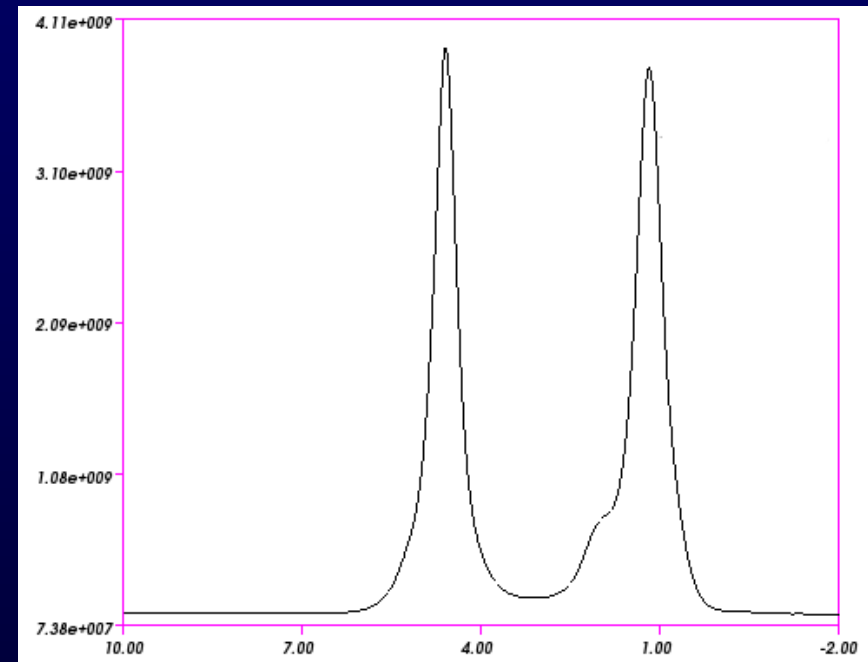


Φάσμα πρωτονίων του ίδιου ασθενούς. «Λεπτές» φασματικές γραμμές που επιβεβαιώνουν την απουσία σιδήρου.  
**Fat fraction = 11,1 %**,

# Υψηλού βαθμού λιπώδης διήθηση και ήπια αιμοσιδήρωση (LIC = 3,8 mg/g dwt)



**FF = 43,6 %**



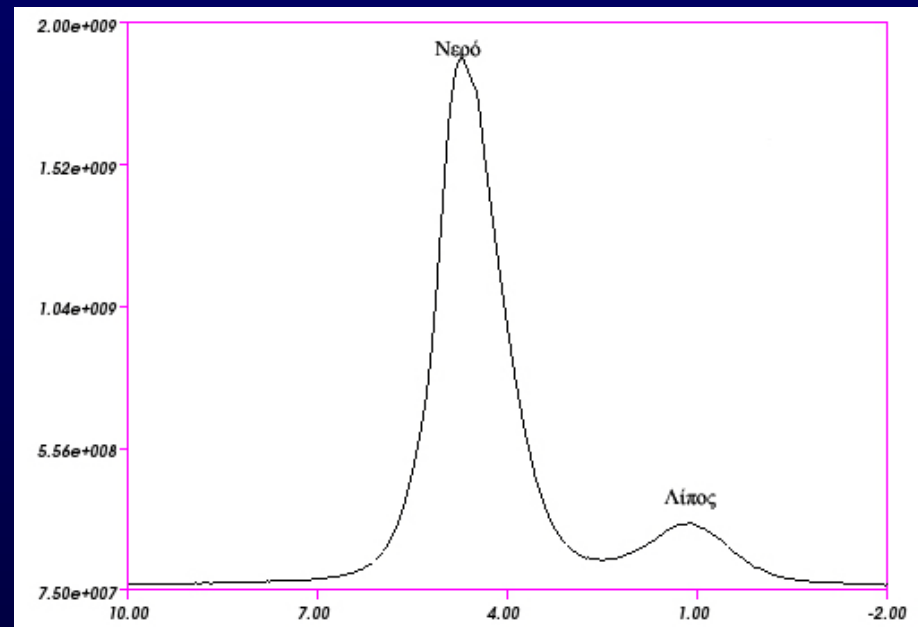
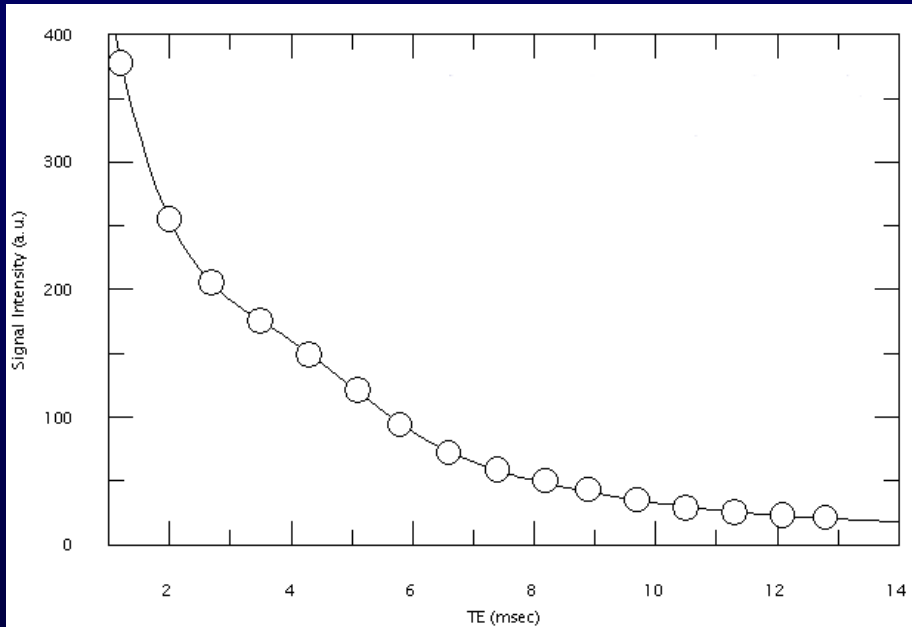
**FF = 48%**

