



Moniparametrisen magneettikuvantamisen soveltaminen aivojen sädehoidossa

Kalle Inget

LuK-tutkielma
Fysiikan koulutusohjelma
Luonnontieteellinen tiedekunta
Oulun yliopisto
Ohjaajat: Juha Nikkinen, Jesse Lohela
kesäkuu 2023

Sisällys

1	Tiivistelmä	3
2	Johdanto	4
3	Tieteellinen tausta	5
3.1	Ulkoinen sädehoito	5
3.2	Säteilyn vasteet ja hapen merkitys sädehoidon vaikuttavuudessa	6
3.3	Magneettikuvaus sädehoidossa	8
3.4	Ydinmagneettinen resonanssi (NMR)	10
3.4.1	Spin	10
3.4.2	Relaksaatio	12
3.4.3	NMR-signaali	13
3.5	Magneettikuvaus (MRI)	14
3.5.1	Gradientti	14
3.5.2	Kuvaustekniikoista	15
3.5.3	T1- T2- ja protonitiheyspainotus	16
3.5.4	K-avaruus ja signaalinkäsittely	17
4	Moniparametrinen magneettikuvantaminen sädehoidossa	19
4.1	DTI	19
4.2	BOLD	20
4.3	MRS	21
4.4	DCE	22
5	Hypoteesit	25
6	Lopputulokset	26
6.1	DTI	26
6.2	BOLD	27
6.3	MRS	27
6.4	DCE	28
6.5	MPMRI	29
7	Pohdintaa	31
8	Viitteet	34

1 Tiivistelmä

Työn tarkoitus: Kirjallisuuskatsaus, jonka tavoite on arvioida moniparametrisia magneettikuvaustekniikkoja (MPMRI) työkaluna aivokasvaimen fyysisten, kemiallisten, fysiologisten ja biologisten ominaisuuksien arviointiin sekä sädevasteen seurantaan.

Menetelmät: Tarkastellaan jo tehtyjen tieteellisten julkasuiden tuloksia liittyen MPMRI-tekniikojen käyttöön aivokasvaintutkimuksessa. Tutkielma keskittyy diffuusiotensorikuvaamisella (DTI), veren happipitoisuudesta riippuvalla kuvaamisella (BOLD), magneettiresonanssispektroskopialla (MRS) ja perfuusiokuvauksella (DCE) tehtyihin tutkimuksiin. Samalla työssä tarkastellaan MPMRI-asetelman tuomia etuja verrattuna yksittäisten kuvaustekniikoiden käyttöön.

Tulokset: MPMRI:ssä käytettävillä kuvausteknikoilla on tehty kliinisesti merkittävällä tarkkuudella mm. seuraavia asioita:

1. On onnistuttu karakterisoimaan aivoleesio kasvaimeksi ja määrittämään aivokasvaimen tyyppi ja laatu
2. On onnistuneesti ennustettu potilaan eloonjäämistodennäköisyyttä
3. On eroteltu taudin todellista progressiota pseudoprogrediosta
4. On arvioitu sädehoidon vaikutuksia aivotoimintaan ja ennustettu kudosnekroosin syntymistä
5. On määritetty kasvaimen geometriaa ja mikroskooppisen syöpäsolukon levinneisyyttä

Lisäksi on osoitettu, että kuvaustekniikat antavat tarkempia ja kliinisesti hyödyllisempiä tuloksia mm. progression ja pseudoprogrediosta erottelussa, kun käytetään useampaa tekniikkaa samanaikaisesti verrattuna yksittäisen kuvaustekniikan käyttöön.

Päätelmät: MPMRI tarjoaa työkaluja aivokasvaimen arvioimiseen ja sädevasteen monitorointiin. MPMRI-kuvaustekniikoiden haasteita ovat mm. tekninen haastavuus ja suuren asiantuntijuuden tarve sekä MPMRI-protokollan tekemisessä että sen käytössä. Haasteista huolimatta MPMRI, ja sädevasteen monitorointi yleisestikin, voisi olla merkittävä osa tulevaisuuden aivokasvainpotilaan sädehoitopolkua ja näin avain yksilöidympään sädehoitoon sekä lopulta parempiin hoitotuloksiin.

2 Johdanto

Aivokasvain on verrattain yleinen ja oireiltaan usein vakava aivomuutos. Hyvän- ja pahanlaatuisia aivokasvaimia diagnosoidaan nykyään noin tuhat tapausta vuodessa [1]. Niitä hoidetaan yleensä kirurgisin menetelmin, lääkinällisellä hoidolla tai ulkoisella sädehoidolla sekä näiden yhdistelmähoitona.

Ulkoinen sädehoito on ei-invasiivinen menetelmä, joten sen käyttö aivokasvaimen hoidossa on usein perusteltua etenkin tapauksissa, joissa kasvaimen kirurginen poisto ei ole mahdollista. Sädehoidon suunnittelussa otetaan huomioon aivokasvaimen geometria, sijainti, luokitus ja pahanlaatuisuusaste, jotka saadaan selville histopatologisella ja radiologisella tutkimuksella.

Edellä mainitut tekijät vaikuttavat kasvaimen sädevasteeseen. Vaikka sädehoito on rutiinisti käytetty ja nykyään varsin tehokas hoitomenetelmä aivokasvaimille, on tapauksia, joissa vaste ei ole riittävä tuhoamaan kasvainsolukkoa kokonaan. Tämä havaitaan vasta jälkepäin syövän uusiutuessa, joka johtaa usein lisäsädehoitoon. Lisäsädehoito kasvattaa potilaan saamaa kokonaisannosta, mikä voi aiheuttaa suuremmalla todennäköisyydellä terveessä aivokudoksessa toimintahäiriötä ja näin aivotoiminnan heikkenemistä ja elämänlaadun huononemista.

Sädehoidon aikaisella vasteen seurannalla voitaisiin vähentää lisähoitojen tarvetta, kun sädehoitosuunnitelmaa arvioitaisiin ja mahdollisesti muutettaisiin vasteen mukaisesti sädehoitajakson aikana. Sädehoidon tehokkuutta voitaisiin arvioida myös sädehoidon jälkeen monitoroimalla niitä biomarkkereita, jotka ovat prognostisia sellaisille biologisille sädevasteille, jotka näkyvät vasta pidemmän ajan kuluttua sädehoidon saamisesta. Vaikka vasteen seurannan edut tiedetään, nykyisessä aivokasvainpotilaan sädehoitopolussa ei seurantaa kuitenkaan tehdä. Syynä tähän on se, ettei ole vielä toistaiseksi löydetty sellaista menetelmää, jolla vasteen seurannan voi tehdä tarpeeksi kattavasti ja niin tarkasti, että sen perusteella voisi tehdä klinisiä päätöksiä. Menetelmän löytäminen veisi sädehoidon entistä yksilöidymmäksi ja sitä kautta tehokkaammaksi.

Tämän tutkielman tavoitteena on arvioida moniparametrinen magneettikuvausta ratkaisuna sädehoidon vasteen seurantaan. Tutkielmassa tarkastellaan ja pohditaan jo tehtyjen tutkimusten tuloksia MPMRI:n hyödyntämisestä aivokasvaimen ominaisuuksien ja sädevasteen arvioinnissa ja verrataan MPMRI-tekniikkojen antamaa tietoa perinteiseen MRI-tutkimuksen antamaan tietoon. Lisäksi pohditaan MPMRI:n potentiaalisuutta osaksi sädehoitopotilaan hoitopolkua ja syitä, miksi se ei tällä hetkellä ole osana sitä.

3 Tieteellinen tausta

3.1 Ulkoinen sädehoito

Sädehoito on yksi tärkeimmistä syövän hoitokeinoista kemoterapian, hormonaalisten hoitojen ja kirurgisten toimenpiteiden lisäksi. Ionisoivaa säteilyä on käytetty onnistuneesti syövänhoidossa Suomessa jo yli sadan vuoden ajan, ja tänä aikana sädehoidon käytön määrä on kasvanut tasaisesti - nykyaikana noin 400 potilaalla vuosittain. [2]. Riippuen säteilylähteen sijainnista sädehoito jaetaan ulkoiseen ja sisäiseen sädehoitoon.

Sädehoito vaatii tarkkaa suunnittelua. Jotta kasvaimeen saataisiin haluttu annos mahdollisimman homogeenisenä samalla pitäen kasvainta ympäröivien terve kudosten annokset mahdollisimman pienenä, on sädehoito suunniteltava jokaiselle potilaalle erikseen. Suunnittelussa on otettava huomioon useita kasvaimeen ja hoitoon liittyviä seikkoja, kuten kohteen sijainti, koko ja muoto, määrätty annos, käytettävä sädetystekniikka sekä potilaan anatomia, joka saadaan selville kuvaamalla potilas tietokonetomografiakuvauksessa (TT) ennen suunnittelun aloittamista.

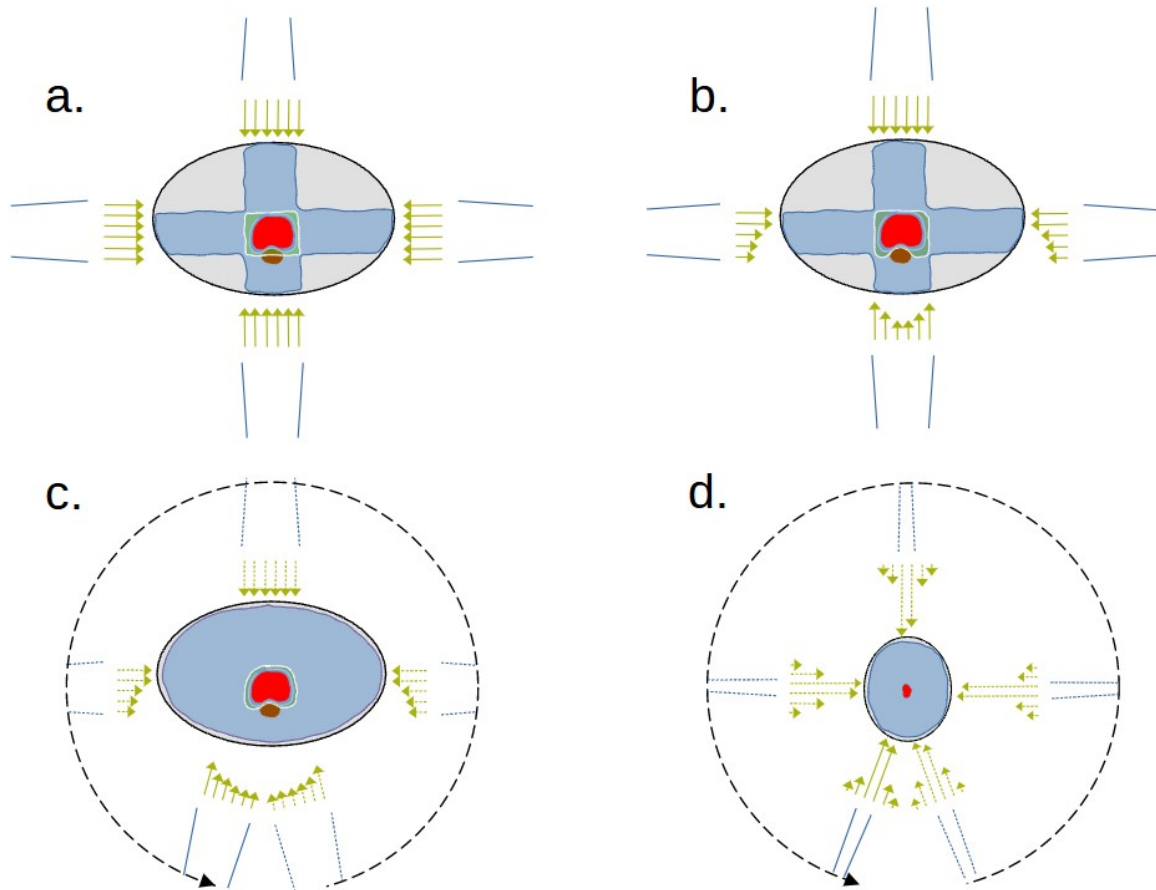
TT-kuvat perustuvat kehon eri kudosten säteilyn vaimenemiskertoimien aikaansaamaan kuvakontrastiin. Tästä syystä annossuunnitelma tehdään ja annos lasketetaan TT-kuvapakkaan. TT-kuvauksessa käytettävä Hounsfieldin yksikkö (HU) on suoraan verrannollinen säteilyn vaimenemisen voimakkuuteen. Annossuunnittelussa käytettävät annoslaskenta-algoritmit käyttävät HU-arvoja laskennassaan.

Pahalaatuinen kasvain leviää mikroskooppisesti sitä ympäröivään kudokseen. Jotta varmistutaan siitä, että myös tämä alue saa sädeannosta, käytetään makroskooppisen kasvaimen ympärillä marginaalia (cross tumor volume, CTV). Tämän lisäksi CTV-marginaalin ympärille halutaan asettelumarginaalia (planning target volume, PTV), joka helpottaa hoidon toteuttamista ja jonka mukaan annossuunnitelma tehdään.

Annossuunnittelu voidaan jakaa käytettävän tekniikan perusteella joko suoraan tai käänteiseen annossuunnitteluun. Suorassa annossuunnittelussa suunnitteluun käytettävät parametrit, kuten kenttien kulmat, moniliuskakollimaattorin ja leukojen koordinaatit yms. syötetään manuaalisesti. Käänteisessä annossuunnittelussa suunnittelija laskettaa parhaat parametrien arvot annossuunnitteluohjelmalla.

Perinteisellä tekniikalla (Kuva 1, a) joka kohdasta saman intensiteettiset kentät asetellaan konformaalisesti kohteen ympärille. Usein kentät asetellaan laatikon malliseksi (Kuva 1, a). Se on esimerkki suorasta annossuunnittelusta. IMRT-tekniikalla (Kuva 1, b) (Intensity Modulated Radio Therapy) kentät asetellaan edelleen manuaalisesti (suora annossuunnittelu), mutta annossuunnitteluohjelmalla lasketetaan kentän intensiteetti erisuuruiseksi eri kohdista (käänteinen annossuunnittelu) siten, että intensiteetti on pienempi kohdissa, joissa terve kudosta on kentän sisällä. VMAT-tekniikalla (Kuva 1, c) (Volumetric Modulated Arc Therapy) sädekenttä kiertää potilaan ympäri samalla sädetäten. Kentän intensiteettiä on muokattu samalla tavalla kuin IMRT:llä. Stereotaktinen VMAT (Kuva 1, d) on yleisesti aivojen alueella käytetty hoito, jossa sädeannokset ja -intensiteetit ovat suuremmat. Ste-

reotaktisessa hoidossa hoitomarginaalit ovat pienemmät kuin muissa hoidoissa, minkä takia hoidot vaativat normaalia suurempaa tarkkuutta.



