

Oršová G., Klepanec A.

Fakultná nemocnica Trnava, , A. Žarnova 11, 917 01 Trnava, Slovenská republika

Pokročilé metódy MR zobrazovania v rádiológii

Abstrakt

Pokročilé techniky zobrazovania magnetickou rezonanciou (MR) sú nastavbovými metódami, ktoré môžu slúžiť v rádiológii na diagnostiku alebo bližšiu charakterizáciu rozličných patológií. V tomto prehľadovom článku budeme pojednávať najmä o metódach MR spektroskopie (MRS), difúzneho tenzorového zobrazenia (DTI) a funkčnej magnetickej rezonancii (fMR). Výsledkom takýchto pokročilých techník je práve pri MRS, MR spektrum, určujúce spektrálnu molekulovú analýzu presne lokalizovaného tkaniva. Techniky ako sú DTI alebo fMR je možné využiť napríklad v plánovaní pred neurochirurgickou liečbou pri mozgových nádoroch, vďaka čomu je možná eliminácia prípadného poškodenia nervových dráh pri biopsii alebo samotnej resekcii tumoru. Vlastnosti DTI umožňujú aj teda okrem iného aj analýzu na mikroarchitekturnej úrovni, ktoré slúžia pre ich balík výstupných parametrov aj na vedecké účely. Cieľom tohto článku je prehľad niektorých z pokročilých MR techník, vysvetlenie ich fyzikálneho princípu a technického aspektu, ktoré umožňujú hodnotenie a diagnostiku najmä nádorov mozgu, ako sú napríklad gliómy, ako aj interpretácia našich prvých skúseností s týmito pokročilými MR technikami.

Kľúčové slová: magnetická rezonancia (MR), MR spektroskopie (MRS), difúzne tenzorové zobrazenie (DTI), funkčná MR (fMR), gliómy

Abstract

Advanced magnetic resonance (MR) techniques are additional methods used in radiology for the diagnosis or closer characterization of various pathologies. In this review article, we will mainly discuss the methods of MR spectroscopy (MRS), diffusion tensor imaging (DTI) and functional magnetic resonance (fMR). The result of advanced techniques is, for example, in MRS, a MR spectrum that determines the analysis of precisely localized tissue. Techniques such as DTI or fMR is possible to utilise in preoperative neurosurgical planning for brain tumors, and thus eliminate possible damage to nerve pathways during biopsy or resection of the tumor itself. The properties of DTI therefore enable, analysis at the micro-architectural

level, which serve for their package of outputs and for scientific purposes. The aim of this article is an overview of advanced MR techniques, an explanation of their physical principle and technical aspect that enable the evaluation and diagnosis of brain tumors, such as gliomas, as well our first experience with these advanced MR techniques.

Key words: magnetic resonance (MR), MR spectroscopy (MRS), diffusion tensor imaging (DTI), functional MR (fMR), gliomas

Úvod

Magnetická rezonancia (MR) predstavuje jednu zo základných diagnostických metód v rádiológii, ktorá okrem svojich štandardných diagnostických možností ponúka aj nastavbové metódy. Analytika a techniky pre pokročilé MR zobrazovanie sa vyvíjajú a rádiomika ponúka potenciál byť viac kvantitatívny vo výklade zobrazovacích údajov pre diagnostiku nádorových ochorení. Okrem iného tieto MR metódy slúžia v predoperačných vyšetreniach najmä pri diagnostike gliómov, kedy po diagnostike musí byť pacientovi naplánovaná pred prípadným chirurgickým výkonom liečba, po ktorej nasleduje pravidelné zobrazovanie na monitorovanie odpovede na liečbu alebo sledovanie recidívy. Tieto pokročilé MR techniky, ako sú MR spektroskopie (MRS), funkčná MR (fMR) a difúzne tenzorové zobrazenie (DTI), môžu dopomôcť rádiológom vyhodnotiť aj nálezy nie jasne hodnotiteľné z bežne využívaných MR sekvencií ako sú napríklad post kontrastné T1 alebo T2W zobrazenia. V tomto článku budeme popisovať tieto jednotlivé pokročilé MR techniky, ktoré sa stávajú užitočnejšími rádiologickými metódami práve už pred spomínaným chirurgickým plánovaním. Z fyzikálneho hľadiska ide o jednotlivé metódy s rozličnými princípmi zobrazovania, ale takisto aj samotného vyhodnocovania, či výstupov pre jednotlivé metódy.