# Γνωστό από την δεκαετία του 40 (ανακάλυψη του φαινομένου του NMR)

Το εύρος της φασματικής γραμμής στο μισό ύψος ( $\Delta\nu_{1/2}$ )

$$\Delta\nu_{1/2} = \frac{1}{\pi T_2^*}$$

# Σύγκριση gradient-echo multi-echo protocol με Φασματοσκοπία Πρωτονίων



Μέθοδος Gradient-echo multi-echo.

$T_2^* = 2,95$  msec

(LIC = 8,9 mg/g ξηρού ιστού),

**fat fraction = 13,9 %**

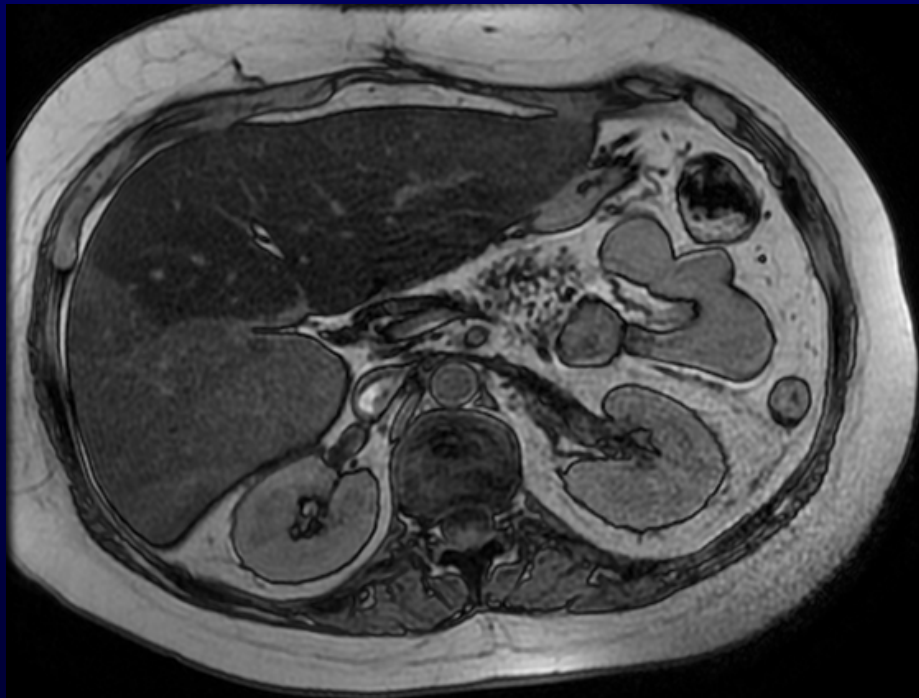
Φάσμα πρωτονίων. Σημαντική αύξηση του εύρους των φασματικών γραμμών λόγω σημαντική υπερφόρτωσης σιδήρου.