Kuva 1: Esimerkkejä sädehoitotekniikoista. Kuvassa on punainen CTV ja sininen PTV, sekä ruskea tervekus. Lisäksi tummemman sininen pienen annoksen isodoosialue ja vihreä isodoosialue, joka on 95% kokonaisannoksesta. Koska VMAT-hoidossa säteily tulee jokaisesta kulmasta, on pienen isodoosin alue suuremmissa tilavuudessa kuin perinteisellä ja IMRT-tekniikalla. Suuren annoksen isodoosi on konformaalisempi intensiteettimuokatuissa hoidoissa ja väistää tervekusdosta.

3.2 Säteilyn vasteet ja hapen merkitys sädehoidon vaikuttavuudessa

Ionisoivan säteilyn teho perustuu kasvainsolun DNA:n vahingoittamiseen ja sitä kautta solukuolemaan. Vahingoittuminen voi tapahtua suoraan suurienergisien fotonin tai ionisoinnista vapautuneen sekundaarielektronin osuessa DNA-ketjuun, mutta suurempi osa DNA-vaurioista tapahtuu epäsuorasti, kun säteily ionisoi solussa olevia vesimolekyylejä ja synnyttää herkästi muiden molekyylien kanssa reagoivia happiradikaaleja radiolyysiksi kutsutussa reaktiossa. Hydroksyyliä pidetään merkittävämpänä epäsuorana DNA:n säteilyvahingon aiheuttajana. [3]

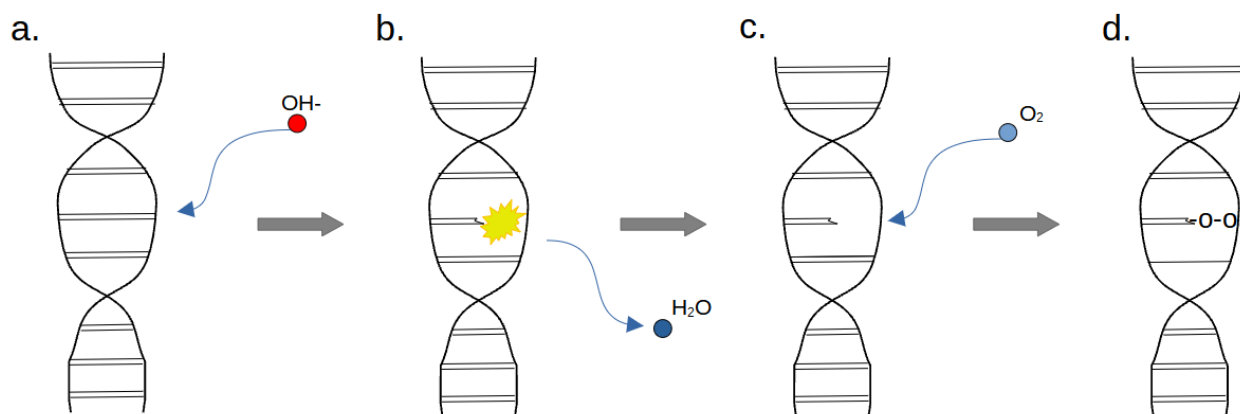
Riittävän pienellä etäisyydellä DNA-ketjusta tapahtuvasta radiolyysistä syntyvä hydrok-syyli-ryhmä voi reagoida DNA:n kanssa (Kuva 2 a.) ja saada aikaan paikallisen DNA-radikaalin [4] (Kuva 2 b.). Vaurio voidaan korjata, jos DNA-radikaali reagoi tiolin kanssa [5]. Kuitenkin, jos happimolekyylejä on läsnä, voi happi reagoida DNA-radikaalin kanssa (Kuva 2 c.), ja synnyttää DNA-peroksidin [4] (Kuva 2 d.). Tämä DNA-peroksidi on stabiili eikä täten reagoi pidemmälle. Nyt sen rakenne ei ole vaurion kohdalta normaalin DNA:n mukainen, vaan vaurion paikalle on tullut peroksidin happi-happi-sidosryhmä [4], minkä takia DNA:n funktio ei ole sama kuin ennen radiolyysiä. On siis tapahtunut DNA-vaurio, joka solun vapaan hapen avulla saatiin pysyväksi.

Hapen läsnäololla on merkittävä vaikutus sädehoidon vaikuttavuuteen. Kuten DNA-radikaalin tapauksessa, happi voi reagoida myös muiden säteilystä syntyvien radikaalien kanssa, ja muodostaa muitakin peroksidimolekyylejä [3]. Toksiset peroksidimolekyylit haittaavat solun toimintaa mm. vaurioittamalla solukalvoa peroksidaatioprosessin kautta [3]. Hapella on siis, DNA-vaurion lukitsemisen lisäksi, tämä solun muuta toimintaa haittaava tehtävä säteilyn vahingonaiheuttajana. Jos kasvaimessa on hypoksia eli niukkahappisia osia, joita suuremmissa ja pitkälle kehittyneissä kasvaimissa usein on, on kasvain resistentimpi säteilylle ja sädehoidon vaste huononee.

Suurin osa säteilyn aiheuttamista DNA-vahingoista ovat rihmakatkoksia. Solu saa yleensä tällaisen vaurion korjattua. Jos kaksoisjuosteen molemmat puolet saavat vaurion riittävän lähellä toisiaan, ja vauriot tapahtuvat kromosomille elintärkeässä osassa, voi tapahtua solukuolema. DNA-vaurion aiheuttamat solukuolemat ovat yleensä mitoottisia. Mitoottisessa solukuolemassa solukalvo hajoaa ensin, jonka jälkeen DNA fragmentoituu. Seurauksena on kudoksen nekroosi. [3]

Tervekudoksessa sädehoidon aiheuttaman nekroosin vakavuus määräytyy sen sijainnin mukaan. Aivokasvainta sairastavilla esiintyvä sädehoidon jälkeinen aivokudoksen nekroosi voi aiheuttaa päänsärkyä ja huimauksia lisäksi myös vakavampia oireita, kuten muistinmenetyksiä tai luonteenmuutoksia. Tämän takia nekroosin paikantaminen, ennakoiminen ja parantaminen on suuren tutkimuksen alla ja uusia parantamismenetelmiä kehitetään. [6]

Energian absorboituminen solujen molekyyleihin, ionisaatio ja DNA-vaurioon johtavat kemialliset reaktiot tapahtuvat sekunneissa, mutta kudoksen nekroosi ja muut biologiset haitat voivat näkyä vasta vuosien kuluttua sädehoidosta. Sädehoidon myöhäiset haittavaikutukset liittyvät usein fibroosin lisääntymiseen, mikä voi aiheuttaa kudoksen erilaistumisen tukikudokseksi, tai perfuusion heikkenemiseen, mikä aiheuttaa ravinne- ja happivajetta aiheuttaen kudoksen surkastumista. [7]



Kuva 2: Ionisoivan säteilyn aiheuttama DNA-vaurio. Radiolyysissä syntyvä reaktiivinen hydroksyyli reagoi DNA-juosteen kanssa (a) ja reaktiossa syntyy vesimolekyyli ja reaktiivinen DNA-radikaali (b). DNA-radikaali reagoi vapaan hapen kanssa (c), ja muuttuu stabiiliksi DNA-peroksidiksi (d).

3.3 Magneettikuvaus sädehoidossa

TT-kuvat ei jokaisessa tapauksessa riitä pehmytkudoskontrastiltaan määrittämään kohdetta riittävällä tarkkuudella. Tämän takia, suuremman pehmytkudoskontrastinsa takia, magneettikuvausta käytetään TT-kuvien tukena rutiinisti mm. lantion ja pään alueella.

Perinteisen MRI-kuvauksen tarjoamaa kudiskontrastia alettiin tutkimaan työkaluna kasvainkuvantamisessa 70-luvun alussa. Tuolloin ennustettiin MRI:n olevan merkittävä kuvantamistekniikka tulevaisuuden syöpätutkimuksessa [8]. Vuonna 1984 nämä väitteet saivat konkretiaa, kun tutkimuksissa huomattiin aivokasvainten relaksaatioaikojen poikkeavan eri syöpätyyppien välillä sekä myös terveestä aivokudoksesta [8]. Samana vuonna ensimmäinen MRI-laite otettiin käyttöön Suomessa, ja niiden määrä on kasvanut voimakkaasti siitä lähtien [9].

Lääketieteen teknologian kehittyessä kehittyi myös MRI-laitteistot. Tutkimuksen tuloksena syntyi nykypäivänä perinteisenä pidettyjä kuvantamissekvenssejä ja -tekniikoita. MRI-teknologian kvalitatiivisen tiedon lisäämisen ja parantamisen lisäksi myös uudentyyllisiä tekniikoita alettiin kehittää etenkin 2000-luvulle siirryttäessä. Nämä moniparametriset magneettikuvaustekniikat antavat kvalitatiivisen datan lisäksi kvantitatiivista dataa, jota voidaan käyttää erilaisten laskennallisten parametrien mittaamiseen ja laskemiseen kuvatavassa kohteessa.

Perinteisesti MRI-kuvat otetaan TT-kuvien tueksi, mutta nykypäivänä on yhä enemmän alettu tutkimaan sädehoidon suunnittelua pelkästään MRI-kuvien pohjalta (MR-only). Suurin haaste MR-only-suunnittelussa on se, että MRI-kuvauksessa ei käytetä samanlaista kudostiheyttä kuvaavaa yksikköä kuin HU:ta TT-kuvauksessa. MRI-datasta johdettavan synteettisen TT-kuvan (s-TT) muodostaminen onkin suurimpia tutkimuskohteita aiheen saralla. S-TT:n heikkous TT-kuvaan verrattuna on huonompi kuvalaatu ja pienempi resoluutio.

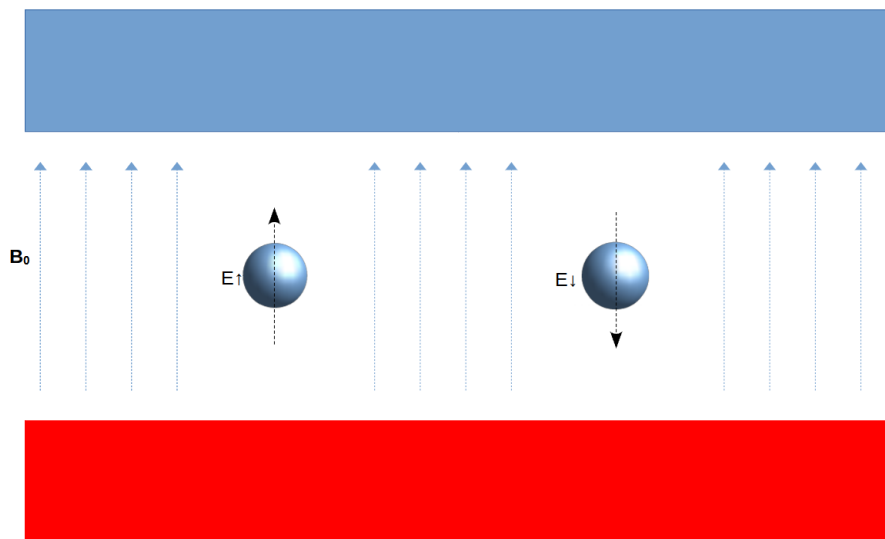
Tutkimuksissa on onnistuttu pääsemään alle yhden prosentin dosimetrisen tarkkuuteen s-
TT:n ja perinteisen TT-kuvan välillä. MRI-only-suunnittelussa ja -hoidossa etuina ovat TT-
ja MRI-kuvien rekisteröinnistä syntyvän mahdollisen geometrisen epätarkkuuden eliminoin-
ti ja resurssien säästäminen, kun TT-kuvat potilaasta jätetään ottamatta. [10]

3.4 Ydinmagneettinen resonanssi (NMR)

3.4.1 Spin

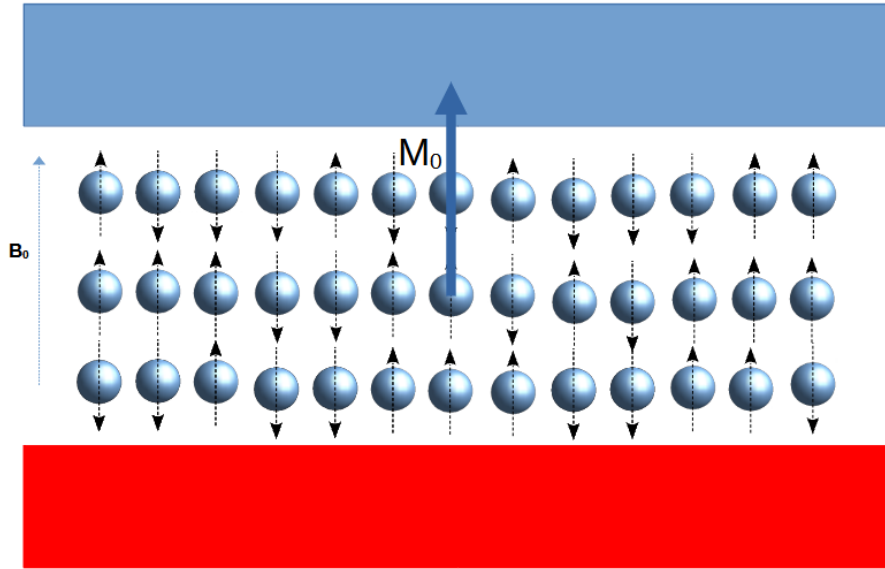
Spin on alkeishiukkasen perusominaisuus, jota voidaan joissain määrin ajatella hiukkasen sisäisenä pyörimismääränä kuitenkin sillä erolla verrattuna klassiseen sisäiseen pyörimismäärään, että spin ei aiheudu hiukkasen pyörimisliikkeestä, vaan on luontainen ja muuttumaton osa hiukkasen ominaisuuksia. Protonit ja neutronit koostuvat alkeishiukkasista, joten nekin omaavat spinin. Spinin avulla voidaan ilmaista atomiytimen sisäinen kokonaiskulmaliikeymäärä, spinimpulssimomentti I . Spinin arvo on kvantittunut. Se on aina luvun $1/2$ monikerta. [11]

Ytimen spinimpulssimomentti saa aikaan magneettisen spinmomenttivektorin, jos sen kokonaisspin on nolasta poikkeava. Tällainen ydin voi vuorovaikuttaa magneettisen ympäristönsä kanssa. Luonnossa hiukkaset ovat epäjärjestyksessä, mutta kun ydin (protoni) joutuu ulkoisen magneettikentän B_0 vaikutuksen alaiseksi, asettuu hiukkanen spin-momenttinsa takia matala- tai korkeaenergiseseen tilaan (Kuva 3). [12]



Kuva 3: Kaksi protonia ulkoisessa magneettikentässä B_0 , joista toinen energiatilassa $E \uparrow$ ja toinen tilassa $E \downarrow$.