MR spektroskopie (MRS)

MRS je všeobecne známa ako analytická metóda, ktorá na základe chemickej štruktúry deteguje rádiofrekvenč-

né elektromagnetické signály, ktoré sú produkované atómovými jadrami v molekulách (1). MR spektrá je možné získať z niekoľkých metabolitov ľudského tela pomocou rôznych jadier, ako sú napríklad jadrá ^1H , ^{31}P , ^{19}F , ^{13}C , ^{23}Na . Všetky tieto jadrá dokážu poskytnúť informácie o metabolizme a fyziológii tkaniva, v biomedicíne sa však používa hlavne ^1H MRS kvôli vysokej citlivosti a takmer 100%-nej dostupnosti vo väčšine metabolitov.

Ako je známe v molekule je magnetické pole, ktoré je ovplyvnené pohybmi blízkych elektrónov, alebo teda chemickým prostredím a na základe tohto faktu potom rôzne umiestnené protóny majú mierne odlišné efektívne aplikované polia a rezonujú pri mierne odlišných frekvenciách, vďaka čomu možno túto vlastnosť použiť na rozpoznanie rôznych protónových prostredí v rámci molekúl. Tento efekt sa nazýva chemický posun (*chemical shift*). Magnetické prostredie, ktoré vplyva na každé jadro citlivé na MR, môže byť odlišné. Hoci všetkým jadrám dominuje sila statického magnetického poľa B_0 , a aplikované pole B_1 , sú vystavené aj lokálnym magnetickým poliam v dôsledku magnetických polí elektrónov v ich bezprostrednom chemickom prostredí. Stupeň tienenia alebo zosilnenia lokálneho magnetického poľa elektrónovými prúdmi teda závisí od presného elektrónového prostredia, ktoré je funkciou presnej chemickej štruktúry molekuly (2).

Keď sa protóny vyskytujú vo viac ako jednom druhu prostredia v rámci molekuly, okolnosti môžu umožniť, aby ich spiny vzájomne interagovali, tento jav nazývame *spin-spin coupling*. Vplyv rotácie jedného protónu na druhý je spôsobený už spomínanými tieniacimi účinkami jeho elektrónov, ktoré môžu spôsobiť, že magnetická energia susedného protónu bude o niečo silnejšia alebo slabšia, ak je magnetický moment susedného protónu rovnobežný alebo kolmý na magnetický moment. V skutočnosti sa zistilo, že približne polovica susedných protónov je rovnobežná a polovica kolmá na vonkajšie magnetické pole (2). Preto je možné z MR signálu nájsť výstup ako rozdelený „pík“, pričom jeden „pík“ je na MR mierne posunutý smerom nadol a jeden je mierne posunutý smerom nahor. Fenomén chemického posunu teda dáva vznik frekvenčnému spektru MR pozostávajúceho z jadier, ktoré rezonujú na rôznych frekvenciách. Frekvencia závisí od presnej intenzity magnetického poľa, preto sa zvyčajne vyjadruje v bezrozmerných jednotkách (parts per million; ppm). Niektoré metabolity môžu byť rozdelené do dvoch (dubleto) alebo viacerých „podpíkov“. Oblasť pod vrcholom predstavuje koncentráciu metabolitu a absolútna kvantifikácia metabolitov je teoreticky možná, ale môže byť ťažké ju presne dosiahnuť kvôli faktorom, vrátane účinkov T_1 a T_2 . Pre *in vivo* MRS sa teda výsledky zvyčajne uvádzajú ako pomery metabolitov k stabilnému metabolitu, ktoré sa prirodzene vyskytuje v tkanive, ako sú metabolity napr. NAA, cholin alebo kreatín, pričom variabilita Cho/Cr je signifikantne vyššia u pacientov s progresiou ochorenia (7). Takisto sa v súčasnosti na Slovensku robí detekcia onkometabolitu