**Fat fraction = 14,3 %**,

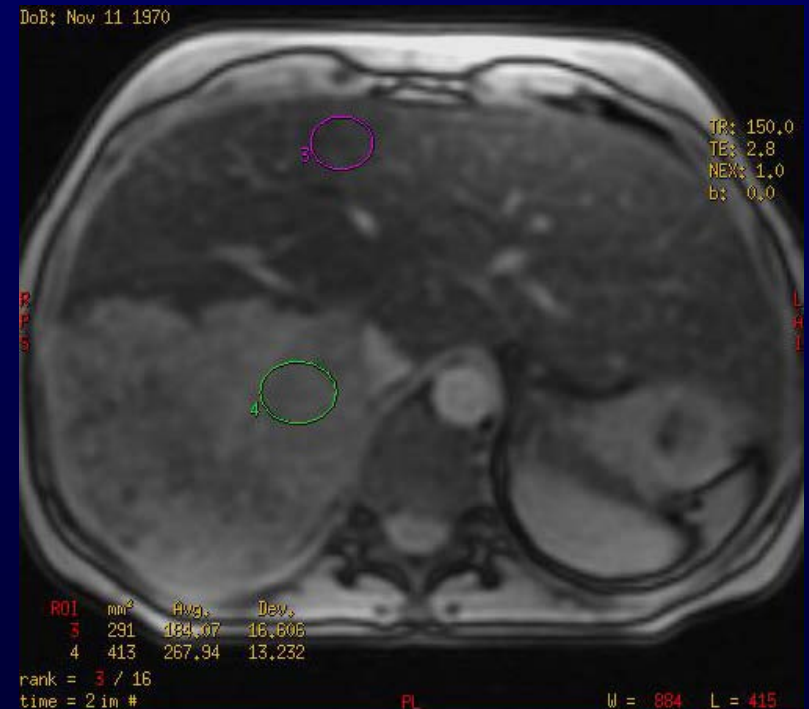
# Ανομοιογένεια Σήματος: αιμοσιδήρωση ή λιπώδης διήθηση;

1. Συχνά στον υπέρηχο λάθος διάγνωση όταν υπάρχει σίδηρος
1. Ρουτίνα MRI → ο ακτινολόγος το παίζει κορώνα γράμματα
2. In-phase/Out-of-phase εικόνες → σωστή διάγνωση εν τη απουσία αιμοσιδήρωσης
3. Multi-echo gradient-echo εικόνες → εγγύηση διάγνωσης