Ihmisen kehonlämmössä todennäköisyys sille, että protoni on matalaenergisessä tilassa, on hieman yli 50% [13]. Kun tarkastellaan suurta määrää protoneja, on niiden spinmomenttien aiheuttamien magnetisaatioiden summa, nettomagnetisaatio M_0 , ulkoisen magneettikentän B_0 suuntainen (Kuva 4)



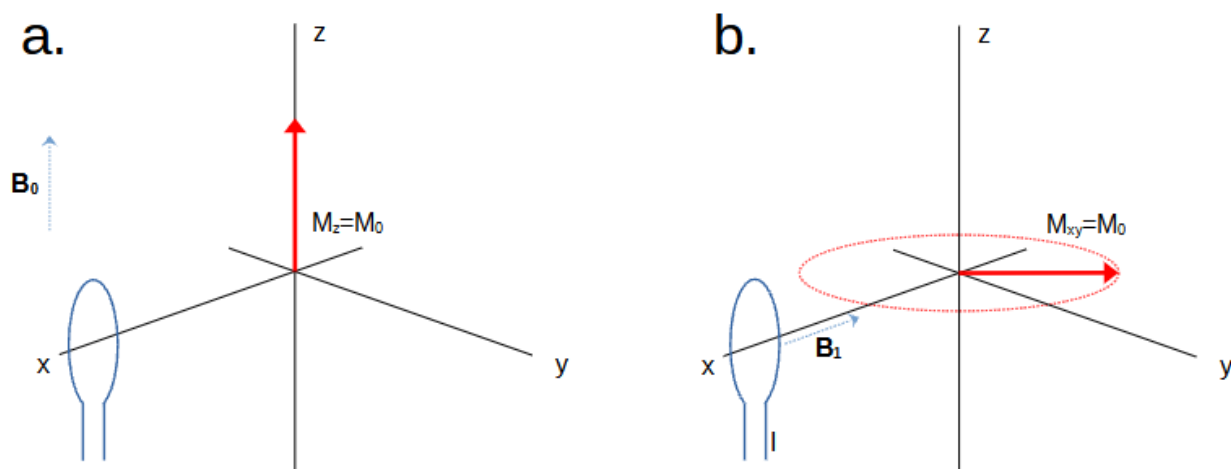
Kuva 4: Nettomagnetisaatio M_0 suuressa määrässä protoneja.

Protoni voi vastaanottaa energiaa, jonka suuruus E on kahden tilan välinen energiaerotus ΔE [12]:

$$E = \Delta E = h\nu = h\gamma B_0, \quad (1)$$

jossa h on Planckin vakio ja γ aineen gyromagneettinen suhde. NMR-tutkimuksessa taajuutta ν kutsutaan resonanssi- tai Larmorin taajuudeksi, ja se on radiotaajuusalueella [12].

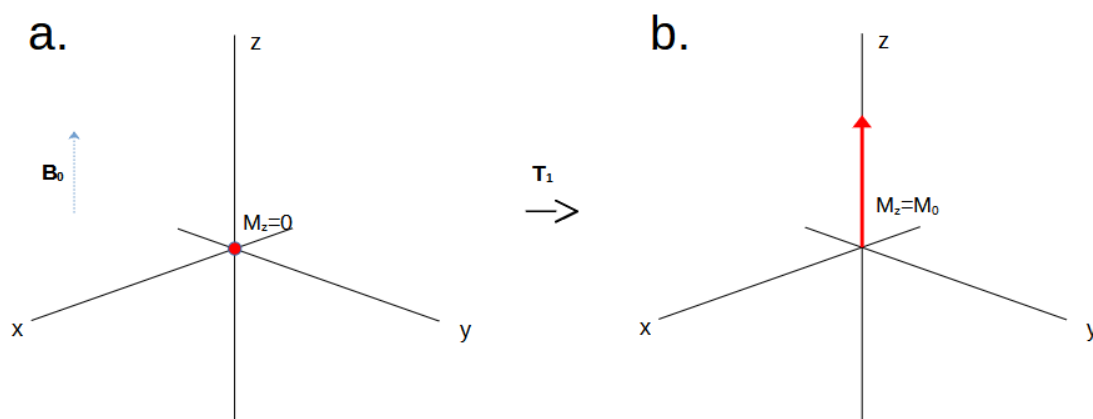
Ajatellaan nettomagnetisaatio koordinaatistossa, jossa ulkoinen magneettikenttä B_0 on Z-akselin suuntainen (Kuva 5, a). X-akselin ympärille asetettu virtasilmutta saa aikaan B_0 -kenttään nähden kohtisuoran magneettikentän B_1 , joka voi kääntää nettomagnetisaation XY-tasolle, jos virtasilmutta syötetään systeemin Larmorin taajuuista vaihtovirtaa. Kääntynyt magnetisaatio alkaa prekessoida z-akselin ympäri (kuva 5, b). Nettomagnetisaation tilaa voidaan kuvata kahden koordinaatistovektorin avulla, jotka ovat z-akselin suuntainen pitkittäinen magnetisaatio M_z ja XY-tason suuntainen transversaalimagnetisaatio M_{xy} . [12]



Kuva 5: Nettomagnetisaation kääntäminen B_1 -kentän avulla. Kun silmukkaan syötetään Larmorin taajuisista vaihtovirtaa I , magnetisaatio kääntyy XY -tasolle, ja prekessoi z -akselin ympäri. Tällaista magnetisaatiota 90 astetta kääntävää B_1 -pulssia kutsutaan 90° -pulssiksi.

3.4.2 Relaksaatio

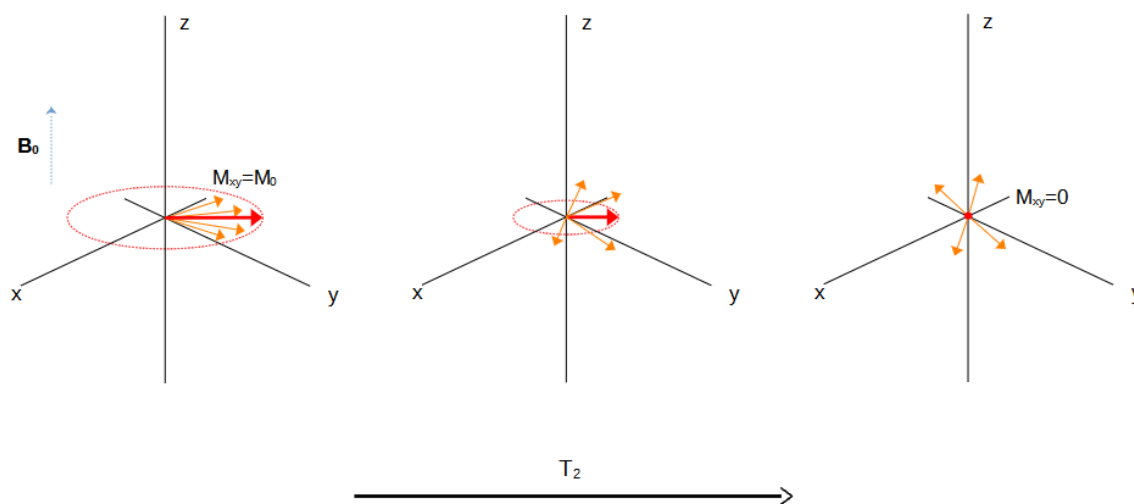
Jos spinsysteemiin syötetään tarpeeksi energian ΔE omaavia fotoneita, systeemi voi saturoidua. Saturoituneessa tilassa $M_z = 0$. Saturoitumisen jälkeen nettomagnetisaatio palaa takaisin tasapainotilaan ($M_0 = M_z$) eli relaksoituu. Tähän z -akselin suuntaiseen relaksoitumiseen kuluu aika T_1 ja sitä kutsutaan pitkittäiseksi relaksaatioajaksi (Kuva 6). [12]



Kuva 6: T_1 -relaksaatio. Saturoiduttuaan $M_z = 0$. Nettomagnetisaatio M_0 palautuu ajan T_1 kuluttua takaisin tasapainotilaan $M_0 = M_z$.

Kun nettomagnetisaatio käännetään XY -tasolle, on $M_0 = M_{xy}$, ja se prekessoi z -akselin ympäri (Kuva 5, b). Tämä tarkoittaa myös sitä, että nettomagnetisaation aiheuttajat, protonit, kukin prekessoivat magneettikentässä. NMR-tutkimuksessa käytetty magneettikenttä B_0 ei ole täysin homogeeninen joka kohdasta, minkä vuoksi kukin protoni kokee hieman

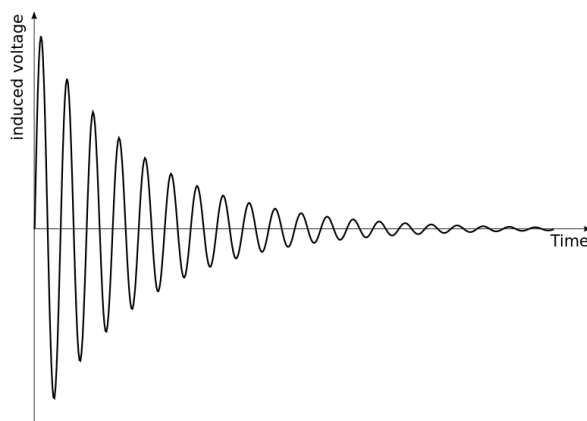
erisuuruisen magneettikentän B_0 voimakkuuden. Protonien ympäristö riippuu lisäksi siitä, mihin molekyyliin se on kiinnittynyt. Protoneilla on siis toisiinsa nähden hieman erilainen fyysikaalinen ja kemiallinen ympäristö, mikä vaikuttaa niiden kokemaan magneettikentän B_0 voimakkuuteen sekä gyromagneettiseen suhteeseen. Täten, yhtälön (1) mukaisesti, niiden Larmorin taajuudet eivät ole yhtä suuria. Tapahtuu niin sanottu epävaiheistuminen (Kuva 7), jonka takia transversaalinen magnetisaatio M_{xy} palautuu takaisin nollaan jonkin ajan kuluttua eli relaksoituu. Transversaalisen magnetisaation relaksaatioon kuluva aika on T_2 , ja sitä kutsutaan transversaaliseksi relaksaatioajaksi [12]:



Kuva 7: Epävaiheistuminen ja T_2 -relaksaatio. Oranssit vektorit kuvaavat eri osissa tutkittavaa ainetta olevien spinpakettien transversaalimagnetisaatioita. Kukin näistä magnetisaatioista luovat varsinaisen nettomagnetisaation transversaaliosan M_{xy} . Hieman eri Larmorin taajuuksilla prekessoivat spinpaketit ajan kuluessa epävaiheistuvat niin, että niiden vektorit osoittavat likimain jokaiseen transversaalisuuntaan saman verran, mikä johtaa siihen, että transversaalimagnetisaatio M_{xy} palautuu nollaan ajan T_2 kuluessa.

3.4.3 NMR-signaali

Kuvan 5 virtasilmukka voi toimia ns. vastaanotinsilmukkana, jolloin prekessoiva nettomagnetisaatio indusoi silmukkaan vaihtovirran Faradayn induktiolain mukaisesti. Ajan funktiona esitettynä silmukan virta on siniaalto, joka on Larmorin taajuinen. Kun otetaan magnetisaation M_{xy} epävaiheistuminen huomioon, on virta vaimeneva ajan kuluessa. Tätä signaalia kutsutaan free induction decay -signaaliksi (FID) (Kuva 8), ja sen vastaanottaminen ja mittaaminen on koko ydinmagneettisen resonanssitutkimuksen tarkoitus.



Kuva 8: FID-signaali esitettynä indusoituneena vaihtojännitteenä ajan funktiona. Kuva: GyroMagician, Imalipusram CC BY-SA 3.0

3.5 Magneettikuvaus (MRI)

3.5.1 Gradientti

Magneettikuvaus perustuu kehon protonien ydinmagneettiseen resonanssiin. Jotta protonista tulevat signaalit saataisiin järjestettyä koordinaatistoon ja näin katseltavaksi kuvaksi, täytyy niiden paikat toisiinsa nähden tietää tarkasti.

Tämä on mahdollista magneettikentän gradienttien avulla. Gradientti muuttaa magneettikentän B_0 voimakkuutta lineaarisesti paikan funktiona. Käytännöllisin gradientti magneettikuvauksessa on yksiulotteinen gradientti. Sitä käytetään kuvaamisen aikana rutiinisti jokaiseen koordinaatiston pääakselin suuntaan. [12]

Taajuuskoodaus-, vaihekoodaus, ja leikkeenvaihtogradientit

Ulkoisen magneettikentän isosentrissä kentän voimakkuus on B_0 . Kun magneettikenttään syötetään x-akselin suuntainen gradientti G_x , ulkoisen magneettikentän voimakkuus B riippuu paikasta x siten, että

$$B = B_0 + xG_x, \quad (2)$$

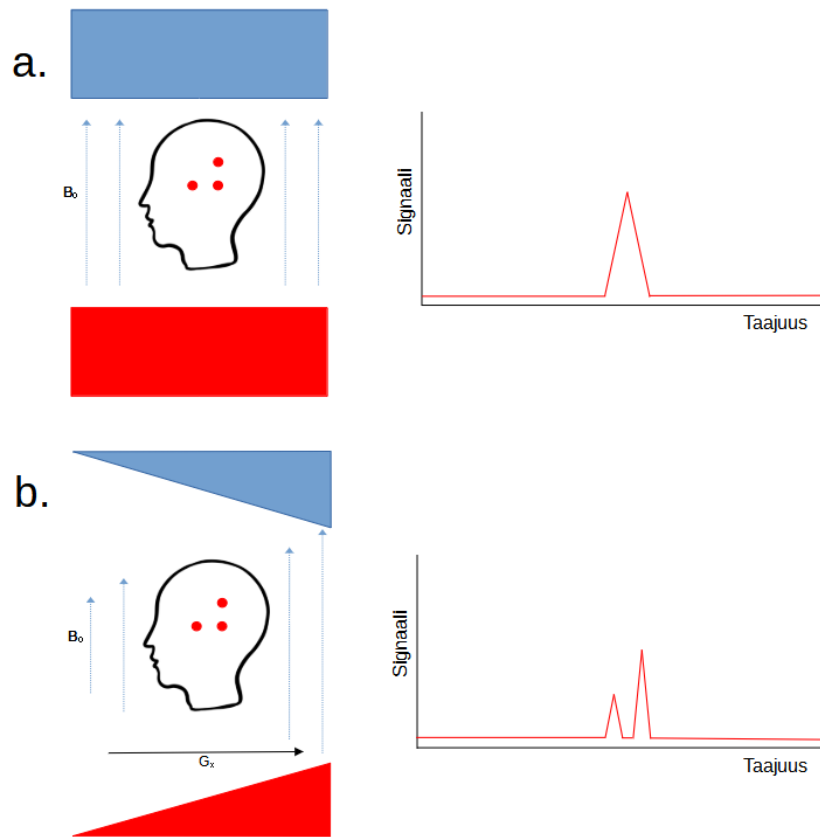
joten yhtälön (1) taajuus

$$\nu = \gamma (B_0 + xG_x) = \nu_0 + \gamma xG_x. \quad (3)$$

Näin siis yksittäisen spinin taajuus saadaan riippumaan spinin x-suuntaisesta paikasta gradientin G_x avulla (kuva 9). Tätä periaatetta sanotaan taajuuskoodaamiseksi. [12]