2HG (D-2-hydroxyglutarate) pomocou MR spektroskopie (MRS) nakoľko sa v poslednom desaťročí ukázala ako využiteľná, ale nenašla si úplne cestu do klinickej rutiny (6). Aplikácia tejto metódy je využívaná takisto v mnohých štúdiách u pacientov s gliómami, aj v korelácii s génovými mutáciami a celkovej užitočnosti pre klinickú prax, ktorá takisto prebiehala na Slovensku. MRS prináša pridanú hodnotu k multiparametrickému MRI vyhodnoteniu mozgových nádorov pri sledovaní pacienta po prvotnom chirurgickom zákroku, najmä pri nejednoznačných nálezochoch (7).

Funkčná magnetická rezonancia (fMR)

fMR je metóda merania, ktorá takisto môže slúžiť ako predoperačné vyšetrenie pre neurochirurgické zákroky. Princíp tejto metódy spočíva v zmene regulácie prietoku krvi. Pacient sa nachádza vo vnútri v MR skeneri a jeho úlohou počas MR vyšetrenia je realizácia paradigmov, ktoré skúmajú jednotlivé aktivity v rozličných anatomických oblastiach v mozgu. Ide o paradigmy motorických, vizuálnych alebo jazykových procesov. Tým, že pacient na týchto úlohách pracuje, dochádza k mozgovej aktivite, teda k aktivácii neurónov, čím sa zvyšuje lokálna perfúzia a následne sa zvýši koncentrácia oxy-hemoglobínu, ktorý predstavuje diamagnetickú zložku. Následne sa kyslík z oxyHb odviaže, čím vzniká deoxyhemoglobín, ktorý predstavuje paramagnetickú zložku, ktorá definuje magnetické pole. Na merania sa využíva BOLD (Blood-oxygen-level-dependent) efekt, ktorý pracuje na základe rozdielu medzi samotnou paramagnetickou a diamagnetickou zložkou v mozgovej kôre a tým k zmene magnetickej susceptibility v aktivovanej oblasti. To má za následok predĺženie T_2^* relaxačného času, čo sa na T_2^* vážených obrazoch prejaví zvýšením intenzity MR signálu v aktivovanej oblasti (3). Stimulačný podnet vedie k dosiahnutiu maximálnej zmeny MR-BOLD signálu po 5–8 s od začiatku stimulácie a ďalej potom k spätnému návratu k jeho pôvodnej hodnote (Obr. 1). Pri meraniach fMRI v súčasnej dobe rozoznávame dva typy experimentálneho designu. Prvým je blokový (boxcar) design (Obr. 2), počas ktorého sa striedajú miesta kľudu a stimulácie. Druhý design je event-related design (ERD), ktorý je určený na neznámu detekciu hemodynamickej odpovede (haemodynamic response function – HRF). Blokový design je jednoduchý design s dobrou detekčnou schopnosťou aktivovaných oblastí mozgovej kôry a pomerne s krátkou časovou realizáciou experimentu (~6 min). ERD v porovnaní s blokovým designom je experiment časovo náročnejší a štatisticky obtiažnejší na vyhodnocovanie. Najčastejšou používanou sekvenciou pre meranie fMRI dát je sekvencia echo-planárneho gradientného echa (GRE-EPI), ktorého veľkou výhodou je práve vysoká rýchlosť náberu dát a zároveň je jej výhodou samotná citlivosť k nehomogenitám magnetického poľa spôsobeným BOLD efektom (4).