# Ανομοιογένεια σήματος ήπατος: Εστιακή λιπώδης διήθηση ή ανομοιογενής αιμοσιδήρωση;



Λιπώδης Διήθηση

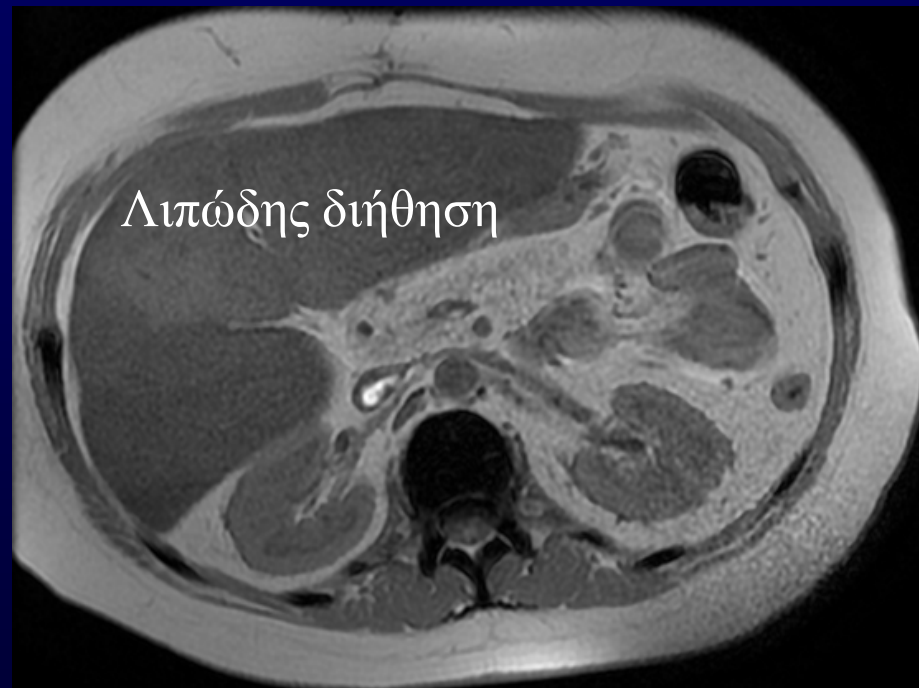


Ανομοιογενής αιμοσιδήρωση

# Ανομοιογένεια σήματος ήπατος Γιατί; Εστιακή λιπώδης διήθηση

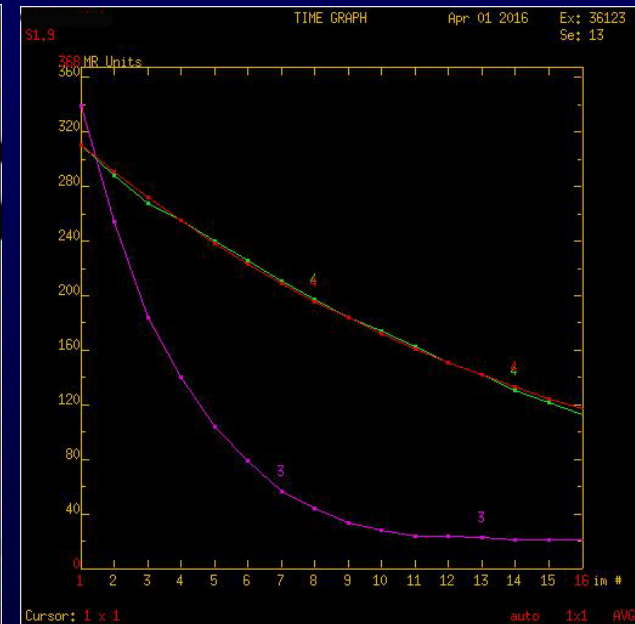
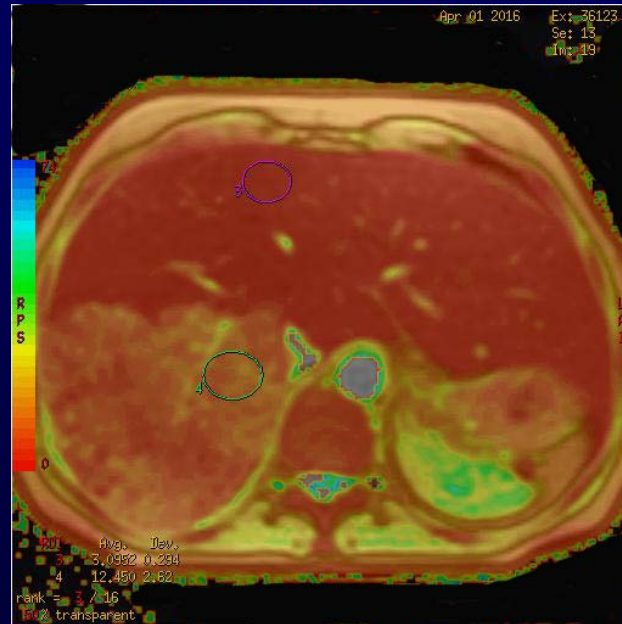
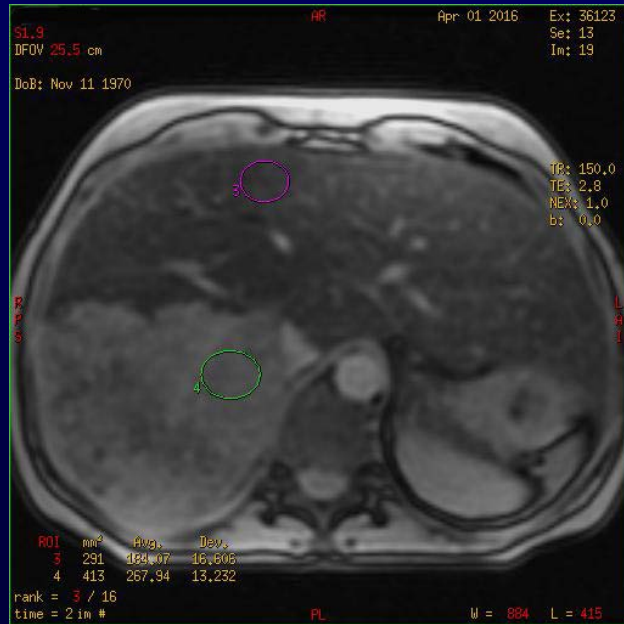


**Out-of-Phase (TE = 2,3 msec)**



**In-Phase (TE = 4,6 msec)**

# Ανομοιογενής κατανομή σιδήρου: στο ανώτερο τμήμα LIC = 10,8 mg/g ξηρού ιστού στο κατώτερο τμήμα LIC = 2,5 mg/g ξηρού ιστού