Kuten taajuuskoodausgradientti, vaihekoodausgradientti muuttaa spinien keskinäistä taajuutta. Kun vaihegradientti poistetaan, on magneettikenttä B_0 taas homogeeninen ja spineillä sama taajuus toistensa kanssa (yhtälö (1)). Nyt spinit ovat kuitenkin eri vaiheissa. [12]

Nimensä mukaisesti leikkeenvalintagradienttia käytetään valikoimaan oikea z-suuntainen kerros kuvattavasta kohteesta. Valikointi tehdään yhdessä sinc-muotoisen RF-pulssin kanssa. Pulssin huippukohdassa on tietty taajuus, ja huippukohdasta poikettaessa pulssin intensiteetti alkaa nopeasti pienenemään. Leikkeenvalintagradientti saa aikaan spinien Larmorin taajuuden lineaarisen kasvamisen z-akselin suuntaisesti, ja tietyissä z-akselin paikassa olevat spinit omaa sen Larmorin taajuuden, joka RF-pulssin huippukohdassa on. Seuraa, että vain tällä z-akselin kerroksella olevat spinit voivat vastaanottaa RF-pulssin fotoneja yhtälön (1) mukaisesti. [12]



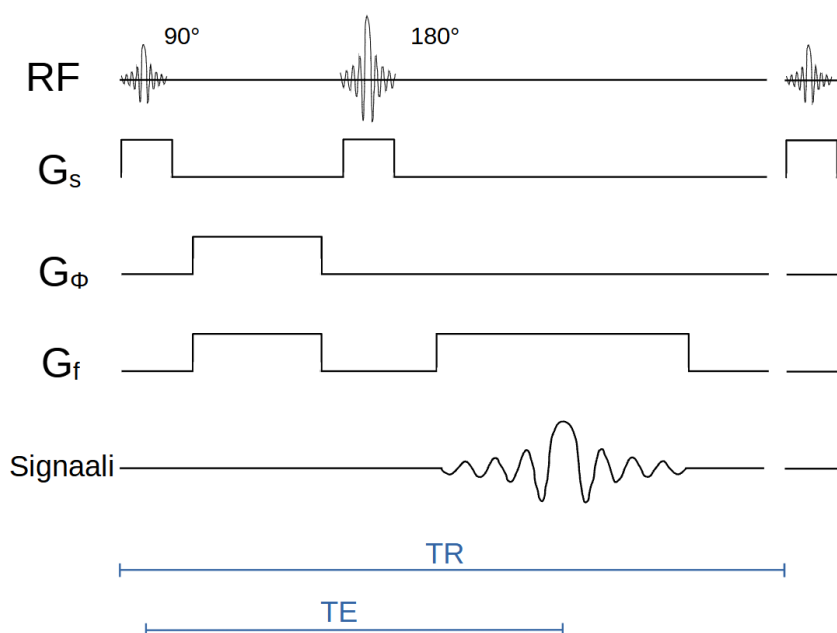
Kuva 9: Kolmen taajuussignaalia antavan spinipaketin taajuuskoodaus. Ylemmässä kuvassa magneettikenttä on joka paikassa B_0 suuruinen. Näin taajuuskoodaamista ei ole, ja kolmen spinalueen antama signaali on yksi suuri piikki taajuusspektrissä. Kun magneettikenttään syötetään gradientti G_x , spinalueet erottuvat x-suunnassa, sillä niiden Larmorin taajuudet poikkeavat yhtälön (3) mukaisesti toisistaan.

3.5.2 Kuvaustekniikoista

Magneettikuvauksen kuvaustekniikat ovat oikein ajoitettuja yhdistelmiä erilaisia gradientteja ja RF-pulseja. Tällaista kuvaussekvenssiä toistetaan niin kauan, että signaali-kohinasuhde on halutun suuruinen.

Otetaan esimerkiksi spinkaikusekvenssi. Spinkaiku on ilmiö, jossa RF-pulssin ja epävaiheistumisen alkamisen jälkeen transversaalimagnetisaatiot saadaan uudelleenvaiheistumaan toisella RF-pulssilla. [14].

Kuvassa 10 on esitetty spinkaikusekvenssin aikadiagrammi. Ensin tehdään leikevalinta 90° -pulssin ja leikevalintagradientin G_s avulla. Sen jälkeen syötetään vaihekoodausgradientti G_ϕ ja taajuuskoodausgradientin G_f ensimmäinen osa, joka epävaiheistaa spinejä niin, että ne uudelleenvaiheistuvat signaalinottohetkeen mennessä [15]. Lopuksi syötetään uudelleenvaiheistava 180° -pulssi yhdessä leikkeenvalintagradientin kanssa, jotta vain leikkeessä olevat spinit altistuvat pulssille. Lopuksi mitataan signaali, joka on nyt, FID-käyrän sijaan, sinc-muotoinen spinkaiun takia.



Kuva 10: Spinkaikusekvenssin aikadiagrammi. Aika TE (echo time) on aika RF-pulssin huippukohtasta signaalin huippukohtaan. Aika TR (repetition time) on aika sekvenssin alusta seuraavan sekvenssin alkuun.

3.5.3 T1- T2- ja protonitiheyspainotus

Spinkaikusekvenssin TR - ja TE -aikoja muuttamalla voidaan saada aikaan lopullisesta kuvasta kontrastiltaan erilaisia lopputuloksia. Jos TR -aika on pitkä, saavat kaikki spinit paljon aikaa palautua eksitoitumisten välissä. Pitkä TR -aika siis vähentää $T1$ -relaksaation vaikutusta signaaliin, eli eri $T1$ -relaksaation omaavat kudokset kuvassa eivät erotu vahvasti. Jos TE on puolestaan lyhyt, eri $T2$ -ajan omaavien kudosten epävaiheistumisesta johtuva signaalivahvuusero ei ehdi kasvaa merkittäväksi, joten ne eivät erotu vahvasti toisistaan. Lyhyemmällä TR - ja TE -ajoilla $T1$ -relaksaation vaikutus kuvakontrastiin vahvistuu, eli kuva on $T1$ -painotteinen. Puolestaan pidemmällä TR - ja TE -ajoilla kuva on $T2$ -painotteinen. [14]

Protonitiheyden kontrastivaikutus on aina läsnä – onhan MRI-signaalin vahvuus aina riippuva protonien määrästä tietyssä paikassa. Jos halutaan painottaa protonitiheyden vai-

kutusta signaalissa, pyritään mimimoimaan T1- ja T2-vaikutus. Tämä tehdään yleensä valitsemalla TR-aika pitkäksi ja TE-aika lyhyeksi.

3.5.4 K-avaruus ja signaalinkäsittely

Kuvaussekvenssin ja signaalin saamisen jälkeen tuloksena on kaksiulotteinen kartta, joka sisältää kuvattujen protonien taajuus- ja vaiheinformaation. Tätä karttaa kutsutaan k-avaruudeksi. Kukin k-avaruuden piste kuvaa jotakin tiettyä taajuutta ja tiettyä vaihetta. Jokaisen kuvatun protonin taajuus- ja vaihekombinaatio on, ainakin teoriassa, uniikki, mikä mahdollistaa kunkin protonin avaruudellisen taajuusinformaation eksplisiittisen esittämisen k-avaruuden datapisteinä.

Lopullisen kuvan saamiseksi hyödynnetään Fourier-muunnosta. Signaalianalyysissä Fourier-muunnoksella aikavariantista funktiosta $f(t)$ saadaan taajuudesta f riippuva funktio $F(f)$ siten, että [16]

$$F(f) = \int_{-\infty}^{\infty} f(t) e^{-i2\pi ft} dt. \quad (4)$$

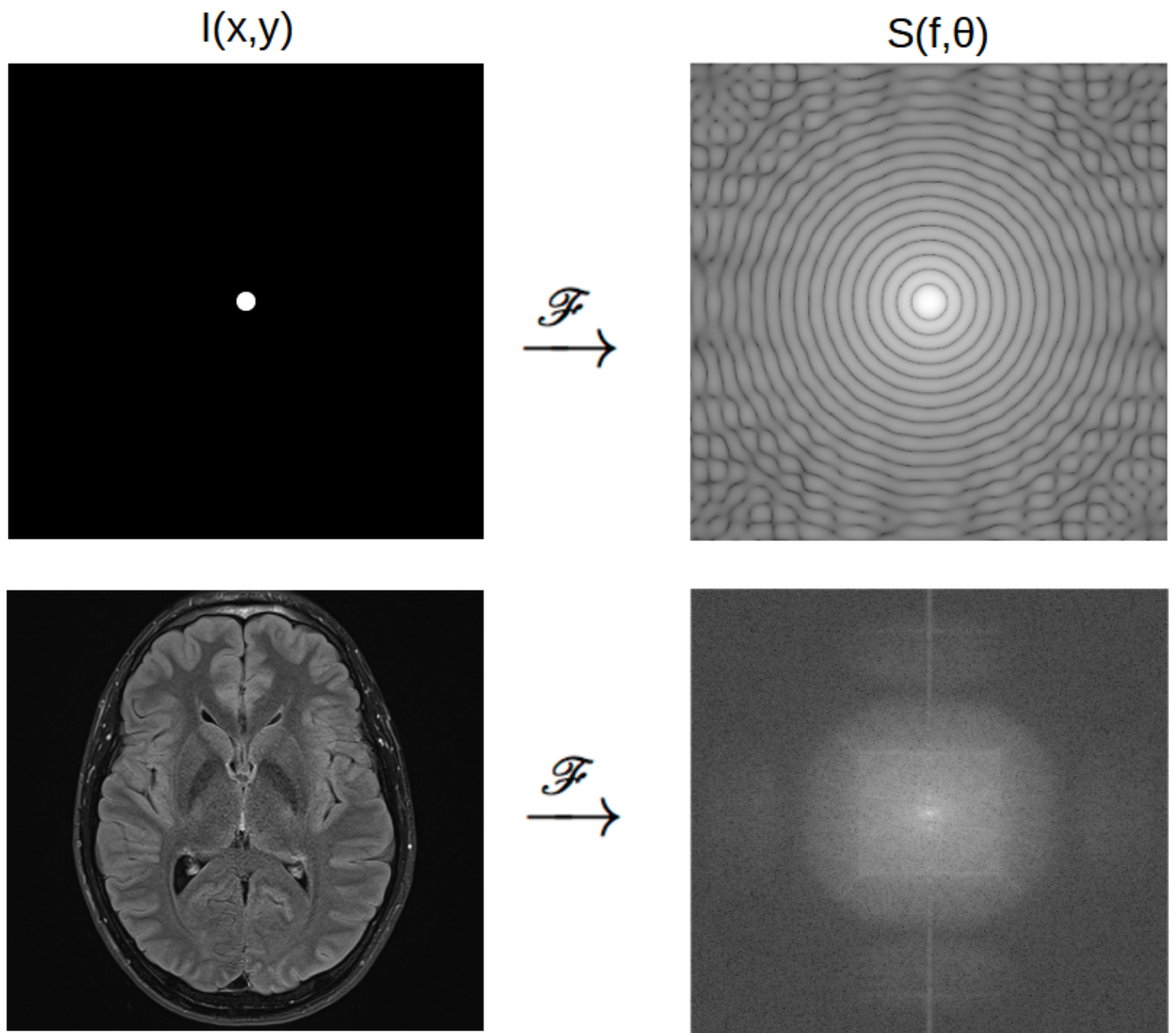
Fourier-muunnoksen mukaan jokainen funktio voidaan ilmaista eritaajuisten ja -amplitudisten siniaaltojen integraalina olettaen, että funktio $f(t)$ on riittävän säännöllinen ja tarkasteluvälillä jatkuva. Fourier-muuntamalla alkuperäisestä funktiosta ei siis häviä informaatiota – se esitetään vain eri tavalla. Fourier-muunnos toimii myös paikkavariantille funktiolle $f(x)$, mitä käytetään hyväksi MRI-kuvarekonstruktiossa.

MRI:n kuvarekonstruktiossa saadaan ensin signaalin taajuus- ja vaihe sisältöinen funktio $S(f, \theta)$ raakadatan k-avaruuteen (Kuva 11). Kuten sanottua, Fourier-muunnos on reversiibeli prosessi. Täten sitä voidaan käyttää toiseen suuntaan, eli saada paikkariippuvainen funktio $f(x)$ taajuusriippuvaisesta funktiosta $F(f)$ [16]:

$$f(x) = \int_{-\infty}^{\infty} F(f) e^{i2\pi fx} df, \quad (5)$$

mitä kutsutaan käänteiseksi Fourier-muunnokseksi. k-avaruus on kaksiulotteinen, joten Fourier-muunnosta täytyy käyttää sekä taajuus- että vaihesuuntaan. Täten x- ja y-sijainnosta riippuva kaksiulotteinen funktio $I(x, y)$, eli lopullinen MRI-kuva, saadaan signaalifunktiosta $S(f, \theta)$ (Kuva 11) siten, että:

$$I(x, y) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} S(f, \theta) e^{i2\pi(fx + \theta y)} df d\theta \quad (6)$$



Kuva 11: Lopullisen kuvan ja sen k -avaruuden vertailua. k -avaruus esitetään usein ortogonaalisesta kuvakulmasta taajuus- ja vaiheakseliin nähden. k -avaruuden eri avaruudelliset taajuudet kuvataan niiden summafunktiona, ja sen suuruus tietyssä pisteessä on suoraan verrannollinen sen pisteen harmaasävyn kirkkauteen.

4 Moniparametrinen magneettikuvantaminen sädehoidossa

Moniparametrisessa magneettikuvantamisessa hyödynnetään useita eri MRI-tekniikoita perinteisten kuvaussekvenssien lisänä tavoitteena saada sekä kvalitatiivista että kvantitatiivista tietoa aivokasvaimesta. MPMRI:llä saadaan tietoa, jota ei perinteisin MRI-tekniikoin voida saada. Tätä tietoa voidaan hyödyntää makroskooppisen kasvaimen (GTV) ja mikroskooppisen kasvainsolukon (CTV) paikantamisessa, biopsiassa, kasvaimen näennäisen progression, pseudoprosession, erottelemisessa aidosta progressiosta, diagnosoinnissa sekä sädehoitovasteen seurannassa ja parantamisessa.

4.1 DTI

Diffusiotensorikuvaus (Diffusion tensor imaging, DTI) perustuu aivojen vesimolekyylien diffuusion. DTI:ssä jokaiselle kuvan vokselille lasketaan diffusiotensori, joka kertoo veden diffuusion suuruuden ja suunnan.