Difúzne tenzorové zobrazovanie (DTI)

DTI je jednou z pokročilých MR metód, ktorá umožňuje zobrazenie nervových dráh na základe princípu pohybu molekúl vody, konkrétne Brownovho náhodného pohybu molekúl, ktorý je pre vodu prirodzeným termickým pohybom, zabezpečujúcim práve difúziu vody v nervových vláknach a poskytuje tak informácie o základnej vláknitej štruktúre nervových vlákien. Ak sa molekuly pohybujú všetkými smermi, nazývame tento fyzikálny jav izotropia. Nakoľko zloženie ľudského tela predstavuje najmä rôzne heterogénne tkanivá, tým pádom je difuzivita molekúl v niektorých smeroch obmedzená a nazývame ju anizotropnou.

Anizotropná difúzia naznačuje vyššiu hustotu vlákien orientovaných istým smerom, čím možno odhadnúť axonálnu organizáciu, vďaka čomu možnosť techniky DTI zabezpečuje zobrazenie neuroanatómie. Pri anizotropii, je difúzia smerovo závislá, v analýze tenzoru difúzie, je tenzor zošikmený, matematicky vyrotovaný za ďalším súborom osí, aby sa eliminovali nediagonálne smery. Najväčšia výsledná hodnota sa označuje ako "hlavná hodnota" a korešpondujúci hlavný výsledný vektor reprezentuje "preferovaný" smer difúzie v každom voxelu (Obr. 3). Výsledná hodnota a výsledný vektor sa dajú graficky zobraziť ako elipsoid (5).

Jednotlivým výsledným smerom difúzie je priradené farebné kódovanie. Pre kraniokaudálny smer je priradená modrá farba. Červená farba prezentuje pravo-ľavý a ľavo-pravý smer a zelená farba označuje fronto-okcipitálne spojenie. Výsledkom merania techniky DTI je niekoľko parametrov ako sú napríklad ADC (apparent diffusion coefficient), FA (frakčná anizotropia), RA (relatívna anizotropia) a VR (volume ratio).

FA predstavuje svojou hodnotou časti difúzie vyplývajúcej z anizotropie (smerová hodnota molekulárneho pohybu vody), nakoľko anizotropia je väčšia v štruktúrach ako sú myelinizované axóny. FA má teoreticky 0 v miestach, kde môže voda voľne difundovať do všetkých smerov, a blíži sa k 1 vo vysoko anizotropných podmienkach, kde voda difunduje pozdĺž jednej hlavnej osi a DTI môže tak poskytnúť presné informácie o myelinizácii bielej hmoty mozgu. Pri množstve patologických stavov sa hodnoty FA a ADC menia, pretože dochádza ku zmene difuzivity a dezorganizácie vlákien bielej hmoty (5, 8). Avšak nie sú úplne známe všetky biologické faktory ovplyvňujúce výslednú hodnotu FA. Hodnoty ADC boli zase úspešne aplikované na rozlíšenie medzi LGG (*low grade gliom*) a HGG (*high grade gliom*), kde ich výsledky so súhrnnou senzitivitou a špecifickosťou hodnoty ADC boli signifikantne. Takisto hodnoty ADC boli signifikantne vyššie u gliómov s mutáciou IDH1 ako u gliómov *wild type* IDH1 (9).

Kvantifikácia difúzie sa potom môže použiť ako marker patológie, pretože pohyb vody závisí od parametrov, ktoré ovplyvňujú mikroštruktúru, ako je celularita, viskozita alebo tortuozita extracelulárneho priestoru (8).