# Στατιστικά αποτελέσματα για 375 ασθενείς το πρώτο επτάμηνο του 2015

- 135 (36,0 %) < 1,8 Φυσιολογικό ήπαρ
- 143 (38,1 %) 1,8 < LIC < 7,0 Ελαφρά αιμοσιδήρωση ήπατος
- 48 (12,8 %) 7,0 < LIC < 14 Μέτρια αιμοσιδήρωση ήπατος
- 49 (13,1 %) > 14 Βαριά αιμοσιδήρωση ήπατος

# Λιπώδης διήθηση: στατιστικά αποτελέσματα για 375 ασθενείς

- Εξ αυτών 155 ασθενείς (41%) εκτός από αιμοσιδήρωση είχαν και λιπώδη διήθηση του ήπατος
- 142 ασθενείς με fat fraction <10%, δηλαδή με ελαφρά ή grade I λιπώδη διήθηση
- 9 ασθενείς με fat fraction μεταξύ 10% και 20%, δηλαδή μετρίου βαθμού ή grade II λιπώδη διήθηση
- 6 ασθενείς με fat fraction > 20%, δηλαδή υψηλού βαθμού ή grade III λιπώδη διήθηση

# Συμπεράσματα

1. Η λήψη, επεξεργασία και αξιολόγηση των φασμάτων είναι περίπλοκη υπόθεση και απαιτεί πολλές γνώσεις, εμπειρία και προσοχή
2. Οι εικόνες κρύβουν πολλά μυστικά και εναπόκειται στους ερευνητές να τα αποκαλύψουν
3. Η λήψη των εικόνων με τις κατάλληλες παραμέτρους και η σωστή επεξεργασία των δεδομένων είναι αποφασιστικοί παράγοντες στο ξεκλείδωμα των μυστικών

# Ο ρόλος του Κλινικού Φυσικού Ιατρικής στο MRI

(τουλάχιστον ο δικός μου επί 30 συναπτά έτη)

**Βελτίωση των πρωτοκόλλων απεικόνισης και φασματοσκοπίας (οι καλύτερες δυνατόν εικόνες και φάσματα στον ελάχιστο δυνατό χρόνο)**

- Η καθιέρωση και χρήση της μαγνητικής φασματοσκοπίας στην διάγνωση (επιληψία, άνοια, όγκοι του εγκεφάλου, Σ.Κ.Π., φλεγμονώδεις και μεταβολικές βλάβες)
- **Η καθιέρωση και χρήση του fMRI στον προεγχειρητικό έλεγχο και όχι μόνον**
- Η ποσοτική αξιολόγηση της υπερφόρτωσης σιδήρου στο ήπαρ και μυοκάρδιο πολυμεταγγιζόμενων ασθενών
- **Η ποσοτική αξιολόγηση της λιπώδους διήθησης**

# Ευχαριστίες

- Την **ΕΦΙΕ** για την πρόσκληση και την τιμή!
- Τον μακαρίτη **Ζαχαρία Καψαλάκη** που με έφερε στην Ελλάδα και μου προσέφερε αφειδώς όσα χρειαζόμουν για έρευνα
- Τον επί σχεδόν 25 χρόνια εκλεκτό συνεργάτη, ακτινολόγο **Παναγιώτη Τούλα** που μοιραστήκαμε το ίδιο πάθος για έρευνα και ποιότητα διάγνωσης
- Τον νευροχειρουργό **Κώστα Φουντά** και την ακτινολόγο **Έφη Καψαλάκη** για την αδιάλειπτη ερευνητική συνεργασία μας από την δεκαετία του 90
- Τον συνάδελφο και συνεργάτη **Γιάννη Σειμμένη** που η συνεργασία μας πάει πίσω μια δεκαετία
- Τον **Βασίλη Βερδούκα** που με βρήκε από μια δημοσίευση του 1998 για την Μεσογειακή Αναιμία και από το 2000 έως σήμερα έχω εξετάσει περίπου 700 ασθενείς τον χρόνο
- Τους συνεργαζόμενους κλινικούς γιατρούς που με εμπιστεύτηκαν με τους ασθενείς τους: Κους/Κες **Καττάμη, Φαρμάκη, Καράγιωργα, Λαδή, Βήνη, Δρόσου, Μαραγκό, Ντελίκου, Μαυρογένη, Φραγκοδημήτρη, Πετροπούλου, Αδαμόπουλο, Λαφιώνάτη, Λαφιάτη, Φωτίου, Τσιρώνη, Τζουμάρη, Παπατριανταφύλλου, Μπαλτογιάννη, Πισσάκα, Ρολόγη,** και πολλούς πολλούς άλλους που είχα την χαρά να συνεργαστώ