Käytettävässä diffuusiokuvaussekvenssissä on ensin vaihekoodausgradientti. Kuvasignaali herkistyy diffuusiolle, kun ajan T_b kuluttua magneettikenttään syötetään toinen, vastakkaisuuntainen gradientti, uudelleenvaiheistusgradientti, joka kumoaa ensimmäisen gradientin epävaiheutumisen. Jos vesimolekyylien protonit ovat liikkuneet diffuusion vaikutuksesta aikana T_b , ne eivät uudelleenvaiheistu täydellisesti saaden aikaan signaalikatoa. [17]

DTI:ssä kuvataan kahdella eri sekvenssillä, jotka antavat signaalit S_1 ja S_2 . Signaalit riippuvat protonitiheydestä PD , ajoista T_1 , T_2 , TR ja TE sekä diffuusiokerroimesta D siten, että

$$S_n = PD \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) e^{-\frac{TE}{T_2}} e^{-b_n D}. \quad (7)$$

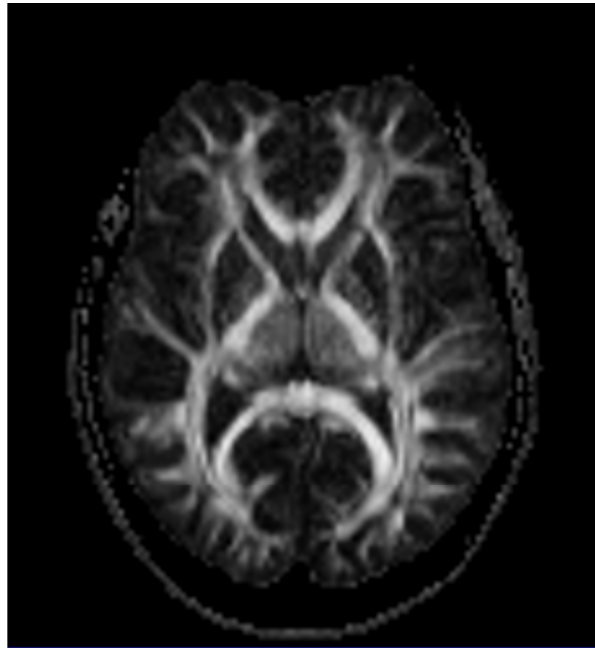
Vakio b_n skaalaa diffuusion vaikutusta lopulliseen kuvasignaaliin, ja sitä voidaan muuttaa muuttamalla aikaa T_b . Ensimmäisessä sekvenssissä $b_1 \approx 0$, eli siinä ei ole diffuusiopainotusta. Toisessa sekvenssissä $b_2 \neq 0$. Nyt diffuusiokerroin saadaan ratkaistua signaalien S_1 ja S_2 suhteesta siten, että

$$\frac{S_2}{S_1} = e^{-(b_2 - b_1)D} \Rightarrow D = \frac{-\ln\left(\frac{S_2}{S_1}\right)}{b_2 - b_1}. \quad (8)$$

Diffuusiokerrointa D kutsutaan usein näennäiseksi diffuusiokerroimeksi (apparent diffusion coefficient, ADC), sillä vesimolekyylien liikkumismekanismit ovat kehon sisällä hyvin monimutkaisia, ja vesimolekyylien liikehdintään vaikuttaa diffuusion lisäksi esimerkiksi proteiinifilamentit ja organellit, jotka mahdollisesti ovat vesimolekyylin tiellä. [17]

Edellä kuvattu diffuusiokuvantamistekniikka herkistää vesimolekyylit vain gradientin suuntaiselle diffuusiolle. Koska tavoitteena on saada selville diffuusion kolmiulotteinen suunta, kuvataan sekvenssi pääakselien X, Y ja Z suuntaisista gradienteista, ja mallinnetaan pääakselien diffuusion pituusinformaation pohjalta kullekin vokselille tensori, jonka muoto kertoo diffuusion todennäköisimmän suunnan. Tensori on ellipsoidi, joka on sitä pyöreämmän muotoinen mitä isotrooppisempaa diffuusio on. [17]

DTI:tä voidaan käyttää aivokasvaimessa ja sen ympäristössä olevan ödeeman havainnointiin. Nestetilavuudessa oleva vesimolekyyli voi diffusoitua likimain yhtä todennäköisesti jokaiseen suuntaan, joten sen diffuusio on isotrooppista. Ödeemat näkyvät DTI-kuvassa signaalikatona. Ödeeman paikallistaminen DTI:llä auttaa biopsia-alueen valinnassa ja erottamaan varsinaisen säteilyllä tuhottavan kasvainsolukon nestekertymistä paremmin kuin perinteiset MRI-tekniikat. Lisäksi kasvaimen aiheuttamia haittavaikutuksia aivojen toimintaan voidaan arvioida tarkastelemalla aivojen valkean aineen hermoradastojen muutoksia DTI:llä kasvaimen ympäristössä.



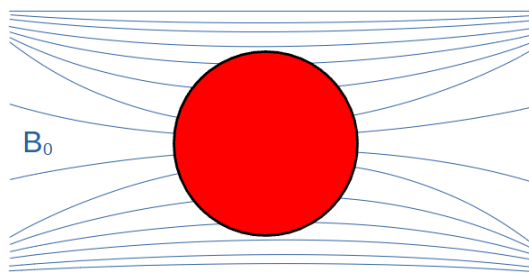
Kuva 12: DTI-kuva aivoista.

4.2 BOLD

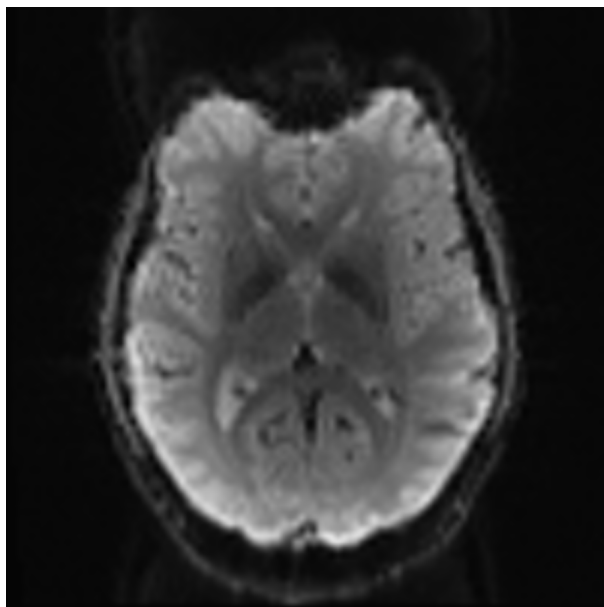
Veren happipitoisuudesta riippuvan kuvauksen (blood oxygenation level dependent imaging, BOLD) signaali riippuu verenoksi- ja deoksihemoglobiinin suhteellisista konsentraatioeroista. Hemoglobiinin magneettiset ominaisuudet vaihtelevat riippuen siitä, onko siihen sitoutuneena happea. Hapekas oksihemoglobiini on diamagneettinen molekyyli – se ei eroa magneettisilta ominaisuuksiltaan normaalista aivokudoksesta. Luovuttaessaan kaikki happensa deoksihemoglobiinimolekyyllillä on neljä pariutumaton elektronia, jotka tekevät molekyylistä hyvin paramagneettisen. Dioksihemoglobiinia sisältävät punasolut saavat aikaan paikallisia gradientteja, jotka vääristävät magneettikenttää B_0 (kuva 13) ja saavat aikaan paikallisia T2-relaksaatioajan pienentymiä. T2-relaksaation pienentymät kuvataan T2-herkistetyllä gradienttikaikusekvenssillä. Deoksihemoglobiini, ja sitä kautta vähähappisemmat alueet, näkyvät kuvassa signaalikatona. (Kuva 14). [18]

BOLD-kuvaamista voidaan käyttää hypoksisten alueiden paikantamiseen aivokasvaimissa. Kun hypoksia-alueet paikannetaan tarkasti, voidaan niihin määrätä suurempaa sädeannos-

ta muuhun kasvaimen verrattuna, ja näin saada sädehoidon vaikuttavuutta parannettua. Lisäksi BOLD-signaalin riippuvuutta aivoaktiivisuudesta voidaan hyödyntää arvioitaessa sädehoidon vaikutuksia aivotoimintaan. Tätä sanotaan funktionaaliseksi magneettikuvaukseksi (fMRI). fMRI:llä kuvatessa potilaalle näytetään kuvioita, soitetaan ääniä tai pyydetään tekemään motorisia tehtäviä tavoitteena saada näiden tehtävien käsittelyyn tarkoitettujen aivoalueiden aktivaatiota ja BOLD-signaalia. fMRI:llä saadaan signaalia myös lepotilassa olevista aivoista (resting state fMRI, rs-fMRI).



Kuva 13: Mallinnos deoksihemoglobiinia sisältävän punasolun vuorovaikutuksesta ulkoisen magneettikentän B_0 kanssa.



Kuva 14: BOLD-kuva aivoista

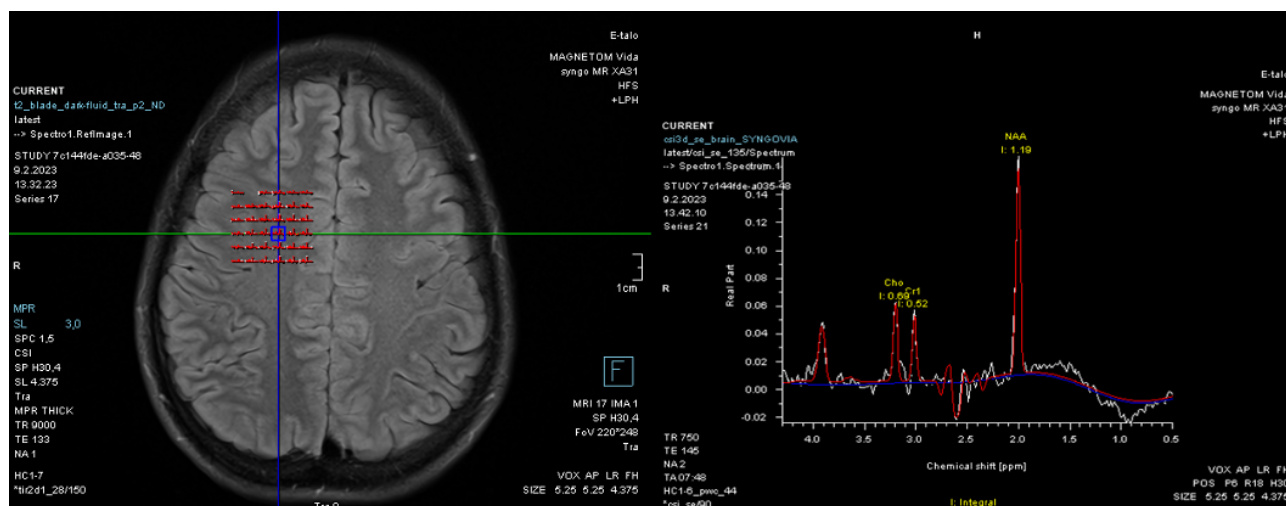
4.3 MRS

Magneettiresonanssispektroskopia (magnetic resonance spectroscopy, MRS) on kvantitatiivinen mittaustapa, jolla saadaan selville kasvaimen kemiallista koostumusta. Kuten perinteinen magneettikuvaus, MRS perustuu vety-ytimien resonanssiin, mutta sen sijaan että ytimet kartoitettaisiin taajuus- ja vaiheinformaation perusteella k-avaruuteen, ytimet järjestetään niiden kemiallisten siirtymien perusteella spektriin (Kuva 15).

Kemiallinen siirtymä δ perustuu susceptibiliteettiteoriaan. Kahdella protonilla voi olla eri susceptibiliteetti riippuen niiden kemiallisesta ja fysikaalisesta ympäristöstä. Protonin kokema yhtälön (1) mukainen magneettikenttä B on todellisuudessa ympäristön vaikutuksen takia yleensä hieman pienempi kuin ulkoinen magneettikenttä B_0 . Kahden eri ympäristössä olevan protonin suhteellinen yhtälön (1) mukainen taajuusero on niiden välinen kemiallinen siirtymä δ . Merkittävin susceptibiliteettiin vaikuttava tekijä on molekyyli, johon protoni on sitoutuneena. Näin ollen, kun tiedetään jonkin molekyylin vedyn kemiallinen siirtymä, voidaan tämän molekyylin pitoisuus saada selville kuvattavan kohteen MRS-spektristä.

MRS-tekniikalla voidaan saada hyödyllisiä tuloksia jo pelkästään yhtä vokselia mitatesa. Tässä sekvenssissä leikkeenvalintagradientti syötetään saman sekvenssin aikana kolmesta pääakselin suunnista, jolloin gradienttien rajaamien leikkeiden leikkauskohta on haluttu vokseli [19]. Usein kuitenkin käytetään monivokselitekniikkoja, ja pyritään valitsemaan mittatilavuus koko kasvaimen alueelle, jolloin saadaan kokonaisvaltaisempi kuva kasvaimen kemiallisesta koostumuksesta.

Aivoissa sijaitsevan leesioin kemiallisen koostumuksen selvittäminen MRS:llä on jo diagnosointivaiheessa hyödyllistä, sillä eri leesioilla on niille tyypillisiä kemiallisia ominaisuuksia. Aivokasvaimelle tyypillinen ominaisuus on terve kudosta aktiivisempi aineenvaihdunta, jolloin tyypillisiä aivokasvaimen piirteitä MRS-spektrissä on muun muassa huomattavasti kohonnut kreatiini-koliinisuhde [20]. Metabolinen aktiivisuus vaihtelee syöpätyyppien välillä, joten MRS helpottaa myös syöpätyypin diagnosointia. Kasvaimen metabolisen aktiivisuuden selvittäminen on hyödyllistä myös biopsiakohdan valitsemisessa ja sädehoidon vaikuttavuuden arvioinnissa, kun sädetettyä kasvainta mitataan MRS:llä sädehoidon jälkeen.



Kuva 15: MRS-spektri aivoista monivokselitekniikalla

4.4 DCE

Dynamic contrast enhanced -kuvauksessa mitataan kudoksen T1-relaksaatioajan muutoksia, kun kudokseen syötetään gadolmiumpohjaista varjoainetta. Ferromagneettinen gadoli-

mium vuorovaikuttaa kudoksen veden protonien kanssa saaden aikaan niiden T_1 -ajan pienenemistä ja sitä kautta signaalin vahvistumista T_1 -painotetussa sekvenssissä. Varjoaineen vaikutus kudoksen T_1 -relaksaatioon riippuu varjoaineen ominaisesta relaksitiivisyydestä r_1 ja gadolimiumin konsentraatiosta C kudoksessa siten, että

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{1_0}} + r_1 C, \quad (9)$$

jossa T_{1_0} on kudokselle luontainen pitkittäinen relaksaatioaika. [21]. T_1 -painotetun sekvenssin signaalin intensiteetti on kääntäen verrannollinen T_1 -ajan suuruuteen eli suoraan verrannollinen T_1 -ajan käänteislukuun. Näin ollen, yhtälön (9) perusteella, signaalin intensiteetti riippuu suoraan varjoaineen konsentraatiosta tutkittavassa kudoksessa.