Naše prvé skúsenosti s fMR, MRS a DTI

Vo Fakultnej nemocnici v Trnave prvé skúsenosti s pokročilými MR technikami začali po uvedení do prevádzky nového 1,5 T MR prístroja SIEMENS Magnetom Sola. Realizácia jednotlivých techník je indikovaná prevažne neurochirurgom alebo rádiológom pred operáciou pacienta. Pacient je uložený v MR prístroji, hlava pacienta sa nachádza v hlavovej cievke. Pri technike fMR, nariadení od techník MRS a DTI, sa vykonáva meranie za spolupráce pacienta na základe už spomínaných paradigiem. **Z časového hľadiska je dĺžka merania pre jednotlivé metódy rozličná.** Čas vyšetrenia MRS je približne 10 min. Dĺžka merania pre DTI je cca 5 min a **pre jednu z úloh počas funkčnej magnetickej rezonancii je okolo 6 min.**

Postupom času dochádzalo samozrejme k novým aktualizáciám a upgradom jednotlivých metód. Tieto metódy boli aj v našej nemocnici postupne optimalizované a doladované systémami pre kvalitnejší zber dát a vyhodnocovanie (Obr. 4, 5). Napríklad pre fMR sa parametre BOLD sekvencie stále vylepšujú, aby zobrazená aktivita bola úmerná skutočnej aktivite pacienta počas úlohy bez zbytočných šumov. Jedným z nastavení je práve nabereanie obrazov metódou *Interleaved*, pričom táto metóda zabráňuje chybné registrácii medzi dvoma obrazmi. Ďalším možným využitím je technika *Simultaneous Multi-Slice* (SMS), ktorá vie zabezpečiť skrátenie celkového času, ale takisto zlepšiť časové rozlíšenie práve pre BOLD sekvenciu. Pre fMR bol taktiež dodatočne pripojený externý triggerovací systém, pre lepšiu presnosť merania aktivity blokového dizajnu. Jednou z pomôcok sú takisto aj MR kompatibilné dioptrické okuliare pre pacientov s myopiou.

Pre DTI metódu je zase možnosť zmeny smerových faktorov alebo b-hodnôt, pričom tieto parametre sa líšia na základe pozorovanej anatomickej oblasti.

Záver

Tento prehľad jednotlivých pokročilých metód diagnostického alebo predoperačného klinického zobrazovania magnetickej rezonanciou (MRI) sumarizuje úroveň klinickej validácie rôznych pokročilých techník MRI, ktoré umožňujú kvantitatívne zobrazenie zloženia nádoru, metabolizmu, fyziológie alebo mechanických vlastností, ktoré nie sú zachytené v bežných klinických protokoloch. Všetky zo spomínaných pokročilých techník a metód MR zobrazovania je možné využiť počas jednotlivých predoperačných MR vyšetreniach pri nádoroch ako sú napríklad gliómy. Ich potenciál sa využíva okrem iného, najmä na elimináciu poškodenia nervových dráh a aby sa minimalizoval objem reziduálneho tumoru. Potenciál pokročilých MR techník, súvisí však aj s množstvom prekážok, ktoré bránia jeho širšiemu preneseniu do klinickej rutiny, nakoľko si pokročilé sekvencie môžu vyžadovať špeciálny hardvér a/alebo softvér v kombinácii s potrebou špecializovaných odborných

znalostí na získavanie, následné spracovanie a hodnotenie. To robí pokročilé techniky MR častokrát časovo náročným a práve aj často vyhodnotenie zahŕňa dodatočnú manipuláciu s údajmi a špecializovanými dátami.

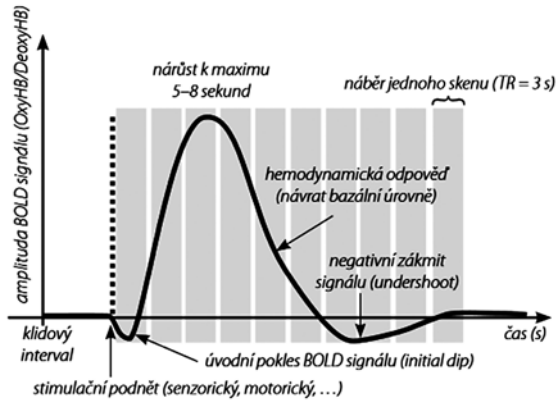
Použitá literatúra

- (1) ALGER, J.R. Magnetic Resonance Spectroscopy, Editor(s): Larry R. Squire, Encyclopedia of Neuroscience, Academic Press, 2009, Pages 601-607, ISBN 9780080450469, Dostupné na: <https://doi.org/10.1016/B978-008045046-9.00300-4>.
- (2) TOGNARELLI, J. M., DAWOOD, M., SHARIFF, M.I., et al. Magnetic Resonance Spectroscopy: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. J Clin Exp Hepatol. 2015 Dec;5(4):320-8. doi: 10.1016/j.jceh.2015.10.006. Epub 2015 Nov 12. PMID: 26900274; PMCID: PMC4723643.
- (3) BUXTON RB. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). Rep Prog Phys. 2013 Sep;76(9):096601. doi: 10.1088/0034-4885/76/9/096601. Epub 2013 Sep 4. PMID: 24006360; PMCID: PMC4376284.
- (4) IBRAHIM, I., TINTĚRA, J. Teoretické základy pokročilých metod magnetické rezonance na poli neurovied, Česká radiologie, 2012
- (5) POLÁKOVÁ MIŠTINOVÁ, J., BILICKÝ, J., Traktografia - základy zobrazenia nervových dráh a komplexné zobrazenie srdca v rádiológii
- (6) JUSKANIČ D, MIŠTINOVÁ JP, HOLLÝ S, et al. Diagnostic performance of edited 2HG MR spectroscopy of central glioma in the clinical environment. MAGMA. 2022 Feb;35(1):45-52. doi: 10.1007/s10334-021-00989-y. Epub 2022 Jan 5.
- (7) RUDNAY M, WACZULIKOVA I, BULLOVA A, et al. Magnetic resonance spectroscopy - its added value in brain glioma multiparametric assessment. Bratisl Lek Listy. 2021;122(10):708-714. doi: 10.4149/BLL_2021_113. PMID: 34570571.
- (8) HIRSCHLER L, SOLLMAN N, SCHMITZ-ABECASSIS B, et al. Advanced MR Techniques for Preoperative Glioma Characterization: Part 1. J Magn Reson Imaging. 2023 Mar 3. doi: 10.1002/jmri.28662.
- (9) WANG C, XU Z, WANG S, et al. Clinical importance of ADC in the prediction of 125I in the treatment for gliomas. J Cancer 2021;12:1945-1951.

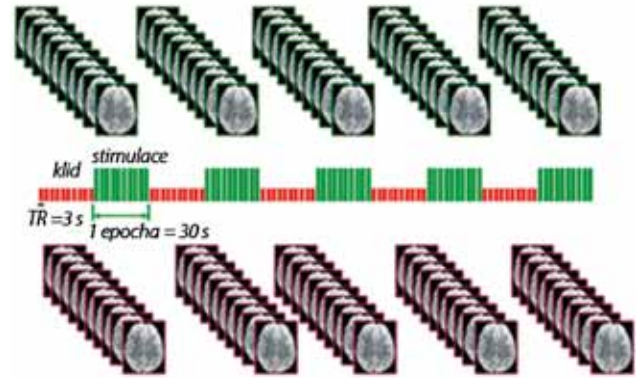
Korešpondenčný autor:

Mgr. Gabriela Oršová, Fakultná nemocnica Trnava,
A. Žarnova 11, 917 01 Trnava, Rádiologická klinika