Varjoainemolekyylit eivät pääse diffundoitumaan verisuonistosta terveeseen aivokudokseen aivo-veriesteen takia (blood-brain barrier, BBB). Kehittyvä aivokasvain häiritsee aivo-veriesteen toimintaa, ja kasvattaa sen permabiliteettia siten [22], että varjoaine pääsee diffundoitumaan aivo-veriesteen läpi. DCE-kuvauksella saadaan siis kuva, jossa kasvaimen signaali-intensiteetti on ympäröivää aivokudosta suurempaa ja siten selkeämmin erotettavissa.

DCE-MRI-protokollassa kuvataan kohteen T_1 -muutoksia ajan funktiona ennen varjoaineen injektointia, sen aikana ja sen jälkeen. Kun varjoaineen relaksitiivisyys r_1 tiedetään, ja kudoksen luontainen pitkittäinen relaksaatioaika T_{1_0} saadaan selville ennen injektointia saadusta kuvadatasta, voidaan varjoaineen konsentraatio C määrittää kuvasignaalista ajan funktiona yhtälön (9) mukaisesti.

Injektoituessaan verenkiertoon varjoaineen konsentraatio veriplasmassa on C_p . Varjoaine diffusoituu passiivisesti suonenseinämän läpi solukon ja suoniston väliseen tilaan (extravascular, extracellular space, EES) EES:n ja veriplasman varjoainekonsentraation eroon takia. Kun EES:n tilavuus tutkittavassa kohdassa on v_e , ja sen varjoainekonsentraatio on C_e , niin yksinkertaisen Toftsin mallin mukaan varjoaineen virtaus suonenseinämän läpi suonesta EES:n on [23]

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = K^{trans} (C_p(t) - C_e(t)). \quad (10)$$

K^{trans} on vakio, joka kuvaa varjoaineen massallista virtausnopeutta. Konsentraatio C_e voidaan ilmaista koko kudoksen varjoainekonsentraatiolla C_t siten, että

$$C_e(t) = \frac{C_t(t)}{v_e}, \quad (11)$$

jolloin yhtälöstä (10) voidaan ratkaista koko kudoksen konsentraation muutosnopeus [24]:

$$\frac{dC_t(t)}{dt} = K^{trans} \left(C_p(t) - \frac{C_t(t)}{v_e} \right) \quad (12)$$

Differentiaaliyhtälö (12) voidaan ratkaista reunaehdoilla

$$C_p(0) = C_t(0) = 0.$$

Nyt [24]

$$C_t(t) = K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-\left(\frac{K^{trans}}{v_e}\right)(t-\tau)} d\tau. \quad (13)$$

DCE antaa kontrastitehostuksen kautta tulevan kvantitatiivisen kuvatiedon lisäksi hyödyllistä kvalitatiivista tietoa, kun kudoksen varjoainekonsentraatiota mitataan ja sovelletaan yhtälön (13) mukaisesti.

DCE-MRI antaa tietoa kasvaimen sirkulatorisista ja hemodynaamisista ominaisuuksista, kuten angiogeneettisyydestä ja perfuusiosta. DCE:n kontrastitehostuksen kautta se antaa, perinteisen MRI:n tueksi, tarkempaa tietoa kasvaimen geometriasta ja levinneisyydestä. Lisäksi tieto BBB:n permeabiliteetin suuruudesta voi lisätä kemoterapiahoidon tehokkuutta, kun lääkeaine annetaan silloin, kun BBB:n permeabiliteetti on suurimmillaan.

5 Hypoteesit

Aivokasvaimella on useita sellaisia ominaisuuksia, jotka olisivat hoidon suunnittelun kannalta hyödyllistä tietää, mutta niitä ei perinteisin MRI-keinoin voida saada selville. Näitä ovat mm. kasvaimen perfuusio-ominaisuudet ja angiogeneettisyys, hypoksiset alueet, ödeemat kasvaimessa ja sen ympäristössä, sekä kasvaimen kemiallinen koostumus ja metabolinen aktiivisuus. Tämän tutkielman päähypoteesi on, että

1. moniparametrasta magneettikuvausta voidaan käyttää edellä mainittujen ominaisuuksien selvittämiseen ja tutkimiseen, ja näin saavuttaa laajempi käsitys sädehoidon vaikutuksista kasvaimessa ja sen ympäristössä.

Lisäksi katsauksen kuvaustekniikkakohtaiset hypoteesit ovat seuraavat:

2. DTI:tä voidaan käyttää aivokasvaimessa ja sen ympäristössä olevan ödeeman havainnointiin, sekä arvioimaan kasvaimen aiheuttamia haittavaikutuksia tarkastelemalla valkean aineen hermoradastojen muutoksia.
3. BOLD-kuvaamista voidaan käyttää hypoksisten alueiden paikantamiseen aivokasvaimissa sekä arvioimaan kasvaimen ja sädehoidon vaikutuksia aivotoimintaan.
4. MRS-tekniikkaa voidaan käyttää aivolesion karakterisointiin ja aivokasvaimen metabolisen aktiivisuuden selvittämiseen tavoitteena syöpätyypin luokittelu, biopsiakohdan valinta sekä sädehoidon vaikuttavuuden arviointi.
5. DCE-MRI:tä voidaan käyttää kuvaamaan kasvaimen geometriaa ja levinneisyyttä sekä arvioimaan BBB:n permeabiliteetin suuruutta.

6 Lopputulokset

6.1 DTI

DTI-kuvauksen kliinisiin sovellutuksiin kuuluu aivojen anisotrooppisten rakenteiden, eli hermoratojen ja valkean aineen, kuvaaminen ja paikantaminen. Hermoratojen kartoittamisesta on huomattu olevan hyötyä kasvaimen paikantamisessa, sillä kehittyvä kasvain työntää hermoratoja edestään ja näin muuttaa paikallisesti niiden suuntaa. [25]

Diffuusiotensorin kolmen ominaisarvon normaalijakaumasta johdetun fractional anisotropy -arvon (FA) ja ominaisarvojen keskiarvon (mean diffusivity, MD) on huomattu olevan erisuuruiset eri aivokasvaintyyppien välillä. Svolos ym. ovat keränneet kirjallisuuskatselmukseensa tutkimuksia, jotka ovat osoittaneet mm. sekä hyvä- että pahalaatuisten gliomien omaavan korkeamman MD-arvon ja pienemmän FA-arvon kuin meningeoomat. Eroja em. arvoissa on löytynyt myös syöpätyypin eri laatuojen välillä – FA-arvon on osoitettu olevan pienempi ja MD-arvon suurempi hyvälaatuisilla gliomilla kuin pahalaatuuisilla gliomilla. Tosin FA-arvon on myös todettu joissain tapauksessa olevan suurempi pahalaatuuisilla gliomilla, mutta pienet potilasotannot antavat aihetta kritisointiin. [26]

2000-luvun alun tutkimustulokset liittyen ödeeman tarkkaan paikallistamiseen diffuusion avulla ovat kaksijakoiset, sillä joidenkin tutkimusten mukaan ADC-karttaa voitaisiin käyttää ödeeman erottamiseen kasvainsolukosta, mutta tutkimuksia, jotka ovat tätä vastaan, on useita [27]. Uudemmassa tutkimuksessa ödeeman FA-, MD-, AD- (axial diffusivity, diffuusiotensorin ensimmäinen ominaisarvo) ja RA-arvot (radial diffusivity, diffuusiotensorin ensimmäisen ja toisen ominaisarvon keskiarvo) ovat huomattu olevan merkittävästi poikkeavat terveestä aivokudoksesta, mutta ainoastaan FA-arvon on huomattu poikkeavan ödeeman ja kasvainsolukon välillä [28].

DTI:tä voidaan hyödyntää prognostisena markkerina potilaan eloonjäämisessä. Käytettäessä kemoterapiaa ja sädehoitoa yhdistettynä liitännäishoitona ADC:n on huomattu korreloivan potilaan eloonjäämisen kanssa – ADC-arvon suuruus on suoraan verrannollinen potilaan eloonjäämisaikaan. Lisäksi hoidon jälkeisen kontrolli-MRI:n kohonneet ADC-minimiarvot ja ADC-keskiarvot ovat merkittävästi sidoksissa potilaiden kokonaiselvytykseen (overall survival, OS) ja taudin progressiovapaaseen selviytymiseen (progression-free survival, PFS). [29]

DTI:tä voidaan käyttää kasvaimen aidon kasvamisen ja hoidosta aiheutuvan näennäisen kasvamisen, pseudoprogession, erottamisessa toisistaan. FA-arvon on huomattu usean tutkimuksen perusteella olevan suurempaa aidossa progressiossa kuin pseudoprogessionissa. DTI-karttoja on myös käytetty onnistuneesti ennustamaan glioblastooman uusiutumista. [30]

Diffuusiokuvauksen suurimpia haasteita ovat suuri ADC-arvojen hajonta potilaiden, MRI-kuvauslaitteiden ja jopa saman kuvauslaitteen eri kelojen välillä [31], mikä vaikeuttaa ADC-arvojen vertailua tutkimusten välillä ja vaikeuttaa standarisointia. ADC-kartat ovat verrattain huonoresoluutioisia, ja diffuusiosignaali on herkkä häiriöille ilman ja luun lähellä (Kuva 12) [30].

6.2 BOLD

BOLD-kuvasignaalin on huomattu heilahtelevan ajan funktiona kasvaimen sisällä, mikä johtuu kasvaimen verenkierron hetkellisistä muutoksista. Nämä muutokset voivat olla seurausta hypoksia-uudelleenhapettumisesta, mitä kasvaimilla on havaittu olevan. Tutkimuksissa on huomattu BOLD-signaalin heilahtelun suuruuden olevan tekijänä kasvainluokitusten erottelemisessa toisistaan: Tutkittaessa signaaliheilahteluja astrozytoomapotilailla on huomattu, että pahalaatuisten astrozytoomien BOLD-signaaliheilahtelut kasvaimen sisällä ovat suurempia kuin hyvälaatuisella kasvaimella. [32]

Pimonidatsolivärjäys on yleisesti käytetty histologisten näytteiden käsittelymenetelmä, jolla saadaan näytteen hypoksiset alueet paikannettua. Tutkimuksissa on löydetty selkeä korrelaatio BOLD-MRI-signaalin ja pimonidatsolivärjäyksen kanssa: BOLD-MRI:ssä tutkittava relaksaatioparametri R_2^* (kääntäen verrannollinen T_2 -ajan suuruuteen) onnistui paikantamaan hypoksiset alueet 88% tarkkuudella prostatasyövissä [33]. Vastaavaa tutkimusta ei ole tehty aivokasvaimilla.

Funktionaalista magneettikuvausta on käytetty arvioimaan sädehoidon vaikutusta aivo-toimintaan. rs-fMRI:n signaalin matalataajuisen heilahtelun on mitattu olevan suurempaa 0–6 kuukautta sädehoidon jälkeen niillä kurkunkäpäkarsinoomapotilailla, joille tuli sädehoidon myöhäishaittoja aivoihin, kuten ohimolohkon nekroosia. rs-fMRI voisi ennustaa mahdollisen aivokudoksen nekroosin jo ennen kuin nekroosia havaitaan perinteisellä MRI-kuvauksella, tosin lisätutkimusta suuremmalla potilasotannalla tarvitaan. [34]

Kuten DTI:ssä myös BOLD-signaalin haasteena resoluutio. Signaali pohjautuu aivojen metabolisten muutosten aiheuttamiin hemodynaamisiin vasteisiin. Vasteet ovat verrattain hitaasti tapahtuvia, minkä takia BOLD-signaalin ajallinen resoluutio on alhainen. Ilman ja kudoksen välinen susceptibiliteettiero aiheuttaa virheellistä BOLD-signaalin menetystä aivojen perifeerisissä osissa (kuten kuvassa 14). [18]

6.3 MRS

MR-spektroskopiolla tarkasteltavia aineita aivosyöpätutkimuksissa ovat mm. kreatiini, koliini ja N-asetyyliaspartaatti (NAA). Aivokasvaimen kreatiini-koliinisuhteen on havaittu olevan korkeampi kasvaimilla kuin terveellä kudoksella ja vaihtelevan kasvaintyyppien välillä. Normaalit kreatiini-koliinisuhteet terveelle harmaalle aineelle ja valkealle aineelle ovat 0,6 ja 1,0. Pahalaatuksilla kasvaimilla suhde on 2,4 ja hyvälaatuisilla 1,5. MRS:llä voidaan myös havaita hyvälaatuisen kasvaimen muuttumisen pahalaatuiseksi – hyvälaatuisen gliooman kreatiini-koliinisuhteen ($< 1,8$) on havaittu nousevan, kun kasvainsolut saavat pahalaatuisten syöpäsolujen ominaisuuksia ($> 1,8$). MRS:llä saadun korkean metabolisen aktiivisuuden alueen paikantaminen on helpottanut biopsia-alueen valitsemista ja havaittu lisäävän biopsian tarkkuutta. [20]

Metabolisen aktiivisuuden tarkkailua MRS:llä on käytetty onnistuneesti hyväksi pseudoprogression erottelussa aidosta progressiosta. Pseudoprogressiossa koliini-kreatiinisuhteen on havaittu olevan pienempi ($< 1,8$) kuin aidossa progressiossa ($> 1,8$). [20]

Kasvaimen koliini-NAA-suhde korreloi kasvaimen solutiheyden kanssa ja on näin hyvä biomarkkeri sekä kasvaimen havaitsemisvaiheessa että kasvaimen hoitovasteen seurannassa. Jos koliini-NAA-suhde säilyy muuttumattomana tai pienenee sädehoidon kolmannelle viikolle mentäessä verrattuna ennen sädehoitoa mitattuun arvoon, kasvaimen progression riski on pienempi kuin heillä, joilla arvo on suurentunut kyseisellä ajanjaksolla. Hyvin korkeista säteilyannoksista aiheutuvan sädehoidon jälkeisen aivokudosnekroosin erottelu uusiutuvasta kasvaimesta on helpottunut MRS:llä. Uusiutuneen kasvaimen koliini-NAA-suhde (2,72) on havaittu olevan paljon suurempi kuin nekroosin (1,46). [29]

Myös MRS:llä voidaan ennustaa potilaan selviytymistä. Quon ym. mittasivat tutkimuksessaan normaalistetun koliinin suuruutta MRS:llä eri vaiheissa glioomapotilaiden sädehoitoa (ennen hoitoa, neljännellä hoitoviikolla ja kaksi kuukautta hoidon jälkeen). Huomattiin, että potilailla, joilla oli > 40% pieneneminen koliinin arvossa kasvainalueella, on huonompi OS ja PFS. [35]