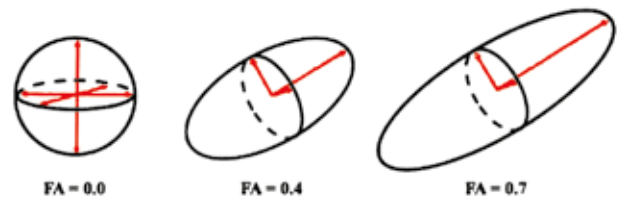
Obrazová príloha



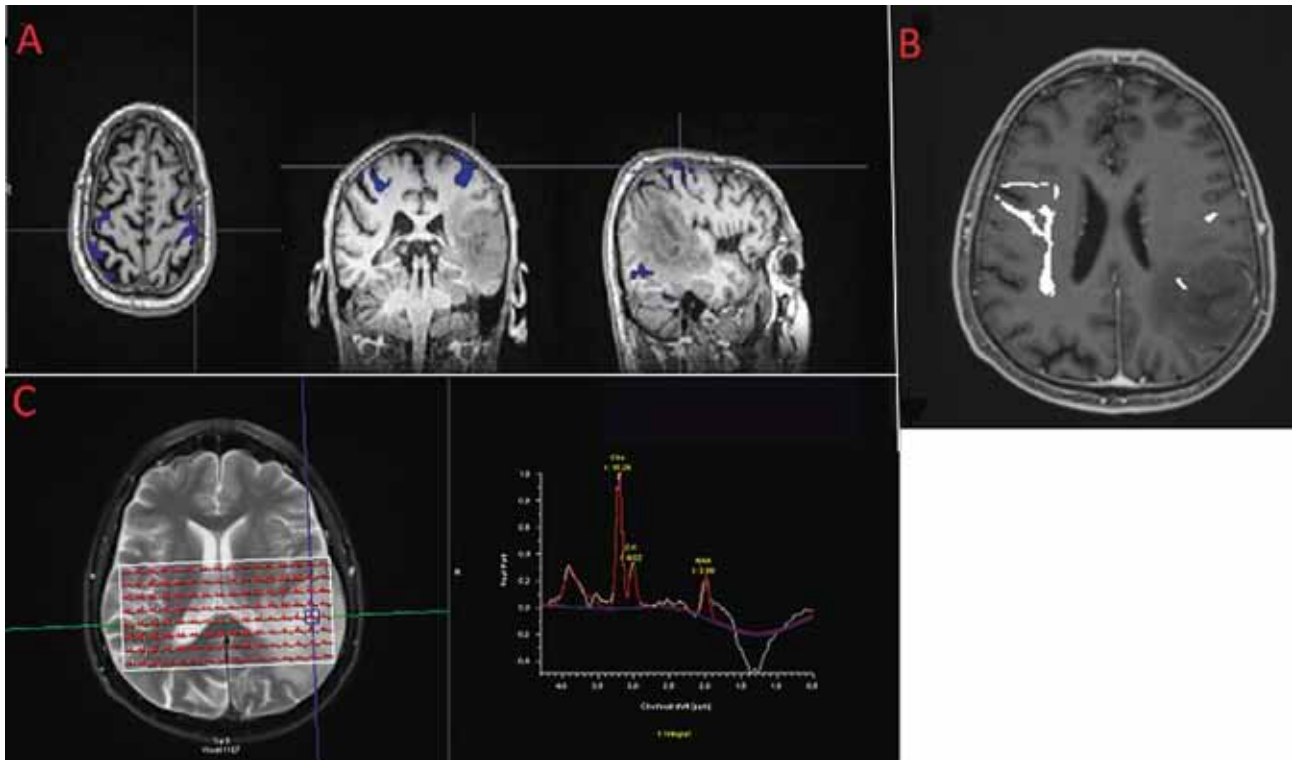
Obr. 1. Graficky znázornená hemodynamická odpoveď lokálnej aktivity mozgovej kôry na základe stimulácie a jej časový priebeh (4).