Koliinin ja NAA:n konsentraatioiden avulla voidaan arvioida mikroskooppisen kasvaimen levinneisyyttä. Gliomalle tyypillistä kohonnutta koliinin konsentraatiota ja pienentyntä NAA:n konsentraatiota on, makroskooppisen gliomakasvaimen lisäksi, havaittu myös kasvaimen ympärillä indikoiden kasvainsolukon leviämisestä mikroskooppisesti kasvaimen ympäristöön. NAA:n konsentraatio on lisäksi biomarkkeri neurotoiminnasta aivokudoksessa, joten sen pieneminen ilmaisee aivokudoksen toiminnan heikkenemisestä, tuhoutumisesta ja liikkumisesta kasvaimen tieltä. [19]

MRS on tällä hetkellä verrattain vähän käytetty menetelmä magneettikuvantamisessa sen teknisen haastavuuden takia. Tämän takia MRS:sää käytetään vain suuren asiantuntemuksen omaavien klinikoiden protokollissa. Yleisemmin käytössä olevan 1,5 teslan MRI-kuvauslaitteen suurempi spektriippiikkien päällekkäisyys ja pieni signaali-kohinasuhde vaikeuttavat kliinisesti hyödyllisen lopputuloksen saamista. Vaikka kolmen teslan magneettivuon tiheys korjaa nämä ongelmat, suurempi magneettivuon tiheys saa aikaan suurempia kenttäepähomogeneisyyksiä, jotka ovat etenkin MRS-tekniikassa paljon virhettä antava tekijä. Lisäksi kolmen teslan magneettikentässä metaboliittien kemiallisen siirtymän rekisteröintivirhe (chemical shift displacement) yleistyy. Näiden ongelmien korjaamiseen käytetään laitteistollisia menetelmiä, kuten magneettikentän tasoittamista ja RF-pulssin tehostamista, ja myös algoritmeja, jotka jälkikäteen pyrkivät minimoimaan em. vaikutuksia. [36]

6.4 DCE

DCE-kuvauksen datasta johdetut kasvaimen perfuusio-ominaisuuksia kuvaavat parametrit, suhteellinen aivoveritilavuus (relative cerebral blood volume, rCBV) ja aivoverivirtaus (cerebral blood flow, CBF), ovat huomattu olevan tärkeässä osassa kasvaimen sirkulatorisia ominaisuuksia arvioitaessa. DCE-MRI-tutkimuksissa rCBV-arvon on huomattu olevan korkeampi aidossa kasvaimen progressiossa kuin pseudoprogressiossa. Verrattaessa DCE-MRI-kuvia ennen hoitoa ja hoidon jälkeen, pienentyneen rCBV-arvon omaavat hoitoalueet ovat olleet suoraan verrannollisia potilaan eloonjäämistodennäköisyyteen. Lisäksi potilailla, joiden elonjäämistodennäköisyys on suurempi, huomattiin suurentuneita K^{trans} -arvoja ja lähes

muuttumattomina pysyneitä CBF-arvoja kasvainalueella. [29]

Kuten MRS:llä, DCE-MRI:n parametreistakin on hyötyä uusiutuvan aivokasvaimen ja kudoksen nekroosin sekä pseudoprogession erottelussa. Uusiutuvassa glioomassa on raportoitu korkeampaa K^{trans} -arvoa ja varjoainekonsentraation aikakäyrän integraalin (AUC, area under the curve) arvoa verrattuna nekroosiin ja pseudoprogessioon. [29]

Kasvaimen infiltroitumisesta aiheutuvan BBB:n häiritsemisen lisäksi myös sädehoito lisää merkittävästi BBB:n permeabiliteettia, kun hoidon kokonaisannos on 30–40 Gy:tä [37]. DCE:llä BBB:n permeabiliteetin suuruus voidaan määrittää kvantitatiivisesti [23], ja arvioida parasta ajoitusta kemoterapian alotukselle.

DCE:n heikkouksia muihin perfuusiokuvantamistekniikoihin ovat mm. alhaisempi ajallinen resoluutio, T_1 kuvien tarve ja näin pidempi kuvaamisaika. Lisäksi DCE:ssä yleisesti käytetty laajennettu Toftsin malli on vielä kehitysvaiheessa ja toistaiseksi vailla diagnostisia kriteerejä ja vakiinnutettuja parametrien raja-arvoja. Ei siis vielä tiedetä tarkkaan, millainen on optimaalinen DCE-kuvaamisprotokolla ja millä DCE:llä mitattavalla parametrillä on suurin diagnostinen tärkeys. [30]

6.5 MPMRI

Sädehoidon jälkeen uudelleen kehittymään alkaneen aivoleesiomassan arvioiminen usealla MPMRI-tekniikalla samanaikaisesti on havaittu lisäävän massan karakterisoinnin tarkkuutta uusiutuvan kasvainsolukon ja nekroosin välillä verrattuna yksittäisen MPMRI-tekniikan käyttöön. Diagnostinen tarkkuus erottamaan kasvainsolukkoa ja nekroosia toisistaan yksittäisiä parametreja tarkastellessa oli 85,8% $rCBV$:llä, 75,5% K^{trans} -arvolla ja 71,3% ADC:llä. $rCBV$:n ja K^{trans} -arvon havaittiin vaikuttavan eniten karakterisoinnin tarkkuuteen, ja näitä kahta yhdessä käyttämällä karakterisoinnin diagnostinen tarkkuus nousi 92,8%:n. [38]

DCE-, DSC- (dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion imaging) ja MRS-tekniikkoja käytettiin erottamaan kasvaimen aitoa progressiota ja stabiilina pysymistä toisistaan. Tutkimuksessa käytettiin K^{trans} -, $rCBV$ - ja $rCBF$ -arvoja (relative cerebral blood flow) sekä koliini-kreatiini -suhdetta. Yksittäin käytettynä parametrien herkkyys (Vastaa kysymykseen: Kuinka monta prosenttia stabiileiksi havaituista tapauksista oikeasti olivat stabiileja?) ja spesifisyys (Vastaa kysymykseen: Kuinka monta prosenttia aidoksi progressioksi havaituista tapauksista oikeasti olivat aidosti progressiivisia?) olivat seuraavat: 61.9% ja 80% K^{trans} -arvolle, 77.3% ja 84.6% $rCBF$:lle, 81% ja 76.9% $rCBV$:lle sekä 70% ja 78.6% kreatiini-koliinisuhteelle. DCE:tä ja DSC:ää yhdessä käytettynä diagnostinen tarkkuus saatiin nostettua 82.5%:in. Kun MRS otettiin mukaan, saatiin diagnostinen tarkkuus lopulta 90.0%:in. [39]

Kirurgisen resektion ja sädehoidon jälkeisiä glioomapotilaita kuvattiin MRS:llä, difusiopainotetulla (DWI) ja perfuusiopainotetulla kuvauksella. Tutkitut parametrit olivat ADC , $rCBV$ ja useat eri metaboliittisuhteet, kuten koliinin ja normitetun kreatiinin suhde $Cho - Cr_n$, koliini-kreatiinisuhde $Cho - Cr$ ja koliinin ja normitetun koliinin suhde $Cho - Cho_n$. Potilaille oli kehittynyt hoidonjälkeisiä leesiomassoja kasvainalueen lähelle.

Massaa karakterisoidessa progression ja säteilyvaurion (nekroosin) välillä pelkkiä metaboliittisuhteita tarkastellessa erottelytarkkuus oli 79,3%, metaboliittisuhteita ja ADC :ta yhdessä tarkastellessa tarkkuus oli 86,2%, metaboliittisuhteita ja $rCBV$:tä yhdessä tarkastellessa tarkkuus oli 89,7% . Lopulta kaikkia kolmea tekniikkaa yhdessä käyttämällä tarkkuus saatiin 96,6%:in. [40]

7 Pohdintaa

Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus oli arvioida MPMRI-tekniikoita osana aivokasvaintutkimusta ja sädehoidon vasteen seurantaa. MPMRI:ssä käytettävät kuvaustekniikat ovat hyödyllisiä aivokasvainpotilaan hoitopolussa aina syövän diagnosointivaiheesta pitkäaikaisten sädevasteiden monitorointiin.

MPMRI auttaa aivomuutoksen karakterisoinnissa, sillä MPMRI-parametrit antavat kasvaimen viittaavaa tietoa jo diagnosointivaiheessa ja helpottavat biopsian tekoa. MPMRI voisi joissain tapauksissa jopa korvata biopsian kokonaan säästäten resursseja ja vähentäen komplikaatioalttiita invasiivisia toimenpiteitä potilaalle. MPMRI-parametrit voivat olla lääkäreille tukena myös kasvaintyyppiä diagnosoitaessa, sillä parametrit ovat ominaisia eri syöpätyypeillä.

MPMRI:llä voidaan mitata hoidonsuunnittelun kannalta tärkeitä kasvaimen säteilyherkyyttä ilmentäviä biomarkkereita, kuten solutiheyttä, metaboliaa, vaskularisuutta, perfuusioominaisuuksia ja kudoshapekkuutta. MPMRI-parametrit antavat suuntaa myös kasvaimen aggressiivisuutta arvioitaessa, mikä sekin voi ohjata lääkäriä sädehoitoannoksen suuruutta määrittäessä.

Tieteellisten julkaisujen perusteella on jo aikaisemmin osoitettu MPMRI:n hyödyt hoitovasteen monitoroinnissa. Perinteisin MRI-menetelmin saadaan kyllä tietoa makroskooppisen kasvaimen sädehoidon aikaisista ja jälkeisistä koonmuutoksista, mutta niillä ei saada selville sitä, millaisia nämä koonmuutokset ovat, sillä kasvaimen koonmuutokset eivät aina anna todellista kuvaa kasvaimen biologisista muutoksista tai sädevasteesta. MPMRI-parametreilla voidaan arvioida myös em. suureita. MPMRI:llä voidaan esimerkiksi erotella uusiutuva syöpäsolukko sädenekroosista, mikä on ratkaisevaa taudinmukaisen hoitotavan määrittämisessä.

Vaikka perinteinen magneettikuvaus on vielä viime vuosinakin kehittynyt ja kehitty edelleen, sen tehtävä rajautuu syöpätutkimuksessa kasvaimen geometrinen ominaisuuksien tutkimiseen. Lopputuloksista huomataan, että MPMRI-tekniikat voivat auttaa myös makroskooppisen kasvaimen rajaamisessa. Lisäksi hoidon kannalta tärkeän mikroskooppisen kasvainsolukon paikantaminen mahdollistuu MPMRI:n avulla. Taudin levinneisyyden määrittäminen tarkentuu, kun sitä tehdään useammalla tekniikalla samanaikaisesti.

MPMRI-tekniikoilla voidaan ennustaa sädehoidon onnistuvuutta ja säteilyn aiheuttamia tervekudoshaittoja. Sädehoidon aikana tai sen jälkeen mitatut MPMRI-parametrit, kuten koliinin konsentraatio ja ADC, ovat havaittu olevan ennakoivia biomarkkereita ilmentämään potilaan eloonjäämistä ja hoidon tehokkuutta. Sädehoitojakson aikana havaitut kuvaparametrien muutokset voivat ohjata lääkäriä muuttamaan hoitosuunnitelmaa potilaalle yksilöidymmäksi ja näin mahdollisesti muuttaa hoidon lopputulemaa. MPMRI:llä voidaan arvioida ja ennustaa säteilystä aiheutuvia mahdollista kognitiivista haittaa mittaamalla aivokudoksen hermoradaston muutoksia ja toimivuutta.

Useat MPMRI-tekniikat antavat tietoa liittyen samaan suureeseen. Tällaisia suureita

ovat mm. kasvaintyyppi, aggressiivisuus, henkiinjäämisaste, pseudoprogressio ja progressio. Yhdessä käytettynä tekniikat antavat varmpempia tuloksia. Tämä on otettava huomioon MPMRI-kuvausprotokollaa muodostaessa. Yhden kuvaustekniikan sijaan protokollaan olisi suotavaa valita useampi tekniikka kuitenkin huomioiden potilasmukavuuden ja pitäen kuvaamisajan maltillisena. Lopputulokset osoittivat, että oikein valittuna korkeaan kliiniseen tarkkuuteen voitaisiin päästä jo 2-3 kuvaustekniikalla.

Vaikka moniparametrisen magneettikuvantamisen hyödyt ovat ilmeisiä ja niitä on käytetty kliinisessä tutkimuksessa onnistuneesti, liittyy aiheen saralle useita haasteita ja kysymyksiä, minkä takia MPMRI ei ole osana aivokasvainpotilaiden sädehoidon hoitopolkua. MPMRI-parametrien mittausten toistettavuus eri potilaiden sekä kuvauslaitteistojen ja -välineistöjen välillä on verrattain heikkoa. Toistettavuutta heikentää klinikoiden välillä kuvauslaitteen B_0 -kentän voimakkuus sekä vastaanotinkelojen ja yleisesti kuvauslaitteiden valmistajasta riippuvat laitteiston teknisten ominaisuuksien ja ohjelmiston vaihtelut. Merkittävää hajontaa voi aiheutua myös samalla kuvauslaitteella esimerkiksi potilaiden fysiologisten erojen ja taudin sijainnin tai koon takia. Potilaan yhteistyö ja liikehallinta kuvauksen aikana voivat myös vaihdella, mikä voi osaltaan vaikuttaa tuloksiin. Suuren parametrien arvojen hajonnan takia usean klinikan kattavaa MPMRI-protokollaa on vaikea tehdä, joskin tätä ongelmaa koitetaan ratkoa useiden eri tahojen ja instituutioiden toimesta [41] [29].

Lisätutkimusta tarvitseva ja tällä hetkellä kysymyksiä herättävä seikka on myös se, miten MPMRI-parametreja voidaan soveltaa kliinisesti. Esimerkkinä tästä perfuusiokuvantamisessa käytetty K^{trans} -arvo. Toftsin mallissa, jota arvon johtamisessa tällä hetkellä yleisesti käytetään, on useita johtamisen mahdollistavaa fysikaalista oletusta, jotka eivät välttämättä edusta todellista varjoaineen virtausta suonenseinämän läpi tarpeeksi hyvin. Oletuksia tehdään esimerkiksi EES:n koostumuksen sekä intrasellulaaritalan ja EES:n välisen veden kulkeutumisen suhteen [42]. Näillä oletuksilla voi mahdollisesti olla huonontava vaikutus mallin kliiniseen hyvytyteen. Ongelman ratkaisemiseksi on kehitetty nämä oletukset huomioon ottavia malleja, kuten Bisdasin ym. lupaavin tuloksin pään ja kaulan alueen kasvaimissa käyttämä hajautetun parametrin merkkiainekinetiikkamalli (distributed parameter tracer kinetic model) [43]. Malli ottaa Toftsin mallissa oletuksena pidettyjä muuttujia huomioon, jonka takia se kuvaa paremmin varjoaineen todellista virtausta, mutta toisaalta vaatii enemmän laskentaresursseja.

On siis selitettävissä, miksi MPMRI ei vielä toistaiseksi ole laajassa kliinisessä käytössä. MPMRI:ssä on puutteita ja lisätutkimusta tarvitsevia tekijöitä, kuten tällä hetkellä käytössä olevat tiedon analysointiin käytetyt mallit ja verrattain heikko resoluutio. Tällaiset tekijät nostavat lääkärin kynnystä määrätä potilaalle MPMRI-kuvausta, varsinkin varjoaineinjektiota tarvitsevien tekniikoiden tapauksessa. Nykytutkimuksen valossa yleispätevää ja usealle klinikalle sopivaa MPMRI-protokollaa on vaikea tehdä. MPMRI-tekniikoiden käyttö ja soveltaminen on teknisesti haastavaa, minkä takia yksikkökohtaisenkin MPMRI-protokollan luominen ja käyttö vaatii suurta tietotaitoa ja työtä niin lääkäreiltä, fyysikoilta kuin hoitajiltakin sekä muilta asiantuntijoilta. Työresurssin tarpeen lisäksi MPMRI:n käyttö vaatii paljon rahallisia resursseja pidennettyine kuvaamisaikoinen ja MPMRI:n käyttöön vaadittavan kehittyneemmän MRI-laitteiston takia.

Osa edellä mainituista haasteista voidaan saada asianmukaisella tutkimustyöllä ja laadunvarmistamisella ratkaistua. Tällä hetkellä tutkimuksen alla on katsauksessa esiteltyjen tekniikoiden lisäksi on myös muita myöhemmin kehitettyjä MRI-tekniikoita, kuten liikkuvien proteiinien amidiprotoneista kuvasignaalin saava APTw-kuvaus (amide proton transfer-weighted), joilla on kuvattu aivokasvaimia lupaavin tuloksin [44]. Myös tekoälyn mahdollisuuksia tutkitaan MPMRI:n ongelmissa esimerkiksi parantamaan kuvanlaatua, lyhentämään kuvausaikoja tai tulkitsemaan MPMRI:stä saatavia tuloksia tavoitteena mm. klinikoiden välisen hajonnan pienentäminen [45].

Parhaimmillaan MPMRI, ja sädevasteen monitorointi yleisestikin, voisi olla merkittävä osa tulevaisuuden aivokasvainpotilaan sädehoitopolkua ja näin avain enemmän yksilöityyn sädehoitoon. Se on suuri ero nykypäivän tilanteeseen, jossa sädevasteen monitorointia ei tehdä ja jossa aivokasvainpotilaan hoito seuraa vakiintuneita protokollia vailla MPMRI:n tuoman yksilöinnin mahdollisuutta. Onnistunut MPMRI:n käyttö hoidon arvioinnissa voisi välttää lisähoidon tarpeen kokonaan, mistä syntyvät resurssisäästöt olisivat moninkertaisia verrattuna MPMRI:n käyttöön vaadittaviin resursseihin.

MPMRI on osoittautunut potentiaalisesti työkaluksi aivokasvainten arvioinnissa. Tämä kuvantamismenetelmä tarjoaa yksityiskohtaisempaa tietoa kasvaimen niistä ominaisuuksista, joita perinteisellä magneettikuvantamisella ei voida saada selville. Tämä mahdollistaa helpomman diagnosoinnin ja paremman hoitosuunnitelman laadinnan. MPMRI mahdollistaa myös kasvaimen vasteen seurannan hoidolle, mikä puolestaan mahdollistaa hoidon tehokkuuden arvioinnin ja mahdollisten pitkäaikaishaittojen varhaisen havaitsemisen. Vaikka MPMRI ei korvaa histopatologista analyysiä ainakaan vielä, se voi täydentää sitä ja tarjota ratkaisevia tietoja, joita ei ole saatavilla biopsisin menetelmin. MPMRI edustaa lupaavaa lähestymistapaa aivokasvainten diagnosoinnin ja hoidon parantamiseen, mikä johtaa lopulta parempiin hoidollisiin tuloksiin.

8 Viitteet

- [1] Suomen syöpärekisteri, “Syöpätalastosovellus.” <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>. Luettu: 3.6.2023.
- [2] P. Sipilä, *Säteilyn käyttö*. STUK, 2020.
- [3] K.-L. Ojala, Pitkänen, “Mihin sädehoito perustuu,” *Duodecim*, vol. 112, pp. 1679–1687, 1996.
- [4] B. F. Jordan and P. Sonveaux, “Targeting tumor perfusion and oxygenation to improve the outcome of anticancer therapy,” *Frontiers in pharmacology*, vol. 3, p. 94, 2012.
- [5] E. J. Hall and A. J. Giaccia, *Radiobiology for the radiologist*.
- [6] X. Yang, H. Ren, J. Fu, *et al.*, “Treatment of radiation-induced brain necrosis,” *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2021, 2021.
- [7] K. Lehtiö, M. Korpela, and J. Nikkinen, “Sädehoidon myöhäishaitat,” *Duodecim*, vol. 139, no. 10, pp. 669–675, 2023.
- [8] M. Castillo, “History and evolution of brain tumor imaging: insights through radiology,” *Radiology*, vol. 273, no. 2S, pp. S111–S125, 2014.
- [9] T. Huurto, “Terveysthuollon laadunhallinta: Magneettitutkimukset ja niiden turvallisuus,” *Lääkelaitoksen julkaisusarja*, vol. 1, 2000.
- [10] J. Jonsson, T. Nyholm, and K. Söderkvist, “The rationale for mr-only treatment planning for external radiotherapy,” *Clinical and translational radiation oncology*, vol. 18, pp. 60–65, 2019.
- [11] M. H. Levitt, *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, 2013.
- [12] J. Hornak, *The Basics of MRI*. Interactive Learning Software, 2020.
- [13] L. G. Hanson, “Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance?,” *Concepts in Magnetic Resonance Part A: Bridging Education and Research*, vol. 32, pp. 329–340, 9 2008.
- [14] B. A. Jung and M. Weigel, “Spin echo magnetic resonance imaging,” 4 2013.
- [15] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou, *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier, 2004.
- [16] T. A. Gallagher, A. J. Nemeth, and L. Hacin-Bey, “An introduction to the fourier transform: relationship to mri,” *American journal of roentgenology*, vol. 190, no. 5, pp. 1396–1405, 2008.
- [17] S. Mori and J. Zhang, “Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research,” *Neuron*, vol. 51, no. 5, pp. 527–539, 2006.
- [18] G. H. Glover, “Overview of functional magnetic resonance imaging,” *Neurosurgery Clinics*, vol. 22, no. 2, pp. 133–139, 2011.
- [19] D. Bertholdo, A. Watcharakorn, and M. Castillo, “Brain proton magnetic resonance spectroscopy: introduction and overview,” *Neuroimaging Clinics*, vol. 23, no. 3, pp. 359–380, 2013.
- [20] V. Sawlani, M. D. Patel, N. Davies, R. Flintham, R. Wesolowski, I. Ughratdar, U. Pohl, S. Nagaraju, V. Petrik, A. Kay, S. Jacob, P. Sanghera, V. Wykes, C. Watts, and H. Pop-tani, “Multiparametric mri: practical approach and pictorial review of a useful tool in the evaluation of brain tumours and tumour-like lesions,” *Insights into Imaging*, vol. 11, 12 2020.
- [21] G.-H. Jahng, K.-L. Li, L. Ostergaard, and F. Calamante, “Perfusion magnetic resonance imaging: a comprehensive update on principles and techniques,” *Korean journal of radiology*, vol. 15, no. 5, pp. 554–577, 2014.
- [22] C. D. Arvanitis, G. B. Ferraro, and R. K. Jain, “The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases,” *Nature Reviews Cancer*, vol. 20, no. 1, pp. 26–41, 2020.
- [23] P. S. Tofts, “T1-weighted dce imaging concepts: modelling, acquisition and analysis,” *MAGNETOM Flash*, vol. 3, no. 1, pp. 30–35, 2010.
- [24] P. S. Tofts, G. Brix, D. L. Buckley, J. L. Evelhoch, E. Henderson, M. V. Knopp, H. B. Larsson, T.-Y. Lee, N. A. Mayr, G. J. Parker, *et al.*, “Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced t1-weighted mri of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols,” *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 10, no. 3, pp. 223–232, 1999.
- [25] B. J. Jellison, A. S. Field, J. Medow, M. Lazar, M. S. Salamat, and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns,” *American Journal of Neuroradiology*, vol. 25, no. 3, pp. 356–369, 2004.

- [26] P. Svolos, E. Kousi, E. Kapsalaki, K. Theodorou, I. Fezoulidis, C. Kappas, and I. Tsougos, “The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives,” *Cancer Imaging*, vol. 14, pp. 1–20, 2014.
- [27] A. S. Field and A. L. Alexander, “Diffusion tensor imaging in cerebral tumor diagnosis and therapy,” *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, vol. 15, no. 5, pp. 315–324, 2004.
- [28] S. Masjoodi, H. Hashemi, M. Oghabian, and G. Sharifi, “Differentiation of edematous, tumoral and normal areas of brain using diffusion tensor and neurite orientation dispersion and density imaging,” *Journal of biomedical physics & engineering*, vol. 8, no. 3, p. 251, 2018.
- [29] C. Wang, K. R. Padgett, M.-Y. Su, E. A. Mellon, D. Maziero, and Z. Chang, “Multiparametric mri (mpmri) for treatment response assessment of radiation therapy,” *Medical physics*, vol. 49, no. 4, pp. 2794–2819, 2022.
- [30] O. M. Henriksen, M. del Mar Álvarez-Torres, P. Figueiredo, G. Hangel, V. C. Keil, R. E. Nechifor, F. Riemer, K. M. Schmainda, E. A. Warnert, E. C. Wieggers, *et al.*, “High-grade glioma treatment response monitoring biomarkers: a position statement on the evidence supporting the use of advanced mri techniques in the clinic, and the latest bench-to bedside developments. part 1: perfusion and diffusion techniques,” *Frontiers in oncology*, p. 70, 2022.
- [31] W.-C. Lin and J.-H. Chen, “Pitfalls and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of urinary bladder cancer,” *Translational oncology*, vol. 8, no. 3, pp. 217–230, 2015.
- [32] H. Metwali, M. Raemaekers, T. Ibrahim, and A. Samii, “The fluctuations of blood oxygen level-dependent signals as a method of brain tumor characterization: A preliminary report,” *World Neurosurgery*, vol. 142, pp. e10–e17, 2020.
- [33] P. J. Hoskin, D. M. Carnell, N. J. Taylor, R. E. Smith, J. J. Stirling, F. M. Daley, M. I. Saunders, S. M. Bentzen, D. J. Collins, J. A. d’Arcy, *et al.*, “Hypoxia in prostate cancer: correlation of bold-mri with pimonidazole immunohistochemistry—initial observations,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, no. 4, pp. 1065–1071, 2007.
- [34] Z. Ding, H. Zhang, X.-F. Lv, F. Xie, L. Liu, S. Qiu, L. Li, and D. Shen, “Radiation-induced brain structural and functional abnormalities in presymptomatic phase and outcome prediction,” *Human brain mapping*, vol. 39, no. 1, pp. 407–427, 2018.
- [35] H. Quon, B. Brunet, A. Alexander, A. Murtha, B. Abdulkarim, D. Fulton, M. Smerdely, M. Johnson, R. Urtasun, S. Patel, *et al.*, “Changes in serial magnetic resonance spectroscopy predict outcome in high-grade glioma during and after postoperative radiotherapy,” *Anticancer research*, vol. 31, no. 10, pp. 3559–3565, 2011.
- [36] M. Wilson, O. Andronesi, P. B. Barker, R. Barttha, A. Bizzi, P. J. Bolan, K. M. Brindle, I.-Y. Choi, C. Cudalbu, U. Dydak, *et al.*, “A methodological consensus on clinical proton mr spectroscopy of the brain: review and recommendations,” *Magn. Reson. Med*, 2020.
- [37] D.-X. Qin, R. Zheng, J. Tang, J.-X. Li, and Y.-H. Hu, “Influence of radiation on the blood-brain barrier and optimum time of chemotherapy,” *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 19, no. 6, pp. 1507–1510, 1990.
- [38] K. Nael, A. H. Bauer, A. Hormigo, M. Lemole, I. M. Germano, J. Puig, and B. Stea, “Multiparametric mri for differentiation of radiation necrosis from recurrent tumor in patients with treated glioblastoma,” *American Journal of Roentgenology*, vol. 210, no. 1, pp. 18–23, 2018.
- [39] A. Seeger, C. Braun, M. Skardelly, F. Paulsen, J. Schittenhelm, U. Ernemann, and S. Bisdas, “Comparison of three different mr perfusion techniques and mr spectroscopy for multiparametric assessment in distinguishing recurrent high-grade gliomas from stable disease,” *Academic radiology*, vol. 20, no. 12, pp. 1557–1565, 2013.
- [40] A. Di Costanzo, T. Scarabino, F. Trojsi, T. Popolizio, S. Bonavita, M. de Cristofaro, R. Conforti, A. Cristofano, C. Colonnese, U. Salvolini, *et al.*, “Recurrent glioblastoma multiforme versus radiation injury: a multiparametric 3-t mr approach,” *La radiologia medica*, vol. 119, pp. 616–624, 2014.
- [41] W. Huang, X. Li, Y. Chen, X. Li, M.-C. Chang, M. J. Oborski, D. I. Malyarenko, M. Muzi, G. H. Jajamovich, A. Fedorov, *et al.*, “Variations of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in evaluation of breast cancer therapy response: a multicenter data analysis challenge,” *Translational oncology*, vol. 7, no. 1, pp. 153–166, 2014.

- [42] C. Wang, E. Subashi, X. Liang, F.-F. Yin, and Z. Chang, "Evaluation of the effect of transcytolemmal water exchange analysis for therapeutic response assessment using dce-mri: A comparison study," *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, no. 13, p. 4763, 2016.
- [43] S. Bisdas, M. Baghi, J. Wagenblast, T. J. Vogl, C. H. Thng, and T. S. Koh, "Gadolinium-enhanced echo-planar t2-weighted mri of tumors in the extracranial head and neck: Feasibility study and preliminary results using a distributed-parameter tracer kinetic analysis," *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, vol. 27, no. 5, pp. 963–969, 2008.
- [44] J. Zhou, H.-Y. Heo, L. Knutsson, P. C. van Zijl, and S. Jiang, "Apt-weighted mri: techniques, current neuro applications, and challenging issues," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 50, no. 2, pp. 347–364, 2019.
- [45] M. D. Bardis, R. Houshyar, P. D. Chang, A. Ushinsky, J. Glavis-Bloom, C. Chahine, T.-L. Bui, M. Rupasinghe, C. G. Filippi, and D. S. Chow, "Applications of artificial intelligence to prostate multiparametric mri (mpmri): Current and emerging trends," *Cancers*, vol. 12, no. 5, p. 1204, 2020.