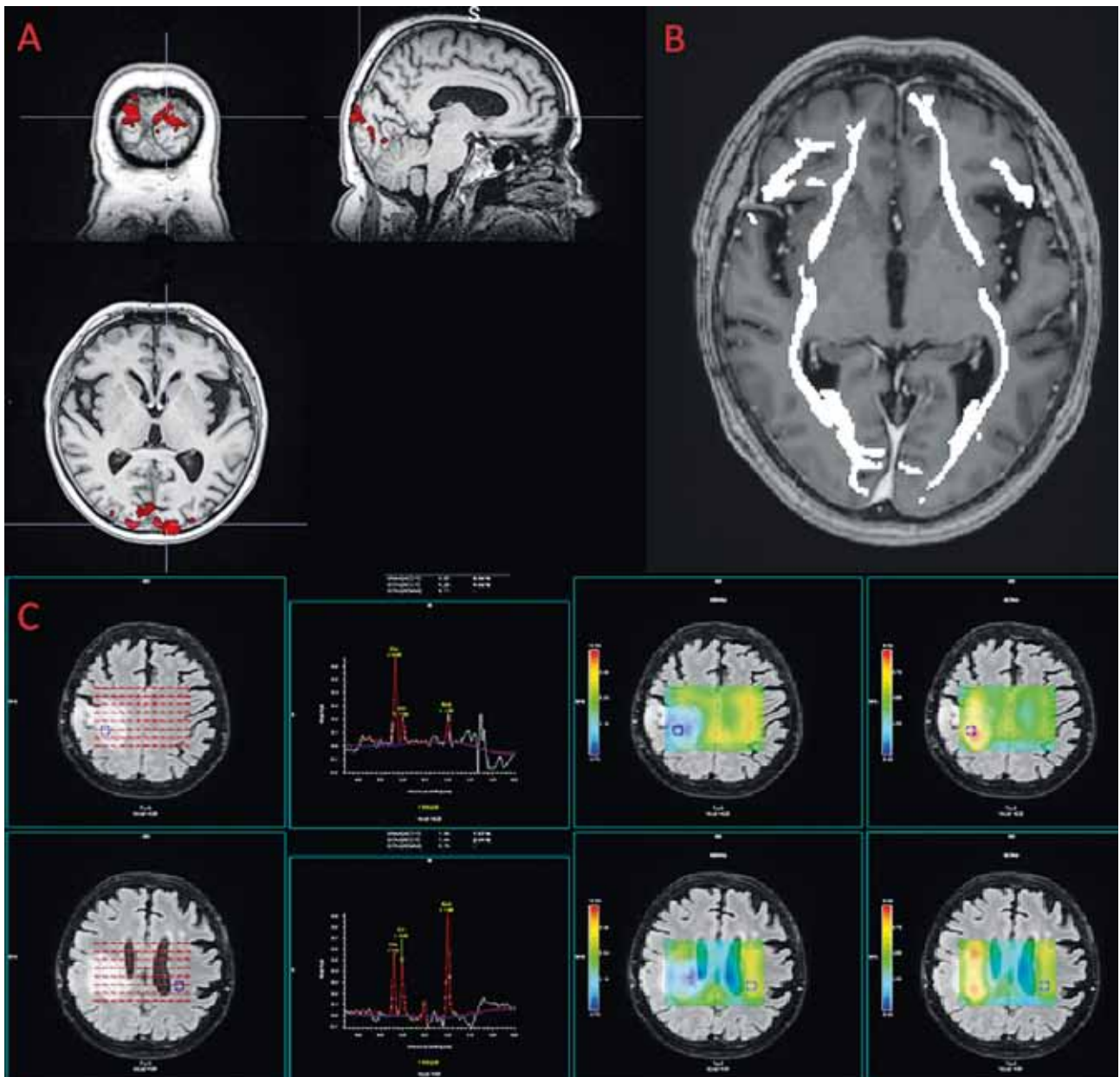
Obr. 2. Schematické znázornenie náberu dát z merania fMRI pri blokovom dizajne, počas striedania kľudu a stimulácie (4).



Obr. 3. Grafické znázornenie tvaru elipsoidu podľa hodnoty FA (5).



Obr. 4. Pacient 1: (A) funkčná magnetická rezonancia (motorická úloha); (B) vyrekonštruovaná DTI traktografia (tr.arcuate); (C) MR Spektroskopia; zdroj: FN TT



Obr. 5 Pacient 2: A funkčná magnetická rezonancia (vizuálna úloha); B Vyrekonštruovaná DTI traktografia (tr. Frontooccipitalis); C MR Spektroskopia, porovnanie voxlu patologického a zdravého tkaniva